医療系研究科博士課程用

学 位 論 文 要 旨

氏 名　　今村 慶吾　印

論 文 題 目

「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）」

指 導 教 授 承 認 印
松永義彦　印

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）

氏名　　今村　慶吾

【背景】

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いる。血液透析患者は地域在住高齢者と比較して、フレイルの有病率が高いことが知られており、さらに生活の質の低下、および死亡リスクの上昇と関連することが先行研究によって明らかにされている。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、血液透析患者の長期予後改善のための疾病管理として、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。

これまでに血液透析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論文では、歩行速度、筋力、身体活動量、疲労感、体重減少の５項目からなる Fried Frailty Phenotype という指標が多く用いられてきた。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分けられていることや評価に時間を要することから、日常業務に組み入れることが困難であることが指摘されていた。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、アンケートベースの主観的評価やパフォーマンステストベースの客観的評価などの様々な指標を用いてフレイルを評価し、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。

しかしながら、血液透析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調査した報告はほとんどない。様々なフレイル指標と臨床イベントとの関連を理解することは、血液透析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種類の指標を用いてフレイルを評価し、６種類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。

【方法】

対象者と研究デザイン

本研究は後ろ向き観察コホート研究であり、2018年4月から2020年12月の期間に、東京都または神奈川県の外来透析クリニック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、少なくとも年に1回、フレイルの評価含めた身体機能や身体活動量を定期的に評価している。我々は、観察期間中に初めてフレイルが評価できた時点を各患者のベースラインと定義した。対象の除外基準は、ベースラインの3ヶ月以内に入院歴があった者、重度の心血管疾患・認知機能障害を有する者とした。

フレイル

フレイルは、Fried Frailty Phenotype、Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Index、Short Physical Performance Battery (SPPB)、Frail Screening Index (FSI)、FRAIL scale、およびClinical Frailty Scaleの6種類の指標で評価した。各指標は、先行研究に基づいてフレイルを定義した。そして本研究では、各指標の特徴に着目し、複合型（客観＋主観）フレイル評価（Fried Frailty Phenotype、SOF index）、客観的フレイル評価（SPPB）、主観（質問紙）的フレイル評価（FSI、FRAIL scale）、医療者判断による評価（Clinical Frailty Scale）に分類した。

アウトカム

アウトカムとして、再発を含む入院回数、骨折イベントおよび総死亡を組み合わせた臨床イベントを採用した。アウトカムの情報は透析施設のカルテ情報から収集した。死亡日、転院日、腎代替療法の変更日（例：腎移植）、追跡不可能となった日、もしくは観察終了日（2020年12月）のいずれかが最初に発生した日を観察打ち切りとした。

共変量

カルテ情報より、ベースライン時点の年齢、性別、透析期間、BMI、透析に至った主要原疾患、合併症、血清ヘモグロビン値、血清アルブミン値、血清クレアチニン値、尿素窒素値、推定糸球体濾過量、CRP値、透析効率（Kt/V）を収集した。またベースライン時点のBMIと血清アルブミン値の情報を用いてgeriatric nutritional risk index (GNRI)を算出した。そしてCenter for Epidemiological Studies-Depressionの短縮版を用いて抑うつ症状を評価した。

統計解析

各フレイル指標のフレイルの判別能を比較するために、Fried Frailty Phenotypeを基準としてカッパ係数を算出した。Fried Frailty Phenotypeは、フレイル指標のゴールドスタンダードとして広く用いられている指標であるため、基準の指標として採用した。

各フレイル指標と臨床イベントとの関連性を調べるために負の二項回帰モデルを使用して発生率比（IRR）とその95%CIを推定した。

【結果】

解析には 315 例が含まれ、ベースライン時点の平均年齢は 68.1 歳、61%が男性、透析期間の中央値は 6.0 年であった。追跡期間は中央値（四分位範囲）で 2.1（1.7–2.3）年で、27 例の総死亡、15 回の骨折イベント、187 回の入院イベントが観察された。

フレイルの有病率は、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%。Fried Frailty Phenotype と他のフレイル指標との一致度を調査したところ、SPPB と Clinical Frailty Scale で定義されたフレイルは Fried Frailty Phenotype と最も高い一致度を示した（κ =0.58）。FSI は最も低い一致度であった（κ =0.24）。

共変量を調整した負の二項回帰モデルにおいて、複合型（客観＋主観）フレイル評価（Fried Frailty Phenotype, IRR: 1.62, 95%CI: 1.49–1.76、SOF index, IRR: 1.42, 95%CI: 1.10–1.83）、客観的フレイル評価（SPPB, IRR: 1.79, 95%CI: 1.11–2.88）、医療者判断による評価（Clinical Frailty Scale, IRR: 1.65, 95%CI: 1.04–2.61）で定義されるフレイルは、臨床イベントと関連していた。一方、主観的フレイル評価（FSI, IRR: 1.38, 95%CI: 0.60–3.18、FRAIL scale, IRR: 1.30, 95%CI: 0.88–1.92）で定義されるフレイルは、臨床イベントとの有意な関連は認められなかった。

【考察】

本研究から、透析患者において、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、複合的（客観的・主観的）なフレイル評価（Fried Frailty Phenotype、SOF index）、客観的フレイル評価（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、主観的フレイル評価（FSI、FRAIL scale）は関連しなかったことが分かった。

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（14.6～33.7%）。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 で定義されたフレイルで最も高く（κ =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（κ =0.24～0.46）。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、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。

臨床イベントとの関連については、パフォーマンスベースの客観的評価を含むフレイル評価が臨床イベントと関連したが、質問紙で行われた主観的評価のみでは関連が見られなかった。この結果から、客観的評価が血液透析患者の予後管理に有用であることを示している。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ため、結果には慎重な解釈が必要である。

Clinical Frailty Scale は臨床イベントとの関連を示した。この尺度は、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る。そのため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 で定義されたフレイルは、Fried Frailty Phenotype と中程度の一致度を示し、臨床イベントとも関連していた。SPPB は、下肢機能を評価するために開発された簡便な検査で、患者の身体状況を数値化することができる。さらに特別な器具を必要とせず、評価にかかる時間も少ないため忙しい臨床現場において、理学療法士などの専門家がいないクリニックでも活用できる評価指標である。

【結論】

血液透析患者において、長期予後を見据えた疾病管理の観点から客観的指標を含むフレイル評価と医療者判断によるフレイル評価は有用であると考えられる。質問紙を用いた主観的評価は、尺度によって予後への影響が異なる可能性があるため、フレイルの評価に用いる場合は慎重な判断が必要である。