

知機能低下の要因であるとは限らない。前向きコホート研究のメタ・アナリシスの報告は二つあり、一つは4研究 ($n=2,631$) を解析したものであるが、2年間の観察期間中の認知機能の低下と登録時のホモシステイン濃度とは有意な関係を見いだせていない¹⁰⁸⁾。しかし、もう一つの前向き研究メタ・アナリシスは、8研究を解析し、延べ8,669人(年齢47~81歳)を対象としており(観察期間の中間値は5年)、ホモシステイン血中濃度が高いと認知症発症のリスクが統計上有意に増加すると報告している¹⁰⁹⁾。以上のように、ホモシステイン濃度と認知機能低下並びに認知症発症に関連する前向き研究は、必ずしも一致した見解には至っておらず、更なるデータの蓄積が求められる。

一方、ビタミンB₁₂や葉酸と認知機能との関連は、これらのビタミン欠乏により上昇するホモシステイン濃度との関連で調査・研究が進められてきた。横断研究、症例対照研究では認知症とこれらのビタミン濃度との関連が種々報告されてきたが、一定の関連性を見いだすには至っていない。さらに、これらのビタミンによる介入研究も幾つか実施され、メタ・アナリシスも幾つか報告されている。葉酸介入の八つのランダム化比較試験(RCT)のメタ・アナリシスが報告され、そのうち4試験は健康な高齢者への介入、残りの4試験は軽度から中等度の認知機能障害または認知症患者への介入試験である¹¹⁰⁾。健康な高齢者への葉酸投与(ビタミンB₁₂の同時添加の有無にかかわらず)は認知機能への影響はなかった。しかし、一つのRCTでホモシステインが高値の高齢者へ800 μ g/日の葉酸を3年間投与したところ、投与しなかった対照に比較し有意に良好な認知機能であったとの報告がある¹¹¹⁾。また、認知機能障害を抱える対象者への介入4試験の中で、アルツハイマー病へのcholinesterase inhibitor投与中に葉酸(1mg/日)投与により手段的ADLが著しく改善したとの報告が一つ存在する¹¹²⁾。しかし、認知機能自体はプラセボと差を認めていない。それ以外では葉酸投与の(ビタミンB₁₂の同時添加の有無にかかわらず)認知機能改善を証明できた報告はない。したがって、今の段階では健康な高齢者においても認知機能障害を持つ高齢者においても、葉酸投与の認知機能改善への効果は否定的である。

一方、ビタミンB₁₂投与による認知機能への効果を検証したRCTも複数存在し、メタ・アナリシスも報告されている¹¹³⁾。これによると、ビタミンB₁₂欠乏を認める認知症または認知機能障害に対してのビタミンB₁₂投与の三つの報告が解析されたが、その認知機能に対する効果は有意なものではなかったと結論づけている。同様にビタミンB₆に関する介入研究でも、認知機能への関与を認める報告は乏しい¹¹⁴⁾。

軽度認知機能障害(MCI)を対象とし、ビタミン(葉酸、ビタミンB₁₂、ビタミンB₆)投与による2年間の観察による大脳萎縮への効果を見たRCT研究が一つ存在し、これらのビタミン投与により投与されていないコントロール群と比較し大脳萎縮(特に灰白質)の進行を有意に抑制するとの報告が存在する¹¹⁵⁾。

4-2 n-3系脂肪酸

n-3系脂肪酸の高齢者の認知機能に対する影響に関しては、前向き観察研究ではn-3系脂肪酸摂取量が少ないと認知機能の低下や認知症発症に関与するとの報告が複数存在している^{116,117)}。一方で関連を認めないとする報告も複数存在し、n-3系脂肪酸摂取量が認知機能低下や認知症、特にアルツハイマー病発症に関連するかどうかは一定の結論には至っていない^{118,119)}。

介入研究は限られており、メタ・アナリシスでも認知症ではない60歳以上を対象として最低半年以上の介入期間があるn-3系脂肪酸のRCTは二つしか存在しておらず、いずれの介入試験も

(24 か月と 48 か月) 認知機能への影響を認めていない¹²⁰⁾。しかし、今のところ認知症の発症をアウトカムとした RCT はない。また、既にアルツハイマー病の診断を受けている対象者への n-3 系脂肪酸を用いた RCT も幾つか存在するが、いずれの介入も認知機能の悪化を予防することに成功していない¹²¹⁻¹²³⁾。

4-3 ビタミン D

ビタミン D と認知機能との関連に関しては複数の横断調査が存在し、これらのメタ・アナリシスによると、八つの横断調査からは血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度が 50 nmol/L 未満と 50 nmol/L 以上との 2 群間の認知機能の比較で、ビタミン D 血中濃度の高い対象者で認知機能が有意により結果であった¹²⁴⁾。また、アルツハイマー病を対象とした七つの症例対照研究のメタ・アナリシスでは、認知機能が正常な対照と比較しアルツハイマー病患者では、血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度が有意に低値であった¹²⁵⁾。前向き観察研究では、一つは男性だけのコホートで、登録時のビタミン D 濃度の低値と平均 4.6 年間の認知機能低下とに傾向はあるものの、統計的有意な関係は認めていない¹²⁶⁾。一方、一般住民を対象とした前向き調査で登録時の 25-ヒドロキシビタミン D 血中濃度が低値 (25 nmol/L 未満) では、75 nmol/L 以上に比較し 6 年間観察期間中の認知機能低下を起こすリスクが上昇 (調整後相対リスク 1.60、95% 信頼区間 1.19~2.00) していたと報告され¹²⁷⁾、また最近のコホート調査でも、65 歳以上の 1,639 人を 5 年間観察したところ、ビタミン D の低値と認知機能の低下との関連を認め、特に女性において強い関連を認めている¹²⁸⁾。

介入研究は少なくビタミン D 単独によるものは 1980 年代の一つの報告しかなく、この研究では血中 25-ヒドロキシビタミン D が 40 nmol/L 未満の対象者に 9,000 IU のビタミン D を投与したが、認知機能への効果は認められなかった¹²⁴⁾。

このように、ビタミン D と認知機能に関してはなお、十分な研究がされているとは言えず、ビタミン D の認知機能への影響は明確でない。

4-4 抗酸化と関連するビタミン

主にビタミン E、ビタミン C による観察研究が多く、食事による摂取だけではなくサプリメントの使用に関してもアルツハイマー病を始めとする認知症発症に対する効果を検討している。これらのビタミン単独または複合摂取は、アルツハイマー病を始めとする認知症発症に対して予防的に作用するとの報告もあるが、無効とする報告も存在しており、一定の見解には至っていない¹²⁹⁻¹³⁴⁾。効果があるという研究の中には十分量のビタミン E とビタミン C の併用により、より強い予防効果があり、単独では無効又は効果が減弱するという報告がある^{129,130)}。RCT はまだ少ないが、ビタミン E をサプリメントとして軽度認知機能障害 (MCI) に投与してアルツハイマー病への移行を検討しているが、無効とされている¹³⁵⁾。ビタミン E、ビタミン C、ベータカロテンの投与により、5.7 年後の評価ではいずれも認知機能低下予防に関しては無効であった¹³⁶⁾。また、ビタミン E を健康な女性にサプリメントとして投与し 9 年観察した研究では、認知機能に対しては無効であった¹³⁷⁾。ビタミン E のアルツハイマー病又は MCI への RCT 研究のシステマティックレビューも試みられているが、基準を満たす研究は二つしかいまだ存在せず、結論に至っていない¹³⁸⁾。このように抗酸化と関連するビタミンの少なくともサプリメントとしての認知機能に対する介入効果は今のところ否定的である。

⑤ 今後の課題

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ス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いまだ不明確である。また、同化抵抗性（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。さらにはビタミン、ミネラル等のサルコペニア・フレイルティに対する関与又は介入効果に関しても、更なるデータの蓄積が必要である。

認知症発症と栄養素との関連も上記のごとくいずれも結論に至っておらず、今後更なる科学的根拠の蓄積が必要である。今後は長期間の栄養素介入による認知機能のみならず、認知症発症への効果、さらには認知症患者の認知機能障害の進行に関する効果などのエビデンスの蓄積が望まれる。

（ 認知症と栄養素に関する記載は、国立長寿医療研究センター、長寿医療研究開発費「生活自立を指標とした、生活習慣病の検査値の基準値設定に関する研究：班長、大内尉義」の助成を受け、平成24年度に分担研究者として葛谷が関わった「認知症と栄養に関する研究」の報告書を基に一部改訂して使用したものである。 ）

⑥ 高齢者における食事摂取基準（再掲）

高齢者における食事摂取基準を表5と表6のとおり設定した。

表5 高齢者（70歳以上）の推定エネルギー必要量（再掲）

身体活動レベル	男性			女性		
	I	II	III	I	II	III
エネルギー (kcal/日)	1,850	2,200	2,500	1,500	1,750	2,000

表6 高齢者（70歳以上）の食事摂取基準（再掲）

栄養素	単位	男性					女性					
		推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量	目標量	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量	目標量	
たんぱく質	(g/日)	50	60	—	—	—	40	50	—	—	—	
	(%エネルギー)	—	—	—	—	13~20 (16.5)	—	—	—	—	13~20 (16.5)	
脂質	脂質 (%エネルギー)	—	—	—	—	20~30 (25)	—	—	—	—	20~30 (25)	
	飽和脂肪酸(%エネルギー)	—	—	—	—	7以下	—	—	—	—	7以下	
	n-6系脂肪酸 (g/日)	—	—	8	—	—	—	—	7	—	—	
	n-3系脂肪酸 (g/日)	—	—	2.2	—	—	—	—	1.9	—	—	
炭水化物	炭水化物 (%エネルギー)	—	—	—	—	50~65 (57.5)	—	—	—	—	50~65 (57.5)	
	食物繊維 (g/日)	—	—	—	—	19以上	—	—	—	—	17以上	
ビタミン	脂溶性	ビタミンA (μgRAE/日)	550	800	—	2,700	—	450	650	—	2,700	—
		ビタミンD (μg/日)	—	—	5.5	100	—	—	—	5.5	100	—
		ビタミンE (mg/日)	—	—	6.5	750	—	—	—	6.0	650	—
		ビタミンK (μg/日)	—	—	150	—	—	—	—	150	—	—
	水溶性	ビタミンB ₁ (mg/日)	1.0	1.2	—	—	—	0.8	0.9	—	—	—
		ビタミンB ₂ (mg/日)	1.1	1.3	—	—	—	0.9	1.1	—	—	—
		ナイアシン (mgNE/日)	11	13	—	300 (75) ¹	—	8	10	—	250 (60) ¹	—
		ビタミンB ₆ (mg/日)	1.2	1.4	—	50	—	1.0	1.2	—	40	—
		ビタミンB ₁₂ (μg/日)	2.0	2.4	—	—	—	2.0	2.4	—	—	—
		葉酸 (μg/日)	200	240	—	900 ²	—	200	240	—	900 ²	—
		パントテン酸 (mg/日)	—	—	5	—	—	—	—	5	—	—
		ビオチン (μg/日)	—	—	50	—	—	—	—	50	—	—
	ビタミンC (mg/日)	85	100	—	—	—	85	100	—	—	—	
ミネラル	多量	ナトリウム (mg/日)	600	—	—	—	600	—	—	—	—	
		(食塩相当量) (g/日)	1.5	—	—	—	8.0未満	1.5	—	—	7.0未満	
	カリウム (mg/日)	—	—	2,500	—	3,000 以上	—	—	2,000	—	2,600 以上	
	カルシウム (mg/日)	600	700	—	2,500	—	500	650	—	2,500	—	
	マグネシウム (mg/日)	270	320	—	—	—	220	270	—	—	—	
	リン (mg/日)	—	—	1,000	3,000	—	—	—	800	3,000	—	
	微量	鉄 (mg/日)	6.0	7.0	—	50	—	5.0	6.0	—	40	—
		亜鉛 (mg/日)	8	9	—	40	—	6	7	—	35	—
		銅 (mg/日)	0.7	0.9	—	10	—	0.6	0.7	—	10	—
		マンガン (mg/日)	—	—	4.0	11	—	—	—	3.5	11	—
ヨウ素 (μg/日)		95	130	—	3,000	—	95	130	—	3,000	—	
セレン (μg/日)		25	30	—	400	—	20	25	—	330	—	
クロム (μg/日)	—	—	10	—	—	—	—	10	—	—		
モリブデン (μg/日)	20	25	—	550	—	20	20	—	450	—		

¹ 耐容上限量：ニコチンアミドのmg量、()内はニコチン酸のmg量。

² サプリメントや強化食品から摂取する場合の耐容上限量。

参 考 文 献

- 1) 総務省. 平成 22 年国勢調査.
<http://www.stat.go.jp/data/kokusei/2010/kihon1/pdf/gaiyou1.pdf>
- 2) 葛谷雅文. 超高齢社会における虚弱の評価と介入の重要性. 日本医事新報 2012; 4599: 27-31.
- 3) 朝田 隆. 厚生労働省補助金 認知症対策総合研究事業. 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応 平成 25 年 (2013 年) 3 月
http://www.tsukuba-psychiatry.com/wp-content/uploads/2013/06/H24Report_Part1.pdf
- 4) Pilotto A, Salles N. Helicobacter pylori infection in geriatrics. *Helicobacter* 2002; 7: 56-62.
- 5) Laugier R, Bernard JP, Berthezene P, Dupuy P. Changes in pancreatic exocrine secretion with age: pancreatic exocrine secretion does decrease in the elderly. *Digestion* 1991; 50: 202-11.
- 6) Britton E, McLaughlin JT. Ageing and the gut. *Proc Nutr Soc.* 2013; 72: 173-7.
- 7) Madsen JL, Graff J. Effects of aging on gastrointestinal motor function. *Age Aging* 2004; 33: 154-159.
- 8) Keys A, Taylor HL, Grande F. Basal metabolism and age of adult man. *Metabolism* 1973; 22: 579-87.
- 9) Henry CJ. Mechanisms of changes in basal metabolism during ageing. *Eur J Clin Nutr.* 2000; 54 Suppl 3: S77-91.
- 10) Pannemans DL, Westerterp KR. Energy expenditure, physical activity and basal metabolic rate of elderly subjects. *Br J Nutr.* 1995; 73: 571-81.
- 11) Poehlman ET, Goran MI, Gardner AW, *et al.* Determinants of decline in resting metabolic rate in aging females. *Am J Physiol* 1993; 264 (3 Pt 1): E450-5.
- 12) Poehlman ET. Energy expenditure and requirements in aging humans. *J Nutr* 1992; 122: 2057-65.
- 13) Roberts SB, Dallal GE. Energy requirements and aging. *Public Health Nutr* 2005; 8 (7A): 1028-36.
- 14) Bolster DR, Jefferson LS, Kimball SR. Regulation of protein synthesis associated with skeletal muscle hypertrophy by insulin-, amino acid- and exercise-induced signalling. *Proc Nutr Soc* 2004; 63: 351-6.
- 15) Rennie MJ. Anabolic resistance: the effects of aging, sexual dimorphism, and immobilization on human muscle protein turnover. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009; 34: 377-81.
- 16) Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, *et al.* Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 250-8.
- 17) Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, *et al.* A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 291: E381-7.
- 18) Anthony JC, Yoshizawa F, Anthony TG, *et al.* Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle of postabsorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. *J Nutr* 2000; 130: 2413-9.
- 19) Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, *et al.* The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4481-90.

- 20) Pennings B, Koopman R, Beelen M, *et al.* Exercising before protein intake allows for greater use of dietary protein-derived amino acids for de novo muscle protein synthesis in both young and elderly men. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 322-31.
- 21) Cuthbertson D, Smith K, Babraj J, *et al.* Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J* 2005; 19: 422-4.
- 22) Drummond MJ, Dreyer HC, Fry CS, *et al.* Nutritional and contractile regulation of human skeletal muscle protein synthesis and mTORC1 signaling. *J Appl Physiol* 2009; 106: 1374-84.
- 23) Izawa S, Enoki H, Hirakawa Y, *et al.* Lack of body weight measurement is associated with mortality and hospitalization in community-dwelling frail elderly. *Clin Nutr* 2007; 26: 764-70.
- 24) Enoki H, Kuzuya M, Masuda Y, *et al.* Anthropometric measurements of mid-upper arm as a mortality predictor for community-dwelling Japanese elderly: the Nagoya Longitudinal Study of Frail Elderly (NLS-FE). *Clin Nutr* 2007; 26: 597-604.
- 25) 葛谷雅文. 低栄養. 新老年学 第3版. 大内尉義. 秋山弘子編集. 低栄養. 東京大学出版会. 東京. 2010 : 579-90.
- 26) Hildrum B, Mykletun A, Dahl AA, *et al.* Metabolic syndrome and risk of mortality in middle-aged versus elderly individuals: the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Diabetologia* 2009; 52: 583-90.
- 27) Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, *et al.* Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829-39.
- 28) Tamakoshi A, Yatsuya H, Lin Y, *et al.* JACC Study Group BMI and all-cause mortality among Japanese older adults: findings from the Japan collaborative cohort study. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 362-9.
- 29) Blaum CS, Xue QL, Michelson E, *et al.* The association between obesity and the frailty syndrome in older women: the Women's Health and Aging Studies. *J Am Geriatr Soc* 53: 927-34. 2005
- 30) 葛谷雅文. 老年医学における Sarcopenia & Frailty の重要性. 日老医誌 2009; 46: 279-85.
- 31) Kuzuya M. Process of Physical Disability among Older Adults - Contribution of Frailty in the Super-aged Society. *Nagoya J Med Sci* 2012; 74: 31-7.
- 32) 厚生労働省 : 平成 22 年度国民生活基礎調査.
- 33) Fried LP, Tangen CM, Walston J, *et al.* Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146-56.
- 34) Rosenberg IH. Summary comments. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 1231-3.
- 35) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, *et al.* Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 755-63.
- 36) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, *et al.* European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Aging* 2010; 39: 412-23.
- 37) Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R, *et al.* Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 984-90.
- 38) Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Low protein intake: the impact on calcium and bone homeostasis in humans. *J Nutr.* 2003; 133: 855S-61S.

- 39) Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, *et al.* Health ABC Study. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 150-5.
- 40) Bartali B, Frongillo EA, Stipanuk MH, *et al.* Protein intake and muscle strength in older persons: does inflammation matter? *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 480-4.
- 41) Beasley JM, LaCroix AZ, Neuhaus ML, *et al.* Protein intake and incident frailty in the Women's Health Initiative observational study. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 1063-71.
- 42) Kobayashi S, Asakura K, Suga H, *et al.* High protein intake is associated with low prevalence of frailty among old Japanese women: a multicenter cross-sectional study. *Nutr J* 2013; 12: 164.
- 43) Symons TB, Schutzler SE, Cocke TL, *et al.* Aging does not impair the anabolic response to a protein-rich meal. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 451-6.
- 44) Drummond MJ, Dreyer HC, Pennings B, *et al.* Skeletal muscle protein anabolic response to resistance exercise and essential amino acids is delayed with aging. *J Appl Physiol* 2008; 104: 1452-61.
- 45) Dardevet D, Rémond D, Peyron MA, *et al.* Muscle wasting and resistance of muscle anabolism: the "anabolic threshold concept" for adapted nutritional strategies during sarcopenia. *Scientific World Journal* 2012; 2012: 269531
- 46) Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, *et al.* Aging is associated with diminished accretion of muscle proteins after the ingestion of a small bolus of essential amino acids. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1065-73.
- 47) Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Zhang XJ, *et al.* Amino acid ingestion improves muscle protein synthesis in the young and elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: E321-8.
- 48) Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 86-90.
- 49) Walrand S, Short KR, Bigelow ML, *et al.* Functional impact of high protein intake on healthy elderly people. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: E921-8.
- 50) Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, *et al.* The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138: 460-7.
- 51) Campbell WW, Trappe TA, Wolfe RR, *et al.* The recommended dietary allowance for protein may not be adequate for older people to maintain skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M373-80.
- 52) 厚生労働省. 国民健康・栄養調査 (平成 22 年, 23 年).
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/kenkou_eiyou_chousa_tokubetsushuukei_h22.pdf
- 53) Alemán-Mateo H, Macías L, Esparza-Romero J, *et al.* Physiological effects beyond the significant gain in muscle mass in sarcopenic elderly men: evidence from a randomized clinical trial using a protein-rich food. *Clin Interv Aging* 2012; 7: 225-34.
- 54) Tieland M, van de Rest O, Dirks ML, *et al.* Protein supplementation improves physical performance in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13: 720-6.
- 55) Scognamiglio R, Piccolotto R, Negut C, *et al.* Oral amino acids in elderly subjects: effect on myocardial function and walking capacity. *Gerontology* 2005; 51: 302-8.
- 56) Van Koeveering M, Nissen S. Oxidation of leucine and alpha-ketoisocaproate to beta-hydroxy-

- beta-methylbutyrate in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1992; 262: E27-31.
- 57) Hsieh LC, Chow CJ, Chang WC, *et al.* Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on protein metabolism in bed-ridden elderly receiving tube feeding. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010; 19: 200-8.
- 58) Flakoll P, Sharp R, Baier S, *et al.* Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. *Nutrition* 2004; 20: 445-51.
- 59) Baier S, Johannsen D, Abumrad N, *et al.* Year-long changes in protein metabolism in elderly men and women supplemented with a nutrition cocktail of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB), L-arginine, and L-lysine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 71-82.
- 60) Børsheim E, Bui QU, Tissier S, *et al.* Effect of amino acid supplementation on muscle mass, strength and physical function in elderly. *Clin Nutr* 2008; 27: 189-95.
- 61) Nicastro H, Artioli GG, Costa Ados S, *et al.* An overview of the therapeutic effects of leucine supplementation on skeletal muscle under atrophic conditions. *Amino Acids* 2011; 40: 287-300.
- 62) Leenders M, van Loon LJ. Leucine as a pharmacconutrient to prevent and treat sarcopenia and type 2 diabetes. *Nutr Rev* 2011; 69: 675-89.
- 63) Peterson MD, Rhea MR, Sen A, *et al.* Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2010; 9: 226-37.
- 64) Hunter GR, McCarthy JP, Bamman MM. Effects of resistance training on older adults. *Sports Med.* 2004; 34: 329-48.
- 65) Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, *et al.* Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994; 330: 1769-75.
- 66) Holm L, Olesen JL, Matsumoto K, *et al.* Protein-containing nutrient supplementation following strength training enhances the effect on muscle mass, strength, and bone formation in postmenopausal women. *J Appl Physiol* 2008; 105: 274-81.
- 67) Vukovich MD, Stubbs NB, Bohlken RM. Body composition in 70-year-old adults responds to dietary beta-hydroxy-beta-methylbutyrate similarly to that of young adults. *J Nutr* 2001; 131: 2049-52.
- 68) Kukuljan S, Nowson CA, Sanders K, *et al.* Effects of resistance exercise and fortified milk on skeletal muscle mass, muscle size, and functional performance in middle-aged and older men: an 18-mo randomized controlled trial. *J Appl Physiol* 2009; 107: 1864-73.
- 69) Verdijk LB, Jonkers RA, Gleeson BG, *et al.* Protein supplementation before and after exercise does not further augment skeletal muscle hypertrophy after resistance training in elderly men. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 608-16.
- 70) Kim HK, Suzuki T, Saito K, *et al.* Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 16-23.
- 71) Cermak NM, Res PT, de Groot LC, *et al.* Protein supplementation augments the adaptive response of skeletal muscle to resistance-type exercise training: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 1454-64.
- 72) Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, *et al.* Effectiveness of nutritional supplementation on muscle mass in treatment of sarcopenia in old age: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 10-7.
- 73) Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;

- 12: 628-33.
- 74) Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KJ, *et al.* Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1425-31.
- 75) Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, *et al.* Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2058-65.
- 76) Annweiler C, Beauchet O, Berrut G, *et al.* Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and muscle strength among older women? Results from baseline assessment of the EPIDOS study. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 90-5.
- 77) Stewart JW, Alekel DL, Ritland LM, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D is related to indicators of overall physical fitness in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16: 1093-101.
- 78) Houston DK, Toozé JA, Neiberg RH, *et al.* 25-hydroxyvitamin D status and change in physical performance and strength in older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 1025-34.
- 79) Ensrud KE, Ewing SK, Fredman L, *et al.* Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5266-73.
- 80) Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, *et al.* Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 343-51.
- 81) Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, *et al.* Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 187-92.
- 82) Bunout D, Barrera G, Leiva L, *et al.* Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. *Exp Gerontol* 2006; 41: 746-52.
- 83) Lips P, Binkley N, Pfeifer M, *et al.* Once-weekly dose of 8400 IU vitamin D (3) compared with placebo: effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 985-91.
- 84) Zhu K, Austin N, Devine A, *et al.* A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 2063-8.
- 85) Kenny AM, Biskup B, Robbins B, *et al.* Effects of vitamin D supplementation on strength, physical function, and health perception in older, community-dwelling men. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1762-7.
- 86) Brunner RL, Cochrane B, Jackson RD, *et al.* Calcium, vitamin D supplementation, and physical function in the Women's Health Initiative. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 1472-9.
- 87) Glendenning P, Zhu K, Inderjeeth C, *et al.* Effects of three-monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility, and muscle strength in older postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 170-6.
- 88) Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, *et al.* Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011; 22: 859-71.
- 89) Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, *et al.* Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007146.
- 90) Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC, *et al.* Interventions for preventing falls in older

- people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD005465.
- 91) Verschueren SM, Bogaerts A, Delecluse C, *et al.* The effects of whole-body vibration training and vitamin D supplementation on muscle strength, muscle mass, and bone density in institutionalized elderly women: a 6-month randomized, controlled trial. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 42-9.
 - 92) Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: S1678-88.
 - 93) Fusco D, Colloca G, Lo Monaco MR, *et al.* Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clin Interv Aging*. 2007; 2: 377-87
 - 94) Hutchins-Wiese HL, Kleppinger A, Annis K, *et al.* The impact of supplemental n-3 long chain polyunsaturated fatty acids and dietary antioxidants on physical performance in postmenopausal women. *J Nutr Health Aging* 2013; 17: 76-80.
 - 95) Floyd RA, Hensley K. Oxidative stress in brain aging. Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 795-807.
 - 96) Perry G, Nunomura A, Hirai K, *et al.* Is oxidative damage the fundamental pathogenic mechanism of Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases? *Free Radic Biol Med* 2002; 33: 1475-9.
 - 97) Martin H, Aihie Sayer A, Jameson K, *et al.* Does diet influence physical performance in community-dwelling older people? Findings from the Hertfordshire Cohort Study. *Age Ageing* 2011; 40: 181-6.
 - 98) Labonte M, Dionne IJ, Bouchard DR, *et al.* Effects of antioxidant supplements combined with resistance exercise on gains in fat-free mass in healthy elderly subjects: a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1766-8.
 - 99) Semba RD, Bartali B, Zhou J, *et al.* Low serum micronutrient concentrations predict frailty among older women living in the community. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 594-9.
 - 100) Bartali B, Frongillo EA, Guralnik JM, *et al.* Serum micronutrient concentrations and decline in physical function among older persons. *JAMA* 2008; 299: 308-15.
 - 101) Bartali B, Semba RD, Frongillo EA, *et al.* Low micronutrient levels as a predictor of incident disability in older women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2335-40.
 - 102) Selhub J. The many facets of hyperhomocysteinemia: studies from the Framingham cohorts. *J Nutr* 2006; 136: S1726-30.
 - 103) van Schoor NM, Swart KM, Pluijm SM, *et al.* Cross-sectional and longitudinal association between homocysteine, vitamin B12 and physical performance in older persons. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 174-81.
 - 104) Chin A, Paw MJ, de Jong N, *et al.* Physical exercise or micronutrient supplementation for the wellbeing of the frail elderly? A randomised controlled trial. *Br J Sports Med* 2002; 36: 126-31.
 - 105) Abbatecola AM, Cherubini A, Guralnik JM, *et al.* Plasma polyunsaturated fatty acids and age-related physical performance decline. *Rejuvenation Res* 2009; 12: 25-32.
 - 106) Smith GI, Atherton P, Reeds DN, *et al.* Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 402-12.
 - 107) Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 819-28.

- 108) Ho RC, Cheung MW, Fu E, *et al.* Is high homocysteine level a risk factor for cognitive decline in elderly? A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19: 607-17.
- 109) Wald DS, Kasturiratne A, Simmonds M. Serum homocysteine and dementia: meta-analysis of eight cohort studies including 8669 participants. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 412-7.
- 110) Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (4): CD004514.
- 111) Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, *et al.* Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 208-16.
- 112) Connelly PJ, Prentice NP, Cousland G, *et al.* A randomised double-blind placebo-controlled trial of folic acid supplementation of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 155-60.
- 113) Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (3): CD004394.
- 114) Balk EM, Raman G, Tatsioni A, *et al.* Vitamin B6, B12, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 21-30.
- 115) Douaud G, Refsum H, de Jager CA, *et al.* Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 9523-8.
- 116) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, *et al.* Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 940-6.
- 117) Kesse-Guyot E, Peneau S, Ferry M, *et al.* Thirteen-year prospective study between fish consumption, long-chain n-3 fatty acids intakes and cognitive function. *J Nutr Health Aging* 2011; 15: 115-20.
- 118) Morris MC, Evans DA, Tangney CC, *et al.* Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol* 2005; 62: 1849-53.
- 119) Fotuhi M, Mohassel P, Yaffe K. Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nat Clin Pract Neurol* 2009; 5: 140-52.
- 120) Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 (6): CD005379.
- 121) Freund-Levi Y, Basun H, Cederholm T, *et al.* Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 161-9.
- 122) Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, *et al.* Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006; 63: 1402-8.
- 123) Quinn JF, Raman R, Thomas RG, *et al.* Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 1903-11.
- 124) Balion C, Griffith LE, Striffler L, *et al.* Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2012; 79: 1397-405.
- 125) Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's

- er's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2013; 33: 659-74.
- 126) Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC, *et al.* 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. *Neurology* 2010; 74: 33-41.
- 127) Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, *et al.* Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1135-41.
- 128) Breitling LP, Perna L, Muller H, *et al.* Vitamin D and cognitive functioning in the elderly population in Germany. *Exp Gerontol* 2012; 47: 122-7.
- 129) Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, *et al.* Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol* 2004; 61: 82-8.
- 130) Grodstein F, Chen J, Willett WC. High-dose antioxidant supplements and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 975-84.
- 131) Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, *et al.* Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Arch Neurol* 2010; 67: 819-25.
- 132) Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, *et al.* Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 203-8.
- 133) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, *et al.* Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 2002; 287: 3230-7.
- 134) Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, *et al.* Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287: 3223-9.
- 135) Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, *et al.* Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352: 2379-88.
- 136) Kang JH, Cook NR, Manson JE, *et al.* Vitamin E, vitamin C, beta carotene, and cognitive function among women with or at risk of cardiovascular disease: The Women's Antioxidant and Cardiovascular Study. *Circulation* 2009; 119: 2772-80.
- 137) Kang JH, Cook N, Manson J, *et al.* A randomized trial of vitamin E supplementation and cognitive function in women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2462-68.
- 138) Isaac MG, Quinn R, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (3): CD002854.

高齢者の薬物動態の特徴を例をあげて説明せよ

模範解答

- 薬物動態 (pharmacokinetics) は、吸収、分布、代謝、排泄の過程により規定されており、組織レベルでの感受性は薬効を左右しており〔薬力学 (pharmacodynamics)〕、高齢者に特有な変化がみられる。
- 高齢者において臓器予備能や恒常性維持機能の低下がみられ、複数の慢性疾患に対する薬物治療や新たな合併症治療などにおいて薬物動態を考慮した薬物投与設計が必要となる。
- 加齢に伴う生理変化を理解し、副作用が少ない適切な高齢者の薬物投与量・投与間隔を決定する。

■加齢と生理的变化 (図1)

- ヒトにおける老化にはかなりの個人差があり、高齢者は多疾患を併せ持つことが多い (表1)。
- また多くの薬物に対する代謝・排泄能が低下していることから、さまざまな副作用が出現する頻度が高い。
- 薬物動態に影響を及ぼす加齢性の生理的因子の変動 (表2) を加味したうえで内服治療を行うことが重要である。

■高齢者における薬物動態

消化管および皮膚からの薬物吸収

- 消化管吸収過程に関して、加齢に伴い、消化管内pHの上昇や消化管運動・血流量の低下をきたすが、薬物動態に臨床的に意味のある影響は及ぼさない。

図1 30歳を100%としたときの諸生理機能の推移

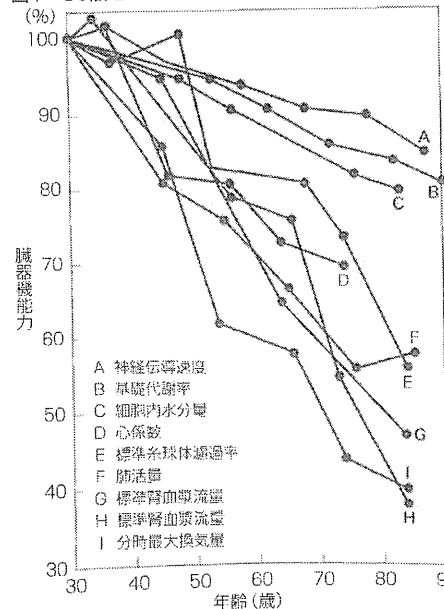


表1 高齢者疾患の特徴

- ① 臓器機能の低下を認める
- ② 個体差が大きい
- ③ 症状が非定型的
- ④ 他疾患を抱えており polypharmacy の状態
- ⑤ 水・電解質異常をきたしやすい
- ⑥ 老年症候群を呈する
- ⑦ 難治性疾患が多い

(Shock N: Systems Integration, Handbook of the Biology of Aging, (Finch C E & Hayflick L, eds.), pp640, Van Nostrand Reinhold, New York, 1977, より引用)

- 皮膚吸収に関しては、親水性薬物の吸収は加齢により低下するが、親油性薬物の吸収は加齢に伴う変化は受けにくい。

薬物の体内分布

- 薬物の分布容積は、生体側の要因 (体組成) と薬物の物理化学的性質 (脂溶性、イオン型分率など) により決定される。
- 加齢変化に伴い体重低下、水分含有量の低下と体脂肪率の上昇を認める。このために単位体重あたりの分布容積は、脂溶性薬物では増大し、水溶性薬物では減少する。
- 薬物分布は血漿蛋白質の影響を受けることが知られている。加齢に伴い血清アルブミンは減少することが知られているが、臨床的影響は不明である。血清アルブミンの減少をきたす急性疾患や栄養不良の患者では非結合薬物の血中濃度が上昇するために、薬物の効果を増強することがある。

薬物の代謝

- 血中の薬物は主に肝臓で代謝される。複数の臨床試験結果よりチトクロームP450、特に加齢に伴いCYP1A2やCYP2C19の活性は低下するのに対して、CYP3A4, CYP2A, CYP2C9については低下ないし不変であり、CYP2D6については加齢の影響は受けないとされている。
- 薬物の肝代謝はもともと個体差が大きいために、年齢は体内動態を考えるうえでは重要な因子ではない。肝代謝には遺伝的要因、生活・環境要因、併用薬などのほうが大きな影響を与えている。
- アルコール脱水素酵素やアセチル結合あるいはグルクロンサン抱合の活性は加齢による影響をあまり受けない。

薬物排泄

- 糸球体濾過速度 (GFR) は加齢に伴って低下する。機序としてネフロンにおける濾過量の低下と機能する糸球体の絶対数減少の2つの要因が考えられている。
- 腎血漿流量は加齢とともに減少し、若年者の約半分程度まで低下するため薬物の排泄も加齢とともに低下する。これは、クレアチニンクリアランス (Ccr) の低下と関連する。
- 腎血漿の低下に伴う薬物排泄の低下は薬物の血中濃度の半減期の延長をきたすことから、高齢者への薬物の投与はCcrを参考に投与量、投与間隔を調節する必要がある (高齢者の場合、筋肉量の低下があるために日本腎臓学会の推算GFR算出式やCockcroft-Gaultの式で求めたeGFRやCcrを腎機能の指標として用いる)。

KEYWORDS

- 薬物動態の加齢変化
- クレアチニンクリアランス

Cockcroft & Gaultの式

予測クレアチニンクリアランス値 (mL/min)

男性: $\frac{[140 - \text{年齢 (歳)}] \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$

女性: 男性の値 $\times 0.85$

表2 高齢者における薬物動態に影響を及ぼす生理的因子の変動

生理的因子	変化率	薬物動態の変化
吸収過程		
胃腸管血流	20~30% ↓	臨床的に意味のある影響は少ない
胃酸分泌	pH1~3 ↑	
腸管運動	10~20% ↓	
分布過程		
心拍出量	30~40% ↓	脂溶性薬物の分布容積の上昇 半減期延長 最高血中濃度の低下
体内水分量	10~15% ↓	
体脂肪	20~40% ↑	
血漿アルブミン	15~20% ↓	
代謝過程		
肝重量	18~36% ↓	肝代謝能が加齢により低下する原因となる 臨床的な意義は少ない
肝代謝酵素活性	0~15% ↓	
肝血流量	30~50% ↓	
排泄過程		
腎血漿量	40~50% ↓	腎排泄型薬物の消失遅延
腎糸球体濾過量	20~30% ↓	

高齢者 (65歳以上) を若年者 (20~30歳) と比較

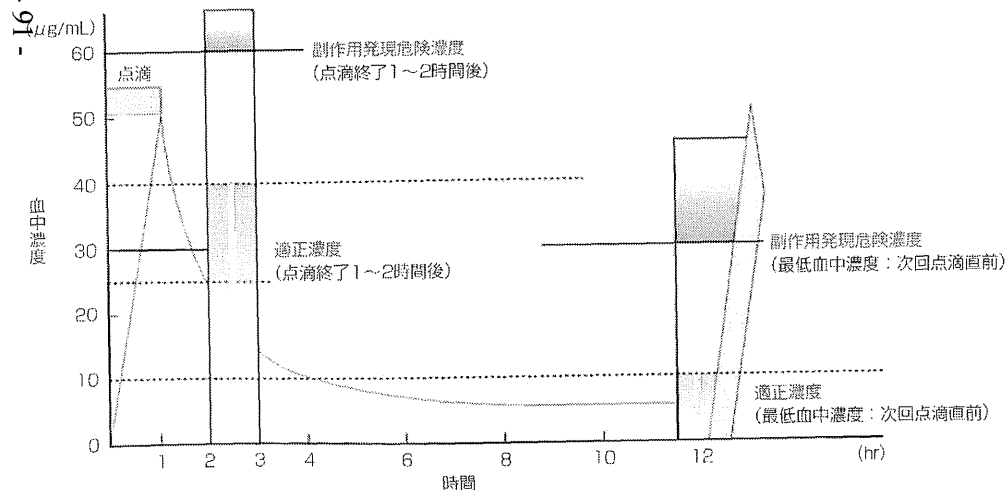
■高齢者の薬物動態の特徴と薬物療法

- ・高齢者特有の薬物動態から、薬物血中濃度の上昇と排泄遅延がみられることが多いため、副作用の発現に特に注意すべきである。しかも、高齢者では薬物相互作用も出現しやすいことから、投薬後も十分な観察が必要である。
- ・高齢者薬物療法の注意点としては、薬物療法の必要性の吟味を厳格にする、薬物数を最小限にする、用法用量を単純にするなどが挙げられる。また、罹患率、合併率の上昇する疾患治療薬で、相互作用が問題となる健胃消化薬、降圧薬、非ステロイド性抗炎症薬、睡眠薬などに関する注意が必要である。
- ・高齢者にとって処方避けることが望ましいと判断される代表的な薬剤の一覧表については「高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物のリスト」(日本老年医学会ホームページ)を参照されたい。

■薬物動態を考慮した投与計画

- ・図2は抗菌薬のバンコマイシンを点滴投与した際の血中薬物濃度をモニタリングした例であり、投与例として12時間ごとに1時間かけてバンコマイシンを点滴投与したときの血中濃度は点滴終了時に最大濃度となり、次回投与前が最低濃度となる。
- ・副作用を回避するために、点滴終了後1~2時間の最大血中濃度が25~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を、また投与前の最低血中濃度が10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えないように投与計画を立てることが推奨されている。

図2 バンコマイシンの血中濃度モニタリング例



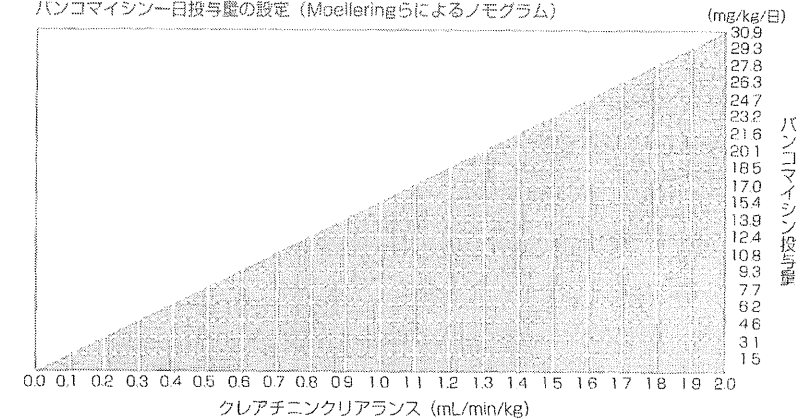
■適正濃度
 点滴終了1~2時間後: 25~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えない □ ことが望ましい
 最低血中濃度 (トラフ値): 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えない □
 ■副作用発現危険濃度
 点滴終了1~2時間後: 60~80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上 □ の観察→聴覚障害、腎障害等の発現する可能性あり
 最低血中濃度 (トラフ値): 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上 □

Matzke GR, et al: Clin Pharmacokinet. 11: 257, 1986

- ・バンコマイシン血中濃度は、腎排泄に依存するためにCcrなどを指標に投与量を調節することが一般的である。一回投与量は最大血中濃度および点滴終了後1~2時間の血中濃度に影響し、投与間隔は最低血中濃度に依存することが知られている。図3はCcrとバンコマイシン投与量のノモグラムを示している。
- ・Ccrを求める際は実測値を用いることが原則であるが、蓄尿が不可能な場合などはCockcroft-Gaultの式で求めるとよい。
- ・例として体重40kg、血清クレアチニン0.5mgの80歳女性の場合は、Ccrが約57mL/分(約1.4mL/分/kg)と予想され、図3のノモグラムよりバンコマイシンの一日投与量は約850mg(21.6mg/kg/日)と若年者よりも投与量が少量となっている。さらに図4のノモグラムを用いることで投与間隔を設定することも可能である(約1日)。
- ・個体差もあるが、Ccrを参考にしなければ投与量が過剰量となり副作用をきたしやすくしてしまうので注意が必要である。

図3 バンコマイシン投与量のノモグラム

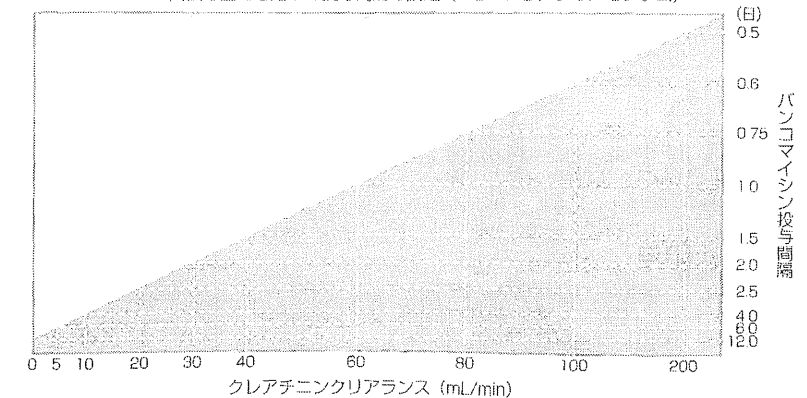
バンコマイシン一日投与量の設定 (Moelleringらによるノモグラム)



Moellering RC, et al: Ann Intern Med. 94(3): 343, 1981

図4 バンコマイシン投与間隔のノモグラム

バンコマイシン一回投与量を固定した投与間隔の設定 (Matzkeらによるノモグラム)



Matzke GR, et al: Antimicrob Agents Chemother. 25(4): 433, 1984

1

熱中症

Point

- 高齢者はほかの年齢層よりも体温調節機能の低下を含めた、様々な生理的要因から熱中症を発症しやすく、熱中症死亡の割合が高値である。
- 高齢者は熱中症を発症しやすい環境に置かれても自律神経機能の低下、初発症状が非特異的であることなどから発見が遅れやすく、重症化してから治療が開始されることも少なくない。地域社会を含めた熱中症予防策・環境整備が重要になる。
- Heatstroke STUDYによる分析結果から今後高齢者熱中症でとるべき予防策が明らかになってきている。日常生活の中で徐々に体調を崩し、暑熱環境の中で低栄養、脱水、持病の悪化、感染症など複合的な病態を呈する暑熱関連障害(heat-related illness)への対策である。

1

熱中症の病態

1 熱中症発症の特徴

疫学的検討より熱中症は近年増加傾向にあり、死亡統計からみた発症の特徴としては、①高齢者に多い、②男性に多い、③発症場所は家庭・居住施設が多い、④発症状況では45～60歳は労働中、65歳以上は日常生活中に多い、⑤気温36℃以上で多く、38℃以上ではさらに多くなる、などが指摘されている。また、発症の要因としては暑熱順化の程度、着衣、脱水、体調不良などが関係することから熱中症発症の予防に重要である¹⁾。

2 熱中症の病態

体温は、体内で発生した熱を効率よく体表に運び出し、体表から熱を逃がすことで一定に保たれているが、①気温、湿度、風通し、日射の強さなどによる蒸し暑い環境、②脱水・低栄養・下痢などの水分喪失による血液量の減少、③心疾患や降圧薬の影響による心機能低下などの様々な要因により、体温調節機能に障害をきたし、体温の上昇を招き、そのため熱による各臓器の直接障害と循環不全による臓器虚血が熱中症の本態となる。さらに、腸管粘膜の透過性亢進が起これ、門脈経由のbacterial translocationと、臓器障害そのものによる白血球、血管内皮細胞からのサイトカイン血症、SIRSが生じ凝固異常・細胞障害・組織ダメージをきたすことで臓器障害が進行する²⁾。

3 高齢者熱中症の特徴

寝たきりや足腰が悪いために外出できない高齢者は、終日屋内にいることが背景に

2
臓器
異常の
Heats
予後良
いてお
性期D
た。最
して血
て起こ
示すブ

あり、さらに熱に対する感受性が悪く、不快な高温多湿環境に早期に気づかない場合が多いこと、自律神経機能の低下による発汗機能の低下、さらには体内水分量が少ない高齢者では体温が上昇しやすくなることなどが熱中症発症と関連する。さらに、生活様式や習慣からエアコンの使用を控えがちであったり、また、独居であれば高体温で倒れても発見するまでに時間を要し、熱中症をさらに重症化しやすくなることも考えられる。

2 高齢者熱中症の診断

1 日本救急医学会「熱中症に関する委員会」の推奨する分類(表1)

軽症のⅠ度(従来の分類で熱失神、日射病、熱痙攣に相当する)、中等度のⅡ度(従来の熱疲労に相当する)、重度のⅢ度(熱射病)に分類される。この分類ではⅢ度を見逃さないように強調しており、Ⅱ度はⅢ度を除外した上で診断する。「熱中症Ⅲ度症候群」として①脳神経症状として昏睡、せん妄、小脳症状を含む、②発汗停止を条件にしない、③深部体温39℃以上(腋窩温38℃以上)、④肝・腎機能障害、血液凝固障害を診断基準に含めた、が従来の熱射病にみられない点である⁴⁾。

3 熱産

熱産が、熱の代表。挙げら：血・脳多下記熱中多い。重要で要であ

表1 日本救急医学会「熱中症に関する委員会」の推奨する分類

新分類	症状	重症度	治療	従来の分類(参考)
Ⅰ度	めまい、 大量の発汗、 欠伸、筋肉痛、 筋肉の硬直(こむら返り) (意識障害を認めない)		通常は現場で対応可能 →冷所での安静、体表 冷却、経口的に水分と Naの補給	heat syncope heat cramp
Ⅱ度	頭痛、嘔吐、 倦怠感、虚脱感、 集中力や判断力の低下 (JCS1以下)		医療機関での診察が必要 →体温管理、安静、十 分な水分とNaの補給 (経口摂取が困難なとき には点滴にて)	heat exhaustion
Ⅲ度 (重症)	下記の3つのうちいずれかを含む (1)中枢神経症状 (意識障害≧JCS2、小脳症状、痙攣発作) (2)肝・腎機能障害 (入院経過観察、入院加療が必要な程度の 肝または腎障害) (3)血液凝固異常 [急性期DIC診断基準(日本救急医学会) にてDICと診断]		入院加療(場合により 集中治療)が必要 →体温管理 (体表冷却に加え体内 冷却、血管内冷却など を追加) 呼吸、循環管理 DIC治療	heat stroke

表2 熱中症の

- 1) 熱産の上昇
- 2) 熱放散を抑制
- 3) セットポイント

Ⅰ度の症状が徐々に改善している場合のみ、現場の応急処置と見守りでOK
Ⅱ度の症状が出現したり、Ⅰ度に改善が見られない場合、すぐ病院へ搬送する
Ⅲ度か否かは救急隊員や、病院到着後の診察・検査により診断される

(文献3. p228より転載)

2 確定診断に必要とされる検査

臓器障害の指標として、AST/ALT/BUN/クレアチニンを確認する。血液凝固能異常の指標として、血小板数を確認する。また、感染症との鑑別にCRPを参考にする。Heatstroke STUDY 2008では重症熱中症の予後予測の検討がなされ、予後不良群は予後良好群に比較して、動脈血のbase excessが有意に低く代謝性アシドーシスに傾いており、肝臓腎臓障害の指標としての血清ALTとクレアチニンが有意に高く、急性期DIC (disseminated intravascular coagulation) スコアが有意に高いことがわかった。最低限、血液検査で末梢血液検査、肝腎機能検査を行い、意識障害の鑑別診断として血糖測定を行う。必要に応じて動脈血ガス分析、血液凝固検査、DICの結果として起こる急性冠動脈症候群の鑑別には血中トロポニン測定を、また熱中症時に高値を示すプロカルシトニン測定を行うことが推奨される。

3 熱中症と鑑別すべき疾患

熱産生が亢進するか、放熱が不十分になることで体内に熱がこもり熱中症となるが、熱産生の亢進をきたす代表的疾患が感染症・悪性高熱である。また、熱放散阻害の代表的疾患の要因には発汗が低下する状態、すなわち脱水や抗コリン薬の副作用が挙げられる。また、体温調節のセットポイント異常により発熱をきたす場合は、脳出血・脳炎・髄膜炎などがある。

下記に代表的な熱中症の鑑別診断を示す(表2)⁴⁾。

熱中症と他疾患の鑑別は病因が複雑に混在していることが多く、困難である場合が多い。そのため、初療時に病歴を詳細に把握して、身体所見をていねいにとることが重要である。患者に意識障害がある際は、救急隊、家人など周囲からの情報収集が重要である。

表2 熱中症の鑑別診断

1) 熱産生の上昇をきたす疾患	<ul style="list-style-type: none"> ・労作性熱中症 ・感染症(敗血症、髄膜炎、脳炎、肺炎、尿路感染症、胆道系感染症、破傷風など)、甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫、悪性高熱症、アルコール離脱症候群、悪性症候群、セロトニン症候群、痙攣発作、リチウム中毒、覚醒剤中毒
2) 熱放散を抑制する病態	<ul style="list-style-type: none"> ・高温多湿環境による熱中症(非労作性熱中症) ・脱水、心不全、糖尿病、抗コリン薬使用、パーキンソン病、高齢者
3) セットポイントの異常	<ul style="list-style-type: none"> ・視床下部障害をきたしうる脳卒中、脳腫瘍、頭蓋内感染

(文献4より転載)

4

高齢者熱中症の治療

1 熱中症対策

ヒートアイランド現象や地球温暖化による影響により、日常生活における熱中症発症のリスクが高まっている。特に近年は労働・スポーツ中に発症する熱中症だけではなく、先述の通り、室内を含めた日常生活での発症が増加している。熱中症に対する正しい知識を持ち、適切な予防策を行うことで発症を防ぐことができる。また、発症した際も適切な応急処置を行うことで救命することができる可能性もある。熱中症に関係する環境条件としては、気温、湿度、風、日射、周囲の環境からの輻射熱などがあり、気温が高い、風が弱い、日射・輻射熱が大きいほど、熱中症発症のリスクが高まる。これら熱中症発生に起因する気象因子をすべて含んだ指数として「暑さ指数」(WBGT:wet-bulb globe temperature, 湿球黒球温度)があり熱中症搬送者数とも高い相関があることがよく知られている⁵⁾。WBGTは黒球温度、気温、湿度を観測し、乾球温度(Ta, 通常気温)、湿球温度(Tw, 気温と湿度から計算)、黒球温度(Tg)を用いて以下の式で表される。

$$WBGT = 0.7 \times Tw + 0.2 \times Tg + 0.1 \times Ta, \quad (\text{日射がある場合})$$

$$WBGT = 0.7 \times Tw + 0.3 \times Tg \quad (\text{日射がない場合})$$

環境省では熱中症予防の啓発活動および情報提供の一環として、熱中症予防情報サイトを運用している(<http://www.wbgt.env.go.jp/>)。同サイトでは現在の暑さ指数および明日、明後日の予測が提供され熱中症の危険度がどのように変化するかに注意し、実況と今後の見通しを容易に把握することが可能であり予防に有用である。

高齢者の場合、発汗機能の低下とともに口渇中枢機能の低下も認められ脱水症があるにもかかわらず水分摂取を行わない例が多数みられることから、暑い時期にはこまめに水分摂取を行うよう勧める。また1人暮らしの家庭や要介助・要介護の家庭など、危険因子のある場合は地域社会を含めた介入・地域住民の交流などを行うことで熱中症予防とすること、発症しても軽症として発見されるような環境の整備が重要である。

2 積極的治療

冷却による体温の正常化と輸液・経口摂取による血管内脱水の補正と合併症・併存疾患の根本治療が主体となる。入院例においても基本的に早期発見・早期治療により2日以内に回復し、後遺症も発生しないことが多いが、発見の遅れ、治療開始の遅れなどにより深昏睡、ショック、高体温(深部温度40℃以上)で搬送された場合は、2日以内に循環不全を含む多臓器不全により死亡に至るケースがある。後遺症も重症例に発症することが多く、中枢神経障害が主体である。

分類別では、熱中症Ⅰ、Ⅱ度に関しては安静・環境改善・経口補水液投与を行い、

文献

- 1) 中井誠一, 他: ス
- 2) 有賀 徹: 熱中症
- 3) 日本救急医学会誌, 23: 211-30
- 4) 三宅康史: 熱中症
- 5) 中井誠一, 他: 夏
- 6) 櫻山鉄矢, 他: 熱

必要に応じて輸液を行う。Ⅲ度の重症熱中症では冷却のスピードが予後を左右するため、迅速な冷却と臓器不全のサポートを目標とする。

5 高齢者熱中症の特徴 (Heatstroke STUDY 2010³⁾より)

Heatstroke STUDYは日本救急医学学会に設置された「熱中症に関する委員会」が隔年で行っている熱中症に関する全国調査である。2010年の夏は94施設から1781例の症例が集まった。このうち60歳以上が709例(39.8%)を占めた。重症度は60歳以上ではⅠ～Ⅱ度が減りⅢ度の重症例の占める割合が多くなっている。高齢者の熱中症の特徴としてスポーツ中(17例)、工作中(124例)の発症は非常に少なく、日常生活中(537例)の発症がほとんどであり重症度も高い。入院治療を要するのはスポーツ中の熱中症で25%、仕事は30%、日常生活は70%を越す。スポーツ・工作中に熱中症をきたした症例は、基本的に健康な高齢者が罹患することが予想できる。

一方、高齢者に多い日常生活中に熱中症をきたした群の特性として、①体内水分量が減少しているため環境温度の影響を受けやすい、②発汗機能・心機能・腎機能などが低下しており、熱中症に罹患しやすい、③暑さに対する感受性の低下から、若年者に比べ暑熱環境を不快と感じなくなり、口渇も鈍感となるために水分摂取が遅れる、などから重症化しやすい。入院期間別に比較すると、スポーツ・工作中発症熱中症の入院期間は1泊2日であることが多いのに対して、日常生活中発症熱中症は10日以上入院期間例が多く、また大脳皮質・小脳などの中枢神経は熱に弱く、高次機能障害、小脳症状、嚥下障害、四肢麻痺などの後遺症を残すことがある。死亡例も日常生活中発症熱中症にのみみられ(約7%)、6日以内、特に2日以内に集中している。死亡時期から死亡原因を考察すると、循環不全を主な原因とした多臓器不全の可能性が考えられる。熱中症で循環不全を生じた際は、治療に反応せず、短時間で死亡に至るのが特徴である。

入谷 敦, 森田 卓朗, 森本 茂人

文献

- 1) 中井誠一, 他: スポーツ活動および日常生活時の新しい熱中症予防対策の提案. 体力科学. 56: 437-44, 2007.
- 2) 有賀 徹: 熱中症の病態生理. 日本臨床. 70: 2012-6, 2012.
- 3) 日本救急医学学会熱中症に関する委員会: 本邦における熱中症の現状-Heatstroke STUDY 2010最終報告-. 日本救急医学雑誌. 23: 211-30, 2012.
- 4) 三宅康史: 熱中症の治療指針. 救急医学. 36: 1455-6, 2012.
- 5) 中井誠一, 他: 夏季運動時温熱環境の実態と温熱指標の比較. 体力科学. 39: 120-5, 1990.
- 6) 樫山鉄矢, 他: 熱中症. p54, 2011. へるす出版.

2 高齢者における ACE 阻害薬の位置づけ

■おもな薬剤

一般名	製品名	降圧薬としての用量*
エナラプリル	レニベース	1日1回5~10 mg
ペリンドプリル	コバシル	1日1回2~4 mg, 最大用量8 mg
リシノプリル	ロンゲス, セストリル	1日1回10~20 mg
アラセプリル	セタプリル	1日1回または2回, 1日用量25~75 mg, 最大用量1日100 mg
シラザプリル	インヒベース	1日1回0.5~1 mg, 最大用量2 mg
イミダプリル	タナトリル	1日1回5~10 mg
テモカプリル	エースコール	1日1回2~4 mg
トランドラプリル	オドリック, プレラン	1日1回1~2 mg

*高齢者では少量から開始し、漸増

○薬剤の特徴

- アンジオテンシンⅡ (AngⅡ) の産生を阻害することで AT₁ 受容体活性化を阻害し、強力な降圧作用と臓器保護作用を発揮する。
- カリクレイン・キニン・プロスタグランジン系を賦活する作用から、ブラジキニンの不活性化を抑制し、血管拡張やナトリウム利尿、NO の産生を促進することでも降圧作用を示す。
- ACE 阻害薬は薬剤間で降圧効果に多少の差はあるものの、臓器保護効果に明らかな差は認められていない。多くの薬物がプロドラッグであり、副作用の軽減と持効性が期待できる。
- 一般適応は薬剤により高血圧 (腎実質性高血圧, 腎血管性高血圧を含む)、慢性心不全、2 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症と若干異なっているが、薬剤間に差異は認めていない。
- 左室肥大、心不全、心筋梗塞後、蛋白尿の有無にかかわらず慢性腎臓病、脳血管障害慢性期、糖尿病/メタボリックシンドローム、誤嚥性肺炎に積極的適応とする。

○高齢者への適応

- 誤嚥性肺炎の既往 (不顕性を含む) のある高齢者では、咳反射を亢進することで肺炎頻度を減少させるため、忍容性があれば使用継続する¹⁾²⁾。また、日本呼吸器学会の咳嗽に関するガイドライン (第2版) でも嚥下障害の改善をあげている。
- アルツハイマー型認知症の患者で ACE 活性の亢進を認めるため、脳内移行性を認めるペリンドプリルとカプトプリルは発症を抑制した報告³⁾もある。

1) エビデンス

- ACE 阻害薬は循環器疾患におけるエビデンスが最も豊富である。
- 高齢者高血圧における ACE 阻害薬の検討では、利尿薬やβ遮断薬との比較⁴⁾、利尿薬との比較⁵⁾、年齢による層別解析⁶⁾があり、基本的に対照薬と同等であった。治療中の Ca 拮抗薬群と ACE 阻害薬群の心血管合併症発症率には有意差はなかった。

2) 処方上の留意点

- 空咳は東アジア人に多くみられるために、最大用量が欧米より少なく降圧効果にも関係している⁷⁾。
- 内服回数を可能な限り1日1回にして服薬アドヒアランスを高める。
- 致死的な副作用が出現する可能性があり処方後の注意深い観察が必要である。

3) 副作用・禁忌

- 空咳：20~30%の症例で1週間~数ヶ月以内に出現する。中止により消失する。
- 妊娠 (禁忌)：ACE 阻害薬への曝露により重大な奇形 (心血管系と中枢神経系の奇形) のリスク比が2.7倍になることから妊婦ならびに妊娠する可能性のある女性には投与禁忌。
- 血管神経性浮腫 (禁忌)：ブラジキニンが顔面、口唇、舌、咽頭領域の皮下組織中に局所的に蓄積することで生じる。投与後1週間以内にみられることが多い。
- 高カリウム血症 (禁忌)：アルドステロン産生を抑制するために血清カリウム値が上昇する。腎不全・心不全でさらに頻度が増加する。腎不全・心不全の治療にはカリウム吸着薬を併用することもある。
- 両側性腎血管性高血圧 (慎重投与)：腎動脈狭窄による血流低下が腎内の AngⅡ の産生抑制でさらに腎血流が低下し腎機能が悪化する。動脈硬化性リスクの高い高齢者や腎萎縮を認める症例は、少量より投与開始する。

4) 注意すべき薬物相互作用 (Lecture 5-4 参照)

- DPP-4 阻害薬：血管神経性浮腫を起こした際は、呼吸困難により重篤化することがあるために投与を中止し、適切な処置が必要である。
- 特定の透析膜を用いるアフエレーシス・血液透析：血液透析中にショック、アナフィラキシー様症状を発症する危険性がある。

(人谷 敦/森本茂人)

文 献

- 1) Arai T *et al* : *Lancet* 352 : 1937-1938, 1998
- 2) Okaishi K *et al* : *Am J Hypertens* 12 : 778-783, 1999
- 3) Ohtsui T *et al* : *Neurology* 63 : 1324-1325, 2004
- 4) Hansson L *et al* : *Lancet* 354 : 1751-1756, 1999
- 5) Wing LM *et al* : *N Engl J Med* 348 : 583-592, 2003
- 6) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group : *JAMA* 288 : 2981-2997, 2002
- 7) McDowell SE *et al* : *BMJ* 332 : 1177-1181, 2006