たんぱく質の必要量策定に資する基礎資料に関する研究

研究分担者 桑波田雅士1

研究協力者 木戸康博<sup>2</sup>、鈴木良雄<sup>3</sup>、速水耕介<sup>4</sup>、長谷川陽子<sup>5</sup>、宇野千晴<sup>6</sup>鈴木大輔<sup>7</sup>研究分担者 朝倉敬子<sup>8</sup>

研究代表者 佐々木敏 9

- 1京都府立大学大学院生命環境科学研究科、2金沢学院大学栄養学部、
- 3順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科、4横浜薬科大学薬学部、
- 5石川県立看護大学看護理工学共同研究講座、6名古屋学芸大学管理栄養学部、
- 7東京農工大学大学院連合農学研究科
- 8 東邦大学医学部社会医学講座予防医療分野
- 9東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

## 【研究要旨】

日本人の食事摂取基準策定のための基礎資料を得るために、昨年度に引き続き、PubMedを用いて関連論文の収集を試みた。妊娠における体たんぱく質蓄積量と小児の体組成について報告した論文をそれぞれ検討したが、2018年以後、本研究の目的に関連すると思われる論文は無かった。次にたんぱく質摂取量とフレイルとの関連を検討し、最終的に26報の論文を抽出した。その内訳はシステマティックレビューが7報、横断研究が7報、前向きコホート研究が8報、そしてランダム化比較試験が4報であった。ここで抽出されたシステマティックレビューには、メタ・アナリシスを実施しているものもあるが、たんぱく質摂取量とフレイルの関連についての結論は完全には一致しておらず、個々の研究論文のバイアスリスク等の問題を指摘する論文も含まれていた。また、抽出した近年の原著論文においてもたんぱく質摂取が多いことがフレイルリスクの低下に関連することを示唆する報告が多いなか、関係が認められないと結論づけた論文も複数含まれていた。これらの結果から、現状ではフレイルの発症予防や重症化予防に有効と思われるたんぱく質摂取量を設定することは困難であり、さらなる研究報告が必要と思われる。

### A. 背景と目的

近年、指標アミノ酸酸化法(Indicator Amino Acid Oxidation method: IAAO 法)によってたんぱく質必要量を測定した研究成果が蓄積されつつある。しかし食事摂取基準の策定根拠として用いるには、依然、研究論文数が十分とは言い難い(1)。

一方、窒素出納法は50年以上にわたり殆ど全てのたんぱく質必要量やアミノ酸必要量の研究に使用されてきた古典的方法である。総窒素摂取量と総窒素排泄量を比較してたんぱ

く質維持必要量を推定し、加えて成長期や妊娠期では新生組織の体たんぱく質蓄積量を考慮して必要量が検討される。昨年度、窒素出納法によるたんぱく質維持必要量の研究論文について検討したが、2018年以後に新たな研究報告は見いだせなかった(2)。そこで今年度は、体たんぱく質蓄積量に関する研究報告について確認することを目的の1つとした。また近年は、フレイル予防の重要性が世界中で一層高まっており、研究報告も増えている。

そこで近年のたんぱく質摂取とフレイル発症率、

罹患率に関する研究論文を検索することも目的とした。

#### B. 方法

文献検索サイト PubMed を用いて、たんぱく質をキーワードに文献検索を行った。一般化可能なたんぱく質の推定平均必要量(EAR)の検討資料とするため、対象は基本的に健康なヒトとして調査した。

本研究は文献検索とその論文内容の調査 を目的としており、該当する倫理指針は無いと 判断する。

### C. 結果

## C-1. 妊娠による体たんぱく質蓄積量

PubMed にて「("nitrogen retention" OR "fat free mass" OR "body composition") AND ("pregnant" OR "pregnency") AND "humans" [MeSH Terms]」を検索式として過去5年間 (2018/01/01~2023/01/11)に発表された論 文を検索したところ、合計 521 報の論文を得た。 得られた論文のタイトルから目的と関連がある と思われるものを抽出し、182報の論文を選択 した。これらの抄録を確認し、さらに 44 報の論 文に絞り込み、その内容を確認した。妊婦の 体たんぱく質蓄積量は体カリウム増加量より間 接的に算定することができる(3)。この方法に より蓄積量を算定した論文が1報のみ存在した が、これが双胎妊娠の妊婦に限定した研究報 告であったため(4)、食事摂取基準策定のた めの基礎資料としての有用性は低いと判断し 除外した。

### C-2. 小児の体組成

PubMed にて「body composition AND ("children" OR "infant") AND "humans" [MeSH Terms]」を検索式として過去5年間 (2018/01/01~2023/01/11) に発表された論文を検索したところ、合計 2,296 報の論文を得た。得られた論文のタイトルから目的と関連が

あると思われるものを抽出し、240 報の論文を 選択した。これらの抄録を確認し、さらに 52 報 の論文に絞り込み、その内容を確認した。小 児の体たんぱく質量は体カリウム値の測定に 基づいて算出できる (5)。しかしながら 52 報の 論文中に体カリウム値の測定に基づく体組成 を報告した論文は無かった。

# C-3. たんぱく質摂取量とフレイルの関連 PubMed にて「(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 consume\* 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 OR "creatinine clearance" OR CCR OR "cystatin C"[Mesh]) NOT (mice OR mouse OR rats OR cell OR cells OR rabbit OR rabbits OR donor OR end-stage OR "end stage" OR ICU OR "critically ill")」を検索式として過去5年間 (2018/01/01~2023/08/09) に発表された論 文を検索したところ、合計864報の論文を得た。 得られた論文のタイトルから目的と関連がある と思われるものを抽出し、213報の論文を選択 した。これらの抄録を確認し、さらに61報の論 文に絞り込み、その内容を確認した。そして最 終的に本研究の目的と関連があると判断した 26 報の論文 (6-31) を精読した。その内訳は システマティックレビューが7報 (6-12)、原著 論文として、横断研究が7報 (13,16,19,21,22,27,31)、前向きコホート研究が 8報 (15,17,18,23,25,26,28,29)、 そしてランダ ム化比較試験が4報(14,20,24,30)であった。

これらの原著論文の概要を表1に示した。

### D. 考察

妊婦や小児のたんぱく質推定平均必要量は、たんぱく質維持必要量に新生組織蓄積量を加算することで算定される。たんぱく質維持必要量の根拠となる窒素出納法の研究論文同様、2018年以後、体たんぱく質蓄積量の根拠となる新しい研究論文は確認できなかった。窒素出納法は、被験者の負担の大きさも含め、さまざまな課題を有する研究方法である(32)。今後、窒素出納法による新しい実験結果が発表される可能性は少ないかもしれない。一方、IAAO 法を用いたたんぱく質必要量の新しい研究報告は今年もすでに1報、報告されている(33)。これからは研究報告の蓄積とともに測定方法の確立が重要と思われる。

近年、たんぱく質摂取とフレイルとの関連を 検討した論文は数多く報告されている。たんぱ く質摂取量とフレイル罹患率との関連を検討し た4報の横断研究を用いたメタ・アナリシス(8) では、たんぱく質摂取量が多いほどフレイル罹 患率が低いと結論づけているのに対し、12報 の横断研究を用いたより最近のメタ・アナリシス (12)では、たんぱく質摂取量とフレイルおよび プレフレイル状態との間に関連は認められな いと結論づけている。その他のシステマティッ クレビュー (6-10)でも、たんぱく質や不可欠ア ミノ酸、アミノ酸代謝産物の摂取、あるいはこれ らの摂取とレジスタンス運動との組合せが、フ レイル予防や筋肉量、筋力の維持に有効かも しれないとしつつ、個々の研究のバイアスリス クが高い、サンプルサイズが小さい等の問題を 指摘している。表に示した原著論文の中にも たんぱく質摂取とフレイルの間に関連は認めら れないと結論付けた報告も散見される(15, 17, 19, 26, 31)。このような結論の相違には、 上記の問題に加え、たんぱく質摂取状況の評 価方法の違いも影響していると思われる。なお、 フレイルを発症した高齢者の筋肉量、筋力や 身体機能に対するたんぱく質補給の効果を検 証した8報のランダム化比較試験を用いたメ

タ・アナリシスでは、たんぱく質補給だけではフレイル高齢者のこれらの指標を改善することはできないと報告している(11)。身体的フレイルを改善するには、たんぱく質補給量や運動との併用が重要となるかもしれない(14.24)。

アミノ酸に関する研究論文は非常に多く発表 されているが、近年発表された論文の殆どは 機能性に関する研究である。アミノ酸必要量に 関する研究では、たんぱく質必要量の検討に も応用されている IAAO 法が、以前より最適な 研究手法として用いられてきた(34)。現在も IAAO 法を用いたアミノ酸必要量に関する研究 論文が発表され続けている一方で、測定方法 に関する議論も続いている(35)。測定方法の 確立や各アミノ酸における必要量評価方法の 統一が今後の課題かもしれない。また、アミノ 酸の上限量に関する研究も進んでおり、近年 の総説では2種類の非たんぱく質構成アミノ酸 も含め、10種類のアミノ酸について上限量が 提案された (36)。 今後、健康障害非発現量 (No observed adverse effect level: NOAEL) ❖ 最低健康障害発現量(Lowest observed adverse effect level: LOAEL)の提案につなが るヒト研究報告の更なる蓄積が求められる。

## E. 結論

2018 年以後、妊婦や小児における体たんぱく質蓄積量の根拠となり得る新しい研究論文は発表されていない。また、たんぱく質摂取とフレイルの関連を検討した近年の研究論文の結果が完全には一致していないことから、フレイルの発症予防や重症化予防に有効なたんぱく質摂取量を設定することは困難である。

# 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

#### I. 参考文献

- (1) Matsumoto M, et al. Evaluation of protein requirements using the indicator amino acid oxidation method: a scoping review. J Nutr 2023; 153: 3472-89.
- (2) 桑波田雅士. たんぱく質の必要量策定に 資する基礎資料に関する研究. 令和4年度厚 生労働行政推進調査事業費補助金(循環器 疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事 業). 日本人の食事摂取基準(2025 年版)の 策定に資する各栄養素等の最新知見の評価 及び代謝性疾患の栄養評価に関する研究. 令和4年度総括・分担研究報告書. 2023; 107-14.
- (3) King JC, et al. Nitrogen retention, total body <sup>40</sup>K and weight gain in teenage pregnant girls. J Nutr 1973; 103: 772–85.
- (4) Gandhi M, et al. Impact of changes in maternal body composition on birth weight and neonatal fat mass in dichorionic twin pregnancies. Am J Clin Nutr 2018; 108: 716-21.
- (5) ELLIS KJ, et al. The reference child and adolescent models of body composition. A contemporary comparison. Ann N Y Acad Sci 2000; 904: 374–82.
- (6) Nowson CA, et al. The impact of dietary factors on indices of chronic disease in older

- people: A systematic review. J Nutr Health Aging 2018; 22: 282–96.
- (7) Cheng H, et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of protein and amino acid supplements in older adults with acute or chronic conditions. Br J Nutr 2018; 119: 527-42.
- (8) Coelho–Junior HJ, et al. Low protein intake is associated with frailty in older adults: A systematic review and meta–analysis of observational studies. Nutrients 2018; 10: 1334.
- (9) Oktaviana J, et al. The effect of  $\beta$  -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate (HMB) on sarcopenia and functional frailty in older persons: A systematic review. J Nutr Health Aging 2019; 23: 145–50.
- (10) Hou L, et al. Effect of protein supplementation combined with resistance training on muscle mass, strength and function in the elderly: A systematic review and meta-analysis. J Nutr Health Aging 2019; 23: 451-8.
- (11) Oktaviana J, et al. The effect of protein supplements on functional frailty in older persons: A systematic review and meta-analysis. Arch Gerontol Geriatr 2020; 86: 103938.
- (12) Coelho-Junior HJ, et al. Protein intake and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis of observational studies.

  Nutrients 2022; 14: 2767.
- (13) Nanri H, et al. Sex Difference in the Association Between Protein Intake and Frailty: Assessed Using the Kihon Checklist Indexes Among Older Adults. J Am Med Dir Assoc 2018; 19: 801-5.
- (14) Park Y, et al. Protein supplementation improves muscle mass and physical performance in undernourished prefrail and

- frail elderly subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr 2018; 108: 1026-33.
- (15) Otsuka R, et al. Dietary factors associated with the development of physical frailty in community-dwelling older adults. J Nutr Health Aging 2019; 23: 89-95.
- (16) Mori H, et al. Differences and overlap between sarcopenia and physical frailty in older community-dwelling Japanese. Asia Pac J Clin Nutr 2019; 28: 157-65.
- (17) Hengeveld LM, et al. Prospective associations of diet quality with incident frailty in older adults: The health, aging, and body composition study. J Am Geriatr Soc 2019; 67: 1835–42.
- (18) Mendonca N, et al. Protein intake and transitions between frailty states and to death in very old adults: the Newcastle 85+ study. Age Ageing 2019; 49: 32-8.
- (19) Kaimoto K, et al. Association of protein and magnesium intake with prevalence of prefrailty and frailty in community-dwelling older Japanese women. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2021; 67: 39-47.
- (20) Jadczak AD, et al. A randomized controlled pilot exercise and protein effectiveness supplementation study (EXPRESS) on reducing frailty risk in community-dwelling older people. J Nutr Gerontol Geriatr 2021; 40: 26-45.
- (21) Wu SY, et al. Adequate protein intake in older adults in the context of frailty: cross-sectional results of the Nutrition and Health Survey in Taiwan 2014-2017. Am J Clin Nutr 2021; 114: 649-660.
- (22) Moradell A, et al. Functional frailty, dietary intake, and risk of malnutrition. Are nutrients involved in muscle synthesis the key for frailty prevention? Nutrients 2021; 13:

- 1231.
- (23) Teh R, et al. Dietary protein intake and transition between frailty states in Octogenarians living in New Zealand. Nutrients 2021; 13: 2843.
- (24) Biesek S, et al. Effects of exergames and protein supplementation on body composition and musculoskeletal function of prefrail community—dwelling older women: A randomized, controlled clinical trial. Int J Environ Res Public Health 2021; 18: 9324. (25) Nanri H, et al. Adequate protein intake on comprehensive frailty in older adults: Kyoto–Kameoka study. J Nutr Health Aging 2022; 26: 161–8.
- (26) Struijk EA, et al. Protein intake and risk of frailty among older women in the Nurses' Health Study. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2022; 13: 1752-61.
- (27) Buhl SF, et al. Relationship between physical frailty, nutritional risk factors and protein intake in community-dwelling older adults. Clin Nutr ESPEN 2022; 49: 449–58. (28) Konglevoll DM, et al. Protein intake and the risk of pre-frailty and frailty in Norwegian older adults. The Tromsø Study 1994–2016. J Frailty Aging 2022; 11: 256–66.
- (29) Vega-Cabello V, et al. Leucine intake and risk of impaired physical function and frailty in older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2023; 78: 241-9.
- (30) Park W, et al. Protein-added healthy lunch-boxes combined with exercise for improving physical fitness and vascular function in pre-frail older women: A community-based randomized controlled trial. Clin Interv Aging 2023; 18: 13-27.
- (31) Yang N, et al. Macronutrients intake and physical frailty in Korean older adults: A cohort-based cross-sectional study. Geriatr

Gerontol Int 2023; 23: 478–85.
(32) Millward DJ. Methodological considerations. Proc Nutr Soc 2001; 60: 3–5.
(33) Wu W, et al. Reevaluation of the protein requirement in Chinese elderly adults without sarcopenia with the indicator amino asid oxidation technique. Br J Nutr 2024; 131: 1377–83.

- (34) Elango R, et al. Recent advances in determining protein and amino acid requirements in humans. Br J Nutr 2012; 108: S22-30.
- (35) Szwiega S, et al. Amino acid oxidation methods to determine amino acid requirements: do we require lengthy adaptation periods? Br J Nutr 2023; 129: 1848-54.
- (36) Elango R. Tolerable upper intake level for individual amino acids in human: A narrative review of recent clinical studies. Adv Nutr 2023; 14: 885

# 表 1. レビューに用いた原著論文の特徴

	. , , , ,		- 1412							
参考文献番号 著者 出版年	調査地域・ 研究デザイ ン	調査年(調 査開始年) と解析対象 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	年齢 (平均値± SD)	性別・割合	曝露指標の摂取 量の平均値など	アウトカムの有病率	Frailty
(13)	日本	2012/2/1	食事摂取量:FFQ	基本チェックリ	年齢、身長、体	65 歳以上	男女	たんぱく質摂取量	男性(2,707 名中):	総たんぱく質摂取量はフレイルと逆相関してい
	(京都)	地域在住高	273.77			たんぱく質摂	,,,,		プレフレイル	た。総たんぱく質摂取量の4分位数における
2018	•横断研究	齢者		省)	教育歴、健康状		男性	〈男性〉	678名(25.1%)	多変量調整(年齢、BMI、総エネルギー摂取
		5638 名			態、病歴(心血	に分類	48.0%	Q1: <48.0	フレイル	量、飲酒状況、喫煙歴、既往歴、家族構成、学
		(8319名)		4-6 点	管疾患、脳卒	〈男性〉	·	Q2: 48.0-55.4	788名(29.1%)	歴、居住地人口密度、主観的健康感)されたフ
				・フレイル		Q1: $72.4 \pm 5.7$		Q3: 55.5-64.9		レイルの OR (95%CI) は、男性で Q1: 1.00 (基
				7点以上	病、高血圧、脂	Q2: $73.1 \pm 5.6$		Q4: ≧65.0	女性(2,931 名中):	準), Q2: 0.68 (0.51, 0.90), Q3: 0.68 (0.50,
					質異常症、胃/	Q3: $73.3 \pm 5.7$		〈女性〉	プレフレイル	0.92), Q4: 0.62 (0.43, 0.89), p for
					肝臓/胆嚢ある	Q4: $74.1 \pm 5.8$		Q1: <43.3	735名(25.1%)	trend=0.016、女性で Q1: 1.00 (基準), Q2:
					いは腎臓/前立	〈女性〉		Q2: 43.3-50.4	フレイル	0.73 (0.55, 0.97), Q3: 0.69 (0.51, 0.93), Q4:
						Q1: $73.4 \pm 6.4$			901名(30.7%)	0.64 (0.45, 0.91), p for trend=0.017 であった。
						Q2: $73.4 \pm 6.0$		Q4: ≧59.1		男女とも、Q1の4分位尺度よりも有意に低い
						Q3: $73.3 \pm 5.9$				OR を示した(全て p<0.05)。 プレフレイルとは、
					口密度	Q4: $73.9 \pm 5.8$				女性のみでたんぱく質摂取量と有意な逆相関
										が認められた。
(14) Park	趙国	2016年5日	   24 時間思い出し法	     〈主要評価項	Mini Nutrition	70~85 歳	男女	   <pro0.8g kg="" td="" 目<=""><td></td><td>   低栄養のリスクを有するプレフレイルあるいは</td></pro0.8g>		  低栄養のリスクを有するプレフレイルあるいは
Y.	•無作為化	~2017年8			Assessment, fil.	10 00 ///	77.54	設定群〉		プレイルの高齢者においても、たんぱく質摂取
2018	二重盲検プ	月	  日常的なたんぱく	骨格筋量:	液検査、尿検査		群別:	Pro 0.90±0.38		量が 0.8g/kg/日設定群と比較して、1.5g/kg/
	ラセボ対照		質(Pro)摂取量を3	DEXA	INDEX WINE		Pro0.8g/kg/			日設定群で12週間後に骨格筋量の有意な増
			日間調査し、1日あ	〈副次評価項		日群		Energy: 1470.0 ±		加(0.08±0.68 kg vs 0.52±0.64 kg, p=0.036)
			たりの平均摂取量を					343.4 kcal/日		と身体機能(歩行速度)の有意な改善(0.04±
		ル高齢者	推定する。介入に	フレイル:				〈Pro 1.2g/kg/日		0.07 m/s vs 0.09±0.07 m/s , p=0.039)が認め
				modified CHS		Pro 1.2g/kg/	Pro1.2g/kg/			られた。しかし 0.8g/kg/日設定群と1.2g/kg/日
		(355 名)	の食事を摂取し、設	frailty criteria;		日群	日設定群	Pro $1.18 \pm 0.23$		設定群の間にはこれらの有意な差は認められ
			定たんぱく質レベル	Korean		77.3±3.7 歳	男 14, 女 26	g/kg/日		なかった。
			への不足分をホエ	Longitudinal				Energy: 1392.2±		
				Study on		Pro 1.5g/kg/		277.2 kcal/日		
				Heaith and		日群		〈Pro1.5g/kg/日		
			トデキストリンを使	Aging		76.8±3.7 歳	男 12, 女 28			
			用)	(KLoSHA)				Pro: $1.37 \pm 0.26$		
				frailty criteria				g/kg/日		
				score;				Energy:1386.2±		
				Timed-up-an				272.2 kcal/日		
				d-go (TUG)						
				test.						

(15) Otsuka	(愛知)	~2010年7	食事記録法 3日間(平日2日と週末1	modified CHS		(ベースライン 時)			フレイル発症率:	プレフレイル/フレイルに区分された者と比較して、健常者はエネルギー、たんぱく質、脂肪の
R. 2019		始。(2 年後 に評価)	日の連続する3日) 栄養素等摂取量 は、日本食品成分 表2010に従って計算		患、脂質異常症、糖尿病)、	〈プレフレイル /フレイル発症 群〉	〈プレフレイ ル/フレイル 発症群〉	360.0 kcal/日 Pro:80.1±15.8 g/日 Fat:55.9±14.7 g/日 Carb:290.0± 54.0 g/日 〈プレフレイル/フ レイル発症群〉 Energy:1907.3± 338.3 kcal/日 Pro:74.3±14.0 g/日 Fat:49.5±14.0 g/日 Carb:277.5± 51.4 g/日		摂取量が有意に高かった。エネルギー: 2082.5 ±360.0 kcal/日 vs 1907.3±338.3 kcal/日, p<0.001. たんぱく質:80.1±15.8 g/日 vs 74.3±14.0 g/日, p<0.001. 脂肪:55.9±14.7 g/日 vs 49.5±14.0 g/日, p<0.001. 食品では 健常者において肉と乳製品の摂取が多かっ た。肉:67.5±38.9 g/日 vs 51.1±34.5 g/日, p<0.001. 乳製品:178.7±116.4 g/日 vs 153.5±109.1 g/日, p=0.075. 性別、年齢、学歴、家族収入、喫煙歴、飲酒 歴、BMI、既往歴で調整した場合、たんぱく質 の摂取が多い方が身体的フレイル発症のオッ ズは有意に低下したが(0.72 (95% CI 0.53-0.97))、加えてエネルギー摂取量で調整 すると有意な差は消失した。
(16) Mori H. 2019	(兵庫)	2017 年 地域在住高 齢者 331 名 (331 名)	栄養摂取量:秤量 記録法(連続した5 日間)	・サルコペニア: Working Group for Sarcopenia (AWGS) criteria ・フレイル:フリードらの評価基準・筋機能:握力、膝伸展速度、タイムドゴーテスト	体重、BMI、骨格筋量、2型糖尿病、高血圧、脂質異常症、収縮期血圧と拡張期血圧、HbA1c、要介護認定や要介護認定		男女 男性 93 名(28%) 女性 238 名(72%)	0.20 Sarcipenia 1.11± 0.15 Frailty 1.00± 0.13	サルコペニア 5.7%(19名) フレイル 2.4%(8名) サルコペニア or フレイルティ 11.8%(39名) サルコペニア with フレイルティ	総たんぱく質摂取量はサルコペニアとフレイルの発症に有意に関連した。総たんぱく質摂取量/kg IBW/日(+0.20 g/kg IBW/日)単変量解析: OR 0.30, 95% CI 0.16-0.58, p=0.001多変量解析*: OR 0.19, 95% CI 0.05-0.69, p=0.011総たんぱく質摂取量/kg IBW はフレイル発症に有意に関連(論文の図には示されていない)。OR 0.11, 95% CI 0.02-0.49 ※年齢、2型糖尿病、TEI、総タンパク質摂取量、ビタミンDおよび運動習慣で調整

(17) Hengevel d LM. 2019	・前向きコホート研究	1998 年 地域在住高 齢者 2154 名 (2154 名)	・栄養摂取量: 食物 摂取頻度調査票 ・食事の質: Healthy Eating Index score	ードらの評価	人種、教育収入、世帯暮い、一人の し、BMI、、 し、BMI、、 慢性な 大変を 大変を 大変を 大変を 大変を 大変を 大変を 大変を 大変を 大変を	$74.5 \pm 2.8$	男女 女性 51.5%		フレイル 12.9 %(277名)	フレイル発症とたんぱく質摂取量に有意な関連は認めなかった。モデル 1、2**で調整してもたんぱく質摂取の効果は確認されなかった)。【健常者あるいはプレフレイル参加者がフレイルを発症する HR(95% CI)】 Q1:1.31 (0.95-1.80) Q2:0.78 (0.55-1.12) Q3:0.87 (0.62-1.23) Q4:1.00 (Ref)】【健常者がフレイルを発症する HR(95% CI)】 Q1:1.14 (0.90-1.43) Q2:1.13 (0.90-1.42) Q3:1.26 (1.01-1.58) Q4:1.00 (Ref)また、植物性タンパク質の摂取量が少ない参加者は、プレフレイルまたはフレイルの発生率が高かった (-10 g/日当たり:HR 1.20; 95% CI 1.04-1.39)。 ※モデル 1:年齢、性別、人種、研究場所、教育レベル、収入、生活環境、喫煙状況、アルコール摂取量、脂肪量指数、エネルギー摂取量
(18) Mendonç a N. 2019	前向きコホ ート研究(5 年間追跡)	年	食事摂取量:24 h multiple pass recall		教育歴、慢性疾 患数、エネルギ 一摂取量、総た んぱく質摂取 量、炭水化物摂 取量(g)、た ぱく質エネルギ 一比(%)、炭 水化物エネルギ 一比(%)、 順質エネルギ 一比(%)、 が に い に い に い に い に い に い に い に り 、 に り と り と り と り と り と り と り と り と り と り	(詳細不明)	男女女性 58.9%	たんぱく質摂取量 (g/kgBW/日) ロバスト:1.0(0.8, 1.2) プレフレイル: 1.0(0.8, 1.2) フレイル:0.9(0.7, 1.2) 追跡後の具体的 なたんぱく質摂取 量に関する情報	ル発症率 (プレフレイル (%)、 フレイル (%)) <男性> ベース:59%、17% 1.5年:60%、21% 3年:57%、28% 5年:61%、27% 〈女性〉 ベース:56%、28% 1.5年:50%、39% 3年:52%、41% 5年:52%、45%	モデル2:慢性疾患の数、推定糸球体濾過率、うつ病、認知機能、投薬数  ・たんぱく質摂取量1単位 (g/kg BW/日)の増加により、年齢、性別、教育、慢性疾患の数を調整したモデル(Model2)においてプレフレイルからフレイルへの移行するリスクの減少した(HR 0.44、95% CI 0.25~0.77)。 ・プレフレイルからフレイルへの移行リスクの減少はたんぱく質摂取量が 0.8 および 1.0 g/kg BW/日以上で確認された(Model2)。 ≥0.8 g/kg BW/日: HR 0.60、95% CI 0.43~0.84 ≥1 g/kg BW/日: HR 0.63、95% CI 0.44~0.90 ・たんぱく質摂取量が多いフレイル参加者は死亡するリスクが低い傾向にあった(Model2)。 ≥0.8 g/kg BW/日: HR 0.84、95% CI 0.60−1.17 ≥1 g/kg BW/日: HR 0.61、95% CI 0.41−0.91

(19)	日本	2017 年	栄養摂取量:BDHQ	71 / 21	年齢、BMI、疲	男性	男女	たんぱく質摂取量	/田朴/	※本研究では、プレフレイル者とフレイル者を
1 ' '	1		未養摂取軍:BDHQ				<b>万</b> 从			
Kaimoto	(鹿児島)	地域在住高			労、体重減少、		I III aa aa	1.0		プレフレイルと一括して解析。
K.	•横断研究	齢者 815			運動習慣、糖尿		女性 63.2%		フレイル 51.3 %	解析男性では、健常者とプレフレイル者の間
2021		名(1385 名)			病、エネルギー	74.5±6.4 歳			〈女性〉	で栄養摂取量に差がなかったことから、女性の
					摂取量、総たん				プレフレイルまたは	みを解析している。
					ぱく質摂取量、				フレイル 54.0 %	
					動物性たんぱく			$82.3 \pm 15.3$		総たんぱく質摂取量(g/日)を四分位に分けて
					質摂取量、植物			〈女性〉	※本研究では、プ	解析(Q1: ≤67.8, Q2: 67.8-<76.4, Q3: 76.4
					性たんぱく質摂			Robust:	レフレイルとフレイ	<84.9, Q4: ≥84.9)。年齢、BMI、骨粗しょう
					取量、たんぱく			$78.2 \pm 12.9$	ル参加者をプレフレ	症、エネルギー摂取量と投薬で調整してもプレ
					質エネルギー比			Prefrail/frail:76.2	イルと一括して解析	フレイルとたんぱく質摂取に有意な関連は見ら
					(%)、脂肪エネ			$\pm 12.1$	している	れなかった。
					ルギー比 (%)、					高齢女性におけるプレフレイルのオッズ比
					炭水化物エネ					(95%CI)
					ルギー比(%)、総					Q1:reference
					食物繊維量、ア					Q2:0.97 (0.60-1.62) p=0.957
					ルコール摂取					Q3:0.80(0.49-1.31)p=0.382
					量、マグネシウ					Q4:0.73 (0.40 – 1.20) p=0.212
					ム摂取量、各種					2110110 (0110 1120) p 01212
					栄養素摂取量					
					不及示八、从重					
(00)	٠ 1 - 11	0015 /5	プロニクルサプルカス	E. II. C.	CCI ₹7 kn+6k.4h	70.0上0.5	H 4-	ジョニハの妙	-01 -71 - 21 00W	P. 11 ファント大学と赤りはなる。 た
(20)	オーストラリ		プロテインサプリメン	Franty Screen		13.3 工 6.8	男女	ベースラインの総		Frailty staus に有意な変化はなかった。
Jadczak	ア		ト:たんぱく質 20g×		(TMT)、抑うつ		W 1/1 00 #	たんぱく質摂取量	プレイル 10% 	Frailty status スコア
AD.		ル、フレイル			(GDS-15),MN			(g/kg/日)		RicePro:1.5→0.4
2021	比較試験		栄養評価方法は不		A-SF,KATZ,		(32.9%)	全体 1.1±0.4		Whey Pro: 1.3→0.5
		名(200名)	明		Lawton、筋肉		女性 47 名	男性 1.1±0.4		たんぱく質を十分量摂取できていれば質はフ
		→RicePro			量、生活の質		(67.1%)	女性 1.1±0.3		レイルの指標に影響しない。
		(n=36) or			(SF-36)					
		WheyPro								
		(n=34)に群								
		分け								
			I.						I	

(21) Wu SY. 2021	•横断研究	2017 年 地域在住高	24 時間思い出し 法。 高齢者本人だけで なく、食事の調理を 担当する介護者や 家族からも情報を得	評価基準	性別、年齢。教育歷、婚姻状况、喫煙歷、飲酒歷、体組成(DXA)、握力、步行速度、血圧	(SD 不明)	男女 男性 49.9% 女性 50.1%	ルギー比(%)> ロバスト: 16.97± 0.32		・男性では、1日の平均たんぱく質摂取量(g/日)及び体重 kg あたりのたんぱく質摂取量は、Robust/prefrail/frailとステータスが進行するに従って減少する。ステータスが進行するに従い、昼食と夕食時のたんぱく質摂取量が少なかった。
(00)					MMSE、SF-36 (2017 年度だけ SF-12)			フレイル:15.52± 0.7 〈たんぱく質摂取量(g/日)〉 ロバスト:88.9± 2.68 プレフレイル: 78.91±3.14 フレイル:68.42± 6.28 〈たんぱく質摂取量(g/kg)〉 ロバスト:1.34± 0.04 プレフレイル:1.26 ±0.06 1 フレイル:1.11± 0.09		・女性では、1日の平均たんぱく質摂取量(g/日)が Robust/prefrail/frail とステータスが進行するに従って減少した。
(22) Moradell A, 2021	スペイン・横断研究	2018 年 101 名 (318 名)	半定量的な食物頻 度アンケート		体組成、喫煙 歴、MMSE、 MNA、地中海 食遵守アンケー ト	80.4±6.0 歳	(22.8%)	たんぱく質摂取量 (g/日) ロバスト:112.7± 4.6 プレフレイル: 101.6±2.0 フレイル:99.2± 3.7	プレフレイル 63 名	<ul><li>・たんぱく質摂取量は、ロバストとフレイルとの間に有意な関係を認め、プレフレイルとの間に有意な関係は認めなかった。</li><li>・フレイル群ではたんぱく質の摂取量が少なく、炭水化物の摂取量が多かった。</li></ul>

(23)	ニュージー	2010年	24 時間思い出し法	Fried らの評	体組成、握力、	85 4+1 8 歳	男女	【たんぱく質摂取	ベースライン	たんぱく質摂取量が多い人(+1.0 g/kg/日)
	ランド・前向				歩行速度、身体	33.1—1.0 ",,,				は、ロバストからプレフレイルに移行する可能
2021	きコホート研	100 - []		I	活動レベル、併		男性 212 名	ロバスト:0.99±	(22%)	性が低かった(HR: 0.28、95%CI: 0.08 ~
2021	究				存疾患、教育歴		(46.2%)			0.91)。プレフレイルからフレイルへの移行とた
					门人心、秋日正			プレフレイル:0.97		んぱく質摂取量は有意な関連なし。
							(53.8%)	$\pm 0.31$	フレイル 72 名	・たんぱく質摂取量が多い人(+1.0 g/kg/日)
							(33.6 /6)	±0.31  フレイル:0.93±	(16%)	は、プレフレイルからロバストへ回復する (HR:
								0.38	(10 /0)	$ 0.24,95\%$ CI: $0.06 \sim 0.93$ )
									4 年後	0.24, 95%C1. 0.00 (0.93)
									4 午後  ロバスト→プレフレ	
									ロハスト→フレフレ イル(124名)	
								· ·	プレフレイル→ロバ	
									スト(84名)	
									プレフレイル→フレ	
									イル(117名)	
									フレイル→プレフレ	
									イル(74名)	
									プレフレイル→死亡	
								全体:0.93 ±	(87 名)	
									フレイル→死亡 63	
								ロバスト:0.89 ±	名	
								0.32		
								プレフレイル:0.97		
								$\pm 0.31$		
								フレイル:0.86 ±		
								0.32		
(24)	ブラジル・ラ	2017年1月	・以下の介入を 12	Fried らの評	体組成、筋肉構	71.2±4.5 歳	女性	介入後のたんぱく	全員プレフレイル	CG 群:1 名がプレフレイル→フレイルに悪化
Biesek S,	ンダム化対	~2018 年	週間実施	価基準	造、生化学検査			質摂取量		ETG 群 : 11 名 (73.3%) がプレフレイルから
2021	照比較試験	12 月	CG 群:コントロール		(IL-6、ビタミン		女性 100%	CG 群:0.9±		ロバストに改善した。
			ETG 群:トレーニン		D、HbA1c、			0.3g/日		PSG 群:11 名(61.1%)がプレフレイルからロバ
			グ		serCRGFR,			ETG 群:0.8±		ストに改善した。
			PSG 群:プロテイン		VitaminD)、握			0.3g/日		ETPSG 群:10 名 (55.6%) がプレフレイルからロ
			サプリメント		力、教育歴、病			PSG 群:1.1±		バストに改善、1名(5.6%)がプレフレイルからフ
			ETPSG 群:トレーニ		歴、MMSE、膝			0.2g/日		レイルに悪化した。
			ング+プロテインサ		伸展筋力			ETPSG 群:1.1±		ETISG 群:7 名 (43.8%) がプレフレイルからロ
			プリメント		PT-AXAM/J			0.2g/日		バストに改善した。
			ETISG 群:トレーニ					ETISG 群:1.1±		タ体的フレイルの改善には複数の分野での介
			ング+エネルギーサ					0.2g/日		入(身体トレーニングや栄養補給)が重要。
			プリメント					U.4g/ H		バス PTV ーンノ (不食間和////里安。
				l .			1			

(2-)	I	2011 1:		++- 1	4 = 11 = -1	a= IB Di I (E)	m /	F > > >0 > rr !		mula y y yours y
(25)			FFQ		身長、体重、家		男女	-		男性は、たんぱく質からのエネルギーが15~
1 ′	都)・前向き	5,679 名		スト		細は記載な		量】		17%、現体重あたり 1.2 g/kg/日、理想体重あた
2022	コホート				心血管疾患や	し)		<ul><li>たんぱく質エネ</li></ul>	名(30.8%)	り 1.4 g/kg/日のたんぱく質摂取量でフレイル
					脳卒中などの病		名(48.3%)	ルギー比で4分		の有病率が低く、女性は エネルギーが 17~
					気の病歴、アル		女性 2,935	位に分けた場合		21%、現体重あたり 1.4 g/kg/日、または 1.6
					コール摂取量、		名(51.7%)	のたんぱく質摂取		g/kg 理想体重/日であり、より多くのたんぱく
					喫煙状況、自己			量(g/kg/日)		質を摂取してもフレイルの有病率は変化しな
					申告による健康			〈男性〉		V 'o
					状態			Q1: 1.13±0.30		
					V 1.2.			Q2: $1.21 \pm 0.29$		
								Q3: $1.31 \pm 0.30$		
								Q4: 1.40±0.48		
								〈女性〉		
								Q1: 1.11±0.31		
								Q2: $1.26 \pm 0.29$		
								Q2. $1.20 \pm 0.29$ Q3: $1.42 \pm 0.33$		
								·		
								Q4: $1.63 \pm 0.54$		
1			FFQ(過去1年間の			60 歳以上(詳				Model 2(年齢、時間、ベースラインの BMI、喫
Struijk	・前向きコホ		平均的な摂取量)			細は記載な		ギー比 18.31±	(22 年間の追跡期	煙歴、飲酒、エネルギー摂取量、服薬内容、
EA.		女性看護師			37 (17)	し)	女性 100%	2.55%	間に 13279 件)	脂質からの摂取割合で調整)では、総たんぱく
2022		85871 名			服薬、飽和脂肪					質摂取量が多い人ほどフレイルの相対リスクが
				Loss of	酸、一価不飽和					低かった[Q1:1.0 (REF)、Q2:0.93、Q3:0.92、
				Weight	脂肪酸、多価不					Q4:0.89, Q5:0.93;p-trend=0.03].
				(FRAIL) scale	飽和脂肪酸、ト					しかし、Model 3 でさらに食事の質で調整する
				,	ランス脂肪酸、					と、この関連は消失した[Q1:1.0 (REF)、Q2:
					食事中コレステ					0.97, Q3:0.98, Q4:0.97, Q5:1.06;
					ロール摂取量の					p-trend=0.06]。
					エネルギー比					p trend-0.00] <sub>o</sub>
					率、食事の質					
					(AHEI)、身体活					
	I				動					

(27) Buhl SF, 2022	横断研究	地域在住高	(4日間の食事記録 (平日3日+週末1	frailty instrument (Fatigue, low appetite, weakness, slowness and low physical activity から評 価)	性疾患の罹患 数、ポリファーマ シー、痛み (Brief pain inventory	上(平均値記		(範囲:0.51-1.71 g/kg/日)	は 身体的フレイル 2.7%	Model II(年齢と性別で調整)では、たんぱく質摂取量が多いとフレイル/プレフレイルリスクが低かった(OR: 0.22, 95%CI: 0.05-0.97, p=0.046)。 しかし、Model III でさらに chronic conditions で調整すると、たんぱく質とフレイルリスクとの間に有意な関連がなくなった(OR: 0.23, 95%CI: 0.05-1.09, p=0.064)。
(28) Konglevo Il DM. 2022	<ul><li>前向きコホート研究</li></ul>	(追跡期間 21 年間) 地域住民 3726 名 (37558 名)	・ベースライン時点では、2つの質問紙を用いて、34種の食品の日常的な摂取量を自己申告してもらった。 ・フォローアップ時には、261種類の食品を含む FFQ を実施した。	Modified Fried 基準	Screener)、嚥下機能、口ない体態、意図少、BMI、別にない体重、直が上の炎、BMI、別に下痢、型性性、大型性性、大型性性、大型性性、大型性性、大型性性、大型性、大型性性、大型性、大型	ン】 ロバスト:50.9 ±4.9 歳 プレフレイル/	女性 51.2%		Pre-frailty: 27% Frail: 1.0%	Fully adjusted model (年齢、性別、ベースラインの喫煙、教育レベル、BMI で調整; Model 2) において、ベースラインのたんぱく質摂取量が多いと、フォローアップ時点でのプレフレイル/フレイルのオッズが低下した(OR: 0.43, 95%CI: 0.31-0.58, p<0.001)。同じモデルで、フォローアップ時点でのたんぱく質摂取量が多いと同時点でのプレフレイル/フレイルのオッズも低下した(OR: 0.57, 95%CI: 0.46-0.72, p<0.001)。エネルギー摂取量、フォローアップ時点での共変量で調整してもこれらの関連は変わらなかった。 また、22 年間の追跡期間において、たんぱく質の摂取量が常に高かった人を基準(OR: 1.0)とすると、摂取量が減少した人(OR: 1.73, 95%CI: 1.22-2.46)、常に少なかった人(OR:
								1.14-1.20)		1.96, 95%CI: 1.38-2.78)、摂取量が増えた人 (OR: 1.70, 95%CI:1.20-2.44)は有意にプレフレイル/フレイルのオッズが高かった。

(29)	スペイン・前						男女			Model 3(性別、年齢、教育レベル、喫煙、肥
	向きコホート		ロイシン摂取量:	価基準	BMI、教育レベ		女性 53.5%	Median	症 17.4%	満、エネルギー摂取量、アルコール摂取、併
bello V.			Computer-assisted		ル、喫煙、余暇			Tertile1: 79.0	フレイル発症 8.2%	存疾患、HEIscore、EPA/DHA 摂取、カルシウ
2023	期間 21 年)		face-to-face dietary		における身体活			mg/kg/日		ム摂取量、ビタミン D 摂取量で調整)におい
		名	history.		動量、併存疾患			Tertile2: 97.7		て、ロイシン摂取量が多いほど下肢機能低下
					(2型糖尿病、	±6.57 歳		mg/kg/∃		(下肢機能低下の HR: tertile 1: 1.0, tertiile2:
					高血圧、心血管			Tertile3: 120.9		0.97, tertile3 0.70, pトレンド=0.01)、フレイル
					疾患、筋骨格系	±6.83 歳		mg/kg/∃		(フレイル HR : tertile 1: 1.0, tertile 2: 0.87,
					疾患、慢性肺疾			【たんぱく質摂取		tertile 3: 0.63, p トレンド=0.03) のハザード比が
					患、悪性腫			量】		低かった。この効果は余暇身体活動で調整し
					瘍)、食事の質			ロイシン摂取量3		ても残存した。
					(HEIscore)			分位ごと		
								Tertile1: 1.06 ±		
								0.25 g/kg/日		
								Tertile2: 1.22 ±		
								0.24 g/kg/日		
								Tertile3: 1.46 $\pm$		
								0.32 g/kg/日		
(30)	韓国	2019 年~	・たんぱく質摂取	Modified Fried	BMI、除脂肪体	81.5±4.3 歳	女性	【介入後のたんぱ	有病率記載なし	介入により Frailty score が有意に改善した。
Park W.	•4群対照単	2020 年	量:3 日間の食事記	評価基準	重、体脂肪率		女性 100%	く質摂取量】	全員が prefrail では	Frailty score の介入前後の変化
2023	盲検ランダ	地域在住の	録、弁当の残渣調		(BIA 法)、握			CG 群:36±	ある	CG $1.7 \pm 0.5 \rightarrow 1.6 \pm 0.7$
	ム化比較試	プレフレイ	査で調査。		力、下肢機能			13.2g/日		DG $1.8 \pm 0.5 \rightarrow 1.3 \pm 0.8 *$
	験	ル高齢者 60	・以下の介入を8週		(SPPB)、6 分間			DG 群:60.3±		ADG $1.8 \pm 0.5 \rightarrow 1.1 \pm 0.5*$
		名	間実施(各群15名		の歩行距離、血			18.5g/日		AEDG $1.7 \pm 0.5 \rightarrow 0.8 \pm 0.7*$
			ずつ)		圧、動脈硬化			ADG 群:61.1±		*:p<0.05
			①コントロール食					10.6g/∃		
			(DG):平日の昼夕					AEDG 群:61.4±		
			にたんぱく質 0.8					17g/日		
			g/kg/日を含む弁当							
			②有酸素運動+食							
			事(ADG):有酸素運							
			動(HRmax50-60%							
			相当)週3回×45							
			分+DG の弁当							
			③有酸素運動							
			+EMS+食事							
			(AEDG):有酸素運							
			動中に四肢に							
			EMS+DG の弁当							
			④対照群(CG):対							
			象者の普段のライフ							
			スタイルを維持							

(31) Yang	韓国	2016年	24 時間思い出し法	Modified Fried	年齢、性別、教	76.3±3.9 歳	男女	たんぱく質摂取量	フレイル 10.9%	Model1(年齢、性別、教育レベル、家庭収入、
N, 2023	•横断研究	地域在住高	たんぱく質摂取量	評価基準	育レベル、家庭		女性 51.7%	全体:54.4±0.8	プレフレイル 50.2%	独居、高血圧、中性脂肪、服薬数、咀嚼状況、
		齢者 954 名	の4つのカットオフ		収入、独居か否			g/日(14.8±		飲酒、身体活動で調整)では、たんぱく質摂取
			を使用:		か、慢性疾患の			0.1%E)		が多い方がフレイルのオッズは低下した(たん
			AMDR(エネルギー		診断(高血圧、			ロバスト:59.0±		ぱく質摂取量が 1 日 10g 増えるとフレイルの
			比 7-20%)、年齢と性		脂質異常症、2			1.3 g/日(15.0±		OR: 0.84, 95%CI: 0.73-0.96)。 しかしこの関連
			別に応じた RNI(高		型糖尿病)、服			0.2%E)		は、Model2 でさらに総エネルギー摂取量で調
			齢男性 55g/日、高		薬数、咀嚼状			プレフレイル:53.7		整すると打ち消された。たんぱく質摂取量のカ
			齢女性 45g/日)、		況、喫煙、身			±1.1 g/日(14.9		ットオフ値を用いた検討でもいずれも有意な関
			RNI(0.91g/kgBW/		長、体重、BMI、			$\pm 0.2\%E$ )		連なかった。炭水化物や脂質をたんぱく質で
			日)、韓国老年医学		血中 TG、HDL			フレイル:41.1±		置き換えてもフレイルリスク低減効果はなかっ
			会と韓国栄養学会		コレステロー			2.0 g/日(13.7±		た。
			が定めたサルコペ		ル、LDLコレス			0.3%E)		
			ニア予防のための		テロール、空腹					
			基準(1.2g/kgBW/		時血糖値、					
			目)		HbA1c、CRP					