

高齢者施設における栄養介入

安藤 進

要 約 施設入所の要介護者において微量栄養素の不足による低栄養状態が多くみられる。葉酸欠乏者がかなりの割合で存在し、ビタミンD欠乏が深刻な状況にあることが分かってきた。それらの微量栄養素の欠乏状態を改善することによって得られる臨床上的効果を概説する。

Key words : 高齢者, 葉酸, ビタミンD, 貧血, 自然免疫

(日老医誌 2013 ; 50 : 567-575)

はじめに

高齢期の衰退過程では、遺伝因子の違い、生活習慣の蓄積、慢性疾患の罹患などによって人により異なる負の修飾を受ける。介護保険のもとで障害高齢者と認知症高齢者について、日常生活自立度低下の程度が判定され、要支援1, 2から要介護度1~5のランクに認定される。前者を虚弱高齢者（要介護度1あるいは2まで含まれることもある）、後者を要介護者と呼ばれる。要介護者は在宅あるいは施設で介護保険によるケアを受けることができる。要介護者は心身の障害をもっているゆえに十分な食事が摂れにくい状況にある場合が多い。その主な原因は日常の身体不活動、神経障害による口腔機能低下、うつ状態、脳の変性疾患の末期など解決が困難な病態にある。長い療養生活の間に低栄養状態が進行していくのはやむを得ないことのようにも思われる。要介護度が高くなるにつれて低栄養の頻度が増すことが報告されている¹⁾。この場合の低栄養はPEM (protein-energy malnutrition) と定義されている。

低栄養をPEMと定義されることが多いが、蛋白質とカロリー不足という観点からしかみないのでは高齢者の栄養問題を捉えきれないと思われる。食するものを栄養上次の2つに分けてみる：マクロ栄養素(蛋白質, 糖質, 脂質)と、ミクロ栄養素(ビタミン, 塩類など)。本稿ではPEMと異なる視点に立って、ミクロ栄養素の中でも注目される葉酸とビタミンDの欠乏状態²⁾を概観し、施設入所高齢者の深刻な低栄養状態を指摘する。そして、

それらの低栄養状態を改善する介入試験のいくつかを紹介する。

高齢者の葉酸不足と介入試験

1. 高齢者の体内葉酸レベル

筆者が高齢者の葉酸不足状態に関心をもつようになったのは、ビタミンB12欠乏性の悪性貧血患者を介護老人保健施設(老健)で診たのをきっかけに、悪性貧血のもう一つの原因とされる葉酸を測定してみたところ低葉酸状態が蔓延していることに驚いたことにはじまる³⁾。入所者(平均80歳)の血清葉酸値は平均値4.1 ng/mL(中央値, 4.4 ng/mL)で、4.0 ng/mL以下の葉酸欠乏状態は38%という高い頻度であった。健常日本人の男性では平均値6.1 ng/mL、女性は7.8 ng/mLと報告されている⁴⁾。米国民の場合、男性で平均値5.3 ng/mL、女性で5.7 ng/mLが強制的葉酸強化の行われる前の数値であった⁵⁾。在宅の65歳以上の高齢者の葉酸値は英国で測定されており、6.7 ng/mLであった⁶⁾。これらの健常人の栄養状態に比べて、筆者の調べた要介護入所者はかなりの低葉酸状態に陥っていることが明らかになった³⁾。

体内葉酸レベルが高齢者で低いと予想されるが、加齢変化を示す調査研究は多くない。英国の一般住民で血清葉酸の欠乏レベル(3.1 ng/mL以下)を示す割合は65~74歳で10%程度、75歳以上で20%程度と見積もられている⁶⁾。血清葉酸値は葉酸摂取量を示すものであるのに対して、赤血球葉酸値は体内組織の葉酸レベルを反映するものとして用いられる。英国の病院入院時の検査で、赤血球葉酸値は75歳以上で平均158 ng/mLであった⁷⁾。葉酸はメチル葉酸として脳脊髄液(CSF)に濃縮されるが、そのレベルが加齢とともに低下することが報告されている⁸⁾。整形外科での手術患者についてCSF葉酸が測

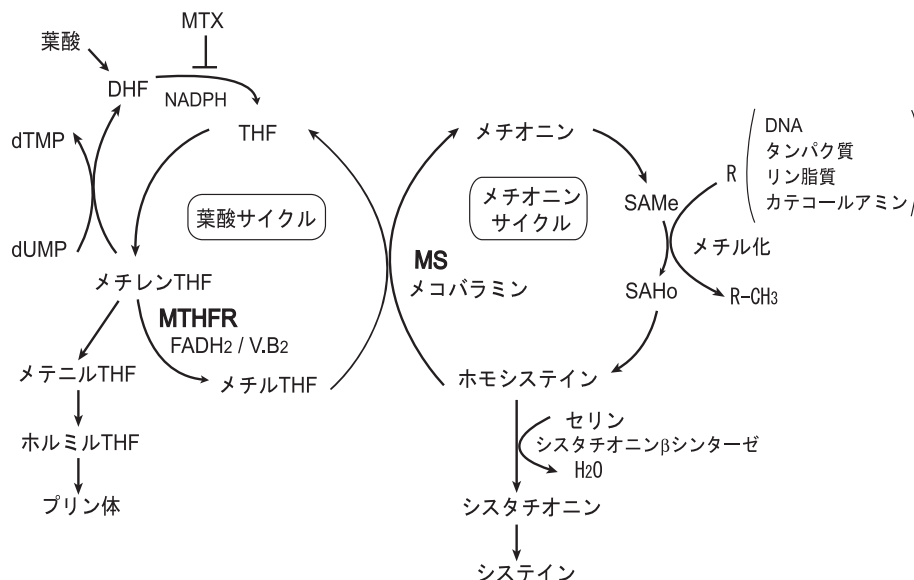


図1 葉酸関連代謝を示す

定され、45～59歳のレベルを100%として、60～69歳で95%、70～79歳で73%、80～89歳では46%まで低下していた。加齢に伴うCSF葉酸レベルの低下はホモシステインの高値をまねき老年性脳疾患の進行と関連付けられるかもしれない(後述)。

高齢者で体内葉酸が低くなりやすい理由は4つ考えられる。まず、葉酸を含む野菜やレバーの摂取量が少ないこと。第2は食物由来のポリグルタミン酸のペプチド分解能低下(ペプシノーゲンI分泌の加齢による減少)により吸収効率が低下すること⁹⁾。第3に体内の能動輸送能が低下すること⁸⁾。そして血液透析による葉酸喪失が増大すること。年齢にかかわらず葉酸不足を来しやすいのは、葉酸代謝酵素(メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素, MTHFR)(図1)の遺伝子多型によることが知られている⁹⁾。また薬剤(メトトロキセート, フェニトインなど)でもたらされる低葉酸状態にも注意する必要がある。

2. 葉酸欠乏と疾病リスク

葉酸欠乏の疾病リスクを理解するには、図1に示される葉酸サイクル、メチオニンサイクル、核酸合成へのかかわり、メチル化反応、ホモシステイン代謝系に加え、かかわる酵素・補酵素の役割などをみると分かりやすい。デオキシチミジン合成を介して核酸合成に関わり、葉酸が不足すると赤芽球生成が不十分となって巨赤芽球を生じ、末梢では大球性貧血(悪性貧血)がもたらされる。高齢者においては、栄養性貧血、出血および基礎疾患に由来する2次性貧血(慢性炎症に伴う貧血, anemia

of chronic disease, ACD)が多いと思われる。一般高齢者の貧血有病率は、国民健康・栄養調査(平成20年)によれば、65歳以上の男性で18.2%、女性で23.2%程度である。人間ドック利用者の65歳以上の男性で6.1%、女性で6.9%と報告されており一般高齢者よりも低い有病率であった¹⁰⁾。要介護者について2カ所の老健の調査によれば、男性で51.1%と64.1%、女性で51.1%と55.2%であった¹⁰⁾。筆者の老健では、男性で65.9%、女性で49.0%であった³⁾。85歳以上の入所者についてみると、男性で実に88.9%、女性で57.1%であった。貧血に関わる微量栄養素欠乏の有病率をみると、鉄欠乏12%、ビタミンB12欠乏9%、葉酸欠乏38%で、合計すると59%であった。なお、日本人心不全高齢者の予後に貧血が独立したリスクになっているとの指摘¹¹⁾は重要なものと思われる。

葉酸が欠乏してメチオニンサイクルの回転不全を起こすと高ホモシステイン血症を招く(図1)。高ホモシステイン血症は様々な疾病のリスクにあげられている¹²⁾。McCullyの「細動脈硬化のホモシステイン仮説」¹³⁾以来、ホモシステイン(Hcy)が動脈硬化の初期プロセスに関わるとの説が注目されている。Hcyは血管内皮細胞に作用して、血小板凝集を促進する組織因子の発現を高めて血栓形成にかかわる¹⁴⁾とか、活性酸素を発生し血管拡張作用分子NOを不活化して血管を収縮させるとの考え¹⁵⁾が出されている。Hcyがホモシステインラクトンを介して直接タンパク質に結合し、N-Hcy-proteinを生成して血栓形成や自己免疫原になると言われている¹⁶⁾。N-

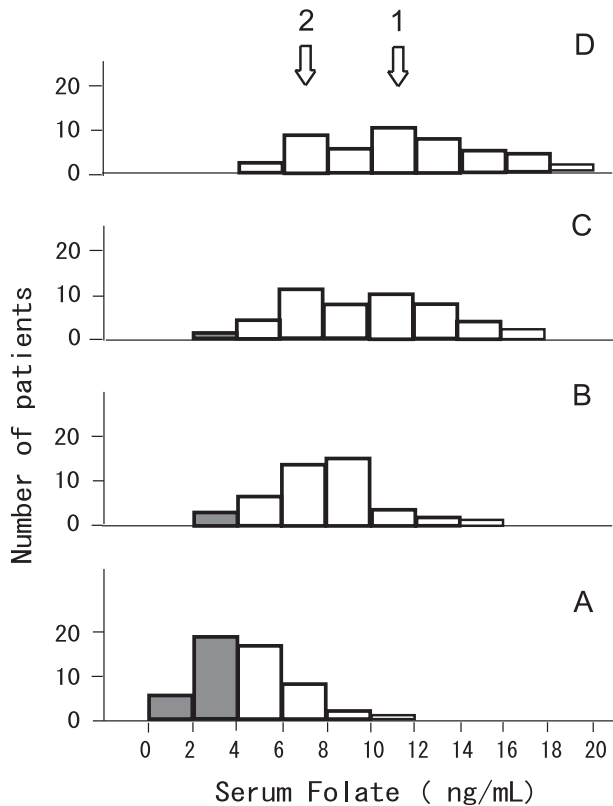


図2 葉酸補充6か月間で血清葉酸分布パターンは右方偏移した³⁾

患者 (n=53) に1日当たり220 μ gの葉酸を含む米飯あるいは粥が提供された。Aは血清中葉酸の初期レベル、Bは葉酸補充1か月後の血清中葉酸の分布パターン、Cは同じく3か月後の分布パターン、Dは同じく6か月後の分布パターンを示す。黒色の棒グラフは血清中葉酸レベルが基準値下限4.0 μ gより低いことを示す。矢印は2つのピークがあると思われる位置を示す(ピーク1は良反応群を、ピーク2は不良反応群を示す)。Aの血清葉酸値の平均値は 4.1 ± 2.0 μ gで中央値は4.4 μ g、Bでは 7.9 ± 3.0 μ gと7.6 μ g、Cでは 10.1 ± 3.4 μ gと10.0 μ g、Dでは 11.3 ± 3.8 μ gと11.5 μ gであった。

Hcy-proteinを分解する酵素パラオキソナーゼ1が高比重リポタンパク質(HDL)に結合していることから、動脈硬化予防に関わるHDLの新たな役割との見方もされる¹⁶⁾。Hcyの関わりとされるこれらの反応は、動脈硬化の内皮細胞傷害説(response-to-injury hypothesis)¹⁷⁾との整合性があるものと考えられる。

Hcyが脳機能を障害するのではないかと注目されている。総ホモシステイン(tHcy)レベルは加齢とともに増加し¹⁸⁾、認知機能の低下と相関がみられ^{19)~21)}、アルツハイマー病で高値であることが示されている²²⁾。tHcyはアルツハイマー病の独立した危険因子²³⁾²⁴⁾として予知・予防の指標に用いられる可能性を秘めている。国内

では香川靖雄ら²⁵⁾が、MTHFR(図1)のC677T遺伝子多型のTTホモ接合体がアルツハイマー病の高齢者に多いことを見出し、それに対して低葉酸・高ホモシステイン血症を解消する必要性を訴えている。Hcyが脳機能障害をもたらすメカニズムとして、グルタミン酸受容体の過興奮による神経細胞障害や、血管内皮細胞傷害に起因する細動脈硬化でもたらされる無症候性ラクナ梗塞などが想定される²⁶⁾。後者による病態として脳皮質と海馬の萎縮が報告されている²⁷⁾²⁸⁾。一方、低葉酸はS-アデノシルメチオニンを減少させ(図1)メチル化反応を弱めてノルアドレナリンからアドレナリンの生成減を招くのでうつ状態を惹き起こすとの考えもある²⁹⁾。

3. 葉酸強化の介入試験

葉酸強化のもっとも大規模な介入は1998年に始まった米国・カナダの全国民に対する強制的葉酸強化(小麦粉にモノグルタミン酸を添加)施策である。妊婦の葉酸欠乏による胎児の神経管奇形のリスクを下げるのが主な目的であった。カナダでは葉酸強化後に神経管奇形の発生率が46%減少したという³⁰⁾。葉酸強化によって葉酸欠乏頻度が全年齢層において非常に少なくなったことが検証されている⁵⁾³¹⁾。特に超高齢者においても葉酸欠乏が著減しているとの報告は注目される³²⁾。葉酸強化が国民レベルで行われた意義は、胎児の神経管奇形予防以外に全年齢層にとって前項で述べた低葉酸・高ホモシステイン血症がかかわる疾病の予防にあると思われる。葉酸強化によって脳卒中による死亡が米国で-2.9%/年($p < 0.0005$)、カナダで-5.4%/年($p < 0.0001$)の減少率が報告されている³³⁾。貧血の減少も確認された³⁴⁾。ヘモグロビン値の男性の平均で葉酸強化前後で15.1から15.4 g/dL ($p < 0.0001$)へ、女性で13.3から13.6 g/dL ($p < 0.0001$)へ改善していた。

要介護の老健入所者で貧血有病率が高いことを筆者の経験から2に上述した³⁾。栄養性貧血の観点からみると葉酸欠乏が鉄欠乏とビタミンB12欠乏よりも頻度が高かった。日本で初めて開発された葉酸強化米(女子栄養大学とハウスウェルネスフード(株)との共同開発)を入所者に提供して血清葉酸レベルの改善をみた(図2)。一日当たり220 μ gのモノグルタミン酸を含む米飯あるいは粥が提供され、6か月間で全員4.0 ng/mL以上の血清葉酸レベルに引き上げられた。6か月後の血清葉酸濃度分布パターンをみると、少なくとも2つのピーク(図2の矢印1と2)に分かれる傾向が現れている。それは葉酸代謝の良反応群と不良反応群が存在することを示すものであろう。不良反応群も220 μ g/日の低用量を長く続けるうちに葉酸欠乏から回復できることが示された。

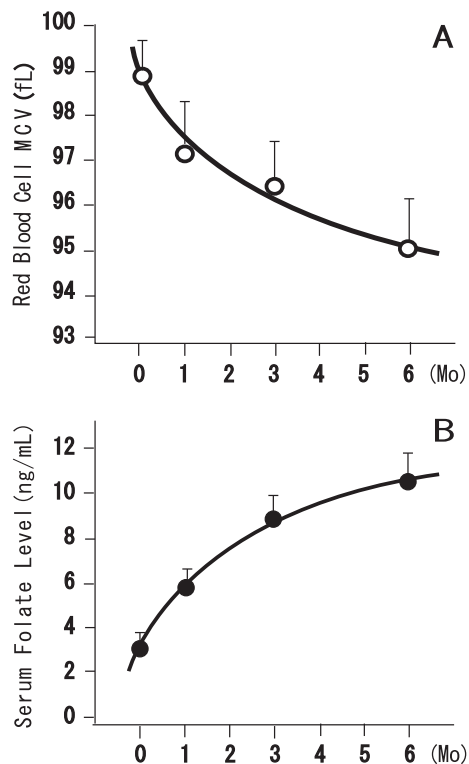


図3 葉酸補充による赤血球細胞のMCV (A) と血清葉酸レベル (B) の変化³⁾

葉酸欠乏患者 (n=21) に6か月間葉酸補充を行った。数値は平均値と±SE (標準誤差), MCV (平均血球体積) を示す。

低用量葉酸 (200 µg/日) でも長期間続けると Hcy レベルを下げる事ができると最近報告されている³⁴⁾。葉酸サイクルの酵素 MTHFR (図1) の遺伝子多型³⁶⁾で C677T の TT ホモ接合体が低葉酸状態を招きやすいとされ、日本女性の TT ホモ接合体の頻度は17.3%と見積もられている³⁷⁾ので、不良反応群 (図2の矢印2) はその遺伝子多型によるのではないかと推測される。低葉酸の患者は赤血球の MCV (mean corpuscular volume) が高値の傾向を示していたが、葉酸強化によって血清葉酸レベルの上昇カーブと鏡像関係をもって MCV の減少が認められた (図3)³⁾。MCV の改善は筆者らの葉酸強化介入試験では明らかであったが、米国の大規模葉酸強化では巨細胞性の頻度は変わらず、MCV はむしろ上昇したと報告されている³⁵⁾。国民レベルの集団ではさまざまな要因が輻輳するので単一の因果関係は明確にされなかったのかもしれない。

高ホモシステイン血症による脳機能障害が葉酸の補充によって防ぐことができるのかの検証が行われてきている。北ニューヨークで病院受診の65歳以上の患者5,902名を6年間観察した結果192名のアルツハイマー病が発

症し、葉酸摂取量4分位法で最低位 (293 µg 以下) に比べて最高位 (488 µg 以上) のハザード比は0.5であった³⁸⁾。葉酸補充の無作為化比較試験では、オランダで葉酸800 µg/日3年間で認知機能に効果があったとする報告³⁹⁾がある一方、健常人⁴⁰⁾⁴¹⁾およびアルツハイマー病患者⁴²⁾についての試験では無効であったという。70歳以上の MCI (mild cognitive impairment) の患者271名について MRI (magnetic resonance imaging) による2年間の観察で、葉酸800 µgを含むビタミンB群の投与によって脳萎縮の進行が抑えられたとの報告は意義ある知見であろう⁴³⁾。

高齢者のビタミンD不足と介入試験

1. 高齢者のビタミンDレベル

ビタミンD (VD) は食事由来と日光を浴びた皮膚から供給され、肝臓で25(OH)Dとなり、活性型ビタミンD (1,25(OH)₂D) の前駆体として全身を循環する。図4に示すように、腎臓で生成した1,25(OH)₂Dは血流に乗り標的臓器のビタミンD受容体 (VDR) に結合して全身ホルモンとして機能し、主にカルシウム代謝に関わる。一方、マクロファージや粘膜上皮細胞において病原体の感染を受けた場合に、局所で1,25(OH)₂Dを生成し細胞核のVDRに結合して抗病原体ペプチドを発現する。1,25(OH)₂Dがホルモンとして働くことからVDはプロホルモンと考えられる。血中の1,25(OH)₂Dは副甲状腺ホルモン (PTH) によってほぼ一定に保たれており、その前駆体の25(OH)DがVDの体内リザーブとなっている。そのためVDの充・不足の指標に1,25(OH)₂Dではなく25(OH)Dが用いられる。血清25(OH)Dの適正レベルについて文献上バラツキがあるが、小腸でのカルシウム吸収が最大となり、PTH濃度が最低になる30~40 ng/mLを適正值とする Holick⁴⁴⁾の考えに筆者は同調する。本稿では、30 ng/mL以上を充足、21~29 ng/mLを不足、20 ng/mL以下を欠乏とする基準を用いることとする。

近年VD欠乏は世界を覆うパンデミックになっていると叫ばれている⁴⁴⁾。若齢から高齢まで、一般住民から施設入所者までいろいろな程度にVD欠乏が蔓延している。VD欠乏は日照の弱い冬季に多くなる。英国で45歳の集団において、VD不足の頻度をみると冬に87%、夏に61%であった⁴⁵⁾。より高緯度のスコットランドでは、平均61歳におけるVD欠乏の頻度が冬に92%、夏に50%と高率であった⁴⁶⁾。日本では、北九州の市庁に勤める職員についてのVD欠乏は11月に47%、7月に9%と報告されている⁴⁷⁾。高齢者でリハビリ施設入所者

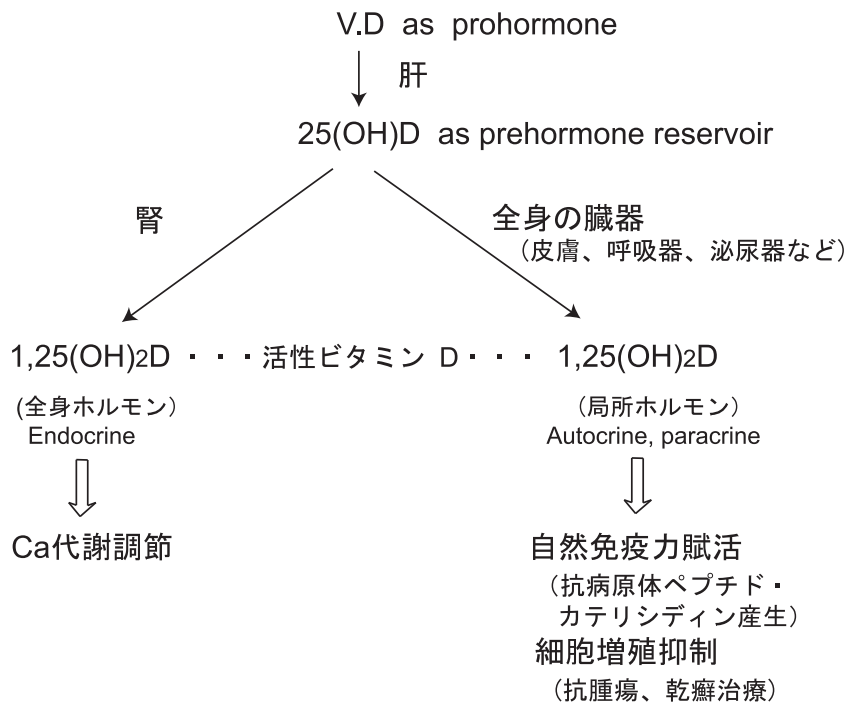


図4 ビタミンDの全身ホルモンと局所ホルモンの2面性を示す

(平均82歳)におけるVD欠乏(25(OH)D<20 ng/mL)は89%で、より高度のVD欠乏(同<10 ng/mL)は67%という高頻度の例がドイツから報告されている⁴⁸⁾。

2. ビタミンD欠乏と疾病リスク

ビタミンD(VD)欠乏は古くは骨軟化症で問題にされたが、現今では骨粗鬆症⁴⁹⁾や易転倒⁵⁰⁾との関わりで重要視されている。さらにVD欠乏は、骨・筋疾患以外にも様々な疾病リスクになるとして注目されてきている。その流れは、体内に広く分布するビタミンD受容体が細胞の増殖・分化や免疫反応の制御にかかわることが明らかにされてきたため、VD欠乏によってもたらされる広範な病態の理解を加速している。

VDはsunshine vitaminと呼ばれ、高緯度の住民ほど体内25(OH)Dレベルが低い。米国において北緯38°以上でがん死亡率が南より高くなっていて、体内25(OH)Dレベルと関連付けられている⁵¹⁾⁵²⁾。VDはVD受容体(VDR)に結合して転写因子として働き、細胞増殖抑制、分化促進、アポトーシスなどの効果によって抗腫瘍作用を示すと考えられる⁵³⁾。癌リスクへのVDR遺伝子多型の関わりがメタ分析されている⁵⁴⁾。VD欠乏は心血管疾患の独立した危険因子との報告がある。韓国の50歳以上の調査で、VD欠乏群(25(OH)D<10 ng/mL)はVD充足群に比べて2倍の有病率であった⁵⁵⁾。動脈硬化症の炎症反応仮説⁵⁶⁾によれば免疫細胞が関与するとされるが、局所の1,25(OH)₂Dが調節T細胞と未熟樹状細胞を

増加させてT細胞活性化を抑えると説明される⁵⁷⁾。動脈硬化症の誘因になる高血圧症にVD欠乏が関わるものと考えは、VDがレニンの遺伝子発現を抑えるとの知見による⁵⁸⁾。VDRは脳細胞にも発現しているので、VD欠乏が脳機能障害に関わると考えられる。米国の65歳以上住民について、25(OH)Dが>30 ng/mL群、<20 ng/mL群、<10 ng/mL群間で認知機能障害のオッズ比は0.9(0.6~1.3)、1.4(1.0~2.1)、3.9(1.5~10.4)であった⁵⁹⁾。初期未治療のパーキンソン病でVD欠乏が70%近くみられ、長期のVD欠乏が発症前に存在してパーキンソン病態形成にかかわる可能性が示唆されている⁶⁰⁾。

3. ビタミンD補充による介入試験

VDの介入試験で感染防御の成果が注目されている。活性型ビタミンD(1,25(OH)₂D)が免疫系に作用する局所ホルモンとしての役割が分子レベルで説明されるようになったことが大きく寄与している。細胞への病原体の接触をtoll-like receptors(TLRs)が感知した情報によって25(OH)Dから1,25(OH)₂Dが生成しVDRに結合して抗病原体ペプチド(cathelicidin anti-microbial peptide, CAMP)を発現する。CAMPは単球/マクロファージや粘膜上皮細胞の細胞膜において細菌、ウイルスを殺して侵入を阻止するというメカニズムにより自然免疫力を発揮する(図4)。これは獲得免疫と異なりrapid defense mechanismと言われる一次感染防御機構である。

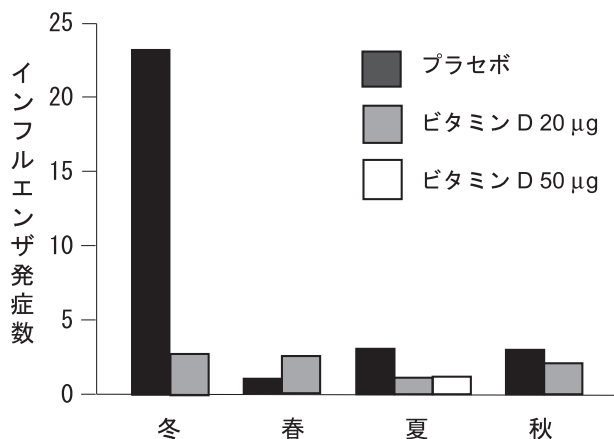


図5 ビタミンD投与によるインフルエンザの予防効果⁶⁹⁾

VDによる抗感染を実証した実験として見事なのは牛の乳腺炎モデルである⁶¹⁾。一区画の乳房に細菌 (*Streptococcus uberis*) を注入して感染させ、25(OH)D 100 µg を当該乳房に毎日注入した群と生食のコントロール群とを比較した結果、25(OH)D群で牛乳への排菌数が減少し、直腸温も2日後に解熱した。別の実験で、乳房の細菌感染で1,25(OH)₂Dを生成する25(OH)D 1α-水酸化酵素とVDRの遺伝子発現が局所で高まっていることが証明されている⁶²⁾。老齢女性に25(OH)Dを3カ月間投与し、生検で得た膀胱組織中のCAMP発現をみたところ、培養下に*E. coli*を感染させるとCAMP mRNAの高発現と、CAMPの著しい生成がみられた⁶³⁾。

呼吸器では気道粘膜上皮や肺胞マクロファージにおいてCAMPによる感染防御が極めて有効に発揮されることが明らかにされてきた。ウイルスや細菌に出会う細胞にそれらを認識するTLRsが発現されている⁶⁴⁾ことが重要であり、TLRsを活性化するアゴニストによる感染予防の研究も始まっている⁶⁵⁾⁶⁶⁾。北半球で冬季にインフルエンザが流行する理由は、低湿度などの環境因子よりも、日照不足によるVD欠乏(1項参照)にあるとする考えに医学的エビデンスが多くなっている⁶⁷⁾。VD欠乏と呼吸器感染の関連についての調査研究7例と、VD投与による呼吸器感染予防の介入研究(無作為化比較試験)の5例が2011年時点で集められている⁶⁸⁾。Cannellら⁶⁷⁾の論文に答えて、Aloia & Li-Ng⁶⁹⁾が60歳女性にVDを投与して感冒/インフルエンザの予防効果を報告している(図5)。VD用量を20 µg/日から翌年50 µg/日に増量したところ冬季に104名中1名しか発症しなかったという成功例である。筆者の老健では頻りに発熱する患者について血清25(OH)Dをみたところ全て20 ng/mL以下の低値であった。5カ月間の発熱頻度をみながら、VDを

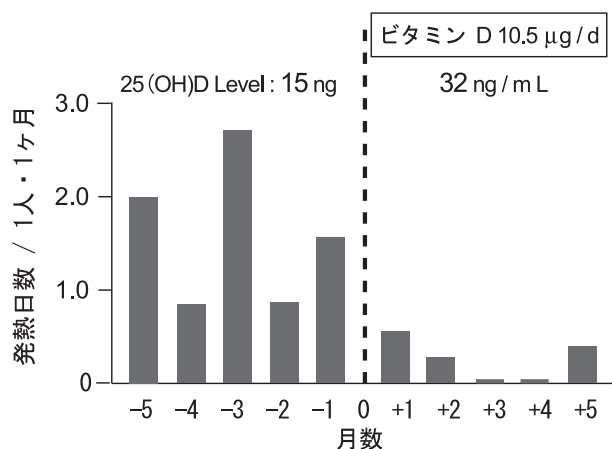


図6 発熱頻発患者へのビタミンD効果

頻りに発熱する老健入所高齢者6名にビタミンD 10.5 µg/日投与したところ発熱頻度が減少した(草加ロイヤルケアセンターにおける自験例)

10.5 µg/日という少用量投与で経過をみたところ、25(OH)Dレベルは平均32 ng/mLまで上昇し、図6に示すように発熱は沈静化する結果を得た。

葉酸とビタミンDのクロストーク

葉酸とVDは前出のそれぞれの関わる疾病リスクの項で述べたように、それらの欠乏状態は国民の間に蔓延していて、高齢になるほどその頻度は高くなっている。そのためマイクロ栄養素の中の特に葉酸とVDの欠乏状態を解消する方策が考えられている⁷⁰⁾⁷¹⁾。葉酸とVDのそれぞれが健康維持と疾病予防に関わっていることを述べてきたが、両者は代謝上あるいは遺伝子発現上で互いにつながりをもっている点に触れておきたい。

葉酸は小腸上皮粘膜の葉酸-プロトン共役輸送体(proton-coupled folate transporter, PCFT)によって取り込まれる。PCFT mRNAは1,25(OH)₂DのVDRへの結合によって誘導されることが培養細胞で示され、小腸における葉酸吸収効率がVDによって高められる可能性が示唆された⁷²⁾。一方葉酸は、メチオニンサイクル(図1)を介してクロマチンのメチル化により25(OH)Dの1α-水酸化酵素(CYP27B1)とVDRの発現が抑制されるエピジェネティック制御で大腸癌発生への関わりが論じられている⁷³⁾。

高ホモシステイン(Hcy)血症は骨粗鬆症の危険因子の一つとされている^{74)~76)}。Hcyレベルは低葉酸血症によるメチオニンサイクル(図1)不全で上昇するが、VD欠乏によっても上昇するとの説明がある⁷⁷⁾。Hcyはシスタチオニンβ-シターゼによってシスタチオニンへ代

謝されるが (図 1), 当酵素は 1,25(OH)₂D によって発現誘導されるので, VD 欠乏状態において Hcy レベルが上昇することになる. この関係はオランダの高齢者 (65~88 歳) において, 25(OH)D が 20 ng/mL 以下で高 Hcy がもたらされるとの疫学データに合致する⁷⁷⁾.

おわりに

葉酸は核酸代謝, ホモシステイン代謝, メチル化による遺伝子のエピジェネティック制御などに関わり, ビタミン D は体内で活性化されてホルモンとして働くことから, 両者はミクロ栄養素のなかの 2 大栄養素とみなされる. さらに, 葉酸とビタミン D は代謝上互いにつながりをもっているため, 両者ともに欠乏状態にならないように高齢者の栄養管理がなされ, 必要に応じて栄養介入も行われるべきである. 施設入所高齢者の給食において, 葉酸を含む葉物野菜とビタミン D の豊富な魚が多く提供されることが望ましい. 外食の機会が多かったり, 施設の給食で野菜を十分増やせないとすれば, 主食への葉酸強化が有効であろう. 葉酸強化が施策として行われている諸外国では神経管奇形胎児が減少しているのに, 日本では増加し続けている事実は葉酸欠乏が若年層を含めた国民レベルで進行していることを示唆している⁷⁸⁾. 欧米との比較で, 日本ではビタミン D 摂取の 91% が魚に由来するとの調査研究⁷⁹⁾からも魚食の意義を忘れてはならない.

文 献

- 葛谷雅文 : 低栄養, 栄養障害. 日老医誌 2011; 48: 659-661.
- Pfeiffer CM, Schreicher RL, Johnson CL, Coates PM: Assessing vitamin status in large population surveys by measuring biomarkers and dietary intake—two case studies: folate and vitamin D. *Food Nutr Res* 2012; 56: 5944.
- Ando S, Sekine S, Murosaki S: Folate deficiency among aged patients and its amelioration through consumption of folic acid-fortified rice. *J Faculty Human Stud Bunkyo Gakuin Univ* 2011; 13: 123-137.
- 香川靖雄 : 葉酸の病態生理. 日本病態栄養学会誌 2009; 12: 311-335.
- Pfeiffer CM, Johnson CL, Jain RB, Yetley EA, Picciano MF, Rader JJ, et al.: Trends in blood folate and vitamin-12 concentrations in the United States, 1988-2044. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 718-727.
- Clarke R, Evans JG, Schneede J, Nexo E, Fletcher A, Prentice A, et al.: Vitamin B12 and folate deficiency in late life. *Age Aging* 2004; 33: 34-41.
- Forster S, Gariballa S: Age as a determinant of nutritional status: a cross sectional study. *Nutr J* 2005; 4: 28.
- Bottiglieri T, Reynolds EH, Laundry M: Folate in CSF and age. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 562.
- Weck MN, Stegmaier C, Rothenbacher D, Brenner H: Epidemiology of chronic atrophic gastritis: population-based study among 9444 older adults from Germany. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 879-887.
- 宇野久光 : 高齢者の貧血有病率の検討. 日老医誌 2010; 47: 243-249.
- Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Yokota T, Takeshita A, Yokoshiki H, et al.: 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* 2009; 73: 1901-1908.
- Refsum H, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I, et al.: The Hordaland Homocysteine Study: A community-based study of homocysteine, its determinants, and association with disease. *J Nutr* 2006; 136: 1731S-1740S.
- McCully KS: Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-128.
- Fryer RH, Wilson BD, Gubler DB, Fitzgerald LA, Rodgers GM: Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1327-1333.
- Chambers JC, Seddon MD, Shah S, Kooner JS: Homocysteine—a novel risk factor for vascular disease. *J R Soc Med* 2001; 94: 10-13.
- Perla-Kajan J, Jakubowski H: Paraoxonase 1 protects against protein N-homocysteinylolation in humans. *FASEB J* 2010; 24: 931-936.
- Ross R, Glomset J, Harker L: Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol* 1977; 86: 675-684.
- Obeid R, Kasoha M, Knapp J-P, Kostopoulos P, Becker G, Fassbender K, et al.: Folate and methylation status in relation to phosphorylated Tau protein (181P) and β -amyloid (1-42) in cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 2007; 53: 1129-1136.
- Mooijaart SP, Gussekloo J, Frölich M, Jolles J, Stott DJ, Westendorp RG, et al.: Homocysteine, vitamin B-12, and folic acid and the risk of cognitive decline in old age: the Leiden 85-Plus Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 866-871.
- Elias MF, Sullivan LM, D'Agostino RB, Elias PK, Jacques PF, Selhub J, et al.: Homocysteine and cognitive performance in the Framingham Offspring Study: Age is important. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 644-653.
- de Lau LM, Refsum H, Smith AD, Johnston C, Breteler MM: Plasma folate concentration and cognitive performance: Rotterdam Scan Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 728-734.
- Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM: Folate, vitamin B12 and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 1449-1455.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al.: Plasma homocysteine as a risk

- factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 476-483.
- 24) Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, et al.: Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 636-643.
- 25) Kageyama M, Hiraoka M, Kagawa Y: Relationship between genetic polymorphism, serum folate and homocysteine in Alzheimer's disease. *Asia-Pacific J Public Health* 2008; 20(Suppl): 111-117.
- 26) Garcia A, Zanibbi K: Homocysteine and cognitive function in elderly people. *CMAJ* 2004; 171: 897-904.
- 27) Snowdon DA, Tully CL, Smith CD, Riley KP, Markesbery WR: Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer disease: findings from the Nun Study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 993-998.
- 28) den Heijer T, Vermeer SE, Clarke R, Oudkerk M, Koudstaal PJ, Hofman A, et al.: Homocysteine and brain atrophy on MRI of non-demented elderly. *Brain* 2003; 126: 170-175.
- 29) Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH: Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 228-232.
- 30) De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh S-H, Lowry RB, Sibbald B, et al.: Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007; 357: 135-142.
- 31) Ganji V, Kanfai MR: Trends in serum folate, RBC folate, and circulating total homocysteine concentrations in the United States: Analysis of data from National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988-1994, 1999-2000, and 2001-2002. *J Nutr* 2006; 136: 153-158.
- 32) Hausman DB, Johnson MA, Davey A, Woodard JL, Poon LW, Allen RH, et al.: The oldest old: Red blood cell and plasma folate in African American and white octogenarians and centenarians in Georgia. *J Nutr Health Aging* 2011; 15: 744-750.
- 33) Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, et al.: Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006; 113: 1335-1343.
- 34) Tighe P, Ward M, McNulty H, Finnegan O, Dunne A, Strain JJ, et al.: A dose-finding trial of the effect of long-term folic acid intervention: implications for food fortification policy. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 11-18.
- 35) Ganji V, Kafai MR: Hemoglobin and hematocrit values are higher and prevalence of anemia is lower in the post-folic acid fortification period than in the pre-folic acid fortification period in US adults. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 363-371.
- 36) Russo GT, Friso S, Jacques PF, Rogers G, Cucinotta D, Wilson PW, et al.: Age and gender affect the relation between methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and fasting plasma homocysteine concentrations in the Framingham Offspring Study cohort. *J Nutr* 2003; 133: 3416-3421.
- 37) Hiraoka M, Kato K, Saito Y, Yasuda K, Kagawa Y: Gene-nutrient and gene-gene interaction of controlled folate intake by Japanese women. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 316: 1210-1216.
- 38) Luchsinger JA, Tang M-X, Miller J, Green R, Mayeux R: Higher folate intake is related to lower risk of Alzheimer's disease in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2008; 12: 648-650.
- 39) Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB, et al.: Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomized, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 208-216.
- 40) Lewerin C, Katousek M, Steen G, Johansson B, Steen B, Nilsson-Ehle H: Significant correlations of plasma homocysteine and serum methylmalonic acid with movement and cognitive performance in elderly subjects but no improvement from short-term vitamin therapy: a placebo-controlled randomized study. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1155-1162.
- 41) McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, Knight RG, Man JI, Williams SM: A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med* 2006; 354: 2764-2772.
- 42) Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, van Dyck CH, Weiner MF, et al.: High dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer's disease: a randomized controlled study. *JAMA* 2008; 300: 1774-1783.
- 43) Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, et al.: Homocysteine-lowering by B vitamins slow the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2010; 5 (9): e12244.
- 44) Holick MF, Chen TC: Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080s-1086s.
- 45) Hyppönen E, Power C: Hypovitaminosis D in British adults at age 45y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 860-868.
- 46) Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, Agakov F, Tenesa A, Walker M, et al.: Diet, environmental factors, and lifestyle underlie the high prevalence of vitamin D deficiency in healthy adults in Scotland, and supplementation reduces the proportion that are severely deficient. *J Nutr* 2011; 141: 1535-1542.
- 47) Nanri A, Foo LH, Nakamura K, Hori A, Poudel-Tandukar K, Matsushita Y, et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and season-specific correlates in Japanese adults. *J Epidemiol* 2011; 21: 346-353.
- 48) Schilling S: Epidemic vitamin D deficiency among patients in an elderly care rehabilitation facility. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 33-38.
- 49) Nakamura K, Iki M: Efficacy of optimization of vitamin D in preventing osteoporosis and osteoporotic fractures: a systematic review. *Environ Health Prev Med* 2006; 11: 155-170.
- 50) 鈴木隆雄 : 老年内科標榜をめざして 6. 転倒・骨折とその対策. *日本医事新報* 2011; 4561: 43-47.

- 51) Garland CF, Garland FC, Gorham ED: Calcium and vitamin D: their potential roles in colon and breast cancer prevention. *Ann NY Acad Sci* 1999; 889: 107–119.
- 52) Grant WB, Garland CF: The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates. *Anticancer Res* 2006; 26: 2687–2700.
- 53) Vuolo L, Di Somma C, Faggiano A, Colao A: Vitamin D and cancer. *Front Endocrinol* 2012; 3: 58.
- 54) Raimondi S, Johansson H, Maisonneuve P, Gandini S: Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Carcinogenesis* 2009; 30: 1170–1180.
- 55) Park S, Lee B-K: Vitamin D deficiency is an independent risk factor for cardiovascular disease in Koreans aged ≥ 50 years: results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr Res Pract* 2012; 6: 162–168.
- 56) Ross R: Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126.
- 57) Takeda M, Yamashita T, Sasaki N, Hirata K: Dendritic cells in atherogenesis: possible novel targets for prevention of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19: 953–961.
- 58) Vaidya A, Forman JP: Vitamin D and hypertension: current evidence and future directions. *Hypertension* 2010; 56: 774–779.
- 59) Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Melzer D: Vitamin D and cognitive impairment in the elderly U.S. population. *J Gerontol A Biol Sci* 2011; 66A: 59–65.
- 60) Evatt ML, DeLong MR, Kumari M, Auinger P, McDermott MP, Tangpricha V, et al.: High prevalence of hypovitaminosis D status in patients with early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2011; 68: 314–319.
- 61) Lippolis JD, Reinhardt TA, Sacco RA, Jonnecke BJ, Nelson CD: Treatment of an intramammary bacterial infection with 25-hydroxyvitamin D₃. *PLoS ONE* 2011; 6 (10): e25479.
- 62) Nelson CD, Reinhardt TA, Beitz DC, Lippolis JD: In vivo activation of the intracrine vitamin D pathway in innate immune cells and mammary tissue during a bacterial infection. *PLoS ONE* 2010; 5 (11): e15469.
- 63) Hertting O, Holm Å, Lüthje P, Brauner H, Dyrdak R, Jonasson AF, et al.: Vitamin D induction of the human antimicrobial peptide cathelicidin in the urinary bladder. *PLoS ONE* 2010; 5 (12): e15580.
- 64) Juarez E, Nuñez C, Sada E, Ellner JJ, Schwander SK, Torres M: Differential expression of toll-like receptors on human alveolar macrophages and autologous peripheral monocytes. *Respir Res* 2012; 11: 2.
- 65) Wong JP, Christopher ME, Viswanathan S, Karpoff N, Dai X, Das D, et al.: Activation of toll-like receptor signaling pathway for protection against influenza virus infection. *Vaccine* 2009; 26: 3481–3483.
- 66) Tuvim MJ, Gilbert BE, Dickey BF, Evans SE: Synergistic TLR2/6 and TLR9 activation protects mice against lethal influenza pneumonia. *PLoS ONE* 2012; 7 (1): e30596.
- 67) Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al.: Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 1129–1140.
- 68) Beard JA, Bearden A, Striker R: Vitamin D and the antiviral state. *J Clin Virol* 2011; 50: 194–200.
- 69) Aloia JF, Li-Ng M: Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 1095–1096.
- 70) Pfeiffer CM, Schleicher RL, Johnson CL, Coates PM: Assessing vitamin status in large population surveys by measuring biomarkers and dietary intake—two case studies: folate and vitamin D. *Food Nutr Res* 2012; 56: 5944.
- 71) Samaniego-Vaesken ML, Alonso-Apperte E, Varela-Moreiras G: Vitamin food fortification today. *Food Nutr Res* 2012; 56: 5459.
- 72) Floranta JJ, Zair ZM, Hiller C, Häusler S, Stieger B, Kullak-Ublick GA: Vitamin D₃ and its nuclear receptor increase the expression and activity of the human proton-coupled folate transporter. *Mol Pharmacol* 2009; 76: 1062–1071.
- 73) Cross HS, Lipkin M, Kállay E: Nutrients regulate the colonic vitamin D system in mice: relevance for human colon malignancy. *J Nutr* 2006; 136: 561–564.
- 74) 斎藤 充 : 骨粗鬆症の骨質と栄養. *臨床栄養* 2009; 114: 490–495.
- 75) van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijij SM, van der Klift M, de Jonge R, Lindemans J, et al.: Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004; 350: 2033–2041.
- 76) McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson E, Broe KE, et al.: Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004; 350: 2042–2049.
- 77) Kriebitzsch C, Verlinden L, Eelen G, van Schoor NM, Swart K, Lips P, et al.: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ influences cellular homocysteine levels in murine pre-osteoblastic MC3T3-E1 cells by direct regulation of cystathionine β -synthase. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2991–3000.
- 78) International clearinghouse for birth defects surveillance and research. “Annual report 2009 (with data 2007)”. <http://www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2005/Report2009.pdf>
- 79) Calvo MS, Whiting SJ, Status C: Vitamin intake: a global perspective of current status. *J Nutr* 2005; 135: 310–316.