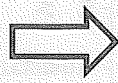
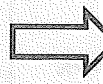


# 妊婦の付加量

- ・ 要因加算法から算定するデータはない。



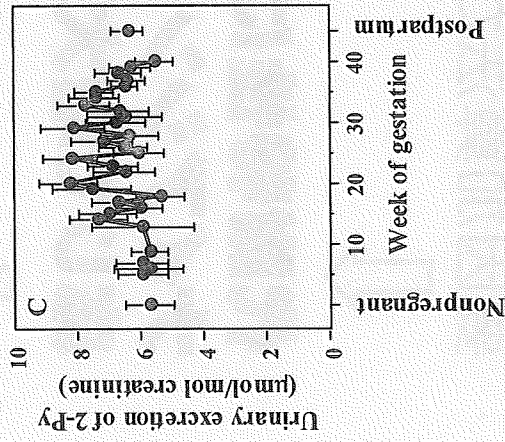
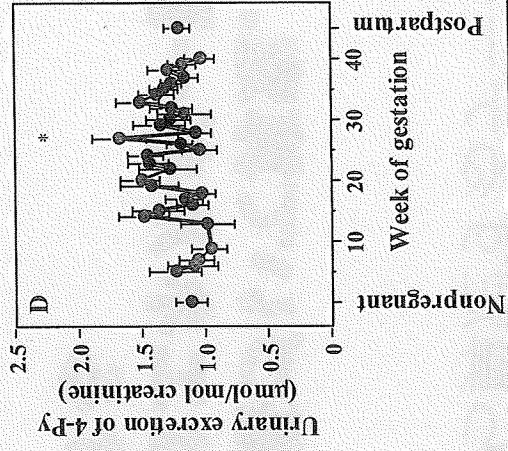
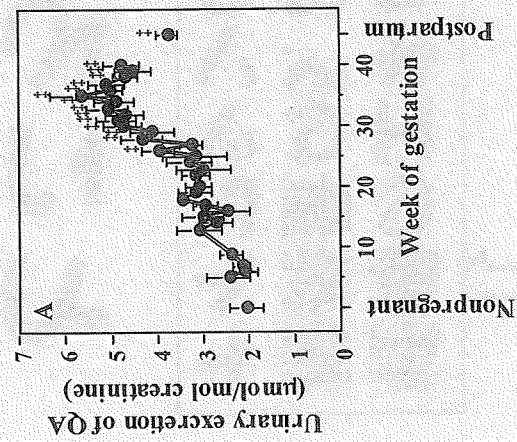
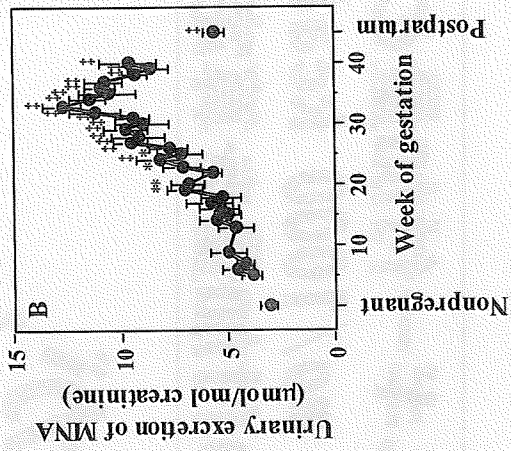
**代謝特性に基づいて算定。  
ナイアシンはエネルギー要求量に  
応じて増大する**



**妊婦のエネルギー付加量と  
推奨量の5.8 mg/1000 kcalから、  
ナイアシンの付加量を算定**

**ところが、**

妊娠中にはトリプトファン  
ナイアシン転換率が高くなる



# 妊娠中のナイアシン異化代謝産物排泄量の変動

Fukuwatari T, Murakami M, Ohta M et al. Changes in the Urinary Excretion of the Metabolites of the Tryptophan-Niacin Pathway during Pregnancy in Japanese Women and Rats. J Nutr Sci Vitaminol 2004; 50:392-39.

# 授乳婦の付加量

**(哺乳量×ナイアシンの濃度) ÷ 相対生体利用率  
から算定**

**哺乳量 = 0.78L**

**ナイアシン濃度 = 2.0mg/L**

**相対利用率 = 60%**

**$(0.78 \times 2) \div 0.6 = 2.6 \text{ mg}$**

**EAR = 平滑化して 3 mg**

**RD A = EAR × 1.2**

# 耐容上限量（ニコチンアミド）

ニコチンアミド大量投与に関する報告 (LOAEL 3000 mg/d; NOAEL 1500 mg/d)

被験者	投与量	投与期間	悪影響
Winter et al	3~9 g/d以上	18か月以上	肝毒性
Vague et al	3000 mg/d	6か月	なし
Mendola et al	1000 mg/d	45日	なし
Chase et al	100 mg/age/d (最大1500 mg/d)	12か月	なし
Pozzilli et al	25 mg/kg体重/d	12か月	なし
Lampeter et al	1200 mg/m <sup>2</sup> /d	平均2.1年 (最大3.8年)	なし

- ✓ Winter SL, Boyer JL. Hepatic toxicity from large doses of vitamin B<sub>3</sub> (nicotinamide). *N Engl J Med* (1973) 289, 1180-1182.
- ✓ Vague P, Vialettes B, Lassmann-Vague V, Vallo JJ. Nicotinamide may extend remission phase in insulin-dependent diabetes. *Lancet* (1987) 1, 619-620.
- ✓ Mendola G, Casamitjana R, Gomis R. Effect of nicotinamide therapy upon B-cell function in newly diagnosed type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* (1989) 32, 160-162.
- ✓ Chase HP, Butler-Simon N, Garg S, McDuffie M, Hoops SL, O'Brien D. A trial of nicotinamide in newly diagnosed patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* (1990) 33, 444-446.
- ✓ Pozzilli P, et al. Double blind trial of nicotinamide in recent-onset IDDM (the IMDIAB III study). *Diabetologia* (1995) 38, 848-852.
- ✓ Lampeter EF, et al. The Deutsche Nicotinamide Intervention Study: an attempt to prevent type 1 diabetes. *Diabetes* (1998) 47, 980-984.



# 耐容上限量（ニコチンアミド）

	被験者	投与量	投与期間	悪影響
Pozzilli et al	I 型糖尿病患者56名, 5~35歳	25 mg/kg体重/d	12か月	なし

ニコチンアミドの健康障害非発現量を25 mg/kg体重/dとし、付現実性因子を5として、1歳以上の耐容上限量を5 mg/kg体重/dとした。

# 耐容上限量（ニコチン酸）

ニコチン酸大量投与に関する報告（LOAEL 1000 mg/d; NOAEL 500 mg/d）

	被験者	投与量	投与期間	悪影響
The Coronary Drug Project	冠状動脈性 心臓疾患患者	3 g/d	5年	急性痛風性関節炎，消 化管，尿路など
Knopp et al	高脂血症患者	1～3 g/d	6か月	消化管，皮膚
Fraunfelder et al	高脂血症患者	3～8 g/d	—	視力障害，乾燥性角膜 炎，黄斑浮腫
McKenney et al	高コレステロ ル症患者 (約80kg)	0.5, 1, 1.5, 2, 3 g/d	各投与量で6週間	NOAEL 500 mg/d (6.25mg/kg bw) LOAEL 1000 mg/d

✓Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* (1975) 231, 360-381.

✓Knopp RH et al.. Contrasting effects of unmodified and time-release forms of niacin on lipoproteins in hyperlipidemic subjects: clues to mechanism of action of niacin. *Metabolism* (1985) 34, 642-650.

✓Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Illingworth DR. Adverse ocular effects associated with niacin therapy. *Br. J. Ophthalmol.* (1995) 79, 54-56

✓McKenney JM, Proctor JD, Harris S, Chinchilli VM. A comparison of the efficacy and toxic effects of sustained- vs immediate-release niacin in hypercholesterolemic patients. *JAMA* (1994), 271, 672-677..

# 耐容上限量（ニコチン酸）

	被験者	投与量	投与期間	悪影響
McKenney et al	高コレステロール症患者 (約80kg)	0.5, 1, 1.5, 2, 3 g/d	各投与量で6週間	NOAEL 500 mg/d (6.25mg/kg bw) LOAEL 1000 mg/d

ニコチン酸の健康障害非発現量を6.25mg/kg体重/dとし、付現実因子を5として、1歳以上の耐容上限量を1.25 mg/kg体重/dとした。

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

日本人の食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築に関する研究

－微量栄養素と多量栄養素摂取量のバランスの解明－

平成 19 年度～21 年度 総合研究報告書

主任研究者 柴田克己

## I. 総合研究報告

### 6. 日本人の食事摂取基準の理解を手助けするための資料

－ビタミン B<sub>6</sub>－

主任研究者 柴田 克己 滋賀県立大学 教授

#### 研究要旨

「日本人の食事摂取基準 2010 年版」の水溶性ビタミンの食事摂取基準作成のワーキンググループ長を勤めた。ここでは、ビタミン B<sub>6</sub> の食事摂取基準に使用した資料の概説を図としてまとめた。



# ビタミンB<sub>6</sub>の食事摂取基準 策定に用いた根拠

## ピリドキシン相当量として数値を策定

ビタミンB<sub>6</sub>活性を有する化合物として、ピリドキシン、ピリドキサール、ピリドキサミン（図1）がある。ビタミンB<sub>6</sub>の食事摂取基準の数値はピリドキシン相当量（図1）で策定した。

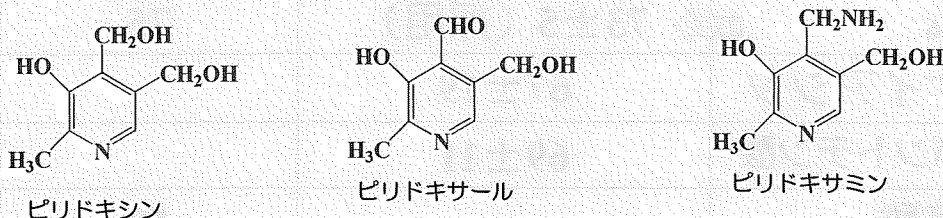


図1. ビタミンB<sub>6</sub>の構造式

ピリドキシン (PN, C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>=169.2),  
 ピリドキサール (PL, C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>=167.2)  
 ピリドキサミン (PM, C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>=168.2)

## 相対利用率の検討結果 2

ビタミン	平均値±SD (%)	
	食パンを主食(1日の食事)	2005年版採用値
B <sub>1</sub>	51±17	
B <sub>2</sub>	47±14	
B <sub>6</sub>	→ 90±12 (保留)	75
ナイアシン	61±14	
パントテン酸	68±10	
葉酸	49±21	50
ビオチン	83±21	
C	95±18	

福渡努, 柴田克己. パンを主食とした食事に含まれる水溶性ビタミンの遊離型ビタミンに對する相対利用率.  
 日本家政学会誌, 印刷中

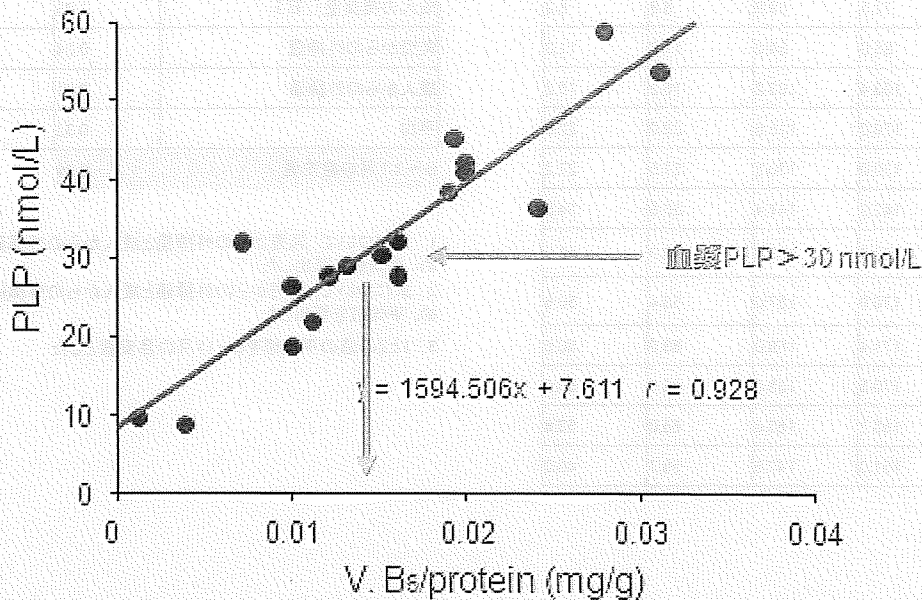
### 相対利用率の検討結果 1

ビタミン	平均値±SD (%)	
	めしを主食(1日の食事)	2005年版採用値
B <sub>1</sub>	67±20	
B <sub>2</sub>	64±16	
B <sub>6</sub>	⇒ 73±5 (採用)	75
ナイアシン	67±19	
パントテン酸	69±11	
葉酸	—	50
ビオチン	—	
C	—	

福渡努, 柴田克己, 遊離型ビタミンに対する食事中のB群ビタミンの相対利用率,  
日本家政学会誌, 59, 403-410 (2008).

# ビタミンB<sub>6</sub>必要量の算定方法

## ビタミンB-6摂取量と血漿PLP濃度



Institute of Medicine. Dietary reference intakes: 7. Vitamin B-6. National Academy Press, p150-98 (1998)

## 母乳中のビタミンB<sub>6</sub>含量

参考文献	年	含量 (mg/L)	分析方法
West and Kirksey	1776	0.13	微生物定量法
Thomas et al.	1979	0.204	微生物定量法
Thomas et al.	1980	0.21	微生物定量法
Borschel et al.	1986	0.11-0.33	微生物定量法
Andon et al.	1989	0.124	微生物定量法
Morrison and Driskell	1985	0.162	HPLC法
伊佐ら	2004	0.25	HPLC法
柴田ら	2009	0.23	HPLC法
柴田ら	2009	0.09	微生物定量法

微生物定量法が低い値を示す原因は、母乳中に存在するPLPが、微生物定量法の前処理である既報の酸加水分解処理によって完全に遊離型に変換されなかったためである。よって、HPLC法の値を採用した。

## 6～11月の目安量 (V. B<sub>6</sub>)

表. 年齢区分体位基準値

年齢	身長 (cm)		体重 (kg)	
	男	女	男	女
0～5(月)	62.2	61.0	6.6	6.1
6～11(月)	71.5	69.9	8.8	8.2
1～2	85.0	84.0	11.7	11.0
3～5	103.4	103.2	16.2	16.2
6～7	120.0	118.6	22.0	22.0
8～9	130.0	130.2	27.5	27.2
10～11	142.9	141.4	35.5	34.5
12～14	159.6	155.0	48.0	46.0
15～17	170.0	157.0	58.4	50.6
18～29	171.4	158.0	63.0	50.6
30～49	170.5	158.0	68.5	53.0
50～69	165.7	153.0	65.0	53.6
70以上	161.0	147.5	59.7	49.0

VB1	男	女
母乳中の濃度	0.25	0.25
0～5月の目安量	0.19	0.19
成人の推奨量(mg/gたんぱく質)	0.023	0.023
成人の推奨量(/日)	1.38	1.15
乳児からの外挿値	0.24	0.24
成人からの外挿値	0.41	0.39
平均	0.33	0.32
6～11月の目安量	0.32	

1. 男について、乳児からの外挿値と成人からの外挿値を求め、平均値を算出した
2. 女について、乳児からの外挿値と成人からの外挿値を求め、平均値を算出した
3. 1と2の値の平均値を6～11月の目安量とした

## 成人・小児の推定平均必要量・推奨量

血漿PLP濃度30(nmol/L)を維持するビタミンB<sub>6</sub>摂取量  
 0.014(mg/g たんぱく質)  
 ↓ 日本食における相対生体利用率 73%  
 ビタミンB<sub>6</sub>の推定平均必要量(EAR)=0.019(mg/g たんぱく質)  
 ↓ ×1.2  
 ビタミンB<sub>6</sub>の推奨量(RDA)=0.023(mg/g たんぱく質)  
 ↓  
 一日当たりの推奨量  
 = RDA × たんぱく質の食事摂取基準の推奨量



(相対生体利用率 73%)

男性18～29歳の場合の1日当たりの推奨量  
 0.023(mg/g たんぱく質) × 60(g/日)=1.4(mg/日)



## 妊婦の付加量

- 要因加算法から算定するデータはない。



妊娠時における特有の代謝特性(血漿中PLPの低下)を考慮して算定  
(血漿中PLP濃度を維持するための付加量)



ピリドキシン付加量0.5 mg/日に相対生体利用率73%を考慮  
⇒ 0.7 mg/日を付加量(EAR)とした

$$RDA = EAR \times 1.2$$

## 授乳婦の付加量

(哺乳量 × ビタミンB<sub>6</sub>濃度) ÷ 相対生体利用率から算定

ビタミンB<sub>6</sub>濃度 = 0.25 mg/L  
哺乳量 = 0.78L

$$0.25 \times 0.78 \div 0.73 = 0.27 \text{ mg}$$

**EAR = 平滑化して0.3 mg**

$$RDA = EAR(0.27) \times 1.2$$

## 耐容上限量 (V. B<sub>6</sub>) その1

注意欠陥障害児（女子6名，男子35名）に下記ステップにしたがってビタミンを投与。5名が，吐き気，食欲不振，腹部の痛みを訴えて，実験を途中でやめた。

Steps	Nam (g)	AsA (g)	Pyridoxine (mg)	Ca-PaA (mg)
1. Base line (2 wk)	—	—	—	—
2. 3-4 wk	1.0	1.0	200	400
3. 5-6 wk	1.5	1.5	300	600
4. 7-8 wk	2.0	2.0	400	800
5. 9-10 wk	2.5	2.5	500	1000
6. 11-14 wk	3.0	3.0	600	1200

Haslam RHA et al., Effects of megavitamin therapy on children with attention deficit disorders. *Periatrics*, 1984; 74: 103-111.

Shaumburg H, Kaplan J, Windebank A, et al. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. *N Engl J Med* 1983; 309: 445-8.

ピリドキシン大量摂取時(数g/日を数ヶ月程度)には，感覚性ニューロパシーという明確な悪影響が観察される

## 耐容上限量 (V. B<sub>6</sub>) その2

Del Tredici AM, Bernstein AL, Chinn K (1985) Carpal tunnel syndrome and vitamin B6 therapy. In: Reynolds RD, Leklem JE, eds. *Vitamin B6: Its Role in Health and Disease. Current Topics in Nutrition and Disease*. New York: Alan R. Liss. p459-462. (NOAEL関係)

手根管症候群の患者24名にピリドキシン100~300 mg/日を4ヶ月投与したが，感覚神経障害は認められなかった

Berger A, Schaumburg HH, More on neuropathy from pyridoxine abuse. *N Engl J Med*, 1984; 311: 986-987. (LOAEL関係)

2年間の間，なんら副作用のなく200mg/日のピリドキシンを摂取していた34歳の女性が，さらに300mgを週に一度追加する形で摂取した場合，神経障害となった。



NOAEL 300 mg/日，UFを5，体重を70kgとした

0.86 mg/kgを1歳以上の耐容上限量とした

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

日本人の食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築に関する研究

－微量栄養素と多量栄養素摂取量のバランスの解明－

平成 19 年度～21 年度 総合研究報告書

主任研究者 柴田克己

## I. 総合研究報告

### 7. 日本人の食事摂取基準の理解を手助けするための資料

－ビタミン B<sub>12</sub>－

主任研究者 柴田 克己 滋賀県立大学 教授

#### 研究要旨

「日本人の食事摂取基準 2010 年版」の水溶性ビタミンの食事摂取基準作成のワーキンググループ長を勤めた。ここでは、ビタミン B<sub>12</sub> の食事摂取基準に使用した資料の概説を図としてまとめた。

# ビタミンB<sub>12</sub>の食事摂取基準策定 に用いた根拠

## シアノコバラミン相当量として策定

ビタミンB<sub>12</sub>は、コバルトを含有する化合物（コバミド）であり、アデノシルコバラミン、

メチルコバラミン、スルフィトコバラミン、ヒドロキシコバラミン、シアノコバラミンがある。

ビタミンB<sub>12</sub>の食事摂取基準の数値はシアノコバラミン相当量（図1）で策定した。

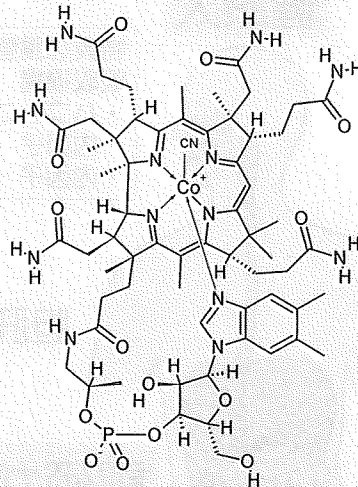


図1 シアノコバラミンの構造式  
(C<sub>68</sub>H<sub>88</sub>CoN<sub>14</sub>O<sub>14</sub>P、分子量=1355.37)

## 健康な成人による食物からのビタミンB<sub>12</sub>の吸収率

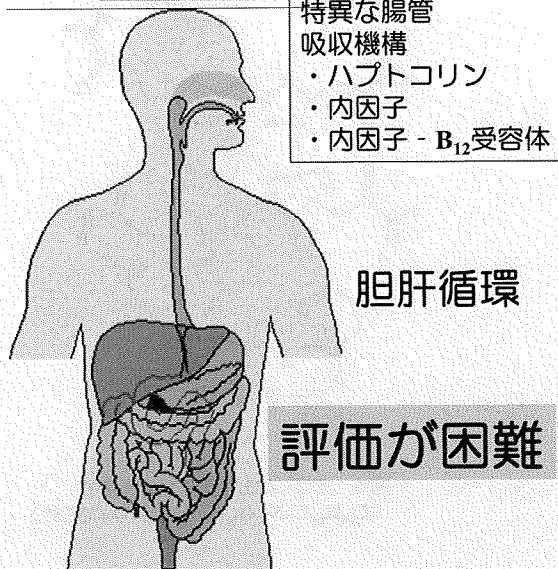
食品	被検者数	B <sub>12</sub> 摂取量 (μg)	吸収率 (%)
羊肉	7	1	56~77
	7	3	76~89
	7	5	40~63
羊レバー	10	38	2.4~19.5
鶏肉	3	0.42~0.64	57.6~74.2
	3	0.84~1.28	48.2~75.9
	3	1.26~1.92	48.5~74.5
鶏卵			24~40
魚肉 (マス)	3	2	38.1~46.4
	3	4	32.9~47.2
	3	10~16	25.3~41.4
ミルク	5	0.25	48~80
B <sub>12</sub> 強化パン	5	0.25	50~65

平均的な吸収率を50%と評価



# ビタミンB<sub>12</sub>必要量の算定方法

## 健康人



## 悪性貧血症患者

正常な血液学的状態と正常な血清ビタミンB<sub>12</sub>量を維持するのに必要なビタミンB<sub>12</sub>量の評価

1. 正常な血液学的状態の維持＝  
相対的に安定なヘモグロビン値と正常な平均赤血球容積 (MCV)
2. 正常な血清ビタミンB<sub>12</sub>量 > 150 pmol/L (200 pg/mL)
3. 悪性貧血症患者は、胆汁中のビタミンB<sub>12</sub>を吸収できないため、0.4 nmol/日 (0.5 mg/日) を損失する。
4. 健康人の食物中からのビタミンB<sub>12</sub>の平均的吸収率＝約50%

## 悪性貧血症患者への筋肉内ビタミンB<sub>12</sub>投与実験

筋肉内ビタミンB <sub>12</sub> 投与量 (μg)	血液学的状態の回復の人数 (被験者人数=7. 括弧内は積算値)
0.5	1 (1/7)
1.0	2 (3/7)
1.4	1 (4/7)
2.0	2 (6/7)
4.0	1 (7/7)

Darby et al. (1958)

**悪性貧血症患者で得られたデータを使ってビタミンB<sub>12</sub>推定平均必要量 (EAR)と推奨量(RDA)を算定**

日本人の食事摂取基準 (2005年版) に準じて策定

ステップ1. 悪性貧血症患者を正常に保つ ために必要な平均的な筋肉内 ビタミンB <sub>12</sub> 投与量	1.5 μg/日
ステップ2. 胆汁中のビタミンB <sub>12</sub> を再吸収 できないことによる損失量を引く	-0.5 μg/日
小計: 健康人に吸収されたビタミンB <sub>12</sub> の 必要量	1.0 μg/日
ステップ3. 吸収率 (50%) を補正	÷ 0.5
結果 健康人の食物からのビタミンB <sub>12</sub> の 必要量 (EAR)	2.0 μg/日
推奨量 (RDA) = EAR × 1. 2 =	2.4 μg/日

**母乳中のビタミンB<sub>12</sub>含量**

	サンプル数	ビタミンB <sub>12</sub> 含量 (μg/L)	測定法
Areekul <i>et al.</i> (1977)	45	0.41	放射性希釈法
Trugo <i>et al.</i> (1994)	256	0.45	放射性希釈法
Sandberg <i>et al.</i> (1981)	19	0.97	放射性希釈法
Casterline <i>et al.</i> (1997)	92	0.93	放射性希釈法
日本人の母乳			
井戸田ら (1996)	2279	0.2	微生物法
渡邊ら (2005)	25	0.28 ± 0.14	微生物法
Sakurai <i>et al.</i> (2005)	115	0.4 ± 0.2	微生物法
柴田ら (2008)	194	0.68 ± 0.26	微生物法

2005年以降に報告されている日本人の母乳中のビタミンB<sub>12</sub>含量に関する3論文の平均値 0.45 μg/Lを採用した。

0~5か月の乳児は、母乳含量 (0.45 μg/L) × 1日の哺乳量 (0.78L/日) から0.35 μg/日とし、平滑化した。

## 6～11か月の乳児の目安量

年齢区分体位基準値

年齢	身長 (cm)		体重 (kg)	
	男	女	男	女
0～5 (月)	62.2	61.0	6.6	6.1
6～11 (月)	71.5	69.9	8.8	8.2
1～2	85.0	84.0	11.7	11.0
3～5	103.4	103.2	16.2	16.2
6～7	120.0	118.6	22.0	22.0
8～9	130.0	130.2	27.5	27.2
10～11	142.9	141.4	35.5	34.5
12～14	159.6	155.0	48.0	46.0
15～17	170.0	157.0	58.4	50.6
18～29	171.4	158.0	63.0	50.6
30～49	170.5	158.0	68.5	53.0
50～69	165.7	153.0	65.0	53.6
70以上	161.0	147.5	59.7	49.0

	男	女
0～5か月乳児 (目安量)	0.35	0.35
成人の推奨量	2.4	2.4
乳児からの外挿	0.43	0.44
成人からの外挿	0.71	0.79
平均	0.57	0.62
6～11か月の乳児の目安量	0.6 μg/日	

1. 男について、乳児からの外挿値と成人からの外挿値を求め、平均値を算出した
2. 女について、乳児からの外挿値と成人からの外挿値を求め、平均値を算出した
3. 1と2の値の平均値を6～11か月の目安量とした

## 妊婦の付加量

胎児の肝臓中のビタミンB<sub>12</sub>量から推定



胎児は、平均0.1～0.2μg/日のビタミンB<sub>12</sub>を蓄積



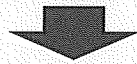
妊婦に対する付加量として、中間値の0.15μg/日を採用し、吸収率(50%)を考慮して、0.3μg/日を付加量(EAR)とした。

$$RDA = EAR \times 1.2$$



## 授乳婦の付加量

授乳婦には母乳として与える量のビタミンB<sub>12</sub>を付加する必要があるという考え方

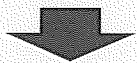


乳児（0～5ヶ月）の目安量（0.35μg/日）に、食品中のビタミンB<sub>12</sub>の吸収率（50%）を加味して、授乳婦の付加量（EAR）を0.7μg/日とした。

$$RDA = EAR \times 1.2$$

## 耐容上限量

- ◎ビタミンB<sub>12</sub>は胃から分泌される内因子を介した吸収機構が飽和すれば食事中から過剰に摂取しても吸収されない。
- ◎大量（500μg以上）のシアノコバラミンを経口投与した場合でも内因子非依存的に投与量の1%程度が吸収されるのみである。
- ◎非経口的に大量（2.5mg）のシアノコバラミンを投与しても過剰症は認められていない。



現時点でビタミンB<sub>12</sub>の過剰摂取が有害作用を示す科学的根拠がないため、耐容上限量は設定しなかった。