

3 高齢者

1. はじめに

我が国では急速に高齢化が進展しており、平成 22 年の高齢化率（65 歳以上人口割合）は 23.0%、75 歳以上の人口割合は 11.1% となっている¹⁾。

今後、超高齢社会における栄養の問題として、健康寿命の延伸や介護予防の視点から、過栄養だけではなく、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っている。

脳卒中を始めとする疾病予防の重要性は言うまでもないが、後期高齢者が要介護状態になる原因として無視できないものとして、「認知症」や「転倒」と並んで「高齢による衰弱」がある²⁾。「高齢による衰弱」とはまさしく老年医学で言う「虚弱：フレイルティ（frailty）」を含んでおり、低栄養との関連が極めて強い。また、高齢者の身体機能障害のリスク因子、転倒リスク因子として加齢に伴う筋力の減少、又は老化に伴う筋肉量の減少（以下、サルコペニア）も注目されている。この病態は栄養障害、虚弱（以下、フレイルティ）とも関連が強く、転倒予防や介護予防の観点からも重要である。

また、認知症は要介護状態に至る原因のみならず、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。最近の調査によると認知症の有病率は、65 歳以上の高齢者では 15% にも及び、日本には平成 24 年時点で 450 万人以上の認知症患者が存在すると推定されている³⁾。高齢者の更なる増加が予測されている我が国にとって、認知症予防の重要性は言うまでもない。昨今、認知機能並びに認知症発症と種々の栄養素との関連が報告されてきている。そこで、本項では健康寿命の延伸、さらには要介護状態に至る過程を予防する観点を重視し、フレイルティとそれに関連するサルコペニアの予防、及び認知症並びに認知機能障害の予防と栄養との関連を主目的としてレビューを行った。今回、対象とした高齢者は、軽度の介助を要する者や幾つかの慢性疾患を有する者も含まれているが、比較的健康状態を保っており（何とか自立した生活が可能）、要介護状態ではない者とした。

2. 基本的事項

2-1. 加齢による消化・吸収・エネルギー代謝の変化

2-1-1. 消化・吸収

消化管の消化機能として、胃酸の分泌は加齢による変化を受けやすく、高齢者では低酸症を来しやすい。しかし、これは加齢自体によるものよりは高齢者で高率に感染しているヘリコバクター・ピロリ菌の影響を受けることによる場合が多い。同様にペプシンの産生も健康な高齢者では大きな減少がないとされるが、ヘリコバクター・ピロリ菌の感染により産生が低下することが知られる⁴⁾。膵臓の外分泌ホルモンの分泌量は加齢と共に減少することが言われているが、大きく健康障害に関連するほどの低下ではない⁵⁾。

消化管の吸収能力として、ヘリコバクター・ピロリ菌に伴う低酸症が存在すれば鉄欠乏や、小腸の細菌異常増殖、また自己免疫性萎縮性胃炎や内因子を分泌する壁細胞の障害が存在するとビタミン B₁₂ 欠乏に関連する場合がある。一方、小腸の栄養吸収能は加齢による変化がほとんどない⁶⁾ことが知られる。加齢の影響を受ける可能性のある栄養素は報告されているが、一般には臨床上の

問題になるレベルの変化ではない⁶⁾。大腸は高齢者、特に 80 歳以上では便の排出速度が遅くなることが報告されている⁷⁾。そのために水分の吸収が過度に起こり、便秘のリスクになる可能性がある。

2-1-2. エネルギー代謝

基礎代謝は加齢と共に減少し、縦断調査の結果よりおよそ 10 年の経過により 1～3% 程度減少し、特に男性での減少率が高いことが報告されている^{8,9)}。この現象は加齢に伴う除脂肪組織の減少によることが想定されている。しかし、除脂肪組織量で調整しても高齢者では成人に比較し 5% 程度基礎代謝量が低いことが報告され¹⁰⁾、またその原因は十分解明はされていない。また、加齢に付随する基礎代謝量の減少は必ずしも直線的に変化するわけではなく、男性では 40 歳代、女性では 50 歳代に著しく減少することが報告されている^{11,12)}。女性の場合は、閉経後の除脂肪組織が減少するためと考えられる。

食事誘発性体熱産生は、総エネルギー消費量の 10% 程度に相当し、この食事誘発性体熱産生も加齢と共に減少するとの報告もあれば、加齢変化は受けないとする報告もあり、一定の結論に至っていない¹³⁾。

2-1-3. たんぱく質代謝と筋肉

食事摂取により骨格筋のたんぱく質合成が増加し、一方でたんぱく質異化は減少する。これは食事摂取により増加する栄養素並びにホルモンによるものである。特に血中のアミノ酸やインスリンは食後の骨格筋たんぱく質同化作用に主要な要因として理解されている¹⁴⁾。一方、筋肉において炎症性サイトカイン、酸化ストレス、グルココルチコイドなどの刺激により様々なたんぱく質分解酵素を介して異化が起こる。この異化を導く刺激が強いとアミノ酸などによるたんぱく質の同化を上回り、筋肉は萎縮する¹⁵⁾。

アミノ酸の全てに骨格筋たんぱく質同化作用があるわけではなく、不可欠アミノ酸（必須アミノ酸）、特にロイシンに強い筋肉たんぱく質同化作用が存在することが知られる^{16,17)}。したがって、これらの不可欠アミノ酸は単なるたんぱく質合成の基質となるばかりか、筋肉たんぱく質合成を誘導する重要な mammalian/mechanistic target of rapamycin complex (mTORC) 1 やその下流のシグナルの活性化を介して同化作用を誘導する作用がある¹⁸⁾。

高齢者では、食後（たんぱく質摂取後）に誘導される骨格筋におけるたんぱく質合成が成人に比較し反応性が低下しており、anabolic resistance（同化抵抗性）が存在すると報告されている¹⁹⁾。その一つの理由として、高齢者では摂取したたんぱく質の消化吸収が低下し、そのため血中に十分なアミノ酸の濃度の上昇が阻害されているのではないかとの仮説も存在したが、現在は経口摂取したたんぱく質の消化及び吸収は高齢者も成人も大きな差がないことが報告されている²⁰⁾。一方で、高齢者の骨格筋では不可欠アミノ酸が血中に存在したとしても、mTORC1 やその下流のシグナルの活性化が抑制されていることが報告されている²¹⁾。しかし、その原因については十分に解明されていない。

一方、運動、特にレジスタンス運動によっても筋肉でたんぱく質合成が上記の mTORC1 を介して誘導されることが知られる。一方、アミノ酸が十分に供給されない空腹時に運動を実施すると、筋肉においてたんぱく質合成よりも異化反応が亢進し、正味たんぱく質量が減少する。したがって、筋たんぱく質合成に最も有効なのは運動（特にレジスタンス運動）とアミノ酸の供給を同時期（運動後

1 時間程度後) に実施することである²²⁾。

2-2. 高齢者における栄養と健康

2-2-1. 高齢者の栄養管理上の問題点

栄養評価の方法は、種々提案されてはいるが、今のところ絶対的な評価法はない。一般的に栄養状態の評価として身体計測は広く用いられている。例えば、BMI は栄養アセスメントの項目としては最重要項目であり、種々の評価法の中に組み込まれている。この BMI の値を得るには身長と体重の値が必要であるが、高齢者においてこの身長、体重測定は多くの問題がある。

一般に、身長測定は立位で測定するが、寝たきり、または立位困難な高齢者では当然臥位測定で行われ、それらに比較すると立位時の測定値が短く測定される可能性がある。また、立位保持ができたとしても、椎体の骨折、さらには関節腔が狭小のため、成人のときに比較し明らかに身長の短縮が起こる。たとえ体重が成人の時と同じであったとしても、加齢と共に身長の短縮が起こり、BMI の値は上昇する。また、要介護高齢者では極度の亀背や筋肉、関節の拘縮のため身長が測定できないケースがまれではない²³⁾。

体重に関しても、要介護高齢者では日常生活動作 (activity of daily living : ADL) 障害のため、特別な測定機器がなければ在宅での体重測定が困難なケースはまれではない。したがって、高齢者では成人での栄養評価として一般的に使用される身体計測値が得られにくい、または得られたとしても成人と同一の解釈でよいかどうか判断が難しい。BMI に代わって上腕身体計測値を使用する報告もあるが、まだ一般的ではない²⁴⁾。

高齢者では様々な要因が栄養管理を困難にしている。その多くは栄養摂取量の減少につながり、健康障害の誘因になっている。

2-2-2. 低栄養・過栄養

加齢に伴う生理的、社会的、経済的問題は高齢者の栄養状態に影響を与える。表 1 に高齢者の代表的な低栄養の要因を挙げた²⁵⁾。

表 1 高齢者の代表的な低栄養の要因²⁵⁾

1. 社会的要因 独居 介護力不足・ネグレクト 孤独感 貧困	4. 疾病要因 臓器不全 炎症・悪性腫瘍 疼痛 義歯など口腔内の問題 薬物副作用 咀嚼・嚥下障害 日常生活動作障害 消化管の問題 (下痢・便秘)
2. 精神的心理的要因 認知機能障害 うつ 誤嚥・窒息の恐怖	5. その他 不適切な食形態の問題 栄養に関する誤認識 医療者の誤った指導
3. 加齢の関与 嗅覚、味覚障害 食欲低下	

過栄養は生活習慣病に直結し、肥満症、糖尿病、脂質異常症、高血圧、メタボリックシンドロームなどにつながり、ひいては動脈硬化性疾患を誘導する。しかしながら、このような過栄養は高齢者、特に後期高齢者に対しても成人と同様に生命予後に著しい影響を与えるか否かは議論のあるところである。高齢者では内臓脂肪が蓄積しやすく、メタボリックシンドロームの有病率は高齢者では高いことが知られるが、一方で心血管病に関わる生命予後、全生命予後は高齢者ではメタボリックシンドロームの存在の影響が少ないことが報告されている²⁶⁾。さらに、血清コレステロール値や肥満の生命予後に与える影響も加齢とともに少なくなることも知られている^{27, 28)}。

一方で、欧米からの報告では過栄養、特に肥満（BMI 30 kg/m² 以上）の存在はフレイルティに関連していることが報告されている²⁹⁾。フレイルティの診断によく使用される5項目（表2）の中で体重減少はこの肥満グループでは該当率は少なく、身体能力（歩行速度）の減弱、日常生活活動量の減少、筋力（握力）の低下などの該当が高率に認められている。しかし、日本の高齢者でBMI 30 kg/m² 以上の肥満者の割合は極めて少なく、日本人にこのデータが当てはまるかについては、今後検証が必要である。

3. フレイルティ及びサルコペニアと栄養の関連

3-1. 基本的概念と高齢者に与える影響

フレイルティとは、老化に伴う種々の機能低下（予備能力の低下）を基盤とし、様々な健康障害に対する脆弱性が増加している状態、すなわち健康障害に陥りやすい状態を指す³⁰⁾。健康障害の中にはADL障害、要介護状態、疾病発症、入院や生命予後などが含まれる。フレイルティには老化の影響のみならず、併存症（comorbidity）の影響を当然受けている。この病態は単一の疾患などによるものや単一臓器の機能低下によるものよりも、臨床的な症状は呈していないものの多数臓器の機能低下に起因することも多い³¹⁾。

日本には「高齢による衰弱」、いわゆる「老衰」という言葉があり、一般的には“年をとって心身が衰えること”を意味しており、生物学的・医学的には“老化に伴って個体を形成する細胞や組織の機能の低下、恒常性の維持が困難になることが原因”とされる。この中身はまさしくフレイルティの概念と同じである。フレイルティは要介護状態に至る前段階として捉えることができ、介護予防との関連性が高い状態と言える。実際、後期高齢者の要介護状態に至る原因は脳卒中のような疾病よりも「高齢による衰弱」を要因とする割合が高くなる³²⁾。2000年代になりFriedらが表2に挙げた5項目、すなわち①体重減少、②主観的疲労感、③日常生活活動量の減少、④身体能力（歩行速度）の減弱、⑤筋力（握力）の低下、のうち3項目が当てはまればフレイルティとし、1～2項目が当てはまる場合はフレイルティ前段階として定義づけをした³³⁾。

表2 Friedらのフレイルティの定義

- | |
|----------------|
| ①体重減少 |
| ②主観的疲労感 |
| ③日常生活活動量の減少 |
| ④身体能力（歩行速度）の減弱 |
| ⑤筋力（握力）の低下 |

上記の5項目中3項目以上該当すればフレイルティ³³⁾

一方、サルコペニアとは「加齢に伴う筋力の減少、又は老化に伴う筋肉量の減少」を指し、Rosenbergにより提唱された比較的新しい造語である³⁴⁾。骨格筋量の減少は四肢骨格筋量 (kg) を身長 (m) の二乗で除した骨格筋指数 (SMI: skeletal muscle index: 四肢除脂肪軟組織量 (kg)/身長 (m)²) を使用し、健康な18~40歳未満のSMIの2標準偏差 (2SD) 未満を有意な骨格筋量減少と定義することが多い³⁵⁾。2010年にヨーロッパ老年医学会、さらには栄養学に関連する4つのヨーロッパ又は国際学会が共同でEuropean Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) を立ち上げ、表3のようなサルコペニアの定義を提唱した³⁶⁾。すなわち、骨格筋量の減少を必須としてそれ以外に筋力又は運動機能の低下のいずれかが存在すれば、サルコペニアと診断するという定義である。

さらには、サルコペニアの原因により原発性又は二次性サルコペニアという概念を提示した (表4)。これにより、今まで疾病が関与する骨格筋萎縮、カヘキシア (悪液質) もサルコペニアの重系と考えるとしている。

フレイルティの診断項目には、身体機能の減弱や筋力の低下が組み込まれており、サルコペニアとフレイルティは密接な関連があることが分かる。サルコペニアの存在は、高齢者の「ふらつき」、「転倒・骨折」、さらには「フレイルティ」に関連し、身体機能障害や要介護状態との関連性が強い³³⁾。

表3 サルコペニアの診断

-
- ①筋肉量減少
 - ②筋力低下 (握力など)
 - ③身体機能の低下 (歩行速度など)
-

診断は上記の項目1に加え、項目2又は項目3を併せ持つ場合、文献36)を改変

表4 サルコペニアの分類

原発性サルコペニア	
年齢が関与したサルコペニア	年齢以外明らかな原因なし
二次性サルコペニア	
活動量に関連したサルコペニア	ベッド上安静、不活発な生活習慣 体調不良、無重力状態
疾病が関与するサルコペニア	進行した臓器不全 (心臓、肺、肝臓、腎臓、脳) 炎症性疾患、悪性腫瘍、内分泌疾患
栄養に関連するサルコペニア	摂食不良、吸収不良、食思不振

文献36)を改変

3-2. フレイルティ・サルコペニアの病態と栄養

フレイルティの原因の一つに、サルコペニアが存在する。サルコペニアの要因は、いまだ十分解明されているわけではない。図1はFriedらの論文を参照し改変したものであるが、低栄養が存在すると、サルコペニアにつながり、活力低下、筋力低下・身体機能低下を誘導し、活動度、消費エネルギー量の減少、食欲低下をもたらし、さらに栄養不良状態を促進させるというフレイルティ・サイクルが構築される³⁷⁾。

一方では、欧米からの報告では過栄養、特に肥満の存在はフレイルティに関連していることが報告されている²⁹⁾。

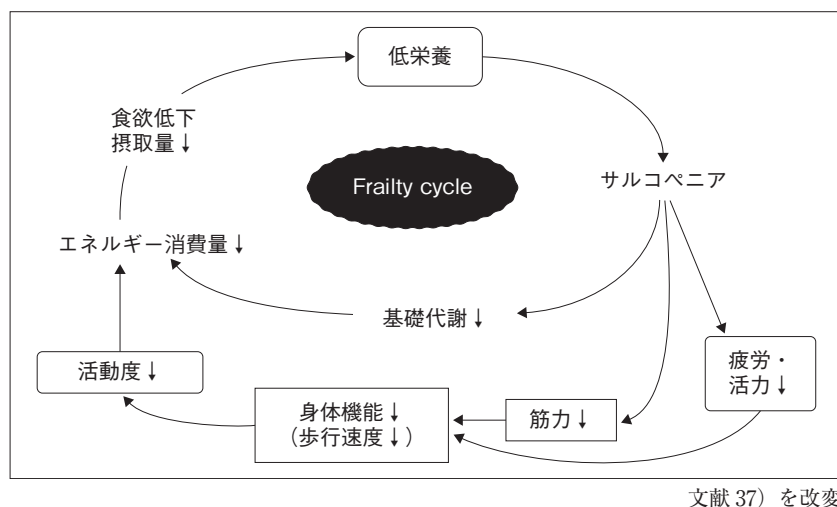


図1 フレイルティ・サイクル

3-3. たんぱく質の関与

3-3-1. たんぱく質摂取と高齢者の健康維持

近年、先進国での人口の高齢化、寿命の延長があり、要介護状態になることなくできるだけ自立した生活を目指すという健康寿命の重要度が高まる中で、将来の身体機能障害との関連が強いフレイルティとサルコペニアの予防の重要性が注目されている。この予防のターゲット臓器とゴールは骨格筋とその機能維持であり、骨格筋量、筋力、身体機能は栄養素としてはたんぱく質摂取量に強い関連があるため、たんぱく質の重要性が注目されている。実際、高齢者では健康維持のために必要な十分なたんぱく質摂取ができていないとの事実も報告されている³⁸⁾。

3-3-2. たんぱく質摂取と骨格筋

地域在住の70歳代の高齢者を3年間観察したところ、3年間の除脂肪体重の減少が、登録時の総エネルギー摂取量当たりのたんぱく質摂取量に依存し、五分位で最もエネルギー摂取量当たりのたんぱく質摂取量が多い群（平均91.0 g/日、1.2 g/kg 体重/日）では、最も低い群（平均56.0 g/日、0.8 g/kg 体重/日）に比較し、交絡因子で調整後においても除脂肪体重の減少が40% 抑制されていた³⁹⁾。また、最近のコホート調査でも、たんぱく質摂取量が少ないことは3年後の筋力の低下と関連し⁴⁰⁾、さらに高齢女性の3年間の観察で、たんぱく質摂取量が少ないとフレイルティの出現のリスクが増加することが確認されている⁴¹⁾。日本人の高齢女性の横断研究でもフレイルティの存在とたんぱく質摂取量との関連が明らかにされている⁴²⁾。

また、高齢者では同化抵抗性（anabolic resistance）が存在しており、アミノ酸が筋肉に供給されたとしても筋肉たんぱく質同化作用が成人に比較し弱い可能性がある。しかし、高齢者の筋肉細胞もアミノ酸供給を増やすことにより、たんぱく同化作用は十分惹起される。このことは骨格筋でたんぱく質合成を誘導するには高齢者では成人以上にアミノ酸の血中濃度を上げる必要があり、そのためには十分なたんぱく質の摂取が必要となることを示唆する。実際十分量のたんぱく質摂取やアミノ酸投与により高齢者においても成人と同等の筋肉たんぱく質の合成が起こることが報告されて

いる^{20, 43, 44)}。筋肉たんぱく質の合成を促すために必要なロイシンを始めとする不可欠アミノ酸の濃度（閾値）が存在しており、高齢者では成人よりもその閾値が高いと想定されている⁴⁵⁾。良質なたんぱく質 20 g/食（不可欠アミノ酸を 5～8 g 含む）を摂取したとしても、血中不可欠アミノ酸濃度は高齢者のその閾値には到達しない。実際 7.5 g/食未満の不可欠アミノ酸摂取では高齢者では筋肉の同化は誘導されないが、10～15 g/食の不可欠アミノ酸の摂取では成人と同様に筋肉でたんぱく質合成が誘導される^{46, 47)}。したがって、少なくとも毎食良質なたんぱく質を 25～30 g 程度摂取しなければ骨格筋で有効なたんぱく質合成が 1 日を通して維持できない可能性がある⁴⁸⁾。

3-3-3. たんぱく質摂取と腎機能

高たんぱく食の摂取により、腎機能の低下した高齢者での安全性が危惧されるところである。実際、2.0 g/kg 体重/日の多量のたんぱく質摂取により、健康な高齢者の腎障害のリスクが上昇すると報告され、軽度の腎障害のある高齢女性（estimated glomerular filtration rate (eGFR): 55～88 mL/min/1.73 m²）では、高たんぱく質摂取（>1.3 g/kg 体重/日）により 11 年間の観察で腎機能が悪化する（10 g/日のたんぱく質摂取の増加に伴い、11 年間で eGFR 7.72 mL/min/1.73 m² 低下）と報告されている^{49, 50)}。しかし、慢性腎臓病の項にあるように、高齢者でも軽度の腎機能障害ステージ G3a（eGFR 45～60 mL/min/1.73 m²）では、健康な人の推奨量以下のたんぱく質制限を行うことは、末期腎不全に至るリスクを減らすという意義が乏しいので推奨されていない。

3-3-4. たんぱく質の推奨量

たんぱく質の推奨量の設定は、窒素出納維持量を基に算出している。しかし、この窒素平衡法から得たたんぱく質の推奨量は高齢者が健康維持するために、若しくは新たな疾病発症を予防するために、必要十分なたんぱく質量を規定しているわけではない。まして、サルコペニア、虚弱に陥り、今後骨格筋の増量を図らねばならない高齢者にとっては、窒素消失を満たすだけのたんぱく質の摂取では不十分である可能性が高い。定められた推奨量に準じたたんぱく質を 2 週間摂取させたアメリカの研究では、高齢者の除脂肪体重は 2 週間後には明らかに減少していた⁵¹⁾。

このように、高齢者が骨格筋におけるたんぱく質同化作用を期待するには、成人と同等以上のたんぱく質量を摂取しなければならない可能性があり、また過去の疫学研究で体重当たりのたんぱく質摂取量と四肢骨格筋量の減少の関係はたんぱく質摂取量が少なくなるにつれ、連続的に四肢骨格筋量が減少するとの報告³⁹⁾より、高齢者のサルコペニア予防には十分なたんぱく質摂取の必要性が指摘されている。また、毎食良質なたんぱく質を 25～30 g 程度摂取するということは、理論上、1 日 75 g 以上のたんぱく質を摂取するということで、例えば 60～70 kg の体重の高齢者ではたんぱく質 1.0～1.25/kg 体重/日以上を摂取することとなる⁴⁸⁾。最近報告された日本人高齢女性 2,108 人（平均±標準偏差：年齢 74.7±5.0 歳、体重 51.4±7.8 kg、BMI 22.7±3.2 kg/m²）を対象にした食事摂取とフレイルティを検討した横断調査の報告では、1 日のたんぱく質摂取量を五分位階級別に検討すると、第一階級 62.9 g 未満に比較し、たんぱく質摂取量が増えるに従いフレイルティと診断される対象者は減少し、多変量解析では第三階級（69.8～76.1 g/日）以上の摂取をしている対象者では有意にフレイルティと判定されるオッズ比が低下〔第三階級のオッズ比（95% 信頼区間）、0.64（0.45～0.93）〕していた⁴²⁾。日本人の食事摂取基準（2015 年版）では高齢者（70 歳以上）のたんぱく質の推定平均必要量は 0.85 g/kg 体重/日と成人の 0.72 g/kg 体重/日より高い値を基に算出されている。推奨量算定係数を成人と同様に 1.25 とすると、高齢者たんぱく質推奨量は 1.06 g/kg

体重/日から算定される。高齢者では軽度の腎機能障害ステージの範疇にある対象者も多いが、サルコペニアの予防を考慮すると、推奨量程度のたんぱく質を摂取することの危険性は低いと考えられる。平成 22、23 年国民健康・栄養調査の結果では、たんぱく質摂取量の平均値は男性では 15～17 歳で 88.8 g/日であり、18～69 歳では 75 g/日程度である。70 歳以上では 71.9 g/日（標準偏差：23.4 g/日）となっている。女性では、70 歳以上で 61.5 g/日（標準偏差：19.9 g/日）となっている⁵²⁾。平均値でみると比較的十分なたんぱく質を摂取しているように見えるが、標準偏差が大きく、推奨量に満たない対象者が相当数いる可能性も考えられる。しかし、国民健康・栄養調査は 1 日調査であることもあり、摂取量の分布についての解釈は慎重にする必要がある。

3-3-5. たんぱく質並びにアミノ酸の介入研究

サルコペニア予防及び改善の観点から、栄養補給、レジスタンス運動、又は両方を組み合わせた介入研究は、国内外で多く報告されている。通常の商品からたんぱく質を補給する介入試験としては、60 歳以上のサルコペニアと診断された高齢者 40 人を対象とした 3 か月間のランダム化比較試験（RCT）において、高たんぱく質食品（リコッタチーズ 210 g/日：70 g×3 食 エネルギー：267 kcal/日、たんぱく質：15.7 g/日）を補給したが、男女共に骨格筋量、筋力共に有意な増加を示さず、食事中に高たんぱく質の食品を増量することが難しい上に、筋肉量や筋力の改善の可能性が低いことが示された⁵³⁾。一方、ミルクプロテインやアミノ酸などのサプリメントとしてたんぱく質を補給する介入試験では、虚弱高齢者 65 人を対象とした RCT において、たんぱく質 15 g 含有のミルクプロテインリキッド 250 mL を 1 日に 2 回補給したところ、身体機能は有意に改善したものの、骨格筋量の増加は認められなかった⁵⁴⁾。また、身体機能の低下した高齢男女 95 人を対象に、11 種のアミノ酸を混合したサプリメント 12 g を 3 か月間補給し、歩行能力や筋力を比較した研究において、アミノ酸補給群では歩行能力が改善し、筋力の増強を認め、高齢者へのアミノ酸の経口投与は、歩行能力、筋力向上に効果がある可能性が示された⁵⁵⁾。

また、 β -ヒドロキシ- β -メチル酪酸（beta-hydroxy-beta-methylbutyrate：HMB）を単独若しくはアミノ酸と配合し、サプリメントとして補給する介入試験が近年幾つか報告されている。HMB はロイシンの体内における代謝産物であり、筋肉におけるたんぱく質合成を誘導する重要な働きをすると想定されている。ロイシンの約 5% が HMB に変換されると報告されている⁵⁶⁾。台湾の施設入所高齢者を対象に行われた RCT では、HMB 2 g/日を 4 週間補給し、BMI などの身体計測指標、血中尿素窒素及び尿中窒素排泄量などの指標の変化を観察したところ、コントロール群では身体計測指標が低下したのに対し、HMB 補給群で 2 週間後の血中尿素窒素及び尿中窒素排泄量がベースライン値に比べ有意に減少し、また体重、上腕筋囲、下腿周囲長などの指標も有意に改善していた⁵⁷⁾。さらに、アメリカの施設入所中の高齢女性を対象とした RCT では、HMB にアルギニン、リシンを混合したサプリメント（HMB 2 g、ARG 5 g、LYS 1.5 g）を 12 週間補給した結果、補給群では筋力が有意に増加し、身体機能も有意に向上した⁵⁸⁾。同様に HMB/ARG/LYS を 1 年間補給した RCT においてもたんぱく質の代謝率を増加させたとの報告がある⁵⁹⁾。また近年、高齢者の anabolic resistance（同化抵抗性）が報告され、筋肉たんぱく質合成により効率的なアミノ酸の組成を考慮することが、サルコペニアを改善させる可能性があることが指摘されている。ロイシン含量を高めた不可欠アミノ酸とアルギニンの化合物（ロイシンは全体の 35.88%）11 g を、1 日 2 回食間に付加する 4 か月間の介入試験の結果、介入前に比べ、除脂肪体重と筋力の増加、歩行機能の改善が認められ、ロイシン補給の有用性が示された⁶⁰⁾。2011 年に報告された Nicastro らの

ロイシンとサルコペニア予防に関するレビューでは、五つのサルコペニアとロイシンに関する研究を考察し、ロイシンの補給は高齢者の筋肉の萎縮を改善すると結論づけている⁶¹⁾。また、同年に報告された Leenders らのロイシンとサルコペニア、2 型糖尿病の予防と治療に関するレビューにおいても、高齢者へのロイシンの補充が食後の筋肉たんぱく質合成の割合を増加させることを示唆している⁶²⁾。しかしながら、この二つのレビュー共、今後、長期的な介入研究の実施とロイシンの効果に関する基礎的なメカニズムを解明することが必要であるとも述べている。

一方、高齢者サルコペニアに対しての運動、特にレジスタンス運動の効果は、Peterson らの 47 研究 1,079 人を対象としたメタ・アナリシス⁶³⁾、及び Hunter らのレビュー⁶⁴⁾ で報告されており、その中でレジスタンス運動と栄養を組み合わせた介入試験について多くの成果が報告されている。アメリカの 100 人の施設入所している虚弱高齢者を対象に、レジスタンス運動（週 3 回）とサプリメントの補給（240 mL、エネルギー 360 kcal、糖質 60%、脂質 23%、たんぱく質 17%）を組み合わせた 10 週間の RCT の結果、栄養介入単独では筋力の増加効果はなかったが、レジスタンス運動と栄養補給を組み合わせることにより有意に下肢筋力が向上することを報告した⁶⁵⁾。筋力トレーニングをしている閉経後の女性 29 人を対象としたデンマークにおける RCT では、高たんぱく質サプリメント（たんぱく質 10 g、ビタミン D 5 μ g、カルシウム 250 mg を配合）を 24 週間補給した結果、補給群では筋肉量及び筋力の増加が認められ、さらに大腿部の骨塩量に有意な改善が認められた⁶⁶⁾。アメリカの 70 歳の地域在住高齢者を対象とした RCT においても、レジスタンス運動中に HMB を毎日 3 g 補給することにより、筋肉量の増加が期待できることが示された⁶⁷⁾。しかしながら、一方では、レジスタンス運動とミルクプロテインなどのサプリメント補給を組み合わせた介入試験において、たんぱく質の補給は筋肉量の増加や筋力の増強には関連がなかったとの相反する報告もある^{68,69)}。

最近、日本人を対象とした、ロイシン高配合（42%）のサプリメントとレジスタンス運動を組み合わせた介入試験の結果が報告された。地域在住のサルコペニアが顕在化している 75 歳以上の 155 人の高齢女性を対象とした RCT 研究で⁷⁰⁾、レジスタンス運動（週 2 回のトレーニング）のみ、レジスタンス運動とサプリメント補給（ロイシン高配合アミノ酸のサプリメント 3 g を 1 日 2 回）、サプリメント補給のみ、コントロールの 4 群で 3 か月間の介入後、レジスタンス運動とロイシン高配合アミノ酸サプリメントを組み合わせた群において、高齢女性の筋量、歩行速度、筋力が有意に改善することを明らかにした。

このように運動療法と栄養補給療法の併用による筋肉量や筋力への効果について、様々な成果が報告されているが、2012 年に発表されたメタ・アナリシスの結果では、若年者、高齢者共に運動中にたんぱく質を補給することは筋肉量と筋力の増大を促進すると結論づけ⁷¹⁾、さらに 2013 年に発表されたレビューにおいても、サルコペニアの高齢者に対する運動療法と栄養療法の併用が有用であると述べている⁷²⁾。

3-4. ビタミン D

ビタミン D はカルシウム代謝、骨代謝に密接に関わっており、高齢者においては骨粗鬆症との関連が以前より注目され、腸管でのカルシウム吸収を促すため、カルシウム摂取量が相対的に少ない日本人にとって重要な栄養素である。近年、ビタミン D は骨以外の骨格筋などの組織にも何らかの本質的な役割を果たしている可能性が示唆されている⁷³⁾。高齢者を対象とした三つの横断研究及び一つの縦断研究（合計 3,000 人程度）より、血中 25-ヒドロキシビタミン D（体内のビタミ

ン D 量の指標となるビタミン D の代謝物) 濃度が 50 nmol/L 未満であると身体機能の低下、筋力の減少、血中パロトルモン (副甲状腺ホルモン) 濃度の増加、転倒及び骨折のリスクが高いことが報告されている⁷⁴⁻⁷⁷⁾。ビタミン D 欠乏は転倒や骨折などから身体活動が低下し、筋肉量を減少させサルコペニア及びフレイルティのリスクを高める恐れがある。アメリカの地域高齢者約 2,500 人を対象とした調査において血中 25-ヒドロキシビタミン D 濃度と身体能力向上との関係は 70~80 nmol/L、筋力向上との関係は 55~70 nmol/L で閾値となる報告がある⁷⁸⁾。また、アメリカの高齢女性約 6,000 人を対象とした調査において、血中 25-ヒドロキシビタミン D 濃度が 50~75 nmol/L の範囲において、フレイルティのリスクが低いことが報告されている⁷⁹⁾。また、血中 25-ヒドロキシビタミン D 濃度を 75 nmol/L 以上に維持するためには、経口で 25 μ g/日以上 of ビタミン D 摂取が必要である⁷⁸⁾。平成 22、23 年国民健康・栄養調査⁵²⁾によると、日本人 70 歳以上のビタミン D 摂取量は、平均値で 9 μ g/日程度である。

幾つかの介入試験の結果、ビタミン D 欠乏に対する 10~20 μ g/日のビタミン D のサプリメントは身体機能や筋力を向上させ、転倒や骨折のリスクを下げるが⁸⁰⁻⁸⁴⁾、ビタミン D が不足していない (血中 25-ヒドロキシビタミン D が 50 nmol/L 以上) 対象者や筋力が低下していない対象者に対して、ビタミン D のサプリメントの効果はあまり期待できない⁸⁴⁻⁸⁷⁾。幾つかのメタ・アナリシスによる結果も、同様の結論を示している⁸⁸⁻⁹⁰⁾。また、ビタミン D サプリメント量を 20 μ g/日以上に増やしても、それ以上の効果が期待できないとする報告もある⁹¹⁾。

ビタミン D は、紫外線を浴びることにより皮膚でも産生される。食事のみからサルコペニア・フレイルティの予防を期待する量のビタミン D を摂取することは困難であるため、適度な日光浴は有効な手段である。具体的には、晴れた日なら 10~15 分、曇りならば 30 分程度屋外で過ごすことが勧められる⁹²⁾。

3-5. その他のビタミン、ミネラル並びに脂肪酸

ここではビタミン D 以外のビタミン、ミネラルと脂肪酸について報告する。

3-5-1. 抗酸化作用と関連のある栄養素

高齢者では、加齢に伴いフリーラジカル産生が増加し、種々の臓器障害に関連していることが知られる^{93, 94)}。ある種の栄養素〔ビタミン C、ビタミン E、カロテン類、ポリフェノール類 (フラボノイド類)、またスーパーオキシドジスムターゼやグルタチオンペルオキシダーゼの補助因子 (亜鉛、セレン、マンガン) など〕は、活性酸素種の産生や脂質過酸化反応、アポトーシス、たんぱく質の酸化、細胞膜の損傷、また DNA 及びベータアミロイドの毒性や蓄積を阻害することで、酸化反応による神経細胞の損傷や細胞死を抑制すると思われる^{95, 96)}。これら抗酸化作用に関連する栄養素の摂取量が少ないと、運動機能が低下し、フレイルティ状態に陥る可能性があることが報告されている^{93, 97-100)}。

抗酸化作用を有するとされるサプリメントの摂取 (ビタミン C 及びビタミン E) とレジスタンス運動を組み合わせたカナダでの二重盲検ランダム化比較試験では、6 か月間のビタミン C : 1,000 mg/日及びビタミン E : 600 mg/日摂取と運動の併用で、除脂肪量と筋肉量指標が増加した報告がある⁹⁸⁾。アメリカの地域高齢者を対象とした観察研究では、血清 α -トコフェロール濃度 15.87 μ mol/L をカットオフとして、ビタミン E の血中濃度が低値であるとフレイルティへ陥るリスクが上昇した⁹⁹⁾。イタリアでの 3 年間の縦断研究では、登録時の血中ビタミン B₆、B₁₂、葉酸、鉄濃度

と身体機能低下との関連性は見いだされなかったが、血中ビタミン E 濃度が四分位の最低レベル〔カットオフ 1.1 $\mu\text{g/mL}$ (24.9 $\mu\text{mol/L}$)〕では、3 年後の身体機能低下との関連を認めている¹⁰⁰⁾。一方、イギリスでの横断研究（ビタミン E 摂取量中央値：男性 10.2 mg/日、女性 10.0 mg/日；ビタミン C 摂取量中央値：男性 132 mg/日、女性 150 mg/日の集団）ではビタミン E 摂取量と身体機能との関連は認められていないが、ビタミン C の摂取量は女性のみで身体機能との関連を認めている⁹⁷⁾。このように、抗酸化に関連するビタミンであるビタミン E 並びにビタミン C とサルコペニア並びに身体機能との関連については、いまだ十分な科学的根拠の蓄積があるとは言えない。

ビタミン A については、血清カロテノイド並びにレチノールとフレイルティの出現との関連を検討した3年間のアメリカの前向き縦断研究では、血清カロテノイドの低値（対象者の下位 1/4、血清カロテノイド濃度 1.038 $\mu\text{mol/L}$ 未満）とフレイルティ出現との関連を認めるが、血清レチノール濃度の低値（レチノール濃度 1.97 $\mu\text{mol/L}$ 未満）との関連性は認めていない⁹⁹⁾。同じコホートで、ADL 障害の出現と関連性を検討すると、同濃度のカットオフで、血清カロテノイド、レチノール共に新たな ADL 障害の出現と有意な関連はなかった¹⁰¹⁾。さらにイギリスでの横断研究では、 β -カロテン摂取量の中央値が、男性 3,115 $\mu\text{g/日}$ 、女性 3,471 $\mu\text{g/日}$ の集団では、女性のみ身体機能低下と関連がみられた⁹⁷⁾。このように、ビタミン A とフレイルティ並びに新たな ADL 障害の出現との関連についても、一定の結果が得られていない。

アメリカの研究では、血清セレン濃度 105.7 $\mu\text{g/L}$ (1.3 $\mu\text{mol/L}$) をカットオフとして、3年間の追跡で、血清セレン濃度の低値と新たな ADL 障害との関連を認めた¹⁰¹⁾。イギリスの横断研究で、セレン摂取量の中央値が、男性 52.5 $\mu\text{g/日}$ 、女性 52.1 $\mu\text{g/日}$ の集団では、女性のみ身体機能低下との関連を認めている⁹⁷⁾。このように血清セレンはフレイルティとの関連がある可能性があるが、今後更なる科学的根拠の蓄積が望まれる。

3-5-2. ホモシステインとホモシステインに関連するビタミン

加齢に伴い、血漿ホモシステイン濃度は上昇し、この血中濃度の上昇は多様な疾患発症との関連が報告されている。また、ビタミン B₆、B₁₂、葉酸はいずれが欠乏してもホモシステインが上昇する¹⁰²⁾。

アメリカの研究では、血中ビタミン B₆ 濃度 4.4 ng/mL (17.8 nmol/L)、ビタミン B₁₂ 濃度 313.0 pg/mL (230.9 pmol/L) をカットオフとして、3年間の追跡で、これらのビタミンの低下と ADL 障害との関連を認めている⁹⁸⁾。一方、オランダの横断研究では血漿ホモシステインと身体機能との関連はあるものの、高齢女性では、血中ビタミン B₁₂ 濃度と身体能力の関連は明らかではなかった¹⁰⁰⁾。ビタミン B₆、ビタミン B₁₂、葉酸欠乏がフレイルティ、ADL 障害の独立した要因か否かはいまだ十分な科学的根拠が得られておらず、今後の研究が待たれる^{98, 99, 104)}。

3-5-3. 脂肪酸

イタリアの前向き研究では、n-6/n-3 比の高値と、身体機能低下と関連するという報告がある¹⁰⁵⁾。また、アメリカの RCT では、8 週間サプリメント（EPA : 1.86 g、DHA : 1.50 g 含有/日）を補給した結果、n-3 系脂肪酸は高齢者において筋肉たんぱく合成を促進し、サルコペニアの予防と治療の可能性を報告している¹⁰⁶⁾。アメリカでの RCT の先進研究では、6 か月間魚油（EPA : 360 mg/日、DHA : 240 mg/日）を補給した結果、身体能力が上昇したという報告がある⁹⁴⁾。しかし、なお十分な科学的根拠は得られておらず、フレイルティ予防のための摂取量については言及で

きない。

4. 認知機能低下及び認知症と栄養との関連

昨今の調査からは脳血管性の認知症のみならず、アルツハイマー病においても、生活習慣並びに生活習慣病と強い関連があることが指摘され始めている¹⁰⁷⁾。今回は代表的な栄養素と認知機能低下、認知症発症との関係を検討したが、以下に示すように各栄養素との関係は予防を目的とした目標量を示すほど十分な証拠は今のところなく、今回は文献的考察をするに留めた。

4-1. ホモシステインとホモシステインに関連するビタミン

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、その代謝には、葉酸、ビタミン B₆、ビタミン B₁₂ が関与している。いずれのビタミンが欠乏しても血中のホモシステイン濃度は上昇する。

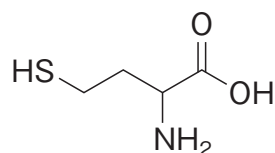


図2 ホモシステイン

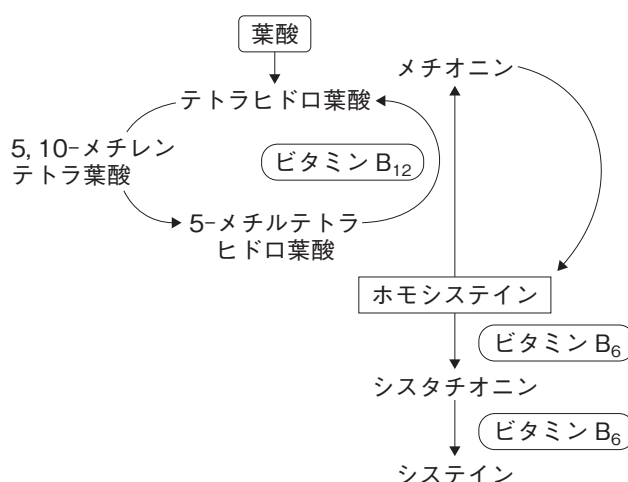


図3 ホモシステイン代謝

ホモシステインは、血管さらには神経毒性が指摘されており、長らく脳血管性認知症さらにはアルツハイマー病との関連が指摘されてきた。実際、複数の横断調査で認知症患者の高いホモシステイン血中濃度が指摘されている¹⁰⁸⁾。最近のメタ・アナリシスでは脳血管性認知症並びにアルツハイマー病患者では認知症ではない対照者に比較し、有意にホモシステイン濃度が高値であることが報告されている¹⁰⁸⁾。また、アルツハイマー病と脳血管性認知症患者との比較も報告されており、脳血管性認知症でよりホモシステイン値が高かった¹⁰⁸⁾。

しかしながら、このような横断調査の結果は必ずしもホモシステイン自体が認知症発症または認

知機能低下の要因であるとは限らない。前向きコホート研究のメタ・アナリシスの報告は二つあり、一つは4研究 ($n=2,631$) を解析したものであるが、2年間の観察期間中の認知機能の低下と登録時のホモシステイン濃度とは有意な関係を見いだせていない¹⁰⁸⁾。しかし、もう一つの前向き研究メタ・アナリシスは、8研究を解析し、延べ8,669人(年齢47~81歳)を対象としており(観察期間の中間値は5年)、ホモシステイン血中濃度が高いと認知症発症のリスクが統計上有意に増加すると報告している¹⁰⁹⁾。以上のように、ホモシステイン濃度と認知機能低下並びに認知症発症に関連する前向き研究は、必ずしも一致した見解には至っておらず、更なるデータの蓄積が求められる。

一方、ビタミンB₁₂や葉酸と認知機能との関連は、これらのビタミン欠乏により上昇するホモシステイン濃度との関連で調査・研究が進められてきた。横断研究、症例対照研究では認知症とこれらのビタミン濃度との関連が種々報告されてきたが、一定の関連性を見いだすには至っていない。さらに、これらのビタミンによる介入研究も幾つか実施され、メタ・アナリシスも幾つか報告されている。葉酸介入の八つのランダム化比較試験(RCT)のメタ・アナリシスが報告され、そのうち4試験は健康な高齢者への介入、残りの4試験は軽度から中等度の認知機能障害または認知症患者への介入試験である¹¹⁰⁾。健康な高齢者への葉酸投与(ビタミンB₁₂の同時添加の有無にかかわらず)は認知機能への影響はなかった。しかし、一つのRCTでホモシステインが高値の高齢者へ800 μ g/日の葉酸を3年間投与したところ、投与しなかった対照に比較し有意に良好な認知機能であったとの報告がある¹¹¹⁾。また、認知機能障害を抱える対象者への介入4試験の中で、アルツハイマー病へのcholinesterase inhibitor投与中に葉酸(1mg/日)投与により手段的ADLが著しく改善したとの報告が一つ存在する¹¹²⁾。しかし、認知機能自体はプラセボと差を認めていない。それ以外では葉酸投与の(ビタミンB₁₂の同時添加の有無にかかわらず)認知機能改善を証明できた報告はない。したがって、今の段階では健康な高齢者においても認知機能障害を持つ高齢者においても、葉酸投与の認知機能改善への効果は否定的である。

一方、ビタミンB₁₂投与による認知機能への効果を検証したRCTも複数存在し、メタ・アナリシスも報告されている¹¹³⁾。これによると、ビタミンB₁₂欠乏を認める認知症または認知機能障害に対してのビタミンB₁₂投与の三つの報告が解析されたが、その認知機能に対する効果は有意なものではなかったと結論づけている。同様にビタミンB₆に関する介入研究でも、認知機能への関与を認める報告は乏しい¹¹⁴⁾。

軽度認知機能障害(MCI)を対象とし、ビタミン(葉酸、ビタミンB₁₂、ビタミンB₆)投与による2年間の観察による大脳萎縮への効果を見たRCT研究が一つ存在し、これらのビタミン投与により投与されていないコントロール群と比較し大脳萎縮(特に灰白質)の進行を有意に抑制するとの報告が存在する¹¹⁵⁾。

4-2. n-3系脂肪酸

n-3系脂肪酸の高齢者の認知機能に対する影響に関しては、前向き観察研究ではn-3系脂肪酸摂取量が少ないと認知機能の低下や認知症発症に関与するとの報告が複数存在している^{116, 117)}。一方で関連を認めないとする報告も複数存在し、n-3系脂肪酸摂取量が認知機能低下や認知症、特にアルツハイマー病発症に関連するかどうかは一定の結論には至っていない^{118, 119)}。

介入研究は限られており、メタ・アナリシスでも認知症ではない60歳以上を対象として最低半年以上の介入期間があるn-3系脂肪酸のRCTは二つしか存在しておらず、いずれの介入試験も

(24 か月と 48 か月) 認知機能への影響を認めていない¹²⁰⁾。しかし、今のところ認知症の発症をアウトカムとした RCT はない。また、既にアルツハイマー病の診断を受けている対象者への n-3 系脂肪酸を用いた RCT も幾つか存在するが、いずれの介入も認知機能の悪化を予防することに成功していない¹²¹⁻¹²³⁾。

4-3. ビタミン D

ビタミン D と認知機能との関連に関しては複数の横断調査が存在し、これらのメタ・アナリシスによると、八つの横断調査からは血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度が 50 nmol/L 未満と 50 nmol/L 以上との 2 群間の認知機能の比較で、ビタミン D 血中濃度の高い対象者で認知機能が有意により結果であった¹²⁴⁾。また、アルツハイマー病を対象とした七つの症例対照研究のメタ・アナリシスでは、認知機能が正常な対照と比較しアルツハイマー病患者では、血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度が有意に低値であった¹²⁵⁾。前向き観察研究では、一つは男性だけのコホートで、登録時のビタミン D 濃度の低値と平均 4.6 年間の認知機能低下とに傾向はあるものの、統計的有意な関係は認めていない¹²⁶⁾。一方、一般住民を対象とした前向き調査で登録時の 25-ヒドロキシビタミン D 血中濃度が低値 (25 nmol/L 未満) では、75 nmol/L 以上に比較し 6 年間観察期間中の認知機能低下を起こすリスクが上昇 (調整後相対リスク 1.60、95% 信頼区間 1.19~2.00) していたと報告され¹²⁷⁾、また最近のコホート調査でも、65 歳以上の 1,639 人を 5 年間観察したところ、ビタミン D の低値と認知機能の低下との関連を認め、特に女性において強い関連を認めている¹²⁸⁾。

介入研究は少なくビタミン D 単独によるものは 1980 年代の一つの報告しかなく、この研究では血中 25-ヒドロキシビタミン D が 40 nmol/L 未満の対象者に 9,000 IU のビタミン D を投与したが、認知機能への効果は認められなかった¹²⁴⁾。

このように、ビタミン D と認知機能に関してはなお、十分な研究がされているとは言えず、ビタミン D の認知機能への影響は明確でない。

4-4. 抗酸化と関連するビタミン

主にビタミン E、ビタミン C による観察研究が多く、食事による摂取だけではなくサプリメントの使用に関してもアルツハイマー病を始めとする認知症発症に対する効果を検討している。これらのビタミン単独または複合摂取は、アルツハイマー病を始めとする認知症発症に対して予防的に作用するとの報告もあるが、無効とする報告も存在しており、一定の見解には至っていない¹²⁹⁻¹³⁴⁾。効果があるという研究の中には十分量のビタミン E とビタミン C の併用により、より強い予防効果があり、単独では無効又は効果が減弱するという報告がある^{129, 130)}。RCT はまだ少ないが、ビタミン E をサプリメントとして軽度認知機能障害 (MCI) に投与してアルツハイマー病への移行を検討しているが、無効とされている¹³⁵⁾。ビタミン E、ビタミン C、ベータカロテンの投与により、5.7 年後の評価ではいずれも認知機能低下予防に関しては無効であった¹³⁶⁾。また、ビタミン E を健康な女性にサプリメントとして投与し 9 年観察した研究では、認知機能に対しては無効であった¹³⁷⁾。ビタミン E のアルツハイマー病又は MCI への RCT 研究のシステマティックレビューも試みられているが、基準を満たす研究は二つしかいまだ存在せず、結論に至っていない¹³⁸⁾。このように抗酸化と関連するビタミンの少なくともサプリメントとしての認知機能に対する介入効果は今のところ否定的である。

5. 今後の課題

サルコペニア・フレイルティに対するたんぱく質、アミノ酸介入はレジスタンス運動との併用により効果的であるとの報告が蓄積してきている。しかし、どれほどの量が必要不可欠であるかなど量的な問題はいまだ不明確である。また、同化抵抗性（anabolic resistance）に対する対策もなお不明であり、今後の研究が待たれる。さらにはビタミン、ミネラル等のサルコペニア・フレイルティに対する関与又は介入効果に関しても、更なるデータの蓄積が必要である。

認知症発症と栄養素との関連も上記のごとくいずれも結論に至っておらず、今後更なる科学的根拠の蓄積が必要である。今後は長期間の栄養素介入による認知機能のみならず、認知症発症への効果、さらには認知症患者の認知機能障害の進行に関する効果などのエビデンスの蓄積が望まれる。

（ 認知症と栄養素に関しての記載は、国立長寿医療研究センター、長寿医療研究開発費「生活自立を指標とした、生活習慣病の検査値の基準値設定に関する研究：班長、大内尉義」の助成を受け、平成24年度に分担研究者として葛谷が関わった「認知症と栄養に関する研究」の報告書を基に一部改訂して使用したものである。 ）

6. 高齢者における食事摂取基準（再掲）

高齢者における食事摂取基準を表5と表6のとおり設定した。

表5 高齢者（70歳以上）の推定エネルギー必要量（再掲）

	男 性			女 性		
身体活動レベル	I	II	III	I	II	III
エネルギー（kcal/日）	1,850	2,200	2,500	1,500	1,750	2,000

表6 高齢者（70歳以上）の食事摂取基準（再掲）

栄養素		男 性					女 性					
		推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量	目標量	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量	目標量	
たんぱく質 (g/日)		50	60	—	—	—	40	50	—	—	—	
(% エネルギー)		—	—	—	—	13～20 (16.5)	—	—	—	—	13～20 (16.5)	
脂 質	脂質 (% エネルギー)	—	—	—	—	20～30 (25)	—	—	—	—	20～30 (25)	
	飽和脂肪酸 (% エネルギー)	—	—	—	—	7 以下	—	—	—	—	7 以下	
	n-6 系脂肪酸 (g/日)	—	—	8	—	—	—	—	7	—	—	
	n-3 系脂肪酸 (g/日)	—	—	2.2	—	—	—	—	1.9	—	—	
炭水化物	炭水化物 (% エネルギー)	—	—	—	—	50～65 (57.5)	—	—	—	—	50～65 (57.5)	
	食物繊維 (g/日)	—	—	—	—	19 以上	—	—	—	—	17 以上	
ビ タ ミ ン	脂 溶 性	ビタミン A (μgRAE/日)	550	800	—	2,700	—	450	650	—	2,700	—
		ビタミン D (μg/日)	—	—	5.5	100	—	—	—	5.5	100	—
		ビタミン E (mg/日)	—	—	6.5	750	—	—	—	6.0	650	—
		ビタミン K (μg/日)	—	—	150	—	—	—	—	150	—	—
	水 溶 性	ビタミン B ₁ (mg/日)	1.0	1.2	—	—	—	0.8	0.9	—	—	—
		ビタミン B ₂ (mg/日)	1.1	1.3	—	—	—	0.9	1.1	—	—	—
		ナイアシン (mgNE/日)	11	13	—	300 (75) ¹	—	8	10	—	250 (60) ¹	—
		ビタミン B ₆ (mg/日)	1.2	1.4	—	50	—	1.0	1.2	—	40	—
		ビタミン B ₁₂ (μg/日)	2.0	2.4	—	—	—	2.0	2.4	—	—	—
		葉酸 (μg/日)	200	240	—	900 ²	—	200	240	—	900 ²	—
		パントテン酸 (mg/日)	—	—	5	—	—	—	—	5	—	—
		ビオチン (μg/日)	—	—	50	—	—	—	—	50	—	—
		ビタミン C (mg/日)	85	100	—	—	—	85	100	—	—	—
ミ ネ ラ ル	多 量	ナトリウム (mg/日)	600	—	—	—	600	—	—	—	—	
		(食塩相当量) (g/日)	1.5	—	—	—	8.0 未満	1.5	—	—	—	7.0 未満
		カリウム (mg/日)	—	—	2,500	—	3,000 以上	—	—	2,000	—	2,600 以上
		カルシウム (mg/日)	600	700	—	2,500	—	500	650	—	2,500	—
		マグネシウム (mg/日)	270	320	—	—	—	220	270	—	—	—
	微 量	リン (mg/日)	—	—	1,000	3,000	—	—	—	800	3,000	—
		鉄 (mg/日)	6.0	7.0	—	50	—	5.0	6.0	—	40	—
		亜鉛 (mg/日)	8	9	—	40	—	6	7	—	35	—
		銅 (mg/日)	0.7	0.9	—	10	—	0.6	0.7	—	10	—
		マンガン (mg/日)	—	—	4.0	11	—	—	—	3.5	11	—
		ヨウ素 (μg/日)	95	130	—	3,000	—	95	130	—	3,000	—
		セレン (μg/日)	25	30	—	400	—	20	25	—	330	—
		クロム (μg/日)	—	—	10	—	—	—	—	10	—	—
モリブデン (μg/日)	20	25	—	550	—	20	20	—	450	—		

¹ 耐容上限量：ニコチンアミドの mg 量、（ ）内はニコチン酸の mg 量。² サプリメントや強化食品から摂取する場合の耐容上限量。

参考文献

- 1) 総務省. 平成 22 年国勢調査.
<http://www.stat.go.jp/data/kokusei/2010/kihon1/pdf/gaiyou1.pdf>
- 2) 葛谷雅文. 超高齢社会における虚弱の評価と介入の重要性. 医事新報 4599, 27-31, 2012.
- 3) 朝田 隆. 厚生労働省補助金 認知症対策総合研究事業. 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応 平成 25 年 (2013 年) 3 月
http://www.tsukuba-psychiatry.com/wp-content/uploads/2013/06/H24Report_Part1.pdf
- 4) Pilotto A, Salles N. Helicobacter pylori infection in geriatrics. *Helicobacter* 2002; **7**: 56-62.
- 5) Laugier R, Bernard JP, Berthezene P, Dupuy P. Changes in pancreatic exocrine secretion with age: pancreatic exocrine secretion does decrease in the elderly. *Digestion* 1991; **50**: 202-11.
- 6) Britton E, McLaughlin JT. Ageing and the gut. *Proc Nutr Soc.* 2013; **72**: 173-7.
- 7) Madsen JL, Graff J. Effects of aging on gastrointestinal motor function. *Age Aging* 2004; **33**: 154-159.
- 8) Keys A, Taylor HL, Grande F. Basal metabolism and age of adult man. *Metabolism* 1973; **22**: 579-87.
- 9) Henry CJ. Mechanisms of changes in basal metabolism during ageing. *Eur J Clin Nutr.* 2000; **54** Suppl 3: S77-91.
- 10) Pannemans DL, Westerterp KR. Energy expenditure, physical activity and basal metabolic rate of elderly subjects. *Br J Nutr.* 1995; **73**: 571-81.
- 11) Poehlman ET, Goran MI, Gardner AW, *et al.* Determinants of decline in resting metabolic rate in aging females. *Am J Physiol* 1993; **264** (3 Pt 1): E450-5.
- 12) Poehlman ET. Energy expenditure and requirements in aging humans. *J Nutr* 1992; **122**: 2057-65.
- 13) Roberts SB, Dallal GE. Energy requirements and aging. *Public Health Nutr* 2005; **8** (7A): 1028-36.
- 14) Bolster DR, Jefferson LS, Kimball SR. Regulation of protein synthesis associated with skeletal muscle hypertrophy by insulin-, amino acid- and exercise-induced signalling. *Proc Nutr Soc* 2004; **63**: 351-6.
- 15) Rennie MJ. Anabolic resistance: the effects of aging, sexual dimorphism, and immobilization on human muscle protein turnover. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009; **34**: 377-81.
- 16) Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, *et al.* Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr* 2003; **78**: 250-8.
- 17) Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, *et al.* A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; **291**: E381-7.
- 18) Anthony JC, Yoshizawa F, Anthony TG, *et al.* Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle of postabsorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. *J Nutr* 2000; **130**: 2413-9.
- 19) Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, *et al.* The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the el-

- derly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 4481-90.
- 20) Pennings B, Koopman R, Beelen M, *et al.* Exercising before protein intake allows for greater use of dietary protein-derived amino acids for de novo muscle protein synthesis in both young and elderly men. *Am J Clin Nutr* 2011; **93**: 322-31.
 - 21) Cuthbertson D, Smith K, Babraj J, *et al.* Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J* 2005; **19**: 422-4.
 - 22) Drummond MJ, Dreyer HC, Fry CS, *et al.* Nutritional and contractile regulation of human skeletal muscle protein synthesis and mTORC1 signaling. *J Appl Physiol* 2009; **106**: 1374-84.
 - 23) Izawa S, Enoki H, Hirakawa Y, *et al.* Lack of body weight measurement is associated with mortality and hospitalization in community-dwelling frail elderly. *Clin Nutr* 2007; **26**: 764-70.
 - 24) Enoki H, Kuzuya M, Masuda Y, *et al.* Anthropometric measurements of mid-upper arm as a mortality predictor for community-dwelling Japanese elderly: the Nagoya Longitudinal Study of Frail Elderly (NLS-FE). *Clin Nutr* 2007; **26**: 597-604.
 - 25) 葛谷雅文. 低栄養, 新老年医学 第3版, 大内 尉, 秋山弘子編集. 低栄養, 東京大学出版会, 東京, 2010; 579-90.
 - 26) Hildrum B, Mykletun A, Dahl AA, *et al.* Metabolic syndrome and risk of mortality in middle-aged versus elderly individuals: the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Diabetologia* 2009; **52**: 583-90.
 - 27) Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, *et al.* Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; **370**: 1829-39.
 - 28) Tamakoshi A, Yatsuya H, Lin Y, *et al.* JACC Study Group BMI and all-cause mortality among Japanese older adults: findings from the Japan collaborative cohort study. *Obesity* (Silver Spring) 2010; **18**: 362-9.
 - 29) Blaum CS, Xue QL, Michelon E, *et al.* The association between obesity and the frailty syndrome in older women: the Women's Health and Aging Studies. *J Am Geriatr Soc* **53**: 927-34, 2005
 - 30) 葛谷雅文. 老年医学における Sarcopenia & Frailty の重要性. 日老医誌 2009; **46**: 279-85.
 - 31) Kuzuya M. Process of Physical Disability among Older Adults - Contribution of Frailty in the Super-aged Society. *Nagoya J Med Sci* 2012; **74**: 31-7.
 - 32) 厚生労働省: 平成 22 年度国民生活基礎調査.
 - 33) Fried LP, Tangen CM, Walston J, *et al.* Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; **56**: M146-56.
 - 34) Rosenberg IH. Summary comments. *Am J Clin Nutr* 1989; **50**: 1231-3.
 - 35) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, *et al.* Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; **147**: 755-63.
 - 36) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, *et al.* European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Aging* 2010; **39**: 412-23.
 - 37) Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R, *et al.* Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; **63**: 984-90.
 - 38) Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Low protein intake: the impact on calcium and bone

- homeostasis in humans. *J Nutr*. 2003; **133**: 855S-61S.
- 39) Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, *et al*. Health ABC Study. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr* 2008; **87**: 150-5.
 - 40) Bartali B, Frongillo EA, Stipanuk MH, *et al*. Protein intake and muscle strength in older persons: does inflammation matter? *J Am Geriatr Soc* 2012; **60**: 480-4.
 - 41) Beasley JM, LaCroix AZ, Neuhouser ML, *et al*. Protein intake and incident frailty in the Women's Health Initiative observational study. *J Am Geriatr Soc* 2010; **58**: 1063-71.
 - 42) Kobayashi S, Asakura K, Suga H, *et al*. High protein intake is associated with low prevalence of frailty among old Japanese women: a multicenter cross-sectional study. *Nutr J* 2013; **12**: 164.
 - 43) Symons TB, Schutzler SE, Cocke TL, *et al*. Aging does not impair the anabolic response to a protein-rich meal. *Am J Clin Nutr* 2007; **86**: 451-6.
 - 44) Drummond MJ, Dreyer HC, Pennings B, *et al*. Skeletal muscle protein anabolic response to resistance exercise and essential amino acids is delayed with aging. *J Appl Physiol* 2008; **104**: 1452-61.
 - 45) Dardevet D, Rémond D, Peyron MA, *et al*. Muscle wasting and resistance of muscle anabolism: the "anabolic threshold concept" for adapted nutritional strategies during sarcopenia. *Scientific World Journal* 2012; **2012**: 269531
 - 46) Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, *et al*. Aging is associated with diminished accretion of muscle proteins after the ingestion of a small bolus of essential amino acids. *Am J Clin Nutr* 2005; **82**: 1065-73.
 - 47) Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Zhang XJ, *et al*. Amino acid ingestion improves muscle protein synthesis in the young and elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; **286**: E321-8.
 - 48) Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; **12**: 86-90.
 - 49) Walrand S, Short KR, Bigelow ML, *et al*. Functional impact of high protein intake on healthy elderly people. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; **295**: E921-8.
 - 50) Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, *et al*. The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; **138**: 460-7.
 - 51) Campbell WW, Trappe TA, Wolfe RR, *et al*. The recommended dietary allowance for protein may not be adequate for older people to maintain skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; **56**: M373-80.
 - 52) 厚生労働省. 国民健康・栄養調査 (平成 22 年, 23 年).
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/kenkou_eiyouchousa_tokubetsushuukei_h22.pdf
 - 53) Alemán-Mateo H, Macías L, Esparza-Romero J, *et al*. Physiological effects beyond the significant gain in muscle mass in sarcopenic elderly men: evidence from a randomized clinical trial using a protein-rich food. *Clin Interv Aging* 2012; **7**: 225-34.
 - 54) Tieland M, van de Rest O, Dirks ML, *et al*. Protein supplementation improves physical performance in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2012; **13**: 720-6.
 - 55) Scognamiglio R, Piccolotto R, Negut C, *et al*. Oral amino acids in elderly subjects: effect on myocardial function and walking capacity. *Gerontology* 2005; **51**: 302-8.

- 56) Van Koevering M, Nissen S. Oxidation of leucine and alpha-ketoisocaproate to beta-hydroxy-beta-methylbutyrate in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1992; **262**: E27-31.
- 57) Hsieh LC, Chow CJ, Chang WC, *et al.* Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on protein metabolism in bed-ridden elderly receiving tube feeding. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010; **19**: 200-8.
- 58) Flakoll P, Sharp R, Baier S, *et al.* Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. *Nutrition* 2004; **20**: 445-51.
- 59) Baier S, Johannsen D, Abumrad N, *et al.* Year-long changes in protein metabolism in elderly men and women supplemented with a nutrition cocktail of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB), L-arginine, and L-lysine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; **33**: 71-82.
- 60) Børsheim E, Bui QU, Tissier S, *et al.* Effect of amino acid supplementation on muscle mass, strength and physical function in elderly. *Clin Nutr* 2008; **27**: 189-95.
- 61) Nicastrò H, Artioli GG, Costa Ados S, *et al.* An overview of the therapeutic effects of leucine supplementation on skeletal muscle under atrophic conditions. *Amino Acids* 2011; **40**: 287-300.
- 62) Leenders M, van Loon LJ. Leucine as a pharmaconutrient to prevent and treat sarcopenia and type 2 diabetes. *Nutr Rev* 2011; **69**: 675-89.
- 63) Peterson MD, Rhea MR, Sen A, *et al.* Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2010; **9**: 226-37.
- 64) Hunter GR, McCarthy JP, Bamman MM. Effects of resistance training on older adults. *Sports Med.* 2004; **34**: 329-48.
- 65) Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, *et al.* Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1769-75.
- 66) Holm L, Olesen JL, Matsumoto K, *et al.* Protein-containing nutrient supplementation following strength training enhances the effect on muscle mass, strength, and bone formation in postmenopausal women. *J Appl Physiol* 2008; **105**: 274-81.
- 67) Vukovich MD, Stubbs NB, Bohlken RM. Body composition in 70-year-old adults responds to dietary beta-hydroxy-beta-methylbutyrate similarly to that of young adults. *J Nutr* 2001; **131**: 2049-52.
- 68) Kukuljan S, Nowson CA, Sanders K, *et al.* Effects of resistance exercise and fortified milk on skeletal muscle mass, muscle size, and functional performance in middle-aged and older men: an 18-mo randomized controlled trial. *J Appl Physiol* 2009; **107**: 1864-73.
- 69) Verdijk LB, Jonkers RA, Gleeson BG, *et al.* Protein supplementation before and after exercise does not further augment skeletal muscle hypertrophy after resistance training in elderly men. *Am J Clin Nutr* 2009; **89**: 608-16.
- 70) Kim HK, Suzuki T, Saito K, *et al.* Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2012; **60**: 16-23.
- 71) Cermak NM, Res PT, de Groot LC, *et al.* Protein supplementation augments the adaptive response of skeletal muscle to resistance-type exercise training: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; **96**: 1454-64.
- 72) Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, *et al.* Effectiveness of nutritional supplementation on muscle mass in treatment of sarcopenia in old age: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2013; **14**: 10-7.

- 73) Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; **12**: 628-33.
- 74) Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KJ, *et al.* Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporos Int* 2005; **16**: 1425-31.
- 75) Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, *et al.* Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 2058-65.
- 76) Annweiler C, Beauchet O, Berrut G, *et al.* Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and muscle strength among older women? Results from baseline assessment of the EPIDOS study. *J Nutr Health Aging* 2009; **13**: 90-5.
- 77) Stewart JW, Alekel DL, Ritland LM, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D is related to indicators of overall physical fitness in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2009; **16**: 1093-101.
- 78) Houston DK, Tooze JA, Neiberg RH, *et al.* 25-hydroxyvitamin D status and change in physical performance and strength in older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. *Am J Epidemiol* 2012; **176**: 1025-34.
- 79) Ensrud KE, Ewing SK, Fredman L, *et al.* Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: 5266-73.
- 80) Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, *et al.* Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; **18**: 343-51.
- 81) Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, *et al.* Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005; **20**: 187-92.
- 82) Bunout D, Barrera G, Leiva L, *et al.* Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. *Exp Gerontol* 2006; **41**: 746-52.
- 83) Lips P, Binkley N, Pfeifer M, *et al.* Once-weekly dose of 8400 IU vitamin D (3) compared with placebo: effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2010; **91**: 985-91.
- 84) Zhu K, Austin N, Devine A, *et al.* A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. *J Am Geriatr Soc* 2010; **58**: 2063-8.
- 85) Kenny AM, Biskup B, Robbins B, *et al.* Effects of vitamin D supplementation on strength, physical function, and health perception in older, community-dwelling men. *J Am Geriatr Soc* 2003; **51**: 1762-7.
- 86) Brunner RL, Cochrane B, Jackson RD, *et al.* Calcium, vitamin D supplementation, and physical function in the Women's Health Initiative. *J Am Diet Assoc* 2008; **108**: 1472-9.
- 87) Glendenning P, Zhu K, Inderjeeth C, *et al.* Effects of three-monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility, and muscle strength in older postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2012; **27**: 170-6.
- 88) Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, *et al.* Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011; **22**: 859-71.
- 89) Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, *et al.* Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **9**: CD007146.

- 90) Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC, *et al.* Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD005465.
- 91) Verschueren SM, Bogaerts A, Delecluse C, *et al.* The effects of whole-body vibration training and vitamin D supplementation on muscle strength, muscle mass, and bone density in institutionalized elderly women: a 6-month randomized, controlled trial. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 42–9.
- 92) Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: S1678–88.
- 93) Fusco D, Colloca G, Lo Monaco MR, *et al.* Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clin Interv Aging*. 2007; 2: 377–87
- 94) Hutchins-Wiese HL, Kleppinger A, Annis K, *et al.* The impact of supplemental n-3 long chain polyunsaturated fatty acids and dietary antioxidants on physical performance in postmenopausal women. *J Nutr Health Aging* 2013; 17: 76–80.
- 95) Floyd RA, Hensley K. Oxidative stress in brain aging. Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 795–807.
- 96) Perry G, Nunomura A, Hirai K, *et al.* Is oxidative damage the fundamental pathogenic mechanism of Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases? *Free Radic Biol Med* 2002; 33: 1475–9.
- 97) Martin H, Aihie Sayer A, Jameson K, *et al.* Does diet influence physical performance in community-dwelling older people? Findings from the Hertfordshire Cohort Study. *Age Ageing* 2011; 40: 181–6.
- 98) Labonte M, Dionne IJ, Bouchard DR, *et al.* Effects of antioxidant supplements combined with resistance exercise on gains in fat-free mass in healthy elderly subjects: a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1766–8.
- 99) Semba RD, Bartali B, Zhou J, *et al.* Low serum micronutrient concentrations predict frailty among older women living in the community. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 594–9.
- 100) Bartali B, Frongillo EA, Guralnik JM, *et al.* Serum micronutrient concentrations and decline in physical function among older persons. *JAMA* 2008; 299: 308–15.
- 101) Bartali B, Semba RD, Frongillo EA, *et al.* Low micronutrient levels as a predictor of incident disability in older women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2335–40.
- 102) Selhub J. The many facets of hyperhomocysteinemia: studies from the Framingham cohorts. *J Nutr* 2006; 136: S1726–30.
- 103) van Schoor NM, Swart KM, Pluijm SM, *et al.* Cross-sectional and longitudinal association between homocysteine, vitamin B12 and physical performance in older persons. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 174–81.
- 104) Chin A, Paw MJ, de Jong N, *et al.* Physical exercise or micronutrient supplementation for the wellbeing of the frail elderly? A randomised controlled trial. *Br J Sports Med* 2002; 36: 126–31.
- 105) Abbatecola AM, Cherubini A, Guralnik JM, *et al.* Plasma polyunsaturated fatty acids and age-related physical performance decline. *Rejuvenation Res* 2009; 12: 25–32.
- 106) Smith GI, Atherton P, Reeds DN, *et al.* Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 402–12.
- 107) Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease

- prevalence. *Lancet Neurol*. 2011; **10**: 819–28.
- 108) Ho RC, Cheung MW, Fu E, *et al*. Is high homocysteine level a risk factor for cognitive decline in elderly? A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; **19**: 607–17.
 - 109) Wald DS, Kasturiratne A, Simmonds M. Serum homocysteine and dementia: meta-analysis of eight cohort studies including 8669 participants. *Alzheimers Dement* 2011; **7**: 412–7.
 - 110) Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (4): CD004514.
 - 111) Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, *et al*. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007; **369**: 208–16.
 - 112) Connelly PJ, Prentice NP, Cousland G, *et al*. A randomised double-blind placebo-controlled trial of folic acid supplementation of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; **23**: 155–60.
 - 113) Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (3): CD004394.
 - 114) Balk EM, Raman G, Tatsioni A, *et al*. Vitamin B6, B12, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; **167**: 21–30.
 - 115) Douaud G, Refsum H, de Jager CA, *et al*. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; **110**: 9523–8.
 - 116) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, *et al*. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; **60**: 940–6.
 - 117) Kesse-Guyot E, Peneau S, Ferry M, *et al*. Thirteen-year prospective study between fish consumption, long-chain n-3 fatty acids intakes and cognitive function. *J Nutr Health Aging* 2011; **15**: 115–20.
 - 118) Morris MC, Evans DA, Tangney CC, *et al*. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol* 2005; **62**: 1849–53.
 - 119) Fotuhi M, Mohassel P, Yaffe K. Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nat Clin Pract Neurol* 2009; **5**: 140–52.
 - 120) Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 (6): CD005379.
 - 121) Freund-Levi Y, Basun H, Cederholm T, *et al*. Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; **23**: 161–9.
 - 122) Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, *et al*. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006; **63**: 1402–8.
 - 123) Quinn JF, Raman R, Thomas RG, *et al*. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2010; **304**: 1903–11.
 - 124) Balion C, Griffith LE, Striffler L, *et al*. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2012; **79**: 1397–405.

- 125) Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2013; **33**: 659-74.
- 126) Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC, *et al.* 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. *Neurology* 2010; **74**: 33-41.
- 127) Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, *et al.* Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med* 2010; **170**: 1135-41.
- 128) Breitling LP, Perna L, Muller H, *et al.* Vitamin D and cognitive functioning in the elderly population in Germany. *Exp Gerontol* 2012; **47**: 122-7.
- 129) Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, *et al.* Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol* 2004; **61**: 82-8.
- 130) Grodstein F, Chen J, Willett WC. High-dose antioxidant supplements and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Am J Clin Nutr* 2003; **77**: 975-84.
- 131) Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, *et al.* Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Arch Neurol* 2010; **67**: 819-25.
- 132) Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, *et al.* Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; **60**: 203-8.
- 133) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, *et al.* Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 2002; **287**: 3230-7.
- 134) Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, *et al.* Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002; **287**: 3223-9.
- 135) Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, *et al.* Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; **352**: 2379-88.
- 136) Kang JH, Cook NR, Manson JE, *et al.* Vitamin E, vitamin C, beta carotene, and cognitive function among women with or at risk of cardiovascular disease: The Women's Antioxidant and Cardiovascular Study. *Circulation* 2009; **119**: 2772-80.
- 137) Kang JH, Cook N, Manson J, *et al.* A randomized trial of vitamin E supplementation and cognitive function in women. *Arch Intern Med* 2006; **166**: 2462-68.
- 138) Isaac MG, Quinn R, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (3) : CD002854.