

## 骨の健康状態と血中ビタミンD濃度の関連および、ビタミンD摂取量・日光曝露量と血中ビタミンD濃度の関連

研究協力者 足立奈緒子<sup>1</sup>、白井正美<sup>2</sup>、瀬川朗<sup>3</sup>、田島諒子<sup>1</sup>

研究代表者 佐々木敏<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野、<sup>2</sup> 聖路加国際大学 看護学部看護学科、<sup>3</sup> 東京学芸大学大学院 連合学校教育学研究科

### 【研究要旨】

日本人の食事摂取基準(2015年版)では、ビタミンDの目安量は、①筋骨格アウトカム予防に適切な血中25(OH)D濃度を定める、②その濃度を維持できるビタミンD摂取量を定める、③その摂取量から紫外線曝露による生成量を差し引く、という方法で定めた。本報告書では、上記①および②は2015年3月以降、③は2013年以降に出版された文献を対象にレビューを実施した。①について食事摂取基準(2015年版)は、ほとんどの人の骨の健康維持に十分な血中25(OH)D濃度を50nmol/Lとしている。本報告書では、骨の健康状態の指標としてくる病・カルシウム吸収率・骨折・骨密度低下(骨粗鬆症・骨軟化症を含む)についてレビューした。結果、主に骨折・骨密度低下の研究より、骨の健康維持のための血中25(OH)D濃度の基準である50nmol/Lを変更する必要性は示されなかった。また②について、食事摂取基準(2015年版)で参考にされたInstitute of Medicine(アメリカ・カナダ)を含む諸外国の策定値の推定方法について、及びビタミンDの習慣的摂取量と血中25(OH)D濃度との関連についての個別研究をレビューした。結果、諸外国の策定値の推定方法には、種々の不確実性が含まれており、代表的なものとして、研究間の血中25(OH)D濃度の測定方法の違い等があると示された。しかし、同様のテーマを扱った論文が少なく一般化可能性が疑問視されることから、食事摂取基準(2015年版)の基準値を変えうるにはいたらないと考えられる。③について、食事摂取基準(2015年版)で参照されている日照曝露時間あたりのビタミンD生成量の推定を改める必要性を示す新たな研究はなかった。

### A. 背景と目的

ビタミンDは、腸管や腎臓においてカルシウムとリンの吸収を促進し、骨の成長を促す作用を持つ。ビタミンDの欠乏症として、小児ではくる病、成人では骨軟化症が知られている。またビタミンDの不足は、骨密度の低下や骨粗鬆症につながり、骨折のリスクを高める。ビタミンDに関する論文の発表数は2000年代後半から急増しており(1)、ビタミンDは現在、研究者の注目を最も集めるビタミンだと言える。

ビタミンDの推定平均必要量・推奨量(あるいは目安量)をどう定めるかについても、近年、

活発な議論がなされている。2011～2017年には世界の5機関がビタミンDの食事摂取基準値の策定のためのレビューを実施し、報告書にまとめた。アメリカ・カナダのThe Institute of Medicine(IOM)(2011年)(2)、Nordic Council of Ministers(NORDEN)(2012年)(3)、The German Nutrition Society、Austrian Society for Nutrition、Swiss Society for Nutrition.の合同機関(D-A-CH)(2015年)(4)、イギリスのThe Scientific Advisory Committee on Nutrition(SACN)(2016年)(5)、European Food Safety Authority(EFSA)(2016年)(6)である。これら

の機関の報告書を参照し、概要をまとめたものが表 1 である。ただし、D-A-CH の報告書はドイツ語で書かれているため、レビュー論文(7)や EFSA 報告書における記述を参照した。日本人の食事摂取基準 (2015 年版)におけるビタミン D の基準値は、上記のうち IOM 報告書を参照して定められた。この際の基本的な考え方は、筋骨格の健康を保つために適切な血中 25 (OH) D 濃度を決め、その濃度を達成するのに必要なビタミン D 摂取量を推定するというものである。これは IOM 以外の 4 機関とも共通の考え方である。

ビタミン D 摂取量は筋・骨格系以外のアウトカム(ガン・循環器系疾患・2 型糖尿病・自己免疫疾患など)とも負の関連にある可能性が示唆されている。しかし IOM は、ビタミン D との関連の科学的根拠が不十分だとして、ビタミン D 基準値の決定の際にこれらのアウトカムを考慮しなかった。NORDEN・SACN・EFSA も、レビューの結果、IOM と同様の結論を下している。したがって、筋・骨格系アウトカムの予防をもとにビタミン D 摂取量の基準値を定めることは、現在においても世界的標準だと言える。IOM は筋・骨格系アウトカムの予防の観点から、約半数の人の必要量を満たす血中 25 (OH) D 濃度を 40 nmol/L、97.5%の人の必要量を満たす血中 25 (OH) D 濃度を 50 nmol/L とし、それぞれに対応するビタミン D 摂取量を推定平均必要量・推奨量とした。また SACN 以外の 3 機関も、ビタミン D 必要量の設定のため血中 25 (OH) D 濃度 = 50 nmol/L を基準として設定している。しかし NORDEN は、報告書のなかで 50 nmol/L を "indicator of sufficiency" と表現しており、集団のうち何割の者の必要濃度を想定しているか明記していない。また EFSA は「50 nmol/L 未満では筋骨格系のアウトカム発生リスクが増加する」という表現を用いており、50 nmol/L を下回ることが「欠乏(deficiency)」に該当するとも解釈できる表現を用いている。一方、SACN は「集団の 97.5%の者が超えるべき濃

度」として 25 nmol/L を設定し、この濃度未満を「ビタミン D 欠乏」とした。以上のように、筋骨格系アウトカムの予防を考えた場合、血中 25 (OH) D 濃度 = 50 nmol/L を基準とする考え方が世界的に優勢である。しかしその値の解釈の仕方(その値を下回ることを欠乏、すなわち回避すべき問題ととらえるか)にも議論の余地があると言える。なお、アメリカの Endocrine Society task force の策定したガイドラインは、<50 nmol/L を「欠乏」、52.5-72.5 nmol/L を「不足」と定めている(8)。この基準は、ビタミン D 欠乏リスクが高い集団に対するスクリーニング基準として提示されたものであり、健康集団を対象とする食事摂取基準とは根本的に考え方が異なることに留意すべきである。しかし、このガイドラインが健康集団に対する推奨と混同されている可能性も指摘されている(9)。

適切な血中 25 (OH) D 濃度を維持するビタミン D 摂取量を推定する方法として、SACN 以外の 4 機関は、ビタミン D サプリメントを用いたランダム化比較試験のメタ回帰分析の結果を参照している。しかし、メタ回帰分析に含める論文の選定基準(例えば、研究の実施地の北緯・実施季節など)は機関ごとには異なっている。したがって、血中 25 (OH) D 濃度 = 50 nmol/L を達成するビタミン D 摂取量として、IOM は 15  $\mu$ g/日、NORDEN は 10  $\mu$ g/日を推奨するというように、得られる結論が異なる場合もある。

日本人の食事摂取基準のビタミン D 基準値の考え方は、上述のような世界的潮流に沿ったものと言える。一点、異なる点があるとすれば、日本人の食事摂取基準では紫外線曝露により生成するビタミン D 量を考慮しようとした点である。これに関連して、日本人の食事摂取基準 (2015 年版) の策定報告書では、一定量のビタミン D を生成するのに必要な紫外線への曝露時間を推定した研究(10)を引用している。しかし、日本人が平均してどのくらいの時間日光に当たっているかについての信頼で

きる調査データがないことから、一般集団で平均的にどれくらいのビタミンD生成が期待できるかを推定するに至らなかった。また日本以外の5機関が紫外線への曝露がほぼない状態での必要量を推定しているのは、これらの機関が冬季の日光照射が極めて少ない地域に属するためだと考えられる。

このように日本人の食事摂取基準は、①筋骨格系アウトカムの予防を目的として適切な血中25(OH)D濃度を定める、②その血中25(OH)D濃度を維持するためのビタミンD摂取量を定める、③その摂取量から紫外線曝露による生成すると期待される量を差し引く、という3つのステップでビタミンDの基準値を定めている。本稿では、上記の3点についてレビューを実施した結果について、報告する。

## B. 方法

### B-1. 骨の健康と血中25(OH)D濃度の関連

まず、医学系論文データベース「PubMed」で4つの骨の健康に関するアウトカム(くる病、カルシウム吸収率低下、骨密度低下・骨軟化症・骨粗鬆症、骨折)ごとにキーワード検索を行った。検索日と検索式は表2.1に示す通りである。なお、論文検索の対象とする期間は、2015年3月1日から検索を実行した日までとした。これは、2011～2017年までの間にビタミン摂取量に関する基準を策定した諸外国の食事摂取基準および報告書のうち、最も新しいEFSAの「栄養製品、栄養及びアレルギーに関する科学パネル」(NDAパネル)が2016年10月に発表した報告書が2015年3月までをレビューの対象としており、そのアップデートに必要な範囲で論文を検索するためである。次に、検索条件に該当した論文のタイトルとアブストラクトを総覧し本文を読むべき論文を特定した。そのうえで本文を閲読し、各論文を◎、○、△、×の4段階で評価した。レベル◎、○は、それぞれのアウトカムで着目する集団(子ども・成人・老人等)を対象とした、介入研究な

いし、横断研究、コホート研究で、レビューの目的にとくに合致している、または合致している研究である。レベル△は、着目する集団を対象としているが症例対象研究であるものなどである。なお、アスリート・軍人など一般代表性に乏しい集団を対象とした研究や、血中25(OH)D濃度と骨の健康を評価する際にビタミンDの補給以外に運動負荷を施している介入研究などは、レベル×とした。

最終的に、4つのアウトカムの対象とする各集団のうち、レベル◎または○の研究が抽出できた集団に関してはそれらの論文における研究結果を重視して結論を導いた。レベル△の論文のみが確認された集団については、その結果から暫定的な結論を示した。レベル×の論文は、論拠として用いなかった。

### B-2. ビタミンD摂取量と血中25(OH)D濃度の関連

「PubMed」において、ビタミンD摂取量と血中25(OH)D濃度を変数としてメタ回帰分析を含むメタ分析を行なった論文を検索した。検索フレーズは表2.2の通りである。テーマ①と同様、検索期間は2015年3月1日から検索実行日までとした。

### B-3. 日照曝露と血中25(OH)D濃度の関連

テーマ①と同様に、「PubMed」でキーワード検索を行った。血中25(OH)D濃度を測定または推定しており、日照曝露が客観的指標で測定されていることを選出の基準とし、表2.3に示す検索フレーズを定めた。日照曝露時間には緯度といった地域的特性が影響を与えると考えられるが、研究が実施された国は日本に限定しなかった。なお、食事摂取基準(2015年版)では、少なくとも2012年までの研究についてフォローされているため、検索期間は2013～2017年までとした。

## C. 結果ならびに考察

### C-1. 骨の健康と血中 25 (OH) D 濃度の関連

#### C-1-1. くる病(小児)

レビューの結果、検索対象期間において血中 25 (OH) D 濃度とくる病の関連を調べた研究はなかった。ESFAも、2011年のIOMレポートからESFAがレビューを実施した2015年3月までに、新しい研究は出版されていなかったとしている(6)。IOMは、くる病が血中 25 (OH) D 濃度 < 30 nmol/L と関連するとしている(2)が、この値を変更すべき新しい知見は発表されていないと言える。

#### C-1-2. カルシウム吸収率低下(小児・成人)

閉経後の女性を対象としてビタミンD補給の介入試験を行った2015年の報告(11)で、カルシウムの吸収と血中 25-ヒドロキシビタミンD濃度の双方の測定結果が示されている(表 3.1)。この報告では、高容量のビタミンD(50000IU/日)を補給した群、低容量のビタミンD(800IU/日)を補給した群、プラセボ群の3群についてそのカルシウム吸収などを比較することを目的としている。介入前の血中 25(OH)D濃度はどの群も  $52.5 \pm 7.5$  nmol/L であったが、介入試験開始後 30~365日の血中 25(OH)D濃度の平均は、高容量ビタミンD補給群で  $140 \pm 30$  nmol/L、低容量ビタミンD補給群で  $70 \pm 12.5$  nmol/L、そしてプラセボ群で  $47.5 \pm 12.5$  nmol/L であった。また、介入前後のカルシウム吸収率の変化については、高容量ビタミンD補給群で1%の上昇、低容量ビタミンD補給群で2%の低下、プラセボ群で1.3%の上昇が示されている。これ以外に条件を満たす研究は確認できず、本レビューではビタミンDの欠乏がカルシウム吸収率低下に及ぼす影響について、新たな知見を得ることはできなかった。

#### C-1-3. 骨密度低下・骨軟化症・骨粗鬆症(小児・成人)

#### C-1-3-1. レビュー結果の概要

レビューの結果、27の観察研究(表 3.2)と5つの介入研究(表 3.3)が抽出された。検索対象期間となった約2年半の期間で、これほど多くの研究が発表されていることから、ビタミンDと骨の健康の関連に注目が集まっていることがわかる。特に骨密度(および骨粗鬆症)は、骨折・くる病などと比べてアウトカムとして観察しやすいことから、多くの論文が発表されたと考えられる。

27の観察研究のうち5研究が前向きコホート研究、1研究が後ろ向きコホート研究、19研究が横断研究、2研究が症例対象研究であった。また観察研究のうち4研究、介入研究のうち1研究は小児を対象とした研究であった。観察研究のうち、4研究は男性だけ、11研究は女性だけを対象としていた。また女性を対象とした観察研究のうち8研究は閉経後女性に着目したものであった。5つの介入研究のうち3研究は、ビタミンDとCaのサプリメントを併用していた。そのような研究はビタミンDだけの効果を推定するには不適と言えるが、IOMレポートでもレビュー対象とされていたため、本レビューでも参照することとした。

#### C-1-3-2. 成人の観察研究

いくつかの研究は、locally-weighted scatterplot smoother (LOWESS) 法を用いて、血中 25 (OH) D 濃度と骨密度の非線形関係を評価し、骨密度の増加がプラトーに達する血中 25 (OH) D 濃度を推定していた。スペイン人の前向き研究(63.7%が閉経後女性)(12)によれば、大腿骨頸部・臀部の骨密度の増加が観察されなくなる血中 25 (OH) D 濃度は 30 ng/ml (75 nmol/l) であった。著者らは、スペインでは臀部の骨密度の減少を予防する 25 (OH) D 濃度としては 75 nmol/L が必要だろうと述べている。一方、女性を対象としたオーストラリアの横断研究(13)では、血中 25 (OH)D 濃度と腰椎・大腿骨頸部の正の関連は、30

nmol/L 以上では弱まる事が示された。この研究の著者らは、LOWESS 法による回帰曲線の 95%信頼区間の上限が 30-50 nmol/L の範囲であったことを踏まえ、50 nmol/L は筋肉・骨の健康を保つための妥当な値かもしれないと述べている。また男性を対象とした中国の横断研究(14)によれば、20-39、40-59、60-79 歳に分けて解析を行った結果、どの年齢層でも臀部・腰椎の骨密度は、血中 25 (OH) D 濃度が 30-50 nmol/L の間でプラトーに達した。

線形回帰分析や、あらかじめ決めていた血中 25 (OH) D 濃度 (50 nmol/L 等) を基準として群分けし群間比較を行った研究からは、血中 25 (OH) D 濃度と骨密度・骨粗鬆症の関連におけるカットオフ値を推定することは難しい。しかしいくつかの研究は、血中 25 (OH) D 濃度と骨密度の関連を考える際の重要な視点を示している。スウェーデン人女性の前向きコホート研(15)は、冬 (12-2 月)、春 (3-5 月)、夏 (6-8 月)、秋 (9-11 月) の血中 25 (OH) D 濃度 (<30, 30 to <40, 40 to <50, 50 to <60, 60 to <80, ≥80 nmol/L) と骨密度の関連を検討した。結果、夏の血中 25 (OH) D 濃度が、臀部・大腿骨頸部・腰椎の骨密度と正の関連にあり、この関連は 40 nmol/L より低い範囲で顕著であった。一方、冬の血中 25 (OH) D 濃度は、骨密度と関連がなかった。著者らは、血中 25 (OH) D 濃度と骨密度の関連からビタミン D 不足を定義する際、採血の季節を考慮する必要があるとしている。またアメリカの前向き研究(16)は、42-52 歳の女性を対象として、閉経期 (閉経前・前期閉経期・後期閉経期・閉経後) によって、血中 25 (OH) D 濃度と骨密度の関連が異なるかを評価した。その結果、閉経期を通して、腰椎・大腿骨頸部の骨密度のパーセント変化量は、血中 25 (OH) D 濃度 (<50 nmol/L vs. ≥50 nmol/L) と関連がなかった。アメリカの 65 歳以上の男性における横断研究(17)では、コンピューター断層撮影(CT:Computed Tomography)により測定した骨の構造 (海綿

骨・皮質骨) と血中 25 (OH) D 濃度の関連を検討した。結果、大腿骨頸部の皮質骨の体積・大腿骨頸部の海綿骨の骨密度 (g/cm<sup>3</sup>) は、血中 25 (OH) D 濃度の四分位群 (28.5-47.0, 51.8-59.8, 64.0-71.0, 74.0-100.0 nmol/L) と正の線形関係にあった。CT の測定結果が二重エネルギー X 線吸収測定法 (DEXA:dual-energy X-ray absorptiometry) により測定した骨密度 (g/cm<sup>2</sup>) と独立して骨折リスクと関わっているという先行研究の報告を踏まえ、著者らは血中 25 (OH) D 濃度と骨の構造・三次元骨密度との関連も評価すべきと述べている。またタイの横断研究 (研究参加者の 72%が男性)(18)は、骨密度に対するビタミン D 結合たんぱく質の遺伝子型(rs2282679 genotype)と血中 25 (OH) D 濃度の相互作用について検討した。結果、解析対象者全員で解析した場合、血中 25 (OH) D 濃度は骨密度と関連しなかった。しかし、遺伝子型による層別化解析を行った結果、AA 型の者でのみ血中 25 (OH) D 濃度と臀部・腰椎・大腿骨頸部の骨密度が正の線形関係にあった。さらにアメリカの横断研究 (50%が女性)(19)では、人種(白人・黒人・中国系・ヒスパニック)による血中 25 (OH) D 濃度と骨密度の関連について評価した。その結果、血中 25 (OH) D ≥75 nmol/L 群に対する<50 nmol/L 群の骨密度 (CT 測定値) の差の平均値 (95%CI) は、白人で-8.1 (-14.8, -1.4) g/cm<sup>3</sup>、中国人で-10.2 (-20.4, 0.0) g/cm<sup>3</sup>、黒人で 8.8 (-2.8, 20.5) g/cm<sup>3</sup>、ヒスパニックで-1.1 (-8.3, 6.2) g/cm<sup>3</sup> であり、血中 25 (OH) D 濃度と骨密度の正の関連は白人と中国系の人でのみ見られた。また血中 25 (OH) D 濃度は黒人で低かったが、骨密度は黒人で高かった。著者らは、黒人で血中 25 (OH) D 濃度と骨密度に関連が見られないことは、他の研究結果と一致すると述べている。本レビューでは、黒人だけを対象とした研究は抽出されなかったものの、今後研究結果を解釈するには、人種に

も着目する必要があると言える。

#### C-1-3-3. 小児の観察研究

中国の12-15歳児の横断研究(20)が、スプライン曲線を用いて血中25(OH)D濃度と骨密度の関連を検討した。結果、女兒におけるしきい値は、全身骨密度で20(95%CI, 14-27)nmol/L、臀部骨密度で25(95%CI, 17-34)nmol/L、腰椎骨密度で22(95%CI, 14-30)nmol/Lであった。一方、男児のしきい値は全身骨密度で39(95%CI, 24-55)nmol/Lであり、それ以外の箇所ではしきい値を推定することはできなかった。著者らは結果に男女差が見られたことについて、男児は女兒より血中25(OH)D濃度の平均値が高く骨密度の平均値が低いことが原因と考えている。また第二次性徴の度合いは血中25(OH)D濃度と負の関連、骨密度と正の関連にあることが先行研究より報告されている。これを踏まえて、血中25(OH)D濃度と第二次性徴の度合いが、骨密度に対して相互作用を持つかを検討した。結果として、男児・女兒どちらでも有意な相互作用はなかった。

またオーストラリアの前向きコホート研究(21)は、6歳児を20歳まで追跡し、6、14、17、20歳時の血中25(OH)D濃度と20歳時の骨密度の関連を評価した。男性では6、17、20歳時の血中25(OH)D濃度が、20歳時の骨密度と正の関連にあることが示されたが、女性ではこの関連は見られなかった。また血中25(OH)D濃度<50nmol/Lの男性に比べて、≥50nmol/Lの男性では17歳時と20歳時の全身の骨密度・骨塩量が3.8-4.1%高かった。一方で、スウェーデンの8-9歳児を対象とした横断研究(22)では血中25(OH)D濃度は、男児でも女兒でも、骨密度・骨塩量とは有意な関係にないことが示された。小児では、性別や第二次性徴の影響を含め、血中25(OH)D濃度と骨密度の関連についてさらなる検討が必要と考えられる。

#### C-1-3-4. 成人の介入研究

50-84歳の男女を対象とした研究(23)では、2年間の100,000IU/月(約83.3μg/日)のビタミンDサプリメント摂取が骨密度に与える影響を評価した。血中25(OH)D濃度の平均値(標準偏差)は、介入群ではベースライン時の55(23)nmol/Lから129(28)nmol/Lへ増加したが、プラセボ群では56(22)nmol/Lから60(23)nmol/Lと大きな変化がなかった。また腰椎において、ベースライン25(OH)D濃度と骨密度変化に有意な相互作用があった。ベースライン血中25(OH)D濃度≤30nmol/Lの者では、腰椎骨密度と大腿骨骨密度のパーセント変化量に~2%程度の群間差があった。一方、ベースライン血中25(OH)D濃度>30nmol/Lの者では、パーセント変化量の群間差は~0.5%程度で、臀部でのみ有意差があった。著者らは、ベースラインの血中25(OH)D濃度≤30nmol/Lで、ビタミンDサプリメント摂取が骨密度減少・慢性疾患の予防に効果的という結果が先行研究と一致するとしている。それらの研究も踏まえ、血中25(OH)D濃度≤30nmol/Lは、様々な疾患アウトカムにつながるかもしれないと述べている。

65歳以上の男女(BMI>25kg/m<sup>2</sup>)における1年間の介入研究(24)では、カルシウムサプリメント1g/日に加えて、ビタミンD含有量の違う2つのサプリメント(93.8μg/日 vs 15μg/日)の摂取が骨密度に与える影響を評価した。血中25(OH)D濃度の平均値(標準偏差)は、高負荷群では52.3(20.5)nmol/Lから90.0(24.3)nmol/Lへ、低負荷群では50.0(17.5)nmol/Lから64.8(17.3)nmol/Lへ増加した。結果として臀部骨密度・腰椎骨密度は摂取量に関わらず有意に増加しており、全身骨密度は高負荷群でのみ有意に増加した。しかし骨密度のパーセント変化量はどの部位でも群間差がなく、著者らは、ビタミンD高負荷が骨密度を高める効果は低負荷に対して顕著でないとしている。

50-70歳の減量中の閉経女性での1年間の

介入研究(25)では、カルシウムサプリメント 1.2 g/日に加えて、3種のビタミン D サプリメント (15  $\mu$ g/日 vs 50  $\mu$ g/日 vs 100  $\mu$ g/日) が骨密度に与える影響を評価した。血中 25 (OH) D 濃度の平均値 (標準偏差)は、15  $\mu$ g/日群で 66.3 (11.3) nmol/L から 76.3 (12.5) nmol/L、50  $\mu$ g/日群で 71.5 (11.8) nmol/L から 90.0 (10.5) nmol/L、100  $\mu$ g/日群で 66.8 (9.3) nmol/L から 102 (18.5) nmol/L へ有意に増加し、この変化量には群間差があった。しかし、DEXA および CT で測定した骨密度には測定箇所に関わらず群間差がなかった。唯一、脛骨の皮質骨厚のパーセント変化量の平均値 (標準偏差) は、15  $\mu$ g/日、50  $\mu$ g/日、100  $\mu$ g/日で -1.5 (5.1)%、+0.6 (3.2)%、+2.0 (4.5)% であり、有意な群間差があった。

これらの結果から、ベースライン血中 25(OH)D 濃度 30~50 nmol/L の集団に対するビタミン D サプリメント投与により、血中 25 (OH)D 濃度を上昇させることは、骨密度に臨床的意義ある変化をもたらすというエビデンスは乏しいと言える。

#### C-1-3-5. 小児の介入研究

10-17 歳の女兒と男児を対象としたプラセボコントロール介入研究(26)では、5  $\mu$ g/日と 50  $\mu$ g/日の 1 年間のビタミン D サプリメント摂取が、骨密度に与える影響を評価した。この研究では、5  $\mu$ g/日群と 50  $\mu$ g/日群で結果に差がなかったため、介入群の結果をまとめて提示した。介入終了時点での血中 25 (OH) D 濃度の中央値 (第一四分位数-第三四分位数) は、女兒プラセボ群では 31.8 (21.3-48.8) nmol/L、女兒介入群では 52.0 (40.8-71.0) nmol/L であり、男児プラセボ群では 37.3 (30.0-46.8) nmol/L、男児介入群では 69.0 (48.0-89.3) nmol/L であった。結果として、臀部骨密度のパーセント変化量の平均値 (標準偏差) は、女兒では介入群で +6.9 (5.1)%、プラセボ群で +4.4 (4.3)% と有意な群間差があった。

しかし男児では骨密度のパーセント変化量に群間差はみられなかった。

妊婦とその児におけるプラセボコントロール介入研究(27)では、母親への 1g/日のカルシウムサプリメント投与と、4 週ごと(介入群 1)または 8 週ごと(介入群 2)のビタミン D 投与(1,500  $\mu$ g)が児の 12-16 か月時の骨密度に与える影響を検討した。臍帯血の血中 25 (OH) D 濃度の平均値(標準偏差)は、介入群 1 で 47.8 (13.8) nmol/L、介入群 2 で 31.0 (14.0) nmol/L、プラセボ群で 17.8 (13.5) nmol/L であった。しかし、児の全身骨塩量と全身骨密度は、予想に反し、プラセボ群に比べて介入群 1・2 で有意に低かった。

#### C-1-3-6. 骨密度減少の予防効果が最大となるビタミン D 濃度の閾値

以上のように 2015 年以降、血中 25 (OH) D 濃度と骨密度の関連について、様々な観点を考慮した研究結果が多く報告されたと言える。これらの新しい研究結果を踏まえると、2011 年の IOM 報告書で、「骨・筋肉の健康を保つためにほとんど (97.5%) の者の必要量を満たす値」を 50 nmol/L としたことは、現時点でも妥当と考えられる。一方で、血中 25 (OH) D 濃度が 50 nmol/L を下回った場合を「ビタミン D が不足している」と解釈するのは、必ずしも適切でないことには留意すべきである。レビューで抽出された論文で、血中 25 (OH) D 濃度のカットオフ値をあらかじめ 50 nmol/L (または 50 nmol/L と 75 nmol/L) と定めている研究は多く (16,18,21,28-34)、そのうちいくつかの研究 (28-30,32)は、<50 nmol/L を「欠乏 (deficiency)」として定義していた。IOM 報告書の考え方にのっとれば、50 nmol/L を「欠乏」、すなわち、すべての人が超えるべき値と考えるのは適切ではない(9)。近年の研究論文におけるビタミン D 不足を予防しようという議論は、IOM 報告書の概念を誤解することによるものという指摘もある(9)。今後は、スプライン曲線や

LOWESS 法などを用いて、血中 25 (OH) D 濃度と骨密度・骨粗鬆症の非線形関連としきい値を検討することが重要だと考えられる。

#### C-1-4. 骨折(小児・成人)

##### C-1-4-1. レビューにより抽出された論文の概要

血中 25 (OH) D 濃度と骨折リスクの関連について抽出された論文 17 報のうち、15 報が観察研究、1 報が介入研究、1 報がメタアナリシスであった。観察研究のうち、6 報が前向きコホート研究、9 報が横断研究であった。また、観察研究のうち、6 報がヨーロッパ、4 報がアメリカ、3 報がアジアで実施されており、日本で実施された研究は 1 報のみであった。観察研究の多くは、65 歳以上の高齢者を対象としており、1 報のみ 2-14 歳の小児を対象としていた。評価された骨折部位のうち最も多かったのは、股関節・大腿骨頸部であり、次いで上腕部であった。

##### C-1-4-2. 骨折リスクが最大となるビタミン D 濃度の閾値

食事摂取基準 (2015 年版)では、血中 25 (OH) D 濃度が 30 nmol/L 未満で、高齢者における骨折リスクが増加すると報告されている。今回のレビュー結果(表 3.4、表 3.5)によれば、オランダの 65 歳以上の地域高齢者 1311 名を対象とした前向きコホート研究において、追跡 6 年後の骨折リスクが最大となる閾値は 30 nmol/L であり、閾値未満の群では約 3.3 倍のリスクの増加を認めたとの報告がある(35)。同様に、EPIC ノーフォークの 14624 名を対象とした前向きコホート研究(対象年齢:42~82 歳)でも 30 nmol/L 未満の群で骨折リスクが増加したとの報告がある。一方、日本人女性 1211 名(平均年齢 64 歳)を対象とした前向きコホート研究において、追跡 5 年後の骨折リスクが最大となる閾値は、20 ng/mL(=50 nmol/L)であったと報告されている(36)。これらの研究では、血中

25 (OH) D 濃度をあらかじめカテゴリー化し、群間での骨折リスクの比較を実施していたが(参考文献(35)でのカテゴリー化:<25 nmol/L,<30 nmol/L,<50 nmol/L,<75 nmol/L)、アムステルダム の 65 歳以上の地域高齢者 1164 名を対象とした前向きコホート研究(37)において、スプライン回帰分析を用いて血中 25 (OH) D 濃度と骨折リスクとの非線形の関連を検討した結果、男性ではその関連が線形ではなく骨折リスクが最大となる血中 25 (OH) D 濃度の閾値を算出することが困難であったのに対し、女性では 41 nmol/L で骨折リスクが最大となったとの報告がある。これらの報告より、血中 25 (OH) D 濃度と骨折リスクとの関連を検討する際に、血中 25 (OH) D 濃度のカテゴリー化の方法および回帰分析手法によって、骨折リスクが最大となる血中 25 (OH) D 濃度の閾値は変わり得ると推察される。そのため、前述の日本人女性を対象にした調査(36)で報告された 50 nmol/L という閾値が、諸外国の閾値と比較して高い値であった理由の一因として、血中 25 (OH) D 濃度のカテゴリー化(<25 nmol/L,<50 nmol/L,<75 nmol/L,75 nmol/L<)の方法の違いも含まれる可能性は否定できない。このように、高齢者の骨折リスクが最大となる血中 25 (OH) D 濃度の閾値に関して、食事摂取基準 (2015 年版)で報告された 30 nmol/L を変更しうる新たな研究結果は今回のレビューにより認められなかった。

小児に関しては、アメリカの 2~14 歳の男女 120 名を対象に実施された症例対照研究(38)において対照群と比較して症例群でビタミン D 濃度が低かったという報告のみに留まっており、食事摂取基準 (2020 年版)で新たに報告すべき研究結果は今回のレビューにより認められなかった。

##### C-1-4-3. 骨折の予防効果が最大となるビタミン D 濃度の閾値

食事摂取基準 (2015 年版)が参照している

アメリカ・カナダの食事摂取基準(2011年版)では、骨折の予防効果はビタミンD濃度 50 nmol/L で最大になるとして、血中 25 (OH) D 濃度 40 nmol/L が、50%の必要を満たす濃度、50 nmol/L が 97.5%の必要を満たす濃度とされている。今回のレビュー結果によれば、Qing-Boら(39)の15研究 51329名を対象としたメタアナリシス(対象年齢:42~96歳、対象地域:ヨーロッパ、アメリカ、香港、ニュージーランド)において、股関節骨折リスクとビタミンD濃度の用量反応性を検討した結果、骨折の予防効果が最大となる血中 25 (OH) D 濃度の閾値は 60 nmol/L であったと報告されている。今回のレビューで認められたメタアナリシスは前述の一報(39)のみであり、現時点では、骨折の予防効果が最大となる血中 25 (OH) D 濃度の閾値に関して、現行の 50 nmol/L を変更するに至らない。

ニュージーランドで 50 歳以上の男性 5108 名を対象に実施されたランダム化比較試験(40)によると、ビタミンDサプリメント投与群では対照群と比較して、介入2年後の骨折リスクが低い傾向にあるものの、群間差は有意ではなかったと報告されている。この研究の対象集団におけるベースライン時の血中 25 (OH) D 濃度の平均値は 63 nmol/L と高く、前述の研究結果は、ビタミンDが不足していない対象者に対して、ビタミンDのサプリメントの効果はあまり期待できないという食事摂取基準(2015年版)の記述と同様の見解を示すものであるといえる。

## C-2. ビタミンDの習慣的摂取量及び血中 25 (OH) D 濃度の関連

### C-2-1. 諸外国の食事摂取基準における策定内容

ビタミンDの習慣的摂取量及び血中 25 (OH) D 濃度の関連については、アメリカ・

カナダ、イギリス、ドイツ等各国の食事摂取基準で報告されているが、今回 3.2.1 節にて取

り上げるのは、IOMとEFSAによる策定内容に留める。その理由として、第一に、IOMの基準値は、食事摂取基準(2015年版)の基準値を策定する上で参考となった資料の一つであるためである。また、第二に、EFSAによる報告書は、各国により報告された資料の中で最新、かつ、ビタミンDの習慣的摂取量及び血中 25 (OH) D 濃度の関連についてメタ回帰分析を実施した結果を報告しているためである。

#### C-2-1-1. IOM(2)

IOMを含め諸外国の食事摂取基準では、ビタミンDサプリメント及びビタミンD強化食品を用いた介入研究に基づいて検討されたビタミンD摂取量と血中 25 (OH) D 濃度との関係は、日照関与の割合が算定不可能であることから、日光の影響がほぼない条件下での研究に絞ったメタアナリシスによって策定されている(2)。また、日照曝露以外にも、ベースライン時の血中 25 (OH) D 濃度やサプリメントの用量、介入期間、血中 25 (OH) D 濃度の分析法など、種々の要因により影響されることが報告されている(6)。

IOMが2011年に実施したメタ回帰では、研究の選択基準は、ヨーロッパまたは南極大陸の北緯 49.5 度以上の地域で冬季に実施された研究とされ、解析は小児・成人・高齢者別に実施された。その際、ビタミンD摂取量と血中 25 (OH) D 濃度との関連が非線形、すなわち 25 µg/日以下で急勾配、25 µg/日以上で平坦になることが考慮され、対数変換したビタミンD摂取量が解析に用いられた。その結果、ベースライン時の血中 25 (OH) D 濃度と年齢は、ビタミンD摂取量に対する血中 25 (OH) D 濃度の用量反応性に影響を与えておらず、全年齢で平均 59 nmol/L、63 nmol/L を達成するために必要な一日の摂取量は、それぞれ 10 µg/日、15 µg/日の摂取であると予測されると報告されている。

しかし、上記のメタ回帰分析の結果では、10

μg/日、15 μg/日のビタミン D の経口摂取が、それぞれ 59 nmol/L、63 nmol/L の血中 25 (OH) D 濃度に相当すると報告されているにも関わらず、アメリカ・カナダの DRI では 10 μg/日、15 μg/日のビタミン D の経口摂取により達成される血中 25 (OH) D 濃度は、それぞれ 40 nmol/L、50 nmol/L であると示されている。これは、メタ回帰分析の結果より低い値となっている。このように策定した根拠として、IOM は、用量反応性を考慮したメタ回帰分析における不確実性により、血中 25 (OH) D 濃度が過大評価されている可能性があるため、と述べている。IOM は、不確実性の具体例として、まず、研究内の血中 25 (OH) D 濃度測定値の分散が非常に大きいことを挙げ、特に高齢者を対象にした研究で顕著であると報告している。また、ビタミン D 摂取量と血中 25 (OH) D 濃度との関連において年齢による効果の違いは有意ではなかったといえども、血中 25 (OH) D 濃度の予測区間の下限が、10 μg では、年齢区分によって 36~46 nmol/L の値をとり、15 μg では、38~49 nmol/L の値をとるなど幅があったことを第二の根拠として提示している。さらに、メタ回帰分析に含めた研究間で、血中 25 (OH) D 濃度の測定方法に違いがあったこと等も理由として挙げられている。これらの不確実性に対処するために、メタ回帰分析の推定値より低い血中 25 (OH) D 濃度が、基準値として策定されている。

#### C-2-1-2. EFSA (6)

EFSA の実施したメタ回帰における研究の選択基準は、IOM と類似しており、日照曝露によるビタミン D 合成が最小となる 10 月~4 月に、北緯 40 度以上で、6 週間以上介入が実施された研究とされている。その結果、最終的に、8 研究の前向きコホート研究を含む 65 研究が選択された。EFSA で用いられた解析モデルは、IOM と同様に用量反応性を考慮した非線形のメタ回帰モデルであったが、モデルで考慮された調整変数はより多く、ベースラインの血中 25

(OH) D 濃度、緯度、研究開始年、血中 25 (OH) D 濃度の分析法の種類が含まれていた。解析の結果、15 μg/日の摂取で、血中 25 (OH) D 濃度予測値の 95%信頼区間の下限が 49 nmol/L であると示され、IOM と同様に、集団の 97.5%が 50 nmol/L を満たす摂取量は 15 μg と報告されている。EFSA では、調整変数を投入していないモデルによる解析結果も報告しており、15 μg/日の摂取で、血中 25 (OH) D 濃度予測値の 95%信頼区間の下限は 34 nmol/L であったと示している。この数値は、以前の研究で、健康に関する有害事象が起こる濃度だと報告されてきた濃度より高い値を示していた。

#### C-2-2. レビューにより抽出された論文の概要

ビタミン D の習慣的摂取量及び血中 25 (OH) D 濃度の関連について抽出された論文は、4 報のみであった。4 報ともビタミン D の習慣的摂取量及び血中 25 (OH) D 濃度の関連について検討したメタアナリシス及びシステマティックレビューであったが、その目的は研究間で異なっており、ビタミン D サプリメントまたは活性型ビタミン D 製剤の摂取と血中 25 (OH) D 濃度との関連を検討するという目的以外 (41,42)にも、個票データのメタアナリシスを用いた場合のビタミン D 摂取と血中 25(OH)D 濃度との関連についての検討 (43)や、血中 25 (OH) D 濃度の分析法の違いが研究間の血中 25 (OH) D 濃度の違いに与える影響について検討することを目的とした研究 (1)も見受けられた。しかし、今回のレビューにより抽出された論文のうち、現行の日本人の食事摂取基準におけるビタミン D 摂取の目安量 5.5 μg/日を変更しうる新たな研究結果は認められなかった。

#### C-2-2-1. ビタミン D サプリメントまたは活性型ビタミン D 製剤の摂取と血中 25 (OH) D 濃度との関連

ビタミン D サプリメントまたは活性型ビタミン

D 製剤の摂取と血中 25 (OH) D 濃度との関連を検討することを目的とした研究は、4 報中 2 報(41,42)存在した。そのうち 1 報は、1971 年 1 月から 2014 年 10 月に出版された論文についてメタアナリシス(41)を実施しており、解析対象となった 55 の研究のうち、ビタミン D サプリメントを使用した研究が 42 報、活性型ビタミン D 製剤を使用した研究が 13 報であった。また、対象となった研究地域は、ヨーロッパ、北アメリカが多く、18 歳以下を対象とした研究は 8 報のみで、ベースライン時の血中 25(OH)D 濃度は、25-50 nmol/L の範囲であった研究が半数を占めた。介入期間の平均値は、ビタミン D サプリメントによる介入の場合 306 日、活性型ビタミン D 製剤の場合 336 日であり、一日のビタミン D 用量(平均値(範囲))は、ビタミン D サプリメントで 45(5-178.6)  $\mu$ g、活性型ビタミン D 製剤で 0.6(0.25-1.0)  $\mu$ g であった。またカルシウムサプリメントを併用し、かつその用量を記載した研究では、カルシウムの一日用量(平均値(範囲))は、821(250-2000)mg、820(500-1000)mg と、ビタミン D サプリメントと活性型ビタミン D 製剤を用いた場合で特に差は認められなかった。メタアナリシスの結果、ビタミン D 摂取の増加によって、血中 25 (OH) D 濃度は平均 12.2 pmol/L(95%CI:7.8-16.5)増加すると示された。また、ビタミン D サプリメント単独を使用した場合と比較して、カルシウムサプリメントも投与した場合には、血中 25 (OH) D 濃度の増加が抑制される傾向にあると報告されている。

また、もう 1 報は、中東の乳児・小児・妊婦を対象とした 2016 年 11 月までに出版された研究についてメタアナリシス(42)を実施した研究である。日照曝露量が、我が国と大幅に異なるため、結果の数値を参考にすることはできないが、その内容について参考までに以下に記載する。メタアナリシスの解析対象となった研究は、小児では 4 報、妊婦では 10 報であった。メタアナリシスには含まれていないが、乳児を対象とした研究も 1 報報告されており、乳児のベ

ースライン時の血中 25(OH)D 濃度は、204.6-221.9 nmol/L と高い値を示していた。これは前述したように、日照曝露量も影響していると考えられる。また、メタアナリシスの結果、小児において、1900 IU/日以下の中用量のビタミン D サプリメントの投与により、介入後、血中 25 (OH) D 濃度はベースライン時 15.2 から 78.3 nmol/L まで増加したと報告されている。一方、300 IU 以下の低用量の投与の場合、プラセボと変わらない効果を示したとの記述もある。また、妊婦では、1800IU/日以下の投与で、ベースライン時 19.8 nmol/L から 66.1 nmol/L、すなわち 100 IU/日につき 2.5 nmol/L の増加を示したと報告されている。

#### C-2-2-2. メタアナリシスの統計解析手法による結果の相違

従来、ビタミン D の習慣的摂取量及び血中 25 (OH) D 濃度の関連を分析する際に用いられてきた手法は、出版された論文で報告されたオッズ比などの要約指標を統合し、ビタミン D 摂取が血中 25 (OH) D 濃度に与える効果の推定を行うというものであったが、Cashman ら(43)は、データを要約することによる情報の損失や研究間の異質性に対処するため、個票レベルのデータを収集することにより、ビタミン D の習慣的摂取量及び血中 25 (OH) D 濃度の関連を検討した。その結果、25、30、50 nmol/L を集団の 97.5%が維持するためのビタミン D 摂取量は、それぞれ 10、13、26  $\mu$ g/日であると推定された。この値は、IOM や EFSA の提示した 15  $\mu$ g/日と比較すると高い値を示しており、メタアナリシスの手法によってビタミン D 摂取量の推奨量も異なると推測される。Cashman らが実施した個票レベルでのメタアナリシスに選択された 7 研究は、4.1 節で IOM や EFSA が実施したメタアナリシスに選択された研究であったものの、IOM や EFSA が検討した研究数と比較して、個票レベルでのデータを収集できた研究は少なく、選択した 7 研究の

うち 5 研究は Cashman ら自身が報告した研究であり、潜在的なバイアスが含まれている可能性も否定できず、更なる検討が望まれる。

#### C-2-2-3. 血中 25 (OH) D 濃度の分析法が血中 25 (OH) D 濃度の研究間差に与える影響

2010 年に血中 25 (OH) D 濃度の分析法を標準化する計画(VDSP)が発足したものの、IOM が発表したアメリカ・カナダの食事摂取基準(2011 年版)で検討に使用された研究は、血中 25 (OH) D 濃度の分析法について標準化されていなかった。これらの問題を受け、Sempos ら(1)によって、血中 25 (OH) D 濃度の分析法が血中 25 (OH) D 濃度の研究間差に与える影響が検討された。Sempos らは、IOM で使用された 10 研究について、全研究の血中 25 (OH) D 濃度平均値と各研究の血中 25 (OH) D 濃度平均値の差を評価することによるキャリブレーション分析を実施した結果、血中 25 (OH) D 濃度の分析法は、血中 25 (OH) D 濃度とビタミン D 摂取の関連に影響を与えうる可能性があるとして報告している。血中 25 (OH) D 濃度の分析法が血中 25(OH)D 濃度値に与える影響は 3.2.2 節に挙げた研究(43)でも報告されており、分析に RIA 法が使用されていた場合、その他の分析法よりも血中 25 (OH)D 濃度値が高くなると示されている。また、EFSA により実施された解析でも分析法を調整されたモデルが使用されており、今後日本人を含む諸外国の食事摂取基準でビタミン D 摂取と血中 25 (OH) D 濃度との関連を評価する際には、分析法について考慮することが望まれる。

#### C-2-3. 血中 25 (OH) D 濃度における現行の食事摂取基準における課題の総括

食事摂取基準 (2015 年版)では 3.2.1 節で述べた IOM による策定値が参考にされているが、IOM や EFSA など各国の策定値の推定方法には種々の不確実性が含まれており、解釈には注意が要する。実際、IOM や EFSA の報

告書内においても、策定値推定のために実施されたメタ回帰分析では、血中 25 (OH) D 濃度が過大評価されている可能性があり、その原因として、研究間の血中 25 (OH) D 濃度の測定方法の違いや、研究内の血中 25 (OH) D 濃度の分散の大きさについて言及している。今回のレビューにおいても、血中 25 (OH) D 濃度の測定方法の違いがビタミン D 摂取量と血中 25 (OH) D 濃度との関連に及ぼす影響について考察した研究や、個票レベルでのデータを使用したメタ回帰分析を検討した研究が、2015 年以降に新たに出版されていた。これらの研究は、同様のテーマを扱った論文がまだ少なく一般化可能性が疑問視されることから、食事摂取基準 (2015 年版)の基準値を変えうるものではないが、今後上記の問題に着目した研究は増えていくと推察され、長期にわたって検討が必要な問題であると考えられる。

#### C-3. 日照曝露と血中 25 (OH) D 濃度の関連

日照曝露の客観的指標による測定と、血中 25(OH)D 濃度の測定または推定の行なっているという 2 つの条件を満足する研究は 2013 年以降に 2 報確認することができた。このうち 1 報(10)は、「日本人の食事摂取基準(2015 年版)策定検討会」報告書にも引用されている報告で、国内 3 地点(札幌・つくば・那覇)においてビタミン D<sub>3</sub> を 5.5  $\mu$ g 産生するのに必要な日照曝露時間を求めたものである。同じ筆頭著者によるもう 1 報(44)は、この研究と同様のモデルにより紫外線照射エネルギーから皮膚でのビタミン D<sub>3</sub> の産生を見積もった報告であり、国内 5 地点における観測に基づいてビタミン D<sub>3</sub> を 10  $\mu$ g 産生するのに必要な時間を求めている。例えば UV 指数が 1 の場合、スキントイプ III の者がビタミン D<sub>3</sub> を 10  $\mu$ g 生成するには 53.9 分(皮膚を 1200cm<sup>2</sup> 露出した場合)、108 分(同 600cm<sup>2</sup>) がそれぞれ必要であると結論づけられている。2013 年と 2016 年の結果を比較すると、例えば、皮膚を 600cm<sup>2</sup> 露出した場合、

冬季の日中におけるつくばにおいて  $10 \mu\text{g}$  のビタミン D<sub>3</sub> を生成するのに必要な時間がおおよそ 60 分前後であることは両者において共通しており、日照曝露時間に対するビタミン D の生成量に関する結果に大きな差異はみられなかった。

このように、国内の各地点におけるビタミン D の生成に必要な日照曝露時間を推定した研究はみられるが、日本あるいは同緯度の地域に居住する者の習慣的な日照曝露の実態については依然として明らかではない。日本人の皮膚におけるビタミン D の平均的な合成量を把握するためには、日照曝露の時間やその程度を明らかにする研究が求められているといえる。

#### D. 結論

本報告書では、①筋骨格アウトカム予防に適切な血中 25 (OH) D 濃度、②その濃度を維持できるビタミン D 摂取量の推定値、③紫外線曝露によるビタミン D 生成量の 3 点について、レビューを実施した。その結果、①について、筋骨格アウトカムの予防のため「ほとんどの人の必要量を満たす血中 25 (OH) D 濃度」とされる  $50 \text{ nmol/L}$  を変更する必要性は示されなかった。また②について、その濃度を維持できるビタミン D 摂取量の推定法には、研究により種々の不確実性が含まれていること、ビタミン D 摂取量と 25 (OH)D 濃度の関連を扱った論文は少ないことが示された。また③について、日照曝露によるビタミン D 生成量推定値を変更すべきことを示す論文はなかった。これらから、食事摂取基準 (2020 年版) のビタミン D の基準値を、2015 年版の目安量から変更しうる科学的根拠は乏しいと考えられる。

#### E. 参考文献

- 1) Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, Binkley N, Jones J, Merkel JM, Carter GD. Developing vitamin D dietary guidelines

and the lack of 25-hydroxyvitamin D assay standardization: The ever-present past. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016 Nov;164:115-119.

- 2) The Institute of Medicine (IOM). Dietary reference intakes. 2011. [https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic\\_uploads/DRIEssentialGuideNutReq.pdf](https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads/DRIEssentialGuideNutReq.pdf) (2018 年 3 月 16 日アクセス可能)
- 3) Nordic Council of Ministers (NORDEN). Nordic Nutrition Recommendations. 2012. <https://www.norden.org/en/theme/former-themes/themes-2016/nordic-nutrition-recommendation/nordic-nutrition-recommendations-2012> (2018 年 3 月 16 日アクセス可能)
- 4) The German Nutrition Society. German Society for Nutrition, Austrian Society for Nutrition, Swiss Society for Nutrition. 2015. Reference levels for nutrient intake. 2nd edition, 1st edition. DGE, Bonn, Germany
- 5) The Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Scientific Advisory Committee on Nutrition Report on Vitamin D and Health. 2015. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/537616/SACN\\_Vitamin\\_D\\_and\\_Health\\_report.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/537616/SACN_Vitamin_D_and_Health_report.pdf) (2018 年 3 月 16 日アクセス可能)
- 6) The European Food Safety Authority (EFSA). Scientific opinion on Dietary Reference Values for vitamin D. *EFSA J.* 2016. <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/160321.pdf> (2018 年 3 月 16 日アクセス可能)
- 7) German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab*

- 2012;60(4):241-246.
- 8) Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Jul;96(7):1911-1930.
  - 9) Aloia JF. Clinical Review: The 2011 report on dietary reference intake for vitamin D: where do we go from here? *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Oct;96(10):2987-2996.
  - 10) Miyauchi M, Hirai C, Nakajima H. The solar exposure time required for vitamin D3 synthesis in the human body estimated by numerical simulation and observation in Japan. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2013;59(4):257-263.
  - 11) Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, Johnson MG, Lemon CC, Vo TN, et al. Treatment of Vitamin D Insufficiency in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2015 Oct;175(10):1612-1621.
  - 12) Olmos JM, Hernandez JL, Garcia-Velasco P, Martinez J, Llorca J, Gonzalez-Macias J. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. *Osteoporos Int* 2016 Jan;27(1):105-113.
  - 13) Wu F, Wills K, Laslett LL, Oldenburg B, Seibel MJ, Jones G, et al. Cut-points for associations between vitamin D status and multiple musculoskeletal outcomes in middle-aged women. *Osteoporos Int* 2017 Feb;28(2):505-515.
  - 14) Zhang Q, Shi L, Peng N, Xu S, Zhang M, Zhang S, et al. Serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and its association with bone mineral density and serum parathyroid hormone levels during winter in urban males from Guiyang, Southwest China. *Br J Nutr* 2016 Mar 28;115(6):960-966.
  - 15) Michaelsson K, Wolk A, Byberg L, Mitchell A, Mallmin H, Melhus H. The seasonal importance of serum 25-hydroxyvitamin D for bone mineral density in older women. *J Intern Med* 2017 Feb;281(2):167-178.
  - 16) Cauley JA, Greendale GA, Ruppert K, Lian Y, Randolph JF, Jr, Lo JC, et al. Serum 25 hydroxyvitamin D, bone mineral density and fracture risk across the menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 May;100(5):2046-2054.
  - 17) Martin EN, Haney EM, Shannon J, Cauley JA, Ensrud KE, Keaveny TM, et al. Femoral volumetric bone density, geometry, and strength in relation to 25-hydroxy vitamin D in older men. *J Bone Miner Res* 2015 Mar;30(3):562-569.
  - 18) Nimitphong H, Sritara C, Chailurkit LO, Chanprasertyothin S, Ratanachaiwong W, Sritara P, et al. Relationship of vitamin D status and bone mass according to vitamin D-binding protein genotypes. *Nutr J* 2015 Mar 24;14:29-015-0016-1.
  - 19) van Ballegooijen AJ, Robinson-Cohen C, Katz R, Criqui M, Budoff M, Li D, et al. Vitamin D metabolites and bone mineral density: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Bone* 2015 Sep;78:186-193.
  - 20) Wu F, Laslett LL, Zhang Q. Threshold Effects of Vitamin D Status on Bone Health in Chinese Adolescents With Low Calcium Intake. *J Clin Endocrinol Metab*

- 2015 Dec;100(12):4481-4489.
- 21) Zhu K, Oddy WH, Holt P, Ping-Delfos WCS, Mountain J, Lye S, et al. Tracking of vitamin D status from childhood to early adulthood and its association with peak bone mass. *Am J Clin Nutr* 2017 Jul;106(1):276-283.
  - 22) Videhult FK, Ohlund I, Hernell O, West CE. Body mass but not vitamin D status is associated with bone mineral content and density in young school children in northern Sweden. *Food Nutr Res* 2016 Mar 3;60:30045.
  - 23) Reid IR, Horne AM, Mihov B, Gamble GD, Al-Abuwsfi F, Singh M, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D on bone density in community-dwelling older adults substudy of a randomized controlled trial. *J Intern Med* 2017 Nov;282(5):452-460.
  - 24) Rahme M, Sharara SL, Baddoura R, Habib RH, Halaby G, Arabi A, et al. Impact of Calcium and Two Doses of Vitamin D on Bone Metabolism in the Elderly: A Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res* 2017 Jul;32(7):1486-1495.
  - 25) Pop LC, Sukumar D, Schneider SH, Schlüssel Y, Stahl T, Gordon C, et al. Three doses of vitamin D, bone mineral density, and geometry in older women during modest weight control in a 1-year randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2017 Jan;28(1):377-388.
  - 26) Ghazal N, Al-Shaar L, Maalouf J, Nabulsi M, Arabi A, Choucair M, et al. Persistent Effect of Vitamin D Supplementation on Musculoskeletal Parameters in Adolescents One Year After Trial Completion. *J Bone Miner Res* 2016 Jul;31(7):1473-1480.
  - 27) Sahoo SK, Katam KK, Das V, Agarwal A, Bhatia V. Maternal vitamin D supplementation in pregnancy and offspring outcomes: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Metab* 2017 Jul;35(4):464-471.
  - 28) Deng WM, Wei QS, Tan X, Shao Y, Chen XH, Sun WS. Relation of serum 25 hydroxyvitamin D levels to bone mineral density in southern Chinese postmenopausal women: A preliminary study. *Indian J Med Res* 2015 Oct;142(4):430-437.
  - 29) Wei QS, Chen ZQ, Tan X, Su HR, Chen XX, He W, et al. Relation of Age, Sex and Bone Mineral Density to Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels in Chinese Women and Men. *Orthop Surg* 2015 Nov;7(4):343-349.
  - 30) Kamineni V, Latha AP, Ramathulasi K. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and bone mineral density in normal postmenopausal women. *J Midlife Health* 2016 Oct-Dec;7(4):163-168.
  - 31) Kharroubi A, Saba E, Smoom R, Bader K, Darwish H. Serum 25-hydroxyvitamin D and bone turnover markers in Palestinian postmenopausal osteoporosis and normal women. *Arch Osteoporos* 2017 Dec;12(1):13-017-0306-7. Epub 2017 Jan 26.
  - 32) Chon SJ, Koh YK, Heo JY, Lee J, Kim MK, Yun BH, et al. Effects of vitamin D deficiency and daily calcium intake on bone mineral density and osteoporosis in Korean postmenopausal woman. *Obstet Gynecol Sci* 2017 Jan;60(1):53-62.
  - 33) Moreira ML, Neto LV, Madeira M, Lopes

- RF, Farias MLF. Vitamin D Deficiency and Its Influence on Bone Metabolism and Density in a Brazilian Population of Healthy Men. *J Clin Densitom* 2018 Jan - Mar;21(1):91-97.
- 34) Shah S, Chiang C, Sikaris K, Lu Z, Bui M, Zebaze R, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Insufficiency in Search of a Bone Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2017 Jul 1;102(7):2321-2328.
- 35) Van Schoor NM, Heymans MW, Lips P. Vitamin D status in relation to physical performance, falls and fractures in the Longitudinal Aging Study Amsterdam: A reanalysis of previous findings using standardized serum 25-hydroxyvitamin D values. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018 Mar;177:255-260.
- 36) Tamaki J, Iki M, Sato Y, Kajita E, Nishino H, Akiba T, et al. Total 25-hydroxyvitamin D levels predict fracture risk: results from the 15-year follow-up of the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int* 2017 Jun;28(6):1903-1913.
- 37) Sohl E, de Jongh RT, Heymans MW, van Schoor NM, Lips P. Thresholds for Serum 25(OH)D Concentrations With Respect to Different Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Jun;100(6):2480-2488.
- 38) Thompson RM, Dean DM, Goldberg S, Kwasny MJ, Langman CB, Janicki JA. Vitamin D Insufficiency and Fracture Risk in Urban Children. *J Pediatr Orthop* 2017 Sep;37(6):368-373.
- 39) Lv QB, Gao X, Liu X, Shao ZX, Xu QH, Tang L, et al. The serum 25-hydroxyvitamin D levels and hip fracture risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget* 2017 Jun 13;8(24):39849-39858.
- 40) Khaw KT, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Camargo CA, Jr, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 Jun;5(6):438-447.
- 41) Zittermann A, Ernst JB, Birschmann I, Dittrich M. Effect of Vitamin D or Activated Vitamin D on Circulating 1,25-Dihydroxyvitamin D Concentrations: A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Chem* 2015 Dec;61(12):1484-1494.
- 42) Chakhtoura M, El Ghandour S, Shawwa K, Akl EA, Arabi A, Mahfoud Z, et al. Vitamin D replacement in children, adolescents and pregnant women in the Middle East and North Africa: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism* 2017 May;70:160-176.
- 43) Cashman KD, Ritz C, Kiely M, Odin C. Improved Dietary Guidelines for Vitamin D: Application of Individual Participant Data (IPD)-Level Meta-Regression Analyses. *Nutrients* 2017 May 8;9(5):10.3390/nu9050469.
- 44) Miyauchi M, Nakajima H. Determining an Effective UV Radiation Exposure Time for Vitamin D Synthesis in the Skin Without Risk to Health: Simplified Estimations from UV Observations. *Photochem Photobiol* 2016 Nov;92(6):863-869.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 2011～2017 年に発表された諸外国のビタミン D 摂取量の基準値の特徴

Name of agency: Specified DRV	25 (OH) D concentration criterion applied by establishing agency	Recommendations (µg/day) (target age)	Approach for "total VD intake"-25(OH)D status" relationship	Note
		Method	Criteria for literature selection in meta-regression or literature review	Number of Included study
The Institute of Medicine (IOM) (2011) <sup>(2)</sup>	50 nmol/L (for RDA)	AI:10 (for 0-1y), EAR:10 (for >1y), RDA:15 (for >1y)	meta-regression (2011)	Children: 4 Ala-houhala et al. 1988, Schou et al., 2003, Vijakainen et al., 2006, Rajakumar et al., 2008.  Young and middle-aged adults: 8 Cashman et al., 2009, Smith et al., 2009, Vijakainen et al., 2009, Biancuzzo et al., 2010, Harris and Dawson-Hughes, 2002, Harris and Dawson-Hughes, 2002, Li-Ng et al., 2009, Nelson et al., 2009  Older adults: 7 Cashman et al., 2009, Honkanen et al., 1990, Larsen et al., 2004, Van Der Klis et al., 1996, Vijakainen et al., 2006, Dawson Hughes et al., 1991, Harris and Dawson-Hughes, 2002
Nordic Council of Ministers (NORDEN) (2012) <sup>(3)</sup>	50 nmol/L	RI:10 (for 2 to 74y), RI: 20 (for ≥75y) -For people with little or no sun exposure, 20 µg/day is recommended.	The relationship between VD supplementation intake and serum 25(OH)D concentrations (log-transformed) was analyzed using fitted line plot (Minitab® 15.1.0.)	Other reference: Lamberg-Allardt et al. (2013) PMID: 24106457
German, Austrian, and Swiss Society for Nutrition. (D-A-CH) (2015) <sup>(4)</sup>	50 nmol/L	AI: 10 (for 0 to <12 months), AI: 20 (for ≥19y) -AI in case of lack of endogenous synthesis.	IOM report and one observational study (Cashman et al., 2008)	IOM report and one observational study (Cashman et al., 2008)
The Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) (2016) <sup>(5)</sup>	25 nmol/L	RNI:8.5 (for ≤6 months), RNI:7.0 (for 7 months to 3y), RNI:10 (for ≥4y)  - The mean VD intake required to achieve a serum 25(OH)D concentration ≥ 25 nmol/L in 97.5% of the population.	data from individual RCTs	3 Adults (20-40y), Cashman et al., 2008. Adults (≥64y), Cashman et al., 2009. Adolescent girls (11 y), Cashman et al., 2011b.
European Food Safety Authority (EFSA) (2016) <sup>(6)</sup>	50 nmol/L	AI:15 (for ≥1y) -At this intake, most of the adults will achieve the target serum 25(OH)D concentration (50 nmol/L).	meta-regression (2016)	35 trials, 83 arms  - Oral exposure to VD2 or VD3 at least twice/week. - Latitude >40°N, from October to April (or below 40°S from April through October) - lasted for at least six/weeks

AI: adequate intake, DRV: Dietary recommended value, EAR: Estimated average requirement, RCT: randomised controlled trial, RDA: Recommended dietary allowance, RI: Recommended Intakes, RNI: Reference Nutrient Intakes, VD: vitamin D, 25 (OH) D: 25-hydroxyvitamin D. The RNI represents the amount of a nutrient that is enough, or more than enough, to meet the needs of 97.5% of the population.

表 2.1 骨の健康と血中 25(OH)D 濃度の関連についての検索条件

アウトカム (対象集団)	検索日	検索式
1. くる病(小児)	2017/12/05	(girl OR girls OR boy OR boys OR child OR children OR childhood OR "child hood" OR toddler OR toddlers OR infant OR infants OR newborns OR neonatal OR adolescent OR adolescents OR adolescence OR teen OR teens OR teenager OR teenagers OR "teen ager" OR "teen agers" OR youth OR youths OR baby OR babies OR student OR pupil OR students OR pupils OR "preschool children" OR "one year old" OR "two year old child" OR "three year old child" OR "four year old " OR "five year old " OR "six year old " OR "seven year old " OR "eight years old " OR "nine years old " OR "ten year old " OR "eleven years old " OR "twelve years old " OR "thirteen years old" OR "fourteen years old " OR " fifteen years old" OR "sixteen-year-old" OR "Seventeen" OR " 1 year old" OR "2 years old" OR " 3 years old" OR "4 years old" OR "5 years old" OR "6 years old" OR "7 years old" OR "8 years old" OR "9 years old" OR "10 years old" OR "11 years old" OR "12 years old" OR "13 years old" OR "14 years old" OR "15 years old" OR "16 years old" OR "17 years old") AND ("vitamin D" OR "vitamin-D" OR "vitamin D3" OR "25-hydroxyvitamin D " OR "25-hydroxy-vitamin D" OR "25-hydroxy-vitamin-D" OR "Hypovitaminosis D" OR "Vitamin D-deficiency") AND (rickets OR craniotabes) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "2017/12/05"[PDAT])
2. カルシウム吸収率低下(小児・成人)	2017/10/08	(subjects OR participants OR persons OR adults OR human OR elderly OR children OR newborns OR neonatal OR infants OR adolescents OR men OR women OR male OR female OR girls OR boys) AND ("vitamin D" OR "vitamin-D" OR "vitamin D3" OR "25-hydroxyvitamin D " OR "25-hydroxy-vitamin D" OR "25-hydroxy-vitamin-D" OR "Hypovitaminosis D" OR "Vitamin D-deficiency") AND ("intestinal calcium absorption" or "intestinal Ca absorption" or "fractional calcium absorption" or "fractional Ca absorption") AND (2017[dp] OR 2016[dp] OR 2015[dp] OR 2014[dp] OR 2013[dp] OR 2012[dp] OR 2011[dp] OR 2010[dp])
3. 骨密度低下・骨軟化症・骨粗鬆症(小児・若年者)	2017/11/15	(subjects OR participants OR persons OR adults OR human OR elderly OR men OR women OR male OR female OR child OR children OR childhood OR "child hood" OR toddler OR toddlers OR infant OR infants OR adolescent OR adolescents OR adolescence OR teen OR teens OR teenager OR teenagers OR "teen ager" OR "teen agers" OR youth OR youths OR student OR students OR pupil OR pupils OR boys OR girls OR neonatal OR neonate OR neonates OR baby OR babies) AND ("vitamin D" OR "vitamin-D" OR "vitamin D3" OR "25-hydroxyvitamin D " OR "25-hydroxy-vitamin D" OR "25-hydroxy-vitamin-D" OR "Hypovitaminosis D" OR "Vitamin D-deficiency") AND (("bone mineral density" OR "bone mineral densities" OR "bone mineral content" OR "bone mineral contents" OR "bone mass" OR "bone density" OR "bone densities" OR "bone mineralization") OR (osteomalacia OR osteopenia OR osteoporosis OR "bone loss")) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "2017/11/15"[PDAT])
4. 骨折(小児・成人)	2017/09/29	(subjects OR participants OR persons OR adults OR human OR elderly OR men OR women OR male OR female) AND ("vitamin D" OR "vitamin-D" OR "vitamin D3" OR "25-hydroxyvitamin D " OR "25-hydroxy-vitamin D" OR "25-hydroxy-vitamin-D" OR "Hypovitaminosis D" OR "Vitamin D-deficiency") AND (fracture[tiab] OR fractures[tiab]) AND (2017[dp] OR 2016[dp] OR 2015[dp] OR 2014[dp] OR 2013[dp])

表 2.2 ビタミン D の習慣的摂取量と血中 25 (OH) D 濃度の関連についての検索条件

検索日	検索式
2017/11/15	("meta analysis" or "meta-regression") ("vitamin D" OR "vitamin-D" OR "vitamin D3" OR "25-hydroxyvitamin D " OR "25-hydroxy-vitamin D" OR "25-hydroxy-vitamin-D" OR "Hypovitaminosis D" OR "Vitamin D-deficiency") (concentration OR level OR concentrations OR levels OR circulating OR blood OR serum or plasma) ("2015/03/01"[PDAT] : "2017/11/15"[PDAT])

表 2.3 日照曝露と血中 25 (OH) D 濃度の関連についての検索条件

検索日	検索式
2018/03/11	(subjects OR participants OR persons OR adults OR human OR elderly OR children OR newborns OR neonatal OR infants OR adolescents OR men OR women OR male OR female OR girls OR boys) AND ("vitamin D" OR "vitamin-D" OR "vitamin D3" OR "25-hydroxyvitamin D " OR "25-hydroxy-vitamin D" OR "25-hydroxy-vitamin-D" OR "Hypovitaminosis D" OR "Vitamin D-deficiency") AND ("ultraviolet radiation" OR "UV-radiation" OR "ultraviolet ray" OR "ultraviolet rays" OR "solar radiation" OR sunlight OR sunshine OR "solar exposure" OR "sun exposure") AND (2017[dp] OR 2016[dp] OR 2015[dp] OR 2014[dp] OR 2013[dp])

表 3.1 カルシウム吸収率低下(小児・成人)

PubMed ID	著者 論文の発 表年	研究の発 実施年	研究の場 所	研究子 サイ	対象者の年 齢(最小値- 最大値)・性 別	研究参 加人数	解析対象 人数	研究対象 者の除外 基準	介入期間	介入内容 ビタミンD 摂取量	血中25 (OH)D濃 測定方法	介入前後の 血中25 (OH)D濃 度	カルシウム 吸収の指 標・測定方 法	介入前後の カルシウム 吸収	結果	◎、○、△、 x
26237520	Karen E. Hansen 2015	May 2010 to August 2014	Madison, Wisconsi n	RCT	61 ± 6, 女性	230	230 (プラセボ群 76、低容量 ビタミンD群 75、高容量 ビタミンD群 79)	75歳以上、 興味がない、 ビタミン D摂取 400IU/d以 上、閉経後 5年未満、 糖尿病患 者、骨粗鬆 症患者、腎 結石患者、 25OHD高、 25OHD低、 投薬禁止、 血液検査、 カルシウム 過剰摂取、 T-scores ≤- 2.5	1年 間	低容量ビ タミンD 群: 800IU/d 高容量ビ タミンD 群: 5000IU/d	HPLC method	介入前: ベースライ ンで52.5 ± 7.5 nmol/L 介入試験開 始後30~ 365日の平 均:プラセボ 群 47.5 ± 12.5 nmol/L、低 容量ビタミ ンD群 70 ± 12.5 nmol/L、高 容量ビタミ ンD群 140 ± 30 nmol/L	TFCA (the fraction of ingested calcium absorbed in the intestine), dual stable calcium isotope method	カルシウム 吸収率の ベースライ ンを統制し て比較する と、高容量 ビタミンD群 は1%の増 加が見られ た。しかし低 容量群では 2%減少し (p=0.005; 高容量群と 比較)、プラ セボ群も 1.3%減少し た(p=0.03; 同)。	◎、○、△、 x	

表 3.2 血中 25 (OH) D 濃度と骨密度低下・骨軟化症・骨粗鬆症の関心の観察研究

PubMed ID	著者/論文 発表年	実施国 コホート	対象年齢 研究参加 人数	対象年齢 研究参加 人数	研究対象者とする基準	25 (OH) D測定 法/測定方法	25 (OH) Dの カテゴリー	NA	骨密度の測定箇所: 測定方法	結果	備考	評価	
25418140	Martin et al. 2015	アメリカ	65歳以上の 男性 1,608名	5994名 (は ルートの 25 (OH) D 濃度を測定 した人数)	補助なしで歩ける。股関節 全置換術症がない。 カサス系)	LC-MS/MS なし。 統計的に調整。 なし。	四分位 28.5-47 nmol/L 51.75-59.75 nmol/L 64-71 nmol/L 74-100 nmol/L	NA	大腿骨の骨体積 (皮 質骨・骨髄骨・骨密度) 測定方法 骨粗鬆症の評価の 有無、その定義	骨密度の測定箇所: 考慮された交絡因子 有無、その定義	骨粗鬆症: なし	○	
25707402	Swanson et al. 2015	アメリカ	65歳以上の 男性 1,608名	5994名 (症 例群と対象 群を逐次集 めた人数)	補助なしで歩ける。股関節 全置換術症がない。 カサス系)	LC-MS/MS なし。 統計的に調整。 なし。	四分位 7.83-52.3 nmol/L 52.3-64.8 nmol/L 65.0-77.5 nmol/L 77.8-139.5 nmol/L	63.5 (19.5) nmol/L	腎部、腰椎、大腿骨 測定: DEXA	腎部、腰椎、大腿骨 測定: DEXA	骨粗鬆症: なし	△	
25719933	Cauley et al. 2015	アメリカ	42-52歳の 女性 1,998名	2413名 (1998年 閉経前が前 期閉経期 終結年: 2009- 2011)	骨密度がア ウトカム 骨折: 992名	骨密度測定できた。子宮お よび高副脚風の抽出術 がない。 ホルモン治療を行っていない 女性。スクリューニングの前3ヶ 月に最低1回の月経周期。	LC-MS/MS なし。 (OCMの推奨に 基づき決定)	>50 nmol/L <50 nmol/L	腰椎、大腿骨頸部、 腕部: DEXA	腰椎、大腿骨頸部、 腕部: DEXA	骨粗鬆症: なし	○	
25851697	Boyd et al. 2015	カナダ	男女、年齢 不明 (平 均55歳)、 BMI (1000 IU) を 含むマルチ サプリメント を摂取し ている	105名 (62% が女性)	骨密度測定できた。子宮お よび高副脚風の抽出術 がない。 ホルモン治療を行っていない 女性。スクリューニングの前3ヶ 月に最低1回の月経周期。	免疫測定法 なし	<75 nmol/L 75-175 nmol/L >175 nmol/L	平均値 (95%CI) 研 究参加時: 137 (114-161) nmol/L 骨密度測定時: 169 (152-185) nmol/L	腰椎、大腿骨頸部、 腕部: DEXA	腰椎、大腿骨頸部、 腕部: DEXA	骨粗鬆症: なし	△	
25890042	Nimiphon et al. 2015	タイ	男女、35-54 歳 (平均 (SD) は39.9 (6.6) 歳)	1734名 (女 性が28%)	骨密度測定できた。子宮お よび高副脚風の抽出術 がない。 ホルモン治療を行っていない 女性。スクリューニングの前3ヶ 月に最低1回の月経周期。	LC-MS/MS 骨密度測定時: 169 (152-185) nmol/L	骨粗鬆症: なし	骨粗鬆症: なし	骨粗鬆症: なし	骨粗鬆症: なし	骨粗鬆症: なし	骨粗鬆症: なし	○

(続) 表 3.2

PubMed ID	著者/論文 発表年 研究施設	実施国 コホート	対象者年齢 イン	対象者年齢 研究参加人数	解析対象者とする基準 数	解析対象人数	25 (OH) D 測定 法/ 採血季節の就 一の有無、統一 していない場合 の対処。	25 (OH) D の カットリ化法	血中25 (OH) D の代 表値 断りなければ平均 値 (標準偏差)	骨密度の測定箇所、 測定方法 骨粗鬆症の評価の 有無、その定義	考慮された交絡因子	結果	備考	評価
25976951	van Ballegoijen et al. 2015	アメリカ	45-84歳の 男女、女性 の90%が閉 経	6814名(大 元のコホ ート) 2202名 (骨密度の研 究に招待)	1773名(白 人714名、黒 人383名、中 国人249名、 ヒスパニック 系457名) 50%が女性	25 (OH) D、24 25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> LC-MS/MS なし。 季節変動を調 査した平均値を splinesを用い て検定。 PTH ≤ 200 pg/ml、副腎 皮質ステロイドを服用して いない。	25 (OH) D、24 50 to <75 nmol/L cubic smoothing splinesを用い て検定。	白人: 75.3 (25.0) アジア人: 67.0 (21.8) nmol/L 黒人: 50.3 (22.8) nmol/L ヒスパニック: 61.8 (29.8) nmol/L	腰椎の連続骨-CT 骨粗鬆症: なし	25 (OH) D 濃度の季節変動を調整した。 性別、年齢-cubic splines 性別、年齢、BMI、MESA study site、研 究施設 (visit 2/visit3)、喫煙、教育歴、 身体活動 (MET/分週)、エストロゲン使 用の有無、推定骨球体通過量 9cm <sup>3</sup> 、ヒスハニックで: 1.1 (-8.3, 6.2) g/cm <sup>3</sup> 。	血中25 (OH) D 濃度は白人で最も高く、黒人で 最も低い。骨密度は黒人で高い。25 (OH) D 濃 度と骨密度の正の関連は、白人と中国人でのみ 見られた。25 (OH) D 濃度 < 50 nmol/L 群と ≥ 75 nmol/L 群の骨密度差の平均値 (95% CI) は、 白人で -8.1 (-14.8, -1.4) g/cm <sup>3</sup> 、中国人で -10.2 (-20.4, 0.0) g/cm <sup>3</sup> 、黒人で 8.8 (-2.8, 20.5) g/cm <sup>3</sup> 、ヒスハニックで: 1.1 (-8.3, 6.2) g/cm <sup>3</sup> 。	結果は人種 により異な る。 Cubic splines (し ぎ い値は求め ていない)。 ◎ or		
26134682	Olmos et al. 2016	スペイン	44-93歳の 男女	2308名	1811名(男 性1154名、女 性657名) (白人)	骨の代謝に影響のある治 療歴、疾患の既往歴、骨の 代謝の病変 (骨粗鬆症を 含む)がない。Ca、VDサブ リメントを摂取していない。	四分位: <42.5 nmol/L 42.5-55 nmol/L 55-70 nmol/L >70 nmol/L	夏: 65.5 (20.8) 冬: 51 (19) nmol/L	腰椎、大腿骨頭、 骨部: DEXA 骨粗鬆症: なし	年齢、性別、BMI、教育レベル、運動、7 日間の活動量、骨密度が75 nmol/L以上で大 腸骨クレアチニン濃度、ビタミンD濃度を 測定した季節	年齢、性別、BMI、運動、7 日間の活動量、骨密度が75 nmol/L以上で大 腸骨クレアチニン濃度、ビタミンD濃度を 測定した季節	locally weighted regression smoothing plotsより、データのブ ロツからしき い値を検討 が示された。	◎	
26465394	Wu et al. 2015	中国 (北 京)	12-15歳の 男女、女性 (血中25 (OH) D 濃度 が低く、25 (OH) D、Ca 強化乳を用 いた介入を 受ける者) (介入研究の ベースライン データ)	232名	222名(男 性111名、女 性111名)	25 (OH) D 濃度が測れた。 研究実施前の1年間で、 Ca、VDサプリメントを摂取 していない、がん、肝臓、腎 臓、精神の疾患がない、Ca 吸収・骨代謝に影響を与え るような病変がない。	なし ロツ (locally weighted regression smoothing)に てしきい値を評 定した。	男性: 30.9 (8.8) 女性: 28.2 (8.3) nmol/L ※25 (OH) D 濃度が 低い者が対象の研 究。	全身、骨部、腰椎: DEXA 骨粗鬆症: なし	年齢、BMI、第二次性徴の状態、Ca吸 収量、身体活動量 採血が10日行った人たちは除外した感 度分析により、採血の季節が結果に影 響しないことを確認した。	血中25 (OH) D 濃度と各骨の骨密度の関連のし きい値は、女性では、全身骨密度で20 (95% CI, 17-34) nmol/L、腰椎骨密度で22 (95% CI, 14- 30) nmol/L、男児では全身の骨密度で39 (95% CI 24-55) nmol/Lであり、それ以外の測定 箇所の骨密度ではしきい値は明らかでない。	チーナのブ ロツからしき い値を検討 ◎		
26609035	Deng et al. 2015	中国	48-85歳の 閉経後女性 (平均値 (標 準偏差)) 63.8 (10.6) 歳	165名	119名	甲状腺機能障害、腎、肝疾 患、癌、リウマチではない。 過去3ヶ月間にCa、VDサ プリメントを摂取していな い。	25 to <50 nmol/L 50 to <75 nmol/L ≥75 nmol/L	65 (20.5) nmol/L	腰椎、大腿骨頭: DEXA 骨粗鬆症: なし	なし: 平均値の比較 年齢、BMI、リン、副甲状腺ホルモン、 P1NP、β-CTX; 多重回帰分析	腰椎骨密度Tスコアの平均値 (標準偏差) は、 25 (OH) D 濃度が < 50, 50-75 nmol/L の者で、 1.86 (1.16), -1.43 (1.29) であり、≥75 nmol/L 者 の1.04 (1.42) に対してそれぞれ有意に低い。 骨密度のTスコアでも見られた。多重回帰分析 の結果、25 (OH) D 濃度は骨密度の有意な予測 因子ではない。	カットオフ値 は、明らか に設定 ◎		
26791959	Wei et al. 2015	中国 (広 東省)	17-88歳の 男女	380名	310名(女 性188名、男 性122名、(17- 39歳121名、 40-59歳99 名、60歳以 上90名)	骨の健康に影響を与える 病変がない。 糖尿病、副甲状腺機能亢 進症、甲状腺機能亢進症、 肝臓病、腎臓病、心臓病、 その他の代謝性疾 患ではない。	電気化学発光 法 全員が5-8月に 採血。 ≥75 nmol/L 相関係数	男性: 63.38 (16.48) nmol/L 女性: 68.13 (19.85) nmol/L	腰椎、大腿骨頭: DEXA 骨粗鬆症: なし	年齢-相関係数	<25 nmol/L の割合は、全体の0.6%、年齢層に よって、血清25 (OH) D 濃度と骨密度の相関の 有無が異なる: 女性には60歳以上のみ、血清25 (OH) D 濃度は、腰椎と大腿骨頭部の骨密度と 正の相関 (r=0.325, r=0.323)。男性では17-39 歳でのみ、腰椎の骨密度と正の相関 (r=0.278)。	相関の評価 のみ △		

(続) 表 3.2

PubMed ID	著者・論文発表年	実施国	コホート	対象者年齢	研究参加人数	解析対象者とする基準	25(OH)D測定法	25(OH)Dのカテゴリ化法	血中25(OH)Dの測定方法	考慮された交絡因子	結果	備考	評価
26843386	Zhang et al. 2016	中国(貴陽市)	コホート	20歳以上の男性	700名(貴陽市に10年以上居住するものからランダムに選出)	血液が採取でき、骨密度が測定できた者。AST、ALT、γ-GTP、尿酸、全蛋白が11-2月クラアチニン、尿酸が正常値の上限の2倍未満。	放射免疫測定法	<25 nmol/L 25 to <50 nmol/L ≥50 to <75 nmol/L ≥75 nmol/L LOESSプロット	若年: 43.6 (23.7) nmol/L 中年: 58.9 (23.8) nmol/L 老年: 55.8 (21.2) nmol/L	腎臓、膵臓、大腿骨、腰椎、大腿骨頸部、頸部、頭部、DEXA、骨粗鬆症、WHO基準	全ての年齢層で、腎臓および膵臓の骨密度は、25(OH)D濃度が30-50 nmol/Lでプラトーに達していることを示された。		
26945233	Videhult et al. 2016	スウェーデン	コホート	8-9歳の男女	120名(女性68名)	NA	HPCL-MSなし。	なし	男性: 51.5 (12.5) nmol/L 女性: 51.6 (11.8) nmol/L	腰椎(骨密度、骨塩量)、DEXA、小児では、DEXA骨密度が成人後の最大骨密度をうまく予測しないので骨塩量も評価。	50%の子どもが血清ビタミンD濃度<50 nmol/Lで線形傾向があった。線形回帰分析より、血清25(OH)D濃度は、骨密度、骨塩量とは有意な関係になかった。		
27146169	Tommesen et al. 2012-2013	デンマーク	コホート	18-25歳の男女	688名(女性29名、男性688名)	VDサブグループを識別していない。	化学発光免疫測定法	充足(>80 nmol/L) 不足(<50 nmol/L) ※身体活動量(時間/週)7日間の骨密度の関連が主	骨粗鬆症: なし	骨粗鬆症: なし			
27517026	Khoshayari et al. 2016	イラン	コホート	20-70歳の男女	4450名(男性1900名)	骨の代謝に影響を与える薬を服用していない。肝臓、腎臓、骨の代謝の疾患、高コレステロール血症、喫煙不良、不妊、希発目録、糖尿病、悪性腫瘍ではない。	放射免疫測定法	なし	正常: 82.6 (59.5) nmol/L osteopenia: 89.9 (66.2) nmol/L 骨粗鬆症: 105.0 (86.5) nmol/L	腰椎、大腿骨頸部、骨粗鬆症、WHO基準	Pearsonの相関係数から、25(OH)D濃度と骨粗鬆症の相関があることが示された。		
27631092	Wu et al. 2017	オーストラリア	コホート	36-75.6歳の女性。介入試験の参加者で全員が骨粗鬆症について教育を受けている。	2000名(介入470名、対照530名)	骨密度を測定できなかった(介入が研究のため)、骨密度に影響する病気がない、子宮頸がん検診、妊娠していない、妊娠していない。	LC-MS/MS	なし	63.1 (22.8) nmol/L	腰椎、大腿骨頸部、DEXA	骨粗鬆症: なし	骨粗鬆症: なし	

(続) 表 3.2

PubMed ID	著者(論文発表年)研究実施年	国	コホート	対象者年齢(歳)※前向き研究は、ベースライン年齢、性別	研究参加人数	解析対象人数	解析対象者とする基準	25(OH)D測定法	25(OH)Dの値(標準偏差)	血中25(OH)Dの代	骨密度の測定箇所、考慮された交絡因子	結果	備考	評価	
27665750	Michaels et al. 2016	スウェーデン	スウェーデン	55-86歳の閉経後女性、1914-1948年にママンゴコホート(ベースライン1948年にランダムに生まれた女性。	90303名(母集団)	5002名	なし(ただし推定赤球体通過量が少ない者、VDサプリメント摂取者、ビスホスホネート製剤使用者、血中Ca濃度が低い者、70歳未満の者を除外しても結果は変わらないことを確かめた。)	HPLC なし。	<30 nmol/L 30 to <40 nmol/L 40 to <50 nmol/L 50 to <60 nmol/L 60 to <80 nmol/L ≥ 80 nmol/L	平均値: 58 nmol/L	腕部、大腿骨頸部、腰椎、全身DEXA	季節ごとの血中25(OH)D濃度(冬(12-2月)、春(3-5月)、夏(6-8月)、秋(9-11月))と骨密度の関連を評価。夏の25(OH)D濃度は、有意に低い。大腿骨頸部、腰椎の骨密度と夏の25(OH)D濃度の増加は25(OH)D濃度が40 nmol/Lより低い範囲で顕著。冬の25(OH)D濃度は、骨密度と関連がなく、<30 nmol/Lと80 nmol/Lで骨密度に違いなし。夏の25(OH)D濃度は、骨粗鬆症と有意な負の関連にあり、この関連は25(OH)D濃度が<30 nmol/Lでのみ見られた。	採血の季節の影響を考慮することの適切さを評価している。	◎	
27821808	Fu et al. 2016	中国	中国	0-7歳の男児、女児	50000名(男児) 4532名(男児) 2380名(女児)	4532名(男児) 2380名(女児)	肝臓、腎臓、循環器の疾患でない。	ELISA なし。	low 25(OH)Dは<50 nmol/L、<75 nmol/Lと定義。	中央値: 62.9 nmol/L	腕部、超音波診断	血清25(OH)D濃度はBMDで正の関連( $\beta = 172.0, 95\%CI = 142.8-201.2$ )。血清25(OH)D<75 nmol/Lはlow BMDと正の関連( $OR = 1.424, 95\%CI = 1.145-1.769$ )。血清25(OH)D濃度が75 nmol/Lに達すると、low BMDの人の割合の減少度合いがそれぞれ以上変わらなくなる。	血清25(OH)D濃度はBMDで正の関連( $\beta = 172.0, 95\%CI = 142.8-201.2$ )。血清25(OH)D<75 nmol/Lはlow BMDと正の関連( $OR = 1.424, 95\%CI = 1.145-1.769$ )。血清25(OH)D濃度が75 nmol/Lに達すると、low BMDの人の割合の減少度合いがそれぞれ以上変わらなくなる。	カットオフ値は、あらかじめ設定。症例対症例研究。	△
27919752	Lietal. 2016	中国(上海)	中国(上海)	50歳以上の閉経後女性(健康調査コミュニティ50歳以上の女性全員を対象にリクルート)	967名	967名	癌、腫瘍、感染症、自己免疫性疾患、AIDSの既往歴がない。VDサプリメントを飲んでいない。	HPLC (活性化25(OH)D(ビタミンD)結合タンパク質に結合していないビタミンD)も測定。全員が9-12月に採血。	なし	中央値: 44.8 nmol/L	腕部、DEXA 骨粗鬆症: なし	総25(OH)Dと活性型25(OH)D濃度はどちらも骨密度と正の関連があったものの、交絡因子を調整すると、活性型25(OH)Dのみが有意に骨密度と関連していた。	ビタミンD結合タンパク質の遺伝子多型(rs7041とrs4588)も評価している。骨粗鬆症の骨密度との関連は不明。	△	
28096639	Kamminen et al. 2016	インド	インド	閉経後女性(年齢不明)	100名	100名	両腕の骨密度測定の出発点がない。肝、胆、甲状腺、腎臓、糖尿病、悪性腫瘍の既往歴がない。骨代謝に影響する薬剤、ビスホスホネート、Ca-VDのサプリメントを服用していない。ホルモン治療を行っていない。	化学発光法 なし。	欠乏(<50 nmol/L) 不足(20-30 ng/ml) 十分(>30 ng/ml)	なし	腕部、大腿骨頸部、DEXA 骨粗鬆症: Tスコア ≤ -2.5	腕部骨密度のTスコアは、欠乏群で-2.05 ± 0.25、不足群で-1.79 ± 0.13、腰椎骨密度のTスコアは、欠乏群で-1.92 ± 0.12、不足群で-1.79 ± 0.12。これらはいずれも統計的に有意な差ではなかった。	カットオフ値は、あらかじめ設定	△ (不明)	
28124221	Khanoubi et al. 2017	フランス	フランス	45歳以上の閉経後女性	382名	382名	骨の疾患や骨に影響を与える疾患の既往歴がない。骨密度を測定したことがない。VDやCaのサプリメントを摂取していない。	化学発光法 なし。	< 10 ng/ml (<25 nmol/L) 10 to < 20 ng/ml (25 to <50 nmol/L)	正常群: 35.3 (12.1) nmol/L 骨粗鬆症群: 34 (12.05) nmol/L	腕部、大腿骨頸部、腰椎、DEXA 骨粗鬆症: 測定3箇所 score ≤ -2.5	VDの欠乏も不足も、骨粗鬆症には関係していない。	カットオフ値は、あらかじめ設定	○	







(続) 表 3.3

著者 PubMed ID	論文発表年 研究実施年	実施国 研究名	研究デザイン	対象者の年齢 (最小値-最大値)・性別	研究参加人数	解析対象人数	研究対象者の除外 基準	介入期間	介入内容 ビタミンD摂取量	血中25(OH)Dの測定方法	介入前後の血中25(OH)D濃度	測定箇所・測定方法	結果	備考	評価
28276598	Rahme et al. 2017	アメリカ NA	二重盲検	65歳以上の男女 (BMI>25 kg/m <sup>2</sup> )	研究参加人数:257名 割り付け人数:222名	222名	血中ビタミンD濃度が25-70 nmol/L、糖尿病、肝臓心臓・腎臓の疾患、自己免疫性疾患でない、骨の健康に影響する薬を服用していない、Fracture Risk Assessment Tool Lebanon risk calculatorに基づき、10年以内の骨折リスクが10%を超えない。	1年間	コレカルシフェロール 高負荷群 (n=110): 3750 IU/day (93.8 µg/日)+Ca 1 g/日 低負荷群 (n=112): 600 IU/day (15 µg/日)+Ca 1 g/日 ※ICMLレポートが勧める600 IU/dayとそれを超える高負荷の効果を比較する。	25(OH)D: LC-MS	介入前の平均値 高負荷群: 52.3 (SD 20.5) nmol/L 低負荷群: 50.0 (SD 17.5) nmol/L 介入後の平均値 高負荷群: 90.0 (SD 24.3) nmol/L 低負荷群: 64.8 (SD 17.3) nmol/L	腰椎、臀部、大腿骨頭、全身:DEXA	高負荷・低負荷群のどちらでも、臀部と腰椎の骨密度は有意に増加していたが、大腿骨頭部では増加していなかった。全身の骨密度は高負荷群でのみ増加していた。しかし、骨密度の%変化量は、どの部位においても2群間に差がなかった。高負荷が骨密度を高める効果は、低負荷に対して顕著でない。		○
28692172	Reid et al. 2017	ニュージーランド The Vitamin D Assessment (VIDA) study	二重盲検・プラセボ群のコントロール 性	50-84歳 プラセボ群の65%、介入群の62%が男性	割り付け人数:462名	418名	ビタミンDサプリメントの摂取量が以下の基準を超えない(>600 IU/day (50-70歳)または>800 IU/day (71-84歳)) 高カルシウム血症、腎結石、サルコイドーシス、副甲状腺疾患、胃/十二指腸手術の既往歴がない。	2年間	介入群 (n=208): コレカルシフェロール 100,000 IU (2500 µg/月) プラセボ群 (n=210) ※介入群の摂取量は、80-100 nmol/Lを達成するのに必要な摂取量として設定された。	25(OH)D: LC-MS/MS	介入前の平均値 プラセボ群: 58 (SD 22) nmol/L 介入群: 66 (SD 23) nmol/L 介入後の平均値 プラセボ群: 60 (SD 23) nmol/L 介入群: 129 (SD 28) nmol/L	腰椎、大腿骨頭、全身:DEXA	腰椎の骨密度と全身の骨密度の減少割合は、2群間に差がなかった。しかし、臀部の骨密度の減少割合は介入群で~12%になっていた。また、ベースラインの25(OH)D濃度と治療効果には統計的に有意な相互作用があった。ベースラインの25(OH)D濃度が、(n=48)では、腰椎と大腿骨で~2%程度の群間差があったが、全身の骨密度には差がなかった。ベースラインの25(OH)D濃度>30 nmol/lの者では、群間差は~12%程度で、臀部においてのみ有意差があった。追加解析から、ベースライン25(OH)D濃度が<30 nmol/Lの人では、ビタミンDサプリメントの意味があるかもしれない。		○

CT: Computed Tomography (コンピュータ断層撮影法)、DEXA: dual-energy X-ray absorptiometry (二重エネルギーX線吸収測定法)、LC-MS/MS: Liquid Chromatography-Mass spectrometry (液体クロマトグラフィー/質量分析)、NA: not available、pQCT: Peripheral quantitative computed tomography (末梢定量コンピュータ断層撮影法)、SD: standard deviation

### 表 3.4 血中 25 (OH) D 濃度と骨折の関係の観察研究

PubMed ID	著者	論文発表年	研究の発表場所	研究の年	研究対象	研究デザイン	対象者の年齢 (平均年齢、標準偏差)	性別	研究参加人数	解析対象者の除外基準	血中25(OH)Dの測定方法	統計解析における血中25(OH)Dのカテゴリ化の方法	骨折の部位	骨折の評価方法	考慮された交絡因子	結果
28935550	Van Schoor NM	2017	Longitudinal Aging Study Amsterdam	1996年	オランダ	ベースライン年	65歳以上	女性	1311	血液サンプルのデータがない	standardized and certified LC-MS/MS method	<25nmol/L, 25-50nmol/L, 50-75nmol/L, >75nmol/L	頭、手、指、足、女性の体圧または交通量事故による骨折以外の骨折	最初の3年間は、カレンダーを用いた自己申告、その後の3年間はインタビューによる評価	年齢、性別、既往歴、都市化の程度、BMI、飲酒	6年後の骨折リスクが最大になる閾値は、30 nmol/Lであった。30 nmol/L以上の群と比較して、30 nmol/L以下の群は骨折のリスクが3.3倍になった。
28740525	Cianfero RL	2017	イタリア	2011-2015	イタリア	データベース研究(症例対照)	年齢: 82.9歳 91(65歳以上) 性別: 男性 20.8%		15研究 51239	血中ビタミンD濃度の測定が、腕部骨折が確認されてから2-3か月以内に起こったものを除外し、それ以外は除外	ICD-9-CM診断コード	股関節	ICD-9-CM診断コード	年齢、性別、地域、研究の種類(コホート、ケースコントロール)、追跡期間	対象者の20.9%のみしか血中ビタミンD濃度が50 nmol/Lを上回っていない。対象者の7.1%のみが75 nmol/Lを上回っていた。	
28418890	Lv OB	2017	ヨーロッパ、アメリカ、香港、ニュージーランド	2007 to 2016	メタアナリシス	メタアナリシス	42-96歳		399研究 51239	前向きコホートでない研究、骨折がアウトカムでない研究、ビタミンD濃度の記述がない研究	(研究ごとに異なる)が多いカテゴリ化を記載	股関節骨折	年齢、性別、地域、研究の種類(コホート、ケースコントロール)、追跡期間	15研究51239名の対象者のうち、3386名に股関節骨折が認められた。メタアナリシスの結果、血中ビタミンD濃度が最も高い群と比較して、低い群で股関節骨折リスクが高くなった。(95%Confidence Interval) of 1.58 (1.41, 1.77) 用量反応性を検討した結果、ビタミンD濃度が60 nmol/L以下で、股関節骨折リスクが高くなり、60 nmol/L以上でリスクが増加しなくなった。		
28243705	Tamaaki J	2017	日本	1999 and 2012	前向きコホート	前向きコホート	全女性 121名、年齢 64.1(8.2)		4550	死亡または転出、データ不足、追跡途中で脱落した原因により脱落した対象者	LC-MS/MS	<25, 25-50, 50-75 and 75 nmol/L	腕、肘、肩、股関節骨折、首	年齢、身長、体重、BMI	追跡期間15年以上で、2690の骨折が確認された。ビタミンD濃度カテゴリ別と骨折率を比較した結果、ビタミンD濃度が最も高い群(25-50 nmol/L)と比較して、低い群(0-25 nmol/L)で骨折リスクが低かった。Ilog rank test (p=0.016) 25-50 nmol/Lの群と75 nmol/Lの群で、骨折リスクが高くなった。(HR 4.93 with p = 0.009, HR 3.00 with p = 0.034) <50 nmol/Lの群で、250 nmol/Lの群と比較して、骨折リスクが高くなった(HR 1.72 with p = 0.010), non-vertebral fractures (HR 2.45 with p < 0.001)。	
27818881	Guerra MT	2016	症例対照研究	2013-2015	症例対照研究	症例対照研究	対照群 110名、症例群 231名、年齢 60歳以上		341	外傷性骨折、術前患者、年齢が60歳未満	50 nmol/L未満が欠乏、51-74 nmol/Lが不適切、75-121 nmol/Lが不適切	大腿骨頭部骨折	性別、年齢、民族	対照群と比較して、症例群のビタミンD濃度は低かった。(p<0.001)症例群(股関節骨折患者)のうち、54.5%がビタミンD欠乏で、27.2%が不適切で、18.25のみ適切な範囲であった。対照群のうち、30.3%がビタミンD欠乏で、30.7%が不適切、38.9%が適切な範囲であった。女性では、男性と比較して、症例群・対照群どちらの場合も、ビタミンD濃度が低かった。		

(続) 表 3.4

PubMed ID	著者	論文発表年	研究の場所	研究実施年	研究デザイン	対象者の年齢 (最小値-最大値) / 性別	研究参加人数	骨折対象人数	骨折対象者の除外基準	骨折対象者の除外基準	骨折の部位	骨折の評価方法	考慮された交絡因子	結果	骨折に関連する主要な結果に示す①、②、③、④、⑤
27749911	Julian C 2016	EPI/C-フォーク	2016	1998-2000 O連跡終 7 2015	前向きコホート	14624 (42-82), 性別	25639	14624	×	ビスホスポンジドの速度の血清サンプルがない対象者	骨折の部位: 腕、手、指、足、足趾、足首、膝、股関節、股骨、大腿骨、小骨、手首、足首、足趾、足首、膝、股関節、股骨、大腿骨、小骨、手首、足首、足趾	VITAS	<30, 30 to <50, 50 to <70, 70 to <90, >90 nmol/L	性別、年齢、BMI、喫煙、飲酒、サプリメントの使用、骨折歴で調整した結果、50-70nmol/L群で、<30nmol/L群と比較して、骨折リスクが29%低くなった。ベースライン時の身体活動レベルは、骨折リスクと関連が認められなかった。	骨折と関連する血中25(OH)D濃度の推定に示す①、②、③、④、⑤
26910625	Shinkov A 2016	ブルガリア	2016	January and February 2012	横断研究 (症例対照研究)	O老人ホームの高齢者群(66名): 年齢74.5 (69.8-78) / 女性26名 (39%) O地域在住高齢者(対照群139名): 年齢64 (61-70) / 女性91 (65%)	205	×	(別論文に記載) ×	骨折の部位: 全部位(All fractures) - 股関節、コリウス、骨折(手取り、首周辺)	液体 chromatography and mass spectrometry (LC-MS/MS)	インタビューによる骨折歴の聞き取り	性別、年齢、BMI、喫煙、飲酒、サプリメントの使用、骨折歴で調整した結果、50-70nmol/L群で、<30nmol/L群と比較して、骨折リスクが29%低くなった。ベースライン時の身体活動レベルは、骨折リスクと関連が認められなかった。	骨折と関連する血中25(OH)D濃度の推定に示す①、②、③、④、⑤	
2669707	Fu XM 2015	中国	2015	May 1, 2012 to April 30, 2014	症例対照研究	O症例群349名: 年齢64(55-74) O対照群349名: 年齢64(55-74)	424	×	×	骨折の部位: 股関節、コリウス、骨折(手取り、首周辺)	血清	骨折歴と骨折部位に関する詳細な情報を提供していない場合のみ、X線検査を実施	骨折と関連する血中25(OH)D濃度の推定に示す①、②、③、④、⑤	骨折と関連する血中25(OH)D濃度の推定に示す①、②、③、④、⑤	
26630974	Finnes TE 2016	ノルウェー	2016	1994-2001	コホート研究	O症例群(1317): 年齢72.2歳 / 男性29.6% O対照群(1318名): 年齢72.2歳 / 男性39.0(29.6%)	21774	×	×	骨折の部位: 股関節、コリウス、骨折(手取り、首周辺)	血清	X線検査	骨折と関連する血中25(OH)D濃度の推定に示す①、②、③、④、⑤	骨折と関連する血中25(OH)D濃度の推定に示す①、②、③、④、⑤	

(続) 表 3.4

PubMed ID	著者	論文発表年	研究実施年	研究デザイン	対象者の年齢 (最小値、最大値)、性別	研究参加人数	解析対象人数	解析対象者の除外基準	解析対象者の除外基準	血中25(OH)Dの測定方法	結核予防に効果的かどうかのメタ分析の方法	骨折の部位	骨折の評価方法	考慮された交絡因子	結果	骨折に関連する血中25(OH)D濃度の推定に使えるかどうか、O、△、*
26600296	Thoms on RM	2017	アメリカ	×	ケースコントロール研究 O症例群60名 △症例群60名 O対照群60名 △対照群60名	60名 60名 60名 60名	60名 60名 60名 60名	・自宅が、ケースを向定した病院から550マイル以上離れている。 ・慢性疾患の既往歴がある。 ・傷害による骨折患者	・骨折患者のビタミンD不足には、ビタミンDの補充が効果的であるという結果が得られた。 ・ビタミンDの補充は、骨折のリスクを減少させる。 ・ビタミンDの補充は、骨折後の回復を促進する。	lantern mass spectrometry	<50 nmol/L、≧50 nmol/L	O症例群: 71.1±17.2 nmol/L O対照群: 78.9±25.7 nmol/L	×	年齢、日照曝露	・年齢、日照曝露で調整後、血中ビタミンD濃度と骨折リスクに相関が認められた。 (odds ratio=0.94, 95% confidence interval, 0.90-0.99; P=0.023). ・骨折した症例群では、8名(10%)の対象者がビタミンD不足と判定され、<50 nmol/L、33名(55%)が不適切とされた(50-75 nmol/L). 対照群では、8名(13%)が不足、19名(32%)が不適切であった。 対照群と比較して、症例群でビタミンD欠乏者が多かった。(odds ratio=2.99, 95% confidence interval, 1.27-7.0, P=0.037)	O、△
26429406	Sheila Sprague	2016	北アメリカ	×	システムレビュー O症例群60名 △症例群60名 O対照群60名 △対照群60名	60名 60名 60名 60名	60名 60名 60名 60名	・骨折患者のビタミンD不足には、ビタミンDの補充が効果的であるという結果が得られた。 ・ビタミンDの補充は、骨折のリスクを減少させる。 ・ビタミンDの補充は、骨折後の回復を促進する。	・骨折した症例群では、8名(10%)の対象者がビタミンD不足と判定され、<50 nmol/L、33名(55%)が不適切とされた(50-75 nmol/L). 対照群では、8名(13%)が不足、19名(32%)が不適切であった。 対照群と比較して、症例群でビタミンD欠乏者が多かった。(odds ratio=2.99, 95% confidence interval, 1.27-7.0, P=0.037)	・ビタミンD不足: 50 nmol/L未満 ・ビタミンD不適切: 51-74 nmol/L	×	年齢	重み付きのプールされたビタミンD欠乏の有効割合は、70.0% (63.7%-76.0%, I <sup>2</sup> =97.7)であった。 骨折後の血中ビタミンD濃度の平均値は、48.7 nmol/Lであった。	△		
26419854	Jason R	2016	インド	×	ランダム化比較試験 O症例群124名 △症例群124名 O対照群124名 △対照群124名	124名 124名 124名 124名	124名 124名 124名 124名	・骨折患者のビタミンD不足には、ビタミンDの補充が効果的であるという結果が得られた。 ・ビタミンDの補充は、骨折のリスクを減少させる。 ・ビタミンDの補充は、骨折後の回復を促進する。	・骨折した症例群では、8名(10%)の対象者がビタミンD不足と判定され、<50 nmol/L、33名(55%)が不適切とされた(50-75 nmol/L). 対照群では、8名(13%)が不足、19名(32%)が不適切であった。 対照群と比較して、症例群でビタミンD欠乏者が多かった。(odds ratio=2.99, 95% confidence interval, 1.27-7.0, P=0.037)	100-200 nmol/L: 77.7 (96.7) 適切な摂取	×	年齢、性別、BMI	53患者中、44名(83.02%)がビタミンDレベルが100 nmol/L未満であった。 △(ストレス性骨折患者)のビタミンD濃度	△		
26266149	Thoma S V, Pauli er	2015	インド	×	ランダム化比較試験 O症例群208名 △症例群208名 O対照群208名 △対照群208名	208名 208名 208名 208名	208名 208名 208名 208名	・骨折患者のビタミンD不足には、ビタミンDの補充が効果的であるという結果が得られた。 ・ビタミンDの補充は、骨折のリスクを減少させる。 ・ビタミンDの補充は、骨折後の回復を促進する。	・骨折した症例群では、8名(10%)の対象者がビタミンD不足と判定され、<50 nmol/L、33名(55%)が不適切とされた(50-75 nmol/L). 対照群では、8名(13%)が不足、19名(32%)が不適切であった。 対照群と比較して、症例群でビタミンD欠乏者が多かった。(odds ratio=2.99, 95% confidence interval, 1.27-7.0, P=0.037)	radioimmunoassay (DiaSorin, Stillwater, Minnesota)	O症例群: 14.3 (7.8) ng/mL O対照群: 20.8 (9.8) ng/mL	×	年齢、カルシウム摂取量、日照曝露、BMI、BMD、血清カルシウム濃度、血清リン酸濃度、血清PTH濃度	対照群と比較して、症例群で、鎮痛剤の使用、投薬量が多く、BMDが低く、ビタミンD欠乏割合が高かった。	△	
25668989	Alissam EL maataoui	2015	インド	×	ランダム化比較試験 O症例群207名 △症例群207名 O対照群207名 △対照群207名	207名 207名 207名 207名	207名 207名 207名 207名	・骨折患者のビタミンD不足には、ビタミンDの補充が効果的であるという結果が得られた。 ・ビタミンDの補充は、骨折のリスクを減少させる。 ・ビタミンDの補充は、骨折後の回復を促進する。	・骨折した症例群では、8名(10%)の対象者がビタミンD不足と判定され、<50 nmol/L、33名(55%)が不適切とされた(50-75 nmol/L). 対照群では、8名(13%)が不足、19名(32%)が不適切であった。 対照群と比較して、症例群でビタミンD欠乏者が多かった。(odds ratio=2.99, 95% confidence interval, 1.27-7.0, P=0.037)	electrochemiluminescent immunoassay (ECLIA)	30-80 ng/mL: 適切	×	年齢、カルシウム摂取量、日照曝露、BMI、BMD、血清カルシウム濃度、血清リン酸濃度、血清PTH濃度	207名のうち、18.3%が骨粗鬆症であった。骨粗鬆症は、134名(62.3%)の対象者で認められ、96名(44.6%)の対象者がグレード1、38(17.6%)がグレード2、3であった。グループ間でビタミンD濃度に違いはなかった。	△	

(続) 表 3.4

PubMed ID	著者	論文発表年	研究の場 所	研究の年	研究施設	研究デザイナー	対象者の年齢 (最小値-最大 値)、性別	研究参加 人数	研究対象 人数	研究対象者の除 外基準	液中25(OH)Dの 測定方法	骨中25(OH)Dの 集団代表値	骨折の部位	骨折の評価方法	考慮された変 因子	結果	
25920689	Radhika Takkar	2015	アメリカ	1990- 1992	前向きコ ホート	O12781名、年齢 57(6.7)	15792 12781	x		白人、黒人以外の 民族、ミンソナシ外 来、インド人の思 いがけないため、 25(OH)D濃度 の測定値がない 患者	骨針挿入におけ る血中25(OH)D のカコリ化の方 法	23.7 ng/mL 不適切	股関節骨折 (ICD- 9)かつその後	股関節骨折 (ICD- 9)かつその後	年齢、民族性、 性別、教育レ ベル、家族の収 入、身体活動、喫 煙、waist-hip比、腰 痛、血圧、脂 質、コレステロー ル値、ホルモン治 療	骨折に関連する 血中25(OH)D 濃度の推定に 使えるか、 <sup>①</sup> 、 <sup>②</sup> 、 <sup>③</sup> 、 <sup>④</sup> 、 <sup>⑤</sup>	
25856212	E. Sohli	2015	アメリカ	1995- 1996	前向きコ ホート	1996年時点で65 歳以上(1164 名)、年齢75.2 (6.5)/男性 583(50.1%)	1509 1164	x		ビタミンD濃度非 たは、アウトカム のいずれかの変 数が欠損している 対象者		54.5 (24.1) nmol/L	手、頭、指、足以 外の骨折部位	退院最初の3年: 骨折の記録カル ター(3か月ごと に専科局に提出) 退院3-6年:イン タビュー(1年ご と?)	骨折に関するアウトカムのみ抜粋)骨折に 関して、男性では、骨折リスクとビタミンD 濃度の低い 未済、性別、BMI は、41nmol/L未満で骨折リスクが高かつ た。	①-O(アウトカ ム別に、ビタミ ンD濃度の低い 患者を求めて、 適用はできな かった。)	
25719833	Caulley JA	2015	アメリカ		前向きコ ホート	閉経後の女性、 年齢46.5(42-52)	2067 1756	x			liquid chromatography tandem mass spectrometry	50 nmol/L未満が 不適切	全部位	質問票	年齢、教育レベ ル、民族、服薬、 喫煙	ビタミンD濃度と外傷骨折との間に関連は 認められなかった。非外傷性骨折では、ビ タミンD濃度が62.4 nmol/L増加すると、骨 折リスクの低下がみられた。(95% confidence interval [CI] was 0.72 [0.54 -0.96]。女性で、ビタミンD欠乏の対患者と 比べて、そうでない対患者は、骨折リス クが低かった。[0.54 (0.32-0.89)]。	②-O
25707402	Christine M Swanson	2015	アメリカ	March 2000 and April 2002	ケースコ ホート研究	男性1000名(65 歳以上)、年齢 74.6(6.2)	5984 1000		補助がないと歩 行できない対象 者、左右の股関節 置換を行った患 者の対象群	非骨性骨折が認 められたケース 327名と、ランタ ム抽出された患 者の対象群	LC-MS/MS	62.1 nmol/L	非骨性骨折	自己申告(質問 票)	年齢、居住地域、 民族性、季節、体 重、身長、身体活 動	(骨折に関するアウトカムのみ抜粋)退院 期間5.1年中、432名の男性に非骨性骨折 が認められた。ベータアラミン濃度の血中ビタ ミンD濃度が低い程、ベータアラミン濃度の BMDが低く、また、BMDの低下、股関節骨折 リスクが低かつた。反則に、血中 25(OH)Dが高い程、ベータアラミン濃度の BMDが低かつた。血中25(OH)DはBMDの 低下や骨折リスクと関連が認められなかつ た。血中ビタミンD濃度と骨折リスクとの関 連は、血中25(OH)Dと骨折リスクとの関 連より弱かつた。	△(男性のデー タは)骨質で 骨質の低下に 例にエビデ ンスレベルは低い けれど)

表 3.5 血中 25 (OH) D 濃度と骨折の関係の介入研究

PubMed ID	著者	論文の発表年	研究の実施場所	研究の発表年	研究デザイン	対象者の年齢(最小年齢、最大年齢)、性別	研究参加人数	解析対象人数	研究対象者の除外基準	介入期間	介入内容 ビタミンD摂取量	血中25(OH)Dの測定方法	介入前後の血中25(OH)D濃度	骨折の部位	骨折の評価方法	結果	骨折と関連する25(OH)D濃度の範囲に使えるか? ◎、○、△、×
28461159	Kiaw KT	2017	The Vitamin D Assessment Study (VIDA Study)	2011年4月、2012年11月	ランダム化比較試験	5108名(50-84歳、男性) × 2971名(58%)	5108	5108	50-70歳でかつ、一日に600 IU以上のビタミンDサプリを服用している者、71-84歳でかつ、一日に800 IU以上のビタミンDサプリを服用している者、高カルシウム血症、腎臓病、サルモネラ菌・腸チフス、副甲状腺癌、骨・骨髄炎、手術の既往がある者、ベースライン時の血清カルシウム値が2.5 mmol/L以上の者	2年間	介入群: ビタミンD3300 mg or 100,000 IU 対照群: プラセボ (Tishcon Corporation, Westbury, NY)	×(書いてないけど、上と同じ研究なので、上と同じ方法な気がする)	<25, 25-50, 50-75, 75<のカタゴリ-%表示のみ記載	非脊椎骨折	×	対照群全体のビタミンD濃度は、ベースライン時で、63 nmol/L (24)であり、ビタミンD濃度が<50nmol/Lであった対象者は、1534名(30%)であった。非脊椎骨折は292名で認められ、そのうち、ビタミンDサプリメント投与群では156名(6%)、対照群では136名(5%)であった。対照群と比較して、サブリンメント投与群で骨折リスクが低い傾向にあった。(95% CI 0.94-1.50; p=0.15)	骨折と関連する25(OH)D濃度の範囲に使えるか? ◎、○、△、×

