

平成16年度厚生労働科学研究費（循環器疾患等総合研究事業）
日本人の食事摂取基準（栄養所要量）の策定に関する研究
主任研究者 柴田 克己 滋賀県立大学 教授

IV. 研究協力者の報告書.

1. 中高年者のビタミン摂取量と生活習慣病

研究協力者 廣瀬潤子 滋賀県立大学 助手

研究要旨

中高年は生活習慣病の危険因子の一部が異常域あるいは異常域近傍にあるが、医療処置などを受けていない人が多い。そのような人が水溶性ビタミンを飽和量摂取し続けることによって生活習慣病発症の予防や進行をおさえることができるか否かを調査した。被験者7名（男性5名，女性2名，30才～67才）で，所定のビタミン剤を摂取するほかは生活スタイルの規定は行わず，ビタミン剤を摂取後に血液生化学検査，血中ビタミンおよび尿中ビタミン量を測定した。摂取開始81日目の血液生化学検査値において，生活習慣病危険因子とされる検査項目で大きな変化は認められなかった。生活習慣病危険因子の改善効果についての検討にはさらに長期にわたって観察が必要であると思われる。また，調査途中者の解析続行，および被験者の数を増やす必要がある。

A. 目的

現在、多くの中老年者が、いくつかの生活習慣病の危険因子を抱えている。そのような異常域あるいは異常域近傍にあるが医療処置を受けていない者が水溶性ビタミンを飽和量摂取し続けることにより、生活習慣病発症を予防・軽減できるかを調査する。

B. 実験方法

1. 被験者

今回の実験の趣旨を理解し、医師が健康と判断した人について、本人の同意を得て、ヘルシンキ宣言に則って実験を行った。朝食、昼食、夕食後に所定のビタミン製剤(表1) 1錠を服用し、ほかにビタミン製剤を摂取しないこと以外は生活スタイルの規定は行わなかった。服用開始後一定期間の後に採血および採尿を行い、血液生化学検査、血液中および尿中ビタミン量を測定した。採尿方法については、平成15年度厚生労働科学研究費補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 日本人の水溶性ビタミン必要量に関する基礎的研究 平成15年度 総括・分担研究報告書に記載されている方法で行った。今回参加した被験者は7名(男性5名、女性2名、年齢は30代女性2名、40代1名、50代3名、60代1名)であった。

2. 検査項目および測定方法

血液生化学検査および血中ビタミン量の一部の測定は、三菱化学 BCL に依頼した。検査項目は、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、MCV、MCH、MCHC、総蛋白、アルブミン (BCG法)、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、AST、ALT、 γ -GTP、コリンエステラーゼ、クレアチニン、尿酸、ホモシステイン、グルコース、ヘモグロビン A1c (HbA1c)、総脂質、中性脂肪 (TG)、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、ビタミン B₁₂、葉酸、総ビリルビンである。

ビタミン B₁₂ については CLIA 法 (Chemiluminescence immunoassay) で測定した。その原理は、血清試料に水酸化ナトリウム溶液とジチオスレイトールを加え、血清中のビタミン B₁₂ と結合しているタンパク質を変性させ、ビタミン B₁₂

をすべて遊離状態とする。次に、磁性鉄微粒子でコーティングした精製豚内因子とアクリジニウムエステルビタミン B₁₂ (シアノコバラミン) を加え、磁性鉄微粒子に結合したビタミン B₁₂ 内因子に対し、競合的に反応させる。磁性鉄粒子でコーティングした精製豚内因子に結合した血清中のビタミン B₁₂、アクリジニウムエステル標識ビタミン B₁₂ および内因子に結合しなかったアクリジニウムエステルの分離は、磁力を用いて行った。上清部分にある内因子に結合しなかったアクリジニウムエステル標識ビタミン B₁₂ は除去した。次に下層に酸化剤として過酸化水素および硝酸、酸化補助剤として水酸化ナトリウムを加えると、アクリジニウムエステルは酸化され、結合開裂を生じ、励起状態の中間体を形成する。この中間体が基底状態に戻るときに発光するので、その光量を計測し、検量線よりビタミン B₁₂ の含量を求めた。

葉酸は CLIA 法 (Chemiluminescence immunoassay) で測定した。原理はビタミン B₁₂ とほぼ同様の原理を用いているが、牛乳由来の葉酸結合タンパク質、アクリジニウムエステル標識葉酸 (プロテイルモノグルタミン酸) を用いて行い、試料中の葉酸含量を求めた。

尿中ビタミン B₁、B₂、B₆、B₁₂、C、パントテン酸、ビオチン、葉酸、および血液中ビタミン B₁、ビタミン B₂、ビタミン B₆、C、パントテン酸、ビオチン、NAD 量については、平成15年度厚生労働科学研究費補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 日本人の水溶性ビタミン必要量に関する基礎的研究 平成15年度 総括・分担研究報告書 II. 水溶性ビタミン関連物質の定量方法に報告された方法に従った。

C. 結果と考察

被験者の主観的健康状態

水溶性ビタミン剤摂取は最長の人で5ヶ月経過したが、被験者からの体調変化についての報告はなかった。

血液生化学検査

水溶性ビタミン剤摂取開始直後の検査では被験者 A、B、D において、生活習慣病発症と関連が深い検査項目について2項目以上が検査基準値から外れていた。C はすべ

ての項目が基準値内であった。また、2回以上測定のできたAとDについては、摂取開始から10日目、81日目での測定値では大きな変化はみとめられなかった。(表2、A~D)

血液中ビタミン量

ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、ビタミンC、ビオチン、葉酸、NADは被験者A~Dのほぼすべてにおいて厚生労働科学研究費補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 日本人の水溶性ビタミン必要量に関する基礎的研究 平成13~15年度 総括・分担研究報告書第六次改定日本人の栄養所要量・食事摂取基準に従った規定食を投与したときの血液中水溶性ビタミン量、成人男女(学生)で行った実験で得られた血液中の量に近い値であった。

尿中ビタミン排泄量

測定の終了したビタミンB₁、B₂は平成15年度厚生労働科学研究費補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 日本人の水溶性ビタミン必要量に関する基礎的研究 平成14年度 総括・分担研究報告書 水溶性ビタミン値の妥当性を判断するために成人男女(学生)で行った実験で各ビタミンを栄養所要量摂取した時に得られた量を上回る値であり、過剰摂取分が尿中へ排泄されたと考えられる。しかし、通常の食事に加え、90mg/dayの投与のあったビタミンCは、食事摂取基準量投与された学生で行われた結果に比べ、中高年者の尿中への排泄量は少なかった。今回の被験者数が少ないことと、前回測定した尿中ビタミンC量は個人差があったのでそれらの点も考慮しなければならないが、中高年では、通常の食事からのビタミンC摂取量が少ないか、または学生に比べ必要量が高まっている可能性も考えられる。また、被験者BのビタミンB₂量は284.8nmol/dayと極端に低値であったが、原因は解析中である。

今回は被験者7名(ビタミン摂取開始直後の者3名は未測定)と非常に少なかったため、今後はさらに被験者の数を増やし、性別および年齢層も可能な限り均等に解析する必要がある。また、生活習慣病危険因子の改善の検討には長期の観察が必要だと思われる。この点についても、引き続き実

験を進めている。

D. 健康危機情報

特記する情報なし

E. 研究発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許予定

なし

2. 実用新案登録

なし

その他

なし

G. 引用文献

1. 厚生労働科学研究費補助金、効果的医療技術の確立推進臨床研究事業、日本人の水溶性ビタミン必要量に関する基礎的研究、平成14年度 総括・分担研究報告書、主任研究者 柴田克己、平成15年(2003)4月。
2. 厚生労働科学研究費補助金、効果的医療技術の確立推進臨床研究事業、日本人の水溶性ビタミン必要量に関する基礎的研究、平成13~15年度総合報告書、主任研究者 柴田克己、平成16年(2004)4月。
3. Shibata K, Fukuwatari T, Ohta M, Okamoto H, Watanabe T, Fukui T, Nishimuta M, Totani M, Ohishi N, Nakashima M, Watanabe F, Miyamoto E, Shigeoka S, Takeda T, Murakami M, Ihara H, and Hashizume N. Values of water-soluble vitamins in blood and urine of Japanese young men and women consuming a semi-purified diet based on the Japanese Dietary Reference Intakes. J. Nutr. Sci. Vitaminol., under contribution.

表1. 使用したビタミンのビタミン含量

	単位	第六次改定の所要量(A)	飽和点(B)	(B)/(A)	1錠当たりの含有量 (mg)
チアミン	mg/1000kcal	0.420	1.200	2.9	0.520
リポフラビン	mg/1000kcal	0.480	2.200	4.6	1.147
ピリドキシン	mg/g protein	0.017	0.066	3.9	0.980
ニコチンアミド	mg/1000kcal	6.300	34.500	5.5	18.800
パントテン酸	mg/day	5.000	24.000	4.8	6.333
プロイロモノグ ルタミン酸	mg/day	0.200	0.780	3.9	0.193
D(+)-ピオチン	mg/day	0.030	0.100	3.3	0.023
L-アスコルビン酸	mg/day	100.000	190.000	1.9	30.000
計					57.997

1 日摂取カロリ-2000kcal とした場合
 1 日摂取カロリ-2000kcal とした場合
 1 日のタンパク質必要量を 60 g とした場合
 1 日摂取カロリ-2000kcal とした場合

すべてのビタミンの値は塩の形ではない遊離の形の重量。

チアミン塩酸塩を使用する場合は $337.5/265.35=1.27$ 倍にする。

リン酸リポフラビンナトリウムを使用する場合は $478.33/376.4=1.27$ 倍にする。

塩酸ピリドキシンを使用する場合は $205.64/169.2=1.21$ 倍にする。

パントテン酸カルシウムを使用する場合は $476.54/436.4=1.09$ 倍にする。

表2. 水溶性ビタミン投与後の血液生化学検査および血液中と尿中ビタミン量 (A~D)

A 67才 1937/4/6生 摂取開始2004/10/1

血液生化学検査		
採血日	2004/10/12	2004/12/21
検査項目	測定値	測定値
白血球数	5000	5100
赤血球数	463	475
ヘモグロビン	15.0	15.3
ヘマトクリット	45.0	47.0
血液板数	14.8	17.4
MCV	97	99
MCH	32.4	32.2
MCHC	33.3	32.6
総蛋白	7.3	7.7
アルブミン: BCG法	4.6	4.5
A/G	1.7	1.4
AST (GOT)	30	32
ALT (GPT)	29	28
γ-GTP	39	41
コリンエステラーゼ	5004	5173
クレアチニン	0.83	0.84
尿酸	5.2	4.7
ホモシステイン	8.0	6.8
グルコース	95	98
HbA1c	5.1	5.1
総脂質	772	808
TG(中性脂肪)	127	144
総コレステロール	242	248
HDL-コレステロール	79	77
LDL-コレステロール	136	148
総ビリルビン	0.6	0.4

血液中ビタミン		
採血日	2004/10/12	2004/12/21
ビタミン	測定値	測定値
B ₁	151.1	159
B ₂	213.9	185.3
B ₆	233.6	
B ₁₂	0.386	0.394
C	54.4	
パントテン酸		
ピオチン	5.1	
葉酸	57.3	53.1
NAD	24.4	

尿中ビタミン		
採尿日	2004/10/6	測定値
ビタミン	測定値	単位
B ₁	787	nmol/day
B ₂	719.0	nmol/day
B ₆		
B ₁₂		
C	72.2	mol/day
パントテン酸		
ピオチン		
葉酸		nmol/day

空欄は未測定

表2-A. 水溶性ビタミン投与後の血液生化学検査および血液中・尿中ビタミン量

血液生化学検査

採血日	2004/12/21	測定値	単位
検査項目			
白血球数	7300		/
赤血球数	530		$\times 10^4 / l$
ヘモグロビン	15.6		g/dl
ヘマトクリット	45.7		%
血漿板数	19.3		$\times 10^4 / l$
MCV	86		f l
MCH	29.4		pg
MCHC	34.1		%
総蛋白	7.7		g/dl
アルブミン:BCG法	4.4		g/dl
A/G	1.3		
AST(GOT)	33		IU/l
ALT(GPT)	33		IU/l
γ -GTP	51		IU/l
コリンエステラーゼ	5813		IU/l
クレアチニン	0.83		mg/dl
尿酸	7.5		mg/dl
ホモシステイン	6.4		nmol/ml
グルコース	107		mg/dl
HbA1c	4.9		%
総脂質	475		mg/dl
TG(中性脂肪)	108		mg/dl
総コレステロール	129		mg/dl
HDL-コレステロール	37		mg/dl
LDL-コレステロール	75		mg/dl
総ビリルビン	0.6		mg/dl

血液中ビタミン

採血日	2004/12/21	測定値	単位
ビタミン			
B ₁	75.0		pmol/ml ※全血1mlあたり
B ₂	161.2		pmol/ml ※全血1mlあたり
B ₆			nmol/L ※血清1Lあたり
B ₁₂	0.215		pmol/ml ※血清1mlあたり
C			mol/L ※血漿1Lあたり
パントテン酸			ng/ml ※血清1mlあたり
ピオチン	34.0		pmol/ml ※血清1mlあたり
葉酸			
NAD			

尿中ビタミン

採尿日	2004/11/14	測定値	単位
ビタミン			
B ₁	992		nmol/day
B ₂	284.8		nmol/day
B ₆			
B ₁₂			
C			mol/day
パントテン酸			
ピオチン			
葉酸			nmol/day

空欄は未測定

表2-B. 水溶性ビタミン投与後の血液生化学検査および血液中・尿中ビタミン量

C

57才 1947/2/12生

撮取開始2004/10/23

血液生化学検査

採血日	2004/12/21	単位
検査項目	測定値	単位
白血球数	5700	/l
赤血球数	494	$\times 10^4/l$
ヘモグロビン	15.7	g/dl
ヘマトクリット	47.4	%
血漿板数	21.5	$\times 10^3/l$
MCV	97	fl
MCH	31.8	pg
MCHC	32.9	%
総蛋白	7.6	g/dl
アルブミン: BCG法	4.5	g/dl
A/G	1.5	
AST (GOT)	29	IU/l
ALT (GPT)	36	IU/l
γ -GTP	66	IU/l
コリンエステラーゼ	5377	IU/l
クレアチニン	0.94	mg/dl
尿酸	5.9	mg/dl
ホモシステイン	10.0	nmol/ml
グルコース	89	mg/dl
HbA1c	5.1	%
総脂質	646	mg/dl
TG(中性脂肪)	104	mg/dl
総コレステロール	210	mg/dl
HDL-コレステロール	60	mg/dl
LDL-コレステロール	128	mg/dl
総ビリルビン	1	mg/dl

血液中ビタミン

採血日	2004/12/21	単位
ビタミン	測定値	単位
B ₁	142.0	pmol/ml
B ₂	248.4	pmol/ml
B ₆	139.1	nmol/L
B ₁₂	0.71	pmol/ml
C		mol/L
パントテン酸		
ピオチン	3.9	ng/ml
葉酸	195.3	pmol/ml
NAD	35	nmol/ml

尿中ビタミン

採尿日	2004/11/23	単位
ビタミン	測定値	単位
B ₁	3185	nmol/day
B ₂	8316.4	nmol/day
B ₆		
B ₁₂		
C		mol/day
パントテン酸		
ピオチン		
葉酸		nmol/day

空欄は未測定

表2-C. 水溶性ビタミン投与後の血液生化学検査および血液中・尿中ビタミン量

D 53才 1951/8/27生 採取開始2004/10/1

血液生化学検査

採血日	2004/10/4	2004/10/12	2004/12/21	単位
検査項目	測定値	測定値	測定値	
白血球数	6500	5700	6000	/
赤血球数	527	516	532	$\times 10^4 / l$
ヘモグロビン	16.2	15.6	15.9	g/dl
ヘマトクリット	47.2	46.6	48.7	%
血漿板数	22.0	24.1	25.7	$\times 10^4 / l$
MCV	90	90	92	fl
MCH	30.7	30.2	29.9	pg
MCHC	34.3	33.5	32.6	%
総蛋白	7.2	6.9	6.9	g/dl
アルブミン: BCG法	4.9	4.8	4.6	g/dl
A/G	H 2.1	H 2.3	2	
AST (GOT)	16	16	16	IU/l
ALT (GPT)	14	13	15	IU/l
γ -GTP	20	19	20	IU/l
コリンエステラーゼ	5913	5580	5525	IU/l
クレアチニン	1.00	0.94	0.94	mg/dl
尿酸	6.3	6.5	6.2	mg/dl
ホモステイン	7.4	7.5	6.5	nmol/ml
グルコース	82	80	78	mg/dl
HbA1c	4.6	4.6	4.5	%
総脂質	632	625	709	mg/dl
TG(中性脂肪)	100	115	155	mg/dl
総コレステロール	212	203	216	mg/dl
HDL-コレステロール	48	46	47	mg/dl
LDL-コレステロール	149	136	140	mg/dl
総ビリルビン	H 1.7	H 1.3	1.3	mg/dl

血液中ピタミン

採血日	2004/10/12	2004/12/21	単位
ピタミン	測定値	測定値	
B ₁	151.1	90.0	pmol/ml
B ₂	213.9	208.2	pmol/ml
B ₆	233.6		nmol/L
B ₁₂	0.336	0.420	pmol/ml
C	54.4		mol/L
パントテン酸			
ピオチン	5.1		ng/ml
葉酸	67.9	117.0	pmol/ml
NAD	24.4		nmol/ml

尿中ピタミン

採尿日	2004/10/6	単位
ピタミン	測定値	
B ₁	787	nmol/day
B ₂	719.0	nmol/day
B ₆		
B ₁₂		
C		mol/day
パントテン酸		
ピオチン		
葉酸		nmol/day

空欄は未測定

表2-D. 水溶性ピタミン投与後の血液生化学検査および血液中・尿中ピタミン量

平成 16 年度厚生労働科学研究費（循環器疾患等総合研究事業）
日本人の食事摂取基準（栄養所要量）の策定に関する研究
主任研究者 柴田 克己 滋賀県立大学 教授

IV. 研究協力者の報告書

2. ヒト尿中のビタミン排泄量に関する研究

研究協力者 廣瀬潤子 滋賀県立大学 助手

研究要旨

自由摂取食事の 1 日尿中に排泄される女子学生のビタミン B₁, ビタミン B₂, ビタミン B₆ 異化代謝産物 4-PIC, ビタミン B₁₂, パントテン酸, 葉酸, ビオチン, ビタミン C の排泄量を調べた. その結果を下の表に示した.

	女子学生 ((平均値±SD, n = 28)
B ₁ (nmol/day)	556±361
B ₂ (nmol/day)	311±261
4-PIC (μ mol/day)	3.62±1.54
B ₁₂ (pmol/day)	62±30
パントテン酸 (μ mol/day)	12.5±3.7
葉酸 (nmol/day)	24.6±7.1
ビオチン (pmol/day)	79.6±29.4
ビタミン C (μ mol/day)	84±77

A. 目的

代謝が最も盛んな時期である、若年成人の尿中の水溶性ビタミンの値を知るために行った。前回(1,2), 第六次改定日本人の栄養所要量—食事摂取基準—に従った栄養素組成をまねた半合成食を投与した時の男女学生の尿中の水溶性ビタミン含量について報告したので、今回は、自由に食事を摂取させた時の値を求めた。

B. 実験方法

1. 被験者

今回の実験の趣旨を理解し、問診票に答えてくれた学生のうち、我々が健常と判断した学生について、本人の同意を得た。そして、ビタミン剤摂取が少なくとも1週間以上ないことを再度口頭で確認後、24時間尿を集めた。採尿は採尿日の2回目の尿から翌日の1回目の尿を集めた。排尿後、直ちに光を通さない黒色のボトル(J-BOTTLE, 1000 ml, ROUND, Wide Mouth Black HD-PE, NIKKO Co., Ltd.)に蓄尿していき、蓄尿中は水中で保存した。24時間尿を集め終わったら、直ちに容量を計測した。測定するビタミンの安定化のために以下の操作を直ちに行い、使用するまで -20°C で保存した。ビタミン B_1 、ビタミン B_2 、ビタミン B_6 の異化代謝産物である4-ピリドキシン酸(4-PIC)を測定するためには、1 mol/Lの HCl 0.9 mlを入れたPETチューブ(TP-80, (有)佐藤化成工業所)に原尿を8.1 ml入れ、十分に混合後、保存した。ビタミン B_{12} 、パントテン酸、ピオチンを測定するために、原尿を9 ml, PETチューブに入れて保存した。葉酸を測定するために、1 mol/Lのアスコルビン酸を0.9 ml入れたPETチューブに原尿を8.1 ml入れ、十分に混合後、保存した。ビタミンCを測定するために、10%メタリン酸を4 ml入れたPETチューブに原尿を4 ml入れ、十分に混合後、保存した。

被験者の女性(28名)の年齢の平均値 $\pm\text{SD}$ は 20 ± 0.2 歳、身長は 159 ± 5 cm、体重は 49.8 ± 5.4 kg、BMIは 19.7 ± 1.8 であった。なお、今回の採尿に際して、食事調査は行わなかった。

2. 尿中のビタミンの測定方法

平成15年度厚生労働科学研究費補助金、効果的医療技術の確立推進臨床研究事業、

日本人の水溶性ビタミン必要量に関する基礎的研究、平成15年度 総括・分担研究報告書に記載した方法に従った(3)。

C. 結果

1. 尿中のビタミン B_1 排泄量

図1に示したように、自由食摂取時の女子学生の1日尿中への総ビタミン B_1 排泄量は、 556 ± 361 nmol/day (平均値 $\pm\text{SD}$, $n=28$)であった。この値は、前回(1,2)の介入試験で 0.94 mg (3540 nmol)/dayの摂取量の時の値、 495 ± 212 nmol/dayと有意な差異は認められなかった。

2. 尿中のビタミン B_2 排泄量

図2に示したように、自由食摂取時の女子学生の1日尿中への総ビタミン B_2 排泄量は、 311 ± 261 nmol/day (平均値 $\pm\text{SD}$, $n=28$)であった。この値は、前回の(1,2)の介入試験で 1.2 mg(3188 nmol)/dayの摂取量の時の値、 580 ± 146 nmol/dayと比較して、有意に低い値であった。

3. 尿中のビタミン B_6 異化代謝産物 4-PIC排泄量

図3に示したように、自由食摂取時の女子学生の1日尿中への4-PIC排泄量は、 3.62 ± 1.54 $\mu\text{mol/day}$ (平均値 $\pm\text{SD}$, $n=28$)であった。前回(1,2)は4-PICを測定していないので、比較をすることはできないが、尿中の4-PICの栄養状態の指標としての適正值は 3 $\mu\text{mol/day}$ 以上という報告がある(4)。

4. 尿中のビタミン B_{12} 排泄量

図4に示したように、自由食摂取時の女子学生の1日尿中への総ビタミン B_{12} 排泄量は、 62 ± 30 pmol/day (平均値 $\pm\text{SD}$, $n=28$)であった。この値は、前回の(1,2)の介入試験で 2.4 μg (1.77 nmol)/dayの摂取量の時の値、 145 ± 49 pmol/dayと比較して、有意に低い値であった。

5. 尿中のパントテン酸排泄量

図5に示したように、自由食摂取時の女子学生の1日尿中へのパントテン酸排泄量は、 12.5 ± 3.7 $\mu\text{mol/day}$ (平均値 $\pm\text{SD}$, $n=28$)であった。この値は、前回の(1,2)の介入試験で 5 mg(22.8 μmol)/dayの摂取量の時の値、 16.9 ± 1.3 $\mu\text{mol/day}$ と比較して、有意に低い値であった。

6. 尿中の葉酸排泄量

図6に示したように、自由食摂取時の女

子学生の1日尿中への葉酸排泄量は、 24.6 ± 7.1 nmol/day (平均値 \pm SD, $n=28$)であった。この値は、前回の(1,2)の介入試験で食事性葉酸として $340 \mu\text{g}$ (770 nmol)/day の摂取量の時の値、 22.7 ± 2.7 nmol/day と比較して、差異は認められなかった。

7. 尿中のビオチン排泄量

図7に示したように、自由食摂取時の女子学生の1日尿中へのビオチン排泄量は、 79.6 ± 29.4 pmol/day (平均値 \pm SD, $n=28$)であった。この値は、前回の(1,2)の介入試験で $30 \mu\text{g}$ (123 nmol)/day の摂取量の時の値、 83 ± 23 pmol/day と比較して、差異は認められなかった。

8. 尿中のビタミンC排泄量

図8に示したように、自由食摂取時の女子学生の1日尿中へのビタミンC排泄量は、 $84 \pm 77 \mu\text{mol/day}$ (平均値 \pm SD, $n=28$)であった。この値は、前回の(1,2)の介入試験で 100 mg ($568 \mu\text{mol}$)/day の摂取量の時の値、 $140 \pm 51 \mu\text{mol/day}$ と比較して、有意に低い値であった。

D. 考察

水溶性ビタミンの必要量の研究を開始するに当たって、栄養状態の判定方法に関することを調べたが、欠乏状態の判定方法と混同されて論じられており、健康者の健康の維持のための判定方法が普及していないことに気づいた。欠乏の判定は血液中のビタミン量の低下となって現れるが、栄養状態の判定とはならない。欠乏症が現われてでは遅すぎるのである。栄養状態の判定では、欠乏状態が顕在化する前の状態を評価しなければならないことを痛感した。

そのためには、尿中に排泄されるビタミン量の基準値を決める必要がある。尿中の値で栄養状態を判定する際の欠点は、スポット尿での判定が困難なことである。1日尿を集めなければならないことである。しかしながら、採尿もなれば、苦にならない。特に男性では、直接ボトルに排泄可能である。女性においては、直接ボトルに排泄するにはロスという危険が伴うので、簡便な採尿方法の開発が必要である。

さて、尿中のニコチンアミドに関する研究は、すでに柴田らによる多くの報告があり、確立されている(5)。ナイアシンの場合、

ナイアシン活性を有する、すなわちビタミン体であるニコチンアミドとニコチン酸は推奨量程度の摂取量では検出限界以下である。ところが、異化代謝産物である N^1 -メチルニコチンアミド(MNA)、 N^1 -メチル-2-ピリドン-5-カルボキサミド(2-Py)及び N^1 -メチル-4-ピリドン-3-カルボキサミド(4-Py)の合計量は1日当たり $50 \mu\text{mol}$ 以上に達する。もし、これら3つの異化代謝産物の存在が知られていなければ、ナイアシンは尿中には排泄されず、尿はナイアシンの栄養状態の指標には適さない、ということになってしまう。これらの3つの化合物のうち、2-Pyと4-Pyは柴田が独自に合成し、独自に定量方法を開発したものである(6)。このことにより、ナイアシンの栄養状態の判定方法は、飛躍的に精度が上がった。ナイアシン栄養に関しては、上記の3つのナイアシン異化代謝産物の合計量が1日当たり $50 \mu\text{mol}$ 以上で、(2-Py + 4-Py)/MNA排泄量比が1.5を越えれば、良好と判断してよいことを明らかにした。

他の水溶性ビタミンに関する情報は乏しい。

ビタミン B_1 に関しては、米国・カナダの食事摂取基準(7)では、潜在性欠乏として 133 - 333 nmol/dayの値を、欠乏として 40 nmol/dayの値をあげている。今回のように、自由に食事を摂取させた時の女子学生の尿中へのビタミン B_1 排泄量は、最低の値が 118 nmol/day、最高値が 1314 nmol/dayであった。平均値 \pm SD値は 556 ± 361 nmol/day ($n=28$)であった。前回(1,2)の介入試験で 0.94 mg (3540 nmol)/dayの摂取量の時の値では、10名中1名が 286 nmol/dayと 333 nmol/dayよりも低い値を示した。今回の実験結果では、 333 nmol/dayよりも低い値を示したものが28名中4名いた。 118 , 223 , 287 , 331 nmol/dayであった。これらの実験結果から、ビタミン B_1 の栄養状態の尿中の値として、 300 nmol/day以上であれば、良好と判断して差し支えないと考えられる。つまり、現段階の実験結果では、成人では、ビタミン B_1 栄養状態の維持の目標として、1日尿中へのビタミン B_1 の排泄量が 300 nmol/day以上の摂取量を心がけるという意味である。

ビタミン B_2 に関しては、米国で約 1.5 mg/day のビタミン B_2 摂取量時において、1

日尿中への排泄量が 319 nmol/day であったという報告がある(8)。前回の(1,2)の介入試験で 1.2 mg(3188 nmol)/day の摂取時の値は 580±146 nmol/day であった。最低値は 366 nmol/day であった(1,2)。今回の値は 311±261 nmol/day (平均値±SD, n=28)であり、前回と比較して有意に低い値であった。これらのデータから、ビタミン B₂ の栄養状態の指標としての 1 日尿中へのビタミン B₂ 排泄量の値を、明確に設定することは困難であるが、暫定的に 350 nmol/day という数値を提示したい。

ビタミン B₆ に関しては、その異化代謝産物である 4-PIC の排泄量がビタミン B₆ 栄養状態の指標として利用できる。尿中の 4-PIC の栄養状態の指標としての適正值は 3 μmol/day 以上という報告がある(4)。この値は、我々が、男女学生に食事摂取基準に従った適正量のビタミン B₆ を投与した時の尿中の 4-PIC 値、男性で 3.72±0.90 μmol/day、女性で 3.33±0.33 μmol/day と報告した値(9)、および今回の自由食摂取時の女子学生の 1 日尿中への 4-PIC 排泄量が 3.62±1.54 μmol/day あったことを考えあわせると、ビタミン B₆ 栄養状態の指標として、1 日尿中への 4-PIC 排泄量を 3 μmol/day 以上に維持するという指標は妥当であると思われる。

ビタミン B₁₂ に関しては、6 人の健常人において、81.2~199.3 pmol/day であったという報告がある(10)。また、その報告(10)によれば、悪性貧血患者では 37 pmol/day 以下の数値であったとしている。自由食摂取時の女子学生の 1 日尿中への総ビタミン B₁₂ 排泄量は、62±30 pmol/day であった。この値は、前回の(1,2)の介入試験で 2.4 μg (1.77 nmol)/day の摂取量時の値は 145±49 pmol/day であり、最低値は 94 pmol/day であった。一方、男子学生の値は 93±31 pmol/day で、最低値は 69 pmol/day であった。これらのことから、ビタミン B₁₂ 栄養状態の指標として、1 日尿中のビタミン B₁₂ 排泄量の値を 70 pmol/day 以上に維持できる摂取量をめざすことを提言する。

パントテン酸に関しては、尿中への排泄量がパントテン酸の栄養状態の指標として適しているという明確な報告がある(11,12)。これらの報告によれば、成人健常者の 1 日尿中への排泄量は、10~20 μmol/day である。

今回の自由食摂取時の女子学生の 1 日尿中へのパントテン酸排泄量は、12.5±3.7 μmol/day あった。前回の(1,2)の介入試験で 5 mg(22.8 μmol)/day の摂取量の時の値は、女子で 16.9±1.3 μmol/day であり、最低値は 14.8 μmol/day であった。男子の介入試験においては、9.3±2.3 μmol/day であり、最低値は 6.2 μmol/day であった(1,2)。これらのことを総合すると、男子と女子ではパントテン酸必要量に差異がある可能性がある。つまり、男子の方が、パントテン酸の要求量が女子よりも高いと思われる。しかし、この点については、さらなる検討を加え後に、結論をだしたい。パントテン酸の栄養状態の指標としては、尿中への排泄量を用いることが適していることは明確であるが、どの値以上を目標とするかについても、男女差の点を考慮するか否かについても不明な点がある。ここでは、男女ともに、成人では、暫定的に 10 μmol/day 以上の排泄量を維持する摂取量を提言する。

葉酸の尿中排泄量に関して、11.3~90.7 nmol/day であったという報告がある(13)。今回の自由食摂取時の女子学生の 1 日尿中への葉酸排泄量は、24.6±7.1 nmol/day であった。一方、前回(1,2)の介入試験で食事性葉酸として 340 μg(770 nmol)/day の摂取量の時の値は 22.7±2.7 nmol/day であり、最低値は 20.4 nmol/day であった。これらのことから、葉酸の栄養状態を適切に保つには、成人では 1 日尿中への葉酸排泄量が 20 nmol/day 以上に維持できる摂取量を提言する。

ビオチンに関しては、今回の自由食摂取時の女子学生の 1 日尿中へのビオチン排泄量は、79.6±29.4 pmol/day であった。前回の(1,2)の介入試験で 30 μg(123 nmol)/day の摂取量時の値は 83±23 pmol/day であり、最低値は 54 pmol/day であった。これらのデータから、50 pmol/day 以上の 1 日尿中排泄量を維持できるビオチン摂取量を、ビオチンの栄養状態の維持のために提言する。

ビタミン C に関しては、自由食摂取時の女子学生の 1 日尿中へのビタミン C 排泄量は、84±77 μmol/day であり、図 8 に示したように非常にバラツキが目立った。摂取量に大きなバラツキがあったものと推察される。前回(1,2)の介入試験で 100 mg (568 μ

mol/day) の摂取量時の値は $140 \pm 51 \mu\text{mol/day}$ であり、最低値は $89 \mu\text{mol/day}$ であった。これらのデータから、ビタミンCの栄養状態を適切に維持できる指標としての尿中排泄量は $90 \mu\text{mol/day}$ を提言したい。まとめとして、表1に水溶性ビタミンの栄養状態の指標として、目標としたい尿中排泄量を示した。この表に示した尿中排泄量以上のビタミンを摂取することが、水溶性ビタミンの栄養状態を良好に保つ量であることを意味する。

E. 健康危機情報

特記する情報なし

F. 研究発表

1. 発表論文
なし
2. 学会発表
なし

G 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許予定
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

H. 引用文献

1. 厚生労働科学研究費補助金, 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業, 日本人の水溶性ビタミン必要量に関する基礎的研究, 平成14年度 総括・分担研究報告書, 主任研究者 柴田克己, 平成15(2003)年4月.
2. Shibata K, Fukuwatari T, Ohta M, Okamoto H, Watanabe T, Fukui T, Nishimuta M, Totani M, Kimura M, Ohishi N, Nakashima M, Watanabe F, Miyamoto E, Shigeoka S, Takeda T, Murakami M, Ihara H, Hashizume N. Values of water-soluble vitamins in blood and urine of Japanese young men and women consuming a semi-purified diet based on the Japanese Dietary Reference Intakes. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, under contribution.
3. 平成15年度厚生労働科学研究費補助金, 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業, 日本人の水溶性ビタミン必要量に関する基礎的研究, 平成15年度 総括・分担研究報告書, 主任研究者 柴田克己, 平成16(2004)年4月.
4. Leklem JE. (1990) Vitamin B-6: A status report. *J Nutr*, 120:1503-1507.
5. 厚生科学研究費補助金, 21世紀型医療開拓推進研究事業, 日本人の水溶性ビタミン必要量に関する基礎的研究, 平成13年度 総括・分担研究報告書, 主任研究者 柴田克己, 平成14(2002)年5月.
6. Shibata K, Kawada T, Iwaqi K. (1988) Simultaneous micro-determination of nicotinamide and its major metabolites, N¹-methyl-2-pyridone-5-carboxamide and N¹-methyl-4-pyridone-3-carboxamide, by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr*, 424:23-28.
7. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. The B vitamins and choline: overview and methods. In: Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: For thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, D. C., National Academy Press, 1998: 58-86.
8. Roufhead ZK, McCormick DB. (1991) Urinary riboflavin and its metabolites: effects of riboflavin supplementation in healthy residents of rural Georgia (USA). *Eur J Clin Nutr*, 45:299-308.
9. 厚生労働科学研究費補助金, 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業, 日本人の水溶性ビタミン必要量に関する基礎的研究, 平成13年度~15年度 総合研究報告書, 主任研究者 柴田克己, 平成16(2004)年4月.
10. Mollin DL, Ross GIM. (1952). The vitamin B₁₂ concentrations of serum and urine of normal and of patients with megaloblastic anaemias and other diseases. *J Clin Pathol*, 5:129-139.
11. Fry PC, Fox HM, Tao HG. (1976) Metabolic response to pantothenic acid deficient diet in humans. *J Nutr Sci Vitaminol*, 22:339-346.
12. Fox HM, Linkswiler H. (1961) Pantothenic acid excretion on three levels of intake. *J Nutr*, 75:451-454.
13. Tamura T, Stokstad EL. (1973) The availability of food in man. *Br J Haematol*, 25:513-532.

表1. 目標としたい水溶性ビタミン排泄量 (暫定値)

水溶性ビタミン	目標としたい1日尿中排泄量
ビタミンB ₁	300 nmol/day 以上
ビタミンB ₂	350 nmol/day 以上
ビタミンB ₆	3 μmol/day 以上 (ビタミンB ₆ の異化代謝産物である4-PIC)
ビタミンB ₁₂	70 pmol/day 以上
ナイアシン	50 μmol/day 以上 (異化代謝産物であるMNA, 2-Py, 4-Pyの合計排泄量)
パントテン酸	10 μmol/day 以上
葉酸	20 nmol/day 以上
ビオチン	50 pmol/day 以上
ビタミンC	90 μmol/day 以上

上記の値を維持できる摂取量が望まれる。

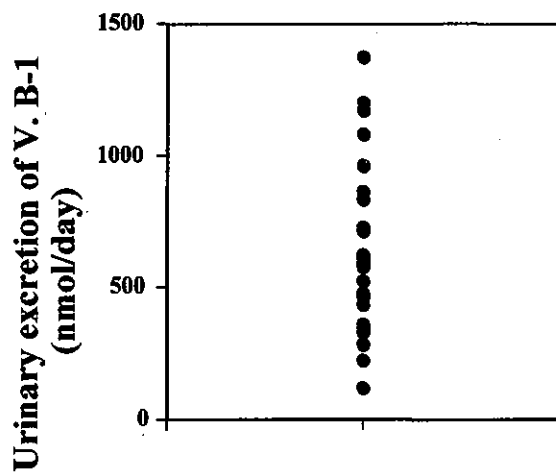


図1. 自由食摂取時の女子学生のビタミンB₁排泄量

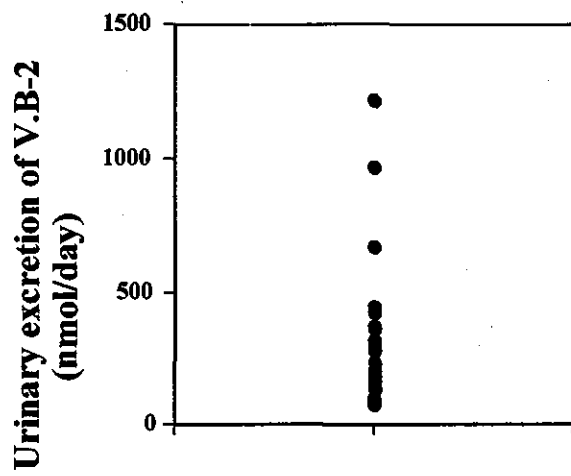


図2. 自由食摂取時の女子学生のビタミンB₂排泄量

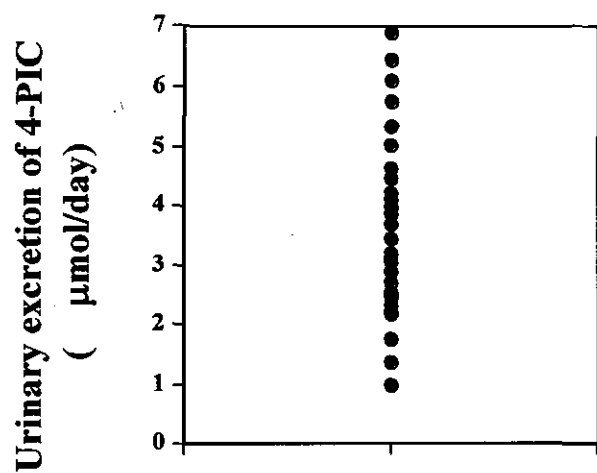


図3. 自由食摂取時の女子学生のビタミンB₆異化代謝産物4-PIC排泄量

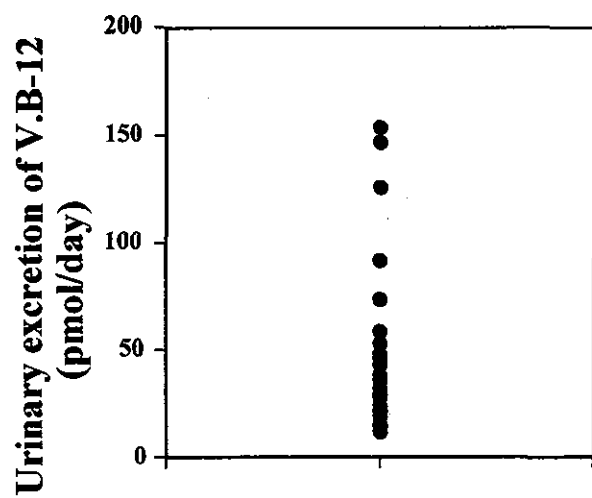


図4. 自由食摂取時の女子学生のビタミンB₁₂排泄量

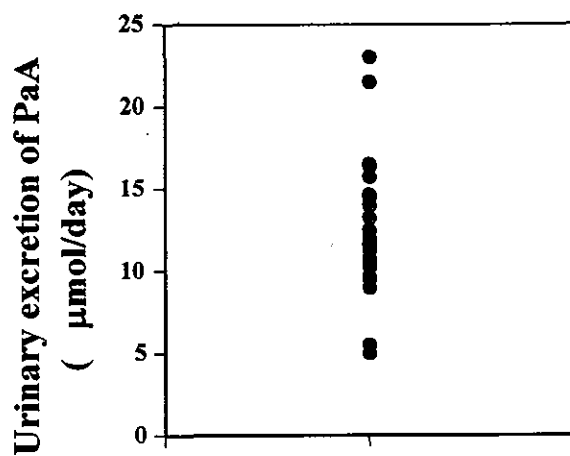


図5. 自由食摂取時の女子学生のパントテン酸排泄量

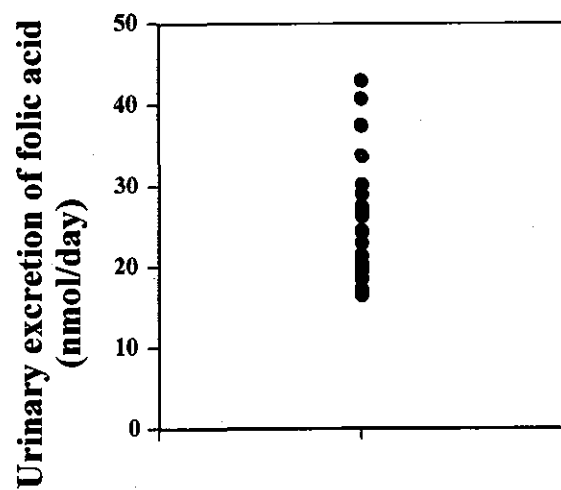


図6. 自由食摂取時の女子学生の葉酸排泄量

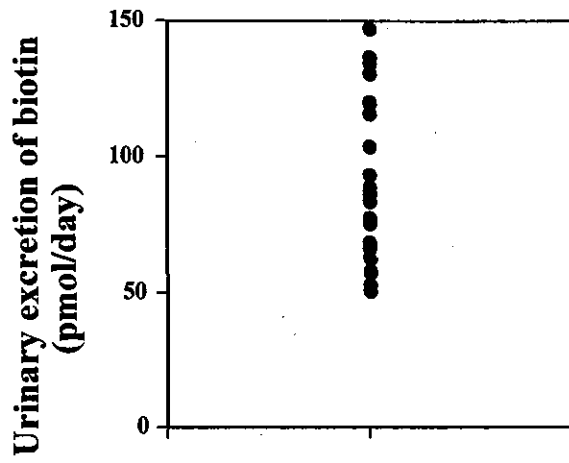


図 7. 自由食摂取時の女子学生のビオチン排泄量

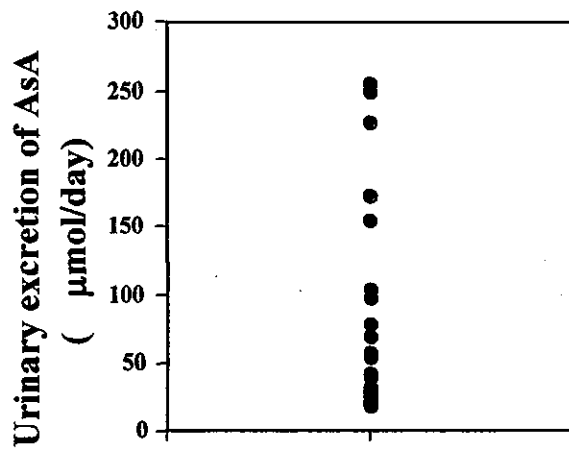


図 8. 自由食摂取時の女子学生のビタミン C 排泄量

平成16年度厚生労働省科学研究費（循環器疾患等総合研究事業）
日本人の食事摂取基準（栄養所要量）の策定に関する研究
主任研究者 柴田 克己 滋賀県立大学 教授

IV. 研究協力者の報告書

3. 糖尿病患者に対するエネルギー制限食における水溶性ビタミンの摂取量の検討
研究協力者 福井富穂 滋賀県立大学 助教授

研究要旨

近年糖尿病は増加の一途をたどっており、糖尿病重症化予防あるいは発症予防対策が急務となっている。糖尿病の治療は大きく食事療法、運動療法及び薬物療法があり、そのなかで食事療法は療養の基本となっている。この食事療法は1日に摂取する食事のエネルギー制限が中心であり、長期にわたる療養ではビタミン、ミネラルなど微量栄養素が不足すると考えられることから病院において実際に提供されている食事の各栄養素について検討することとした。滋賀県内の病院のうち糖尿病治療を行っている施設を対象にアンケート調査を行うとともに実際の糖尿病食について微量栄養素と栄養所要量とを比較し、さらに、1600kcalの食事から1200kcalの食事へとエネルギーを下げていくことによって各栄養素がどのように変化するか検討した。その結果、エネルギー量が低くなると使用食品量が少なくなり、必然的に微量栄養素量は低下した。また、交換表に基づいて1600kcalから献立を展開し1200kcalとした場合と1200kcalを基準にした献立を比較したところ、交換表に基づいて展開していくと蛋白質の減少に伴い、リン、ナイアシン、ビタミンB6、パントテン酸が有意に低下した。とくに表1（穀類）と表3（肉、魚、卵、豆腐）を減らす場合には肉よりも魚で微量栄養素の減少率は大きかった。病院では食事調制作業上の制約から指示エネルギー量の誤差を認めていることもあり、特定の栄養素摂取に影響を及ぼしていると考えられ、献立、食品の選択を工夫するとともに点滴やサプリメントの活用なども配慮する必要がある。

A. 目的

厚生労働省が2002年に実施した糖尿病実態調査によると、わが国には現在糖尿病患者が推定740万人、疑いのある者をいれると約1620万人に及ぶといわれている。¹⁾ このうち継続的に治療を受けている患者は推計228万人、うち入院患者は約34千人で、平均在院日数は42.3日である。²⁾

糖尿病は成因によって、1型、2型、特定の原因によるその他の型及び妊娠糖尿病に分類されており、わが国の糖尿病は、その大半が過食と運動不足による2型糖尿病で糖尿病患者全体の90~95%を占めている。糖尿病の治療は食事療法、運動療法及び薬物療法の3つに分けられ、病状、病態によってそれぞれを組み合わせで行われている。特に食事療法は治療の基本となるもので、適正な食事摂取量を守ることは良好な血糖コントロールを維持し、合併症を予防するためにも重要視されている。

食事療法は、①適正なエネルギー摂取量を、②適正なエネルギー比率とビタミン、ミネラル、食物繊維の適正補充により栄養バランスをとり、③ゆっくりとよく噛み、④規則的な食習慣をつくる、ことが原則とされている³⁾。

糖尿病の食事療法は、食事に由来する栄養素が代謝される過程においてインスリンの体内需要量の抑制という観点から摂取エネルギーを制限している。このエネルギー量の算出には性、年齢、身長、肥満度、生活活動量、血糖値、合併症の有無などに配慮することが必要であり、一般的には下記のように標準体重と生活活動量によって計算している⁴⁾。

1日の必要エネルギー量(kcal)

=標準体重(kg)×生活活動量(kcal)

標準体重(kg)はBMI(身長(m)×身長(m)×22)から算出し、生活活動量(体重1kgあたりの必要エネルギー量)は軽労働の場合(デスクワークが主な人・主婦など)25~30kcal、中労働の場合(立ち仕事が多い職業)30~35kcal、重労働の場合(力仕事の多い職業)35~40kcalが用いられている。また、肥満者や高齢者では生活活動強度を低くするなど個人の特性や症例ごとの病態も考慮している。

栄養食事指導など糖尿病患者教育には「糖尿病食事療法のための食品交換表」(日本糖尿病学会編)が推奨されている。この

交換表は指示エネルギー量のなかで蛋白質、脂質、炭水化物をバランスよく摂取できるよう1単位80kcalとして日常的な食事内容や常用量を参考に作られている。また、食品群など栄養成分が等価値である食品を互いに交換できるよう構成され、エネルギー量の管理に有用である。

一方、体内におけるエネルギー代謝、特にブドウ糖の代謝には補酵素としてビタミンB1、B2、ナイアシン、パントテン酸など、主に水溶性ビタミンであるB群が関与している。また、糖尿病患者の血中ビタミン濃度はビタミンCが健常人より低値で、潜在的B1欠乏状態にも陥りやすいという報告⁵⁾や、海外においてもコントロール不良の糖尿病患者で尿中ビタミンB排泄が増加していたという報告⁶⁾がなされている。さらに、ミネラルについても糖尿病患者では不足しやすく、食事性のMg欠乏はインスリン感受性を低下させることが報告されている⁷⁾。

糖尿病の食事療法においてもビタミン、ミネラルなどの微量栄養素は健常人と同じく1日の所要量を摂取することとされており⁹⁾、通常の経口摂取をしていれば所要の微量栄養素は摂取され、欠乏状態に陥ることはないと考えられていた。しかし、糖尿病などの慢性疾患に対する食事療法では、長期にわたってエネルギー制限などが行われ、食品の選択や調理方法が制限されるため、これらの欠乏症のリスクが増大することが推測される^{10,11)}。

そこで本研究では、病院において実際に提供されている糖尿病食のエネルギー制限食における微量栄養素量について検討することにした。

B. 日本食品標準成分表と食品交換表の特徴

病院をはじめ集団給食施設などにおいては食事の栄養価の算定には5訂日本食品標準成分表が用いられている。

1. 日本食品標準成分表

日本食品標準成分表は、国民が日常摂取している食品の一般成分、無機質、ビタミンなどの成分値を示しており、現在は、平成12年に改訂された科学技術庁資源調査会編の「5訂日本食品標準成分表」(以下成分表という)が公表されている¹²⁾。この成分表に記載されている食品数は1882食品、成分項目は36項目で、わが国において常用される食品の年間を通じた全国的な平