

## (2) 微量ミネラル

### ①鉄 (Fe)

#### 1. 基本的事項

##### 1-1. 定義と分類

鉄 (iron) は原子番号 26、元素記号 Fe の遷移金属元素の一つである。食品中の鉄の主な形態は、たんぱく質と結合したヘム鉄と無機鉄である非ヘム鉄に分けられる。

##### 1-2. 機能

鉄は、ヘモグロビンや各種酵素を構成し、その欠乏は貧血や運動機能、認知機能等の低下を招く。また、月経血による損失と妊娠中の需要増大が必要量に及ぼす影響は大きい。鉄欠乏症として、貧血、無力感、食欲不振などが起こる。

##### 1-3. 消化、吸収、代謝<sup>1-3)</sup>

食品から摂取された鉄は、十二指腸から空腸上部において吸収される。ヘム鉄はそのまゝの形で特異的な担体によって腸管上皮細胞に吸収され、細胞内でヘムオキシゲナーゼにより 2 価鉄イオン ( $\text{Fe}^{2+}$ ) とポルフィリンに分解される。非ヘム鉄は 3 価鉄イオン ( $\text{Fe}^{3+}$ ) の形態ではほとんど吸収されない。 $\text{Fe}^{3+}$  は、アスコルビン酸などの還元物質、又は腸管上皮細胞刷子縁膜に存在する鉄還元酵素によって還元されて  $\text{Fe}^{2+}$  となり、吸収される。 $\text{Fe}^{2+}$  が、2 価金属輸送担体 1 (divalent metal transporter 1) と結合して吸収されるので、この吸収は亜鉛、銅と競合する。鉄の吸収率は、また、同時に摂取する食物成分により大きく変わる。たんぱく質、アミノ酸、アスコルビン酸 (ビタミン C) は鉄吸収を促進し、フィチン酸、タンニン、シュウ酸などは抑制する。鉄代謝には恒常性維持機構が強く働いており、体内鉄が減少すると、吸収率は高く、同時に排泄量は少なくなる。腸管上皮細胞内に吸収された  $\text{Fe}^{2+}$  は、フェロポルチンによって門脈側に移出され、腸管上皮細胞基底膜に存在する鉄酸化酵素によって  $\text{Fe}^{3+}$  に酸化される。また、過剰な鉄は腸管上皮細胞内にフェリチンとして貯蔵され、腸管上皮細胞の剥離に伴って消化管内に排泄される。血液側に移行した鉄は、1 分子の血漿トランスフェリンに 2 分子結合し、トランスフェリン結合鉄 (血清鉄) として全身に運ばれる。多くの血清鉄は、骨髄において、赤芽球にトランスフェリンレセプターを介して取り込まれ、赤血球の産生に利用される。120 日の寿命を終えた赤血球は網内系のマクロファージにより捕食されるが、この際に放出された鉄はマクロファージの中に留まりトランスフェリンと結合し、再度ヘモグロビン合成に利用される。

#### 2. 欠乏の回避

##### 2-1. 推定平均必要量、推奨量の設定方法

鉄の推定平均必要量と推奨量は、0~5 か月児を除き、出納試験や要因加算法等を用いて算定できる。しかし、吸収率が摂取量に応じて変動し、低摂取量でも平衡状態が維持されるため、出納試験を用いると必要量を過小評価する危険性がある。そのため、要因加算法を用いることにした。要因加算法に有用な研究は多数存在するが、日本人を対象とした研究は不十分である。そこで、6 か月児以上の年齢階級では、算出法の基本的な考え方はアメリカ・カナダの食事摂取基準<sup>4)</sup>に従い、

体重と経血量等については日本人の値を用いて推定平均必要量を算定した。0～5 か月児については、母乳中の鉄濃度に基準哺乳量（0.78 L/日）<sup>21,22</sup> を乗じて目安量を算定した。

## 2-1-1. 要因加算法による値の算定に用いた諸量

### 2-1-1-1. 基本的鉄損失

4 集団 41 人（平均体重 68.6 kg）について測定された基本的鉄損失は集団間差が小さく、0.9～1.0 mg/日（平均 0.96 mg/日）である<sup>5)</sup>。最近の研究もこの報告を支持している<sup>6)</sup>。そこで、この平均値を体重比の 0.75 乗を用いて体表面積比を推定する方法により外挿し、性別及び年齢階級ごとの基本的鉄損失を算出した（表 1）。

表 1 基本的鉄損失の推定

年 齢	男 性				女 性			
	年齢の 中間値 (歳)	参照 体重 (kg)	体重 増加 (kg/年) <sup>1</sup>	基本的 鉄損失 (mg/日) <sup>2</sup>	年齢の 中間値 (歳)	参照 体重 (kg)	体重 増加 (kg/年) <sup>1</sup>	基本的 鉄損失 (mg/日) <sup>2</sup>
6～11 (月)	0.75	8.8	3.6	0.21	0.75	8.1	3.4	0.19
1～2 (歳)	2.0	11.5	2.1	0.25	2.0	11.0	2.2	0.24
3～5 (歳)	4.5	16.5	2.1	0.33	4.5	16.1	2.2	0.32
6～7 (歳)	7.0	22.2	2.6	0.41	7.0	21.9	2.5	0.41
8～9 (歳)	9.0	28.0	3.4	0.49	9.0	27.4	3.6	0.48
10～11 (歳)	11.0	35.6	4.6	0.59	11.0	36.3	4.5	0.60
12～14 (歳)	13.5	49.0	4.5	0.75	13.5	47.5	3.0	0.73
15～17 (歳)	16.5	59.7	2.0	0.86	16.5	51.9	0.6	0.78
18～29 (歳)	24.0	63.2	0.4	0.90	24.0	50.0	0.0	0.76
30～49 (歳)	40.0	68.5	0.1	0.96	40.0	53.1	0.1	0.79
50～69 (歳)	60.0	65.3	—	0.93	60.0	53.0	—	0.79
70 以上 (歳)	—	60.0	—	0.87	—	49.5	—	0.75

<sup>1</sup> 比例配分的な考え方によった。

例：6～11 か月の女児の体重増加量 (kg/年) = [(6～11 か月 (9 か月時) の参照体重 - 0～5 か月 (3 か月時) の参照体重) / (0.75 (歳) - 0.25 (歳)) + (1～2 歳の参照体重 - 6～11 か月の参照体重) / (2 (歳) - 0.75 (歳))] / 2 = [(8.8 - 6.3) / 0.5 + (11.5 - 8.8) / 1.25] / 2 = 3.6。

<sup>2</sup> 平均体重 68.6 kg、基本的鉄損失 0.96 mg/日という報告に基づき、体重比の 0.75 乗を用いて外挿した。

### 2-1-1-2. 成長に伴う鉄蓄積

小児では、成長に伴って鉄が蓄積される。それは、①ヘモグロビン中の鉄蓄積、②非貯蔵性組織鉄の増加、③貯蔵鉄の増加に大別される。

#### (1) ヘモグロビン中の鉄蓄積

ヘモグロビン中の鉄蓄積量は、6～11 か月、1～9 歳、10～17 歳について、それぞれアメリカ・カナダの食事摂取基準で採用された以下の式<sup>4)</sup>を用いて推定した。

[6～11 か月] ヘモグロビン中の鉄蓄積量 (mg/日) = 体重増加量 (kg/年) × 体重当たり血液量 [70 mL/kg] × ヘモグロビン濃度 [0.12 g/mL] × ヘモグロビン中の鉄濃度 [3.39 mg/g] ÷ 365 日

【1～9歳】 ヘモグロビン中の鉄蓄積量 (mg/日) = (一つ上の年齢階級のヘモグロビン量 (g) - 当該年齢階級のヘモグロビン量 (g)) × ヘモグロビン中の鉄濃度 [3.39 mg/g] ÷ (一つ上の年齢階級の中間年齢 - 当該年齢階級の中間年齢) ÷ 365 日

【10～17歳】 ヘモグロビン中の鉄蓄積量 (mg/日) = (参照体重 (kg) × ヘモグロビン濃度増加量 (g/L/年) + 体重増加量 (kg/年) × ヘモグロビン濃度 (g/L)) × 体重当たり血液量 [0.075 L/kg] × ヘモグロビン中の鉄濃度 [3.39 mg/g] ÷ 365 日

なお、1～9歳の性別及び年齢階級ごとの血液量は、1～11歳の数値<sup>7)</sup>より、体重 (kg) と血液量 (L) との間の回帰式 (男児：0.0753 × 体重 - 0.05、女児：0.0753 × 体重 + 0.01) を導き、推定した。血液中のヘモグロビン濃度は、カナダの研究で示された年齢とヘモグロビン濃度との回帰式<sup>8)</sup>により推定した。ヘモグロビン中の鉄濃度には 3.39 mg/g<sup>9)</sup> を用いた。

## (2) 非貯蔵性組織鉄の増加

非貯蔵性組織鉄の増加は下記の式から推定した。

$$\text{体重当たり組織鉄重量 (0.7 mg/kg)} \times \text{年間体重増加量 (kg/年)} \div 365 \text{ (日)}$$

## (3) 貯蔵鉄の増加

貯蔵鉄の増加分について、1～2歳では総鉄蓄積量の12%という報告がある<sup>10)</sup>。そこで、6か月から2歳までは、貯蔵鉄の増加分が総鉄蓄積量 (上記の2要因を含めた合計3要因) の12%になるように、上記の2要因の値から推定した。そして、3歳以後は、直線的に徐々に減少し、9歳で0 (ゼロ) になると仮定した<sup>10)</sup>。以上の算出結果を表2にまとめた。

表2 成長に伴うヘモグロビン中鉄蓄積量・組織鉄・貯蔵鉄の推定（6か月～17歳）

性別	年齢等	血液量 (L) <sup>1</sup>	ヘモグロビン濃度 (g/L) <sup>2</sup>	ヘモグロビン濃度増加量 (g/L/年) <sup>2</sup>	ヘモグロビン量 (g) <sup>3</sup>	ヘモグロビン中鉄蓄積量 (mg/日) <sup>4</sup>	非貯蔵性組織鉄増加量 (mg/日) <sup>5</sup>	貯蔵鉄増加量 (mg/日) <sup>6</sup>	総鉄蓄積量 (mg/日)
男 児	6～11（月）	—	—	—	—	0.28	0.01	0.04	0.33
	1～2（歳）	0.82	121.8	—	99.4	0.19	0.00	0.02	0.21
	3～5（歳）	1.19	125.3	—	149.4	0.22	0.00	0.02	0.24
	6～7（歳）	1.62	128.8	—	208.9	0.29	0.00	0.01	0.30
	8～9（歳）	2.06	131.6	—	270.9	0.38	0.01	0.00	0.39
	10～11（歳）	2.63	134.4	1.40	353.6	0.46	0.01	—	0.47
	12～14（歳）	—	137.9	1.40	—	0.48	0.01	—	0.49
	15～17（歳）	—	150.4	3.40	—	0.35	0.00	—	0.36
女 児	6～11（月）	—	—	—	—	0.26	0.01	0.04	0.31
	1～2（歳）	0.84	123.2	—	103.3	0.19	0.00	0.03	0.22
	3～5（歳）	1.22	126.0	—	154.0	0.22	0.00	0.02	0.25
	6～7（歳）	1.66	128.7	—	213.5	0.27	0.00	0.01	0.28
	8～9（歳）	2.07	130.9	—	271.4	0.44	0.01	0.00	0.44
	10～11（歳）	2.74	133.1	1.10	365.1	0.44	0.01	—	0.45
	12～14（歳）	—	135.9	1.10	—	0.32	0.01	—	0.32
	15～17（歳）	—	135.6	0.28	—	0.07	0.00	—	0.07

<sup>1</sup> Hawkins の表<sup>7)</sup> より、1～11歳について、体重 (kg) と血液量 (L) との間に、男児で  $0.0753 \times \text{体重} - 0.05$ 、女児で  $0.0753 \times \text{体重} + 0.01$  の回帰式を導いて推定した。

<sup>2</sup> 年齢とヘモグロビン濃度との回帰式<sup>8)</sup> より推定した。

<sup>3</sup> ヘモグロビン量 (g) = 血液量 (L) × ヘモグロビン濃度 (g/L)

<sup>4</sup> 6～11か月：ヘモグロビン中鉄蓄積量 (mg/日) = 体重増加量 (kg/年) × 体重当たり血液量 [70 mL/kg 体重] × ヘモグロビン濃度 [0.12 g/mL] × ヘモグロビン中鉄濃度 [3.39 mg/g] ÷ 365 日

1～9歳：ヘモグロビン中鉄蓄積量 (mg/日) = (一つ上の年齢階級のヘモグロビン量 (g) - 当該年齢階級のヘモグロビン量 (g)) × ヘモグロビン中鉄濃度 [3.39 mg/g<sup>9)</sup>] ÷ (一つ上の年齢階級の間年齢 - 当該年齢階級の間年齢) ÷ 365 日

10～17歳：ヘモグロビン中鉄蓄積量 (mg/日) = (参照体重 (kg) × ヘモグロビン濃度増加量 (g/L/年) + 体重増加量 (kg/年) × ヘモグロビン濃度 (g/L)) × 体重当たり血液量 [0.075 L/kg] × ヘモグロビン中鉄濃度 [3.39 mg/g] ÷ 365 日

<sup>5</sup> 非貯蔵性組織鉄増加量 (mg/日) = 体重増加量 (kg/年) × 体重当たり組織鉄 [0.7 mg/kg] ÷ 365 日

<sup>6</sup> 6か月～2歳は総鉄蓄積量の12%<sup>10)</sup>、3歳以後は直線的に徐々に減少し、9歳でゼロになるとした<sup>10)</sup>。

### 2-1-1-3. 月経血による鉄損失

月経血への鉄損失は、鉄欠乏性貧血の発生と強く関連する<sup>11)</sup>。20歳前後の日本人を対象にした複数の研究をまとめた報告は、経血量の幾何平均値を 37.0 mL/回、月経周期の中央値を 31 日としている<sup>12)</sup>。最近の研究もこの値を支持している<sup>13)</sup>。一方、経血量は年齢によって変化するといわれるが、20歳以上の日本人に関して、年齢と経血量の関連を精密に検討した報告は見当たらない。ただし、日本人の高校生では、経血量の幾何平均値が 31.1 mL/回、月経周期の中央値が 31 日と示されている<sup>14)</sup>。以上より、経血量として、18歳以上には 37.0 mL/回、10～17歳には 31.1 mL/回、

月経周期として全年齢階級に31日を適用した。そして、全年齢層について、ヘモグロビン濃度135 g/L<sup>15)</sup>、ヘモグロビン中の鉄濃度3.39 mg/gを採用し、これらより月経血による鉄損失の補填に必要な鉄摂取量を、表3に示すように、10～17歳で3.06 mg/日、18歳以上で3.64 mg/日と推定した。

ところで、成人の経血量の分布は、対数正規分布に近く、鉄欠乏性貧血でない女性では95パーセンタイル値が115 mL/回<sup>16)</sup>、あるいは85%が120 mL/回以下<sup>17)</sup>と報告されている。これらの数値は、過多月経の定義である80 mL/回以上<sup>18)</sup>を大幅に上回るが、日本人に関する報告は見当たらない。そこで、鉄の食事摂取基準のうち、推定平均必要量と推奨量は、過多月経でない人（月経血量が80 mL/回未満）を対象とした。上述のように、経血量の分布は、対数正規分布に近いが、過多月経の人を除外すると正規分布に比較的近くなる。その場合の平均値は、過多月経の人を含めた場合よりも小さいと推定できるが、明らかではないため、過多月経の人も含めた場合の幾何平均値（20歳以上：37.0 mL/回、10～17歳：31.1 mL/回）を用いた。

表3 月経血による鉄損失を補うために必要な鉄摂取量の推定（女性）

対象者	経血量 (mL/回)	月経周期 (日)	鉄損失 (mg/日) <sup>1)</sup>	鉄損失を補うのに必要な鉄摂取量 (mg/日) <sup>2)</sup>
10～17歳	31.1	31	0.46	3.06
18歳以上	37.0	31	0.55	3.64

<sup>1)</sup> 鉄損失 (mg/日) = 経血量 (mL) ÷ 日本人における月経周期の中央値 [31日]<sup>14)</sup> × ヘモグロビン濃度 [0.135 g/mL]<sup>15)</sup> × ヘモグロビン中の鉄濃度 [3.39 mg/g]

<sup>2)</sup> 鉄摂取量 (mg/日) = 鉄損失 (mg/日) ÷ 吸収率 [0.15]

#### 2-1-1-4. 吸収率

鉄の吸収率として、アメリカの通常の食事で16.6%、フランスとスウェーデンの通常の食事でそれぞれ16%と14%と見積もる報告が存在する<sup>15)</sup>。鉄の吸収率は、食事の中のヘム鉄と非ヘム鉄の構成比、鉄の吸収促進並びに阻害要因となる栄養素や食品の摂取量及び鉄の必要状態によって異なる。そのため、吸収率の代表値を設定することは困難であるが、諸外国の通常食における吸収率の推定値に加え、FAO/WHOが採用している吸収率(15%)<sup>18)</sup>を参考にして15%とし、0～5か月児を除く全ての年齢階級に適用した。

鉄、特に無機鉄の吸収率は、鉄の必要状態が大きい場合に高まる。日本人では、鉄摂取に及ぼす植物性食品、すなわち無機鉄の寄与が大きいため、鉄の吸収率が15%以上に高まっていることは十分予想できる。しかし、吸収率が高まっていたとしても、それは鉄の摂取量の少なさに由来するものであるため、吸収率には、十分量の鉄摂取が達成できている場合の数値としての15%を採用した。

#### 2-1-1-5. 必要量の個人間変動

アメリカ・カナダの食事摂取基準<sup>4)</sup>では、体表面積や体重増加量の変動に基づいて、必要量の個人間変動による変動係数を、8歳以下で40%、11歳で20%、16歳で10%としている。しかし、低年齢層の変動係数に関してはまだ知見が乏しい。そこで、これらの数値と、他の栄養素で用いられている変動係数を参考にして、6か月～14歳の変動係数は20%、15歳以上の変動係数は10%とした。

## 2-1-2. 成人（推定平均必要量、推奨量）

### 2-1-2-1. 男性・月経のない女性

$$\text{推定平均必要量} = \text{基本的鉄損失（表 1）} \div \text{吸収率（0.15）}$$

とした。推奨量は、個人間の変動係数を 10% と見積もり、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じた値とした。

### 2-1-2-2. 月経のある女性

$$\text{推定平均必要量} = [\text{基本的鉄損失（表 1）} + \text{月経血による鉄損失（0.55 mg/日）（表 3）}] \div \text{吸収率（0.15）}$$

とした。推奨量は、個人間の変動係数を 10% と見積もり、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じた値とした。ただし、これらは、過多月経でない人（経血量が 80 mL/回未満）を対象とした値である。

なお、過多月経で経血量が 80 mL/回以上の場合、18 歳以上では推定平均必要量は 13 mg/日以上、推奨量は 16 mg/日以上となる。国民健康・栄養調査の結果による鉄の摂取量から判断すると、通常の食品でこのような鉄摂取は難しく、鉄剤等の補給が必要となる。その場合は、医師等を受診し、基礎疾患の有無を確認した上で、必要に応じた鉄補給を受けねばならないことを付記する。

## 2-1-3. 小児（推定平均必要量、推奨量）

### 2-1-3-1. 男児・月経のない女児

$$\text{推定平均必要量} = [\text{基本的鉄損失（表 1）} + \text{ヘモグロビン中の鉄蓄積量（表 2）} + \text{非貯蔵性組織鉄の増加量（表 2）} + \text{貯蔵鉄の増加量（表 2）}] \div \text{吸収率（0.15）}$$

とした。推奨量は、1～14 歳は、個人間の変動係数を 20% と見積もり、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.4 を乗じ、15 歳以上は個人間の変動係数を 10% と見積もり、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じた値とした。

### 2-1-3-2. 月経のある女児

10 歳以上の女児で月経がある場合には、月経血による鉄損失を考慮し、

$$\text{推定平均必要量} = [\text{基本的鉄損失（表 1）} + \text{ヘモグロビン中の鉄蓄積量（表 2）} + \text{非貯蔵性組織鉄の増加量（表 2）} + \text{貯蔵鉄の増加量（表 2）} + \text{月経血による鉄損失（0.46 mg/日）（表 3）}] \div \text{吸収率（0.15）}$$

とした。推奨量は、1～14 歳では、個人間の変動係数を 20% と見積もり、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.4 を乗じ、15 歳以上では、個人間の変動係数を 10% と見積もり、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じた値とした。なお、これは過多月経でない人（月経出血量が 80 mL/回未満）を対象とした値である。

## 2-1-4. 乳児

### 2-1-4-1. 0～5 か月（目安量）

出生後、胎児性ヘモグロビンは分解されて鉄が遊離し、成人型ヘモグロビンの生合成が始まる。これに伴い、血液中ヘモグロビン濃度は、生後 4～6 か月に最小値となり、その後、次第に増加する。満期産で正常な子宮内発育を遂げた出生時体重 3 kg 以上の新生児は、およそ生後 4 か月までは体内に貯蔵されている鉄を利用して正常な鉄代謝を営むので、鉄欠乏性貧血は乳児期の後期（離乳期）に好発する<sup>19)</sup>。そこで、0～5 か月児では母乳からの鉄摂取で十分であると考え、母乳中の鉄濃度に基準哺乳量（0.78 L/日）<sup>21,22)</sup> を乗じて目安量を算定した。日本人の母乳中の鉄濃度を

0.426 mg/L とする報告がある<sup>20)</sup>。0～5 か月児の目安量は、この値に哺乳量 (0.78 L/日)<sup>21,22)</sup> を乗じて得られる 0.332 mg/日に丸め処理を行って、0.5 mg/日とした。

ところで、日本人において、母乳栄養児は、乳児用調製粉乳を用いて保育されている乳児と同等の成長を示すが、生後6か月の時点で、ヘモグロビン濃度が低く、貧血を生じやすい傾向があるとの報告がある<sup>23)</sup>。したがって、一部の母乳栄養児では、母乳だけでは鉄の必要量を満たせていない場合があるので、鉄欠乏性貧血の有無と程度を監視し、必要に応じて乳児用調製粉乳などを用いて鉄の補給を考慮すべきだと考えられる。

#### 2-1-4-2. 6～11 か月 (推定平均必要量、推奨量)

上述のように日本の生後6か月の母乳栄養児において、低ヘモグロビン濃度が認められていることから、0～5 か月児の目安量から外挿によって6～11 か月児の目安量を算定した場合、鉄欠乏の予防には不十分な値になる危険性が高い。そこで、6～11 か月については、小児 (月経血による鉄損失がない場合) と同様に、以下の式で推定平均必要量を算定した。また、推奨量は、個人間の変動係数を20%と見積もり、推定平均必要量に推奨量算定係数1.4を乗じた値とした。

$$\text{推定平均必要量} = [\text{基本的鉄損失 (表 1)} + \text{ヘモグロビン中の鉄蓄積量 (表 2)} + \text{非貯蔵性組織鉄の増加量 (表 2)} + \text{貯蔵鉄の増加量 (表 2)}] \div \text{吸収率 (0.15)}$$

#### 2-1-5. 妊婦の付加量 (推定平均必要量、推奨量)

妊娠期に必要な鉄は、基本的鉄損失に加え、①胎児の成長に伴う鉄貯蔵、②臍帯・胎盤中への鉄貯蔵、③循環血液量の増加に伴う赤血球量の増加による鉄需要の増加、があり、それぞれ、妊娠の初期、中期、後期によって異なる。

胎児の成長に伴う鉄貯蔵と臍帯・胎盤中への鉄貯蔵は、表4の報告値<sup>24)</sup>を採用した。循環血液量増加による鉄需要の増加は、18～29歳女性の参照体重 (50.6 kg)、体重当たり血液量 (0.075 L/kg)、妊娠中の血液増加量 (30～50%)、妊娠女性のヘモグロビン濃度の目安 (妊娠貧血の基準値である 11 g/dL 未満に基づき 110 g/L)、成人女性のヘモグロビン濃度 (135 g/L)<sup>18)</sup>、ヘモグロビン中の鉄濃度 (3.39 mg/g)<sup>9)</sup> を基に算定した。すなわち、体重 50.6 kg の女性の場合、非妊娠時のヘモグロビン鉄量 (50.6×0.075×135×3.39=1,737 mg) と、妊娠貧血を起こさずに分娩を迎えた場合のヘモグロビン鉄量の最低値 (50.6×0.075×1.3～1.5×110×3.39=1,840～2,123 mg) との差が 103～386 mg であるため、全妊娠期間の鉄需要増加を合計で 300 mg と仮定した。さらに、その需要のほとんどが、中期と後期に集中し、両期間における差はないと考えた。

以上より、妊娠に伴う鉄の必要量の合計値を、妊娠初期 0.32 mg/日、中期 2.68 mg/日、後期 3.64 mg/日と算定した。そして、吸収率を、初期は非妊娠期と同じ 15%、中期と後期は 25% とすると<sup>25)</sup>、必要量を満たす摂取量は初期：2.1 mg/日、中期：10.7 mg/日、後期：14.6 mg/日となる。ただし、数値の信頼度を考慮し、中期と後期は分けず、両者の中間値 (12.6 mg/日) を求め、丸めて初期 2.0 mg/日、中期・後期 12.5 mg/日を付加量 (推定平均必要量) とした。また、付加量 (推奨量) は、個人間の変動係数を 10% と見積もり、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じ、丸め処理を行って、初期 2.5 mg/日、中期・後期 15.0 mg/日とした。付加量の算定法は表4にまとめた。なお、これらは、月経がない場合の推定平均必要量及び推奨量に付加する値である。

表 4 要因加算法によって求めた鉄の推定平均必要量・推奨量：妊娠期の付加量

	胎児中への鉄貯蔵 (mg/期) <sup>1</sup>	臍帯・胎盤中への鉄貯蔵 (mg/期) <sup>1</sup>	循環血液量の増加に伴う鉄需要 (mg/期) <sup>2</sup>	合計 (mg/期)	合計鉄必要量 (mg/日) <sup>3</sup>	吸収率 <sup>4</sup>	推定平均必要量(付加量) (mg/日) <sup>5</sup>	推奨量(付加量) (mg/日) <sup>6</sup>
初期	25	5	0	30	0.32	0.15	2.1	2.6
中期	75	25	150	250	2.68	0.25	10.7	12.9
後期	145	45	150	340	3.64	0.25	14.6	17.5

<sup>1</sup> Bothwell, *et al.*<sup>24)</sup> による。

<sup>2</sup> 参照体重 (50.6 kg)、体重当たり血液量 (0.075 L/kg)、妊娠中の血液増加量 (30~50%)、妊娠中ヘモグロビン濃度の目安 (11 g/dL)、成人女性のヘモグロビン濃度 (135 g/L)<sup>15)</sup>、ヘモグロビン中の鉄濃度 (3.39 mg/g)<sup>9)</sup> を基に算定した。すなわち、体重 50.6 kg の女性は、非妊娠時のヘモグロビン鉄量が、1,737 mg (50.6×0.075×135×3.39) であるのに対して、妊娠貧血を起こさずに分娩を迎えた場合のヘモグロビン鉄量の最低値が、1,840~2,123 mg (50.6×0.075×1.3~1.5×110×3.39) であり、その差が 103~386 mg となることから、全妊娠期間 (280 日) を通じた鉄需要増加の合計量を約 300 mg と仮定した。

<sup>3</sup> 合計 (mg/期) / (280 日/3)。

<sup>4</sup> 初期は非妊娠期に同じとした。中期と後期は Barrett, *et al.*<sup>25)</sup> による。

<sup>5</sup> 合計鉄必要量 (mg/日) ÷ 吸収率。

<sup>6</sup> 個人間の変動係数を 10% と見積もり、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じて求めた。

ところで、我が国の妊娠女性は、鉄摂取量は非妊娠女性とほぼ同じであるが、妊娠貧血有病率 (22.9%) は非妊娠女性の有病率 (15.7%) より僅かに高い程度である<sup>26)</sup>。このように、妊娠女性の鉄摂取の実態と貧血有病率との間には明らかな乖離が存在する。この原因の一つは、妊娠時に鉄の必要状態が高まり、鉄吸収率が大幅に上昇しているためと推定できる。実際、妊娠 18、27 及び 34 週の日本人女性を対象とした出納実験から、妊娠女性の鉄吸収率を 39.7% と推定している報告がある<sup>27)</sup>。そこで、妊娠中期以降の鉄吸収率を 40% とし付加量を試算すると、推定平均必要量は中期 6.7 mg/日、後期 9.1 mg/日、推奨量は中期 8.0 mg/日、後期 10.9 mg/日となる。これらの試算結果は妊娠期の鉄の付加量の現実的な数値だと考えられるが、現状では妊娠中期以降の鉄吸収率を 40% とする根拠が乏しいため、これらの値を採用することは控えた。

#### 2-1-6. 授乳婦の付加量 (推定平均必要量、推奨量)

日本人の母乳中鉄濃度 (0.426 mg/L)<sup>3)</sup>、基準哺乳量 (0.78 L/日)<sup>21,22)</sup>、吸収率 (15%) から算定される 2.2 mg/日 (0.426×0.78÷0.15) を丸めた 2.0 mg/日を授乳婦の付加量 (推定平均必要量) とした。授乳婦の付加量 (推奨量) は、個人間の変動係数を 10% と見積もり、付加量 (推定平均必要量) に推奨量算定係数 1.2 を乗じて得られる 2.7 mg/日を、丸め処理を行って 2.5 mg/日とした。これらは、月経がない場合の推定平均必要量及び推奨量に付加する値である。なお、分娩時における失血量 (平均±標準偏差) について、初産婦 328±236 mL、経産婦 279±235 mL という報告がある<sup>28)</sup>。この量は、妊娠に伴う循環血液量の増加よりも明らかに少ない。したがって、通常の分娩であれば、授乳婦の付加量設定において、分娩時失血に伴う鉄損失については考慮する必要がないと判断した。実際、授乳婦の貧血有病率は非妊娠及び非授乳女性よりも低い<sup>26)</sup>。



### 3. 過剰摂取の回避

鉄の場合、通常の食品において過剰摂取が生じる可能性はない。サプリメント、鉄強化食品及び貧血治療用の鉄製剤の不適切な利用に伴って過剰摂取が生じる可能性がある。

#### 3-1. 耐容上限量の設定方法

##### 3-1-1. 成人・小児（耐容上限量）

60 mg/日の鉄を非ヘム鉄（フマル酸鉄）、18 mg/日の鉄をヘム鉄-非ヘム鉄混合（豚血液由来ヘム鉄を鉄として2 mg/日+フマル酸鉄を鉄として16 mg/日）、偽薬投与群を設定した二重盲検試験において、非ヘム鉄投与群は他群に比較して便秘や胃腸症状などの健康障害の有訴率が有意に高いと報告されている<sup>29)</sup>。また、無機鉄剤では、小用量（例えば、鉄として2 mg/日ないし10 mg/日）でも胃部不快感などの不定愁訴が認められる<sup>30,31)</sup>。一方、ヘム鉄サプリメントを鉄として30 mg/日、2か月間服用しても胃部不快感などの健康障害はなく、血液生化学検査値にも変化のないことが報告されている<sup>32)</sup>。

成人では、鉄の長期摂取による慢性的な鉄沈着症が重大である。鉄を大量に含むビールの常習的な飲用や鉄鍋からの鉄の混入によって生ずるバンツー鉄沈着症（Bantu siderosis）は、1日当たりの鉄摂取量がおよそ100 mgを超えた場合に発生すると推定されている<sup>33)</sup>。

一方、FAO/WHOは、着色剤用酸化鉄、妊娠及び授乳中の鉄サプリメント、治療用鉄剤を除く、全ての鉄に対する暫定耐容最大1日摂取量（provisional maximal tolerable intake）を0.8 mg/kg 体重/日と定めている<sup>34)</sup>。したがって、15歳以上の耐容上限量は、この0.8 mg/kg 体重/日と性別及び年齢階級ごとの参照体重を用いて算定した。

12～18か月の小児に3 mg/kg 体重の鉄を硫酸第一鉄として4か月間、毎日投与した場合、体重増加量が有意に低下したとの報告がある<sup>35)</sup>。アメリカ食品医薬局（FDA）<sup>36)</sup>は、およそ6歳以下の小児で問題となるのは、鉄剤や鉄サプリメントの誤飲による急性鉄中毒と考え、限界値として1回当たり60 mg/kg 体重を設定している。そこで、1～2歳の耐容上限量においては、この値を最低健康障害発現量とみなし、最低健康障害発現量を用いたことに対する係数10と感受性者の保護のための係数3を乗じた30を不確実性因子として、2 mg/kg 体重/日を算定に用いた。小児（3～14歳）については、15歳以上との連続性を保つために、3～5歳は1.6 mg/kg 体重/日、6～7歳は1.4 mg/kg 体重/日、8～9歳は1.2 mg/kg 体重/日、10～14歳は1.0 mg/kg 体重/日を用いて耐容上限量を算定した。

##### 3-1-2. 乳児（耐容上限量）

乳児を対象にして、鉄サプリメントを生後4～9か月間投与する群、生後4～6か月間は偽薬を投与して6～9か月間に鉄サプリメントを投与する群、偽薬を生後4～9か月間投与する群に分けて1 mg/kg の鉄を補給する無作為割付比較試験が行われている<sup>37)</sup>。この試験では、鉄の栄養状態が正常の乳児（ヘモグロビン濃度11 g/dL以上、血清フェリチン濃度50 µg/L以上）では、鉄サプリメントを摂取した場合に身長や頭囲の成長が悪かった。また、ヘモグロビン濃度が11 g/dL未満の乳児に鉄を投与した場合、偽薬投与群に比較して下痢発生のオッズ比は0.21に減少したが、ヘモグロビン濃度が11 g/dL以上の乳児に鉄を投与した場合は、下痢発症のオッズ比は2.4に増加した。この報告の鉄の補給量を日本の乳児に換算すると約7 mg/日となる。一方、生後1か月の乳児に非

ヘム鉄を鉄として5 mg/日を1年間あるいは30 mg/日を18か月間与えても胃腸の健康障害は認められなかったとの報告<sup>38)</sup>、生後3か月の乳児に非ヘム鉄を鉄として10 mg/日を21か月間与えても健康障害は認められなかったとの報告<sup>39)</sup>、生後11~14か月の乳幼児に3 mg/kg 体重/日（約30 mg/日）の非ヘム鉄を与えても胃腸症状は認められなかったとの報告<sup>40)</sup>がある。

このように、乳児に鉄を投与した場合の結果は一定しておらず、健康障害非発現量、最低健康障害発現量ともに決定することが困難である。以上の理由により、耐容上限量は設定しなかった。

### 3-1-3. 妊婦・授乳婦（耐容上限量）

授乳中の女性5人に60 mgの鉄をフマル酸鉄（Ⅱ）として1回投与し、亜鉛の吸収率を測定した研究では、亜鉛の吸収が鉄投与によって抑制されている<sup>41)</sup>。また、妊娠中に120 mg/日の鉄と授乳中に76 mg/日の鉄を処方された授乳婦4人では、通常は観察される妊娠期間中の亜鉛吸収率の上昇が見られなかった<sup>42)</sup>。一方、10歳代の妊婦に18 mg/日の鉄を含むサプリメントを与えた結果、鉄の栄養状態は改善したが、血清亜鉛濃度は低下した<sup>43)</sup>。このように鉄の投与によって亜鉛の利用が低下するという報告は多いが、耐容上限量を定めるには不十分と判断した。

## 4. 生活習慣病の発症予防及び重症化予防

スペインの若い女性を対象とした研究では、鉄欠乏状態では、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る<sup>44)</sup>。一方、鉄の過剰摂取によって体内に蓄積した鉄は、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<sup>45)</sup>。特に、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る<sup>46)</sup>。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る<sup>47)</sup>。このように鉄摂取量の増減が生活習慣病の発症リスクに影響を及ぼすという報告は散見されるが、目標量を設定するための定量的な情報は不十分と判断した。

## 5. 今後の課題

日本人妊婦・授乳婦における鉄の必要量の算定に資する基礎データの収集が必要である。

## ②亜鉛 (Zn)

### 1. 基本的事項

#### 1-1. 定義と分類

亜鉛 (zinc) は原子番号 30、元素記号 Zn の亜鉛族元素の一つである。亜鉛は体内に約 2,000 mg 存在し<sup>48)</sup>、主に骨格筋、骨、皮膚、肝臓、脳、腎臓などに分布する<sup>49)</sup>。

#### 1-2. 機能

亜鉛の生理機能は、たんぱく質との結合によって発揮され、触媒作用、構造の維持作用、調節作用に大別される<sup>50)</sup>。亜鉛の恒常性は、亜鉛トランスポーターによる亜鉛の細胞内外への輸送とメタロチオネインによる貯蔵によって維持される<sup>51)</sup>。亜鉛トランスポーターは、細胞内シグナル伝達と代謝調節を介して、亜鉛の多くの生理機能の発現に関わる。

亜鉛欠乏の症状は、皮膚炎や味覚障害、慢性下痢、低アルブミン血症、汎血球減少、免疫機能障害、神経感覚障害、認知機能障害、成長遅延、性腺発育障害などである<sup>52)</sup>。我が国の亜鉛欠乏症は、亜鉛非添加の高カロリー輸液施行時<sup>53)</sup>、吸収障害を伴う疾患に対する経腸栄養施行時<sup>54)</sup>、低亜鉛濃度の母乳<sup>55)</sup> や経腸栄養剤<sup>56)</sup> での栄養管理時に報告されている。

#### 1-3. 消化、吸収、代謝

腸管吸収率は約 30% とされるが、摂取量によって変動する<sup>57-63)</sup>。また、吸収過程で 2 価の陽イオンである鉄や銅などと拮抗する<sup>64,65)</sup>。亜鉛の排泄は、未吸収の亜鉛や腸管粘膜の脱落、膵液の分泌などに伴う体内亜鉛 (内因性亜鉛) の糞便中への排泄によって主に行われる。亜鉛の尿中排泄量は少なく、摂取量にかかわらずほぼ一定である<sup>66)</sup>。

## 2. 欠乏の回避

### 2-1. 推定平均必要量、推奨量の設定方法

#### 2-1-1. 成人 (推定平均必要量、推奨量)

日本人を対象とした亜鉛代謝に関する報告がないので、成人の推定平均必要量はアメリカ・カナダの食事摂取基準<sup>67)</sup> を参考にして算定した。算定の手順は、①腸管以外への体外 (尿、体表、精液または月経血) 排泄量の算出、②腸管内因性排泄量 (組織から腸管へ排泄されて糞便中へ移行した量) と真の吸収量との関係式 (回帰式) を導く、③総排泄量 (腸管以外への体外排泄量に腸管内因性排泄量を加算) を補う真の吸収量の算出、④総排泄量を補う真の吸収量の達成に必要な摂取量の算出、である。

腸管内因性排泄量に関して、亜鉛摂取量 20 mg/日以下のイギリスとアメリカの成人 (18~40 歳) 男性を対象とした報告<sup>57-63)</sup> から、次の関係式が導かれる。

$$\text{腸管内因性排泄量} = 0.6280 \times \text{真の吸収量} + 0.2784 \quad (\text{mg/日}) \quad (\text{図 1} \cdots \text{式 1})$$

また、

$$\text{総排泄量} = \text{腸管内因性排泄量} + \text{腸管以外への体外排泄量} \quad (\text{図 1} \cdots \text{式 2})$$

$$\text{腸管以外への体外排泄量} = \text{尿中排泄量} + \text{体表消失量} + \text{精液中消失量}$$

より、

$$\text{総排泄量} = 0.6280 \times \text{真の吸収量} + 0.2784 + (\text{尿中排泄量} + \text{体表消失量} + \text{精液中消失量})$$

アメリカで11人の成人男性（平均体重：75.5 kg）を対象に行われた出納試験によると、尿中排泄量、体表消失量、精液中消失量の平均値はそれぞれ512、525、111 μg/日であった<sup>69</sup>。これらの値を18～29歳における男女それぞれの参照体重との比の0.75乗を用いて外挿すると、

$$\text{男性： 総排泄量} = 0.6280 \times \text{真の吸収量} + 0.2784 + (0.448 + 0.460 + 0.097) \text{ (mg/日)}$$

$$\text{女性： 総排泄量} = 0.6280 \times \text{真の吸収量} + 0.2784 + (0.376 + 0.386 + 0.082) \text{ (mg/日)}$$

これらの式から、総排泄量 = 真の吸収量となる値、すなわち出納がゼロとなる値は男性3.450 mg/日、女性3.015 mg/日となる。

一方、イギリスとアメリカの成人男性を対象にした研究<sup>57-63</sup>より、回帰式（真の吸収量 = 1.113 × 摂取量<sup>0.5462</sup>）が得られる。この式の真の吸収量に上記の数値を代入すると、摂取量は、男性7.936 mg/日、女性6.199 mg/日となる。この値を18～29歳における推定平均必要量算定の参照値とする。男女それぞれの年齢階級における参照体重に基づき、体重比の0.75乗を用いて外挿して男女それぞれの年齢階級における推定平均必要量を算定した。

推奨量は、推定平均必要量に推奨量算定係数1.2を乗じて算出した。なお、値の算定法における精度の限界を考慮し、数値は整数値とした上で、一部の年齢階級（女性の18～29歳）において値の平滑化を行った。

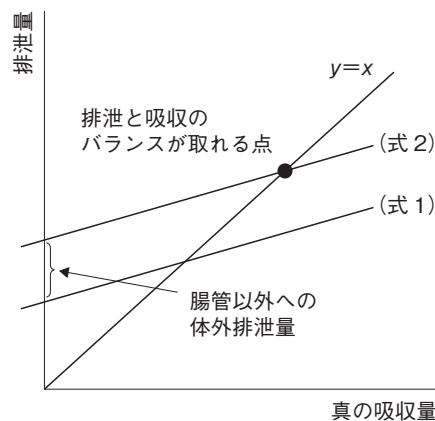


図1 亜鉛の推定平均必要量を算出するために用いた方法（模式図）

### 2-1-2. 小児（推定平均必要量、推奨量）

小児（12～17歳）の推定平均必要量設定に有用なデータは見当たらない。そこで、12～17歳の推定平均必要量は、性別及び年齢階級ごとの参照体重に基づき、体重比の0.75乗を用いて推定した体表面積比と成長因子を考慮し、成人の推定平均必要量算定の参照値から外挿した。推奨量は、個人間の変動係数を10%と見積もり、推定平均必要量に推奨量算定係数1.2を乗じた値とした。

成人の参照値の算出に用いた（図1…式2）には、精液と月経血に由来する亜鉛消失量が含まれるため、1～11歳の推定平均必要量は成人の参照値から外挿できない。平均体重16.34 kgの日本人小児において、平衡維持量を示す摂取量を3.87 mg/日とする報告がある<sup>68</sup>。体重16.34 kgの小児の体表亜鉛消失量を、体重比の0.75乗と成長因子を用いて、アメリカの成人男性（75.5 kg）の体表消失量（0.51 mg/日）<sup>69</sup>から外挿すると、0.16 mg/日となる。平衡維持摂取量3.87 mg/日と体

表消失量 0.16 mg/日を合わせた 4.03 mg/日を 1～11 歳の推定平均必要量の参照値とした。以上より、1～11 歳の推定平均必要量は、体重 16.34 kg と 1～11 歳の性別及び年齢階級ごとの参照体重に基づき、体重比の 0.75 乗と成長因子を用いて 4.03 mg/日から外挿した。推奨量は、個人間の変動係数を 10% と見積もり、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じた値とした。

### 2-1-3. 妊婦・授乳婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

妊婦の血清中亜鉛濃度は、初期 72.7  $\mu\text{g/dL}$ 、中期 63.8  $\mu\text{g/dL}$ 、後期 62.1  $\mu\text{g/dL}$ 、出産時 63.3  $\mu\text{g/dL}$  であり、妊娠期間が進むにつれて低下する<sup>79)</sup>。このことから妊娠に伴う付加量が必要と判断される。そこで、妊娠期間中の亜鉛の平均蓄積量 (0.40 mg/日)<sup>80)</sup> を非妊娠女性の吸収率 (27%<sup>67)</sup>) で除して得られる 1.48 mg/日を丸めた 1 mg/日を妊婦への付加量 (推定平均必要量) とした。付加量 (推奨量) は、個人間の変動係数を 10% と見積もり、1.48 mg/日に推奨量算定係数 1.2 を乗じて得られる 1.78 mg/日を丸めて 2 mg/日とした。

日本人の母乳中亜鉛濃度の平均値 (1.45 mg/日)<sup>77)</sup> と基準哺乳量 (0.78 L/日)<sup>21, 22)</sup> から母乳への亜鉛損失量は 1.13 mg/日と計算される。これを授乳婦の吸収率 (53%)<sup>81)</sup> で除すと、2.13 mg/日となる。この値が推定平均必要量に、そして個人間の変動係数を 10% と見積もり 1.2 を乗じた 2.56 mg/日が推奨量にそれぞれ相当するが、母乳中の亜鉛濃度を乳児の亜鉛欠乏予防に十分な水準に保つ観点から、共に切り上げて整数化し、3 mg/日とした。

## 2-2. 目安量の設定方法

### 2-2-1. 乳児（目安量）

アメリカ・カナダの食事摂取基準<sup>67)</sup> では、母乳中の亜鉛濃度が分娩後、日数と共に低下することから<sup>70-73)</sup>、乳児の亜鉛摂取量を、生後 1 か月 2.15 mg/日、2 か月 1.56 mg/日、3 か月 1.15 mg/日、6 か月 0.94 mg/日と算定し、0～5 か月児の目安量を 2.0 mg/日としている。日本人の母乳中亜鉛濃度にも同様の報告があり<sup>74-77)</sup>、最も例数の多い研究<sup>77)</sup> に基づくと 0～5 か月児が摂取する母乳中の亜鉛濃度は平均で 1.45 mg/L と推定できる。1.45 mg/L に基準哺乳量 (0.78 L/日)<sup>21, 22)</sup> を乗じると 1.13 mg/日となる。しかし、アメリカ・カナダの食事摂取基準を参考にして 0～5 か月児の目安量を 2.0 mg/日とした日本人の食事摂取基準 (2010 年版) 以降、日本人の乳児の亜鉛の摂取量及び欠乏状態の推定状況に関する報告がなされておらず、値を変更する根拠がないことから、2015 年版でも同様、0～5 か月児の目安量を 2.0 mg/日とする。

6～11 か月児は、離乳食からの亜鉛摂取量を考慮する必要がある。日本人の乳児及び小児の離乳食と乳児用調製粉乳からの摂取量を報告した研究<sup>78)</sup> より、6～11 か月児の離乳食と乳児用調製粉乳からの亜鉛摂取量の平均値は 3.1 mg/日と算定できる。一方、0～5 か月児の目安量を体重比の 0.75 乗を用いて外挿し、男女の値を平均すると 2.6 mg/日となる。これら二つの値を平均すると 2.85 mg/日となる。この値を丸めて 6～11 か月児の目安量を 3 mg/日とした。

## 3. 過剰摂取の回避

亜鉛の場合、通常の食品において過剰摂取が生じる可能性はない。サプリメントや亜鉛強化食品の不適切な利用に伴って過剰摂取が生じる可能性がある。

亜鉛自体の毒性は極めて低いと考えられるが、多量の亜鉛の継続的摂取は、銅の吸収阻害による銅欠乏、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 活性の低下<sup>82)</sup>、貧血<sup>83)</sup>、汎血球減少<sup>83)</sup>、胃の不

快感<sup>84)</sup>などを起こす。18人のアメリカ人女性(25~40歳)において、亜鉛サプリメント50mg/日の12週間継続使用が血清HDLコレステロールの低下<sup>85)</sup>、10週間継続使用が血清フェリチン、ヘマトクリット、赤血球SOD活性の低下、血清亜鉛増加<sup>84)</sup>を起こしている。これらの女性の食事由来の亜鉛摂取量を19~50歳のアメリカ人女性の亜鉛摂取量の平均値(10mg/日)<sup>86)</sup>と同じとすると、総摂取量60mg/日となる。この値を亜鉛の最低健康障害発現量と考え、不確実性因子1.5<sup>67)</sup>とアメリカ・カナダの19~30歳女性の参照体重(61kg)<sup>69)</sup>で除すと0.66mg/kg体重/日となる。成人の耐容上限量は、この0.66mg/kg体重/日に性別及び年齢階級ごとの参照体重を乗じて算定した。小児、乳児、妊婦、授乳婦に対する耐容上限量は、十分な情報が見当たらないため設定しなかった。

#### 4. 生活習慣病の発症予防及び重症化予防

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る<sup>50,87)</sup>。亜鉛は、インスリンの生成、貯蔵と分泌の制御に、また、メタロチオネインや抗酸化酵素の構成元素として抗酸化作用に関わっている<sup>50-52,87)</sup>。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る<sup>88-90)</sup>。しかし、これらの研究での亜鉛投与量を日常の食事から摂取するのは不可能なので、目標量の設定は控えた。

## ③銅 (Cu)

### 1. 基本的事項

#### 1-1. 動態と代謝

##### 1-1-1. 定義と分類

銅 (copper) は原子番号 29、元素記号 Cu の、金、銀と同じく 11 族に属する遷移金属元素である。銅は、成人の生体内に約 80 mg 存在し、約 50% は筋肉や骨、約 10% は肝臓中に分布する。細胞内の過剰の銅は毒性を示すため<sup>91)</sup>、体内銅の恒常性は吸収量と排泄量の調節によって厳密に維持されている<sup>92)</sup>。なかでも肝臓を中心とした排泄系の意義は大きい<sup>93, 94)</sup>。

##### 1-1-2. 機能

銅は、約 10 種類の酵素の活性中心に結合して、エネルギー生成や鉄代謝、細胞外マトリクスの成熟、神経伝達物質の産生、活性酸素除去などに関与している<sup>95, 96)</sup>。

##### 1-1-3. 消化、吸収、代謝

食事から摂取される銅の吸収には二つの経路がある。一つは、2 価銅イオンが、divalent metal transporter 1 と結合して吸収されるもので<sup>97)</sup>、この吸収は、鉄、亜鉛と競合する<sup>64)</sup>。もう一つは、十二指腸において 2 価から 1 価に還元された銅イオンが、小腸粘膜上皮細胞の微絨毛の刷子縁膜に存在する copper transporter 1 と特異的に結合して細胞内へ取り込まれる経路である<sup>98)</sup>。吸収された銅は、門脈を経て肝臓へ取り込まれ、銅依存性酵素やアポセルロプラスミンなどへ渡される。生成したセルロプラスミンは血中へ放出される。吸収された銅の約 85% が肝臓から胆汁を介して糞便へ、5% 以下が腎臓から尿中へ排泄される。過剰の銅は、再吸収されない状態で胆汁を経て糞便へ排泄される<sup>94)</sup>。

### 1-2. 欠乏症と過剰症

銅欠乏症には、先天的な銅代謝異常であるメンケス病と後天的なものがある。メンケス病は、伴性劣性遺伝疾患であり、血液中の銅とセルロプラスミン濃度の減少、肝臓や脳の銅量の低下が起こり<sup>91)</sup>、知能低下、発育遅延、中枢神経障害が生じる。一方、後天的な銅欠乏症の原因には、摂取不足、吸収不良、必要量増加、損失増加、銅非添加の高カロリー輸液施行、低銅濃度のミルクや経腸栄養などがある<sup>96, 100)</sup>。主な欠乏症は、鉄投与に反応しない貧血、白血球減少、好中球減少、骨異常、成長障害、心血管系や神経系の異常、毛髪の色素脱失、筋緊張低下、易感染性、コレステロールや糖代謝の異常などである<sup>100, 101)</sup>。

銅過剰症のウイルソン病は、劣性遺伝疾患であり、肝臓、脳、角膜に銅が蓄積し、肝機能障害、神経障害、精神障害、関節障害、角膜のカイザー・フライシャー輪などが生じる<sup>91, 99, 102, 103)</sup>。

## 2. 欠乏の回避

### 2-1. 推定平均必要量、推奨量の設定方法

我が国に銅必要量を検討した研究がないため、アメリカ・カナダの食事摂取基準に準じて銅の食事摂取基準を設定した。アメリカ・カナダの食事摂取基準は、血漿と血小板の銅濃度、血清セルロプラスミン濃度、赤血球スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 活性を銅状態の指標としてい

る<sup>104)</sup>。これらの指標には問題点もあるが<sup>106)</sup>、これらを上回るものは見いだされていない<sup>105-107)</sup>。最近の報告もアメリカ・カナダの食事摂取基準を支持している<sup>108-110)</sup>。

### 2-1-1. 成人（推定平均必要量、推奨量）

アメリカ人男性を対象とした二つの論文（表5）<sup>111,112)</sup>は、銅状態を示す指標に変化が生じない最低銅摂取量をそれぞれ0.66 mg/日と0.79 mg/日としている。別の報告は、銅状態の維持に必要な摂取量として、0.66 mg/日では不足だが<sup>113)</sup>、摂取量を0.8 mg/日から7.5 mg/日に増やしても生化学的な指標が変動しないため<sup>114)</sup>、0.8~0.94 mg/日が適切だとしている<sup>105-107)</sup>。これらを総合して、銅の最小必要量を0.79 mg/日と推定した。0.79 mg/日の根拠となる論文<sup>112)</sup>は、対象者の体重を範囲（57~93 kg）でのみ示していることから、この値は、アメリカ人男性（18~30歳）の参照体重である76.0 kgの成人に対するものと考えた。以上より、0.79 mg/日を参照値として、性別及び年齢階級ごとの推定平均必要量を、それぞれの参照体重に基づき、体重比の0.75乗を用いて体表面積を推定する方法により算定した。推奨量は、個人間の変動係数を15%と見積もり、推定平均必要量に推奨量算定係数1.3を乗じた値とした。

高齢の経腸栄養患者では、銅欠乏症が起りやすいために、血中銅濃度の低下を生じない摂取量として1,000 kcal当たり0.6 mgを推奨する報告がある<sup>115)</sup>。しかし、健康な高齢者の推定平均必要量が成人（18~69歳）よりも高いという報告はない。そこで70歳以上においても成人と同じ方法を用いて推定平均必要量を算定した。

表5 銅摂取量と生体銅濃度との関連を調べた結果（要約）

参考文献番号	対象者特性（範囲、又は、平均±標準偏差）	銅摂取量（摂取期間）	生化学的指標
111)	男性11人 (年齢：22~35歳、 体重：57~93kg)	1.68 mg/日（24日間）	(コントロール)
		0.79 mg/日（42日間）	血漿銅濃度 = 変化なし 尿中銅排泄量 = 変化なし 唾液中銅濃度 = 変化なし SOD 活性 = 変化なし
		7.53 mg/日（24日間）	
112)	男性11人 (年齢：26±4歳、 体重：74.3±8.2kg)	0.66 mg/日（24日間）	(コントロール)
		0.38 mg/日（42日間）	血漿銅濃度 = 低下 尿中銅排泄量 = 低下 唾液中銅濃度 = 低下 SOD 活性 = 低下
		2.49 mg/日（24日間）	差なし

SOD：スーパーオキシドジスムターゼ

### 2-1-2. 小児（推定平均必要量、推奨量）

小児の銅の推定平均必要量は、性別及び年齢階級ごとの参照体重に基づき、体重比の0.75乗と成長因子を用いて、成人の値から外挿した。推奨量は、成人の場合と同様に、個人間の変動係数を15%と見積もり、推定平均必要量に推奨量算定係数1.3を乗じた値とした。



### 2-1-3. 妊婦・授乳婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

アメリカ・カナダの食事摂取基準<sup>104)</sup>では、胎児の銅保有量を13.7 mgとみなしている<sup>118)</sup>。また、妊婦ではないものの、信頼度の高い方法で測定された最近の報告によると、銅の吸収率は44～67%となっている<sup>113)</sup>。そこで、銅の吸収率を60%とみなして、 $13.7 \text{ mg} \div 280 \text{ 日} \div 0.6$ より得られる0.08 mg/日を丸めた0.1 mg/日を妊婦の付加量（推定平均必要量）とした。付加量（推奨量）は、個人間の変動係数を15%と見積もり、付加量（推定平均必要量）に推奨量算定係数1.3を乗じ、丸め処理を行って0.1 mg/日とした。

授乳婦の付加量（推定平均必要量）は、授乳期間中の日本人の母乳中銅濃度の平均値（0.35 mg/L）<sup>77)</sup>、基準哺乳量（0.78 L/日）<sup>21,22)</sup>、銅の吸収率（60%）を用いて、 $0.35 \times 0.78 \div 0.6$ より得られる0.455 mg/日を丸めた0.5 mg/日とした。付加量（推奨量）は、個人間の変動係数を15%と見積もり、推定平均必要量に推奨量算定係数1.3を乗じ、丸め処理を行って0.5 mg/日とした。

## 2-2. 目安量の設定方法

### 2-2-1. 乳児（目安量）

日本人の母乳中銅濃度が、授乳の各期において測定されている<sup>77)</sup>。この報告の各期の測定結果から母乳中の銅濃度は0～5か月0.35 mg/L、6～11か月0.16 mg/Lと算出できる。0～5か月児の目安量は、0.35 mg/Lに基準哺乳量（0.78 L/日）<sup>21,22)</sup>を乗じて得られる値を丸めて0.3 mg/日とした。6～11か月については、この期間の銅摂取量を、母乳中の銅濃度（0.16 mg/L）<sup>77)</sup>と哺乳量の平均値（0.53 L/日）<sup>116,117)</sup>、離乳食からの摂取量（0.05～0.34 mg/日）<sup>79)</sup>の中間値から、0.28 mg/日と見積もり、これを丸めた0.3 mg/日を目安量とした。

## 3. 過剰摂取の回避

銅の場合、通常の食品において過剰摂取が生じる可能性はない。サプリメントの不適切な利用に伴って過剰摂取が生じる可能性がある。

10 mg/日の銅サプリメントを12週間継続摂取しても異常を認めなかったとする報告がある<sup>119)</sup>。そこで、健康障害非発現量を10 mg/日、不確実性因子を1として、耐容上限量を10 mg/日とした。なお、欧州諸国では耐容上限量を5 mg/日としており、北米やオーストラリア・ニュージーランドでは10 mg/日としている<sup>120)</sup>。小児、乳児、妊婦、授乳婦についての報告が見当たらないので、耐容上限量は設定しなかった。

## 4. 生活習慣病の発症予防及び重症化予防

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るが<sup>106,121,122)</sup>、貧血を除いて統一した知見とはなっていない。一方、過剰の銅は、活性酸素種の生成を促進して酸化ストレスの要因となり<sup>123,124)</sup>、肥満や高血圧、糖尿病、心疾患、腎不全の悪化に関わると考えられている<sup>125,126)</sup>。以上より、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 (Mn)

### 1. 基本的事項

#### 1-1. 定義と分類

マンガン (manganese) は原子番号 25、元素記号 Mn のマンガン族元素の一つである。マンガンは、成人の体内に 12~20 mg 存在し、生体内組織及び臓器にほぼ一様に分布する<sup>127)</sup>。

#### 1-2. 機能

マンガンは、マンガンスーパーオキシドジスムターゼなどの酵素の構成、アルギナーゼなどの酵素の活性化を行っており<sup>127)</sup>、骨代謝、糖脂質代謝、運動機能、皮膚代謝等に関与する<sup>128)</sup>。ヒトのマンガン欠乏症は研究が不十分であるが、通常の食生活では起こらないと考えられている。ただし、完全静脈栄養施行患者において欠乏する可能性のある栄養素、あるいは補給を必要とする栄養素の一つとして取り上げられている<sup>129)</sup>。実験動物のマンガン欠乏症は、骨の異常、成長障害、妊娠障害などである<sup>127)</sup>。

#### 1-3. 消化、吸収、代謝

経口摂取されたマンガンは、胃で2価イオンとして溶け、腸管細胞の酸化機構で3価イオンとなって吸収される。消化管からの吸収率は3~5%程度とされる。また、マンガンは鉄と同様な系で輸送されるため、マンガン吸収量は食事の鉄含有量と反比例する<sup>127,130,131)</sup>。吸収されたマンガンは門脈を経て肝臓に運ばれ、胆汁、膵臓、腸から腸管に分泌されてその大半が排泄される。したがって、体内のマンガン量は胆汁排泄によって調節される<sup>128)</sup>。

### 2. 欠乏の回避

#### 2-1. 目安量の設定方法

マンガンの必要量を算定することを目的とした出納試験が国内外で試みられている<sup>132,133)</sup>。しかし、マンガンは吸収率が低く、大半が糞中に排泄される<sup>127)</sup>。このことから、アメリカ・カナダの食事摂取基準<sup>134)</sup>と同様に、マンガン出納を正確に検討するのは難しく、出納試験からマンガン必要量を求めるのは困難と判断した。そこで、マンガンの平衡維持量を大幅に上回ると考えられる日本人のマンガン摂取量に基づき目安量を算定した。

##### 2-1-1. 成人 (目安量)

日本人のマンガン摂取量をまとめた総説では、成人のマンガン摂取量を、男性  $3.8 \pm 0.8$  mg/日 (報告数 9) と女性  $3.8 \pm 1.4$  mg/日 (報告数 10)、陰膳法で収集した成人の食事分析に基づくマンガン摂取量を  $3.6 \pm 1.1$  mg/日 (報告数 19) とまとめている<sup>135)</sup>。また、秤量食事記録法により全国4地域で行われた報告によれば、30~69歳のマンガン摂取量の中央値は、男性 4.5 mg/日、女性 3.9 mg/日であった<sup>136)</sup>。こうしたことを踏まえ、これらの報告の中で摂取量の少なかったものを基準値として用い、総エネルギー摂取量の性差を考慮し、男性 4.0 mg/日、女性 3.5 mg/日を全年齢階級に共通の目安量とした。

## 2-1-2. 小児（目安量）

3日間のモデル献立の分析から、日本人の小児（16歳）のマンガン摂取量を男児  $6.25 \pm 1.52$  mg/日、女児  $3.97 \pm 0.96$  mg/日とする報告がある<sup>137)</sup>。また、3～6歳児のマンガン摂取量を  $1.41$  mg/日とする報告がある<sup>138)</sup>。このように測定値が大きく異なること、他に参照可能な報告が存在しないことから、小児の目安量は体重比の0.75乗と成長因子を用いて成人の目安量から外挿した。この際、基準とする体重には、それぞれの性の18～29歳の参照体重を用いた。

## 2-1-3. 乳児（目安量）

日本人女性約4,000人を対象とした研究では<sup>77)</sup>、母乳中のマンガン濃度は出産後11～20日間が最も高く、出産後1日～1年は  $8 \sim 25$   $\mu\text{g/L}$ であった。一方、アメリカの健康な女性の母乳中マンガン濃度は、出産1か月後まで  $3.7$   $\mu\text{g/L}$ であり、その後減少して、3か月後までが  $1.98$   $\mu\text{g/L}$ と報告されている<sup>139,140)</sup>。このように、母乳中のマンガン濃度は地域及び人種によって異なるため<sup>141)</sup>、目安量の算定には日本人女性の母乳中濃度の平均値を用いた。

日本人の母乳中マンガン濃度の平均値 ( $11$   $\mu\text{g/L}$ )<sup>77)</sup> に0～5か月児の基準哺乳量 ( $0.78$  L/日)<sup>21,22)</sup> を乗じて得られる  $8.6$   $\mu\text{g/日}$ を丸めて、目安量を  $0.01$  mg/日とした。6～11か月児の目安量には、離乳食からのマンガン摂取量を考慮した。日本人の乳児及び小児の離乳食からの栄養素摂取量を月齢別に報告した研究<sup>78)</sup> より、6～11か月児の離乳食由来のマンガン摂取量は  $0.44$  mg/日と算定できる。母乳中のマンガン濃度 ( $11$   $\mu\text{g/L}$ ) と6～11か月児の哺乳量 ( $0.53$  L/日)<sup>116,117)</sup> から母乳由来の摂取量は  $5.8$   $\mu\text{g/日}$ となり、離乳食からの摂取量に加えると  $0.446$  mg/日となる。この値を丸めて6～11か月児の目安量を  $0.5$  mg/日とした。

## 2-1-4. 妊婦・授乳婦（目安量）

妊娠に伴うマンガン付加量を算定するために必要な胎児のマンガン濃度の情報は不足している。また、胎児の発育に問題ないとされる日本人妊婦の目安量を設定するのに十分な摂取量データもないことから、非妊娠時の目安量を適用することとした。

母乳中のマンガン濃度 ( $11$   $\mu\text{g/L}$ )<sup>77)</sup>、基準哺乳量 ( $0.78$  L/日)<sup>21,22)</sup>、マンガン吸収率 ( $3 \sim 5\%$ )より、授乳に伴うマンガン損失に見合う摂取量は、 $[11 \mu\text{g/L} \times 0.78 \text{ L/日} \div (0.03 \sim 0.05) = 172 \sim 286 \mu\text{g/日}]$ と算出できる。この値は成人女性の目安量 ( $3.5$  mg/日)に比較して著しく小さいので、授乳によるマンガンの損失は無視できると考え、非授乳時の目安量を適用することとした。

## 3. 過剰摂取の回避

マンガンの場合、厳密な菜食など特異な食事形態、及びサプリメントの不適切な利用に伴って過剰摂取が生じる可能性がある。

穀類、豆類、木の実などを中心とした食事では、マンガン摂取量が最大で  $10.9$  mg/日に達すると推定される<sup>142)</sup>。同様に、菜食主義者では最大  $13 \sim 20$  mg/日のマンガン摂取量が起こりうる<sup>143)</sup>。また、アメリカ人でのマンガンの健康障害非発現量は  $11$  mg/日と推定されている<sup>135)</sup>。一方、47人の女性に  $15$  mg/日のマンガンを25日間投与した研究では血清マンガン濃度が有意に上昇している<sup>132)</sup>。完全静脈栄養によって  $2.2$  mg/日のマンガンを23か月間投与された症例では、血中マンガン濃度の有意な上昇とマンガンの脳蓄積が生じ、パーキンソン病様の症状が現れている<sup>144)</sup>。この症例のマンガンの曝露は食事由来ではないので単純比較できないが、マンガンの過剰摂取による健康

障害は無視できない。

これらより、日本人における報告はないものの、健康障害非発現量を 11 mg/日と推定し、不確実性因子を 1 として、11 mg/日を成人の耐容上限量とした。なお、設定根拠とその信頼度の問題から、小児における耐容上限量は設定しなかった。

#### **4. 生活習慣病の発症予防及び重症化予防**

通常の食品の範囲内でのマンガン摂取量の増減が生活習慣病の発症予防及び重症化予防に関連するという報告は見当たらない。

## ⑤ヨウ素（I）

### 1. 基本的事項

#### 1-1. 定義と分類

ヨウ素（iodine）は原子番号 53、元素記号 I のハロゲン元素の一つである。人体中ヨウ素の 70～80% は甲状腺に存在し、甲状腺ホルモンを構成する。

#### 1-2. 機能<sup>145)</sup>

ヨウ素を含む甲状腺ホルモンは、生殖、成長、発達等の生理的プロセスを制御し、エネルギー代謝を亢進させる。また、甲状腺ホルモンは、胎児の脳、末梢組織、骨格などの発達と成長を促す。慢性的なヨウ素欠乏は、甲状腺刺激ホルモン（TSH）の分泌亢進、甲状腺の異常肥大、又は過形成（いわゆる甲状腺腫）を起し、甲状腺機能を低下させる。妊娠中のヨウ素欠乏は、死産、流産、胎児の先天異常及び胎児甲状腺機能低下（先天性甲状腺機能低下症）を招く。重度の先天性甲状腺機能低下症は全般的な精神遅滞、低身長、嚥下、瘻直を起す。重度の神経学的障害を伴わず、甲状腺の萎縮と線維化を伴う粘液水腫型胎生甲状腺機能低下症を示すこともある。

#### 1-3. 消化、吸収、代謝

摂取されたヨウ素は、化学形態とは無関係に、消化管でほぼ完全に吸収される<sup>146)</sup>。ヨウ素の多くは、血漿中でヨウ化物イオンとして存在し、能動的に甲状腺に取り込まれる。甲状腺に取り込まれたヨウ化物イオンは、酸化、チログロブリンのチロシン残基への付加、プロテアーゼの作用による遊離、ペルオキシダーゼによる重合を経て甲状腺ホルモンとなる<sup>147,148)</sup>。甲状腺ホルモンから遊離したヨウ素、及び血漿中ヨウ素は、最終的にその 90% 以上が尿中に排泄される。このため、尿中ヨウ素は直近のヨウ素摂取量のよい指標である<sup>149)</sup>。

### 2. 欠乏の回避

#### 2-1. 推定平均必要量、推奨量の設定方法

後述のとおり、日本人のヨウ素の摂取量と摂取源は特異的なので、欧米の研究結果を参考にするのは問題かもしれない。しかし、日本人において、推定平均必要量の算定に有用な報告がないため、欧米の研究結果に基づき成人と小児の推定平均必要量と推奨量を算定した。

##### 2-1-1. 成人（推定平均必要量、推奨量）

適切なヨウ素の状態では、甲状腺のヨウ素蓄積量と逸脱量は等しく、ヨウ素濃度は一定となるので、甲状腺へのヨウ素蓄積量を必要量とみなせる。アメリカの 18 人の成人男女（平均年齢 26 歳、平均体重 78.2 kg）を対象とした報告は、甲状腺へのヨウ素蓄積量（平均±標準偏差）を  $96.5 \pm 39.0 \mu\text{g}/\text{日}$  としている<sup>150)</sup>。274 人の男女（年齢と体重が未記載）を対象としたアメリカの研究は、ヨウ素蓄積量の平均値を  $91.2 \mu\text{g}/\text{日}$  と報告している<sup>151)</sup>。体格を考慮すると、これらの値は日本人にはやや大きい。ヨウ素不足による健康障害の重篤さを考慮し、 $91.2 \mu\text{g}/\text{日}$  と  $96.5 \mu\text{g}/\text{日}$  の中間値を丸めた  $95 \mu\text{g}/\text{日}$  を成人（男女共通）の推定平均必要量とした。

上記 1 番目の研究<sup>150)</sup> から個人間変動を推定することは困難だが、アメリカ・カナダの食事摂取基準では、変動係数 ( $39.0/96.5=0.40$ ) の半分 (0.2) を個人間変動としている<sup>149)</sup>。この考え方に

従い、推奨量は、個人間の変動係数を 20% と見積もり、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.4 を乗じた値を丸めて 130  $\mu\text{g}/\text{日}$  とした。

### 2-1-2. 小児（推定平均必要量、推奨量）

小児については根拠となるデータがない。そのため、18~29 歳における男女それぞれの参照体重と当該年齢の参照体重の比の 0.75 乗と成長因子を用いて、成人の推定平均必要量を外挿した上で、男女の値の平均値をもって推定平均必要量とした。推奨量は、個人間の変動係数を 20% と見積もり、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.4 を乗じた値とした。

### 2-1-3. 妊婦・授乳婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

妊婦について推定平均必要量を算定し得る日本人のデータは見当たらない。欧米のデータによれば、新生児の甲状腺内ヨウ素量は 50~100  $\mu\text{g}$  であり、その代謝回転はほぼ 100%/日である<sup>157)</sup>。そこで、中間値である 75  $\mu\text{g}/\text{日}$  を採用し、これを妊婦への付加量（推定平均必要量）とした。非妊娠女性の推定平均必要量にこの付加量を加えると 170  $\mu\text{g}/\text{日}$  になるが、5 人の妊婦を対象とした試験では、出納を維持できる摂取量を約 160  $\mu\text{g}/\text{日}$  と報告している<sup>158)</sup>。付加量（推奨量）は、個人間の変動係数を 20% と見積もり、付加量（推定平均必要量）に推奨量算定係数 1.4 を乗じ、110  $\mu\text{g}/\text{日}$  とした。

日本人の母乳中ヨウ素濃度が諸外国に比較して高いことから、授乳で失われるヨウ素が相当な量に及ぶ場合があると推定できる。しかし、高い母乳中のヨウ素濃度は授乳婦の高ヨウ素摂取に起因しており、高ヨウ素濃度の母乳分泌に対応して、授乳婦がヨウ素摂取量を増やす必要はない。そこで、授乳に必要なヨウ素は 0~5 か月児の目安量である 100  $\mu\text{g}/\text{日}$  と考え、ヨウ素の吸収率を 100% と仮定して、100  $\mu\text{g}/\text{日}$  を付加量（推定平均必要量）とした。そして、付加量（推奨量）は、個人間の変動係数を 20% と見積もり、付加量（推定平均必要量）に推奨量算定係数 1.4 を乗じ、140  $\mu\text{g}/\text{日}$  とした。

なお、WHO は妊婦と授乳婦に関して、ヨウ素の推奨摂取量を 250  $\mu\text{g}/\text{日}$  としている<sup>159)</sup>。

## 2-2. 目安量の設定方法

### 2-2-1. 乳児（目安量）

日本の母乳中ヨウ素濃度に関して、77~3,971  $\mu\text{g}/\text{L}$  ( $n=39$ 、中央値 172  $\mu\text{g}/\text{L}$ ) という報告<sup>152)</sup>、あるいは、83~6,960  $\mu\text{g}/\text{L}$  ( $n=33$ 、中央値 207  $\mu\text{g}/\text{L}$ ) とする報告<sup>153)</sup> がある。これら 2 報告の中央値の平均値 (189  $\mu\text{g}/\text{L}$ ) は、日本人の母乳中ヨウ素濃度の代表値とみなせる。しかし、この値と 0~5 か月児の基準哺乳量 (0.78 L/日)<sup>21,22)</sup> の積である 147  $\mu\text{g}/\text{日}$  は、アメリカ・カナダの食事摂取基準における 0~6 か月児の目安量 (110  $\mu\text{g}/\text{日}$ )<sup>149)</sup> を大きく上回っており、日本の乳児の目安量には高過ぎると判断した。そこで、日本の 0~5 か月児の目安量は、アメリカ・カナダの食事摂取基準における 0~6 か月児の目安量と日本とアメリカの乳児の体格差を考慮して 100  $\mu\text{g}/\text{日}$  とした。なお、WHO は、ベルギーで行われた 1 か月児の出納試験に基づき、乳児の必要量を 90  $\mu\text{g}/\text{日}$ <sup>154)</sup> としている。

6~11 か月児では、母乳に加えて離乳食からのヨウ素摂取が加わる。しかし、離乳食からのヨウ素摂取量は成人同様に大きく変動しており、一つの値に集約することは困難である<sup>155,156)</sup>。そこで、6~11 か月児に関しては、0~5 か月児の目安量 (100  $\mu\text{g}/\text{日}$ ) を体重比の 0.75 乗を用いて外挿

し、男女の値の平均値を目安量とした。

### 3. 過剰摂取の回避

#### 3-1. 日本人のヨウ素摂取量

ヨウ素は海藻類、特に昆布に高濃度で含まれるため、日本人は世界でもまれな高ヨウ素摂取の集団である。日本人のヨウ素摂取量は、献立の分析<sup>160)</sup>、尿中ヨウ素濃度<sup>161, 162)</sup>、海藻消費量<sup>163)</sup>の三方向から検討されてきた。献立の分析、及び尿中ヨウ素濃度の測定からは、500 µg/日未満の摂取の中に間欠的に2 mg/日以上、場合によっては10 mg/日に近い高ヨウ素摂取が出現すること、海藻消費量の検討からは1.2 mg/日という平均摂取量が推定される。また、日本人のヨウ素摂取量に関するレビューは、平均で1~3 mg/日という値を提示している<sup>164)</sup>。以上から、日本人のヨウ素摂取量は、昆布製品などの海藻類をあまり含まない食事からの500 µg/日未満を基本として、間欠的に摂取される海藻類を多く含む食事分が加わり、平均で1~3 mg/日になると推定できる。なお、食事調査と食品成分表を用いて日本人のヨウ素摂取を検討した最近の報告も、この推定を支持している<sup>165, 166)</sup>。

#### 3-2. 耐容上限量の設定方法

##### 3-2-1. 成人（耐容上限量）

日常的にヨウ素を過剰摂取すると、甲状腺でのヨウ素の有機化反応が阻害されるが、甲状腺へのヨウ素輸送が低下する“脱出 (escape)”現象が起これ、甲状腺ホルモンの生成量は正常範囲に維持される<sup>167)</sup>。日本人の場合は、ヨウ素摂取の形態が極めて特異的であり、恐らく脱出現象が成立し、ヨウ素過剰摂取の影響を受けにくいと考えられる。しかし、脱出現象が成立していても、大量にヨウ素を摂取すれば、甲状腺ホルモン合成量は低下し、軽度の場合には甲状腺機能低下、重度の場合には甲状腺腫が発生する<sup>149)</sup>。

連日1.7 mg/日のヨウ素を摂取した人に甲状腺機能低下が生じることから、アメリカ・カナダの食事摂取基準は成人のヨウ素の耐容上限量を1.1 mg/日としている<sup>149)</sup>。実際、中国やアフリカでは、飲料水からの1.5 mg/日を超えるヨウ素摂取が甲状腺腫のリスクを高めている<sup>168, 169)</sup>。一方、日本人のヨウ素摂取量は、前述のように、平均1~3 mg/日だと推定できるが、甲状腺機能低下や甲状腺腫の発症は極めてまれである。これより、日本の一般成人に限定すれば、3 mg/日をヨウ素摂取の最大許容量、すなわち健康障害非発現量とみなせると判断した。健康障害非発現量から耐容上限量を設定する場合、集団における摂取量のばらつき（分布幅）を考慮しなくてはならないが、3.0 mg/日が一般集団についての推定値であることから不確実性因子を1とすると、耐容上限量は3.0 mg/日と試算できる。

ところで、日本の報告では、主に昆布だし汁からのヨウ素28 mg/日の約1年間の摂取事例<sup>170)</sup>、昆布チップ1袋を約1か月食べ続けた事例<sup>171)</sup>など、明らかに特殊な昆布摂取が行われた場合に甲状腺機能低下や甲状腺腫が認められている。日本の健康な人を対象にした実験では、昆布から35~70 mg/日のヨウ素（乾燥昆布15~30 g）を10人が7~10日間摂取した場合に血清TSHの可逆的な上昇<sup>172)</sup>、27 mg/日のヨウ素製剤を28日間摂取した場合に甲状腺機能低下と甲状腺容積の可逆的な増加が生じている<sup>173)</sup>。これらを最低健康障害発現量と考え、不確実性因子10を用いると、耐容上限量はそれぞれ2.8、3.5、2.7 mg/日と試算できる。

一方、北海道住民を対象にした疫学調査では、尿中濃度から10 mg/日を上回るヨウ素摂取があ

ると推定できる集団において、甲状腺機能低下の発生率が上昇している<sup>174,175)</sup>。ただし、この調査は、尿中ヨウ素濃度の測定が1回であるので、この調査結果より耐容上限量を算定するのは困難と考えられる。

以上、健康障害非発現量、若しくは最低健康障害発現量に基づいて試算した耐容上限量がいずれも3.0 mg/日付近になることから、成人のヨウ素の耐容上限量は一律3.0 mg/日とした。

なお、この耐容上限量は、習慣的なヨウ素摂取に適用されるものである。また、海藻類を食べない集団のヨウ素摂取量が平均で73 µg/日に過ぎないと報告されていることから<sup>176)</sup>、継続的な海藻類の摂取忌避はヨウ素不足につながるといえる。

### 3-2-2. 小児（耐容上限量）

世界各地の6～12歳の小児を対象にした研究では、尿中ヨウ素濃度からヨウ素摂取量の平均値が741 µg/日と推定される北海道沿岸部の学童の甲状腺容積が他地域に比較して有意に大きいことから、ヨウ素摂取量が500 µg/日を超えると、ヨウ素過剰摂取の影響が生じると報告している<sup>177)</sup>。そこで、小児（6～11歳）の耐容上限量を男女共500 µg/日とした。

1～5歳は、6～7歳の耐容上限量（500 µg/日）を体重比の0.75乗を用いて外挿し、男女の値の平均値を耐容上限量とした。12～17歳は、10～11歳の耐容上限量（500 µg/日）と18歳以上の耐容上限量（3 mg/日）を考慮し、12～14歳を1.2 mg/日、15～17歳を2 mg/日とした。なお、成人の場合と同様に、これらの耐容上限量は平均的な摂取に適用されるものであり、耐容上限量を超える高ヨウ素摂取の週2回程度の出現は問題のないことを付記する。

### 3-2-3. 乳児（耐容上限量）

日本と同様に海藻類の消費が多い韓国において、未熟児として出生し、母乳からのヨウ素摂取量が100 µg/kg/日を超える乳児に血清の甲状腺ホルモン濃度の低下とTSH濃度の上昇が観察されている<sup>178)</sup>。これより、100 µg/kg/日を乳児におけるヨウ素の最低健康障害発現量と考え、不確実性因子を3として、33 µg/kg/日を乳児の耐容上限量の参照値とした。参照値に参照体重を乗じると、0～5か月の男児208 µg/日、女児195 µg/日、6～11か月の男児290 µg/日、女児267 µg/日と算定されるが、韓国の論文が少数例の未熟児を対象としていることを考慮し、これら四つの値を平均した240 µg/日を丸めた250 µg/日を全ての乳児の耐容上限量とした。この耐容上限量は平均的な摂取に適用されるが、新生児期はヨウ素に対する感受性が特に高いことから<sup>179)</sup>、母親の耐容上限量を超えるヨウ素摂取がもたらす高ヨウ素濃度の母乳の摂取には注意すべきである。

### 3-2-4. 妊婦・授乳婦（耐容上限量）

甲状腺機能低下を示した日本の新生児に関して、母親の妊娠中のヨウ素摂取量を1.9～4.3 mg/日とする報告がある<sup>180,181)</sup>。しかし、この報告は、摂取量の推定法の詳細が明確でなく、妊婦の耐容上限量を策定する根拠としての信頼性は低い。一方、ヨウ素に特化した食物摂取頻度調査票を用いて、500人を超える妊婦と授乳婦のヨウ素摂取量を検討した研究が、健康な妊産婦のヨウ素摂取量の75パーセントイル値を1.4～1.7 mg/日としていることから<sup>182)</sup>、妊産婦のヨウ素摂取量は一般成人と大きく変わらないと推定できる。ヨウ素に起因する新生児の甲状腺機能低下はまれであるが、胎児はヨウ素過剰への感受性が高いと考えられるため<sup>179)</sup>、妊婦は非妊娠時よりもヨウ素の過剰摂取に注意する必要がある。そこで妊婦の耐容上限量は、非妊娠時の耐容上限量（3 mg/日）に不確



実性因子 1.5 を用いて 2 mg/日とした。

授乳婦に関しては、情報が不足しており、非授乳時と異なる耐受上限量の設定は見合わせたが、間欠的な高ヨウ素摂取の頻度は非授乳時よりも少ないことが望ましいことを付記する。

#### 4. ヨウ素蓄積を阻害する物質・食品

食品には、甲状腺へのヨウ素蓄積を阻害し、甲状腺腫を起こすことがあるゴイトロゲンといわれる化学物質を含むものがある。ゴイトロゲンには、アブラナ科植物などに含まれるチオシアネート、豆類に含まれるイソフラボンなどがある<sup>148,183)</sup>。大豆製品にはイソフラボンを高濃度に含むものがあるため、大豆製品の多食はヨウ素の体内利用に影響するかもしれない。しかし、ヒトを対象にして、大豆製品摂取がヨウ素状態に及ぼす影響を検討した研究はない。したがって、耐受上限量の設定において、大豆製品摂取の影響は考慮しなかった。

#### 5. 生活習慣病の発症予防及び重症化予防

日本人を対象にして海藻類摂取状況と甲状腺がん発症との関連を検討した報告では、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、特に乳頭がん発症リスクが有意に上昇していた<sup>184)</sup>。

#### 6. 今後の課題

他国に比べて摂取量が著しく多い日本人におけるヨウ素の習慣的な摂取量分布並びに健康影響に関するデータが必要である。

## ⑥セレン (Se)

### 1. 基本的事項

#### 1-1. 定義と分類

セレン (selenium) は原子番号 34、元素記号 Se の第 16 族元素の一つである。セレン含有量の高い食品は魚介類であり、植物性食品と畜産物のセレン含有量は、それぞれ土壌と飼料中のセレン含有量に依存して変動する<sup>185)</sup>。

#### 1-2. 機能

セレンは、含セレンたんぱく質の形態で生理機能を発現し、抗酸化システムや甲状腺ホルモン代謝において重要である。ゲノム解析の結果、ヒトには 25 種類の含セレンたんぱく質の存在が明らかにされている<sup>186)</sup>。代表的な含セレンたんぱく質は、グルタチオンペルオキシダーゼ、ヨードチロニン脱ヨウ素酵素、チオレドキシニンレダクターゼなどである。セレン欠乏症は、心筋障害を起こす克山病 (Keshan disease)<sup>187-189)</sup>、カシン・ベック病 (Kashin-Beck disease)<sup>190)</sup> などに関与している。また、完全静脈栄養中に、血漿セレン濃度の著しい低下 ( $9 \mu\text{g/L}$ )、下肢筋肉痛、皮膚の乾燥・薄片状などを生じた症例<sup>191)</sup>、心筋障害を起こして死亡した症例<sup>192)</sup> などが報告され、セレン欠乏症と判断された。類似症例は日本でも報告されている<sup>193)</sup>。

#### 1-3. 消化、吸収、代謝

食品中のセレンの多くは、セレノメチオニン、セレノシスチンなどの含セレンアミノ酸の形態で存在する。遊離の含セレンアミノ酸は 90% 以上が吸収されることが示されており、食事中セレンも同程度に吸収されると考えられる<sup>186)</sup>。尿中セレン濃度がセレン摂取量と強く相関することから<sup>194)</sup>、セレンの恒常性は吸収ではなく、尿中排泄によって維持されると考えられる。

血漿/血清セレン濃度もセレン摂取量と強く相関する。世界 13 地域のセレン摂取量と血清セレン濃度の一覧<sup>195)</sup> を用いると、セレン摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{日} : Y$ ) と血清セレン濃度 ( $\mu\text{g}/\text{L} : X$ ) との間には、回帰式 [ $Y=0.672X+2$  (相関係数=0.91)] が得られる。したがって、個人又は集団の平均的なセレン摂取量を血漿/血清セレン濃度から推定することができる。

### 2. 欠乏の回避

#### 2-1. 推定平均必要量、推奨量の設定方法

克山病のような欠乏症の予防という立場で推定平均必要量と推奨量の設定を行った。

##### 2-1-1. 成人 (推定平均必要量、推奨量)

体内の含セレンたんぱく質生成量は、セレン摂取量と強く相関するが、摂取量が一定量を超えると平衡状態となる<sup>186)</sup>。血漿グルタチオンペルオキシダーゼはセレン摂取量との関係がよく研究されている。中国のセレン欠乏地域での介入研究では、平均体重 60 kg の男性において、血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性値は、セレン摂取量  $41 \mu\text{g}/\text{日}$  ではほぼ飽和している<sup>196)</sup>。アメリカ・カナダの食事摂取基準は、ニュージーランドの介入研究<sup>197)</sup> のデータを再解析すると  $38 \mu\text{g}/\text{日}$  が飽和に必要な最小のセレン摂取量となることから、中国のデータ (体重 76 kg に換算すると  $52 \mu\text{g}/\text{日}$ ) との平均値である  $45 \mu\text{g}/\text{日}$  を成人のセレンの推定平均必要量としている<sup>198)</sup>。しかし、WHO

は、セレン欠乏症予防に血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性値の飽和は必要でなく、飽和値の2/3を与えるセレン摂取量を必要量としている<sup>199)</sup>。

セレン摂取量が少なく、住民の血漿や赤血球のグルタチオンペルオキシダーゼ活性値が未飽和の地域は幾つか存在するが<sup>200-202)</sup>、それらの地域にセレン欠乏症は出現していない。したがって、セレン欠乏症予防の観点からは、必要量は、WHOの言う血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性値が飽和値の2/3となるときのセレン摂取量で十分と考えられる。WHOは中国のデータ<sup>196)</sup>に基づいて、血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性値とセレン摂取量との間に回帰式 ( $Y=2.19X+13.8$ ) を作成した<sup>199)</sup>。ここで、 $Y$ は血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性値の飽和値を100としたときの相対値、 $X$ はセレン摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{日}$ ) である。この式より、 $Y=66.7$ 、すなわち活性値が飽和値の2/3となるときのセレン摂取量は、 $24.2 \mu\text{g}/\text{日}$  [( $66.7-13.8$ )/2.19] となる。この値を参照値と考え、性別及び年齢階級ごとの推定平均必要量を、中国の対象者の平均体重を60 kgと推定し、体重比の0.75乗を用いて外挿した。

推奨量は、個人間の変動係数を10%と見積もり、推定平均必要量に推奨量算定係数1.2を乗じた値とした。

### 2-1-2. 小児（推定平均必要量、推奨量）

小児の推定平均必要量の根拠となるデータは不十分である。そこで、小児の性別及び年齢階級ごとの推定平均必要量は、成人の推定平均必要量の参照値 ( $24.2 \mu\text{g}/\text{日}$ ) の基になった推定体重 (60 kg) と小児の性別及び年齢階級ごとの参照体重に基づき、体重比の0.75乗と成長因子を用いて、 $24.2 \mu\text{g}/\text{日}$ から外挿した。推奨量は、個人間の変動係数を10%と見積もり、推定平均必要量に推奨量算定係数1.2を乗じた値とした。

### 2-1-3. 妊婦・授乳婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

セレンの栄養状態が適切であれば、体重1 kg当たりのセレン含有量は約  $250 \mu\text{g}$  と推定されている<sup>204)</sup>。最近の日本の出生時体重の平均値である約3 kgの胎児を出産する妊婦の場合、胎盤（胎児の約6分の1の重量）を合わせた約3.5 kgに対して必要なセレンは約  $900 \mu\text{g}$  となる。さらに、セレンは血液にも  $170\sim 198 \mu\text{g}/\text{L}$ （平均  $184 \mu\text{g}/\text{L}$ ）含まれており<sup>205)</sup>、妊娠中に生じる血液体積の30~50%の増加についても考慮する必要がある。体重当たりの血液量を  $0.075 \text{L}/\text{kg}^7)$  とすると、18~49歳女性の参照体重の平均値に相当する体重51.8 kgの女性で1.2~1.9 Lの血液増加になるので、これに血液中セレン濃度を乗じると血液増加に伴って必要となるセレンは約  $300 \mu\text{g}$  となる。したがって、両者を合わせた約  $1,200 \mu\text{g}$  が妊娠に伴って必要なセレン量となる。食事中セレンの吸収率を90%<sup>186)</sup>、妊娠期間280日として1日当たりの量 ( $1,200 \mu\text{g}/0.9/280$  日) を算定し、丸め処理を行った  $5 \mu\text{g}/\text{日}$  を妊婦における付加量（推定平均必要量）とした。また、付加量（推奨量）は、個人間の変動係数を10%と見積もり、付加量（推定平均必要量）に推奨量算定係数1.2を乗じた値とした。

日本人の母乳中セレン濃度の代表値 ( $17 \mu\text{g}/\text{L}$ )<sup>77)</sup>、基準哺乳量 ( $0.78 \text{L}/\text{日}$ )<sup>21, 22)</sup>、食品中セレンの吸収率 (90%)<sup>186)</sup> に基づき、 $15 \mu\text{g}/\text{日}$  ( $17 \times 0.78/0.90$ ) を授乳婦における付加量（推定平均必要量）とした。付加量（推奨量）は、個人間の変動係数を10%と見積もり、付加量（推定平均必要量）に推奨量算定係数1.2を乗じ、丸め処理を行って  $20 \mu\text{g}/\text{日}$  とした。

## 2-2. 目安量の設定方法

### 2-2-1. 乳児（目安量）

日本人の母乳中セレン濃度に関する研究は互いに近似した値を報告している。これらの中で、4,000人以上を対象とした報告<sup>77)</sup>の平均値（17  $\mu\text{g/L}$ ）を日本人の母乳中セレン濃度の代表値とした。0～5か月児の目安量は、母乳中のセレン濃度（17  $\mu\text{g/L}$ ）に基準哺乳量（0.78 L/日）<sup>21, 22)</sup>を乗じ、丸め処理を行って15  $\mu\text{g/日}$ とした。

3か月目から人工栄養と離乳食に移行していった12か月児の血漿セレン濃度は、母乳のみの12か月児と有意差がない<sup>203)</sup>。そこで、6～11か月児の目安量は、体重比の0.75乗を用いて、0～5か月児の目安量（13.3  $\mu\text{g/日}$ ）から外挿し、男女の値の平均値に丸め処理を行って15  $\mu\text{g/日}$ を目安量とした。

## 3. 過剰摂取の回避

セレンの場合、通常の食品において過剰摂取が生じる可能性は低い。サプリメントの不適切な利用に伴って過剰摂取が生じる可能性がある。

### 3-1. 耐容上限量の設定方法

#### 3-1-1. 成人・小児（耐容上限量）

慢性セレン中毒で最も高頻度の症状は、毛髪と爪の脆弱化・脱落である<sup>186, 206)</sup>。その他の症状には、胃腸障害、皮疹、呼気にんにく臭、疲労、過敏、神経系異常がある<sup>186, 206-208)</sup>。誤飲や自殺目的でグラム単位のセレンを摂取した場合の急性中毒症状は、重症の胃腸障害、神経障害、呼吸不全症候群、心筋梗塞、腎不全などである<sup>209-212)</sup>。

食品のセレン濃度が高い中国湖北省恩施地域において、脱毛や爪の形態変化を伴うセレン中毒が認められた。5人の中毒患者（平均体重60 kg）の中で最も少ないセレン摂取量は、血中セレン濃度から913  $\mu\text{g/日}$ と推定された。その後の再調査では、5人全員がセレン中毒から回復しており、血中セレン濃度から推定されたセレン摂取量は800  $\mu\text{g/日}$ だった。この結果から、毛髪と爪の脆弱化・脱落を指標にした場合、最低健康障害発現量は913  $\mu\text{g/日}$ （15.2  $\mu\text{g/kg}$  体重/日）、健康障害非発現量は800  $\mu\text{g/日}$ （13.3  $\mu\text{g/kg}$  体重/日）であると理解できる<sup>213)</sup>。アメリカのワイオミング州と南ダコタ州の牧場において、家畜にセレン過剰症が出現したが、労働者にセレン中毒症状は認められなかった。対象者142人のセレン摂取量は最大で724  $\mu\text{g/日}$ だった<sup>214)</sup>。このことは、毛髪と爪の脆弱化・脱落を慢性セレン中毒の指標とした場合のセレンの健康障害非発現量（800  $\mu\text{g/日}$ ）が妥当であることを示している。

以上より、成人と小児のセレンの耐容上限量は、最低健康障害非発現量（13.3  $\mu\text{g/kg}$  体重/日）に不確実性因子2を適用した6.7  $\mu\text{g/kg}$  体重/日を参照値とし、これに性別及び年齢階級ごとの参照体重を乗じて設定した。

#### 3-1-2. 乳児（耐容上限量）

アメリカ・カナダの食事摂取基準では、母乳中のセレン濃度が60  $\mu\text{g/L}$ であっても、乳児にセレンによる健康障害が認められなかったという研究<sup>215, 216)</sup>があることから、これに哺乳量を乗じて得られた47  $\mu\text{g/日}$ を乳児の耐容上限量としている<sup>198)</sup>。しかし、これらの研究の一つには、毛髪と爪のセレン中毒症状がごく少数例観察されている<sup>216)</sup>。乳児の耐容上限量を算定するための情報

は不足していると判断し、設定を見合わせることにした。

### 3-1-3. 妊婦・授乳婦（耐容上限量）

妊婦・授乳婦の耐容上限量に関しては有効な情報がないので、設定は見合わせた。

## 4. 生活習慣病の発症予防及び重症化予防

### 4-1. 糖尿病との関連

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平均 4.5 年間投与したアメリカの介入研究において、対象者を血清セレン濃度に基づいて 3 群に分けて検討すると、セレン濃度が最も高い (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ている<sup>217)</sup>。先に示した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、血清セレン濃度が 121.6  $\mu\text{g}/\text{L}$  の人は、セレン摂取量が 84  $\mu\text{g}/\text{日}$  であり、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 284  $\mu\text{g}/\text{日}$  となる。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認められている<sup>218, 219)</sup>。

### 4-2. その他の疾患との関連

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、コホート内で血清又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る<sup>220)</sup>。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る<sup>221)</sup>。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る<sup>222)</sup>。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）の関連が U 字型であることを示している<sup>223, 224)</sup>。

## ⑦クロム (Cr)

### 1. 基本的事項

#### 1-1. 定義と分類

クロム (chromium) は原子番号 24、元素記号 Cr のクロム族元素の一つである。通常の食事から摂取されるクロムは 3 価クロムと考えられる。ここで扱うクロムは、特に断らない限り 3 価クロムである。

#### 1-2. 機能

クロム投与動物の組織に存在し、インスリン作用を増強するクロモデュリンと呼ばれるオリゴペプチドには、四つの 3 価クロムイオンが結合している<sup>225,226)</sup>。クロモデュリンの主な役割は、インスリンによって活性化されるインスリン受容体のチロシンキナーゼ活性の維持である<sup>226)</sup>。クロムが結合していないアポ型クロモデュリンにはこの能力がないため、クロムが欠乏するとインスリン作用が低下し、耐糖能低下が生じると考えられる。

しかし、実験動物に低クロム飼料を投与しても糖代謝異常は全く観察できない<sup>227)</sup>。また、ヒトの糖代謝改善に必要なクロムの量は、食事からの摂取量を大きく上回っている<sup>228)</sup>。これらのことから、クロムによる糖代謝の改善は薬理作用に過ぎず、クロムは必須の栄養素ではないという説も展開されている<sup>227,228)</sup>。

#### 1-3. 消化、吸収、代謝

クロムの吸収率は、クロムの摂取形態など、様々な要因によって変動するが、アメリカ・カナダの食事摂取基準では 1% と見積もっている<sup>229)</sup>。クロムの主な排泄経路は尿であると考えられる<sup>230)</sup>。尿クロムの分析値は研究者ごとに差異が大きいが、最近では吸収率 1% に見合う尿排泄量 (1  $\mu\text{g}$ /日未満) とする報告が多い<sup>231-233)</sup>。

クロム摂取量の平均値が 24.5  $\mu\text{g}$ /日である 23 人の健康な高齢者 (70~86 歳) を対象にしたクロム出納実験では、2 人が負のクロム出納を示している<sup>234)</sup>。ただし、2 人のうち 1 人は食物繊維摂取量が非常に多く、もう 1 人は軽度の負の出納だった。

### 2. 欠乏の回避

#### 2-1. 目安量の設定方法

##### 2-1-1. 成人・小児 (目安量)

WHO<sup>235)</sup> とイギリス<sup>236)</sup> は、前述した出納実験<sup>234)</sup> におけるクロム摂取量の平均値 24.5  $\mu\text{g}$ /日を成人のクロム必要量と推定している。しかし、この出納試験は少数の高齢者を対象としたものであること、平衡維持量を示していないことから、推定平均必要量を算定するための科学的根拠には使えないと判断した。

このようにクロムの推定平均必要量を設定することが困難であることから、アメリカ・カナダの食事摂取基準<sup>229)</sup> と同様に、クロム摂取量に基づいて目安量を算定することにした。

献立のクロム濃度を実測した国内外の報告に基づくと、日本人を含む成人のクロム摂取量は 20~80  $\mu\text{g}$ /日の範囲だと推定できる<sup>228)</sup>。一方、日本食品標準成分表 2010<sup>237)</sup> を用いて日本人の献立からのクロム摂取量を算出すると約 10  $\mu\text{g}$ /日という値が得られ<sup>238,239)</sup>、化学分析による摂取量推

定値との間に大きな乖離が認められる。さらに、同一献立について食品成分表を用いた算出値と化学分析による実測値を比較した場合にも、同様の乖離が認められている<sup>239)</sup>。したがって、日本人のクロム摂取量を論じる場合には、摂取量推定の方法に留意する必要がある。

このように、日本人のクロム摂取量に関しては、献立の化学分析による実測からの推定値と食品成分表を用いた算出値との間に大きな乖離が認められ、正確な数値を推定することは難しい。しかし、栄養素の摂取量推定や献立の作成において食品成分表が活用されていることを考慮すると、食品成分表を用いた日本人のクロム摂取量（約10 µg/日）<sup>238, 239)</sup>を優先するのが現実的である。以上より、成人男女の目安量を10 µg/日とした。

小児に関しては、摂取量に関する情報が見当たらないため、目安量の設定を見合わせた。

### 2-1-2. 乳児（目安量）

日本人の母乳中クロム濃度に関する研究では、対象者79人中、1 µg/L未満が48%、1~2 µg/Lが25%、5 µg/Lを超えるのは8%に過ぎず、中央値は1.00 µg/Lであったとしている<sup>240)</sup>。この研究での測定結果は、アメリカ・カナダの食事摂取基準の母乳中クロム濃度の採用値である0.25 µg/L<sup>229)</sup>よりも値が高いが、WHO/国際原子力機関（IAEA）が実施した世界各国の母乳中クロム濃度の測定結果<sup>241)</sup>の範囲内であり、信頼性は高いと判断できる。したがって、1.00 µg/Lを日本人の母乳中クロム濃度の代表値とし、基準哺乳量（0.78 L/日）<sup>21, 22)</sup>を乗じると、母乳栄養児のクロム摂取量は0.78 µg/日となる。この結果より、丸め処理を行って0~5か月児の目安量を0.8 µg/日とした。6~11か月児に関しては、0~5か月児の目安量を体重比の0.75乗を用いて外挿し、男女の値を平均したものを目安量とした。

### 2-1-3. 妊婦・授乳婦（目安量）

妊婦と授乳婦に関しては、必要な情報が不足しているため、成人（妊婦、授乳婦を除く）の目安量を適用することとした。

## 3. 過剰摂取の回避

6価クロムを過剰に摂取すると、腎臓、脾臓、肝臓、肺、骨に蓄積し毒性を発する<sup>242)</sup>。しかし、6価クロムは人為的に産出されるものであり、自然界にはほとんど存在しない。したがって、耐容上限量の設定に当たって6価クロムの毒性は考慮の対象にしなかった。

クロムの場合、通常の食品において過剰摂取が生じることは考えられないが、サプリメントの不適切な使用が過剰摂取を招く可能性がある。クロムサプリメントには3価クロム化合物が用いられている。クロムサプリメントの健康障害に関する報告はあまりない。600 µg/日のクロムをピコリン酸クロムとして摂取していた人に慢性間質性腎炎が観察されているが、同時服用していた高血圧治療薬の影響が検討されていない<sup>243)</sup>。これ以外にも、1,000 µg/日までのクロムサプリメント摂取による健康障害（横紋筋融解、肝障害など）が報告されているが、いずれも同時服用されていた他のサプリメントや薬剤の影響が否定できない<sup>244)</sup>。

以上のことから、3価クロムと健康障害との量・反応関係に関する研究が不十分であるので、アメリカ・カナダの食事摂取基準<sup>229)</sup>と同様に、耐容上限量の設定を見合わせた。小児、乳児、妊婦、授乳婦に対する耐容上限量の設定も情報が見当たらないため見合わせた。

#### 4. 生活習慣病の発症予防及び重症化予防

クロムの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<sup>245)</sup>、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る。これらの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200~1,000 µg/日、クロム酵母が10~400 µg/日である。

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（クロム酵母）の効果を否定する研究<sup>246)</sup>と肯定する研究<sup>247)</sup>が混在している。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（ピコリン酸クロム）を500または1,000 µg/日を投与した研究では、クロムの効果を全く認めていない<sup>248)</sup>。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1,000 µg/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る<sup>249)</sup>。



## ⑧モリブデン (Mo)

### 1. 基本的事項

#### 1-1. 定義と分類

モリブデン (molybdenum) は、原子番号 42、元素記号 Mo のクロム族元素の一つである。

#### 1-2. 機能

モリブデンは、キサンチンオキシダーゼ、アルデヒドオキシダーゼ、亜硫酸オキシダーゼの補酵素 (モリブデン補欠因子) として機能している<sup>250)</sup>。特に亜硫酸オキシダーゼの生理的意義が大きく、先天的にモリブデン補欠因子、又は亜硫酸オキシダーゼを欠損する症例では、亜硫酸の蓄積によって脳の萎縮と機能障害、痙攣、精神遅滞、水晶体異常などが生じ、多くは新生児期に死に至る<sup>251)</sup>。

モリブデンをほとんど含まない高カロリー輸液を完全静脈栄養により 18 か月間投与されたアメリカのクローン病患者において、血漿メチオニンと尿中チオ硫酸の増加、血漿尿酸、尿中尿酸及び尿中硫酸の減少、神経過敏、昏睡、頻脈、頻呼吸などの症状が発生している<sup>252)</sup>。これらの症状がモリブデン酸塩の投与で消失したことから、この症例はモリブデン欠乏だと考えられている。しかし、モリブデン欠乏に関する報告はこの一例のみである。

#### 1-3. 消化、吸収、代謝

モリブデンを 22、72、121、467、1,490  $\mu\text{g}$ /日摂取した状態で、別に経口摂取したモリブデン安定同位体の吸収率は 88~93% である<sup>253)</sup>。食品中モリブデンの吸収率として、大豆中のモリブデンが 57%、ケール中のモリブデンが 88% という報告がある<sup>254)</sup>。しかし、20 歳代の日本人女性を対象として 145~318  $\mu\text{g}$ /日のモリブデンを含有する献立を用いた出納試験では、大豆製品が多く含まれた献立でも吸収率低下は生じず、食事中モリブデンの吸収率は 93% と推定されている<sup>255)</sup>。モリブデンの尿中排泄はモリブデン摂取量と強く相関するので<sup>254)</sup>、モリブデンの恒常性は吸収ではなく尿中排泄によって維持されると考えられる。

## 2. 欠乏の回避

### 2-1. 推定平均必要量、推奨量の設定方法

#### 2-1-1. 成人 (推定平均必要量、推奨量)

実験的に 22  $\mu\text{g}$ /日のモリブデン摂取を 102 日間継続した 4 人のアメリカ人男性において、モリブデン出納は平衡状態が維持され、かつモリブデン欠乏の症状は全く観察されていない<sup>256)</sup>。この 22  $\mu\text{g}$ /日に、汗、皮膚などからの損失量 (他のミネラルのデータから 3  $\mu\text{g}$ /日だと推測した) を加えた 25  $\mu\text{g}$ /日を成人におけるモリブデンの推定平均必要量の参照値とした。この参照値から、4 人のアメリカ人の平均体重 76.4 kg と性別及び年齢階級ごとの参照体重に基づき、性別及び年齢階級ごとの推定平均必要量を体重比の 0.75 乗を用いて外挿した。

性別及び年齢階級ごとの推奨量は、個人間の変動係数を 10% と見積もり、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じた値とした。

参照値として用いた 25  $\mu\text{g}$ /日は、アメリカ・カナダの食事摂取基準<sup>257)</sup> 及び WHO<sup>258)</sup> も採用しているが、アメリカ人被験者 4 人の 1 論文に依存したものであるため、推定平均必要量、推奨量の

信頼度には十分に注意すべきである。

### 2-1-2. 小児（推定平均必要量、推奨量）

小児の推定平均必要量の根拠となる信頼性の高いデータはない。アメリカ・カナダの食事摂取基準<sup>257)</sup>では、成人の値を外挿して小児の推定平均必要量を算定している。しかし、成人の値がアメリカ人被験者4人の1論文に依存したものであることから、外挿で小児の値を算定することは困難と判断し、小児の推定平均必要量及び推奨量の設定は見合わせた。

### 2-1-3. 妊婦・授乳婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

妊娠中に付加が必要となるモリブデン量に関して、それを推定し得るデータは存在しない。このため、妊婦への付加量の設定は見合わせた。

日本人の母乳中モリブデン濃度の代表値（ $3.0 \mu\text{g/L}$ ）<sup>240, 259)</sup>、基準哺乳量（ $0.78 \text{ L/日}$ ）<sup>21, 22)</sup>、さらに日本人女性の食事中モリブデンの吸収率（ $93\%$ ）<sup>255)</sup>を用いると $2.52 \mu\text{g/日}$ （ $3.0 \times 0.78 \div 0.93$ ）となり、丸め処理を行って $3 \mu\text{g/日}$ を授乳婦の付加量（推定平均必要量）とした。付加量（推奨量）は、個人間の変動係数を $10\%$ と見積もり、付加量（推定平均必要量）に推奨量算定係数 $1.2$ を乗じ、丸め処理を行って $3 \mu\text{g/日}$ とした。

## 2-2. 目安量の設定方法

### 2-2-1. 乳児（目安量）

日本人の母乳中モリブデン濃度については、 $0.8 \sim 34.7 \mu\text{g/L}$ （中央値 $2.9 \mu\text{g/L}$ ）という報告<sup>259)</sup>と、 $0.1$ 未満 $\sim 25.91 \mu\text{g/L}$ （中央値 $3.18 \mu\text{g/L}$ ）という報告<sup>240)</sup>がある。両報告の中央値を平均した $3.0 \mu\text{g/L}$ を日本人の母乳中モリブデン濃度の代表値とし、基準哺乳量（ $0.78 \text{ L/日}$ ）<sup>21, 22)</sup>を乗じると、母乳栄養児のモリブデン摂取量は $2.34 \mu\text{g/日}$ となる。この結果より、丸め処理を行って、 $0 \sim 5$ か月児の目安量を $2 \mu\text{g/日}$ とした。

$6 \sim 11$ か月児のモリブデン摂取量については、離乳食からのモリブデン摂取量を考慮した。日本の市販離乳食のモリブデン濃度を分析した研究では、 $6 \sim 8$ か月児と $9 \sim 11$ か月児のモリブデン摂取量の中央値をそれぞれ $6.5 \mu\text{g/日}$ と $12.5 \mu\text{g/日}$ と推定している<sup>260)</sup>。そこで $6 \sim 11$ か月児については、 $6.5$ と $12.5$ の平均値を丸めた $10 \mu\text{g/日}$ を目安量とした。

## 3. 過剰摂取の回避

### 3-1. モリブデン中毒の事例

ヒトのモリブデン中毒に関する研究は少ない。食事からのモリブデン摂取量が $0.14 \sim 0.21 \text{ mg/kg}$ 体重/日のアルメニア人に、高尿酸血症と痛風様症状を観察したという報告がある<sup>261)</sup>。アメリカ環境保護局（EPA）は、この報告に基づき、モリブデンの最低健康障害発現量を $140 \mu\text{g/kg}$ 体重/日、不確実性因子を $30$ として、 $5 \mu\text{g/kg}$ 体重/日をモリブデン慢性経口曝露の参照値としている<sup>262)</sup>。WHOもこの参照値を採用している<sup>258)</sup>。しかし、アメリカ学術会議（NRC）は、この報告の高尿酸血症と痛風様症状にモリブデンが関与していることは疑わしいと結論している<sup>263)</sup>。

### 3-2. モリブデン摂取量

モリブデンは穀類や豆類に多く含まれることから、極端な菜食の場合に摂取量が多くなる。日本

人におけるモリブデン摂取量は、穀物や豆類の摂取が多いため、平均的に 225  $\mu\text{g}/\text{日}$ <sup>264)</sup>、大豆製品を豊富に含有する献立の場合は容易に 300  $\mu\text{g}/\text{日}$ を超える<sup>255)</sup>。一方、穀物と豆類の摂取が多い厳格な日本の菜食主義者（成人女性、平均体重 49.1 kg）の献立を分析した研究では、モリブデン摂取量の平均値を 540  $\mu\text{g}/\text{日}$ と報告しているが、健康障害は認められていない<sup>265)</sup>。

### 3-3. 耐容上限量の設定方法

4 人のアメリカ人を被験者として、モリブデン 1,490  $\mu\text{g}/\text{日}$ を 24 日間摂取させた状態に、さらにモリブデン安定同位体を経口投与した実験では、モリブデンの平衡は維持され、有害な影響は全く認められていない<sup>253)</sup>。この実験でのモリブデンの総投与量が約 1,500  $\mu\text{g}/\text{日}$ に達することから、この値を被験者の平均体重 82 kg で除した 18  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日は、ヒトにおけるモリブデンの健康障害非発現量と判断できる。そこで、この値に不確実性因子 2 を適用した 9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を耐容上限量設定の参照値とした。この値に性別及び年齢階級ごとの参照体重が最も小さい 70 歳以上の参照体重を乗じると、男性が 540  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、女性が 446  $\mu\text{g}/\text{日}$ となる。上限量算定の参照値が 4 人のアメリカ人男性から得られた数値であることを考慮し、これらを丸めた男性 550  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、女性 450  $\mu\text{g}/\text{日}$ を成人に共通の耐容上限量とした。これらの値を成人の耐容上限量とすることは、平均で約 500  $\mu\text{g}/\text{日}$ のモリブデンを摂取している日本の成人女性の菜食者に健康問題が生じていない<sup>265)</sup> こととも整合している。

なお、アメリカ・カナダの摂取基準<sup>257)</sup>では、ラットの健康障害非発現量（900  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日）<sup>266)</sup>に不確実性因子 30 を適用した 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日を参照値と考え、これより成人の耐容上限量を男女一律に 2,000  $\mu\text{g}/\text{日}$ としている。これに対して、ヨーロッパ食品科学委員会では、ラットの健康障害非発現量に不確実性因子 100 を適用した 9  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日を参照値として、成人の耐容上限量を男女一律に 600  $\mu\text{g}/\text{日}$ としている<sup>267)</sup>。

乳児、小児、妊婦、授乳婦の耐容上限量に関しては有効な情報が全く存在しないので、設定を見合わせた。

## 4. 生活習慣病の発症予防及び重症化予防

モリブデンが生活習慣病の発症予防及び重症化予防に関連するという報告は見当たらない。

## 参考文献

- 1) Aggett PJ. Iron. *In*: Erdman JW Jr, Macdonald IA, Zeisel SH, ed. Present knowledge in nutrition 10th ed. Wiley-Blackwell. Ames, 2012: 506-20.
- 2) 軍神宏美. 腸上皮の2価金属トランスポーターとその解析法. *分子消化器病* 2008; **5(1)**: 73-81.
- 3) 橋本彩子, 辻 徳治, 逸村直也, 他. 消化管における必須金属の吸収トランスポーターによる制御機構. *微量栄養素研究* 2011; **28**: 89-94.
- 4) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Iron. *In*: Institute of Medicine, ed. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. National Academy Press. Washington D. C., 2001: 290-393.
- 5) Green R, Charlton R, Seftel H, *et al.* Body iron excretion in man: a collaborative study. *Am J Med* 1968; **45**: 336-53.
- 6) Hunt JR, Zito CA, Johnson LK. Body iron excretion by healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 2009; **89**: 1792-8.
- 7) Hawkins WW. Iron, copper and cobalt. *In*: Beaton GH, McHenry EW, eds. Nutrition: a comprehensive treatise. Academic Press, New York, 1964: 309-72.
- 8) Beaton GH, Corey PN, Steele C. Conceptual and methodological issues regarding the epidemiology of iron deficiency and their implications for studies of the functional consequences of iron deficiency. *Am J Clin Nutr* 1989; **50**: 575-88.
- 9) Smith NJ, Rios E. Iron metabolism and iron deficiency in infancy and childhood. *Adv Pediatr* 1974; **21**: 239-80.
- 10) Dallman PR. Iron deficiency in the weanling: a nutritional problem on the way to resolution. *Acta Paediatr Scand* 1986; **323** (Suppl): 59-67.
- 11) Asakura K, Sasaki S, Murakami K, *et al.* Iron intake does not significantly correlate with iron deficiency among young Japanese women: a cross-sectional study. *Public Health Nutr* 2008; **12**: 1373-83.
- 12) Yokoi K. Numerical methods for estimating iron requirements from population data. *Biol Trace Elem Res* 2003; **95**: 155-72.
- 13) 矢野知佐子, 富安俊子, 穴井孝信. 正常月経周期日数とその変動範囲に関する調査. *母性衛生* 2005; **45**: 496-502.
- 14) 野上保治. 経血量に関する研究. *日本不妊学会雑誌* 1966; **11**: 189-203.
- 15) Hallberg L, Rossander-Hulten L. Iron requirements in menstruating women. *Am J Clin Nutr* 1991; **54**: 1047-58.
- 16) Janssen CAH, Scholten PC, Heintz PM. Reconsidering menorrhagia in gynecological practice Is a 30-year-old definition still valid? *Eur J Obst Gynec Repro Biol* 1998; **78**: 69-72.
- 17) Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, *et al.* Menorrhagia I: measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: a survey with follow up data. *Am J Obstet Genecol* 2004; **190**: 1216-23.
- 18) FAO/WHO. Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B<sub>12</sub> (FAO Food and Nutrition Series No. 23). FAO/WHO, Rome, 1988: 33-50.
- 19) Hokama T. A study of the iron requirement in infants, using changes in total body iron determined by hemoglobin, serum ferritin and bodyweight. *Acta Paediatr Jpn* 1994; **36**: 153-5.
- 20) Hirai Y, Kawakata N, Satoh K, *et al.* Concentrations of lactoferrin and iron in human milk at

- different stages of lactation. *J Nutr Sci Vitaminol* 1990; **36**: 531-44.
- 21) 鈴木久美子, 佐々木晶子, 新澤佳代, 他. 離乳前乳児の哺乳量に関する研究. 栄養学雑誌 2004; **62**: 369-72.
  - 22) 廣瀬潤子, 遠藤美佳, 柴田克己, 他. 日本人母乳栄養児 (0~5 カ月) の哺乳量. 日本母乳哺育学会雑誌 2008; **2**: 23-8.
  - 23) Isomura H, Takimoto H, Miura F, *et al.* Type of milk feeding affects hematological parameters and serum lipid profile in Japanese infants. *Ped Int* 2011; **53**: 807-13.
  - 24) Bothwell TH, Charlton RW. Iron deficiency in women. The Nutrition Foundation, Washington D. C., 1981: 7-9.
  - 25) Barrett JF, Whittaker PG, Williams JG, *et al.* Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy. *BMJ* 1994; **309**: 79-82.
  - 26) Takimoto H, Yoshiike N, Katagiri A, *et al.* Nutritional status of pregnant and lactating women in Japan: A comparison with non-pregnant/non-lactating controls in the National Nutrition Survey. *J Obstet Gynaecol Res* 2003; **29**: 96-103.
  - 27) Kamei A, Uenishi K, Ishida H, *et al.* Iron intake and absorption in pregnant and lactating women. *Ann Nutr Metab* 2001; **45** (Suppl): 44-5.
  - 28) 森川 肇, 望月真人, 佐藤和雄, 他. 前方視的な手法による妊娠末期の子宮頸管熟化と分娩経過に関する研究 (第1報) 妊娠・分娩・産褥における母親の臨床統計. 日産婦会誌 2000; **52**: 613-22.
  - 29) Frykman E, Bystrom M, Jansson U, *et al.* Side effects of iron supplements in blood donors: superior tolerance of heme iron. *J Lab Clin Med* 1994; **123**: 561-4.
  - 30) 白倉卓夫, 田村遵一, 倉林均. 鉄欠乏者に対する鉄強化ゼリー投与の試み. 医学と生物学 1987; **115**: 29-31.
  - 31) 川越裕也. 鉄欠乏性貧血に対するマスティゲン S 錠の臨床効果. 医学と薬学 1990; **23**: 815-23.
  - 32) 斉藤 宏. 栄養補助としてのヘム鉄の効果. 新薬と臨床 1991; **40**: 1901-7.
  - 33) Fairbanks VF. Iron in medicine and nutrition. *In*: Shils ME, Olson JA, Shine M, *et al.*, eds. *Modern nutrition in health and disease*, 9th edition. Williams & Wilkins, Baltimore, 1999: 193-221.
  - 34) FAO/WHO. Evaluation of certain food additives and contaminants. Twenty-seventh report of the Joint FAO/WHO Committee on Food Additives (WHO Technical Report Series, No. 696). FAO/WHO, Rome, 1983 (and corrigenda).
  - 35) Idjradinata P, Watkins WE, Pollitt E. Adverse effect of iron supplementation on weight gain of iron-replete young children. *Lancet* 1994; **343**: 1252-4.
  - 36) Food and Drug Administration. Federal Register 62. 2217-50, January 15, 1997. Iron-containing supplements and drugs: label warning statements and unit-dose packaging requirements. Final rule downloaded from <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1997-01-15/html/97-947.htm>.
  - 37) Dewey KG, Domellof M, Cohen RJ, *et al.* Iron supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants: results of a randomized trial in Sweden and Honduras. *J Nutr* 2002; **132**: 3249-55.
  - 38) Farquhar JD. Iron supplementation during first year of life. *Am J Dis Child* 1963; **106**: 201-6.
  - 39) Burman D. Haemoglobin levels in normal infants aged 3 to 24 months, and the effect of iron. *Arch Dis Child* 1972; **47**: 261-71.
  - 40) Reeves JD, Yip R. Lack of adverse side effects of oral ferrous sulfate therapy in 1-year-old infants. *Pediatrics* 1985; **75**: 352-5.

- 41) Chung CS, Nagey DA, Veillon C, *et al.* A single 60-mg iron dose decreases zinc absorption in lactating women. *J Nutr* 2002; **132**: 1903-5.
- 42) Fung EB, Ritchie LD, Woodhouse LR, *et al.* Zinc absorption in lactating longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1997; **66**: 80-8.
- 43) Dawson EB, Albers J, McGanity WJ. Serum zinc changes due to iron supplementation in teenage pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1989; **50**: 848-52.
- 44) Toxqui L, Perez-Granados AM, Blanco-Rojo R, *et al.* 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* 2014; **53**: 441-8.
- 45) Ko C, Siddaiah N, Berger J, *et al.* Prevalence of hepatic iron overload and association with hepatocellular cancer in end-stage liver disease: results from the National Hemochromatosis Transplant Registry. *Liver Int* 2007; **27**: 1394-401.
- 46) Otto MCO, Alonso A, Lee DH, *et al.* 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* 2012; **142**: 526-33.
- 47) Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, *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**: 1901-8.
- 48) Cousins RJ. Zinc. *In*: Filer LJ, Ziegler EE, eds. Present knowledge in nutrition, 7th edition. International Life Sciences Institute, Washington D. C., 1996: 293-306.
- 49) Jackson MJ. Physiology of zinc: general aspects. *In*: Mills CF, ed. Zinc in human biology. Springer-Verlag, London, 1989: 1-14.
- 50) Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol* 2012; **86**: 521-34.
- 51) Solomons NW. Update on zinc biology. *Ann Nutr Metab* 2013; **62** (Suppl 1): 8-17.
- 52) Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: 50 years later. *J Trace Elem Med Biol* 2012; **26**: 66-9.
- 53) Okada A, Takagi Y, Itakura T, *et al.* Skin lesions during intravenous hyperalimentation: zinc deficiency. *Surgery* 1976; **80**: 629-35.
- 54) 手塚匡哉, 丸山友裕, 樋口 昇, 他. ニコチン酸および亜鉛低下を来し, 多彩な皮膚症状を伴った吸収不良症候群の1例. *臨床皮膚科* 2000; **54**: 805-8.
- 55) 岩田久夫, 藤沢重樹, 竹内美奈子. 低亜鉛母乳による獲得性腸性肢端皮膚炎の兄弟例. *皮膚科の臨床* 1990; **32**: 951-5.
- 56) 青山文代, 石田久哉, 上田恵一. 経管栄養中にみられた続発性亜鉛欠乏症. *皮膚科紀要* 1989; **84**: 159-64.
- 57) Jackson MJ, Jones DA, Edwards RH, *et al.* Zinc homeostasis in man: Studies using a new stable-dilution technique. *Br J Nutr* 1984; **51**: 199-208.
- 58) Hunt JR, Mullen LK, Lykken GI. Zinc retention from an experimental diet based on the U. S. F. D. A. total diet study. *Nutr Res* 1992; **12**: 1335-44.
- 59) Lee DY, Prasad AS, Hydrick-Adair C, *et al.* Homeostasis of zinc in marginal human zinc deficiency: Role of absorption and endogenous excretion of zinc. *J Lab Clin Med* 1993; **122**: 549-56.
- 60) Taylor CM, Bacon JR, Aggett PJ, *et al.* Homeostatic regulation of zinc absorption and endog-

- enous losses in zinc-deprived men. *Am J Clin Nutr* 1991; **53**: 755-63.
- 61) Turnlund JR, King JC, Keyes WR, *et al.* A stable isotope study of zinc absorption in young men: Effects of phytate and alpha-cellulose. *Am J Clin Nutr* 1984; **40**: 1071-7.
  - 62) Wada L, Turnlund JR, King JC. Zinc utilization in young men fed adequate and low zinc intakes. *J Nutr* 1985; **115**: 1345-54.
  - 63) Turnlund JR, Durkin N, Costa F, *et al.* Stable isotope studies of zinc absorption and retention in young and elderly men. *J Nutr* 1986; **116**: 1239-47.
  - 64) Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, *et al.* Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 1997; **388**: 482-8.
  - 65) Dufner-Beattie J, Wang F, Kuo Y-M, *et al.* The acrodermatitis enteropathica gene ZIP4 encodes a tissue-specific, zinc-regulated zinc transporter in mice. *J Biol Chem* 2003; **278**: 33474-81.
  - 66) King JC, Shames DM, Woodhouse LR. Zinc Homeostasis in Humans. *J Nutr* 2000; **130**: S1360-6.
  - 67) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Zinc. *In*: Institute of Medicine, ed. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. National Academies Press, Washington D. C., 2001: 442-501.
  - 68) 鈴木和春, 五島孜郎, 菅家祐輔. 小児期における亜鉛および銅出納について. *日本栄養・食糧学会誌* 1983; **36**: 231-7.
  - 69) Johnson PE, Hunt CD, Milne DB, *et al.* Homeostatic control of zinc metabolism in men: zinc excretion and balance in men fed diets low in zinc. *Am J Clin Nutr* 1993; **57**: 557-65.
  - 70) Krebs NF, Hambridge KM, Jacobs MA, *et al.* The effects of a dietary zinc supplement during lactation on longitudinal changes in maternal zinc status and milk zinc concentrations. *Am J Clin Nutr* 1985; **41**: 560-70.
  - 71) Krebs NF, Reidinger CJ, Robertson AD, *et al.* Growth and intakes of energy and zinc in infants fed human milk. *J Pediatr* 1994; **124**: 32-9.
  - 72) Krebs NF, Reidinger CJ, Hartley S, *et al.* Zinc supplementation during lactation: Effects on maternal status and milk zinc concentrations. *Am J Clin Nutr* 1995; **61**: 1030-6.
  - 73) Moser PB, Reynolds RD. Dietary zinc intake and zinc concentrations of plasma, erythrocytes, and breast milk in antepartum and postpartum lactating and nonlactating women: A longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1983; **38**: 101-8.
  - 74) Higashi A, Ikeda T, Uehara I, *et al.* Zinc and copper contents in breast milk of Japanese women. *Tohoku J Exp Med* 1982; **137**: 41-7.
  - 75) 西野昌光. 新生児・未熟児における栄養代謝と微量元素, とくに亜鉛, 銅に関する研究. *日本小児科学会雑誌* 1983; **87**: 1474-84.
  - 76) Ohtake M, Tamura T. Changes in zinc and copper concentrations in breast milk and blood of Japanese women during lactation. *J Nutr Sci Vitaminol* 1993; **39**: 189-200.
  - 77) Yamawaki N, Yamada M, Kan-no T, *et al.* Macronutrient, mineral and trace element composition of breast milk from Japanese women. *J Trace Elem Med Biol* 2005; **19**: 171-81.
  - 78) 中埜 拓, 加藤 健, 小林直道, 他. 乳幼児の食生活に関する全国実態調査—離乳食および乳汁からの栄養素等の摂取状況について—. *小児保健研究* 2003; **62**: 630-9.
  - 79) Higashi A, Tajiri A, Matsukura M, *et al.* A prospective survey of serial maternal serum zinc levels and pregnancy outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; **7**: 430-3.

- 80) Swanson CA, King JC. Zinc and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1987; **46**: 763-71.
- 81) Sian L, Krebs NF, Westcott JE, *et al.* Zinc homeostasis during lactation in a population with a low zinc intake. *Am J Clin Nutr* 2002; **75**: 99-103.
- 82) Yadrick MK, Kenney MA, Winterfeldt EA. Iron, copper, and zinc status: Response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females. *Am J Clin Nutr* 1989; **49**: 145-50.
- 83) Prasad AS, Brewer GJ, Schoomaker EB, *et al.* Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *JAMA* 1978; **240**: 2166-8.
- 84) Fosmire G. Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990; **51**: 225-7.
- 85) Black MR, Medeiros DM, Brunett E, *et al.* Zinc supplements and serum lipids in young adult white males. *Am J Clin Nutr* 1988; **47**: 970-5.
- 86) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Appendix C: Dietary intake data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. *In*: Institute of Medicine, ed. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. National Academies Press, Washington D. C., 2001: 594-643.
- 87) Islam S, Loots DT. Diabetes, metallothionein, and zinc interactions: A review. *Bio Factors* 2007; **29**: 203-12.
- 88) Jayawardena R, Ranasinghe P, Galappatthy P, *et al.* Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2012; **4**: 13.
- 89) Farvid MS, Siassi F, Jalali M, *et al.* Comparison of the effects of vitamins and/or mineral supplementation on glomerular and tubular dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; **28**: 2458-64.
- 90) Parham M, Amini M, Aminoorroaya A, *et al.* Effect of zinc supplementation on microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: A double blind, randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Rev Diabetic Studies* 2008; **5**: 102-9.
- 91) Desai V, Kaler SG. Role of copper in human neurological disorders. *Am J Clin Nutr* 2008; **88** (Suppl): S855-8.
- 92) Prohaska JR. Role of copper transporters in copper homeostasis. *Am J Clin Nutr* 2008; **88** (Suppl): S826-9.
- 93) Luza SC, Speisky HC. Liver copper storage and transport during development: implications for cytotoxicity. *Am J Clin Nutr* 1996; **63**: S812-20.
- 94) Roberts EA, Sarkar B. Liver as a key organ in the supply, storage, and excretion of copper. *Am J Clin Nutr* 2008; **88** (Suppl): S851-4.
- 95) da Silva FJ, Williams RJ. Copper: Extracytoplasmic oxidases and matrix formation. *In*: da Silva FJ, Williams RJ, eds. The biological chemistry of the elements: The inorganic chemistry of life. Clarendon Press, Oxford, 1991: 388-99.
- 96) Harris ED. Copper. *In*: O'Dell BL, Sunde RA, eds. Handbook of nutritionally essential mineral elements. Marcel Dekker, New York, 1997; 231-73.
- 97) Arredondo M, Munoz P, Mura CV, *et al.* DMT1, a physiologically relevant apical Cu1+ transporter of intestinal cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003; **284**: C1525-30.
- 98) Prohaska JR. Copper. *In*: Erdman JW Jr, Macdonald IA, Zeisel SH, ed. Present knowledge in nutrition 10th ed. Wiley-Blackwell. Ames, 2012: 540-53.
- 99) Vonkn WIM, Wijmenga C, Sluis B. Relevance of animal models for understanding mammalian copper homeostasis. *Am J Clin Nutr* 2008; **88** (Suppl): S840-5.



- 100) Uauy R, Olivares M, Gonzalez M. Essentiality of copper in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; **67** (Suppl): S952-9.
- 101) Fujita M, Itakura T, Takagi Y, *et al.* Copper deficiency during total parenteral nutrition: Clinical analysis of three cases. *J Parent Enter Nutr* 1989; **13**: 421-5.
- 102) González M, Reyes-Jara A, Suazo M, *et al.* Expression of copper-related genes in response to copper load. *Am J Clin Nutr* 2008; **88** (Suppl): S830-4.
- 103) Lönnerdal B. Intestinal regulation of copper homeostasis: a developmental perspective. *Am J Clin Nutr* 2008; **88** (Suppl): S846-50.
- 104) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Copper. *In*: Institute of Medicine, ed. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. National Academies Press, Washington D. C., 2001: 224-57.
- 105) Olivares M, Méndez MA, Astudillo PA, *et al.* Present situation of biomarkers for copper status. *Am J Clin Nutr* 2008; **88** (Suppl): S859-62.
- 106) Harvey LJ, McArdle HJ. Biomarkers of copper status: a brief update. *Br J Nutr* 2008; **99** (Suppl 3): S10-3.
- 107) Danzeisen R, Araya M, Harrison B, *et al.* How reliable and robust are current biomarkers for copper status? *Br J Nutr* 2007; **98**: 676-83.
- 108) Hunt JR, Vanderpool RA. Apparent copper absorption from a vegetarian diet. *Am J Clin Nutr* 2001; **74**: 803-7.
- 109) Harvey LJ, Majsak-Newman G, Dainty JR, *et al.* Adaptive responses in men fed low- and high-copper diets. *Br J Nutr* 2003; **90**: 161-8.
- 110) Araya M, Olivares M, Pizarro F, *et al.* Gastrointestinal symptoms and blood indicators of copper load in apparently healthy adults undergoing controlled copper exposure. *Am J Clin Nutr* 2003; **77**: 646-50.
- 111) Turnlund JR, Keen CL, Smith RG. Copper status and urinary and salivary copper in young men at three levels of dietary copper. *Am J Clin Nutr* 1990; **51**: 658-64.
- 112) Turnlund JR, Scott KC, Peiffer GL, *et al.* Copper status of young men consuming a low-copper diet. *Am J Clin Nutr* 1997; **65**: 72-8.
- 113) Turnlund JR, Keyes WR, Peiffer GL, *et al.* Copper absorption, excretion, and retention by young men consuming low dietary copper determined by using the stable isotope <sup>65</sup>Cu. *Am J Clin Nutr* 1998; **67**: 1219-25.
- 114) Turnlund JR. Human whole-body copper metabolism. *Am J Clin Nutr* 1998; **67** (Suppl): S960-4.
- 115) 湧上 聖, 湧上民雄, 仲田聡子. 微量元素強化流動食の問題点と経腸栄養管理における褥瘡予防の為の亜鉛補充効果の工夫. 日本臨床栄養学会雑誌 2003; **24**: 255-60.
- 116) 米山京子. 母乳栄養児の発育と母乳からの栄養素摂取量. 小児保健研究 1998; **57**: 49-57.
- 117) 米山京子, 後藤いずみ, 永田久紀. 母乳の栄養成分の授乳月数に伴う変動. 日本公衆衛生雑誌 1995; **42**: 472-81.
- 118) Widdowson EM, Dickerson JWT. Chemical composition of the body. *In*: Comar CL, Bronner F, eds. Mineral metabolism: An advanced treatise, Vol II, Part A. Academic Press, New York, 1964: 1-248.
- 119) Pratt WB, Omdahl JL, Sorenson JR. Lack of effects of copper gluconate supplementation. *Am J Clin Nutr* 1985; **42**: 681-2.

- 120) Cockell KA, Bertinato J, L'Abbé MR. Regulatory frameworks for copper considering chronic exposures of the population. *Am J Clin Nutr* 2008; **88** (Suppl) : S863-6.
- 121) Witte KK, Clark AL, Cleland JG. Chronic heart failure and micronutrients. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1765-74.
- 122) Carpenter WE, Lam D, Toney GM, *et al.* Zinc, copper, and blood pressure: Human population studies. *Med Sci Monit* 2013; **19**: 1-8.
- 123) Gaetke LM, Chow CK. Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients. *Toxicology* 2003; **189**: 147-63.
- 124) Cooper GJ, Chan YK, Dissanayake AM, *et al.* Demonstration of a hyperglycemia-derived pathogenic abnormality of copper homeostasis in diabetes and its reversibility by selective chelation: quantitative comparisons between the biology of copper and eight other nutritionally essential elements in normal and diabetic individuals. *Diabetes* 2005; **54**: 1468-76.
- 125) Ha TK, Lean ME. Recommendations for the nutritional management of patients with diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 1998; **52**: 467-81.
- 126) Guo CH, Wang CL. Effects of zinc supplementation on plasma copper/zinc ratios, oxidative stress, and immunological status in hemodialysis patients. *Int J Med Sci* 2013; **10**: 79-89.
- 127) Hurley LS, Keen CL. Manganese. *In*: Mertz W, ed. Trace elements in human and animal nutrition. 5th ed. Vol 1. Academic Press, San Diego, 1986: 185-223.
- 128) Keen CL, Zidenberg-Cherv S. Manganese. *In*: Ziegler EE, Filer LJ Jr, eds. Present knowledge in nutrition. ILSI Press, Washington, D. C., 1996: 334-43.
- 129) 松田晃彦, 武田隆久, 木村美恵子. 栄養素としてのマンガンとその安全性. *ビタミン* 2008 ; **82** : 395-404.
- 130) Rossander-Hulten L, Brune M, Sanstrom B, *et al.* Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. *Am J Clin Nutr* 1991; **54**: 152-6.
- 131) Davis CD, Greger JL. Longitudinal changes of manganese-dependent superoxide dismutase and other indexes of manganese and iron status in women. *Am J Clin Nutr* 1992; **55**: 747-52.
- 132) Freeland-Graves JH, Behmardi F, Bales CW, *et al.* Metabolic balance of manganese in young men consuming diets containing five levels of dietary manganese. *J Nutr* 1988; **118**: 764-73.
- 133) Nishimuta M, Kodama N, Shimada M, *et al.* Estimated equilibrated dietary intakes for nine minerals (Na, K, Ca, Mg, P, Fe, Zn, Cu, and Mn) adjusted by mineral balance medians in young Japanese females. *J Nutr Sci Vitaminol* 2012; **58**: 118-28.
- 134) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Manganese. *In*: Institute of Medicine, ed. Dietary reference intake for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. National Academies Press, Washington D. C., 2006: 350-5.
- 135) 白石久二雄. 微量元素の摂取量. *臨床栄養* 1994 ; **84** : 381-9.
- 136) Yamada M, Asakura K, Sasaki S, *et al.* Estimation of intakes of copper, zinc, and manganese in Japanese adults using 16-day semi-weighed diet records, *Asia Pacific Clinical Nutrition* 2014; (in press).
- 137) Shiraiishi K, Yamagami Y, Kameoka K, *et al.* Mineral contents in model diet samples for different age groups. *J Nutr Sci Vitaminol* 1988; **34**: 55-65.
- 138) Mori T, Yoshinaga J, Suzuki K, *et al.* Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, arsenic and environmental tobacco smoke, nutrient intake, and oxidative stress in Japanese pre-

- school children. *Science of the Total Environment* 2011; **409**: 2881-7
- 139) Casey CE, Hambidge KM, Neville MC. Studies in human lactation: zinc, copper, manganese and chromium in human milk in the first month of lactation. *Am J Clin Nutr* 1985; **41**: 1193-200.
- 140) Casey CE, Neville MC, Hambidge KM. Studies in human lactation: secretion of zinc, copper, and manganese in human milk. *Am J Clin Nutr* 1989; **49**: 773-85.
- 141) Kim SY, Park JH, Kim EAR, *et al.* Longitudinal study on trace mineral compositions (selenium, zinc, copper, manganese) in Korean human preterm milk. *J Korean Med. Sci* 2012; **27**: 532-6.
- 142) Gibson RS. Content and bioavailability of trace elements in vegetarian diets. *Am J Clin Nutr* 1994; **59**: S1223-32.
- 143) Schroeder HA, Balassa JJ, Tripton IH. Essential trace metals in man: Manganese. A studying homeostasis. *J Chron Dis* 1966; **19**: 545-71.
- 144) Ejima A, Imamura T, Nakamura S, *et al.* Manganese intoxication during total parental nutrition. *Lancet* 1992; **339**: 426.
- 145) Zimmermann MB (端田寛子, 志村二三夫訳). ヨウ素とその欠乏による障害. 最新栄養学 第9版 (Bowman BA, Russel RM eds. (木村修一, 小林修平, 翻訳監修)). 建帛社, 東京, 2007 : 469-77.
- 146) Nath SK, Moinier B, Thuillier F, *et al.* Urinary excretion of iodine and fluoride from supplemented food grade salt. *Int J Vitam Nutr Res* 1992; **62**: 66-72.
- 147) Hetzel BS, Maberly GF. Iodine. *In*: Mertz W, ed. Trace elements in human and animal nutrition, 5th ed. Vol 2. Academic Press, Orland, 1986: 139-208.
- 148) 木村修一. ヨウ素. ミネラルの事典 (糸川嘉則, 編). 朝倉書店, 東京, 2003 : 279-96.
- 149) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Iodine. *In*: Institute of Medicine, ed. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. National Academies Press, Washington D. C., 2001: 258-89.
- 150) Fisher DA, Oddie TH. Thyroidal radioiodine clearance and thyroid iodine accumulation: contrast between random daily variation and population data. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; **29**: 111-5.
- 151) Fisher DA, Oddie TH. Thyroid iodine content and turnover in euthyroid subjects: validity of estimation of thyroid iodine accumulation from short-term clearance studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; **29**: 721-7.
- 152) 村松康行, 湯川雅枝, 西牟田守, 他. 母乳中のヨウ素および臭素濃度. 日本人の無機質必要量に関する基礎的研究. 厚生労働科学研究費補助金平成14年度総括・分担研究報告書. 2003 : 16-21.
- 153) Muramatsu Y, Sumiya M, Ohmomo Y. Stable iodine contents in human milk related to dietary algae consumption. *Hoken Butsuri* 1983; **18**: 113-7.
- 154) Delange F. Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. *Public Health Nutr* 2007; **10**: 1571-80.
- 155) 吉田宗弘, 野崎詩乃, 乾由衣子. 市販離乳食からのヨウ素とクロムの摂取量の推定. 微量栄養素研究 2011 ; **28** : 79-83.
- 156) 吉田宗弘, 増田卓也, 高橋健哉, 他. 兵庫県の都市部在住の乳幼児に対する自家製離乳食のミネラル含有量の評価. 微量栄養素研究 2012 : **29** ; 67-71.

- 157) Delange F. Iodine nutrition and congenital hypothyroidism. *In*: Delange F, Fisher DA, Glinoe D, eds. Research in congenital hypothyroidism. Plenum Press, New York, 1989: 173-85.
- 158) Dworkin HJ, Jacquez JA, Beierwaltes WH. Relationship of iodine ingestion to iodine excretion in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1966; **26**: 1329-42.
- 159) WHO Secretariat on behalf of the participants to the consultation, Andersson M, de Benoist B, et al. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr* 2007; **10**: 1606-11.
- 160) Katamine S, Mamiya Y, Sekimoto K, et al. Iodine content of various meals currently consumed by urban Japanese. *J Nutr Sci Vitaminol* 1986; **32**: 487-95.
- 161) Fuse Y, Saito N, Tsuchiya T, et al. Smaller thyroid gland volume with high urinary iodine excretion in Japanese schoolchildren: Normative reference values in an iodine-sufficient area and comparison with the WHO/ICCIDD reference. *Thyroid* 2007; **17**: 145-55.
- 162) Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient school children: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr* 2004; **79**: 231-7.
- 163) Nagataki S. The average of dietary iodine intake due to the ingestion of seaweed is 1.2 mg/day in Japan. *Thyroid* 2008; **18**: 667-8.
- 164) Zava TT, Zava DT. Assessment of Japanese iodine intake based on seaweed consumption in Japan: A literature-based analysis. *Thyroid Res* 2011; **4**: 14.
- 165) Imaeda N, Kuriki K, Fujiwara N, et al. Usual dietary intakes of selected trace elements (Zn, Cu, Mn, I, Se, Cr and Mo) and biotin by a survey of four season 7-consecutive day weighted dietary records in middle-aged Japanese dietitians. *J Nutr Sci Vitaminol* 2013; **59**: 281-8.
- 166) Tsubota-Utsugi M, Imai E, Nakade M, et al. Evaluation of the prevalence of iodine intakes above the tolerable upper intake level from four 3-day dietary records in a Japanese population. *J Nutr Sci Vitaminol* 2013; **59**: 310-6.
- 167) Eng PH, Cardona GR, Fang SL, et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology* 1999; **140**: 3404-10.
- 168) Zhao J, Wang P, Shang L, et al. Endemic goiter associated with high iodine intake. *Am J Public Health* 2000; **90**: 1633-5.
- 169) Seal AJ, Creeke PI, Gnat D, et al. Excess dietary iodine intake in long-term African refugees. *Public Health Nutr* 2006; **9**: 35-9.
- 170) 石突吉持, 山内一征, 三浦義孝. 昆布による甲状腺中毒症. 日内分泌会誌 1989; **65**: 91-8.
- 171) Matsubayashi S, Mukuta T, Watanabe H, et al. Iodine-induced hypothyroidism as a result of excessive intake of confectionery made with tangle weed, Kombu, used as a low calorie food during a bulimic period in a patient with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 1998; **3**: 50-2.
- 172) Miyai K, Tokushige T, Kondo M, et al. Suppression of thyroid function during ingestion of seaweed "Kombu" (*Laminaria japonica*) in normal Japanese adults. *Endocr J* 2008; **55**: 1103-8.
- 173) Namba H, Yamashita S, Kimura H, et al. Evidence of thyroid volume increase in normal subjects receiving excess iodide. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; **76**: 605-8.

- 174) Konno N, Makita H, Yuri K, *et al.* Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **78**: 393-7.
- 175) 今野則道, 飯塚徳男, 川崎君王, 他. 北海道在住成人における甲状腺疾患の疫学的調査—ヨード摂取量と甲状腺機能との関係—. 北海道医誌 1994; **69**: 614-26.
- 176) 塚田 信, 浦川由美子, 横山次郎, 他. 日本人学生のヨウ素摂取量調査—「日本食品標準成分表 2010」に基づいて—. 日本臨床栄養学会雑誌 2013; **35**: 30-8.
- 177) Zimmermann MB, Ito Y, Hess SY, *et al.* High thyroid volume in children with excess dietary iodine intake. *Am J Clin Nutr* 2005; **81**: 840-4.
- 178) Chung HB, Shin CH, Yang SW, *et al.* Subclinical hypothyroidism in Korean preterm infants associated with high levels of iodine in breast milk. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 4444-7.
- 179) Theodoropoulos T, Braverman L, Vagenakis A. Iodide-induced hypothyroidism: a potential hazard during perinatal life. *Science* 1979; **205**: 502-3.
- 180) Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, *et al.* Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. *Thyroid* 2004; **14**: 1077-83.
- 181) 西山宗六, 三ヶ田智弘, 木脇弘二, 他. クレチン症周辺疾患と食品のヨード汚染—妊婦のヨード摂取の検討より—. ホルモンと臨床 2003; **51**: 959-66.
- 182) Fuse Y, Shishiba Y, Irie M. Gestational changes of thyroid function and urinary iodine in thyroid antibody-negative Japanese women. *Endocr J* 2013; **60**: 1095-106.
- 183) 木村修一. 食品成分の毒性発現と栄養条件の研究. 栄養と食糧 1982; **35**: 241-52.
- 184) Michikawa T, Inoue M, Shimazu T, *et al.* Seaweed consumption and the risk of thyroid cancer in women: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Eur J Cancer Prev* 2012; **21**: 254-60.
- 185) 吉田宗弘. 日本人のセレン摂取と血中セレン濃度. 栄食誌 1992; **45**: 485-94.
- 186) Sunde RA (吉田宗弘, 訳). セレン. 最新栄養学 第9版 (Bowman BA, Russel RM, eds. (木村修一, 小林修平, 翻訳監修)). 建帛社, 東京, 2007: 478-96.
- 187) Chen X, Yang G, Chen J, *et al.* Studies on the relations of selenium and Keshan disease. *Biol Trace Elem Res* 1980; **2**: 91-107.
- 188) Yang G-Q, Zhu L-Z, Liu S-J, *et al.* Human selenium requirements in China. *In*: Combs GF Jr., Levander OA, Spallholz JE, et al., eds. Selenium in biology and medicine. Avi, New York, 1987: 589-607.
- 189) Beck MA, Levander OA, Handy J. Selenium deficiency and viral infection. *J Nutr* 2003; **133**: 1463S-7S.
- 190) Peng A, Wang WH, Wang CX, *et al.* The role of humic substances in drinking water in Kashin-Beck disease in China. *Environ Health Perspect* 1999; **107**: 293-6.
- 191) van Rij AM, Thomson CD, McKenzie JM, *et al.* Selenium deficiency in total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1979; **32**: 2076-85.
- 192) Lockitch G, Taylor GP, Wong LT, *et al.* Cardiomyopathy associated with nonendemic selenium deficiency in a Caucasian adolescent. *Am J Clin Nutr* 1990; **52**: 572-7.
- 193) 松末 智. 長期高カロリー輸液中に心筋症を来したセレン欠乏症の1例. 日外会誌 1987; **88**: 483-8.
- 194) Sanz Alaejos M, Díaz Romero C. Urinary selenium concentrations. *Clin Chem* 1993; **39**: 2040-52.

- 195) Navarro M, López H, Ruiz ML, *et al.* Determination of selenium in serum by hydride generation atomic absorption spectrometry for calculation of daily dietary intake. *Sci Total Environ* 1995; **175**: 245-52.
- 196) Yang GQ, Ge K, Chen J, *et al.* Selenium-related endemic diseases and the daily selenium requirement of humans. *World Rev Nutr Diet* 1988; **55**: 98-152.
- 197) Duffield AJ, Thomson CD, Hill KE, *et al.* An estimation of selenium requirements for New Zealanders. *Am J Clin Nutr* 1999; **70**: 896-903.
- 198) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Selenium. *In*: Institute of Medicine, ed. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. National Academy Press, Washington D. C., 2000: 284-324.
- 199) WHO/FAO/IAEA. Selenium. *In*: Trace elements in human nutrition and health. WHO, Geneva, 1996: 105-22.
- 200) McKenzie RL, Rea HM, Thomson CD, *et al.* Selenium concentration and glutathione peroxidase activity in blood of New Zealand infants and children. *Am J Clin Nutr* 1978; **31**: 1413-8.
- 201) Pyykkö K, Tuimala R, Kroneld R, *et al.* Effect of selenium supplementation to fertilizers on the selenium status of the population in different parts of Finland. *Eur J Clin Nutr* 1988; **42**: 571-9.
- 202) Klavec T, Mandić ML, Grgić J, *et al.* Daily dietary intake of selenium in eastern Croatia. *Sci Total Environ* 1998; **217**: 127-36.
- 203) Kumpulainen J, Salmenpera L, Siimes MA, *et al.* Formula feeding results in lower selenium status than breast feeding or selenium supplemented formula feeding: A longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1987; **45**: 49-53.
- 204) Schroeder HA, Frost DV, Balassa JJ. Essential trace metals in man: selenium. *J Chronic Dis* 1970; **23**: 227-43.
- 205) 姫野誠一郎. セレン. 日本臨牀 2004 : 62 (増刊号 12) : 315-8
- 206) Yang GQ, Wang SZ, Zhou RH, *et al.* Endemic selenium intoxication of humans in China. *Am J Clin Nutr* 1983; **37**: 872-81.
- 207) Yang GQ, Yin S, Zhou RH, *et al.* Studies of safe maximal daily dietary Se-intake in a seleniferous area in China. Part II: relation between Se-intake and the manifestation of clinical signs and certain biochemical alterations in blood and urine. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1989; **3**: 123-30.
- 208) Jensen R, Closson W, Rothenberg R. Selenium intoxication? New York. *Morbid Mortal Wkly Rep* 1984; **33**: 157-8.
- 209) Carter RF. Acute selenium poisoning. *Med J Aust* 1966; **1**: 525-8.
- 210) Lombeck I, Menzel H, Frosch D. Acute selenium poisoning of a 2-year old child. *Eur J Pediatr* 1987; **146**: 308-12.
- 211) Matoba R, Kimura H, Uchima E, *et al.* An autopsy case of acute selenium (selenious acid) poisoning and selenium levels in human tissues. *Forensic Sci Int* 1986; **31**: 87-92.
- 212) Nantel AJ, Brown M, Dery P, *et al.* Acute poisoning by selenious acid. *Vet Hum Toxicol* 1985; **27**: 531-3.
- 213) Yang GQ, Zhou RH. Further observations on the human maximum safe dietary selenium intake in a seleniferous area of China. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1994; **8**: 159-65.
- 214) Longnecker MP, Taylor PR, Levander OA, *et al.* Selenium in diet, blood, and toenails in relation to human health in a seleniferous area. *Am J Clin Nutr* 1991; **53**: 1288-94.

- 215) Shearer RR, Hadjimarkos DM. Geographic distribution of selenium in human milk. *Arch Environ Health* 1975; **30**: 230-3.
- 216) Bratter P, Negretti de Bratter VE, Jaffe WG, *et al.* Selenium status of children living in seleniferous areas of Venezuela. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1991; **5**: 269-70.
- 217) Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, *et al.* Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; **147**: 217-23.
- 218) Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S, *et al.* Serum selenium concentrations and diabetes in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Environ Health Perspect* 2009; **117**: 1409-13
- 219) Stranges S, Sieri S, Vinceti M, *et al.* A prospective study of dietary selenium intake and risk of type 2 diabetes. *BMC Public Health* 2010; **10**: 564.
- 220) Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, *et al.* Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2006; **84**: 762-73.
- 221) Rees K, Hartley L, Day C, *et al.* Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **1**: CD009671. doi: 10.1002/14651858.CD009671.pub2.
- 222) Kuruppu D, Hendrie HC, Yang L, *et al.* Selenium levels and hypertension: a systematic review of the literature. *Public Health Nutr* 2013; 1-11. doi:10.1017/S1368980013000992
- 223) Stranges S, Laclaustra M, Ji C, *et al.* Higher selenium status is associated with adverse blood lipid profile in British adults. *J Nutr* 2010; **140**: 81-7.
- 224) Laclaustra M, Stranges S, Navas-Acien A, *et al.* Serum selenium and serum lipids in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Atherosclerosis* 2010; **210**: 643-8.
- 225) Yamamoto A, Ono T, Wada O. Isolation of a biologically active low-molecular-mass chromium compound from rabbit liver. *Eur J Biochem* 1987; **165**: 627-31.
- 226) Vincent JB. Recent advances in the nutritional biochemistry of trivalent chromium. *Proc Nutr Soc* 2004; **63**: 41-7.
- 227) Di Bona KR, Love S, Rhodes NR, *et al.* Chromium is not an essential trace element for mammals: effects of a "low-chromium" diet. *J Biol Inorg Chem* 2011; **16**: 381-90.
- 228) 吉田宗弘. クロムはヒトの栄養にとって必須の微量元素だろうか? 日衛誌 2012 ; **67** : 485-91
- 229) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Chromium. *In*: Institute of Medicine, ed. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. National Academy Press, Washington D. C., 2001: 197-223.
- 230) Kottwitz K, Laschinsky N, Fischer R, *et al.* Absorption, excretion and retention of <sup>51</sup>Cr from labeled Cr-(III)-picolinate in rats. *Biometals* 2009; **22**: 289-95.
- 231) Nomiya H, Yotoriyama M, Nomiya K. Normal chromium levels in urine and blood of Japanese subjects determined by direct flameless atomic absorption spectrophotometry, and valiancy of chromium in urine after exposure to hexavalent chromium. *Am Ind Hyg Assoc J* 1980; **41**: 98-102.
- 232) Hajifaraji M, Leeds AR. The effect of high and low glycemic index diets on urinary chromium in healthy individuals: a cross-over study. *Arch Iran Med* 2008; **11**: 57-64.
- 233) Bahijri SM, Alissa EM. Increased insulin resistance is associated with increased urinary excretion of chromium in non-diabetic, normotensive Saudi adults. *J Clin Biochem Nutr* 2011;

- 49: 164-8.
- 234) Bunker VW, Lawson MS, Delves HT, *et al.* The uptake and excretion of chromium by the elderly. *Am J Clin Nutr* 1984; **39**: 797-802.
- 235) WHO/FAO/IAEA. Chromium. *In*: Trace elements in human nutrition and health. WHO, Geneva, 1996; 155-60.
- 236) Expert group on vitamins and minerals. Risk assessment, chromium. *In*: Safe upper levels for vitamins and minerals. Food Standards Agency, London, 2003: 172-9.
- 237) 文部科学省科学技術・学術審議会資源調査分科会報告. 日本食品標準成分表 2010. 全国官報販売協同組合. 東京, 2010.
- 238) 加藤友紀, 大塚 礼, 今井具子, 他. 地域在住中高年者の微量ミネラルおよびビオチンの摂取量. 栄食誌 2012; **65**: 21-8.
- 239) 吉田宗弘, 児島未希奈, 三由亜耶, 他. 病院および介護施設の食事からの微量ミネラル摂取量の計算値と実測値との比較. 微量栄養素研究 2011; **28**: 27-31.
- 240) Yoshida M, Takada A, Hirose J, *et al.* Molybdenum and chromium concentrations in breast milk from Japanese women. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008; **72**: 2247-50.
- 241) WHO/IAEA. Minor and trace elements in breast milk. WHO, Geneva, 1989; 32-5.
- 242) Outridge PM, Scheuhammer AM. Bioaccumulation and toxicology of chromium: Implications for wildlife. *Rev Environ Contam Toxicol* 1993; **130**: 31-77.
- 243) Wasser WG, Feldman NS, D'Agati VD. Chronic renal failure after ingestion of over-the-counter chromium picolinate. *Ann Intern Med* 1997; **126**: 410.
- 244) Lamson DW, Plaza SM. The safety and efficacy of high-dose chromium. *Altern Med Rev* 2002; **7**: 218-35.
- 245) Balk EM, Tatsioni A, Lichtenstein AH, *et al.* Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids: A systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2007; **30**: 2154-63.
- 246) Kleefstra N, Houweling ST, Bakker SJ, *et al.* Chromium treatment has no effect in patients with type 2 diabetes in a Western population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2007; **30**: 1092-6.
- 247) Sharma S, Agrawal RP, Choudhary M, *et al.* Beneficial effect of chromium supplementation on glucose, HbA1C and lipid variables in individuals with newly onset type-2 diabetes. *J Trace Elem Med Biol* 2011; **25**: 149-53.
- 248) Ali A, Ma Y, Reynolds J, *et al.* Chromium effects on glucose tolerance and insulin sensitivity in persons at risk for diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2011; **17**: 16-25.
- 249) Masharani U, Gjerde C, McCoy S, *et al.* Chromium supplementation in non-obese non-diabetic subjects is associated with a decline in insulin sensitivity. *BMC Endocr Disord* 2012; **12**: 31.
- 250) Rajagopalan KV. Molybdenum: an essential trace element in human nutrition. *Ann Rev Nutr* 1988; **8**: 401-27.
- 251) Johnson JL, Waud WR, Rajagopalan KV, *et al.* Inborn errors of molybdenum metabolism: combined deficiencies of sulfite oxidase and xanthine dehydrogenase in a patient lacking the molybdenum cofactor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; **77**: 3715-9.
- 252) Abumrad NN, Schneider WR, Steel D, *et al.* Amino acid intolerance prolonged total parenteral nutrition reversed by molybdate therapy. *Am J Clin Nutr* 1981; **34**: 2551-9.
- 253) Turnlund JR, Keyes WR, Peiffer GL. Molybdenum absorption, excretion, and retention



- studied with stable isotopes in young men at five intakes of dietary molybdenum. *Am J Clin Nutr* 1995; **62**: 790-6.
- 254) Turnlund JR, Weaver CM, Kim KK, *et al.* Molybdenum absorption and utilization in humans from soy and kale intrinsically labeled with stable isotopes of molybdenum. *Am J Clin Nutr* 1999; **69**: 1217-23.
- 255) Yoshida M, Hattori H, Ôta S, *et al.* Molybdenum balance in healthy young Japanese women. *J Trace Elem Med Biol* 2006; **20**: 245-52.
- 256) Turnlund JR, Keyes WR, Peiffer GL, *et al.* Molybdenum absorption, excretion, and retention studied with stable isotopes in young men during depletion and repletion. *Am J Clin Nutr* 1995; **61**: 1102-9.
- 257) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Molybdenum. *In*: Institute of Medicine, ed. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. National Academies Press, Washington D. C., 2001: 420-41.
- 258) WHO/FAO/IAEA. Trace Elements in Human Nutrition and Health. WHO, Geneva, 1996; 144-54.
- 259) 吉田宗弘, 伊藤智恵, 服部浩之, 他. 日本における母乳および調整粉乳中のモリブデン濃度と乳児のモリブデン摂取量. 微量栄養素研究 2004; **21**: 59-64.
- 260) 吉田宗弘, 乾由衣子, 福永健治. 乳児における市販離乳食からの微量ミネラルの摂取. 微量栄養素研究 2009; **26**: 41-5.
- 261) Kovalsky VV, Yarovaya GA, Shmavonyan DM. The change in purine metabolism of humans and animals under the conditions of molybdenum biogeochemical provinces. *Zh Obshch Biol* 1961; **22**: 179-91.
- 262) US Environmental Protection Agency: Integrated Risk Information System. Molybdenum (CASRN 7439-98-7). <http://www.epa.gov/iris/subst/0425.htm> (last updated on January 11th, 2008).
- 263) Vyskocil A, Viau C. Assessment of molybdenum toxicity in humans. *J Appl Toxicol* 1999; **19**: 185-92.
- 264) Hattori H, Ashida A, Itô C. *et al.* Determination of molybdenum in foods and human milk, and an estimation of average molybdenum intake in the Japanese population. *J Nutr Sci Vitaminol* 2004; **50**: 404-9.
- 265) Yoshida M, Ôgi N, Iwashita Y. Estimation of mineral and trace element intake in vegans living in Japan by chemical analysis of duplicate diets. *Health* 2011; **3**: 672-6.
- 266) Fungwe TV, Buddingh F, Demick DS, *et al.* The role of dietary molybdenum on estrous activity, fertility, reproduction and molybdenum and copper enzyme activities of female rats. *Nutr Res* 1990; **10**: 515-24.
- 267) Scientific Committee on Food: opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Molybdenum, European Commission, SCF/CS/NUT/UPPLEV/22 Final, Brussels, download from [http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80h\\_en.pdf#search=SCF%20molybdenum%20european%20commission](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80h_en.pdf#search=SCF%20molybdenum%20european%20commission) (expressed on October 19, 2000).

鉄の食事摂取基準 (mg/日)<sup>1</sup>

性 別	男 性				女 性						
	年齢等	推定 平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量	月経なし		月経あり		目安量	耐容 上限量
						推定 平均 必要量	推奨量	推定 平均 必要量	推奨量		
0～5 (月)	—	—	0.5	—	—	—	—	—	—	0.5	—
6～11 (月)	3.5	5.0	—	—	3.5	4.5	—	—	—	—	—
1～2 (歳)	3.0	4.5	—	25	3.0	4.5	—	—	—	—	20
3～5 (歳)	4.0	5.5	—	25	3.5	5.0	—	—	—	—	25
6～7 (歳)	4.5	6.5	—	30	4.5	6.5	—	—	—	—	30
8～9 (歳)	6.0	8.0	—	35	6.0	8.5	—	—	—	—	35
10～11 (歳)	7.0	10.0	—	35	7.0	10.0	10.0	14.0	—	—	35
12～14 (歳)	8.5	11.5	—	50	7.0	10.0	10.0	14.0	—	—	50
15～17 (歳)	8.0	9.5	—	50	5.5	7.0	8.5	10.5	—	—	40
18～29 (歳)	6.0	7.0	—	50	5.0	6.0	8.5	10.5	—	—	40
30～49 (歳)	6.5	7.5	—	55	5.5	6.5	9.0	10.5	—	—	40
50～69 (歳)	6.0	7.5	—	50	5.5	6.5	9.0	10.5	—	—	40
70 以上 (歳)	6.0	7.0	—	50	5.0	6.0	—	—	—	—	40
妊婦 (付加量)	/										
初期					+2.0	+2.5	—	—	—	—	
中期・後期					+12.5	+15.0	—	—	—	—	
授乳婦 (付加量)	/				+2.0	+2.5	—	—	—	—	

<sup>1</sup> 過多月経 (月経出血量が 80 mL/回以上) の人を除外して策定した。

亜鉛の食事摂取基準 (mg/日)

性 別	男 性				女 性			
	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量
0～5 (月)	—	—	2	—	—	—	2	—
6～11 (月)	—	—	3	—	—	—	3	—
1～2 (歳)	3	3	—	—	3	3	—	—
3～5 (歳)	3	4	—	—	3	4	—	—
6～7 (歳)	4	5	—	—	4	5	—	—
8～9 (歳)	5	6	—	—	5	5	—	—
10～11 (歳)	6	7	—	—	6	7	—	—
12～14 (歳)	8	9	—	—	7	8	—	—
15～17 (歳)	9	10	—	—	6	8	—	—
18～29 (歳)	8	10	—	40	6	8	—	35
30～49 (歳)	8	10	—	45	6	8	—	35
50～69 (歳)	8	10	—	45	6	8	—	35
70 以上 (歳)	8	9	—	40	6	7	—	35
妊婦 (付加量)					+1	+2	—	—
授乳婦 (付加量)					+3	+3	—	—

銅の食事摂取基準 (mg/日)

性別	男性				女性			
	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量
0～5 (月)	—	—	0.3	—	—	—	0.3	—
6～11 (月)	—	—	0.3	—	—	—	0.3	—
1～2 (歳)	0.2	0.3	—	—	0.2	0.3	—	—
3～5 (歳)	0.3	0.4	—	—	0.3	0.4	—	—
6～7 (歳)	0.4	0.5	—	—	0.4	0.5	—	—
8～9 (歳)	0.4	0.6	—	—	0.4	0.5	—	—
10～11 (歳)	0.5	0.7	—	—	0.5	0.7	—	—
12～14 (歳)	0.7	0.8	—	—	0.6	0.8	—	—
15～17 (歳)	0.8	1.0	—	—	0.6	0.8	—	—
18～29 (歳)	0.7	0.9	—	10	0.6	0.8	—	10
30～49 (歳)	0.7	1.0	—	10	0.6	0.8	—	10
50～69 (歳)	0.7	0.9	—	10	0.6	0.8	—	10
70 以上 (歳)	0.7	0.9	—	10	0.6	0.7	—	10
妊婦 (付加量)					+0.1	+0.1	—	—
授乳婦 (付加量)					+0.5	+0.5	—	—

マンガンの食事摂取基準 (mg/日)

性 別	男 性		女 性	
	目安量	耐容 上限量	目安量	耐容 上限量
0～5 (月)	0.01	—	0.01	—
6～11 (月)	0.5	—	0.5	—
1～2 (歳)	1.5	—	1.5	—
3～5 (歳)	1.5	—	1.5	—
6～7 (歳)	2.0	—	2.0	—
8～9 (歳)	2.5	—	2.5	—
10～11 (歳)	3.0	—	3.0	—
12～14 (歳)	4.0	—	4.0	—
15～17 (歳)	4.5	—	3.5	—
18～29 (歳)	4.0	11	3.5	11
30～49 (歳)	4.0	11	3.5	11
50～69 (歳)	4.0	11	3.5	11
70 以上 (歳)	4.0	11	3.5	11
妊婦			3.5	—
授乳婦			3.5	—

### ヨウ素の食事摂取基準 (μg/日)

性別	男性				女性			
	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量
0～5 (月)	—	—	100	250	—	—	100	250
6～11 (月)	—	—	130	250	—	—	130	250
1～2 (歳)	35	50	—	250	35	50	—	250
3～5 (歳)	45	60	—	350	45	60	—	350
6～7 (歳)	55	75	—	500	55	75	—	500
8～9 (歳)	65	90	—	500	65	90	—	500
10～11 (歳)	80	110	—	500	80	110	—	500
12～14 (歳)	100	140	—	1,200	100	140	—	1,200
15～17 (歳)	100	140	—	2,000	100	140	—	2,000
18～29 (歳)	95	130	—	3,000	95	130	—	3,000
30～49 (歳)	95	130	—	3,000	95	130	—	3,000
50～69 (歳)	95	130	—	3,000	95	130	—	3,000
70 以上 (歳)	95	130	—	3,000	95	130	—	3,000
妊婦 (付加量)					+ 75	+ 110	—	— <sup>1</sup>
授乳婦 (付加量)					+ 100	+ 140	—	—

<sup>1</sup> 妊婦の耐容上限量は、2,000 μg/日とする。

## セレンの食事摂取基準 (μg/日)

性 別	男 性				女 性			
	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量
0～5 (月)	—	—	15	—	—	—	15	—
6～11 (月)	—	—	15	—	—	—	15	—
1～2 (歳)	10	10	—	80	10	10	—	70
3～5 (歳)	10	15	—	110	10	10	—	110
6～7 (歳)	15	15	—	150	15	15	—	150
8～9 (歳)	15	20	—	190	15	20	—	180
10～11 (歳)	20	25	—	240	20	25	—	240
12～14 (歳)	25	30	—	330	25	30	—	320
15～17 (歳)	30	35	—	400	20	25	—	350
18～29 (歳)	25	30	—	420	20	25	—	330
30～49 (歳)	25	30	—	460	20	25	—	350
50～69 (歳)	25	30	—	440	20	25	—	350
70 以上 (歳)	25	30	—	400	20	25	—	330
妊婦 (付加量)					+ 5	+ 5	—	—
授乳婦 (付加量)					+ 15	+ 20	—	—

クロムの食事摂取基準 (μg/日)

性別	男性	女性
年齢等	目安量	目安量
0～5 (月)	0.8	0.8
6～11 (月)	1.0	1.0
1～2 (歳)	—	—
3～5 (歳)	—	—
6～7 (歳)	—	—
8～9 (歳)	—	—
10～11 (歳)	—	—
12～14 (歳)	—	—
15～17 (歳)	—	—
18～29 (歳)	10	10
30～49 (歳)	10	10
50～69 (歳)	10	10
70 以上 (歳)	10	10
妊婦	/	10
授乳婦		10



モリブデンの食事摂取基準 (μg/日)

性別	男性				女性			
年齢等	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量
0～5 (月)	—	—	2	—	—	—	2	—
6～11 (月)	—	—	10	—	—	—	10	—
1～2 (歳)	—	—	—	—	—	—	—	—
3～5 (歳)	—	—	—	—	—	—	—	—
6～7 (歳)	—	—	—	—	—	—	—	—
8～9 (歳)	—	—	—	—	—	—	—	—
10～11 (歳)	—	—	—	—	—	—	—	—
12～14 (歳)	—	—	—	—	—	—	—	—
15～17 (歳)	—	—	—	—	—	—	—	—
18～29 (歳)	20	25	—	550	20	20	—	450
30～49 (歳)	25	30	—	550	20	25	—	450
50～69 (歳)	20	25	—	550	20	25	—	450
70 以上 (歳)	20	25	—	550	20	20	—	450
妊婦 (付加量)					—	—	—	—
授乳婦 (付加量)					+3	+3	—	—