

博士学位論文

高齢者における栄養状態と炎症および日常生活自立度との関連性

Associations of nutrition status with inflammation and
the activity of daily living in the elderly

2015年2月

静岡県立大学大学院

生活健康科学研究科

食品栄養科学専攻

博士後期課程

栄養生理学研究室

麻植 有希子

目次

略語一覧表	1
序論	2
第1章 在宅高齢者における炎症と栄養状態との関連性	4
1. 序	5
2. 方法	6
1) 対象者	6
2) 測定項目	6
3) 統計解析	6
3. 結果	8
4. 考察	14
5. 要約	16
第2章 高齢者施設における要介護高齢者の介護度と栄養状態の関連性	17
1. 序	18
2. 方法	19
1) 対象者	19
2) 測定項目	19
3) 統計解析	19
3. 結果	21
4. 考察	33
5. 要約	35
総括	36
引用文献	38
謝辞	42
業績目録	43

略語一覧表

ADL	activity of daily living (日常生活動作)
ALT	alanine aminotransferase (アラニンアミノ基転移酵素)
AST	aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノ基転移酵素)
BMI	body mass index (肥満指数)
CRP	C-reactive protein (C反応性タンパク質)
eGFR	estimated glomerular filtration rate (推算糸球体濾過量)
γ -GTP	γ -glutamyl transferase (γ -グルタミルトランスフェラーゼ)
HbA1c	hemoglobin A1c (ヘモグロビン A1c)
IL-6	interleukin-6 (インターロイキン-6)
JDS	The Japan Diabetes Society (日本糖尿病学会)
QOL	quality of life (生活の質)
TNF- α	tumor necrosis factor- α (腫瘍壊死因子- α)

序論

日本では、急速に少子高齢化が進み、総人口に占める 65 歳以上の高齢者の比率は近年 23%を超え、超高齢社会に突入している。社会の高齢化に対応し、1997 年の国会で制定された介護保険法に基づき、介護保険が 2000 年 4 月より施行された。世界に類を見ない急速な高齢化の進展にともない、寝たきりや認知症などを要因とする要介護高齢者が増えている。しかしながら、日本人高齢者に対し、起こりうる様々な疾患が栄養状態にどのように影響をおよぼし、生活の質に関連してくるのかは明らかではない。

炎症は、加齢にともなう非感染性慢性疾患リスクの増大や身体機能低下に重要な役割を果たすことが示唆されている [1]。これまでに、高齢者において、血漿中のインターロイキン-6 (IL-6)、C-反応性タンパク質 (CRP) ならびに腫瘍壊死因子 α (TNF- α) の濃度の上昇は心臓血管疾患と関連することが示されており、慢性炎症が骨格筋の減少を引き起こし、転倒や歩行障害など運動機能の低下からフレイルと関連することを示唆する多くの報告がある [2, 3, 4, 5]。加齢に関する研究にしばしば用いられる炎症マーカーの中で、腫瘍壊死因子 α (TNF- α) は、主にマクロファージから産生され [6]、IL-6 や CRP の産生に寄与し [7]、体内における慢性の炎症過程を引き起こす [8]。一方、TNF- α は脂肪細胞から分泌される主要なアディポサイトカインであり、インスリン抵抗性を惹起し、慢性炎症にも関与する [9]。健常高齢者においては、IL-6 や CRP の上昇は、死亡率、活動低下や身体機能低下を予測する因子であることが明らかにされてきた [10, 11] が、近年、TNF- α は IL-6 や CRP とは異なる身体機能と関連していることが示唆された [12]。例えば、TNF- α は常に筋肉量の減少や体力低下と関連しており [13, 14]、サルコペニアとの関係が示唆される。一方、IL-6 や CRP は、筋肉量の減少よりも筋力低下のリスクを予測するバイオマーカーである [15]。これまで白人高齢者の集団を対象として、これらの炎症マーカーと栄養状態や日常生活自立度との関連性を検討した研究は多いが、アジア人高齢者を対象として栄養状態と炎症との関連性を検討した報告はきわめて少ない。特に日本人高齢者を対象とした TNF- α の上昇と栄養状態との関連性についての報告はない。それゆえ、TNF- α が日本人高齢者の低栄養や日常生活動作の低下、あるいはサルコペニアやフレイルの予測指標として有用であることが明らかになれば、このような指標を用いて、低栄養や慢性炎症を評価し、運動機能や身体機能の変化を早期に予測することによって、早期に個別の栄養ケアを実践することが可能になると考えられる。

要介護高齢者の多くは慢性疾患を持ち、体調の崩れなどが原因で食事量の低下から低栄養状態の危険性が增大する [30]。低栄養は免疫低下による感染や疾病の治癒遅延

など高齢者の予後を悪化させることが知られている [31]。さらに、加齢や疾患にともない、活動低下や身体機能の低下によって転倒のリスクが増大し、自立した生活を送ることが困難になり、要介護状態になる危険性が増大する。

そこで、第1章では健康診査を受診した70歳から86歳まで（平均年齢 73.5 ± 3.6 歳）の日本人の在宅高齢者男女390名を対象として、血漿 TNF- α 濃度によって三分位にし、BMI、血清アルブミン値、エネルギー摂取量などの栄養関連指標と血漿 TNF- α 濃度との関連性を検討した。

第2章では、高齢者施設に入居している要介護高齢者を対象とし、要介護高齢者の栄養状態と日常生活自立度（ADL）との関連性を検討した。高齢者施設に入居し、定期健診を受けている61歳から106歳まで（平均年齢 86.7 ± 6.2 歳）の男女1,823名（男性446名、女性1,377名）を解析対象者とし、栄養状態の評価を高齢者栄養評価指標（Geriatric Nutritional Risk Index ; GNRI）を用いて行い、栄養状態と血液生化学検査指標、認知症高齢者の日常生活自立度、介護度、食事の形態の関連性を検討した。

第 1 章

在宅高齢者における炎症と

栄養状態との関連性

序

炎症は、加齢にともなう非感染性慢性疾患リスクの増大や身体機能低下に重要な役割を果たすことが示唆されている [1]。これまでに、高齢者において、インターロイキン-6 (IL-6) や C-反応性タンパク質 (CRP)、腫瘍壊死因子 α (TNF- α) は心臓血管疾患や運動機能低下やフレイルと関連するという多くの報告がある [2, 3, 4, 5]。これまで白人高齢者の集団を対象として、これらの炎症マーカーと栄養状態や日常生活自立度との関連性を検討した研究は多いが、アジア人高齢者を対象として栄養状態と炎症との関連性を検討した報告はほとんどない。それゆえに、日本人高齢者に対し、炎症マーカーと慢性疾患や障害のリスクとなる因子がどのように関連しているかは明らかではない。

加齢に関する研究にしばしば用いられる炎症マーカーの中で、腫瘍壊死因子 α (TNF- α) は、主にマクロファージから産生され [6]、IL-6 や CRP の産生に寄与する [7] ことにより、体内における慢性の炎症過程を引き起こす [8]。TNF- α は脂肪細胞から分泌される主要なアディポサイトカインであり、脂肪組織が肥大化した時に慢性炎症やインスリン抵抗性を惹起する [9]。健常高齢者においては、IL-6 や CRP の上昇は、死亡率や活動低下、身体機能低下を予測する因子である [10, 11]。近年、Hsu らは、身体機能の変化を予測する 8 個の炎症バイオマーカーの主成分分析により、TNF- α は IL-6 や CRP とは異なる身体機能と関連していることを示した [12]。例えば、TNF- α は常に筋肉量の減少や体力低下と関連しており [13, 14]、サルコペニアとの関係が示唆される。一方、IL-6 や CRP は、筋肉量の減少よりも筋力低下のリスクを予測するバイオマーカーである [15]。

本研究では、日本人の在宅高齢者男女を対象とした横断研究を行い、BMI、血清アルブミン値、エネルギー摂取量など栄養状態に影響をおよぼす因子と血漿 TNF- α 値との関連性を検討した。

方法

1) 対象者

2005年7月から2007年3月の間に、静岡健康管理センター（静岡市）における健康診査を受診した70歳から86歳までの日本人の在宅高齢者男性270名、女性120名、計390名を対象とした。身体測定データおよび採血は、訓練を受けた医療スタッフによって行われ、対象者へ生活習慣の間診票によって喫煙状況と運動習慣について質問した。喫煙状況は喫煙本数と喫煙期間について記録し、ブリンクマン指数

（Brinkman index=1日の喫煙本数×喫煙年数）を用いた。自己申告による運動習慣は、1週間のうちの運動回数として記録した〔16〕。なお、本研究はヘルシンキ条約を遵守し、静岡県立大学倫理審査委員会の承認を得た。

2) 測定項目

検診受診者は一晩絶食したのち、訓練を受けた医療スタッフによって身長、体重、血圧（拡張期血圧、収縮期血圧）が測定された。BMIは体重（kg）を身長（m）の二乗で除して算出した。肘静脈から採血を行い、血清総コレステロール値、血清HDLコレステロール値、血清LDLコレステロール値、血清中性脂肪値、血糖値、血中ヘモグロビンA1c（HbA1c）濃度、血清尿素窒素値、血清尿酸値、血清クレアチニン値、血清肝障害マーカー（ γ -GTPおよびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ〔AST〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ〔ALT〕）と血漿CRP値を測定した。

なお、血中HbA1cは日本糖尿病学会（JDS）による方法で得られた値を国際標準値に変換するため、“JDS値プラス0.4パーセント”としたものを使用した。血漿中の腫瘍壊死因子 α （TNF- α ）の濃度は、サンドイッチ型酵素抗体法（ELISA）

（Quantikine IL-6 kit；R&D Systems, Oxford, UK）によって測定した。eGFR値は、算出式（eGFR（mL/min/1.73 m²）=194×Cr^{-1.094}×Age^{-0.287}（男性）, 194×Cr^{-1.094}×Age^{-0.287}×0.739（女性））を用いた。

3) 統計解析

対象者の臨床的および生化学データは平均値±標準偏差で示した。男女それぞれについてSpearmanの順位相関係数を用いて各項目の関連性を検討した。血漿TNF- α 濃度によって三分位にし、群間の差についてはクラスカルウォリス検定を用いて解析した。血漿TNF- α 濃度を目的変数、臨床検査指標および生活習慣指標を説明変数と

して重回帰分析をおこなった。血漿 TNF- α 値および血清中性脂肪値、血漿 CRP 値は度数分布に偏りがみられたため、重回帰分析では自然対数の値を使用した。すべての統計解析はエクセル統計 2007（株式会社 社会情報サービ、東京、日本）を用いて行い、危険率 5%未満を統計学的に有意とした。

結果

390名の対象者のうち、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症の既往のある者は、それぞれ36名、68名、21名であったが、これらは除外せずに解析した。対象者の身体特性、血液生化学検査値、喫煙状況、運動習慣、アルコール摂取量、エネルギー摂取量をTable 1に示した。70歳から86歳までの対象者の平均年齢は、男性73.5(±3.6)歳、女性73.3(±3.3)歳であった。

390名の対象者のうち、26名は空腹時血糖126 mg/dL以上、45名は中性脂肪値150 mg/dL以上であった。BMI、血清アルブミン値、アルブミン/グロブリン比、血清中性脂肪値、血中ヘモグロビンA1c (HbA1c) 濃度では性差は見られなかった。男性においては、拡張期血圧、血中ヘモグロビン値、白血球数、単球数、eGFR値、ALT、 γ GTP、血漿TNF- α 濃度、喫煙歴のブリンクマン指数、運動習慣、アルコール摂取量、エネルギー摂取量は、女性に比べ有意に高かった ($p<0.05$) 一方、eGFR値、血清総コレステロール値、血清LDL-コレステロール値、血清HDL-コレステロール値については、男性は女性に比べ有意に低かった ($p<0.05$) (Table 1)。

血漿TNF- α 濃度と栄養関連項目の関連性をSpearmanの順位相関係数を用いて検討した。男性高齢者においては、血漿TNF- α 濃度は、年齢、白血球数、単球数、血清クレアチニン値、血清尿酸値、血清中性脂肪値、血漿CRP値は正の相関を示し、アルブミン/グロブリン比、eGFR値、血清HDL-コレステロール値は負の相関を示した (Table 2)。女性高齢者においては、血漿TNF- α 濃度は、年齢、中性脂肪値、血漿CRP値は正の相関を示し、血清アルブミン値、血清HDL-コレステロール値は負の相関を示した (Table 3)。

血漿TNF- α 濃度による3分位として3つのグループ (<0.783 , $0.786-1.002$, $1.007 \leq \text{pg/mL}$) に分け、各項目についてTNF- α との関連性を検討した。男性高齢者においては、血漿TNF- α 濃度は、年齢、白血球数、単球数、血清クレアチニン値、血清尿酸値、血清中性脂肪値、血漿CRP値と正の関連性を示し、アルブミン/グロブリン比、eGFR値、血清HDL-コレステロール値とは負の関連性を示した (Table 2)。女性高齢者においては、血漿TNF- α 濃度は、年齢、血清中性脂肪値、血漿CRP値と正の関連性を示し、血清アルブミン値、血清HDL-コレステロール値とは負の関連性を示した (Table 3)。

次にSpearmanの順位相関係数の分析の結果に基づいて、重回帰分析を行った。血漿TNF- α 濃度を目的変数とし、説明変数として13個の臨床検査値を用い、強制投入法で変数を選択して重回帰分析を行った。男性高齢者においては、血漿TNF- α 濃度は、年齢、単球数、血清中性脂肪値と、それぞれ独立して有意に関連していた (Table

4)。女性高齢者においては、血漿 TNF- α 濃度は、BMI、血清 HDL-コレステロール値、血漿 CRP 値と、それぞれ独立して有意に関連していた (Table 4)。

Table 1. Physical characteristics, lifestyle habits and blood biochemical parameters in elderly men and women

Characteristics	men (n=270)		women (n=120)		p	
	Means \pm SD	Range	Means \pm SD	Range		
Age (years)	73.5 \pm 3.6	(70-86)	73.3 \pm 3.3	(70-84)	0.723	
Body height (cm)	164 \pm 5	(150-177)	151 \pm 5	(138-164)	0.000	**
Body weight (kg)	60.9 \pm 8.0	(42.7-83.9)	52.1 \pm 7.1	(35.6-68.7)	0.000	**
BMI (kg/m ²)	22.7 \pm 2.6	(16.3-30.3)	22.9 \pm 3.0	(16.5-31.9)	0.548	
Systolic blood pressure (mmHg)	130 \pm 16	(85-177)	127 \pm 16	(92-174)	0.056	
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.6 \pm 11.0	(43-114)	73.2 \pm 9.5	(53-97)	0.031	*
Hemoglobin (mg/dL)	15.0 \pm 1.1	(10.3-18.1)	13.8 \pm 0.9	(10.8-16.2)	0.000	**
Hct (%)	43.7 \pm 3.1	(30.6-52.1)	40.4 \pm 2.6	(35.3-47.4)	0.000	**
WBC (/ μ L, $\times 10^3$)	5.95 \pm 1.23	(2.06-11.4)	5.44 \pm 1.22	(3.10-9.15)	0.005	**
% Neutrophil (%)	55.3 \pm 7.7	(30.9-78.7)	55.0 \pm 7.9	(38.4-75.2)	0.540	
% Lymphocyte(%)	31.9 \pm 7.3	(12.1-56.8)	33.5 \pm 7.1	(13.4-51.4)	0.021	*
% Eosinophil (%)	3.65 \pm 2.19	(0.4-12.9)	3.05 \pm 1.78	(0.7-9.9)	0.015	*
% Basophil (%)	0.96 \pm 0.36	(0.2-2.2)	0.99 \pm 0.39	(0.3-2.5)	0.638	
% Monocyte (%)	5.92 \pm 1.28	(3.2-10.4)	5.39 \pm 1.14	(3.0-9.0)	0.000	**
Total protein (g/dL)	7.4 \pm 0.4	(6.2-9.2)	7.4 \pm 0.4	(6.4-8.5)	0.509	
Albumin (g/dL)	4.5 \pm 0.3	(3.4-5.3)	4.4 \pm 0.2	(3.5-5.0)	0.588	
A/G ratio	1.54 \pm 0.22	(0.8-2.1)	1.52 \pm 0.22	(0.7-2.2)	0.306	
BUN (mg/dL)	16.8 \pm 4.0	(8.7-36.2)	15.8 \pm 3.1	(9.6-24.5)	0.048	*
Creatinine (mg/dL)	0.91 \pm 0.24	(0.5-2.9)	0.65 \pm 0.11	(0.4-1.1)	0.000	**
UA (mg/dL)	5.95 \pm 1.23	(1.1-9.3)	4.91 \pm 0.93	(3.1-7.0)	0.000	**
BUN/creatinine ratio	18.9 \pm 4.0	(11-35)	25.0 \pm 6.6	(14-55)	0.048	*
eGFR (mL/min/1.73m ²)	68.6 \pm 14.6	(18.0-120)	97.2 \pm 19.0	(55.7-157.7)	0.000	**
Total-cholesterol (mg/dL)	210 \pm 31	(133-309)	228 \pm 32	(163-335)	0.000	**
LDL-cholesterol (mg/dL)	128 \pm 27	(63-232)	139 \pm 29	(63-232)	0.002	**
HDL-cholesterol (mg/dL)	60.1 \pm 10.1	(27-114)	69.1 \pm 18.1	(28-127)	0.000	**
Triacylglycerol (mg/dL)	113 \pm 60	(36-505)	106 \pm 50	(33-293)	0.390	
AST (U/L)	25.1 \pm 9.3	(11-83)	24.7 \pm 11.6	(14-108)	0.352	
ALT (U/L)	22.5 \pm 12.2	(9-93)	20.3 \pm 15.3	(6-124)	0.004	**
ALP (U/L)	230 \pm 67	(62-565)	260 \pm 84	(95-576)	0.001	**
γ -GTP (U/L)	38.3 \pm 26.9	(3-183)	26.8 \pm 28.2	(7-261)	0.000	**
HbA1c (%)	5.5 \pm 0.6	(4.2-8.5)	5.4 \pm 0.6	(4.4-8.5)	0.221	
Fasting plasma glucose (mg/dL)	103 \pm 16	(74-181)	100 \pm 18	(73-210)	0.014	*
CRP (mg/dl)	0.22 \pm 0.57	(0.01-8.42)	0.14 \pm 0.13	(0.03-1.01)	0.194	
TNF- α (pg/mL)	1.15 \pm 1.03	(0.44-10.5)	0.95 \pm 0.48	(0.48-4.01)	0.030	*
Smoking (Brinkman index)	224 \pm 413	(0-3000)	2.8 \pm 25.9	(0-280)	0.000	**
Physical activity (times/wk)	3.70 \pm 2.69	(0-7)	2.81 \pm 2.70	(0-7)	0.003	**
Alcohol intake (g/d)	21.7 \pm 29.1	(0-106)	2.4 \pm 7.3	(0-54)	0.000	**
Energy intake (kcal/d)	1823 \pm 510	(355-4177)	1407 \pm 342	(736-2667)	0.000	**

Abbreviations: BMI, body mass index; Hct, hematocrit; WBC, white blood cell; A/G ratio, albumin - globulin ratio; BUN, blood urea nitrogen; UA, uric acid; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDL cholesterol, low density lipoprotein cholesterol; HDL-cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; γ -GTP, γ -glutamyltranspeptidase; HbA1c, hemoglobinA1c; CRP, C-reactive protein; TNF α , tumor necrosis factor α .

The p-values were calculated using Mann-Whitney's U test (*p<0.05, **p<0.01).

Table 2. Correlations between characteristics and TNF- α for elderly men

Groups by TNF- α range (pg/mL)	Speaman's Correlation Coefficient	Low <0.783	Middle 0.786-1.002	High 1.007 \leq	p for trend
TNF- α (pg/mL)		0.66 \pm 0.09	0.89 \pm 0.06	1.77 \pm 1.50	
n	270	79	92	99	
Age (years)	0.128 *	73.1 \pm 3.7	73.6 \pm 3.3	73.8 \pm 3.8	0.157
BMI (kg/m ²)	0.101	22.4 \pm 2.7	22.6 \pm 2.6	23.1 \pm 2.6	0.269
Systolic blood pressure (mmHg)	0.117	127 \pm 16	131 \pm 17	130 \pm 14	0.250
Diastolic blood pressure (mmHg)	0.064	74.9 \pm 9.6	75.6 \pm 11.6	74.7 \pm 10.7	0.832
Hemoglobin (mg/dL)	-0.072	15.1 \pm 1.2	14.9 \pm 1.1	15.0 \pm 1.1	0.340
WBC (/ μ L, $\times 10^3$)	0.170 **	5.48 \pm 1.27 a	6.10 \pm 1.55 b	6.07 \pm 1.57 b	0.007
% monocyte(%)	0.129 *	5.68 \pm 1.22	5.84 \pm 1.15	6.19 \pm 1.39	0.048
Albumin (g/dL)	-0.099	4.49 \pm 0.23	4.46 \pm 0.27	4.41 \pm 0.28	0.120
A/G ratio	-0.210 **	1.60 \pm 0.21 a	1.55 \pm 0.23 ab	1.49 \pm 0.20 b	0.004
Creatinine (mg/dL)	0.145 *	0.87 \pm 0.16	0.91 \pm 0.25	0.94 \pm 0.27	0.132
UA (mg/dL)	0.188 **	5.65 \pm 1.06 a	5.98 \pm 1.11 ab	6.17 \pm 1.41 b	0.013
eGFR (mL/min/1.73m ²)	-0.154 **	71.4 \pm 13.9	68.1 \pm 12.7	66.9 \pm 16.4	0.102
LDL-cholesterol (mg/dL)	-0.025	130 \pm 28	127 \pm 27	128 \pm 27	0.758
HDL-cholesterol (mg/dL)	-0.146 *	64.2 \pm 19.3	58.4 \pm 15.6	58.5 \pm 19.4	0.079
Triacylglycerol (mg/dL)	0.164 **	95 \pm 42 a	118 \pm 66 b	122 \pm 64 b	0.005
ALT (U/L)	0.032	21.5 \pm 7.8	21.5 \pm 12.6	24.3 \pm 14.3	0.195
γ -GTP (U/L)	0.080	32.5 \pm 16.6	39.2 \pm 27.5	41.9 \pm 32.1	0.265
Fasting plasma glucose (mg/dL)	-0.039	105 \pm 17	101 \pm 13	102 \pm 18	0.489
CRP (mg/dL)	0.142 *	0.17 \pm 0.25	0.27 \pm 0.88	0.22 \pm 0.33	0.089
Smoking (Brinkman index)	0.025	163 \pm 303	239 \pm 396	260 \pm 495	0.363
Alcohol intake (g/d)	0.026	16.5 \pm 18.6	19.8 \pm 26.6	27.6 \pm 36.4	0.504
Energy intake (kcal/d)	-0.024	1840 \pm 514	1802 \pm 548	1829 \pm 473	0.750

Data are expressed as mean \pm SD.

p-values for trends were calculated using Kruskal-Wallis test among the three groups by the TNF- α .

a,b,c: Values not sharing common letters denote significant differences among tertiles by steel-dwass test.

Speaman's Correlation Coefficients (* p<0.05, ** p<0.01)

Table 3. Correlations between characteristics and TNF- α for elderly women

Groups by TNF- α range (pg/mL)	Speaman's Correlation Coefficient	Low <0.783	Middle 0.786-1.002	High 1.007 \leq	p for trend
TNF- α (pg/mL)		0.66 \pm 0.09	0.91 \pm 0.06	1.49 \pm 0.68	
n	120	51	38	31	
Age (years)	0.201 *	72.8 \pm 3.5	73.5 \pm 3.1	73.9 \pm 3.3	0.140
BMI (kg/m ²)	0.006	23.0 \pm 2.9	23.3 \pm 3.2	22.4 \pm 3.1	0.651
Systolic blood pressure (mmHg)	-0.102	128 \pm 15	126 \pm 15	125 \pm 18	0.413
Diastolic blood pressure (mmHg)	-0.057	73.5 \pm 9.3	74.0 \pm 9.4	71.8 \pm 10.0	0.644
Hemoglobin (mg/dL)	-0.154	13.9 \pm 0.8	13.9 \pm 0.9	13.5 \pm 1.0	0.199
WBC (/ μ L, $\times 10^3$)	0.117	5.21 \pm 1.18	5.57 \pm 1.25	5.67 \pm 1.23	0.184
% monocyte(%)	0.160	5.25 \pm 1.03	5.39 \pm 1.11	5.61 \pm 1.32	0.337
Albumin (g/dL)	-0.255 **	4.47 \pm 0.23 a	4.45 \pm 0.22 ab	4.34 \pm 0.24 b	0.050
A/G ratio	-0.137	1.54 \pm 0.22	1.53 \pm 0.19	1.46 \pm 0.25	0.458
Creatinine (mg/dL)	0.026	0.64 \pm 0.10	0.66 \pm 0.10	0.65 \pm 0.14	0.592
UA (mg/dL)	0.057	4.82 \pm 0.92	4.90 \pm 0.88	5.07 \pm 1.01	0.496
eGFR (mL/min/1.73m ²)	-0.034	97.5 \pm 17.0	94.6 \pm 17.1	100.1 \pm 23.8	0.501
LDL-cholesterol (mg/dL)	-0.018	139 \pm 31	135 \pm 23	142 \pm 30	0.705
HDL-cholesterol (mg/dL)	-0.268 **	73.8 \pm 18.5 a	69.2 \pm 16.9 ab	61.4 \pm 16.7 b	0.006
Triacylglycerol (mg/dL)	0.312 **	89 \pm 32 a	111 \pm 58 ab	127 \pm 55 b	0.002
ALT (U/L)	-0.101	18.7 \pm 7.2	25.5 \pm 24.8	16.7 \pm 6.0	0.089
γ -GTP (U/L)	0.035	24.8 \pm 23.0	30.9 \pm 41.2	24.9 \pm 11.8	0.763
Fasting plasma glucose (mg/dL)	-0.101	101 \pm 17	102 \pm 24	95 \pm 6	0.537
CRP (mg/dL)	0.205 *	0.13 \pm 0.12	0.13 \pm 0.06	0.18 \pm 0.20	0.138
Smoking (Brinkman index)	0.031	0.39 \pm 2.80	1.05 \pm 6.49	9.03 \pm 50.3	0.929
Alcohol intake (g/d)	-0.248 **	2.47 \pm 6.11	2.30 \pm 6.74	2.34 \pm 9.73	0.109
Energy intake (kcal/d)	-0.008	1438 \pm 366	1311 \pm 310	1475 \pm 323	0.158

Data are expressed as mean \pm SD.

p-values for trends were calculated using Kruskal-Wallis test among the three groups by the TNF- α .

a,b,c: Values not sharing common letters denote significant differences among tertiles by steel-dwass test.

Speaman's Correlation Coefficients (* p<0.05, ** p<0.01)

Table 4. Multiple Linear regression analyses of parameters associated with plasma TNF- α levels

Response variables	Explanatory variables	men n=270		women n=120	
		β	p	β	p
ln (TNF- α) ¹	Age (years)	0.145	0.019 *	0.053	0.582
	BMI (kg/m ²)	0.080	0.228	-0.189	0.035 *
	Diastolic blood pressure (mmHg)	0.087	0.150	0.011	0.901
	WBC (/ μ L, $\times 10^3$)	0.074	0.274	0.075	0.420
	% monocyte (%)	0.136	0.026 *	0.145	0.115
	Albumin (g/dL)	-0.066	0.316	-0.166	0.070
	Creatinine (mg/dL)	0.059	0.355	-0.162	0.085
	UA (mg/dL)	0.087	0.171	-0.001	0.989
	LDL-cholesterol (mg/dL)	-0.049	0.431	-0.181	0.065
	HDL-cholesterol (mg/dL)	0.089	0.229	-0.214	0.039 *
	ln Triacylglycerol (mg/dL) ¹	0.168	0.019 *	0.177	0.098
	Fasting plasma glucose (mg/dL)	-0.009	0.886	-0.115	0.204
ln CRP (mg/dL) ¹	0.081	0.210	0.219	0.019 *	

¹ Natural logarithm(ln) transformation.

* $p < 0.05$

Abbreviations: TNF α , tumor necrosis factor α ; BMI, body mass index; WBC, white blood cell; UA, uric acid; LDL-cholesterol, low density lipoprotein-cholesterol; HDL-cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol; CRP, C-reactive protein

考察

本研究より、日本人の在宅高齢者においては、血漿 TNF- α 濃度の上昇は栄養状態と関連することが明らかとなった。男女の両方において、血漿 TNF- α 濃度の上昇は年齢、血清中性脂肪値、血漿 CRP 値と正の相関を示し、血清 HDL コレステロール値と負の相関を示した。この結果は、血漿 TNF- α 濃度は高齢者では高く、また、高齢者の集団では、血漿 TNF- α 濃度は、血漿 CRP 値や血清中性脂肪値、血清 HDL コレステロール値、血清総コレステロール値と関連する [17, 18] という先行研究と一致している。血漿 TNF- α 濃度と血漿 CRP 値との関連性は、TNF- α がインターロイキン-6 (IL-6) や CRP の産生に寄与することによって、体内における慢性の炎症過程を引き起こすという仮説 [7,8] を支持している。

TNF- α は主にマクロファージにより産生されるサイトカインであるが、脂肪細胞やその他の細胞からも産生される。TNF- α は、筋肉組織と同様に、脂肪組織内においてもインスリン作用を抑制し、それによってインスリン抵抗性を惹起する [19]。内臓脂肪型肥満やそれに伴って白色脂肪組織内で起こる炎症は、インスリン抵抗性を起こし、その結果として、血清中性脂肪値の上昇や血清 HDL コレステロール値の低下などの血清脂質の異常が現れる [19]。本研究の対象者における血漿 TNF- α 濃度は、血清中性脂肪値の上昇や血清 HDL コレステロール値の低下と関連していたので、日本人高齢者においては、血漿 TNF- α 濃度の上昇はインスリン抵抗性と関連することが推察される。興味深いことに、本研究では男性と女性の BMI の平均値は、それぞれ、 22.7 kg/m^2 と 22.9 kg/m^2 であり、男性においては BMI と血漿 TNF- α 濃度の間に関連性が認められず、女性においては BMI と血漿 TNF- α 濃度には負の関連性が認められている。それゆえ、比較的肥満者の少ない日本人高齢者における血漿 TNF- α 濃度の上昇には、肥満とは別の因子が関わっている可能性が示唆される。たとえば、炎症は、特に高齢者の集団では肥満と低栄養と両方の因子に関係があるかもしれない。確かに先行研究では、85 歳以上の高齢者の集団では、血漿 CRP 値は血清総コレステロール値、LDL-コレステロール値、HDL-コレステロール値のいずれとも負の相関があることが報告されている [20]。

今回の研究では、血漿 TNF- α 濃度は、血清尿酸値および血清クレアチニン値と正に関連し、eGFR 値と負に関連していたが、この関連性は特に男性に強かった。35 歳から 75 歳の年齢層を対象とした調査では、血清尿酸値の上昇は IL-6、血漿 TNF- α 濃度、血漿 CRP 値の上昇と正の関連性があることが報告されている [21]。Yeo らは、2 型糖尿病患者における血漿 TNF- α 濃度および血漿 CRP 値の上昇と eGFR 値の低下との関連を検討し、血漿 TNF- α 濃度および血漿 CRP 値の上昇は慢性腎臓病の発症に

対してそれぞれ独立したリスク因子であることを示した〔22〕。本研究では、血漿 TNF- α 濃度と血清尿酸値および血清クレアチニン値との関連性の強さには性差がみられたが、これは男性は女性に比べ、アルコール摂取量が多いことにより腎機能が低下している者が多いためと考えられる。

本研究では、血漿 TNF- α 濃度の上昇は、白血球数および単球数と正の関連性がみられ、女性においては血清アルブミン値と、男性においてはアルブミン/グロブリン比と負の関連性がみられた。在宅女性高齢者においては、白血球数は死亡率と関連することが報告されている〔23,24〕。また、白血球数と IL-6 は、虚弱、すなわちフレイルな状態 (frailty) と関連しているという報告もある〔25〕。65 歳以上の在宅高齢者においては、血漿 CRP 値の上昇も、フレイルと関連していることが報告されている〔26〕。白血球の中では、特に好中球数と単球数の増加がフレイルと関連していることが示されている〔27〕。フレイルは、高齢者では身体機能や認知機能の低下、介護度、死亡のリスクを高めるなど、臨床的によく認識された症候群であり、この進展には全身の慢性炎症が関与していると考えられている〔28〕。本研究では、血漿 TNF- α 濃度と血清アルブミン値との間には逆の関連性がみられたが、この結果は、低栄養と慢性炎症の両方が、相乗的に血清アルブミン値の低下をもたらす〔29〕という仮説を支持している。それゆえ、高齢者における血漿 TNF- α 濃度の上昇は、炎症の進行を示しており、白血球数の増加とともに、フレイルの進展のリスクの予測に有用である可能性が考えられた。本研究では、血漿 TNF- α 濃度は、BMI や血清アルブミン値のような低栄養の指標と関連することを明らかになったが、この関連性は、男性より女性の方に強く認められたことは注目すべきである。この結果は、日本人の健常な在宅女性高齢者は、男性高齢者よりも、炎症を介した潜在的な低栄養の進展リスクが高く、フレイルの状態に陥りやすいことを示唆している。血漿 TNF- α 濃度や血漿 CRP 値が、高齢者における筋力低下、体重減少およびフレイルの進展を予測するための有用な慢性炎症指標となるかについては、今後の研究が必要である。

本研究の対象者は、自分の意思で健康診査を受診した 390 名の在宅高齢者である。それゆえ、本研究の調査結果は、在宅高齢者の中でも健康に対する関心が高く、健康度の高い集団における結果とみなされるが、そのような健康な在宅高齢者であっても、血漿 TNF- α 濃度と炎症、インスリン抵抗性や低栄養の指標との間に関連性が認められたことは、注目すべきことと考えられる。

以上のように、本研究の結果は、日本人高齢者では男女のいずれにおいても、血漿 TNF- α 値の上昇は炎症やインスリン抵抗性と関連しており、特に女性高齢者においては、血漿 TNF- α 値の上昇は低栄養と関連することが示唆された。

要約

炎症は、加齢にともなう慢性疾患や身体機能低下に重要な役割を果たすことが示唆されている。これまで白人高齢者の集団を対象として炎症マーカーの妥当性を検討した研究は多いが、アジア人高齢者を対象として炎症と関連する要因を検討した報告はほとんどない。加齢に関する研究にしばしば用いられる炎症マーカーの中で、主要壊死因子 α (TNF- α)は、主にマクロファージから産生され、インターロイキン-6 (IL-6) やC-反応性タンパク質 (CRP) の産生に寄与することにより、体内における慢性の炎症過程を引き起こすことになる。本研究では、日本人の在宅高齢者において、血漿 TNF- α 濃度と BMI、アルブミン値、エネルギー摂取量など栄養状態に影響をおよぼす因子との関連性を検討した。

健康診査を受診した 70 歳から 86 歳まで (平均年齢 73.5 歳) の男女 390 名を対象とし、横断研究を行った。血漿 TNF- α 濃度と臨床検査値ならびに生活習慣要因との関連性を、スピアマンの順位相関係数や重回帰分析によって解析した。男性高齢者においては、血漿 TNF- α 濃度は、年齢、白血球数、単球数、血漿 CRP 値、血清クレアチニン値、血清尿酸値および血清中性脂肪値と正の関連性を示し、アルブミン/グロブリン比、eGFR および血清 HDL-コレステロール値と負の関連性を示した。女性高齢者においては、血漿 TNF- α 濃度は、年齢、血漿 CRP 値および血清中性脂肪値と正の関連性を示し、血清アルブミン値および血清 HDL-コレステロール値と負の関連性を示した。本研究の結果は、日本人高齢者では男女のいずれにおいても、血漿 TNF- α 濃度の上昇は炎症やインスリン抵抗性と関連しており、特に女性高齢者においては、血漿 TNF- α 濃度の上昇は低栄養と関連することが示唆された。

第2章

高齢者施設における要介護高齢者の 介護度と栄養状態の関連性

序

要介護高齢者の多くは慢性疾患を持ち、体調の崩れなどが原因で食事量の低下、また、運動量の低下から骨格筋の減少による転倒のリスクが増大し、低栄養状態の危険性が増大する〔30〕。また低栄養は免疫低下による感染や疾病の治癒遅延など高齢者の予後を悪化させることが知られている〔31〕。高齢者の認知症は病気の進行に伴い食欲不振や過食症状が発現し〔32〕、認知症の周辺症状と低栄養状態の関係が指摘されている〔33〕。介護保険施設では要介護高齢者に対し、多職種協働による栄養ケア・マネジメントサービスが実施されるようになり、疾病の予防および要介護状態の予防と改善のための個別の栄養ケアの重要性が求められている。介護保険施設における要介護高齢者に対するリスク別の栄養スクリーニング基準では、BMI、体重減少率、血清アルブミン値、喫食量、経口もしくは経管の栄養補給法、褥瘡の有無をスクリーニング指標とし低栄養の危険性がある高齢者を抽出し、栄養管理を行っている。しかしながら、要介護高齢者において、栄養状態の低下が介護度や認知症高齢者の日常生活自立度にどのような影響を与えているかは必ずしも明らかになっていない。85歳以上の高齢者における栄養状態の低下と介護度との関連を解析した研究は国内外を問わず少ないが、特に同一の食事を提供している大規模集団の要介護高齢者を対象として、栄養状態の低下と介護度との関連を解析した研究はほとんどない。

そこで本研究では、高齢者施設に入居する61歳から106歳まで（平均年齢86.7±6.2歳）の要介護高齢者1,823名を対象とし、栄養状態の評価をBouillanneらによって報告された高齢者栄養評価指標（Geriatric Nutritional Risk Index ; GNRI）〔34〕を用いて実施し、栄養状態の低下と血液生化学検査指標、認知症高齢者の日常生活自立度、介護度、食事の形態との関連性を検討した。

方法

1) 対象者

介護付き有料老人ホームに入所し、定期健康診査を受診している 61 歳から 106 歳までの日本人の要介護高齢者のうち、データに欠損があるもの、および尿素窒素/血清クレアチニン比 (BUN/Cre) が 25 を超えるため脱水の可能性のある [3] ものを除いた男性 446 名、女性 1,377 名、計 1,823 名を対象とした。身体計測は介護職員により行われ、採血は定期健康診査時に行われた。本研究は高齢者施設における栄養ケア・マネジメント業務の一環として実施され、さらに栄養評価指標 GNRI による栄養評価については、ヘルシンキ条約を遵守し、サラヤ株式会社倫理審査委員会の承認を得て実施した。

2) 測定項目

対象者は施設の介護職員によって身長、体重が測定された。BMI は体重 (kg) を身長 (m) の二乗で序して算出した。採血項目として、血清ヘモグロビン値、総タンパク質、血清アルブミン値、血清尿素窒素値、血清尿酸値、血清クレアチニン値、血清総コレステロール値、血清 HDL コレステロール値、血清 LDL コレステロール値、血清中性脂肪値、血清肝障害マーカー (γ -GTP およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST]、アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT])、血糖値、血中ヘモグロビン A1c (HbA1c) 濃度を測定した。なお、血中 HbA1c は日本糖尿病学会 (JDS) による方法で得られた値を国際標準値に変換するため、“JDS 値プラス 0.4 パーセント”としたものを使用した。栄養状態の評価を栄養評価指標 GNRI (Geriatric Nutritional Risk Index ; GNRI)、算出式 ($GNRI=14.89 \times \text{Albumin}(\text{g/dL})+41.7 \times \text{体重}/\text{標準体重}(\text{IBW})$); ただし、 $\text{体重} > \text{IBW}$ の時は、 $\text{体重}/\text{IBW}=1$) を用いた。GNRI に基づいて、対象者を「栄養リスクなし」(GNRI 99 以上)、「軽度栄養リスクあり」(GNRI 92-98)、「中等度栄養リスクあり」(GNRI 82-91)、「重度栄養リスクあり」(GNRI 82 未満)に分類し、男女別に栄養状態の評価を行った。GNRI を用いて得られた栄養評価と血液生化学検査指標との関連性を検討し、さらに、GNRI と要支援・要介護状態区分、認知症高齢者の日常生活自立度、および食事の形態との関係を検討した。

3) 統計解析

対象者の臨床的および生化学データは平均値±標準偏差で示した。GNRI 算出式より

抽出された低栄養リスク者と臨床検査値ならびに生活因子との関連は、**Spearman** の順位相関係数を用いて分析を行った。変数の正規性は Shapiro-Wilk の正規性の検定により確認し、各群間の差異は Kruskal-Wallis 検定を用いた。すべての 2 群間の差は Steel-Dwass の多重比較により解析を行った。すべての統計解析はエクセル統計 2007 (株式会社 社会情報サービ、東京、日本) を用いて行い、危険率 5%未満を統計学的に有意とした。

結果

要介護高齢者 1,823 名の対象者の身体計測値、および血液生化学検査の結果を Table 5 に示した。61 歳から 106 歳までの対象者の平均年齢は、男性 85.9 (±3.6) 歳、女性 86.9 (±5.9) 歳であった。

GNRI を用いて栄養状態を評価したところ、「栄養のリスクなし」は、男性では 33.6%、女性では 33.8% であった。「軽度栄養リスクあり」は、男性では 39.5%、女性では 40.7% であり、「中等度栄養リスクあり」は、男性では 21.5%、女性では 21.3%、「重度栄養リスクあり」は、男性では 6.0%、女性では 4.2% であった。「軽度栄養リスクあり」、「中等度栄養リスクあり」、「重度栄養リスク者あり」を合わせた「低栄養リスク者」は、男性では 67.0%、女性では 66.2% であった (Table 6)。

GNRI 値と身体計測値、および血液生化学検査指標との相関を Spearman の順位相関係数を用いて検討したところ、男性においては、GNRI 値は、体重、BMI、血中ヘモグロビン値、血清総タンパク質値、血清アルブミン値、血清尿酸値、血清総コレステロール値、血清 LDL-コレステロール値、血清中性脂肪値、AST、ALT および血中ヘモグロビン A1c 値と正の相関を示し、年齢および介護度とは負の相関を示した

(Table 7)。女性においては、GNRI 値は、体重、BMI、血中ヘモグロビン値、血清総タンパク質値、血清アルブミン値、血清尿素窒素値、血清クレアチニン値、血清尿酸値、血清総コレステロール値、血清 LDL-コレステロール値、血清中性脂肪値、AST、ALT、 γ -GTP および血中ヘモグロビン A1c 値と正の相関を示し、年齢および介護度とは負の相関を示した (Table 8)。

GNRI 値と介護度 (要支援 1、2、要介護 1 から 5) との関係について検討したところ、男女ともに介護度が上がるにつれて GNRI 値が低下した。男性においては、要支援レベル 1 のグループに比べ、介護度 4 のグループでは GNRI が有意に低下した

(Table 9)。女性においては、要支援レベル 1 のグループに比べ、介護度 2 のグループでは GNRI が有意に低下した (Table 10)。医療対象者 (男性 4 名、女性 13 名) を除いた高齢者施設入所対象者について、認知症高齢者の生活自立度 (自立、I から IV) ごとに GNRI を算出してみたところ、男女ともに認知症高齢者の生活自立度が下がるにつれて GNRI 値が低下し、認知症高齢者の生活自立度が IIIa、IIIb、IV のグループの GNRI は、リスクなしのグループと比べて有意に低下していた (Tables 11, 12)。一人に対して 2 種類以上の食事の形態を提供している男性 18 名、女性 43 名を除き、単一食形態を提供している対象者について、GNRI 値と食事の形態 (常食、一口大刻み、軟菜食、ソフト食、経管食) との関係を検討したところ、摂食・嚥下機能の低下の程度に対応した食事形態の変化に伴って、GNRI 値が低下する傾向が認めら

れた。男女ともに、一口大刻みに加工した食事の提供を受けているグループですでは、常食の形態で食事の提供を受けているグループと比べて、有意に GNRI 値が低下していた (Tables 13, 14)。

Table 5. Physical characteristics and blood biochemical parameters of the subjects residing in nursing care facilities

Characteristics	men (n=446)		women (n=1,377)	
	Means \pm SD	Range	Means \pm SD	Range
Age (years)	85.9 \pm 3.6	(61-106)	86.9 \pm 5.9	(64-106)
Nursing care level	2.4 \pm 1.4	(0.375-5)	2.2 \pm 1.4	(0.375-5)
Body height (cm)	160 \pm 8	(130-180)	148 \pm 7	(123-179)
Body weight (kg)	53.9 \pm 9.1	(30.0-83.3)	47.1 \pm 9.0	(24.7-89.2)
BMI (kg/m ²)	21.2 \pm 3.3	(12.2-29.9)	21.4 \pm 3.7	(10.2-39.1)
Hemoglobin (mg/dL)	12.4 \pm 1.7	(5.7-17.4)	12.1 \pm 1.4	(6.2-16.4)
Total protein (g/dL)	6.8 \pm 0.5	(3.8-8.7)	6.8 \pm 0.5	(5.0-9.1)
Albumin (g/dL)	3.8 \pm 0.3	(1.7-4.7)	3.9 \pm 0.3	(2.4-5.1)
BUN (mg/dL)	17.7 \pm 7.5	(6.0-68.0)	16.3 \pm 6.7	(5.0-76.0)
Creatinine (mg/dL)	1.96 \pm 0.58	(0.29-6.33)	0.86 \pm 0.42	(0.34-8.85)
UA (mg/dL)	5.70 \pm 1.54	(0.8-11.9)	5.25 \pm 1.44	(1.7-12.7)
Total-cholesterol (mg/dL)	180 \pm 38	(87-333)	195 \pm 36	(89-364)
LDL-cholesterol (mg/dL)	106 \pm 32	(32-235)	113 \pm 30	(33-238)
HDL-cholesterol (mg/dL)	51.6 \pm 14.5	(22-101)	58.4 \pm 15.8	(18-146)
Triacylglycerol (mg/dL)	121 \pm 62	(36-431)	130 \pm 64	(30-645)
AST (U/L)	22.0 \pm 8.5	(6-98)	22.9 \pm 9.93	(9-130)
ALT (U/L)	17.3 \pm 9.7	(4-80)	16.0 \pm 10.3	(3-99)
γ -GTP (U/L)	25.9 \pm 26.5	(5-327)	24.5 \pm 26.4	(6-388)
HbA1c (%)	5.6 \pm 0.6	(4.4-8.7)	5.6 \pm 0.6	(4.1-10.7)
Fasting plasma glucose (mg/dL)	125 \pm 38	(49-339)	123 \pm 39	(57-360)
GNRI	94.9 \pm 7.5	(64-109)	95.6 \pm 6.8	(63-118)

Abbreviations: BMI, body mass index; BUN, blood urea nitrogen; UA, uric acid; LDL cholesterol, low density lipoprotein cholesterol; HDL-cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; γ -GTP, γ -glutamyltranspeptidase; HbA1c, hemoglobinA1c; GNRI, Geriatric Nutritional Risk Index

Table 6. Classification of subjects according to malnutrition risk calculated using Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)

	GNRI range	Total	(%)	men	(%)	women	(%)
n		1,823		446		1,377	
no risk	> 98	612	33.6	147	33.0	465	33.8
low risk	92 to \leq 98	736	40.4	176	39.5	560	40.7
moderate risk	82 to < 92	389	21.3	96	21.5	293	21.3
high risk	< 82	86	4.7	27	6.0	59	4.2

$$\text{GNRI} = [14.89 \times \text{albumin (g/dL)}] + [41.7 \times \text{BW/IBW}^*]$$

*IBW=ideal body weight

Table 7. Correlations between GNRI and health-related parameters in elderly men in nursing care facilities

Groups by GNRI range	Speaman's Correlation Coefficient	no risk >98	low risk 92 to ≤ 98	moderate risk 82 to < 92	high risk < 82	p for trend
GNRI		101.7 ± 2.6	95.0 ± 1.7	87.5 ± 2.9	77.0 ± 5.1	
n	446	147	176	96	27	
Age (years)	-0.255 **	84.1 ± 7.5	86.8 ± 6.2	87.7 ± 7.4	86.4 ± 6.1	0.000
Nursing care level	-0.301 **	1.8 ± 1.2	2.3 ± 1.4	2.5 ± 1.5	3.4 ± 1.4	0.000
Body height (cm)	-0.092	158.4 ± 8.7	159.7 ± 8.1	160.9 ± 7.6	162.7 ± 6.7	0.038
Body weight (kg)	0.577 **	58.7 ± 7.7	54.4 ± 8.2	47.8 ± 7.0	42.6 ± 6.2	0.000
BMI (kg/m ²)	0.705 **	23.3 ± 2.3	21.3 ± 2.7	18.4 ± 2.1	16.1 ± 2.2	0.000
Hemoglobin (mg/dL)	0.446 **	13.2 ± 1.5	12.2 ± 1.5	11.6 ± 1.5	11.1 ± 1.4	0.000
Total-protein(g/dL)	0.483 **	7.04 ± 0.42	6.76 ± 0.44	6.62 ± 0.48	6.35 ± 0.68	0.000
Albumin (g/dL)	0.814 **	4.09 ± 0.18	3.80 ± 0.21	3.59 ± 0.28	3.16 ± 0.39	0.000
BUN (mg/dL)	-0.036	16.7 ± 5.4	18.3 ± 7.5	18.8 ± 9.1	18.0 ± 13.2	0.100
Creatinine (mg/dL)	0.025	0.98 ± 0.28	1.15 ± 0.74	1.08 ± 0.53	1.08 ± 1.01	0.008
UA (mg/dL)	0.161 **	5.98 ± 1.43	5.52 ± 1.42	5.54 ± 1.56	5.34 ± 2.35	0.006
Total-cholesterol (mg/dL)	0.297 **	190 ± 35	180 ± 36	169 ± 38	157 ± 42	0.000
LDL-cholesterol (mg/dL)	0.303 **	115 ± 31	105 ± 31	96 ± 31	87 ± 33	0.000
HDL-cholesterol (mg/dL)	-0.069	50.3 ± 14.6	52.6 ± 15.5	52.4 ± 13.3	51.3 ± 11.9	0.531
Triacylglycerol (mg/dL)	0.349 **	142 ± 74	117 ± 53	97 ± 37	83 ± 37	0.000
AST (U/L)	0.151 **	22.8 ± 8.6	21.8 ± 7.4	21.4 ± 10.1	19.7 ± 6.2	0.014
ALT (U/L)	0.219 **	18.7 ± 9.3	17.2 ± 9.7	15.8 ± 10.5	13.2 ± 7.9	0.000
γ-GTP (U/L)	0.091	26.4 ± 27.3	23.8 ± 13.9	29.5 ± 39.0	21.1 ± 12.4	0.327
HbA1c (%)	0.153 **	5.7 ± 0.6	5.6 ± 0.6	5.5 ± 0.6	5.4 ± 0.7	0.008
Fasting plasma glucose (mg/dL)	-0.030	125 ± 41	126 ± 38	122 ± 30	128 ± 39	0.489

Data are expressed as means ± SD.

p-values for trends were calculated using Kruskal-Wallis test among the four groups by the GNRI.

Speaman's Correlation Coefficients (* p<0.05, ** p<0.01)

Table 8. Correlations between GNRI and health-related parameters in elderly women in nursing care facilities

Groups by GNRI range	Speaman's Correlation Coefficient	no risk >98	low risk 92 to ≤ 98	moderate risk 82 to < 92	high risk < 82	p for trend
GNRI		101.7 ± 2.8	95.0 ± 1.6	88.1 ± 2.8	78.2 ± 3.6	
n	1,377	573	452	293	59	
Age (years)	-0.175 **	85.7 ± 5.9	87.3 ± 5.6	88.3 ± 6.1	88.2 ± 5.9	0.000
Nursing care level	-0.354 **	1.7 ± 1.2	2.3 ± 1.4	2.7 ± 1.5	3.5 ± 1.3	0.000
Body height (cm)	0.028	148.5 ± 7.1	148.1 ± 7.2	147.7 ± 7.6	148.7 ± 7.0	0.454
Body weight (kg)	0.644 **	52.5 ± 7.7	46.6 ± 7.3	39.9 ± 6.2	35.2 ± 4.9	0.000
BMI (kg/m ²)	0.692 **	23.8 ± 2.9	21.2 ± 3.0	18.3 ± 2.5	15.9 ± 1.8	0.000
Hemoglobin (mg/dL)	0.353 **	12.6 ± 1.3	12.1 ± 1.4	11.5 ± 1.5	10.9 ± 1.3	0.000
Total protein(g/dL)	0.384 **	7.01 ± 0.38	6.78 ± 0.42	6.67 ± 0.50	6.51 ± 0.68	0.000
Albumin (g/dL)	0.762 **	4.08 ± 0.20	3.81 ± 0.21	3.64 ± 0.27	3.25 ± 0.25	0.000
BUN (mg/dL)	0.080 **	16.5 ± 6.2	15.9 ± 6.0	16.4 ± 7.8	15.6 ± 9.7	0.009
Creatinine (mg/dL)	0.147 **	0.89 ± 0.43	0.84 ± 0.37	0.85 ± 0.45	0.82 ± 0.55	0.000
UA (mg/dL)	0.136 **	5.39 ± 1.37	5.27 ± 1.35	5.03 ± 1.61	4.89 ± 1.67	0.000
Total cholesterol (mg/dL)	0.161 **	201 ± 35	193 ± 35	191 ± 38	178 ± 31	0.000
LDL-cholesterol (mg/dL)	0.115 **	116 ± 31	111 ± 29	110 ± 30	103 ± 27	0.000
HDL-cholesterol (mg/dL)	0.008	58.4 ± 15.4	58.3 ± 16.0	59.7 ± 16.8	53.4 ± 12.2	0.057
Triacylglycerol (mg/dL)	0.308 **	148 ± 72	124 ± 56	111 ± 52	97 ± 40	0.000
AST (U/L)	0.059 *	22.7 ± 8.2	22.8 ± 9.6	23.6 ± 12.5	22.9 ± 12.8	0.099
ALT (U/L)	0.172 **	16.5 ± 8.9	15.7 ± 9.8	15.8 ± 12.8	15.1 ± 12.2	0.000
γ-GTP (U/L)	0.118 **	24.3 ± 21.7	25.1 ± 29.3	23.5 ± 26.6	27.1 ± 40.9	0.002
HbA1c (%)	0.195 **	5.7 ± 0.6	5.6 ± 0.6	5.5 ± 0.6	5.2 ± 0.5	0.000
Fasting plasma glucose (mg/dL)	-0.018	124 ± 40	120 ± 39	125 ± 36	126 ± 40	0.077

Data are expressed as means ± SD.

p-values for trends were calculated using Kruskal-Wallis test among the four groups by the GNRI.

Speaman's Correlation Coefficients (* p<0.05, ** p<0.01)

Table 9. GNRI in subgroups of elderly men classified according to nursing care level

Nursing care level	Needed support level 1	Needed support level 2	Nursing care level 1	Nursing care level 2	Nursing care level 3	Nursing care level 4	Nursing care level 5
n	42	27	119	94	69	54	41

GNRI 97.4 ± 6.2 a 97.5 ± 7.1 a 96.6 ± 7.3 a 95.3 ± 7.1 a 95.3 ± 6.7 ab 90.3 ± 7.4 c 90.6 ± 8.2 bc

Data are expressed as means ± SD.

a-c: Values not sharing common letters denote significant differences among tertiles by Steel-Dwass test.

Table 10. GNRI in subgroups of elderly women classified according to nursing care level

Nursing care level	Needed support level 1	Needed support level 2	Nursing care level 1	Nursing care level 2	Nursing care level 3	Nursing care level 4	Nursing care level 5
n	145	85	381	265	212	169	120
GNRI	98.1 ± 6.2 a	98.0 ± 5.5 ab	97.8 ± 6.0 a	95.8 ± 6.3 bc	94.5 ± 6.5 c	91.7 ± 6.8 d	90.7 ± 7.4 d

Data are expressed as means ± SD.

a-d: Values not sharing common letters denote significant differences among tertiles by Steel-Dwass test.

Table 11. GNRI in subgroups of elderly men classified according to degree of independent activities of living for dementia

the degree of independent activities of living for dementia	no risk			
	I	II a	III a	IV
n	82	69	88	21
GNRI	95.9 ± 6.9 ab	96.3 ± 6.7 a	93.0 ± 7.5 bc	89.5 ± 8.8 c
	97.0 ± 7.7 a	96.1 ± 6.8 a	90.6 ± 8.0 c	

Data are expressed as means ± SD.

a-c: Values not sharing common letters denote significant differences among tertiles by Steel-Dwass test.

Table 12. GNRI in subgroups of elderly women classified according to degree of independent activities of living for dementia

the degree of independent activities of living for dementia	no risk						
	I	II a	III a	IV			
n	199	243	219	319	233	66	85
GNRI	97.2 ± 6.4 a	96.8 ± 6.8 a	96.6 ± 6.6 a	95.7 ± 6.7 a	94.0 ± 6.9 b	93.3 ± 6.3 b	92.4 ± 6.5 b

Data are expressed as means ± SD.

a,b: Values not sharing common letters denote significant differences among tertiles by Steel-Dwass test.

Table 13. GNRI in subgroups of elderly men classified according to the form of food

Form of food	Regular	Minced	Soft	Mousse	Liquid
n	276	39	68	40	5
GNRI	96.7 ± 6.7 a	93.7 ± 7.3 b	92.6 ± 7.7 b	89.4 ± 8.2 b	86.6 ± 8.9 ab

Data are expressed as means ± SD.

a,b: Values not sharing common letters denote significant differences among tertiles by Steel-Dwass test.

Table 14. GNRI in subgroups of elderly women classified according to the form of food

Form of food	Regular	Minced	Soft	Mousse	Liquid
n	828	135	247	118	6
GNRI	97.4 ± 6.1 a	95.2 ± 5.6 b	92.8 ± 6.6 c	89.5 ± 7.4 d	83.0 ± 6.7 d

Data are expressed as means ± SD.

a-d: Values not sharing common letters denote significant differences among tertiles by Steel-Dwass test.

考察

本研究では、高齢者施設に入居している要介護高齢者を対象に、要介護高齢者の栄養状態と生活の質（クオリティ・オブ・ライフ 以下 QOL と称す）の関連性を、栄養評価指標 GNRI を用いて評価した。低栄養のリスク者は、男性では 67.0%、女性では 66.2%であった。GNRI 値は、男女ともに、体重、BMI、血中ヘモグロビン値、血清総タンパク質値、血清アルブミン値、血清尿酸値、血清総コレステロール値、血清 LDL-コレステロール値、血清中性脂肪値、AST、ALT、および血中ヘモグロビン A1c 値と正の相関を示し、年齢および介護度とは負の相関を示した。この結果は、男女問わず、要介護高齢者においては、低栄養は加齢と関連するだけでなく、介護度の進行に影響を与えるような腎機能や肝機能の低下と関連していることを示唆する。血清尿酸値の上昇は炎症の上昇と正の関連性があるという報告〔21〕や低栄養と慢性炎症の両方は共通して血清アルブミン値に影響を及ぼすという報告〔29〕を考え合わせると、慢性疾患により慢性炎症の状態にある要介護高齢者においては、低栄養を引き起こすリスクが高い可能性が考えられた。

本研究では、高齢者施設に入所している要介護高齢者について、GNRI 値と介護度の関係を検討してみた。その結果、男女ともに介護度が上がるにつれて GNRI 値が低下していることが明らかになった。日本の地域在住高齢者においては、骨格筋量が減少するサルコペニアの有病率が 4-5 人に 1 人と高く、特に 80 歳以上ではサルコペニアの有病率が約 4 割であり、85 歳以上ではサルコペニアの有病率が 5 割以上という報告がある〔35〕。サルコペニアは転倒と関連するという報告があるので、骨格筋の減少は転倒のリスクを高め、要介護状態となることによって、さらに運動量が低下して低栄養になるという悪循環に陥ることが考えられる。それゆえ、要支援から要介護に移行するにつれて栄養状態が低下しやすいことに十分に配慮し、要支援の段階であっても低栄養が重度化しないように、早期から介護予防のための食事の摂り方や運動などに取り組む体制や社会の仕組みが、今後益々必要であると考えられる。

本研究では、GNRI 値と認知症高齢者の生活自立度の関係についても検討してみた。その結果、男女ともに認知症高齢者の生活自立度が下がるにつれて GNRI 値が低下していることが明らかになった。フレイルは高齢者では、慢性炎症の進展に伴って、身体機能や認知機能が低下し、認知症や死亡のリスクが高まるといった臨床的に認識された症候群である〔28〕。高齢者の認知症は、病気の進行に伴って食欲不振や過食症状が発現し〔32〕、認知症の周辺症状（BPSD）が低栄養状態と関連することが指摘されている〔33〕。それゆえ、多くの要介護高齢者は慢性疾患に伴う慢性炎症の進展がきっかけでフレイルとなり、認知機能の低下と低栄養の両方に影響を及ぼしている可

能性が考えられる。

本研究では、提供されている食事形態と GNRI 値との関係についても検討してみた。その結果、摂食・嚥下機能の低下に対応した形態の食事になるにつれて GNRI 値が低下することが明らかになった。高齢者では、加齢や脳血管性疾患の後遺症が原因で摂食・嚥下障害を引き起こすことが多く、近年では、要介護高齢者の経口摂取困難は栄養障害、新たな疾病、患者の生命予後や QOL の低下を招くという報告〔36〕や、認知症高齢者の食事中の兆候・症状が食べることを阻害し、低栄養を生じやすく、体重減少との関連性があるとする報告〔37〕がある。本研究の結果は、これらの先行研究の結果を支持している。

以上のように、本研究では高齢者施設における要介護高齢者の栄養状態は、介護度や認知症高齢者の日常生活自立度、ならびに食事の形態と関連があることが明らかとなり、要介護高齢者の栄養状態が QOL に影響をおよぼす可能性が示唆された。それゆえ、高齢者施設に入所している要介護高齢者については、介護予防の観点から、認知機能低下の抑制および QOL の維持や向上に向けて、早期から低栄養を防ぐことが重要であり、その実現のために個々の身体機能や生活に応じた多岐にわたる栄養ケア・マネジメントの体制を整備し、それを実践していくことが必要であると考えられる。

要約

要介護高齢者の多くは慢性疾患を持ち、体調の崩れなどが原因で起こる食事量の低下や運動量の低下によって骨格筋量が減少し、その結果、転倒のリスクが増大し、低栄養状態に陥る危険性が増大する。また、低栄養は免疫低下による感染や疾病の治癒遅延など、高齢者の予後を悪化させることが知られている。本研究では高齢者施設に入居する 61 歳から 106 歳まで（平均年齢 86.7 ± 6.2 歳）の要介護高齢者 1,823 名を対象とし、栄養状態と血液生化学検査指標、認知症高齢者の日常生活自立度、介護度、食事の形態の関連性を検討した。

GNRI を用いて評価した低栄養リスク者は、男性 67.0%、女性が 66.2%であった。介護度が上がるにつれて GNRI は低下する傾向を示し、男性においては介護度 4 以上の群で著しく低下し、女性においては介護度 2 以上で低下した。認知症高齢者の日常生活自立度が下がるにつれて GNRI は低下する傾向を示し、日常生活自立度Ⅲ a 以上のグループでは、GNRI は日常生活自立度Ⅱ b までのグループに比べて有意に低かった。また、提供している食事の形態が常食から一口大食、軟菜食、ソフト食、経管食へと嚥下機能の低下に対応した食事になるにつれて、GNRI の指標も低下した。本研究の結果より、高齢者施設における要介護高齢者の栄養状態は介護度や認知症高齢者の日常生活自立度、食事の形態と関連性があり、QOL に影響をおよぼす可能性が示唆された。

総括

日本の高齢者に対して、個別の栄養ケアによって介護予防や介護の重度化の予防を体系化するためには個人における低栄養のリスクを総合的にモニターできるバイオマーカーの組み合わせを考案する必要がある。最近の研究では、炎症は、加齢にともなう非感染性慢性疾患リスクの増大や身体機能低下に重要な役割を果たすことが示唆されているが、高齢者における栄養状態が炎症とどのように関連しているかは明らかではない。加齢に関する研究にしばしば用いられる炎症マーカーの中で、TNF- α やIL-6、CRPは、体内における慢性の炎症過程と関連することが明らかにされてきた。これまで白人高齢者の集団を対象として、これらの炎症マーカーと栄養状態や日常生活自立度との関連性を検討した研究は多いが、アジア人高齢者を対象として栄養状態と炎症との関連性を検討した報告はほとんどない。そこで本研究では、日本人の在宅高齢者を対象として血漿 TNF- α 濃度を測定し、それぞれ男女別に、生活習慣要因や血液生化学指標など栄養状態と関連する指標と、血漿 TNF- α 濃度との関連性を検討した。また、すでに介護認定を受けている要介護高齢者に対して、低栄養がどのように日常生活に影響するかを検討した。

第1章では日本人の在宅高齢者男女を対象としてBMI、血清アルブミン値、エネルギー摂取量など栄養状態に影響をおよぼす因子とTNF- α との関連性を検討した。その結果、日本人高齢者では男女のいずれにおいても、血漿 TNF- α 濃度の上昇は炎症やインスリン抵抗性と関連しており、特に女性高齢者においては、血漿 TNF- α 濃度の上昇は低栄養と関連することが示唆された。

第2章では、高齢者施設に入居している要介護高齢者を対象とし、高齢者栄養評価指標のひとつであるGNRIを用いて栄養状態を評価し、GNRI値と介護度や日常生活自立度との関連性を検討した。その結果、GNRIを用いて評価された低栄養リスク者は、男女ともに6割強であり、介護度が上がるにつれてGNRIは低下する傾向を示した。認知症高齢者の日常生活自立度が下がるにつれてGNRIは低下する傾向を示した。また、提供している食事の形態が嚥下機能の低下に対応した食事になるにつれて、GNRIの指標も低下した。

以上の結果から、自立した在宅高齢者においては、血漿 TNF- α 濃度の上昇は、特に女性高齢者の低栄養に伴う炎症リスクの評価指標として有用であり、高齢者施設に入居する要介護高齢者においては、低栄養が、介護度や認知症高齢者の日常生活自立度、嚥下機能と関連することが明らかになった。日本の高齢者においては、生活習慣病や心臓血管疾患などの慢性疾患から骨格筋の減少によるサルコペニアを引き起こすことが多く、それとともに栄養状態の低下や認知症の進行が懸念される。それゆえ、

低栄養に伴う炎症リスクの兆候・症状に基づいて、早期から低栄養の危険性を察知し、身体機能や認知機能の低下を遅らせるための低栄養予防を重視した栄養ケア・マネジメントを実施することの意義が大きいと考えられる。

引用文献

- [1] Shingh, T. and Newman, AB.: Inflammatory markers in population studies of aging. *Aging. Res. Rev.*, **10**, 319-329 (2011).
- [2] Cesari, M., Penninx, B.W., Newman, A.B., Kritchevsky, S.B., Nicklas, B.J., Sutton-Tyrrell, K., Rubin, S.M., Ding, J., Simonssick, E.M., Harris, T.B. and Pahor, M.: Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: Results from the Health ABC study. *Circulation*, **108**, 2317-2322 (2003).
- [3] Cesari, M., Penninx, B.W., Newman, A.B., Kritchevsky, S.B., Nicklas, B.J., Sutton-Tyrrell, K., Tracy, R.P., Rubin, S.M., Harris, T.B. and Pahor, M.: Inflammatory markers and cardiovascular disease (The Health Aging and Body Composition [Health ABC] Study). *Am. J. Cardiol.*, **92**, 522-528 (2003).
- [4] Penninx, B.W., Kritchevsky, S.B., Newman, A.B., Nicklas, B.J., Simonsick, E.M., Rubin, S., Nevitt, M., Visser, M., Harris, T. and Pahor, M.: Inflammatory markers and incident mobility limitation in the elderly. *J. Am. Geriatr Soc.*, **52**, 1105-1113 (2004).
- [5] Hubbard, R.E., O'Mahony, M.S., Savva, G.M., Calver, B.L. and Woodhouse, K.W.: Inflammation and frailty measures in older people. *J. Cell. Mol. Med.*, **13**, 3103-3109 (2009).
- [6] Weisberg, S.P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, RL. and Ferrante, A.W Jr.: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, **112**, 1796-1808 (2003).
- [7] Maggio, M., Guralnik, J.M., Longo, D.L. and Ferrucci, L.: Interleukin-6 in aging and chronic disease: A magnificent pathway. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, **61**, 575-584 (2006).
- [8] Williams, L.M., Lali, F., Willetts, K., Balague, C., Godessart, N., Brennan, F., Feldmann, M. and Foxwell, B.M.: Rac mediates TNF-induced cytokine production via modulation of NF-kappaB. *Mol. Immunol.*, **45**, 2446-2454 (2008).
- [9] Trayhurn, P. and Wood, I.S.: Signalling role of adipose tissue: Adipokines and inflammation in obesity. *Biochem. Soc. Trans.*, **33**, 1078-1081 (2005).
- [10] Reuben, D.B., Cheh, A.I., Harris, T.B., Ferrucci, L., Rowe, J.W., Tracy, R.P. and Seeman, T.E.: Peripheral blood markers of inflammation predict mortality and functional decline in high-functioning community-dwelling older persons. *J. Am. Geriatr Soc.*, **50**, 638-644 (2002).
- [11] Reuben, D.B., Judd-Hamilton, L., Harris, T.B. and Seeman, T.E.: The associations

- between physical activity and inflammatory markers in high-functioning older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **51**, 1125-1130 (2003).
- [12] Hsu, F.C., Kritchevsky, S.B., Liu, Y., Kanaya, A., Newman, A.B., Perry, S.E., Visser, M., Pahor, M., Harris, T.B. and Nicklas, B.J.: Association between inflammatory components and physical function in the health, aging, and body composition study: A principal component analysis approach. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **64**, 581-589 (2009).
- [13] Visser, M., Pahor, M., Taaffe, D.R., Goodpaster, B.H., Simonsick, E.M., Newman, A.B., Nevitt, M. and Harris, T.B.: Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **57**, M326-M332 (2002).
- [14] Schaap, L.A., Pluijm, S.M., Deeg, D.J., Harris, T.B., Kritchevsky, S.B., Newman, A.B., Colbert, L.H., Pahor, M., Rubin, S.M., Tylavsky, F.A. and Visser, M.: Higher inflammatory marker levels in older persons: Associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **64**, 1183-1189 (2009).
- [15] Schaap, L.A., Pluijm, S.M., Deeg, D.J. and Visser, M.: Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am. J. Med.*, **119**, 526. e9-e17 (2006).
- [16] Kobayashi, S., Murakami, K., Sasaki, S., Okubo, H., Hirota, N., Notsu, A., Fukui, M. and Date, C.: Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese adults. *Public. Health. Nutr.*, **14**, 1200-1211 (2011).
- [17] de Gonzalo-Calvo, D., Neizert, K., Fernandez, M., Vega-Naredo, I., Caballero, B., Garcia-Macia, M., Suarez, FM., Rodriguez-Colunga, M.J., Solano, J.J. and Coto-Montes, A.: Differential inflammatory responses in aging and disease: TNF- α and IL-6 as possible biomarkers. *Free. Radic. Biol. Med.*, **49**, 733-737 (2010).
- [18] Bruunsgaard, H., Skinhoj, P., Pedersen, A.N., Schroll, M. and Pedersen, B.K.: Ageing, tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) and atherosclerosis. *Clin. Exp. Immunol.*, **121**, 255-260 (2000).
- [19] Vettor, R., Milan, G., Rossato, M. and Federspil, G.: Review article: Adipocytokines and insulin resistance. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **22** (Suppl. 2), 3-10 (2005).
- [20] Cesari, M., Onder, G., Zamboni, V., Capoluongo, E., Russo, A., Bernabei, R., Pahor, M. and Landi, F.: C-reactive protein and lipid parameters in older persons aged 80 years

- and older. *J. Nutr. Health. Aging.*, **13**, 587-593 (2009).
- [21] Lyngdoh, T., Marques-Vidal, P., Paccaud, F., Preisig, M., Waeber, G., Bochud, M. and Vollenweider, P.: Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population-based Colaus study. *PLoS. One*, **6** (5), e19901 (2011).
- [22] Yeo, E.S., Hwang, J.Y., Park, J.E., Choi, Y.J., Huh, K.B. and Kim, W.Y.: Tumor necrosis factor (TNF- α) and C-reactive protein (CRP) are positively associated with the risk of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Yonsei Med. J.*, **51**, 519-525 (2010).
- [23] Leng, S.X., Xue, Q.L., Huang, Y., Ferrucci, L., Fried, L.P. and Walston, J.D.: Baseline total and specific differential white blood cell counts and 5-year all-cause mortality in community-dwelling older women. *Exp. Gerontol.*, **40**, 982-987 (2005).
- [24] Ruggiero, C., Metter, E.J., Cherubini, A., Maggio, M., Sen, R., Najjar, S.S., Windham, G.B., Ble, A., Senin, U. and Ferrucci, L.: White blood cell count and mortality in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **49**, 1841-1850 (2007).
- [25] Leng, S.X., Xue, Q.L., Tian, J., Walston, D.J. and Fried, L.P.: Inflammation and frailty in older woman. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **55**, 864-871 (2007).
- [26] Walston, J., McBurnie, M.A., Newman, A., Tracy, R.P., Kop, W.J., Hirsch, C.H., Gottdiener, J. and Fried, L.P.: Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch. Intern. Med.*, **162**, 2333-2341 (2002).
- [27] Leng, S.X., Xue, Q.L., Tian, J., Huang, Y., Yeh, S.H. and Fried, L.P.: Associations of neutrophil and monocyte counts with frailty in community-dwelling disabled older women: Results from the Women's Health and Aging Studies I. *Exp. Gerontol.*, **44**, 511-516 (2009).
- [28] Fulop, T., Larbi, A., Witkowski, J.M., McElhaney, J., Loeb, M., Mitnitski, A. and Pawelec, G.: Aging, frailty and age-related diseases. *Biogerontology*, **11**, 547-563 (2010).
- [29] Don, B.R. and Kaysen, G.: Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin. Dial.*, **17**, 432-437 (2004).
- [30] Yamada, M., Nishiguchi, S., Fukutani, N., Tanigawa, T., Yukutake, T., Kayama, H., Aoyama, H. and Arai, H.: Prevalence of sarcopenia in community-dwelling Japanese older Adults. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, **14**, 911-5 (2013).
- [31] Hirose, T., Hasegawa, J., Izawa, S., Enoki, H., Suzuki, Y. and Kuzuya, M.:

- Accumulation of geriatric conditions is associated with poor nutritional status in dependent older people living in the community and in nursing homes. *Geriatr. Gerontol. Int.*, **14**, 198-205(2014).
- [32] Lou, M.F., Dai Y.T., Hung, G.S. and Yu, P.J.: Nutrition status and health outcomes for older people with dementia living in institution. *J. Adv. Nurs.*, **60**(5), 470-7 (2007).
- [33] Guerin, O., Soto, M.E., Brocker, P., Robert, P.H., Benoit, M. and Vellas, B.: Nutrition status assessment during Alzheimer's disease. Results after one year (the REAL French Study Group). *J. Nutr. Health Aging*, **9**, 81-84 (2005).
- [34] Bouillanne, O., Morineau, G., Dupont, C., Coulombel, I., Vincent, J., Nicolis, I., Benazeth S., Cynober L. and Aussel C.: Geriatric nutritional risk index: A new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am. J. Clin. Nutr.*, **82**, 777-83 (2005).
- [35] Minoru, Y., Shu, N., Naoto, F., Takanori, T., Taiki, Y., Hiroki, K., Tomoki, A., Hidenori, A.: Prevalence of sarcopenia in community-dwelling Japanese older adults. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, **14**, 911-5 (2013).
- [36] 葛谷雅文, 榎裕美, 井澤幸子, 広瀬貴久, 長谷川潤: 要介護高齢者の経口摂取困難の実態ならびに要因に関する研究. *静脈経腸栄養* **26**, 1265-1270 (2011).
- [37] Guerin, O., Andrieu, S. and Schneider, S.: Characteristics of Alzheimer's disease patients with a rapid weight loss during a six-year follow-up. *Clin. Nutr.*, **28**, 141-146 (2009).

謝辞

本研究を遂行し、学位論文をまとめるにあたり、多くのご支援を賜りました指導教官である合田敏尚教授に心より感謝申し上げます。

また、社会人として本研究を遂行するにあたり、ご理解とご配慮を賜りました共著者のサラヤ株式会社吉田智様、私が所属するワタミの介護株式会社代表取締役吉田光宏社長、栄養サービス部森脇憲一郎本部長、そして部下である管理栄養士の皆様に深く感謝申し上げます。

最後に、私のこれまでの研究に察し温かく見守り、そして辛抱強く支援してくれた家族に対して、感謝の意を表して謝辞といたします。

論文目録

主論文

- 1 . Yukiko, O., Mochizuki, K., Miyauchi, R., Misaki, Y., Shimada, M., Kasezawa, N., Tohyama, K. and Goda, T.: Serum TNF- α is associated with inflammation and nutrition status in community-dwelling Japanese elderly. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 2015: 61(3): 263-269
- 2 . 麻植有希子, 吉田智, 合田敏尚: 高齢者施設における介護度と栄養状態の関連性. 日本健康・栄養システム学会誌. 2015: 15(2) : 47-53