

## (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。食品中の鉄は、たんぱく質に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・授乳中の需要増大が必要量に及ばず影響は大きい。

##### 1-3 消化、吸収、代謝<sup>1,2)</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、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、腸管上皮細胞刷子縁膜に存在する鉄還元酵素又はアスコルビン酸 (ビタミンC) などの還元物質によって  $\text{Fe}^{2+}$  となり、divalent metal transporter 1 に結合して吸収される。この吸収はマンガンと競合する。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、鉄酸化酵素によって3価鉄イオン ( $\text{Fe}^{3+}$ ) となり、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、骨髄においてトランスフェリン受容体を介して赤芽球に取り込まれ、赤血球の産生に利用される。約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捕食されるが、放出された鉄はマクロファージの中に留まって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。体内鉄が減少すると吸収率は高まるが、充足時では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い消化管に排泄される。

## 2 指標設定の基本的な考え方

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か月児以上の年齢区分では、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>3)</sup>に従い、体重と月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。

一方、満期産で正常な子宮内発育を遂げた新生児は、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。このことから、0～5か月児に関しては、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>4,5)</sup> を乗じて目安量を算定することとした。

### 3 健康の保持・増進

#### 3-1 欠乏の回避

##### 3-1-1 必要量を定めるために考慮すべき事項

###### ・基本的鉄損失

4 集団 41 人（平均体重 68.6 kg）で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>6)</sup>。最近の研究もこの報告を支持している<sup>7)</sup>。そこで、この平均値を体重比の 0.75 乗を用いて外挿し、表 1 に示した性別及び年齢区分ごとの値を算出した。

表 1 基本的鉄損失の推定

年齢等	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	2.1	0.86	16.5	51.9	0.6	0.78
18~29 (歳)	24.0	64.5	0.4	0.92	24.0	50.3	0.0	0.76
30~49 (歳)	40.0	68.1	0.1	0.95	40.0	53.0	0.1	0.79
50~64 (歳)	57.5	68.0	—	0.95	57.5	53.8	—	0.80
65~74 (歳)	70.0	65.0	—	0.92	70.0	52.1	—	0.78
75 以上 (歳)	—	59.5	—	0.86	—	48.8	—	0.74

<sup>1</sup> 比例配分的な考え方によった。

例：6~11 か月の男児の体重増加量 (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 (9 か月時) 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<sup>6)</sup>に基づき、体重比の 0.75 乗を用いて外挿した。

###### ・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>3)</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) = (1つ上の年齢区分のヘモグロビン量 (g) - 当該年齢区分のヘモグロビン量 (g)) × ヘモグロビン中の鉄濃度 [3.39 mg/g] ÷ (1つ上の年齢区分の中間年齢 - 当該年齢区分の中間年齢) ÷ 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歳の性別及び年齢区分ごとの血液量は、1～11歳の数値<sup>8)</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) を導いて推定した。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>9)</sup>により推定した。ヘモグロビン中の鉄濃度は 3.39 mg/g<sup>10)</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>11)</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>11)</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 (Hb) 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)	—	148.1	3.40	—	0.36	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)	—	136.7	0.28	—	0.07	0.00	—	0.07

<sup>1</sup> 文献8)の表より、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 Hb 濃度との回帰式<sup>9)</sup>より推定した。

<sup>3</sup> Hb 量 (g) = 血液量 (L) × Hb 濃度 (g/L)

<sup>4</sup> 6～11か月：Hb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] × Hb濃度 [0.12 g/mL] × Hb中の鉄濃度 [3.39 mg/g]<sup>10)</sup> ÷ 365日

1～9歳：Hb中の鉄蓄積量 (mg/日) = (1つ上の年齢区分のHb量 (g) - 当該年齢区分のHb量 (g)) × Hb中の鉄濃度 [3.39 mg/g] ÷ (1つ上の年齢区分の中間年齢 - 当該年齢区分の中間年齢) ÷ 365日

10～17歳：Hb中の鉄蓄積量 (mg/日) = (参照体重 (kg) × Hb濃度増加量 (g/L/年) + 体重増加量 (kg/年) × Hb濃度 (g/L)) × 体重当たり血液量 [0.075 L/kg] × Hb中の鉄濃度 [3.39 mg/g] ÷ 365日

<sup>5</sup> 非貯蔵性鉄増加量 (mg/日) = 体重当たり組織鉄重量 (0.7 mg/kg) × 年間体重増加量 (kg/年) ÷ 365日

<sup>6</sup> 6か月～2歳は総鉄蓄積量の12%<sup>11)</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>11)</sup>。

### ・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>12)</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、月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>13)</sup>。最近の研究もこの値を支持している<sup>14)</sup>。月経血量は年齢によって変化するが、20歳以上の日本人に関して、年齢と月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、月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>15)</sup>。以上より、月経血量として、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区分に 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>16)</sup>、ヘモグロビン中の鉄濃度 3.39 mg/g<sup>10)</sup> 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、成人の月経血量の分布は、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>17)</sup>、あるいは 85% が 120 mL/回以下<sup>18)</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>19)</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、過多月経でない者（月経血量が 80 mL/回未満）を対象とした。上述のように、月経血量の分布は、対数正規分布に近いが、過多月経の者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、過多月経の者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、過多月経の者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	月経血量 (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) = 月経血量 (mL) ÷ 日本人における月経周期の中央値 [31 日]<sup>13)</sup>  
× ヘモグロビン濃度 [0.135 g/mL]<sup>16)</sup> × ヘモグロビン中の鉄濃度 [3.39 mg/g]<sup>10)</sup>

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

#### ・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>16)</sup>。また、最近の鉄同位体を用いた研究では、ヘム鉄の吸収率を 50%、非ヘム鉄の吸収率を 15% としている<sup>20)</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、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、日本人の鉄の主な給源が植物性食品であり、非ヘム鉄の摂取量が多いことを考慮して、FAO/WHO が採用している吸収率である 15%<sup>19)</sup> を、妊娠女性を除く全ての年齢区分に適用した。

#### ・必要量の個人間変動

アメリカ・カナダの食事摂取基準<sup>3)</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。「日本人の食事摂取基準」では、2015 年版まで、アメリカ・カナダの食事摂取基準における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 歳の変動係数を 20%、15 歳以上の変動係数を 10% としてきた。ところで、平成 28 年国民健康・栄養調査によれば、10～14 歳では男女ともに鉄の平均摂取量が 2015 年版の推定平均必要量を下回っている。しかし、茨城県の一地域の小学生と中学生の貧血有病率を調べた報告では、中学生女子では軽症の者を含めると有病率は 5.73% であるが、中学生男子と小学生の貧血有病率はそれぞれ 1.21% と 0.3% 未満にすぎないとしている<sup>21)</sup>。この集団の鉄摂取量は報告されていないが、一般的な小・中学生を対象とした研究

であり、国民健康・栄養調査の鉄摂取量と同程度と仮定すると、鉄の平均摂取量が2015年版の推定平均必要量を下回っていても、貧血有病率は低率であるとみなせることから、中学生を含む6歳以上の年齢層の推奨量設定に係る変動係数は10%と見積もることで十分と判断した。以上より、変動係数は、6か月～5歳を従来どおり20%、6～14歳を15歳以上と同じ10%とした。

ただし、前掲の報告において、中学生女子はそれ以外の者に比べて、貧血有病率が若干高率であったことから、月経のある女子については、推奨量設定に係る変動係数は10%とした上で、後述のとおり、推奨量とその基となる推定平均必要量については、月経血による鉄損失を考慮し、月経のない者とは分けて算出することとした。

### 3-1-2 推定平均必要量、推奨量、目安量の策定方法

#### ・成人（推定平均必要量、推奨量）

##### 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。なお、一部の年齢区分（18～29歳）において値の平滑化を行った。

##### 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。

#### ・小児（推定平均必要量、推奨量）

##### 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、1～5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、6歳以上は個人間の変動係数を成人と同じ10%と見積もり、推奨量算定係数1.2を、それぞれ乗じた値とした。

##### 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、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。

#### ・乳児（0～5か月）（目安量）

日本人女性の母乳中铁濃度の代表値を推定できる信頼性の高い論文は見当たらない。しかし、アメリカ・カナダの食事摂取基準が採用している母乳中铁濃度の値（0.35 mg/L）<sup>3)</sup>は、貧血有病率が30%を超えるベトナム人女性59人の母乳中铁濃度（平均値±標準偏差）0.43±0.15 mg/L<sup>22)</sup>と大差がない。すなわち、母乳中の鉄濃度は母親の鉄栄養状態や分娩後日数にかかわらずほ

ば一定とみなすことができる。以上より、複数の論文に基づいているアメリカ・カナダの食事摂取基準の採用値 (0.35 mg/L) に哺乳量 (0.78 L/日)<sup>4,5)</sup> を乗じて得られる 0.273 mg/日を丸めた 0.5 mg/日を、0～5 か月児の目安量とした。

#### ・乳児 (6～11 か月) (推定平均必要量、推奨量)

鉄欠乏性貧血は、乳児期の後期 (離乳期) に好発する<sup>23)</sup>。このことから、6～11 か月児の目安量を 0～5 か月児の目安量から外挿によって算定した場合、貧血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。

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

#### ・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 (50.3 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>16)</sup>、ヘモグロビン中の鉄濃度 (3.39 mg/g)<sup>10)</sup> を基に算定した。すなわち、体重 50.3 kg の女性の場合、非妊娠時のヘモグロビン鉄量 ( $50.3 \times 0.075 \times 135 \times 3.39 = 1,726$  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 ( $50.3 \times 0.075 \times 1.3 \sim 1.5 \times 110 \times 3.39 = 1,829 \sim 2,110$  mg) との差が 103～384 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。

アメリカ人女性 12 人を対象にして、妊娠 12、24、36 週目に非ヘム鉄 3.2 mg を添加したパン、ベーコン、オレンジジュースからなる朝食を与えた実験では、非ヘム鉄の吸収率が、それぞれ 7%、36%、66% であったとしている<sup>25)</sup>。一方、妊娠 32～35 週のアメリカ人女性 18 人を対象にした研究においては、ヘム鉄の吸収率を 48%、非ヘム鉄の吸収率を 40% としている<sup>20)</sup>。これらのことは、妊娠中期以降に、特に非ヘム鉄の吸収率が著しく上昇することを示している。これらの報告に基づき、妊娠女性の鉄の吸収率を、初期は非妊娠期と同じ 15%、中期と後期は 40% とすると、上記の必要量を満たす摂取量は初期 2.1 mg/日、中期 6.7 mg/日、後期 9.1 mg/日となる。数値の信頼度を考慮して中期と後期は分けず、両者の中間値 (7.9 mg/日) を求め、丸めて初期 2.0 mg/日、中期・後期 8.0 mg/日を推定平均必要量の付加量とした。また、推奨量の付加量は、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 9.5 mg/日とした。付加量の算定法を表 4 にまとめた。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。

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	0.40	6.7	8.0
後期	145	45	150	340	3.64	0.40	9.1	10.9

<sup>1</sup> 妊娠女性の鉄欠乏を検討した研究<sup>25)</sup>による。

<sup>2</sup> 参照体重 (50.3 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>19)</sup>、ヘモグロビン中鉄濃度 (3.39 mg/g)<sup>10)</sup> を基に算定した。すなわち、体重 50.3 kg の女性は、非妊娠時のヘモグロビン鉄が 1,726 mg (50.3×0.075×135×3.39) 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の最低量が 1,829~2,110 mg (50.3×0.075×1.3~1.5×110×3.39) であり、その差が 103~384 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> 初期は非妊娠時と同じ、中期と後期はアメリカ人女性を対象にした研究<sup>20)</sup>による。

<sup>5</sup> 合計鉄必要量 ÷ 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。

#### ・授乳婦の付加量 (推定平均必要量、推奨量)

分娩時における失血量 (平均値 ± 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>26)</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を考慮する必要はなく、母乳への損失を補うことで十分と判断した。

分娩後、鉄の吸収率は非妊娠時の水準に戻ることに<sup>25)</sup>、授乳婦の鉄の吸収率は非妊娠時と同じ 15% とした。そして、母乳中鉄濃度の採用値 (0.35 mg/L)<sup>3)</sup>、基準哺乳量 (0.78 L/日)<sup>4,5)</sup>、吸収率 (15%) から算定される 1.82 mg/日 (0.35×0.78÷0.15) を丸めた 2.0 mg/日を授乳婦の推定平均必要量の付加量とした。授乳婦の推奨量の付加量は、個人間の変動係数を 10% と見積もり、ここで策定した推定平均必要量の付加量に推奨量算定係数 1.2 を乗じて得られる 2.4 mg/日を丸めた 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。



## 3-2 過剰摂取の回避

高齢女性を対象にして、サプリメント類の使用と総死亡率との関連を検討した疫学研究において、鉄サプリメントの使用が総死亡率を上昇させることが認められている<sup>27)</sup>。さらに成人では、組織への鉄の蓄積が多く慢性疾患の発症を促進することが報告されていることから<sup>28)</sup>、鉄の長期過剰摂取による鉄沈着症を予防することは重要である。

### 3-2-1 摂取状況

平成28年国民健康・栄養調査における日本人成人（18歳以上）の鉄摂取量（平均値±標準偏差）は8.1±2.9 mg/日（男性）、7.3±2.3 mg/日（女性）であり、その70%以上は植物性食品由来である。通常の食生活で過剰摂取が生じる可能性はないが、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。

### 3-2-2 耐容上限量の策定方法

#### ・成人・高齢者（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>。胃腸症状を鉄の耐容上限量設定のための健康障害として用いることを不適切とする指摘<sup>30)</sup>もあるが、アメリカ・カナダの食事摂取基準では、この試験における非ヘム鉄投与群の食事由来の鉄摂取量が11 mg/日であることから、70 mg/日を最低健康障害発現量と判断し、不確実性因子1.5を適用して、成人の鉄の耐容上限量を一律に45 mg/日としている<sup>3)</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/日と定めているが<sup>31)</sup>、数値の根拠は示していない。

先に述べたように、臓器への鉄の沈着は種々の慢性疾患の発症リスクを高める。南アフリカのバンツー族では、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1日当たりの鉄摂取量が50~100 mgであり、バンツー鉄沈着症（Bantu siderosis）が中年男性に発生した<sup>32)</sup>。この鉄沈着症は、単純な鉄の大量摂取によって生じたと考えられており、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>。これより、100 mg/日を鉄沈着症を指標にした場合の最低健康障害発現量と考え、鉄沈着症が胃腸症状よりも重い健康障害につながることを考慮し、不確実性因子2を適用した50 mg/日を15歳以上の鉄の耐容上限量の基準値とした。バンツー鉄沈着症の症例は中年男性であるが、その体重は不明である。そこで、15歳以上男性に対する耐容上限量を一律に50 mg/日とし、15歳以上の女性に対しては、男性との体重差を考慮し、耐容上限量を一律に40 mg/日とした。

#### ・小児（耐容上限量）

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>34)</sup>。アメリカ食品医薬局（FDA）<sup>35)</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を設定している。この値を最低健康障害発現量とみなし、急性中毒を用

いたことと個人差を考慮して不確実性因子 30 を適用すると、2 mg/kg 体重/日となり、体重増加量の低下を起こす 3 mg/kg 体重/日よりも低い値が得られる。以上より、1～2歳の耐容上限量は、2 mg/kg 体重/日を用いて算定した。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、10～11歳は 1.0 mg/kg 体重/日、12～14歳は 0.8 mg/kg 体重/日を用いて耐容上限量を算定した。

#### • 乳児（耐容上限量）

貧血の予防や治療を目的にして、乳児に鉄サプリメント（鉄として 5～30 mg/日）を投与した場合の健康障害（成長の抑制又は胃腸症状）の発生については一定した結果が得られていない<sup>36-39)</sup>。このため、乳児に関して鉄の摂取量と健康障害との関連を明確にすることは困難と判断し、耐容上限量の設定を見合わせた。

#### • 妊婦・授乳婦（耐容上限量）

妊娠又は授乳中の女性に鉄を与えた場合に亜鉛の利用が低下したという報告が散見される<sup>40,41)</sup>。しかし、これらの報告における鉄の投与量は 50 mg/日を上回っていることから、妊婦と授乳婦に対して、特別に耐容上限量を設定する必要はないと判断した。

### 3-3 生活習慣病の発症予防

スペインの若年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>42)</sup>。しかし、この影響は鉄欠乏がもたらすものであり、推定平均必要量・推奨量で十分に対応できるものである。したがって、生活習慣病の発症予防のための目標量（下限値）を設定する必要はないと判断した。

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、肝臓がんや心血管系疾患のリスクを高める<sup>28)</sup>。先に述べたように、高齢女性を対象にした研究では、鉄サプリメントの使用者では全死亡率が上昇することが認められている<sup>28)</sup>。特に、ヘム鉄については、その過剰摂取がメタボリックシンドロームや心血管系疾患のリスクを上昇させるという報告や<sup>43)</sup>、総鉄摂取量と非ヘム鉄摂取量は 2 型糖尿病発症に影響しないが、ヘム鉄の摂取量の増加は明らかに 2 型糖尿病発症リスクを高めるとするメタ・アナリシスがある<sup>44)</sup>。このように鉄の過剰摂取が生活習慣病の発症リスクを高めるとする報告は増えつつある。目標量（上限値）を設定するための定量的な情報は不十分であるが、貧血の治療や予防が必要でない限り、鉄の過剰摂取については十分に注意する必要がある。

## 4 生活習慣病の重症化予防

鉄の摂取と生活習慣病の重症化予防の直接的な関連を示す報告はない。したがって、生活習慣病の重症化予防のための量は設定しなかった。

## 5 活用に当たっての留意事項

月経のある成人女性及び女兒に対する推定平均必要量と推奨量は、過多月経でない者（経血量が80 mL/回未満）を対象とした値である。過多月経で月経血量が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・栄養調査から推定される鉄の摂取量から判断すると、通常の食品から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、医療機関を受診し、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。

## 6 今後の課題

鉄の必要量及び耐容上限量の設定に必要な、日本人を対象にした情報の収集が必要である。また、小児に関しては、貧血有病率と鉄摂取量との関連を詳細に検討する必要がある。

## 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。

#### 1-2 機能

亜鉛は、体内に約 2,000 mg 存在し、主に骨格筋、骨、皮膚、肝臓、脳、腎臓などに分布する。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、触媒作用と構造の維持作用に大別される<sup>45-47)</sup>。亜鉛欠乏の症状は、皮膚炎や味覚障害、慢性下痢、免疫機能障害、成長遅延、性腺発育障害などである<sup>48)</sup>。我が国の食事性亜鉛欠乏症は、亜鉛非添加の高カロリー輸液施行時<sup>49)</sup>、低亜鉛濃度の母乳<sup>50)</sup> や経腸栄養剤<sup>51)</sup> での栄養管理時に報告されている。

#### 1-3 消化、吸収、代謝<sup>45-47)</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。腸管吸収率は約 30% とされるが、亜鉛摂取量に伴って変動する。また、食事中共存物、中でもフィチン酸は亜鉛吸収を阻害する。亜鉛の尿中排泄量は少なく、体内亜鉛の損失は、腸管粘膜の脱落、膵液や胆汁の分泌などに伴う糞便への排泄、発汗と皮膚の脱落、及び精液又は月経血への逸脱が主なものになる。

## 2 指標設定の基本的な考え方

日本人を対象とした報告がないので、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>52)</sup> を参考にして、要因加算法により算定した。

## 3 健康の保持・増進

### 3-1 欠乏の回避

#### 3-1-1 必要量を定めるために考慮すべき事項

要因加算法において必要量を算定する手順は、①腸管以外への体外（尿、体表、精液又は月経血）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）と真の吸収量との回帰式の確立、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。

#### 3-1-2 推定平均必要量、推奨量の策定方法

##### ・成人・高齢者（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>52)</sup> では、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>53-59)</sup> から、腸管内因性排泄量に関して、(図 1…式 1) が成立するとしている。

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

この式は、男女間の体重差にかかわらず適用できるとしていることから、日本人の成人男女にもそのまま適用できると判断した。また、

総排泄量＝腸管内因性排泄量＋腸管以外への体外排泄量（図1…式2）

腸管以外への体外排泄量＝尿中排泄量＋体表消失量＋精液中又は月経血中消失量

より、

総排泄量＝0.6280×真の吸収量＋0.2784＋（尿中排泄量＋体表消失量＋精液中又は月経血中消失量）

となる。

アメリカ・カナダの食事摂取基準<sup>52)</sup>では、男性成人の亜鉛の尿中排泄量、体表消失量、精液中消失量をそれぞれ0.63、0.54、0.1 mg/日、成人女性の亜鉛の尿中排泄量、体表消失量、月経血中消失量をそれぞれ0.44、0.46、0.1 mg/日と見積もっている。これらの数値をアメリカ・カナダの食事摂取基準における成人男女の参照体重（男性76 kg、女性61 kg）に対するものと考えて、我が国の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、

男性：総排泄量＝0.6280×真の吸収量＋0.2784＋（0.549＋0.470＋0.087）（mg/日）

女性：総排泄量＝0.6280×真の吸収量＋0.2784＋（0.379＋0.396＋0.086）（mg/日）

となる。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3.722mg/日、女性3.062 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>53-59)</sup>からは、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9.117 mg/日、女性6.378 mg/日となる。これらの値を18～29歳における推定平均必要量とし、男女それぞれの年齢区分の参照体重に基づき、体重比の0.75乗を用いて外挿し、男女それぞれの年齢区分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、一部の年齢区分（18～29歳の女性）において値の平滑化を行った。

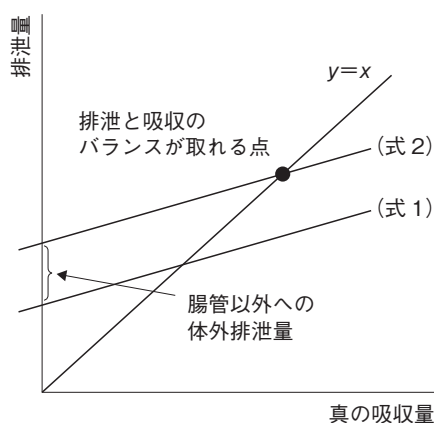


図1 亜鉛の推定平均必要量を算出するために用いた方法（模式図）

#### ・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、性別及び年齢区分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、18～29歳の推定平均必要量から外挿した。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。

18～29歳の推定平均必要量の算出に用いた（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を12～17歳と同様の方法で求めることはできない。式2から精液又は月経血損失量を除き、改めて総排泄量＝真の吸収量となる値、すなわち出納がゼロとなる値を求めると、男性3.487 mg/日、女性2.832 mg/日となる。これらの値を、回帰式「真の吸収量＝1.113×摂取量<sup>0.5462</sup>」の真の吸収量に代入して得られる摂取量である、男性8.091 mg/日、女性5.528 mg/日を1～11歳の推定平均必要量を求めるための参照値と考え、18～29歳の性別の参照体重と1～11歳の性別及び年齢区分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外挿することにより、1～11歳の推定平均必要量を算定した。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。

#### ・妊婦の付加量（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 µg/dL、中期63.8 µg/dL、後期62.1 µg/dL、出産時63.3 µg/dLであり、妊娠期間が進むにつれて低下する<sup>60</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>61</sup>を成人の一般的な吸収率（30%）<sup>45-47</sup>で除して得られる1.33 mg/日を丸めた1 mg/日を、妊婦への推定平均必要量の付加量とした。推奨量の付加量は、個人間の変動係数を10%と見積もり、1.33 mg/日に推奨量算定係数1.2を乗じて得られる1.60 mg/日を丸めて2 mg/日とした。

#### ・授乳婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

母乳中の亜鉛濃度は分娩後、日数とともに低下することが知られている<sup>62-64</sup>。日本人の母乳中の亜鉛濃度に関しても、分娩後6～20日が3.60 mg/L、21～89日が1.77 mg/L、90～180日が0.67 mg/Lと推定できる報告がある<sup>65</sup>。これらを単純に平均した値（2.01 mg/L）を日本人の母乳中の亜鉛濃度の代表値として、0～5か月児の基準哺乳量（0.78 L/日）<sup>4,5</sup>を乗じると1.57 mg/日になる。これを授乳婦の吸収率（53%）<sup>66</sup>で除して得られる2.96 mg/日を丸めた3 mg/日を授乳婦への推定平均必要量の付加量とした。また、個人間の変動係数を10%と見積もり、推定平均必要量（3 mg）に1.2を乗じると3.6 mg/日となることから、授乳婦への推奨用の付加量は4 mg/日とした。

### 3-1-3 目安量の策定方法

#### ・乳児（目安量）

アメリカ・カナダの食事摂取基準では、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/日と算定した上で、0～5か月児の目安量を2.0 mg/日としている<sup>52</sup>。一方、日本人の母乳中の亜鉛濃度の代表値（2.01 mg/日）と基準哺乳量（0.78 L/日）<sup>4,5</sup>から母乳への亜鉛損失量は1.57 mg/日と計算される。以上より、0～5か

月児の目安量を2 mg/日とした。

6～11 か月児に関して、策定した0～5 か月児の目安量（2 mg/日）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。一方、小児の亜鉛の推定平均必要量の参照値を体重比の0.75 乗と成長因子を用いて6～11 か月児に外挿し、男女の値を平均すると2.1 mg/日となる。目安量という指標の性格を考慮し、高い方の値である2.6 mg/日を丸めた3 mg/日を、6～11 か月児の目安量とした。

## 3-2 過剰摂取の回避

### 3-2-1 摂取状況

平成28年国民健康・栄養調査における日本人成人（18歳以上）の亜鉛摂取量（平均値±標準偏差）は8.8±2.8 mg/日（男性）、7.3±2.2 mg/日（女性）であり、通常の食品において過剰摂取が生じることはなく、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。

### 3-2-2 耐容上限量の策定方法

#### ・成人・高齢者（耐容上限量）

大量の亜鉛の継続的摂取は、銅の吸収阻害による銅欠乏がもたらすスーパーオキシドジスムターゼ（SOD）活性の低下<sup>67)</sup>、鉄の吸収阻害が原因の貧血<sup>68)</sup>、さらに胃の不快感<sup>69)</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50 mg/日の12週間継続使用が血清HDLコレステロールの低下<sup>70)</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>71)</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（10 mg/日）<sup>71)</sup>と同じとすると、総摂取量60 mg/日となる。この値を亜鉛の最低健康障害発現量と考え、アメリカ・カナダの19～30歳女性の参照体重（61 kg）と不確実性因子1.5で除した0.66 mg/kg 体重/日に、性別及び年齢区分ごとの参照体重を乗じて耐容上限量を算定した。

#### ・小児・乳児（耐容上限量）

十分な報告がないため、小児及び乳児の耐容上限量は設定しなかった。

#### ・妊婦・授乳婦（耐容上限量）

十分な報告がないため、妊婦及び授乳婦に特別な耐容上限量は設定しなかった。

## 3-3 生活習慣病の発症予防

亜鉛摂取量又は血清亜鉛濃度を指標にして対象者を分割し、糖尿病又は心血管疾患の発症リスクを比較している多数のコホート研究をレビューした報告では、高亜鉛状態が心血管疾患発症リスクを低下させるのは、糖尿病を有するか、心血管造影において高リスクと診断されている集団のみであり、一般には亜鉛状態とこれらの疾患の発症リスクとの関連は明確でないとしている<sup>72)</sup>。これより、生活習慣病発症予防のための目標量（下限値）は設定しなかった。

## 4 生活習慣病の重症化予防

糖尿病患者に亜鉛サプリメントを投与した多数の研究をレビューしたメタ・アナリシスにおいて、亜鉛サプリメント投与は糖尿病患者の空腹時血糖、HbA1c、血清総コレステロールの値を明らかに低下させるとしている<sup>73)</sup>。さらに、別のメタ・アナリシスにおいては、亜鉛サプリメント投与が、糖尿病患者に加えて、他の慢性代謝性疾患患者の空腹時血糖とHbA1cの値も低下させるとしている<sup>74)</sup>。ただし、これらのメタ・アナリシスにおいて、レビューの対象となった研究での亜鉛の投与量はほとんどが30 mg/日以上であり、耐容上限量を上回る投与量も散見された。以上より、糖尿病に対する亜鉛の効果は薬理的なものであることから、重症化予防のための量（下限値）は設定しなかった。

## 5 活用に当たっての留意事項

設定した指標はいずれも習慣的な摂取量に対するものである。亜鉛の場合、献立ごとに摂取量が増減することが予想されるが、1～2週間の範囲の中で十分な摂取を目指すべきである。

## 6 今後の課題

亜鉛の推定平均必要量の算定に用いた諸量の中で、特に腸管以外の排泄量（尿中排泄量、体表消失量、精液排泄量、月経血消失量）について、日本人の数値が必要である。



## ③銅 (Cu)

### 1 基本的事項

#### 1-1 定義と分類

銅 (copper) は原子番号 29、元素記号 Cu であり、金、銀と同じ 11 族に属する遷移金属元素である。

#### 1-2 機能

銅は、成人の体内に約 100 mg 存在し、約 65% は筋肉や骨、約 10% は肝臓中に分布する<sup>75)</sup>。銅は、約 10 種類の酵素の活性中心に存在し、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>76)</sup>。

#### 1-3 消化、吸収、代謝

食事から摂取された銅の吸収は、特異的なトランスポーターによって行われる<sup>76,77)</sup>。すなわち、銅イオンは十二指腸において 2 価から 1 価に還元され、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。そして、基底膜側に存在する ATPase7A によって細胞内から門脈側に排出される。吸収された銅は、門脈を経て肝臓へ取り込まれ、セルロプラスミンとして血中へ放出される。

体内銅の恒常性は、吸収量と排泄量の調節によって維持されている<sup>75)</sup>。食事からの銅の摂取が 1.56 mg/日の場合、0.75 mg/日が吸収される。肝臓からは約 5 mg/日の銅が胆汁を介して排泄されるが、4.25 mg/日は再吸収されるため、糞への排泄は食事からの未吸収分と合わせて約 1.5 mg/日となる。汗や皮膚の落屑に伴う体表消失は約 0.04 mg/日、尿への排泄は約 0.02 mg/日である。

銅欠乏症には、先天的な疾患であるメンケス病と銅の摂取不足に起因する後天的なものがある。メンケス病では ATPase7A に変異があるため、銅を吸収することができず、血液や臓器中の銅濃度が低下して、知能低下、発育遅延、中枢神経障害などが生じる<sup>78)</sup>。一方、摂取不足に起因する後天的な銅欠乏症は、外科手術後に銅非添加の高カロリー輸液や経腸栄養剤を使用した場合に多く発生している<sup>79)</sup>。食事性欠乏における症状は、鉄投与に反応しない貧血、白血球減少、好中球減少、脊髄神経系の異常などである<sup>80,81)</sup>。

銅過剰症のウイルソン病は、肝臓から銅を胆汁に排出する ATPase7B に変異があるため、肝臓、脳、角膜に銅が蓄積し、角膜のカイザー・フライシャー輪、肝機能障害、神経障害、精神障害、関節障害などが生じる<sup>78)</sup>。

## 2 指標設定の基本的な考え方

我が国に銅必要量を検討した研究がないため、欧米人を対象に行われた研究に基づき、銅の平衡維持量と血漿・血清銅濃度を銅の栄養状態の指標として推定平均必要量を設定した。

## 3 健康の保持・増進

### 3-1 欠乏の回避

#### 3-1-1 推定平均必要量、推奨量の策定方法

##### ・成人・高齢者（推定平均必要量、推奨量）

最近の総説<sup>75)</sup>は、アメリカ人を対象にした複数の研究<sup>82-84)</sup>を解析した結果、銅の出納は摂取量 0.8 mg/日未満で負、2.4 mg/日を超えると正になるとしている。一方、この総説では、偏りの大きい研究を除外した場合、血漿・血清銅濃度は、摂取期間にかかわらず銅の摂取量 0.57~6.9 mg/日の範囲では一定としている。これらより、0.8 mg/日を銅の最小必要量と判断した。解析対象となった研究が複数であることから、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、0.8 mg/日を参照値として、性別及び年齢区分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 を乗じた値とした。なお、一部の年齢区分（18~29 歳の男性）において値の平滑化を行った。

##### ・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、性別及び年齢区分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、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。

##### ・妊婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

アメリカ・カナダの食事摂取基準では、胎児の銅保有量を 13.7 mg とみなしている<sup>85)</sup>。また、安定同位体を用いた研究によると、銅の吸収率は 44~67% となっている<sup>82)</sup>。そこで、銅の吸収率を 55% とみなし、 $13.7 \text{ mg} \div 280 \text{ 日} \div 0.55$  より得られる 0.089 mg/日を丸めた 0.1 mg/日を妊婦の推定平均必要量の付加量とした。推奨量の付加量は、推定平均必要量の付加量に推奨量算定係数 1.2 を乗じて得られる 0.107 mg/日を丸めて 0.1 mg/日とした。

##### ・授乳婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

日本人の母乳中銅濃度が、分娩後の各期において測定されている<sup>65)</sup>。この報告の各期の測定結果から、分娩後 0~5 か月の母乳中の銅濃度の平均値は 0.35 mg/L と算出できる。授乳婦の推定平均必要量の付加量は、この分娩後 0~5 か月の日本人の母乳中銅濃度の平均値（0.35 mg/L）、基準哺乳量（0.78 L/日）<sup>4,5)</sup>、銅の吸収率（55%）を用いて、 $0.35 \times 0.78 \div 0.55$  より得られる 0.496 mg/日を丸めた 0.5 mg/日とした。推奨量の付加量は、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 0.596 mg/日を丸めて 0.6 mg/日とした。

#### 3-1-2 目安量の策定方法

##### ・乳児（目安量）

0~5 か月児の目安量は、分娩後 0~5 か月の母乳中の銅濃度の平均値（0.35 mg/L）<sup>65)</sup> に基準哺乳量（0.78 L/日）<sup>4,5)</sup> を乗じて得られる値（0.273 mg/日）を丸めて 0.3 mg/日とした。6~11 か月児に関して、0~5 か月児の目安量（0.273 mg/日）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 0.349 mg/日となる。一方、成人の推定平均必要量の参照値を体重比の 0.75 乗と成長因子を用いて外挿し、男女の値を平均すると 0.200 mg/日となる。6～11 か月児の目安量はこれら二つの値の平均値 (0.275 mg/日) を丸めて 0.3 mg/日とした。

## 3-2 過剰摂取の回避

### 3-2-1 摂取状況

平成 28 年国民健康・栄養調査における日本人成人 (18 歳以上) の銅摂取量 (平均値±標準偏差) は、 $1.2\pm 0.4$  mg/日 (男性)、 $1.1\pm 0.3$  mg/日 (女性) であり、通常の食生活において過剰摂取が生じることはないが、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。

### 3-2-2 耐容上限量の策定方法

#### ・成人・高齢者 (耐容上限量)

先に述べたように、血漿・血清銅濃度は、銅の摂取量 0.57～6.9 mg/日の範囲で一定である<sup>75)</sup>。血漿・血清銅濃度の上昇を直ちに健康障害の発現とみなすことはできないが、6.9 mg/日は参考にすべき数値である。一方、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>86)</sup>。以上より、健康障害非発現量を 10 mg/日とみなし、血漿・血清銅濃度の上昇を起こさないために、不確実性因子を 1.5 として、耐容上限量を男女一律に 7 mg/日とした。なお、EU では耐容上限量を 5 mg/日<sup>87)</sup>、アメリカ・カナダ<sup>85)</sup> とオーストラリア・ニュージーランド<sup>88)</sup> では耐容上限量を 10 mg/日としている。

#### ・小児・乳児 (耐容上限量)

十分な報告がないため、小児及び乳児の耐容上限量は設定しなかった。

#### ・妊婦・授乳婦 (耐容上限量)

十分な報告がないため、妊婦及び授乳婦に特別な耐容上限量は設定しなかった。

## 3-3 生活習慣病の発症予防

0.6 mg/日未満の銅の摂取が継続した場合に、免疫機能の低下や不整脈が生じたという報告はあるが<sup>75)</sup>、今回策定した推定平均必要量及び推奨量で十分に対応が可能である。また、銅の摂取と血清コレステロール値の関連については一致した結果が得られていない<sup>75)</sup>。以上より、生活習慣病発症予防のための目標量 (下限値) は設定しなかった。

## 4 生活習慣病の重症化予防

高齢女性を対象に、様々なサプリメントの使用と全死亡率との関連を検討した疫学研究において、銅サプリメントの使用が全死亡率を上昇させることが認められている<sup>27)</sup>。このことは、サプリメントの使用が、推奨量を大きく超える量の銅の摂取につながり、健康に悪影響を及ぼすことを意味している。また、冠状動脈造影を受けている患者について、血清銅濃度を指標にして群分けし、追跡した研究では、血清銅濃度の高い集団において、全死亡率と冠状動脈疾患の死亡率が上昇している<sup>89)</sup>。このように、血清銅濃度の上昇は生活習慣病を重症化させる可能性があるが、今回策定した耐容上限量未満の摂取であれば、血漿・血清銅濃度の上昇は生じないと考えられることか

ら、重症化予防のための量（上限値）も設定しなかった。

## 5 活用に当たっての留意事項

日本人は、平均的に見て十分な銅摂取が達成できているので、主要栄養素のバランスのとれた献立であれば銅の摂取は適切に保たれていると判断できる。

## 6 今後の課題

銅サプリメントの使用がもたらす健康影響について、更なる情報収集が必要である。

## 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。

#### 1-2 機能<sup>90)</sup>

マンガンは、成人の体内に 10~20 mg 存在し、その 25% は骨に、残りは生体内組織及び臓器にはほぼ一様に分布している。マンガンは、アルギナーゼ、マンガンスーパーオキシドジスムターゼ (MnSOD)、ピルビン酸脱炭酸酵素の構成成分である。実験動物にマンガン欠乏食を投与しても致命的な障害を観察することは難しいが、実験的に MnSOD を欠損させたマウスが生後 5~21 日で死亡することから、マンガンは高等動物に必須の栄養素と認識されている。

実験動物におけるマンガン欠乏の症状として、骨の異常、成長障害、妊娠障害などが報告されているが、動物種による差異が大きい。ヒトのマンガン欠乏症として最も可能性が高いのは、長期間完全静脈栄養療法下にあった小児に発生した成長抑制とびまん性の骨の脱石灰化である。

#### 1-3 消化、吸収、代謝<sup>90)</sup>

経口摂取されたマンガンは、胃で可溶化されて、2 価イオンとして吸収される。消化管からの見かけの吸収率は 1~5% とされる。マンガンは、鉄と同様に divalent metal transporter 1 によって輸送されるため、その吸収量は鉄の栄養状態の影響を受け、鉄欠乏下では増加する。吸収されたマンガンは門脈を経て速やかに肝臓に運ばれ、胆汁を介して 90% 以上が糞便に排泄される。

## 2 指標設定の基本的な考え方

マンガンの平衡維持量を求めるための出納試験が国内外で試みられている<sup>91,92)</sup>。しかし、マンガンは吸収率が低く、大半が糞便中に排泄されることから、出納試験から平衡維持量を求めるのは困難である。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することとした。

一方、マンガンは、完全静脈栄養施行患者において補給を必要とする栄養素の一つとされているが、投与法を誤ると中毒が発生する<sup>93)</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>94)</sup>。この症例のマンガン曝露は食事由来ではないが、マンガンの過剰摂取による健康障害は無視できないことから、耐容上限量を設定する必要があると判断した。

## 3 健康の保持・増進

### 3-1 欠乏の回避

#### 3-1-1 目安量の策定方法

##### ・成人・高齢者 (目安量)

日本人のマンガン摂取量に関する総説では、成人のマンガン摂取量 (平均値±標準偏差) を、男性 3.8±0.8 mg/日、女性 3.8±1.4 mg/日、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 (平均値±標準偏差) を 3.6±1.1 mg/日とまとめている<sup>95)</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では、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>96)</sup>。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て、男性4.0 mg/日、女性3.5 mg/日を全年齢区分に共通の目安量とした。

#### ・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（平均値±標準偏差）を男児6.25±1.52 mg/日、女児3.97±0.96 mg/日とする報告がある<sup>97)</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>98)</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。

#### ・乳児（目安量）

分娩後1～365日の日本人女性約4,000人を対象とした研究では、母乳中のマンガン濃度の平均値を11 µg/Lとしている<sup>65)</sup>。この値に0～5か月児の基準哺乳量（0.78 L/日）<sup>4,5)</sup>を乗じて得られる8.6 µg/日を丸めて、目安量を0.01 mg/日とした。

6～11か月児に関して、0～5か月児の目安量（8.6 µg/日）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0.011 mg/日となる。一方、成人の目安量の参照値を体重比の0.75乗と成長因子を用いて外挿し、男女の値を平均すると1.174 mg/日となる。6～11か月児の目安量はこれら二つの値の平均値（0.592 mg/日）を丸めた0.5 mg/日とした。

#### ・妊婦（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情報が見当たらないことから、非妊娠時の目安量を適用することとした。

#### ・授乳婦（目安量）

母乳中のマンガン濃度（11 µg/L）<sup>65)</sup>、基準哺乳量（0.78 L/日）<sup>4,5)</sup>、マンガン吸収率（1～5%）より、授乳に伴うマンガン損失に見合う摂取量は、 $[11 \mu\text{g/L} \times 0.78 \text{ L/日} \div (0.01 \sim 0.05)] = 172 \sim 858 \mu\text{g/日}$ と算出できる。成人女性の目安量（3.5 mg/日）はアメリカ・カナダの摂取基準における成人女性のマンガンの目安量（1.8 mg/日）<sup>99)</sup>に比較して明らかに高いことから、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。

## 3-2 過剰摂取の回避

### 3-2-1 摂取状況

マンガンは、穀物や豆類などの植物性食品に豊富に含まれるため<sup>90)</sup>、成人の目安量設定に用いた日本人成人のマンガン摂取量（約4 mg/日）は、欧米人の摂取量<sup>99)</sup>を明らかに上回っている。すなわち、マンガンの場合、サプリメントの不適切な利用に加えて、厳密な菜食など特異な食事形態に伴って過剰摂取が生じる可能性がある。

### 3-2-2 耐容上限量の策定方法

#### • 成人・高齢者（耐容上限量）

47人の女性に15 mg/日のマンガンを含む食事を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>100)</sup>。一方、穀類、豆類、木の実などを中心としたアメリカの菜食者の食事では、習慣的なマンガン摂取量が最大で10.9 mg/日に達すると推定されている<sup>101)</sup>。アメリカ・カナダの食事摂取基準では、これらの報告に基づき、マンガンの健康障害発現量を15 mg/日、健康障害非発現量を11 mg/日と推定している<sup>99)</sup>。

一方、12人の日本人女性ビーガン（完全菜食者）の食事を陰膳収集して分析した研究では、マンガン摂取量（平均値±標準偏差）を7.5±2.2 mg/日と報告しており<sup>102)</sup>、我が国の菜食者においてもアメリカと同様の10 mg/日程度のマンガン摂取が生じる可能性は高い。

以上より、アメリカ・カナダの食事摂取基準が健康障害非発現量としている11 mg/日を用い、習慣的な摂取量に基づく値であることから、不確実性因子を1として、11 mg/日を共通の耐容上限量とした。

#### • 小児・乳児（耐容上限量）

十分な報告がないため、小児及び乳児の耐容上限量は設定しなかった。

#### • 妊婦（耐容上限量）

妊娠初期から中期にかけての血中マンガン濃度の上昇は、妊娠高血圧症を誘発するリスクを上昇させると報告がある<sup>103)</sup>。成人の耐容上限量は、血中マンガン濃度の上昇も含めた健康障害非発現量に基づいて設定していることから、妊婦に特化した耐容上限量は設定しなかったが、妊娠中にはマンガン摂取が過剰にならないように注意すべきである。

#### • 授乳婦（耐容上限量）

十分な報告がないため、授乳婦に特別な耐容上限量は設定しなかった。

### 3-3 生活習慣病の発症予防

平均マンガン摂取量が4.6 mg/日である中国人を対象に行われた二つのコホート研究は、マンガン摂取量が4.91 mg/日を超える群は、マンガン摂取量が4.22 mg/日未満の集団に比較して糖尿病発症リスクが低下するとしている<sup>104)</sup>。マンガンが穀物などの植物性食品に偏在するため、マンガン摂取量に従って対象者を区分すると、マンガン摂取量の多い集団は穀物や野菜の摂取が多く、畜産物の摂取が少ないことになる。この研究では、主要栄養素や食物繊維摂取量に関して調整した上で結果を解析しているが、群間の食事構成の違いが著しいため、結果の信頼性には疑問が残る。一方、血漿マンガン濃度と2型糖尿病発症リスクとの関連を検討した研究では、血漿マンガン濃度の低下と上昇のいずれもが糖尿病発症リスクを増加させており、両者の関連はU字型であるとしている<sup>105)</sup>。以上より、マンガンが生活習慣病の発症に影響を与える可能性はあるが、目標量（下限値及び上限値）を設定するには情報が不足していると判断した。

## 4 生活習慣病の重症化予防

マンガン摂取と生活習慣病の重症化予防の直接的な関連を示す報告はない。したがって、生活習慣病の重症化予防のための量は設定しなかった。

## 5 活用に当たっての留意事項

日本人のマンガン摂取量は欧米人よりも多いため、設定した目安量はマンガンの必要量を大きく上回っていると推定される。したがって、マンガン摂取量が目安量の半分程度であっても問題はないと考えられる。

## 6 今後の課題

マンガンの必要量及び耐容上限量を策定するための基本的な情報、特にマンガン摂取量と血中マンガン濃度との関連についての情報が必要である。また、妊娠高血圧症とマンガン摂取量との関連についても更なる情報の収集が必要である。



## 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。

#### 1-2 機能<sup>106)</sup>

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。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）を起こし、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、聾啞、瘻直を起こす。また、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

食卓塩に添加されたヨウ素（ヨウ化物又はヨウ素酸塩）は、ヨウ化物の形態で消化管でほぼ完全に吸収されるが<sup>107)</sup>、昆布製品等の食品に含まれるヨウ素の吸収率はヨウ化物よりも低いと推定されている<sup>108,109)</sup>。吸収されたヨウ素は、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>106)</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。WHO は、尿中ヨウ素は直近のヨウ素摂取量のよい指標であるとしているが<sup>110)</sup>、厳密にはヨウ素吸収量の指標と考えるべきである。

## 2 指標設定の基本的な考え方

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。

一方、耐容上限量に関しては、日本人がヨウ素を食卓塩ではなく一般の食品から摂取していること、通常の食生活においてヨウ素過剰障害がほとんど認められないことから、日本人のヨウ素摂取量、日本人を対象にした実験及び食品中ヨウ素の吸収率に基づき策定した。

### 3 健康の保持・増進

#### 3-1 欠乏の回避

##### 3-1-1 推定平均必要量、推奨量の策定方法

###### ・成人・高齢者（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（平均値±標準偏差）を $96.5 \pm 39.0 \mu\text{g}/\text{日}$ としている<sup>111)</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>112)</sup>。これらの値は日本人にはやや大きいのが、昆布等の食品中のヨウ素の吸収率が100%ではないことを考慮し、 $91.2 \mu\text{g}/\text{日}$ と $96.5 \mu\text{g}/\text{日}$ の中間値を丸めた $95 \text{ g}/\text{日}$ をそのまま男女共通の推定平均必要量とした。

上記1番目の研究<sup>111)</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>110)</sup>。この考え方に従い、成人（男女共通）の推奨量は、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 $130 \mu\text{g}/\text{日}$ をとした。

###### ・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。

###### ・妊婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

新生児の甲状腺内ヨウ素量は $50 \sim 100 \mu\text{g}$ であり、その代謝回転はほぼ100%/日である<sup>113)</sup>。この中間値である $75 \mu\text{g}/\text{日}$ を妊婦への推定平均必要量の付加量とした。推奨量の付加量は、個人間の変動係数を20%と見積もり、推定平均必要量の付加量に推奨量の算定係数1.4を乗じて $110 \mu\text{g}/\text{日}$ 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た $170 \mu\text{g}/\text{日}$ は、5人の妊婦を対象とした試験で得られた出納を維持できる摂取量（約 $160 \mu\text{g}/\text{日}$ ）<sup>114)</sup>を上回っている。

###### ・授乳婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

日本人の母乳中ヨウ素濃度は諸外国に比較して高いが、この母乳中の高ヨウ素濃度は授乳婦の高ヨウ素摂取に起因したものであり、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。一方、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>115)</sup>。以上より、授乳によって失われるヨウ素を補うには、後述する0~5か月児の目安量である $100 \mu\text{g}/\text{日}$ で十分と考え、推定平均必要量の付加量を $100 \mu\text{g}/\text{日}$ とした。そして、推奨量の付加量は、個人間の変動係数を20%と見積もり、推定平均必要量の付加量に推奨量算定係数1.4を乗じて $140 \mu\text{g}/\text{日}$ とした。

### 3-1-2 目安量の策定方法

#### ・乳児（目安量）

我が国の母乳中ヨウ素濃度に関して、77~3,971 µg/L (n=39、中央値 172 µg/L) という報告<sup>116)</sup>、及び、83~6,960 µg/L (n=33、中央値 207 µg/L) とする報告<sup>117)</sup>がある。これら2報告の中央値の平均値 (189 µg/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>4,5)</sup>の積である147 µg/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 µg/日)<sup>110)</sup>を上回っており、高すぎると判断した。そこで、我が国の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か月児の目安量と我が国とアメリカの乳児の体格差を考慮して100 µg/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 µg/日<sup>118)</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<sup>119,120)</sup>、一つの値に集約することは困難である。そこで、6~11か月児に関しては、0~5か月児の目安量 (100 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目安量とした。

## 3-2 過剰摂取の回避

### 3-2-1 摂取状況

ヨウ素は、海藻類、特に昆布に高濃度で含まれるため、日本人は世界でも稀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>121)</sup>、尿中ヨウ素濃度<sup>122,123)</sup>、海藻消費量<sup>124)</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3 mg/日以上、場合によっては10 mg/日程度の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ている。また、日本人のヨウ素摂取量に関する報告は1~3 mg/日という値を提示している<sup>125)</sup>。以上より、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献立での500 µg/日未満を基本に、間欠的に摂取する海藻類を含む献立分が加わり、平均で1~3 mg/日だと推定できる。なお、食事調査と食品成分表等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>126,127)</sup>。

食品には、ヨウ素と不可逆的に結合することによって、ヨウ素の吸収や利用を妨げ、結果としてヨウ素不足に起因する甲状腺腫を起こす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>106)</sup>。特に大豆製品にはイソフラボンを高濃度を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。

### 3-2-2 耐容上限量の策定方法

#### ・成人・高齢者（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基準範囲に維持される<sup>128)</sup>。しかし、脱出現象が長期にわたれば、甲状腺ホルモンの合成に必要なヨウ素が不足するために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>110)</sup>。

連日 1.7 mg/日のヨウ素（ヨウ化物）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>110)</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>129,130)</sup>。しかし、日本人のヨウ素給源である昆布に含まれるヨウ素の吸収率がヨウ化物よりも低いとする報告があること<sup>108,109)</sup>、さらに動物実験の段階ではあるが、大豆製品がヨウ素の利用を妨げていることが確認されていることから<sup>131,132)</sup>、この値は日本人のヨウ素の耐容上限量に適用できないと判断した。

前述のように、日本人のヨウ素摂取量は平均で 1～3 mg/日と推定できるが、甲状腺機能低下や甲状腺腫の発症は極めて稀である。これより、我が国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。そして、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 として耐容上限量を 3.0 mg/日と試算した。

一方、我が国の報告では、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>133)</sup>、昆布チップ 1 袋を約 1 か月食べ続けた事例<sup>134)</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。我が国の健康な者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>135)</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>136)</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。

ところで、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>137,138)</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、この結果から耐容上限量の算定はできない。

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、耐容上限量は一律 3.0 mg/日とした。

#### ・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、甲状腺容積が他地域に比較して有意に大きい北海道沿岸部の小児の平均ヨウ素摂取量を、ヨウ素の吸収率が 100% であることを前提にして、尿中ヨウ素濃度から 741 μg/日と推定し、不確実性因子 1.5 を適用して、小児ではヨウ素摂取量が 500 μg/日を超えるとヨウ素過剰摂取の影響が生じるとしている<sup>139)</sup>。しかし、この北海道の小児のヨウ素給源が昆布と推定されること、昆布中のヨウ素の吸収率を 70% 未満と見積もる報告があることから<sup>109)</sup>、この北海道の小児のヨウ素摂取量は少なく見積もっても 741 μg/日を 0.7 で除した 1,059 μg/日であると推定できる。この値を最低健康障害発現量と考え、不確実性因子 1.5 を適用して得られる 706 μg/日を丸めた 700 μg/日を 6～12 歳の中央に当たる 8～9 歳の男女共通の耐容上限量とした。

1～7 歳と 10～11 歳は、8～9 歳の耐容上限量（700 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。12～14 歳は、8～9 歳の耐容上限量（700 μg/日）と 18 歳以上の耐容上限量（3 mg/日）を考慮して 2.0 mg/日、15～17 歳は成人と同じ 3.0 mg/日とした。

#### ・乳児（耐容上限量）

我が国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  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/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>140)</sup>。これより、100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/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  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/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  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、女児 195  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、6～11 か月の男児 290  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、女児 267  $\mu\text{g}/\text{日}$  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  $\mu\text{g}/\text{日}$  を丸めた 250  $\mu\text{g}/\text{日}$  を全ての乳児の耐容上限量とした。

#### ・妊婦・授乳婦（耐容上限量）

ヨウ素に特化した食物摂取頻度調査票を用いて、500 人を超える我が国の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/日としており<sup>141)</sup>、我が国の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。

妊娠女性 7,190 人を対象にした中国での研究は、尿中ヨウ素排泄が 500  $\mu\text{g}/\text{L}$  を超える集団では甲状腺機能低下を起こすリスクが明らかに高まっていることを示している<sup>142)</sup>。このヨウ素排泄量は 50 kg の女性において約 600  $\mu\text{g}/\text{日}$  のヨウ素摂取に相当する。しかし、中国における高ヨウ素摂取は、ヨウ素添加食卓塩又はヨウ素濃度の高い地下水の利用による連続的なものであり、間欠的高摂取である日本人にそのまま適用することはできない。実際、我が国ではヨウ素に起因する妊婦の甲状腺機能低下はほとんど報告されていない。

一方、甲状腺機能低下を示した我が国の新生児に関して、母親の妊娠中のヨウ素摂取量を 1.9～4.3 mg/日と見積もる報告がある<sup>143,144)</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。

このように、我が国の妊婦を対象とした信頼し得る報告はないが、妊娠中はヨウ素過剰への感受性が高いと考えられるため、妊婦は非妊娠女性よりもヨウ素の過剰摂取に注意する必要がある。同様に、授乳婦についても母乳のヨウ素濃度を極端に高くしない観点から、ヨウ素の過剰摂取に注意する必要がある。以上より、妊婦と授乳婦の耐容上限量は、成人女性の耐容上限量（3 mg/日）に不確実性因子 1.5 を用いて 2 mg/日とした。

### 3-3 生活習慣病の発症予防

ヨウ素摂取と生活習慣病の発症の関連を直接検討した報告はないため、目標量を設定する必要はないと判断した。

## 4 生活習慣病の発症予防及び重症化予防

ヨウ素摂取と生活習慣病の重症化の関連を直接検討した報告はないため、重症化予防のための量を設定する必要はないと判断した。

## 5 活用に当たっての留意事項

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。成人の場合、昆布を用いた献立を摂取することに起因する10 mg/日程度までの高ヨウ素摂取が間欠的に出現することは問題ないが、1週間当たり20 mg程度までに留めることが望まれる。

一方、小児の場合は、根拠となる情報が間欠的な高ヨウ素摂取と推定される6～12歳の日本人の小児を対象としていることから、間欠的な高摂取についても注意が必要である。

胎児期や新生児期はヨウ素に対する感受性が高いといわれている<sup>145)</sup>。このため、妊婦と授乳婦に関しても、胎児のヨウ素高曝露と高濃度母乳の分泌を避けるため、間欠的な高摂取に注意が必要である。

なお、海藻類を食べない日本人集団のヨウ素摂取量が平均で73 µg/日にすぎないと報告されていることから<sup>146)</sup>、意図的に海藻類の摂取忌避を継続することは、いずれの年齢層においてもヨウ素不足につながる。したがって、ヨウ素摂取を適正に保つには、昆布を始めとする海藻類を食生活の中で適切に利用することが重要である。

## 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及び健康影響に関するデータが必要である。また、海藻類の摂取が少ないために、ヨウ素の摂取不足に陥っている者がどの程度存在するのかを把握することも必要である。

## 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。

#### 1-2 機能

セレンは、セレノシステイン残基を有するたんぱく質 (セレノプロテイン) として生理機能を発現し、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 種類のセレノプロテインの存在が明らかにされている。代表的なものに、グルタチオンペルオキシダーゼ (GPX)、ヨードチロニン脱ヨウ素酵素、セレノプロテイン P、チオレドキシシンレダクターゼなどがある<sup>147)</sup>。

セレン欠乏症は、心筋障害を起こす克山病 (Keshan disease)、カシン・ベック病 (Kashin-Beck disease) などに関与している<sup>147)</sup>。また、完全静脈栄養中に、血漿セレン濃度の著しい低下 (9 µg/L)、下肢筋肉痛、皮膚の乾燥・薄片状などを生じた症例<sup>148)</sup>、心筋障害を起こして死亡した症例<sup>149)</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、我が国でも報告されている<sup>150)</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、セレノシステイ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約 90% 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>147)</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>151)</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>152)</sup> を用いると、セレン摂取量 (µg/日: Y) と血清セレン濃度 (µg/L: X) との間には、一定の範囲で回帰式 [ $Y=0.672X+2$  (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 指標設定の基本的な考え方

セレノプロテイン類の合成量は、セレン摂取量に依存して変化し、セレン摂取量が一定量を超えると飽和する<sup>147)</sup>。このため、2001 年に公表されたアメリカ・カナダの食事摂取基準<sup>153)</sup> はセレノプロテインとして血漿 GPX、2010 年代に公表された各国の食事摂取基準<sup>154-156)</sup> はセレノプロテインとして血漿セレノプロテイン P を選択し、これらの飽和に必要な摂取量を基にセレンの推定平均必要量と推奨量を策定している。一方、WHO は、血漿 GPX 活性値が飽和値の 2/3 の値であればセレン欠乏症と考えられる克山病が予防できることから、血漿 GPX 活性の飽和値の 2/3 の値を与えるセレン摂取量をセレンの必要量としている<sup>157)</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>158-160)</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。以上より、WHO の考え方に従い、克山病のような欠乏症の予防

の観点から推定平均必要量及び推奨量を策定した。

### 3 健康の保持・増進

#### 3-1 欠乏の回避

##### 3-1-1 推定平均必要量、推奨量の策定方法

###### ・成人（推定平均必要量、推奨量）

WHO は、中国のデータ<sup>161)</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>157)</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、性別及び年齢区分ごとの推定平均必要量を、中国の対象者の平均体重を  $60 \text{ kg}$  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。

###### ・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区分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 ( $60 \text{ kg}$ ) と小児の性別及び年齢区分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、 $24.2 \mu\text{g}/\text{日}$  から外挿して算定した。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。

###### ・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  $1 \text{ kg}$  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>161)</sup>。最近の我が国の出生時体重の平均値である約  $3 \text{ kg}$  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  $3.5 \text{ kg}$  に対して必要なセレンは約  $900 \mu\text{g}$  となる。さらに、セレンは血液中にも  $170\sim 198 \mu\text{g}/\text{L}$ （平均  $184 \mu\text{g}/\text{L}$ ）含まれており<sup>162)</sup>、妊娠中に生じる血液体積の  $30\sim 50\%$  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  $0.075 \text{ L}/\text{kg}$ <sup>8)</sup> とすると、 $18\sim 29$  歳女性の参照体重  $50.3 \text{ kg}$  の女性で  $1.1\sim 1.9 \text{ L}$  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>147)</sup>、妊娠期間  $280$  日として  $1$  日当たりの量 ( $1,200/0.9/280$ ) を算定し、得られた  $4.76 \mu\text{g}/\text{日}$  を丸めた  $5 \mu\text{g}/\text{日}$  を、妊婦における推定平均必要量の付加量とした。また、推奨量の付加量は、個人間の変動係数を  $10\%$  と見積もり、推定平均必要量の付加量に推奨量算定係数  $1.2$  を乗じた値 ( $5.71 \mu\text{g}/\text{日}$ ) を丸めた  $5 \mu\text{g}/\text{日}$  とした。

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>65)</sup>の平均値 ( $17 \mu\text{g}/\text{L}$ ) を日本人の母乳中セレン濃度の代表値とした。この値と基準哺乳量 ( $0.78 \text{ L}/\text{日}$ )<sup>4,5)</sup>、食品中セレンの吸収率 ( $90\%$ )<sup>147)</sup> に基づき、得られた  $14.7 \mu\text{g}/\text{日}$  ( $17\times 0.78/0.90$ ) を丸めた  $15 \mu\text{g}/\text{日}$  を授乳婦における推定平均必要量の付加量とした。推奨量の付加量は、個人間の変動係数を  $10\%$  と見積もり、推定平均必要量の付加量に



推奨量算定係数 1.2 を乗じて得られる 17.7 µg/日を丸めた 20 µg/日とした。

### 3-1-2 目安量の策定方法

#### ・乳児（目安量）

0～5 か月児の目安量は、母乳中のセレン濃度（17 µg/L）<sup>65)</sup> に基準哺乳量（0.78 L/日）<sup>4,5)</sup> を乗じて得られる 13.3 µg/日を丸めた 15 µg/日とした。

6～11 か月児に関して、0～5 か月児の目安量（13.3 µg/日）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 17.0 µg/日となる。一方、成人の推定平均必要量の参照値を体重比の 0.75 乗と成長因子を用いて 6～11 か月児に外挿し、男女の値を平均すると 15.0 µg/日となる。6～11 か月児の目安量は、これら二つの値の平均値（16.0 µg/日）を丸めた 15 µg/日とした。

## 3-2 過剰摂取の回避

### 3-2-1 摂取状況

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>163)</sup>。日本人は魚介類の摂取が多く、かつセレン含量の高い北米産の小麦と家畜飼料に由来する小麦製品や畜肉類を消費しているため、成人のセレンの摂取量は平均で約 100 µg/日に達すると推定されている<sup>163)</sup>。セレンの場合、我が国の通常の食生活において過剰摂取が生じる可能性は低いが、サプリメントの不適切な利用に伴って過剰摂取の生じる可能性がある。

### 3-2-2 耐容上限量の策定方法

#### ・成人・高齢者（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>147,164)</sup>。その他の症状には、胃腸障害、皮疹、呼気にんにく臭、神経系異常がある<sup>147,165-167)</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>168-171)</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 µg/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 µg/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 µg/日（15.2 µg/kg 体重/日）、健康障害非発現量は 800 µg/日（13.3 µg/kg 体重/日）と理解できる<sup>171)</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、住民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 µg/日だった<sup>172)</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 µg/日）が妥当であることを示している。

以上より、成人及び高齢者の耐容上限量は、最低健康障害非発現量（800/60=13.3 µg/kg 体重/日）に不確実性因子 2 を適用した 6.7 µg/kg 体重/日を参照値とし、これに性別及び年齢区分ごとの参照体重を乗じて設定した。

#### • 小児（耐容上限量）

全血中セレン濃度と尿中セレン濃度の平均値が、それぞれ 813  $\mu\text{g/L}$  と 636  $\mu\text{g/g}$  クレアチニンであるベネズエラの高セレン地域の高セレン地域の 10~14 歳の小児 111 人は、全血中セレン濃度と尿中セレン濃度の平均値が、それぞれ 355  $\mu\text{g/L}$  と 224  $\mu\text{g/g}$  クレアチニンである、首都カラカスの小児 50 人に比較して、う歯の保有数、及び爪の病理学的変化や皮膚炎等を発症する割合が高いという報告がある<sup>173)</sup>。この報告では、対象となった高セレン地域の小児の平均セレン摂取量を、厳密に求めることが困難であるが、尿中濃度からは 600  $\mu\text{g/日}$  を超えると推定できる。一方、成人の耐容上限量の参照値である 6.7  $\mu\text{g/kg}$  体重/日を小児に適用した場合、9~10 歳と 12~14 歳の値（男女の平均値）は、それぞれ 241  $\mu\text{g/日}$  と 323  $\mu\text{g/日}$  となる。これらの値は、ベネズエラの高セレン地域の小児のセレン摂取量の 50 パーセント未満の値であると判断できるので、成人の耐容上限量の参照値（6.7  $\mu\text{g/日}$ ）を小児に適用することは妥当と考えた。以上より、小児の耐容上限量は成人の耐容上限量の参照値（6.7  $\mu\text{g/kg}$  体重/日）に性別及び年齢区分ごとの参照体重を乗じて設定した。

#### • 乳児（耐容上限量）

アメリカ・カナダの食事摂取基準<sup>153)</sup>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>174, 175)</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。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>175)</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、設定を見合わせた。

#### • 妊婦・授乳婦（耐容上限量）

十分な報告がないため、妊婦及び授乳婦に特別な耐容上限量は設定しなかった。

### 3-3 生活習慣病の発症予防

セレンと心血管系疾患に関するコホート研究と介入研究をまとめたメタ・アナリシスは、コホート研究において対象者全体の平均血清セレン濃度が 106  $\mu\text{g/L}$  未満の場合、血清セレン濃度の高い群において心血管系疾患発症リスクが低下するが、対象者全体の平均血清セレン濃度が 106  $\mu\text{g/L}$  以上の場合のコホート研究、及びセレンサプリメント（投与量の中央値 200  $\mu\text{g/日}$ ）を投与する介入研究においては、セレンと心血管系疾患発症との間の関連を認めないとしている<sup>176)</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>177)</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>178, 179)</sup>。

以上のことは、セレン摂取が少なく、セレノプロテイン類の合成が飽和していない集団においては、セレン状態が低い場合に心血管疾患や脂質異常症の発症リスクが高まるが、セレノプロテイン合成が飽和している場合には、セレン状態とこれらの疾患との間に関連がないことを示している。中国のセレン欠乏症が発生している地域の健康な住民（平均体重 58 kg）に、0~125  $\mu\text{g/日}$  のセレンをセレノメチオニンとして投与した研究では、セレン投与量が 35  $\mu\text{g/日}$  以上で血漿セレノプロテイン P 量が飽和している<sup>180)</sup>。この研究での対象者の平均セレン摂取量が 14  $\mu\text{g/日}$  であった

ことから、セレン摂取量が 49 µg/日以上で血漿セレノプロテイン量が飽和するといえる。以上より、セレン摂取量が約 50 µg/日未満の場合に、生活習慣病の発症リスクが高まる可能性はあるが、定量的な情報が不十分であるため、生活習慣病の発症予防のための目標量（下限値）の設定は見送った。

一方、皮膚がん既往者に 200 µg/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 µg/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>181)</sup>。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リスクの増加に関連することが認められている<sup>182, 183)</sup>。さらに、13 の観察研究と五つの介入研究をレビューしたメタ・アナリシスは、セレン摂取量又は血清セレン濃度が低いほど糖尿病発症リスクが直線的に減少することを示している<sup>184)</sup>。定量的情報が不十分であるため、生活習慣病の発症予防のための目標量（上限値）の設定はできないが、サプリメントを摂取してセレン摂取量を意図的に高めることは、糖尿病発症リスクを高める可能性があるので控えるべきである。

## 4 生活習慣病の重症化予防

セレン摂取と生活習慣病重症化の関連を直接検討した報告はない。したがって、生活習慣病重症化予防のための量は設定しなかった。

## 5 活用に当たっての留意事項

日本人は平均的に見て十分なセレン摂取が達成できているため、エネルギー産生栄養素バランスのとれた献立であれば、セレン摂取は適切な範囲に保たれていると考えられる。

## 6 今後の課題

糖尿病発症リスクとセレン摂取の関連について、日本人を対象とした疫学研究が必要である。

## 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。クロムは遷移元素であるため、様々な価数をとるが、主要なものは 0、+ 3、+ 6 価である。食品に含まれるのは 3 価クロムであるので、食事摂取基準が対象とするのは 3 価クロムである。

#### 1-2 機能

耐糖能異常を起こしたラットや糖尿病の症例に 3 価クロムを投与すると、症状の改善が認められる<sup>90)</sup>。一方、クロムを投与した動物の組織には、四つの 3 価クロムイオンが結合しているクロモデュリンと呼ばれるオリゴペプチドが存在する。クロモデュリンは、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を維持して、インスリン作用を増強する<sup>185, 186)</sup>。したがって、クロムは必須栄養素であると考えられる。一方、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ず、ヒトの糖代謝改善に必要なクロムの量も食事からの摂取量を大きく上回る。これらのことから、3 価クロムによる糖代謝の改善は薬理作用に過ぎず、クロムを必須の栄養素とする根拠はないとする説が最近、有力である<sup>187, 188)</sup>。しかし、後者は定説には至っていないため、前回の改定 (2015 年版) と同様に、必須栄養素と考え、食事摂取基準に含めることとした。

#### 1-3 消化、吸収、代謝

3 価クロムの吸収率は、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>189)</sup>。3 価クロムの主な排泄経路は尿であると考えられる<sup>190)</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 µg/日未満) とする報告が多い<sup>191-193)</sup>。

## 2 指標設定の基本的な考え方

食品からの摂取の必要性について疑問のあるクロムであるが、成人に関してはクロム摂取量に基づき、目安量を設定する。この目安量は、サプリメント等での積極的摂取を促すものではない点に留意が必要である。

## 3 健康の保持・増進

### 3-1 欠乏の回避

#### 3-1-1 目安量の策定方法

##### ・成人・高齢者 (目安量)

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 µg/日の範囲だと推定できる<sup>188)</sup>。一方、日本食品標準成分表 2010<sup>194)</sup> を利用して日本人の献立からのクロム摂取量を算出すると、約 10 µg/日という値が得られ<sup>195)</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>196)</sup>。

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  $\mu\text{g}/\text{日}$ ）<sup>195)</sup> を優先するのが現実的である。以上より、成人及び高齢者の目安量を男女とも 10  $\mu\text{g}/\text{日}$ とした。

#### • 小児（目安量）

摂取量に関する十分な報告がないため、目安量は設定しなかった。

#### • 乳児（目安量）

日本人の母乳中クロム濃度に関して、対象者 79 人中、1  $\mu\text{g}/\text{L}$  未満が 48%、1～2  $\mu\text{g}/\text{L}$  が 25%、5  $\mu\text{g}/\text{L}$  を超えるのは 8% に過ぎず、中央値は 1.00  $\mu\text{g}/\text{L}$  であったとする報告がある<sup>197)</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 0.25  $\mu\text{g}/\text{L}$ <sup>189)</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>198)</sup> の範囲内であり、信頼性は高いと判断できる。1.00  $\mu\text{g}/\text{L}$  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>4,5)</sup> を乗じると 0.78  $\mu\text{g}/\text{日}$  となる。この値を丸めた 0.8  $\mu\text{g}/\text{日}$  を 0～5 か月児の目安量とした。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、男女の値を平均して得られる 1.00  $\mu\text{g}/\text{日}$  を目安量とした。なお、小児の目安量を成人の値から外挿しなかったため、乳児に関しても成人の値からの外挿は試みなかった。

#### • 妊婦・授乳婦（目安量）

十分な報告がないため、非妊娠・非授乳中女性の目安量を適用することとした。

## 3-2 過剰摂取の回避

### 3-2-1 6 価クロム

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>199)</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。

### 3-2-2 耐容上限量の策定方法

#### • 成人・高齢者（耐容上限量）

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、3 価クロムを用いた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。肥満でなく (BMI が 27 未満)、血糖値が正常な 20～50 歳の男女に 1,000  $\mu\text{g}/\text{日}$  の 3 価クロム (ピコリン酸クロム) を 16 週間にわたって投与した研究では、クロム投与がインスリンの感受性を高めることはなく、クロム投与者では血清クロム濃度とインスリン感受性との間に逆相関が認められている<sup>200)</sup>。このことは、クロム吸収量の増加がインスリン感受性を低下させることを意味している。クロム投与者における血清クロム濃度の変動の理由は不明であるが、1,000  $\mu\text{g}/\text{日}$  の 3 価クロム摂取が健康障害を起こす可能性は否定できない。以上より、1,000  $\mu\text{g}/\text{日}$  を成人における 3 価クロムの最低健康障害発現量と考

え、不確実性因子を2として、成人のクロム摂取の耐容上限量を一律に500 µg/日とした。

- 小児・乳児（耐容上限量）

十分な報告がないため、小児及び乳児の耐容上限量は設定しなかった。

- 妊婦・授乳婦（耐容上限量）

十分な報告がないため、妊婦及び授乳婦に特別な耐容上限量は設定しなかった。

### 3-3 生活習慣病の発症予防

#### 3-3-1 生活習慣病との関連

3価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・アナリシスは、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、非糖尿病の者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<sup>201)</sup>。ここで検討の対象となった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。最近に行われたメタ・アナリシスにおいても、糖尿病患者へのクロム投与はヘモグロビンA1cに加えて血清トリグリセリド値なども改善することが確認されている<sup>202)</sup>。しかし、肥満の非糖尿病患者へのクロムサプリメント（500 µg/日、ピコリン酸クロム）の効果調べた無作為化比較試験は、クロムのメタボリックシンドロームに対する効果を認めていない<sup>203)</sup>。さらに、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つて、糖尿病発症リスクが高いと考えられる者にクロム（ピコリン酸クロム）を500又は1,000 µg/日を投与した研究でも、クロムの効果を全く認めていない<sup>204)</sup>。

以上の報告は、3価クロム投与が糖尿病やメタボリックシンドロームの予防に効果がないことを示している。したがって、生活習慣病の発症予防のための目標量（下限値）を設定する必要はないと判断した。

## 4 生活習慣病の重症化予防

先に示した疫学研究の結果から、3価クロムは糖尿病患者に対して薬理的効果を有する可能性があるかと判断できる。しかし、糖尿病患者の栄養管理は、専門医のもとで慎重に実施されるべきである。したがって、重症化予防のための目標量（下限値）も設定すべきではないと判断した。

## 5 活用に当たっての留意事項

クロムサプリメントの利用は勧められない。

## 6 今後の課題

クロムが必須栄養素である定説について、関連文献を詳細に再検討する必要がある。日本人のクロム摂取の推定に必要な食品のクロム濃度についての情報を蓄積する必要がある。

## 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>208)</sup>。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と、亜硫酸の蓄積により脳の萎縮と機能障害、痙攣、水晶体異常などが生じ、多くは新生児期に死に至る<sup>206)</sup>。モリブデンをほとんど含まない高カロリー輸液を用いた完全静脈栄養を 18 か月間継続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、血漿と尿中尿酸及び尿中硫酸の減少、神経過敏、昏睡、頻脈、頻呼吸などが発症している<sup>207)</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>208)</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>209)</sup>。しかし、20 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は、大豆製品が多い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を 93% と推定している<sup>210)</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>208,210)</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 指標設定の基本的な考え方

アメリカ人男性を対象に行われた出納実験<sup>208,211)</sup> より平衡維持量を推定し、推定平均必要量と推奨量を算定した。一方、耐容上限量の策定に関して、アメリカ・カナダ<sup>212)</sup> やヨーロッパ食品科学委員会<sup>213)</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>214)</sup> に不確実性因子 30 又は 100 を適用して成人の値を定めているが、我が国は、アメリカ人男性を対象に行われた実験<sup>208)</sup> 及び菜食者のモリブデン摂取量<sup>102)</sup> から総合的に判断して値を設定した。

## 3 健康の保持・増進

### 3-1 欠乏の回避

#### 3-1-1 推定平均必要量、推奨量の設定方法

- ・成人・高齢者 (推定平均必要量、推奨量)

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>208,211)</sup>。この 22  $\mu\text{g}$ /日に、汗、皮膚などからの損失量を他のミネラルのデータから 3  $\mu\text{g}$ /日と推測し、これを加えた 25  $\mu\text{g}$ /日を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 と性別及び年齢区分ごとの参照体重に基づき、性別及び年齢区分ごとの推定平均必要量を体重比の 0.75 乗を用いて外挿することで算定した。なお、参照値として用いた 25 µg/日は、アメリカ・カナダの食事摂取基準<sup>212)</sup> 及び WHO<sup>215)</sup> も採用している。

参照値が被験者 4 人の 1 論文に依存したものであるため、個人間の変動係数を 15% と見積もり、性別及び年齢区分ごとの推奨量は、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。

#### ・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。そこで、アメリカ・カナダの食事摂取基準<sup>212)</sup> と同様に、小児の性別及び年齢区分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参照値より外挿することによって、推定平均必要量を算出した。推奨量は、成人と同様に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。

#### ・乳児（目安量）

日本人の母乳中モリブデン濃度については、0.8～34.7 µg/L（中央値 2.9 µg/L）という報告<sup>216)</sup> と、0.1 未満～25.91 µg/L（中央値 3.18 µg/L）という報告<sup>197)</sup> がある。両報告の中央値を平均した 3.0 µg/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 L/日）<sup>4,5)</sup> を乗じて得られる 2.34 µg/日を丸めた 2 µg/日を 0～5 か月児の目安量とした。

6～11 か月児に関して、0～5 か月児の目安量（2.34 µg/日）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 2.99 µg/日となる。一方、成人の推定平均必要量の参照値を体重比の 0.75 乗と成長因子を用いて外挿し、男女の値を平均すると 6.23 µg/日となる。6～11 か月児の目安量はこれら二つの値の平均値（4.61 µg/日）を丸めて 5 µg/日とした。

#### ・妊婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

妊娠中の付加量を推定し得るデータはないため、妊婦への付加量の設定は見合わせた。

#### ・授乳婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

日本人の母乳中モリブデン濃度（3.0 µg/L）<sup>197,216)</sup>、基準哺乳量（0.78 L/日）<sup>4,5)</sup>、日本人女性の食事中モリブデンの吸収率（93%）<sup>210)</sup> を用いて算定される 2.52 µg/日（ $3.0 \times 0.78 \div 0.93$ ）を丸めた 3 µg/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、付加量（推定平均必要量）に推奨量算定係数 1.3 を乗じて得られる 3.27 µg/日を丸めた 3 µg/日とした。

## 3-2 過剰摂取の回避

### 3-2-1 摂取状況

モリブデンは穀類や豆類に多く含まれることから、穀物や豆類の摂取が多い日本人のモリブデン摂取量は欧米人よりも多く、平均的には 225 µg/日<sup>217)</sup>、大豆製品を豊富に含有する献立の場合は容易に 300 µg/日を超えると報告されている<sup>210)</sup>。



### 3-2-2 耐容上限量の設定方法

#### ・成人・高齢者（耐容上限量）

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0.14~0.21 mg/kg 体重/日の者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>218)</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 µg/kg 体重/日、不確実性因子を30として得られる5 µg/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>219)</sup>。WHOもこの参照値を採用している<sup>215)</sup>。しかし、アメリカ学術会議は、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している<sup>220)</sup>。

4人のアメリカ人を被験者として、モリブデン1,490 µg/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、有害な影響は認められていない<sup>208,211)</sup>。この実験でのモリブデンの総投与量である約1,500 µg/日を健康障害非発現量と考えて、被験者の平均体重82 kgで除し、不確実性因子2を適用すると9 µg/kg 体重/日になる。この値に、成人の性別及び年齢区分ごとの参照体重を乗じて平均すると、男性が585 µg/日、女性が464 µg/日となる。一方、穀物と豆類の摂取が多い厳格な我が国の菜食主義者（成人女性12人、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 µg/日と報告しているが、健康障害は認められていない<sup>102)</sup>。

以上、アメリカ人を対象にした実験及び我が国の女性菜食者のモリブデン摂取量を総合的に判断し、男性600 µg/日、女性500 µg/日を一律のモリブデンの耐容上限量とした。なお、ここで設定した成人男性の耐容上限量は、ラットの健康障害非発現量<sup>214)</sup>に基づいて設定されているヨーロッパ食品科学委員会<sup>213)</sup>の値と同じである。

#### ・小児・乳児（耐容上限量）

十分な報告がないため、小児及び乳児の耐容上限量は設定しなかった。

#### ・妊婦・授乳婦（耐容上限量）

十分な報告がないため、妊婦及び授乳婦に特別な耐容上限量は設定しなかった。

### 3-3 生活習慣病の発症予防

モリブデンが生活習慣病の発症予防に直接関連するという報告はない。したがって、生活習慣病発症予防のための目標量は設定しなかった。

## 4 生活習慣病の重症化予防

慢性腎臓病の小児<sup>221)</sup>や人工透析を受けている患者<sup>222)</sup>において、血清モリブデン濃度が上昇しているという報告がある。モリブデンの主排泄経路が尿であること、モリブデンがリン酸と高い親和性を有すること、腎機能が低下するとしばしば血清リン濃度が上昇することを考慮すると、この血清モリブデン濃度の上昇は血清リン濃度の上昇に伴う二次的なものである可能性が高く、慢性腎臓病の発症や重症化とは無関係と思われる。その他の生活習慣病の重症化とモリブデンの直接的な関連を示す報告はない。したがって、生活習慣病重症化予防のための量（上限値）も設定しなかった。

## 5 活用に当たっての留意事項

通常の我が国の食生活であれば、推奨量の10倍近いモリブデン摂取量になる。したがって、事実上、献立の作成においてモリブデンの摂取に留意する必要はない。

## 6 今後の課題

モリブデンの摂取と生活習慣病との関連についての情報の蓄積が必要である。

### 〈概要〉

- 微量ミネラルの必要量の算定に有用な日本人のデータは少ない。このため、マンガンを除き、欧米諸国で得られたデータを基に推定平均必要量及び推奨量を設定した。
- 鉄については、要因加算法を用いて推定平均必要量及び推奨量を設定した。要因加算法は出納法に比べ、その信頼度は理論的に低いため、活用に当たっては注意を要する。特に、女性の必要量は月経血の有無及びその量に大きな影響を受けるため、貧血の有無等を個別に把握するなど、食事摂取基準は柔軟に用いることが勧められる。
- マンガンについては、マンガンの平衡維持量を大幅に上回ると推定される日本人の摂取量に基づき、目安量を設定した。
- 微量ミネラルの摂取と生活習慣病の発症予防及び重症化予防に関しては十分な科学的根拠がなく、目標量及び重症化予防を目的とした量は設定しなかった。
- 微量ミネラルについては、通常の食生活で過剰摂取が生じる可能性はないが、サプリメント等の不適切な利用に伴って過剰摂取が生じる可能性は否定できない。

## 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) Fuqua BK, Vulpe CD, Anderson GJ. Intestinal iron absorption. *J Trace Elem Med Biol* 2012; **26**: 115-9.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Green R, Charlton R, Seftel H, *et al.* Body iron excretion in man: a collaborative study. *Am J Med* 1968; **45**: 336-53.
- 7) Hunt JR, Zito CA, Johnson LK. Body iron excretion by healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 2009; **89**: 1792-8.
- 8) Hawkins WW. Iron, copper and cobalt. *In*: Beaton GH, McHenry EW, eds. Nutrition: a comprehensive treatise. Academic Press, New York, 1964: 309-72.
- 9) 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.
- 10) Smith NJ, Rios E. Iron metabolism and iron deficiency in infancy and childhood. *Adv Pediatr* 1974; **21**: 239-80.
- 11) Dallman PR. Iron deficiency in the weanling: a nutritional problem on the way to resolution. *Acta Paediatr Scand* 1986; **323**: 59-67.
- 12) 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.
- 13) Yokoi K. Numerical methods for estimating iron requirements from population data. *Biol Trace Elem Res* 2003; **95**: 155-72.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Hallberg L, Rossander-Hulten L. Iron requirements in menstruating women. *Am J Clin Nutr* 1991; **54**: 1047-58.
- 17) Janssen CAH, Scholten PC, Heintz PM. Reconsidering menorrhagia in gynecological practice. Is a 30-year-old definition still valid? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; **78**: 69-72.
- 18) 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.

- 19) FAO/WHO. Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B12 (FAO Food and Nutrition Series No. 23). FAO/WHO, Rome, 1988: 33-50.
- 20) Young MF, Griffin I, Pressman E, *et al.* Utilization of iron from an animal-based iron source is greater than that of ferrous sulfate in pregnant and nonpregnant women. *J Nutr* 2010; **140**: 2162-6.
- 21) Igarashi T, Itoh Y, Maeda M, *et al.* Mean hemoglobin levels in venous blood samples and prevalence of anemia in Japanese elementary and junior high school students. *J Nippon Med Sch* 2012; **79**: 232-5.
- 22) Nakamori M, Nishi NX, Isomura H, *et al.* Nutritional status of lactating mothers and their breast milk concentration of iron, zinc and copper in rural Vietnam. *J Nutr Sci Vitaminol* 2009; **55**: 338-45.
- 23) 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.
- 24) Bothwell TH, Charlton RW. Iron deficiency in women. The Nutrition Foundation, Washington D. C., 1981: 7-9.
- 25) Barrett JR, Whittaker PG, Williams JG, *et al.* Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy. *BMJ* 1994; **309**: 79-82.
- 26) 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 (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.
- 27) Mursu J, Robien K, Harnack LJ, *et al.* Dietary supplements and mortality rate in older women. The Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2011; **171**: 1625-33.
- 28) 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.
- 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) European Food Safety Authority. Opinion of the scientific panel on dietetic product, nutrition and allergies on a request from the commission related to the tolerable upper intake levels of iron. In: Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals, 2006: 325-46. [http://www.efsa.eu.int/science/nda/nda\\_opinions/catindex\\_en.html](http://www.efsa.eu.int/science/nda/nda_opinions/catindex_en.html).
- 31) 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.
- 32) Bothwell TH, Seftel H, Jacobs P, *et al.* Iron overload in Bantu subjects; Studies on the availability of iron in Bantu beer. *Am J Clin Nutr* 1964; **14**: 47-51.
- 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) Idjradinata P, Watkins WE, Pollitt E. Adverse effect of iron supplementation on weight gain of iron-replete young children. *Lancet* 1994; **343**: 1252-4.

- 35) 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://vm.cfsan.fda.gov/~lrd/fr970115.html>.
- 36) 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.
- 37) Farquhar JD. Iron supplementation during first year of life. *Am J Dis Child* 1963; **106**: 201-6.
- 38) Burman D. Haemoglobin levels in normal infants aged 3 to 24 months, and the effect of iron. *Arch Dis Child* 1972; **47**: 261-71.
- 39) Reeves JD, Yip R. Lack of adverse side effects of oral ferrous sulfate therapy in 1-year-old infants. *Pediatrics* 1985; **75**: 352-5.
- 40) Fung EB, Ritchie LD, Woodhouse LR, *et al.* Zinc absorption in lactating longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1997; **66**: 80-8.
- 41) Dawson EB, Albers J, McGanity WJ. Serum zinc changes due to iron supplementation in teenage pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1989; **50**: 848-52.
- 42) 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.
- 43) 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.
- 44) Bao W, Rong Y, Rong S, *et al.* Dietary iron intake, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2012; **10**: 119.
- 45) Holt RR, Uriu-Adams JY, Keen CL. Zinc. *In*: Erdman JW Jr, Macdonald IA, Zeisel SH, ed. Present knowledge in nutrition 10th ed. Wiley-Blackwell. Ames, 2012: 521-39.
- 46) Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, *et al.* Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol* 2012; **86**: 521-534.
- 47) Solomons NW. Update on zinc biology. *Ann Nutr Metab* 2013; **62**: 8-17.
- 48) Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: 50 years later. *J Trace Elem Med Biol* 2012; **26**: 66-9.
- 49) Okada A, Takagi Y, Itakura T, *et al.* Skin lesions during intravenous hyperalimentation: zinc deficiency. *Surgery* 1976; **80**: 629-35.
- 50) 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.
- 51) 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.
- 52) 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.

- 53) 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.
- 54) 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.
- 55) 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.
- 56) Taylor CM, Bacon JR, Aggett PJ, *et al.* Homeostatic regulation of zinc absorption and endogenous losses in zinc-deprived men. *Am J Clin Nutr* 1991; **53**: 755-63.
- 57) 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.
- 58) Wada L, Turnlund JR, King JC. Zinc utilization in young men fed adequate and low zinc intakes. *J Nutr* 1985; **115**: 1345-54.
- 59) 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.
- 60) 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.
- 61) Swanson CA, King JC. Zinc and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1987; **46**: 763-71.
- 62) 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.
- 63) 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.
- 64) 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.
- 65) 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.
- 66) 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.
- 67) 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.
- 68) Prasad AS, Brewer GJ, Schoomaker EB, *et al.* Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *JAMA* 1978; **240**: 2166-8.
- 69) Fosmire G. Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990; **51**: 225-7.
- 70) 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.

- 71) 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.
- 72) Chu A, Foster M, Samman S. Zinc status and risk of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus—a systematic review of prospective cohort studies. *Nutrients* 2016; **8**: 707.
- 73) Jayawardena R, Ranasinghe P, Galappathy P, *et al.* Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2012; **4**:13.
- 74) Capdora J, Foster M, Petocz P, *et al.* Zinc and glycemic control: A meta-analysis of randomised placebo controlled supplementation trials in humans. *J Trace Elem Med Biol* 2013; **27**: 137-42.
- 75) Bost M, Houdart S, Oberli M, *et al.* Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues. *J Trace Elem Med Biol* 2016; **35**: 107-15.
- 76) Prohaska JR. Copper. *In*: Erdman JW Jr, Macdonald IA, Zeisel SH, ed. Present knowledge in nutrition 10th ed. Wiley-Blackwell. Ames, 2012: 540-53.
- 77) 橋本彩子, 辻 徳治, 逸村直也, 他. 消化管における必須微量元素の吸収—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.
- 78) Kaler SG. Inborn errors of copper metabolism. *Handb Clin Neurol* 2013; **113**: 1745-54.
- 79) Prohaska JR. Impact of copper deficiency in humans. *Ann NY Acad Sci* 2014; **1314**: 1-5.
- 80) 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.
- 81) Myint ZW, Oo TH, Thein KW, *et al.* Copper deficiency anemia: review article. *Ann Hematol* 2018; **97**: 1527-34.
- 82) 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.
- 83) Turnlund JR, Keyes WR, Kim SK, *et al.* Long-term high copper intake—effects on copper absorption, retention, and homeostasis in men, *Am J Clin Nutr* 2005; **81**: 822-8.
- 84) 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.
- 85) 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.
- 86) Pratt WB, Omdahl JL, Sorenson JR. Lack of effects of copper gluconate supplementation. *Am J Clin Nutr* 1985; **42**: 681-2.

- 87) European Food Safety Authority. Opinion of the scientific committee on food in the tolerable upper intake level of copper. *In: Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals*, 2003: 203-14.  
[http://www.efsa.eu.int/science/nda/nda\\_opinions/catindex\\_en.html](http://www.efsa.eu.int/science/nda/nda_opinions/catindex_en.html).
- 88) Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) and the New Zealand Ministry of Health (MoH). Copper. *In: Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand Including Recommended Dietary Intakes*. 2005: 171-4.  
<https://www.nrv.gov.au/nutrients/copper>.
- 89) Grammer TB, Kleber ME, Silbernagel G, *et al.* Copper, ceruloplasmin, and long-term cardiovascular and total mortality (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). *Free Radic Res* 2014; **48**: 706-15.
- 90) Nielsen FH. Manganese, molybdenum, boron, chromium, and other trace elements. *In: Erdman JW Jr, Macdonald IA, Zeisel SH, ed. Present knowledge in nutrition* 10th ed. Wiley-Blackwell. Ames, 2012: 586-607.
- 91) 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.
- 92) 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.
- 93) Hardy G. Manganese in parenteral nutrition: Who, when, and why should we supplement? *Gastroenterology* 2009; **137**: S29-S35.
- 94) Ejima A, Imamura T, Nakamura S, *et al.* Manganese intoxication during total parental nutrition. *Lancet* 1992; **339**: 426.
- 95) 白石久二雄. 微量元素の摂取量. *臨床栄養* 1994; **84**: 381-9.
- 96) 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 Clin Nutr* 2014; **23**: 465-72.
- 97) Shiraishi 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.
- 98) 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 preschool children. *Sci Total Environ* 2011; **409**: 2881-7
- 99) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Manganese. *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: 394-419.
- 100) 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.
- 101) Gibson RS. Content and bioavailability of trace elements in vegetarian diets. *Am J Clin Nutr* 1994; **59**: S1223-32.
- 102) Yoshida M, Ogi 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.



- 103) Vige M, Yokoyama K, Ohtani K, *et al.* Increase in blood manganese induces gestational hypertension during pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2013; **32**: 214-24.
- 104) Du S, Wu X, Han T, *et al.* Dietary manganese and type 2 diabetes mellitus: two prospective cohort studies in China. *Diabetologia* 2018; **61**: 1985-95.
- 105) Shan Z, Chen S, Sun T, *et al.* U-Shaped Association between Plasma Manganese Levels and Type 2 Diabetes. *Environ Health Perspect* 2016; **124**: 1876-81.
- 106) Zimmermann MB. Iodine and iodine deficiency disorders. *In*: Erdman JW Jr, Macdonald IA, Zeisel SH, ed. Present knowledge in nutrition 10th ed. Wiley-Blackwell. Ames, 2012: 554-67.
- 107) 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.
- 108) Takamura N, Hamada A, Yamaguchi N, *et al.* Urinary iodine kinetics after oral loading of potassium iodide. *Endocrine J* 2003; **50**: 589-93.
- 109) 吉田宗弘、永松秀麻. 削り昆布摂取後の尿中ヨウ素排泄量. 微量栄養素研究 2018; **35**: 83-6.
- 110) 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.
- 111) 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.
- 112) 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.
- 113) Delange F. Iodine nutrition and congenital hypothyroidism. *In*: Delange F, Fisher DA, Glinioer D, eds. Research in congenital hypothyroidism. Plenum Press, New York, 1989: 173-85.
- 114) Dworkin HJ, Jacquez JA, Beierwaltes WH. Relationship of iodine ingestion to iodine excretion in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1966; **26**: 1329-42.
- 115) 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.
- 116) 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.
- 117) Muramatsu Y, Sumiya M, Ohmomo Y. Stable iodine contents in human milk related to dietary algae consumption. *Hoken Butsuri* 1983; **18**: 113-7.
- 118) Delange F. Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. *Public Health Nutr* 2007; **10**: 1571-80.
- 119) 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.

- 120) 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.
- 121) 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.
- 122) 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.
- 123) 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.
- 124) 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.
- 125) Zava TT, Zava DT, Assessment of Japanese iodine intake based on seaweed consumption in Japan: A literature-based analysis. *Thyroid Res* 2011; **4**: 14.
- 126) 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.
- 127) Katagiri R, Asakura K, Sasaki S, *et al.* Estimation of habitual iodine intake in Japanese adults using 16 d diet records over four seasons with a newly developed food composition database for iodine. *Br J Nutr* 2015; **114**: 624-34.
- 128) 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.
- 129) Zhao J, Wang P, Shang L, *et al.* Endemic goiter associated with high iodine intake. *Am J Public Health* 2000; **90**: 1633-5.
- 130) Seal AJ, Creeke PI, Gnat D, *et al.* Excess dietary iodine intake in long-term African refugees. *Public Health Nutr* 2006; **9**: 35-9.
- 131) 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.
- 132) Yoshida M, Mukama A, Hosomi R, Fukunaga K. Soybean meal reduces tissue iodine concentration in rats administered kombu. *Biomed Res Trace Elem* 2017; **28**: 28-34.
- 133) 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.
- 134) 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.
- 135) 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.
- 136) 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.

- 137) 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.
- 138) 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.
- 139) 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.
- 140) Chung HB, Shin CH, Yang SW, *et al.* Subclinical hypothyroidism in Korean pre-term infants associated with high levels of iodine in breast milk. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 4444-7.
- 141) 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.
- 142) Shi X, Han C, Li C, *et al.* Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: A cross-sectional study of 7190 pregnant women in China. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**: 1630-8.
- 143) 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.
- 144) 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.
- 145) Theodoropoulos T, Braverman L, Vagenakis A. Iodide-induced hypothyroidism: a potential hazard during perinatal life. *Science* 1979; **205**: 502-3.
- 146) 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**: 30-38.
- 147) Sunde RA. Selenium. *In*: Bowman BA, Russell RM, eds. Present Knowledge in Nutrition, 9th ed. ILSI Press, Washington, D.C., 2006: 480-497.
- 148) van Rij AM, Thomson CD, McKenzie JM, *et al.* Selenium deficiency in total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1979; **32**: 2076-85.
- 149) Lockitch G, Taylor GP, Wong LT, *et al.* Cardiomyopathy associated with nonendemic selenium deficiency in a Caucasian adolescent. *Am J Clin Nutr* 1999; **52**: 572-7.
- 150) 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.
- 151) Sanz Alaejos M, Diaz Romero C. Urinary selenium concentrations. *Clin Chem* 1993; **39**: 2040-52.
- 152) Navarro M, Lopez 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.
- 153) 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.
- 154) Kippa AP, Strohmb D, Brigelius-Flohéa R, *et al.* Revised reference values for selenium intake. *J Trace Elem Med Biol* 2015; **32**: 195-9.

- 155) Nordic Council of Ministers. Selenium. *In: Nordic Nutrition Recommendations 2012*. Narayana Press, Copenhagen, 2014: 591-600.
- 156) European Food Safety Authority. Scientific opinion on dietary reference values for selenium. *EFSA Journal* 2014; **12**: 3846.
- 157) WHO/FAO/IAEA. Selenium. *In: Trace elements in human nutrition and health*. WHO, Geneva, 1996: 105-22.
- 158) 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.
- 159) Pyykko 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.
- 160) Klavec T, Mandić ML, Grgić J, *et al*. Daily dietary intake of selenium in eastern Croatia. *Sci Total Environ* 1998; **217**: 127-36.
- 161) Schroeder HA, Frost DV, Balassa JJ. Essential trace metals in man: selenium. *J Chronic Dis* 1970; **23**: 227-43.
- 162) 姫野誠一郎. セレン. *日本臨牀* 2004; **62**: 315-8
- 163) 吉田宗弘. 日本人のセレン摂取と血中セレン濃度. *日本栄養・食糧学会誌* 1992; **45**: 485-94.
- 164) Yang GQ, Wang SZ, Zhou RH, *et al*. Endemic selenium intoxication of humans in China. *Am J Clin Nutr* 1983; **37**: 872-81.
- 165) 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.
- 166) Jensen R, Closson W, Rothenberg R. Selenium intoxication? New York. *Morbid Mortal Wkly Rep* 1984; **33**: 157-8.
- 167) Carter RF. Acute selenium poisoning. *Med J Aust* 1966; **1**: 525-8.
- 168) Lombeck I, Menzel H, Frosch D. Acute selenium poisoning of a 2-year old child. *Eur J Pediatr* 1987; **146**: 308-12.
- 169) 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.
- 170) Nantel AJ, Brown M, Dery P, *et al*. Acute poisoning by selenious acid. *Vet Hum Toxicol* 1985; **27**: 531-3.
- 171) 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.
- 172) 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.
- 173) Jaffe WG, Ruphael MD, Mondragon MC, *et al*. Clinical and biochemical study in children from a seleniferous zone. *Arch Latinoam Nutr* 1972; **22**: 595-611.

- 174) Shearer RR, Hadjimarkos DM. Geographic distribution of selenium in human milk. *Arch Environ Health* 1975; **30**: 230-3.
- 175) 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.
- 176) Zhang X, Liu C, Guo J, *et al.* Selenium status and cardiovascular diseases: meta-analysis of prospective observational studies and randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2016; **70**: 162-9.
- 177) Kuruppu D, Hendrie HC, Yang L, *et al.* Selenium levels and hypertension: a systematic review of the literature. *Public Health Nutr* 2014; **17**: 1342-52.
- 178) 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.
- 179) 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.
- 180) Xia Y, Hill KE, Li P, *et al.* Optimization of selenoprotein P and other plasma selenium biomarkers for the assessment of the selenium nutritional requirement: a placebo-controlled, double-blind study of selenomethionine supplementation in selenium-deficient Chinese subjects. *Am J Clin Nutr* 2010; **92**: 525-31.
- 181) 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.
- 182) 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
- 183) 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.
- 184) Vinceti M, Filippini T, Rothman KJ. Selenium exposure and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2018; **33**: 789-810.
- 185) 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.
- 186) Vincent JB. Recent advances in the nutritional biochemistry of trivalent chromium. *Proc Nutr Soc* 2004; **63**: 41-7.
- 187) 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.
- 188) 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
- 189) 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.
- 190) 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.

- 191) 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.
- 192) 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.
- 193) 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.
- 194) 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, 2010.
- 195) 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. *日栄・食糧会誌* 2012; **65**: 21-8.
- 196) 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.
- 197) 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.
- 198) WHO/IAEA. Minor and trace elements in breast milk. WHO, Geneva, 1989; 32-5.
- 199) Outridge PM, Scheuhammer AM. Bioaccumulation and toxicology of chromium: Implications for wildlife. *Rev Environ Contam Toxicol* 1993; **130**: 31-77.
- 200) 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.
- 201) 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**: 2134-63.
- 202) Iqbal N, Cardillo S, Volger S, *et al.* Chromium picolinate does not improve key features of metabolic syndrome in obese nondiabetic adults. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; **7**:143-50.
- 203) Suksomboon N, Poolsup N, Yuwanakorn A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes. *J Clin Pharm Ther* 2014; **39**: 292-306.
- 204) 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.
- 205) Rajagopalan KV. Molybdenum: an essential trace element in human nutrition. *Ann Rev Nutr* 1988; **8**: 401-27.
- 206) 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.
- 207) 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.

- 208) 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.
- 209) 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.
- 210) Yoshida M, Hattori H, Ota S, *et al.* Molybdenum balance in healthy young Japanese women. *J Trace Elem Med Biol* 2006; **20**: 245-52.
- 211) 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.
- 212) 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.
- 213) 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.  
[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).
- 214) 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.
- 215) WHO/FAO/IAEA. Trace Elements in Human Nutrition and Health. WHO, Geneva, 1996; 144-54.
- 216) 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.
- 217) Hattori H, Ashida A, Ito 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.
- 218) 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.
- 219) 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).
- 220) Vyskocil A, Viau C. Assessment of molybdenum toxicity in humans. *J Appl Toxicol* 1999; **19**: 185-92.
- 221) Filler G, Belostotsky V, Kobrzynski M, *et al.* High prevalence of elevated molybdenum levels in pediatric CKD patients. A cross-sectional and longitudinal study. *Clin Nephrol* 2017; **88**: 79-85.
- 222) Hosokawa S, Yoshida O. Clinical studies on molybdenum in patients requiring long-term hemodialysis. *ASAIO J* 1994; **40**: M445-9.

鉄の食事摂取基準 (mg/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	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	4.0	5.5	—	—	—	25	
6～7 (歳)	5.0	5.5	—	30	4.5	5.5	—	—	—	30	
8～9 (歳)	6.0	7.0	—	35	6.0	7.5	—	—	—	35	
10～11 (歳)	7.0	8.5	—	35	7.0	8.5	10.0	12.0	—	35	
12～14 (歳)	8.0	10.0	—	40	7.0	8.5	10.0	12.0	—	40	
15～17 (歳)	8.0	10.0	—	50	5.5	7.0	8.5	10.5	—	40	
18～29 (歳)	6.5	7.5	—	50	5.5	6.5	8.5	10.5	—	40	
30～49 (歳)	6.5	7.5	—	50	5.5	6.5	9.0	10.5	—	40	
50～64 (歳)	6.5	7.5	—	50	5.5	6.5	9.0	11.0	—	40	
65～74 (歳)	6.0	7.5	—	50	5.0	6.0	—	—	—	40	
75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					+8.0	+9.5	—	—	—	—	
授乳婦 (付加量)					+2.0	+2.5	—	—	—	—	



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	—	—	2	3	—	—
3～5 (歳)	3	4	—	—	3	3	—	—
6～7 (歳)	4	5	—	—	3	4	—	—
8～9 (歳)	5	6	—	—	4	5	—	—
10～11 (歳)	6	7	—	—	5	6	—	—
12～14 (歳)	9	10	—	—	7	8	—	—
15～17 (歳)	10	12	—	—	7	8	—	—
18～29 (歳)	9	11	—	40	7	8	—	35
30～49 (歳)	9	11	—	45	7	8	—	35
50～64 (歳)	9	11	—	45	7	8	—	35
65～74 (歳)	9	11	—	40	7	8	—	35
75以上 (歳)	9	10	—	40	6	8	—	30
妊婦 (付加量)					+1	+2	—	—
授乳婦 (付加量)					+3	+4	—	—

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)	0.3	0.3	—	—	0.2	0.3	—	—
3～5 (歳)	0.3	0.4	—	—	0.3	0.3	—	—
6～7 (歳)	0.4	0.4	—	—	0.4	0.4	—	—
8～9 (歳)	0.4	0.5	—	—	0.4	0.5	—	—
10～11 (歳)	0.5	0.6	—	—	0.5	0.6	—	—
12～14 (歳)	0.7	0.8	—	—	0.6	0.8	—	—
15～17 (歳)	0.8	0.9	—	—	0.6	0.7	—	—
18～29 (歳)	0.7	0.9	—	7	0.6	0.7	—	7
30～49 (歳)	0.7	0.9	—	7	0.6	0.7	—	7
50～64 (歳)	0.7	0.9	—	7	0.6	0.7	—	7
65～74 (歳)	0.7	0.9	—	7	0.6	0.7	—	7
75以上 (歳)	0.7	0.8	—	7	0.6	0.7	—	7
妊婦 (付加量)					+0.1	+0.1	—	—
授乳婦 (付加量)					+0.5	+0.6	—	—

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
50～64 (歳)	4.0	11	3.5	11
65～74 (歳)	4.0	11	3.5	11
75 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	—	300	35	50	—	300
3～5 (歳)	45	60	—	400	45	60	—	400
6～7 (歳)	55	75	—	550	55	75	—	550
8～9 (歳)	65	90	—	700	65	90	—	700
10～11 (歳)	80	110	—	900	80	110	—	900
12～14 (歳)	95	140	—	2,000	95	140	—	2,000
15～17 (歳)	100	140	—	3,000	100	140	—	3,000
18～29 (歳)	95	130	—	3,000	95	130	—	3,000
30～49 (歳)	95	130	—	3,000	95	130	—	3,000
50～64 (歳)	95	130	—	3,000	95	130	—	3,000
65～74 (歳)	95	130	—	3,000	95	130	—	3,000
75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>

<sup>1</sup> 妊婦及び授乳婦の耐容上限量は、2,000 μg/日とした。

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	—	100	10	10	—	100
3～5 (歳)	10	15	—	100	10	10	—	100
6～7 (歳)	15	15	—	150	15	15	—	150
8～9 (歳)	15	20	—	200	15	20	—	200
10～11 (歳)	20	25	—	250	20	25	—	250
12～14 (歳)	25	30	—	350	25	30	—	300
15～17 (歳)	30	35	—	400	20	25	—	350
18～29 (歳)	25	30	—	450	20	25	—	350
30～49 (歳)	25	30	—	450	20	25	—	350
50～64 (歳)	25	30	—	450	20	25	—	350
65～74 (歳)	25	30	—	450	20	25	—	350
75以上 (歳)	25	30	—	400	20	25	—	350
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	
	目安量	耐容 上限量	目安量	耐容 上限量
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	500	10	500
30～49 (歳)	10	500	10	500
50～64 (歳)	10	500	10	500
65～74 (歳)	10	500	10	500
75 以上 (歳)	10	500	10	500
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			
	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)	—	—	5	—	—	—	5	—
1～2 (歳)	10	10	—	—	10	10	—	—
3～5 (歳)	10	10	—	—	10	10	—	—
6～7 (歳)	10	15	—	—	10	15	—	—
8～9 (歳)	15	20	—	—	15	15	—	—
10～11 (歳)	15	20	—	—	15	20	—	—
12～14 (歳)	20	25	—	—	20	25	—	—
15～17 (歳)	25	30	—	—	20	25	—	—
18～29 (歳)	20	30	—	600	20	25	—	500
30～49 (歳)	25	30	—	600	20	25	—	500
50～64 (歳)	25	30	—	600	20	25	—	500
65～74 (歳)	20	30	—	600	20	25	—	500
75以上 (歳)	20	25	—	600	20	25	—	500
妊婦 (付加量)					+0	+0	—	—
授乳婦 (付加量)					+3	+3	—	—