

講演 2

脂溶性ビタミンの食事摂取基準と最新情報

岡野 登志夫（神戸薬科大学衛生化学研究室）

近年、脂溶性ビタミンの生理・生化学作用に関する研究は著しい発展を遂げ、新たな知見を基にヒトにおける必要量の考え方も大きく変わってきた。例えば、ビタミンEは以前に同族体も含めて抗酸化能を基準に必要量が策定されたが、その後、体内でもっぱら利用されるビタミンEは α -トコフェロールであることがわかり、2005年版から α -トコフェロールのみが数値策定の対象となった。また、ビタミンDの必要量は平均的な日本人の食事摂取量から求められたが、血中 25-ヒドロキシビタミンD (25-OH-D)濃度がビタミンDの栄養状態を正確に反映することが明らかとなり、第6次改定から血中 25-OH-D 濃度を指標に必要量が策定されるようになった。ビタミンKについても、血中の低グラ化オステオカルシン (undercarboxylated osteocalcin: ucOC)濃度がビタミンKの栄養状態をよく反映することが明らかになっており、その活用が待たれている。このように、科学技術の進歩と新たな発見を基に食事摂取基準の策定方法も年々変化していることを認識する必要がある。

本講演では、脂溶性ビタミンに関する食事摂取基準策定の考え方、2005年版との変更点、栄養指導面における重要点とともに、最近のトピックスなどについても紹介する。

1. 食事摂取基準策定に用いられた化合物

ビタミンAは、レチノールおよびプロビタミンAカロテンをレチノール相当量に換算し、その合計量をレチノール当量として策定した。ビタミンDは、ビタミンD₂とビタミンD₃の合計量で策定した。ビタミンEは、 α -トコフェロールのみを対象として策定した。ビタミ

ンKは、フィロキノン(ビタミンK₁)、メナキノン-4(ビタミンK₂)およびメナキノン-7を対象にその合計量で策定した。

2. 乳児(0~5 か月)の目安量

「健康な母親からの母乳を適量摂取する限り、乳児は健常に発育する」という考え方は、他の栄養素と同様に脂溶性ビタミンの場合においても基本的には正しい。ただし、ビタミンDとビタミンKは注意が必要である。まず、ビタミンDの場合であるが、乳児のビタミンD栄養は母乳からのビタミンD供給量と日照による皮膚でのビタミンD産生量の合計量によって維持される。両者がどの程度寄与しているか定かでないが、日照が不足する生活環境で、もっぱら母乳栄養で保育される乳児でくる病の発生率が高いことが知られている。一方、日照を普通に浴びる生活環境では、母乳栄養で乳児を保育することに特段の問題は指摘されていない。このような理由から、2005年版では適度な日照を受ける環境にある乳児(0~5 か月)の目安量を $2.5 \mu\text{g}/\text{日}$ 、日照を受ける機会が少ない乳児(0~5 か月)の目安量を $5 \mu\text{g}/\text{日}$ と設定したが、2010年版でもこの考え方に変わりはない。ただし、2010年版で「適度な日照を受けるとは、「乳児が顔の表面だけなら2時間/週の日照、顔と手足の表面なら30分間/週の日照を受ける」ことをいうと、ガイドラインに示した。次に、ビタミンKの場合であるが、母体から胎児へ移行するビタミンK量は僅かであり、また母乳中のビタミンK濃度も非常に低い。このため、稀にビタミンK欠乏による新生児メレナや特発性乳児ビタミンK欠乏症の発生が報告されている。これを予防するために、通常、出生後ただちにビタミンK投与が行われる。このような理由から、臨床領域でビタミンKの補充投与が行われていることを前提として、乳児(0~5 か月)の目安量を $4 \mu\text{g}/\text{日}$ と設定した。

3. 乳児(6～11 か月)の目安量

ビタミンAおよびEでは、男女ごとに乳児(0～5 か月)の目安量に体表面積比、{(6～11か月の基準体重)/(0～5か月の基準体重)}^{0.75}をかけた数値((0～5か月の値から外挿した値)を求め、二つの平均値を計算し、平滑化したものを乳児(6～11 か月)の目安量とした。ビタミンDでは、母乳中のビタミンD濃度が低いことと日照の影響を考慮して、乳児(0～5 か月)の目安量に体表面積比をかけて乳児(6～11 か月)の目安量を算出するという方法は用いなかった。すなわち、疫学研究でビタミンD不足を予防するに必要なビタミンD摂取量は5 μ g/日であったと報告されているので、適度な日照を受ける環境にある乳児(6～11か月)の目安量を5 μ g/日に設定した。一方、日照を受ける機会が少ない乳児(6～11か月)については、値の算定に有用なデータが乏しいため、同じ値とした。ビタミンKでは、乳児(0～5 か月)の目安量を参考に母乳以外の食事からの摂取量も考慮して目安量を7 μ g/日に設定した。

4. 「1 歳以上」の推定平均必要量・推奨量と目安量

1) ビタミンA

ビタミンAは、肝内貯蔵量の最低値(20 μ g/g)を維持するために必要なビタミンA摂取量をもって推定平均必要量とした。具体的には、標識レチノイドを用いたコンパートメント解析による研究結果を基に、ビタミンAの体外排泄処理率を2%/日と算出した。また、最新の知見を基に成人の体重1kg当たりの肝臓重量を21g(2005年版では30g/kg体重)とした。なお、2005年版では摂取したビタミンAの体内蓄積効率を40%と見込んだが、2010年版では科学的根拠が乏しいと判断し、これを計算から除外した。これらの数値とビタミンA蓄積量の体全体と肝臓の比(10:9)を用いて、体重1kg当たり1日のビタミンA体外排泄量を求めると、体内ビタミンA最少蓄積量(20 μ g/g \times 21g/kg \times 10/9) \times ビタミンA体外排処理率(2/100)=9.3 μ g/kg体重/日(2005年

版では $8.25 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)となる。この値が推定平均必要量を算出するための基準値である。

この基準値と基準体重から、18 歳以上の男性および女性の推定平均必要量を算出し、個人間変動を 20%(1.4 倍)と見込んで、成人の推奨量を設定した。小児では、18~29 歳の男性および女性の推定平均必要量を基に成長因子を考慮し、体表面積比を用いる式によって外挿して推定平均必要量と推奨量を算出した。ただし、1~5 歳の幼児では体重当たりの肝重量が $42\text{g}/\text{kg}$ 体重(2005 年版では $21\text{g}/\text{kg}$)との報告があるので、2010 年版ではこれを採用して、体内ビタミンA最少蓄積量($20 \mu\text{g}/\text{g} \times 42\text{g}/\text{kg} \times 10/9$) \times ビタミンA体外排処理率($2/100$) = $18.7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日から算出された値($18.7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)を用いて、小児期の年齢階級別の推定平均必要量を算出した。

2) ビタミンD

血中 25-OH-D 濃度がビタミンDの栄養状態を正確に反映する指標となる。ヒトでビタミンDの欠乏実験を行うことはできないので、推定平均必要量を求めることはできない。そこで、ビタミンDが充足していると思われる集団について、血中 25-OH-D 濃度を指標に目安量の策定を行った。ここで、ビタミンDが充足している時の血中 25-OH-D 濃度を基準値(カットオフ値)として設定する必要がある。すなわち、この濃度以上ではビタミンD栄養状態は適と判断し、以下では不適と判断する基準が必要である。最近の研究から、血中 25-OH-D 濃度は血中副甲状腺ホルモン濃度と負に相関することがわかっている。血中 25-OH-D 濃度が $50 \text{nmol}/\text{L}$ を超えると血中副甲状腺ホルモン濃度が上昇し始めることから、国際的にもこの濃度がカットオフ値として提案されているので、これを採用した。日本人女性を対象とした疫学研究と外国の報告も参考に $5.5 \mu\text{g}/\text{日}$ を成人のビタミンD目安量とした。一方、小児では目安量の策

定に適切なデータが乏しいので、平成 17 年および 18 年国民健康・栄養調査における摂取量の中央値を用いて、男女を区別せず、男女の平均値を目安量とした。

3) ビタミンE

ヒトで明確なビタミンE欠乏症は報告されていないものの、血中の α -トコフェロール濃度が $12 \mu\text{mol/L}$ を下回ると過酸化水素による赤血球膜の破壊(溶血反応)の頻度が上昇することが知られている。したがって、これをビタミンEの栄養指標とすると、この血中濃度を維持するに必要な量の α -トコフェロールを摂取する必要がある。日本人を対象として α -トコフェロールの血中濃度と摂取量を測定した報告があり、すべての集団で血中濃度は $22 \mu\text{mol/L}$ を上回っており、その集団の摂取量は $5.6 \sim 11.1\text{mg/日}$ の範囲であった。これらの値は、平成 17 年および 18 年国民健康・栄養調査における対応する性及び年齢階級の摂取量中央値の男性 7.0mg/日 、女性 6.5mg/日 に近いので、これらの値を成人(18~69 歳)の目安量とした。

4) ビタミンK

ヒトでビタミンKの欠乏症が明確に認められるのは、血液凝固遅延のみである。したがって、ビタミンKのヒトでの欠乏実験を行い、正常な血液凝固能を維持するに必要なビタミンK摂取量から推定平均必要量を求め、個人間変動を考慮して、推奨量を算定する必要がある。しかし、倫理上の問題からこのような研究報告は稀で、アメリカで若年成人を対象としてビタミンKの欠乏食を与えた研究が 1 つだけ報告されている。この研究では、正常な血液凝固能を維持するに必要なビタミンK摂取量は平均体重 72kg の対象者で $82 \mu\text{g/日}$ 程度(約 $1 \mu\text{g/kg}$ 体重/日)であると報告されている。この結果を採用し、体重比の 0.75 乗で外挿することによって成人の目安量を算定した。

5. 妊婦・授乳婦の付加量

妊婦への付加量を以下のように策定した。すなわち、ビタミンAでは、妊娠期間中での母体から胎児への移行蓄積量から付加量(推定平均必要量)を求め、個人間変動を考慮して、付加量(推奨量)を算定した。具体的には、まず、37~40週の胎児の肝内ビタミンA貯蔵量を $1,800\ \mu\text{g}$ と見積もり、その2倍の $3,600\ \mu\text{g}$ を体内ビタミンA貯蔵量と推定する。次に、この時期の母親のビタミンA吸収率を70%と仮定し、妊娠末期の3か月間でこの量のほとんどが蓄積すると推定する。最終的に、妊娠初期および中期の付加量を0(ゼロ)とし、末期における付加量(推定平均必要量)は $55.1\ \mu\text{gRE}/\text{日}$ (丸め処理を行なって $60\ \mu\text{gRE}/\text{日}$)と算出される。個人間変動を20%と見込むと、 $77.1\ \mu\text{gRE}/\text{日}$ (丸め処理を行うと $80\ \mu\text{gRE}/\text{日}$)が付加量(推奨量)となる。ビタミンDでは、疫学研究においてビタミンDの不足が見られない妊婦のビタミンD摂取量が $7\ \mu\text{g}/\text{日}$ と報告されており、この数値を採用し、非妊娠女性の目安量との差($1.5\ \mu\text{g}/\text{日}$)を付加量(目安量)とした。ビタミンEおよびKでは、妊婦と非妊婦で必要量に差があるとの報告はこれまでないので、いずれのビタミンについても妊婦への付加量を設定しなかった。

授乳婦への付加量は以下のように策定した。すなわち、ビタミンAでは、乳児に対するビタミンAの哺乳量(乳児のビタミンA目安量)を付加量(推定平均必要量)とし、個人間変動20%を考慮して、付加量(推奨量)を算定した。ビタミンDおよびEでは、乳児のビタミンDまたはE哺乳量(乳児のビタミンDまたはE目安量)を付加量(目安量)とした。ビタミンKでは、授乳婦でビタミンKがとくに不足するとの報告はないので、付加量は設定しなかった。

6. 耐容上限量

ヒトでの過剰摂取による健康障害発生の報告を参考に、ビタミンA、DおよびEにつ

いて耐用上限量を策定した。ビタミンKについては、過剰摂取による健康障害が発生したとの報告はないので耐用上限量を設定しなかった。各ビタミンの耐受上限量の策定方法は以下のとおりである。

ビタミンAにおいて、成人ではビタミンAの過剰蓄積による肝臓障害を指標に最低健康障害発現量と不確実性因子から耐受上限量を算定した。小児では、成人の値を体重比から外挿して設定した。乳児では、頭蓋内圧亢進症例報告を指標として健康障害非発現量と不確実性因子から耐受上限量を算定した。妊婦では、胎児奇形の報告をもとに、健康障害非発現量と不確実性因子から、付加量も含めた耐受上限量を算定した。

ビタミンDにおいて、成人では、高齢者も含めて性および年齢階級を考慮せず、血清カルシウム濃度の上昇を指標として、健康障害非発現量と不確実性因子から耐受上限量を算定した。乳児においても、健康障害非発現量と不確実性因子から耐受上限量を算定した。小児では、参考とすべき有用な報告が存在しないので、成人の値と乳児の値の間を、基準体重を用いて外挿して耐受上限量を算定した。授乳婦において、ビタミンD補給による血清カルシウム濃度および血清 $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミンD(活性型ビタミンD)濃度の上昇についての調査があり、 $50\mu\text{g}/\text{日}$ のビタミンD摂取では上昇は認められなかったとの報告がある。この摂取量を健康障害非発現量と見做すと、非授乳婦の成人女性と同じ数値となる。このような知見を参考に、妊婦において策定に利用すべきデータが存在しないので、妊婦および授乳婦でも耐受上限量は非妊婦、非授乳婦成人と同じ $50\mu\text{g}/\text{日}$ を耐受上限量定とした。

ビタミンEにおいて、成人男性では健康障害非発現量および不確実性因子から耐受上限量を算定した。これをもとに、1歳以上の性及び年齢階級別に体重比の0.75乗の式を用いて耐受上限量を算定した。乳児では、これまで耐受上限量に関するデータがほとんどないことや、實際上、母乳や離乳食では過剰摂取の問題が生じない

ことから、耐容上限量を設定しなかった。妊婦、授乳婦については、過剰摂取による健康障害に関する報告がないことや、策定に利用できるデータが十分に存在しないため、耐容上限量を設定しなかった。

7. おわりに

食事摂取基準2010年版では、2005年版に比較してなお一層膨大で詳細な文献検索が行われ、その解析結果がデータベースとして構築され、次回以降の策定に活用できるようになった。日本人に関する研究報告を重要視して基準を策定するという方針がより強化されてきたことは好ましいことではあるが、実際に利用できるデータは予想以上に乏しいことも再確認された。すなわち、現在の論文レビューによる確率論的な考え方に基づく策定を続けていくためには今後のデータ収集が大きな課題として残されている。