

# 主 論 文

## The Prevalence of Frailty and its Associated Factors in Japanese Hemodialysis Patients (日本人血液透析患者におけるフレイルの罹患率とその関連因子)

### 【緒言】

近年世界規模で高齢化が進行しているが、高齢者になることで起こってくる臨床的な問題がフレイル（虚弱）である。フレイルは、加齢による生理的予備能の衰退の結果として発症し、健康寿命の終わりを示すボーダーラインとして捉えられている。Friedらは簡便で有用なフレイルの定義として frailty phenotype model を開発した。その定義に従った研究において、フレイルは入院や ADL の低下などの社会的なアウトカムのみならず死亡率の上昇というハードアウトカムにも関連することがわかり、世界中でフレイルが注目されるようになった。

ESRD である透析人口も、世界中で高齢化が進行しているが、特に日本で顕著である。フレイルの原因となる因子は CKD に潜在しており、その影響は ESRD 患者では、より強く表れていることが報告されている。Friedらの定義を用いた研究によると、フレイルは一般高齢者の 7%、CKD 患者の 14%、血液透析患者の 42% に存在している。しかし、日本の透析患者におけるフレイルの現状はまだわかっていない。

この研究の目的は、日本の透析患者におけるフレイルの有病率を解析し、予測因子を探索することで現状を把握することである。

### 【材料と方法】

#### 試験デザインと対象者

この研究は、5つの総合病院と1つのクリニックを含む6つの施設で行われた、多施設共同の横断的観察研究である。因島総合病院が主幹施設となり、日本鋼管福山病院、三原城町病院、住友別子病院、赤磐医師会病院、杉本クリニックが参加した。すべてのデータは、各施設の主治医および医療スタッフが取得し、分析のために岡山大学医歯薬学総合研究科に送られた。

対象者は、本研究の期間内に該当施設に通院中であり、本試験の目的とプロトコールに合意した外来維持透析患者である。

#### 評価項目

カルテの記録から以下の項目を抽出した。年齢、性別、身長、体重、BMI、高血圧 (HTN)、脂質異常症 (DLP)、糖尿病 (DM)、喫煙習慣 (SMK)、虚血性心疾患の既往 (IHD)、脳卒中の既往 (STK)、末梢動脈疾患 (PAD)、悪性疾患 (MLG)、透析歴、透析の頻度、透析効率、ABI、上腕・足首脈波速度 (baPWV)、骨折の既往 (BF)、転倒歴 (Fall)、および ESRD の原疾患、透析効率については spKt/V を評価した。栄養状態については、標準化蛋白異化速度 (nPCR) および GNRI を計算し、MNA-SF はアンケートを用いて評価した。

#### フレイルの定義

本研究におけるフレイルの定義は Friedらの frailty phenotype model における 5つの基準を日本人集団に当てはまるよう修正を加え作成した。体重減少 (Weight Loss) および易疲労感 (Poor Endurance) については、介護保険基本チェックリストより引用した。筋力低下 (Weakness) は、サルコペニアアジアワーキンググループの握力を基準とした。移動能力の低下 (Slowness) については、既報に基づいて 1.0m/秒以上で歩けない場合とした。低活動性 (Low Activity) は、軽作業や軽いスポーツのいずれも週 1 回以上行っていない場合とした。以上の 5 項目の内 3 項目以上当てはまる場合をフレイルと定義し、1 つまたは 2 つの場合はプレフレイル、いずれの項目も満たさない場合は、非フレイルとした。詳細は Table 1 に記載している。

#### 倫理審査

本研究は医学研究と倫理に関するヘルシンキ宣言(第7版2013年)に基づいて行われた。非侵襲的な観察研究であったため、アンケートの回答をもって参加同意とし、各施設にポスターを貼付することでオプトアウトとしており、参加拒否の機会を設けた。研究開始に先立ち、主幹病院であ

る因島総合病院倫理委員会、および関連施設の治験審査委員会から本研究プロトコールに対する承認を得ている(UMIN ID: 000024783)。

## 【結果】

### 患者背景

Figure 1 で示してある通り、全維持透析患者は 542 人であったが、基準により 129 人が除外され、さらに 25 人がフレイルのアンケートを完全に記入出来ていなかったため、解析対象は 388 人となった。ベースラインの背景は Table S1 に示してあるが、解析対象者は平均 67.2±11.9 歳で、男性よりも女性 (62.4%) が多かった。ほぼすべての患者が 1 週間に 3 回 4 時間の HD を受けていた。ESRD の主要病因は糖尿病性腎症であった。これらの患者背景は、日本透析学会で報告されている維持透析患者集団の特徴に類似している結果であった。

### 透析患者のフレイル罹患率

解析対象者のうち、26.0%は非フレイル、52.6%はプレフレイル、21.4%はフレイルであった (Figure 2)。Figure 3 に示してあるように、HD 期間とフレイルの間には関係性は認められなかった。一方、フレイルは年齢が上昇するにしたがって、その比率は上昇した (Figure 3, Figure S2)。75 歳以上でフレイルが最も多く、非高齢者の約 2 倍であった。さらに、フレイルは老年症候群であるにもかかわらず、非高齢者でも 13.5%存在した。

Table 2 にて各 phenotype により群間比較を示してあるが、フレイルの phenotype が進行するごとに年齢は上昇し、女性でよりフレイルが多かった。フレイルやプレフレイルの患者は非フレイルよりも体重が低く、握力が弱かった。血清アルブミン濃度は、フレイル患者で統計学的に有意であるがわずかに低下していたのみであった。フレイルである者はより多剤内服になっていた。各 phenotype 間で血液透析の頻度または効率に顕著な差は認められなかった。

### 栄養指標の比較

透析患者の予後にかかわるとされている nPCR や GNRI といった栄養指標は予想に反して群間比較で著しい差はなかった。栄養指標としては、MNA-SF のみが多変量解析においても有意にフレイルと関連した。Figure 4 では MNA-SF のカットオフポイントごとに群間比較しているが、MNA-SF の栄養基準が悪くなるほど有意にフレイルの患者が増えている。MNA-SF を構成する因子の詳細を Figure 5 (A) ~ (F) に示しているが、BMI を除くあらゆるカテゴリーにおいて、フレイルの患者は有意に低いスコアを示していた。

### リスクファクターの蓄積

フレイルのリスクファクターの数を検討すると、フレイルではそれ以外と比べより多くのリスクを有していることが確認できた。Figure 6 の如く、心血管疾患 (IHD、STK かつ/または PAD)、あるいは一般的なフレイルのリスクファクター (心血管疾患、MLG、肥満、BF、低アルブミン血症かつ/または DM) に準じた比較において、リスクファクターの数が多いほどフレイルの比率が有意に上昇した。

### フレイル・プレフレイルの予測因子

単変量および多変量ロジスティック回帰解析によるフレイル及びプレフレイルの罹患に対するオッズ比の結果を Table 3、4 および 5 に示した。独立したフレイル罹患に対する予測因子は、女性 (オッズ比: 3.661、95%信頼区間: 1.398-9.588)、年齢 (オッズ比: 1.065、95%信頼区間: 1.014-1.119)、75 歳以上 (オッズ比: 4.892、95%信頼区間: 1.715-13.955)、BMI<18.5 (オッズ比: 0.110、95%信頼区間: 0.0293-0.416)、内服薬数 (オッズ比: 1.351、95%信頼区間: 1.163-1.570)、糖尿病 (オッズ比: 2.765、95%信頼区間: 1.081-7.071)、MNA-SF≤11 (オッズ比: 7.405、95%信頼区間: 2.732-20.072) が独立して有意に関連していた。いかなる組み合わせでも多変量解析を行っても肥満や透析効率、nPCR、GNRI で有意な関係性は認められなかった。

## 【考察】

我々の知る限りでは、本研究は日本人維持透析患者でのフレイルの罹患率を調査した最初の報告である。この調査では維持透析患者のフレイルは一般高齢者に比べ非常に多いことが確認でき

た（約 3～4 倍）。一方、本研究の透析患者におけるフレイルの罹患率は、他の先進国よりも高齢患者が多いにもかかわらず、海外の既報と比べると明らかに少ないこともわかった（本研究の 21.4%に対して他の先進国における報告では 42-73%）。さらに、非高齢者にもフレイルが存在することは、一般住民健診のデータでは見られず、透析患者に特徴的であると思われた。さらに、リスクファクターの多いものほどフレイルに関連していることもわかったが、これらのリスクファクターは、一般的に死亡や生活機能障害とも関連しているため、この結果はフレイルであった場合、今後の有害事象の増加と関連している可能性があることも示唆している。

### CKD および透析とフレイルの関係

CKD 患者は、栄養失調と筋肉量の減少を伴う「Protein Energy Wasting (PEW)」を発症しやすい。透析患者においては、尿毒素により引き起こされる食欲不振や、透析自体によるアミノ酸を含む栄養物質の喪失、慢性炎症やそれによる異化亢進状態の持続、同化ホルモンの減少や抵抗性の増大が起こっており、透析による身体的デコンディショニングも相まって、CKD よりもさらに PEW およびフレイルを誘発することが報告されている。実際、NHANES III の報告でも、CKD ステージが進行するにつれて、フレイルの罹患率が高くなることが確認されており、米国腎臓データシステム (USRDS) を用いた分析では、2275 人の透析患者のうち 67.7%がフレイルであった。

### 他国との比較

本研究における透析患者のフレイルの罹患率は、他の先進国で報告されたもののほぼ半分であった。

世界各国の透析医療を調査している DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) の調査団の検証では、日本の透析患者は他の先進国と比べ圧倒的に予後が良いことがわかっている。最近では、健康関連 QOL 指数 (HR-QOL) が透析患者の死亡率に関連していると報告されており、DOPPS による調査で、日本人透析患者の HR-QOL の身体的スコアが他の先進国より優れていることも報告されている。フレイルと HR-QOL の密接な関係も報告されている。本研究は、USRDS などのデータと同様に一般住民と比べ明らかにフレイルは増加しているものの、欧米ほどの増加は無い。DOPPS のデータで表されているように、透析患者を取り巻く環境が欧米と日本で大きく異なっている可能性があり、欧米と本研究での結果が解離した原因かもしれない。

### 栄養指標について

本研究では、MNA-SF のみが、多変量解析においてもなお有意にフレイルと相関のある栄養指標であった。いくつかの既報では、MNA-SF は栄養不良とフレイルの両方に密接な関係性が報告されており、我々の結果を指示するものであった。また、MNA-SF は、栄養低下の原因として身体的、精神的あるいは嚥下機能など 6 つのカテゴリーで構成されている。従って、カテゴリーごとのポイントに応じて的確な介入も検討できる。以上の事から、MNA-SF は、フレイルのスクリーニングツールとしても、介入のための評価ツールとしても有用であると考えられた。

### **【結論】**

本研究の維持透析患者では、フレイルの罹患率は諸外国と比べると明らかに低かったが、依然として一般的な人口と比べるとはるかに高いものであり、非高齢者でもフレイルが確認された。また、リスクファクターの蓄積とも関連しており、今後の様々な予後不良が示唆された。早期発見早期介入の重要性を感じるとともに、さらなる縦断的な調査や介入による影響の検証が必要と思われた。