

	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of folate and folate catabolites in human serum.	Hannisdal R et al	Clin Chem. 2009 Jun;55(6):1147-54.	ヒトにおける血清葉酸および葉酸代謝物の測定	観察研究	コントロール168名・CKD (Cr130-957 μmol/l)39名		血清葉酸・葉酸代謝物	コントロール葉酸値19.8nmol/l・CKD38.9nmol/l	CKDにおいて葉酸および葉酸代謝物の血中濃度は増加する。	MSIによる検討。排泄の低下によると結論
--	--	-------------------	------------------------------------	-----------------------	------	--------------------------------------	--	------------	-----------------------------------	------------------------------	----------------------

CKDでは葉酸とその代謝物が蓄積する。

Bビタミン投与

文献番号	文献タイトル	著者名	雑誌・出版年	目的	研究デザイン	対象患者	介入	主要評価項目	結果	結論	備考
	Folic acid lowers elevated plasma homocysteine in chronic renal insufficiency: possible implications for prevention of vascular disease.	Wilcken DE et al	Metabolism. 1988 Jul;37(7):697-701.	葉酸投与がCKD患者の高Hcy血症を改善するかの検討	非ランダム化投与試験	CKD患者21名 (Cr560 μmol/l)	葉酸5mg15日間投与	Hcy	CKD患者では血漿Hcyが上昇しているが葉酸投与により減少した。		葉酸単独投与
	Long-term folic acid (but not pyridoxine) supplementation lowers elevated plasma homocysteine level in chronic renal failure.	Chauveau P et al	Miner Electrolyte Metab. 1996;22(1-3):106-9.	CKD患者に対する葉酸投与がHcyを低下させるかの検討。	RCT	保存期 (Cr10-80)37名	葉酸10mg/day・pyridoxine70mg/day	tHcy	pyridoxineでは効果がなかったが葉酸投与でtHcyは低下した。		葉酸単独投与
	Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in people with chronic kidney disease—results of the renal Hope-2 study.	Mann JF et al	Nephrol Dial Transplant. 2008 Feb;23(2):645-53.	CKDステージ3以下(Cr1.2)の患者に葉酸、B6、B12を投与しHcyとCVDに対する効果を見た。	RCT	CKDステージ3以下(Cr1.2)619名、投与群307名、プラセボ312名	葉酸2.5mg、B6 50mg、B12 1mg、5年間	tHcy・死亡率・CVD発症	tHcyは低下したが、死亡率・CVD発症には差がなかった。		
	Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial.	Jamison RL et al	JAMA. 2007 Sep 12;298(10):1163-70.	CKD患者に葉酸とBビタミンを投与して死亡率とCVDに与える影響を検討	RCT	CKDステージ4、5 1305人・HD751人 それぞれ投与群とプラセボ群	葉酸40mg・B6 100mg・B12 2mg 3.2年	死亡率・CVD・透析導入・血栓	Bビタミンの投与は生存率・CVD発症を改善させなかった。		
	Randomized placebo-controlled trial assessing a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on plasma asymmetric dimethylarginine concentration in mild to moderate CKD.	Nanayakkara PW et al	Am J Kidney Dis. 2009 Jan;53(1):41-50.	CKD患者でスタチン・VE・BビタミンがADMA低下効果を有するかの検討	RCT	CKD (Cr15-70)93名	葉酸5mg、B6 100mg、B12 1mg、1年間	血漿ADMA	ADMAに対する効果はなかった		

Plasma folate and total homocysteine levels are associated with the risk of myocardial infarction, independently of each other and of renal function.	Van Guelpen B et al	J Intern Med. 2009 Aug;266(2):182-95.	血漿葉酸値・食事中Bビタミン・tHcyが心筋梗塞と関係するかの検討	観察研究	73879名 13年間フォロー		心筋梗塞発症	腎機能に関係なく血漿葉酸低値とtHcyはMIの危険因子である。		
Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial.	House AA et al	JAMA. 2010 Apr 28;303(16):1603-9.	Bビタミン投与がDM腎症の進行を遅らせCVDを予防できるか。	RCT	GFR50台、尿蛋白0.9g/日のII型DM	葉酸2.5mg, B6 25mg, B12 1mg、3年間	tHcy・GFR・死亡率・CVD・透析	投与群でtHcyは低下したが、GFRの低下が有意であった。透析導入率に差はなかったが、イベントの発症が投与群で有意に多かった。	有害作用	腎機能が悪いためにビタミンの代謝物(葉酸代謝物)が蓄積することが原因ではと考察。
The effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis.	Jardine MJ, Kang A, Zoungas S, Navaneethan SD, Ninomiya T, Nigwekar SU, Gallagher MP, Cass A, Strippoli G, Perkovic V.	BMJ. 2012 Jun 13;344:e3533.	CKD患者において葉酸投与によるHcy低下がCVイベントに及ぼす影響	メタアナリシス	CKD4389名、ESRD2452名、移植4110名	葉酸投与	CVイベント	CKD患者において葉酸投与によりHcyが低下してもCVイベントは抑制できなかった。	効果なし	
Effect of Folic Acid, Vitamin B6 and Vitamin B12 Supplementation on Mortality and Cardiovascular Complication among Patients with Chronic Kidney Disease: an Evidence-based Case Report.	Nursalim A et al	Acta Med Indones. 2013 Apr;45(2):150-6.	CKD患者で葉酸・VB6・VB12投与が死亡率やCVD発症率を下げるか。	メタアナリシス		葉酸・VB6・VB12	死亡率・CVD	葉酸・VB6・VB12の投与はCKD患者の死亡率・CVD発症を抑制しない。	効果なし	インドネシア発
Folic acid therapy and cardiovascular disease in ESRD or advanced chronic kidney disease: a meta-analysis.	Qin X et al	Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Mar;6(3):482-8.	CKD患者で葉酸投与がCVD発症を抑制するか	メタアナリシス	3886名	葉酸	CVD発症	葉酸投与はCVDリスク15%低下させた。	効果あり	49研究

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
研究報告書

高齢者のサルコペニアならびにフレイルティと栄養に関する文献的研究
分担研究者 葛谷雅文（名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学老年科学）

研究要旨

超高齢社会に戸津注した我が国において、今後健康寿命の延伸を考えた時に、高齢者の「虚弱：フレイルティ」ならびにサルコペニアの対策は喫緊の課題である。これらは栄養との関連が強いことが指摘されており、今回以下の二つのリサーチクエスチョンを設定し文献的検索を実施した。

RQ1：微量栄養素不足はサルコペニア・フレイルティの危険因子か。

RQ2：主要栄養素摂取不足はサルコペニア・フレイルティの危険因子か。

研究協力者：

榎裕美（愛知淑徳大学健康医療科学部）

岡田 希和子（名古屋学芸大学管理栄養学部
管理栄養学科）

伊藤 ゆい（名古屋学芸大学管理栄養学部
管理栄養学科）

松下 英二（名古屋学芸大学管理栄養学部
管理栄養学科）

A. 研究目的

超高齢社会に突入している我が国においては今後要介護高齢者を増やさない対策、すなわち介護予防対策は喫緊の課題である。もちろん脳卒中を初めとする疾病予防の重要性は言うまでもないが、後期高齢者が要介護状態になる原因として無視できないのは、「認知症」「転倒」とならんで「高齢による衰弱」である。「高齢による衰弱」とはまさしく老年医学で言うところの「虚弱：フレイルティ」を含んでおり、低栄養との関連が極めて強い。また、高齢者の身体機能障害のリスク因子、転倒リスク因子としてサルコペニアも注目されている。この病態は栄養障害、フレイルティとも関連

が強く、今後転倒予防や介護予防の観点からも重要である。高齢者を対象とした定期的な栄養評価により、早期にそれらのリスクを察知し、適切な介入によりフレイルティやサルコペニアに至るプロセスを少しでも遅らせることが、今後の日本の医療には重要な視点である。

日本人の食事摂取基準の改訂（2015年度版）を目的として、以下の二つのリサーチクエスチョン(RQ)を定めて、文献的考察を行った。RQ1：微量栄養素不足はサルコペニア・フレイルティの危険因子か。RQ2：主要栄養素摂取不足はサルコペニア・フレイルティの危険因子か。

B. 研究方法

検索方法は表1に沿って東京慈恵会医科大学学術情報センター阿部信一氏の協力のもとで実施された。対象は65歳以上とし、2000年以降に報告されたコホート研究介入研究、総説とした。使用したキーワードに関しては表に1に示した通りである。検索のための論文データベースはMedline（PubMed）、EMBASEを用いて実施した。

抽出された候補論文の抄録を中心に文献的検索を実施し、本 RQ に適切なものを拾い上げ、構造化抄録を作成した(表 4～7)。

(倫理面への配慮)

本研究は個人情報などを扱っていないため、該当しない。

C. 研究結果

RQ1: 微量栄養素摂取不足はサルコペニア、frailty の危険因子か? についての検索結果を表 2 に示す。#44, #47, #49, #50 に挙げた論文をさらに読み合わせを行い、必要と思われる論文を抽出し、構造化抄録に落とし込んだ。

同様に、RQ2: 主要栄養素摂取不足はサルコペニア、frailty の危険因子か? についての検索結果を表 3 に示す。#39, #48, #49, #50 に挙げた論文をさらに読み合わせを行い、必要と思われる論文を抽出し、構造化抄録に落とし込んだ。

これらの構造化抄録(表 4～7)を基に下記のようにまとめを行った。

たんぱく質摂取と骨格筋

地域在住の 70 歳代の高齢者を 3 年間観察したところ、3 年間の除脂肪体重の減少が、登録時の総エネルギー摂取量当たりのたんぱく質摂取量に依存し、5 分位で最もエネルギー摂取量当たりのたんぱく質摂取量が多い群(平均 91.0g/日、1.2g/kg 体重/日)では最も低い群(平均 56.0g/日、0.8g/kg 体重/日)に比較し、交絡因子で調整後においても除脂肪体重の減少が 40%抑制されていた(33)。また、最近のコホート調査でもたんぱく質摂取量が少ないことは 3 年後の筋力の低下と関連し(34)、さらに高齢女性の 3 年間の観察でたんぱく質摂取量が少な

いとフレイルティの出現のリスクが増加することが確認されている(35)。日本人の高齢女性の横断研究でもフレイルティの存在とたんぱく質摂取量との関連が明らかにされている(36)。

また、高齢者では anabolic resistance (同化抵抗性)が存在しており、アミノ酸が筋肉に供給されたとしても筋肉たんぱく質同化作用が成人に比較し弱い可能性がある。しかし、高齢者の筋肉細胞もアミノ酸供給を増やすことにより、たんぱく同化作用は十分惹起される。このことは骨格筋でたんぱく質合成を誘導するには高齢者では成人以上にアミノ酸の血中濃度を上げる必要があり、そのためには十分なたんぱく質の摂取が必要となることを示唆する。実際十分量のたんぱく質摂取やアミノ酸投与により高齢者においても成人と同等の筋肉たんぱく質の合成が起こることが報告されている(17, 37, 38)。筋肉たんぱく質の合成を促すために必要なロイシンをはじめとする不可欠アミノ酸の濃度(閾値)が存在しており、高齢者では成人よりもその閾値が高いと想定されている(39)。良質なたんぱく質 20g (不可欠アミノ酸を 5～8g 含む)を摂取したとしても、血中不可欠アミノ酸濃度は高齢者のその閾値には到達しない。実際 7.5g 未満の不可欠アミノ酸摂取では高齢者では筋肉の同化は誘導されないが、10～15g の不可欠アミノ酸の摂取では成人と同様に筋肉でたんぱく質合成が誘導される(40, 41)。従って、少なくとも毎食良質なたんぱく質を 25～30g 程度摂取しなければ骨格筋で有効なたんぱく質合成が一日を通して維持できない可能性がある(42)。

たんぱく質ならびにアミノ酸の介入研究
サルコペニア予防および改善の観点から、
栄養補給、レジスタンス運動、または両方
を組み合わせた介入研究は、国内外で多く
報告されている。通常の食品からたんぱく
質を補給する介入試験としては、60歳以上
のサルコペニアと診断された高齢者40名
を対象とした3か月間のランダム化比較試
験(RCT)において、高たんぱく質食品(リ
コッタチーズ210g/日:70g×3食 エネル
ギー:267kcal/日, たんぱく質:15.7g/
日)を補給したが、男女ともに骨格筋量、
筋力ともに有意な増加を示さず、食事中に
高たんぱく質の食品を増量することが難し
い上に、筋肉量や筋力の改善の可能性が低
いことが示された(48)。一方、ミルクプロ
テインやアミノ酸などのサプリメントとし
てたんぱく質を補給する介入試験では、虚
弱高齢者65名を対象としたRCTにおいて、
たんぱく質15g含有のミルクプロテインリ
キッド250mlを1日に2回補給したところ、
身体機能は有意に改善したものの、骨格筋
量の増加は認められなかった(49)。また、
身体機能の低下した高齢男女95名を対象
に、11種のアミノ酸を混合したサプリメン
ト12gを3か月間補給し、歩行能力や筋力
を比較した研究において、アミノ酸補給群
では歩行能力が改善し、筋力の増強を認め、
高齢者へのアミノ酸の経口投与は、歩行能
力、筋力向上に効果がある可能性が示され
た(50)。

また、 β -ヒドロキシ- β -メチル酪酸
(beta-hydroxy-beta-methylbutyrate:HMB)
を単独もしくはアミノ酸と配合し、サプリ
メントとして補給する介入試験が近年いく
つか報告されている。HMBはロイシンの体

内における代謝産物であり、筋肉における
たんぱく質合成を誘導する重要な働きをす
ると想定されている。ロイシンの約5%が
HMBに変換されると報告されている。台湾
の施設入所高齢者を対象に行われたRCTで
は、HMB 2g/日を4週間補給し、BMIなど
の身体計測指標、血中尿素窒素および尿中
窒素排泄量などの指標の変化を観察したと
ころ、コントロール群では身体計測指標が
低下したのに対し、HMB補給群で2週間後
の血中尿素窒素および尿中窒素排泄量がベ
ースライン値に比べ有意に減少し、また体
重、上腕筋囲、下腿周囲長などの指標も有
意に改善していた(51)。さらに、アメリカ
の施設入所中の高齢女性を対象としたRCT
では、HMBにアルギニン、リシンを混合し
たサプリメント(HMB 2g、ARG 5g、LYS
1.5g)を12週間補給した結果、補給群で
は筋力が有意に増加し、身体機能も有意に
向上した(52)。同様にHMB/ARG/LYSを1年
間補給したRCTにおいてもたんぱく質の代
謝率を増加させたとの報告がある(53)。ま
た近年、高齢者のanabolic resistance(同
化抵抗性)が報告され、筋肉たんぱく質合
成により効率なアミノ酸の組成を考慮する
ことが、サルコペニアを改善させる可能性
があることが指摘されている。ロイシン含
量を高めた不可欠アミノ酸とアルギニンの
化合物(ロイシンは全体の35.88%)11g
を、1日2回食間に付加する4か月間の介
入試験の結果、介入前に比べ、除脂肪体重
と筋力の増加、歩行機能の改善が認められ、
ロイシン補給の有用性が示された(54)。2011
年に報告されたNicastroらのロイシンと
サルコペニア予防に関するレビューでは、
5つのサルコペニアとロイシンに関する研

究を考察し、ロイシンの補給は高齢者の筋肉の萎縮を改善すると結論付けている 55)。また同年に報告された Leenders らのロイシンとサルコペニア、2 型糖尿病の予防と治療に関するレビューにおいても、高齢者へのロイシンの補充が食後の筋肉たんぱく質合成の割合を増加させることを示唆している 56)。しかしながら、この 2 つのレビューは共に今後、長期的な介入研究の実施とロイシンの効果に関する基礎的なメカニズムを解明することが必要であるとも述べている。

一方、高齢者サルコペニアに対しての運動、特にレジスタンス運動の効果は、Peterson らの 47 研究 1,079 名を対象としたメタ・アナリシス 57)、および Hunter らのレビュー 58) で報告されており、その中でレジスタンス運動と栄養を組み合わせた介入試験について多くの成果が報告されている。アメリカの 100 名の施設入所している虚弱高齢者を対象に、レジスタンス運動(週 3 回)とサプリメントの補給(240ml、エネルギー 360kcal、糖質 60%、脂質 23%、たんぱく質 17%) を組み合わせた 10 週間の RCT の結果、栄養介入単独では筋力の増加効果は無かったが、レジスタンス運動と栄養補給を組み合わせることにより有意に下肢筋力が向上することを報告した 59)。筋力トレーニングをしている閉経後の女性 29 名を対象としたデンマークにおける RCT では、高たんぱく質サプリメント(たんぱく質 10 g、ビタミン D 5 µg、カルシウム 250mg を配合) を 24 週間補給した結果、補給群では筋肉量および筋力の増加が認められ、さらに大腿部の骨塩量に有意な改善が認められた 60)。アメリカの 70 歳の地域

在住高齢者を対象とした RCT においても、レジスタンス運動中に HMB を毎日 3 g 補給することにより、筋肉量の増加が期待できることが示された 61)。しかしながら、一方では、レジスタンス運動とミルクプロテインなどのサプリメント補給を組み合わせた介入試験において、たんぱく質の補給は筋肉量の増加や筋力の増強には関連がなかったとの相反する報告もある 62, 63)。

最近、日本人を対象とした、ロイシン高配合(42%)のサプリメントとレジスタンス運動を組み合わせた介入試験の結果が報告された。地域在住のサルコペニアが顕在化している 75 歳以上の 155 名の高齢女性を対象とした RCT 研究で 64)、レジスタンス運動(週 2 回のトレーニング)のみ、レジスタンス運動とサプリメント補給(ロイシン高配合アミノ酸のサプリメント 3 g を 1 日 2 回)、サプリメント補給のみ、コントロールの 4 群で 3 か月間の介入後、レジスタンス運動とロイシン高配合アミノ酸サプリメントを組み合わせた群において、高齢女性の筋量、歩行速度、筋力が有意に改善することを明らかにした。

このように運動療法と栄養補給療法の併用による筋肉量や筋力への効果について、様々な成果が報告されているが、2012 年に発表されたメタ・アナリシスの結果では、若年者、高齢者共に運動中にたんぱく質を補給することは筋肉量と筋力の増大を促進すると結論づけ 65)、さらに 2013 年に発表されたレビューにおいても、サルコペニアの高齢者に対する運動療法と栄養療法の併用が有用であると述べている 66)。

ビタミン D

ビタミンDはカルシウム代謝、骨代謝に密接に関わっており、高齢者においては骨粗鬆症との関連が以前より注目され、腸管でのカルシウム吸収を促すため、カルシウム摂取量が相対的に少ない日本人にとって重要な栄養素である。近年、ビタミンDは骨以外の骨格筋などの組織にも何らかの本質的な役割を果たしている可能性が示唆されている(67)。高齢者を対象とした3つの横断研究および1つの縦断研究(合計3000人程度)より、血中25-ヒドロキシビタミンD(体内のビタミンD量の指標となるビタミンDの代謝物)濃度が50nmol/L未満であると身体機能の低下、筋力の減少、血中パラトルモン(副甲状腺ホルモン)濃度の増加、転倒及び骨折のリスクが高いことが報告されている(68-71)。ビタミンD欠乏は転倒や骨折などから身体活動が低下し、筋肉量を減少させサルコペニアおよびフレイルティのリスクを高める恐れがある。アメリカの地域高齢者約2,500人を対象とした調査において血中25-ヒドロキシビタミンD濃度と身体能力向上との関係は70-80nmol/L、筋力向上との関係は55-70nmol/Lで閾値となる報告がある(72)。また、アメリカの高齢女性約6,000人を対象とした調査において、血中25-ヒドロキシビタミンD濃度が50-75nmol/Lの範囲において、フレイルティのリスクが低いことが報告されている(73)。また、血中25-ヒドロキシビタミンD濃度を75nmol/L以上に維持するためには経口で25 μ g/日以上ビタミンD摂取が必要である(72)。平成22年、23年国民健康・栄養調査(75,76)によると日本人70歳以上のビタミンD摂取量は平均値で9 μ g/日程度である。

いくつかの介入試験の結果、ビタミンD欠乏に対する10~20 μ g/日のビタミンDのサプリメントは身体機能や筋力を向上させ、転倒や骨折のリスクを下げるが(75-79)、ビタミンDが不足していない(血中25-ヒドロキシビタミンDが50nmol/L以上)対象者や筋力が低下していない対象者に対して、ビタミンDのサプリメントの効果はあまり期待できない(81-84)。いくつかのメタアナリシスによる結果も、同様の結論を示している(85-87)。またビタミンDサプリメント量を20 μ g/日以上に増やしてもそれ以上の効果が期待できないとする報告もある(88)。

ビタミンDは紫外線を浴びることにより皮膚でも産生される。食事のみからサルコペニア・フレイルティの予防を期待する量のビタミンDを摂取することは困難であるため、適度な日光浴は有効な手段である。具体的には、晴れた日なら10~15分、曇りならば30分程度屋外で過ごすことが勧められる(89)。

その他のビタミン、ミネラルならびに脂肪酸

ここではビタミンD以外のビタミン、ミネラルと脂肪酸について報告する。

抗酸化作用と関連のある栄養素

高齢者では、加齢に伴いフリーラジカル産生が増加し、種々の臓器障害に関連していることが知られる(90,91)。ある種の栄養素(ビタミンC、ビタミンE、カロテン類、ポリフェノール類[フラボノイド類]、またスーパーオキシドジスムターゼやグルタチオンペルオキシダーゼの補助因子[亜鉛、セレ

ン、マンガン]など)は、活性酸素種の産生や脂質過酸化反応、アポトーシス、たんぱく質の酸化、細胞膜の損傷、また DNA およびベータアミロイドの毒性や蓄積を阻害することで、酸化反応による神経細胞の損傷や細胞死を抑制すると思われる(92, 93)。これら抗酸化作用に関連する栄養素の摂取量が少ないと、運動機能が低下し、フレイルティ状態に陥る可能性があるという報告されている(90, 94-97)。

抗酸化作用を有するとされるサプリメントの摂取(ビタミンCおよびビタミンE)とレジスタンス運動を組み合わせたカナダでの二重盲検ランダム化比較試験では、6か月間のビタミンC: 1000mg/日およびビタミンE: 600mg/日摂取と運動の併用で、除脂肪量と筋肉量指標が増加した報告がある(95)。アメリカの地域高齢者をターゲットとした観察研究では、血清 α -トコフェロール濃度 15.87 $\mu\text{mol/L}$ をカットオフとして、ビタミンEの血中濃度が低値であるとフレイルティへ陥るリスクが上昇した(96)。イタリアでの3年間の縦断研究では、登録時の血中ビタミンB6、B12、葉酸、鉄濃度と身体機能低下との関連性は見いだされなかったが、血中ビタミンE濃度が4分位の最低レベル(カットオフ 1.1 $\mu\text{g/mL}$ [24.9 $\mu\text{mol/L}$])では、3年後の身体機能低下との関連を認めている(97)。一方、イギリスでの横断研究(ビタミンE摂取量中央値: 男性 10.2mg/日、女性 10.0mg/日; ビタミンC摂取量中央値: 男性 132mg/日、女性 150mg/日の集団)ではビタミンE摂取量と身体機能との関連は認められていないが、ビタミンCの摂取量は女性のみで身体機能との関連を認めている(94)。このように抗酸化に

関連するビタミンであるビタミンEならびにビタミンCとサルコペニアならびに身体機能との関連に関してはなお十分な科学的根拠の蓄積があるとは言えない。

ビタミンAについては、血清カロテノイドならびにレチノールとフレイルティの出現との関連を検討した3年間のアメリカの前向き縦断研究では、血清カロテノイドの低値(対象者の下位1/4、血清カロテノイド濃度 1.038 $\mu\text{mol/L}$ 未満)とフレイルティ出現との関連を認めるも、血清レチノール濃度の低値(レチノール濃度 1.97 $\mu\text{mol/L}$ 未満)との関連性は認めていない(96)。同じコホートで、ADL障害の出現と関連性を検討すると、同濃度のカットオフで、血清カロテノイド、レチノールともに新たなADL障害の出現と有意な関連はなかった(98)。さらにイギリスでの横断研究では、 β -カロテン摂取量の中央値が、男性 3,115 $\mu\text{g/日}$ 、女性 3,471 $\mu\text{g/日}$ の集団では、女性のみ身体機能低下と関連がみられた(94)。このように、ビタミンAとフレイルティならびに新たなADL障害の出現との関連についても、一定の結果が得られていない。

アメリカの研究では、血清セレン濃度 105.7 $\mu\text{g/L}$ (1.3 $\mu\text{mol/L}$)をカットオフとして、3年間の追跡で、血清セレン濃度の低値と新たなADL障害との関連を認めた(98)。イギリスの横断研究で、セレン摂取量の中央値が、男性 52.5 $\mu\text{g/日}$ 、女性 52.1 $\mu\text{g/日}$ の集団では、女性のみ身体機能低下との関連を認めている(94)。このように血清セレンはフレイルティとの関連がある可能性があるが、今後さらなる科学的根拠の蓄積が望まれる。

ホモシステインとホモシステインに関連するビタミン

加齢に伴い、血漿ホモシステイン濃度は上昇し、ホモシステインの血中濃度の上昇は多彩な疾患発症との関連が報告されている。また、ビタミン B6、B12、葉酸はいずれが欠乏してもホモシステインが上昇する (99)。

アメリカの研究では、血濃ビタミン B6 濃度 4.4 ng/mL (17.8 nmol/L)、ビタミン B12 濃度 313.0 pg/mL (230.9 pmol/L) をカットオフとして、3年間の追跡で、これらのビタミンの低下と ADL 障害との関連を認めている (98)。一方、オランダの横断研究では血漿ホモシステインと身体機能との関連はあるものの、高齢女性では、血中ビタミン B12 濃度と身体能力の関連は明らかではなかった (100)。ビタミン B6、ビタミン B12、葉酸欠乏がフレイルティ、ADL 障害の独立した要因か否かは未だ十分な科学的根拠が得られておらず、今後の研究が待たれる (95, 96, 101)。

脂肪酸

イタリアの前向き研究では、n-6/n-3 比の高値と、身体機能低下と関連するという報告がある (102)。また、アメリカの RCT では、8週間サプリメント (EPA : 1.86g、DHA : 1.50g 含有/日) を補給した結果、n-3 系脂肪酸は高齢者において筋肉タンパク合成を促進し、サルコペニアの予防と治療の可能性を報告している (103)。アメリカでの RCT のパイロットスタディでは、6ヶ月間魚油 (EPA : 360mg/日、DHA : 240mg/日) を補給した結果、身体能力が上昇したという報告がある (91)。しかし、なお十分な科学的根

拠は得られておらず、フレイルティ予防のための摂取量については言及できない。

D. E. 考察ならびに結論

サルコペニア・フレイルティに対するたんぱく質、アミノ酸介入はレジスタント運動との併用により効果的であるとの報告が蓄積してきている。しかし、どれほどの量が必要不可欠であるかなど量的な問題はまだ不明確である。また anabolic resistance に対する対策もなお不明であり、今後の研究が待たれる。さらには微量栄養素のサルコペニア・フレイルティに対する関与または介入効果についてもさらなるデータの蓄積が必要である。

総じて日本人のデータが少なく、今後日本人高齢者に対する観察研究ならびに介入研究が待たれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Izawa S, Enoki H, Hasegawa J, Hirose T, Kuzuya M. Factors associates with deterioration of mini nutritional assessment-short form status of nursing home residents during a 2-year period. *J Nutr Health Aging* 2014, 18(4):372-7.
- Hirose T, Hasegawa J, Izawa S, Enoki H, Suzuki Y, Kuzuya M. Accumulation of geriatric conditions is associated with poor nutritional status in dependent older people living in the community and in nursing homes. *Geriatr Gerontol Int.* 14, 198-205, 2014
- Sugiyama M, Takada K, Shinde M,

Matsumoto N, Tanaka K, Kiriya Y, Nishimoto E, Kuzuya M. National survey of the prevalence of swallowing difficulty and tube feeding use as well as implementation of swallowing evaluation in long-term care settings in Japan. Geriatr Gerontol Int. 2013, in press.

2. 学会発表

特になし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

表1. 検索条件					
RQ1: 微量栄養素摂取不足はサルコペニア、frailtyの危険因子か？					
RQ2: 主要栄養素不足はサルコペニア、frailtyの危険因子か？					
■検索基本条件					
対象	ヒト、高齢者（65歳～）				
■検索の条件: コホート研究 or 介入研究 2000年～					
	疾患		疾患関連のキーワード	O:Outcome	備考
1	微量栄養素不足(maiconutrient deficiency)		Intervention: ビタミン(B1, B6, B12, C, D, E, folic acid), polyphenol, fatty acid (n-3, n-6, EPA, DHA), supplement 介入; Exposure: ビタミン(B1, B6, B12, C, D, E, folic acid), polyphenol, fatty acid (n-3, n-6, EPA, DHA), その他のmicronutrients 低値; Control: 対照(介入なし/正常者)	sarcopenia skeletal muscle mass body composition muscle strength physical performance frailty (frail)	
2	主要栄養素不足 (macronutrient deficiency)		Intervention: タンパク質、アミノ酸、魚、果物、炭水化物、脂肪、食物繊維、アルコールなどのmacronutrient 介入; Exposure: タンパク質、アミノ酸、動物性蛋白質、魚、果物、炭水化物、脂肪、食物繊維、アルコールなどのmacronutrient の量; C: 対照(介入なし/正常者)		
■KEY WORD					
	日本語	英語	異表記、略語など	備考	
	ビタミンB1	vitamin B1			
	ビタミンB6	vitamin B6			
	ビタミンB12	vitamin B12			
	ビタミンC	vitamin C (ascorbic			
	ビタミンD	vitamin D			
	ビタミンE	vitamin E (tocopherol)			
	タンパク質	protein			
	アミノ酸	amino acid			
	脂肪	fats			
	炭水化物	Carbohydrates			
	脂肪酸	fatty acid			
	葉酸	folic acid			
	エイコサペンタエン酸	eicosapentaenoic acid			
	ドコサヘキサエン酸	docosahexaenoic acid			
	ポリフェノール	polyphenol			
	栄養補給剤	nutritional supplement			
	抗酸化物質	Antioxidant			
	アルコール	Alcohol			
	食事	diet			
	カロチノイド	carotenoid			
	果物	fruit			
	野菜	vegetable			
	食物繊維	dietary fiber			
	魚	fish			
	動物性蛋白質	animal protein			
	ホモシステイン	homocysteine			

表2. 検索結果(RQ1)

RQ01 微量栄養素摂取不足はサルコペニア、frailtyの危険因子か？

Search No	Search Strategy	Result
#01	Search "Sarcopenia"[MH] OR sarcopenia*	1,947
#02	Search skeletal muscle mass*	1,262
#03	Search "Body Composition"[MH] OR body composition*	41,019
#04	Search "Muscle Strength"[MH] OR muscle strength*	23,846
#05	Search physical performance*	4,351
#06	Search frail*	12,060
#07	Search "Micronutrients/deficiency"[MH] OR micronutrient deficienc*	1,760
#08	Search #1 AND #7	1
#09	Search #2 AND #7	0
#10	Search #3 AND #7	36
#11	Search #4 AND #7	4
#12	Search #5 AND #7	7
#13	Search #6 AND #7	4
#14	Search #8 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	48
#15	Search #14 Filters: Meta-Analysis; Clinical Trial; Practice Guideline	10
#16	Search ("meta analysis") OR ("systematic review")	93,155
#17	Search ("clinical trial") OR ("clinical trials")	753,104
#18	Search (clinical guideline*) OR (practice guideline*)	99,479
#19	Search "Cohort Studies"[MH] OR ("cohort studies") OR ("cohort study")	1,273,574
#20	Search #14 AND (#16 OR #17 OR #18 OR #19)	12
#21	Search #15 OR #20	17
#22	Search #21 Filters: Publication date from 2000/01/01; Aged: 65+ years	4
#23	Search Thiamine[MH] OR thiamine* OR "vitamin b 1" OR "vitamin b1"	14,798
#24	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #23	38
#25	Search "Vitamin b 6"[MH] OR "vitamin b 6" OR "vitamin b6"	16,945
#26	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #25	51
#27	Search "Vitamin b 12"[MH] OR "vitamin b 12" OR "vitamin b12"	25,710
#28	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #27	123
#29	Search "Ascorbic Acid"[MH] OR ascorbic acid* OR "vitamin c"	50,062
#30	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #29	187
#31	Search "Vitamin D"[MH] OR "vitamin d"	59,637
#32	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #31	953
#33	Search "Vitamin E"[MH] OR "vitamin e" OR tocopherol*	39,745
#34	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #33	209
#35	Search "Folic Acid"[MH] OR folic acid*	38,029
#36	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #35	125
#37	Search "Polyphenols"[MH] OR polyphenol*	14,662
#38	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #37	40
#39	Search "Fatty Acids"[MH] OR fatty acid*	417,328
#40	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #39	3,160
#41	Search #24 OR #26 OR #28 OR #30 OR #32 OR #34 OR #36 OR #38 OR #40	4,555
#42	Search #41 Filters: Publication date from 2000/01/01; Aged: 65+ years	3,507
#43	Search #42 Filters: Meta-Analysis	4
#44	Search (#42 AND #16) OR #43	10
#45	Search #42 Filters: Randomized Controlled Trial	176
#46	Search (randomized controlled trial*) OR (randomised controlled trial*)	450,160
#47	Search (#42 AND #46) OR #45	199
#48	Search #42 Filters: Clinical Trial	226
#49	Search (#42 AND #17) OR #48	241
#50	Search #42 AND #19	171

表3. 検索結果(RQ2)

RQ02 主要栄養素摂取不足はサルコペニア、frailtyの危険因子か？

Search No	Search Strategy	Result
#01	Search "Sarcopenia"[MH] OR sarcopenia*	1,956
#02	Search skeletal muscle mass*	1,263
#03	Search "Body Composition"[MH] OR body composition*	41,098
#04	Search "Muscle Strength"[MH] OR muscle strength*	23,911
#05	Search physical performance*	4,357
#06	Search frail*	12,092
#07	Search "macronutrient deficiencies" OR "macronutrient deficiency"	32
#08	Search #1 AND #7	0
#09	Search #2 AND #7	0
#10	Search #3 AND #7	2
#11	Search #4 AND #7	0
#12	Search #5 AND #7	0
#13	Search #6 AND #7	0
#14	Search #10 Filters: Meta-Analysis; Clinical Trial; Practice Guideline	0
#15	Search ("meta analysis") OR ("systematic review")	93,565
#16	Search ("clinical trial") OR ("clinical trials")	753,798
#17	Search (clinical guideline*) OR (practice guideline*)	99,693
#18	Search "Cohort Studies"[MH] OR ("cohort studies") OR ("cohort study")	1,275,620
#19	Search #10 AND (#15 OR #16 OR #17 OR #18)	0
#20	Search Proteins[MH] OR protein OR proteins	5,308,620
#21	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #20	18,988
#22	Search "Amino Acids"[MH] OR amino acid*	1,205,261
#23	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #22	2,752
#24	Search "Fishes"[MH] OR fish OR fishes	186,750
#25	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #24	509
#26	Search "Fruit"[MH] OR fruit*	95,574
#27	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #26	397
#28	Search "Carbohydrates"[MH] OR carbohydrate*	1,249,462
#29	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #28	6,768
#30	Search "Fats"[MH] OR fat OR fats	220,412
#31	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #30	24,418
#32	Search "Dietary Fiber"[MH] OR dietary fiber*	14,128
#33	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #32	244
#34	Search "Alcohols"[MH] OR alcohol OR alcohols	747,868
#35	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #34	1,698
#36	Search #21 OR #23 OR #25 OR #27 OR #29 OR #31 OR #33 OR #35	36,652
#37	Search #36 Filters: Publication date from 2000/01/01; English; Japanese; Aged: 65+ years	5,320
#38	Search #37 Filters: Meta-Analysis	20
#39	Search (#37 AND #16) OR #38	40
#40	Search deficiencies OR deficiency	346,235
#41	Search #37 AND #40	288
#42	Search risk factor*	678,084
#43	Search #37 AND #42	1,134
#44	Search #41 OR #43	1,365
#45	Search #44 Filters: Clinical Trial	267
#46	Search #44 Filters: Randomized Controlled Trial	169
#47	Search (randomized controlled trial*) OR (randomised controlled trial*)	450,867
#48	Search ((#44 AND #47) OR #46) NOT #39	180
#49	Search ((#44 AND #16) OR #45) NOT (#39 OR #48)	109
#50	Search #44 AND #18 NOT (#39 OR #48 OR #49)	346

表4. 構造化抄録(たんぱく質など)

本文中の文献番号	著者名(Pubmed様式で全員)	掲載雑誌(発刊年: vol: page)	国	研究デザイン	研究対象(年齢, 地域住民 or 施設 or 入院)	性別 (M: male, F: female)	人数	追跡年数(コホート研究, 介入研究)	ターゲットにした栄養素	介入法(介入研究のみ)	アウトカム評価項目	結果(相対危険度: 95%CI, p値などできるだけ記載)	結論
33	Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Tylavsky FA, Newman AB, Lee JS, Sahyoun NR, Visser M, Kritchevsky SB; Health ABC Study.	Am J Clin Nutr. 2008; 87:150-5	USA	コホート縦断研究	平均74.5歳(70-79歳)、地域在住	M+F (F:53.2%)	2066	3年	たんぱく質/総摂取カロリー		除脂肪体重(DXA)	3年間の除脂肪体重の減少が、登録時の総エネルギー摂取量当たりのたんぱく質摂取量に依存し、5分位で最もエネルギー摂取量当たりのたんぱく質摂取量が多い群(平均91.0g/日、1.2g/kg体重/日)では最も低い群(平均56.0g/日、0.8g/kg体重/日)に比較し、交絡因子で調整後においても除脂肪体重の減少が40%抑制されていた。	食事のたんぱく質摂取量は筋肉量保持に重要である。
34	Bartali B, Frongillo EA, Stipanuk MH, Bandinelli S, Salvini S, Palli D, Morais JA, Volpato S, Guralnik JM, Ferrucci L.	J Am Geriatr Soc. 2012; 60:480-4	イタリア	コホート縦断研究	72.9±5.6歳、地域在住	M+F (F: 52.8%)	598	3年	たんぱく質		下肢の伸展筋力	たんぱく質摂取量と3年間の筋力の低下は登録時に炎症反応が高い対象者において統計的に有意に関連を認めた。	炎症の存在する高齢者にはより高たんぱく質の摂取が必要である。
35	Beasley JM, LaCroix AZ, Neuhauser ML, Huang Y, Tinker L, Woods N, Michael Y, Curb JD, Prentice RL.	J Am Geriatr Soc. 2010; 58:1063-71	USA	コホート縦断研究	フレイルでない、地域高齢者	F	24,417	3年	たんぱく質		Fried のフレイル定義	3年間の観察で3298名(13.5%)がフレイルと判定された。総カロリーあたり20%たんぱく質量を摂取量が多いとフレイルになりリスクが12%減少し、さらに定量の正確性を増すためにキャリブレーションを実施した解析においても20%たんぱく質摂取が増えると32%フレイルになるリスクが減少した。	高齢女性にとって、たんぱく質摂取は虚弱予防に重要である。
36	Kobayashi S, Asakura K, Suga H, Sasaki SI; Three-generation Study of Women on Diets and Health Study Group.	Nutr J 2013; 12: 164	日本	横断研究	65歳以上	F	2108		たんぱく質		フレイルティ	フレイルと判断されたのは481名(22.8%)存在し、5分位とすると最も少ないたんぱく質摂取群に比較し、たんぱく質摂取が多いほどフレイルと判定されるリスクが低下した。もっとも高い群(≥84.3g/日)のリスクは0.65であった。	たんぱく質摂取量はフレイルと関連している。
17	Pennings B, Koopman R, Beelen M, Senden JM, Saris WH, van Loon LJ.	Am J Clin Nutr. 2011; 93:322-31	USA	臨床研究	高齢者(74±1 y, n=24)+若年者(21±1 y, n=24)	M	48		phenylalanine		アミノ酸の消化管吸収ならびに筋肉たんぱく質同化	ラジオアイソトープラベルされたphenylalanineを経口摂取しその吸収、筋肉合成への利用率などを高齢者、若年者、さらには運動の影響を検討。その吸収には年齢の差は認めず、また筋肉タンパク同化への影響は運動により増加するが年齢による差は認めなかった。	高齢者においても消化管からの吸収能、筋たんぱく同化は十分保たれている。
37	Symons TB1, Schutzler SE, Cocke TL, Chinkes DL, Wolfe RR, Paddon-Jones D	Am J Clin Nutr. 2007; 86:451-6.	USA	臨床研究	高齢者(70±5 y; n=10、若年者(41±8 y; n=10)	M+F (F:50.0%)	20		牛肉(113g)		アミノ酸の消化管吸収ならびに筋肉たんぱく質同化	筋肉たんぱく質同化反応は高齢者、若年者と差はない。逆に高齢者の方が牛肉摂取後、血中のアミノ酸は高値であった。	十分なたんぱく質を摂取すれば高齢者でも筋肉たんぱく質の同化は若年者と大きな差はない。
38	Drummond MJ, Dreyer HC, Pennings B, Fry CS, Dhanani S, Dillon EL, Sheffield-Moore M, Volpi E, Rasmussen BB	J Appl Physiol (1985). 2008; 104:1452-61.	USA	臨床研究	高齢者(70.0±2.1, n=6)、若年者(29.7±1.7, n=7)	M	13		必須アミノ酸 20g, レジスタント運動		筋肉同化反応	必須アミノ酸20gの摂取後レジスタント運動をしたのちに筋肉生検を継続的に実施。若年者では1-3時間で筋肉たんぱく質同化が上昇、高齢者では遅れて3-6時間後に上昇した。このように時間経過は異なるが高齢者でも必須アミノ酸に反応して筋肉での同化は十分起こる。	十分な必須アミノ酸の摂取により、時間経過は異なるが高齢者でも筋肉での同化は十分起こる。
40	Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR.	Am J Clin Nutr. 2005; 82:1065-73.	USA	介入研究	高齢者(67.6±2.0, n=11)、若年者(30.6±2.0, n=8)	M+F	19		7g必須アミノ酸		筋肉同化反応	7g必須アミノ酸摂取3.5時間後に筋肉での同化反応を検討。若年者に比較し、高齢者では筋肉での同化反応は明らかに低下していた。	少量の必須アミノ酸による筋肉たんぱく同化反応は高齢者では低下している。
41	Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Zhang XJ, Volpi E, Wolf SE, Aarsland A, Ferrando AA, Wolfe RR.	Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004; 286:E321-8.	USA	介入研究	高齢者(67±2, n=7)、若年者(34±4, n=6)	M+F	13		15g必須アミノ酸		筋肉同化反応	15g必須アミノ酸摂取後血中ヘリアラニン濃度の上昇は高齢者で遅延するが、より長期間の血中濃度を高齢者では保つ。正味の筋肉へのヘリアラニンの取り込みは年齢の差を認めなかった。必須アミノ酸摂取後若年者では急激にインスリン濃度が増加するがその反応を高齢者では認めなかった。しかし、筋肉での同化反応は高齢者のも十分に誘導される。	十分量の必須アミノ酸には高齢者では若年者と同程度に反応し、同化反応は誘導される。
42	Paddon-Jones D, Rasmussen BB	Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2009; 12: 86-90.		総説					たんぱく質		サルコペニア		高齢者のアミノ酸の経口摂取は、歩行能力、筋肉の強度を高め、心筋力を改善する。
45	Campbell WW, Trappe TA, Wolfe RR, Evans WJ.	J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001; 56:M373-80.	USA	介入研究	55-77歳	M+F	10	14週	たんぱく質	08g/kg体重/日	骨格筋量、除脂肪組織、タンパク質摂取量	観察期間中窒素排出は減少。大腿筋肉量は観察期間中減少し、その減少率は窒素排出の減少と相関した。	高齢者にとって0.8g/kg/日タンパク質摂取では筋肉量の維持ができない可能性が高い。

表5. 構造化抄録(3-3-5. たんぱく質ならびにアミノ酸の介入研究)

文献番号	著者名(Pubmed様式で全員)	掲載雑誌	国	研究デザイン	研究対象	性別 (M:male; F:female)	人数	追跡年数	ターゲットにした栄養素	介入法(介入研究のみ)	アウトカム評価項目	結果(相対危険度:95%CI, p値などできるだけ記載)	結論
61	Vukovich MD, Stubbs NB, Bohlken RM.	J. Nutr. (2001) 131: 2049-2052	USA	ランダム化比較試験・二重盲検試験	70歳、地域在住	M+F	対照:17、HMB:14	8週間	HMB	筋力トレーニング中にCa-HMB 3g/dayの提供をする群とプラセボ群の比較	CTとDEXAによる身体組成の測定	HMB追加群は、除脂肪組織量 0.8 ± 0.4 kg、プラセボ群は、 -0.2 ± 0.3 kgを増加させる傾向があった($p=0.08$)。更にHMB追加群は、除脂肪量を増加させた($P=0.05$)。CTスキャンでは、HMB追加群の除脂肪量の割合を有意に増加させた($p<0.05$)。	筋力トレーニング・プログラムをする70歳の高齢者に対し、毎日、HMBを補給することにより、除脂肪組織量の増加が期待できる
52	Flakoll P, Sharp R, Baier S, Levenhagen D, Carr C, Nissen S.	Nutrition. (2004) 20(5):445-51.	USA	ランダム化比較試験・二重盲検試験	76.7歳、施設高齢者	F	対照:23、HMB:27	12週間	HMB/ARG/LYS	2gHMB、5gアルギニン、1.5gリジン/day	身体組成、脚の強度、握力	12週後のget-up-and-goテストでは、プラセボ群が変化がないのに対し、HMB/ARG/LYS群では、17%の向上が認められた($p=0.002$)。さらに四肢の周囲長、脚の強度、握力共に筋肉量が増加を示した。血漿アルギニンは、HMB/ARG/LYS群において、ベースラインに比べ有意な上昇を認めた。	高齢女性に対し、特定の栄養素を補給することは、筋肉量の増加、たんぱく質の合成を促進させる可能性を示唆した。
50	Scognamiglio R, Piccolotto R, Negut C, Tiengo A, Avogaro A.	Gerontology. 2005 ;51:302-8.	イタリア	ランダム化比較試験	65歳以上	M+F	対照:47、アミノ酸11種混合:48	3か月	アミノ酸	アミノ酸混合物12g/day	6分間歩行テスト、WIQ、右握力	アミノ酸投与群のベースラインと3か月後の6分間歩行テストとWIQスコアは、有意に増加した(いずれも $p<0.001$)。アミノ酸投与群でベースラインで異常なLV反応のあった32人のうちの24人は正常化した、プラセボ群では変化がなかった。	高齢者のアミノ酸の経口摂取は、歩行能力、筋肉の強度を高め、心筋力を改善する。
60	Holm L, Olesen JL, Matsumoto K, Doi T, Mizuno M, Alsted TJ, Mackey AL, Schwarz P, Kjaer M.	J Appl Physiol. 2008 Jul;105(1):274-81.	デンマーク	ランダム化比較試験	筋力トレーニング中の55歳	F(閉経後)	対照:16、介入:13	24週間	タンパク質、ビタミンD、カルシウム	介入群:サプリメント=(730kJ, P:10g, C:31g, F:1g, V: D:5μg, Ca:250mg) 対照群:サプリメント=(102kJ, C:6g, Ca:12mg)	骨塩量	介入群は筋肉の強度を高めた($P<0.01$)、コントロール群は変化がなかった。また、介入群のみが24週後に除脂肪組織量が改善した($p<0.05$)。骨塩量は、コントロール群では減少を示したが、介入群では増加した。	24週間の筋力トレーニング中にサプリメントを供給することにより、筋塩量、筋肉の強度、大腿部の骨塩量の有意な改善が認められた。
53	Baier S, Johanness D, Abumrad N, Rathmacher JA, Nissen S, Flakoll P.	JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009 ;33:71-82.	USA	ランダム化比較試験・二重盲検試験	76歳	M+F	対照:52、介入:52	12か月	HMB/ARG/LYS	介入群:体重68kg未満=HMB2g、体重68kg以上=HMB3g	タンパク質代謝率	タンパク質の代謝回転の割合は、介入群で8%から12%と有意に増加し、コントロール群では11%から9%に低下した($p<0.01$)。	混合したアミノ酸の供給は1年にわたる高齢者への介入研究において、タンパク質の代謝率を増加させた。
51	Hsieh LC, Chow CJ, Chang WC, Liu TH, Chang CK.	Asia Pac J Clin Nutr. 2010;19(2):200-8.	台湾	ランダム化比較試験	施設入所の寝たきりの高齢者70歳	M+F	14日=対照:40、介入:39)、28日=対照:20、介入:19)	14日と28日	HMB	介入群:HMB2g/day	体重、BMI、血中BUN、尿中BUN	HMB追加群の14日後の血中BUNは、ベースラインの値に比べ、有意に減少した($p<0.05$)が、対照群では変化が認められなかった。尿中BUNの変化は、HMB追加群で有意に減少していた。	2-4週間のHMBの供給は、寝たきりの高齢者の筋肉の分解を縮小させる可能性が示唆された。
62	Kukuljan S, Nowson CA, Sanders K, Daly RM.	J Appl Physiol. 2009 Dec;107(6):1864-73.	オーストラリア	ランダム化比較試験	50-79歳、健常者	M	exercise+milk:45,exercise:46,milk:45,control:44	18か月	強化ミルク:fortified milk	低脂肪の強化ミルク(400ml)/1日、+836 kJ、1000mgのCa、800IUのVD3、13.2gのタンパク質を提供	BMI、体脂肪、身体機能、筋力(胸、背中、足)	強化ミルクとエクササイズによる相互作用により筋肉量の増加は認められなかった。	健常人において、低脂肪の強化ミルクの供給は、レジスタントトレーニングによる骨格筋力、筋肉量のさらなる増強はされなかった。
65	Cermak NM, Res PT, de Groot LC, Saris WH, van Loon LJ.	Am J Clin Nutr. 2012 ;96:1454-64.	*	メタ解析	19-72歳	M+F	22RCT(n=680)のうち高齢者(>50)は6RCT(n=182)	6-24Week	タンパク質(Whey, diet,milk, casein)	トレーニング+タンパク質	FFM,脂肪組織量、最大筋力	たんぱく質の追加補給は若齢者と高齢者で、トレーニング期間中に偽薬を摂取した場合にくらべてFFM(平均変化量 0.69 kg, 95%CI: 0.47~0.91 kg, P < 0.00001)とレッグプレスの1-RM(平均変化量 13.5kg, 95%CI 6.4~20.7 kg, p < 0.005)を増大させた。	運動中にタンパク質を追加補給することは、若年者および高齢者どちらも、筋肉量と筋力の増大を促進する。
63	Verdijk LB, Jonkers RA, Gleeson BG, Beelen M, Meijer K, Savelberg HH, Wodzig WK, Dendale P, van Loon LJ.	Am J Clin Nutr. 2009 ;89:608-16.	オランダ	ランダム化比較試験	健常高齢者72±2歳	M	蛋白質介入:13、コントロール:13	12week	タンパク質	トレーニング+タンパク質20g	骨格筋量、筋力	1RMのテストでは、両方のグループでおよそ25-35%増加した。DEXAによる下肢筋量は、両方のグループで増加を示した($p<0.001$)。筋線維についても増加を示したが、2つのグループに有意差は認められなかった。	健康な高齢者において、トレーニング前後のタンパク質の補給は、骨格筋量と筋力の増加とは関連がなかった。
48	Alemán-Mateo H, Macías L, Esparza-Romero J, Astiazaran-García H, Blancas AL.	Clin Interv Aging. 2012;7:225-34.	メキシコ	ランダム化比較試験	60歳以上のサルコペニア高齢者	M+F	40人	3か月	タンパク質	高タンパク質食品(リコッタチーズ)210g/day:70g×3食)を補給 リコッタチーズ70g栄養量=267kcal,タンパク質15.7g、脂質18.4g、糖質10.4g)	骨格筋量、筋力	介入群の筋力は改善したが、有意差は認めなかった($p=0.06$)。また男性の介入群はコントロール群に比べ、骨格筋量が増量し、空腹時のインスリン値($P=0.05$)、筋肉の強度、腕の中の除脂肪量および体重が改善した。	高タンパク質食品(特にリコッタチーズ)の補給は、サルコペニアの男女で、改善が認められなかった

表5. 構造化抄録(3-3-5. たんぱく質ならびにアミノ酸の介入研究) 続き

59	Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, Roberts SB, Kehayias JJ, Lipsitz LA, Evans WJ.	N Engl J Med. 1994 Jun 23;330(25):1769-75.	USA	ランダム化比較試験	施設入所の虚弱高齢者87.1±0.6歳	M+F	exercise + AAS:38, exercise:39,AAS:39, control:39	10weeks	タンパク質	トレーニング(週3回)+サプリメント補給240ml/360kcal(C:60%,F:23%,P17%)	下肢筋力、歩行速度、階段昇力	トレーニング群の筋力は113±8%増加し、非トレーニング群の3±9%と比較して有意な差を認めた(p<0.001)。トレーニング群の歩行速度は、11.8±3.8%増加したが、非トレーニング群では1.0±3.8%低下した(p=0.02)。また、トレーニングを行う群の階段昇降力は、28.4±6.6%増加した。(p=0.01)。トレーニング群の筋肉量は、2.7±1.8%増量し、非トレーニング群では、1.8±0.2%減少し、有意な差が認められたが有意差は認められなかった(p=0.11)。サプリメント単独では、効果が認められなかったが、総エネルギー摂取量は、トレーニング群で著しく増加した。	レジスタンストレーニングと栄養補給の組み合わせにより有意に下肢筋力が増加した
64	Kim HK, Suzuki T, Saito K, Yoshida H, Kobayashi H, Kato H, Katayama M.	J Am Geriatr Soc. 2012 ;60:16-23.	日本	ランダム化比較試験	75歳以上の地域高齢者、サルコペニアの女性	F	exercise:25, exercise+supplement:25, supplement:24, control:26	3か月	ロイシン高配合アミノ酸	トレーニング:週2回の60分間包括的運動プログラム、アミノ酸サプリメント:1日2回、ロイシン高配合アミノ酸3gを補給	下肢筋量・通常歩行速度・膝伸展筋力	有意な群×時間の交互作用が下肢筋量・通常歩行速度・膝伸展筋力に認められた。3つの介入群ともに通常歩行速度が有意に増加し、下肢筋量は運動+アミノ酸サプリメント群に、膝伸展筋力は運動+アミノ酸サプリメント群のみに有意な増加が認められた。下肢筋量と膝伸展筋力のオッズ比は運動+アミノ酸サプリメント群で4倍以上の改善が健康教育群と比較して認められた(OR: 4.89, 95%CI:1.89-11.27)。	サルコペニアの女性で、運動とアミノ酸サプリメント摂取を一緒に実施することで筋力だけではなく、下肢筋量や歩行速度の改善が強化されることを示唆している。
66)	Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, Gii-Guerrero L.	J Am Med Dir Assoc. 2013 ;14:10-7.	*	レビュー	65-85歳	M+F	1991-2012年の17RCT, n=1287	12weeks-20months	タンパク質				栄養療法によってBIAおよびDEXAによる筋肉量改善が得られ、筋力改善も得られ。運動療法と併用するとより改善効果が高まる。サルコペニアの高齢者に対する栄養療法は有用である。
49)	Tieland M, van de Rest O, Dirks ML, van der Zwaluw N, Mensink M, van Loon LJ, de Groot LC.	J Am Med Dir Assoc. 2012 ;13:720-6.	オランダ	ランダム化比較試験 二重盲検試験	65歳以上の虚弱高齢者	M+F	対照:31 介入:34	24weeks	タンパク質	タンパク質15gのミルクタンパク質(250mlキッド:ラクトース7.1g、脂質0.5、Ca4.5g)を1日2回(朝、昼)補給	骨格筋量、筋力、身体機能、QOL	介入群の骨格筋量、筋線維サイズともにコントロール群に比べ有意な変化がなかった。筋肉の強度は、両群で増加を示したが、脚伸展力は、介入群はコントロール群に比べ増加はしたが、有意な増加は示さなかった。QOL、血液性状、認知機能の指標は、両群でベースラインに比べ介入後においても変化はなかった。	食事でのタンパク質の補給は、虚弱高齢者において、身体パフォーマンスはコントロールに比べ有意に改善したが、骨格筋量の増加は認められなかった。
55	Nicastro H, Artioli GG, Costa Ados S, Solis MY, da Luz CR, Blachier F, Lancha AH	Amino Acids. 2011 ;40:287-300.		レビュー			サルコペニア:5研究(2004-2009)				ロイシン	4つの研究結果=ロイシン補給が有用である、1つの研究結果=ロイシンの補給により血漿バリン濃度が低下	ロイシンの補給により筋肉の萎縮を改善する。今後、基礎研究でメカニズムを解明することは重要で、さらなる研究が必要である。
56	Leenders M, van Loon LJ.	Nutr Rev. 2011 ;69:675-89.		レビュー							ロイシン	ロイシン投与は筋肉タンパク質合成を刺激し、タンパク質低下を抑制する。ロイシンを3gを補給することが高齢者において生体内の食後の筋肉タンパク質合成の割合を増加させると報告されている。更に、insulinotropic特性により、混合物で補給されるロイシン2~5gは内因性インスリン放出を刺激し、2型糖尿病の食後血糖の上昇を抑制する。従って、ロイシンの補給は2型糖尿病の食後の血糖上昇を改善すると同様に老化による筋肉の損失を防ぎ治療する。有効な栄養摂取計画を表わすと示唆された。	ロイシンは、強いインスリン分泌促進作用があり、ロイシンがサルコペニアの予防および治療の有効なpharmacnutrientとなることを示唆された。
54	Børshiem E, Bui QU, Tissier S, Kobayashi H, Ferrando AA, Wolfe RR.	Clin Nutr. 2008 Apr;27(2):189-95.		前向き(介入)研究	67.0±5.6歳	M+F	M:5, F:7	4か月	不可欠アミノ酸とアルギニンの化合物	1日2回食間に11gの不可欠アミノ酸とアルギニンの化合物(ロイシンの含有率は35.88%)を補給	ロイシン	介入後に、除脂肪体重が有意に増加し(p=0.038)、筋力と歩行能力も改善を示した。	不可欠アミノ酸とアルギニンの化合物であるサプリメントの補給は、除脂肪体重、筋力、身体機能の改善が見込まれる。
57	Peterson MD, Rhea MR, Sen A, Gordon PM.	Ageing Res Rev. 2010 Jul;9(3):226-37.		メタ解析(RCTとRCT以外の研究が含まれる)	50歳以上		47研究、1079人	6~52週(平均17.6±8.6週)		レジスタンスエクササイズの効果	レッグプレス、チェストプレス、膝伸展力、Lat Pull	レッグプレス:29±2%、チェストプレス:24±2%、膝伸展力:33±3%、Lat Pull:25±2%の増加を示した。	比較的強度なレジスタンス運動は高齢者の筋力の強さを高めることに有効である。
58	Hunter GR, McCarthy JP, Bamman MM.	Sports Med. 2004;34:329-48.		レビュー						レジスタンストレーニングの効果			高齢者でのレジスタンストレーニングは、エネルギー消費、身体組成を増強させ、さらに自発的な身体活動への参加を促進させる。

表6. 構造化抄録 (3-4. ビタミンD)

文献番号	著者名 (Pubmed様式で全員)	掲載雑誌 (発刊年: vol. page)	国	研究デザイン	研究対象	性別 (M: male, F: female)	人数 (RCTの場合: 介入: 何人, 非介入: 何人)	追跡年数 (コホート研究: 介入研究)	ターゲットにした栄養素	介入法 (介入研究のみ)	アウトカム評価項目	結果 (相対危険度: 95%CI, p値などできるだけ記載)	結論
67	Ceglia, Harris SS	Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2009;12:628-33		レビュー								①ビタミンD受容体欠損マウス: 3週齢の通常のマウスに比べ筋繊維の直径が20%小さい。8週齢(加齢)ではさらに顕著な差となる。また、運動障害を生じる。 ②筋肉組織学: ビタミンD欠乏の成人の骨格筋生検は主にタイプII筋肉繊維萎縮である。高齢女性への3-6か月間の1αヒドロキシビタミンDおよびカルシウム投与による研究や、2年間の1000IUのビタミンD投与による研究によりタイプI筋肉繊維の範囲増加が報告されている。 ③身体パフォーマンス: ビタミンDと身体パフォーマンスや筋力に正の相関がある(特に25OHD < 75nmolの場合)。身体パフォーマンス改善には60nmol以上の濃度が必要という報告がある。94nmol/Lの濃度においても高い身体パフォーマンスが確認されている。25OHD濃度が高いものは高い者より身体パフォーマンス低下の危険が高い。 ④転倒: ビタミンDの投与は転倒のリスクを減らし、カルシウムと同時にとることによりリスクを減らすことがいくつかの研究で示されている。反対に転倒に影響がない結果も報告されている。	ビタミンDとそのレセプターは通常の骨格筋の発達や筋力やそのパフォーマンスを最大に利用するために重要である。 高齢者への様々な形状によるビタミンDのサプリメントの投与は、ほとんどのケースで転倒のリスクを減少させ、身体パフォーマンスを改善させる。
74	Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B.	Am J Clin Nutr. 2006; 84: 18-28		レビュー									有益な血中25OHDの最低濃度は75nmol/Lであり、90-100nmol/Lが最良である。現在推奨されている高齢者15μg/日、成人5μg/日では必要量を満たすことができない。成人・高齢者の50%以上が75nmol/Lとなるためには25μg/日のビタミンDの摂取が必要である。また、若年に対する100~250μg/日のビタミンDの投与でも安全が確認されている。RDA(97~98%)の人が必要量を満たす量は50μg/日である。
89	Holick MF.	Am J Clin Nutr. 2004; 80: S1678-88		レビュー									多くの人はビタミンDの必要量を満たすために日光浴を必要とする。季節や緯度、時刻、皮膚の状態、老化などの影響を受ける。日焼け止めによりビタミンD合成量が95%減少するといった報告もある。 ビタミンDの欠乏はがんや循環器疾患、多発性硬化症、慢性関節リウマチ、1型糖尿病などと関係している。週に2~3回の腕や足や手、腕や顔などへの日光を当てるような日光浴を5~10分行ったり、食事やビタミンDのサプリメントから摂取することにより必要量を満たすことが合理的である。
77	Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, Nebiker M, Theiler R, Pfeifer M, Begerow B, Lew RA, Conzelmann M	J Bone Miner Res (2003; 18(2): 343-51)	スイス	double-blind randomized controlled trial	age=85.3(63-99) long-stay geriatric care units	F	122 Cal+D-group: n=62 Ca 1200mg/day コレカルシフェロール 800IU/day Cal-group: n=60 Ca 1200mg/day	18週 投与前期間6週 投与期間12週	Ca ビタミンD	6週間の投与期間後、一方にはカルシウムにビタミンDを添加したサプリメントを、他方にはカルシウムのみを与えて12週観察する。	測定は投与期間開始時と終了時 timed up&go test (TUG test: Podsiadlo and Richardson) knee flexor strength(hand-held isometric method) knee extensor strength(hand-held isometric method) grip strength 転倒歴、転倒回数 血液検査(25OHD, 1,25OH2Dなど)	Ca+D-groupはベースライン値と比べ25OHD(+71%), 1,25OH2D(+8%)増加した。Cal-groupと比較すると投与前は差がなかったが(25OHD:12.3vs11.6, 1,25OH2D:24.8vs23.5)、投与後は有意な差があった(25OHD:26.2vs11.4 P<0.0001, 1,25OH2D: 27.2vs22.6 P=0.040) 投与前期間と投与期間の転倒人数(人/週)はCal+Dgroupで0.059→0.034、Cal-groupで0.056→0.078であった。 ボフマン回帰モデルによる調整後の転倒数はCal+D-groupで49%減少(95%CI:14-71%, P<0.01) 投与期間中の転倒回数はCa-groupで有意に多い(P=0.045) 筋骨格の総合評価はCal+D-groupで有意に改善(P=0.0094) 筋骨格筋機能(ベースラインからの増加量) (Cal-group vs Cal+D-group) Knee flexor strength (kp) 3.9% vs +3.7%; Knee extensor strength (kp) +1.4% vs +8.6% Grip strength (bar)† +0% vs +5.5%; Timed up & go test(s) 3.2% vs 11.1%	ビタミンDを付加したカルシウムを3か月与えるという介入により、カルシウムのみを与えた場合と比較して転倒のリスクを49%減少させる。この短期間のビタミンD投与は幾度と転倒する高齢者に対して効果的である。転倒へのビタミンDの衛生的な影響は筋骨格機能の改善により説明できるだろう。

表6. 構造化抄録 (3-4.ビタミンD)続き

82	Kenny AM, Biskup B, Robbins B, Marcella G, Burleson JA	J Am Geriatr Soc (2003); 51(12): 1762-7)	アメリカ	ランダム化比較試験	健康な地域住民 平均年齢: 76 ± 4SD (65-87)	M	65 介入: 33 非介入: 32	6か月	カルシウム ビタミンD	すべての対象者はカルシウム500mgを処置された。ランダム化二重盲検法により コレカルシフェロール (1000IU/日)を受けたものと、プラセボを受けたものの2群 投与期間は6か月	Leg extension strength 握力 種々のphysical performance and activity calcium and vitamin D intake(standardized Ca/vitamin D food log) 血液検査 (25OHD, PTH, Ca濃度)	コレカルシフェロールを受けたグループでベースラインと比べ25OHDが増加 (26.0 ± 6.7 → 34.9 ± 5.5, ng/dL ± SD, P<0.01)し、PTHが減少 (58 ± 37 → 36 ± 13, pg/mL, P<0.01)した。 ベースラインの25OHDはベースラインのsingle-leg stance time (r=0.245, P<0.05)、PASEスコア (r=0.360, P<0.01)と相関した。 ベースラインのPTHはベースラインの8-foot walk (r=0.245, P<0.05)、PASEスコア (r=-0.311, P<0.05)と相関した。 コレカルシフェロールを受けたグループと、プラセボグループにおいて上肢および下肢の筋力、身体能力、health perceptionに差はなかった。	25OHDが正常な地域高齢者男性において25OHDおよびPTHは身体活動及び身体能と関係がある。ビタミンDの投与は25OHDを増加させ、PTH濃度を下げたが、今回の対象者においては筋力の増加、身体能力やhealth perceptionを改善しない。今後さらなるビタミンD投与の影響を知るためにはビタミンD濃度が低い対象者に焦点を当てて調査する必要がある。
68	Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KJ, Akesson K	Osteoporos Int (2005); 16(11): 1425-31)	スウェーデン	コホート研究	75歳以上 (75-75.9 追跡後: 78.2歳 (78-79)) 外来 (ambulatory)	F	986	平均3.0年 (range 2.9-3.4)	ビタミンD	(片足で立ち(右と左) 歩行速度 大腿筋力 面積骨密度 (DXA) 骨折	25OHDと次の項目で相関がみられた。歩行速度 (r=0.17, P<0.001)、バランス (r=0.14, P<0.001)、自己評価活動レベル (r=0.15, P<0.001)、大腿筋力 (r=0.08, P=0.02)。 986人中3年間で1回以上骨折した人数は119にであった。25OHDが<20ng/mlの対象者においては43人中9人が骨折しており、コックス比例ハザードモデル(HR)係数は全体と比べ2.04 (95%CI 1.04-4.04)であった。また25OHDが<30ng/mLの対象者においては256人中32人が骨折しておりHR1.07 (95%CI 1.07-1.61)であり全体と差はなかった。	25OHDの低濃度は身体活動レベル、歩行速度、バランス能力の低下と関係している。この調査では30ng/mL (75nmol/L)の25OHD濃度は骨折のリスク増加と関係しない。20ng/mL (50nmol/L)の25OHD濃度は身体活動レベルとバランス低下に伴う骨折のリスクを増加させる傾向がある。	
78	Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K	Cerebrovasc Dis (2005); 20(3): 187-92)	日本	ランダム化比較試験	片麻痺を持つ脳卒中入院患者の女性 (2年以上前に発症し、回復期に入っている)	F	介入 (エルゴカルシフェロール): 48 非介入 (プラセボ): 48	8週間の介入前期間と2年間の介入期間	ビタミンD	対象者を2グループにランダム化割付 ・介入群 エルゴカルシフェロール (VD): 1000IU/日 (平均年齢74.1 ± 3.9SD) ・対照群 プラセボ (平均年齢74.2 ± 4.1SD) 投与は二重盲検法により実施	基本調査 ・BMI, Barthel Index, Scandinavian Stroke Scale (SSS) 筋力 ・大腎筋と腸腰筋の筋力 (British Medical Research Council scale) の合計点 (非麻痺側) 血液 ・カルシウム、PTH、25OHD、1,25OHD 投与前・投与期間中の転倒回数/人	ベースライン時全ての対象者は25OHD不足状態だった (介: 9.8 ± 1.3, 対: 9.8 ± 1.2, [ng/mL ± SD])。2年間の25OHDおよび1,25OHDの増加率は介入群 (VD投与) で有意に大きかった (25OHD一介: +24.6 ± 69.0, 対: -25.0 ± 9.0, P<0.0001, [ng/mL ± SD]) (1,25OHD一介: +51.9 ± 17.2, 対: -8.2 ± 14.4, P<0.0001, [pg/mL ± SD])。VDの投与により転倒率が59%減少した (95% CI: 28-81%; p = 0.0030)。介入群において二型筋繊維 (速筋繊維) の相対数およびサイズが改善し、増加率が対照群に比べ有意に大きかった (P<0.0001)。 相対数 (%): 介: 7.0 ± 1.9 → 20.4 ± 3.5 (+202.4%) 対: 7.0 ± 1.9 → 5.3 ± 1.8 (-24.8%) サイズ (μm) 介: 12.6 ± 2.9 → 24.3 ± 4.4 (+96.5%) 対: 12.7 ± 2.8 → 9.8 ± 2.3 (-22.5%) 介入群において筋力のスコアが改善し、増加率が対照群に比べ有意に大きかった (P<0.01)。 介: 4.7 ± 1.8 → 6.9 ± 1.1 (+56.5%) 対: 4.6 ± 1.5 → 3.5 ± 1.3 (-28.2%)	ビタミンDの投与は二型筋繊維の萎縮を改善することにより筋力を増やし、転倒や大腿骨頸部骨折の減少につながるかも知れない。
79	Bunout D, Barrera G, Leiva L, Gattas V, de la Maza MP, Avendano M, Hirsch S	Exp Gerontol (2006); 41(8): 746-52)	チリ	ランダム化比較試験	年齢: 76 ± 4 25OHDが16mg/mL以下 健康高齢者	F+M	92 ※詳細は介入法の欄参照	9ヶ月	ビタミンD	ランダム化割付によるグループ分け (性、年齢、BMI調整) ・トレーニング+Ca (TC): n=22 ・トレーニング+Ca+vitD (TCD): n=22 ・トレーニング無+Ca (C): n=24 ・トレーニング無+Ca+vitD (CD): n=24 Ca: カルシウム800mg/日 vitD: コレカルシフェロール400IU/日 トレーニング: 隔週で1.5時間の筋力、バランス、有酸素トレーニング	25OHD、インスリン、TSH、PTH 医療診断 (病歴等)、 Minimental state score、Katz ADL、Yesavage depression score 体組成、骨密度、握力 (利き手、kg)、等尺性四頭筋最大随意筋力、持久力 (12分間の通常歩行距離)、一般筋力 (Timed UP & GO、簡易身体能力バッテリー (SPPB))、身体動揺 (Body sway) 転倒回数	ビタミンDの付加により25OHDは有意に増加した (12.4 ± 2.2 → 25.8 ± 6.5 ng/ml (p < 0.001))。付加しない場合は変化しなかった (13.1 ± 2.7 → 14.5 4.6 ng/ml)。トレーニングにより四頭筋力、SPPB、TUGが有意に改善した。変化率 (% ベースライン→終了時) 四頭筋右 (C: 1.0 ± 19.1, TC: 21.1 ± 27.0, CD: 7.3 ± 14.7, TCD: 16.7 ± 19.0, ANOVA: P<0.001) 四頭筋左 (C: 6.3 ± 12.5, TC: 16.4 ± 31.6, CD: 9.1 ± 16.4, TCD: 10.8 ± 14.4, ANOVA: P<0.001) SPPB (C: 9.6 ± 20.5, TC: 10.5 ± 23.5, CD: 0.3 ± 17.9, TCD: 14.7 ± 28.3, ANOVA: P=0.002) TUG (C: 19.7 ± 29.2, TC: 6.3 ± 15.8, CD: 22.3 ± 20.8, TCD: 2.4 ± 16.0, ANOVA: P=0.004) トレーニングの有無に関係なく、ビタミンDの付加は付加していないものに比べて、歩行速度が有意に速かった (838 ± 147 vs 768 ± 127 m/12 min, p = 0.02)。 ロンバーク比率も同様にビタミンD付加で有意に小さかった (128 ± 40% vs 144 ± 37%, respectively, p = 0.05)	ビタミンDの付加は歩行速度、身体動揺を改善し、トレーニングは筋力を改善する。
69	Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, Visser M, Deeg DJ, Smit J, Knol DL, Lips P	J Clin Endocrinol Metab (2007); 92(6): 2058-65)	オランダ	横断研究 (n=1234) 縦断研究 (n=979) the Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA)	平均年齢 (SD): 75.3 (6.5)	F+M	ベースライン (1992-93) n=3107 第二回 (1995-96) n=1234 第三回 (1998-99) n=979	3年	ビタミンD	身体能力 3歩行速度 (1-4点: 四分位による)、5回の立ち座り時間 (1-4点: 四分位による)、タンデムスタンド (踵とつま先を付けて立つ、2秒以下: 0点、3-9秒: 2点、10秒以上: 4点)、合計身体能力スコア (上記3テストの合計点0-12) 血液: 25OHD、クレアチニン	25OHDと身体能力は関係していた (age, gender, chronic diseases, degree of urbanization, BMI, alcohol consumption調整後)。 合計身体能力スコアは25OHDが30ng/mLのグループに対し、10ng/mL以下のグループ (回帰係数 = -1.69, 95%CI: -2.28 ~ -1.10)、10~20ng/mLのグループ (回帰係数 = -0.46, 95%CI: -0.90 ~ -0.03)と低かった。 3年間の合計身体能力スコアの減少は25OHDが30ng/mLグループと比べ、10ng/mL以下のグループおよび10~20ng/mLのグループのオッズ比が有意に高かった (OR = 2.21, 95% CI = 1.00~4.87, OR = 2.01, 95% CI = 1.06~3.81, P<0.05)。	高齢の男性および女性において、25OHD濃度が20ng/mL以下であることは、低い身体能力とその減少と相関している。 人々の約半数が25OHD濃度が20ng/mLであるため、健康政策を展開していく必要がある。	

表6. 構造化抄録 (3-4. ビタミンD) 続き

83	Brunner RL, Cochrane B, Jackson RD, Larson J, Lewis C, Limacher M, Rosal M, Shumaker S, Wallace R	J Am Diet Assoc (2008; 108(9): 1472-9)	アメリカ	randomized, double-blind, placebo-controlled trial	50~79歳	F	CaD: n=16,573 Placebo: n=16,494	平均7.1年	ビタミンD カルシウム CaD (calcium/vitamin D trial): 炭酸カルシウム 1000mg/日 ビタミンD3 400IU/日 Placebo: CaDの投薬と同量同頻度のプラセボ 二重盲検により投与	主要なアウトカムは①身体機能(測定値)、②身体機能(自己申告)、③身体活動(自己申告)の3つ。 ①身体機能(測定値): 握力、椅子からの立ち上がり回数(15秒間、両腕を前で組んだ状態)、6m通常歩行速度(必要に応じて歩行補助具使用) ②身体機能(自己申告) 健康状態、身体機能、身体役割制限、体の痛み・ステフネス、ADL、失禁 ③身体活動(自己申告) 歩行、軽い・中等度・強度の運動	CaDとPlacebo間で、ベースライン時、①身体機能(測定値)、②身体機能(自己申告)、③身体活動(自己申告)に差はなかった。 ベースラインから5年後の変化量において、歩行速度(sec)の増加がPlaceboと比べCaDで有意に少なかった(CaD: +0.26, Placebo: +0.81, P=0.030)が、大きな差はなく、他の結果も両群で差はなかった。	高齢女性における年齢に伴う身体能力の低下に対するカルシウム、ビタミンDの予防効果についての初の長期のランダム化試験であったが、この研究の結果では、カルシウムとビタミンDによる介入に予防効果はなかった。
70	Annweiler C, Beauchet O, Berrut G, Fantino B, Bonnefoy M, Herrmann FR, Schott AM	J Nutr Health Aging (2009; 13(2): 329-34)	フランス	横断研究 ランダムサンプリング EPIDOSのベースライン時	75歳以上 年齢(SD) = 80.1(3.5) 地域高齢女性	F	440		ビタミンD	医療診断、身体計測(身長、体重、BMI) 下肢および腕の等尺性随意収縮力(四頭筋力、握力) 血液検査 25OHD、PTH、カルシウム、クレアチニン、アルブミン 質問紙 定期的な活動、レクリエーション運動(ウォーキング、体操、サイクリング、水泳、ガーデニング)の頻度・種類・期間	90%以上の女性が25OHD不足(<30ng/ml)であり、40.2%が続発性副甲状腺機能亢進症であった。 25OHD濃度(ng/ml)による3グループ ①低グループ: <15, n=226 ②中グループ: 15-30, n=171 ③高グループ: >30, n=43 高グループと比較して低・中グループの筋力(四頭筋力、握力)に差はない。 PTHは低グループ、中グループの順に高グループと比べて高いが、筋力同様に他の測定項目に差はない。 回帰分析より、四頭筋力と25OHDに相関性はなかった(調整なし: $\beta = -0.03$, 95%CI = -0.34 ~ 0.39, P=0.891 調整後: $\beta = -0.04$, 95%CI = -0.38 ~ 0.31, P=0.837)。 同様に握力と25OHDの相関性は調整なしで見られたが、調整後に有意な相関性はなかった(調整なし: $\beta = 0.16$, 95%CI = 0.00 ~ 0.31, P=0.049 調整後: $\beta = -0.13$, 95%CI = -0.03 ~ 0.28, P=0.106)。	今回の調査結果は、低い25OHD濃度と低い筋力の関係があるという仮説を支持しない。
71	Stewart JW, Alekel DL, Ritland LM, Van Loan M, Gertz E, Genschel U	Menopause (2009; 16(6): 1093-101)	アメリカ	横断研究	年齢: 45.8-65.0 閉経後健康女性	F	242		ビタミンD (血中 25OHD)	質問票 身体計測 体重、身長、BMI、体組成 身体機能 握力、Torso strength、Leg strength、バランス 血液検査 25OHD、白血球数 栄養素摂取量	1日の栄養素摂取量: エネルギー[kJ] (1,593 ± 600)、ビタミンD[IU] (138 ± 106)、カルシウム[mg] (484 ± 363)、サプリメントカルシウム[mg] (462 ± 455)、サプリメントビタミンD[IU] (313 ± 111) 回帰分析の結果 従属変数: Android fat mass(kg) [R2 = 70.7%, P ≤ 0.0001] 独立変数[寄与率(% Variance)、P値] ・体重(kg) [53.0, 0.0001] ・白血球数(×10 ⁹ /L) [2.0, 0.0001] ・カルシウムサプリメント(mg) [1.7, 0.0004] ・更年期の期間(年) [1.1, 0.0034] ・25OHD(nmol/L) [1.0, 0.0051] ・Vegetable servings(日) [0.6, 0.027] 従属変数: 除脂肪量(kg) [R2 = 63.5%, P ≤ 0.0001] 独立変数[寄与率(% Variance)、P値] ・体重(kg) [63.1, 0.0001] ・白血球数(×10 ⁹ /L) [1.4, 0.0038] ・25OHD(nmol/L) [1.0, 0.013] 従属変数: バランス(sec) [R2 = 11.9%, P ≤ 0.0001] 独立変数[寄与率(% Variance)、P値] ・年齢 [3.8, 0.0019] ・25OHD(nmol/L) [2.0, 0.025] ・白血球数(×10 ⁹ /L) [1.8, 0.032] [R2 = 13.7%, P ≤ 0.0001] 独立変数[寄与率(% Variance)、P値] ・体重(kg) [9.3, 0.0001] ・25OHD(nmol/L) [2.4, 0.013] ・白血球数(×10 ⁹ /L) [2.1, 0.019] ・年齢 [1.6, 0.044]	25OHDは健康な閉経後の女性の体力指数(android fat mass, 除脂肪体重、バランス、握力)の一般的な因子である。

表6. 構造化抄録 (3-4 ビタミンD) 続き

80	Lips P, Binkley N, Pfeifer M, Recker R, Samanta S, Cohn DA, Chandler J, Rosenberg E, Papanicolaou DA	Am J Clin Nutr (2010); 91(4): 985-91)	オランダ	randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study	70歳以上 ビタミンD欠乏 (25OHD 6~20ng/mL)	F 介入: 105 非介入: 97	16週	ビタミンD カルシウム	ランダム化割付により以下の2群に分割 介入群: ・ビタミンD3 8400IU/週 ・炭酸カルシウム 500mg/日 対照群: ・ビタミンDのプラセボ ・炭酸カルシウム 500mg/日 (対象者は食事から1000mg/日のカルシウムを摂取している)	身体計測 神経筋機能: 内側の身体動揺 (Mediolateral sway): 目を開いた状態で測定し、30秒間直立状態の圧力中心の動きを測定 SPPB総合得点 (0-12点) 立位バランス、4m歩行速度、椅子からの5回の立つ座る (手は使わない) 血液検査 25OHD、カルシウム、リン酸塩、PTH、クレアチニン 尿中カルシウム (24時間)	25OHDのベースライン値[ng/mL(SE)]は、介入群で13.7(4.4)、対照群で14.1(5.5)であり差はなかった。16週の追跡後、対照群ではわずかに減少したが、介入群では増加し、追跡後は対照群とくらべ1.86倍に有意に増加した(P<0.001)。 Body swayのベースライン値(介: 0.306±0.123 対: 0.349±0.150[cm(SD)])および追跡後の値に両群で差はなかった。 Body swayのベースライン値で正常グループ(<0.46cm)と低値グループ(≥0.46cm)で分けて比較すると、正常グループでは介入群と対照群に差はなかったが、低値グループでは対照群よりも介入群が-0.161cm有意に改善した(P=0.047)。 SPPBは対照群と介入群に差はなかった。 ベースラインでは対照群と介入群にPTHに差はなかった(介: 58±29 対: 55±40 対: 61±29[pg/mL]、P=0.002)。 有害事象、高カルシウム血症、カルシウム過剰尿、高クレアチニンなどの発生率に両群で差はなかった。	毎週のビタミンDの8400IUの投与はビタミンDが欠乏している高齢者において25OHD濃度を増加させる。ビタミンDの投与により、ベースライン時にBody swayが不良だったものの値が改善した。8400IUのビタミンDの毎週の投与は十分効果的である。
88	Verschueren SM, Bogaeys A, Delecluse C, Claessens AL, Haentjens P, Vanderschueren D, Boonen S	J Bone Miner Res (2011); 26(1): 155-65)	ベルギー	Randomized, Controlled Trial	70歳以上 ナーシングホーム、service flats、cloistered communities	F 111 ※内訳は介入方法参照	6ヶ月	ビタミンD カルシウム	ランダム化割付により以下の4群に分割 ①TCDグループ(n=28) ・トレーニング(T) ・ビタミンD3通常投与(CD: Conventional vitD) ・カルシウム ②THDグループ(n=26) ・トレーニング ・ビタミンD3高投与(HD: High vitD) ・カルシウム ③CDグループ(n=28) ・ビタミンD3通常投与 ・カルシウム ④HDグループ(n=29) ・ビタミンD3高投与 ・カルシウム ・ビタミンD3通常投与 880IU/日 ・ビタミンD3高投与 1600IU/日 ・カルシウム 1000mg/日 ・トレーニング(Whole-Body Vibration Training, WBV): 週に3回、6ヶ月間トレーニングを実施: vibration platform(スクワット、ディープスクワット、ワイドスタンススクワット、トースタンズ、片足スクワット)	腕伸筋筋力(等速性ダイナモメーター) ・Isometric muscle strength (Nm): IMS ・Dynamic muscle strength (Nm): DMS 上肢筋肉量(マルチスライスCTスキャン) right hip骨密度(DXA) 25OHD(nmol/L)	トレーニングを実施したグループ(TCD、THD)と実施しなかったグループ(CD、HD)で比較すると、それぞれベースライン値からの増加率は次の項目で有意に高かった。 ・25OHD(+171.27% (SE28.90)、+177.84% (SE26.74)) ・骨密度(+0.75% (0.29)、+0.88% (0.32)) ・DMS(+7.94% (2.42)、+6.44% (2.04)) [筋肉量、IMSIに変化なし] しかし、トレーニングの有無による増加率の差はなかった。 ビタミンD高投与グループ(THD、HD)と通常投与グループ(TCD、CD)で比較すると、それぞれベースライン値からの増加率は次の項目で有意に高かった。 ・25OHD(+185.56% (29.66)、+164.91% (26.09)) ・骨密度(+0.78% (0.28)、+0.86% (0.33)) ・DMS(+8.05% (2.55)、+6.33% (1.88)) [筋肉量、IMSIに変化なし] 高投与と通常投与において25OHDには増加率に差が見られたが、他の項目にビタミンDの投与量による差はなかった。 また、アウトカム以外で調整した一般線形モデルより25OHD、骨密度、筋肉量、DMS、IMSIの変化にトレーニングとビタミンDの相互作用はなかった。	施設に入居している70歳以上の高齢女性において、ビタミンD投与に加えてWBVトレーニングを実施することは筋肉量、筋力、骨密度の強化に更なる効果を与えない。 従来のビタミンD投与量(880IU/日)に対して高用量のビタミンD投与(1600IU/日)は今回の対象者においては更なる骨格筋に対する有益な効果をもたらさなかった。
81	Zhu K, Austin N, Devine A, Bruce D, Prince RL	J Am Geriatr Soc (2010); 58(11): 597-9)	オーストラリア	population-based, double-blind, randomized, controlled trial	25OHD<24ng/mL、12か月以内に転倒歴あり (the emergency departments of teaching hospitals, local community home nursing service, Electoral Roll)	F 介入: 129 非介入: 132	1年	ビタミンD	対象者を2グループにランダム化割付 介入群 エルゴカルシフェロール 1000IU/日 カルシウムクエン酸塩 1000mg/日 対照群 エルゴカルシフェロールのプラセボ カルシウムクエン酸塩 1000mg/日 投与は二重盲検法により実施	筋力(strain gaugeにより測定) ・ankle dorsiflexion ・knee flexor ・knee extensor ・hip abductor ・hip flexor ・hip extensor ・hip adductor strength 運動性 ・Timed Up and Go Test (TUAG) 椅子立座→3m歩行→コーナーを回る→3m歩行→椅子着座 血液検査: 25OHD 身体計測、体組成、デイルーカルシウム摂取量、身体活動量(kcal/d)、フィットネスセルフ評価、Mini-Mental State Examination	ベースラインと比べ追跡後の25OHD濃度[ng/mL(SD)]は介入群で有意に増加した。 ・介入: 18.1(5.0)→24.0(5.6) P<0.05 ・対照: 17.7(5.2)→18.0(5.4) 介入群および対照群のベースライン値と介入後の値を比べると、以下の項目でどちらも同等な有意な改善が見られた。 Ankle dorsiflexion、Knee flexor、Hip extensor、Hip abductor、Hip flexor、Hip adductor 筋力および運動性のアウトカムの3分位の最下位において、次の項目で対照に比べて介入による改善の差が見られた(差: ベースラインからの変化率の介入群と対照群の差(%))。 ・Hip extensorの変化量(≤11kgグループ): 介: 5.2(0.7)、対: 3.1(0.8)、差: 22.8%(9.5)、P<0.05 ・Hip adductorの変化量(≤12kgグループ) 介: 3.4(0.5)、対: 2.1(0.6)、差: 13.5%(6.7)、P<0.05 ・TUAGの変化量(12秒以上のグループ) 介と対の変化率の差: 17.5%(7.6)、P<0.05	ベースラインにおいて筋力が低いまたは歩行速度が遅い者へのビタミンDの投与は、筋機能を増加させる。ビタミンDが不足または欠乏している人々に、筋力および運動性を向上させるためビタミンDを投与すべきである。