

学位論文

「高齢心不全患者における FRAIL スケールの妥当性と有用性  
の検証」

指導教授名 神谷 健太郎

申請者氏名 野崎 康平

## 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。

## 【背景】

高齢化に伴いフレイルを合併した心不全患者は増加の一途をたどっている。フレイルとは、加齢に伴う生理的予備能の低下により様々な疾患に対する脆弱性が増加した状態であり、Fried らによって提唱された **Cardiovascular Health Study (CHS)** 基準によって診断されることが多い。CHS 基準を含めた多くのフレイルの診断方法は、握力や歩行速度のような対象者との接触を伴う評価が必要であり、パンデミック下では実施が困難である。また測定機器や場所などの物的資源や評価者など人的資源の制約により日常臨床において評価が困難なこともある。

**FRAIL** スケールは、フレイルをスクリーニングする手段として開発された質問紙で、地域在住者における有用性が報告されている。しかしながら、高齢心不全患者において CHS 基準によるフレイル診断に対する一致性は不明である。さらに、予後予測能や臨床的に重要な低身体機能基準との関連についての報告はない。

そこで、本研究では心不全で入院した高齢患者において、**FRAIL** スケールの CHS 基準に対する正確性、予後や身体機能との関連を明らかにすることを目的とした。

## 【方法】

本研究は、2016 年から 2018 年にかけてレジストリーを行い、1 年間の追跡調査を行った多施設共同前向き観察研究 (**FRAGILE-HF**) のデータを使用して行われた。対象は、心不全治療のために入院した 65 歳以上の患者連続 1332 例で、そのうち **FRAIL** スケールの測定が行えなかった 304 例を除外した 1028 例を解析対象とした。退院時に **FRAIL** スケールおよび CHS 基準を調査した。**FRAIL** スケールは疲労度、筋力、歩行能力、合併症、体重減少の 5 項目からなる質問紙である。各項目に該当した場合に 1 点ずつ加点され、1-2 点をプレフレイル、3 点以上をフレイルと診断する。CHS 基準は、歩行能力、筋力、体重減少、疲労度、身体活動量の 5 項目で構成され、得点付けと診断基準は **FRAIL** スケールと同様である。また、身体機能の指標として **short physical performance battery (SPPB)**、握力、快適歩行速度、6 分間歩行距離 (**6MWD**) を測定した。

本研究の一次アウトカムは全死亡とし、退院日から 1 年間を上限に死亡までの日数を調査した。さらに、二次アウトカムは先行研究により予後不良と関連することが報告されている低身体機能の基準値とし、それぞれ **SPPB** が 9 点未満および 10 点未満、握力が男性で 28 kg 未満および女性で 18 kg 未満、快適歩行速が 0.8 m/s 未満および 1.0 m/s 未満、**6MWD** が 300 m 未満 および 400 m 未満とした。

**FRAIL** スケールと CHS 基準のプレフレイルおよびフレイル診断の一致性を検証するため、 $\kappa$  係数を算出し、CHS 基準により診断されたフレイル有無を従属変数、**FRAIL** スケールを独立変数とした受動者動作特性 (ROC) 曲線の曲線下面積 (AUC) を算出した。さらに、**FRAIL** スケールおよび CHS 基準と予後との関連を明らかにするため、**Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC)** リスクスコアおよび対数変換した脳性ナトリウム利尿ペプチドを調整変数とした多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いた。また、全死亡を従属変数とし、**FRAIL** スケールと CHS 基準それぞれを独立変数として ROC 曲線による AUC を算出し、両者を比較した。最後に、**FRAIL** スケールと低身体機能の基準との関連を調査する

ため多変量ロジスティック回帰分析を行った。

### 【結果】

FRAIL スケールおよび CHS 基準において、フレイルと診断されたのは 459 例 (44.6%) および 559 例 (54.4%)、プレフレイルと診断されたのは 491 例 (47.8%) および 400 例 (38.9%) であった。両者間の  $\kappa$  係数は 0.39 (95%信頼区間[CI]: 0.34-0.44,  $P < 0.001$ )、CHS 基準によるフレイル診断に対する FRAIL スケールの AUC は 0.74 (95% CI: 0.71-0.76,  $P < 0.001$ ) であった。

1 年間の追跡期間のなかで 118 例が死亡した。多変量コックス回帰分析の結果、FRAIL スケール (ハザード比[HR]: 1.17, 95% CI: 1.01-1.36,  $P = 0.035$ )、CHS 基準 (HR: 1.20, 95% CI: 1.06-1.36,  $P = 0.005$ ) とともに有意に全死亡を予測した。さらに、全死亡を従属変数とした AUC は両者の間に有意な差を認めなかった (FRAIL スケール AUC = 0.60 95% CI: 0.55-0.65; CHS 基準 AUC = 0.61, 95% CI: 0.55-0.66;  $P = 0.797$ )。

多変量ロジスティック回帰分析の結果、FRAIL スケールはすべての低身体機能の基準を独立して予測した (SPPB <9 オッズ比[OR]: 1.55, 95% CI: 1.37-1.76,  $P < 0.001$ ; SPPB <10 OR: 1.62, 95% CI: 1.43-1.84,  $P < 0.001$ ; 握力 男性 <28 kg 女性 <18 kg OR: 1.22, 95% CI: 1.08-1.35,  $P = 0.002$ ; 歩行速度 <0.8 m/s OR: 1.54, 95% CI: 1.37-1.74,  $P < 0.001$ ; 歩行速度 <1.0 m/s OR: 1.44, 95% CI: 1.26-1.65,  $P < 0.001$ ; 6MWD <300 m OR: 1.52, 95% CI: 1.34-1.73,  $P < 0.001$ ; 6MWD <400 m OR: 1.36, 95% CI: 1.15-1.60,  $P < 0.001$ )。

### 【結論】

高齢心不全患者において、FRAIL スケールは、フレイル診断に最も用いられている CHS 基準に対して中等度の一致性を有した。また、FRAIL スケールは全死亡の独立した予測因子であり、予後予測能は CHS 基準と差を認めないことが明らかになった。さらに、臨床的に重要な低身体機能基準の予測にも有用であり、日常臨床において専用の環境や機器が不要で、かつ直接の接触を伴わずにフレイルを評価する手段として有用であることが示唆された。

## 目次

### 頁

1. 序論	1
2. 方法	
2-1. 研究デザイン	3
2-2. 本研究の対象	4
2-3. 調査測定項目	
2-3-1. 臨床的背景因子	4
2-3-2. フレイル評価	5
2-3-3. 身体機能評価	6
2-4. アウトカム	8
2-5. 統計学的解析	8
3. 結果	
3-1. 研究対象者	11
3-2. CHS 基準と FRAIL スケールの一致性	11
3-3. フレイルと全死亡との関係	12
3-4. FRAIL スケールと低身体機能との関係	13
4. 考察	14
5. 総括	19
6. 今後の課題	20
7. 謝辞	21
8. 引用文献	22
9. 業績目録	26
10. 図表	34

## 1. 序論

近年、高齢化の進行に伴い虚血性心疾患や弁膜症などの終末像である心不全に罹患する患者が世界中で増加し続けており、公衆衛生上の大きな問題となっている[1, 2]。本邦においても、1980 年以降高齢化は進行し続けており、心不全患者が増加し続けることが予想されている[3]。高齢者では、他にも様々な疾患を有していたり、栄養状態が不良であったりすることが多く、特にフレイルを合併する心不全患者が増加していくことが懸念される。心不全患者がフレイルを合併すると、予後がより一層不良となることが知られている[4]。

フレイルとは、加齢に伴う生理的予備能の低下によってさまざまな健康障害に対する脆弱性が増加した状態と定義される。その診断には、Fried らが提唱した体重減少、筋力低下、疲労感、歩行速度低下、低身体活動の 5 項目で構成される Cardiovascular Health Study (CHS) 基準がひろく用いられている[5]。しかしながら、新型コロナウイルス (Coronavirus Disease 2019: COVID-19) を含む感染症パンデミックによって移動や接触に制限が生じ直接身体機能評価を行うことが困難となるような状況においては、フレイルの評価に関連した院内感染を防ぐために、対面式の評価を避けたフレイルのスクリーニング方法が確立されることが望ましい。CHS 基準を含む多くのフレイルの診断基準では、握力や歩行速度の測定をはじめとした接触を伴う評価が必要であるため、質問紙のような非対面でフレイル

をスクリーニングできる指標を日常臨床で利用することで感染拡大を予防できる可能性がある[6-8]。さらに、測定機器や場所などの物的資源や、評価者など人的資源の制約により日常臨床において評価が困難な可能性も考えられる。

FRAIL スケールは、フレイルをスクリーニングするための質問紙で、疲労感、筋力低下、歩行能力低下、合併症、体重減少の 5 項目で構成される[9]。FRAIL スケールで診断されたフレイルは、地位在住高齢者や様々な疾患を呈する患者において、日常生活活動（activity of daily living: ADL）や手段的日常生活活動（instrumental ADL: IADL）の低下、さらに予後不良と関連することが報告されている[10-13]。しかしながら、高齢心不全患者を対象に、FRAIL スケールの CHS 基準に対する一致性や、予後および身体機能との関連を検証した報告はない。

そこで、本研究は、高齢心不全患者において FRAIL スケールが CHS 基準とどの程度の一致性を有しているか、予後予測や低身体機能の判別に有用であるか否かを明らかにすることを目的とした。

## 2. 方法

### 2-1. 研究デザイン

本研究は、多施設共同前向き観察研究である FRAGILE-HF (Prevalence and Prognostic Value of Physical and Social Frailty in Geriatric Patients Hospitalized for Heart Failure) の二次解析として行われた。FRAGILE-HF は、身体的・認知的・社会的の多領域におけるフレイルについて、それぞれの有病率と重複具合を調査し、さらに各領域のフレイルの重複が予後に与える影響を明らかにすることを目的として行われたレジストリー研究であり、主たる結果はすでに報告されている[14]。本レジストリーは、2016年9月5日から2018年12月31日にかけて15病院（8大学病院，7教育研究病院）で行われた。取り込み基準は、登録期間中に急性非代償性心不全で入院し、退院時に歩行が自立していた65歳以上の連続症例とした。研究期間中に複数回入院した症例については、期間中の初回入院のみ登録を行った。急性非代償性心不全の診断は、フラミンガム診断基準に準拠して行った[15]。レジストリーの除外基準は、1) 入院時の脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP) が 100 pg/mL 未満もしくは N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド (N-terminal pro-brain natriuretic peptide: NT-proBNP) が 300 pg/mL 未満，2) 維持血液透析患者，3) 弁膜症に対する外科的治療が予定されている患者，4) 心移植後や左室補助循環デバイスの植え込み患者，5) 急性心

筋炎の患者，6) 同意が得られなかった患者とした．

すべての研究参加者に対して，いつでも自由に参加を取り消すことが可能であることを説明した．本研究は，ヘルシンキ宣言および本邦における「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠して行われ，プロトコルは各病院の倫理委員会で承認を受けた．また，研究の目的，取り込み・除外基準，プライマリーアウトカム，参加病院名などの情報は，最初の患者を登録する前に大学病院医療情報ネットワーク（University hospital Medical Information Network: UMIN）に掲載された（UMIN 試験 ID: UMIN000023929）．

## 2-2. 本研究の対象

FRAGILE-HF 研究に登録されたすべての患者を本研究の対象とした．本研究における除外基準は，FRAIL スケールの測定が欠損している患者とした．

## 2-3. 調査測定項目

### 2-3-1. 臨床的背景因子

臨床的背景因子として，年齢，性別，body mass index (BMI)，New York Heart Association（NYHA）心機能分類，収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，左室駆出率（left ventricular ejection fraction: LVEF），合併症，喫煙歴，心不全入院歴の

有無，心不全治療薬，血液データを退院前に調査した．合併症は，心房細動，冠動脈疾患，慢性閉塞性肺疾患，糖尿病ならびに高血圧症の有無を，心不全治療薬は，アンジオテンシン変換酵素阻害薬（angiotensin-converting enzyme inhibitor: ACE-I），アンジオテンシン受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker: ARB）， $\beta$ 遮断薬ならびにミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（mineralocorticoid receptor antagonist: MRA）の有無を，血液データはヘモグロビン，血清アルブミン，血清クレアチニン，推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate: eGFR），血清ナトリウム，BNP，NT-proBNP を調査した．また，予後予測に対するリスクスコアとして，退院時の Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) リスクスコアを算出した．MAGGIC リスクスコアは，ランダム化比較試験と大規模レジストリーに関する 30 の研究に取り込まれた心不全患者 39372 名のデータをメタ解析することで開発された全死亡を予測するためのリスクスコアである[16]．構成する変数は，年齢，性別，BMI，NYHA 心機能分類，収縮期血圧，LVEF，糖尿病，慢性閉塞性肺疾患，喫煙歴，心不全罹患期間（18 か月以上か否か），ACE-I もしくは ARB の使用有無， $\beta$ 遮断薬の有無，血清クレアチニン値の 13 項目で，日本人においても識別能と較正能において良好な妥当性が得られたことが報告されている[17]．

### 2-3-2. フレイル評価

フレイルは、FRAIL スケールおよび CHS 基準に基づいて退院前に評価した。

FRAIL スケールは、疲労感 (Fatigue)、筋力低下 (Resistance)、歩行能力低下 (Ambulance)、合併症 (Illness)、体重減少 (Loss of weight) の 5 項目で構成される (表 1) [9]。項目ごとに該当した場合に 1 点ずつ加点され、総得点は 0 から 5 点であり、0 点が最も良好な身体状況、5 点が最もフレイルな状態とされる。総得点が 0 点の場合を非フレイル、1 から 2 点の場合をプレフレイル、3 点から 5 点の場合をフレイルと診断した。

また、世界中でフレイルを診断する際に標準的に用いられている CHS 基準に準じたフレイルの評価を行った。CHS 基準は、体重減少、筋力低下、疲労感、歩行速度低下、低身体活動の 5 項目で構成される (表 2) [5]。得点付けの方法は FRAIL スケールと同様で、各項目に該当した場合に 1 点を加点し、総得点が 0 点の場合を非フレイル、1 から 2 点の場合をプレフレイル、3 点から 5 点の場合をフレイルと診断した。

### 2-3-3. 身体機能評価

身体機能の指標として、Short physical performance battery (SPPB)、握力、歩行速度、6 分間歩行距離 (6-minute walking distance: 6MWD) を退院前に測定し

た[18].

SPPB は、立位バランス能力、歩行速度、5 回椅子立ち座り時間を測定し、各項目で 0 点から 4 点の得点付けを行い、合計点が 0 点から 12 点となる総合的な身体機能評価バッテリーである (表 3) [19]. 合計点が 0 点の場合に最も低身体機能で、12 点が最高の身体機能となる. 立位バランス能力は、閉脚立位、セミタンデム立位、タンデム立位保持時間を最大 10 秒間測定した. 歩行速度の測定は、4m の歩行路を用意し、患者はスタートラインに足をそろえて立ち、測定者は通常速度で歩行するよう指示をして歩行路を歩行するのに要した時間を測定した. 5 回椅子立ち座り時間は、座高 50 cm の椅子に患者を座らせ、膝関節が完全に伸展するまで立ち上がり、臀部が椅子につくまで着座する動作を、できるだけ速く 5 回繰り返すよう指示し、5 回目の立位姿勢に至るまでの時間を測定した.

握力は、握力系を使用して測定を行った. 患者を椅子に座らせて肘関節を 90 度屈曲位とし、検査者は 3 秒間全力で握力計を握るよう指示をした[18]. 左右交互に 2 回ずつ測定を行い、左右の最大値の平均値を測定値とした.

6MWD は、アメリカ胸部学会 (American Thoracic Society: ATS) のガイドラインに基づき、30m の平坦な歩行路、30m が確保できない場合は 20m から 50m の平坦な歩行路を用意し、患者に対して 6 分間でできるだけ長い距離を歩行するよう説明した[20]. 試験中に呼吸困難や下肢疲労を呈した場合にはいつでも休憩して良い

ことを伝え、試験開始後は1分ごとに経過時間を声掛けした。

#### 2-4. アウトカム

本研究の一次アウトカムは、全死亡とした。エンドポイントまでの追跡期間は、退院からイベント発生までの日数とし、最高1年間の追跡調査を行った。二次アウトカムは、先行研究によって予後不良と関連することが報告されている低身体機能の基準とした。低身体機能の基準値は、SPPBが9点未満[21]および10点未満[22]、握力が男性で28 kg未満および女性で18 kg未満[23]、歩行速度が0.8 m/s[24]未満および1.0 m/s[25]未満、6MWDが300 m未満[26]および400 m未満[27]とした。

#### 2-5. 統計学的解析

連続変数は中央値（4分位範囲）で、カテゴリー変数は数と%で表記した。患者をFRAILスケールにより診断されたフレイル群、プレフレイル群、非フレイル群の3群に分類し、ベースラインの臨床的背景因子を連続変数についてはKruskal-Wallis検定、二値変数については $\chi^2$ 乗検定を用いて比較した。

FRAILスケールとCHS基準によるフレイル、プレフレイル、非フレイル診断の一致性を検証するため、 $\kappa$ 係数を算出した。さらに、CHS基準によるフレイル診断に対するFRAILスケールの正確性を検証するため、CHS基準で診断されたフレ

イルを従属変数，FRAIL スケールを独立変数とした受動者動作特性（receiver operating characteristic: ROC）曲線を描出し，曲線下面積（area under the curve: AUC）を算出した。

FRAIL スケールおよび CHS 基準が全死亡を予測するか否かを明らかにするため， Kaplan-Meier 生存曲線とログランク検定によって，それぞれの指標で診断されたフレイル，プレフレイル，非フレイルによる累積生存率を比較した。さらに，多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて，FRAIL スケールおよび CHS 基準と全死亡との関連を検証した。多変量解析の調整変数には，MAGGIC リスクスコアおよび対数変換した BNP を採用した。加えて，全死亡を従属変数とし，FRAIL スケールおよび CHS 基準を独立変数とした ROC カーブを描出し，両者における AUC の比較を DeLong らの方法に基いて比較した[28]。

FRAIL スケールと身体機能との関連を明らかにするため，多変量ロジスティック回帰分析を行った。従属変数を各低身体機能の基準値とし，調整変数は，年齢，性別，BMI，NYHA 心機能分類Ⅲ／Ⅳ，LVEF，喫煙歴，心不全入院歴，高血圧症，糖尿病，冠動脈疾患，慢性閉塞性肺疾患，心房細動，収縮期血圧，eGFR，ヘモグロビン，血清ナトリウム，血清アルブミン，対数変換 BNP，ACE-I もしくは ARB， $\beta$  遮断薬，MRA とした。

すべての解析において，危険率は5%未満とした。統計解析には，SPSS 27.0 (IBM,

Armonk, NY, USA), STATA 15.0 (StataCorp LP, TX, USA) および R version 3.1.2

(R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を使用した.

### 3. 結果

#### 3-1. 研究対象者

FRAGILE-HF 研究において、研究期間中に急性非代償性心不全により入院した 65 歳以上の患者連続 1332 例のレジストリーが得られた。このうち、FRAIL スケールが欠損していた 304 例を除外した 1028 例を本研究の解析対象とした。対象者の年齢の中央値は 80 歳で、58.3%が女性であった。FRAIL スケールにより、1028 例のうち 459 例 (44.6%) がフレイル、491 例 (47.8%) がプレフレイルにそれぞれ群分けされた。全対象者および FRAIL スケールで診断されたフレイル状況ごとの臨床的背景因子の結果を表 4 に示す。フレイル群やプレフレイル群では、非フレイル群に比べて高齢で女性や重症患者が多く、BMI が低値であった。また、糖尿病を合併する患者が多く、 $\beta$  遮断薬の内服率が低く、ヘモグロビン、血清アルブミン、血清ナトリウムが低く、MAGGIC リスクスコアが高値であった。一方で、LVEF や BNP には有意差を認めなかった。

#### 3-2. CHS 基準と FRAIL スケールの一致性

CHS 基準では、559 例 (54.4%) がフレイル、400 例 (38.9%) がプレフレイルとそれぞれ診断された。フレイルおよびプレフレイル診断に対する CHS 基準と FRAIL スケールとの  $\kappa$  係数は 0.39 (95%信頼区間 [confidence interval: CI] : 0.34

-0.44,  $P < 0.001$ ) であった。CHS 基準および FRAIL スケールによるフレイル、プレフレイル、非フレイルの一致性を表 5 に示す。また、CHS 基準によって診断されたフレイルを従属変数、FRAIL スケールを独立変数として行った ROC 解析では、AUC は 0.74 (95% CI : 0.71-0.76,  $P < 0.001$ ) であった。

### 3-3. フレイルと全死亡との関係

1028 例のうち、1 年間の追跡を完遂した患者は 1008 例 (98.1%) であった。追跡期間中に 118 例 (11.5%) が死亡した。FRAIL スケールおよび CHS 基準により評価されたフレイル状況と全死亡との関係を比較したカプランマイヤー生存曲線の結果を図 1 に示す。両スケールともに、非フレイルに比べてフレイルと診断された患者で死亡率は高値を示した (FRAIL スケール:  $P = 0.019$ , CHS 基準:  $P = 0.001$ )。MAGGIC リスクスコアおよび対数変換 BNP を調整変数とした多変量 Cox 比例ハザードモデルでは、FRAIL スケール (hazard ratio [HR]: 1.17, 95% CI: 1.01-1.36,  $P = 0.035$ ) および CHS 基準 (HR : 1.20, 95% CI : 1.06-1.36,  $P = 0.005$ ) は、ともに有意な予後予測因子として抽出された (表 6)。さらに、全死亡を従属変数、FRAIL スケールおよび CHS 基準それぞれを独立変数として行った ROC 解析では、両群間において AUC に有意差を認めなかった (FRAIL スケール AUC : 0.60, 95% CI : 0.55-0.65 ; CHS 基準 AUC : 0.61, 95% CI : 0.55-0.66,  $P = 0.797$ )。

### 3-4. FRAIL スケールと低身体機能との関係

表 7 に各低身体機能基準を従属変数としたロジスティック回帰分析の結果を示す。前述の調整変数で調整したうえでも、FRAIL スケールはすべての基準を有意に予測する独立した因子として抽出された。

## 4. 考察

本研究は、高齢心不全患者において **FRAIL** スケールの **CHS** 基準に対する一致性、予後予測能、ならびに低身体機能との関連を検証した初めての報告である。本研究の主要な新規性のある知見として、1) **FRAIL** スケールは **CHS** 基準によるフレイルおよびプレフレイル診断と中等度の一致性を有すること、2) **FRAIL** スケールが高齢心不全患者の全死亡予測に有用であること、3) **FRAIL** スケールが低身体機能の判別に有用であったことである。これらの結果から、**FRAIL** スケールは、高齢心不全患者において非対面で簡便にフレイルをスクリーニングするのに有用な指標であることが明らかとなった。

**CHS** 基準に比べて、**FRAIL** スケールではフレイルと診断された患者は約 10% 少なく、プレフレイルと診断された患者が約 10% 多かった。心不全患者を対象に **CHS** 基準を用いてフレイルを調査した先行研究では、その有病率が 50 から 56% であったことが報告されており [29, 30]、本研究においても **CHS** 基準でフレイルに該当したのは 54.4% と先行研究と一致したが、**FRAIL** スケールでフレイルと診断された患者は少ない結果であった。この差は、質問紙特有の自身を過大評価する虚栄心バイアスが働いた可能性がある。実際に、いくつかの先行研究で高齢患者を含む心不全患者において、質問紙を含む自己評価では自身を過大評価する傾向が指摘されている [31, 32]。また、それぞれの指標の構成項目や採点方法の特徴の違いがフレイ

ルやプレフレイルの有病率に差が生じた理由である可能性がある。

両スケールを構成する項目において、「体重減少」と「疲労感」は似た項目である一方で、**FRAIL** スケールは「歩行速度」に関する項目がない。心不全により入院した患者は歩行速度が遅いことがいくつかの先行研究で報告されていることから[33, 34]、「歩行速度」の有無の差によって、**CHS** 基準に比べて **FRAIL** スケールでフレイルと診断された患者数が少なかった理由のひとつである可能性がある。一方で、「筋力低下」の項目は両スケールに含まれているが、これを **FRAIL** スケールでは階段昇降が可能か否かの質問で評価するに対して、**CHS** 基準では握力の測定値に基づいて判定を行う。歩行速度や握力の測定には対面での評価が必要なため、特に現在の **COVID-19** のような感染症の流行時には、**FRAIL** スケールの強みでもある非接触評価でフレイルのスクリーニングを行うことができる。また、両スケールにおける最大の違いは、**FRAIL** スケールでは合併症を評価していることである。このような構成上の違いが、フレイルやプレフレイルの有病率に影響を与えている可能性はあるものの、本研究では詳細な理由は不明である。

**FRAIL** スケールは、いくつかの先行研究において妥当性や予後予測能があることが報告されており、2 つのメタ解析では、地域在住者において全死亡や ADL ならびに IADL の低下と関連することが示されている[11, 12]。また、高齢者における **FRAIL** スケールの予後予測能は、アジアを含む世界中で証明されている[9, 35,

36]. さらに, **FRAIL** スケールは, 心血管疾患患者や地域在住者のフレイルのスクリーニングや予後の予測に有効であることが報告されている [13, 37, 38]. **Rodríguez-Queraltó** らは, 多施設共同研究である **LONGEVO-SCA** レジストリーによって, 急性冠症候群患者において **FRAIL** スケールが 2 年生存率の予測に有用であったことを報告した [13]. また, **Woo J** らは **FRAIL** スケールが未診断の **LVEF** が保たれた心不全診断のスクリーニングに有用であったことを報告した [38]. しかし, 心不全患者において, フレイル診断方法としての **FRAIL** スケールと **CHS** 基準との整合性や, 予後との関連性を多施設共同の前向き観察研究によって検討した報告はなく, 本研究が初の試みである.

本研究では, **FRAIL** スケールが身体機能の低下と関連することも明らかとなった. 本研究で採用した低身体機能の基準値は, 下回ると予後不良であることが先行研究によって報告されており, リスク層別化のために日常臨床において評価されることが多い重要なものである. しかしながら, いずれの評価も専用の測定環境や測定機器が必要なうえ対面の評価が必要となるため, 環境面や感染予防の観点から測定が困難な場合がある. 今回の結果は, 臨床上重要な身体機能低下のスクリーニング手段として **FRAIL** スケールが有効であることが示され, 簡便にリスクの層別化を図る方法として役立つと考えられる.

質問紙でフレイルをスクリーニングできれば, 心不全の治療戦略を考えるうえで

患者の意思決定にも役立つ可能性がある。アメリカ心臓学会（American Heart Association: AHA）およびアメリカ心臓病学会（American College of Cardiology: ACC）による AHA/ACC ガイドラインでは、フレイル患者に対して重度大動脈弁狭窄症を治療する際には、開胸術よりも経カテーテル大動脈弁植え込み術を施行することを推奨している[39]。また、心不全で入院した急性期のうちに詳細なフレイル評価を行うことは困難だが、質問紙であれば入院前のフレイルの状態について評価を行うことができる。

我々の知る限り、本研究は、CHS 基準によるフレイルおよびプレフレイル診断に対して FRAIL スケールが中程度の一致性を持ち、高齢心不全患者の予後を予測することを示した初めての研究である。現在の COVID-19 が流行しているさなかでは、FRAIL スケールのような質問紙で回答可能な、あるいは電話インタビューで実施可能なフレイル評価バッテリーを使用することが望ましい。今回の結果から、特に対面での評価を避けなければならない感染症パンデミックのような状況下で、FRAIL スケールは高齢の心不全患者におけるフレイルのスクリーニング手段として活用できると考えられる。さらに、FRAIL スケールを用いれば、専用の測定環境や測定機器が不要で、簡便にフレイルの評価ができることも臨床に応用しやすいといえる。また、15 病院が参加して行われた多施設共同研究により、十分なサンプルサイズを持ち、高いフォローアップ率をもって前向きに追跡調査を行うことに成

功した信頼性の高いデータベースによって **FRAIL** スケールと予後との関係を調査することができたことも本研究の強みである。

一方で、今回の研究にはいくつかの限界がある。第一に、我々は **FRAIL** スケールと **CHS** 基準を用いてフレイルの診断基準の標準化を試みたが、本研究は複数の施設で実施されたため、各施設における評価環境に違いがある可能性がある。第 2 に、本研究では、認知機能障害のある患者を除外せずに質問紙を用いてフレイルを評価しており、これが結果に影響を与えた可能性がある。第 3 に、本研究は主に日本人の心不全患者を対象に行われたものであり、**FRAIL** スケールの妥当性を検証するためには他国でのさらなる研究が必要である。

## 5. 総括

高齢心不全患者において、**FRAIL** スケールはフレイルやプレフレイルを診断するうえで **CHS** 基準と中等度の一致性を有し、予後や、臨床上重要な意味を持つ低身体機能を予測することが明らかとなった。**FRAIL** スケールは、専用の測定環境や測定機器が不要で、かつ非対面でフレイルをスクリーニングすることが可能な方法として、日常臨床において有用な指標であることが示唆された。

## 6. 今後の課題

本研究で FRAIL スケールの有用性を証明することができたため、高齢心不全患者に対するフレイルスクリーニングを行う手段として FRAIL スケールの臨床応用を図っていくことが必要と考える。また、本研究ではメインアウトカムを 1 年死亡率としたが、心不全では再入院症例が多いことが知られており、再入院をアウトカムとした解析や、長期予後アウトカムとした研究を行うことで、FRAIL スケールの有用性を実証していけるものとする。加えて、本研究は日本国内のみで行われており、心不全に対する治療環境が異なるであろう世界中の地域において、FRAIL スケールが予後予測に有用であるかは検証の余地がある。

## 7. 謝辞

研究の実施および論文の執筆にあたり，ご指導いただいた北里大学大学院医療系研究科教授 神谷健太郎先生に深く感謝申し上げます。

また，本研究を進めるにあたり，FRAGILE-HF 研究を企画された FRAGILE-HF study committee の先生方，研究に参加しご協力をいただいた各病院の先生方，北里大学病院心臓リハビリテーション室の職員の方々，北里大学病院心臓血管センターの先生方およびメディカルスタッフの方々，北里大学医療系研究科大学院生の方々に厚く御礼申し上げます。

## 8. 引用文献

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1123-33.
2. Shiraishi Y, Kohsaka S, Sato N, Takano T, Kitai T, Yoshikawa T, et al. 9-Year Trend in the Management of Acute Heart Failure in Japan: A Report From the National Consortium of Acute Heart Failure Registries. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(18):e008687.
3. Shimokawa H, Miura M, Nochioka K, Sakata Y. Heart failure as a general pandemic in Asia. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(9):884-92.
4. Zhang Y, Yuan M, Gong M, Tse G, Li G, Liu T. Frailty and Clinical Outcomes in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19(11):1003-8 e1.
5. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56.
6. Scherrenberg M, Wilhelm M, Hansen D, Voller H, Cornelissen V, Frederix I, et al. The future is now: a call for action for cardiac telerehabilitation in the COVID-19 pandemic from the secondary prevention and rehabilitation section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2020.
7. Ravindra A, Cuff A, Bernstein IA, Al-Dawoud M. Musculoskeletal risk stratification tool to inform a discussion about face-to-face assessment during the COVID-19 pandemic. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2020;6(1):e000916.
8. Kemps HMC, Brouwers RWM, Cramer MJ, Jorstad HT, de Kluiver EP, Kraaijenhagen RA, et al. Recommendations on how to provide cardiac rehabilitation services during the COVID-19 pandemic. *Neth Heart J.* 2020;28(7-8):387-90.
9. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging.* 2012;16(7):601-8.
10. Gleason LJ, Benton EA, Alvarez-Nebreda ML, Weaver MJ, Harris MB, Javedan H. FRAIL Questionnaire Screening Tool and Short-Term Outcomes in Geriatric Fracture Patients. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(12):1082-6.
11. Kojima G. Quick and Simple FRAIL Scale Predicts Incident Activities of Daily Living (ADL) and Instrumental ADL (IADL) Disabilities: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19(12):1063-8.
12. Kojima G. Frailty Defined by FRAIL Scale as a Predictor of Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19(6):480-3.

13. Rodriguez-Queralto O, Formiga F, Lopez-Palop R, Marin F, Vidan MT, Martinez-Selles M, et al. FRAIL Scale also Predicts Long-Term Outcomes in Older Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(5):683-7 e1.
14. Matsue Y, Kamiya K, Saito H, Saito K, Ogasahara Y, Maekawa E, et al. Prevalence and prognostic impact of the coexistence of multiple frailty domains in elderly patients with heart failure: the FRAGILE-HF cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2020.
15. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971;285(26):1441-6.
16. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Kober L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1404-13.
17. Sawano M, Shiraishi Y, Kohsaka S, Nagai T, Goda A, Mizuno A, et al. Performance of the MAGGIC heart failure risk score and its modification with the addition of discharge natriuretic peptides. *ESC Heart Fail*. 2018;5(4):610-9.
18. Nozaki K, Hamazaki N, Kamiya K, Ichikawa T, Nakamura T, Yamashita M, et al. Rising time from bed in acute phase after hospitalization predicts frailty at hospital discharge in patients with acute heart failure. *J Cardiol*. 2020;75(6):587-93.
19. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994;49(2):M85-94.
20. Laboratories ATSCoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
21. Vasunilashorn S, Coppin AK, Patel KV, Lauretani F, Ferrucci L, Bandinelli S, et al. Use of the Short Physical Performance Battery Score to predict loss of ability to walk 400 meters: analysis from the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(2):223-9.
22. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55(4):M221-31.
23. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(3):300-7 e2.
24. Lo AX, Donnelly JP, McGwin G, Jr., Bittner V, Ahmed A, Brown CJ. Impact of gait speed and instrumental activities of daily living on all-cause mortality in adults  $\geq 65$  years with heart failure. *Am J Cardiol*. 2015;115(6):797-801.
- 25.

26. 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(3):314-21.
27. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA.* 1993;270(14):1702-7.
28. Williams PT, Thompson PD. The relationship of walking intensity to total and cause-specific mortality. Results from the National Walkers' Health Study. *PLoS One.* 2013;8(11):e81098.
29. 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(3):837-45.
30. Pandey A, Kitzman D, Whellan DJ, Duncan PW, Mentz RJ, Pastva AM, et al. Frailty Among Older Decompensated Heart Failure Patients: Prevalence, Association With Patient-Centered Outcomes, and Efficient Detection Methods. *JACC Heart Fail.* 2019;7(12):1079-88.
31. Reeves GR, Whellan DJ, Patel MJ, O'Connor CM, Duncan P, Eggebeen JD, et al. Comparison of Frequency of Frailty and Severely Impaired Physical Function in Patients  $\geq 60$  Years Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure Versus Chronic Stable Heart Failure With Reduced and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2016;117(12):1953-8.
32. Evangelista L, Doering LV, Dracup K, Westlake C, Hamilton M, Fonarow GC. Compliance behaviors of elderly patients with advanced heart failure. *J Cardiovasc Nurs.* 2003;18(3):197-206; quiz 7-8.
33. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart.* 2007;93(4):476-82.
34. Kamiya K, Hamazaki N, Matsue Y, Mezzani A, Corra U, Matsuzawa R, et al. Gait speed has comparable prognostic capability to six-minute walk distance in older patients with cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(2):212-9.
35. 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(9):1860-7.
36. Diaz de Leon Gonzalez E, Gutierrez Hermosillo H, Martinez Beltran JA, Chavez JH, Palacios Corona R, Salinas Garza DP, et al. Validation of the FRAIL scale in Mexican elderly: results from the Mexican Health and Aging Study. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(5):901-8.

37. Dong L, Qiao X, Tian X, Liu N, Jin Y, Si H, et al. Cross-Cultural Adaptation and Validation of the FRAIL Scale in Chinese Community-Dwelling Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(1):12-7.
38. Duchnowski P, Szymanski P, Kusmierczyk M, Hryniewiecki T. Usefulness of FRAIL Scale in Heart Valve Diseases. *Clin Interv Aging*. 2020;15:1071-5.
39. Woo J, Yang X, Tin Lui L, Li Q, Fai Cheng K, Fan Y, et al. Utility of the FRAIL Questionnaire in Detecting Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(4):373-7.
40. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):252-89.

## 9. 業績目録

### (I) 原著

1. Nozaki K, Nanri Y, Yamamoto S, Hamazaki N, Noda T, Yamashita M, Shiota T, Uchiyama K, Fukushima K, Kamiya K, Takahira N, Takaso M: Impact of Preoperative Muscle Strength on Walking Independence After Total Hip Arthroplasty. J Am Med Dir Assoc, 2021. (in press)
2. Ueno K, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Yamashita M, Uchida S, Yanagi N, Maekawa E, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J: Relationship between high-sensitivity cardiac troponin T, B-type natriuretic peptide, and physical function in patients with heart failure. ESC Heart Fail. 2021. (in press)
3. Ueno K, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Yamashita M, Uchida S, Kawabata M, Maekawa E, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J: Usefulness of physical function sub-item of SF-36 survey to predict exercise intolerance in patients with heart failure. Eur J Cardiovasc Nurs. 2021. (in press)
4. Hamazaki N, Kamiya K, Yamamoto S, Nozaki K, Ichikawa T, Matsuzawa R, Yamashita M, Uchida S, Maekawa E, Meguro K, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J: Associations between kidney function and outcomes of comprehensive cardiac rehabilitation in patients with heart failure. Clin Res Cardiol, 2021. (in press)
5. Hamazaki N, Kamiya K, Nozaki K, Yanagi N, Ichikawa T, Matsuzawa R, Nakamura T, Yamashita M, Uchida S, Saito T, Maekawa E, Meguro K, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J: Clinical usefulness of oxygen uptake during usual gait in patients with cardiovascular disease. Int J Cardiol, 15:335:118-122, 2021.
6. Yamashita M, Kamiya K, Matsunaga A, Kitamura T, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Maekawa E, Meguro K, Yamaoka-Tojo M, Ako J, Miyaji K: Low skeletal muscle density combined with muscle dysfunction predicts adverse events after adult cardiovascular surgery. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 31(6):1782-1790, 2021.
7. Ozawa T, Yamashita M, Seino S, Kamiya K, Kagiya N, Konishi M, Saito H, Saito K, Ogasahara Y, Maekawa E, Kitai T, Iwata K, Jujo K, Wada H, Kasai T, Momomura SI, Hamazaki N, Nozaki K, Kim H, Obuchi S, Kawai H, Kitamura A, Shinkai S, Matsue Y: Standardized gait speed ratio in elderly patients with heart failure. ESC Heart Fail, 8(5):3557-3565, 2021.
8. Nozaki K, Kamiya K, Hamazaki N, Saito H, Saito K, Ogasahara Y, Maekawa E, Konishi M, Kitai T, Iwata K, Jujo K, Wada H, Kasai T, Nagamatsu H, Ozawa T, Izawa K, Yamamoto S, Aizawa N, Makino A, Oka K, Momomura SI, Kagiya N, Matsue Y: Validity and Utility of the Questionnaire-based FRAIL Scale in Older Patients With Heart Failure: Findings From the FRAGILE-HF. J Am Med Dir Assoc, 22(8) 1621-1626,

2021.

9. Yanagi N, Koike T, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Matsunaga A, Kuroiwa M, Arai M: Assessment of Sarcopenia in the Intensive Care Unit and 1-Year Mortality in Survivors of Critical Illness. *Nutrients*, 13(8):2726, 2021.
10. Yanagi N, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Ichikawa T, Valley TS, Nakamura T, Yamashita M, Maekawa E, Koike T, Yamaoka-Tojo M, Arai M, Matsunaga A, Ako J: Post-intensive care syndrome as a predictor of mortality in patients with critical illness: A cohort study. *PLoS One*, 10;16(3):e0244564, 2021.
11. Uchida S, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Nakamura T, Yamashita M, Maekawa E, Reed JL, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J: Prognostic utility of dynapenia in patients with cardiovascular disease. *Clin Nutr*, 40(4):2210-2218, 2021.
12. Noda T, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Nakamura T, Yamashita M, Uchida S, Maekawa E, Reed JL, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J.: Prognostic value of cardio-hepatic-skeletal muscle syndrome in patients with heart failure. *Sci Rep*, 11(1):3715, 2021
13. Tanaka S, Kamiya K, Saito H, Saito K, Ogasahara Y, Maekawa E, Konishi M, Kitai T, Iwata K, Jujo K, Wada H, Kasai T, Hamazaki N, Nozaki K, Nagamatsu H, Ozawa T, Izawa K, Yamamoto S, Aizawa N, Wakaume K, Oka K, Momomura SI, Kagiya N, Matsue Y: Prevalence and prognostic value of the coexistence of anaemia and frailty in older patients with heart failure. *ESC Heart Fail*, 8(1):625-633, 2021.
14. Nakamura T, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Ichikawa T, Yamashita M, Maekawa E, Reed JL, Noda C, Meguro K, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J: Quadriceps Strength and Mortality in Older Patients With Heart Failure. *Can J Cardiol*, 37(3):476-483, 2021
15. Kootaka Y, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Nakamura T, Yamashita M, Maekawa E, Reed JL, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J: The GLIM criteria for defining malnutrition can predict physical function and prognosis in patients with cardiovascular disease. *Clin Nutr*, 40(1):146-152, 2021.
16. Nozaki K, Hamazaki N, Yamamoto S, Kamiya K, Tanaka S, Ichikawa T, Nakamura T, Yamashita M, Maekawa E, Matsunaga A, Yamaoka-Tojo M, Ako J: Prognostic value of pupil area for all-cause mortality in patients with heart failure. *ESC Heart Fail*, 7(5):3067-3074, 2020.
17. Nozaki K, Hamazaki N, Kamiya K, Ichikawa T, Nakamura T, Yamashita M, Maekawa E, Matsunaga A, Yamaoka-Tojo M, Ako J: Rising time from bed in acute phase after hospitalization predicts frailty at hospital discharge in patients with acute heart failure. *J Cardiol*, 75(6):587-593, 2020.
18. Hamazaki N, Kamiya K, Fukaya H, Nozaki K, Ichikawa T, Matsuzawa R, Yamashita M,

- Uchida S, Maekawa E, Meguro K, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J: Effect of atrial fibrillation on response to exercise-based cardiac rehabilitation in older individuals with heart failure. *Ann Phys Rehabil Med*, 101466-101466, 2020.
19. Yamamoto S, Matsuzawa R, Kamitani T, Hoshi K, Ishii D, Noguchi F, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Maekawa E, Matsunaga A, Yoshida K: Efficacy of Exercise Therapy Initiated in the Early Phase After Kidney Transplantation: A Pilot Study. *J Ren Nutr*, 30(6):518-525, 2020
  20. Aida K, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Ichikawa T, Nakamura T, Yamashita M, Maekawa E, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J: Usefulness of the Simplified Frailty Scale in Predicting Risk of Readmission or Mortality in Elderly Patients Hospitalized with Cardiovascular Disease. *Int Heart J*, 61(3):571-578, 2020.
  21. Hamazaki N, Kamiya K, Yamamoto S, Nozaki K, Ichikawa T, Matsuzawa R, Tanaka S, Nakamura T, Yamashita M, Maekawa E, Meguro K, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J: Changes in Respiratory Muscle Strength Following Cardiac Rehabilitation for Prognosis in Patients with Heart Failure. *J Clin Med*, 9(4):952, 2020.
  22. Uchida S, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Ichikawa T, Suzuki Y, Nakamura T, Yamashita M, Kariya H, Maekawa E, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J: Association between sarcopenia and atherosclerosis in elderly patients with ischemic heart disease. *Heart Vessels*, 35(6):769-775, 2020.
  23. Yamashita M, Kamiya K, Matsunaga A, Kitamura T, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Ichikawa T, Nakamura T, Yamamoto S, Kariya H, Maekawa E, Meguro K, Ogura M, Yamaoka-Tojo M, Ako J, Miyaji K: Preoperative skeletal muscle density is associated with postoperative mortality in patients with cardiovascular disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 30(4):515-522, 2020.
  24. Hamazaki N, Kamiya K, Matsuzawa R, Nozaki K, Ichikawa T, Tanaka S, Nakamura T, Yamashita M, Maekawa E, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Masuda T, Ako J: Prevalence and prognosis of respiratory muscle weakness in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Respir Med*, 161:105834, 2020.
  25. Yamashita M, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Ichikawa T, Nakamura T, Maekawa E, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J: Prognostic value of instrumental activity of daily living in initial heart failure hospitalization patients aged 65 years or older. *Heart Vessels*, 35(3):360-366, 2020.
  26. Nakamura T, Kamiya K, Matsunaga A, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Yamashita M, Maekawa E, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Ako J: Impact of Gait Speed on the Obesity Paradox in Older Patients With Cardiovascular Disease. *Am J Med*, 132(12):1458-1465, 2019.
  27. Tanaka S, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Nakamura T, Yamashita M,

- Maekawa E, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Masuda T, Ako J: Short-Term Change in Gait Speed and Clinical Outcomes in Older Patients With Acute Heart Failure. *Circ J*, 23;83(9):1860-1867, 2019.
28. Yamashita M, Kamiya K, Matsunaga A, Kitamura T, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Tanaka S, Nakamura T, Maekawa E, Masuda T, Ako J, Miyaji K: Prognostic value of sarcopenic obesity estimated by computed tomography in patients with cardiovascular disease and undergoing surgery. *J Cardiol*, 74(3):273-278, 2019.
  29. Matsuzawa R, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Tanaka S, Maekawa E, Matsunaga A, Masuda T, Ako J: Office-Based Physical Assessment in Patients Aged 75 Years and Older with Cardiovascular Disease. *Gerontology*, 65(2):128-135, 2019.
  30. Hamazaki N, Masuda T, Kamiya K, Matsuzawa R, Nozaki K, Maekawa E, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Ako J: Respiratory muscle weakness increases dead-space ventilation ratio aggravating ventilation-perfusion mismatch during exercise in patients with chronic heart failure. *Respirology*, 24(2):154-161, 2019.
  31. Nozaki K, Kamiya K, Matsue Y, Hamazaki N, Matsuzawa R, Tanaka S, Maekawa E, Kishi T, Matsunaga A, Masuda T, Izumi T, Ako J: Pupillary Light Reflex as a New Prognostic Marker in Patients With Heart Failure. *J Card Fail*, 25(3):156-163, 2019.
  32. Tanaka S, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Maekawa E, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Masuda T, Ako J: Incremental Value of Objective Frailty Assessment to Predict Mortality in Elderly Patients Hospitalized for Heart Failure. *J Card Fail*, 24(11):723-732, 2018.
  33. Nakamura T, Kamiya K, Matsunaga A, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Tanaka S, Yamashita M, Maekawa E, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Masuda T, Ako J: Prognostic usefulness of arm circumference and nutritional screening tools in older patients with cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 28(7):743-748, 2018.
  34. Kamiya K, Hamazaki N, Matsue Y, Mezzani A, Corrà U, Matsuzawa R, Nozaki K, Tanaka S, Maekawa E, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Masuda T, Ako J: Gait speed has comparable prognostic capability to six-minute walk distance in older patients with cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol*, 25(2):212-219, 2018.
  35. Tanaka S, Kamiya K, Matsue Y, Yonezawa R, Saito H, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Wakaume K, Endo Y, Maekawa E, Yamaoka-Tojo M, Shiono T, Inomata T, Masuda T, Ako J: Effects of Acute Phase Intensive Electrical Muscle Stimulation in Frail Elderly Patients With Acute Heart Failure (ACTIVE-EMS): Rationale and protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Clin Cardiol*, 40(12):1189-1196, 2017.
  36. Yamashita M, Kamiya K, Matsunaga A, Kitamura T, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Tanaka S, Nakamura T, Maekawa E, Masuda T, Ako J, Miyaji K: Prognostic Value of Psoas Muscle Area and Density in Patients Who Undergo Cardiovascular Surgery. *Can J*

Cardiol, 33(12):1652-1659, 2017.

37. Tanaka S, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Maekawa E, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Masuda T, Ako J: Utility of SARC-F for Assessing Physical Function in Elderly Patients With Cardiovascular Disease. J Am Med Dir Assoc, 18(2):176-181, 2017.
38. Kamiya K, Masuda T, Matsue Y, Hamazaki N, Matsuzawa R, Tanaka S, Nozaki K, Maekawa E, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J: Prognostic Usefulness of Arm and Calf Circumference in Patients  $\geq 65$  Years of Age With Cardiovascular Disease. Am J Cardiol, 119(2):186-191, 2017.
39. Tanaka S, Kamiya K, Masuda T, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Maekawa E, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J: Low ankle brachial index is associated with the magnitude of impaired walking endurance in patients with heart failure. Int J Cardiol, 224:400-405, 2016.
40. Kamiya K, Masuda T, Matsue Y, Inomata T, Hamazaki N, Matsuzawa R, Tanaka S, Nozaki K, Maekawa E, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Izumi T, Ako J: Complementary Role of Arm Circumference to Body Mass Index in Risk Stratification in Heart Failure. JACC Heart Fail. 4(4):265-73, 2016.
41. Kamiya K, Satoh A, Niwano S, Tanaka S, Miida K, Hamazaki N, Maekawa E, Matsuzawa R, Nozaki K, Masuda T, Ako J: Safety of neuromuscular electrical stimulation in patients implanted with cardioverter defibrillators. J Electrocardiol, 49(1):99-101, 2016.
42. Kamiya K, Masuda T, Tanaka S, Hamazaki N, Matsue Y, Mezzani A, Matsuzawa R, Nozaki K, Maekawa E, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Arai Y, Matsunaga A, Izumi T, Ako J: Quadriceps Strength as a Predictor of Mortality in Coronary Artery Disease. Am J Med, 128(11):1212-9, 2015.
43. 野崎康平, 木村雅彦, 神谷健太郎, 野田千春, 東條美奈子, 増田卓, 増田卓, 松永篤彦: 慢性心不全患者の 6 分間歩行距離に影響を与える因子の検討. 臨床理学療法研究, 31:25-29, 2014.
44. 神谷健太郎, 増田卓, 田中伸也, 浜崎伸明, 蛭名由加里, 河野真理, 五十嵐亜希子, 松沢良太, 野崎康平, 野田千春, 松永篤彦, 東條美奈子, 和泉徹, 阿古潤也: 虚血性心疾患患者における下肢筋力低下は生命予後の予測因子となる. 日本循環器病予防学会誌, 49(2):173-173, 2014.

## (II) 著書

1. 野崎康平, 斎藤秀之, 木村雅彦, 他 49 名: 極める循環器理学療法: 循環器病を有する患者の障害像に挑む. 初版, 文光堂, 東京, 2020.
2. 野崎康平, 増田卓, 松永篤彦, 他 35 名: 循環器リハビリテーションの理論と技術. 改定第 2 版, メジカルビュー社, 東京, 2020.
3. 野崎康平, 松永篤彦, 神谷健太郎, 他 17 名: 運動療法エビデンスレビュー. 初版, 文光堂, 東京, 2018.

### (Ⅲ) 総説

1. 野崎康平, 濱崎伸明, 神谷健太郎: 目標に基づく理学療法のための臨床推論—症状・疾患別の実例: 心不全. 理学療法ジャーナル, 55(5): 516~522, 2021.
2. 野崎康平, 神谷健太郎: 理学療法における全身管理の指標の理解 理学療法における「体温」の理解のポイント. 理学療法, 35(6):510~515, 2018.

### (Ⅳ) 症例報告

1. Nozaki K, Hamazaki N, Ikeda Y, Nihei M, Kobayashi S, Kentaro K, Maekawa E, Matsunaga A, Yamaoka-Tojo M, Ako J: Hemodynamic changes during neuromuscular electrical stimulation and mobility therapy for an advanced heart failure patient with Impella 5.0 device: a case report. Int Heart J, 29:62(3):695-699, 2021.

### (Ⅵ) 受賞

1. 第23回日本心不全学会学術集会 Young Investigator Award (ハートチーム) 最優秀賞
2. 第23回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 Young Investigator Award 最優秀賞
3. 第1回日本心臓リハビリテーション学会関東甲信越地方会学術集会 最優秀賞

### (Ⅷ) 学会発表

1. Nozaki K, Kamiya K, Hamazaki N, Saito H, Saito K, Ogasahara Y, Maekawa E, Konishi M, Kitai T, Iwata K, Jujo K, Kagiya N, Matsue Y: Validity and Utility of the Questionnaire-based FRAIL Scale in Older Patients With Heart Failure: Findings From the FRAGILE-HF. European Society of Cardiology Scientific Sessions, online, 2021.8.26-29. [eposter choice session (poster presentation)]
2. 野崎康平, 濱崎伸明, 池田佑毅, 二瓶愛実, 小林主献, 神谷健太郎, 前川恵美, 松永篤彦, 東條美奈子, 阿古潤哉: IMPELLA 5.0 挿入患者に対するリハビリテーションと筋力・活動度の改善—症例報告—. 第27回日本心臓リハビリテーション学会学術集会, 横浜・オンライン, 2021.6.19-20. [一般演題 (ポスター)]
3. 野崎康平: U-40 特別企画 高齢心不全心臓リハビリにおける pro/con 有酸素運動の有用性. 第26回日本心臓リハビリテーション学会学術集会, オンライン, 2020.7.18-19. [指定演題]
4. Nozaki K, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Ichikawa T, Nakamura T, Yamashita M, Maekawa E, Matsunaga A, Yamaoka-Tojo M, Ako J: Pupillary area as a new prognostic predictor in heart failure patients with non-sinus rhythm. ESC Preventive Cardiology Annual Congress, online, 2020.4.2-4. [General Presentation (Poster Presentation)]
5. 野崎康平, 神谷健太郎, 濱崎伸明, 中村岳史, 山下真司, 前川恵美, 松永篤彦, 東條美奈子, 阿古潤哉: 瞳孔面積は心不全患者の予後を予測する新たな指標である. 第23回日本心不全学

会学術集会, 広島, 2019.10.4-6. [一般演題 (口述, YIA セッション)]

6. 野崎康平, 神谷健太郎, 濱崎伸明, 中村岳史, 前川恵美: 心不全ステージ別の運動療法 ステージ C の運動療法の実際. 第 23 回日本心不全学会学術集会, 広島, 2019.10.4-6. [指定演題]
7. Nozaki K, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Ichikawa T, Nakamura T, Yamashita M, Maekawa E, Matsunaga A, Yamaoka-Tojo M, Ako J: Pupillary area predicts all-cause mortality in patients with cardiovascular disease. European Society of Cardiology Scientific Sessions, Paris, 2019.8.31-9.4 [General Presentation (Poster Presentation)]
8. 野崎康平, 神谷健太郎, 濱崎伸明, 松沢良太, 市川貴文, 中村岳史, 山下真司, 前川恵美, 松永篤彦, 増田卓, 阿古潤哉: 高齢心不全患者における初回離床時の起き上がり時間は退院時のフレイルを予測する. 第 25 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会, 大阪, 2019.7.13-14. [一般演題 (口述発表)]
9. 野崎康平, 神谷健太郎, 濱崎伸明, 松沢良太, 田中伸弥, 中村岳史, 山下真司, 前川恵美, 東條美奈子, 松永篤彦, 増田卓, 阿古潤哉: 瞳孔対光反応指標とノルアドレナリンの関係. 第 24 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会, 横浜, 2018.7.14-15. [一般演題 (口述発表)]
10. 野崎康平, 神谷健太郎, 濱崎伸明, 松沢良太, 田中伸弥, 前川恵美, 野田千春, 東條美奈子, 松永篤彦, 増田卓, 阿古潤哉: 心不全患者に対する新たな予後予測指標としての瞳孔の対光反応の有用性. 第 23 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会, 岐阜, 2017.7.15-16. [一般演題 (口述発表, YIA セッション)]
11. 野崎康平, 神谷健太郎, 濱崎伸明, 松沢良太, 田中伸弥, 前川恵美, 野田千春, 東條美奈子, 松永篤彦, 増田卓, 阿古潤哉: 非洞調律心不全患者に対する瞳孔の対光反応を用いた新たな自律神経活動指標の有用性. 第 1 回日本心臓リハビリテーション学会関東甲信越地方会学術集会, 大宮, 2017.2.25. [一般演題 (口述発表, 優秀演題セッション)]
12. 野崎康平, 神谷健太郎, 濱崎伸明, 松沢良太, 田中伸弥, 岩村貴美, 五十嵐亜希子, 前川恵美, 野田千春, 東條美奈子, 松永篤彦, 増田卓, 阿古潤哉: 慢性心不全患者における自律神経活動の不均衡は心房細動の合併に関わらず運動耐容能を低下する. 第 22 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会, 東京 2016.7.16-17. [一般演題 (口述発表)]
13. 野崎康平, 神谷健太郎, 濱崎伸明, 松沢良太, 田中伸弥, 前川恵美, 増田卓, 阿古潤哉: 入院期高齢心不全患者における退院後の手段的日常生活活動能力を制限する因子の検討. 第 51 回日本理学療法学会学術大会. 札幌, 2016.5.27-30
14. Nozaki K, Masuda T, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Tanaka S, Maekawa E, Yamaoka-Tojo M, Ako J: Frailty deteriorates autonomic imbalance assessed by pupillary responses to light in elderly patients with chronic heart failure. 第 80 回日本循環器学会, 仙台, 2016.3.18-20. [一般演題 (英語ポスターセッション)]
15. 野崎康平, 増田卓, 神谷健太郎, 濱崎伸明, 松沢良太, 田中伸弥, 岩村貴美, 河野真理, 五十嵐亜希子, 前川恵美, 野田千春, 東條美奈子, 阿古潤哉: 入院期にフレイルを合併した高齢心不全患者では退院後の運動耐容能の回復が著しく阻害される. 第 21 回心臓リハビリテー

ション学会学術集会, 福岡, 2015.7.18-19 [一般演題 (口述)]

16. Nozaki K, Masuda T, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Tanaka S, Maekawa E, Ako J. Decreased six-minute walk distance at hospital discharge is an independent predictor for poor instrumental activities of daily living after discharge in elderly patients with chronic heart failure. European Society of Cardiology Scientific Sessions, London, 2015.8.29-9.2 [General Presentation (Poster Presentation)]
17. Nozaki K, Masuda T, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Tanaka S, Kawano M, Iwamura T, Aoyama A, Shimizu R, Maekawa E, Ako J. Decreased six-minute walk distance at hospital discharge, its cut-off value of 370 meters, is an independent predictor for poor activities of daily living after discharge in elderly patients with chronic heart failure. American Heart Association Scientific Sessions, Chicago, 2014.11.15-19 [General Presentation (Poster Presentation)]

(IX) 競争的資金

1. 心不全における新たな自律神経機能評価方法としての瞳孔対光反応の有用性の検証. 日本学術振興会 科学研究費助成事業 若手研究 2019年4月—2023年3月.

10. 図表

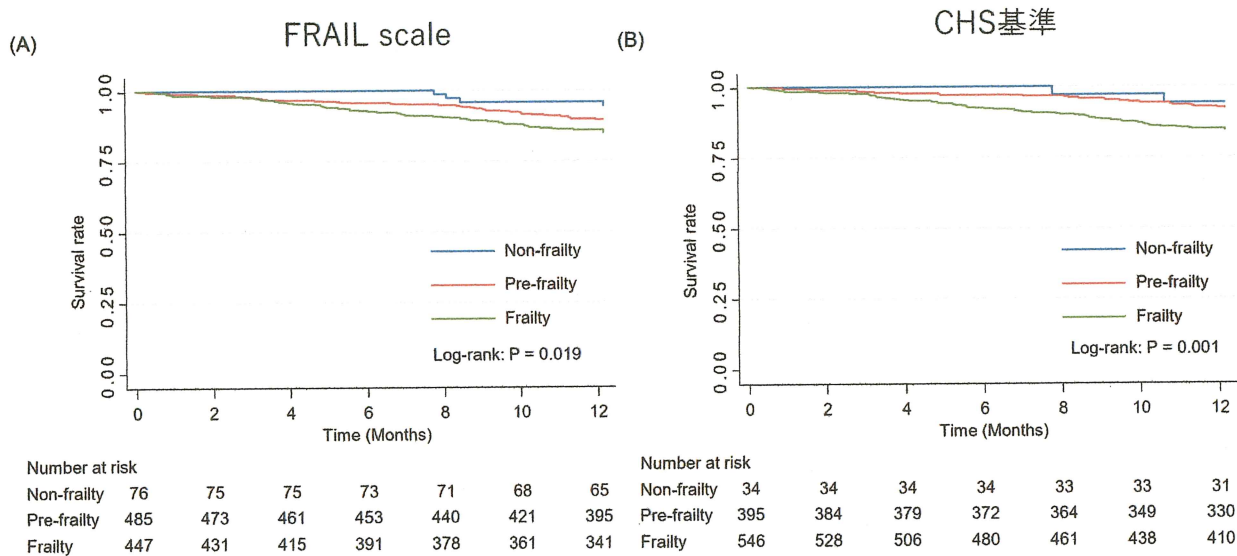


図 1. カプランマイヤー曲線を用いた FRAIL スケールおよび CHS 基準で評価した  
フレイル状況による生存率の比較

(A) FRAIL スケール ; (B) CHS 基準

表 1 FRAIL スケール

①Fatigue（疲労感）：過去 4 週間、どれくらいの時間疲れていると感じましたか？

1. 常に疲れていた 2. かなりの時間疲れていた 3. 時々疲れていた  
4. 疲れていることはあまりなかった 5. 疲れていることは全くなかった  
1,2 = 1 3-5 = 0

②Resistance（筋力）：自分一人で補助具を使わずに、10 段の階段を休まず上るのは大変ですか？

はい = 1 いいえ = 0

③Ambulation（歩行能力）：自分一人で補助具を使わずに、数百メートル歩くのは大変ですか？

はい = 1 いいえ = 0

④Illness（合併症）：これまでに医師に診断されたことがある病気に○を付けてください

高血圧症 糖尿病 がん 慢性肺疾患 心臓発作 心不全 狭心症 喘息 関節炎 脳梗塞 腎臓病

5-11 個 = 1 0-4 個 = 0

⑤Loss of weight（体重減少）：1 年前の同じ月、服を着たまま、靴を脱いだときの体重はどれくらいでしたか？

1 年前と比べて現在の体重が 5%以上減少 = 1 体重減少が 5%未満 = 0

上記の 5 つの質問のスコアを合計し、以下の基準に基づいてロバスト、プレフレイル、フレイルを判定する：

0 = ロバスト; 1-2 = プレフレイル  $\geq 3$  = フレイル

表 2 CHS 基準

①体重減少: 過去 4 週間, どれくらいの時間疲れていると感じましたか?

はい = 1 いいえ = 0

②筋力低下: 握力を測定し, 性別・BMI ごとに定められた値以下である.

男性

BMI  $\leq 24$  :  $\leq 29\text{kg}$

BMI 24.1-26 :  $\leq 30\text{kg}$

BMI 26.1-28 :  $\leq 30\text{kg}$

BMI  $28 <$  :  $\leq 32\text{kg}$

女性

BMI  $\leq 23$  :  $\leq 17\text{ kg}$

BMI 23.1-26 :  $\leq 17.3\text{ kg}$

BMI 26.1-29 :  $\leq 18\text{ kg}$

BMI  $29 <$  :  $\leq 21\text{ kg}$

はい = 1 いいえ = 0

③疲労感: 過去 1 週間のなかで, 「何をするのも面倒だ」もしくは「物事が手につかない」と感じる  
ことがありましたか?

どちらか一方もしくは双方が過去 1 週間に 1 回以上ある = 1 どちらも一度もない = 0

④歩行速度: 15 フィートの歩行路を歩行するのにかかる時間を測定し, 性別・身長ごとに定められた  
値以下である.

男性

Height  $\leq 173\text{ cm}$  :  $\geq 7\text{ 秒}$

Height  $> 173\text{ cm}$  :  $\geq 6\text{ 秒}$

女性

Height  $\leq 159\text{ cm}$  :  $\geq 7\text{ 秒}$

Height  $> 159\text{ cm}$  :  $\geq 6\text{ 秒}$

はい = 1 いいえ = 0

⑤身体活動: Minnesota Leisure Time Activity 質問紙を用いて 1 週間の消費カロリーを算出し, 性別  
ごとに以下に示す消費カロリー以下である

男性  $< 383\text{ kcal/week}$

女性  $< 270\text{ kcal/week}$

はい = 1 いいえ = 0

上記の 5 つのスコアを合計し, 以下の基準に基づいてロバスト, プレフレイル, フレイルを判定する:

0 = ロバスト; 1-2 = プレフレイル  $\geq 3$  = フレイル

表 5 Short Physical Performance Battery の測定方法

<p>① バランステスト</p> <p>A) 閉脚立位時間</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 閉脚位で 10 秒保持可能か検査する</li> <li>2. 10 秒保持不可能なら 0 点とする 10 秒保持可能ならば 1 点とし、B)へ進む</li> </ol> <p>B) セミタンデム立位時間</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. セミタンデム立位で 10 秒保持可能か検査する</li> <li>2. 10 秒保持不可能なら 0 点とする 10 秒保持可能ならば 1 点とし、B)へ進む</li> </ol> <p>C) タンデム立位時間</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. タンデム立位で 10 秒保持可能か検査する</li> <li>2. 3 秒未満は 0 点とする 3 秒～9.99 秒保持可能ならば 1 点とする 10 秒保持可能ならば 2 点とする</li> </ol> <p>A)～C)を合計し、バランステストの合計点を算出する (0～4 点)</p>	<p>② 4m 歩行時間</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 対象者はスタートラインにつま先を合わせる</li> <li>2. 普段の速度で 4m の歩行路を歩く時間を測定する (助走は設けない)</li> <li>3. 測定は 2 回行い、速度が速かったほうを結果として採用する</li> <li>4. 歩行不可能な場合は 0 点とする &gt;8.70 秒の場合は 1 点とする 6.21-8.70 秒の場合は 2 点とする 4.82-6.20 秒の場合は 3 点とする &lt;4.82 秒の場合は 4 点とする</li> </ol>
<p>③ 立ち座り時間</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 対象者は両腕を胸の前で組み、椅子に座る</li> <li>2. プレテストとして、1 度だけ椅子から立つ</li> <li>3. 立つことができない場合は 0 点とする</li> <li>4. 立つことができた場合は、可能な限り速い速度で 5 回立ち座りを行わせる</li> <li>5. 5 回目の立ち上がりが終わり立位となるまでの時間を測定する</li> <li>6. &gt;5 回行えない場合や&gt;60 秒の場合は 0 点とする 16.7-60 秒の場合は 1 点とする 13.7-16.69 秒の場合は 2 点とする 11.20-13.69 秒の場合は 3 点とする</li> </ol>	

<11.20 秒の場合は 4 点とする

表 4 患者背景因子

	Overall n = 1028	Non-frail n = 78	Pre-frail n = 491	Frail n = 459	P value
年齢 (歳)	80 (74, 85)	76 (68, 82)	80 (73, 85)	82 (75, 86)	<0.001
女性 (%)	599 (58.3)	57 (73.1)	279 (56.8)	263 (57.3)	0.022
NYHA 分類 III/IV (%)	130 (12.6)	6 (7.7)	52 (10.6)	72 (15.7)	0.024
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	21.1 (19.0, 23.6)	21.9 (19.1, 24.6)	21.4 (19.4-23.6)	20.7(18.7, 23.4)	0.02
収縮期血圧 (mmHg)	112 (102, 124)	110 (100, 124)	112 (102, 125)	112 (10.2, 124)	0.81
拡張期血圧 (mmHg)	56 (62, 68)	63 (56, 70)	61 (55, 68)	61 (55, 68)	0.096
心拍数 (bpm)	70 (60, 80)	70 (60,80)	68 (60, 78)	70 (61, 80)	0.341
LVEF (%)	45 (32, 60)	42 (30, 55)	45 (32, 30)	45 (31, 60)	0.141
合併症 (%)					
心房細動	461 (44.8)	38 (48.7)	226 (46.0)	197 (42.9)	0.487
冠動脈疾患	367 (35.7)	22 (28.2)	172 (35.0)	173 (37.7)	0.247
慢性閉塞性肺疾患	117 (11.4)	9 (11.5)	46 (9.4)	62 (13.5)	0.133
糖尿病	358 (34.8)	17 (21.8)	150 (30.5)	191 (41.6)	<0.001
高血圧症	730 (71.0)	58 (74.4)	345 (70.3)	327 (71.2)	0.752
喫煙歴 (%)	132 (12.8)	12 (15.4)	63 (12.8)	57 (12.4)	0.769
心不全入院歴 (%)	428 (41.6)	31 (39.7)	187 (38.1)	210 (45.8)	0.053
内服薬 (%)					
ACE-I/ARB	711 (69.2)	62 (79.5)	343 (69.9)	306 (66.7)	0.069
β 遮断薬	758 (73.7)	65 (83.3)	371 (75.6)	322 (70.6)	0.022
MRA	571 (55.5)	49 (62.8)	274 (55.8)	248 (54.0)	0.348
血液検査所見					
ヘモグロビン (g/dL)	11.7 (10.3, 13.2)	12.4 (11.0, 13.8)	11.9 (10.4, 13.4)	11.5 (10.1, 13.0)	0.002
アルブミン (g/dL)	3.5 (3.2, 3.8)	3.6 (3.3, 4.0)	3.5 (3.2, 3.8)	3.4 (3.1, 3.7)	<0.001
クレアチニン (mg/dL)	1.17 (0.94, 1.59)	1.13 (0.98, 1.64)	1.15 (0.93, 1.54)	1.23 (0.94, 1.66)	0.346
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	52 (35, 69)	60 (37, 70)	54 (37, 70)	50 (33, 67)	0.055
ナトリウム (mEq/L)	139 (137, 141)	139 (136, 142)	139 (137, 142)	139 (136, 141)	0.026
BNP (pg/mL)	271 (135, 494)	213 (100, 396)	277 (142, 498)	273 (141, 511)	0.755
NT-pro BNP (pg/mL)	1784 (806, 5495)	1716 (851, 3295)	1462 (650, 4003)	3680 (1271, 8772)	0.296
MAGGIC score	23, (22, 30)	24 (20, 28)	25 (22, 28)	27 (24, 31)	<0.001

Values are median (interquartile range). ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin II receptor blocker; BNP = B-type natriuretic peptide; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; LVEF = left ventricular ejection fraction; MAGGIC = Meta-analysis Global Group in Chronic

---

Heart Failure; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NT-pro BNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide; and NYHA = New York Heart Association.

---

表5 フレイルとプレフレイル診断における FRAIL スケールおよび CHS 基準の一  
致性

		FRAIL スケール		
		非フレイル	プレフレイル	フレイル
CHS 基準	非フレイル	1.1%	5.4%	1.0%
	プレフレイル	1.8%	24.8%	20.7%
	フレイル	0.6%	10.0%	34.5%

表 6 全死亡をアウトカムとした Cox 比例ハザードモデル

	単変量			多変量		
	HR	95% CI	<i>P</i> value	HR	95% CI	<i>P</i> value
FRAIL スケール	1.30	1.13-1.50	<0.001	1.17	1.01-1.36	0.035
CHS 基準	1.28	1.11-1.48	0.001	1.20	1.06-1.36	0.005

多変量解析の調整変数は, MAGGIC リスクスコア, 対数変換脳性ナトリウム利尿ペプチドとした.

CI = confidence interval; and HR = hazard ratio.

表 7 低身体機能の基準値を従属変数, FRAIL スケールを独立変数としたロジスティック回帰分析

ロジスティック回帰分析

アウトカム	カットオフ値	単変量			多変量		
		OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
SPPB	< 9	1.63	1.47-1.82	<0.001	1.55	1.37-1.76	<0.001
	< 10	1.73	1.55-1.94	<0.001	1.62	1.43-1.84	<0.001
握力	男性 < 28 kg	1.39	1.25-1.55	<0.001	1.22	1.08-1.35	0.002
	女性 < 18 kg						
歩行速度	< 0.8 m/s	1.64	1.48-1.83	<0.001	1.54	1.37-1.74	<0.001
	< 1.0 m/s	1.63	1.44-1.84	<0.001	1.44	1.26-1.65	<0.001
6 分間歩行距離	< 300 m	1.66	1.48-1.86	<0.001	1.52	1.34-1.73	<0.001
	< 400 m	1.62	1.39-1.89	<0.001	1.36	1.15-1.60	<0.001

多変量解析の調整変数は、年齢、性別、body mass index、New York Heart Association 心機能分類 III/IV、左室駆出率、喫煙歴、心不全入院歴、高血圧症、糖尿病、冠動脈疾患、慢性閉塞性肺疾患、心房細動、収縮期血圧、推算糸球体濾過量、ヘモグロビン、血清ナトリウム、血清アルブミン、対数変換脳性ナトリウム利尿ペプチド、アンジオテンシン変換酵素阻害薬もしくはアンジオテンシン受容体拮抗薬、 $\beta$  遮断薬ならびにミネラルコルチコイド受容体拮抗薬とした。