



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	経カテーテル的大動脈弁置換術を施行された重症大動脈弁狭窄症患者における改訂日本語版 Cardiovascular Health Studyを用いたフレイル評価の有用性および予後推定に関する検討
Author(s)	阿部, 隆宏
Description	配架番号 : 2886
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16394号
Issue Date	2025-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16394
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95864
Type	doctoral thesis
File Information	ABE_Takahiro.pdf



学 位 論 文

経カテーテル的大動脈弁置換術を施行された

重症大動脈弁狭窄症患者における

改訂日本語版 Cardiovascular Health Study を用いた

フレイル評価の有用性および予後推定に関する検討

(Usefulness of frailty assessment using the revised Japanese version of the Cardiovascular Health Study on the prediction of clinical outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement)

2025 年 3 月

北 海 道 大 学

阿部 隆宏

学 位 論 文

経カテーテル的大動脈弁置換術を施行された

重症大動脈弁狭窄症患者における

改訂日本語版 Cardiovascular Health Study を用いた
フレイル評価の有用性および予後推定に関する検討

(Usefulness of frailty assessment using the revised Japanese
version of the Cardiovascular Health Study on the prediction
of clinical outcomes in patients with severe aortic stenosis
undergoing transcatheter aortic valve replacement)

2025 年 3 月

北 海 道 大 学

阿部 隆宏

目次

1. 発表論文目録及び学会発表目録.....	1
2. 要旨.....	2
3. 略語表.....	5
4. 緒言.....	6
5. 研究方法.....	9
5.1. 研究デザイン.....	9
5.2. 対象患者.....	9
5.4. CFS および身体機能評価、認知機能評価.....	11
5.5. 主要評価項目および副次的評価項目.....	12
5.6. 統計学的分析方法.....	12
6. 研究結果.....	13
6.1. 患者背景.....	13
6.2. フレイルと身体的、認知的評価指標との関連.....	16
6.3. フレイルと主要評価項目との関連.....	18
7. 考察.....	20
7.1. 本研究の特徴、新知見.....	20
7.2. 重症 AS 患者における改訂日本語版 CHS 基準の有用性.....	20
7.3. 改訂日本語版 CHS 基準と身体的・認知的評価指標との関連.....	22
7.4. フレイルが TAVR 後の MACCE 発生に与える影響.....	24
7.5. 本研究の限界.....	24
8. 結論.....	26
9. 謝辞.....	27
10. 利益相反.....	28
11. 引用文献.....	29

1. 発表論文目録及び学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した

Takahiro Abe, Toshiyuki Nagai, Atsunori Yuasa, Yusuke Tokuda, Suguru Ishizaka, Sakae Takenaka, Yoshifumi Mizuguchi, Motoki Nakao, Takuma Sato, Taro Temma, Kiwamu Kamiya, Toshihisa Anzai

Usefulness of frailty assessment using the revised Japanese version of the Cardiovascular Health Study on the prediction of clinical outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement

Cardiovascular Intervention and Therapeutics 2024 Sep 2. doi: 10.1007/s12928-024-01043-z. Online ahead of print. (2023 Impact factor: 3.1)

本研究の一部は以下の学会に発表した

阿部隆宏、永井利幸、岩野弘幸、神谷究、小西崇夫、辻永真吾、表和徳、安斉俊久.
経カテーテル的大動脈弁置換術患者における術前サルコペニアとフレイルの関連性.
第26回日本心臓リハビリテーション学会（2020年7月18日、福岡）

Takahiro Abe, Toshiyuki Nagai, Atsunori Yuasa, Yusuke Tokuda, Suguru Ishizaka, Sakae Takenaka, Yoshifumi Mizuguchi, Motoki Nakao, Takuma Sato, Taro Temma, Kiwamu Kamiya, Toshihisa Anzai

Usefulness of frailty assessment using the revised Japanese version of the Cardiovascular Health Study on the prediction of clinical outcomes in patients with severe aortic stenosis patients undergoing transcatheter aortic valve replacement

第88回日本循環器学会学術集会（2024年3月8日、神戸）

Takahiro Abe, Toshiyuki Nagai, Atsunori Yuasa, Yusuke Tokuda, Suguru Ishizaka, Sakae Takenaka, Yoshifumi Mizuguchi, Motoki Nakao, Takuma Sato, Taro Temma, Kiwamu Kamiya, Toshihisa Anzai

Usefulness of walking cadence in predicting clinical outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement

the 30th Annual Meeting of the Japanese Association of Cardiac Rehabilitation (AsiaPREvent).
[July 13, (Sat.) 2024, Kobe]

2. 要旨

【背景と目的】

大動脈弁狭窄症 (Aortic Valve Stenosis; AS) は、大動脈弁の退行変性などにより弁が狭窄する病態であり、加齢に伴って罹患率が増加することが知られている。重症 AS は、心不全や胸痛、失神といった症状を呈し、その予後は極めて不良であることから、手術リスクに応じた侵襲的治療が早急に検討される。AS の根治治療の一つに、カテーテルを用いた大動脈弁置換術 (Transcatheter Aortic Valve Replacement; TAVR) があり、TAVR を受ける患者の約 29~49% は身体的フレイルを抱えていることが知られている。身体的フレイルは、TAVR 後の臨床転帰の不良と関連しているため、周術期における重要なリスク因子として位置付けられている。

フレイルの評価方法には、握力や歩行速度といった身体的指標、質問紙を用いた方法、あるいは Clinical Frailty Scale (CFS) などの医療者による臨床的判断があるが、どの指標を用いるかは統一されていない。Cardiovascular Health Study (CHS) 基準は、体重減少や歩行速度、握力といった客観的な指標を含むことから、世界中で広く用いられているが、この基準は欧米人を対象に作成されたものであり、体格や筋力が異なる日本人にはそのまま適用できない。そこで、近年日本人に適応した日本語版 CHS 基準が開発され、さらに 2020 年には改訂版が報告された。しかし、TAVR を受ける重症 AS 患者における予後と改訂日本語版 CHS 基準との関連は未だ明らかにされていない。

本研究の目的は、TAVR を施行する重症 AS 患者において、改訂日本語版 CHS 基準で判定されたフレイルと予後の関連性を明らかにすることである。

【対象と方法】

本研究では、2018 年 1 月 1 日から 2022 年 12 月 31 日までの間に、北海道大学病院および市立函館病院で重症 AS に対して TAVR を施行された 265 名の患者を対象とした。臨床データの欠損や脳血管疾患、運動器疾患によりフレイルの評価が困難であった症例を除外し、最終的に 205 名を解析対象とした。これらの患者を改訂日本語版 CHS 基準に基づいてフレイル群と非フレイル群に分類し、TAVR 後の主要心血管イベント (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event; MACCE) の発生との関連を検討した。

【結果】

対象患者の年齢の中央値は 84 歳、女性は 133 例 (65%) であった。フレイルは 105 例 (51%) に認められ、フレイル群は非フレイル群と比較して年齢、手術リスクスコア、血清脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント (N-Terminal pro-brain Natriuretic Peptide; NT-pro BNP) 値が有意に高かった。また、フレイル群は左室駆出率 (Left Ventricle Ejection Fraction; LVEF)、血清アルブミン値が低く、大動脈弁口面積が小さいことが判明した。フレイル群と非フレイル群で女性の割合や Body Mass Index

(BMI) には有意差が見られなかった。

改訂日本語版 CHS 基準で判定されたフレイルは、身体的フレイル評価指標である CFS、握力、歩行速度、Short Physical Performance Battery (SPPB) と有意に関連していた ($p < 0.001$)。また、運動耐容能の指標である 6 分間歩行距離 ($p < 0.001$) や認知機能の指標である Mini Mental State Examination (MMSE) とも有意な関連があった ($p = 0.021$)。さらに、フレイルは TAVR 施行前の 6 ヶ月間における体重減少と有意に関連していた ($p < 0.001$)。

追跡期間 (中央値 1000 日、IQR 667-1,210 日) 中に MACCE は 22 例 (10.7%) で発生し、内訳は心臓死 3 例、非心臓死 12 例、心筋梗塞 3 例、脳卒中 4 例であった。 Kaplan-Meier 分析において、フレイル群は非フレイル群と比較して MACCE の発生率が有意に高かった (Log-rank Test $p = 0.012$)。Cox 比例ハザード分析では、栄養状態、AS の重症度、併存疾患を調整した結果、フレイルは MACCE 発生と有意に関連していた。また、フレイルの MACCE 予測能は CFS よりも高かった (C-index 0.623; 95% CI 0.52-0.72 vs. 0.577 CI 0.45-0.70)。

【考察】

本研究により、改訂日本語版 CHS 基準で判定された術前のフレイルが、重症 AS 患者の TAVR 後の MACCE 発生率と独立して関連することが明らかになった。また、臨床現場でよく使用される医療者の臨床判断に基づくフレイル評価指標である CFS と比較して、TAVR 後の MACCE 予測能が高いことが示された。今回、改訂日本語版 CHS 基準によるフレイルの判定が MACCE 予測に有用であった理由として、以下の要因が考えられる。

第一に、改訂日本語版 CHS 基準は、欧米人のデータをもとに作成された CHS 基準を、日本人の体格や筋力を考慮して修正したものであり、本研究対象者におけるフレイルの判定に適していたと考えられる。特に、判定基準に含まれる握力や歩行速度は、アジア人におけるサルコペニアの診断基準と同一のものであり、骨格筋力および骨格筋機能における身体的フレイルの側面を正確に捉えることができた可能性がある。第二に、改訂日本語版 CHS 基準は、過去 6 ヶ月間の体重減少や日常的な疲労感の自覚、定期的な身体活動の有無を問診し、客観的な身体機能評価指標と組み合わせてフレイルを判定しているため、臨床判断に基づく定性的な指標に比べ、より精緻なフレイル診断能を発揮したと考えられる。高齢患者においては、握力や歩行速度などの客観的指標を用いたフレイル評価が推奨されており、これらの指標はリハビリテーションの治療戦略や効果判定にも役立つ可能性がある。第三に、フレイルは、身体機能低下の背景として、体重減少を伴う低栄養や免疫機能低下による生理的なシステムの調整障害が関与していることが知られている。これにより、術後の回復が不十分であり合併

症の発生リスクが高まった結果、フレイルと術後の MACCE との関連が認められたと考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究のサンプルサイズと有害事象の発生数が少なかったため、結果の一般化に限界がある可能性がある。第二に、TAVR 後の握力や歩行速度を評価できておらず、TAVR 施行前後のフレイルおよびその経時の変化を十分に検討することができなかった。フレイルは、適切なケアや治療により可逆性があることが知られているが、今回の研究ではその主原因が加齢や心不全といった疾患によるものかを明確にすることができなかった。第三に、認知症や歩行困難、整形外科疾患などにより不可逆的な身体機能低下を有する患者を除外しているため、選択バイアスが生じている可能性がある。今後の課題としては、症例数の増加や統一されたリハビリテーションプロトコルの導入、TAVR 施行前後におけるフレイル評価を含めた詳細な検討が必要であり、適切な治療介入によるフレイル改善と臨床転帰との関連を明確にすることが求められる。

【結論】

TAVR を施行された重症 AS 患者において、改訂日本語版 CHS 基準で判定されたフレイルは、術後の MACCE 発生と有意に関連していた。また、改訂日本語版 CHS 基準は CFS と比較して TAVR 後の MACCE 発症の予測能が高いことが示された。TAVR を施行する重症 AS 患者において、改訂日本語版 CHS 基準によるフレイルの判定は、予後リスクの層別に有用である可能性が示唆された。

3. 略語表

本文および図中で使用した略語は以下の通りである。

AHA/ACC	American Heart Association/American College of Cardiology
AS	aortic valve stenosis
ATS	American Thoracic Society
AV	aortic valve
BMI	body mass index
CFS	clinical frailty Scale
CHS	cardiovascular health study
CI	confidence interval
eGFR	estimated glomerular filtration rate
ESC/EACTS	European Society of Cardiology/European Association for Cardiothoracic Surgery
EFT	essential frailty toolset.
LVEF	left ventricular ejection fraction
MACCE	major adverse cardiac and cerebrovascular event.
MMSE	mini-mental state examination
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
ROC	receiver operating characteristic curve
SAVR	surgical aortic valve replacement
SPPB	short physical performance battery
STS	the society of thoracic surgeons
TAVR	transcatheter aortic valve replacement

4. 緒言

大動脈弁狭窄症 (Aortic Valve Stenosis; AS) は、大動脈弁の退行変性や先天性二尖弁、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り、一般に加齢により弁膜症の罹患率は増加することが知られている(Nkomo et al, 2006)。わが国では、加齢に伴う大動脈弁尖の変性に基づく AS の占める割合が最も多く (Iung, 2003)、潜在的な AS 患者は 100 万人に達すると推定されている(Thaden et al, 2014)。症候性の高度 AS は心不全や失神、胸痛などの症状が出現した後の予後が非常に不良であることが知られており (図 1) (Ross and Braunwald, 1968)、症候性の重症 AS 症例は可及的早期に手術を行うことが推奨されている。

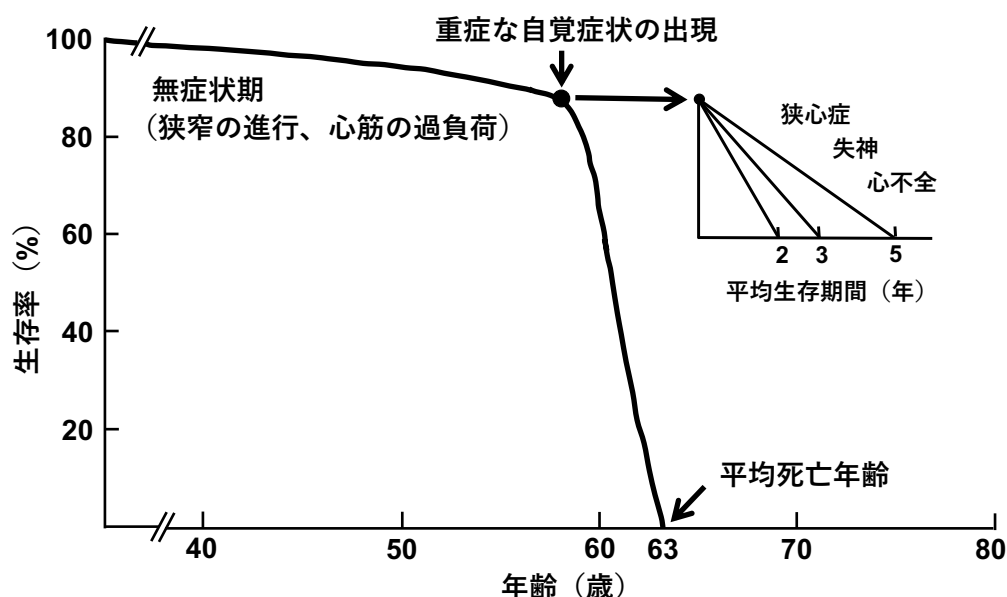


図 1. 大動脈弁狭窄症患者の自然歴 (Ross and Braunwald, 1968 より引用・作図)

重症 AS 患者に対する手術には、外科的大動脈弁置換術 (Surgical Aortic Valve Replacement; SAVR) とカテーテルを用いた大動脈弁置換術 (Transcatheter Aortic Valve Replacement; TAVR) がある。SAVR は手術手技、麻酔などの進歩により高齢 AS 患者に対する治療成績が向上したが、SAVR の適応とならない、もしくは周術期リスクが高く、SAVR が困難な患者に対する低侵襲治療として 2002 年以降、TAVR が欧米を中心に普及してきた。2017 年のアメリカ心臓協会/アメリカ心臓病学会(American Heart Association/American College of Cardiology; AHA/ACC)およびヨーロッパ心臓病学会/ヨーロッパ胸部心臓外科学会(European Society of Cardiology/European Association for Cardiothoracic Surgery; ESC/EACTS)ガイドラインでは、SAVR がハイリスクまたは施行

困難と判断される重症AS患者に対するTAVRの適応はClass I推奨とされている(Falk et al, 2017; Nishimura et al, 2017)。また、2019年に報告されたPARTNER 3試験では、周術期リスクが低い患者においてもTAVRのSAVRに対する優越性が報告されており、今後は周術期リスクにかかわらず、TAVRの適応となる患者が増加することが予想される(Mack et al, 2019)。

本邦の弁膜症治療に関するガイドラインでは、外科手術適応を決定するための総合的リスク評価として、周術期リスク評価に加えて、虚弱度を反映するフレイルや認知機能、手術関連操作による多角的な評価によってリスクの層別を図ることが推奨されている(泉ほか, 2020)。特に、TAVRの適応となる重症AS患者のほとんどは75歳以上であり、一般的な手術リスク評価では完全な評価が得られないため、フレイルの評価が重要視されている。フレイルの定義はさまざまであるが、その中核となるのは身体的フレイルと呼ばれる身体的要素であり、代表的な身体的フレイル評価指標として、臨床的な徴候や症状から判断するClinical Frailty Scale (CFS) (Rockwood et al, 2005)やFriedらが提唱した体重減少、筋力低下、易疲労性、歩行速度の低下、身体活動の低下の5つの項目によって評価するCardiovascular Health Study (CHS) 基準(Fried et al, 2001)などが多くの大規模研究で用いられているが、これまでに提唱されているフレイル評価指標に関しては、統一されたものはなく、実臨床ではさまざまな評価指標が用いられている(図2) (Afilalo et al, 2017)。

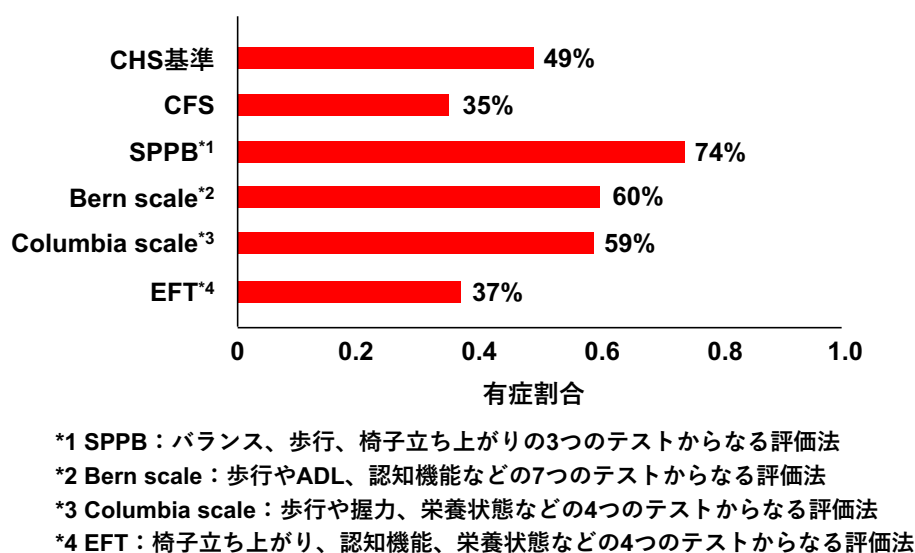


図 2. TAVR を実施した AS 患者における様々なフレイル指標とフレイル有症割合 (Afilalo et al, 2017 より引用・作図)

CFS; clinical frailty scale, CHS; cardiovascular health study, EFT; essential frailty toolset., SPPB; short physical performance battery.

我が国では、欧米人との体格差や筋力などの違いのため、CHS 基準をそのまま日本人に用いることが難しいとされ、Satake らによって日本人向けに評価基準を修正した日本版 CHS 基準が開発され(Satake et al, 2017)、その後改訂日本語版 CHS 基準が発表された(Satake and Arai, 2020)。TAVR 術前においてフレイルを評価することは周術期の管理や予後予測において重要であることは明らかであるが、TAVR を受ける重症 AS 患者の予後と改訂日本語版 CHS 基準との関連は明らかにされていない。本研究の目的は、TAVR を施行する重症 AS 患者において、改訂日本語版 CHS 基準を用いて判定されたフレイルと予後の関連を明らかにすることである。

5. 研究方法

5.1. 研究デザイン

本研究は多施設後ろ向き研究であり、北海道大学病院および市立函館病院で TAVR を施行した重症 AS 患者の臨床情報を診療録より収集した。収集した主な情報は、年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、既往歴などの基本情報、術前の血液検査や心エコー図検査所見、改訂日本語版 CHS 基準の判定に必要な体重減少、疲労感、筋力低下、歩行速度及び身体活動に関する評価結果、術前の身体機能および認知機能、運動耐容能に関するリハビリテーション検査所見、退院後の主要心血管イベント (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event; MACCE) を含む臨床転帰とした。本研究の対象者には同意説明文書を用いて説明を行い同意を得た。本研究の研究計画は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会 (現：北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会) に承認を得て行った (自主臨床試験課題名：経カテーテル大動脈弁留置術施行患者におけるフレイルの経時的変化と予後との関連に関する研究 [臨床研究番号：自 019-0132])。

5.2. 対象患者

図 3 に示すように、2018 年 1 月 1 日～2022 年 12 月 31 日までの間に、北海道大学病院および市立函館病院で重症 AS に対する TAVR を施行された 265 名のうち、臨床的データが欠損しているあるいは脳血管疾患および運動器疾患などによりフレイルの評価が著しく困難であった症例を除外した 205 名を解析対象とした。これらの患者を改訂日本語版 CHS 基準によりフレイル群と非フレイル群の 2 群に分け TAVR 後の主要心血管イベント (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event; MACCE) 発生との関連について検討した。

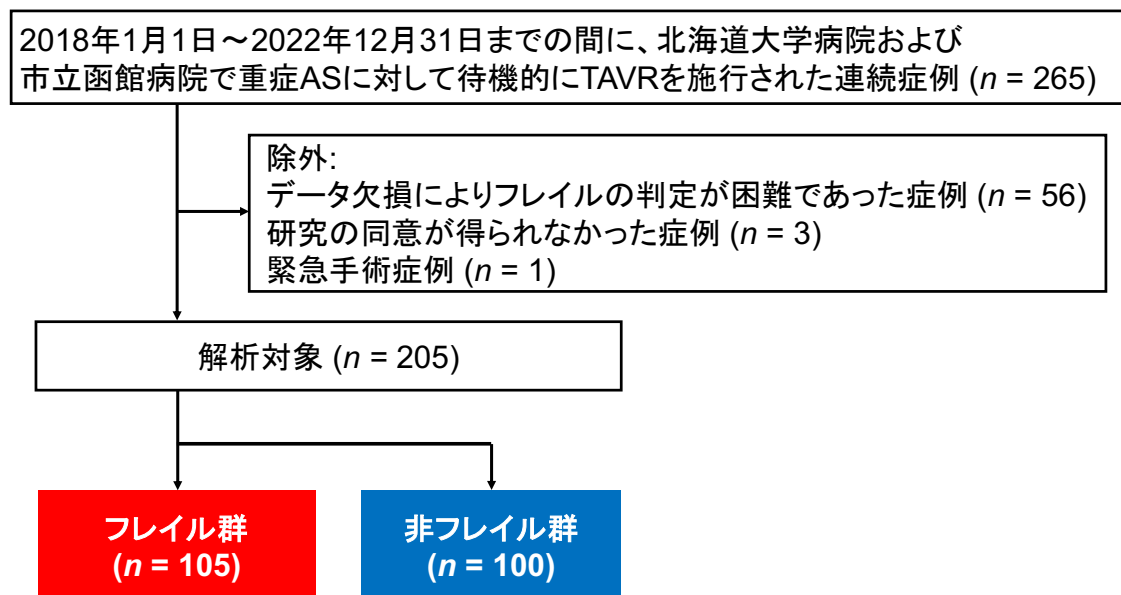


図 3. 本研究のフローダイアグラム

AS; aortic valve stenosis, TAVR; transcatheter aortic valve replacement.

5.3. フレイルの定義

フレイルは、改訂日本語版 CHS 基準を用いて評価した (表 1) (Satake and Arai, 2020)。改訂日本語版 CHS 基準は、体重減少、筋力低下、易疲労性、歩行速度の低下、身体活動量の低下の 5 項目により構成されるものであり、TAVR 施行前に評価した。体重減少は診療録または問診により、入院 6 ヶ月前から入院時点までの意図しない 2 kg 以上の体重減少がある場合を体重減少ありと定義した。筋力低下は握力により評価した。スメドレー式握力計を用い、直立姿勢で示指の第 2 関節が屈曲 90 度となるように調整して両側 3 回ずつ測定した。測定された握力の最大値より男性 28 kg 未満、女性 18 kg 未満を筋力低下ありと定義した。易疲労性は問診により入院までの 2 週間の間に特別な理由もなく疲労感を自覚したと回答したものを易疲労性ありと定義した。歩行速度の低下は、靴を着用した状態で室内に設置された直線歩行路を普段通りの速度で歩行したものを 3 回測定した。歩行速度の最大値が 1.0 m/秒未満を歩行速度低下ありと定義した。身体活動量の低下は、①軽い運動・体操をしていますか？②定期的な運動・スポーツをしていますか？の 2 つの質問に対して、いずれも週に 1 回もしていないと回答したものを身体活動量の低下ありと定義した。先行報告に準じて、上記 5 項目のうち 3 項目以上に該当する場合をフレイルと定義した。

表 1. 改訂日本語版 CHS 基準の評価項目

項目	評価基準
体重減少	6ヶ月で2 kg以上の意図しない体重減少
筋力低下	握力：男性<28 kg、女性<18 kg
易疲労性	（ここ2週間）わけもなく疲れた感じがする
歩行速度低下	通常歩行速度<1.0 m/秒
身体活動の低下	①軽い運動・体操をしていますか？ ②定期的な運動・スポーツをしていますか？ 上記の2つのいずれにも「週に1回もしていないと回答」

5.4. CFS および身体機能評価、認知機能評価

CFS は、医療者の主観的判断に基づき判定量的にフレイルの程度を評価するためのスケールである。フレイルの程度は、「1: 非常に健康である」から「9: 人生の最終段階」までの9段階に分類され、簡便に評価が可能であることなどから循環器領域において頻用されている。先行報告では、CFS が4以上をフレイルと定義した高齢者集団において、生存率の低下や施設で介護を受けるリスクとの関連を認めたこと(Rockwood et al, 2005)や左室収縮能が保持された心不全患者における全死亡や心不全再入院リスクと関連を認めたこと(Sunaga et al, 2021)が示されている。そのため本研究では、CFS 4以上をフレイルと定義した。

Short Physical Performance Battery (SPPB) は、高齢者の下肢運動機能を総合的に評価する指標であり、サルコペニアの診断基準としても採用されている(Chen et al, 2020)。SPPB は、バランス、歩行、椅子からの立ち上がりの3つの課題からなり、各課題を0～4点で採点して合計点により判定するサルコペニアやフレイルを判定する(Guralnik et al, 1994)。バランスは杖などを使用せずに足を閉じた立位（閉脚立位）、前足の踵の内側と高足の母趾の内側をつけた立位（セミタンデム立位）、両足を一直線上、かつ前足の踵と後足のつま先をつけた立位（タンデム立位）の保持時間から各立位姿勢が10秒保持可能であるかどうかで点数をつけた。歩行は、直線の5m歩行路を通常の歩行速度で3回歩行し、その歩行速度の最大値を計測した。椅子からの立ち上がりは、40

cm の高さの椅子に腰掛けた状態で、両上肢を胸の前で組んだまま素早く 5 回立ち上がるまでの時間を計測した。

6 分間歩行距離は、運動耐容能を評価する歩行テストであり、30 m の歩行路をできるだけ速い速度で歩行するように指示して 6 分間歩行距離を計測した。6 分間歩行距離は米国胸部医学会（American Thoracic Society; ATS）のガイドラインに準じて実施した(American Thoracic Society, 2002)。

Mini-Mental State Examination（MMSE）は、時間および場所の見当識、3 単語の即時再生と遅延再生、計算、物品呼称、文章復唱、3 段階の口頭命令、書字命令、文章書字、図形模写の計 11 項目から構成される 30 点満点の認知機能検査であり、原著に従って実施した(Folstein et al, 1975)。

5.5. 主要評価項目および副次的評価項目

主要評価項目は TAVR 後における MACCE の発生とした。MACCE は先行研究に準じて全死亡、心筋梗塞、脳卒中を含む心臓・脳血管障害と定義した(Mauri et al, 2014)。

5.6. 統計学的分析方法

連続変数は、正規分布している場合は平均 $\pm$ 標準偏差で表記し、非正規分布の場合は中央値（四分位 [Inter Quartile Range; IQR]）で表記した。カテゴリ変数は、症例数とパーセンテージで表記した。カテゴリ群と非フレイル群との比較は、カテゴリ変数の場合はカイ 2 乗検定または Fisher の正確検定を、連続変数の場合は Wilcoxon の順位和検定を行った。2 群間の生存分析は、カプランマイヤー法および Log-rank 検定を行った。フレイルと MACCE の関係は、2 群間の患者背景の調整のため、先行研究を参考に年齢、性別、BMI、ヘモグロビン、血清アルブミン、平均大動脈弁圧格差、慢性閉塞性肺疾患、末梢疾患、悪性腫瘍、および推定糸球体濾過率を共変量として多変量 Cox 比例ハザード分析を行った(Maeda et al, 2022)。また、本研究では有害事象の数が限られているため、次の 4 つのモデルを構築した。モデル 1 は年齢と性別、モデル 2 は栄養状態に関連する項目として年齢、BMI、ヘモグロビン、血清アルブミン、モデル 3 は AS の重症度を考慮した項目として平均大動脈弁圧較差、モデル 4 は併存疾患を考慮した項目として慢性閉塞性肺疾患、末梢動脈疾患、悪性腫瘍、推定糸球体濾過率について調整したモデルとし、モデル 5 はモデル 1 から 4 までの全ての変数を加えたモデルとした。すべての検定は両側検定であり、 $p < 0.05$ を統計学的有意と判断した。すべての分析は JMP® Pro version 17 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA)を使用して行った。

6. 研究結果

6.1. 患者背景

研究対象者の基本特性を表2に示す。年齢中央値は84歳（IQR 81-87）、女性は133例（65%）であった。BMIは中央値23（IQR 20-25）であり、心不全の重症度を示すNYHA心機能分類におけるclassⅢおよびⅣは19例（9%）であった。既往歴は高血圧155例（76%）、糖尿病56例（27%）、慢性腎臓病98例（48%）、脳卒中31例（15%）であった。TAVRのアプローチ方法では184例（90%）が経大腿アプローチであった。周術期における死亡率や合併症の発生率を予測するリスクスコアであるSTS score（Mortality）は中央値5.1（IQR 3.7-7.2）、STS score（Morbidity & Mortality）は中央値17.5（IQR 14.6-22.5）であった。また、重症ASに関する心エコー図検査結果は、左室駆出率（Left Ventricular Ejection Fraction; LVEF）の中央値66（IQR 57-71）%、最大大動脈弁血流速度の平均値 4.6 ± 0.8 m/s、大動脈弁口面積の中央値0.68（IQR 0.54-0.79）cm²、平均大動脈弁圧格差の中央値は48（37-59）mmHgであった。

表2. 患者背景

変数	
症例数	205
女性, n (%)	133 (65)
BMI, kg/m ²	22.9 $\pm$ 3.9
NYHA心機能分類 Ⅲ or Ⅳ, n (%)	19 (9)
既往歴, n (%)	
高血圧	155 (76)
糖尿病	56 (27)
脂質異常症	98 (48)
慢性腎臓病	74 (36)
脳卒中	31 (15)
末梢動脈疾患	8 (4)
慢性閉塞性肺疾患	7 (3)
悪性新生物	29 (14)
心房細動	54 (26)
術式, n (%)	
経大腿アプローチ	184 (90)
周術期リスクスコア	

STS score 死亡率	5.1 (3.7-7.2)
STS score 死亡+主要合併症	17.5 (14.6-22.5)
血液検査所見	
ヘモグロビン, g/dL	11.7 ± 1.6
血清アルブミン, g/dL	4.0 (3.7-4.2)
血清クレアチニン, mg/dL	0.91 (0.75-1.18)
eGFR, mL/min/1.73 m ²	50.4 (40.5-59.9)
総リンパ球数, mm ³	1162 (918-1591)
総コレステロール, mg/dL	180 (159-211)
NT-pro BNP, pg/mL	1159 (432-2539)
心エコー検査	
LVEF, %	66 (57-71)
AV peak velocity, m/s	4.6 ± 0.8
AV area, cm ²	0.68 (0.54-0.79)
AV mean gradient, mmHg	48 (37-59)

連続変数は正規分布する場合は平均 ± 標準偏差で、正規分布しない場合は中央値（四分位）で表記した。カテゴリ変数は患者数（%）で表記した。

AV; aortic valve, eGFR; estimated glomerular filtration rate. LVEF; left ventricular ejection fraction, NYHA; New York Heart Association, NT-proBNP; N-terminal pro-brain natriuretic Peptide, STS; The Society of Thoracic Surgeons.

改訂日本語版 CHS 基準により 5 項目中 3 項目以上に該当した患者をフレイル群、2 項目以下であった群を非フレイル群として 2 群に分け、患者背景を比較した結果を表 3 に示す。フレイル群は、非フレイル群と比較して、年齢や STS score が有意に高かった。既往歴は 2 群間において有意な差を認めなかった。また、フレイル群では、血清アルブミン値が低く、NT-pro BNP が有意に高かった。心エコー図検査では、フレイル群は LVEF が有意に低く、大動脈弁口面積が有意に小さかった。

表3. 患者背景

変数	フレイル群	非フレイル群	p 値
症例数	105	100	
年齢, 歳	85 (82-88)	83 (80-86)	<0.001
女性, n (%)	72 (69)	61 (61)	0.256

BMI, kg/m ²	22 (20-26)	23 (21-25)	0.145
NYHA心機能分類 III or IV, n (%)	11 (11)	8 (8)	0.52
既往歴, n(%)			
高血圧	83 (79)	72 (72)	0.24
糖尿病	32 (30)	24 (24)	0.29
脂質異常症	51 (49)	47 (47)	0.82
慢性腎臓病	44 (42)	30 (30)	0.076
脳卒中	18 (17)	13 (13)	0.41
末梢動脈疾患	5 (5)	3 (3)	0.51
慢性閉塞性肺疾患	4 (4)	3 (3)	0.75
悪性新生物	14 (13)	15 (15)	0.73
心房細動	30 (29)	24 (24)	0.45
術式, n (%)			
経大腿アプローチ	90 (86)	94 (94)	0.110
周術期リスクスコア			
STS score 死亡率	5.8 (4.0-8.6)	4.6 (3.4-6.5)	<0.001
STS score 死亡+主要合併症	20.0 (16.2-26.7)	15.8 (13.2-18.6)	<0.001
血液検査所見			
ヘモグロビン, g/dL	11.8 ± 1.6	11.7 ± 1.7	0.43
血清アルブミン, g/dL	3.9 (3.7-4.1)	4.1 (3.7-4.2)	0.017
血清クレアチニン, mg/dL	0.92 (0.74-1.23)	0.90 (0.72-1.11)	0.61
eGFR, mL/min/1.73 m ²	49.4 (37.4-60.3)	50.9 (42.8-59.4)	0.43
総リンパ球数, mm ³	1092 (922-1564)	1285 (900-1731)	0.174
総コレステロール, mg/dL	180 (154-210)	177 (159-213)	0.89
NT-pro BNP, pg/mL	1433 (482-3369)	914 (386-1632)	0.025
心エコー検査			
LVEF, %	65 (55-70)	67 (61-73)	0.010
AV peak velocity, m/s	4.6 ± 0.7	4.6 ± 0.9	0.80
AV area, cm ²	0.63 (0.50-0.78)	0.71 (0.59-0.83)	0.006
AV mean gradient, mmHg	46 (36-60)	49 (38-58)	0.82

連続変数は正規分布する場合は平均 ± 標準偏差で、正規分布しない場合は中央値（四分位）で表記した。カテゴリ変数は患者数（％）で表記した。

AV; aortic valve, eGFR; estimated glomerular filtration rate. LVEF; left ventricular ejection

fraction, NYHA; New York Heart Association, NT-proBNP; N-terminal pro-brain natriuretic Peptide, STS; The Society of Thoracic Surgeons.

6.2. フレイルと身体的、認知的評価指標との関連

図 4 に改訂日本語版 CHS 基準で判定されたフレイルと高齢者における代表的な身体的、認知的評価指標との関連を示す。フレイル群は非フレイル群と比較して、CFS が高く、かつ CFS 4 以上の割合が有意に高かった。また、フレイル群は握力が低く、歩行速度が遅く、SPPB スコアが低かった。さらに、フレイル群は運動耐容能の指標である 6 分間歩行距離および MMSE が低下しており、過去 6 ヶ月前における 2 kg 以上の意図しない体重を減少した割合が優位に高かった。

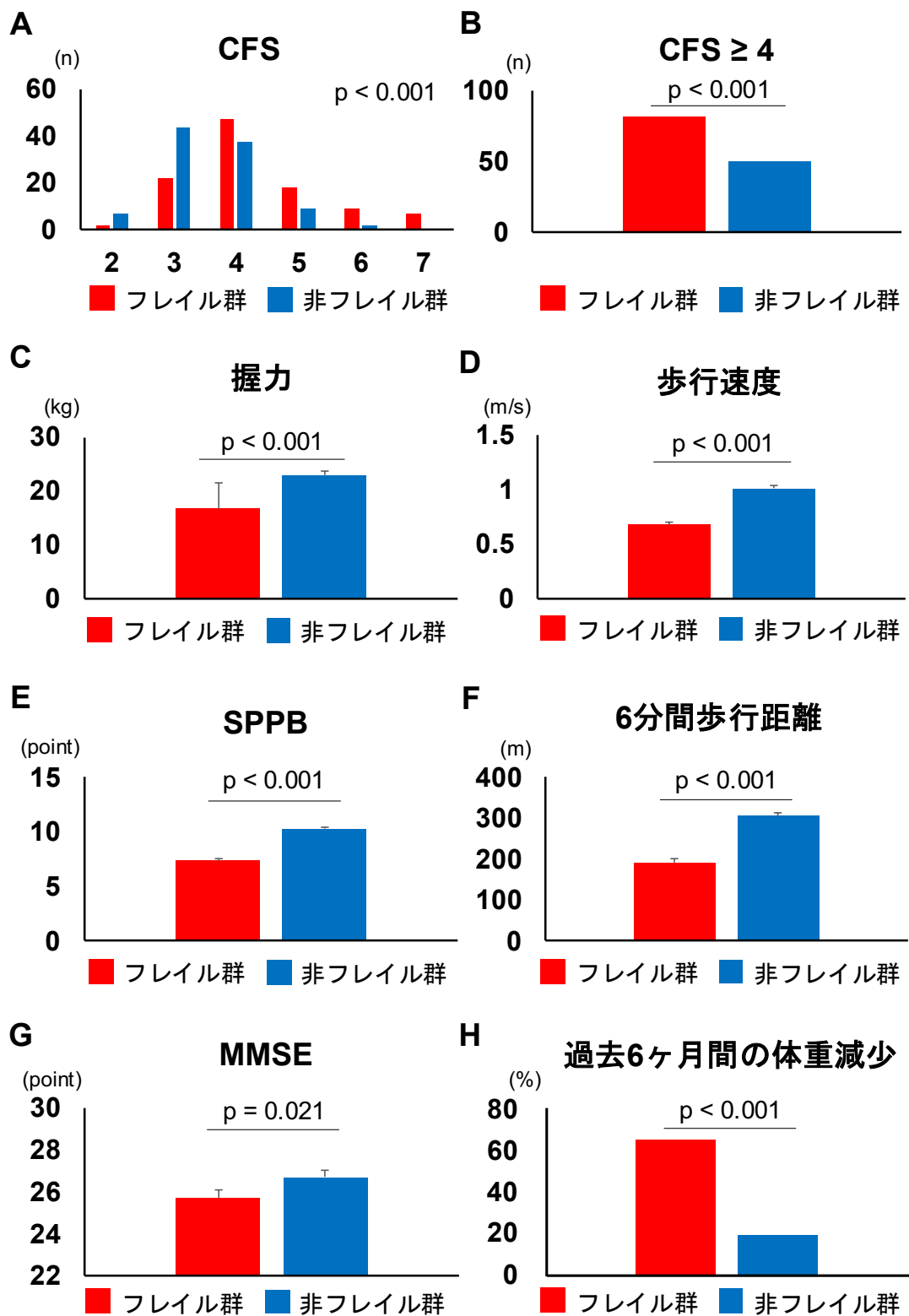


図 4. フレイルと身体的・認知的評価指標との関連

CFS; clinical frailty scale, SPPB; short physical performance battery, MMSE; mini-mental state examination.

6.3. フレイルと主要評価項目との関連

観察期間の中央値 1000 (IQR 667-1,210) 日において、MACCE は 22 例 (10.7%) で発生した。MACCE の内訳は、心臓死 3 例、非心臓死 12 例、心筋梗塞 3 例、脳卒中 4 例であった。 Kaplan-Meier 分析ではフレイル群は非フレイル群と比較して MACCE の発生率が有意に高かった (Log-rank Test $p=0.012$) (図 5)。Cox 比例ハザード分析では、栄養状態、AS の重症度、および併存疾患に関連する交絡因子を調整した結果、フレイルは MACCE 発生と有意に関連していた (表 4)。さらに、MACCE に対する改訂日本語版 CHS 基準によって判定されたフレイルの予測性能について ROC 解析を用いて検討した結果、2 群間に統計学的有意差を認めなかったが、改訂日本版 CHS 基準は CFS の予測性能よりも高い傾向を認めた (C-index 0.623; 95% Confidence Interval [CI] 0.52-0.72 vs. 0.577 CI 0.45-0.70) (図 6)。

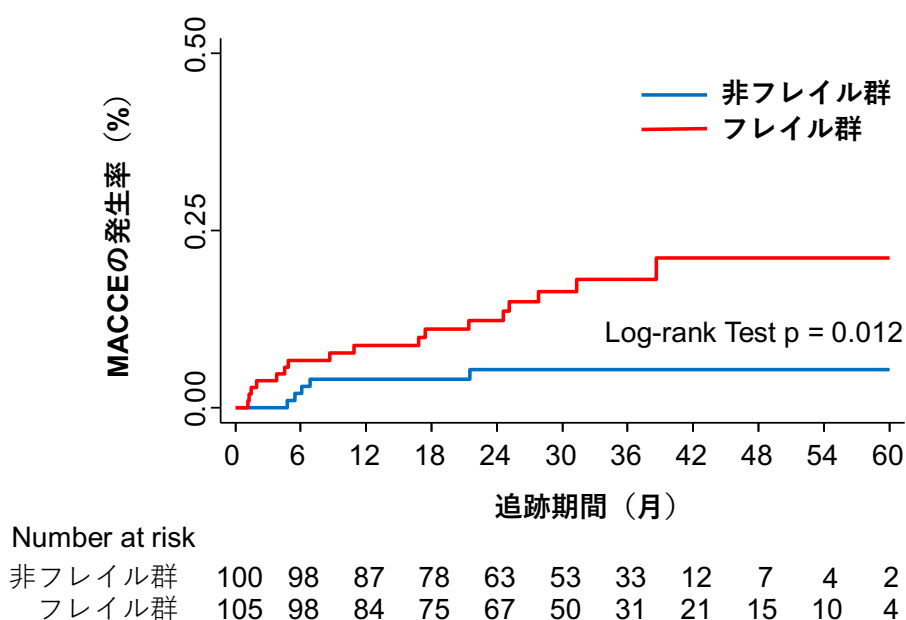


図 5. Kaplan-Meier 分析による 2 群間の MACCE 発生率

MACCE; major adverse cardiac and cerebrovascular event.

表 4. MACCE 発生に対する Cox 比例ハザード分析

モデル	ハザード比 (95%CI)	p 値
調整なし	3.22 (1.22-9.02)	0.018
モデル 1 : 年齢および性別で調整	5.09 (1.70-15.23)	0.004
モデル 2 : 栄養状態で調整	3.94 (1.34-11.55)	0.012
モデル 3 : AS の重症度で調整	3.12 (1.14-8.53)	0.026
モデル 4 : 併存疾患で調整	3.31 (1.21-9.02)	0.019
モデル 5 : 全ての変数を投入	4.69 (1.44-15.24)	0.010

AS; aortic valve stenosis, CI; confidence interval, MACCE; major adverse cardiac and cerebrovascular event.

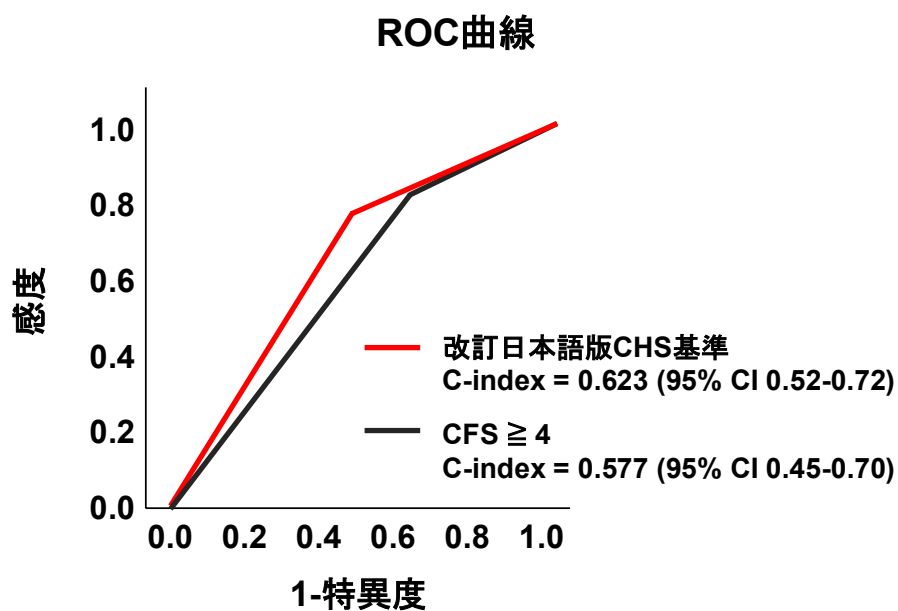


図 6. MACCE に対する改訂日本語版 CHS 基準と CFS の予測能の比較

CFS; clinical frailty scale, CHS; cardiovascular health study, CI; confidence interval, ROC; receiver operating characteristic curve.

7. 考察

7.1. 本研究の特徴、新知見

本研究は、本邦において改訂日本語版 CHS 基準により判定されたフレイルが重症 AS 患者における TAVR 後の MACCE を予測しうる独立した関連因子であることを明らかにした最初の報告である。本研究から得られた知見として、年齢や栄養状態、AS の重症度、併存症などを調整したモデルにおいても改訂日本語版 CHS 基準で判定されたフレイルは独立した MACCE 発生の規定因子であり、TAVR を施行する重症 AS 患者のフレイルを本基準により判断することの有用性が示唆された。また、TAVR を受ける重症 AS 患者の術前のフレイルを評価する上で、改訂日本語版 CHS 基準は CFS よりも MACCE の予測精度が高い傾向を認めた。

7.2. 重症 AS 患者における改訂日本語版 CHS 基準の有用性

一般に、心血管疾患を患う高齢患者は、複数の合併症を有することやフレイルを合併していることが多く、周術期合併症のリスクを多角的に評価することが重要である。米国の American College of Cardiology (ACC) /American Heart Association (AHA) ガイドラインでは、フレイルを含む包括的なリスク評価の重要性を唱えており、手術適応のある患者においてはルーチンに実施することを推奨している(Otto et al, 2021)。さらに、日本の弁膜症治療ガイドラインでは、手術適応の包括的リスク評価の一環として、フレイルだけでなく認知機能の評価を行うことを推奨している(泉ほか, 2020)。このガイドラインでは、虚弱性を評価する代表的なツールとして CFS が挙げられている。CFS は、医療者の臨床判断に基づくフレイルの半定量的評価指標であり、9 段階のスケールで分類される。本邦における先行報告において、CFS は TAVR を受ける重症 AS 患者の死亡リスクの独立した決定要因であることが示されている (図 7) (Shimura et al, 2017)。

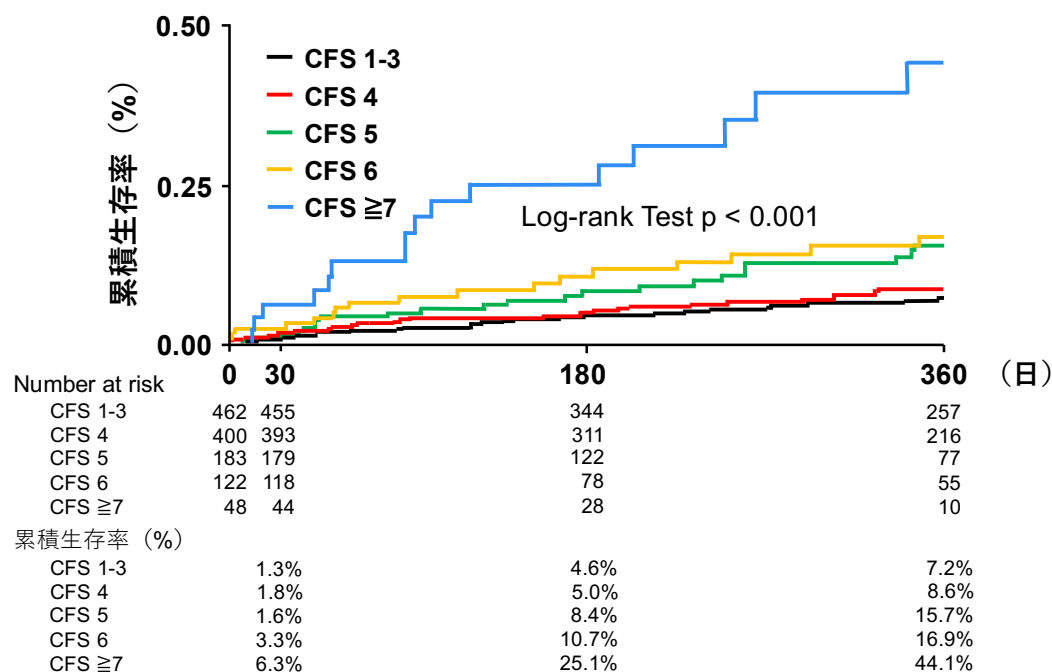


図7. CFS と TAVR 後の1年死亡率 (Shimura et al, 2017 より引用・作図)

CFS; clinical frailty scale.

一方で、CFS によるフレイルの主観的評価は、TAVR を受けた患者の予後と関連しなかったとの報告がある(Rodés-Cabau et al, 2010)。そのため、CFS を用いてフレイルを判定するためにはフレイルを主観的に判断する医療者の経験値や熟達度が必要であることが推測される。これまでの多くの報告では、高齢心疾患患者には、握力、歩行速度、SPPB などの客観的な指標に基づくフレイルの評価を行うことが推奨されており、心臓血管手術を受ける際のリスク評価としてのフレイル判定や各身体機能の特徴が明らかになることでフレイル改善のためのリハビリテーション戦略に活用することが可能となる(Afilalo et al, 2014)。言い換えれば、これらの客観的指標によってフレイルを判断することは、周術期の手術リスク推定の精度を向上させるだけでなく、術後の転帰の改善にも役立つ可能性がある。また、これまでにフレイルの評価方法は統一されておらず、フレイルの詳細な特徴までは明らかにされていない。特に高齢心疾患患者では、フレイルの原因が不明な事が多いことから、複数の客観的指標を用いてフレイルを判定することの意義は大きい。

本研究では、改訂日本語版 CHS 基準が TAVR を受けた AS 患者の MACCE 発生と独立して関連していた。特に、改訂日本語版 CHS 基準は、握力や歩行速度に加えて、体重減少、疲労、日常の身体活動など、フレイルに関連する幅広いパラメータで構成されており、より具体的にフレイルを評価することが可能である。対照的に、握力、

歩行速度、SPPB などの個別指標では、上肢の筋力または下肢の運動機能のみを評価することとなり、フレイルの一要素を推定するのみに留まると考えられる。また、改訂日本語版 CHS 基準では、握力のカットオフ値が、アジアサルコペニアワーキンググループ (AWGS; Asian Working Group for Sarcopenia) のサルコペニア診断と一致するように変更された。アジア人は、欧米人に比べて握力が約 30% 低いことが知られている(Wu et al, 2009)。実際、アジア人を対象としたコホート研究 20 の結果に基づき、握力低下の基準として、男性では 28 kg 未満、女性では 18 kg 未満が採用された(Auyeung et al, 2020)。体重減少と疲労は、日本の高齢者の機能低下をスクリーニングするために設計された基本チェックリストの評価項目に一致するように変更された(Arai and Satake, 2015)。体重減少については、「過去 6 か月以内に 2~3 kg 以上の意図しない体重減少」とされていたが 2020 年の改訂で「過去 6 か月以内に 2 kg 以上の意図しない体重減少」に変更された。疲労は、疫学研究センターのうつ病スケール(Orme et al, 1986)を使用した自己報告から、過去 2 週間に理由なく疲労を感じることに変更された。改訂日本語版 CHS 基準の有用性は、日本の地域在住高齢者集団(Kume and Kodama, 2022)および高齢の腎移植レシピエント(Kosoku et al, 2023)を対象とした研究で実証されており、この基準が日本人集団により適切であることを示唆している。したがって、身体的指標を含む総合的なフレイル評価、そして近年では、Artificial Intelligence (AI) を活用した客観的なフレイルの評価を行うことの重要性が報告されている(Mizuguchi et al, 2023)。

7.3. 改訂日本語版 CHS 基準と身体的・認知的評価指標との関連

改訂日本語版 CHS 基準は、身体的指標として握力、歩行速度を含んでいる。そのため、本基準で判定されるフレイルは、握力および歩行速度と関連していた。さらに、CFS や認知機能とも有意に関連していた。フレイルは、大きく身体的フレイル、精神心理的フレイル、社会的フレイルの 3 つのドメインがあり、それぞれが相互に影響しあって負の健康アウトカムに繋がることが知られている(Gobbens et al, 2010)。さらに、歩行や椅子からの起立、立位バランステストからなる下肢の総合機能評価指標である SPPB や運動耐容能の指標である 6 分間歩行距離とも有意に関連していた。フレイル群と非フレイル群において、これらに直接影響を与えると考えられる因子は年齢のみであり、その他の背景因子からはフレイルの有無を予想することは困難であると考えられる。したがって、フレイルの評価は複数の客観的な指標により判断されることが重要であることを示唆している。我々は、予備的検討として改訂日本語版 CHS 基準と CFS によるフレイルの判定結果を比較した (図 5)。その結果、改訂日本語版 CHS 基準と CFS でフレイルと判定される患者が異なることが示された。CFS は 4 以上でフレ

イルと判定されるが、CFS 4 以上であっても非フレイルと判断される患者が存在し、反対に CFS 3 以下であってもフレイルと判定される患者が存在した。したがって、医療者の主観に基づく半定量的なフレイル評価である CFS と比較し、客観的指標によりフレイルを判定する改訂日本語版 CHS 基準の活用がより高い精度でフレイルを検出する可能性が示唆された。

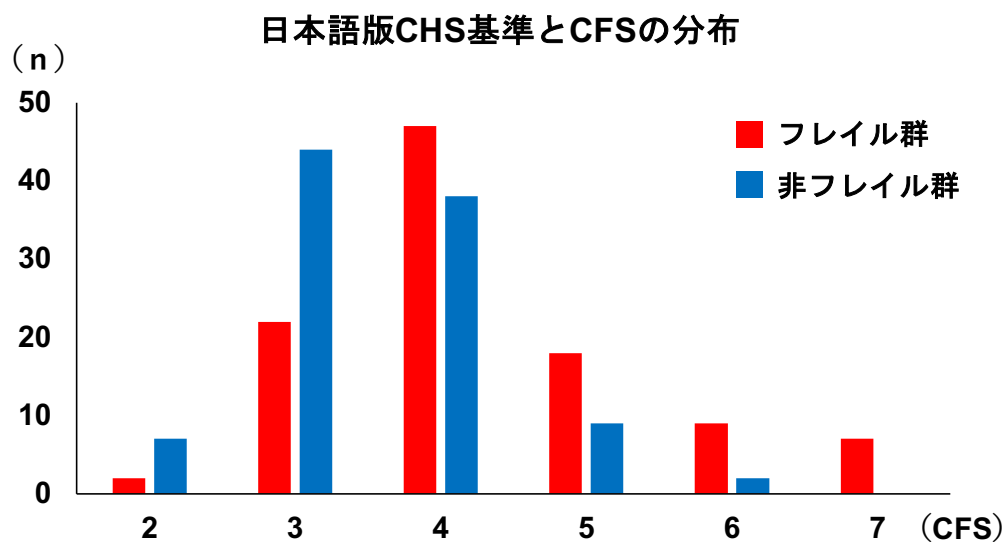


図 5. 改訂日本語版 CHS 基準と CFS によって判定されたフレイルの分布
CFS; clinical frailty scale, CHS; cardiovascular health study.

7.4. フレイルが TAVR 後の MACCE 発生に与える影響

フレイルとは、高齢期における生理的予備能の低下により、ストレスに対する脆弱性が亢進し、生活機能障害、要介護状態、死亡に陥りやすい状態と定義されている。フレイルは、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に加え、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包括的概念である(Fried et al, 2001)。フレイルは身体的なドメインが中心となるが、精神心理的要因や社会的要因を含むものであるため、包括的に捉えることが重要であるとされている。先行報告では、フレイルが開心術後の予後と関連していること(Miguelena-Hycka et al, 2019)や TAVR および SAVR を施行された患者においてフレイルが死亡や身体機能障害のリスク因子であることが示されている(Afilalo et al, 2017)。さらに、TAVR を含む心臓手術症例を対象とした複数の異なるフレイル評価方法を用いた 6 つの研究のシステマティックレビューでは、フレイルは死亡や周術期合併症、不良なアウトカムと有意な関連を示したことや高齢者ほどそれらの関連が強いことが示されている(Sepehri et al, 2014)。

本研究では、先行研究に基づいて改訂日本語版 CHS 基準にさまざまな調整因子を考慮して TAVR 術後の MACCE 発生との関連を検討したところ、多変量解析におけるいずれのモデルにおいてもフレイルは MACCE と有意に関連を示した。そのため、本研究の結果として、重症 AS 患者において改訂日本語版 CHS 基準によって判定されたフレイルは TAVR 後の MACCE 発生を予測しうる独立した規定因子であると考えられた。

7.5. 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に本研究ではサンプルサイズと有害事象の発生数が少なかったため、結果を一般化できるかは定かではない。本研究ではサンプルサイズ 206 例に対して、TAVR 後の MACCE 発生は 22 例 (10.7%) であった。多変量解析における共変量の選択が限定的であるため、今後は症例数を増加させてさらなる検討が必要である。第二に、TAVR 後の握力や歩行速度が評価できておらず、TAVR 前後のフレイルについて検討ができていない。フレイルは適切なケアや治療により可逆性を有する特徴を有するが、フレイルの原因が加齢であったのか心不全などの疾患によるものであったのかは明らかにできていない。第三に、指示に従うことが困難な認知症患者や歩行が困難な患者、整形外科疾患などにより不可逆的な身体機能低下を有する患者を除外していたため選択バイアスが生じている可能性がある。本研究では研究対象者 265 名のうち、56 名 (25%) がフレイルの評価が困難であったため除外した。高齢心疾患患者は複数の併存症を有している事が多く、不可逆的な身体機能障害

によりフレイルと判定できない患者が存在することから、フレイルを有すると判断できる高齢心疾患患者が限定的である点を考慮せざるを得ない。今後は適切な治療介入によりフレイルの改善と臨床転帰との関連を明確にするため、症例数を増やすことや、統一したリハビリテーションプロトコルの導入、TAVR 前後におけるフレイル評価を含めた検討が必要であると考えられる。

8. 結論

本研究から得られた新知見

- TAVR を施行する重症 AS 患者において、術前に改訂日本語版 CHS 基準により判定されたフレイルは MACCE の発生と独立して関連していた。
- 改訂日本語版 CHS 基準によるフレイルの判定は、フレイルに関連する身体的、認知的指標と有意に関連することを明らかにした。
- 改訂日本語版 CHS 基準は、CFS と比較して MACCE 発生の予測能が高いことを明らかにした。

新知見の意義

TAVR の適応となる重症 AS 患者のほとんどは高齢者であり、術前にフレイルの評価を行うことが各種ガイドラインで推奨されている。今日において、フレイルを評価する指標は数多く存在するが、いずれのフレイル評価指標が最も有用であるかは明らかではない。日常診療で最も多く用いられる CFS は簡便である一方、医療者の主観的評価によってフレイルを半定量的に判定するものである。本研究では、身体機能や体重の減少、恒常的な疲労感の自覚などを含む客観的指標からなる改訂日本語版 CHS 基準を用いてフレイルを評価し、その有用性を示した。以上より、TAVR を施行する重症 AS 患者において、改訂日本語版 CHS 基準による客観的評価を行うことは術後アウトカムを予測する指標として有用である可能性がある。

今後の課題と研究展開

本研究では、サンプルサイズと術後 MACCE の発生件数が少なく、一般化には限界があることが考えられた。今後より多くの施設の協力を得ながら多施設かつ多数例による検討が必要であると考えられた。フレイルは重症 AS 患者における TAVR 後の MACCE 発生に関連することに加え、再入院リスクが高いことや転倒などによる要介護状態へ陥りやすいといった多面的な側面を有することから、フレイルの判断精度を高め、適切な治療、ケアに繋げていくことが重要である。今後は、TAVR 前後のフレイルの改善度が予後に与える影響や客観的指標によるフレイルの程度に応じた効果的なリハビリテーションの内容について引き続き検討していく予定である。

9. 謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えていただくとともに終始懇切なる御指導と御校閲を賜りました北海道大学 大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 循環病態内科学教室 安斉俊久 教授に感謝を申し上げます。併せて、本研究を遂行するにあたり終始懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました北海道大学 大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 循環病態内科学教室 永井利幸 准教授に感謝と共に厚く御礼を申し上げます。

また、本研究における計画や実施、データの解析において御指導をいただきました北海道大学 大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 循環病態内科学教室 神谷究 特任講師、天満太郎 診療講師、佐藤琢真 診療講師、水口賢史 客員研究員、竹中秀 助教、石坂傑 助教、岩手医科大学医学部薬理学講座情報伝達医学分野 中尾元基 助教、市立函館病院 循環器内科 徳田裕輔 科長、リハビリ技術科 湯浅敦智 先生に厚く御礼を申し上げます。

また、本臨床研究に参加して下さった全ての患者様、関係者の皆様に深く感謝の意を表します。

10. 利益相反

本論文発表内容に関連し、開示すべき利益相反状態はない。

11. 引用文献

Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, Popma JJ, Ferrucci L and Forman DE (2014) Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol.* 63, 747-762.

Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefevre T, Piazza N, Lachapelle K, Martucci G, Lamy A, Labinaz M, Peterson MD, Arora RC, et al (2017) Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study. *J Am Coll Cardiol.* 70, 689-700.

Arai H and Satake S (2015) English translation of the Kihon Checklist. *Geriatr Gerontol Int.* 15, 518-519.

Auyeung TW, Arai H, Chen LK and Woo J (2020) Letter to the editor: Normative data of handgrip strength in 26344 older adults - a pooled dataset from eight cohorts in Asia. *J Nutr Health Aging.* 24, 125-126.

Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, Jang HC, Kang L, Kim M, Kim S, Kojima T et al (2020) Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc.* 21, 300-307.e302.

Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR et al (2017) 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 52, 616-664.

Folstein MF, Folstein SE and McHugh PR (1975) Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 12, 189-198.

Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G and McBurnie MA (2001) Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 56, M146-156.

Gobbens RJ, Luijkx KG, Wijnen-Sponselee MT and Schols JM (2010) Towards an integral conceptual model of frailty. *J Nutr Health Aging.* 14, 175-181.

Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, Scherr PA and Wallace RB (1994) A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 49, M85-94.

Iung B (2003) A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal.* 24, 1231-1243.

Kosoku A, Iwai T, Kabei K, Nishide S, Machida Y and Uchida J (2023) Frailty and sarcopenia in older kidney transplant recipients: a cross-sectional study. *Eur Geriatr Med.* 14, 861-868.

Kume Y and Kodama A (2022) Association between recovery of frailty state and the nonparametric rest-activity rhythm patterns in the elderly community-dwellers: A 6-month follow-up study during Covid-19 pandemic. *Chronobiol Int.* 39, 1665-1673.

American Thoracic Society Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories (2002) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 166, 111-117.

Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P et al (2019) Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 380, 1695-1705.

Maeda K, Kumamaru H, Kohsaka S, Shimamura K, Mizote I, Yamashita K, Kawamura A, Mukai T, Nakamura D, Takeda Y, Shimizu H et al (2022) A Risk Model for 1-Year Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement From the J-TVT Registry. *JACC Asia.* 2, 635-644.

Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, et al (2014) Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 371, 2155-2166.

Miguelena-Hycka J, Lopez-Menendez J, Prada PC, Rodriguez-Roda J, Martin M, Vigil-Escalera C, Hernandez-Vaquero D, Miguelena JM, Silva J and Gonzalez-Colaço M (2019) Influence of Preoperative Frailty on Health-Related Quality of Life After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 108, 23-29.

Mizuguchi Y, Nakao M, Nagai T, Takahashi Y, Abe T, Kakinoki S, Imagawa S, Matsutani K, Saito T, Takahashi M, et al (2023) Machine learning–based gait analysis to predict clinical frailty scale in elderly patients with heart failure. *European Heart Journal - Digital Health*.

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, et al (2017) 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*. 70, 252-289.

Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG and Enriquez-Sarano M(2006) Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet* 368, 1005-1011.

Orme JG, Reis J and Herz EJ (1986) Factorial and discriminant validity of the Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D) scale. *J Clin Psychol*. 42, 28-33.

Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, et al (2021) 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 143, e72-e227.

Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I and Mitnitski A (2005) A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj* 173, 489-495.

Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Dumont JYE, Feindel CM, Osten M, Natarajan MK, Velianou JL, Martucci G, DeVarennes B, et al (2010) Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol* 55, 1080-1090.

Ross J Jr and Braunwald E (1968) Aortic stenosis. *Circulation*. 38, 61-67.

Satake S and Arai H (2020) The revised Japanese version of the Cardiovascular Health Study criteria (revised J-CHS criteria). *Geriatr Gerontol Int*. 20, 992-993.

Satake S, Shimada H, Yamada M, Kim H, Yoshida H, Gondo Y, Matsubayashi K, Matsushita E, Kuzuya M, Kozaki K, et al (2017) Prevalence of frailty among community-dwellers and outpatients in Japan as defined by the Japanese version of the Cardiovascular Health Study criteria. *Geriatr Gerontol Int.* 17, 2629-2634.

Sepehri A, Beggs T, Hassan A, Rigatto C, Shaw-Daigle C, Tangri N and Arora RC (2014) The impact of frailty on outcomes after cardiac surgery: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 148, 3110-3117.

Shimura T, Yamamoto M, Kano S, Kagase A, Kodama A, Koyama Y, Tsuchikane E, Suzuki T, Otsuka T, Kohsaka S, et al (2017) Impact of the Clinical Frailty Scale on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation.* 135, 2013-2024.

Sunaga A, Hikoso S, Yamada T, Yasumura Y, Uematsu M, Tamaki S, Abe H, Nakagawa Y, Higuchi Y, Fuji H, et al (2021) Prognostic impact of Clinical Frailty Scale in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 8, 3316-3326.

Thaden JJ, Nkomo VT and Enriquez-Sarano M (2014) The global burden of aortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 56, 565-571.

Wu SW, Wu SF, Liang HW, Wu ZT and Huang S (2009) Measuring factors affecting grip strength in a Taiwan Chinese population and a comparison with consolidated norms. *Appl Ergon.* 40, 811-815.

泉知里、江石清行班長 (2020) 日本循環器学会 / 日本胸部外科学会 / 日本血管外科学会 / 日本心臓血管外科学会合同ガイドライン 2020 年改訂版 弁膜症治療のガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/05/JCS2020_Izumi_Eishi_0420.pdf (2024 年 11 月 10 日参照)