

学位論文

「Impact of Gait Speed on the Obesity Paradox in Older
Patients with Cardiovascular Disease (高齢心血管疾患患者に
おける歩行速度が obesity paradox に与える影響)」

DM17021 中村 岳史

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程
感覚・統御医科学群 リハビリテーション科学
指導教授 松永 篤彦

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

【背景】

健常者において、過体重や肥満であることは死亡率を増加するが、心血管疾患を発症した患者では過体重や肥満の生命予後が良好であるという逆転現象、いわゆる“obesity paradox”が存在する。しかし、サルコペニアや身体的フレイルを有する高齢者においては、過体重や肥満によって転倒や身体機能障害のリスクが増加するため、体重が多いことが患者の健康や生命予後に対して、必ずしも良い影響を与えるとは限らない。しかしながら、obesity paradox と身体機能の関連を調査した先行研究は、身体機能が保たれている中高年の心血管疾患患者を対象とした報告が多いため、サルコペニアや身体的フレイルを高率に有する高齢心血管疾患患者において BMI が生命予後に与える影響は未だ明らかとなっていない。

【目的】

本研究は、歩行速度低下を身体機能低下と定義し、歩行速度が低下した高齢心疾患患者において obesity paradox が存在するか否かを明らかにすることを目的とした。

【方法】

2006年5月1日から2018年1月31日の間に、北里大学病院心血管センターに心血管疾患が原因で入院した60歳以上の高齢心血管疾患患者2,224例を対象とした。患者背景因子に加え、推定糸球体濾過量、脳性ナトリウム利尿ペプチド、アルブミンおよびヘモグロビンを、身体機能の指標として歩行速度を調査または測定した。解析方法は、まず患者をアジアサルコペニアグループが提唱した歩行速度低下の基準値を用いて0.8m/秒以下（歩行速度低下群）とそれ以上（歩行速度維持群）の二群に分けたうえで、各群におけるBMIを日本肥満学会が推奨しているBMI<18.5 kg/m²（低体重）、BMI=18.5–24.9 kg/m²（標準体重）およびBMI≥25.0 kg/m²（肥満）の三つのカテゴリーに分類した。そして、歩行速度維持群と歩行速度低下群の各群におけるBMIカテゴリーと生命予後との関連について、Cox回帰分析を用いて検討した。さらに、歩行速度維持群と歩行速度低下群の各群におけるBMIの生命予後予測能を明らかにするために、受信者動作特性曲線を用いた曲線化面積（AUC）、純再分類改善度（cNRI）および統合判別改善度（IDI）を算出した。生命予後予測能の解析は、まず既知の予後予測因子である年齢、性別、推定糸球体濾過量、log 脳性ナトリウム利尿ペプチド、左室駆出率、ヘモグロビン、アルブミン、喫煙歴および心不全の既往で作成した重回帰モデル（clinical model）を作成し、その後、このclinical modelにBMIを加えた際にAUCが有意に増加するか否かを検討した。

【結果】

対象の平均年齢は 73 ± 8 歳，男性は 1,484 例 (66.7%) であった．観察期間の中央値は 1.69 年 (四分位範囲 0.67–3.67 年) で，観察期間中に 283 例 (12.7%) が死亡した．Cox 回帰分析の結果，歩行速度維持群において， $BMI \geq 25.0$ および $BMI = 18.5-24.9$ は， $BMI < 18.5$ と比較して既存の予後予測因子で調整した後も有意に生命予後が良好であった (それぞれ，ハザード比[HR] : 0.27 ; 95%信頼区間[CI] : 0.15–0.47, HR : 0.49 ; 95%CI : 0.33–0.72) . しかし，歩行速度低下群では， $BMI \geq 25.0$ および $BMI = 18.5-24.9$ は， $BMI < 18.5$ と比較して生命予後との関連を認めなかった (それぞれ，HR : 0.65 ; 95%CI : 0.29–1.45, HR : 0.96 ; 95%CI : 0.57–1.61) . BMI の生命予後予測能を検討した結果，AUC は，歩行速度維持群において clinical model と比較して，clinical model + BMI で有意に増加した (0.726 ; 95% CI : 0.684–0.765 vs 0.744 ; 95% CI : 0.703–0.781, $P=0.028$) . 一方で，歩行速度低下群では AUC は増加しなかった (0.716 ; 95% CI : 0.656–0.769 vs 0.716 ; 95% CI : 0.656–0.770 ; $P=0.789$) . 同様に cNRI と IDI は，歩行速度維持群において clinical model + BMI で有意に改善したが (cNRI=0.263 ; 95% CI : 0.114–0.413 ; $P < 0.001$, IDI=0.012 ; 95% CI : 0.006–0.019 ; $P < 0.001$) , 歩行速度低下群では改善しなかった (cNRI=-0.013 ; 95% CI : -0.235–0.208 ; $P=0.789$, IDI=-0.001 ; 95% CI : -0.001-0.001 ; $P=0.758$) .

【考察】

本研究では，歩行速度維持群では BMI が高値なほど生命予後は良好であり，BMI は既知の予後予測因子に対して追補的な予後予測能を有していた．一方，歩行速度低下群における BMI は生命予後を予測する因子とはならなかった．このことは，身体的フレイル状態にある高齢心血管疾患患者では，BMI が高値であることは必ずしも生命予後に対して保護的に作用するとは限らないことを示しており，身体機能に応じた BMI の解釈や患者指導への活用が必要であると考えられた．

【結論】

身体機能の低下した高齢心血管疾患患者では obesity paradox は認められなかった．高齢心血管疾患における BMI の解釈や患者指導への活用は身体機能に応じて行われるべきだと考えられた．

目次

1. 諸言	1
2. 方法	2
2-1. 対象	
2-2. 測定項目	
2-2-1. 患者背景因子	
2-2-2. 歩行速度	
2-2-3. エンドポイント	
2-3. 解析方法	
3. 結果	5
3-1. 患者背景因子	
3-2. 歩行速度維持群と歩行速度低下群の各群における BMI カテゴリーが生命予後に 及ぼす影響	
3-3. 歩行速度維持群と歩行速度低下群の各群における BMI が生命予後予測能に 及ぼす影響	
4. 考察	7
5. 結語	10
6. 謝辞	11
7. 引用文献	12

8. 図表	19
9. 業績目録.....	28
9-1. 主學術論文	
9-2. 原著	

1. 諸言

心血管疾患を発症していない健常者において、body mass index (BMI) が高く、過体重や肥満であることは心血管疾患発症や死亡率の増加のリスクを高めることが知られている^{1,2}。一方で、心血管疾患を発症した患者では過体重や肥満が標準体重や低体重の患者と比べて生命予後が良好であるという逆転現象、いわゆる”obesity paradox”の存在が指摘されている^{3,4}。そのため、心血管疾患患者における栄養管理の一つとして、体重を維持もしくは増加させることが広く推奨されている⁵⁻⁷。しかし、近年の人口の高齢化に伴い、サルコペニアや身体的フレイルといった老年症候群を有している心血管疾患患者が急増しており、これらは高齢心血管疾患患者の生命予後の悪化に繋がること知られている^{8,9}。一般に、サルコペニアや身体的フレイルを合併している患者の多くは低体重であることが多いが、肥満者であってもサルコペニアや身体的フレイルを同時に合併する場合がある¹⁰。この肥満とサルコペニアを同時に合併した高齢者は、肥満のみを有している者、およびサルコペニアのみを有している者と比較して、転倒や身体機能障害のリスクが増加することが報告されている^{11, 12}。そのため、サルコペニアや身体的フレイルを有する高齢者においては、BMIが高いことが患者の健康や生命予後に対して、必ずしも良い影響を与えるとは限らない。しかしながら、obesity paradox と身体機能の関連を調査した先行研究は、身体機能が比較的保たれている中高年の心血管疾患患者を対象とした報告が多いため^{1, 13-15}、サルコペニアや身体的フレイルを高率に有する高齢心血管疾患患者において BMI が生命予後に与える影響は未だ明らかとなっていない。

本研究は、歩行速度低下を身体機能低下と定義し、歩行速度が低下した高齢心疾患患者において obesity paradox が存在するか否かを明らかにすることを目的とした。

2. 方法

2-1. 対象

2006年5月1日から2018年1月31日の間に、北里大学病院心血管センターに心血管疾患が原因で入院した60歳以上の高齢心血管疾患患者2,224例を対象とした。対象の取り込みは入院期間中に歩行が可能で、歩行速度の測定が可能であった者とした。なお、本研究は北里大学医学部・病院倫理委員会（承認番号：B18-075）の承認を得たのちに実施した。

2-2. 測定項目

2-2-1. 患者背景因子

患者背景因子として、入院時の年齢、性別、退院時のBMI、安静時の収縮期血圧、診断名、既往歴、服薬状況、喫煙歴の有無、入院時の左室駆出率および退院直前の血液生化学検査値（推定糸球体濾過量、血清の脳性ナトリウム利尿ペプチド、血清のアルブミン、ヘモグロビン）を診療録より調査または測定した。左室駆出率は、入院時の心臓超音波検査にてSimpson法で算出した。推定糸球体濾過量は、性別、年齢および血清クレアチニンを日本腎臓病学会が定めた計算式を用いて算出した¹⁶。

2-2-2. 歩行速度

歩行速度は、理学療法士が退院日の数日前に測定を行った。歩行速度の測定では、理学療法士は患者に快適な速度で16mの歩行路を歩行するよう指示をした。16mの歩行路のうち前後3mの助走路を除いた10mの区間で、理学療法士は患者の歩行時間をストップウォッチを用いて計測したのち、この区間の歩行速度を算出した。測定時の転倒を避けるために、杖や歩行器などの歩行補助具の使用が必要な患者には、理学療法士の判断のもと、患者は歩行補助具を使用して歩行速度の測定を実施した。なお、

高齢者を対象にした歩行速度の測定における検者間信頼性は、0.9 以上であり、歩行速度は高い信頼性を示す測定である¹⁷。

2-2-3. エンドポイント

本研究のエンドポイントは、すべての原因を含めた死亡とした。追跡期間は、患者の歩行速度の計測が実施された日から患者の生存状況が確認できた日までとした。

2-3. 解析方法

解析方法は、まず患者をアジアサルコペニアグループが提唱した歩行速度低下の基準値¹⁸を用いて 0.8m/秒以下（歩行速度低下群）とそれ以上（歩行速度維持群）の二群に分けた。その後、日本肥満学会が推奨している肥満症診断基準¹⁹を用いてそれら二群の BMI を BMI < 18.5 kg/m²（低体重）、BMI = 18.5–24.9 kg/m²（標準体重）および BMI ≥ 25.0 kg/m²（肥満）の三つのカテゴリーに分類した。

本研究では推定糸球体濾過量（n=11, 0.1%）、脳性ナトリウム利尿ペプチド（n=215, 9.7%）、左室駆出率（n=188, 8.5%）、ヘモグロビン（n=12, 0.1%）、アルブミン（n=15, 0.1%）および喫煙歴（n=69, 3.1%）にデータ欠損を認めた。この欠損値は最小二乗法を用いて推定値を算出し推定値を代入した^{20,21}。

歩行速度維持群と歩行速度低下群の各群における BMI カテゴリーと患者背景因子、歩行速度および死亡数の比較には、一元配置分散分析または Kruskal–Wallis 検定を用いた。

歩行速度維持群と歩行速度低下群の各群における BMI カテゴリーが生命予後に及ぼす影響を検討するために、 Kaplan–Meier 生存分析ならびに Cox 回帰分析を用いた。Cox 回帰分析を行う際には、従属変数を死亡の有無として、独立変数には、BMI カテゴリー、年齢、性別、推定糸球体濾過量、log 脳性ナトリウム利尿ペプチド、左室駆出率、ヘモグロビン、アルブミン、喫煙歴および心不全の既往を採用した。BMI

とハザード比の関係を可視化するために、Cox 回帰分析の結果を用いた制限付きスプライン曲線を図示した。

また、患者背景の違いによって結果に偏りがないかを検証するために、心不全既往の有無、虚血性心疾患既往の有無、心臓外科術既往の有無および年齢（75 歳以上、75 歳未満）、性別および左室駆出率（50 以上、50 未満）でサブグループ化したうえで、各サブグループ内における BMI と生命予後との関連について Cox 回帰分析を用いて検討した。このサブグループの Cox 回帰分析では、死亡イベントに対して調整変数の数が多いため、オーバーフィッティングを考慮し、年齢、性別、推定糸球体濾過量、log 脳性ナトリウム利尿ペプチド、左室駆出率、ヘモグロビン、アルブミン、喫煙歴および心不全の既往から重回帰分析を用いて propensity score を算出し、その後、BMI カテゴリーと propensity score を独立変数とした Cox 回帰分析を行なった²²。

さらに、歩行速度維持群と歩行速度低下群の各群で BMI が生命予後予測能を改善させるかを明らかにするために、受信者動作特性曲線を用いた曲線化面積（AUC）、純再分類改善度（cNRI）および統合判別改善度（IDI）を算出した^{23, 24}。生命予後予測能の解析は、まず既知の予後予測因子である年齢、性別、推定糸球体濾過量、log 脳性ナトリウム利尿ペプチド、左室駆出率、ヘモグロビン、アルブミン、喫煙歴および心不全の既往で作成した重回帰モデル（clinical model）を作成し、その後、この clinical model に BMI を加えた際に AUC、cNRI および IDI が有意に増加するか否かを検討した。

統計ソフトは R version 3.1.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) ならびに JMP Pro 13 (SAS Institute Inc., Cary, NC) を用い、統計学的有意水準は 5%未満とした。

3. 結果

3-1. 患者背景因子

対象の患者背景因子と歩行速度の結果を表 1 に示す。対象の平均年齢は 73 ± 8 歳、男性は 1,484 例 (66.7%) で、歩行速度維持群と歩行速度低下群の症例数とその割合はそれぞれ 1,740 例 (78.2%) と 484 例 (21.8%) であった。対象全体における入院の原因疾患は、心不全が 35.1%、冠動脈疾患が 25.9% および心臓外科術が 21.7% であった。対象の 72.0% が β ブロッカーを、68.0% がアンジオテンシン II 変換酵素阻害薬またはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬を退院時に内服していた。

歩行速度維持群では BMI カテゴリーが高いほど、年齢、心不全の有無および脳性ナトリウム利尿ペプチドが有意に低値であり、血圧および喫煙歴が有意に高値であった。歩行速度低下群では BMI カテゴリーが高いほど、男性の割合ならびに虚血性心疾患の有無が高値であり、推定糸球体濾過量および脳性ナトリウム利尿ペプチドが低値であった。

3-2. 歩行速度維持群と歩行速度低下群における BMI カテゴリーが生命予後に及ぼす影響

本研究では、観察期間の中央値は 1.69 年 (四分位範囲 0.67-3.67 年) で、観察期間中に 283 例 (12.7%) が死亡した。歩行速度維持群と歩行速度低下群の各群における BMI カテゴリーと生命予後の関係は、 Kaplan-Meier 生存分析の結果、歩行速度維持群では、BMI カテゴリーが高いほど生命予後は良好であった (図 1, log-rank : $P < 0.001$)。一方で、歩行速度低下群では、BMI カテゴリーの間には有意な差を認めなかった (図 2, log-rank : $P = 0.126$)。

Cox 回帰分析の結果を表 2 に示す。Cox 回帰分析では、歩行速度維持群において、 $BMI \geq 25.0$ と $BMI = 18.5-24.9$ は、 $BMI < 18.5$ と比較して年齢、性別、推定糸球体濾過

量, log 脳性ナトリウム利尿ペプチド, 左室駆出率, ヘモグロビン, アルブミン, 喫煙歴および心不全の既往で調整した後も有意に生命予後が良好であった (それぞれ, ハザード比[HR]: 0.27; 95%信頼区間[CI]: 0.15–0.47, HR: 0.49; 95%CI: 0.33–0.72). しかし, 歩行速度低下群では, BMI \geq 25.0 と BMI=18.5–24.9 は, BMI<18.5 と比較して生命予後との関連を認めなかった (それぞれ, HR: 0.65; 95%CI: 0.29–1.45, HR: 0.96; 95%CI: 0.57–1.61). Cox 回帰分析の結果を用いた制限付きスプライン曲線を図 3 と 4 に示す. 歩行速度維持群では BMI が高いほど生命予後が良好であるが, 歩行速度低下群では BMI はどの値においても生命予後と関連を認めなかった.

Cox 回帰分析のサブグループ解析を図 5 と 6 に示す. Cox 回帰分析のサブグループ解析では, 歩行速度維持群では一貫して BMI が高いほど生命予後が良好であった一方で, 歩行速度低下群では, どのサブグループにおいても BMI は生命予後と関連を認めなかった.

3-3. 歩行速度維持群と歩行速度低下群における BMI が生命予後予測能に及ぼす影響

歩行速度維持群と歩行速度低下群の各群における BMI の生命予後予測能を検討した結果を表 3 に示す. AUC は, 歩行速度維持群において clinical model と比較して, clinical model + BMI で有意に増加した (0.726; 95% CI: 0.684–0.765 vs 0.744; 95% CI: 0.703–0.781, $P=0.028$). 一方で, 歩行速度低下群では AUC は増加しなかった (0.716; 95% CI: 0.656–0.769 vs 0.716; 95% CI: 0.656–0.770; $P=0.789$). 同様に cNRI と IDI は, 歩行速度維持群において clinical model + BMI で有意に改善したが (cNRI=0.263; 95% CI: 0.114–0.413; $P<0.001$, IDI=0.012; 95% CI: 0.006–0.019; $P<0.001$), 歩行速度低下群では改善しなかった (cNRI=-0.013; 95% CI: -0.235–0.208; $P=0.789$, IDI=-0.001; 95% CI: -0.001–0.001; $P=0.758$).

4. 考察

高齢心疾患患者を対象とした本研究の解析結果をまとめると、歩行速度維持群では BMI が高値なほど生命予後は良好であり、BMI は既知の予後予測因子に対して追補的な予後予測能を有していた。一方、歩行速度低下群における BMI は心不全の既往の有無や年齢等で分けたどのサブグループにおいても生命予後を予測する因子とはならなかった。すなわち、歩行速度の低下した高齢心血管疾患患者では、obesity paradox を認めないことが明らかとなった。

心不全や冠動脈疾患を含む心血管疾患患者では obesity paradox が生じることが広く知られている²⁵⁻²⁷。欧米諸国の大規模前向きコホートを集約し、健常者 89 万人を対象とした研究では、心血管疾患を発症していない健常者において、BMI が高く、過体重や肥満であることは、心疾患発症のリスクを増加させることが報告されている²⁸。また、死亡率に関しても同様に、BMI 高値が死亡リスクを高めることが示されている²⁹。さらに、この傾向は BMI が比較的低い日本人であっても、同様の結果を認めることが報告されている³⁰。一方で、心不全患者を対象とした米国および日本の研究では、心不全患者の BMI が高いほど生命予後が良好であったことが報告された^{31,32}。また、虚血性心疾患や心臓外科術後患者を対象とした研究でも同様に、BMI 高値は生命予後が良いことが示された^{25,33}。このように、一度心血管疾患を発症すると、BMI が高値であるほど生命予後が良好となる現象が obesity paradox と言われている。しかしながら、心血管疾患患者を対象とした obesity paradox に関する報告は、身体機能を考慮していない検討が多く^{25,31-33}、また、身体機能との関連を検討している報告であっても、身体機能が比較的保たれている中高年の患者を対象としている報告である^{13,15,26}。そのため、歩行速度の低下した、つまり身体的フレイルを有する高齢心血管疾患患者においても obesity paradox を認めるか否かは明らかとなっていなかった。本研究は、高齢心疾患患者において obesity paradox が身体的フレイルに影響を受けることを示した

初めての報告である。

歩行速度低下群において BMI と生命予後との間に関連を認めなかった理由として、いくつか考えられた。第一に、骨格筋量や脂肪量などの体組成が生命予後に影響を与えた可能性が挙げられる。健常成人において脂肪量の増加は、BMI に関わらず生命予後を悪化することが報告されている^{34,35}。また、地域在住高齢者³⁶⁻³⁹や心不全患者⁴⁰を対象とした検討では、歩行速度の低下は骨格筋量と負の相関関係を、脂肪量と正の相関関係を示すことが明らかとなっている。これらのことを踏まえると、歩行速度が低下した高齢心血管疾患では、BMI の増加は、骨格筋量の増加ではなく、脂肪量の増加を反映している可能性が考えられ、そのために BMI が高いことが生命予後に対して保護的に作用しなかった原因として考えられた。第二に、身体活動量の低下が生じていたことが考えられた。歩行は、心臓や肺などの循環器系や、神経系および骨格筋などの多臓器系によって行われている⁴¹。歩行速度が遅いことは、高いエネルギー消費やこれらの臓器系のいずれかに障害があることを反映し、それらは高齢者の身体活動量を低下させると考えられる。身体活動量の低下はそれ自体が心血管疾患患者における強力な生命予後悪化因子であることから^{42,43}、歩行速度が低下した高齢心血管疾患患者では、身体活動量の低下が継続し、結果として生命予後の悪化につながった可能性が考えられた。

一方で、歩行速度維持群において BMI が高いほど生命予後が良好であった理由としては骨格筋量の影響が考えられた。歩行速度が維持されている高齢者は、歩行速度の低下した高齢者と比較して体重に対する骨格筋量の割合が大きいことが報告されている³⁶。この骨格筋量は高値であるほど、健常者や心血管疾患患者において、生命予後が良好であることが知られているが^{34,44}、その理由としていくつか考えられた。まず、骨格筋は抗炎症性サイトカインや心筋保護作用を示すサイトカインを含有しており、それらを放出することで抗炎症作用を示すことが明らかとなっている⁴⁵。また、心筋梗塞後モデルマウスを用いた検討では、骨格筋の肥大は心臓のリモデリングおよ

び左室機能障害を抑制したこと、さらに心筋毛細血管密度の増加、心筋間質性の線維化や心臓の線維化および脳性ナトリウム利尿ペプチドの減少を認めたことが報告されている⁴⁶。このように骨格筋が増加していると抗炎症作用や心臓保護効果を示すことで、生命予後が良好であったと考えられた。

本研究で身体機能の指標として用いた歩行速度は、信頼性ならびに妥当性に優れた測定として確立している測定であり¹⁷、高齢者の身体機能指標として広く用いられている。歩行速度の低下は、高齢者における死亡リスクを強力に予測することから⁴¹、フレイルやサルコペニアの重要な構成要素のひとつとして採用されている。この歩行速度は、心血管疾患患者においても独立した生命予後予測因子であることや^{47,48}、歩行速度の改善を認めると心血管疾患患者の再入院率や死亡率が低下することが明らかとなっていることから^{49,50}、歩行速度は、臨床上極めて有用な生命予後予測因子であり、リハビリテーションにおいて重要な介入点のひとつである。本研究の結果から、高齢心血管疾患患者では身体機能を評価し、身体的フレイルを有する患者では、体重の管理だけではなく、身体機能を向上させるような介入を特に重視すべきであることが示唆された。

本研究には限界がある。第一に、本研究デザインは後ろ向き研究であり、歩行速度が測定できた患者を取り込み基準としているために、重症度の高い症例は除外されていることが偏った推定を引き起こしている可能性は考えられる。第二に、追跡期間が中央値で1.69年であるため長期間の観察ができていないことが挙げられる。第三に、歩行速度が低下しBMIが25以上である症例のサンプル数が71例と少なく、検出力が低下していることが考えられた。第四に、コンピュータ断層撮影法や二重エネルギーX線吸収測定法を用いて体組成の測定を実施していない。そのため、BMIに含有されている骨格筋量と脂肪量のどちらがより本研究の結果に影響を及ぼしているかは明らかではない。最後に、本研究の症例はアジア人のみであり、他の人種でも同様の結果が得られるかは不明である。

5. 結語

身体機能の低下した高齢心疾患患者では obesity paradox は認められなかった。高齢心血管疾患における BMI の解釈や患者指導への活用は身体機能に応じて行われるべきだと考えられた。

6. 謝辞

研究計画の立案，研究の実施および論文の執筆にあたっては，指導教授である北里大学大学院医療系研究科松永篤彦教授，ならびに北里大学大学院医療系研究科神谷健太郎准教授に懇切なるご指導をいただきました．ここに深く感謝いたします．

また，研究の遂行にあたり多大なるご協力をいただいた，北里大学病院リハビリテーション部のスタッフの皆様，および北里大学大学院医療系研究科 A1号館 602研究室の諸先生に厚く御礼申しあげます．

7. 引用文献

1. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1:93-102.
2. Krauss RM, Winston M, Fletcher BJ, Grundy SM. Obesity : impact on cardiovascular disease. *Circulation.* 1998;98:1472-6.
3. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, Fuchs S, Deible R, Pinnow EE, et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:578-84.
4. Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56:409-14.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128:e240-327.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-200.
7. Takiguchi M, Yoshihisa A, Miura S, Shimizu T, Nakamura Y, Yamauchi H, et al. Impact of body mass index on mortality in heart failure patients. *Eur J Clin Invest.* 2014;44:1197-205.
8. Tanaka S, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Maekawa E, et al.

Incremental Value of Objective Frailty Assessment to Predict Mortality in Elderly Patients Hospitalized for Heart Failure. *J Card Fail.* 2018.

9. Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Tanaka S, Ichinosawa Y, et al. Sarcopenia: prevalence and prognostic implications in elderly patients with cardiovascular disease. *JCSM Clinical Reports.* 2017;2.
10. Yamashita M, Kamiya K, Matsunaga A, Kitamura T, Hamazaki N, Matsuzawa R, et al. Prognostic value of sarcopenic obesity estimated by computed tomography in patients with cardiovascular disease and undergoing surgery. *J Cardiol.* 2019;74:273-8.
11. Mitchell RJ, Lord SR, Harvey LA, Close JC. Obesity and falls in older people: mediating effects of disease, sedentary behavior, mood, pain and medication use. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015;60:52-8.
12. Kosar CM, Thomas KS, Gozalo PL, Mor V. Higher Level of Obesity Is Associated with Intensive Personal Care Assistance in the Nursing Home. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19:1015-9.
13. Lavie CJ, Cahalin LP, Chase P, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA, et al. Impact of cardiorespiratory fitness on the obesity paradox in patients with heart failure. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:251-8.
14. Piepoli MF, Corra U, Veglia F, Bonomi A, Salvioni E, Cattadori G, et al. Exercise tolerance can explain the obesity paradox in patients with systolic heart failure: data from the MECKI Score Research Group. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:545-53.
15. McAuley PA, Keteyian SJ, Brawner CA, Dardari ZA, Al Rifai M, Ehrman JK, et al. Exercise Capacity and the Obesity Paradox in Heart Failure: The FIT (Henry Ford Exercise Testing) Project. *Mayo Clin Proc.* 2018;93:701-8.
16. Ando Y, Ito S, Uemura O, Kato T, Kimura G, Nakao T, et al. CKD Clinical Practice Guidebook. The essence of treatment for CKD patients. *Clin Exp Nephrol.*

2009;13:191-248.

17. Steffen TM, Hacker TA, Mollinger L. Age- and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: Six-Minute Walk Test, Berg Balance Scale, Timed Up & Go Test, and gait speeds. *Phys Ther.* 2002;82:128-37.
18. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15:95-101.
19. New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J.* 2002;66:987-92.
20. Schafer J, Strimmer K. A shrinkage approach to large-scale covariance matrix estimation and implications for functional genomics. *Stat Appl Genet Mol Biol.* 2005;4:Article32.
21. Koch E, Finne K, Eikrem O, Landolt L, Beisland C, Leh S, et al. Transcriptome-proteome integration of archival human renal cell carcinoma biopsies enables identification of molecular mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019;316:F1053-f67.
22. Rubin DB. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Ann Intern Med.* 1997;127:757-63.
23. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44:837-45.
24. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008;27:157-72; discussion 207-12.
25. Mariscalco G, Wozniak MJ, Dawson AG, Serraino GF, Porter R, Nath M, et al. Body Mass Index and Mortality Among Adults Undergoing Cardiac Surgery: A Nationwide

- Study With a Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2017;135:850-63.
26. Moholdt T, Lavie CJ, Nauman J. Interaction of Physical Activity and Body Mass Index on Mortality in Coronary Heart Disease: Data from the Nord-Trondelag Health Study. *Am J Med*. 2017;130:949-57.
 27. Kamiya K, Masuda T, Matsue Y, Inomata T, Hamazaki N, Matsuzawa R, et al. Complementary Role of Arm Circumference to Body Mass Index in Risk Stratification in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4:265-73.
 28. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373:1083-96.
 29. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363:2211-9.
 30. Sasazuki S, Inoue M, Tsuji I, Sugawara Y, Tamakoshi A, Matsuo K, et al. Body mass index and mortality from all causes and major causes in Japanese: results of a pooled analysis of 7 large-scale cohort studies. *J Epidemiol*. 2011;21:417-30.
 31. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, Finn PV, Zornoff LA, Skali H, et al. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*. 2007;116:627-36.
 32. Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Yokota T, Goto K, et al. Body mass index is an independent predictor of long-term outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. *Circ J*. 2010;74:2605-11.
 33. Angeras O, Albertsson P, Karason K, Ramunddal T, Matejka G, James S, et al. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from

the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *Eur Heart J.* 2013;34:345-53.

34. Boden I, Skinner EH, Browning L, Reeve J, Anderson L, Hill C, et al. Preoperative physiotherapy for the prevention of respiratory complications after upper abdominal surgery: pragmatic, double blinded, multicentre randomised controlled trial. *Bmj.* 2018;360:j5916.
35. Iliodromiti S, Celis-Morales CA, Lyall DM, Anderson J, Gray SR, Mackay DF, et al. The impact of confounding on the associations of different adiposity measures with the incidence of cardiovascular disease: a cohort study of 296 535 adults of white European descent. *Eur Heart J.* 2018;39:1514-20.
36. Fiser WM, Hays NP, Rogers SC, Kajkenova O, Williams AE, Evans CM, et al. Energetics of walking in elderly people: factors related to gait speed. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65:1332-7.
37. McLean RR, Shardell MD, Alley DE, Cawthon PM, Fragala MS, Harris TB, et al. Criteria for clinically relevant weakness and low lean mass and their longitudinal association with incident mobility impairment and mortality: the foundation for the National Institutes of Health (FNIH) sarcopenia project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69:576-83.
38. Meng P, Hu YX, Fan L, Zhang Y, Zhang MX, Sun J, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity among men aged 80 years and older in Beijing: prevalence and its association with functional performance. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14 Suppl 1:29-35.
39. Stoeber K, Heber A, Eichberg S, Brixius K. Sarcopenia and Predictors of Skeletal Muscle Mass in Elderly Men With and Without Obesity. *Gerontol Geriatr Med.* 2017;3:2333721417713637.
40. Fulster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W, et al. Muscle wasting

in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J*. 2013;34:512-9.

41. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *Jama*. 2011;305:50-8.
42. Hegde SM, Claggett B, Shah AM, Lewis EF, Anand I, Shah SJ, et al. Physical Activity and Prognosis in the TOPCAT Trial (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist). *Circulation*. 2017;136:982-92.
43. Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, Armstrong PW, Cannon CP, Granger CB, et al. Physical Activity and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1689-700.
44. Srikanthan P, Horwich TB, Tseng CH. Relation of Muscle Mass and Fat Mass to Cardiovascular Disease Mortality. *Am J Cardiol*. 2016;117:1355-60.
45. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:457-65.
46. Araki S, Izumiya Y, Hanatani S, Rokutanda T, Usuku H, Akasaki Y, et al. Akt1-mediated skeletal muscle growth attenuates cardiac dysfunction and remodeling after experimental myocardial infarction. *Circ Heart Fail*. 2012;5:116-25.
47. Pulignano G, Del Sindaco D, Di Lenarda A, Alunni G, Senni M, Tarantini L, et al. Incremental Value of Gait Speed in Predicting Prognosis of Older Adults With Heart Failure: Insights From the IMAGE-HF Study. *JACC Heart Fail*. 2016;4:289-98.
48. Afilalo J, Kim S, O'Brien S, Brennan JM, Edwards FH, Mack MJ, et al. Gait Speed and Operative Mortality in Older Adults Following Cardiac Surgery. *JAMA Cardiol*. 2016;1:314-21.
49. Tanaka S, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Nakamura T, et al. Short-Term Change in Gait Speed and Clinical Outcomes in Older Patients With Acute

Heart Failure. *Circ J.* 2019;83:1860-7.

50. Grazzi G, Mazzoni G, Myers J, Codeca L, Pasanisi G, Napoli N, et al. Improved walking speed is associated with lower hospitalisation rates in patients in an exercise-based secondary prevention programme. *Heart.* 2016;102:1902-8.

8. 図表

表 1. 患者背景因子

	歩行速度維持群 (> 0.8 m/s) (n = 1740)				歩行速度低下群 (≤ 0.8 m/s) (n = 484)			
	BMI < 18.5 (n = 209)		BMI ≥ 25.0 (n = 375)		BMI < 18.5 (n = 112)		BMI ≥ 25.0 (n = 71)	
	全体 (n = 2,224)	BMI < 18.5 (n = 209)	BMI 18.5 to 24.9 (n = 1,156)	BMI ≥ 25.0 (n = 375)	BMI < 18.5 (n = 112)	BMI 18.5 to 24.9 (n = 301)	BMI ≥ 25.0 (n = 71)	P値
年齢 (歳)	73.1 ± 7.6	73.2 ± 7.0	71.7 ± 6.8	70.1 ± 6.4	79.8 ± 8.0	79.0 ± 7.3	77.4 ± 6.5	0.108
男性, n (%)	1,484 (66.7)	104 (49.8)	874 (75.6)	269 (71.7)	41 (36.6)	158 (52.5)	38 (53.5)	0.011
体重 (kg)	56.9 ± 11.5	43.2 ± 5.6	57.2 ± 7.3	70.9 ± 9.4	39.6 ± 5.6	51.9 ± 7.7	69.1 ± 11.1	< 0.001
身長 (cm)	159.8 ± 8.9	158.6 ± 8.7	158.6 ± 8.7	160.8 ± 8.5	154.3 ± 9.4	155.2 ± 9.5	155.6 ± 9.6	0.590
BMI (kg/m ²)	22.2 ± 3.7	17.1 ± 1.2	21.8 ± 1.7	27.4 ± 2.4	16.6 ± 1.3	21.5 ± 1.8	28.5 ± 3.7	< 0.001
収縮期血圧 (mmHg)	121 ± 26	116 ± 27	122 ± 27	126 ± 29	112 ± 29	118 ± 25	119 ± 20	0.074
診断名, n (%)								
心不全	1,081 (48.6)	124 (59.3)	493 (42.6)	159 (42.4)	74 (66.1)	183 (60.8)	48 (67.6)	0.422
虚血性心疾患	1,204 (54.1)	71 (33.9)	659 (57.0)	244 (65.1)	41 (36.6)	143 (47.5)	46 (64.8)	0.001
心臓血管外科術	929 (41.8)	92 (44.0)	511 (44.2)	144 (38.4)	32 (28.6)	122 (40.5)	28 (39.4)	0.078
心不全の既往	551 (24.8)	58 (27.8)	253 (21.9)	80 (21.3)	43 (38.4)	94 (31.2)	23 (32.4)	0.385
喫煙歴, n (%)	1,303 (58.6)	102 (48.8)	735 (63.6)	241 (64.3)	49 (43.8)	137 (45.5)	39 (54.9)	0.289
左室駆出率 (%)	53.8 ± 14.3	52.4 ± 15.3	54.2 ± 14.2	55.2 ± 13.4	52.0 ± 15.9	53.4 ± 15.8	55.4 ± 13.3	0.322
アルブミン (g/dL)	3.5 ± 0.5	3.4 ± 0.5	3.6 ± 0.5	3.7 ± 0.4	3.2 ± 0.5	3.3 ± 0.5	3.3 ± 0.5	0.110
ヘモグロビン (g/dL)	11.9 ± 2.0	11.5 ± 1.7	12.1 ± 2.0	12.5 ± 1.9	11.1 ± 1.9	11.1 ± 1.8	11.5 ± 1.8	0.148
推定糸球体濾過量 (mL/min/1.73 m ²)	52.0 ± 20.5	58.2 ± 21.9	52.7 ± 19.6	53.7 ± 18.2	51.2 ± 25.4	45.6 ± 22.0	41.6 ± 16.1	0.011
脳性ナトリウムペプチド (pg/mL)	210.1 [92.9, 409.1]	211.7 [107.3, 509.6]	168.1 [71.6, 352.8]	140.2 [66.5, 277.8]	367.9 [123.3, 831.9]	326.6 [156.0, 724.5]	229.3 [122.1, 468.0]	0.034
歩行速度 (m/sec)	1.02 ± 0.29	1.10 ± 0.20	1.14 ± 0.21	1.13 ± 0.20	0.60 ± 0.15	0.60 ± 0.15	0.59 ± 0.14	0.947

数値は平均値 ± 標準偏差, 中央値 [25%点, 75%点], もしくは人数 (%)で示す。 BMI: Body mass index.

表2. 単変量および多変量Cox回帰分析

要因	単変量解析		多変量解析 ^a	
	HR (95%CI)	P値	HR (95%CI)	P値
歩行速度維持群				
BMI < 18.5	1.00 (Reference)	(Reference)	1.00	(Reference)
BMI 18.5 to 24.9	0.50 (0.35-0.72)	<0.001	0.49 (0.33-0.72)	<0.001
BMI ≥ 25.0	0.23 (0.14-0.40)	<0.001	0.27 (0.15-0.47)	<0.001
歩行速度低下群				
BMI < 18.5	1.00 (Reference)	(Reference)	1.00	(Reference)
BMI 18.5 to 24.9	0.89 (0.54-1.46)	0.648	0.96 (0.57-1.61)	0.875
BMI ≥ 25.0	0.48 (0.22-1.02)	0.055	0.65 (0.29-1.45)	0.292

a 年齢，性別，推定糸球体濾過量，log 脳性ナトリウムペプチド，左室駆出率，ヘモグロビン，アルブミン，喫煙歴および心不全の既往で調整されている。

表3. BMIの生命予後予測能

	AUC (95%CI)	P値	cNRI (95%CI)	P値	IDI (95%CI)	P値
歩行速度維持群						
Clinical model*	0.726 (0.684-0.765)	(reference)		(reference)		(reference)
Clinical model + BMI	0.744 (0.703-0.781)	0.028	0.263 (0.114-0.413)	<0.001	0.012 (0.006-0.019)	<0.001
歩行速度低下群						
Clinical model*	0.716 (0.656-0.769)	(reference)		(reference)		(reference)
Clinical model + BMI	0.716 (0.656-0.770)	0.789	-0.013 (-0.235-0.208)	0.907	0.001 (-0.001-0.001)	0.758

P値はreferenceとの比較を示す。AUC: 曲線下面積; BMI: body mass index; CI: 信頼区間; cNRI: 純再分類改善度; IDI: 統合判別改善度。*Clinical modelは年齢, 性別, 推定糸球体濾過量, log 脳性ナトリウムペプチド, 左室駆出率, ヘモグロビン, アルブミン, 喫煙歴および心不全の既往から重回帰分析を用いて算出した。

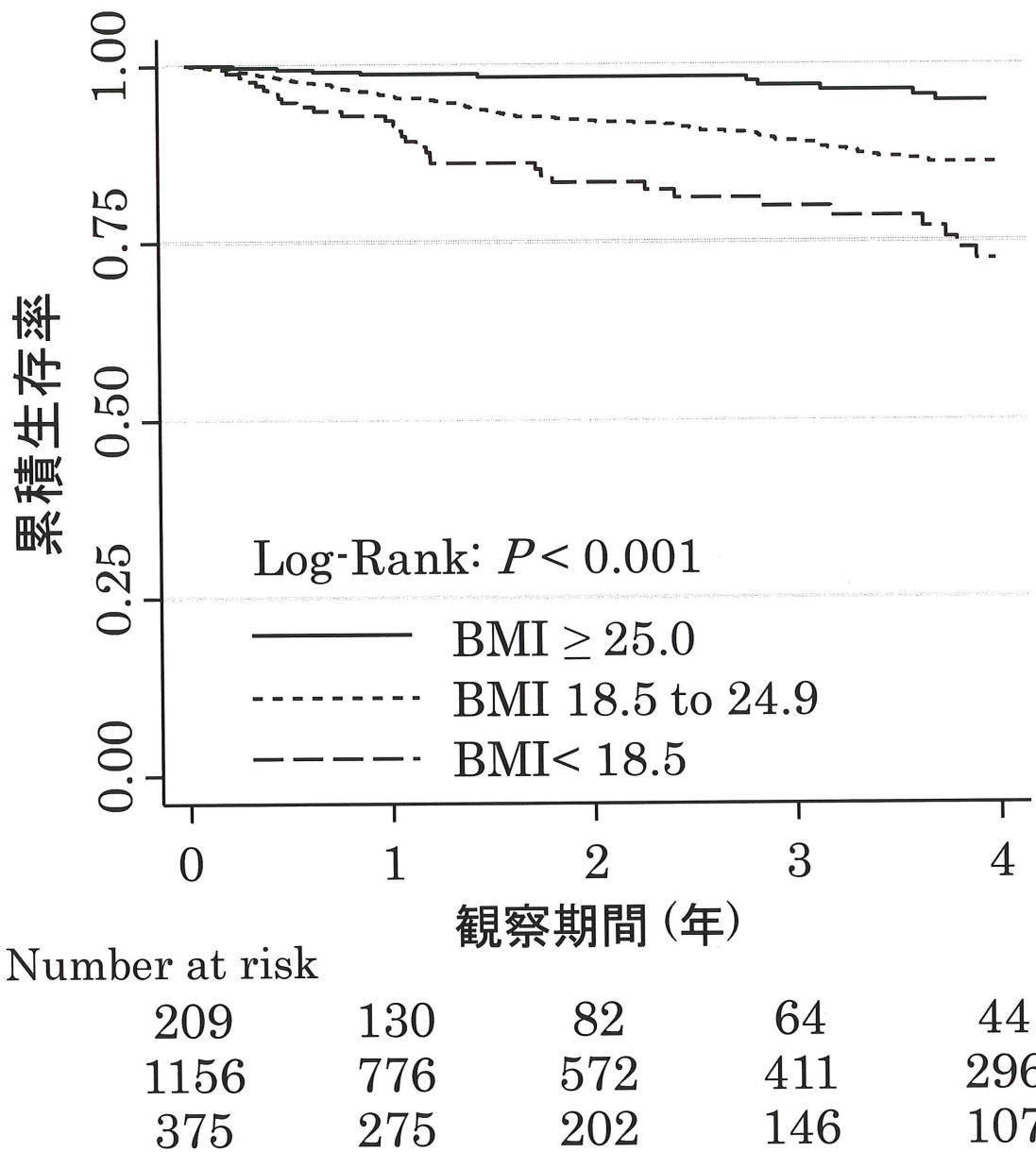
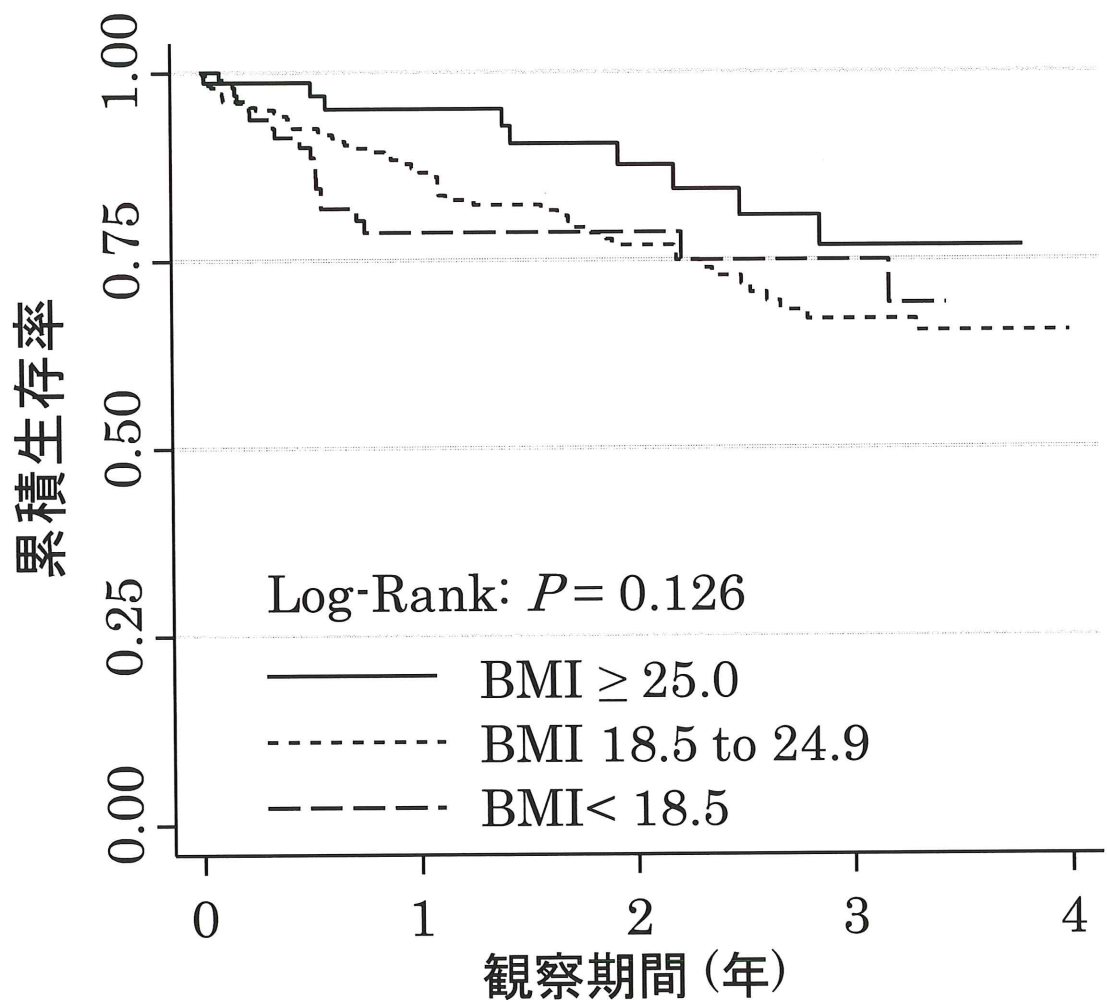


図1. 歩行速度維持群における Kaplan-Meier 生存曲線
 BMI: body mass index.



Number at risk				
0	1	2	3	4
112	43	22	13	10
301	152	87	48	34
71	48	30	16	10

図2. 歩行速度低下群における Kaplan-Meier 生存曲線
 BMI: body mass index.

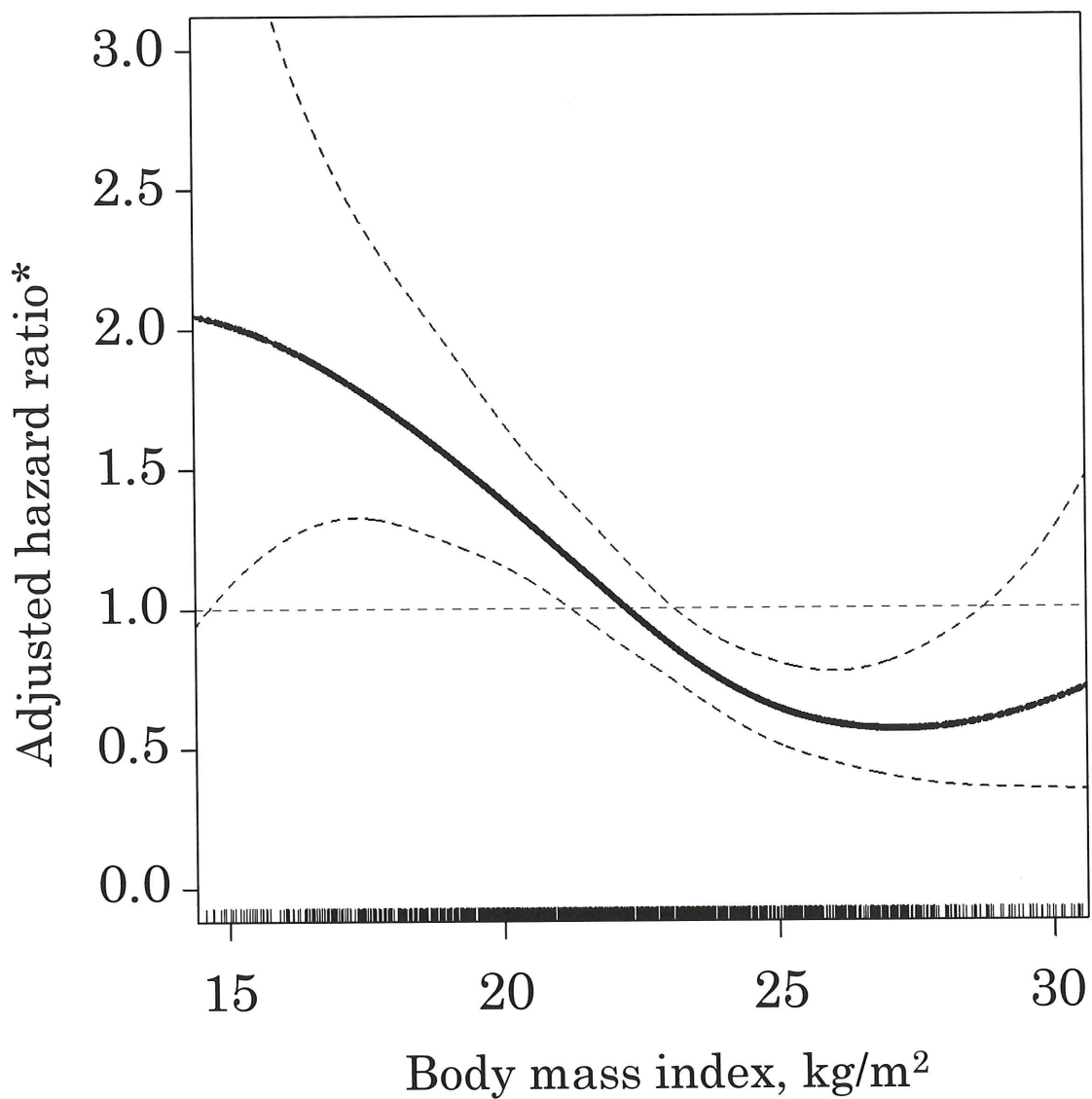


図3.歩行速度維持群における調整ハザード比の制限付きスプライン曲線
 *年齢, 性別, 推定糸球体濾過量, log 脳性ナトリウムペプチド, 左室駆出率, ヘモグロビン, アルブミン, 喫煙歴および心不全の既往で調整されている.

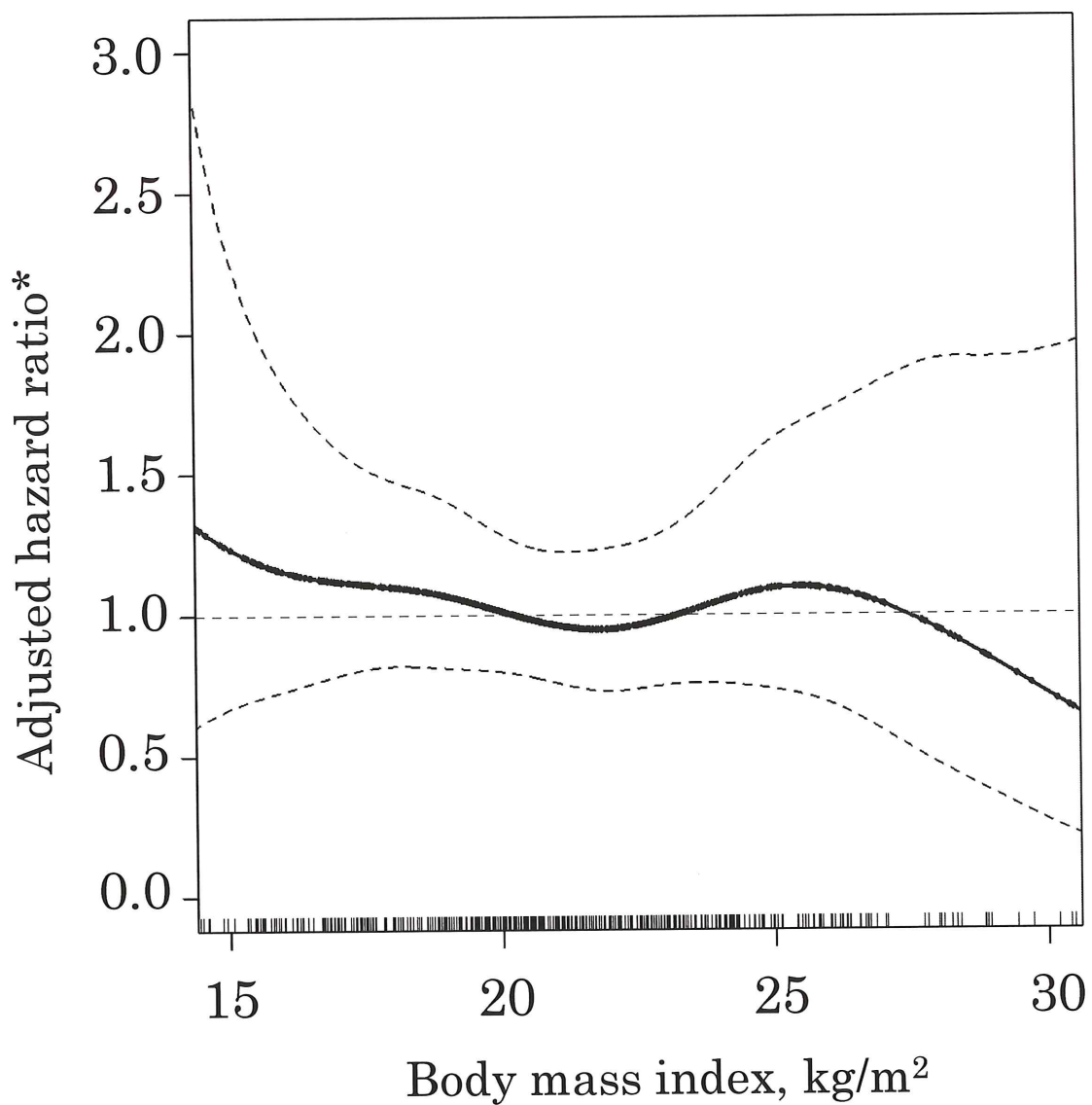


図4. 歩行速度低下群における調整ハザード比の制限付きスプライン曲線

*年齢，性別，推定糸球体濾過量，log 脳性ナトリウムペプチド，左室駆出率，ヘモグロビン，アルブミン，喫煙歴および心不全の既往で調整されている。

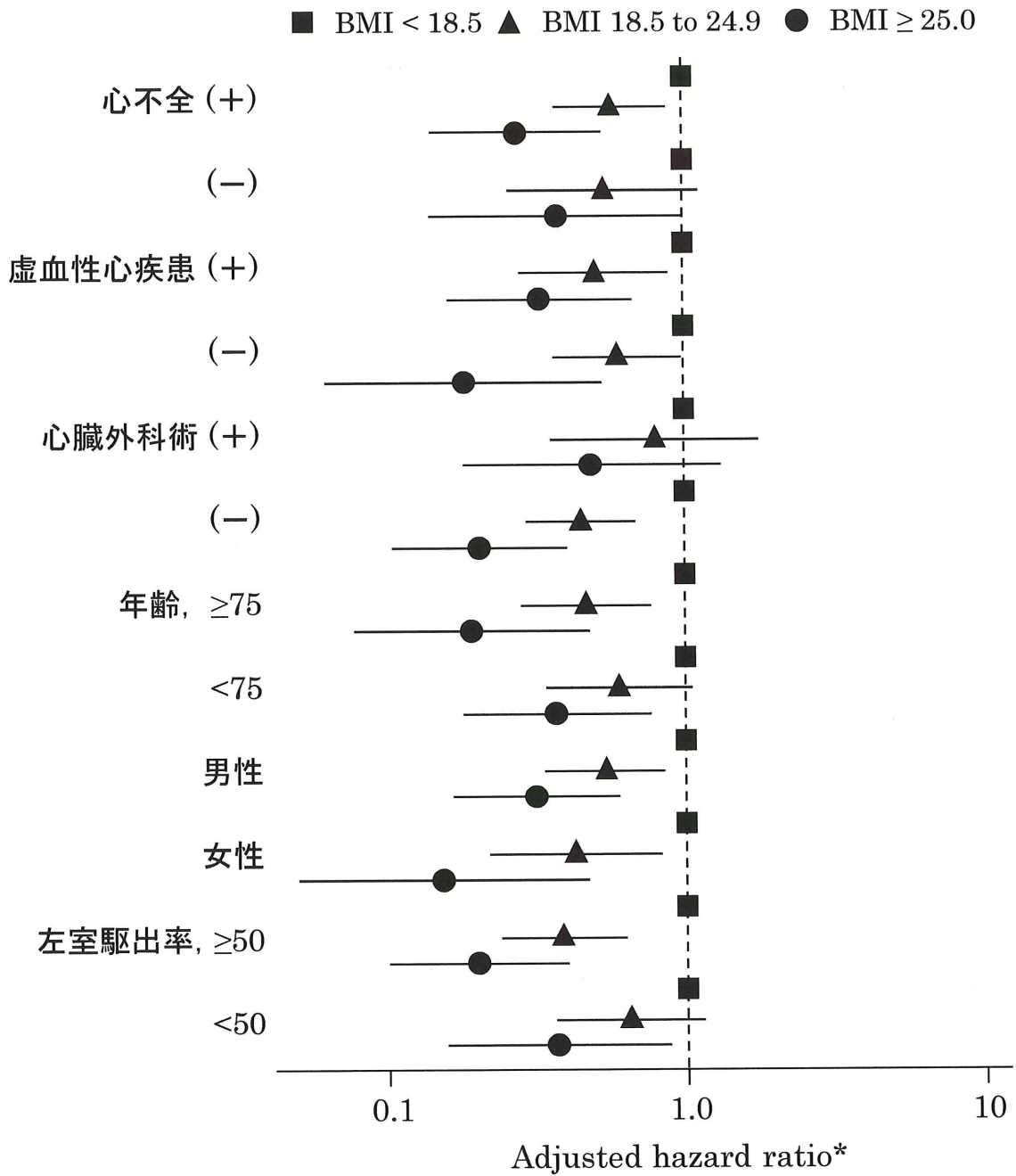


図5. 歩行速度維持群におけるサブグループCox回帰分析

*年齢, 性別, 推定糸球体濾過量, log 脳性ナトリウムペプチド, 左室駆出率, ヘモグロビン, アルブミン, 喫煙歴および心不全の既往から重回帰分析を用いて算出した propensity score で調整されている. BMI: body mass index.

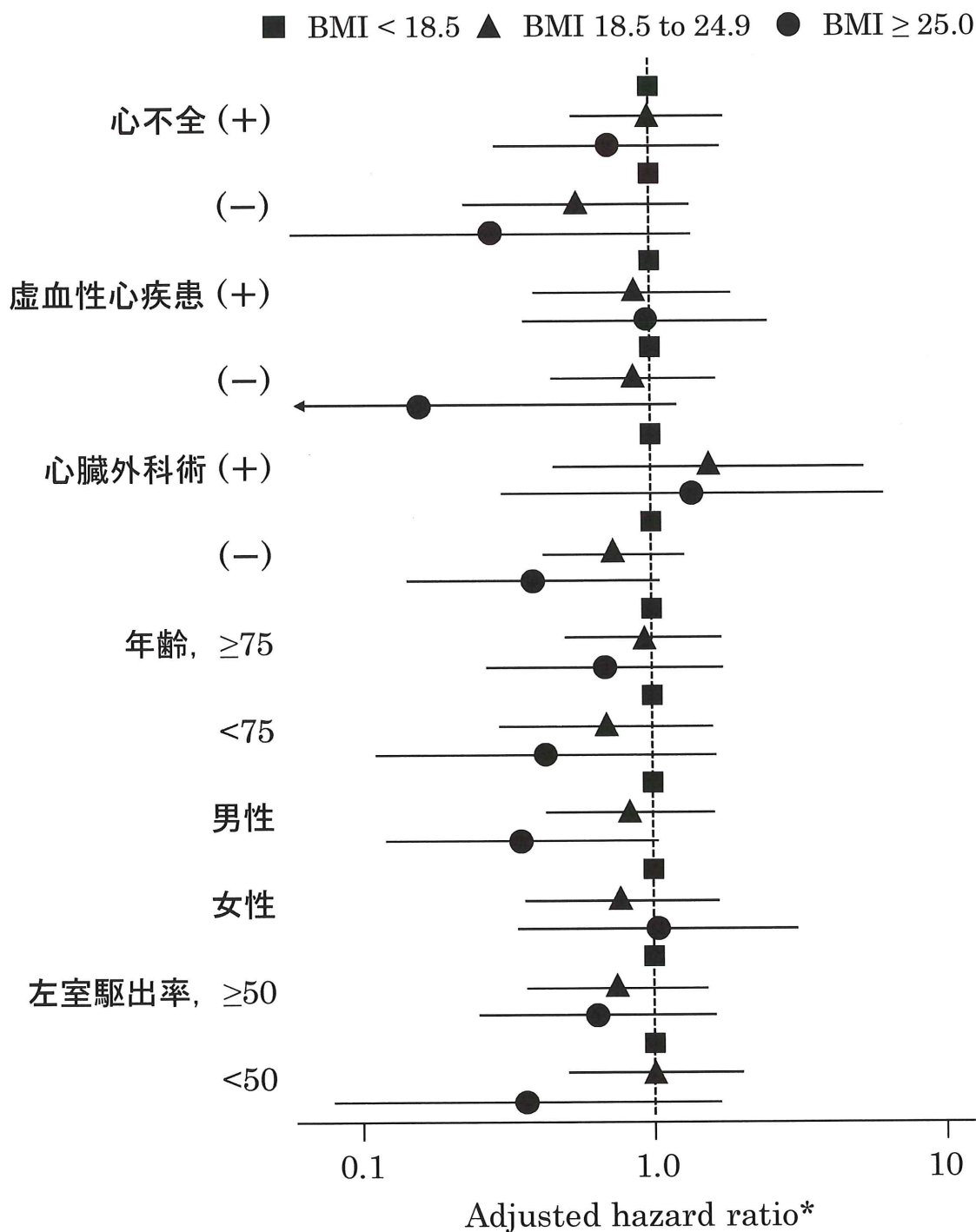


図6. 歩行速度低下群におけるサブグループCox回帰分析

*年齢, 性別, 推定糸球体濾過量, log 脳性ナトリウムペプチド, 左室駆出率, ヘモグロビン, アルブミン, 喫煙歴および心不全の既往から重回帰分析を用いて算出した propensity score で調整されている. BMI: body mass index.

9. 業績目録

9-1. 主学術論文(英文原著)

- 1) Takeshi Nakamura, Kentaro Kamiya, Atsuhiko Matsunaga, Nobuaki Hamazaki, Ryota Matsuzawa, Kohei Nozaki, Masashi Yamashita, Emi Maekawa, Chiharu Noda, Minako Yamaoka-Tojo, Junya Ako: Impact of Gait Speed on the Obesity Paradox in Older Patients With Cardiovascular Disease. Am J Med. 2019; 132(12): 1458-1465.

9-2. 原 著(主学術論文を除く)

- 1) Keita Aida, Kentaro Kamiya, Nobuaki Hamazaki, Ryota Matsuzawa, Kohei Nozaki, Takahumi Ichikawa, Takeshi Nakamura, Masashi Yamashita, Emi Maekawa, Chiharu Noda, Minako Yamaoka-Tojo, Atsuhiko Matsunaga, Junya Ako: Usefulness of the simplified frailty scale in predicting risk of readmission or mortality in elderly patients hospitalized with cardiovascular disease. Int Heart J. in press
- 2) Kohei Nozaki, Nobuaki Hamazaki, Kentaro Kamiya, Takahumi Ichikawa, Takeshi Nakamura, Masashi Yamashita, Emi Maekawa, Atsuhiko Matsunaga, Minako Yamaoka-Tojo, Junya Ako: Rising time from bed in acute phase after hospitalization predicts frailty at hospital discharge in patients with acute heart failure. J Cardiol. in press.
- 3) Nobuaki Hamazaki, Kentaro Kamiya, Ryota Matsuzawa, Kohei Nozaki, Takahumi Ichikawa, Shinya Tanaka, Takeshi Nakamura, Masashi Yamashita, Emi Maekawa, Chiharu Noda, Minako Yamaoka-Tojo, Atsuhiko Matsunaga, Takashi Masuda, Junya Ako: Prevalence and prognosis of respiratory muscle weakness in heart failure patients with preserved ejection fraction. Respir Med. 2019; 161: 105834.

- 4) Masashi Yamashita, Kentaro Kamiya, Nobuaki Hamazaki, Ryota Matsuzawa, Kohei Nozaki, Takahumi Ichikawa, Takeshi Nakamura, Emi Maekawa, Minako Yamaoka-Tojo, Atsuhiko Matsunaga, Junya Ako: Prognostic value of instrumental activity of daily living in initial heart failure hospitalization patients aged 65 years or older. Heart Vessels. in press.
- 5) Shinya Tanaka, Kentaro Kamiya, Nobuaki Hamazaki, Ryota Matsuzawa, Kohei Nozaki, Takeshi Nakamura, Masashi Yamashita, Emi Maekawa, Chiharu Noda, Minako Yamaoka-Tojo, Atsuhiko Matsunaga, Takashi Masuda, Junya Ako: Short-Term Change in Gait Speed and Clinical Outcomes in Older Patients With Acute Heart Failure. Circ J. 2019; 83(9): 1860-1867.
- 6) Masashi Yamashita, Kentaro Kamiya, Atsuhiko Matsunaga, Tadashi Kitamura, Nobuaki Hamazaki, Ryota Matsuzawa, Kohei Nozaki, Shinya Tanaka, Takeshi Nakamura, Emi Maekawa, Takashi Masuda, Junya Ako, Kagami Miyaji: Prognostic value of sarcopenic obesity estimated by computed tomography in patients with cardiovascular disease and undergoing surgery. J Cardiol. 2019; 74(3): 273-278.
- 7) Takeshi Nakamura, Kentaro Kamiya, Atsuhiko Matsunaga, Nobuaki Hamazaki, Ryota Matsuzawa, Kohei Nozaki, Shinya Tanaka, Masashi Yamashita, Emi Maekawa, Chiharu Noda, Minako Yamaoka-Tojo, Takashi Masuda, Junya Ako: Prognostic usefulness of arm circumference and nutritional screening tools in older patients with cardiovascular disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2018; 28(7): 743-748.

- 8) Masashi Yamashita, Kentaro Kamiya, Atsuhiko Matsunaga, Tadashi Kitamura, Nobuaki Hamazaki, Ryota Matsuzawa, Kohei Nozaki, Shinya Tanaka, Takeshi Nakamura, Emi Maekawa, Takashi Masuda, Junya Ako, Kagami Miyaji: Prognostic Value of Psoas Muscle Area and Density in Patients Who Undergo Cardiovascular Surgery. *Can J Cardiol.* 2017; 33(12): 1652-1659.

- 9) Yumi Kamada, Takashi Masuda, Kazuhiko Kotani, Shinya Tanaka, Takeshi Nakamura, Nobuaki Hamazaki, Yoko Itoh, Ibuki Moriguchi, Naoyuki Kobayashi, Michihito Okubo, Kazuhiro Takeuchi, Shokichi Naito, Yasuo Takeuchi: Decreased level of serum carnitine might lead to arteriosclerosis progression via the accumulation of advanced glycation end products in maintenance hemodialysis patients. *Renal Replacement Therapy.* 2017; 3: 57.