

学位論文

「Comparison of the association between six different frailty
scales and clinical events in patients on hemodialysis

(血液透析患者における 6 種類のフレイル指標と臨床イベント
との関連の比較)」

DM20005 今村 慶吾

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程
感覚・運動統御医科学群 リハビリテーション科学
指導教授 松永 篤彦

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

【背景】

血液透析（HD）患者において、フレイルは死亡や入院といった臨床イベントと強く関連することが知られている。そのため、定期的にフレイルを評価し、管理していくことは疾病管理上重要であるが、臨床現場においてフレイル評価が広く行われていないのが現状である。地域在住高齢者や入院患者を対象とした先行研究では、様々なフレイル指標を用いて、フレイル評価の実行可能性や生命予後との関連を比較し、それぞれの現場で運用可能なフレイル指標の検討を行っている。しかし、HD患者において様々なフレイル指標を用いて、臨床イベントとの関連を検討した研究はない。そこで本研究では、6種類のフレイル指標を用いて、臨床イベントとの関連を調査した。

【方法】

透析クリニックへ外来通院している患者 315 名（平均年齢：68.1±11.9 歳、男性：61.0%）を対象とした。フレイルの評価には 6 種類の指標（Fried Frailty Phenotype、Study of Osteoporotic Fractures (SOF) index、Short Physical Performance Battery (SPPB)、Frail Screening Index、FRAIL scale、Clinical Frailty Scale）を用いて評価した。また、各フレイル指標の特徴に応じて、組み合わせ（客観的+質問紙）評価、客観的評価、質問紙評価、医療者判断による評価に分類した。アウトカムは、全原因入院回数、骨折、および/または全原因死亡を含む臨床イベントとした。臨床イベントと 6 種類のフレイル指標の関連は、負の二項回帰分析を用いて検討した。

【結果】

追跡期間は中央値（四分位範囲）で 2.1（1.7-2.3）年で、27 例の死亡、15 回の骨折イベント、187 回の入院イベントが観察された。臨床イベントとの関連において、Fried Frailty Phenotype（Incidence rate ratio (IRR)、1.62；95%信頼区間 (CI)、1.49-1.76）、SOF Index（IRR、1.42；95%CI、1.10-1.83）、SPPB（IRR、1.79；95%CI、1.11-2.88）および Clinical Frailty Scale（IRR、1.65；95%CI、1.04-2.61）は有意に関連していた。一方で、Frail Screening Index（IRR、1.38；95% CI、0.60-3.18）および FRAIL scale（IRR、1.30；95% CI、0.88-1.92）は、臨床イベントと有意な関連を示さなかった。

【考察】

本研究から、透析患者において、組み合わせ（客観的+質問紙）評価（Fried Frailty Phenotype、SOF index）、客観的評価（SPPB）、および医療者判断による評価（Clinical

Frailty Scale)は臨床イベントと有意に関連したが、質問紙評価 (Frail Screening Index、FRAIL scale) は関連しなかったことが分かった。

本研究の結果より、Clinical Frailty Scale と SPPB がフレイル評価に有用であると考えられた。Clinical Frailty Scale は、医療者による主観的な判断ではあるが、包括的な臨床的印象が求められることの多い日常臨床の現場をより現実的に反映していると考えられ、臨床現場におけるフレイル評価の第一段階として有用であることを示した。SPPB は、評価するために特別な器具を必要とせず、簡便に評価が可能であるため理学療法士などの専門家がいなくても活用できる評価指標である。一方で、質問紙による評価は簡便に行うことができるが、臨床イベントとの関連性が低いとため、結果には慎重な解釈が必要である。

【結論】

客観的評価で構成されるフレイル評価 (SPPB) および医療者による見た目に基づくフレイル評価 (Clinical Frailty Scale) は、HD 患者の予後予測に有用である。

目次

| | 頁 |
|---|----|
| 1. 序論 | 1 |
| 2. 方法 | |
| 2-1. 研究セッティング | 3 |
| 2-2. 解析対象者 | 3 |
| 2-3. フレイル指標 | 4 |
| 2-4. アウトカム | 6 |
| 2-5. 対象者の基本特性 | 6 |
| 2-6. 統計解析 | 7 |
| 3. 結果 | 9 |
| 3-1. 対象者特性とフレイル評価の受け入れ..... | 9 |
| 3-2. 6種類のフレイル指標の有病率と Fried Frailty Phenotype との 一致度..... | 9 |
| 3-3. 6種類のフレイル指標を臨床イベントの関連..... | 10 |
| 4. 考察 | 11 |
| 5. 総括 | 14 |
| 6. 今後の課題 | 15 |
| 7. 謝辞 | 16 |
| 8. 引用文献 | 17 |
| 9. 業績目録 | 22 |
| 9-1. 主学術論文 | 22 |
| 9-2. 原著 | 22 |
| 10. 図表 | 26 |

1. 序論

フレイルとは、加齢に伴う予備能力低下によりストレスに対する回復力が低下した状態と考えられており、負の健康関連アウトカムと関連することが知られている[1, 2]。血液透析（HD）患者は加齢に加えて、慢性炎症、インスリン抵抗性および血管石灰化などの疾患特有の病因により筋力や筋肉量の低下をきたすため、地域在住高齢者と比較して、フレイルの有病率が高く、さらに生活の質の低下、および死亡リスクの上昇と強く関連することが先行研究によって明らかにされている[3-6]。一方で、フレイルは適切な介入により改善が可能であることから[7]、疾病管理として定期的にフレイルを評価し、フレイルを予防あるいは改善させる効果的介入に繋げる必要性が提唱されている[8]。

フレイルが生命予後に影響を与えることは広く認識されているが、HD 患者に対してフレイルの評価および管理は十分に行われていないのが現状である[9-11]。これまでに HD 患者のフレイルと死亡や入院を含む臨床イベントとの関連を調査した先行研究では、歩行速度、筋力、身体活動量、疲労感、および体重減少の5項目からなる **Fried Frailty Phenotype** を用いてフレイルを定義している[12, 13]。この指標はフレイル評価のゴールドスタンダードとして、様々な領域の研究でも用いられているが、各評価項目のカットオフ値が性別毎の身長や体格で細かく規定されていることや評価に時間を要することから、日常診療に組み入れることが困難であることが指摘されていた[14]。こうした理由から地域在住高齢者や入院患者を対象とした先行研究では、質問紙ベースの主観的評価や身体パフォーマンステストベースの客観的評価などの指標を用いてフレイルを定義し、実行可能性や臨床イベントとの関連を調査することで、それぞれの対象者や環境に応じたフレイル評価の有用性を調査している[15-20]。

しかしながら、HD 患者において、これまで活用されている代表的なフレイル指

標を取り上げて臨床イベントとの関連を調査した報告は極めて少ない。これまで活用されている主観的ならびに客観的な評価指標をそれぞれ取り上げて臨床イベントとの関連を比較検討することは、HD 患者に適したフレイル評価を日常業務に組み入れるための重要な情報となり得る。さらにこれまでのフレイルに関する研究のほとんどが欧米人を対象とした研究であり、日本を含むアジア人のデータが不足していることが指摘されていた。アジアの国々では欧米に比べて末期腎不全患者の腎代替療法として血液透析の割合が高いことを考えると重大なエビデンスの欠落である。

上記の問題に対し、本研究では6つの指標を用いてフレイルを評価し、6つのフレイル指標と骨折、入院および死亡を含めた臨床イベントとの関連を検討した。

2. 方法

2-1. 研究セッティング

本研究は後ろ向き観察コホート研究であり、東京都または神奈川県の外來透析クリニック 2 施設にて週 3 回の血液透析治療を 3 ヶ月以上行っていた患者の情報を収集した。これらの施設では、疾患管理プログラムの一環として、少なくとも年に 1 回、フレイルの評価を含めた身体機能や身体活動量を定期的に評価している[23]。これらのデータは、各施設の診療記録から入手可能であり、患者情報としてクリニックに保管されている。参加者全員が、透析開始時に、既存のデータを研究に利用することについて、書面によるインフォームドコンセントを行った。本研究は、1975 年のヘルシンキ宣言の倫理基準（2013 年に改訂）に従って実施され、その手順は北里大学医療衛生学部の倫理委員会の承認を得た。

2-2. 解析対象者

本研究の対象者は 2018 年 4 月から 2020 年 12 月までに HD 治療を 3 ヶ月以上行っており、フレイル評価が行えた外來患者であった。既存データの使用について書面による同意を得たが、フレイル評価を受けなかった患者（日程の都合や評価への参加拒否など）は、解析から除外した。これらの施設では、すべての対象者に対してフレイル評価を試みたが、以下の基準に該当した対象者はフレイル評価から除外をした：不安定な病態（急性期の心筋梗塞や狭心症、コントロールされていない不整脈、血行動態の不安定、コントロールされていない高血圧、重度の関節痛を伴う腎性骨異常栄養症、重度の認知機能低下など）、またはフレイル評価前 3 ヶ月以内の入院（病態悪化による機能低下が起りやすく、フレイルがより増悪している可能性があるため[24]）。フレイル評価前 3 ヶ月以内に入院した患者は、退院後少なくとも 3 ヶ月経った後に病態が安定している場合に評価を行い、解析に追加した。ベ

ースラインは、観察期間中の最初にフレイル評価を実施した日とした。

2-3. フレイル指標

フレイルは、Fried Frailty Phenotype [2], Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Index [25], Short Physical Performance Battery (SPPB) [26], Frail Screening Index [27], FRAIL scale [28], Clinical Frailty Scale [14, 29] の6つの指標を用いて評価した。各指標の評価項目やカットオフの詳細は、表1に記載されている。さらに本研究では、各フレイル指標の特徴に着目し、各指標を組み合わせ（客観的+質問紙）評価（Fried Frailty Phenotype、SOF index）、客観的評価（SPPB）、質問紙評価（Frail Screening Index、FRAIL scale）、医療者判断による評価（Clinical Frailty Scale）に分類した。

Fried Frailty Phenotype [2]は、Cardiovascular Health Study で開発されたもので、体重減少、疲労感、身体活動量、筋力、歩行速度の5つの項目（客観的評価：4項目、質問紙評価：1項目）で評価される。体重減少はFried Frailty Phenotypeの基準に基づいて評価した。透析歴が1年未満の患者で1年前の体重のデータがない対象者は、body mass index (BMI)が18.5kg/m²未満を体重減少と定義した[30]。体重は、フレイル評価当日のドライウエイトを収集した。身体活動量は加速度計（ライフコーダ、株式会社スズケン、名古屋、日本）を用いて週当たりのキロカロリー単位で測定した。加速度計は7日間、起床時に装着し、シャワーや入浴時などで濡らさないように指示された。また、対象者はいつも通りの生活を送るように指示をした。対象者が旅行などによる外出や入院などにより普段と異なる生活を送っていた場合はデータを除外した。握力はダイナモメーター（TKK 5101 Grip-D; タケイ、東京、日本）を用いて左右各2回ずつ測定し、最も数値が高かった試行を解析に使用した。歩行速度は、4m歩行速度を測定した。対象者には4mの歩行路をいつも

通りの速度で歩行するように指示した。歩行速度は2回測定し、最も速い値を解析に使用した。これらの5つの項目のうち3つ以上を満たす患者をフレイル、1つか2つを満たす患者をプレフレイル、いずれの基準も満たさない患者をノンフレイルと定義した。

SOF index は意図しない体重減少、起立動作、活力低下の3項目（客観的評価：1項目、質問紙評価：2項目）からなり、スコアの範囲は0から3である[25]。SOF index の得点から、2から3項目該当でフレイル、1項目該当でプレフレイル、いずれの項目にも該当しない場合をノンフレイルに分類した。

SPPB は、4m歩行速度、5回立ち上がりテスト、および立位バランスからなる客観的評価である[26]。SPPB の得点は各項目0から4点で評点し、合計点は0から12点となる。本研究ではSPPBが9点以下の場合をフレイルと定義した[26, 31]。Frail screening index は、体重減少、身体機能、身体活動、物忘れ、疲労感の5項目からなる質問紙評価である[27]。Frail screening index の得点から3点以上をフレイル、1から2点をプレフレイル、0点をノンフレイルと分類した。

FRAIL scale は International Association of Nutrition and Aging によって提案され、Fatigue, Resistance, Ambulation, Illness, and Loss of weight の頭文字で命名された5つの質問紙評価である[28]。FRAIL scale の得点から3点以上をフレイル、1から2点をプレフレイル、0点をノンフレイルと分類した。

Clinical Frailty Scale は、医療者が対象者の移動能力、身体活動、身体機能の領域における見た目の判断に基づいて、容易に評価できる指標として開発された[14, 29]。Clinical Frailty Scale は、対象者の機能レベルを9段階で評価し、4であれば「脆弱」、5であれば「軽度のフレイル」と評点される。本研究では、先行研究に基づきスコアが5以上の場合をフレイルと分類した[29]。

フレイル評価は、2つのクリニックで同じプロトコルを用いて、よく訓練され

た複数の理学療法士によって行われた。ほとんどの理学療法士が両施設で評価に携わっていた。施設間の測定値のばらつきを抑えるため、加速度計と握力の測定には同じ機器を使用した。さらに、SPPB の評価で使用する椅子は同じ高さのものを使用した。測定に使用する機器は、各施設の理学療法士により日常的にメンテナンスされていた。フレイル評価の実施時間はほとんどの患者は、透析治療前に SPPB、握力、歩行速度を評価した。しかし、透析治療後でしか評価できない患者については、体調の良い時に評価を行った。質問紙評価は、フレイル評価後に質問紙を配布して実施した。

2-4. アウトカム

アウトカムは全原因入院回数、骨折、全原因死亡を含む臨床イベントとした。こうした複合イベントは、研究対象者の致死性的および非致死性的な結果の両方を考慮し、イベント発生率と検出力が高くなるため、より少ないサンプルサイズ、短い追跡期間で解析が可能となり、臨床試験の主要エンドポイントとして採用されている [32, 33]。HD 患者は、入院や骨折イベントを頻回に起こすことが知られており、予後の悪化と関連している [34, 35]。そこで、本研究では、複数回の全原因入院、骨折、全原因死亡を含む臨床イベントをアウトカムとして採用した。死亡、入院、骨折は施設の診療記録から収集した。対象者は、死亡、転院や腎代替療法の変更（移植など）による透析治療の終了、または研究終了（2020年12月）まで追跡された。

2-5. 対象者の基本特性

人口統計学的因子（年齢、性別、BMI、透析歴）、透析導入の原疾患（糸球体腎炎／嚢胞腎、糖尿病、高血圧、その他）、併存疾患、合併症重症度スコア、血液生化学所見（血清ヘモグロビン、血清アルブミン、血清クレアチニン、血中尿素窒素、

推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR)、C 反応性蛋白 (C-reactive protein: CRP)、透析効率 (single pool Kt/V for urea) を診療録から収集した。血液生化学所見は、患者がフレイル評価を行った週のデータをカルテから収集した。eGFR は、以下のように算出した[36] : $eGFR \text{ (mL/min/1.73 m}^2) = 194 \times (\text{血清クレアチニン (mg/dL)})^{-1.094} \times (\text{年齢})^{-0.287} (\times 0.739: \text{女性の場合})$ 。合併症重症度スコアは透析導入原疾患、動脈硬化性心疾患、心不全、脳血管疾患、末梢動脈疾患、その他の心疾患、慢性閉塞性肺疾患、消化管出血、肝疾患、不整脈、糖尿病、および悪性腫瘍の 12 種類の疾患をスコア化した指標であり、合併症の状況を定量的に判定することが出来る[37]。また、血清アルブミン値と BMI に基づく栄養状態の指標として、geriatric nutritional risk index (GNRI) を算出した[38]。抑うつ症状の評価には、Center for Epidemiological Studies-Depression の短縮版を使用し、10 点以上を抑うつ症状ありと定義した[39]。

2-6. 統計解析

フレイルの有病率は、各フレイル指標の先行研究で報告されているカットオフ値に基づいて定義した。次に各指標のフレイルの判別能を検証するために、Fried Frailty Phenotype をゴールドスタンダードとしてカッパ係数を用いて一致度を調査した[40]。Fried Frailty Phenotype は、フレイルに関する研究において最も広く用いられている指標であるため、ゴールドスタンダードとして設定した[12、13]。臨床イベントとフレイルとの関連は、負の二項回帰分析を行った。負の二項回帰分析の観察開始日は、ベースラインのフレイル評価が完了した日とした。負の二項回帰分析では、未調整モデルと 2 つの調整モデル (モデル 1、2) で検証した。調整モデル 1 は、年齢、性別、透析歴、BMI、合併症重症度スコアで調整した。調整モデル 2 は、モデル 1 に加え、血清ヘモグロビン、CRP、single pool Kt/V for urea、

GNRI、および抑うつ症状を調整した。さらに Fried Frailty Phenotype、SOF index、FRAIL scale、Frail Screening Index においてはプレフレイルを含めた 3 群間で臨床イベントとの関連を検討した。また、データの欠損などにより最終解析には含まれないが各指標でフレイル評価が行えた対象者に対しても同様の分析を行った。施設レベルでのクラスタ効果を考慮し、ロバスト分散推定を用いた。

最終解析に含まれた 315 名の対象者の欠損データの割合は以下の通りであった：CRP; 8.3%、single pool Kt/V for urea; 3.5%。残りの変数には欠損データはなかった。欠損値に対して連鎖方程式による多重代入法を適用した。代入モデルに、年齢、性別、透析歴、BMI、合併症（うっ血性心不全、脳血管障害/一過性脳虚血発作、末梢血管疾患、糖尿病、癌、慢性閉塞性肺疾患）、合併症重症度スコア、血清ヘモグロビン、CRP、single pool Kt/V for urea、GNRI、握力、歩行速度、SPPB、身体活動、抑うつ症状の有無、アウトカム変数（人年、臨床イベント）および施設変数を投入し、20 組のデータセットを作成した後に Rubin のルールを用いて結果を統合した [41]。

統計解析はすべて Stata version 16.1 (Stata Corp., College Station, TX) を用いて行った。統計学的有意水準は、両側検定にて 5% と設定した。

3. 結果

3-1. 対象者特性とフレイル評価の受け入れ

2018年4月から2020年12月に透析治療を受けていた合計492名のうち、39名の患者が除外基準に該当したため、453名の患者にフレイル評価のリクルートを行った。このうち、48名の患者がすべてのフレイル評価を拒否した。結果、405名の患者で **Clinical Frailty Scale** の評価が行えた。6つのフレイル指標の中で **Clinical Frailty Scale** が最も多くの対象者を評価できた。この **Clinical Frailty Scale** を評価できた405名のうち、**SOF index**、**FRAIL scale**、**Frail screening index** で評価が行えた対象者は385名(85.1%)であった。客観的評価では、**SPPB** で355名(87.7%)の評価が実施できた。一方で、**Fried Frailty Phenotype** の評価が行えた対象者は315名(77.8%)であり、6つのフレイル指標の中で最も少ない対象者数であった。この結果から、**Fried Frailty Phenotype** の評価が行えた315人の対象者が最終解析に含まれた(図1)。

最終解析に含まれた対象者のベースライン時の特性を表2にまとめた。平均年齢は68.1±11.9歳、61%が男性で、透析歴の中央値は6.0年であった。中央値2.1(四分位範囲、1.7-2.3)年の追跡期間中に、合計229件の臨床イベント(死亡27件、骨折15回、全原因による入院187回)が発生した。死因は、心血管系疾患(12例)、感染症(7例)、その他(8例)であった。骨折イベントの詳細は、大腿骨頸部骨折(6回)、圧迫骨折(4回)、その他の骨折(5回)であった。入院イベントの内訳は、心血管系イベント(67回)、感染症(20回)、がん治療に関連した入院(25回)、切断(6回)、その他(69回)であった。

3-2. 6種類のフレイル指標の有病率と **Fried Frailty Phenotype** との一致度

各フレイル指標の有病率は、以下の通りであった：Fried Frailty Phenotype, 24.1%; SOF index, 14.6%; SPPB, 29.2%; FSI, 33.7%; FRAIL scale, 27.6%; Clinical Frailty Scale, 17.8% (図 2)。表 3 は、Fried Frailty Phenotype と他のフレイル尺度との一致の度合いをカッパ係数で示したものである。SPPB と Clinical Frailty Scale で定義されたフレイルは Fried Frailty Phenotype との一致度が最も高かった ($\kappa=0.58$)。SOF index は中程度の一致度を示した。一方で、Frail screening index は 6 つの指標の中では最も低い一致度であった ($\kappa=0.24$)。

3-3. 6 種類のフレイル指標を臨床イベントの関連

共変量を調整した負の二項回帰モデルにおいて、組み合わせ（客観的+質問紙）評価（Fried Frailty Phenotype、SOF index）、客観的評価（SPPB）、医療者判断による評価（Clinical Frailty Scale）は、臨床イベントと有意に関連していた。一方、質問紙評価（Frail Screening Index、FRAIL scale）は、臨床イベントと有意な関連を認めなかった（表 4）。Fried Frailty Phenotype、SOF index、FRAIL scale、Frail Screening Index においてプレフレイルを含む 3 群に分類し、臨床イベントとの関連を検討した際も、同様の結果が得られた（図 3）。さらに、Fried Frailty Phenotype が欠損しており最終解析に含まれなかった対象者を加えた解析においても、これらの結果に変わりはない（表 5）。

4. 考察

本研究では、6つのフレイル指標を用いて、HD患者におけるフレイルの有病率、Fried Frailty Phenotype との一致度および臨床イベントとの関連性を検討した。結果として、フレイルの有病率と Fried Frailty Phenotype との一致度は指標によって大きく異なっていたことが明らかとなった。また臨床イベントとの関連に着目すると、組み合わせ（客観的＋主観的）評価（Fried Frailty Phenotype、SOF index）、客観的評価（SPPB）、および医療者判断による評価（Clinical Frailty Scale）は有意に関連したが、質問紙評価（Frail screening index、FRAIL scale）は関連していなかった。

本研究では、採用基準を満たした対象者におけるフレイル評価の受け入れは、指標によって差異が認められた。Clinical Frailty Scale や質問紙評価は多くの対象者に対して評価を実施することができた。一方で、Fried Frailty Phenotype は Clinical Frailty Scale で評価できた対象者の2割以上で評価できなかった。これまでの研究で、Fried Frailty Phenotype は臨床現場での使用が困難であることが示されている [15]。実際、本研究でも示されたように多くの対象者が評価できないことにより、フレイル患者を見逃してしまう恐れがあるため、HD患者に対して日常診療で Fried Frailty Phenotype を用いたフレイル評価は適用し難いかもしれない。

6種類のフレイル指標の有病率は大きなばらつきがあった。また Fried Frailty Phenotype と他のフレイル指標の一致度は SPPB および Clinical Frailty Scale で最も高く ($\kappa = 0.58$)、他の3種類の指標とは中等度かそれよりも低値を示した ($\kappa = 0.24 \sim 0.46$)。これらの有病率や一致度の違いは、先行研究の結果と一致しており [18, 20, 44]、各指標がフレイルの構成要素の異なる側面を反映している可能性が示唆され

ている[45]。

臨床イベントとの関連については、客観的評価を含むフレイル指標と **Clinical Frailty Scale** は有意な関連を示したが、質問紙評価は関連が認められなかった。**Fried Frailty Phenotype**、**SPPB**、**Clinical Frailty Scale** の結果は先行研究の報告と一致していた[14, 42, 43]。これらの結果は、客観的評価が **HD** 患者の予後予測に有用であることを示している。一方で質問紙評価は対象者の評価への受け入れが良く、簡便に評価を実施できるが、臨床イベントとの関連性が低いため質問紙評価のみでのフレイル評価は慎重に解釈する必要がある。

これらの結果から、**Clinical Frailty Scale** と **SPPB** が忙しい臨床現場でも適応可能なフレイル指標であると考えた。**Clinical Frailty Scale** は、対象者の機能障害と併存疾患を考慮して医療者が判断する主観的指標である[14]。この指標は、医療者の主観的評価ではあるが、包括的な臨床的印象が必要とされることが多い日常臨床をより現実的に反映するものである。よって臨床現場におけるフレイル評価の初期評価として有用であることが示された。**SPPB** は、下肢の運動機能を評価するために開発された簡便な検査で、得点の幅が広く、対象者のフレイルの程度を定量化することができる。全て客観的評価で構成されているが、特殊な器具を必要とせずに評価が可能である。したがって、**SPPB** を用いたフレイル評価は忙しい臨床現場において、理学療法士などのリハビリテーション専門職が所属していない施設においても評価を行うことができる。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究はサンプル数が少なく、日本人のみで実施された。そのため、本研究の結果を一般化するためには様々な母集団における更なる大規模な研究が必要である。第二に、本研究は追跡期間が短いため、臨床イベントの数が少なく、死亡、骨折、入院を個々のアウトカムとして解析するのに十分な検出力が得られなかったことである。第三に、**Clinical Frailty Scale**

における評価者間の一致度を検証していない。Clinical Frailty Scale は主観的なものであり、評価者によって重症度の評定が異なったり、限られた情報に基づいて患者を誤って分類したりする可能性がある。第四に、2種類の曝露の誤分類が生じていると考えられる。一つは、本研究では認知症を含む認知機能が著しく低下した対象者を除外しているが、軽度認知障害などの認知機能低下のある参加者が研究対象者に含まれていた可能性があることである。フレイルは認知機能低下と関連することが知られており[46]、認知機能の低下が質問紙評価で誤分類が生じた可能性がある。第二に、複数の評価者でフレイル評価実施したため、評価者間の測定値のばらつきがある。我々は、測定プロトコルを標準化し、同じ測定機器を使用することでばらつきを最小限にするよう努めたが、評価者間のばらつきがフレイル評価の誤分類につながった可能性は否定できない。したがって、この誤分類により臨床イベントとの関連が弱まることが考えられる。

5. 総括

結論として、予後予測因子として、客観的に評価されたフレイル（SPPB）と医療スタッフの印象で評価されたフレイル（Clinical Frailty Scale）は、HD患者のスクリーニングに有用である。質問票による評価は、尺度によって予後への影響が異なる可能性があるため、虚弱の評価に用いる場合は慎重な判断が必要である。

6. 今後の課題

本研究では、1地点のフレイル評価と臨床イベントとの関連を調査したが、フレイルは加齢や入院イベントなどにより変動する指標であり、経年的な変化を調査していく必要がある。またフレイルは運動療法や栄養指導などの適切な介入によって改善が可能であることも明らかとなっているため、こうした縦断的なフレイル状態の変化を評価できるフレイル指標を検討する必要があると考えられる。さらには、フレイルの増悪あるいは改善が生命予後に与える影響の程度を検証することが今後の課題である。

7. 謝辞

本研究の実施に際してご指導をいただきました北里大学大学院医療系研究科松永篤彦教授，ならびに透析クリニックの皆様に厚く御礼申し上げます．なお，本研究内容は Oxford university press の Nephrology Dialysis Transplantation 誌にて掲載された論文 (Imamura K, Yamamoto S, Suzuki Y, Yoshikoshi S, Harada M, Osada S, et al. Comparison of the association between six different frailty scales and clinical events in patients on hemodialysis. 2022. In press.) を基にしている．非商業的な目的で，博士論文に本研究内容を使用することは許可されている．

8. 引用文献

1. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:392-397.
2. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-156.
3. Ballew SH, Chen Y, Daya NR, Godino JG, Windham BG, McAdams-DeMarco M, et al. Frailty, Kidney Function, and Polypharmacy: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2017;69:228-236.
4. Kojima G. Prevalence of frailty in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2017;49:1989-1997.
5. Kooman JP, Dekker MJ, Usvyat LA, Kotanko P, van der Sande FM, Schalkwijk CG, et al. Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;313:F938-F950.
6. Nixon AC, Bampouras TM, Pendleton N, Woywodt A, Mitra S, Dhaygude A. Frailty and chronic kidney disease: current evidence and continuing uncertainties. *Clin Kidney J* 2018;11:236-245.
7. Chen JL, Godfrey S, Ng TT, Moorthi R, Liangos O, Ruthazer R, et al. Effect of intra-dialytic, low-intensity strength training on functional capacity in adult haemodialysis patients: a randomized pilot trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1936-1943.
8. Matsuzawa R, Roshanravan B. Management of Physical Frailty in Patients Requiring Hemodialysis Therapy. *Contrib Nephrol* 2018;196:101-109.

9. Delgado C, Johansen KL. Deficient counseling on physical activity among nephrologists. *Nephron Clin Pract* 2010;116:c330-336.
10. Sy J, Johansen KL. The impact of frailty on outcomes in dialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017;26:537-542.
11. Worthen G, Tennankore K. Frailty Screening in Chronic Kidney Disease: Current Perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2019;12:229-239.
12. Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, Hubbard RE. Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* 2017;68:135-142.
13. Mei F, Gao Q, Chen F, Zhao L, Shang Y, Hu K, et al. Frailty as a Predictor of Negative Health Outcomes in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2021;22:535-543.
14. Alfaadhel TA, Soroka SD, Kiberd BA, Landry D, Moorhouse P, Tennankore KK. Frailty and mortality in dialysis: evaluation of a clinical frailty scale. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:832-840.
15. Ambagtsheer RC, Archibald MM, Lawless M, Kitson A, Beilby J. Feasibility and acceptability of commonly used screening instruments to identify frailty among community-dwelling older people: a mixed methods study. *BMC Geriatr* 2020;20:152.
16. Pritchard JM, Kennedy CC, Karampatos S, Ioannidis G, Misiaszek B, Marr S, et al. Measuring frailty in clinical practice: a comparison of physical frailty assessment methods in a geriatric out-patient clinic. *BMC Geriatr* 2017;17:264.
17. Malmstrom TK, Miller DK, Morley JE. A comparison of four frailty models. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:721-726.
18. Theou O, Brothers TD, Mitnitski A, Rockwood K. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality.

- J Am Geriatr Soc 2013;61:1537-1551.
19. Chong E, Ho E, Baldevarona-Llego J, Chan M, Wu L, Tay L, et al. Frailty in Hospitalized Older Adults: Comparing Different Frailty Measures in Predicting Short- and Long-term Patient Outcomes. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19:450-457 e453.
 20. Oviedo-Briones M, Laso AR, Carnicero JA, Cesari M, Grodzicki T, Gryglewska B, et al. A Comparison of Frailty Assessment Instruments in Different Clinical and Social Care Settings: The Frailtools Project. *J Am Med Dir Assoc* 2021;22:607.e7-607.e12.
 21. Lee HJ, Son YJ. Prevalence and Associated Factors of Frailty and Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease Undergoing Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:3471.
 22. Chapter 11: International Comparison, the 2018 USRDS Annual Data Report. Washington: United States Renal Data System. (online) Available at: https://www.usrds.org/media/1738/v2_c11_intcomp_18_usrds.pdf. Accessed May 03, 2021.
 23. Yamamoto S, Matsuzawa R, Abe Y, Hoshi K, Yoneki K, Harada M, et al. Utility of Regular Management of Physical Activity and Physical Function in Hemodialysis Patients. *Kidney Blood Press Res* 2018;43:1505-1515.
 24. Gill TM, Allore HG, Holford TR, Guo Z. Hospitalization, restricted activity, and the development of disability among older persons. *JAMA* 2004;292:2115-2124.
 25. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med* 2008;168:382-389.
 26. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with

- self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994;49:M85-94.
27. Yamada M, Arai H. Predictive Value of Frailty Scores for Healthy Life Expectancy in Community-Dwelling Older Japanese Adults. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:1002 e1007-1011.
 28. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging* 2012;16:601-608.
 29. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173:489-495.
 30. Woo J, Leung J, Morley JE. Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1478-1486.
 31. Dent E, Martin FC, Bergman H, Woo J, Romero-Ortuno R, Walston JD. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. *Lancet* 2019;394:1376-1386.
 32. Freemantle N, Calvert M, Wood J, Eastaugh J, Griffin C. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? *JAMA* 2003;289:2554-2559.
 33. Rogers JK, McMurray JJ, Pocock SJ, Zannad F, Krum H, van Veldhuisen DJ, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: analysis of repeat hospitalizations. *Circulation* 2012;126:2317-2323.
 34. Mathew AT, Strippoli GF, Ruospo M, Fishbane S. Reducing hospital readmissions in patients with end-stage kidney disease. *Kidney Int* 2015;88:1250-1260.
 35. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients.

- Kidney International 2014;85:166-173.
36. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53:982-992.
 37. Liu J, Huang Z, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. An improved comorbidity index for outcome analyses among dialysis patients. *Kidney Int* 2010;77:141-151.
 38. Yamada K, Furuya R, Takita T, Maruyama Y, Yamaguchi Y, Ohkawa S, et al. Simplified nutritional screening tools for patients on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 2008;87:106-113.
 39. Lopes AA, Albert JM, Young EW, Satayathum S, Pisoni RL, Andreucci VE, et al. Screening for depression in hemodialysis patients: associations with diagnosis, treatment, and outcomes in the DOPPS. *Kidney Int* 2004;66:2047-2053.
 40. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb)* 2012;22:276-282.
 41. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med* 2011;30:377-399.
 42. van Loon IN, Goto NA, Boereboom FTJ, Bots ML, Verhaar MC, Hamaker ME. Frailty Screening Tools for Elderly Patients Incident to Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1480-1488.
 43. Aguayo GA, Donneau A-F, Vaillant MT, Schritz A, Franco OH, Stranges S, et al. Agreement Between 35 Published Frailty Scores in the General Population. *American Journal of Epidemiology* 2017;186:420-434.
 44. Zhang Q, Ma Y, Lin F, Zhao J, Xiong J. Frailty and mortality among patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2020;52:363-370.

45. Brar RS, Whitlock RH, Komenda PVJ, Rigatto C, Prasad B, Bohm C, et al. Provider Perception of Frailty Is Associated with Dialysis Decision Making in Patients with Advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:552-559.
46. McAdams-DeMarco MA, Tan J, Salter ML, Gross A, Meoni LA, Jaar BG, et al. Frailty and Cognitive Function in Incident Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:2181-2189.

9. 業績目録

9-1. 主学術論文（英文原著）

1. Keigo Imamura, Shohei Yamamoto, Yuta Suzuki, Shun Yoshikoshi, Manae Harada, Shiwori Osada, Kentaro Kamiya, Ryota Matsuzawa & Atsuhiko Matsunaga: Comparison of the association between six different frailty scales and clinical events in patients on hemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2022. In press.

9-2. 原著（主学術論文を除く）

1. Daisuke Kakita, Ryota Matsuzawa, Shohei Yamamoto, Yuta Suzuki, Manae Harada, Keigo Imamura, Shun Yoshikoshi, Hiroto Imai, Shiwori Osada, Kiyoshi Shimokado, Atsuhiko Matsunaga, Akira Tamaki: Simplified discriminant parameters for sarcopenia among patients undergoing hemodialysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022 Dec;13(6):2898-2907.
2. Yuta Suzuki, Manae Harada, Ryota Matsuzawa, Keika Hoshi, Yong Mo Koh, Naoyoshi Aoyama, Kaoru Uemura, Shohei Yamamoto, Keigo Imamura, Shun Yoshikoshi, Kentaro Kamiya, Atsushi Yoshida, Tetsuo Shoji, Atsuhiko Matsunaga: Trajectory of Serum Albumin Prior to Death in Patients Receiving Hemodialysis. *Journal of Renal Nutrition*. 2022. In press.
3. Yusuke Matsunaga, Hiroki Takahashi, Yuta Suzuki, Shohei Yamamoto, Keigo Imamura, Shun Yoshikoshi, Juri Uchida, Takuya Nakajima, Narumi Fukuzaki, Manae Harada, Ryota Matsuzawa, Atsushi Yoshida, Kanako Ichikura, Yuko Fukase, Norio Murayama, Hanako Murase, Hirokuni Tagaya, Atsuhiko Matsunaga: Relationship between psychiatric symptoms and activities of daily living in patients undergoing hemodialysis. *Renal Replacement Therapy*. 2022. In press.
4. Shun Yoshikoshi, Shohei Yamamoto, Yuta Suzuki, Keigo Imamura, Manae harada, Shiwori

- Osada, Kentaro Kamiya, Atsuhiko Matsunaga: Associations between dynapenia, cardiovascular hospitalizations, and all-cause mortality among patients on haemodialysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022 Oct;13(5):2417-2425.
5. Manae Harada, Yuta Suzuki, Ryota Matsuzawa, Takaaki Watanabe, Shohei Yamamoto, Keigo Imamura, Shun Yoshikoshi, Naoyoshi Aoyama, Shiwori Osada, Atsushi Yoshida, Atsuhiko Matsunaga: Physical function and physical activity in hemodialysis patients with peripheral artery disease. *Hemodialysis International*. 2022. In press.
 6. Yuta Suzuki, Ryota Matsuzawa, Keika Hoshi, Yong Mo Koh, Manae Harada, Shohei Yamamoto, Keigo Imamura, Kentaro Kamiya, Atsuhiko Matsunaga: Physical activity and its trajectory over time and clinical outcomes in hemodialysis patients. *International Urology and Nephrology*. 2022 Aug;54(8):2065-2074.
 7. Yuta Suzuki, Ryota Matsuzawa, Keika Hoshi, Yong Mo Koh, Shohei Yamamoto, Manae Harada, Takaaki Watanabe, Keigo Imamura, Kentaro Kamiya, Atsushi Yoshida, Atsuhiko Matsunaga: Comparative Analysis of Simplified, Objective Nutrition-Associated Markers in Patients Undergoing Hemodialysis. *Journal of Renal Nutrition*. 2022 Jul;32(4):458-468.
 8. Keigo Imamura, Naoto Kamide, Masataka Ando, Haruhiko Sato, Miki Sakamoto, Yoshitaka Shiba. Social isolation is associated with future decline of physical performance in community-dwelling older adults: a 1-year longitudinal study. *Aging Clinical and Experimental Research*, 2022 Jun;34(6):1391-1398.
 9. Keigo Imamura, Shohei Yamamoto, Yuta Suzuki, Ryota Matsuzawa, Manae Harada, Shun Yoshikoshi, Atsushi Yoshida, Atsuhiko Matsunaga. Limitations of SARC-F as a Screening Tool for Sarcopenia in Patients on Hemodialysis. *Nephron*, 2022;146(1):32-39.
 10. Keigo Imamura, Yuta Suzuki, Shohei Yamamoto, Ryota Matsuzawa, Manae Harada, Sachi Yamabe, Shiwori Osada & Atsuhiko Matsunaga: Feasibility of long-term intradialytic exercise

- for older patients receiving hemodialysis: a retrospective single-center study. *International Urology and Nephrology*, 2022 Apr;54(4):907-916.
11. Juri Uchida, Shun Yoshikoshi, Takuya Nakajima, Narumi Fukuzaki, Yuta Suzuki, Shohei Yamamoto, Keigo Imamura, Manae Harada, Yusuke Matsunaga, Atsuhiko Matsunaga: Impact of the COVID-19 pandemic on depressive symptoms in Japanese patients undergoing hemodialysis. *J Nephrol*. 2022 Jan;35(1):371-373.
 12. Ryota Matsuzawa, Shohei Yamamoto, Yuta Suzuki, Yoshifumi Abe, Manae Harada, Takahiro Shimoda, Keigo Imamura, Sachi Yamabe, Haruka Ito, Shun Yoshikoshi, Hiroto Imai, Hinano Onoe, Atsuhiko Matsunaga, Akira Tamaki: The effects of amino acid/protein supplementation in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical nutrition ESPEN*. 2021 Aug;44:114-121.
 13. Shohei Yamamoto, Ryota Matsuzawa, Keika Hoshi, Yuta Suzuki, Manae Harada, Takaaki Watanabe, Yusuke Isobe, Keigo Imamura, Shiwori Osada, Atsushi Yoshida, Kentaro Kamiya, Atsuhiko Matsunaga: Modified Creatinine Index and Clinical Outcomes of Hemodialysis Patients: An Indicator of Sarcopenia? *Journal of Renal Nutrition*. 2021 Jul;31(4):370-379.
 14. Shohei Yamamoto, Ryota Matsuzawa, Keika Hoshi, Manae Harada, Takaaki Watanabe, Yuta Suzuki, Yusuke Isobe, Keigo Imamura, Shiwori Osada, Atsushi Yoshida, Kentaro Kamiya, Atsuhiko Matsunaga: Impact of Physical Activity on Dialysis and Nondialysis Days and Clinical Outcomes Among Patients on Hemodialysis. *Journal of Renal Nutrition*. 2021 Jul;31(4):380-388.
 15. Ryota Matsuzawa, Shohei Yamamoto, Yuta Suzuki, Keigo Imamura, Manae Harada, Atsuhiko Matsunaga, Akira Tamaki, Takayuki Fukui, Kiyoshi Shimokado: The clinical applicability of ultrasound technique for diagnosis of sarcopenia in hemodialysis patients. *Clinical Nutrition*, 2021 Mar;40(3):1161-1167.

16. Takaaki Watanabe, Toshiki Kutsuna, Yuta Suzuki, Manae Harada, Takahiro Shimoda, Shohei Yamamoto, Yusuke Isobe, Keigo Imamura, Yusuke Matsunaga, Ryota Matsuzawa, Kentaro Kamiya, Yasuo Takeuchi, Atsushi Yoshida, Atsuhiko Matsunaga: Perceived difficulty in activities of daily living and survival in patients receiving maintenance hemodialysis. *International Urology and Nephrology*. 2021 Jan;53(1):177-184.
17. Keigo Imamura, Naoto Kamide, Miki Sakamoto, Haruhiko Sato, Yoshitaka Shiba, Atsuhiko Matsunaga: Association Between Social Network and Physical Function in Community-Dwelling Older Adults in Japan. *Physical Therapy Research*, 2020;23(2):153-159.
18. Ryota Matsuzawa, Shohei Yamamoto, Yuta Suzuki, Yoshifumi Abe, Manae Harada, Takahiro Shimoda, Keigo Imamura, Sachi Yamabe, Haruka Ito, Shun Yoshikoshi, Atsuhiko Matsunaga: The effects of amino acid/protein supplementation in hemodialysis patients: study protocol for a systematic review and meta-analysis. *Renal Replacement Therapy*. 2020. 6;40.

10. 図表

表 1. フレイル評価項目とカットオフ値

| Fried Frailty Phenotype | |
|-------------------------|--|
| 評価項目 | カットオフ値 |
| 意図しない体重減少 | 1 年前から 5%以上の体重減少 |
| 筋力低下 | BMI<18.5 (透析歴が 1 年未満の場合) 握力のカットオフ値 男性 女性 BMI ≤24: ≤29 kg BMI ≤23: ≤17 kg BMI 24.1–26: ≤30 kg BMI 23.1–26: ≤17.3 kg BMI 26.1–28: ≤30 kg BMI 26.1–29: ≤18 kg BMI >28: ≤32 kg BMI >29: ≤21 kg |
| 疲労感 | Center for Epidemiological Studies Depression Scale の 2 項目から判定 (a) 何をするのも面倒だ (b) 仕事が手につかない 対象者がいずれかの質問に “ときどき” あるいは “ほとんどいつも” と回答した場合、加点した。 |
| 歩行速度低下 | 歩行速度のカットオフ値 男性 女性 身長 ≤173 cm: ≤0.65 m/s 身長 ≤159 cm: ≤0.65 m/s 身長 >173 cm: ≤0.76 m/s 身長 >159cm: ≤0.76 m/s |
| 活動量低下 | 1 週間の身体活動量の低下 男性 < 383 kcals/week 女性 < 270 kcals/week |

5つの項目のうち3つ以上に該当でフレイル、1つか2つ該当でプレフレイル、いずれの基準も該当しない場合をノンフレイルと定義した。

表 1. (続き)

| Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Index | |
|--|---|
| 評価項目 | カットオフ値 |
| 体重減少 | 1年前から5%以上の体重減少 BMI<18.5 (透析歴が1年未満の場合) |
| 活力低下 | “最近活気にあふれていると思いますか?” はい = 0、いいえ = 1 |
| 起立動作 | 上肢を使用せずにいすから5回連続で立ち上がることができない はい = 1、いいえ = 0 |

2 から 3 項目該当でフレイル、1 項目該当でプレフレイル、いずれの項目にも該当しない場合をノンフレイルに分類した。

FRAIL scale

| 評価項目 | カットオフ値 |
|------------------------|--|
| 疲労感 Fatigue | ここ 2 週間わけもなく疲れたような感じがする はい = 1、いいえ = 0 |
| 階段 Resistance | 10 段くらいの階段をのぼることはむずかしいですか? はい = 1、いいえ = 0 |
| 歩行 Ambulation | 数百メートルを休まずに歩けますか? はい = 0、いいえ = 1 |
| 疾患 Illness | 以下の 11 個の疾患から該当するもの (高血圧、糖尿病、がん、肝疾患、心臓発作、心不全、 狭心症、ぜんそく、関節炎、脳卒中、腎臓病) 5 つ未満 = 0、5 つ以上 = 1 |
| 体重減少 Loss of weight | 過去 6 か月で 2~3kg 以上の (意図しない) 体重減少がありましたか? はい = 1、いいえ = 0 |

5 つの項目のうち 3 つ以上に該当でフレイル、1 つか 2 つ該当でプレフレイル、いずれの基準も該当しない場合をノンフレイルと定義した

表 1. (続き)

| Frail Screening Index | |
|------------------------------|--|
| 評価項目 | カットオフ値 |
| 体重減少 | 過去 6 か月で 2~3kg 以上の (意図しない) 体重減少がありましたか? はい =1、いいえ = 0 |
| 身体機能 | 以前に比べて歩く速度が遅くなって来たと思いますか? はい =1、いいえ = 0 |
| 身体活動 | ウォーキング等の運動を週に 1 回以上していますか? はい =0、いいえ = 1 |
| 認知 | 5 分前のことが思い出せますか? はい =0、いいえ = 1 |
| 疲労感 | ここ 2 週間わけもなく疲れたような感じがする はい =1、いいえ = 0 |

5つの項目のうち3つ以上に該当でフレイル、1つか2つ該当でプレフレイル、いずれの基準も該当しない場合をノンフレイルと定義した

Clinical Frailty Scale

| 評点 | 説明 |
|----|--------------|
| 1 | 非常に健常である |
| 2 | 健常 |
| 3 | 健康管理しつつ元気を維持 |
| 4 | 脆弱 |
| 5 | 軽度のフレイル |
| 6 | 中等度のフレイル |
| 7 | 重度のフレイル |
| 8 | 非常に重度のフレイル |
| 9 | 終末期 |

5以上に該当した場合をフレイルと定義

図1 対象者フローチャート

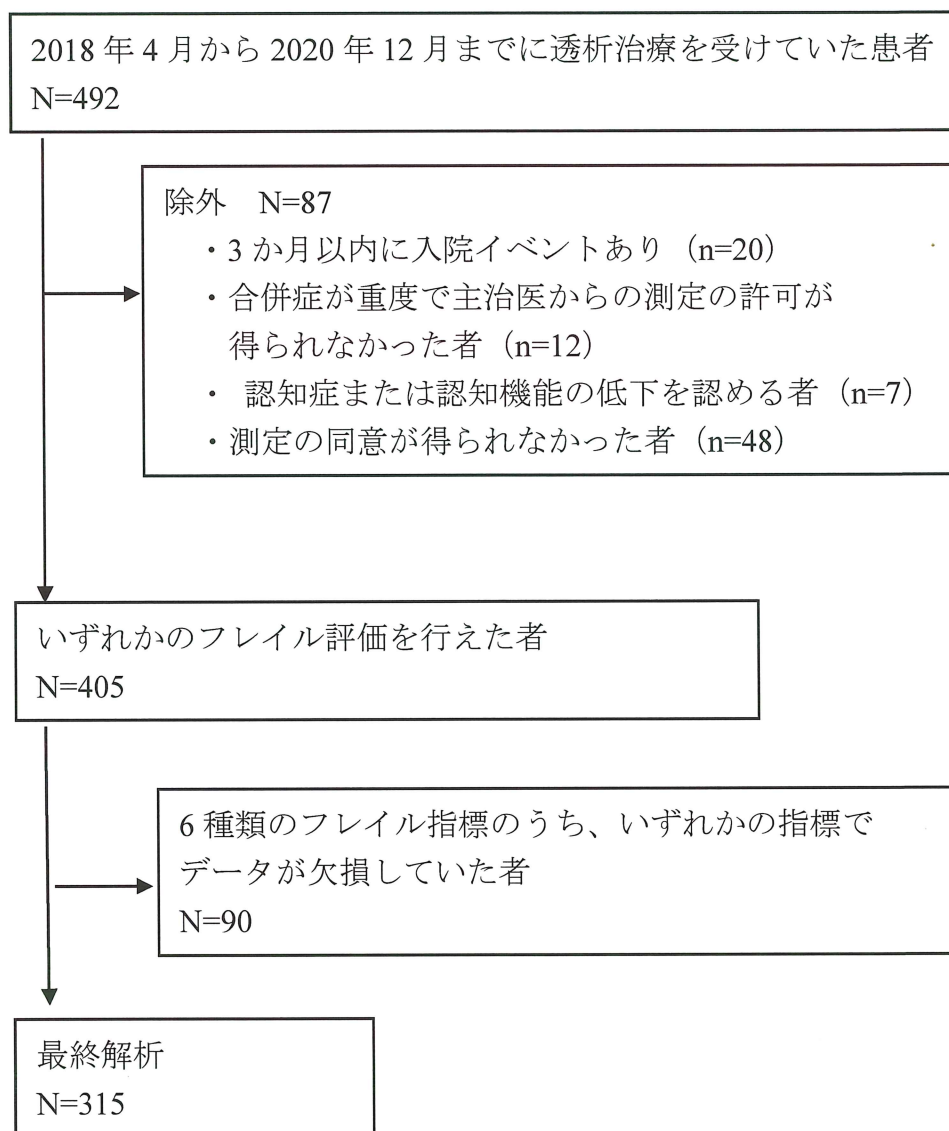


表2 患者背景因子

| | 全体 n=315 |
|---|---------------------|
| 年齢 (歳) | 68.1 ± 11.9 |
| ≥65 (%) | 213 (67.6) |
| 男性 (%) | 192 (61.0) |
| Body Mass Index (kg/m ²) | 22.1 ± 4.1 |
| 透析歴 (年) | 6.0 [1.7-13.3] |
| 透析導入の原疾患 (%) | |
| 糖尿病性腎症 | 120 (38.1) |
| 慢性糸球体腎炎 | 82 (26.0) |
| 高血圧 | 33 (10.5) |
| その他 | 80 (25.4) |
| 心不全 (%) | 42 (13.3) |
| 糖尿病 (%) | 147 (46.7) |
| 脳血管疾患 (%) | 89 (28.3) |
| 末梢動脈疾患 (%) | 98 (31.1) |
| 慢性閉塞性肺疾患 (%) | 27 (8.6) |
| 悪性新生物 (%) | 81 (25.7) |
| 合併症重症度スコア | 6.0 [4.0-9.0] |
| 血清ヘモグロビン (g/dL) | 10.8 ± 0.9 |
| 血清アルブミン (g/dL) | 3.8 ± 0.3 |
| Geriatric nutritional risk index | 94.8 ± 6.5 |
| Geriatric nutritional risk index ≤ 91 (%) | 80 (25.4) |
| 尿素窒素 (mg/dL) | 62.5 ± 13.1 |
| 血清クレアチニン(mg/dL) | 10.2 ± 2.6 |
| 推算糸球体濾過量 (mL/min/1.73 m ²) | 4.5 ± 1.5 |
| C-reactive protein (mg/dL) | 0.1 [0.0-0.4] |
| Single-pool Kt/V for urea | 1.2 ± 0.3 |
| CES-D score | 8.0 [5.0-10.0] |
| 抑うつ症状 (%) | 98 (31.1) |
| 握力 (kg) | 23.8 ± 8.0 |
| 快適歩行速度 (m/s) | 1.0 ± 0.3 |
| 身体活動量 (kcal/week) | 422.5 [170.0-842.8] |
| Short physical performance battery score | 11.0 [8.0-12.0] |

CES-D, Center for Epidemiological Studies–Depression scale

図2 フレイルの有病率

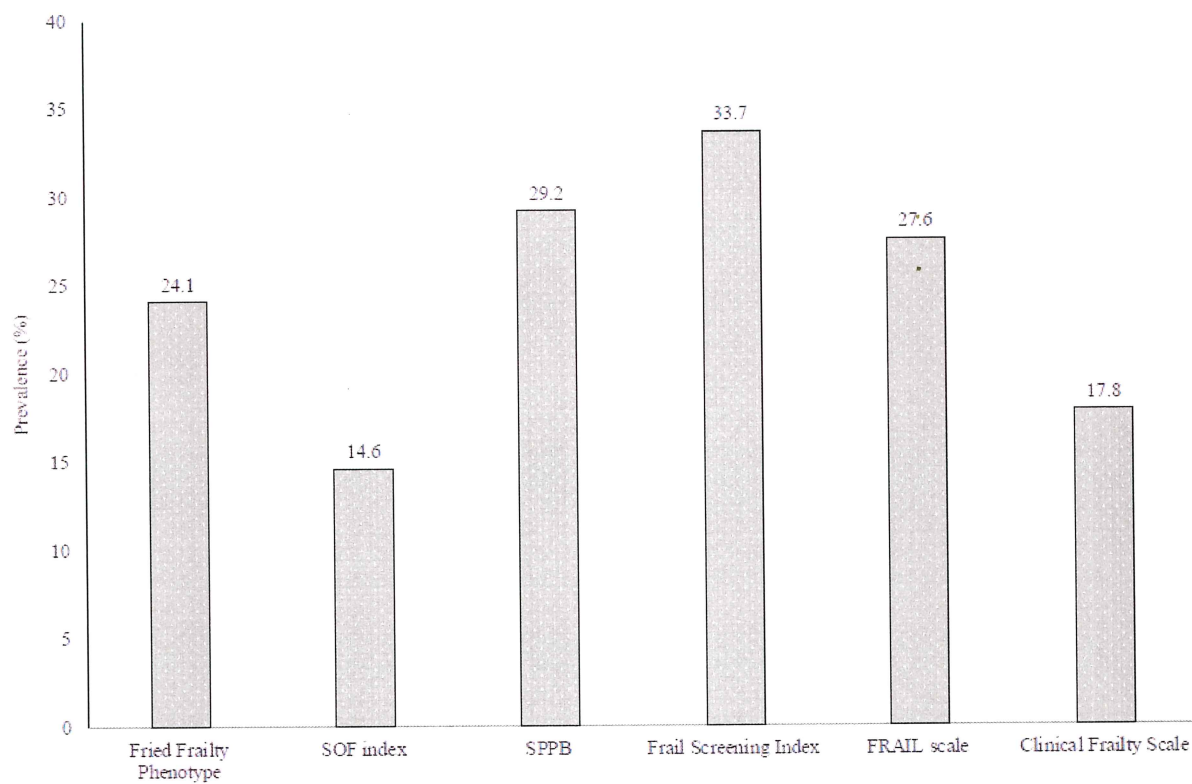


表 3. Fried Frailty Phenotype で定義したフレイルとの一致度

| SOF index | SPPB | Frail Screening Index | FRAIL scale | Clinical Frailty Scale |
|-----------|------|-----------------------|-------------|------------------------|
| 0.46 | 0.58 | 0.24 | 0.40 | 0.58 |

カッパ係数: ≤ 0 一致していない, 0.01–0.20 わずかに一致, 0.21–0.40 おおむね一致, 0.41–0.60 適度に一致, 0.61–0.80 かなり一致, and 0.81–1.00 ほぼ一致.

SOF = Study of Osteoporotic Fractures, SPPB = short physical performance battery

表4. フレイル指標と臨床イベントの関連

| フレイル指標 (Ref = Non-frail) | Incidence rate* (Frail/Non-frail) | Unadjusted Model IRR (95% CI) | Adjusted Model 1 IRR (95% CI) | Adjusted Model 2 IRR (95% CI) |
|-----------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 客観的+質問紙の組合せ評価 | | | | |
| Fried Frailty Phenotype | 64.8/30.3 | 2.30 (1.94-2.72) ^a | 1.68 (1.61-1.74) ^a | 1.62 (1.49-1.76) ^a |
| SOF index | 62.7/33.7 | 2.02 (1.44-2.83) ^a | 1.44 (1.27-1.62) ^a | 1.42 (1.10-1.83) ^a |
| 客観的評価 | | | | |
| SPPB | 65.1/27.4 | 2.51 (1.59-3.96) ^a | 1.76 (1.23-2.51) ^a | 1.79 (1.11-2.88) ^a |
| 質問紙評価 | | | | |
| Frail screening index | 48.0/32.6 | 1.57 (0.81-3.07) | 1.34 (0.60-3.01) | 1.38 (0.60-3.18) |
| FRAIL scale | 56.4/31.5 | 1.83 (1.39-2.41) ^a | 1.28 (1.02-1.60) ^a | 1.30 (0.88-1.92) |
| 医療者判断による評価 | | | | |
| Clinical Frailty Scale | 71.6/31.7 | 2.48 (1.51-4.08) ^a | 1.63 (1.18-2.26) ^a | 1.65 (1.04-2.61) ^a |

Incidence rate* = Incidence rate per 100 person-years.

Adjusted Model 1 : 年齢、性別、透析歴、BMI、合併症スコアで調整

Adjusted Model 2 : Model 1 + ヘモグロビン、CRP、single-pool Kt/V for urea、GNRI、抑うつ症状

^aStatistically significant. CRP, C-reactive protein; GNRI, geriatric nutritional risk index; SPPB, short physical performance battery.

図3 プレフレイルを含めたフレイルと臨床イベントの関連

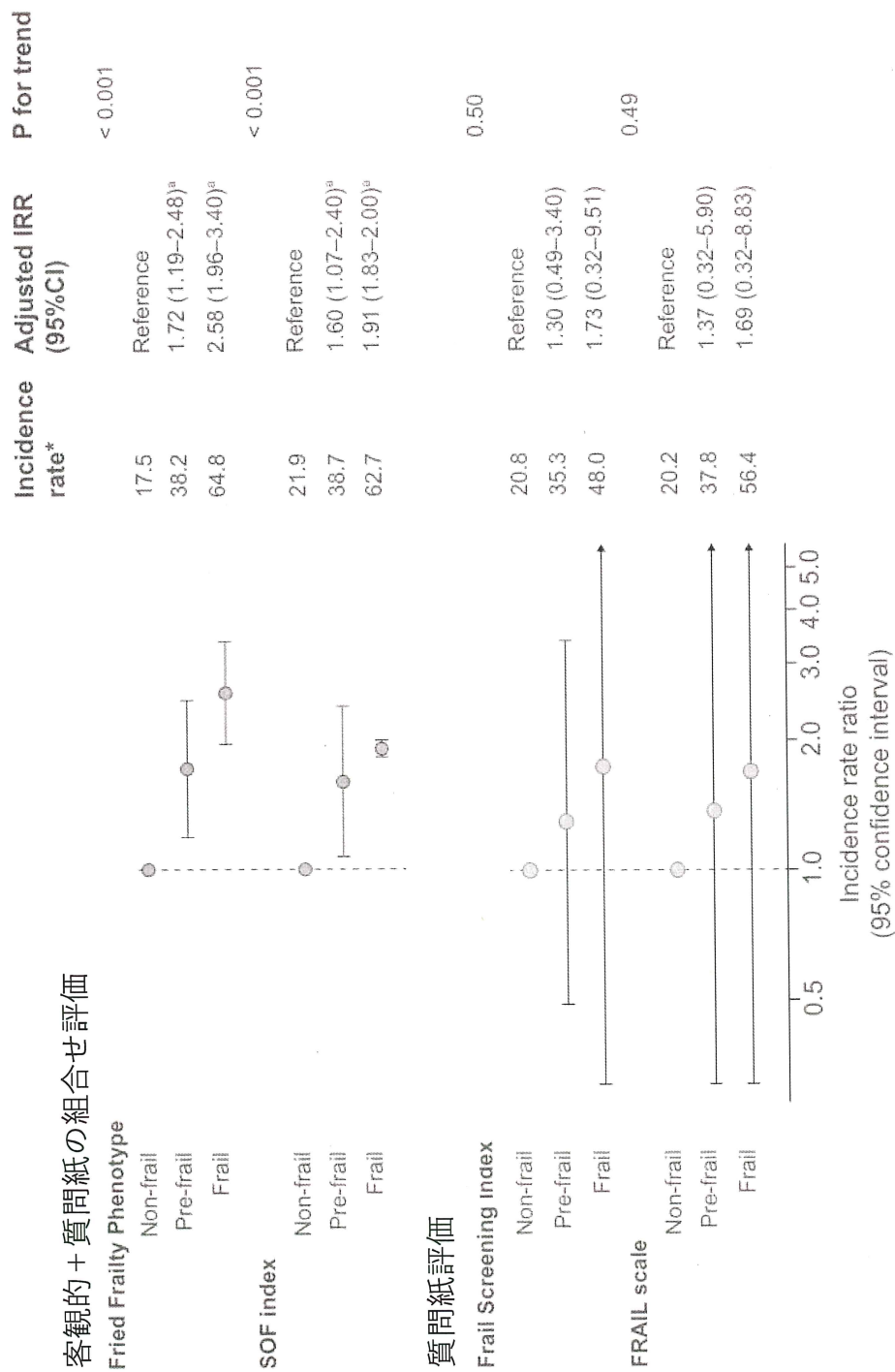


表 5 各フレイル指標で評価が行えた最大の患者数で検討した臨床イベントとの関連

| | Incidence rate* | | Adjusted | | Incidence rate* | | Adjusted | | p for trend |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|--------------|-----------------|--|-------------|
| | (Frail/Non-frail) | (Frail/Non-frail) | IRR (95% CI) | IRR (95% CI) | (Frail/Pre-frail/Non-frail) | IRR (95% CI) | Pre-frail Frail | | |
| (Ref = Non-frail) | | | | | | | | | |
| SOF index n=385 | 51.6/31.4 | 51.6/35.5/20.6 | 1.25 (1.19-1.33) ^a | 1.56 (0.97-2.51) | 1.79 (1.26-2.52) ^a | | | | 0.001 |
| Frail Screening Index n=385 | 47.6/28.8 | 47.6/30.6/19.6 | 1.46 (0.66-3.22) | 1.19 (0.50-2.85) | 1.71 (0.35-8.37) | | | | 0.45 |
| FRAIL scale n=385 | 59.3/27.2 | 59.3/32.7/17.3 | 1.55 (1.09-2.22) ^a | 1.42 (0.37-5.41) | 2.08 (0.45-9.59) | | | | 0.29 |
| SPPB n=355 | 63.0/25.9 | | 2.01 (1.44-2.81) ^a | | | | | | |
| Clinical Frailty Scale n=405 | 67.6/29.6 | | 1.79 (1.37-2.34) ^a | | | | | | |

Incidence rate* = Incidence rate per 100 person-years.

年齢、性別、透析歴、BMI、合併症スコア、血清ヘモグロビン、CRP、single-pool Kt/V for urea、GNRI、抑うつ症状で調整
 CI = confidence interval; IRR = incidence rate ratio; SOF = Study of Osteoporotic Fractures; SPPB = Short Physical Performance Battery.

^aStatistically significant.