

フレイルと下部尿路症状の関係を解明する — 多職種連携による前向き臨床研究 —

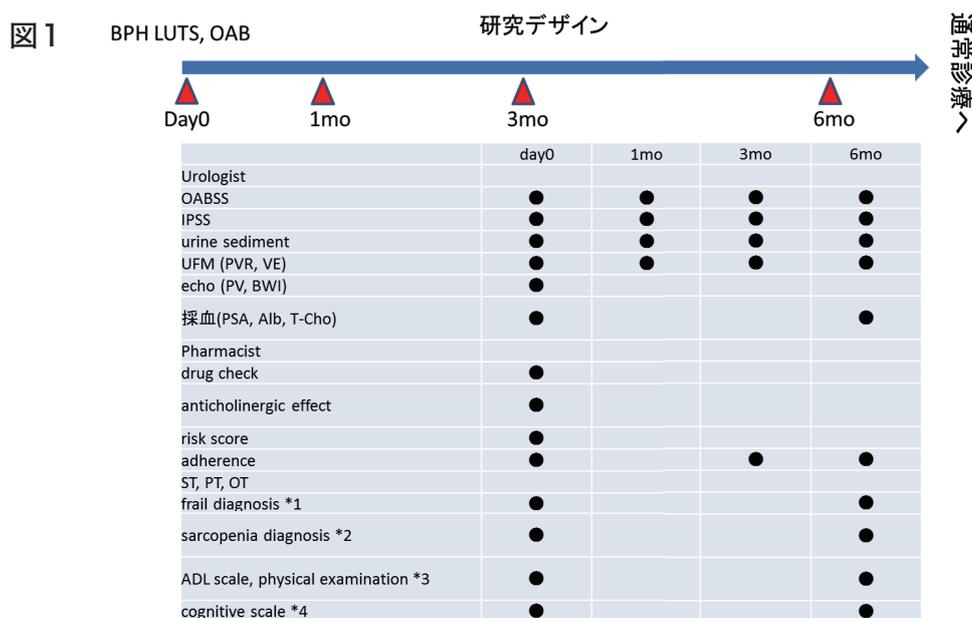
国際医療福祉大学病院 腎泌尿器外科
准教授 高岡 栄一郎

(共同研究者)

国際医療福祉大学病院 腎泌尿器外科	教授 内田 克紀
国際医療福祉大学病院 薬学部 医療薬学科	教授 百瀬 泰行
国際医療福祉大学病院 リハビリ室	室長 上田 清史
獨協医科大学 排泄機能センター	教授 山西 友典

はじめに

高齢化社会の到来とともに、頻尿や尿勢低下などの下部尿路症状 (Lower Urinary Tract Symptoms: LUTS) を訴える高齢者の患者が急増している。高齢者LUTSの問題点はそれらが生活の質 (Quality of Life: QOL) の著しい低下につながるのみならず、多量の残尿に伴う腎盂腎炎や腎不全、長期尿道バルーンカテーテル留置に伴う慢性尿路感染症、排尿のための頻回の移動による骨折など、長期寝たきり状態への移行や生命を脅かすリスクに発展することである。しかし、現状では高齢者LUTSの病態は不明で有効な治療法も確立されていない。一方で、高齢者には身体機能や認知機能の低下 (フレイル) やサルコペニア、併存疾患、ポリファーマシーなど“特有の背景”が存在するがLUTSの重症度や内服治療予後と関連付



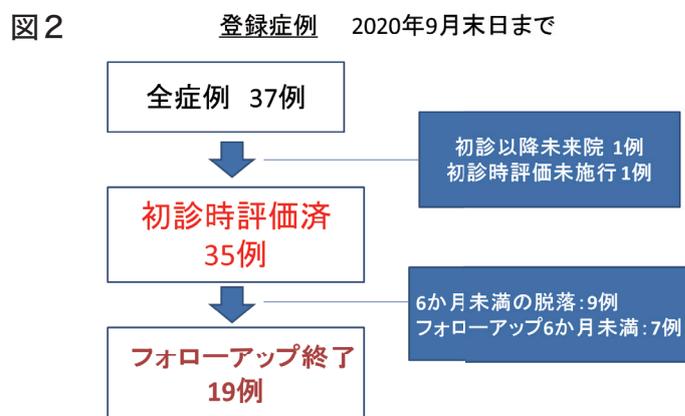
*1 J-CHS, 基本チェックリスト, *2 歩行速度、握力、筋肉量測定, *3 FIM, BI, 立位バランステスト *4 MMSE, HDS-R

けた研究はこれまでに存在しない。そこで、本研究ではそれら高齢者特有の背景が下部尿路症状の重症度や内服治療効果に与える影響を明らかにし、高齢者下部尿路症状に特異的な予後予測因子の同定や新規治療法を開発することを目的とした。

結 果

【研究方法】 研究デザインを図1に示す。前向き観察研究として医師、薬剤師、理学療法士、作業療法士、言語聴覚士と連携して行った。75歳以上の男女を対象に、初診時における患者背景、治療開始1,3,6か月後におけるLUTS所見を記録した。初診時におけるLUTS重症度に関連した患者背景因子を単変量解析にて同定した。また、初診時と6ヶ月後のLUTS重症度を比較し治療効果判定を行い、治療効果に関連した初診時患者背景因子を単変量解析にて同定した。単変量解析は χ^2 乗検定を用い、統計学的有意差は $p < 0.005$ をもって有意とした。なお、本研究は国際医療福祉大学病院倫理委員会の承認を得て施行した。(承認番号：13-B-341)

【登録症例】 2020年9月末までの登録症例を図2に示す。全登録症例は37例で19例が現時点で半年のフォローアップを終了している。フォローアップ期間中の脱落は9例あり、内訳は経過観察中に子宮癌の診断にて他科にて入院加療(1例)、来院せず(理由不明：2例)、COVID20感染を危惧しての通院キャンセルが6例であった。



【初診時LUTS重症度と患者背景因子】 図2に示す初診時評価可能であった35例について、初診時評価項目、LUTS所見として自覚的所見(IPSS、OABSS問診票所見)、他覚的所見(尿流量測定、残尿量測定)、ならびにLUTS重症度に関連した背景因子を図3にまとめた。年齢中央値は80歳(80歳以上19例、80歳未満16例)男性23例、女性12例、喫煙歴あり11例、なし24例、飲酒歴あり14例、なし21例、自立歩行にて受診30例、杖もしくは車いす使用が5例、ポリファーマシー(内服7種類以上)あり12例、なし23例、血清アルブミン低下あり14例、なし21例、血清コリンエステラーゼ低下あり9例、なし24例、血清クレアチニン高値あり9例、なし26例、ヘモグロビン低下あり19例、なし16例、HbA1c高値あり

り16例、なし18例、前立腺肥大症あり15例、なし20例、骨塩量低下あり15例、なし20例、全身筋肉量低下あり11例、なし22例、J-CHSでのフレイル・プレフレイル該当あり18例、なし16例、BMI25以上(肥満)あり11例、なし19例、歩行速度低下あり4例、なし30例、握力低下あり9例、なし25例、片足立位低下22例、なし12例、MMSEにおける軽度以上認知機能低下あり21例、なし14例、FIM運動項目低下あり16例、なし19例、FIM認知項目低下あり8例、なし27例、BI低下あり8例、なし27例であった。また、全35症例で自覚的所見に関しては、IPSS total score 重症12例、正常～中等症23例、IPSS QOL score 重症11例、正常～中等症24例、OABSS total score 重症6例、正常～中等症29例であった。他覚的所見では尿流量(Qmax)低下(男女とも10ml/s未満)あり22例、なし13例、VE低下(50%以下)あり9例、なし26例であった。初診時患者背景とLUT重症度に関する検討では自覚的所見において、IPSS QOL score重症度と自立歩行(p=0.042)が、他覚的所見においてQmax低下と血清コリンエステラーゼ低下(p=0.03)、認知機能低下(p=0.045)に相関を認めた。

図3

	合計	IPSS total			IPSS-QOL			OABSS total			Qmax			VE			
		正常～中等症	重症	単変量解析	正常～中等症	重症	単変量解析	正常～中等症	重症	単変量解析	10ml/s≥	<10ml/s	単変量解析	50%>	≤50%	単変量解析	
性別	男	23	14	9		9	14		21	2	0.074	5	18		16	7	0.36
	女	12	9	3	0.4	2	10	0.16	8	4	0.074	8	4	0.009	10	2	
年齢	80以上	19	14	5	0.28	5	14	0.48	17	2	0.26	7	12	0.97	13	6	0.38
	80未満	16	9	7		6	10		12	4		6	10		13	3	
喫煙歴	あり	11	6	5	0.35	4	7	0.67	9	2	0.91	4	7	0.95	10	1	0.1
	なし	24	17	7		7	17		20	4		9	15		16	8	
飲酒	あり	14	9	5	0.88	3	17	0.29	11	3	0.59	5	9	0.89	10	4	0.75
	なし	21	14	7		8	13		18	3		8	13		16	5	
自立歩行	あり	30	20	10	0.77	11	19	0.042	25	5	0.86	12	18	0.37	22	8	0.75
	なし	5	3	2		0	5		4	1		1	4		4	1	
ポリファーマシー	あり	12	8	4	0.93	4	8	0.86	8	4	0.074	5	7	0.69	9	3	0.94
	なし	23	15	8		7	16		21	2		8	15		17	6	
血清Alb低下	あり	14	9	5	0.88	2	12	0.065	12	2	0.71	4	10	0.39	10	4	0.75
	なし	21	14	7		9	12		17	4		9	12		16	5	
血清コリンエステラーゼ低下	あり	9	4	5	0.1	4	5	0.29	7	2	0.72	1	8	0.03	6	3	0.63
	なし	24	18	6		6	18		20	4		12	12		18	6	
血清クレアチニン高値	あり	9	8	1	0.069	5	4	0.077	8	1	0.56	2	7	0.27	8	1	0.22
	なし	26	15	11		6	20		21	5		11	15		18	8	
Hb低下	あり	19	13	6	0.71	6	13	0.98	16	3	0.81	8	11	0.51	15	4	0.49
	なし	16	10	6		5	11		13	3		5	11		11	5	
HbA1c高値	あり	16	9	7	0.18	6	10	0.55	12	4	0.29	7	9	0.53	11	5	0.55
	なし	18	14	4		5	13		16	2		6	12		14	4	
前立腺肥大症	あり	15	9	6	0.54	7	8	0.093	13	2	0.6	3	12	0.063	10	5	0.37
	なし	20	14	6		4	16		16	4		10	10		16	4	
骨塩量低下	あり	15	12	3	0.12	6	9	0.35	14	1	0.14	6	9	0.76	11	4	0.91
	なし	20	11	9		5	15		15	5		7	13		15	5	
全身筋肉量低下	あり	11	7	4	1	3	8	0.79	10	1	0.32	3	8	0.44	7	4	0.41
	なし	22	14	8		7	15		17	5		9	13		17	5	
J-CHS フレイル/プレフレイル	あり	18	11	7	0.64	5	13	0.55	15	3	0.87	6	12	0.53	13	5	0.85
	なし	16	11	5		6	10		13	3		7	9		12	4	
B.M.I 25以上(肥満)	あり	11	7	4	0.76	4	7	0.79	9	2	0.87	3	8	0.41	8	3	0.8
	なし	19	11	8		6	13		16	3		8	11		13	6	
歩行速度低下(0.8mk/s以下)	あり	4	1	3	0.083	0	4	0.066	4	0	0.2	2	2	0.61	4	0	0.1
	なし	30	21	9		11	19		24	6		11	19		21	9	
握力低下	あり	9	6	3	0.89	3	9	0.94	8	1	0.53	3	6	0.72	8	1	0.2
	なし	25	16	9		8	17		20	5		10	15		17	8	
片足立位低下(10s未満)	あり	22	14	8	0.86	7	15	0.93	17	5	0.27	8	14	0.76	16	6	0.89
	なし	12	8	4		4	8		11	1		5	7		9	3	
認知機能低下(MMSE 27点以下)	あり	21	14	7	0.88	7	14	0.77	17	4	0.71	5	16	0.045	15	6	0.63
	なし	14	9	5		4	10		12	2		8	6		11	3	
FIM運動項目低下(90点未満)	あり	16	11	5	0.73	5	11	0.98	14	2	0.5	9	7	0.03	13	3	0.38
	なし	19	12	7		6	13		15	4		4	15		13	6	
FIM認知項目低下(35点未満)	あり	8	5	3	0.83	3	5	0.68	7	1	0.68	3	5	0.98	8	0	0.019
	なし	27	18	9		8	19		22	5		10	17		18	9	
BI低下(100点未満)	あり	8	3	5	0.061	3	5	0.68	7	1	0.68	5	3	0.096	7	1	0.3
	なし	27	20	7		8	19		22	5		8	19		19	8	

【内服治療効果と患者背景因子】 図2に示すフォローアップ6ヶ月後に評価可能であった19例について図4にまとめた。初診時患者背景別には80歳以上9例、80歳未満10例、男性12例、女性7例、喫煙歴あり6例、なし13例、飲酒歴あり9例、なし10例、自立歩行にて受診16例、杖もしくは車いす使用が3例、ポリファーマシー(内服7種類以上)あり8例、なし11例、血清アルブミン低下あり8例、なし11例、血清コリンエステラーゼ低下あり6例、なし13例、血清クレアチニン高値あり6例、なし13例、ヘモグロビン低下あり9例、なし10

図4

	性別	合計	IPSS total 重症度			IPSS QOL 重症度			OABSS total 重症度			Qmax			VE悪化		合計	単変量解析
			改善なし	改善あり	単変量解析	改善なし	改善あり	単変量解析	改善なし	改善あり	単変量解析	改善なし	改善あり	単変量解析	なし	あり		
	男	12	9	3		7	5		9	3		7	5		8	4	12	
	女	7	5	2	0.8	3	4	0.51	5	2	0.87	5	2	0.56	6	1	7	0.35
	80以上	9	8	1	0.14	7	3	0.033	7	2	0.7	5	4	0.51	7	2	9	0.7
	80未満	10	6	4		3	7		7	3		7	3		7	3	10	
	喫煙歴あり	6	5	1	0.5	4	2	0.4	4	2	0.64	6	0	0.0079	4	2	6	0.64
	喫煙歴なし	13	9	4		6	7		10	3		6	7		10	3	13	
	飲酒あり	9	8	3	0.51	6	4	0.5	6	3	0.51	4	5	0.1	6	3	9	
	飲酒なし	10	8	2		6	4		8	2		8	2		8	2	10	0.51
	自立歩行あり	16	11	5	0.15	9	7	0.46	11	5	0.15	10	6	0.89	12	4	16	0.77
	自立歩行なし	3	3	0		1	2		3	0		2	1		2	1	3	
	ポリファーマシーあり	8	7	1	0.23	5	3	0.46	6	2	0.91	6	2	0.36	5	1	8	0.23
	ポリファーマシーなし	11	7	4		5	6		8	3		6	5		5	4	11	
	血清Alb低下	8	6	2	0.91	3	5	0.26	6	2	0.91	3	5	0.046	6	2	8	0.91
	血清コリンエステラーゼ低下	11	8	3		7	4		8	3		9	2		8	3	11	
	血清クレアチニン値あり	6	4	2	0.64	3	3	0.88	4	2	0.64	3	3	0.42	4	2	6	0.6
	血清クレアチニン値なし	13	10	3		7	6		10	3		9	4		10	3	13	
	Hb低下	6	6	0	0.032	4	2	0.4	5	1	0.5	6	0	0.032	5	1	6	0.6
	Hbなし	13	8	5		6	7		9	4		8	5		9	4	13	
	HbA1c高値あり	9	9	0	0.0046	6	3	0.24	8	1	0.14	6	3	0.76	8	1	9	0.14
	HbA1c高値なし	10	5	5		4	6		6	4		6	4		6	4	10	
	HbA1c低値あり	9	6	3	0.6	5	4	0.64	6	3	0.6	6	3	0.63	7	2	9	0.6
	HbA1c低値なし	9	7	2		4	5		7	2		5	4		6	3	9	
	前立腺肥大症あり	9	7	2	0.7	6	3	0.24	6	3	0.51	4	5	0.1	5	4	9	0.082
	前立腺肥大症なし	10	7	3		4	6		8	2		8	2		9	1	10	
	骨塩量低下あり	6	6	0	0.032	3	3	0.88	5	1	0.5	5	1	0.2	4	2	6	0.88
	骨塩量低下なし	13	8	5		7	6		9	4		7	6		7	6	13	
	全身筋肉量低下あり	4	2	2	0.25	1	3	0.21	2	2	0.25	2	2	0.54	3	1	4	0.25
	全身筋肉量低下なし	15	12	3		9	6		12	3		10	5		11	4	15	
	J-CHS フレイル/プレフレイルあり	9	9	1	0.082	6	4	0.5	8	2	0.51	5	5	0.2	8	2	10	0.51
	J-CHS フレイル/プレフレイルなし	9	5	4		4	5		6	3		7	2		6	3	9	
	B.M.I 25以上（肥満）あり	6	5	1	0.54	4	2	0.51	5	1	0.32	3	3	0.21	5	1	6	0.32
	B.M.I 25以上（肥満）なし	10	7	3		5	5		6	4		8	2		6	4	10	
	歩行速度低下あり (1m/s以下)	7	7	0	0.018	4	3	0.76	6	1	0.35	4	3	0.68	6	1	7	0.35
	歩行速度低下なし	12	7	5		6	6		9	4		8	4		6	4	12	
	握力低下あり	5	5	0	0.056	4	1	0.14	4	1	0.7	4	1	0.35	4	1	5	0.7
	握力低下なし	14	9	5		6	8		10	4		8	6		10	4	14	
	片足立位低下あり (10s未満)	13	11	2	0.12	9	4	0.028	9	4	0.5	8	5	0.83	10	3	13	0.64
	片足立位低下なし	6	3	3		1	5		5	1		4	2		4	2	6	
	認知機能低下あり (MMSE 27点以下)	12	10	2	0.22	8	4	0.1	9	3	0.87	6	6	0.1	10	2	12	0.22
	認知機能低下なし	7	4	3		2	5		5	2		6	1		4	3	7	
	FIM運動項目低下あり (90点未満)	9	7	2	0.7	6	3	0.24	7	2	0.7	5	4	0.51	7	2	9	0.7
	FIM運動項目低下なし	10	7	3		4	6		7	3		7	3		7	3	10	
	FIM認知項目低下あり (35点未満)	3	2	1	0.77	3	0	0.037	2	1	0.77	2	1	0.89	3	0	3	0.15
	FIM認知項目低下なし	16	12	4		7	9		12	4		10	6		11	5	16	
	BI低下あり (100点未満)	6	4	2	0.64	4	2	0.4	4	2	0.64	5	1	0.2	4	2	6	0.64
	BI低下なし	13	10	3		6	7		10	3		7	6		10	3	13	

例、HbA1c高値あり9例、なし9例、前立腺肥大症あり9例、なし10例、骨塩量低下あり6例、なし13例、全身筋肉量低下あり4例、なし15例、J-CHSでのフレイル・プレフレイル該当あり9例、なし9例、BMI25以上（肥満）あり6例、なし16例、歩行速度低下あり7例、なし12例、握力低下あり5例、なし14例、片足立位低下13例、なし6例、MMSEにおける軽度以上認知機能低下あり12例、なし7例、FIM運動項目低下あり9例、なし10例、FIM認知項目低下あり3例、なし16例、BI低下あり6例、なし13例であった。また、全19症例で自覚的所見に関して、IPSS total score改善（重症→正常～中等症へ減点）あり5例、なし14例、IPSS QOL score改善（重症→正常～中等症へ減点）あり9例、なし10例、OABSS total score改善（重症→正常～中等症へ減点）あり5例、なし14例であった。他覚的所見ではQmax改善あり12例、なし7例、VE悪化なし14例、あり5例であった。初診時患者背景と治療効果に関する検討では自覚的所見においてIPSS total score重症度改善と血清クレアチニン値(p=0.032)、ヘモグロビン低下(p=0.0046)、骨塩量低下(p=0.032)、歩行速度低下(p=0.018)、IPSS QOL score重症度改善と片足立位低下(p=0.028)、FIM認知項目低下(p=0.037)、他覚的所見ではQmax改善と喫煙歴(p=0.0079)、血清クレアチニン高値(p=0.032)の相関を認めた。

考察

本研究から、高齢者LUTS重症度の背景因子として自覚的所見重症度と自立歩行の有無が、他覚的所見重症度と血清コリンエステラーゼ低下や認知機能低下の有無に相関を認めた。高

高齢者LUTSと患者背景因子に関する研究は、フレイルとLUTS自覚所見重症度との相関を示唆する報告⁽¹⁾やポリファーマシーとLUTS内服治療有害事象発生率の相関を示唆する報告⁽²⁾が散見されるのみで、本研究のような多職種連携の前向き臨床研究で詳細な患者背景との相関を検討した報告はこれまでに存在しない。今回の結果から得られた自立歩行の有無や血清コリンエステラーゼ低下、認知機能低下はいずれもフレイルと関連する事項であり、フレイルを有する患者はLUTS重症度が高い傾向にあるという従来報告にも合致した結果と考えている。さらに本研究結果から、高齢者LUTSに対する内服治療効果の予測因子として喫煙歴、血清クレアチニン高値、ヘモグロビン低下、骨塩量低下、歩行速度低下、片足立位低下、FIM認知項目低下が挙げられた。高齢者LUTSの内服治療経過を前向きに検討した研究はこれまでになく、これらの結果は新たな知見である。本結果からは、フレイルを有する患者ではLUTS内服治療への反応性が悪いことが示唆されたが、身体機能や認知機能改善を目的としたリハビリ介入も高齢者LUTSに対する新たな治療選択肢として可能性が見出されたため、今後、新規前向き臨床試験を検討したい。

本研究は登録症例ならびにフォローアップ完遂症例が少ないため、統計学的評価も引き続き十分な検討が必要である。今後さらに登録症例数を増やして評価を進めていきたいと考えている。また、6例がCOVID20の影響で登録いただいたにもかかわらず通院をキャンセルされている。高齢者を対象とした前向き研究の難しさも痛感した次第である。

要 約

75歳以上の高齢者を対象に下部尿路症状の重症度、治療効果と患者背景因子に関する検討を多職種連携で前向きに行い、フレイルの有無が下部尿路重症度ならびに治療効果に影響することが示された。今後、高齢者下部尿路症状に対するリハビリ介入効果を検証するための新たな臨床試験を立ち上げていきたいと考えている。

文 献

1. Soma O, Hatakeyama S, Imai A, Matsumoto T, Hamano I, Fujita N, Iwamura H, Okamoto T, Yamamoto H, Tobisawa Y, Yoneyama T, Yoneyama T, Hashimoto Y, Nakaji S, Ohyama C. Relationship between frailty and lower urinary tract symptoms among community-dwelling adults. *Low Urin Tract Symptoms*. 12 (2) :128-136, 2020.
2. Wagg A, Arumi D, Herschorn S, Angulo Cuesta J, Haab F, Ntanios F, Carlsson M, Oelke M. A pooled analysis of the efficacy of fesoterodine for the treatment of overactive bladder, and the relationship between safety, co-morbidity and polypharmacy in patients aged 65 years or older. *Age Ageing*. 46(4) :620-626, 2017.