

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）では日本人にお
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

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-ヒドロキソビタミン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歳の値を目安量とする	-	-	-	-	-	-
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: ベ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<14μmol/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	-	-	-	-	-	-
ビオテン (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(50μmol/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50μmol/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

(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
カルシウム (EAR)	要因加算法: (体内蓄積量+尿中排泄量+経皮的損失量)/見かけの吸収率	72, 73, 83 [3件]	2000年代: 3件	女性のみ: 2件 男女: 1件	<論文> 横断研究: 1件 介入研究: 3件	10<-100名: 3件	尿中排泄量、見かけの吸収率	60, 61, 71, 74, 77, 82, 84-87, 89, 93 [12件]	1980年代: 2件 1990年代: 4件 2000年代: 6件	女性のみ: 6件 男女: 4件	<論文> 横断研究: 8件 コホート研究: 2件 総説: 2件	<10名: 1件 10<-100名: 6件 100<-500名: 2件 500<-1000名: 1件	体内蓄積量、尿中排泄量、見かけの吸収率
マグネシウム (EAR)	出納法: マグネシウムの出納が0になるときの摂取量	113 [1件]	2000年代: 1件	男女: 1件	<論文> 介入研究: 1件	100<-500名: 1件	マグネシウムの出納が0になるときの摂取量	-	-	-	-	-	-
リン (AI)	食事調査: 国民健康・栄養調査による摂取量の中央値	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	-	-	-	-	-	-
【微量ミネラル】													
鉄 (EAR)	要因加算法: 健康な成人の場合(基本的損失/吸収率)、月経のある女性の場合[(基本的損失+月経による損失)/吸収率]	13, 15 [2件]	1960年代: 1件 2000年代: 1件	女性のみ: 1件	<論文> 横断研究: 1件 総説: 1件	10<-100名: 1件	月経出血量と月経周期	7, 16, 17 [3件]	1960年代: 1件 1980年代: 1件 1990年代: 1件	男性のみ: 1件	<論文> 介入研究: 1件 総説: 1件 <その他> 報告書: 1件	10<-100名: 1件	基本的損失、ヘモグロビン濃度、吸収率
亜鉛 (EAR)	要因加算法: 腸管内因性排泄量、腸管以外への対外排泄量、真の吸収量と摂取量とに関する数学モデルから算出	-	-	-	-	-	-	58-64, 68, 69 [9件]	1980年代: 4件 1990年代: 3件 2000年代: 2件	男性のみ: 6件 女性のみ: 0件 男女: 1件 不明: 0件	<論文> 介入研究: 7件 <その他> ガイドライン: 2件	<10名: 5件 10<-100名: 2件	腸管内因性排泄量、体外排泄量、19-30歳男性の基準体重
銅 (EAR)	生体指標: 銅欠乏症を回避するため、銅の栄養状態を示す指標(血漿銅濃度、尿中銅排泄量、唾液中銅濃度、スーパーオキシドジスムターゼ活性)に変化が認められない最低銅摂取量	-	-	-	-	-	-	110, 111 [2件]	1990年代: 2件	男性のみ: 2件	<論文> 介入研究: 2件	10<-100名: 2件	安定同位元素を用いた試験による、銅の栄養状態を示す指標(血漿銅濃度、尿中銅排泄量、唾液中銅濃度、スーパーオキシドジスムターゼ活性)に変化が認められない最低銅摂取量
マンガン (AI)	食事調査: 陰膳法による摂取量と日本人におけるマンガン摂取量の報告(総説)の摂取量の平均値	131 [1件]	1990年代: 1件	-	<論文> 総説: 1件	-	食事調査(陰膳法)による摂取量、マンガン摂取量の報告(総説)の摂取量	-	-	-	-	-	-
ヨウ素 (EAR)	生体指標: 甲状腺へのヨウ素蓄積量に基づく	-	-	-	-	-	-	150, 151 [2件]	1960年代: 2件	男女: 1件 不明: 1件	<論文> 介入研究: 1件 <その他> その他: 1件	10<-100名: 1件 100<-500名: 1件	甲状腺へのヨウ素蓄積量
セレン (EAR)	生体指標: 欠乏症を回避するため、血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性が最大となる時の摂取量の2/3	-	-	-	-	-	-	181 [1件]	1990年代: 1件	-	<その他> 報告書: 1件	-	血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性が最大となる時の摂取量、血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性値とセレン摂取量との間の回帰式
クロム (EAR)	出納法: 海外の2つの文献に基づく	-	-	-	-	-	-	218 [1件]	1980年代: 1件	男女: 1件	<論文> 介入研究: 1件	10<-100名: 1件	クロムの出納実験
モリブデン (EAR)	出納法: 海外の文献から得られたモリブデンの平衡を状態を維持する摂取量に、汗、皮膚などからの損失量3μgを加算	-	-	-	-	-	-	249 [1件]	1990年代: 1件	男性のみ: 1件	<論文> 介入研究: 1件	<10名: 1件	モリブデンの出納実験

EAR: 推定平均必要量, AI: 目安量

表3 食事摂取基準(2010年版)における耐容上限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
【脂溶性ビタミン】													
ビタミンA	肝臓障害が生じないと考えられる摂取量の上限	-	-	-	-	-	-	27 [1件]	1980年代:1件	男女:1件	<論文> 症例報告:1件	<10名:1件	ビタミンA多量摂取による肝臓障害の報告(健康障害の報告有り)
ビタミンD	高カルシウム血症が生じないと考えられる摂取量の上限	-	-	-	-	-	-	70 [1件]	1980年代:1件	男女:1件	<論文> 介入研究:1件	100-500名:1件	肺疾患患者及び健康人へのビタミンDの投与試験(健康障害の報告有り)
ビタミンE	出血作用が生じないと考えられる摂取量の上限	87 [1件]	2000年代:1件	男性のみ:1件	<論文> 介入研究:1件	10-100名:1件	α-トコフェロールの投与試験(健康障害の報告無し)	-	-	-	-	-	-
【水溶性ビタミン】													
ナイアシン	消化器系および肝臓障害が生じないと考えられる摂取量の上限	-	-	-	-	-	-	32-35 [4件]	1970年代:1件 1990年代:3件	男性のみ:1件 男女:2件	<論文> 介入研究:2件 総説:1件 症例報告:1件	<10名:1件 10-100名:2件	糖尿病患者や脂質異常症者等へのニコチンアミドやニコチン酸の大量投与による健康障害の報告(健康障害の報告有り)
ビタミンB ₆	感覚性ニューロパシーが生じないと考えられる摂取量の上限	-	-	-	-	-	-	46 [1件]	1980年代:1件	男女:1件	<論文> 介入研究:1件	10-100名:1件	手根管症候群患者へのピリドキシンの投与試験(健康障害の報告無し)
葉酸	プテロイルモノグルタミン酸投与による副作用が生じないと考えられる摂取量の上限	-	-	-	-	-	-	84-92 [9件]	1980年代:4件 1990年代:4件 2000年代:1件	女性のみ:7件	<論文> コホート研究:1件 症例対照研究:1件 介入研究:5件 総説:1件 <その他> ガイドライン:1件	100-500名:2件 1000名-:5件	葉酸投与による貧血マスク作用、妊娠可能な女性への葉酸(マルチビタミン)の投与試験等(健康障害の報告無し)
【多量ミネラル】													
カルシウム	ミルクアルカリ症候群が生じないと考えられる摂取量の上限	-	-	-	-	-	-	98-106 [9件]	1980年代:6件 1990年代:3件	男性のみ:5件 女性のみ:2件 男女:1件 不明:1件	<論文> 横断研究:1件 症例報告:8件	<10名:8件 10-100名:1件	ミルクアルカリ症候群患者におけるカルシウム摂取量(健康障害の報告有り)
マグネシウム	下痢が生じないと考えられる摂取量の上限(通常の食品以外からの摂取の場合のみ)	-	-	-	-	-	-	111、122-125 [5件]	1980年代:1件 1990年代:4件	女性のみ:1件 男女:3件	<論文> 介入研究:4件 <その他> ガイドライン:1件	10-100名:4件	健康人等へのマグネシウムの投与試験(健康障害の報告有り)、アメリカ/カナダの食事摂取基準値
リン	血清無機リンが正常上限になる摂取量	113、140 [2件]	1980年代:1件 2000年代:1件	男女:1件	<論文> 介入研究:1件 <その他> 解説:1件	100-500名:1件	血清無機リンの正常上限、リンの吸収率	139 [1件]	1980年代:1件	-	<論文> 総説:1件	-	血清無機リン、吸収リン量

(表3 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	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
【微量ミネラル】												
鉄	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(FAO/WHOの安全性評価基準)	-	-	-	-	-	38 [1件]	1980年代:1件	-	<その他> ガイドライン:1件	-	FAO/WHOの安全性評価基準
亜鉛	亜鉛過剰症状(血清HDLコレステロール、フェリチン、ヘマトクリット、赤血球SOD活性の低下、血清亜鉛増加等)が生じないと考えられる摂取量の上限	-	-	-	-	-	68, 69 [2件]	2000年代:2件	-	<その他> ガイドライン:2件	-	アメリカ/カナダの食事摂取基準による最低健康障害発現量及び不確実性因子、基準体重
銅	ウイルソン病が生じないと考えられる摂取量の上限	-	-	-	-	-	119 [1件]	1980年代:1件 男女:1件	<論文> 介入研究:1件	<10名 : 1件	背部痛患者への銅の投与試験(健康障害の報告無し)	
マンガン	血清マンガン濃度上昇が生じないと考えられる摂取量の上限	-	-	-	-	-	130 [1件]	2000年代:1件	-	<その他> ガイドライン:1件	-	アメリカの食事摂取基準における健康障害非発現量
ヨウ素	甲状腺機能低下が生じないと考えられる摂取量の上限 ※連続的なヨウ素摂取の場合	162 [1件]	1990年代:1件	男女:1件	<論文> 横断研究:1件	<10名 : 1件 1000名- : 2件	-	-	-	-	-	甲状腺機能低下症の有病率、症例報告(健康障害の報告有り)
セレン	セレンの過剰摂取による健康障害発生(毛髪や爪の脱落等)を防止し得る摂取量の上限	168 [1件]	1990年代:1件	-	<論文> 総説:1件	-	201-205 [5件]	1990年代:3件 男女:4件 2000年代:2件 不明:1件	<論文> 横断研究:1件 コホート研究:1件 介入研究:3件	<10名 : 1件 10-<100名 : 1件 1000名- : 3件	セレンの健康障害非発現量、皮膚がん既往者等へのセレンサプリメント投与試験(健康障害の報告有り)	
モリブデン	ヨーロッパ食品安全委員会の耐容上限量に基づく	-	-	-	-	-	258 [1件]	2000年代:1件	-	<その他> 報告書:1件	-	ヨーロッパ食品安全委員会の耐容上限量

表4 食事摂取基準(2010年版)における目標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	報告書の文献番号	出版年	対象者の性別	日本人を対象とした文献			それ以外の文献(人種が不明なもの含む)						
					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	
【脂質】														
脂質	n-6系脂肪酸とn-3系脂肪酸の目安量、飽和脂肪酸の目標量、一価不飽和脂肪酸の中央値、グリセロールの分を考慮し策定	(文献引用なし)	-	-	-	-	平成17年と平成18年の国民健康・栄養調査による一価不飽和脂肪酸の中央値	-	-	-	-	-	-	
下限値														
上限値	血漿総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪、総コレステロール/HDLコレステロール、体重の減少をもたらす%E	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%Eの中央値	18 [1件]	1990年代: 1件	不明	: 1件	<論文> メタアナリシス: 1件	1000名 -: 1件	脂肪エネルギー比率30%と脂肪エネルギー比率と血漿総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪、総コレステロール/HDLコレステロール、体重との関連
飽和脂肪酸														
下限値	脳出血のリスクを低下させるための%E	28 [1件]	2000年代: 1件	男女: 1件	<論文> コホート研究: 1件	1000名 -: 1件	飽和脂肪酸摂取量と脳出血罹患率との関連	30 [1件]	1980年代: 1件	男性のみ: 1件	<論文> コホート研究: 1件	1000名 -: 1件	飽和脂肪酸摂取量と脳卒中中等死亡率との関連	
上限値	冠動脈性心疾患リスクを低下させるための%E	-	-	-	-	-	-	18, 48 [2件]	1990年代: 2件	男性のみ: 1件 不明: 1件	<論文> コホート研究: 1件 メタアナリシス: 1件	1000名 -: 2件	National Cholesterol Education Programの介入効果に関するメタアナリシス、飽和脂肪酸摂取量と循環器疾患や総死亡率との関連	
n-6系脂肪酸	総エネルギー摂取量の10% (ただし、値の設定において十分な根拠はない)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
上限値														
n-3系脂肪酸	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	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	H17年とH18年の国民健康・栄養調査による摂取量の中央値	-	-	-	-	-	-	
下限値														
コレステロール	冠動脈性心疾患リスクを低下させるための摂取量	-	-	-	-	-	-	30 [1件]	1980年代: 1件	男性のみ: 1件	<論文> コホート研究: 1件	1000名 -: 1件	コレステロール摂取量と虚血性心疾患による死亡との関連	
上限値														
【炭水化物】														
炭水化物	推定エネルギー必要量から、脂肪エネルギー%Eとたんぱく質%Eを差し引いたもの(値の設定において、十分な根拠はない)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
食物繊維	心筋梗塞のリスクを低くする摂取量	-	-	-	-	-	-	19 [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	食物繊維摂取量と心筋梗塞による死亡率との関連	
【多量ミネラル】														
ナトリウム	高血圧予防と治療のための食塩摂取量(6g/日)と平成17年、平成18年の国民健康・栄養調査による摂取量の中央値の中間値	3, 4, 21 [3件]	2000年代: 3件	男女: 2件	<その他> ガイドライン: 1件 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、日本高血圧学会ガイドライン	19, 20 [2件]	2000年代: 2件	-	<その他> ガイドライン: 2件	-	アメリカ高血圧合同委員会(第7次報告)、WHO/国際高血圧学会ガイドライン	
カリウム	高血圧予防のためのカリウム摂取量(高血圧合同委員会第6次報告)と平成17年、平成18年の国民健康・栄養調査による摂取量の中央値の中間値	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	33 [1件]	1990年代: 1件	-	<その他> ガイドライン: 1件	-	アメリカ高血圧合同委員会(第6次報告)	

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

4. 食事摂取基準の策定システム構築に関する研究

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、栄養に関連するガイドラインを作成するためのガイダンスが公開されている国内外の研究機関等（World Health Organization、コクラン共同計画、米国 Agency for Healthcare Research and Quality、Medical Information Network Distribution Service 診療ガイドライン選定部会）を対象に、レビューシステムについて体系的分類を行い、「日本人の食事摂取基準（2010年版）」との比較を行った。対象とした4つのガイダンスにおいて、作成手順は研究機関によって大きな違いがなく、「PICO形式を用いた疑問の定式化」、「情報源としてプライマリーデータベースと非出版物を使用」、「研究デザインは出来る限りランダム化比較試験とし、観察研究をも含む」は、共通していた事項であった。エビデンスの質、推奨度を判断するスケールは、日本人の食事摂取基準（2010年版）では決まったものは公表していなかったが、「GRADEシステム」を推奨しているガイダンスが多くみられた。

また、2011年に改訂版が公表されたアメリカ・カナダの Dietary Reference Intakes において、ビタミンD・カルシウムの基準値策定の根拠となった主要なレビュー論文から、レビュープロセスの実際を調べた。エビデンスの質の判断には、次に示すいくつかのスケールを用いていた；①RCTの質的評価：ハダッドスコア、②観察研究の質的評価：Harrisらの序列システム、③RCTと観察研究の質的評価：3区分の序列システム。

本研究では、栄養に関連するガイドラインを作成するためのガイダンスが公開されている国内外の研究機関等から、作成と手順、レビューシステムについて調査した。本研究が、次期「日本人の食事摂取基準」を策定する上で、レビュー作業を円滑に進める基礎資料として活用されることが望まれる。

A. 目的

「日本人の食事摂取基準」は、「栄養所要量」から「食事摂取基準」に変更され、これまで5年ごとに改定を行ってきた。栄養所要量からの大きな変更点は、新しい概念の導入を行ったことであり、これによって、欠乏症の予防だけではなく、過剰症の回避や生活習慣病の一次予防を目的とした指標が設定された。「日本人の食事摂取基準」の基準値は、国内外の栄養学および医学の学術誌等から系統的にレビューを実施し、根拠に基づいて策定された。1990年代に「根拠に基づく医療 (Evidence-based medicine; EBM) が提唱され、欧米の臨床分野では、EBM が基本的な考え方となっており、近年、栄養の分野でもこの考え方が取り入れられてきつつある。EBM の手法による診療ガイドライン作成は、まずテーマを明確化し、系統的レビューの方法に準じて関連文献の系統的検索と吟味を行なう。しかし、実際には臨床分野とは異なり、栄養学ではエビデンスレベルを判断し、EBM に基づいた系統的レビューを行い、ガイドラインを決めている例は、国際的に見ても非常に少ない。

実際に「日本人の食事摂取基準」においても、系統的レビューが取り入れられたのは、前回の改訂「日本人の食事摂取基準 (2005 年版)」¹⁾からである。「日本人の食事摂取基準」を、より根拠に基づいて策定するためには、独自のクライテリアを設定し、栄養素ごとの策定のバラツキを減らす必要がある。そこで、我々は、アメリカ・カナダの Dietary Reference Intakes (以下「DRIs」と称す) や国内外の質の高いレビュー方法を参考にし、日本独自のレビューシステムを構築することが必要であると考えた。

本研究では、系統的レビューに基づきガイドラインを作成するためのガイダンスを公開

している研究機関等を対象に、レビューシステムについて体系的に分類し、「日本人の食事摂取基準 (2010 年版)」²⁾との比較を行った。さらに、最近公表された、アメリカ・カナダの DRIs のビタミン D・カルシウム改定における、レビューの採択基準、検索方法やエビデンスレベル、結果の詳細等についても体系的分類を行った。

B. 国内外のレビューシステムの比較

1. 対象とした国内外のガイダンスと分類方法

栄養に関連するガイドラインを作成するためのガイダンスを公開している研究機関等のうち、エビデンスに基づいて決められており、質が高く信頼性がおけるとされているものの中から、以下を対象とした。World Health Organization が推奨するガイドライン作成のためのハンドブック (以下「WHO」と称す)³⁾、コクラン共同計画によって作成された系統的レビューのためのハンドブック (以下「コクラン共同計画」と称す)⁴⁾、及び米国連邦政府の外部機関である Agency for Healthcare Research and Quality の報告書 (以下「AHRQ」と称す)^{5,6)}、栄養に関するガイドラインではないが、Minds 診療ガイドライン選定部会が監修した「診療ガイドライン作成の手引き」 (以下「Minds」と称す)⁷⁾である。これらのガイダンスから、以下に示した項目について、該当する部分を抜粋し、分類した。項目は、資料タイトル、作成国、作成者、作成年、ガイドライン作成までのステップ、組織編成、疑問の定式化、文献の評価者、出版言語、情報源 (文献データベース)、出版されていない研究からの情報源、ハンドサーチの有無、必要に応じた著者へのコンタクトの有無、研究デザイン、エビデンスのレベル、推奨度、改訂の頻度、である。「日本人の食事摂取基

準（2010年版）」については、作成手順についてまとめた資料は公表されていなかったため、「日本人の食事摂取基準（2010年版）」報告書²⁾、厚生労働科学研究報告書⁸⁾及び厚生労働省から公表されている関連資料を参考にした。上記の参考にした資料に記載されていない項目については、表中では、「-」で示した。

2. ガイドライン作成のステップと組織編成、文献の評価

ガイドライン作成の手順は、表1に示すように、ガイドランスによる大きな違いはなく、組織編成から公表までの間に9～17のステップを踏んでいた。WHOに関しては、レビュー作業部分の項目も細かく記載されていた。表には示していないが、コクラン共同計画では、およそ51もの専門レビューグループがあり、それぞれで、専門分野（トピック）を担当し、準備～レビューの内容の更新・改訂までを行っていた。AHRQでは、年に20～25項目の系統的レビューを専門的に担当していた。これらのガイドランスでは、組織編成において、栄養学、臨床疫学の知識を有する専門家（研究者も含む）、統計学の専門家、また、可能な限り、患者の立場を有する人や消費者も参加することが望ましいと記載されていた。一方、「日本人の食事摂取基準（2010年版）」では、栄養に関する専門家による策定検討会および専門別の11ワーキンググループが組織され、40回にもわたるワーキンググループの検討の中で、厳選した国内外の学術誌論文等がレビューされていた。このほか、文献の系統的検索サポートチームが作られ、専門家の作業を支えた。サポートチームが行った作業は、ワーキンググループメンバーの作業を円滑に進めるために、2002年以降に発表された文献について、メタアナリシス、系統的レ

ビューに限定して「必要量（requirement）」の検索を行い、タイトル・抄録から、「日本人の食事摂取基準」に資する論文かどうか判断した後、必要な文献を抽出したことであった⁸⁾。

疑問の定式化については、「日本人の食事摂取基準（2010年版）」では明記されていなかったが、それ以外のガイドランスにおいては、PICO形式を用い、疑問を定式化し、その上でキーワード検索が行なわれていた。PI (E) COとは、Patient (Population)、Intervention (Indicator, Exposure)、Comparison、Outcomeの頭文字であり、どのようなヒト（患者）を対象に、何をすると（測定・介入・評価）、何と比べて、どのような結果が得られるか、について文章で定式化するものである。WHOでは、これに、Time（観察期間）を加えたPICOT形式を、AHRQでは、TimeとSetting（研究施設）を情報として加えたPICOTS形式を推奨していた。

文献の評価者に関しては、「少なくとも2人以上で査読を行う」という内容についても、4つのガイドランスで一致していた。

3. 情報源

表1に示すように、調査対象としたガイドランスでは、レビューにおいて、文献検索の情報源に出版言語の制限は行っていない。プライマリーデータベースであるMEDLINE (Pubmed)、EMBASE、コクランレビューなどを対象に網羅的な文献検索を行い、これに各自ハンドサーチで抽出した文献を加えていた。また、状況に応じて著者へのコンタクトを行う必要性について明記されていた。出版バイアスが入ることを避けるために、可能な限り、ガイドライン、教科書、専門書等、出版されていない研究についても調査を行う必要性が示されていた。一方、「日本人の食事

摂取基準（2010年版）」では、情報源は、国内外の学術論文ならびに入手可能な学術資料を最大限に活用すること、と記載されていた。

4. 研究デザインの分類

対象とする研究デザインを、表1に示した。WHOでは、Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation システム（以下「GRADEシステム」と称す）⁹⁾

（表2）の研究デザインに準じて、ランダム化比較試験（Randomized Controlled Trial; RCT）と観察研究を対象としていた。コクラン共同計画についても、基本はRCTと観察研究のみで、テーマに応じて非RCTも含んだ検索を行っていた。Mindsでは、データ統合型研究、実験研究（RCT、非RCT）、観察研究を対象としていた。「日本人の食事摂取基準（2010年版）」では、メタアナリシスなど、情報の統合が定量的に行われている場合には、基本的にはそれを優先的に参考にしていた。摂取不足からの回避には、実験研究、疫学研究を、過剰摂取による健康障害からの回避には症例報告を、生活習慣病の予防には疫学研究を策定根拠となる主な研究として採用していた。

5. 文献のエビデンスレベル

WHO、コクラン共同計画、AHRQでは、文献のエビデンスレベルを判断するために、GRADEシステム（表2）⁹⁾を推奨していた。表2に示すように、GRADEシステムは、エビデンスの質を、「高」、「中」、「低」、「非常に低」に判定し、①研究デザイン、②グレードダウン5要因、③グレードアップ3要因から評価していた。研究デザインは、RCT＝「高」、観察研究＝「低」に分類され、グレード判定では、RCTは「高」から、観察研究は「低」から開始していた。グレードダウン

5要因は、研究の限界、非一貫性、非直接性、不精確さ、出版バイアス因子であり、グレードアップ3要因は、効果の程度が大きい、用量依存的な効果、交絡因子であった。WHOでは、ソフトウェア（GRADE profiler）のダウンロードを推奨しており、このソフトでは、例えば、あるアウトカムごとに、複数の研究に対して、バイアスのリスク（RCTでは、7項目）をチェックした後、評価し、サマリーを作成することが可能であった。RCTのバイアスのリスクは、1) 割り付けの順序、2) 割り付けの隠匿化、3) 参加者・研究者のマスク化、4) アウトカム評価者の隠匿化、5) 不完全なアウトカム、6) 選択的な報告、7) その他バイアス、であった。

AHRQでは、いくつかツールを推奨しており、中でもRCTの質の評価には、ハダッドスコア¹⁰⁾を推奨していた。ハダッドスコアは、表3に示すように、5つの質問から構成されており、無作為割り付け、二重盲検、投与中止や脱落について評価を行うものである。

「はい」が1点、「いいえ」が0点の最低0点、最高5点で、総スコアが3点以上であれば、比較的、質が高い研究と判断される。また、最近、AHRQでは、3区分の序列システム（表4）が用いられている。このシステムは、個々の研究について、「A＝質が高い（バイアスによるリスクが低い）」、「B＝中程度」、「C＝質が低い（バイアスによるリスクが高い）」のカテゴリーに分類されていた。Mindsでは、I～VIの7区分のエビデンススケールを独自に作成していた（表5）。

一方、「日本人の食事摂取基準（2010年版）」では、エビデンスレベルの判断は行っていなかったが、メタアナリシスなど、情報の統合が定量的に行われている場合、それを優先的に採用していた。

6. 推奨度

推奨度のレベルは、WHO、コクラン共同計画、AHRQ では、GRADE システムを用いていた(表1)。表には示していないが、GRADE システムでは、「強」、「弱」の2段階から推奨度を決定していた。判断材料には、①エビデンスの質、②利益と害のバランス、③価値観と好み、④資源の利用(コスト)があった。Minds では、Minds 推奨グレード(表6)を用い、エビデンスのレベル、エビデンスの数と結論のバラツキ、臨床的有効性の大きさ、臨床上の適用性、害やコストに関するエビデンスを勘案して、「A」、「B」、「C1」、「C2」、「D」の5段階で分けていた。一方、「日本人の食事摂取基準(2010年版)」では、決まった推奨度は明記されていなかった。

7. 改訂の頻度

ガイドラインの改訂の頻度については、WHO では2~5年ごと、コクラン共同計画では2年ごとに内容を見直し、更新することを推奨していた(表1)。AHRQ では、決まった年ごとの改訂はなく、新たなエビデンスが増えた場合、随時改訂を行うよう推奨していた。Minds では3~4年ごと、「日本人の食事摂取基準」では5年ごとに改訂を行っていた。

C. アメリカ・カナダ DRIs のビタミン D・カルシウム改定におけるレビューシステム

1. アメリカ・カナダ DRIs の動向

アメリカ・カナダの DRIs は、日本のように決まった年ごとの改訂は行われておらず、初版時(1997年~2005年)にエビデンスが不十分であった栄養素や新たに疾病と関わりのあるエビデンスが増えた栄養素についてのみ、随時改訂を行う方法をとっている。ビタミン

D・カルシウムについては、1997年に「カルシウム、リン、マグネシウム、ビタミンDとフッ素の DRIs」¹¹⁾が初めて公表され、14年後の2011年に、「カルシウム・ビタミンDの DRIs」¹²⁾改訂版が公表された。これまでの目安量(Adequate Intake; 以下「AI」と称す)から、推定平均必要量(Estimated Average Requirement; 以下「EAR」と称す)、推奨量(Recommended Dietary Allowance; 以下「RDA」と称す)に変更された。その背景は、質の高い研究およびそのレビューにより、ビタミンD栄養状態を判断するのに最もよい指標である血中25-ヒドロキシビタミンD濃度(以下「25-OHD」と称す)に基づいた研究成果が得られたためである。これら2栄養素の策定時に使用された情報源は、1) AHRQ-Ottawa のレビュー報告書¹³⁾、2) AHRQ-Tufts のレビュー報告書¹⁴⁾、3) 米国医学研究所(The Institute of Medicine; IOM)により1997年に初めて公表された、「カルシウム、リン、マグネシウム、ビタミンD、フッ素の DRIs (1997年版)¹¹⁾」、4) レビュー委員会による文献検索、5) ステークホルダー(利害関係者)から委員会へ出された文書あるいは、ワークショップで収集された情報である。なかでも、AHRQによる報告書のエビデンスの質の高さは、DRIsの発展にもつながっていると高く評価されている¹²⁾。

本稿では、アメリカ・カナダの DRIs において、2011年に改訂版が公表されたビタミンD・カルシウムの基準値策定の根拠となった主要なレビュー論文から、以下に示した項目について、該当する部分を抜粋し、分類した。項目は、資料タイトル、作成者、作成年、組織編成、レビュー作業者、全体構造、リサーチクエスションの設定、出版言語、ヒトを対象とした研究に限定しているかの有無、研究デザイン、情報源(文献データベース)、検

索期間（年）、出版されていない研究からの情報源、エビデンスのレベル、総合評価、探索語数、適格基準に沿った抄録のスクリーニング、文献の収集数、採択文献数、除外文献の記載、要約表の数、である。使用したレビュー論文は、AHRQ-Ottawa の Cranney らによるビタミン D に関するレビュー¹³⁾、AHRQ-Tufts の Chung らによるビタミン D・カルシウムに関するレビュー¹⁴⁾である。

2. レビュー作業者の選定

AHRQ-Ottawa では、表 7 に示すように、栄養学、内分泌学、小児科学、生化学の専門家を、AHRQ-Tufts では、栄養学（カルシウム、ビタミン D）、臨床分野、系統的レビューの専門家をレビュー作業者としていた。

3. リサーチクエスションの設定および対象とした研究デザインの範囲

ガイドライン作成（基準値策定）では、テーマから、当該問題の現状を把握し、問題点を明らかにする必要があるため、AHRQ-Ottawa、AHRQ-Tufts とともに PICO 形式を用いて、大きく分けて 5 つのリサーチクエスションが導き出されていた。AHRQ-Tufts では、Population、Intervention、Comparison、Outcome ごとに詳細に採択基準について明記していた。AHRQ-Ottawa では、バイアスによる影響を少なくするため、できる限り RCT のみを対象とすることと定めていた。しかし、テーマによっては、それが難しい場合もあるため、リサーチクエスション 1 の血中 25-OHD と健康、に関しては、観察研究まで含んだ文献検索を行っていた。また、リサーチクエスション 4 に関しては、焦点の範囲を狭めるため、系統的レビューのみを対象としていた。AHRQ-Tufts では、基礎的研究と系統的レビューを対象としていた。出版

言語は、どちらのレビューも英語で出版された論文を対象とし、MEDLINE (Pubmed)、EMBASE、コクランレビューなどのプライマリーデータベースを対象とした網羅的な文献検索を行い、これに各自ハンドサーチした文献を加えていた。オンライン検索は、AHRQ-Ottawa では、1982 年から 2006 年までに発行された論文を対象としていた。AHRQ-Tufts では、まず、1969 年から 2008 年 9 月までに発行された論文全てを対象とし、さらにアップデートされた文献検索を 2008 年 9 月から 2009 年に絞り、再度、文献検索を行っていた。AHRQ-Ottawa は、データベースからの情報のみを対象としており、AHRQ-Tufts は、抄録、会議議事録など出版されていないものは対象外としていた。AHRQ-Ottawa では、リサーチクエスション 1 については、小児 (0~18 歳)、出産可能年齢女性 (19~49 歳)、高齢者 (65 歳以上) を対象とし、それぞれ分けて検索していた。例えば、「骨の健康」については、アウトカムとして、骨密度、骨塩量、骨折、転倒、転倒に関連した身体指標（筋量、平衡感覚；高齢者と閉経後女性のみ）、カルシウム吸収(グループ 2 のみ)、副甲状腺ホルモン（小児、出産可能年齢女性のみ）、くる病（小児のみ）を対象としていた。AHRQ-Tufts では、アウトカムごとの検索用語について、次のように分類していた。1) 体重か body mass index、2) 成長（身長、体重）、3) 骨折、骨密度、4) 転倒、筋量、5) 心血管疾患、6) 高血圧、血圧、7) 癌、新生物（腺腫、大腸ポリープ、乳房 X 線撮影）、8) 自己免疫疾患（1 型糖尿病、尋常性乾癬、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病等）、9) 子癇前症、子癇、妊娠高血圧症、10) 早産、低体重、11) 母乳、授乳、12) 死亡、13) 伝染病、14) 骨軟化症（（耐容上限量

(Tolerable Upper Intake Level; 以下「UL」と称す)のみ)、15)腎疾患、高カルシウム血症 (ULのみ)。レビューには、上記アウトカムと、下記に示すビタミンDとカルシウムに関する検索用語を掛け合わせた検索を行っていた。使用されたビタミンDとカルシウムに関する検索用語は、次に示す通りである。“vitamin D”、“plasma vitamin D”、“25-hydroxyvitamin D”とその略語、“25-hydroxycholecalciferol”、“25-hydroxyergocalciferol”、“calcidiol”、“calcifediol”、“ergocalciferol”、“cholecalciferol”、“calciferol”、“calcium”、“calcium carbonate”、“calcium citrate”、“calcium phosphates”、“calcium malate”。系統的レビューの検索については、MEDLINE (Pubmed)、CENTRAL、コクランレビュー、英国ヨーク大学の Centre for Reviews and Dissemination によって製作されている Health Technology Assessments データベースを用いて、検索式は、上記に示したビタミンDとカルシウムの検索用語に、“systematic”、“evidence”、“evidence-based”、“meta-analysis”、“pooled analysis”など、系統的レビューに関する検索用語を掛け合わせて検索を行っていた。

4. エビデンスのレベル

表7に示すように、RCTの質的評価には、AHRQ-Ottawaは、ハダッドスコア¹⁰⁾(表3)を用いていた。さらに、AHRQ-Ottawaでは、割り付けの隠匿化について、次に示すように個別に評価を行っていた。「適 (Adequate)」が1点、「不適 (Inadequate)」が2点、「不明 (Unclear)」が3点とし、実際のアセスメントシートの割り付けの隠匿化の欄には、「A」、「I」、「U」と表記していた。観察研究(前向きコホート、症例対照研究を含む)の質的評価には、AHRQ-Ottawaは、Harrisら

¹⁵⁾の序列システムを改変したものを用いていた。改変したハリスらの序列システムは、研究集団の代表性、バイアスや交絡因子、脱落について評価を行い、「不可」、「可」、「良」で示されるものであった。AHRQ-Tuftsは、RCTと観察研究の質的評価のために、表4に示した3区分の序列システムを用いていた。

5. 総合評価

AHRQ-Ottawaは、研究の質、量、一貫性などから総合評価を行い、「良 (good)」、「可 (fair)」、「矛盾あり」の3段階で評価を行っていた。

6. 文献検索結果の概要

AHRQ-Ottawa

検索キーワード(130語)を用いたオンライン検索によって、6566件が抽出された。その後、抄録によるスクリーニングを行い、5119件を除外し、計1447件が残った。次に、2次スクリーニングとして、本文を精査し、採択基準を満たさない765件を除外し、682件の論文が残った。除外理由は、リサーチクエスチョンが明記されていない(749件)、入手不可(13件)、英語論文でない(3件)であった。次に、研究デザインについて精査を行い、リサーチクエスチョンごとの採択基準を満たさない515件を除外し、最終的に167件を採択した。その内訳は、RCT112件、前向きコホート19件、症例対照研究30件、前後比較研究6件であった。除外理由については、QUOROMフォーマット¹⁶⁾を用い、出典と除外理由について明記していた。

AHRQ-Tufts

検索キーワード(347語)を用いたオンライン検索によって、18479件が抽出された。その後、抄録によるスクリーニングを行い、17827件を除外し、介入・観察研究584件、

系統的レビュー68件、計652件が残った。次に、2次スクリーニングとして、本文を精査し、採択基準を満たさない476件を除外し、最終的に176件の論文を採択した。その内訳は、RCT60件、非RCT3件、観察研究102件、系統的レビュー11件であった。除外理由については、出典と除外理由について、明記されていた。

D. まとめ

本研究の目的は、ガイドライン作成のためのガイダンスが公開されている研究機関等を対象に、レビューシステムの動向を把握することである。

まず、本研究では、レビューのためのガイダンスが作成されている、WHO、コクラン共同計画、AHRQ、Mindsの4つの研究機関等から、作成ステップを中心に、それに必要な情報を抜粋し、「日本人の食事摂取基準(2010年版)」との比較を行った。4つのガイダンスに共通して言えるのは、PICO形式を用い、テーマに沿って疑問点(リサーチクエスチョン)を明確化し、各疑問点について、それぞれ文献検索を行っているという点である。疑問点の明確化の重要性については、どのガイダンスにも明記されており、これには、数回の議論が重ねられている。情報源については、MEDLINEやコクランレビューなどのデータベースが推奨されており、出版されていない研究についても出版バイアスが入ることを避けるため、系統的・網羅的に検索する必要性が示されている。どの情報源を使用するのかについては、研究テーマや研究デザインに応じて使い分けていくことが望ましいだろう。

研究デザインの分類については、RCTがバイアスによる影響が少ないことから優先的に使用することが望ましいとされているが、研究テーマによっては、観察研究をも含んだ文

献検索が必要である。また、当該テーマに関する系統的レビューが、既にいくつか報告されている場合は、有効に使用すべきである。

エビデンスレベルの判定、推奨度の方法は、国内外でいまだスタンダードとされているものがなく、本稿で示したように、それを作成した機関・組織によって異なっている。エビデンスレベルの判定は、いずれも、RCTが最もエビデンスレベルが高く、非RCT、観察研究、の順に低くなっていくという点では一致している。

多くの機関で、アウトカムごとのエビデンスの質、推奨度を評価するために、GRADEシステムが採用されている。本稿で調査したガイダンスでも、WHO、コクラン共同計画、AHRQが、このシステムを推奨している。GRADEシステムは、アウトカムごとのエビデンスのレベルに関して、研究デザインだけでなく、種々のバイアスを8項目に分類し、グレードアップ、グレードダウンする手法である。このシステムであれば、評価者ごとの判定の解釈が異なる影響が比較的少ないと考えられ、一定水準のエビデンステーブルが作成でき、策定のバラツキを軽減することが期待できるであろう。

推奨度に関しては、レベルの数が多い推奨度スケールでは、その中間に該当するレベルの判定の解釈が難しく、評価者ごとに判定が異なってしまふ可能性が考えられる。そのため、推奨度に関しては、できる限り判定の解釈が容易なスケールを用いるか、あるいは、評価者間で事前に判定の解釈について議論し、明確化しておくことが必要であろう。また、推奨度は、研究デザインだけで決定されるものではない。

本稿で示したレビューのためのガイダンスは、主に医療現場における治療や診療に焦点を当てたガイドライン作成が目的であり、

最近では、栄養分野への GRADE システム導入が難しい事が、国際的にも議論されている。その理由として、GRADE システムは、RCT に依存するところが大きいこと、栄養に関連した慢性疾患予防はアウトカムの考え方が医療とは異なること、が挙げられる¹⁷⁾。Academy of Nutrition and Dietetics (以下「AND」と称す)は、現場レベルで実践的に利用できるような情報の提供を AND ホームページ上の EVIDENCE ANALYSIS LIBRARY¹⁸⁾で公開しており、エビデンス分析のためのマニュアルも公表している¹⁹⁾。AND の採用している推奨度は、5 つ (強い、可、弱い、専門家意見のみ、割振りできない) のグレードで示されている。この「割振りできない」のグレードは、2004 年から新たに追加された項目であり、栄養に関連した分野では、グレード付けが容易ではないことがうかがわれる。今後は、「日本人の食事摂取基準」の現状を考慮した上で、それぞれの指標の策定目的に適したツールを選択していく必要があるだろう。

次に、我々は、実際にアメリカ・カナダの DRIs のビタミン D・カルシウムの改訂に使用された主要なレビュー論文 2 報から、方法論部分を中心にまとめた。AHRQ-Ottawa、AHRQ-Tufts とともに、PICO 形式を用い、リサーチクエスチョンを明確化している。AHRQ-Ottawa は、ビタミン D のみに関するレビューであるが、それでも、大きく 5 つのリサーチクエスチョンが導き出され、クエスチョンによっては、さらにライフステージごとに細かく検討されているものもある。情報源については、AHRQ-Ottawa では、MEDLINE などの文献データベースからの情報のみ、AHRQ-Tufts では、MEDLINE などの文献データベースを使用し、出版されていないものは対象外としており、どちらも出版バイアスよりも、研究の質のバイアスによる影響を受

けないよう配慮した情報源の選択を行っている。AHRQ-Ottawa では、リサーチクエスチョンごとに検索対象とする研究デザインを設定しており、これによって比較的バイアスが少なく、一定水準の研究を抽出することが可能であると思われる。リサーチクエスチョンに基づいて、最終的に AHRQ-Ottawa では、167 件、AHRQ-Tufts では、176 件もの文献が採択されている。AHRQ-Ottawa では、一栄養素に限ったレビューではあるが、それでも厳格な採択基準によりこれほどの数多くの論文の中から、系統的にレビューされているということに注目すべきである。今後は、アメリカ・カナダの DRIs で参考・採択された文献を基に、「日本人の食事摂取基準」においても、ビタミン D について、AI から EAR、RDA に変更できるかどうか、十分検討する必要があるだろう。

「日本人の食事摂取基準」では、策定のための手引きやマニュアルが公表されていないため、詳細は結果として示すことができなかった。しかしながら、実際にはワーキンググループ内において、諸外国のガイドライン作成と類似の検討が行われているものと推察される。今後、本稿で紹介したスケール等を参考にし、レビューシステムを明確化し、アブストラクトテーブル、エビデンスレベル、推奨度等、レビューを行うに当たり必要となるツールを用いる必要があるだろう。

今後、本研究が、次期「日本人の食事摂取基準」を策定する上で、レビュー作業を円滑に進める基礎資料として活用されることが望まれる。

E. おわりに

本研究では、ガイドライン作成を目的とした、レビューのためのガイダンスが公開されている研究機関等を対象に、レビューシステ