

カンボジアにおける日常的な 鉄強化魚醤摂取による貧血改善・予防効果

Daily Consumption of Iron Fortified Fish Sauce Improved Iron Status of Iron Deficient Anemic School Children in Cambodia

Philippe LONGFILS¹⁾, Sol SOWATH²⁾, 中西 由季子^{3,4)}, Visith CHAVASIT⁵⁾,
Didier MONCHY⁶⁾, Heike WEINHEIMER⁷⁾, Chan THEARY²⁾ and Klaus SCHUEMANN⁸⁾

¹⁾Consultant to the FSNPSP-Project, GTZ, Cambodia,

²⁾Reproductive and Child Health Alliance, Cambodia,

³⁾昭和女子大学大学院 生活機構研究科*,

⁴⁾特定非営利活動法人国際生命科学研究機構,

⁵⁾Mahidol University, Thailand,

⁶⁾Institute Pasteur du Cambodge, Cambodia,

⁷⁾SAM, Statistical Consultant Service, Germany,

⁸⁾Central Institute for Nutrition and Dietary Research, Technical University Munich, Germany

Summary

Students in agrarian villages of rural Cambodia are supposed to suffer high rates of iron-deficiency anemia in the context of a monotonous diet. To compare the efficacy and safety of daily consumption of 10 mg of iron in form of FeSO_4^+ citric acid (Fe+CA group) and NaFeEDTA (Fe-EDTA group), each mixed in 10 mL of Khmer fish sauce as compared to a fish sauce placebo control with no iron added (Control group). A total of 140 students aged 6 to 21 years were enrolled in double blind, placebo-controlled intervention trial. They were randomly allocated to one of three treatment groups, and followed for 21 weeks including 12 national holidays (6 days/week). During this time 104 meals with 10 mL of fish sauce added were offered to each participant. Initial and final measurements of body weight and spinal length, of the concentrations of hemoglobin (Hb), ferritin (Fr) and C-reactive protein were obtained. The two different iron-fortified fish sauce increased Hb and Fr significantly as compared to the control group. No significant differences were observed between Fe+CA and Fe-EDTA fortification, neither regarding mitigation of iron-deficiency anemia nor regarding side-effects. Fe+CA and Fe-EDTA showed equivalent efficacy and safety during the intervention study. National launch of iron fortified fish sauce is one of the promising strategies to combat iron deficiency anemia in Cambodia.

鉄欠乏症は、ビタミンA、ヨードと並んで世界の三大微量栄養素欠乏症として知られており、とくに発展途上国では顕著である。鉄欠乏症をはじめ微量栄養素欠乏症の大部分は予防できるものであるが、世界の35億人以上の健康や生産性に及ぼす影響は重大な脅威となっている。女性や子供は生殖や成長のために栄養的な要求量が増加するので、鉄欠乏性貧血や他の栄養素欠乏症になりやすい傾向がある。とくに子供の発育や知能の発達を妨げ、母子の健康にも深刻な悪影響を及ぼし、死亡率増加の原因ともなる。さらに、この欠乏症は、成人後も労働力の低下や人材の育成を妨げるなど、社会全体の生産性の低下を招き、貧困を助長させる。

*所在地：東京都世田谷区太子堂1-7 (〒154-8533)

発展途上国における鉄欠乏性貧血症 (IDA) は、幼児期、思春期の男女および妊娠可能期の女性に頻発する栄養障害であり、食物からの鉄供給量不足や食事鉄の難吸収性がその主な要因である。

特定非営利活動法人国際生命科学研究機構 (ILSI Japan) では、鉄欠乏性貧血症を撲滅するための Project IDEA (Iron Deficiency Elimination Action) に参加し、アジアの発展途上国において、それぞれの地域の食生活パターンに合わせて、市販されている主食や調味料に有効な鉄化合物を添加し、毎日の食事を通して欠乏している栄養素を補給することにより、鉄欠乏性貧血症を予防する活動を1998年以来続けている。中国では醤油、ベトナムでは魚醤、フィリピンでは米に鉄を強化するプログラムを展開している。

2000年および2005年に行われたカンボジア健康調査 (CDHS) によると、乳幼児および妊娠可能年齢女性の貧血症率は、それぞれ63%⇒61.8%、57%⇒46%であった。カンボジア政府の栄養改善計画 (CNIP2003-2007) によると、2007年までに42%および40%まで低下させることを目標としているが、これまでのところ成功していない。食事によって欠乏栄養素の補給ができ、継続的補給が期待できる食品栄養強化 (Food Fortification) が欠乏症の改善に効果的であると考えられる。食品栄養強化プログラムで重要なポイントの一つに強化するための食材の選択がある。東南アジアでは、魚醤が日常的に使用されており、ベトナムでは人口の80%以上、カンボジアでは90%以上が毎日魚醤を摂取している。エチレンジアミン四酢酸ナトリウム鉄 (NaFeEDTA) および硫酸鉄-クエン酸は、すでにベトナムやタイで魚醤を鉄強化するために使用されており、安定であると報告されている¹⁾。NaFeEDTAは、生体利用効率が高く、フィチン酸のような鉄の吸収阻害物質による影響を受けにくく²⁾、ベトナムにおける鉄強化魚醤を用いた効果試験においてもその貧血改善効果は実証されている^{3, 4)}。魚醤ばかりでなく、小麦粉やその他の食材に強化した場合の効果についても報告されている^{5, 6, 7)}。硫酸鉄-クエン酸もまた生体利用効率が高いという報告がある⁸⁾が、介入効果試験の結果は未だ報告されていない。また、カンボジアの魚醤は、タイやベトナムの魚醤と比較してより濃い茶褐色で塩分濃度も高いことから、何らかの異なる影響があるかもしれない。そこで、本研究では、カンボジアにおいて家庭で日常的に使用される主要な市販調味料である魚醤に着目し、日常的な鉄強化魚醤の摂取が貧血改善に及ぼす影響について調べた。

実験方法

1. 材料

カンボジア国カンポット省で生産された魚醤 (トゥクトレー) 1 L当たり1.05 gの硫酸鉄 (FeSO₄) および0.3%クエン酸 (CA) を混合した硫酸鉄強化魚醤 (Fe+CA区) と6.9 gのNaFeEDTAを混合したEDTA鉄強化魚醤 (Fe-EDTA区) の混合鉄化合物が異なる2種類の鉄強化魚醤を作成した。鉄化合物を添加しない魚醤を対照区とした。2ヶ月間の保存試験を行い、色調、濁度およびpH変化を調べた。

2. 対象者

カンボジア国カンポット省チュック地区にある3,000人の学生が在籍する高等学校が調査対象として選ばれた。2000年のCDHSの結果から、妊娠可能年齢の女性の貧血症率は57%であることに基づき、200名以上の女子生徒がIDAであろうと予測された。しかしながら、805名の学生について血中ヘモグロビン濃度 (Hb) と血漿フェリチン濃度 (Fr) を測定したところ、IDAは57名 (約7%) であった。そこで、対象募集を近隣の小学校へと拡張し、699名の児童から89名 (約13%, 男女含) のIDA生徒を得た。80% W/Hを下回る栄養不良; 重篤な貧血症 (Hb < 70 g/L), 重篤な病気, 鉄剤・鉄サプリメントの補給, または保護者の承認が得られない場合を排除規準とした。貧血および鉄欠乏の判定は、Hb < 120 g/L, Fr < 15 µg/Lとした。

また、炎症の指標となるC-reactive protein (CRP) のcut-off値は、血漿中CRP > 8 mg/Lとした。重篤な貧血症 (Hb < 70 g/L) であった6名の生徒は対象より除外され、鉄剤が提供された。146名の生徒・児童のうち、140名を対象とした。

3. 試験デザイン

本試験は、無作為二重盲検プラセボ-コントロール介入試験としてデザインした。試験開始時にIDAであった140名

の対象者を無作為に3群に分けた。カンボジア国カンポット省で生産された魚醤（対照区）それに硫酸鉄+クエン酸（Fe+CA区：10 mg Fe/10 mL）とEDTA鉄（Fe-EDTA区：10 mg Fe/10 mL）を1日1回10 mL，21週間（6日/週，休日12日間を含む），粥とともに提供した。学校で提供される食事は，すべて同じ調理場で調整した。

身長，体重，Hb，Fr，CRPを試験開始時および終了時に測定した。また，1週間当たり，自宅で摂取する食品グループの摂取頻度について，yes/noによる回答を得た。食品グループは次の7グループとした。米飯，魚，牛肉，豚肉，鳥肉，野菜，果物。

対象者には，あらかじめ研究の趣旨および方法を口頭および文書で説明し，協力を依頼し，同意書に保護者および本人の署名を得た。本研究は，Cambodian Ethics Committee for Health Researchの承認を得て実施した。

4. 統計処理

得られた分析データは平均値±標準偏差で表した。これらのデータの統計処理はSAS（SAS for Windows, Version 6.12; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA）またはSPSS（Statistical Package for Social Sciences, Version 11.5, SPSS Inc. Chicago, USA）を用い，3群間の有意差をKruskal-Wallis test，それぞれの群における経時変化の有意差をWilcoxon test for paired samplesにより検定し， $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. 鉄強化魚醤保存試験の結果

鉄化合物を混合するとEDTA鉄および硫酸鉄強化魚醤は対照と比較して茶褐色を示し，その色の変化はEDTA鉄強化魚醤が顕著であった。濁度においても同様の変化が認められた。鉄強化によるpHの変化は，EDTA鉄強化魚醤では対照と差がなく，硫酸鉄強化魚醤はクエン酸を添加しているためpHは6.0から5.0へと低下した。しかしながら，1ヵ月後のpH変化量に3群間で差は認められなかった。

2. 食品グループ摂取頻度

児童の1日の食事回数は約80%が2回であり，3%は2回未満であった。高等学校生徒の1日の食事回数は53%が2回，27%が2～3回，16%が3回であった。

1週間に少なくとも1回摂取することができた食品群については，約80%の児童・生徒が魚を摂取しており，豚肉および野菜は72%，鶏肉は64%，果物は39%であった。牛肉の摂取は1%未満であった（Fig. 1）。

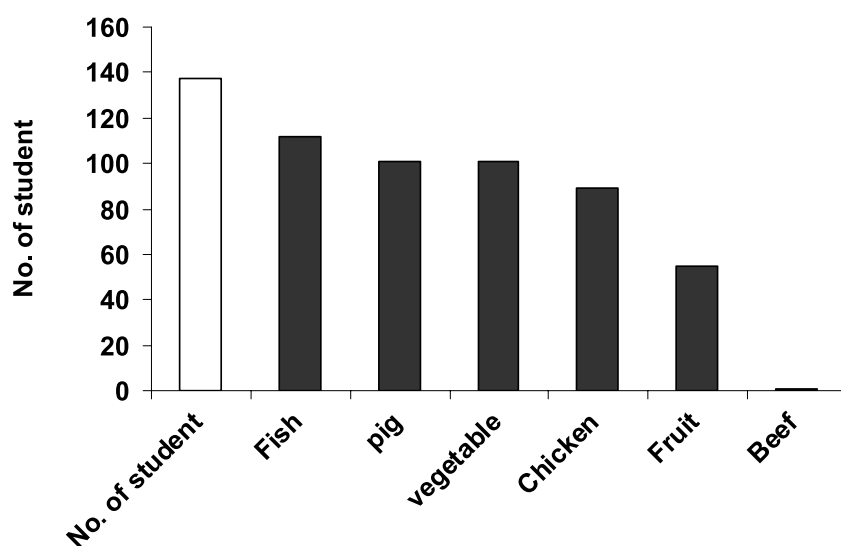


Fig. 1 Number of student who ate specific food at least once a week during trial.

3. 介入試験の結果

140名の対象者を対照区46名, Fe+CA区47名, Fe-EDTA区47名に無作為に分けた (Fig. 2)。試験開始時において, 年齢, 性別, 学校の種類 (小学校, 高等学校) について3区間に有意な差は認められなかった (Table 1)。介入試験を完了した対象者は137名 (97.8%) であった。女子学生のうち1名は, 試験期間中に重篤な貧血症 (Hb < 59 g/L) を示したので, 試験への参加を中止し, 医師による診察と医療用鉄剤を提供した。

学校へは, 1週間に6日訪問し, 午前中あるいは午後の休み時間に魚醬あるいは鉄強化魚醬で味付けした粥を提供した。試験期間中の21週間のうち12日間は休日であったので, それぞれ104食の摂取であった。提供された食事は, すべて完食された。

試験開始時において, Hb濃度は, 3区間に差はなかった。魚醬のみを投与した対照区では開始時に比べて終了時にはHb濃度が低下していたが, 鉄強化魚醬を投与した2つの区では, 開始時と終了時とを比較して有意な差は認められなかった (Fig. 3)。したがって, Hbの変化量は, 対照区と比較して2種類の鉄強化魚醬区で, 有意に高かった ($p = 0.002$)。一方, フェリチン濃度は開始時と終了時を比較するとすべての区で増加していた ($z > 0.001$)。フェリチン濃度の変化量は, 対照区と比較して, 鉄強化魚醬を投与した2つの区では, それぞれ有意に増加していた ($p = 0.001$ および < 0.0001) (Fig. 4)。Fe+CA区とFe-EDTA区の間には, 有意な差は認められなかった。児童のフェリチン増加量は

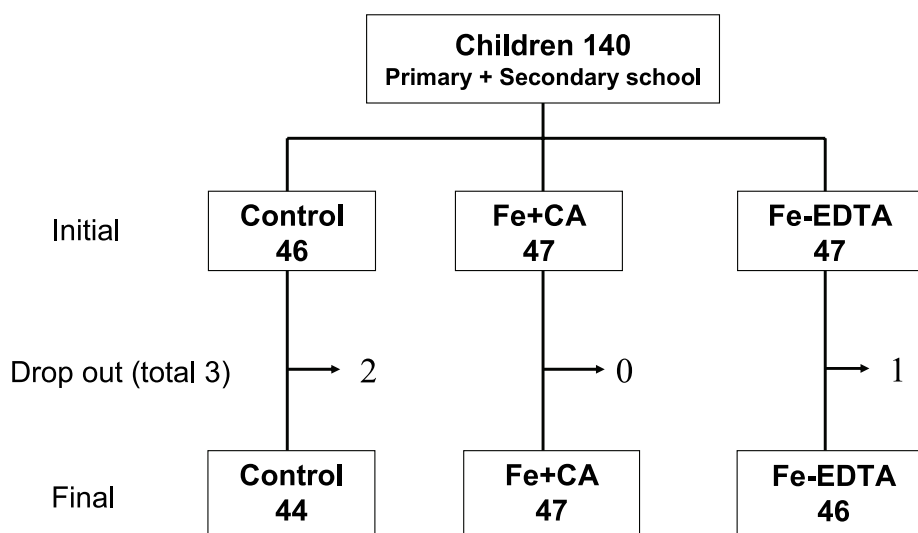


Fig. 2 Study profile. Initial randomization to enroll subjects in the study, followed by an 21-wks intervention.

Table 1 Age, sex and school given as M ± SD or ratio of frequencies

	Control	Fe+CA	Fe-EDTA	<i>p</i> -value
Age	15.8 ± 38.7 (n = 46)	16.3 ± 41.2 (n = 47)	150.7 ± 40.4 (n = 47)	<i>p</i> = 0.289 (KW)
Sex				<i>p</i> = 0.812 (Chi)
F	28/46	27/47	30/47	
M	18/46	20/47	17/47	
School				<i>p</i> = 0.905 (Chi)
H	18/46	20/47	18/47	
P	28/46	27/47	29/47	

Ratio of frequencies, e.g. 28 children out of 46 children were female.

KW = non-parametric Kruskal Wallis test, Chi = non-parametric Chi square test.

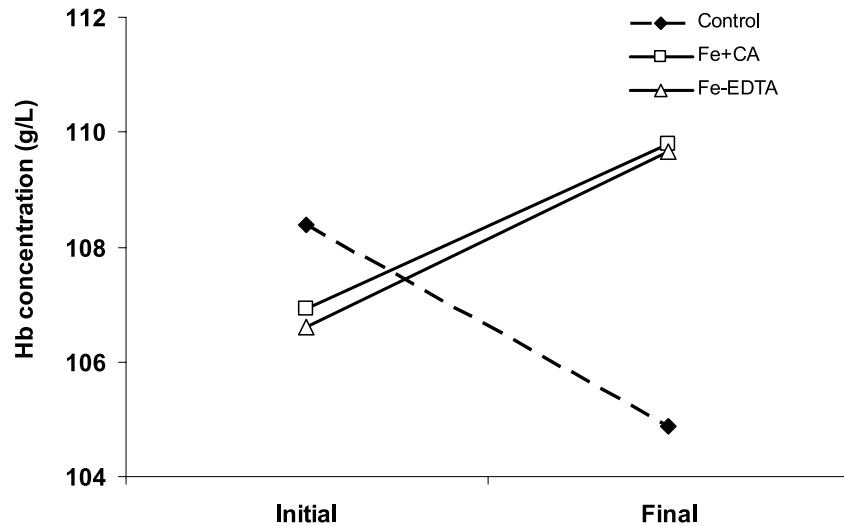


Fig. 3 Effects of iron fortified fish sauce on hemoglobin concentration during 21 weeks. Hemoglobin increment for both iron fortified fish sauce (IFFS) was significantly higher than for control. (p val. = 0.002) No significant difference between 2 IFFS methods.

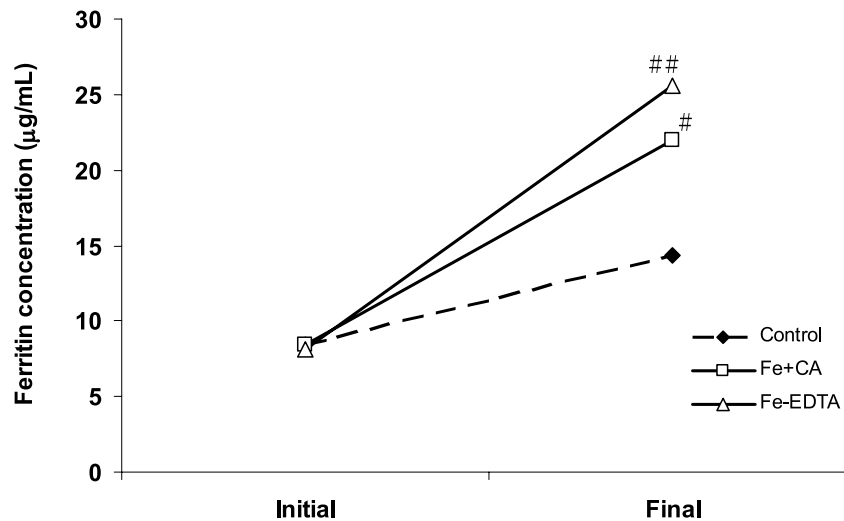


Fig. 4 Effects of iron fortified fish sauce on ferritin concentration during 21 weeks. Ferritin concentration at study end was significantly lower in control while there was no significant difference between Fe+CA & Fe-EDTA. ## $p < 0.001$ to control, # $p = 0.001$. Increments of ferritin concentration over time are significant in all groups ($z > 0.01$)

16.8 ± 13.5 µg/mL (n = 83), 生徒のフェリチン増加量は5.5 ± 8.1 µg/mL (n = 54)であり、児童のほうが有意に高い ($p < 0.0001$) 改善効果が認められた。CRP濃度の変化は、3区間で差はなく ($z > 0.05$)、CRP濃度も開始時および終了時のいずれの区においても有意な差は認められなかった。鉄化合物の種類によって体内鉄に及ぼす影響に相違は認められなかった。

考 察

小麦粉にNaFeEDTAを強化した場合の鉄の生体利用効率は他の鉄化合物のものより2~3倍高いこと^{9, 10)}や貧血の改善効果が高いこと⁵⁾が報告されている。また、ベトナムにおける貧血改善に対するEDTA鉄強化魚醤を用いた長期介入試験では、有意な改善効果を示されており^{3, 4)}、カンボジアで行った本研究の結果と一致している。本研究では、

鉄化合物として硫酸鉄-クエン酸を強化したFe+CA区も設けたが、その鉄の利用効率や有用性はNaFeEDTAを強化した区と同等であった。硫酸鉄-クエン酸強化魚醬からの鉄の吸収が比較的高いという安定同位元素を用いた報告⁸⁾を支持する結果となっている。したがって、これらの鉄化合物は魚醬の鉄強化化合物として有用と考えられる。硫酸鉄-クエン酸およびNaFeEDTAを強化したタイ製の魚醬を用いた官能試験および魚醬の3ヶ月の保存安定試験からその変化はわずかであることを報告している¹⁾。本研究において用いた魚醬は、カンボジアで伝統的な自己消化・発酵法によって製造され、現地の魚醬工場においてそれぞれの鉄化合物と混合し、瓶詰めされたものである。製造後6週間以内に本試験の試料として消費した。この条件下においては、食事とともに鉄強化魚醬を用いた場合、色、味、香りなどに問題はなく、化合物による差も報告されていない。したがって、これらの鉄化合物を利用した鉄強化魚醬が市場に流通することは、生活習慣を大きく変化させることなくカンボジア国内の貧血罹患率を低下させることができる有用な戦略となりうる。しかしながら、カンボジアの地域住民は鉄欠乏性貧血についての知識や鉄摂取の重要性の認識が十分ではないことから、法律ですべての魚醬に鉄が強化されるのではなく、市場に製品が投入されるだけという現状では、鉄強化魚醬の購買増加に結びつくことは困難であると推察される。したがって、今後は鉄強化魚醬の有用性を含めた鉄と健康に関する教育・啓発プログラムを開発し、地域住民に対して展開していくことが重要となると考える。

本研究結果は、The First Micronutrient Forum (イスタンブール, 2007) でポスター発表した。現在、J Trace Elem Med Biolに投稿中である。

参考文献

- 1) Chavasit V, Nopdurabutr N, Kongkuchuchal R (2003) Food Nutr Bull 24: 200-207.
- 2) Hurrell RF (1997) Nutr Rev 55: 210-222.
- 3) Van Thuy P, Berger J, Davidsson L, Khan NC, Lam NT, Cook JD, Hurrell RF, Khoi HH (2003) Am J Clin Nutr 78: 284-90.
- 4) Van Thuy P, Berger J, Nakanishi Y, Khan NC, Lynch S, Dixon P (2005) J Nutr 135: 2596-2601.
- 5) Viteri FE, Alvazen E, Batres R (1995) Am J Clin Nutr 61: 1153-1163.
- 6) Junsheng H, Jing Sun, Hong M (2002) Asia Pacific J Clin Nutr 11(2): 123-127.
- 7) Ballot DE, MacPhail AP, Bothwell TH, Gillooly M, Mayet FG (1989) Am J Clin Nutr 49: 162-169.
- 8) Walczyk T, Tuntipopipat S, Zeder C, Sirichakwal P, Wasantwisut E, Hurrell RF (2005) Eur J Clin Nutr 59: 668-674.
- 9) Cook J (1997) Absorption of Food Iron. Fed Proc 36: 2028-2032.
- 10) Davidsson L, Dimitriou T, Boy E, Walczyk T, Hurrell R (2002) Am J Clin Nutr 2002 75: 535-539.