

長寿医療研究開発費 平成 27 年度 総括研究報告

フレイルの進行予防を目指した高齢者の糖尿病、消化器疾患、血液疾患に対する療養支援チームによる介入に関する研究 (27-9)

主任研究者 谷川 隆久 国立長寿医療研究センター 臨床検査部 内分泌代謝内科 (医師)

本年度の総括

高齢者糖尿病、あるいは消化器疾患、血液疾患を有する高齢者におけるフレイルの関与、位置づけを疾患特異性の因子、栄養、運動、薬剤、療養生活内容の視点から解明し、それぞれの分野の専門知識を有する医師、看護師、栄養士、リハビリテーション担当者、薬剤師、臨床検査技師がチームを形成し、フレイルの状態に陥った各疾患の高齢者に介入することが本研究の概要である。近年、高齢者の健康状態においてフレイルの概念が重要視され、フレイルの状態を把握し、介入することによって要介護状態に進行することを予防する必要性が求められている。一方、高齢者には様々な疾患が併存するとともに老年症候群を伴うこともあいまって患者の多様性に対応する療養が必要とされている。高齢者に高頻度に認められる糖尿病、消化器疾患、血液疾患におけるフレイルの状態把握や関連因子の解明は現在まで確立されていない。また、フレイルは疾患の状態のみならず、栄養、運動、服薬を含めたセルフケア等の多因子が関与すると想定されるため、介入には総合的なアプローチが必要である。本研究の特徴は各疾患群においてフレイルの状態を多職種により多方面から解析し、多職種間連携により介入することにある。1・2年目は診療内容、疾患の状態、フレイルおよびサルコペニアの評価、栄養状態、運動状況、服薬状況、生活状況を含めた療養環境等の患者情報を収集し、各疾患群におけるフレイルの病態解明に努め、多職種間でその結果を共有し、2・3年目に介入デザインを設計し、多職種間連携のもとに介入試験を開始する計画である。本年度の研究により、糖尿病分野では、フレイルの占める割合は一般高齢者より多く、早い年代で生じること、男女にてそのメカニズムが異なる可能性が示唆された(谷川)。また、糖尿病ではフレイルを呈している者はインスリン使用者の割合、服薬数、投与回数が多く(小出)、高齢者糖尿病患者における栄養に関する検討では、低栄養のリスクとうつ状態が関連している可能性、BMI と食事制限の問題点を提言している(木下)。介入試験のデザインについては、多職種連携による糖尿病教室がフレイルの改善に有効である可能性が示唆された(サブレ)。消化器分野では肝疾患において比較的肝機能が代償されている時期においてもフレイルが進行している可能性があり、早期の介入の必要性が認め

られ(松浦)、血液分野ではヘモグロビンとフレイルの関連性が示唆されている(笠井)。

主任研究者

谷川 隆久 国立長寿医療研究センター 臨床検査部 内分泌代謝内科 (医師)
総括及び糖尿病分野

分担研究者

松浦 俊博 国立長寿医療研究センター 消化機能診療部 (部長) 消化器分野
笠井 雅信 国立長寿医療研究センター 輸血管理室 (医長) 血液分野
サブレ森田 さゆり 国立長寿医療研究センター 看護部 (副看護師長) 看護分野
木下 かほり 国立長寿医療研究センター 栄養管理部 (臨床栄養主任) 栄養分野
小出 由美子 国立長寿医療研究センター 薬剤部 (薬剤師) 薬剤分野

フレイルの進行予防を目指した高齢者の糖尿病、消化器疾患、血液疾患に対する療養支援チームによる介入に関する研究 (27-9) - 高齢者糖尿病におけるフレイルの実態調査(総合)

主任研究者 谷川 隆久 国立長寿医療研究センター 臨床検査部 内分泌代謝内科 (医師)

研究要旨

高齢化社会の進行に伴い、高齢糖尿病患者は増加傾向にある。糖尿病は生命予後のみならず、健康寿命にも影響を及ぼす疾患である。また、近年フレイルに対する介入が身体機能障害を呈して要介護状態に陥ることを予防する面で注目されている。高齢者糖尿病患者の治療において以前行われていたような一律の血糖コントロールから高齢者の状態にあわせた特に身体機能低下やフレイルの状態を考慮した血糖コントロールがすすめられている一方でフレイルと高齢者糖尿病の関連について、疾患因子とフレイルの関係、介入手段などほとんど報告がない。そこで本研究では体重減少、疲労、握力、歩行速度、身体活動度を調査し、各分野のフレイルの有症率を調査すると共に、質問票を用いた生活状況、栄養、運動、服薬状況の調査、糖尿病による合併症評価や糖代謝関連検査を行い、フレイルに関連する特異的因子を探索的に調査した。

A. 研究目的

高齢者糖尿病におけるフレイルの有症率を調査すると共にフレイルの評価項目とそれぞれの分野の疾患評価との関連を調査し、フレイルに関連する特異的因子を探索することが目的である。

B. 研究方法

内分泌代謝内科に通院あるいは入院する 65 歳以上の 2 型糖尿病で同意の得られた患者を対象とし、Barthel index にて、60 点未満あるいは下位項目のうちいずれかが 0 点となる場合は除外した。フレイルの有無は体重減少、疲労、握力、歩行速度、身体活動から Obu Study Health Promotion for the Elderly (OSHPE) 基準にて判定し、robust 群、pre-frailty 群、frailty 群に分けた。調査票にて基本的 ADL (Barthel index)、手段的 ADL (Lawton & Brody)、基本チェックリスト (KCL)、糖尿病の療養状況を調査し、認知機能は MMSE (Mini Mental State Examination)、服薬アドヒアランスはモリスキーの服薬調査票、栄養状態は MNA (Mini Nutritional Assessment) にて評価した。四肢筋肉量は DEXA にて測定し、SMI (Skeletal Muscle Index) を算出、糖尿病関連の尿、血液検査を行い、それぞれの項目を 3 群間で比較した。3 群間の比較は ANOVA あるいは Kruskal Wallis 検定、 χ^2 二乗検定にて行った。

(倫理面への配慮)

臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針を順守する。

I. 研究等の対象とする個人の人権擁護

患者のプライバシーを尊重し、結果については秘密を厳守し、研究の結果から得られるいかなる情報も研究の目的以外に使用されることはない。研究結果は専門の学会あるいは科学雑誌に発表される場合があるが、その結果も被験者のプライバシーは守秘する。

II. 研究等の対象となる者(本人又は家族)の理解と同意

研究の意義、目的を十分に説明し、書面による同意を得る。

III. 研究等によって生じる個人への不利益並びに危険性

結果は研究以外の目的で用いられることはなく、連結可能匿名化され、個人が特定されるような情報が公開されることはない。また、研究参加に伴う被験者への身体的負担は十分に考慮され、介入試験では実施により、被験者に健康被害が発生した場合には研究担当医師は適切な処置を行うと同時に原因の究明に努める。また、発生した有害事象の治療は原則として通常の保険診療行うものとする。また、それぞれの研究過程は必要に応じて倫理・利益相反委員会へ申請し、承認を受けてから実施する。

C. 研究結果

A 数と割合

(1) 総数と各群の割合

約2割が frailty 群であり、約半数は pre-frailty 群であった。男女差はなかった(表1)

表1 フレイルの有症率

	robust	pre-frailty	frailty	合計
総数 (名/%)	55 / 33.1	87 / 49.2	35 / 19.7	177 / 100
男性 (名/%)	30 / 31.6	46 / 48.4	19 / 20.0	95 / 100
女性 (名/%)	25 / 31.6	41 / 50.0	16 / 19.5	82 / 100

(2) 年齢

男女ともに frailty 群の方が高齢であった(表2)。

表2 各群の年齢比較

* : P<0.05

男性	全体	robust	pre-frailty	frailty	P 値
年齢(歳)	74.4±5.8	72.6±4.5	74.3±6.9	77.4±6.9	0.017*
女性	全体	robust	pre-frailty	frailty	P 値
年齢(歳)	75.4±6.2	72.4±3.8	75.4±6.3	80.1±6.4	0.001*

(3) 年代別に frailty の占める割合

65-70 歳台の早い時期に、特に男性に frailty が生じている(表3)。

表 3 年齢別フレイル分布

	65-69 歳	70-74 歳	75-79 歳	80 歳以上	全年代
総数 (名/%)	4 / 11.1	7 / 13.0	9 / 16.7	15 / 45.5	35 / 19.7
男性 (名/%)	3 / 17.6	4 / 12.5	5 / 16.7	7 / 46.7	19 / 20
女性 (名/%)	1 / 5.6	3 / 13.6	4 / 16.7	8 / 44.4	6 / 19.5

B 表現型による違い

OSHPE による診断基準は、Fried のフレイル表現型モデルを基にし、地域住民の特性に合わせて改変したものである。(1)歩行速度の低下、(2)握力の低下、(3)疲労感の有無、(4)身体活動量の低下、(5)体重減少の有無からなる。Pre-frailty の状態では男性では歩行速度の低下、体重減少の割合が多いが、女性では歩行速度の低下、握力低下、疲労感あり、身体活動の低下の割合が多かった(表 4)。

表 4 各群における表現型の比較

	男性				* : P<0.05
	男性全体	robust	pre-frailty	frailty	P 値
歩行速度低下(%)	33.7	0	37.0	78.9	<0.001*
握力低下(%)	22.1	0	15.2	73.7	<0.001*
疲労感あり(%)	26.3	0	21.7	78.9	<0.001*
身体活動の低下(%)	22.1	0	17.4	68.4	<0.001*
体重減少(%)	15.8	0	32.7	26.3	0.001*

	女性				
	女性全体	robust	pre-frailty	frailty	P 値
歩行速度低下(%)	36.6	0	41.5	81.3	<0.001*
握力低下(%)	26.8	0	29.3	62.5	<0.001*
疲労感あり(%)	32.9	0	36.6	75.0	<0.001*
身体活動の低下(%)	26.8	0	31.7	56.3	<0.001*
体重減少(%)	14.6	0	12.2	43.8	<0.001*

C BMI, SMI, 歩行速度、握力

握力、歩行速度は男女ともに frailty 群で低値となる。女性は BMI, SMI 共に差がなく、男性では BMI では各群差がないのに SMI では差が認められた(表 5)。

表 5 各群における BMI, SMI, 歩行速度、握力の比較

	男性				* : P<0.05
	男性全体	robust	pre-frailty	frailty	P 値
BMI(kg/m ²)	23.5	23.8	23.7	22.2	0.468
	(21.2-26.0)	(22.3-25.9)	(21.8-26.1)	(19.7-26.3)	

SMI(kg/m ²)	7.2 (6.6-7.8)	7.5 (6.8-8.0)	7.3 (6.7-7.9)	6.2 (5.6-6.7)	0.002*
握力(kg)	31.0 (26.0-37.2)	37.0 (31.0-40.0)	31.0 (28.0-37.0)	24.0 (21.3-26.0)	<0.001*
歩行速度(m/s)	1.1 (0.9-1.3)	1.3 (1.2-1.5)	1.1 (0.9-1.3)	0.8 (0.7-0.9)	<0.001*

中央値 (四分位範囲)

女性

	女性全体	robust	pre-frailty	frailty	P 値
BMI	23.7 (21.1-26.1)	25.0 (21.4-28.0)	23.8 (21.6-25.8)	22.9 (19.4-25.6)	0.503
SMI(kg/m ²)	6.3 (5.7-6.9)	6.4 (5.9-6.9)	6.2 (5.7-6.9)	6.2 (5.2-7.0)	0.603
握力(kg)	21.0 (17.0-24.0)	23.0 (21.0-25.0)	20.0 (17.0-23.0)	15.7 (14.0-20.7)	<0.001*
歩行速度(m/s)	1.3 (1.1-1.5)	1.3 (1.1-1.5)	1.0 (0.9-1.3)	0.7 (0.7-0.9)	<0.001*

中央値 (四分位範囲)

D 患者背景

(1)罹病期間、合併症、併存症

男性で神経症、女性で脂質異常に差があるのみであった(表 6)。

表 6 各群における罹病期間、合併症、併存症の比較

男性

* : P<0.05

	男性全体	robust	pre-frailty	frailty	P 値
罹病期間(年)	12.0 (9.0-19.5)	10.5 (9.0-15.0)	12.0 (9.0-20.0)	14.0 (10.0-21.5)	0.22
神経症(%)	54.7	36.7	58.7	73.7	0.03*
網膜症(%)	28.4	30.0	26.1	31.6	0.881
腎症(%)	57.9	53.3	58.7	63.2	0.785
高血圧(%)	61.1	50.0	60.9	78.9	0.129
脂質異常(%)	71.6	76.7	47.1	63.2	0.593
冠動脈疾患(%)	13.7	13.3	8.7	26.3	0.17
脳血管障害(%)	8.4	6.7	8.7	10.5	0.89
ASO(%)	8.4	3.3	6.5	21.1	0.076

中央値 (四分位範囲)

女性

	女性全体	robust	pre-frailty	frailty	P 値
罹病期間(年)	13.0 (8.0-19.0)	12.0 (9.0-15.0)	13.0 (7.0-20.0)	14.0 (9.0-19.5)	0.666
神経症(%)	51.2	52.0	48.9	68.8	0.24
網膜症(%)	30.5	28.0	29.3	37.5	0.789
腎症(%)	52.4	48.0	51.2	62.5	0.647
高血圧(%)	62.2	64.0	63.4	56.3	0.86
脂質異常(%)	81.7	92.0	85.4	56.3	0.011*
冠動脈疾患(%)	15.9	16.0	14.6	18.8	0.104
脳血管障害(%)	11.0	4.0	9.8	25.0	0.929
ASO(%)	17.1	8.0	19.5	25.0	0.311

中央値 (四分位範囲)

E 認知機能(MMSE)

男女共に frailty 群で MMSE 低値であった(表 7)。

表 7 各群における認知機能の比較

男性

* : P<0.05

	男性全体	robust	pre-frailty	frailty	P 値
MMSE(点)	28.0 (25.0-29.0)	29.0 (26.0-30.0)	28.0 (25.0-29.0)	26.0 (23.0-28.5)	0.008*

中央値 (四分位範囲)

女性

	女性全体	robust	pre-frailty	frailty	P 値
MMSE(点)	28.0 (26.0-29.0)	29.0 (27.0-30.0)	27.0 (25.0-29.0)	26.0 (23.0-28.5)	0.044*

中央値 (四分位範囲)

F 栄養(MNA)

男女共に frailty 群で MNA が低値であった(表 8)。

表 8 各群における栄養状態の比較

男性

* : P<0.05

	男性全体	robust	pre-frailty	frailty	P 値
MNA(点)	26.5 (23.8-28.0)	27.3 (25.5-28.0)	26.5 (23.5-27.5)	25.0 (21.3-27.0)	0.009*

中央値 (四分位範囲)

女性

	女性全体	robust	pre-frailty	frailty	P 値
MNA(点)	26.3 (24.5-27.5)	26.5 (25.0-28.5)	26.5 (24.5-27.5)	25.5 (19.8-27.0)	0.046*

中央値 (四分位範囲)

G 血液検査

(1) 糖代謝関連検査

HbA1c は男女共に差はなく、CPR は女性のみ frailty 群で低値であった(表 9)。

表 9 各群における糖代謝関連検査の比較

男性

* : P<0.05

	男性全体	robust	pre-frailty	frailty	P 値
HbA1c(%)	7.2 (6.6-7.9)	7.1 (6.6-7.6)	7.1 (6.6-8.1)	7.4 (7.1-7.9)	0.549
CPR(ng/ml)	1.7 (1.2-3.1)	1.6 (1.0-2.4)	1.9 (1.2-3.4)	2.7 (1.3-3.7)	0.327

中央値 (四分位範囲)

女性

	女性全体	robust	pre-frailty	frailty	P 値
HbA1c(%)	7.1 (6.7-7.8)	7.0 (6.4-7.7)	7.1 (6.8-7.7)	7.8 (6.5-8.7)	0.375
CPR(ng/ml)	1.6 (1.2-2.8)	1.5 (1.0-2.0)	2.1 (1.4-3.3)	1.2 (0.9-1.6)	0.029*

(2) 血液学、生化学検査

男性ではアルブミン、女性では中世脂肪のみに差が認められた(表 10)

表 10 各群における血液学、生化学検査の比較

男性

* : P<0.05

	男性全体	robust	pre-frailty	frailty	P 値
Hb(g/dl)	14.1 (13.3-15.2)	13.9 (13.3-15.1)	14.2 (13.4-15.2)	13.9 (12.1-15.2)	0.831
ALB(g/dl)	4.3 (4.1-4.6)	4.5 (4.3-4.7)	4.3 (4.1-4.5)	4.1 (3.7-4.5)	0.008*
GOT(U/L)	22.0 (19.0-27.0)	24.0 (19.0-28.0)	22.0 (19.0-26.0)	21.0 (20.0-26.0)	0.605
GPT(U/L)	21.0 (17.0-27.0)	20.5 (14.0-31.0)	22.0 (18.0-27.0)	18.0 (14.0-26.0)	0.221
γ-GTP(U/L)	26.5	28.5	25.0	32.0	0.605

	(17.0-46.0)	(18.0-44.0)	(15.0-41.0)	(21.0-61.0)	
eGFR(ml/min /1.73m ²)	65.0 (52.1-72.8)	68.4 (52.5-74.1)	62.6 (51.2-72.0)	69.9 (56.6-74.1)	0.642
LDL(mg/dl)	102.5 (87.0-131.0)	99.0 (87.0-132.0)	105.0 (89.5-122.5)	104.0 (85.0-131.0)	0.765
HDL(mg/dl)	50.0 (42.0-59.0)	51.0 (42.5-59.0)	49.0 (42.0-59.0)	52.0 (45.0-63.0)	0.756
TG(mg/dl)	116.5 (85.0-150.0)	118.0 (87.0-148.0)	112.5 (84.0-154.5)	122.0 (101-142.0)	0.851

中央値（四分位範囲）

女性

	女性全体	robust	pre-frailty	frailty	P 値
Hb(g/dl)	12.9 (12.1-13.5)	12.9 (12.3-13.4)	13.1 (12.2-13.6)	12.1 (11.4-12.9)	0.148
ALB(g/dl)	4.4 (4.2-4.6)	4.5 (4.3-4.7)	4.4 (4.2-4.6)	4.2 (3.9-4.5)	0.074
GOT(U/L)	21.0 (18.0-26.5)	20.5 (18.0-24.0)	21.0 (18.0-28.0)	19.0 (17.0-23.5)	0.648
GPT(U/L)	16.0 (13.0-24.5)	17.5 (14.5-28.0)	15.5 (13.0-25.0)	15.0 (9.5-21.5)	0.108
γ -GTP(U/L)	18.0 (15.0-23.0)	17.5 (15.0-22.0)	18.0 (14.0-26.0)	17.0 (15.0-21.5)	0.991
eGFR(ml/min /1.73m ²)	69.7 (52.6-74.9)	67.3 (52.9-74.9)	70.3 (51.7-86.4)	69.4 (51.8-72.8)	0.816
LDL(mg/dl)	111.9 (96.0-133.5)	116.5 (85.0-127.5)	117.0 (98.0-143.5)	124.0 (104-134.5)	0.553
HDL(mg/dl)	61.0 (50.0-66.5)	60.5 (53.5-65.5)	57.5 (49.0-71.0)	63.0 (48.5-66.5)	0.927
TG(mg/dl)	116.0 (77.5-161.0)	104.0 (63.0-133.5)	138.5 (91.5-184.0)	88.0 (57.0-102.0)	0.001*

中央値（四分位範囲）

(3) 内分泌学検査

男女ともに GH, IGF-1 に差はなく、男性においてテストステロンが frailty 群で少なかった (表 11)。

表 11 各群における内分泌学検査の比較

男性	男性全体	robust	pre-frailty	frailty	* : P<0.05 P 値
GH (ng/ml)	0.12 (0.06-0.5)	0.24 (0.08-0.56)	0.12 (0.04-0.42)	0.17 (0.07-0.68)	0.341
IGF-1 (ng/ml)	135 (100-166)	147 (127-173)	137.5 (94.5-165.5)	121.5 (53.5-144.5)	0.269
テストステロン (total) (ng/dl)	326 (277-429)	382 (304-462)	335 (279-438)	278 (230-308)	0.044*
テストステロン (free) (pg/ml)	9.4 (6.6-12.8)	10.1 (9.2-12.3)	9.3 (6.3-16.1)	6.1 (3.4-8.9)	0.048*

中央値 (四分位範囲)

女性

	女性全体	robust	pre-frailty	frailty	P 値
GH (ng/ml)	0.43 (0.2-1.3)	0.25 (0.1-0.64)	0.43 (0.19-0.87)	1.2 (0.3-1.9)	0.114
IGF-1 (ng/ml)	131 (102-154)	139.5 (106-170)	137 (105-150)	103.5 (84-135)	0.115

中央値 (四分位範囲)

H 基本チェックリスト(KCL)

男女共に frailty 群で KCL の点数が高値であった(表 12)。

表 12 各群における KCL 点数の比較

	全体	robust	pre-frailty	frailty	* : P<0.05 P 値
男性(点)	3.0 (1.0-6.0)	2.0 (1.0-4.0)	3.0 (1.0-4.0)	8.0 (5.0-10.5)	<0.001*
女性(点)	4.0 (2.0-8.0)	2.0 (1.0-3.0)	4.0 (3.0-7.0)	9.0 (6.5-10.5)	<0.001*

中央値 (四分位範囲)

D. 考察と結論

高齢者糖尿病ではフレイルの占める割合は約 20%であった。同じ診断基準を用い、大府地域一般高齢者で行った島田等の報告では 11.3%であり、糖尿病ではフレイルの占める割合が多いことがわかった(Shimada H et al. JAMDA 2013)。また、同じ報告では 65 歳から 75 歳までのフレイルの占める割合は 5-7%といわれているが本報告では 65 歳台で 10%を超えており、糖尿病では早期にフレイルにいたることが推測された。今回の検討では robust 群、pre-frailty 群、frailty 3 群にわけて比較した。診断は OSHPE で用いた診断基準を用いたため、Fried の表現型モデルに準じている。そのため、握力、歩行速度等の身体的フレイルの

要素には差がみられた。MMSE, MNAにも差は認められたが軽微であった。糖尿病関連因子ではいくつかの項目で差の見られるものもあったが今回の検討では3群を分ける因子を明確にすることはできなかった。しかし、男性では筋肉量、筋力共に低下していくが、女性では筋力に比して筋肉量は低下しない等、男女で異なるメカニズムが存在している可能性が示唆された。佐竹等は基本チェックリストがフレイルのスクリーニングに有効であることを報告しているが(Satake S et al. Geriatr Gerontol Int 2015)、本報告でもフレイルを呈している群では高値を示しており、糖尿病患者でも有効なツールとなる可能性があると考えられた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 谷川隆久、川嶋修司、徳田治彦 2型糖尿病を有する高齢者男性における四肢骨格筋肉量に及ぼす因子の検討 第58回日本糖尿病学会年次学術集会 2015年5月 下関

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし