

氏名	木下 かほり
学位の種類	修士 (生活科学)
学位記番号	生修第223号
学位授与年月日	平成30年3月15日
学位授与の要件	学位規準第15条第1項
学位論文題目	論文題目 高齢者のフレイル状態と摂取栄養素の関係
審査委員	主査 内藤 通孝 教授 副査 加藤 昌彦 教授 副査 三田 有紀子 講師

【研究背景と目的】本邦では高齢化が急速に進行し、平成27年度の国勢調査によれば65歳以上の人口は3346万5441人(全人口の26.6%)であり、要介護認定を受ける者は10年間で約1.6倍と報告され、「健康寿命」すなわち「日常生活に制限のない期間」の延伸が最重要課題に挙げられている。平均寿命と健康寿命との差は男女共に10年近くあり、この差は15年前から縮まっていない。要介護認定の要因では、上位に「高齢による衰弱」が挙げられ、近年、高齢による衰弱を「フレイル」と表現する。

フレイルは自立した生活が可能ではあるが容易に健康状態を崩しやすい状態と定義されるが、可逆性を呈することから適切な評価と介入による要介護発生の予防(延引)が期待される。フレイルの中核には低栄養が位置付けられているが、地域在住高齢者5447名(平均77.2歳)のメタ解析によれば、低栄養の7割がフレイルであったことが示されており、栄養状態に対するアプローチは、フレイルの予防・改善に重要である。フレイルと栄養素、特に微量栄養素に関する研究結果は一貫性に乏しく、十分な根拠が蓄積されているとは言い難い。さらに、食事は文化や環境の影響を受けるため本邦の現状を知る必要があるが、現在のところ欧米の報告が中心で日本の高齢者を対象にした報告は乏しい。そのため、本邦におけるフレイル高齢者の栄養摂取の特徴を確認することに意義があると考えられる。

そこで、フレイルと栄養素摂取の関連性を確認すること、および、それらの特徴を生活機能の面からも考察することを本研究の目的とした。

【研究方法】本研究は横断研究である。対象は、国立長寿医療研究センターのロコモ・フレイル診療科および老年内科の外来を受診した65歳以上で、自力歩行可能(杖使用可)な高齢者のうち本研究に同意した130名(男性36.2%)とした。なお、認知症、中等度以上の認知機能低下を認める者、要介護認定者(要支援は対象)、心臓ペー

スメーカー装着者、これらいずれかの該当者は研究参加候補者から除き、食事調査の結果に過大申告または過小申告が疑われた者については統計解析の際に除外した。

フレイルの評価は日本版フレイル基準(J-CHS基準)、栄養摂取量は簡易型自記式食事歴法質問表(BDHQ)、栄養状態はMini Nutritional Assessment® Short-Form (MNA®-SF)、生活機能は基本チェックリスト、認知機能はMini Mental State Examination (MMSE)を用いて評価した。骨格筋量はInbody720でバイオインピーダンス法による測定を行い、握力、5m通常歩行速度、Timed Up and Go test (TUG)で身体機能を評価した。

統計解析はSPSS Ver. 23を用い、有意水準は5%未満とした。フレイルの有無で2群に分類し、正規性にに基づきt検定またはMann-Whitney U検定で比較した。質的変数は、 χ^2 検定またはFisher's正確率検定で比較した。次に、日本人の食事摂取基準2015年版に基づき23栄養素の摂取不足を評価し、フレイルとの関連性をロジスティック回帰分析で評価した。(年齢、性別、BMIで補正)

8つ(1/3)以上の栄養素に不足のある場合を複数栄養素摂取不足とし、基本チェックリストとの関連性をロジスティック回帰分析で評価した。(年齢、性別、BMIで補正)

本研究を実施するにあたり、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反審査委員会の承認を受けた。

【結果】2名で過小申告、4名で過大申告が疑われ、それらを除外した124名を解析した。フレイルは32名(男性34.4%)、81.3±5.2歳、非フレイルは92名(男性40.0%)、79.0±6.5歳で、両群の年齢と男女比に差は無かった。BMIおよび四肢骨格筋指数(SMI)、MNA®-SF、MMSEについても差を認めなかった。なお、両群においてMNA®-SFの中央値は12.0点で栄養状態は良好な集団であった。基本チェックリストはフレイル群10.5[7.3-13.0]点、非フレイル群5.0[3.0-8.0]点で($p<0.0001$)で、フレイル群は非フレイル群に比べて生活機能に多くの問題を抱えていた。

歩行速度、握力ともにフレイル群で有意に機能が低く（歩行速度：フレイル群 0.9[0.8-1.0]m/sec、非フレイル群 1.1[1.0-1.3]m/sec、 $p<0.0001$ 、握力（男性）：フレイル群 21.1[19.0-27.7]kg、非フレイル群 27.1[23.5-28.9]kg、 $p=0.004$ 、（女性）：フレイル群 15.8[13.0-20.6]kg、非フレイル群 18.0[15.8-19.7]kg、 $p=0.011$ ）、機能的移動能力を反映する TUG においてもフレイル群で有意に機能が低かった（フレイル群：13.0[10.1-15.8]秒、非フレイル群 9.1[7.0-11.1]秒、 $p<0.0001$ ）。

食品群別摂取量については果物の摂取量がフレイル群で有意に低かった（フレイル群：91.6[42.5-205.8]g/day、非フレイル群 169.1[96.4-253.7]g/day、 $p=0.008$ ）。

ロジスティック回帰分析により、銅、マンガン、ビタミン A の摂取不足とフレイルに有意な関連性を認め、それぞれのオッズ比(OR)と 95%信頼区間(CI)は、銅 OR: 6.09、CI: 1.58-23.5、マンガン OR: 2.58、CI: 1.07-6.24、ビタミン A OR: 2.57、CI: 1.06-6.21 であった。

複数栄養素摂取不足と生活機能との関連性については「バスや電車で一人で外出していない」「友人の家を訪ねていない」「家族や友人の相談にのっていない」「椅子に座った状態から何もつかまらずに立ち上がっていない」「15分くらい続けて歩いている」者では複数栄養素不足のリスクが 2.3-4.1 倍に有意に増加した。

【考察】本研究の対象者ではフレイル群で有意に果物の摂取量が低く、それは、平成 28 年国民健康・栄養調査における 70 歳以上の平均摂取量 135.5g を大きく下回っていた。スペインの調査においても果物の摂取量とフレイルの関連性について報告がある。果物にはカロテノイド類が多く含まれており、これらには抗酸化作用が知られる。抗酸化作用を示す栄養素により、活性酸素の産生や脂質過酸化反応、アポトーシス、タンパク質の酸化、細胞膜の損傷などを阻害することで、酸化反応による神経細胞損傷や細胞死が抑制されることが考えられている。カロテノイド類と歩行速度低下との関連性についてもいくつかの報告により明らかとなっており、また、高齢者の歩行速度低下と死亡率との関連に関する報告は多く、中年期の果物摂取量が低いことと高齢期の歩行速度低下が関連することについても確認されている。これらのことから、十分な果物の摂取が将来の要介護の発生や死亡の発生を予防する可能性がある。

栄養素摂取不足については、年齢、性別、BMI で補正しても、銅、マンガン、ビタミン A の摂取不足はフレイルの独立したリスク因子であった。銅およびマンガンは、細胞内に発生した活性酸素を分解し、酸化反応による神経

細胞損傷や細胞死を抑制する酵素であるスーパーオキシドジスムターゼの重要な構成成分である。その他にも、銅は、酸素の運搬、電子伝達系への関与、造血などの重要な役割を担っており、その欠乏症状には貧血が知られる。貧血とサルコペニア（骨格筋量低下と筋力低下または身体機能低下を呈する病態）との関連性について報告がされている。フレイルは「意図せぬ体重減少」、「握力低下」、「歩行速度低下」、「疲労感」、「活動性の低下」これら 5 項目で評価されるが、貧血状態では、心拍数の増加や運動による息切れ、頭痛、めまい、耳鳴り、集中力の低下、不眠、疲労感などを呈しやすく、「疲労感」はフレイルの構成要素の一つでもある。ビタミン A は、皮膚や粘膜の正常保持、視覚の正常化などに関与する栄養素である。本調査で用いた BDHQ により算出されたビタミン A 値には体内でビタミン A に変換されることからプロビタミン A と呼ばれるカロテノイド類の摂取量も含まれている。米国の調査において、カロテノイドの血中濃度の低値とフレイルリスクとの関連性が報告されている。そして、カロテノイド類もまた抗酸化作用で知られる栄養素である。

以上のことより、これらの栄養素の不足が、身体機能や活動量、酸化ストレスの蓄積などに影響を及ぼし、フレイルと関連している可能性が考えられた。

生活機能との関係では、食生活に影響を及ぼし得る外出や社会性、身体機能の悪化を示す項目との有意な関連性を認めた。買い物等の外出頻度が減少すれば、購入する食品も限定的となり、特に短期間で腐敗が進みやすい食品の購入を避ける高齢者が多い。身体機能が低下して、運搬が困難になれば、重量のある物の購入を避けるようになる。長時間の立位により痛みなどが生じる者では、調理時間が短縮するような簡単な料理を選択し、また、料理の品数が少なくなる傾向にある。孤食と食品摂取の多様性の乏しさが関連するという報告もあり、社会性の乏しさから摂取食品の偏りが生じている可能性も考えられる。

以上のことから、これらの栄養素の摂取不足がフレイル発生リスクとなる可能性の一方で、フレイルの特徴である社会的、身体的背景が食品摂取に影響を及ぼし、栄養素摂取不足を招いている可能性の両方が示唆された。しかしながら、これらの栄養素摂取不足とフレイルとの因果関係については、縦断的な調査によって明らかにする必要はある。

【結論】酸化還元反応や抗酸化作用など、酸化ストレス除去能を呈する栄養素の不足はフレイルと有意に関連した