

## 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-Abuysi 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	Method	Criteria for literature selection in meta-regression or literature review	Number of Included study	Note
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)		<ul style="list-style-type: none"> <li>latitude &gt;49.5°N</li> <li>during winter</li> <li>*Population Reference Intakes (PRIs) considering minimal sun exposure.</li> </ul>	Children: 4 Ala-houhala et al. 1988, Schou et al., 2003, Viljakainen et al., 2006, Rajakumar et al., 2008.  Young and middle-aged adults: 8 Cashman et al., 2009, Smith et al., 2009, Viljakainen 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, Viljakainen 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.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT</li> <li>latitudes 55°N to 61°N or 50°N to 55°N.</li> <li>during winter</li> <li>Studies that administered high doses of VD (&gt; 30 µg/d) were excluded.</li> </ul>	Ala-Houhala et al. 1988, Molgaard et al. 2009, Cashman et al. 2011b, Barnes et al. 2006, Cashman et al. 2008, Viljakainen et al. 2009, Meier et al. 2004, Cashman et al. 2009, Viljakainen et al. 2006, Sem et al. 1987, Pfeifer et al. 2001	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)	Not available (only available in German)		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	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT</li> <li>20-40y and ≥ 64y and adolescent girls (11y).</li> <li>conducted in winter so that skin production of VD was minimal.</li> <li>at Northern latitudes</li> <li>appropriate to the UK and were specifically designed to characterize the distribution of dietary requirements for VD to maintain serum 25(OH)D concentrations ranging 25-80 nmol/L.</li> </ul>	3 Adults (20-40y), Cashman et al., 2008. Adults (≥64y), Cashman et al., 2009., Adolescent girls (11 y), Cashman et al., 2011b.	<ul style="list-style-type: none"> <li>The RNI for VD recommended for the UK population is based on protection of musculoskeletal health.</li> </ul>	
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)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prospective studies and RCTs published through July 2014.</li> <li>Oral exposure to VD2 or VD3 at least twice/week.</li> <li>Latitude &gt;40°N, from October to April (or below 40°S from April through October)</li> <li>lasted for at least six/weeks</li> </ul>	35 trials, 83 arms	The Panel considered primary studies published from 2010 (after the IOM report) to March 2015 in PubMed.	

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 実施年	研究の実 施場所	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	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, Wisconsin	RCT	61 ± 6, 女性	230	230	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、25OH D高、25OH D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: 50000IU/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)。	血中 25(OH)D濃 度が 75nmol/L 未満の閉経 後女性への 高容量のビ タミンD投与 はカルシウ ム吸収に効 果があった。	○

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 研究実施年	実施国 コホート	デザイン	対象者年齢 (最小値-最大値)※前向き研究は、ベースライン時年齢、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/ 採血季節の統一の有無。統一していない場合の対処。	25 (OH) Dのカテゴリ化	血中25 (OH) Dの代表値	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
25418140	Martin et al. 2015 リクルート:2000-2002、25 (OH)D濃度測定:2007	アメリカ	横断	65歳以上の男性	5994名 (はじめのリクルート人数)、1608名 (25 (OH) D濃度を測定した人数)	888名 (85%以上がコーカサス系)	補助なしで歩ける。股関節全置換術歴がない。	LC-MS/MSなし。 統計的に調整。	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・髄骨)、骨密度 (皮質骨・骨梁骨):定量的CT ※有限要素モデルにより大腿骨強度と負荷-強度比を算出した。	年齢、人種、BMI、身長、実施場所の緯度、採血の季節※年齢、身長、体重、BMI、人種、喫煙、アルコール摂取量、身体活動量、自己申告の健康状態、骨折歴、骨粗鬆症の治療薬の服薬、血液採取の時期、実験の行われた場所から、交絡因子として調整効果が大きいものを調べた。	皮質骨体積と、骨に占める皮質骨パーセンテージは、25 (OH) D濃度の四分位群にしたがって増加。大腿骨頭部面積、総体積は25 (OH) D濃度によって変化した。大腿骨頭部骨密度は25 (OH) D濃度が大きくなることに増加。大腿骨強度は、25 (OH) D濃度が大きくなることに増加したが、負荷-強度比率には有意傾向なし。	線形傾向を 検定	○
25707402	Swanson et al. 2015 ベースライン:2000-2002、骨密度評価:2002-2005	アメリカ MROS	症例対象	65歳以上の男性 (症例群:腎部骨折)	5994名 (症例群と対象群を選ぶ集団)	腎部の骨密度:537名 腰椎の骨密度:519名	補助なしで歩ける。股関節全置換術歴がない。 ベースラインと追跡時の2回の骨密度データがある。	LC-MS/MS 1,25-(OH)2Dも測定。 なし。 それぞれの季節に採血した人数は同程度であった。統計的に調整。	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、大腿骨脛:DEXA ①骨密度、②骨密度変化量 その他、骨折についても評価 骨粗鬆症:なし	年齢、人種、調査単位区、季節、身長、体重、身体活動、健康状態、喫煙、飲酒、椅子から立ち上がるか、1,25-(OH)2D ※推定糸球体濾過量も調整。VDサプリメントは、血中 25 (OH) D濃度に与える影響が小さいことが分かっているので調整しない。	血清 25 (OH) D濃度は、ベースライン時の骨密度と正の関連。またベースラインから追跡時までの骨密度の減少量が少ないことに関連していた。この関連は1, 25-(OH)2D濃度を調整しても見られた。	症例対象研究 線形傾向を 検定	△
25719933	Cauley et al. 2015 ベースライン:1998-2000、最終追跡年:2009-2011	アメリカ the Study of Women's Health Across the Nation	前向き	42-52歳の女性。ベースライン時には、74%が閉経前か前閉経期多人種。	2413名	骨密度がアウトカムの解析:992名	骨密度測定できた。子宮および両側卵巣の摘出術歴がない。 ホルモン治療を行っていない。スクリーニングの前3ヶ月に最低1回の月経周期。	LC-MS/MS なし。	≥50 nmol/L <50 nmol/L (IOMの推奨に基づき決定)	54.5 (24.5) nmol/L	腰椎、大腿骨頭部、腎部:DEXA 追跡期間中、毎年測定。骨折についても評価 骨粗鬆症:なし	年齢、BMI、調査単位区、人種 (黒人、黒人でない)。 閉経期ごとの層別化解析:閉経前、前閉経期、後閉経期、閉経後	ベースライン時に74%の人が閉経前か前閉経期。腰椎、大腿骨頭部の骨密度の%変化量は、どの閉経期においても、血清25 (OH) D濃度が<50 nmol/Lと関連なし。	カットオフ値は、あらかじめ設定	○
25851697	Boyd et al. 2015 2012-2013 Foundation (PNSF)	カナダ Pure North S' Energy Foundation (PNSF)	横断	男女。年齢幅不明 (平均55歳)。ビタミンD (1000 IU) を含むマルチビタミンサプリメントを摂取している者。	NA	105名 (62%が女性)	NA	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	機骨遠位端・脛骨遠位端 (皮質骨・海綿骨のそれぞれの骨密度):末梢骨定量的CT 骨粗鬆症:なし	BMI	25 (OH) D濃度が低、中、高群では、機骨、脛骨の骨密度および皮質骨・海綿骨の骨密度に有意差なし。回帰分析の結果25 (OH) D濃度と機骨、脛骨の骨密度には有意関係なし。脛骨海綿骨の骨密度は、25 (OH) D濃度と弱い正の関連。	カットオフ値は、あらかじめ設定。 サプリメントに含まれていた栄養素の影響が除外できない。	△
25890042	Nimitphon g et al. 2015 NA	タイ	横断	男女。35-54歳 (平均は39.9 (SD) は39.9 (6.6) 歳)。	3499名 (大元のコホート)	1734名 (28%が女性)	NA ビタミンD結合たんぱく質の遺伝子型 (rs2282679 genotype)で層別化解析。	LC-MS/MS 採血した季節不明	線形関係 <50 nmol/L 50 to <75 nmol/L 275 nmol/Lの者の割合をTable 1に記載。	ビタミンD結合たんぱく質の遺伝子型 AA型: 64.6 (15.5) nmol/L CA型: 59.2 (14.2) nmol/L CC型: 53.0 (10.6) nmol/L	腎部、腰椎、大腿骨頭部:DEXA 骨粗鬆症:なし	年齢、BMI、性別、ビタミンD結合たんぱく質の遺伝子型 (rs2282679)、フェチュインA	遺伝子多型で層別化しない場合、25 (OH) D濃度は腎部、腰椎、大腿骨頭部の骨密度とは関連しなかった。ビタミンD結合たんぱく質の遺伝子型による層別化解析を行った結果、AAの者でのみ、25 (OH) D濃度と腎部、腰椎、大腿骨頭部の骨密度が正の関連にあった。	遺伝子多型ごとに関連が異なる。 線形傾向を 検定。	○

(続) 表 3.2

PubMed ID	著者/論文発表年 研究実施年	実施国 コホート	デザイン	対象者年齢 (最小値-最大値) ※前向き研究は、ベースライン時年齢、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/ 採血季節の統一の有無、統一していない場合の対処。	25 (OH) Dのカテゴリ化法	血中25 (OH) Dの代表値	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	横断	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353名、中国人249名、ヒスパニック系457名) 50%が女性	これまでCTで病気が診断されていない。腰椎の病気がない。 25 (OH) D濃度が測定できなかった。 25 (OH) D ≤ 100 ng/ml (それ以上はVDサプリメントの多量摂取が疑われる) 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, 25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> ; LC-MS/MS	<50 nmol/L 50 to <75 nmol/L ≥75 nmol/L cubic smoothing splinesを用いて検。	白人:75.3 (25.0) nmol/L 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	腰椎の海綿骨: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	血清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> 、ヒスパニックで-1.1 (-8.3, 6.2) g/cm <sup>3</sup> 。	結果は人種により異なる。 Cubic splines(しきい値は求めていない)。	○ or ◎
26134682	Olmos et al. 2016	スペイン	前向き	44-93歳の男女	2308名	1811名(閉経後女性1154名、男性657名) (白人)	骨の代謝に影響のある治療歴、疾患の既往歴、骨の代謝の病気が(骨粗鬆症を含む)がない。Ca・VDサプリメントを摂取していない。	電気化学発光法なし。統計的に調整。	四分位: <42.5 nmol/L 42.5-55 nmol/L 55-70 nmol/L >70 nmol/L	夏: 65.5 (20.8) nmol/L 冬:51 (19) nmol/L	腰椎、大腿骨頸部、 臀部:DEXA 骨粗鬆症:なし	年齢、性別、BMI、教育レベル、運動、アルコールの使用、喫煙、慢性疾患の数、血清クレアチニン濃度、ビタミンD濃度を測定した季節	locally weighted regression smoothing plotsより、血清25 (OH) D濃度が75 nmol/L以上で大腿骨頸部および臀部の骨密度が増加しないことが示された。	データのブロットからしきい値を検討	◎
26465394	Wu et al. 2015	中国(北京)	横断	12-15歳の男児、女児	232名	222名(男児111名、女児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気がない。	ラジオイムノアッセイ(放射免疫測定法)参加者のうち175名が4-5月、47名が10月に採血。解析で考慮(感度分析)。	なし 一スキャタープロット (locally weighted regression smoothing) にてしきい値を評価	男児:30.9 (8.8) nmol/L 女児:28.2 (8.3) nmol/L ※25 (OH) D濃度が低い者が対象の研究。	全身、臀部、腰椎:DEXA 骨粗鬆症:なし	年齢、BMI、第二次性徴の状態、Ca摂取量、身体活動量 採血が10月だった人たちを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。	血清25 (OH) D濃度と各部の骨密度の関連のしきい値は、女児では、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。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。	データのブロットからしきい値を検討	◎
26609035	Deng et al. 2015	中国	横断	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。	電気化学免疫測定法 全員が7-8月に採血。	25 to <50 nmol/L 50 to <75 nmol/L ≥75 nmol/L	65 (20.5) nmol/L	腰椎、大腿骨頸部: 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。同様に≥75 nmol/Lの者との有意差が大腿骨頸部骨密度の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、あらかじめ設定	○
26791959	Wei et al. 2015	中国(広東省)	横断	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気がない。糖尿病・副甲状腺機能亢進症・甲状腺機能亢進症・肝疾患・腎疾患・癌・リウマチ疾患・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。	<25 nmol/L 25-50 nmol/L 50-75 nmol/L ≥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、大腿骨頸部: DEXA 骨粗鬆症:なし	年齢→相関係数	<25 nmol/Lの者は、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60歳以上のみ、血清25 (OH) D濃度は、腰椎と大腿骨頸部の骨密度と正の相関(r=0.325, r=0.323)。男性では17-39歳のみ、腰椎の骨密度と正の関連(r=0.278)。	相関の評価のみ	△

(続) 表 3.2

PubMed ID	著者/論文 発表年 研究実施 年	実施国 コホート	デザ イン	対象者年齢 (最小値-最 大値)※前向 き研究は、 ベースライン 時年齢、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/ 採血季節の統 一の有無。統一 していない場合 の対処。	25 (OH) Dの カテゴリ化法	血中25 (OH) Dの代 表値	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
26843386	Zhang et al. 2016 2009- 2010	中国 (貴陽市) Guiyang Health Measures Survey	横断	20歳以上の男性	700名 (貴陽市に10年以上住むものからランダムに選出)	634名 (若年 (20-39歳): 346名 中年 (40-59歳): 182名 老年 (60-79歳): 106名)	血液が採取でき、骨密度が測定できた者。 AST、ALT、γ-GTP、尿素、クレアチニン、尿酸が正常値の上限の2倍未満。	放射免疫測定法 全員が11-2月に採血	<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	臀部、腰椎、大腿骨頸部: DEXA 骨粗鬆症: WHO基準	教育レベル、BMI、クレアチニン濃度、喫煙→locally weighted regression smoothing (LOESS) plot	全ての年齢層で、臀部および腰椎の骨密度は、25 (OH) D濃度が30-50 nmol/lでプラトーに達することがLOESSプロットから示された。	データのブ ロットからしき い値を検討	◎
26945233	Videhult et al. 2016 2009- 2011	スウェーデン NA	横断	8-9歳の女児・男児 (乳児のアレルギー予防を目的とした介入研究に参加中の者。)	NA	120名 (女児 68名)	NA	HPCL-MS なし。	なし	男児: 51.5 (12.5) nmol/l 女児: 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量をうまく予測しないので骨塩量も評価。 骨粗鬆症: なし	性別、身体活動量	50%の子どもが血清ビタミンD濃度<50 nmol/lであった。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。	線形傾向を 検定。	○
27146169	Tonnesen et al. 2016 2012- 2013	デンマーク	横断	18-25歳の男女	698名 (大元のコホート)	97名 (男性 29名、女性 68名)、VD充足群36名、不足群61名	VDサプリメントを摂取していない。	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/過去7日間)の骨密度の関連が主テーマ	正常 (>80 nmol/l) 不足 (<50 nmol/l)	臀部、大腿骨頸部、腰椎: DEXA 骨粗鬆症: なし	なし	25 (OH) D不足群では充足群に比べて、0.10 (SD 0.03) g/cm <sup>2</sup> で、どの部位でも骨密度が低かった (p=0.008)。25 (OH) D不足群でも充足群でも、身体活動量が多い者で骨密度が高かった。身体活動と25 (OH) D濃度には相互作用がなかった。	身体活動量 (時間/過去7日間)の骨密度の関連が主テーマ	△
27517026	Khashayari et al. 2016 2001	イラン	横断	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、吸収不良、不妊、希発月経、糖尿病、悪性腫瘍ではない。	放射免疫測定法 全員が2-5月に採血。	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	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、臀部: DEXA 骨粗鬆症: WHO基準	年齢	Pearsonの相関係数から、25 (OH) D濃度と臀部・大腿骨頸部の骨密度には負の相関があることが示された。	線形傾向を 検定。	△
27631092	Wu et al. 2017 2000	オーストラリア NA	横断	36.2-56.8歳の女性。介入試験の参加者で全員が骨粗鬆症についての教育を受けている。	2000名 (対象集団全体) 470名 (調査参加)	344名 (25%が閉経後)	骨密度を測ったことがない (大元が介入研究のため)。骨密度に影響する病気がない。子宮摘出術・ホルモン治療歴がない、妊婦・授乳婦でない。	LC-MS/MS なし。 →スキャタープロットにてしきい値を評価	なし 63.1 (22.8) nmol/L	63.1 (22.8) nmol/L	腰椎、大腿骨頸部: DEXA 骨粗鬆症: なし	採血の季節、年齢、閉経状態、体重、身体活動量、Ca摂取量、教育レベル、職業、婚姻状況、身体活動、テレビ視聴時間、喫煙、エストロゲンやビルの使用、避妊薬の使用、骨折歴、骨粗鬆症歴	血清25 (OH)D濃度と腰椎・大腿骨頸部の関連は、25 (OH) D濃度が概ね30 nmol/l以上では見られなかった。	採血の季節の影響を考慮することの大切さを指摘している。しきい値を検討	◎



(続) 表 3.2

PubMed ID	著者/論文発表年 研究実施年	実施国 コホート	デザイン	対象者年齢 (最小値-最大値)※前向き研究は、ベースライン時年齢、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/ 採血季節の統一の有無、統一していない場合の対処。	25 (OH) Dのカテゴリ化法	血中25 (OH) Dの代表値	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
27665750	Michaëlsson et al. 2016	スウェーデン	前向き	55-86歳の閉経後女性。1914-1948年にウプサラで、または、1917-1948年にヴェストマンランドに生まれた女性。	90303名 (母集団)	5002名 (調査参加者)	なし(ただし推定糸球体濾過量が少ない者、VDサプリメント使用者、ビスホスホネート製剤使用者、血漿Ca濃度・パラトルモン濃度が高い者、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 測定した季節によって、血中ビタミンD濃度にはばらつきがあった。	腎部、大腿骨頸部、腰椎、全身:DEXA 骨粗鬆症:測定箇所いずれかの骨密度が20-40歳のアメリカ人女性の平均値より2.5SD以上下回る	年齢、身体活動、体脂肪、除脂肪、身長、喫煙、VDサプリメント、ビスホスホネート薬、ホルモン治療、腎部骨折歴、あらゆる骨折歴、weighted Charlson's comorbidity index、血漿シスタチンC、血漿クレアチニン、エネルギー摂取量、Ca摂取量、(教育、婚姻、出産経験、Caサプリメント、閉経年齢、推定糸球体ろ過量を調整しても結果は変わらない。)	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、有意に腎部、大腿骨頸部、腰椎の骨密度と正の関連があり、骨密度の増加は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大きさを指摘している。 VD10-20 nmol/Lごとのカテゴリ。	◎
27821808	Fu et al. 2016	中国	症例対象	0-7歳の男児、女児 症例群:low BMD (children with speed of sound under the 20th percentile)	50000名 (母集団)	4532名 (男児 2380名、女児 2152名)	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	脛骨:超音波診断 low BMDを "speed of sound under the 20th percentile."と定義。 骨粗鬆症:なし	性別、年齢、BMI、生まれた月齢と季節、出産の様式、出征体重、母乳育児か、妊娠中の母親及び児の牛乳摂取、妊娠中の母親及び児のカルシウムサプリメント摂取、妊娠中の母親及び児の屋外での活動	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以上変わらない。	カットオフ値は、あらかじめ設定。症例対象研究。	△
27919752	Li et al. 2016	中国 (上海)	横断	50歳以上の閉経後女性 (徐匯区の3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・梗塞・自己免疫性疾患・AIDSの既往歴なし。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結合たんぱく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 →結果が線形関係で表されていない	中央値:44.8 nmol/L	腰部脊椎:DEXA 骨粗鬆症:なし	年齢、BMI、骨代謝のバイオマーカー( $\beta$ -CTX, OST)	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結合たんぱく質の遺伝子多型(rs7041とrs4588)も評価している。線形関係のみ。	△
28096639	Kamineni et al. 2016	インド	前向き	閉経後女性 (年齢幅不明)	NA	100名	両側卵巣摘出の術歴がなく、肝・甲状腺・腎機能の障害、代謝性骨障害、悪性腫瘍の現病歴がない。骨代謝に影響する薬剤、ビスフォスフォネート、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 mmol/L) 不足(20-30 ng/ml) 十分(>30 ng/ml)	NA	腰椎、大腿骨頸部:DEXA 骨粗鬆症:Tスコア ≤ -2.5	なし	腎部骨密度の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	△ (不明情報が多い)
28124221	Kharroubi et al. 2017	パレスチナ	横断	45歳以上の閉経後女性	NA	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 恐らくなし。	< 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	腎部、大腿骨頸部、腰椎:DEXA 骨粗鬆症:測定3箇所のいずれかでT score ≤ -2.5	なし	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 3.2

PubMed ID	著者/論文発表年 研究実施年	実施国 コホート	デザイン	対象者年齢 (最小値-最大値) ※前向き研究は、 ベースライン 時年齢、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/ 採血季節の統一の有無、統一していない場合の対処。	25 (OH) Dのカテゴリ化法	血中25 (OH) Dの代表値 断りがなければ平均値 (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
28188454	Lee et al. 2017 2009-2014	韓国	横断	45-86歳の閉経後女性で、骨粗鬆症か osteopenia と初めて診断されて、まだ治療を受けていない者。	1250名	750名	腎臓・肝臓移植、甲状腺切除法の術歴なし、甲状腺機能亢進症・骨軟化症・クッシング症候群・先端巨大症・高プロラクチン血症・乳がん・卵巣がん・大腸がん・幹細胞がん・肝硬変・潰瘍性大腸炎ではない。ホルモン治療をしていない。ビスフォスフォネート・VD/Caサプリメントを飲んでいない。	LC-MS/MSなし。	<10 ng/mL 10-20 ng/mL 20-30 ng/mL ≥30 ng/mL (reference group) その他、スプライン曲線を使用	20.4 (9.7) ng/mL	腎部、大腿骨頭、腰椎:DEXA 骨粗鬆症:※参加者が全員骨粗鬆症か osteopenia osteopenia:測定箇所いずれかでTスコアが-1から-2.5の間 骨粗鬆症:測定箇所いずれかでTスコア<-2.5	なし	<10 ng/mlの群では、大腿骨頭部の骨密度はリファレンス群よりも優位に低かった。キュービックスプライン曲線から、大腿骨頭部・大腿骨の骨密度を従属変数とした場合、血清25 (OH)Dのしきい値はそれぞれ11.9 ng/mlと9.7 ng/mlであることが示された。	データのブロットからしきい値を検討	△ (参加者が全員 osteopenia)
28217672	Chon et al. 2017 2008-2009-2010-2011	韓国	横断	45-70歳の閉経後女性	NA	1921名	甲状腺機能障害でない、子宮摘出術、両側の卵巣摘出術の術歴なし。質問紙への回答に抜けがあるか血液の提供に不同意だった者は除外した。	ラジオイノアッセイ (放射免疫測定法)なし。	①25 (OH) D: NA 不足 (<50 mmol/L)、充足 (≥50 mmol/L) ②Ca摂取量: (< 400 mg/日、400 to <800 mg/日、≥800 mg/日) ③:①②の組み合わせカテゴリ。Ca≥800 mg/日、25 (OH)D充足がリファレンス。	NA ※25 (OH) D不足が1174名、充足が747名。	腎部、大腿骨頭、腰椎:DEXA 骨粗鬆症:WHOの基準を参照して、標準に対して骨密度のTスコアが<2.5SDsを下回る。 ※またosteopeniaを以下のように定義: 骨密度のTスコアが-1から-2.5SD	年齢、BMI、身体活動、喫煙習慣、エストロゲン治療歴、骨折歴	Ca摂取量がどの層でも、25 (OH) Dの「不足」は、骨密度と有意な関連がなかった。一方、Ca <sub>2</sub> 800 mg/日かつ25 (OH) D「不足」の群では、リファレンス群に対して腰椎のosteopenia/骨粗鬆症のオッズ比が2.993 (1.372-6.530) p=0.006であり、Ca摂取量が十分でも、25 (OH) Dが「不足」であることが骨粗鬆症/osteopeniaと正の関連にあることが示された。	Ca摂取量と骨密度の相互作用を検討。 カットオフ値は、あらかじめ設定。	○
28379394	Shah et al. 2017 NA	オーストラリア オースティンコホート	横断	男女 (年齢幅不明)	150名	148名 (女性119名、男性29名)	甲状腺疾患・副甲状腺機能亢進症・骨転移・慢性腎疾患でない。骨の病気の治療をしていない。	Roche platform. The Roche and Liaison 25(OH)D assays had good correlation (r2 = 0.93; slope = 1.05; intercept = 0). なし。	①線形関係 ②<50 nmol/L ③25 to <75 nmol/L ④≥75 nmol/L	なし	骨粗鬆症:なし	血液を採取した月: penalized regression splines method	25 (OH) Dと腰椎・大腿骨頭部の骨密度 (cm <sup>2</sup> ) には、有意な関連はない。	結果が線形関係でしか示されていない	△
28592609	Zhu et al. 2017 1989-1991 (参加者の母が研究登録されたとき)	オーストラリア	前向き	6歳の男児、6歳の女児	1306名 (調査参加者)、1183名 (骨密度を測定)	男児436名、女児385名	ベースライン時から少なくとも3回は25 (OH) Dを測定できた者	6歳時と14歳時一enzyme immunoassay 17歳時と20歳時:LC-MS/MS。 なし。 統計的に調整。	<50 nmol/L、≥50 nmol/L または線形傾向を判定	6歳のとき 男児:105.4 (34.4) nmol/L 女児:101.2 (28.8) nmol/L 20歳のとき 男性:70.6 (24.3) nmol/L 女性:75.2 (26.2)	全身:DEXA 20歳時に測定 (全身の骨塩量、骨面積も測定) 骨粗鬆症:なし	年齢、身長、体重、テレビ視聴時間、25 (OH)Dを測定したときの身体活動 (6、14、17歳時)、20歳時のカルシウム摂取量、20歳の時の喫煙、アルコール摂取習慣、bone area、採血した季節	男性では6、17、20歳時の血清25 (OH) D濃度 (OH)Dを測定したとき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。また血清25 (OH)D濃度<50 nmol/Lの男性に比べて、≥50 nmol/Lの男性では、17歳時、20歳歳の全身の骨密度と骨塩量は3.8-4.1%高かった。	線形傾向を判定している	○

(続) 表 3.2

PubMed ID	著者/論文 発表年 研究実施 年	実施国 コホート	デザイン	対象者年齢 (最小値-最 大値)※前向 き研究は、 ベースライン 時年齢、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/ 採血季節の統一 の有無。統一 していない場合 の対処。	25 (OH) Dの カテゴリ化法	血中25 (OH) Dの代 表値	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
28660495	Callegari et al.2017	オーストラ リア	横断	16-25歳の 女性	557名(調査 参加)、400 名(25(OH) D濃度を測定)	326名	甲状腺機能障害や、臓器 移植、1型糖尿病など骨の 健康に影響する疾患の既往 歴がない、骨の健康に影 響する薬を服用していない、 月経が1年以上あけず にきている。骨粗鬆症の診 断を受けたことがない。妊 娠中・授乳中ではない。	LC-MS/MS なし(15%が 夏、20%が秋、 39%が冬、 26%が春に採 血)。 統計的に調整。	<12.5 nmol/L 12.5-29.9 nmol/L 30.0-49.9 nmol/L	69 (28) nmol/L	臀部、腰椎、大腿骨 脛、全身:DEXA、末 梢骨定量的CT (pQCT) 骨粗鬆症:なし	モデル1(DEXAの結果):生まれ た国、白人、身長、除脂肪量、 melanin density index for upper inner arm、身体活動、 fitness trainer use モデル1(pQCTの結果):年齢、 生まれた国、白人、身長、除 脂肪量、身体活動 モデル2:年齢(DEXAの結果 だけ)、採血の季節、経口避 妊薬、日光曝露	血清25(OH)Dレベルは、DEXA またはpQCTで測定した骨密 度との関連はなかった。	カットオフ値は、あらかじめ設定	○
28686649	Zhou et al. 2017	中国	後ろ 向き	40-60歳の 閉経期前後 の女性	352名	245名(167 名が閉経後)	自己免疫疾患、循環器疾患、 脳血管疾患、腫瘍、内分泌 疾患、慢性腎疾患、骨の病 気ではない。骨粗鬆症治療 薬やCaやVDサプリメントを 服用していない。	電気化学発光 法 なし。	NA	36.0 (16.6) nmol/L	腰椎、大腿骨頭部: DEXA 骨粗鬆症:Tスコアが -2.5以下	なし	血清 25 (OH) D濃度は、腰 椎・大腿骨頭部の骨密度およ び骨粗鬆症との関連はなかつ た。		△
28233710	Moreira et al. 2018	ブラジル	横断	20-93歳の 健康な男性	200名	93名	糸球体濾過量>30 mL分 /1.73 m <sup>2</sup> 、糖尿病を含む慢 性疾患がない、骨に影響 のある薬を服用していない、 CaまたはVDのサプリメント を摂取していない。	電気化学発光 法	<50 mmol/L ≥50 mmol/L	78.0 (35.5) nmol/L、 中央値 (25-75% 範囲) 78.3(47.5-100) nmol/L	腰椎、大腿骨頭部、 大腿骨:DEXA 骨粗鬆症:Tスコアが -2.5SD以下	年齢、骨吸収(49歳以下では CTXで評価、50歳以上では ICTPで評価)	ビタミンD<50 mmol/Lの者 は、骨粗鬆症の者(n=28)で 50.0%、骨粗鬆症でない者 (n=65)で23.8%であった。 ロジスティック回帰分析の結 果、ビタミンDと骨粗鬆症の 間には、有意な関連はなかつ た(オッズ比0.99(0.95-1.04))。	オッズ比を算出しているビ タミンD濃度の単位量が明 記されていない。解析によ り、人数が違う。	△

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、VD: vitamin D

表 3.3 血中 25 (OH) D 濃度と骨密度低下・骨軟化症・骨粗鬆症の関心の介入研究

PubMed ID	著者 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	骨密度測定 箇所・測定方 法	結果	備考	評価
26841085	Ghazal et al. 2016  リクルー ト:2001-2002	レバノン NA	二重盲 検・プラ セボコン トロール	10-17歳の女 児、男児(平 均年齢で 12.9 (SD) 2 歳)	340名(介 入終了時)	187名(フォロー アップ時)(男児 81名(うち54名が 介入群)、女児88 名(うち54名が介 入群))	健康であること、骨 代謝に影響を与え る疾患がなく、その ような治療も行って いない。 フォローアップに同 意した者。 ※除外基準ではな いが、その年齢の 血漿Ca濃度、リン、 アルカリリンフォス ファターゼ濃度であ ることを確かめた。	1年間  ※介入をや めてさらに1 年後まで追 跡した結果が 報告されてい る。	介入群(低群: 200 IU/day (5 µg/日)、 高群: 2,000 IU/day (50 µg/日)) プラセボ群(プラセボオイル) ※介入群のなかでは結果に違いがな かったため、介入群2群の結果をまと めて提示する。	25 (OH) D: 得意結合たん ぱく質を用 いたラジオイ ムノアッセイ	1年間の介入が終了した 時点 中央値(第一四分位-第 三四分位)  介入後1年時点の血中25 (OH) D濃度  介入後2年時点の血中25 (OH) D濃度	腰椎、臀部: 骨密度、骨塩 量の%増加 量:Hologic 4500A densitometer  ※ベースライ ン時、1年後 (介入後)、2 年後(フォ ローアップ)で 3回測定	女児において、介入群 ではプラセボ群に比べ て、ベースライン時から 介入後1年時点の臀部 の骨密度の増加量は 大きかった。しかし介入 終了直後から介入後1 年時点の臀部の骨密 度の増加量は両群で有 意差がなかった。男児 では介入群とプラセボ 群に介入後1年時点で 違いは見られなかつ た。	ビタミンDサプリメントによる介入が 終わった後1年後 の骨格パラメータ への影響を評価。	○
27535752	Pop et al. 2017  NA	アメリカ The three doses of vitamin D (3DD) study	二重盲 検・プラ セボコン トロール	50-70歳の体 重コントロール 中の閉経 後女性(骨密 度 25-40 kg.m2)	210名(リ クルー)	81名(ランダム割 り付け時、ITT分 析)  58名(最終まで参 加)	血漿25 (OH)D濃 度<30 ng/ml、Ca・ 骨の代謝に影響す る疾患・副薬がな い。閉経してから2 年以上。	1年間  ※介入をや めてさらに1 年後まで追 跡した結果が 報告されてい る。	コレカルシフェロール 介入群1(n=19): 800 IU/日 (15 µg/ 日)+1.2 Ca g/日 介入群2(n=20): 2000 IU/日 (50 µg/ 日)+1.2 Ca g/日 介入群3(n=19): 4000 IU/日 (100 µ g/日)+1.2 Ca g/日	25 (OH) D: ラジオイムノ アッセイ ※採血は1-2 月に行った。	介入前の平均値 介入群1: 66.3 (SD 11.3) nmol/L 介入群2: 71.5 (SD 11.8) nmol/L 介入群3: 66.8 (SD 9.3) nmol/L 介入後の平均値 介入群1: 76.3 (SD 12.5) nmol/L 介入群2: 90.0 (SD 10.5) nmol/L 介入群3: 102 (SD 18.5) nmol/L	機骨、腰椎、 臀部、大腿骨 頭、全身の骨 密度: DEXA  皮膚骨・海綿 骨の骨密度: pQCT	機骨、腰椎、臀部、大腿 骨頭、全身の骨密度 には、群間で差がな かった。唯一、胫骨の 皮質骨厚の変化は、介 入群1、2、3で-1.5 ± 5.1 %、+0.6 ± 3.2 %、 +2.0 ± 4.5%であり、有 意差があった。	肥満者において 減量は健康増進 に役立つが、減 量は骨量の低下 につながることを 知られている。こ の研究では減量 に伴う骨量低下を 抑制することを目 的とした。	○
27628045	Sahoo et al. 2017 NA	インド NA	二重盲 検・プラ セボコン トロール	妊婦とその子	割り付け 時の母親 の人数: 300名	解析対象の児の 人数: 52名  ※割り付け人数 からの減少は、お もに研究を実施し た病院以外での 出産、児の骨密 度測定に対する 同意が得られな いことであった。	18歳以上で、多胎 妊娠ではない。妊 娠週数20 週未満 で、骨・肝臓・腎臓 の疾患ではない。 過去3ヶ月にビタ ミンDのサプリメント を摂取していなかつ た。	母親の研究 登録(妊娠 14-20週)か ら出産までの 期間で介入	コレカルシフェロール 介入群1(n=23): 4週ごとに60,000 IU (1,500 µg)+Ca 1g/day 介入群2(n=13): 8週ごとに60,000 IU (1,500 µg)+Ca 1g/day プラセボ群 (n=16): 400 IU (10 µg/ 日)+Ca 1g/day	臍帯血 25 (OH) D: ラジ オイムノアッ セイ	介入後の(臍帯血) 25OHD  介入後1年時点の血中25 (OH) D濃度  介入後2年時点の血中25 (OH) D濃度  介入後3年時点の血中25 (OH) D濃度	児の全身骨 密度: DEXA  児が生後12- 16か月のとき	介入前、母親の46%は 25 (OH)D濃度が< 25 nmol/lであった。介入群 ではプラセボ群に比べ て、有意に臍帯血25 (OH)D濃度が高かつ た。しかし、児の全身の 骨塩量と骨密度は、プ ラセボ群に比べて、介 入群1と介入群2では統 計的に有意に低かった。		○

(続) 表 3.3

PubMed ID	著者 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	骨密度測定 箇所・測定方法	結果	備考	評価
28278596	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> )	割り付け 人数:257 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、 癌、自己免疫性疾 患でない。骨の健康 に影響する薬を 服薬していない。 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):800 IU/day (15 µ g/日)+Ca 1 g/日  ※IOMレポートが勧める800 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、全 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つ 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。		○
28892172	Reid et al.2017	ニュー ジーラ ンド  The Vitamin D Assess ment (ViDA) study	二重盲 検・プラ セボコン トロール	60-84歳(プ ラセボ群の 85%、介入群 の82%が男 性)	割り付け 人数:452 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 (>800 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、胃バイパ ス手術の既往歴が ない。  血中カルシウム濃 度≤2.5 nmol/L。	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:55 (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 骨密度の減少度合に は、2群間に差がなかつ た。しかし、臀部の骨密 度の減少度合は介入 群で~1/2%になってい た。またベースラインの 25(OH)D濃度と治療 効果には統計的有意な 相互作用があった。ベ ースラインの 25(OH)D ≤ 30 nmol/L の者 (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~1/2%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	研究の実施場所	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	解析対象人数	研究対象者の除外基準	解析対象者の除外基準	血中25(OH)Dの測定方法	統計解析における血中25(OH)Dのカテゴリ化の方法	血中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: ⊙、○、△、×
28935550	Van Schoor NM	2017	オランダ	1995/96-1998/99	ベースライン年度: 1995/96 前向きコホート	1996年1月1日時点で65歳以上	3107(1992/93年のベースライン時点で)	1311	×	血液サンプルのデータがない	standardized and certified LC-MS/MS method	<25nmol/L, <30nmol/L, <50nmol/L, >75nmol/L		頭、手、指、足、つま先の骨折または交通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	Cianferotti L	2017	イタリア	2011-2015	データベース研究(症例対照)	年齢: 82.9±9.1(65歳以上) 性別: 男性 26.8%	データ登録者: 872,766 (2011) 929,050 (2015)	254	×	血中ビタミンD濃度の測定が、腎臓骨折が確認されてから2-3か月以内に起こったものを選択し、それ以外は除外		<10nmol/L, <20nmol/L, <30nmol/L, >30nmol/L	34.2±24.5 nmol/L	股関節	ICD-9-CM診断コード	×	対象者の20.9%のみしか血中ビタミンD濃度が50 nmol/Lを上回っていなかった。対象者の7.1%のみ75 nmol/Lを上回っていた。	△
28418890	Lv QB	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	42-96歳	399研究	15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		(研究ごとに違うが、多いカテゴリ化を記載) 30nmol/L以下、30~50nmol/L、50~70nmol/L、70nmol/L以上	×	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)、追跡期間年数	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	Tamaki J	2017	日本	1999 and 2012	前向きコホート	全員女性1211名、年齢 64.1(8.2)	4550	1211	×	死亡または転出した対象者、追跡途中で何らかの理由により脱落した対象者	LC-MS/MS	<25, 25-50, 50-75, and ≥75 nmol/L	○<25 nmol/L: 52名 ○25-50: 578名 ○50-75: 460名 ○>75: 121名	腕、肘、脊椎、股関節骨折、首	X線検査	年齢、身長、体重、BMD	追跡期間15年以上で、269の骨折が確認された。ビタミンD濃度カテゴリと骨折率を検討した結果(<25, 25-50, 50-75, and ≥75 ng/mL)、ビタミンD濃度が高い程、追跡5年時点の骨折リスクが低かった。(log rank test p = 0.016) 25-50 nmol/Lの群と比較して、<25 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、≥50 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)。	◎(集団全体のビタミンD濃度を計算できない;各グループの平均値が書いてない)
27818981	Guerra MT	2016	×	2013-2015	症例対照研究	341 (症例群110名、対照群231名): 年齢60歳以上	×	341 症例群 110名、対照群 231名	×	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	○症例群: 52.6 nmol/L ○対照群: 71.4 nmol/L	大腿骨頸部骨折	×	性別、年齢、民族性	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。	△(デザイン的にエビデンスレベルは低い)

(続) 表 3.4

PubMed ID	著者	論文発表年	研究の実施場所	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	解析対象人数	研究対象者の除外基準	解析対象者の除外基準	血中25(OH)Dの測定方法	統計解析における血中25(OH)Dのカテゴリ化の方法	血中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:◎、○、△、×
27749911	Julian C	2016	EPICノーフォーク		前向きコホート	14624:年齢(42-82)、性別	25639	14624	*	ビタミンD濃度の血清サンプルがない対象者	VITAS	<30, 30 to <50, 50 to <70, 70 to <90, >90 nmol/L	カテゴリ別の平均値の記述があるため、計算可能	股関節骨折、腕、脊椎	x	性別、年齢、BMI、喫煙、飲酒、サプリメント	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。	○
26910625	Shinkov A	2016	ブルガリア	January and February 2012	横断研究(症例対照研究)	○老人ホームの高齢者群(66名):年齢74.5 (69.8-78)/女性26名(39%) ○地域在住高齢者(対照群139名):年齢64 (61-70)/女性91 (65%)	元の横断研究の参加者は不明	205	x(別論文に記載) x	liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)	liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)	カテゴリ化していない	○老人ホームの高齢者群(66名):17.8 [9.4-28.6] ○地域在住高齢者(対照群139名):36.7 [26.9-50]	・全部位(All fractures) ・股関節 ・コリス骨折(手首周辺)	インタビューによる骨折歴の聞き取り	骨折歴とビタミンD濃度の関連を検討する上で、考慮されていないが、血中25ビタミンD濃度と下記に関する相関係数の記述あり ・パラトルモン(PTH) ・血中カルシウム濃度(sCa) ・血中リン濃度(iP) ・ALP ・eGFR	老人ホームの高齢者群の25ビタミンD濃度は、自立した高齢者群と比較して低く(17.8 nmol/L [9.4-28.6] vs. 36.7 nmol/L [26.9-50], p < 0.001)、25-OH-D欠乏の有病割合は高かった。(65.2% [53.7-76.7] vs. 22.3% [15.4-29.2], p < 0.001)。股関節骨折は、老人ホームの高齢者群で全体の8%、自立した高齢者群で全体の2%の対象者に認められた(群間の差は、統計推定するには数が少なく推定できなかった)。股関節骨折の予測因子となったのは、パラトルモンのみであった。	△(自立高齢者と非自立高齢者の比較という点では意味はあるが、骨折数が二群で少ない)
26699707	Fu XM	2015	中国	May 1, 2012 to April 30, 2014	症例対照研究	○症例群349名:年齢64(55-74) ○対照群349名:年齢64(55-74)	○症例群349名 ○対照群349名	424名	424名	・交通事故など直接的な傷害による骨折と診断された患者 ・免疫性腫瘍、副甲状腺機能亢進症と診断された患者 ・慢性腎臓病など代謝障害をもつ患者 ・カルシウムまたはビタミンDサプリメントを服用している患者	E601 modular analytics (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)	<50 nmol/L(ビタミンD欠乏)、50-75 nmol/L(ビタミンD不十分)	○症例群:37.0 (IQR 28.0-48.0) ○対照群:41.3 (IQR 32.0-54.5) nmol/L	・股関節 ・上肢	骨折歴と骨折部位に関する質問票、上肢骨折を伴っていた場合のみ、X線検査を実施	年齢、民族性、BMI、既往歴	血中25ビタミンD濃度は、骨折歴のある症例群で有意に高かった。[37.0 (interquartile range [IQR] 28.0-48.0) nmol/L vs. 41.3 (IQR 32.0-54.5) nmol/L; P < 0.0001]。25ビタミンD濃度が50nmol/L以下であることが、交絡調整後も股関節骨折の予測因子となっていた。[odds ratio (OR), 3.023; 95 % confidence interval (CI) 2.154-4.298]。上肢骨折でも同様だった。(OR 4.473; 95 % CI 2.984-10.532)。	△(デザイン的にエビデンスレベルは低い。)
26630974	Finnes TE	2016	ノルウェー	1994-2001	ケースコホート研究	○症例群(1317):年齢72.2歳/男性29.6% ○対照群(1318名):年齢72.2歳/男性390(29.6%)	21774 (65~79歳)	2331	x(別論文に記載)	・股関節骨折のケース(1232名)を同定後、サブコホートよりコントロール(1409名)を無作為抽出。 ・同意撤回者、血清が紛失または不十分であった対象者	x(別論文に記載)	※ヒタミンD濃度では、50nmol以上未満か ・vitamin K1 ≥ 0.76かつ 25(OH)D ≥ 50 nmol/l ・vitamin K1 ≥ 0.76かつ 25(OH)D < 50 nmol/l ・vitamin K1 < 0.76かつ 25(OH)D ≥ 50 nmol/l	△(四分位ごとに中央値が記載)	股関節	X線検査	性、年齢、BMI、喫煙、トリグリセリド、α-コフェロール	性・年齢で調整した解析では、ビタミンKと股関節骨折リスクは負の関連を認めた。ビタミンKが高く+ビタミンD濃度が高い群で、ビタミンKが低く+ビタミンD濃度が低い群と比較して、50%以上股関節骨折リスクが高くなった。(HR 1.50, 95 % CI 1.18-1.90)。どちらか一方のみが高い群では、どちらも低い群と比較して、股関節骨折リスクの増加が認められなかった。	△(デザイン的にエビデンスレベルは低い。)



(続) 表 3.4

PubMed ID	著者	論文発表年	研究の実施場所	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	解析対象人数	研究対象者の除外基準	解析対象者の除外基準	血中25(OH)Dの測定方法	統計解析における血中25(OH)Dのカテゴリ化の方法	血中25(OH)Dの集団代表値	骨折の部位	骨折の評価方法	考慮された交絡因子	結果	骨折と関連する血中25(OH)D濃度の推定に使えるか:◎、○、△、*
26600296	Thompson RM	2017	アメリカ	×	ケースコントロール研究	○症例群60名: 年齢(2-14) ○対照群60名	○症例群60名 ○対照群60名	○症例群60名 ○対照群60名	・自宅が、ケースを同定した病院から50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	×	tandem mass spectrometry	<50 nmol/L, ≥ 50 nmol/L	○症例群: 71.1± 17.2 nmol/L ○対照群: 78.9± 25.7 nmol/L	股関節	×	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関連が認められた。(odds ratio=0.94; 95% confidence interval, 0.90-0.99; P=0.023). ・骨折した症例群では、6名(10%)の対象者がビタミンD欠乏と判定され(<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%)が欠乏、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)	○~△(デザインのエビデンスレベルは低いが、貴重な子供の研究)
26429406	Sheila Sprague	2016	大半は、北欧と北アメリカ	×	2010年以降に出版された論文 システムティックレビュー・メタアナリシス	81研究; 年齢 75.2(12.8)	81研究	9504名	・骨折患者のビタミンD欠乏または不適切摂取について検討した研究 ・ビタミンDサプリメントの効果と血中ビタミンD濃度レベルで記載している 除外基準 ・症例報告 ・対象者が5名以下	×	×	ビタミンD欠乏: 50 nmol/L未満 ビタミンD不適切: 51-74 nmol/L	骨折(全部位)後のビタミンD濃度: 47.4 nmol/L (n = 全部位 9155)	×	年齢	重み付きのプールされたビタミンD欠乏の有病割合は、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。	△(骨折患者のビタミンD濃度のメタアナリシス)	
26419854	Jason R	2016	×	July 31 2011 to August 1, 2014	後ろ向き(対照群なし、骨折患者のビタミンD濃度の実際の記述)	年齢: 43.92(17.47)/男性42(33.9%)	124	53	×	×	×	100-200 nmol/L: 適切な摂取	77.2 (36.7) nmol/L	足	MRI	(考慮されていないが、記載のあった因子)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。	△(ストレス性足骨折患者のビタミンD濃度)
26266149	ThoMaS V. Paul	2015	インド	×	1st January 2011 - 1st November 2013	閉経後60歳以上の女性 ○症例104名: 年齢 71.8 (4.2) ○対照104名: 年齢 69.7 (4.6)	208	208	・patients with past history of prolonged immobilisation ・patients who were on bone active medications before	×	radioimmunoassay (DiaSorin, Stillwater, Minnesota)	50nmol/L未満が欠乏	○症例群: 14.3 (7.8) ng/mL ○対照群: 20.8 (9.8) ng/mL	大腿骨頭部骨折	×	年齢、カルシウム摂取量、日照曝露、BMI、BMD、血清カルシウム値、血清リン値、血清クレアチニン値、PTH	対照群と比較して、症例群で、鎮痛剤の使用、視覚障害が多く、BMDが低く、ビタミンD欠乏割合が高かった。	△
25968889	Aissam EL maataoui	2015	×	2012年10月~2013年4月	横断研究	50歳以上の閉経女性: 59.8(50-83)	×	207	胃または腸を切除した対象者、ステロイドによる治療を行った対象者	×	electrochemiluminescent immunoassay (ECLIA)	30-80ng/mL: 適切	13.2(12.9)ng/mL	脊椎骨折	×	×	207名のうち、18.3%が骨粗鬆症であった。脊椎骨折は、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	研究の実施場所	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	解析対象人数	研究対象者の除外基準	解析対象者の除外基準	血中25(OH)Dの測定方法	統計解析における血中25(OH)Dのカテゴリ化の方法	血中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: ◎、○、△、×	
25920689	Radhika Takiar	2015	アメリカ	1990-1992	前向きコホート	○12781名:年齢57(5.7)	15792	12781	×	白人・黒人以外の民族、ミネソタ州とマリーランドから来た黒人の患者(サンプルサイズが少ないため)、25ビタミンD濃度の測定値がない患者	liquid chromatography-tandem high-sensitivity mass spectrometry	20ng/mL未満が不適切	23.7 ng/mL	股関節骨折(ICD-9)かつその後	×	年齢、民族性、州、性別、教育レベル、家族の収入、身体活動、喫煙、飲酒、BMI、waist-hip比、糖尿病、血圧、服薬、コレステロール値、ホルモン治療	1122件の骨折に関連した入院が認められた。そのうち、股関節骨折は267件で、平均追跡期間は19.6年であった。ビタミンD欠乏だった患者は、そうでない患者より、高い骨折による入院リスクを持っていた。[HR=1.21 (95% CI 1.05-1.39)]。股関節骨折患者だけで見ても同様だった。[HR=1.35 (1.02-1.79)]。ゲノタイプrs4588とrs7041と、骨折による入院リスクとの間に関連は認められなかったが、白人の間では、ビタミンD欠乏との間に関連が認められる傾向にあった。(p-interaction=0.065)。ビタミンDが欠乏かつGGゲノタイプの患者が最も高い骨折による入院リスクであった。[HR=1.48 (1.10-2.00)]	△~×(ビタミンD濃度とゲノタイプに関連がありそうなことを示唆しているが、日本人に適用はできなさそう。)	
25856212	E. Sohli	2015	アムステルダム	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	×	ビタミンD濃度または、アウトカムのいずれかの変数が欠損している対象者	competitive binding protein assay	×(ビタミンD濃度の閾値を決めるのが問題)	54.5 (24.1) nmol/L	手、頭、指、足以外の骨折部位	追跡最初の3年:骨折の記録カレンダー(3か月ごとに事務局に提出)追跡3~6年:インタビュー(1年ごと?)	年齢(75歳以上・未満)、性別、BMI	(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濃度の関連が線形ではなかった。女性では、41nmol/L未満で骨折リスクが高かった。	◎~○(アウトカム別に、ビタミンD濃度のしきい値を求めていて、参考になるかと思った)	
25719933	Cauley JA	2015	アメリカ	1998-2000、追跡終了(2009-2011)	前向きコホート	閉経後の女性:年齢48.5(42-52)	2067	1756	×	×	liquid chromatography tandem mass spectrometry	50 nmol/L未満が不適切	54.4 nmol/L	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欠乏の対象者と比べて、そうでない対象者は、骨折リスクが低かった。[0.54 (0.32-0.89)]。	◎~○	
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)	5994	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	非脊椎骨折が認められたケース321名と、ランダム抽出された679名の対象群	LC-MS/MS	×	62.1 nmol/L	非脊椎骨折	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)追跡期間5.1年中、432名の男性に非脊椎骨折が認められた。ベースライン時の血中ビタミンD濃度が高い程、ベースライン時のBMDが高く、また、BMDの低下、股関節骨折リスクが低かった。反対に、血中25(OH)Dが高い程、ベースライン時のBMDが低かった。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った。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概して強かった。	△(男性のデータという意味で貴重?デザイン的にはエビデンスレベルは低いけれど)

表 3.5 血中 25 (OH) D 濃度と骨折の関心の介入研究

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	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	骨折に関連する25 (OH) D濃度の推定に使えるか:◎、○、△、×
28461159	Khaw KT	2017	The Vitamin D Assessment (ViDA) Study ニュージーランド	2011年4月、 2012年11月	ランダム化比較試験 (RCT)	5108:年齢 65-9 (50-84)、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800IU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・腎結石・サルコイドーシス・副甲状腺疾患・胃バイパス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D3ソフトゲルカプセル (2.5 mg or 100 000 IU) 対象群: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<のカテゴリごとの%表示のみ記載	非脊椎骨折	×	対象者全体のビタミン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136名(5%)であった。対照群と比較して、サプリ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)	△(ビタミンD濃度のカテゴリごとの平均値が、介入前後で書いてない)

