

(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 1 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¹⁾

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。体内鉄の総量は成人で 3~4 g であり、その約 70% は赤血球中のヘモグロビン鉄である。体内の鉄は、ヘモグロビンのように生理的な役割を持つ機能鉄と、鉄を貯蔵又は運搬する役割を持つ貯蔵鉄に分けることができる。代表的な貯蔵鉄であるフェリチンの血清中濃度は、鉄の栄養状態を反映する良い指標である。

1-3 消化、吸収、代謝¹⁻³⁾

食事の鉄は、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小腸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 (Fe^{2+}) とポルフィリンに分解される。無機鉄は、鉄還元酵素 duodenal cytochrome b (DCYTB)、アスコルビン酸等の還元物質によって Fe^{2+} となり、上皮細胞刷子縁膜に存在する divalent metal transporter 1 (DMT1) に結合して上皮細胞に吸収される。この吸収はマンガンと競合する。吸収された Fe^{2+} は、フェロポルチンと結合して門脈側に移出された後、鉄酸化酵素によって 3 価鉄イオン (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。

鉄を排泄する能動的な経路が存在しないため、恒常性は鉄吸収の調節によって維持される。健康な人の場合、食事の鉄の小腸上皮細胞への取り込み量と血液への移出量は、体内鉄量と反比例の関係にある。すなわち鉄の状態が低下すると、低酸素誘導因子 hypoxia inducible factor 2a が増加して DCYTB と DMT1 の発現を刺激し、上皮細胞への Fe^{2+} の取り込み量が増加する。同時にフェロポルチンの作用を抑制するヘプシジンが減少するため、フェロポルチンの作用が高まって上皮細胞から血液への鉄の移出量も増加し、腸管での鉄の吸収率が高まる。一方、鉄の充足時には、ヘプシジンが増加してフェロポルチンの作用が抑制されるため、鉄は上皮細胞内に留まり、鉄の吸収率は低下する。留まった鉄は上皮細胞内にフェリチンとして貯蔵され、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

上述のように、赤血球等に含まれる鉄の大半は再利用されるが、ごく一部は基本的鉄損失として、小腸の腸管上皮細胞の剥離等により体外に排出される。また、基本的鉄損失とは別に、月経による損失及び成長や妊娠・授乳中の需要増大が必要量に及ぼす影響は大きい。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。そこで鉄の必要量は、アメリカ・カナダの食事摂取基準⁴⁾に従い要因加算法により算定した。

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た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）^{5,6)}を乗じて目安量を算定した。

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

・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⁷⁾。その後の研究もこの報告を支持している⁸⁾。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) ¹	基本的 鉄損失 (mg) ²	年齢の 中間値 (歳)	参照 体重 (kg)	体重 増加 (kg/年) ¹	基本的 鉄損失 (mg) ²
0～5 (月)	0.25	6.3	—	—	0.25	5.9	—	—
6～11 (月)	0.75	8.8	3.6	0.21	0.75	8.1	3.4	0.19
1～2 (歳)	2.0	11.5	2.1	0.25	2.0	11.0	2.2	0.24
3～5 (歳)	4.5	16.5	2.1	0.33	4.5	16.1	2.2	0.32
6～7 (歳)	7.0	22.2	2.6	0.41	7.0	21.9	2.5	0.41
8～9 (歳)	9.0	28.0	3.4	0.49	9.0	27.4	3.6	0.48
10～11 (歳)	11.0	35.6	4.6	0.59	11.0	36.3	4.5	0.60
12～14 (歳)	13.5	49.0	4.5	0.75	13.5	47.5	3.0	0.73
15～17 (歳)	16.5	59.7	2.0	0.86	16.5	51.9	0.7	0.78
18～29 (歳)	24.0	63.0	0.4	0.90	24.0	51.0	0.0	0.77
30～49 (歳)	40.0	70.0	0.2	0.97	40.0	53.3	0.1	0.79
50～64 (歳)	57.5	69.1	—	0.96	57.5	54.0	—	0.80
65～74 (歳)	70.0	64.4	—	0.92	70.0	52.6	—	0.79
75 歳以上	—	61.0	—	0.88	—	49.3	—	0.75

¹ 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

² 平均体重 68.6 kg、基本鉄損失 0.96 mg/日という報告⁷⁾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⁴⁾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】

$$\begin{aligned} \text{ヘモグロビン中の鉄蓄積量 (mg/日)} = & (\text{参照体重 (kg)} \times \text{ヘモグロビン濃度増加量 (g/L/年)} \\ & + \text{体重増加量 (kg/年)} \times \text{ヘモグロビン濃度 (g/L)}) \times \text{体重当たり血液量 [0.075 L/kg]} \times \text{ヘモ} \\ & \text{グロビン中の鉄濃度 [3.39 mg/g]} \div 365 \text{ 日} \end{aligned}$$

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⁹⁾より、体重 (kg) と血液量 (L) との間の回帰式 (男児 : $0.0753 \times \text{体重} - 0.05$ 、女児 : $0.0753 \times \text{体重} + 0.01$) 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¹⁰⁾により推定した。ヘモグロビン中の鉄濃度は 3.39 mg/g ¹¹⁾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以下の式から推定した。

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

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¹²⁾。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 (上述の 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¹²⁾。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) ¹	ヘモグロビン濃度 (g/L) ²	ヘモグロビン濃度増加量 (g/L/年) ²	ヘモグロビン量 (g) ³	ヘモグロビン中鉄蓄積量 (mg/日) ⁴	非貯蔵性組織鉄増加量 (mg/日) ⁵	貯蔵鉄増加量 (mg/日) ⁶	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	0.22
	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	—	0.35	0.00	—	0.35
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	0.24
	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	0.27	—	0.07	0.00	—	0.08

¹ 文献9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。

² 年齢と Hb 濃度との回帰式¹⁰⁾より推定した。

³ Hb 量 (g) = 血液量 (L) × Hb 濃度 (g/L)

⁴ 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]¹¹⁾ ÷ 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

⁵ 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

⁶ 6か月～2歳は総鉄蓄積量の12%¹²⁾、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¹²⁾。

・吸収率

鉄の摂取量が少ない場合は、特に非ヘム鉄の吸収率が上昇するため、鉄の出納は維持される。近年の研究によって、食事からの鉄摂取量が少なく、鉄の栄養状態の指標である血清フェリチン濃度が 60 μg/L 未満になると、鉄の吸収率は血清フェリチン濃度の低下に依存して上昇することが明確になった¹⁾。このことから、血清フェリチン濃度から鉄吸収率を推定することは妥当と判断できる。血清フェリチン濃度に基づいて、成人男性と月経のある成人女性の鉄吸収率を別々に推定する方法が考案されており、例えば月経のある女性の鉄吸収率は、血清フェリチン濃度 15 μg/L の場合 31%、45 μg/L の場合 13%と見積もられている¹³⁾。このように鉄吸収率は鉄の栄養状態によって大きく変動するが、必

要量の算定に用いる鉄吸収率は、鉄の栄養状態が適正な場合の数値を用いるべきである。欧州食品安全機関（EFSA）は、上記の方法に従い、血清フェリチン濃度 30 µg/L の場合の鉄吸収率を、月経のある女性については 18%、それ以外の成人と 12～17 歳の小児については 16%と見積もり、鉄の必要量を算定している³⁾。鉄の栄養状態が適正である場合の血清フェリチン濃度が 25～250 µg/L とされていることから¹⁴⁾、その下限に近い血清フェリチン濃度 30 µg/L の場合の鉄吸収率を必要量の算定に用いるという EFSA の考え方は、必要量を過大又は過少に見積もることを避けるという観点から妥当と判断できる。

また、12 歳未満の小児について、EFSA は、主に欧米の 6 歳以下の幼児を対象とした実験結果に基づき、鉄吸収率を 10%としている³⁾。しかし、EFSA は同じ報告書の中で、乳幼児についても、成人と同様に鉄の状態が非ヘム鉄の吸収効率の重要な決定要因であると述べている³⁾。すなわち、12 歳未満の鉄吸収率が 12 歳以上と異なる積極的な理由はないと判断できる。以上より、必要量の算定に用いる鉄吸収率は、月経のある女性の場合を 18%、月経のない場合は 6～11 か月児以上の全ての年齢区分について男女共通で一律に 16%とした。

・月経に伴う鉄損失

月経に伴う鉄損失は、鉄欠乏性貧血の発生と強く関連する¹⁵⁾。これまでの食事摂取基準では、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¹⁶⁾に基づき、月経に伴う血液損失として、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 日を適用してきた。しかし、これらの数値は過多月経の人を含めたものであり、50 年以上前の報告も含まれていた。

2016 年から 2017 年にかけて 31 万人の日本人女性から得られた延べ 600 万の月経周期を解析した研究では、平均月経周期は 15～23 歳頃にかけて長くなり、その後 45 歳頃までは短くなった後、再び長くなることが示されている¹⁷⁾。この報告から、月経周期として、18 歳未満 29 日、18～29 歳 31 日、30～49 歳 29 日、50 歳以上 30 日と見積もった。また、最近の研究では、過少月経と過多月経の者を除いた 19～39 歳 118 人の月経分泌物量は 67.4 ± 27.4 g/回と報告されている¹⁸⁾。この報告は、対象者の年齢層が広く、過少及び過多月経の者を除いた解析であり、これまでの報告よりも有用であると判断できる。月経分泌物中の血液の含有割合を 52.0%^{16,19)}、日本人女性の血液比重を基準値 (1.052～1.060)²⁰⁾ の中間値 1.056 とすると、この報告が示す正常月経者の血液損失量は 33.2 ± 13.5 mL/回となる。

以上より、要因加算に用いる月経に伴う血液損失量を全ての年齢層において 33.2 mL/回とした。そして、全年齢層について、ヘモグロビン濃度 135 g/L²¹⁾、ヘモグロビン中の鉄濃度 3.39 mg/g¹¹⁾を採用し、月経による鉄損失を、表 3 に示すように 10～17 歳で 0.52 mg/日、18～29 歳で 0.49 mg/日、30～49 歳で 0.52 mg/日、50 歳以上で 0.51 mg/日と推定した。

・必要量の個人間変動

これまでの食事摂取基準では、6 か月～5 歳において個人間の変動係数を 20%と見積もってきたが、6～11 歳に関しても個人間変動が大きいと考えられる。そこで月経のない場合の変動係数については、6 か月～11 歳を 20%、12 歳以上を 10%とした。

EFSA では、月経による血液損失が鉄の必要量に及ぼす影響が大きいことから、月経のある女性に関しては、集団の 95%が鉄欠乏を予防できる摂取量である集団参照値 (population reference intake : PRI) を算定するに当たり、月経による血液損失量の 95 パーセンタイル値を用いている³⁾。この考えに従い、月経のある女性の推奨量の算定において、月経による鉄損失は月経による血液損失の平均値+標

標準偏差×2に相当する60.2 mL/回を用いて表3のように0.89～0.95 mg/日と推定した。ここで採用した月経による鉄損失の変動係数は約40%になる。そこで月経のある成人女性の基本的鉄損失及び月経のある小児の基本的鉄損失と成長に伴う鉄蓄積の変動係数は、10～11歳を含めて、10%で十分と考えた。

表3 月経血による鉄損失の推定

対象者	血液損失量の 平均値 (標準偏差) (mL/回)	月経 周期 (日)	鉄損失の 平均値 (mg/日) ¹	血液損失量の 平均値+標準偏差×2 (mL/回)	鉄損失の 平均値+標準偏差×2 (mg/日) ¹
10～17歳	33.2 (13.5)	29	0.52	60.2	0.95
18～29歳	33.2 (13.5)	31	0.49	60.2	0.89
30～49歳	33.2 (13.5)	29	0.52	60.2	0.95
50歳以上	33.2 (13.5)	30	0.51	60.2	0.92

¹ 鉄損失 (mg/日) = 月経血量 (mL) ÷ 月経周期 × ヘモグロビン濃度 [0.135 g/mL] ²⁾ × ヘモグロビン中の鉄濃度 [3.39 mg/g] ¹⁾

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

推定平均必要量 = 基本的鉄損失（表1） ÷ 吸収率（0.16）

とした。推奨量は、基本的鉄損失について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。

月経のある女性

推定平均必要量 = [基本的鉄損失（表1） + 月経に伴う鉄損失（表3）] ÷ 吸収率（0.18）

とした。

推奨量は、基本的鉄損失については個人間の変動係数を10%と見積もり、月経による鉄損失については月経に伴う血液損失量の平均値+標準偏差×2に相当する60.2 mL/回に伴う表3の数値を用い、

推奨量 = [基本的鉄損失（表1） × 1.2 + 月経による血液損失60.2 mL/回に伴う鉄損失（表3）] ÷ 吸収率（0.18）

とした。

・小児（推定平均必要量、推奨量）

男児・月経のない女児

推定平均必要量 = [基本的鉄損失（表1） + ヘモグロビン中の鉄蓄積量（表2） + 非貯蔵性組織鉄の増加量（表2） + 貯蔵鉄の増加量（表2）] ÷ 吸収率（0.16）

とした。推奨量は、1～11歳は基本的鉄損失について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、12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。

月経のある女兒

10歳以上の女兒で月経がある場合には、月経血による鉄損失を考慮し、

$$\text{推定平均必要量} = [\text{基本的鉄損失 (表 1)} + \text{ヘモグロビン中の鉄蓄積量 (表 2)} + \text{非貯蔵性組織鉄の増加量 (表 2)} + \text{貯蔵鉄の増加量 (表 2)} + \text{月経による鉄損失 (0.52 mg/日) (表 3)}] \div \text{吸収率 (0.18)}$$

とした。推奨量は、基本的鉄損失と成長に伴う鉄蓄積については個人間の変動係数を10%と見積もり、月経による鉄損失は、血液損失量の平均値+標準偏差×2に相当する60.2 mL/回に伴う0.95 mg/日(表3)を用い、

$$\text{推奨量} = [(\text{基本的鉄損失 (表 1)} + \text{成長に伴う鉄蓄積 (表 2)}) \times 1.2 + \text{月経による血液損失 60.2 mLに伴う鉄損失 (0.95 mg/日)}] \div \text{吸収率 (0.18)}$$

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)⁴⁾は、貧血有病率が30%を超えるベトナム人女性59名の母乳中铁濃度(平均値±標準偏差)0.43 ± 0.15 mg/L²²⁾と大差がない。すなわち、母乳中铁濃度は母親の鉄栄養状態や分娩後日数に関わらずほぼ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)に基準哺乳量(0.78 L/日)^{5,6)}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²³⁾。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。6~11か月については、表1及び表2に示すように、基本的鉄損失と成長に伴う鉄蓄積を1歳以上と同様に見積もることが可能であり、鉄の推定平均必要量と推奨量を算定できると判断した。そこで、6~11か月については、小児(月経による鉄損失がない場合)と同様に、

$$\text{推定平均必要量} = [\text{基本的鉄損失 (表 1)} + \text{ヘモグロビン中の鉄蓄積量 (表 2)} + \text{非貯蔵性組織鉄の増加量 (表 2)} + \text{貯蔵鉄の増加量 (表 2)}] \div \text{吸収率 (0.16)}$$

の式で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)

妊娠期に必要な鉄には、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²⁴⁾を採用した。循環血液量増加による鉄需要の増加は、18~29歳と30~49歳女性の参照体重の年齢区分別人口比による重み付け平均値(52.6 kg)、体重当たり血液量(0.075 L/kg)⁹⁾、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²⁵⁾に基づき 110 g/L）、成人女性のヘモグロビン濃度（135 g/L²¹⁾、ヘモグロビン中の鉄濃度（3.39 mg/g¹¹⁾を基に算定した。すなわち、体重 52.6 kg の女性の場合、非妊娠時のヘモグロビン鉄量（ $52.6 \times 0.075 \times 135 \times 3.39 = 1,805$ 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（ $52.6 \times 0.075 \times 1.3 \sim 1.5 \times 110 \times 3.39 = 1,912 \sim 2,207$ mg）との差が 107~402 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については、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。

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) ¹⁾	臍帯・胎盤中への鉄貯蔵 (mg/期) ¹⁾	循環血液量の増加に伴う鉄需要 (mg/期) ²⁾	合計 (mg/期)	合計鉄必要量 (mg/日) ³⁾	吸収率 ⁴⁾	推定平均必要量 (付加量) (mg/日) ⁵⁾	推奨量 (付加量) (mg/日) ⁶⁾
初期	25	5	0	30	0.32	0.16	2.00	2.40
中期	75	25	150	250	2.68	0.40	6.70	8.04
後期	145	45	150	340	3.64	0.50	7.28	8.73

¹⁾ 妊娠女性の鉄欠乏を検討した研究²⁴⁾による。

²⁾ 参照体重（52.6 kg）、体重当たり血液量（0.075 L/kg）、妊娠中の血液増加量（30~50%）、妊娠中ヘモグロビン濃度の目安（11 g/dL）、成人女性のヘモグロビン濃度（135 g/L²¹⁾、ヘモグロビン中鉄濃度（3.39 mg/g¹¹⁾を基に算定した。すなわち、体重 51.0 kg の女性は、非妊娠時のヘモグロビン鉄が 1,805 mg（ $52.6 \text{ kg} \times 0.075 \times 135 \times 3.39$ ）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 1,912~2,207 mg（ $52.6 \text{ kg} \times 0.075 \times 1.3 \sim 1.5 \times 110 \times 3.39$ ）であり、その差が 107~402 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 300 mg と仮定し、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。

³⁾ 合計（mg/期）/（280 日/3）。

⁴⁾ 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^{26,27)}による。

⁵⁾ 合計鉄必要量÷吸収率。

⁶⁾ 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。

アメリカ人女性 12 名を対象にして、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²⁶⁾。一方、妊娠 32~35 週のアメリカ人女性 18 名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²⁷⁾。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（月経なし）と同じ 16%、中期 40%、後期 50%とすると、上記の必要量を満たす摂取量は初期 2.00 mg/日、中期 6.70 mg/日、後期 7.28 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（6.99 mg/日）を求め、初期 2.0 mg/日、中期・後期 7.0 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 8.5 mg/日とした。以上の付加量の算定プロセスを表 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。

・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²⁸⁾。この量は、妊娠に伴う循環血量の増加よりも明らかに少ない。したがって、通常の分娩であれば、授乳婦の付加量設定において、分娩時失血に伴う鉄損失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より²⁶⁾、授乳婦の鉄の吸収率は非妊娠時と同じ16%³⁾とした。そして、母乳中鉄濃度 (0.35 mg/L)⁴⁾、0～5 か月児の乳児の基準哺乳量 (0.78 L/日)^{5,6)}、吸収率 (16%) から算定される 1.71 mg/日 ($0.35 \times 0.78 \div 0.16$) を丸めた 1.5 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、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 2.04 mg/日を丸めた 2.0 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

3-2-1 摂取状況

平成30・令和元年国民健康・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 8.2 ± 3.2 mg/日（男性）、 7.5 ± 3.0 mg/日（女性）である。また令和元年国民健康・栄養調査によれば、鉄摂取量の70%以上は植物性食品由来である。

3-2-2 耐容上限量の策定

・成人・高齢者（耐容上限量）

遷移金属である鉄は、組織に蓄積した場合、フェントン反応と呼ばれる継続的な過酸化反応によって細胞を損傷し、様々な臓器障害を引き起こす²⁹⁾。特に慢性肝臓疾患の悪化に及ぼす鉄蓄積の影響は大きい³⁰⁾。

2%の鉄をカルボニル鉄の形態で含有する飼料を与えられたマウスでは、血清や肝臓の鉄濃度の上昇とともに、血糖値、インスリン抵抗性、肝臓脂質濃度、肝臓過酸化脂質の上昇が認められている³¹⁾。しかし、この実験の鉄投与量は、ヒトの食生活からはかけ離れたものである。

一般的な食事等に由来する鉄が過剰に臓器に蓄積する事例には、ヘプシジンが関わる鉄吸収制御に関わる遺伝子等の異常が関わるとされている³²⁾。そのため、遺伝子の異常がない場合、食事からの鉄の摂取が多くなっても、ヘプシジンによる調節によって鉄の吸収量は正常な範囲に維持されるので¹⁾、食事由来の鉄による鉄過剰障害のリスクは無視できるとされている³⁾。

南アフリカのバンツ族では、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 $50 \sim 100$ mg となり、中年男性にバンツ鉄沈着症が発生した³³⁾。この鉄沈着症は、当初、単純な鉄の大量摂取によって生じたと考えられ、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た³³⁾。しかし、現在は、この鉄沈着症にも鉄吸収制御に関わる遺伝子の異常が関わっており、ヘプシジンを中心とした制御機構が十分に機能しなかったために鉄吸収量が増加し、臓器への鉄の蓄積が生じた可能性が高いとする説³⁴⁾が妥当とされている。

アメリカ・カナダの食事摂取基準は、貧血治療を目的とした鉄剤投与に伴う便秘や胃腸症状等を健康障害と位置づけ、成人の鉄の耐容上限量を男女一律に 45 mg/日としている⁴⁾。一方、EFSAは、鉄剤摂取に伴う急性の胃腸症状等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して、耐容上限量を定めていない³⁾。

アルコール性肝障害患者では、エタノールによってヘプシジンの発現が抑制されるため、食事からの鉄摂取が過剰になると肝臓への鉄蓄積が進行し、症状が悪化すると考えられている³⁵⁾。しかし、遺伝的な素因がなく、アルコール多飲でもない健常者に関して、食事等からの鉄の過剰摂取が胃腸症状以外の健康障害を引き起こすという明確な証拠は見当たらない。以上より、耐容上限量の設定は見合わせることにした。

なお、月経のある日本人女性における鉄欠乏の最大の要因は、月経に伴う鉄損失であって、鉄摂取量とは関連がないという報告もあり¹⁵⁾、推奨量を超えて鉄を摂取しても必ずしも貧血の予防にはつながらない可能性がある。また、健常者であっても、長期にわたる鉄サプリメントの利用や食事からの過剰な鉄摂取が、臓器への鉄蓄積を介して、健康障害を起こす可能性は否定できないとされている³⁶⁾。したがって、推奨量を大きく超える鉄の摂取は、貧血の治療等を目的とした場合を除き、控えるべきである。

・小児（耐容上限量）

成長期のラットに、適切量の約 50 倍に相当する 1850 µg/体重 g の鉄をクエン酸第二鉄として含有する飼料を 4 週間投与した場合、トランスフェリン飽和率が顕著に上昇し、肝臓をはじめとする臓器に鉄の蓄積が認められる³⁷⁾。一方、同じ飼料を成熟ラットに与えた場合、投与期間を 24 週間にしても蓄積は軽微である³⁸⁾。これらのことから、成長期においては、過剰な鉄摂取に対するヘプシジンによる鉄吸収の調節は十分でない可能性が考えられる。

12～18 か月の小児に 3 mg/kg/日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減少したとの報告がある³⁹⁾。しかし、4～23 か月の乳幼児を対象にして、鉄補給を行った研究のメタ・アナリシスでは、鉄補給に伴う体重増加量の減少は僅かであり、統計学的にも有意なものではなかったとしている⁴⁰⁾。一方、アメリカ食品医薬局（FDA）⁴¹⁾は、おおむね 6 歳以下の小児で鉄の過剰摂取が問題となるのは、鉄剤や鉄サプリメントの誤飲による急性の胃腸症状であるとしている。動物実験の結果に基づくと、成長期においては過剰な鉄吸収を防止する調節機構が十分でない可能性があり、鉄の過剰摂取に関しては成人以上に注意する必要があるが、小児においても、急性の胃腸症状以外に、鉄補給に伴う健康障害が明確でないことから、成人と同様に耐容上限量の設定は見合わせた。

・乳児（耐容上限量）

乳児に過剰な鉄補給を行った場合には、亜鉛や銅の吸収率の低下、腸内細菌叢の変化、成長制限が生じるリスクがあるとされている⁴²⁾。例えば、13.8 mg/日の鉄を 28 日間投与された低出生体重児では、20 週目に赤血球のスーパーオキシドジスムターゼ（SOD）活性の低下が認められている⁴³⁾。一方、アメリカでは新生児を含む乳児用調製乳には全て 4～12 mg/L の鉄強化が行われており⁴⁴⁾、10 mg/日に近い鉄を摂取している乳児が相当数存在するものと推定できる。しかし、このような出生直後からの積極的な鉄補給の有害影響は、厳密にデザインされた試験では実証されていない⁴⁴⁾。現状では、乳児における過剰な鉄摂取の影響が明確でないことから、乳児に対する耐容上限量も設定しなかった。

・妊婦・授乳婦（耐容上限量）

ヘモグロビン濃度 13.2 g/dL 以上の貧血でない妊娠女性に 50 mg/日の鉄を硫酸第一鉄として投与すると、胎児発育不全と高血圧の割合が増加するという報告がある⁴⁵⁾。また、妊娠又は授乳中の女性

に 50 mg/日以上鉄を与えた場合に亜鉛の利用が低下したという報告も散見される^{46,47)}。これらのことから、貧血ではない妊婦・授乳婦への鉄の補給は、合理性がなく、むしろ母体及び胎児に健康障害を生じる可能性があると考えられる。現時点で十分なデータはないことから耐容上限量の設定は見合わせるが、貧血でない妊婦・授乳婦が鉄サプリメント等を利用することは控えるべきである。

3-3 生活習慣病等の発症予防

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ることが示されており⁴⁸⁾、慢性的な鉄欠乏が骨粗鬆症のリスクを高める可能性が指摘されている⁴⁹⁾。しかし、これは鉄欠乏の回避で対応できるものと考えられ、生活習慣病等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、体内に蓄積した鉄は、酸化促進剤として作用して組織や器官を損傷し²⁹⁾、肝臓がん等の発症リスクを高める⁵⁰⁾。また、血清フェリチン濃度を指標にした研究は、健康な集団において、総体的な鉄貯蔵量の増加が骨量減少を加速させる独立した危険因子となることを示している⁵¹⁾。

鉄摂取量と生活習慣病発症リスクに関する研究において、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⁵²⁾、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が2型糖尿病の発症リスクを高めるとするメタ・アナリシスがある⁵³⁾。また、高齢女性を対象にした研究では、鉄サプリメントの使用では全死亡率が上昇することが認められている⁵⁴⁾。

生活習慣病予防のための目標量（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、鉄欠乏でない人が食事からの摂取に加えて、サプリメント等から鉄を付加的に継続摂取することは控えるべきである。

4 生活習慣病等の重症化予防

慢性腎臓病（CKD）患者においては、腎性貧血と呼ばれる貧血が高頻度に認められる。腎性貧血の進行は、慢性虚血による腎機能あるいは心機能の低下等を起こすことから、CKD 患者では貧血の管理が重要であり、日本腎臓学会による「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023」は、貧血を有する CKD 患者に対して、血清フェリチン濃度とトランスフェリン飽和率に基づいて鉄欠乏状態と判断できる場合には、鉄剤を投与することを推奨している⁵⁵⁾。

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（月経分泌物量 140 g/回未満）を対象とした値である。過多月経者 11 名について、月経分泌物量（平均値±標準偏差）を 214.2 ± 56.7 g とする報告がある¹⁸⁾。この数値に基づいて鉄の推定平均必要量と推奨量を算定すると、それぞれ 12.9 mg/日と 18.4 mg/日となる。この量の鉄を食事から摂取することは難しいため、過多月経者は必要に応じて医療機関を受診し、基礎疾患の有無を確認した上で、鉄補給を受ける必要がある。

乳児は母体から供給された鉄で必要量を賄っているが、母乳中の鉄濃度が低いことから、6～11 か月児は母乳以外からの鉄摂取が必要である。

非ヘム鉄はヘム鉄に比較して吸収率が低いため、鉄の摂取源として動物性食品を優先すべきとされてきた⁵⁶⁾。しかし、非ヘム鉄の吸収率は鉄の栄養状態に伴って大きく変動し、特に鉄栄養状態が低い

場合や鉄の要求性が高い場合、その吸収率はヘム鉄を上回ると考えられる^{1,3)}。したがって、食事からの鉄の摂取において、摂取源としてヘム鉄の多い動物性食品を優先する必要はなく、大半が非ヘム鉄である植物性食品も積極的に利用すべきである。

胃腸症状を除き、鉄の過剰摂取と健康障害との定量的な関係が明確でないため、いずれの年齢層においても耐容上限量の設定を見合わせた。しかし、鉄貧血の治療等の場合を除いて、推奨量を大きく超える鉄の補給は、合理性がなく、健康障害を生じる可能性がある。また、鉄欠乏でない人が鉄の摂取量を増やしても貧血の予防にはつながらない。鉄欠乏又は鉄欠乏性貧血の場合の鉄補給は必要であるが、医師の指示に従って実施するものであり、個人の判断でサプリメント等を用いて鉄補給を行うことは控えるべきである。

6 今後の課題

妊娠中期・後期における鉄の推定平均必要量と推奨量は、要因加算法に基づくそれぞれ 12.5 mg/日と 14.0 mg/日になる。要因加算法は各要因の誤差により、数値が過大に算出され得ることから、特に今回示した妊娠に伴う付加量の妥当性については、妊婦の鉄摂取量と妊娠貧血の有病率との関連に関する疫学的な検討も行う必要がある。

また、鉄の耐容上限量及び目標量の設定に必要なデータの収集が必要である。

② 亜鉛(Zn)

1 基本的事項

1-1 定義と分類

亜鉛 (zinc) は原子番号 30、元素記号 Zn の亜鉛族元素の 1 つである。

1-2 機能⁵⁷⁾

亜鉛は、成人の体内に約 2,000 mg 存在する。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。亜鉛欠乏の症状は、皮膚炎、味覚障害、慢性下痢、免疫機能障害、成長遅延、性腺発育障害等である。亜鉛の栄養状態を反映する生体指標は確立していない。血清亜鉛濃度は亜鉛摂取量指標であり、生理的な亜鉛の充足度を表すものではない。

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や経腸栄養剤での栄養管理時^{58,59)}及び低亜鉛濃度の母乳を摂取していた乳児⁶⁰⁾に報告されている。

1-3 消化、吸収、代謝

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。小腸では、小腸上皮細胞刷子縁膜に存在する亜鉛トランスポーターである Zrt-, Irt-like protein (ZIP) 4 と側底膜に存在する Zn transporter (ZNT) 1 により、食物由来の 2 価亜鉛イオンが吸収される⁶¹⁾。腸管吸収率は亜鉛摂取量に伴って変動する。亜鉛の尿中排泄量は少なく、体内亜鉛の損失は、小腸上皮細胞の剥離、膵液や胆汁の分泌などに伴う糞便への排泄、発汗と皮膚の剥離、精液又は月経分泌物への逸脱が主なものになる⁵⁷⁾。

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、目安量を設定した 0～5 か月児を除き、推定平均必要量をアメリカ・カナダの食事摂取基準⁶²⁾を参照し、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

要因加算法により必要量を算定する手順は、①腸管以外への体外 (尿、体表、精液又は月経分泌物) 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⁶²⁾では、亜鉛摂取量 20 mg/日以下の成人（18～40 歳）男性を対象とした報告⁶³⁻⁶⁹⁾から、腸管内因性排泄量に関して、以下の式が成立するとしている。

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

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、

$$\text{総排泄量} = \text{腸管内因性排泄量} + \text{腸管以外への体外排泄量}$$

$$\text{腸管以外への体外排泄量} = \text{尿中排泄量} + \text{体表損失量} + \text{精液又は月経分泌物損失量}$$

より、

$$\text{総排泄量} = 0.6280 \times \text{真の吸収量} + 0.2784 + (\text{尿中排泄量} + \text{体表損失量} + \text{精液又は月経分泌物損失量})$$

となる。

日本の若年女性について、亜鉛の尿中排泄量を 0.366 mg/日⁷⁰⁾、0.351 mg/日⁷¹⁾、0.306 mg/日⁷²⁾、0.374 mg/日⁷³⁾とする報告があることから、これらを平均した 0.349 mg/日を 18～29 歳女性の尿中排泄量と考えた。この値を、体重比の 0.75 乗を用いて同じ年齢層の男性に外挿すると 0.409 mg/日となる。一方、アメリカ・カナダの食事摂取基準⁶²⁾では、成人男性の亜鉛の体表損失量と精液損失量をそれぞれ 0.54 mg/日と 0.1 mg/日、成人女性の亜鉛の体表損失量と月経分泌物損失量をそれぞれ 0.46 mg/日と 0.1 mg/日に見積もっている。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、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、男性の体表損失量と精液損失量はそれぞれ 0.469 mg/日と 0.087 mg/日、女性の体表損失量と月経血損失量は 0.402 mg/日と 0.087 mg/日となる。以上の数値を上記の総排泄量の算定式に代入すると、

$$\text{男性：総排泄量} = 0.6280 \times \text{真の吸収量} + 0.2784 + (0.409 + 0.469 + 0.087) \text{ (mg/日)}$$

$$\text{女性：総排泄量} = 0.6280 \times \text{真の吸収量} + 0.2784 + (0.349 + 0.402 + 0.087) \text{ (mg/日)}$$

となる。これらの式から出納がゼロ、すなわち総排泄量＝真の吸収量となるときに真の吸収量を計算すると、男性 3.343 mg/日、女性 3.003 mg/日となる。

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については、以下のように考える。イギリスとアメリカの成人男性を対象にした研究⁶³⁻⁶⁹⁾からは、回帰式「真の吸収量＝1.113×摂取量^{0.5462}」が得られる。この式の真の吸収量に上記の数値を代入すると、摂取量は、男性 7.490 mg/日、女性 6.156 mg/日となる。これらの値を 18～29 歳の男女における推定平均必要量とし、体重比の 0.75 乗を用いて外挿することで、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。

高齢者について、月経血又は精液による亜鉛の損失は考慮しなくてよいが、高齢者では亜鉛吸収能力が低下しているという報告があることから⁷⁴⁾、18～29 歳の男女における推定平均必要量をそのまま体重比の 0.75 乗を用いて外挿することで推定平均必要量を算定した。

成人男性と 65 歳以上の女性の推奨量は、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。65 歳未満の女性の推奨量は、日本人の月経分泌物量が 67.4±27.4 g/日であり変動が大きい¹⁸⁾ことを考慮し、個人間の変動係数を 12.5%と見積もって、推定平均必要量に 1.25 を乗じた値とした。

これまでの食事摂取基準では、推定平均必要量と推奨量は整数値で示していたが、尿中排泄量に関して日本人の数値を採用したことにより精度が向上したと判断し、要因加算法で値を算定している鉄と同様に 0.5 mg きざみとした。

・小児（推定平均必要量、推奨量）

小児の推定平均必要量設定に有用なデータは見当たらない。しかし、18～29歳の推定平均必要量の算出に用いた総排泄量の算定式には、精液と月経分泌物に由来する亜鉛損失量が含まれるため、1～9歳の推定平均必要量を成人と同様の方法で求めることはできない。そこで、上記の算定式における総排泄量から精液又は月経分泌物損失量を除き、1～9歳の総排泄量として、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 3.110 mg/日、女性 2.768 mg/日となる。これらの値を、回帰式「真の吸収量=1.113×摂取量^{0.5462}」の真の吸収量に代入して得られる男性 6.560 mg/日、女性 5.303 mg/日を 1～9歳の推定平均必要量を求めるための参照値と考えた。1～9歳の推定平均必要量は、18～29歳との体重比の 0.75 乗と成長因子を用いてこの参照値から外挿した。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 1.4 を乗じた値とした。

精通又は月経の開始年齢には個人差があるが、亜鉛不足のリスクを避ける観点から、10歳以上の小児に関しては精通又は月経があるものと判断し、10～17歳の小児の推定平均必要量は、体重比の 0.75 乗と成長因子を用いて 18～29歳の推定平均必要量（男性 7.490 mg/日、女性 6.156 mg/日）から外挿した。

10～11歳の推奨量は、変動係数を 20%と見積もり、推定平均必要量に 1.4 を乗じた値とした。12～17歳の男性の推奨量は、個人間の変動係数を 10%と見積もり、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じた値とした。12～17歳の女性の推奨量は、成人女性と同様に個人間の変動係数を 12.5%と見積もって、推定平均必要量に 1.25 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 という報告があり、妊娠中期以降に低下するとしている⁷⁵⁾。また、母体に亜鉛を蓄積することは、分娩後の母乳中亜鉛濃度を維持するのに必要である。このため、妊娠に伴う付加量が中期以降に必要と判断される。妊娠に伴う亜鉛の必要量である 100 mg⁷⁶⁾を妊娠中期以降に補うとすると、吸収量として 0.536 (100÷(280×2/3)) mg/日が必要となる。この値を平均的な亜鉛の吸収率 (30%)⁷⁷⁾で除して得られる 1.787 mg/日を丸めた 2.0 mg/日を妊娠中期以降の妊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、推定平均必要量に 1.2 を乗じて得られる 2.144 mg/日を丸めた 2.0 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、日数とともに対数関数的に低下する⁷⁸⁾。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 とする報告や⁷⁹⁾、分娩 1 週間後が 4.56 mg/L、1 か月後が 2.66 mg/L、3 か月後が 1.14 mg/L、5 か月後が 1.05 mg/L という報告⁸⁰⁾、分娩後 8～14 日が 3.94 mg/L、15～84 日が 1.76 mg/L、85～120 日が 0.76 mg/L という報告がある⁸¹⁾。これらの数値に基づくと、日本人の母乳中亜鉛濃度 (Y) と分娩後日数 (X) との間には $Y = -1.285 \ln(X) + 7.0105$ という回帰式 (相関係数 0.988) が成立する。この回帰式について、7

～150日の積分値を求め、日数で割ると1.61 mg/Lという数値が得られる。この値を分娩5か月後までの日本人の母乳中亜鉛濃度の代表値と考え、0～5か月児の基準哺乳量(0.78 L/日)^{5,6)}を乗じ、授乳婦の吸収率(53%)⁸²⁾で除して得られる2.37 mg/日を丸めた2.5 mg/日を授乳婦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、推定平均必要量に1.2を乗じて得られた2.84 mg/日を丸めた3.0 mg/日とした。

3-1-3 目安量の策定方法

・乳児(0～5か月児) (目安量)

分娩後5か月までの日本人の母乳中の亜鉛濃度の代表値(1.61 mg/日)と基準哺乳量(0.78 L/日)^{5,6)}から、0～5か月児の母乳からの亜鉛摂取量は1.26 mg/日と計算される。この値を丸め、0～5か月児の目安量を1.5 mg/日とした。

・乳児(6～11か月児) (目安量)

0～5か月児の目安量を体重比の0.75乗を用いて6～11か月児に外挿すると、男児1.62 mg/日、女児1.60 mg/日となるが、これらを丸めた1.5 mg/日は0～5か月児の目安量と同じであり、十分な摂取量とはいえない。一方、1～9歳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外挿すると、男児1.95 mg/日、女児1.73 mg/日を得られる。そして、個人間の変動係数を20%と見積もり、推定平均必要量に1.4を乗じると、推奨量として2.72 mg/日と2.43 mg/日を得られる。6～11か月児は母乳(又は乳児用調製乳)と離乳食の両方から栄養を得ていることから、その目安量は、0～5か月児の目安量の外挿値(男児1.62 mg/日、女児1.60 mg/日)と、1～9歳の亜鉛の推定平均必要量を外挿して得られる推奨量(男児2.72 mg/日、女児2.43 mg/日)の中間値(男児2.17 mg/日、女児2.02 mg/日)を丸め、男女いずれも2.0 mg/日とした。

3-2 過剰摂取の回避

3-2-1 摂取状況

平成30・令和元年国民健康・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 9.4 ± 3.5 mg/日(男性)、 7.7 ± 2.9 mg/日(女性)である。

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SOD活性の低下⁸³⁾、鉄の吸収阻害が原因の貧血⁸⁴⁾等を起こす。21人のアメリカ人男性(19～29歳)において、亜鉛サプリメント50～75 mg/日の12週間継続使用により血清HDL-コレステロールの低下を示している⁸⁵⁾。また、18人のアメリカ人女性(25～40歳)における亜鉛サプリメント50 mg/日の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⁸³⁾を起こしている。この研究における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)⁸⁶⁾と同じとすると、総摂取量は60 mg/日となる。一方、我が国においては、極端な偏食によってアメリカの症例よりも多い約70 mg/日の亜鉛を長期間継続摂取した体重42 kgの女性が、銅欠乏性ミエロパチーを生じている⁸⁷⁾。

以上より、銅含有酵素である赤血球 SOD 活性の低下を示したアメリカ人女性の亜鉛摂取量 (60 mg/日) 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 生活習慣病等の発症予防

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⁸⁸⁾。また、亜鉛摂取量又は血清亜鉛濃度によって定義される亜鉛状態と糖尿病発症リスクとの関連を調べた研究のレビューでは、亜鉛摂取量の増加は、糖尿病発症リスクを低下させるが、発症リスクが高いのは、亜鉛の必要量が充足されていない場合であり、必要量を超える亜鉛摂取が糖尿病の発症リスクを低下させることの明確なエビデンスは存在しないと結論している^{88,89)}。一方、亜鉛サプリメント投与と血清脂質との関連についてのメタ・アナリシスでは、亜鉛サプリメント投与が健康な人の血清総コレステロール、LDL-コレステロール、中性脂肪を有意に減少させるとしている⁹⁰⁾。しかし、このメタ・アナリシスの対象となった研究では、亜鉛サプリメントの投与量が 15~240 mg/日の範囲であり、耐容上限量を上回る投与量も散見される。さらに、高血圧患者において血清亜鉛濃度が高血圧のない者よりも有意に低いという報告があるが、亜鉛摂取による発症予防効果は明らかではない⁹¹⁾。

以上より、亜鉛摂取と生活習慣病予防との関連については定量的なデータが不足しており、目標量 (下限値) は設定しなかった。

4 生活習慣病等の重症化予防

糖尿病又は糖・脂質代謝異常者に対する亜鉛サプリメント投与効果を検討したメタ・アナリシスが複数存在する⁹²⁻⁹⁶⁾。これらの報告では、亜鉛サプリメント投与が糖尿病患者らの血清生化学検査値を改善させるとしている。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るが、低容量 (20~25 mg/日) の亜鉛を 12 週間以上投与した場合に検査値の改善が認められる場合が多いとする報告もある⁹⁶⁾。しかし、日本人の成人に 20~25 mg/日の亜鉛補給を行うと亜鉛の総摂取量は約 30 mg/日に達し、耐容上限量に近接する。亜鉛の過剰摂取が糖尿病発症リスクを高める可能性及び血清亜鉛濃度と糖尿病発症リスクに正の相関のあるという報告もあることから^{88,89)}、糖尿病や糖代謝異常の悪化防止や改善のために、亜鉛摂取量を 30 mg/日以上に増やすことには慎重でなければならない。

CKD から維持血液透析となった患者を対象に、栄養状態、脂質プロファイル、抗酸化療法及び抗炎症療法に対する亜鉛補給の効果を調べた研究のメタ・アナリシスでは、亜鉛サプリメント投与により

血清亜鉛濃度とスーパーオキシドジスムターゼ活性が上昇し、C反応性たんぱく質濃度が低下したことを示している⁹⁷⁾。亜鉛の補給による、抗炎症作用と抗酸化作用が示唆されたが、この報告に含まれた研究での亜鉛投与量は11~100 mg/日であり、その多くが45 mg/日以上であった。

以上より、糖尿病、脂質異常症、CKDに対する亜鉛の効果は薬理的なものと考えられることから、重症化予防のための量（下限値）は設定しなかった。

5 今後の課題

要因加算法による亜鉛の必要量の算出においては、各要因は、亜鉛栄養状態が適切な範囲にある集団のものである必要がある。亜鉛の栄養状態を反映する生体指標を確立した上で、日本人の亜鉛状態が生理的に適切な範囲にあるのかの検討と、要因加算法で参照し得る定量的なデータが必要である。

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 族の遷移金属元素である。

1-2 機能⁹⁸⁾

銅は、成人の体内に約 100 mg 存在し、約 65%が筋肉と骨、約 10%が肝臓に分布する。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。

1-3 消化、吸収、代謝⁹⁸⁾

食事から摂取された銅は胃で可溶化され、生じた 2 価の銅イオンは小腸において 2 価から 1 価に還元されて小腸上皮細胞刷子縁膜に存在する copper transporter 1 と特異的に結合し、細胞内へ取り込まれる。そして、側底膜側に存在する 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、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。食事からの銅の摂取が 1.3 mg/日の場合、0.7 mg/日が吸収される。肝臓からは 0.4 mg/日の銅が胆汁を介して排泄され、糞への排泄は食事からの未吸収分と合わせて約 1.0 mg/日となる。尿への排泄は 0.06 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。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や亜鉛補充療法を長期間継続した場合に多く発生している。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、脊髄神経系の異常に伴う歩行障害や下肢痛（ミエロパチー）等である。

銅過剰症のウイルソン病は、肝臓からの銅排出に関与する ATPase7B に変異があり、銅とセルロプラスミンの結合と胆汁への銅排泄が抑制されるため、肝臓に銅が蓄積して肝機能障害が生じる。さらに、遊離の銅イオンが血中に放出されるため、脳や角膜にも銅が蓄積し、角膜のカイザー・フライシヤー輪、神経障害、精神障害、関節障害等が生じる。

2 指標設定の基本的な考え方

我が国においては、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）

アメリカ人を対象にした複数の研究⁹⁹⁻¹⁰¹⁾を解析した総説¹⁰²⁾は、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。

・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¹⁰³⁾。また、安定同位体を用いた研究によると、一般成人の銅の吸収率は 44～67（中間値 55）%となっている¹⁰⁰⁾。妊娠時の銅吸収率についての報告はないが、非妊娠時と同じ 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おり⁷⁹⁾、分娩後 0～5 か月の母乳中銅濃度の平均値は 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 0.35 mg/L と 0～5 か月児の乳児の基準哺乳量（0.78 L/日）^{5,6)}及び銅の吸収率（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 か月の母乳中銅濃度の平均値（0.35 mg/L）⁷⁹⁾に基準哺乳量（0.78 L/日）^{5,6)}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 か月児の目安量は、0～5 か月児の目安量を体重比の 0.75 乗を用いて外挿し、男女の値を平均した 0.35 mg/日を丸めて 0.4 mg/日とした。

3-2 過剰摂取の回避

3-2-1 摂取状況

平成 30・令和元年国民健康・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、 1.24 ± 0.44 mg/日（男性）、 1.07 ± 0.39 mg/日（女性）である。

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⁹⁹⁾。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¹⁰⁴⁾。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、欧州食品科学委員会では耐容上限量を 5 mg/日¹⁰⁵⁾、アメリカ・カナダの食事摂取基準¹⁰³⁾とオーストラリア・ニュージーランドの食事摂取基準¹⁰⁶⁾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 生活習慣病等の発症予防

銅の摂取と糖尿病発症リスクの関連を検討した疫学研究の結果は一致していない^{107,108)}。また、銅の摂取量と高血圧の発症の関連を検討した研究では、1 日当たり 1.57 mg 未満の銅摂取量では、食事性銅摂取量の増加に伴い高血圧の発症リスクが減少し、それ以上では、食事性銅摂取量の増加に伴い高血圧の発症リスクが増加するとしている¹⁰⁹⁾。一方、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は、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⁵⁴⁾。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可能性を示唆している。

以上より、銅の摂取量が糖尿病や高血圧の発症に関連する可能性はあるが、推奨量を超える銅の積極的な摂取は、耐容上限量未満であっても健康に悪影響を及ぼす可能性は否定できないと判断し、生活習慣病予防のための目標量（下限値）を定めることは妥当でないと判断した。

4 生活習慣病等の重症化予防

糖尿病の患者では血清銅濃度が高いという報告がある¹⁰⁷⁾。また、冠状動脈造影を受けている患者を追跡した研究では、血清銅濃度の高い群において、全死亡率と冠状動脈疾患の死亡率が上昇している¹¹⁰⁾。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、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目標量（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、平均的にみて十分な銅摂取が達成できているため、通常の日本人の食生活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、更なるデータが必要である。

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 1 つである。

1-2 機能¹¹¹⁾

マンガンは、成人の体内に 10~20 mg 存在し、その 25%は骨に、残りは生体内に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、ガラクトシルトランスフェラーゼ等の構成成分である。実験動物にマンガン欠乏食を長期間投与した場合、骨の異常、成長障害、妊娠障害等が生じるが、致命的な障害を観察することは難しい。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できる。

1-3 消化、吸収、代謝

経口摂取されたマンガンは胃で可溶化され、2 価イオンの状態で DMT1、ZIP8、ZIP14 等の担体を介して小腸上皮細胞に吸収される^{112,113)}。消化管からの見かけの吸収率は 1~5%とされる¹¹¹⁾。マンガンは、鉄の輸送担体である DMT1 を利用しても吸収されるため、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、胆汁を介して糞便に排泄される¹¹¹⁾。マンガン輸送担体の中で、ZIP8 は胆管において胆汁中のマンガンの再吸収にも関わっている¹¹³⁾。ヒトでの食事性マンガン欠乏は全世界的に報告がないが、ZIP8 に変異があると、胆汁を介したマンガン排泄量が増大して体内のマンガン量が激減するため、頭蓋非対称、痙攣、小人症等、マンガン欠乏に伴うガラクトシルトランスフェラーゼ活性の低下がもたらす先天性障害が発生することが報告されている¹¹⁴⁾。

2 指標設定の基本的な考え方

マンガンを対象とした出納試験が国内外で試みられている^{115,116)}が、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。また、成人男性 7 名に 0.11 mg/日の低マンガン食を 39 日間摂取させた試験では、5 名に水晶様汗疹が発生し、1.53 mg/日のマンガンを含む試験食の投与でこの汗疹は消失したとの報告がある¹¹⁷⁾。しかし、汗疹とマンガン摂取量との関連は不明である。

以上より、現状においてはマンガンの必要量を推定できないと判断し、マンガンの必要量を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 1 つとされているが、投与方法を誤ると中毒が発生する¹¹⁸⁾。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¹¹⁹⁾。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）

先に述べたように、マンガンの摂取不足に伴う健康障害の報告が見当たらないことから、現在の日本人のマンガン摂取に問題はないと判断できる。日本各地に居住する1～79歳の日本人4,450名を対象にして、8日間の食事記録に基づいてマンガン摂取量を算定した報告が存在する¹²⁰⁾。この報告では、18歳以上の成人の年齢階級別マンガン摂取量の中央値は、男性3.5～4.6 mg/日、女性2.8～3.9 mg/日と示されている。これらの中で、最も小さな値である30～49歳の男性と18～29歳の女性のマンガン摂取量の中央値3.5 mg/日と2.8 mg/日を丸め、3.5 mg/日（男性）と3.0 mg/日（女性）を18歳以上の目安量とした。なお、アメリカ・カナダの食事摂取基準は成人男女の目安量をそれぞれ2.3 mg/日と1.8 mg/日¹²¹⁾、EFSAは18歳以上の全ての成人の目安量を3.0 mg/日としている¹²²⁾。

・小児（目安量）

上記の日本人の報告では、1～17歳のマンガン摂取量の中央値に関して、男児では1～2歳1.6 mg/日、3～5歳1.9 mg/日、6～7歳2.2 mg/日、8～9歳2.7 mg/日、10～11歳2.9 mg/日、12～14歳3.6 mg/日、15～17歳4.3 mg/日、女児では1～2歳1.3 mg/日、3～5歳1.8 mg/日、6～7歳2.2 mg/日、8～9歳2.4 mg/日、10～11歳2.8 mg/日、12～14歳3.0 mg/日、15～17歳3.0 mg/日と見積もっている¹²⁰⁾。18歳未満のマンガンの目安量はこれらをそれぞれ丸めた値とした。ただし、15～17歳の男児の目安量については、18歳以上の男性と同じ3.5 mg/日とした。

・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⁷⁹⁾。この値は他国で得られている値¹²¹⁾よりも高いが、他に参照すべき値が見当たらない。そこで、この値に0～5か月児の基準哺乳量（0.78 L/日）^{5,6)}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1.010 mg/日となる。6～11か月児の目安量はこれら2つの値の平均値（0.511 mg/日）を丸めた0.5 mg/日とした。

・妊婦（目安量）

日本人妊婦のマンガン摂取量についての研究報告は、全国15地域の妊婦30,373人に対する食物摂取頻度調査をまとめた研究のみであり¹²³⁾、食事記録法等により集団の摂取量の代表値を求めた研究は見当たらない。一方、妊娠中の血中マンガン濃度の低値又は高値が出生児体重や出生後の子どもの神経発達に影響する可能性が示唆されており^{124,125)}、妊娠中のマンガン摂取が極端にならないように注意が必要である。妊娠に伴うマンガン摂取に付加量は必要ないと判断し、非妊娠時と同じ目安量を適用した。

・授乳婦（目安量）

母乳中のマンガン濃度（11 µg/L）⁷⁹⁾、0～5 か月児の乳児の基準哺乳量（0.78 L/日）^{5,6)}、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。この量は、18～29 歳日本人女性のマンガン摂取量中央値 2.8 mg/日を目安量として 3.0 mg/日に丸めた範囲内であることから、授乳によるマンガンの損失は無視できると考え、非授乳婦と同じ目安量を適用した。

3-2 過剰摂取の回避

3-2-1 摂取状況

マンガンは、穀物や豆類等の植物性食品に豊富に含まれている¹¹¹⁾。このため、厳密な菜食等、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）

EFSA は、マンガンの過剰摂取によって神経毒性が生じることは明らかであるが、マンガン摂取量とマンガン誘発神経毒性との用量反応関係が明確でないことから、耐容上限量を設定することはできないとしている¹²⁶⁾。そして、ヨーロッパの成人におけるマンガン摂取量分布の 95 パーセンタイル値である 8 mg/日をマンガンの安全な摂取量の上限として示している¹²⁶⁾。

47 人のアメリカ人女性に 15 mg/日のマンガンを 25 日間投与した研究では、血清マンガン濃度が有意に上昇している¹²⁷⁾。また、穀類、豆類、木の実等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¹²⁸⁾。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¹²¹⁾。

一方、我が国の菜食者の女性 12 名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 $7.5 \pm 2.2 \text{ mg/日}$ と報告しており¹²⁹⁾、我が国の菜食者においても 10 mg/日に近いマンガン摂取が生じる可能性がある。

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/日を成人男女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が大きい場合、妊娠高血圧症を誘発するリスクを上昇させるという報告がある¹³⁰⁾。妊婦の血中マンガン濃度は妊娠初期から末期まで週数を経るごとに高くなると報告されており¹³¹⁾、妊娠の進行に伴ってマンガンの吸収率が鉄と同様に上昇している可能性がある。十分な報告がないため、耐容上限量は設定しなかったが、妊娠後期に血中マンガン濃度が高い場合に低出生体重児の割合が高いことが報告されていることから¹²⁴⁾、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 生活習慣病等の発症予防

40～79歳の日本人男女 58,782 人を対象にして、心血管系疾患による死亡率とマンガン摂取量との関連を検討した追跡研究は、マンガン摂取量が最も多い群（摂取量中央値 10 mg/日）は、最も摂取量が少ない群（中央値 3.0 mg/日）に比較して、心血管系疾患による死亡リスクが低いと報告している¹³²⁾。この研究は、女性においてマンガン摂取量が多いほど、2型糖尿病発症が少ないともしている¹³³⁾。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別の研究では、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¹³⁴⁾。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）を設定するには定量的なデータが不足していると判断した。

4 生活習慣病等の重症化予防

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

穀物などの植物性食品の摂取が多い日本人のマンガン摂取量は、アメリカ人に比較してかなり高い。このため摂取量に基づいて設定した目安量（成人男性 3.5 mg/日、女性 3.0 mg/日）は、アメリカ・カナダの目安量（成人男性 2.3 mg/日、成人女性 1.8 mg/日）¹²¹⁾を大きく上回っている。日本人とアメリカ人との体格差を考慮すると、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

日本人の母乳中マンガン濃度についての更なるデータが必要である。また妊娠中のマンガン摂取量が母体や出生児に及ぼす影響を正確に評価する必要がある。

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 1 つである。

1-2 機能¹³⁵⁾

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。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とともに、胎児の脳、末梢組織、骨格等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、嚥嚥、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¹³⁶⁾、昆布製品等の食品に含まれるヨウ素の吸収率は遊離のヨウ化物よりも低いと推定されている^{137,138)}。ヨウ化物イオンは能動的に甲状腺に取り込まれ、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ヨウ素付加チロシンの遊離、ペルオキシダーゼによるヨウ素付加チロシンの重合を経て甲状腺ホルモンとなる¹³⁵⁾。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。世界保健機関 (WHO) は、尿中ヨウ素は直近のヨウ素摂取量の良い指標であるとしているが¹³⁹⁾、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であるため、欧米の研究結果を参考にするには注意が必要である。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、欧米の研究結果と食品中ヨウ素の吸収率に基づいて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と日本人を対象にした研究に基づき策定した。

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）

ヨウ素の摂取が適切な状態では、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すことができる。アメリカの成人男女 18 人（平均年齢 26 歳、平均体重 78.2 kg）を対象とした報告では、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¹⁴⁰⁾。また、男女 274 人（年齢、体重不明）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 $91.2 \mu\text{g}/\text{日}$ と報告しており¹⁴¹⁾、これらの値は近接している。そこで、年齢が明らかである前者の研究の値 ($96.5 \mu\text{g}/\text{日}$) を日本人のヨウ素必要量を推定する参照値とした。

日本人のヨウ素の最大の供給源は昆布及び昆布出汁であり¹⁴²⁾、その内訳は、昆布 60%、昆布出汁 30%、その他 10% と推定されている¹⁴³⁾。代表的な昆布製品である削り昆布に含まれるヨウ素の吸収率はヨウ化物よりも低く、約 70% と見積もる研究が存在する¹³⁸⁾。以上より、日本人の食事からのヨウ素の吸収率は約 80% と推定できる。この 80% を $96.5 \mu\text{g}/\text{日}$ に適用すると必要量は $120.6 \mu\text{g}/\text{日}$ となる。この値を、体重 78.2 kg の日本人の必要量と考え、性別年齢層別の参照体重と 78.2 kg の比の 0.75 乗を用いて外挿し、性別年齢層別の必要量を算定した。そして、得られた性別年齢層別の値の平均値である $97.2 \mu\text{g}/\text{日}$ を丸めた $100 \mu\text{g}/\text{日}$ を、成人男女共通のヨウ素の推定平均必要量とした。

上記のアメリカの研究¹⁴⁰⁾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¹⁴⁴⁾。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 を乗じて得られる $136 \mu\text{g}/\text{日}$ を丸めた $140 \mu\text{g}/\text{日}$ とした。

・小児（推定平均必要量、推奨量）

小児については、根拠となる報告がない。そのため、体重 78.2 kg の成人における必要量を、78.2 kg 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外挿し、得られた値の男女の平均値を丸め、各年齢層の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¹⁴⁵⁾。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。18~29 歳の非妊娠女性の推定平均必要量 ($100 \mu\text{g}/\text{日}$) に付加量 ($75 \mu\text{g}/\text{日}$) を加えた $175 \mu\text{g}/\text{日}$ 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 $160 \mu\text{g}/\text{日}$)¹⁴⁶⁾ を上回っている。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。

・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¹⁴⁷⁾。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 µg/日とした。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算定係数 1.4 を乗じて 140 µg/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) とする報告¹⁴⁸⁾及び 83~6,960 µg/L (n=33、中央値 207 µg/L) とする報告¹⁴⁹⁾がある。これら 2 つの報告の中央値の単純平均 (189 µg/L) は、日本人の母乳中ヨウ素濃度の代表値とみなすことができる。しかし、この値と 0~5 か月児の基準哺乳量 (0.78 L/日)^{5,6)}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)¹⁴⁴⁾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¹⁵⁰⁾に基づき、乳児の必要量を 90 µg/日としている。

6~11 か月児では、母乳 (又は乳児用調製乳) 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^{151,152)}、1 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¹⁵³⁾、尿中ヨウ素濃度^{154,155)}、海藻摂取量¹⁵⁶⁾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別の報告は 1~3 mg/日という値を提示している¹⁵⁷⁾。以上より、日本人のヨウ素摂取量は、昆布製品等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報告も、この推定を支持している^{143,158)}。

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、アブラナ科植物等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等がある¹³⁵⁾。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や生体影響を減じることになる。

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)”現象が起り、甲状腺ホルモンの生成量は基準範囲に維持される¹⁵⁹⁾。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^{135,144}。

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¹⁴⁴。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^{160,161}。しかし、日本人のヨウ素摂取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^{137,138}、更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^{162,163}、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¹⁶⁴、昆布チップ 1 袋を約 1 か月食べ続けた事例¹⁶⁵等、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。我が国の健康な人を対象にした実験では、昆布から 35~70 mg/日のヨウ素（乾燥昆布 15~30g）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¹⁶⁶、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¹⁶⁷。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^{168,169}。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。

以上より、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（3,000 µg）/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、北海道沿岸部の小児において、甲状腺容積が他地域に比較して有意に大きいと報告している¹⁷⁰。この報告では、これらの小児の平均ヨウ素摂取量を、ヨウ素の吸収率が 100%近いという前提の下で、随時尿のヨウ素濃度から 741 µg/日と推定している。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がヨウ化物よりも低いとする報告があること^{137,138}、及び昆布の投与試験において、尿中ヨウ素濃度が昆布摂食後 4 時間で最高値を示し、その後に速やかに低下することが観察されていることから¹³⁸、ヨウ素の主要な摂取源が昆布である日本人において随時尿からヨウ素摂取量を推定することには疑問がある。

先に策定した成人のヨウ素の耐容上限量 3,000 µg/日を 18~29 歳の体重当たりで示すと、男性が 47.6 µg/kg/日、女性が 58.8 µg/kg/日となる。小児の年齢層別の耐容上限量はこれらの値を参照値として、性・年齢区分別の参照体重を乗じ、男女の値を平均して設定した。

・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、早産児として出生し、TSH 濃度の上昇から潜在的甲状腺機能低下症と考えられる乳児の母乳からのヨウ素摂取量を生後3週目で149.0 µg/kg 体重/日、生後6週目で91.2 µg/kg 体重/日と見積もる研究がある¹⁷¹⁾。両者の平均値である120.1 µg/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、40 µg/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252 µg/日、女児236 µg/日、6～11か月の男児352 µg/日、女児324 µg/日となる。それぞれの月齢の男女の平均値（0～5か月244 µg/日、6～11か月児338 µg/日）を丸めた数値を男女共通の耐容上限量とした。

・妊婦・授乳婦（耐容上限量）

日本の妊産婦のヨウ素の摂取量については食物摂取頻度調査票を用いた調査が存在するのみであり¹⁷²⁾、正確な実態は不明である。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 µg/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¹⁷³⁾。このヨウ素排泄量は50 kgの女性において約600 µg/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。実際に、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^{174,175)}。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報告は十分ではないが、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¹⁷⁶⁾、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。

一方、0～5か月児では、哺乳量を0.78 L/日^{5,6)}とすると、母乳中ヨウ素濃度が320 µg/Lを超えると耐容上限量250 µg/日を超えるヨウ素摂取量となる。母親のヨウ素摂取量と母乳中ヨウ素濃度の関係式は不明であるが、母乳のヨウ素濃度を高くしない観点から、授乳婦のヨウ素の過剰摂取にも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（3,000 µg/日）に不確実性因子1.5を用いて2,000 µg/日とした。

3-3 生活習慣病等の発症予防

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 生活習慣病等の重症化予防

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。昆布等の海藻類を用いた献立の摂取は3 mg/日を超えるヨウ素の摂取を生じるが、吸収された昆布由来のヨウ素は2日以内に尿に完全に排泄される¹³⁸⁾。したがって、成人の場合、昆布等の海藻類を用いた献立を摂取することに起因する耐容上限量を超える高ヨウ素摂取は、連日でない限り問題はない。

ただし、胎児期や新生児期はヨウ素に対する感受性が高いと言われている¹⁷⁶⁾。このため、妊婦と授乳婦に関しては、胎児のヨウ素高曝露と高濃度母乳の分泌を避けるため、高摂取の頻度を一般成人よりも少なくする必要がある。

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¹⁷⁷⁾、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、昆布をはじ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

他国に比べてヨウ素の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と健康影響との関連についてのデータが更に必要である。特に昆布製品の摂取について、適切な範囲を検討することが必要である。

また、母親のヨウ素摂取量と母乳中ヨウ素濃度の関係式を確立すべきである。加えて、海藻類の摂取が少ないことで、ヨウ素の摂取が不足状態にあ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 1 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、チオレドキシニンレダクターゼ等がある¹⁷⁸⁾。

セレン欠乏は、心筋障害を起こす克山病 (Keshan disease)、カシン・ベック病 (Kashin-Beck disease) 等に関与している¹⁷⁸⁾。また、完全静脈栄養中に、血漿セレン濃度の著しい低下、下肢筋肉痛、皮膚の乾燥・薄片状等を生じた症例¹⁷⁹⁾、心筋障害を起こして死亡した症例¹⁸⁰⁾等が報告され、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¹⁸¹⁾。

1-3 消化、吸収、代謝

食品中のセレンの大半はたんぱく質に結合したセレノメチオニンであり、次いでセレノプロテインに由来するセレノシスチンである¹⁸²⁾。これらの含セレンアミノ酸は消化に伴って遊離し、ほとんどが吸収される¹⁷⁸⁾。尿中セレン濃度はセレン摂取量と強く相関する¹⁸³⁾。血漿又は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¹⁸⁴⁾を用いると、セレン摂取量 ($\mu\text{g}/\text{日} : Y$) と血清セレン濃度 ($\mu\text{g}/\text{L} : X$) との間には、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は、尿中セレン濃度、血漿又は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¹⁷⁸⁾。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¹⁸⁵⁾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¹⁸⁶⁻¹⁸⁸⁾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¹⁸⁹⁾。セレン摂取量が少なく、住民の血漿や赤血球の GPX 活性値が未飽和の地域はいくつか存在するが¹⁹⁰⁻¹⁹²⁾、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 が示す血漿 GPX 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 の考え方を参照し、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¹⁸³⁾に基づいて、血漿 GPX 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¹⁸⁹⁾。ここで、Y は血漿 GPX 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 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 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。

・妊婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

セレンの栄養状態が適切であれば、体重 1 kg 当たりのセレン含有量は約 $250 \mu\text{g}$ と推定されている¹⁹⁴⁾。最近の我が国の出生時体重の平均値である約 3 kg の胎児を出産する妊婦の場合、胎盤（胎児の約 6 分の 1 の重量）を合わせた約 3.5 kg に対して必要なセレンは約 $900 \mu\text{g}$ となる。さらに、セレンは血液中でも $170\sim 198 \mu\text{g}/\text{L}$ (平均 $184 \mu\text{g}/\text{L}$) 含まれており¹⁹⁵⁾、妊娠中に生じる血液体積の 30~50% の増加についても考慮する必要がある。体重当たりの血液量を $0.075 \text{ L}/\text{kg}$ ⁹⁾ とすると、18~29 歳と 30~49 歳女性の参照体重の年齢区分別人口比による重み付け平均値 (52.6 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%¹⁸⁵⁾、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。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。

・授乳婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

日本人の母乳中セレン濃度に関する研究は、互いに近似した値を報告している。これらの中で、4,000 人以上を対象とした報告⁷⁹⁾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 ($0.78 \text{ L}/\text{日}$)^{5,6)}、食品中セレンの吸収率 (90%)¹⁸⁵⁾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 を乗じて得られた $17.7 \mu\text{g}/\text{日}$ を丸めた $20 \mu\text{g}/\text{日}$ 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）⁷⁹⁾に基準哺乳量（0.78 L/日）^{5,6)}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。6～11 か月児の目安量は、この値を丸めた 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¹⁹⁶⁾。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¹⁹⁶⁾。

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¹⁹⁷⁾。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¹⁹⁸⁻²⁰⁰⁾。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、腎不全等である²⁰¹⁻²⁰⁴⁾。

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、健康障害非発現量は 800 µg/日と理解できる²⁰⁴⁾。

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²⁰⁵⁾。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、体重当たりの健康障害非発現量（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 µg/L と 636 µg/g クレアチニンであるベネズエラの高セレン地域の 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 µg/L と 224 µg/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²⁰⁶⁾。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 µg/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 $6.7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $241 \mu\text{g}/\text{日}$ と $323 \mu\text{g}/\text{日}$ 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（ $6.7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/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¹⁸⁵⁾では、母乳中のセレン濃度が $60 \mu\text{g}/\text{L}$ 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^{207,208)}があることから、これに哺乳量を乗じて得られた $47 \mu\text{g}/\text{日}$ を乳児の耐容上限量としている。しかし、これらの研究の1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²⁰⁸⁾。乳児の耐容上限量を算定するためのデータは不十分であると判断し、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 生活習慣病等の発症予防

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 $106 \mu\text{g}/\text{L}$ 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 $106 \mu\text{g}/\text{L}$ 以上の場合のコホート研究及びセレンサプリメントを投与した介入研究（投与量の中央値 $200 \mu\text{g}/\text{日}$ ）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²⁰⁹⁾。また、セレンと高血圧に関する疫学研究をまとめた論文は、セレン状態と高血圧との間に関連はないと結論している²¹⁰⁾。他方、アメリカとイギリスでの大規模な横断研究は、血清セレン濃度と血中脂質（コレステロール及びトリグリセリド）の関連がU字型であることを示している^{211,212)}。

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唆している。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 58kg ）に、 $0\sim 125 \mu\text{g}/\text{日}$ 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 $35 \mu\text{g}/\text{日}$ 以上で血漿セレノプロテインP量が飽和している²¹³⁾。この研究での対象者の平均セレン摂取量が $14 \mu\text{g}/\text{日}$ であったことから、セレン摂取量が $49 \mu\text{g}/\text{日}$ 以上で血漿セレノプロテインP量が飽和するといえる。以上より、セレン摂取量が約 $50 \mu\text{g}/\text{日}$ 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、定量的なデータ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 $200 \mu\text{g}/\text{日}$ のセレンサプリメントを平均4.5年間投与したアメリカの介入研究において、対象者を血清セレン濃度に基づいて3群に分けて検討すると、セレン濃度が最も高い（ $121.6 \mu\text{g}/\text{L}$ 以上）群において2型糖尿病発症率の有意な増加が認められている²¹⁴⁾。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²¹⁵⁻²¹⁷⁾。34の観察研究のメタ・アナリシスでは、血中セレン濃度及びセレン摂取量と糖尿病発症のリスクが正に相関することが示され、セレン摂取量 $55 \mu\text{g}/\text{日}$ に比べ、 80 及び $120 \mu\text{g}/\text{日}$ ではリスク比が摂取量に応

じて有意に増大している²¹⁸⁾。血漿セレノプロテインP量が約 50 µg/日のセレンの摂取により飽和することを踏まえると、セレノプロテイン類生合成に必要な量を超えるセレンの摂取は耐容上限量未満であっても糖尿病発症リスクを高める可能性がある。

生活習慣病の発症予防のための目標量（上限値）は、高セレン摂取と糖尿病以外の生活習慣病との関連に係る検討も必要とするため、今回は設定しない。ただし、欠乏症を回避する目的以外にサプリメントを摂取して日常的なセレンの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 生活習慣病等の重症化予防

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

日本人のセレン摂取量は平均で約 100 µg/日と推定されており¹⁹⁶⁾、推奨量をかなり上回っている。したがって、通常の日本人の食生活であれば、セレン摂取量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

2型糖尿病発症リスクとセレン摂取との関連について、摂取量に依存してリスクが増大することが諸外国の疫学研究から示されている²¹⁸⁾。糖尿病発症リスクを踏まえた目標量（上限値）の設定に関して、日本人を対象にした疫学研究が必要である。また、2型糖尿病以外の生活習慣病発症とセレン摂取との関連についても更なる研究が必要である。

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 1 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^{219,220)}

耐糖能異常を起こしたラットやヒトの糖尿病の症例に薬理量の 3 価クロム化合物を投与すると、症状の改善が認められる。3 価クロムによる糖代謝改善の機構については様々なモデルが提示されているが、結論は得られていない。糖代謝改善に関わるクロムを含む画分や分子を耐糖因子 (GTF)、低分子性クロム化合物 (LMWCr)、クロモデュリンと呼んだこともあるが、この呼称も使われなくなっている。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ない。またクロム含有量は加工食品で高く、生鮮食品でクロムを多く含むものは見当たらない。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すぎず、クロムを必須の栄養素とする根拠はないとする説が有力である。

1-3 消化、吸収、代謝²²⁰⁾

食事中の 3 価クロムは 1%未満が受動拡散によって吸収される。吸収されたクロムは、血液中をトランスフェリンに結合した状態で輸送され、トランスフェリン受容体を介して細胞内に取り込まれる。尿は 3 価クロムの主な排泄経路である。

2 指標設定の基本的な考え方

必須の栄養素ではない可能性が高いクロムであるが、クロムサプリメントが市販されていることから食事摂取基準に含め、成人に関して、クロム摂取量に基づいた目安量及び耐容上限量を設定する。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報告から、日本人を含む成人のクロム摂取量は 20~80 $\mu\text{g}/\text{日}$ の範囲と推定できる²²⁰⁾。一方、日本食品標準成分表 2020 年版 (八訂) を利用してクロム摂取量を算出すると、約 10 $\mu\text{g}/\text{日}$ という値が得られ¹⁴²⁾、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²²¹⁾。このように、日本人のクロム摂取量に関しては、化学分析による実測値と、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。実測値と計算値との乖離の理由には、日本食品標準成分表においてクロム含量の記載のない食

品が相当数存在すること、あるいは加工や調理においてステンレス製品などからのクロムの混入などが考えられる。しかし、栄養素の摂取量推定や献立の作成において日本食品標準成分表が活用されていることを考慮すると、日本食品標準成分表（八訂）を用いたクロム摂取量（約 10 µg/日）¹⁴²⁾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 µg/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 µg/L 未満が 48%、1~2µg/L が 25%、5 µg/L を超えるのは 8%にすぎず、中央値は 1.00 µg/L であったとする報告がある²²²⁾。この研究の測定結果は、WHO と国際原子力機関（IAEA）が実施した世界各国の母乳中クロム濃度の測定結果²²³⁾の範囲内であり、信頼性は高いと判断できる。1.00 µg/L を日本人の母乳中クロム濃度の代表値とし、基準哺乳量（0.78 L/日）^{5,6)}を乗じると 0.78 µg/日となる。この値を丸めた 0.8 µg/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 1.0 µg/日を目安量とした。

・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²²⁴⁾。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）

通常の食品からクロムの過剰摂取が生じることは考えられないが、クロム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 µg/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²²⁵⁾。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示唆しており、1,000 µg/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 µg/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 生活習慣病等の発症予防

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 HbA1c 値の改善をもたらす場合が多いが、非糖尿病の人への投与は、耐糖能低下がある場合を含めて、血糖値と HbA1c 値に何ら影響を与えないとしている²²⁶⁾。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。一方、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）の効果を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²²⁷⁾。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人にクロム（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²²⁸⁾。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発症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 生活習慣病等の重症化予防

上で述べたように、3 価クロムは糖尿病患者に対して薬理的効果を示す可能性がある。しかし、糖尿病患者に対するクロム補給に関する最近のメタ・アナリシスでは、200~1,000 µg/日のクロム補給の効果は HbA1c 値の改善のみであるとしている²²⁹⁾。このように糖尿病患者へのクロム補給の効果が限定的であること、補給されているクロム量が耐容上限量を上回る場合もあることから、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

クロムを必須栄養素としない考え方について詳細に検討し、摂取基準の対象とすべきかの判断を慎重に進める必要がある。日本人のクロム摂取量の推定に必要な食品のクロム含有量についてのデータ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 1 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²³⁰⁾。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、水晶体異常等が生じ、多くは新生児期に死に至る²³¹⁾。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、頻呼吸等が発症している²³²⁾。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 µg/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²³³⁾。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²³⁴⁾。しかし、20 代の日本人女性を対象として 145～318 µg/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²³⁵⁾。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^{233,235)}、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^{233,236)}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。耐容上限量の策定に関しては、アメリカ・カナダの食事摂取基準²³⁷⁾や欧州食品科学委員会²³⁸⁾では、ラットの健康障害非発現量 (900 µg/kg 体重/日)²³⁹⁾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のに対して、食事摂取基準ではアメリカ人男性を対象に行われた実験²³³⁾及び菜食者のモリブデン摂取量¹²⁹⁾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、推奨量の策定方法

・成人・高齢者（推定平均必要量、推奨量）

22 µg/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(平均体重76.4 kg)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^{233,236}。この22 µg/日に、汗、皮膚等からの損失量を他のミネラルのデータから3 µg/日と推測し、これを加えた25 µg/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²³⁷及びWHO²⁴⁰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²³⁷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。

・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)^{222,241}、0~5か月児の基準哺乳量(0.78 L/日)^{5,6}、日本人女性の食事中モリブデンの吸収率(93%)²³⁵を用いて算定される2.52 µg/日(3.0×0.78÷0.93)を丸めた2.5 µg/日を授乳婦の付加量の推定平均必要量とした。推奨量は、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3.5 µg/日とした。

3-1-2 目安量の策定方法

・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²⁴¹と、0.1未満~25.91 µg/L(中央値3.18 µg/L)という報告²²²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)^{5,6}を乗じて得られる2.34 µg/日を丸めた2.5 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。6~11か月児の目安量はこの値を丸めた3.0 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 $\mu\text{g}/\text{日}$ ²⁴²⁾、大豆製品を豊富に含有する献立の場合は容易に 300 $\mu\text{g}/\text{日}$ を超えると報告されている²³⁵⁾。

3-2-2 耐容上限量の策定方法

・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/日の人に高尿酸血症と痛風様症状を観察したという報告がある²⁴³⁾。アメリカ環境保護庁（EPA）は、この報告に基づき、モリブデンの最低健康障害発現量を 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、不確実性因子を 30 とし得られる 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を、モリブデン慢性経口曝露の参照値としている²⁴⁴⁾。WHO もこの参照値を採用している²⁴⁰⁾。しかし、全米研究評議会は、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²⁴⁵⁾。

4 人のアメリカ人にモリブデン 1,490 $\mu\text{g}/\text{日}$ を 24 日間摂取させた上で、更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^{233,234)}。この実験でのモリブデンの総投与量である約 1,500 $\mu\text{g}/\text{日}$ を健康障害非発現量と考えると、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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、女性が 464 $\mu\text{g}/\text{日}$ となる。一方で、我が国の穀物と豆類の摂取が多い厳格な菜食者（成人女性 12 名、平均体重 49.1 kg）の献立を分析した研究では、モリブデン摂取量の平均値を 540 $\mu\text{g}/\text{日}$ と報告しているが、健康障害は認められていない¹²⁹⁾。

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、成人のモリブデンの耐容上限量は、年齢区分に関わらず、男性 600 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、女性 500 $\mu\text{g}/\text{日}$ 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²³⁹⁾に基づいて設定されている欧州食品科学委員会²³⁸⁾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²⁴⁶⁾や人工透析を受けている患者²⁴⁷⁾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だと考えられる。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

通常の日本人の食生活であれば、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

EFSAはモリブデンの平衡維持量22 µg/日に関して、少数例の出納試験から得られた結果であることを理由に信頼性が低いと判断し、モリブデンの栄養参照値（Nutritive Reference Value）として、ヨーロッパの平均的な献立からのモリブデン摂取量に基づいて目安量を設定している²⁴⁸⁾。我が国の食事摂取基準においても、モリブデンに関して目安量に切り替えるかどうかの議論が必要である。さらに、モリブデン摂取量と生活習慣病との関連について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。
- ・ 女性の鉄の必要量は月経の有無及び月経に伴う血液損失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した上で、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、マンガンの必要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、極端な偏食や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*: Marriott BP, Birt DF, Stalling VA, Yates AA, eds. *Present Knowledge in Nutrition: Basic Nutrition and Metabolism*. 11th ed. Academic Press, San Diego, CA; 2020:375-392.
- 2) 川端浩. 鉄代謝の分子機構. *日本内科学会雑誌*. 2010;99(6):1173-1179.
- 3) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iron. *EFSA J*. 2015;13(10):4254.
- 4) Institute of Medicine, ed. Iron. *In*: *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.
- 5) 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(6):369-372.
- 6) 廣瀬潤子, 遠藤美佳, 柴田克己, 他. 日本人母乳栄養児 (0-5 ヶ月) の哺乳量. *日本母乳哺育学会雑誌*. 2008;2(1):23-28.
- 7) Green R, Charlton R, Seftel H, et al. Body iron excretion in man: a collaborative study. *Am J Med*. 1968;45(3):336-353.
- 8) Hunt JR, Zito CA, Johnson LK. Body iron excretion by healthy men and women. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(6):1792-1798.
- 9) Hawkins WW. Iron, copper and cobalt. *In*: Beaton GH, McHenry EW, eds. *Nutrition; a Comprehensive Treatise*. Academic Press, New York; 1964:309-372.
- 10) 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(3 Suppl):575-585; discussion 586-8.
- 11) Smith NJ, Rios E. Iron metabolism and iron deficiency in infancy and childhood. *Adv Pediatr*. 1974;21(1):239-280.
- 12) Dallman PR. Iron deficiency in the weanling: a nutritional problem on the way to resolution. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1986;323:59-67.
- 13) Dainty JR, Berry R, Lynch SR, et al. Estimation of dietary iron bioavailability from food iron intake and iron status. *PLoS One*. 2014;9(10):e111824.
- 14) 藤原亨, 張替秀郎. 鉄欠乏性貧血の診断・診断基準 (内田立身監修). 日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会編. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針改訂第3版. 日本鉄バイオサイエンス学会; 2015:22-26.
- 15) 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*. 2009;12(9):1373-1383.
- 16) Yokoi K. Numerical methods for estimating iron requirements from population data. *Biol Trace Elem Res*. 2003;95(2):155-172.
- 17) Tatsumi T, Sampei M, Saito K, et al. Age-dependent and seasonal changes in menstrual cycle length and body temperature based on big data. *Obstet Gynecol*. 2020;136(4):666-674.
- 18) 田渕康子, 吉留厚子, 伴信彦, 他. 現代女性の月経血量および月経随伴症状に関する研究. *看護研究*. 2014;47(3):248-255.
- 19) 茅島江子, 前原澄子, 須永清, 他. 月経血量に関する研究 第2報 月経量、月経血量と基礎体温と

の関連. 母性衛生. 1993;34(2):193-204.

- 20) 大坂学, 東原正明. 血液比重. 日本臨牀. 2010;68(増刊号 1):614-618.
- 21) Hallberg L, Rossander-Hultén L. Iron requirements in menstruating women. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(6):1047-1058.
- 22) Nakamori M, Ninh 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 (Tokyo).* 2009;55(4):338-345.
- 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(2):153-155.
- 24) Bothwell TH, Charlton RW. Iron Deficiency in Women. The Nutrition Foundation, Washington D.C.; 1981:7-9.
- 25) 一條元彦, 鈴木正彦, 荒木勤, 他. 栄養問題委員会報告: 妊婦貧血の現状分析ならびに用語・診断基準に関する解説. 日本産科婦人科学會雑誌. 1991;43(8):1183-1189.
- 26) Barrett JF, Whittaker PG, Williams JG, et al. Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy. *BMJ.* 1994;309(6947):79-82.
- 27) 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(12):2162-2166.
- 28) 森川肇, 望月真人, 佐藤和雄, 他. 前方視的な手法による妊娠末期の子宮頸管熟化と分娩経過に関する研究 第 1 報: 妊娠・分娩・産褥における母児の臨床統計. 日本産科婦人科学會雑誌. 2000;52(3):613-622.
- 29) 鈴木隆浩. 鉄過剰症の病態と治療. 日本内科学会雑誌. 2022;111(11):2305-2310.
- 30) Miyanishi K, Tanaka S, Sakamoto H, et al. The role of iron in hepatic inflammation and hepatocellular carcinoma. *Free Radic Biol Med.* 2019;133:200-205.
- 31) Choi JS, Koh IU, Lee HJ, et al. Effects of excess dietary iron and fat on glucose and lipid metabolism. *J Nutr Biochem.* 2013;24(9):1634-1644.
- 32) Pietrangelo A. Iron and the liver. *Liver Int.* 2016;36(Suppl 1):116-123.
- 33) 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(1):47-51.
- 34) Fairbanks VF. Iron in medicine and nutrition. In: Shils ME, Olsen JA, Shike M, Ross AC, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease.* 9th ed. Williams & Wilkins, Baltimore; 1999:193-221.
- 35) Li LX, Guo FF, Liu H, et al. Iron overload in alcoholic liver disease: underlying mechanisms, detrimental effects, and potential therapeutic targets. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(4):201.
- 36) 高後裕. 鉄代謝と鉄過剰. 日本内科学会雑誌. 2011;100(Suppl):46a-50a.
- 37) 吉田宗弘, 山川裕久, 湯川法子, 他. 高用量のクエン酸第二鉄を投与したラットのトランスフェリン飽和率と臓器中鉄濃度. *Biomed Res Trace Elem.* 2013;24(1):23-30.
- 38) 吉田宗弘, 山川裕久, 西村直恭, 他. クエン酸第二鉄を長期間経口投与した成熟ラットのトランスフェリン飽和率と肝臓への鉄蓄積. *Biomed Res Trace Elem.* 2013;24(4):190-198.
- 39) Idjradinata P, Watkins WE, Pollitt E. Adverse effect of iron supplementation on weight gain of iron-replete young children. *Lancet.* 1994;343(8908):1252-1254.
- 40) Pasricha SR, Hayes E, Kalumba K, et al. Effect of daily iron supplementation on health in children aged 4-23 months: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Glob*

Health. 2013;1(2):e77-e86.

- 41) Food and Drug Administration. Iron-Containing Supplements and Drugs: Label Warning Statements and Unit-Dose Packaging Requirements. Federal Register. 62(10); 2218-2250, ; 1997.
- 42) Georgieff MK, Krebs NF, Cusick SE. The benefits and risks of iron supplementation in pregnancy and childhood. *Annu Rev Nutr*. 2019;39(1):121-146.
- 43) Barclay SM, Aggett PJ, Lloyd DJ, et al. Reduced erythrocyte superoxide dismutase activity in low birth weight infants given iron supplements. *Pediatr Res*. 1991;29(3):297-301.
- 44) Krebs NF, Domellöf M, Ziegler E. Balancing benefits and risks of iron fortification in resource-rich countries. *J Pediatr*. 2015;167(4 Suppl):S20-5.
- 45) Ziaei S, Norrozi M, Faghihzadeh S, et al. A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin \geq 13.2 g/dl. *BJOG*. 2007;114(6):684-688.
- 46) Fung EB, Ritchie LD, Woodhouse LR, et al. Zinc absorption in women during pregnancy and lactation: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr*. 1997;66(1):80-88.
- 47) O'Brien KO, Zavaleta N, Caulfield LE, et al. Prenatal iron supplements impair zinc absorption in pregnant Peruvian women. *J Nutr*. 2000;130(9):2251-2255.
- 48) Toxqui L, Pérez-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 remodelling in young Spanish women. *Eur J Nutr*. 2014;53(2):441-448.
- 49) Toxqui L, Vaquero MP. Chronic iron deficiency as an emerging risk factor for osteoporosis: a hypothesis. *Nutrients*. 2015;7(4):2324-2344.
- 50) 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(10):1394-1401.
- 51) Kim BJ, Ahn SH, Bae SJ, et al. Iron overload accelerates bone loss in healthy postmenopausal women and middle-aged men: a 3-year retrospective longitudinal study. *J Bone Miner Res*. 2012;27(11):2279-2290.
- 52) de Oliveira Otto MC, 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(3):526-533.
- 53) 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 Med*. 2012;10(1):119.
- 54) 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(18):1625-1633.
- 55) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023. 東京医学社; 2023.
- 56) 小船雅義, 加藤淳二. 鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の予防指針 (齋藤宏監修). 日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会編. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針改訂第 3 版. 日本鉄バイオサイエンス学会; 2015:14-18.
- 57) Ryu MS, Aydemir TB. Zinc. In: Marriott BP, Birt DF, Stalling VA, Yates AA, eds. Present Knowledge in Nutrition: Basic Nutrition and Metabolism. 11th ed. Academic Press, San Diego, CA; 2020:393-408.
- 58) Okada A, Takagi Y, Itakura T, et al. Skin lesions during intravenous hyperalimentation: zinc deficiency.

Surgery. 1976;80(5):629-635.

- 59) 青山文代, 石田久哉, 上田恵一, 他. 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(2):159-164.
- 60) 岩田久夫, 藤沢重樹, 竹内美奈子, 他. 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;32:951-955.
- 61) Hashimoto A, Kambe T. Overview of the zinc absorption mechanism for improving zinc nutrition. *Metallomics Research*. 2022;2(1):rev-20-rev-28.
- 62) Institute of Medicine. Zinc. *In: 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.
- 63) Jackson MJ, Jones DA, Edwards RH, et al. Zinc homeostasis in man: studies using a new stable isotope-dilution technique. *Br J Nutr*. 1984;51(2):199-208.
- 64) 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(11):1335-1344.
- 65) 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(5):549-556.
- 66) 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(3):755-763.
- 67) 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(5):1071-1077.
- 68) Wada L, Turnlund JR, King JC. Zinc utilization in young men fed adequate and low zinc intakes. *J Nutr*. 1985;115(10):1345-1354.
- 69) 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(7):1239-1247.
- 70) 石田裕美, 本郷哲郎, 大場保, 他. 若年女子成人の亜鉛摂取量(計算値)と血漿・尿亜鉛濃度. *日本栄養・食糧学会誌*. 1988;41(5):373-380.
- 71) 吉田香, 鴻野みさき, 川田希, 他. ミネラル摂取量のモニタリング指標としての1日尿中排泄量の有効性—食品に含まれる吸収促進・阻害因子が若年女性のカルシウム、マグネシウム、亜鉛の1日尿中排泄率に及ぼす影響. *微量栄養素研究*. 2019;36:87-94.
- 72) 吉田香, 伊藤志保里, 清水陽子, 他. ミネラルおよび微量元素摂取量のモニタリング指標としての1日尿中排泄量の有効性. *微量栄養素研究*. 2015;32:44-48.
- 73) Yoshida M, Fukuwatari T, Sakai J, et al. Correlation between mineral intake and urinary excretion in free-living Japanese young women. *Food Nutr Sci*. 2012;03(01):123-128.
- 74) 宮田学, 奥野資夫, 島村佳成, 他. 老年者における亜鉛の吸収と排泄. *日本老年医学会雑誌*. 1987;24(3):272-277.
- 75) 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(3):430-433.
- 76) Swanson CA, King JC. Zinc and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*. 1987;46(5):763-771.
- 77) Solomons NW. Update on zinc biology. *Ann Nutr Metab*. 2013;62(Suppl 1):8-17.
- 78) Rios-Leyvraz M, Yao Q. Calcium, zinc, and vitamin D in breast milk: a systematic review and meta-analysis.

Int Breastfeed J. 2023;18(1):27.

- 79) 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(2-3):171-181.
- 80) Higashi A, Ikeda T, Uehara I, et al. Zinc and copper contents in breast milk of Japanese women. *Tohoku J Exp Med.* 1982;137(1):41-47.
- 81) Ohtake M, Tamura T. Changes in zinc and copper concentrations in breast milk and blood of Japanese women during lactation. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1993;39(2):189-200.
- 82) 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(1):99-103.
- 83) 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(1):145-150.
- 84) Prasad AS, Brewer GJ, Schoomaker EB, et al. Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *JAMA.* 1978;240(20):2166-2168.
- 85) Black MR, Medeiros DM, Brunett E, et al. Zinc supplements and serum lipids in young adult white males. *Am J Clin Nutr.* 1988;47(6):970-975.
- 86) Institute of Medicine. Dietary Intake Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988–1994. In: Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academies Press, Washington D.C.; 2001:594-643.
- 87) 本岡里英子, 山本真士. 偏食による亜鉛過剰摂取が原因と考えられた銅欠乏性ミエロパチーの 1 例. *臨床神経学.* 2016;56(10):690-693.
- 88) 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(11):707.
- 89) Fernández-Cao JC, Warthon-Medina M, H Moran V, et al. Zinc intake and status and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2019;11(5):1027.
- 90) Ranasinghe P, Wathurapatha WS, Ishara MH, et al. Effects of zinc supplementation on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab (Lond).* 2015;12(1):26.
- 91) Li Z, Wang W, Liu H, et al. The association of serum zinc and copper with hypertension: A meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol.* 2019;53:41-48.
- 92) Jayawardena R, Ranasinghe P, Galappatthy P, et al. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2012;4(1):13.
- 93) Capdor 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(2):137-142.
- 94) Jafarnejad S, Mahboobi S, McFarland LV, et al. Meta-analysis: Effects of zinc supplementation alone or with multi-nutrients, on glucose control and lipid levels in patients with type 2 diabetes. *Prev Nutr Food Sci.* 2019;24(1):8-23.
- 95) Wang X, Wu W, Zheng W, et al. Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2019;110(1):76-90.
- 96) Pompano LM, Boy E. Effects of dose and duration of zinc interventions on risk factors for type 2 diabetes

- and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr.* 2021;12(1):141-160.
- 97) Wang LJ, Wang MQ, Hu R, et al. Effect of zinc supplementation on maintenance hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1024769.
 - 98) Collins JF. Copper. *In: Marriott BP, Birt DF, Stalling VA, Yates AA, eds. Present Knowledge in Nutrition: Basic Nutrition and Metabolism.* 11th ed. Academic Press, San Diego, CA; 2020:409-427.
 - 99) 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 ⁶⁵Cu. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(6):1219-1225.
 - 100) 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(4):822-828.
 - 101) Harvey LJ, Majsak-Newman G, Dainty JR, et al. Adaptive responses in men fed low- and high-copper diets. *Br J Nutr.* 2003;90(1):161-168.
 - 102) Bost M, Houdart S, Oberli M, et al. Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues. *J Trace Elem Med Biol.* 2016;35:107-115.
 - 103) Institute of Medicine. Copper. *In: 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.; 2001:224-257.
 - 104) Pratt WB, Omdahl JL, Sorenson JR. Lack of effects of copper gluconate supplementation. *Am J Clin Nutr.* 1985;42(4):681-682.
 - 105) Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Copper. European Commission, Brussels; 2003.
 - 106) National Health and Medical Research Council, Australian Government Department of Health and Ageing, New Zealand Ministry of Health. Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand. National Health and Medical Research Council, Canberra; 2006.
 - 107) Qiu Q, Zhang F, Zhu W, et al. Copper in diabetes mellitus: A meta-analysis and systematic review of plasma and serum studies. *Biol Trace Elem Res.* 2017;177(1):53-63.
 - 108) Eljazzar S, Abu-Hijleh H, Alkhatib D, et al. The role of copper intake in the development and management of type 2 diabetes: A systematic review. *Nutrients.* 2023;15(7):1655.
 - 109) He P, Li H, Liu C, et al. U-shaped association between dietary copper intake and new-onset hypertension. *Clin Nutr.* 2022;41(2):536-542.
 - 110) 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(6):706-715.
 - 111) Nielsen FH. Manganese, molybdenum, boron, and other trace elements. *In: Marriott BP, Birt DF, Stalling VA, Yates AA, eds. Present Knowledge in Nutrition: Basic Nutrition and Metabolism.* 11th ed. Academic Press, San Diego, CA; 2020:485-500.
 - 112) Gunshin H, Allerson CR, Polycarpou-Schwarz M, et al. Iron-dependent regulation of the divalent metal ion transporter. *FEBS Lett.* 2001;509(2):309-316.
 - 113) 藤代瞳, 姫野誠一郎. 生体内カドミウム・マンガンを輸送における亜鉛輸送体 ZIP8 の役割. 生

- 学. 2018;90(3):340-347.
- 114) Park JH, Hogrebe M, Grüneberg M, et al. SLC39A8 deficiency: A disorder of manganese transport and glycosylation. *Am J Hum Genet.* 2015;97(6):894-903.
 - 115) 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(6):764-773.
 - 116) 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 (Tokyo).* 2012;58(2):118-128.
 - 117) Friedman BJ, Freeland-Graves JH, Bales CW, et al. Manganese balance and clinical observations in young men fed a manganese-deficient diet. *J Nutr.* 1987;117(1):133-143.
 - 118) Hardy G. Manganese in parenteral nutrition: who, when, and why should we supplement? *Gastroenterology.* 2009;137(5 Suppl):S29-35.
 - 119) Ejima A, Imamura T, Nakamura S, et al. Manganese intoxication during total parenteral nutrition. *Lancet.* 1992;339(8790):426.
 - 120) Shinozaki N, Murakami K, Masayasu S, et al. Usual nutrient intake distribution and prevalence of nutrient intake inadequacy among Japanese children and adults: A nationwide study based on 8-day dietary records. *Nutrients.* 2023;15(24):5113.
 - 121) Institute of Medicine. Manganese. In: 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.
 - 122) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for manganese. *EFSA J.* 2013;11(11).
 - 123) Ishitsuka K, Sasaki S, Yamamoto-Hanada K, et al. Changes in dietary intake in pregnant women from periconception to pregnancy in the Japan Environment and Children's Study: A nationwide Japanese birth cohort study. *Matern Child Health J.* 2020;24(3):389-400.
 - 124) Yamamoto M, Sakurai K, Eguchi A, et al. Association between blood manganese level during pregnancy and birth size: The Japan Environment and Children's Study (JECS). *Environ Res.* 2019;172:117-126.
 - 125) Yamamoto M, Eguchi A, Sakurai K, et al. Longitudinal analyses of maternal and cord blood manganese levels and neurodevelopment in children up to 3 years of age: The Japan Environment and Children's Study (JECS). *Environ Int.* 2022;161(107126):107126.
 - 126) EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D, Bohn T, et al. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for manganese. *EFSA J.* 2023;21(12):e8413.
 - 127) Davis CD, Greger JL. Longitudinal changes of manganese-dependent superoxide dismutase and other indexes of manganese and iron status in women. *Am J Clin Nutr.* 1992;55(3):747-752.
 - 128) Gibson RS. Content and bioavailability of trace elements in vegetarian diets. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(5 Suppl):1223S-1232S.
 - 129) Yoshida M, Ôgi N, Iwashita Y. Estimation of mineral and trace element intake in vegans living in Japan by chemical analysis of duplicate diets. *Health.* 2011;03(11):672-676.
 - 130) Vige M, Yokoyama K, Ohtani K, et al. Increase in blood manganese induces gestational hypertension during pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2013;32(3):214-224.

- 131) Nakayama SF, Iwai-Shimada M, Oguri T, et al. Blood mercury, lead, cadmium, manganese and selenium levels in pregnant women and their determinants: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2019;29(5):633-647.
- 132) Meishuo O, Eshak ES, Muraki I, et al. Association between dietary manganese intake and mortality from cardiovascular disease in Japanese population: The Japan Collaborative Cohort Study. *J Atheroscler Thromb*. 2022;29(10):1432-1447.
- 133) Eshak ES, Muraki I, Imano H, et al. Manganese intake from foods and beverages is associated with a reduced risk of type 2 diabetes. *Maturitas*. 2021;143:127-131.
- 134) Shan Z, Chen S, Sun T, et al. U-shaped association between plasma manganese levels and type 2 diabetes. *Environ Health Perspect*. 2016;124(12):1876-1881.
- 135) Zimmermann MB. Iodine and the iodine deficiency disorders. In: Marriott BP, Birt DF, Stalling VA, Yates AA, eds. *Present Knowledge in Nutrition: Basic Nutrition and Metabolism*. 11th ed. Academic Press, San Diego, CA; 2020:429-441.
- 136) Nath SK, Moinier B, Thuillier F, et al. Urinary excretion of iodide and fluoride from supplemented food grade salt. *Int J Vitam Nutr Res*. 1992;62(1):66-72.
- 137) Takamura N, Hamada A, Yamaguchi N, et al. Urinary iodine kinetics after oral loading of potassium iodine. *Endocr J*. 2003;50(5):589-593.
- 138) 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;35:83-86.
- 139) World Health Organization, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, United Nations Children's Fund (UNICEF). *Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control through Salt Iodization*. World Health Organization, Geneva; 1994.
- 140) 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(5):721-727.
- 141) 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(1):111-115.
- 142) 食品安全委員会. 食品添加物のばく露評価に関する情報収集調査. 2023.
<https://www.fsc.go.jp/fsciiis/survey/show/cho20230020001>
- 143) 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(4):624-634.
- 144) Institute of Medicine. Iodine. In: *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.; 2001:258-289.
- 145) Delange F. Iodine nutrition and congenital hypothyroidism. In: Delange F, Fisher DA, Glinoe D, eds. *Research in Congenital Hypothyroidism*. Plenum Press, New York; 1989:173-185.
- 146) Dworkin HJ, Jacquez JA, Beierwaltes WH. Relationship of iodine ingestion to iodine excretion in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1966;26(12):1329-1342.
- 147) WHO Secretariat, 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(12A):1606-1611.
- 148) 村松康行, 湯川雅枝, 西牟田守. 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プロジェクト研究分野 効果的医療技術の確立推進臨床研究 (生活習慣病分野) 平成 14 年度総括・分担研究報告書. 2003:16-21.
- 149) Muramatsu Y, Sumiya M, Ohmomo Y. Stable iodine contents in human milk related to dietary algae consumption. *Jpn J Health Phys.* 1983;18(2):113-117.
- 150) Delange F. Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. *Public Health Nutr.* 2007;10(12A):1571-1580; discussion 1581-3.
- 151) 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.
- 152) 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(0):67-71.
- 153) Katamine S, Mamiya Y, Sekimoto K, et al. Iodine content of various meals currently consumed by urban Japanese. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1986;32(5):487-495.
- 154) 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(2):145-155.
- 155) Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(2):231-237.
- 156) Nagataki S. The average of dietary iodine intake due to the ingestion of seaweeds is 1.2 mg/day in Japan. *Thyroid.* 2008;18(6):667-668.
- 157) Zava TT, Zava DT. Assessment of Japanese iodine intake based on seaweed consumption in Japan: A literature-based analysis. *Thyroid Res.* 2011;4(1):14.
- 158) 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 (Tokyo).* 2013;59(4):310-316.
- 159) 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(8):3404-3410.
- 160) Zhao J, Wang P, Shang L, et al. Endemic goiter associated with high iodine intake. *Am J Public Health.* 2000;90(10):1633-1635.
- 161) Seal AJ, Creeke PI, Gnat D, et al. Excess dietary iodine intake in long-term African refugees. *Public Health Nutr.* 2006;9(1):35-39.
- 162) 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(4):241-252.
- 163) Yoshida M, Mukama A, Hosomi R, et al. Soybean meal reduces tissue iodine concentration in rats administered kombu. *Biomed Res Trace Elem.* 2017;28(1):28-34.
- 164) 石突吉持, 山内一征, 三浦義孝. 昆布による甲状腺中毒症. 日本内分泌学会雑誌. 1989;65(2):91-98.
- 165) 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(1):50-52.
- 166) 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(6):1103-1108.
- 167) 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(3):605-608.
- 168) 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(2):393-397.
- 169) 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—. *北海道医学雑誌.* 1994;69:614-626.
- 170) Zimmermann MB, Ito Y, Hess SY, et al. High thyroid volume in children with excess dietary iodine intakes. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(4):840-844.
- 171) Chung HR, Shin CH, Yang SW, et al. Subclinical hypothyroidism in Korean preterm infants associated with high levels of iodine in breast milk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4444-4447.
- 172) Fuse Y, Shishiba Y, Irie M. Gestational changes of thyroid function and urinary iodine in thyroid antibody-negative Japanese women. *Endocr J.* 2013;60(9):1095-1106.
- 173) 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(4):1630-1638.
- 174) 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(12):1077-1083.
- 175) 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(11):959-966.
- 176) Theodoropoulos T, Braverman LE, Vagenakis AG. Iodide-induced hypothyroidism: a potential hazard during perinatal life. *Science.* 1979;205(4405):502-503.
- 177) 塚田信, 浦川由美子, 横山次郎. 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(1):30-38.
- 178) Hong LK, Diamond AM. Selenium. *In: Marriott BP, Birt DF, Stalling VA, Yates AA, eds. Present Knowledge in Nutrition: Basic Nutrition and Metabolism.* 11th ed. Academic Press, San Diego, CA; 2020:443-456.
- 179) van Rij AM, Thomson CD, McKenzie JM, et al. Selenium deficiency in total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 1979;32(10):2076-2085.
- 180) Lockitch G, Taylor GP, Wong LT, et al. Cardiomyopathy associated with nonendemic selenium deficiency in a Caucasian adolescent. *Am J Clin Nutr.* 1990;52(3):572-577.
- 181) 松末智. 長期高カロリー輸液中に心筋症を来たしたセレン欠乏症の 1 例. *日本外科学会雑誌.* 1987;88:482.
- 182) 吉田宗弘, 王婷婷. 一般の食品に含まれるセレンの分子種. *微量栄養素研究.* 2023;40:92-95.
- 183) Sanz Alaejos M, Díaz Romero C. Urinary selenium concentrations. *Clin Chem.* 1993;39(10):2040-2052.
- 184) Navarro M, López H, Ruiz ML, et al. Determination of selenium in serum by hydride generation atomic absorption spectrometry for calculation of daily dietary intake. *Sci Total Environ.* 1995;175(3):245-252.
- 185) Institute of Medicine. Selenium. *In: Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and*

- Carotenoids. National Academies Press, Washington D.C.; 2000:284-324.
- 186) Kipp AP, Strohm D, Brigelius-Flohé R, et al. Revised reference values for selenium intake. *J Trace Elem Med Biol.* 2015;32:195-199.
- 187) Nordic Council of Ministers Nordic Council of Ministers. Selenium. *In: Nordic Nutrition Recommendations 2012.* Nordic Council of Ministers, ; 2014:591-600.
- 188) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for selenium: Dietary Reference Values for selenium. *EFSA J.* 2014;12(10):3846.
- 189) World Health Organization, International Atomic Energy Agency, Food and Agriculture Organization of the United Nations. Selenium. *In: Trace Elements in Human Nutrition and Health.* World Health Organization, Geneva; 1996.
- 190) 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(8):1413-1418.
- 191) Pyykkö K, Tuimala R, Kroneld R, et al. Effect of selenium supplementation to fertilizers on the selenium status of the population in different parts of Finland. *Eur J Clin Nutr.* 1988;42(7):571-579.
- 192) Klavec T, Mandić ML, Grgić J, et al. Daily dietary intake of selenium in eastern Croatia. *Sci Total Environ.* 1998;217(1-2):127-136.
- 193) Yang GQ, Qian PC, Zhu LZ. Human selenium requirements in China. *In: Combs GF, Spallholz JE, Levander OA, Oldfield JE, eds. Selenium in Biology and Medicine.* Van Nostrand Reinhold Company/AVI, New York; 1987:589-607.
- 194) Schroeder HA, Frost DV, Balassa JJ. Essential trace metals in man: selenium. *J Chronic Dis.* 1970;23(4):227-243.
- 195) 姫野誠一郎. セレン. *日本臨牀.* 2010;68(増刊 1):329-332.
- 196) 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(6):485-494.
- 197) Yang GQ, Wang SZ, Zhou RH, et al. Endemic selenium intoxication of humans in China. *Am J Clin Nutr.* 1983;37(5):872-881.
- 198) Yang G, Yin S, Zhou R, 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(3):123-130.
- 199) Jensen R, Closson W, Rothenberg R. Selenium intoxication--New York. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1984;33(12):157-158.
- 200) Carter RF. Acute selenium poisoning. *Med J Aust.* 1966;1(13):525-528.
- 201) Lombeck I, Menzel H, Frosch D. Acute selenium poisoning of a 2-year-old child. *Eur J Pediatr.* 1987;146(3):308-312.
- 202) 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(2):87-92.
- 203) Nantel AJ, Brown M, Dery P, et al. Acute poisoning by selenious acid. *Vet Hum Toxicol.* 1985;27(6):531-533.
- 204) Yang G, Zhou R. Further observations on the human maximum safe dietary selenium intake in a seleniferous area of China. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1994;8(3-4):159-165.
- 205) 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(5):1288-1294.
- 206) Jaffe WG, Ruphael M, Mondragon MC, et al. Clinical and biochemical study in school children of a seleniferous zone. *Arch Latinoam Nutr.* 1972;22(4):595-611.
- 207) Shearer TR, Hadjimarkos DM. Geographic distribution of selenium in human milk. *Arch Environ Health.* 1975;30(5):230-233.
- 208) Brätter P, Negretti de Brätter VE, Jaffé WG, et al. Selenium status of children living in seleniferous areas of Venezuela. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1991;5(4):269-270.
- 209) 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(2):162-169.
- 210) Kuruppu D, Hendrie HC, Yang L, et al. Selenium levels and hypertension: a systematic review of the literature. *Public Health Nutr.* 2014;17(6):1342-1352.
- 211) 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(1):81-87.
- 212) 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(2):643-648.
- 213) 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(3):525-531.
- 214) 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(4):217-223.
- 215) 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(9):1409-1413.
- 216) 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(1):564.
- 217) Kohler LN, Florea A, Kelley CP, et al. Higher plasma selenium concentrations are associated with increased odds of prevalent type 2 diabetes. *J Nutr.* 2018;148(8):1333-1340.
- 218) Vinceti M, Filippini T, Wise LA, et al. A systematic review and dose-response meta-analysis of exposure to environmental selenium and the risk of type 2 diabetes in nonexperimental studies. *Environ Res.* 2021;197(111210):111210.
- 219) Vincent JB. Chromium. In: Marriott BP, Birt DF, Stalling VA, Yates AA, eds. *Present Knowledge in Nutrition: Basic Nutrition and Metabolism.* 11th ed. Academic Press, San Diego, CA; 2020:457-465.
- 220) 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? *日本衛生学雑誌.* 2012;67(4):485-491.
- 221) 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.
- 222) Yoshida M, Takada A, Hirose J, et al. Molybdenum and chromium concentrations in breast milk from Japanese women. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2008;72(8):2247-2250.
- 223) World Health Organization, International Atomic Energy Agency. *Minor and Trace Elements in Breast*

- Milk: Report of a Joint WHO/IAEA Collaborative Study. World Health Organization, Geneva; 1989.
- 224) Outridge PM, Scheuhammer AM. Bioaccumulation and toxicology of chromium: implications for wildlife. *Rev Environ Contam Toxicol*. 1993;130:31-77.
- 225) 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(1):31.
- 226) 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(8):2154-2163.
- 227) 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(2):143-150.
- 228) 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(3):292-306.
- 229) Zhao F, Pan D, Wang N, et al. Effect of chromium supplementation on blood glucose and lipid levels in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200(2):516-525.
- 230) Rajagopalan KV. Molybdenum: an essential trace element in human nutrition. *Annu Rev Nutr*. 1988;8(1):401-427.
- 231) 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 U S A*. 1980;77(6):3715-3719.
- 232) Abumrad NN, Schneider AJ, Steel D, et al. Amino acid intolerance during prolonged total parenteral nutrition reversed by molybdate therapy. *Am J Clin Nutr*. 1981;34(11):2551-2559.
- 233) 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(4):790-796.
- 234) Turnlund JR, Weaver CM, Kim SK, 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(6):1217-1223.
- 235) Yoshida M, Hattori H, Ota S, et al. Molybdenum balance in healthy young Japanese women. *J Trace Elem Med Biol*. 2006;20(4):245-252.
- 236) 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(5):1102-1109.
- 237) Institute of Medicine. Molybdenum. *In: 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.; 2001:420-441.
- 238) Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Molybdenum. European Commission, Brussels; 2000.
- 239) 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(5):515-524.
- 240) World Health Organization, International Atomic Energy Agency, Food and Agriculture Organization of the United Nations. Molybdenum. *In: Trace Elements in Human Nutrition and Health*. World Health Organization, Geneva; 1996:144-154.
- 241) 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(0):59-64.

- 242) Hattori H, Ashida A, Itô C, et al. Determination of molybdenum in foods and human milk, and an estimate of average molybdenum intake in the Japanese population. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2004;50(6):404-409.
- 243) Koval'skii VV, Iarovaia GA, Shmavonian DM. Modification of human and animal purine metabolism in conditions of various molybdenum bio-geochemical areas. *Zh Obshch Biol*. 1961;22:179-191.
- 244) US Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System, Chemical Assessment Summary. Molybdenum (CASRN 7439-98-7).; 1992.
- 245) National Research Council. Drinking Water and Health: Vol 1. National Academies Press, Washington, D.C.; 1977.
- 246) 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(8):79-85.
- 247) Hosokawa S, Yoshida O. Clinical studies on molybdenum in patients requiring long-term hemodialysis. *ASAIO J*. 1994;40(3):M445-9.
- 248) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for molybdenum. *EFSA J*. 2013;11(8):3333.

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	4.5	－	－	3.0	4.5	－	－	－	－	
1～2（歳）	3.0	4.0	－	－	3.0	4.0	－	－	－	－	
3～5（歳）	3.5	5.0	－	－	3.5	5.0	－	－	－	－	
6～7（歳）	4.5	6.0	－	－	4.5	6.0	－	－	－	－	
8～9（歳）	5.5	7.5	－	－	6.0	8.0	－	－	－	－	
10～11（歳）	6.5	9.5	－	－	6.5	9.0	8.5	12.5	－	－	
12～14（歳）	7.5	9.0	－	－	6.5	8.0	9.0	12.5	－	－	
15～17（歳）	7.5	9.0	－	－	5.5	6.5	7.5	11.0	－	－	
18～29（歳）	5.5	7.0	－	－	5.0	6.0	7.0	10.0	－	－	
30～49（歳）	6.0	7.5	－	－	5.0	6.0	7.5	10.5	－	－	
50～64（歳）	6.0	7.0	－	－	5.0	6.0	7.5	10.5	－	－	
65～74（歳）	5.5	7.0	－	－	5.0	6.0	－	－	－	－	
75以上（歳）	5.5	6.5	－	－	4.5	5.5	－	－	－	－	
妊婦(付加量)											
初期					+2.0	+2.5	－	－	－	－	
中期・後期					+7.0	+8.5	－	－	－	－	
授乳婦(付加量)					+1.5	+2.0	－	－	－	－	

亜鉛の食事摂取基準 (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	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量
0~5 (月)	—	—	1.5	—	—	—	1.5	—
6~11 (月)	—	—	2.0	—	—	—	2.0	—
1~2 (歳)	2.5	3.5	—	—	2.0	3.0	—	—
3~5 (歳)	3.0	4.0	—	—	2.5	3.5	—	—
6~7 (歳)	3.5	5.0	—	—	3.0	4.5	—	—
8~9 (歳)	4.0	5.5	—	—	4.0	5.5	—	—
10~11 (歳)	5.5	8.0	—	—	5.5	7.5	—	—
12~14 (歳)	7.0	8.5	—	—	6.5	8.5	—	—
15~17 (歳)	8.5	10.0	—	—	6.0	8.0	—	—
18~29 (歳)	7.5	9.0	—	40	6.0	7.5	—	35
30~49 (歳)	8.0	9.5	—	45	6.5	8.0	—	35
50~64 (歳)	8.0	9.5	—	45	6.5	8.0	—	35
65~74 (歳)	7.5	9.0	—	45	6.5	7.5	—	35
75 以上 (歳)	7.5	9.0	—	40	6.0	7.0	—	35
妊婦(付加量)								
初期					+0.0	+0.0	—	—
中期・後期					+2.0	+2.0	—	—
授乳婦(付加量)					+2.5	+3.0	—	—

銅の食事摂取基準 (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	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)	—	—	0.4	—	—	—	0.4	—
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	0.8	—	7	0.6	0.7	—	7
30~49 (歳)	0.8	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	0.8	—	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	
年齢等	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)	2.0	－	2.0	－
6～7 (歳)	2.0	－	2.0	－
8～9 (歳)	2.5	－	2.5	－
10～11 (歳)	3.0	－	3.0	－
12～14 (歳)	3.5	－	3.0	－
15～17 (歳)	3.5	－	3.0	－
18～29 (歳)	3.5	11	3.0	11
30～49 (歳)	3.5	11	3.0	11
50～64 (歳)	3.5	11	3.0	11
65～74 (歳)	3.5	11	3.0	11
75以上 (歳)	3.5	11	3.0	11
妊婦			3.0	－
授乳婦			3.0	－

ヨウ素の食事摂取基準（ $\mu\text{g}/\text{日}$ ）

性別	男性				女性			
年齢等	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量
0～5（月）	－	－	100	250	－	－	100	250
6～11（月）	－	－	130	350	－	－	130	350
1～2（歳）	35	50	－	600	35	50	－	600
3～5（歳）	40	60	－	900	40	60	－	900
6～7（歳）	55	75	－	1,200	55	75	－	1,200
8～9（歳）	65	90	－	1,500	65	90	－	1,500
10～11（歳）	75	110	－	2,000	75	110	－	2,000
12～14（歳）	100	140	－	2,500	100	140	－	2,500
15～17（歳）	100	140	－	3,000	100	140	－	3,000
18～29（歳）	100	140	－	3,000	100	140	－	3,000
30～49（歳）	100	140	－	3,000	100	140	－	3,000
50～64（歳）	100	140	－	3,000	100	140	－	3,000
65～74（歳）	100	140	－	3,000	100	140	－	3,000
75以上（歳）	100	140	－	3,000	100	140	－	3,000
妊婦(付加量)					+75	+110	－	－ ¹
授乳婦(付加量)					+100	+140	－	－ ¹

¹ 妊婦及び授乳婦の耐容上限量は、2,000 $\mu\text{g}/\text{日}$ とした。

セレンの食事摂取基準 (μg/日)

性別	男性				女性			
年齢等	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量
0~5 (月)	—	—	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	—	400	20	25	—	350
30~49 (歳)	25	35	—	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	
年齢等	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			
年齢等	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量
0~5 (月)	—	—	2.5	—	—	—	2.5	—
6~11 (月)	—	—	3.0	—	—	—	3.0	—
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)					+2.5	+3.5	—	—