

<参考資料> その他の微量栄養素問題

ここでは、本文中では取り上げていないが世界で問題となっている微量栄養素として、葉酸、ナイアシン、フッ化物に関する情報を参考資料として以下に記載する。

1. 葉酸

1 - 1 葉酸とは

葉酸は、ビタミンB群に属する水溶性ビタミンである。生体内では、DNA合成の際の補酵素として重要であるほか、図1-1に示すようにホモシステインをメチオニンに転換する過程に不可欠である。体内の葉酸の約50%が肝臓内に存在し、残りが細胞内や血中に含まれている。葉酸の摂取が不足すると、細胞分裂の盛んな骨髄でまず影響が現れるが、進行すると赤血球数が減少し、さらには大球性貧血を呈する。近年では、葉酸欠乏により血液中のホモシステイン値が上昇すると、動脈硬化性疾患の危険性が高まるとの報告が見られ、循環器疾患の予防からも重要性が増している栄養素である。

母子保健の観点からみた場合、葉酸は胎児における神経管閉鎖障害の発症リスクを低下させるという点で重要である。神経管閉鎖障害とは、先天性の頭蓋または脊椎の癒合不全である。脊椎の癒合不全を二分脊椎といい、出生時に腰部の中央に腫瘤(髄膜瘤)がみられるものが最も多い。また、頭部に腫瘤のある脳瘤や脳の形成不全である無脳症などがある。無脳症では、胎児は死産あるいは出生直後に死亡することが多い。二分脊椎では、椎骨で保護されない脊髄の神経組織が障害されるため、下肢の運動機能障害、知覚障害、膀胱・直腸機能障害などが発生する。また出生後の合併症として、水頭症をきたす場合も見られる。葉酸の神経管閉鎖不全に対する予防機序については現在まだ不明な点が多いが、葉酸欠乏によっておこるホモシステイン蓄積の催奇形性に対し、動物実験では予防効果が認められている¹。

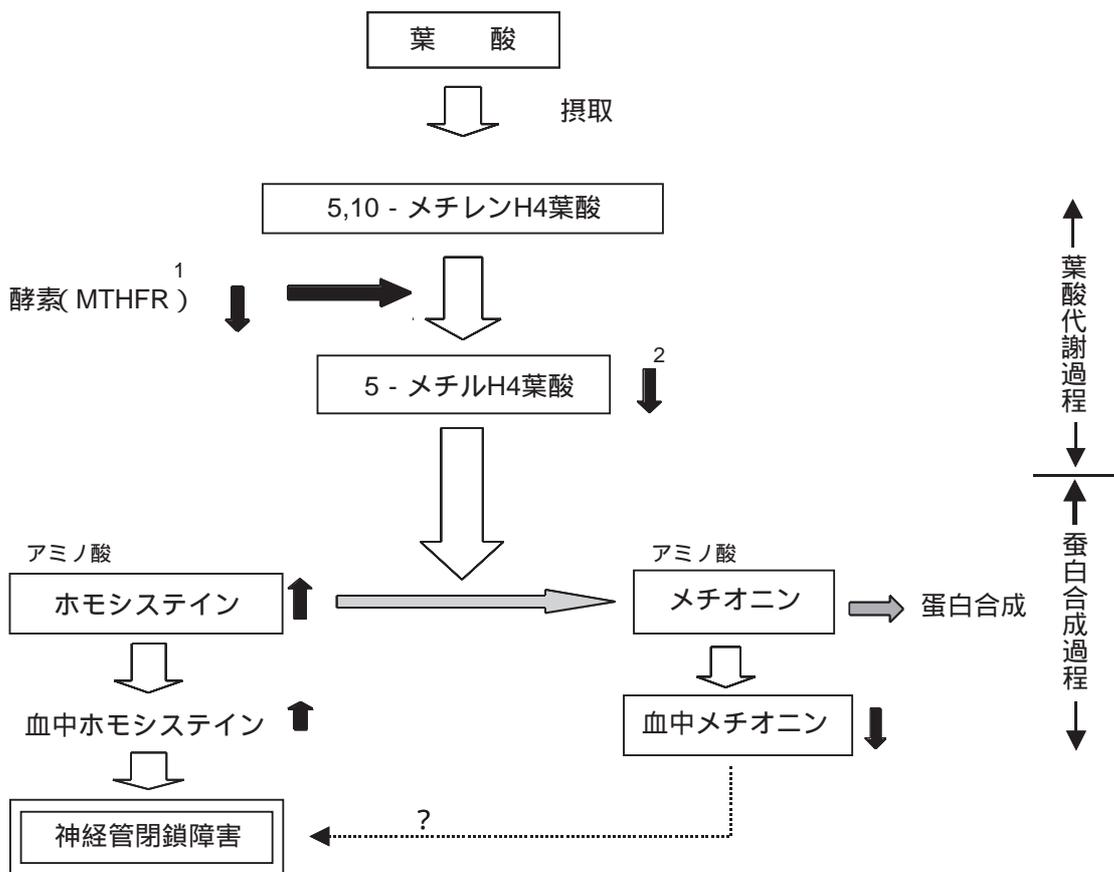
1 - 2 葉酸の代謝

食事から摂取された葉酸は、腸管粘膜で吸収される前に腸管で γ -glutamylhydrolase という酵素によって、pteroylpolyglutamate から monoglutamate へと変換される。小腸の近位部で monoglutamate の形で能動輸送され、門脈循環に取り込まれる。そこで肝臓で polyglutamate になり、血中及び胆汁中に放出される。肝臓内には、体内の葉酸の約半分が蓄積されている。また、血漿中の葉酸の2/3が蛋白結合している。葉酸が組織内で補酵素として作用する際には、再び γ -glutamylhydrolase によって、pteroylpolyglutamate から monoglutamate へと変換されなければならない。

血中の葉酸は腎臓の糸球体を通過した後、近位尿細管で再吸収される。尿中に排泄される葉酸は、食事から摂取されたもののごく一部に過ぎない。尿中葉酸のほとんどが、代謝物である。

¹ Rosenquist et al. (1996)

図1 - 1 葉酸と神経管閉鎖障害の発症の関係モデル



- 1 MTHFRの677番目のCがTに変異しているところの酵素が働きにくくなる。
その結果、5,10 - メチレンH4葉酸 → 5メチルH4葉酸の代謝がうまくいかず5 - メチルH4葉酸が減少する。
- 2 5 - メチルH4葉酸はアミノ酸のホモシステイン → メチオニンへの代謝に働くが少なくなるとホモシステインが増加する。なお、5 - メチルH4葉酸は、外国では薬剤としても開発されている。

1 - 3 体内葉酸の指標

1 - 3 - 1 赤血球中葉酸

赤血球が葉酸を取り込むのは骨髄の中で成熟過程にあるときに限られる。このため、末梢血中の赤血球中濃度を測定することで3~4ヶ月以内の長期的な葉酸栄養状態を推定できる。しかし、短期的な食事の変化を観察するには適切な指標ではない。

1 - 3 - 2 血清葉酸

測定時点における、葉酸の栄養状態把握が可能である。しかし、測定前にアルコールを摂取すると、葉酸欠乏でないにもかかわらず、低値を示すことがある²。

² Bailey (1990)

1 - 3 - 3 各国における神経管閉鎖障害の出生状況

国際先天異常監視機構(International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring : ICBDMs)は、1974年に設立された先天異常モニタリングのためのNGOである。現在、全世界で30地域が登録され、各国の先天異常の発生率が経時的に観察されている。ICBDMSの登録情報から、11地域における神経管閉鎖不全(無脳症と二分脊椎)の発生状況を1987～1996年まで比較を行ったRosanoら³⁾の報告³⁾によると、観察期間中に神経管閉鎖不全の出生率の低下傾向が見られたのは、米国(アトランタ)、英国、ハンガリー、日本、オランダ北部であり、一方南米では増加傾向が指摘されている(表1-2参照)。これは、表1-2の中で示されているPRRが1をこえる場合である。本報告では、南米を除く調査地域のほとんどがいわゆる先進国に属しており、他の発展途上地域の先天異常の状況は明らかではない。しかし、他の発展途上国においても南米同様に増加傾向を示す恐れのある地域が存在することが予想される。

表1-1 諸外国における葉酸摂取に対する取り組み

国名・年	対象者	勧告値(1日)	勧告内容
オーストリア (1994年)	妊娠を計画している・妊娠しそうな女性	0.5mg以上	葉酸を多く含む食品及び0.5mgサプリメント
カナダ (1993年)	すべての女性 妊娠を計画している女性	提示なし 0.4/0.8mg以上*	葉酸を多く含む食品及びサプリメント
中国 (1993年)	妊娠を計画している女性	0.4mg以上	サプリメント
アイルランド (1993年)	妊娠しそうな女性	0.4mg以上	葉酸を多く含む食品及び葉酸強化食品及び0.4mgサプリメント
ニュージーランド (1993年)	妊娠を計画している女性	5.0mg	5mgの錠剤。 妊娠期間中は葉酸を多く含む食事及び5mgの錠剤
ノルウェー (1993年)	すべての女性	0.4mg	葉酸を多く含む食品
南アフリカ (1993年)	すべての女性	0.4mg	サプリメント
オランダ (1993年)	妊娠を計画している女性	0.5mg以上	0.5mgサプリメント
英国 (1992年)	妊娠を計画している女性	0.4mg以上	葉酸を多く含む食品及び葉酸強化食品及び0.4mgサプリメント。2000年～穀類製品100gあたり0.24mgの葉酸を添加
米国(CDC) (1992年)	すべての女性	0.4mg	食品、強化食品、サプリメント 1996年～穀類製品100gあたり0.14mgの葉酸を添加

*カナダは妊娠を計画している女性は葉酸を含むサプリメントについて相談するべきであるとしている。医師への情報の中で、1日0.4mgの投与が有益であるようだとしているが、個々の対応についてはその最大の予防効果が期待される0.8mgまでの投与量を選択することもできるとしている。

³⁾ Rosano et al (1999)

表 1 - 2 Time trend analysis: cases and rates by registry and by year- Anencephaly and Spina bifida⁴

Registry	1988		1989		1990		1991		1992		1993		1994		1995		1996		total cases rates	PRR* 895% CI)	
	cases	rates																			
England and Wales	622	8.93	521	7.54	510	7.19	516	7.35	465	6.72	436	6.44	376	5.63	419	6.43	161	4.93	4026	6.93	0.95 (0.93,0.96)
France-Central East	52	5.70	38	3.80	58	5.39	62	5.78	60	5.72	67	6.73	66	6.61	64	6.27	26	4.96	493	5.70	1.03 (1.00,1.07)
France-Paris	29	7.04	42	10.06	46	10.91	38	9.00	38	9.27	35	8.70	38	9.41	41	10.16	16	15.87	323	9.52	1.03 (0.98, 1.08)
France-Strasbourg	10	7.36	11	8.19	12	8.71	12	8.71	17	12.38	12	9.13	11	8.50	10	7.69			95	8.85	1.01 (0.92, 1.10)
Hungary	110	8.79	74	5.97	64	5.06	78	6.10	28	2.29	30	2.55	34	2.93	28	2.49	17	3.02	463	4.50	0.84 (0.80, 0.87)
Israel	3	8.03	3	7.51	3	8.02	1	3.24	0	0.00	1	3.37	3	3.55	3	10.66	1	7.39	16	5.80	0.97 (0.78, 1.20)
Japan	130	9.40	102	8.73	103	8.92	95	7.82	73	7.07	76	6.74	75	6.60	72	6.98	26	5.88	752	7.76	0.95 (0.92, 0.97)
North Netherlands	22	18.94	17	8.90	24	12.21	27	13.58	17	8.87	13	6.70	12	6.21	16	8.36	9	9.40	157	10.01	0.91 (0.85, 0.97)
Norway	40	6.89	51	8.52	37	6.03	44	7.18	53	8.76	31	5.16	55	9.09	60	9.88	21	6.75	392	7.63	1.02 (0.98, 1.07)
South America	60	13.74	67	13.77	101	16.37	92	11.57	155	15.56	195	16.55	208	17.92	217	19.53	113	16.01	1208	16.14	1.04 (1.02, 1.07)
USA-Atlanta	32	8.73	24	6.30	30	7.74	23	6.01	22	5.76	24	6.14	20	5.02	15	3.77	12	5.97	202	6.14	0.93 (0.88, 0.98)
Total	1110		950		988		988		928		920		896		945		402		8127		

*PRR = Prevalence ate ratio for annual change according to Poisson regression model

⁴ *ibid.*

2. ナイアシン、ペラグラ

2 - 1 ペラグラとは

ナイアシンはビタミンB群の一種であり、体内での糖質代謝、脂質のエネルギー代謝を促進する働きを持っている。これが不足すると体の各組織における酸化還元反応がうまく行われなくなる。ペラグラとは、ナイアシンの不足によって起こる皮膚疾患、下痢、痴呆などの症状を伴う栄養疾患である。特にトウモロコシやソルガムを主食としている地域に発生するのが特徴である。トウモロコシに含まれているナイアシンは体内で吸収されない化合物となっているため、トウモロコシに依存した食生活ではナイアシン欠乏に陥る可能性が高くなる。

ナイアシンはトリプトファン(たんぱく質の構成成分であるアミノ酸の一つ)からも体内で合成されるので、トウモロコシを多食してもたんぱく質食品を十分に摂っている場合はナイアシン欠乏になることはない。またソルガムはある程度のトリプトファンを含んでいるが、過剰に含まれているロイシンがトリプトファン代謝を阻害し、結果的にトリプトファンからのナイアシン合成を抑制している。そのためにソルガムの多食でもナイアシン欠乏が起こる可能性がある。トウモロコシ食と同様、たんぱく質食品を含めた多様な食品の摂取で、ペラグラの発生を防ぐことができる。

2 - 2 ペラグラの発生

現在どの程度の割合で発生しているかは不明であるが、途上国のトウモロコシ多食地域でペラグラが発生していることは確実である。JICAの支援を受けたタンザニアでのペラグラ調査の結果からは、地域的ばらつきはあるが、深刻な地域では20-30%の住民がペラグラに侵されていることが判明した。タンザニアに限らずその他の途上国でもペラグラが発生し、住民の健康が阻害されている可能性は十分考えられる。ペラグラは、古くは1700年代にヨーロッパで発生していた記録があるが、1900年台前半に米国でも発生していることが報告されている。

最近のペラグラに関する論文は臨床的なものが中心で、発展途上国のペラグラ問題に関する調査報告書はほとんど見当たらない。タンザニアで発生している事実から、調査報告書が存在しないのは発生が存在しないからではなく、主要な援助機関が重視しておらず調査や対策が行われていないためだといえる。タンザニアのJICA支援の調査から、ペラグラ患者の半数以上の人が、ペラグラが食事に由来する栄養障害であることを認識していない事実や、ヘルスセンターや近隣の病院ではナイアシン剤治療やその予防対策が全く行われていないことが明らかとなった。このようなことから、栄養教育やその予防対策が非常におそろかになっていると言えよう。

2 - 3 ペラグラの臨床的特長

ペラグラ患者が適切な処置を受けなかった場合、いろいろな器官に障害を受け、死に至る場合もある。ナイアシンは、組織や器官の細胞の機能代謝に重要な役割を果たす物質であるため、ナイアシン不足は様々な組織の機能に影響を及ぼすことになる。最も特徴的な症状は皮膚障害(炎)である。特に日光に曝された部位が皮膚障害を起こすのが典型的な症状である。また、神経機能が障害を受けるため、軽いものであれば不快感、無感動、倦怠感という症状を伴い、重いもので妄想、幻覚、痴呆、昏睡と言う症状を伴う。さらに、消化器系が障害された場合は吸収障害や下痢症を伴う。子どもがこれらの障害を受けた場合は、結果的に成長不良を起こすことになる。

ペラグラは女性、子ども、老人と言った弱者グループにかかりやすいのを特徴としている。トウモロコシ多食地域の貧困社会にはペラグラが人々の健康と社会生活を脅かしている可能性が非常に高いと言える。

2 - 4 ペラグラ予防・防止のために必要な取り組み

ペラグラの発生、蔓延を防止するためには次のような取り組みが必要と考えられる。まず、トウモロコシやソルガム多食地域でのペラグラ発生状況を把握し、人々の社会生活や健康にどのような影響を及ぼしているのかを明らかにすることが第一歩である。これらは、必要な支援内容、項目を検討する土台となる。既にペラグラが発生していると判明している地域に対しては、治療および予防対策を積極的に行う。どのような予防法が最も効果的であるか知るために、介入試験を同時に実施する。栄養分野では国際機関やUSAIDが積極的に改善手法を開発してきたが、我が国はこの点でだいぶ遅れをとっている。

ペラグラ問題は重要な問題でありながら他の援助機関が全く手をつけていない分野のため、他の援助機関に先駆けて我が国特有の改善手法を開発して広く普及することを試み、ペラグラ対策法を日本発の手法としてこの分野のイニシアティブをとることが有効であろう。

3. フッ化物

3 - 1 環境中におけるフッ化物

フッ素は地殻を構成している元素のうち17番目に多い元素で、その割合は0.03%とされている。また、海水中では12番目に多く溶存している元素であり、海水中における濃度は約1.3ppmである。フッ素は反応性の強い元素であり、元素単体(気体: F_2)の状態では自然界に存在することはほとんどない。フッ化物ないしフッ化物イオンの状態では自然中に広く分布している。そのため、本章では特に元素としての「フッ素」の性質について述べる場合以外は、「フッ化物」という呼称で統一する。

3 - 2 う蝕予防効果の発見

フッ化物と健康問題との関わりは、20世紀前半の米国におけるう蝕と歯のフッ素症(いわゆる斑状歯、dental fluorosis: 後述)と飲料水中のフッ化物に関する疫学研究により明らかとなった。20世紀の初頭に同一水源を利用している地域一帯において歯の着色が発見され、その後、着色歯を有する人たちはう蝕が少ないこと、原因物質は飲料水中に含まれるフッ化物であることが判明した。さらに、これらの関係について広範囲な地域において疫学調査が行われ、量的な関係を分析したところ、水道水中のフッ化物濃度が1ppm前後だと、う蝕も少なく歯のフッ素症の発症も抑制されることが判明した。この自然現象を応用し、水道水中のフッ化物濃度を至適なレベルに調整する方法が水道水フッ化物添加(water fluoridation)であり、1945年に米国において開始された。水道水フッ化物添加から始まったフッ化物によるう蝕予防方法は、その後、全身的应用としてフッ化物食塩添加(salt fluoridation)やフッ化物補充剤(fluoride supplement)などが、また局所応用としてフッ化物配合歯磨剤、フッ化物洗口、フッ化物歯面塗布など、様々な応用方法が開発され、世界各国に普及している。ちなみに、水道水フッ化物添加は、米国疾病管理予防センター(Centers of Disease Control and Prevention: CDC)が定めた20世紀における公衆衛生の10大偉業の1つに認められている⁴。

3 - 3 フッ化物の摂取源と生体内での吸収

フッ化物の主な摂取源は、大気環境、飲食物、歯科用フッ化物製剤である⁵。大気環境からの摂取()は、通常的环境では非常に少ない。飲食物()では飲用(飲料水、飲料品、母乳)食事により経口的に摂取される。海水魚や茶は豊富な供給源であるが、主な供給源は飲料水である。歯科用フッ化物

⁴ CDC(1999)

⁵ 荒川(1998)

製剤)については、フッ化物補充剤、フッ化物配合歯磨剤、フッ化物洗口剤など、歯科的な予防処置により摂取される。

摂取されたフッ化物の吸収度(生物学的利用能:Bioavailability)は、フッ化物の種類、食品の性状、同時に摂取した食品、空腹状態、胃内のpHなどの影響を受けるといわれ、液状の食品よりも固形状の食品のほうが吸収が悪い。

摂取されたフッ化物は、胃腸から血中に吸収され、血清中のフッ化物濃度は吸収後30分でピークに達し、6時間以内で元に戻る。血中のフッ化物は、硬組織(歯、骨)からの取り込みと腎による排泄によって血清中から除かれる。そのため、体内に残ったフッ化物のほとんどは骨や歯に含まれている。

3 - 4 フッ化物の欠乏症と過剰摂取

3 - 4 - 1 フッ化物欠乏症

フッ化物は、WHOなどいくつかの専門機関・団体では必須栄養素として位置づけている。しかし、必須栄養素とみなすべきではないとする考え方も一部の権威から出されている。その理由は、この元素単独で解消される欠乏状態を起こすことがないからである。したがって、米国医学協会の食物栄養委員会(Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine)は、飲料水中に至適濃度(約1ppm程度)のフッ化物が含まれているとう蝕の発症率が顕著に低下することから、フッ化物はう蝕の予防に必須、また骨粗鬆症の予防についても、おそらく必須としている⁶。

表3 - 1は、同委員会で発表された飲食物から摂取するフッ化物摂取量の参考値である⁶。

表3 - 1 飲食物からのフッ化物摂取量の参考値

年齢群	参考体重 *	AI : 至適採取量 (mg / 日)	UI : 上限摂取量 (mg / 日)
0 ~ 6 か月	7	0.01	0.7
6 ~ 12 か月	9	0.5	0.9
1 ~ 3 歳	13	0.7	1.3
4 ~ 8 歳	22	1	2
9 ~ 13 歳	40	2	10
少年 14 ~ 18 歳	64	3	10
少女 14 ~ 18 歳	57	3	10
男性 19 歳以上	76	4	10
女性 19 歳以上	61	3	10

至適摂取量(AI)は軽度の歯のフッ素症を起こすことなくう蝕を減らすために必要な一日の摂取量で、0.05mg/kg/dayに設定されている。この値に平均体重を乗じた値がAI(至適摂取量)である。また、副作用(斑状歯、骨硬化症)が生じないレベルの量である許容上限摂取レベル(UL)は、幼児、小児から8歳まで、0.10mg/kg/dayに設定されている。それ以上の子どもや成人では、歯の形成(石灰化)期を過ぎており歯のフッ素症の心配はないため、体重に関わらず 10mg/day に設定されている。

また飲料水中のフッ化物濃度は、WHO では上限が 1.5ppm、至適濃度が 0.5 ~ 1.0ppm と定められている^{7, 8}。濃度の設定は国によって異なり、例えば米国では上限が4.0ppm、至適濃度が0.7 ~ 1.2ppmである⁹。

⁶ Institute of Medicine, Food and Nutrition Board(1997)

⁷ WHO(1997)

⁸ 高江洲監修(1995)

⁹ Reeves(1986)

3 - 4 - 2 毒性

フッ化物の過剰蓄積(フッ素症 : fluorosis)は、フッ化物の摂取量と期間に比例して歯と骨に起こる。

歯のフッ素症(dental fluorosis)は、フッ化物を多量摂取している時期に石灰化されている永久歯で最も顕著に認められる。乳歯は、非常に多量に摂取した場合にのみ影響を受ける。最も初期の変化は、エナメル質表面にみられるチョーク様の白斑で、症状が重度になると、これらの白斑に褐色斑が伴ったりエナメル質に実質欠損が生じるようになり、特徴的な外観を呈す。

骨フッ素症(skeletal fluorosis)は、歯のフッ素症が生じるレベルよりも大量のフッ化物を成人が長期間摂取した場合に生じる。10 ~ 20ppm のフッ化物を含む飲料水を少なくとも 10 年以上毎日摂取していると、運動障害を伴う重度の骨フッ素症が生じると推定されている。

3 - 4 - 3 フッ化物の適正摂取に向けた取り組み

フッ化物の適正摂取は、う蝕と斑状歯の予防のために非常に重要である。

う蝕予防のためには、フッ化物の全身応用(水道水フッ化物添加、食塩フッ化物添加、フッ化物補充剤)と局所応用(フッ化物配合歯磨剤、フッ化物洗口、フッ化歯面塗布など)をうまく組み合わせて応用していくことが必要である。とくに乳幼児期における応用については、水道水フッ化物添加が実施されているか否かにより適正な投与量が変わってくるので注意が必要である。フッ化物補充剤については、米国では表 3 - 2 に示したガイドラインが定められている¹⁰。

表 3 - 2 飲料水中のフッ化物濃度別にみたフッ化物補充剤の推奨投与量

年齢	< 0.3ppm	0.3-0.6ppm	> 0.6ppm
0 ~ 6ヶ月	None	None	None
6ヶ月 ~ 3歳	0.25mg/day	None	None
3 ~ 6歳	0.50mg/day	0.25mg/day	None
6 ~ 16歳	1.0mg/day	0.50mg/day	None

天然に過剰なフッ化物が存在する場合、歯のフッ素症のリスクが高まるため、フッ化物濃度を調整する必要がある。上水道の供給システムが整っている場合には、除フッ素システムを整備する必要がある。しかし、上水道の設備自体が整っていない場合には、家庭用の除フッ素装置が開発されているが、新たな水源の開発や天水などの他の水の有効利用が推奨される⁸。

また、まれに工場の排出ガス・廃液で環境中のフッ化物が過剰になるケースもあるが、これらの規制が必要であることはいうまでもない。

¹⁰ CDQ(2001)