

## 論文の内容の要旨および論文審査の結果の要旨


学位申請者氏名：新木 美枝


学位の種類：博士（薬学）

学位記番号：博（薬）甲第五号

学位授与年月日：令和5年3月3日

### 審査委員

主査 高崎健康福祉大学大学院薬学研究科教授 吉田 真 

副査 高崎健康福祉大学大学院薬学研究科教授 松岡 功 

副査 高崎健康福祉大学大学院薬学研究科教授 岡田 裕子 

### 論文題目

人間ドックを受診した65歳以上の高齢者におけるフレイル関連因子

Risk factors for frailty in elderly Japanese people who received Ningen Dock

#### 【論文の内容の要旨】

日本は、全人口の28.9%が65歳以上という超高齢化社会を迎えている。高齢化社会では、要介護者の増加が問題となることからフレイル対策が注目されている。フレイルは改善可能な可逆的な状態であることから、適切な介入は健康寿命延長への寄与が大きい。フレイルの要因は、血管病変の要因と重複することから、血管機能とフレイルをスクリーニングし関連因子を把握することにより、フレイルの早期発見や健康寿命の延長に繋がると考えられる。一般健診におけるフレイルリスク因子を探索した既報は散見されるが、人間ドック受診者のフレイル関連因子は不明である。そこで、人間ドック受診者を対象とし、基本チェックリスト（KCL）によるフレイルスクリーニング、血管機能検査、塩分摂取量調査、服用薬剤調査、運動習慣調査を実施し、臨床検査値などの健診結果も併せ、フレイルの関連因子を探索した。

本研究は、単施設で実施された横断研究である。対象者は、2019年4月から2020年3月に、独立行政法人地域医療機能推進機構群馬中央病院健康管理センターにおいて2日間で行われた人間ドックを受診した65歳以上の高齢者である。そのうち、検査データの研究利用、血管機能の追加検査、KCLへの回答、食塩摂取量の測定、運動習慣調査について同意を得た者を組み入れ、検査や調査項目に漏れのない372人を解析対象とした。対象者をKCLに基づき、ロバスト群（ $KCL < 4$ ）、プレフレイル群（ $4 \leq KCL < 8$ ）、フレイル群（ $KCL \geq 8$ ）の3群に分け、変数の割合や平均値の差を比較し、多変量順序ロジスティック回帰モデル

を用いて関連因子を評価した。

フレイルおよびプレフレイル群の有病率はそれぞれ 12.6%および 26.6%であった。参加者の平均年齢±標準偏差は 72.0 ± 5.1 歳で、43.5%が女性であった。収縮期血圧 (SBP) ≥ 130 mmHg と比較すると、SBP 100-129 mmHg と SBP < 100 mmHg の群のオッズ比は 2.43 (P = 0.020) と 8.95 (P < 0.001) であった。また、服用剤数 ≥ 7 のオッズ比は、0-2 剤と比較して 3.64 (P = 0.003) であった。血清鉄 > 125 μg/dL と比較して、血清鉄 ≤ 85 μg/dL のオッズ比は 2.91 (P = 0.002) であった。総ビリルビン (T-Bil) > 0.6 mg/dL 以上と比較して、T-Bil ≤ 0.6 mg/dL のオッズ比は 2.49 (P = 0.011) であった。運動習慣 > 4 METs/week である場合と比較して、運動習慣 ≤ 2 METs/week のオッズ比は 2.45 (P < 0.001) であった。心臓足首血管指数 (CAVI) ≥ 9 群のオッズ比は、CAVI < 9 群に比べ 1.84 (P = 0.020) であった。

本研究における KCL に基づくフレイルの有病率は、既報と比較して乖離はないと考えられる。しかし、既報とは異なり BMI、腹囲、骨格筋率、体脂肪率とフレイルとの間に関連がみられなかった。人間ドックを受診した高齢者では、その健康志向の高さから、上記のような体格指標がフレイルの関連因子と認められなかったと考えられる。フレイルは心血管疾患の関連因子とされている。動脈硬化による炎症は、フレイルを惹起することが示唆されており、本研究においても SBP 100 mmHg 未満と CAVI 9 以上でフレイルと関連していた。一方、塩分摂取量については関連がみられなかった。本研究では、KCL に基づいて判定されたフレイルと CAVI 高値の関連を初めて明らかにし、フレイルや動脈硬化の測定方法に関わらず、動脈硬化はフレイルの独立した関連因子であることが示唆された。平均服用薬剤数は、フレイル群においても、日本のポリファーマシーの基準である 6 剤に達していなかったが、7 剤以上の服用とフレイルには有意な関連が認められた。本研究では、脳卒中、心血管疾患及び生活習慣病治療薬である高脂血症薬、降圧薬との関連は見られず、服用剤数の増加は不特定の疾患やそれらの服薬の蓄積から生じている可能性がある。2 METs/week 以下の運動習慣がフレイルと関連しており、日常的な活動を含まない運動習慣の欠如は、以前に報告された結果と同様に、フレイルと関連していた。血清鉄濃度と T-Bil は何れの群においても正常範囲内であったが、これらの低値とフレイルとの関連性が示唆された。血清鉄濃度は貯蔵鉄からの動員が反映される可能性があり、貧血ではなく血清鉄濃度の低さがフレイルと関連していると考えられるが、その機序は不明である。ビリルビンは強力な内因性抗酸化物質である。血清ビリルビン値が低いと抗酸化活性が低下し、抗酸化活性の低下または酸化ストレスの増加により、糖尿病や日常生活動作障害など、様々な酸化ストレス関連の疾患や障害を引き起こす可能性が示唆されている。T-Bil 値の低下がフレイルに直接影響を及ぼすかは不明であるが、T-Bil 値の低下とフレイルとの関連が示唆された。本研究はフレイルと血清鉄低値、T-Bil 低値との関連を報告した最初の研究である。

人間ドックを受診した 65 歳以上の日本人高齢者において、KCL に基づくフレイルの独立した関連因子は、SBP 100 mmHg 未満、服用薬剤数 7 剤以上、血清鉄 85 μg/dL 以下、T-Bil 0.6 mg/dL 以下、運動習慣 2 METs/week 以下、CAVI 9 以上であった。本研究は人間ドックを受

診した高齢者において一般検査項目に加え、KCLによるフレイル、血管機能、塩分摂取量、服用薬剤数、運動習慣に関する情報を収集した初めての横断的研究であり、フレイルの関連因子を包括的に検討したものである。本研究の結果は、フレイル予防のための最適な介入を設計するための手がかりとなる。

#### 【論文審査の結果の要旨】

論文の審査は、薬学研究科教員による予備審査、主査と副査 2 名による面接審査、それに公開での論文発表会による最終試験の合計 3 種類の審査により行われた。

予備審査は、令和 4 年 12 月 15 日 14:00 から新木氏によるプレゼンテーションとそれに引き続く質疑応答で行われた。質問の内容は多岐にわたっていたが、特に既報の一般集団と今回の人間ドック対象者との特性の違いに関するものが多く、健康に気を遣う集団あるいは定年退職後も人間ドックを受けられる財力のある集団という偏りによる影響を危惧する意見もあった一方で、それらの健康を気にする集団であってもいくつかのフレイル関連因子が見出せたことの意義を重視する意見もあった。また、本研究で新たに見出した血管機能検査や血清鉄濃度などのフレイルへの関与についての質問も多数行われた。

主査と副査による面接審査は、令和 5 年 1 月 11 日 14:00 から、論文内容についての質疑応答の形で行われた。その主な内容は以下のものである。緒言の部分については、フレイルの全体像についてももう少しわかりやすく説明した方が良いという意見があった。また方法の部分に関連して、各指標を 2 分割または 3 分割してグループ化した時の設定した数値の根拠について質問があり、その数値と正常群、プレフレイル群、フレイル群の各指標の平均値との関連についても問われた。さらに、服用薬剤の内容や服用の有無での比較を検討したかを問われた。結果の部分については、P 値が何を比較した結果なのかを追記すべきという意見や、テーブルによっては対象群の数値が欠けているものがあるとの指摘があった。また、結果が平均値と標準偏差による表で表されていることで分かりにくくなっている部分があるため、散布図やフォレストプロットなどの図により示すことも示唆された。考察については、本論文でフレイルとの関連性が示唆された各指標が、フレイルの原因なのか結果なのか、どのようなメカニズムによる因果関係なのかを、可能性という形で構わないので示してほしいという意見があった。予備審査で質問が多かった一般集団と人間ドックとの違い、あるいは人間ドック集団の特性について明確にして論議すべきであるという意見も出た。また人間ドックなどで得られる指標をフレイルの発見に役立てるために、今後どのように展開したら良いかについても意見を求められた。最後に、本学位論文の基礎となる発表論文について学位論文中に記載することが求められた。これらの質問に対して新木氏は納得のいく丁寧な説明を行い、今後改訂できる部分については修正することであった。これを受けた面接審査の結論としては、論文そのものはよくまとまっており、本研究の意義と有用性についてはフレイルの早期発見や健康寿命の延長に役立つことが明白であることから、適切な論文内容の修正がなされれば本論文は博士の学位申請論文として受理できると結論された。

最終試験は、令和5年2月9日14:00から、新木氏によるプレゼンテーションとそれに引き続く質疑応答が公開で行われた。挙げられた質問には、フレイル関連因子として検出されたものがフレイルの原因なのか結果なのか、プレフレイル段階で検出できるものはどれか、重要な因子はどれかなど因子の質に関連するものがあった。また、検出されたフレイル関連因子の変動要因やフレイルへの関連機序に関するものもあった。一方で、今回の対象者の地域的特性の影響や、基本チェックリストの特性に関する質問も挙げられた。さらに、将来への発展として縦断的研究の構想や Big Data との連携予定、既存データを相関であるいは疾患別・層別で検討する可能性なども問われた。このように多くの教員から多種多様な質問が出され、現時点では検討をしていないというものもあったが、全ての質疑に丁寧に質問者の納得する応答を行った。

以上により、論文審査および最終試験の結果に基づき、審査委員会において慎重に審査した結果、本論文が博士（薬学）の学位に十分値するものであると判断した。