

## 微量ミネラルの食事摂取基準 2025年版策定の背景と残された課題

研究協力者 岩井美幸<sup>1</sup>，中西由季子<sup>2</sup>，橋本彩子<sup>3</sup>，高橋一聡<sup>4</sup>

研究分担者 吉田宗弘<sup>5</sup>

研究代表者 佐々木敏<sup>6</sup>

<sup>1</sup> 国立研究開発法人国立環境研究所，<sup>2</sup> 人間総合科学大学，<sup>3</sup> 京都女子大学家政学部，

<sup>4</sup> 千葉大学大学院園芸学研究院

<sup>5</sup> 関西大学化学生命工学部（現在，関西大学先端科学技術推進機構）

<sup>6</sup> 東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

### 【研究要旨】

微量ミネラルの食事摂取基準 2025年版における推定平均必要量（EAR），推奨量（RDA），目安量（AI），耐容上限量（UL）の設定に資する文献を収集し，検討を加えた。その結果，食事摂取基準 2025年版の策定においては，鉄，亜鉛，マンガン，ヨウ素に関して，指標値設定の考え方を変更することが妥当と判断し，残りの微量ミネラルについては，指標値設定の考え方に変更の必要はないと判断した。

鉄については，吸収率と月経に伴う損失量に関して数値の見直しを行い，すべての性別年齢層において EAR を変更することが妥当と判断した。また，月経のある女性の RDA の算定においては月経に伴う鉄損失量の大きな変動係数を考慮する必要があると判断した。さらに急性の胃腸障害を除いて，鉄の過剰摂取と健康障害との定量的関連性に関する情報が不足していることから，UL の設定を見合わせざるを得ないと判断した。

亜鉛については，尿中亜鉛排泄量を日本人女性の値に置き換えること，母乳中亜鉛濃度が分娩後日数の経過とともに対数関数的に減少することに基づいて数学的に算定することを行い，すべての性別年齢層の EAR，乳児の AI，授乳婦の付加量を変更することが妥当と判断した。また，月経開始年齢及び月経に伴う亜鉛損失量に関して鉄との整合性を図り，月経が生じる年齢層の女性と小児の RDA を算定するための係数を変更する必要があると判断した。

マンガンについては，最新の摂取量調査に基づき，AI を変更することが妥当と判断した。

ヨウ素については，米国人の値を日本人に適用するにあたって，体格差と摂取源の違いを反映することで，すべての年齢層において EAR と RDA を変更することが妥当と判断した。小児の UL に関して，これまで根拠としてきた論文のヨウ素摂取量の見積もりに疑義があらたに生じたことから，成人の値からの外挿に基づき設定するのが妥当と判断した。

### A. 背景と目的

食事摂取基準において設定されている指標の中で，推定平均必要量（EAR）は，個人では不足の確率が 50%、集団では半数の対象者で不足が生じると推定される摂取量

である。最近に全国の 4000 名以上を対象にして実施された 8 日間の食事記録から得られた摂取量<sup>1)</sup>と食事摂取基準 2020 年版において設定されている EAR を比較すると、鉄では 18～29 歳女性の 90%以上が EAR 未満

の摂取量であり、摂取不足と判定される。しかし、約 1000 名の 18~25 歳の日本人女性を対象に行われた調査において、血清フェリチン濃度 12 ng/mL によって定義される鉄欠乏者は 24.5%と報告されている<sup>2)</sup>。鉄の場合、要因加算法によって EAR が算出されており、EAR 未満の摂取がただちに欠乏に結びつくものではないが、食事調査に基づく摂取不足者の割合と実際の欠乏者との割合は大きく乖離している。

今回の微量ミネラルの食事摂取基準の策定においては、最初に各ミネラルについて、EAR を過大もしくは過小に見積もっている可能性がないかを検討した。さらに、推奨量 (RDA) を算定するための係数についても、性別年齢層別にその妥当性を検討した。また、耐容上限量 (UL) 設定のエビデンスについてもその妥当性を検討した。

## B. 方法

微量ミネラルの EAR と UL の設定に資すると考えられる文献を、2019 年以降に刊行されたものを中心に収集した。ただし、2018 年以前に刊行されたものであっても、最近の基礎的な学説の進歩に伴ってエビデンスとしての重要性が増しているケースがないかを検討した。検索エンジンとしては、主に pubmed と CiNii を主に用いた。

## C. 結果と考察

指標設定のプロセスに関して、2020 年版からの変更が必要と判断した鉄、亜鉛、マンガン、ヨウ素について述べる。

### C-1. 鉄

鉄は要因加算法によって必要量を算定している。今回の改定では、算定に用いる要因の中から、吸収率と月経に伴う鉄損失について検討した。

#### (1) 鉄吸収率

食事の中の鉄の吸収は、鉄の形態 (ヘム鉄・非ヘム鉄)、共存成分 (ビタミン C、フィチン酸、タンニンなど)、鉄の栄養状態の影響を受けて変動する。2020 年版食事摂取基準までは、日本人では、鉄供給源として植物性食品の寄与が大きく、吸収率が低いとされる非ヘム鉄の摂取割合が大きいことを考慮して、性・年齢層に関わらず食事鉄の吸収率を 15%としてきた。

近年、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<sup>3)</sup>。このような鉄の栄養状態が鉄吸収率に与える影響は、非ヘム鉄においてきわめて大きい<sup>4)</sup>。この視点に立って、過去にヒトを対象にして、ヘム鉄と非ヘム鉄の吸収率を比較した実験研究を再検討すると、対象者の鉄栄養状態は高く、かつヘム鉄に比較して非ヘム鉄の投与量が圧倒的に多い条件で行われており<sup>5)</sup>、非ヘム鉄の吸収率を過小に見積もっていると考えられた。すなわち、これまでの食事摂取基準において採用してきた 15%という鉄吸収率では、鉄の必要量を過大に見積もることにつながる可能性が高いと判断した。

Dainty らは、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予測する方法を考案し、例えば月経のある女性の鉄吸収率を、血清フェリチン濃度 15 µg/L の場合 31%、45 µg/L の場合 13%と見積もっている<sup>6)</sup>。EFSA は、Dainty らの方法に従い、血清フェリチン濃度 30 µg/L の場合の鉄吸収率を、月経のある女性が 18%、それ以外の成人と 12~17 歳の小児が 16%と見積もり、鉄の必要量を算定している<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>、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なものである。Dainty らの見積りは、英国人の食事構成を前提にしたものであるが、鉄の栄養状態が鉄吸収率に強く影響することから、食事構成が異なる日本人にも適用できると判断した。

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<sup>7)</sup>。しかし、乳幼児においても、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ことから、12 歳未満の鉄吸収率が 12 歳以上と異なるとする積極的な理由はないと判断した。

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 か月児以降の全年齢層を男女一律に 16% とした。

## (2) 月経による鉄損失

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<sup>9)</sup>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んでいた。

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、平均月経周期の長さは 15~23 歳頃まで増加し、その後は 45 歳頃まで減少して、再び増加している<sup>10)</sup>。この報告の図を読み取り、月経周期長として、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。

一方、月経分泌物を生理用ナプキンの重量測定に基づいて算定した最近の論文は、過少月経と過多月経の者を除いた 19~39 歳 118 人の月経分泌物を 67.4±27.4 g/回と報告している<sup>11)</sup>。この報告は、対象者の年齢層が幅広いこと、過少及び過多月経の者を除いて解析していることから、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%<sup>9,12)</sup>、日本人女性の血液比重を基準値 (1.052~1.060)<sup>13)</sup> 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。そしてこれまでと同様に、全年齢層について、ヘモグロビン濃度 135 g/L、ヘモグロビン中の鉄濃度 3.39 mg/g を採用し、月経による鉄損失を、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。

## (3) EAR の算定

以上より、鉄の EAR の算定は以下のように行った。

- 成人男性・月経のない女性：  
EAR = 基本的鉄損失 ÷ 吸収率 (0.16)
- 月経のある成人女性：  
EAR = (基本的鉄損失 + 月経に伴う鉄損失) ÷ 吸収率 (0.18)
- 6 ヶ月~17 歳の男児と月経のない女児：  
EAR = (基本的鉄損失 + 成長に伴う鉄蓄積量の増加) ÷ 吸収率 (0.16)
- 月経のある 10 歳以上の女児：  
EAR = (基本的鉄損失 + 成長に伴う鉄蓄積量の増加 + 月経による鉄損失) ÷ 吸収率 (0.18)

## (4) RDA の算定

これまでの鉄の食事摂取基準では、個人間の変動係数を6か月～5歳20%、その他の年齢層10%と見積もってきた。

今回、月経がない場合、12歳未満の鉄吸収率を成人と同じ16%と見積もったが、EFSAはこれを10%と見積もっており、成長期においては鉄吸収の調節機構が不十分である可能性を考慮する必要があると考えた。そこで、12歳未満に関しては、個人間の変動係数を20%にするのが妥当と判断した。一方、月経のある女性については、月経による鉄損失の個人間変動を考慮する必要がある。すなわち、月経のある女性の推奨量の算定においては、月経による鉄損失を月経による血液損失の平均値+標準偏差×2に相当する60.2 mL/回を用いて0.89～0.95 mg/日と推定した。この月経による鉄損失の変動係数は約40%にも及んでいる。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量の変動係数は、10～11歳を含めて、10%で十分と考えた。

以上より、鉄のRDAの算定は以下のように行った。

・成人男性・月経のない女性：

$$RDA = EAR \times 1.2$$

・月経のある成人女性

$$RDA = (\text{基本的鉄損失} \times 1.2 + \text{月経による血液損失 } 60.2 \text{ mL/回に伴う鉄損失}) \div \text{吸収率} (0.18)$$

・6ヶ月～11歳の男児と月経のない女児：

$$RDA = EAR \times 1.4$$

・12～17歳の男児と月経のない女児：

$$RDA = EAR \times 1.2$$

・月経のある10歳以上の女児：

$$RDA = [(\text{基本的鉄損失} + \text{成長に伴う鉄蓄積量の増加}) \times 1.2 + \text{月経による血液損失 } 60.2 \text{ mLに伴う鉄損失}] \div \text{吸収率} (0.18)$$

(4) ULの設定を見合わせた背景

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、様々な臓器障害を起こす<sup>14)</sup>。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<sup>15)</sup>。しかし、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、ヘプシジンを中心とした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<sup>16)</sup>。一方、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<sup>17)</sup>。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おいては、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<sup>4)</sup>、食事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<sup>7)</sup>。

2020年版の食事摂取基準では、バンツー鉄沈着症を引き起こす鉄摂取量に基づいてULを設定していた。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<sup>18)</sup>が妥当とされている。

アメリカ・カナダの食事摂取基準は、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ULを設定している<sup>19)</sup>。一方、EFSAは、鉄剤摂取に伴う急性の胃腸症状等を鉄のUL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、ULを定めていない<sup>7)</sup>。文献を検索したが、食事等からの鉄の過剰摂取が胃腸症状以外の健康障害と引き起こすという明確な定量的証拠は見当たらない。以上より、今回の

鉄の食事摂取基準においては、成人において、胃腸症状以外の鉄過剰障害を予防するための UL の設定は見合わせることにした。

ところで、成長期のラットに、適切量の約 50 倍に相当する 1850  $\mu\text{g/g}$  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<sup>20)</sup>。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<sup>21)</sup>。筆者は、成長期 (4 週齢) のラットに、12.5 (低鉄濃度)、25 (適正鉄濃度)、125  $\mu\text{g/g}$  (高鉄濃度) の鉄をクエン酸第二鉄として含有する飼料を 4 週間投与すると、図 1 のように肝臓の鉄濃度は飼料中铁濃度に依存した変化を示すことを認めた。これらのことから、成長期においては、鉄の過不足に対応した鉄吸収の調節が不十分であると考えられることができる。

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低下したとの報告がある<sup>22)</sup>。しかし、4~23 か月の乳幼児を対象にして、鉄補給を行った際の影響をメタ・アナリシスした報告は、鉄補給に伴う体重増加量の減少はわずかであり、有意差ではないとしている<sup>23)</sup>。動物実験の結果に基づく、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はなく、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 UL の設定は見合わせた。

以上のように、鉄については、成人、小児ともに UL の設定を見合わせた。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<sup>24)</sup>。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。

#### (5) 鉄の食事摂取基準の課題

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 UL の設定を見合わせざるを得なかった。しかし、病理学的には、臓器への鉄の蓄積が種々の疾患を引き起こすことは明白である<sup>14, 15)</sup>。また、動物実験では、鉄の摂取量が過大になれば、臓器への鉄蓄積が進行することも示されている<sup>20, 21)</sup>。とくに、成長期の実験動物では、臓器中铁濃度は鉄摂取量に連動して変化している (図 1)。このことは、ヘプシジンをはじめとする鉄吸収の制御機構が、とくに成長期において不十分であることを意味している。鉄の UL を設定するには、①過剰な鉄摂取の影響のエンドポイントの明確化、②鉄摂取と臓器中铁蓄積の定量的関連性、③臓器中铁濃度とエンドポイントとの定量的関連性を明確にしなければならない。①に関して、乳児や妊娠女性において、鉄の過剰な摂取が亜鉛や銅の吸収を妨げているという報告がいくつか提出されていることから<sup>25-27)</sup>、亜鉛や銅の状態が低下することをエンドポイントにできる可能性がある。②と③は動物実験に基づいて UL を設定する場合に必須の事項である。いずれも今後の検討を待ちたい。

妊娠中期・後期における鉄の EAR と RDA 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。しかし、例えば令和元年国民健康栄養調査における妊婦の鉄摂取量 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は 6.7 $\pm$ 2.4 mg/日に過ぎない。この数値は調査例数が 16 名と少ないため、確定的なことはいえないが、日本の妊婦において鉄摂取量が EAR を上回っている事例はきわめて少ないと考

えられる。しかし、日本人妊婦の鉄栄養状態を調べた研究では、妊娠後期の妊娠貧血の有病率は約 50%であるが、MCV（平均赤血球容積）と MCH（平均赤血球血色素量）の中央値は基準範囲の下限値を下回ることにはなかったとしている<sup>28)</sup>。この結果は、妊娠貧血の原因が鉄不足以外にあることを示唆している。すなわち、妊婦に関しては、摂取量から予測される鉄不足者と実際の鉄栄養状態低下者の割合には乖離があるといえる。したがって、妊婦における鉄摂取量と妊娠貧血の有病率や鉄栄養状態との詳細な関連に基づいて、今回示した妊娠に伴う付加量の妥当性を再検討する必要がある。

## C-2. 亜鉛

亜鉛の EAR と RDA は鉄と同様に要因加算法に基づいて設定している。今回の策定では、要因のひとつである尿への損失量に日本人の値を適用することを検討した。また、乳児の目安量と授乳婦の付加量の設定に必要な母乳中亜鉛濃度に関する情報を整理した。さらに、月経又は精通開始年齢、RDA の算定係数に関して、鉄との整合性を図ることを検討した。

亜鉛の指標値はこれまで mg 単位で設定してきたが、他の微量ミネラルとの整合性、さらに設定値の精度の向上を考慮し、0.5 mg 単位で設定するのが妥当と判断した。

### (1) 尿への亜鉛排泄量推定値の変更

日本人の亜鉛の尿中排泄量については、女子大学生を対象にした複数の報告が存在しており、それぞれ 0.366 mg/日<sup>29)</sup>、0.351 mg/日<sup>30)</sup>、0.306 mg/日<sup>31)</sup>、0.374 mg/日<sup>32)</sup>としている。いずれの報告も 24 時間尿をきちんと採取していることと、値が互いに近接していることから、これらを平均した 0.349 mg/日を 18~29 歳の日本人女性の尿中排泄量と考えた。そして、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して得られる 0.409 mg/日を 18~29 歳の日本人男性の尿中排泄量とした。

アメリカ・カナダの食事摂取基準<sup>33)</sup>では、亜鉛の出納、及び真の吸収量について、以下の式が成立するとしている。

$$\text{総排泄量} = 0.6280 \times \text{真の吸収量} + 0.2784 + (\text{尿中排泄量} + \text{体表損失量} + \text{精液又は月経分泌物損失量}) \dots\dots \text{(式 1)}$$

$$\text{真の吸収量} = 1.113 \times \text{摂取量}^{0.5462} \dots\dots \text{(式 2)}$$

出納値がゼロ、すなわち総排泄量と等しい真の吸収量を与える摂取量は亜鉛の EAR に相当し、式 1 と式 2 に具体的な数値を代入することで求められる。

尿中排泄量に上記の日本人の値、その他についてこれまでと同様に米国人の値を 18~29 歳の日本人に外挿したもの（男性体表損失量 0.469 mg/日、女性体表損失量 0.402 mg/日、精液損失量 0.087 mg/日、月経血損失量 0.087 mg/日）を代入すると、出納がちょうどゼロとなる真の吸収量を与える摂取量は、男性 7.490 mg/日、女性 6.156 mg/日となる。これらの値を 18~29 歳の男女の EAR とし、体重比の 0.75 乗を用いて外挿することで、成人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。

65 歳以上の高齢者について、月経血又は精液による亜鉛の損失は存在しないが、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<sup>34)</sup>、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 EAR を算定した。

### (2) 月経又は精通開始年齢

これまでの亜鉛の食事摂取基準では、精通又は月経が存在するのは 12 歳以上とし、11 歳以下については、式 1 における精液又

は月経分泌物損失量をゼロとして EAR と RDA を設定してきた。しかし、鉄の摂取基準では、10 歳以上の女性について月経の有無に分けて EAR と RDA を設定している。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た。したがって小児の EAR については、10 歳以上が体重比の 0.75 乗と成長因子を用いて 18~29 歳の EAR (男性 7.490 mg/日、女性 6.156 mg/日) から外挿、10 歳未満については式 1 の精液又は月経分泌物損失量をゼロとした場合に得られる EAR に基づいて設定した。

### (3) RDA

これまで亜鉛の RDA の算定においては EAR の変動係数を性・年齢層とは無関係に一律 10%としてきた。しかし、月経に伴う亜鉛損失量を EAR 算定に用いる要因のひとつとしている女性については、月経分泌物量の大きな個人差 (変動係数 40.7%)<sup>11)</sup> を考慮する必要がある。また、鉄では、吸収機構の調節が 12 歳未満において不十分である可能性を考慮し、12 歳未満に関しては変動係数を 20%としている。

以上を考慮し、亜鉛の RDA の算定は以下のように行うことが妥当と判断した。

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 12 歳以上の男性と 65 歳以上の女性： RDA = EAR × 1.2</li> <li>・ 12~64 歳の女性： RDA = EAR × 1.25</li> <li>・ 12 歳未満の小児： RDA = EAR × 1.4</li> </ul>
---

### (4) 母乳中亜鉛濃度

日本人の母乳中の亜鉛濃度に関して、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<sup>35)</sup>、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<sup>36)</sup>、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<sup>37)</sup>。これまでの食事摂取基準では、これらの数値を単純に平均した値を日本人の母乳中亜鉛の代表値としてきた。しかし、母乳中の亜鉛濃度は分娩後、日数とともに低下し、分娩後 1 ヶ月未満とそれ以降とでは大きな濃度差があることから、報告値を単純に平均した値では、母乳中亜鉛濃度を過大に見積もる可能性がある。

図 2 は、上記の報告における母乳中亜鉛濃度と分娩後日数 (期間で示されている場合は期間の中間日) との関連をプロットしたものである。母乳中亜鉛濃度は分娩後日数の経過とともに対数関数的に低下しており、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 ( $R^2 = 0.975$ ) が成立した。なお、世界各地の母乳中亜鉛濃度をレビューした最近の報告は、母乳中亜鉛濃度に地域差があることと、分娩後日数の経過とともに対数関数的に濃度が低下することを示している<sup>38)</sup>。すなわち、日本人の母乳中亜鉛濃度の代表値を、日本人の報告値にもとづいた亜鉛濃度と分娩後日数との間の回帰式を積分することによって得ることは妥当と判断できる。

以上より日本人の母乳 (成乳) 中亜鉛濃度の代表値は、図 2 中の回帰式の分娩後 7~150 日までの積分値を日数で割った値である 1.61 mg/L とした。そして、乳児 (0~5 か月) の AI と授乳婦の付加量 (EAR) はこの 1.61 mg/L と基準哺乳量 (0.78 L/日)、及び授乳婦における亜鉛の吸収率 (53%)<sup>39)</sup> に基づいて、それぞれ 1.26 mg/日と 2.37 mg/日と算定した。

#### (5) 亜鉛の食事摂取基準の課題

亜鉛の EAR 算定に必要な要因のひとつである尿中亜鉛排泄量を日本の女子大学生から得られた値に置換した。その結果、亜鉛の EAR は、例えば 18～29 歳において男性が 7.5 mg/日、女性が 6.0 mg/日となり、2020 年版の食事摂取基準に比較して、男性で 1.5 mg/日、女性で 1.0 mg/日小さい値となった。

2020 年版では、尿中亜鉛排泄量の数値を米国人の値から外挿した男性 0.549 mg/日、女性 0.379 mg/日としていたが、今回用いた数値は男性 0.409 mg/日、女性 0.349 mg/日であり、とくに男性においてかなり小さな値となっている。日本の成人女性の平均亜鉛摂取量は 7.7 mg/日（平成 30・令和元年国民健康・栄養調査）であり、米国成人女性の 10 mg/日<sup>40)</sup>よりもかなり少ない。この低い亜鉛摂取量には体格差だけでなく、食生活の違いも関わっている。尿中亜鉛排泄量をはじめとする亜鉛の損失量は亜鉛摂取量に伴って変化すると考えられる。つまり、亜鉛の EAR 算定に用いる各要因を日本人の値に置換すると、EAR の値は小さくなることになる。EAR 算定に用いる各要因の具体的数値は、該当する栄養素の摂取に問題のない集団のものである必要がある。すなわち、亜鉛の EAR 算定における各要因を日本人の値に置換する場合は、現在の日本人の亜鉛栄養状態が適正な範囲あることが前提となる。したがって、要因の数値を日本人の値に置き換えることの妥当性を判断するには、生理的指標に基づいて日本人の亜鉛の過不足の判定を行う必要がある。そのためには、亜鉛状態の是非を判断できる血清亜鉛濃度以外の指標の確立が必要である。

### C-3. マンガン

#### (1) AI の設定

マンガンについては EAR の設定に資す

る論文を検索したが見当たらなかった。このため、これまでと同様に、マンガン摂取に問題のないと考えられる日本人の摂取量に基づいて AI を設定することとした。

これまでのマンガンの食事摂取基準において、AI 設定に用いてきた日本人のマンガン摂取量の値は、限定された集団を対象にして、様々な手法で推定されたものを総合したものであり、古い報告の数値の影響を受けたものであった。ごく最近、日本各地に居住する 1～79 歳の日本人 4450 名を対象にして、8 日間の食事記録と食品成分表に基づいてマンガン摂取量を算定した報告が提出された<sup>41)</sup>。この報告では、18 歳以上の成人の年齢層別マンガン摂取量の中央値が、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男性 30～49 歳と女性 18～29 歳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 AI とした。小児についても、この報告における各年齢層の性別摂取量の中央値を AI 設定の根拠とした。

#### (2) 妊婦に特化した UL

成人に対するマンガンの UL はアメリカ・カナダの食事摂取基準<sup>41)</sup>に準じてこれまでどおり 11 mg/日としたが、妊婦に関しては特化した UL の必要性を示す報告がいくつか認められた。

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<sup>42)</sup>。また、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<sup>43)</sup>、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。さらに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<sup>44)</sup>。情報が少ないため、妊婦に特化した UL は設定できなかったが、妊娠中にはマンガンを摂取が過剰にならないように注意すべきである。

#### C-4. ヨウ素

##### (1) 日本人の体格とヨウ素摂取源に配慮した EAR の設定

これまでの食事摂取基準では、米国人を対象にして放射性ヨウ素を用いた実験から得られる甲状腺への 1 日当たりのヨウ素蓄積量をそのままヨウ素の EAR としてきた。しかし、日本人と米国人との間には、体格差とヨウ素摂取源の違いが存在しており、米国人において得られた値をそのまま日本人に適用することには問題があった。

近年の研究は、日本人のヨウ素供給源の内訳を、昆布 60%、昆布出汁 30%、その他 10%と推定している<sup>45)</sup>。一方、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食卓塩に添加されているヨウ化物よりも低く、約 70%と見積もる研究が存在する<sup>46)</sup>。また、昆布中のヨウ素の分子種について、そのほとんどがヨウ化物であることを示す報告があり<sup>47)</sup>、昆布製品におけるヨウ素の低吸収率はヨウ素の分子種ではなく、含有されるヨウ素の消化管における遊離が 100%でないことに起因すると推定できる。したがって、昆布出汁中のヨウ素の吸収率は、食卓塩に添加されているヨウ化物と同等とみなすことができる。以上のことから、日本人の食事からのヨウ素の吸収率を約 80%と推定した。

一方、甲状腺へのヨウ素蓄積量を報告している米国での研究の一つは、対象者の年齢と体重の平均値をそれぞれ 26 歳と 78.2 kg と明記し、甲状腺へのヨウ素蓄積量を 96.5 µg/日としている<sup>48)</sup>。

以上より、日本人の食事におけるヨウ素

の平均吸収率 80%を 96.5 µg/日に適用し、得られる 120.6 (96.5/0.8) µg/日を 78.2 kg の日本人の必要量と考えた。そして、性別年齢層別の参照体重と 78.2 kg の比の 0.75 乗を用いてこの 120.6 µg/日を外挿し、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 µg/日を丸めた 100 µg/日を、成人男女共通のヨウ素の EAR とした。

##### (2) 小児の UL の見直し

これまでの食事摂取基準では、日本人の小児を対象とした観察研究において示されている随時尿のヨウ素濃度に基づいて推定された甲状腺容積の肥大を生じるヨウ素摂取量<sup>49)</sup>を用いて小児の UL を設定してきた。しかし、近年の研究は、昆布製品を摂取した場合の尿中ヨウ素排泄が摂取 4 時間後に最大となった後は速やかに減少することを示しており<sup>46)</sup>、随時尿に基づくヨウ素摂取量の推定には疑問があると判断した。

以上より小児の UL については、成人の UL (3,000 µg/日) から外挿した値とすることが妥当と判断した。

#### D. 結論

微量ミネラルの食事摂取基準策定に資する文献を収集・解析することによって、微量ミネラルの食事摂取基準 2020 年版における各指標値を再検討した。その結果、食事摂取基準 2025 年版の策定においては、鉄、亜鉛、マンガンを、ヨウ素に関して、指標値設定の考え方を変更することが妥当と判断した。残りの微量ミネラルについては、指標値設定の考え方に変更の必要はないと判断した。

鉄については、EAR 設定に必要な要因の中の吸収率と月経に伴う鉄損失量の変更が必要と判断した。また、EAR から RDA の算定において、月経血量の大きな変動を考

慮する必要があると判断した。さらに、急性の胃腸障害を除いて、鉄の過剰摂取と健康障害との定量的関連性に関する情報が不足していることから、UL の設定を見合わせる事が妥当と判断した。

亜鉛については、EAR 設定に必要な要因の中の尿中亜鉛排泄量を日本人の数値に置換できると判断した。ただし、その妥当性については、日本人の亜鉛状態を生理的に判定できる指標の開発を待つ必要があると考えた。また、母乳中亜鉛濃度の代表値を亜鉛濃度と分娩後日数との間の回帰式に基づいて数学的に決定し、乳児の AI と授乳婦の付加量に反映させる事が妥当と判断した。さらに、EAR から RDA を算定するための係数に関して鉄との整合性を図った。

マンガンについては、日本人集団を対象にした近年の摂取量調査の数値に基づいて AI を設定する事が妥当と判断した。

ヨウ素については、米国の EAR を日本に適用するさいに、体格差と摂取源の違いに配慮する必要があると判断した。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

・吉田宗弘：食品中のセレンの分子種と栄養有効性. 第 40 回日本微量栄養素学会学術集会, 2023 年 6 月 24 日 (京都).

・吉田宗弘：微量元素の過剰摂取. 第 45 回日本臨床栄養学会総会, 2023 年 11 月 11 日 (大阪).

・吉田宗弘：亜鉛過剰障害と亜鉛中毒. 第 1 回日本亜鉛栄養治療研究会 関東甲信越支部会学術講演会, 2024 年 1 月 27 日 (web 開催).

#### G. 知的所有権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

#### H. 参考文献

1) 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, 5113. <https://doi.org/10.3390/nu15245113>

2) Asakura K, Sasaki S, Murakami K, et al. Iron intake does not significantly correlate with iron deficiency among young Japanese women: a cross-sectional study. *Public Health Nutr* 2008; 12: 1373-83.

3) Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev* 2013; 93: 1721-41.

4) Aggett PJ. Iron. In: Marriott BP, Birt DF, Stallings VA, Yates AA, ed. *Present knowledge in nutrition* 11th ed. Academic Press is an imprint of Elsevier, London, 2020: 375-92.

5) Björn-Rasmussen E, Hallberg L, Isaksson B, et al. Food iron absorption in man. Applications of the two-pool extrinsic tag method to measure heme and nonheme iron absorption from the whole diet. *J Clin Invest* 1974; 53 :247-55.

6) Dainty JR, Berry R, Lynch SR, et al. Estimation of dietary iron bioavailability from food iron intake and iron status. *PLoS ONE* 2014; 9: e111824.

7) European Food Safety Authority. Scientific opinion on dietary reference values for iron.

- EFSA Journal 2015; 13(10): 4254.  
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2015.4254>
- 8) 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、2015: 22-26.
- 9) Yokoi K. Numerical methods for estimating iron requirements from population data. *Biol Trace Elem Res* 2003; 95: 155-72.
- 10) 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: 666-74.
- 11) 田渕康子、吉留厚子、伴信彦、他. 現代女性の月経血量及び月経随伴症状に関する研究. *看護研究* 2014; 47: 248-55
- 12) 茅島江子、前原澄子、清水清、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: 193-203.
- 13) 大坂学、東原正明. 血液比重. *日本臨牀* 2010; 68 (増刊号1) : 614-8.
- 14) 鈴木隆浩. 鉄過剰症の病態と治療. *日本内科学会雑誌* 2022; 111: 2305-10.
- 15) Miyanishi K, Tanaka S, Sakamoto H, et al. The role of iron in hepatic inflammation and hepatocellular carcinoma. *Free Radical Biol Med* 2019; 133: 200-5.
- 16) Pietrangelo A. Iron and the liver. *Liver Int.* 2016; 36 (Suppl. S1): 116-23 .
- 17) 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. doi: 10.1007/s00018-022-04239-9.
- 18) Fairbanks VF. Iron in medicine and nutrition. In : Shils ME, Olson JA, Shine M, et al., eds. *Modern nutrition in health and disease*, 9th edition. Williams & Wilkins, Baltimore, 1999: 193-221.
- 19) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Iron. In: Institute of Medicine, ed. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. National Academy Press. Washington D. C., 2001: 290-393.
- 20) 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: 23-30.
- 21) 吉田宗弘、山川裕久、西村直恭. 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: 190-8.
- 22) Idjradinata P, Watkins WE, Pollitt E. Adverse effect of iron supplementation on weight gain of iron-replete young children. *Lancet* 1994; 343: 1252-4.
- 23) 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
- 24) 高後裕. 鉄代謝と鉄過剰. *日本内科学会雑誌* 2011; 100: 2412-24
- 25) Georgieff MK, Krebs NF, Cusick SE. The benefits and risks of iron supplementation in pregnancy and childhood. *Annu Rev Nutr.* 2019; 39: 121-46.
- 26) Fung E, Ritchie LD, Woodhouse LR, et al. Zinc absorption during pregnancy and lactation: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 80-8.
- 27) O'Brien KO, Zavaleta N, Caulfield LE, et

- al. Prenatal iron supplements impair zinc absorption in pregnant Peruvian women. *J Nutr* 2000; 130: 2251-5.
- 28) 渡辺優奈, 善方裕美, 石田裕美, 他. 妊婦の鉄摂取量と鉄栄養状態の縦断的検討. *栄養学雑誌* 2013; 71(Supplement 1): S26-38.
- 29) 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: 373-80.
- 30) 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.
- 31) 吉田香, 伊藤志保里, 清水陽子, 他. ミネラル及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: 44-8.
- 32) 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; 3:123-8.
- 33) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Zinc. In: Institute of Medicine, ed. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. National Academies Press, Washington, D. C., 2001: 442-501.
- 34) 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: 272-7.
- 35) Yamawaki N, Yamada M, Kan-no T, et al. Macronutrient, mineral and trace element composition of breast milk from Japanese women. *J Trace Elem Med Biol* 2005; 19: 171-81.
- 36) Higashi A, Ikeda T, Uehara I, Matsuda I. Zinc and copper contents in breast milk of Japanese women. *Tohoku J Exp Med* 1982; 137: 41-7.
- 37) Ohtake M, Tamura T. Changes in zinc and copper concentrations in breast milk and blood of Japanese women during lactation, *J Nutr Sci Vitaminol* 1993; 39:189-200.
- 38) Rios-Leyvrazl M, Yao Q. Calcium, zinc, and vitamin D in breast milk: a systematic review and meta-analysis. *Int Breastfeed J* 2023; 18: 27 <https://doi.org/10.1186/s13006-023-00564-2>
- 39) Sian L, Krebs NF, Westcott JE, et al. Zinc homeostasis during lactation in a population with a low zinc intake. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 99-103.
- 40) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Appendix C: Dietary intake data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. In: Institute of Medicine, ed. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. National Academies Press, Washington D. C., 2001: 594-643.
- 41) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Manganese. In: Institute of Medicine, ed. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. National Academies Press, Washington D. C., 2001: 394-419.
- 42) Vige M, Yokoyama K, Ohtani K, et al. Increase in blood manganese induces gestational hypertension during pregnancy.

Hypertens Pregnancy 2013; 32: 214-24.

43) 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: 633-47.

44) 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: 117-26.

45) Katagiri R, Asakura K, Sasaki S, et al. Estimation of habitual iodine intake in Japanese adults using 16 d diet records over four seasons with a newly developed food composition database for iodine. *Br J Nutr* 2015; 114: 624-34.

46) 吉田宗弘、永松秀麻. 削り昆布摂取後の尿中ヨウ素排泄量. *微量栄養素研究* 2018; 35: 83-6.

47) 吉田宗弘, 森田凌世, 佐藤巧実. 食用海藻に含まれるヨウ素の分子種の同定. *微量栄養素研究* 2022; 39: 8-12.

48) Fisher DA, Oddie TH. Thyroid iodine content and turnover in euthyroid subjects: validity of estimation of thyroid iodine accumulation from short-term clearance studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29: 721-7.

49) Zimmermann MB, Ito Y, Hess SY, et al. High thyroid volume in children with excess dietary iodine intake. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 840-4.

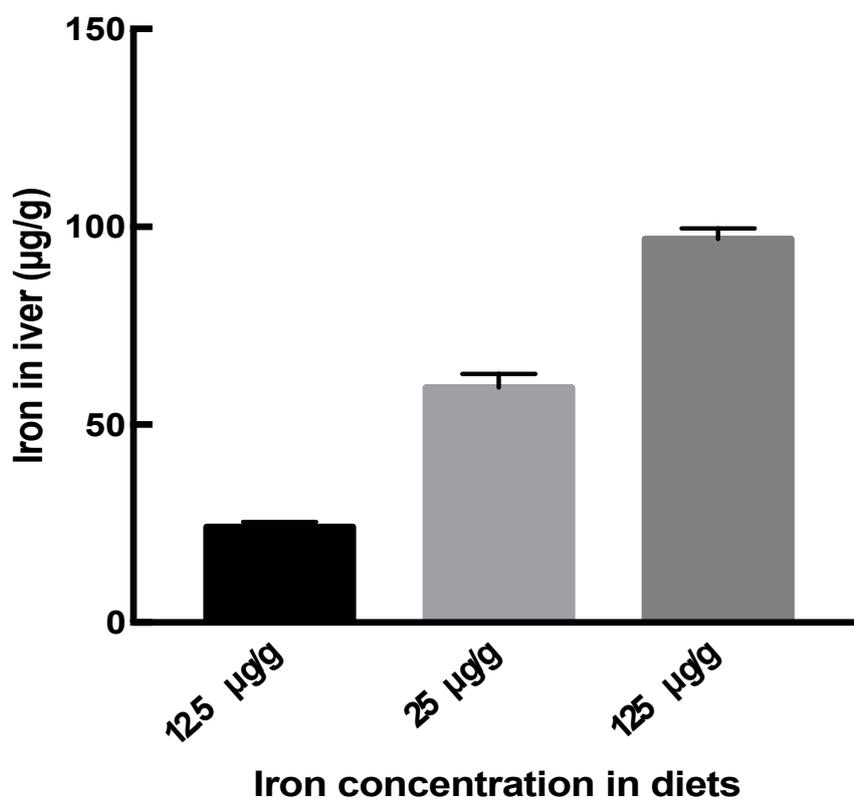


図1 鉄濃度の異なる飼料を4週間摂取した成長期ラットの肝臓中铁濃度  
箱の高さと棒の長さは平均値と標準誤差を示す（吉田宗弘他，未発表データ）。

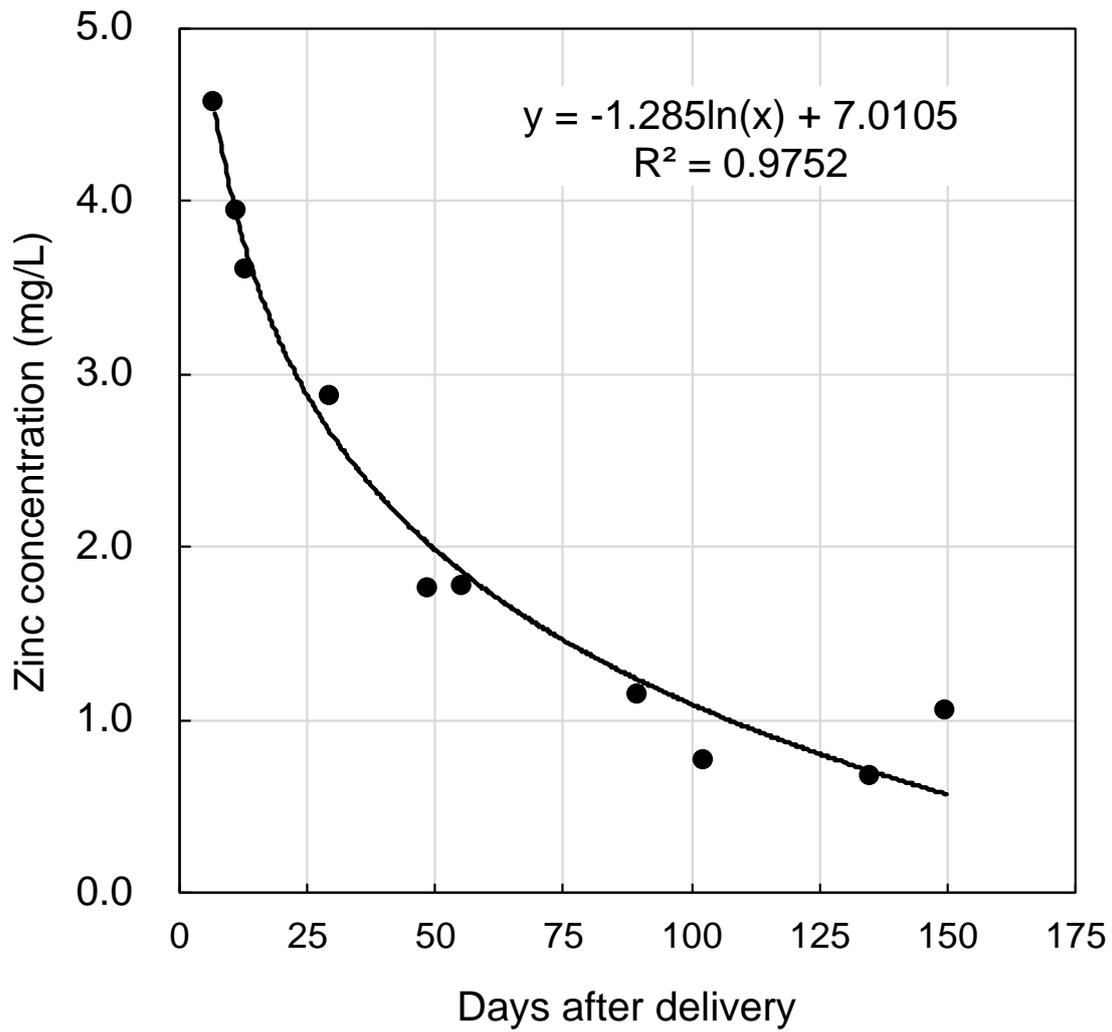


図2 日本人の母乳中亜鉛濃度と分娩後日数との関連

文献 35～37 に記載されている数値を使用した。分娩後日数が期間で示されている場合は期間の中間日を用いた。

