

論文審査の要旨及び担当者

No.1

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	西村 詩織
論文審査担当者	主 査		職位・学位 慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 教授 (医学博士)	氏 名 印 新井 康通
	副 査		慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 教授 (医学博士)	堀口 崇
	副 査		慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 教授 博士(工学)	山本 渉
	副 査		慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 教授 博士(医学)	山内 慶太
(論文審査の要旨)				
【研究の背景と目的】				
<p>フレイルは加齢に伴う臓器予備能の低下により全身のストレス耐性が低下した状態を指し、死亡や長期入院、要介護状態などのリスクが高くなった状態を指す。現在、数十を超えるフレイルの診断基準が提唱されているが、Fried らが提唱したフレイル表現型と Rockwood らが提唱した欠損指数の2つが世界的に最も頻用されている。しかし、Fried らの基準では歩行速度の計測を必要とし、Rockwood らの基準では30項目以上の加齢関連疾患や機能低下の有無を必要とするため、日常臨床や大規模なポピュレーション研究においてフレイルを評価することは容易ではない。最近、欧米を中心に電子カルテ情報や診療報酬請求データ(レセプト)の病名コードを利用したフレイル診断アルゴリズムが開発され、再入院や入院長期化のリスク予測に有用であることが示されている。しかし、これらの手法の国際的な妥当性については十分検討されていない。</p> <p>本研究では、静岡県国民健康保険及び後期高齢者医療制度の診療報酬請求データ(医科レセプト)と、介護保険報酬請求データ(介護レセプト)を用いて、フレイル診断アルゴリズムの適用可能性と、臨床アウトカムとの関連を検証することを目的とした。まず、第2章では英国で開発された2つのフレイル診断アルゴリズムの運用適応性を検討し、総死亡・介護サービス利用開始との関連を評価した。第3章では、心房細動患者の抗凝固療法開始後の出血性合併症と脳梗塞のリスクと、医科レセプトデータに基づくフレイルとの関連性を検証した。</p>				
【研究の構成と概要】				
<p>本論文は2つの研究から構成される。</p> <p>研究1：Electronic frailty index (eFI)及びHospital Frailty Risk Score (HFRS)の日本の医科レセプトデータへの適用可能性と臨床アウトカムとの関連を検証したものである。本研究の成果は、Nishimura S, et al. Assessment of coding-based frailty algorithms</p>				

for long-term outcome prediction among older people in community settings: a cohort study from the Shizuoka Kokuho Database. *Age Ageing*. 2022 51: 1-9.に掲載された。

研究2：レセプトデータに基づくフレイルと抗凝固療法（OAC）開始後の出血性合併症と脳梗塞発症との関連性を検証した。本研究の内容は、欧文誌に論文投稿中である。

第1章（序章）では、電子カルテなどの病名コードに基づくフレイルアルゴリズムの概念及び本研究で使用される Shizuoka Kokuho Database (SKDB)について解説された。

第2章では、2014-2018年のSKDBを用いて、50歳以上の保険加入者827,744人を対象としてeFI, HFRSの適応可能性を検証した。eFIでは36項目中35目が、HFRSでは109項目中92項目がSKDBで測定可能であり、疾病構造には日英両国間で差があると考えられるが、フレイルスコアは原著に示されている分布に近いことを示した。さらに解析対象から無作為に抽出した10%サブコホートにおいて、eFI, HFRSによるフレイルリスクが全死亡・介護サービス利用開始時期と有意に関連し、48か月時点の臨床アウトカムに対する予測能（AUC）が全死亡：0.68-0.73, 介護サービス開始：0.68-0.70でいずれもHFRSのほうが若干高かった。

第3章では、2012-2018年にOACを開始された65歳以上の非弁膜症性心房細動患者12,585人を対象として、eFIによるフレイルリスクと出血性合併症、脳梗塞/TIAの関連を検証した。観察期間中に5,226件の出血性合併症と、493件の脳梗塞/TIAが確認された。Fit群に比較し、出血リスクはsevere frail群で1.86 [95%信頼区間: 1.61-2.15]と高かった。一方、フレイルリスクは脳梗塞/TIAとは関連しなかった。スプラインモデルでは、出血性合併症の相対ハザードがeFIの増加とともに傾斜をつけて増加することが確認された。

第4章では、総括としてeFI, HFRSは日本の医療利用データに適応可能であり、得られたフレイルリスクは全死亡・介護保険利用と関連したことから、本研究は、実臨床におけるフレイル患者の有害アウトカムのリスク評価や、フレイル患者を臨床試験に組み入れることが難しい研究に対して、薬剤使用の安全性や効果の検証に有用である可能性を示した。

【評価できる点】

フレイルは、高齢患者の有害アウトカムのリスク評価に有用であることが広く受け入れられているものの、その診断が煩雑であるため臨床応用は限られている。その解決策として、電子カルテ情報や診療報酬請求データなど日常臨床のルーチンで取得される病名データに基づくフレイルアルゴリズムの開発が全世界的に期待されている。本論文は、日本の医科レセプト病名に基づき、欧米での先行研究と比較可能なフレイルアルゴリズムを確立し、そのイベント予測能を検証した点が高く評価される。

さらに、研究 2 では、レセプト病名と薬剤、医療行為情報を組み合わせた病名コード化、診断時点のフレイル状態を反映するアルゴリズムを開発し、実際の臨床研究に近い解析を実現した点も評価でき、本 DB を使った今後の研究の展開が期待できる。

【審査時の質問と指摘事項】

審査時の主な質問及び指摘事項と対応は以下の通りであった。

第一に、eFI および HFRS は英国の電子カルテ病名あるいは電子カルテ情報に紐づく病名コードに基づいて計算されているが、ICD10 コードと対応させることにより日本の医科レセプト病名から eFI, HFR を計算する方法はこれまで確立されておらず、関連論文 2 のレセプトデータ解析を通じて習得した地道な病名コード化のスキルが本論文での解析に大きく役立ったことが確認された。第二に、臨床現場からの視点として、フレイルは不可逆である高度要介護状態、ADL 障害に陥る手前の、運動や栄養介入によって回復可能な過程であり、サルコペニアに類似の病態と認識されているが、eFI, HFRS で捉えられるフレイルは、どこまでが可逆的・回復可能な状態で、どこからが不可逆的な負のスパイラル過程に入るか識別が可能であるかという質問があった。これに対しては、eFI, HFRS 共にフレイルスコアが高い severe frail では回復が困難な傾向があることが報告された。また、レセプト情報に基づくフレイルと OAC 開始後の臨床アウトカムの研究において、重大な出血イベントの内訳がどうであったかが確認され、高齢者では転倒による外傷性脳内出血が増加しており、許容できる範囲の出血とそうでない出血を区別する必要があるとの指摘がなされたが、今回の解析では貧血の進行など出血の程度を反映する指標が含まれていないため、重篤な出血とそうでないものを区別することは難しく、研究の限界であることが説明された。eFI, HFRS によるフレイルリスクと全死亡・介護サービス利用開始との関連解析では、ランダムに抽出した対象者（全対象者の 10%）に限った理由については、計算にかかる膨大な時間を節約するためであると説明されたが、ランダムサンプリングを繰り返して再度計算することでサンプルの代表性、再現性をより高めることができた可能性について指摘された。また、60 種類以上開発されているフレイルアルゴリズムの中から eFI, HFRS を選んだ理由としては、原著論文がしっかりしており、追試論文も豊富であり、ICD10 コードと対応しているため日本の医科レセプト病名とも突合しやすかったことが挙げられた。今回の研究を通して、日本の医科レセプトに基づく eFI, HFRS と臨床アウトカムが関連することが確認されたが、将来、この手法（アルゴリズム）を使って個人のフレイルリスクを予測することに応用できるか、という質問については、もともとポピュレーションにおけるフレイルの臨床的意義を

解析するために開発されたアルゴリズムであり、個人のリスクを計算するにはまだ十分な精度を有していないことが報告された。

【審査結果】

本学位論文は、上記の指摘事項はあったものの、電子カルテ情報あるいはそれに紐づく病名コードからフレイルを計算するアルゴリズムを、日本の医科レセプトデータへ適応可能であること、臨床アウトカムとの関連・予測可能性を明らかにしたことは、日本におけるフレイル患者を対象とした臨床研究の今後の発展に大きく貢献することが期待され、超高齢社会における医療費適正化、新しい介護予防の開発につながる貴重な研究として評価できる。審査担当者は全員一致して、本学位論文をもって西村詩織君に博士（医療マネジメント学）の学位を授与することが適当であると判断した。