

ウイルソン病の銅制限食のための食品のミネラル含有比の検討 —日本食品標準成分表をもとにした散布図による解析—

安達 友莉香¹⁾ 荻本 逸郎^{1) 2)} 森山 耕成^{1) 2)}

An Examination of Mineral Content Ratios of Food for Copper-Reduced Diets for Wilson's Disease: Scatter Plots Estimation Based on Standards Tables of Food Composition in Japan

Yurika Adachi¹⁾ Itsuro Ogimoto^{1) 2)} Kosei Moriyama^{1) 2)}

(2019年11月27日受理)

【抄 録】

Wilson 病における銅の摂取制限は、理論的には有効であることが推察されるが、実施方法は確立しておらず、効果に関する臨床研究も報告されていない。今回、日本食品標準成分表2015年版をもとに、含まれる銅とその他のミネラルの量を網羅的に比較した。これにより摂取回避や代替により銅とともに減る他のミネラルの給与量を推定した。単位重量当たりの銅含有量の高い食品は、ほたるいか、牛肝臓、干しえび、ピュアココア、しゃこ、さくらえび、湯葉、エスカルゴ、いまだこ、かき、紅茶、バジル、えごまなどであった。次に、代表的な食品146品目を選定し、1回に標準的に食される量を仮定した。その結果、銅含有量は、牛肝臓 (2.65mg/50g) が極端に多く、次いで、こういか (0.56mg/125g)、豚肝臓 (0.50mg/50g)、まだこ (0.45mg/150g)、牡蠣 (0.45mg/50g)、干しそば (0.34mg/100g)、だいち (0.32mg/30g)、さつまいも (0.31mg/180g)、あずきあん (0.28mg/120g)、ミルクチョコレート (0.28mg/50g) であった。したがって、銅給与の目標が1.0mg/日以下の場合、牛肝臓は避けなければならないが、牡蠣や大豆製品は、週1回以下であれば給与可能であると考えられた。銅の給与を0.6mg/日 (12歳以上の女性の推定平均必要量に相当) 以下にするには、主食の穀類、種実類が制限され、日本人の食事摂取基準を満たす献立は困難であることが推察された。次に、特定の食品の制限により減少する他のミネラルに関する相関散布図を作成した。その結果、使用しないこと、あるいは、献立から排除することにより、銅とともにその他のミネラルの給与も大きく減る食品、

および、銅制限食において除去の対象とはならない食品の中で、銅以外のミネラルを効率よく (あるいは過剰に) 給与するものを視覚的に判別できた。相関散布図による表示は、銅制限食の食事設計において、栄養価計算にいたる前の食材選択の幅を広げるものと考えられる。

【緒 言】

Wilson 病は、銅輸送体 ATP7B の異常により肝細胞から胆汁への銅排泄が障害され、全身の組織に銅が過剰に蓄積し、肝硬変、精神障害、腎障害、Kayser-Fleischer 角膜輪等の多彩な病態を呈する^{1,2)}。

治療の主体は薬物である。D-ペニシラミンや塩酸トリエンチンなどの銅キレート内服薬は、消化管から吸収され、血清中で銅イオンと結合し尿中に排泄される。また、酢酸亜鉛水和物やポラプレジンクなどの亜鉛内服薬は、腸管内皮細胞においてメタロチオネインの発現を促す。メタロチオネインは亜鉛よりも銅と桁違いに強く結合し³⁾、細胞外への銅の移送を妨げ、メタロチオネインと結合した銅は脱落する細胞とともに便中に排泄される⁴⁾。

1960年代に薬物療法とともに銅制限食が提唱⁴⁾されて以来、食品を銅の含有量により6段階に分類した家庭や学校給食でも活用できる銅制限のための食品交換表⁵⁾など、わが国においても様々な取組がなされてきた⁶⁻¹⁰⁾。今のところ銅制限食の画一した献立はなく、内服治療中の患者に対する適切な銅給与量や有効性に関する臨床研究は報告されていない。

「日本人の食事摂取基準2015年版」(以下、食事摂取基準)では、銅の12~69歳における推定平均必要量

は、男性0.7~0.8mg/日、女性0.6mg/日、推奨量は男性0.8~1.0mg/日、女性0.8mg/日とされている^[11]。「平成28年度国民健康・栄養調査結果」によると、日本人の摂取する銅の平均値は、男性の15~69歳が1.14~1.30mg/日（20歳以上の平均値1.23mg/日）、女性の15~69歳が0.95~1.13mg/日（20歳以上の平均値1.06mg/日）であり、男女とも推奨量を上回っている^[12]。

一方、「Wilson病診療ガイドライン2015詳細版」^[11]には、「銅の多い食品（レバー、貝類、チョコレート等）は摂取を控える」、「厳密に銅制限食を行う必要はなく、銅の多い食品や飲料水を頻回に摂取しないことに留意すればよいと思われる」と記載されている。食品中の1回常用量で銅含有量の多い食品として、レバー（豚）、牡蠣、たこ、いか、干しエビ、さつまいも、板チョコレート、小豆（こしあん）、豆腐（絹）、ピュアココア、スパゲッティ（乾）、めし（精白米）、アーモンドが例示されており、これらは「食べてはいけな食品ではないが、頻回多量に摂取するのは望ましくない」、「亜鉛製剤で治療を行う場合は、亜鉛により銅吸収が抑制される。すなわち、銅制限食と同等の作用がある。したがって亜鉛製剤での治療では、銅の摂取制限は不用であるとされている。しかし、表に示す銅含有量の多い食品を多量頻回に摂取することを避けるのが望ましい。」と記載されている^[11]。

欧米の治療ガイドラインはいずれも銅制限食を勧めているが、具体的な食品名を挙げているものはまれで、制限する食品の量と頻度を示したものはない^[13]。

また、銅制限食において、摂食回避により減少する銅以外の栄養素について検討された報告はない。特に、白米、麦（パン）、麺類は主食であるため、その制限の影響について興味もたれる。

今回、1回の摂食機会に標準的に消費される量（常用量）の食品に含まれる銅の量を網羅的に比較した。また、摂食回避や代替（展開）による銅の減量効果、および、そのほかのミネラルの給与量の変化を推定するために、主要食品における常用量中の銅、および、そのほかのミネラルの含有量を比較した。

【方 法】

食品中のミネラル含有量

ミネラルの含有量は「日本食品標準成分表2015年版（七訂）」（以下、食品標準成分表）^[14]の値を用い、Microsoft社のExcel 2016により表計算し、散布図を作成した。

本文では、1人の1回の摂食機会に標準的に消費され

る食品の量をサービングサイズ（SV）と呼称する^[15]。SVは、「Wilson病診療ガイドライン2015詳細版」^[11]に記載のある食品はその値を用いた。記載されていない食品については、「常用量目安食品成分早見表第3版」^[16]、農林水産省「SV早見表」^[17]、食生活指針のあり方や食事バランスガイドに関する総説^[18,19]を参考に筆者が設定した。

銅の摂取量を推奨量や現状の摂取量程度の概ね1.2mg程度とする食品摂取量に対して、銅以外のミネラルの推奨量を上回る量を給与できる食品が代替食品として望ましいと考えられる。このため、各食品中の銅の含有量に対する各ミネラルの含有量の散布図を作成することにより検討を行った。

つまり、グラフの解釈として、ある食品からの銅給与量が0.1mg/1SVであれば、その食品単独では10SV食べることができ、対応するミネラルの給与量がグラフ上の値（1SVあたり）の10倍となり、これが推奨量を満たせばよい。このような食品を選択してSVを分散させることができれば、食品の多様性も実現できる。

作図上の配慮

食品標準成分表には2,191食品が記載されているが、図を見やすくするために、一般的に食される品目を栄養食事指導ケースブック^[20]を参考にして筆者の主観により絞り、類似品目はその代表的なものに限定し、146品目を選定して解析した。例えば、小麦は65品目あり、この中にパンは11品目あるため、この中から食パンを表示した。

【結果と考察】

1. 単位重量あたりの銅の含有量

食品標準成分表に記載されている2,191食品の中で、単位重量当たりの銅含有量の高い食品は、ほたるいか・くん製（12.00mg/100g）、ほたるいか・つくだ煮（6.22mg/100g）、牛肝臓・生（5.30mg/100g）、干しえび（5.17mg/100g）、ピュアココア（3.80mg/100g）、しゃこ・ゆで（3.46mg/100g）、ほたるいか・生（3.42mg/100g）、さくらえび・素干し（3.34mg/100g）、湯葉・干し（3.27mg/100g）、エスカルゴ・水煮缶詰（3.07mg/100g）、ほたるいか・ゆで（2.97mg/100g）、いいだこ・生（2.96mg/100g）、かき・くん製油漬缶詰（2.81mg/100g）、さくらえび・煮干し（2.61mg/100g）、おきあみ・生（2.30mg/100g）、紅茶（2.10mg/100g）、バジル・粉（1.99mg/100g）、ブラジルナッツ・フライ（1.95mg/100g）、えごま・乾（1.93mg/100g）など

表1 単位重量あたりの銅含有量の多い食品 (mg/100g)

<いか・たこ類> (いか類) ほたるいか くん製	12.00	<えび・かに類> (かに類) 加工品 がん漬	1.36
<いか・たこ類> (いか類) ほたるいか つくだ煮	6.22	だいず [全粒・全粒製品] きな粉 全粒大豆 青大豆	1.32
<畜肉類> うし [副生物] 肝臓 生	5.30	だいず [全粒・全粒製品] いり大豆 黄大豆	1.31
<えび・かに類> (えび類) 加工品 干しえび	5.17	あさ 乾	1.30
<コーヒー・ココア類> ココア ビュアココア	3.80	まつ いり	1.30
<その他> しゃこ ゆで	3.46	<茶類> (緑茶類) せん茶 茶	1.30
<いか・たこ類> (いか類) ほたるいか 生	3.42	だいず [全粒・全粒製品] いり大豆 青大豆	1.29
<えび・かに類> (えび類) さくらえび 素干し	3.34	あまに いり	1.26
だいず [その他] 湯葉 干し 乾	3.27	かぼちゃ いり 味付け	1.26
<貝類> エスカルゴ 水煮缶詰	3.07	だいず [全粒・全粒製品] きな粉 脱皮大豆 黄大豆	1.23
<いか・たこ類> (いか類) ほたるいか ゆで	2.97	くるみ いり	1.21
<いか・たこ類> (たこ類) いいだこ 生	2.96	そらめめ 全粒 乾	1.20
<貝類> かき くん製油漬缶詰	2.81	ぜんまい 干しぜんまい 干し若芽 乾	1.20
<えび・かに類> (えび類) さくらえび 煮干し	2.61	わらび 干しわらび 乾	1.20
<その他> おきあみ 生	2.30	<香辛料類> こしょう 黒 粉	1.20
<茶類> (発酵茶類) 紅茶 茶	2.10	<香辛料類> とうがらし 粉	1.20
<えび・かに類> (えび類) さくらえび ゆで	2.05	<香辛料類> ナツメグ 粉	1.20
<香辛料類> バジル 粉	1.99	アーモンド いり 無塩	1.19
ブラジルナッツ フライ 味付け	1.95	アーモンド 乾	1.17
えごま 乾	1.93	<貝類> かき 養殖 水煮	1.17
<いか・たこ類> (いか類) 加工品 塩辛	1.91	ピスタチオ いり 味付け	1.15
<貝類> たにし 生	1.90	だいず [全粒・全粒製品] 大豆はいが	1.13
カシューナッツ フライ 味付け	1.89	だいず [その他] 大豆たんぱく 繊維状大豆たんぱく	1.13
<鳥肉類> がちょう フォアグラ ゆで	1.85	だいず [全粒・全粒製品] きな粉 全粒大豆 黄大豆	1.12
<その他> おきあみ ゆで	1.83	はず 成熟 乾	1.12
ひまわり フライ 味付け	1.81	<いか・たこ類> (いか類) 加工品 味付け缶詰	1.12
<魚類> やつめうなぎ 干しやつめ	1.80	だいず [全粒・全粒製品] 全粒 ブラジル産 黄大豆 乾	1.11
まいたけ 乾	1.78	アーモンド フライ 味付け	1.11
ごま ねり	1.70	<えび・かに類> (かに類) がざみ 生	1.10
ごま いり	1.68	<香辛料類> こしょう 混合 粉	1.10
ごま 乾	1.66	<魚類> うなぎ きも 生	1.08
ヘーゼルナッツ フライ 味付け	1.64	<香辛料類> パプリカ 粉	1.08
<えび・かに類> (えび類) 加工品 つくだ煮	1.56	だいず [全粒・全粒製品] 全粒 国産 黄大豆 乾	1.07
ごま むき	1.53	だいず [全粒・全粒製品] いり大豆 黒大豆	1.06
だいず [その他] 大豆たんぱく 分離大豆たんぱく 塩分無調整タイプ	1.51	だいず [全粒・全粒製品] 全粒 国産 黒大豆 乾	1.01
だいず [その他] 大豆たんぱく 分離大豆たんぱく 塩分調整タイプ	1.51	だいず [全粒・全粒製品] 全粒 中国産 黄大豆 乾	1.01
すいか いり 味付け	1.49	<魚類> あんこう きも 生	1.00
けし 乾	1.48	<香辛料類> こしょう 白 粉	1.00
まつ 生	1.44	<香辛料類> チリパウダー	1.00
だいず [その他] 大豆たんぱく 粒状大豆たんぱく	1.41		

食品標準成分表2015に収載された全ての食品の中から銅を1.00mg/100g以上含むものを示した。表中には、生のみならず、加工品、あるいは、ゆで、フライ、乾、粉などの調理を経たものを含めて記載した。

であった(表1)。

2. ひとつのサービングサイズ (SV) あたりの銅含有量の多い食品

選定した146品目において、1SVあたりの銅は、牛肝臓・生(2.65mg/50g)が極端に多く、次いで、こういか・生(0.56mg/125g)、豚肝臓・生(0.50mg/50g)、まだこ・生(0.45mg/150g)、牡蠣・生(0.45mg/50g)、干しそば(0.34mg/100g)、黄大豆・乾(0.32mg/30g)、さつまいも・生(0.31mg/180g)、あずき・あん(0.28mg/120g)、ミルクチョコレート(0.28mg/50g)に多かった(表2)。

薬物治療を受けていることを前提として、銅摂取量1.0mg/日未満を目標とする場合、牛肝臓を1SV(銅2.65mg/50g)摂取すると、1週間(7mg/7日未満)で均衡をとると、この日を含む7日間は、牛肝臓以外の

食品の銅を0.6mg/日以下にしなければならず、食事設計は困難になる(「4. 主食の代替」に記述)。

一方、次に銅を多く含む牡蠣の場合、1SV(銅0.45mg/50g)摂取すると、牡蠣以外からの銅は0.94mg/日以下が目標となり食事設計は可能である。また、牛肝臓の代わりに鶏肝臓1SV(銅0.16mg/50g)、牡蠣の代わりにあさを2SV(銅0.02mg/40g)用いると他の食品の選択の幅が広がる。

なお、牡蠣は亜鉛を多く含む(6.6mg/50g)ため、銅吸収への拮抗作用が期待されるが、現時点では証明されていない。

同様に、こういか、豚肝臓、まだこも主食ではなく、その他の食品と交換できる。

表2 1回の摂食機会において標準的に食される量(1SV)における銅含有量

	1SV 銅含有量 (g) (mg/SV)		1SV 銅含有量 (g) (mg/SV)
<畜肉類>うし [副生物] 肝臓 生	50 0.50	こむぎ [うどん・そうめん類] 干しうどん 乾	100 0.11
<いか・たこ類> (いか類) こういか 生	125 0.56	ごぼう 根 生	50 0.11
<畜肉類>ぶた [副生物] 肝臓 生	50 0.50	(くり類) 日本ぐり 生	30 0.10
<いか・たこ類> (たこ類) まだこ 生	150 0.45	ひまわり フライ 味付け	5 0.09
<貝類>かき 養殖 生	50 0.45	バナナ 生	100 0.09
そば 干しそば 乾	100 0.34	ほうれんそう 葉 通年平均 生	80 0.09
だいず [全粒・全粒製品] 全粒 国産 黄大豆 乾	30 0.32	<貝類>しじみ 生	20 0.08
<いも類> (さつまいも類) さつまいも 塊根 皮むき 生	180 0.31	(とうもろこし類) スイートコーン 未熟種子 生	80 0.08
あずき あん こしあん	120 0.28	<いも類>じゃがいも 塊茎 生	80 0.08
<チョコレート類>ミルクチョコレート	50 0.28	<貝類>さざえ 生	20 0.08
だいず [納豆類] 糸引き納豆	40 0.24	<魚類>(さば類) まさば 生	60 0.07
こめ [水稲穀粒] 玄米	90 0.24	<魚類>さんま 皮つき、生	60 0.07
そらまめ 全粒 乾	20 0.24	<調味料類>(みそ類) 米みそ 淡色辛みそ	17 0.07
アーモンド 乾	20 0.23	こむぎ [パン類] 食パン	60 0.07
<コーヒー・ココア類> ココア ビュアココア	6 0.23	<魚類>(かつお類) かつお 春獲り 生	60 0.07
だいず [豆腐・油揚げ類] 木綿豆腐	150 0.23	パインアップル 生	60 0.07
こむぎ [マカロニ・スパゲッティ類] マカロニ・スパゲッティ 乾	80 0.22	<貝類>ほたてがい 生	50 0.07
こめ [水稲穀粒] 精白米 うち米	90 0.20	たけのこ 若茎 生	50 0.07
カシューナッツ フライ 味付け	10 0.19	まつ いり	5 0.07
らっかせい 乾 大粒種	30 0.18	(もやし類) りょくとうもやし 生	80 0.06
<えび・かに類>(かに類) ずわいがに 生	50 0.18	マンゴー 生	80 0.06
<鳥肉類>にわとり [副生物] 肝臓 生	50 0.16	くるみ いり	5 0.06
こむぎ [中華めん類] 干し中華めん 乾	100 0.16	すいか 赤肉種 生	200 0.06
いんげんまめ 全粒 乾	20 0.15	(ずもも類) ブルーン 乾	20 0.06
あずき 全粒 乾	20 0.13	ビスタチオ いり 味付け	5 0.06
<えび・かに類>(えび類) くるまえばい 養殖 生	30 0.13	<畜肉類>うし [乳用肥育牛肉] ヒレ 赤肉 生	70 0.06
えだまめ 生	30 0.12	みずな 葉 生	80 0.06
<魚類>(いわし類) まいわし 生	60 0.12	(かぼちゃ類) 西洋かぼちゃ 果実 生	80 0.06
こむぎ [うどん・そうめん類] そうめん・ひやむぎ 乾	100 0.12	チンゲンサイ 葉 生	80 0.06
アボカド 生	50 0.12	きゅうり 果実 生	50 0.06
<いも類>(さといも類) さといも 球茎 生	80 0.12	しゅんぎく 葉 生	50 0.05

代表的な146の食品を著者が選び、1回の摂食機会において標準的に食される量(SV)を設定した。食品標準成分表2015をもとに銅含有量を算出し0.05mg/SV以上のものを示した。

3. ミネラルの含有比、および、銅を多く含む食品の除外により給与が減るミネラル

特定の食品を除外することにより給与が減るミネラル量を推定するために、1SVの銅と各ミネラルの含有量を比較した。

鉄の含有比は、多くの食品において銅：鉄=1:1~1:10であった(図1)。主食となる玄米、精白米、そば、マカロニ・スパゲッティは、0.1mg/SV以上の銅を含むとともに鉄を1mg/SV以上含むため、これらの減量により鉄の給与も減る。一方、銅が少なく鉄を多く含む食材(概ね、銅0.1mg/SV未満かつ鉄0.5mg/SV以上)は、鶏卵、豚ヒレ、刻み昆布やほしひじきなどの海藻類、みずな、ほうれんそうなどがあり、組合せにより、鉄の推奨量(食事摂取基準において年齢性別区分の中で最大である10~14歳女性14mg/日)を満たすことが可能である。

亜鉛の含有比は、多くの食品が銅：亜鉛=1:1~1:10であった(図2)。銅を0.1mg/SV以上含む食品の除外は、相応に亜鉛摂取を減らす。主食となる穀類や麺類の多くはこの比率の範囲に含まれる。一方、亜鉛の比率の高い牛ヒレ、ほたてがい、豚ヒレ、からふとししゃもなどの使用は、銅摂取量を抑えながら亜鉛を充分摂取

(0.1~1mg/SV)でき推奨量(食事摂取基準において年齢性別区分の中で最大である男性10mg/日)の達成に有用である。

マンガンは、多く食品が未測定のため考察は限られる(図3)。穀類や麺類は、銅：マンガン=1:1~1:10の含有比であり、主食の減量はマンガンの摂取量を減らす。銅が0.1mg/SV未満の食品には、マンガンを目安量(15~17歳男性4.5mg/日)の10%以上(0.45mg/SV以上)含む食品は少ない。したがって、銅を0.1mg/1SV以上含む食品を減らす場合は、せん茶、甘がき、しょうが、れんこんなどを活用してマンガンを補う工夫が必要となる。

ヨウ素は、海藻類と乳製品に多く含まれる(図4)。銅を0.1mg/SV以上含有する食品を除外あるいは減量しても、ヨウ素を桁違いに多く含む昆布やほしひじきの活用により推奨量(15~17歳男性140μg/日)を満たすことができる。

セレンを5μg/SV以上含み、銅が0.1mg/SV未満のものは、くろまぐろ、まさば、まあじ、鶏卵、豚ヒレ、にわとりもも、普通牛乳など多岐にわたる(図5)。すなわち、銅含有量が0.1mg/SV以上の食品を除外しても、セレンの推奨量(15~17歳男性35μg/日)を満たす

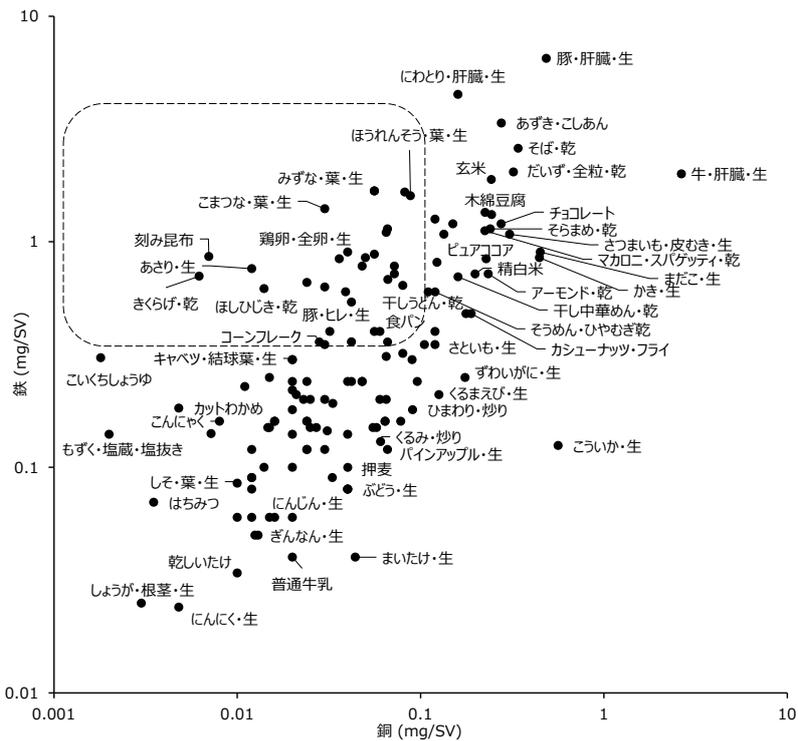


図1. 常用量における銅と鉄の含有量。主食となる玄米、精白米、そば、マカロニ・スパゲッティは、 0.1 mg/SV 以上の銅を含むとともに鉄を 1 mg/SV 以上含むため、これらの減量により鉄の給与も減る。一方、銅が少なく鉄を多く含む食材（概ね銅 0.1 mg/SV 未満かつ鉄 0.5 mg/SV 以上の破線で囲んだ範囲）は、鶏卵、刻み昆布、ほしひじき、みずな、ほうれんそうなどである。

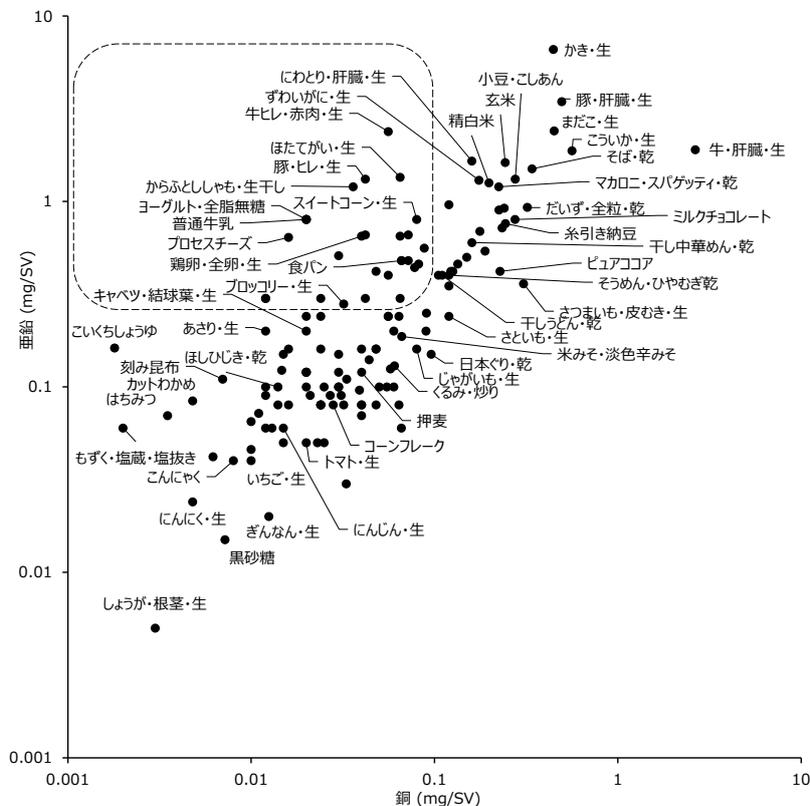


図2. 常用量における銅と亜鉛の含有量。銅を 0.1 mg/SV 以上含む食品の除外は、相应に亜鉛の給与量を減らす。主食となる穀類や麺類の多くはこの比率の範囲に含まれる。一方、亜鉛の比率の高い牛ヒレ、ほたてがい、豚ヒレ、からふとししゃもなどは、銅給与量を抑えながら亜鉛を給与できる。

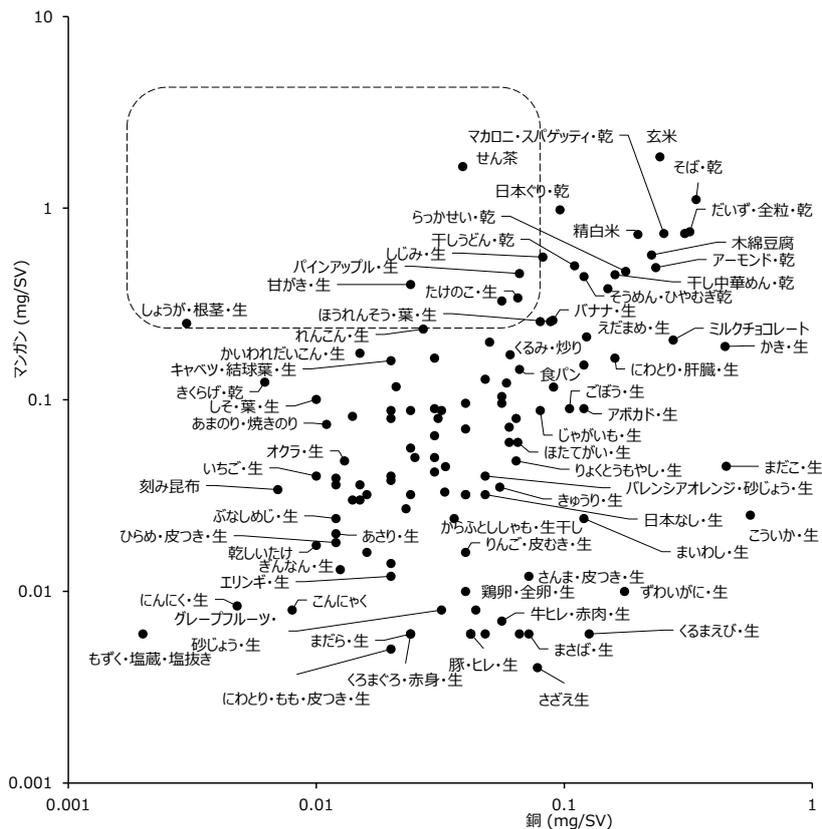


図3. 常用量における銅とマンガンの含有量。マンガンは、多く食品が未測定である。穀類や麺類の含有比は、銅：マンガン=1:1~1:10であり、主食の減量はマンガンの給与量を減らす。銅が0.1mg/SV未満の食品には、マンガンを多く（マンガン0.45mg/SV以上）含む食品は少ない。

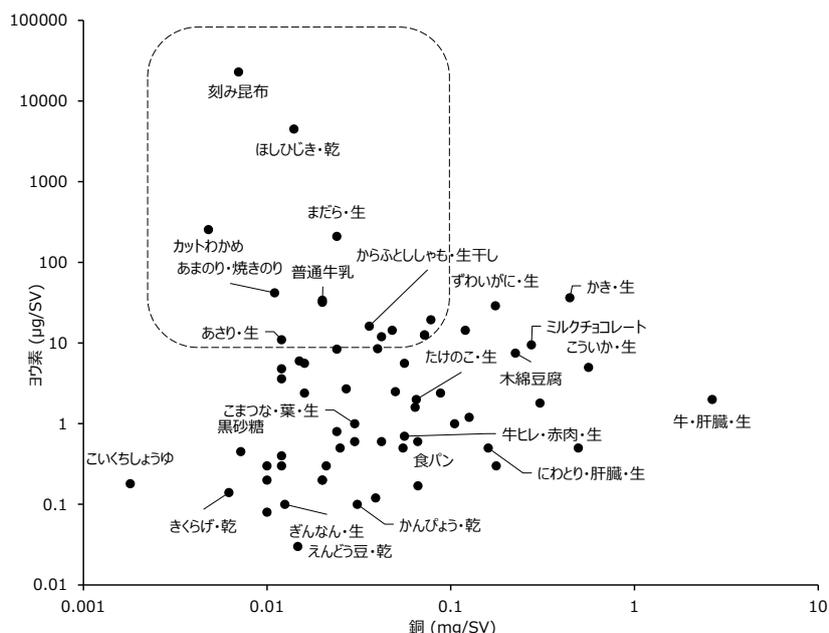


図4. 常用量における銅とヨウ素の含有量。ヨウ素を桁違いに多く含む昆布やほしひじきの銅は少ない。

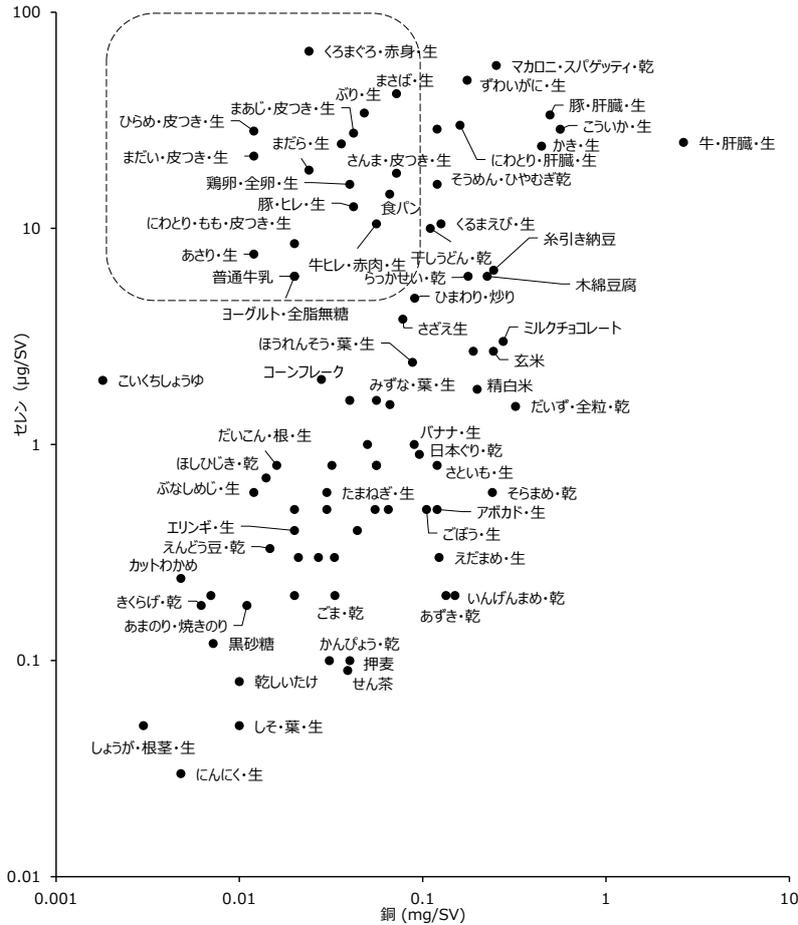


図5. 常用量における銅とセレンの含有量。セレンを1μg/SV以上含み、銅が0.1mg/SV未満のものは、くろまぐろ、まさば、まあじ、鶏卵、豚ヒレ、にわとりもも、普通牛乳など多岐にわたる。

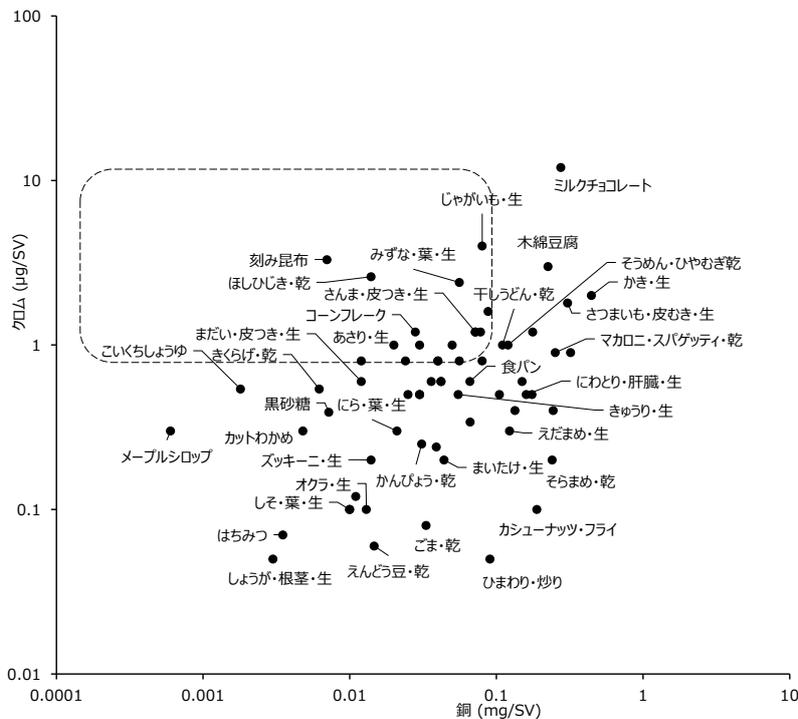


図6. 常用量における銅とクロムの含有量。クロムは未測定の商品が多い。銅含有量が0.1mg/SV未満の食品に、昆布、ほしひじき、じゃがいも、みずななど、クロムを1μg/SV以上含むものが複数ある。

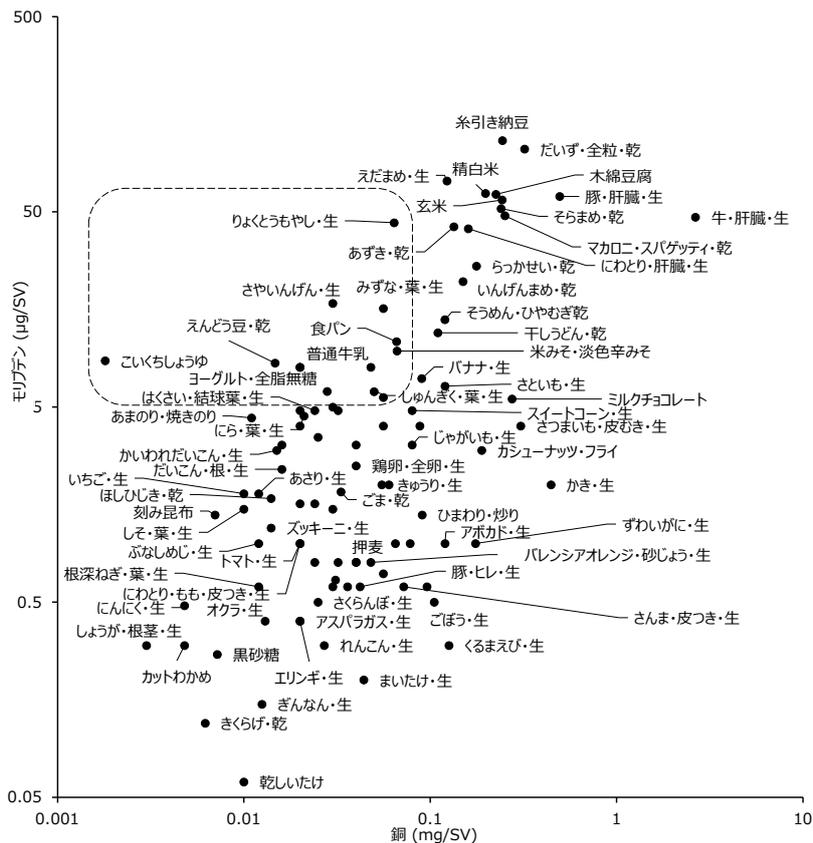


図7. 常用量における銅とモリブデンの含有量。銅を0.1mg/SV以上含む食品の多くは、モリブデンを10μg/SV以上含む。一方、銅0.1mg/SV未滿かつモリブデン1μg/SV以上含む食品は、りよくとうもやし、さやいんげん、みずなど複数ある。

ための選択肢は複数ある。

クロムは、主食の穀類や麺類を含め、未測定のものが多い(図6)。銅含有量が0.1mg/SV未滿の食品に、昆布、ほしひじき、じゃがいも、みずななど、クロムを1μg/SV以上含むものが複数あり、これらの活用によりクロムの目安量(成人10μg/日)を満たすことができる。

モリブデンを10μg/SV以上含む食品の多くは、銅を0.1mg/SV以上含む(図7)。米飯やパスタ、大豆などの減量によりモリブデンの摂取も減る。しかし、銅0.1mg/SV未滿かつモリブデン5μg/SV以上の食品は、りよくとうもやし、さやいんげん、みずななど複数あるため、推奨量(最大値は30~49歳男性30μg/日、女性25μg/日)を満たす献立は可能である。

ナトリウムは、麺類や食パンなど、加工過程において食塩が添加される、あるいは海水塩が加わった食品に多く含まれる(図8)。銅制限食として麺類を献立から除外することにより塩分の過剰摂取の予防になる。麺類を除くと、大部分の食品は銅：ナトリウム=1:1~1:100の比である。ナトリウムは、調味料としても添加できるので不足するリスクは小さい。

カリウムは、多くの食品が含有比 銅：カリウム

=1:100~1:10,000の範囲に入る(図9)。カリウムを300mg/SV以上含む食品は、こんぶ、ほしひじき、バナナ、ヨーグルト、普通牛乳など多岐にわたるので、銅を0.1mg/SV以上含有する食品を減らしてもカリウムの推奨量(成人男性3,000mg/日)は達成可能である。

カルシウムと銅の含有比に一定の傾向はなく、銅含有量0.1mg/SV未滿の食品にもカルシウムを多く含む食品が複数ある(図10)。銅を多く含む食品を減らしてもカルシウムを充分摂取する(12~14歳男性の推奨量1,000mg/日)ための選択肢は多彩である。

マグネシウムの含有比は、多くの食品が銅：マグネシウム=1:100の回帰線近くにある(図11)。銅を0.1mg/SV以上含む食品は、マグネシウムを10mg/SV以上含むものが多い。そのため、銅を0.1mg/SV以上含む食品を減らす場合は、マグネシウムの給与も相応に減る。マグネシウムを40mg/SV以上含む食品は少なく、効果的に摂取する(30~49歳男性の推奨量370mg/日)ためには、刻み昆布やほしひじき、くろまぐろ、ヨーグルト、普通牛乳などを活用する必要がある。

リン含有比は、植物由来の食品の多くが銅：リン=1:100の回帰線上に分布し、銅を多く含む植物由来の食品の減量はリンの減量になる(図12)。一方、からふ

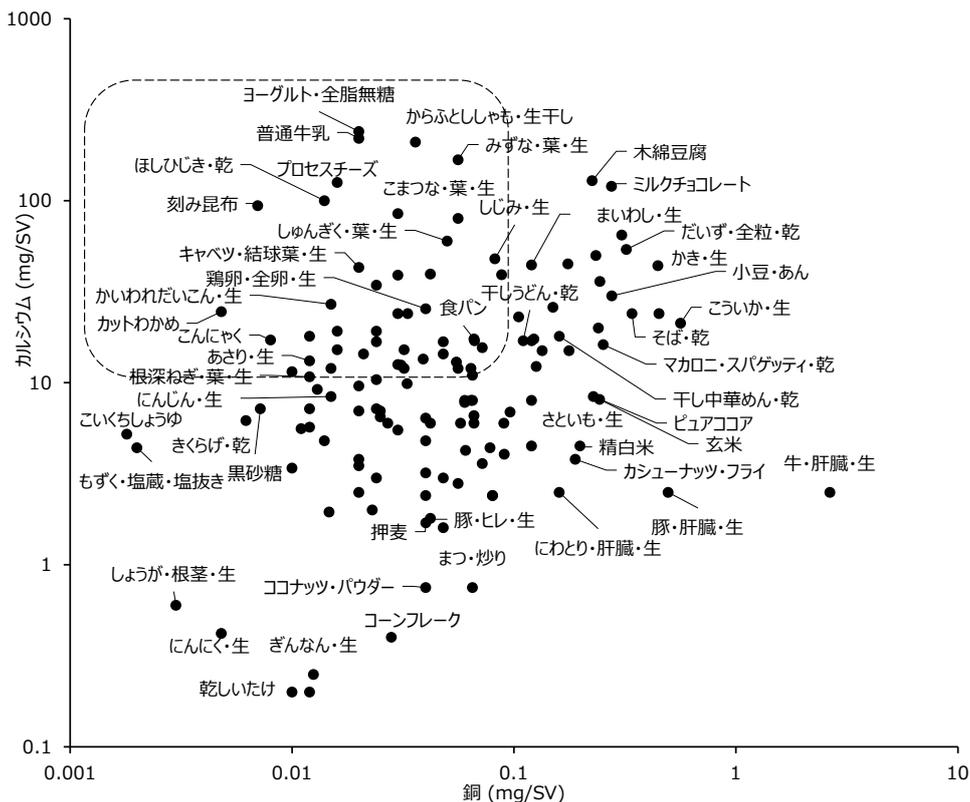


図10. 常用量における銅とカルシウムの含有量。カルシウムと銅の含有比に一定の傾向はなく、銅含有量0.1mg/SV未満の食品にもカルシウムを多く含む食品が複数ある。

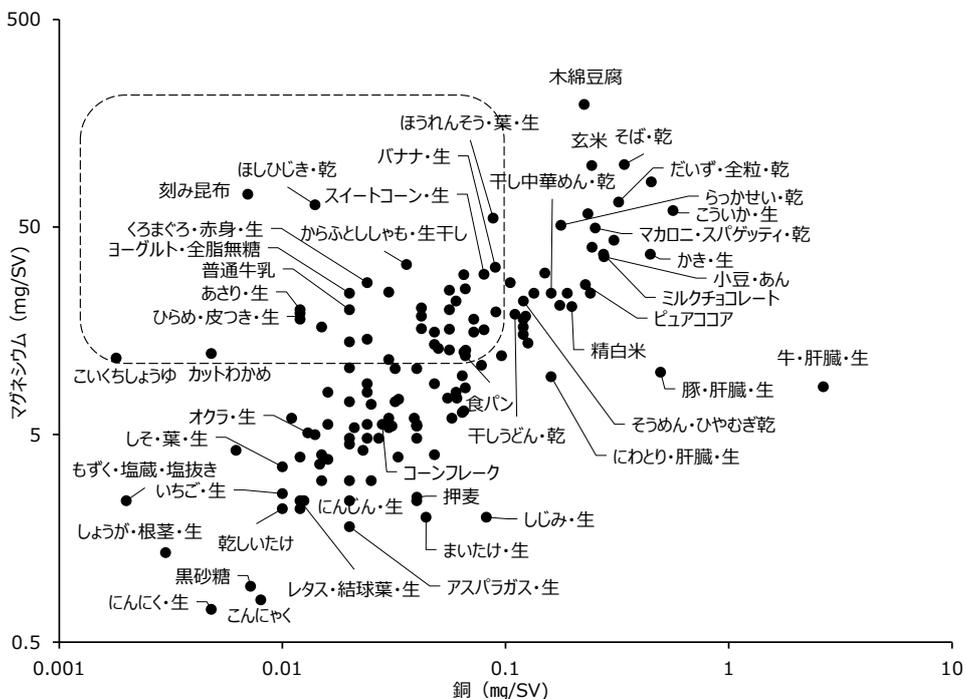


図11. 常用量における銅とマグネシウムの含有量。銅を0.1mg/SV以上含む食品は、マグネシウムを10mg/SV以上含むものが多い。そのため、銅を0.1mg/SV以上含む食品を減らす場合は、マグネシウムの給与も相応に減る。銅が0.1mg/SV未満の食品の中にも、刻み昆布やほしひじき、くろまぐる、ヨーグルト、普通牛乳など、マグネシウムを40mg/SV以上含むものが複数ある。

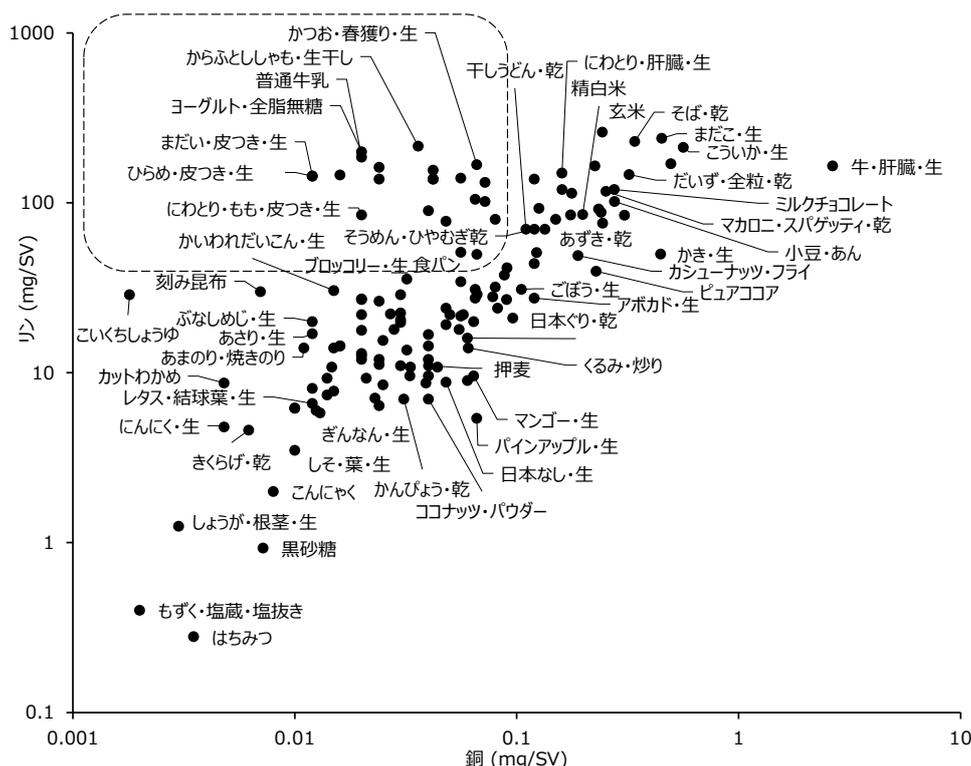


図12. 常用量における銅とリンの含有量。銅を0.1mg/SV以上含む食品の大部分は、リンを多く(10mg/SV以上)含む。一方、銅含有量が少ない食品の中には、からふとししゃも、普通牛乳、まだい、ひらめなど、リンを多く含むものがある。

とししゃも、普通牛乳、まだい、ひらめなどはリン含有量が突出して多く、容易にリンの必要量(12~17歳男性の目安量1,200mg/日)をまかなうことができる。すなわち、銅制限食によるリン欠乏のリスクは小さく、むしろ、Wilson病の初発症状が血尿、腎結石、蛋白尿などの場合に、リンを多く含む食品の過剰摂取の回避を要する。

4. 主食の代替

主食や常用食である精白米(銅0.20mg/90g)、玄米(0.24mg/90g)、スパゲッティ(0.25mg/90g)、納豆(0.24mg/40g)などの穀類や種実類どうし交換する限り銅の給与量は0.8-1mg/日が下限となる。

精白米(0.20mg/90g)は主食として1日3SV(精白米270g、銅0.59mg/日)程度食べることが一般的であるが、うどん3SVに変更することにより、銅を0.33mg/日に低減できる。しかし、同時に、亜鉛が3.8mg/日から1.2mg/日に、鉄が2.2mg/日から1.8mg/日、マグネシウムが62mg/日から57mg/日、マンガンが2.19mg/日から1.50mg/日に、モリブデンが186μg/日から36μg/日に減少する。

また、精白米3SVをパン3SV(180g)に変更すると、銅を0.59mg/日から0.20mg/日に減量できるが、同時に、亜鉛が3.8mg/日から1.4mg/日に、鉄が2.2mg/日

から1.1mg/日に、マグネシウムが62mg/日から36mg/日に、マンガンが2.19mg/日から0.43mg/日に、モリブデンが186μg/日から32μg/日に減少する。

これらを補充するものに、他のミネラルと比較して銅が少ない海藻類や乳製品などを活用できるが、エネルギー産生栄養素、ビタミン、銅以外のミネラルについて更に検討が必要である。

5. 調理水の考慮

日本の水道水に含まれる銅の量は、地方により0.0-0.1mg/1000mLの開きがある^[14]。銅管を用いている施設や家屋では、蛇口から出る際の銅濃度は更に高くなる可能性がある^[13,21]。したがって、銅の摂取量を考慮すべき疾患に対応する場合、調理水の銅濃度測定、あるいは、浄水器の使用が望ましい^[21]。

6. まとめ

以上の結果から、銅制限食の材料としては、牛肝臓は避けるべき食品と考えられる。一方、牡蠣、豚肝臓、いか、大豆製品は、使用頻を週1回以下にすると、7日間のその他の副食からの銅給与量を0.40mg/日以下にすることにより、1週間の銅摂取量は概ね1.0mg/日となり、注意深い食事設計のもとでは摂取可能と考えられる(図13)。銅給与の主体をなす主食の米飯やパン、マカ

1日目	精白米 270g 銅 0.59mg	副食 銅 0.40mg	
2日目	精白米 270g 銅 0.59mg	副食 銅 0.40mg	牛肝臓 50g 銅 2.65mg
3日目	精白米 270g 銅 0.59mg	副食 銅 0.40mg	
4日目	精白米 270g 銅 0.59mg	副食 銅 0.40mg	
5日目	精白米 270g 銅 0.59mg	副食 銅 0.30mg	
6日目	精白米 270g 銅 0.59mg	副食 銅 0.50mg	
7日目	精白米 270g 銅 0.59mg	副食 銅 0.40mg	7日間の平均銅給与量 1.37mg/日
1日目	精白米 270g 銅 0.59mg	副食 銅 0.40mg	
2日目	精白米 270g 銅 0.59mg	副食 銅 0.40mg	牡蠣 50g 銅 0.45mg
3日目	精白米 270g 銅 0.59mg	副食 銅 0.40mg	
4日目	精白米 270g 銅 0.59mg	副食 銅 0.40mg	
5日目	精白米 270g 銅 0.59mg	副食 銅 0.30mg	
6日目	精白米 270g 銅 0.59mg	副食 銅 0.50mg	
7日目	精白米 270g 銅 0.59mg	副食 銅 0.40mg	7日間の平均銅給与量 1.05mg/日
1日目	精白米 270g 銅 0.59mg	副食 銅 0.40mg	
2日目	精白米 270g 銅 0.59mg	副食 銅 0.40mg	大豆 30g 銅 0.3mg
3日目	精白米 270g 銅 0.59mg	副食 銅 0.40mg	
4日目	精白米 270g 銅 0.59mg	副食 銅 0.40mg	
5日目	精白米 270g 銅 0.59mg	副食 銅 0.30mg	
6日目	精白米 270g 銅 0.59mg	副食 銅 0.50mg	
7日目	精白米 270g 銅 0.59mg	副食 銅 0.40mg	7日間の平均銅給与量 1.03mg/日

図13. 7日間の食事からの銅給与量。精白米を毎日270g（銅0.59mg）摂取し、通常の副食からは銅0.4mg/日が給与されると仮定した。多量の銅を含む牛肝臓とは異なり、牡蠣50gや大豆30gを週1回摂取しても、銅総量を7日で平均すると1.0~1.1mg/日であり、牡蠣や大豆を摂取しない場合と概ね同じ量となる。

ロニ・パスタは可能な限り減量し、不足するミネラルは乳製品と海藻により調整可能と考えられる。これ以上の銅制限、例えば、銅の18～29歳の推定平均必要量、男性0.7mg/日、女性0.6mg/日を下回る制限は、主食の穀類を更に減量しなければならず、栄養素全般において食事摂取基準を満たす献立は困難である。

銅制限食を設計する過程においては、提唱されている食品交換表^{19,20}とともに、ここに紹介したミネラル含有量の散布図による可視化が、食材選択の幅を広げると考えられる。各食品について、銅1.0mgを給与する食品量からの各ミネラルの摂取量が推奨量・目安量の何倍かを計算したものを「銅制限における食品代替指数」とする。この指数の大きなものから選んで摂取することで、銅の摂取を抑制しながら必須性のあるミネラルの摂取不足を軽減できることが期待される。この方法を拡張すると、食事摂取基準において推奨量あるいは目安量の設定があるビタミン、ミネラルに関して、年齢、性別に対応した指数の一覧の作成が可能となる。

一方、ヒトを対象とした研究において、食事の銅を減らすとその吸収率が上がること（1.68mg/日のとき吸収率36%、0.785mg/日のとき55.6%）が示されており、銅給与の減少が直ちに体内への取込み減とはならない可能性が示唆されている¹²²。

したがって、適切な治療が行われ、ミネラルの血中濃度がモニタリングされている場合、上記の特定の食品以外は敢えて銅制限を行わないという選択肢もあり¹¹³、他のミネラルの減量を考慮した煩雑な食材の調整を要さず、多彩で継続可能な食事を提供できると考えられる。

【研究の限界】

本研究は、食品標準成分表をもとにした理論上の検討である。また、食品標準成分表に記載されている食品には、ミネラルが未測定のものがある。食品標準成分表は、国内で年間を通じて食され、誰もが入手しやすい、流通量の多い食品の平均的な成分値が記載されているため、実際は産地や季節、生育条件によりミネラルの含有量が異なる。更に、2価鉄と3価鉄の含有比は食品により異なり、食品からの溶出率と消化管上皮からの吸収効率も異なる。また、銅と亜鉛の比率による吸収の違い¹²³、あるいは、複数のミネラルの吸収やフィチン酸やポリフェノールなどのミネラルの吸収を阻害する食物成分との相互作用、あるいは、食事の亜鉛による消化管上皮のメタロチオネインの発現誘導の度合いは解明されていない。また、実際の調理では茹でこぼしなどによるミネラルの損失や調理器具からの銅、鉄、クロムなどの溶出による増量がありうる。

【謝 辞】

この研究の一部は、文部科学省科学研究費 基盤研究 (C)「血漿蛋白とミネラルネットワークの栄養調査にもとづく解析と真の欠乏症の判定」および中村学園大学プロジェクト研究「次世代の栄養素の疾病制御機能を探る」の補助を受けて実施しました。

この論文を出版するにあたり開示すべき利益相反はありません。

【参考文献】

1. 日本小児栄養消化器肝臓学会・日本移植学会・日本肝臓学会・日本小児神経学会・日本神経学会・日本先天代謝異常学会・ウイルソン病研究会・Wilson病診療ガイドライン2015詳細版. <https://minds.jcqh.or.jp/n/med/4/med0238/G0000866> (2019年9月1日).
2. 児玉浩子, 青木継稔, 有馬正高, 池田修一, 猪股裕紀洋, 大竹孝明, 小峰恵子, 近藤宏樹, 清水教一, 林雅晴, 原田大, 藤澤知雄, 水落建輝, 道堯浩二郎, 宮嶋裕明, 別所一彦, 松浦晃洋, 中村道子, 日本小児栄養消化器肝臓学会, 日本移植学会, 日本肝臓学会, 日本小児神経学会, 日本神経学会, 日本先天代謝異常学会, ウイルソン病研究会, ウイルソン病友の会. Wilson病診療ガイドライン2015(解説). 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 29: 63-119, 2015.
3. Krezel A, Maret W. The functions of metamorphic metallothioneins in zinc and copper metabolism. *Int J Mol Sci* 18: E1237, 2017.
4. Goldstein NP, Tauxe WN, McCall JT, Gross JB, Randall RV. Treatment of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration) with penicillamine and low-copper diet. *Trans Am Neurol Assoc.* 94: 34-37, 1969.
5. 西本裕紀子, 吉村文一, 児玉浩子, 位田忍. 「銅制限のための食品交換表」を用いて在宅で銅制限食を実践・継続できたWilson病児の2症例. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌. 19: 119-125, 2005.
6. 青木継稔, 山崎大治. 今日の治療指針 小児疾患 ウイルソン病. *臨床栄養* 91: 358-360, 1997.
7. 西山琴代, 岩武弥栄, 大崎淳美, 山根和美, 木村偉乃, 蔵重久美子, 丸田綾子, 小西知己. Wilson病の食事療法の1例. *日本農村医学会雑誌.* 49: 150, 2000.
8. 山口之利, 藤井秀樹, 清水教一, 青木継稔, 加藤尚之, 山崎大治, 玉浩, 有馬正高. 「ウイルソン病友の会」活動の概要及び患者アンケートによる食事療法の検討. *日本小児科学会雑誌.* 105: 267, 2001.
9. 山口之利, 清水教一, 藤井秀樹, 山崎大治, 玉井浩, 青木継稔. 先天代謝異常症の食事療法の進歩—Wilson病における

- 食事療法の検討 (第2報). 日本先天代謝異常学会雑誌 17: 112, 2001.
10. 清水教一. 日常臨床で知っておきたい微量元素の知識—Wilson 病患者に対する治療食の実際. 治療. 88: 2017-2020, 2006.
11. 厚生労働省. 「日本人の食事摂取基準」2015年版. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/eiyuu/syokuji_kijyun.html (2019年9月1日).
12. 厚生労働省. 平成28年国民健康・栄養調査報告. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyuu/h28-houkoku.html> (2019年9月1日).
13. Russell K, Gillanders LK, Orr DW, Plank LD. Dietary copper restriction in Wilson's disease. *Eur J Clin Nutr.* 72: 326-331, 2018.
14. 文部科学省. 日本食品標準成分表2015年版 (七訂). http://www.mext.go.jp/a_menu/syokuhinseibun/1365297.htm (2019年9月1日).
15. U.S. Food and Drug Administration. FDA Issues Two Guidance Documents on the Nutrition Facts Label and the Serving Size Final Rules. <https://www.fda.gov/food/cfsan-constituent-updates/fda-issues-two-guidance-documents-nutrition-facts-label-and-serving-size-final-rules> (2019年9月1日).
16. 臨床栄養総合技術研究会編. 常用量目安食品成分早見表第3版. 医歯薬出版. 2006.
17. 農林水産省. SV早見表. http://www.maff.go.jp/j/syokuiku/zissen_navi/balance/chart.html (2019年9月1日).
18. 田中平三. 食生活指針のあり方と活用方法. 臨床栄養. 97: 270-274, 2000.
19. 吉池信男, 林芙美. 日米における新しいフードガイド〜「食事バランスガイド」と「マイピラミッド」〜栄養学雑誌 64: 1-11, 2006.
20. 位田忍, 酒井規夫, 新宅治夫, 塚田定信, 長井直子, 西本裕紀子. 実践! 先天代謝異常症 栄養食事指導ケースブック. 診断と治療社. 2014.
21. 山口之利, 加藤尚之, 藤井秀樹, 清水教一, 青木継稔. Wilson 病の食事療法における微量元素の検討—飲料水を中心に (第2報). *Biomedical Research on Trace Elements.* 12: 291-292, 2001.
22. Turnlund JR, Keyes WR, Anderson HL, Acord LL. Copper absorption and retention in young men at three levels of dietary copper by use of the stable isotope ^{65}Cu . *Am J Clin Nutr* 49: 870-878, 1989.
23. Oestreicher P, Cousins RJ. Copper and zinc absorption in the rat: mechanism of mutual antagonism. *J Nutr* 115: 159-166, 1985.