

博士学位論文

高齢入院患者の安静時エネルギー消費量の新しい予測式

2024年2月

名古屋学芸大学大学院
栄養科学研究科
川瀬 文哉

目次	頁 数
要旨	1
英文要旨	6
第 1 章 序論	12
第 2 章 高齢入院患者における既存の安静時エネルギー消費量の予測式と実測値の比較	
2-1 目的	15
2-2 方法	15
2-3 結果	18
2-4 考察	19
図表	21
第 3 章 高齢入院患者における安静時エネルギー消費量の予測式の開発と妥当性の検証	
3-1 目的	25
3-2 方法	26
3-3 結果	28
3-4 考察	30
図表	33
第 4 章 高齢入院患者における安静時エネルギー消費量と位相角の関連	
4-1 目的	39
4-2 方法	40
4-3 結果	42
4-4 考察	43
図表	46
第 5 章 総括	51
第 6 章 結論	54
参考文献	55
謝辞	64

関連論文

研究 1

1. Kawase Fumiya, Yoshiyuki Masaki, Hiroko Ozawa, Manami Imanaka, Aoi Sugiyama, Hironari Wada, Ryokichi Goto, Shinya Kobayashi, Takayoshi Tsukahara. Resting Energy Expenditure in Older Inpatients: A Comparison of Prediction Equations and Measurements. *Nutrients*, Vol. 14, No. 24, PP. 5210, (2022.12)

研究 2

2. Kawase Fumiya, Yoshiyuki Masaki, Hiroko Ozawa, Manami Imanaka, Aoi Sugiyama, Hironari Wada, Shinya Kobayashi, Takayoshi Tsukahara. New prediction equations for resting energy expenditure in older hospitalized patients: Development and validation. *Nutrition*, Vol. 115, PP. 112188, (2023.11)

研究 3

3. Kawase Fumiya, Yoshiyuki Masaki, Hiroko Ozawa, Manami Imanaka, Aoi Sugiyama, Hironari Wada, Shinya Kobayashi, Takayoshi Tsukahara. Association of resting energy expenditure with phase angle in hospitalized older patients: a cross-sectional analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*, <https://doi.org/10.1038/s41430-023-01370-z>, (印刷中)

博士学位論文

高齢入院患者の安静時エネルギー消費量の新しい予測式

要旨

世界的な高齢者人口の増加を受けて、高齢者に対する個別化栄養管理の必要性が高まっている。高齢者では低栄養の割合が増加することが報告されており、低栄養の重症度に応じて死亡リスクが高くなることが報告されている。高齢入院患者の栄養状態を改善し、良好な臨床転帰を目指した個別化栄養管理が必要であり、その第一は適切なエネルギー必要量を決定することである。入院患者に対して適切にエネルギー必要量を評価し、個別化栄養管理を実施した研究では、死亡率の低下、Activities of Daily Living (ADL) および Quality of life (QOL) の維持、医療経済的メリットについて明らかにされている。

安静時エネルギー消費量 (REE) は、総エネルギー消費量 (TEE) の 55–75% を占める単一で最大の構成要素であり、適切なエネルギー必要量の計算や評価において最も重要な指標である。REE 測定におけるゴールドスタンダードは間接熱量測定法 (IC) であるが、コストや技術的な問題により臨床現場で日常的に実施できない。そこで、臨床現場ではその代替方法として Harris–Benedict の式などの REE の予測式が使用されている。しかし、エネルギー代謝は加齢とともに減少し、60 歳以降で減少の傾きが変化することが報告されており、加齢に伴う REE の減少は除脂肪体重 (FFM) の減少だけで説明できない可能性も報告されている。そのため、Harris–Benedict の式などの既存の REE 予測式では年齢も変数として考慮されているものの、加齢に伴うエネルギー代謝量の変化は線形でないことにより既存の予測式の使用は不適切である可能性がある。このことから、既存の REE 予測式の妥当性の検証を行う必要がある。さらに、加齢に伴う REE の低下に関与する因子を明らかにし、臨床やプライマリケアなど幅広い状況で活用できる高齢者に特化した REE 予測式が必要である。

そこで、適切な個別化栄養管理を実施するための指標として、高齢入院患者を対象として、安静時エネルギー消費量に関する以下の 3 つの研究を行った。研究 1 で、IC に

よる実測 REE と予測式による予測 REE の差異から既存の予測式では正確な値が求められないことを明らかにし、研究 2 で新しい予測式の開発し、その妥当性の検証を行った。さらに、研究 3 では、高齢者の REE に影響をおよぼす因子について検討した。

研究 1 : 高齢入院患者における既存の安静時エネルギー消費量の予測式と実測値の比較

【目的】個別化栄養管理を実施するには適切なエネルギー必要量の算出が必要であるが、既存の予測式の予測精度に関して一貫した研究成果は得られていない。本研究では高齢入院患者において、臨床現場で使用されている既存の REE 予測式の妥当性について検討した。

【方法】JA 愛知厚生連足助病院の内科病棟に入院した 70 歳以上の患者 100 名を対象に IC を行い Weir の式を用いて実測 REE を求めた。REE 予測式は日本人の食事摂取基準 2020 年版と European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) guidelines on clinical nutrition and hydration in geriatrics に記載されている方法より Harris-Benedict、Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization/United Nations University (FAO/WHO/UNU)、Ganpule、Schofield、体重×20kcal の 5 つの式を用いて予測 REE を算出し、全体と 70-89 歳、90 歳以上のグループごとで実測 REE との比較を行った。

【結果】実測 REE の平均 (95%信頼区間) は、968.1 (931.0~1005.3) kcal/day であり、実測 REE と比較した予測 REE は、FAO/WHO/UNU (1014.3 [987.1~1041.6] kcal/day, $p=0.164$) は有意差がなく、Schofield (1066.0 [1045.8~1086.2] kcal/day, $p<0.001$) は実測 REE よりも有意に高く、Harris-Benedict (898.6 [873.1~924.1] kcal/day, $p=0.011$)、Ganpule (830.1 [790.3~869.9] kcal/day, $p<0.001$)、体重×20kcal (857.7 [821.9~893.5] kcal/day, $p<0.001$) は有意に低かった。年齢グループごとの解析では、70-89 歳、90 歳以上のいずれのグループにおいても、予測 REE が実測 REE の±10%以内である患者の割合が 80% を超える式はなかった。

【結論】既存の 5 つの REE 予測式は実測 REE に対して正確な予測ができない可能性があり、高齢者に対する REE 予測式を開発する必要性が示唆された。

研究 2 : 高齢入院患者における安静時エネルギー消費量の予測式の開発と妥当性の検証

【目的】 高齢入院患者において overfeeding と underfeeding を予防するためには正確な REE を予測する予測式が必要である。本研究では新たな REE 予測式を開発し、その妥当性について検証した。

【方法】 JA 愛知厚生連足助病院の内科病棟に入院した 70 歳以上の患者 134 名を対象に IC を行い Weir の式を用いて実測 REE を求めた。Holdout validation では対象者を無作為に 3:1 に割り振り、development データセットでは IC による実測 REE をもとに一般化線形モデルを用いて新たな予測式を開発し、validation データセットでは新たな予測式と既存の予測式の予測精度の比較を行った。

【結果】 年齢の平均値±標準偏差は 87.4 ± 6.9 歳で、34.3%が男性であった。一般化線形モデルを用いて以下の 2 つの式を開発した。

$$\begin{aligned} \text{Equation 1 : REE (kcal/day)} = & 313.582 \\ & + \text{身長 (cm)} \times 3.973 \\ & + \text{体重 (kg)} \times 5.332 \\ & - \text{年齢 (y)} \times 5.474 \\ & - (\text{男性: 0, 女性: 1}) \times 20.012 \\ & + \text{下腿周囲径 (cm)} \times 12.174 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Equation 2 : REE (kcal/day)} = & 594.819 \\ & + \text{身長 (cm)} \times 3.760 \\ & + \text{体重 (kg)} \times 8.888 \\ & - \text{年齢 (y)} \times 6.298 \\ & - (\text{男性: 0, 女性: 1}) \times 16.396. \end{aligned}$$

実測 REE に対する平均相対誤差 (95%CI) は、Equation 1 および Equation 2 では誤差がわずかであったが (それぞれ-0.1 [-4.1 ~ 3.9] %, -0.2 [-4.4 ~ 4.1] %)、Harris-Benedict、FAO/WHO/UNU、Ganpule、体重×20 では大きな誤差が観察された (それぞれ-6.2 [-10.3 ~ -2.0] %, 5.3 [1.3 ~ 9.3] %, -13.9 [-18.6 ~ -9.3] %, -11.6 [-16.1 ~ -7.1] %)。

【結論】 身長、体重、年齢、性別、下腿周囲長を用いて新たに開発した予測式は、高齢入院患者における REE の予測精度を向上させた。個人レベルでの推定精度をさらに増すためには、加齢に伴う REE 低下の要因を明らかにする必要がある。

研究 3：高齢入院患者における安静時エネルギー消費量と位相角の関連

【目的】加齢に伴う REE の減少は、除脂肪体重の減少だけでは説明できない可能性について言及されている。生体電気インピーダンス法 (BIA) で測定される位相角 (PhA) は細胞の状態を示す指標であり、加齢に伴う REE の減少に関連している可能性がある。本研究では高齢入院患者における REE と PhA の関連を検討した。

【方法】JA 愛知厚生連足助病院の内科病棟に入院した 70 歳以上の患者 131 名を対象とした。REE は IC を行い Weir の式で算出し、PhA および体組成は BIA により測定した。REE と PhA、体組成の関連を検討し、既存の PhA カットオフ値を用いて低 PhA グループと正常 PhA グループ間の REE の差を検討した。

【結果】年齢の平均値±標準偏差は 87.4 ± 7.0 歳であり、参加者の 34.4% が男性であった。REE と PhA は有意な正の相関があり ($r=0.562, p < 0.001$)、年齢と性別で調整をしても有意な正の相関を示した ($r=0.433, p < 0.001$)。一般化線形モデルを用いた多変量解析では、REE と PhA は骨格筋量で調整しても有意な関連が示されたが (β [95%CI] 28.072 [2.188 ~ 53.956], $p=0.035$)、REE に対する PhA と年齢に有意な交互作用は認められなかった。低 PhA グループでは正常 PhA グループに対して REE が有意に低く (890.0 [855.5 ~ 924.5] kcal/day vs 1077.4 [1033.3 ~ 1121.5], $p < 0.001$)、年齢、性別、四肢骨格筋量指数 (SMI) で調整した後も有意であった。

【結論】高齢者において PhA は REE と関連していた。PhA の値に応じて予測 REE の計算方法を調整したり、得られた予測 REE を PhA に応じて補正したりすることで、PhA はより正確なエネルギー必要量の決定に寄与する可能性が示唆された。

全体総括

低栄養リスクの高い高齢入院患者において、適切なエネルギー必要量に基づく個別化栄養管理を実施するための指標を得ることを目的に本研究を遂行した。

研究 1 における既存の REE 予測式の予測妥当性の検証の結果、日本人の食事摂取基準 2020 年版と ESPEN guidelines on clinical nutrition and hydration in geriatrics に記載されている Harris-Benedict、FAO/WHO/UNU、Ganpule、Schofield、体重×20kcal の 5 つの REE 予測式は集団レベルおよび個人レベルのいずれにおいても十分な予測精度を有さず、Harris-Benedict の式で算出された予測 REE は、実測 REE に対して約 70 kcal 低い値を示した。予測 REE と実測 REE の誤差は、70~89 歳よりも 90 歳以上のより高齢のグループ

プで増大する可能性が示唆され、REE 予測式の臨床での活用は不適切である可能性があり、新たな予測式を開発する必要性が考えられた。そこで、研究 2 では Holdout validation により新たな予測式の開発として、医療機関等の栄養専門職が存在する状況を想定して身長、体重、年齢、性別、下腿周囲長を用いた Equation 1 と、プライマリケアや在宅など栄養専門職が存在しない状況を想定して身長、体重、年齢、性別を用いた Equation 2 を開発した。また、妥当性の検証では、Harris-Benedict、FAO/WHO/UNU、Ganpule、体重×20kcal のような既存の REE 予測式に対して集団レベルで予測精度が向上したことを示した。しかし、個人レベルでの予測精度は既存の式よりも向上したものの依然として十分でなく、加齢に伴う REE の減少の要因を明らかにする必要性が示唆された。加齢に伴う REE の減少の要因について着目した研究 3 では、BIA で測定できる細胞の状態を示す PhA に焦点を当て、REE との関連を検討した。その結果、PhA は骨格筋量で調整しても REE と関連しており、既存の PhA カットオフ値を用いて評価された低 PhA グループでは、正常 PhA グループと比較して REE が 187 kcal/day 低下していた。一方で、REE に対する PhA と年齢には有意な交互作用は認められなかった。本研究から、高齢入院患者の個別化栄養管理において、既存の REE 予測式の使用は不適切であり、作成した新たな予測式を使用することで予測 REE の精度を高められる可能性が示唆された。さらに、PhA は、骨格筋量とは独立して REE との関連性が示され、適切なエネルギー必要量の算出のための補正因子となる可能性が期待された。

以上の 3 つの研究により、高齢入院患者に対して適切な個別化栄養管理を実施するための指標として REE に焦点を当てて検討を行い、既存の REE 予測式の予測精度が十分でなかったため高齢入院患者向けの新たな REE 予測式を作成し、妥当性の検証を行った。さらに、PhA が骨格筋量とは独立して REE と関連していることを示した。現在、高齢入院患者の個別化栄養管理で使用できる妥当性が検証された REE 予測式は存在せず、今後高齢者人口の増加する本邦だけでなく世界全体において、本研究で作成した Equation 1 および Equation 2 は適切なエネルギー必要量の算出に活用できる可能性がある。今後は Equation 1 および Equation 2 の妥当性の検証として、他の特性を持つ集団での REE 予測精度の検討や、臨床実装研究のアウトカムに与える影響などを検討することで Equation 1 および Equation 2 の利用価値を高める必要がある。

DOCTORAL THESIS

New prediction equations for resting energy expenditure in older hospitalized patients

ABSTRACT

The importance of individualized nutritional management for older adults has gained recognition in light of the global increase in older populations. It has been reported that the rate of malnutrition increases in older populations, with its severity linked to an increased risk of mortality. Individualized nutritional management is needed to improve the nutritional status of hospitalized older patients, with the primary objective of determining appropriate energy requirements. Research on individualized nutritional management that assesses energy requirements in hospitalized patients has shown benefits in reducing mortality rates and maintaining Activities of Daily Living (ADL) and Quality of Life (QoL), along with healthcare economic advantages.

Resting energy expenditure (REE) represents 55–75% of total energy expenditure (TEE) and is the single largest component, making it a crucial indicator for calculating and assessing appropriate energy requirements. Indirect calorimetry (IC) is the gold standard for measuring REE; however, its routine implementation in clinical settings is often hindered by cost and technical issues. Therefore, prediction equations for REE, such as the Harris–Benedict equation, are frequently used as alternatives in clinical practice. However, reports indicate that REE decreases with aging, and this decline may not be fully explained by the reduction in fat-free mass (FFM), underscoring the necessity to validate existing REE prediction equations such as the Harris–Benedict. Moreover, there is a need to identify factors contributing to age-related decline in REE and develop REE prediction equations specifically for older adults that can be utilized across various settings, including clinical and primary care.

To establish indicators for implementing appropriate individualized nutritional management in hospitalized older patients, three studies on REE were conducted. Study 1 revealed inaccuracies

in existing prediction models, whereas Study 2 focused on the development and validation of new prediction models. Finally, Study 3 explored the factors influencing REE in older adults.

Study 1: Resting energy expenditure in older inpatients: A comparison of prediction equations and measurements

【Background/Objectives】 For effective individualized nutritional management, accurately determining energy requirements is essential, particularly in older hospitalized patients where the validity of REE prediction equations are often challenged. This study aims to assess the accuracy of these equations in a Japanese patient population aged ≥ 70 years.

【Methods】 In a single-center, cross-sectional study, we included 100 patients aged ≥ 70 years. Using IC, we measured REE and compared these measurements with predictions from five REE prediction equations: Harris–Benedict, Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization/United Nations University (FAO/WHO/UNU), Ganpule, Schofield, and body weight (kg) \times 20.

【Results】 The mean REE (95% confidence interval) was 968.1 (931.0, 1005.3) kcal/day. The predicted REE was higher using the FAO/WHO/UNU (1014.3 [987.1, 1041.6] kcal/day, $p = 0.164$) and Schofield (1066.0 [1045.8, 1086.2] kcal/day, $p < 0.001$) equations, and lower with the Harris–Benedict (898.6 [873.1, 924.1] kcal/day, $p = 0.011$), Ganpule (830.1 [790.3, 869.9] kcal/day, $p < 0.001$), and body weight (kg) \times 20 (857.7 [821.9, 893.5] kcal/day, $p < 0.001$) equations. In the age group analysis, none of the predicted values were within a 10% error for more than 80% of patients aged 70–89 years and ≥ 90 years.

【Conclusions】 This study demonstrates that existing REE prediction equations may not provide accurate estimations for older hospitalized patients, underscoring the necessity to develop and validate new REE prediction equations specifically for this demographic to ensure effective individualized nutritional management.

Study 2: New prediction equations for resting energy expenditure in older hospitalized patients

【Background/Objectives】 The accurate prediction of REE is essential in preventing over- or underfeeding in older hospitalized patients. With few validated REE prediction equations available for this group, this study aimed to develop new equations and evaluate their validity.

【Background/Objectives】 The accurate prediction of REE is essential in preventing over- or underfeeding in older hospitalized patients. With few validated REE prediction equations available for this group, this study aims to develop new equations and evaluate their validity.

【Methods】 A single-center, cross-sectional study was conducted, including 134 patients aged ≥ 70 years. REE was measured using IC and the Weir formula. For holdout validation, patients were randomized in a 3:1 ratio. A new equation was developed from the measured REE values in the development dataset, and its validity was compared with existing equations in the validation dataset.

【Results】 The average patient age was 87.4 ± 6.9 years, with 34.3% being male. Two equations were developed using multivariable regression models:

$$\begin{aligned} \text{Equation 1: REE (kcal/day)} = & 13.582 \\ & + \text{Height (cm)} \times 3.973 \\ & + \text{Body weight (kg)} \times 5.332 \\ & - \text{Age (years)} \times 5.474 \\ & - (0 \text{ if male; } 1 \text{ if female}) \times 20.012 \\ & + \text{Calf circumference (cm)} \times 12.174 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Equation 2: REE (kcal/day)} = & 594.819 \\ & + \text{Height (cm)} \times 3.760 \\ & + \text{Body weight (kg)} \times 8.888 \\ & - \text{Age (years)} \times 6.298 \\ & - (0 \text{ if male; } 1 \text{ if female}) \times 16.396 \end{aligned}$$

The mean relative bias (95% CI) with measured REE as a reference had a small bias for Equations 1 (−0.1 [−4.1 to 3.9]%) and 2 (−0.2 [−4.4 to 4.1]%); however, the Harris–Benedict (−6.2 [−10.3 to −2.0]%), FAO/WHO/UNU (5.3 [1.3 to 9.3]%), Ganpule (−13.9 [−18.6 to −9.3]%), and body weight × 20 (−11.6 [−16.1 to −7.1]%) equations had larger biases.

【Conclusions】 The newly developed REE prediction equations using height, body weight, age, sex, and calf circumference have significantly improved prediction accuracy in older hospitalized patients. Further investigation is required to understand the factors contributing to age-related decreases in REE for accurate individual-level estimation.

Study 3: Association of resting energy expenditure with phase angle in older hospitalized patients

【Background/Objectives】 It is possible that the decline in REE with age cannot be fully explained by a decrease in FFM alone. Phase angle (PhA), an indicator of cellular health status, may be associated with this age-related decrease in REE. This study aimed to investigate the relationship between REE and PhA in hospitalized older patients.

【Methods】 A single-center, cross-sectional analysis was conducted as part of a prospective longitudinal study, involving 131 eligible patients aged ≥70 years. REE was measured using IC and calculated using the Weir formula, whereas PhA and body composition were assessed using bioelectrical impedance analysis (BIA). This study investigated the correlations between REE, PhA, and body composition and compared REE based on previously established PhA cutoff values.

【Results】 Mean patient age was 87.4 (±7.0) years, with 34.4% of participants being male. A strong correlation was found between REE and PhA ($r = 0.562$, $p < 0.001$), which remained significant after adjusting for age and sex ($r = 0.433$, $p < 0.001$). In the multivariate analysis, a significant independent association was observed between REE, PhA, and skeletal muscle mass (standardized β [95% CI] 28.072 [2.188–53.956], $p = 0.035$), with no significant interaction between PhA and age with REE. The low PhA group exhibited significantly lower REE (890.0 [855.5–924.5] kcal/day vs. 1077.4 [1033.3–1121.5], $p < 0.001$), even after adjustments for age, sex, and skeletal muscle mass index.

【Conclusions】 PhA was associated with REE in older adults. Adjusting REE calculation algorithms based on PhA values and correcting predicted REE in accordance with PhA may contribute to more accurate determination of energy requirements, offering potential improvements in nutritional management.

Overall summary

This study aimed to identify indicators for implementing individualized nutritional management based on energy requirements appropriate for older hospitalized patients at high risk of malnutrition.

Study 1 assessed the validity of existing REE prediction equations. The results showed that the five REE prediction equations from the Dietary Reference Intakes for Japan (2020) and the ESPEN guidelines on clinical nutrition and hydration in geriatrics (Harris–Benedict, FAO/WHO/UNU, Ganpule, Schofield, and body weight \times 20 kcal) lacked sufficient accuracy at both the population and individual levels. The predicted REE using the Harris–Benedict equation was approximately 70 kcal lower than the measured REE. This discrepancy between predicted and measured REE values, particularly in the older age groups, suggests the potential inappropriateness of these equations in clinical practice and highlights the need for new equations.

In Study 2, new REE prediction equations were developed using holdout validation. Equation 1, designed for facilities with nutrition professionals, such as medical institutions, includes height, weight, age, sex, and calf circumference. Equation 2 was created for settings without nutrition professionals, such as primary care or home care, and used height, weight, age, and sex. The validation process demonstrated that these new equations improved the prediction accuracy at the population level compared to existing equations. However, despite being better, the individual–level prediction accuracy was still not optimal, indicating the need to further explore the factors contributing to age–related decreases in REE.

Study 3 focused on identifying the factors influencing age–related decline in REE and examined the association between REE and PhA measured using BIA. This study found that PhA was independently associated with REE even after adjusting for skeletal muscle mass. The low PhA group had significantly lower REE (890.0 [855.5–924.5] kcal/day vs. 1077.4 [1033.3–1121.5], p

< 0.001) compared to the standard PhA group, with no significant interaction between PhA and age affecting REE.

This study suggests that existing REE prediction equations are not suitable for individualized nutritional management in older hospitalized patients and that using the newly developed equations could improve the accuracy of the predicted REE. Furthermore, PhA showed an independent association with REE, indicating its potential as a corrective factor for calculating energy requirements. All three studies focused on REE to obtain indicators for individualized nutritional management in older hospitalized patients, highlighting the inadequacy of existing REE prediction models and creating and validating new models specifically for this population. These findings indicate that PhA is independently related to REE. With no validated REE prediction equations currently available for individualized nutritional management in older hospitalized patients, the newly developed Equations 1 and 2 hold the potential for calculating the appropriate energy requirements. Future research should aim to enhance the utility of Equations 1 and 2 by validating their accuracy in diverse populations and assessing their impact in clinical implementation studies.

第1章 序論

個別化栄養管理における適切なエネルギー必要量算出の重要性

世界的に高齢者は増加しており[1]、高齢入院患者の低栄養の治療戦略として個別化栄養管理の重要性が高まっている[2]。高齢者では低栄養の頻度が高いことが明らかになっており[3, 4]、低栄養の重症度に応じて死亡リスクが増加することが明らかになっている[5]。低栄養は、入院期間の延長[6]、死亡率の増加[3, 5]などの有害な臨床転帰と関連している。Effect of early nutritional support on Frailty, Functional Outcomes, and Recovery of malnourished medical inpatients (EFFORT) 研究[7]では、入院患者に対する個別化栄養管理の効果を検討し、個別化栄養管理は院内死亡リスクの減少、Activities of Daily Living (ADL)、Quality of life (QOL) 低下リスクの減少と関連していること、医療経済的メリットについても報告されている[8]。European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) のエキスパートグループによるコンセンサスでは、EFFORT 研究において良好な結果が得られた重要な要因は、適切なエネルギー必要量の算出であった可能性を示唆している[9]。さらに、エネルギー摂取量は、高齢心不全患者の退院後死亡リスクの独立した予測因子であることが報告されており[10]、摂食嚥下リハビリテーションを受けている患者において、 ≥ 30 kcal/kg 理想体重/day の十分なエネルギーを摂取することが、摂食嚥下機能の改善と関連することが示されている[11]ことから、十分なエネルギー摂取量は良好な臨床転帰と関連する可能性がある。

一方、エネルギー必要量は適切に計算しなければならない。重症患者に対する研究では、供給エネルギー量が *overfeeding* と *underfeeding* のいずれにおいても死亡リスクの増大と関連していたことが示されており[12]、地域在住高齢糖尿病患者においても同様に摂取エネルギー量と死亡リスクに U-shape の関連性が認められている[13]。このように特に高齢者では、幅広い状況において *overfeeding* と *underfeeding* を防ぐ適切なエネルギー必要量の算出が、個別化栄養管理により良好な臨床転帰を達成するために不可欠である。

安静時エネルギー消費量とその加齢変化

安静時エネルギー消費量 (REE) は、総エネルギー消費量 (TEE) の 55–75%を占める最大の構成要素であり[14]、適切なエネルギー必要量の算出やその評価において最も重要な指

標である。間接熱量測定 (IC) は、REE を測定するためのゴールドスタンダードであり、栄養管理の目標に応じた適切なエネルギー必要量の設定に役立つ方法である[15]。

しかし、REE は加齢に伴い変化することが報告されている。Pontzer らは、ライフステージにおけるエネルギー代謝の変化について研究し、エネルギー消費量は除脂肪体重 (FFM) の増加によりべき乗則にしたがって増加し、60 歳以降でエネルギー消費量が減少することを報告している[16]。一方で、加齢に伴うエネルギー消費量の減少は、除脂肪体重などの体組成の変化だけでは十分に説明できない可能性があり[17]、高齢のグループであるほど REE に対する除脂肪体重の傾きが低下することも報告されており[18]、加齢に伴う REE の低下に関与する因子を明らかにすることは非常に重要である。

栄養管理における位相角の重要性と REE との関連

位相角 (PhA) は 50 kHz の生体電気インピーダンス分析 (BIA) を用いて測定される指標であり、細胞や組織の状態を示し[19]、高い PhA は、細胞のより良い状態を示している[20]。同じく BIA で得られる骨格筋量や除脂肪体重とは異なり、PhA は組織の水分や細胞膜の質量に関する状況を反映し、栄養状態の悪化、筋力、筋機能、炎症状態などのサルコペニアや低栄養との多様な関連が示されている[21]。高齢者集団において、PhA は低栄養による体細胞量の減少を表し、死亡率の上昇[22]および筋肉量、筋力の低下[23]と関連しており、また臨床現場において栄養状態と密接な関係がある体細胞量や骨格筋量などを反映するバイオマーカーとなる可能性がある[21]。さらに、PhA は高齢者だけでなく様々な疾患、健康状態、状況において一貫して除脂肪体重や骨格筋量と直接関連し[24]、死亡の予測マーカーであることも報告されている[25]。したがって、PhA は多様な臨床的背景を持つ高齢者において、個別化栄養管理のための重要な指標になる可能性がある。一方、高齢アスリートを対象とした研究では、PhA は REE の予測因子であることが示されており[26]、過体重者を含む成人を対象とした研究では、PhA を REE 予測式の変数として組み込む事も検討されている[27, 28]。これらのことから、高齢入院患者においても PhA は加齢に伴う REE の低下に関与する可能性がある。

安静時エネルギー消費量の予測式の精度

REE の予測式は身体計測値（身長、体重、除脂肪体重）、性別、年齢、疾患状態やこれらの組み合わせに基づき作成されている[29-32]。IC は REE 測定のゴールドスタンダードであるが、コストや技術的問題により多くの医療機関では日常的に利用できず[15]、簡便法として REE 予測式が使用され、Harris-Benedict の式が我が国でも[33]、海外でも[9]高頻度で利用されている。しかし、高齢者では REE 予測式の精度が低下する可能性がある。Harris-Benedict の式は 1918 年にアメリカ人健康成人を対象に作成された式であり、21-70 歳が適応範囲である[29]。そのため、Harris-Benedict の式による REE 予測値は、IC による実測 REE と比較して、18 歳以上の正常体重の対象者に利用した場合は 73%の割合で正確な予測が可能であることが報告されているが[34]、高齢者では 33%しか正確な予測ができないことが報告されている[35]。日本人の認知症高齢者を対象にした研究においても、既存の予測式の予測精度が不十分であることが報告されており[36]、その他の既存の REE 予測式においても、高齢者の REE を正確に算出できないことが指摘されている[37]。さらに、低栄養やフレイルの存在により予測値の誤差がより大きくなる可能性も示されている[38, 39]。一方で、急性期病棟またはリハビリテーション病棟に入院した患者を対象とした研究では Harris-Benedict の式が良好な予測を示したとの報告もあり[40]、高齢者において REE 予測式の利用に関する一貫したコンセンサスは得られていない。ESPEN の高齢者の栄養管理に関するガイドラインにおいて、エネルギー必要量の算出に REE 予測式を利用する推奨事項はない[41, 42]。

以上のように、既存の REE 予測式の日本人高齢者における予測精度については明らかになっておらず、その予測式は確立されていない。本邦だけでなく世界全体において高齢者人口は増加しており、その高齢者は低栄養のリスクが高いことは広く知られている。したがって、高齢者において個別化栄養管理における適切なエネルギー必要量の算出に活用する指標を明らかにし、臨床から在宅まで幅広い状況で活用可能な高齢者向けの REE 予測式を開発する必要がある。さらに、加齢による REE の減少、REE 予測式の予測精度の低下と関連する因子を明らかにすることで、REE 予測精度を高められる可能性がある。そこで、本研究では総合病院の内科病棟に入院した 70 歳以上の高齢入院患者を対象に、既存の REE 予測式の妥当性を検討し、高齢者向けの新たな REE 予測式の開発・妥当性の検証、REE と PhA との関連を明らかにするための研究を実施した。

第2章 高齢入院患者における既存の安静時エネルギー消費量の予測式と実測値の比較（研究1）

2-1 目的

低栄養は、入院期間の延長[6]、死亡率の増加[3, 5]などの有害な臨床転帰と関連している。入院患者における個別化栄養管理の有用性を検討した EFFORT 研究[7]では、入院患者に対する個別化栄養管理の効果を検討し、個別化栄養管理は院内死亡リスクの減少、ADL、QOL 低下リスクの減少と関連していることを報告し、医療経済的メリットについても報告している[8]。ESPEN のエキスパートグループによるコンセンサスでは、EFFORT 研究の良好な結果に関する重要な要因は、適切なエネルギー必要量の算出であった可能性を示唆しており[9]、適切なエネルギー必要量の設定に基づく個別化栄養管理は、良好な臨床転帰や医療経済的メリットをもたらす可能性がある。

REE は、TEE の 55–75%を占める単一で最大の構成要素であり[14]、適切なエネルギー必要量の算出やその評価において最も重要な指標であり、REE の測定法としては IC がゴールドスタンダードである[15]。しかしながら、IC は多くの医療機関では日常的に利用できず[15]、Harris–Benedict の式などの REE 予測式が使用されている[29–32]。高齢者における Harris–Benedict の式の予測精度については相反する研究報告があり[35, 40]一致した見解は得られていない。またその他の既存の REE 予測式も高齢者において正確な予測は困難である可能性が報告されているが[43]、日本人高齢者において既存の予測式の予測妥当性に関する検討はほとんど行われていない。そこで、本研究では高齢の入院患者を対象とし、IC により得られた実測 REE と予測式により算出した予測 REE の比較を行い、既存の REE 予測式の予測精度を検討することを目的とした。

2-2 方法

研究デザインと対象者

JA 愛知厚生連 足助病院内科病棟に入院した高齢患者を対象に単施設横断研究を実施した。対象患者の選択基準は (1) 70 歳以上、(2) 内科病棟の入院、(3) 本研究におけるすべての調査の参加に同意していることとし、除外基準は (1) 酸素療法もしくは人工呼吸器管

理、(2) 経腸栄養管理、(3) 透析を実施している、(4) 呼吸器系にリークがある、(5) 主治医により入院期間が1週間未満と判断された予後不良患者とした。また、IC、BIAの測定が完了できなかった患者、入院中に急性疾患を発症し転院した患者も解析から除外した。すべての測定項目は患者もしくは代諾者からの書面によるインフォームドコンセントを得てからおおよそ1週間以内に実施した。

本研究は、JA 愛知厚生連足助病院 医薬品等治験・臨床研究等倫理審査委員会の承認を受け（登録番号：K19-009）、ヘルシンキ宣言および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従って実施した。本研究は UMIN 臨床試験登録システム（UMIN 試験 ID：UMIN000040499）に登録されている。

間接熱量測定

REE は IC（エアロモニタ AE-300S（ミナト医科学、大阪））により測定した。IC は一晩（12 時間）の絶食後、30 分間の仰臥位安静の後、午前 7 時から午前 8 時の間に 15 分間測定を行った。エアロモニタの流量と標準ガスによる校正は毎回測定前に行い、部屋の室温は 23-25°C に制御した。測定された酸素消費量（VO₂）と二酸化炭素産生量（VCO₂）から Weir の式[44]を用いて 24 時間の REE を算出した。

Weir の式[44]

$$REE \text{ (kcal/day)} = (3.94 \times \dot{V}O_2 + 1.11 \times \dot{V}CO_2) \times 1440$$

測定項目、体組成測定

IC 測定と同日に Charlson Comorbidity Index（CCI）[45]、Mini Nutritional Assessment-Short Form（MNA-SF）[46]により併存疾患と栄養状態を評価した。体組成測定は BIA により Inbody S10（インボディ・ジャパン、東京）を用いて測定した。体組成測定では患者を一晩（12 時間）絶食とし、排尿後 15 分間仰臥位で安静した状態で測定し、四肢骨格筋量指数（SMI）の算出を行った。下腿周囲長（CC）は仰臥位で脚を 90° に屈曲しふくらはぎの最も太い部分で測定した。

低栄養の診断、重症度評価

低栄養の診断、重症度評価には Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) 基準を用いた[47]。すべての患者に MNA-SF による低栄養のスクリーニングを行い、過去 3–6 か月間の体重変化について質問した。Body Mass Index (BMI)、Skeletal Muscle mass Index (SMI) の評価を行い、食事摂取量または消化吸収能の低下は入院直前および入院後数日間の情報に基づき評価した。低栄養の重症度評価では、低 BMI のカットオフ値は先行研究をもとに 17.8 kg/m^2 で評価し[3]、重度の骨格筋量減少には Asian Working Group for Sarcopenia 2019 (AWGS2019) consensus update[48]で規定されている SMI のカットオフ値(男性: $<7.0 \text{ kg/m}^2$ 、女性: $<5.7 \text{ kg/m}^2$)を 10%以上下回った場合と定義した。

REE 予測式

本研究では既存の REE 予測式として、Harris–Benedict[29]、Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization/United Nations University (FAO/WHO/UNU) [30]、Ganpule[31]、Schofield[32]、体重 $\times 20 \text{ kcal}$ の 5 つの式を用いた。最初の 4 つは日本人の食事摂取基準 2020 年版[49]に記載されており、体重 $\times 20 \text{ kcal}$ は ESPEN guidelines on clinical nutrition and hydration in geriatrics[41]で示されている。それぞれの式の特徴を Table 1 に示す。

統計解析

サンプルサイズの計算では、Miyake らの先行研究を参考にし、ここでは Harris–Benedict による予測 REE と実測 REE に $150 \pm 103 \text{ kcal/day}$ の誤差が報告されており[50]、検出力 = 0.8、Bonferroni 補正済み $\alpha \text{ error} = 0.01$ を用いた場合、60 人以上の患者が必要と算出された。

統計解析は、対象者を全体、70–89 歳、90 歳以上の 3 群に分けて行い、パラメトリックな連続変数は平均値 \pm 標準偏差、ノンパラメトリックな連続変数は中央値 [四分位範囲数] で示した。実測 REE と予測 REE の比較は、一元配置分散分析を行い Post hoc 検定として実測 REE をコントロールとした Dunnett の多重比較検定を行った。すべての解析には R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いた。

2-3 結果

対象者属性

70歳以上の高齢入院患者100名を対象に研究を行った。対象者の属性をTable 2に示す。すべての患者の平均年齢は 88.1 ± 6.8 歳で、34%が男性であった。平均BMIは 20.1 ± 3.5 kg/m²、平均SMIは 4.67 ± 1.47 kg/m²であり、GLIM基準では72%が重度の低栄養、28%が中等度の低栄養であった。

予測REEの集団レベルの精度

実測REEと予測式から算出した予測REEの結果をTable 3と、Figure 1Aに示す。

全体では、実測REEの平均値(95% confidence interval)は968.1(931.0~1005.3) kcal/dayであった。実測REEと予測REEの比較ではHarris-Benedict、Ganpule、体重×20kcalは有意に予測REEが低く(それぞれ898.6[873.1~924.1] kcal/day, $p = 0.011$ 、830.1[790.3~869.9] kcal/day, $p < 0.001$ 、857.7[821.9~893.5] kcal/day, $p < 0.001$)、FAO/WHO/UNUとSchofieldでは予測REEが高値を示し(それぞれ1014.3[987.1~1041.6] kcal/day, $p = 0.164$ 、1066.0[1045.8~1086.2] kcal/day, $p < 0.001$)、Schofieldでは有意に予測REEが高かった。

70-89歳のグループでは実測REEは1041.8(987.5~1096.1) kcal/dayであり、Harris-Benedict、Ganpule、体重×20kcalでは予測REEが低い値を示した(それぞれ964.9[929.7~1000.1] kcal/day, $p = 0.068$ 、924.2[870.5~977.8] kcal/day, $p < 0.001$ 、929.0[880.0~978.1] kcal/day, $p = 0.002$)。FAO/WHO/UNUとSchofieldでは予測REEが高値を示したが(それぞれ1074.5[1034.9~1114.0] kcal/day, $p = 0.761$ 、1105.5[1077.5~1133.6] kcal/day, $p = 0.174$)、Harris-Benedict、FAO/WHO/UNU、Schofieldでは有意な差は認められなかった。

90歳以上のグループでは実測REEは891.4(850.3~932.6) kcal/dayであり、Harris-Benedict、Ganpule、体重×20kcalは同様に低い値を示し(それぞれ829.6[804.3~854.9] kcal/day, $p = 0.071$ 、732.3[687.1~777.5] kcal/day, $p < 0.001$ 、783.5[739.7~827.2] kcal/day, $p < 0.001$)、FAO/WHO/UNUとSchofieldでは予測REEが高値を示し(それぞれ951.8[923.1~980.4] kcal/day, $p = 0.081$ 、1024.8[1000.3~1049.3] kcal/day, $p < 0.001$)、Harris-BenedictおよびFAO/WHO/UNU、では有意な差は認められなかった。

予測 REE の個人レベルの精度

実測 REE と比較した予測 REE の誤差を検討したところ、すべての群で予測 REE と実測 REE の相対誤差が±10%以内に収まった患者の割合が 80%以上になることはなかった (Figure 1 B)。相対誤差が±10%以内に収まった患者の割合は、全体では、Harris-Benedict で 51%、FAO/WHO/UNU で 59%、Ganpule で 30%、Schofield で 38%、体重 × 20kcal で 35%であった。70-89 歳のグループでは、Harris-Benedict で 53%、FAO/WHO/UNU で 65%、Ganpule で 37%、Schofield で 45%、体重 × 20kcal で 35%であり、90 歳以上のグループでは、Harris-Benedict で 49%、FAO/WHO/UNU で 53%、Ganpule で 22%、Schofield で 31%、体重 × 20kcal で 35%であった。

2-4 考察

本研究では、70-101 歳の日本人患者 100 名を対象に REE 測定ゴールドスタンダードである IC により実測 REE を測定した。その結果、既存の REE 予測式は実測 REE に対して臨床的に無視できない誤差を有しており、この誤差は 90 歳以上の患者でより増大することを明らかにした。

本研究において Harris-Benedict による予測 REE は、実測 REE を平均して 69.5 kcal/day 下回り、FAO/WHO/UNU では 46.2 kcal/day、Schofield では 97.9 kcal/day 上回り、Ganpule では 138.0 kcal/day、体重 × 20kcal では 110.4 kcal/day 下回っていた。入院患者 68 名 (74.4 ± 9.3 歳)の Siervo らによる先行研究では Harris-Benedict による予測 REE は実測 REE よりも 26.7 kcal/day 少ないことを報告しており[51]、本研究よりも誤差が少なかった。さらに、Neelemaat らは 74.3 ± 9.1 歳の入院患者 194 名を対象に同様の検討をしており、Harris-Benedict による予測 REE は実測 REE に対して 141 kcal/day 少なかったことを報告している[35]。さらに、この研究では FAO/WHO/UNU と Schofield についても検討しており、分析したいずれの REE 予測式も十分に実測 REE を予測できなかったことを示している。これらの報告は誤差の幅は異なるものの本研究の結果と同様であった。一方で、Miyake らは 70 歳以上の健康な対象者に同様の検討を行い、Ganpule が最も予測精度が優れていたことを報告している[50]。さらにこの研究では日本人の食事摂取基準で示されている基礎代謝基準値 (男性: 体重 × 21.5、女性: 体重 × 20.7) の精度も検証しており、実測 REE よりも 32-80 kcal/day 程度過大評価となる可能性が示唆された。この研究では対象者の年齢は 79 歳以下と本研究とは対象者の

年齢構成が大きく異なる可能性があり、対象も健康集団であるため、年齢や対象者の特性に応じて REE 予測式を使い分ける必要性が考えられる。

個人レベルにおける推定精度について、健康な高齢者を対象とした REE 予測式の精度について検証したシステマティックレビューでは、相対誤差が±10%以内である良好な予測ができた患者の割合は Harris-Benedict の式で 69%であったと報告されており[43]、本研究よりも良好であると思われるが、それでも REE 予測式は十分な予測ができない可能性がある。最近では慢性腎臓病の患者向け REE 予測式も報告されており[52]、疾患や年齢グループに応じた REE 予測式を開発する必要がある。

高齢者では加齢とともに食欲が低下し低栄養が急速に進行するリスクを有しており[53]、個別化栄養管理は高齢入院患者の低栄養を予防するために重要な役割を果たす[7]。本研究結果により既存の予測式では実測 REE に対して十分な予測ができない可能性があるため、高齢入院患者において栄養管理を実施し良好な臨床転帰を得るためには、特に高齢入院患者において既存の予測式を用いたエネルギー必要量の算出は不適切である可能性がある。

本研究にはいくつかの限界点がある。第一に、本研究は日本で実施された単施設横断研究であり、対象となった患者に選択バイアスの可能性があるため、結果の一般化に限界がある。第二に、本研究では CCI では検討されていない多様な疾患背景がエネルギー代謝に影響を及ぼしている可能性があり、今後疾患による REE への影響を明らかにする必要がある。第三に、本研究では年齢別の検討を行ったため、BMI が REE 予測式の精度に与える影響について検討できていない。

本研究では、70–101 歳の高齢患者において IC で測定した実測 REE と 5 つの既存の予測式を用いた予測 REE の比較を行った。その結果、検討したすべての予測式による予測 REE は、実測 REE に対して大きな誤差が認められ、臨床での使用が困難である可能性が示唆された。さらにこの誤差は 90 歳以上の患者で増大することが示され、高齢患者の REE を正確に予測するための新しい REE 予測式を開発する必要がある。

図表

Table 1

Characteristics of equations for the prediction of resting energy expenditure (REE)

Equations		
Harris-Benedict[29]	Male	$66.4730 + 13.7516 \times \text{weight (kg)} + 5.0033 \times \text{height (cm)} - 6.7550 \times \text{age}$
	Female	$655.0955 + 9.5634 \times \text{weight (kg)} + 1.8496 \times \text{height (cm)} - 4.6756 \times \text{age}$
FAO/WHO/UNU[30]	Male	$(36.8 \times \text{weight (kg)} + 4719.5 \times (\text{height (cm)} / 100) - 4481) / 4.186$
	Female	$(38.5 \times \text{weight (kg)} + 2665.2 \times (\text{height (cm)} / 100) - 1264) / 4.186$
Ganpule[31]	Male	$(0.0481 \times \text{weight (kg)} + 0.0234 \times \text{height (cm)} - 0.0138 \times \text{age} - 0.4235) \times 1000 / 4.186$
	Female	$(0.0481 \times \text{weight (kg)} + 0.0234 \times \text{height (cm)} - 0.0138 \times \text{age} - 0.9708) \times 1000 / 4.186$
Schofield[32]	Male	$(0.049 \times \text{weight (kg)} + 2.459) \times 1000 / 4.186$
	Female	$(0.038 \times \text{weight (kg)} + 2.755) \times 1000 / 4.186$
Actual Body weight $\times 20$ [41]		$\text{body weight (kg)} \times 20$

Table 2

Clinical characteristics of the studied patients.

Characteristics	Overall (n = 100)	Aged 70–89 (n = 51)	Aged ≥ 90 (n = 49)
Age, years	88.1 ± 6.8	82.9 ± 5.1	93.5 ± 3.0
Sex, male <i>n</i> (%)	34 (34%)	23 (45%)	11 (22%)
Height, cm	146.0 ± 10.7	150.0 ± 11.6	142.0 ± 7.9
Weight, kg	42.9 ± 9.1	46.5 ± 8.9	39.2 ± 7.8
BMI, kg/m ²	20.1 ± 3.5	20.8 ± 3.6	19.4 ± 3.3
SMI, kg/m ²	4.67 ± 1.47	4.99 ± 1.42	4.34 ± 1.46
CC, cm	27.3 ± 3.9	28.4 ± 4.1	26.2 ± 3.3
MNA-SF, score	7 [6–10]	8 [6–10]	7 [6–9]
CCI, score	2 [1–3]	2 [1–3]	2 [1–2]
GLIM criteria			
Malnutrition, <i>n</i> (%)	76 (76%)	37 (73%)	39 (80%)
Moderate malnutrition, <i>n</i> (%)	21 (28%)	11 (30%)	10 (26%)
Severe malnutrition, <i>n</i> (%)	55 (72%)	26 (70%)	29 (74%)

Data are expressed as numbers of participants (%), means ± standard deviation, or medians [interquartile range].

Abbreviations: BMI Body mass index, SMI Skeletal muscle index, CC Calf circumference, MNA-SF Mini Nutritional Assessment Short Form, CCI Charlson comorbidity index, GLIM Global Leadership Initiative on Malnutrition.

Table 3

Evaluation of resting energy expenditure (REE) predictive prediction equations

REE predictive prediction equation	Overall (n = 100)	Aged 70–89 (n = 51)	Aged ≥ 90 (n = 49)
	Mean (95% CI)	Mean (95% CI)	Mean (95% CI)
Measured REE, kcal/day	968.1 (931.0, 1005.3)	1041.8 (987.5, 1096.1)	891.4 (850.3, 932.6)
Harris–Benedict, kcal/day	898.6 (873.1, 924.1)*	964.9 (929.7, 1000.1)	829.6 (804.3, 854.9)
FAO/WHO/UNU, kcal/day	1014.3 (987.1, 1041.6)	1074.5 (1034.9, 1114.0)	951.8 (923.1, 980.4)
Ganpule, kcal/day	830.1 (790.3, 869.9)***	924.2 (870.5, 977.8)**	732.3 (687.1, 777.5)***
Schofield, kcal/day	1066.0 (1045.8, 1086.2)***	1105.5 (1077.5, 1133.6)	1024.8 (1000.3, 1049.3)***
Actual Body weight × 20, kcal/day	857.7 (821.9, 893.5)***	929.0 (880.0, 978.1)**	783.5 (739.7, 827.2)***

*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$, Dunnett tests were performed for with reference to the measured REE. Abbreviations: CI confidence interval

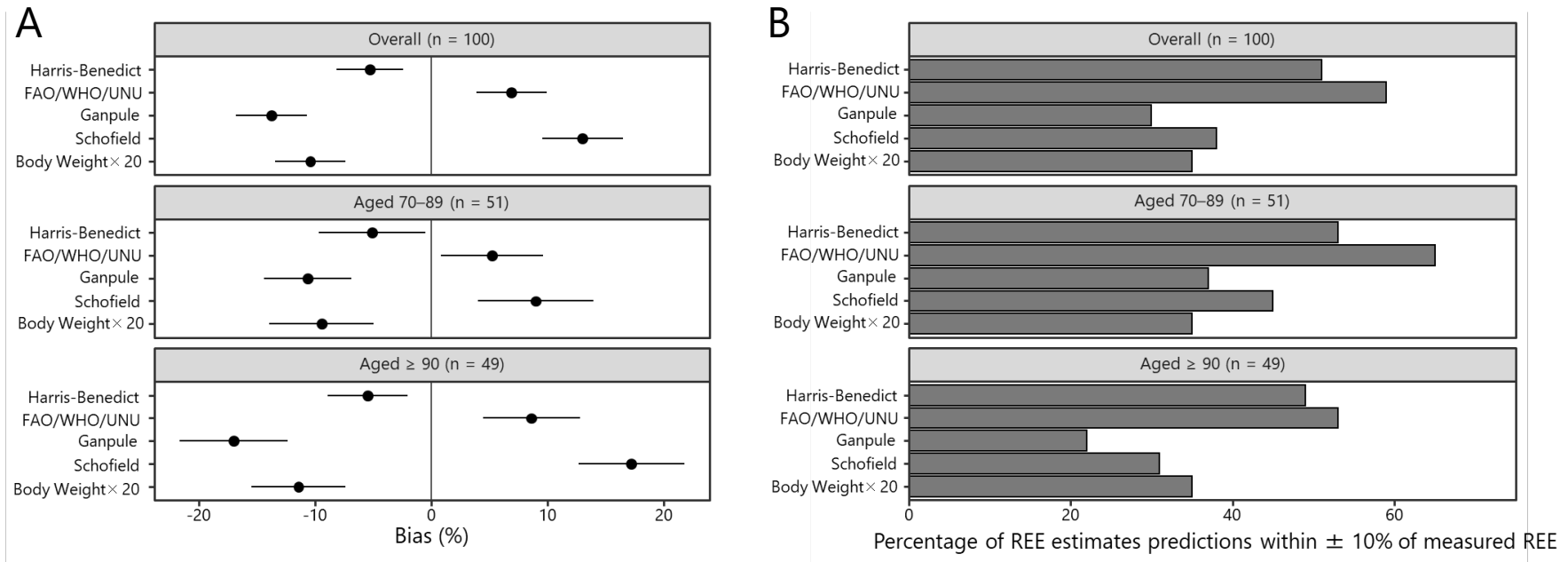


Figure 1

Accuracy of resting energy expenditure (REE) prediction equations by age group. (A) Percent bias of resting energy expenditure (REE) prediction equations compared to the measured REE. The mean relative bias (%) was calculated as follows: $((\Delta REE_{Predicted})/REEMeasured) \times 100$. Error bars represent the 95% confidence interval; (B) Percentage of REE predictions with a mean relative bias (%) within 10% of the measured REE for each prediction equation

第3章 高齢入院患者における安静時エネルギー消費量の予測式の開発と妥当性の検証（研究2）

3-1 目的

世界的な高齢者人口の増加により[1]、個別化栄養管理の重要性が高まっている[2]。高齢者では低栄養の頻度が高く[3, 4]、低栄養の重症度に応じて死亡リスクが増加する[5]。EFFORT 研究[7]では、個別化栄養管理の有効性を報告しており、その主要な要因は適切なエネルギー必要量の算出であることが報告されている[9]。重症患者に対する研究では、供給エネルギー量が *overfeeding* と *underfeeding* の両方で死亡リスクの増大と関連しており[12]、地域在住高齢糖尿病患者においても同様に摂取エネルギー量と死亡リスクに U-shape の関連性が認められている[13]。適切なエネルギー必要量の算出が、個別化栄養管理により良好な臨床転帰を達成するために不可欠である。

REE は、TEE の 55–75% を占める最大の構成要素であり[14]、適切なエネルギー必要量およびエネルギー充足率の算出において最も重要な指標である。IC は、REE の測定方法のゴールドスタンダードであり、個々の患者の栄養管理に必要な適切なエネルギー必要量の設定に役立つ[15]。REE は加齢に伴い変化することが報告されており、Pontzer らはライフステージにおけるエネルギー代謝の変化について、エネルギー消費量は除脂肪体重の増加によりべき乗則にしたがって増加し、60 歳以降で減少することを報告している[16]。しかしながら、加齢による REE の減少に関与する因子は明らかにされておらず、これを明らかにすることが必要である。

REE の予測式は身体計測値（身長、体重、除脂肪体重）、性別、年齢、疾患状態やこれらの組み合わせに基づき作成されている[29–32]。Harris–Benedict の式による REE 予測値は、IC による実測 REE と比較して 18 歳以上の正常体重の対象者に利用した場合 73% の割合で正確な予測が可能であることが報告されているが[34]、高齢者では 33% しか正確な予測ができないことが報告されている[35]。研究 1 では、既存の REE 予測式の予測精度は 22–59% であり、90 歳以上の年齢グループでは予測精度が特に低下していた。そのため高齢者では REE 予測式の予測精度が悪化する可能性がある。さらに加齢とエネルギー代謝の変化を考慮すると、高齢者の使用に特化した新しい REE 予測式が必要である。そこで本研究では、高齢

の入院患者を対象とした新しい REE 予測式を開発し、その予測精度などの妥当性の評価をすることを目的とした。

3-2 方法

研究デザインと対象者

JA 愛知厚生連 足助病院内科病棟に入院した高齢患者を対象に単施設横断研究を実施した。対象患者の選択基準は (1) 70 歳以上、(2) 内科病棟の入院、(3) 本研究におけるすべての調査の参加に同意していることとし、除外基準は (1) 酸素療法もしくは人工呼吸器管理、(2) 経腸栄養管理、(3) 透析を実施している、(4) 呼吸器系にリークがある、(5) 主治医により入院期間が 1 週間未満と判断された予後不良患者とした。また、IC および BIA による測定が完了できなかった患者、入院中に急性疾患を発症し転院した患者も解析から除外した。すべての測定項目は患者もしくは代諾者からの書面によるインフォームドコンセントを得てからおおよそ 1 週間以内に実施した。

本研究は、JA 愛知厚生連 足助病院 医薬品等治験・臨床研究等倫理審査委員会の承認を受け (登録番号: T22-011)、ヘルシンキ宣言および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従って実施した。本研究は UMIN 臨床試験登録システム (UMIN 試験 ID: UMIN000040499) に登録されている。本研究では、対象者のデータを development dataset と validation dataset に分割し、development dataset は新しい REE 予測式の開発に使用し、validation dataset は既存の REE 予測式と比較し、開発した REE 予測式の精度を検証するために使用した。

安静時エネルギー消費量

REE の測定は IC (エアロモニタ AE-300S (ミナト医科学、大阪)) により測定した。測定前に流量と標準ガスによる校正を行い、病室 23–25°C に管理した。患者は一晚 (12 時間) 絶食し、30 分の安静後、午前 7 時から 8 時の間に 15 分間測定した。フードを使用し一定速度で吸気し、測定された酸素消費量 (VO_2) と二酸化炭素産生量 (VCO_2) から Weir の式^[44]を用いて 24 時間の REE を算出した。

Weir の式[44]

$$REE \text{ (kcal/day)} = (3.94 \times \dot{V}O_2 + 1.11 \times \dot{V}CO_2) \times 1440$$

予測 REE は、新たに開発した予測式 (Equation 1、Equation 2) と、臨床で使用されている既存の予測式として Harris–Benedict[29]、FAO/WHO/UNU[30]、Ganpule[31]、体重 × 20kcal[41] を用いて算出した (Table 4)

測定項目、体組成測定

IC 測定と同日に CCI[45]、MNA-SF[46]により併存疾患と栄養状態を評価した。体組成測定は Inbody S10 (インボディ・ジャパン、東京) を用いて BIA による測定と下腿周囲長 (CC) の評価を行った。BIA による測定では患者を一晩 (12 時間) 絶食とし、排尿後 15 分間仰臥位で安静した状態で測定し、四肢骨格筋量 (kg) ÷身長 (m)²により SMI の算出を行った。CC は仰臥位で脚を 90° に屈曲しふくらはぎの最も太い部分で測定した。

統計解析

パラメトリックな連続変数は平均値 ± 標準偏差で示し、ノンパラメトリックな連続変数は中央値 [四分位範囲数] で示し、カテゴリー変数は百分率で示した。本研究ではデータを予測式作成用の validation dataset と検証用の validation dataset に分割してモデル検証を行う Hold–out validation を実施し、患者を無作為に 3:1 で development dataset (n=100) と validation dataset (n=34) に分割した。データセット間の変数の差異を検討するために Student's t-test、Mann–Whitney U-test、Fisher's exact test を実施した。

新たな REE 予測式の開発では、development dataset を用いて組み込む変数として既存の予測式で使用されている身長、体重、年齢、性別に加えて、臨床で容易に測定できる骨格筋量の代理指標である CC も加えた。単変量一般化線形モデルを用いて実測 REE とこれらの変数について standardized β を用いて関連性を評価し、その後多変量一般化線形モデルを用いて身長、体重、年齢、性別、CC を使用した Equation 1 と身長、体重、年齢、性別を用いた Equation 2 を作成した。

新たに作成した REE 予測式の妥当性の検証では、validation dataset を用いて実測 REE を基準として Equation 1、Equation 2、Harris–Benedict、FAO/WHO/UNU、Ganpule、体重 × 20kcal

から得られた予測 REE との比較を行った。集団レベルの精度を評価するために平均相対誤差を算出した。実測 REE と予測 REE の平均値の比較では、一元配置分散分析を使用し、post hoc 検定では実測 REE をコントロールとした Dunnet 検定を実施した。個人レベルの精度の評価では、Accurate estimation として予測 REE が実測 REE の±10%以内であった患者の割合を評価した。平均二乗誤差 (RMSE) は予測モデルの予測精度を評価するために算出し、limits of agreement を推定するために実測 REE と予測 REE の差、平均値を Bland–Altman plot を使用して比較した。R 4.2.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を使用した。

本研究におけるサンプルサイズは、Event-per-Variable (EPV) の原則[54, 55]に従って計算した。EPV の原則では、各予測因子について最低 10 名の患者を必要とし、これにより overfitting を緩和してモデルの頑健性を保証する。REE の関連因子を検討し、5 つの予測因子をモデルに含めた場合、EPV の原則では一般的に $n = 50$ のサンプルサイズが必要と考えられる。本研究では $n = 100$ で予測モデルを作成しており、これは一般化線形モデルを構築するための必要なサンプルサイズを超えており、EPV の原則に基づくロバストなモデルである。

3-3 結果

対象者属性

本研究では、70 歳以上の入院患者 134 名を対象とした。全体のデータセットは development dataset ($n = 100$) と validation dataset ($n = 34$) に 3:1 の割合で無作為に分割した。Table 5 に全体およびデータセット間の対象者属性を示す。平均年齢は 87.4 ± 6.9 歳で、34.3%が男性であった。性別、年齢、体格および体組成、実測 REE、栄養状態、併存疾患は development dataset と validation dataset のデータセット間で差はなかった ($p > 0.05$)。

新しい REE 予測式の開発

実測 REE を目的変数とする単変量一般化線形モデルにより、実測 REE は身長 (Standardized $\beta = 0.654$, $P < 0.001$)、体重 (Standardized $\beta = 0.706$, $P < 0.001$)、CC (Standardized $\beta = 0.620$, $P < 0.001$) と強い関連があった。年齢 (Standardized $\beta = -0.480$, $P < 0.001$)、性別 (Standardized $\beta = -0.454$, $P < 0.001$) は実測 REE と有意な負の関連性を示し、実測 REE は男性の方が女性よりも有意に高かった (1082.4 [1014.2 ~ 1150.6] kcal/day vs 905.5 [867.3 ~ 943.7])

kcal/day, $P < 0.001$)。その後、多変量一般化線形モデルを用いて実測 REE を目的変数とし、身長、体重、性別、CC を使用した Equation 1 と CC が日常的に測定されない可能性を考慮して CC を除いた Equation 2 を作成した (Table 6)。Equation 1 と Equation 2 の R^2 はそれぞれ 0.649 と 0.622 であり、赤池情報量基準 (AIC) は 1244.611 と 1250.244 であり、モデル全体としての当てはまりは CC を使用した Equation 1 の方が優れていた。

新たに作成した式は以下の通り :

$$\begin{aligned} \text{Equation 1 : REE (kcal/day)} = & 313.582 \\ & + \text{身長 (cm)} \times 3.973 \\ & + \text{体重 (kg)} \times 5.332 \\ & - \text{年齢 (y)} \times 5.474 \\ & - (\text{男性: 0, 女性: 1}) \times 20.012 \\ & + \text{下腿周囲径 (cm)} \times 12.174 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Equation 2 : REE (kcal/day)} = & 594.819 \\ & + \text{身長 (cm)} \times 3.760 \\ & + \text{体重 (kg)} \times 8.888 \\ & - \text{年齢 (y)} \times 6.298 \\ & - (\text{男性: 0, 女性: 1}) \times 16.396 \end{aligned}$$

新しい予測式と既存の予測式の予測精度の比較

予測式の精度の検討は validation dataset を用いて行い、実測 REE の平均値 (95% confidence interval) は 998.3 (940.3 ~ 1056.2) kcal/day であった。Equation 1 と Equation 2 を使用して算出した予測 REE は実測値に対して有意な差はなく (それぞれ 984.5 [941.1 ~ 1028.0] kcal, $P = 0.999$ 、984.3 [937.8 ~ 1030.7], $P = 0.998$)、Harris-Benedict と FAO/WHO/UNU を使用して算出した予測 REE も実測 REE と有意な差はなかった (それぞれ 923.8 [880.9 ~ 966.8] kcal/day, $P = 0.219$ 、1039.4 [990.4 ~ 1088.4], $P = 0.775$)。一方で、Ganpule、体重 $\times 20$ kcal を使用して算出した予測 REE は実測 REE に対して有意に低値であった (それぞれ 858.4 [789.8 ~ 927.0] kcal/day, $P = 0.002$ 、876.5 [818.0 ~ 935.0] kcal/day, $P = 0.009$) (Table 7、Figure 2)。平均相対誤

差は、Equation 1 が-0.1%、Equation 2 が-0.2%であり、いずれも 1%未満であることから集団レベルでの正確性が示された。一方で、Harris-Benedict、FAO/WHO/UNU、Ganpule、体重 × 20kcal は集団レベルで大きな誤差を示した（それぞれ-6.2%、5.3%、-13.9%、-11.6%）。RMSE は Equation 2 よりも Equation 1 の方がわずかに良好であった（それぞれ 124 kcal/day、131 kcal/day）。Bland-Altman plot (Figure 3) による検討では、Equation 1 と Equation 2 が平均差 (95% confidence interval) に 0 を含んでいた（それぞれ 13.7 [-28.5~55.9]、14.0 [-30.5~58.5]）。

個人レベルの予測精度では、予測 REE が実測 REE の±10%以内であった患者の割合において Equation 1 と Equation 2 が最も高い精度を示し（それぞれ 65%、65%）、Harris-Benedict、FAO/WHO/UNU、Ganpule、体重 × 20kcal は、個人レベルでも予測精度が低かった（それぞれ 50%、53%、35%、35%）。

3-4 考察

本研究では、70-102 歳の高齢入院患者のデータセットを用いて REE を推定するための新たに 2 つの予測式を開発し、妥当性の検証を行った。その結果、身長、体重、年齢、性別、CC を使用した Equation 1 と身長、体重、年齢、性別を使用した Equation 2 が IC により測定された REE に対して優れた予測力を有することが示された。

CC を用いた Equation 1 では CC を使用しない Equation 2 と比較して Accurate estimation と RMSE のわずかな改善が認められた。健康な成人の大規模データベースに基づく研究[18]では、正確に測定された臓器重量と REE との関連について、体重のみを用いて作成したモデルでは REE の explained variance の約 50%を説明できたが、除脂肪体重のみを用いて作成したモデルでは 64%まで説明能力が向上したことが報告されており、REE 予測式に骨格筋量を組み込むことで、予測精度が向上する可能性が考えられる。CC は臨床で使用しやすく[56]、骨格筋量をよく反映する指標である[57]。高齢のブラジル人女性を対象とした研究では、予測精度はいずれも高くないものの CC を用いた基礎代謝量の予測式が除脂肪体重と同等の予測精度を有していたことを報告しており[58]、本研究では CC を使用したことで REE の推定精度が向上した可能性がある。また、Equation 2 においても既存の予測式より精度が向上していた。CC は心不全やがんなどの併存疾患に起因する浮腫の影響を受け、評価者間の誤差の影響により正確に測定できない可能性があり[56]、Equation 2 は浮腫等の影響で CC が

正確に測定できない場合や、栄養専門職がいない状況で使用を検討することができる。今回、多変量モデルにおいて性別の推定値は有意ではなかった。65 歳以上の高齢者における REE 予測式を開発した研究では、性別はモデルにおいて有意な予測変数ではなかったことから予測式からは除外されていた[59]。しかし、本研究では development dataset において実測 REE に男女間で有意差が認められ、モデルの推定値は有意でなかったものの、感度分析では予測式に使用した変数のうち年齢と CC について性別との有意な交互作用が認められたため、性別が REE と予測変数間に影響を与える可能性があった。さらに、性別は REE の決定因子であることが知られており、体重、身長、年齢、性別を使用して作成したモデルは REE の explained variance の 71%を説明することから[18]、本研究では合理的な判断として性別を予測式に含めた。

本研究では、集団レベルの予測精度を検討したところ、実測 REE と予測 REE の比較では Ganpule、体重 × 20kcal でのみ有意な差が認められたが、Harris-Benedict と FAO/WHO/UNU では有意な差は認められなかった。しかしながら、平均相対誤差は Equation 1 と Equation 2 で大幅に改善しており、日本人高齢者に対する予測式の精度を検討した研究においても既存の REE 予測式の平均相対誤差が 1-15%程度であったことから[60]、本研究で開発した Equation 1 と Equation 2 は集団レベルで優れた予測精度を有する可能性が示唆された。

本研究では Equation 1 と Equation 2 の個人レベルの予測精度は 65%であり十分とは言えない。健康な高齢者における既存の REE 予測式の精度を検討したシステムティックレビューでは[43]、既存の予測式による個人レベルの予測精度は 30-88%であったと報告している。一方で高齢の入院患者では既存の予測式による個人レベルの予測精度は 5-40%と報告されており[35]、研究 1 においても精度は 38-59%と同様に低く、長期療養施設の高齢利用者ではその精度が 24.5-37.8%と同様に低い事が明らかになっている[61]。Equation 1 と Equation 2 はさまざまな先行研究と比較すると予測精度が高いと評価できないが、高齢入院患者に適応する状況においては既存の式よりも大幅に精度が向上している可能性がある。overfeeding と underfeeding は、重症患者[12]や地域在住高齢糖尿病患者[13]では死亡リスクの上昇と関連していることから、本研究で開発した Equation 1 と Equation 2 は臨床的に重要な意味を持つと考えられる。一方で REE を目的変数および除脂肪体重を説明変数として回帰分析を行うと、除脂肪体重の傾きの推定値が年齢の増加とともに減少し、切片が増加することが示されており[18]、加齢に伴う REE の減少要因として骨格筋量とは関係ない要因が関与してい

る可能性がある。この要因となる指標が見つければ、さらに臨床で正確にエネルギー必要量の算出ができる可能性がある。

本研究の重要なポイントは平均 BMI が低く SMI の低下[62]した日本人を対象とした事であり、平均 BMI は 25–26 kg/m² の 65 歳以上の高齢者集団で作成された先行研究[59]とは対象者の背景が大きく異なる。また高齢者を対象とした REE 予測式に関するシステマティックレビューでは研究対象者の体格が本研究よりも大きい[63]。研究間の対象者の異質性を考慮した場合、Equation 1 と Equation 2 の予測妥当性は体格や体組成のばらついた欧米集団でも検討すべきである。

本研究にはいくつかの強みがある。本研究は、高齢入院患者を対象に hold-out validation により IC による実測 REE をもとに REE 予測式を作成し、妥当性を検証した初めての研究である。データセットには 70–102 歳の幅広い年齢層が含まれている。開発した予測式は、CC を使用することで予測精度を高めることができ、CC を用いない予測式も開発することで入院、在宅、プライマリケアのような様々な状況において利用可能性を高めることができた。一方で、いくつかの限界も有している。第一に、本研究は高齢の入院患者を対象とした単施設研究であり、結果の一般化には制限が生じているため、今後は多施設研究を行うことで本研究結果をさらに検証・拡大することができる可能性がある。第二に、本研究では疾患の状態が REE におよぼす影響を十分に考慮できていない。がんは、代謝経路などに影響を与え多くの場合エネルギー代謝が亢進することが示されているが、予後不良ながん患者ではエネルギー代謝が低下することが報告されている[64]。その他の炎症と関連する疾患や多疾患併存状態などと REE との関連を調査するためにさらなる研究が必要である。第三に、肝臓や脳のようなエネルギー代謝に関与する臓器重量やその代謝率など、本研究では測定されていない潜在的な因子が REE と関連していることを排除できていない。

70–102 歳の高齢入院患者のデータセットを用いて新しい REE 予測式を開発し、妥当性の検証を行った。この予測式は、CC を含めることで予測精度が向上し、CC が含まない予測式も開発した。今後の研究として、より大規模な研究集団においてこれらの新しい予測式の信頼性と実施可能性を検証する必要がある。さらに、研究 1 でも示したように高齢者では REE 予測式の精度が悪化する可能性があり、本研究でも個人レベルの予測精度は十分ではなかったため、高齢者の REE に影響をおよぼす要因について検討し、さらに予測式の精度を高める必要がある。

図表

Table 4

Characteristics of the prediction equations for resting energy expenditure (REE)

Equations		
Harris-Benedict[29]	Male	$66.4730 + 13.7516 \times \text{weight (kg)} + 5.0033 \times \text{height (cm)} - 6.7550 \times \text{age}$
	Female	$655.0955 + 9.5634 \times \text{weight (kg)} + 1.8496 \times \text{height (cm)} - 4.6756 \times \text{age}$
FAO/WHO/UNU[30]	Male	$(36.8 \times \text{weight (kg)} + 4719.5 \times (\text{height (cm)} / 100) - 4481) / 4.186$
	Female	$(38.5 \times \text{weight (kg)} + 2665.2 \times (\text{height (cm)} / 100) - 1264) / 4.186$
Ganpule[31]	Male	$(0.0481 \times \text{weight (kg)} + 0.0234 \times \text{height (cm)} - 0.0138 \times \text{age} - 0.4235) \times 1000 / 4.186$
	Female	$(0.0481 \times \text{weight (kg)} + 0.0234 \times \text{height (cm)} - 0.0138 \times \text{age} - 0.9708) \times 1000 / 4.186$
Actual Body weight \times 20[41]		$\text{body weight (kg)} \times 20$

Table 5

Clinical characteristics of the older hospitalized patients in the Development and Validation datasets

	Overall (n = 134)	Development (n = 100)	Validation (n = 34)	P-value
Age, years	87.4 ± 6.9	87.7 ± 6.9	86.5 ± 7.2	0.410
Male, n (%)	46 (34.3)	34 (34.0)	12 (35.3)	1.000
Height, cm	146.3 ± 11.0	145.8 ± 11.1	147.7 ± 10.9	0.379
Body weight, kg	43.5 ± 9.8	43.4 ± 10.2	43.8 ± 8.7	0.817
Body mass index, kg/m ²	20.3 ± 3.6	20.3 ± 3.7	20.1 ± 3.2	0.713
Calf circumference, cm	27.5 ± 3.8	27.5 ± 4	27.7 ± 3.1	0.807
Skeletal Muscle mass Index, kg/m ²	4.76 ± 1.41	4.73 ± 1.44	4.86 ± 1.35	0.640
Body Fat Mass, kg	13.9 ± 5.9	13.9 ± 6.1	13.9 ± 5.2	0.964
REE, kcal/day	973.9 ± 188.0	965.6 ± 193.1	998.3 ± 172.4	0.384
MNA-SF, points	8 [6, 10]	8 [6, 10]	9 [6, 11]	0.450
CCI, points	2 [1, 3]	2 [1, 3]	2 [1, 3]	0.127

Data are expressed as numbers of participants (%), means ± standard deviation, or medians [interquartile range]. Abbreviations: REE resting energy exposure, MNA-SF Mini Nutritional Assessment Short Form, CCI Charlson comorbidity index, P-value for student's t-test or Fisher's exact test or Mann–Whitney U test (Development vs. Validation).

Table 6

Regression coefficients between resting energy exposure (REE) and the variables selected using the generalized linear model based on the Development dataset and the newly derived equation

Variables	Coefficients	95%CI	t	P-value	R ²	AIC
Prediction Equation 1						
(Intercept)	313.582	(-469.520, 1096.684)	0.785	0.435	0.649	1244.611
Height	3.973	(0.425, 7.521)	2.194	0.031		
Body weight	5.332	(1.426, 9.238)	2.675	0.009		
Age	-5.474	(-9.663, -1.285)	-2.562	0.012		
Sex (female = 1)	-20.012	(-86.985, 46.961)	-0.586	0.560		
Calf circumference	12.174	(3.434, 20.914)	2.730	0.008		
Equation 1 , kcal/day =						
$313.582 + \text{Height (cm)} \times 3.973 + \text{Body weight (kg)} \times 5.332 - (0 \text{ if male; } 1 \text{ if female}) \times 20.012 + \text{Calf circumference (cm)} \times 12.174$						
Prediction Equation 2						
(Intercept)	594.819	(-187.101, 1376.739)	1.491	0.139	0.622	1250.244
Height	3.760	(0.097, 7.423)	2.012	0.047		
Body weight	8.888	(5.832, 11.944)	5.701	<0.001		
Age	-6.298	(-10.583, -2.013)	-2.881	0.005		
Sex (female = 1)	-16.396	(-85.557, 52.765)	-0.465	0.643		
Equation 2 , kcal/day =						
$594.819 + \text{Height (cm)} \times 3.760 + \text{Body weight (kg)} \times 8.888 - (0 \text{ if male; } 1 \text{ if female}) \times 16.396$						

Statistical testing performed using generalized linear model analysis. Abbreviation. AIC Akaike's Information Criterion

Table 7

Validity of the resting energy expenditure equations in the Validation dataset

REE Prediction Equations	Mesured or predicted REE, kcal/day	Mean relative bias	RMSE	Accurate estimation
Measured REE, kcal/day	998.3 (940.3, 1056.2)	ref	ref	ref
Equation 1, kcal/day	984.5 (941.1, 1028.0)	-0.1 (-4.1, 3.9)	124	65
Equation 2, kcal/day	984.3 (937.8, 1030.7)	-0.2 (-4.4, 4.1)	131	65
Harris-benedict, kcal/day	923.8 (880.9, 966.8)	-6.2 (-10.3, -2.0)	152	50
FAO/WHO/UNU, kcal/day	1039.4 (990.4, 1088.4)	5.3 (1.3, 9.3)	126	53
Ganpule, kcal/day	858.4 (789.8, 927.0)**	-13.9 (-18.6, -9.3)	203	35
Body weight \times 20, kcal/day	876.5 (818.0, 935.0)**	-11.6 (-16.1, -7.1)	188	35

n = 34. Data are expressed as Means (95%CI). *** p < 0.001, ** p < 0.01, * p < 0.05. Dunnett tests performed with reference to the measured REE. The mean relative bias (%) is calculated as follows: $((\Delta REE_{Predicted})/REE_{Measured}) \times 100$. Root mean square error (RMSE). Accurate estimations (%) within 10% of the measured REE for each prediction equation.

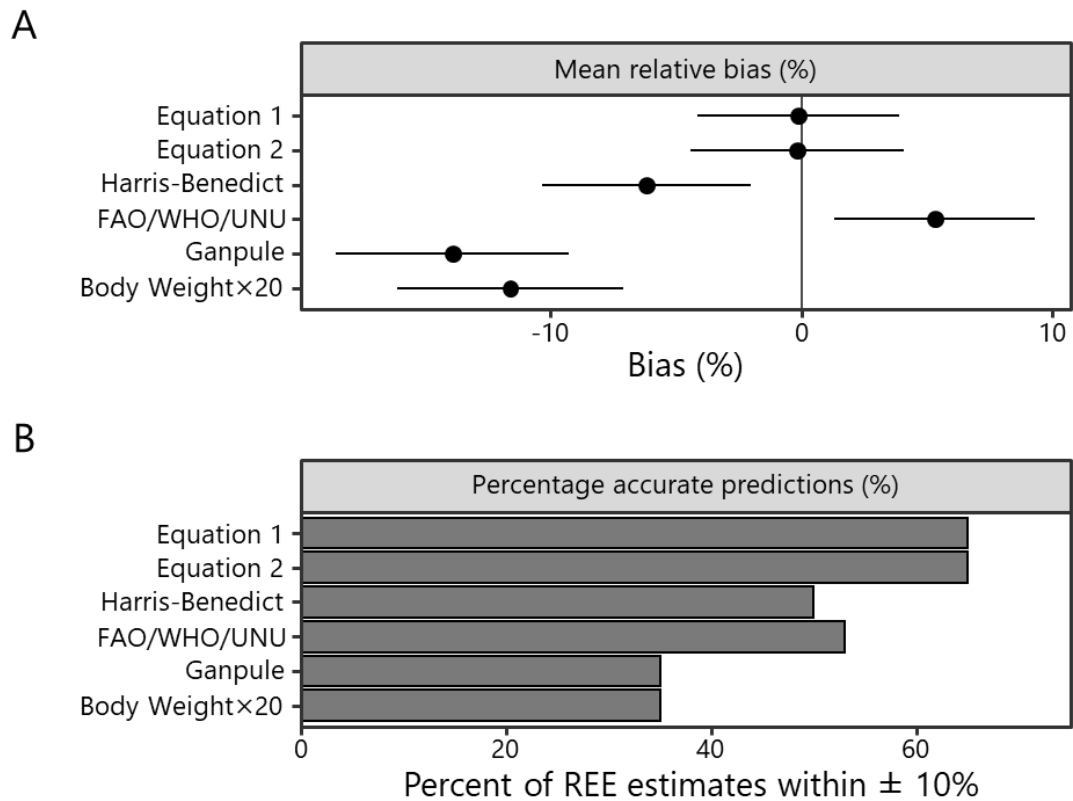


Figure 2

Accuracy of resting energy expenditure (REE) prediction equations in the Validation dataset. (A) Percent bias of resting energy expenditure (REE) prediction equations compared to the measured REE. The mean relative bias (%) was calculated as follows: $((\Delta REE_{Predicted})/REE_{Measured}) \times 100$. Error bars represent the 95% confidence interval; (B) Percentage of REE predictions with a mean relative bias (%) within 10% of the measured REE for each prediction equation.

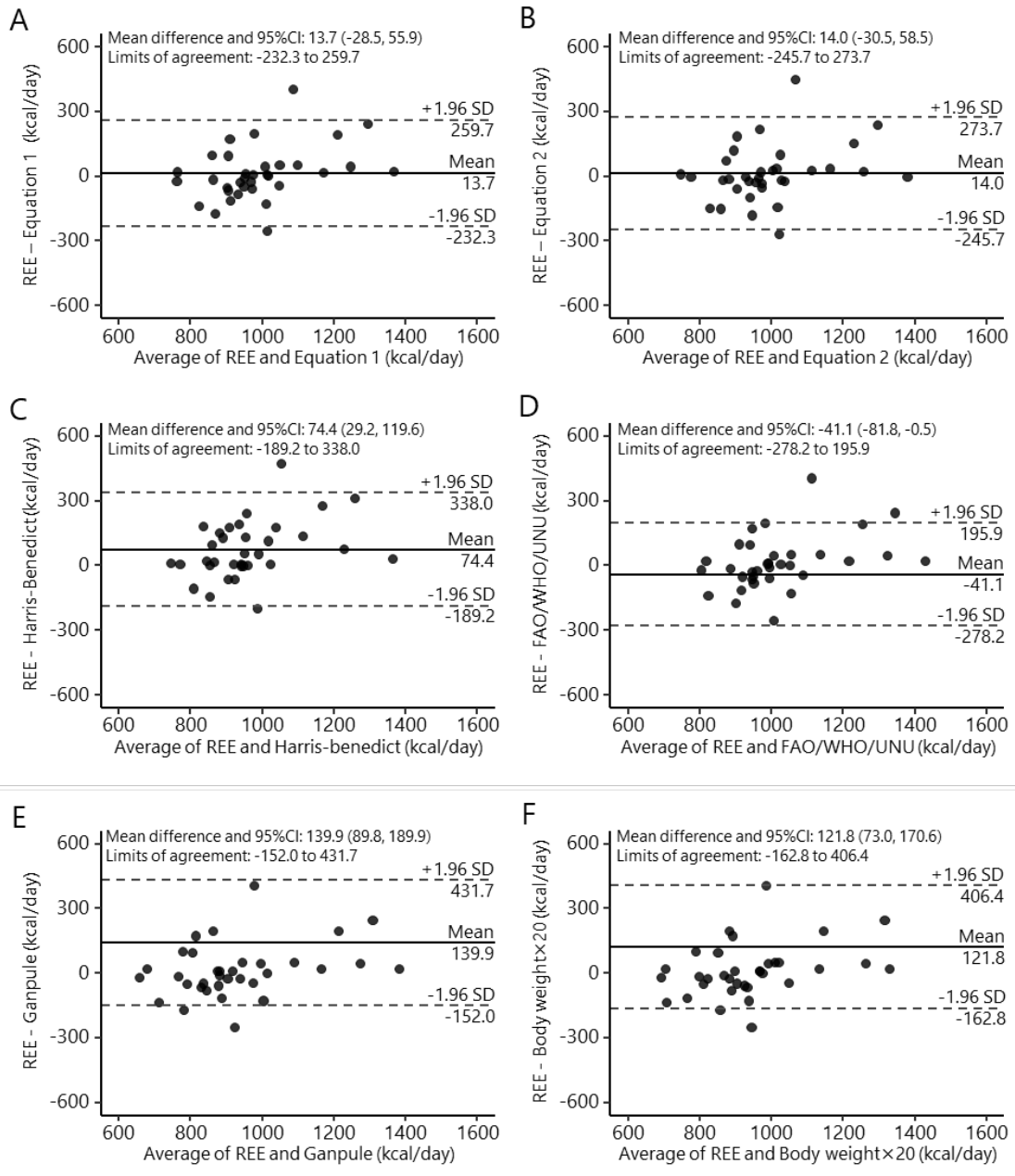


Figure 3

Bland–Altman plot for the difference between the resting energy expenditure (REE) measured using indirect calorimetry (IC). (REE) and that predicted using (A) the new Equation 1, (B) the new Equation 2, (C) the Harris–Benedict equation, (D) the FAO/WHO/UNU equation, (E) the Ganpule equation, and (F) the Body weight \times 20 equation in the validation dataset of 34 older inpatients.

第4章 高齢入院患者における安静時エネルギー消費量と位相角の関連 (研究3)

4-1 目的

世界的に高齢者人口は増加しており[1]、高齢者では低栄養の頻度が高い事が報告されている[3, 4]。EFFORT 研究[7]では、個別化栄養管理を行うことで死亡率を減少させた事が示され、適切なエネルギー必要量の算出がこの結果をもたらした要因であった可能性が報告されている[9]。重症患者では、overfeeding と underfeeding の双方が有害な臨床転帰と関連しており[12]、同様に地域在住高齢糖尿病患者ではエネルギー摂取量と死亡リスクに U-shape の関連性が示されている[13]。したがって、高齢患者において個別化栄養管理による栄養サポートによって良好な臨床転帰を得るためには、適切なエネルギー必要量の算出が不可欠である[7, 9]。

REE は、TEE の最大の構成要素であり[14]、適切なエネルギー必要量の算出やエネルギー充足率の評価において最も重要な指標である。しかしながら、REE は加齢により減少する。最近の研究では、エネルギー消費量は除脂肪体重の増加によりべき乗則にしたがって増加し、60歳以降で減少することが明らかになった[16]。一方で、加齢に伴うエネルギー消費量の減少は、除脂肪体重などの体組成の変化だけでは十分に説明できない可能性があり[17]、臨床で活用できる加齢に伴う REE の低下に関与する因子を明らかにすることが非常に重要である。

PhA は 50 kHz の BIA を用いて測定される指標であり、細胞や組織の状態を示し[19]、高い PhA は、細胞機能が優れていることを示している[20]。PhA の低下は、死亡率の上昇[22]、筋肉量、筋力の低下と関連しており[23]、臨床現場において栄養状態と密接な関係のある体細胞量や骨格筋量などを反映するバイオマーカーとなる可能性がある[21]。さらに、PhA は様々な疾患、健康状態、状況において除脂肪体重や骨格筋量と直接関連し[24]、死亡の予測マーカーであることも報告されており[25]、PhA は多様な臨床的背景を持つ高齢者において、個別化栄養管理のための重要な指標になる可能性がある。研究1では、既存の REE 予測式の予測精度は高齢入院患者では十分ではなく、90歳以上のグループでは予測精度がより低下することを明らかにした。研究2では高齢入院患者向け REE 予測式を作成し、集団レベルでは十分な予測精度があったが、個人レベルでは十分ではなく、骨格筋量とは別に REE

への関連因子が存在する可能性が考えられた。高齢アスリートを対象とした研究では、PhA は REE の予測因子であることが示されており[26]、過体重者を含む成人を対象とした研究では、PhA を REE 予測式の変数として組み込む事も検討されており[27, 28]、加齢に伴う REE の低下に PhA が関与する可能性がある。しかしながら、高齢者における REE と PhA の関連は明らかにされていない。本研究では、高齢入院患者を対象に IC により REE を測定し、REE と PhA の関連を検討した。

4-2 方法

研究デザインと対象者

JA 愛知厚生連 足助病院内科病棟に入院した高齢患者を対象に単施設横断研究を実施した。対象患者の選択基準は (1) 70 歳以上、(2) 内科病棟の入院、(3) 本研究におけるすべての調査の参加に同意していることとし、除外基準は (1) 酸素療法もしくは人工呼吸器管理中、(2) 経腸栄養管理、(3) 透析を実施している、(4) 呼吸器系にリークがある、(5) 主治医により入院期間が 1 週間未満と判断された予後不良患者とした。また、IC、BIA の測定が完了できなかった患者、入院中に急性疾患を発症し転院した患者も解析から除外した。

本邦の推定平均寿命は 70 歳を超えており[1]、65-69 歳のフレイル有病率が著しく低いこと[65]を考慮し、本研究では 70 歳以上の高齢者に焦点を当てて研究を行った。

すべての測定は患者もしくは代諾者からの書面によるインフォームドコンセントを得てからおおよそ 1 週間以内に実施した。

本研究は、JA 愛知厚生連 足助病院 医薬品等治験・臨床研究等倫理審査委員会の承認を受け（登録番号：T22-011）、ヘルシンキ宣言および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従って実施した。本研究は UMIN 臨床試験登録システム（UMIN 試験 ID：UMIN000040499）に登録されている。

安静時エネルギー消費量

REE の測定は IC（エアロモニタ AE-300S（ミナト医科学、大阪））により測定した。測定前に流量と標準ガスによる校正を行い、病室 23-25°C に管理した。患者は一晚（12 時間）絶食し、30 分の安静後、午前 7 時から 8 時の間に 15 分間測定した。IC 測定中は、測定の正確性を確保するために患者は仰臥位になり、睡眠を避け静かに呼吸をするように指示した。

エネルギー消費量測定値の正確性と信頼性を確保するため、測定時間中に患者は一貫して定常状態を維持していた。ポンプを使用して一定の速度でフードから吸気し、測定された酸素消費量 ($\dot{V}O_2$) と二酸化炭素産生量 ($\dot{V}CO_2$) から Weir の式[44]を用いて 24 時間の REE を算出した。

Weir の式[44]

$$REE \text{ (kcal/day)} = (3.94 \times \dot{V}O_2 + 1.11 \times \dot{V}CO_2) \times 1440$$

測定項目、体組成測定、多疾患併存状態の評価

IC 測定と同日に CCI[45]、MNA-SF[46]により併存疾患と栄養状態を評価した。さらに、慢性疾患数を特定し多疾患併存状態を評価した。Prados-Torres A らによって作成された基準 [66]を使用し、慢性閉塞性肺疾患、糖尿病、高血圧、悪性腫瘍、脳卒中、認知症、うつ病、関節疾患、不安、うっ血性心不全、冠動脈性心疾患、喘息、不整脈、甲状腺疾患、貧血、聴覚障害、脂質異常症、肥満、前立腺肥大症、骨粗鬆症などの有無を調査した。その後、慢性疾患の数に応じて 3 つのグループに分けた (0-1 個、2-3 個、4 個以上)。体組成測定は BIA により Inbody S10 (インボディ・ジャパン、東京) を用いて測定した。BIA による測定では患者を一晚 (12 時間) 絶食とし、PhA、SMI、除脂肪体重、体脂肪量 (BFM) を評価した。CC は仰臥位で脚を 90° に屈曲しふくらはぎの最も太い部分で測定した。すでに報告されている日本人のための PhA カットオフ値 (男性: 4.05° 、女性: 3.55°) [67]を使用し、患者を低 PhA グループと正常 PhA グループの 2 群に分けて検討した。

低栄養の診断、重症度評価

低栄養の診断、重症度評価には GLIM 基準を用いた[47]。すべての患者に MNA-SF による低栄養のスクリーニングを行い、過去 3-6 か月間の体重変化について質問した。BMI および骨格筋量の指標として BIA で算出した SMI を用いて評価した。食事摂取量または消化吸収能の低下は入院直前、入院後数日間の聞き取りおよび主治医による診断情報に基づき評価した。低栄養の重症度評価では、低 BMI はカットオフ値として 17.8 kg/m^2 を用いて評価し[3]、重度の骨格筋量減少には AWGS2019 consensus update[48]で規定されている SMI のカットオフ値 (男性: $<7.0 \text{ kg/m}^2$ 、女性: $<5.7 \text{ kg/m}^2$) を 10%以上下回った場合と定義した。

統計解析

パラメトリックな連続変数は平均値 ± 標準偏差で示し、ノンパラメトリックな連続変数は中央値 [四分位範囲数] で示し、カテゴリ変数は百分率で示した。PhA のグループ間の差を評価するため、Student's t-test、Mann–Whitney U-test、Fisher's exact test を実施した。Pearson's product–moment correlation を用いて REE と PhA、体組成の関連性を評価し、性別、年齢で調整した偏相関係数を算出した。相関係数 (r) は、0.00–0.29 の場合「無視できる」、0.30–0.49 では「低い」、0.50–0.69 は「中程度」、0.70–0.89 では「高い」、0.90–1.0 では「非常に高い」と評価した[68]。多重共線性を緩和し回帰係数の解釈を容易にするために変数は中心化し[69]、REE を目的変数として多変量一般化線形モデルを作成した。一般化線形モデルでは、年齢と性別は共変量としてモデルに含め、多重共線性を考慮し、体組成指標の中で最も REE との偏相関係数の高かった SMI を説明変数としてモデルに含めた。さらに REE に対する PhA と年齢の交互作用も検討した。モデルの安定性を評価するため、固有値、条件指数、分散割合、variance inflation factor (VIF) による多重共線性の評価を行い、すべてのモデルで VIF が 5 を下回っていた。REE と PhA の関連について評価するために単変量プロット、多変量一般化線形モデルを使用した偏残差プロット、REE の推定値を図示した。すべての分析に R 4.2.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を使用した。

本研究におけるサンプルサイズは、EPV の原則[54, 55]に従って計算した。EPV は一般的に 10 が適切と考えられており、本研究で使用した一般化線形モデルのパラメータが最大で 5 つであったため、最低でも 50 名のサンプルサイズが必要であった。

4-3 結果

対象者属性

本研究では、70 歳以上の入院患者 131 名を対象とした。平均年齢は 87.4 ± 7.0 歳であり、34%が男性であった。PhA の平均は $3.5 \pm 1.0^\circ$ であり、REE は 974.4 ± 185.0 kcal/day であった (Table 8)。PhA グループごとの解析では、低 PhA グループは正常 PhA グループに比べて年齢、低栄養の頻度が高く、身長、体重、BMI、CC、SMI、BFM、除脂肪体重、REE、MNA-SF が低かった ($p < 0.001$)。一方で、CCI と多疾患併存状態はグループ間で有意差は認められなかった (それぞれ $p = 0.687$ 、 $p = 0.730$)。

REE と PhA、体組成の関連

REE と PhA、体組成の相関では PhA は REE と有意に相関していた ($r=0.562$, $p<0.001$)。同様に、年齢、身長、体重、BMI、CC、SMI、BFM、除脂肪体重は REE と有意に相関していた (Table 9)。性別と年齢で調整した後も、PhA は REE と有意に正の相関を示し ($r=0.433$, $p<0.001$)、その他の変数も同様に REE と関連していた ($p<0.001$)。

一般化線形モデルを用いた REE と PhA の関連では、単変量モデルである Model 1 で REE と PhA に有意な関連が認められ (β : 102.067, 95% CI: 76.119 ~ 128.015, $p<0.001$)、さらに年齢、性別、SMI で調整した Model 2 でも有意な関連が認められた (β : 28.072, 95% CI: 2.188 ~ 53.956, $p = 0.035$)。一方で REE に対する PhA と年齢の交互作用は有意ではなかった ($p = 0.660$) (Table 10, Figure 4)。既存の PhA のカットオフ値を用いて評価した低 PhA グループでは正常 PhA グループと比較して REE が有意に低く [890.0 (855.5 ~ 924.5) kcal/day vs 1077.4 (1033.3 ~ 1121.5) kcal/day, $p<0.001$]、年齢、性別、SMI で調整しても有意だった ($p = 0.008$) (Table 11)。

4-4 考察

本研究により 70–102 歳の高齢入院患者において BIA で測定した PhA が REE と有意な正の相関が示された。既存の PhA カットオフ値を用いてグループ分けを行い REE の平均値の差を検討したところ、低 PhA グループでは正常 PhA グループよりも平均 REE が 187.4 kcal/day 低かったことが明らかになった。低い PhA は栄養状態の低下やサルコペニア、死亡率の増加を示すことが報告されているが[21]、本研究は高齢入院患者に対して REE と PhA の関連について検討した初めての研究である。

本研究では、PhA は REE と有意に相関していた。肥満患者[27]、クローン病患者[70]、標準または過体重者[28]を対象とした先行研究では、REE と PhA の関連は弱いあるいは中等度であった。本研究では REE に対する PhA の相関はその他の体組成測定値と同等の関連を示し、骨格筋量で調整しても REE と関連していたことから、高齢入院患者では REE に対する PhA の影響が大きくなっている可能性がある。

大規模な国際的データセットから得られた最近の報告では、エネルギー代謝はライフステージに応じてダイナミックに変化し、体組成で調整しても 60 歳以降でエネルギー代謝が低下することが明らかになっている[16]。さらに、体組成で調整しても高齢者のエネルギー

代謝は若年者と比較して有意に低いことが示され[17]、回帰分析では REE に対する除脂肪体重の傾きの推定値は加齢とともに減少していた[18]。そのため、PhA が低下した患者では SMI で調整しても REE が低下しており、加齢に伴う REE の低下に PhA が関与している可能性がある。

REE は除脂肪体重のような体組成と関連し、BIA で測定した除脂肪体重を用いると REE の explained variance の 64%を説明でき、さらに脳、心臓、肝臓、腎臓などの臓器重量を加えると REE の explained variance の 80%以上を予測できるとの報告がある[18]。さらに、臓器重量と臓器内の細胞代謝は、加齢に伴う REE の低下に寄与する可能性が示されている[17]。したがって、加齢に伴う REE の低下には除脂肪体重に加えて細胞の代謝が関与している可能性があり、PhA はこれらの因子を代替する可能性がある。一方で、本研究では REE に対する PhA と年齢に有意な交互作用は認めなかったため、加齢に伴う REE の低下には臓器重量や細胞の代謝などに着目した研究がさらに必要である。

Overfeeding と underfeeding のいずれも死亡リスクを高めるため[12, 13]、エネルギー必要量を算出する場合には REE を正確に把握することが必要である。肥満患者[27]、クローン病患者[70]、標準または過体重者[28]において PhA を予測変数に組み込んだ REE 予測式が開発されていることから、PhA が正確な REE 予測に役立つ可能性がある。しかし、本研究では REE と PhA の関連は他の身体測定値と比較して際だって高いわけではなく、むしろ体重や CC のようなより直接的かつ普遍的に測定できる変数の方が高い相関を示しており、幅広い患者に活用することを目的とした REE 予測式に PhA を組み込む合理性は乏しい。一方で PhA は骨格筋量で調整した後も REE と有意に関連しており、PhA の値に基づいて予測 REE の計算アルゴリズムを修正することや PhA の値に基づいて予測 REE を補正することによって、より正確なエネルギー必要量の推定に活用できる可能性がある。

本研究では、患者の 73.3%が GLIM 基準により低栄養を示しており、PhA が低いことは低栄養に潜在的な関連がある可能性が考えられる。PhA は低栄養や有害な臨床転帰と関連しており、PhA が低栄養の患者を同定することに活用できる可能性が示唆されている[71]。既存の REE 予測式は低栄養患者で予測精度が悪化し[35, 72]、低栄養の重症度が予測 REE の誤差に関連[38]している事が報告されていることから、特に低栄養の頻度の高い高齢入院患者において PhA を日常的に測定することは、低栄養の評価や適切なエネルギー必要量の算出に寄与する可能性がある。

本研究にはいくつかの限界が存在する。第一に本研究は70–102歳の高齢入院患者を対象とした単施設研究であり、結果の一般化には限界があり、本研究結果を検証するための大規模多施設研究が必要である。第二に、本研究では患者の疾患状態が十分に考慮されていない可能性がある。第三に、本研究ではREEに関する重要な知見を示したが、REEはTEEの構成要素に過ぎず、TEEでは活動エネルギー消費量や食事誘発性熱産生も考慮する必要がある。第四に、測定機器の違いによりPhAの測定値に系統誤差が生じている可能性がある[73]。第五に、本研究で測定していないREEへの潜在的な関連因子を除外することができない。

本研究では、70–102歳の高齢入院患者に検討を行い、PhAはREEと関連していた。PhAの値に応じてREEの計算方法を変更したり、予測REEに補正を加えたりすることは正確なエネルギー必要量の算出に寄与する可能性がある。

図表

Table 8
Clinical characteristics of the Low PhA and Normal PhA groups

Variables	Overall (n = 131)	Low PhA group (n = 72)	Normal PhA group (n = 59)	P-value
Sex (male,%)	45 (34.4)	22 (30.6)	23 (39.0)	0.358 ^a
Age (years)	87.4 ± 7.0	89.5 ± 6.7	84.9 ± 6.6	<0.001 ^b
Age >90 years, n (%)	54 (41.2)	40 (55.6)	14 (23.7)	<0.001 ^a
Height (cm)	146.2 ± 10.9	143.4 ± 10.1	149.7 ± 11.1	<0.001 ^b
Body weight (kg)	43.3 ± 9.7	38.9 ± 7.2	48.7 ± 9.8	<0.001 ^b
BMI (kg/m ²)	20.2 ± 3.6	19 ± 3.3	21.7 ± 3.5	<0.001 ^b
CC (cm)	27.5 ± 3.8	25.4 ± 3	30.1 ± 3.1	<0.001 ^b
SMI (kg/m ²)	4.75 ± 1.42	4.10 ± 1.13	5.54 ± 1.34	<0.001 ^b
BFM (kg)	13.8 ± 5.9	11.8 ± 4.7	16.3 ± 6.4	<0.001 ^b
FFM (kg)	29.5 ± 7.2	27.1 ± 5.7	32.4 ± 7.9	<0.001 ^b
PhA (deg)	3.5 ± 1.0	2.8 ± 0.6	4.4 ± 0.6	<0.001 ^b
REE (kcal/day)	974.4 ± 185.0	890.0 ± 149.0	1077.4 ± 173.0	<0.001 ^b
CCI (points)	2 [1, 3]	2 [1, 3]	2 [1, 3]	0.687 ^c
MNA-SF (points)	8 [6, 10]	7 [5, 8]	10 [8, 11]	<0.001 ^c
GLIM criteria				
Without malnutrition, n (%)	35 (26.7)	5 (6.9)	30 (50.8)	<0.001 ^a
Moderate malnutrition, n (%)	27 (20.6)	11 (15.3)	16 (27.1)	
Severe malnutrition, n (%)	69 (52.7)	56 (77.8)	13 (22.0)	
Multimorbidity (Number of chronic conditions)				
0–1, n (%)	24 (18.3)	14 (19.4)	10 (16.9)	0.730 ^a
2–3, n (%)	71 (54.2)	38 (52.8)	33 (55.9)	
>4, n (%)	36 (27.5)	20 (27.8)	16 (27.1)	

Data are expressed as the number of participants (%), mean ± standard deviation or median [interquartile range]. Each characteristic was compared between patients in the Low PhA group and those in the Normal PhA group. ^a Fisher's exact test; ^b t-test; ^c Mann–Whitney U test. Abbreviations: PhA phase angle, BMI body mass index, AC arm circumference, TSF triceps skinfold thickness, CC calf circumference, SMI skeletal muscle mass index, BFM body fat mass, FFM fat-free mass, REE resting energy expenditure, MNA-SF Mini-Nutritional Assessment Short Form, CCI Charlson Comorbidity Index, GLIM Global Leadership Initiative on Malnutrition.

Table 9

Correlation coefficients between REE with age and body composition

	Correlation	Partial correlation
	<i>r</i>	<i>r</i>
Age (years)	-0.494***	
PhA (deg)	0.562***	0.433***
Height (cm)	0.644***	0.384***
Body weight (kg)	0.711***	0.590***
BMI (kg/m ²)	0.323***	0.406***
CC (cm)	0.635***	0.583***
SMI (kg/m ²)	0.705***	0.597***
BFM (kg)	0.389***	0.406***
FFM (kg)	0.639***	0.446***

Data are expressed as Pearson correlations. *** $p < 0.001$. Partial correlations were adjusted for age (year, continuous) and sex. Abbreviations: BMI body mass index, AC arm circumference, TSF triceps skinfold thickness, CC calf circumference, SMI skeletal muscle mass index, BFM body fat mass, FFM fat-free mass, REE resting energy expenditure, PhA phase angle.

Table 10

Association between REE and PhA with the univariable and multivariable generalized linear models

Variables	Model 1	Model 2	Model 3
	β (95% CI)	β (95% CI)	β (95% CI)
(Intercept)	0.000 (-26.319, 26.319)	29.789 (-8.362, 67.940)	31.250 (-7.574, 70.074)
PhA	102.067 (76.119, 128.015)***	28.072 (2.188, 53.956)*	28.210 (2.236, 54.184)*
Age		-6.292 (-9.528, -3.056)***	-6.274 (-9.522, -3.026)***
SMI		62.061 (42.510, 81.612)***	62.659 (42.865, 82.453)***
Sex (female)		-45.376 (-94.339, 3.587)	-45.186 (-94.313, 3.941)
Interaction PhA and Age			0.622 (-2.146, 3.390)
AIC	1694.909	1633.016	1634.813
BIC	1703.534	1650.267	1654.939

*** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$. Abbreviations: REE resting energy expenditure, PhA phase angle, SMI skeletal muscle mass index, AIC Akaike's Information Criterion, BIC Bayesian Information Criterion.

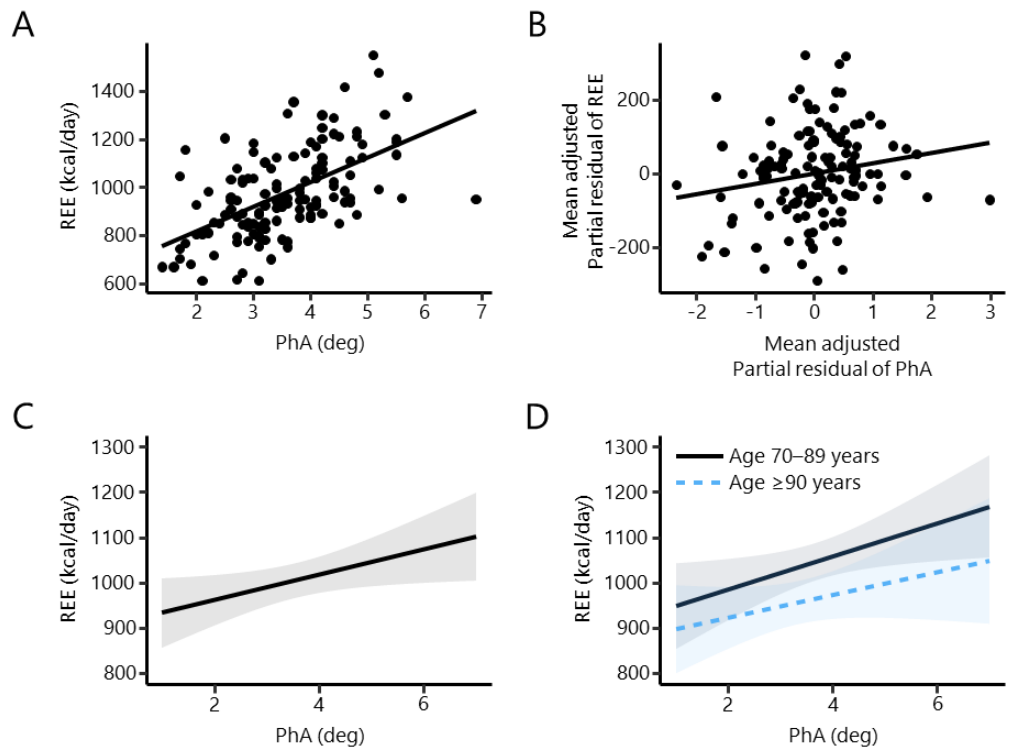


Figure 4

Associations between resting energy expenditure (REE) and phase angle (PhA). REE and PhA Associations: (A) a plot of a single regression model, (B) a partial residual plot with a multivariable model, (C) estimates of REE using a multivariable model, and (D) age-specific REE estimates for 70–89 and ≥ 90 years within a multivariable model.

Table 11

Comparison of REE differences between the PhA groups using univariable and multivariable models

	PhA		Crude	Multivariable
	Low group (n = 72)	Normal group (n = 59)		
REE (kcal/day)	890.0 (855.5, 924.5)	1077.4 (1033.3, 1121.5)	<0.001	0.008

Data are expressed as the mean (95% confidence interval). Multivariable models were adjusted for age (year, continuous), sex, and SMI (continuous). Abbreviations: REE resting energy expenditure, SMI skeletal muscle mass index

第5章 総括

本研究では、低栄養リスクの高い高齢入院患者において適切なエネルギー必要量に基づく個別化栄養管理を実施するための指標を明らかにするために70-102歳の高齢入院患者を対象にREE、体組成の測定、各種調査を行った。

第2章では、Harris-Benedictなどの既存のREE予測式の予測妥当性の検証を行い、高齢入院患者では既存のREE予測式はいずれも予測精度が乏しく臨床での活用は適切でない可能性が示唆された。そこで第3章では新たなREE予測式の開発を行い、妥当性の検証を行った。第4章では加齢に伴うREEの低下やREE予測式の予測精度の関連因子としてBIAを利用して算出されるPhAを同定し、骨格筋量とは独立してREEに関連していることを明らかにした。

適切な量のエネルギー摂取は臨床転帰の関連因子であり、個別化栄養管理では適切なエネルギー必要量の算出が重要である。EFFORT研究[7]では、入院患者に対する個別化栄養管理の効果を検討し、個別化栄養管理は良好な臨床転帰の達成の貢献し、この結果には適切なエネルギー必要量の算出が重要な役割を果たしていた可能性を示唆している[9]。

Harris-Benedictの式は1918年にアメリカ人健康成人を対象に作成された式であり、21-70歳が適応範囲である[29]。エネルギー消費量は、ライフステージにおいて変化し、特に60歳以降でその傾きが変化しエネルギー消費量が減少することが示されている[16]。そのため高齢者において既存のREE予測式を使用する事が適切かどうか疑問視されてきた。

本研究では、実測REEに対して既存のREE予測式による予測REEの予測妥当性を検証し、Harris-Benedict、FAO/WHO/UNU、Ganpule、Schofield、体重×20kcalのいずれのREE予測式も十分な予測精度は示さなかった。先行研究ではHarris-Benedictによる予測REEは実測REEよりも少ないことを報告しており[35, 51]、本研究結果も考慮した場合、特に高齢者では既存のREE予測式による正確な予測は困難である。

そのため、本研究では新たなREE予測式として身長、体重、年齢、性別、CCを使用したEquation 1と身長、体重、年齢、性別を使用したEquation 2を作成し、妥当性の検証を行ったところ、既存のREE予測式と比べて大幅に予測精度が向上している事を明らかにした。

CCは臨床で使用しやすく[56]、骨格筋量をよく反映する簡便な指標である[57]。CCを用いた基礎代謝量の予測式が除脂肪体重と同等の予測精度を有していたことが報告されてい

る[58]。本研究では CC を使用して予測式を作成することで REE の推定精度が向上したことを示し、さらに CC の測定が難しく、栄養専門職が存在しない状況向けに CC を使用しない Equation 2 も作成し、この式を使用した場合でも既存の REE 予測式と比べて予測精度は高くなることを示した。

さらに、PhA が REE と関連していることが示し、低 PhA グループでは正常 PhA グループよりも平均 REE が 187.4 kcal/day 低いことを明らかにした。PhA の値に応じて REE の計算方法を変更したり、予測 REE に補正を加えたりすることで、正確なエネルギー必要量を算出できる可能性を示した。

PhA は様々な疾患、健康状態、臨床的状況において除脂肪体重や骨格筋量と直接関連し[24]、死亡の予測マーカーであることも報告されており[25]、PhA がエネルギー消費量と栄養状態の両者を示す指標として活用できれば、将来的に個別化栄養管理において重要な評価項目となる可能性がある。

我が国だけでなく世界全体で高齢者の数は今後も増加することが見込まれ、高齢者への栄養管理の重要性は今後ますます高まると思われる。しかし、臨床では高齢者に対する栄養管理において妥当性の十分でない予測式を使い続けていたり、とりあえず体重×20kcal で設定したりするなどの栄養管理法が行われている現状が存在する。エネルギー出納バランスは BMI や体重の変動で評価されるため[49]、ESPEN ガイドラインでは、高齢者の必要エネルギー量について、体重×30kcal を基本として関連する因子で調整し、厳密な体重モニタリングが必要であると明記されている[41]。成人期以降では正常体重を維持することがその後の人生における死亡リスクを低下することに役立つ可能性が示されており[74]、特に高齢者では 5%以上の体重減少が疾患リスク、死亡リスクの増加と関連している[75]。早期から測定可能な指標をもとに適切なエネルギー必要量を決定する必要があり、本研究で作成した予測式の社会的な意義は極めて高いと考えられる。

これまで Harris-Benedict などの REE 予測式は、すべての年齢、臨床的状況、疾患に適用できるものが検討されてきた。一方で、REE はそれぞれの状況に応じて異なる可能性があるため、年齢、臨床的状況、疾患に特異的な REE 予測式を開発し妥当性を検証することで、単一の式ではなく複数の選択肢のなかから適切な REE 予測式を選択できるようなる。実際、慢性腎臓病患者向け[52]、敗血症患者向け[76]、慢性閉塞性肺疾患患者向け[77]の REE 予測式が開発されており、今後さらに様々な REE 予測式が作成されることで、医療や健康管理分野での活用が期待されている。日本人の食事摂取基準 2020 年版[49]においても、高齢者

の基礎代謝量に関するデータ収集が必要であることが示されており、本研究 1-3 は、日本人の食事摂取基準の発展に寄与するデータであると考えられる。

今後は作成した予測式について、様々な特性をもつ集団における妥当性の検証、臨床現場での実証による臨床的アウトカムへの影響を明らかにすることで、作成した予測式の科学的根拠を高める必要がある。また PhA による予測 REE の補正法等を検討し、さらに適切なエネルギー必要量の算出に貢献できるような科学的根拠の蓄積に貢献する必要がある。

本研究では高齢入院患者の REE について研究を行った。良好な臨床転帰を達成するためには適切なエネルギー必要量の算出は必須であり、REE はその中核をなす指標である。本研究の成果は今後、高齢者医療における個別化栄養管理の推進や人工知能による栄養管理の一般化において、その一助となる可能性がある。

第6章 結語

本研究では、高齢入院患者の新たな REE 予測式 (Equation 1、Equation 2) を開発し、その予測精度は既存の予測式よりも高かった。位相角は REE に関与しており、REE の予測精度を高められる可能性がある。

$$\begin{aligned} \text{Equation 1 : REE (kcal/day)} &= 313.582 \\ &+ \text{身長 (cm)} \times 3.973 \\ &+ \text{体重 (kg)} \times 5.332 \\ &- \text{年齢 (y)} \times 5.474 \\ &- (\text{男性: 0, 女性: 1}) \times 20.012 \\ &+ \text{下腿周囲径 (cm)} \times 12.174 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Equation 2 : REE (kcal/day)} &= 594.819 \\ &+ \text{身長 (cm)} \times 3.760 \\ &+ \text{体重 (kg)} \times 8.888 \\ &- \text{年齢 (y)} \times 6.298 \\ &- (\text{男性: 0, 女性: 1}) \times 16.396 \end{aligned}$$

参考文献

- [1] Kyu HH, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1859-922. doi: 10.1016/s0140-6736(18)32335-3.
- [2] Dent E, Wright ORL, Woo J, Hoogendijk EO. Malnutrition in older adults. *The Lancet*. 2023;401(10380):951-66. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02612-5.
- [3] Maeda K, Ishida Y, Nonogaki T, Mori N. Reference body mass index values and the prevalence of malnutrition according to the Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria. *Clin Nutr*. 2020;39:180-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.01.011>.
- [4] Leij-Halfwerk S, Verwijs MH, van Houdt S, Borkent JW, Guaitoli PR, Pelgrim T, et al. Prevalence of protein-energy malnutrition risk in European older adults in community, residential and hospital settings, according to 22 malnutrition screening tools validated for use in adults ≥ 65 years: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2019;126:80-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.05.006.
- [5] Mori N, Maeda K, Fujimoto Y, Nonogaki T, Ishida Y, Ohta R, Shimizu A, Ueshima J, Nagano A, Fukushima R. Prognostic implications of the global leadership initiative on malnutrition criteria as a routine assessment modality for malnutrition in hospitalized patients at a university hospital. *Clinical Nutrition*. 2023;42(2):166-72. doi: 10.1016/j.clnu.2022.12.008.
- [6] O'Shea E, Trawley S, Manning E, Barrett A, Browne V, Timmons S. Malnutrition in Hospitalised Older Adults: A Multicentre Observational Study of Prevalence, Associations and Outcomes. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(7):830-6. doi: 10.1007/s12603-016-0831-x.
- [7] Schuetz P, Fehr R, Baechli V, Geiser M, Deiss M, Gomes F, et al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2019;393:2312-21. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32776-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32776-4).

- [8] Schuetz P, Sulo S, Walzer S, Vollmer L, Stanga Z, Gomes F, Rueda R, Mueller B, Partridge J. Economic evaluation of individualized nutritional support in medical inpatients: Secondary analysis of the EFFORT trial. *Clin Nutr.* 2020;39(11):3361-8. doi: 10.1016/j.clnu.2020.02.023.
- [9] Bendavid I, Lobo DN, Barazzoni R, Cederholm T, Coëffier M, De Van Der Schueren M, et al. The centenary of the Harris–Benedict equations: How to assess energy requirements best? Recommendations from the ESPEN expert group. *Clinical Nutrition.* 2021;40:690-701. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.11.012>.
- [10] Katano S, Yano T, Kouzu H, Ohori K, Shimomura K, Honma S, et al. Energy intake during hospital stay predicts all-cause mortality after discharge independently of nutritional status in elderly heart failure patients. *Clinical Research in Cardiology.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01774-y>.
- [11] Shimizu A, Fujishima I, Maeda K, Wakabayashi H, Nishioka S, Ohno T, Nomoto A, Kayashita J, Mori N, The Japanese Working Group On Sarcopenic D. Nutritional Management Enhances the Recovery of Swallowing Ability in Older Patients with Sarcopenic Dysphagia. *Nutrients.* 2021;13. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13020596>.
- [12] Zusman O, Theilla M, Cohen J, Kagan I, Bendavid I, Singer P. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Critical Care.* 2016;20. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1538-4>.
- [13] Omura T, Tamura Y, Yamaoka T, Yoshimura Y, Sakurai T, Umegaki H, et al. Assessing the association between optimal energy intake and all-cause mortality in older patients with diabetes mellitus using the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatrics & Gerontology International.* 2020;20:59-65. doi: <https://doi.org/10.1111/ggi.13820>.
- [14] Soares MJ, Müller MJ. Resting energy expenditure and body composition: critical aspects for clinical nutrition. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(9):1208-14. doi: 10.1038/s41430-018-0220-0.
- [15] Achamrah N, Delsoglio M, De Waele E, Berger MM, Pichard C. Indirect calorimetry: The 6 main issues. *Clin Nutr.* 2021;40:4-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.06.024>.
- [16] Pontzer H, Yamada Y, Sagayama H, Ainslie PN, Andersen LF, Anderson LJ, et al. Daily energy expenditure through the human life course. *Science.* 2021;373:808-12. doi: <https://doi.org/10.1126/science.abe5017>.

- [17] Manini TM. Energy expenditure and aging. *Ageing Research Reviews*. 2010;9:1-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2009.08.002>.
- [18] Müller MJ, Geisler C, Hübers M, Pourhassan M, Braun W, Bösby-Westphal A. Normalizing resting energy expenditure across the life course in humans: challenges and hopes. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(5):628-37. doi: 10.1038/s41430-018-0151-9.
- [19] Ward LC, Brantlov S. Bioimpedance basics and phase angle fundamentals. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2023;24(3):381-91. doi: 10.1007/s11154-022-09780-3.
- [20] Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bösby-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis--clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr*. 2012;31(6):854-61. doi: 10.1016/j.clnu.2012.05.008.
- [21] Norman K, Herpich C, Müller-Werdan U. Role of phase angle in older adults with focus on the geriatric syndromes sarcopenia and frailty. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(3):429-37. doi: 10.1007/s11154-022-09772-3.
- [22] Slee A, Birc D, Stokoe D. Bioelectrical impedance vector analysis, phase-angle assessment and relationship with malnutrition risk in a cohort of frail older hospital patients in the United Kingdom. *Nutrition*. 2015;31(1):132-7. doi: 10.1016/j.nut.2014.06.002.
- [23] Yamada Y, Yoshida T, Murakami H, Kawakami R, Gando Y, Ohno H, et al. Phase angle obtained via bioelectrical impedance analysis and objectively measured physical activity or exercise habits. *Scientific Reports*. 2022;12(1). doi: 10.1038/s41598-022-21095-6.
- [24] Martins PC, Alves Junior CAS, Silva AM, Silva DAS. Phase angle and body composition: A scoping review. *Clin Nutr ESPEN*. 2023;56:237-50. doi: 10.1016/j.clnesp.2023.05.015.
- [25] Garlini LM, Alves FD, Ceretta LB, Perry IS, Souza GC, Clausell NO. Phase angle and mortality: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(4):495-508. doi: 10.1038/s41430-018-0159-1.
- [26] Marra M, Di Vincenzo O, Cioffi I, Sammarco R, Morlino D, Scalfi L. Resting energy expenditure in elite athletes: development of new predictive equations based on anthropometric variables and bioelectrical impedance analysis derived phase angle. *J Int Soc Sports Nutr*. 2021;18(1):68. doi: 10.1186/s12970-021-00465-x.

- [27] Marra M, Cioffi I, Sammarco R, Santarpia L, Contaldo F, Scalfi L, Pasanisi F. Are Raw BIA Variables Useful for Predicting Resting Energy Expenditure in Adults with Obesity? *Nutrients*. 2019;11(2):216. doi: 10.3390/nu11020216.
- [28] Marra M, Sammarco R, Cioffi I, Morlino D, Di Vincenzo O, Speranza E, Pasanisi F. New predictive equations for estimating resting energy expenditure in subjects with normal weight and overweight. *Nutrition*. 2021;84:111105. doi: 10.1016/j.nut.2020.111105.
- [29] Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1918;4:370-3. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.4.12.370>.
- [30] Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1985;724:1-206.
- [31] Ganpule AA, Tanaka S, Ishikawa-Takata K, Tabata I. Interindividual variability in sleeping metabolic rate in Japanese subjects. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61:1256-61. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602645>.
- [32] Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1985;39 Suppl 1:5-41.
- [33] 工藤, 峯木, 和田, 杉山, 高田. 高齢者施設におけるエネルギー必要量の推定方法の実態と課題. *栄養学雑誌*. 2018;76(6):163-71. doi: 10.5264/eiyogakuzashi.76.163.
- [34] Jésus P, Achamrah N, Grigioni S, Charles J, Rimbert A, Folope V, Petit A, Déchelotte P, Coëffier M. Validity of predictive equations for resting energy expenditure according to the body mass index in a population of 1726 patients followed in a Nutrition Unit. *Clin Nutr*. 2015;34(3):529-35. doi: 10.1016/j.clnu.2014.06.009.
- [35] Neelemaat F, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Thijs A, Seidell JC, Weijs PJ. Resting energy expenditure in malnourished older patients at hospital admission and three months after discharge: predictive equations versus measurements. *Clin Nutr*. 2012;31:958-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.04.010>.
- [36] 佐藤, 鈴木, 山内. 認知症高齢者の安静時エネルギー消費量 ～認知機能別の比較と推定～. *日本生理人類学会誌*. 2019;24(4):149-58. doi: 10.20718/jjpa.24.4_149.
- [37] Reidlinger DP, Willis JM, Whelan K. Resting metabolic rate and anthropometry in older people: a comparison of measured and calculated values. *J Hum Nutr Diet*. 2015;28(1):72-84. doi: 10.1111/jhn.12215.

- [38] Pourhassan M, Daubert D, Wirth R. Measured and Predicted Resting Energy Expenditure in Malnourished Older Hospitalized Patients: A Cross-Sectional and Longitudinal Comparison. *Nutrients*. 2020;12(8):2240. doi: 10.3390/nu12082240.
- [39] Weiss CO, Cappola AR, Varadhan R, Fried LP. Resting metabolic rate in old-old women with and without frailty: variability and estimation of energy requirements. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(9):1695-700. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04101.x.
- [40] Alix E, Berrut G, Boré M, Bouthier-Quintard F, Buia JM, Chlala A, et al. Energy requirements in hospitalized elderly people. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(7):1085-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01236.x.
- [41] Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr*. 2019;38:10-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.024>.
- [42] Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, Austin P, Ballesteros-Pomar M, Cederholm T, et al. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clinical Nutrition*. 2018;37(1):336-53. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.025.
- [43] Cioffi I, Marra M, Pasanisi F, Scalfi L. Prediction of resting energy expenditure in healthy older adults: A systematic review. *Clinical Nutrition*. 2021;40:3094-103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.11.027>.
- [44] Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol*. 1949;109:1-9. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1949.sp004363>.
- [45] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- [46] Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(6):M366-72. doi: 10.1093/gerona/56.6.m366.
- [47] Cederholm T, Jensen GL, Correia M, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019;38:1-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002>.

- [48] Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21:300-7.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.12.012>.
- [49] 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2020 年版) 策定検討会報告書. 2020.
- [50] Miyake R, Tanaka S, Ohkawara K, Ishikawa-Takata K, Hikihara Y, Taguri E, Kayashita J, Tabata I. Validity of Predictive Equations for Basal Metabolic Rate in Japanese Adults. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology.* 2011;57:224-32. doi: <https://doi.org/10.3177/jnsv.57.224>.
- [51] Siervo M, Bertoli S, Battezzati A, Wells JC, Lara J, Ferraris C, Tagliabue A. Accuracy of predictive equations for the measurement of resting energy expenditure in older subjects. *Clinical Nutrition.* 2014;33:613-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.09.009>.
- [52] Xu X, Yang Z, Ma T, Li Z, Chen Y, Zheng Y, Dong J. Novel equation for estimating resting energy expenditure in patients with chronic kidney disease. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2021;113:1647-56. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa431>.
- [53] Morley JE. Anorexia of ageing: a key component in the pathogenesis of both sarcopenia and cachexia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* 2017;8:523-6. doi: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12192>.
- [54] Austin PC, Steyerberg EW. The number of subjects per variable required in linear regression analyses. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(6):627-36. doi: 10.1016/j.jclinepi.2014.12.014.
- [55] Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* 1996;15(4):361-87. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19960229)15:4<361::Aid-sim168>3.0.Co;2-4.
- [56] Barazzoni R, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Higashiguchi T, Shi HP, et al. Guidance for assessment of the muscle mass phenotypic criterion for the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) diagnosis of malnutrition. *Clinical Nutrition.* 2022;41(6):1425-33. doi: 10.1016/j.clnu.2022.02.001.
- [57] Kawakami R, Murakami H, Sanada K, Tanaka N, Sawada SS, Tabata I, Higuchi M, Miyachi M. Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women. *Geriatr Gerontol Int.* 2015;15(8):969-76. doi: 10.1111/ggi.12377.

- [58] Sgambato MR, Wahrlich V, Anjos LAD. Validity of basal metabolic rate prediction equations in elderly women living in an urban tropical city of Brazil. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;32:158-64. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.03.003.
- [59] Porter J, Ward LC, Nguo K, Davidson Z, Gibson S, Prentice R, Neuhouser ML, Truby H. Development and validation of new predictive equations for resting metabolic rate (RMR) of older adults, aged 65 years and over. *Am J Clin Nutr*. 2023. doi: 10.1016/j.ajcnut.2023.04.010.
- [60] Itoi A, Yamada Y, Yokoyama K, Adachi T, Kimura M. Validity of predictive equations for resting metabolic rate in healthy older adults. *Clin Nutr ESPEN*. 2017;22:64-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.08.010>.
- [61] Silver HJ, Wall R, Hollingsworth E, Pruitt A, Shotwell M, Simmons S. Simple kcal/kg formula is comparable to prediction equations for estimating resting energy expenditure in older cognitively impaired long term care residents. *The journal of nutrition, health & aging*. 2013;17(1):39-44. doi: 10.1007/s12603-012-0387-3.
- [62] Walowski CO, Braun W, Maisch MJ, Jensen B, Peine S, Norman K, Müller MJ, Bosy-Westphal A. Reference Values for Skeletal Muscle Mass – Current Concepts and Methodological Considerations. *Nutrients*. 2020;12(3):755. doi: 10.3390/nu12030755.
- [63] Ocagli H, Lanera C, Azzolina D, Piras G, Soltanmohammadi R, Gallipoli S, et al. Resting Energy Expenditure in the Elderly: Systematic Review and Comparison of Equations in an Experimental Population. *Nutrients*. 2021;13:458. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13020458>.
- [64] Purcell SA, Elliott SA, Baracos VE, Chu QS, Prado CM. Key determinants of energy expenditure in cancer and implications for clinical practice. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(11):1230-8. doi: 10.1038/ejcn.2016.96.
- [65] Kojima G, Iliffe S, Taniguchi Y, Shimada H, Rakugi H, Walters K. Prevalence of frailty in Japan: A systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol*. 2017;27(8):347-53. doi: 10.1016/j.je.2016.09.008.
- [66] Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hanco-Saavedra J, Poblador-Plou B, van den Akker M. Multimorbidity patterns: a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(3):254-66. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.09.021.

- [67] Yamada M, Kimura Y, Ishiyama D, Nishio N, Otobe Y, Tanaka T, et al. Phase Angle is a Useful indicator for Muscle Function in Older Adults. *The journal of nutrition, health & aging*. 2019;23(3):251-5. doi: 10.1007/s12603-018-1151-0.
- [68] Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J*. 2012;24(3):69-71.
- [69] Iacobucci D, Schneider MJ, Popovich DL, Bakamitsos GA. Mean centering, multicollinearity, and moderators in multiple regression: The reconciliation redux. *Behavior Research Methods*. 2017;49(1):403-4. doi: 10.3758/s13428-016-0827-9.
- [70] Marra M, Cioffi I, Morlino D, Vincenzo OD, Pagano MC, Imperatore N, et al. New Predictive Equations for Estimating Resting Energy Expenditure in Adults With Crohn's Disease. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020;44(6):1021-8. doi: 10.1002/jpen.1790.
- [71] Visser M, van Venrooij LM, Wanders DC, de Vos R, Wisselink W, van Leeuwen PA, de Mol BA. The bioelectrical impedance phase angle as an indicator of undernutrition and adverse clinical outcome in cardiac surgical patients. *Clin Nutr*. 2012;31(6):981-6. doi: 10.1016/j.clnu.2012.05.002.
- [72] Lahaye C, Derumeaux-Burel H, Guillet C, Pereira B, Boirie Y. Determinants of Resting Energy Expenditure in Very Old Nursing Home Residents. *J Nutr Health Aging*. 2022;26(9):872-8. doi: 10.1007/s12603-022-1837-1.
- [73] Genton L, Herrmann FR, Spörri A, Graf CE. Association of mortality and phase angle measured by different bioelectrical impedance analysis (BIA) devices. *Clin Nutr*. 2018;37(3):1066-9. doi: 10.1016/j.clnu.2017.03.023.
- [74] Chen C, Ye Y, Zhang Y, Pan XF, Pan A. Weight change across adulthood in relation to all cause and cause specific mortality: prospective cohort study. *Bmj*. 2019;367:l5584. doi: 10.1136/bmj.l5584.
- [75] Hussain SM, Newman AB, Beilin LJ, Tonkin AM, Woods RL, Neumann JT, et al. Associations of Change in Body Size With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Healthy Older Adults. *JAMA Network Open*. 2023;6(4):e237482. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.7482.

- [76] Takemae A, Takazawa T, Kamiyama J, Kanamoto M, Tobe M, Hinohara H, Kunimoto F, Saito S. A novel prediction equation of resting energy expenditure for Japanese septic patients. *J Crit Care*. 2020;56:236-42. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.01.021.
- [77] 守川, 田平, 武村, 稲葉, 楠木, 橋爪, 鈴木, 天白, 畑地. 慢性閉塞性肺疾患患者におけるエネルギー必要量の推定式の作成. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌*. 2021;30(1):109-14. doi: 10.15032/jsrccr.30.1_109.

謝辞

本研究は、公益信託仲谷鈴代記念栄養改善活動振興基金の助成を受けて行われました。また、博士後期課程での研究遂行にあたり、公益社団法人日本栄養士会川村育英資金より貴重な支援を賜りました。

この場を借りて、塚原丘美教授に深甚なる謝意を表します。塚原教授には、博士前期課程入学以来、実践栄養学の研究における熱心なご指導はもちろん、人間としての成長にも多大なる影響を与えていただきました。

下方浩史教授には、博士前期課程入学以来、統計手法や研究方法論に関するご指導をいただき、本論文においても審査、ご指導を賜りました。心より感謝申し上げます。

京都府立大学の桑波田雅士教授、及び本学の北川元二教授にも、本論文作成に関する審査およびご指導を賜り、厚く御礼申し上げます。

最後に、本研究の実施にあたり、JA 愛知厚生連足助病院の小林真哉院長、正木克由規診療部長、小澤裕子課長、今中愛実さん、杉山蒼さん、後藤亮吉さん、和田浩成さんをはじめとする病院スタッフの皆様に、ご指導とご協力を賜りましたこと、深く感謝いたします。