

総説

高齢者心不全におけるフレイルの影響

大中玄彦^{1*}, 藤岡重和²

¹高槻赤十字病院 循環器内科

²大阪保健医療大学大学院 保健医療学研究科

要旨

社会の高齢化とともに心不全患者数は増加の一途をたどり、大きな社会問題となってきている。ここ 30 年間で心不全治療は目覚ましい進歩を遂げたにもかかわらず、依然として高齢心不全患者の予後は悪い状態が続いている。この原因として高齢者には多様性のほかに、フレイル、サルコペニア、認知機能障害など特有の問題が存在していることが一因と考えられる。近年、高齢心不全患者にはフレイルを合併した患者が多く、フレイルを合併した心不全患者の予後は非合併の患者と比較し不良であることが明らかとなってきた。一方、これらの患者に適切なリハビリテーション治療や栄養療法を介入することにより予後が改善することも報告されている。現在は心不全患者のフレイルを診断する基準となる方法論はまだ確立されていない。しかし高齢心不全患者の治療に際しては既存の方法論を使用し、フレイルの評価を適切に行い患者の層別化を行うことが、その患者の予後予測や適切な治療介入に際して、重要であることが明らかとなってきた。

受付日 2021 年 1 月 31 日

採択日 2021 年 3 月 16 日

*責任著者

大中玄彦

高槻赤十字病院 循環器内科

E-mail:

onaka@takatsuki.jrc.or.jp

キーワード

フレイル, 心不全, 高齢者

はじめに

慢性心不全は老年期に急増する疾患であり、その有病率は年齢とともに指数関数的に増加する。米国の Framingham 研究によると、心不全の年間新規発症率は、男性及び女性において 60 歳代ではそれぞれ 1.3%と 0.7%、70 歳代では 4.0%と 2.2%、80 歳代では 8.3%と 7.8%であった¹⁾。高齢化が進む我が国においては、現在約 120 万人程度の心不全患者が存在するとされ、その数は 2030 年頃までは増加し続け約 130 万人に達すると予想されており、この急激な増加は社会問題となっている²⁾。ここ 30 年間で心不全治療は目覚ましい進歩を遂げ、特に左室駆出率の低下し

た心不全 (heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF) に対しては、症状や長期予後を改善するエビデンスに基づいた治療法が確立されてきた。しかしながら、高齢心不全患者の予後や QOL(Quality of Life)は依然として悪い状態が続いている^{3,4)} (Fig. 1)。これは高齢者、とくに後期高齢者は若年者と比較し、心臓だけでなく、他にもさまざまな疾患を抱えていることが多く、さらにフレイル(虚弱)やサルコペニア、認知症といった高齢者に特有の問題が存在しているためである。近年、フレイルやサルコペニアの概念は、高齢心不全患者の治療における重要な介入ポイントとして認識されるようになってきた。

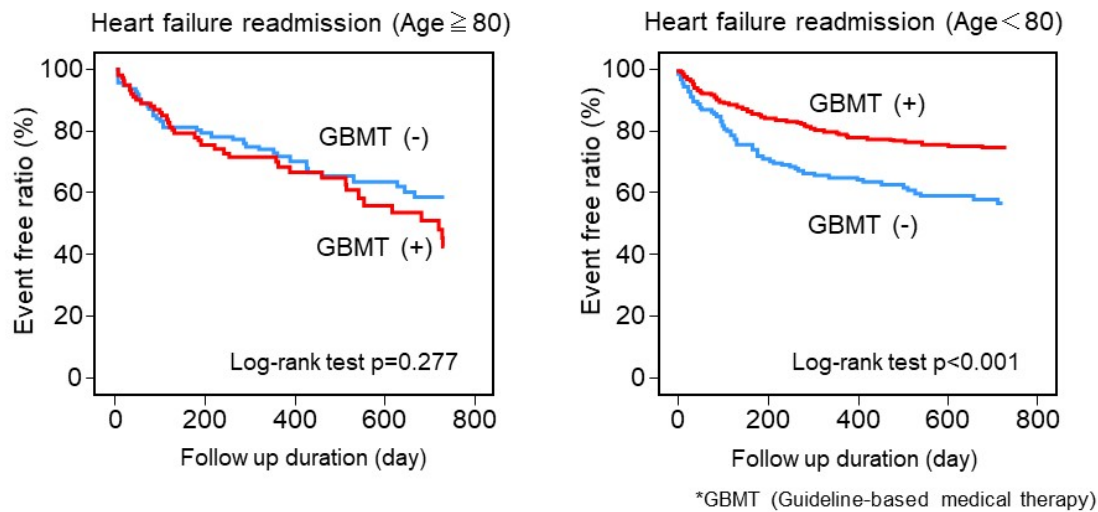


Fig. 1. Rehospitalization rates in patients with heart failure treated in accordance with the guidelines, adapted from Akita et al.⁴⁾

The left graph shows the readmission rates of heart failure patients aged >80 years. Guideline-based medical therapy (GBMT) showed no effect. The right graph shows the readmission rates of patients aged <80 years. The use of GBMT was associated with better clinical outcome among the younger heart failure patients.

心不全とフレイル

フレイルとは、加齢に伴う様々な臓器の機能変化や恒常性・予備能力の低下によって健康障害に対する脆弱性が増加した状態である。その診断には Fried らが提唱する、体重減少、疲労感、歩行速度の低下、握力低下、身体活動の低下の 5 項目のうち 3 項目以上が該当した場合をフレイルとする基準が広く用いられている⁵⁾。

高齢者の心不全にはフレイルを合併していることが多く、その有病率は外来患者では 19%から 52%⁶⁻⁸⁾、入院患者ではさらに高く 50%から 76%と報告されている⁹⁻¹¹⁾。また心不全のタイプでは左室駆出率の保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF) が左室駆出率の低下した心不全 (HFrEF) と比較しフレイルの合併が多く、HFpEF 患者の 60-90%がフレイルであることが確認されている^{8,12)}。この傾向は高齢者では HFpEF の患者比率が高いためと考えられる。フレイルを合併した心不全患者は非フレイルの患者と比較し呼吸困難や睡眠障害、うつ症状などの訴えが多く QOL の低下が顕著である¹³⁾。また最近のメタ解析では Fried 表現型を用いて診断されたフレイル合併心不全患者は非フレイル患者と比較し入院リスクが 57%高く、死亡リスクが 80%高いことが示された⁷⁾。さらに心不全で入院した 70 歳以上の非介護状態の心不全患者 450 人のコホート研究 (FRAIL-HA) では、フレイル

の存在は 1 年後の死亡率、再入院、心機能低下のリスク増加と密接な関係が認められた¹⁴⁾ (Fig. 2)。心不全患者にフレイルが合併しているか否かを丁寧に評価することは、リスクが高い心不全患者を層別化し、予後を予測する上で重要な診療行為である。一方、11.4 年の追跡調査を行った高齢者のコホート研究 (参加時の平均年齢 74 歳) では、フレイルを併存している高齢者が非フレイルの高齢者と比較し心不全の発症が有意に多く、フレイルは心不全発症の独立したリスク因子であることが実証された¹⁵⁾。これらのことから高齢者にとって心不全とフレイルは相互に密接に関係した病態であることが理解できる。

フレイルを評価する手段として臨床の現場では前述した Fried らによる表現型モデルと Rockwood らによって開発された Frailty Index¹⁶⁾がよく使用されている。Fried 表現型を用いた最近の心不全患者の研究では、慢性心不全患者において Fried 表現型が高い予後予測能を持つことが報告された^{7,12)}。また重症心不全患者での左室補助循環装置装着前のフレイルの評価を Frailty Index を用いて行った研究では、フレイルと死亡リスクは有意に相関した¹⁷⁾。しかし、いずれの方法論も心不全での使用についての有効性はまだ十分には確認されているとは言えない⁶⁾。心不全患者の予後評価にあたり十分に検証された心不全患者のフレイル評価方法の確立は重要な課題と考えられている。

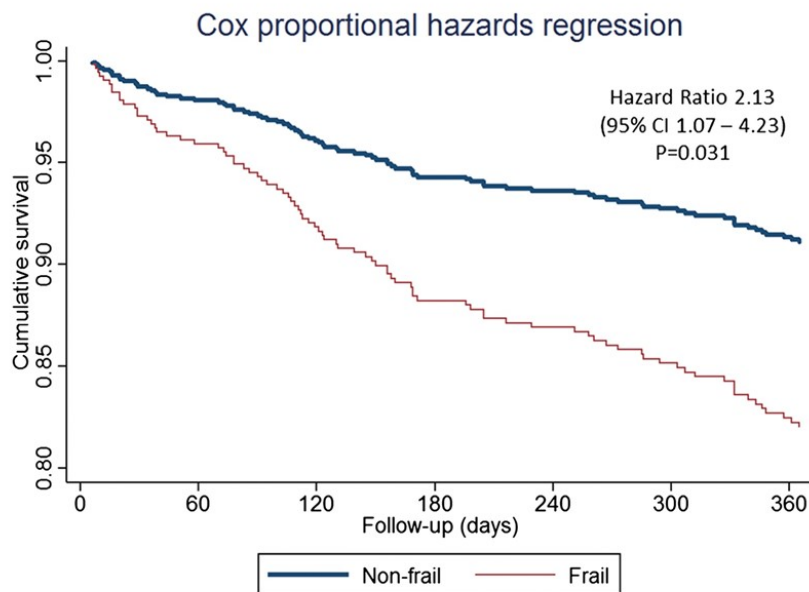


Fig. 2. Frailty and all-cause mortality of patients with heart failure, adapted from Vidan et al.¹⁴.

Frailty is associated with a 2.13-fold increase in 1-year mortality risk (95% confidence interval, 1.07–4.23).

心不全とサルコペニア

Fried 基準と Frailty Index はフレイルの評価方法としては、基礎となる概念と方法論は異なるが、両者とも歩行速度や握力などの客観的な身体能力の測定に大きく依存している。サルコペニアは、筋の量的低下と機能低下(筋力、歩行速度)の双方を含めた概念であり、身体的フレイルの重要な構成要因である。本邦での診断ではアジア人の体格や生活習慣を考慮して作成されたアジアのワーキンググループ (AWGS) による判定基準が主に使用される¹⁸⁾。

サルコペニアは、主に加齢によって生じる一次性(原発性)サルコペニアと、活動低下・低栄養・疾患が誘因となる二次性サルコペニアとに分類される。心不全患者に生じるサルコペニアは二次性サルコペニアであるが、高齢の心不全患者が多い日本の現状では一次性和二次性の両方の要素が複雑に絡み合っており明確な区別は困難である。サルコペニアは筋肉の同化・異化のバランスが異化に傾くことにより発症する。老化の過程ではインスリン抵抗性の悪化と、インスリン様成長因子-1 (Insulin like growth factors 1: IGF-1) や性ホルモン、成長ホルモンの低下、さらにコルチゾールや TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 などの炎症性サイトカインの増加がおこる。加齢によるこれらのホルモンバランスの変化と全身の慢性的な炎症が筋肉の分解を促進し、一次性サルコペニアの原因になると考えられている¹⁹⁾。

一方、心不全による二次性サルコペニアの原因は次のように理解される。心不全の基本的な病態生理は低心拍出量とうっ血である。心拍出量の低下により組織は低酸素となり、細胞のアポトーシス、炎症が引き起こされ、また慢性的なうっ血や灌流低下により、腸管の虚血、腸内細菌の転座による炎症性経路の発現がおこる。さらに、心不全における神経体液因子の活性化も、炎症促進状態に寄与している可能性が推測されている²⁰⁾。これらの病態生理のため心不全患者では筋肉の異化が進行し量的・質的な低下が出現する。

サルコペニア全体の有病率は65歳から70歳で5~13%、80歳以上では11~50%と報告されており、心不全を合併したサルコペニアの頻度は200人の心不全患者(平均年齢69 \pm 10歳、NYHA II~III度)の検討では19.5%と報告されている²¹⁾。心不全を合併したサルコペニアの診断は通常、サルコペニアと同様に行うが、実施が容易で、実臨床に組み込みやすい評価方法として歩行速度と手の握力強度がある。歩行速度は、心不全患者の有害事象の独立した予測因子であることが多くの論文で示されている^{22,23)}。高齢者34485人を対象とした研究では、歩行速度の0.1m/秒の増加ごとに死亡リスクが12%低下することが報告されている²⁴⁾。同様に、歩行速度が遅いと死亡リスクが4倍、入院リスクが2倍になることも報告されている²⁵⁾。握力は、歩行ができない患者や入院中の患者、より進行した疾患を持つ患者での

評価に適している。すべてのステージの心不全患者に対して握力の低下と心血管有害事象の発症には相関があることが示されている²⁶⁻²⁸⁾。

フレイルを合併した心不全患者の治療

フレイルに関する重要な概念として、「フレイルは、適切な介入により可逆性を有する状態である」という点がある²⁹⁾。したがって早期にフレイルを診断し適切な介入を行うことにより、虚弱の状態から壮健(自立)へ回復させることは高齢心不全患者を診療するにあたって大切なポイントとなる。身体的フレイルであるサルコペニアと心不全の病態生理には類似した点が多いため、心機能障害と筋機能障害を同時に標的とした治療戦略が有益であると考えられている。言うまでもなく、フレイルの主体が心不全による二次性サルコペニアの場合には、心不全の治療による病態のコントロールを第一に考えることが必要である。一方、心不全患者の虚弱性にはサルコペニアによる運動機能障害の関与が大きな比重を占めているため、筋の機能低下(筋力、歩行速度)の回復を目的としたリハビリテーションと、筋の量的低下の改善を目的とした栄養管理の介入が患者の自覚症状の改善や臨床転帰を改善するために有用である。

1. リハビリテーション治療

運動には骨格筋の同化作用を促進し異化作用を抑制する効果があるため、リハビリテーションはサルコペニアの予防、改善に最も有効な介入手段である。サルコペニアを合併した心不全患者では患者個人に合わせた低～中強度負荷のレジスタンストレーニングを全身の有酸素運動に組み合わせることが、運動耐容能およびQOL改善に有効であるとさ

れている³⁰⁾。心不全患者に対するレジスタンストレーニングは、心臓への後負荷が増加するため長い間控えられてきたが、1990年以降、欧米でレジスタンストレーニングの安全性が報告され、現在では安定した心不全患者の治療方法の一つとして推奨されるまでに至った。高齢の心不全患者を対象としたレジスタンストレーニングの有効性の検証も行われ、定量的なトレーニングは、高齢者にも同様に筋肉量や筋力の増加をきたし、最大酸素摂取量や6分間歩行距離が改善することが確認された³¹⁾。また、急性増悪をきたした高齢心不全患者へのリハビリテーションの有効性を検証するためのパイロット試験(EHAB-HFパイロット試験)が行われた³²⁾。この試験は急性心不全で入院したフレイルを合併する高齢患者を対象とし、入院中よりリハビリテーションを積極的に介入し、退院後も12週間にわたってリハビリテーションを継続し有効性を検証した。リハビリテーション介入プログラムの目標は、バランス、筋力、運動性、持久力という4つの領域の身体活動を向上させることであった。具体的には、静的および動的なバランストレーニング(例:狭い場所での立位保持、立ち上がりとリーチ運動)、モビリティトレーニング(例:瞬時の歩行開始と停止、方向転換)、下肢を中心とした筋力トレーニング(例:椅子からの立ち上がり、踏み台昇降)、および持久力トレーニング(歩行訓練の持続)が行われた。その結果、介入3カ月後には身体機能の改善が認められ(Fig. 3)、6カ月後には全ての原因による再入院の減少が認められた。現在このパイロット試験の結果を踏まえた本試験が進行中であり結果が期待される。

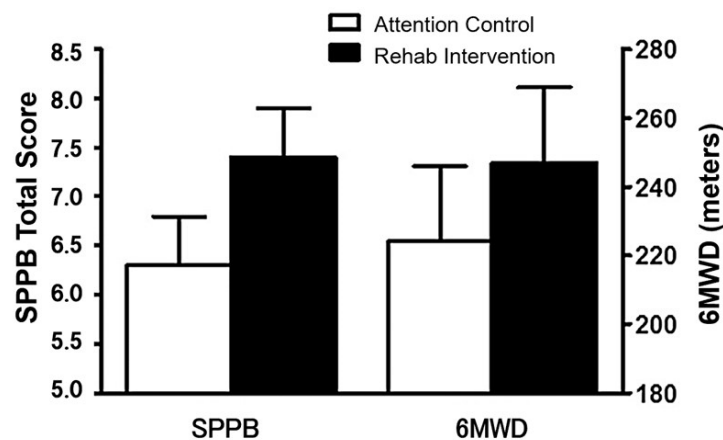


Fig. 3. Efficacy of rehabilitation intervention in older patients with heart failure, adapted from Reeves et al.³²⁾
Comparison of short physical performance battery (SPPB) scores and 6-minute walk distances (6MWD). At 3 months after hospital discharge, the intervention effect size was +1.1 units for the SPPB score and +23 m for the 6MWD.

2. 栄養補充治療

一般に高齢者において、様々な要因が栄養障害または低栄養をもたらす。栄養障害によって筋肉量が低下しサルコペニアが発症し、その結果として虚弱となりフレイルの悪循環サイクルに陥る。さらに重症の心不全患者では、しばしば腸管の浮腫に伴う吸収不良と食欲不振が引き起こされ悪循環を加速する。この悪循環にブレーキをかけるには筋タンパクの合成の促進と分解の抑制が必要である。筋タンパクの合成を促進するには適切なアミノ酸の摂取と前述したとおりの運動が有効であり、分解の抑制には炎症疾患のコントロールが必要であると考えられている³³⁾。心不全患者における栄養療法ははまだ十分に確立されているとは言えないが、6ヵ月間の栄養サポートプログラムであるPICNIC試験では、栄養不良の心不全患者の1年死亡率と再入院率が、個別の栄養指導によって有意に低下したことが示された³⁴⁾。またGOURMET-HF試験では、退院した心不全患者を対象とし、通常の治療と比較して、在宅での完全栄養食、減塩食を摂取することが、患者の自覚症状、QOL、再入院率に改善が認められ、食事介入が有益性をもたらす可能性があることが示された³⁵⁾。

3. その他

心不全では腎機能障害を合併することが多いためビタミンD欠乏状態が高頻度に見られる。ビタミンDの欠乏は高齢者では心不全の有無にかかわらず筋肉量の減少や身体能力の低下と関連している³⁶⁾。ビタミンDは、レニン-アンジオテンシン系、カルシウムハンドリング、炎症、血圧、内皮機能を調節することにより、心不全の病態生理に影響を与え、さらにこれを補充することにより心不全患者の炎症性サイトカインの血清レベルを低下させることが報告されている³⁷⁾。ビタミンDの補充治療はサルコペニアを合併した心不全の治療に有効性が期待されている。

おわりに

フレイルは、加齢と慢性疾患の両方に関連する複雑な臨床症候群であり、高齢の心不全患者に多く合併し、死亡を含めた心血管イベントの発症に大きな影響を与える。増加する心不全患者の中で高齢者の占める割合が高いにもかかわらず、現在の心不全治療は高齢者特有の問題点である、フレイルやサルコペニアに十分配慮された治療が行われているとは言えない。心不全診断のアルゴリズムに虚弱性の項目を含めることにより高齢心不全患者におけるフレイル合併の有無を評価することが可能となり、フレイルの有害性を考慮した個別化された医療介入を実施することができる。日常的にフレイルのスクリーニングを外来および入院患者に行うためには多職種によるチーム医療の介入が必要とな

る。多職種の介入により、フレイルを意識した高齢心不全患者の治療が可能となり、このハイリスクな患者集団の生活の質や予後を改善することができると思われる。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al.: Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 106: 3068-3072, 2002.
- 2) Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, et al.: Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055. *Circ J* 7: 489-491, 2008.
- 3) Burnett H, Earley A, Voors AA et al.: Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. *Circ Heart Fail* 10: e003529, 2017.
- 4) Akita K, Kohno T, Kohsaka S et al.: Current use of guideline-based medical therapy in elderly patients admitted with acute heart failure with reduced ejection fraction and its impact on event-free survival. *Int J Cardiol* 235: 162-168, 2017.
- 5) Fried LP, Tangen CM, Walston J et al.: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56: M146-M156, 2001.
- 6) McDonagh J, Martin L, Ferguson C, et al.: Frailty assessment instruments in heart failure: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs* 17: 23-35, 2018.
- 7) Yang X, Lupon J, Vidan MT, et al.: Impact of frailty on mortality and hospitalization in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 7: e008251, 2018.
- 8) Sze S, Pellicori P, Zhang J, et al.: Identification of frailty in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* 7: 291-302, 2019.
- 9) Madan SA, Fida N, Barman P, et al.: Frailty assessment in advanced heart failure. *J Card Fail* 22: 840-4, 2016.
- 10) Joyce E: Frailty in advanced heart failure. *Heart Fail Clin* 12: 363-74, 2016.
- 11) Pandey A, Kitzman D, Whellan DJ et al.: Frailty



- Among Older Decompensated Heart Failure Patients. *Am Coll Cardiol HF* 7:1079–88, 2019.
- 12) Sanders NA, Supiano MA, Lewis EF, et al.: The frailty syndrome and outcomes in the TOPCAT trial. *Eur J Heart Fail* 20: 1570–7, 2018.
 - 13) Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO et al.: Identifying a relationship between physical frailty and heart failure symptoms. *J Cardiovasc Nurs* 33: E1–7, 2018.
 - 14) Vidan MT, Blaya-Novakova V, Sanchez E, et al.: Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non-dependent elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 18: 869–75, 2016.
 - 15) 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* 166: 887–94, 2013.
 - 16) Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al.: A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 173: 489–95, 2005.
 - 17) Dunlay SM, Park SJ, Joyce LD, et al.: Frailty and outcomes after implantation of left ventricular assist device as destination therapy. *J Heart Lung Transplant* 33: 359–65, 2014.
 - 18) Chen LK, Woo J, Arai H, et al.: Asian Working Group for Sarcopenia Response to the Emphasis on Anterior Thigh Muscle Mass in Sarcopenia Diagnosis. *J Am Med Dir Assoc* 8: 1174-1175, 2020.
 - 19) Marcell TJ: Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58: M911-6, 2003.
 - 20) McDonagh J, Martin L, Ferguson C, et al.: Frailty assessment instruments in heart failure: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs* 17: 23-35, 2018.
 - 21) Fülster S, Tacke M, Sandek A et al.: Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J* 34:512-9, 2013.
 - 22) Perera S, Mody SH, Woodman RC, et al.: Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *J Am Geriatr Soc* 54: 743-749, 2006.
 - 23) Volpato S, Cavalieri M, Sioulis F, et al.: Predictive value of the Short Physical Performance Battery following hospitalization in older patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 66: 89-96, 2011.
 - 24) Guralnik JM, Ferrucci L, 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* 55: M221-M231, 2000.
 - 25) Gastelurrutia P, Lupon J, Altimir S, et al.: Frailty is a key determinant of survival in heart failure patients. *Int J Cardiol* 175: 62-66, 2014.
 - 26) Maurer MS, E. Reyentovich HA, Reyentovich A, et al.: Can a left ventricular assist device in individuals with advanced systolic heart failure improve or reverse frailty? *J Am Geriatr Soc* 65: 2383-2390, 2017.
 - 27) Gorodeski EZ, Goyal P, Hummel SI, et al.: Domain management approach to heart failure in the geriatric patient: present and future. *J Am Coll Cardiol* 71: 1921-1936, 2018.
 - 28) Van Tassell BW, Canada J, Carbone S, et al.: Interleukin-1 blockade in recently decompensated systolic heart failure: results from REDHART (Recently Decompensated Heart Failure Anakinra Response Trial). *Circ Heart Fail* 10: e004373, 2017.
 - 29) Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, et al.: Frailty consensus: A call to action. *J Am Med Dir Assoc* 14: 392–397, 2013.
 - 30) Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, et al.: Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 13: 347-357, 2011.
 - 31) Fleg JL: Exercise Therapy for Older Heart Failure Patients. *Heart Fail Clin* 13: 607-617, 2017.
 - 32) Reeves GR, Whellan DJ, O'Connor CM: A Novel Rehabilitation Intervention for Older Patients With Acute Decompensated Heart Failure: The REHAB-HF Pilot Study. *JACC Heart Fail* 5: 359-366, 2017.
 - 33) Walston J, Fried LP: Frailty and the older man. *Med Clin North Am* 83: 1173-94, 1999.
 - 34) Bonilla-Palomas JL, Gamez-Lopez AL, Castillo-Dominguez JC, et al.: Nutritional intervention in



- malnourished hospitalized patients with heart failure. *Arch Med Res* 47: 535-40, 2016.
- 35) Hummel SL, Karmally W, Gillespie BW, et al.: Home-delivered meals postdischarge from heart failure hospitalization. *Circ Heart Fail* 11: e004886, 2018.
- 36) Witham, MD: Vitamin D in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 8: 123-130, 2011
- 37) Saitoh M, Ebner N. von Haehling S, et al.: Therapeutic considerations of sarcopenia in heart failure patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 16: 133-142, 2018.



Review

Impact of frailty on heart failure in elderly patients

Haruhiko Onaka^{1*}, Shigekazu Fujioka²

¹Department of Cardiology, Takatsuki Red Cross Hospital, Takatsuki, Japan

²Department of Rehabilitation Science, Faculty of Allied Health Sciences, Osaka Health Science University, Osaka, Japan

ABSTRACT

Congestive heart failure prevalence increases with age and its rates double approximately every 10 years. With the aging of society, the increase in number of patients with heart failure has become a major social problem. Despite the remarkable progress in the treatment of heart failure (especially heart failure with reduced ejection fraction) over the past three decades, the prognosis of elderly patients with heart failure remains poor, partly due to the diversity of the elderly population and their unique problems, such as frailty, sarcopenia, and cognitive impairment. Frailty is a syndrome characterized by an exaggerated decline in function and reserve of multiple physiological systems, resulting in a lower homeostatic tolerance of stressors and increased sensitivity and vulnerability to a wide range of adverse outcomes. Recent studies have clarified that heart failure is complicated by frailty in many elderly patients and that the prognosis of these patients is poorer with the presence of frailty. However, the prognosis can be improved with appropriate rehabilitation and nutritional therapy. Frailty and heart failure share common pathological mechanisms and associated with worse clinical and patient-oriented outcomes. At present, no diagnostic method has been established for frailty in patients with heart failure. In the treatment of elderly patients with heart failure, proper assessment and frailty stratification, even with the existing methods, are important for predicting prognosis and providing the appropriate therapeutic interventions. This review discusses the burden of frailty, the conceptual underpinnings of frailty in older patients with heart failure, and potential strategies for the assessment, screening, and management of frailty in this vulnerable patient population.

Key words: Frailty, heart failure, elderly