

がおおむね一致しており、食品成分表を用いた計算による摂取量把握は可能と判断できる。セレンが魚介類や小麦製品、モリブデンが穀類と豆類といった主要食品が供給源であり、これらの食品は食事記録において定量的把握が容易であるためと思われる。

離乳食中のエネルギーあたり微量ミネラル濃度を食事摂取基準と比較すると（表 2）、セレンとヨウ素において平均値が耐容上限量を上回った。12～16 か月児が食していた離乳食（セレン濃度 68 $\mu\text{g}/1000 \text{ kcal}$ ）を 2000 kcal 摂取した場合、セレン摂取量は日本人成人の平均的摂取量よりも少し多い 136 $\mu\text{g}/\text{日}$ となる。このことは、今回収集した離乳食のセレン濃度は成人が日常的に食べる食事と大差ないことを意味する。幼児に対するセレンの耐容上限量は成人の上限量を体重比で外挿したもののだが、この方式で上限を設定すると、成人のセレン摂取量と上限量との差が小さいため、体重あたりの食事が多い 1～2 歳児では普通の食事を摂取してもセレン摂取量が耐容上限量を超える可能性が高くなる。成人のセレンの上限量は糖尿病発生率の増加を考慮して設定されたものであり、目標量的なものである。わが国において、食事性セレン中毒の報告は乳幼児を含めて皆無である。したがって、今回の結果は幼児期のセレン過剰摂取に対する注意喚起ではなく、幼児期のセレンの耐容上限量の再考が必要なことを意味する。

ヨウ素では、推奨量と耐容上限量との間の摂取量を与えるものは 25 食中 4 食のみだった。このようなヨウ素濃度の大きな変動は市販離乳食でも認めている。これらのことは、幼児においても、献立中のヨウ素濃度は大きく変動しており、耐容上限量を超える高ヨウ素濃

度の食事の間欠的摂取によって必要なヨウ素が確保されることを意味する。乳幼児期の高ヨウ素摂取は間欠的であっても甲状腺機能低下を起こす可能性があるため注意すべきだという指摘があるが、間欠的高摂取は幼児の適切なヨウ素摂取にとって必要と考えられる。

菜食者ではヨウ素摂取量の平均値が約 2 mg/日、中央値が 0.7 mg/日だった。日本人のヨウ素摂取量は平均的には 1.5 mg/日といわれることから、菜食者と一般の間に大きな差異はないと考えられる。セレンについても、食材からの計算にもとづく一般日本人の摂取量推定値（約 100 $\mu\text{g}/\text{日}$ ）よりやや少なく、日本人の食事を実測した報告値とほぼ同様の値だったことから、一般との間に大きな差はないといえる。クロム摂取量は推定平均必要量に届かない食事が相当数あった。一般日本人のクロム摂取に関して信頼できる報告は少ないが、40 $\mu\text{g}/\text{日}$ 未満といわれることから、ヨウ素、セレンと同様に、菜食者と一般との間に大きな差はないと思われる。一般日本人のモリブデン摂取量は 150～350 $\mu\text{g}/\text{日}$ といわれており、今回示した菜食者の摂取量はこれを大幅に上回った。モリブデンの供給源が穀物と豆類であることから、菜食ではモリブデンの摂取量が高くなると考えられる。したがって、高モリブデン摂取は菜食の特徴といえる。現在のモリブデンの耐容上限量は 500 $\mu\text{g}/\text{日}$ であるが、米国では 2000 $\mu\text{g}/\text{日}$ としている。今回の菜食者が長年にわたって 1000 $\mu\text{g}/\text{日}$ 近いモリブデン摂取を継続し、かつ大きな健康上の問題を生じていないことを考慮すると、モリブデンの耐容上限量は現行よりも高い値に変更できるかもしれない。

E. 結論

セレンとモリブデンは成分表からの計算値と化学分析にもとづく実測値がほぼ一致するが、ヨウ素とクロムは計算値と実測値との乖離が大きかった。ヨウ素とクロムは、成分表を用いた計算値の信頼性は低いと判断した。

母親手作りの離乳食に含まれるヨウ素、セレン、クロム、モリブデンを分析した。離乳食からのセレン摂取量は平均で耐容上限量を上回った。目標量的性格をもつ成人のセレンの上限量を体重比で18歳未満に適用することを再考する必要があると判断した。また、ヨウ素は、推定平均必要量と上限量の間に収まる献立が少ないことから、間欠的高摂取が適正摂取の維持に必要と考察した。

厳格な菜食であるビーガンの食事のヨウ素、セレン、クロム、モリブデンの分析を行って摂取量を推定した。菜食者が長年にわたって1000 µg/日近いモリブデン摂取を継続し、大きな健康上の問題を生じていないことから、モリブデンの耐容上限量をより高い値に変更できる可能性があると考えた。

F. 研究発表

論文発表（学会発表は省略）

1. 吉田宗弘. 食事摂取基準（2010）の策定 - ビタミンとミネラル - 微量ミネラル ビタミン (2010) **84**, 240-245.
2. 吉田宗弘、児島未希奈、三由亜耶、森田明美. 病院および介護施設の食事からの微量ミネラル摂取量の計算値と実測値との比較. *微量栄養素研究* (2011) **28**, 27-31.
3. 吉田宗弘、野崎詩乃、乾由衣子. 市販離乳食からのヨウ素とクロムの摂取量の推定. *微量栄養素研究* (2011) **28**, 79-83.
4. 柴田克己、福渡努、吉田宗弘. 生化学検査. (3) ビタミンと微量ミネラル. *栄養-評価と治療* (2011) **28**, 143-147.
5. Yoshida M, Ôgi N, Iwashita Y. Estimation of Mineral and Trace Element Intake in Vegans Living in Japan by Chemical Analysis of Duplicate Diets. *Health* (2011) **3**, 672-676.
6. Yoshida M, Fukuwatari T, Sakai J, Tsuji T, Shibata K. Correlation between Mineral Intake and Urinary Excretion in Free-living Japanese Young Women. *Food and Nutrition Sciences* (2012) **3**, 123-128.
7. 吉田宗弘、増田卓也、高橋健哉、福永健治. 兵庫県の都市部在住の乳幼児に対する自家製離乳食のミネラル含有量の評価. *微量栄養素研究* (2012) **29**, 67-71.
8. 吉田宗弘. 微量ミネラルの食事摂取基準: ヨウ素、セレン、クロム、モリブデン. *New Diet Therapy* (2012) **28**, 13-17.
9. 吉田宗弘. クロムはヒトの栄養にとって必須の微量元素だろうか? *日本衛生学雑誌* (2012) **67**, 485-491.
10. 吉田宗弘. セレンとモリブデンの生理機能と適切な摂取量の範囲. *ビタミン* (2012) **86**, 548-557.
11. Yoshida M. Molybdenum in Biological Samples and Clinical Significance of Serum Molybdenum. In: *Analytical Techniques for Clinical Chemistry* (ed Caroli S, Z  ray G). *John Wiley & Sons* (2012) 393-404.
12. 吉田宗弘. 微量ミネラルの過剰摂取 - 日本人のヨウ素摂取は過剰水準か. *FFI ジャーナル* (2013) **218**, 12-19.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 Comparison of estimated values with analyzed values in intakes of iodine, selenium, chromium and molybdenum from diets in hospital and nursing home

Diets	Iodine ($\mu\text{g/d}$)		Selenium ($\mu\text{g/d}$)		Chromium ($\mu\text{g/d}$)		Molybdenum ($\mu\text{g/d}$)	
	Estimated	Analyzed	Estimated	Analyzed	Estimated	Analyzed	Estimated	Analyzed
Hospital								
Usual diet A1	347	411	108	101	7	48	242	302
Usual diet A2	80	340	146	114	5	22	269	289
Usual diet A3	52	304	73	90	5	25	253	247
Usual diet B1	246	332	120	125	9	28	223	177
Usual diet B2	345	292	82	151	13	67	218	333
Usual diet B3	419	415	86	146	14	65	267	480
Nursing home								
Usual diet	-	-	58	59	-	-	157	230
Soft semi-liquid diet	-	-	17	24	-	-	65	106
Mean	248	349	86	101	9	43	212	271
Paired t-test	NS		NS		$p=0.005$		NS	
Correlation coefficient	0.56 (NS)		0.67 (NS)		0.88 ($p=0.017$)		0.71 ($p=0.049$)	

表2 Iodine, selenium, chromium and molybdenum contents in homemade baby foods

	Contents in baby food		DRI-J (per 1000 kcal)		
	Aged 8 to 11	Aged 12 to 16	AI for 9 to 11	EAR for 1 to 2	UL for 1 to 2
	months	months	Months	years	years
	(n=16)	(n=9)			
Iodine ($\mu\text{g}/1000 \text{ kcal}$)	436 \pm 721	283 \pm 418	193	37	263
Selenium ($\mu\text{g}/1000 \text{ kcal}$)	92 \pm 31	68 \pm 11	22	11	53
Chromium ($\mu\text{g}/1000 \text{ kcal}$)	13 \pm 6	14 \pm 5	1.5	-	
Molybdenum ($\mu\text{g}/1000 \text{ kcal}$)	257 \pm 132	194 \pm 121	4	-	

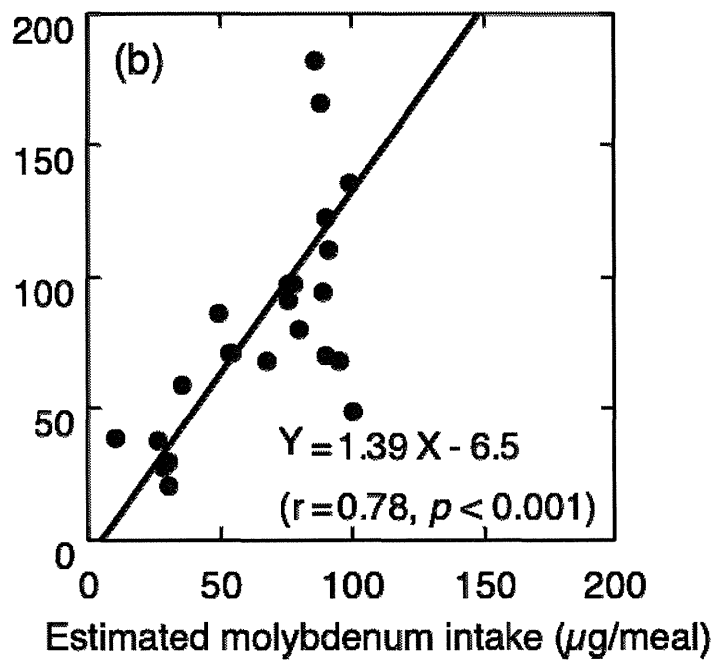
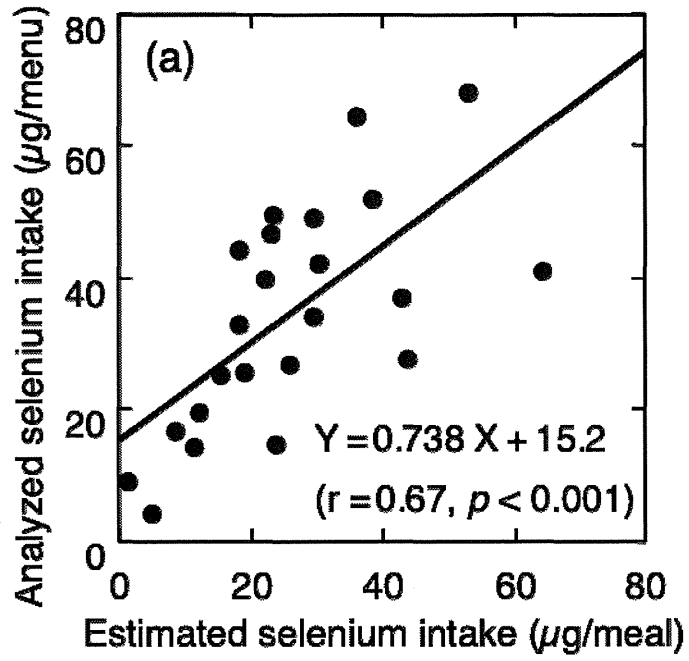
Values are means \pm SD.

表3 Intake of iodine, selenium, chromium and molybdenum in Japanese vegans

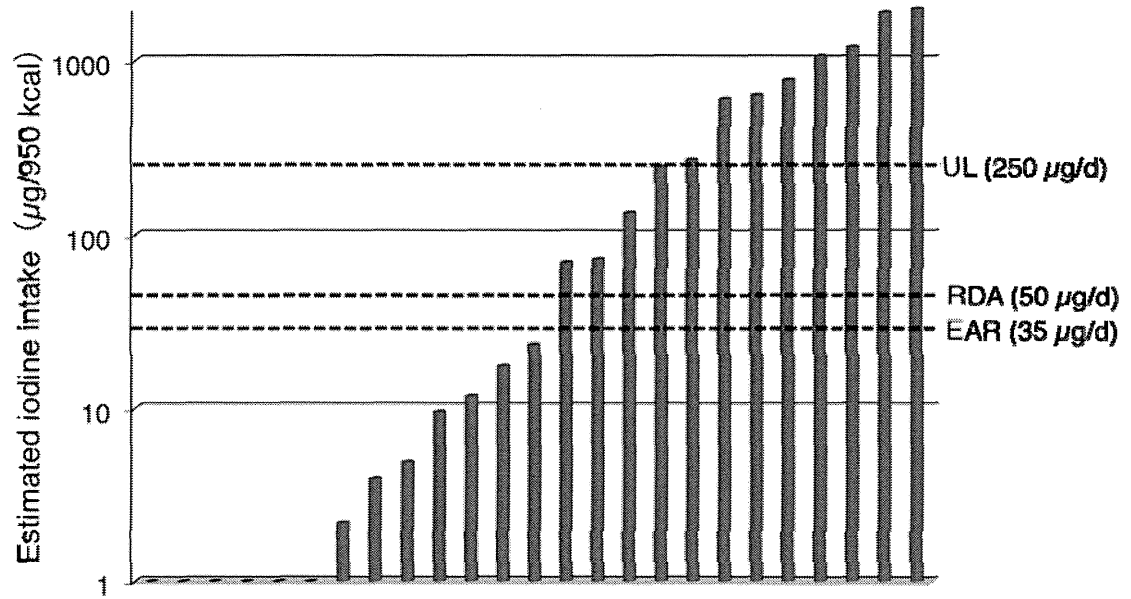
	Vegans (n=12)		DRIJ for female aged 30 to 49 years		
	Mean \pm SD	Median	EAR	RDA	UL
Iodine (μg)	1865 \pm 1934 788 (255-2441) ¹⁾	1158 746 ²⁾	95	130	2200
Selenium (μg)	87 \pm 34	76	20	25	230
Chromium (μg)	27 \pm 8	28	25	30	-
Molybdenum (μg)	540 \pm 207	563	20	25	500

¹⁾ Geometrical mean with SD range in parentheses.

²⁾ Median calculated after logarithmic transformation of data for each daily duplicate diet sample.



☒ 1 Relation between estimated and analyzed values in intakes of selenium (a) and molybdenum (b)



☒ 2 Estimated iodine intake in infants and toddlers consuming baby food at 950 kcal

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
（総合）研究報告書

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

2. 脂溶性ビタミン（ビタミンD・Kを中心に）

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

ビタミン欠乏は古典的欠乏症を起こすが、より程度の軽い不足も、疾患罹患のリスクを増加させる。食事摂取基準策定において、不足を考慮するの可否かは、非常に重要な問題であり、この点を中心に検討した。脂溶性ビタミンの中、ビタミンD・Kについて、このような点が問題になり、骨折のリスクが増大するので、特に骨折予防を念頭において、ビタミンD・Kに関して調査を行った。

高齢者において、目安量を大幅に上回るビタミンD・K摂取にも関わらず血中濃度は低く、5 µg/日のビタミンD介入では、血清25(OH)D濃度はほとんど上昇せず、20 µg/日でも20 ng/mlを上回ったのは40%に過ぎなかった。大腿骨頸部骨折患者において、血清中ビタミンD・K濃度は低く、主成分分析の結果、血中ビタミンD・K濃度は、全般的低栄養とは異なった内容を表していた。施設入居高齢者を対象のコホート調査より、低ビタミンD血症と感染症の関連が示唆された。

摂取基準策定において、ビタミンDは食事からの摂取以外に、紫外線によって皮膚でも産生されることが問題になる。そこで完全遮光で日常生活を送っている色素性乾皮症(XP)の調査を行った。まだ結果をまとめられていないが、紫外線によるビタミンD産生のない状態での、ビタミンD摂取と血清25(OH)D濃度の関連が得られることが期待される。

近年ビタミンK不足は骨折の危険因子であることが知られているが、現在の摂取基準は、肝臓における血液凝固因子活性化のみに基づいて定められている。肝臓に比べて骨で充足させるにはより多くのビタミンK摂取が必要であり、また重症心身障害者の調査から、ビタミンK摂取の少ない状況では意味を持つことが示唆された。

このように不足をも考慮すべき栄養素に関しては、健常人における摂取の中央値をもって目安量とするという方法論は成り立つのか、再考が必要と思われた。

さらに今後疾患の予防におけるビタミンの意義を考察するために、医療経済評価を試みた。栄養素の効果は、薬物療法に比して小さいが、費用ははるかに安いことから、費用対効果に優れ、また副作用の懸念もない。今後このような分析も必要ではないだろうか。

A. 目的

ビタミン D 欠乏によるクル病・骨軟化症、ビタミン K 欠乏 (deficiency) による出血傾向など、ビタミン欠乏は、古典的な欠乏症を引き起こす。近年それより程度の軽い不足 (insufficiency) であっても、疾患罹患のリスクを増加させることが注目されている。食事摂取基準の策定にあたって、欠乏の防止のみをめざすのか、不足をも考慮するのかは、非常に重要な問題である。

そこで今回、ビタミン不足がどのような臨床的アウトカムと関連するのかを中心に検討した。脂溶性ビタミンの中でも、このような点が問題になるのはビタミン D、ついでビタミン K であり、いずれも不足によって、骨折のリスクが増大する。したがって本研究においては、特に骨折予防を念頭において、ビタミン D・K に関して調査を行った。

B. 方法、C. 結果、D. 考察

本研究は、いくつかの調査からなっているので、個別に方法・結果・考察を示し、最後に総括して考察を述べる。

1. 大腿骨近位部骨折患者における低ビタミン血症と全般的低栄養の関連

1) 目的 低ビタミン血症に関して、それが単に全般的低栄養の反映ではないかということが問題になる。コホート研究や介入研究とは異なり、横断調査においては、この点の補正は困難なので、主成分分析によるこの問題の解決を試みた。

2) 方法 大腿骨近位部骨折患者 99 名、及び近隣の老人ホーム入所の対照者から、受傷後 24 時間以内に採血を行い、血中 25OHD 濃度、

ビタミン K (フィロキノン ; PK、メナキノン -7 ; MK-7) 濃度を測定した。

3) 結果 女性の骨折患者における 25OHD 濃度は約 9 ng/mL と、著明に低く、PK・MK-7 濃度は、対照群に比べて、骨折群で有意に低かった。ロジスティック回帰分析の結果、25OHD・PK 濃度は、骨折の有意の危険因子であった。主成分分析の結果、全般的栄養状態・ビタミン D 栄養状態・ビタミン K 栄養状態を示す、3 つの独立な主成分が得られ、いずれも骨折群で低かった。

4) 考察 今回主成分分析によって解析したところ、血液中ビタミン D・K 低濃度は、全般的低栄養の指標とは異なった内容を表しており、単なる全般的低栄養の反映ではないことが示唆された。

2. 施設入居高齢者における低ビタミン血症と全般的低栄養の関連

1) 目的 同様の問題意識から、施設入居高齢者に対しても同様の研究を行った。

2) 方法 施設入居高齢者 50 例を対象に、血中 25OHD 濃度、ビタミン K (PK・MK-7) 濃度測定、食事調査を行った。

3) 結果 ビタミン D 摂取の中央値は約 7 μ g/日と、目安量を大幅に上回っていた。25OHD 濃度は 20 ng/mL 未満では確実に不足・欠乏であるが、平均 11.1 ng/mL にすぎず、ビタミン K 摂取の中央値も、現行の目安量の約 2.5 倍の値であったが、血中 PK・MK-7 濃度は、健康な 70 歳以上の日本人における既報値よりはるかに低かった。主成分分析の結果、全般的栄養状態・ビタミン D 栄養状態・ビタミン K₁ 状態・ビタミン K₂ 状態を表す 4 つの主成分が得られた。

上記骨折患者と同様、血液中ビタミンD・K低濃度は、全般的低栄養の指標とは異なった内容を表しており、単なる全般的低栄養の反映ではないことが示唆された。

3. 肝臓と骨におけるビタミン K 必要量の比較

1) 目的 従来血液中ビタミン K 濃度測定法には、種々方法論上の問題点があったが、最近須原らにより gold standard と言うべき方法が開発された。しかしこれには多大の費用・労力を要し、研究目的にはよいが、多数例を対象とした疫学研究には容易に応用できない。またビタミン K は、肝臓より骨などそれ以外の臓器において、より不足になりやすいことが知られているが、血液中濃度測定では、これらを区別できない。そこで、各臓器におけるビタミン K 不足の指標を測定することが現実的である。肝臓においては、Gla 化されていない異常プロトンピンである PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence)、骨においては、Gla 化されていないオステオカルシンである ucOC (undercarboxylated osteocalcin) 濃度が、各臓器におけるビタミン K 不足の指標となるので、これらの指標を用いて、施設入居高齢者における、肝臓・骨におけるビタミン K 不足者の頻度を検討した。

2) 方法 37 例の施設入居高齢者を対象に、血中 PIVKA-II・ucOC 濃度測定、食事調査を行った。

3) 結果 血清 PIVKA-II 濃度は、 20.2 ± 8.9 mAU/mL (基準値 28 mAU/mL 未満)、血清 ucOC 濃度は、 4.7 ± 3.0 ng/mL (基準値 4.5 ng/mL 未満) であり、基準値を超える例は、それぞれ 14%・43%であった。一方ビタミン

K 摂取の中央値は約 200 $\mu\text{g/day}$ であり、現行の目安量の約 3 倍であった。

4) 考察 目安量を大きく上回る摂取量にも関わらず、骨におけるビタミン K 作用不足の指標である血清 ucOC 濃度が基準値を上回る対象者の割合が高かった。現行の目安量が肝臓におけるビタミン K 作用を指標として策定されており、骨作用を考慮していないことを考えると、これは当然の結果とも言えるが、ビタミン K 不足は、肝臓より骨においてより起こりやすいことが確認された。

4. 色素性乾皮症 (XP) 患者におけるビタミン D 栄養状態とその必要量の検討

1) 目的 2010 年、カルシウム・ビタミン D に関して、アメリカ・カナダの食事摂取基準が全面改訂された。方法論からみると、目安量ではなく、推定平均必要量 (EAR)・推奨量 (RDA) に変わったのが大きな変化である。ビタミン D のような、紫外線の作用下に、体内でも合成できるビタミンに関しては、欠乏充足実験は困難であり、EAR・RDA ではなく、目安量 (AI) を定めざるを得ないというのが、従来の常識的な考え方だが、ここでは、血中 25OHD 濃度と摂取量の容量依存性試験の結果から EAR・RDA が定められ、その際、紫外線によるビタミン D 産生が無視できる対象者として、北極圏住民のデータが使われている。しかし日本において、このような対象者は殆ど存在しない。

XP 患者は、紫外線によって生じた DNA 損傷の修復機構に異常があるため、紫外線により、皮膚がんなどの健康障害リスクが非常に高く、日常的に、厳密な遮光を必要とする。すなわち、この対象者であれば、

紫外線によるビタミンD産生が無視できると考えた。従来、XP患者のビタミンD栄養状態についての報告はいくつか存在するが、ビタミンD摂取量を併せて調査をしている報告は殆ど見られないため、本研究ではビタミンD摂取量と血中25OHD濃度を併せて測定することとした。

2) 対象と方法 XP患者を対象とし、血中25OHDおよび、ビタミンD欠乏/不足の鋭敏な指標である血中副甲状腺ホルモン(intact-PTH)濃度測定、食事調査と遮光状況の調査を行うこととした。

食事調査については、食事記録法に併せてデジタルカメラによる撮影を行った。食事調査の期間は血中25OHD濃度の半減期を考慮して、外来診察日の前1ヶ月間以内の非連続2日間とした。

本調査は、大阪医科大学皮膚科および神戸大学皮膚科との共同研究であり、現在約半数の対象者より、血液検体・食事調査結果が得られ、その解析中である。

5. 施設入居高齢者におけるビタミンD栄養状態と肺炎および死亡に関するコホート研究

1) 目的 本研究は、施設入居高齢者におけるビタミンD栄養状態と上気道感染および肺炎の罹患、死亡との関係を明確にするために実施した。

2) 方法 対象者は、採血が可能であった208名(M/F; 38/170)であった。平均年齢は85.4歳であり、全対象者の74%が要介護3以上であったが、一般栄養状態は保たれていた。

3) 結果 血中25OHD濃度は平均が10.9 ng/mLと47%の対象者が10 ng/ml未満のビタ

ミンD欠乏状態であった。一年間の上気道感染および肺炎発症率を算出したところ、上気道感染症は43件/100人年、肺炎は、11件/100人年、両者を合わせた感染症総合で54件/100人年であった。観察期間中の死亡者は男性3名、女性11名であった。なお死亡例が少なかつたため、現時点では解析を行っていない。

感染症総合の有無で背景因子を比較したところ、既往歴については、無し群で認知症が高値傾向、有り群で糖尿病の罹患者の割合が有意に高値であった。平均血中25OHD濃度は、両群で有意差がなかったものの、ビタミンD欠乏状態とされる者の割合は、有り群で有意に高値を示した。栄養素等摂取量においては、有り群でエネルギーおよび三大栄養素が有意に低値を示し、これに伴い、ビタミンDおよびカルシウム摂取量も有意に低値を示した。

感染症総合の発症に関与する因子を検討するために、性別、年齢、認知症の有無、糖尿病の有無、喘息の有無、活性型ビタミンD製剤服用の有無、BMI、血清アルブミン値、血清PTH濃度、ビタミンD欠乏状態の有無を共変量因子としたCOX回帰分析を行った。その結果、性別(男性を基準とする; HR, 0.54, 95%CI; 0.30-1.00)、年齢(HR, 1.05, 95%CI; 1.02-1.08)、認知症あり(HR, 0.60, 95%CI; 0.36-0.98)、喘息あり(HR, 2.50, 95%CI; 1.05-5.96)、ビタミンD欠乏(HR, 1.69, 95%CI; 1.02-2.80)となった。

4) 考察 以上の結果より、ビタミンD欠乏状態が上気道感染および肺炎発症の一要因になることが示唆された。

6. 重症心身障害者におけるビタミンK不足

頻度及びその要因に関する研究

1) 目的 重症心身障害者 (Severe motor and intellectual disabilities; SMID) は、抗痙攣薬の服用率が非常に高く、抗痙攣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ものの、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。

2) 対象と方法 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。

早朝空腹時に採血を行い、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)、また血小板数、プロトロンビン時間 (PT) をも測定した。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) 結果 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、抗痙攣薬服用者は 71 例であった。

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。

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。

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が唯一の有意の寄与因子であった。

EN の有無、抗生剤投与の有無により、対象者を 4 群に分けたところ、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。

抗生剤非投与例において、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 ($r = -0.247, p = 0.051$)。血清 PIVKA-II・ucOC 濃度を上昇させるビタミン K 摂取量は、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。

4) 考察 本研究の臨床的意義として、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り、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。

7. 目安量策定法に関する検討

わが国の食事摂取基準において、改訂の度に徐々にビタミンD 不足の意義が考慮されるようになってきたと思われる。第六次改訂日本人の栄養所要量においては、「20～46 歳の人で、1.7 μg (68 IU) / 日以下のビタミンD 摂取を数年間続けると骨軟化症が認められるようになり、2.5 μg (100 IU) / 日では発生はみられなかったとの報告があるので、2.5 μg (100 IU) / 日とした」と述べられており、この記述はクル病・骨軟化症防止を念頭においた、欠乏症対策と理解される。

一方2010 年版においては、「成人、とくに高齢者において、ビタミンD 欠乏とはいえないもののビタミンD 不足の状態が長期にわたって続くと、血中副甲状腺ホルモン濃度が上昇し、骨密度が低下する。したがって、正常なカルシウム利用能が保持され、血中副甲状腺ホルモン濃度が上昇しない血中25-ヒドロキシビタミンD (25OHD)濃度 (ビタミンD 栄養状態の最もよい指標) を維持するのに必要な量のビタミンD を摂取することが、骨折や骨粗鬆症などの予防の観点から重要と考えられる。しかし、その血中濃度を与えるビタミンD 摂取量に関する根拠は乏しいため、その血中濃度を維持していると考えられる集団のビタミンD 摂取量の中央値を目安量と

し」との記述がみられ、これは明らかに、ビタミンD 不足による骨折リスク増加対策をも意識したものである。

目安量の策定理論に関して「特定の集団において、生体指標等を用いた健康状態の確認と当該栄養素摂取量の調査を同時に行い、その結果から不足状態を示す者がほとんど存在しない摂取量を推測し、その値を用いる。対象集団で不足状態を示す者がほとんど存在しない場合には栄養素摂取量の中央値を用いる。」とされ、ビタミンD に関しては、「成人において血中副甲状腺ホルモン濃度の上昇を抑制し、骨密度の低下を予防するのに最低限必要な血中25OHD 濃度は50 nmol/L 前後であると考えられる」と書かれている。

食事摂取基準2010 年版のビタミンD の項に示されている表を見ると、ここで引用されている論文において、50～69 歳の集団における平均25OHD 濃度は50 nmol/L (20 ng/mL) を越えているが、仮に25OHD 濃度が正規分布するものとして、表に示されている平均±標準偏差に基づき、50 nmol/L を下回る対象者の割合を概算すると、3.0%から49.7%に分布した (中央値28.5%)。

するとこれらの集団は、不足者がほとんどいない集団であるから、それに対応する性・年齢階級における摂取の中央値をもって目安量とするという方法そのものの妥当性を再検討する必要性が生じる。

一方で、カルシウム・ビタミンD に関するアメリカ・カナダの食事摂取基準において、骨の健康を維持するための血中25OHD 濃度 (50 nmol/L) を基に、ビタミンD の摂取量が算定されており、RDA は、血中25OHD 濃度と摂取量の用量依存性試験の結果から定め

られている。具体的な数字を日本に適用できるのかどうかについては、多くの議論が必要だが、ビタミン不足をも考慮した場合、この策定の方法論は注目すべきものと思われる。

なお2010年版に定められた目安量の値が不適切であると述べているのではなく、従来の目安量の概念に従って策定するならば、このような定め方にならざるを得ないであろう。しかし、欠乏だけではなく、不足をも考慮した場合、その摂取の中央値をもって目安量とすることができるような健常人はおそらく存在せず、不足のリスクの低い者から高い者まで連続的に分布するのではないだろうか。

ビタミン不足をも考慮しなければならぬ時代においては、目安量の策定において、欠乏対策だけを考えていた時代にはなかった、新たな問題点を生じており、目安量策定の方法論に関して、再検討の時期が来ているものと思われる。

8. ビタミンDによる骨折予防の社会的意義

近年多くの新しい骨粗鬆症治療薬が開発されており、単に骨代謝改善や骨密度増加だけではなく、実際に骨折を抑制することも示されている。このような画期的新薬が多数処方可能な時代にあって、ビタミンDによる骨折予防効果は、どのような意味を持ち得るのか、文献的考察を行った。

ビタミンDによる骨折予防効果は、新薬に比べて小さいが、かかる費用は極めて低く、また副作用の懸念もないことから、費用対効果に優れ、一次予防には非常に適しているものと考えられた。

従来わが国において、このような視点からの研究はないが、今後検討されるべきテーマと

考えられた。

E. 総合考察、F. 結論

本研究の前段階の調査において、高齢者において、ビタミンD・K摂取が目安量を大幅に上回るにも関わらず、それらの血液中濃度は低く、5 µg/日のビタミンD介入（当時の目安量）では、血清25(OH)D濃度はほとんど上昇せず、20 µg/日でも20 ng/mlを上回ったのは40%に過ぎなかった。大腿骨頸部骨折患者において、血清中ビタミンD・K濃度は、対照群に比して低かった。

これらの結果は、横断調査によるものであり、交絡因子の調整が困難であるため、今回主成分分析を行ったところ、血液中ビタミンD・K濃度は、明らかに全般的低栄養とは異なった内容を表していた。

しかしビタミンD・K不足の真の臨床的意義付けに関しては、コホート研究が必要であるため、小規模ではあるが、施設入居高齢者を対象に調査を行った。現在まだ結果を完全にはまとめきれていないが、低ビタミンD血症は感染症と関連する可能性を示唆する結果であった。さらに死亡・骨折など、真のエンドポイントを指標とした、ビタミンD介入試験が必要であるが、これについては、企画はしているものの、まだ実施には至っていない。

摂取基準策定を考えた場合、ビタミンD・Kはいずれも難しい問題点を持っている。ビタミンDに関しては、食事からの摂取以外に、紫外線によって皮膚でも産生されることである。そこで完全遮光で日常生活を送っている色素性乾皮症(XP)の調査を行った。まだ結果をまとめられていないが、これにより、紫外線によるビタミンD産生のない状態での、ビ

タミン D 摂取と血清 25(OH)D 濃度の関連が得られることが期待される。

ビタミン K に関しては、現在の摂取基準は、肝臓における血液凝固因子活性化のみに基づいて定められているが、近年ビタミン K 不足は骨折の危険因子であることが知られている。肝臓及び骨における、ビタミン K 不足のマーカーを指標として調査した結果、肝臓に比べて骨で充足させるにはより多くのビタミン K 摂取が必要であることが示された。また通常腸内細菌によるビタミン K 産生の寄与は大きくないと考えられているが、重症心身障害者の調査から、ビタミン K 摂取の少ない状況では意味を持つことが示唆され、新生児におけるビタミン K 欠乏による出血の病態理解に示唆を与えるものと考えられた。

このように不足をも考慮すべき栄養素に関しては、健常人における摂取の中央値をもって目安量とするという方法論は成り立つのか、再考が必要と思われた。

さらに今後疾患の予防におけるビタミンの意義を考察するために、医療経済評価を試みた。栄養素の効果は、薬物療法に比して小さいが、費用ははるかに安いことから、費用対効果に優れ、また副作用の懸念もない。今後このような分析も必要ではないだろうか。

G. 研究発表

論文発表（学会発表は省略）

1. Kuwabara A, Himeno M, Tsugawa N, Kamao M, Fujii M, Kawai N, Fukuda M, Ogawa Y, Kido S, Okano T, Tanaka K. Hypovitaminosis D and K are highly prevalent and independent of overall malnutrition in the institutionalized elderly. *Asia Pac J Clin Nutr* (2010) **19**, 49-56.
2. Kuwabara A, Tsugawa N, Kamao M, Nakase H, Chiba T, Okano T, Tanaka K. Patients with Crohn's Disease Have Hypovitaminosis D and K, which is Independent of General Malnutrition. In: *Vitamin D: Nutrition, Side Effects and Symptoms*. (Nova Scientific Publishers), (2010).
3. Nakano T, Tsugawa N, Kuwabara A, Kamao M, Tanaka K, Okano T. High prevalence of hypovitaminosis D and K in patients with hip fracture. *Asia Pac J Clin Nutr* (2011) **20**, 56-61.
4. Kuwabara A, Fujii M, Kawai N, Tozawa K, Kido S, Tanaka K. Bone is more susceptible to vitamin K deficiency than liver in the institutionalized elderly. *Asia Pac J Clin Nutr* (2011) **20**, 50-55.
5. Kuwabara A, Ogawa-Shimokawa Y, Tanaka K. Body weight divided by squared knee height as an alternative to body mass index. *Med Hypotheses* (2011) **76**, 336-338.
6. Kuwabara A, Nakase H, Tsuji H, Shide K, Chiba T, Inagaki N, Tanaka K. Fat restriction is associated with impaired quality of life (QOL) in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Ulcers Article ID 594532*. (2011)
7. Yamada C, Fujimoto S, Ikeda K, Nomura Y, Matsubara A, Kanno M, Shide K, Tanaka K, Imai E, Fukuwatari T, Shibata K, Inagaki N. Relation of homocysteine and homocysteine-related vitamins to bone mineral density in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Invest* (2011) **2**,

233-239.

なし

8. 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 .
9. Tanaka K, Terao J, Shidoji Y, Tamai H, Imai E, Okano T. Dietary Reference Intakes for Japanese 2010: Fat-soluble vitamins. *J Nutr Sci Vitaminol* (2013) **59**, suppl S57-S66.
10. 田中清、桑原晶子 ビタミンD による骨折予防効果の意義：医療経済の視点から
ビタミン (2010) **84**, 128-129.
11. 田中清、桑原晶子 日本人の食事摂取基準における目安量は健康人の摂取の中央値でよいのか？ *ビタミン* (2011) **85**, 608-609.
12. Nakano T, Kuwabara A, Tanaka K.
Overestimated serum albumin levels in patients with hip fracture. *Clin Nutr* (2011) **30**, 261.
13. Yoh K, Uzawa T, Orito T, Tanaka K.
Improvement of quality of life (QOL) in osteoporotic patients by elcatonin treatment: a trial taking the participants' preference into account. *Japanese Clinical Medicine* (2012) **2**, 9-14.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
（総合）研究報告書

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） 宣代	（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