

茶カテキンと β -ヒドロキシ- β -メチル酪酸 (HMB) 摂取によるサルコペニア

高齢者の身体機能向上に対する有効性の検証

【助成対象者】

国立長寿医療研究センター 病院 栄養管理部

木下かほり

【共同研究者】

国立長寿医療研究センター 老年学・社会科学研究センター フレイル予防医学研究室長

佐竹昭介

【研究の目的】

介護予防にフレイルの改善が挙げられ、サルコペニアはその中核である。茶カテキンの生理活性のひとつに抗酸化作用が知られる。日本の RCT で、茶カテキン補充で下肢筋肉量と歩行速度に効果を認めた報告がある。 β -ヒドロキシ- β -メチル酪酸(HMB) は、筋肉合成向上効果で注目されている。HMB の介入試験では、筋力や除脂肪組織等の改善に関する報告もあるが、今のところ結論に至るまでには不十分であり、さらなる臨床研究が求められている。そこで、サルコペニアやダイナペニア（筋力低下）を有する高齢者を対象に、茶カテキン摂取と HMB 摂取による身体機能、血液生化学検査、身体測定指標、栄養状態指標へ及ぼす影響を確認することを目的として 3 群間並行ランダム化比較試験において検証する。

【研究の成果】

研究方法

本研究ではカテキンによる介入試験（以下、カテキン試験）と HMB による介入試験（以下、HMB 試験）の 2 つの無作為化比較試験を行った。

いずれも対象は、65 歳以上の自力歩行可能で通院できる高齢者で、AWGS によるサルコペニアまたは筋力低下を認めた者のうち研究に同意した者とした。なお、認知機能低下のある者、蛋白質制限を要する腎機能低下のある者、意図しない体重減少を認めた者、介護認定者、施設入所者、心臓ペースメーカー装着者、四肢麻痺等による身体機能評価が困難な者、日常的な運動習慣のある者は選択対象から除外した。これらが無作為に対照群、介入群に割り当て、握力、歩行速度、椅子 5 回立ち上がりテスト (5CS)、Timed up and go test (TUG) の 2 か月間の変化を検討した。また、副次評価項目として、IGF-1、IL-6、DHEA-S、25 (OH) D の血中濃度の変化を検討した。カテキン試験では、カテキン粉末茶 2.5g/日、HMB 試験では、HMB2.4g/日を経口摂取とし、2 ヶ月間フォローアップした。なお、経口試料の摂取量が 70%未満の場合、または急性疾患の発症、入院、負傷等による測定不可な状態が生じた場合は脱落とした。

研究結果

表 1 にカテキン試験のベースライン時の対象者特性を示した。

表 2 にカテキン介入による身体機能の変化を示した。カテキン介入群において介入後の TUG が有意に改善したものの、介入の有無と経過時間の交互作用は認めなかった。

表 3 にカテキン介入による血中バイオマーカーの変化を示した。いずれも有意な関連を認めなかった。

表 4 に HMB 試験のベースライン時の対象者特性を示した。

表5にHMB介入による身体機能の変化を示した。HMB介入群において介入後の握力および5CSが有意に改善した。握力については、介入の有無と経過時間に交互作用を認めた。

表6にHMB介入による血中バイオマーカーの変化を示した。HMB介入群において介入後の25(OH)D血中濃度が有意に低下し、介入の有無と経過時間に交互作用を認めた。

表1 カテキン試験 ベースライン時の対象者特性

| | | Catechin (n=17) Mean±SD | Control (n=18) Mean±SD |
|-----------------|----------------------|----------------------------|---------------------------|
| Age | (yrs) | 80.2±7.4 | 79.3±5.3 |
| Male | n (%) | 4(23.5) | 4(22.2) |
| Lower GS (AWGS) | n (%) | 12(70.6) | 14(77.8) |
| Lower WS (AWGS) | n (%) | 5(29.4) | 5(27.8) |
| BMI | (kg/m ²) | 20.9±4.4 | 21.6±4.1 |
| SMI | (kg/m ²) | 5.3±0.8 | 5.5±0.7 |
| MMSE | (pts) | 27.4±3.2 | 28.1±3.4 |
| MNA-SF | (pts) | 11.2±1.8 | 11.9±2.0 |

Average intake of Catechin in subjects: 2.33g/day; GS: grip strength, WS: walking speed, SMI: skeletal muscle mass index, AWGS: Asian Working Group for Sarcopenia, MMSE: Mini Mental State Examination, MNA®-SF: Mini Nutritional Assessment-Short Form

表2 カテキン介入による身体機能の変化

| | | | Before | After | <i>P</i> -value | Difference before and after | <i>P</i> -value between groups |
|-----|----------------------|----------|----------|----------|-----------------|-----------------------------|--------------------------------|
| SMI | (kg/m ²) | Catechin | 5.3±0.8 | 5.3±0.9 | .940 | 0.0±0.2 | .857 |
| | | Control | 5.5±0.7 | 5.5±0.6 | .867 | -0.0±0.3 | |
| GS | (kg) | Catechin | 18.0±4.7 | 18.6±5.6 | .251 | 0.6±2.2 | .393 |
| | | Control | 16.3±3.9 | 16.4±3.8 | .895 | 0.1±1.8 | |
| WS | (m/sec) | Catechin | 1.0±0.2 | 1.0±0.3 | .558 | 0.0±0.2 | .793 |
| | | Control | 1.0±0.3 | 1.0±0.2 | .767 | 0.0±0.1 | |
| 5CS | (sec) | Catechin | 12.2±6.0 | 11.6±4.7 | .374 | -0.6±2.6 | .736 |
| | | Control | 14.4±8.4 | 13.4±8.4 | .336 | -0.1±1.7 | |
| TUG | (sec) | Catechin | 9.9±3.4 | 9.1±3.0 | .031 | -0.7±1.3 | .224 |
| | | Control | 11.0±4.7 | 10.9±5.0 | .825 | -0.1±1.7 | |

Average intake of Catechin in subjects: 2.33g/day;
Difference within group : * Wilcoxon Signed-rank test, otherwise paired t-test;
Difference between groups: * t-test, otherwise two-way repeated measures ANOVA;
SMI: skeletal muscle mass index, GS: grip strength, WS: walking speed; 5CS: 5 times Chair Stand test, TUG: Timed Up and Go test

表3 カテキン介入による血中バイオマーカーの変化

| | | Before | After | <i>P</i> - <i>value</i> | Difference before and after | <i>P</i> - <i>value</i> between groups |
|---------|-----------|-----------|-----------|----------------------------|-----------------------------------|---|
| IGF-1 | (ng/mL) | | | | | |
| | Catechin | 58.2±25.3 | 51.3±24.1 | .314 | -6.9±27.3 | .174 |
| Control | 67.5±32.2 | 73.0±39.0 | .365 | 6.7±29.5 | | |
| IL-6 | | | | | | |
| | Catechin | 1.1±1.6 | 0.8±0.9 | .430 | -0.3±1.6 | .256 |
| Control | 2.0±3.5 | 4.0±8.6 | .313 | 2.1±8.3 | | |
| DHEA-S | (μg/dL) | | | | | |
| | Catechin | 70.9±38.3 | 64.4±35.4 | .092 | -6.5±14.9 | .405 |
| Control | 80.2±53.0 | 78.9±56.3 | .855 | -1.0±22.2 | | |
| 25(OH)D | (ng/mL) | | | | | |
| | Catechin | 17.9±5.0 | 17.8±4.9 | .826 | -0.1±2.2 | .494 |
| Control | 18.4±7.5 | 18.6±7.6 | .489 | 0.5±2.7 | | |

Average intake of Catechin in subjects: ; 2.33g/day; Difference within group: Paired t-test;
Difference between groups: Two-way repeated measures ANOVA

表4 HMB試験 ベースライン時の対象者特性

| | | HMB (n=17) Mean±SD | Control (n=17) Mean±SD |
|-----------------|----------------------|-----------------------|---------------------------|
| Age | (yrs) | 81.0±6.2 | 79.8±5.7 |
| Male | n (%) | 6(35.3) | 5 (29.4) |
| Lower GS (AWGS) | n (%) | 15(88.2) | 13 (76.5) |
| Lower WS (AWGS) | n (%) | 4(23.5) | 6 (35.3) |
| BMI | (kg/m ²) | 19.9±3.0 | 20.6±4.0 |
| SMI | (kg/m ²) | 5.2±0.9 | 5.4±0.8 |
| MMSE | (pts) | 27.8±2.9 | 27.2±3.6 |
| MNA-SF | (pts) | 11.7±1.3 | 11.4±1.6 |

Average intake of HMB in subjects: 2.21 g/day (2.76 g/day CaHMB); GS: grip strength, WS: walking speed, SMI: skeletal muscle mass index, AWGS: Asian Working Group for Sarcopenia, MMSE: Mini Mental State Examination, MNA®-SF: Mini Nutritional Assessment-Short Form

表5 HMB介入による身体機能の変化

| | | Before | After | <i>P</i> -value | Difference before and after | <i>P</i> -value between groups |
|---------|----------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------------------|--------------------------------|
| SMI | (kg/m ²) | | | | | |
| | HMB | 5.2±0.9 | 5.3±0.9 | .157 | 0.1±0.2 | .772 |
| Control | 5.4±0.8 | 5.4±0.7 | .318 | 0.0±0.2 | | |
| GS | (kg) | | | | | |
| | HMB | 16.6±6.1 | 18.2±6.4 | .001 | 1.6±1.7 | .029 |
| Control | 16.5±4.3 | 16.7±4.7 | .729 | 0.2±2.1 | | |
| WS | (m/sec) | | | | | |
| | HMB | 1.1±0.2 | 1.1±0.3 | .540 | 0.0±0.1 | .491 |
| Control | 0.9±0.3 | 1.1±0.3 | .345 | 0.0±0.1 | | |
| 5CS* | (sec) | | | | | |
| | HMB | 11.0[8.8,13.0] | 10.1[8.5,12.6] | .011 | -2.0±5.1 | .279 |
| Control | 11.1[8.6,13.8] | 10.0[8.8,11.3] | .246 | -0.3±4.0 | | |
| TUG* | (sec) | | | | | |
| | HMB | 9.4[7.1,12.4] | 9.3[7.0,12.4] | .723 | -0.1±1.2 | .516 |
| Control | 8.6[7.2,13.3] | 9.4[7.3,12.6] | .831 | 0.2±1.6 | | |

Average intake of HMB in subjects: 2.21 g/day (2.76 g/day CaHMB); Difference within group : * Wilcoxon Signed-rank test, otherwise paired t-test; Difference between groups: * t-test, otherwise two-way repeated measures ANOVA; SMI: skeletal muscle mass index, GS: grip strength, WS: walking speed; 5CS: 5 times Chair Stand test, TUG: Timed Up and Go test

表6 HMB介入による血中バイオマーカーの変化

| | | Before | After | <i>P</i> -value | <i>P</i> -value between groups |
|---------|-----------|-----------|-----------|-----------------|--------------------------------|
| IGF-1 | (ng/mL) | | | | |
| | HMB | 55.4±25.7 | 61.0±26.4 | .567 | .743 |
| Control | 50.9±26.7 | 59.1±36.5 | .252 | | |
| DHEA-S | (μg/dL) | | | | |
| | HMB | 72.6±62.4 | 75.2±53.3 | .666 | .747 |
| Control | 66.8±48.5 | 61.9±49.2 | .202 | | |
| 25(OH)D | (ng/mL) | | | | |
| | HMB | 22.7±6.4 | 21.2±7.5 | .006 | .012 |
| Control | 20.0±7.0 | 20.2±6.9 | .409 | | |

Average intake of HMB in subjects: 2.21 g/day (2.76 g/day CaHMB); Difference within group: Paired t-test; Difference between groups: Two-way repeated measures ANOVA

考察

身体機能の低下した高齢者に対する運動療法を併用しないHMB単独介入により、対照群と比べ介入群で握力が有意に改善した。握力は全身筋力と関連し、握力の低下は入院期間の延長、QOLの低下、死亡との関連が報告されている (Ibrahim K, et al. Pilot Feasibility Stud 2016) (Leong DP, et al. Lancet 2015)。近年では、サルコペニアは筋障害疾患のひとつとして位置づけられ、その決定因子として、筋量低下以上に筋力低下の重要性が高まっている (Cruz-Jentoft AJ, et al. 2018)。高齢者を対象とした先行研究では、運動とHMB併用療法による筋力の改善効果が示されているが、HMB単独による効果については一定の結論に至っていない (Wu H, et al. Archives of gerontology and geriatrics. 2015) (Holecek M. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle. 2017)。本研究では、身体機能の低下した高齢者において、運動療法の併用が無い場合でも継続的なHMB摂取は筋力を改善した。このこ

とは、運動療法が十分に行えない高齢者に対し、栄養介入による筋力改善が期待できることを示唆し、その意味で本研究結果は意義があると考えられる。これらのことから、介護予防を目的とした栄養単独介入手段のひとつとして HMB 摂取の有効性が示唆された。

身体機能の低下した高齢者に対する運動療法を併用しないカテキン単独介入により、介入群では身体機能評価のひとつである TUG が改善したが、対照群との差は認めなかった。これには介入期間が 2 ヶ月間と短期間であったこと、また、カテキンの経口摂取量が閾値に到達していなかった可能性が考えられた。

また、カテキンは抗炎症作用を有するが、本研究結果では炎症性サイトカイン IL-6 とカテキン摂取に有意な関連を示さなかった。慢性炎症状態は老化により引き起こされるが、それ以外にも、疾患、運動、ストレスなど様々な要因の影響を受けることが報告されている (Arnardottir HH, et al. *J Immunol.* 2014) (Ohtani N, et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007)。本研究では、外来通院中の高齢者を対象としたため個人の炎症状態は併存疾患などの影響を受けた可能性が考えられ、今後は対象者の特性をより均一化した状態での検討が必要である。

結論

身体機能の低下した高齢者において、運動療法の併用が無い場合でも継続的な HMB 摂取により筋力が改善した。このことは、運動療法が十分に行えない高齢者に対し、栄養単独介入による筋力改善が期待できることを示唆し、その意味で本研究結果は意義があると考えられる。これらのことから、介護予防を目的とした栄養単独介入の手段のひとつとして HMB 摂取の有効性が示唆された。

【今後の課題】

- ・カテキン試験では特に、介入期間および経口摂取量の見直しが必要である。また、経口摂取後の血中濃度を測定することにより、適切な摂取量の検討が必要である。
- ・本研究では対象を外来通院中の高齢者としたが、併存疾患等による影響を十分に考慮できていない可能性があるため、今後は対象者特性をより均一化した検討が必要である。

【本研究に関する主な発表論文、投稿等】

論文

K. Kinoshita, S. Satake, Y. Matsui, S. Kawashima, H. Arai, EFFECT OF β -HYDROXY- β -METHYLBUTYRATE (HMB) ON MUSCLE STRENGTH IN OLDER ADULTS WITH LOW PHYSICAL FUNCTION, *J Aging Res Clin Practice* (8),1-6, 2019

学会発表

Kaori Kinoshita, Shosuke Satake, Kenji Sato, Ken-ichi Ozaki, Izumi Kondo, and Hidenori Arai
Effect of 8 weeks' supplementation of β -hydroxy- β -methylbutyric acid (HMB) on muscle mass and physical function in older people participating in the healthy aging class
The 12th Congress of the European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS), Lisbon