

B. 鉄

目次（鉄）

要約	111
I. 評価対象物質の概要.....	112
1. 起源・用途	112
2. 化学名、元素記号、原子量.....	112
3. 物理化学的性状	112
4. 生産量及び輸用量.....	113
5. 分析方法	117
6. 検出状況	118
(1) 日本	118
(2) 海外	122
7. 暴露状況	126
8. 現行規制等	130
(1) 法令の規制値等.....	130
(2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値.....	130
(3) 耐容上限摂取量（UL）等	131
9. 受容性（Acceptability）について.....	132
(1) 味	133
(2) 臭気.....	133
(3) 色度.....	133
(4) 濁度.....	134
(5) 外観.....	134
(6) 温度.....	134
10. パック飲料水について.....	134
II. 安全性に係る知見の概要.....	136
1. 毒性に関する科学的知見.....	136
(1) 体内動態	136
(2) 疫学調査（ヒトへの影響）	148
(3) 実験動物等に対する影響.....	176
2. 国際機関等の評価.....	188
(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）	188
(2) WHO 飲料水水質ガイドライン	189
(3) コーデックス委員会（CODEX）	191

(4) 欧州食品安全機関 (EFSA)	191
(5) 米国環境保護庁 (EPA)	192
(6) 米国医学研究所 (IOM)	193
(7) 米国学術研究会議 (NRC)	193
(8) 米国医師協会 (AMA)	194
(9) 米國小児科学会乳幼児栄養専門委員会 (AAP)	194
(10) 英国食品基準庁 (FSA)	194
(11) 英国食品と栄養政策に関する医学系委員会 (COMA)	195
略号	196
<参照>	197

要約

鉄はほとんどの生物にとって必須元素であり、ヒト生体内においてはヘモグロビンと結合して酸素の運搬を行うなど主に金属酵素として機能しており、生命維持の中心的役割を担っている。鉄は生体内においては機能鉄と貯蔵鉄に分類される。機能鉄は酸素運搬機能、酵素機能を担い通常総鉄量の約 70% を占めている。貯蔵鉄は貯蔵や輸送を担っており、通常総鉄量の約 30% を占める。食物から摂取したヘム鉄は十二指腸、空腸上部でそのまま吸収されるが、非ヘム鉄は可溶化された後に吸収可能となる。腸粘膜における吸収率は、主に体内の貯蔵鉄量により調節される。

鉄の体内動態は、健康な成人男性では 1 日に約 1 mg が吸収され、約 1 mg が排泄されるといったほぼ閉鎖的回路で形成される。健康なヒトにおいては、体内の鉄量が増加すると吸収効率が低下するため過剰障害は起こりにくく、したがって過剰障害についての研究や報告は少ないのが現状である。しかし、ヒトは鉄を過剰に摂取した場合に能動的に排泄する機能を持っていないため急性毒性を起こす危険性もあり、また長期的に鉄が蓄積したことによる致命的な弊害を引き起こすこともある。そのため、日本人の食事摂取基準において年齢、性別による耐容上限摂取量 (UL) が下記に示す PMTDI を基に設定されている。

急性毒性としては、治療用鉄剤などを過剰に摂取すると、便秘、胃腸障害、鉄沈着等が起こるといった報告がある。また、幼児が鉄剤等を誤飲することによって吐き気、下痢、白血球増加、昏睡等の症状が現れ、早期治療が行われなかった場合は致命的となる。慢性毒性については、健康なヒトが通常の食事によって慢性的な鉄過負荷に陥ることはなく、鉄吸収が増加するような遺伝性疾患、頻繁な輸血が必要となる疾患、アルコール摂取に伴う鉄過剰食の摂取などにより引き起こされる。鉄は酸化促進作用を持つ事が知られており、鉄と発がん性との関連性についての調査が多く行われているが、鉄摂取により発がんリスクが上昇すると示唆するデータは統計的に有意でなく、明白な結果は得られていない。また、鉄摂取と心血管疾患との関連性についての調査では、リスク上昇を示唆するデータもあるが明確な証拠は得られていない。遺伝毒性については、*in vitro* 試験において陽性を示す報告や、鉄がヒト結腸細胞に吸収され酸化により DNA 損傷に関与するという報告もある。

AMA (1972) は鉄摂取により女性では鉄バランスが改善するが、男性では鉄の過剰摂取のリスクが上昇するとし、現段階では鉄過剰摂取のリスクについての有効な情報はないが、女性の鉄補給量 20 mg/日に基づき、成人男性には食事性鉄摂取 50 mg/日が適用できるとしている。JECFA は AMA の見解を基に、成人男性の暫定最大耐容一日摂取量 (PMTDI) を、標準体重を 60 kg として 0.8 mg/kg 体重と設定している。WHO 飲料水水質ガイドラインでは、JECFA が設定した PMTDI の 10% を飲料水に割り当てると約 2 mg/L が得られるが、通常鉄濃度が 0.3 mg/L を超えると飲料水の味や外観に影響が出るとしている。また、IOM では、胃腸への影響に基づき総鉄の耐容上限摂取量 (UL) を 45 mg/日/人 (19 歳以上の成人) としている。

I. 評価対象物質の概要

1. 起源・用途

Handbook on the Toxicology of Metals によると、鉄は地殻中に4番目に多く存在する金属であり、最も多く存在する遷移金属で、容易に原子価が変化し酸素と複合体を形成する。

(Handbook on the Toxicology of Metals 2014)

また、WHO (2003) では鉄の起源及び用途を次のように解説している。鉄は、自然界においては主に鉄イオン Fe^{2+} 、 Fe^{3+} として存在している。嫌気性の地下水においては、鉄イオン Fe^{2+} (第一鉄) が溶解した状態で含まれていることがある。

鉄は、建築用材料として特に飲料水パイプとして使用されている。鉄酸化物は、塗料やプラスチックの顔料として使用される。他の鉄化合物は、食品の着色や人の鉄欠乏症の治療に使われる。また、様々な鉄塩は水処理において凝集剤として使用される。

鉄はヒトの必須栄養素である。一日の推定最小一日必要量 (Estimates of the minimum daily requirement) は、年齢、性別、身体状態、及び生物学的利用能によるが、約 10~50 mg/日の範囲である (FAO/WHO 1988)。

(WHO 2003)

鉄は自然水に多く含まれ、鉱山排水、工場排水などの混入、あるいは鉄管に由来することもあり、水中では種々の存在形態をとる。

(厚生労働省水質基準根拠資料 2003)

2. 化学名、元素記号、原子量

IUPAC

和名：鉄

英名：iron

CAS No. : 7439-89-6

原子量：55.845

3. 物理化学的性状

鉄には様々な化学形態があるが、主なものの物理化学的性状を表 B-1 に示す。

表 B-1 鉄及び鉄化合物の物理化学的性状

名称	鉄	酸化鉄 (II)	酸化鉄 (III) (酸化第 二鉄)	塩化鉄 (III) (塩化第 二鉄)	硫酸鉄 (III) (硫酸第 二鉄)	フマル酸 第一鉄	グルコン酸 第一鉄
CAS No.	7439-89-6	1345-25-1	1309-37-1	7705-08-0	7720-78-7	141-01-5	299-29-6
分子式	Fe	FeO	Fe ₂ O ₃	FeCl ₃	FeO ₄ S	C ₄ H ₂ FeO ₄	C ₁₂ H ₂₂ FeO ₁₄
分子量	55.845	71.84	159.7	162.22	151.94	169.9	446.14
物理的性状	銀白色の 固体	黒色の固 体	赤茶色の 固体	黒褐色六 方晶系結 晶		茶～赤茶 色の粉末	淡い灰色固 体
沸点 (°C)	2,750°C	3,414°C		351°C			
融点 (°C)	1,535°C	1,370°C	1,565°C (1,538°C と記載し ているも のもある)	306°C		>280°C	
密度 (g/cm ³)	7.874	5.7	5.24				
水溶解度 (g/L)	溶けない		溶けない	可溶			
比重 (水 = 1)	7.86		5.1～5.2	2.804		2.435	

(厚生労働省 2003、ケミカルブック 2008)

4. 生産量及び輸出货量

ミネラルウォーターの国内生産量（日本ミネラルウォーター協会 2013）を表に示し、年次推移を図にした。ミネラルウォーターの国内生産は 1990 年から増加し、特に 2010 年から大きく伸びている。また、ミネラルウォーターの輸入は 1991 年から 2006 年まで徐々に増加したが、その後は増減を繰り返し全体として横ばいである（表 B-2、図 B-1）。

ミネラルウォーターの一人当たりの消費量（日本ミネラルウォーター協会 2013）は、1997 年から 2013 年まで継続して増加している（表 B-3）。

ミネラルウォーター中の鉄含有量についてのデータは、国内消費量出荷量の上位 9 銘柄についてはいずれも入手できなかった（表 B-4、表 B-5）。

表 B-2 ミネラルウォーター類の国内生産と輸入の推移

年	国内生産		輸入		シェア (%)	合計	
	数量 (KL)	前年比 (%)	数量 (KL)	前年比 (%)		数量 (KL)	前年比 (%)
1982	87,000	-	163	-	0.2	87,163	-
1983	89,000	102.3	1,036	635.6	1.2	90,036	103.3
1984	91,000	102.2	1,396	134.7	1.5	92,396	102.6
1985	83,000	91.2	1,072	76.8	1.3	84,072	91
1986	81,000	97.6	1,179	110	1.4	82,179	97.7
1987	86,000	106.2	3,547	300.8	4	89,547	109
1988	95,000	110.5	9,091	256.3	8.7	104,091	116.2
1989	101,000	106.3	16,279	179.1	13.9	117,279	112.7
1990	150,000	148.5	25,348	155.7	14.5	175,348	149.5
1991	244,000	162.7	34,686	136.8	12.4	278,686	158.9
1992	300,000	123	45,594	131.4	13.2	345,594	124
1993	346,400	115.5	68,430	150.1	16.5	414,830	120
1994	412,300	119	146,821	214.6	26.3	559,121	134.8
1995	452,200	109.7	198,713	135.3	30.5	650,913	116.4
1996	485,900	107.5	144,721	72.8	22.9	630,621	96.9
1997	645,900	132.9	148,605	102.7	18.7	794,505	126
1998	714,600	110.6	159,127	107.1	18.2	873,727	110
1999	956,400	133.8	175,582	110.3	15.5	1,131,982	129.6
2000	894,300	93.5	195,334	111.2	17.9	1,089,634	96.3
2001	1,021,200	114.2	226,061	115.7	18.1	1,247,261	114.5
2002	1,075,500	105.3	264,078	116.8	19.7	1,339,578	107.4
2003	1,132,500	105.3	331,575	125.6	22.6	1,464,075	109.3
2004	1,295,855	114.4	330,671	99.7	20.3	1,626,526	111.1
2005	1,427,099	110.1	406,925	123.1	22.2	1,834,024	112.8
2006	1,800,850	126.2	552,591	135.8	23.5	2,353,441	128.3
2007	1,924,258	106.9	580,809	105.1	23.2	2,505,067	106.4
2008	2,015,614	104.7	499,676	86	19.9	2,515,290	100.4
2009	2,089,231	103.7	418,971	83.8	16.7	2,508,202	99.7
2010	2,098,950	100.5	418,975	100	16.6	2,517,925	100.4
2011	2,582,632	123	589,575	140.7	18.6	3,172,207	126
2012	2,788,030	108	353,084	59.9	11.2	3,141,114	99
2013	2,865,305	102.8	389,950	110.4	12	3,255,255	103.6

輸入資料・・・財務省関税局 日本貿易統計

2002 年国産生産量データ修正：▲35,000 KL (重複計上のため)

(日本ミネラルウォーター協会 2014)

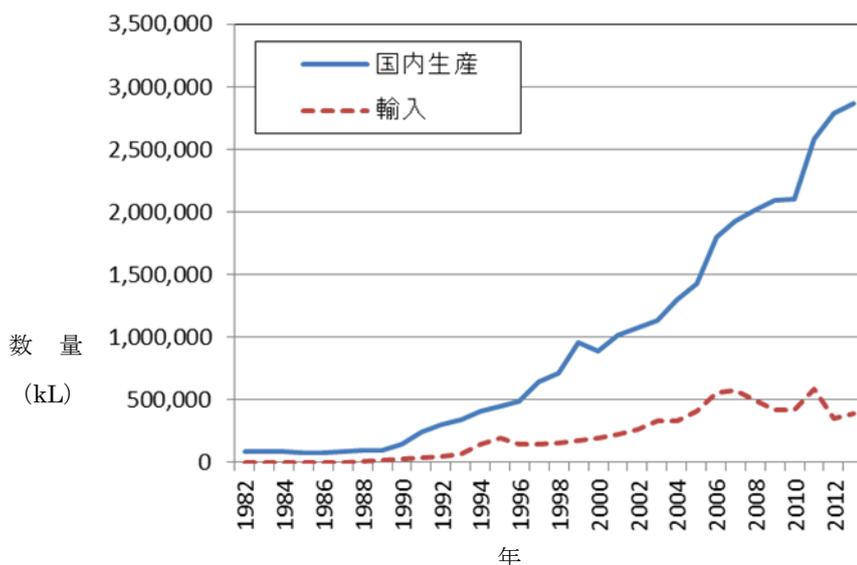


図 B-1 ミネラルウォーターの国内生産及び輸出の推移

(ミネラルウォーター協会 2014 を基に作成)

表 B-3 ミネラルウォーターの一人当たり消費量の推移

(単位：L/年・人)

年	日本	アメリカ	カナダ	イギリス	ドイツ	フランス	イタリア	ベルギー	スイス	スペイン
1997	6.3	41.7	14.9	—	89.2	115.3	154.5	112.5	87.7	90.1
1998	6.9	45.5	15.8	12.8	82.6	120.1	158.1	113.7	93.2	98.7
1999	8.9	49.9	17.4	15.4	89	129.5	159	120.7	93.2	110
2000	8.6	53.1	20.2	17.1	87.6	134.8	168	118.7	96	119.8
2001	9.8	57.3	23.5	19.2	92.9	140.9	173	124.3	99.6	129.8
2002	10.5	62.2	30.3	21.3	96.4	144.7	177.9	128	104.6	138.9
2003	11.5	67.8	37.5	25.3	107.9	152.9	188.6	139.2	120.9	152.3
2004	12.7	75.2	42.3	27	108.9	144.6	179.6	135.6	113.5	151.9
2005	14.4	84.4	48.7	27.5	113.1	140.3	180.6	137.1	117.5	156.9
2006	18.4	92.6	54.8	29.6	119	137.6	182.8	142.1	112.8	162.2
2007	19.6	98.8	59.1	30.6	118	133	175.9	139	112.1	163.3
2008	19.7	102.2	62.2	29.9	117	128.2	175.3	137.6	108.7	158.4
2009	19.7	100.6	61.8	29.4	116.4	126.7	175.5	133.7	105.9	150.6
2010	19.8	100	62.1	29.1	116	129.8	174.5	132.1	103.4	147.5
2011	24.8	98.9	62.2	29.5	119.4	129.3	173	132.4	103.4	146.8
2012	24.6	102.4	62.7	30	119.8	132.4	174	131.7	102.7	144.4
2013	25.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-

【注】・参考資料 ユーロモニター・インターナショナル

- ・表中の“—”はデータなし
- ・日本の人口は 1993 年より総務省統計局の推計を使用 (2013. 9. 1 現在 1 億 2,726.3 万人)
- ・2002 年日本データ修正：▲0.3L (国内生産数量一部重複計上のため)
- ・2013 年 8 月にデータを見直し 1997 年より掲載することに変更

(日本ミネラルウォーター協会 2014)

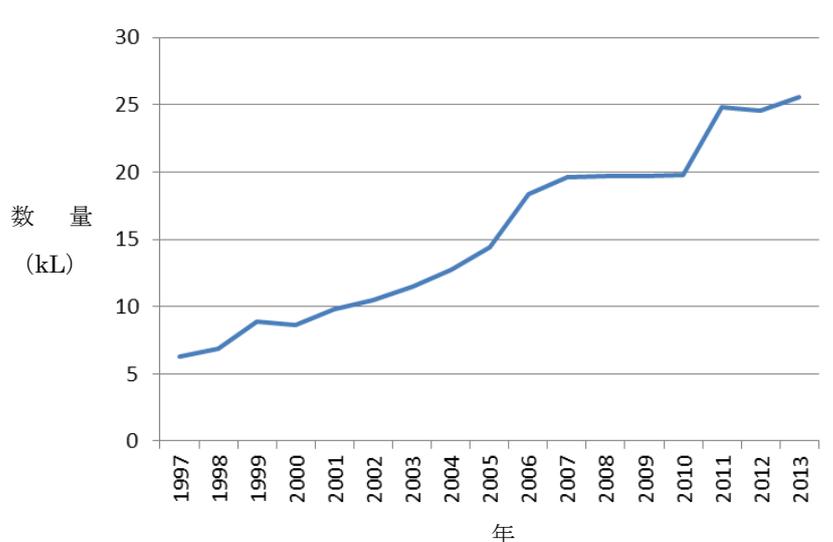


図 B-2 ミネラルウォーターの1人当り消費量の推移

(日本ミネラルウォーター協会 2014 を基に作成)

ミネラルウォーターの国内消費量出荷量 (2013 年) の上位 9 銘柄を表 B-4 に示した。

表 B-4 ミネラルウォーターの出荷量 (2013 年)

順位	銘柄	社名	出荷量 (万ケース)	シェア (%)
1	天然水シリーズ	サントリー	7477	27.6
2	いろはす	日本コカコーラ	3220	11.9
3	アルカリイオンの水	キリンビバレッジ	2267	8.4
4	おいしい水シリーズ	アサヒ飲料	2172	8
5	森の水だより、	日本コカコーラ	1930	7.1
6	ボルヴィック	キリンビバレッジ	775	2.9
7	クリスタルガイザー	大塚食品	582	2.1
8	エビアン	伊藤園、伊藤忠	448	1.7
9	富士山のバナジウム天然水	アサヒ飲料	129	0.48

(飲料総研 2014)

表 B-5 ミネラルウォーター中の成分の含有量と一人当たり摂取量（2013 年）

順位	銘柄	含有量 ^b (mg/100 mL)				年間総消費量 ^c (トン)		一人当たり ^d 消費量 (mg/年)	
		亜鉛	鉄	カルシウム	マグネシウム	カルシウム	マグネシウム	カルシウム	マグネシウム
1	天然水シリーズ ^a	ND	ND	1.1	0.42	9.87	3.77	77.8	29.7
2	いろはす ^a	ND	ND	0.9	0.32	3.48	1.24	27.4	9.7
3	アルカリイオンの水	ND	ND	1.3	0.64	3.53	1.74	28.0	13.8
4	おいしい水シリーズ ^a	ND	ND	0.75	0.46	1.96	1.2	15.4	9.4
5	森の水だより ^a	ND	ND	0.84	0.34	1.95	0.79	15.3	5.2
6	ボルヴィック	ND	ND	0.9	0.32	0.84	0.3	6.7	2.4
7	クリスタルガイザー	ND	ND	0.64	0.54	0.45	0.38	3.4	2.9
8	エビアン	ND	ND	8.0	2.60	0.43	1.4	34.8	11.3
9	富士山のバナジウム天然水	ND	ND	0.75	0.26	0.098	0.04	0.92	0.32

^a：採取地が複数ある銘柄の含有量は平均値とした、ND：検出限界以下

^b：亜鉛の含有量はウェブ情報又は商品の成分表示から得た。

^c：年間総消費量は、含有量及び各銘柄の出荷量（表 A-4）を基に算出した。

^d：一人当たり消費量は、ミネラルウォーターの一人当たり消費量（表 A-3）及び各銘柄のシェア（%）を基に算出した。

5. 分析方法

鉄の分析方法は、「水道基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法（平成 15 年厚生労働省告示第 261 号）」で定められている。本告示では、鉄はフレイムレス—原子吸光光度計による一斉分析法、フレイム—原子吸光光度計による一斉分析法、誘導結合プラズマ発光分光分析装置（ICP-AES）による一斉分析法、誘導結合プラズマ—質量分析装置（ICP-MS）による一斉分析法で分析することとされている。

フレイムレス—原子吸光光度計では、波長 248.3 nm の吸光度で測定する（濃度範囲 0.01～1 mg/L）。フレイム—原子吸光光度計では、波長 248.3 nm の吸光度で測定する（濃度範囲 0.01～0.1 mg/L、ただし 10 倍濃縮が必要）。また、誘導結合プラズマ発光分光分析装置（ICP-AES）では、波長 259.940、238.204 で発光強度を測定する（濃度範囲 0.001～0.1）。誘導結合プラズマ—質量分析装置（ICP-MS）では、質量数 54、56 のイオン強度を測定する（濃度範囲 0.001～0.3）。

（厚生労働省 2003）

6. 検出状況

(1) 日本

平成 24 年度水道水質データベース（(公社) 日本水道協会）における水道水の原水及び浄水の「鉄及びその化合物⁶」の検出状況（最高値）の各観測地点における最高値を、それぞれ表 B-6 及び表 B-7 に示した。水道法水質基準値（0.3 mg/L）を超過した箇所は、原水においては 5,388 か所中 685 か所、浄水においては 5,689 か所中 3 か所であった。また、現行の清涼飲料水の原水（その他の清涼飲料水）の製造基準（1 mg/L）を超過した地点は、原水及び浄水共に存在しなかった。

表 B-6 水道水（原水）における最高値（日本水道協会 2012a）

水源種別	測定地点数	度数分布表 (mg/L)										
		~0.03	~0.05	~0.10	~0.15	~0.20	~0.30	~0.40	~0.60	~0.80	~1.00	1.01~
全体	5,388	3,538	230	343	222	155	215	117	152	89	66	261
表流水	1,096	291	81	127	101	73	95	57	75	41	35	120
ダム湖沼	282	25	9	44	28	29	36	22	26	18	9	36
地下水	3,107	2,477	115	135	69	39	62	28	43	25	19	95
その他	865	726	23	30	23	12	21	9	6	3	2	10

表 B-7 水道水（浄水（給水栓等））における最高値（日本水道協会 2012b）

水源種別	測定地点数	度数分布表 (mg/L)										
		~0.03	~0.06	~0.09	~0.12	~0.15	~0.18	~0.21	~0.24	~0.27	~0.30	0.31~
全体	5,689	5,273	267	76	38	10	11	6	3	0	2	3
表流水	1,078	984	62	17	5	4	2	2	1	0	1	0
ダム湖沼	278	257	14	6	0	0	0	0	0	0	0	1
地下水	2,938	2,721	137	37	26	3	7	3	2	0	0	2
その他	1,372	1,290	53	15	7	3	2	1	0	0	1	0

厚生労働省水質基準根拠資料では、1994～2000 年の原水及び浄水中の鉄濃度の基準値超過状況について表 B-8 のように取りまとめている。

⁶ 鉄の検出は「水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法（平成 15 年厚生労働省告示第 261 号）」に則し、有機態と無機態を酸分解して無機態とし、それらを総鉄として測定しているため、化合物の種類は特定できない。

表 B-8 鉄濃度の基準値超過状況

	合計	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000年
原水	6,585/37,068	882/4,746	953/5,238	917/5,262	971/5,493	1,002/5,534	978/5,573	882/5,222
浄水	87/38,558	24/5,203	13/5,435	12/5,406	12/5,628	8/5,623	13/5,723	5/5,540

注) 合計の欄の測定地点数は7年間の延べ地点数である。

基準値の超過理由は、地質由来の場合又は配管内からの溶出によるものであり、前者は前塩素使用による鉄の酸化処理による除去、後者は洗管により対応していると記されている。

(厚生労働省水質基準根拠資料 2003)

市販されているミネラルウォーター中に含まれる鉄の量の例として、インターネットに公開されている販売会社のホームページから入手したデータは、30 µg/Lであった(表 B-9)。

表 B-9 ミネラルウォーター中の鉄の含有量

銘柄	鉄含有量
ウォーターワン (株式会社日弘ヒーティング)	30 µg/L
富士山麓の銘水 バナジウム天然水 (タブロス株式会社)	30 µg/L

食品中の鉄濃度

日本における食品中の鉄濃度について、日本食品標準成分表(文部科学省 2010)から主な食品中鉄濃度の抜粋を表 B-10 及び B-11 に示す。通常、生で食べる食品以外については調理後(炊き、ゆで、焼き等)の可食部 100 g 当たりの鉄濃度である。鉄はほとんどの食品中に含まれる。

(文部科学省 2010)

表 B-10 食品中の鉄濃度

食品群	食品名	鉄濃度 (mg Fe/可食部 100g)	備考 (調理方法等)
穀類	精白米	0.1	炊き
	食パン	0.6	
	そば	0.8	ゆで
いも及び澱粉類	さつまいも (塊根)	0.7	焼き
	じゃがいも (塊茎)	0.4	水煮
豆類	大豆 (全粒)	2.0	ゆで
種実類	アーモンド	4.7	乾燥
野菜類	レタス	0.3	生
	大豆もやし	0.4	ゆで
	ほうれんそう (葉)	0.9	ゆで
	なす (果実)	0.3	ゆで
	ごぼう (根)	0.7	ゆで
	キャベツ (結球葉)	0.3	生
	日本がけ (果実)	0.6	ゆで
果実類	バナナ	0.3	生
	ぶどう	0.1	生
きのこ類	生しいたけ	0.3	ゆで
藻類	あおのり	74.8	素干し
	ひじき	55.0	ほしひじき
魚介類	まあじ (開き干し)	0.9	焼き
	まいわし	2.1	焼き
	うなぎ	0.8	蒲焼き
	まぐる缶詰	0.5	油漬け、フレーク、ライト
	カキ	1.9	生
	ほたて貝	2.2	生
肉類	牛肉 (もも、赤肉)	2.7	生
	豚肉 (ロース、脂身付)	0.4	焼き
	ボンレスハム	0.7	
	鶏肉 (もも、皮付き)	1.0	焼き
卵類	鶏卵 (全卵)	1.8	生
乳類	生乳	0.1	ジャージー種
	プロセスチーズ	0.3	
菓子類	蒸しまんじゅう	1.1	
	ミルクチョコレート	2.4	
	ポテトチップス	1.7	
調味料及び香辛料	こいくち醤油	1.7	
	ケチャップ	0.7	

(文部科学省 2010)

表 B-11 食品のうち、嗜好飲料類中の鉄濃度

	鉄 (mg /可食部 100g)	備考
<茶 類> (緑 茶 類)		
玉露		
－茶	10.0	
－浸 出 液	0.2	茶 10 g
－抹 茶	17.0	
せん茶		
－茶	20.0	
－浸 出 液	0.2	茶 10 g
かまいり茶		
－浸 出 液	Tr	茶 10 g
番茶		
－浸 出 液	0.2	茶 15 g
ほうじ茶		
－浸 出 液	Tr	茶 15 g
玄米茶		
－浸 出 液	Tr	茶 15 g
(発 酵 茶 類)		
ウーロン茶		
－浸 出 液	Tr	茶 15 g
紅茶		
－茶	17.0	
－浸 出 液	0	茶 5 g
<コーヒー・ココア類>		
コーヒー		
－浸 出 液	Tr	コーヒー粉末 10 g
－インスタントコーヒー	3.0	
－コーヒー飲料	0.1	
ココア		
－ピュアココア	14.0	
－ミルクココア	2.9	
<そ の 他>		
－甘 酒	0.1	
－昆 布 茶	1.9	
(炭酸飲料類)		
－果実色飲料	Tr	
－コ ー ラ	Tr	
－サイダー	Tr	
麦 茶		
－浸 出 液	Tr	麦茶 50 g

Tr (トレース) : 含まれているが最小記載量に達していないことを示す。

(文部科学省 2010)

(2) 海外

2005年から2013年に学術雑誌に公表された河川、湖沼、地下水又は水道水中の鉄濃度に関する論文報から、水中鉄レベルについて記載されているものを抽出した。河川及び湖沼については、底質や環境生物への蓄積量を調べたものが多かったが、これらは調査の対象外とした。

中国の黄河支流の渭水 (Wei river) の河川水 34 サンプル中の亜鉛、セレン、ホウ素、バリウム、鉄、マンガン、モリブデン、ニッケル及びバナジウム濃度を測定した。鉄の濃度は、WHOの飲料水ガイドライン値 (0.4 mg/L) より低く、最高値は 0.137 mg/L で最低値は検出限界以下、平均値は 0.011 mg/L であったこれらの微量金属の成分間の関連性及び地形の特徴についての階層的クラスター分析は、全ての採取地点の微量金属の発生源が同じであることを示唆した。主成分分析により計算した各金属の相対的負荷量パターン (patterns of relative loadings) に基づくと、それらの発生源は自然の地形、肥料製造及び近くの工場からの排出と関連していた。

(Li et al. 2013)

ナイジェリアデルタの Ughoton 水路の水の汚染程度及び物理化学的性状を調査し、この水路のエコシステム及び水質に与える影響を調べた。油井から 50、100、250 及び 500 m 下流の表層水中の鉄、マンガン、亜鉛、カルシウム、クロム、カドミウム、ニッケル及び鉛濃度を測定した。これらの濃度はナイジェリア環境規制当局 (NESREA、The National Environmental Standards and Regulations Enforcement Agency) の 2007 年許容限界の推奨基準 (Recommended standard permissible limit) より低かった。鉄濃度は、油井から 0、50、100、250 及び 500 m 地点でそれぞれ、 0.22 ± 0.01 、 0.34 ± 0.05 、 0.36 ± 0.01 、 0.29 ± 0.01 、 0.25 ± 0.02 $\mu\text{g/g}$ であった。しかし、炭水化物分解菌及び従属栄養細菌は高い汚染状態であった。

(Uzoekwe and Achudume 2011)

インドのマハナディ川河口の表層水中の鉄、マンガン、クロム、銅、コバルト、ニッケル、鉛及びカドミウムの動態について、モンスーン前 (夏)、モンスーン期、及びモンスーン後 (冬) の異なる 3 季節に 31 か所から採取して検討した。鉄濃度が最も高く、夏は 42.50 ~ 378.4 $\mu\text{g/L}$ (平均 154.3 $\mu\text{g/L}$)、モンスーン期は 87.40 ~ 327.5 $\mu\text{g/L}$ (平均 222.3 $\mu\text{g/L}$)、冬は 61.50 ~ 230.5 $\mu\text{g/L}$ (平均 113.5 $\mu\text{g/L}$) であった。重金属の分布様式は 2 つの大きな肥料プラント、農業排水、3 つの大きな町からの都市下水といった人為的発生源によることを示唆していた。鉄、銅及び鉛の継時的変化は農業排水との関連でモンスーンの季節に高値を示した。ニッケル、鉛及びカドミウム濃度はいくつかの汚染地域で表層水質の最大許容限度を超えており、健康リスクをもたらしている。溶存重金属である鉄、マンガン、クロム、ニッケル及び鉛は河口での混合により非保存的な行動 (non-conservative behavior) を示すが、

亜鉛、銅及びコバルトの分布は保存的 (conservative) であった。マハナディ川は総重金属として $18.216 \times 10^3 \text{t}$ をベンガル湾に運び、流域の浸食速度を計算すると、 $128.645 \text{ kg/Km}^2/\text{年}$ であった。

(Sundaray et al. 2012)

パキスタンの淡水湖であるハーンプル (Khanpur) 湖の水中カルシウム、カドミウム、コバルト、クロム、銅、鉄、カリウム、リチウム、マグネシウム、マンガン、ナトリウム、鉛、ストロンチウム及び亜鉛濃度を測定した。カルシウム、コバルト、クロム及び鉛の平均濃度はガイドライン値を有意に超えた。鉄濃度は $0.255 \pm 0.020 \text{ mg/L}$ で、WHO ガイドライン値 (3.0 mg/L) より低かった。経口及び経皮での健康リスク評価を行った。カドミウム、コバルト、クロム及び鉛のハザード比 (Hazard quotient) は1より高く、地域住民に対して悪影響を及ぼす可能性がある。主要な成分分析の結果は貯水池の金属類にはかなりの人為的関与があることを示している。

(Iqbal et al. 2012)

ナイジェリアの Benin 市の 30 カ所の都市活動用地下水中のカルシウム、マグネシウム、マンガン、カドミウム、クロム、鉛、ヒ素、鉄、亜鉛、ニッケル及び銅濃度を測定した。その濃度範囲はカルシウム ; $3.00 \pm 0.00 - 9.00 \pm 0.50 \text{ mg/L}$ 、マグネシウム ; $9.60 \pm 0.60 - 34.80 \pm 0.80 \text{ mg/L}$ 、マンガン ; $< 0.03 - 0.05 \pm 0.00 \text{ mg/L}$ 、カドミウム ; $< 0.01 \text{ mg/L}$ 、クロム ; $< 0.04 \text{ mg/L}$ 、鉛 ; $< 0.08 \text{ mg/L}$ 、ヒ素 ; $< 0.25 \text{ mg/L}$ 、鉄 ; $0.10 \pm 0.02 - 0.03 \pm 0.0 \text{ mg/L}$ 、亜鉛 ; $0.01 \pm 0.00 - 0.05 \pm 0.00 \text{ mg/L}$ 、ニッケル ; $< 0.05 \text{ mg/L}$ 、銅 ; $0.08 \pm 0.00 - 0.30 \pm 0.02 \text{ mg/L}$ であった。検出された元素は全て WHO の飲料水ガイドラインで勧告している毒性濃度を下回った。

(Ilori and Obahiagbon 2011)

ブラジルのマナウス市を流れるアマゾン川支流のネグロ川の水中のカルシウム、マグネシウム、ナトリウム、カリウム、カドミウム、銅、クロム、鉄、マンガン、鉛及び亜鉛濃度を原子吸光光度計で分析した。銅と亜鉛を除いて、大部分の溶存金属は健康省の食糧に関する最大許容限界を上回った。

(Pinto et al. 2009)

パキスタンのシンデ州ナワーブシャーの Taluka Daur の地下水中 (38 サンプル) のカドミウム、鉛、亜鉛、銅、ニッケル、鉄、コバルト及びマンガン濃度を分析した。それぞれの濃度範囲はカドミウム ; $2 - 17 \mu\text{g/L}$ 、鉛 ; $6 - 53 \mu\text{g/L}$ 、亜鉛 ; $0 - 228 \mu\text{g/L}$ 、銅 ; $0 - 99 \mu\text{g/L}$ 、ニッケル ; $13 - 90 \mu\text{g/L}$ 、鉄 ; $75 - 1355 \mu\text{g/L}$ 、コバルト ; $5 - 48 \mu\text{g/L}$ 、マンガン ; $1 - 517 \mu\text{g/L}$ であった。38 サンプル中 11 サンプルは総溶存塩量 (total dissolved salts) (500 mg/L) に基づくと飲料水として安全であったが、金属濃度の観点からヒトの飲料水として適していたのは 2 サンプ

ルのみであった。

(Majidano and Khuhawar 2009)

インドのゴア州のマンドゥビ川の河口の表層水及び低層水中亜鉛、鉄、カドミウム、コバルト及び銅濃度について、モンスーン前、モンスーン季、モンスーン後に測定した。鉄については、モンスーン前 20.95~269.65 µg/L、モンスーン期 8.8~114.55 µg/L、モンスーン後 34.10~125.45 µg/L であった。

(Singh et al. 2008)

インドのジャンムー・カシミール州のジャジャール・ナラ (Jajjar nalla) の 15 か所の水サンプルについて鉄、マンガン、銅、ニッケル、鉛及び亜鉛濃度を原子吸光光度計で測定した。鉄とマンガンは許容限界をこえており、検出された鉄濃度は 0.01~0.61 ppm の範囲 (平均 0.25 ppm) であり、BIS の飲料水の推奨濃度 (0.3 ppm) を越えている地点があった。筆者らはヒトの飲料水としては有害としている。

(Fotedar et al. 2009)

メキシコのチワワ州のサン・ペドロ川の水を 2005 年 10 月から 2006 年 8 月まで毎月 5 か所から採取して、ヒ素、ベリリウム、カルシウム、カドミウム、コバルト、銅、クロム、鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、モリブデン、ニッケル、鉛、セレン、ストロンチウム、チタン、タリウム、バナジウム及び亜鉛濃度を ICP-OES (Inductively Coupled Plasma-Optical Emission Spectrometry) で測定した。ヒ素、ベリリウム、カルシウム、カドミウム、コバルト、クロム、鉄、マンガン、ニッケル、鉛、セレン、ストロンチウム及び亜鉛についてはメキシコの基準値を超えるサンプルもあった。鉄濃度に関しては試料採取場所、採取月により異なった。最大量はある場所 (La Junta) での 1.09 mg/L であり、試料採取月に関しては 7 月に 1.8 mg/L の高い濃度が検出された。これらの値はメキシコの基準の限界値 (0.3 mg/L) を超えていた。高濃度の鉄により、タラフマラ地域の Conchos 及び San Pedro の上流に住む、80,000 人以上のタラフマラインディアンが鉄欠乏症状を示している。

(Guitierrez et al. 2008)

ギリシャのテッサリア東部の 26 か所の地下水 (飲料水) 中アルミニウム、ヒ素、リン、鉛、亜鉛、マンガン、鉄、クロム、ストロンチウム、銅、ナトリウム、臭素、塩素、ケイ素、マグネシウム、銀、ベリリウム、ビスマス、ジスプロシウム、エルビウム、ユーロピウム、金、ゲルマニウム、ホロミウム、インジウム、イリジウム、オスミウム、白金、レニウム、ロジウム、ルテニウム、ルテチウム、ハフニウム、水銀、ツリウム、ジルコニウム及びニオブ濃度を ICP-ES で測定した。鉄濃度は 10~352 µg/L であった。

(Kelepertsis et al. 2006)

インドのマディヤープ 工業地帯にはオイル精製、更紗カーバイド、さらし粉、皮革

加工、ゴムタイヤ及びチューブ、農薬、プラスチック、PVC ワイヤ、電極用黒鉛などの工場が 394 ある。これらの工場は未処理の危険な排水を Betwa and Kaliasot 川に排出しており、この地域の表層水の汚染源となっている。本試験はこの地域の排水及び表層水中のカドミウム、コバルト、クロム、鉄、マンガン、ニッケル、鉛、錫及び亜鉛濃度が高いことを示した。カドミウム、クロム、鉄、ニッケル、鉛及び錫といった成分の健康リスク評価を行うために、水の摂取量を 6 から 12 歳児及び平均寿命 (average life time) 及び全寿命 (whole life time period) の年齢の成人について調べた。次に、これらの成分に関する発がんリスクファクターを推計した。錫及び鉄で発がんリスクファクターが高く、次いで鉛、カドミウム、ニッケル及びクロムの順に高かった。

(Gupta and Peters 2005)

7. 暴露状況

日本における食品からの鉄摂取量は、厚生労働省が2012年度に実施した国民栄養調査によると、男性の平均は7.8 mg Fe/日、女性では7.0 mg Fe/日であった。表 B-12 及び表 B-13 に年齢別鉄摂取量を示す。

(厚生労働省 2012)

表 B-12 平成 24 年国民健康・栄養調査報告の年齢別鉄摂取量

(mg Fe/日・人)

年齢	男 (15,084 人)		女 (17,144 人)		男女計 (32,228 人)	
	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値
総数	7.8	7.4	7.0	6.7	7.4	7.0
1-2 歳	3.7	3.3	3.7	3.3	3.7	3.3
3-5 歳	4.6	4.4	4.3	4.2	4.4	4.3
6-7 歳	5.4	5.3	5.1	5.0	5.2	5.1
8-9 歳	6.2	6.2	5.8	5.5	6.0	5.9
10-11 歳	6.8	6.3	6.4	6.4	6.6	6.3
12-14 歳	8.0	7.8	6.8	6.5	7.4	7.1
1-6 歳	4.4	4.2	4.1	4.0	4.3	4.1
7-14 歳	7.0	6.7	6.3	6.0	6.6	6.3
15-19 歳	8.2	7.8	6.7	6.6	7.5	7.2
20-29 歳	7.3	6.9	6.5	6.2	6.9	6.5
30-39 歳	7.4	6.9	6.6	6.3	6.9	6.6
40-49 歳	7.7	7.3	6.7	6.5	7.2	6.9
50-59 歳	8.2	7.8	7.5	7.1	7.8	7.4
60-69 歳	8.8	8.4	8.1	7.8	8.5	8.0
70 歳以上	8.6	8.1	7.6	7.3	8.1	7.6
(再掲) 20 歳以上	8.1	7.7	7.3	7.0	7.7	7.3
(再掲) 75 歳以上	8.3	7.8	7.3	7.0	7.8	7.3

(注) 強化食品及び補助食品からの摂取については把握しなかった。

(厚生労働省 2012)

表 B-13 平成 25 年国民健康・栄養調査報告の年齢別鉄摂取量

(mg Fe/日・人)

年齢	男 (3,684 人)	女 (4,117 人)	男女計 (7,801 人)
	平均値	平均値	平均値
総数	7.9	7.0	7.4
1-6 歳	4.3	4.1	4.2
7-14 歳	6.9	6.3	6.6
15-19 歳	7.8	6.8	7.3
20-29 歳	7.2	6.2	6.7
30-39 歳	7.8	6.7	7.2
40-49 歳	7.5	6.3	6.9
50-59 歳	8.1	7.4	7.7
60-69 歳	8.8	8.0	8.4
70 歳以上	8.9	7.7	8.2
(再掲) 20 歳以上	8.2	7.2	7.7

(注) 強化食品及び補助食品からの摂取については把握しなかった。

(厚生労働省 2013)

厚生労働省の平成 24 年国民健康・栄養調査報告によると、日本における食品からの鉄摂取のうち、嗜好飲料類からの鉄摂取量は表 B-14 のとおりである。

(厚生労働省 2012)

表 B-14 平成 25 年国民健康・栄養調査報告の年齢別鉄摂取量

(mg Fe/日・人)

	鉄
嗜好飲料類	0.4
アルコール飲料	0.0
日本酒	0.0
ビール	0.0
洋酒・その他 ^a	0.0
その他の嗜好飲料	0.4
茶	0.4
コーヒー・ココア	0.0
その他の嗜好飲料 ^b	0.0

^a 白ワイン, 赤ワイン, ロゼ (ワイン), 紹興酒, 35 度しょうちゅう (甲類), 25 度しょうちゅう (乙類), ウイスキー, ブランデー, ウオッカ, ジン, ラム, マオタイ酒, 梅酒, 合成清酒, 薬味酒, キュラソー, スイートワイン, ペパーミント, ベルモット甘口タイプ, ベルモット辛口タイプ

^b 甘酒, 昆布茶 (粉末), 炭酸飲料果実色 (無果汁), コーラ, サイダー, 麦茶 (浸出液)

(厚生労働省 2014d)

鉄は通常の食品において過剰摂取が生じる可能性はない。サプリメントや鉄強化食品及び貧血治療用の鉄製剤の不適切な利用に伴って過剰摂取が生じる可能性がある（厚生労働省 2014）。鉄の母乳中濃度は、0.426 mg Fe/L とされている（橋本ら 2011）。

（厚生労働省 2014）

厚生労働科学研究費補助金による「水道における水質リスク評価及び管理に関する総合研究」において、2012年1月～2月の冬期調査及び同年8月～9月の夏期調査により、水道水や嗜好飲料、水を使用する活動を通じた日本人の摂水量が調べられた。調査は、日本の北海道、沖縄を含む全地域に居住する0～79歳の男女合計1,700人以上に対して、水道水（非加熱、加熱）、スープ・汁物（自宅及び外食で摂取したもの）、ボトル水（氷、非加熱、加熱水を含む）、市販飲料（市販のジュース・清涼飲料水等、牛乳類、アルコール飲料全般を含む）の平日の摂水量をインターネットアンケートにより調査した。調査の名目ごとに集計した成人の結果を表B-15に示す。著者らは、液体の全摂取量は算術平均では2L程度、95%値で3～4L程度とみることができるとし、暴露評価における現在のデフォルト値2L/日から水道水摂取量へ変更することを提起している。

（松井ら 2012）

表 B-15 夏期調査と冬期調査の摂水量の統計値

名目	中央値 (mL)		算術平均 (mL)		95%値 (mL)	
	夏	冬	夏	冬	夏	冬
(非加熱) 水道水	390	100	542	255	1,676	950
(加熱) 水道水	300	500	424	606	1,500	1,500
水道水 (非加熱・加熱)	870	800	966	860	2,170	1,800
スープ・汁物	200	200	193	264	500	600
水道水由来 (水道水由来、スープ・汁物)	1,055	1,020	1,159	1,124	2,400	2,200
ボトル水	0	0	142	77	800	500
市販飲料	540	350	635	437	2,500	1,200
液体の全摂水量 (水道水由来、 ボトル水、市販飲料)	1,798	1,530	1,936	1,638	3,570	2,900

（松井ら 2012）

主な食品からの鉄の摂取量は 10～14 mg/日である (National Food Agency of Denmark, 1990、National Research Council, 1989、WHO 2003)。また、飲料水に 0.3 mg/L の鉄が含まれている場合、約 0.6 mg/日の鉄を摂取することになる。さらに、市街地においては、空気からの鉄の摂取量は約 25 μ g である。

(WHO 2003)

インド、アリーガル市は鍵の生産が盛んな都市であるが、この地域の地下水中の微量元素 (ニッケル、亜鉛、鉄、鉛、カドミウム、コバルト、銅及びマンガン) 濃度を原子吸光分光光度計 (フレイム又はフレイムレスの記載なし) で測定し、居住者の健康影響への可能性について調査した。測定した 6 カ所の地下水中の鉄濃度は、0.26～1.66 mg/L の範囲で飲料水の最大許容濃度 (1 mg/L) を超える地点が 3 カ所あった。地下水中に高濃度に存在するいくつかの微量元素と居住者の不健康の間に相互関係があることがわかった。調査した地域の飲料水中のニッケル、鉄、鉛、カドミウムの濃度は、WHO が定めた許容量より高かった。著者らは、居住者に有害な影響を及ぼしている可能性があるとしている。

(Khan TA, 2011)

8. 現行規制等

(1) 法令の規制値等

- ・水道法（厚生労働省 2003）
水質基準値：0.3 mg/L（性状、味覚及び洗濯物への着色の観点から）
（厚生労働省 2003）
水質管理目標値：なし（厚生労働省 2003）
おいしい水の水質要件⁷（快適水質項目）：なし
- ・環境基準値：なし（厚生労働省 2003）
- ・要監視項目：なし（厚生労働省 2003）
- ・食品衛生法清涼飲料水の製造基準：ミネラルウォーター類（原水）：0.3 mg/L 以下
- ・その他基準：薬品基準、資機材基準及び給水装置基準 0.03 mg/L（厚生労働省 2003）

(2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

- ・WHO：0.3 mg/L（性状より）、ガイドライン値は設定していない（WHO 2011）
- ・EU：0.2 mg/L（EU 1998）
- ・米国環境保護庁（EPA）（mg/L）：0.3（性状より）（EPA 2009）
- ・欧州大気質ガイドライン（ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）：なし（EU 2015）
- ・欧州 Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies：なし（EFSA 2004、SACN 2010）。
- ・英国：17 mg Fe/日（健康な成人に対する、サプリメントにより食品中の鉄の摂取に加えて摂取する鉄のガイダンスレベル。鉄サプリメントの胃腸への悪影響（50～220 mg/日）に基づく。）（EVM 2003、SACN 2010、Institute of Medicine 2001、ILSI 2012）
- ・その他基準：Codex Standard for Natural Mineral Waters（mg/L）；なし（WHO/FAO 2007）
- ・JECFA：暫定最大耐容一日摂取量（PMTDI） 0.8 mg/kg/day（JECFA 1983）
- ・規制値/ガイドライン値を設定している国と地域の数：96（EUを含む）
 - ・設定された最大値：2 mg/L
 - ・設定された最小値：0.2 mg/L
 - ・中央値：0.3 mg/L（WHO 2014）

15の国及び地域では、ガイドライン値は鉄によって着色が起こる可能性がある 0.3 mg/L より高い値を設定している。南アフリカでは慢性的な健康障害に関連して最も高い値が設定されているが、外観上の問題からの値 0.3 mg/L も設定している。35の

⁷ 水道水の基準項目以外に、水道水の水質に関して、次の二つの項目を設定し、水道法に基づく水質基準を補完することが重要である。まず、国民のニーズの高度化に積極的に答えられるよう、おいしい水など質の高い水道水を供給するための目標を「快適水質項目」として設定すべきである。「今後の水道の質的向上のための方策について（第2次答申）—水道水質に関する基準のあり方—」（生活環境審議会（平成4年12月））（厚生労働省 2002）

国と地域（EU も含む）では最も低い値を設定している。エクアドル、パキスタン、シンガポール及びスリナムでは鉄に関する値の設定はない。

（WHO 2014）

（3） 耐容上限摂取量（UL）等

① 厚生労働省

「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会」報告書では、15歳以上のULを、FAO/WHOの0.8 mg/kg 体重/日（JECFA 1983）と性別及び年齢階級ごとの参照体重を用いて算定している。アメリカ食品医薬局は、およそ6歳以下の小児で問題となるのは、鉄剤や鉄サプリメントの誤飲による急性鉄中毒と考え、限界値として1回当たり60 mg/kg 体重を設定している（FDA 1997）。そこで、1～2歳のULにおいては、FDAの値（60 mg/kg 体重）を最低健康障害発現量とみなし、それを用いたことに対する係数10及び感受性者の保護のための係数3を乗じた30を不確実性因子として、2 mg/kg 体重/日を算定に用いた。

小児（3～14歳）については、15歳以上との連続性を保つために、3～5歳は1.6 mg/kg 体重/日、6～7歳は1.4 mg/kg 体重/日、8～9歳は1.2 mg/kg 体重/日、10～14歳は1.0 mg/kg 体重/日を用いてULを算定した。18歳以上のULは表B-16のとおりとされている。乳児については、鉄を投与した場合の結果は一定しておらず、健康障害非発現量、最低健康障害発現量共に決定することが困難であるとの理由により、ULは設定されなかった。妊婦・授乳婦については、鉄投与によって亜鉛の吸収が抑制される報告が多いが、ULを定めるには不十分と判断し、ULは設定されていない。

（厚生労働省 2014）

表 B-16 鉄の食事摂取基準のうち耐容上限摂取量（UL）

年齢（歳）	男性（mg/日）	女性（mg/日）
1～2	25	20
3～5	25	25
6～7	30	30
8～9	35	35
10～11	35	35
12～14	50	50
15～17	50	40
18～29	50	40
30～49	55	40
50～69	50	40
70以上	50	40

（厚生労働省 2014）

②FAO/WHO

着色剤用酸化鉄、妊娠及び授乳中の鉄サプリメント、治療用鉄剤を除く、全ての鉄に対する暫定耐容最大1日摂取量（provisional maximal tolerable intake）を0.8 mg/kg 体重/日と定めている。

(FAO/WHO 1983)

③アメリカ食品医薬局（FDA）

およそ6歳以下の小児で問題となるのは、鉄剤や鉄サプリメントの誤飲による急性鉄中毒と考え、限界値として1回当たり60 mg/kg 体重を設定している。

(FDA 1997)

④Institute of Medicine（IOM）

胃腸への影響に基づき、総鉄に対するUL 45 mg/日/人（19歳以上の成人）（ヘモクロマトーシス患者には適用しない）。

(IOM 2001)

⑤ILSI

食事性の鉄過剰摂取のリスクは、正常な腸機能がある場合には無視できる程度であり（EFSA 2004）、リスク評価で鉄摂取に関してULを設定するには提供できる情報は不十分としている。

(ILSI 2012)

9. 受容性（Acceptability）について

WHOは、飲料水水質ガイドラインの中で、飲料水の外観、味、臭いは、消費者にとって受容しうるものでなければならないとし、安全な飲料水への取り組み支援に際し、微生物学的観点、化学的観点、放射線学的観点、に加えて受容性の観点に関する情報を提供している。WHOは、受容性について以下のように述べている。直接的な健康影響をまず有しないが、著しく濁った水、著しく色の付いた水あるいは不快な味や臭いのある水は、消費者によって安全でないと思われ、受け入れられないであろう。極端な場合、消費者は、安全であっても見掛け上受け入れがたい飲料水を避けて、必ずしも安全といえなくても見掛け上より快適な水源を好むことがある。それゆえ、飲料水供給について評価し、規制や基準を策定する際には、消費者の考え方をよく知って、健康に関連するガイドライン値と外観に関するクライテリアのいずれをも考慮に入れておくことが賢明である。

また、健康影響が懸念される物質の中には飲料水の受容性（例えば、臭味や外観）に影響するものがあり、通常、健康上問題となる濃度よりもはるかに低い濃度で受け入れられ

なくなる。これらの物質については、公式なガイドライン値は提案されないが、例えば、問題が発生した場合に必要な対応についての判断を支援するために、また健康に対するリスクに関して衛生官署や消費者に安心を与えるために、健康影響に基づく値が必要であろう。このような基準は、通常、現地の許容性についての検討に基づいて設定される。

(WHO 2011)

(1) 味

鉄及びその化合物は、0.5 mg/L で苦味を与える (日本水道協会 2012d)。

鉄濃度が 0.3 mg/L 以下の場合、通常顕著な味はない (WHO 2003、2011、厚生労働省 2003a)。

飲料水の味覚閾値はヒトの感覚性知覚という主観的なものによるため、やや矛盾はあるがしばしば引用されている。硫酸鉄濃度 0.04 mg/L の場合 15~20 人中の 5% が味を感知し、0.3 mg/L の場合 20%、3.4 mg/L の場合 50% が感知した (Cohen et al. 1960、Health Canada 1978)。

(EPA 1984)

JECFA は暫定最大耐容一日摂取量 (PMTDI) を 0.8 mg/kg/day としている。

(JECFA 1983)

PMTDI への飲料水の寄与率を 10% とすると、健康に危険のない値は約 2 mg/L である。飲料水の味と外観は通常このレベル以下で影響を受けるが、無酸素の井戸水を飲む人には鉄濃度 1~3 mg/L が受け入れられるだろう。

(厚生労働省 2003a)

(2) 臭気

鉄及びその化合物は、0.5 mg/L で臭気を与える。(日本水道協会 2012d)

また、鉄は鉄細菌の成長も促す。鉄細菌は第一イオンが第二イオンに酸化される際にエネルギーを得て、水槽、管、水路の壁面にさび色のスライム状被膜を堆積させる。その結果堆積物が水中に懸濁し、飲料水に臭味や濁度を与えることがある。

(WHO 2011)

(3) 色度

飲料水の色度は、通常土壌の腐植質に関連する着色有機物質 (coloured organic matter (primarily humic and fulvic acids)) の存在によるが、天然の不純物又は腐食生成物として存在する鉄やその他の金属も、色度に大きく影響する。鉄濃度は、0.3 mg/L 以下でも色度が生じることがある。0.3 mg/L 以上の場合、洗濯物や給水用具が着色する。

(WHO 2011)

鉄及びその化合物は、0.3 mg/L 以上溶解すると、水に色がつきはじめ赤水の原因となる。

(日本水道協会 2012d)

飲料水の供給では、第一鉄塩は不安定であるため、不溶性の水酸化第二鉄として沈殿し、赤褐色の沈泥になる。嫌気状態の地下水を井戸から直接くみ上げると、水は変色や濁りがない状態で鉄(III)を数 mg/L の濃度で含有していることがある。また、水道管を通る過程で、鉄分が 0.05~0.1 mg/L を超えると濁りや変色が生じることがある。0.3 mg/L 以上の濃度では洗濯物や便器や浴槽等の衛生陶器が着色する (Department of National Health and Welfare (Canada) 1990)。

(WHO 2003)

(4) 濁度

鉄濃度が 0.3 mg/L 以下でも濁度が生じることがある。(WHO 2011)

(5) 外観

嫌気性の地下水には、着色や濁りがなくても最大数 mg/L の第一鉄イオンが含まれていることがある。この水が曝気すると第一イオンは酸化されて第二イオンとなり赤褐色となる。(WHO 2011)

(6) 温度

当該データなし。

(参考)

10. パック飲料水について

パック飲料水について、WHO 飲料水水質ガイドラインに以下のように述べられている。ボトル水やパック水はもともとミネラルを含んでいるか、もともと軟水であるか、あるいはミネラル除去処理をされている。したがって、飲料水や調理水からのミネラルの消費は、場所、処理及び水源に応じて、幅広く異なる。

ボトル水及び容器入りの水は、先進工業国、発展途上国を問わず広く手に入る。パック水規制の国際的な枠組みは、世界保健機関の国際食品規格委員会 (Codex Alimentarius Commission; Codex 委員会) 及び国連食糧農業機関により示されている。

Codex 委員会では、「ナチュラルミネラルウォーター基準 (Standard for natural mineral waters)」で、所定の処理 (prescribed treatments)、特定化学物質についての上限值、衛生、包装及びラベル表示を含めて、製品と製品の成分及び品質の要因について規定し、これに付属する作業規程を策定している。Codex 委員会では、ナチュラルミネラルウォーター以外

のパック飲料水を対象とした、「ボトル水/パック水基準 (Standard for bottled/package water)」も策定している。これらの Codex 基準では、本ガイドラインが直接参照され、ボトル水/パック水に対する基準値は、本ガイドラインで設定されたガイドライン値と全く同等である。

Codex 「ナチュラルミネラルウォーター基準」及びその付属作業規程の下では、ナチュラルミネラルウォーターは、取水及び瓶詰めの際して、湧水又は井戸などの天然水源からの水に処理を加えないことを含めて、厳しい要件に適合しなければならない。これに対して、Codex 「ボトル水/パック水基準」では、湧水及び井戸に加えて他の水源からの水の安全性と品質の向上のための処理が含まれている。

Codex 委員会による「ナチュラルミネラルウォーター取水、加工及び販売規程 (Code of practice for collecting, processing and marketing of natural mineral waters)」では、各種の優良製造作業規範に関する手引き、並びに、パック飲料水に適用し得る一般的な水安全計画 (Water safety plans、WSP) が示されている。

ナチュラルミネラルウォーターの水の中には、一般にミネラル含有量が高く、ときには、飲料水として通常許容される濃度よりもはるかに高いものがある。ある種のミネラルウォーターはカルシウムやマグネシウムなどの必須微量栄養素の補給に有用かもしれないが、本ガイドラインでは、飲料水のミネラル栄養分に関する不確実性 (the uncertainties surrounding mineral nutrition from drinking-water) があることを考慮して、必須元素の最小濃度についての勧告を行わない。蒸留水や脱塩水など、ミネラル含有量が非常に少ないパック水も消費されている。ミネラル分が非常に低い水を長期にわたり摂取した場合の便益又は危害因子に関する科学的情報は、いかなる勧告をするにも不十分である。

パック水のもう一つの形態は、飲料に加えることを目的とした氷である。その氷は未加熱で食べられる食品と接触するかもしれない。このような形態で用意し販売される氷は、飲料用パック水と同様に取扱うべきである。

(WHO 2011)

II. 安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン (WHO 2003、2011、2014)、鉄についての JECFA の評価書 (1983)、EPA 水質リスク管理研究、鉄についての EPA の評価書 (EPA 1978、1984)、欧州ビタミン及びミネラルの許容上限量 (EFSA 2006)、IOM の食事摂取基準 (2001)、CRN のビタミン及びミネラルの安全性、カナダ飲料水水質ガイドライン—鉄— (Health Canada 1978)、英国の栄養における科学諮問委員会—鉄と健康— (SACN 2010)、厚生労働省水質基準根拠資料 (厚生労働省 2003a) 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

1. 毒性に関する科学的知見

(1) 体内動態

①吸収

WHO (2003) では以下のように記している。ヘム鉄が最も多く吸収されるのは十二指腸及び上空腸である。ヘムは粘膜細胞において未変化のまま吸収され、細胞内で鉄がポルフィリン環から遊離される (Dallman 1990)。鉄の吸収は個々の鉄の状態 (individual's iron status) に依存し、体内に鉄が過剰量貯蔵されないようにするために調節されている (Bothwell TH et al. 1979)。

(WHO 2003)

JECFA (1983) では、以下のように記している。食事性の鉄の吸収は、食品成分、食事性の鉄源、食事時の鉄含量及び身体が必要とする鉄量等の多くの要因に依存する。食事時の鉄には肉などに含まれるヘム鉄と、植物や動物の貯蔵鉄部分に含まれる非ヘム鉄とがある。非ヘム鉄の中でも、動物由来の貯蔵鉄であるフェリチンやヘモシデリンからの非ヘム鉄は、野菜由来の非ヘム鉄よりも吸収率が悪いが、これらの吸収も非ヘム鉄の吸収に影響を及ぼす物質により変化するとみられている (Layrisse et al. 1975、Kuhn et al. 1968)。例えば、イオン化第二鉄塩 (Iron from ionisable ferric salts is less well absorbed than that from ferrous salts.) の吸収率は、第一鉄塩より低い、水酸化第二鉄のような食品中の混入物の鉄 (Iron from contaminants of food, e.g., ferric hydroxide, is less well absorbed than non-haem iron, and iron is not absorbed from ferric oxide.) は非ヘム鉄より吸収率が悪く、酸化第二鉄からの鉄は吸収されない (Derman 1977)。さらに混合食物では、非ヘム鉄の吸収は相互作用により影響を受けるが、ヘム鉄の吸収は影響を受けない (Layrisse 1975)。これまでに、非ヘム鉄の吸収に対する抑制物質及び促進物質が多く同定されている。非ヘム鉄の吸収は、炭酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、タンニン酸類、フィチン酸、EDTA、野菜由来の繊維、などにより抑制され、タンパク質、アミノ酸、アスコルビン酸 (ビタミン C)、トリカルボン酸、糖類などにより促進

される (Conrad 1970、NRC 1979)。ヘムは粘膜細胞において未変化のまま吸収され、細胞内で鉄がポルフィリン環から遊離される (Dallman 1990)。非ヘム鉄では食物由来の鉄が吸収されるためにはイオン化が必要であり、非ヘム鉄から鉄を遊離させるには、胃の塩酸が必要となる。In vitro 実験では、胃液処理後の食物中のイオン化鉄の量が吸収可能な鉄の最大量の指標とされている。鉄イオンの吸収量に関わる要因は、(1) 利用可能な第一鉄イオン量。通常の場合、用量増加に従って吸収率の低下がみられる (Bothwell and Finch 1962)。(2) 鉄の原子価。第二鉄塩は第一鉄塩の半分しか吸収されない (Brise and Hallberg 1962)。(3) 体内の鉄貯蔵は粘膜の吸収調節により、体内の貯蔵鉄が少ないと吸収率が高まり、貯蔵鉄が多いと吸収率が下がる (NRC 1979)。

(JECFA 1983)

また、厚生労働省 (2014) では、以下のように記載している。食事から摂取された鉄は体内で還元されて Fe^{2+} となり、二価金属輸送担体 1 (divalent metal transporter 1) と結合して吸収されるが、この吸収は亜鉛、銅と競合する。鉄代謝には恒常性維持機構が強く働いており、体内鉄が減少すると、吸収率は高く、同時に排泄量は少なくなる (Aggett et al. 2012、軍神ら 2008、橋本ら 2011)。

日本人の鉄吸収率については、諸外国の通常食における吸収率の推定値に加え、FAO/WHO が採用している吸収率 (15%) (FAO/WHO 1988) を参考にして、0~5 か月児を除く全ての年齢層に対して 15%とされている。また、妊婦の鉄吸収率は、妊娠初期は非妊婦期と同様 15%とみなされ、妊娠中期及び後期は 25%とされている (Barrett et al. 1994)。

(厚生労働省 2014)

②分布・蓄積

鉄は、ヘモグロビン、ミオグロビン及びヘム含有酵素に最も多く存在し、ヘムから離れた鉄は非ヘム鉄と同じ場所に貯蔵される。吸収された鉄はトランスフェリンと結合し、肝臓、脾臓及び赤血球形成の骨髄に輸送され、フェリチン及びヘモシデリンとして脾臓、肝臓、骨髄及び横紋筋に貯蔵される (National Research Council. 1979、JECFA 1983)。

ヒト体内の総鉄量は、通常成人男性で約 50 mg/kg 体重、成人女性で約 34-42 mg/kg 体重である (Bothwell et al. 1979)。

(WHO 2003)

JECFA (1983) では、以下の記載がある (JECFA 1983)。体内の鉄の総量は、成人男性で約 4 g、女性で約 2.5 g (約 38 mg/kg 体重) である。このうち、成人男性で約 60%、成人女性で約 80%が赤血球ヘモグロビン中に存在している。次に多いのが、タンパク質、フェリチン及びヘモシデリンに貯蔵されている鉄である。さらにミオグロビン、骨髄の赤血球、

細胞の酵素にも存在している (NAS 1979)。

(JECFA 1983)

SACN (2010) では以下の記載がある。健常者は体内で鉄の状態に依存して吸収が調節される機構が備わっているため、通常では過剰量の鉄が貯蔵される鉄過剰は起こらない (Bothwell et al. 1979、WHO 2003)。しかし、何らかの原因で食事からの鉄の吸収率が上昇するか又は、輸血などの非経口での鉄摂取により体内の鉄が過剰状態となった場合には、過剰の鉄を排泄する機構がないために蓄積することがある。

(SACN 2010)

厚生労働省の「日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会」報告書 (2014) では、鉄の蓄積について以下のようにまとめている。

成長に伴う鉄蓄積については、小児では、成長に伴って鉄が蓄積される。蓄積源として、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。それぞれの蓄積量の算出結果を表 B-17 のようにまとめている。

(厚生労働省 2014)

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

性別	年齢等	血液量 (L) 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	0.21
	3～5（歳）	1.19	125.3	—	149.4	0.22	0.00	0.02	0.24
	6～7（歳）	1.62	128.8	—	208.9	0.29	0.00	0.01	0.30
	8～9（歳）	2.06	131.6	—	270.9	0.38	0.01	0.00	0.39
	10～11（歳）	2.63	134.4	1.40	353.6	0.46	0.01	—	0.47
	12～14（歳）	—	137.9	1.40	—	0.48	0.01	—	0.49
	15～17（歳）	—	150.4	3.40	—	0.35	0.00	—	0.36
女 児	6～11（月）	—	—	—	—	0.26	0.01	0.04	0.31
	1～2（歳）	0.84	123.2	—	103.3	0.19	0.00	0.03	0.22
	3～5（歳）	1.22	126.0	—	154.0	0.22	0.00	0.02	0.25
	6～7（歳）	1.66	128.7	—	213.5	0.27	0.00	0.01	0.28
	8～9（歳）	2.07	130.9	—	271.4	0.44	0.01	0.00	0.44
	10～11（歳）	2.74	133.1	1.10	365.1	0.44	0.01	—	0.45
	12～14（歳）	—	135.9	1.10	—	0.32	0.01	—	0.32
	15～17（歳）	—	135.6	0.28	—	0.07	0.00	—	0.07

¹ Hawkins の表 (Hawkins 1964) 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。

² 年齢とヘモグロビン濃度との回帰式 8) より推定。

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

⁴ 6～11 か月：ヘモグロビン中鉄蓄積量 (mg/日) = 体重増加量 (kg/年) × 体重当たり血液量 [70 mL/kg 体重] × ヘモグロビン濃度 [0.12 g/mL] × ヘモグロビン中鉄濃度 [3.39 mg/g] ÷ 365 日
 1～9 歳：ヘモグロビン中鉄蓄積量 (mg/日) = (一つ上の年齢階級のヘモグロビン量 (g) - 当該年齢階級のヘモグロビン量 (g)) × ヘモグロビン中鉄濃度 [3.39 mg/g] ÷ (一つ上の年齢階級の間年齢 - 当該年齢階級の間年齢) ÷ 365 日
 10～17 歳：ヘモグロビン中鉄蓄積量 (mg/日) = (参照体重 (kg) × ヘモグロビン濃度増加量 (g/L/年) + 体重増加量 (kg/年) × ヘモグロビン濃度 (g/L)) × 体重当たり血液量 [0.075 L/kg] × ヘモグロビン中鉄濃度 [3.39 mg/g] ÷ 365 日

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

⁶ 6 か月～2 歳は総鉄蓄積量の 12% (Dallman 1986)、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 (Dallman 1986)。

(厚生労働省 2014)

「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会」報告書（2014）では、妊婦における鉄損失は、基本的鉄損失に加え、胎児の成長に伴う鉄貯蔵、臍帯・胎盤中への鉄貯蔵、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、それぞれ表 B-18 のように妊娠の初期、中期、後期によって異なるとしている。

（厚生労働省 2014）

表 B-18 妊娠期の鉄損失

	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)
初期	25	5	0	30
中期	75	25	150	250
後期	145	45	150	340

¹ Brothwell et al. 1981

² 参照体重 (50.6 kg)、体重当たり血液量 (0.075 L/kg)、妊娠中の血液増加量 (30~50%)、妊娠中ヘモグロビン濃度の目安 (11 g/dL)、成人女性のヘモグロビン濃度 (135 g/L) (Hallberg and Rossander-Hulten 1991)、ヘモグロビン中の鉄濃度 (3.39 mg/g) (Smith 1974) を基に算定。

（厚生労働省 2014）

③代謝

鉄によって媒介される反応は、ほとんど全ての好気性生物の呼吸を支えている。一方鉄は、生体分子、細胞、組織及び生物体全体に傷害を与えるラジカルの生成を触媒する。一般的に数年間の複数回の輸血による過剰鉄の曝露により多くの病理学的影響もたされ、重度の鉄不足も健康に深刻な結果をもたらされる。可溶性の無毒な形態で鉄の捕捉、輸送及び貯蔵を行う特定の分子 (specialized molecules) がある (フェリチン)。細胞への鉄の運搬は、細胞膜上のトランスフェリン受容体へのトランスフェリンの結合から始まる。このトランスフェリン受容体複合体は、細胞内取り込み (エンドサイトーシス) により内部移行 (internalized) し、鉄は小胞の酸性化と還元を含む過程によりトランスフェリンから放出される。次に、鉄は自然抵抗性関連マクロファージタンパク質 (the natural resistance-associated macrophage protein) (NRAMP2/DMT-1; encoded by SLC11A2, previously NRAMP2) Fe(II)輸送体により、小胞膜を通過して輸送される。この輸送体は十二指腸における無機鉄の吸収に関わっており、三価鉄還元酵素 (ferric reductase)、チトクローム b 還元酵素 1/十二指腸シトクローム b (Dcytb; encoded by DCYTB) によりその過程が促進され、Fe(II)を NRAMP2/DMT-1 に供給していると考えられている。

(Handbook on the Toxicology of Metals 2014)

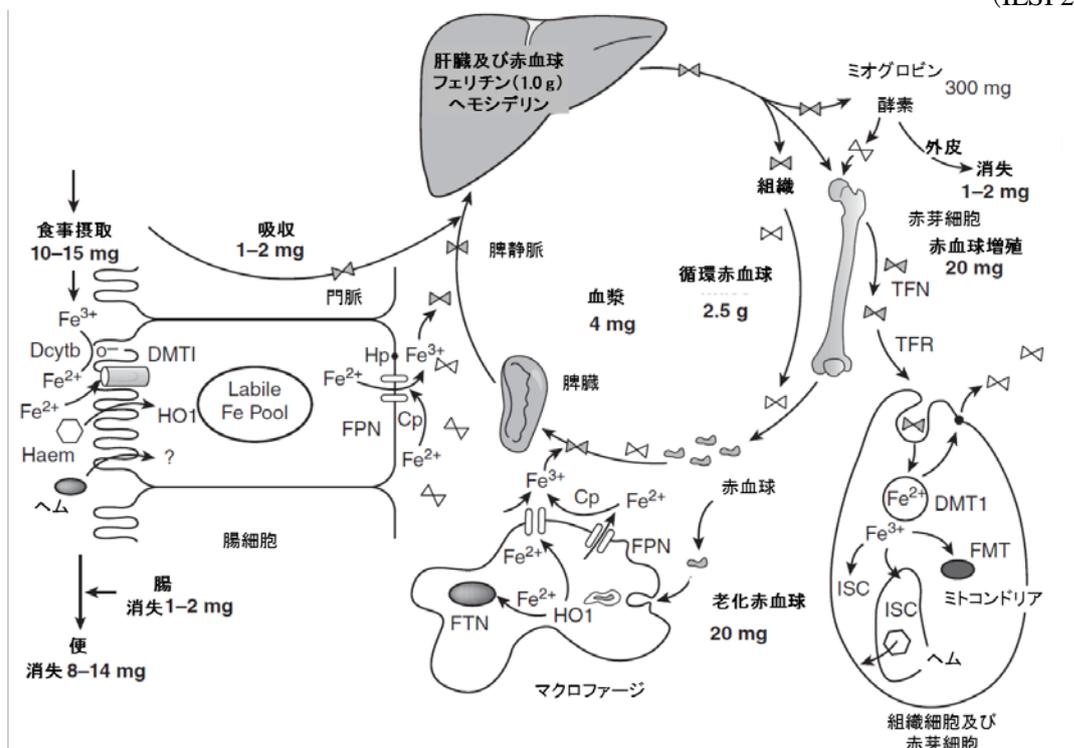
また、細胞は鉄レベルを調節する制御システムも備えている。鉄レベルは、鉄代謝関連

タンパク質（例えばフェリチン、トランスフェリン受容体、DMT-1）をエンコードしているいくつかの mRNAs の非翻訳領域内に存在する鉄応答因子（IREs）に結合する鉄応答因子結合タンパク質の能力を調節する。これらの分子の会合（association）やその欠如がそれらのタンパク質の発現を制御している。このようなホメオスタシス機構（恒常性維持機構）が存在するが、生物は鉄欠乏や鉄過剰に直面する可能性がある。

(Handbook on the Toxicology of Metals 2014)

ILSI の栄養学（第 10 版； 2012）では鉄の生体内における代謝回転は、下図のように示されている。赤血球ならびに組織再生にともなう他の組織のターンオーバーにおける微小な貯血には内因性の鉄の使用と再利用を中心としたヘモグロビン濃度を維持するためのサイクルがある。鉄は主に肝臓及びフェリチンあるいはヘモシデリンのような赤血球-内皮系（reticulo-endothelial system）、筋肉及び他の臓器、及び赤血球ヘモグロビンに貯蔵される。鉄は、流血及び少量の出血による損失及び外皮の損失により約 1-2 mg/日が消失する。他にも月経あるいは新たな組織形成にも必要とされ、この消失は腸への取り込み及び輸送により補充される。脾臓血は、門脈循環における腸からの血液と合流して肝臓に入り、肝細胞がトランスフェリンの鉄の量を感じてヘプシジン分泌を調節し、鉄吸収を制御する。

(ILSI 2012)



Cp: セルロプラスミン、DcytB: 十二指腸シクロムB還元酵素、DMT1: 二価金属輸送体1、FPN: フェロポルチン、FTN: フェリチン、HO1: ヘム酸素添加酵素1、HP: ヘファエスチン、ISC: 鉄-硫黄クラスター、TFR: トランスフェリン受容体 ◻: アポトランスフェリン ◀▶: トランスフェリン

図 B-3 生体内における鉄の代謝回転図 (ILSI 2012 の図を基に作成)

厚生労働省（2014）の「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会」報告書では、以下のように記されている。食物により摂取された鉄はほとんどが三価鉄イオン（ Fe^{3+} ）であり、胃の塩酸、ビタミン C、糖、アミノ酸などにより二価鉄イオン（ Fe^{2+} ）に還元され、十二指腸へと移動し（JECFA 1983）、その後十二指腸から空腸上部において吸収される。ヘム鉄はそのままの形で腸管上皮細胞に吸収され、細胞内でヘムオキシゲナーゼにより二価鉄イオン（ Fe^{2+} ）とポルフィリンに分解される。非ヘム鉄は三価鉄イオン（ Fe^{3+} ）の形態ではほとんど吸収されず、 Fe^{3+} がアスコルビン酸などの還元物質、又は腸管上皮細胞刷子縁膜に存在する鉄還元酵素によって還元されて Fe^{2+} となり吸収される。 Fe^{2+} は 2 二価金属輸送担体 1（divalent metal transporter 1）と結合して吸収される。腸管上皮細胞内に吸収された Fe^{2+} は、フェロポルチンによって門脈側に排出され、腸管上皮細胞基底膜に存在する鉄酸化酵素によって Fe^{3+} に酸化される。また、過剰な鉄は腸管上皮細胞内にフェリチンとして貯蔵され、腸管上皮細胞の剥離に伴って消化管内に排泄される。血液側に移行した鉄は、1 分子の血漿トランスフェリンに 2 分子結合し、トランスフェリン結合鉄（血清鉄）として全身に運ばれる。多くの血清鉄は、骨髄において、赤芽球にトランスフェリンレセプターを介して取り込まれ、赤血球の産生に利用される。120 日の寿命を終えた赤血球は網内系のマクロファージにより捕食されるが、この際に放出された鉄はマクロファージの中にとどまりトランスフェリンと結合し、再度ヘモグロビン合成に利用される（Aggett et al. 2012、軍神ら 2008、橋本ら 2011）。

（厚生労働省 2014）

また、JECFA（1983）では以下のような記載がある。鉄は毎日の摂取量のうち約 10% が吸収される。吸収された第一鉄塩は、第二鉄塩としてトランスフェリンと結合し、血清鉄となって血管内を通り、骨髄へと運ばれてヘム鉄（赤血球中）となる。赤血球は約 120 日の寿命で、脾臓で分解処理され、鉄が遊離されて再びトランスフェリンと結合して骨髄へ送られる。このように一度吸収された鉄は繰り返し使用される。

（JECFA 1983）

厚生労働省（2014）は以下のように記載している。胎児性ヘモグロビンは、出生後に分解され、鉄が遊離し、成人型ヘモグロビンの生合成が始まる。これに伴い、血液中ヘモグロビン濃度は、生後 4～6 か月に最小値となり、その後、次第に増加する。満期産で正常な子宮内発育を遂げた出生時体重 3 kg 以上の新生児は、およそ生後 4 か月までは体内に貯蔵されている鉄を利用して正常な鉄代謝を営む（Hokama 1994）。

（厚生労働省 2014）

④排泄

生物及び細胞は、過剰鉄を排泄する能力に限界があり、特定の細胞 (specialized cells) のみ鉄を排出する活性機構を持つ。これらの「ドナー細胞」(本来はヘモグロビンの鉄を再生利用するエンテロサイト (腸細胞) 及びマクロファージ) からの鉄の排出はフェロポーチンの媒介により行われる。Hephaestin 及びセルロプラスミン (ceruloplasmin) といった銅タンパク質のフェロオキシダーゼ活性が、鉄のエンテロサイト膜及びマクロファージを通過する動きを促進する。

(Handbook on the Toxicology of Metals 2014)

WHO (2003) は以下のように述べている。成人における鉄の一日消失量は 1 mg/日であり、主に細胞剥離によるものである。体内の鉄のおよそ 3 分の 2 は消化管で消失し、残りの大部分は皮膚で消失する。尿及び汗における鉄の消失はごく微量である (Green et al. 1968)。

(WHO 2003)

(Health Canada 1987、JECFA 1983、WHO 1983、EFSA 2006、SACN 2010 も引用している)
成人女性についてはさらに月経血による消失が毎月約 15~70 mg ある (FAO/WHO 1988)。

JECFA (1983) は以下のように記載している。基本的鉄損失は男性では非常に少なく、主に赤血球細胞を通して腸管内腔に入り込むことにより消失する。また、腸細胞の脱落や胆汁に含まれる鉄分及び尿からも少量失われる (Green et al. 1968)。健常成人男性の場合、鉄の交換速度は 12 µg/kg/日 (鉄欠乏症の場合は 6 µg/kg/日) とみられている (Beaton et al. 1970)。成長期では 30 mg/体重の鉄量が必要とされる (Smith 1955)。ヘモグロビン合成の際は、鉄の必要量に応じてまず体内の鉄交換が行われる。また、成人男性の場合鉄欠乏症になることはまれであるが、成人男性の鉄欠乏症は通常病理学的な内出血と関連がある。

(JECFA 1983)

厚生労働省 (2014) では下記の記載がある。基本的鉄損失が 4 集団 41 人 (平均体重 68.6 kg) について測定された。集団間差は 0.9~1.0 mg/日 (平均 0.96 mg/日) と小さかった (Green et al. 1968、Hunt et al. 2009)。この平均値を体重比の 0.75 乗を用いて体表面積比を推定する方法により外挿し、表 B-19 のように性別及び年齢階級ごとの基本的鉄損失が算出されている。

(厚生労働省 2014)

表 B-19 基本的鉄損失の推定量

年齢	年齢の 中間値 (歳)	男性			女性			基本的鉄 損失 (mg/日) ²
		参照体 重 (kg)	体重増加 (kg/年) ¹	基本的鉄 損失 (mg/日) ²	参照体 重 (kg)	体重増加 (kg/年) ¹	年齢の中 間値 (歳)	
6～11 (月)	0.75	8.8	3.6	0.21	0.75	8.1	3.4	0.19
1～2 (歳)	2.0	11.5	2.1	0.25	2.0	11.0	2.2	0.24
3～5 (歳)	4.5	16.5	2.1	0.33	4.5	16.1	2.2	0.32
6～7 (歳)	7.0	22.2	2.6	0.41	7.0	21.9	2.5	0.41
8～9 (歳)	9.0	28.0	3.4	0.49	9.0	27.4	3.6	0.48
10～11 (歳)	11.0	35.6	4.6	0.59	11.0	36.3	4.5	0.60
12～14 (歳)	13.5	49.0	4.5	0.75	13.5	47.5	3.0	0.73
15～17 (歳)	16.5	59.7	2.0	0.86	16.5	51.9	0.6	0.78
18～29 (歳)	24.0	63.2	0.4	0.90	24.0	50.0	0.0	0.76
30～49 (歳)	40.0	68.5	0.1	0.96	40.0	63.1	0.1	0.79
50～69 (歳)	60.0	65.3	—	0.93	60.0	53.0	—	0.79
70 以上 (歳)	—	60.0	—	0.87	—	49.5	—	0.75

¹ 比例配分的な考え方によった。

例：

6～11 か月の女児の体重増加量 (kg/年) =

$$[(6\sim11 \text{ か月 (9 か月時) の参照体重} - 0\sim5 \text{ か月 (3 か月時) の参照体重}) / (0.75 \text{ (歳)} - 0.25 \text{ (歳)}) + (1\sim2 \text{ 歳の参照体重} - 6\sim11 \text{ か月の参照体重}) / (2 \text{ (歳)} - 0.75 \text{ (歳)})] / 2 \\ = [(8.8 - 6.3) / 0.5 + (11.5 - 8.8) / 2] \div 3.6。$$

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

(厚生労働省 2014)

経血量については、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では、経血量の幾何平均値は 37.0 mL/回、月経周期の中央値は 31 日とされている (Yokoi 2003、矢野 2005)。日本人の高校生では、経血量の幾何平均値が 31.1 mL/回、月経周期の中央値が 31 日とされている (野上 1966)。これらの値から、月経血による鉄損失は、月経過多も含めて表 B-20 のように示されている。

(厚生労働省 2014)

表 B-20 月経血による鉄損失

対象者	経血量 (mL/回)	月経周期 (日)	鉄損失 (mg/日) ¹
10～17 歳	31.1	31	0.46
18 歳以上	37.0	31	0.55

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

(厚生労働省 2014)

⑤その他

a. ヘモクロマトーシス

ヘモクロマトーシスは、ヘモクロマトーシスタンパク質、ヘモジュベリン (HJV)、ヘプシジン、トランスフェリン受容体 2 (TFR2)、及びフェロポルチン (FPN) の不足が原因となった鉄吸収の異常から起こる少なくとも 5 つの遺伝性過剰症を含む (Pietrangelo 2004)。

(OMIM 2012) (ILSI 2012 も引用している)

SACN の見解では、遺伝性ヘモクロマトーシスの原因となる HFE C282Y 又は HFE H63D 異形に関して、ホモ接合型又はヘテロ接合型と、糖尿病リスクの上昇の関係性について明白な結論を出すにはデータが不足している。また、HFE ヘテロ接合型と心血管疾患 (CVD) リスクについての調査では、C282Y 変異型が CVD リスクを上昇させる可能性があるが、H63D ヘテロ接合型ではこの作用はみられないことが示されたが、これについても明白な結論を得るためのデータが不足していると指摘されしている。

(SACN 2010)

b. 二価イオンに対する影響

厚生労働省 (2014) では以下のように述べている。

テキサス大学医学部において胎児検診を受けた貧血でない妊婦 (16～20 歳 41 人、黒人 21 人、白人 20 人、妊娠 8～17 週 (平均妊娠 13 週)) に鉄 (18 mg/日) を含むサプリメントを与え、妊娠 13 週 (事前検査)、妊娠 20、32、38 週、分娩時、及び分娩後 4、12 週に血清の検査が行われた。対照群では血清中の鉄は、妊娠 38 週に妊娠 13 週と比較して 28% 以下に減少した。一方、鉄投与群では、鉄濃度は分娩後 4 週には妊娠 13 週と比較して最高 38% 以上認められたが、血清中の亜鉛濃度は妊娠第三期 (妊娠 7～9 か月) に妊娠 13 週と比較して 35% 低下した。著者らはこの結果から、鉄 18 mg/日は貧血症状のない 10 歳代の妊婦への供給として適量であるが、血清中亜鉛濃度を減少させるとしている (Dawson et al. 1989)。

授乳婦 (4 人) の妊娠中及び授乳中に鉄 (それぞれ 120 mg/日、76 mg/日) を処方したと

ころ、通常観察される妊娠期間中の亜鉛吸収率の上昇はみられなかった (Fung et al. 1997)。

米国の授乳婦 (白人 5 人、平均 33.4±4.1 歳) にフマル酸鉄 (II) (鉄 60 mg 相当) を単回投与し、血液及び尿検査により亜鉛の吸収率が測定された。その結果、鉄投与群では対照群と比較して尿検査による亜鉛吸収が有意に低下した。ヘモグロビン及び血清中のフェリチン、トランスフェリン受容体、5'-ヌクレオチド分解酵素、亜鉛、赤血球中の亜鉛には変化はみられなかった (Chung et al. 2002)。

(厚生労働省 2014)

鉄、亜鉛、銅はいずれも二価金属イオントランスポーター (DMT1、divalent metal transporter 1) を経由してトランスフェリンと結合する。鉄は、亜鉛及び銅の体内利用を阻害し、成長 (Sachdev et al. 2006)、免疫機能及びセルロプラスミン濃度に悪影響を及ぼす可能性がある (ILSI 2012)。これらの現象が起こる条件及びその有意性は十分に解析されているが、生物学的利用能に関連する成分は明らかになっていない (ILSI 2012)。

(ILSI 2012)

c. マラリア及び病原細菌との関係

マラリア等による鉄供給が及ぼす健康影響について、ILSI の栄養学 (第 10 版、2012) では、以下のように記述している。

鉄の急性期局所化 (acute - phase compartmentation) は、鉄の病原体内での利用を制限する宿主防御機構であろう。病原細菌は鉄を必要としており、組織局所的に酸化還元及び酸化条件を作り出し、鉄-タンパク質及び鉄-ヘム結合から鉄をはずして鉄を結合部位から放出し、鉄を利用する。例えば、過剰の鉄あるいはマラリアにおける溶血により鉄が十分供給されると、一般的には腸内微生物による菌血症 (細菌が血液中に存在する状態) が発症する可能性がある。このようなマラリアによる鉄供給の影響は、金属とマラリア原虫の間の直接的影響というよりもっと軽微な相互作用に依存している。同様のことが、鉄供給とヒト免疫不全ウイルス (HIV) 及び結核のホメオスタシスの間の相互作用についても考えられる。これらについては、鉄の供給により悪影響が及んでいるという集団レベルでのデータはほとんどない (Doherty 2007)。

鉄の供給及び強化については、腸内細菌と鉄に親和性があることから下痢性疾患の発生率が上昇することが考慮に入れられているが、下痢以外の影響や呼吸器系疾患については考慮されていない。WHO は、マラリア伝搬のリスクが高い地域における葉酸の補給については、貧血の子供及び鉄欠乏リスクだけでなく、子供のマラリア及び他の感染症からの保護にも注目すべきであると助言している (WHO/UNICEF 2006)。

(ILSI 2012)

d. その他

鉄が体内に過剰に存在することによりフリーラジカルが生成されやすくなり、それが細胞への悪影響につながる (Pippard 1990)。

(中澤 2006)

(参考：貧血と心不全について)

厚生労働省 (2014) では、次のように記載されている (厚生労働省 2014)。慢性心不全急性増悪による入院患者を全国レベルで登録した前向き観察研究 (JCARE-CARD、Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology) において、試験コホート (1,960 人) は、ヘモグロビン排出量が 10.1 g/dL 未満 (482 人)、10.1–11.9 g/dL (479 人)、12.0–13.6 g/dL (487 人)、及び 13.7 g/dL 以上 (512 人) の 4 つの集団に分けられた。心不全 (HF、Heart Failure) 患者のうち、WHO の定義により 57% は貧血であった。ヘモグロビン四分位が低い患者は、HF の増悪による全死因死亡、心臓病死及び再入院の頻度が増加した。多変量解析では、全死因死亡、心臓病死、及び再入院が有意にヘモグロビン濃度の減少に伴って増加した。著者らは、貧血は、HF の予後に負の影響をもたらすとしている (Hamaguchi et al. 2009)。

厚生労働省の「日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会」報告書では、鉄摂取量の増減が生活習慣病の発症リスクに影響を及ぼすという報告は散見されるが、目標量を設定するための定量的な情報は不十分と判断した。

(厚生労働省 2014)

(2) 疫学調査 (ヒトへの影響)

①急性毒性

EFSA (2006) はヒトの急性毒性について以下のようにまとめている。経口鉄製剤の副作用及び急性鉄毒性は、胃腸粘膜に遊離の鉄が高濃度に存在することによってもたらされる (Engle et al. 1987)。鉄の多量の吸収は、血管拡張、毛細血管漏出及び心不全といったショック症状の原因となり、中枢神経系や腎臓損傷 (Anderson 1994)、出血障害を伴った肝細胞壊死及び肝不全 (Engle et al. 1987) をもたらす。

経口鉄製剤の治療量 (鉄 50~220 mg/日相当) の副作用としては、吐き気、嘔吐、胸焼け、上腹部不快感、下痢及び難治性便秘がある (Blot et al. 1981, Brock et al. 1985, Coplin et al. 1991, Frykman et al. 1994, Ganzoni et al. 1974, Hallberg et al. 1966, Liguori 1993, Reddaiah et al. 1989)。上部消化管における副作用は、鉄の局所的な濃度に左右され、粘膜の炎症を伴う消化管の運動性の変調及び又は血液循環への鉄の急速な移行がみられる (Cook et al. 1990)。

(EFSA 2006)

食事なしでの鉄溶液の急性摂取は、胃炎、吐き気、腹痛、嘔吐、失神を引き起こす。20 mg 元素鉄 (elemental iron) /kg 体重以上の大量摂取では、軟便及び血液損失を伴う腸の腐食性出血性壊死、血液量減少性のショック (hypovolemic shock)、全身の臓器の損傷及び不全、及び死亡を引き起こす。

(ILSI 2012)

約 20 mg Fe/kg 体重の摂取では、急速な腸への影響が数時間にわたってみられる。約 40~60 mg/kg 体重で全身症状が現れ、約 100 mg/kg 体重の暴露では致命的となる。初期症状は、吐き気、嘔吐、消化管粘膜の腐食性損傷や出血性壊死による軟便などである。4~6 時間後に全身的な症状が進行し、体液流出や循環血液量減少性ショックにつながる消化管バリアの損傷が起こり、鉄の体内過負荷が更に増加して最終的に多臓器不全から死に至る (Mills and Curry 1994)。

サプリメント摂取による暴露では、少量の急性暴露では重大な影響はないが、高濃度の鉄摂取に対しては、粘膜の全身的又は局所的な適応の遅れから大量の鉄が門脈循環及び全身循環に流れ込む。その結果、吐き気や失神、その他の比較的軽度の症状が現れる。断続的な鉄製剤の使用は全身の鉄負荷を上昇させるため、特に血管内皮や肝臓の全身的酸化的障害 (systemic oxidative damage) のリスクを増加させるおそれがある。

(SACN 2010)

小児では、近親者や養育者が使用している鉄製剤を誤って摂取して、重篤な急性鉄毒性を起こすことがある (Mills and Curry 1994, SACN 2010)。鉄医薬品を過量摂取した場合の、

特に幼児での急性毒性について多くの報告がある。硫酸第一鉄 40～1600 mg/kg 体重（平均値 900 mg/kg 体重）を経口摂取すると死亡する場合がある（Hoppe et al. 1955、NRC 1977、JECFA 1983）。経口医薬品の鉄製剤の急性毒性として胃及び腸の粘液性びらんがあり、特に小児には危険である（Anderson 1994）。

(EFSA 2006) (IOM 2001 にも引用されている)

②職業暴露、中毒

該当データなし。

③胃腸への影響

通常の献血者に、非ヘム鉄（鉄 60 mg/日相当（フマル酸鉄））、ヘム鉄及び非ヘム鉄混合（合計鉄 18 mg/日相当：2 mgFe/日相当（豚血液由来ヘム鉄）＋鉄 16 mg/日相当（フマル酸鉄））、対照（プラシボ）を投与し、三つの集団による二重盲検試験が行われた。その結果、非ヘム鉄投与群は他群に比較して便秘の頻度（ $p < 0.05$ ）及び胃腸症状等の全ての悪性影響の総頻度（ $p < 0.01$ ）が有意に上昇した。著者らは、ヘム鉄及び非ヘム鉄の両方を含む鉄の低用量サプリメントは、同じ効力の従来の非ヘム鉄サプリメントと比較して、副作用が少ないとしている（Frykman et al. 1994）。

(厚生労働省 2014) (SACN 2010 でも引用されている)

IOM (2001) では、上記 Frykman ら (1994) の調査結果に基づき、サプリメントの鉄塩の LOAEL が 60 mg/日であるとし、鉄の総摂取量の LOAEL は 70 mg/日と推定している。胃腸への影響に基づき NOAEL を設定 (identify) することは不可能であるとし、LOAEL 70 mg/日を UL 算出に使用したとしている。いくつかの予測調査において、サプリメントの鉄塩の LOAEL が 50～120 mg/日とする裏付けとなる証拠が報告されている (Brock et al. 1985、Coplin et al. 1991、Liguori 1993、Lokken and Birkeland 1979) が、これらの調査はプラセボ対照が欠けているかあるいは、Frykman ら (1994) の調査に比べて対象物が少ないと報告している。LOAEL から NOAEL を外挿するために、不確か係数 (uncertainty factor) (UF) に 1.5 を選択した。観察された胃腸への影響の self-limiting nature のため、より高い UF は正当化されなかった (Because of the self-limiting nature of the observed GI effects, a higher UF was not justified.)。LOAEL 70 mg/日を UF 1.5 で割り UL を算出した。

$$UL = \frac{LOAEL}{UF} = \frac{70 \text{ mg/日}}{1.5} = \sim 45 \text{ mg/日}$$

上記より、19 歳以上の成人の UL は 45 mgFe/日とされた。

(IOM 2001)

厚生労働省（2014）ではサプリメントの影響について以下のように記している。

職業学校の女子学生（平均 19.3 歳）94 人に、鉄強化ゼリー（1 粒 5 g、クエン酸第一鉄ナトリウム 20 mg、ペクチン、砂糖、クエン酸等含有）1 日 1 粒（鉄 2 mg/日相当）を 30 日間投与し、鉄欠乏に対する影響が検討された（白倉ら 1987）。無機鉄剤では、低用量（鉄 2 mg/日ないし鉄 10 mg/日相当）で胃部不快感などの不定愁訴が認められた（白倉ら 1987、川越ら 1990）。

若い女子学生を対象として、ヘム鉄のサプリメント（鉄 30 mg/日相当）を 2 か月間経口投与した。その結果、胃部不快感などの健康障害はなく、血液生化学検査値にも変化はみられなかった（斉藤 1991）。

（厚生労働省 2014）

④心血管への影響

SACN の報告書（2010）では鉄摂取の心血管系への影響について以下のように記載している。

総鉄摂取又は体内鉄負荷と心血管疾患の観察研究では、関連性が示唆される証拠はない。限られた数の予測調査から、ヘム鉄の高摂取が心血管疾患（CVD）リスクを上昇することが示唆されている。このリスクの上昇は、ヘム鉄の主な摂取源である肉とは別の CVD リスクに関連する成分、例えば肉摂取に伴って摂取される飽和脂肪や食事及び生活様式といった要因（dietary and lifestyle factors）による可能性がある。この所見を確かめるためには、より正確で信頼性のあるヘム鉄摂取量の計測方法を用いた、さらなる長期予測調査が必要となる。

閉経前の女性は男性及び閉経後の女性と比較すると冠動脈性心疾患（CHD）の発生率及び死亡率が低い（Wingard et al. 1983、Lerner and Kannel 1986、SACN 2010）。男性と閉経後の女性は貯蔵鉄量が高いことから、月経による鉄の損失が CHD を防ぎ、献血によって体内貯蔵鉄を減少させることによって CHD リスクを回避できることが示唆されている（Sullivan 1991）。

男性及び女性群（3,855 名）の 5～8 年の追跡調査が行われた。非喫煙男性の献血者のみにおいて、非献血者に比べて CVD 発症頻度が著しく低かった（オッズ比、0.67; 95% CI、0.45～0.99）。著者らは、献血により CVD リスクが減少したとしている（Meyers et al. 1997）。

男性群（2862 名）の 9 年間追跡調査が行われ、非献血者に比べて献血者は急性心筋梗塞のリスクが著しく低かった。著者らは、献血により CVD リスクが減少したとしている（相対危険率、0.12、95% CI、0.02～0.86; p=0.035）（Salonen et al. 1998a）。

男性（38,244 名）に対する大規模な 4 年間追跡調査の予測調査では、献血と心筋梗塞のリスク及び致死 CHD との間に関連性はみられなかったとしている（Ascherio et al. 2001）。

鉄の状態のマーカー（血清フェリチン、トランスフェリン飽和度、総鉄結合能、血清鉄

濃度)と CHD との関連性が、メタ解析を用いた予測調査により評価された。CHD と血清フェリチン濃度について評価した 5 件の調査 (570 例、平均追跡 8 年) において、血清フェリチンが 200 µg/L 以上の人の複合リスク比は、200 µg/L 以下の人とベースラインで比較しても大きな差はみられなかった (リスク比、1.03; 95% CI、0.83~1.29)。食事性の鉄摂取量が多い上位 3 分の 1 の被験者と、下位 3 分の 1 の被験者 (2,535 例、平均追跡 10 年) とを比較した 3 件の調査の複合解析では、CHD リスクの上昇はみられなかった (リスク比、0.84; 95% CI、0.66~1.06) (Danesh et al. 1999)。

末梢動脈疾患患者の無作為対照試験 (1,277 名、平均年齢 67 歳) において、瀉血による体内貯蔵鉄の削減 (平均 3.5 年以上) では、対照群と比較して総死亡率又は死亡数、及び致命的でない心筋梗塞及び発作は低減されなかった (Zacharski et al. 2007)。

鉄が心臓病リスクに影響するメカニズムについては明らかでない。細胞及び動物実験の結果に基づくと、フリーラジカルの形成を触媒すること、又は、虚血現象後 (ischaemic event) の心筋損傷をもたらすフリーラジカル発生を促進することにより、低比重のリポ蛋白質コレステロール酸化が促進され、鉄がアテローム性動脈硬化を誘発する可能性が示唆される (de Valk and Marx 1999)。

(SACN 2010)

⑤発がん性

鉄は酸化促進作用を持つことから、鉄と発がん性との関連性についての大規模な研究が行われている。(EFSA 2006)

大腸がんと食事性の総鉄/ヘム鉄、血清フェリチン濃度、遺伝性ヘモクロマトーシスのヘテロ接合性との関係について調べた予測調査は、限定されている。疫学的な前向き調査では、食事性の総鉄又はヘム鉄の摂取量の増加が大腸がんリスクの上昇に関連している可能性があることが示唆されたが、ほとんどの調査においてリスクの上昇は有意でなかった。2 件の小規模予測調査で、体内の高鉄負荷と大腸がんリスクの上昇とは関連がないと示されている。全体的にみると、食事性の総鉄摂取量、ヘム鉄、フェリチン濃度と大腸がんリスクとの関連性について、明白な結論を導くにはデータが不十分である。

(SACN 2010)

過剰な鉄が発がんを促進することが過去の多くの総説に記されているが、鉄は DNA 合成に必須であり細胞増殖に関して発がんに関与しているという結論をもたらさない。また、過剰な鉄が発がんの原因となっているという臨床的証拠はない。

(Handbook on Toxicology of Metal 2015)

a. 大腸がん、結腸直腸がん

鉄の高用量摂取による腔内 (Graf and Eaton 1985) 又は全身作用 (Stevens and Kalkwarf 1990) のために、大腸がんリスクが増加するという仮説がある。食事性の鉄の大部分は吸収されないため、管腔が過剰の食事性鉄に暴露することによって、大腸内腔が直接酸化損傷を受ける可能性がある。(SACN 2010)

SACN (2010) は World Cancer Research Fund (WCRF) の評価を以下のように紹介している。WCRF では、鉄と大腸がんとの関連性についての根拠を評価している (WCRF 2007)。鉄摂取と大腸がんについての 4 件のコホート研究 (Wurzelmann et al. 1996、Glynn et al. 1996、Kato et al. 1999、Konings et al. 2002) 及びヘム鉄摂取と大腸がんについての 1 件のコホート研究 (Lee et al. 2004) が検討された。このうち 4 件で、最も高量の鉄を摂取した被験者は、最も低量を摂取した被験者と比較して大腸がんリスクが増大したことが示され、2 件については統計学的に有意であった (Wurzelmann et al. 1996、Lee et al. 2004)。WCRF は、食物中铁が大腸がんの原因となるという証拠は限定的であると結論づけ、その証拠は希薄であり質が低く矛盾が多いとコメントしている。

(SACN 2010)

また、SACN (2010) では、大腸がんと食事性鉄 (サプリメントを含む)、血清フェリチン濃度 (血清フェリチン濃度が必ずしも大腸粘膜が暴露した鉄の量を表しているわけではない) との関係性を調べた 1996 年以降発表された予測調査に基づき、鉄とがんの関係について検討している。遺伝性ヘモクロマトーシスのヘテロ接合性についても検討された (SACN 2010)。これらの研究のサンプル数、追跡調査期間、交絡因子による許容値等の詳細は、SACN (2010) の Annex 7 (表 A14~A17) を引用して表 B-21、B-24、B-25、B-26 に示した。表 B-24 では、食事性鉄及び大腸がんについて予測調査の報告をまとめているが、ほとんどの研究において栄養補助食品からの鉄摂取は含まれていなかった。7つの相対危険度のうち、6つは 1 を超えていると報告されており、これらのうち 1 つは有意であった (表 B-24)。相対危険度の中央値は 1.08 であった (表 B-24)。(SACN 2010)

管腔での過剰な鉄暴露が結腸癌の形成に関わっている可能性が示唆されているが、その証拠は限定的である。他のがんについてのデータはほとんどなく、証拠についても確証的ではない。

米国の 34 歳から 65 歳の結腸直腸 (Colorectum) がん患者の女性 105 名を対象とし、血清フェリチン濃度と発がんリスクについての調査が実施された。著者らは、献血 (blood donation) から癌診断までの期間が平均 4.7 年しかないことから、症状発現前の大腸がんに関連した失血 (blood loss associated with preclinical colorectal cancer) によって、フェリチン濃度が低下した可能性があるとし唆している (Kato et al. 1999) (表 B-25)。

(SACN 2010)

フィンランドの 50 歳から 69 歳の結腸直腸がん 130 名に対して、血清フェリチン濃度とがんの関係が調査された。血清フェリチンの低下により鉄の吸収が上昇し、その結果腸管内腔に多くの鉄が存在していた。筆者らは、これらの結果から腸管内腔は直接酸化による損傷を受けたとしている。また、腫瘍増殖のために鉄要求が高まったためか、あるいは全ての症例が採血から少なくとも 5 年経過後に診断されたものだが、大腸がんに関連した誘導期が 5~10 年と長いことから、腫瘍からの出血が血清フェリチンの低濃度を招いたとしている (Cross et al. 2006) (表 B-25)。

(SACN 2010)

遺伝性ヘモクロマトーシスのヘテロ接合性と大腸がんとの関係について調査した 7 件 (表 B-26) について評価が行われた。報告された 8 つの相対危険度のうち 6 つが 1 を超えており、Nelson et al. (1995) の調査については統計学的に有意で相対危険度の中央値は 1.05 であった。ほとんどの調査は規模が小さく、関連性が低い又は中程度の場合にはその関連性を検出するには不十分であろう (SACN 2010)。

C282Y ヘテロ接合性に関連した大腸がんのリスクが著しく増加したと報告された調査 (Nelson et al. 1995、SACN 2010) では、遺伝性ヘモクロマトーシスのホモ接合性の人に対し、その両親 (ヘテロ接合性と仮定する) の健康歴について郵便によるアンケートを行った。配偶者は、配偶者達自身の両親 (ヘテロ接合性ではないと仮定している) の健康歴について全てのアンケートに答えている。DNA 解析による遺伝性ヘモクロマトーシスのヘテロ接合性の確認及び病院の記録による大腸がんの確認は行われていない (Nelson et al. 1995)。

(SACN 2010)

C282Y 又は H63D のヘテロ接合性は大腸がんリスクと関連はみられなかったが、複合ヘテロ接合体 (C282Y/H63D) の被験者は、単一突然変異の被験者と比べて大腸がんリスクが高かったと報告している (オッズ比、3.03; 95% CI、1.06~.61; p=0.038)。しかし、これらの所見は複数回のポストホックテストでの調整後に統計学的有意には至らなかった (Robinson et al. 2005)。

(SACN 2010)

SACN (2010) は、ヘム鉄の摂取源はほとんど肉のみであることから、結直腸癌 (colorectal cancer) と肉摂取との研究についても検討している。さらに、鉄分を十分備えている子供が高濃度の鉄に暴露した場合、子供の成長にどのように影響するかについても検討している。鉄の高量摂取及び全身の鉄と関係しているその他の条件 (例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、関節炎、糖尿病) については簡単な検討にとどめている。

食事性ヘム鉄と大腸がんリスクについての 4 件の予測調査 (表 B-21) が報告されている。これらのうち 2 件 (Lee et al. 2004、Larsson et al. 2005、SACN 2010) では、全てのタイプの

肉からのヘム鉄含有量は40%と仮定しており、その他の2件 (Balder et al. 2006、Kabat et al. 2007) では、ヘム鉄含有量は肉のタイプにより異なると推定している。Kabat ら (2007) は、同様の結果を異なる2種類の方法から得ている。6つの相対危険度のうち5つは1を超えていたが、有意なものはない。相対危険度の中央値は1.26であった。

(SACN 2010)

b. 発がんメカニズム

鉄により生成した活性酸素が発がん過程にかかわっている可能性が指摘されている (Toyokuni 1996、Okada 1996)。 (SACN 2010)

発がん過程について、主に2つの経路が示唆されている：DNA修復を妨害することによる直接的又は間接的に誘導されたDNA損傷の増加、及び、情報伝達機構の核酸化還元感受性転写制御因子 (modulation of nuclear redox sensitive transcriptional) の調節である (Galaris and Evangelou 2002)。無機鉄だけでなくヘム鉄も消化管の内腔でN-ニトロソ化合物の生成を増加させる (Cross et al. 2003)。多くのN-ニトロソ化合物はヒト及び動物の発がん性物質であることが示されている (IARC 1998)。さらに、鉄は人体において、癌細胞の増殖及び複製の制限栄養素 (limiting nutrient) である (Weiberg 1984)。

(SACN 2010)

⑥子供への影響

鉄を十分量摂取しているインドネシアの小児 (生後12~18か月、47人) に、硫酸第一鉄 (鉄3 mg/kg 体重/日相当) を4か月間毎日投与し、投与前後の身長、体重及び腕囲を測定して成長速度が調べられた。対照群にはプラシボを投与した。投与前の測定値は群間で同じであった。投与により、4か月後の体重増加率が対照群と比較して有意に低下した (0.106 [SE 0.010] vs 0.070 [0.011] kg ごと2週、 $p=0.02$)。身長及び腕囲の増加率には、投与による有意差はみられなかった。呼吸数及び胃腸感染率については、群間に差はみられなかった。著者らはこれらの結果から、鉄を十分摂取している小児への鉄投与は、成長の遅延をもたらすとしている (Idjradinata et al. 1994)。

(厚生労働省 2014) (SACN 2010にも引用されている)

スウェーデン及びホンジュラスの乳児 (生後4か月) に、鉄サプリメント (鉄1 mg/kg/日相当) を、生後4~9か月の5か月間投与する群、生後4~6か月の2か月間はプラシボを投与して生後6~9か月の3か月間に鉄サプリメントを投与する群、プラシボを生後4~9か月の5か月間投与する群に分けて、無作為割付比較試験が行われた。全ての乳児は完全に又はほぼ完全に生後6か月まで母乳のみで育てられ、その後も生後9か月まで継続して母乳で育てられた。成長に関連するデータは毎月、疾病に関するデータは2週間ごとに取

られた。鉄の栄養状態が正常なスウェーデンの乳児（試験開始時のヘモグロビン濃度 110 g/L 以上、血清フェリチン濃度 50 µg/L 以上）では、鉄サプリメント摂取群で身長及び頭囲の増加が有意に低下した。ホンジュラスの乳児では、試験開始時のヘモグロビン濃度が 110 g/L 以上の乳児の生後 4～9 か月においてのみ、身長について同様の効果がみられた。疾病率には鉄の投与による有意差はみられなかった。また、鉄の投与及び地域に関連性は認められなかったが、両地域を統合した解析では、下痢について鉄投与と試験開始時のヘモグロビン濃度に関連性がみられた。ヘモグロビン濃度が 110 g/L 未満の乳児に鉄を投与した場合、プラシボ投与群と比較して下痢発症のオッズ比は 0.21 であったが、ヘモグロビン濃度が 110 g/L 以上の乳児に鉄を投与した場合は、下痢発症のオッズ比は 2.4 であった。著者らは、母乳で育てられている乳児への継続的な鉄の供給は、ヘモグロビン濃度が正常な乳児にはリスクが伴うと結論付けている (Dewey et al. 2002)。この報告の鉄の補給量を日本の乳児に換算すると約 7 mg/日となる (厚生労働省 2014)。

乳児（生後 1 か月）に非ヘム鉄（鉄 5 mg/日相当：1 年間、30 mg/日相当：18 か月間）を与えた。乳児の胃腸の健康障害は認められなかった (Farquhar 1963)。

乳児（生後 3 か月）に非ヘム鉄（鉄 10 mg/日相当）を 21 か月間与えた。乳児に健康障害は認められなかった (Burman 1972)。

乳幼児（生後 11～14 か月）に非ヘム鉄（3 mg/kg 体重/日（約 30 mg/日））を与えた。乳幼児に胃腸症状は認められなかった (Reeves and Yip R 1985)。

(厚生労働省 2014)

⑦患者への影響

鉄補強剤の長期間摂取に関しては、硫酸第一鉄（60 mg）を 19 年間毎日摂取していた例で、副作用はみられなかったという報告がある (Murphy et al. 1951)。(JECFA 1983、WHO 1983)

鉄は、一日 0.4～1 mg/kg 体重の摂取では健康な成人に有害な作用を引き起こす可能性は低い (Finch et al. 1972)。

(WHO 2003)

鉄は 40 mg/kg 体重の摂取量以上で死に至り、平均致死量は 200～250 mg/kg 体重である。検死の結果、胃粘膜部分から粘膜下組織にかけて出血性の壊死や皮膚脱落 (sloughing) がみられた。慢性鉄過剰は、主に鉄吸収が増加する遺伝性疾患であるヘモクロマトーシスや頻繁な輸血が必要となる疾患で引き起こされる (Bothwell et al. 1979、NRC 1979)。

(WHO 2003、SACN 2010)

細胞中の鉄濃度が高くなると、腫瘍形成 (Nelson 1992)、アテローム硬化性障害（動脈硬化性障害）(Sullivan 1981、Kent and Weinberg 1989)、感染症 (Kent and Weinberg 1989)、神経変成疾患 (Thompson et al. 2001)、炎症症状 (Halliwell and Gutteridge 1984) のリスクが高

くなる。(SACN 2010)

鉄過負荷は特別な状況下でのみ発生するまれな状態である。これらは、特別な食事状況にあるか又は鉄吸収の正常な調整機構が働かなくなる一定の疾患状態にあるかが原因である。その結果体内に鉄が過剰に蓄積される。(JECFA 1983)

a. バンツー鉄沈着症

南アフリカにおいて過去にバンツー鉄沈着症 (Bantu siderosis) と呼ばれる鉄過剰がみられたが、これは遺伝子欠損 (genetic defect) と食事及び鉄容器中で製造及び保存したビールによる鉄への暴露の増加が組み合わされた、環境遺伝的疾患 (ecogenetic disorder) である。ヘモクロマトーシスでは過剰鉄が肝細胞にみられるのに対し、バンツー鉄沈着症の異常な鉄過剰分布は肝臓のクッパー細胞にみられる。(ILSI 2012)

南アフリカのバンツー族は調理やアルコール飲料の醸造に鉄製の容器を使用することから、大量の鉄化合物を飲食から摂取している。バンツー族の平均的な男性は、ビールから鉄 50~100 mg/日相当を摂取している (Bothwell et al. 1964)。(JECFA 1983)

バンツー鉄沈着症は、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り、1日当たりの吸収可能な鉄摂取量がおよそ 100 mg を超えた場合に発生すると推定されている (Fairbanks 1999)。(厚生労働省 2014)

ビール中の鉄の 80%はイオン化可能な形態であり、第二鉄塩と同等に吸収されるとみられている (Bothwell et al. 1964) (JECFA 1983)。

バンツー族は、中年までに様々な程度の鉄沈着症に陥るが、白色人種より鉄吸収率が低いことから、体内の鉄量が既に過剰な状態であろうとされている (Pirzio-Biroli and Finch 1960)。

エチオピアでは、土壌の鉄分汚染により、穀物粒から約 500 mg/日の鉄を摂取しているが、鉄沈着症の発症の報告はない。鉄汚染では、鉄酸化物及び鉄水酸化物の形態で存在しており、速やかに吸収される形態ではない (Hofvander 1968)。

Bothwell は、鉄沈着症の重症例は、突発性ヘモクロマトーシスの場合と類似した、膵臓、副腎、甲状腺、脳下垂体及び心臓における鉄の沈着、さらには肝臓の繊維化及び硬変化にも関係していると報告している。これらの重篤な副作用の原因解明は、アルコール中毒や栄養失調のような追加的な要因の存在や、アルコール飲料に他の毒性物質が含まれている可能性などにより、難しいとしている (Bothwell 1964)。

(JECFA 1983)

b. ヘモクロマトーシスへの影響

非解離型の鉄は吸収することができない。しかし、代謝性障害を持つ人々は鉄吸収を調

節する機能が損なわれていることから、主に体内の鉄蓄積を加速させて疾病の臨床初期症状を発症する (Bothwell et al. 1978、JECFA 1983)。(WHO 2003)

トランスフェリン欠乏血症やセルロプラスミン欠乏血症といった鉄代謝の遺伝的障害であるヘモクロマトーシスによって、鉄吸収は増加する。(SACN 2010)

突発性ヘモクロマトーシスは、長期間にわたりゆっくりと細胞内に鉄が蓄積していく疾病である。これは粘膜及び網内皮の鉄処理における欠陥によるものとされ、鉄吸収率を上昇させたり体内の鉄処理に異常を来す。これらの代謝性障害は遺伝的な要因で引き起こされると考えられている。疾病による臨床的な影響は 40～60 歳で発症することが多く、女性より男性に頻発している (Charlton and Bothwell 1966)。(JECFA 1983)

アメリカ合衆国内における突発性ヘモクロマトーシスの発症率は 10,000 人に 1 人の割合であると推定される (Butterworth 1972、Crosby 1971)。(JECFA 1983)

ヘモクロマトーシスを伴う慢性的な鉄過剰では、全身性のがん、循環器疾患、神経疾患、関節症及び真性糖尿病の発生率が増加するが、一般集団において、これらの疾患又は結腸直腸がんが鉄の食事からの鉄摂取と関連しているという証拠は、ヘモクロマトーシスに関するヘテロ接合も含めて、全く得られていない (FAO/WHO 2006)。

(ILSI 2012)

一般集団における症状発現前のヘモクロマトーシス (血清鉄の増加及びデスフェラール鉄排泄試験における鉄排泄の増加) の発生率は分かっていない。しかし、スウェーデンにおいて鉄強化食品を摂取している集団で行われた調査によれば、男性 197 名のうち 9 名の血清レベルが持続的に高く、飽和状態を示す指標が異常 (50%) であった。これらの男性のうち 4 名は鉄過負荷となっていた (Olsson et al. 1978)。

(JECFA 1983)

SACN (2010) の評価では、主要な肝臓癌である原発性肝細胞癌腫は、ヘモクロマトーシスと非常に強く関係しているとしている。Bradbear ら (1985、SACN 2010) は、遺伝性ヘモクロマトーシス患者の原発性肝細胞癌の過剰リスクを初めて数量化し、200 倍であるとした。後続の調査でこの強力な関連性が確認され (Hsing et al. 1995、Fracanzani et al. 2001)、一般的に肝硬変の発生後リスクが増大することが示された (SACN 2010)。

遺伝性ヘモクロマトーシス患者の原発性肝細胞癌腫以外の発がんリスクについて、小規模調査が行われた。遺伝性ヘモクロマトーシス患者群 (208 名) の原発性肝細胞でない 8 種類のがんが過多でないことが報告されている (Bradbear 1985)。

(SACN 2010)

Fracanzani ら (2001) は、遺伝性ヘモクロマトーシス患者 230 名と鉄関連ではない慢性肝疾患患者 (patient with non iron-related chronic liver disease) 230 名について、肝性以外の発がん性リスクを比較したところ、その比は 1.8 (95% CI、0.8~4.0) であったと報告している (Fracanzani 2001)。

(SACN 2010)

Geier (2002) は、遺伝性ヘモクロマトーシス患者 59 名のうち、肝性以外のがんが 13 件発生しており、標準化発生率 (standardised incidence ratio) は 1.40 ($p < 0.04$) であったと報告している (Geier 2002)。

(SACN 2010)

肝硬変の患者のうち、遺伝性ヘモクロマトーシスのホモ接合体を持つ者は、肝細胞癌のリスクが高い (Powell 1970)。ただし、遺伝性ヘモクロマトーシスの患者の肝外悪性腫瘍の発生率の上昇を示す証拠は一致していない (Niederau et al. 1985、Hsing et al. 1995、Fracanzani et al. 2001)。

(EFSA 2006)。

遺伝性ヘモクロマトーシス (HH、hereditary haemochromatosis) 以外の肝疾患における軽度から中等度の鉄過剰が肝細胞がんおよび肝臓がんの発生率に及ぼす影響について調査された。この研究では、多様な病因の末期肝疾患を有する患者における肝臓中の鉄の状態と肝細胞がんとの関連性が調べられた。米国ヘモクロマトーシス移植手術登録 (NHTR、National hemochromatosis transplant registry) データベースをもとに、1990 年から 1996 年に最初の肝移植手術を受けた患者 5224 人を対象とし、肝鉄過剰及び肝細胞がんの患者数の後ろ向き調査が行われた。外植病理報告書では、基礎となる病理学的診断、肝細胞がんの有無及び鉄染色について検討された。カテゴリ変数の分布は X² 検定を用いて検討した。鉄過剰及び肝細胞がんのいずれも、胆汁性肝硬変における頻度は最小であった (それぞれ、1.8% 及び 2.8%)。肝細胞がんは、B 型肝炎 (16.7%) の患者において最も一般的であり、次に C 型肝炎 (15.1%) 及び HH (14.9%) の患者において一般的であった。全コホートにおいて、鉄過剰は、肝疾患の主要な病因について調整した場合にも肝細胞がんと有意に関連性があった ($P = 0.001$)。肝臓の鉄含有量と肝細胞がんとの関連性は、原発性胆汁性肝硬変 ($P < 0.001$) 及び C 型肝炎 ($P < 0.001$) の患者において最も高かった。著者らは、鉄過剰は末期肝疾患の患者において肝細胞がんとの関連性があり、慢性肝疾患において鉄に発がん性又は発がん補助性があることが示唆されたとしている。さらに、鉄の過剰摂取によって体内に蓄積した鉄は、酸化促進剤として作用し、組織や器官に炎症をもたらす、肝臓がんや心臓血管系疾患のリスクを高めるとしている (Ko et al. 2007)。

(厚生労働省 2014)

c. 貧血患者への影響

重症のサラセミア（地中海貧血症）（例えば重症型 β サラセミア及びインタメディア）や鉄芽球性貧血（遺伝性又は後天性）の患者は無効造血を来し、それが鉄吸収増加に関与して鉄過剰状態となる（SACN 2010）。

特定の貧血、特に重症型サラセミアのようなヘモグロビン合成に異常のある場合にも、鉄過負荷が起こる。鉄の体内負荷量の大幅な増加は、吸収率の増加及び多数回にわたる輸血による治療からの鉄補強によるものである（Bothwell and Finch 1962）

（JECFA 1983）。

定期的な輸血では、鉄吸収が増加することにより鉄負荷の割合が最大限度を大きく超えることがある。赤血球細胞の輸血 1 ユニットで約 200 mg の鉄を摂取することになり、輸血依存の貧血患者の場合には、鉄の過負荷の重大なリスクがあると考えられる。 β サラセミアのような先天性貧血患者は 20 歳までに 100 g の鉄の蓄積を起こし、ほとんどの患者はこのときまでに過剰鉄の毒性影響によって死亡する（Modell 1979、SACN 2010）。鉄過剰負荷に関連する合併症としては、不整脈、心不全、糖尿病、遅発性成熟（delayed onset of puberty）及び硬変症がある（Pippard 1994）。

（SACN 2010）

d. その他の患者への影響

SACN（2010）は以下のような見解を述べている。アルコール肝硬変等の慢性肝疾患や晩発性皮膚ポルフィリン症（HFE C282Y 遺伝子のホモ接合体関連）は鉄負荷に関係している可能性がある。

多くの一般的な神経変性状態（例えばパーキンソン病やアルツハイマー病）は、脳内の鉄蓄積と関連性があるが、食事性の鉄摂取と関連があることを示す証拠はない。また、鉄摂取とリウマチ関節炎との関連性に関する結論を出すほどのデータはなく、一般集団において、体内鉄負荷又は鉄摂取と糖尿病との間の関連性についても結論を出すほどのデータはない。

（SACN 2010）

EFSA（2006）の報告書では結腸直腸がんについて以下のように記述している。

上部消化管の腫瘍発生と食事性の鉄摂取との関連性はないとは報告されている。スイスにおける実験で、結腸直腸がんのリスクが鉄の摂取と関連があることが示された（Levi et al. 2000）。

（EFSA 2006）

結腸直腸がん 105 例と対照 523 例について、コホート内症例対照研究が行われた。その

結果、結腸直腸がんリスクが鉄摂取と関連性があることが示唆された (Kato et al. 1999)。
(EFSA 2006)

貯蔵鉄マーカーと腸下部のがんとに関連性があることは多くの実験から示されている。Stevens らは、一般集団においては、トランスフェリン飽和レベルが 40%以上であると食道、膀胱及び結腸直腸のがん発生率が上昇すると報告している (Stevens et al. 1988、1994)。
(EFSA 2006)

⑧その他 (参考)

献血による発がんリスクの減少

献血 (体内鉄量の減少) と発がんリスクの低減との関係が疫学調査によって示されている (Merk et al. 1990、Kato et al. 2007、SACN 2010)。

Zacharski ら (2008、SACN 2010) は、無作為対照試験に参加した末梢動脈疾患患者 (1277 名、平均年齢 67 歳) の発がんリスクについて、血管アウトカムにおける瀉血 (6 か月間隔) による鉄還元の影響によって解析した (Zacharski et al. 2007、SACN2010)。鉄を減少させた群と対象群との間で、血清フェリチン濃度の平均値はベースラインでは類似していたが、瀉血後は鉄を減少させた群では血清フェリチン濃度が著しく低下していた (79.7 µg/ L 対 122.5 µg/ L; $p < 0.001$)。著者らは、平均 4.5 年の追跡調査後、鉄を減少させた群の発がんリスクはより低かったと報告している (ハザード比、0.65; 95% CI 0.43-0.97; $p = 0.036$) (Zacharski et al. 2007)。

(SACN2010)

⑨まとめの表

鉄のヒトへの影響を表に示した。

(SACN2010)

表 B-21 ヘム鉄と大腸がんリスク

調査/年/国	年齢ベ スライ ン (年)	平均追 跡期 間 (年)	症例	対照	癌の部位	比較(中央摂取量又は変 位値域)	調整	相対危険度/オッズ 比/ハザード比(95% 信頼区間)
Lee et al. 2004※ USA	55-69	15	438 (女)	33,967	近位結腸	上位 1/5(≥ 2.05 mg/日)対 下位 1/5(≤ 0.76 mg/日)	年齢、エネルギー、BMI、身体活 動、喫煙、アルコール、ホルモン 補充療法、糖尿病;飽和脂肪、カル シウム、ビタミンE、葉酸塩、 繊維、マルチビタミンの摂取	1.41(0.90-2.21) pトレンド=0.24
Lee et al. 2004※ ※ USA	同上	同上	303 (男)	同上	遠位結腸	同上	同上	0.65(0.38-1.11) pトレンド=0.09
Larsson et al. 2005※※※ スウェーデン	40-75	14.8	547 (女)	60,886 (女)	結腸	上位 1/5(≥ 2.06 mg/日)対 下位 1/5(< 0.67 mg/日)	年齢、BMI、学歴;エネルギー、 飽和脂肪、葉酸塩、カルシウム、 繊維、亜鉛の摂取	1.31(0.98-1.75) pトレンド=0.03
Balder et al. 2006 オランダ	55-69	9.3	869 (男)	2,156 (男)	結直腸	上位 1/5(1.85 mg/日)対下 位 1/5(0.60 mg/日)	年齢、BMI、家族歴、喫煙、身体 活動;エネルギー、アルコール、 野菜の摂取	1.32(0.96-1.80) pトレンド=0.08
Balder et al. 2006 オランダ	同上	同上	666 (女)	2,215 (女)	同上	上位 1/5(1.54mg/日)対下 位 1/5(0.47mg/日)	同上	1.20(0.86-1.69) pトレンド=0.24
Kabat et al,2007 カナダ	40-59	16.4	617 (女)	48,049 (女)	結直腸	上位 1/5(> 2.95 mg/日)対 下位 1/5(< 1.58 mg/日)	年齢、BMI、閉経状態、ホルモン 補充療法、喫煙、アルコール、学 歴、身体活動;エネルギー、脂肪、 繊維、葉酸の摂取	1.06(0.8-1.42) pトレンド=0.99

※ヘム鉄又は亜鉛の摂取はどちらも上位結腸癌のリスクとは関係していないが、ヘムと亜鉛を相互に合わせた場合、ヘム鉄のポジティブな関連性も亜鉛摂取による逆の関連性も上位結腸癌リスクと統計的に有意に関連していた (RR,2.18[1.24-3.86]、pトレンド=0.01。ヘム鉄摂取と亜鉛摂取両者の関係の強さは消費量の増加に伴いより強固となる。

※※ヘム鉄と亜鉛の相互調整後、亜鉛の逆傾向 (inverse trend) のみ統計的に有意であった。アルコール消費は関連性に影響しなかった。

※ ※※女性がアルコールを1週間に20 mg 又はそれ以上を摂取した場合、多変量 RR (multivariate RR) = -2.29(1.25-4.21) pトレンド=0.007

(SACN2010)

表 B-22 鉄と心血管疾患 (CVD) リスクの前向き調査

調査/年/国	年齢ベースライン(年)	平均追跡期間(年)	症例	対照	影響(outcome)	比較	調整	ベースラインでの慢性疾患の除外	相対危険度/ハザード比(95%信頼区間)
Salonen et al. 1992 フィンランド	42-60	3	51 (男)	1,880 (男)	心筋梗塞	1 mg/日増加	年齢、BMI、喫煙、HDL 及び LDL コレステロール、家族歴、血圧、糖尿病、最大酸素摂取量、多くの他のリスク要因(他の食事性要因を除く)	有	1.05(1.01-1.09)
Liao et al. 1994 USA	25-74	13	633(男)	1,194 (男)	虚血性心疾患	上位 1/4 対下位 1/4 (5 mg/日増加)	年齢、血圧、血清コレステロール、学歴、喫煙	有	0.74(0.55-0.99) p トレンド<0.05 (0.97(0.89-1.06))
同上	同上	同上	518(女)	1,892 (女)	虚血性心疾患	上位 1/4 対下位 1/4 (5 mg/日増加)	同上	有	0.84(0.62-1.15) p トレンド=0.05 (0.91(0.80-1.03))
Ascherio et al. 1994 USA	40-75	4	386(男)	44,089 (男)	冠状疾患	上位 1/5(37 mg/日)対下位 1/5(11 mg/日)	年齢、エネルギー、BMI、喫煙、アルコール摂取、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、家族歴、職業；ビタミン E、総鉄、ヘム鉄、飽和脂肪、コレステロール摂取の 5 分位点	有	0.73(0.51-1.06) p トレンド=0.03
Morrison et al. 1994 カナダ	35-79	15-17	?(男女)	9,920 (男女)	心筋梗塞	報告なし	年齢、喫煙、高血圧、血清コレステロール、糖尿病	有	関連性無し (相対危険度の報告無し)
Gartside and Glueck 1995 USA	25-74	10	492 (男女)	7,759 (男女)	冠動脈性心疾患	上位 1/3(≥13.1 mg/日)対下位 1/3(<8.4 mg/日)	性別、身体活動、体重、アルコール、リボフラビン摂取、血清マグネシウム	有	0.83(0.66-1.03) p トレンド=0.097
Reunanen et al. 1995 フィンランド	45-64	13.8	984 (男女)	11,204 (男女)	冠動脈性心疾患死亡	上位 1/5 対下位 1/5	年齢、血清コレステロール、高血圧、糖尿病、肥満	有	関連性無し (相対危険度の報告無し)

調査/年/国	年齢ベースライン(年)	平均追跡期間(年)	症例	対照	影響(outcome)	比較	調整	ベースラインでの慢性疾患の除外	相対危険度/ハザード比(95%信頼区間)
Klipstein-Grobusch et al. 1999a オランダ	≥55	3-7	124 (男女)	4,678 (男女)	心筋梗塞	上位 1/3(14.3 mg/日)対下位 1/3(9.3 mg/日)	年齢、性別、BMI、喫煙、世帯収入、学歴、アルコール；β-カロチン、ビタミンC、E、総脂肪、脂肪、飽和脂肪、コレステロールの摂取；抗酸化ビタミンサプリメント	有	1.11(0.67-1.87) pトレンド=0.787
Van der A et al. 2005a オランダ	49-70	4.3	252(女)	15,884(女)	冠動脈性心疾患	上位 1/4(>11.43 mg/日)対下位 1/4(<9.56 mg/日)	年齢、エネルギー摂取、BMI、喫煙、身体活動、高血圧、高コレステロール血症、飽和脂肪、炭水化物、繊維、アルコール、β-カロチン、ビタミンE、C	有	0.98(0.61-1.58) pトレンド=0.878 0.92(0.79-1.06)
Qi et al. 2007 USA	30-55	20	550 (II型糖尿病の女性)	5,611 (II型糖尿病の女性)	冠動脈性心疾患	上位 1/5 対下位 1/5(摂取量の5分位点は報告されていない)	年齢、BMI、喫煙、アルコール、身体活動、糖尿病、高血圧、高コレステロール血症、ホルモン補充療法、冠動脈性心疾患歴、繊維、グリセミック負荷、多価不飽和/飽和脂肪比、トランス脂肪、マルチビタミン、ビタミンC	有	1.32(0.95-1.84) pトレンド=0.04

BMI, body mass index 肥満度指数; CHD, coronary heart disease 冠動脈性心疾患; CI, confidence interval 信頼区間; HDL, high density lipoprotein 高密度リポ蛋白質; HR, hazards ratio ハザード比; HRT, hormone replacement therapy ホルモン補充療法; LDL, low density lipoprotein 低密度リポ蛋白質; RR, relative risk 相対危険度

(SACN2010)

表 B-23 血清フェリチンと心血管疾患 (CVD) リスク

調査/年/国	年齢ベースライン (年)	平均追跡期間 (年)	症例	対照	効果	比較	調整	ベースラインでの慢性疾患の除外	相対危険度/ハザード比 (95%信頼区間)
Frey and Krider 1994 米国	42-60	5.2	32 (男)	266 (男)	心筋梗塞	症例と対照間の平均 SF 濃度の差	年齢	無	association (RR not reported)
Salonen et al. 1994 フィンランド	42-60	5	83 (男)	1848 (男)	心筋梗塞	≥ 200 µg/L vs < 200 µg/L	年齢、慢性炎症性疾患マーカー、CVD、肺機能；社会経済的地位、糖尿病、CVD の家族歴、喫煙、血中白血球数	有	2.0 (1.2-3.1) p=0.004
Magnusson et al, 1994 アイスランド	25-74	8.5	81 (男女)	1,955 (男女)	心筋梗塞	1 µg/L increment	年齢、血圧、HDL コレステロール、総コレステロール、喫煙	無	0.999 (0.998-1.001) p=0.23
Manttari et al. 1994 フィンランド	40-55	5	134 (男) (with lipid abnormalities)	268 (男) (with lipid abnormalities)	冠動脈性心疾患	≥85 µg/L vs ≤42 µg/L	年齢、血圧、コレステロール、HDL コレステロール、喫煙	無	0.78 (0.39-1.54) p trend=0.5
Aronow and Ahn 1996 米国	62-100	3	235 (男女)	342 (男女)	冠動脈性心疾患	M: >282 µg/L vs <282 µg/L F: >219 µg/L vs <219 µg/L	年齢、性別、prior CHD.	無	1.0 (0.998-1.001) p=0.61
Kiechl et al. 1997 イタリア	40-79	5	401 (男女)	425 (男女)	Artherosclerosis	1 SD increment (approx 166 µg/L)	年齢、性別、血管状態ベースライン (baseline vascular status)、アルコール	無	1.50 (CI not reported) p=0.0002

調査/年/国	年齢ベースライン(年)	平均追跡期間(年)	症例	対照	効果	比較	調整	ベースラインでの慢性疾患の除外	相対危険度/ハザード比(95%信頼区間)
Marniemi et al. 1998 フィンランド	≥65	13	142 (男女)	119 (男女)	CVD 死	上位 1/3 対下位 1/3 (各三分位中の SF 濃度の報告なし)	年齢、性別、喫煙、アルコール、BMI、CHD、高血圧、糖尿病、血清コレステロール、HDL、コレステロール、トリグリセリド	無	0.65 (0.42–1.01) p not reported
Klipstein-Grobusch. 1999b オランダ	≥55	4	60 (男女)	112 (男女)	心筋梗塞	>171 µg/L vs <77 µg/L	年齢、性別、BMI、喫煙、収入、アルコール	有	1.28 (0.98–1.67) p trend=0.066
Sempos et al. 2000 米国	45–74	12–16	254 (男)	404 (男)	CVD	死亡 ≥ 200 µg/L vs < 50 µg/L	年齢、貧血、血圧、高血圧、血清総コレステロール、喫煙、糖尿病、慢性疾患	有	0.7 (0.4–1.3) p trend=0.22
Fox et al. 2002 オーストラリア	20–79	3–4	235 (男女)	1,796 (男女)	CVD	> 300 µg/L vs ≤ 300 µg/L	年齢、性別、BMI、血圧、糖尿病、総コレステロール、HDL コレステロール、喫煙、アルコール、ヘモグロビン	有	1.02 (0.69–1.50) p not reported
Knuiman et al. 2003 オーストラリア	40–89	17	217 (男女)	450 (男女)	冠動脈性心疾患	上位 1/3 (男性 >233 µg/L; 女性>122 µg/L) 対下位 1/3 (男性 ≤126 µg/L; 女性 ≤49 µg/L)	年齢、性別、BMI、血圧 (BP)、糖尿病、総コレステロール、HDL、コレステロール、喫煙、ヘモグロビン	有	0.96 (0.60–1.5) p not reported
van der A et al. 2005b オランダ	49–70	4.3	63 (女)	1134 (女)	脳卒中	195 µg/L 対 51.8 µg/L <200 対 ≥200 µg/L	年齢、BMI、アルコール、CRP、喫煙、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、グルコース、LDL 及び HDL コレステロール	有	1.45 (0.87–2.42) p trend=0.158 1.77 (1.03–3.05)
van der A et al. 2006a オランダ	49–70	4.3	185(女)	1134 (女)	冠動脈性心疾患	137 µg/L 対 <75.7 µg/L <200 対 ≥200 µg/L	年齢、BMI、アルコール、CRP、喫煙、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、グルコース、LDL 及び HDL コレステロール	有	0.55 (0.23–1.31) p trend=0.142 0.82 (0.35–1.95)

調査/年/国	年齢ベースライン(年)	平均追跡期間(年)	症例	対照	効果	比較	調整	ベースラインでの慢性疾患の除外	相対危険度/ハザード比(95%信頼区間)
Galan et al. 2006 フランス	35-60	7.5	148 (男)	3,075 (男)	虚血性心疾患	>160 µg/L 対 <30 µg/L	年齢、喫煙、BMI、総コレステロール、血清トリグリセリド	有	1.31 (0.52-3.27) p not reported
同上	同上	同上	39 (女)	6,655 (女)	同上	同上	同上 + 閉経状態.	有	2.18 (0.64-7.43) p not reported
Eklom et al. 2007 スウェーデン	25-74	?	126 (男女)	304 (男女)	虚血性脳梗塞	上位 1/4 対下位 1/4 (四分位における SF 濃度の報告なし)	BMI、高血圧、喫煙、糖尿病、コレステロール、CRP、HFE C282Y 及び H63D.	有	0.80 (0.46-1.40) p=0.250
同上	同上	同上	27 (男女)	同上	脳出血	同上	同上	同上	1.07 (0.17-6.94) p=0.576

BMI, body mass index 肥満度指数; CHD, coronary heart disease 冠状動脈性心疾患; CI, confidence interval 信頼区間; CRP, C-reactive protein C 反応性蛋白質; CVD, cardiovascular disease 心血管疾患, Hb, haemoglobin ヘモグロビン; HDL, high density lipoprotein 高密度リポ蛋白質; HR, hazard ratio ハザード比; LDL, low density lipoprotein 低密度リポ蛋白質; OR, odds ratio オッズ比; RR, relative risk 相対危険度; SF, serum ferritin 血清フェリチン.

(SACN 2010)

表 B-24 食事性の総鉄摂取と大腸がんリスク

調査/年/国	年齢ベースライン (年)	平均追跡期間 (年)	症例	対照	がんの部位	比較(中央摂取量又は変位値域)	調整	相対危険度/オッズ比/ハザード比 (95%信頼区間)
Wurzelmann et al. 1996 米国	25-74	15	52 (男女)	8,740 (男女)	近位結腸	上位 1/4 対下位 1/4 (摂取量の四分位数は特定されていない)	年齢、性別	1.44(1.23-1.69) pトレンド無し
同上	同上	同上	57 (男女)	同上	遠位結腸	同上	同上	1.03(0.80-1.32) pトレンド無し
Kato et al. 1999 USA	34-65	4.7	105 (女)	523 (女)	結直腸	上位 1/4 対下位 1/4 (摂取量の四分位数は特定されていない)	年齢、ビール摂取、身体活動、結直腸癌の家族歴	1.17(0.6-2.3) pトレンド=0.44
Balder et al. 2006 オランダ	55-69	9.3	869 (男)	2,156 (男)	結直腸	上位 1/5(17 mg/日) 対下位 1/5(9.5 mg/日)	年齢、BMI、家族歴、喫煙、身体活動;エネルギー、アルコール、野菜の摂取	1.34(0.93-1.93) pトレンド=0.12
Balder et al. 2006 オランダ	同上	同上	666 (女)	2,215 (女)	同上	上位 1/5(15 mg/日) 対下位 1/5(8.5 mg/日)	同上	1.08(0.72-1.62) pトレンド=0.90
Cross et al. 2006 フィンランド	50-69	14.2	130 (男)	260 (男) (喫煙者)	結直腸	上位 1/4(25 mg/日) 対下位(12.2 mg/日)	年齢、学歴、BMI、喫煙、身体活動、エネルギー摂取、アルコール、アスピリン使用	0.4(0.1-1.1) pトレンド=0.06
Kabat et al. 2007 カナダ	40-59	16.4	617 (女)	49,037 (女)	結直腸	上位 1/5(≥ 14.99 mg/日) 対下位 1/5(< 11.90 mg/日)	年齢、BMI、閉経状態、ホルモン補充療法、喫煙、アルコール、学歴、身体活動;エネルギー、脂肪、繊維、葉酸の摂取	1.07(0.8-1.43) pトレンド=0.94

調査/年/国	年齢ベースライン (年)	平均追跡期間 (年)	症例	対照	がんの部位	比較 (中央摂取量又は変位値域)	調整	相対危険度/オッズ比/ハザード比 (95%信頼区間)
Lee et al, 2004* 米国	55-69	15	438 F	33,967	近接結腸	上位 1/5 (≥ 2.05 mg/日) 対下位 1/5 (≤ 0.76 mg/日)	年齢、エネルギー、BMI、身体活動、喫煙、アルコール、HRT、糖尿病、摂取；飽和脂肪、カルシウム、ビタミンE、葉酸、繊維、総合ビタミン剤	1.41 (0.90-2.21) p trend=0.24
Lee et al, 2004** 米国	同上	同上	303 F	同上	大腸	同上	同上	0.65 (0.38-1.11) p trend=0.09
Larsson et al, 2005*** スウェーデン	40-75	14.8	547 F	60,886 F	結腸	上位 1/5 (≥ 2.06 mg/日) 対下位 1/5 (< 0.67 mg/day)	年齢、BMI、教育；エネルギー摂取、飽和脂肪、葉酸、カルシウム、繊維、亜鉛	1.31 (0.98-1.75) p trend=0.03
Balder et al, 2006 オランダ	55-69	9.3	869 M	2,156 M	結腸直腸	上位 1/5 (1.85 mg/日) 対下位 1/5 (0.60 mg/日)	年齢、BMI、家族歴、喫煙、身体活動、エネルギー摂取、アルコール、野菜	1.32 (0.96-1.80) p trend=0.08
Balder et al, 2006 オランダ	同上	同上	666 F	2,215 F	同上	上位 1/5 (1.54 mg/日) 対下位 1/5 (0.47 mg/日)	同上	1.20 (0.86-1.69) p trend=0.24

調査/年/国	年齢ベースライン(年)	平均追跡期間(年)	症例	対照	がんの部位	比較(中央摂取量又は変位値域)	調整	相対危険度/オッズ比/ハザード比(95%信頼区間)
Kabat et al, 2007 カナダ	40-59	16.4	617 F	48,049	結腸直腸	上位 1/5 (>2.95 mg/日)対下位 1/5 (<1.58 mg/日)	年齢、BMI、閉経状態、HRT、喫煙、アルコール、教育、身体活動、エネルギー摂取、脂肪、繊維、葉酸	1.06 (0.8-1.42) p trend=0.99

BMI, body mass index 肥満度指数; CI, confidence interval 信頼区間; CRC, colorectal cancer 結直腸癌; HR, hazard ratio ハザード比; HRT, hormone replacement therapy ホルモン補充療法; OR, odds ratio オッズ比; RR, relative risk 相対危険度

* ヘム鉄摂取も亜鉛摂取も近位結腸癌との関連はないが、ヘムと亜鉛の相互作用により、ヘム鉄の明確な関連性も亜鉛摂取の非関連性も統計的に有意に近位結腸癌と関連があった(相対危険度 2.18[1.24-3.86]、p トレンド=0.01。ヘム鉄摂取及び亜鉛摂取の関連性の強度は、消費量レベルが上昇するにつれて強くなっている。

** ヘム鉄と亜鉛が相互作用後、亜鉛の逆の傾向のみ統計的に有意であった。アルコール消費による関連性はなかった。

*** 成人女性が一週間に 20g 又はそれ以上のアルコールを消費すると、多変量相対危険度=-2.29 (1.25-4.21)、p トレンド=0.007。

(SACN 2010)

表 B-25 血清フェリチンと大腸がんリスク

調査/年/国	年齢 ベースライン (年)	平均追跡期 間 (年)	症例	対照	がんの部 位	比較	調整	オッズ比 (95%信頼区間)
Kato et al. 1999 米国	34-65	4.7	105 (女)	523 (女)	結直腸	上位 1/4 対下位 1/4 (特定されず)	年齢、ビール摂取、身体活動、 大腸がんの家族歴	0.40(0.2-0.8) p トレンド<0.01
Cross et al. 2006 フィンランド	50-69	14.2	130	260	結直腸	上位 1/4(312 µg/L)対下 位 1/4(59 µg/L)	年齢、学歴、BMI、喫煙、身 体活動、エネルギー摂取、ア ルコール、アスピリン使用	0.4(0.2-0.9) p トレンド=0.09

(SACN2010)

表 B-26 C282Y ヘテロ接合性と大腸がんリスクの前向き調査

調査/年	国	症例	対照	オッズ比/相対危険度 (95%信頼区間)
Nelson et al. 1995	USA	47 (男)	26 (男)	1.28(1.07-1.53)
同上	USA	45 (男)	36 (男)	1.08(0.87-1.34)
Altes et al. 1999	スペイン	116 (男女)	108 (男女)	0.86(0.25-2.94)
Beckman et al. 1999	スウェーデン	173 (男女)	294 (男女)	1.02(0.57-1.82)
Macdonald et al. 1999	オーストラリア	229 (男女)	228 (男女)	0.90(0.48-1.69)
Shaheen et al. 2003	USA	475 (男女)	833 (男女)	1.27(0.83-1.95)
Van der A et al. 2003	オランダ	240 (女)	635 (女)	1.20(0.6-2.2)
Robinson et al. 2005	英国	327 (男女)	322 (男女)	1.01(0.73-1.40)

(SACN2010)

表 B-27 子供及び学生に対する影響

対象集団	化合物	投与経路、投与期間、投与量（鉄換算）	症例（性別、年齢）	影響	比較	調整	相対危険度/ハザード比（95%信頼区間）	引用文献	引用評価書
献血者 二重盲検試験	①フマル酸鉄 ②豚血液由来ヘム鉄＋フマル酸鉄	経口 ①60 mg/日 ②2 mg/日＋16 mg/日 （合計 18 mg/日）		①便秘、悪性影響の総頻度	①>②、対照		①p<0.05、p<0.01	Frykman et al. 1994	EFSA 2006、厚生労働省 2014 IOM 2001
職業学校の女子学生	クエン酸第一鉄ナトリウム	経口 2 mg/日	94 人（女、平均 19.3）	胃部不快感などの不定愁訴	2-10 mg/日			白倉ら 1987	厚生労働省 2014
若い女子学生		経口、2 か月間 30 mg/日		胃部不快感、血液生化学検査	なし			斉藤 1991	厚生労働省 2014
インドネシアの小児	硫酸第一鉄	経口、4 か月間毎日、3 mg/kg 体重/日	47 人（生後 12～18 か月）	①体重増加率 ②呼吸数及び胃腸感染率	①4 か月後低下 ②変化なし	鉄摂取十分	0.106 [SE 0.010] vs 0.070 [0.011] kg ごと 2 週、p=0.02	Idjradinata et al. 1994	SACN 2010、厚生労働省 2014
スウェーデンの乳児 無作為割付比較試験	鉄	経口 ①5 か月間（生後 4～9 か月） ②3 か月間（生後 6～9 か月） 1 mg/kg/日 （日本の乳児換算約 7 mg/日）	（生後 4 か月）	①身長及び頭囲の増加 ②疾病率	①有意に低下 ②有意差なし	母乳哺育 試験開始時のヘモグロビン濃度 110 g/L 以上、血清フェリチン濃度 50 µg/L 以上		Dewey et al. 2002	SACN 2010、厚生労働省 2014
ホンジュラスの乳児 無作為割付比較試験	鉄			①身長増加 ②疾病率	①低下 ②有意差なし	母乳哺育 試験開始時のヘモグロビン濃度が 110 g/L 以上の乳児の生後 4～9 か月		Dewey et al. 2002	SACN 2010、厚生労働省 2014

対象集団	化合物	投与経路、投与期間、 投与量（鉄換算）	症例 （性別、年齢）	影響	比較	調整	相対危険度/ハザ ード比 （95%信頼区間）	引用文献	引用評価書
スウェーデン及びホンジュラスの乳児（合計）	鉄			下痢		母乳哺育 ①ヘモグロビン濃度が 110 g/L 未満 ②110 g/L 以上	①オッズ比 0.21 ②オッズ比 2.4	Dewey et al. 2002	SACN 2010、厚生労働省 2014
乳児	非ヘム鉄	5 mg/日：1年間 30 mg/日相当：18 か月間	（生後 1 か月）	胃腸の健康障害	なし			Farquhar 1963	厚生労働省 2014
乳児	非ヘム鉄	10 mg/日 21 か月間	（生後 3 か月）	健康障害	なし			Burman 1972	厚生労働省 2014
乳幼児	非ヘム鉄	約 30 mg/日	（生後 11～14 か月）	胃腸症状	なし			Reeves and Yip R 1985	厚生労働省 2014

(SACN 2010)

表 B-28 その他のヒトへの影響

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
急性毒性				
記載無し	経口鉄製剤の治療薬	50～220 mgFe/ 日	吐き気、嘔吐、胸焼け、上腹部不快感、下痢、難治性便秘	EFSA 2006 (Blot et al. 1981、Brock et al. 1985、Coplin et al. 1991、Frykman et al. 1994、Ganzoni et al. 1974、Hallberg et al. 1966、Liguori 1993、Reddaiah et al. 1989)
記載無し	食事無しで大量摂取	20 mgFe/kg 体重 以上	軟便及び血液損失を伴う腸の腐食性出血性壊死 (corrosive hemorrhagic necrosis of the intestine)、血液量減少性のショック、全身の臓器の損傷、不全、死亡	ILSI 2012
記載無し	経口摂取	20 mgFe/kg 体重 40～60 mgFe/kg 体重 100 mgFe/kg 体重	急速な腸への影響 全身症状 •初期：吐き気、嘔吐、消化管粘膜の腐食性損傷、出血性壊死による軟便 •4～6 時間後：体液流出、循環血液量減少性ショック、死亡	Mills and Curry 1994
幼児	鉄医薬品硫酸第一鉄の過量経口摂取	40～1600 mg/kg 体重 (平均値 900 mg/kg 体重)	死亡	Hoppe et al. 1955
献血と心血管疾患、冠動脈性心疾患との関係				
男性及び女性 (3,855名)	CVD 発症頻度	5～8 年追跡調査	非喫煙男性の献血者のみ、非喫煙男性の非献血者に比べ CVD 発症頻度が著しく低い (オッズ比 0.67:95%CI、0.45～0.99)	Meyers et al. 1997

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
男性 (2,862 名)	CVD リスク	9 年間追跡調査	献血者は非献血者に比べ急性心筋梗塞のリスクが著しく低い (相対危険率、0.12、95%CI、0.02~0.86; p=0.035)	Salonen et al. 1998a
男性 (38,244 名)	心筋梗塞リスク、fatal CHD リスク	4 年間追跡予測調査	献血との関連性無し	Ascherio et al. 2001
鉄の状態のマーカー (markers of iron status) と CHD との関係				
	メタ解析を用いた予測調査による評価	CHD と血清フェリチン濃度についての 5 件の調査 (570 例)	血清フェリチン 200 μ g/L 以上の人の複合リスク比は 200 μ g/L 以下の人と比較しても大きな差なし (リスク比、1.03;95%CI、0.83~1.29)	Danesh et al. 1999
食事性鉄摂取と CHD リスクとの関係				
	メタ解析を用いた予測調査による評価	食事性鉄摂取量と CHD リスクについての 3 件の調査 (2,535 例、平均追跡 10 年)	食事性鉄摂取多い上位 3 分の 1 の被験者と下位 3 分の 1 の被験者と CHD リスクに関連性なし (リスク比、0.84;95%CI、0.66~1.06)	Danesh et al. 1999
瀉血と末梢動脈疾患患者との関係				
末梢動脈疾患患者 (1,277 名、平均 67 歳)	無作為対照試験	瀉血による体内貯蔵鉄の削減 (平均 3.5 年以上)	総死亡率、死亡数、致命的でない心筋梗塞及び発作の発生率を対照群と比較しても変化なし	Zacharski et al. 2007
鉄と結腸直腸癌の関係				
スイス	鉄摂取と直腸結腸癌リスク		関連あり	Levi et al. 2000

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
一般集団	貯蔵鉄マーカーと食道、膀胱、結腸直腸癌発生率	トランスフェリン飽和レベルとの関係	トランスフェリン飽和レベル40%以上の場合、食道、膀胱、直腸結腸癌発生率上昇	Stevens et al. 1988,1994
鉄と肝臓癌の関係				
遺伝性ヘモクロマトーシス患者	原発性肝細胞癌の excess risk		Excess risk が 200 倍	Bradbear et al. 1985
	ヘモクロマトーシスと原発性肝細胞癌		強力な関連性あり	Hsing et al. 1995、Fracanzani et al. 2001
遺伝性ヘモクロマトーシス患者 (208 名)	原発性肝細胞癌腫以外の発がんリスク		原発性肝細胞でない 8 種類のがんは過多ではない	Bradbear 1985
遺伝性ヘモクロマトーシス患者 (230 名) 及び鉄関連でない慢性肝疾患患者 (230 名)	肝性以外の発がん性リスク		1.8(95%CI、0.8~4.0)	Fracanzani 2001
遺伝性ヘモクロマトーシス患者 (59 名)	肝性以外の発がん性リスク		肝性以外のがん 13 件発生 標準発生率 (standard incidence ratio) は 1.40(p<0.04)	Geier 2002

(3) 実験動物等に対する影響

①急性毒性試験

マウスにおける鉄塩の経口毒性は、LD₅₀ 300～600 mg Fe/kg、ラットでの経口毒性は LD₅₀ 800～2,000 mg Fe/kg である (Weaver et al. 1961)。(JECFA 1983)

(WHO 2003)

Fawn マウス (GFF 系統、雄 10 匹) にフマル酸第一鉄、コハク酸第一鉄、グルコン酸第一鉄、硫酸第一鉄を経口投与し 7 日間観察した。LD₅₀ は、フマル酸第一鉄 630 mg Fe/kg、コハク酸第一鉄 560 mg Fe/kg、グルコン酸第一鉄 320 mg Fe/kg、硫酸第一鉄 230 mg Fe/kg であった。最も毒性の強かったのは硫酸第一鉄で、フマル酸第一鉄が最も毒性が低かった。また、アルビノラット (雄、WAG 系統) のフマル酸第一鉄の経口 LD₅₀ 値は、580 mg Fe/kg であった (Berenbaum et al. 1960)

(EFSA 2006)

表 B-29 鉄化合物の急性毒性

試験物質	動物種	投与経路	LD ₅₀ /mg Fe/kg	文献
フマル酸第一鉄	アルビノ Swiss-Webster マウス (雄)	経口	516.1	Weaver et al. 1961
	Fawn マウス (雄)	経口	630	Berenbaum et al. 1960
	Harlan-Wistar ラット (雄雌)	経口	>2,329	Weaver et al. 1961
	アルビノラット WAG 系統 (雄)	経口	580	Berenbaum et al. 1960
グルコン酸第一鉄	アルビノ Swiss-Webster マウス (雄)	経口	457.4	Weaver et al. 1961
	Fawn マウス (雄)	経口	320	Berenbaum et al. 1960
	Harlan-Wistar ラット (雄雌)	経口	865	Weaver et al. 1961
硫酸第一鉄	アルビノ Swiss-Webster マウス (雄)	経口	305	Weaver et al. 1961
	Fawn マウス (雄)	経口	230	Berenbaum et al. 1960
	Harlan-Wistar ラット (雄雌)	経口	780	Weaver et al. 1961
鉄元素	ラット	経口	60-100 g/kg	Shanas and Boyd 1969*
塩化第二鉄	マウス	経口	500	Hoppe et al. 1955*
	ラット	経口	28	
炭酸鉄 (Ferrous carbonate)	マウス	経口	3800	

* : JECFA 1983、WHO 1983

②亜急性毒性試験

a. 12週間亜急性毒性試験（ラット）

アルビノラット（雄 45 匹、雌 45 匹、WAG 系統）に 4 種類の鉄化合物（50～100 mg Fe/kg）を 12 週間経口投与した。各化合物の 50 mg Fe/kg 投与群（雄 2 匹、雌 2 匹）について組織学的検査を行った。雄では、全ての化合物において、高用量投与群で著しく成長抑制がみられたが、雌では変化がみられなかった。雄においてフマル酸塩及びグルコン酸塩の低用量投与で成長抑制がみられたが、有意ではなかった（ $P=0.05$ ）。いずれの化合物についても、50 mg Fe/kg 投与群における臓器重量には、対照群との差はみられなかった（ $P=0.05$ ）。また、赤血球、白血球の数、又はヘモグロビン濃度についても異常はみられなかった。さらに、組織学的検査において、食細胞組織（例えばクッパー細胞、肺マクロファージ、及び副腎皮質堤防細胞（adrenal cortical littoral cells）における鉄沈着のわずかで可変的な（variable）増加を除いては、肺、脾臓、心臓、肺、胸腺、腎臓、副腎、甲状腺、精巣、前立腺といった臓器に化合物による異常はみられなかった。

著者らは、本試験においてこれらの化合物の影響はみられなかったと結論づけている。（Berenbaum et al. 1960）。

(EFSA 2006)

表 B-30 ラット 12 週間亜急性毒性試験

試験物質	経口投与量 (mg Fe/kg 体重/日)	12 週間投与後の体重の群平均増加量±S.E. (g)	
		雄	雌
対照	0	181 ±13.6	92 ±6.6
フマル酸第一鉄	50	156 ±11.7	101 ±5.8
	100	136 ±12.8	87 ±10.7
硫酸第一鉄	50	129 ±10.7	73 ±11.7
	100	113 ±10.8	84 ±8.8
グルコン酸第一鉄	50	172 ±10.2	106 ±11.1
	100	136 ±13.3	85 ±7.5
コハク酸第一鉄	50	145 ±6.8	95 ±8.3
	100	135 ±11.1	96 ±12.4

③生殖・発生毒性試験

a. 催奇形性試験（マウス）

アルビノ CD-1 マウス（妊娠雌、一群約 24 匹）に、硫酸第一鉄及びピロリン酸第二鉄ナトリウムを妊娠 6～16 日に強制経口投与して、催奇形性評価が行なわれた。妊娠 0 日、6 日、

11日、15日、17日に体重測定を行った。妊娠17日に全ての母動物を帝王切開し、着床部位数、再吸収部位数、生存胎児数、死亡胎児数を記録した。母等物の泌尿生殖器の異常性について詳しく調べた。生存している児動物の体重測定を行った。全ての胎児について先天的な外部異常の有無を観察し、胎児の3分の1は内蔵異常の有無を、残りの3分の2は骨格異常の有無について調べた。

硫酸第一鉄は、マウスでは160 mg Fe/kgまで母動物毒性及び催奇形性を示さなかった (Food and Drug Research Laboratories 1974)。

(JECFA 1983)

ピロリン酸第二鉄ナトリウムは、160 mg Fe/kgまで母動物毒性及び催奇形性を示さなかった (Food and Drug Research Laboratories 1975)。

(JECFA 1983)。

表 B-31 マウス 催奇形性試験

試験物質/投与経路	投与群/投与時期	雌
硫酸第一鉄/強制経口投与	妊娠雌/妊娠6~16日	160 mg Fe/kg 体重まで母動物毒性と催奇形性を示さなかった
ピロリン酸第二鉄ナトリウム/強制経口投与	妊娠雌/妊娠6~16日	160 mg Fe/kg 体重まで母動物毒性と催奇形性を示さなかった

b. 催奇形性試験 (ラット)

アルビノ Wistar ラット (妊娠雌、一群約24匹) に硫酸第一鉄及びピロリン酸第二鉄ナトリウムを妊娠6~15日にかけて毎日強制経口投与し、催奇形性評価が行われた。妊娠0日、6日、11日、15日、20日の体重を測定した。妊娠20日に全ての母動物を帝王切開し、着床部位数、再吸収部位数、生存胎児数、死亡胎児数を記録した。各母動物の泌尿生殖器の異常について詳しく調べた。生存児動物の体重測定を行った。全ての胎児について先天的な外面の異常 (external congenital abnormalities) の有無を観察し、胎児の3分の1は内臓異常の有無を、残りの3分の2は骨格異常の有無について調べた。

硫酸第一鉄は、200 mg Fe/kgまで母体毒性及び催奇形性を示さなかった (Food and Drug Research Laboratories 1974)。

(JECFA 1983)

ピロリン酸第二鉄ナトリウムは、160 mg Fe/kg 体重まで母体毒性及び催奇形性を示さなかった (Food and Drug Research Laboratories 1975)。

(JECFA 1983)

表 B-32 ラット 催奇形性試験

試験物質/投与経路	投与群/投与時期	雌
硫酸第一鉄/強制経口投与	妊娠雌/妊娠 6～15 日	200 mg Fe/kg 体重まで母動物毒性と催奇形性を示さなかった
ピロリン酸第二鉄ナトリウム/強制経口投与	妊娠雌/妊娠 6～15 日	160 mg Fe/kg 体重まで母動物毒性と催奇形性を示さなかった

④慢性毒性試験及び発がん性試験

ラット及びマウス等に長期間傾向投与する慢性毒性試験及び発がん性試験の報告はない。

(参考) (以下は投与経路、投与期間、情報不足等の問題点がある。)

鉄デキストラン化合物を皮下及び筋肉注射により反復投与試験では、動物に対する発がん性があるとみなされた (IARC 1987)。鉄デキストラン化合物のヒトに対する発がん性についてのデータは不十分であるが、マウス、ウサギ、ラットに皮下又は筋肉注射によって反復投与したところ、注射部位に局所的な腫瘍が形成されたと記されている (IARC 1987)。WHO のワーキンググループは、げっ歯類の場合は、注射部位に鉄デキストラン化合物が蓄積され、これに対しヒトでは注射後迅速に分散すると指摘している (IARC 1987)。

(WHO 2003)

長期経口投与試験は行われなかったが、ラット及びマウスにおいて鉄デキストラン試料を注射により反復投与した、注射部位の腫瘍発生に関する試験が検討された。注射部位から離れた位置に腫瘍は認められなかった (IARC 1973)。サルにおける 1 件の試験では注射部位の腫瘍は認められなかった。デキストランのみでは注射部位腫瘍は発生しなかった (IARC 1973)。マウス及びラットにおいて、鉄ソルビトールクエン酸錯体又は含糖酸化鉄の注射では、注射部位の腫瘍はほとんど認められなかった (IARC 1973)。

(JECFA 1983)

体内の高濃度の鉄は、細胞への酸化ストレスを増加することにより、癌細胞の増殖と複製に鉄を供給することにより、発がんのリスクを高める可能性がある。動物実験においては、腫瘍細胞の増殖に鉄が必須であることが示されている (Siegers et al. 1991)。

(SACN 2010)

a. 発がん性試験 (マウス)

化学的に結腸腫瘍を誘導したマウスを用いた試験では、鉄投与により腫瘍成長が高められ、腫瘍発生率の増加は食事の鉄濃度に依存していた。また、潰瘍性大腸炎関連の直腸

結腸腫瘍の発生率が、鉄量 2 倍の食事によって著しく増加した (Siegers et al. 1992)。

(SACN 2010)

表 B-33 マウス 発がん性試験

試験物質/投与経路	投与群/投与時期	
鉄 0.5~3.5%/飲水、食餌経口投与	/ジメチルヒドラジン(DMH)投与時	直腸結腸腫瘍発生率
鉄/飲水、食餌経口投与	/ジメチルヒドラジン(DMH)投与後	直腸結腸腫瘍発生率

b. 発がん性試験 (マウス)

マウス (BALB/c、C3H/He、DBA/2、各 30 匹、雌) を、鉄含有餌 (5 mg Fe/kg、312 mg Fe/kg) を与えて飼育し、結腸腺腫癌、原発性肝細胞癌、乳腺腺癌の各細胞を接種して発生した腫瘍の大きさを測定した。5 mg Fe/kg を含む餌を与えたマウスの腫瘍は、312 mg Fe/kg を含む餌を与えたマウスと比べて腫瘍の成長速度が遅く、大きさも小さかった。(Hann et al. 1988)。

(SACN 2010)

表 B-34 マウス 発がん性試験

試験物質/投与経路	投与群	
鉄/食餌経口投与	低量投与群：5 mg Fe/kg	通常量投与群に比べ低量投与群の腫瘍の成長速度が遅く大きさも小さかった。
鉄/食餌経口投与	通常量投与群：312 mg Fe/kg	

c. 発がん性試験 (ラット)

Wistar ラット (雄) に硫酸第一鉄 ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) を含む餌 (28.9mg Fe/kg、102 mg Fe/kg 相当) を 5 日間混餌投与した後、盲腸及び結腸の遊離の鉄 (水で抽出可能な鉄) と置換性鉄 (EDTA 溶液により抽出可能な鉄) の濃度を測定した。

盲腸及び結腸共に鉄の投与により、遊離鉄濃度は軽微ではあるが有意に上昇し、置換性鉄濃度は約 5~6 倍上昇した。また、結腸においてのみ、クリプト細胞のマイトースス数が鉄投与の影響を受けた。盲腸では、鉄投与群においてクリプト細胞の上から 3 番目の細胞でマイトースス現象を起こしている割合が著しく高くなり、フィチン酸との相互作用の影響がみられた。(Lund et al. 1998)。

(EFSA 2006)

表 B-35 ラット 発がん性試験

試験物質/投与経路	投与群	雄
硫酸第一鉄/食餌経口投与	高量群：鉄 102 mg Fe/kg、フィチン酸 2.5g/kg 添加	盲腸、結腸：鉄の投与により遊離鉄濃度がわずかに上昇（有意）。置換性鉄濃度は約 5～6 倍上昇(p<0.05)。結腸：鉄の投与によりクリプト細胞のマイトーシス数が影響をうけた。盲腸：鉄投与によりクリプト細胞の上から3番目の細胞でマイトーシス現象を起こす割合が著しく高くなった。フィチン酸との相互作用がみられた。
	高量群：鉄 102 mg Fe/kg、フィチン酸無添加	
	対照群：鉄 28.9 mg Fe/kg、フィチン酸 2.5 g/kg 添加	
	対照群：鉄 28.9 mg Fe/kg、フィチン酸無添加	

d. 発がん性試験（ラット）

ニトリロ三酢酸の鉄キレートを腹腔内投与したラットでは、DNA の酸化的損傷が腎腺癌の原因であるといわれている（Ebina et al. 1986、Hamazaki et al. 1989a）。腎癌の誘発は脂質過酸化と関係があり（Hamazaki et al. 1989b）、ビタミン E の投与により誘発を著しく減少させる（Hamazaki et al. 1988）。EFSA は、これらの所見と鉄の通常の摂取形態との関係は明らかではないが、鉄の合成化学的構造（synthetic chemical forms）の投与により酸化還元関連損傷（redox-related damage）を招く可能性があることが示唆されたとしている。

(EFSA 2006)

e. 発がん性試験（ラット）

F344 ラット（雄雌、一群 50 匹）に乳酸鉄（0、1.0、2.0%；0、500、1000 mg/kg 体重/日）を 104 週間混餌投与した。1.0 及び 2.0% 投与群の雄、2.0% 投与群の雌において体重が低かった。病理組織学検査では、2.0% 投与群の雄で、膵腺房細胞の限局性過形成が有意に増加した。さらに 2.0% 投与群の雌で、子宮内膜腺の過形成が有意に増加した。しかし投与物質に起因した腫瘍の発生は認められなかった（Imai T et al. 2002）。（引用評価書なし）

f. 9 年間慢性毒性試験（イヌ）

ラブラドール犬（10 匹）に酸化鉄着色剤（570 mg/lb を餌に含有）を 1～9 年間混餌投与した。一日の摂取量は 428 mg/匹と推定された。1 年後に 2 匹について緩い糞便（loose dropping）がみられたが、その他の悪影響は観察されなかった（Carnation Co. 1963）。

(JECFA 1983、2004)。

表 B-36 イヌ 1～9 年間慢性毒性試験

試験物質	投与群	影響
酸化鉄	428 mg/匹/日	2 匹/10 匹：loose dropping
		その他悪影響なし

g. 9 年間慢性毒性試験（ネコ）

ネコに、1900ppm の鉄（酸化鉄 0.27%に相当）を含むキャットフードを 2～9 年間で与えた。悪影響は報告されなかった（Ralston Lurina 1967）。

（JECFA 1983）。

表 37 ネコの 2～9 年間慢性毒性試験

試験物質	投与群	
酸化鉄	鉄 1900ppm 含有キャットフード	悪影響なし

（参考）フィチン酸の発がん性への影響

鉄と安定的な配位子錯体を形成する食餌性のフィチン酸は、実験動物において大腸の発がん促進を防ぐ（Nelson et al. 1989、EFSA 2006）。ブタ大腸では、食餌性のフィチン酸が鉄の高摂取により起こる脂質過酸化の保護をすることが明らかとなった（Porres et al. 1999）。（EFSA 2006）。

⑤神経毒性試験

該当データなし

⑥免疫毒性試験

該当データなし

⑦遺伝毒性試験

Swiss Webster マウス（生後 5～7 週）に、オレンジジュース、硫酸第一鉄（ FeSO_4 ）（33.23 Fe mg/kg 体重）、硫酸銅（ CuSO_4 ）8.5 Cu mg/kg 体重）をそれぞれ強制経口投与して、コメット試験が行われた。また、血液中及び肝臓中の鉄及び銅量を粒子線励起 X 線分析法（PIXE）にて測定した。鉄、銅は共に投与 24 時間後に遺伝毒性を示し、48 時間後には損傷修復がみられた。また、オレンジジュースに金属硫酸塩の働きを変調させる効果があった。硫酸第一鉄の投与の場合、オレンジジュースをあらかじめ投与した場合は DNA 損傷が妨げられたが、オレンジジュースによる修復効果はみられなかった。一方で硫酸銅投与の場合、オレンジジュースによる DNA 損傷及び修復両方の効果が観察された。PIXE 解析では、肝臓中の鉄濃度と DNA 損傷との間に関連性が示された（Franke SIR et al. 2006）。（引用評価書なし）

⑧ *in vitro* 試験

a. 変異原性試験

変異原性及び関連エンドポイント： *Saccharomyces cerevisiae* D-4、 *Salmonella typhimurium* TA1535、 TA1537、 TA1538 における鉄 (II) 及び鉄 (III) の塩について、多くの試験が代謝活性化の有無の条件下で行われた。乳酸鉄 (II) (Iron(II) lactate)、二リン酸鉄 (III) (iron(III) diphosphate)、オルトリン酸鉄 (III) (iron(III) orthophosphate)、及び鉄二リン酸鉄 (III) (iron(III) ferric diphosphate) は、全ての試験で陰性であった。硫酸鉄 (II) は、代謝活性存在下における懸濁液での試験では陽性であった。グルコン酸鉄 (III) は、霊長類肝臓調整物(primare liver preparations)存在下での活性化試験において、指示株 TA1538 に対し変異原性を示した (Litton Bionetics 1974,1975a,1975b,1976a,1976b、 JECFA 1983)。鉄デキストランはヒト白血球培養において染色体異常を引き起こさなかった (Paton GR et al. 1972、 JECFA 1983)。

(WHO 2003)

Saccharomyces cerevisiae D-4、 *Salmonella typhimurium* TA1535、 TA1537、 TA1538 を用い、代謝活性化有無のもとで鉄 (II) 及び鉄 (III) の塩について、変異原性試験が多く行われてきた。サルモネラ株では、懸濁液試験とともにプレート試験も行われた。乳酸鉄 (II) (ferrous lactate)、ピロリン酸第二鉄 (ferric pyrophosphate)、オルトリン酸鉄 (III) (ferric orthophosphate)、ピロリン酸第二鉄ナトリウム (sodium ferric pyrophosphate) は、全ての試験において陰性であった。硫酸第一鉄 (ferrous sulfate) は代謝活性存在下での懸濁液試験で陽性を示した。以上の結果は、活性剤が TA1537 株を強く復帰 (revert) させるフレームシフト型変異原であることを示している。乳酸鉄 (II) は、霊長類肝臓調整物存在下での活性化試験において、指示株 TA1538 に対して変異原性を示した。他の試験では陰性であった (Litton Bionetics 1974,1975a,1975b,1976a,1976b、 JECFA 1983)。 (EFSA 2006、 EPA 1984)

⑨ その他

Wistar ラット (雌 36 匹、生後 1 か月) に、硫酸第一鉄 (3 mg/L、 6 mg/L)、硫酸銅 (4.88 mg/L、 9.76 mg/L) を飲水投与し、体重増加及び酸化ストレスについて観察した。

対照群と比較し、硫酸第一鉄と硫酸銅両方を与えたラットの体重の増加がみられた。脂肪パッド重量は、3 mg/L 硫酸第一鉄、4.88 mg/L 及び 9.76 mg/L 硫酸銅をそれぞれ与えた群と硫酸第一鉄及び硫酸銅の混合物を与えた群において、最大重量が観察された。また、3 mg/L 硫酸第一鉄を与えたラットにおいて、フリーラジカルの強度が最大であった。鉄と銅を含む飲料水を与えることにより体重増加と脂肪組織量増加が増強された。これらの金属の影響で脂肪パッドにおける酸化ストレスが増大する結果にもなり、これが脂肪細胞量増加に導いた一因である可能性がある。しかしそのメカニズムの解明にはさらなる研究が必要である (Tinkov AA et al. 2012)。 (引用評価書なし)

a. 6～10 週間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（一群 2 匹）に酸化鉄（鉄 0.5、1.0 g Fe/kg 相当に達するまで）を静脈内注射により 6～10 週間毎週投与し、その後 7 年間追跡調査された。肝機能検査、肝臓、脾臓、膵臓及びその他の臓器について組織診が行われた。

全ての投与群において、ヘモクロマトーシスは誘発されなかったが、網膜色素変性に類似した病変を伴った盲目症が引き起こされた。この試験において、対照群は含まれていない（Brown et al. 1957、JECFA 1983）。（WHO Food Additives Series 1983）（JECFA 2004 にも引用されている）

表 B-38 イヌ 6～10 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	主要な影響
酸化鉄	鉄 合計 0.5 g/kg	盲目症の誘因
	鉄 合計 1.0 g Fe/kg	盲目症の誘因

b. 生殖毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（雌、6 週齢）を用い、鉄（デキストラン鉄）の筋肉注射による投与が行われた。投与スケジュールは、7 週齢、8 週齢で 1 x 20 mg/kg、9 週齢、10 週齢で 2 x 20 mg/kg、11 週齢、12 週齢で 3 x 20 mg/kg とされ、13 週齢以降は鉄の投与はせずに飼育した。妊娠中は鉄の投与はなかった。児動物が 6 週齢の時に数匹をランダムに選択し、同様の投与を行った。この試験を 5 世代に渡り繰り返した。5 世代目の母動物と児動物の体内の鉄総量を測定した。

繁殖パラメーター（同腹児数及び成長）は投与群及び対照群で類似した結果を示した。投与群の雌は、対照群と比較して体内の鉄総量は明らかに多かったが、児動物と対照群の間の鉄量に統計的な有意差はなかった（Fisch et al. 1975、JECFA 1983）。（WHO 2003、WHO Food Additives Series 1983）

表 B-39 ラット 繁殖毒性試験

試験物質	投与群	雌
デキストラン鉄	7、8 週齢: 1x20 mg/kg 9、10 週齢: 2x20 mg/kg 11、12 週齢: 3x20 mg/kg 13 週齢以降: 0 mg/kg	繁殖のパラメーターは対照群と類似 体内鉄総量は対照群より明らかに多い（有意ではない）
	対照群	

c. 発生毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（雌 28 匹、出産前 2 週間）に ⁵⁹Fe（クエン酸第一鉄）を筋肉内注射し、その児動物における放射活性及び非ヘム含有物の分布を調べた。

胎児の総鉄量の 89%が非ヘム鉄として存在し、この非ヘム鉄のうちの 81%が母動物の貯蔵していた鉄由来であった (Murray and Stein 1970)。

同様の試験が母動物の鉄欠乏状態又は鉄過剰状態の条件下で行われた。

母動物の鉄欠乏条件の場合、児動物の鉄含量は正常であったが、ヘム鉄としてより多く存在した。児動物は母動物の吸収 (maternal absorption) からより多くの鉄を得ていることがわかった。また、母動物の鉄過剰条件下では児動物の鉄含量は増加せず、母動物の吸収 (maternal absorption) からの獲得もわずかであった (Murray and Stein 1970)。

(JECFA 1983)

in vitro 試験 (参考情報)

ヒト結腸細胞 HT29 クローン 19A を鉄ニトリロ三酢酸又はヘモグロビンとともに培養し、微小電気泳動法 (コメット法) により、DNA 鎖切断及び塩基類の酸化への影響を調べた。250 μM の鉄ニトリロ三酢酸を HT29 クローン 19A に加え、15 分から 24 時間培養した。その結果、48~68%の鉄が細胞に速やかに吸収された。また、250~1000 μM の鉄ニトリロ三酢酸は、DNA 切断及び塩基の酸化を引き起こした。ヘモグロビンも同様に DNA 損傷を引き起こした。この鉄ニトリロ三酢酸による DNA の酸化損傷は、後続の過酸化水素の暴露によってさらに亢進され、また、抗酸化物質であるケルセチンによって酸化が抑制された。筆者らは、鉄がヒト結腸細胞に吸収され酸化による DNA 損傷に関与していると結論づけた。(Glei et al. 2002)。この試験で使用された濃度は、鉄 19 mg/日の経口投与後のヒト糞便中の濃度に準じている (Lund et al. 1999)。

(EFSA 2006)

⑩毒性試験のまとめ

表 B-40 毒性試験のまとめの表

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント (mg Fe/kg 体重/日)	備考	文献
急 a.	アルビノ Swiss-Webster マウス【雄】	経口投与	LD ₅₀ =516.1 mgFe/kg	フマル酸第一鉄	Weaver et al. 1961
急 b.	アルビノ Swiss-Webster マウス【雄】	経口投与	LD ₅₀ =457.4 mgFe/kg	グルコン酸第一鉄	Weaver et al. 1961
急 c.	アルビノ Swiss-Webster マウス【雄】	経口投与	LD ₅₀ =305 mgFe/kg	硫酸第一鉄	Weaver et al. 1961
急 d.	Harlan-Wistar ラット (雄雌)	経口投与	LD ₅₀ >2329 mgFe/kg	フマル酸第一鉄	Weaver et al. 1961
急 e.	Harlan-Wistar ラット (雄雌)	経口投与	LD ₅₀ =865 mgFe/kg	グルコン酸第一鉄	Weaver et al. 1961
急 f.	Harlan-Wistar ラット (雄雌)	経口投与	LD ₅₀ =780 mgFe/kg	硫酸第一鉄	Weaver et al. 1961
急 g.	Fawn マウス (雄)	経口投与	LD ₅₀ =630 mgFe/kg	フマル酸第一鉄	Berenbaum et al. 1960
急 h.	Fawn マウス (雄)	経口投与	LD ₅₀ =320 mgFe/kg	グルコン酸第一鉄	Berenbaum et al. 1960
急 i.	Fawn マウス (雄)	経口投与	LD ₅₀ =230 mgFe/kg	硫酸第一鉄	Berenbaum et al. 1960
急 j.	アルビノラット WAG 系統 (雄)	経口投与	LD ₅₀ =580 mgFe/kg	フマル酸第一鉄	Berenbaum et al. 1960
急 k.	ラット	経口投与	LD ₅₀ =60-100 g/kg	鉄元素	Shanas and Boyd 1969
急 l.	マウス	経口投与	LD ₅₀ =500 mg/kg	塩化第二鉄	Hoppe et al. 1955
急 m.	ラット	経口投与	LD ₅₀ =28 mg/kg	塩化第二鉄	Hoppe et al. 1955
急 n.	マウス	経口投与	LD ₅₀ =3800 mg/kg	炭酸鉄 (Ferrous carbonate)	Hoppe et al. 1955
亜 a.	アルビノラット WAG 系統雄雌各 45 匹	12 週間経口投与	成長抑制 (雄:100)	フマル酸第一鉄、硫酸第一鉄、グルコン酸第一鉄、コハク酸第一鉄	Bernbaum et al. 1960
生 a.	アルビノ CD-1 マウス (妊娠雌 24 匹/群)	妊娠 6~16 日強制経口投与	160 mgFe/kg 体重まで母体毒性、催奇形成を示さず	硫酸第一鉄	Food and Drug Research Laboratories 1974,1975

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント (mg Fe/kg 体重/日)	備考	文献
生 b..	アルビノ CD-1 マウス (妊娠雌 24 匹/群)	妊娠 6~16 日強 制経口投与	160 mgFe/kg 体重まで母体毒性、催奇 形成を示さず	ピロリン酸第二鉄 ナトリウム	Food and Drug Reseach Laboratories 1974,1975
生 c.	ラット SD アルビノ Wistar ラット (妊娠 雌 24 匹/群)	妊娠 6~15 日強 制経口投与	硫酸第一鉄：200 mgFe/kg 体重まで母 体毒性、催奇形成を示さず	硫酸第一鉄	Food and Drug Reseach Laboratories 1974,1975
生 d.	ラット SD アルビノ Wistar ラット (妊娠 雌 24 匹/群)	妊娠 6~15 日強 制経口投与	ピロリン酸第二鉄ナトリウム：160 mgFe/kg 体重まで母体毒性、催奇形成 を示さず	ピロリン酸第二鉄 ナトリウム	Food and Drug Reseach Laboratories 1974,1975
遺 a..	Swiss-Webster マウス	強制経口投与	24 時間後遺伝毒性を示した。	硫酸第一鉄	Franke SIR et al. 2006
変 a.	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D-4 <i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、 TA1537、TA1538		陰性	乳酸鉄 (II) ニリン酸鉄 (III) オルトリン酸鉄 (III) 鉄ニリン酸鉄 (III)	Litton Bionetics 1974,1975a,1975b,1976a,197 6b
変 b.	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D-4 <i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、 TA1537、TA1538		代謝活性存在下における懸濁液での 試験で陽性	硫酸鉄 (II)	Litton Bionetics 1974,1975a,1975b,1976a,197 6b
変 c.	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D-4 <i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、 TA1537、TA1538		霊長類肝臓調整物存在下での活性化 試験において、指示株 TA1538 に対し 変異原性を示した	グルコン酸鉄 (II)	Litton Bionetics 1974,1975a,1975b,1976a,197 6b
変 d.	ヒト白血球培養		染色体異常を示さなかった	鉄デキストラン	Paton GR et al. 1972

急：急性毒性試験、亜：亜急性毒性試験、生：生殖・発生毒性試験、遺：遺伝毒性試験、変：変異原性試験

2. 国際機関等の評価

(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

JECFA では NRC、WHO、アメリカ医師協会鉄欠乏症委員会、アメリカ小児科学会乳幼児栄養専門委員会が提言した鉄の最大許容値を示した上で、次のように評価している。

食事に含まれる鉄の最大許容レベルの評価は、鉄の化学的な形態及び年齢層、性別による要求性の違いに基づいて行われなければならない。酸化鉄及び水酸化第二鉄（実質的に非吸収性）については、栄養学的に要求される鉄量と食料に混入するおそれのある各化学形態の鉄量との間に、高い安全域がある。イオン化塩の場合、第二鉄塩は第一鉄塩より約 2~3 倍吸収されにくいいため、許容レベルがより高くなりうる。鉄欠乏症の罹患率を考慮すると、食品中に鉄を添加することは有益なことである。鉄の栄養的な必要性は確立されているが、鉄の許容最大レベルは不確実である。健常者は 50 mg Fe/日（第一鉄）の補強剤を副作用なく長期間摂取している。鉄摂取量を増加することにより、十分量の鉄を摂取している健常者において、前臨床のヘモクロマトーシスの発生率が高くなるかどうかはわかっていない。しかし、鉄代謝に影響のある遺伝性疾患を持つ患者の場合、食事の鉄量を増やすと疾患の臨床症状を加速する可能性がある。

また、妊婦及び授乳婦に必要な鉄は、鉄補給 (30-60 mg/日) によってのみ十分に摂取できることが知られている。

(JECFA 1983)

JECFA (1983) によると、AMA は 1972 年に発表した見解において、鉄強化食品を推奨することにより女性では鉄バランスは改善するが、男性では鉄過剰摂取のリスクが上昇するであろうと述べている。また、鉄摂取はカロリー摂取と平行しているため、身体的に活発で鉄の必要量が低い男性が最も多く鉄を摂取するだろうとしている。さらに、現段階では鉄過剰摂取の危険性についての有効な情報はないが、女性が 1 日 20 mg の鉄を補給されていることに基づくと、成人男性は 50 mg/日の食事性鉄摂取を適用できるだろうと述べている。したがって、JECFA 委員会は、以上の AMA の見解に基づき、成人男性に対する暫定最大耐容一日摂取量 (PMTDI) を、標準体重 60 kg として 0.8 mg/kg 体重と設定している (AMA 1972)。

JECFA は、ヒトに対する暫定的な最大許容 1 日摂取量を 0.8 mg/kg 体重と設定した。

この評価は、着色料である鉄酸化物、妊娠中及び授乳中に摂取する鉄補強剤及び臨床上市必要とされる特別な補強剤を除き、全ての暴露源の鉄に適用する。

(JECFA 1983)

JECFA (1983b) の Technical Report Series No.696 では、ヒトに対する暫定的な最大許容一日摂取量の設定について次のように報告している。正常成人が 1 日に 50 mg の鉄サプリメント

ント (Ferrous iron) を長期間摂取しても悪影響がない。現在有用なデータに基づき委員会では鉄の暫定的な最大耐容一日摂取量 (provisional maximum tolerable daily intake) を 0.8 mg/kg と設定 (allocated) した。

(JECFA 1983b)

(2) WHO 飲料水水質ガイドライン

自然の淡水中 (natural fresh waters) には鉄が 0.5~50 mg/L 含まれている。配水中における鉄の凝集剤の使用又はスチール及び鑄鉄管の腐食等により、飲料水にも鉄が含まれているとみられる。WHO では飲料水中の鉄についてのガイドライン値は以下のとおり提示されていない。

- ガイドライン値の設定をしていない理由：飲料水中の鉄レベルでは健康への懸念がないため。
- 追加コメント：飲料水の嗜好性に影響を与える可能性がある。
- 評価年：1993年
- 主要参考文献：WHO (2003) *Iron in drinking-water*

鉄は特に酸化鉄 (II) の状態でヒトの必須元素である。推定最小一日必要量は、年齢、性別、生理学的状態及び鉄の生物学的利用能により異なり、約 10~50 mg/日の範囲である。

体内の過剰な鉄貯蔵に対する予防策として、JECFA は暫定最大耐容一日摂取量 (PMTDI) を 0.8 mg/kg 体重と設定した。これは、着色料として使用される鉄酸化物や、妊娠中や授乳中又は臨床上的特別な必要性により摂取する鉄補給剤を除き、全ての鉄に適用される。この PMTDI の 10% を飲料水に割り当てるとおよそ 2 mg/L で、これは健康上の危険はないとしている。飲料水の味や外観には、通常これより低いレベルで影響が出る (WHO 2011)。

嫌気状態の地下水を井戸から直接くみ上げると、水は変色や濁りがない状態で鉄 (III) を数 mg/L の濃度で含有していることがある。鉄濃度が 0.3 mg/L 以下であると、通常味に鉄分を感じることはないが、水道管を通ってくる過程で、鉄分が 0.05~0.1 mg/L を超えてくると濁りや変色が生じることがある。0.3 mg/L 以上の濃度では洗濯物や便器や浴槽といった衛生陶器が着色する (WHO 2011)。

ガイドライン作成の経緯

1958年の国際飲料水水質基準において (WHO International Standards for Drinking-water)、鉄濃度が 1.0 mg/L 以上になると水の可搬性が著しく低下すると指摘した。1963年及び1971年の本水質基準では、この値を最大許容濃度として継続し、1984年に発行された飲料水水質ガイドライン (第一版) では、水処理での鉄の使用と外観との間のガイドライン値の妥

協案として 0.3 mg/L を設定した。1993 年のガイドラインでは、飲料水中の鉄に関する健康に基づくガイドライン値は提示されていないが、体内の鉄過剰蓄積に対する予防として 1983 年に JECFA により設定された PMTDI を基に、飲料水に対する PMTDI を約 2 mg/L とした。鉄濃度が 0.3 mg/L 以下であれば通常味で気づくことはなく、嫌気性の井戸水を摂取している人には 1~3 mg/L 濃度でも受け入れられる (WHO 2011)。

なお、WHO (1983 年) では鉄摂取の推奨量を下記のように記している。

表 B-41 WHO による年齢別鉄推奨量

	年齢	体重 (kg)	鉄 ^a (mg)
子供	1	7.3	5-10
	1-3	13.4	5-10
	4-6	20.2	5-10
	7-9	28.1	5-10
男性青年期	10-12	36.9	5-10
	13-15	51.3	9-18
	16-19	62.9	5-9
女性青年期	10-12	38.0	5-10
	13-15	49.9	12-24
	16-19	54.4	14-28

表 B-42 WHO による活動量別鉄推奨量

	体重 (kg)	鉄 ^a (mg)
成人男性 (中程度の活動)	65.0	5-9
成人女性 (中程度の活動)	55.0	14-28
妊婦 (後半期)		b
授乳中 (最初の 6 か月)		b

a 低い値は食事中的カロリーの 25%以上を動物性食品から摂取した場合の値であり、高い値は動物性食品からのカロリー摂取が 10%以下の場合の値である。

b 女性が一生の間に摂取する鉄量はこの表のレベルを推奨する。また、妊婦、授乳中の女性の一日における鉄摂取量は、出産可能年齢の妊娠していない女性や授乳していない女性と同程度である。ただ、女性の鉄状態が、妊娠初期の鉄要求量の増す時期や鉄貯蔵のない極限状態にある女性にとっては満足のものではなく、おそらく鉄補強剤を使用しなければ要求量を満たすことができないだろう (WHO 1974)。

(JECFA 1983)

(3) コーデックス委員会 (CODEX)

Codex general standard for food additives が設定した鉄酸化物の最大量は、日常の飲料水、味付け及び又は発酵性飲料（例えばチョコレートミルク、ココア、エッグノッグ、ヨーグルト飲料、ホエーベース飲料）では、20 mg/kg（2008 年）である。清涼飲料水（スポーツ飲料、エナジードリンク又は電解質飲料や *particulated drinks* を含む）では、100 mg/kg である（www.codexalimentarius.net/gsfaonline/docs/CXS_192e.pdf）。

(4) 欧州食品安全機関 (EFSA)

EFSA では、食品に含まれる鉄について以下のように結論及び勧告している。（EFSA 2006）

1. 耐容上限摂取量 (UL) の導出 (derivation)

諮問委員会は、50～60 mg/日量の非ヘム鉄製剤の短期間経口投与後に報告された胃腸への副作用は、全ての由来の鉄の許容上限量に適用するにはふさわしくないと判断した。鉄摂取と鉄状態の生化学指標、生化学指標と実際の体内貯蔵、又は体内貯蔵と副作用といった間の相互関係が乏しいため、鉄過剰状態に基づいて鉄の許容上限量を定めることはできない。また、鉄摂取又は貯蔵と慢性疾患との因果関係の確かな証拠が欠けているため、心血管疾患、糖尿病及びがんといった慢性疾患のリスクが高くなった状態での鉄（ヘム鉄を含む）の許容上限量を定めることはできない。

2. リスク判定

50～60 mg/日量の非ヘム鉄製剤の短期間経口投与後、特に食物なしで投与した場合副作用（吐き気、上腹部不快感、便秘）が報告されている。

限られたデータから、高齢者の場合 30 mg/日又はそれ以上（食物からの鉄摂取に加えて）レベルの非ヘム鉄の補充摂取は、鉄貯蔵指標の上昇（例えば血清フェリチン量の上昇）に関与していると考えられる。しかし、血清フェリチンレベルの上昇が副作用（肝繊維症のような）のリスクの増加につながるかという点はわかっていない。さらに、鉄の過剰摂取及び又は貯蔵と心血管疾患、II 型糖尿病及び消化管のがんといった慢性疾患との疫学的な関連性は矛盾しており、鉄摂取又は貯蔵とこのような慢性疾患との因果関係の確たる証拠は提供されていない。

ヨーロッパ各国の現在の推定される鉄摂取量を踏まえると、食物由来（いくつかの国では強化食品も含むが、サプリメントは除く）の鉄の高量摂取による副作用のリスクは総人口に対しては低いと考えられる。しかしながら、男性及び閉経婦人が栄養補助食品によって摂取した場合、貯蔵鉄が過剰であるとの生化学的指標がでる可能性のある人口が増加するおそれがある。月経中の女性や子供といった鉄欠乏状態に陥るリスクを特にもつ集団の場合は、追加的な鉄摂取及び又は食事性鉄の可用性の向上は有用である。

人口の 0.5% 頻度で遺伝性ヘモクロマトーシスを引き起こすホモ接合体を持つ人がお

り、これらの人々は通常の食事からの鉄摂取でも鉄過剰状態を起こしやすい。このような人は鉄製剤及び鉄強化食品を避けるべきである。ホモ接合体を持つほとんどの人は診断又は識別されておらず、副作用を起こす量の鉄が蓄積されるまではその感受性を認識しない。

2. 推奨される今後の研究

- これまで鉄状態の生化学的指標を使用して多くの研究がなされてきたが、ヘム鉄、非ヘム鉄及びサプリメントのような鉄の食事性摂取と鉄状態との関係性、また、異なる年代での鉄状態と鉄貯蔵との関係性におけるデータをさらに必要としている。
- 鉄状態と疾患との関連性に関する現在のデータは矛盾が多く複雑である。ヘム鉄、非ヘム鉄及びサプリメントのような食事性の鉄摂取とがんや心血管疾患との関係性を明確にする研究が必要である。

(EFSA 2006)

(5) 米国環境保護庁 (EPA)

鉄は地殻の約5%を占める。水の中では、可溶型と比較的不溶性の型の鉄が存在している。可溶型の鉄は、地下水、無酸素の貯水池、配水システムの終端 (dead-ends in water distribution systems) 及びパイプ内のスケール (硬い鉱物でコーティングされたもの) に存在している。

可溶型の鉄が水処理中に酸素や殺菌剤に触れると、酸化され比較的不溶性になる。これが水の着色の原因となっている。

飲料水中の鉄は、自然界の地質源、配水システム及び家庭用パイプの腐食によって混入する。鋳鉄や亜鉛めっき鋼のような鉄系材料が配水システムや家庭用配管に使用されてきた。

鉄：ヒト、水質、配水施設への影響

鉛や銅と違い、飲料水からの鉄の摂取は、直接的に健康に悪影響を及ぼすものではない。しかし、鉄固体により吸収された不純物や微生物の痕跡が健康への懸念を引き出す可能性がある。鉄汚染に関連した影響は次の二つのグループに分けられる。

- 見かけに対する影響：これは望ましくない味とにおいであり、鉄が飲料水中 0.3 mg/L 以上存在すると、不快な金属味やさびた色が出てくる。味は異なる水処理方法が効率的に飲料水から鉄を除去できたかどうかの基準となる。鉄濃度が上昇するとさび色の原因となり、洗濯物や家庭用品を汚すことがある。飲料水の変色は、消費者から最も多い苦情のひとつである。
- 物理的な影響：これは、水設備へのダメージや他の汚染物のための水処理の効率の低減となり、上水道事業の追加コストの原因となる。配水システムのパイプの腐食は、沈殿物や遊離した沈着物を生じ水流を減速させてしまう。

結果と効果

外観に対する影響の問題から、EPA では第 2 種最大許容濃度 (Secondary Maximum Contaminant Level (SMCL)) を 0.3 mg/L とした。(注: EPA では SMCLs を強制するものではない。公共浄水施設が飲料水の外観を検討する際の補助となるガイドラインとして使用される。

(EPA 2013)

(6) 米国医学研究所 (IOM)

IOM (2001) では、鉄塩の健康影響について以下のように報告している。

Frykman ら (1994) の胃腸への影響の調査結果に基づき、サプリメントの鉄塩の LOAEL を 60 mg/日、鉄の総摂取量の LOAEL を 70 mg/日と推定している。胃腸への影響に基づいた NOAEL を設定することはできないとし、鉄の総摂取量の LOAEL 70 mg/日を UL 算出に使用したとしている。

総鉄の耐容上限摂取量 (UL) は、胃腸への影響に基づき 45 mg/日/人 (19 歳以上の成人) と設定した。ただし、この値はヘモクロマトーシス患者には適用しないと、亜鉛吸収の低下、心臓病及び発がんリスクの上昇、全身的な鉄過剰の影響に基づいて UL を設定するには、データが不十分と結論付けている。

(IOM 2001)

(7) 米国学術研究会議 (NRC)

NRC (National Research Council) (1980) では、下記のような勧告が発表されている。

表 B-43 NRC による年齢別鉄推奨量

集団	年齢	鉄推奨量
幼児 (infant)	0.0~0.5 歳	10 mg
	0.5~1.0 歳	15 mg
小児 (children)	1~3 歳	15 mg
	4~6 歳	10 mg
	7~10 歳	10 mg
男性	11~14 歳	18 mg
	15~18 歳	18 mg
	19~22 歳	10 mg
	23~50 歳	10 mg
	50+ 歳	10 mg
女性	11~14 歳	18 mg
	15~18 歳	18 mg
	19~22 歳	18 mg
	23~50 歳	18 mg
	50+ 歳	10 mg
妊婦※		
授乳中※		

※ 米国の食事の鉄含有量や多くの女性の既存の鉄貯蔵量では間に合わないため、30～60 mg の鉄補強剤の使用を勧めている。授乳中は妊娠していない女性の鉄要求性とは実質的に異なるが、妊娠中に使い果たした貯蔵鉄の補強の目的で、出産後 2～3 か月は鉄の補強を勧める。

(NRC 1980)

(8) 米国医師協会 (AMA)

AMA (American Medical Association)、鉄欠乏症委員会では、女性の鉄バランスを改善するために一般食が鉄で強化されていると、男性の場合には過剰な鉄を摂取するリスクの可能性があるとみなしている。鉄摂取はカロリー摂取と平行しているため、肉体的活動を行う男性は最少量の鉄量要求性であるが、最も多い量の鉄量を摂取するだろう。今のところ鉄過負荷の危険性についての十分な情報がないが、女性の 1 日における鉄供給量が 20 mg ということから通常の成人男性では食事での鉄摂取量は 50 mg/kg 体重という値が十分に通用しそうである。

(AMA 1972)。

(9) 米国小児科学会乳幼児栄養専門委員会 (AAP)

AAP (the American Academy of Pediatrics) Task Force on Infant Nutrition では乳児の人工乳の鉄量を下記のように推奨している。

最低必要量	0.26 mg/l MJ
上限量	4.35 mg/l MJ

(AAP 1982)

(10) 英国食品基準庁 (FSA)

FSA の栄養に関する科学的諮問委員会 (SACN) ビタミン及びミネラル専門委員会 (EVM) は、ビタミン剤及びミネラルサプリメントの安全性と望ましい最大摂取量について 2003 年 5 月に報告書を出している。安全上限値 (Safe upper levels、SULs) は、生涯に渡って毎日摂取しても健康に深刻なリスクを及ぼさない摂取量を表すものであり、十分なデータにより確認された場合に設定される。安全摂取量に関するガイダンスレベル (GL) は、SULs を証拠ベース (evidence base) で設定するには不十分な場合に設定され、悪影響の原因の見込みがないとされるレベルのおおよその指標を表す。これは限られたデータから得られたものであるため、SULs より安全性が低い。

EVM は、鉄の SUL を設定するにはデータが不十分であるが、鉄サプリメントの摂取 (食事性摂取に加えて) の GL を 17 mg/日/成人と設定した。鉄サプリメント 50～220 mg/日以上 の摂取は、便秘、吐き気、下痢、嘔吐といった胃腸の悪影響へつながるとしている。

(EVM 2003、SACN 2010)

(11) 英国食品と栄養政策に関する医学系委員会 (COMA)

英国の COMA (Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy) は、報告書 Nutritional Aspects of the Development of Cancer (DH, Department of Health 1998) の中で、食事性鉄とがんとの関係について検討している。1996 年までに発表された鉄と発がんに関する研究について評価し、有用な証拠に基づき、鉄の高量貯蔵が大腸がんリスクの増大に関係している可能性があるとして結論づけた。鉄貯蔵と鉄摂取は直接的な関連がない可能性があるため、鉄摂取が大腸がんの一因となっているかを確認するさらなる予測調査が求められた (COMA 1998)。

略号

AI	十分摂取量
ALP	アルカリフォスファターゼ
BMI	肥満度指数
BUN	尿素窒素
CHD	冠動脈性心疾患
CI	信頼区間
CRC	結直腸癌
CRN	有用栄養物審査会
CVD	心血管疾患
DMT1	二価金属イオントランスポーター
DNA	デオキシリボ核酸
EAR	推定平均必要量
ECG	心電図
EDTA	エチレンジアミン四酢酸ナトリウム
EGPX	赤血球グルタチオンペルオキシダーゼ
FPN	フェロポルチン
HF	心不全
HFE	ヘモクロマトーシス
HH	遺伝性ヘモクロマトーシス
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HJV	ヘモジュベリン
HR	ハザード比
HRT	ホルモン補充療法
ICP-MS	誘導結合プラズマ質量分析装置
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	毒性量
8-OHdG	8-ヒドロキシデオキシグアノシン
OR	オッズ比
P-AES	誘導結合プラズマ発光分光分析装置
RDA	推奨食事許容量
RfD	参照用量
PMTDI	暫定最大耐容一日摂取量
RR	相対危険度
TFR2	トランスフェリン受容体 2
UL	耐容上限摂取量
UF	不確実係数

<参照>

- Aggett PJ. Iron. *In* : Erdman JW Jr, Macdonald IA, Zeisel SH, ed. Present knowledge in nutrition 10th ed. Wiley-Blackwell. Ames 2012; 506-20
- AMA: Iron in enriched wheat flour, farina, bread, buns and rolls. 1972; 220: 855-859.
- Anderson AC: Iron poisoning in children. *Curr Opin Pediatr* 1994; 6: 289-294
- Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, Willett WC, Stampfer M: .Blood donations and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2001; 103:52-7
- Ascherio A, Willett WC, Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ: Dietary iron intake and risk of coronary disease among men. *Circulation* 1994; 89: 969-974
- Balder HF, Vogel J, Jansen MC, Weijenberg MP, van den Brandt PA, Westenbrink S, van der MR, Goldbohm RA: Heme and chlorophyll intake and risk of colorectal cancer in the Netherlands cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(4): 717-725
- Barrett JF, Whittaker PG, Williams JG, Lind T: Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy. *Br Med J* 1994; 309:79-82
- Beaton, G. et al.: Iron requirements of menstruating women, *Am J Clin Nutr* 1970; 23, 275-283
- Berenbaum MC, Child KJ, Davis B, Sharpe HM, Tomich EG: Animal and human studies on ferrous fumarate, an oral hematinic. *Blood* 1960; 15: 540-550
- Blot I, Papiernik E, Kaltwasser JP, Werner E, Tchernia G : Influence of routine administration of folic acid and iron during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1981; 12: 294-304
- Bothwell TH et al.: Iron metabolism in man. Oxford, Blackwell 1979
- Bothwell TH, Charlton RW: Iron deficiency in women. The Nutrition Foundation, Washington D. C. 1981; 7-9
- Bothwell, T. H. & Finch, C. A.: Iron metabolism, Little Brown & Co., Boston, 1962
- Bothwell, T. H. et al.: Iron overload in Bantu subjects. Studies on the availability of iron in Bantu beer, *Amer. J. Clin.Nutr.* 1964; 14, 47-51
- Bothwell, T. H. et al.: Can iron fortification of flour cause damage to genetic susceptibles. (Idiopathic haemochromatosis and B-thalassaemia major) Human genetics variation in response to medical and environmental agents: Pharmacogenetics and ecogenetics, *Human Genetics, Suppl* 1978; 1, 131-137
- Bothwell, T.H., R.W. Charlton, J.D.Cookand C.A. Finch: Iron nutri-tion, Chapter1. *In*: Iron Metabolism in Man. Black well Science Publishers, Oxford, London and Edinburgh. 1979; p.7, 44, 245, 284, 311, 327.[US EPA1981 から引用]
- Brise, H. & Hallberg, L.: Absorbability of different iron compounds, *Acta Med. Scandinav.* 1962; 171 (Suppl. 376), 23-38
- Brock C, Curry H, Hama C, Knipfer M, Taylor L: Adverse effects of iron supplementation: A comparative trial of wax-matrix iron preparation and conventional ferrous sulfate tablets. *Clin*

- Ther 1985; 7: 568-573.
- Brown, E.G., Jr et al.: Studies in iron transportation and metabolism. X. Long-term iron overload in dogs. *J. Lab. & Clin. Med.* 1957; 50: 862-893
- Burman D.: Haemoglobin levels in normal infants aged 3 to 24 months, and the effect of iron. *Arch Dis Child* 1972; 47: 261-71.
- Butterworth, C. E., Jr: Iron "undercontamination", *J. Amer. Med. Assoc.* 1972; 220: 581-582
- Carnation Co.: Rat multigeneration reproduction study. Rat iron retention study (Unpublished studies). Submitted to WHO by the United States Food and Drug Administration 1967
- Charlton, R.W. and T.H.Bothwell: Hemochromatosis: Dietary and genetic aspects. *Prog.Hematol.* 1966; 5:298-323. [US EPA1981 から引用]
- Chung CS, Nagey DA, Veillon C, et al.: A single 60—mg iron dose decreases zinc absorption in lactating women. *J Nutr* 2002; 132: 1903-5.
- Cohen, J.M., Lamphake, L.J., Harris, E.K. and Woodward, R.L.: Taste threshold concentrations of metals in drinking water. *J. Am. Water Works Assoc.* 1960; 52: 660
- Conrad, M. E.: Factors affecting iron absorption. In: Hallberg, L., Harwerth, H. G. & Vannotti, A., eds, *Iron deficiency. Pathogenesis - clinical aspects - therapy*, Academic Press, London and New York 1970; pp. 87-114
- Cook JD, Carriaga M, Kahn SG, Schack W, Skikne BS: Gastric delivery system for iron supplementation. *Lancet* 1990; 336: 1136-1139.
- Coplin M, Schuette S, Leichtmann G, Lasher B: Tolerability of iron: A comparison of bis-glycino iron(II) and ferrous sulfate. *Clin Ther* 1991; 13: 606-612
- CRN (Council for Responsible Nutrition): *Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition*. 2014; 146-153. www.crnusa.org
- Crosby, W. H.: Potential hazards of iron overload. In: *Extent and meanings of iron deficiency in the U.S. Summary proceedings of a workshop, 8-9 March, 1971*, Food and Nutrition Board, NAS-NRC, Washington, D.C. 1971; 98-100
- Cross AJ, Gunter MJ, Wood RJ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D, Sinha R: Iron and colorectal cancer risk in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. *Int J Cancer* 2006; 118(12): 3147–3152
- Cross AJ, Pollock JR, Bingham SA: Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat. *Cancer Res.* 2003; 63(10):2358–2360
- Dallman PR: Iron deficiency in the weanling : a nutritional problem on the way to resolution. *Acta Paediatr Scand* 1986; 323 (Suppl): 59-67
- Dallman PR: Iron. In: Brown ML, ed. *Present knowledge in nutrition*, 6th ed. Washington, DC, International Life Sciences Institute, Nutrition Foundation, 1990.

- Danesh J and Appleby P: Coronary heart disease and iron status: Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 1999; 99: 852-854
- Dawson EB, Albers J, McGanity WJ: Serum zinc changes due to iron supplementation in teenage pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 848-852
- de Valk B, Marx JJ: Iron, atherosclerosis, and ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159(14):1542–1548.
- Department of National Health and Welfare (Canada). Nutrition recommendations. The report of the Scientific Review Committee. Ottawa, 1990.
- Derman, D. et al.: Iron absorption from a cereal diet containing cane sugar fortified with ascorbic acid. *Br. J. Nutr.*; 38: 261-269
- Dewey KG, Domellof M, Cohen RJ, Landa RL, Hernell O, Lonnerdal B: Iron supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants : results of a randomized trial in Sweden and Honduras. *J Nutr* 2002; 132: 3249-55
- Ebina Y, Okada S, Hamazaki S, Ogino F, Li JL, Midorikawa O: Nephrotoxicity and renal cell carcinoma after use of iron- and aluminum-nitrilotriacetate complexes in rats. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76:107-113
- EFSA: European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Iron. *The EFSA Journal* 2004; 125:1-34
(<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/125.pdf#search=The+EFSA+Journal+2004+125%3A134>)
- EFSA: European Food Safety Authority. TOLERABLE UPPER INTAKE LEVELS FOR VITAMINS AND MINERALS, February 2006; 325-346
(<http://www.efsa.europa.eu/en/ndatopics/docs/ndatolerableuil.pdf>)
- Engle JP, Polin KS, Stile IL: Acute iron intoxication: treatment controversies. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 153-159
- EPA: Unite State Environmental Protection Agency. Environmental Health Effects Research Series: EPA-600/1-78-017, February 1978 (<http://www.epa.gov/nscep/index.html>)
- EPA: Unite State Environmental Protection Agency. HEALTH EFFECTS ASSESMENT FOR IRON (AND COMPOUNDS): EPA/540/1-86-054, September 1984
(<http://www.epa.gov/nscep/index.html>)
- EPA: National Primary Drinking Water Regulations 2009
(water.epa.gov/drink/contaminants/upload/mcl-2.pdf).
- EPA: Iron. 2013; http://www.epa.gov/nrmrl/wswrd/cr/corr_res_iron.html
- EU: COUNCIL DIRECTIVE 98/83/EC of 3 November 1998 on the quality of water intended for human consumption

- (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:31998L0083>)
- EU: Air Quality Standards-Environment-European Commission 2015
(<http://ec.europa.eu/environment/air/quality/standards.htm>)
- EVM: Expert Group on Vitamins and Minerals: Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals: The final report of the Expert Group on Vitamins and Minerals was published in May 2003.
(<http://cot.food.gov.uk/committee/committee-on-toxicity/cotreports/cotjointreps/evmreport>)
- 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
- FAO/WHO: Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B12 (FAO Food and Nutrition Series No. 23). FAO/WHO, Rome 1988; 33-50
- Farquhar JD: Iron supplementation during first year of life. *A m J Dis Child* 1963; 106: 201-6
- FDA (Food and Drug Administration): Iron-containing supplements and drugs : label warning statements and unit-dose packaging requirements. *Federal Register* 1997.; 62: 2217-50 Final rule downloaded from <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1997-01-15/html/97-947.htm>.
- Finch CA, Monsen ER: Iron nutrition and the fortification of food with iron. *J Am Med Assoc* 1972; 219:1462-1465
- Fisch RO et al.: Potential toxicity of iron overload in successive generations of rats. *American journal of clinical nutrition* 1975; 28:136-139
- Fleming RE, Holden CC, Tomatsu S, Waheed A, Brunt EM, Britton RS, Bacon BR, Roopernian DC, Sly WS: Mouse strain differences determine severity of iron accumulation in Hfe knockout model of hereditary hemochromatosis. *PNAS* 2001b; 98: 2707-2711
- Food and Drug Research Laboratories: Teratologic evaluation of FDA 71-64 (ferrous sulphate) in mice and rats. Unpublished report from Food and Drug Research Laboratories, Inc., Waverly, N.Y.: United States of America. Submitted to the World Health Organization by the United States Food and Drug Administration 1974
- Food and Drug Research Laboratories: Teratologic evaluation of FDA 73-83 (ferric sodium pyrophosphate) in mice and rats. Unpublished report from Food and Drug Research Laboratories, Inc., Waverly, N.Y., United States of America. Submitted to the World Health Organization by the United States Food and Drug Administration 1975
- Food and Drug Research Laboratories: Iron-containing supplements and drugs: label warning statements and unit-dose packaging requirements. *Federal Register* 62. 2217-50, January 15, 1997 Final rule downloaded from
<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1997-01-15/html/97-947.htm>
- Fotedar A, Verma R, Fotedar, BK: Contamination of Jajjar nalla, Jammu, Himalaya, J&K state. *Agricultural Science Digest* 2009; 29(1): 57-59
- Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, Taioli E, Mattioli M, Losco A, Fargion S: Increased cancer

- risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 647-651
- Frykman E, Bystrom M, Jansson U, Edberg A, Hansen T: Side effects of iron supplements in blood donors: Superior tolerance of heme iron. *J Lab Clin Med* 1994; 123: 561-564
- Fung EB, Ritchie LD, Woodhouse LR, et al.: Zinc absorption in lactating longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 80-8
- Galaris D, Evangelou A: The role of oxidative stress in mechanisms of metal-induced carcinogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 42(1): 93-103
- Ganzoni AM, Töndung G, Rhymer K: Orale Eisenmedikation. [Oral medication of iron: tolerance for iron sulphate and iron sulphate plus succinic acid, influence on haemoglobin concentration of healthy subjects (author's translation)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1974; 99: 1175- 1178
- Geier D, Hebert B, Potti A: Risk of primary non-hepatocellular malignancies in hereditary hemochromatosis. *Anticancer Res.* 2002; 22:3797-9
- Glei M, Latunde-Dada GO, Klinder A, Becker TW, Hermann U, Voigt K, Pool-Zobel BL: Iron-overload induces oxidative DNA damage in the human colon carcinoma cell line HT29 clone 19A. *Mutat Res.* 2002; 519: 151-161
- Glynn SA, Albanes D, Pietinen P, Brown CC, Rautalahti M, Tangrea JA, Gunter EW, Barrett MJ, Virtamo J, Taylor PR: Colorectal cancer and folate status: a nested case-control study among male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996; 5(7): 487-494
- Graf E, Eaton JW: Dietary suppression of colonic cancer. Fiber or phytate? *Cancer.* 1985; 56: 717-8
- Green, R. W. et al.: Body iron excretion in man. A collaborative study, *Amer. J. Med.* 1986; 45: 336-353
- Gupta DC, Peters E: Risk characterization and estimation of carcinogenic risk for surface water ingestion exposure to select trace metals in the area around Mandideep industrial complex, India. *Journal of Industrial Pollution Control* 2005; 21(2): 277-292 [アブストラクト情報]
- Gutierrez LR, Rubio-Arias H, Quintana R, Ortega JA, Gutierrez M: Heavy metals in water of the San Pedro River in Chihuahua, Mexico and its potential health risk. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2008; 5(2): 91-98
- Hallberg L, Rossander-Hulten L: Iron requirements in menstruating women. *Am J Clin Nutr.* 1991; 54:1047-58
- Hallberg L, Ryttinger L, Söllvell L: Side-effects of oral iron therapy. *Acta med Scand* 1966; 459 (Suppl): 3-10
- Halliwell B, Gutteridge JM: Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J.* 1984; 219:1-14
- Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al.: Anemia is an independent predictor of long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan-A report from

- the Japanese cardiac registry of heart failure in cardiology (JCARE—CARD) . *Circ J* 2009; 73: 1901-8
- Hamazaki S, Okada S, Ebina Y, Li JL, Midorikawa O: Effect of dietary vitamin E on ferric nitrilotriacetate-induced nephrotoxicity in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988; 92: 500-506
- Hamazaki S, Okada S, Li JL, Toyokuni S, Midorikawa O: Oxygen reduction and lipid peroxidation by iron chelates with special reference to ferric nitrilotriacetate. *Arch Biochem Biophys* 1989a; 272: 10-17
- Hamazaki S, Okada S, Toyokuni S, Midorikawa O: Thiobarbituric acid-reactive substance formation of rat kidney brush border membrane vesicles induced by ferric nitrilotriacetate. *Arch Biochem Biophys* 1989b; 274: 348-354
- Handbook on the Toxicology of Metals: Prem Ponka, Milton Tenenbein, John W. Eaton: Handbook on the Toxicology of Metals Chapter 41 Iron. Handbook on the Toxicology of Metals 2014; Fourth Edition: 879-902.
- Hann HW, Stahlhut MW, Blumberg BS: Iron nutrition and tumor growth: decreased tumor growth in iron-deficient mice. *Cancer Res.* 1988; 48(15): 4168–4170
- Hawkins WW: Iron, copper and cobalt. In : Beaton GH, McHenry EW, eds. *Nutrition : a comprehensive treatise*. Academic Press, New York 1964; 309-72
- Health Canada: Guidelines For Canadian Drinking Water Quality-Supporting Documents-Iron 1978 (<http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/iron-fer/index-eng.php>)
- Hofvander, Y: Haematological investigations in Ethiopia with special reference to a high iron intake, *Acta Med. Scand., Suppl.* 1968; 494, 1-74
- Hokama T: A study of the iron requirement in infants, using changes in total body iron determined by hemoglobin, serum ferritin and bodyweight. *Acta Paediatr Jpn* 1994; 36: 153-5
- Hoppe, J. O., Marcelli, G. M. & Tainter, M. L.: A review of the toxicity of iron compounds, *Am. J. Med. Sci.* 1955; 230(5), 558-571
- Hsing AW, Mc Laughlin JK, Olsen JH, Mellekjhan L, Wacholder S, Fraumeni JF: Cancer risk following primary hemochromatosis. A population-based cohort study in Denmark. *Int J Cancer* 1995; 60: 160-162
- Hunt JR, Zeng H: Iron absorption by heterozygous carriers of the HFE C282Y mutation associated with hemochromatosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 924–931
- Hunt JR, Zito CA, Johnson LK: Body iron excretion by healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1792–8
- 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
- Ilori GE, Obahiagbon FI: Commercial groundwater in Benin City- elemental constituents and human health. *International Journal of Chemistry (Calcutta, India)* 2011; 21(1): 1-7 [アブストラク

卜情報]

- ILSI : Present Knowledge of Nutrition 2012; 434-446, 459-474
- IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academy of Sciences. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. 2001;9
- International Agency for Research on Cancer. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1–42. Lyon, 1987:226 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7).
- Iqbal J, Tirmizi S A, Shah MH: Non-carcinogenic health risk assessment and source apportionment of selected metals in source freshwater Khanpur Lake, Pakistan. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology 2012; 88(2): 177-181
- JECFA 1983: IPCS (International Programme on Chemical Safety) INCHEM(Cheical Safety Information from Intergovernmental Organization) Summary of JECFA(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) Evaluations, Iron (WHO Food Additives Series 18) (<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je18.htm>)(<http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=2859>)
- JECFA: Evaluation of certain food additives and contaminants. Twenty-seventh Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organization Technical Report Series 1983; 696: 29-31.
- Kabat GC, Miller AB, Jain M, Rohan TE. A cohort study of dietary iron and heme iron intake and risk of colorectal cancer in women. Br J Cancer. 2007; 97(1):118–122.
- Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M, Toniolo P, Koenig K, Shore RE, et al.: iron intake, body iron stores and colorectal cancer risk in women: a nested case-control study. Int J Cancer 1999; 80: 693-698
- Kato J, Miyanishi K, Kobune M, Nakamura T, Takada K, Takimoto R, et al. : Long-term phlebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. J Gastroenterol 2007; 42(10): 830–836
- Kelepertsis A, Alexakis D, Skordas K: Arsenic, antimony and other toxic elements in the drinking water of Eastern Thessaly in Greece and its possible effects on human health. Environmental Geology (Heidelberg, Germany) 2006; 50(1): 76-84
- Kent S, Weinberg E. Hypoferremia: adaptation to disease? The New England Journal of Medicine 1989; 320:672
- Ko C, Siddaiah N, Berger J, et al.: Prevalence of hepatic iron overload and association with hepatocellular cancer in end-stage liver disease: results from the National Hemochromatosis Transplant Registry. Liver Int 2007; 27: 1394-401
- Konings EJ, Goldbohm RA, Brants HA, Saris WH, van den Brandt PA: Intake of dietary folate

- vitamers and risk of colorectal carcinoma: results from The Netherlands Cohort Study. *Cancer* 2002; 95(7): 1421–1433
- Kuhn, IN, et al.: Observations on the mechanism of iron absorption, *Amer. J. Clin. Nutr.* 1968; 21: 1184-1188
- Larsson SC, Rafter J, Holmberg L, Bergkvist L, Wolk A: Red meat consumption and risk of cancers of the proximal colon, distal colon and rectum: The Swedish Mammography Cohort. *Int J Cancer* 2005; 113:829–34
- Layrisse, M. et al.: Iron fortification of food: its measurement by the extrinsic tag method, *Blood* 1973; 41: 332-352
- Layrisse, M. et al.: Ferritin iron absorption in man, *Blood* 1975; 45: 688-698
- Lebeau A, Frank J, Biesalski HK, Weiss G, Srai, SKS, Simpson RJ, et al.: Long-term sequels of HFE deletion on C57BL/6 x 129/01a mice, an animal model for hereditary haemochromatosis. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 603-612
- Lee DH, Anderson KE, Harnack LJ, Folsom AR, Jacobs DR, Jr.: Heme iron, zinc, alcohol consumption, and colon cancer: Iowa Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(5): 403–407
- Lerner DJ, Kannel WB: Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J.* 1986; 111(2): 383–390
- Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C: Selected micronutrients and colorectal cancer. A case-control study from canton Vaud, Switzerland. *Eur. J. Cancer* 2000; 36: 2115-2119
- Li J, Li F, Liu Q, Song S, Zhao G: Spatial distribution and sources of dissolved trace metals in surface water of the Wei River, China. *Water Science and Technology* 2013; 67(4): 817-823
- Liguori L: Iron protein succinylate in the treatment of iron deficiency: Controlled, double blind, multicenter clinical trial on over 1000 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31: 103-123
- Litton Bionetics, Inc.: Sodium ferric pyrophosphate. Unpublished reports from the United States Food and Drug Administration. Mutagenic evaluation of compound. FDA 1975b; 73-28 Submitted to the World Health Organization by the United States Food and Drug Administration
- Litton Bionetics, Inc.: Ferric pyrophosphate. Unpublished reports from the United States Food and Drug Administration. Mutagenic evaluation of compound. FDA 1976a; 75-36 Submitted to the World Health Organization by the United States Food and Drug Administration
- Litton Bionetics, Inc.: Ferrous lactate powder. Unpublished reports from the United States Food and Drug Administration. Mutagenic evaluation of compound. FDA 1976b; 75-56 Submitted to the World Health Organization by the United States Food and Drug Administration
- Litton Bionetics, Inc.: ferrous sulfate. Mutagenic evaluation of compound FDA 1974; 71-06, NTIS

- PB245-435.[US EPA1981 から引用]
- Litton Bionetics,Inc.: ferrous gluconate. Mutagenic evaluation of compound FDA1975; 71-63, NTIS PB245-477.[US EPA1981 から引用]
- Lokken P, Birkeland JM. Dental discolorations and side effects with iron and placebo tablets. *Scand J Dent Res* 1979; 87:275-278
- Lund EJ, Wharf SG, Fairweather-Tait SJ, Johnson IT: Increases in the concentration of available iron in response to dietary iron supplementation are associated with changes in crypt cell proliferation in rat large intestine. *J Nutr* 1998; 128: 175-179
- Lund EJ, Wharf SG, Fairweather-Tait SJ, Johnson IT: Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical generating capacity of feces from healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 250-255
- Majidano S A, Khuhawar MY: Distribution of heavy metals in the ground water of Taluka Daur, District Nawabshah, Sindh, Pakistan, and its impacts on human health. *Journal of the Chemical Society of Pakistan* 2009; 31(3): 408-414
- Merk K, Mattsson B, Mattsson A, Holm G, Gullbring B, Bjorkholm M: The incidence of cancer among blood donors. *Int J Epidemiol* 1990; 19(3): 505-509
- Meyers DG, Strickland D, Maloley PA, Seburg JK, Wilson JE, McManus BF: Possible association of a reduction in cardiovascular events with blood donation. *Heart* 1997; 78:188-93
- Mills KC, Curry SC: Acute iron poisoning. *Emerg Med Clin North Am* 1994; 12(2): 397-413
- Modell B: Advances in the use of iron-chelating agents for the treatment of iron overload. *Prog Hematol* 1979; 11:267-312
- Murphy, JW et al. : Acute poisoning report of a case and review of the literature, *Arch. pediat.* 1951; 68: 303-308
- Murray, MJ & Stein, N: The contribution of maternal iron stores to fetal iron in rats. *J Nutr.*1970; 100: 1023-1026
- National Food Agency of Denmark: Food monitoring in Denmark. Copenhagen 1990 (Publication No. 195)
- National Research Council (NRC): Iron. Committee on medical and biological effects of environmental pollutants. Sub-committee on iron. University Park Publisher, Baltimore, MD, United States of America; 1979
- National Research Council (NRC): Recommended dietary allowances, 10th ed. Washington, DC, National Academy Press; 1989
- Nelson RL, Davis FGg, Persky V, Becker E: Risk of neoplastic and other diseases among people with heterozygosity for hereditary hemochromatosis. *Cancer* 1995; 76: 875-879
- Nelson RL, Yoo JC, Tanure JC, Andrianopoulos G, Misumi A (1989). Effect of iron on experimental colorectal carcinogenesis. *Anticancer Res* 9: 1477-1482.

- Nelson RL. Dietary iron and colorectal cancer risk. *Free Radic Biol Med* 1992; 12:161–8
- Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G: Survival and causes of death in cirrhotic and non-cirrhotic patients with primary hemochromatosis. *The New England Journal of Medicine* 1985; 313: 1256-1262
- Okada S: Iron-induced tissue damage and cancer: the role of reactive oxygen species-free radicals. *Pathol Int* 1996; 46(5): 311–332
- Olsson KS, Heedman PA & Staugard F: Preclinical hemochromatosis in a population on a high iron fortified diet, *J. Amer. Med. Ass.* 1978; 239: 1909-2000
- Otto MCO, Alonso A, Lee DH, et al.: Dietary intakes of zinc and heme iron from red meat, but not from other sources, are associated with greater risk of metabolic syndrome and cardiovascular disease. *J Nutr* 2012; 142: 526-33
- Paton GR, Allison AC: Chromosome damage in human cell culture induced by metal salts. *Mutation research* 1972; 16:332-336
- Pinto AGN, Horbe AMC, Rocha a S, Maria do S, Miranda SAF, Pascoaloto D, Santos HM da C: The human action effects on the hydrogeochemistry of Negro river at the Manaus shoreline. *Acta Amazonica* 2009; 39(3): 627-638
- Pippard MJ, Brock JH, Halliday JW, Powell LW. *Secondary Overload in Iron Metabolism in Health and Disease*. London: Saunders 1994
- Pirzio-Biroli G & Finch CA: Iron absorption. III. The influence of iron stores on iron absorption in the normal subject. *J. Lab. & Clin. Med.*1960; 55: 216-220
- Porres JM, Stahl CH, Cheng WH, Fu Y, Roneker KR, Pond WG, Lei XG: Dietary intrinsic phytate protects colon from lipid peroxidation in pigs with a moderately high iron intake. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 221: 80-86
- Ralston Purina Cat Care Center: Digestibility and cat maintenance ration (Unpublished studies) 1968
Submitted to WHO by the United States Food and Drug Administration
- Reddaiah VP, Prasanna P, Ramachandran K, Nath LM, Sood SU, Madan N, Rusia U: Supplementary iron dose in pregnant anemia prophylaxis. *Ind J Pediatr* 1989; 65: 109-114
- Reeves JD, Yip R: Lack of adverse side effects of oral ferrous sulfate therapy in 1-year-old infants. *Pediatrics* 1985; 75: 352-5
- Reunanen A, Takkunen H, Knekt P, Seppänen R, Aromaa: Body iron store, dietary iron intake and coronary heart disease mortality. *J Int Med* 1995; 238: 223-230
- Robinson JP, Johnson VL, Rogers PA, Houlston RS, Maher ER, Bishop DT, et al.: Evidence for an association between compound heterozygosity for germ line mutations in the hemochromatosis (HFE) gene and increased risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(6): 1460–1463
- Salonen JT, Nyyssönen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppänen R, Salonen R: High stored iron levels

- are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992; 86: 803-811
- Salonen JT, Tuomainen TP, Salonen R, Lakka TA, Nyyssonen K: Donation of blood is associated with reduced risk of myocardial infarction. The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Epidemiol* 1998a; 148: 445-51
- SACN: The Scientific Advisory Committee on Nutrition recommendations on iron and health, and consumption of red and processed meat. SACN Iron and Health 2010
<https://www.gov.uk/government/publications/sacn-iron-and-health-report>
- Shanas M N & Boyd EM: Powdered iron from 1681-1981: *Clin. Toxicol.* 1969; 2: 37-44
- Siegers CP, Bumann D, Baretton G, Younes M: Dietary iron enhances the tumor rate in dimethyldihydrazine-induced colon carcinogenesis in mice. *Cancer Lett* 1988; 41: 251-256
- Siegers CP, Bumann D, Trepkau HD, Schadwinkel B, Baretton G: Influence of dietary iron overload on cell proliferation and intestinal tumorigenesis in mice. *Cancer Lett* 1992; 65(3): 245-249
- Siegers CP, Bumann D, Trepkau HD, Schadwinkel B, Baretton G: Role of iron in cell proliferation and tumorigenesis. *Prog Clin Biol Res.* 1991; 369:439-444
- Singh KK, Matta VM, Sharma BM, Usha K: Distribution of some trace metals in the Mandovi estuary of Goa, west coast of India. *Indian Journal of Environment and Ecoplanning* 2008; 15(3): 619-628 [アブストラクトの情報のみ]
- Smith NJ, Rios E: Iron metabolism and iron deficiency in infancy and childhood. *Adv Pediatr* 1974; 21: 239-80
- Smith, N. J. et al. : Iron stores in the first five years of life, *Pediatrics* 1955; 16: 166-173
- Stevens RG Jones Y, Micozzi MS, Taylor PR: Body iron stores and the risk of cancer. *The New England Journal of Medicine* 1988; 319: 1047-1052
- Stevens RG, Kalkwarf DR: Iron, radiation, and cancer. *Environ Health Perspect* 1990; 87:291-300
- Stevens RG, Graubard BI, Micozzi MS, Neriishi K, Blumberg BS: Moderate elevation of body iron level and increased risk of cancer occurrence and death. *Int J Cancer* 1994; 56:364-369
- Sullivan JL: Blood donation may be good for the donor. Iron, heart disease, and donor recruitment. *Vox Sang* 1991; 61(3):161-164
- Sullivan JL: Iron and the sex difference in heart disease risk. *Lancet* 1981; 1:1293-4
- Sundaray SK, Nayak BB, Kanungo TK, Bhatta D: Dynamics and quantification of dissolved heavy metals in the Mahanadi river estuarine system, India. *Environmental Monitoring and Assessment* 2012; 184(2): 1157-1179
- Thompson KJ, Shoham S, Connor JR: Iron and neurodegenerative disorders. *Brain Res Bull* 2001; 55:155-64
- Toxqui L, Perez-Granados AM, Blanco-Rojo R, et al.: Low iron status as a factor of increased bone resorption and effects of an iron and vitamin D-fortified skimmed milk on bone remodeling in

- young Spanish women. *Eur J Nutr* 2014; 53: 441-8
- Toyokuni S. Iron-induced carcinogenesis: the role of redox regulation. *Free Radic Biol Med* 1996; 20(4):553–566
- Uzoekwe S A, Achudume AC: Pollution status and effect of crude oil spillage in Ughoton stream ecosystem in Niger Delta. *Journal of Ecology and the Natural Environment* 2011; 3(15): 469-473
- Verrett, J : Toxic and teratogenic effects of GRAS salts. Unpublished reports from the United States Food and Drug Administration 1978 Submitted to the World Health Organization by the United States Food and Drug Administration
- Weaver LC et al. : Comparative toxicology of iron compounds. *American journal of medical science* 1961, 241:296-302
- Weinberg ED: Iron withholding: a defense against infection and neoplasia. *Physiol Rev* 1984; 64(1): 65–102
- WHO: WHO Air Quality Guidelines for Europe Second Edition 2000
(http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf)
- WHO: Iron in Drinking-water, Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality 2003
(http://www.who.int/water_sanitation_health/dwg/chemicals/iron.pdf)
- WHO: Guidelines for drinking-water quality, fourth edition, World Health Organization 2011
(http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/dwq_guidelines/en/) 日本語訳 (http://www.niph.go.jp/soshiki/suido/WHO_GDWQ_4th_jp.html)
- WHO: Draft report on regulations and standards for drinking-water quality 2014
(www.who.int/water_sanitation_health/Draft_RegScan_May_2014.pdf?ua=1)
- WHO/FAO: CODEX ALIMENTARIUS, Waters, First edition 2007
(ftp://ftp.fao.org/codex/publications/Booklets/Waters/Waters_2007_EN.pdf#search='Codex+Standard+for+Natural+Mineral+Waters')
- Wingard DL, Suarez L, Barrett-Connor E: The sex differential in mortality from all causes and ischemic heart disease. *Am J Epidemiol* 1983; 117(2):165–172
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR, 2007
- Wurzelmann JI, Silver A, Schreinemachers DM, Sandler RS, Everson RB: Iron intake and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1996; 5: 503-507
- Yadrick MK, Kenney MA, Winterfeldt EA: Iron, copper, and zinc status, response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 145-150
- Yokoi K: Numerical methods for estimating iron requirements from population data. *Biol Trace Elem Res* 2003; 95: 155-72

Zacharski LR, Chow BK, Howes PS, Shamayeva G, Baron JA, Dalman RL, et al.: Decreased cancer risk after iron reduction in patients with peripheral arterial disease: results from a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2008; 100(14): 996–1002

Zacharski LR, Chow BK, Howes PS, Shamayeva G, Baron JA, Dalman RL, et al.: Reduction of iron stores and cardiovascular outcomes in patients with peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. JAMA 2007; 297(6): 603–610

飲料総研：2014 清涼飲料メーカー別シェア。飲料ビジネス 2015 年；2月号：3-12

株式会社日弘ヒーティング：ウォーターワン、<http://www.nikkoh-heating.jp/waterone/>

川越裕也：鉄欠乏性貧血に対するマスチゲン S 錠の臨床効果. 医学と薬学 1990; 23 : 815-23

軍神宏美：腸上皮の 2 価金属トランスポーターとその解析法. 分子消化器病 2008 ; 5(1): 73-81

ケミカルブック：(http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_JP_CB6715199.htm)

厚生労働省：水質基準の見直しにおける検討概要 II. 性状に関する項目 1. 無機物質 21006 鉄 基 35 ; 2003; 1-4

厚生労働省水質基準根拠資料: 2003
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/konkyo.html>)

厚生労働省：「日本人の食事摂取基準」（2010 年版） 「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書、平成 21 年 5 月、<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/s0529-4.html>

厚生労働省：平成 24 年国民健康・栄養調査 2012
(http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyouchousa.html) 厚生労働省：「日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定検討会」報告書. II 各論 1-7 ミネラル（2）微量ミネラル①鉄（Fe）. 2014 ; 286-295, 321-3, 335

厚生労働省：平成 24 年国民健康・栄養調査報告. 平成 26 年 3 月、2014d

斉藤 宏：栄養補助としてのヘム鉄の効果. 新薬と臨床 1991 ; 40 : 1901-7

白倉卓夫, 田村遵一, 倉林均：鉄欠乏者に対する鉄強化ゼリー投与の試み. 医学と生物学 1987 ; 115 : 29-31

タプロス株式会社：富士山麓の銘水 バナジウム天然水、
<http://www.tapros.co.jp/vanadium/contents/about/>

中澤 港：鉄栄養と健康；2006 年、minato.sip21c.org/iron.pdf

日本水道協会: 平成 24 年度 水道統計 水質分布表(原水)最高値 2012a
(<http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2012-b-01gen-01max.pdf>)

日本水道協会: 平成 24 年度 水道統計 水質分布表(浄水(給水栓等))最高値 2012b
(<http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2012-b-04Jyo-01max.pdf>)

日本水道協会:原水及び給水栓水等の水質 2012c
(<http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2012-datanaiyo.pdf>)

日本水道協会: 水道統計（水質編）における調査対象項目の解説 2012d

(<http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2012-kaisetsu.pdf>)

野上保治：経血量に関する研究. 日本不妊学会雑誌 1966 ; 11 : 189—203

橋本彩子, 辻 徳治, 逸村直也, 他：消化管における必須金属の吸収—トランスポーターによる制御機構. 微量栄養素研究 2011 ; 28 : 89-94

松井佳彦、大野浩一、浅見真理：厚生労働科学研究費補助金 「水道における水質リスク評価及び管理に関する総合研究」平成 24 年寄与率分科会報告書、447-461

文部科学省、五訂増補日本食品標準成分表、文部科学省 科学技術・学術審議会・資源調査分科会 報告書、平成 17 年 1 月 24 日、

http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/toushin/05031802.htm

文部科学省、日本食品標準成分表 2010、

http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/houkoku/1298713.htm

矢野知佐子, 富安俊子, 穴井孝信. 正常月経周期日数とその変動範囲に関する調査. 母性衛生 2005 ; 45 : 496—502