

(リン) #16

| 内容 | 対象 | 観察期間 | デザイン | 介入 | 結果 | 結論 | 著者と掲載誌 |
|------------------------|---|------|------|--|--|---|--|
| リン摂取量と FGF23、心血管疾患との関係 | Health professionals Follow-up 研究参加者 1261 名 (平均年齢 64±9 歳) | | 横断研究 | 51529 名の参加者のうち、心血管疾患発症に関する前向き症例対照研究に参加したもので、採血時に心血管疾患を発症しなかったものを症例群に選択。コントロールには個々の症例毎に年齢、採血年月、喫煙歴が一致するものを選択した。栄養素摂取量は FFQ で評価、身体計測、血液生化学、身体活動、喫煙歴、飲酒歴を評価 | 血清 FGF23 濃度を四分位で分け、血清 FGF23 濃度を規定する因子を探索。リン摂取量と FGF23 の四分位の上昇と有意な相関を示した。複数要因で補正した FGF23 濃度と関連する因子は年齢、BMI、リン摂取量、血清クレアチニン、高血圧、現在の喫煙であった。リン摂取量が 500mg 増加すると血清 FGF23 濃度は、3.4RU/mL 有意に増加する (p=0.02) | 年齢、BMI、リン摂取量、血清クレアチニン、高血圧、現在の喫煙は、血清 FGF23 を規定する因子となる。 | Gutierrez OM., et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 6: 2871-2878. |

(リン) #17

| 内容 | 対象 | 観察期間 | デザイン | 介入 | 結果 | 結論 | 著者と掲載誌 |
|------------------------------------|--------------------------|------|------|---|--|-------------------------------------|--|
| 日本人若年女性における習慣的なリンとカルシウム摂取量と骨密度との関係 | 日本人健康青年期女性 441名 (18-22歳) | 39日間 | 横断研究 | カルシウム・リン摂取量は DHQ で評価。身体計測、24時間蓄尿、血清PTH、25(OH)ビタミンD、Ca、P、尿中Ca、P排泄を評価。骨密度はDXA法で測定 | P摂取量、Ca摂取量、Ca/P摂取比は、尿中リン排泄量と有意な相関があった。 Ca摂取量、Ca/P摂取比と橈骨骨密度と有意な相関があったが、P摂取量とは橈骨、脊椎、大腿骨頸部のいずれのBMDとも有意な相関が見られなかった。 | 日本人健康青年期女性においては、リン摂取量は骨密度と有意な相関はない。 | Ito S, et al. Asia Pac J Clin Nutr 2011 20: 411-417. |

(リン) #20

| 内容 | 対象 | 観察期間 | デザイン | 介入 | 結果 | 結論 | 著者と掲載誌 |
|------------------------|----------------------|------|----------------|--|---|--|--|
| 食品のメイラード反応はリン吸収率を低下させる | 成長期男性 (11-14 歳) 20 名 | 2 週間 | ランダム化クロスオーバー試験 | ①ホワイト食 (メイラード反応を極力避けたメニュー) ②ブラウン食 (焼く、炒めるなどによりメイラード反応を起こしたメニュー) いずれかを 2 週間摂取させ、リンの見かけの吸収率、利用率、貯留率および血清マーカーについて評価し、40 日のウォッシュアウト期間後、もう一方の食事を 2 週間摂取し、同様の評価を行って比較した。 | リン摂取量は、ホワイト食で $1404 \pm 32 \text{mg/日}$ 、ブラウン食で $1354 \pm 27 \text{mg/日}$ で差は無い。見かけのリン吸収率は、ホワイト食 $920.85 \pm 46.89 \text{mg/日}$ 、ブラウン食 $750.29 \pm 73.53 \text{mg/日}$ と有意差あり ($p < 0.05$)。便中リン排泄はブラウン食で高く、尿中リン排泄、リン貯留率は、ホワイト食で高い傾向があったがいずれも有意差無し。血清リン、カルシウム、PTH、アルカリフォスファターゼに有意差無し。 | メイラード反応の多い食事 (ブラウン食) では、少ない食事 (ホワイト食) に比べて、吸収率が 55% と 65% で有意に 10% 低下した ($p < 0.05$)。ファストフードなどメイラード反応の多い食事では、実際のリンの吸収量が低くなる可能性がある。 | Delgado-Andrade C., et al. Nutrition 2011 27: 86-91. |

(リン) #21

| 内容 | 対象 | 観 察 期 間 | デザイン | 介入 | 結果 | 結論 | 著者と掲載誌 |
|------------------------------------|--|---------------------------|------------------|--|---|--|--|
| 食事からのリン・カルシウム摂取量が血清 FGF23 濃度に及ぼす影響 | 健常成人 10名 (オランダ人、平均年齢 23.5±1.6 歳、男性 2名、女性 8名) | 3 日間 x2回(少なくとも1週間のインターバル) | オープンラベルクロスオーバー試験 | ①低リン・高カルシウム食 (リン 850 mg/日、カルシウム 280mg/日、エネルギー2000kcal/日) 3日間投与 ②高リン・高カルシウム食 (リン 2880 mg/日、カルシウム 1700mg/日、エネルギー2360kcal/日) 3日間投与 | 高リン・高カルシウム食で血清リン濃度は 1.11 から 1.32mmol/L に、尿中リン排泄量は 21.6 から 28.8mmol/日に有意に増加した。また、高リン・高カルシウム食では、血清 c 端 FGF23 およびインタクト FGF23 の有意な上昇と PTH の有意な低下を認めた。これらの変化は食事開始の翌日には認められた。 | 食事からのリン・カルシウム摂取量の変化は、尿中リン排泄量だけでなく、血清 FGF23 や PTH 濃度も変化させる。これらは、食事投与翌日には認められる。FGF23 の増加は、リン利尿の増加と 1,25(OH)2D 濃度の低下と有意に相関する。 | Vervloet MG., et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 6: 383-389 |

(リン) #22

| 内容 | 対象 | 観 察 期 間 | デザイン | 介入 | 結果 | 結論 | 著者と掲載誌 |
|-----------------------|--------------------------------|---------|--------------|--|--|---|--|
| リン摂取量、血圧、高血圧発症リスクとの関係 | ARIC と MESA 研究に参加した 13444 名を対象 | 6.2 年 | 横断研究 縦断研究 | FFQ による栄養素摂取量評価、血圧、降圧薬服用歴、身体計測を評価 ベースラインのリン摂取量で 5 群に分け、血圧との関係を重回帰分析により横断解析し、 Follow-up 後の血圧変化については、Cox 比例ハザードモデルによりハザードレシオ(HR)を解析した。 交絡因子で調整した。 | 全例をプールした横断解析で、全ての交絡因子を含めたモデルで解析した結果、リン摂取量が多くなるほど、収縮期血圧が有意に低下した(最大リン摂取群で -2.0 mmHg, (-3.6 ~ -0.5, p<0.01) 縦断解析によるリン摂取量と高血圧リスクとの関係では、非食事性因子で調整したモデルでは有意にリスクが低下したが、食事性因子を加えて調整すると有意差は無くなった。 乳製品からのリン摂取量が多いと高血圧リスクが低下した。 | リンは、血圧に影響する可能性があるが、その原因は、リンの主な供給源である乳製品の摂取によるものである。 | Alonso A., et al. Hypertension 2010 55: 776-784. |

(リン) #25

| 内容 | 対象 | 観 察 期 間 | デザイン | 介入 | 結果 | 結論 | 著者と掲載誌 |
|-----------------------|-----------------------------------|------------------|------|---|---|---|--|
| 日本人幼児における平均一日リン摂取量の評価 | 90人の日本人幼児（3-5歳、各年齢毎に15人の男児、15人女児） | 夏、秋、冬の季節に各1日ずつ測定 | 横断研究 | 秤量法による24時間間に摂取した栄養素摂取量測定 カルシウム・リンについては保存しておいた食事サンプルより実測した。 | 1日リン摂取量の中央値と25-75パーセンタイル値は、674 mg (534-890 mg)。リン摂取量は、多くの食品と関連したが、特に食品と飲料の総摂取量と強く関連した(rs=0.64)。リンの摂取量は、カルシウムとマグネシウムの摂取量と関連した。リンの摂取量は、米国の食事摂取基準と比べて上限量は超えないが、4.4%の乳児が米国のEARを満たせていなかった。 | 3-5歳の日本人幼児においては、リンの過剰摂取よりもリンの摂取不足に注意すべきである。 | Sugiyama T., et al. Asia Pac J Clin Nutr 2009 18: 335-343. |

(リン) #27

| 内容 | 対象 | 観 察 期 間 | デザイン | 介入 | 結果 | 結論 | 著者と掲載誌 |
|--|--------------------------------|------------|------|---|--|---|---|
| カルシウム：リン比の低い食事が適正なカルシウムを摂取している健常女性の血清 PTH とカルシウム代謝への影響 | フィンランド人、健常成人女性 147 名 (31-43 歳) | | 横断研究 | アンケートによる身長、体重、喫煙習慣、飲酒量、年齢、初潮年齢、服薬歴、月経周期の調査 4 日間食事記録によるエネルギーと栄養素の摂取状況調査 試験日に、空腹時採血、24 時間蓄尿を行い、血清 Ca、P、PTH、25(OH)D、尿中 Ca、P 排泄量を測定 | 食事中 Ca:P 比を四分位で区分(平均比 0.56<0.7<0.79<0.92) 四分位毎の Ca と P 平均摂取量は、 Ca:742<908<1253<1339mg/日 (p<0.0001)、 P:1319<1299<1582<1438mg/日(p<0.005) 第 1 四分位群では、他の群に比べ、有意に血清 PTH、尿中 Ca 排泄が高値であった。 | 習慣的に低 Ca:P 比の食事を摂っていると、血清 PTH の上昇と尿中 Ca 排泄量の増加を招く。食事の Ca:P 比がカルシウム代謝、骨代謝に影響し、骨吸収が亢進することを示唆する。 | Kemi VE., et al. Br J Nutr 2010 103: 561-568. |

(リン) #29

| 内容 | 対象 | 観察期間 | デザイン | 介入 | 結果 | 結論 | 著者と掲載誌 |
|----------------------|-----------------|------|--------------|--|--|---|---|
| 高リン食摂取は、血管内皮機能を障害する。 | 健常若年成人男性 11名 | | 無作為クロスオーバー試験 | 朝食として、低リン食 (Ca200mg, P400mg)あるいは高リン食 (Ca200mg, P1200mg)を摂取し、摂取前と摂取2時間後の血流依存性血管拡張反応(%FMD)を比較した。 | 低リン食摂取前後の血清リン濃度は、 3.94 ± 0.1 , 3.66 ± 0.2 で有意差無し、高リン食摂取前と2時間後では、 3.79 ± 0.1 と 4.56 ± 0.1 と有意に上昇した($p<0.0001$)。 %FMDは、低リン食摂取前後では、 8.81 ± 0.3 と 8.42 ± 0.5 と差が無いのに対し、高リン食摂取前後では、 9.26 ± 0.4 と 5.02 ± 0.3 ($p<0.0001$)と有意に低下した。 血清リン濃度と%FMDとの間に有意な負の相関が認められた($r_s=-0.624$, $p=0.0043$) | 高リン食(P1200mg)の単回投与で、食後2時間後の血管内皮機能が有意に低下した。 血清リン濃度の上昇は、内皮機能障害と相関する。 | Shuto E., et al. J Am Soc Nephrol 2009 20: 1504-1512. |

(リン) #31

| 内容 | 対象 | 観察期間 | デザイン | 介入 | 結果 | 結論 | 著者と掲載誌 |
|--|--|------|------|--|--|---|--|
| 習慣的な高リン摂取とリン添加物含有食品摂取が血清PTH濃度に及ぼす影響 (健常閉経前女性を対象にした横断研究) | 健常閉経前女性 147名 (31-43歳, フィンランド南部在住者) | | 横断研究 | 4日間食事記録から栄養素摂取量と総リン摂取量および天然由来リン含有食品摂取量と添加物由来リン含有食品(プロセスチーズ)摂取量を測定。 | 日常的なエネルギー摂取量 7.9MJ/日、P 摂取量 1411mg/日、Ca 摂取量 1056mg/日 総リン摂取量四分位の第1四分位の摂取量は 961 mg/日、第4四分位の摂取量は 1956mg/日 それぞれの血清PTH濃度は、他の因子で補正後に第4四分位群で有意に高かった ($p<0.048$)。 また、添加物由来リン含有食品をよく摂取している群と摂取しない群では、摂取群で血清PTHが有意に高値。 | 習慣的にリン摂取量が多いと、血清PTH濃度が高くなる。 また、添加物由来リン含有食品を多く摂取していることも血清PTH濃度の上昇につながる。 一方、天然食品でリンを多く含む食品を摂取した場合、カルシウムを多く含んでいることで、血清PTHは上昇しない。 | Kemi VE., et al. Public Health Nutr 2009 12:1885-1892. |

(リン) #32

| 内容 | 対象 | 観 察 期 間 | デザイン | 介入 | 結果 | 結論 | 著者と掲載誌 |
|----------------------------|--|---------|------|---|---|---|--|
| ブラジル人における栄養素摂取と骨粗鬆症性骨折との関係 | 40歳以上のブラジル人男女2344名、(男性693名、平均56歳(40-98歳)、女性1651名、平均58歳(40-102歳)) | | 横断研究 | 24時間思い出し法による栄養素摂取量評価、身体計測、過去1年間の骨粗鬆症による脆弱性骨折の有無 | 骨折のある女性で、骨折のある男性に比べて、カルシウムとリンの摂取量が有意に高く、マグネシウムの摂取量が有意に低い(Ca: 382 vs 414 mg/日、P: 772 vs 760 mg/日、Mg: 196 vs 244 mg/日、p<0.05) 多重ロジスティックモデルによる脆弱性骨折の因子解析 60歳以上: OR 1.45 (IC95% 1.14-1.83), p=0.002 リン摂取量(100mg 毎) OR 1.09 (IC95% 1.04-1.13), p<0.001 | ブラジル人では、リン摂取量が100mg増加する毎に、脆弱性骨折のリスクが9%増加する。 | Pinheiro MM., et al. Nutr J 2009 8: 6. |

(リン) #37

| 内容 | 対象 | 観 察 期 間 | デザイン | 介入 | 結果 | 結論 | 著者と掲載誌 |
|------------------------------|---|---------|-----------|---|---|--|--|
| 小児期の平均的な食事摂取が青年期の骨健康状態に及ぼす影響 | オリジナルフラミンガムコホート集団の3世代目と4世代目の子孫。白人、106名(登録時3-5歳) | 12年間 | 前向きコホート研究 | 3日間食事記録による食事調査(初年度4回、以後1~2回/年。骨ミネラル量(BMC)および骨密度(BMD)は、DXA法にて測定。モーションセンサーによる身体活動量調査、身体計測を実施。 | 小児期に乳製品を2サービング以上摂取した群ではリン摂取量は $1249.8 \pm 25.3 \text{ mg/日}$ 、2サービング未満では $1002.6 \pm 31.1 \text{ mg/日}$ ($p < 0.0001$)であったが、この時期のBMCやBMDには差は無い。乳製品を2サービング以上摂取した群では、青年期のBMC、BMDとも有意に高値(BMCは 175 gm 多い $p < 0.009$)。肉や他のタンパク質の摂取量が多い群でも、少ない群に比べて有意にBMC、BMDが高値。 | 小児期からの乳製品の摂取は、青年期の骨健康維持に有益である。但し、リン摂取量が重要かどうかは分からない。 | Moore LL., et al. J Pediatr 2008 153: 667-673. |

(リン) #38

| 内容 | 対象 | 観察期間 | デザイン | 介入 | 結果 | 結論 | 著者と掲載誌 |
|----------|--|------|------|---|--|---|---|
| リン摂取量と血圧 | INTERMAP 研究参加者 4680 名 (40-59 歳) | | 横断研究 | 24 時間思い出し法による栄養素摂取量評価、血圧、身体計測を評価 回帰モデルで交絡因子を調整し、リン摂取量と血圧との相関関係を解析した。 | リン摂取量が 232mg/1000kcal 増加する毎に、収縮期血圧が -1.1 から -2.3mmHg、拡張期血圧が-0.6 から-1.5mmHg カルシウムとマグネシウムの摂取量は、リン摂取量とよく相関し (r=0.71, r=0.68)、リンと同様に血圧と逆相関した。 | リンやミネラルの摂取は、血圧低下に有用である。 但し、リンの単独の影響かどうかは分からない。 | Elliott P., et al. Hypertension 2008 51: 669-675. |

(リン) #39

| 内容 | 対象 | 観 察 期 間 | デザイン | 介入 | 結果 | 結論 | 著者と掲載誌 |
|---|---|----------------------------|----------------|---|---|---|--|
| カルシウム摂取量の増加は、リン摂取量増加が骨代謝に及ぼす影響を完全には改善しない。 | 健常成人女性（フィンランド人、12名、21-40歳、平均24歳、BMI 22.2、平均エネルギー摂取量7.7MJ/日、Ca摂取量883mg/日、P摂取量1247mg/日） | 24時間x3回(少なくとも1週間以上のインターバル) | ランダム化クロスオーバー試験 | ①標準食（高リン食、2000kcal/日、P 1850 mg/日、Ca 480 mg/日）リンの供給源は肉 32%、穀類 19%、乳製品 17% 卵 7%。 ②Ca1080mg食（標準食+炭酸カルシウム 600mg/日） ③Ca1680mg食（標準食+炭酸カルシウム 1200mg/日） | ②、③いずれも、①の高リン食による血清Ca濃度の低下、PTH濃度の上昇を有意に改善した。 また、尿中リン排泄量はカルシウム付加により有意に低下し、尿中カルシウム排泄量は、カルシウム付加により有意に増加した。 高リン食により増加した骨吸収指標（尿中NTx排泄量）は、カルシウム付加で抑制されたが、高リン食で低下した骨形成指標であるBALP活性は、カルシウム付加で改善しない | 高リン食(1850mg/日)を摂取していても、十分なカルシウム摂取量(少なくとも1080mg/日以上)が得られれば、血清カルシウム濃度を保持し、PTH濃度の上昇を抑制することで、骨吸収を抑制し、骨代謝に有益と考えられる。一方、高リン食投与による骨形成の抑制に対しては、カルシウム付加は十分な改善効果を示さない。 | Kemi VE., et al. Br J Nutr 2008 99: 832-839. |

検索 7
(リン) #2

| 内容 | 対象 | 観 察 期 間 | デザイン | 介入 | 結果 | 結論 | 著者と掲載誌 |
|---|-----------------|-------------|------|---|---|-----------------------|---------------------------------------|
| 補色のない実験食を摂取した場合のタンパク質摂取量とミネラル(カルシウム・マグネシウム・リン) 出納との関係 | 健常日本人学生 104名 | 5-12 日 間 | 出納試験 | エネルギー、タンパク質、脂質、Ca、Mg、P の含量がそれぞれ異なる 11 種類の出納試験 | 摂取量の範囲はそれぞれ、Ca 294-1131 mg/日、Mg 154-379 mg/日、P 807-2217mg/日であった。 タンパク質摂取量およびP 摂取量とP の見かけの吸収量および尿中排泄量とは有意な相関を示したが、P 出納とは有意な相関を示さなかった。 | タンパク質摂取量は、リン出納と相関しない。 | 脇村智子., et al. 栄養学雑誌 2008 66: 277-285. |

（総合）研究報告書

日本人の食事摂取基準の策定に資する代謝性疾患の栄養評価に関する研究

研究代表者 多田 紀夫（東京慈恵会医科大学）

II. 研究分担者の報告書

微量ミネラル

研究分担者 吉田 宗弘（関西大学化学生命工学部）

研究協力者 菊永 茂司（ノートルダム清心女子大学人間生活学部）

中西 由季子（甲子園大学栄養学部）

山内 淳（国立健康・栄養研究所食品保健機能研究部）

研究要旨

微量ミネラル摂取量と生活習慣病発生・悪化防止との関連を検討した疫学論文を収集し、微量ミネラルの食事摂取基準における目標量設定につながるかを検討した。

生活習慣発症・悪化防止との関連を検討した疫学論文は、亜鉛、セレン、クロムにおいて多数存在した。

亜鉛では、亜鉛投与が糖尿病の症状改善につながるとする論文が認められた。しかし、糖尿病悪化防止・症状改善に必要な摂取量が日常の摂取量を大きく超えることから目標量設定の参考にはならないと判断した。

セレンに関しては、がん予防に少なくとも 50 µg/日の摂取量が必要であることが読み取れたが、目標量設定には情報が十分ではないと判断した。また、300 µg/日を超えるセレン摂取が 2 型糖尿病の発生率を増加させる可能性が指摘されていたが、異論も存在しており、結論を下すのは時期尚早と判断した。

クロムが糖代謝異常者の諸症状改善に関連するとする報告は多数存在したが、改善に必要なクロム摂取量は日常の摂取量を大きく超えるものであった。また、一部の論文は改善効果そのものを否定していた。さらに健常者へのクロムサプリメント投与は糖代謝への影響がなく、なかにはむしろマイナス効果であるとする論文も存在した。以上よりクロムについては、食事からの摂取以外に付加的にクロムを摂取することは控えるのが賢明であると判断した。

A. 研究目的

日本人の食事摂取基準は、これまで、健康な日本人を対象にして、個人または集団において栄養素の欠乏または過剰のリスクを予防するために、性・年齢層別にエネルギーと栄養素の摂取量についての基準値を示してきた。日本人の食事摂取基

準は、5 年ごとに数値の改定を行っており、現行の 2010 年版を 2015 年版に改定する作業が行われつつある。2015 年版においては、基準値の設定において、新たに、生活習慣病の予防と悪化防止の観点を加えることとなっており、栄養素ごとに大規模な情報の収集が必要である。本研究では、日

本人の食事摂取基準 2015 年版の策定において必要とされる情報の中で、とくに微量ミネラル(鉄、亜鉛、銅、マンガン、ヨウ素、セレン、クロム、モリブデン)の摂取量と生活習慣病予防・悪化防止の関連を対象に、論文を収集し、記述内容をまとめ、食事摂取基準 2015 年版における微量ミネラルの目標量および耐容上限量設定に反映できるかどうかの検討を行った。

B. 研究方法

文献検索ツールとして Pubmed を用い、各微量ミネラルの摂取量と生活習慣病(虚血性疾患、高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病)発症の関連を論じる疫学論文を検索した。また、一部の微量ミネラルに関しては、がんの発症との関連を論じるものも検索した。

論文数が多いケースにおいては、レビュー論文を中心に検索を行った。文献の検索に使用した用語は、個々の微量ミネラル名、疾患名に加えて、intake, epidemiology であるが、必要に応じて review などの用語を追加した。

論文のタイトル、要旨から詳読すべきものを厳選した。厳選においては、摂取量についての情報が明確であることを基準とした。

C. 研究結果、および D. 考察

微量ミネラルごとに結果および考察を記述する。

(1) 鉄

近年、組織への鉄沈着が、C 型肝炎から肝がんへの移行¹⁾、アスベストによる中皮腫と肺がんの発生、子宮内膜症と卵巣がんの発生に関わることが示されている²⁾。一方、様々な栄養素の摂取量と疾患の発生率との関連を検討した研究は、鉄の摂取量が増加するとがんの発生が増加することを示している³⁾。さらに、鉄サプリメント服用者を調べた研究では、50 mg/日未満のサプリメント服用量であっても非利用者に比較して総死亡率の上昇が起こることを示していた⁴⁾。これらの研究結

果から、少なくとも成人期において、必要以上の鉄摂取は健康にとって悪影響を及ぼすといえる。

一方、鉄の摂取量と生活習慣病発症の関連を検討した論文を検索したところ、以下のような報告が認められた。スペインの若い女性を対象とした研究では、鉄欠乏状態において、カルシウム摂取量が適正であっても骨吸収が高まり、骨の健康に負の影響を及ぼすことが示されていた⁵⁾。鉄の過剰摂取によって体内に蓄積した鉄が、酸化促進剤として作用し、組織や器官に炎症をもたらし、肝臓がんや心臓血管系疾患のリスクを高めることは明白であり¹⁾、とくに、赤身肉からのヘム鉄の過剰摂取がメタボリックシンドロームや心臓血管系疾患のリスクを上昇させるという報告もあった⁶⁾。一方、入院を要した日本人の心臓疾患患者において、貧血は、予後に負の影響をもたらすことも報告されていた⁷⁾。

以上、鉄摂取量の増減が総死亡率や生活習慣病の発生リスクに影響を及ぼすという報告は散見されたが、目標量の設定や耐容上限量の変更に必要な定量的な情報は不十分と判断した。

(2) 亜鉛

亜鉛に関しては、まず耐容上限量を変更する根拠になる報告がないかを検討した。亜鉛過剰摂取は銅吸収を阻害し、銅不足を起こすといわれている。銅はヘム鉄合成に必要であり、銅不足がヘモグロビン濃度の低下を起こすことから、亜鉛の過剰摂取はヘモグロビン濃度低下を起こす可能性がある。しかし、0~15 歳までの乳幼児・小児を対象とした研究をまとめた論文は、亜鉛投与が 10~20 mg/日までであれば銅不足によるヘモグロビン濃度の低下は起こらないとしていた⁸⁾。また、2 歳未満の乳児に肺炎や感染性下痢の予防目的で 70 mg/日の亜鉛を 2~12 ヶ月投与した研究においても、血清銅濃度の低下は観察されていなかった⁹⁾。一方、高齢者の女性を 20 年以上追跡した研究は、亜鉛サプリメント利用者の総死亡率が非利用者に比較してわずかに高いことを示していたが、

それを問題視する考察はされていなかった 4)。以上より、2010 年版で示されている亜鉛の耐容上限量を変更する根拠はないと判断した。

一方、亜鉛摂取と生活習慣病との関連を検討した論文を検索した結果、糖尿病患者では、尿中亜鉛排泄の増加に伴う血清亜鉛の低下が多く報告されていた 10, 11)。また、糖尿病患者への亜鉛サプリメントの投与により、血糖値の調節と糖尿病に合併する脂質異常症、高血圧、腎機能低下の改善が報告されていた 12-14)。しかし、これらの研究での亜鉛投与量は日常の食事から摂取量を大きく超えるものであった。以上より、亜鉛投与による糖尿病諸症状の改善は薬理効果であると判断し、目標量の設定は行わないのが妥当と結論した。

(3) 銅

銅は摂取量が増加すると様々な組織で濃度が上昇することから、蓄積性の高いミネラルといえる。銅は遷移金属であるため、組織内で鉄と同様にラジカル形成反応を起こす。ウィルソン病は、先天的に銅の排泄機構に障害があり、肝臓などに蓄積した銅によって肝硬変などが生じる疾患である。また、インド小児肝硬変やチロル小児肝硬変という地方性の疾患の原因が銅に汚染された牛乳や飲料水だとする研究もあった 15)。高齢者女性を 20 年以上追跡した研究では、銅サプリメント利用者は非利用者に比較して明らかに死亡率が上昇していた 4)。ただし、これらの研究結果から銅の有害作用発現量を考察したとしても、現在の食事摂取基準の耐容上限量で十分に対応できると判断した。

他方、銅欠乏は、貧血や高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、リポたんぱく質の酸化を惹起することが報告されていたが 16-18)、貧血を除いて統一した知見ではなく、この点からも目標量の設定に要する知見は蓄積されていないと判断した。

(4) マンガン

マンガンの耐容上限量の変更につながる新規の

報告、あるいは日常の食生活の範囲内でのマンガン摂取量の増減が生活習慣病予防、悪化防止に関連するという報告は見当たらなかった。

(5) ヨウ素

ヨウ素に関して、日本人の摂取量に関する報告や日本人を対象にした実験的研究などの中に、耐容上限量の変更に資するものがいくつか存在した。ただし、ヨウ素の耐容上限量は甲状腺機能低下という慢性中毒症状の出現を指標としており、生活習慣病との関連という本研究の目的には合致しないのでふれない。

他方、日本人を対象にして海藻類摂取状況と甲状腺がん発生との関連を検討した報告が存在し、閉経後の女性で、海藻類をほぼ毎日食べる集団は、週 2 日以下しか食べない集団に比較して甲状腺がん、とくに乳頭がん発生リスクが有意に上昇するとしていた 19)。海藻類はヨウ素を高濃度に含むことから、この報告は、閉経後の高ヨウ素摂取が甲状腺がん発生リスクを高める要因であることを示すといえるが、ヨウ素摂取に関しての定量的知見が欠けており、目標量の設定にはまだまだ至らないと判断した。

(6) セレン

セレン摂取量と生活習慣病発症の関連を論じる報告は相当数存在した。

(i) がんとの関連

欧米人を対象にした疫学的観察研究では、コホート内で血清、または足爪セレン濃度の低い群は高い群に比較して、いくつかの部位のがんの発生リスクが高いことが示されていた 20, 21)。しかし、セレン状態とがん発生の関連を否定する研究もあった 22, 23)。

これらの疫学研究をレビューした論文 24-28) を表 1 にまとめた。これらの論文は、低セレン状態が前立腺がん 24-26)、肺がん 27)、膀胱がん 28) の危険因子だと結論するとともに、観察研究の結果

が対象集団の平均セレン状態に左右されることを指摘している 25, 27)。同様の指摘は別の総説でも行われていた 29)。

さらに代表的な疫学論文 30-33)を「その他の報告」として表 1 にまとめた。これらの中で、前立腺がん予防を目的として、食事からのセレン摂取量が十分である集団に 200 $\mu\text{g}/\text{日}$ のセレンをサプリメントとして投与する介入研究 33)は、セレンが充足している皮膚がん既往者集団への 200 $\mu\text{g}/\text{日}$ のセレンサプリメント投与が、前立腺がん予防につながるとした研究 34)を背景にして行われたものである。しかし、予防効果は認められず、有意ではないががん発生リスクはわずかに上昇していた 33)。

(ii) 糖尿病との関連

セレンと糖尿病発症との関連を調べた疫学研究を表 2 にまとめた。皮膚がん既往者に 200 $\mu\text{g}/\text{日}$ のセレンサプリメントを投与し、前立腺がんに対するセレンの予防効果を認めた前述のアメリカの介入研究 34)において、対象者を血清セレン濃度にもとづいて 3 群に分けて糖尿病発症との関連を検討すると、セレン濃度がもっとも高い (121.6 $\mu\text{g}/\text{L}$ 以上) 群において 2 型糖尿病発症率の有意な増加が認められることから 35)、セレン摂取量の増加が糖尿病発症率のリスクを高める可能性が指摘されていた。観察研究においても、血清セレン濃度の上昇が糖尿病発症率の増加に関連することが、同様に認められていた 36, 37)。

他方、前立腺がん予防を目的として、食事からのセレン摂取量が十分である集団に 200 $\mu\text{g}/\text{日}$ のセレンをサプリメントとして投与した介入研究では、糖尿病発症率に対するセレン投与の影響は認められていなかった 33)。

(iii) その他の疾患との関連

セレンとその他の慢性疾患との関連を検討した論文も表 2 にまとめた。セレンと心血管系疾患に関する疫学的観察研究をまとめた論文は、コホート内で血清または足爪セレン濃度の低い群は高い

群に比較して、心血管系疾患発症リスクが高いと結論していた 38)。しかし、介入研究をまとめた論文は、心血管系疾患予防目的でセレンを投与しても効果は認められないとしていた 39)。

また、セレンと高血圧症に関する疫学的観察研究をまとめた論文は、セレン状態と高血圧症との間に関連はないと結論していた 40)。他方、アメリカとイギリスでの大規模な横断研究は、血清のセレン濃度と脂質成分値 (コレステロールと中性脂肪) との関連が U 字型であることを示していた 41, 42)。

(iv) 慢性疾患予防に適切なセレンの摂取範囲

以上に示してきた疫学研究の結果は生活習慣病予防に必要なセレン摂取量には下限と上限があることを意味している 29, 43)。セレン栄養状態とがん及び心血管疾患発生の関連を明瞭に示す研究の多くがヨーロッパ在住者を対象にしたものであること 21, 27, 29, 38)、ヨーロッパ各国の平均セレン摂取量が比較的少なく含セレンたんぱく質の生成量が飽和していないこと 29, 43)を考慮すると、がん及び心血管疾患の発生リスクを高めないためには、ヨーロッパ人の平均セレン摂取量 (約 50 $\mu\text{g}/\text{日}$) を超える必要があるのかもしれない。

一方、アメリカの介入研究 35)において、糖尿病発症率の増加した集団の血清セレン濃度は、血清セレン濃度とセレン摂取量との回帰式に当てはめると、セレン摂取量が 84 $\mu\text{g}/\text{日}$ となり、200 $\mu\text{g}/\text{日}$ をサプリメントから摂取すれば、総セレン摂取量は 300 $\mu\text{g}/\text{日}$ 近くになる。すなわち、この論文は、300 $\mu\text{g}/\text{日}$ 近いセレン摂取量の継続が 2 型糖尿病の発生リスクを高める可能性を示すものといえる。

以上から、がん発生と糖尿病発生のリスクを高めないセレン摂取量の範囲は 50~300 $\mu\text{g}/\text{日}$ の中にあると推定できる。しかし、目標量を設定する根拠としてはいまだ不十分であると判断した。

(7) クロム

クロムと糖尿病に関する疫学論文を表 3 にまと

めた。クロムサプリメントと糖代謝の関連を検討した 41 の疫学研究を、対象者を 2 型糖尿病患者、耐糖能低下者、耐糖能非低下者に分けて比較したメタアナリシスが存在し、糖尿病患者へのクロムサプリメント投与は血糖値とヘモグロビン A1C 濃度の改善をもたらす場合が多いが、非糖尿病の人への投与は耐糖能低下がある場合を含めて、血糖値とヘモグロビン A1C 濃度に何ら影響を与えないとしていた 44)。このメタアナリシスにおいて取り上げられた疫学研究で用いられているクロムは、塩化クロム、ピコリン酸クロム、クロム酵母であり、糖尿病患者に対して効果のあった投与量は、塩化クロムとピコリン酸クロムが 200~1000 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、クロム酵母が 10~400 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。

このメタアナリシス以後に公表されたクロムサプリメントと糖代謝の関連を調べた無作為化比較試験には、糖尿病患者に対するクロムの効果を否定する研究 45) と肯定する研究 46) が混在していた。一方、耐糖能低下、空腹時血糖値の上昇、メタボリックシンドロームのいずれかの状態にあって、糖尿病発症リスクが高いと考えられる人にクロムを 500 または 1000 $\mu\text{g}/\text{日}$ を投与した研究では、クロムの効果をまったく認めていなかった 47)。さらに、肥満でなく血糖値が正常な非糖尿病の対象者にクロム (ピコリン酸クロム) を 1000 $\mu\text{g}/\text{日}$ 投与してインスリン感受性に対する影響を調べた研究は、クロムがインスリンの感受性を高めることはなく、血清クロム濃度の上昇はインスリン感受性をむしろ低下させると述べていた 48)。

以上のことは、食事からの摂取水準を超えるクロムの摂取が、糖尿病発症リスクの高い人の糖尿病発症予防につながらず、健常者の場合にはむしろ逆効果の危険性すらあることを意味している。したがって、糖尿病予防の目的でクロムサプリメントを利用することは避けるべきだと判断された。

(8) モリブデン

モリブデン摂取量の増減が生活習慣病予防、悪化防止に関連するという報告は見当たらなかった。

E. 結論

微量ミネラルと生活習慣病発生・悪化防止の関連を検討した論文は、亜鉛、セレン、クロムにおいて多数存在した。

亜鉛では、亜鉛投与が糖尿病の症状改善につながるとする論文が認められた。しかし、糖尿病悪化防止・症状改善に必要な摂取量が日常の摂取量を大きく超えることから目標量設定の参考にはならないと判断した。

セレンに関しては、がん予防に少なくとも 50 $\mu\text{g}/\text{日}$ の摂取量が必要であることが読み取れたが、目標量設定には十分ではないと判断した。また、300 $\mu\text{g}/\text{日}$ を超えるセレン摂取が 2 型糖尿病の発生率を増加させる可能性が指摘されていたが、異論も存在しており、結論を下すのは時期尚早と判断した。

クロムと糖代謝異常者の諸症状改善に関連する報告は多数存在したが、改善に必要なクロム摂取量は日常の摂取量を大きく超えるものであった。また、一部の論文は改善効果そのものを否定していた。さらに健常者へのクロムサプリメント投与は糖代謝への影響がなく、なかにはむしろマイナス効果であるとする論文も存在した。以上よりクロムについては、食事からの摂取以外に付加的にクロムを摂取することは控えるのが賢明であると判断した。

F. 研究発表 (いずれも予定)

1) 吉田宗弘：クロム、ゆらぐ必須栄養素としての地位、日本薬学会第 134 年会、一般シンポジウム「微量金属の疾病予防・治療への応用はどこまで可能か」、2014 年 3 月 30 日 (予定)、熊本。

2) 吉田宗弘：ミネラル、第 68 回日本・栄養食糧学会シンポジウム「日本人の食事摂取基準 (2015 年版) の方向性：栄養学研究の役割と課題」、2014 年 6 月 1 日、札幌 (江別)。

G. 知的所有権の取得状況

なし

文献

- 1) Ko C1, Siddaiah N, Berger J, Gish R, Brandhagen D, Sterling RK, Cotler SJ, Fontana RJ, McCashland TM, Han SH, Gordon FD, Schilsky ML, Kowdley KV: Prevalence of hepatic iron overload and association with hepatocellular cancer in end-stage liver disease: results from the National Hemochromatosis Transplant Registry. *Liver Int* 27:1394-1401 (2007).
- 2) 豊國伸哉 : 発癌における鉄代謝とフルーラジカル. *細胞工学* 30: 30-35 (2011).
- 3) Polesel J1, Talamini R, Montella M, Maso LD, Crovatto M, Parpinel M, Izzo F, Tommasi LG, Serraino D, La Vecchia C, Franceschi S: Nutrients intake and the risk of hepatocellular carcinoma in Italy. *Eur J Cancer* 43: 2381-2387 (2007).
- 4) Mursu J1, Robien K, Harnack LJ, Park K, Jacobs DR Jr: Dietary supplements and mortality rate in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 171: 1625-1633 (2011).
- 5) Toxqui L, Pérez-Granados AM, Blanco-Rojo R, Wright I, de la Piedra C, Vaquero MP: Low iron status as a factor of increased bone resorption and effects of an iron and vitamin D-fortified skimmed milk on bone remodeling in young Spanish women. *Eur J Nutr* 53: 441-448 (2014).
- 6) de Oliveira Otto MC1, Alonso A, Lee DH, Delclos GL, Bertoni AG, Jiang R, Lima JA, Symanski E, Jacobs DR Jr, Nettleton JA: Dietary intakes of zinc and heme iron from red meat, but not from other sources, are associated with greater risk of metabolic syndrome and cardiovascular disease. *J Nutr* 142: 526-533 (2012).
- 7) Hamaguchi S1, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Yokota T, Takeshita A, Yokoshiki H, Tsutsui H: JCARE-CARD Investigators: Anemia is an independent predictor of long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan-A report from the Japanese cardiac registry of heart failure in cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 73: 1901-1908 (2009).
- 8) Dekker LH, Villamor E: Zinc supplementation in children is not associated with decreases in hemoglobin concentrations. *J Nutr* 140: 1035-1040 (2010).
- 9) Brooks WA, Santosham M, Naheed A, Goswami D, Wahed MA, Diener-West M, Faruque AS, Black RE: Effect of weekly zinc supplements on incidence of pneumonia and diarrhoea in children younger than 2 years in an urban, low-income population in Bangladesh: randomised controlled trial. *Lancet*, 366: 999-1004 (2005).
- 10) Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME: Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol* 86: 521-534 (2012).
- 11) Islam S, Loots DT. Diabetes, metallothionein, and zinc interactions: A review. *BioFactors* 29: 203-212 (2007).
- 12) Jayawardena R, Ranasinghe P, Galappathy P, Malkanthi R, Constantine G, Katulanda P: Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 4: 1-12 (2012).
- 13) Farvid MS, Siassi F, Jalali M, Hosseini M: Comparison of the effects of vitamins and/or mineral supplementation on glomerular and tubular dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 2458-2464 (2005).
- 14) Parham M, Amini M, Aminoorroaya A, Heidarian E: Effect of zinc supplementation on microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: A double blind, randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Rev Diabetic Studies* 5: 102-109 (2008).
- 15) Tanner MS: Role of copper in Indian childhood cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 67: 1074S-1081S (1998).