

フレイル・認知症からみたエネルギー及び栄養素

研究協力者 大村卓也¹ 梅垣宏行²

研究分担者 朝倉敬子³

研究代表者 佐々木敏⁴

¹国立長寿医療研究センター代謝・内分泌研究部

²名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学老年科学

³東邦大学医学部社会医学講座予防医療分野

⁴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】

フレイル・認知症の発症及び重症化予防に資する食事や栄養を明らかにすることを目標に、文献検討を行った。フレイル・認知症とエネルギー及び栄養素との関連について、最近5年間の論文を中心に文献を収集した。文献を比較検討した結果、フレイルの定義が文献により異なること、研究の対象としている患者背景が研究ごとに多様であること、研究の中で示されたエネルギーや栄養素の算出・推定方法が異なることなど、研究結果の統合を困難にする要素が認められた。一方、多くの研究成果が一致して示す傾向として、フレイルに関しては、エネルギー・たんぱく質の摂取量が過少であっても過大であっても、フレイルの発症及び重症化のリスクになると考えられた。また、認知症については、ビタミンDや葉酸をはじめとする複数の栄養素で研究の進展が認められ、それらの摂取不足は認知機能低下につながる可能性が示された。文献レビューにおける文献の選択・除外基準を確立するとともに、定性的な関連が示された食事の要素については、定量的な関連を明らかにしていくことが、高齢者の食事のエビデンスを充実させるうえで、重要になると考えられた。

A. 背景と目的

超高齢社会の到来に伴い、健康寿命の延伸は、個人にとっても社会にとっても益々重要な課題になる。「高齢者」には、健康状態を含め、多様な人が包摂されている。多様な高齢者において、食事と生活機能の関連や、身体機能や認知機能の維持に資する食事や栄養を明らかにしていくことが、特に重要と考えられる。

身体機能や認知機能に関連する病態・疾患として、フレイルと認知症に注目し、エネルギー及び栄養素との関連を文献的に検討した。

B. 方法

「日本人の食事摂取基準(2020年版)」の

「高齢者」の項に記載されているエネルギー及び栄養素の各項目に関して、フレイル・認知症に関連する文献を収集した。その一部を本稿に記載する。

フレイルとの関連が特に深いと考えられる、エネルギー・たんぱく質・ビタミンDについては検索式を用いて、PubMedで最近5年間の文献検索を行った。検索結果をもとに、「日本人の食事摂取基準」の策定に資する可能性がある文献を、老年医学の視点から抽出した。

検索式を以下に記載する。(((“aged”[Mesh Terms] OR “aged, 80 and over”[MeSH Terms] OR “geriatrics”[MeSH Terms] OR “frailty”[Mesh Terms]) AND (“各要素”)) AND ((death OR mortality OR event OR functional disability OR life expectancy OR

longevity OR long-term care OR nursing care OR disability))) AND (cohort studies OR cohort OR prospective OR risk ratio OR relative risk OR hazard ratio OR rate ratio OR incident rare ratio OR odds ratio)。各要素には“energy intake”、“protein intake”、“vitamin d intake”をそれぞれ入力した。検索日は 2023 年 9 月 15 日である。

認知症については、検索式を用いた文献収集は行わなかったが、「日本人の食事摂取基準(2020 年版)」の「認知機能低下及び認知症と栄養との関連」に記載されている「葉酸、ビタミン B₆、ビタミン B₁₂」「n-3 系脂肪酸」「ビタミン D」「ビタミン E、ビタミン C」の項で触れられているものについて、最近 5 年間を中心に文献を収集した。

C. 結果

C-1. フレイルとエネルギー・たんぱく質・ビタミン D

エネルギーは 244 件、たんぱく質は 151 件、ビタミン D は 14 件の文献が PubMed で検索された。この中で、「論文の対象者が高齢者に限定されていない」「論文の目的がエネルギー・栄養素の摂取量を特定するものではない」文献を中心に除外した。抽出した文献を表 1 に示す¹⁻¹⁹⁾。

C-2. 認知症と栄養素

栄養と認知機能の関連に関する研究数はこの 5 年間で増加した。

C-2-1. 葉酸、ビタミン B₆、ビタミン B₁₂

ホモシステインは、必須アミノ酸メチオニンの代謝過程で生成され、その代謝にビタミン B 群(葉酸、ビタミン B₆、ビタミン B₁₂)が関与し、いずれのビタミンが不足しても、血中総ホモシステイン濃度は上昇する。ホモシステインは、血管への影響(脳卒中、虚血性心疾患など)の他、神経毒性が指摘されている²⁰⁾。認知症を引き起こす病態や生活習慣が、結果として血中総ホモシステイン値を上昇させる場合もあ

るが、血中総ホモシステイン高値は、認知症及びアルツハイマー病発症の危険因子であるという概念が確立しつつある²¹⁾。

血中総ホモシステインの低下が認知症の集団帰属リスクの軽減に寄与するという仮説に基づいて、葉酸を中心に²²⁾、ビタミン B 群の補充の有効性が注目されている。血中総ホモシステイン濃度と認知症リスクは直線的に増加するわけではなく、暴露反応関係は血中濃度が比較的高い範囲で観察されやすいとされる^{23,24)}。ビタミン B 群の補充は、血中ホモシステイン値の高い高齢者で認知機能低下を抑制する可能性が示唆されている^{25,26)}。

C-2-2. n-3 系脂肪酸

n-3 系脂肪酸は、抗炎症作用や神経細胞保護機能を有し²⁷⁾、認知症予防に有効な可能性があるが、疫学的エビデンスは一致していない。観察研究では、17 の研究で認知症に対して有益とされるが、3 つの研究で否定されている。介入研究では、8 つの研究で n-3 系脂肪酸の補充は有益な関連があったが、5 つの研究では認知症に対する効果は認められなかった²⁸⁾。また、既にアルツハイマー病の診断を受けている者を対象としたランダム化比較試験の結果をまとめたメタ解析では、アルツハイマー病患者の認知機能・日常生活機能・精神症状に対する n-3 系脂肪酸の効果は認められなかった²⁹⁾。認知機能が正常、あるいは軽度認知機能障害の患者の一部で、長期補充はメリットがある可能性がある³⁰⁾。

C-2-3. ビタミン D

ビタミン D と認知症の関連は広く研究されてきたが、現状では一貫した結果は得られていない。ただ、不足が認知症発症のリスクになることを支持する疫学的データは増加している。55 歳から 69 歳の 269,229 人を対象に血中ビタミン D 濃度と認知症との関連を検討した前向きコホート研究では、ビタミン D 低値(血中 25-OHD 濃度 12-20 ng/mL)で、認知症、アルツハイマー病、血管性認知症の全ての発症

リスクが上昇した³¹⁾。同様に、12件の前向きコホート研究と4件の横断研究のメタ解析では、血中25-OHD濃度が20 ng/mL未満で、認知症、アルツハイマー病ともに発症リスクが上昇した³²⁾。認知症の発症に関する7つのコホート研究のシステマティック・レビューでは、血中ビタミンD濃度が35 ng/mLまでの範囲では、ビタミンDの血中濃度が高い方が認知症の発症リスクが低くなるが、それ以上の血中濃度では、明確な関連を見出せなかった³³⁾。ビタミンDの摂取不足が認知機能低下と関連する可能性はあるものの、その補充が認知症予防につながるかについてはさらなる検討が必要になる。

C-2-4. ビタミンE、ビタミンC

抗酸化機能を有する栄養素と認知機能並びに認知症との関連も注目されており、主にビタミンE及びビタミンCとの関連を検討した観察研究が多く報告されている。しかしながら、ビタミンEが認知機能やアルツハイマー病発症リスクを改善するという明確なエビデンスは、現時点ではなかった^{26,34)}。ビタミンCを平均5年から10年間摂取した場合、全体的な認知機能が向上するという確実性の低いエビデンスが得られた²⁶⁾。

C-2-5. その他の栄養素

亜鉛は脳内に多く分布し、神経伝達において重要な役割を果たすことから³⁵⁾、その欠乏も過剰も認知機能に悪影響を及ぼすとされ、亜鉛の恒常性の維持が重視されつつある^{36,37)}。

D. 考察

エネルギー・たんぱく質・ビタミンDに関して、過剰もなく不足もない摂取が、身体機能の維持の観点から重要と考えられた。

ビタミンB群、n-3系脂肪酸、ビタミンDに関して、適切な摂取が、認知機能の維持の観点から重要と考えられた。

これらの知見を「日本人の食事摂取基準」に取り入れるに際し、以下の障壁を認めた。①フ

レイルの定義が文献により異なる場合があった。②研究対象者に関して、年齢だけではなく、身体機能、認知機能、併存疾患をはじめとする患者背景が研究ごとに多様であった。③エネルギー・栄養素の摂取状況を評価する際に、質問紙を用いた研究論文が多く確認されたが、用いられた質問紙は研究により異なっていた。④研究の評価項目・アウトカムも多様であった。⑤食事が身体機能や認知機能に影響するにはある程度の期間が必要と考えられるが、観察期間や介入期間が短期間である研究が多かった。⑥食事介入では、補助食品やサプリメントを用いた研究も多く認められた。今後、こうした点への対応を定めていく必要がある。

E. 結論

フレイル・認知症の発症及び重症化予防に資する食事や栄養を明らかにする上で、現状と課題を概説した。

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). Watanabe D, et al. Doubly labelled water-calibrated energy intake associations with

- mortality risk among older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023 Feb;14(1):214–225.
- 2). Sandoval-Insausti H, et al. Ultra-processed Food Consumption and Incident Frailty: A Prospective Cohort Study of Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 May 22;75(6):1126–1133.
 - 3). Zhang S, et al. Ultra-processed food intake is associated with grip strength decline in middle-aged and older adults: a prospective analysis of the TCLSIH study. *Eur J Nutr*. 2022 Apr;61(3):1331–1341.
 - 4). Gajewska D, et al. Dietary Intervention Effectiveness, Clinical Outcomes and Nutrient and Salicylate Intakes in Older Adults Living in Long-Term Care Homes: The Results from the Senior's Plate Project. *Nutrients*. 2022 Feb 18;14(4):871.
 - 5). Tangvik RJ, et al. Effects of oral nutrition supplements in persons with dementia: A systematic review. *Geriatr Nurs*. 2021 Jan–Feb;42(1):117–123.
 - 6). Madeira T, et al. Nutritional intake and malnutrition in institutionalised and non-institutionalised older adults. *Br J Nutr*. 2022 Sep 14;128(5):921–931.
 - 7). Lengelé L, et al. Association between Changes in Nutrient Intake and Changes in Muscle Strength and Physical Performance in the SarcoPhAge Cohort. *Nutrients*. 2020 Nov 13;12(11):3485.
 - 8). Parsons TJ, et al. Healthier diet quality and dietary patterns are associated with lower risk of mobility limitation in older men. *Eur J Nutr*. 2019 Sep;58(6):2335–2343.
 - 9). Yeung SSY, et al. Protein and physical activity in older persons. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2021 Jan;24(1):42–47.
 - 10). Coelho-Junior HJ, et al. Protein Intake and Frailty: A Matter of Quantity, Quality, and Timing. *Nutrients*. 2020 Sep 23;12(10):2915.
 - 11). Hruby A, et al. Protein Intake and Functional Integrity in Aging: The Framingham Heart Study Offspring. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Jan 1;75(1):123–130.
 - 12). Mendonça N, et al. Protein Intake and Disability Trajectories in Very Old Adults: The Newcastle 85+ Study. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Jan;67(1):50–56.
 - 13). Teh R, et al. Dietary Protein Intake and Transition between Frailty States in Octogenarians Living in New Zealand. *Nutrients*. 2021 Aug 19;13(8):2843.
 - 14). Mendonça N, et al. Protein intake and transitions between frailty states and to death in very old adults: the Newcastle 85+ study. *Age Ageing*. 2019 Dec 1;49(1):32–38.
 - 15). Mendonça N, et al. Low protein intake, physical activity, and physical function in European and North American community-dwelling older adults: a pooled analysis of four longitudinal aging cohorts. *Am J Clin Nutr*. 2021 Jul 1;114(1):29–41.
 - 16). Otsuka R, et al. Dietary factors associated with the development of physical frailty in community-dwelling older adults. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(1):89–95.
 - 17). Orces C. Vitamin D concentrations among older adults according to physical disability status: NHANES 2007–2014. *Nutr Hosp*. 2019 Jul 1;36(3):571–577. English.
 - 18). 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 Apr 8;13(4):1231.
- 19). Albrecht BM, et al. Adherence to Lifestyle Recommendations for Bone Health in Older Adults with and without Osteoporosis: Cross-Sectional Results of the OUTDOOR ACTIVE Study. *Nutrients*. 2022 Jun 14;14(12):2463. doi: 10.3390/nu14122463.
 - 20). Hainsworth AH, et al. Homocysteine, hyperhomocysteinemia and vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID). *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(5):1008-17.
 - 21). Smith AD, et al. Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(2):561-70.
 - 22). Gil Martinez V, et al. Vitamin Supplementation and Dementia: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022;14(5).
 - 23). Chen S, et al. Serum homocysteine and risk of dementia in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(5):540-6.
 - 24). Wang Z, et al. B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2022;80(4):931-49.
 - 25). McGrattan A, et al. Nutritional interventions for the prevention of cognitive impairment and dementia in developing economies in East-Asia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(7):1838-55.
 - 26). McCleery J, et al. Vitamin and mineral supplementation for preventing dementia or delaying cognitive decline in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD011905.
 - 27). 橋本 道男. 脳・神経機能維持と n-3 系脂肪酸. *日本薬理学雑誌*. 2018;151(1):27-33.
 - 28). Yanai H. Effects of N-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Dementia. *J Clin Med Res*. 2017;9(1):1-9.
 - 29). Burckhardt M, et al. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):Cd009002.
 - 30). Saleh RNM, et al. Fish, n-3 fatty acids, cognition and dementia risk: not just a fishy tale. *Proc Nutr Soc*. 2022;81(1):27-40.
 - 31). Chen LJ, et al. The associations of serum vitamin D status and vitamin D supplements use with all-cause dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia: a UK Biobank based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2024.
 - 32). Chai B, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: an updated meta-analysis. *BMC Neurol*. 2019;19(1):284.
 - 33). Jayedi A, et al. Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of dose-response (dagger). *Nutr Neurosci*. 2019;22(11):750-9.
 - 34). Farina N, et al. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD002854.
 - 35). 川原 正博, 他. 亜鉛による神経細胞死と老年性認知症. *日本毒性学会学術年会*. 2019;46.1:S28-1.
 - 36). Li Z, et al. The Important Role of Zinc in Neurological Diseases. *Biomolecules*. 2022;13(1).
 - 37). Narayanan SE, et al. Molecular mechanism of zinc neurotoxicity in

Alzheimer's disease. Environ Sci Pollut
Res Int. 2020;27(35):43542-52.

表 1. フレイルとエネルギー・たんぱく質・ビタミン D に関する文献

| 著者、発表年 | PMID、引用番号 | 文献種別、研究デザイン | エネルギー・栄養素との関連についての情報 |
|----------------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Watanabe D, et al, 2022 | 36426760 ¹⁾ | Prospective cohort study | Body mass index と死亡リスク |
| Sandoval-Insausti H, et al, 2020 | 31132092 ²⁾ | Prospective cohort study | 超加工食品摂取とフレイルリスク |
| Zhang S, et al, 2022 | 34791509 ³⁾ | Prospective cohort study | 超加工食品摂取と握力 |
| Gajewska D, et al, 2022 | 35215521 ⁴⁾ | Dietary intervention | 補助食品を含む栄養介入と栄養状態 |
| Tangvik RJ, et al, 2020 | 33383439 ⁵⁾ | Systematic Review | 経口栄養補助食品と栄養状態・認知機能・身体機能 |
| Madeira T, et al, 2021 | 34583786 ⁶⁾ | Cross-sectional study | 食事摂取状況と栄養不良リスク |
| Lengelé L, et al, 2020 | 33202805 ⁷⁾ | Prospective cohort study | 食事摂取状況と歩行速度・筋力 |
| Parsons TJ, et al, 2019 | 30039434 ⁸⁾ | Observational study | 食事摂取状況と移動能力 |
| Yeung SSY, et al, 2021 | 333262009 ⁹⁾ | Review | たんぱく質摂取と身体活動 |
| Coelho-Junior HJ, et al, 2020 | 32977714 ¹⁰⁾ | Review | たんぱく質摂取とフレイル |
| Hruby A, et al, 2020 | 30247514 ¹¹⁾ | Observational study | たんぱく質摂取量と身体機能 |
| Mendonça N, et al, 2019 | 30382594 ¹²⁾ | Prospective cohort study | たんぱく質摂取量と disability |
| Teh R, et al, 2021 | 34445004 ¹³⁾ | Comparative Study | 食事摂取状況とフレイル |
| Mendonça N, et al, 2019 | 31711099 ¹⁴⁾ | Prospective longitudinal study | 食事摂取状況とフレイル |
| Mendonça N, et al, 2021 | 33829238 ¹⁵⁾ | Meta-analysis | たんぱく質摂取と身体機能 |
| Otsuka R, et al, 2019 | 30569075 ¹⁶⁾ | Prospective cohort study | 食事摂取状況とフレイル |
| Orces C, 2019 | 31033332 ¹⁷⁾ | Cross-sectional study | ビタミン D 摂取と physical disability |
| Moradell A, et al, 2021 | 33917848 ¹⁸⁾ | Cross-sectional study | 食事摂取状況とフレイル |
| Albrecht BM, et al, 2022 | 35745193 ¹⁹⁾ | Cross-sectional study | ビタミン D・カルシウム摂取と骨粗鬆症 |

