

## Original Article

## 高齢心不全患者の入院時認知機能障害が退院時の日常生活動作に与える影響

野中裕樹,<sup>1,2</sup> 藤井 廉,<sup>2</sup> 田中慎一郎,<sup>2</sup> 田平一行<sup>1</sup><sup>1</sup>畿央大学大学院健康科学研究科<sup>2</sup>医療法人田中会武蔵ヶ丘病院武蔵ヶ丘臨床研究センター

## 要旨

Nonaka Y, Fujii R, Tanaka S, Tabira K. Effect of cognitive impairment at admission on activities of daily living at discharge in older patients with heart failure. *Jpn J Compr Rehabil Sci* 2023; 14: 78–83.

【目的】改訂長谷川式簡易知能評価スケール (Hasegawa's dementia Scale-Revised: HDS-R) は高齢者の認知機能のスクリーニング評価として広く使用されている。本研究では高齢の心不全 (heart failure: HF) 患者において入院時の認知機能障害 (cognitive impairment: CI) が退院時の日常生活動作 (activities of daily living: ADL) に与える影響を検討した。

【方法】この後方視的観察研究では2016年4月から2022年12月の期間に、急性非代償性HFにて入院した394名が取り込まれた。年齢、性別、Body Mass Index、在院日数、リハビリテーション開始日、New York Heart Association (NYHA) 心機能分類、Charlson Comorbidity Index、服薬状況、脳性ナトリウム利尿ペプチド、左室駆出率、腎機能、ヘモグロビン値、血清アルブミン値、Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)、Barthel Index (BI)、HDS-Rを $\chi^2$ 検定、対応のない $t$ 検定、Mann-Whitney  $U$ 検定、重回帰分析を用いて解析した。

【結果】394名のうち、最終的に包含基準を満たした102名が本研究に取り込まれた。先行研究に基づきADL自立群 ( $n=44$ ) とADL非自立群 ( $n=58$ ) に分類した。重回帰分析により、年齢、性別、NYHA心機能分類、GNRI、入院時のBI scoreの影響を考慮しても、入院時のCIが退院時のBI scoreに独立して関連することが示された。

【結語】本研究の結果は、高齢HF患者のADL改善を目的としたリハビリテーション介入において、CIの有無がADLの改善に影響する可能性を示したものである。

である。

**キーワード**：心不全、高齢者、日常生活動作、認知機能障害

## はじめに

日本は世界一の長寿国であり、出生率も低いいため高齢化が進んでいる。その結果として、心不全 (heart failure: HF) 患者や認知症患者の増加が公衆衛生上の問題となっている。HFは世界中の高齢者の入院や死亡の主な原因で、日本におけるHF患者数は2025年には128万人に達することが予想されている [1,2]。先行研究により、日本のHF患者の特徴として、高齢で、認知症や複数の併存疾患を有しており、身体機能や日常生活動作 (activities of daily living: ADL) が低下しており、短期間に複数回の入退院を繰り返すことが報告されている [3,4]。

2013年時点で日本人の認知症有病率は2.9～12.5%であり、今後の増加が予想されているが、近年の正確な認知症有病率に関するデータはない [5]。今後25年間で、65歳以上の日本人高齢者の認知症有病率は25%を超えると予想されている [6]。近年のHFに対する治療の進歩により、HF患者の高齢化が進んでおり、それに伴いHF患者の認知機能障害 (cognitive impairment: CI) が問題となっている。HF患者はCIを合併しやすいと考えられているが [1,7–10]、HF患者での認知機能障害の頻度は25～80%と一定の見解は得られていない [10–15]。この理由には、認知機能を評価するために使用される測定方法や測定時期のHFの状態 (例えば罹患歴や重症度)、併存疾患による影響など、さまざまな要因が考えられる。しかし、CIを有することで患者自身が行うセルフケアや内服管理や塩分制限などの自己管理が不十分となり、退院後早期の再入院に至る危険性が考えられる。そのためHF患者に対する認知機能評価は重要であり、入院中に認知機能評価を行うことが望ましい。

心臓リハビリテーション (cardiac rehabilitation: CR) の目的の一つにADLの改善があり、ADLは高齢HF患者の再入院リスクに独立して影響することが報告されている [3]。そのため入院中にCRを行うことで入院中のADLの維持、改善を図ることは極めて重要である。先行研究により、低い Short Physical

著者連絡先：野中裕樹

医療法人田中会武蔵ヶ丘病院 武蔵ヶ丘臨床研究センター

〒861-8003 熊本県熊本市北区楠7-15-1

E-mail : y.nonaka0129@gmail.com

2023年10月6日受理

利益相反:本研究において開示すべき利益相反はない。

Performance Battery (SPPB) score は将来の ADL 低下に強く関連することが報告されている [16]. その一方で, CI は高齢者の ADL 低下の危険因子であるが [17], HF を有する高齢患者において CI と ADL の関係は明らかになっていない. さらに, CI の有無が HF 患者の入院期の ADL 改善にどの程度影響するかは不明である. HF 患者は健常者と比較して, 年齢や性別, 合併症などで補正しても CI が多かったことが報告されている [18]. 過去の報告では, HF 患者の 6 分間歩行距離と認知機能の関連が示されている [19]. さらに, HF 患者の認知機能は, 再入院や死亡といった有害な予後に関連することが明らかとなっており [20], 認知機能の低下は ADL の改善にも影響を及ぼすかもしれない.

本研究は入院期高齢 HF 患者において CI の有無が退院時の ADL に与える影響を調査することを目的とし, われわれは CI の有無が高齢 HF 患者において入院期の ADL 改善に影響を与えると仮説を立てた.

## 方法

### 1. 研究デザインと参加者

本後方視的研究は 2016 年 4 月から 2022 年 12 月の期間に急性非代償性心不全 (acute decompensated heart failure: ADHF) の診断にて熊本の地域密着型病院に入院した心不全患者 394 名を対象とした. ADHF の診断はフラミンガム基準および日本のガイドラインに基づき, 経験豊富な医師が行った [21]. 本研究への取込基準は, ① 65 歳以上の者, ② 自立もしくは介助下での歩行が可能な者とした. 除外基準は, ① データ欠損を認める者, ② 入院中に死亡した者, ③ 医師から入院中のリハビリテーションオーダーが出なかった者とした. リハビリテーションの開始時期は HF 治療により全身状態が安定し主治医よりリハビリテーションのオーダーが出された時点で開始し, 理学療法士および作業療法士によってレジスタンストレーニングや有酸素運動, ADL トレーニングを中心に実施した. 運動強度や中止基準は日本の CR に関するガイドラインに則り, 主治医および循環器内科医の指示により決定された [22].

### 2. 倫理的配慮

本研究はヘルシンキ宣言と日本の臨床研究倫理指針に基づき, 当院倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号: 2022-6).

### 3. 変数

年齢, 性別, Body Mass Index, 在院日数, リハビリテーション開始日, New York Heart Association (NYHA) 心機能分類, Charlson Comorbidity Index (CCI), 服薬状況, 脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP), left ventricular ejection fraction (LVEF), クレアチニン, 尿素窒素, 推定糸球体濾過量, ヘモグロビン値, 血清アルブミン値 (Alb), Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI), Barthel Index (BI), 改訂長谷川式簡易知能評価スケール (Hasegawa's dementia Scale-Revised: HDS-R) を医療カルテより収集した. NYHA 心機能分類は経験豊富な循環器専門医と心臓リハビリテーション指導士の資

格を有する心大血管リハビリテーション専従の理学療法士により分類された. なお, BI に関しては入院時データと退院時データを使用し, その他の変数は入院時データを使用した. 認知機能評価に関して, ADHF の治療が行われた後, リハビリテーション介入が開始された時点で測定した.

### 4. 統計解析

患者特性および臨床パラメーターは, Shapiro-Wilk 検定の結果に従い平均値 ± 標準偏差または中央値 [四分位範囲] で表示した. 薬剤は数 (%) で表示し, 性別と NYHA 心機能分類, CI は数で表示した. 過去の研究で用いられた BI score のカットオフ値に基づいて患者を 2 つのグループに分類し,  $\chi^2$  検定, 対応のない *t* 検定および Mann-Whitney *U* 検定を使用して 2 つのグループ間の患者特性および臨床パラメーターを比較した. 次に重回帰分析を行い, 入院時の CI が退院時の BI score と独立して関連しているか確認した. バイアスを調整するために選択した共変量は年齢, 性別, NYHA 心機能分類, GNRI, 入院時 BI score であった.

すべての統計解析は R-2.8.1 を用いて解析した. すべての解析において,  $p < 0.05$  は統計学的有意差を示す.

## 結果

### 1. ベースライン特性

研究期間中に ADHF で入院した 394 人の患者のうち, 228 人が取込基準を満たした. 除外基準に基づき, 126 人の患者が除外された: 研究への同意が得られなかった ( $N=1$ ), 入院中の転院または死亡 ( $N=44$ ), データの欠落 ( $N=75$ ), 入院中にリハビリテーションが処方されなかった ( $N=6$ ), であった. 最終的に 102 人の患者のデータが解析に含まれた (図 1).

全参加者の年齢中央値は 87.0 歳 [82-90 歳] で, 52.0% が女性であった. 先行研究に基づき, 参加者は退院時に ADL が自立している群 (自立群 [BI  $\geq$  85]:  $N=44$ ) と, 退院時に ADL が自立していない群 (非自立群 [BI  $<$  85]:  $N=58$ ) に分類した [24]. 退院の基準は, HF 治療により全身状態が安定し, 退院可能であると主治医が判断し, 決定された. 自立群と非自立群のベースライン特性を表 1 に示す. 退院時に ADL が自立していた患者は全体の 43.1% であった (男性: 18 人, 女性: 26 人). 非自立群は自立群より年齢が高く ( $p < 0.001$ ), NYHA 心機能分類が重症で ( $p < 0.001$ ), 入院時の栄養状態が悪く (Alb:  $p < 0.001$ , GNRI:  $p = 0.003$ ), 入院時の HDS-R score, 入院時と退院時の BI score が低かった ( $p < 0.001$ ). さらに, HDS-R のカットオフ値に基づく CI は非自立群で有意に多かった ( $p < 0.001$ ). 両群間で BNP や LVEF に有意差は認めなかった (BNP:  $p = 0.084$ , LVEF:  $p = 0.598$ ).

### 2. 入院時認知機能障害と退院時 ADL の関係

重回帰分析の結果を表 2 に示す. 重回帰分析は, 入院時の CI が退院時の BI score と独立して関連するか確認するために実施した. バイアスを調整するために選択された共変量は, 年齢, 性別, NYHA 心機能分類, GNRI, 入院時 BI score であった. 解析の結果,

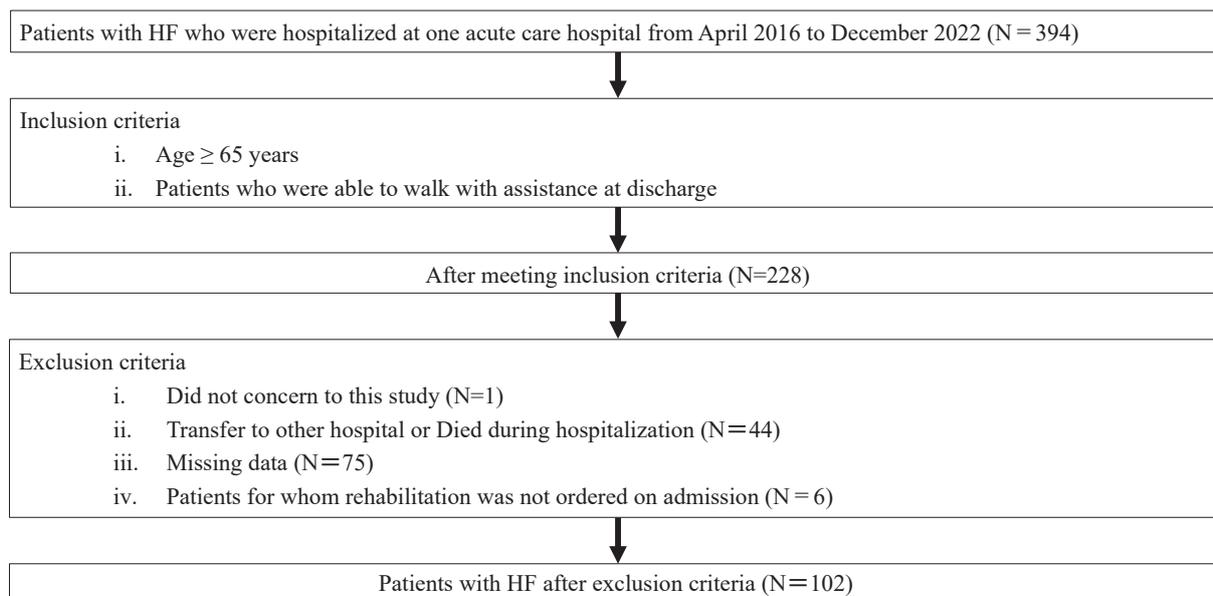


図 1. 本研究の取込基準

表 1. 退院時の ADL 自立・非自立で層別化した患者特性

Variables	Overall (n=102)	BI≥85 (n=44)	BI<85 (n=58)	P Value
<i>Clinical parameter</i>				
Age, (yr)	87.0 [82–90]	83.5 [79–88]	88 [84–91]	<0.001
Sex (male/female)	49/53	18/26	31/27	0.235
BMI, (kg/m <sup>2</sup> )	22.8 [19.8–26.3]	23.9 [19.9–27.0]	22.5 [19.1–24.5]	0.145
Length of hospital stay, (d)	23 [17–38]	22 [16–30]	27 [18–40]	0.334
Initiation of rehabilitation, (d)	4 [2–7]	4 [2–6]	5 [3–7]	0.168
NYHA class (I/II/III/IV)	0/55/47/0	0/39/23/0	0/16/24/0	<0.001
<i>Comorbidity</i>				
CCI	2 [2–3]	2 [2–3]	2 [2–3]	0.104
<i>Medication</i>				
β-Blocker	51 (50.0)	21 (47.7)	30 (51.7)	0.842
ACE-I/ARB	42 (41.2)	18 (40.9)	24 (41.4)	> 0.999
Diuretic	80 (78.4)	33 (75.0)	47 (81.0)	0.477
<i>Cardiac function</i>				
LVEF, (%)	64.0 [56.0–73.0]	64.0 [56.0–70.5]	64.0 [55.0–73.0]	0.598
<i>Laboratory data</i>				
BNP, (pg/mL)	310.0 [163.0–483.0]	274.0 [152.0–404.0]	333.0 [187.0–540.0]	0.084
Cr, (g/dL)	1.1 [0.7–1.4]	1.0 [0.7–1.2]	1.0 [0.8–1.5]	0.463
BUN, (g/dL)	20.8 [16.0–28.3]	19.0 [15.7–24.7]	22.4 [16.0–30.7]	0.186
eGFR, (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	44.3±18.5	45.3±19.5	43.4±18.0	0.612
Hb, (g/dL)	11.4±1.7	11.6±2.1	11.3±1.4	0.271
<i>Nutrition</i>				
Alb, (g/dL)	3.4±0.5	3.6±0.5	3.3±0.5	<0.001
GNRI	90.0±8.8	92.9±8.0	87.8±8.9	0.003
<i>ADL and cognitive function</i>				
BI score at admission	48.4±23.5	64.9±18.9	35.9±18.3	<0.001
BI score at discharge	80 [60–90]	95 [90–100]	60 [50–75]	<0.001
HDS-R score	20.8±6.4	23.7±4.1	18.7±7.1	<0.001
CI at admission	40	8	32	<0.001

Data are presented as mean ± standard deviation or median [25–75 percentile (inter-quartile range, IQR)] or number (percentage). ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor; Alb, albumin; ARB, angiotensin receptor blocker; BI, Barthel index; BMI, body mass index; BNP, brain natriuretic peptide; BUN, blood urea nitrogen; CCI, Charlson comorbidity index; CI, cognitive impairment; Cr, creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GNRI, geriatric nutritional risk index; Hb, hemoglobin; HDS-R, revised hasegawa dementia scale; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association.

表 2. 重回帰分析を用いた退院時 ADL に関連する要因の検討

Variables	B	95% Confidence Interval	SE	$\beta$	P Value
Age, (yr)	-0.569	-1.007, -0.132	0.220	-0.183	0.011
Sex, (male/female)	-0.037	-5.982, 5.907	2.994	0.0004	0.990
NYHA	-9.664	-15.712, -3.616	3.046	-0.241	0.002
GNRI	0.439	0.106, 0.772	0.167	0.181	0.010
BI score at admission	0.406	0.271, 0.542	0.068	0.442	<0.001
CI at admission	-6.949	-12.962, -0.936	3.028	-0.158	0.023

adjusted  $R^2$ : 0.564,  $P < 0.001$

BI, Barthel index; CI, cognitive impairment; GNRI, geriatric nutritional risk index; NYHA, New York Heart Association.

入院時の CI は、年齢や性別、NYHA 心機能分類、GNRI、入院時の BI score の影響を考慮しても退院時の BI score と独立して関連していた (B: -6.949, 95% CI: -12.962 - -0.936,  $\beta$ : -0.158,  $p = 0.023$ ).

### 考察

われわれの知る限り、本研究は高齢 HF 患者の入院時 CI の有無が退院時の ADL 能力に影響を与えることを示した初めての報告である。本研究の主な知見は、入院期の高齢 HF 患者において、年齢、性別、NYHA 心機能分類、GNRI、入院時の BI score など複数の要因で調整しても、入院時 CI の有無が退院時の BI score と独立して関連していたことである。本研究結果は、高齢 HF 患者に対する治療戦略および退院支援において、CI の有無を考慮したアプローチの重要性を示している。

本研究では参加者の 39.2% に CI を認めた。これは先行研究と同様の結果であり、われわれの研究の妥当性を示唆している [15]。CI は HF 患者の重要な併存疾患の一つであり、有害事象の独立した予後因子である [23]。日本国内の多施設で行われた研究では、SPPB score や歩行速度、握力などの身体機能の低下と CI の両方を有する HF 患者は、1 年以内の再入院および死亡といったイベントリスクが 1.55 倍上昇することが示されている [20]。また、HF 患者において CI は手段的日常生活活動の低下と関連していることが報告されている [24]。さらに、CI を有する HF 患者は CR による運動耐容能の改善に影響を与えることが報告されている [25]。本研究の結果も考慮すると、CI を有することで CR による身体機能や ADL の改善、更には、再入院や死亡といった予後にも影響を与えるため、入院時に CI を評価し、CR の効果が得られにくい可能性を考慮して退院支援を行っていくことが必要である。

近年、CI の前症状である軽度認知機能障害 (MCI) と身体機能の関係が注目されている。Yokota らは、MCI を有する HF 患者は MCI を有していない HF 患者と比較して、CR による BI、SPPB、運動耐容能の改善に影響を与えなかったことを報告している [26]。過去の報告と本研究結果を考慮すると、HF 患者の身体機能や ADL を保つためには MCI が出現した時点、すなわち CI 前に適切な介入を行う必要性が考えられる。しかし、これまでの研究では身体機能や ADL の

経時的な変化と、認知機能の経時的な影響については不明であり、加齢による影響も除外することはできない。したがって、高齢 HF 患者の身体機能や ADL と認知機能の関連について更なる研究を行うことは、世界一の長寿国である日本において医療費や健康寿命の観点からも重要である。

本研究の主な発見は、さまざまな要因で調整しても入院時の CI が退院時の ADL に影響を与えているということであった。先行研究では、退院時 ADL に影響する要因に年齢や入院時の ADL などが示されている [27, 28]。また、NYHA 心機能分類が運動耐容能や予後と関連していることが示されている [29]。本研究では解析においてこれらの要因を調整して解析した。重回帰分析では、さまざまな交絡因子を調整した後でも入院時の CI が退院時の BI score に影響を与えていることが示された。CI は高齢者における ADL 低下のリスクファクターであるが [17]、HF 患者において認知機能と ADL の関係は部分的にしか報告されておらず、不明な点が多い。HF 患者の CI には心拍出量低下による低灌流が影響している可能性が示されているが [30]、一貫した見解は得られていない。HF の高齢者は HF ではない高齢者と比較し CI の有病率が高いことが報告されている [18]。したがって、HF 患者においては身体機能と認知機能の両方にアプローチすることが重要である可能性がある。これまでの報告では、高齢者に運動療法を行うことで認知機能改善効果を示す報告や、身体運動トレーニングと認知トレーニングを組み合わせることで認知機能にポジティブな影響を与える報告が示されている [31, 32]。しかし、HF 患者に対しても同様の介入によって改善を認めるのかは不明である。HF 患者の治療介入の 1 つとして、認知機能への特異的な介入が有用であるかは今後更なる研究が必要である。

本研究にはいくつかの限界がある。1 つ目に、本研究は単一施設の少ない症例数で行われた観察研究であり、本研究結果をそのまま一般化できない可能性がある。2 つ目に、本研究における CI の基準は HDS-R score により定義されており、さらに、脳画像など詳細な評価を実施できていないため、本研究結果は使用ツールの影響を受けた可能性を除外できない。また、Mini-Mental State Examination や日本語版 Montreal Cognitive Assessment といった、認知機能の評価法として頻用されている評価を行っていない。3 つ目に、既往に脳血管疾患を有する患者を除外できていないた

め、本研究での CI 有病率が脳血管疾患に起因する可能性を否定することができない。4 つ目に、本研究参加者の入院前 ADL に関する正確なデータがなく、非自立群は入院前の BI score が低かった可能性があり、これが本研究結果に影響を与えたかもしれない。しかし、このバイアスは「歩行が可能であった者」という本研究の取込基準によって最小限に抑えられた可能性がある。最後に、CR によって CI が改善するかは検討できていない。参加者は全例、入院中に CR を実施したが、退院時の認知機能の評価は欠損が多く、今回の研究では採用されなかった。認知機能の改善は HF の服薬管理の改善に有益である可能性があるため、HF 患者への認知トレーニングの重要性が示されている [33]。また、CR の量や頻度などは個人差があり、それらを解析の際に考慮することができていない。今後は HF 患者と CI のメカニズムを明らかにし、CR によって認知機能にポジティブな効果が得られるのか、認知機能への特異的な介入の有効性については、将来の更なる研究が必要である。

### 結語

本研究は、年齢、NYHA 心機能分類、GNRI、入院時の BI score など複数の要因で調整した後でも、入院時の CI の有無が高齢 HF 患者の退院時の BI score に独立して影響することを示した。高齢 HF 患者において CI が治療介入の対象となるか、CR によって CI がどのような経過を辿るかについては更なる研究が必要である。

### 謝辞

著者は、データ収集に協力してくれた武蔵ヶ丘病院リハビリテーション部の皆様と、論文誌筆にあたり多くの助言を頂きました畿央大学大学院田平研究室の皆様に深謝申し上げます。

### 文献

- Butrous H, Hummel SL. Heart failure in older adults. *Can J Cardiol* 2016; 32: 1140–7.
- Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, Mitsuma W, Tanaka K, Ito M, et al. Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055. *Circ J* 2008; 72: 489–91.
- Kitamura M, Izawa KP, Taniue H, Mimura Y, Imamura K, Nagashima H, et al. Relationship between Activities of Daily Living and readmission within 90 days in hospitalized elderly patients with heart failure. *BioMed Res Int* 2017; 2017: 7420738.
- Nonaka Y, Oike T, Tanaka S, Tabira T. Characteristics of older patients with heart failure readmitted due to acute exacerbations within the past year. *Phys Ther Res* 2023; 26: 17–23.
- Okamura H, Ishii S, Ishii T, Eboshida A. Prevalence of dementia in Japan: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2013; 36: 111–8.
- Nakahori N, Sekine M, Yamada M, Tatsuse T, Kido H, Suzuki M. Future projections of the prevalence of dementia in Japan: results from the Toyama Dementia Survey. *BMC Geriatr* 2021; 21: 602.
- Harkness K, Heckman GA, McKelvie RS. The older patient with heart failure: high risk for frailty and cognitive impairment. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10: 779–95.
- Heckman GA, McKelvie RS, Rockwood K. Individualizing the care of older heart failure patients. *Curr Opin Cardiol* 2018; 33: 208–16.
- Hajduk AM, Kiefe CI, Person SD, Gore JG, Saczynski JS. Cognitive change in heart failure: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 451–60.
- Hill E, Taylor J. Chronic heart failure care planning: considerations in older patients. *Card Fail Rev* 2017; 3: 46–51.
- Sze S, Zhang J, Pellicori P, Morgan D, Hoye A, Clark AL. Prognostic value of simple frailty and malnutrition screening tools in patients with acute heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Clin Res Cardiol* 2017; 106: 533–41.
- Cameron J, Gallagher R, Pressler SJ. Detecting and managing cognitive impairment to improve engagement in heart failure self-care. *Curr Heart Fail Rep* 2017; 14: 13–22.
- Ampadu J, Morley JE. Heart failure and cognitive dysfunction. *Int J Cardiol* 2015; 178: 12–23.
- González-Moneo MJ, Sánchez-Benavides G, Verdú-Rotellar JM, Cladellas M, Bruguera J, Quiñones-Ubeda S, et al. Ischemic aetiology, self-reported frailty, and gender with respect to cognitive impairment in chronic heart failure patients. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 163.
- Matsue Y, Kamiya K, Saito H, Saito K, Ogasahara Y, Maekawa E, et al. Prevalence and prognostic impact of the coexistence of multiple frailty domains in elderly patients with heart failure: the FRAGILE-HF cohort study. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 2112–9.
- Wang DXM, Yao J, Zirek Y, Reijnierse EM, Maier AB. Muscle mass, strength, and physical performance predicting activities of daily living: a meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020; 11: 3–25.
- Provencher V, Sirois MJ, Ouellet MC, Camden S, Neveu X, Allain-Boul N, et al. Decline in activities of daily living after a visit to a Canadian emergency department for minor injuries in independent older adults: are frail older adults with cognitive impairment at greater risk? *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 860–8.
- Cannon JA, Moffitt P, Perez-Moreno AC, Walters MR, Broomfield NM, McMurray JJV, Quinn TJ. Cognitive impairment and heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2017; 23: 464–75.
- Baldasseroni S, Mossello E, Romboli B, Orso F, Colombi C, Fumagalli S, et al. Relationship between cognitive function and 6-minute walking test in older outpatients with chronic heart failure. *Aging Clin Exp Res* 2010; 22: 308–13.
- Yamamoto S, Yamasaki S, Higuchi S, Kamiya K, Saito H, Saito K, et al. Prevalence and prognostic impact of cognitive frailty in elderly patients with heart failure: sub-analysis of FRAGILE-HF. *ESC Heart Fail* 2022; 9: 1574–83.

21. Tsutsui H, Isobe M, Ito H, Ito H, Okumura K, Ono M, et al. JCS 2017/JHFS 2017 guideline on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure- digest version. *Circ J* 2019; 83: 2084–184.
22. Makita S, Yasu T, Akashi YJ, Adachi H, Izawa H, Ishihara S, et al. Corrigendum: JCS/JACR 2021 Guideline on rehabilitation in patients with cardiovascular disease. *Circ J* 2023; 87: 937.
23. Liori S, Melainis AA, Bistola V, Polyzogopoulou E, Parissis J. Cognitive impairment in heart failure: clinical implications, tools of assessment, and therapeutic considerations. *Heart Fail Rev* 2022; 27: 993–9.
24. Alosco ML, Spitznagel MB, Cohen R, Sweet LH, Colbert LH, Josephson R, et al. Cognitive impairment is independently associated with reduced instrumental ADLs in persons with heart failure. *J Cardiovasc Nurs* 2012; 27: 44–50.
25. Caminiti G, Ranghi F, Benedetti SD, Battaglia D, Arisi A, Franchini A, et al. Cognitive impairment affects physical recovery of patients with heart failure undergoing intensive cardiac rehabilitation. *Rehabil Res Pract* 2012; 2012: 218928.
26. Yokota J, Takahashi R, Chiba T, Matsushima K. Mild cognitive impairment in patients with acute heart failure does not limit the effectiveness of early phase ii cardiac rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med* 2022; 58: 470–7.
27. Kitamura M, Izawa KP, Ishihara K, Yaekura M, Nagashima H, Yoshizawa T, et al. Predictors of activities of daily living at discharge in elderly patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Vessels* 2021; 36: 509–17.
28. Katano S, Hashimoto A, Ohori K, Watanabe A, Honma R, Yanase R, et al. Nutritional status and energy intake as predictors of functional status after cardiac rehabilitation in elderly inpatients with heart failure— a retrospective cohort study. *Circ J* 2018; 82: 1584–91.
29. Makita, S, Yasu, T, Akashi YJ, Adachi H, Izawa H, Ishihara S, et al. JCS/JACR 2021 Guideline on rehabilitation in patients with cardiovascular disease. *Circ J* 2022; 87: 155–235.
30. Ovsenik A, Podbregar M, Fabjan A. Cerebral blood flow impairment and cognitive decline in heart failure. *Brain Behav* 2021; 11: e02176.
31. Huang X, Zhao X, Li B, Cai Y, Zhang S, Wan Q, et al. Comparative efficacy of various exercise interventions on cognitive function in patients with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and network meta-analysis. *J Sport Health Sci* 2022; 11: 212–23.
32. Karssemeijer EGA, Aaronson JA, Bossers WJ, Smits T, Olde Rikkert MGM, Kessels RPC. Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2017; 40: 75–83.
33. Mene-Afejuku TO, Pernia M, Ibebuogu UN, Chaudhali S, Mushiyevev S, Visco F, et al. Heart failure and cognitive impairment: clinical relevance and therapeutic considerations. *Curr Cardiol Rev* 2019; 15: 291–303.