

2022年度 博士論文

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

高崎健康福祉大学大学院薬学研究科

薬学専攻博士課程

学籍番号 1820102

氏名 新木 美枝

指導教員 大林 恭子

目次

略語.....	3
1 緒論.....	6
2 研究方法.....	9
2-1 研究デザインと対象者.....	9
2-2 調査項目.....	10
2-2-1 フレイル.....	10
2-2-2 血管機能.....	12
2-2-3 食塩摂取量.....	14
2-2-4 服用薬剤.....	14
2-2-5 自主的運動量.....	14
2-2-6 その他の臨床的指標.....	14
2-3 統計解析.....	17
3 結果.....	18
3-1 フレイル状態で層化した二変量解析.....	18
3-2 二変量解析で採用された連続変数のカテゴリ変数による χ^2 検定.....	21
3-3 多変量順序ロジスティック回帰分析.....	22
4 考察.....	25
4-1 フレイル有病率.....	25
4-2 関連因子.....	25
4-2-1 年齢.....	25
4-2-2 体格・体組成.....	26
4-2-3 収縮期血圧 (SBP).....	26
4-2-4 Cardio-ankle vascular index (CAVI).....	26
4-2-5 服用薬剤数.....	27

4-2-6	運動習慣.....	28
4-2-7	血清鉄濃度.....	28
4-2-8	総ビリルビン	29
4-2-9	血清アルブミン.....	29
4-3	本研究の限界.....	30
5	結論.....	30
6	総括.....	31
	謝辞.....	32
	引用文献	33

略語

ALB:	Albumin (アルブミン)
ALP:	Alkaline phosphatase (アルカリホスファターゼ)
ALT:	Alanine aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)
AST:	Aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
BMI:	Body mass index (肥満度)
CAVI:	Cardio-ankle vascular index (心臓足首血管指数)
CI:	Confidence interval
CRP:	C-reactive protein (C 反応蛋白)
DBP:	Diastolic blood pressure (拡張期血圧)
eGFR:	Estimated glomerular filtration rate (推定糸球体ろ過量)
FEV1:	Forced expiratory volume in a second (1 秒量)
FPG:	Fasting plasma glucose (血漿空腹時血糖値)
FVC:	Forced vital capacity (努力肺活量)
γ -GTP:	Gamma guanosine triphosphate (γ -グアノシン三リン酸)
Hb:	Hemoglobin (ヘモグロビン)
HbA1c:	Hemoglobin A1c
HDL-C:	High-density lipoprotein cholesterol (高密度リポ蛋白コレステロール)
JCHO:	Japan Community Health Care Organization (独立行政法人地域医療機能推進機構)
KCL:	The Kihon Checklist (基本チェックリスト)
LDL-C:	Low-density lipoprotein cholesterol (低密度リポ蛋白コレステロール)
METs:	Metabolic equivalents
SBP:	Systolic blood pressure (収縮期血圧)
PWV:	Pulse Wave Velocity (脈波伝播速度)

T-Bil: Total bilirubin (総ビリルビン)

TP: Total protein (総蛋白)

本論文は、下記の論文を元に作成されたものである。

Mie Araki, Yuta Takahashi, Yoshiaki Ohyama, Ayumu Nagamine, Emiri Takahashi¹, Kunihiro Imai, Kunihiro Hayashi, Tetsuya Nakamura, Masahiko Kurabayashi and Kyoko Obayashi. Risk factors for frailty in elderly Japanese people who received Ningen Dock : a cross-sectional study. The Egyptian Journal of Internal Medicine 34:42, 2022.

1 緒論

2020年の総務省の統計によると、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、高齢者における要介護状態の予防対策として、要介護とその前段階であるフレイル対策および認知機能障害は喫緊の課題であり、予測因子の把握は対策の一手となる。フレイルは、認知機能障害や鬱などの精神・心理的側面、筋力低下に伴う身体的な脆弱性、および独居や経済的困窮などの社会的側面を併せ持つ高齢者の臨床的状态である [1]。

認知機能障害の大きな要因として脳血管障害が挙げられる。一方フレイルは、加齢に伴う生理学的予備力と多臓器系全体の機能の低下を特徴とする老年症候群であり、ストレス耐性が減弱し、様々な疾患を生じやすい病態であることが報告されている [1]。フレイルの原因としては、加齢に伴う活動性の低下や摂取栄養素の変化 [2,3]に加え、インスリン抵抗性 [4]や慢性炎症 [5,6]、性ホルモンの変化 [7,8]などさまざまなメカニズムが想定されており、これらの要因は全て血管病変と深く関連すると考えられる。

血管の臓器障害の程度は血管機能の各種検査によって評価することができる。これらは血管の硬さの指標である心臓足首血管指数 (Cardio-ankle vascular index: CAVI)、圧反射の指標である中心血圧、血管内皮機能の指標である血流依存性血管拡張に大別され、それぞれが血圧などのリスク因子と独立して心血管病の発症を予測することが報告されている [9-13]。

認知機能障害やフレイルの要因は、血管病変の要因とオーバーラップすることから、血管機能と介護の前段階であるフレイルをスクリーニングし、リスク因子を把握することはフレイルの早期発見や健康寿命の延長に繋がるのではないかと考えられる。

疾病の早期発見に活用される一般住民の健康診断は、自治体においても実施されているため、日本人は健診を受けやすい環境にある。しかし、自治体における健康診断や個人で受診する人間ドックには、血管機能についての検査項目の設定が無いのが現状である。一方、フレイルについては、日本の介護予防・日常生活支援総合事業が、2006年から65歳以上の

高齢者を対象として、基本チェックリスト（The Kihon Checklist: KCL）を用い、生活支援を受給すべき対象者をスクリーニングしている。KCL は、フレイルのスクリーニングにおいて基本的で有用な質問票である [14]。2020 年 4 月からは、後期高齢者（75 歳以上）を対象とした医療制度として、KCL の質問項目と一部重複する「後期高齢者の質問票」と呼ばれる 15 項目の質問票を用いたフレイル健診が開始された [15]。

地域在住高齢者を対象として、フレイルのリスク因子や血管機能について検討した研究はいくつか報告されている。例えば、Borda らはワクチン接種、内科受診行動、身体活動、禁煙などの健康行動の影響を検討し、身体的に活動的な高齢者はフレイルのリスクが少ないことを報告している [16]。Arakawa らは非フレイル（ロバスト）とフレイルを比較し、年齢、5 剤以上のポリファーマシー、身体活動、握力、歩行速度との関連を報告している [17]。Watanabe らは肥満度（BMI）以外の因子を調整し、BMI の低値および高値がフレイルのリスク因子であるとしている [18]。Pérez-Ros らは、女性、年齢 75 歳以上、貧血、12 カ月以内の転倒歴、転倒への恐れ、週 3 時間以上の身体活動が関連するとしている一方で、5 剤以上のポリファーマシーや併存疾患は有意な因子ではないとの報告もある [19]。他にも、認知機能障害や血管病変との関連がリスク因子としてあげられている報告がある [20-23]。上述のように、いずれも地域在住高齢者を対象としているにもかかわらず、注目する因子およびリスク因子の採否が異なっている。

人間ドックは包括的健康診断であり、受診者の費用負担は大きいものの、自治体や雇用者による定期健診よりも多くの検査項目、健康教育プログラムや医師によるコンサルテーションが実施される [24]。健康診断の費用の多くは、雇用主や地方自治体により補助されるが、人間ドック受診者に対する雇用主からの補助は制限がある。既報では、人間ドック受診者は、定期健診受診者と比較して、年齢・性別調整後の血圧、貧血、脂質、血糖値の異常所見率が低いことが報告されている [25]。したがって、人間ドック受診者は、自主的に健康に配慮した健康志向の高い集団であり、定期健康診断受診者や地域在住高齢者などの集団とフレイルのリスク因子が異なる可能性があると考えられるが、実際は不明である。そこで、

人間ドック受診者を対象とし、血管機能とフレイルのスクリーニングを実施し、関連する因子を把握することで健康寿命の延長とフレイルの更なる対策が可能となるのではないかと考えた。

本研究では、健康寿命の延長を図るための手段として、人間ドックを受診した高齢者を対象に、通常測定することのないKCLによるフレイルスクリーニング、血管機能検査、食塩摂取量調査、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。

2 研究方法

2-1 研究デザインと対象者

本研究は、単施設で実施された横断的研究である。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（JCHO）群馬中央病院健康管理センターにおいて2日間で行われる人間ドック（2日ドック）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、基本チェックリスト（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参加者を解析対象とした。2日ドックを受診した1517人のうち、65歳以上は609名であった。研究参加への同意を得た376人のうち、データ欠損のない372人を解析対象とした（Fig. 1）。

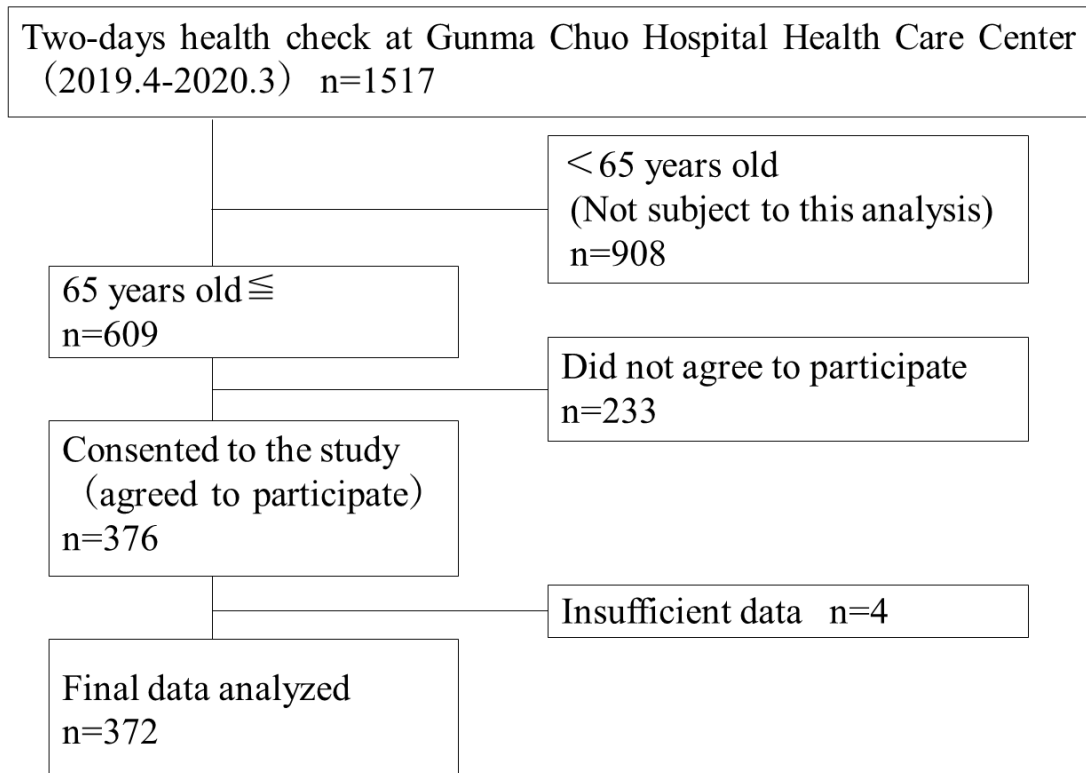


Fig. 1 Flow chart of the study population

2-2 調査項目

2-2-1 フレイル

フレイルは、KCL を主要評価項目として測定した [14] (Fig. 2)。フレイルの評価方法は KCL 以外にも、Fried らが提唱した Cardiovascular health study (以下, CHS) によるフレイルの Phenotype mode や日本語版 Cardiovascular health study 基準 (以下, J-CHS 基準)、その他各国独自の評価法など多数存在する。KCL は介護予防事業の対象者選定のために厚生労働省が作成したもので、専門的な知識がなくても評価でき、かつその妥当性が示唆されている評価方法である [14,26]。多くの人をスクリーニングするのに有用であり、現在でも介護予防に関わる様々な関係者の中で広く浸透している。また、Kihon checklist (KCL) として英語版が示されるなど、国際的にもその存在が知られるようになっている [26]。

KCL は、日常生活動作 (5 問)、身体機能 (5 問)、栄養状態 (2 問)、口腔機能 (3 問)、日常活動 (2 問)、認知機能 (3 問)、抑うつ気分 (5 問) に関する 25 問からなる「はい」「いいえ」の自己報告式の簡易調査票である。この包括的な質問票により、障害のない高齢者の身体的、心理的、機能的、社会的状態を多領域で評価した。Satake らは、KCL がフレイルの指標として有用であることを検証している [14]。KCL のスコアが 0-3、4-7、8 以上で、それぞれロバスト、プレフレイル、フレイルとした [14, 27]。

基本チェックリスト		どちらかに○をつけてください
1	バスや電車で1人で外出していますか	0.はい / 1.いいえ
2	日用品の買い物をしていますか	0.はい / 1.いいえ
3	預貯金のおし入れをしていますか	0.はい / 1.いいえ
4	友人の家を訪ねていますか	0.はい / 1.いいえ
5	家族や友人の相談にのっていますか	0.はい / 1.いいえ
6	階段を手すりや壁をつたわずに昇っていますか	0.はい / 1.いいえ
7	椅子に座った状態から何もつかまらずに立ち上がっていますか	0.はい / 1.いいえ
8	15分間位続けて歩いていますか	0.はい / 1.いいえ
9	この1年間に転んだことがありますか	1.はい / 0.いいえ
10	転倒に対する不安は大きいですか	1.はい / 0.いいえ
11	6ヶ月間で2～3kg以上の体重減少はありましたか	1.はい / 0.いいえ
12	身長、体重からBMI算出	1.BMI 18.5未満 0.BMI 18.5以上
13	半年前に比べて堅いものが食べにくくなりましたか	1.はい / 0.いいえ
14	お茶や汁物等でむせることがありますか	1.はい / 0.いいえ
15	口の渇きが気になりますか	1.はい / 0.いいえ
16	週に1回以上は外出していますか	0.はい / 1.いいえ
17	昨年と比べて外出の回数が減っていますか	1.はい / 0.いいえ
18	周りの人から「いつも同じ事を聞く」などの物忘れがあるとされますか	1.はい / 0.いいえ
19	自分で電話番号を調べて、電話をかけることをしていますか	0.はい / 1.いいえ
20	今日が何月何日かわからない時がありますか	1.はい / 0.いいえ
21	(ここ2週間) 毎日の生活に充実感がない	1.はい / 0.いいえ
22	(ここ2週間) これまで楽しんでやれていたことが楽しめなくなった	1.はい / 0.いいえ
23	(ここ2週間) 以前は楽にできていたことが今ではおっくうに感じられる	1.はい / 0.いいえ
24	(ここ2週間) 自分が役に立つ人間だと思えない	1.はい / 0.いいえ
25	(ここ2週間) わけもなく疲れたような感じがする	1.はい / 0.いいえ

Fig. 2 The Kihon Checklist

Manual on Assessment of Lifestyle Functioning for Care Prevention (Revised Edition), March 2009.
 No.1-5 Social activities of daily living, No.6-10 Physical functions, No.11-12 Nutritional status,
 No.13-15 Oral function, No.16-17 Daily activities, No.18-20 Cognitive function, No.21-25
 Depressive mood

2-2-2 血管機能

血管機能評価は血管の伸展性の指標である Cardio-ankle vascular index (CAVI)を用い、Vasera-1500（フクダ電子株式会社）で測定した。CAVIは大動脈を含む「心臓（Cardio）から足首（Ankle）まで」の動脈（Vascular）の硬さを反映する指標（Index）で、動脈硬化が進行するほど高い値となる。CAVIは頸動脈エコー等で測定されるステイフネスパラメータ β 法に基づき算出され、血圧に依存しない血管固有の硬さを表す。CAVIの算出は、ステイフネスパラメータ β を、速度と容積弾性率の式（ブラウムウェル・ヒルの式）[28]と、剛性パラメータの式 [29]から導き出された以下の式による。

$$\text{CAVI} = a\{(2\rho/\Delta P) \times \ln(P_s/P_d) \text{PWV}^2\} + b$$

Ps: 収縮期血圧、Pd: 拡張期血圧、PWV: 脈波伝播速度、 ΔP : Ps-Pd、 ρ : 血液密度、

a および b: 定数

測定は、仰臥位で頭部を正中線上に保持し、両上腕と両足首にカフを装着後、安静にしてから心電図と心音をモニターしながら実施した。PWVは血管の長さを脈波が大動脈弁から足首まで伝播する時間で割ったもので、上腕と足首に装着したカフで測定し $T = t_b + t_{ba}$ で求められ（Fig. 3）、Vasera-1500 CAVI測定装置で自動的に計算された。大動脈の進展性の低下は心疾患の発症や予後を規定する因子となることが知られており、早期診断と管理に用いられ、基準値 $\text{CAVI} \geq 9$ で異常（動脈硬化）とした [9, 30, 31]。

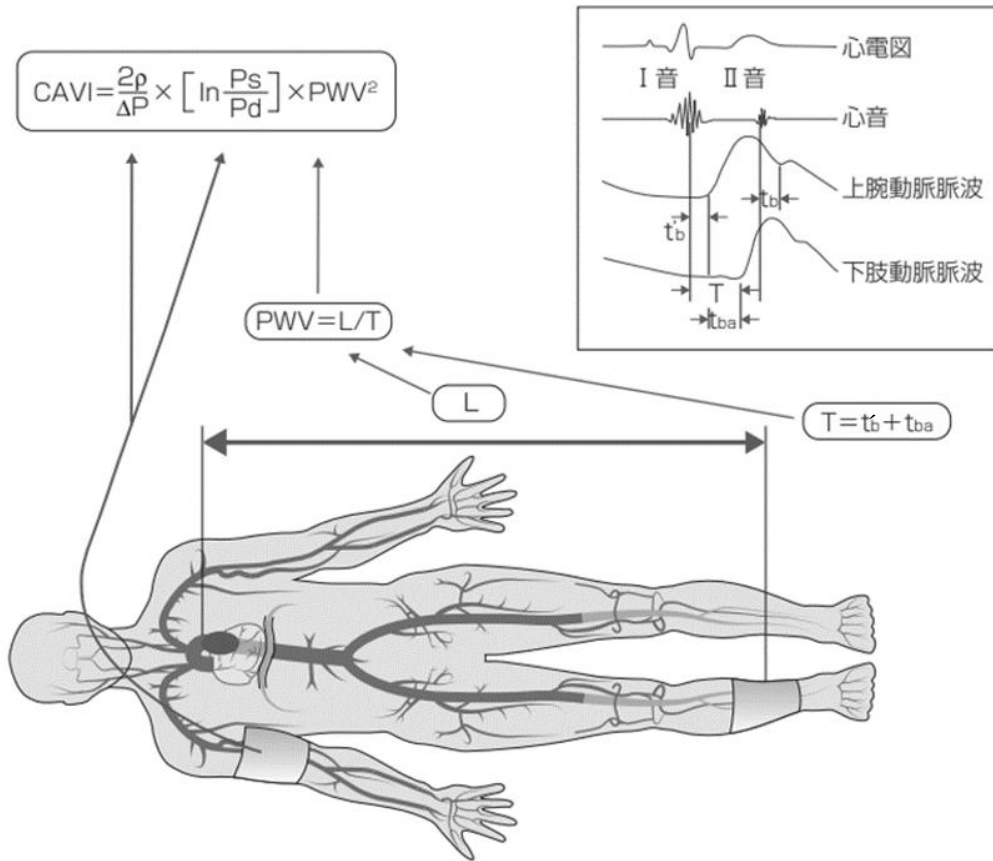


Fig. 3 PWV from the heart to the ankle was obtained by measuring the length from the aortic valve to the ankle, and by $T=t_b + t_{ba}$. The blood pressure was measured at the brachial artery. Ps: systolic blood pressure, Pd: diastolic blood pressure, PWV: pulse wave velocity, ΔP : $P_s - P_d$, ρ : blood density, L: length from Aortic Valve to Ankle, T: time taken for the pulse wave to propagate from the aortic valve to the ankle, t_{ba} : time between the rise of brachial pulse wave and the rise of ankle pulse wave, t_b : time between aortic valve's closing sound and the notch of brachial pulse wave, t'_b : time between aortic valve's opening sound and the rise of brachial pulse wave [9, 32].

2-2-3 食塩摂取量

食塩摂取量は、随時尿中ナトリウム濃度 (mEq/L) と尿中クレアチニン濃度 (mg/dL) を健診検査に追加して測定し、Tanaka 法を用いて算出した [33]。

<Tanaka 法計算式>

・ 24 時間尿 Na 排泄量 (g/日) = $21.98 \times \left[\frac{\text{随時尿 Na (mEq/L)}}{\text{随時尿 Cr (mg/dL)}} / 10 \times 24 \text{ 時間尿 Cr 排泄量予測値} \right]^{0.392}$

・ 推定 1 日食塩摂取量 (g/日) = 24 時間尿 Na 排泄量 (mEq/日) $\div 17$

* 24 時間尿 Cr 排泄量予測値 (mg/日) = 体重 (kg) $\times 14.89$ + 身長 (cm) $\times 16.14$ - 年齢 $\times 2.04$ - 2244.45

2-2-4 服用薬剤

対象者が健診時点で継続して使用している薬剤について、人間ドックで収集する問診票とお薬手帳をもとに、服用薬剤数、薬剤名、1 日用量を調査した。服用薬剤は厚生労働省の薬価基準収載医薬品コードを用い薬効分類を行った。

2-2-5 自主的運動量

自主的運動量はアンケートと聴取にて得た。仕事や日常活動を除外し、健康増進目的で行っている自主的な運動習慣の有無、運動の種類と 1 週間あたりの運動時間をアンケートにて調査し併せて詳細を聴取した。1 週間当たりの運動習慣 (METs/week) は、2011 Compendium of Physical Activities を用いて算出した [34]。

2-2-6 その他の臨床的指標

参加者の臨床検査値および背景情報は、人間ドックの記録から抽出した。抽出した変数は、年齢、性別、併存疾患、肥満度 (BMI)、腹囲、骨格筋率、体脂肪率、収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノト

ランスフェラーゼ (ALT)、 γ -グアノシン三リン酸 (γ -GTP)、アルカリホスファターゼ (ALP)、総蛋白 (TP)、総ビリルビン (T-Bil)、アルブミン (ALB)、ヘモグロビン (Hb)、血清鉄、尿酸 (UA)、推定糸球体ろ過量 (eGFR)、空腹時血糖、HbA1c、高密度リポ蛋白コレステロール (HDL-C)、低密度リポ蛋白コレステロール (LDL-C)、中性脂肪、C 反応蛋白 (CRP)、および病歴とした。eGFR は Modification of Diet in Renal Disease study equation を日本人向けに修正したものをを用いて算出した： $194 \times \text{血清クレアチニン}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ (女性の場合 $\times 0.739$) [35]。

体組成は、In Body 430 (インボディ・ジャパン株式会社) を用いて測定した。骨格筋率は骨格筋量 (kg) / 体重 (kg)、体脂肪率は体脂肪量 (kg) / 体重 (kg) の百分率で表した。

臨床的基準は日本人間ドック学会の判定基準 (Fig. 4) を参考とした。

項目		A異常なし	B軽度異常	C要経過観察 (生活改善・再検査)	D要医療 D1要治療・要精検	E 治療中
体格指数 (BMI)	kg/m ²	18.5-24.9		18.4 以下, 25.0 以上		
腹囲 cm	男性	84.9 以下		85.0 以上		
	女性	89.9 以下		90.0 以上		
血圧 mmHg (2回測定:平均値)	収縮期	129 以下	130-139	140-159	160 以上	
	拡張期	84 以下	85-89	90-99	100 以上	
心拍数 (仰臥位)	回/分	45-85		40-44, 86-100	39 以下, 101 以上	
視力 (裸眼, 矯正両方の場合は矯正で判定) (悪い側で判定)		1.0 以上		0.7-0.9	0.6 以下	
聴力 dB	1000Hz	30 以下		35	40 以上	
	4000Hz	30 以下		35	40 以上	
呼吸機能 (スパイロメトリー)	1 秒率(%)	70.0 以上			69.9 以下	
	%1 秒量 (予測1 秒量に対する%)	80.0 以上 (1 秒率 70.0%以上)		79.9 以下 (1 秒率 70.0%以上) または 80.0 以上 (1 秒率 69.9%以下)	79.9 以下 (1 秒率 69.9%以下)	
	%肺活量(%)	80.0 以上			79.9 以下	
総たんぱく	g/dL	6.5-7.9	8.0-8.3	6.2-6.4	6.1 以下, 8.4 以上	
アルブミン	g/d	3.9 以上		3.7-3.8	3.6 以下	
クレアチニン mg/dL (eGFR を優先して判定)	男性	1.00 以下	1.01-1.09	1.10-1.29	1.30 以上	
	女性	0.70 以下	0.71-0.79	0.80-0.99	1.00 以上	
eGFR(mL/分/1.73 m ² による)		60.0 以上		45.0-59.9	44.9 以下	
尿酸	mg/dL	2.1-7.0	7.1-7.9	2.0 以下, 8.0-8.9	9.0 以上	
HDL コレステロール	mg/dL	40 以上		35-39	34 以下	
Non-HDL コレステロール	mg/dL	90-149	150-169	170-209	89 以下, 210 以上	
LDL コレステロール	mg/dL	60-119	120-139	140-179	59 以下, 180 以上	
中性脂肪	mg/dL	30-149	150-299	150-299	29 以下, 500 以上	
AST	U/L	30 以下	31-35	36-50	51 以上	
ALT	U/L	30 以下	31-40	41-50	51 以上	
γ-GTP	U/L	50 以下	51-80	81-100	101 以上	
FPG(血漿)空腹時血糖	mg/dL		1)FPG:100-109 かつ HbA1c:5.9 以下	1) FPG:110-125 2) HbA1c:6.0-6.4	FPG:126 以上 かつ	
HbA1c(NGSP) %		FPG:99 以下 かつ HbA1c:5.5 以下	2)FPG:99 以下 かつ HbA1c:5.6-5.9 1),2)のいずれかのもの	3) FPG:126 以上かつ HbA1c:6.4 以下 4) FPG:125 以下かつ HbA1c:6.5 以上 1) ~4) のいずれかのもの	HbA1c:6.5 以上	
白血球数	10 ³ /μL	3.1-8.4	8.5-8.9	9.0-9.9	3.0 以下, 10.0 以上	
血色素量	男性	13.1-16.3	16.4-18.0	12.1-13.0	12.0 以下, 18.1 以上	
	女性	12.1-14.5	14.6-16.	11.1-12.0	11.0 以下, 16.1 以上	
血小板数	10 ⁴ /μL	14.5-32.9	12.3-14.4, 33.0-39.9	10.0-12.2	9.9 以下, 40.0 以上	
CRP	mg/dL	0.30 以下	0.31-0.99		1.00 以上	
梅毒反応	陰性				陽性	
HBs 抗原	陰性				陽性	
HCV 抗体	陰性				陽性	

Fig. 4 Judgment Classification 2021 Edition, Japan Society of Ningen Dock

2-3 統計解析

連続変数を対象として、Shapiro-Wilk 検定で正規性を評価した。

対象者を KCL に基づき、ロバスト群、プレフレイル群、フレイル群の 3 群に分け、変数の割合や平均値の差を比較した。連続変数については、正規性に従って一元配置分散分析または Kruskal-Wallis 検定を行った。カテゴリー変数については、 χ^2 二乗検定を用いた。

順序ロジスティック多変量解析への変数の採用にあたり、 $P < 0.1$ 、群間における平均値の線形性および臨床的な重要性を加味した。連続変数において、群間平均値の線形性がロバスト、プレフレイル、フレイルの順で直線または L 字型を示すものを採用し、U 字型を示すものは不採用とした。採用した連続変数は、臨床的基準もしくは分布を参考とし、2 群または 3 群のカテゴリー変数に置き換えた。

フレイルに対する変数の関連を評価するため、ロバスト、プレフレイル、フレイルをそれぞれ 0、1、2 として設定し順序ロジスティック回帰分析を行った。SBP、服用薬剤数、血清鉄、T-Bil、運動習慣、CAVI、ALB をカテゴリー変数とし、多変量 Model 1 を作成した。Model 2 は Model 1 を年齢、性別、BMI で調整し、さらに Model 3 では Model 2 に加えて、疾患（脳卒中、心疾患、貧血）と服用薬（高血圧薬、糖尿病薬、高脂血症薬）で調整した。

すべての分析は、SPSS ver. 27 (IBM, New York, USA) を使用して実施し、 $P < 0.05$ で統計的有意差ありとした。

3 結果

3-1 フレイル状態で層化した二変量解析

372 人の受診者のうち、47 名 (12.6%) がフレイル、99 名 (26.6%) がプレフレイルであった。女性の割合は、ロバスト群、プレフレイル群、フレイル群でそれぞれ 41.6%、48.5%、42.6%であった。ロバスト群、プレフレイル群、フレイル群の平均年齢はそれぞれ 71.8 歳、72.2 歳、72.7 歳であり、75 歳以上の参加者の割合はそれぞれ 25.2%、28.3%、34.0%であった。3 群間に年齢、性別の有意差はなく、BMI などの体格指標にも差は認められなかった。(Table 1-1)

Table 1-1 Characteristics of participants and bivariate analysis stratified by frailty status.

Variables	Total	Robust	Pre-frail	Frail	P values
Number	372 (100)	226 (60.8)	99 (26.6)	47 (12.6)	
Age, sex, and body size					
Age (years)	72.0 ± 5.1	71.8 ± 5.0	72.2 ± 5.4	72.7 ± 5.1	0.460 ^a
Age ≥75 years	101 (27.2)	57 (25.2)	28 (28.3)	16 (34.0)	0.445 ^c
Female	162 (43.5)	94 (41.6)	48 (48.5)	20 (42.6)	0.509 ^c
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 3.2	23.3 ± 3.1	23.1 ± 2.7	23.4 ± 4.1	0.982 ^a
Waist circumference (cm)	82.4 ± 8.4	82.1 ± 8.6	82.2 ± 7.0	84.1 ± 10.0	0.320 ^b
Skeletal muscle percentage (%)	40.1 ± 4.2	40.3 ± 4.2	39.7 ± 4.2	39.9 ± 4.6	0.437 ^b
Body fat percentage (%)	25.9 ± 7.0	25.7 ± 6.9	26.4 ± 6.9	26.0 ± 7.9	0.582 ^a

Numerical data are shown as mean ± SD. Categorical data are shown as number of data points (%).

^a Kruskal-Wallis, ^b ANOVA, ^c Chi-square test, †P<0.1, *P<0.05

Abbreviations: BMI, body mass index

SBP の平均は 3 群間で L 字型を示し、フレイル群に比べロバスト群で 3.0 mmHg 高かった。平均服用薬剤数は線形であり、ロバスト群に比べプレフレイル群では 0.3 剤、フレイル群では 1.7 剤多かった。血清鉄濃度の平均値はいずれも正常範囲であり直線的であったが、

フレイル群ではロバスト群に比べ 16.7%低かった。Hb も血清鉄と同様の傾向を示したが、フレイル群ではロバスト群に比べ 3.7%の低値に留まった。T-Bil の平均値も正常範囲ではあるが、フレイル群ではロバスト群と比較して 12.6%の低値を示し、L字型の線形を示していた。日常活動を除いた健康増進目的における 1 週間あたりの習慣的運動活動度の平均値はロバスト群に比べフレイル群で 25.4%低値を示し直線的であった。CAVI はロバスト群に比べフレイル群で 4.1%、プレフレイル群に比べフレイル群で 6.7%高値であり平均値は L字型を示した。ALB の平均値はいずれも正常範囲であるが、フレイル群ではロバスト群に比べ 1.9%低く、直線的であった。

CAVI、SBP、ALB、T-Bil、Hb、血清鉄、服用薬剤数、習慣的運動活動度の平均値には 3 群間で有意差、もしくはその傾向が認められた。ALT、 γ -GTP、FEV1/FVC も $P < 0.1$ であり有意な傾向はみられたものの、3 群の平均値は U字型を示した。糖尿病治療薬、高脂血症治療薬、脳卒中、心疾患、貧血はフレイル群で高い傾向を示したが、有意差は認められなかった。(Table 1-2)

Table 1-2 Characteristics of participants and bivariate analysis stratified by frailty status.
Laboratory data and physical exam and Medication, past history, and habits

Variables	Total	Robust	Pre-frail	Frail	P values
CAVI	8.57 ± 1.07	8.58 ± 0.86	8.37 ± 0.98	8.93 ± 1.82	0.091 ^{a,†}
SBP (mmHg)	117.2 ± 12.7	118.6 ± 12.7	114.7 ± 11.0	115.6 ± 14.7	0.062 ^{a,†}
DBP (mmHg)	67.7 ± 9.0	68.7 ± 9.3	65.8 ± 7.9	66.7 ± 9.3	0.022 ^{b,†,*}
Fasting blood glucose (mg/dL)	103.1 ± 20.5	102.5 ± 19.3	103.6 ± 20.6	104.7 ± 25.7	0.955 ^a
HbA1c (NGSP) (%)	6.0 ± 0.6	5.9 ± 0.6	6.0 ± 0.7	6.0 ± 0.7	0.418 ^a
LDL-C (mg/dL)	119.0 ± 26.9	119.2 ± 25.5	121.1 ± 28.6	113.7 ± 29.6	0.291 ^b
HDL-C (mg/dL)	65.3 ± 16.5	66.5 ± 17.0	62.8 ± 14.3	64.6 ± 18.3	0.299 ^a
Triglyceride (mg/dL)	96.7 ± 53.1	96.9 ± 56.1	94.2 ± 44.1	101.0 ± 56.0	0.883 ^a
Uric acid (mg/dL)	5.4 ± 1.3	5.4 ± 1.3	5.4 ± 1.3	5.1 ± 1.1	0.369 ^b
eGFR (mL/min/1.73m ²)	63.7 ± 12.3	63.4 ± 12.3	63.8 ± 11.7	64.9 ± 13.9	0.750 ^b
AST (U/L)	22.2 ± 7.3	22.3 ± 6.9	22.5 ± 8.5	21.6 ± 7.0	0.704 ^a
ALT (U/L)	19.0 ± 11.2	18.7 ± 9.8	20.2 ± 12.5	17.7 ± 14.2	0.069 ^{a,†}
γ-GTP (U/L)	27.0 ± 17.9	26.2 ± 16.8	30.4 ± 19.9	23.4 ± 17.7	0.016 ^{a,†,*}
ALP (U/L)	208.2 ± 59.9	204.8 ± 55.2	212.3 ± 62.5	215.7 ± 74.8	0.700 ^a
Total protein (g/dL)	6.97 ± 0.40	6.97 ± 0.38	6.95 ± 0.39	7.03 ± 0.53	0.848 ^a
ALB (g/dL)	4.09 ± 0.27	4.11 ± 0.26	4.05 ± 0.27	4.03 ± 0.34	0.117 ^a
T-Bil (mg/dL)	0.93 ± 0.29	0.95 ± 0.29	0.94 ± 0.29	0.83 ± 0.23	0.069 ^{a,†}
Hb (g/dL)	13.5 ± 1.4	13.6 ± 1.3	13.6 ± 1.4	13.1 ± 1.4	0.046 ^{a,†,*}
Serum iron (μg/dL)	103.8 ± 30.4	106.6 ± 31.3	104.6 ± 29.6	88.8 ± 22.4	0.001 ^{a,†,*}
CRP (mg/dL)	0.113 ± 0.345	0.083 ± 0.123	0.099 ± 0.255	0.285 ± 0.844	0.142 ^a
Vital capacity percentage (%)	95.6 ± 14.6	95.7 ± 14.8	97.0 ± 13.2	92.1 ± 16.5	0.160 ^b
FEV1/FVC (%)	77.0 ± 7.0	77.0 ± 7.0	77.9 ± 6.8	75 ± 7.5	0.044 ^{a,†,*}
Number of medications	2.9 ± 2.9	2.6 ± 2.7	2.9 ± 3.0	4.3 ± 3.7	0.015 ^{a,†,*}
Antihypertensive medication	146 (39.2)	88 (38.9)	39 (39.4)	19 (40.4)	0.982 ^c
Hypoglycemic medication	52 (14.0)	29 (12.8)	12 (12.1)	11 (23.4)	0.135 ^c
Hypolipidemic medication	123 (33.1)	76 (33.6)	29 (29.3)	18 (38.3)	0.535 ^c
Stroke	21 (5.6)	11 (4.9)	5 (5.1)	5 (10.6)	0.283 ^c
Cardiac disease	39 (10.5)	21 (9.3)	9 (9.1)	9 (19.1)	0.116 ^c
Anemia	47 (12.6)	25 (11.1)	14 (14.1)	8 (17.0)	0.465 ^c
Exercise strength (METs/week)	11.1 ± 18.3	11.8 ± 19.0	10.5 ± 17.4	8.8 ± 16.2	0.024 ^{a,†,*}
Sodium intake (g/day)	9.47 ± 2.21	9.55 ± 2.32	9.19 ± 1.95	9.63 ± 2.21	0.291 ^a
Drinking	150 (40.3)	96 (42.5)	34 (34.3)	20 (42.6)	0.367 ^c
Smoking	17 (4.6)	9 (4.0)	5 (5.1)	3 (6.4)	0.746 ^c

Numerical data are shown as mean ± SD. Categorical data are shown as number of data points (%).

^aKruskal-Wallis, ^bANOVA, ^c Chi-square test, [†]P<0.1, *P<0.05

Abbreviations: CAVI, cardio-ankle vascular index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; Hb, hemoglobin; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; eGFR, estimated glomerular filtration rate; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; γ -GTP, gamma guanosine triphosphate; ALP, alkaline phosphatase; TP, total protein; ALB, albumin; T-Bil, total bilirubin; CRP, C-reactive protein; FEV1, forced expiratory volume in a second; FVC, forced vital capacity.

3-2 二変量解析で採用された連続変数のカテゴリー変数による χ^2 検定

SBP、投薬数、血清鉄、T-Bil、運動習慣、CAVI、ALB をカテゴリー変数に置き換え、 χ^2 検定を行った (Table 2)。その結果、すべてのカテゴリー変数でロバスト群、プレフレイル群およびフレイル群の3群間で有意差、もしくは傾向がみられた。

Table 2 Chi-square test for categorical variables created from continuous variables stratified by frailty status.

Categorical variables	Robust	Pre-frail	Frail	P values
CAVI				
<9	157 (69.5)	68 (68.7)	25 (53.2)	0.090 ^{a,†}
≥9	69 (30.5)	31 (31.3)	22 (46.8)	
SBP				
<100 mmHg	9 (4.0)	11 (11.1)	7 (14.9)	0.005 ^{a,†,*}
≥100, <130 mmHg	177 (78.3)	81 (81.8)	34 (72.3)	
≥130 mmHg	40 (17.7)	7 (7.1)	6 (12.8)	
ALB				
≤3.8 g/dL	32 (14.2)	21 (21.2)	14 (29.8)	0.025 ^{a,†,*}
>3.8 g/dL	194 (85.5)	78 (78.8)	33 (70.2)	
T-Bil				
≤0.6 mg/dL	16 (7.1)	11 (11.1)	12 (25.5)	0.001 ^{a,†,*}
>0.6 mg/dL	210 (92.9)	88 (88.9)	35 (74.5)	
Serum iron				
≤85 μg/dL	50 (22.1)	27 (27.3)	24 (51.1)	< 0.001 ^{a,†,*}
>85, ≤125 μg/dL	125 (55.3)	52 (52.5)	22 (46.8)	
>125 μg/dL	51 (22.6)	20 (20.2)	1 (2.1)	
Number of medications				
0-2 medications	132 (58.4)	55 (55.6)	16 (34.0)	0.001 ^{a,†,*}
3-6 medications	75 (33.2)	31 (31.3)	17 (36.2)	
≥7 medications	19 (8.4)	13 (13.1)	14 (29.8)	
Exercise strength				

≤2 METs/week	53 (23.5)	38 (38.4)	22 (46.8)	0.004 ^{a,†,*}
>2, ≤4 METs/week	50 (22.1)	16 (16.2)	10 (21.3)	
>4 METs/week	123 (54.4)	45 (45.5)	15 (31.9)	

Data are shown as number of data (%). ^a Chi-square test, [†]P<0.1, *P<0.05

Abbreviations: CAVI, cardio-ankle vascular index; SBP, systolic blood pressure; ALB, albumin; T-Bil, total bilirubin

3-3 多変量順序ロジスティック回帰分析

採用した変数において多変量順序ロジスティック解析を行った (Table 3)。Model 1 では、変数として SBP、服用薬剤数、血清鉄、T-Bil、運動習慣、CAVI、ALB を用い、SBP、服用薬剤数、血清鉄、T-Bil、運動習慣、CAVI に有意差が認められた。Model 2 では、Model 1 を、年齢、性別、BMI で調整したが、Model 1 と同様の結果が得られた。さらに、Model 2 に加えて、疾患、服用薬剤で調整した Model 3 では、SBP、服用薬剤数、血清鉄、T-Bil、運動習慣、CAVI がフレイルの独立した関連因子として有意差が認められた。オッズ比は SBP ≥ 130 mmHg と比較して、SBP 100-129 mmHg で 2.43 [95%信頼区間 (CI) 1.15-5.11, P=0.020]、SBP < 100 mmHg で 8.95 (95%CI 2.98-26.83, P<0.001) であった。服用薬剤数でのオッズ比は 0・2 剤投与群に比べ、3・6 剤投与で 1.73 (95%CI 0.97-3.08, P=0.062)、7 剤以上で 3.64 (95%CI 1.54-8.62, P=0.003) であった。血清鉄濃度では 86-125 µg/dL 群は 126 µg/dL 以上群と比較して 1.88 (95%CI 1.00-3.55, P = 0.050) と高いオッズ比を示す傾向があり、85 µg/dL 以下群は 2.91 (95%CI 1.46-5.81, P=0.002) であった。T-Bil ≤ 0.6 mg/dL は、> 0.6 mg/dL と比較してオッズ比が 2.49 (95%CI 1.23-5.05, P = 0.011) であった。週 1 時間の早歩きは約 4 METs/week となるため、2 METs/week 以下、> 2 METs/week かつ ≤ 4 METs/week、> 4 METs/week の 3 群に分けて比較した。運動習慣 > 4 METs/week である群と比較して、オッズ比は > 2 METs/week かつ ≤ 4 METs/week の群で 1.18 (95%CI 0.65-2.15, P=0.585)、≤ 2 METs/week の群で 2.45 (95%CI 1.50-4.03, P<0.001) であった。動脈硬化のカットオフ値は CAVI 9 以上であるため、CAVI 9 未満と比較したオッズ比は 1.84 (95%CI 1.10-3.07, P=0.020) であった。ALB ≤ 3.8 g/dL は > 3.8 g/dL と比較してオッズ比 1.59 (95%CI 0.90-2.80, P=0.112) となり、有意差はなかった。

Table 3 Multivariate ordinal logistic regression analysis of risk factors for frailty

Categorical variables	Model 1		Model 2		Model 3	
	OR (95%CI)	P values	OR (95%CI)	P values	OR (95%CI)	P values
SBP						
≥130 mmHg	1		1		1	
≥100, <130 mmHg	2.61 (1.2-5.35)	0.009*	2.74 (1.32-5.68)	0.007*	2.43 (1.15-5.11)	0.020*
<100 mmHg	10.01 (3.56-28.12)	< 0.001*	11.10 (3.82-32.29)	< 0.001*	8.95 (2.98-26.83)	< 0.001*
Number of medications						
0-2 medications	1		1		1	
3-6 medications	1.42 (0.88-2.30)	0.151	1.41 (0.86-2.31)	0.176	1.73 (0.97-3.08)	0.062
≥7 medications	2.88 (1.50-5.53)	0.002*	2.91 (1.45-5.85)	0.003*	3.64 (1.54-8.62)	0.003*
Serum iron						
>125 µg/dL	1		1		1	
>85, ≤125 µg/dL	1.81 (0.97-3.36)	0.061	1.76 (0.94-3.28)	0.078	1.88 (1.00-3.55)	0.050
≤85 µg/dL	2.85 (1.45-5.62)	0.002*	2.82 (1.42-5.58)	0.003*	2.91 (1.46-5.81)	0.002*
T-Bil						
>0.6 mg/dL	1		1		1	
≤0.6 mg/dL	2.22 (1.14-4.36)	0.020*	2.12 (1.07-4.19)	0.030*	2.49 (1.23-5.05)	0.011*
Exercise strength						
>4 METs/week	1		1		1	
>2, ≤4 METs/week	1.25 (0.69-2.26)	0.456	1.25 (0.69-2.26)	0.467	1.18 (0.65-2.15)	0.585
≤2 METs/week	2.57 (1.57-4.19)	< 0.001*	2.52 (1.54-4.12)	< 0.001*	2.45 (1.50-4.03)	< 0.001*
CAVI						
<9	1		1		1	
≥9	1.8 (1.11-.90)	0.016*	1.89 (1.14-3.12)	0.013*	1.84 (1.10-3.07)	0.020*
ALB						
>3.8 g/dL	1		1		1	
≤3.8 g/dL	1.55 (0.90-2.67)	0.116	1.63 (0.93-2.84)	0.089	1.59 (0.90-2.80)	0.112

Model 1: Multivariate ordinal logistic regression model including SBP, number of medications, serum iron, T-Bil, exercise strength, CAVI, and ALB.

Model 2: Model 1+ adjusted with age, sex, and BMI

Model 3: Model 2+ adjusted for antihypertensive medication, hypoglycemic medication, hypolipidemic medication, stroke, cardiac disease, and anemia

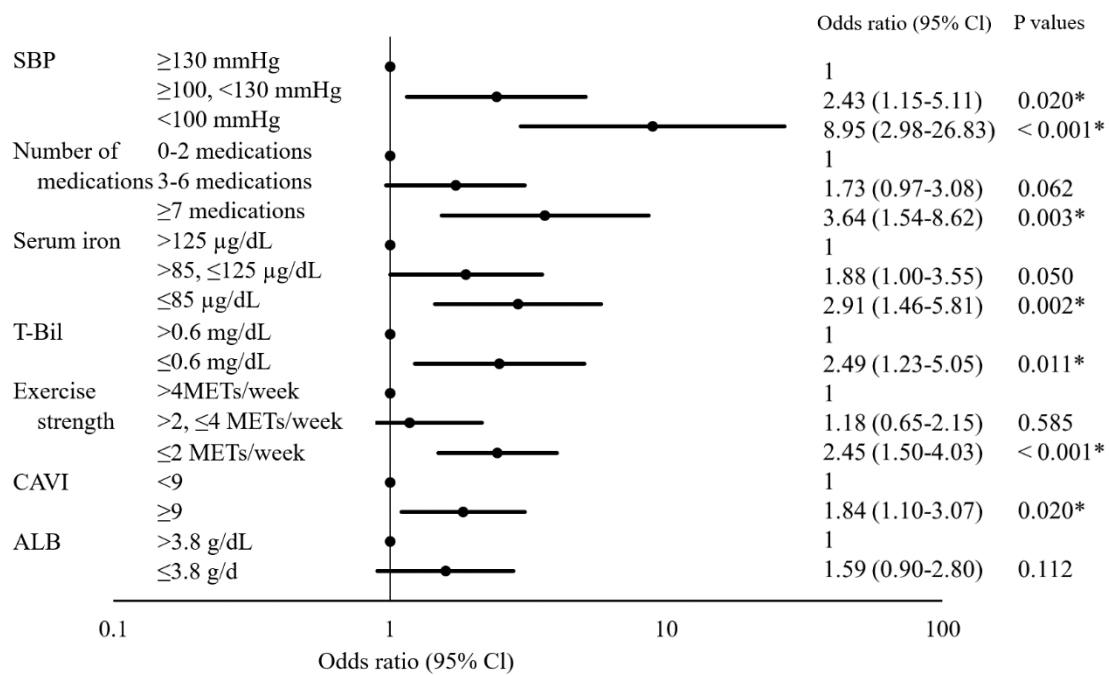


Fig. 5 Odds ratios for multivariate ordinal logistic regression analysis (Model 3) of risk factors for frailty

4 考察

本研究では、人間ドックを受診した 65 歳以上の高齢者を対象として、KCL で評価したフレイルに基づいてその関連因子を探索し、SBP、服用薬剤数、血清鉄、T-Bil、運動習慣、CAVI がフレイルと関連する結果が得られた。

4-1 フレイル有病率

本研究における KCL に基づくフレイルの有病率は、フレイル群 12.6%、プレフレイル群 26.6%であった。介護認定を受けていない 65 歳以上の自立した高齢者の地域住民 5542 人を対象とした研究では、KCL に基づくフレイルの有病率は、フレイル 955 人 (17.2%)、プレフレイル 1625 人 (29.3%) と報告されている [36]。O'Caoimh らによるシステマティックレビューによると、アジアにおける身体的フレイルに基づくフレイル有病率は 11%、フレイル指数に基づくものは 25%であった [37]。対象者やフレイルの判定基準が異なるため直接比較することは困難であるが、本研究と過去の報告との間にフレイル有病率に大きな乖離はないと考えられる。

4-2 関連因子

4-2-1 年齢

フレイル群、プレフレイル群、ロバスト群の平均年齢はそれぞれ 72.7 歳、72.2 歳、71.8 歳であり、フレイル状態による 3 群間の年齢差はなかった。先行研究 [17, 19] では年齢がフレイルのリスク因子とされていたが、本研究では関連因子とされなかった。これは、人間ドックを受診した高齢者では、通常健康診断受診高齢者と比較して、緒論でも述べたように異常所見率が低いことが報告されており [25]、他の高齢者に比べて健康志向が高いことによると考えられる。

4-2-2 体格・体組成

一般住民を対象とした先行研究では、BMI、腹囲、骨格筋率、体脂肪率がリスク因子とされていたが [17, 18, 38, 39]、本研究では関連がみられなかった。その理由として、本研究での BMI と腹囲の平均はそれぞれ 23.3 kg/m²、82.4 cm であり極端に逸脱した被験者が少なく、人間ドッグを受診した高齢者の健康管理意識の高さによると考えられた。

4-2-3 収縮期血圧 (SBP)

SBP とフレイルに関連がみられたが、降圧薬や併存疾患などの変数で調整した後もなお有意な関連が認められた。先行研究において、血圧低値とフレイルの関連が報告されており [40]、本研究と類似するものである。SBP 100 mmHg 以上ではフレイルのオッズ比は低くなるが、SBP の上昇に伴う血管壁への負担を考慮する必要がある。血圧は、様々な物質やストレス要因によって変動し、一般的に、身体活動により交感神経系が活性化され昇圧をもたらす。一方、日本を含むアジア諸国の食生活は食塩摂取量が多いことが特徴であり、2020 年の厚生労働省の発表によると、2019 年の日本の食塩摂取量は男性で 10.9 g/day、女性で 9.3 g/day であり、世界保健機関推奨値の 5.0 g/day 未満よりはるかに多く、血管や腎臓への影響が否めない。本調査対象者の平均食塩摂取量も 9.47 g/day と高いが、フレイル群間での食塩摂取量に差はなかった。

さらに、フレイルは心血管疾患のリスク因子であり [41, 42]、なかでも心不全はフレイルとの関連が強く示唆されている [43]。心不全の所見である左室不全による血圧低下は、フレイルのリスク因子となる可能性がある。本研究では、心血管障害の所見はあるものの、心不全を特定して調査することができなかったため、その関与は不明である。

4-2-4 Cardio-ankle vascular index (CAVI)

動脈硬化の測定方法には、CAVI の他に、頸動脈大腿部脈波伝播速度、上腕足首脈波伝播速度などがある。その中でも、CAVI は血圧の影響を比較的受けにくい測定方法である [9]。

本研究では、KCL に基づいて判定されたフレイルと CAVI 高値との関連を初めて明らかにした。動脈壁は加齢とともに硬化し、心血管リスク因子の併存により加速される [44]。筋肉血流は年齢とともに減少し、これは部分的に動脈硬化の程度と関係があることが示唆されている [45]。動脈硬化は、プラークの蓄積に関連したリモデリングおよび石灰化により、一時的または慢性的な炎症が進行する [44]。炎症は、筋力低下、体重減少、活動性の低下、食欲不振を引き起こし、除脂肪体重の減少およびフレイルを惹起することが示唆されている [38, 46]。フレイルと動脈硬化の指標はいくつかあるが、Framingham Heart Study と Qi Xue らの高齢の地域在住者を対象とした横断研究では、KCL ではないフレイルの指標を用い、動脈硬化がフレイルのリスク因子であると報告している [22, 47]。さらに、Fried's frailty phenotype を使用してフレイルを評価した研究では、CAVI がフレイルリスクの判定に使用できると報告している [47]。既報や本結果から、フレイルや動脈硬化の測定方法にかかわらず、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。

4-2-5 服用薬剤数

調査対象者の平均服用薬剤数は、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。ポリファーマシーは、横断的・縦断的研究の両方でフレイルと有意に関連することが報告されているが [48-50]、一部の報告ではポリファーマシーの有意差は認められていない [19]。既報においてフレイルに対する服薬数のカットオフ値は 6.5 であり [51]、一般的にポリファーマシーと定義される 5~6 種類よりも多い服用薬剤数が、フレイルの関連因子であることが示唆された。また、特定の慢性疾患とポリファーマシーがフレイルと関連することが報告されているが [21, 49]、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なかった。したがって、本研究で観察された服用薬剤数とフレイルとの関連は、不特定の疾患やこれらの服薬の蓄積から生じている可能性がある。

4-2-6 運動習慣

本研究の結果によると、2 METs/week 以下の運動習慣がフレイルと関連していた。家事などの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 [16, 52, 53]。厚生労働省が策定した「健康づくりのための身体活動基準 2013」では、65 歳以上の高齢者の日常生活動作や運動などの身体活動の基準は、運動強度にかかわらず 10 METs/week とされている。既報では、150 分/週以上のウォーキングなどの中強度の有酸素運動が、罹患率、死亡率、機能依存性フレイルのリスクを低減し、座りがちな人では、少量の身体活動でもフレイルリスクを低減することが示されている [54, 55]。また、活動的なライフスタイルや身体活動、運動強度にかかわらず、運動への参加がフレイルの進行と関連するという報告もある [53]。一方、BMI、腹囲、骨格筋は以前からフレイルとの関連が指摘されていたが [17, 18, 38, 39]、体格・体組成でも述べたように本研究集団では関連が認められなかった。本研究ではこれらの因子に異常を示す参加者が少なかったこと、また、本研究集団の活動レベルが体格に影響を及ぼすほど高くなかったためであると考えられる。

4-2-7 血清鉄濃度

本研究において、平均血清鉄濃度は何れの群においても正常範囲内であったが、フレイルとの関連性が示唆された。貯蔵鉄プールから動員された血清鉄は、トランスフェリンと結合し血液中を流れ骨髄中で細網細胞を経て、赤芽球系の細胞に取り込まれ、ヘモグロビンの合成に利用される。一般に鉄は、出血や妊娠、炎症性疾患などにより減少する。鉄は食事によって補給されるため、長期的な栄養状態にも関係し、鉄の少ない食事が続くと貯蔵鉄および血清鉄の濃度が低下する。ヘモグロビン濃度や炎症性指標である CRP はフレイルとの関連が報告されているが [1, 56]、フレイルと血清鉄との関連は報告されていない。人間ドックでは、前日夕食以降絶食にて検査を行うため、当日の食事の影響は受けないが、前日の食事や貯蔵鉄からの動員が反映される可能性がある。つまり、人間ドックの血清鉄濃度は、将来

の貧血を示唆するものである可能性がある。本集団ではフレイルと CRP の間に関連がないことを併せて考えると、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。本研究はフレイルと血清鉄レベルの関連を報告した最初の研究である。

4-2-8 総ビリルビン

T-Bil 値は基準範囲内であるにもかかわらず、低値はフレイルと関連することが示唆された。ビリルビンは強力な内因性抗酸化物質である [57, 58]。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 [57]。フレイルやプレフレイルでは、酸化ストレスや炎症性バイオマーカーの増加が報告されている [57, 59-62]。骨格筋は大量の酸素を消費し、多くの活性酸素を生成する。その蓄積は、いくつかのメカニズムを介して、筋肉の量と質の低下を引き起こすと考えられている [57, 63]。したがって、そのメカニズムは予想の域を脱しないが、血清ビリルビン値の低下がフレイルを誘発する可能性が示唆された。

4-2-9 血清アルブミン

血清アルブミンは総タンパクの約 60% を占め、栄養状態の指標とされており、主に長期の栄養状態を反映している。また、肝機能障害やタンパク質の喪失や消費増加により減少する。以前の研究において栄養状態とフレイルの間に密接な関係があることが示されているが [37, 44, 45, 64]、本解析において、血清アルブミン値とフレイルの関連は有意ではなかった。本研究対象者における血清アルブミン値の逸脱はなく、タンパク質摂取等の栄養管理が成されており、栄養状態が良好であった可能性がある。

4-3 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に本研究は、横断的観察研究に特有の限界とバイアスを伴う。また、調査時点のフレイルと因子との関連であり、発症や予後を調査することは出来なかった。これらの問題を評価するためには縦断的研究が必要である。第二に、被検者の服用薬剤は人間ドック時点のものであり、薬剤の服用期間や服用量は評価されていない。第三に、本研究は単施設で実施され、通常年に1度の人間ドック受診者を対象としたため、参加人数が限られていた。

5 結論

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。

6 総括

日本における死因は、厚生労働省の統計によると、2010年では1位「悪性新生物」、2位「心疾患（高血圧除く）」、3位「脳血管疾患」であったが、2020年には1位「悪性新生物」、2位「心疾患（高血圧除く）」、3位「老衰」となり超高齢化社会を反映している。2020年の日本の平均寿命は、男性81.6歳、女性87.7歳となり、日本は世界一の長寿国である。わが国は、国民の4人に1人が65歳以上、8人に1人が75歳以上という世界が経験したことのない超高齢化社会であり、2025年には団塊の世代700万人が75歳をむかえ、医療介護対策と経済的圧迫が大きな社会問題となる。

厚生労働省の「介護保険事業状況報告の概要（令和4年2月暫定版）」によると、2022年2月末現在の要介護（要支援）認定者数は689.1万人とされている。前介護段階であ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となる。今後さらに要介護者が増加することは明白であり、健康寿命を延長し、要介護者を減少させる方策としてフレイル対策は現在の最優先課題である[65]。

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、食塩摂取量、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、KCLに基づくフレイルの独立した関連因子は、収縮期血圧100 mmHg未満、服用薬剤数7剤以上、血清鉄85 µg/dL以下、総ビリルビン0.6 mg/dL以下、運動習慣2 METs/week以下、CAVI9以上であった。本研究はフレイルの関連因子を包括的に検討したものであり、本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。

謝辞

本博士論文は、筆者が高崎健康福祉大学大学院薬学研究科薬学専攻博士課程 臨床薬学研究室において行った研究をまとめたものである。入学から終始変わらぬ温かい御指導と御支援を賜りました高崎健康福祉大学薬学部臨床薬学研究室教授 大林恭子先生に謹んで御礼申し上げます。本研究を行うにあたり、貴重な御助言といつも丁寧な御指導を頂きました高崎健康福祉大学薬学部臨床薬学教育センター 高橋雄太助教に深く感謝申し上げます。

本研究を行うにあたり、多くの有益な御助言と御指導頂きました高崎健康福祉大学薬学部臨床薬学研究室 高橋恵美利講師、高崎健康福祉大学薬学部臨床薬学教育センター 長嶺歩助教に深く感謝いたします。

本論文の審査と貴重な御助言を賜りました主査の吉田真教授、副査の松岡功教授、副査の岡田裕子教授に深く感謝いたします。

本研究を行うにあたり、研究意識、研究遂行の御助言と臨床的な御指導を頂きました群馬大学医学部附属病院臨床試験部 大山善昭准教授に深く感謝いたします。

本研究を行うにあたり、専門的な御指導と御助言を賜りました群馬大学副学長 林邦彦先生、専門的な御教授と臨床診断を賜りました JCHO 群馬中央病院健康管理センター長 今井邦彦先生、群馬大学医学部附属病院臨床試験部 中村哲也教授、群馬大学大学院医学系研究科内科学講座循環器内科学 倉林正彦名誉教授に厚く御礼申し上げます。

本研究の実施にあたり、健診遂行を調整頂きました JCHO 群馬中央病院健康管理センタースタッフ、CAVI の測定を御指導頂くとともに追加検査に対応頂きました JCHO 群馬中央病院臨床検査部スタッフ、研究への理解と業務都合を頂きました JCHO 群馬中央病院薬剤部スタッフに厚く御礼申し上げます。

さらに、卒業研究として研究を手伝って頂いた高崎健康福祉大学薬学部 臨床薬学教室卒業生に感謝いたします。

最後に、就業しながら就学し研究を行うことに対し、理解し辛抱強く見守り支えてくれた夫、娘、両親に心より感謝いたします。

引用文献

- [1] Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: An overview. *Clin Interv Aging*. 9:433-441. 2014.
- [2] Beasley JM, LaCroix AZ, Neuhaus ML, Huang Y, Tinker L, Woods N, Michael Y, Curb JD, Prentice RL. Protein intake and incident frailty in the women's health initiative observational study. *J Am Geriatr Soc*. 58(6):1063-1071. 2010.
- [3] 「日本人の食事摂取基準（2015年版）」策定検討会報告書平成26年3月厚生労働省
- [4] García-Esquinas E, Graciani A, Guallar-Castillón P, López-García E, Rodríguez-Mañas L, Rodríguez-Artalejo F. Diabetes and risk of frailty and its potential mechanisms: A prospective cohort study of older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 16(9):748-754. 2015.
- [5] Landi F, Onder G, Bernabei R. Sarcopenia and diabetes: Two sides of the same coin. *J Am Med Dir Assoc*. 14(8):540-541. 2013.
- [6] Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, Ershler WB, Harris T, Fried LP. Research agenda for frailty in older adults: Toward a better understanding of physiology and etiology: Summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging research conference on frailty in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 54(6):991-1001. 2006.
- [7] Olver TD, Hiemstra JA, Edwards JC, Schachtman TR, Heesch CM, Fadel PJ, Laughlin MH, Emter CA. Loss of female sex hormones exacerbates cerebrovascular and cognitive dysfunction in aortic banded miniswine through a neuropeptide γ -ca. *J Am Heart Assoc*. 6(11). 2017.
- [8] Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, Zeger SL, Fried LP. Phenotype of frailty: Characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 61(3):262-266. 2006.
- [9] Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (cavi). *J Atheroscler Thromb*. 13(2):101-107. 2006.
- [10] Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T, Miyashita Y, Saiki A, Takahashi M,

- Suzuki K et al. Cardio-ankle vascular index (cavi) as a novel indicator of arterial stiffness: Theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb.* 18(11):924-938. 2011.
- [11] 南順一.中心血圧の臨床的意義－中心血圧は血圧測定のパラダイムシフトとなるか. *医学のあゆみ* Volume 230, Issue 5, 413 - 419 .2009.
- [12] Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 31(15):1865-1871. 2010.
- [13] Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: A meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 26(6):631-640. 2010.
- [14] Satake S, Senda K, Hong YJ, Miura H, Endo H, Sakurai T, Kondo I, Toba K. Validity of the kihon checklist for assessing frailty status. *Geriatr Gerontol Int.* 16(6):709-715. 2016.
- [15] Tushita K. [Health checkup for early detection and intervention of frailty -significance of integrated implementation of health services for the elderly]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 58(2):199-205. 2021.
- [16] Borda MG, Pérez-Zepeda MU, Samper-Ternent R, Gómez RC, Avila-Funes JA, Cano-Gutierrez CA. The influence of lifestyle behaviors on the incidence of frailty. *J Frailty Aging.* 9(3):144-149. 2020.
- [17] Arakawa Martins B, Visvanathan R, Barrie H, Huang CH, Matsushita E, Okada K, Satake S, Uno C, Kuzuya M. Frailty prevalence using frailty index, associated factors and level of agreement among frailty tools in a cohort of japanese older adults. *Arch Gerontol Geriatr.* 84:103908. 2019.
- [18] Watanabe D, Yoshida T, Watanabe Y, Yamada Y, Kimura M, Kyoto-Kameoka Study Group. A u-shaped relationship between the prevalence of frailty and body mass index in community-dwelling japanese older adults: The kyoto-kameoka study. *J Clin Med.* 9(5). 2020.
- [19] Pérez-Ros P, Vila-Candel R, López-Hernández L, Martínez-Arnau FM. Nutritional status and risk factors for frailty in community-dwelling older people: a cross-sectional study. *Nutrients* 12(4). 2020.

- [20] Nadruz W, Kitzman D, Windham BG, Kucharska-Newton A, Butler K, Palta P, Griswold ME, Wagenknecht LE, Heiss G, Solomon SD et al. Cardiovascular dysfunction and frailty among older adults in the community: The aric study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 72(7):958-964. 2017.
- [21] Newman AB, Boudreau RM, Naydeck BL, Fried LF, Harris TB. A physiologic index of comorbidity: Relationship to mortality and disability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 63(6):603-609. 2008.
- [22] Orkaby AR, Lunetta KL, Sun FJ, Driver JA, Benjamin EJ, Hamburg NM, Mitchell GF, Vasani RS, Murabito JM. Cross-sectional association of frailty and arterial stiffness in community-dwelling older adults: The framingham heart study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 74(3):373-379. 2019.
- [23] Rodríguez-Mañas L, Rodríguez-Sánchez B, Carnicero JA, Rueda R, García-García FJ, Pereira SL, Sulo S. Impact of nutritional status according to glim criteria on the risk of incident frailty and mortality in community-dwelling older adults. *Clin Nutr.* 40(3):1192-1198. 2021.
- [24] Ikeda N, Saito E, Kondo N, Inoue M, Ikeda S, Satoh T, Wada K, Stickley A, Katanoda K, Mizoue T et al. What has made the population of japan healthy? *Lancet.* 378(9796):1094-1105. 2011.
- [25] Wada T. Analysis of amassed data in 2014 by Japan Society of Ningen Dock (the 4th report) comparison of decision ratio of C and D in forth-staged classification in Ningen Dock data with the abnormal finding rate in the occupational regular medical examination: report of the large-scale research committee on the usefulness of Ningen Dock health evaluation. *Of J Japan Soc Ningen Dock* 33(4):614–618. 2018.
- [26] Sewo Sampaio PY, Sampaio RA, Yamada M, Arai H. Systematic review of the kihon checklist: Is it a reliable assessment of frailty? *Geriatr Gerontol Int.* 16(8):893-902. 2016.
- [27] Satake S, Shimokata H, Senda K, Kondo I, Toba K. Validity of total kihon checklist score for predicting the incidence of 3-year dependency and mortality in a community-dwelling older population. *J Am Med Dir Assoc.* 18(6):552.e551-552.e556. 2017.
- [28] Bramwell JC, Hill AV. The velocity of pulse wave in man. *Proceedings of the Royal Society of*

- London Series B, Containing Papers of a Biological Character. 93(652):298-306. 1922.
- [29] Hayashi G. Analysis of vascular wall constitutive law with finite deformation theory. *Medical Electronics and Biological Engineering*. 13:293-297. 1975.
- [30] Izuhara M, Shioji K, Kadota S, Baba O, Takeuchi Y, Uegaito T, Mutsuo S, Matsuda M. Relationship of cardio-ankle vascular index (cavi) to carotid and coronary arteriosclerosis. *Circ J*. 72(11):1762-1767. 2008.
- [31] Hirasada K, Niimura H, Kubozono T, Nakamura A, Tatebo M, Ogawa S, Tsunematsu N, Chiba S, Matsushita T, Kusano K et al. Values of cardio-ankle vascular index (cavi) between amami islands and kagoshima mainland among health checkup examinees. *J Atheroscler Thromb*. 19(1):69-80. 2012.
- [32] 島倉 淳泰 高田 正信. 日本内科学会雑誌 第 102 卷 第 2 号 : 335-343. 2013
- [33] Tanaka T, Okamura T, Miura K, Kadowaki T, Ueshima H, Nakagawa H, Hashimoto T. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *J Hum Hypertens*. 16(2):97-103. 2002.
- [34] Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Tudor-Locke C, Greer JL, Vezina J, Whitt-Glover MC, Leon AS. 2011 compendium of physical activities: A second update of codes and met values. *Med Sci Sports Exerc*. 43(8):1575-1581. 2011.
- [35] Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis*. 53(6):982-992. 2009.
- [36] Satake S. [kihon checklist and frailty]. 2018. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 55(3):319-328.
- [37] O'Caomh R, Sezgin D, O'Donovan MR, Molloy DW, Clegg A, Rockwood K, Liew A. Prevalence of frailty in 62 countries across the world: A systematic review and meta-analysis of population-level studies. *Age Ageing*. 50(1):96-104. 2021.
- [38] Kohara K, Okada Y, Ochi M, Ohara M, Nagai T, Tabara Y, Igase M. Muscle mass decline, arterial

- stiffness, white matter hyperintensity, and cognitive impairment: Japan shimanami health promoting program study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 8(4):557-566. 2017.
- [39] Hubbard RE, Lang IA, Llewellyn DJ, Rockwood K. Frailty, body mass index, and abdominal obesity in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 65(4):377-381. 2010
- [40] Matsuoka M, Inoue T, Shinjo T, Miiji A, Tamashiro M, Oba K, Arima H, Arasaki O. Cardiovascular risk profile and frailty in japanese outpatients: The nambu cohort study. *Hypertens Res*. 43(8):817-823. 2020.
- [41] Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 103(11):1616-1621. 2009.
- [42] Newman AB, Gottdiener JS, Mcburnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, Tracy R, Walston JD, Fried LP, Group CHSR. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 56(3):M158-166. 2001.
- [43] Maeda D, Kagiya N, Jujo K, Saito K, Kamiya K, Saito H, Ogasahara Y, Maekawa E, Konishi M, Kitai T et al. Aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio is associated with frailty and mortality in older patients with heart failure. *Sci Rep*. 11(1):11957. 2021.
- [44] Lee HY, Oh BH. Aging and arterial stiffness. *Circ J*. 74(11):2257-2262. 2010.
- [45] Sampaio RA, Sewo Sampaio PY, Yamada M, Yukutake T, Uchida MC, Tsuboyama T, Arai H. Arterial stiffness is associated with low skeletal muscle mass in japanese community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 14 Suppl 1:109-114. 2014.
- [46] Kucharska-Newton AM, Palta P, Burgard S, Griswold ME, Lund JL, Capistrant BD, Kritchevsky SB, Bandeen-Roche K, Windham BG. Operationalizing frailty in the atherosclerosis risk in communities study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 72(3):382-388. 2017.
- [47] Xue Q, Qin MZ, Jia J, Liu JP, Wang Y. Association between frailty and the cardio-ankle vascular index. *Clin Interv Aging*. 14:735-742. 2019.
- [48] Aprahamian I, Sasaki E, Dos Santos MF, Izbicki R, Pulgrossi RC, Biella MM, Borges ACN,

- Sasaki MM, Torres LM, Fernandez Í et al. Hypertension and frailty in older adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 20(1):186-192. 2018.
- [49] Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, Casas-Herrero Á, Inzitari M, Martínez-Velilla N. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 84(7):1432-1444. 2018.
- [50] Veronese N, Stubbs B, Noale M, Solmi M, Pilotto A, Vaona A, Demurtas J, Mueller C, Huntley J, Crepaldi G et al. Polypharmacy is associated with higher frailty risk in older people: An 8-year longitudinal cohort study. *J Am Med Dir Assoc*. 18(7):624-628. 2017.
- [51] Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, McLachlan AJ, Cumming RG, Handelsman DJ, Le Couteur DG. Polypharmacy cutoff and outcomes: Five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 65(9):989-995. 2012.
- [52] McPhee JS, French DP, Jackson D, Nazroo J, Pendleton N, Degens H. Physical activity in older age: Perspectives for healthy ageing and frailty. *Biogerontology*. 17(3):567-580. 2016.
- [53] Peterson MJ, Giuliani C, Morey MC, Pieper CF, Evenson KR, Mercer V, Cohen HJ, Visser M, Brach JS, Kritchevsky SB et al. Physical activity as a preventative factor for frailty: The health, aging, and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 64(1):61-68. 2009.
- [54] Chou WT, Tomata Y, Watanabe T, Sugawara Y, Kakizaki M, Tsuji I. Relationships between changes in time spent walking since middle age and incident functional disability. *Prev Med*. 59:68-72. 2014.
- [55] Powell KE, Paluch AE, Blair SN. Physical activity for health: What kind? How much? How intense? On top of what? *Annu Rev Public Health*. 32:349-365. 2011.
- [56] Leng S, Chaves P, Koenig K, Walston J. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: A pilot study. *J Am Geriatr Soc*. 50(7):1268-1271. 2002.

- [57] Inoguchi T, Fukuhara S, Yamato M, Nakai M, Etoh T, Masakado M, Suehiro S, Umeda F, Yamauchi T. Serum bilirubin level is a strong predictor for disability in activities in daily living (ADL) in Japanese elderly patients with diabetes. *Sci Rep.* 9(1):7069. 2019.
- [58] Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science.* 235(4792):1043-1046. 1987.
- [59] Liu CK, Lyass A, Larson MG, Massaro JM, Wang N, D'Agostino RB, Benjamin EJ, Murabito JM. Biomarkers of oxidative stress are associated with frailty: The Framingham offspring study. *Age (Dordr).* 38(1):1. 2016.
- [60] Namioka N, Hanyu H, Hirose D, Hatanaka H, Sato T, Shimizu S. Oxidative stress and inflammation are associated with physical frailty in patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 17(6):913-918. 2017.
- [61] Saum KU, Dieffenbach AK, Jansen EH, Schöttker B, Holleczek B, Hauer K, Brenner H. Association between oxidative stress and frailty in an elderly German population: Results from the ESTHER cohort study. *Gerontology.* 61(5):407-415. 2015.
- [62] Soysal P, Isik AT, Carvalho AF, Fernandes BS, Solmi M, Schofield P, Veronese N, Stubbs B. Oxidative stress and frailty: A systematic review and synthesis of the best evidence. *Maturitas.* 99:66-72. 2017.
- [63] Gomes MJ, Martinez PF, Pagan LU, Damatto RL, Cezar MDM, Lima ARR, Okoshi K, Okoshi MP. Skeletal muscle aging: Influence of oxidative stress and physical exercise. *Oncotarget.* 8(12):20428-20440. 2017.
- [64] Hong X, Yan J, Xu L, Shen S, Zeng X, Chen L. Relationship between nutritional status and frailty in hospitalized older patients. *Clin Interv Aging.* 14:105-111. 2019.
- [65] Ministry of Health, Labour and Welfare Service Guide 2020. Ministry of Health, Labour and Welfare. Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo. 2020.
(pamphlet).https://www.mhlw.go.jp/english/org/pamphlet/dl/pamphlet-about_mhlw.pdf