

博士学位論文

中高年者と高齢者における米麹甘酒摂取が
腸内環境と栄養状態に及ぼす影響

2024 年 3 月

土井 美希

岡山県立大学大学院
保健福祉学研究科

目次

要約	1
緒論	2
第一章	
中高年者における米麴甘酒摂取に伴う腸内環境と排便の変化	6
1-1 方法	7
1-2 結果	10
1-3 考察	16
1-4 結論	20
第二章	
米麴甘酒摂取が入院高齢者の排便と栄養状態に及ぼす影響	21
2-1 方法	21
2-2 結果	25
2-3 考察	35
2-4 結論	39
総括	40
謝辞	42
参考文献	42

要約

近年、我が国において実数・人口比とも増加している高齢者は、諸臓器の機能低下、疾病、食欲低下等が契機となり、低栄養や便秘に陥りやすい。本研究は腸内環境を変化させる米麹甘酒に着目し、地域在住中高年者や入院高齢者に連日米麹甘酒を摂取してもらい、腸内環境や栄養状態に及ぼす影響を検討した。

その結果、米麹甘酒摂取は便秘を軽減し、中高年者では腸内細菌叢の変化、入院高齢者では栄養状態の改善をもたらすことが確認された。さらに本研究ではポリファーマシー（多剤服用）の者の方が、米麹甘酒摂取による腸内環境や栄養状態の改善効果があった。従来、高齢者の低栄養を改善するために、エネルギー・タンパク質を中心とした栄養素を付加することが行われてきたが、手段や効果は少なく、限定的であるのが現状である。本研究は、栄養状態がなかなか改善され難い高齢者において、米麹甘酒摂取を用いた腸内環境へのアプローチが、栄養状態を改善させる可能性を示唆する初めての知見である。

緒論

我が国では高齢化が急速に進んでおり、内閣府の報告¹⁾によると総人口に占める 65 歳以上の高齢者人口の割合が、1950 年以降上昇が続いており、2022 年には 29.0 %となっている。今後もさらなる人口の高齢化が見込まれる中で、特に注目されているのは 75 歳以上の後期高齢者人口の増加であり、2070 年には総人口に占める割合が 25%を超えることが予想されている。後期高齢者の特性としては、生理的老化に伴う身体諸臓器の機能低下、疾病要因、味覚障害、食欲の低下や心理的要因などが契機となり、低栄養に陥りやすい。令和元年の国民健康・栄養調査²⁾では、80 歳以上で男女ともに約 2 割が低栄養傾向にあることが報告されており、低栄養は高齢者で罹患する割合が高くなる。

次に 2019 年の国民生活基礎調査³⁾によると、高齢になるにしたがって便秘は急増している。また介護療養型医療施設や介護老人保健施設においては、約 8 割の高齢者が下剤を服用している⁴⁾ことが知られているが、下剤の継続的な使用により下剤に対する耐性が形成され、薬効が減弱することで服用量が増加し、腸壁神経叢の変性などにより、難治性便秘へとつながる悪循環が指摘されている⁴⁾。さらに、下剤の服用によって便失禁を起こしてしまうこともあり、尿路感染症の合併、高齢者自身の QOL の低下、介護者の負担増大につながるという問題点がある。

近年、便秘が要因となって引き起こされるものとして、腸管上皮細胞のバリア機能の低下が注目されている。腸管上皮細胞は栄養素の消化・吸収を行うとともに、異物の侵入を制限するバリアとして重要な役割をもつ⁵⁾。この腸管上皮バリアが損傷すると、異物が粘膜内に侵入して腸管局所の炎症を引き起こすだけでなく、異物は血液を介して遠隔組織にも到達するため、全身性の炎症状態にもつながり、種々の病態の進展に関わる⁶⁾ことが報告されている。高齢者では腸管上皮のバリア機能の低下や腸内細菌叢の多様性・安定性が低下している⁷⁾ことが報告されており、慢性炎症につながりやすい状態にあると考えられる。また、高齢者の慢性便秘症には、運動量の低下や水分摂取量の減少、食事摂取量の低下といった高齢者特有の生活習慣の変化が影響している可能性がある⁸⁾。便秘は腹部膨満感、腹痛・嘔吐、食思不振につながることに加え、前述の通り慢性炎症の原因となることで、低栄養を引き起こす要因になることが知られている⁹⁾。さらに加齢及び低栄養に伴う運動量の低下や腹筋量の低下が便秘へとつながること

から、高齢者では便秘から低栄養状態へ、さらに低栄養状態から慢性的な便秘へという悪循環に陥りやすいと考えられる。

低栄養状態は、特に入院高齢患者や施設入所者の約 20～50%で発生していると予測されており、アルブミン値 3.5g/dl 以下を指標とした低栄養者は、入院高齢患者の約 40%で観察されている¹⁰⁾。また入院患者に対して適切な栄養管理が想定される NST（栄養サポートチーム）稼働施設においても、70 歳以上の高齢者（入院期間 21 日以上）において、入院時血清アルブミン値より、退院時血清アルブミン値が有意に減少していた報告¹¹⁾があり、適切な栄養管理が行なわれていたとしても、アルブミン値は上昇し難く、慢性期の医療・福祉施設では、高齢者の慢性的な低栄養の症例が多くみられる¹⁰⁾。

このような低栄養状態の改善や予防は、入院回数の低減や高齢者の要介護状態に陥ることを引き延ばすなどの高齢者自身の ADL（Activities of daily living）や QOL（Quality of life）の向上と健康寿命の延伸に貢献する。また結果的に、それは入院期間の短縮や総医療費の削減に貢献することが期待される。

医療機関では患者の生活の質の向上、原疾患の治療促進及び感染症等の合併症予防等を目的として、多職種からなるチーム診療に「栄養サポートチーム（NST）加算」を設けている。さらに、2021 年の介護報酬改定で、施設入所者に対する「栄養マネジメント強化加算」、在宅高齢者（通所介護）に対する「栄養アセスメント加算」を新設した。このように医療機関や介護施設で、高齢者の低栄養状態の早期発見、早期対応に取り組む必要性が認識されている。改善策として、咀嚼・嚥下状態や嗜好に合わせた食事や、エネルギーやタンパク質を付加した栄養補助食品を提供し、栄養摂取量を増やす試みがなされている。しかし、これ以外に低栄養を改善する手段や効果は少なく、限定的であるのが現状である。

近年、ヒトの腸内細菌が宿主の健康や疾病に重要な役割を果たしていることが明らかになり¹²⁾、高齢者の栄養状態との関連性について着目されている。ヒトの腸内細菌叢は、乳児期、成人期、老年期に大きく変化する。高齢者の腸内細菌叢は、若年者に比べて個人差が大きく、多様性や安定性が低下することが報告されている¹³⁾。高齢者の低栄養状態での腸内細菌叢を検討した研究では、タンパク質エネルギー消耗症群（PEW）は正常栄養状態群と比較して、血清アルブミン値が有意に低く、同時に腸内細菌叢の α 多様性や *Faecalibacterium prausnitzii* の相対現存量が有意に低いことが報告されている¹⁴⁾。また、急性栄

養失調から慢性的低栄養状態に移行したバングラディッシュの幼児を対象として、腸内細菌叢を標的にした補助食品が、同等の栄養価を持つ他の補助食品に比べて、血漿中のタンパク質量をより増加させることが報告されている¹⁵⁾。このことから、低栄養状態と腸内細菌叢には非常に強い関連性があり、低栄養状態からの一過性ではなく長期的な改善には腸内細菌叢を整える必要があることが示唆される。高齢者の腸内細菌叢の機能低下は、低栄養や免疫系の炎症性状態と関連しており、高齢者におけるプロバイオティクス、プレバイオティクスの有効性を示す研究が必要である¹⁶⁾。日本人中高年者で、腸内細菌叢の類似性によるクラスター分析から4群に分けて、それぞれの特徴を解析したところ、ある1つの群において2型糖尿病の有病率が高く、発酵食品の摂取量が他の群より少なかったと報告があり、発酵食品が腸内細菌の変化に関与している可能性を示唆している¹⁷⁾。しかし、これまでに食品を介した腸内細菌の変化と高齢者の栄養状態について検討した研究は、ほとんどない。

そこで、一定期間の摂取により腸内細菌叢を変化させることが既に報告されている^{18,19)}米麴甘酒に着目した。甘酒は、日本酒製造過程で得られる副産物である酒粕を主体とする酒粕甘酒と、米と麴の糖化で生成した米麴を主体とする米麴甘酒の2種類がある。酒粕甘酒にはアルコールが含まれているが、米麴甘酒にはアルコールが含まれていないため、乳幼児から高齢者までの幅広い年代の方や、妊産婦や疾患によりアルコールを摂取することが好ましくない方でも摂取することができる。乳幼児に多い牛乳アレルギーのアレルギー症状としての便秘の改善も期待できる。甘酒で便秘の改善が起きるだけでなくヨーグルトなどの乳製品を摂取しなくてもビフィズス菌を増加させることができ、幼いころから、腸管内のバリア機能を構築することができる。甘酒には水分、糖分、塩分、アミノ酸、ビタミンが含まれており、「飲む点滴」と称され、栄養価の高い飲料として親しまれている。そのため摂食量が少なくなりがちな高齢者の栄養の補助にも役立てることができ、昔から慣れ親しんだ飲み物のため、好まれて摂取してもらうことができる。甘酒の中でも米麴甘酒を用いたヒト臨床試験では、腹部膨満、むくみ、疲れなどの全身状態の改善や²⁰⁾便通改善効果²¹⁾、排便回数の有意な増加^{22,23)}などが報告されている。酒粕の食物繊維含量を高めた酒粕発酵物をヒトが摂取した結果、腸内細菌である *Lactobacillus* や *Bifidobacterium*, *Bacteroidetes* の増加をもたらし、腸内環境改善効果を示したことが報告されている²⁴⁾。そこで本研究では、高齢者が米麴甘酒を摂取することにより、便秘や

腸内環境が改善し、さらには栄養状態も改善するのではないかと仮説を立てた。また前述にある医療・介護施設における高齢者の低栄養改善対策の現状を踏まえ、栄養状態の改善を図る新しいアプローチが必要であり、米麹甘酒の摂取による腸内環境の変化による栄養状態の改善という方法を試みることとなった。よって便秘や低栄養の割合が多い地域在住中高年者と入院高齢者で米麹甘酒の長期的な摂取による腸内環境と栄養状態に及ぼす影響について検討することを目的とした。

第一章：中高年者における米麴甘酒摂取に伴う腸内環境

と排便の変化

第一章では、後期高齢者において発症頻度が高く、また本人や介護者の QOL にも大きく影響する疾患の一つに便秘に着目した。便秘は、『慢性便秘症診療ガイドライン』によると、「本来体外に排出すべき糞便を十分量かつ快適に排出できない状態」と定義されている²⁵⁾。高齢者は、排便をコントロールするため、食事や運動の改善を試みるが、最終的に下剤を必要とすることが多い。さらに、便秘が要因となって引き起こされるものに、近年注目されているリーキーガット症候群がある²⁶⁾。リーキーガット症候群では、腸粘膜のバリア機能が低下して腸から食物の分子や腸内細菌、病原菌が体内に侵入し、その結果慢性炎症を引き起こし、たんぱく質の異化が亢進し筋肉量の低下に繋がることが問題視されている^{27,28)}。さらに、便秘は、フレイルの悪性サイクルの要因の一つに挙げられている⁹⁾。便秘による腹部膨満は、食欲不振や活動量の減少を招き、低栄養や筋肉量の低下を引き起こすと考えられている。このように、便秘は、高齢者において、自立した生活を営むために回避すべき慢性症であり、高齢者人口の増加が見込まれる我が国においては、その前段階である中高年も含めた対策が急務である。慢性便秘症の食事療法としては、食物繊維を始め、乳酸菌食品や発酵食品の摂取が推奨される²⁹⁾。発酵食品の中でも、甘酒は腸内環境改善だけでなく、ビタミンやアミノ酸が豊富に含まれているため“飲む点滴”と称され栄養価の高い飲料として親しまれている。甘酒の中でも米麴甘酒を用いたヒト臨床試験では、腹部膨満、むくみ、疲れなどの全身状態の改善や²⁰⁾便通改善効果²¹⁾、排便回数の有意な増加²²⁾などが報告されている。しかし、米麴甘酒の摂取による便秘改善のメカニズムについては、明らかになっていない。酒粕の食物繊維含量を高めた酒粕発酵物の摂取が、腸内細菌である *Lactbacillus* や *Bifidobacterium*, *Bacteroidetes* の増加、*Clostridium* や *Prevotella* の減少をもたらし、腸内環境改善効果を示した²⁴⁾との報告もある。第一章では、米麴甘酒摂取に伴う便秘改善への効果について、腸内環境の改善が関与していると仮説を立てた。これまでに、便秘改善効果を検討するための米麴甘酒を用いた飲用試験結果が報告されているが^{21,22)}、腸内細菌叢の関与に関しては明確な結果が得られていない。そこで、健常な中高

年者を対象に 6 週間の米麴甘酒の飲用試験を実施し、その前後での腸内環境と便秘症状の変化を明らかにすることを目的とした。

1-1 方法

1) 試験食品について

本試験の試験食品は米を原料とした天然甘味料である米麴甘酒（麴スウィート，有限会社まるみ麴本店，日本）とした。試験食品 35g 当たりの成分分析値を表 1 に示した。本製品はこれまでに糖の定量分析を行い、イソマルトース，パノース，イソマルトトリオースが検出され，試験食品 35g 当たりの成分分析値を表 1 に示した。

表 1 米麴甘酒の成分分析

Characteristic	Quantity / 35g
Energy	76.7 kcal
Protein	1.2 g
Fat	0.1 g
Carbohydrates	18.0 g
Sugar	17.4 g
Isomaltose	0.83 g
Panose	0.07 g
Isomaltotriose	0.06 g
Soluble dietary fiber	0.1 g
Insoluble dietary fiber	0.5 g
Sodium	10.1 mg
Water	15.7 g
Ash	0.035 g

試験食品を毎日 35g 水または湯に溶かして 6 週間飲用させた。今回の研究で用いた試験食品（米麴甘酒）の成分分析結果を示す。イソマルトース，パノース，イソマルトトリオース以外のオリゴ糖は検出限界以下であった。

2) 対象者と試験スケジュール

本研究の対象者は、地域在住の 55 歳から 92 歳まで (71.2 ± 1.1 歳) の中高年者 32 名 (男性 9 名, 女性 23 名) であり, 対象者特性は身長 156.2 ± 1.3 cm, 体重 56.4 ± 1.7 kg, BMI 23.2 ± 0.7 kg/m² であった. 地域健康事業参加者と訪問診療を受ける中高年者から募集され, 重篤な疾患の加療中でなく, 研究参加時に甘酒の継続的摂取がなかった. 全ての対象者は, 研究参加前に研究内容, 研究参加に伴うメリット・デメリットなどを理解し, 研究参加同意書に署名した. 本研究のプロトコルは, ヘルシンキ宣言に準じ, 研究実施前に岡山県立大学倫理委員会 (No. 17 - 73) によって承認された. 試験スケジュールについて, 試験食品摂取期間は腸内細菌叢の変化を考慮して 6 週間とし, 摂取開始前と摂取終了後の 2 回排便状況に関するアンケートの実施と, 糞便を回収し糞便中の腸内細菌叢について調べた. 先行研究²³⁾より摂取期間には 1 日当たり試験食品 35g (大さじ 2) を白湯または水で約 3 倍に薄め, 1 日 1 回約 150mL の甘酒を毎日摂取した. 試験食品の摂取時間は原則朝食時とした. 若年女性を対象とした我々の研究では, 便秘になりやすい月経前を考慮し 4 週間の米麹甘酒摂取期間と設定して飲用試験を実施したところ, 米麹甘酒摂取は便秘を改善させ, Firmicutes / Bacteroidetes 比の低下, *C. ramosum subgroup* と *C. coccoides group* の減少がみられた. 本研究では, 中高年者を対象としており, 前述の研究より米麹甘酒摂取期間を 6 週間として増加し, 排便状況と腸内細菌叢の変化をみるために試験食品摂取期間を設定した. 研究期間を通じて, 食事と服薬は, 研究参加前と同様に維持するように指示した. ただし, 研究期間中に抗生物質を服用した者は除外した.

3) 排便状況調査

排便習慣の調査は, 自記式のアンケート調査により, 介入前と介入後にアンケート形式で行った. 調査項目は Bristol stool scale (BSS)³⁰⁾, 日本語版便秘評価尺度 (CAS)³¹⁾ による便秘評価についてとした. Bristol stool scale (BSS) は, Lewis らによって信頼性と妥当性が確認されており, 便の形状と硬さが腸管の通過時間を反映していることに基づき, 便を視覚的に 7 段階に分類した便性状スケールである^{30,32)}. 本研究では, 各項目 1~7 をそれぞれ 1~7 点に点数化を行い, 1~3 点を硬便, 4 点を普通便, 5~7 点を軟便として, 層別解析も行った.

日本語版便秘評価尺度 (CAS) は, McMillan らによって信頼性と妥当性が確

認されており，1989年にモルヒネの副作用による患者の便秘症状をアセスメントすることを目的として開発されたものである³¹⁾。CASは，便秘に関連する8つの項目で構成されている。自覚症状を評価し，各項目を0～2ポイントとして，その合計スコアは最大16ポイントである。便秘傾向が強くなると高得点となり，本研究はMcMillanらの報告に従い，合計スコアが5ポイント以上を便秘とした。

4) 糞便からのDNA抽出

介入前後に，糞便採取キット（試験容器A型ホワイトスクリーキャップタイプ，コード；0-1762-01，ASONE）を使用して糞便を収集した。収集後，糞便は-20℃で保管した。QIAamp DNA Stool Mini Kit (Qiagen, Venlo, Netherlands) を用いてDNA抽出を行った。

5) Real time PCR

DNA溶液を10ng/ μ Lの最終濃度に調整し，SYBRPremix Ex Taq II（Takara Bio Inc., 滋賀，日本）のプロトコルに従って，Step One Plus Real Time PCR System（Thermo Fisher Scientific, 東京，日本）を使用してリアルタイムPCR分析を実施した。16S rRNA遺伝子を標的とした特定のプライマーを使用し（表2），Bacteroidetes, Firmicutesの2種の門とそれらの比Firmicutes/Bacteroidetes比（F/B比），*Clostridium coccoides* group, *C.leptum* subgroup, *C.ramosum* subgroup, *Bacteroides fragilis* group, *Atopobium* cluster, *Prevotella*, *Eubacterium cylindroides* group, *Bifidobacterium*, *Desulfovibrio*, *Akkermansia*の10種の菌属・菌種について分析した。結果は $\Delta\Delta C_t$ 法により補正され，相対値を算出した。

表2：RT-PCRにおけるプライマー配列

Bacteroidetes	Forward	CRRACAGGATTAGATACCCT
	Reverse	GCTAAGGTTCTCGCGTAT
Firmicutes	Forward	TGAAACTYAAAGGAATTGACG
	Reverse	ACCATGCACCACCTGTC
<i>Bifidobacterium</i>	Forward	CTCCTGGAAACGGGTGG
	Reverse	GGTGTTCTTCCCGATATCTACA
<i>Bacteroides fragilis</i> group	Forward	AYAGCCTTTTCAAAGRAAGAT
	Reverse	CCAGTATCAACTGCAATTTTA
<i>Atopobium</i> cluster	Forward	GGGTTGAGAGACCGACC
	Reverse	CGGRGCTTCTTCTGCAGG

<i>C.leptum</i> subgroup	Forward	GCACAAGCAGTGGAGT
	Reverse	CTTCCTCCGTTTTGTCAA
<i>C.coccoides</i> group	Forward	AAATGACGGTACCTGACTAA
	Reverse	CTTTGAGTTTCATTCTTGCGAA
<i>C.ramous</i> subgroup	Forward	GACACTGCATGGTGACC
	Reverse	GGTTTCTATGGCTTACTG
<i>Prevotella</i>	Forward	CACRGTAACGATGGATGCC
	Reverse	GGTCGGGTTGCAGACC
<i>Eubacterium cylindroides</i> group	Forward	GTGAYGGTAKCTTACCAGA
	Reverse	CTTGCGTGCATACTCCC
<i>Deslfovibrio</i>	Forward	CCGTAGATATCTGGAGGAACATCA
	Reverse	ACATCTAGGATCCATCGTTTACAG
<i>Akkermansia</i>	Forward	CAGCACGTGAAGGTGGGGAC
	Reverse	CCTTGCGGTTGGCTTCAGAT

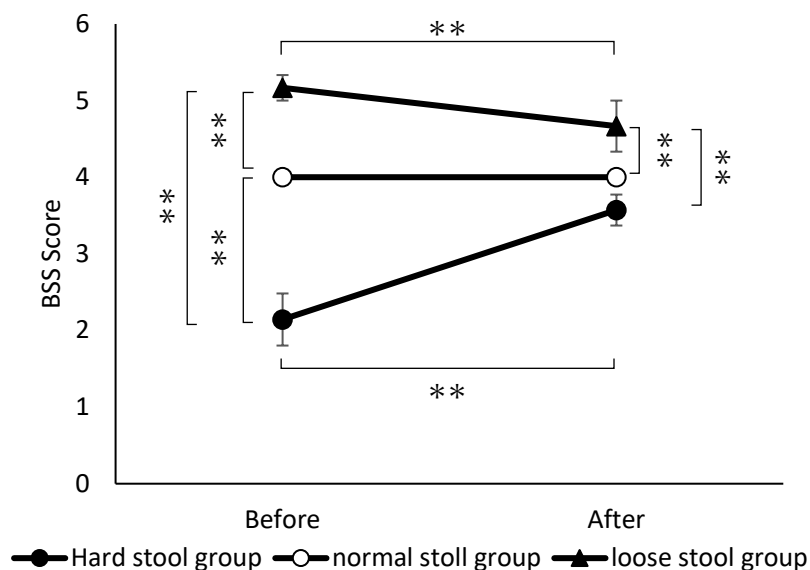
6) 統計解析

本研究の測定値は、平均値±標準誤差で示した。甘酒介入前後の BSS スコアを用い硬便、普通便、軟便の 3 群間について二元配置分散分析と多重比較を行った。甘酒介入前後の CAS については、非便秘群と便秘群の 2 群間について二元配置分散分析と多重比較を行った。BSS と CAS について性別については対応のある TTEST (両側検定) を、年齢については Wilcoxon の符号付順位和検定 (両側検定) を用いた。また腸内細菌叢の群内比較については、Mann-Whitney-U 検定または Wilcoxon の符号付順位和検定 (両側検定) にて解析した。有意水準は 5%未満とした。

1-2 結果

1) BSS について

BSS は、介入前が 3.8 ± 0.2 点、介入後が 4.0 ± 0.1 点であり、介入前後で有意な交互作用があった ($F(2, 29) = 66.17, p < 0.05$)。介入前の BSS にて評価した便の形状は、硬便が 7 名 (21.9%)、普通便が 19 名 (59.4%)、軟便が 6 名 (18.7%) であり、便の形状毎の介入前後における変化を図 1 に示した。硬便の対象者の BSS は、 2.1 ± 0.3 点から 3.6 ± 0.2 点に介入前後で有意に増加した ($p < 0.01$)。また、軟便の対象者の BSS は、 5.2 ± 0.2 点から 4.7 ± 0.3 点に介入前後で有意に減少した ($p < 0.01$)。性別による相違について検討するため、男女別で甘酒介入前後の比較を行ったところ、男性 ($n=9$) 女性 ($n=23$) それぞれ有意な変化が見られなかった ($p > 0.05$)。



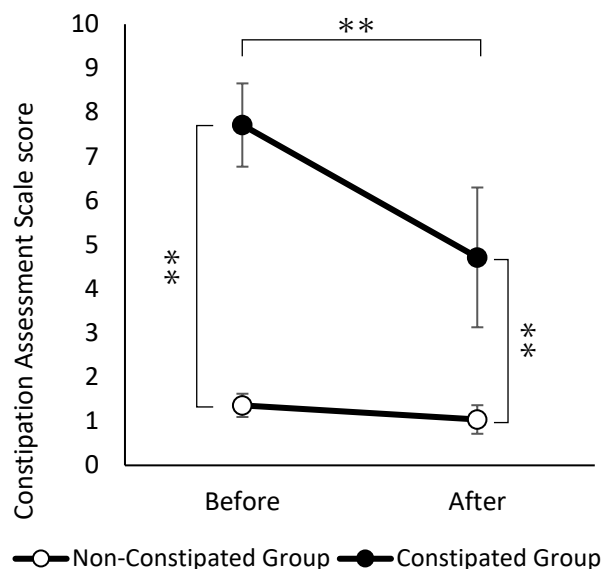
Data are expressed as means and standard error of the estimation (Means \pm SE) . There are significant differences before and after the intervention (** $p < 0.01$) .

図1 米麹甘酒による Bristol stool scale (BSS) の変化

BSS は便の形状を硬便から軟便の順に 7 段階に分類した便性状スコアである．1～3 点を硬便 (n=7)，4 点を普通便 (n=19)，5～7 点を軟便 (n=6) とした．

2) 便秘評価尺度 CAS について

CAS は，介入前が 2.8 ± 0.5 点，介入後が 1.8 ± 0.5 点であり，介入前後で有意な交互作用があった ($F(1, 30) = 39.50, p < 0.05$)．介入前の CAS に応じて分類した結果，7 名が便秘 (便秘群) (21.9%)，25 名が非便秘 (非便秘群) (78.1%) と判定された．各群の年齢については，便秘群が 72.0 ± 2.3 歳，非便秘群が 71.0 ± 1.3 歳であり，群間比較を行ったところ有意な差はなかった ($p > 0.05$)．各群の介入前後における変化を図 2 に示した．便秘群の CAS は，介入前が 7.7 ± 0.9 点，介入後が 4.7 ± 1.6 点であり，有意な差が認められた ($p < 0.01$)．非便秘群の CAS は，介入前が 1.4 ± 0.3 点，介入後が 1.0 ± 0.3 点であり，有意な差は認められなかった．性別による相違について検討するため，男女別で甘酒介入前後の比較を行ったところ，男性 (n=9) 女性 (n=23) それぞれ有意な変化が見られなかった ($p > 0.05$)．



Data are expressed as means and standard error of the estimation (Means \pm SE) . There are significant differences before and after the intervention (** $p < 0.01$) .

図2 米麹甘酒による日本語版便秘評価尺度 (CAS) の変化
CAS は、便秘に関連する 8 つの項目で構成されており、便秘傾向が強くなると高得点となる。McMillan S. 等の報告に従い、合計スコアが 5 ポイント以上を便秘とする。全体 (n=32) のうち便秘群が n=7、非便秘群が n=25 となった。

3) 腸内細菌叢について (表 3)

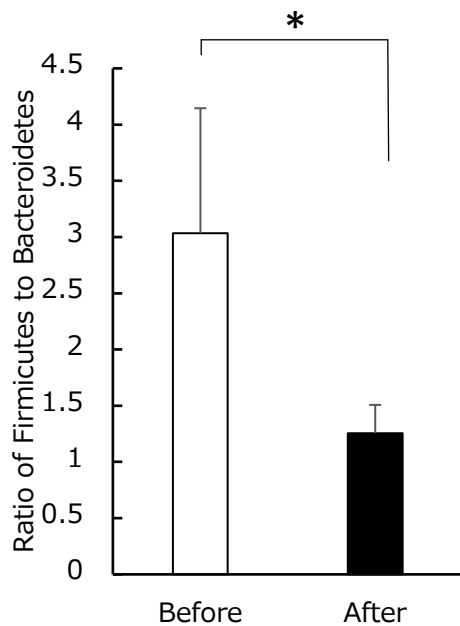
①甘酒介入による全体 (n=32) の変化

門や属や種のレベルにおいて、全菌数で補正した相対値について示す。Firmicutes は、介入前が 1.00 ± 0.14 、介入後が 0.82 ± 0.22 であり、介入前後で有意に減少した ($p < 0.05$)。それに伴い F/B 比は、介入前が 3.03 ± 1.11 、介入後が 1.26 ± 0.25 であり、介入前後で有意に減少した ($p < 0.05$) (図 3)。菌属・菌種レベルについては、*C.leptum subgroup* の介入前が 1.00 ± 0.23 、介入後が 1.67 ± 0.91 であり増加傾向であった ($p < 0.1$) (図 4 a)。また、*Bacteroides fragilis group* の介入前が 1.00 ± 0.15 、介入後が 6.09 ± 4.56 であり (図 4 b)、*Deslfovibrio* (図 4 c) の介入前が 1.00 ± 0.24 、介入後が 0.53 ± 0.12 であり有意な変化 ($p < 0.05$) を確認した。また、F/B 比と Firmicutes、*Bacteroides fragilis group* については非便秘群でも有意な変化を確認した。

表 3 2 種の門と 10 種の菌属・菌種おける米麹甘酒の変化

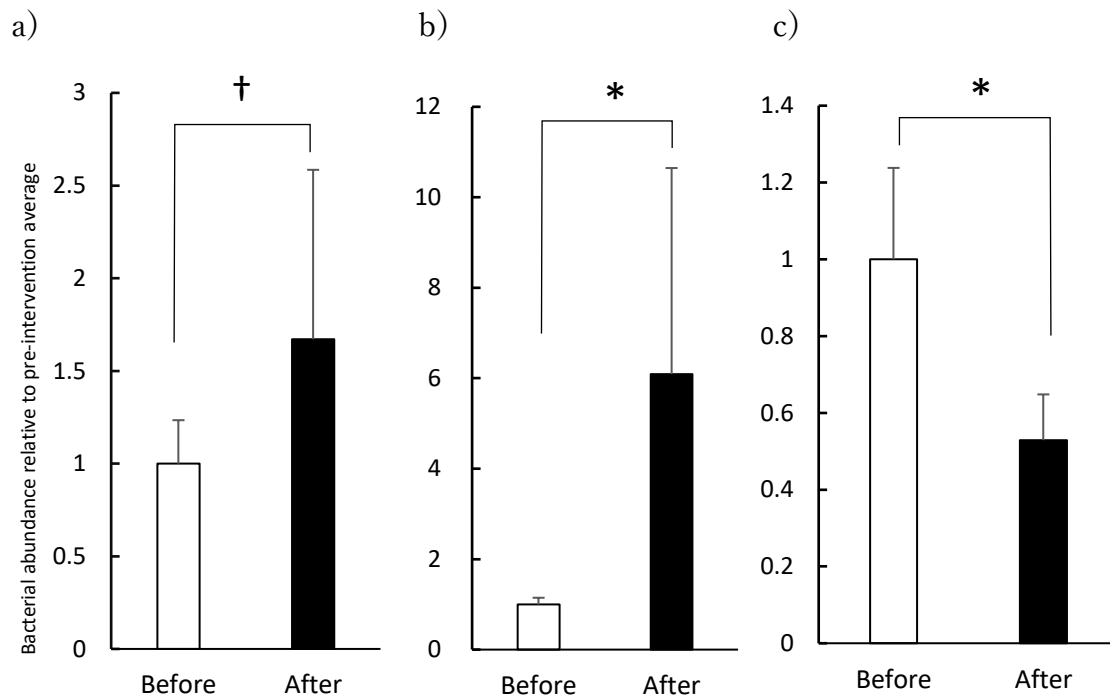
		Means±SE		P value (*p<0.05)
		Before	After	
Firmicutes/Bacteroidetes	All	3.03 ± 1.11	1.26 ± 0.25	*
	Non-constipation	2.23 ± 0.59	1.18 ± 0.25	*
	Constipation	5.92 ± 4.71	1.53 ± 0.72	
Bacteroidetes	All	1.00 ± 0.12	1.09 ± 0.08	
	Non-constipation	1.00 ± 0.26	1.11 ± 0.18	
	Constipation	1.00 ± 0.20	1.04 ± 0.15	
Firmicutes	All	1.00 ± 0.14	0.82 ± 0.22	*
	Non-constipation	1.00 ± 0.29	0.87 ± 0.53	*
	Constipation	1.00 ± 0.32	0.69 ± 0.20	
<i>Bifidobacterium</i>	All	1.00 ± 0.27	1.79 ± 0.65	
	Non-constipation	1.00 ± 0.58	1.53 ± 1.38	
	Constipation	1.00 ± 0.55	3.20 ± 1.25	*
<i>Bacteroides fragilis group</i>	All	1.00 ± 0.15	6.09 ± 4.56	*
	Non-constipation	1.00 ± 0.30	7.89 ± 11.66	*
	Constipation	1.00 ± 0.33	1.10 ± 0.28	
<i>Atopobium cluster</i>	All	1.00 ± 0.23	0.90 ± 0.27	
	Non-constipation	1.00 ± 0.44	0.89 ± 0.55	
	Constipation	1.00 ± 0.66	0.90 ± 0.66	
<i>C.leptum subgroup</i>	All	1.00 ± 0.23	1.67 ± 0.91	
	Non-constipation	1.00 ± 0.49	1.77 ± 1.93	
	Constipation	1.00 ± 0.28	0.90 ± 0.33	
<i>C.coccoides group</i>	All	1.00 ± 0.24	0.94 ± 0.35	
	Non-constipation	1.00 ± 0.54	1.02 ± 0.80	
	Constipation	1.00 ± 0.41	0.58 ± 0.16	
<i>C.ramosus subgroup</i>	All	1.00 ± 0.47	0.25 ± 0.10	
	Non-constipation	1.00 ± 1.00	0.17 ± 0.18	
	Constipation	1.00 ± 0.93	0.73 ± 0.42	
<i>Prevotella</i>	All	1.00 ± 0.34	2.09 ± 0.68	
	Non-constipation	1.00 ± 0.70	2.35 ± 1.66	

	Constipation	1.00 ± 0.78	1.32 ± 0.65	
<i>Eubacterium cylindroides</i> group	All	1.00 ± 0.38	0.94 ± 0.41	
	Non-constipation	1.00 ± 0.87	0.86 ± 0.87	
	Constipation	1.00 ± 0.43	1.34 ± 0.86	
<i>Deslfovibrio</i>	All	1.00 ± 0.24	0.53 ± 0.12	*
	Non-constipation	1.00 ± 0.52	0.55 ± 0.28	
	Constipation	1.00 ± 0.46	0.44 ± 0.15	
<i>Akkermansia</i>	All	1.00 ± 0.36	2.52 ± 1.22	
	Non-constipation	1.00 ± 0.76	2.12 ± 2.06	
	Constipation	1.00 ± 0.69	3.63 ± 2.84	*



Data are expressed as means and standard error of the estimation (Means \pm SE) . There is a significant difference before and after the intervention (* $p < 0.05$) .

図3 米麹甘酒による Firmicutes/Bacteroidetes 比の変化
対象者全体 (n=32) について, Firmicutes/Bacteroidetes 比
の変化を表した.



Data are expressed as means and standard error of the estimation (Means \pm SE) . There are significant differences or a trend before and after the intervention ($\dagger p < 0.1$, $* p < 0.05$) .

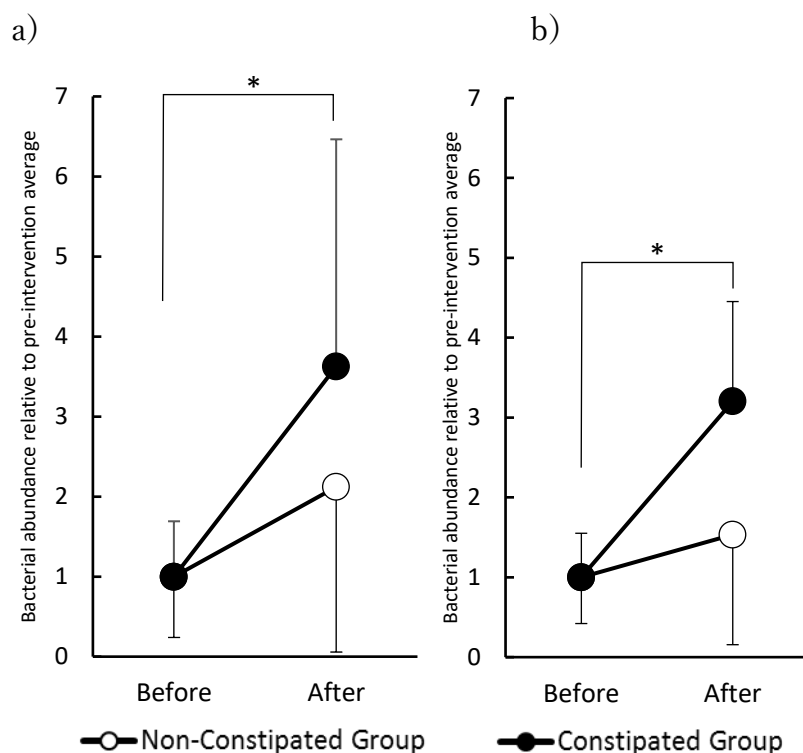
図 4 米麹甘酒による種・属レベルでの腸内細菌叢の変化

対象者全体 (n=32) について、種・属レベルでの腸内細菌叢の変化を表した。

a) *Clostridium.Leptum* subgroup, b) *Bacteroides fragilis* group, c) *Desulfovibrio*

②甘酒介入による便秘群 (n=7) と非便秘群 (n=25) の変化

甘酒介入の前後で比較検討したところ、*Bifidobacterium* の介入前が便秘群 1.00 ± 0.55 、非便秘群 1.00 ± 0.58 、介入後が便秘群 3.20 ± 1.25 、非便秘群 1.53 ± 1.38 であり (図 5 a), *Akkermansia* の介入前が便秘群 1.00 ± 0.69 、非便秘群 1.00 ± 0.76 、介入後が便秘群 3.63 ± 2.84 、非便秘群 2.12 ± 2.06 であり (図 5 b), 介入前後で便秘群において有意に増加した ($p < 0.05$)。元々の介入前の *Akkermansia* は、便秘群 0.99 ± 0.68 、非便秘群 0.55 ± 0.41 であり、便秘群の方が高く、両群において有意な差はみられなかった。



Data are expressed as means and standard error of the estimation (Means \pm SE) .
There are significant differences within the group (* $p < 0.05$) .

図5 便秘群における腸内細菌叢の変化
便秘群 (n=7) について腸内細菌叢の変化を表した。
a) *Bifidobacterium*, b) *Akkermansia*

1-3 考察

本研究は、甘酒摂取に伴う便秘改善への効果について腸内環境の改善が関与しているとの仮説に基づき、6週間の米麴甘酒の飲用試験前後での腸内環境と便秘症状の変化を示した。便秘症状を呈する中高年者は、CASとBSSが改善し、*Bifidobacterium*, *Akkermansia*が変化した。これらの結果は、甘酒摂取が便秘解消への効果を有すること示す先行研究の結果を支持するものである。また、便秘群と非便秘群における年齢の差はなく、甘酒の便秘改善効果について性別による相違も認められなかった。本研究のオリジナリティーは、便秘症状を呈する中高年者において、甘酒摂取の前後により、腸内環境と便秘症状の両者の変化を示した点である。すなわち、甘酒摂取が腸内環境の改善を介した排便への影響については、今後の課題として残される。加齢により腸管運動が低下する。また、摂

食量も低下するため慢性的な腸管運動の抑制がおきている。加齢とともに筋肉量の低下が見られ、排便に必要な筋力低下による腹圧の減弱も要因のひとつである。また高齢者の場合、肛門括約筋収縮力の低下、直腸性便秘による溢流性便失禁、便秘に対する下剤の過量により便失禁を招き、このことは本人の QOL を著しく下げる³³⁾。また、我が国で汎用されている下剤の一つである酸化マグネシウムは、長期投与をすることで高マグネシウム血症といった副作用をきたすことも報告されている³⁴⁾。本研究では米麴甘酒の摂取により、便秘症状の改善が有意に認められ(図 2)、硬便の人と軟便の人で便の正常化がみられた(図 1)。下剤のように効きすぎる事がない米麴甘酒による便の正常化は便秘の高齢者にとって「尊厳の保持」と「自立生活」に対して非常に有益であると考えられる。また、田中らの報告³⁵⁾では、寝たきり高齢者にビフィズス菌発酵乳を投与した結果、腸内腐敗細菌群、腸内腐敗生産物の低下及び大便水分含量の増加と排便回数の増加がみられた。このことから、腸管運動や全身筋肉が低下している高齢者であってもビフィズス菌(*Bifidobacterium*)による整腸作用が便秘改善をもたらすと論じられている。さらに、清水らの報告³⁶⁾では、*Bifidobacterium*の摂取が抗不安やストレス軽減を介して、認知機能や記憶力の低下に抑制的に働く可能性が推察されている。本研究により、便秘群での *Bifidobacterium* の有意な増加が観察された(図 5a)ことから、米麴甘酒を便秘高齢者が飲用することで、整腸作用により下痢までには至らない便の正常化が起こり便秘改善が見られ、更には清水らの報告³⁶⁾にもある *Bifidobacterium* を介しての認知機能や記憶力への影響も期待される。

本研究において、米麴甘酒摂取による腸内細菌叢の変化が確認されたが、人を対象とした腸内細菌叢の変化に関する報告は本研究が初めてである。米麴甘酒がもつ機能性成分についてはいくつか報告があるが、その中でも腸内細菌叢へ影響を与える物質として、オリゴ糖が挙げられる。オリゴ糖とは、グルコース、ガラクトース、フルクトースなどの単糖が 2~6 個結合した糖である³⁷⁾。また、オリゴ糖の中でもグルコースを構成糖とし、 α -1,6 結合、 α -1,2 結合、 α -1,3 結合などの結合様式を分子内に少なくとも 1 つ以上有する、重合度 2~6 を主体としたオリゴ糖をイソマルトオリゴ糖と総称している。今回使用した甘酒にはイソマルトオリゴ糖の中でもイソマルトース (2.37g/100g)、パノース (0.20g/100g)、イソマルトトリオース (0.17g/100g) が含まれている。このイソマルトオリゴ糖は、味噌、醤油、酒などの発酵食品に含まれており、プレバイオティク

スとして作用する^{38,39)}。オリゴ糖はヒトの消化酵素では消化されにくく、そのまま大腸にまで到達し³⁷⁾、腸内細菌によって加水分解され、酢酸・酪酸・プロピオン酸などの短鎖脂肪酸を産生することが知られており、この短鎖脂肪酸が腸内の pH を下げ、整腸作用を示す⁴⁰⁾。イソマルトオリゴ糖を 13 名の便秘患者に毎日 10g 摂取させると、*Bifidobacterium*, *Bacteroides*, 乳酸桿菌が有意に増加し、*Clostridium* が減少し、この腸内細菌の変化に伴い便量の増加、排便頻度の上昇がみられたとの報告がある⁴¹⁾。本研究で使用した甘酒は 35g であり、先行研究よりイソマルトオリゴ糖の摂取量は少ないが、本研究で見られた便秘群 (n=7) での *Bifidobacterium* の有意な増加 (図 5 a)、便性状の改善や便秘症状の改善にも、このようなイソマルトオリゴ糖の機能が寄与した可能性がある。また、高齢者は咀嚼能や嚥下機能の低下が起こり、食物繊維の多い食事を摂取するのは難しい。低食物繊維の食事は便秘を引き起こす一因となるが、イソマルトオリゴ糖の補充は高齢者の便秘の緩和に有益な効果をもたらすと報告されており⁴²⁾、病院や高齢者施設での補助食品としても期待できる。また、麴を用いた発酵食品に含まれるグリコシルセラミド (GC) も甘酒に 7-21 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 含まれていることが報告されている⁴³⁾。本研究に用いた甘酒の密度が 1.2162g/mL であるため、使用した 35g 中に含まれる GC は、202-605 μg と推察される。GC は小腸では分解されずに通過し、大腸で分解吸収代謝されており⁴⁴⁾、マウスを用いた検討より *Blautia cocoides* などの腸内細菌が増加していることが報告されたが、本研究については *Blautia cocoides* についての検討はできていない。便秘で糞便が長く腸内に滞留すると Firmicutes や *Clostridium* に属する菌の増加や、*Bifidobacterium* の減少といった腸内細菌の乱れ (dysbiosis) が起こる。また、過敏症腸症候群の患者では健常者と比べて *Bifidobacterium* が減少しており、炎症性腸疾患では、*C.Leptum subgroup* が少ないことも報告されている⁴⁵⁾。発酵食品に存在し、比較的低用量の経口投与で有意な生理機能を示すことが報告されているピログルタミルロイシンについても動物実験において大腸炎により変化した腸内細菌叢 (dysbiosis) を低用量の経口摂取で正常化したとの報告がある^{46,47)}。さらに、ピログルタミルロイシンの経口摂取は、宿主の抗菌ペプチドである α -ディフェンシンまたはラットシンのレベルを上昇させることにより、dysbiosis を減弱させることが判明している。*Desulfovibrio* は、強い活性の LPS をもち、炎症反応に関与することが示唆されている。本研究では、甘酒介入により *Desulfovibrio* が減少することが示されたが、この機序として甘酒に含まれるピログルタミルロ

イシンによる影響が一部関与している可能性が示唆される。*B.fragilis group* は細胞表層に PolysaccharideA (PSA) をもち、これは T 細胞依存性ならびに非依存性の免疫誘導活性を発揮することが報告されている^{48,49)}。*C.Leptum subgroup* においても、大腸 Treg 細胞を誘導することが報告されており、消化管の炎症や全身アレルギー反応が抑制される⁵⁰⁾。本研究で見られた甘酒飲用による *B.fragilis group*, *C.Leptum subgroup* の増加は、腸管の炎症反応が抑制される可能性を示唆する。一方、本研究で増加が確認された *Akkermansia* はグルコース代謝、脂質代謝、および腸の免疫に大きく関与しており、腸管の粘液分泌を促し、バリア機能をより強固なものにする。また、ポリフェノールが *Akkermansia* を増加させることが報告されている^{51,52)}。本研究で見られた *C.Leptum subgroup* や *B.fragilis group*, *Desulfovibrio*, *Akkermansia* と便秘との関連を示す報告がないが、アメリカの小中学生を対象（コントロール群 14 名：13.2±0.7 歳、便秘群 8 名：11.8±1.5 歳）とした先行研究⁵³⁾では、便秘群で *Prevotella* が有意に減少していた。本研究でも *Prevotella* について検討したが介入前の便秘群と非便秘群では差は見られなかった。これは、先行研究との食文化や年齢、人種が異なる事が大きく関わっていると考えている。特に年齢については、菌叢の変化に加え高齢になるにしたがい様々な要因が加わることで個人差が大きくなり、群間比較の検討が困難になる。本研究では、高齢者に介入を行う事で個人内の変化をベースに検討を行った。便秘群で便秘の高齢者には高頻度に腸内細菌の乱れ（dysbiosis）が生じていることが報告⁵³⁾されていることから、甘酒摂取による腸内細菌叢の変化により腸管の炎症反応が抑制され腸バリア機能が向上した可能性について更に検討していくべきと考える。本研究では通常の食事に加えて 6 週間米麹甘酒を摂取した。毎日摂取する米麹甘酒の量は 35g で、80kcal 程度であったが、介入後に体重の有意な変化はなかった。通常の 3 倍量の米麹甘酒を 4 週間飲用した過剰摂取試験の報告⁵⁴⁾によると、グリコアルブミン、HbA1c では基準値内における軽微な変化のみが認められたが、体重、体脂肪率、BMI、空腹時血糖値には影響がなかった。また米麹甘酒 118 g を 12 週間にわたって毎日連続飲用した安全性検証試験の報告⁵⁵⁾によると、BMI、グリコアルブミン、HbA1c では基準値内における軽微な変化のみが認められたが、有害な事象は認められず、安全性に問題はなかった。米麹甘酒の習慣的飲用による影響については更なる検討が必要と考えるが、米麹甘酒は単に嗜好飲料としてだけではなく、機能性飲料として日本から世界へと広まっていくことが期待される。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究は対照群が設定されていない。従って、実験期間の 6 週間の介入前後で得られた変化が甘酒摂取の効果であるかどうかについては、プラセボ効果を考慮した明確な比較試験を今後行う必要がある。すなわち、主観的指標である CAS と BSS や腸内細菌叢の変化については、対照群を設定した研究で検討することにより甘酒摂取の影響を示すことができる。また、服薬や食事摂取量は、介入前の調査しかおこなっておらず、米麴甘酒摂取によって、これらが同時に変化したかどうかは不明であり、米麴甘酒以外による要因が腸内細菌叢の変化に影響を及ぼした可能性は否定できない。本研究は、32 名の中老年者を対象とし、そのうち、便秘に判定された対象者は 7 名に留まった。本研究では、この 7 名の群での甘酒の効果を確認したが、結果の一般化を考えれば、便秘の該当者についての無作為化比較対照試験を実施する必要がある。また、腸内細菌叢の各群内比較の結果では、対象者全体で変化が見られた腸内細菌のうち *Desulfovibrio* 以外では非便秘群でも変化が見られたが、便秘群の対象人数の限界と考え、非便秘群の特異的な変化ではなく全体の変化として解釈した。さらに、本研究は、便秘の症状を主観的指標により評価した。BSS と CAS は、妥当性が確認された評価法であるものの、本研究で得られた結果が平均への回帰の現象であることの懸念も拭えないため、腹部超音波法などの客観的方法により評価することが好ましい。

1-4 結論

中老年者を対象として、6 週間の米麴甘酒の摂取試験を行い、排便状況についてアンケートを実施した。また、16 Sr RNA 遺伝子を標的とした特異的プライマーを用い、Real time PCR 法によって 2 種の門と 10 種の菌属・菌種を同定・定量し、甘酒摂取前後でのヒト腸内細菌叢の変化を検討した。その結果、排便状況調査において、BSS による便の性状については、硬便と軟便の被験者が普通便に近づき、また便秘評価尺度 CAS については、便秘群で有意な便秘改善を確認した。一方、米麴甘酒による腸内細菌叢への影響については、対象者全体で F/B 比の有意な低下がみられた。菌属・菌種レベルでは対象者全体 (n=32) で *B.fragilis group* の有意な増加、*C.Leptum subgroup* の増加傾向、*Desulfovibrio* の有意な減少、便秘群 (n=7) で *Bifidobacterium*, *Akkermansia* の有意な増加が確認された。以上より、6 週間の米麴甘酒摂取は便秘症状を呈する中老年者の便秘を改善し、腸内細菌叢の変化が確認された。

第二章：米麹甘酒摂取が入院高齢者の排便と栄養状態に

及ぼす影響

第一章の米麹甘酒介入試験の健常な中高年者とは異なって、第二章では、より便秘の重症度が高く、低栄養のリスクが高い入院高齢者を対象者とし、米麹甘酒の長期的な摂取による排便状態と栄養状態への影響を検討することを目的とした。医療・介護施設において高齢者の低栄養を改善する手段は少なく、限定的であることの現状を踏まえ、栄養状態の改善を図る新しいアプローチが必要であると考えた。第二章では新たに血液生化学検査を加え、米麹甘酒の摂取による腸内環境の変化による栄養状態の改善という方法を試みることとなった。また、米麹甘酒介入期間は、第一章の研究に倣い6週間とし、調査時期は介入前（Pre）、介入後（Int）、米麹甘酒非摂取期間である介入終了6週間後（Post）の3回で実施した。よって第二章では、米麹甘酒摂取を中止すると、その後どのような変化があるかをみるために、米麹甘酒非摂取期間（Post）を新たに6週間設けて調査した。

2-1 方法

1) 試験食品について

本研究の試験食品は、第一章と同様の米を原料とした米麹甘酒（麹スウィート）とした。本研究の1日摂取量である35g当たりの成分分析値を第一章の表1に示す。

2) 対象者の選択と試験スケジュール

対象者は、病院入院患者と介護医療院入所者（以下、入院高齢者とする）である。除外基準は、2021年血液生化学診断基準（日本人間ドック学会）に倣い、アルブミンと強い相関関係にあるC反応性たんぱく（CRP）で1.00 mg/dLをカットオフ値とし、それ以上の者を除外した。

対象者は、32名より研究の同意が得られ、途中離脱した者が16名いたため、研究全体を完遂した者は16名であった。さらに研究期間中にCRPの異常値が見られた4名を除外し、12名を解析対象とした。途中離脱した者のうち15名

は、絶食となったため、試験食品の摂取も中止し、残りの1名は体調の変化があったため、主治医の判断により、調査を中断した。

試験食品介入期間は健常な中高年者を対象とした第一章の研究に倣い6週間とし、調査時期は介入前 (Pre)、介入後 (Int)、米麹甘酒非摂取期間である介入終了6週間後 (Post) の3回で、排便状況調査、生化学血液検査を行うほか、身体測定、食事摂取状況調査や服薬状況調査を実施した。以下の表記は、介入前をPre、介入後をInt (Intervention)、介入終了6週間後をPostとする。入院高齢者を対象として本研究では、米麹甘酒摂取を中止すると、その後にどのような変化があるかをみるために、米麹甘酒非摂取期間 (Post) を新たに6週間設けて調査した。摂取期間には経口摂取者と経腸栄養者は、共に1日当たり試験食品35g (大さじ2) を白湯で希釈して、毎日昼食時に摂取してもらった。期間を通じて食事は通常通り摂取してもらい、下剤を含む薬剤の服用も継続してもらった。経口摂取者の食事内容は、糖尿病食、腎臓病食、心臓病食、肝臓病食等の治療食を摂取している者を除き、同様に経腸栄養者においても、糖尿病用栄養剤、腎臓病用栄養剤、半固形栄養剤、高濃度栄養剤、消化態栄養剤を投与している者は除いた。

全ての対象者もしくは代諾者に対し、研究の目的、内容および方法を説明するとともに、本人の権利の尊重と調査協力への任意性 (途中中断も可) を保証し、拒否や辞退による不利益が生じないこと、得られたデータはすべて匿名化した後に統計学的に処理し個人が特定される可能性のないこと、公表予定のあることを伝え、研究同意書には本人もしくは代諾者に署名してもらい同意を得た。さらに、署名後にも同意を撤回できることを説明し、同意撤回書を付与した。なお、本研究のプロトコルは、ヘルシンキ宣言に準じ、研究実施前に岡山県立大学倫理委員会 (承認番号 18-42) によって承認され、臨床試験登録システム (UMIN000043017) に登録された。

3) 排便状況調査

排便状況調査では、合計排便回数と摘便処置回数、下剤の使用回数、便の匂いについて、Bristol stool scale (BSS)、日本語版便秘評価尺度 (CAS) について調査した。

合計排便回数と摘便処置回数、下剤の使用回数は、施設の排便記録表より調査した。介入前 (Pre) の値は甘酒介入前6週間の合計回数、介入後 (Int) の値は

甘酒介入中 6 週間の合計回数，介入 6 週間後（Post）の値は甘酒介入終了 6 週間の合計回数である．下剤の種類は，常用下剤として Magnesium Oxide(酸化マグネシウム：マグミット錠)，屯用下剤として Na Picosulfate Hydrate（ピコスルファートナトリウム水和物），Sennoside A・B Ca（センノシド A・B カルシウム：センノサイド錠），NaHCO₃・Na₂HPO₄ 座薬（炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム：レシカルボン座薬），Glycerin（グリセリン浣腸：ケンエーG 浣腸液）であり，これらの 6 週間の使用回数について調査した．屯用下剤は，各主治医の指示のもと，2 もしくは 3 日間（対象者による）排便がなかった場合に使用された．

便の臭いについては，「ほとんど臭わない」，「通常の便より臭いが少ない」，「通常の便の臭い」，「ひどく臭う」，「便ではない臭いがする（例：酸っぱい臭いなど）」の 5 種類の選択肢を設けた．BSS と CAS は，第一章と同様な方法で評価した．ただし，BSS に関しては，本研究で 3 名の対象者で，日々の便の形状が異なっており，回答の選択が難しかったため，2 種類のスコアを選択して回答していたため，その平均点で BSS のスコアとして解析した．「便の臭い」，「BSS」，「CAS」の項目は看護師によって回答され，Pre，Int，Post において調査者は同一者であった．

4) 身体測定，血液生化学検査

身長は，カルテより直近の測定結果を用い，体重は，車椅子用体重計またはストレッチャー用体重計を使用した．

対象者全員の採血及び甘酒開始は同じ日時に統一して行った．甘酒開始日をゼロ起点とすると採血日は，開始前介入前（Pre）は-4 日前，介入後（Int）は+6 週間 4 日後，米麴甘酒非摂取期間である介入終了 6 週間後（Post）は+12 週間 4 日後とした．血液生化学検査の調査項目は，白血球数，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数，平均赤血球容積(MCV)，平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)，平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)，コリンエステラーゼである．生化学検査の調査項目は，総蛋白，アルブミン，アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)，総コレステロール，クレアチニン，ヘモグロビン A1c(HbA1c NGSP)，C 反応性蛋白 (CRP) とした．定量分析は岡山医学検査センターに外部委託した．

さらに Bouillanne らによって報告されている GNRI(Geriatric Nutritional Risk

Index) を用いて対象者の栄養状態を評価した⁵⁶⁾。GNRI の算出方法は $GNRI = [1.489 \times \text{血清アルブミン値 (g/dL)} + 41.7 \times \text{体重/標準体重 (BMI22)}]$ (※ただし、 $\text{体重/BMI22} > 1$ の場合は、 $\text{体重/BMI22} = 1$ とする。) であり、身長、実測体重およびアルブミン値より算出する。算出されたスコアにより、98 以上だと栄養障害のリスクなし、92～98 で軽度栄養障害リスク、82～91 で中程度栄養障害リスク、82 以下で高度栄養障害リスクに分類される。高齢者の栄養評価では、血清アルブミンと BMI を組み合わせて評価する GNRI が妥当である⁵⁷⁾とされている。また GNRI は、評価の簡便さに加えて、入院中の高齢者の栄養状態や栄養関連の合併症を記述・分類する上で、高い予後予測能力を示している⁵⁸⁾。

5) 食事摂取状況調査

経口摂取者の摂取栄養素量については、Pre, Int, Post のそれぞれの 1 週間の提供栄養素量と各期間の 3 日前からの対象者の食事摂取割合の平均値を乗じて摂取栄養素量を算出した。

経管栄養者の摂取栄養素量については、各期間のそれぞれで投与していた栄養剤の種類を、各製造会社が開示している各栄養剤の栄養素組成から、摂取栄養素量を算出した。

6) 服薬状況調査

各対象者の処方箋に記載された医薬品について Pre, Int, Post で調査した。本研究の全ての対象者が便秘症状の改善を目的とする処方箋医薬品を服薬していたため、これらは下剤の種類によって分け、一般名を記載した。その他の処方箋医薬品については、医療用医薬品添付文書に基づいて分類し、本研究の「薬剤数」とは 1 銘柄ごとに 1 種類とした数とし、合剤や注射薬の使用は無かった。また本研究は、研究期間中の服薬に関する制限はしなかった。下剤は、各主治医の指示のもと、2 もしくは 3 日間（対象者による）排便がなかった場合に使用された。

7) 統計解析

本研究の測定値は、対象者の平均値±標準偏差で記し、統計解析ソフト IBM SPSS Statistics Premium Grad Pack Version 27 (IBM, Armonk, NY, USA) を用いて解析した。データの正規性の検定は、Kolmogorov-Smirnov を用いて行っ

た．対象者全体と群分けの Pre, Int, Post の比較は，反復測定分散分析(Repeated Measures ANOVA)，Friedman 検定，群分けの介入前の比較については Mann-Whitney U 検定を用いて行い，両側検定で，有意水準を 5%未満とした．

2-2 結果

1) 対象者の属性

本研究の対象者は，12 名の長期療養の入院高齢者であり，男性 1 名，女性 11 名である．対象者の平均年齢は， 85.4 ± 9.2 歳であり，BMI は， $18.7 \pm 2.8 \text{kg/m}^2$ であった．全ての対象者は下剤を服用しており，また血清アルブミン値は，日本人間ドック学会の判定基準では， 3.6g/dl 以下は異常値とされており，本研究の介入前の血清アルブミン値は $3.3 \pm 0.5 \text{g/dl}$ と低値であった（表 4）．

表 4 各対象者の属性と介入前の排便・栄養状況

No.	性別	年齢 (歳)	BMI (kg/m ²)	栄養摂取 ルート	食事内容	合計排便数 (回/6 週間)	常用下剤 使用回数 (回/6 週 間)	屯用下剤 使用回数 (回/6 週間)	Na Picosulfate Hydrate (回/6 週間)	Sennoside A・B・Ca (回/6 週間)	NaHCO ₃ , Na ₂ HPO ₄ 座薬 (回/6 週間)	Glycerin (回/6 週間)	排便 (回/6 週 間)	CAS (%)	BSS (点)	Alb (mg/dl)	GNRI (点)
1	女性	67	18.9	経鼻	ラクフィア 0.6	12	0	16	9	0	0	7	0	33.3	5	4.0	95.3
2	女性	69	24.1	経鼻	ラクフィア 0.6	21	84	0	0	0	0	0	0	14.3	6	3.7	96.8
3	女性	82	17.2	経口	並食 1/2 一口大	16	0	22	15	0	0	5	2	50.0	5	3.9	90.6
4	女性	85	20.8	経口	軟菜食 1/2	24	42	5	4	0	1	0	0	6.3	5	3.2	87.1
5	女性	85	15.4	経鼻	ラクフィア 0.6	23	0	6	6	0	0	0	0	62.5	6	2.9	72.4
6	女性	87	20.4	経口	軟菜食 1/2 キザミ	10	0	27	13	0	8	1	5	50.0	1	2.5	75.9
7	女性	88	20.9	経鼻	ラクフィア 0.6	28	0	1	1	0	0	0	0	33.3	5	3.2	87.2
8	女性	88	20.4	経腸	MA 8 300	13	0	22	18	0	0	3	1	37.5	5.5	3.4	89.3
9	女性	90	14.7	経口	軟菜食 キザミ	42	42	0	0	0	0	0	0	0.0	5	2.9	71.1
10	男性	91	16.4	経鼻	ラクフィア 0.6	23	84	19	19	0	0	0	0	37.5	4.5	2.9	74.2
11	女性	95	19.1	経口	軟菜食 一口大	23	42	2	2	0	0	0	0	50.0	4.5	3.7	91.3
12	女性	98	15.6	経口	軟菜食 ペースト	13	84	5	3	0	0	1	1	18.8	5	3.0	74.2
Mean		85.4	18.7			20.7	31.5	10.4	7.5	0.0	0.8	1.4	0.8	32.8	4.8	3.3	83.8
±	-	±	±	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
SD		9.2	2.8			8.9	36.4	10.0	7.1	0.0	2.3	2.4	1.5	19.4	1.3	0.5	9.5

2) 甘酒摂取による変化

本研究の対象者は認知症などで意思疎通が難しいため、便秘症状を評価する CAS について「お腹の張り・ふくれた感じ」「排ガス量の減少」「直腸に内容が充満している感じ」「排便時の肛門の痛み」の 4 項目で欠損が見られた。そこで、先行研究^{31,59)}で採用されている対象者毎の質問数に応じた評価点率で評価した。評価基準は 16 点満点中 5 点に相当する 31.3%を超える対象者が便秘傾向ありと評価される。その結果, Pre, Int, Post の変化に有意な差が認められ ($32.8 \pm 19.4\%$, $26.2 \pm 19.5\%$, $17.2 \pm 18.7\%$, $p=0.017$), Pre と比較して Post で有意に減少しており ($p=0.008$) 便秘から非便秘に改善していた (表 5)。ただし, CAS の結果は, 甘酒非摂取期間であっても継続して有意に改善していた。便形状を評価する BSS では Pre, Int, Post の変化に有意な差が認められ (4.8 ± 1.3 点, 4.5 ± 0.9 点, 5.3 ± 0.4 点, $p=0.028$), Int と比較して Post で有意に増加しているが ($p=0.032$), 便の形状のスコアで評価すると 3~5 点の普通便の状態から変化していなかった (表 5)。屯用下剤使用回数は Pre, Int, Post の変化に有意な差が認められ (10.4 ± 10.0 回, 11.3 ± 10.8 回, 13.0 ± 12.5 回, $p=0.017$), Pre と比較して Post で有意に増加 ($p=0.024$) していた (表 5)。合計排便数や常用下剤使用回数には有意な変化はみられなかった。

栄養状態について, 血清アルブミン値は Pre, Int, Post の変化に有意な差が認められ, ($3.3 \pm 0.5\text{g/dl}$, $3.4 \pm 0.5\text{g/dl}$, $3.2 \pm 0.3\text{g/dl}$, $p=0.007$), Int と比較して Post で有意に減少 ($p=0.010$) していた (表 5)。対象者の GNRI は, Pre, Int, Post の変化に有意な差が認められ, (83.8 ± 9.5 点, 86.3 ± 10.2 点, 82.0 ± 8.4 点, $p=0.004$), Int と比較して Post で有意に減少 ($p=0.006$) していた (表 5)。

摂取栄養素量 (米麹甘酒の栄養素を除く) や服薬 (下剤は除く) は, Pre, Int, Post において有意な変化はみられなかった (表 6)。

表5 対象者の排便状態と身体・血液生化学検査の変化

Variable	Pre			Int			Post			<i>P</i> value			
	Mean	±	SD	Mean	±	SD	Mean	±	SD	3 点	Pre VS Int	Pre VS Post	Int VS Post
CAS (%) ^{b)}	32.8	±	19.4	26.2	±	19.5	17.2	±	18.7	0.017*	0.307	0.008**	0.102
便の臭い (点) ^{b)}	3.0	±	0.4	3.2	±	0.4	3.0	±	0.0	0.264	1.000	1.000	1.000
BSS (点) ^{b)}	4.8	±	1.3	4.5	±	0.9	5.3	±	0.4	0.028*	0.221	0.358	0.032*
合計排便数 (回/6 週間) ^{a)}	20.7	±	8.9	19.6	±	6.9	19.4	±	7.6	0.431	0.998	0.923	1.000
常用下剤使用回数 (回/6 週間) ^{b)}	31.5	±	36.4	38.5	±	37.8	31.5	±	36.4	0.368	1.000	1.000	1.000
屯用下剤使用回数 (回/6 週間) ^{b)}	10.4	±	10.0	11.3	±	10.8	13.0	±	12.5	0.017*	0.307	0.024*	0.922
BW (kg) ^{a)}	39.2	±	7.8	39.4	±	7.2	39.2	±	7.9	0.775	1.000	1.000	1.000
BMI (kg/m ²) ^{a)}	18.7	±	2.8	18.8	±	2.6	18.7	±	2.9	0.836	1.000	1.000	1.000
GNRI (点)	83.8	±	9.5	86.3	±	10.2	82.0	±	8.4	0.004**	0.127	0.548	0.006**
WBC (μL) ^{a)}	5533.3	±	1198.0	5808.3	±	1293.0	5683.3	±	1192.3	0.780	1.000	1.000	1.000
RBC (万/μL) ^{a)}	396.9	±	66.7	402.8	±	57.8	400.5	±	53.4	0.596	0.769	1.000	1.000
Hb (g/dl) ^{b)}	12.1	±	1.9	12.1	±	1.7	12.1	±	1.5	0.859	1.000	1.000	1.000
MCV (fL) ^{a)}	92.6	±	4.1	91.9	±	4.4	93.7	±	4.2	0.003**	0.299	0.140	0.001**
MCH (pg) ^{a)}	30.4	±	1.4	30.1	±	1.3	30.3	±	1.3	0.215	0.187	1.000	1.000
MCHC (g/dl) ^{a)}	32.9	±	0.7	32.8	±	0.9	32.3	±	0.8	0.001**	1.000	0.011*	0.001**
ChE (U/L) ^{b)}	211.2	±	67.8	219.8	±	63.0	220.5	±	58.5	0.979	1.000	1.000	1.000
TP (g/dl) ^{a)}	6.6	±	0.7	6.8	±	0.8	6.7	±	0.5	0.262	0.418	0.792	1.000
Alb (g/dl) ^{a)}	3.3	±	0.5	3.4	±	0.5	3.2	±	0.3	0.007**	0.187	0.538	0.010*
A/G 比 ^{a)}	1.01	±	0.19	1.04	±	0.18	0.89	±	0.15	0.001**	1.000	0.009**	0.001**
TC (mg/dl) ^{a)}	167.2	±	32.9	169.8	±	33.3	168.1	±	30.5	0.806	1.000	1.000	1.000
Cr (mg/dl) ^{b)}	0.68	±	0.30	0.66	±	0.30	0.66	±	0.30	0.581	0.922	1.000	1.000
HbA1c (%) ^{b)}	5.6	±	0.6	5.5	±	0.7	5.5	±	0.6	0.099 †	0.052 †	0.153	0.610
CRP (mg/dl) ^{a)}	0.24	±	0.19	0.31	±	0.28	0.24	±	0.27	0.600	1.000	1.000	0.787

a:Repeated ANOVA test, b:Friedman test, ** $p<0.01$, * $p<0.05$, † $p<0.1$

表 6 対象者の摂取栄養素量と薬剤数の変化

Variable	Pre			Int			Post			P value 3 点
	Mean	±	SD	Mean	±	SD	Mean	±	SD	
エネルギー (kcal) ^{b)}	1006.8	±	288.4	1089.9	±	335.5	1083.7	±	308.3	0.522
タンパク質 (g) ^{a)}	38.1	±	9.6	41.2	±	13.0	40.9	±	11.7	0.191
脂質 (g) ^{a)}	25.8	±	5.0	27.6	±	7.7	27.3	±	7.1	0.287
炭水化物 (g) ^{b)}	157.3	±	54.2	170.4	±	56.3	169.8	±	52.1	0.522
食物繊維 (g) ^{a)}	8.5	±	1.9	9.1	±	2.9	9.0	±	2.8	0.247
不溶性食物繊維 (g) ^{a)}	2.9	±	1.6	3.3	±	1.9	3.3	±	1.8	0.224
水溶性食物繊維 (g) ^{a)}	4.1	±	3.4	4.2	±	3.2	4.2	±	3.3	0.271
ナトリウム (mg) ^{a)}	1897.3	±	566.1	2094.4	±	715.0	2064.9	±	600.8	0.326
水分 (g) ^{a)}	879.3	±	470.1	918.3	±	452.4	913.3	±	451.4	0.305
灰分 (g) ^{a)}	7.9	±	2.0	8.8	±	3.1	8.7	±	2.7	0.285
合計薬剤数 (個/日) ^{a)}	5.2	±	2.6	5.3	±	2.6	5.2	±	2.6	0.341
中枢神経系用薬 (個/日) ^{a)}	0.8	±	1.3	0.8	±	1.3	0.8	±	1.3	1.000
抗てんかん薬 (個/日) ^{b)}	0.3	±	0.6	0.3	±	0.6	0.3	±	0.6	1.000
解熱鎮痛消炎剤 (個/日) ^{b)}	0.3	±	0.5	0.3	±	0.5	0.3	±	0.5	1.000
精神神経用剤 (個/日) ^{b)}	0.4	±	0.8	0.4	±	0.8	0.4	±	0.8	1.000
循環器官用薬 (個/日) ^{b)}	1.5	±	1.0	1.5	±	1.0	1.5	±	1.0	1.000
利尿剤 (個/日) ^{b)}	0.4	±	0.5	0.4	±	0.5	0.4	±	0.5	1.000
血圧降下剤 (個/日) ^{b)}	0.5	±	0.8	0.5	±	0.8	0.5	±	0.8	1.000
血管拡張剤 (個/日) ^{b)}	0.5	±	0.5	0.5	±	0.5	0.5	±	0.5	1.000
消化器官用薬 (個/日) ^{b)}	1.5	±	0.9	1.6	±	0.8	1.5	±	0.9	1.000
止瀉剤・整腸剤 (個/日) ^{b)}	0.2	±	0.4	0.2	±	0.4	0.2	±	0.4	1.000
消化性潰瘍用剤 (個/日) ^{b)}	0.8	±	0.6	0.8	±	0.6	0.8	±	0.6	1.000
制酸剤 (個/日) ^{b)}	0.5	±	0.5	0.5	±	0.5	0.5	±	0.5	1.000
血液・体液用薬 (個/日) ^{b)}	0.5	±	0.7	0.5	±	0.7	0.5	±	0.7	1.000
血液凝固阻止剤 (個/日) ^{b)}	0.3	±	0.5	0.3	±	0.5	0.3	±	0.5	1.000
痛風治療剤 (個/日) ^{b)}	0.2	±	0.6	0.2	±	0.6	0.2	±	0.6	1.000

※摂取栄養素量は、米麹甘酒の栄養素は含まない。

a:Repeated ANOVA test, b:Friedman test, ** $p<0.01$, * $p<0.05$, † $p<0.1$

3) 栄養状態の改善群・非改善群の比較検討

栄養状態が改善した要因について検討する目的で、Pre から Int で GNRI のスコアが増加した群（改善群：n=7）と維持・減少した群（非改善群：n=5）の 2 群に分けて解析を行った。その結果、改善群の GNRI は Pre, Int, Post の変化に有意な差が認められ、(84.5±10.7 点, 89.6±10.7 点, 83.4±9.3 点, $p=0.018$),

Pre と比較して Int で増加傾向 ($p=0.098$), Int と比較して Post で有意に減少 ($p=0.023$) していた (表 7). 非改善群の GNRI は Pre, Int, Post の変化に有意な差が認められ, (82.7 ± 8.7 点, 81.7 ± 8.4 点, 80.0 ± 7.4 点, $p=0.007$), Pre と比較して Post で有意に減少 ($p=0.005$) していた. また両群で互いに GNRI のスコアに影響を及ぼし合っているか解析する目的で二次元配置分散分析を行った結果, 交互作用は認められなかった ($F(1.166)=0.0642, p=0.442$). また血液検査結果のアルブミンにおいても, 改善群のアルブミンは Pre, Int, Post の変化に有意な差が認められ, (3.3 ± 0.5 g/dl, 3.6 ± 0.5 g/dl, 3.2 ± 0.4 g/dl, $p=0.018$), Pre と比較して Int で増加傾向 ($p=0.069$), Int と比較して Post で有意に減少 ($p=0.033$) していた (表 7). 非改善群のアルブミンは Pre, Int, Post の変化に有意な差が認められ, (3.3 ± 0.4 g/dl, 3.2 ± 0.4 g/dl, 3.1 ± 0.3 g/dl, $p=0.008$), Pre と比較して Post で有意に減少 ($p=0.008$) していた (表 7). 排便状態 (表 7), 摂取栄養素量 (米麹甘酒の栄養素を除く) や服薬は, 改善群と非改善群の両群において, Pre, Int, Post に有意な変化はみられなかった.

さらに, どのような対象者で GNRI が改善したかについて介入前の Pre において解析を行った. その結果, Pre の CRP については, 改善群は 0.34 ± 0.17 mg/dl, 非改善群は 0.10 ± 0.09 mg/dl と改善群で有意に高値 ($p=0.018$) であった (表 7). また Pre の服薬状況については, 1 日の薬剤数で改善群は 6.5 ± 2.4 個, 非改善群は 3.6 ± 2.1 個と改善群において多い傾向を示し ($p=0.052$), その中でも中枢神経系用薬において改善群は 1.5 ± 1.4 個, 非改善群は 0.0 ± 0.0 個と改善群において有意に多かった ($p=0.017$) (表 8).

表 7 改善群と非改善群の排便状態と身体・血液生化学検査の変化と Pre 比較

Variable	改善群 n=7										非改善群 n=5										Pre 群間
	Pre			Int			Post			群内	Pre			Int			Post			群内	
	Mean	±	SD	Mean	±	SD	Mean	±	SD		P value	Mean	±	SD	Mean	±	SD	Mean	±		
CAS (%)	27.3	±	20.5	18.1	±	13.3	12.5	±	19.1	0.102	40.4	±	16.6	37.5	±	22.4	23.8	±	17.9	0.161	0.343
便の臭い (点)	3.0	±	0.6	3.3	±	0.5	3.0	±	0.0	0.264	3.0	±	0.0	3.0	±	0.0	3.0	±	0.0	1.000	1.000
BSS (点)	4.4	±	1.6	4.1	±	0.9	5.1	±	0.2	0.092 †	5.3	±	0.4	5.1	±	0.7	5.5	±	0.5	0.292	0.202
合計排便数 (回/6 週間)	22.1	±	10.4	21.1	±	7.1	20.7	±	7.1	0.956	18.6	±	6.7	17.4	±	6.8	17.6	±	8.6	0.779	0.876
常用下剤使用回数 (回/6 週間)	42.0	±	34.3	42.0	±	34.3	42.0	±	34.3	1.000	16.8	±	37.6	33.6	±	46.0	16.8	±	37.6	0.368	0.268
屯用下剤使用回数 (回/6 週間)	9.9	±	10.8	11.1	±	12.9	13.0	±	15.7	0.094 †	11.2	±	10.0	11.4	±	8.4	13.0	±	7.8	0.165	0.503
BW (kg)	41.8	±	9.0	41.8	±	8.2	41.5	±	9.4	0.895	35.5	±	4.2	36.0	±	4.0	36.0	±	4.2	0.513	0.149
BMI (kg/m ²)	19.2	±	3.1	19.2	±	2.8	19.0	±	3.3	0.895	17.9	±	2.6	18.1	±	2.5	18.1	±	2.6	0.662	0.639
GNRI (点)	84.5	±	10.7€	89.6	±	10.7♦	83.4	±	9.3	0.018*	82.7	±	8.7♠	81.7	±	8.4	80.0	±	7.4	0.007**	0.755
WBC (μL)	5771.4	±	1477.3	5757.1	±	1419.9	5385.7	±	1323.4	0.630	5200.0	±	659.5	5880.0	±	1249.8	6100.0	±	953.9	0.247	0.755
RBC (万/μL)	403.4	±	67.5	418.0	±	53.3	411.6	±	45.5	0.156	387.8	±	72.2	381.6	±	62.9	385.0	±	65.0	0.549	1.000
Hb (g/dl)	12.3	±	1.7	12.6	±	1.4	12.4	±	1.1	0.163	11.8	±	2.4	11.5	±	2.0	11.7	±	2.0	0.368	0.876
MCV (fl)	92.1	±	4.6	91.4	±	5.3\$	93.0	±	5.0	0.084 †	93.2	±	3.7	92.6	±	3.3 ♦	94.7	±	3.0	0.041*	0.530
MCH (pg)	30.5	±	1.6	30.2	±	1.3	30.1	±	1.3	0.495	30.3	±	1.3	30.1	±	1.3	30.4	±	1.5	0.504	1.000
MCHC (g/dl)	33.1	±	0.8 ♠	33.1	±	1.0 ♦	32.4	±	0.9	0.021*	32.6	±	0.4	32.5	±	0.5	32.1	±	0.6	0.076 †	0.106
ChE (U/L)	203.7	±	83.8	225.1	±	75.2	216.7	±	68.6	0.156	221.6	±	43.3	212.2	±	48.1	225.8	±	47.7	0.123	0.202
TP (g/dl)	6.6	±	0.9	7.0	±	0.9	6.8	±	0.6	0.121	6.5	±	0.6	6.4	±	0.4	6.6	±	0.4	0.678	0.639
Alb (g/dl)	3.3	±	0.5€	3.6	±	0.5 ♦	3.2	±	0.4	0.018*	3.3	±	0.4 ♠	3.2	±	0.4	3.1	±	0.3	0.008**	0.876
A/G 比	1.0	±	0.1	1.1	±	0.2 ♦	0.9	±	0.1	0.006**	1.0	±	0.3 ♠	1.0	±	0.2\$	0.9	±	0.2	0.022*	0.876
TC (mg/dl)	155.6	±	36.1	168.3	±	41.4	158.9	±	30.5	0.459	183.4	±	21.6€	172.0	±	21.4	181.0	±	28.3	0.066 †	0.202
Cr (mg/dl)	0.7	±	0.3	0.7	±	0.3	0.7	±	0.3	0.867	0.7	±	0.4	0.7	±	0.3	0.7	±	0.4	0.348	0.639
HbA1c (%)	5.8	±	0.7	5.8	±	0.8	5.8	±	0.7	0.456	5.3	±	0.3€	5.2	±	0.3	5.2	±	0.4	0.035*	0.268
CRP (mg/dl)	0.34	±	0.17	0.35	±	0.30	0.24	±	0.22	0.368	0.10	±	0.09	0.24	±	0.28	0.23	±	0.37	0.097 †	0.018*

群内: Friedman test, Pre 群間: Mann-Whitney U test で解析した. ** $p<0.01$, * $p<0.05$, † $p<0.1$ ♣: Pre と Post で $p<0.05$, ♠: Pre と Int で $p<0.05$ ♦: Int と Post で $p<0.05$, ¥: Pre と Post で $p<0.1$, €: Pre と Int で $p<0.1$, \$: Int と Post で $p<0.1$ と表示している

表 8 改善群と非改善群の摂取栄養素量と薬剤数の Pre 比較

Variable	改善群 n=7			非改善群 n=5			Pre 群間
	Mean	±	SD	Mean	±	SD	P value
エネルギー (kcal)	1006.6	±	374.9	1007.0	±	133.4	0.755
タンパク質 (g)	37.5	±	12.5	39.0	±	3.9	0.432
脂質 (g)	23.8	±	5.8	28.5	±	1.9	0.073 †
炭水化物 (g)	161.4	±	71.1	151.6	±	20.8	1.000
食物繊維 (g)	8.0	±	2.4	9.3	±	0.5	0.343
不溶性食物繊維 (g)	2.9	±	1.6	3.0	±	1.9	1.000
水溶性食物繊維 (g)	3.6	±	3.4	4.9	±	3.5	0.343
ナトリウム (mg)	1782.5	±	619.0	2058.0	±	501.3	0.149
水分 (g)	836.7	±	505.3	939.0	±	466.0	0.432
灰分 (g)	7.6	±	2.3	8.4	±	1.5	0.149
薬剤数 (個/日)	6.5	±	2.4	3.6	±	2.1	0.052 †
中枢神経系用薬 (個/日)	1.5	±	1.4	0.0	±	0.0	0.017*
抗てんかん薬 (個/日)	0.5	±	0.8	0.0	±	0.0	0.429
解熱鎮痛消炎剤 (個/日)	0.5	±	0.5	0.0	±	0.0	0.177
精神神経用剤 (個/日)	0.7	±	1.0	0.0	±	0.0	0.429
循環器官用薬 (個/日)	1.5	±	0.8	1.6	±	1.3	0.931
利尿剤 (個/日)	0.3	±	0.5	0.4	±	0.5	0.931
血圧降下剤 (個/日)	0.5	±	0.8	0.6	±	0.9	0.931
血管拡張剤 (個/日)	0.7	±	0.5	0.4	±	0.5	0.537
消化器官用薬 (個/日)	1.8	±	1.0	1.2	±	0.8	0.247
止瀉剤・整腸剤 (個/日)	0.0	±	0.0	0.4	±	0.5	0.329
消化性潰瘍用剤 (個/日)	1.0	±	0.6	0.6	±	0.5	0.429
制酸剤 (個/日)	0.8	±	0.4	0.2	±	0.4	0.082 †
血液・体液用薬 (個/日)	0.2	±	0.4	0.8	±	0.8	0.247
血液凝固阻止剤 (個/日)	0.0	±	0.0	0.6	±	0.5	0.126
痛風治療剤 (個/日)	0.3	±	0.8	0.0	±	0.0	0.662

Mann-Whitney U test, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$, † $p < 0.1$

4) ポリファーマシー群・非ポリファーマシー群の比較検討

高齢者では、薬物有害事象のリスク増加、服薬過誤、服薬アドヒアランス低下等が問題となるポリファーマシー（多剤服用）へとなりやすい。日本老年医学会の「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」では、薬剤数が6種類以上で薬物有害事象のリスクが増加するとされている。本研究のGNRIの改善群では 6.5 ± 2.4 種類の薬剤数であり、ポリファーマシーの状態であった可能性が考えられる。そこで、Preの薬剤数が6種類以上であった者をポリファーマシー群 ($n=6$)、5種類以下であった者を非ポリファーマシー群 ($n=6$) として群分けを行い、解析をおこなった。その結果、ポリファーマシー群のBSSにおいて、Pre, Int, Postの変化に有意な差が認められ、(5.2 ± 0.7 点, 4.4 ± 0.9 点, 5.2 ± 0.4 点, $p=0.028$)、CASは、Pre, Int, Postの変化に有意傾向が認められ、($28.4 \pm 25.3\%$, $23.5 \pm 19.5\%$, $10.4 \pm 12.3\%$, $p=0.057$)、Preと比較してPostで減少傾向($p=0.091$)であった(表9)。非ポリファーマシー群の屯用下剤使用回数は、Pre, Int, Postの変化に有意傾向が認められ、(15.5 ± 10.4 回, 16.5 ± 11.3 回, 19.0 ± 13.8 回, $p=0.084$)、Preと比較してPostで増加傾向($p=0.091$)であった。またポリファーマシー群のGNRIはPre, Int, Postの変化に有意な差が認められ、(82.2 ± 11.0 点, 85.8 ± 12.6 点, 79.9 ± 10.3 点, $p=0.016$)、Intと比較してPostで有意に減少($p=0.012$)していた。

表9 ポリファーマシー群と非ポリファーマシー群の排便状態の変化と Pre 比較

Variable	ポリファーマシー群 n=6										非ポリファーマシー群 n=6										Pre			
	Pre			Int			Post			群内	Pre			Int			Post			群内	群間			
	Mean	±	SD	Mean	±	SD	Mean	±	SD	P value	Mean	±	SD	Mean	±	SD	Mean	±	SD	P value		P value		
CAS (%)	28.4	±	25.3	¥	23.5	±	19.5	10.4	±	12.3	0.057†	37.2	±	11.8	28.8	±	20.9	24.0	±	22.5	0.212	0.589		
便の臭い (点)	3.2	±	0.4		3.3	±	0.5	3.0	±	0.0	0.223	2.8	±	0.4	3.0	±	0.0	3.0	±	0.0	0.368	0.394		
BSS (点)	5.2	±	0.7		4.4	±	0.9	5.2	±	0.4	0.028*	4.4	±	1.7	4.7	±	1.0	5.3	±	0.4	0.257	0.818		
合計排便数 (回/6 週間)	26.0	±	7.9		24.5	±	3.7	24.2	±	4.3	0.834	15.3	±	6.5	14.7	±	5.8	14.7	±	7.3	0.939	0.041*		
常用下剤使用回数 (回/6 週間)	49.0	±	31.6		49.0	±	31.6	49.0	±	31.6	1.000	14.0	±	34.3	28.0	±	43.4	14.0	±	34.3	0.368	0.093†		
屯用下剤使用回数 (回/6 週間)	5.3	±	7.1		6.0	±	8.0	7.0	±	8.1	0.196	15.5	±	10.4	¥	16.5	±	11.3	19.0	±	13.8	0.084†	0.093†	
GNRI (点)	82.2	±	11.0		85.8	±	12.6	◆	79.9	±	10.3	0.016*	85.4	±	8.5	86.8	±	8.3	84.1	±	6.2	0.115	0.485	
コリンエステラーゼ (U/L)	188.7	±	38.4		202.7	±	37.9	196.0	±	31.6	0.607	233.7	±	86.2	236.8	±	81.2	245.0	±	71.3	0.738	0.310		
総蛋白 (g/dl)	6.7	±	0.7		7.0	±	0.9	6.8	±	0.7	0.195	6.5	±	0.8	6.5	±	0.5	6.7	±	0.4	0.738	0.485		
アルブミン (g/dl)	3.2	±	0.4		3.5	±	0.5	◆	3.1	±	0.4	0.019*	3.3	±	0.6	3.4	±	0.5	3.2	±	0.3	0.154	0.485	
A／G比	0.9	±	0.1		1.0	±	0.2	◆	0.8	±	0.1	0.006**	1.1	±	0.2	1.1	±	0.2	\$	1.0	±	0.2	0.042*	0.310
総コレステロール (mg/dl)	156.0	±	29.3		166.2	±	38.6	161.0	±	25.9	0.580	178.3	±	35.0	173.5	±	30.2	175.2	±	35.4	0.568	0.310		

群内: Friedman test, Pre 群間: Mann-Whitney U test で解析した. ** $p<0.01$, * $p<0.05$, † $p<0.1$

◆: Pre と Post で $p<0.05$, ♣: Pre と Int で $p<0.05$ ◆: Int と Post で $p<0.05$, ¥: Pre と Post で $p<0.1$, €: Pre と Int で $p<0.1$, \$: Int と Post で $p<0.1$ と表示している.

2-3 考察

本研究は、入院高齢者を対象に 6 週間の米麹甘酒摂取に伴う排便と栄養状態の変化を明らかにすることを目的とした。その結果、米麹甘酒摂取の介入前 (Pre)、介入後 (Int)、米麹甘酒非摂取期間である介入終了 6 週後 (Post) の比較において、CAS の有意な低下を認めた。ただし、介入後 (Int) では低下していたものの有意ではなく、甘酒非摂取期間の介入終了 6 週後 (Post) で有意となり便秘判定基準を下回っていた。栄養状態については、栄養状態を評価する GNRI と Alb の両者において Pre から Int で維持・改善し、Int から Post で有意な減少を認めた。本研究は、サンプルサイズが小さく、対照群が設定されていないなどの限定的結果であるが、米麹甘酒摂取が、排便状態を変化させ、低栄養改善法の 1 つとして有効である可能性を示した。さらに GNRI の評価による栄養状態の改善群と非改善群の群分け比較では、甘酒介入前で、CRP 値が比較的高値で、薬剤数が多い者 (ポリファーマシー状態の者) で栄養状態が改善していたことが分かった。また、Pre の薬剤数によって、ポリファーマシー群 (6 種類以上) と非ポリファーマシー群 (5 種類以下) に分けて、解析を行ったところ、ポリファーマシーの状態であった者は、非ポリファーマシーであった者と比較すると、米麹甘酒摂取により、便形状を表す BSS が有意に変化し、便秘症状を表す CAS が減少傾向を示し、腸内環境の変化がみられた。

本研究のオリジナルな知見は、下剤を服用する中等度栄養障害リスクを呈する入院高齢者において、甘酒摂取による排便状態と栄養状態の両者の変化を示した点である。ただし、排便状態においては、甘酒非摂取期間であっても継続して改善していた。本研究は、米麹甘酒摂取により GNRI (表 5) において Pre から Int で維持・改善し、Int から Post で有意な減少を認めたが、この GNRI は、高齢者の栄養状態の評価で妥当性が報告されており、67 名の高齢者 (平均年齢 80 ± 10 歳) を対象とした先行研究で在院日数と負の相関を示すことが報告がされている⁵⁷⁾。また 131 名の高齢者 (平均年齢 69 ± 8 歳) を対象とした先行論文では、GNRI の有意な正の相関がある項目は、体重と BMI, MNA, 上腕周囲、下腿周囲長、アルブミンであった⁵⁸⁾。高齢者の低栄養には、骨格筋と脂肪組織の消耗が著明であるが、内臓蛋白は比較的保たれるため浮腫をみないマラスムス型 PEM と、内臓蛋白の低下が著しく、高度の浮腫をみるクワシオルコル型 PEM が混在する。高齢者の栄養状態を内臓蛋白の指標である血清アルブミンだけで評価すればマラスムス型 PEM を見落とし、これとは対照的に身体計測指標

だけで評価すればクワシオルコル型 PEM を見落とすことになる。そのため、高齢者の栄養評価では、血清アルブミンと BMI を組み合わせて評価する GNRI が妥当である⁵⁷⁾としている。このように GNRI と正で相関するアルブミンは老化とともに低下し易い⁶⁰⁻⁶²⁾ことから、GNRI も老化するにつれ低下することが予想されるが、今回得られた結果は 6 週間と短い期間であるが米麹甘酒介入により維持・改善し、介入期間を終えた後の非介入期間において有意に減少したことで、高齢者の栄養状態を維持・改善することに米麹甘酒が貢献している可能性が示唆される。入院患者に対して適切な栄養管理が想定されると推測する NST 実施機関でも、70 歳以上の高齢者（入院期間 21 日以上）では退院時の血清アルブミン値が入院時に比べて有意に低いことが報告されている。¹¹⁾ また慢性炎症を有する低栄養患者（平均年齢 76±10 歳）に栄養成分強化食品（エネルギー 200kcal、たんぱく質 5g）を 4 週間毎日摂取したにもかかわらず、血清アルブミン値は有意に上昇しなかったとの報告もある⁶³⁾。このように入院高齢者にとって低栄養の改善が非常に難しいなかで、本研究は、米麹甘酒を摂取することで血清アルブミン値を維持・改善させることができた。

本研究では調査期間中に食事や服薬に関する制限はしなかった。米麹甘酒摂取に伴う変化を検証するために摂取栄養素量（甘酒は除く）や服薬状況を評価したが、Pre, Int, Post で顕著な変化はみられなかった（表 6）。従って、本研究で得られた排便と栄養状態の変化は、摂取栄養素量や薬剤数（下剤は除く）の変化からは独立しており、介入試験食品である米麹甘酒が排便状態の変化と栄養状態の改善に寄与した因子である可能性がある。しかし屯用下剤使用回数については Pre から Post において有意な増加（表 5）が認められたが、第一章の中高齢者を対象とした研究や先行研究²¹⁻²³⁾では、米麹甘酒摂取により排便状況が改善されており、米麹甘酒摂取が排便状況を悪化させる可能性は少ないと考える。

まず本研究の試験食品である米麹甘酒の主成分は糖質であるため、第一章の健常な中高年者の結果と同様に血糖値への影響が懸念される。本研究においても米麹甘酒 35g を 6 週間にわたって毎日連続飲用したが、BMI, HbA1c とともに米麹甘酒による変化は見られなかった（表 5）。また本研究の血液生化学検査結果で、MCV や MCHC に有意な変化がみられたが、これは正常範囲内の変化であり（表 5）、栄養素摂取量の鉄、ビタミン B12 や葉酸には有意な変化はみられなかった。しかし、米麹甘酒を摂取することによって、代謝や吸収に影響がみら

れた可能性も否定は出来ないため、今後さらなる検討が必要だと考えられる。米麴甘酒を用いたヒト臨床試験では、便通改善効果⁶⁴⁾や排便回数の有意な増加²²⁾が報告されている。地域在住中高年者を対象とした第一章では、米麴甘酒摂取後に BSS では普通便に近づき、便秘群において CAS は介入前 7.7 ± 0.9 点 ($48.1 \pm 5.6\%$) から介入後 4.7 ± 1.6 点 ($29.4 \pm 10\%$) へと便秘症状の有意な改善 ($p > 0.05$) がみられた。本研究では米麴甘酒摂取によって CAS, BSS で変化がみられたものの、介入前 $32.8 \pm 19.4\%$, 介入後 $26.2 \pm 19.5\%$, 介入終了後 6 週後 $17.2 \pm 18.7\%$ で Pre と Post で有意に減少しており ($p = 0.008$) (表 5), 先行研究と比較して介入による変化量は少なかった。その要因の一つに対象者全員が便秘とならないよう下剤を服用し排便コントロールされていたことが考えられる。また、屯用下剤使用回数についても Pre から Post において有意な増加 (表 5) が認められたため、季節変動によるためなのか、下剤の服薬回数が増加したことにより便秘症状の改善が見られた可能性も否定できない。CAS は、甘酒非摂取期間であっても継続して改善していたため、甘酒介入の影響であったかは明確には断定できないものの、米麴甘酒の腸内環境改善の長期効果を反映している可能性も考えられる。米麴甘酒がもつ機能性成分についてはいくつか報告があるが、その中でも排便状態へ影響を与える物質として、第一章でも述べたようにイソマルトオリゴ糖が挙げられる。13 名の便秘患者が毎日イソマルトオリゴ糖を 10g 摂取すると、腸内細菌の変化に伴い便量の増加、排便頻度の上昇がみられたとの報告がある⁴¹⁾が、一方で平均年齢 85 歳の施設入所高齢者 10 名が毎日 2.7g のイソマルトオリゴ糖を 3 ヶ月間摂取した先行研究では、便秘軽減や下剤の服用の減少には至っていない⁶⁵⁾。本研究の試験食品である 35g の米麴甘酒には、イソマルトオリゴ糖が 1g 含まれており介入期間も 6 週間 (1.5 ヶ月間) と先行研究に比べると短いため、本研究の後期高齢者の便秘改善効果の目的では、摂取量や摂取期間が少なく、大きな変化がみられ難かった可能性が考えられる。一方で、本研究の米麴甘酒の原料となる *Aspergillus oryzae* (麴菌) による発酵食品の機能成分は、数多く報告されており、その中には第一章でも述べたように、動物実験において大腸炎により変化した腸内細菌叢の乱れ (dysbiosis) を低用量の経口摂取で正常化したピログルタミルロイシンが含まれている^{46,47)}。本研究では、GNRI による栄養状態の改善群と非改善群の解析では、改善群において甘酒介入前で血清 CRP が非改善群と比較して高値であった (表 7)。CRP が軽度上昇している者には、腸管に慢性的に低レベルの炎症を抱える場合があり、米麴甘酒

摂取により栄養状態が改善された背景に、米麹甘酒に含まれる様々な機能性成分による炎症抑制効果が関与している可能性が考えられる。ただし、本研究において GNRI 改善群で、甘酒摂取により CRP の改善は見られなかったため、今後対象者を増やして更なる検討が必要と考える。以上のことから米麹甘酒に含まれる様々な機能性成分によって腸内環境が変化することにより、排便症状と便の形状の変化と同時に栄養状態の維持・改善をもたらした可能性を示唆する。

次に GNRI のスコアの栄養状態の改善群において、1 日の薬剤数が甘酒介入前が多い傾向を示し、その中でも中枢神経系用薬の薬剤数が有意に多かった（表 8）。この中枢神経系用薬は、睡眠薬、認知症治療薬、抗不安薬、抗うつ薬が該当し、これらの副作用に便秘があげられる。本研究は、介入前の両群の CAS のスコアは有意な差はみられず、改善群では便秘の範疇に入るスコアではなかった（表 7）。この中枢神経系用薬と腸内環境や栄養状態との関連性についてはさらなる検討が必要である。さらに本研究の GNRI の改善群では 6.5 ± 2.4 種類の薬剤数であり、ポリファーマシーの状態であった可能性が考えられたため、全対象者をポリファーマシー群と非ポリファーマシー群に分けて検討した。その結果、ポリファーマシー群では Pre から Post で便形状を表す BSS が有意に変化し、便秘症状を表す CAS が減少傾向を示し、腸内環境の変化がみられた。一方非ポリファーマシー群では Pre から Int で、BSS や CAS に変化はみられず、屯用下剤使用回数は増加傾向を示しており、排便状態の改善はみられなかった（表 9）。先行研究によると高齢者は、ポリファーマシーが腸内環境に有害な影響を及ぼす可能性があり⁶⁶⁾、ポリファーマシーを有する在宅高齢療養者では、便秘のリスクが高いとの報告がある⁶⁷⁾。さらに低栄養患者はポリファーマシーへとなり易く、過剰なポリファーマシーは栄養状態を悪化させ、悪化した栄養状態が望ましくない副作用の発生を伴うため、薬物の増量がさらに必要になるという悪循環を引き起こす⁶⁸⁾。本研究では元々ポリファーマシーの状態であった者が甘酒を摂取することにより、腸内環境が変化し栄養状態が改善された可能性が示唆される（表 9）。また 1 日につき服用している薬の種類を両群で確認したところ、ポリファーマシー群では消化器官用薬 2.2 ± 0.4 種類、循環器官用薬 2.0 ± 0.6 種類、中枢神経用薬 1.3 ± 1.5 種類、非ポリファーマシー群では循環器官用薬 0.8 ± 1.2 種類、消化器官用薬 0.7 ± 0.8 種類、血液・体液用薬 0.5 ± 0.8 種類の順に多く服用されていた。食事内容と薬の相互作用については、食事制限を伴うような薬の種類は確認している。納豆・クロレラが禁忌とされているワーファリン服用

者は、ポリファーマシー群にはおらず、非ポリファーマシー群では2名いた。グレープフルーツが禁忌とされているカルシウム拮抗薬服用者は、ポリファーマシー群では3名、非ポリファーマシー群では2名いた。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究は対照群が設定されていない。従って、本研究における Pre, Int, Post で得られた排便と栄養状態の変化が甘酒摂取の効果であるかどうかについては不明である。また健康状態の改善や季節変動を含めた米麹甘酒摂取以外に起因する可能性を否定しない。次いで、本研究は、対象者12名中11名が女性であったことやサンプルサイズが小さいことから、結果の一般化を制限する。また Pre から Int の GNRI が維持・改善された結果において統計的検出力は0.555であり、低値であった。本研究は、米麹甘酒摂取による栄養状態を検討しており、その栄養状態の指標となるアルブミンの半減期は22日である。採血日とアルブミン半減期を考慮すると、Int と Post は、甘酒開始日をゼロ起点とした場合、Int は+3週間～4週間、Post は+9週間～10週間の時点での栄養状態を表していると考えられる。6週間の甘酒介入終了時の栄養状態をより正確に評価するためには、短期的な栄養状態を反映する Rapid Turnover Protein (RTP) も同時に検討すべきである。また、低レベルの炎症状態を評価するにあたっては、CRP 以外に炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-6 等) については定量すべきであると思われる。さらに、腸内細菌については現在解析中である。このように本研究には限界点を有するものの、入院高齢者を対象に、6週間の米麹甘酒摂取による排便状態の変化と栄養改善の有効性を示唆する初めての知見である。

2-4 結論

6週間の米麹甘酒摂取は、下剤を服用している中等度栄養障害リスクを呈する入院高齢者の排便症状と便の形状について変化をもたらし、GNRI を維持・改善をもたらすことが示唆された。さらにポリファーマシーの状態であった者で、米麹甘酒摂取による排便の変化と栄養状態の改善の効果が、非ポリファーマシーの者より得られやすいことが示された。

総括

本研究は、地域在住中高年者や入院高齢者を対象として、6週間の米麹甘酒摂取が腸内環境や栄養状態に及ぼす影響を検討することを目的とした。

第一章の地域在住中高年者においては、米麹甘酒摂取により、便形状は硬便・軟便の者は普通便に近づき、便秘群では便秘症状の有意な改善がみられたが、非便秘群でも軟便化や便失禁増加は見られなかった。腸内細菌叢は、Firmicutes/Bacteroidetes 比の有意な低下、便秘群では *Bifidobacterium*, *Akkermansia* の有意な増加がみられた。これらのことから、米麹甘酒摂取は便秘症状を呈する中高年者の便秘を改善し、腸内細菌叢の変化を確認した。

第二章の入院高齢者においては、CAS は介入前 (Pre) から介入後 (Int) で便秘から非便秘へ有意に改善した。血清 Alb 値は Pre から Int で維持・改善し、甘酒摂取終了 6 週間後 (Post) には有意に悪化し、GNRI も同様の結果となった。また、介入前に薬剤数が多い (6 種類以上) ポリファーマシー群は、非ポリファーマシー群と比較して排便状況や栄養状態の改善効果があった。これらのことから、米麹甘酒摂取は、入院高齢者の排便状況を変化させ栄養状態の改善をもたらすことが確認され、ポリファーマシーとの関連が示唆された。

中高年者において、米麹甘酒摂取は便秘を軽減させ、炎症に関連のある *Bifidobacterium*, *Akkermansia*, *Desulfovibrio*, *B.fragilis group* の腸内細菌を変化させる可能性があることが示された。米麹甘酒摂取は、これらの腸内細菌叢の組成を変化させ、炎症性サイトカインが抑制されることによって、腸管内の炎症状態を軽減させることが推測される。しかし、中高年者では、血液生化学検査をおこなっておらず不明であったため、入院高齢者では、新たに血液生化学検査を加えて、中高年者と同様の米麹甘酒介入試験をおこなった。その結果、入院高齢者において、米麹甘酒摂取は、CAS や BSS の排便状況を変化させ、栄養状態の維持・改善をもたらすことが確認された。入院高齢者では、腸内環境が変化した。中高年者での結果を踏まえるとこの結果は、腸内細菌叢の変化をとまなっている可能性があり、最終的に栄養状態を改善させた可能性が推測された。高齢者にとって、米麹甘酒摂取は、腸内細菌叢の乱れ (dysbiosis) を軽減させ、排便や栄養状態を改善させるプレバイオティクスとして作用することができるのではないかと考えられる。またポリファーマシーの者の方が、米麹甘酒摂取により CAS や BSS の排便状況と栄養状態の改善効果があったことについては、ポリフ

アーマシー状態は、腸内細菌叢に悪影響を及ぼし、dysbiosis になり易く、炎症状態である可能性がある」と既に報告されている。今回は、元々慢性的に低レベルの炎症状態であった可能性が高いポリファーマシーの者の方が、栄養状態が改善された機序と同様に、米麹甘酒摂取により dysbiosis が軽減し、排便状況と栄養状態の効果が現われやすかったのではないかと考えられる。従来、便秘は、腹部膨満感、腹痛、嘔吐、食欲不振につながることで低栄養を引き起こす要因になることが知られている。今回、食品を介して炎症に関連のある腸内細菌叢が変化することで、便秘が軽減し、さらには栄養状態が改善される新たなメカニズムがある可能性が示された。栄養障害リスクの高い高齢者において、米麹甘酒摂取を用いた腸内環境へのアプローチが、栄養状態を改善させる可能性を示唆する初めての知見である。腸内細菌叢は、CAS や BSS 等の排便状況やポリファーマシーと関連があることが報告されているが、これらと密接に関連している腸内細菌は、炎症状態を軽減させることにより、高齢者の栄養状態を良好に保つことにも関連がある可能性がある。

一方で、被験者のサンプルサイズが小さいことや対照群が設定されていないことから結果の一般化を制限する。本研究は、医療・福祉施設の協力のもとおこなっており、その施設との打ち合わせを行った結果、職員への研究遂行の負担を減らすため、甘酒摂取群のみの介入でプラセボ群を設定することは難しかった。今後、調査期間で得られた変化が甘酒摂取の効果であるかどうかについては、プラセボ効果を考慮した明確な比較試験を行う必要がある。今後の課題として、米麹甘酒を摂取することによってポリファーマシー群で栄養状態が改善されていたことから、どのような臨床的または腸内細菌叢の特徴をもつ高齢者で、米麹甘酒による効果があらわれやすいのか検討が必要であると考えている。入院高齢者は、腸内細菌叢や炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-6 等) について定量しておらず、米麹甘酒摂取が腸内細菌叢や腸管内の炎症抑制に寄与するメカニズムについても言及できないため、検討をおこなっていく。今後、腸内細菌叢に着目した低栄養状態の改善となる科学的根拠を増やすことで、最終的には入院回数の減少や要介護状態の遅延など、総医療費の削減や高齢者自身の QOL の向上と健康寿命の延伸に貢献することが期待できる。

謝辞

研究全般におけるご指導をいただきました入江康至先生に深く感謝致します。また、本研究を遂行するにあたりご指導をいただきました岡山県立大学保健福祉学部栄養学科の伊東秀之先生、田中晃一先生、井上里加子先生、岡山県立大学保健福祉学部現代福祉学科の竹本与志人先生、岡山県立大学保健福祉学部看護学科の住吉和子先生、名越恵美先生、医療法人水清会水島第一病院の田辺耕三先生、研究に協力していただきましたまるみ麹本店様、医療機関の皆様、被験者の皆様、入江研究室の皆様に心より御礼申し上げます。

参考文献

1. 内閣府：令和5年版高齢社会白書（全体版）. Available at: https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2023/zenbun/pdf/1s1s_01.pdf.
2. 厚生労働省：令和元年度国民健康・栄養調査. Available at: <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf>.
3. 厚生労働省：2019年度国民生活基礎調査の概況. Available at: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa19/dl/06.pdf>.
4. 陶山啓子、加藤基子、赤松公子、西田佳世. 介護施設で生活する高齢者の排便障害の実態とその要因. *J. Japan Acad. Gerontol. Nurs.* **Vol.10**, pp.34~40 (2006).
5. Suzuki, T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Anim. Sci. J.* **91**, 1–12 (2020).
6. Turner, J. R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* **9**, 799–809 (2009).
7. 宮下知治、太田哲生、蒲田亮介、岡崎充善、真橋宏幸、大畠慶直、中沼伸一、牧野勇、田島秀浩、高村博之、伏田幸夫. 高齢者に対する腸内環境の改善に主眼を置いた周術期管理. 日本腹部救急医学会 **39**, 1009~1016 (2019).
8. 中島淳、大久保秀則、日暮琢磨. 高齢者の慢性便秘症の病態と治療. 日本老年医学会雑誌 **57**, 406–413 (2020).
9. Sara, M., Chiara, V., Andrea, P., Lorena, P., Giacomo, M., Mariangela, A., Laurent, P.-B. & Silvio, D. Inflammation and malnutrition in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* **8**, 579–590 (2023).
10. Kuzuya, M. Nutritional assessment and nutritional management for the elderly. *Japanese J. Geriatr.* **40**, 199–203 (2003).

11. Kita, E., Itoh, H., Someya, H., Hirashima, T., Noda, T., Inoue, S., Ishimatsu, H. & Abe, H. The relevance between serum albumin and age; investigation in acute period hospitals. *J. Japanese Soc. Parenter. Enter. Nutr.* **25**, 1227–1234 (2010).
12. Kim, S. & Jazwinski, S. M. The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. *Gerontology* **64**, 513–520 (2018).
13. Odamaki, T., Kato, K., Sugahara, H., Hashikura, N., Takahashi, S., Xiao, J. Z., Abe, F. & Osawa, R. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: A cross-sectional study. *BMC Microbiol.* **16**, 1–12 (2016).
14. Lin, T. Y. & Hung, S. C. Association of subjective global assessment of nutritional status with gut microbiota in hemodialysis patients: A case-control study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **36**, 1104–1111 (2021).
15. Gehrig, J. L., Venkatesh, S., Chang, H. W., Hibberd, M. C., Kung, V. L., Cheng, J., Chen, R. Y., Subramanian, S., Cowardin, C. A., Meier, M. F., O'Donnell, D., Talcott, M., Spears, L. D., Semenkovich, C. F., Henrissat, B., Giannone, R. J., Hettich, R. L., Ilkayeva, O., Muehlbauer, M., Newgard, C. B., Sawyer, C., Head, R. D., Rodionov, D. A., Arzamasov, A. A., Leyn, S. A., Osterman, A. L., Hossain, M. I., Islam, M., Choudhury, N., Sarker, S. A., Huq, S., Mahmud, I., Mostafa, I., Mahfuz, M., Barratt, M. J., Ahmed, T. & Gordon, J. I. Effects of microbiota-directed foods in gnotobiotic animals and undernourished children. *Science (80-.).* **365**, (2019).
16. Salazar, N., Valdés-Varela, L., González, S., Gueimonde, M. & de los Reyes-Gavilán, C. G. Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut Microbes* **8**, 82–97 (2017).
17. Kondo, Y., Hashimoto, Y., Hamaguchi, M., Ando, S., Kaji, A., Sakai, R., Inoue, R., Kashiwagi, S., Mizushima, K., Uchiyama, K., Takagi, T., Naito, Y. & Fukui, M. Unique habitual food intakes in the gut microbiota cluster associated with type 2 diabetes mellitus. *Nutrients* **13**, 1–10 (2021).
18. Mori, S., Morita, M. & Matsuike, T. Effect of Oral Intake of Amazake Containing Sake Lees and Rice Koji on the Human Intestinal Microbiota of Amazake Using —The Randomized Placebo–controlled Crossover Comparison Study. *Japanese Pharmacol. Ther.* **48**, 1187–1193 (2020).
19. Inoue, R., Ayabe, M., Hiramatsu, S., Sato, Y., Ogawa, A., Doi, M., Syauki A., Y., Kageyama, S., Seto, C., Sumida, M., Sumiyoshi, K., Yamabe, K. & Irie, Y. Malted rice amazake ingestion changes constipation and microbiota in independently living older adults. *The Japanese Society of Clinical Nutrition* **42**(1)54-65 (2020).
20. Sata, M. & Nagao, Y. Effect of a Late Evening Snack of Amazake in Patients with Liver Cirrhosis: A Pilot Study. *J. Nutr. Food Sci.* **03**, (2013).
21. Yumi Uehara, Kazumi Yanagisawa, Izumi Yoshida, Kazuhiko Uchida, Jyunya Suwa, S. K. 透析患者に対する米麴甘酒による便秘改善効果. *J. Japanese Soc. Dial. Ther.* **50**, 506 (2017).
22. 櫻井美仁, 久保田真敏, 井口晃徳, 重松亨, 山口利男, 倉橋敦, 小黒芳史, 西脇俊和, 相原

- 浩太郎 & 佐藤眞治. 排便回数が比較的少ない健常成人の排便状況に及ぼす乳酸菌・麹菌発酵甘酒の影響. 日本食品科学工学会大会講演集 **65th**, 81 (2018).
23. Sumiyoshi, K. & Nakao, M. Effect of Amazake Ingestion on Constipation. *Japanese J. Nurs. Art Sci.* **16**, 36–40 (2017).
 24. Watanabe, T. Ingredients in “Sake Cake” Contribute to Health and Beauty. *J. Brew. Soc. Japan* **107**, 282–291 (2012).
 25. Manabe, N. & Haruma, K. 慢性便秘症診療カ[〃]イト[〃]ライン2017. 日本内科学会雑誌 **109**, 254–259 (2020).
 26. Camilleri, M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut* **68**, 1516–1526 (2019).
 27. Kato, T., Honda, Y., Kurita, Y., Iwasaki, A., Sato, T., Kessoku, T., Uchiyama, S., Ogawa, Y., Ohkubo, H., Higurashi, T., Yamanaka, T., Usuda, H., Wada, K. & Nakajima, A. Lubiprostone improves intestinal permeability in humans, a novel therapy for the leaky gut: A prospective randomized pilot study in healthy volunteers. *PLoS One* **12**, 1–13 (2017).
 28. Rennie, M. J. Anabolic resistance: The effects of aging, sexual dimorphism, and immobilization on human muscle protein turnover. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* **34**, 377–381 (2009).
 29. 高野正太. V. 慢性便秘症に対する食事療法, 運動療法, 理学療法. 日本大腸肛門病学会雑誌 **72**, 621–627 (2019).
 30. Lewis, S. J. & Heaton, K. W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand. J. Gastroenterol.* **32**, 920–924 (1997).
 31. McMillan, S. C. & Williams, F. A. Validity and reliability of the constipation assessment scale. *Cancer Nurs.* **12**, 183–188 (1989).
 32. O'Donnell, L. J. D., Virjee, J. & Heaton, K. W. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *Br. Med. J.* **300**, 439–440 (1990).
 33. 味村俊樹. 高齢者の排便障害. 日本老年医学会雑誌 **46**, 398–341 (2009).
 34. 中村忠博, 松永典子, 原澤仁美, 樋口則英, 北原隆志 & 佐々木均. 酸化マグネシウム製剤の長期投与時の適正使用状況と血清マグネシウム値. 日本腎臓病薬物療法学会誌 **3**, 21–26 (2014).
 35. 田中隆一郎、下坂国雄. 寝たきり高齢者の排便傾向とビフィズス菌醗酵乳の排便回数に対する飲用効果. 日本老年医学会雑誌, **19**, 577–582 (1982).
 36. 清水(肖)金忠, 南淳一, 柳澤尚武, 小田巻俊孝, 阿部文明, 齋藤さな恵 & 下田妙子. 中高年者におけるビフィズス菌配合カルシウム強化ミルク の継続摂取と健康状態に関する横断研究. *Milk Sci.* **65**, 1–9 (2016).
 37. Sugawara, M. Characteristics of Oligosaccharides and Their Physiological Effects. *Bifidus* **7**, 1–12 (1993).
 38. Nakakuki, T. Development of functional oligosaccharides in Japan. *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **15**, 57–64 (2003).

39. Kaneko, T., Kohmoto, T., Kikuchi, H., Shiota, M., Yatake, T., Iino, H. & Tsuji, K. Effects of Isomaltooligosaccharides Intake on Defecation and Intestinal Environment in Healthy Volunteers. *J. home Econ. Japan* **44**, 245–254 (1993).
40. Mitsuoka, T. Research in Intestinal Flora and Functional Foods. *J. Intest. Microbiol.* **15**, 57–89 (2002).
41. Yen, C. H., Tseng, Y. H., Kuo, Y. W., Lee, M. C. & Chen, H. L. Long-term supplementation of isomalto-oligosaccharides improved colonic microflora profile, bowel function, and blood cholesterol levels in constipated elderly people-A placebo-controlled, diet-controlled trial. *Nutrition* **27**, 445–450 (2011).
42. Chen, H. L., Lu, Y. H., Lin, J. J. & Ko, L. Y. Effects of isomalto-oligosaccharides on bowel functions and indicators of nutritional status in constipated elderly men. *J. Am. Coll. Nutr.* **20**, 44–49 (2001).
43. 山本裕貴, 浜島弘史, 田中優, 藤丸裕貴, 阪本真由子, 宮川幸, 西向めぐみ, 柳田晃良, 中村強, 光武進, 永尾晃治, 中山二郎北垣浩志. 麴に含まれるグリコシルセラミドの健康効果. *生物工学会誌* **97**, 182–184 (2019).
44. Hamajima, H., Matsunaga, H., Fujikawa, A., Sato, T., Mitsutake, S., Yanagita, T., Nagao, K., Nakayama, J. & Kitagaki, H. Japanese traditional dietary fungus koji *Aspergillus oryzae* functions as a prebiotic for *Blautia coccooides* through glycosylceramide: Japanese dietary fungus koji is a new prebiotic. *Springerplus* **5**, 1321 (2016).
45. Atarashi, K., Tanoue, T., Shima, T., Imaoka, A., Kuwahara, T., Momose, Y., Cheng, G., Yamasaki, S., Saito, T., Ohba, Y., Taniguchi, T., Takeda, K., Hori, S., Ivanov, I. I., Umesaki, Y., Itoh, K. & Honda, K. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science (80-.)*. **331**, 337–341 (2011).
46. Sato, K. & Kiyono, T. Modified peptides in foods; Structure and function of pyroglutamyl peptides. *Foods Food Ingredients J.* **222**, 216–222 (2017).
47. Shirako, S., Kojima, Y., Tomari, N., Nakamura, Y., Matsumura, Y., Ikeda, K., Inagaki, N. & Sato, K. Pyroglutamyl leucine, a peptide in fermented foods, attenuates dysbiosis by increasing host antimicrobial peptide. *npj Sci. Food* **3**, 1–9 (2019).
48. 梅崎良則. 特集/腸内細菌叢と脳腸相関～Microbiome- Gut-Brain Axis～. 腸内細菌と菌種開発. *G. I. Research.* **22**, 155–161 (2014).
49. Sujino, T. & Kanai, T. Development, Competition and Plasticity of the T-lymph cells in inflammatory bowel disease. *Japanese J. Clin. Immunol.* **35**, 399–411 (2012).
50. Li, Y. N., Huang, F., Cheng, H. J., Li, S. Y., Liu, L. & Wang, L. Y. Intestine-derived *Clostridium leptum* induces murine tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells in vitro. *Hum. Immunol.* **75**, 1232–1238 (2014).
51. Naito, Y., Uchiyama, K. & Takagi, T. A next-generation beneficial microbe : *Akkermansia muciniphila*. *J. Clin. Biochem. Nutr* **63**, 33–35 (2018).
52. 渡邊邦友. ヒト腸内マイクロビオータの関与が疑われる話題の疾患. *モダンメディア* **60**, 356–368 (2014).

53. Zhu, L., Liu, W., Alkhouri, R., Baker, R. D., Bard, J. E., Quigley, E. M. & Baker, S. S. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiol. Genomics* **46**, 679–686 (2014).
54. 倉橋敦, 米井嘉一. 麴甘酒の過剰摂取による安全性検証試験. *J. Brew. Soc. Japan* **114**, 654–662 (2019).
55. Kurahashi, A., Nakamura, A., Oguro, Y. & Yonei, Y. Safety Evaluation of a Long-Term Intake of koji amazake. *Journal of the Brewing Society of Japan* **115**, 159–172 (2020).
56. Bouillanne, O., Morineau, G., Dupant, C., Coulombel, I., Vincent, J. P., Nicolis, I., Benazeth, S., Cynober, L. & Aussel, C. Geriatric Nutritional Risk Index: A new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am. J. Clin. Nutr.* **82**, 777–783 (2005).
57. Ohni, M. Nutritional assessment in the elderly. *J. Japanese Soc. Parenter. Enter. Nutr.* 439–445 (2007).
58. Abd-El-Gawad, W. M., Abou-Hashem, R. M., El Maraghy, M. O. & Amin, G. E. The validity of Geriatric Nutrition Risk Index: Simple tool for prediction of nutritional-related complication of hospitalized elderly patients. Comparison with Mini Nutritional Assessment. *Clin. Nutr.* **33**, 1108–1116 (2014).
59. 深井喜代子, 塚原貴子, 人見裕江. 日本語版便秘評価尺度を用いた高齢者の便秘評価. 看護研究 33–40 (1995).
60. Gomi, I., Fukushima, H., Shiraki, M., Miwa, Y., Ando, T., Takai, K. & Moriwaki, H. Relationship between serum albumin level and aging in community-dwelling self-supported elderly population. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. **53**, 37–42 (2007).
61. Ikematsu, H., Nabeshima, A., Yamaga, S., Yamaji, K., Kakuda, K., Ueno, K., Hayashi, J., Shirai, T., Hara, H. & Kashiwagi, S. Serum Albumin Level as a Predictor of Incidence of Febrile Episodes and Mortality in Hospitalized Geriatric Patients. *J. Japanese Assoc. Infect. Dis.* **70**, 1259–1265 (1996).
62. 大櫛陽一、柴田健雄、小川哲平、菅野剛史. 年齢別基準値の意義と地域および年次比較. 総合検診 31 : 95-105 (2004).
63. 樋口輝美, 眞野善裕, 水野真理, 大川恵里奈, 山崎俊男, 瀬戸口晴美, 所歩, 小野綾子, 丸山かおり, 安藤英之, 三根智幸, 内田亮 & 林直樹. 慢性炎症を有する低栄養の血液透析患者における栄養成分強化食品の栄養改善効果. 透析会誌 **47**, 183–190 (2014).
64. 柳澤和美, 吉田泉, 内山和彦, 諏訪絢也 & 櫻村修生. 透析患者に対する米麴甘酒による便秘改善効果. 日本透析医学会雑誌 **50**, (Japanese Society for Dialysis Therapy, 2017).
65. Tamura, A. & Shimazaki, M. Effects of Long Term Ingestion of Agar Jelly and Oligosaccharide on Defecation of Elderly Patients in Nursing Home for Geriatrics. *J. home Econ. Japan* **59**, 327–335 (2008).
66. 矢嶋 信浩. 薬と腸内細菌叢との相互作用. 生物工学会誌 第99巻 第11号, 580–583 (2021).
67. Komiya, H., Umegaki, H., Asai, A., Kanda, S., Maeda, K., Nomura, H. & Kuzuya, M. Prevalence and risk factors of constipation and pollakisuria among older home-care

- patients. *Geriatr. Gerontol. Int.* **19**, 277–281 (2019).
68. Zadak, Z., Hyspler, R., Ticha, A. & Vlcek, J. Polypharmacy and malnutrition. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **16**, 50–55 (2013).