

- 7) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン作成委員会(編) : COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン, メディカルレビュー, 東京, 1999.
- 8) Global Initiative for Chronic Obstruction Lung Disease. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institute of Health, Publication number 2701, April 2001.
- 9) Harris JA et al : Biometric studies of basal metabolism in man, Carnegie Institute, (publication no. 27A), Washington DC, 1919.
- 10) 角田 担ほか : 腎の加齢に関する研究. 日腎誌 15 : 361-362, 1973.
- 11) 竹村茂夫 : 加齢に伴う腎の形態学的変化. 腎と透析 35 : 859-863, 1993.
- 12) Peters AM et al : Indexed glomerular filtration rate as a function of age and body size. Clinic Science 98 : 439-444, 2000.
- 13) 北村 洋 : 加齢と腎機能. Geriat Med 34(11) : 1447-1450, 1996.
- 14) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 317(7160) : 703-713, 1998.
- 15) Fujita T et al : Systemic and regional hemodynamics in patients with salt-sensitive hypertension. Hypertension 16 : 235, 1990.
- 16) 日本腎臓学会 : 腎疾患患者の生活指導・食事指導に関するガイドライン. 日腎誌 39 : 1997.
- 17) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 : 高血圧治療ガイドライン 2000 年版, 高血圧学会, 東京, 2000.
- 18) 折茂 肇ほか : 原発性骨粗鬆症の診断基準. 日骨代謝会誌 14 : 219-233, 1996.
- 19) 日本骨粗鬆症学会, 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用に関する指針検討委員会 : 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン(2002 年度版). Osteoporosis Jpn 10 : 107-117, 2002.
- 20) 細井孝之 : 高齢者糖尿病と骨折. Geriat Med 38(7) : 935-939, 2000.
- 21) Egusa G et al : Influence of the extent of westernization of lifestyle on the progression of preclinical atherosclerosis in Japanese subjects. J Atheroscler Thromb 9 : 299-304, 2002.

(執筆連絡先) 明壽太一 〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-2 神戸大学大学院医学系研究科老年内科学分野

- 者リハビリテーションのあるべき方向, 社会保険研究所; 2004.
- 2) 中村秀一, 上田敏. リハビリテーションの総検証. 週刊医学界新聞; 2579号, 2004.
 - 3) 大川弥生. 高齢者リハビリテーション研究会報告を読む. 週刊医学界新聞; 2581号, 2004.
 - 4) 大川弥生. 新しいリハビリテーション: 人間「復権」

- への挑戦. 講談社; 2004.
- 5) 大川弥生. 介護保険サービスとリハビリテーション: ICFに立った自立支援の理念と技法. 中央法規出版; 2004.
 - 6) 大川弥生. 目標指向的介護の理論と実際—本当のリハビリテーションとともに築く介護. 中央法規出版; 2000.

suggestion

生活習慣病と老年期痴呆

痴呆症は65歳以上人口の約4~7%にみられ, 現在, 本邦においては約160万人の痴呆性高齢者が存在する。20年後には約290万人まで増加することが予想されている。アルツハイマー病に対する薬剤として, 塩酸ドネペジルが許可され, またこれを契機に全国で行われた数々の痴呆症に対するキャンペーンにより, 痴呆症は早期に発見されれば進行を遅延させうる疾患として, 広く認知されつつある。また社会の痴呆症に対する考え方も大きく様変わりしている。

ところで高齢者痴呆性疾患の2大原因は, アルツハイマー病と血管性痴呆であり, この2つの疾患が痴呆症の約8割を占めることは一般的なコンセンサスである。実際, 私たちの物忘れ外来を受診される患者の約7~8割が, アルツハイマー病と診断される。近年のコホート研究により, 高血圧, 糖尿病, 高脂血症などの生活習慣病は脳血管障害の危険因子であり, また血管性痴呆の危険因子であることが証明された^{1,2)}。アルツハイマー病の成因に関しても, 血管障害の重要性が指摘されている。最近の報告では, アルツハイマー病患者の剖検脳の35~50%に血管病変が確認される³⁾。脳血管障害とアルツハイマー病の関係を検討したNun studyでは, アルツハイマー病と診断された患者で, ラクナ梗塞が基底核部, 視床, 深部白質に1, 2個あると, 脳血管障害のない例よりも認知機能も低下していることが指摘されている⁴⁾。すなわち, これまで別々に捉えられていたアルツハイマー病と血管性痴呆は, 病理的には高頻度に併発していることが明らかとなった。また一方, アルツハイマー病の進展に中心的な役割を果たすβアミロイドの代謝機構に対しても, 脳血管障害は相加的に作用している可能性が報告されている。高血圧をコントロールすることでアルツ

ハイマー病の発症を減少できたとする報告もみられる⁵⁾。糖尿病, 高脂血症などの高血圧以外の脳血管障害の危険因子についても, アルツハイマー病の危険因子である可能性が報告されている²⁾。近年メタボリック症候群に多くの関心が集まっているが, メタボリック症候群は脳血管障害の危険因子であり, 血管性痴呆との関連も想定される。すなわち, 生活習慣病は痴呆症の発症・進展に深く関わっており, 高齢者では痴呆症の予防を視野に入れた生活習慣病のきめ細かい管理が重要と思われる。

最近, 私たちは高齢者糖尿病に着目し, 糖尿病コントロールに治療介入を行い, 前向きに認知機能の変化を追跡する研究を始めている(高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模介入研究: 班長多摩老人医療センター院長 井藤英喜先生)。この研究を通して糖尿病の認知障害に及ぼす影響, また痴呆症の予防について明らかにしたいと考えている。

文献

- 1) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al. Neurology 1995; 45: 1161-8.
- 2) Otto A, Stolk RP, van Harskamp F, et al. Neurology 1999; 53: 1937-42.
- 3) Kalara RN, Skoog I. In: Erkinjuntti T, Gauthier S, editors. Vascular cognitive impairment. Martin Dunitz; 2002. p.145-66.
- 4) Snowdon DA, Griner LH, Mortimer JA, et al. JAMA 1997; 277: 813-7.
- 5) Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Arch Intern Med 2002; 162: 2046-52.

櫻井 孝

(神戸大学大学院医学系研究科 老年内科学)

高齢者における知的機能・運動機能の 変化

櫻井 孝 Sakurai, Takashi (写真) 横野浩一 Yokono, Koichi
神戸大学大学院医学系研究科老年内科学



1. 高齢者の知的機能の変化
2. 高齢者の運動機能

はじめに

わが国では急速なスピードで人口の高齢化が進行し、やがてこれまで人類が経験したことがない超高齢社会（国民の25%以上が65歳以上）を迎えようとしている。今日、国民の老いに対する関心は高く、老化に関する研究もさまざまな分野に進展している。しかし、人間には寿命があり、加齢に伴い脳も体も機能低下を来し老化していく。その結果、もし他の疾病で死亡しない限り、痴呆か寝たきりに至る。その意味で、高齢者医療において、痴呆症と寝たきりが最も重要な老年症候群であることには疑問の余地はない。

高齢者では長期にわたり活動性が低下し、運動耐容能、筋量が減少し、神経・筋肉の変化も加わり、インスリン抵抗性をきたす。この加齢に伴うインスリン抵抗性は、内臓肥満や耐糖能障害、骨量減少、高血圧、高脂血症、冠動脈疾患といった疾患の原因となる^{1,2)}。運動習慣の有無はこれらの生活習慣病の予後を左右することが知られている（表1）³⁾。運動習慣と生命予後の関連を検討した研究では、週に4時間程度の歩行以上の活動を行

う高齢者では、それ以下の活動量の高齢者より、生命予後は有意に良好であった⁴⁾。

一方、加齢に伴い脳機能も低下する。近年、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症などの生活習慣病では、脳機能が低下し、痴呆症の合併が多いことが報告されている⁵⁾。高齢者の脳機能と運動との関連については、運動により反応時間や認知機能の改善が認められたとする報告や、また変

表1 高齢者に多い疾患の運動による影響

疾患	加齢の影響	運動の効果
心血管系		
冠動脈疾患	増加	減少
脳卒中	増加	減少
高血圧	増悪	低下
高コレステロール血症	増悪	HDL-Cの増加
骨粗鬆症	増悪	改善
悪性腫瘍	増加	大腸癌の減少
2型糖尿病	増加	減少
筋力低下	増加	改善
身体能力・活動性の低下	増加	改善

(Dustman et al.: J Aging Phys Activ (1994)より改変(文献3))

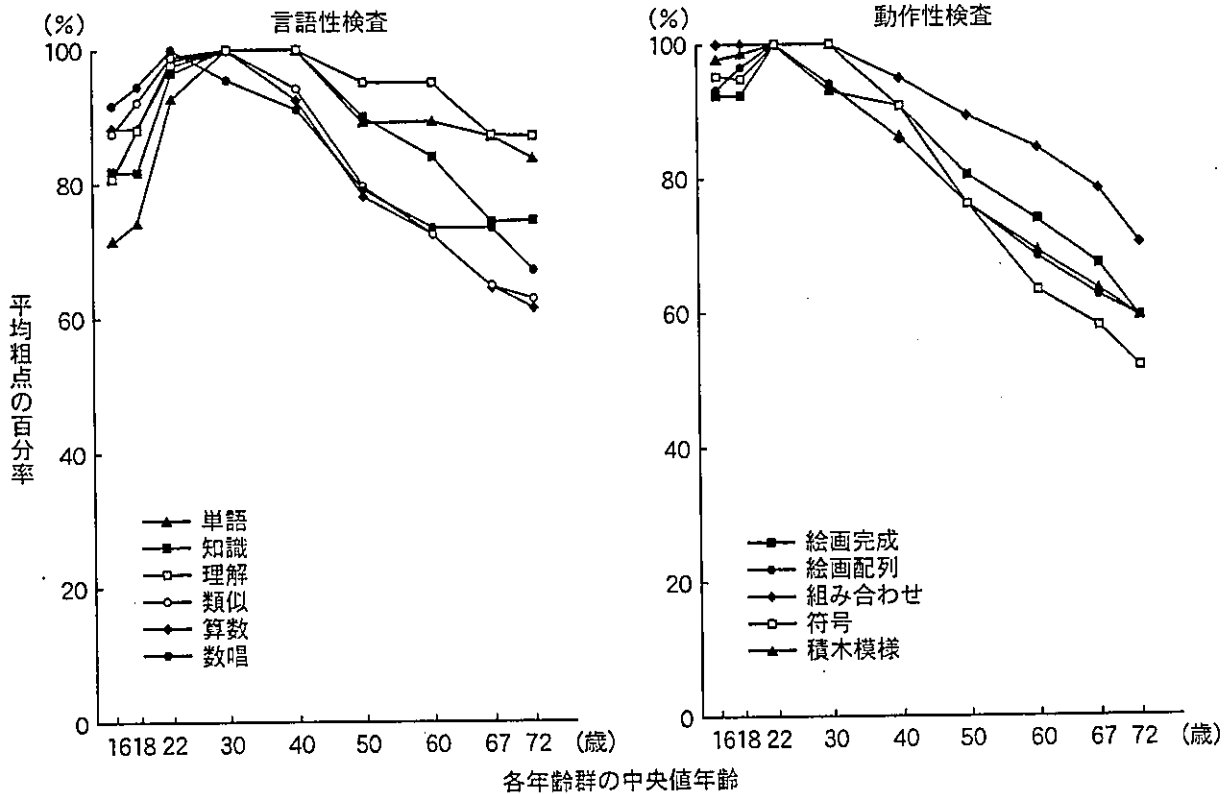


図1 WAIS-R 下位検査の各年齢群の成績比較

各下位項目について、最も高い成績を示した年齢群の粗点の平均値を100%とし、それに対する他の年齢群の粗点の平均値(=平均粗点)百分率を求めてプロットした。100%となった年齢群がその下位項目での成績の推定ピーク年齢といえる。(高山豊：Cognition and Dementia (2003)より許可を得て掲載(文献6))

化がみられないとする報告がみられ、いまだ一定の結論には至っていない³⁾。しかし、最近の報告では適度な運動を行っている高齢者では、より良い脳機能が維持されることが示されている。すなわち、高齢者では運動により、脳や身体機能が改善されることが期待される。

そこで、本稿ではまず高齢者の脳機能と運動機能の特徴について述べる。次に高齢者における運動と脳機能障害の関連についてこれまでの知見を整理する。また、加えて高齢者糖尿病の認知機能障害、および耐糖能障害の発症機序についても概説を加える。

1. 高齢者の知的機能の変化

1) 老化に伴う知能の変化

知能の構成要素は多岐にわたり、それぞれの要素が老化に伴って一様に低下するのではなく、個別に変化する。一般的知能を調べる最も標準的な検査として、ウェクスラー成人知能検査が最も頻繁に用いられる。図1に日本版 WAIS-R (Wechsler adult intelligence scale-Revised) 成人知能検査法の検査成績を示した⁶⁾。この検査は学習、経験により獲得された知識、常識、判断などの能力を調べる言語性検査(単語、知識、理解、類似、算数、数唱)と、言語を介せずに問題を素早く解決する能力を調べる動作性検査(絵画完成・配列、

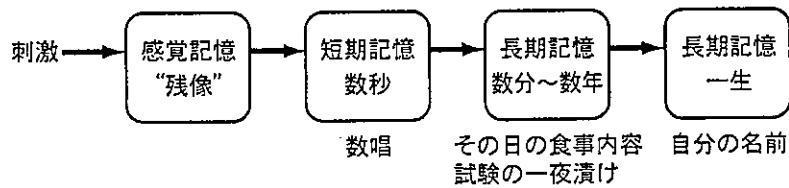


図2-A 記憶の時間経過からみた形成過程

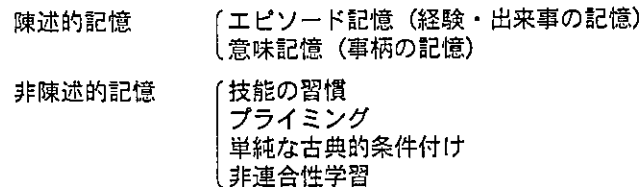


図2-B 記憶される知識の性質からの分類

組み合わせ、符号、積木模様）とで構成されている。動作性検査の年齢別の成績では、いずれの下位項目も16歳ですでにピークに達して30歳までほぼ同じレベルに維持されるが、30歳以降は直線的に低下している。言語性検査の成績では、どの項目も20～40歳までの間にピークに達する。そのうち理解や単語は72歳になってもほとんど差が見られない。しかし、他の項目はすべて直線的に低下し、72歳では動作性検査の低下とほぼ同じく、60～70%にまで低下する。特に数唱・算数は20～30歳という若い時期にピークを過ぎて直ちに低下する。また、高度の類推・抽象能力を必要とする類似の成績の低下も算数の成績に似て、比較的若い時期から急速に低下する。加齢による知能の変化は、概略このようなものであり、知的機能はかなりの部分で若年から低下が始まり、その低下は直線的に進む。さらに知的機能の要素ごとに異なる変化を示すことが重要な特徴である。

注意、言語、記憶は知能の要素機能であると同時に、精神機能全般の活動に必須の共通機能でもある。注意機能の転換能力においては老化の影響は必ずしも目立たないが、注意の分割能力、維持能力、選択能力などでは老化による低下が目立つとされる⁷⁾。長い期間にわたって覚醒度を維持し

て注意をし続けたり、必要な作業に注意を集中し続けたり、同時に複数のことに注意を向けるといったことは高齢者には難しくなっている。言語機能では、語彙利用や意味記憶は加齢の影響を受けにくい。

高齢者の高次脳機能のなかで最も明らかな低下は記憶障害である^{6,8)}。しかし、一言に記憶障害と言っても記憶の内容により加齢変化は著しく異なる。記憶を時間的な側面から分類すると感覚記憶、短期記憶、長期記憶から成り、それぞれに記録、保持、再生の過程がある（図2A）。また、記憶は学習・記憶される知識の性質から、意識的に思い出すことのできる陳述記憶とルールや手法に関する非陳述記憶に分けられる（図2B）。陳述記憶は更に知識や意味に関する情報である意味記憶と、エピソード記憶に分類される。エピソード記憶は誰が、いつ、どこで、何をしたかと言う時間と空間に規定された個人の経験に基づく記憶である。老化による記憶障害では長期記憶、しかも陳述記憶の低下が目立つ。陳述記憶でもエピソード記憶が明らかに低下することが知られている。エピソード記憶の老化に伴う衰えは20歳代から始めてゆっくりと進んでいく。エピソード記憶を司る神経回路で最も重要な役割を果たしている脳の部

位は海馬である。海馬は加齢や虚血に影響を受けやすい組織であることも、エピソード記憶が老化に弱い原因の1つであろう。

手続き記憶や意味記憶は、要求されている課題の性質によって老化による衰えが目立つ場合と、そうでない場合がある⁹⁾。

2) 脳の萎縮と機能低下について

加齢による脳の形態変化に関するこれまでの研究では、脳は60歳代から著明に萎縮し、神経細胞数の減少に伴い精神神経機能が低下すると考えられてきた。しかし、近年新たな研究方法の進歩により、従来加齢に伴い神経細胞が減少すると考えられてきた大脳皮質や海馬においても神経細胞はほとんど減少しないことが明らかになってきた⁹⁾。この結果は加齢に伴う精神機能の変化が、単純に神経細胞の脱落だけでは説明出来ないことを示している。一方、近年の核医学を用いた機能的画像検査の進歩によりこれまで人では観察し得なかった老化に伴う脳機能の変化を非侵襲的に計測することが可能となった。Gradyらは陽電子撮影(PET)法と顔認識課題を用いた研究を行い、記録時に若い成人でみられる海馬や大脳皮質の特定領域での脳血流の増加が、高齢者では低下していることを示した¹⁰⁾。この結果より海馬体や大脳皮質領域が適切に機能していないことが老化に伴う記憶障害の一因であると考えられる。

脳機能の基盤は、脳血流・代謝およびシナプス活動と、これらの機能的統合に求めることができる。加齢に伴い多くの神経伝達物質およびその受容体に変化する。コリン作動性神経は、前脳基底部から大脳皮質に広範に分布しており、アルツハイマー病のみならず正常の老化でも障害されている¹¹⁾。カテコラミン系神経伝達の変化については、前頭前野におけるアドレナリン系の機能低下や海馬体におけるドーパミン系やセロトニン系の機能低下が報告されており、記憶障害との関連が指摘されている¹²⁾。中枢神経系における主たる興奮性伝達物質はグルタミン酸であるが、老化におけるグルタミン酸作動系の変化は複雑である。老齡ラ

表2 2型糖尿病における認知機能障害 (53~80歳)

	低下あり	低下なし	ND
注意-集中力	31.6%	26.3%	42.1%
前頭葉-遂行機能	15.8%	26.3%	57.9%
視覚性記憶	26.3%	26.3%	47.4%
言語性記憶	47.4%	31.6%	21.1%
精神運動性知能	15.8%	36.8%	47.4%
MMSE	15.8%	—	84.2%

[Strachan et al.: *Diabetes Care* (1997)より改変(文献13)]

ットでは海馬体におけるグルタミン酸受容体、特にシナプスの可塑性に重要なN-methyl D-aspartate (NMDA)受容体の数の減少や機能の低下、グルタミン酸をグリア細胞に取り込む輸送体の障害が報告されている¹²⁾。加齢による神経ペプチド、プリン、グルココルチコイド受容体、熱ショック蛋白、一酸化窒素、カルシウム代謝やイオンチャンネル、神経栄養因子、また微量元素の変化なども報告されている^{8,12)}。このように脳の形態的、機能的変化によって高齢者の脳機能低下は起こる。

3) 高齢者糖尿病の知的機能

一般に、糖尿病患者では非糖尿病に比して脳機能が低下していることが知られている。Strachenらの総説(1997年)によると¹³⁾、糖尿病患者の認知障害は、注意力-集中力の低下、前頭葉-遂行機能の障害、視覚性記憶また言語性の記憶低下、精神運動性知能の低下、MMSE(一般的な知能)の低下に分類されている(表2)。これらの症候と糖尿病コントロールとの関連は明らかではないが、成人の糖尿病でみられる認知機能低下は、日常生活に支障をきたす程度のものではない。しかし、近年の疫学的な研究により、高齢者糖尿病では痴呆の合併が多いことが報告された(表3)。すなわち、高齢者糖尿病の認知機能障害が痴呆症の早期症状ではないかとの視点から、多くの関心が集まっている。表3では高齢者糖尿病と、痴呆の2大原因である血管性痴呆とアルツハイマー病の合併リスクを相対危険度で示した。1996年の久山町研

表3 2型糖尿病における痴呆の相対危険度

	血管性痴呆	アルツハイマー病
久山町研究 (1995)	2.8 (2.6~3.0)*	2.2 (1.0~ 4.9)
Rochester study (1997)		M: 2.3 (1.6~ 3.3)* F: 1.4 (0.9~ 2.0)
British study (1998)		1.4 (1.1~17.0)*
Rotterdam study (1999)	2.0 (0.7~5.6)*	1.9 (1.2~ 3.1)*
New York study (2001)	3.4 (1.7~6.9)*	1.3 (0.8~ 1.9)
Honolulu-Asia study (2002)	2.3 (1.1~5.0)*	1.8 (1.1~ 2.9)*
Canadian study (2002)	2.0 (1.2~3.6)*	1.3 (0.8~ 2.0)

[Population-based cohort study のみ; Relative risk (95% CI)]

究にはじまり、いずれの報告でも血管性痴呆の相対危険度は2~3.5程度であり、統計学的な検定でも有意であった。また、アルツハイマー病に関しても、相対危険度は1.3~2.3と高値であり、統計学的に有意とする報告が多い。なかでも Rotterdam 研究では、インスリン使用者で痴呆の相対危険度が4.3と高いことが指摘されている。高齢者糖尿病に見られる痴呆症（糖尿病性痴呆症 Diabetic dementia）の成因、またその予防についての研究が、現在世界中で進められている⁵⁾。

2. 高齢者の運動機能

高齢者では健常な生活を営んでいる人でも、次第に食が細くなり、体重が減り、筋力の衰え、体力の低下が生じる。高齢者における筋力の低下は、日常生活動作 (ADL) と生活の質 (QOL) を決める重要な要因であり、高齢者の筋肉の喪失、筋力の低下は、筋肉減少症 Sarcopenia として概念化されている¹⁴⁾。

1) 加齢と筋線維、筋量、筋力の変化

骨格筋は筋線維の集まりで構成され、筋線維には遅筋、速筋の2種類がある。遅筋は好气的条件で良く働き長時間張力を維持し疲労しにくい、速筋は嫌气的条件でも良く働き高張力に早く達する反面、遅筋よりも速やかに疲労するという特徴を持つ。加齢に伴い筋線維数は減少し、筋肉量はおよそ50歳から加速度的に減少する。加齢に関連

する筋機能低下は、身体活動性の低下、神経系・筋自体の変化によるものと考えられる。筋肉は非常に可塑性に富んだ組織であり、寝たきり状態にすることで1日に1~5%の筋力が減少する一方、トレーニングにより高齢者でも筋力は増強する¹⁾。

2) 加齢と運動耐容能

運動耐容能の最も良い指標は最大運動負荷時の酸素消費量 ($\dot{V}O_2\max$) である。一般に加齢に伴い $\dot{V}O_2\max$ は低下するが、その減少の仕方は一様ではない。座り仕事が多い者では30~40歳代といった早期に急速に $\dot{V}O_2\max$ が低下するが、以降は低下がゆっくりとなるのに対し、肉体労働が中心の者では、退職するころを境に急速に $\dot{V}O_2\max$ が低下する¹⁾。 $\dot{V}O_2\max$ は最大心拍出量 (Qmax) と筋が血液から酸素を引き出す最大能力 [P(a-v)O₂ difference: 動静血酸素較差] により決定される。加齢に伴い筋肉の割合は減少し、逆に脂肪組織は増加するため除脂肪体重 (LBM: lean body mass) は減少する (図3)。

加齢による筋量の低下、筋への血流低下、筋細胞における酸素消費能の低下より、 $\dot{V}O_2\max$ は低下する。最大心拍出量 (Qmax) の変化については、加齢に伴い減少するとの報告もあれば、Qmax は変わらないとする報告もある。心血管系生理機能の加齢変化は著明で、運動などのストレスとの関係が強い。最大運動量あるいは心拍出量の3~4倍の運動量の設定で、若年者と高齢者では決定的な差が認められる。なかでも高齢者での最大心拍

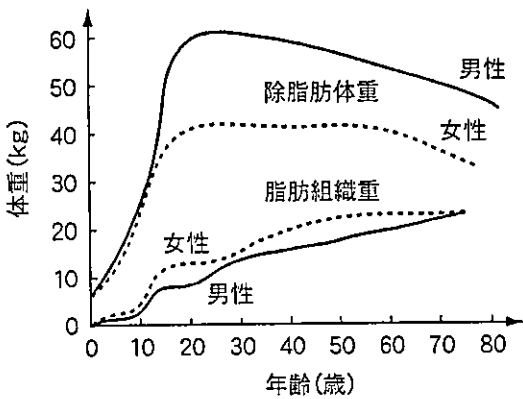


図3 加齢と脂肪組織重, 除脂肪体重の変化
(秦 霞哉: 高齢者の栄養, 日本老年医学会編, 老年医学テキスト, 東京, メジカルビュー社, 74-82, 1997 より一部改変)

数の低下は顕著である。しかし、その原因については、いまだ不詳な点が多い¹⁾。

3) 高齢者における有酸素運動とレジスタンス運動

運動に伴う筋肉の収縮にはエネルギー補給が必要である。そのエネルギー源としては、筋肉中のATP(アデノシン3リン酸)やCrP(クレアチンリン酸)が分解される時に生じるエネルギーが利用される(図4)。筋肉中に貯えられたATPやCrPの分解、またグリコーゲンの嫌気性解糖によるエネルギー補給は、大きなごく短時間に限られた運動(短距離走など)に適している。これらの運動をあわせて無酸素運動と呼ぶ。

一方、酸素が十分に存在すると、嫌気性解糖系からも乳酸は生成されず、ミトコンドリアでのTCA回路, 呼吸鎖の働きにより、最終的に二酸化炭素と水が生成される。また体内に備蓄された脂肪を分解してエネルギーとして利用することができる。ウォーキングやゆっくりしたジョギングなどでは、この有酸素運動が主なエネルギー産生機構となる。

4) 有酸素運動で期待される効果

高齢者といっても、自立した高齢者から寝たきりの高齢者まで、きわめて多様である。このため

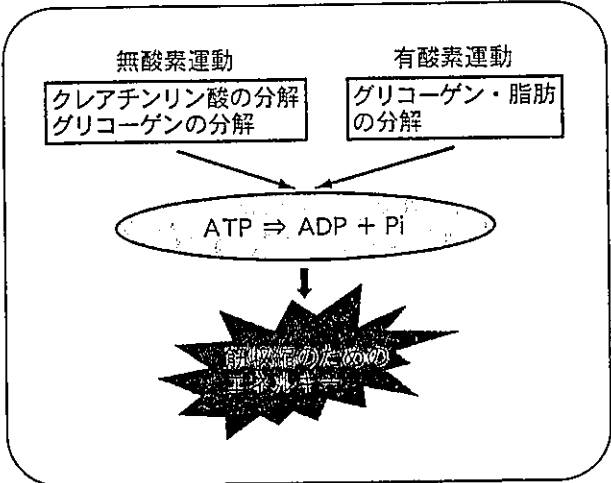


図4 筋肉におけるエネルギー産生機構

高齢者の運動処方では、体力的にも余裕のある高齢者では生活習慣病の予防が中心となり、有酸素運動が有用である。より高齢で、虚弱な高齢者では転倒予防を目的としたレジスタンス運動も必要となる。有酸素運動により、循環・呼吸機能, 糖・脂肪代謝, 中枢神経系の機能改善が知られている。

最大酸素摂取量は加齢に伴い一定の割合で低下するが、規則的な有酸素運動により、高齢者においても10~30%改善される。また、乳酸性閾値も中強度以上の強度トレーニングで比較的短期間のうちに改善される¹⁾。これらの循環・呼吸系機能の改善は、日常生活に直接反映され、高齢者のADL・QOLの向上に寄与する。

また、有酸素運動はインスリン感受性を改善し、血中インスリン濃度を低下させ、血中脂質代謝異常も改善する(中性脂肪の減少, LDLコレステロールの減少, HDLコレステロールの増加)。有酸素運動は運動中のエネルギーとして脂肪を燃焼させるため、体脂肪量の減少に効果がある。有酸素運動にみられる代謝系機能の改善は、生活習慣病の予防や治療にとって重要である。

高齢者における中枢神経機能の低下は、脳の血流・酸素摂取量, 代謝障害, また神経細胞の変性脱落によって起こる。すなわち、有酸素運動による循環・呼吸系の改善は、脳機能の改善に寄与する可能性を示している。実際、動物実験では有酸

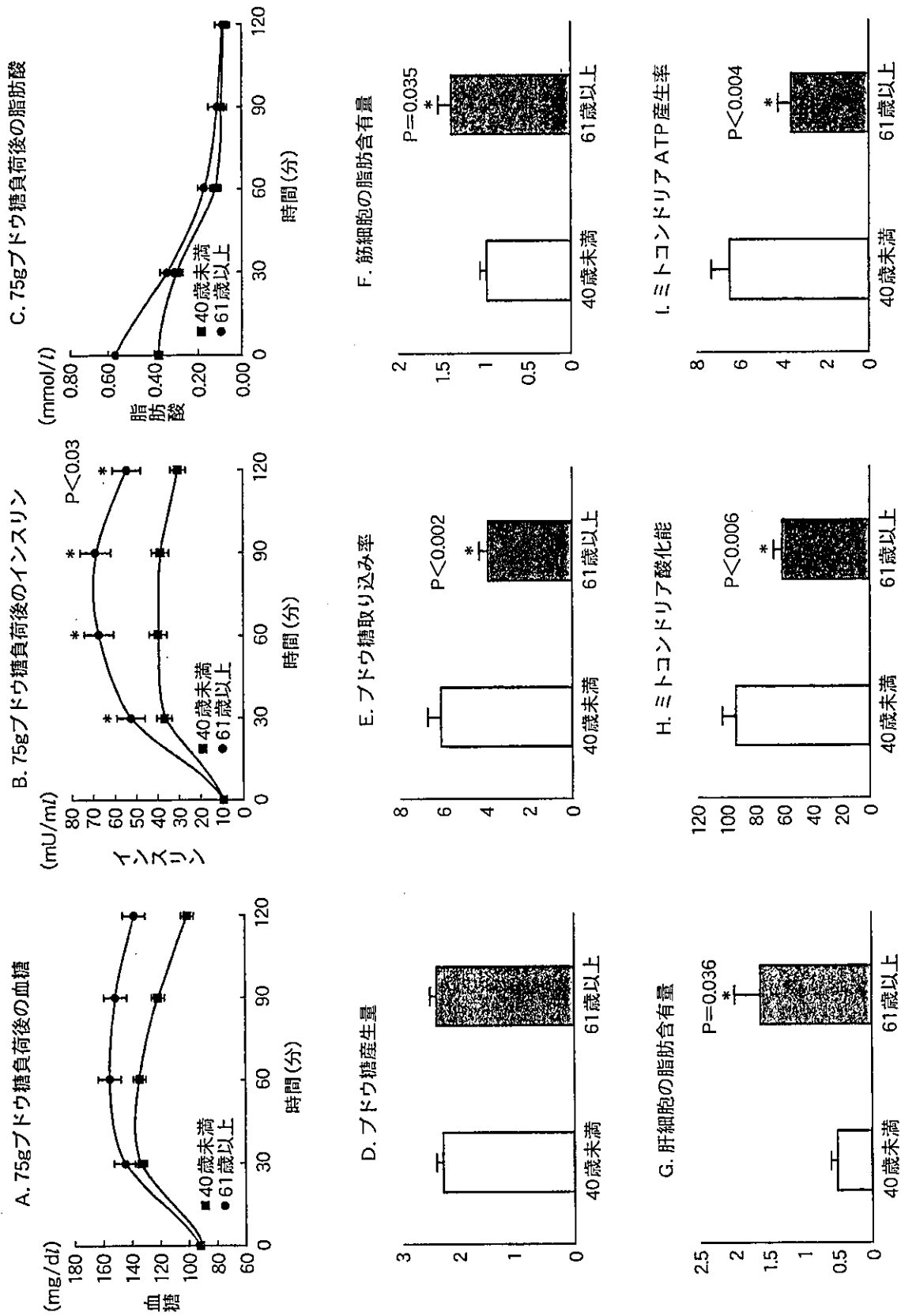


図5 高齢者のインスリン抵抗性とミトコンドリア機能 [Petersen et al. Science (2003) より改変 (文献 17)]

素運動により、加齢に伴うドーパミンの減少を抑制するなどの神経化学的な変化、また学習能力の改善が示されている³⁾。ヒトの横断研究では、運動を行っている高齢者はより高い認知機能を有することが報告されている。しかし運動介入を行ったヒトの縦断研究では、加齢に伴う認知障害が有酸素運動により改善されるかについて、一定の結論に至っていない³⁾。しかし、最近の研究では、60～75歳の高齢者でウォーキング（有酸素運動）を半年以上継続したところ、前頭葉機能に選択的な改善がみられ、一方、ストレッチ群（無酸素運動）ではみられなかったことが示された¹⁵⁾。前頭葉機能、記憶は加齢により低下しやすい脳機能であるが、有酸素運動により高齢者の脳の機能の一部は、改善されることがエビデンスとして初めて示された。

今後、高齢者の多様性を考慮した、より長期間の観察研究、また前頭葉機能、記憶などの知能の構成要素に的を絞った介入研究が必要である。

5) 高齢者におけるレジスタンス運動の効果

高齢者を対象としたレジスタンス運動により筋は肥大し、速筋、遅筋の組成の変化が認められ、高齢者においてもレジスタンス運動の効果が期待できる。高齢者の運動では、有効性と安全性が求められるため、高齢者では最大筋力の75%程度で、1回あたりの運動は8～12回程度が妥当であるとされている¹⁾。高齢者では身体的条件が多様であり、レジスタンス運動による筋肉の疲労や損傷、また運動の軽強度における効果を考え、個々の高齢者に応じたプログラムが必要である。

6) 高齢者糖尿病の発症機序と運動効果

高齢者では糖尿病、糖尿病の予備軍が増加するが、その背景には加齢に伴う耐糖能の低下、特にインスリン抵抗性が重要である。加齢に伴い骨格筋を中心とした筋肉の減少と内臓脂肪の相対的な増加が、インスリン抵抗性を惹起する可能性が指摘されている。Botnia研究では、高齢者で正常耐糖能、Impaired fasting glucose (IGT), Impaired

glucose tolerance (IGT), 軽症糖尿病, 糖尿病の5群にて経口糖負荷試験を行い、初期インスリン分泌とインスリン感受性を検討した¹⁶⁾。その結果、高齢者では何らかの要因でインスリン感受性が低下しているが、初期インスリン分泌は維持またはむしろ亢進していた (IGT)。このインスリン分泌がインスリン抵抗性に抗しきれず、低下しつつある病態がIGTと考えられる。すなわち、加齢に伴う耐糖能障害は、LBMの変化のみならず、膵臓からのインスリン初期分泌の障害が加わって生じると考えられる。

また、Shulmanらは高齢者の2型糖尿病のインスリン抵抗性がミトコンドリアの機能低下と関与することを報告している¹⁷⁾。脂肪組織量とLBM、身体活動・習慣を一致させた健常若年者と健常高齢者において糖負荷後の耐糖能を比較したところ、高齢者で負荷後に高血糖、高インスリン血症、高脂肪酸が認められ、インスリン抵抗性が認められた (図5 A-C)。また、高齢者ではグルコースクランプ法によりブドウ糖の取込みの抑制、MRS法により筋細胞、肝細胞での脂肪の蓄積の増加が示された (図5 D-F)。この時、筋のミトコンドリア活性は若年者に比べて約40%低下していた (図5 H, I)。これらの結果は、加齢に伴いミトコンドリア機能が低下することで、インスリン抵抗性を来すことを示唆している。加齢により膵臓β細胞においても同様のミトコンドリア機能の低下が発生すると、インスリン分泌不全が惹起されIGT次いで糖尿病への進行が起こることが考えられる。

一方、ミトコンドリア活性は運動により増加することが知られている¹⁸⁾。高齢者が活発な日常活動を維持することで、インスリン抵抗性および呼吸・循環系を改善し、その結果、脳機能の低下をも抑制できる可能性が想定される。高齢者における有酸素運動の脳と身体機能に及ぼす影響を検証することは、高齢者の予防医学として重要な課題である。

文 献

- 1) 佐藤祐造：高齢者と運動 高齢者の運動療法総論 高齢者運動処方ガイドライン。南江堂、2002, pp. 1～

高齢者糖尿病最新の治療と研究

横野 浩一 櫻井 孝

Key words: 糖尿病, 老年性痴呆, 脳血流障害, 頭部MRI, 大型放射光

(日老医誌 2004;41:369-371)

はじめに

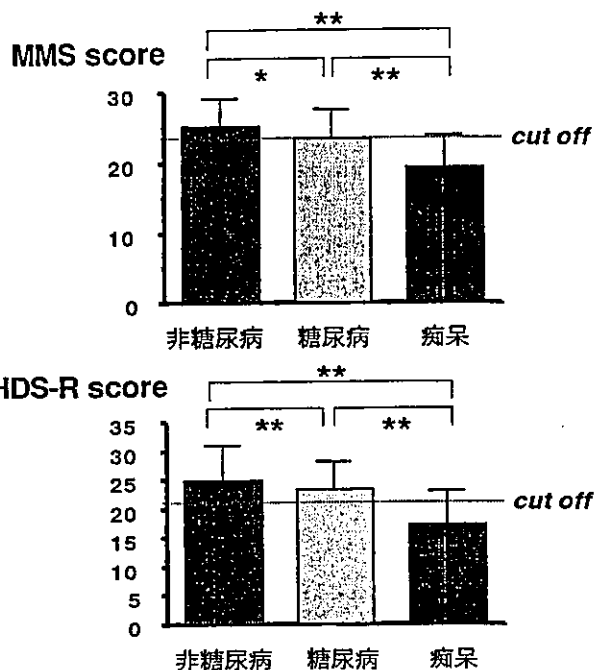
高齢者糖尿病は全糖尿病患者の40%を占め、今後益々その比率は増加する。青壮年者の糖尿病と比べて、動脈硬化による血管病変の進展が強く、死因として脳血管障害や虚血性心疾患の頻度が高くなる。しかし、高齢者糖尿病を虚弱（自立できない）状態に陥れる最も大きな要因は認知機能障害である。糖尿病と認知機能障害との関連については、脳血管病変による二次性の痴呆症に加え、アルツハイマー型痴呆の合併が多いとの報告も認められる。高齢者糖尿病では認知機能の低下とともに、MRI画像上で脳室周囲のPVHの増加を認める。この変化は虚血性病変を示唆するが、私共はSpring-8の大型放射光を用いて脳内微小血管の虚血に対する自動調節機能が糖尿病ラットにおいて低下していることを見出した。高齢者糖尿病ではその合併症の一つとしてDiabetic Dementiaへの対応を診療上重視することが肝要である。

高齢者糖尿病における認知機能障害

高齢者に多い糖尿病と老年性痴呆の因果関係に関しては、以前より数多くの疫学研究が欧米諸国で行われて来た。特に、1999年のRotterdam Studyでは高齢者糖尿病にアルツハイマー病の合併頻度が高いことが報告され、大きな注目を浴びている。しかしながら、我国ではこのような長期にわたる疫学研究はまだ十分に行われていない。

私共はまず、当科に入院された高齢者を糖尿病群、非糖尿病群、痴呆群の3群に分類し、当科が用いている包括的老年医学的機能評価法 Comprehensive Geriatric

Assessment (CGA)にて、各患者さんの肉体的面、精神的な面、社会面を総合的に評価した。その結果、communicationのための身体的機能、基本的あるいは手技的ADL、うつ傾向やQOL、社会的あるいは経済的サポートには3群間で有意差を認めなかったが、MMSEやHDS-Rで解析した認知機能において対象の非糖尿病群に比べて、痴呆群は当然の事ながら、糖尿病群においても有意な低下が認められた(図1)。しかし、痴呆群の多くはアルツハイマー型痴呆(DAT)と考えられ、MMSEの下位項目では見当識障害や、近時記憶の障害を示す遅延再生が低下しているのに対して、糖尿病群では注意力が有意に低下していた。この認知機能障害にお



* P < 0.05, ** P < 0.01 (ANOVA)

図1 CGAを用いた高齢者3群間における認知機能の比較

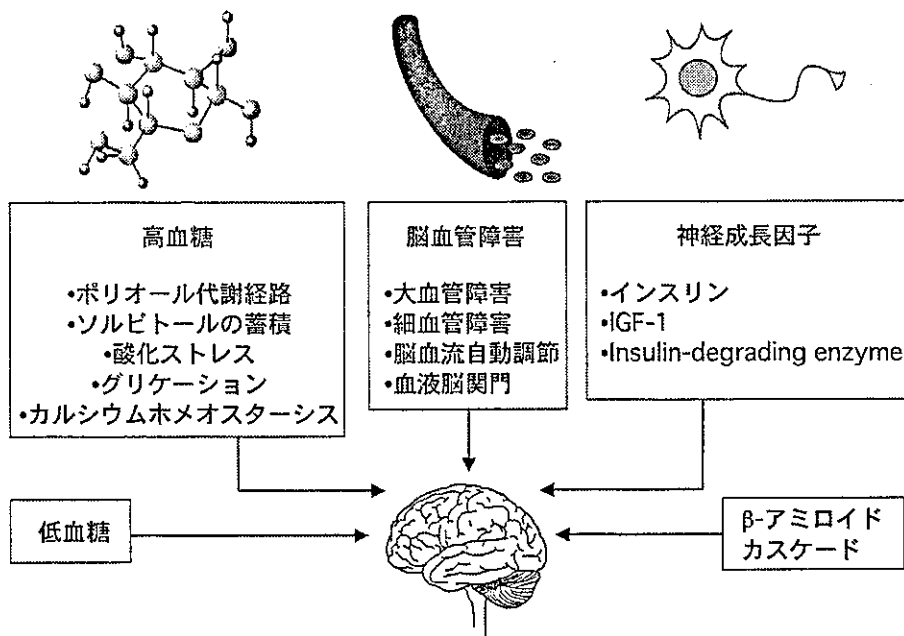


図2 糖尿病の認知機能に影響する因子

Subcortical WMLs Periventricular score

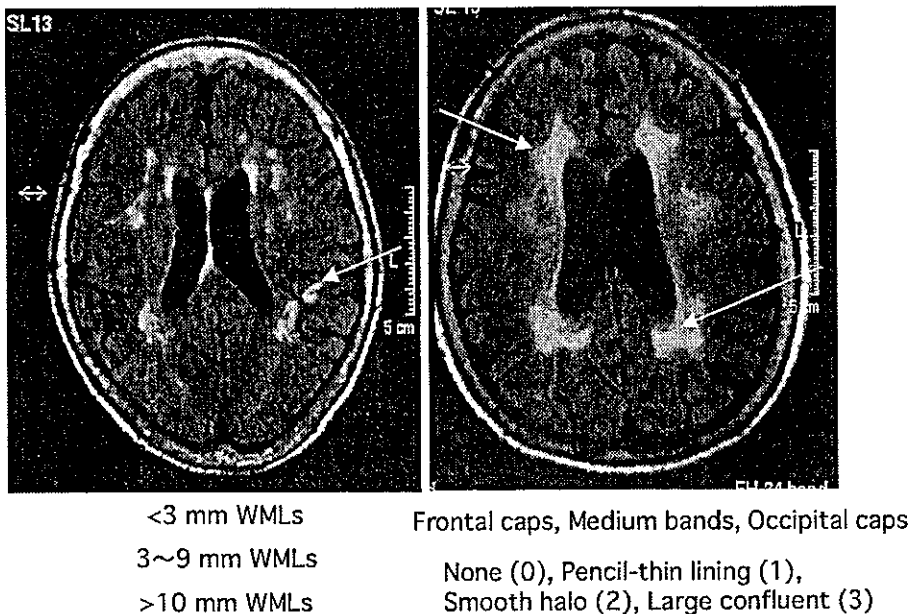


図3 MRIでの皮質下虚血性病変の解析

ける表現型の異なりは、MMSEがほぼ同程度の軽症DATとの比較においても認められた。このことは糖尿病における認知機能障害が単にDATと関連するだけでなく、血管性痴呆も含め、多くの因子による多様な病態から構成されていることを示唆している(図2)。

頭部MRIにおける皮質下病変の解析

次に、高齢者糖尿病において大脳皮質下の虚血性病変が認知機能低下に及ぼす影響について頭部MRIで検索した。特に図3に示すように、皮質下虚血性病変と考えられるSubcortical White Matter Lesions (WML)と

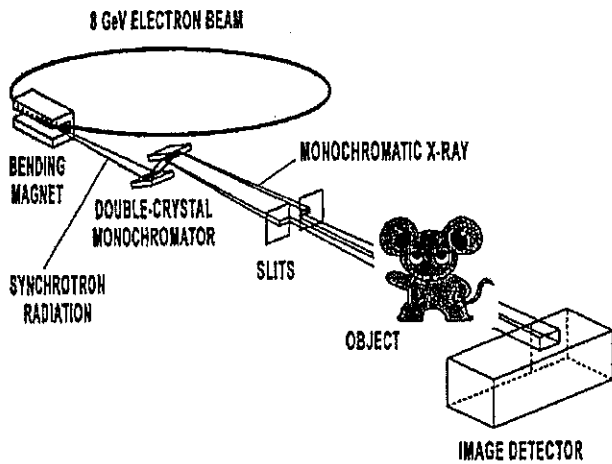


図4 Spring-8の大型放射光を用いたラット脳微小血管の解析法

Periventricular Score をMRI上定量化して測定した。その結果、加齢と共に subcortical WML の質量 (ml) と Total periventricular score は増加し、その増加はある範囲内で MMSE や HDS-R の値と逆相関した。従って、認知機能が低下している高齢者糖尿病症例において脳の細動脈の虚血性変化がより強いことが明らかとなった。

大型放射光を用いた糖尿病モデル動物における脳細動脈の虚血変化

脳血流の自動調節 (autoregulation) は体循環の血圧が変化した場合、脳血流を一定に保つ機構であり、脳動脈平滑筋の収縮、拡張によって行われている。高齢者糖尿病においては、上述のように大脳の虚血性変化による深部白質病変が高頻度に認められ、認知機能障害との関連が注目されている。

従来の医用画像解析においては空間解像度の限界のため、これらの大脳深部の細動脈の血管機能を実験的に評価することは困難であった。兵庫県の播磨自然公園に設立された大型放射光施設 Super Photon Ring-8 GeV (Spring-8) は世界最高性能の放射光を発生することができる大型の研究施設である。平成9年10月から共用が開始され、世界中から多くの研究者が集まり、21世紀を担う最先端の研究が進められている。

この Spring-8 のビームラインでは最大 30 μm の空間解像度を解析することが可能であり、ラット脳の微小血管造影を行い、瀉血による血圧低下すなわち虚血状態での脳微小血管の変移を測定できる実験系を確立した (図4)。この系を用いて私共は糖尿病のモデル動物である

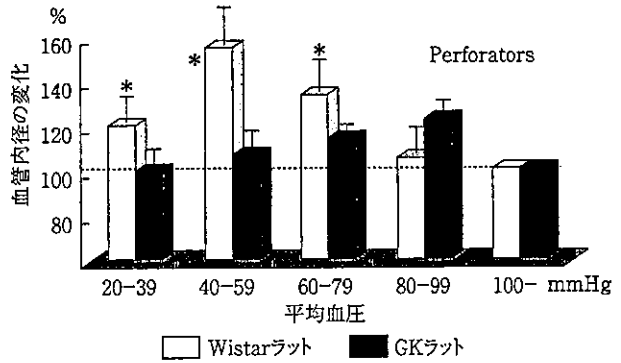


図5 虚血によるラット脳微小血管 (Perforators) の血管内径の変移

Goto-Kakizaki (GK) ラットと対照ラットとの脳虚血状態における脳内微小血管の拡張性の変化を比較検討した。その結果、対照ラットにおいては瀉血による平均血圧の低下に伴い脳内の大動脈には大きな変化は認められなかったが、微小血管である Perforators は血圧の低下に伴いその内径が選択的に拡張し、血圧低下による深部白質の虚血状態に対し、autoregulation が作動している可能性が画像上ではじめて評価することができた。一方、GK ラットにおいては図5に示すように、血圧の低下によっても Perforators の有意な拡張を認めなかった。以上より、糖尿病ラットにおいては虚血状態において脳内微小血管の拡張性が低下しており、autoregulation の破綻が存在する可能性が示唆された。

おわりに

平成14年度の厚生労働省による糖尿病実態調査の結果は、「糖尿病が強く疑われる人」と「糖尿病の可能性を否定できない人」の両群を合わせると1,620万人と平成9年度調査と比較して急増している。そして男女ともその増加は60歳代と70歳代以上の高齢者における増加によるものであり、50歳代未満の青壮年層ではむしろ両群とも減少傾向が認められている。さらに高齢者における増加は70歳代以上の男性では「糖尿病を強く疑われる人」がほぼ倍増しているが、その他の年齢、性別区分における増加はそのほとんどが糖尿病予備軍と考えられる「糖尿病の可能性を否定できない人」であった。このように急増する高齢者糖尿病のより良い治療と管理のためには、合併する認知機能障害の発症機構あるいは誘因となる病態を解明し、Diabetic Dementia とも呼ぶべきこの合併症の早期発見と早期治療を行うことが今後極めて重要と推察される。

固形化経腸栄養剤の実施における栄養剤の安定性と安全性の評価 —調理によるビタミンの変化と細菌学的変化—

Keyword: 固形化経腸栄養剤、組成変化、胃瘻

蟹江治郎 Jiro KANIE

◆ふきあげ内科胃腸科クリニック

鈴木裕介 Yusuke SUZUKI

◆名古屋大学大学院医学系研究科健康社会医学専攻発育・加齢医学講座

赤津裕康 Hiroyasu AKATSU

◆医療法人さわらび会 野依福祉村病院 長寿医療研究センター

各務千鶴子 Chizuko KAGAMI

◆医療法人みらい 介護老人保健施設中津川ナーシングピア

筆者らは液体経腸栄養剤に関連した合併症を防止する目的で、栄養剤を寒天で固形化して投与する固形化経腸栄養投与法を提唱している。今回この投与法の安全性を検証する目的で、経腸栄養剤加熱によるビタミン崩壊の程度、固形化経腸栄養剤調理によるビタミン崩壊の程度、および固形化経腸栄養剤の保存期間と細菌学的検討をおこなった。栄養剤加熱によるビタミン崩壊においては80℃加熱群において、加熱24時間後でサイアミンが加熱前の60.1%に減少したが、60℃加熱群には変化は認められなかった。固形化経腸栄養剤調理においては、ビタミン崩壊は認めなかった。固形化経腸栄養剤の保存期間と細菌学的検討においては、冷蔵保存群においては72時間以内、室温保存群において24時間以内は可食限界内の細菌数であった。今回の検討においては、経腸栄養剤固形化によるビタミンの変化は生理的許容範囲内であり、細菌学的にも24時間以内の投与においては問題がないことが示された。

はじめに

近年、嚥下障害を有する症例に対しての経管栄養管理法として、内視鏡的胃瘻造設術 (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy、以下 PEG) を用いた栄養管理が、従来行われていた経鼻胃管法に比して多くの利点を有するため急速に普及しつつある。PEGにおけるチューブは経鼻胃管に比較して太く短いという特徴があり、予めゲル化した経腸栄養剤の注入を可能にしている。

我々は寒天を用いて栄養剤のゲル化を行い、重力に抗してその形状が保たれるものを“固形化経腸栄養剤”と定義し、その投与経験について報告している¹⁾。しかし、この調理行程における栄養剤の安定性と安全性については報告されていない。そのため今回我々は、市販の経腸栄養剤を用いてゲル化を行う固形化経腸栄養剤について、調理によるビタミン含有量の変化と、調理後の細菌学的変化を検討する事により、固形化経腸栄養剤の実施における安定性と安全性の評価を行ったので報告する。

* Evaluations of stability and safety of nutrients in halfsolid enteral nutrients feeding. -Changes in vitamin activities and bacteriological environment by cooking process-

実験材料および調理法

ゲル化を行う経腸栄養剤に関してはラコール® (大塚製薬) を用いた。ゲル化のための粉末寒天としては、かんでんクック® (伊那食品工業) を使用した。固形化経腸栄養剤の調理法については、筆者らの報告した調理法²⁾ に準じ、30℃に加熱した経腸栄養剤と煮沸した寒天溶液を混合した後、ゲル化する方法を用いた (図1)。

実験方法

1. 経腸栄養剤加熱によるビタミン崩壊の程度

経腸栄養剤を60℃の恒温器および80℃の湯煎器で保存し加熱開始前、加熱6時間後、24時間後の3回にわたり、レチノール (Vit.A)、サイアミン (Vit.B1)、リボフラビン (Vit.B2)、総アスコルビン酸 (Vit.C) の4項目の測定を行った。測定に関しては高速液体クロマトグラフ法を用い、開始時の比重 (20℃) を振動式密度計測法で測定して容量当たりの換算を行った。なお経腸栄養剤は酸化による影響を避けるため、未開封のまま加熱を行った。

- 冷水と粉末寒天を混合し攪拌
- ↓
- 加熱して寒天を溶解
- ↓
- 経腸栄養剤 (人肌程度に加熱) と混合
- ↓
- 容器に注入し攪拌
- ↓
- 冷所に保存し凝固する

図1. 固形化経腸栄養剤の調理法

表1 経腸栄養剤加熱によるビタミン崩壊の程度

保存条件	試験項目	単位	加熱前	6時間後	24時間後
60℃	レチノール	μg/100mL	98	98	100
	サイアミン	mg/100mL	0.51	0.52	0.49
	リボフラビン	mg/100mL	0.22	0.22	0.22
	総アスコルビン酸	mg/100mL	33	33	33
80℃	レチノール	μg/100mL	98	98	95
	サイアミン	mg/100mL	0.51	0.45	0.31
	リボフラビン	mg/100mL	0.22	0.22	0.20
	総アスコルビン酸	mg/100mL	33	31	30

2. 固形化経腸栄養剤調理によるビタミン崩壊の程度

経腸栄養剤150ml、水50ml、粉末寒天1gの割合で固形化経腸栄養剤の調理を行い、検体を作成した。検体は調理前、調理直後、6時間後、24時間後、48時間後、72時間後において、レチノール、サイアミン、リボフラビン、総アスコルビン酸の4項目の測定を、高速液体クロマトグラフ法を用いて行った。検体は室温蛍光灯下および5℃冷蔵庫内の2条件で用意して測定した。室温保存期間中の最高温度は26℃、最低温度は23℃であった。

3. 固形化経腸栄養剤の保存期間と細菌学的検討

経腸栄養剤150ml、水50ml、粉末寒天1gの割合で固形化経腸栄養剤の調理を行い、検体を作成した。検体は調理前、調理直後、6時間後、24時間後、48時間後、72時間後において、一般細菌数を標準寒天平板培養法を用いて行った。検体は5℃冷蔵庫内および室温蛍光灯下の2条件で用意して測定した。室温保存期間中の最高温度は26℃、最低温度は23℃であった。なお細菌数試験は同条件で2回測定を行った。

結果

1. 経腸栄養剤加熱によるビタミン崩壊の程度

結果を表1に示す。60℃に加熱した検体においては、加熱開始前、加熱6時間後、加熱24時間後の何れの検体においてもビタミンの変化は認めなかった。80℃に加熱した検体においては、レチノール、リボフラビン、総アスコルビン酸について

は変化を認めなかったが、サイアミンについては加熱6時間後で加熱前の88.2%に、加熱24時間後で加熱前の60.1%に減少した。

2. 固形化経腸栄養剤調理によるビタミン崩壊の程度

結果を表2に示す。固形化経腸栄養剤の調理に伴うビタミンの減少は、調理後72時間以内において認められなかった。この結果は室温保存群、冷蔵保存群とも同一の結果であった。

3. 固形化経腸栄養剤の保存期間と細菌学的検討

結果を表3に示す。5℃冷蔵庫内にて保存した検体においては、2検体とも調理後72時間以内の細菌数の増加を認めなかった。室温保存群においては、2検体とも調理後6時間以内の細菌数の増加を認めず、48時間後において1検体は可食限界を超える細菌数となり、72時間後においては両検体とも可食限界を超える細菌数となった(図2)。

考 察

経管栄養投与法は嚥下障害を有する症例に対しての生理的栄養補給法として、広く普及した治療法である。近年の経管栄養投与法としては、1980

年にPonskyおよびGaudererにより発表³⁾されたPEGが、長期にわたり経腸栄養を必要とする症例に対し多くの利点を有することから⁴⁾、経鼻胃管栄養に代わり、現在急速に普及しつつある。経管栄養投与法における経腸栄養剤は、経管的投与を容易にする目的で液体の形態となっている。しかし液体は固形物に比較して噴門および幽門の通過が容易なため、胃食道逆流や下痢の発生原因となる。胃食道逆流は誤嚥による窒息や嚥下性肺炎の原因となり、しばしば致命的になりうる重大な問題である。現在これらの問題への対応として、緩徐な速度の注入と座位保持が行われている。しかし長時間の注入は介護負担を増し、一定時間の座位保持は褥瘡の原因因子となる。また液体経腸栄養剤は、PEG管理を行う症例において栄養管挿入部からの栄養剤漏れの原因ともなる⁵⁾。

筆者らは、経腸栄養剤を寒天でゲル化し重力に抗して形態が保たれる硬度としたものを“固形化経腸栄養剤”と定義付け、その投与により胃食道逆流の減少が得られた検討について報告を行っている⁶⁾。この固形化経腸栄養剤投与法は、栄養剤と水分を予めゲル化して投与する方法で、寒天によるゲル化を行うため粘度の増強がなくPEGチューブを介して容易に注入が可能である。他の報告として三浦ら⁷⁾は、固形化経腸栄養剤の投与により

表2 固形化経腸栄養剤調理によるビタミン崩壊の程度

保存条件	試験項目	単位	調理前	直後	6時間後	24時間後	48時間後	72時間
室温	レチノール	μg/100g	74	72	72	71	72	72
	サイアミン	mg/100g	0.38	0.36	0.37	0.36	0.36	0.35
	リボフラビン	mg/100g	0.17	0.15	0.15	0.15	0.15	0.14
	総アスコルビン酸	mg/100g	25	24	23	23	21	20
冷蔵	レチノール	μg/100g	74	72	74	71	72	72
	サイアミン	mg/100g	0.38	0.36	0.37	0.38	0.37	0.36
	リボフラビン	mg/100g	0.17	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
	総アスコルビン酸	mg/100g	25	24	24	23	24	23

表3 固形化経腸栄養剤の保存期間と細菌学的検討

一般細菌数	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後	48時間後	72時間後
1回目	室温	300以下/g	300以下/g	300以下/g	1.4×10 ³ /g	6.1×10 ⁵ /g
	冷蔵	300以下/g	300以下/g	300以下/g	300以下/g	300以下/g
2回目	室温	300以下/g	300以下/g	300以下/g	4.5×10 ⁵ /g	1.4×10 ⁸ /g
	冷蔵	300以下/g	300以下/g	300以下/g	300以下/g	300以下/g

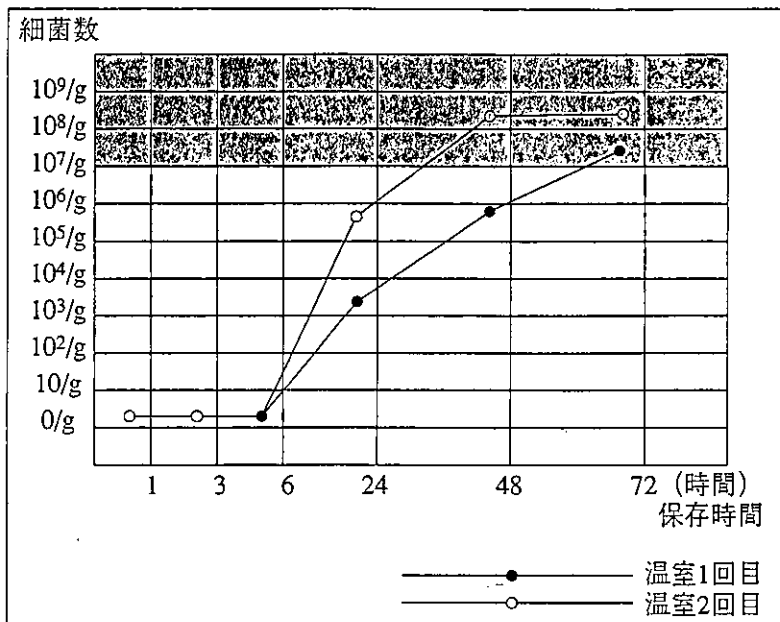


図2. 温室保存検体の細菌数変化

嚥下性肺炎と褥瘡の改善が得られた症例についての報告し、藤田⁸⁾らは、固形化経腸栄養剤の投与により下痢が改善するとともに介護負担の軽減も得られた症例を報告している。しかし現段階では全ての経管栄養剤は液体の性状であり、固形化経腸栄養投与法を実施するためには、調理という行程を経る必要がある。この固形化経腸栄養剤の調理には、加熱、攪拌、保存の行程があり、経腸栄養剤の組成変化と衛生面についての検証が必要となる。今回我々は、経腸栄養剤の組成におけるビタミン類の変化と細菌数の動態について着目し、固形化経腸栄養剤実施における安全性についての検証を行った。

寒天による固形化栄養剤の調理を行う課程で、経腸栄養剤を人肌程度 (30℃程度) に加熱し、煮沸した寒天溶液 (90℃程度) と混合する。仮にそれらを1対1で混合した場合、経腸栄養剤の温度は60℃程度になる。しかし経腸栄養剤は寒天溶液との攪拌の課程で、短時間ではあるが煮沸した寒天溶液と混合するため一時的に60℃以上の状態になる。そのため加熱状態においてビタミン崩壊の程度を検証する必要がある。今回の我々の検討においては、80℃の加熱下においてサイアミンの減少を認めた。しかしラコール[®]のサイアミン含有量は0.51mg/100mLで、24時間80℃加熱後においても0.31mg/100mLであり、生体の1日当たりのサ

イアミン必要量 (男性0.8~1.0mg、女性0.7~0.9mg) は充足できる量に留まった。また寒天を用いた固形化栄養剤調理においては、経腸栄養剤が60℃以上になる時間は数分程度である。そのため固形化栄養剤調理に伴う加熱により、ビタミンが崩壊し生体に悪影響を及ぼす可能性は無いと結論付けてよい。

また固形化栄養剤はその調理の際、攪拌と光線曝露を受けた後に保存する事になる。そのため、この行程によるビタミン崩壊の程度を検証する必要もある。しかし今回の検討においては、

調理前の状態から調理72時間後までの間に、測定したビタミンの含有量の変化を認めなかった。結果として固形化栄養剤の調理によりビタミンは崩壊しないものと考えられる。

通常の液体経腸栄養剤においては、開封直後に投与が開始される。しかし固形化経腸栄養剤に関しては、開封後に調理という過程を経て、凝固のために一定の保存期間が必要になる。寒天による固形化では室温においても凝固は可能である。冷蔵保存した場合は投与時に栄養剤を室温程度まで加温する必要があるが、室温で保存した場合は投与時も加温の必要がないため投与作業は容易になる。そのため各条件下において、衛生面における検証が必要であるといえる。今回の検討においては、室温保存の検体は保存24時間後から細菌の発生を認めた。しかしその細菌数は可食限界⁹⁾とされる食品1g中の細菌数10⁶~10⁷個の範囲内であった。よって調理後24時間以内に投与が可能な場合は、衛生的な保存容器を用いれば室温にて保存し投与することが可能といえる。

今回の検討により、固形化経腸栄養剤を利用した経管栄養投与法は、その調理課程においてビタミンに対しての実質的な悪影響はなく、24時間以内の投与においては衛生学的な問題もないものと結論付ける。

参考文献

- 1) 蟹江治郎、各務千鶴子、山本孝之ほか。固形化経腸栄養剤の投与により胃瘻栄養の慢性期合併症を改善し得た1例。日本老年医学会雑誌; 39 (4) : 448-451、2002。
- 2) 蟹江治郎、赤津裕康、各務千鶴子。経腸栄養剤固形化によるPEG後期合併症への対策。臨床看護; 29 (5) : 664-670、2003。
- 3) Gauderer MWL、Ponsky JL、Izant RJ Jr。Gastrostomy without laparotomy: A percutaneous technique。J Pediatr Surg; 15: 872-5、1980。
- 4) Thatcher BS、Ferguson DR、Paradis K。Percutaneous endoscopic gastrostomy: a preferred method of feeding tube gastrostomy。Am J Gastroenterol; 79: 748-50、1984。
- 5) 蟹江治郎 著：胃瘻PEGハンドブック。医学書院、p55-79、2002。
- 6) Jiro Kanie、Yusuke Suzuki、Hiroyasu Akatsu et al。Prevention of gastro-esophageal reflux by an application of half-solid nutrients in patients with percutaneous endoscopic gastrostomy feeding; Journal of the American Geriatrics Society; in press。
- 7) 三浦真弓。嚥下性肺炎の予防と褥瘡完治につながった経腸栄養剤固形化の取り組み。臨床老人看護; 10 (5) : 29-34、2003。
- 8) 藤田和枝。経管栄養剤固形化による利用者のQOLの向上。コミュニティーケア; 10 (5) : 53-55、2003。
- 9) 市川富夫 編著：図解食品衛生学。講談社サイエンティフィック、p23-28、2000。