

平成 29 年度学位論文
中鎖脂肪酸、ロイシン、ビタミン D による
フレイル高齢者の筋肉、認知機能の改善効果

阿部 咲子

第 1 章 序論

今後、超高齢社会では、健康寿命の延伸や介護予防の視点から、後期高齢者 (75 歳以上) が陥りやすい「低栄養」、「栄養欠乏」の問題の重要性が高まると予想される。要介護状態になる原因として、「認知症」や「転倒」と並んで「高齢による衰弱」があり、老年医学で「虚弱 : frailty (フレイルティ、またはフレイル)」と呼ばれている。フレイルは、低栄養、高齢者の身体機能障害のリスク因子や転倒のリスク因子として加齢に伴う筋力の減少、または老化に伴う筋肉量の減少 (サルコペニア) とも関連する。

高齢者の更なる増加が予測され、医療、介護、福祉、その他多くの分野に関わる超高齢社会が抱える大きな課題である。また、認知症高齢者は認知症に罹患していない高齢者に比べて 8 倍転倒しやすいと報告されており、フレイルやサルコペニア、認知症は相互に関連し、予防することは要介護化予防につながり、介護費用や医療費の抑制にも貢献できると思われる。

第 2 章 目的

要介護状態にある高齢者を対象に、身体に負担が多いレジスタンストレーニングを行わず、効果的な栄養素の組み合わせを摂取することにより、筋肉量や筋力、筋肉機能が改善できるか調査した。具体的には、90日間、毎日夕食にロイシン1.2gを含むEAA 3gとビタミンD 20 μ g (800 IU)、中鎖脂肪酸 (MCT) 6gを同時に摂取すると、積極的に運動を行わなくても、要介護状態にある高齢者の筋肉量や筋力、筋肉機能、及び認知機能の改善が認められるかを調査した。

第 3 章 研究方法

第 1 節 サンプルサイズと参加者

本研究では、介護老人保健施設に入所している 65 歳以上の入所者 (n=65) を対象とした。下記の除外基準に基づき、参加者 25 人を除き、参加者 2 人は介入開始前に他施設に移動することとなり、合計 38 人 (平均年齢 86.6 ± 4.8 (\pm SD) で男性 11 人と女性 27 人) で調査を開始した。

除外基準

- A. 経腸栄養法や静脈栄養法などの治療を必要としている者
- B. 重度な嚥下障害があり、経口摂取不能な者
- C. I型糖尿病、また、重篤な心疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患のある者
- D. 空腹時血糖値 200 mg/dl 以上の者
- E. Creatinine 1.5 mg/dl 以上の者
- F. CRP 2.0 mg/dl 以上の者
- G. BMI (Body mass index) 23.0 kg/m² 以上の者
- H. 該当する食品アレルギーのある者

本研究は、昭和女子大学のヒトを対象とした倫理委員会によって承認された (第 14-10)。倫理審査の手順としては、本校のヒトを対象とした倫理委員会や 1975 年のヘルシンキ宣言 (1983 年に改訂) に従い行なった。

本研究は、横浜市にある介護老人保健施設スカイで 2014 年 9 月から 2014 年 12 月に行った。

第 2 節 研究デザイン

38 人の参加者を無作為に 3 つの群に割り当て、無作為化並行比較群間介入試験を 3 ヶ月間実施した。第 1 群 (n=13; 男性 n=4、女性 n=9; 平均年齢 85.5 ± 3.7 歳) は、ロイシン + ビタミン D (LD) に、MCT を含むサプリメントを摂取した LD + MCT 群。第 2 の群 (n=13; 男性 n=4、女性 n=9; 平均年齢 87.7 ± 3.9 歳) は、比較対照群として、LD に LCT を含むサプリメントを摂取した LD + LCT 群。第 3 の群 (n=12; 男性 n=3、女性 n=9; 平均年齢 86.8 ± 6.5 歳) は、介入せず、普段通りの生活を送らせた Control 群の 3 群に分けた。

ベースライン、及び 3 ヶ月間の介入後 (3 ヶ月後) に参加者の筋肉量や筋力、筋肉機能、及び認知機能を評価した。

第 3 節 本研究で使用したサプリメント

ロイシンとビタミン D を含むサプリメント (アミノケアゼリー ロイシン 40) は、味の素株式会社から購入した。アミノケアゼリー ロイシン 40 のチューブ 1 本 (100 g, 30 kcal) を、夕食の開始時に提供した。アミノケアゼリー ロイシン 40 1 本あたり、必須アミノ酸 3 g (ロイシン 1.2 g、イソロイシン 0.3 g、バリン 0.3 g、他のアミノ酸 1.2 g)、炭水化物 9.7 g、ナトリウム 75 mg、ビタミン D 20 µg (800 IU)、ビタミン B₁ 0.2 mg、ビタミン B₆ 0.2 mg、ビタミン B₁₂ 0.4 µg、水分 87 g である。

MCTs (全脂肪酸の C8:0 75%、C10:0 25%)、そして LCTs (全脂肪酸の C18:1 64%、C18:2 19%、及び C18:3 9%) 日清オイリオグループ(株) (神奈川県、日本) から提供された。6 g/日の MCTs (50 kcal; 8.3 kcal/g) または LCTs (54 kcal; 9 kcal/g) は、夕食の主食や汁物などに混ぜた。

Control 群と比較して、介入群である LD + MCT 群は合計 80 kcal/日、LD + LCT 群では合計 84 kcal/日の摂取エネルギー量の増加となった。

第 4 節 習慣的な食事摂取量の推定

介護老人保健施設に入所中、朝食、昼食、夕食は施設から提供された。個々の参加者に提供する各個人別食事のエネルギー量は、各個人の推定した基礎エネルギー消費量、及び身体活動レベルなどから計算した。管理栄養士は、家族から差し入れられた間食を記録し、残した食事を計量することにより、参加者の実際の食事摂取量を推定した。

ベースラインと介入期間の各個人の習慣的なエネルギーと栄養素摂取量を推定するために、ベースラインと介入期間ともに 7 日間ずつ (13~15 日毎) の食品摂取量を求め、日本食品成分表 2010 年版を用いてエネルギーと栄養素摂取量を計算した。そして、各群の 1 日の平均エネルギーと各栄養素摂取量は、個々の参加者のエネルギーや栄養素の 1 日摂取量の平均値 (習慣的摂取量) を更に平均して求めた。

第 5 節 サルコペニア評価項目

1. 身体計測 (筋肉量推定を含む)

体重、身長、上腕周囲長 (Arm Circumference: AC)、上腕三頭筋皮下脂肪厚 (Triceps Skinfold Thickness: TSF)、下腿周囲長 (Calf Circumference: CC) を計測し、体格指数 (Body Mass Index: BMI)、上腕筋面積 (Arm Muscle Area: AMA) については、 $BMI = \text{体重 (kg)} / \text{身長 (m)}^2$ 、 $AMA = (AC - \pi \times TSF / 10) \times 2 \div 4\pi$ の式からそれぞれ算出し、ベースラインと 3 ヶ月後の評価として用いた。

2. 筋力と持久力

握力は、肘をかけず上肢を体側に垂らした状態で、デジタルハンドグリップダイナを用いて測定した。測定後には、15 秒間の休憩時間を設け、両手 3 回ずつ測定し、左右それぞれの最大値を用いた。

大腿四頭筋持久力は、参加者が背もたれのある椅子に座り、膝を床から並行に上げ、踵が床から 90 度で保持できる時間を測定した。

2.1 最大歩行速度

自力歩行 (独歩) 可能な参加者には、可能な限り速く 10 m 歩くように、また自力歩行 (独歩) 困難な参加者には、可能な限り速く平行棒を使い 2.85 m 歩くように指示した。歩行速度は、歩行時間と距離から算出した。

2.2 下肢反復開閉運動

椅子に座った状態で 10 秒間、両下肢を同時に繰り返し開閉する回数を数えることで特別

な機器を使用せずに、敏捷性を推定できる。

第6節 認知機能評価項目

参加者の認知機能を推定するために、2つの異なる検査を用いた。MMSEは参加者自身が質問に答え、N式老年者用精神状態尺度 (NM スケール) は介護者または観察者が質問に答える調査法である。

MMSEは、主に認知機能検査として、世界中で使用され、合計得点は30点で、“見当識 (10点)”、“即時想起 (3点)”、“注意と計算 (5点)”、“遅延再生 (3点)”、及び“言語 (9点)”の領域が測定できる。

NMスケールは、精神状態評価のための単純な行動評価尺度として日本で開発され、合計得点は50点で、“家事・身辺整理 (10点)”、“関心・意欲・交流 (10点)”、“会話 (10点)”、“記録・記憶 (10点)”、“見当識 (10点)”の領域が測定でき、日常生活の状態が推定できる。参加者個々のNMスケールの得点は、勤務年数が長い常勤介護職員3人が評価し、中央値、または頻回値を用いた。

MMSEとNMスケールともに得点が高い方が、認知機能が良いと評価される。

第7節 統計解析

すべてのデータは平均値 ± 標準偏差 (SD) として示し、変化の差 (差 = 介入後の値 - ベースラインの値) を群間で比較した。共変量として、年齢 (認知能検査のみ)、ベースライン値を調整し、共分散分析 (ANCOVA) にて評価した。ANCOVAが有意であった場合には、Bonferroni補正試験 (post-hoc test) で、介入前後差の各群との比較と群内のベースライン値と介入後との間の変化を比較した。相対的变化 (%差) の割合は以下のように算出した。

$$\% \text{差} = (\text{介入後の平均値} - \text{ベースラインの平均値}) / \text{ベースラインの平均値} \times 100$$

この値は、効果の程度を記載するために用いた。

欠損値 (ベースラインと介入後に採取できなかった値) は、解析に含まなかった。

すべての統計分析は、SPSS 20.0 ソフトウェアプログラム (IBM、シカゴ、IL) を用いて行い、いずれも危険率 0.05 未満 ($P < 0.05$) を統計的有意差とした。

第4章 結果

第1節 参加者及びコンプライアンス

38人の参加者を登録したが、Control群からは嚥下障害の治療のために転院、LD + LCT群からは終末期ケアに適している特別養護老人ホームへ移動し、男性2人が介入期間中に脱落、参加者の総数は36人になった。参加者の特性に関する群間での差は認められなかった。参加者のサプリメント、及び油脂の摂取量のコンプライアンスは100%であり、下痢などの副作用は報告されなかった。

第2節 食事摂取量 (追加したサプリメント、及び油脂は除く)

ベースライン、及び介入期間中の各群のエネルギー、3大栄養素、いくつかの微量栄養素の習慣的な摂取量を求め、介入で用いたサプリメントや油脂は含めず求めた。エネルギー、タンパク質、脂肪、炭水化物、ナトリウム、またはビタミンの摂取量の変化、及びベースライン値に関して、群間の違いは認められなかった。

第3節 サルコペニア

1. BMI と推定筋肉量

体重とBMIにおける介入前後の差の違いは群間で有意であった ($P \leq 0.004$)。体重とBMIの増加は、Control群よりもLD+MCT群、及びLD+LCT群において大きかった ($P < 0.05$)。3ヶ月の介入後、体重がLD+MCT群、及びLD+LCT群で、それぞれ2.5% ($P < 0.01$) と1.8% ($P < 0.01$) 増加した。介入群における体重とBMIの増加は、サプリメント、及び油脂の摂取により3ヶ月間で7200 kcal程度の増加によるものかもしれない。

皮下脂肪厚の目安である右TSFの介入前後の差の違いは群間で有意であった ($P = 0.001$)。右TSFの増加は、他の2群よりもControl群で大きかった ($P < 0.05$)。3ヶ月の介入後、Control群の右TSFは41.7%増加した ($P < 0.001$)。計算して求めた、骨格筋量の目安であるAMAは、TSFの変化を反映していた。右AMAの介入前後の差の違いは群間で有意であった ($P = 0.003$)。右AMAの増加は、Control群に比べ、LD+MCT群において大きかった ($P < 0.05$)。3ヶ月後、LD+LCT群とControl群の右AMAは、それぞれ-6.0% ($P < 0.05$) と、-11.6% ($P < 0.01$) 減少した。

2. 筋力と持久力

右握力の介入前後の差の違いは群間で有意であった ($P = 0.012$)。右握力の増加は、Control群よりもLD+MCT群において大きかった ($P < 0.05$)。3ヶ月後、LD+MCT群の右握力は1.2 kg増加した (13.1%) ($P < 0.01$)。

大腿四頭筋持久力は、参加者が座位にて水平位置で各下肢を保持できた時間の長さで推定した。左右の膝伸展時間の介入前後の差の違いは群間で有意であった ($P = 0.005$, $P = 0.003$)。左右の膝伸展が維持された時間は、LD+LCT群よりもLD+MCT群でより長かった ($P < 0.05$)。

3. 筋肉機能

歩行速度の介入前後の差の違いは群間で、Kruskal-Wallis検定で、有意であった ($P = 0.022$)。歩行速度の増加量は、LD+LCT群よりもLD+MCT群で大きかった ($P < 0.05$)。3ヶ月後、LD+MCT群では歩行速度が12.5%増加した ($P < 0.05$)。

10秒間の下肢反復開閉運動の回数における介入前後の差の違いは群間で有意であった ($P < 0.001$)。下肢反復開閉運動の回数は、LD+LCT群とControl群よりもLD+MCT群で大

きかった ($P < 0.05$)。3ヶ月後、LD + MCT 群では下肢反復開閉運動の回数は 68.2%増加した ($P < 0.001$)。

第4節 認知機能

1. MMSE

MMSE の総合得点での介入前後の差の違いは群間で有意であった ($P = 0.017$)。MMSE 得点の増加は、Control 群よりも LD + MCT 群において高かった ($P < 0.05$)。3ヶ月後、LD + MCT 群では MMSE 総合得点が 10.6%増加した (16.6 点から 18.4 点、 $P < 0.05$)。

2. NM スケール

NM スケールの総合得点での介入前後の差の違いは群間で有意であった ($P < 0.001$)。NM スケールの増加した総合得点は、LD + LCT 群と Control 群に比べ LD + MCT 群でより大きかった ($P < 0.05$)。3ヶ月後、LD + MCT 群では 30.6% (24.6 点から 32.2 点、 $P < 0.001$) 増加したのに対し、LD + LCT 群と Control 群ではそれぞれ -11.2% (31.2 点から 27.7 点、 $P < 0.05$) と、-26.1% (27.2 点から 20.1 点、 $P < 0.001$) 減少した。

NM スケールの 5 つの項目全て、介入前後の差の違いは群間で有意であった ($P \leq 0.001$)。“家事・身辺整理”、“関心・意欲・交流”、“会話”、“記銘・記憶”の項目の得点の増加は、LD + LCT 群より、LD + MCT 群で大きかった ($P \leq 0.05$)。3ヶ月後、得点の大きな増加は“会話” (46.0%、 $P < 0.001$)、及び“記銘・記憶” (42.6%、 $P < 0.001$) の領域で観察されたが、“家事・身辺整理” (23.5%、 $P < 0.01$)、“関心・意欲・交流” (35.1%、 $P < 0.001$) は比較的小さかった。“記銘・記憶”と“会話”の改善も、LD + MCT 群で明らかに示された。

第5章 考察

本研究で、夕食時に MCT 6 g とロイシン 1.2 g、ビタミン D 20 μ g を多く含むサプリメントの同時摂取を 3ヶ月間行くと、要介護状態にある高齢者の筋力、筋肉機能、及び認知機能が改善することが示された。これらの良好な効果は、ロイシンとビタミン D を多く含むサプリメントと LCT 6 g を摂取した参加者では観察されなかった。この結果は、MCT がこれらの好ましい効果をもたらす、重要な栄養素であることを示している。更に介入期間中、下痢などの症状は認められず、MCT 6 g とロイシン 1.2 g、ビタミン D 20 μ g を多く含むサプリメントの同時摂取の異常値は認められず、特に問題ないことが推定された。

第1節 サルコペニア

ロイシン 1.2 g を含む EAA 3 g、ビタミン D 20 μ g (800 IU)、MCT 6 g の補給で、筋力、筋肉機能の改善が認められた。LD + MCT 群で観察された有意な差は、MCT の追加によるものと考えられる。

MCFAs (8:0 + 10:0) の通常の摂取量は 100 mg/日程度であり、本研究で投与した 6 g に比べ、非常に少ない。介入により栄養素の摂取量は、通常ビタミン D 摂取量の 3 倍程度の増加、通常ロイシン摂取量の 30% 程度の増加、通常 MCT 摂取量の 60 倍程度の増加を示した。介入群におけるナトリウム (3%)、ビタミン B₁ (15%)、ビタミン B₆ (11%)、及びビタミン B₁₂ (9%) においては多少の増加があったが、ほんのわずかである。したがって、摂取した量を考慮すると、MCT とビタミン D が有効な効果の原因となった栄養素であるかもしれない。MCT とビタミン D が転写を亢進し、筋肉でのタンパク質合成を誘導し、筋肉機能を良くした可能性もある。一方、ロイシン、及び MCT の同時摂取においては、ロイシンは少量でも良好な効果をもたらした可能性も否定できない。

第 2 節 認知機能

本研究では、要介護状態にある高齢者に、3 ヶ月間、連日、夕食に MCT 6 g、ロイシン、ビタミン D を多く含む補助食品を投与すると、認知機能の改善に有効であったことも示している。

本研究では、MCT 6 g/日と少量ではあるが、NM スケールでの顕著な得点の増加、及び MMSE の有意な得点の増加が認められ、認知機能の改善効果が観察されている。MCT は摂取 3 時間後に分解が最大となり、10 時間以内にほとんど分解される。MMSE は摂取後 20～23 時間後に調査したため、NM スケールほどの得点の増加が認められなかった可能性もある。また、本研究での認知機能の改善効果は、MCT、ロイシン、及びビタミン D を組み合わせて摂取したためとも考えられる。ロイシン補充の RCT が認知機能改善を示さなかったため、ロイシン自体が認知機能の改善に寄与する可能性は低い。しかしながら、ビタミン D は、認知機能に寄与する可能性がある。最近のメタ・アナリシスは、ビタミン D 血清濃度が低い人ほど認知機能が低く、AD のリスクが高いことを示している。したがって、ビタミン D と MCT との組み合わせが、MCT 単独よりも、より有効な効果をもたらした可能性がある。

第 6 章 結論

高齢者施設という管理された中で、平均 87 歳の高齢者に対して、3 ヶ月間、連日夕食に EAA 3 g/日 (ロイシン 1.2 g/日)、ビタミン D 20 μ g (800 IU)、MCT 6 g を同時に摂取すると、要介護状態にある高齢者の筋力や筋肉機能、認知機能が改善する可能性が示された。これらの栄養補給食品の同時摂取は高齢者の日常活動 (食事、排泄、入浴など) の改善に有用だと考えられる。