

## たんぱく質摂取量と Frailty との関連を検討した研究の文献レビュー

研究協力者 百武愛子<sup>1</sup>、柳原八起<sup>2</sup>、王菡婕<sup>3</sup>、脇田千鶴<sup>4</sup>

研究代表者 佐々木敏<sup>3</sup>

<sup>1</sup>神戸学院大学栄養学部公衆栄養・衛生学部門、<sup>2</sup>神戸学院大学大学院栄養学研究科栄養学専攻給食経営管理栄養学部門、<sup>3</sup>東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野、<sup>4</sup>医療法人良秀会藤井病院栄養科

### 【研究要旨】

日本人の食事摂取基準 2015 年版では、たんぱく質の目標量(%エネルギー)の下の値は1~70歳以上の全年代において男女共通で13であり、値の設定根拠は推奨量以上であることとされている。ただし、高齢者では虚弱の予防の観点から目標量の下の値に近づかないように特に配慮すべきとされているがその根拠は示されていない。そこで、本研究の目的は虚弱の予防のためのたんぱく質摂取量について検討することを目的とし、たんぱく質摂取量と Frailty との関連を検討した研究の文献レビューを行うこととした。健康な集団を対象とし、たんぱく質摂取量と Frailty との関連を検討した報告を PubMed にて検索した(2018年1月9日実施)。レビューに用いる文献は英文原著論文とレビューのみとした。最終的に10報の論文を精読した。そのうち、システマティックレビューが2報、前向きコホート研究が3報、横断研究が5報であった。すべての観察研究は60歳以上の高齢者を対象としており、1報を除いてたんぱく質摂取量は食物摂取頻度法または食事歴法で推定していた。たんぱく質摂取量の平均値は最も摂取量が低い群においても1.0g/kg/日を超えている報告が多数であった。Frailty との関連について、多くの研究で Frailty を発症もしくは有する対象者で、健康な対象者と比べてたんぱく質摂取量が有意に低かった。8報の観察研究において、6報はたんぱく質摂取量が高いことが Frailty のリスク低下と有意に関連しているとする一方で、2報は関連がないと報告していた。本レビューにより、たんぱく質摂取量が高いことが Frailty のリスク低下に関連することが示唆され、Frailty 予防のためにたんぱく質摂取量を設定する有用性が示唆されたが、数値設定を行うための根拠は不足していた。根拠に基づいた数値設定にはさらなる研究報告が必要である。

### A. 背景と目的

日本人の食事摂取基準 2015 年版では、生活習慣病の予防を目的として、特定の集団において、その疾患のリスクや、その代理指標となる生体指標の値が低くなると考えられる栄養状態が達成できる量として算定し、現在の日本人が当面の目標とすべき摂取量として「目標量」が設定されている。これは、疫学研究によって得られた知見を中心とし、実験栄養学的な研究による知見を加味して策定されると

されている(1)。

たんぱく質の目標量(%エネルギー)は、1~70歳以上の全年代において男女共に13~20である(1)。下の値の設定根拠は推奨量以上であることである。ただし、高齢者では虚弱の予防の観点から目標量の下の値に近づかないように特に配慮すべきとされている。しかしながら、“推奨量を下回らない”程度の目標量の下の値に近づかないことが、高齢者における Frailty 予防に有効であるかについて、根拠は

示されていない。

虚弱 (Frailty) は、Fried によると、①体重減少、②疲れやすさ、③歩行速度の低下、④握力の低下、⑤身体活動量の低下と定義されている(2)。また、Frailty は将来の障害、入院、転倒、死亡のリスクを高めることが報告されている(2,3,4)。よって、超高齢社会である本邦(5)において、Frailty 予防は重要な課題であり、そのためのたんぱく質摂取量に関する科学的根拠を集約することは非常に重要である。

そこで、本研究は虚弱の予防のためのたんぱく質摂取量について検討することを目的とし、たんぱく質摂取量と Frailty との関連を検討した研究の文献レビューを行うこととした。

## B. 方法

たんぱく質摂取量を曝露因子、Frailty とのその基礎疾患となる Sarcopenia および locomotive syndrome をアウトカムとし、2018 年 1 月 9 日に PubMed を用いた文献検索を実施した。用いた検索語は以下のとおりである：(Humans[Mesh] OR subject\* OR participant\* OR women OR men OR boys OR girls) AND ("Dietary Proteins"[Mesh] OR protein ) AND (dietary OR intake OR consum\* OR ingest\* OR diet OR supplement\* OR meal\* OR food) AND ("renal function" OR "kidney function" OR "Blood Urea Nitrogen"[Mesh] OR BUN OR "Creatinine"[Mesh] OR CRE OR "Uric Acid"[Mesh] OR "Glomerular Filtration Rate"[Mesh] OR GFR "creatinine clearance" OR CCR OR "cystatin C"[MeSH]) NOT (mice OR mouse OR rat OR rats OR cell OR cells OR rabbit OR rabbits OR donor OR end-stage OR "end stage" OR ICU OR "critically ill")

レビューに用いる文献は学会・研修会発表のまとめ・抄録、書籍文章、要約を除外し、英文原著論文とレビューのみとした。また、食事摂取基準が対象とする、健康な個人並びに健康

な人を中心として構成されている集団に適用できるよう、対象は健康なヒトに限定した。

## C. 結果ならびに考察

### C-1: レビューの対象とした論文

検索の結果 528 報の文献がヒットした。タイトルおよび抄録より文献を絞り込み、81 報の論文の本文を参照した。加えて、本文を参照した論文が参照している文献で、本レビューの目的に一致していると考えられた 1 報を加え、合計 82 報の文献から、本レビューの目的と一致しない論文[50]、言語が英語以外の論文[1]、全文が取得できなかった論文[1]、叙述的レビューを除き[20]、最終的に 10 の論文(6-15)を精読した(図 1、表 1)。

### C-2: 研究デザインと対象者特性

最終的に精読した 10 報のうち、システマティックレビューが 2 報(6,7)(表 1)、前向きコホート研究が 3 報(8-10)、横断研究が 5 報(11-15)であった。以下観察研究 8 報の特徴をまとめる。8 報のうち、ヨーロッパにおける調査は 4 報(9,11,12,15) 米国(8,10)、日本(13,14)における調査が各 2 報であった。

全ての研究が施設入居でなく地域に居住している高齢者を対象としていた。1 報(対象者の平均年齢:  $68.7 \pm 6.4$ ) (9)を除いてすべての観察研究において対象者の平均年齢が 70 歳を超えていた。対象者の性別について、男性のみを対象とした研究が 1 報(10)、女性のみが 3 報(8,13,14)であった。

### C-3: アウトカム因子の評価

アウトカムである Frailty の評価について、6 報が Fried らの定義(2)を使用していた。(8,11-14)。その他、Rahi ら(15)、Shikany ら(10)は Cardiovascular health study frailty index を使用していた。

### C-3: たんぱく質摂取量の測定方法

たんぱく質摂取量の推定について、4報(8,10-12)が食物摂取頻度法(FFQ)を使用していた。そのうち、Beasleyら(8)は、先行研究(16)より得られた、二重標識水法と尿中窒素量を用いて、栄養素摂取量を補正する関数を用いて、たんぱく質摂取量を補正していた。3報(9,13,14)は簡易型を含む食事歴法質問票にてたんぱく質摂取量を評価していた。24時間思い出し法を用いていたのは1報であった(15)。たんぱく質摂取量の平均値について、ほとんどすべての研究において、最も摂取量が低い群においても1.0g/kg体重/日を超えていた。

#### C-4:たんぱく質摂取量とFrailtyとの関連

8つの観察研究のうち7報でFrailtyを発症もしくは有する対象者で、健康な対象者と比べてたんぱく質摂取量が有意に低かった(8,9,11-15)(1つは平均摂取量が不明)。

2報の系統的レビューはともに、エネルギー摂取源の一部でもあるたんぱく質はFrailtyリスクと用量反応する因子のひとつであり、たんぱく質摂取量とFrailtyリスクは負の関連をもつと結論付けていた(6,7)。8つの観察研究のうち、たんぱく質摂取量が高いことがFrailtyリスクの低下と関連すると結論付けた報告が6報(8,9,11,13-15)、関連がないと結論付けた報告が2報(10,12)であった。関連があると結論付けた報告の中で、Beasleyら(8)はアメリカ人女性を対象とした前向きコホート調査において、バイオマーカーによる補正済たんぱく質摂取量(%kcal)が20%増加するごとに中度Frailtyリスクが24%、Frailtyリスクが32%低下したこと報告している。同様に補正済みたんぱく質摂取量の最小5分位(12%エネルギー、 $1.0 \pm 0.2$ g/kg体重/日)に対して第3五分位(14.3%、 $1.1 \pm 0.2$ g/kg体重/日)以上の群で有意にFrailty発症リスクが低かったことを報告しており、他の報告も概ね同様であった。また、Rahi(15)らは、フランス人を対象とした横断研

究で、たんぱく質摂取量が1.0g/kg体重/日以上である群は1.0g/kg体重/日未満である群と比し、有意にFrailtyのオッズ比が低いこと示した(OR=0.41, 95%CI:0.19-0.89)。

一方で、Shikanyら(10)は、スペイン人男女を対象とした調査において、横断的解析および縦断的解析の両方において、たんぱく質摂取量はFrailtyリスクと関連しないことを報告している。同様にBollweinら(12)はドイツ人男女を対象とした横断研究において、Frailty状態とたんぱく質摂取量には関連がなかったことを報告している。他の研究との結果の差異について、Shikanyらは特に言及していないが、Bollweinらは対象集団のたんぱく質摂取量が、窒素出納が負となる、あるいは筋力低下がみられる、あるいは10年後の健康問題を引き起こすカットオフ値となる0.9g/kg体重/日を超えていたことがひとつの要因であると考察している。

#### D. 結論

本レビューにより、たんぱく質摂取量とFrailtyリスクは負の関連がある可能性が示唆され、Frailty予防のためにたんぱく質摂取量の下限值を設定する有用性が示唆された。また、すべての研究において最もたんぱく質の摂取量が少ない群においても1.0g/kg体重/日を超えていたこと、さらにたんぱく質摂取量が高い群で低いFrailtyリスクを示したことから、1.0g/kg体重/日を超えるたんぱく質摂取量がFrailty予防のために有用である可能性が示唆された。

しかしながら、レビューに用いた研究に介入試験は存在せず、縦断研究においてもその追跡期間は十分であるとは言えない。また、ほとんどの研究がたんぱく質摂取量をFFQまたはDHQ(簡易型も含む)で推定しており測定誤差は免れない。さらに、各研究においてたんぱく質摂取量の表現方法(粗摂取量、残差法による調整値、%エネルギー、g/kg体重/日)が異

なるため、Frailty 予防のための数値を導き出すことが難しい。今後は、丁寧な食事記録法を用いた観察研究もしくは、長期間に及ぶ介入試験を行うなど、さらなる研究が必要である。

#### E. 参考文献

- 1) 日本人の食事摂取基準 2015 年版. 厚生労働省. 2014.
- 2) Fried LP, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146-56.
- 3) Woods NF, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1321-30.
- 4) Solfrizzi V, et al. Frailty syndrome and all-cause mortality in demented patients: the Italian Longitudinal Study on Aging. *Age (Dordr)* 2012; 34: 507-17.
- 5) 総務省「人口推計平成 29 年 11 月(確定値)」  
<http://www.stat.go.jp/data/jinsui/pdf/201804.pdf>. 2018 年 4 月 30 日アクセス
- 6) Lorenzo-López L, et al. Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review. *BMC Geriatr.* 2017; 17: 108.
- 7) Artaza-Artabe I, et al. The relationship between nutrition and frailty: Effects of protein intake, nutritional supplementation, vitamin D and exercise on muscle metabolism in the elderly. A systematic review. *Maturitas* 2016; 93: 89-99.
- 8) Beasley JM, et al. Protein intake and incident frailty in the Women's Health Initiative observational study. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 1063-71.
- 9) Sandoval-Insausti H, et al. Macronutrients Intake and Incident Frailty in Older Adults: A Prospective Cohort Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71: 1329-34.
- 10) Shikany JM, et al. Macronutrients, diet quality, and frailty in older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69: 695-701.
- 11) Bartali B, et al. Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 589-93.
- 12) Bollwein J, et al. Distribution but not amount of protein intake is associated with frailty: a cross-sectional investigation in the region of Nürnberg. *Nutr J* 2013; 12: 109.
- 13) Kobayashi S, 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.
- 14) Kobayashi S, et al. Diet with a combination of high protein and high total antioxidant capacity is strongly associated with low prevalence of frailty among old Japanese women: a multicenter cross-sectional study. *Nutr J* 2017; 16: 29.
- 15) Rahi B, et al. Higher Protein but Not Energy Intake Is Associated With a Lower Prevalence of Frailty Among Community-Dwelling Older Adults in the French Three-City Cohort. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17: 672.
- 16) Neuhouser ML, et al. Use of recovery biomarkers to calibrate nutrient consumption self-reports in the Women's Health Initiative. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1247-59.

#### F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

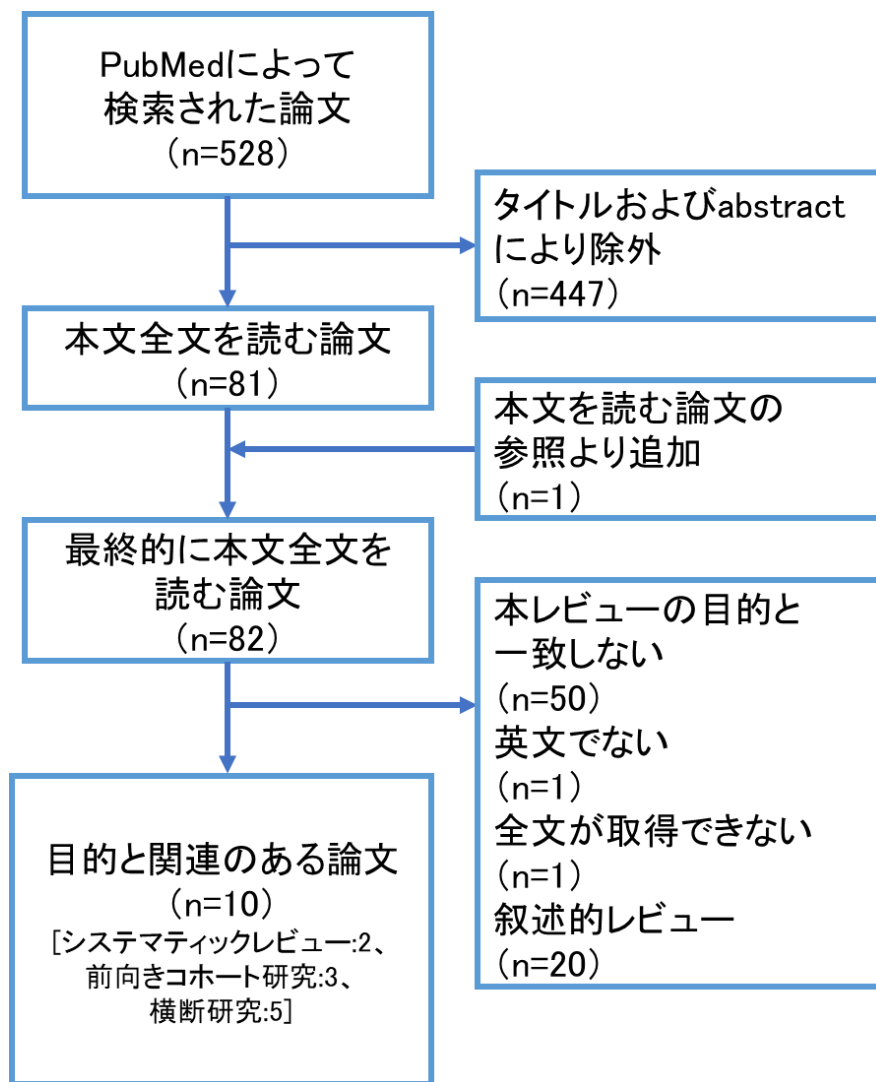


図1 文献レビューに用いた論文の抽出



表1 レビューに用いた原著論文の特徴(続)

著者 出版年	調査地域	研究デザイン	調査年(調査期間 始年)	解析対象者 数(リクルー ト数)	曝露因子の測定項目・方法	アウトカム因子の測定 項目・方法	その他の項目	対象者年齢 (平均値±SD)	対象者の 性別	対象者の 性別の割合	曝露指標の摂取量の平均値±SD	アウトカムの有病率	Fally
Kobayashi 2013	日本の47 都道府県	横断研究	北:東:日本 2011年4月から 5月 西:日本 2012年4月から 5月	2108 (2332)	たんばく質摂取量、アミノ酸摂取量、 administered diet history questionnaire (BDHQ)	Fried's 診断基準	生年月日、身長、アルブミン値(BDHQ) BMI(国別体重/身長) <sup>2</sup> 北海道・東北・関東・北陸・東海・近畿・中 国・四国・九州の6つの地域、人口規模、中 核都市圏、教育、現在の喫煙状況、栄養 補助食品の使用、脳卒中中心症歴、高 血圧、糖尿病、慢性腎臓病などの慢性疾 病の有無、認知症スクリーニングテスト うつ病症状(Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale, CES-Dスコアが≥16はうつ病症状を有する)	全体 74.7±5.0 No frailty 73.9±4.6 Frailty 77.3±5.3	女性		特殊法によるエネルギー調整:平均±SD 全体 Total protein, g/d 74.6±4.145 74.0±1.43 Animal protein, g/d 44.0±1.56 41.9±1.49 No frailty 30.5±4.14 Frailty 30.6±4.44	481/2108名	総たんばく質摂取量は、Frailtyと正相関していた。総たんばく質摂取量の第1、第2、第3、第4、第5の五分位級における多量摂取されたOR(95%CI)は、1.00(基準値)、1.03(0.72, 1.46)、1.04(0.45, 0.83)、1.02(0.40, 0.80)、0.82(0.30, 0.86)であった。第1、第2、第3、第4、第5では、第1の五分位級ほど低いORを示した(すべてp<0.003)。動物および植物たんばく質摂取量は、Frailtyと正相関していた(Fried's 0.04)。第1と比較して第5分位の多量摂取されたOR(95%CI)は、動物たんばく質では0.73(0.50, 1.06)、植物たんばく質では0.66(0.45, 0.95)であった。全ての選択されたアミノ酸の摂取量は、多量摂取モデル(すべてのFried's 0.006)においてFrailtyの罹患率が低いことが確認された。270 g/dのたんばく質摂取がFrailtyのリスク低下と有意に関連していた。
Kobayashi in S. 2017	日本(北海道・東北・関東・北陸・東海・近畿・中国・四国・九州)	横断研究	2011年と2012 年の4月	2108 (2332)	簡易食事法質問票 動物性たんばく質: 鶏肉、肉、卵、 植物性たんばく質: 大豆、豆、菓子 類、果物、野菜、アルコール飲料、非 アルコール飲料由来 TAC(BDHQ)による各食品にTAC値 を割り当て計算	Fried's 診断基準	BMI、居住区域(北海道・東北、関東・北 陸・東海・近畿・中国・四国、九州)人口に 対して、年齢、居住区域、性別、婚姻 人による、居住区域、教育、職業、 状況、教育歴、喫煙状況、飲酒、サリチ ノールの使用、慢性疾患の既往(脳卒中、心 筋梗塞、高血圧、糖尿病、リウマチ)、うつ 状態(CES-D)	74(71.78)	女性		たんばく質摂取量g/d: 73.1(65.0-81.0)g/d (16.7(14.7-18.8)%) No frailty/73.6(65.5- 82.1), frailty/70.6(63.4-79.4), p<0.0001 たんばく質摂取量%energy: 16.7(14.7-18.8), No frailty/16.9(14.9-18.9), frailty/15.8(14.2- 18.2), p<0.0001 動物性たんばく質: g/d: 42.0(33.7-51.8)g/d (9.5(7.4-11.9)%) No frailty/42.7(34.1-52.3), frailty/39.8(32.9-49.6) p<0.004 植物性たんばく質: g/d: 31.6(23.6-39.6)g/d (7.0- 8.4)%, No frailty/31.6(65.5-82.1), frailty/70.6(63.4-79.4), p<0.0001 たんばく質摂取量/体重: 1.43(1.22-1.67)g/kg BW/d. No frailty/1.45(1.23-1.68), frailty/1.40(1.19-1.66) p=0.045	Frailty: 481名(22.8%)	Model: T1 (n=702) (67.6g/d)/T2 (n=703) (67.6-78.3g/d)/T3 (Highest=78.3g/d) T1をrefとした場合、T2:0.61(0.46, 0.80)、T3:0.64(0.48, 0.84), p for trend=0.001 Model: T1 (n=702) (67.6g/d)/T2 (n=703) (67.6-78.3g/d)/T3 (Highest=78.3g/d) T1をrefとした場合、T2:0.62(0.46, 0.82)、T3:0.66(0.49, 0.87), p for trend=0.003 動物性たんばく質摂取量とfrailtyとの関連: 動物性たんばく質摂取量が高いほどfrailtyのORが低い。 T1 (n=702) (36.9g/d)/T2 (n=703) (36.9-48.4g/d)/T3 (Highest=48.4g/d) (n=703) Model: T1 (n=702) (36.9g/d)/T2 (n=703) (36.9-48.4g/d)/T3 (Highest=48.4g/d) T1をrefとした場合、T2:0.76(0.57, 1.00)、T3:0.75(0.56, 0.99), p for trend=0.04 Model: T1 (n=702) (36.9g/d)/T2 (n=703) (36.9-48.4g/d)/T3 (Highest=48.4g/d) T1をrefとした場合、T2:0.76(0.57, 1.01)、T3:0.75(0.56, 0.99), p for trend=0.04 動物性たんばく質摂取量(P1-3)とTAC(A1-3)の摂取量の組み合わせで9つのグループに分け、P1A1グループをrefとした場合、両方の摂取量が高い群(P3A3)で最もORが低い(0.27(0.16-0.44))
Rahi B. 2016	フランス ポルトー	横断研究	1995年	1345 (1786)	エネルギー摂取量、たんばく質摂取 量、動物性たんばく質摂取量、 植物性たんばく質摂取量、たんばく質摂取 量(24時間思い出し法)	CHS frailty index	年齢、性別、教育、BMI、糖尿病、心血 管、脳血管疾患罹患率、認知能力(Mini- Mental State Examination)、うつ症状 (CES-D)、1日当たりの薬服用量	健康者 73.9±4.8 Frailty 77.3±5.4	男女	健康者(女 性%) 59.5 Frailty チ 80.0	Total protein intake, g/d, mean (SD) 健康者 76.2(26.7) Frailty 64.5(27.6) Animal protein intake, g/d, mean (SD) 健康者 54.4(23.9) Frailty 47.0(23.9) Vegetable protein intake, g/d, mean (SD) 健康者 21.8(9.2) Frailty 17.6(7.4) Protein intake 1 g/kg BW, % 健康者 58.6 Frailty 36.4	Frailty: 55名/1345名	Frailtyと正相関していた。動物性たんばく質摂取量は、健康者と比較して、植物性たんばく質摂取量と比較して、動物性たんばく質摂取量が高いほどFrailtyの罹患率が低いことが確認された。動物性たんばく質摂取量1 g/kg BW以上と植物性たんばく質摂取量1 g/kg BW/d以上の者は、1 g/kg BW/d未満の者と比較してFrailtyの罹患率が有意に高かった(Model: 2と1)。Frailtyではたんばく質摂取量1 g/kg BW/d以上の者は、たんばく質摂取量1 g/kg BW/d未満の者と比較して、Frailtyの罹患率が有意に高かった。Frailtyではたんばく質摂取量1 g/kg BW/d以上の者は、たんばく質摂取量1 g/kg BW/d未満の者と比較して、Frailtyの罹患率が有意に高かった。Frailtyではたんばく質摂取量1 g/kg BW/d以上の者は、たんばく質摂取量1 g/kg BW/d未満の者と比較して、Frailtyの罹患率が有意に高かった。