

|   |   |  |          |          |      |
|---|---|--|----------|----------|------|
| 西谷 えみ、高田 健人、杉山 みち子、三橋 芙佐子、田中 和美、麻植 有希子、西本 悦子、星野 和子、桐谷 裕見子、梶井 文子、菊谷 武、合田 敏尚、宮本 啓子、高田 和子、葛谷 雅文                                    | 介護保険施設、病院（療養病床ならびに回復期リハビリテーション病棟）における摂食・嚥下障害を有する高齢者に関する入院・退所（院）時の情報連携の実態に関する研究  | 日本臨床栄養学会雑誌                             | 34(1)    | 10-7     | 2012 |
| 葛谷 雅文   | OPINION 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                                 | 4599     | 27-31    | 2012 |
| 葛谷 雅文   | 高齢者の熱中症   | 日本医師会雑誌                                | 141(2)   | 294-8    | 2012 |
| 葛谷 雅文   | 栄養アセスメントの重要性とピットホール医師の立場から（慢性期）   | 静脈経腸栄養                                 | 27(3)    | 875-7    | 2012 |
| 入谷 敦、森田 卓朗、森本 茂人  | 特集：薬剤誘発性高血圧<br>漢方薬（甘草など）  | 血圧                                     | 21       | 1012-6   | 2015 |
| 入谷 敦、小泉 由美、濱崎 優子、奥野 太寿生、森田 卓朗、森本 茂人   | 高齢者の過降圧は要介護認定・死亡への危険因子  | 血圧                                     | 22       | 72-3     | 2015 |
| Higashikawa T, Hamazaki Y, Iritani O, Morimoto S, Hamazaki Y, Yanai H, Morita T, Himeno T, Okuno T, Okuro M, Iwai K, Morimoto S | Blood pressure and disability-free survival among community-dwelling diabetic and non-diabetic elderly patients receiving antihypertensive treatment. | Geriatrics & Gerontology International | in press | in press | 2015 |
| Takahashi T, Okuro M, Iwai K, Morimoto S  | A growing mass in the mediastinum: hiatus hernia.   | J Exp Clin Med                         | 6        | 64-5     | 2014 |
| Iritani O, Koizumi Y, Hamazaki Y, Yanai H, Morita T, Himeno T, Okuno T, Okuro M, Iwai K and Morimoto S                          | Association between blood pressure and disability-free survival among community-dwelling elderly patients receiving antihypertensive treatment.       | Hypertension Research                  | 37       | 772-8    | 2014 |
| Oguro M, Morimoto S.  | Sleep apnea in the elderly.   | Curr Opin Psychiatry                   | 27       | 472-7    | 2014 |
| 入谷 敦、森本 茂人  | 臨床各科 差分解説 加齢医学<br>認知症診療高齢者の急増   | 日本医事新報                                 | 4698     | 60       | 2014 |

|   |  |  |        |         |      |
|---|--|--|--------|---------|------|
| 大黒 正志、森本 茂人   | 特集：サルコペニアとフレイルー臨床と研究の最前線ー<br>4. サルコペニア、フレイルにおけるビタミンDの意義  | Geriatric Medicine<br>(老年医学) 4月号                     | 52     | 353-7   | 2014 |
| 入谷 敦、森本 茂人  | 臨床各科 差分解説 内科：老年科<br>終末期医療と胃瘻   | 日本医事新報   | 4702   | 57      | 2014 |
| 松田 幸久、竹本 早知子、橋本 玲子、玉井 顕、神田 享勉、石崎 昌夫、三輪 高喜、森本 茂人、北村 修、川崎 康弘      | 富山県氷見市のへき地居住者に対する認知症スクリーニング調査  | 金沢医科大学雑誌   | 39     | 67-74   | 2014 |
| 入谷 敦、森本 茂人  | 特集/高齢者のDECONDITIONINGに対する早期リハビリテーション介入<br>---急性期・回復期から生活期までの予防・対策と効果---<br>老化とdeconditioning, 認知症に対する対策                                    | Monthly Book MEDICAL REHABILITATION<br>(MB Med Reha) | 174    | 17-25   | 2014 |
| Kamide K, Morimoto S, Nakahashi T, HOMED-BP study group, others | Genome-wide response to antihypertensive medication using home blood pressure measurements: a pilot study nested within the HOMED-BP study | Pharmacogenomics                                     | 14     | 1709-21 | 2013 |
| 森本 茂人   | 医師が助言「長寿のヒント」<br>75歳以上はやせすぎに注意   | アクタス   | 283(3) | 14-5    | 2013 |
| 森本 茂人   | 運動と十分な栄養摂取で筋肉の「貯筋」を  | アクタス   | 286(5) | 76-7    | 2013 |
| 森本 茂人   | 高齢者の救急搬送、救急入院が必要な病態<br>第54会日本老年医学会学術集会記録<Meet the Expert>  | 日本老年医学会雑誌  | 50     | 155-7   | 2013 |
| 入谷 敦、森本 茂人  | どうする?! 糖尿病患者のCommon Disease<br>対応 肺炎   | 糖尿病診療マスター  | 11     | 402-5   | 2013 |
| 入谷 敦、森本 茂人  | Information Up-to-Date1248<br>超高齢者における白衣高血圧治療の効果ーHYVET試験サブ解析の結果よりー   | 血圧   | 20     | 544-5   | 2013 |
| 大黒 正志、森本 茂人   | Information Up-to-Date1249<br>乾癬と高血圧   | 血圧   | 20     | 656-7   | 2013 |
| 森本 茂人   | WS: 老年医学教育のあり方を考えるー学部教育から専門医教育までー<br>5. 高齢者救急  | 日本老年医学会雑誌  | 50     | 506-9   | 2013 |

|  |   |                                    |          |         |      |
|--|---|------------------------------------|----------|---------|------|
| Koizumi Y, Hamazaki Y, Okuro M, Iritani O, Yano H, Higashikawa T, Iwai K, and Morimoto S                                 | Association between status of hypertension and frailty screening test for frailty in community-dwelling elderly Japanese                        | Hypertension Research              | 36       | 639-44  | 2013 |
| Ishigami K, Okuro M, Koizumi Y, Sato K, Iritani O, Yano H, Higashikawa T, Iwai K, and Morimoto S                         | Association of severe hypertension with pneumonia in elderly patients with acute ischemic stroke  | Hypertension Research              | 35       | 648-53  | 2012 |
| Morimoto S, Takahashi T, Okaishi K, Okuro M, Nkahashi T, Sakamoto D, Mizuno T, Kanda T, Takahashi M, Toga H.             | Sleep Apnoea Syndrome as a Risk for Mortality in Elderly Inpatients   | J Int Med Res                      | 40       | 601-11  | 2012 |
| Takahashi T, Matsumoto S, Iijima K, Morimoto S.  | Guidelines for Nonmedical Care Providers to Manage the First Step of Emergency Triage of Elderly Evacuees: Downloaded via Smart Phones in Japan | J Exp Clin Med                     | 4        | 296-7   | 2012 |
| Ishikawa K, Kanazawa Y, Morimoto S, Takahashi T  | Depopulation and rapid aging in Minamisoma City after the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident.                                       | J Am Geriatr Soc                   | 60(12)   | 2357-8  | 2012 |
| 大類 孝   | 高齢者肺炎の現状と新たな予防策   | 日老医誌                               | 51       | 222-4   | 2014 |
| Niu K, Guo H, Guo Y, Ebihara S, Asada M, Ohru T, Furukawa K, Ichinose M, Yanai K, Kudo Y, Arai H, Okazaki T, Nagatomi R. | Royal jelly prevents the progression of sarcopenia in aged mice in vivo and in vitro.   | J Gerontol A Biol Sci Med Sci      | 68(12)   | 1482-92 | 2013 |
| Guo Y, Niu K, Okazaki T, Wu H, Yoshikawa T, Ohru T, Furukawa K, Ichinose M, Yanai K, Arai H, Huang G, Nagatomi R.        | Coffee treatment prevents the progression of sarcopenia in aged mice in vivo and in vitro.  | Experimental Gerontology           | 50(2014) | 1-8     | 2013 |
| 大類 孝   | 高齢者誤嚥性肺炎予防の新戦略  | Journal of Clinical Rehabilitation | 22       | 78-81   | 2013 |

|   |   |  |          |          |      |
|---|---|--|----------|----------|------|
| Uwano C, Suzuki M, Aikawa T, Ebihara T, Une K, Tomita N, Kosaka Y, Akinaga S, Furukawa K, Arai H, Ohru T. | Rivastigmine dermal patch solves eating problems in an individual with advanced Alzheimer's disease.  | J Am Geriatr Soc                                 | 10       | 1979-80  | 2012 |
| Kosaka Y, Nakagawa-Satoh T, Ohru T, et al.  | Survival period after tube feeding in bedridden older patients.                                       | Geriatr Gerontol Int                             | 12       | 317-21   | 2012 |
| Takeshi Kikutani, Fumiyo Tamura, Haruki Tashiro, Mitsuyoshi Yoshida, Kiyoshi Konishi, Ryo Hamada          | Relationship between oral bacteria count and pneumonia onset in elderly nursing home residents        | Geriatr Gerontol Int                             | 15(4)    | 417-21   | 2015 |
| 菊谷 武、田代 晴基、水上 美樹、有友 たかね   | 多職種協働現場における歯科衛生士の役割   | デンタルハイジーン  | 35(1)    | 50-5     | 2015 |
| 菊谷 武  | 東京北多摩地区における経口摂取の病診連携を語る   | ヘルスケア・レストラン                                      | 23(1)    | 26-9     | 2015 |
| Mitsuyoshi Yoshida, Yayoi Kanehisa, Yoshie Ozaki, Yasuyuki Iwasawa, Takaki Fukuizumi, Takeshi Kikutani.   | One-leg standing time with eyes open comparison between the mouth-opened and mouth-closed conditions. | The Journal of Craniomandibular & Sleep Practice | 33(1)    | 15-8     | 2015 |
| Ryo Suzuki, Takeshi Kikutani, Mitsuyoshi Yoshida, Yoshihisa Yamashita and Yoji Hirayama.                  | Prognosis-related factors concerning oral and general conditions for homebound older adults in Japan. | Geriatr Gerontol Int                             | in press | in press | 2014 |
| 菊谷 武  | 寝たきりでも快適な生活を送るための訪問歯科   | 安心の歯科治療完全ガイド2015                                 | —        | 108-11   | 2014 |
| 菊谷 武  | 地域で「食べる」を支えるということ   | 地域医療   | 52(1)    | 20-1     | 2014 |
| 菊谷 武、有友 たかね   | 口腔ケア連携手帳を用いた地域での取り組み  | 地域連携入退院支援  | 7(3)     | 58-62    | 2014 |
| 菊谷 武  | 在宅における嚥下機能評価と地域ネットワーク   | ヘルスケア・レストラン                                      | 22(9)    | 63       | 2014 |
| 菊谷 武  | 日本歯科大学口腔リハビリテーション多摩クリニックにて「いろいろビュッフエ」が開催されました   | GC CIRCLE  | 150      | 34-5     | 2014 |

|   |   |                               |        |        |      |
|---|---|-------------------------------|--------|--------|------|
| 菊谷 武  | 在宅における嚥下機能評価と地域ネットワーク   | ヘルスケア・レストラン                   | 22(10) | 16-7   | 2014 |
| 菊谷 武  | Seminar Report 第5回摂食・嚥下リハビリテーションと栄養ケアセミナー   | ヘルスケア・レストラン                   | 22(12) | 82-3   | 2014 |
| 菊谷 武  | インタビュー&レポート 日本歯科大学口腔リハビリテーション多摩クリニックの軌跡と口腔リハビリテーションの未来  | 歯界展望                          | 124(4) | 629-32 | 2014 |
| 菊谷 武  | 命を守る口腔ケア  | 障害者歯科                         | 35(2)  | 115-20 | 2014 |
| Hobo K, Kawase J, Tamaura F, Groher M, Kikutani T, Sunagawa H                                     | Effects of the reappearance of primitive reflexes on eating function and prognosis.   | Geriatr Gerontol Int          | 14(1)  | 190-7  | 2014 |
| 田村 文誉   | ニュース・レター 臨床最前線 日本歯科大学口腔リハビリテーション多摩クリニック   | 障歯誌                           | 35(2)  | 4      | 2014 |
| 菊谷 武、東口 高志、鳥羽 研二  | 高齢者の栄養改善および低栄養予防の取り組み   | Geriatric Medicine <老年歯科>     | 51(4)  | 429-37 | 2013 |
| 菊谷 武  | 舌の評価とサルコペニア   | ヒューマンニュートリション                 | No.24  | 64-6   | 2013 |
| 菊谷 武  | 口から食べる幸せの実現に向けて「今、私たちができること、やるべきこと」   | ヘルスケア・レストラン日本医療企画             | 21(12) | 14-9   | 2013 |
| Furuta M, Komiya Nakano M, Akifusa S, Shimazaki Y, Adachi M, Kinoshita T, Kikutani T, Yamashita Y | Interrelationship of oral health status, swallowing function, nutritional status, and cognitive ability with activities of daily living in Japanese elderly people receiving home care services due to physical disabilities. | Community Dent Oral Epidemiol | 41     | 173-81 | 2013 |
| Kikutani T, Yoshida M, Enoki H, Yamashita Y, Akifusa S, Shimazaki Y, Hirano H, Tamura F           | Relationship between nutrition status and dental occlusion in community-dwelling frail elderly people   | Geriatr Gerontol Int          | 13     | 50-4   | 2013 |
| 田村 文誉、戸原 雄、西脇 恵子、白湯友子、元開 早絵、佐々木 力丸、菊谷 武   | 成人知的障害者の身体計測と身体組成からみた栄養評価   | 障害歯誌                          | 34     | 637-44 | 2013 |

|  |   |                             |                |        |      |
|--|---|-----------------------------|----------------|--------|------|
| Yoshizo Matsuka, Ryu Nakajima, Manabu Kanyama, Hajime Takeshi Kikutani, Takuo Kuboki, others | A Problem-Based Learning Tutorial for Dental Students Regarding Elderly Residents in a Nursing Home in Japan  | Journal of Dental Education | 76(12)         | 1580-8 | 2012 |
| 菊谷 武   | 在宅歯科医療・高齢者歯科医療の考え方  | 日本歯科医師会雑誌                   | 65(7)          | 31-9   | 2012 |
| 菊谷 武   | 肺炎予防と口腔管理   | 医学のあゆみ                      | 243 (8)        | 669-73 | 2012 |
| 菊谷 武、田村 文誉   | スペシャルニーズのある人たちへの歯科医療  | 歯科界の潮流                      | 歯学100<br>秋季特集号 | 19-26  | 2012 |
| 関野 愉、菊谷 武、田村 文誉、久野 彰子、藤田 佑三、沼部 幸博  | 介護老人福祉施設入居者における2年間の専門家による定期的な歯面清掃の効果  | 老年歯科医学                      | 27(3)          | 291-6  | 2012 |
| Tamura F, Kikutani T, Tohara T, Yoshida M, Yaegaki K   | Tongue Thickness Relates to Nutritional Status in the Elderly   |                             | 27             | 556-61 | 2012 |
| 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        | 14             | 577-81 | 2014 |
| 田中 和美、高田 健人、大矢 未帆子、杉山 みち子、川久保 清  | 介護保険施設における認知症高齢者の食事の徴候・症状に対する栄養ケアの有効性   | 日本健康・栄養システム学会雑誌             | 13(2)          | 16-24  | 2013 |
| 梶井 文子、杉山 みち子、葛谷 雅文   | 介護老人福祉施設における高齢者の最期まで「食べること」を支援するための、医師・管理栄養士・看護師・介護職が実施する栄養ケア・マネジメント内容の妥当性の検討：デルファイ調査。  | 日本健康・栄養システム学会雑誌             | 13(2)          | 25-36  | 2013 |
| 古明地 夕佳、新出 まなみ、杉山 みち子、臼井 正樹、杉森 裕樹、小山 秀夫   | 介護保険施設における栄養ケア・マネジメントの構造・経過が食事摂取量・経口移行に及ぼす影響  | 日本健康・栄養システム学会誌              | 12(2)          | 18-27  | 2012 |
| 田中 和美、高田 健人、杉山 みち子、川久保 清   | 介護保険施設における認知症高齢者の食事の徴候・症状と栄養状態に関する研究  | 日本健康・栄養システム学会誌              | 12(2)          | 8-17   | 2012 |

|  |   |  |       |         |      |
|--|---|--|-------|---------|------|
| 高田 健人、田中 和美、大矢 美帆子、杉山 みち子、吉池 信男、遠藤 英俊  | 認知症高齢者における「認知症高齢者の食事<br>中の徴候・症状アセスメント票」の信頼性の<br>評価  | 日本健康・栄養シ<br>テム学会誌                              | 12(2) | 28-35   | 2012 |
| 榎 裕美、杉山 み<br>子、葛谷 雅文、加藤<br>昌彦、小山 秀夫  | 「管理栄養士による居宅療養管理指導」利用<br>者の 摂食・嚥下障害と栄養障害の実態調査  | 栄養評価と治療  | 32(1) | 12-5    | 2015 |
| 榎 裕美、杉山 み<br>子、沢田 (加藤) 恵<br>美、古明地 夕佳、葛<br>谷 雅文   | 在宅療養要介護高齢者における摂食・嚥下障<br>害と栄養障害に関する調査研究 the KANA<br>GAWA-AICHI Disabled Elderly Cohort (KAI<br>DEC) studyより                        | 日本臨床栄養学会                                       | 36(2) | 124-30  | 2014 |
| 榎 裕美、杉山 み<br>子、井澤 幸子、廣瀬<br>貴久、長谷川 潤、井<br>口 昭久、葛谷 雅文  | 在宅療養要介護高齢者における栄養障害の要<br>因分析 the KANAGAWA-AICHI Disabled E<br>lderly Cohort (KAIDEC) Studyより                                       | 日本老年医学会雑<br>誌                                  | 51(6) | 547-53  | 2014 |
| 長谷川 潤、榎 裕美、<br>井澤 幸子、広瀬 貴<br>久、葛谷 雅文   | 在宅療養高齢者の死亡場所ならびに死因につ<br>いての検討   | 日本老年医学会雑<br>誌                                  | 50    | 797-803 | 2013 |
| 榎 裕美、葛谷 雅文   | 高齢者の栄養障害 居宅における栄養状態な<br>らびに栄養管理の実態  | 栄養 評価と治療                                       | 30(3) | 206-8   | 2013 |
| 榎 裕美、葛谷 雅文   | 在宅患者に対する栄養アセスメント/上腕の<br>身体計測指標と生命予後の予測 the Nagoya<br>Longitudinal Study of Frail Elderlyより  | 臨床栄養別冊JCN<br>8<br>セレクト                         |       | 13-9    | 2013 |
| 榎 裕美、葛谷 雅文<br>ほか   | 要介護高齢者の体重減少の要因分析<br>ほか  | 栄養—評価と治療                                       | 30(1) | 43-6    | 2013 |
| 榎 裕美、井口 昭久   | 高齢糖尿病患者の食事療法について  | 月刊糖尿病  | 4(6)  | 102-11  | 2012 |
| Umegaki H, Yanaga<br>wa M, Nonogaki Z,<br>Nakashima H, Kuzuy<br>a M,<br>Endo H.              | Burden reduction of caregivers for users of ca<br>re services provided by the public long-term<br>care insurance system in Japan. | Archives of Geront<br>ology and Geriatric<br>s | 58(1) | 130-3   | 2014 |
| 梅垣 宏行、葛谷 雅<br>文  | 高齢者糖尿病における生活指導の在り方  | 月刊糖尿病  | 5(4)  | 20-7    | 2013 |
| Umegaki H, Hayashi<br>T, Nomura H, Yanag<br>awa M, Nonogaki Z,<br>Nakashima H, Kuzu<br>ya M. | Cognitive dysfunction: An emerging concept o<br>f a new diabetic complication in the elderly.                                     | Geriatr Gerontol In<br>t.                      | 13(1) | 28-34   | 2013 |

|  |  |                              |          |          |      |
|--|--|------------------------------|----------|----------|------|
| Umegaki H, Suzuki Y, Yanagawa M, Nogaki Z, Nakashima H, Kuzuya M, Endo H | Cognitive impairments and functional declines in older adults at high risk for care needs  | Geriatr Gerontol Int         | 13(1)    | 77-82    | 2013 |
| Wakabayashi H, Matsushima M  | Dysphagia assessed by the 10-item Eating Assessment Tool is associated with nutritional status and activities of daily living in elderly individuals requiring long-term care. | J Nutr Health Aging          | in press | in press | 2015 |
| Wakabayashi H, Matsushima M, Sashika H                                   | Head lifting strength is associated with dysphagia and malnutrition in frail elderly.  | Geriatr Gerontol Int         | 15(4)    | 410-6    | 2015 |
| Wakabayashi H, Sakuma K  | Rehabilitation nutrition for sarcopenia with disability: a combination of both rehabilitation and nutrition care management.   | J Cachexia Sarcopenia Muscle | 5(4)     | 269-77   | 2014 |
| 若林 秀隆、栢下 淳   | 摂食嚥下障害スクリーニング質問紙票EAT-10の日本語版作成と信頼性・妥当性の検証  | 静脈経腸栄養                       | 29(3)    | 871-6    | 2014 |
| Wakabayashi H, Sakuma K  | Nutrition, exercise, and pharmaceutical therapies for sarcopenic obesity   | J Nutr Ther                  | 2(2)     | 100-11   | 2013 |
| 若林 秀隆  | 栄養障害の基本  | 月刊薬事                         | 54(11)   | 1775-8   | 2012 |

### Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

## 3. 高齢者の栄養管理に必要な知識

## 1) 加齢と消化吸収能

～健康な高齢者は消化吸収能は衰えない～

## Essence!

- ❶ 健康な高齢者では消化管の運動機能に大きな機能低下はない。
- ❷ 食べ物の消化機能にも加齢の影響はほとんどない。
- ❸ 糖栄養素の吸収にも加齢の影響は通常認めない。

## 1 高齢者でも消化管の運動や機能に問題はない

加齢に伴って食道の蠕動運動は低下し、下部食道括約筋の低下があるとされるが、一般的には特別な疾患がない限り機能的には大きな問題とはならない程度である。

胃底部の弛緩能の低下により、幽門に早期に食べ物が移行する。そのため、幽門が食物摂取後短時間で拡張し、高齢者では満腹感を早期に感じるといわれる。胃の蠕動能の低下は、加齢そのものよりもむしろ糖尿病、神経疾患などの併存症による影響を受けている可能性が高い。小腸の構造や機能に関しては加齢による大きな変化はないと一般にいられている。絨毛の高さや腸細胞数なども加齢変化は受けないとされている。さらに小腸の運動機能に関しても特別な疾病がなければ加齢変化は受けないとするのが一般的である<sup>1)</sup>。

高齢者、特に80歳以上では便の排出速度が遅くなる<sup>2)</sup>。この原因としては、加齢とともに起こる腸管神経の減少ならびにそれに付随する一酸化窒素などの神経伝達物質の低下が介在していると想定されている。また動物実験では、アセチルコリンの放出が加齢動物の大腸で観察されている<sup>3,4)</sup>。

## 2 消化管の消化機能と加齢は無関係!?

胃酸の分泌は加齢による変化を受けやすく、加齢により低酸症をきたしやすい。これも加齢自体によるものよりは高齢者で高率に感染しているヘリコバクター・ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) の影響を受けることによる場合が多いと近年では考え

表1 栄養素吸収の加齢変化

| 低下                   | 変化なし                | 増加       |
|----------------------|---------------------|----------|
| ・糖質(炭水化物)            | ・ビタミンB <sub>1</sub> | ・コレステロール |
| ・蛋白質                 | ・ビタミンB <sub>2</sub> | ・ビタミンA   |
| ・中性脂肪                | ・ナイアシン              | ・ビタミンC   |
| ・葉酸                  | ・ビタミンK              |          |
| ・ビタミンB <sub>12</sub> | ・亜鉛                 |          |
| ・ビタミンD               | ・マグネシウム             |          |
| ・カルシウム               | ・鉄                  |          |

(Britton E. et al.: Ageing and the gut. Proc Nutr Soc 72: 175, 2013 より引用・改変)

られている。同様にペプシンの産生も健常高齢者では大きな減少がないとされるが、これも *H. pylori* の感染により産生が低下することが知られる<sup>4,5)</sup>。膵臓の外分泌ホルモンの分泌量は加齢とともに減少するが、大きく健康障害に関連するほどの低下ではない<sup>6)</sup>。

### 3 消化管の吸収能力

前述のように *H. pylori* に伴う低酸症が存在すれば、鉄欠乏や、小腸の細菌異常増殖、また自己免疫性萎縮性胃炎や内因子を分泌する壁細胞の障害が存在すると、ビタミンB<sub>12</sub> 欠乏に関連する場合がある。一方、小腸の栄養吸収能に加齢による変化はほとんどないことが一般には知られている。表1に加齢の影響を受ける可能性のある栄養素があがっているが、これとて臨床的に問題が出てくるレベルの変化ではない<sup>7)</sup>。アミノ酸の吸収が加齢とともに低下しているという動物実験結果があるが、ヒトでの報告はない<sup>8)</sup>。大腸では前述のように便の通過時間が高齢者では遅延するため、水分の吸収が過度に起こり便秘のリスクになる可能性がある。

### 4 腸内細菌叢

ヒトでは胃から腸にかけて膨大な量の細菌叢が存在し、ヒトに共生しながらさまざまな役割を担っていることが解明されつつある。消化管の細菌叢は、胃などでは10~10<sup>3</sup> 程度のコロニーであるが、徐々に増加し、遠位部小腸では10<sup>7</sup> 程度、大腸では10<sup>12</sup> もの細菌が存在していることが知られている。腸内細菌の役割としてはさまざまな報告が近年なされている。主に腸内では消化できない繊維物質を分解したり、蛋白質や糖質を分解して消化を補助したり、免疫系を活性化させたり、消化壁に定着し壁面を覆うことにより侵入した病原菌や有害菌の増殖を防ぎ、感染防御

として働くことが知られている。

ヒトの大腸においては、消化されにくい食物繊維やオリゴ糖を腸内細菌が発酵することによって酪酸やプロピオン酸のような短鎖脂肪酸が生成され、大部分は大腸粘膜組織から吸収され、上皮細胞の増殖や粘液の分泌、水やミネラルの吸収のためのエネルギー源として利用される。腸内細菌叢は、一般的には加齢とともに大腸菌やクロストリジウムなどの、いわゆる悪玉菌が増え、ビフィズス菌や乳酸菌などの善玉菌が減少するといわれていた。しかし最近の研究では、若年者と一般的な高齢者では糞便中の検査では腸内細菌に大きな変化はないとの報告がなされた。しかし、100歳以上の高齢者になると腸内細菌叢としては嫌気性菌や連鎖球菌、種々の腸球菌が増加し、クロストリジウム属(特にXIVa)やヒト腸内細菌の優勢菌種である *Faecalibacterium prausnitzii* などは著しく減少すると報告された<sup>9)</sup>。このように、腸内細菌叢に与える加齢の影響はなお十分には解明されておらず、加齢自体が腸管細菌叢に影響を与えているのか、または加齢に伴う栄養や薬剤使用により腸内細菌叢が影響を受けているのかはいまだ明らかにされていない<sup>10)</sup>。

## MEMO

### 栄養が与える消化管への影響

高齢者では明らかに食物繊維の摂取量が低下しており、そのため大腸における腸内細菌による発酵が低下し、短鎖脂肪酸の生成が低下する。一方、胃酸の産生低下により小腸の腸内細菌叢が増加し種々の栄養素やビタミンの吸収に悪影響を及ぼしているとの報告もある<sup>11)</sup>。

## ■ 文献

- 1) O'Mahony D, et al : Aging and intestinal motility : a review of factors that affect intestinal motility in the aged. *Drugs Aging* 19 : 515-527, 2002.
- 2) Madsen JL, Grafi J : Effects of aging on gastrointestinal motor function. *Age Aging* 33 : 154-159, 2004.
- 3) Roberts D, et al : Evidence for age-associated reduction in acetylcholine release and smooth muscle response in the rat colon. *Am J Physiol* 267 : G515-G552, 1994.
- 4) Britton E, McLaughlin JT : Ageing and the gut. *Proc Nutr Soc* 72 : 173-177, 2013.
- 5) Pilotto A, Sailes N : Helicobacter pylori infection in geriatrics. *Helicobacter* 7 : 56-62, 2002.
- 6) Laugier R, et al : Changes in pancreatic exocrine secretion with age : pancreatic exocrine secretion does decrease in the elderly. *Digestion* 50 : 202-211, 1991.
- 7) Morley JE : The aging gut : physiology. *Clin Geriatr Med* 23 : 757-767, 2007.
- 8) Meier J, Sturm A : The intestinal epithelial barrier : does it become impaired 298 with age? *Dig Dis* 27 : 240-245, 2009.
- 9) Biagi E, et al : Through ageing, and beyond : gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS ONE* 5 : e10667, 2010.
- 10) Biagi E, et al : Aging of the human metaorganism : the microbial counterpart. *Age (Dordr)* 34 : 247-267, 2012.
- 11) Elphick HL, et al : Small bowel bacterial overgrowth. An underrecognized cause of malnutrition in older adults. *Geriatrics* 61 : 21-26, 2006.

(葛谷雅文)

### 3. 高齢者の栄養管理に必要な知識

## 2) 加齢とエネルギー消費の変化

### Essence!

- 1 加齢とともに基礎代謝量は低下する。
- 2 総エネルギー消費量は、基礎代謝量と食事誘発性体熱産生、身体活動によるエネルギー消費量の総和である。
- 3 総エネルギー量も加齢とともに低下する。

成人における1日当たりの必要エネルギー消費量(総エネルギー必要量)は、基礎代謝量、身体活動に伴うエネルギー、および食事による産熱(食事誘発性体熱産生)で構成される。エネルギー必要量は一般に除脂肪量と年齢、性別に強く関連していることが知られる。加齢とともに骨格筋量が減少するため除脂肪体重は減少し、それによって高齢者では消費エネルギーが減少することが想定されている。

### 1 基礎代謝量はなぜ低下するのか？

基礎代謝量は総エネルギー必要量の最も大きな構成成分であり、おおよそその6割程度を占める。基礎代謝量は除脂肪量に依存するが、その中では骨格筋ならびにエネルギー消費が高い臓器、特に肝臓や脳、心臓などによるエネルギー消費が主に関連している。骨格筋のエネルギー消費量の基礎代謝量に占める割合は約20%程度である。基礎代謝は加齢とともに減少し、縦断調査の結果よりおおよそ10年の経過により1~3%程度減少し、特に男性での減少率が大きいことが報告されている<sup>1,2)</sup>。この現象は、加齢に伴う除脂肪組織の減少によることが想定されている。しかし、除脂肪組織で調整しても高齢者では若年者に比較し5%程度基礎代謝量が低いことが報告されている。その原因は十分には解明はされていないが、高齢者における上記の臓器の機能低下、または加齢の影響を受け筋肉、臓器当たりのエネルギー消費量が若年者に比較し減少している可能性がある。また、加齢に付随する基礎代謝量の減少は必ずしも直線的に低下するわけではなく、男性では40歳代、女性では50歳代に著しく低下することが報告されている<sup>3,4)</sup>。女性の場合は、閉経

表1 基礎代謝量

|         | 男性(kcal/kg 体重 / 日) | 女性(kcal/kg 体重 / 日) |
|---------|--------------------|--------------------|
| 18~29 歳 | 24                 | 22.1               |
| 30~49 歳 | 22.3               | 21.7               |
| 50~69 歳 | 21.5               | 20.7               |
| 70 歳以上  | 21.5               | 20.7               |

(厚生労働省：日本人の食事摂取基準(2010年版)「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書，p.45，第一出版，2009より引用)

後に比較的急速に除脂肪組織が減少するためといわれている。

2007年の欧米のメタ解析では，健康高齢者(平均年齢73.0歳，平均BMI 25.6 kg/m<sup>2</sup>)の平均基礎代謝量は19.4 kcal/kg 体重であると報告されている(性別ごとのデータはない)<sup>5)</sup>。表1は『日本人の食事摂取基準(2010年度版)』のデータを基にした男女別，体重当たりの基礎代謝量である<sup>6)</sup>。50歳以上が同じ値であることが気になるが，20歳代よりも明らかに体重当たりの基礎代謝量の低下が認められる。

## MEMO 基礎代謝量と基礎代謝基準値

基礎代謝量とは，ヒトが生きていくうえで必要な最低限のエネルギーであり，早朝空腹時において安静仰臥位・覚醒状態で測定された代謝量である。基礎代謝基準値とは，体重1kg当たりの基礎代謝量(kcal)を示す数値のことである。今まで基礎代謝量を予測する多くの公式が報告されてきた。表2に代表的なもの<sup>7-10)</sup>を記載したが，いずれもその公式を年齢別に分けたり年齢を公式に投入することにより，年齢への影響を考慮している。

### POINT

- ・加齢とともに基礎代謝量は減少する。
- ・その原因は骨格筋量などの減少だけではなく，個々の臓器の消費エネルギー量が低下することによる。

## 2 食事誘発性体熱産生

食事誘発性体熱産生は，総エネルギー消費の10%程度に相当する。今までのこの食事誘発性体熱産生も加齢とともに減少するとの報告もあれば，加齢変化は受けないとする報告もあり，一定の結論に至っていない<sup>11)</sup>。

## 3 総エネルギー消費量の推測，測定の仕方

総エネルギー消費量は，前述のように基礎代謝量と食事誘発性体熱産生，身体活

**表2** 種々の基礎代謝量推定式

|                                |        |   |  |
|--------------------------------|--------|---|--|
| 国立健康・栄養研究所 <sup>7)</sup>       |        | $0.1238 + 0.0481 \times \text{体重(kg)} + 0.0234 \times \text{身長(cm)} - 0.0138 \times \text{年齢(歳)} - 0.5473 \times \text{性別}^* \times 1.000 / 4.186$<br>*男性：1, 女性：2 |  |
| Harris Benedict <sup>8)</sup>  | 男性     | $66.47 + 13.75 \times \text{体重(kg)} + 5.0 \times \text{身長(cm)} - 6.75 \times \text{年齢(歳)}$  |  |
|                                | 女性     | $665.09 + 9.56 \times \text{体重(kg)} + 1.84 \times \text{身長(cm)} - 4.67 \times \text{年齢(歳)}$   |  |
| WHO/FAO/UNU <sup>9)</sup>      | 18~30歳 | 男性  | $15.4 \times \text{体重(kg)} - 27 \times \text{身長(m)} + 717$     |
|                                |        | 女性  | $13.3 \times \text{体重(kg)} + 334 \times \text{身長(m)} + 35$     |
|                                | 30~60歳 | 男性  | $11.3 \times \text{体重(kg)} + 16 \times \text{身長(m)} + 901$     |
|                                |        | 女性  | $8.7 \times \text{体重(kg)} - 25 \times \text{身長(m)} + 865$      |
|                                | >60歳   | 男性  | $8.8 \times \text{体重(kg)} + 1.128 \times \text{身長(m)} - 1,071$ |
|                                |        | 女性  | $9.2 \times \text{体重(kg)} + 637 \times \text{身長(m)} - 302$     |
| Mifflin-St Jeor <sup>10)</sup> | 男性     | $9.99 \times \text{体重(kg)} + 6.25 \times \text{身長(cm)} - 4.92 \times \text{年齢(歳)} + 5$  |  |
|                                | 女性     | $9.99 \times \text{体重(kg)} + 6.25 \times \text{身長(cm)} - 4.92 \times \text{年齢(歳)} - 161$  |  |

7~10) は文献リストの番号を示す。

**表3** 年齢別身体活動レベル (PAL) (男女共通)

|        | レベル    |         |          |
|--------|--------|---------|----------|
|        | I (低い) | II (普通) | III (高い) |
| 18~29歳 | 1.50   | 1.75    | 2.00     |
| 30~49歳 | 1.50   | 1.75    | 2.00     |
| 50~69歳 | 1.50   | 1.75    | 2.00     |
| 70歳以上  | 1.45   | 1.70    | 1.95     |

(厚生労働省：日本人の食事摂取基準(2010年版)「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書, p.50, 第一出版, 2009より引用)

動によるエネルギー消費量の総和であり、種々の測定法が存在する。そのうち、日常生活におけるエネルギー消費量の測定方法で最も正確であるとされるのは二重標識水法である。この方法は、水素(O)と酸素(H)の安定同位体を用いてエネルギー消費量を測定する。

また、総エネルギー消費量 ÷ 基礎代謝量/日 = 身体活動レベル (physical activity level : PAL) と定義される。したがって推定エネルギー必要量は基礎代謝量 × 身体活動レベル (PAL) として算定される。『日本人の食事摂取基準(2010年度版)』では表3のように活動レベルを3段階に分け、それぞれのPALを設定している<sup>6)</sup>。70歳以上で比較的元気な高齢者で「普通の活動量」の場合のPALは1.70と設定しており、先の基礎代謝量を使用すると、推定エネルギー必要量は男性60kgの場合は  $21.5 \text{ kcal/kg 体重/日} \times 60 \text{ kg} \times 1.70 = 2,193 \text{ kcal}$  となり、女性50kgの場合だと、  $20.7 \text{ kcal/kg 体重/日} \times 50 \text{ kg} \times 1.70 = 1,759.5 \text{ kcal}$  となる。

加齢による総エネルギー消費量の低下の要因として、加齢に伴う基礎代謝量の低下はあるものの、PALの差であることが推定され、20～90歳代まで10年ごとに約150kcalずつ低下し、20歳代の1.75のPALは90歳代では1.28まで低下するとの報告もある<sup>11)</sup>。欧米での2007年のメタ解析では、健康な高齢者(平均年齢70.6歳、平均BMI 25.6 kg/m<sup>2</sup>)の総エネルギー消費量は10の研究結果の平均は2.326±250 kcal/日の体重当たりによると32.4±2.5 kcal/kgとなる<sup>5)</sup>。

## MEMO 元気な高齢者はしっかり食べている

健康な高齢者はどのくらいエネルギーを摂取しているかという点、表4のように、70歳以上では低下するものの、69歳までの摂取量はほとんど加齢の影響を受けていない。この群には80歳以上も含まれていることを考えると、地域で元気に自立している高齢者はしっかり食べていることがわかる。蛋白質摂取も同様である。

表4 年齢階級別エネルギー摂取量ならびに蛋白質摂取量(平成23年国民健康栄養調査)

|                |    | 40～49歳 |      | 50～59歳 |      | 60～69歳 |      | 70歳以上 |      |
|----------------|----|--------|------|--------|------|--------|------|-------|------|
|                |    | 平均     | 標準偏差 | 平均     | 標準偏差 | 平均     | 標準偏差 | 平均    | 標準偏差 |
| エネルギー摂取量(kcal) | 男性 | 2,090  | 552  | 2,118  | 552  | 2,141  | 524  | 1,936 | 533  |
|                | 女性 | 1,668  | 441  | 1,726  | 437  | 1,692  | 414  | 1,595 | 437  |
| 蛋白質摂取量(g)      | 男性 | 72.6   | 20.8 | 76.2   | 23.4 | 78.9   | 23.2 | 71.8  | 23.5 |
|                | 女性 | 60.5   | 18.3 | 64.7   | 19.3 | 66.4   | 19.7 | 60.2  | 20.4 |

## ■ 文献

- 1) Keys A, et al. : Basal metabolism and age of adult man. *Metabolism* 22 (4) : 579-587, 1973.
- 2) Henry CJ : Mechanisms of changes in basal metabolism during ageing. *Eur J Clin Nutr* 54 (Suppl 3) : S77-91, 2000.
- 3) Poehlman ET, et al. : Determinants of decline in resting metabolic rate in aging females. *Am J Physiol* 264 (3 Pt 1) : E450-5, 1993.
- 4) Poehlman ET : Energy expenditure and requirements in aging humans. *J Nutr* 122 : 2057-2065, 1992.
- 5) Gaillard C, et al. : Energy requirements in frail elderly people : a review of the literature. *Clin Nutr* 26 : 16-24, 2007.
- 6) 厚生労働省 : 日本人の食事摂取基準(2010年版)「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書. pp.43-61. 第一出版, 2009.
- 7) Ganpule AA, et al. : Interindividual variability in sleeping metabolic rate in Japanese subjects. *Eur J Clin Nutr* 61 : 1256-1261, 2007.
- 8) Harris JA, Benedict FG : A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 4 : 370-373, 1918.
- 9) Food and Agricultural Organization/World Health Organization/United Nations University : Energy and Protein Requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation World Health Organization Technical Report Series 724. Geneva, Switzerland, WHO, 1985.
- 10) Mifflin MD, et al. : A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr* 51 : 241-247, 1990.
- 11) Roberts SB, Dallal GE : Energy requirements and aging. *Public Health Nutr* 8 (7A) : 1028-1036, 2005.

(葛谷雅文)

## 3. 高齢者の栄養管理に必要な知識

## 3) 加齢と蛋白質代謝の変化

## Essence!

- ❶ 高齢者では骨格筋萎縮が起こりやすく、生活機能障害に直結する。
- ❷ 骨格筋萎縮の原因として筋肉内での蛋白質合成障害が想定されている。
- ❸ 高齢者では、原料となる蛋白質の供給がより必要かもしれない。

## 1 高齢者の健康維持のための蛋白質の重要性

高度成長期になり、日本人の栄養過多が問題となった。糖尿病、脂質異常症、動脈硬化症が心血管病、心血管死のリスク因子として注目されるに至り、マクロ栄養素として炭水化物ならびに脂質の摂取量が注目されてきた。これらの栄養素の制限により、生活習慣病の予防や改善につながるというロジックである。しかし昨今、人口の高齢化に伴い、高齢者の自立や身体機能障害予防の観点が注目されるに至り、それらに密接に関わる加齢に伴う四肢骨格筋の萎縮、サルコペニアの問題がクローズアップされ、筋肉との関わりが強い蛋白質が再び注目されるに至っている。蛋白質代謝は無論、骨格筋のみに関わるだけではなく、高齢者医療の現場で大きな問題になる骨粗鬆症、免疫能の低下、創傷治癒の遅延などにも大きく関連している。しかし本項では特に骨格筋に限定して述べる。

## 2 加齢による骨格筋量の変化

骨格筋は、歩行をはじめとした日常生活活動を実践するうえで欠くことができない臓器であり、加齢とともにこの臓器の萎縮ならびに機能の低下が起こることが知られている。一般的には40歳頃から年に0.5~1.0%程度筋肉量自体が減少し20~40歳時には全体重の50%近くが筋肉で占められるのに対して、70~80歳の高齢者では25%まで低下することが報告されている<sup>1)</sup>。加齢に伴う骨格筋の減少は筋力の低下につながっており、明らかに高齢者の転倒リスクに関連しているのみならず身体機能障害のリスクにもなっており、高齢社会においては医学的にもきわめて重

要な病態である。骨格筋量の減少は主に type II (速筋) の減少によっており、筋肉細胞の減少のみならず筋肉細胞自体の萎縮を伴うことが知られる。

## MEMO サルコペニアとは？

1989年に Rosenberg は、骨格筋量の加齢変化は他の臓器の加齢変化よりも顕著であり、加齢に伴う骨格筋量の減少は高齢者の歩行、移動、運動、エネルギー消費などに関連するとして、その臨床上的重要性を指摘した。その論文の中で初めて「サルコペニア」(sarcopenia)という言葉を提唱した<sup>2)</sup>。はじめサルコペニアは骨格筋量の減少をさしていたが近年、筋肉量だけでなく筋力、身体機能を含めた定義に切り替わった。2009年にヨーロッパを中心とした老年医学、臨床栄養学に関連する学会よりサルコペニアの定義が表1のように提案された<sup>3)</sup>。

表1 サルコペニアの定義

1. 筋肉量減少
2. 筋力低下
3. 身体能力の低下

診断は項目1に加え項目2または項目3を併せもつ場合。

### POINT

高齢者の骨格筋減少は、以下のリスクに直結する。

- ・転倒のリスク
- ・生活機能障害のリスク

## 3

### 筋肉萎縮の要因～anabolic resistance とは？～

筋肉細胞の萎縮は筋蛋白質量に依存しており、さらに筋蛋白質量は筋蛋白質の合成と分解のバランスによって決まる(図1)。以前は、高齢者の骨格筋蛋白質合成能は若年者に比較して著しく低下し、さらに分解が亢進していると考えられていた。しかし、近年の多くの報告では少なくとも安静時の筋蛋白質合成、分解の年齢による相違はほとんど認められないとされている<sup>4)</sup>。むしろ近年では、筋蛋白質の合成を刺激するさまざまな因子、たとえば運動や食事、インスリンによる筋蛋白質合成への加齢の影響に注目が集まっている。

筋蛋白質合成にはさまざまなシグナル経路が存在するが、最も重要なシグナルとしては a mammalian target of rapamycin (mTOR) complex I (mTORC1) ならびにその下流の the 70-kDa S6 protein kinase (S6K1) と、 the eukaryotic initiation factor 4E-binding protein のリン酸化がある(図2)。運動刺激によっても mTOR を介する経路の関与が想定されるが、若年者と比較して高齢者では運動後のこのシグナル

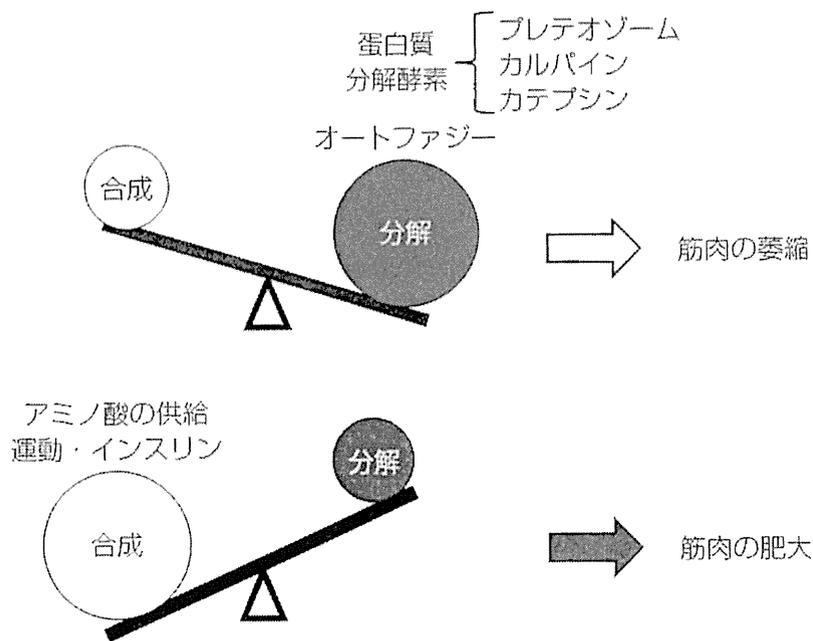


図1 筋蛋白の合成と分解

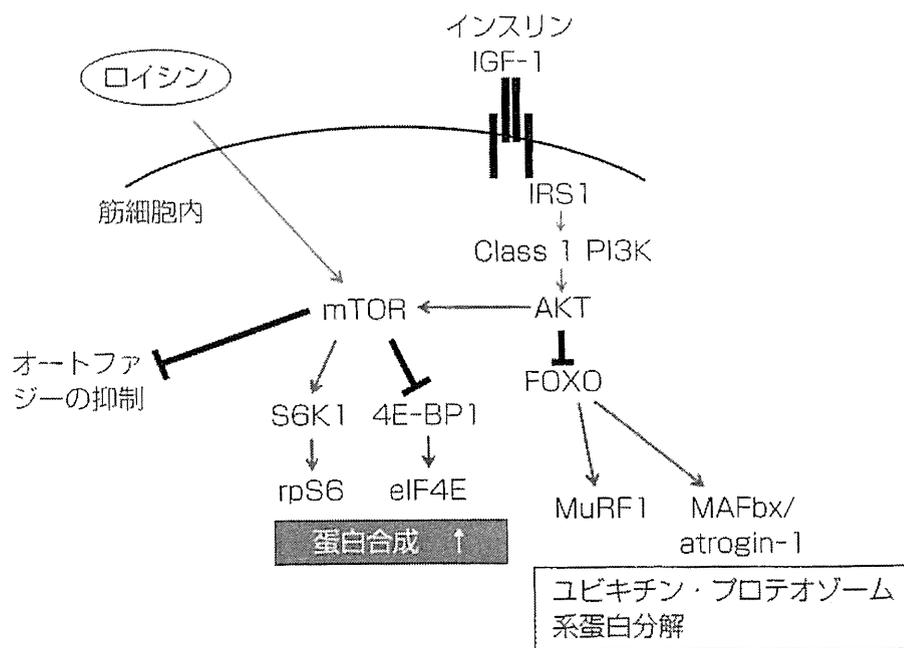


図2 ロイシンによる筋蛋白合成刺激

4E-BP : eukaryotic initiation factor 4 E binding protein 1, Akt : v-aktmurine thymoma viral oncogene or protein kinase B (PKB), eIF : eukaryotic initiation factor, FoXO : forkhead transcription factor, IGF-1 : insulin-like growth factor-1, mTOR : mammalian target of rapamycin, MuRF1 : muscle ring finger-1, S6K : ribosomal protein S6 kinase, rpS6 : ribosomal protein S6.

活性が不十分であると報告されている<sup>5)</sup>。

一方、筋蛋白の分解にはさまざまな分解酵素(カルパイン, ユビキチン・プロテオゾーム系, オートファジー・リソゾーム系など), が関わっている。ユビキチンリガーゼである atrogin-1 や MuRF 1, また calpains などの蛋白質の発現により筋蛋白の分解が促進される。これらの蛋白質発現が年齢の影響を受けるか否かはまだ明確にされていない。

食事による骨格筋蛋白合成刺激は食後の血中アミノ酸濃度の上昇に依存しており, アミノ酸の骨格筋への供給により筋蛋白は合成に向かう。しかしその際, 非必須アミノ酸にはその効果はなく, 必須アミノ酸に依存している。とりわけロイシンは mTOR を直接刺激することができ, その後の 4E-binding protein, S6K1 や ribosomal S6 が活性化され, 蛋白合成が誘導される。したがって, 食後に誘導される骨格筋における蛋白合成誘導は必須アミノ酸, 特にロイシンを仲介していると考えられている<sup>6,7)</sup>。

高齢者では食後(蛋白質摂取後)に誘導される骨格筋における蛋白質合成が若年者に比較して低下していることが報告されている。これを anabolic resistance とよぶ。現在, 高齢者の骨格筋減少の主な理由はこの anabolic resistance にあるのではないかと想定されている。その1つの理由に高齢者では摂取した蛋白質の消化吸収が低下し, そのため血中に筋蛋白合成に必要なアミノ酸の濃度の上昇が阻害される可能性が考えられている。さらに, 高齢者ではアミノ酸の代謝が内臓で高いため, 骨格筋で使用されるアミノ酸量が低下しているという説もある<sup>8)</sup>。しかし, 最近の研究では経口摂取した蛋白質の消化, 吸収は高齢者も若年者も大きな差がないことが報告され, 実際高齢者でも食後には血液中に十分なアミノ酸濃度の上昇が認められる<sup>9)</sup>。

一方, 高齢者の骨格筋では十分な必須アミノ酸が血中に存在したとしても, 筋蛋白合成を誘導する mTOR のリン酸化ならびにその下流のシグナル活性が低下していることが報告されている(anabolic resistance)。しかも, インスリンの筋蛋白分解抑制作用が高齢者ではかなり低下しているとの報告や, インスリンの筋蛋白合成能自体が高齢者で低下しているとの報告もある<sup>10, 11)</sup>。高齢者の骨格筋では, ロイシンの少量刺激による蛋白合成反応が若年者と比較して弱く, より高濃度のロイシン供給が必要とされる<sup>12, 13)</sup>。その原因はなお明確ではないが, 同じ量のアミノ酸を筋肉に投与しても若年者の筋肉に比較し, 高齢者の筋肉では mTOR やその下流のシグナルが十分に活性化されない, という多くの報告がある<sup>14, 15)</sup>。