

図1 市販弁当類からのクロム摂取量（1日摂取量換算値）

III. 研究協力者の報告書

2. ビタミン K

研究協力者 田中 清 京都女子大学家政学部食物栄養学科

研究要旨

重症心身障害者 (Severe motor and intellectual disabilities; SMID)患者におけるビタミン K 不足に関する報告は乏しいので、この点を検討した。SMID 患者 82 名 (男性 41、女性 41) に対し、肝臓及び骨におけるビタミン K 不足の指標として、血清 protein induced by vitamin K absence-II (PIVKA-II)、及び undercarboxylated osteocalcin (ucOC) を測定し、施設からのビタミン K 供与量に平均摂取率を乗じて、ビタミン K の摂取量を求めた。

基礎疾患としては、脳性麻痺が最も多く 66 例で、46 例は経口摂取可能 (OI 群) であったが、36 例は経管栄養 (EN 群) を受けており、長期抗生剤投与例は 19 例、抗痙攣薬服用者は 71 例であった。血清 PIVKA-II 濃度は 52%、血清 ucOC 濃度は 30%において、基準上限値を超えていた。OI 群に比して EN 群では、また抗生剤非投与群より投与群において、ビタミン K 摂取量は有意に低く、血清 PIVKA-II 濃度・ucOC 濃度は有意に高かった。重回帰分析の結果有意の寄与因子は、PIVKA-II に対して EN 及び抗生剤投与、ucOC に対しては抗生剤投与であった。

抗生剤投与有の EN 群において、血清 PIVKA-II・ucOC 濃度は他の 3 群より高かった。抗生剤非投与例において、ビタミン K 摂取量は血清 PIVKA-II・ucOC 濃度と逆相関した。血清 PIVKA-II・ucOC 濃度を上昇させるビタミン K 摂取量は、2.5 µg/BW/day and 5.5 µg/BW/day であった。

本研究の臨床的意義に関しては、SMID 例では骨折リスク増加が報告されているが、骨粗鬆症治療薬のほとんどは、SMID 例への投与は困難であり、ビタミン K 補充は、有力な候補となり得るであろう。栄養学的には、経口的ビタミン K 供給が不足している状況では、腸内細菌による産生も、臨床的意義を持つことが示唆され、新生児におけるビタミン K 欠乏の発生機序の理解にも示唆を与えるものである。

A. 目的

重症心身障害者 (Severe motor and intellectual disabilities; SMID) は、脳性麻痺な

ど種々の疾患から構成される。全体的に低栄養状態であるだけでなく、微量栄養素欠乏のリスクも高い。SMID 患者は、抗痙攣薬の

服用率が非常に高く、抗凝固薬は肝臓におけるビタミン D 代謝酵素を誘導することから、SMID 患者におけるビタミン D 欠乏症に関しては、多くの報告があるが、SMID 患者において出血傾向が見られたという報告もあるが、ビタミン K に関する報告は乏しい。そこで SMID 患者におけるビタミン K 不足の頻度、及びそれに対する寄与因子を検討した。

B. 対象と方法

1. 対象

対象者は、びわこ学園草津に入所中の SMID 患者 82 名（男性 41、女性 41）であった。本研究の目的・内容を、本人あるいは家族に文書にて説明して、書面にて同意を得た。本研究の内容は、びわこ学園における倫理審査委員会の承認を得た。ビタミン K・ワルファリン・ビタミンのサプリメント服用者や、肝臓・骨疾患を有する例は除外した。

2. 方法

早朝空腹時に採血を行い、血清分離後、測定までの間-30°C にて冷凍保存した。肝臓及び骨におけるビタミン K 不足の指標として、血清 protein induced by vitamin K absence-II (PIVKA-II)、及び undercarboxylated osteocalcin (ucOC) を、electro chemiluminescence immunoassay (ECLIA) 法にて測定した。その他血小板数、プロトロンビン時間 (PT) をも検査した。

7 日間の食事記録に基づき、施設からのビタミン K 供与量に平均摂取率を乗じて、ビタミン K の摂取量を求めた。

3. 統計処理

統計処理には SPSS 18.0 J を使い、2 群間の相関は Pearson または Spearman の相関係数により、ビタミン K 不足に関連する要因の解析には、重回帰分析を用いた。独立した 4 群間の比較には、Mann-Whitney 検定を行い、Bonferroni 補正を加えた。

ビタミン K 不足をきたすビタミン K 摂取の breakpoint に関しては、以下の方法に寄った。予め 1.0 $\mu\text{g}/\text{BW kg/day}$ から 6.0 $\mu\text{g}/\text{BW kg/day}$ まで、0.5 $\mu\text{g}/\text{BW kg/day}$ 間隔で、種々のビタミン K 摂取のカットオフ値を定め、対象者をそれ以上・未満の 2 群に分けた。血清 PIVKA-II・ucOC 濃度について t 検定を行い、最小の p 値（最大の t 値）を示した値を breakpoint とした。

C. 結果

1. 対象者の背景

表 1 に対象者の背景を示す。基礎疾患としては、脳性麻痺が最も多く 66 例であった。嚥下障害を伴う例が多いことから、経管栄養を受けている対象者も多く、46 例は経口摂取可能であったが、36 例は polymeric diet による経管栄養を受けていた。長期抗生剤投与例は 19 例（平均 7.0 年）、抗凝固薬服用者は 71 例であった。

2. 血清 PIVKA-II・ucOC 濃度の分布 (図 1)

INR はほぼ全例基準値範囲内であった。血清 PIVKA-II 濃度は 60.9 ± 106.5 mAU/mL (median: 29.0 min-max; 10- 632 mAU/mL)、基準上限値 28mAU/mL を超えたのは 52%であった。血清 ucOC 濃度は 5.44 ± 5.70 ng/mL (median: 3.49; min-max; 0.39-32.56)、基準上限値を超えたのは 30%であった。

3. 背景因子とビタミン K 状態の関連

表 2 に示すように、OI 群に比して EN 群では、摂取エネルギーのうちたんぱく質からの割合が有意に高く、脂質からの割合が低かったが、炭水化物には差がなかった。経腸栄養剤からの分も含めたビタミン K 摂取は、全体として 4.5 $\mu\text{g}/\text{BW}/\text{day}$ であり、EN 群では (2.0 $\mu\text{g}/\text{BW}/\text{day}$)、OI 群 (5.7 $\mu\text{g}/\text{BW}/\text{day}$) より有意に低かった。

血清 PIVKA-II 濃度・ucOC 濃度はいずれも、OI 群より EN 群において、また抗生剤非投与群より投与群において有意に高かったが、INR には差を認めなかった。なお抗生剤投与群では、ビタミン K 摂取が有意に低かった。

4. 重回帰分析

ビタミン K 不足の規定因子を重回帰分析にて解析した。PIVKA-II に対して、 R^2 は 0.229 であり、EN 及び抗生剤投与が有意の寄与因子であった (標準化係数 β はそれぞれ 0.221、0.327)。一方 ucOC に対しては、 R^2 が 0.270 であり、抗生剤投与が唯一の有意の寄与因子であった (標準化係数 β 0.428)。

5. EN 及び抗生剤投与の相互作用

図 2 に示すように、EN の有無、抗生剤投与の有無により、対象者を 4 群に分けた。両方の要因を有する群(EN/AB+)においては、血清 PIVKA-II・ucOC 濃度はいずれも、他の 3 群より高かった。次に EN の有無と抗生剤の有無の交互作用を検討したところ、抗生剤が血清 PIVKA-II・ucOC 濃度に及ぼす影響は、OI 群と EN 群では、有意に異なっていた (interaction p value PIVKA-II; $p=0.06$, ucOC;

$p=0.02$)。

6. 血清 PIVKA-II・ucOC 濃度に対するビタミン K 摂取の breakpoint の決定

次に血清 PIVKA-II and ucOC に対するビタミン K 摂取の breakpoint を決定した。上記のように、抗生物質とビタミン K 摂取の間には、有意の交互作用があるので、抗生剤非投与例のデータを用いた。図 3 にしめすように、ビタミン K 摂取量は血清 PIVKA-II 濃度と有意の逆相関を示し ($r=-0.448$, $p<0.001$)、血清 ucOC 濃度とも逆相関の傾向であったが ($r=-0.247$, $p=0.051$)、INR とは相関しなかった。血清 PIVKA-II・ucOC 濃度に対する、ビタミン K 摂取の breakpoint は、それぞれ 2.5 $\mu\text{g}/\text{BW}/\text{day}$ and 5.5 $\mu\text{g}/\text{BW}/\text{day}$ であった。

D. 考察

従来 SMID 例におけるビタミン K 不足に関する報告は乏しかった。吉川らの報告は、PIVKA-II のみの評価であるが、今回は PIVKA-II・ucOC の両方を測定しており、不足者の割合はそれぞれ 52%・30%であった。すなわち SMID 例においては、肝臓・骨のいずれにおいても、ビタミン K 不足者の割合が高かった。重回帰分析の結果、EN の有無、抗生剤投与の有無が、有意の寄与因子であったことから、対象者をこれらの有無によって 4 群に分けたところ、EN かつ抗生剤投与例において、血清 PIVKA-II・ucOC 濃度が最も高い、すなわち最もビタミン K 不足状態であった。

EN 例については、ビタミン K 摂取量の低いことで説明できるかもしれないが、抗生剤に関しては、複数の要因が考えられる。一部

の抗生剤は、ビタミン K サイクルを阻害し、ビタミン K の再利用を障害することが知られている。また腸内フローラへの影響も考えられる。腸内細菌は長鎖のメナキノンを産生するが、その寄与はそれ程大きくないと通常は考えられている。しかし食事からのビタミン K 摂取が不足の状態では、腸内細菌による産生が意味を持つ可能性があり、そのような機序が想定される。

抗生剤非投与例のデータを用いて、ビタミン K 不足に対する摂取の breakpoint を求めたところ、PIVKA-II については 2.5 mg/BW kg/day、ucOC に関しては 5.5 µg/BW/day とはるかに高かった。腸管から吸収されたビタミン K はまず肝臓で利用された後骨などで利用されるため (first pass effect)、骨では肝臓よりビタミン K 不足になりやすく、より多量を要するものと考えられる。

図 1 に示したように、抗生剤非投与例のデータから、OI に比して EN では、血清 PIVKA-II 濃度は有意に高かったが、血清 ucOC 濃度には差がなかった。ビタミン K 摂取の中央値 (25%、75% 値) は、EN では 2.0 (1.6, 2.4) µg/BW/day、OI では 5.7 (5.0, 6.3) であった。すなわち EN 群のほとんどの例ではビタミン K 摂取が PIVKA-II の breakpoint である 2.5 µg/BW/day 未満であるのに対し、OI 群では ucOC の breakpoint である 5.5 µg/BW/day 周辺にあり、上記の相違は、この摂取量の違いによるものと思われた。

研究においては、血清ビタミン K 濃度測定ではなく、血清 PIVKA-II・ucOC 濃度をビタミン K 不足の指標として調査を行ったが、下記 2 点の理由によるものである。まず最近 LC/MS/MS による、ビタミン K の優れた測定

法が開発されたが、費用・所要時間の面から、疫学調査・臨床研究への応用は困難である。またビタミン K は、phyloquinone (ビタミン K₁) と menaquinones (ビタミン K₂) からなり、後者はさらに多くの同族体で構成されるため、どれか 1 つの血液中濃度のみで、ビタミン K 状態を決定するのが難しい。

E. 結論

本研究は、臨床的意義・栄養学定義の両者を持つものと考えている。まず臨床的意義に関しては、SMID 例では出血傾向の報告に加えて、骨折リスク増加の報告もある。現在多くの骨粗鬆症治療薬が開発されているが、SMID 例への投与は困難なものがほとんどである。Bisphosphonates は嚥下困難者には投与できないし、selective estrogen receptor modifier (SERM) は深部静脈血栓症の懸念から、寝たきり例には使えない。従って、このような対象者に対するビタミン K 補充は、有力な候補となり得るであろう。

また栄養学的には、ビタミン K の供給には食事からの経口摂取が大きな意味を持ち、腸内細菌による産生の寄与は小さいと従来考えられてきたが、本調査の結果から、経口的ビタミン K 供給が不足している状況では、腸内細菌による産生も、臨床的意義を持つことが示唆された。ビタミン K 欠乏による出血は、成人では基本的には起こらないが、新生児では重要な問題である。新生児におけるビタミン K 欠乏の発生機序として、母乳中ビタミン K 濃度低値などに加えて、腸内フローラの未成熟も挙げられている。すなわち本研究は、このような病態の理解にも貢献し得るものと考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nagae A, Kuwabara A, Tozawa K, Kumode M, Takeuchi Y, Tanaka K. Enteral nutrition and antibiotic use increase the risk for vitamin K deficiency in patients with severe motor and intellectual disabilities. *e-SPEN Journal*, in press. 2013.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用案登録

なし

3. その他

なし

H. 引用文献

1. Haak P, Lenski M, Hidecker MJ, Li M, Paneth N. Cerebral palsy and aging. *Dev Med Child Neurol* (2009) **51 Suppl 4**, 16e23.
2. Sleigh G, Sullivan PB, Thomas AG. Gastrostomy feeding versus oral feeding alone for children with cerebral palsy (Review). *Cochrane Database Syst Rev* (2004).
3. Vermeer C. Gamma carboxyglutamate containing proteins and the vitamin Kdependent carboxylase. *Biochem J* (1990) **266**, 625-636.
4. Booth SL. Skeletal functions of vitamin K-dependent proteins: not just for clotting anymore. *Nutr Rev* (1997) **55**, 282-284.
5. Vermeer C, Shearer MJ, Zittermann A, Bolton-Smith C, Szulc P, Hodges S, et al. Beyond deficiency: potential benefits of increased intakes of vitamin K for bone and vascular health. *Eur J Nutr* (2004) **43**, 325-335.
6. Booth SL, Tucker KL, Chen H, Hannan MT, Gagnon DR, Cupples LA, et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* (2000) **71**, 1201-1208.
7. Danziger J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* (2008) **3**, 1504-1510.
8. Schurgers LJ, Cranenburg EC, Vermeer C. Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin K. *Thromb Haemost* (2008) **100**, 593-603.
9. Kumode M, Mekata Y, Hujita Y, Shimada M. Problem of long-term enteral nutrition on the severely disabled. *J Severe Motor Intellect Disabil* (1994) **19**, 53-57 [in Japanese].
10. Sheridan KJ. Osteoporosis in adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* (2009) **51 Suppl 4**, 38-51.
11. Ward KA, Caulton JM, Adams JE, Mughal MZ. Perspective: cerebral palsy as a model of bone development in the absence of postnatal mechanical factors. *J Musculoskelet Neuronal Interact* (2006) **6**, 154-159.
12. Yoshikawa H, Yamazaki S, Watanabe T,

- Abe T. Vitamin K deficiency in severely disabled children. *J Child Neurol* (2003) **18**, 93-97.
13. Kozu K, Nakanishi T, Okuda H, Watanabe K, Saito S, Tanaka M, et al. Development of PIVKA-II measuring reagent (ED038) by ECL technology and its performance characteristics. *Rinsho to Kenkyu* (1996) **73**, 2656e64 [in Japanese].
 14. Nishimura J, Arai N, Fujimatsu J. Measurement of undercarboxylated osteocalcin by electrochemiluminescence immunoassay with the "Picolumi ucOC" kit. *Igaku to Yakugaku* (2007) **57**, 523e5 [in Japanese].
 15. Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan. Dietary reference intakes for Japanese 2010. Tokyo: *Daiichi-Shuppan* (2010) [in Japanese].
 16. Tsugawa N, Uenishi K, Ishida H, Minekami T, Doi A, Koike S, et al. A novel method based on curvature analysis for estimating the dietary vitamin K requirement in adolescents. *Clin Nutr* (2012) **31**, 255e60.
 17. Pawlyn Jillian, Carnaby Steven. Profound intellectual and multiple disabilities: nursing complex needs. *Wiley-Brackwell* (2009) p. 262e3.
 18. Matsubara T, Touchi A, Harauchi T, Takano K, Yoshizaki T. Depression of liver microsomal vitamin K epoxide reductase activity associated with antibiotic-induced coagulopathy. *Biochem Pharmacol* (1989) **38**, 2693e701.
 19. Brody T. Nutritional biochemistry. 2nd ed. *Academic Press*; (1999) p. 537e8.
 20. Booth SL, Martin L, Peterson JW, Saltzman E, Dallal GE, Wood RJ. Dietary phylloquinone depletion and repletion in older women. *J Nutr* (2003) **133**, 2565e9.
 21. Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyák K, Stöcklin E, Vermeer C. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood* (2004) **104**, 2682e9.
 22. Suhara Y, Kamao M, Tsugawa N, Okano T. Methods for the determination of vitamin K homologues in human plasma using high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Anal Chem* (2005) **77**, 757e63.

表 1

Table 1
Characteristics of subjects.

	Number/data	Duration (y)	Reference range
Bedridden state	63 (77)	38 ± 12 (37)	
Enteral feeding	36 (44)	16 ± 11 (14.5)	
Long-term antibiotic treatment	19 (23)	63 ± 3.9 (7.0)	
AED administration	71 (87)	36 ± 14 (35)	
Monotherapy	21 (26)	41 ± 14 (43)	
Combined therapy	50 (61)	34 ± 13 (33)	
Age (y)	39.4 ± 12.6 (39.0)		
Male/female	41/41		
Height (cm)	147.6 ± 10.5 (148.5)		
Weight (kg)	34.4 ± 5.6 (34.4)		
BMI (kg/m ²)	15.8 ± 2.2 (15.7)		
INR	1.02 ± 0.10 (1.01)		0.90–1.14
Serum albumin (g/dL)	4.0 ± 0.4 (4.0)		3.7–5.3
Serum total cholesterol (mg/dL)	166 ± 29 (164)		130–219
Serum triglyceride (mg/dL)	80 ± 39 (71)		35–149
Cholinesterase	307 (256, 360)		200–465
GOT (U/L)	22 (18, 28)		10–40
GPT (U/L)	19 (14, 24)		6–40
γGTP (U/L)	57 (32, 94)		<48
Creatinine	0.40 ± 0.13 (0.42)		M0.6–1.15/ F0.45–0.85
C-reactive protein	0.29 (0.13, 1.00)		<0.30

Mean ± SD (Med), Median (Q1–Q3).

表 2

Table 2
Comparison of the vitamin K status between subjects based on their type of feeding or drug treatment.

	All (n = 82)	OI (n = 46)	EN (n = 36)	P-value	-Antibiotics (n = 63)	+Antibiotics (n = 19)	P-value
OI/EN	46/36	–	–	–	44/19	2/17	0.001
Antibiotics (+/-)	19/63	2/44	17/19	0.001	–	–	–
AEDs (+/-)	71/11	39/7	32/4	0.590	54/9	17/2	0.675
Energy intake (kcal)	1219 ± 270 (1213)	1379 ± 192 (1372)	1015 ± 207 (1000)	0.000	1274 ± 252 (1290)	1036 ± 242 (1000)	0.001
Protein intake (g)	54 ± 10 (56)	58 ± 6.5 (58)	48 ± 12.1 (49)	–	55 ± 10 (56)	51 ± 11 (53)	–
Protein intake (E%)	17.9 ± 2.5 (17.5)	17.0 ± 1.0 (17.1)	19.1 ± 3.2 (20.2)	0.000	17.3 ± 2.3 (17.4)	19.8 ± 2.1 (20.7)	0.000
Fat intake (g)	32 ± 9.8 (35)	39 ± 4.9 (39)	25 ± 9.2 (23)	–	35.4 ± 8.5 (37)	24.0 ± 9.0 (22.1)	–
Fat intake (E%)	23.9 ± 4.1 (24)	25.4 ± 1.8 (25.2)	22.0 ± 5.2 (21.1)	0.000	24.9 ± 3.3 (24.6)	20.5 ± 4.5 (20.7)	0.000
Carbohydrates intake (g)	175 ± 40 (169)	196 ± 34 (192)	147 ± 28 (143)	–	181 ± 37 (177)	154 ± 40 (153)	–
Carbohydrates (E%)	58.2 ± 3.5 (57.0)	57.6 ± 2.5 (56.9)	58.9 ± 4.4 (57.1)	0.150	56.9 ± 2.8 (57.0)	59.3 ± 6.2 (57.1)	0.151
V,K intake (μg/day)	161 (74, 214)	208 (177, 222)	70 (54, 82)	–	180 (90, 218)	67 (54, 82)	–
V,K intake/BW (μg/BW kg/day)	4.5 (2.0, 6.1)	5.7 (5.0, 6.3)	2.0 (1.6, 2.4)	0.000	5.3 (2.5, 6.2)	2.2 (1.4, 2.5)	0.000
PIVKA-II (mAU/mL)	29 (22, 44)	24 (20, 29)	51 (33, 98)	0.000	25 (21, 35)	60 (24, 156)	0.001
ucOC (ng/mL)	3.4 (2.3, 6.1)	3.3 (2.1, 4.0)	4.8 (2.9, 10.3)	0.005	3.3 (2.2, 4.7)	7.2 (2.9, 19.3)	0.007
INR	1.02 ± 0.10 (1.01)	1.00 ± 0.06	1.05 ± 0.14	0.118	1.01 ± 0.06	1.07 ± 0.19	0.175

Mean ± SD (Med) or median (Q1, Q3). Unpaired t-test or Mann–Whitney U test depending on normality.

☒ 1

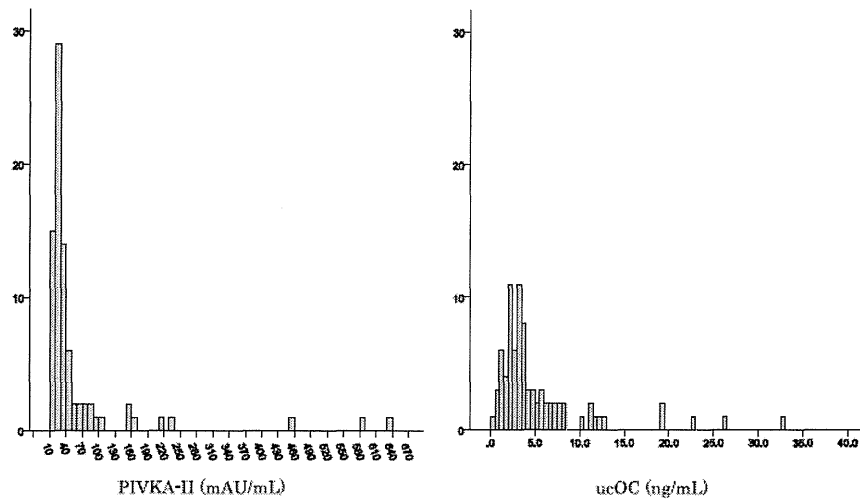


Fig. 1. Distribution of PIVKA-II and ucOC. The left and right panels show the distribution of the serum PIVKA-II and ucOC levels, respectively, in the SMID patients. The min-max value was 10–632 mAU/mL for PIVKA-II and was 0.4–32.6 ng/mL for ucOC.

☒ 2

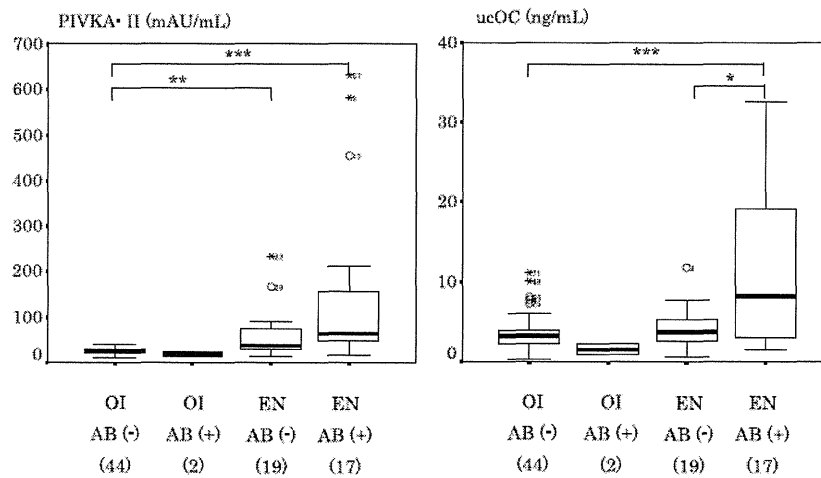


Fig. 2. The effects of antibiotic use and enteral nutrition on the vitamin K status. The abbreviations used are as follows; OI/AB(-); the subjects with oral intake who were antibiotic free, OI/AB(+); the subjects with oral intake and antibiotic use, EN/AB(-); the subjects with enteral nutrition who were antibiotic free, and EN/AB(+); the subjects with enteral nutrition and antibiotic use. The number of patients is shown below each group. The differences between the four independent groups were analyzed by the Mann-Whitney U test with a Bonferroni correction.

☒ 3

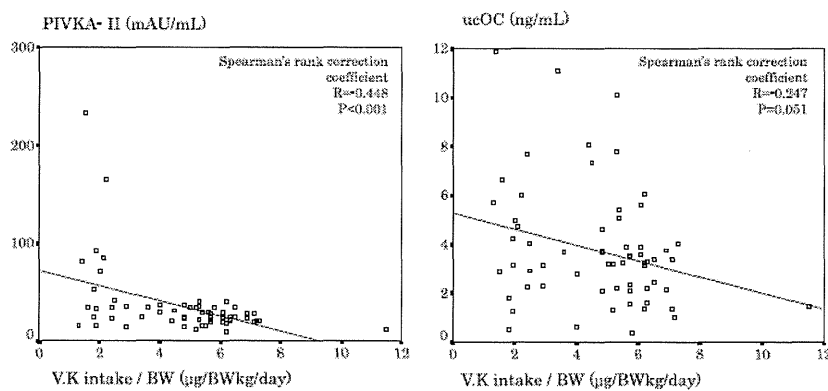


Fig. 3. Correlations between vitamin K intake and the PIVKA-II and ucOC levels. The correlations between vitamin K intake and biomarkers for vitamin K deficiency in subjects without antibiotic treatment were analyzed by Spearman's correlation.

日本人の食事摂取基準の改定と活用に資する総合的研究

研究代表者 徳留 信寛 国立健康・栄養研究所 理事長

Ⅲ. 研究協力者の報告書

3. 「日本人の食事摂取基準（2010年版）」策定に用いた文献の体系的分類と
今後の課題に関する検討

研究協力者	中出 麻紀子	(独) 国立健康・栄養研究所 栄養疫学研究部
研究協力者	今井 絵理	(独) 国立健康・栄養研究所 栄養疫学研究部
研究分担者	坪田 (宇津木) 恵	(独) 国立健康・栄養研究所 栄養疫学研究部
研究分担者	笠岡 (坪山) 宜代	(独) 国立健康・栄養研究所 栄養疫学研究部

研究要旨

本研究では「日本人の食事摂取基準（2010年版）」におけるエビデンス不足部分及び基準値策定の考え方について抽出し、根拠論文の内容を体系的に分類することで、次期策定の課題を明らかにすることを目的とした。

成人において食事摂取基準値が策定されているエネルギー及び34種類の各栄養素について、基準値策定に直接使用された文献を「日本人の食事摂取基準（2010年版）」報告書より抽出し、策定の考え方及び以下の項目（対象者の人種、出版年、対象者の性別、文献の種類及び研究デザイン、解析人数、論文内容）を体系的に分類した。

基準値策定に直接関わる根拠として166件の文献が抽出され、どの指標にも共通して日本人に関する文献が少ないこと、一部の栄養素について策定の考え方に対応する文献が不足していること、1980年代の文献1件のみで基準値（耐容上限量）が策定された栄養素（ビタミンA、ビタミンD、ビタミンB₆、鉄、銅）が存在すること等が明らかとなった。策定の考え方の内容については、特に目標量の策定において栄養素間で不統一性が認められた。

食事摂取基準次期策定の際には、策定の考え方、及びビタミンA、ビタミンD、ビタミンB₆、鉄、銅の耐容上限量等をはじめとするエビデンスが少ない栄養素の扱い等について再検討する必要性が示唆された。また、今後は日本人を対象としたエビデンスの増加が望まれる。

A. 目的

日本人の食事摂取基準は、国の健康増進施策や栄養改善施策等を策定する際の基本となるものであり、現在、保健所、保健センター、民間の健康増進施設における栄養

教育や各種施設における給食の提供等において幅広く活用されている。食事摂取基準は近年では5年毎に改定が行われ、最新のものは「日本人の食事摂取基準（2010年版）」（平成22年度から26年度までの5

年間使用)である。「日本人の食事摂取基準(2010年版)」では、策定の目的として、¹⁾ 摂取不足からの回避、²⁾ 過剰摂取による健康障害からの回避、³⁾ 生活習慣病の一次予防を設定し、国内外の学術論文や学術資料をレビューした上で基準値を策定している。基準値策定の根拠は報告書の文章に記載されているが、指標毎に体系的に示された報告は少ない。次期策定の基礎資料として、また活用を進めるためにも策定根拠の明確化が必要である。

そこで本研究では、「日本人の食事摂取基準(2010年版)」の成人における基準値策定の考え方の抽出、及び基準値策定の際に使用された文献を体系的に分類することにより、¹⁾ エビデンス不足部分、²⁾ 策定の考え方における課題について明らかにすることを目的とした。

B. 方法

「日本人の食事摂取基準(2010年版)」報告書¹⁾で成人について食事摂取基準値が策定されているエネルギー及び34種類の各栄養素(たんぱく質、脂質、飽和脂肪酸、n-6系脂肪酸、n-3系脂肪酸、コレステロール、炭水化物、食物繊維、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、ナイアシン、葉酸、パントテン酸、ビオチン、ビタミンC、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、リン、鉄、亜鉛、銅、マンガン、ヨウ素、セレン、クロム、モリブデン)について、報告書本文中の記載から基準値策定の考え方、その基準値策定に使用された文献を抽出した。抽出する文献は成人の基準値策定に直接使用された文献(数値の加工・未加工は問わず、食事摂取基準値、又は基準値の計算に

用いた文献)に限定し、栄養素の特性および策定の背景に使用された文献や、基準値の妥当性に関する文献は抽出対象から外した。その後、抽出された文献は、推定エネルギー必要量、推定平均必要量または目安量、耐容上限量、目標量の各指標別に、以下の項目に沿って分類した:対象者の人種(日本人、それ以外(人種が不明なものも含む))、出版年(1940年代、1950年代、1960年代、1970年代、1980年代、1990年代、2000年代)、対象者の性別(男性のみ、女性のみ、男女、不明)、文献の種類及び研究デザイン(論文の場合は横断研究、コホート研究、症例対照研究、介入研究、総説、メタアナリシス、症例報告、その他の文献の場合はガイドライン、解説、報告書、その他)、解析人数(10名未満、10名~100名未満、100名~500名未満、500名~1000名未満、1000名以上、不明)、論文内容。

「推奨量」は「推定平均必要量」から推奨量算定係数を用いて算出するため、対象外とした。分類は、以下の定義に従って行い、栄養素間及び指標間で比較を行った。¹⁾「日本人の食事摂取基準(2010年版)」の報告書で、論文の一部の結果のみが使用されている場合には、その結果について解析した人数とした(例えば、基礎代謝に関する論文で、寝たきりの者と寝たきりでない者の結果が示され、「日本人の食事摂取基準(2010年版)」の報告書で寝たきりでない者の結果のみが採用されている場合には、寝たきりでない者の人数を解析人数とした)、²⁾ 出納試験が実施された研究のうち、窒素出納や、水溶性ビタミンの出納等、出納の平衡維持量について検討している研究は介入研究に分類し、二重標識水法を用いた身体活動量の測定等、検討目的が出納の平衡維持以外の場合は横断研究等に分類し

た、³⁾ 日本人を対象とした文献の抽出は、方法に日本人の人種の記載があること、調査地域が日本に限定されており外国人が含まれているという記載がないこと等を根拠とした、⁴⁾ 抽出された文献が総説、ガイドライン・解説、その他の資料の場合には、性別及び解析人数の項目には含めなかった。なお、「日本人の食事摂取基準(2010年版)」の報告書では¹⁾、「推定エネルギー必要量」とは、個人又は集団において、体重を維持するために必要なエネルギー摂取量の推定値、「推定平均必要量」とは、ある対象集団に属する50%の人が必要量を満たすと推定される摂取量、「目安量」とは、推奨量が算定できない場合に設定されるもので、特定の集団において、ある一定の栄養状態を維持するのに十分な量、「耐容上限量」とは、健康障害をもたらすリスクが無いとみなされる習慣的な摂取量の上限量、「目標量」とは、生活習慣病の一次予防を目的として、特定の集団において、その疾患リスクや、その代理指標となる生体指標の値が低くなると考えられる栄養状態が達成できる量と定義されている。

C. 結果

1. 各栄養素における基準値策定の有無

「日本人の食事摂取基準(2010年版)」の基準値策定に直接使用された文献について、指標別に表1から表4に示した。基準値が策定されている34種類の栄養素のうち、推定平均必要量は19種類の栄養素(たんぱく質、ビタミンA、パントテン酸及びビオチン以外の水溶性ビタミン、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、マンガン以外の微量ミネラル)、目安量は9種類の栄養素(n-6系脂肪酸、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、パントテン酸、ビオチ

ン、カリウム、リン、マンガン)で策定されており、合計28種類の栄養素について策定されていた(表2)。一方、脂質、飽和脂肪酸、n-3系脂肪酸、コレステロール、炭水化物、食物繊維に関しては推定平均必要量及び目安量のいずれも策定されていなかった。耐容上限量は16種類の栄養素(ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ナイアシン、ビタミンB₆、葉酸、カルシウム、マグネシウム、リン、及びクロム以外の微量ミネラル)について基準値が策定されており(表3)、目標量は9種類の栄養素(脂質、飽和脂肪酸、n-6系脂肪酸、n-3系脂肪酸、コレステロール、炭水化物、食物繊維、ナトリウム、カリウム)について、基準値が策定されていた(表4)。

2. 基準値策定に直接使用された文献の数

「日本人の食事摂取基準(2010年版)」の報告書に引用されている文献のうち、基準値策定に直接使用された文献の数は、重複分を除くと、推定エネルギー必要量で14件、推定平均必要量(85件)及び目安量(9件)で合計94件、耐容上限量で47件、目標量で11件であった。

推定エネルギー必要量の策定には、基礎代謝量や身体活動レベル等に関する日本人男女を対象とした文献が14件使用され、出版年も2000年代が10件(71.4%)を占めていた(表1)。

一方、栄養素の推定平均必要量の策定には、85件中、日本人を対象とした文献が13件(15.3%)使用されており、ビタミンB₆を除く水溶性ビタミン及びナトリウム、鉄を除く微量ミネラルでは、日本人を対象とした文献の使用は無かった(表2)。栄養素別に見ると、たんぱく質(16件)の文献使用数が最も多く、次いでカルシウム(15

件)、亜鉛(9件)、ビタミンA(8件)、葉酸(7件)であり、その他の栄養素の使用文献数は5件以下であった。たんぱく質では窒素出納法に関する文献が多く使用されていたものの、1970年代及び1980年代の文献が中心であった。目安量に関しては、使用された9件の文献のうち日本人を対象とした文献が重複分を除き7件(77.8%)を占めていた。日本人を対象とした文献のうち、ビタミンK、ビオチン、マンガン以外は、国民健康・栄養調査の結果を使用していた。

耐容上限量では、基準値が策定されている16種類の栄養素のうち、日本人を対象とした文献が使用されているのはビタミンE、リン、ヨウ素、セレンのみであり、使用文献数は47件中5件(10.6%)であった(表3)。ビタミンA、ビタミンD、ビタミンB₆、鉄、銅は1980年代の文献1件のみで耐容上限量の値が策定されており、特にビタミンAは10例未満の症例報告1件のみであった。

目標量に関する使用文献数は、重複分を除くと、日本人を対象としたものが11件中4件(36.4%)であった(表4)。日本人を対象とした文献が使用されている栄養素(脂質、飽和脂肪酸、n-3系脂肪酸(下限値)、ナトリウム、カリウム)のうち、飽和脂肪酸以外は国民健康・栄養調査の結果を使用していた。また、目標量では、推定平均必要量及び目安量や耐容上限量とは異なり、対象者数1000名以上の大規模なコホート研究やメタアナリシスの結果が多く使用されていた。

3. 策定の考え方

推定エネルギー必要量は基礎代謝量及び身体活動レベルを用いた計算式を根拠に算

定されていた(表1)。

推定平均必要量は、出納試験の結果によるもの(たんぱく質、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ナイアシン、ナトリウム、マグネシウム、クロム、モリブデン)、生体指標をアウトカムにしたもの(ビタミンA、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、葉酸、ビタミンC、銅、ヨウ素、セレン)、要因加算法によるもの(カルシウム、鉄、亜鉛)等、栄養素により様々であった(表2)。また、推定平均必要量が算定できない場合の代替指標である目安量は、主に、食事調査による推定平均摂取量(n-6系脂肪酸、ビタミンE、パントテン酸、ビオチン、リン、マンガン等)に基づいて策定されていた。生体指標をアウトカムにした栄養素では、栄養素の欠乏症状が生じないと考えられる摂取量を主な策定の考え方としていたが、ビタミンCのみ例外で、生活習慣病の一次予防に当たる心臓血管系疾病の予防や抗酸化作用が期待できる摂取量を策定の考え方としていた。また、ビタミンDでは、血清25-ヒドロキシビタミンD濃度を摂取量の考え方としていたが、実際の食事摂取基準値は、国民健康・栄養調査による摂取量の中央値を参考に策定されていた(国民健康・栄養調査では血清25-ヒドロキシビタミンD濃度を測定していない)。

耐容上限量では、ビタミンAであれば肝臓障害、ビタミンDであれば高カルシウム血症、マグネシウムであれば下痢の様に、各々特定の健康障害(過剰症)に焦点を当て、基準値が策定されていた(表3)。策定に使用された文献の内容は、疾患の治療目的で投与試験を行った際の健康障害の有無の報告(ビタミンD、ナイアシン、ビタミンB₆、銅、セレン)、症例報告(事故の事例)(ビタミンA、カルシウム)、他国

の基準（マグネシウム、鉄、亜鉛、マンガ
ン、モリブデン）が多かった。そのうち、
総説、報告書、ガイドラインを除く文献に
おいて健康障害の発現の報告がある栄養素
は、ビタミンA、ビタミンD、ナイアシン、
カルシウム、マグネシウム、ヨウ素、セ
レンであった。一方、ビタミンE、ビタミン
B₆、葉酸、銅では健康障害の発現は報告さ
れていなかった。

目標量は9種類の栄養素について策定さ
れていたが、そのうち、n-6系脂肪酸（上限
値）は十分な根拠が無いまま基準値が策定
されていた（表4）。炭水化物も同様に、
「推定エネルギー必要量から脂肪エネルギ
ー比とたんぱく質エネルギー比を差し引い
たもの」との考えの下に基準値が策定され
ていたものの、その値の根拠は十分ではな
いと記述があった。

飽和脂肪酸、コレステロール、食物繊維
は脳出血や冠動脈性心疾患のリスク低下の
考えに基づき基準値が策定されていた一方
で、n-3系脂肪酸（下限値）では日本人お
ける摂取量（国民健康・栄養調査結果）の
中央値を策定の考え方としていた。また、
ナトリウムやカリウムは、高血圧予防（治
療）のためのガイドライン値と、国民健康・
栄養調査による摂取量の中央値との中間値
を策定の考え方としていた。

D. 考察

本研究では、「日本人の食事摂取基準
（2010年版）」報告書を基に、基準値の策
定根拠の抽出及び基準値策定に用いられた
文献の体系的分類を行い、エビデンス不足
部分及び策定の考え方の面から検討を行っ
た。その結果、様々な課題が明らかとなっ
た。まずエビデンス不足部分に関しては、
どの指標にも共通して日本人を対象とした

文献が少ないこと、耐容上限量では、日本
人を対象とした文献が少ないことに加え、
全体的に古い文献が多く使用されているこ
と、n-6系脂肪酸、炭水化物の目標量にお
いて、策定根拠に対応する文献が不足して
いることが課題として挙げられた。

今後、日本人のエビデンスを増やす方法
としては国民健康・栄養調査の有効活用が
考えられる。しかし、国民健康・栄養調査
は対象者数は多いものの、食事調査が1日
間のみで習慣的な摂取量を把握できない点、
比例案分法を用いた世帯単位の調査法であ
る点、及びデータのクオリティコントロール
等の問題²⁾がネックとなっている。従っ
て、今後、食事摂取基準の改定が行われる
5年に1度でも食事調査の日数を増やした
国民健康・栄養調査を実施することや、調
査法の妥当性や信頼性についての検討³⁾等
を実施すること、生体指標を測定すること
で、推定平均必要量策定の際の日本人デー
タの創出が可能となると考えられる。また、
国民健康・栄養調査の対象者を追跡するこ
とで、将来的には目標量の策定にも活用す
ることが期待できる。耐容上限量について
は、栄養素の過剰摂取の報告は発生件数も
少なく、古い文献に頼らざるを得ないのは
現状としてあるものの、参考になる文献が
他に存在しないか再検索すると共に、存在
しない場合、根拠の妥当性についても再検
討する必要があると思われる。また、炭水
化物の目標量の値は、推定エネルギー必要
量から脂肪エネルギー比及びたんぱく質エ
ネルギー比を引いて算出されていることか
ら、今後は基準値の妥当性について、身体
計測値や血液指標との関連も含めて検討を
行うことが望ましい。

策定の考え方については、統一性に欠け
ることが重要な課題と考えられた。例えば、

ビタミンCについては、心臓血管系疾病の予防等を根拠に推定平均必要量が策定されていたが、これらは生活習慣病の一次予防としての意味合いが強いことから、この根拠はむしろ目標量に近いと考えられる。ビタミンCについては1日6-12 mg 摂取していれば壊血病は発症しないことが報告されていることから⁴⁾、今後は壊血病が生じないビタミンC摂取量を推定平均必要量として策定するのも1つであると思われる。また、目標量においても策定の考え方の不統一が多く見られた。この様に策定の考え方が栄養素間で異なることから、日本人の食事摂取基準を活用する際には、基準値が導き出された根拠を理解することの重要性が改めて示唆された。

ビタミンDについては、策定根拠で「血清25-ヒドロキシビタミンD濃度(>50 nmol/L)となる摂取量」と記載されているにも関わらず、基準値策定には国民健康・栄養調査による摂取量の中央値が用いられていた。これは血清25-ヒドロキシビタミンD濃度はビタミンDの栄養状態を反映する指標であることから、近年では血清25-ヒドロキシビタミンD濃度のみを測定した研究が多く報告されている⁵⁻¹⁰⁾ためであると考えられる。従って、今後、食事摂取基準値策定のためには、様々な年代層において血清25-ヒドロキシビタミンD濃度の測定及び食事調査の両者を実施した研究が必要であると思われる。

以上、本研究によりエビデンスの不足部分、策定の考え方等の課題点が明らかとなったが、本研究の限界点としては、①文献の数は策定方法の影響を受けること、②文献の質の評価ができていないことが挙げられる。①については、出納試験等に比べ、要因加算法では各要因に対する文献が必要に

なることから、見かけ上の根拠文献数が多くカウントされており、策定の方法を踏まえた上で、エビデンスの不足状況を判断することも必要である。②については、本研究ではメタアナリシス等の原著論文を統合した文献についても1件とカウントされていることなどが挙げられる。エビデンスの質に関しては、海外ではガイドライン等作成の際のシステマティックレビューにおいて、研究デザインによるエビデンスの質の分類が行われている¹¹⁾。しかし、それはあくまでアウトカムが類似した場合であり、本研究の様に指標や栄養素によって必要とするアウトカムが異なり、それによって適切な研究デザイン等も異なる場合には、エビデンスの質の比較は困難である。更に、本研究では論文のみならず、ガイドライン、解説、報告書等も含まれる。従って、今回は「日本人の食事摂取基準(2010年版)」におけるエビデンス不足部分を明らかにするための試みの1つとして、文献数のみで本論文をまとめた。本研究により、日本人を対象としたエビデンス増加の必要性が示唆された点については意義があると考えられる。しかしながら、今後は文献数のみならずエビデンスの質等も考慮した包括的な評価法を考え、実施することが重要である。また今後の策定に向けても、日本人のエビデンスを創出することに加え、策定の際にはエビデンスの質も含めた明確化、つまり食事摂取基準値に加えて策定に用いたエビデンスの強さについても検討、提示していくことが期待される。

日本人の食事摂取基準は近年では5年毎に改定が行われ、改定の度に、よりエビデンスの充実したものになってきている。本研究では、文献の抽出段階において条件を付けて絞り込みを行ったため、結果に示し

たのは 166 件のみであったが、「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」の報告書に引用されている文献数は全部で 1300 件近くにもものぼる。また、今回、基準値の妥当性について検討した文献は抽出対象から外したが、「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」報告書では、数多くの文献が妥当性検討のために引用されており、十分検討された上で食事摂取基準値が策定されていることが伺えた。カルシウムの基準値は、「食事摂取基準（2005 年版）」では目安量・目標量であったのが、エビデンスの蓄積により「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」では推定平均必要量・推奨量へと変更された。この様に、未だ目安量が設けられている栄養素は数多く存在するものの、今後エビデンスの蓄積と共に、推定平均必要量や推奨量へ変更されることが望まれる。更に、次期策定の際には、新たな策定の根拠についても検討が必要であると思われる。例えばビタミン K は現在血液凝固に焦点が当てられて目安量が策定されているが、骨形成との関連^{12,13)}も示唆されており、ターゲットとする根拠の内容についても適宜変更、追加していく必要があると考えられる。これらについては、日本人の食生活や健康状態、及び、アメリカを始め、食事摂取基準を策定している他国の動向についても注意を払いながら検討を行うことが重要であると思われる。

E. 結論

本研究では、食事摂取基準の次期策定に向け、「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」で基準値策定に用いられた文献の体系的分類、及び今後の課題について検討を行った。全部で 166 件の文献が抽出され、基準値策定の際の根拠の不統一、エビデ

ンスの少ない栄養素に関する基準値策定の必要性等が今後の課題として挙げられた。

次期策定の際にはこれらの課題について検討すると共に、他国の動向も見ながら新たな食事摂取基準の根拠についても考案していく必要がある。更に、日本人により適した基準値策定のためにも、今後は日本人を対象としたエビデンスの増加が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

H. 引用文献

1. 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準（2010 年版）厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書，東京．平成 21 年 5 月．
2. Sasaki S. The value of the National Health and Nutrition Survey in Japan. *Lancet* (2011) **378**, 1205-1206.
3. Tokudome S, Nishi N, Tanaka H. Towards a better National Health and Nutrition Survey in Japan. *Lancet* (2012) **379**, e44.
4. Hodges RE, Hood J, Canham JE, et al. Clinical manifestations of ascorbic acid deficiency in man. *Am J Clin Nutr* (1971)

- 24, 432-443.
5. Nakamura K, Nashimoto M, Tsuchiya Y, et al. Vitamin D insufficiency in Japanese female college students: a preliminary report. *Int J Vitam Nutr Res* (2001) **7**, 302–305.
 6. Nakamura K, Nashimoto M, Matsuyama S, et al. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in young adult Japanese women: a cross sectional study. *Nutrition* (2001) **17**, 921–925.
 7. Nakamura K, Nashimoto M, Hori Y, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in active women of middle and advanced age in a rural community in Japan. *Nutrition* (1999) **15**, 870–873.
 8. Nakamura K, Nashimoto M, Yamamoto M. Summer/winter differences in the serum 25-hydroxyvitamin D3 and parathyroid hormone levels of Japanese women. *Int J Biometeorol* (2000) **44**, 186–189.
 9. Nakamura K, Nashimoto M, Hori Y, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and related dietary factors in peri- and postmenopausal Japanese women. *Am J Clin Nutr* (2000) **71**, 1161–1165.
 10. Nakamura K, Nashimoto M, Yamamoto M. Are the serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in winter associated with forearm bone mineral density in healthy elderly Japanese women? *Int J Vitam Nutr Res* (2001) **71**, 25–29.
 11. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* (2004) **328**, 1490-1494.
 12. Feskanich D, Weber P, Willett WC, et al. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr* (1999) **69**, 74-79.
 13. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, et al. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* (2006) **166**, 1256-1261.

表1 食事摂取基準(2010年版)における推定エネルギー必要量の科学的根拠及び使用された文献

栄養素	策定の根拠	日本人を対象とした文献						それ以外の文献(人種が不明なものも含む)					
		報告書の文献 番号	出版年	対象者の性別	文献の種類(研 究デザイン)	解析人数	文献内容	報告書の文献 番号	出版年	対象者の性別	文献の種類(研 究デザイン)	解析人数	文献内容
エネルギー (EER)	エネルギー出納が0となる確 率が最も高くなると推定され るエネルギー摂取量(基礎代 謝量×身体活動レベル)	3-15、19 [14件]	1980年代:2件 1990年代:2件 2000年代:10件	男性のみ:2件 女性のみ:6件 男女:6件	<論文> 横断研究:12件 介入研究:1件 総説:1件	10-<100名:9件 100-<500名:5件	基礎代謝量、二重標識水法 による身体活動量、身体活動 レベル	-	-	-	-	-	-

EER: 推定エネルギー必要量

表2 食事摂取基準(2010年版)における推定平均必要量及び目安量策定の科学的根拠及び使用された文献

栄養素	策定の根拠	日本人を対象とした文献						それ以外の文献(人種が不明なものも含む)					
		報告書の文献番号	出版年	対象者の性別	文献の種類(研究デザイン)	解析人数	文献内容	報告書の文献番号	出版年	対象者の性別	文献の種類(研究デザイン)	解析人数	文献内容
たんぱく質(EAR)	出納法: 窒素平衡維持量を日常食混合たんぱく質の消化率で補正	16-19, 28 [5件]	1970年代: 1件 1980年代: 4件	男性のみ: 4件 女性のみ: 1件	<論文> 介入研究: 4件 <その他> その他: 1件	<10名 : 2件 10-100名 : 3件	窒素出納法による窒素平衡維持量、日常食混合たんぱく質の消化率	13-15, 20-27 [11件]	1970年代: 3件 1980年代: 7件 1990年代: 1件	男性のみ: 10件 女性のみ: 1件	<論文> 介入研究: 11件	<10名 : 6件 10-100名 : 5件	窒素出納法による窒素平衡維持量
【脂質】 n-6系脂肪酸(AI)	食事調査: 国民健康・栄養調査による摂取量の中央値	2, 3 [2件]	2000年代: 2件	男女 : 2件	<その他> 報告書: 2件	1000名- : 2件	平成17年と平成18年の国民健康・栄養調査による摂取量の中央値	-	-	-	-	-	-
【脂溶性ビタミン】													
ビタミンA(EAR)	生体指標: ビタミンA欠乏症に罹患することのない肝臓内ビタミンA蓄積量の最低値(20 μg/g)を維持できる摂取量	14 [1件]	2000年代: 1件	-	<その他> その他: 1件	-	成人の体重1kg当たりの肝臓重量	8-13, 15 [7件]	1970年代: 2件 1980年代: 1件 2000年代: 4件	男性のみ: 1件 男女 : 1件 不明 : 1件	<論文> 横断研究: 1件 介入研究: 2件 総説 : 4件	10-100名 : 2件 100-500名 : 1件	肝内最低貯蔵量、推定平均必要量を算出するための計算式、ビタミンAの体外排泄処理率、体外排泄量、成人体重1kg当たりの肝臓重量、ビタミンA蓄積量の体全体と肝臓の比
ビタミンD(AI)	生体指標: 血中副甲状腺ホルモン濃度を正常に保つため、血清25-ヒドロキシビタミンD濃度が>50nmol/Lとなる摂取量	55, 56 [2件]	2000年代: 2件	男女 : 2件	<その他> 報告書: 2件	1000名- : 2件	平成17年と平成18年の国民健康・栄養調査による摂取量の中央値 ※18-49歳は、50-69歳の値を目安とする	-	-	-	-	-	-
ビタミンE(AI)	食事調査: 国民健康・栄養調査による摂取量の中央値	55, 56 [2件]	2000年代: 2件	男女 : 2件	<その他> 報告書: 2件	1000名- : 2件	平成17年と平成18年の国民健康・栄養調査による摂取量の中央値	-	-	-	-	-	-
ビタミンK(AI)	生体指標: 血液凝固の遅延の原因となる潜在的欠乏状態を回避するために必要な摂取量	-	-	-	-	-	-	96 [1件]	1980年代: 1件	男性のみ: 1件	<論文> 介入研究: 1件	10-100名 : 1件	潜在的欠乏状態を回避するために必要な摂取量
【水溶性ビタミン】													
ビタミンB ₁ (EAR)	出納法: ビタミンB ₁ 摂取量と尿中排泄量との関係に基づく	-	-	-	-	-	-	7 [1件]	1960年代: 1件	不明 : 1件	<論文> メタアナリシス: 1件	不明: 1件	ビタミンB ₁ 摂取量と尿中排泄量との関係に関する18か国データのメタアナリシス
ビタミンB ₂ (EAR)	出納法: ビタミンB ₂ (リボフラビン)摂取量と尿中のビタミンB ₂ 排泄量に基づく	-	-	-	-	-	-	15, 16 [2件]	1940年代: 1件 1950年代: 1件	男性のみ: 1件 女性のみ: 1件	<論文> 介入研究: 2件	10-100名 : 2件	ビタミンB ₂ 摂取量と尿中のビタミンB ₂ 排泄量との関連

EAR: 推定平均必要量、AI: 目安量

(表2続き)

栄養素	策定の根拠	日本人を対象とした文献						それ以外の文献(人種が不明なものも含む)					
		報告書の文献番号	出版年	対象者の性別	文献の種類(研究デザイン)	解析人数	文献内容	報告書の文献番号	出版年	対象者の性別	文献の種類(研究デザイン)	解析人数	文献内容
ナイアシン (EAR)	出納法: ペラグラ発症の指標となる尿中のN1-メチルニコチンアミド排泄量(1.0mg/日)に基づく	-	-	-	-	-	-	22, 24-26 [4件]	1950年代: 3件 1980年代: 1件	男性のみ: 2件 男女: 1件	<論文> 介入研究: 3件 総説: 1件	<10名: 1件 10-100名: 2件	摂取ナイアシン等量と尿中のN1-メチルニコチンアミド排泄量との関連
ビタミンB ₆ (EAR)	生体指標: 神経障害の発症等の欠乏症を回避するため、血漿ピリドキサルリン酸の濃度が>30nmol/Lとなる摂取量	5 [1件]	2000年代: 1件	女性のみ: 1件	<論文> 介入研究: 1件	<10名: 1件	相対生体利用率	41 [1件]	1990年代: 1件	-	<その他> ガイドライン: 1件	-	血漿ピリドキサルリン酸の濃度を30nmol/L維持できる摂取量
ビタミンB ₁₂ (EAR)	生体指標: 悪性貧血の発症を回避するため、血液学的性状及び血清ビタミンB ₁₂ 濃度を適正に維持する摂取量	-	-	-	-	-	-	48, 49, 53, 54 [4件]	1950年代: 1件 1960年代: 1件 1990年代: 1件 2000年代: 1件	男性のみ: 1件 男女: 1件 不明: 1件	<論文> 介入研究: 2件 総説: 1件 <その他> ガイドライン: 1件	<10名: 2件	食品中のビタミンB ₁₂ の吸収率、赤血球産生能
葉酸 (EAR)	生体指標: 赤血球葉酸≥300nmol/L、及び血漿総ホモシステイン<14 μmol/Lを維持する摂取量	-	-	-	-	-	-	70-76 [7件]	1980年代: 2件 1990年代: 3件 2000年代: 2件	男性のみ: 1件 女性のみ: 4件 男女: 2件	<論文> 介入研究: 7件	10-100名: 6件 100-500名: 1件	血球葉酸、血漿総ホモシステインを維持する摂取量
パントテン酸 (AI)	食事調査: 国民健康・栄養調査による摂取量の中央値	110, 111 [2件]	2000年代: 2件	男女: 2件	<その他> 報告書: 2件	1000名: 2件	平成17年と平成18年の国民健康・栄養調査による摂取量の中央値	-	-	-	-	-	-
ビオチン (AI)	食事調査: トータルダイエツト調査による摂取量	115-118 [4件]	2000年代: 4件	-	<論文> 横断研究: 4件	-	トータルダイエツト調査による摂取量	114 [1件]	2000年代: 1件	-	<論文> 横断研究: 1件	-	トータルダイエツト調査による摂取量
ビタミンC (EAR)	生体指標: 心臓血管系疾病の予防、抗酸化作用が期待できる血漿ビタミンC濃度(50 μmol/L)を維持する摂取量	-	-	-	-	-	-	128 [1件]	2000年代: 1件	男女: 1件	<論文> メタアナリシス: 1件	1000名: 1件	血漿ビタミンC濃度を50 μmol/Lに維持する摂取量
【多量ミネラル】													
ナトリウム (EAR)	出納法: ナトリウム不可避損失量を補う量	-	-	-	-	-	-	5-7 [3件]	1970年代: 1件 1980年代: 1件 1990年代: 1件	-	<論文> 総説: 1件 <その他> ガイドライン: 2件	-	成人の不可避損失量
カリウム (AI)	出納法: ナトリウム不可避損失量を補い平衡を維持する量	3, 4 [2件]	2000年代: 2件	男女: 2件	<その他> 報告書: 2件	1000名: 2件	平成17年と平成18年の国民健康・栄養調査による摂取量の中央値	-	-	-	-	-	-

EAR: 推定平均必要量、AI: 目安量