

博士論文 2020 年度

経カテーテル大動脈弁留置術後の  
生命予後に関連する因子

—術後経過と術前のリスク因子に着目して—

慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科

福井 奨悟

# 目次

本論文の構成.....	iii
第1章 序論.....	1
第1節 研究の背景.....	1
第2節 目的.....	12
第3節 研究の構成.....	12
第2章 高齢大動脈弁狭窄症患者における身体的フレイル.....	13
第1節 目的.....	13
第2節 方法.....	13
第1項 対象者	
第2項 評価項目	
第3項 統計解析方法	
第3節 結果.....	16
第4節 考察.....	23
第3章 大動脈弁狭窄症患者における経カテーテル大動脈弁留置術後の運動機能，認知機能，手段的日常生活動作の経時的变化.....	25
第1節 目的.....	25
第2節 方法.....	26
第1項 対象者	
第2項 評価項目	
第3項 統計解析方法	
第3節 結果.....	28
第4節 考察.....	30
第4章 経カテーテル大動脈弁留置術後の生命予後に関連する因子.....	32
第1節 目的.....	32

第2節 方法.....	32
第1項 対象者	
第2項 評価項目	
第3項 統計解析方法	
第3節 結果.....	35
第4節 考察.....	42
第5章 総括.....	43
第1節 本研究の意義・成果と今後の課題	
第2節 本研究の強みと限界	
第3節 結論	
謝辞.....	47
引用文献.....	48
付録.....	60

## 本論文の構成

本論文は、以下の論文を基盤に加筆・修正して構成したものである。

1. Fukui S, Kawakami M, Otaka Y, Ishikawa A, Mizuno K, Tsuji T, Hayashida K, Inohara T, Yashima F, Liu M. Physical frailty in Older People with Severe Aortic Stenosis. *Aging Clin Exp Res* 2016; 28: 1081-1087.
2. Fukui S, Kawakami M, Hayashida K, Ishikawa I, Mori N, Oguma Y, Fukuda K, Tsuji T. Functional Status and Instrumental activities of daily living after Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Top in Geriat Rehabil.* 2021; 37: 128-131.
3. Fukui S, Kawakami M, Otaka Y, Ishikawa I, Yashima F, Hayashida K, Oguma Y, Fukuda K, Liu M. Preoperative Instrumental Activities of Daily Living Predicts Survival After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circulation Reports* 2020; 2: 83-88.

## 倫理的配慮

本論文で行われている研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会に申請をし、受理されている (20132070), (20180350)。研究はヘルシンキ宣言に従って施行され、対象者には書面および口頭にて本研究の目的と内容の説明を行い書面による同意を得た。また、データ収集では個人情報 that 特定できないように匿名化を行った。

本研究は心臓弁膜症の診療・予後調査のレジストリ研究の一部として UMIN 登録をされている (UMIN000023705)。

# 第 1 章 序論

## 第 1 節 研究の背景

### 1. 大動脈弁狭窄症の病態と疫学

大動脈弁狭窄症（Aortic Stenosis, AS）は、大動脈弁の退行変性や先天性二尖大動脈弁、リウマチ・炎症性変化などによって大動脈弁の狭窄を生じる病態である<sup>1)</sup>。AS は弁膜症の中で最も多い疾患であり、ヨーロッパの統計では全弁膜症の 43%を占めるとされている<sup>2)</sup>。AS の原因として最も多いのは加齢変性によるものであり、原因の 82%を占める<sup>2)</sup>。実際、有病者の 55.8%は 70 歳以上であり、13.8%は 80 歳以上と報告されている<sup>3)</sup>。有病率は欧米の調査では 2.5%と報告されている<sup>4)</sup>。本邦では 200 万人以上の患者が存在する<sup>5)</sup>。

AS の代表的な症状はめまい、息切れ、狭心症、失神、頻脈および不整脈である<sup>6)</sup>。AS は無症状期が長いですが、重症な自覚症状の出現からの平均生存期間は短く、狭心症が出現してから 5 年、失神してから 3 年、心不全症状が出現してからは 2 年と極めて予後は不良である（図 1-1）<sup>7,8)</sup>。生命予後に関しては 5 年生存率で比較をした先行研究でも報告されており、乳がんで 23%、肺がんで 4%、直腸がんで 12%、前立腺がんで 30%、卵巣がんで 28%とされているが、重症 AS は 3%と他のがんと比較をしても予後が不良であることがわかる（図 1-2）<sup>9)</sup>

現在、本邦において総人口 12644 万人（平成 30 年統計）の 14.2%にあたる 1798 万人（男性 706 万人、女性 1092 万人）が 75 歳以上であり、高齢化は今後も進むことが予想されている<sup>10)</sup>。その中で、AS は高齢者に多く、高齢化に伴って患者数も増加すると考えられている。予後も不良であり、患者の病態管理や日常生活動作（Activities of Daily Living, ADL）の低下などは公衆衛生上の重要な問題となることが考えられる。

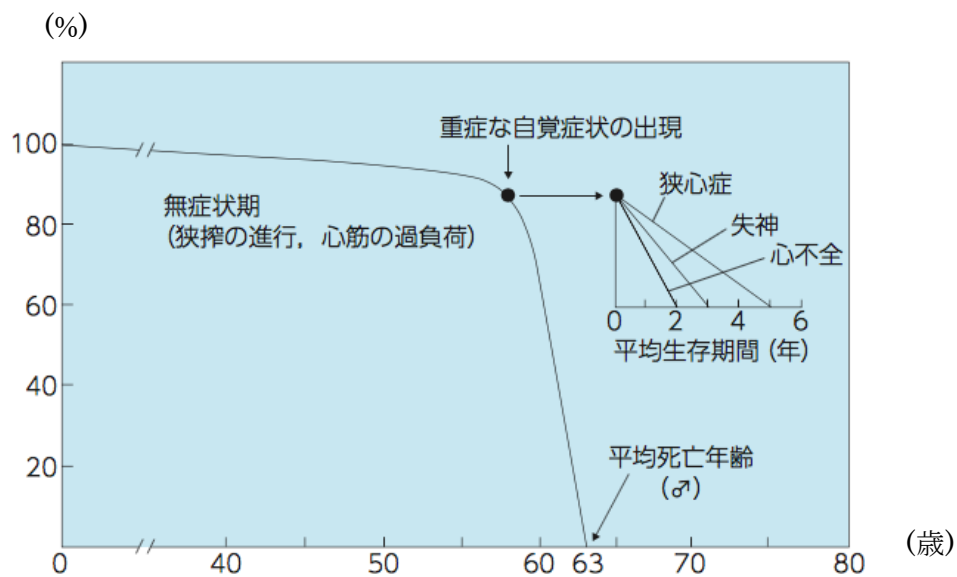


図 1-1 大動脈弁狭窄症の経過 (論文 7 より引用)

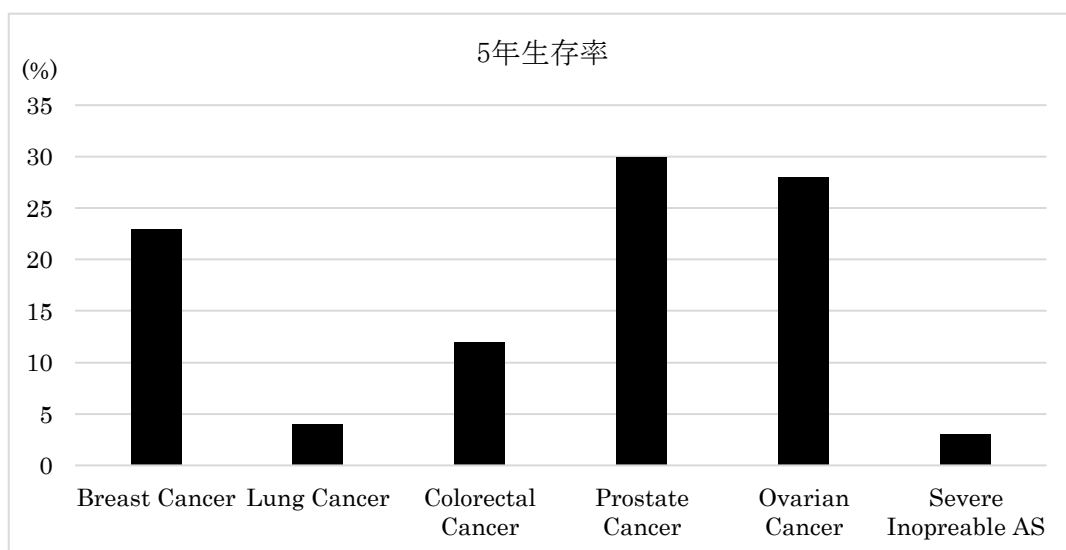


図 1-2 重症で手術適応のない大動脈弁狭窄症患者とがん患者の 5 年生存率

(論文 9 より一部改変, 引用) AS, Aortic Stenosis.

## 2. 大動脈弁狭窄症の治療の変遷

AS に対する治療は外科的大動脈弁置換術(Surgical Aortic Valve Replacement, SAVR)などの外科的治療, 保存的治療が主であった. SAVR は平均余命の改善, 心不全症状の改善, 生活の質 (Quality of life, QOL) の改善など, エビデンスが蓄積されている<sup>11, 12)</sup>.

しかし、重症 AS である高齢者の約 3 分の 1 は外科的介入から除外されており、高齢者において外科的介入の主要な障壁となっている<sup>13)</sup>。これは周術期死亡率に基づいており、70 歳未満の患者で 1.3%、80-85 歳の患者で約 5%、90 歳以上の患者では 10%と年齢とともに増加する<sup>14,15)</sup>。この問題を解決するため、2002 年よりフランスで経カテーテル大動脈弁留置術(Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI)が導入され、本邦においても 2013 年 10 月より TAVI が保険適応となった。これにより、外科的治療のリスクが高い高齢者に対して、積極的に治療を検討できる状態となった。TAVI は外科的治療と比較して低侵襲であり、虚弱度の高い高齢者も治療の対象となっている。各国のレジストリーにて、TAVI 患者の平均年齢は 83-84 歳であることが報告されており、AS 患者の中でも超高齢な患者も適応となっていることは確認できる<sup>16-18)</sup>。SAVR、TAVI ともに治療によって大動脈弁の狭窄や血液の逆流が改善し、めまい、息切れ、狭心症、失神、頻脈および不整脈などの症状の改善、生命予後の改善、運動耐容能の改善が見込まれる<sup>19,20)</sup>。さらに AS が解除されることにより心拍出量が増加し、それに応じて脳血流量も増加することが考えられる。また TAVI においては、高齢者を対象としており、低侵襲で入院期間も短いことから、術後の運動機能、ADL、認知機能などは低下せず、中長期的には維持・改善することも期待される。

TAVI の術式は、経大腿アプローチ (Trans Femoral, TF)、経心尖アプローチ (Trans Apical, TA)、直接大動脈アプローチ (Direct Aortic, DA)、経鎖骨下動脈アプローチ (Trans Subclavian, TS) が中心である。一般的に TF-TAVI は低侵襲、その他は低-中侵襲とされており、本邦においては TF-TAVI が TAVI の実施件数の中で大半を占める。

2017 年 AHA/ACC ガイドライン<sup>21)</sup>では、有症候性重症 AS に対する SAVR および TAVI の選択についてまとめられている。このガイドラインでは、有症状性もしくは無症状性重症 AS で手術のリスクが低-中リスクの患者に対して Class I、中等度リスクの有症候性重症 AS に対する TAVI は Class II a の位置付けにグレードアップされている。

TAVI の適応も拡大されており、今後も患者数が増えることが考えられる (図 1-3)。

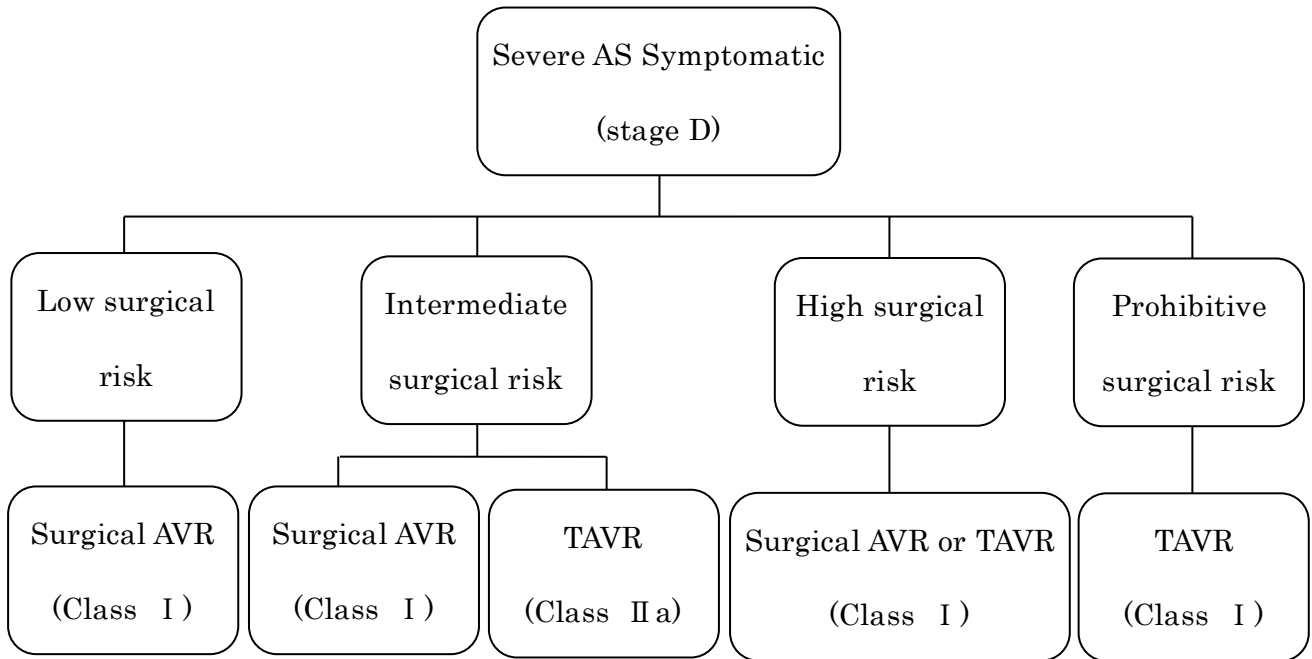


図 1-3 AHA/ACC ガイドラインにおける TAVI の適応 (論文 21 より引用)

TAVR, Transcatheter Aortic Valve Replacement; ACC; American College of Cardiology; AHA; American Heart Association; AS, Aortic Stenosis; AVR, Aortic Valve Replacement.

TAVI の適応基準において、有症状性もしくは無症状性重症 AS で手術のリスクが低-中リスクの患者に対して Class I, 中等度リスクの有症状性重症 AS に対する TAVI は Class II a の位置付けにグレードアップされた。

### 3. TAVI 術前のリスク評価

心臓の手術を行うにあたり、術前のリスク評価として、The Society of Thoracic Surgeons (STS) <sup>22)</sup>, Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (Logistic EuroSCORE) <sup>23)</sup>が主に用いられる。STS は、米国を中心に開発されたスコアであり、人種、年齢、性別、身長、体重、生活習慣、既往歴、内服薬状況や採血データなどの項目から、死亡や長期挿管リスク、長期入院リスクを術式ごとに計算することができるモデルであり、広く用いられている。リスクスコアについては、定期的に



改訂されているのも特徴である。Logistic EuroSCORE は、ヨーロッパの冠動脈バイパス術を基盤に作成されたモデルである。年齢や性別（女性）に加えて、肺疾患に対する気管支拡張薬またはステロイドの長期使用や血清クレアチニンが 200  $\mu\text{mol/L}$  以上など、該当項目があればリスク係数として加算をして、死亡率を予測するモデルである。Logistic EuroSCORE も近年見直されてきており、評価項目をより詳細にした European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II<sup>24)</sup>も開発されてきている。AHA/ACC のガイドライン<sup>21)</sup>では、STS score が 8%、Logistic EuroSCORE が 20%以上を TAVI の適応としている。しかし、これらは欧米モデルであり、アジア人では体格や血管径が異なっており、本邦で使用する場合には注意が必要である。さらに、これらのリスクスコアは元々 TAVI を対象として作成されておらず、高齢者を対象とした場合には、運動機能、ADL、手段的日常生活動作（Instrumental Activities of Daily Living, IADL）、認知機能など包括的な評価が必要である。特にフレイルに関して、術後の死亡<sup>25)</sup>や機能低下<sup>26)</sup>との関連が報告されており、近年注目されている。

フレイルとは、高齢期に生理的予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が尤進し、生活機能障害、要介護状態、死亡などの転帰に陥りやすい状態で、筋力の低下により動作の俊敏性が失われて転倒しやすくなるような身体的問題のみならず、認知機能障害やうつなどの精神・心理的問題独居や経済的困窮などの社会的問題を含む概念である

<sup>27)</sup>。ここで重要なのは、フレイルは不可逆的な全身状態の低下を示しているのではなく、包括的な介入により再び健常な状態に戻るという可逆性が包含されている点である<sup>28)</sup>。

<sup>29)</sup>。また、類似した概念として、サルコペニアやロコモティブシンドロームが挙げられる。サルコペニアとは、老化による筋量と筋力およびそれに伴う身体機能が低下している状態と定義されている<sup>30)</sup>。また、ロコモティブシンドロームとは、歩く、作業するといった、広い意味での運動のために必要な運動器の障害のために移動機能の低下をきたした状態と定義されている<sup>31, 32)</sup>。フレイル、サルコペニア、ロコモティブシンドロームは概念として重複している。さらに、これらの有症率は加齢に伴って著明に上昇することが報

告されており<sup>33)</sup>、高齢化が進む先進国においては要介護者の増加等の社会的問題となり得る。

フレイルの評価として Fried らは、簡便に特定できる虚弱の表現型を定義した<sup>34)</sup>。これは Cardiovascular Health Study (CHS) 基準を用い、意図しない体重減少、易疲労性、活動量低下、歩行速度低下、握力低下の特徴のうち、3 つ以上を有することでフレイルを定義した。また、本邦では改定日本版 CHS 基準<sup>35)</sup>が広く用いられている (表 1-1)。一方、Ensrud らは、Study of Osteoporotic Fracture (SOF) 基準を用い、体重減少、起立能力の低下、活力の低下の 3 項目のうち、2 項目以上を有することでフレイルを定義している (表 1-2)<sup>36)</sup>。これらの評価方法は、認知機能や ADL の影響を考慮していない。本邦においては、認知機能や ADL を追加した基本チェックリスト<sup>37)</sup> や介護予防チェックリスト<sup>38)</sup> など様々な質問紙が作成されている。また、質問紙のみでなく、実際の運動機能評価を組み合わせたフレイルの評価方法も散見される。Short Physical Performance Battery (SPPB) は、高齢者に対する運動機能のパフォーマンス (身体的フレイル) の評価として推奨されている<sup>39)</sup>。SPPB はバランステスト (閉脚立位, セミタンデム, タンデム), 4m 歩行テスト, 椅子からの立ち上がりテスト (40cm の椅子から 5 回立ち上がるスピード) の 3 項目からなり、各 4 点の計 12 点満点で評価され、0 点に近づくほどパフォーマンスが低いことを意味する。0-6 点で低機能, 7-9 点で中間機能, 10-12 点が高機能と評価される<sup>40)</sup>。フレイルに関するカットオフは 8 点以下である<sup>30)</sup>。フレイルのうち身体機能の評価する、より簡便な評価方法として、快適歩行速度の評価も用いられる。快適歩行速度の評価はサルコペニアやフレイルの評価にも用いられており、短時間で評価が可能、低負荷での運動強度で評価が可能であり、評価中の有害事象 (失神など) のリスクが低いことから、臨床場面でよく用いられる。その他、Frailty index は、Mini Mental State Examination (MMSE), Timed Up and Go, 簡易栄養状態評価表 (Mini Nutritional Assessment, MNA), 基本的日常生活動作能力 (Basic Activities of Daily Living, BADL), IADL, 活動量の低下 (最近 6 か月間の 200m 以上の歩行や階

段昇降の回数の減少) を点数化し、0-7 点で評価をする。点数が高いほどフレイルのリスクが高いことを示す<sup>34, 41)</sup>。

このように、フレイルの評価方法は多岐にわたっており、世界的に統一されていないのが現状である。その理由として、フレイルがサルコペニアやロコモティブシンドロームなどの運動機能のみでなく、社会的要素、精神・心理的要素、口腔状態など多くの概念を含む指標であるからである。また、基本的に高齢者を対象とした考えであり、各疾患におけるフレイルの特徴はまだ十分に検討されていないのが現状である。さらに、重症 AS 患者などにおいては失神等のリスクがあり、運動負荷が高く、活動性の高い評価方法は困難である。疾患別でのフレイルの分析および臨床場面に適した安全で簡便な評価手法の確立が必要である。

今回の研究対象である AS 患者は低栄養、心不全の合併、息切れなど AS 症状による活動量の低下によりフレイルとなるリスクが高いと考えられる<sup>42, 43)</sup>。しかし、AS 患者におけるフレイルに関する報告はまだ少ない。

表 1-1 改定日本版 CHS 基準

項目	評価基準
体重減少	6 か月で、2kg 以上の（意図しない）体重減少
筋力低下	握力：男性<28kg，女性<18kg
疲労感	（ここ 2 週間）わけもなく疲れたような感じがする
歩行速度	通常歩行速度<1.0m/秒
身体活動	① 軽い運動・体操はしていますか？ ② 定期的な運動・スポーツをしていますか？ 上記の 2 つのいずれも「週に 1 回もしていない」と回答

CHS, Cardiovascular Health Study.

表 1-2 フレイルの評価法 (SOF index)

項目	回答
体重減少	5%以上の体重減少 (2年間で)
起立	上肢を使用せず椅子から5回連続して立ち上がることができない
活力	「最近活力にあふれていると思いますか」の質問に対して「いいえ」

SOF, Study of Osteoporotic Fracture.

#### 4. AS患者を対象としたフレイル関連研究

外科術後<sup>44, 45)</sup>や冠動脈疾患<sup>46)</sup>, 心臓外科術後<sup>47, 48)</sup>において, フレイルの有無と術後経過や死亡率が関連すると報告されている. AS患者において, Afilaloらは, 外科的大動脈弁置換術の術前患者において, 歩行速度が低値の患者は, 術後の死亡率や合併症発生率が高く<sup>49)</sup>, さらに, 手術リスクを予測するうえでフレイルの要素の評価を含めるとより予測能が高まることを報告している<sup>50)</sup>. TAVI患者において, Greenらは, 術前に歩行不可能な患者は低栄養状態であり, さらに歩行速度が低下している患者はBADL (Katz index)も低下していることを報告している<sup>51)</sup>. Schoenenbergerらは, 術前のFrailty indexがTAVI術後6か月のBADLの予測因子であることを報告している<sup>24)</sup>. Greenらは, Frailty assessment (握力, 血清アルブミン, Katz index)というオリジナルのスケールを用いて評価し, 術後1年後の死亡率と関係すると報告している<sup>26)</sup>. 心臓外科手術の際のフレイルとその後の予後に関しては, 2014年のシステマティックレビューにて, 術前のフレイルの状況と, 術後の院内死亡や1年後の死亡, 術後合併症と関連することが明らかとなっている<sup>52)</sup> (表 1-3).

このようにフレイルと術後の経過や生命予後に関する多くの報告がなされているが, 独自の評価方法を用いた報告が多く, さらに本邦における報告は非常に少ないのが現状である. 今後, より高齢なAS患者もTAVI等の治療適応となり, 術前のフレイルの評価並

びにその対策はさらに重要となる。そのために、他の疾患や AS 患者に関する他の研究と比較可能な評価指標を用いた AS 患者におけるフレイルの特徴を捉え、その介入方法を検討していく必要がある。

一方、TAVI は、低侵襲で入院期間も短いことから、侵襲度の高い外科的治療と比較して術後の運動機能や認知機能、ADL などは低下せず、中長期的には維持・改善することも期待されている。しかしながら、術後の経過を詳細に分析した報告は少なく、明らかとする必要がある。

TAVI が安全に施行され、術後の早期死亡や寝たきりを予防するため、適応患者の選択段階から十分に検討しなくてはならない。現在、STS など術後の死亡や合併症のリスクスコアを用いた患者の選択が行われているが、TAVI はより高齢者が治療対象となるため、身体的フレイルや運動機能、認知機能、IADL など包括的な評価を用いた検討が必要となるが、これらに関する報告は渉猟する限りは見当たらない。

表 1-3 心臓手術の際の術前フレイルの有無とその後の転帰の関連（論文 52 より一部改変，引用）

著者，発行年	術式	N (年齢)	フレイルの評価	アウトカム	Odds ratio (OR), hazard ratio (HR); 95% confidence interval (CI)
Lee, 2010	心臓外科手術	3826	Katz index 歩行の自立度	院内死亡	OR, 1.8; 95% CI, 1.1-3.0
		(フレイル患者 71 (61-78) 歳		施設入所，他院への転院	OR, 6.3; 95% CI, 4.2-9.4
		ノンフレイル患者 66 (57-74) 歳)		認知症の診断の有無	2 年までの死亡
Sundermann, 2011	心臓外科手術	400 (74 歳以上)	Simplified CAF score	1 年後の死亡	OR, 1.097; 95% CI, 1.038-1.160
Afilalo, 2012	冠動脈バイパス 手術または弁 手術	152 (70 歳以上)	5-item CHS 7-item expanded CHS 4-item MSSA 歩行速度	院内死亡，主要な合併症	OR, 2.63; 95% CI, 1.17-5.90

Green, 2012	TAVI	159 (60 歳以上)	Fried Frailty Criteria	術後 1 年までの死亡	HR, 3.16; 95% CI, 1.33-7.51
Stortecky, 2012	TAVI	100 (70 歳以上)	Modified Multidimensional Geriatric Assessment	術後 1 年後の全死亡 術後 1 年後の心臓, 脳血 管の有害事象	OR, 3.68; 95% CI, 1.21-11.19 OR, 4.89; 95% CI, 1.64-14.60
Schoenenberger, 2013	TAVI	119 (70 歳以上)	Modified Multidimensional Geriatric Assessment	術後 6 か月後の機能低下 術後 6 か月後の機能低下 もしくは死亡	OR, 3.31; 95% CI, 1.21-9.03 OR, 4.46; 95% CI, 1.85- 10.75

CAF, Comprehensive Assessment of Frailty; CHS, Cardiovascular Health Study Frailty Scale; MSSA, MacArthur Study of Successful Aging; TAVI, transcatheter aortic valve implantation.

6 つの研究はそれぞれ心臓手術の際の術前のフレイルの有無と術後の転帰との関係が調査されていた。研究のうち 3 つは米国およびカナダで実施され、その他の研究はヨーロッパで実施されていた(すべて前向き調査)。フレイルの評価や対象の年齢は研究ごとに異なっているが、それぞれが術後のフレイルとその後の死亡や機能低下とが関係することを報告していた。

## 第2節 目的

本研究では、TAVI 術後の生命予後に関連する術前因子について検討するため、以下の3つを目的とする。

- (1) TAVI 術前の検査入院をした高齢 AS 患者を対象に、身体的フレイルの有症率および身体的フレイルに関連する因子を明らかとする。
- (2) TAVI 術後 6 か月の運動機能、認知機能、IADL の変化を明らかとする。
- (3) TAVI 術後の中長期的な生命予後に関連する術前因子について、心機能やリスクスコアのみでなく、身体的フレイル、運動機能、認知機能、IADL など包括的評価に着目して縦断的に検討する。

## 第3節 研究の構成

本研究の構成は以下の通りである。第2章では、TAVI 術前の身体的フレイルについて SPPB を用いて評価し、身体的フレイルの有症率、身体的フレイルに関連する因子について運動機能、ADL、認知機能、栄養状態、併存症から分析した。さらに年齢、性別で調整し、分析を追加した。第3章では、実際に TAVI 術後に上記の因子が改善を認めているか否かに着目し、術前、術後 1 か月、3 か月、6 か月について線形混合効果モデルを用いて分析を行った。第4章では、TAVI 術後の生命予後に関連する術前因子に着目し、Cox 比例ハザードモデルを用いて分析を行った。さらに Receiver Operating Characteristic (ROC) 分析を用いて、採択された因子のカットオフ値を求めた。最後に、第5章で全体の統括を行った。



## 第2章 高齢大動脈弁狭窄症患者における身体的フレイル

### 第1節 目的

本章では、高齢 AS 患者における身体的フレイルの特徴、有症率について検討した。AS 患者において、身体的フレイルの有無と心機能の低下は関連しており、結果的に心不全の増悪リスクとなることも報告されている<sup>53)</sup>。AS 患者が心不全を合併した場合、平均生存期間は2年と報告されており<sup>7)</sup>、身体的フレイルは重要な問題である。本章では、高齢 AS 患者における身体的フレイルの特徴を明らかとすることを目的とし、身体的フレイルの有症率を性別、年齢別で調査し、またその関連因子について検討した。

### 第2節 方法

#### 第1項 対象者

2014年1月から2014年12月の間に慶應義塾大学病院循環器内科に紹介され、TAVIの術前検査入院をした高齢 AS 患者 125名（年齢  $84.6 \pm 4.4$  歳、平均±標準偏差）とした。すべての患者は75歳以上であり、心エコー検査にて重度 AS と診断されていた。心エコー検査の基準は、大動脈-左室平均圧較圧 40 mmHg 以上、大動脈弁通過最大流速 4.0 m/s 以上、もしくは大動脈弁弁口面積  $1.0 \text{ cm}^2$  以下のいずれかとした。患者の除外基準は、(1) 急性心不全を合併している (n=2)、(2) コミュニケーションが困難な程度の重度認知機能低下 (n=1)、(3) 運動麻痺または神経筋疾患にて歩行が困難 (n=2) とした。これらはリハビリ科医師の診察によって判断された。

#### 第2項 評価項目

##### 身体的フレイルの評価

身体的フレイルの評価として、Short Physical Performance battery (SPPB)<sup>39)</sup>を使用した。SPPBは、フレイルの高齢者に推奨される身体能力測定の1つである<sup>54)</sup>。

合計点が低いほどより身体的フレイルであると評価される。身体的フレイルのカットオフは、ガイドライン<sup>30)</sup>に則り 8 点以下と定義した。

### 心機能評価

心機能評価として、New York Heart Association class (NYHA class)<sup>55)</sup>、心エコー検査所見、脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide, BNP) を使用した。心エコー検査から左室駆出率 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、大動脈-左室平均圧較圧 (mmHg)、大動脈弁弁口面積 (cm<sup>2</sup>) を解析に使用した。LVEF の決定方法は、米国心エコー学会ガイドライン<sup>56)</sup>に従って M モードを使用した。これらの指標に加えて、リスクスコアである STS score, Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II と患者の背景情報を使用した。

### 栄養, 代謝機能評価

栄養状態および代謝機能評価として、簡易栄養状態評価表 (The Mini Nutritional Assessment-Short Form, MNA-SF)<sup>57)</sup>、体格指数 (Body Mass Index, BMI)、血清データを使用した。MNA-SF は質問紙で構成される栄養状態の簡単なスクリーニング方法であり、食事摂取量の減少、体重減少、歩行困難、精神的ストレスおよび急性疾患の有無、認知障害、BMI にて評価される。各項目は、3 点スケール (0-2) または 4 点スケール (0-3) でスコアリングされ、合計点は 0 点 (最低点) から 14 点 (最高点) である。11 点以下は低栄養のリスクがある可能性があることを示し、7 点以下は低栄養を示す。BMI は標準的な方法で測定された体重と身長から計算した。血清データとして、総タンパク、血清アルブミン、ヘモグロビン、ヘモグロビン A1c、低比重リポ蛋白コレステロール (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、高比重リポ蛋白コレステロール (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、血清アラニントランスフ

ェラーゼ (serum alanine transferase, ALT), アスパラギン酸トランスフェラーゼ (aspartate transferase, AST), C 反応性蛋白 (C-reactive protein, CRP) を使用した。

### 腎機能評価

腎機能の評価として、血清クレアチニンと推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) を使用した。eGFR は日本腎臓学会で作成をされた 18 歳以上の成人を対象とした計算式  $eGFR(\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2)=194 \times \text{Cr}^{-1.094} \text{ age}^{-0.287}$  (女性は  $\times 0.739$ ) を用いて算出された<sup>58)</sup>。

### 握力評価

握力は、フレイルやサルコペニアを評価するための指標として用いられており、かつ簡便に評価ができるため臨床現場でも広く利用されている。評価肢位は椅子座位とし、上肢を下垂させた姿勢とした。評価機器はハンドダイナモメーター (T.K.K.5401, TAKEI, 東京, 日本) を使用して測定した。左右ともに 1 回ずつ計測し、最大値を採用した。

### その他の背景情報

年齢、性別、既往歴および併存症のデータを使用した。既往歴、併存症の判断は全て循環器内科医またはリハビリテーション科医が行った。冠動脈疾患の既往は、血行再建術の既往、心電図による心筋梗塞後の変化、心筋梗塞、狭心症治療薬の使用状況や自己申告歴として定義した。心不全の既往は、フラミンガム基準<sup>59)</sup>に基づいてチェックした。脳血管疾患の既往は、脳卒中、一過性虚血発作の発症歴にて定義した。呼吸器疾患の既往は、閉塞性、拘束性換気障害の既往、服薬歴、肺活量測定の結果を総合的に判断し、定義した。筋骨格疾患の既往は、脊椎、股関節、膝関節、足関節の関節疾患の既

往，治療歴として定義した．転倒歴は，過去 1 年間の転倒とし，転倒は「他人による外力，意識消失，脳卒中などにより突然発症した麻痺，てんかん発作によることなく，不注意によって，人が同一平面あるいはより低い平面へ倒れること」と定義<sup>60)</sup>した．

### 第 3 項 統計解析方法

まず，各性別，年齢における身体的フレイルの有症率を求めた．次に，単回帰分析にて有意であった項目を独立変数とした多重ロジスティック回帰分析を行い，性別と年齢を調整し，身体的フレイルに関連する因子を求めた．

データ分析は STATA ver. 13 (StataCorp, College Station, TX, USA) を使用し，有意水準は 5%未満とした．

### 第 3 節 結果

表 2-1 に患者の基本属性を示した．リスクスコアである STS score, Logistic EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II の平均はそれぞれ  $7.2 \pm 0.4\%$ ,  $18.5 \pm 11.3\%$ ,  $5.6 \pm 5.5\%$ であった．身体的フレイルと判断された患者は 125 人中 48 人 (38.4%) であり，男性は 23.5%，女性は 44.0%であった．図 2-1 に，年齢別の各性別の身体的フレイルの有症率を示した．表 2-2 に，ロジスティック回帰分析の結果を示した．単回帰分析では，性別 (女性) (OR : 2.55,  $p=0.040$ ) と年齢 (OR : 1.11,  $p=0.029$ ) が身体的フレイルと有意に関連していた．性別については，年齢で調整した後も有意であった (adjusted OR : 2.63,  $p=0.038$ )．性別と年齢を調整した結果，LVEF (adjusted OR per 10 % decrease : 1.39,  $p=0.042$ )，MNA-SF (adjusted OR per 1 point decrease : 1.21,  $p=0.016$ )，血清アルブミン (adjusted OR per 1 g/dL decrease : 2.64,  $p=0.040$ )，HDL-C (adjusted OR per 10 mg/dL decrease : 1.52,  $p=0.006$ )，eGFR (adjusted OR per 10 mL/min decrease : 1.45,  $p=0.016$ )，握力 (adjusted OR per 10 kg decrease : 3.28,  $p=0.007$ )，冠動脈疾患 (adjusted OR :

3.41,  $p=0.004$ ), 脳血管疾患 (adjusted OR : 6.06,  $p=0.004$ ), 筋骨格疾患 (adjusted OR : 3.28,  $p=0.005$ ) が有意な因子であった.

また, 本研究の評価実施による有害事象 (胸痛, 意識消失, 血圧変動) を認めた患者はいなかった.

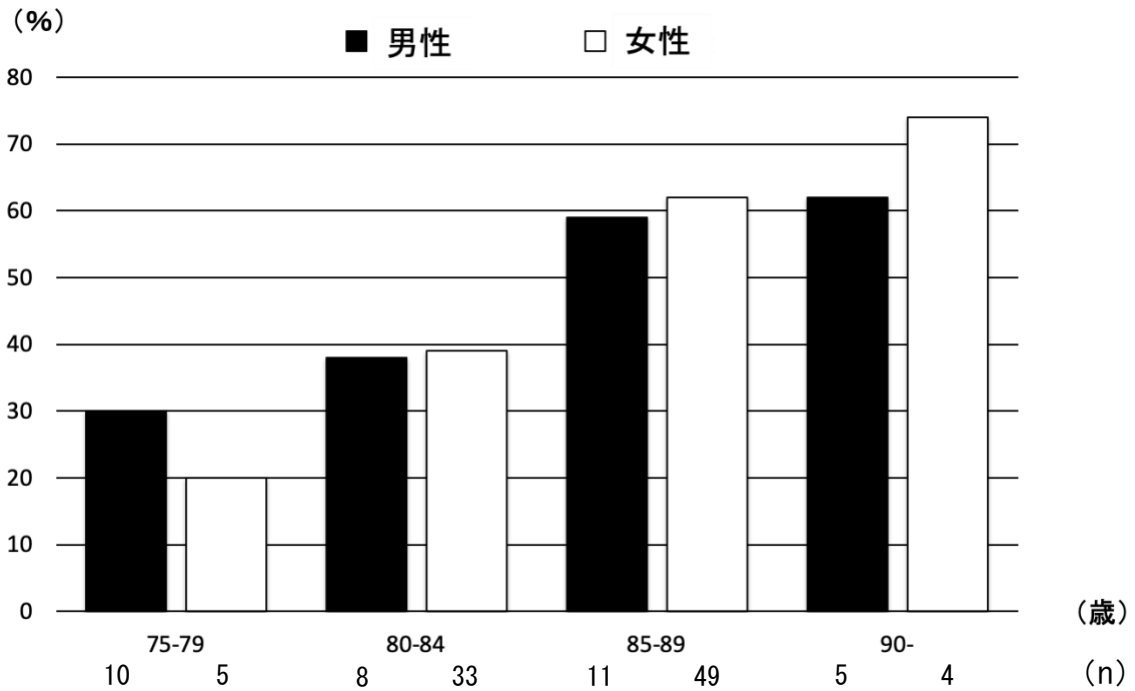


図 2-1 性別, 年齢別でのフレイル の有症率

表 2-1. 患者の基本属性 (n=125)

年齢	84.6±4.4 (82-88)
性別, n, 男性/女性	34 / 91
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.6±3.2
NYHA class, n, I / II/ III/ IV	11 / 47 / 63 / 4
LVEF (%)	62.6±12.7
大動脈-左室平均圧較圧(mmHg)	48.9±17.9
大動脈弁弁口面積 (cm <sup>2</sup> )	0.64±0.18
BNP	249.1(118.5-505.1)
STS score	7.2±0.4%
Logistic EuroSCORE	18.5±11.3%
European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II	5.6±5.5%
MNA-SF	10.8±2.4
総タンパク (g/dL)	6.9±0.6
血清アルブミン (g/dL)	3.9±0.4
ヘモグロビン (g/dL)	11.4±1.6
ヘモグロビン A1c (%)	5.9±0.8
LDL-C (mg/dL)	97.7±27.3
HDL-C (mg/dL)	52.6±14.0
ALT (U/L)	24.7±8.4
AST (U/L)	15.6±8.8
CRP (mg/dL)	0.51±2.69
血清クレアチニン (mg/dL)	0.99±0.33
eGFR (mg/mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	49.2±15.9
握力 (kg)	17.4±6.0
冠動脈疾患, n (%)	43 (34.4)
心不全, n (%)	38 (30.4)
脳血管疾患, n (%)	16 (12.8)
呼吸器疾患, n (%)	33 (26.4)
筋骨格疾患, n (%)	39 (31.2)
転倒歴, n (%)	34 (27.2)
SPPB score	8.2±3.2

中央値 (4 分位範囲) , 平均±標準偏差

eGFR, estimated glomerular filtration rate; HDL-C, High density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, Low density lipoprotein-cholesterol; Logistic EuroSCORE, Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; LVEF, left ventricular ejection fraction; MNA-SF, Mini Nutritional Assessment-Short Form; NYHA, New York Heart Association; SPPB, Short Physical Performance battery; STS, The Society of Thoracic Surgeons.

表 2-2 ロジスティック回帰分析による身体的フレイル (SPPB $\leq$ 8) に関連する因子

Factors	Univariate analysis			Adjusted for sex			Adjusted for sex and age		
	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
<b>基本情報</b>									
性別 (女性)	2.55	1.04-6.23	0.040						
年齢	1.11	1.01-1.22	0.029	1.12	1.01-1.23	0.028			
<b>心機能</b>									
NYHA class	1.78	1.03-3.10	0.040	1.67	0.97-2.91	0.065	1.52	0.87-2.70	0.144
LVEF (per 10% decrease)	1.39	1.04-1.87	0.028	1.35	1.01-1.82	0.047	1.39	1.01-1.91	0.042
大動脈-左室平均圧較圧	0.99	0.97-1.01	0.511	0.99	0.97-1.01	0.482	0.99	0.97-1.01	0.399
大動脈弁弁口面積 (per 1 cm <sup>2</sup> decrease)	4.70	0.54-41.03	0.161	0.36	0.04-3.51	0.378	0.56	0.05-5.01	0.561
BNP	1.00	1.00-1.00	0.258	1.00	1.00-1.00	0.468	1.00	1.00-1.00	0.568
<b>栄養, 代謝機能</b>									
BMI	0.93	0.83-1.04	0.209	0.94	0.84-1.05	0.287	0.96	0.85-1.07	0.450
MNA-SF (per 1 point decrease)	1.27	1.09-1.48	0.002	1.25	1.07-1.46	0.005	1.21	1.04-1.43	0.016
総タンパク (per 1 g/dL decrease)	1.16	0.64-2.09	0.623	0.87	0.48-1.59	0.660	0.99	0.54-1.84	0.979
血清アルブミン (per 1g/dL decrease)	3.21	1.31-7.87	0.011	3.05	1.22-7.61	0.017	2.64	1.05-6.68	0.040



ヘモグロビン (per 1 g/dL decrease)	1.12	0.88-1.41	0.353	0.93	0.73-1.19	0.558	1.01	0.78-1.31	0.944
ヘモグロビン A1c	1.05	0.68-1.62	0.825	1.02	0.65-1.58	0.944	1.00	0.64-1.56	0.986
LDL-C	1.00	0.99-1.02	0.611	1.00	0.99-1.01	0.922	1.00	0.99-1.01	0.873
HDL-C (per 10 mg/dL decrease)	1.52	1.14-2.02	0.005	1.55	1.15-2.08	0.004	1.52	1.13-2.05	0.006
ALT	0.98	0.95-1.02	0.408	0.98	0.94-1.02	0.244	0.98	0.95-1.03	0.427
AST	0.98	0.94-1.02	0.248	0.98	0.93-1.02	0.304	0.98	0.94-1.03	0.472
CRP	1.11	0.88-1.39	0.388	1.10	0.87-1.39	0.429	1.13	0.87-1.46	0.357
<b>腎機能</b>									
血清クレアチニン	1.05	0.89-1.24	0.541	1.11	0.74-1.66	0.621	1.1	0.73-1.69	0.632
eGFR (per 10 mL/min decrease)	1.59	1.18-2.14	0.002	1.55	1.15-2.09	0.004	1.45	1.07-1.97	0.016
<b>運動機能</b>									
握力 (per 10 kg decrease)	3.60	1.67-7.74	0.001	3.35	1.43-7.85	0.005	3.28	1.38-7.82	0.007
<b>既往歴と併存症</b>									
冠動脈疾患	2.78	1.30-5.96	0.009	3.45	1.51-7.88	0.003	3.41	1.47-7.90	0.004
心不全	1.94	0.91-4.14	0.084	1.73	0.80-3.74	0.163	1.54	0.70-3.39	0.280
脳血管疾患	4.28	1.38-13.24	0.012	4.87	1.50-15.78	0.008	6.06	1.77-20.70	0.004
呼吸器疾患	0.62	0.26-1.45	0.267	0.74	0.31-1.81	0.523	0.83	0.34-2.06	0.695
筋骨格疾患	2.99	1.37-6.53	0.006	3.34	1.48-7.55	0.004	3.28	1.43-7.52	0.005

転倒歴	2.07	0.98-4.34	0.055	2.14	1.01-4.56	0.048	1.99	0.93-4.24	0.076
-----	------	-----------	-------	------	-----------	-------	------	-----------	-------

---

ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; BMI, body mass index; BNP, brain natriuretic hormone; CRP, C-reactive protein; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; LVEF, left ventricular ejection fraction; MNA-SF, Mini Nutritional Assessment-Short Form; NYHA, New York Heart Association; OR, odds ratio; SPPB, short physical performance battery.

#### 第4節 考察

本章では、高齢 AS 患者の身体的フレイルの有症率を調査し、それに関連する因子について検討した。身体的フレイルの評価は SPPB を使用し、8 点以下を身体的フレイルと判断した。女性、高齢者でより有症率が高い結果であった。一般高齢者を対象に、同じ基準で身体的フレイルの有症率を調査したものとして、Wu らは、台湾の高齢者（平均年齢 76.0 歳，男性/女性：285/264）の有症率を 27.8%と<sup>61)</sup>、Legrand らは、ベルギー在住高齢者（平均年齢 84.8 歳）の有症率を、女性が 70%、男性が 39.7%と報告している<sup>62)</sup>。

AS 患者の身体的フレイルに関する報告では、歩行速度や握力、ADL、転倒などを用いて身体的フレイルの有症率を調査した報告は散見される<sup>63-65)</sup>が、SPPB を使用して身体的フレイルの有症率を検討した報告は少ない。Mack は、TAVI 術前のスクリーニング検査にて、AS 患者（平均年齢 80.5±8.8 歳）の 53.5%がフレイルの基準（5メートル歩行テストで 6 秒以上）を満たしていると報告している<sup>63)</sup>。Green らは、高齢 AS 患者の 63%が 0.5m/s 以下と遅い歩行速度であることを示した<sup>64)</sup>。本邦の高齢者、特に、高齢 AS 患者の報告は不足しているため、本研究の結果のみでは検討が十分ではないが、高齢 AS 患者の身体的フレイルの有症率は高い可能性がある。

本研究では、冠動脈疾患の既往と LVEF の低下が、高齢 AS 患者の身体的フレイルに関連する因子の 1 つであった。Gharacholou らは、TAVI 術前で患者の 20%が Fried 基準で定義されたフレイルであり、それは冠動脈疾患の重症度と関連していたと報告している<sup>66)</sup>。Afilalo らは、3 年間の追跡調査にて、冠動脈疾患の既往がフレイルを発症する予測因子であることを示した（OR 1.47, 95%CI 1.25-1.73）<sup>67)</sup>。Freiheit らは、冠動脈疾患患者の身体的、認知的、心理社会的基準を含む簡単なフレイル指数を作成し、この指標が長期的な障害と健康関連 QOL の低下を予測していることを報告した<sup>68)</sup>。Purser は、遅い歩行速度（ $\leq 0.65$  m/s）や握力の低下（ $< 25$  kg）などより求めた複合的なスコアが、6 か月の死亡率と関連していたことを示した<sup>46)</sup>。これらのように、冠動脈疾患とフレイルは密接に関連することが明らかとなっている。冠動脈疾患はフレイルの予測因子であり

67), さらにフレイルは冠動脈疾患患者の将来的な健康状態<sup>68)</sup>および死亡率<sup>46)</sup>に関連している。LVEFの低下とフレイルの関係については、心機能の低下と筋萎縮が関連することが広く認識されている。心臓悪液質の症状でもある筋萎縮は、慢性心不全の深刻な合併症の1つである<sup>69)</sup>。Fülsterらは、筋萎縮のある慢性心不全患者は、最大酸素摂取量、運動時間、LVEFが有意に低いことが示した<sup>70)</sup>。LVEFの低下は筋萎縮など運動機能の低下と関連し、その結果、フレイルに影響することが示唆された。

栄養状態については、血清アルブミンとMNA-SFの低下が、性別・年齢調整後の身体的フレイルに関連した。多くの研究で高齢者の低栄養とフレイルが関連することが報告されている。Aungらは、血清アルブミンの低下は筋力とバランス機能の低下と関連し、また地域在住高齢者のADLの低下と関連していたと報告している<sup>71)</sup>。Dornerらは、入院中の高齢者でフレイルとMNA-SFの間に有意な関係があったと報告している<sup>72)</sup>。Dentらは、MNA-SFがフレイルの有用な予測因子であることを報告している<sup>73)</sup>。本研究の結果も同様に、高齢AS患者における低栄養がフレイルと関連していることが明らかとなった。

この研究にて、HDL-Cの低下が身体的フレイルに関連していたことは興味深い結果である。Ramsayらは、地域在住の高齢男性において、フレイルは低HDL-C (OR 2.28, 95%CI 1.47-3.54) と関連していたと報告している<sup>74)</sup>。Zulianiらは、高齢者の重度の機能障害レベルと低HDL-Cが関連し、機能障害の進行マーカーと考えられる可能性があることを報告している<sup>75)</sup>。さらに、Landiらは、80歳以上の地域在住高齢者の生存率の向上に高HDL-Cが関連していることを明らかとした<sup>76)</sup>。低HDL-Cによる身体的フレイルの発生機序はまだ明らかとなっていないが、HDL-Cが高齢AS患者の身体的フレイルとも関連することが示唆された。

複数のシステマティックレビューで、慢性腎不全患者は、フレイルや身体機能の低下のリスクが高いことが指摘されている<sup>77-79)</sup>。本研究で身体的フレイルと関連していたeGFRに関して、慢性腎不全患者では、eGFRの低下と筋肉量の高度減少、運動耐容能の

低下が相関することが報告されている<sup>80-82)</sup>。慢性腎不全患者は食事制限による低タンパク状態となりやすく、これらが総合的に身体的フレイルに関連することが示唆された。

筋骨格障害と脳血管疾患の有無が高齢 AS 患者の身体的フレイルと関連していた。筋骨格疾患と脳血管疾患は、運動機能の低下、関節可動域の減少、疼痛などの要因により ADL の低下をもたらす代表的な症状である。これらの症状は身体活動量の低下をもたらし、結果的に身体的フレイルのリスクとなると考えられた。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、単施設で行われた結果であることである。研究実施施設は都市部の大学病院であり、TAVI の実施件数は年間 100 例以上と多い。患者の年齢や性別は先行研究<sup>16-18)</sup>と同様だが、患者の多くが都市部在住である。本研究では地域差などは考慮されておらず、結果の一般化には注意が必要である。第二に、研究のデザインは横断的検討であるため因果関係を示すことはできない点である。高齢 AS 患者における身体的フレイルの要因を検討するには、縦断的検討が必要である。最後に、年齢と性別以外の交絡因子は分析で調整されていない。例えば、血清アルブミンの低下は慢性腎不全の患者によく認められる。したがって、両方の変数が互いに関係する可能性がある。

この研究では、SPPB を用いた高齢 AS 患者の身体的フレイルの有症率、および関連因子の特徴として心臓の状態だけでなく、併存症や栄養状態にも関連していることを明らかとした。本研究の結果が、将来的な高齢 AS 患者の身体的フレイルに対する介入の一助となることが期待される。

### 第 3 章 大動脈弁狭窄症患者における経カテーテル大動脈弁留置術後の運動機能、認知機能、手段的日常生活動作の経時的变化

#### 第 1 節 目的

本章では、TAVI 術後の運動機能、認知機能、IADL について、術前から術後 6 か月ま

で改善するか否かを明らかにすることを目的とした。TAVIは低侵襲であり、入院期間が短いことが特徴であり、術後に運動機能、認知機能、IADLなどは低下せず、中長期的には改善することが期待されている。一方で、高齢者は入院自体が運動機能、認知機能、IADLの低下に関するリスク因子であり、治療後にこれらが低下した場合、退院後の大きな問題となり得る。

## 第2節 方法

### 第1項 対象者

対象は、2014年1月から2015年12月の間に慶應義塾大学病院循環器内科にTAVIを目的に入院した高齢AS患者50人とした。すべての患者は75歳以上であり、心エコー検査にて重度ASと診断されている。心エコー検査の基準は、大動脈-左室平均圧較圧40 mmHg以上、大動脈弁通過最大流速4.0 m/s以上、もしくは大動脈弁弁口面積1.0 cm<sup>2</sup>以下とした。患者の除外基準は、(1)急性心不全を合併している(n=1)、(2)コミュニケーションが困難な程度の重度認知機能低下(n=1)、(3)運動麻痺または神経筋疾患にて歩行が困難な患者(n=1)とした。これらはリハビリテーション科医師の診察によって判断された。

### 第2項 評価項目

#### 心機能評価

心機能評価として、NYHA class、心エコー検査所見を使用した。評価方法は第2章の研究と同様である。

また、血清データとして、血中BNP濃度を使用した。BNPは心臓から分泌されるペプチドであり<sup>83)</sup>、心不全の重症度を評価する指標である。

## 運動機能および身体的フレイルの評価

運動機能評価として、等尺性膝伸展筋力を使用した。等尺性膝伸展筋力は、ハンドヘルドダイナモメーター ( $\mu$ -Tas F-1, ANIMA, TOKYO, JAPAN) を使用した。開始肢位は椅子座位とし、股関節、膝関節が屈曲 90 度位となるようにした。ダイナモメーターは下腿遠位部にベルトで固定され、患者は最大限の力で右膝または左膝を伸展し続けるように指示した。持続時間は左右ともに 5 秒間で、各 2 回測定した。左右の最大値を加算平均し、体重で除した値を分析に使用した。

身体的フレイルの評価として、SPPB を使用した。評価方法は第 2 章の研究と同様である。

## IADL の評価

IADL の評価として、Frenchay Activities Index (FAI)<sup>84)</sup>を使用した。FAI は過去 3 か月もしくは 6 か月の食事の用意、食事の片付け、洗濯、掃除、力仕事、買物、外出、屋外歩行、趣味、交通手段の利用、旅行、庭仕事、家や車の手入れ、読書、勤労で評価をする。合計点の範囲は 0-45 であり、点数が高いほど IADL が高いことを意味する。評価は、患者を担当する理学療法士が実施した。

## 認知機能評価

認知機能評価として、MMSE<sup>85)</sup>を使用した。MMSE は時間の見当識、場所の見当識、即時想起、注意と計算能力、遅延再生（短期記憶）、言語的能力、図形的能力（空間認知）で構成される。合計点の範囲は 0-30 であり、点数が低いほど認知機能が低下をしていることを示す。

## 栄養状態評価

栄養状態の評価として、MNA-SF<sup>57)</sup>と血液検査を使用した。評価方法は第 2 章の研

究と同様である。

### その他の評価

その他の評価項目として、年齢、性別、BMI、既往歴、併存症に関する情報を使用した。既往歴、併存症の判断については、第2章の研究と同様である。

入院中にすべての患者に対して TAVI 術後の心臓リハビリテーション（歩行練習を中心とした）が実施され、退院後は心臓リハビリテーションの継続はされず、退院時に生活指導のみ実施された。

評価時期は、等尺性膝伸展筋力と SPPB は術前、術後 1 か月、3 か月、6 か月とし、FAI、MMSE、MNA-SF は、術前および術後 6 か月に評価をした。

### 第3項 統計解析方法

術前、術後 1 か月、3 か月、6 か月の等尺性膝伸展筋力と SPPB は線形混合効果モデルを使用し、欠落データはランダム誤差として式に投入した。FAI、MMSE、MNA-SF は、術前と 6 か月の変化について、対応のある t 検定と Wilcoxon signed-rank test を使用して分析した。

データ分析は IBM SPSS Statistics 24 (IBM, Armonk, NY, USA) を使用し、有意水準は 5%未満とした。

### 第3節 結果

表 3-1 に、患者の基本属性を示した。平均年齢（±標準偏差）は  $84.6 \pm 3.1$  歳、39 名（78%）は女性であった。術式は、すべての患者が経大腿アプローチであった。表 3-2 に、術前から術後 1 か月、3 か月、6 か月までの線形混合効果モデルの結果を示した。等尺性膝伸展筋力は有意な改善（ $F=4.084$ ,  $p=0.008$ ）を、SPPB は改善傾向（ $F=2.555$ ,  $p=0.058$ ）を示した。術前と術後 6 か月を比較した結果、FAI ( $21.5 \pm 7.5$ ,  $24.8 \pm 8.1$ ,



p=0.016) と MNA-SF ( $11.2 \pm 2.8$ ,  $12.5 \pm 1.7$ , p=0.011) は有意な改善を示した (表 3-3).

表 3-1 患者の基本属性 (n=50)

年齢 (歳)	84.6±3.1
性別, n, 男性 / 女性	11 / 39
NYHA class, n, I / II / III / IV	4 / 19 / 25 / 2
LVEF (%)	63.3±11.9
大動脈-左室平均圧較圧 (mmHg)	52.8±21.3
大動脈弁弁口面積 (cm <sup>2</sup> )	0.63±0.18
BNP (pg/mL)	265.5(118.1-421.4)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.4±3.0
糖尿病, n (%)	12 (24)
高血圧, n (%)	35 (70)
慢性腎不全, n (%)	35 (70)
慢性閉塞性肺疾患, n (%)	10 (20)
脳血管疾患, n (%)	6 (12)
術後在院日数, (日)	6.2±4.2

中央値 (4分位範囲), 平均値±標準偏差

BMI, Body mass index; BNP, brain natriuretic peptide hormone; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association.

表 3-2 運動機能, 身体的フレイルの術後 6 か月までの経時的変化

	術前 (n=50)	術後 1 か月 (n=33)	3 か月 (n=45)	6 か月 (n=40)	F	P value
等尺性膝伸展筋力	2.75±0.97	2.72±1.23	3.00±0.83	3.17±0.91	4.084	0.008
SPPB	9.5±2.6	9.8±2.3	9.9±2.6	10.2±2.4	2.555	0.058

平均±標準偏差

SPPB, Short Physical Performance Battery.

表 3-3 術前と術後 6 か月における IADL, 認知機能, 栄養状態の比較 (n=40)

	術前	術後 6 か月	P value
FAI	21.5±7.5	24.8±8.1	0.016
MMSE	28(23-29)	28(25-28)	0.082
MNA-SF	11.2±2.8	12.5±1.7	0.011

中央値 (4 分位範囲), 平均値±標準偏差

FAI, Frenchay Activities Index; MMSE, Mini Mental State Examination; MNA-SF, Mini Nutritional Assessment-Short Form.

#### 第 4 節 考察

本研究は, TAVI 術後 6 か月間の心身機能の変化を検討した. その結果, IADL と等尺性膝伸展筋力, 栄養状態は, 術前から術後 6 か月までに改善を示した.

TAVI 術後の IADL の変化に関する報告は少なく<sup>86, 87)</sup>, さらに標準化された IADL の評価を用いた論文は 1 本のみであった<sup>87)</sup>. この論文では, TAVI 術前と術後 1 か月, 6 か月で IADL は変化せず, IADL は維持されると報告している<sup>87)</sup>. 本研究の対象患者と比較をすると, 平均年齢や AS の重症度は類似しているが, IADL の評価方法は異なっていた (論文 87 では the Nottingham Extended Activities of Daily Living Scale<sup>88)</sup>を使用). 今後, 疾患特異性を考慮した IADL の評価方法を用い, 大規模なサンプルでの検討が必要である.

興味深いことに, 本研究では等尺性膝伸展筋力の改善も認められた. TAVI 後の下肢筋力の変化に関する報告は認めない. 一般に, 重症心不全患者の特徴として, 下肢の筋力低下と骨格筋の著明な萎縮が挙げられる<sup>89)</sup>. さらに, 高齢心不全患者では, 若年心不全患者と比較して, ディコンディショニングにより下肢筋力が著しく低下することが報告されている<sup>90)</sup>. 重症 AS 患者においては, 呼吸苦などの症状により身体活動量の低下と筋力の低下を示すことが報告されている<sup>91, 92)</sup>. 本研究では, TAVI 術後の短期間の歩行を中心とした心臓リハビリテーションのみで下肢筋力が改善した. これは, TAVI によって得ら

れる呼吸苦などの症状の改善と、IADL で評価をされる外出の頻度などの身体活動量の増加による二次的な効果であると推測される。

重度 AS 患者の栄養状態に関する報告では、11.3%が低栄養であり、42.3%が低栄養のリスクがあると報告されており<sup>93)</sup>、TAVI 術前、術後を通じて継続的に評価をすることは重要である。本研究では、TAVI 術前と比較して、術後 6 か月に栄養状態の改善を示した。AS の代表的な症状である呼吸困難は、食事摂取量の減少と関連していることが報告されている<sup>94)</sup>。これらからも栄養状態の改善は、TAVI 術後の呼吸苦の改善に関連している可能性がある。

認知機能に関しては、TAVI 術後の認知機能は術後 1 か月で改善するが、長期的には変化しないことが報告されている<sup>95)</sup>。本研究では、TAVI 術前と術後 6 か月で認知機能の改善は認めなかった。TAVI により AS が解除されることにより心拍出量が増加し、それに伴って脳血流量も増加することが期待できる。一方で、教育歴、難聴、高血圧、肥満、喫煙、うつ病、身体活動量の減少、社会的孤立、糖尿病は、認知症に対するリスクの交絡因子であると報告されている<sup>96)</sup>。長期的な認知機能の改善には、身体活動量の増加など、術後の介入が必要になる可能性がある。さらに、本研究では術後 6 か月に IADL が改善しており、今後より長期的に調査することにより、認知機能の改善が期待できるかもしれない。

本研究の限界として、単施設の小規模研究であることが挙げられる。さらに、退院後の生活状況は調整されておらず、バイアスとなっている可能性がある。また、各因子の改善に何が影響を与えているかは、明らかにされていない。サンプル数を増やし、将来的な介入方法を検討する必要がある。

## 第4章 経カテーテル大動脈弁留置術後の生命予後に関連する因子

### 第1節 目的

本章では、AS患者におけるTAVI術後の生命予後に関連する術前因子について検討する。TAVIの対象は高齢者であり、さらに近年では中等度リスクのAS患者に対してもTAVIが推奨されており、その対象は拡大している。一方で、TAVIが安全に施行され、術後の早期死亡や寝たきりを予防するため、適応患者の選択段階から十分に検討しなくてはならない。現在、STSなど術後の死亡や合併症のリスクスコアを用いた患者の選択が行われているが、より高齢者が治療対象となるため、身体的フレイル、運動機能、認知機能、IADLなど包括的評価を用いた検討が必要となるが、これらに関する報告は渉猟する限りは見当たらない。また、先行研究にて、術後30日および1年の生命予後との関連因子として、身体的フレイル、BADL、快適歩行速度、栄養状態が報告されている<sup>26, 97, 98, 99</sup>。しかし、本邦における報告、中長期的予後に関する報告は少ない。

### 第2節 方法

#### 第1項 対象者

2014年6月から2017年12月の間に慶應義塾大学病院循環器内科にTAVI目的で入院した270名の患者を対象とした。すべての患者は75歳以上であり、心エコー検査にて重度ASと診断された。心エコー検査の基準は、大動脈弁圧較差40 mmHg以上、大動脈弁通過最大流速4.0 m/s以上、もしくは大動脈弁弁口面積1.0 cm<sup>2</sup>以下のいずれかとした。不安定な病状または重度の障害（急性心不全、重度の認知機能障害、運動麻痺、進行性神経筋疾患）のために評価が困難な患者、手術に関連した死亡（院内死亡、または術後30日以内の死亡）をした患者は分析から除外した。これらはリハビリテーション科医師の診察によって判断された。また、術中に死亡した患者はいなかった。

## 第2項 評価項目

### 心機能評価

心機能評価として、NYHA class, 心エコー検査所見, 血中BNP濃度を使用した。心エコー検査のパラメーターは、LVEF, 大動脈弁圧較差 (mmHg), 大動脈弁弁口面積 (cm<sup>2</sup>) とした。リスクスコアとして、STSを使用した。評価方法は第2章, 第3章と同様である。

### 運動機能および身体的フレイルの評価

運動機能の評価として、身体的フレイルの評価にも用いられている握力と10m歩行検査による快適歩行速度を使用した。握力の評価方法は第2章と同様である。快適歩行速度はストップウォッチを使用し、患者が自分のペースで10mの距離を歩行する速度を計測した。加速と減速を考慮し、それぞれ2mの助走距離を設けた。2回計測をし、最速値を使用した。

### 栄養機能評価

栄養状態の評価として、MNA-SFと血液検査を使用した。MNA-SFの評価方法は第2章と同様である。血液検査のデータとして、総タンパク, 血清アルブミン, ヘモグロビン, CRPを測定した。

### 認知機能評価

認知機能評価として、MMSEを使用した。評価方法は第2章と同様である。

### IADLの評価

IADLの評価として、FAIを使用した。評価方法は、第3章と同様である。

## その他の評価

基本情報として、年齢、性別、同居家族の有無、生活環境、術後入院期間、既往歴および併存症に関する情報を使用した。生活環境は自宅、施設、病院と定義した。既往歴、併存症の判断は全て循環器内科医およびリハビリテーション科医により判断をされた。入院歴、治療歴および血管造影検査は、診療録および患者の自己申告にて確認した。冠動脈疾患の既往は、冠動脈疾患での入院と定義した。心不全の既往は、心不全による入院、またはフラミンガム基準<sup>59)</sup>に基づく診療録における心不全として定義した。脳血管疾患は、入院歴および診療録からの医師によって評価された神経学的初見の有無として定義した。呼吸器疾患の既往は、閉塞性・閉塞性換気障害または現在の呼吸器系薬物療法の有無、肺機能検査結果で定義した。筋骨格障害は、脊椎、股関節、膝関節、足関節の疾病の有無を治療歴および自己申告にて定義した。

## フォローアップ

TAVI 術前、術後 1 か月、6 か月、1 年、およびその後は 1 年ごとにフォローアップに関するデータを使用した。死亡および疾病の発症に関するデータなどの追加のフォローアップデータは、治療を行っている病院もしくは電話を介して患者の家族または患者のかかりつけの医師から収集した。

## 第 3 項 統計解析方法

プライマリーアウトカムは術後死亡とした。術後の生存群と死亡群の間での基本特性の差の検定は、t 検定またはカイ二乗検定を用い、有意な因子を独立因子とした多変量調整ハザード比 (Hazard Ratio, HR) を Cox 比例ハザードモデルにより算出した。Cox 比例ハザードモデルは、先行研究より予後に影響を与えると報告されている年齢、性別、BMI、STS で調整されたモデル 1 と、モデル 1 に含まれる因子に加えて術式、併存症、同居家族の有無、住環境の要因を調整したモデル 2 を使用して計算し

た。

Receiver operating characteristic (ROC) 曲線分析は、Cox 比例ハザードモデルで有意であった変数について実施した。曲線下面積 (Area under the curve, AUC) から感度、特異度を計算し、Youden index<sup>100)</sup>を使用してカットオフを決定した。欠損値については多重代入法を使用し、反復回数を 50 回とした (マルコフ連鎖モンテカルロ法)。

データ分析は IBM SPSS Statistics 24 (IBM, Armonk, NY, USA) を使用し、有意水準は 5%とした。

### 第 3 節 結果

表 4-1 に対象者の基本属性を示し、図 4-1 は本研究の患者のフローを示した。270 人の患者のうち、13 人が除外され、257 人の患者を分析の対象とした。全例追跡し、追跡期間の中央値は 661 日 (33-1289 日)、生存群で 978 日 (740-1115 日)、死亡群で 456 日 (209-775 日)、 $p < 0.001$  であった。期間中に 31 人 (13.3%) が死亡した。死亡原因は肺炎が最も多く ( $n=9$ )、次に心臓関連死 (心不全、不整脈、心筋梗塞;  $n = 6$ ) が多かった (表 4-2)。

単変量解析の結果、快適歩行速度 (平均 $\pm$ SD,  $0.87 \pm 0.25$  m/s vs.  $0.70 \pm 0.24$  m/s,  $P < 0.001$ )、FAI ( $21.2 \pm 8.0$  点 vs.  $17.1 \pm 8.0$  点,  $P=0.026$ ) が有意であった (表 4-3)。Cox 比例ハザード分析の結果、快適歩行速度の HR は、モデル 1 で 0.05 (95%CI: 0.028, 0.091)、モデル 2 で 0.04 (95%CI: 0.02, 0.08) であった。FAI の HR は 0.94 (95%CI: 0.92, 0.95) および 0.92 (95%CI: 0.90, 0.92) であった (表 4-4)

ROC 分析では、快適歩行速度のカットオフは 0.75 m/s (AUC, 0.663: 感度, 63.6%: 特異度, 81.3%:  $P=0.033$ : 95%CI: 0.500, 0.825) であり、FAI のカットオフは 20.5 点 (AUC, 0.702: 感度, 61.0%: 特異度, 75.0%:  $P=0.008$ , 95%CI: 0.578, 0.826) であった (図 4-2 a b)。

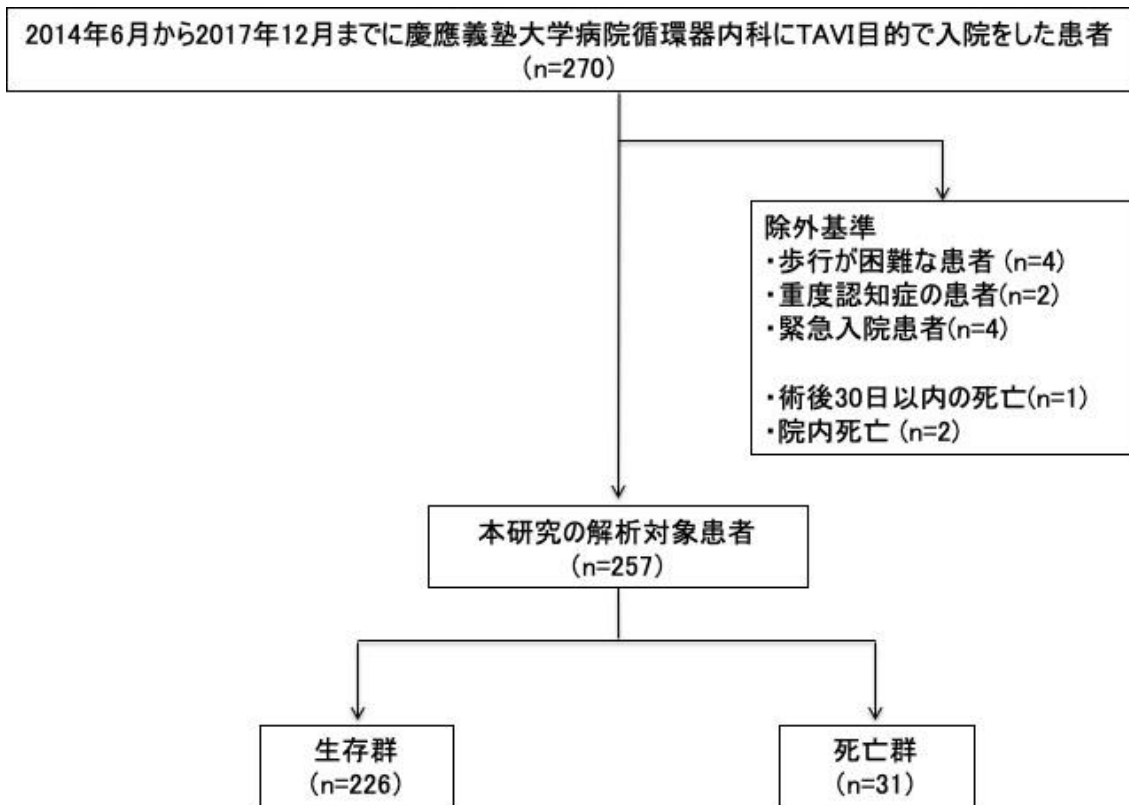


図 4-1 本研究の患者のフロー

表 4-1 患者の基本属性 (n = 257)

年齢, 歳	84.1±5.3
性別, n, 男性/女性	87/170
BMI, kg/m <sup>2</sup>	21.8±3.6
術式, n, TF/others	236/21
NYHA class, n, I / II / III / IV	13/126/119/5
LVEF, %	63.9±12.7
BNP	243.5(118.1-502.1)
大動脈弁弁口面積, cm <sup>2</sup>	0.63±0.18
大動脈-左室平均圧較圧, mmHg	50.7±18.4
STS, %	7±4.4



糖尿病の既往, n (%)		63(24.5)
高血圧, n (%)		202(78.6)
慢性腎不全, n (%)		142(55.3)
脳血管疾患, n (%)		38(14.8)
冠動脈疾患, n (%)		85(33.1)
心不全, n (%)		79(30.7)
呼吸器疾患, n (%)		94(36.6)
筋骨格疾患, n (%)		70(27.2)
同居家族有, n (%)		199(77.4)
住環境, 自宅/施設/病院		237/6/14
術後入院期間, 日		9.5±12.6
握力, kg	n=255	17.6±6.1
快適歩行速度, m/s	n=246	0.86±0.26
MMSE	n=247	26.1±3.5
FAI	n=226	20.7±8.4
MNA-SF	n=227	11.1±2.5

---

中央値（4分位範囲），平均値±標準偏差

BMI, Body mass index; BNP, brain natriuretic peptide hormone; FAI, Frenchay Activities Index; LVEF, left ventricular ejection fraction; MMSE, Mini-Mental State Examination; MNA-SF, The Mini Nutritional Assessment-Short Form; NYHA, New York Heart Association; STS, The Society of Thoracic Surgeons.

表 4-2 TAVI 術後の死亡原因

肺炎（誤嚥性肺炎，細菌性肺炎）	9
突然死	3
心不全	3
がん	3
不整脈	2
脳血管疾患の発症	2
多臓器不全	2
心筋梗塞	1
食道出血	1
原因不明	5

表 4-3 TAVI 患者における生存群，死亡群の術前因子の比較

	生存群 (n=226)	死亡群 (n=31)	P value
年齢，歳	84.3±4.8	83.7±5.5	0.595
性別，n，男性/女性	72 / 154	16 / 15	0.068
BMI，kg/m <sup>2</sup>	21.9±3.5	21.3±4.0	0.082
術式，n，TF/others	203 / 23	26 / 5	0.319
NYHA class，n，I / II / III / IV	12 / 110 / 102 / 2	1 / 12 / 15 / 2	0.093
STS，%	7.0±4.1	6.7±4.6	0.753
糖尿病の既往，n (%)	54(23.9)	8(25.8)	0.739
高血圧，n (%)	180(79.6)	21(67.7)	0.227
慢性腎不全の既往，n (%)	123(54.4)	17(54.8)	0.817

脳血管疾患の既往, n (%)	30(13.3)	7(22.6)	0.144
冠動脈疾患の既往, n (%)	73(32.3)	10(32.3)	0.996
心不全の既往, n (%)	64(28.3)	13(41.9)	0.121
呼吸器疾患の既往, n (%)	78(34.5)	13(41.9)	0.418
筋骨格疾患の既往, n (%)	63(27.9)	6(19.4)	0.315
同居家族の有無, n (%)	174(77.0)	23(80.6)	0.464
住環境, 自宅/施設/病院	210 / 5 / 11	27 / 1 / 3	0.433
握力, kg	17.8±5.3	15.7±5.3	0.156
快適歩行速度, m/s	0.87±0.25	0.70±0.24	<0.001
MMSE	26.1±3.5	26±3.3	0.55
FAI	21.1±8.0	17.1±8.0	0.026
MNA-SF	11.2±2.5	10.0±2.7	0.056

平均値±標準偏差, 中央値 (4分位範囲)

BMI, Body mass index; BNP, brain natriuretic peptide hormone; FAI, Frenchay Activities Index; LVEF, left ventricular ejection fraction; MMSE, Mini-Mental State Examination; MNA-SF, The Mini Nutritional Assessment-Short Form; NYHA, New York Heart Association; STS, The Society of Thoracic Surgeons.

表 4-4 TAVI 術後の死亡に対する Cox 比例ハザードモデルの結果

Factors	Univariate model			Multivariate model					
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
快適歩行速度	0.084	0.047, 0.152	<0.001	0.050	0.028, 0.091	<0.001	0.041	0.020, 0.081	<0.001
FAI	0.935	0.919, 0.951	<0.001	0.935	0.919, 0.952	<0.001	0.919	0.900, 0.938	<0.001

BMI, Body mass index; FAI, Frenchay Activities Index; HR, Hazard Ratio; STS, The Society of Thoracic Surgeons; TAVI, Transcatheter Aortic Valve Implantation; 95% CI, 95% Confidence Interval.

model 1; 年齢, 性別, BMI, STS で調整

model 2; model 1 に加えて術式, 併存症, 同居家族の有無, 住環境で調整

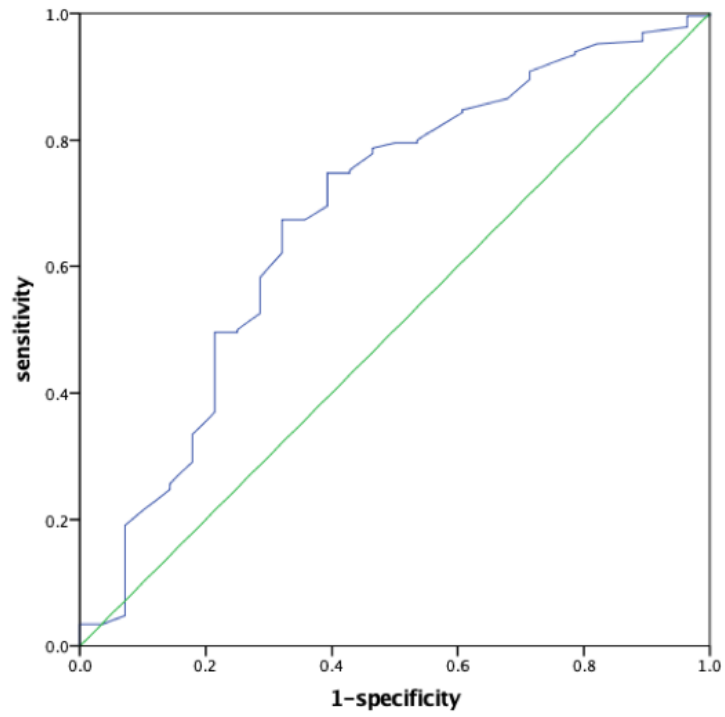


図 4-2 a FAI のカットオフの設定

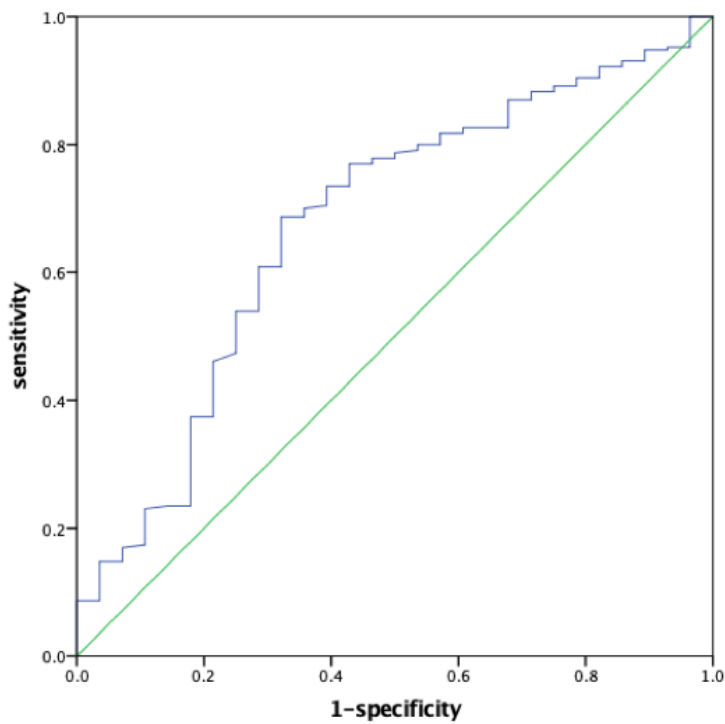


図 4-2 b 快適歩行速度のカットオフの設定

#### 第4節 考察

本章の目的は、TAVI術後の中長期予後に関連する術前の因子について検討することである。患者の平均年齢は $84.1 \pm 5.3$ 歳、女性が66.2%、追跡期間の中央値は661日間であり、この期間の死亡率は13.3%であった。先行研究にて、1年および5年死亡率は、PARTNER trial cohort A<sup>16)</sup> (2011年)で24.2%および67.8%、PARTNER trial cohort B<sup>101)</sup> (2010年)で30.7%および71.8%であった。本邦のレジストリーにおける1年死亡率は11.3%と報告されており<sup>102)</sup>、欧米と比較すると低い。術後30日死亡をレジストリー間で比較しても、本邦の結果は他国より優れている<sup>103)</sup>。患者の年齢や性別などの基本情報に差を認めず、術後合併症の発生率などの経過が良好である影響が大きい。

快適歩行速度は、TAVI術後の短期的な死亡率に関する研究にて、予後に関連する術前因子として選択されており<sup>104)</sup>、本研究も同様の結果であった。快適歩行速度は、運動機能の代表的な指標であり、サルコペニアやフレイルの診断基準にも含まれている<sup>27, 30)</sup>。さらに、快適歩行速度はTAVI術後だけでなく、心血管疾患でも予後を規定する因子である<sup>105)</sup>。これらからも、快適歩行速度の評価は重要であり、特にTAVI術前には定期的な評価する必要がある。

TAVI術後の全死亡率に関連する快適歩行速度のカットオフについて検討をした結果、カットオフは0.75 m/sであった。快適歩行速度 $\leq 0.8$  m/sは、一般にサルコペニアの診断基準とされており<sup>30)</sup>、この歩行速度は65歳以上の心不全患者の予後にも関連すると報告されている<sup>106)</sup>。本研究の快適歩行速度のカットオフとこれらのカットオフよりさらに遅いところにあり、リーズナブルな結果であると考えられる。

また、IADLもTAVI術後の予後に関連する因子であった。IADLは、地域で自立して生活するために必要不可欠な要素である<sup>107)</sup>。IADLと生命予後の関係は、近年注目されている。IADLと予後に関する報告は、地域在住高齢者を中心になされている<sup>108)</sup>。また、65歳以上の心不全患者では、IADLが低下すると生命予後にも影響することが報告されている<sup>106)</sup>。これらからもIADLを評価することは重要であり、定期的な評価する必

要がある。本研究の結果より、TAVI 術前の IADL の低下は術後の生命予後に関係するため、術前に IADL を十分に評価する必要がある。一方で、臨床現場にて IADL の低下を予測することは難しく、評価、介入方法は今後の検討課題である。

さらに IADL の評価指標である FAI のカットオフは 20.5 点であった。心疾患患者の FAI カットオフは明らかとなっていないが、脳卒中患者においては、FAI の合計点 18 点が予後に関する有用なカットオフであると報告されている<sup>109)</sup>。FAI の合計点は 45 点であり、本研究のカットオフである 20.5 点は IADL の自立度や活動性が低下している可能性が高く、高齢者のさまざまなリスクに関連しているかもしれない。対照的に、STS や Logistic EuroSCORE は、予後に関する指標としてよく使用されている<sup>22, 23)</sup>。これらには、併存症と全身状態の評価が含まれている。本研究では、TAVI 術後の予後と STS を調整後の快適歩行速度、IADL が関連していた。これは高齢者に対して TAVI を検討する際のリスクの評価において、一般的なリスクスコアのみでは不十分であり、快適歩行速度や IADL を加えて検討する必要がある。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、本研究は単施設の小規模なコホート研究である。さらに、既往歴や併存症の多くは患者の自己申告によって得られたものであり、これらは想起バイアスの対象となる可能性がある。また、術前のリスクスコアに関して、STS 以外を考慮していない。STS が一般的に使用されるが、他のスコアも調整された場合、結果はよりロバストとなる可能性がある。それにもかかわらず、本研究の結果は、快適歩行速度と IADL の評価が TAVI 後の中長期予後を予測するために重要であることを示唆している。

## 第 5 章 総括

### 第 1 節 本研究の意義・成果と今後の課題

本研究は、本邦における TAVI 術後の生命予後に関連する術前の因子を明らかとするこ

とを目的に研究を行った。

第2章では、TAVI術前の検査入院をした高齢AS患者を対象に、身体的フレイルに関連する因子を明らかとすることを目的とした。その結果、高齢AS患者（平均年齢84.6±4.4歳）におけるSPPB≤8点で評価した身体的フレイルの有症率は38.4%、女性は44.0%、男性は23.5%であった。さらに、身体的フレイルに関連する要因として、年齢、性別を調整した結果、LVEF、MNA-SF、血清アルブミン、HDL-C、eGFR、握力、既往歴、併存症として冠動脈疾患、脳血管疾患、筋骨格疾患であった。一般高齢者を対象とした身体的フレイルの構成要因として、運動機能、身体活動量、体重減少などが報告されている<sup>30, 110)</sup>。本研究においても、これらの因子は高齢AS患者における身体的フレイルと関連したが、それに加えて心機能や併存症との間にも有意な関連を認めた。

第3章では、TAVI術後6か月の運動機能、認知機能、IADLの変化を明らかとすることを目的とした。TAVI術後（TFアプローチ）の各因子の経時的変化を検討した結果、リハビリ科でフォローし得た患者において、術前から術後6か月の期間に下肢筋力、IADL、栄養状態が改善することが明らかとなった。高齢者を対象とするTAVIにおいて、入院、治療、集中治療室の入室など運動機能やADLを低下させるリスク因子を多く含んでいる中、本研究の結果は臨床的意義が大きい。これらの因子が改善した要因として、TAVIの効果である息切れなどの症状が改善することにより、食事摂取量や身体活動量が増加し、これらの改善に伴って二次的に下肢筋力が改善していることが考えられる。しかし、本研究では改善の理由まで明らかとすることはできず、継続した検討が必要である。さらに、本研究では実施頻度の高いTFアプローチのみを対象として行ったが、今後はより侵襲度の高いTAアプローチなどでも検討する必要がある。

第4章では、TAVI術後の中長期的な生命予後に関連する術前因子について、心機能やリスクスコアのみでなく、運動機能（身体的フレイルの評価項目）、認知機能、IADLなど包括的な評価を用いて検討をすることを目的とした。TAVI術後の生命予後を追跡した結果、追跡期間の中央値（4分位範囲）は661日（33-1289日）であり、追跡中に13.3%



が死亡した。死亡原因は肺炎，心臓関連死が多い結果であった。生命予後に関連する因子として，基本情報やリスクスコアを調整した結果，快適歩行速度と FAI が採択され，そのカットオフはそれぞれ 0.75 m/s，20.5 点であった。快適歩行速度の評価はサルコペニアやフレイルの評価にも用いられており，短時間で評価が可能，低負荷での運動強度で評価が可能であり，評価中の有害事象（失神など）のリスクが低いことから，臨床場面でよく用いられる。第 4 章では，評価の安全性と結果の一般化を考慮して快適歩行速度を用いた。本邦の報告にて地域在住高齢者において，要介護認定を受ける快適歩行速度のカットオフは 1.0m/s であることが明らかとなっている<sup>111)</sup>。この結果からも TAVI の対象者が術前より介護を受けている，もしくは，要介護となるリスクが高く，生命予後の観点からも患者の選択，術前後に身体機能の維持・改善のための介入は重要である。一方で，心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン（2012 年改訂版）にて，手術適応のある重症弁膜症，特に AS は運動療法の絶対的禁忌と示されており<sup>112)</sup>，術前の積極的な介入は難しい。その中で，本研究の結果より術前の IADL も術後の生命予後に関連していることが明らかとなった。IADL の評価である FAI は，IADL の自立度ではなく，一定期間に評価項目を何回行っているかという IADL の実施頻度に着目した評価であり，同居家族の有無や家庭での役割などの影響を受ける。FAI は料理や掃除など自宅内での IADL も多く含んでいる。理学療法士など専門の医療者が術前の運動耐容能を適切に評価し，家庭の中でできる家事などの役割を設定し，より安全な運動負荷で活動量の維持をすることも重要であると考えらる。

## 第 2 節 本研究の強みと限界

本研究の強みとして，予後に関する追跡率は 100%である点が挙げられる。再入院患者や通院が困難となる患者もあったが，電話等を用いて追跡し，データを蓄積した点は本研究の強みである。また，高齢 AS 患者の身体的フレイルや運動機能，IADL に着目した研究は少なく，本研究の結果は今後の研究の礎となることが期待できる。

一方、本研究にはいくつかの限界がある。第一に、単施設による小規模研究であり、多施設共同研究でない点である。第二に、既往歴や併存症は患者本人からの聞き取りを主に用いており、想起バイアスも考えられる点である。第三に、第4章の予後に関する検討では、追跡期間が2年程度であり、長期的な予後との関連は明らかにすることはできなかった。現在もさらに経過を追跡中であり、継続した検討を進める予定である。

### 第3節 結論

本研究の結果、高齢AS患者におけるSPPBで評価された身体的フレイルには心臓の状態だけでなく、併存症や栄養状態が関連していることが明らかとなった。また、TAVI術後の生命予後に関連する因子を検討した結果、術前の快適歩行速度とIADLが関連することが明らかとなった。TAVIは今後も治療件数が増えることが予想される。本研究の結果を臨床に還元するため、国内外の学会での発表などを継続していく必要がある。

TAVIが適切な患者に安全に施行され、術後に寝たきりや早期死亡例を増加させないため、多施設で継続的な検討が必要である。

本研究では、TAVIが高齢者を対象とした治療であるからこそ重要な、身体的フレイルや運動機能、認知機能、IADLなど包括的な術前後の評価を元に術後の生命予後と快適歩行速度、IADLが関連することを明らかにすることができた。今後の発展が期待される。

## 謝辞

本論文は筆者が慶應義塾大学病院リハビリテーション科および慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科後期博士課程に在籍中の研究成果をまとめたものである。指導教員である慶應義塾大学スポーツ医学研究センター・大学院健康マネジメント研究科准教授小熊祐子先生には、入学時から今日に至るまで懇切丁寧にご指導頂きましたことを心より深謝いたします。

院内において、本研究の指導および助言をいただいた慶應義塾大学医学部循環器内科特任准教授林田健太郎先生，藤田医科大学医学部リハビリテーション医学Ⅰ教授大高洋平先生，慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室専任講師川上途行先生に深謝の意を表します。論文投稿に際し，多岐にわたるご配慮をいただいた慶應義塾大学循環器内科教授福田恵一先生，慶應義塾大学医学部名誉教授里宇明元先生，慶應義塾大学リハビリテーション医学教室教授辻哲也先生に深謝の意を表します。

本研究は慶應義塾大学病院に入院をされた患者様を対象とさせて頂きました。調査にご協力をいただき，心より感謝いたします。またデータ収集に協力をしていただいたコーディネーターの皆様，学生生活を支援していただいた事務の皆様にも深謝いたします。

学生生活および論文作成に対し，家族のサポート無しでは達成が困難でした。妻，娘，両親に深く感謝いたします。

本研究は2017-2018年度「慶應義塾大学大学院若手研究者研究症例奨学金」，2017-2018年度「慶應義塾大学大学院博士課程学生研究支援プログラム」，2016年度「湘南藤沢学会研究助成金」を得て実施することができました。ここに記して深謝いたします。

## 引用文献

1. Dare AJ, Veinot JP, Edwards WD, et al: "New observations on the etiology of aortic valve disease: Surgical pathologic study of 236 cases from 990," *Hum Pathol* 1993; 24: 1330-1338.
2. Lung B, Baron G, Butchart EG, et al: A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro heart survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1231-1243.
3. Lung B, Baron G, Tornos P, et al: Valvular heart disease in the community : a European experience. *Curr Probl Cardiol* 2007; 32: 609-661.
4. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al: Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005-1011.
5. Paolo De Sciscio, Brubert J, Michele De Sciscio, et al: Quantifying the shift toward transcatheter aortic valve replacement in low-risk patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: e003287.
6. Lester SJ, Heilbron B, Gin K, et al: The natural history and rate of progression of aortic stenosis. *Chest* 1998; 113: 1109-1114.
7. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al: Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation* 1995; 95: 2262-2270.
8. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al: Predictors of outcome in severe asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 611-617.
9. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results. *Cancer Stat Fact Sheets*; 2010.
10. 内閣府: 令和元年版高齢社会白書. p2-15
11. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, et al: Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: results from

- a cohort of 277 patients aged  $\geq 80$  years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 722-727.
12. Huber CH, Goeber V, Berdat P et al: Benefits of cardiac surgery in octogenarians-a postoperative quality of life assessment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 1099-1105.
  13. Iung B, Cachier A, Baron G, et al: Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005; 26: 2714-2720.
  14. Sawaya F, Stewart J, Babaliaros V: Aortic stenosis: who should undergo surgery, transcatheter valve replacement? *Cleve Clin J Med* 2012; 79: 487-497.
  15. Assmann A, Minol JP, Mehdiani A, et al: Cardiac surgery in nonagenarians: not only feasible, but also reasonable? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2013; 17: 340-343.
  16. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al: Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364: 2187-2198.
  17. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al: Transcatheter aortic valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1790-1798.
  18. Sawa Y, Takayama M, Mitsudo K, et al: Clinical efficacy of transcatheter aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients: The PREVAIL JAPAN trial. *Surg Today* 2015; 45: 34-43.
  19. Johnson S, Stroud MR, Kratz JM, et al. Thirty-year experience with a bileaflet mechanical valve prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 157: 213-222.
  20. Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo AL, Candolfi P, et al. Very longterm outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 831-837.
  21. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, 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. *Circulation* 2017; 2: e1159-e1195.
22. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, et al: Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: Part 1- oronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: S2-S22.
23. Nashef SA, Roques F, Michel P, et al: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 9-13.
24. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, et al: EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 734-744; discussion 744-745.
25. Schoenenberger AW, Stortecky S, Neumann S, et al: Predictors of functional decline in elderly patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Eur Heart J* 2013; 34: 684-692.
26. Green P, Woglom AE, Genereux P, et al: The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: a single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 974-981.
27. 一般社団法人日本老年医学会: フレイルに関する日本老年医学会からのステートメント, 2014.
28. Yamada M, Arai H, Sonoda T, et al: Community-based exercise program is cost-effective by preventing care and disability in Japanese frail older adults. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13: 507-511.
29. Gill TM, Baker DI, Gottschalk M et al: A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. *N Engl J Med* 2002; 347: 1068-

- 1074.
30. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010; 39: 412-423.
  31. Nakamura K: A “super-aged” society and the “locomotive syndrome” . *J Orthop Sci* 2008; 13: 1-2.
  32. Nakamura K: The concept and treatment of locomotive syndrome: its acceptance and spread in Japan. *J OrthoP Sci* 2011; 16: 489-491.
  33. 島田裕之. 身体的フレイル. *日本臨床* 2018; 76: 548-552.
  34. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146-M156.
  35. Sakata S, Arai H. The revised Japanese version of the Cardiovascular Health Study criteria (revised J-CHS criteria). *Geriatr Gerontol Int* 2020; 20: 992-993.
  36. Ensrud KE, Ewing SK, Tayloret BC, et al: Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med* 2008; 168: 382-389.
  37. Satake S, Senda K, Honget YJ, et al: Validity of the Kihon Checklist for assessing frailty status *Geriatr Gerontol Int* 2016; 16: 709-715.
  38. 新開省二, 渡辺直紀, 吉田裕人, 他: 要介護状態化リスクのスクリーニングに関する研究: 介護予防チェックリストの開発. *日本公衆衛生雑誌* 2010; 57: 345-354.
  39. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, 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: M85-M94.

40. Guralnik JM, Ferrucci F, Pieper CF, 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: M221-M231.
41. Sternberg SA, Schwartz AW, Karunananthan S, et al: The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 2129-2138.
42. Jagielak D, Wernio E, Kozaryn R, et al. The impact of nutritional status and appetite on the hospital length of stay and postoperative complications in elderly patients with severe aortic stenosis before aortic valve replacement. *Kardiochir Torakochirurgia Pol* 2016; 13: 105-112.
43. Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, et al: Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. *Am Heart J* 2013; 166: 887-894.
44. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, et al: Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg* 2010; 210: 901-908.
45. Revenig LM, Canter DJ, Taylor MD, et al: Too frail for surgery? Initial results of a large multidisciplinary prospective study examining preoperative variables predictive of poor surgical outcomes. *J Am Coll Surg* 2013; 217: 665-670.
46. Purser JL, Kuchibhatla MN, Fillenbaum GG, et al: Identifying frailty in hospitalized older adults with significant coronary artery disease. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1674-1681.
47. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, et al: Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1668-1676.
48. Sundermann S, Dademasch A, Praetorius J, et al: Comprehensive assessment of



- frailty for elderly high-risk patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39: 33-37.
49. Afilalo J, Kim S, O'Brien S, et al: Gait Speed and Operative Mortality in Older Adults Following Cardiac Surgery. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 314-321.
  50. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al: Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 747-762.
  51. Green P, Cohen DJ, Génèreux P, et al: Relation between six-minute walk test performance and outcomes after transcatheter aortic valve implantation (from the PARTNER trial). *Am J Cardiol* 2013; 112: 700-706.
  52. Sepehri A, Beggs T, Hassan A, et al: The impact of frailty on outcomes after cardiac surgery: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 3110-3117.
  53. Coats AJ, Clark AL, Piepoli, et al: Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *British heart journal* 1994; 72: S36-39.
  54. Working Group on Functional Outcome Measures for Clinical Trials: Functional outcomes for clinical trials in frail older persons: time to be moving. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 160-164.
  55. The Criteria Committee for the New York Heart Association: Nomenclature and criteria for disease sixth edition. Little Brown and Company, New York, 1964.
  56. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al: Recommendations for chamber quantification: a report from the American society of echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European association of echocardiography, a branch of the European society of cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-1463.
  57. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva` A, et al: Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini nutritional assessment (MNA-SF). *J*

- Gerontol 2001; 56A: M366-M377.
58. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 982-992.
  59. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, et al: The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285: 1441-1446.
  60. Gibson MJ, Andres RO, Isaacs B, et al: The prevention of falls in later life. A report of the Kellogg International work group on the prevention of falls by the elderly. *Danish Medical Bulletin* 1987; 34: 1-24.
  61. Wu CH, Chen KT, Hou MT, et al: Prevalence and associated factors of sarcopenia and severe sarcopenia in older Taiwanese living in rural community: the Tianliao old people study 04. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14: 69-75.
  62. Legrand D, Vaes B, Matheï C, et al: The prevalence of sarcopenia in very old individuals according to the European consensus definition: insights from the BELFRAIL study. *Age Ageing* 2013; 42: 727-734.
  63. Mack M: Frailty and aortic valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: S7-S10.
  64. Green P, Woglom A, Genereux P: Gait speed and dependence in activities of daily living in older adults with severe aortic stenosis. *Clin Cardiol* 2012; 35: 307-314.
  65. Maillet JM, Somme D, Hennel E, et al: Frailty after aortic valve replacement (AVR) in octogenarians. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 48: 391-396.
  66. Gharacholou SM, Roger VL, Lennon RJ, et al: Comparison of frail patients versus nonfrail patients  $\geq 65$  years of age undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1569-1575.
  67. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, et al: Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1616-1621.

68. Freiheit EA, Hogan DB, Eliasziw M, et al: Development of a frailty index for patients with coronary artery disease. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 1526-1531.
69. Anker SD, Steinborn W, Strassburg S: Cardiac cachexia. *Ann Med* 2004; 36: 518-529.
70. Fülster S, Tacke M, Sandek A, et al: Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating comorbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J* 2013; 34: 512-519.
71. Aung KC, Feng L, Yap KB, et al: Serum albumin and hemoglobin are associated with physical function in communityliving older persons in Singapore. *J Nutr Health Aging* 2011; 15: 877-882.
72. Dorner TE, Luger E, Tschinderle J, et al: Association between nutritional status (MNA-SF) and frailty (SHARE-FI) in acute hospitalised elderly patients. *J Nutr Health Aging* 2014; 18: 264-269.
73. Dent E, Visvanathan R, Piantadosi C, et al: Use of the mini nutritional assessment to detect frailty in hospitalised older people. *J Nutr Health Aging* 2012; 16: 764-767.
74. Ramsay SE, Arianayagam DS, Whincup PH, et al: Cardiovascular risk profile and frailty in a population-based study of older British men. *Heart* 2015; 101: 616-622.
75. Zuliani G, Romagnoni F, Bollini C, et al: Low Levels of high-density lipoprotein cholesterol are a marker of disability in the elderly. *Gerontology* 1999; 45: 317-322.
76. Landi F, Russo A, Pahor M, et al: Serum high-density lipoprotein cholesterol levels and mortality in frail, communityliving elderly. *Gerontology* 2008; 54: 71-78.
77. Walker SR, Gill K, Macdonald K, et al: Association of frailty and physical function in patients with non-dialysis CKD: a systematic review. *BMC Nephrol* 2013; 14: 228.

78. Greco A, Paroni G, Seripa D, et al: Frailty, disability and physical exercise in the aging process and in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2014; 39: 164-168.
79. Walker SR, Wagner M, Tangri N: Chronic kidney disease, frailty, and unsuccessful aging: a review. *J Ren Nutr* 2014; 24: 364-370.
80. Foley RN, Wang C, Ishani A, et al: Kidney function and sarcopenia in the United States general population: NHANES III. *Am J Nephrol* 2007; 27: 279-286.
81. Faria Rde S, Fernandes N, Lovisi JC, et al: Pulmonary function and exercise tolerance are related to disease severity in pre-dialytic patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study. *BMC Nephrol* 2013; 14: 184.
82. Clyne N, Jogestrand T, Lins LE, et al: Factors limiting physical working capacity in predialytic uraemic patients. *Acta Med Scand* 1987; 222: 183-190.
83. Saito Y, Nakao K, Itoh H, et al: Brain natriuretic peptide is a novel cardiac hormone, *Biochem Biophys Res Commun*. 1989; 158: 360-368.
84. Holbrook M, Skilbeck CE: An activities index for use with stroke patients. *Age Aging* 1983; 12: 166-170.
85. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
86. Załęska-Kocięcka M, Skrobisz A, Woźniak S, et al: Patterns of Changes in Functional and Neurocognitive Status in Elderly Patients After Transcatheter vs. Surgical Aortic Valve Replacements. *Minerva Anesthesiol* 2018; 84: 328-336.
87. Eide LS, Ranhoff AH, Fridlund B, et al: Delirium as a Predictor of Physical and Cognitive Function in Individuals Aged 80 and Older After Transcatheter Aortic Valve Implantation or Surgical Aortic Valve Replacement. *J Am Geriatr Soc* 2016;

- 64: 1178-1186.
88. Gladman JR, Lincoln NB, Adams SA: Use of the extended ADL scale with stroke patients. *Age Ageing* 1993; 22: 419-424.
  89. Sunnerhagen KS, Cider A, Schaufelberger M, et al: Muscular performance in heart failure. *J Cardiac Failure* 1998; 4: 97-104.
  90. Yamasaki H, Yamada S, Watanabe S, et al: Muscle Strength of Lower Extremities in Patients with Myocardial Infraction -Relationship between Leg Muscle Strength and Exercise Capacity. *General Rehabilitation* 1994; 22: 41-44.
  91. Fukui S, Kawakami M, Otaka Y, et al: Frailty in Older People with Severe Aortic Stenosis. *Aging Clin Exp Res* 2016; 28: 1081-1087.
  92. Fukui S, Kawakami M, Otaka Y, et al: Activities of daily living among elderly persons with severe aortic stenosis. *Disabil Rehabil* 2019; 16: 1-7.
  93. Fukui S, Kawakami M, Otaka Y, et al: Malnutrition among elderly patients with severe aortic stenosis. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32: 373-379.
  94. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ: A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 58-69.
  95. Khan M, Herrmann N, Gallagher D, et al: Cognitive Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Metaanalysis. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66: 254-262.
  96. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al: Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017; 390: 2673-2734.
  97. Stortecky S, Schoenenberger AW, Moser A, et al: Evaluation of multidimensional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv* 2012; 5: 489-496.

98. Puls M, Sobisiak B, Bleckmann A, et al: Impact of frailty on short- and long-term morbidity and mortality after transcatheter aortic valve implantation: Risk assessment by Katz Index of activities of daily living. *EuroIntervention* 2014; 10: 609-619.
99. Kano S, Yamamoto M, Shimura T, et al: Gait speed can predict advanced clinical outcomes in patients who undergo transcatheter aortic valve replacement: Insights from a Japanese multicenter registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2017; 10: e005088.
100. Youden WJ: "Index for rating diagnostic tests". *Cancer* 1950; 3: 32-35.
101. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al: Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597 -1607.
102. Yamamoto M, Watanabe Y, Tada N, et al: OCEAN-TAVI investigators. Transcatheter aortic valve replacement outcomes in Japan: Optimized CathEter vAlvular iNtervention (OCEAN) Japanese multicenter registry. *Cardiovasc Revasc Med* 2019; 20: 843-851.
103. 澤芳樹: 医療の質向上のための取り組み -心臓血管外科- 5. 経カテーテル的大動脈弁置換術. *日本外科学会雑誌* 2018; 119: 41-46.
104. Kano S, Yamamoto M, Shimura T, et al: Gait speed can predict advanced clinical outcomes in patients who undergo transcatheter aortic valve replacement: Insights from a Japanese multicenter registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2017; 10: e005088.
105. Sanchis J, Ruiz V, Bonanad C, et al. Prognostic value of geriatric conditions beyond age after acute coronary syndrome. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 934-939.
106. Lo AX, Donnelly JP, McGwin G Jr, et al: 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: 797-801.
107. Lawton MP, Brody EM: Assessment of elderly persons: Selfmaintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179-188.
108. Ginsberg GM, Hammerman-Rozenberg R, Cohen A, et al: Independence in instrumental activities of daily living and its effect on mortality. *Aging (Milano)* 1999; 11: 161-168.
109. Kulzer AM, Scolari CC, Gus M: Relationship between usual hysical, cognitive and social activities and functional recovery at hospital discharge after acute stroke. *J Rehabil Med* 2008; 40: 195-199.
110. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al: Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 392-397.
111. Shimada H, Suzuki T, Suzukawa M, et al: Performance-based assessments and demand for personal care in older Japanese people: across-sectional study. *BMJ Open* 2013; 10: e002424.
112. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2011 年度合同研究班報告）：心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン（2012 年改訂版）


# 付録

## 1. 身体的フレイルの評価

Short Physical Performance Battery 氏名 \_\_\_\_\_ 測定日 \_\_\_\_\_

### 1. バランステスト

- ・杖や歩行器は使用しない
- ・手でバランスをとっても、膝を曲げて、体幹を動かしてもよい
- ・足を動かしてはいけない



**閉脚立位**

両足をくっつけて 10 秒間保持

10 秒未満 (0 点) → 歩行速度テストへ

時間	秒
----	---

↓ 10 秒保持 (1 点)

**セミタンDEM立位**

片方の足の踵と対側の足の親指をつけた状態で 10 秒間保持

10 秒未満 (+0 点) → 歩行速度テストへ

時間	秒
----	---

↓ 10 秒保持 (+1 点)

**タンDEM立位**

踵とつま先をつけた状態で 10 秒間保持

時間	秒
----	---

↓ 10 秒保持 (+2 点)  
3-9.99 秒 (+1 点)  
3 秒未満 (+0 点)


---

### 2. 歩行速度テスト

- ・対象者が歩き出したら測定開始
- ・片方の足部が完全にラインを越えたら測定終了

通常速度歩行 4m の時間を測定する  
2 回測定し、良い方を測定値とする

<4.82 秒	4 点
4.82-6.20 秒	3 点
6.21-8.70 秒	2 点
>8.7 秒	1 点
実施困難	0 点



1 回目	秒
2 回目	秒

↓

---

### 3. 椅子立ち上がりテスト

- ・開始のかけ声で測定開始
- ・5 回目に完全な立位となったら終了

**プレテスト**

被験者は腕を組んだまま、椅子から立ち上がる


実施困難 → 終了 (0 点)

↓ 可能

**5 回繰り返し**

腕を使わずに、できるだけ速く椅子から 5 回立ち上がる

≤11.19 秒	4 点
11.20-13.69 秒	3 点
13.70-16.69 秒	2 点
>16.7 秒	1 点
>60 秒以上、実施困難	0 点



時間	秒
----	---

バランス	点
歩行	点
起立	点
合計	点



## 2. IADL の評価

### 改訂版 Frenchay Activities Index (FAI)

【初回・最終】

氏名：\_\_\_\_\_ 年齢：\_\_\_\_ 歳 性別（男・女） 記入日：H\_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日

最近の生活を振り返り、最も近い回答を一つ選び○を付けてください

	0点	1点	2点	3点
1.食事の用意 買い物はこれに含まない	していない	まれにしている	時々している (週1~2回程度)	週に3回以上 している
2.食事の片付け	していない	まれにしている	時々している (週1~2回程度)	週に3回以上 している
3.洗濯	していない	まれにしている	時々している (週1回未満)	週に1回以上 している
4.掃除や整頓 ほうきや掃除機を使った清掃や身の回りの整理整頓など	していない	まれにしている	時々している (週1回未満)	週に1回以上 している
5.力仕事 布団の上げ下ろし,雑巾で床をふく,家具の移動や荷物の運搬など	していない	まれにしている	時々している (週1回未満)	週に1回以上 している
6.買物 自分で運んだり購入したりすること	していない	まれにしている	時々している (週1回未満)	週に1回以上 している
7.外出 映画,観劇,食事,酒飲み,会合などに出かけること	していない	まれにしている	時々している (週1回未満)	週に1回以上 している
8.屋外歩行 散歩,買物,外出等の為に少なくとも15分以上歩くこと	していない	まれにしている	時々している (週1回未満)	週に1回以上 している
9.趣味 園芸,編物,スポーツ等を自分で行う,TVでスポーツを見るだけでは趣味に含めない。	していない	まれにしている	時々している (週1回未満)	週に1回以上 している
10.交通手段の利用 自転車,車,バス,電車,飛行機などを利用すること	していない	まれにしている	時々している (週1回未満)	週に1回以上 している
11.旅行 車,バス,電車,飛行機などに乗って楽しみの為に旅行すること,仕事は含まない。	していない	まれにしている	時々している (週1回未満)	週に1回以上 している
12.庭仕事 草抜き,芝刈り,水撒き,庭掃除など	していない	時々している	定期的に行っている	定期的に行っている,必要があれば掘り起こし,植え替え等の作業もしている。
13.家や車の手入れ	していない	電球その他の部品の取替え,ネジ止めなどしている	左記のほかに,ペンキ塗り,室内の模様替え,車の点検,洗車などもしている。	左記のほかに,家の修理や車の整備もしている。
14.読書 通常の本を対象とし,新聞,週刊誌,パンフレット類はこれに含めない。	読んでいない	まれに読んでいる	時々読んでいる。 (月に1回程度)	読んでいる。 (月に2回以上)
15.仕事 常勤,非常勤,パートを問わず,収入を得るもの,ボランティア活動は含めない	していない	週に1~9時間働いている	週に10~29時間働いている	週に30時間以上働いている
合計	/45			

(末永英文ら：改訂版 Frenchay Activities Index 自己評価表の再現性と妥当性, 日本職業災害医学会誌 48: 55-60, 2000より転載)

### 3. 認知機能の評価

## Mini-Mental State Examination (MMSE)

得点：30 点満点

検査日：200 年 月 日 曜日 施設名：\_\_\_\_\_

被験者：\_\_\_\_\_ 男・女 生年月日：明・大・昭 年 月 日 歳

プロフィールは事前または事後に記入します。 検査者：\_\_\_\_\_

質問と注意点		回 答	得 点
1 (5 点) 時間の 見当識	「今日は何日ですか」	日	0 1
	「今年は何年ですか」	年	0 1
	「今の季節は何ですか」		0 1
	「今日は何曜日ですか」	曜日	0 1
	「今月は何月ですか」	月	0 1
*最初の質問で、被験者の回答に複数の項目が含まれていてもよい。その場合、該当する項目の質問は省く。			
2 (5 点) 場所の 見当識	「ここは都道府県でいうと何ですか」		0 1
	「ここは何市 (*町・村・区など) ですか」		0 1
	「ここはどこですか」		0 1
	「ここは何階ですか」	階	0 1
	「ここは何地方ですか」		0 1
(*回答が地名の場合、この施設の名前は何ですか、と質問をかえる。正答は建物名のみ)			
3 (3 点) 即時想起	「今から私がいう言葉を覚えてくり返し言ってください。 『さくら、ねこ、電車』 はい、どうぞ」		0 1
	「今の言葉は、後で聞くので覚えておいてください」		2 3
*テストは3つの言葉を1秒に1つずつ言う。その後、被験者にくり返させ、この時点でいくつ言えたかで得点を与える。 *正答1つにつき1点。合計3点満点。			
4 (5 点) 計算	「100から順番に7をくり返しひいてください」		0 1 2
	「さっき私が言った3つの言葉は何でしたか」		3 4 5
*5回くり返し7を引かせ、正答1つにつき1点。合計5点満点。 正答例：93 86 79 72 65 *答えが止まってしまった場合は「それから」と促す。			
5 (3 点) 遅延再生	「さっき私が言った3つの言葉は何でしたか」		0 1 2 3
*質問3で提示した言葉を再度復唱させる。			
6 (2 点) 物品呼称	時計 (又は鍵) を見せながら「これは何ですか？」		0 1 2
	鉛筆を見せながら「これは何ですか？」		0 1 2
*正答1つにつき1点。合計2点満点。			
7 (1 点) 文の復唱	「今から私がいう文を覚えてくり返し言ってください。 『みんなで力を合わせて綱を引きます』」		0 1
	「口頭でゆっくり、はっきりと言い、くり返させる。1回で正確に答えられた場合1点を与える。」		
8 (3 点) 口頭指示	*紙を机に置いた状態で教示を始める。		
	「今から私がいう通りにしてください。 右手にこの紙を持ってください。それを半分に折りたたんでください。 そして私にください」		0 1 2 3
*各段階毎に正しく作業した場合に1点ずつ与える。合計3点満点。			
9 (1 点) 書字指示	「この文を読んで、この通りにしてください」	裏面に質問有	0 1
	*被験者は音読でも黙読でもかまわない。実際に目を閉じれば1点を与える。		
10 (1 点) 自発書字	「この部分に何か文章を書いてください。どんな文章でもかまいません」	裏面に質問有	0 1
	*テストが例文を与えてはならない。意味のある文章ならば正答とする。( *名詞のみは誤答、状態などを示す四字熟語は正答)		
11 (1 点) 図形模写	「この図形を正確にそのまま書き写してください」	裏面に質問有	0 1
	*模写は角が10個あり、2つの五角形が交差していることが正答の条件。手指のふるえなどはかまわない。		

Mini-Mental State Examinaton(MMSE)

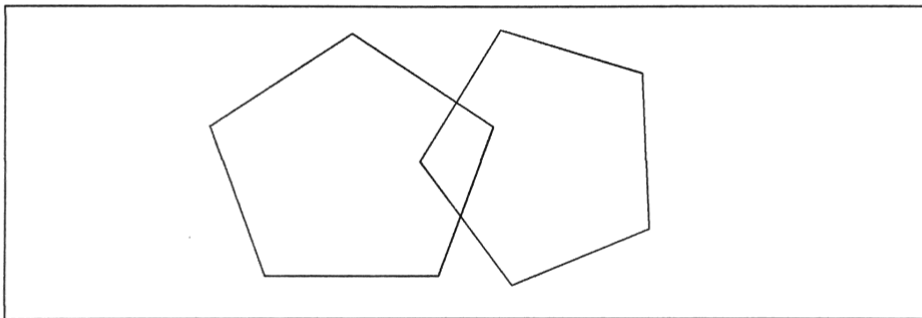
9. 「この文を読んで、この通りにしてください」

『<sup>め</sup>目を<sup>と</sup>閉じてください』

10. 「この部分に何か文章を書いてください。どんな文章でもかまいません」

( )

11. 「この図形を正確にそのまま書き写してください」



Blank rectangular box for copying the figure.

#### 4. 栄養状態の評価

### 簡易栄養状態評価表 Mini Nutritional Assessment-Short Form MNA<sup>®</sup>

Nestlé  
Nutrition Institute

氏名:

性別:  年齢:  体重:  kg 身長:  cm 調査日:

下の口欄に適切な数値を記入し、それらを加算してスクリーニング値を算出する。

スクリーニング	
<b>A</b> 過去3ヶ月間で食欲不振、消化器系の問題、そしゃく・嚥下困難などで食事が減少しましたか？	
0 = 著しい食事量の減少	<input type="checkbox"/>
1 = 中等度の食事量の減少	
2 = 食事量の減少なし	
<b>B</b> 過去3ヶ月間で体重の減少がありましたか？	
0 = 3 kg 以上の減少	<input type="checkbox"/>
1 = わからない	
2 = 1~3 kg の減少	
3 = 体重減少なし	
<b>C</b> 自力で歩けますか？	
0 = 寝たきりまたは車椅子を常時使用	<input type="checkbox"/>
1 = ベッドや車椅子を離れられるが、歩いて外出はできない	
2 = 自由に歩いて外出できる	
<b>D</b> 過去3ヶ月間で精神的ストレスや急性疾患を経験しましたか？	
0 = はい 2 = いいえ	<input type="checkbox"/>
<b>E</b> 神経・精神的問題の有無	
0 = 強度認知症またはうつ状態	<input type="checkbox"/>
1 = 中程度の認知症	
2 = 精神的問題なし	
<b>F1</b> BMI $\text{体重(kg)} \div [\text{身長(m)}]^2$ <input type="text"/>	
0 = BMI が19 未満	<input type="checkbox"/>
1 = BMI が19 以上、21 未満	
2 = BMI が21 以上、23 未満	
3 = BMI が23 以上	

BMI が測定できない方は、F1の代わりに F2 に回答してください。  
BMI が測定できる方は、F1 のみに回答し、F2 には記入しないでください。

**F2** ふくらはぎの周囲長(cm) : CC

0 = 31cm未満  
3 = 31cm以上

**スクリーニング値**  
(最大: 14ポイント)

12-14 ポイント:  栄養状態良好

8-11 ポイント:  低栄養のおそれあり (At risk)

0-7 ポイント:  低栄養

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. *Overview of the MNA® - Its History and Challenges*. J Nutr Health Aging 2006;10:456-465.  
Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. *Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF)*. J Geront 2001;56A: M366-377.  
Guigoz Y. *The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us?* J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487.  
Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, et al. *Validation of the Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA®-SF): A practical tool for identification of nutritional status*. J Nutr Health Aging 2009; 13:782-788.  
© Société des Produits Nestlé SA, Trademark Owners.  
© Société des Produits Nestlé SA 1994, Revision 2009.  
さらに詳しい情報をお知りになりたい方は、[www.mna-elderly.com](http://www.mna-elderly.com) にアクセスしてください。