

寄稿



高齢者の歩行評価

土井剛彦

はじめに

高齢者の急増に伴い超高齢社会となった我が国において、健康長寿を実現するためには、機能障害を引き起こすような疾患に対する予防や適切な対応に加え、フレイルや認知症によって要介護状態になるリスクを低減することが重要である。“健康長寿”は、2013年に政府の打ち出した成長戦略のテーマの一つであり、関連要因として、生活習慣（食事、飲酒、喫煙など）や活動習慣が知られている。とりわけ、身体活動をはじめとした日常生活における活動の促進が重要であり、身体機能に応じた適時適切な介入を行うことが求められている。高齢期における身体活動の大半は歩行で占められることから、身体機能の中でも、特に歩行を評価することが重要視されてきた。実際、理学療法学分野においても、歩行に焦点を当てた臨床・研究は古くから注目を集め、歩行分析は重要かつ高い関心を集め続けている。加齢による歩行変化は着目する部位や運動によってさまざまであるが、典型的な変化としては図のようなものがあげられる（図1）。このような加齢変化をふまえ高齢者に対して検討されてきた歩行に関する研究情勢と、自身が今までに行ってきた研究で、歩行を扱ったものをあわせて紹介したいと思う。

歩行速度

高齢者の歩行評価として、一般的に用いられる

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター
老年学・社会科学センター
予防老年学研究部 健康増進研究室
(〒474-8511 愛知県大府市森岡町七丁目430番地)
Takehiko Doi, PT, PhD : Section of Health Promotion,
Department of Preventive Gerontology, Center for
Gerontology and Social Science, National Center for
Geriatrics and Gerontology

E-mail: take-d@ncgg.go.jp

指標の一つとして歩行速度があげられる。歩行速度は、設定された歩行路における歩行時間を計測し、距離と時間から算出する。歩行時間を計測する方法としては、ストップウォッチや赤外線センサなどが用いられ、臨床において簡便に測定ができる身体機能評価指標の代表格である。歩行速度は、様々なアウトカムと関連性を有し、高齢者の健康状態を推し量るうえで非常に有用な指標である。歩行速度と生存予後の関係性を検討したメタアナリシスより、各年代において歩行速度が速いことと生存予後が長いことが関連していることが、男性と女性それぞれで示された¹⁾。生存予後以外にも、転倒、入院、生活機能障害など様々なアウトカムと関連し、歩行速度低下がみられると様々な adverse health outcomes のリスク上昇と関連性が認められ、地域在住高齢者において、1.0 m/s を下回る状態が健康状態の悪化のサインだと考えられる。「フレイル」や「サルコペニア」の評価基準において、1.0 m/s をカットポイントとした基準²⁾³⁾が採用されており、我々の研究グループでも、1.0 m/s の値により定義した歩行速度低下が、要介護リスクを上昇させる要因であることを示し⁴⁾、地域在住高齢者を評価する際に重要な値として認識されている。

歩行解析

歩行から得られる情報を、客観的に数値化して評価するために、様々な機器を用いて、時間因子（加速度・速度など）・空間（距離・角度など）因子に由来した指標の算出、さらには得られたデータから数理解析によって指標を算出する場合がある。得られる情報は機器の特性によりさまざまであるが、技術の進歩に伴う変化の大きい分野である。自身が研究を始めたころは、VICON のようなカメラから得られる情報を元にモーション

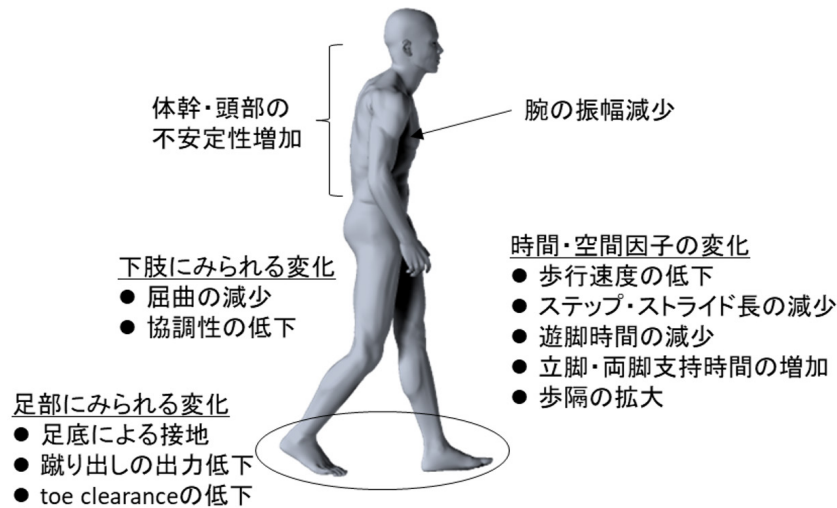


図1. 加齢による歩行変化の例

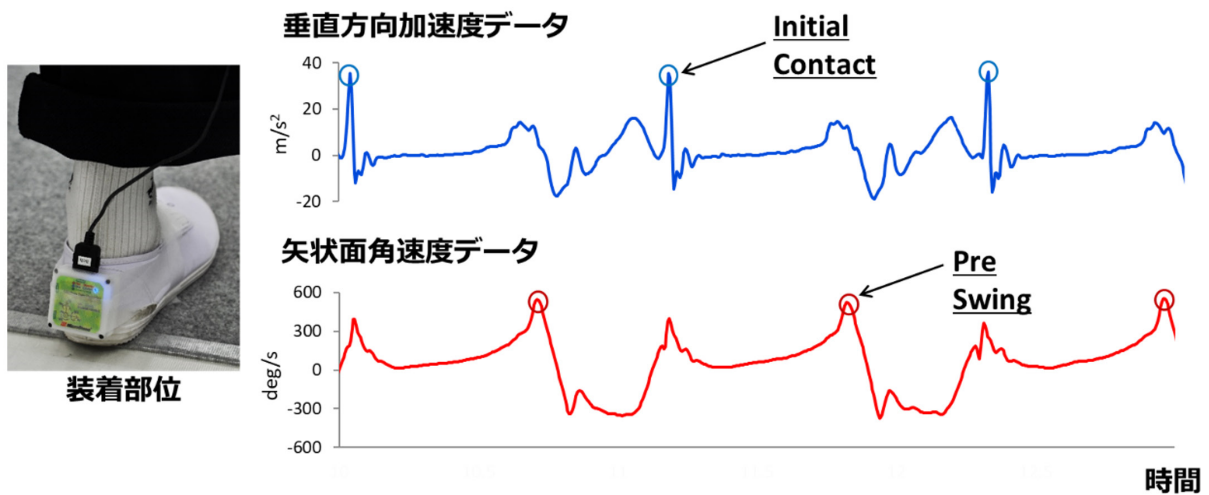


図2. 加速度、角速度を用いた歩行周期の同定する方法の例

キャプチャを行う機器が研究や臨床で使用されはじめた時期であるが、現在では赤外線センサ、加速度・角速度センサ、スマートフォンでの録画動画から歩行指標を簡易に算出するアルゴリズムなど、多様な方法によって歩行解析がなされるようになり、iPhoneの「ヘルスケア」アプリでも、歩行速度だけでなく歩幅、両脚支持時間、非対称性などが算出されるようになった。VICONや床反力計を用いた設置型機器類は、概して分解能が高い反面、価格が非常に高い。一方で、可搬型の機器やセンサを用いた方法は、分解能は低いものの、安価で測定環境を選ばないという利点があり、私自身が行ってきた歩行の研究の多くは加速度センサなどのウェアラブルな機器を用いたものであった。大学院に進学した当時は、加速度センサから得られたデータがロガーに取り込まれ、それを抽出して解析するしか方法がない機器を用いていた

ため、リアルタイムでのモニタリングが困難で、測定中にトリガーを入れるのもままならないものであったが、性能や周辺環境の改善や無線型の加速度と角速度のハイブリットセンサなどを用いることで、より多くの情報を得られるようになった。センサを用いた研究では、どの機器を用いて何の種類のデータを得るかということに加え、データの解析方法として何を選択するかということが重要である。歩行は周期的な運動のため、周期性のある時系列データに適した解析方法、歩行イベントや歩行周期を同定する方法が検討されてきた。我々も歩行イベントの同定に対し加速度や角速度データを用いてストライドごとにデータを抽出し(図2)⁵⁾、自己相関、相互相関、周波数解析などを元に指標を算出した。それらの指標を用いて、転倒リスクとの関連性⁶⁾⁷⁾、dual-taskによる歩行変化⁸⁾、さらには軽度認知障害(mild

cognitive impairment ; 以下, MCI) 高齢者における歩行制御と脳画像指標との関係性を dual-task 歩行時のデータを解析することで示してきた⁹⁾. 高齢者を対象にした疫学分野では, 多くの人を対象に測定可能な機器, つまりは測定環境の設定が比較的自由に測定の準備に必要な時間が少ないものとして, 圧センサなどを用いて計測路が評価機器そのものとなるような, マット型計測器 (CIR Systems, Inc 製の GAITRite や, アニマ株式会社製のウォーク Way など) が 1990 年代から用いられるようになり, 検討されてきた. それ以前は, 高齢者の歩行を扱う疫学研究のほとんどが歩行速度に関する検討で, これらの機器により簡便に客観的な歩行時の時空間指標を算出できるようになり, ストライド長やストライド時間だけでなく, 各指標の variability について広く検討されるようになった. Variability は, 標準偏差を平均値で除した coefficient of variation により評価され, 機器の普及にあわせて検討される研究が増加してきた. これらの測定機器の進歩に伴い, 研究の目的にあった方法や解析の選択肢が広がり, 当該分野の研究が加速し, 様々な角度から高齢者の検討がなされるようになった.

歩行と脳機能

歩行と脳機能をテーマにした研究には, 歩行運動の制御そのものに必要な脳機能を検討する研究もあれば, 歩行機能と関連する認知機能を検討する研究, さらに歩行と認知機能の関係性の背景にある神経基盤を検討する研究など多岐にわたり, テーマによって着目される脳機能は異なる. 我々の研究グループも歩行能力と関連する認知機能やその背景について脳画像指標を用いて検討してきた.

高齢者における歩行と認知機能の関係性に注目が集まりだしたのは, 1990 年代から dual-task paradigm を用いた研究が報告されだしたのが契機と思われる. dual-task ないし multi-task の条件下においてみられる歩行変化が大きいと転倒リスクが高く, その要因として身体機能低下だけでなく認知機能低下がみられる可能性が示され, 各研究の積み重ねにより, 歩行能力と前頭葉における遂行機能との関係性が示唆され始めた¹⁰⁻¹²⁾. さらに, 遂行機能以外との関連性については, 海馬における記憶との関係性が検討されてきたがコンセンサスが得られるまでには至っていなかった^{13) 14)}. その後, これらの観察研究より示された歩行能力と認知機能の背景にある神経基盤を検討する研究

がなされ, 各研究で検討された脳画像指標としては MRI により算出される脳容量, 皮質厚, 白質病変の程度, PET により評価される脳内糖代謝やアルツハイマー病のバイオマーカーの一つであるアミロイドβの蓄積, さらに近赤外線分光法 (near-infrared spectroscopy ; 以下, NIRS) や脳波を用いて運動時の脳活動変化を捉えたものなど多岐にわたる. 脳画像指標を得るために用いられる機器は, 歩行解析の機器と同様に, それぞれ長所, 短所, 限界点があり, 空間分解能・時間分解能が機器に依存して各計測能は変化し, 測定の際における身体の動きに対する自由度・許容度が異なるため, 研究目的に応じて適切に選択する必要がある.

ここまで述べてきた歩行能力と脳機能との関連に関する研究領域において筆者自身のグループが行ってきた研究を紹介したいと思う. 前述の通り, 歩行能力と認知機能との関連に興味を持ち始めたきっかけとして, dual-task 歩行による歩行の変化に着目した研究を行う事が契機となった. 研究を実施していた当時は, 歩行時に認知課題を同時に行う dual-task 条件にて歩行を行うと, single-task である通常歩行よりも歩行速度が減少し¹⁰⁾, 中には止まってしまう事象が生じると転倒リスクが高い事を示すこと¹⁵⁾ が明らかにされつつあった. その当時, 歩行時における体幹の安定性を加速度センサにより評価する方法を検討しており, dual-task 歩行により体幹の安定性はどのように変化するのかを検討したところ, 加速度の減衰率からみた体幹の安定性においては垂直方向と側方向において不安定性が増加することを示した⁸⁾. この研究を契機に, dual-task による歩行変化と脳萎縮との関係¹⁶⁾, MCI 高齢者における dual-task 歩行能力と認知機能との関係¹⁷⁾, MCI 高齢者における dual-task 歩行変化に NIRS を用いて遂行機能, 前頭葉の関与¹⁸⁾ と白質病変が影響を及ぼす可能性を示唆した⁹⁾. さらに MCI 高齢者における歩行能力と灰白質の関係性が, dual-task 歩行や認知機能低下領域の違いによって影響を受けるという事を検討し, MCI 高齢者における歩行能力と脳容量の関連する部位が異なることを示した (図 3)¹⁹⁾.

この領域における研究動向と自身が行ってきた研究を含めて, 改めて歩行と脳機能との関連性を考えるにあたり, 大きく分けて二つの考え方があられる. 一つは, 歩行能力を維持するために遂行機能をはじめとした特定の脳機能が関与し, 特定の脳機能低下と歩行能力低下が関連する可能性である. 考えられる例の一つとしては, アミロイドβの蓄積と歩行能力との関係²⁰⁻²³⁾ からみたアルツ

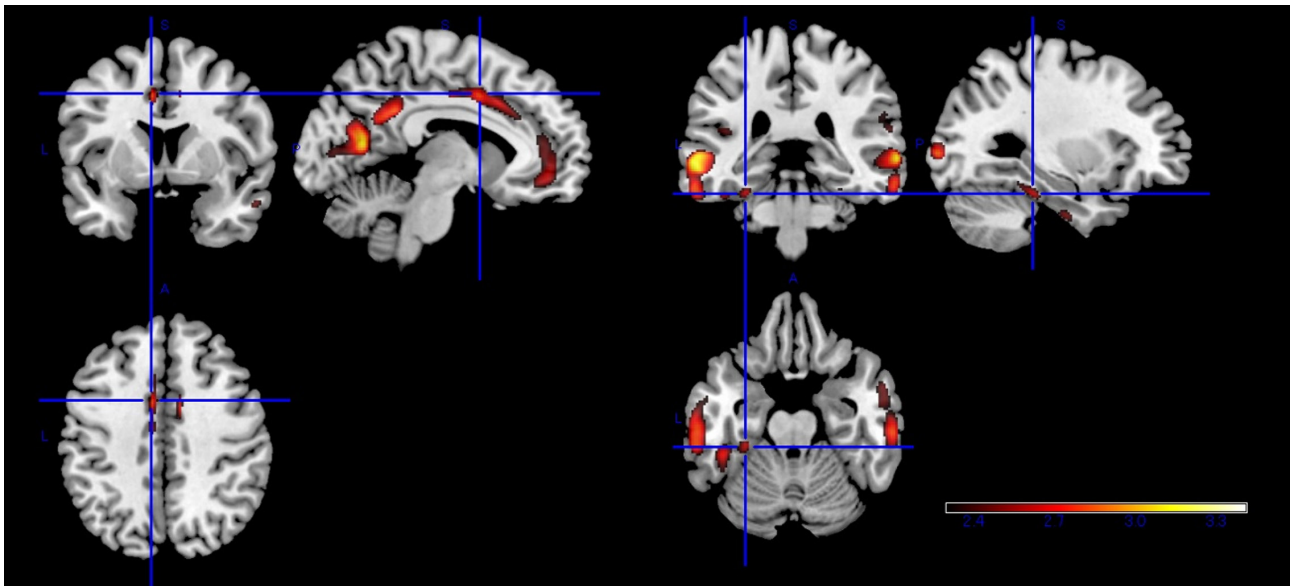


図 3. MCI 高齢者における dual-task 歩行速度と関連する脳部位⁽¹⁹⁾のデータを元に作成

Principal components analysis toolbox (http://www.nitrc.org/projects/gcva_pca) を用いて、MRI の灰白質データに対し、dual-task 歩行速度と関連する部位を、年齢、性、教育歴、MCI subtype (amnesic or non amnesic)、白質病変の有無、dual-task 時の認知課題成績、通常歩行速度にて調整して算出 (Threshold value was set $Z > 2.3$ and $k \geq 50$)

ハイマー病理による脳機能障害が歩行能力と関係するという考え方で、Sakurai ら²⁴⁾によると、アルツハイマー病において早期に機能変化のみられる prefrontal, posterior cingulate, parietal cortex における安静時糖代謝低下と歩行能力低下の関連性が報告された。もう一つの考え方は、歩行能力の低下と認知機能低下が、それぞれ高齢期における機能低下のマーカーとなり、歩行能力と認知機能低下に対し寄与する共通のメカニズムが存在する可能性である。実際、歩行能力の低下が将来の認知機能低下²⁵⁾や認知症の発症²⁶⁻²⁸⁾と関連性を示す一方で、認知機能が将来の歩行能力低下と関連するとされた^{29) 30)}。機能低下に対し共通するメカニズムがあるのであれば、歩行能力の低下と認知機能低下が併存するとよりリスクが高い状態であると考えられ、これらの併存状態がどの程度、認知症や機能障害に対しリスクを上昇させているのかという点について、我々の研究グループを含め様々な定義によって検討がなされてきた。

歩行能力低下と認知機能低下

我々の研究グループでは、歩行速度の低下を 1.0m/s 以下と定義し、MCI と併存すると、認知症の発症³¹⁾や生活機能障害 (要介護認定) の発生³²⁾に対するリスクが上昇することを報告した。Verghese ら³³⁾は、より簡便に認知症のリスクスクリーニングを行う方法として、運動機能低下と認知機能低下の組み合わせを提唱し、歩行速度が

標準値 (各コホートで定める値) より 1.0 SD 以上の低下が認められ、主観的な認知機能低下の訴え (もの忘れの訴えなど) を有する場合を、motoric cognitive risk syndrome (以下、MCR) と定義した (図 4)。MCR の有病率は、メタ解析では 9.7% (95%CI : 8.2-11.2%) と報告され、我々の研究グループが報告した 6.4% (95%CI : 5.9-6.9%) よりも少し高かったが、いずれにせよ加齢とともに有病率の増加が認められた^{34) 35)}。認知症の発症に対しては、歩行速度の低下、主観的な認知機能低下それぞれの単独よりも、組み合わせた MCR の方が、発症リスクが高く³³⁾、world-wide study として各国のデータをもとにメタ解析³⁴⁾や我々のグループの報告でも同様であった³⁶⁾。MCR を含有する概念として、認知的フレイル (cognitive frail) が、“International Academy of Nutrition and Aging” と “International Association of Gerontology and Geriatrics” によって提唱され、身体的フレイルと MCI 相当の認知機能低下の両方を有している場合とされた³⁷⁾。Sugimoto ら³⁸⁾によるレビューによると、身体機能低下は身体的フレイルや歩行速度低下が用いられ、認知機能低下としては MCI と同様に客観的な認知機能低下を用いるもの、主観的な認知機能低下を用いるもの、臨床認知症評価尺度 (Clinical Dementia Rating) が 0.5 を用いるものなど研究によってばらつきがみられた。身体的フレイルは、Fried ら³⁹⁾による定義 (CHS-index) をもとにしたものが広く用いられ、我が国においては

MCRの定義



図4. Motoric cognitive risk (MCR) syndrome の定義

J-CHS index により評価されることが多く、J-CHS index は5つの項目 (Shrinking: weight loss (体重減少), Weakness (筋力低下), Exhaustion (易疲労感), Slowness (歩行能力低下), Low activity (活動低下)) にそって評価される²⁾。ただし、認知的フレイルに用いられる身体機能低下と認知機能低下の組み合わせにはかなりばらつきがあり、探索的に検討されてきた背景には、“International Academy of Nutrition and Aging”と“International Association of Gerontology and Geriatrics”によって提唱された定義を用いると有病率が極端に低いことが一因と考えられる。我々の研究グループが実施した研究 (NCGG-SGS) では、身体的フレイルとMCIの並存した有病率は2.7%⁴⁰⁾、身体的フレイルと客観的認知機能低下により定義された認知的フレイルの有病率は1.2%であった^{41) 42)}。他のコホート研究においても、Singapore Longitudinal Ageing Studies (SLAS) において身体的フレイルと客観的認知機能低下の組み合わせの有病率が1.0%という報告や、Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA) においては身体的フレイルとMCIの組み合わせの有病率が1.0%であったと報告など、かなり低い有病率が報告された。近年では、認知機能低下を客観的認知機能低下、身体機能低下について身体的フレイルではなく筋力低下もしくは歩行速度低下を有する場合として、これらの並存状態を認知的フレイルとする定義も用いられるようになってきた⁴³⁻⁴⁵⁾。この定義を用いた場合、cognitive frailty の有病率は、NCGG-SGS におい

ては9.8%、Social Environment and Biomarkers of Aging Study (SEABAS) においては8.6%⁴³⁾と比較的高い有病率であった。認知的フレイルはMCRと同様に、生活機能障害のリスク^{42) 46)}、死亡リスク⁴⁷⁾、さらには認知機能低下ないし認知症の発症リスク^{45) 48) 49)}との関連性が示された。

おわりに

高齢者の歩行を評価する方法は多岐にわたるが、近年の機器の進歩により、歩行速度だけでなく様々なリスク評価に有用な指標が得られるようになった。そのため、歩行評価を行う場合は、臨床や研究の目的に応じて、どのような評価を行うのか吟味の上選択する必要がある。少なくとも歩行速度は評価し、そのうえで目的に応じて可能な範囲で、客観的な歩行指標を測定することをお勧めする。歩行と認知機能との関係性は未だ明らかになっていない部分も多くあり、今後もその点を少しでも明らかにできるよう研究を続けていきたいと思う。

【文 献】

- 1) Studenski S, Perera S, et al.: Gait speed and survival in older adults. JAMA. 2011; 305 (1): 50-58.
- 2) Satake S, Shimada H, et al.: 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. 2017; 17 (12) : 2629-2634.
- 3) Chen LK, Woo J, et al.: Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. J Am Med Dir Assoc. 2020; 21 (3) : 300-307.e302.
- 4) Shimada H, Makizako H, et al.: Incidence of Disability in Frail Older Persons With or Without Slow Walking Speed. J Am Med Dir Assoc. 2015; 16 (8) : 690-696.
- 5) Misu S, Asai T, et al.: Development and validity of methods for the estimation of temporal gait parameters from heel-attached inertial sensors in younger and older adults. Gait Posture. 2017; 57: 295-298.
- 6) Doi T, Hirata S, et al.: The harmonic ratio of trunk acceleration predicts falling among older people: results of a 1-year prospective study. J Neuroeng Rehabil. 2013; 10: 7.
- 7) 土井 剛彦, 牧迫 飛雄馬・他：高齢者における体幹加速度から得られる歩行指標と転倒との関連性 —大規模データによる検討—. 理学療法学. 2016; 43 (2) : 75-81.
- 8) Doi T, Asai T, et al.: Dual-task costs for whole trunk movement during gait. Gait Posture. 2011; 33 (4) : 712-714.
- 9) Doi T, Shimada H, et al.: Effects of white matter lesions on trunk stability during dual-task walking among older adults with mild cognitive impairment. Age. 2015; 37 (6) : 120.
- 10) Woollacott M, Shumway-Cook A.: Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research. Gait Posture. 2002; 16 (1) : 1-14.
- 11) Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, et al.: The role of executive function and attention in gait. Mov Disord. 2008; 23 (3) : 329-342.
- 12) Holtzer R, Epstein N, et al.: Neuroimaging of mobility in aging: a targeted review. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014; 69 (11) : 1375-1388.
- 13) Ezzati A, Katz MJ, et al.: The association of brain structure with gait velocity in older adults: a quantitative volumetric analysis of brain MRI. Neuroradiology. 2015; 57 (8) : 851-861.
- 14) Rosano C, Aizenstein H, et al.: Special article: gait measures indicate underlying focal gray matter atrophy in the brain of older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2008; 63 (12) : 1380-1388.
- 15) Lundin-Olsson L, Nyberg L, et al.: "Stops walking when talking" as a predictor of falls in elderly people. Lancet. 1997; 349 (9052) : 617.
- 16) Doi T, Makizako H, et al.: Brain atrophy and trunk stability during dual-task walking among older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2012; 67 (7) : 790-795.
- 17) Doi T, Shimada H, et al.: Cognitive function and gait speed under normal and dual-task walking among older adults with mild cognitive impairment. BMC Neurol. 2014; 14: 67.
- 18) Doi T, Makizako H, et al.: Brain activation during dual-task walking and executive function among older adults with mild cognitive impairment: a fNIRS study. Aging Clin Exp Res. 2013; 25 (5) : 539-544.
- 19) Doi T, Blumen HM, et al.: Gray matter volume and dual-task gait performance in mild cognitive impairment. Brain Imaging Behav. 2017; 11 (3) : 887-898.
- 20) Nadkarni NK, Perera S, et al.: Association of Brain Amyloid-beta With Slow Gait in Elderly Individuals Without Dementia: Influence of Cognition and Apolipoprotein E epsilon4 Genotype. JAMA Neurol. 2017; 74 (1) : 82-90.
- 21) Del Campo N, Payoux P, et al.: Relationship of regional brain β -amyloid to gait speed. Neurology. 2016; 86 (1) : 36-43.
- 22) Tian Q, Resnick SM, et al.: β -Amyloid Burden Predicts Lower Extremity Performance Decline in Cognitively Unimpaired Older Adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2017; 72 (5) : 716-723.
- 23) Wennberg AMV, Savica R, et al.: Cerebral Amyloid Deposition Is Associated with Gait Parameters in the Mayo Clinic Study of Aging. J Am Geriatr Soc. 2017; 65 (4) : 792-799.
- 24) Sakurai R, Fujiwara Y, et al.: Regional cerebral glucose metabolism and gait speed in healthy community-dwelling older women. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014; 69 (12) : 1519-1527.
- 25) Savica R, Wennberg AM, et al.: Comparison of Gait Parameters for Predicting Cognitive Decline: The Mayo Clinic Study of Aging. J Alzheimers Dis. 2017; 55 (2) : 559-567.
- 26) Verghese J, Lipton RB, et al.: Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia. N Engl J Med. 2002; 347 (22) : 1761-1768.
- 27) Buracchio T, Dodge HH, et al.: The trajectory of gait speed preceding mild cognitive impairment.

- Arch Neurol. 2010; 67 (8) : 980-986.
- 28) Doi T, Tsutsumimoto K, et al.: Rethinking the Relationship Between Spatiotemporal Gait Variables and Dementia: A Prospective Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2019; 20 (7) : 899-903.
- 29) Holtzer R, Wang C, et al.: The protective effects of executive functions and episodic memory on gait speed decline in aging defined in the context of cognitive reserve. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60 (11) : 2093-2098.
- 30) Watson NL, Rosano C, et al.: Executive function, memory, and gait speed decline in well-functioning older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010; 65 (10) : 1093-1100.
- 31) Doi T, Makizako H, et al.: Combined effects of mild cognitive impairment and slow gait on risk of dementia. *Exp Gerontol.* 2018; 110: 146-150.
- 32) Doi T, Shimada H, et al.: Mild Cognitive Impairment, Slow Gait, and Risk of Disability: A Prospective Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2015; 16 (12) : 1082-1086.
- 33) Verghese J, Wang C, et al.: Motoric cognitive risk syndrome and the risk of dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013; 68 (4) : 412-418.
- 34) Verghese J, Annweiler C, et al.: Motoric cognitive risk syndrome: multicountry prevalence and dementia risk. *Neurology.* 2014; 83 (8) : 718-726.
- 35) Doi T, Verghese J, et al.: Motoric Cognitive Risk Syndrome: Prevalence and Risk Factors in Japanese Seniors. *J Am Med Dir Assoc.* 2015; 16 (12) : 1103 e1121-1105.
- 36) Doi T, Shimada H, et al.: Motoric Cognitive Risk Syndrome: Association with Incident Dementia and Disability. *J Alzheimers Dis.* 2017; 59 (1) : 77-84.
- 37) Kelaiditi E, Cesari M, et al.: Cognitive frailty: rationale and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *J Nutr Health Aging.* 2013; 17 (9) : 726-734.
- 38) Sugimoto T, Sakurai T, et al.: Epidemiological and clinical significance of cognitive frailty: A mini review. *Ageing Res Rev.* 2018; 44: 1-7.
- 39) Fried LP, Tangen CM, et al.: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56 (3) : M146-156.
- 40) Shimada H, Makizako H, et al.: Combined prevalence of frailty and mild cognitive impairment in a population of elderly Japanese people. *J Am Med Dir Assoc.* 2013; 14 (7) : 518-524.
- 41) Shimada H, Makizako H, et al.: Impact of Cognitive Frailty on Daily Activities in Older Persons. *J Nutr Health Aging.* 2016; 20 (7) : 729-735.
- 42) Feng L, Zin Nyunt MS, et al.: Cognitive Frailty and Adverse Health Outcomes: Findings From the Singapore Longitudinal Ageing Studies (SLAS) . *J Am Med Dir Assoc.* 2017; 18 (3) : 252-258.
- 43) Lee Y, Kim J, et al.: The effects of frailty and cognitive impairment on 3-year mortality in older adults. *Maturitas.* 2018; 107: 50-55.
- 44) Liu LK, Lee WJ, et al.: Cognitive Frailty and Its Association with All-Cause Mortality among Community-Dwelling Older Adults in Taiwan: Results from I-Lan Longitudinal Aging Study. *Rejuvenation Res.* 2018; 21 (6) : 510-517.
- 45) Shimada H, Doi T, et al.: Cognitive Frailty Predicts Incident Dementia among Community-Dwelling Older People. *J Clin Med.* 2018; 7 (9) : 250.
- 46) Solfrizzi V, Scafato E, et al.: Additive Role of a Potentially Reversible Cognitive Frailty Model and Inflammatory State on the Risk of Disability: The Italian Longitudinal Study on Aging. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2017; 25 (11) : 1236-1248.
- 47) Solfrizzi V, Scafato E, et al.: Reversible Cognitive Frailty, Dementia, and All-Cause Mortality. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Med Dir Assoc.* 2017; 18 (1) : 89.e81-89.e88.
- 48) Montero-Odasso MM, Barnes B, et al.: Disentangling Cognitive-Frailty: Results From the Gait and Brain Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016; 71 (11) : 1476-1482.
- 49) Shimada H, Makizako H, et al.: Cognitive Frailty and Incidence of Dementia in Older Persons. *J Prev Alzheimers Dis.* 2018; 5 (1) : 42-48.