

厚生労働行政推進調査事業費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

日本人の食事摂取基準(2025年版)の策定に資する

各栄養素等の最新知見の評価

及び代謝性疾患の栄養評価に関する研究

(22FA2002)

令和5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者: 佐々木 敏

令和6年(2024年) 3月

厚生労働行政推進調査事業費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
『日本人の食事摂取基準（2025年版）の策定に資する各栄養素等の最新知見の評価
及び代謝性疾患の栄養評価に関する研究』（22FA2002）
令和5年度 総括・分担研究報告書

目次

総括研究報告書	1
食物繊維摂取量と生活習慣病の関連	5
糖類摂取量と齲歯の関連	13
糖類摂取量と2型糖尿病の関連	21
食・栄養関連業務に従事する者における「日本人の食事摂取基準」の使用実態	29
日本人成人における総エネルギー消費量に関する系統的レビュー	37
エネルギー摂取量の申告誤差に関する系統的レビュー	47
エネルギー消費量に関する系統的レビュー	73

日本人における基礎代謝量に関する系統的レビュー	78
高齢者の身体活動レベルに関する系統的レビュー	87
小児の身体活動レベルに関する系統的レビュー	97
小児のエネルギー蓄積量	116
妊婦のエネルギー付加量	119
成人2型糖尿病患者のエネルギー消費量に関する系統的レビュー	123
たんぱく質の必要量策定に資する基礎資料に関する研究	129
ビタミン B1、ビタミン B2、ビタミン C の推定平均必要量およびビタミン B12 の目安量の策定方法	145
Vitamin B6 と生活習慣病の関係	161
ビタミン B12 と葉酸と生活習慣病の関係について	171

ビタミンの食事摂取基準策定の基礎的検討	177
ビタミンの食事摂取基準、最近の動向と今後の展望	205
用量反応関係を含むメタアナリシスに基づく脂溶性ビタミンと疾患リスクとの関係についての検討	227
諸外国における脂溶性ビタミンの摂取基準について	251
多量ミネラルの策定について	273
微量ミネラルの食事摂取基準 2025 年版策定の背景と残された課題	289
微量ミネラルに対する目標量設定の可能性	305
フレイル・認知症からみたエネルギー及び栄養素	315
脂質・脂肪酸摂取と疾患の関連に関するアップデート・レビュー	323
研究成果の刊行に関する一覧表	337

総括研究報告書

研究代表者 佐々木敏¹

¹ 東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

(目的並びに方法)「日本人の食事摂取基準」の次期改定(2025年版)に際して、現状の課題を整理し、目指すべき方向性について、科学的かつ具体的な示唆を与え、そのための資料を提供することである。具体的には次の3点を中心とした:(1)主として過去5年間に出版された論文のなかから「食事摂取基準で参考または引用すべき論文」を検索して整理すること。(2)食事摂取基準が活用されている(または、されるべき)分野の利活用の実態並びに課題を調査し、客観的かつ具体的な改善方針を提案すること。(3)食事摂取基準の恒久的な発展を担保すべく、この分野の中堅並びに若手の専門家を育成すること。加えて、食事摂取基準は国を越えてのハーモナイゼーションの重要性が指摘されていることを受け、日本と類似する食習慣、食環境、健康課題を有し、独自で食事摂取基準を策定している国と、アジア諸国のなかで食事摂取基準の策定を計画している国を選び、関連情報の提供並びに関連情報の交換・共有を図ることも目的とした。

(結果並びに考察)「日本人の食事摂取基準」の次期改定(2025年版)に際して特に重要と考えられた栄養素(群)等並びに改定に際して重要だと考えられた関連情報を中心として、本年度(2年目)は17の課題について系統的レビューを行った。これらの成果物(または研究中の資料)は、厚生労働省「日本人の食事摂取基準(2025年版)」策定検討会ワーキンググループのなかで資料として用いられた。また、今後の策定作業に際して有用な基礎資料として活用されることが期待される。しかしながら、栄養学の特性上、レビュークライテリアを統一的に作成することはむずかしく、じゅうぶんに客観的かつ網羅的に質の高い情報(研究論文)を収集し、まとめられたか否かについては疑問が残る結果となった。また、栄養実務者を対象として日本人の食事摂取基準の活用状況に関する調査を行った結果、栄養実務者のあいだで日本人の食事摂取基準が積極的に活用されている実態が明らかとなり、実務者が正しくかつさらに積極的に食事摂取基準を活用できるように、食事摂取基準のさらなる普及並びに教育の重要性が確認された。中堅並びに若手の専門家を育成については、今回、3分の1程度の課題についてこれまで「日本人の食事摂取基準」の改定作業を担当した経験を持たない研究者を採用し、策定作業の継続と向上を図った。また、食習慣が類似する近隣アジア諸国との連携並びに情報交換も重要であり、今年度は台湾とラオスの関係者と情報交換を行った。今後、栄養関連のガイドラインに資する系統的レビューの方法・技術に関する基礎研究をさらに進めるとともに、国内外の関係者との情報交換を活性化し、この分野を担う新たな研究者並びに専門家の育成が必須かつ急務であると考えられた。

A. 背景、目的並びに方法

本研究の目的は、「日本人の食事摂取基準」の次期改定(2025年版)に際して、現状の課題を整理し、目指すべき方向性について、

科学的かつ具体的な示唆を与え、そのための資料を提供することである。具体的には次の3点を中心とした。

(1)レビュークライテリアを作成したうえで、

主に過去5年間に出版された論文のなかから「食事摂取基準で参考または引用すべき論文」を検索して整理すること。

(2) 食事摂取基準がより広くかつ正しく活用されるために食事摂取基準が活用されている(または、されるべき)分野の利活用の実態並びに課題を調査し、客観的かつ具体的な改善方針を提案すること。

(3) 食事摂取基準の恒久的な発展を担保すべく、この分野の中堅並びに若手の専門家を育成すること。

ところで、食事摂取基準は世界主要各国(並びに地域)で策定され活用され、国を越えてのハーモナイゼーションの重要性が指摘されている。食事摂取基準には国を越えて共有する内容も多いが、同時に、その国特有の食習慣、食環境、健康課題に対応する必要もある。そこで、本年度は、日本と類似する食習慣、食環境、健康課題を有し、独自で食事摂取基準を策定している国と、アジア諸国のなかで近い将来において食事摂取基準の策定を計画している国を選び、関連情報の提供並びに関連情報の交換・共有を図ることも目的とした。

B. 結果並びに考察

B-1. 文献検索・系統的レビュー

「日本人の食事摂取基準」の次期改定(2025年版)に際して特に重要と考えられた栄養素(群)等並びに改定に際して重要だと考えられた関連情報を中心として、初年度は17の課題について、また、2年度は17の課題について系統的レビューを行った。このなかには、「日本人の食事摂取基準(2020年版)」では摂取すべき値は示されていないが将来に向けて情報収集が必要だと考えられた栄養素(群)として糖類について2課題、新たな健康課題としてのフレイル・認知症について1課題を含んだ。

B-2. 食事摂取基準の活用状況に関する調査

栄養実務者(管理栄養士並びに栄養士等、栄養に関連する職に従事する者)を対象として、日本人の食事摂取基準の活用状況に関する調査を行った。栄養実務者のあいだで日本人の食事摂取基準が積極的に活用されている実態が明らかとなり、実務者が正しくかつさらに積極的に食事摂取基準を活用できるように、食事摂取基準のさらなる普及並びに教育の重要性が確認された。

B-3. 中堅並びに若手専門家の育成

本年度は、3分の1程度の課題について「日本人の食事摂取基準」の改定作業をこれまで担当した経験を持たない(しかし国際誌等への執筆経験が豊富な)比較的に若手の研究者を採用し、策定作業の継続と向上を図った。しかしながら、栄養学の特性上、レビュークオリティを統一的に作成することはむずかしく、じゅうぶんに客観的かつ網羅的に質の高い情報(研究論文)を収集し、まとめられたか否かについては疑問が残る結果となった。今後、栄養関連のガイドラインに資する系統的レビューの方法・技術に関する基礎研究をさらに進めるとともに、この分野を担う新たな研究者並びに専門家の育成が必須かつ急務であると考えられた。

B-4. 諸外国との情報交換

本年度は、日本と類似する食習慣、食環境、健康課題を有し、独自で食事摂取基準を策定している国として「台湾」、アジア諸国のなかで近い将来に食事摂取基準の策定を計画している国として「ラオス人民民主共和国」を選び、それぞれの国を訪問し、関係者に「日本人の食事摂取基準」の歴史と内容(概要)ならびに課題について情報提供を行い、相手国の状況について情報提供を受けた。台湾は自国の専門家による策定検討チームを作り、通年を通し

て活動し、5か年程度をかけて策定する方法を採用していた。ラオス人民民主共和国は自国では食事摂取基準をまだ策定しておらず、そのための人材育成並びに基礎情報の収集を図るべく活動を始めた段階であった。両国とも、わが国の食事摂取基準への関心は非常に高く、今後、政府レベル並びに研究者レベルでの積極的な交流並びに情報交換を進めることが双方(台湾・ラオス人民民主共和国側並びに日本側)にとって有益であることが確認された。なお、台湾へは研究代表者並びに研究協力者の合計3人が12月上旬に、ラオス人民民主共和国へは研究代表者が11月上旬に訪問した。

なお、それぞれの研究報告の詳細については、当該分担報告書を参照されたい。

C. 結論

本研究班が行った系統的レビューは、厚生労働省「日本人の食事摂取基準(2025年版)」策定検討会ワーキンググループのなかで資料として用いられた。また、今後の策定作業に際して有用な基礎資料として活用されることが期待される。また、拡張すべき分野として「災害栄養」に関する概念整理と理論構築の必要性、栄養実務者への食事摂取基準のさらなる普及並びに教育の重要性が確認された。また、今後、栄養関連のガイドラインに資する系統的レビューの方法・技術に関する基礎研究をさらに進めるとともに、この分野を担う新たな研究者並びに専門家の育成が必須かつ急務であると考えられた。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 佐々木敏. 食事摂取基準における食塩摂取の目標値. CURRENT THERAPY 2023; 41(9): 820-4.
- (2) 片桐諒子、佐々木敏. 日本における診療ガイドラインの食事・栄養素等に関する記述の収集評価。臨床栄養 2023; 143: 130-6.

2. 学会発表

なし

F. 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

食物繊維摂取量と生活習慣病の関連

研究分担者 朝倉敬子¹

研究代表者 佐々木敏²

¹ 東邦大学医学部社会医学講座予防医療学分野

² 東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

食物繊維摂取量と生活習慣病(高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病およびそれらと関係の深い心血管疾患やメタボリックシンドロームなど)の関連を扱った、最近5年以内に出版されたシステマティックレビュー、メタアナリシス、RCTを収集し、最新の知見をまとめた。食物繊維摂取量が多いことは、複数の生活習慣病リスクの低下に関連していた。食物繊維摂取量と生活習慣病リスクとの関連に閾値はなく、通常の食事で摂取できる範囲であれば多ければ多いほど良いと考えられた。ただし、実現可能性も考慮し、システマティックレビューにおいて大きな疾病リスク低下の観察された25g/日以上を現段階での食物繊維摂取量の理想値とするのが妥当と考えられた。

A. 背景と目的

食物繊維摂取量が多いことが、複数の疾病の発症予防・重症化予防につながることに付いて、これまでに多くの報告がある。一方で、適切な食物繊維摂取量については議論が継続している。本稿は、食物繊維摂取量と生活習慣病、特に高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病およびそれらに関連して起こる心血管疾患やメタボリックシンドロームとの関連について、最近5年間に出版された研究を収集し、知見を概観することを目的とする。

B. 方法

食物繊維摂取量と生活習慣病の関連を検討した日本語あるいは英語の systematic review、meta-analysis、randomized controlled trial(RCT)を、2023年8月15日にPubMedを用いて検索した。最近5年間に出版された論文に限定した。アウトカムには特に制限を設けず、タイトルおよび抄録を確認する段階で主な興味の対象ではない疾患は除外することとした。

【検索式】

((("intake"[All Fields] OR "intake s"[All Fields] OR "intakes"[All Fields] OR ("diet"[MeSH Terms] OR "diet"[All Fields] OR "dietary"[All Fields] OR "dietaries"[All Fields]) OR ("consumptions"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "consumption"[All Fields])) AND ("dietary fibre"[All Fields] OR "dietary fiber"[Supplementary Concept] OR "dietary fiber"[All Fields] OR "dietary fiber"[MeSH Terms] OR ("dietary"[All Fields] AND "fiber"[All Fields])) AND ("health"[MeSH Terms] OR "health"[All Fields] OR "health s"[All Fields] OR "healthful"[All Fields] OR "healthfulness"[All Fields] OR "healths"[All Fields] OR ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields] OR "diseases"[All Fields] OR "disease s"[All Fields] OR "diseased"[All Fields])) AND ((y_5[Filter]) AND (meta-analysis[Filter])

OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR
systematicreview[Filter]) AND
(humans[Filter])

C. 結果

C-1. 文献の抽出と選択

文献抽出の流れは図 1 に示す。607 編の論文がヒットした。日本語の論文はなかった。題名と抄録を確認し、以下の取込基準、除外基準を用いて論文を取捨選択した。

【取込基準】

- ①糖尿病、高血圧、脂質異常症、慢性腎臓病に関する論文
- ②①に関連する疾患、特に心血管疾患やメタボリックシンドロームに関する論文

【除外基準】

- ③消化器疾患、がん、精神疾患等に関する論文
- ④疾患の治療に関する論文、有病者のみを対象とした論文(有病者の治療として食物繊維を投与している場合)
- ⑤食物繊維摂取による生理学的な変化(生体内分子の変化など)に関する論文
- ⑥サプリメントや特殊・特定の食品、あるいは限定的な食物繊維の摂取に関する論文
- ⑦食事パターンのみなど、食物繊維摂取量が主な曝露として扱われていない論文
- ⑧食育や食行動への介入などの論文
- ⑨研究規模が小さい、フォローが短期間など、食物繊維の長期的な健康影響を見るにはデザインに問題がある論文
- ⑩食事およびその変化のみに関して述べており、健康アウトカムとの関連を扱っていない論文

以上の基準に従い、最終的に 13 編の論文(1-13)を精読し、内容をまとめることとした。

C-2. 抽出論文のまとめ

13 編のうち、コホート研究は 3 編(1,3,11)、RCT は 1 編(6)、コホート研究のメタアナリシス・システマティックレビューは 4 編(2,5,10,12)、RCT のメタアナリシス・システマティックレビューは 3 編(7-9)、コホート研究と RCT の両方のメタアナリシスを含む論文は 2 編(4,13)であった。曝露については通常の商品由来の食物繊維摂取量を推定している論文を選択したが、慢性腎臓病をアウトカムとする論文はサプリメントあるいは介入食をそれぞれ使用した 2 編(8,9)のみであったため、この 2 編は本報告に含めた。また、扱われた健康アウトカムは高血圧 3 編(4,10,13)、脂質異常症 4 編(4,7,10,13)、糖尿病 7 編(2,4,6,10,11,12,13)、慢性腎臓病は 2 編(8,9)(1 編の論文で複数のアウトカムを扱っているものもあり)であった。それ以外の生活習慣病関連アウトカムとしては全死亡(4,11,13)、肥満(体重増加)(1,4,6,10,13)、体脂肪量(3,6)、腹囲(6)、NAFLD(非アルコール性脂肪性肝疾患) (5)、循環器疾患・心血管疾患(4,11,12,13)、脳卒中(12,13)、慢性腎臓病関連指標(8,9)などが扱われていた。

C-3. 報告された結果の概要

文献の概要は表 1 に示す。食物繊維摂取量が増えるにつれて疾病発症や死亡などのリスクが下がるとした論文が大部分であった。食物繊維摂取量とリスクとの関連は直線的あるいは曲線的な右肩下がりとする報告がほとんどであり、その効果に関し閾値を報告している論文はなかった。

食物繊維摂取量とアウトカムとの間に統計学的に有意な関連がないとした論文は、食物繊維摂取量と体重増加の関連を見た報告(1)、NAFLD との関連を見た報告(5)などであった。もっとも多くの研究を含むシステマティックレビュー論文では、メタアナリシスの結果、総食物繊維摂取量と有意な関連の見られなかったアウトカムは脳卒中による死亡と RCT における

HbA1c の低下であった(13)。ただし、食物繊維が由来する食品を考慮したり、グリセミックインデックスのような炭水化物の質を評価する他の指標を使用したりすると、同じアウトカムでも関連が認められる場合があった。

D. 考察

食物繊維摂取量が多いことが総死亡、脂質異常症、糖尿病、心血管疾患等のリスクを低下させるという知見は多くの研究で一致しており、今回のレビューでもそれを確認する結果となった。適切な食物繊維摂取量については閾値を述べた研究が存在しないことから、現段階では通常の食事で摂取する範囲では摂取量が多いほど良い、ということになる。WHO が公表した炭水化物摂取に関するガイドライン(14)でも引用されている、185 のコホート研究および 58 の RCT をまとめた Reynolds らのシステマティックレビューでは、25-29g/日の食物繊維摂取を推奨しつつも、25-29g/日は“少なくともこのぐらいは”という位置付けの摂取量であり、それよりもさらに多くの食物繊維を摂取することで心血管疾患や2型糖尿病、大腸がん、乳がんのリスクがより低下する可能性について述べている(13)。しかし、日本人の食物繊維摂取量中央値は令和元年国民健康・栄養調査において20歳以上男性で18.9g、同女性で17.0gと低く(15)、25g/日をまずは目指すべき値とすることが現実的と考えられる。

なお、日本食品標準成分表 2015 年版(七訂)から日本食品標準成分表 2020 年版(八訂)への改定に伴い、食品中の食物繊維含有量の測定法がプロスキー変法から AOAC.2011.25 法に変更になった。AOAC.2011.25 法ではプロスキー変法では測定が困難であった低分子量水溶性食物繊維や難消化性でん粉も測定できるため、八訂食品成分表上の各食品中食物繊維の成分値は、七訂食品成分表における値よりも見かけ上大きくなっている。実際、七訂食品成分表に基づいて栄養計算の

行われた平成 30 年度の国民健康・栄養調査では、20 歳以上成人の食物繊維摂取量の中央値は男性 14.3g/日、女性 13.7g/日 と、令和元年の摂取量に比べかなり少ない(16)。この結果については、平成 30 年から令和元年にかけて日本人の食物繊維摂取量が増えたと解釈するのではなく、使用する食品成分表の変更(すなわち、食物繊維の測定法の変更)による変化と捉えるのが妥当である。

現在、食物繊維摂取に対する目標量は理想的な値と日本人の摂取実態の中間値を取る形で設定されている。この方法についても、食品成分表における食品中の食物繊維成分値の変化及びそれに伴う摂取量推定値の上振れを考慮すると、再検討の余地があると思われる。

E. 結論

食物繊維摂取量が多いことは、複数の生活習慣病リスクの低下に関連していた。食物繊維摂取量と生活習慣病リスクとの関連に閾値はなく、通常の食事で摂取できる範囲であれば多ければ多いほど良いと考えられた。ただし、実現可能性も考慮し、システマティックレビューにおいて大きな疾病リスク低下の観察された 25g/日以上を現段階での摂取の理想値とするのが妥当と考えられた。

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

I. 参考文献

- 1) Tammi R et al. Different carbohydrate exposures and weight gain—results from a pooled analysis of three population-based studies. *Int J Obes (Lond)* 2023;47:743–749.
- 2) Barbaresko J et al. Dietary Factors and All-Cause Mortality in Individuals With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Observational Studies. *Diabetes Care* 2023;46:469–477.
- 3) Zamanillo-Campos R et al. Longitudinal association of dietary carbohydrate quality with visceral fat deposition and other adiposity indicators. *Clin Nutr* 2022;41:2264–2274.
- 4) Reynolds AN et al. Dietary fibre in hypertension and cardiovascular disease management: systematic review and meta-analyses. *BMC Med* 2022;20:139.
- 5) Tsompanaki E et al. Systematic Review and Meta-analysis: The Role of Diet in the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:1462–1474.
- 6) Zhu R et al. Dose-Dependent Associations of Dietary Glycemic Index, Glycemic Load, and Fiber With 3-Year Weight Loss Maintenance and Glycemic Status in a High-Risk Population: A Secondary Analysis of the Diabetes Prevention Study PREVIEW. *Diabetes Care* 2021;44:1672–1681.
- 7) Schoeneck M et al. The effects of foods on LDL cholesterol levels: A systematic review of the accumulated evidence from systematic reviews and meta-analyses of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021;31:1325–1338.
- 8) Yang HL et al. The Role of Dietary Fiber Supplementation in Regulating Uremic Toxins in Patients With Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Ren Nutr* 2021;31:438–447.
- 9) Lin PC et al. Systematic Review of Nutrition Supplements in Chronic Kidney Diseases: A GRADE Approach. *Nutrients* 2021;13:469.
- 10) Reynolds AN et al. Dietary fibre intake in childhood or adolescence and subsequent health outcomes: A systematic review of prospective observational studies. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:2460–2467.
- 11) Partula V et al. Associations between consumption of dietary fibers and the risk of cardiovascular diseases, cancers, type 2 diabetes, and mortality in the prospective NutriNet-Santé cohort. *Am J Clin Nutr* 2020;112:195–207.
- 12) Hardy DS et al. Carbohydrate quality, glycemic index, glycemic load and cardiometabolic risks in the US, Europe and Asia: A dose-response meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30:853–871.
- 13) Reynolds A et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019;393:434–445.

14) World Health Organization. Carbohydrate intake for adults and children: WHO guideline, <https://www.who.int/publications/i/item/9789240073593> (2024年3月19日アクセス).

15) 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査報告, https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/eiyuu/r1-houkokku_00002.html (2024年3月19日アクセス).

16) 厚生労働省. 平成30年度国民健康・栄養調査報告, https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/eiyuu/h30-houkokku_00001.html (2024年3月19日アクセス).

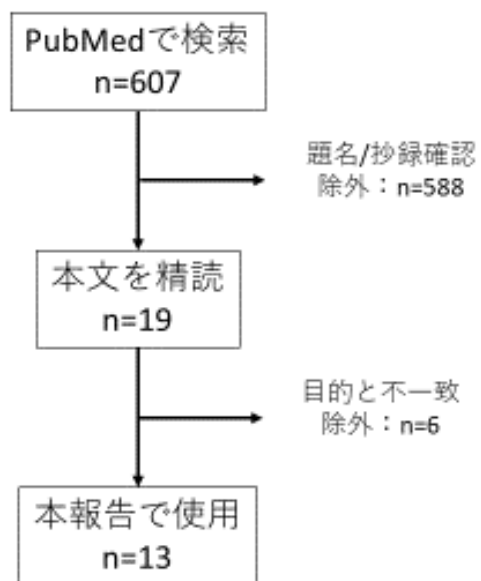


図1 文献選択の流れ

表1 論文の概要(13編)

Citation	First Author	実施国	対象者特性	研究数/対象者数	研究デザインなど	介入/観察	曝露と定義	食物繊維の分析法(推測)	(その根拠)	アウトカムと定義	効果量(曝露XXg増加に対しリスクXX上昇など)	関係性(直線vs曲線)、閾値の有無	その他特記事項
Int J Obes (Lond) 2023;47:743-749.	Tammi R	フィンランド	①30歳以上男女、②56-70歳男女、③25-74歳男女の3集団を統合	対象者数:①3993人、②1065人、③3269人の合計8327人	3つの研究集団を合わせたプールド・メタアナリシスによるコホート研究(調査年は2000-2007年)	観察	FFQにより推定された炭水化物、全食物繊維、全糖、スクロース	プロスキーマ変法?	使用した質問票の栄養価計算は2010年に公開された論文で定めた方法に従ったため。	体重増加:7年間で5%以上の体重増加	肥満者のみの場合、スクロースで、第5分位群のRR=0.63(95%CI=0.40-1.00)。その他の集団では影響なし。	直線?、閾値なし	
Diabetes Care 2023;46:469-477.	Barbaresko J	(ドイツ)	18歳以上の糖尿病患者	研究数:全107報、うち食物繊維は3報	コホート研究のメタ・アナリシス(食物繊維の3研究は2010年アメリカ、2012年EPIC、2019年中国)	観察のメタ・アナリシス	全食物繊維(ほか各栄養素、食品群(全粒穀物など含む)、食事パターンなどあらゆる食事変数)			糖尿病患者の全死亡率	5 g/dの増加で全死亡RR=0.86(95%CI=0.81-0.91)	直線、閾値なし	
Clin Nutr 2022;41:2264-2274.	Zamanillo-Campos R	スペイン	55-75歳の肥満(BMI=27-40Kg/m ²)かつメタボリックシンドローム患者	1476人(女性701人、男性775人)を合わせて解析	コホート研究	観察	全食物繊維(ほか炭水化物の質スコアQIなど)			体脂肪の状態	1 g/dの増加で内臓脂肪zスコアが-0.238低下、体脂肪zスコアが-0.234低下	直線、閾値なし	
BMC Med 2022;20:139.	Reynolds AN	(ニュージーランド)	成人のCVDまたは高血圧患者	①研究数:3報(7469人、8.8年追跡) ②研究数:3報CVD、9報高血圧、対象者数:238人CVD、648人高血圧	①コホート研究のメタ・アナリシス(2002-2019年) ②RCTのメタ・アナリシス(1992-2019年)	①観察のメタ・アナリシス ②介入のメタ・アナリシス	全食物繊維、全粒穀物由来食物繊維			①全死亡、循環器疾患死亡 ②体重、血中全コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪、血圧、空腹時血糖など	①摂取量の増加で死亡率低下 ②ほとんどすべてのアウトカムで好影響	直線と曲線、閾値なし	
Clin Gastroenterol Hepatol 2023;21:1462-1474.	Tsompanaki E	(イギリス)	成人(非アルコール性脂肪肝(NAFLD)の発症者と非発症者の食事を検討した研究の対象者)	研究数:全60報、うち食物繊維は17報	観察研究(コホート、横断、症例対照、その他記述調査など)のメタ・アナリシス(2003-2020年)	観察のメタ・アナリシス	全食物繊維			NAFLD	NAFLD発症群と対照群の間に全食物繊維摂取量の有意差なし	2群の摂取量比較、閾値なし	
Diabetes Care 2021;44:1672-1681.	Zhu R	デンマーク	25-70歳の肥満者(BMI≥25kg/m ²)	1279人	RCT(8週間の減量期間の後、8~156週のGIとたんぱく質を変えた介入食と運動プログラムの介入による減量維持期間)	介入	4日間食事記録で計算された全食物繊維、GI、たんぱく質など		リクルート期間が2013-15年。そのころの栄養価計算ソフトの内容はAOAC2011法に変わってはいないと考えられるため。	体重、体脂肪、腹囲、空腹時血糖、HbA1c、空腹時インスリン、HOMA-IR	10 g/dの増加で体脂肪量-1.1 kg/y減少、腹囲-0.7 cm/y減少	直線、閾値なし	栄養価計算に使ったソフト名はSupplに記載されている。
Nutr Metab Cardiovasc Dis 2021;31:1325-1338.	Schoeneck M	(スウェーデン)	成人	研究数:108報、うち食物繊維関係は13報 ②研究数:	RCTのシステマティック・レビュー(メタ・アナリシス)のシステマティック・レビュー(2010-2018年)	介入のシステマティック・レビュー	水溶性食物繊維やそれらが豊富に含まれる食品	-	-	LDL-コレステロール	各種水溶性食物繊維やそれらを豊富に含む食品(オーツ麦、大麦など)がLDL-コレステロール低下に中程度の効果	直線、閾値なし	fiberの語は検索語には用いておらず、foodやdietでヒットした論文をレビューしている。食物繊維を網羅的に検索できてはいない可能性あり。
J Ren Nutr 2021;31:438-447.	Yang HL	(中国)	18歳以上の成人CKD患者	研究数:10報、対象者数:292人	RCTのメタ・アナリシス(2014-2020年)	介入のメタ・アナリシス	水溶性食物繊維のサプリメント(RS、イヌリン、フルクトオリゴ糖など)	-	-	CKD関連指標(インドキシル硫酸、パラクレジル硫酸、血中尿素窒素、クレアチニン)	インドキシル硫酸(-0.55)、パラクレジル硫酸、血中尿素窒素で有意な低下効果。特にインドキシル硫酸は透析患者で強い低下効果(-0.73)	直線、閾値なし	
Nutrients 2021;13:469.	Lin PC	(台湾)	CKD患者(成人?)	研究数:17報、うち食物繊維は2報	RCTのメタ・アナリシスのシステマティック・レビュー(研究24.2015年、研究44.2019年)	介入のシステマティック・レビュー	食物繊維の介入食(詳細不明)	-	-	CKD関連指標(インドキシル硫酸、パラクレジル硫酸、血中尿素窒素、クレアチニン)	研究24では効果なし 研究44ではインドキシル硫酸、パラクレジル硫酸の低下	直線、閾値なし	
Diabetes Obes Metab 2020;22:2460-2467.	Reynolds AN	(ニュージーランド)	20歳未満の小児	研究数:45報、対象者数:44350人、うち食物繊維は研究数:19報	コホート研究のメタ・アナリシス(2001-2020年)	観察のシステマティック・レビュー	全食物繊維、全粒穀物、野菜、果物			血中脂質、体重、血糖の状態、排便回数、血圧、II型糖尿病発症有無、成長、消化器系の状態、骨の状態、貧血、神経系の異常の有無など	血中脂質、体重などに良い影響	検討している個々の研究で直線、閾値なし?	成人での目標とすべき25-30g/dを小児に換算するとどうなるか計算しており、2歳で13-16g/d、その後10歳までは徐々に増加、10歳で成人と同程度の量という案が示されている。
Am J Clin Nutr 2020;112:195-207.	Partula V	フランス	18歳以上の成人	対象者数:107377人	コホート研究(2009-2019年実施、NutriNet-Santé study)	観察	3日間非連続食事記録より推定した食物繊維摂取量	プロスキーマ変法等の旧法	食物繊維に関しては1988-1993年発表の他国の食品成分表を使って栄養価計算しているため。	全死亡率、がん心血管疾患の死亡率、がん・糖尿病・心血管疾患発症率	以下の関係で負の関連 全食物繊維:糖尿病発症、乳がん発症 水溶性食物繊維:心血管疾患と大腸がん発症率 不溶性食物繊維:糖尿病発症、全がん死亡率、心血管疾患死亡率 果物由来食物繊維:他の食物繊維に比べて様々な疾患に良い影響	直線、閾値なし	
Nutr Metab Cardiovasc Dis 2020;30:853-871.	Hardy DS	(アメリカ)	成人	研究数:40報	コホート研究の量・反応関係メタ・アナリシス(1997-2018年)	観察	GI、GL、全食物繊維、穀類由来食物繊維			糖尿病・心筋梗塞・脳卒中発症、死亡率	全食物繊維と穀類由来食物繊維はアメリカ人の糖尿病発症と負の関連、アジア人との関連はなし。	直線、曲線、閾値なし	アメリカ、ヨーロッパ、アジアにわたっての解析結果あり。 量・反応関係メタ・アナリシスの結果は文字のみで記載されている。効果があつた食物繊維と糖尿病の関連に関しては摂取量がふるるほど効果が高いとの結論。
Lancet 2019;393:434-445.	Reynolds A	(ニュージーランド)	成人と小児	①研究数:185報(1億3500万人年) ②研究数:58報、対象者数:4635人	①コホート研究のメタ・アナリシス(1985-2017年) ②RCTのメタ・アナリシス(1990-2017年)	①観察のメタ・アナリシス ②介入のメタ・アナリシス	食物繊維、全粒穀物、GI	プロスキーマ変法?	研究対象の中心は2000-2015年ごろの測定法の変更に前のものであるため。	①全死亡、循環器疾患死亡・発症、脳卒中死亡・発症、II型糖尿病、大腸がん発症、全がん死亡 ②体重、HbA1c、血中全コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪、収縮期血圧、空腹時血糖、インスリン抵抗性	多くのアウトカムに関して、最も摂取量の低い群に比べて25-29 g/日の摂取量群の効果が最も高い。	直線と曲線、閾値なし	WHOの基準(最新版)の根拠、アメリカ・カナダの食事摂取基準(24g/日以上)の根拠。 2020年版食事摂取基準でも引用しており(炭水化物の項の文獻38)、閾値が存在しないことなど紹介。

糖類摂取量と齲歯の関連

研究分担者 朝倉敬子¹

研究代表者 佐々木敏²

¹ 東邦大学医学部社会医学講座予防医療学分野

² 東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

糖類摂取量と齲歯有病率の関連を扱った、最近5年以内に出版されたナラティブレビュー、システマティックレビュー、メタアナリシスを収集し、最新の知見をまとめた。いずれの論文でも糖類摂取量が多いことは、齲歯の有病率が高いことと関連していた。糖類摂取量と齲歯リスクとの関連に閾値はなく、摂取量が低い状態に関するエビデンスは十分とは言えないものの、摂取量は少ないほど良い可能性が示唆された。日本においては、適切な糖類摂取量に対し指標を設定するにあたり、遊離/添加糖類を対象とする場合は、日本食品標準成分表に遊離/添加糖類の成分値が記載される必要がある。さらに、研究においては加糖飲料や糖類を多く含む食品を糖類摂取量の代理指標とする場合が多いが、日本と諸外国における遊離糖類の由来する食品の違いを考慮して研究の実施や結果の解釈を行う必要がある。

A. 背景と目的

WHOは糖類摂取量に関するガイドラインを2015年に公表している(1)。その中で、糖類摂取量が増えることで生じる健康上の問題として、肥満や各種生活習慣病と同時に齲歯を挙げている。本稿は、糖類摂取量と齲歯との関連について、最近5年間に出版された研究を収集し、知見を概観することを目的とする。

B. 方法

糖類摂取量と齲歯の関連を検討した日本語あるいは英語の論文を、2023年8月21日にPubMedを用いて検索した。MeSH Major Topicを用い、糖の有害作用と齲歯の疫学研究を抽出する検索(検索①)と、同じテーマについてMeSHおよび様々な類義語を用いてMeta-Analysis, Review, Systematic Reviewを抽出する検索(検索②)を行った。それら2つの検索結果から重複している論文を除外し、最近5年間に出版された論文についてタイトル・抄録の

チェックを行った。

【検索式】

検索①

((("dietary carbohydrates/adverse effects"[MeSH Major Topic:noexp] OR "dietary sugars/adverse effects"[MeSH Major Topic] OR "sugars/adverse effects"[MeSH Major Topic] OR "sweetening agents/adverse effects"[MeSH Major Topic]) AND ("dental caries/epidemiology"[MeSH Major Topic] OR "dental caries/etiology"[MeSH Major Topic] OR "dental caries/prevention and control"[MeSH Major Topic])) AND ((humans[Filter]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter])))

検索②

((("dietary carbohydrates/adverse effects"[MeSH Terms:noexp] OR "dietary

sugars/adverse effects"[MeSH Terms] OR
 "sugars/adverse effects"[MeSH Terms] OR
 "sweetening agents/adverse effects"[MeSH
 Terms] OR ("sugar*"[Title/Abstract] OR
 "sweet*"[Title/Abstract] OR
 "sucrose*"[Title/Abstract] OR
 "saccharose*"[Title/Abstract] OR
 "saccharide*"[Title/Abstract] OR
 "monosaccharide*"[Title/Abstract] OR
 "disaccharide*"[Title/Abstract])) AND
 ("dental caries/epidemiology"[MeSH Terms]
 OR "dental caries/etiology"[MeSH Terms] OR
 "dental caries/prevention and control"[MeSH
 Terms] OR ("tooth"[Title/Abstract] OR
 "teeth"[Title/Abstract] OR
 "dental"[Title/Abstract]) AND
 ("decay*"[Title/Abstract] OR
 "caries"[Title/Abstract])))) AND
 ((meta-analysis[Filter] OR review[Filter] OR
 systematicreview[Filter]) AND (english[Filter]
 OR japanese[Filter]))

C. 結果

C-1. 文献の抽出と選択

文献抽出の流れは図 1 に示す。138 編の論文がヒットした。日本語の論文はなかった。題名と抄録を確認し、以下の除外基準を用いて論文を取捨選択した。

【除外基準】

- ①特定の食品に関する論文
- ②糖類摂取量を曝露としない論文
- ③人工甘味料などに関する論文
- ④政策や食行動・食育等に関する論文
- ⑤動物実験の論文
- ⑥遺伝子、生体内分子についてなど生理学的な側面に関する論文
- ⑦疾患の治療に関する論文
- ⑧合併症のある者など、特殊な集団に関する論文

⑨齲歯との定量的な関連を見ていない論文

基本的に上記の基準に従い論文を取捨選択したが、糖類摂取量ではなく菓子類や加糖飲料の摂取量を曝露としている論文が過半数を占めたため、広く糖類を多く含む食品を扱っている論文は精読の対象とした。最終的に 14 編の論文(2-15)を精読し、内容をまとめることとした。

C-2. 抽出論文のまとめ

14 編のうち、narrative review は 6 編(2,6,12-15)、systematic review は 5 編(3,5,7,8,10)、meta-analysis は 3 編(4,9,11)であった。曝露については糖類の摂取量を扱っていたのが 4 編(2,3,5,6)であり、他の 10 編は加糖飲料や菓子類などの糖類を多く含む食品の摂取量を曝露としていた。南米、アジア、中近東など欧州・北米以外の地域から報告された論文が 6 編あり、また小児(または小児と成人)を対象とする論文が 12 編と多かった。

C-3. 報告された結果の概要

文献の概要は表 1 に示す。いずれの論文でも、糖類あるいは加糖飲料・菓子類などの摂取量が多いことと齲歯の発生に関係があると報告していた。今回精読した 3 編の systematic review では、加糖飲料や菓子類の多い群では、少ない群と比較して齲歯有病率が高いこと(4)、同様に、菓子類の多い群では、少ない群と比較して齲歯有病率が高いこと(9)、加糖飲料の摂取量と齲歯リスクには曲線的な右肩上がり関係があること(11)を報告していた。いずれの論文でも糖類あるいは加糖飲料・菓子類摂取量と齲歯の関連において、摂取量の閾値は示されていないかった。

D. 考察

糖類摂取量が多いことと齲歯の有病率が高いこととの関連については従前より多くの報告

がある。今回の文献レビューでは、適切な糖類摂取量について新たな閾値の報告などは認められなかった。糖類は生体機能の維持に必須の栄養素ではなく、齲歯の発症予防のためには摂取量が少なければ少ないほど良い可能性がある。しかし、糖類摂取量の非常に少ない(例えば、総エネルギー摂取量に対し、糖類からのエネルギー摂取量が5%未満など)集団における齲歯の発症率に関する研究は乏しく、齲歯の発症予防の観点からどの程度の糖類摂取が許容できるのかは明確でない。

WHOの糖類摂取量に対するガイドラインは不健康な体重増加および齲歯のリスクを下げることを目的に策定されているが、特に糖類からのエネルギー摂取量が総エネルギー摂取量の10%未満の時に齲歯の発症リスクが下がることに基づいて、この値を適切な糖類摂取量の上限として推奨している(1)。さらに、それ以上の糖類摂取の制限でさらに齲歯のリスクが下がる可能性もあるとして、糖類からのエネルギー摂取量を5%未満にすることも条件付き推奨としている。今回の文献レビューに基づくと、現段階では、これらの数値を変更するエビデンスはないと言える。

なお、糖類摂取量、特に遊離糖類(単糖類や二糖類で、調理加工の段階で加えられたもの及びはちみつやジュースなどにふくまれるもの)や添加糖類(単糖類や二糖類で、調理加工の段階で加えられたもの)を曝露とし、健康影響を精査した疫学研究は多くない。多くの疫学研究では加糖飲料や菓子類を糖類摂取量の代理指標としている。食品中の遊離糖類や添加糖類の推定含有量を食品成分表中で示しているのは米国、オーストラリアなど限られた国や地域であり、そもそも遊離糖類や添加糖類の摂取量を推定することが困難な状態の国・地域が多く、日本もその一つである。日本人の糖類摂取量、特に遊離糖類摂取量を報告した研究はごく少ないが、日本人の遊離糖類の主な摂取源は菓子類、砂糖・ジャム類等

で50%以上を占めるとする報告がある(16)。諸外国で曝露として頻繁に検討されている加糖飲料は、日本人の総糖類摂取源としては全年代において20%を超えることはなく(16)、日本人においては加糖飲料のみを遊離糖類摂取量の代理指標とすることは適切でない可能性が高い。今後、適切な糖類摂取量の指標として総糖類、遊離糖類、添加糖類のいずれを用いるのか検討する必要があるが、遊離糖類や添加糖類を用いるのであれば食品成分表にそれらを項目として追加するのは検討が必須である。また、糖類を多く含む食品の摂取量を糖類摂取量の代理指標として用いる研究を実施する場合には、日本人の糖類摂取源を考慮して曝露とする食品の選択に留意する必要がある。

E. 結論

糖類摂取量が多いことは齲歯発症のリスクファクターである。糖類摂取の健康影響は齲歯だけではないため、適切な摂取量に関しては他の健康アウトカムも考慮する必要があるが、現段階ではできるだけ摂取量を少なくすることが良いと考えられる。また、日本において糖類摂取量に関し何らかの指標を設ける際には、食品成分表の整備や食品摂取の実情を考慮した研究結果の蓄積が必要になると考えられる。

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

I. 参考文献

- 1) World Health Organization: Guideline: Sugars intake for adults and children, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149782/1/9789241549028_eng.pdf?ua=1 (2024年3月21日)
- 2) Campus G et al. Chapter 5.3: Diet and Coronal Caries. *Monogr Oral Sci* 2023;31:78-86.
- 3) Angarita-Díaz MDP et al. Does high sugar intake really alter the oral microbiota?: A systematic review. *Clin Exp Dent Res* 2022;8:1376-1390.
- 4) Yousaf M et al. Individual, Family, and Socioeconomic Contributors to Dental Caries in Children from Low- and Middle-Income Countries. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:7114.
- 5) Moores CJ et al. Systematic Review of the Effect on Caries of Sugars Intake: Ten-Year Update. *J Dent Res* 2022;101:1034-1045.
- 6) Shetty A. Significance of sugar intake in young adults: a review. *Int J Adolesc Med Health* 2021;33:375-378.
- 7) Mahboobi Z et al. Dietary free sugar and dental caries in children: A systematic review on longitudinal studies. *Health Promot Perspect* 2021;11:271-280.
- 8) Elamin A et al. Determinants of dental caries in children in the Middle East and North Africa region: a systematic review based on literature published from 2000 to 2019. *BMC Oral Health* 2021;21:237.
- 9) Zewdu T et al. Dental caries and associated factors in Ethiopia: systematic review and meta-analysis. *Environ Health Prev Med* 2021;26:21.
- 10) Hancock S et al. The consumption of processed sugar- and starch-containing foods, and dental caries: a systematic review. *Eur J Oral Sci* 2020;128:467-475.
- 11) Valenzuela MJ et al. Effect of sugar-sweetened beverages on oral health: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Public Health* 2021;31:122-129.
- 12) Çetinkaya H et al. Relationship between consumption of soft and alcoholic drinks and oral health problems. *Cent Eur J Public Health* 2020;28:94-102.
- 13) Dereń K et al. Consumption of Sugar-Sweetened Beverages in Paediatric Age: A Position Paper of the European Academy of Paediatrics and the European Childhood Obesity Group. *Ann Nutr Metab* 2019;74:296-302.
- 14) van Loveren C. Sugar Restriction for Caries Prevention: Amount and Frequency. Which Is More Important? *Caries Res* 2019;53:168-175.
- 15) Bleich SN et al. The negative impact of

sugar-sweetened beverages on children's health: an update of the literature. *BMC Obes* 2018;5:6.

16) Fujiwara A et al. Estimation of Starch and Sugar Intake in a Japanese Population Based on a Newly Developed Food Composition Database. *Nutrients* 2018.10;1474.

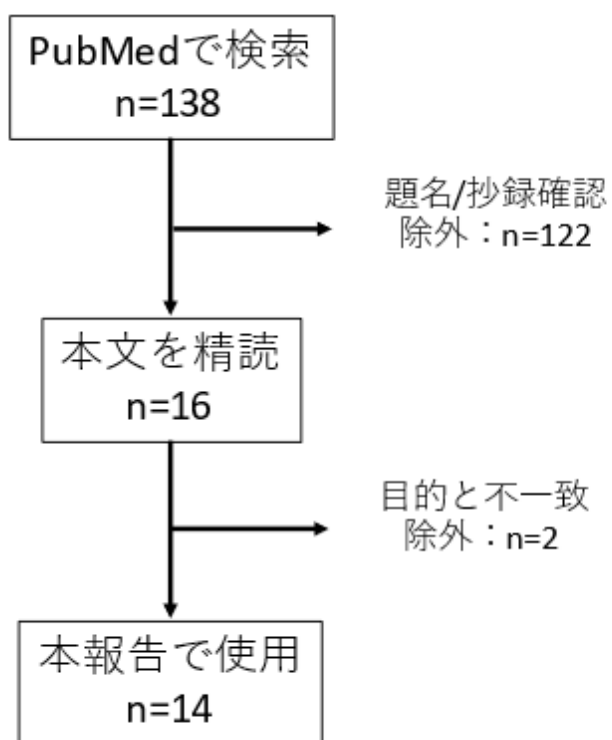


図1 文献選択の流れ

表1 論文の概要(14編)

Citation	First Author	実施国	対象者特性	研究数/対象者	研究デザインなど	介入/観察	曝露と定義	アウトカムと定義	効果量(曝露XXg増加に対しリスクXX上昇など)	関係性(直線vs曲線)、閾値の有無	その他特記事項
Monogr Oral Sci 2023;31:78-86.	Campus G	(イタリア)	-	-	ナラティブ・レビュー	-	糖類	齲歯、齲蝕原性	-	-	齲歯の原因に糖の過剰摂取があること、糖の分類や現在の摂取量などを紹介。 WHOの2015年の糖と齲歯の報告と基準値を紹介。
Clin Exp Dent Res 2022;8:1376-1390.	Angarita-Diaz MDP	(コロンビア)	小児(6-11歳)と成人(19-59歳)	研究数: 8報	介入と観察を含めたシステマティック・レビュー(2015-2021年)	介入+観察	糖類	齲歯、口腔内細菌叢	糖類摂取の増加が口腔内細菌叢の状況を悪化させている。	-	システマティック・レビューどまりでメタ・アナリシスは実施していない。
Int J Environ Res Public Health 2022;19:7114.	Yousaf M	(パキスタン)	低所得国の小児と成人	研究数: 11報	観察研究のメタ・アナリシス(2001-2021年)	観察	加糖飲料と菓子	齲歯	加糖飲料や菓子は齲歯の発症を上昇させる。	加糖飲料・菓子類摂取量の多い群と低い群の比較、閾値報告なし	低所得国で齲歯のリスク因子となるものを探索するために、齲歯の論文をレビュー、その中で候補として挙げたものを抽出。最初から糖に注目していたわけではなく、リスク因子のひとつとして加糖飲料と菓子が挙げられた。糖類の摂取量に関する記述はなし。
J Dent Res 2022;101:1034-1045.	Moore CJ	(オーストラリア)	小児と成人	研究数: 23報	観察研究のシステマティック・レビュー(2011-2020年)	観察	糖類(とくに遊離糖類)	齲歯	遊離糖類からの摂取エネルギーを<10%Eまたは<5%Eにすることで齲歯の発症が減少するという研究がいくつか存在する。	多くの研究で2群比較、閾値は<10%Eまたは<5%E	WHOの2015年の推奨量が示された際に根拠にしたレビューが2011年までのものであったため、その後の研究状況を更新するためのレビュー。
Int J Adolesc Med Health 2021;33:375-378.	Shetty A	(インド)	小児	-	ナラティブ・レビュー	-	糖類	齲歯、生活習慣病	-	-	糖類の摂取量と齲歯に正の関連があることや、WHOの基準<10%Eを紹介。
Health Promot Perspect 2021;11:271-280.	Mahboobi Z	(イラン)	小児(6-12歳)	研究数: 10報	コホート研究のシステマティック・レビュー(2004-2019年;過去15年)	観察	糖類と糖類を多く含む食品	齲歯	多くの論文で加糖飲料、100%果実飲料、菓子など(糖類を多く含む食品)が齲歯の発症と正の関連。	-	システマティック・レビューどまりでメタ・アナリシスは実施していない。 糖と齲歯の関連を検討するのが目的とあるが、実際には糖を多く含む食品との関連を検討している論文がほとんどで、糖類摂取量との関連に関する記述はほとんどない。
BMC Oral Health 2021;21:237.	Elamin A	(アラブ首長国連邦)	中西部と北部アフリカの小児	研究数: 77報	観察研究のシステマティック・レビュー(2000-2019年)	観察	加糖飲料、果実飲料、菓子など	齲歯	加糖飲料、果実飲料、菓子は齲歯の発症を上昇させる。	-	中西部と北アフリカでの齲歯のリスク因子となるものを探索するために、齲歯の論文をレビュー、その中で候補として挙げたものを抽出。糖に注目していたわけではなく、リスク因子のひとつとして食事があり、加糖飲料、果実飲料、菓子類などが挙げられた。糖類の摂取量に関する記述はなし。
Environ Health Prev Med 2021;26:21.	Zewdu T	(エチオピア)	エチオピア人(小児、成人)	研究数: 13報	観察研究のメタ・アナリシス(2000-2020年)	観察	菓子類	齲歯	菓子類の摂取が齲歯の発症を増加させる。	菓子類摂取量の多い群と低い群の比較、閾値報告なし	齲歯の発症率を記述するためのメタ・アナリシスが研究目的。要因となるものの探索は副次的な扱い。 齲歯発症の要因のひとつとして菓子類が挙げられている。糖類摂取量に関する記述はなし。
Eur J Oral Sci 2020;128:467-475.	Hancock S	(ニュージーランド)	小児(13歳未満程度)	研究数: 5報	コホート研究のシステマティック・レビュー(1987-2015年)	観察	糖類やでんぷんを多く含む食品	齲歯	5つの研究それぞれで、糖類やでんぷんを多く含む食品の摂取と齲歯の間に正の関連あり。	-	糖類やでんぷんを多く含む食品の摂取頻度と、それが3食の食事か、間食かによる違いに影響が異なるか検討。 糖類摂取量に関する記述はなし。
Eur J Public Health 2021;31:122-129.	Valenzuela MJ	(イギリス)	小児と成人	研究数: 38報	横断研究の量・反応関係メタ・アナリシス(1990-2018)	観察	加糖飲料	齲歯	加糖飲料摂取量と齲歯の発症に正の関連あり。	曲線、閾値なし	糖類摂取量に関する記述はなし。
Cent Eur J Public Health 2020;28:94-102.	Çetinkaya H	(ポーランド)	小児と成人	研究数: 43報	ナラティブ・レビュー	観察	加糖飲料、清涼飲料水、アルコール飲料	歯の抜け、口腔がん、齲歯関連	-	-	清涼飲料水が糖の主な摂取源となること、齲歯の予防のために遊離糖類摂取を<10%E、可能なら<5%Eにすることが推奨されていることを紹介。
Ann Nutr Metab 2019;74:296-302.	Dereń K	(ポーランド)	小児	-	ナラティブ・レビュー	-	加糖飲料	肥満およびその他のさまざまな健康状態(齲歯、不眠、多動症など)	-	-	齲歯に関しては短く「関連がある」を述べているだけで、効果の詳細は記述なし。 糖類摂取量に関する記述はなし。
Caries Res 2019;53:168-175.	van Loveren C	(オランダ)	-	-	ナラティブ・レビュー	-	糖類	齲歯	-	-	齲歯の原因に糖の過剰摂取があること、オランダ人の現在の糖の摂取量などを紹介。 WHOの2015年の糖と齲歯の報告と基準値を紹介。
BMC Obes 2018;5:6.	Bleich SN	(アメリカ)	小児	研究数: 齲歯に関しては23報	ナラティブ・レビュー	介入+観察	加糖飲料	齲歯、その他の疾患	ほとんどすべての研究で加糖飲料の摂取と齲歯に正の関連あり。	-	過去に2007年より前に発表された論文と同じレビューを実施しており、その更新版。 糖の摂取に関する記述はなし。

糖類摂取量と2型糖尿病の関連

研究分担者 朝倉敬子¹

研究代表者 佐々木敏²

¹ 東邦大学医学部社会医学講座予防医療学分野

² 東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

糖類摂取量と2型糖尿病リスクとの関連を扱った、最近5年以内に出版されたナラティブレビュー、システマティックレビュー、メタアナリシスなどの論文を収集し、最新の知見をまとめた。糖類摂取量と2型糖尿病発症との関連は明確ではなく、2型糖尿病を健康アウトカムとして糖類摂取量に関する指標を設定することは困難と考えられた。一方、加糖飲料摂取量が多いことと2型糖尿病リスクとの間には、多くの研究において有意な関連が認められていた。糖類摂取量と加糖飲料摂取量の2型糖尿病リスクへの影響の違いは糖類の由来する食品や、食品の形態(液体 vs 固体)などによるものと推測されている。加糖飲料摂取量については、リスク上昇に関し閾値は報告されていないため、2型糖尿病発症リスク低減の観点からは摂取量が少なければ少ないほど良い可能性が高い。

A. 背景と目的

糖類の過剰摂取がエネルギーの過剰摂取、さらには肥満につながることは広く知られている。例えば、13万人以上の米国成人を対象としたコホート研究では、添加糖類(単糖類や二糖類で、調理加工の段階で加えられたもの)の摂取量が100g/日増えると、4年間で0.9kg体重が増えると報告している(1)。さらに、糖類摂取量と肥満がリスクファクターとなる疾患との関連も多く報告されており、その中でも多く取り上げられているのが2型糖尿病である。本稿は、糖類摂取量と2型糖尿病との関連について、最近5年間に出版された研究を収集し、知見を概観することを目的とする。

B. 方法

糖類摂取量と2型糖尿病の関連を検討した日本語あるいは英語の論文を、2023年8月23日にPubMedを用いて検索した。MeSH Major Topicを用い、糖の有害作用と糖尿病の疫学

研究を抽出する検索(検索①)を行い、さらに糖と糖尿病に関する研究を検索し、Meta-Analysis、Review、Systematic Reviewを選択した(検索②)。検索①と検索②の結果から重複を除外し、最近5年間に出版された論文についてタイトル・抄録のチェックを行った。

【検索式】

※検索①と検索②を組み合わせた検索式。
(((“diabetes mellitus, type 2/epidemiology”[MeSH Major Topic] OR “diabetes mellitus, type 2/etiology”[MeSH Major Topic] OR “diabetes mellitus, type 2/prevention and control”[MeSH Major Topic] OR “glucose intolerance/epidemiology”[MeSH Major Topic] OR “glucose intolerance/etiology”[MeSH Major Topic] OR “glucose intolerance/prevention and control”[MeSH Major Topic]) AND (“dietary carbohydrates/adverse effects”[MeSH Major

Topic:noexp] OR "dietary sugars/adverse effects"[MeSH Major Topic] OR "sugars/adverse effects"[MeSH Major Topic] OR "sweetening agents/adverse effects"[MeSH Major Topic])) OR (("diabetes mellitus, type 2/epidemiology"[MeSH Terms] OR "diabetes mellitus, type 2/etiology"[MeSH Terms] OR "diabetes mellitus, type 2/prevention and control"[MeSH Terms] OR "diabetes"[Title] OR "diabetes type 2"[Title:~1] OR "glucose intolerance/epidemiology"[MeSH Terms] OR "glucose intolerance/etiology"[MeSH Terms] OR "glucose intolerance/prevention and control"[MeSH Terms] OR "impaired glucose tolerance"[Title]) AND ("dietary carbohydrates/adverse effects"[MeSH Terms:noexp] OR "dietary sugars/adverse effects"[MeSH Terms] OR "sugars/adverse effects"[MeSH Terms] OR "sweetening agents/adverse effects"[MeSH Terms] OR "sugar*"[Title] OR "sweet*"[Title] OR "sucrose*"[Title] OR "saccharose*"[Title] OR "saccharide*"[Title] OR "monosaccharide*"[Title] OR "disaccharide*"[Title]) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "review"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter])) AND (english[Filter] OR japanese[Filter])

C. 結果

C-1. 文献の抽出と選択

文献抽出の流れは図 1 に示す。104 編の論文がヒットした。日本語の論文はなかった。題名と抄録を確認し、以下の除外基準を用いて論文を取捨選択した。

【除外基準】

①人工甘味料に関する論文

②論文に対するコメント

③特定の食品に関する論文。(ただし、加糖飲料を広く扱っている論文は取込。)

④疾患のある者など、特定の集団に関する論文

⑤動物実験に関する論文

⑥遺伝子や生体内分子などに関する生理的な事項を扱った論文

⑦政策や食行動などに関する論文

⑧アウトカムが糖尿病かそれに関連する疾患でない論文

当初、糖類摂取量を曝露とする論文に限定する予定としていたが、糖類摂取量ではなく加糖飲料摂取量を曝露としている論文が多く、それらは精読の対象とした。最終的に 11 編の論文(2-12)を精読し、内容をまとめることとした。

C-2. 抽出論文のまとめ

11 編のうち、narrative review は 5 編(2,4-6,11)、systematic review/meta-analysis は 4 編(3,8-10)、コホート研究 2 編(7,12)であった。曝露については糖類摂取量を扱っていたのが 2 編(4,7)であり、他の 9 編は加糖飲料摂取量を曝露としていた。

C-3. 報告された結果の概要

文献の概要は表 1 に示す。糖類を曝露として 2 型糖尿病との関連を述べていた narrative review では、ショ糖摂取量と 2 型糖尿病リスクには関連がないと述べており(4)、日本人集団を対象としたコホート研究では、女性においてのみ、総糖類摂取量と総果糖摂取量が極端に多い場合(摂取量が総糖類で 30%エネルギーより大きい、総果糖で 14%エネルギーより大きい場合)にのみ、2 型糖尿病の発症リスクが高かったと述べている(7)。他の論文は全て曝露が加糖飲料であったが、いずれの論文でも、加糖飲料摂取量が多いことと 2 型糖尿病リスクとの間に関連があるとしている。本報告で精読

した4編の最近の systematic review/meta-analysis (3,8-10)でも、いずれも加糖飲料の摂取量が多いと2型糖尿病のリスクが上昇するとしており、リスクの上昇幅は20-30%程度とする報告が多い。また、どの論文においてもリスク上昇に関する閾値は述べられておらず、摂取量は少なければ少ないほど良い可能性が高い。

加糖飲料過剰摂取による2型糖尿病リスク上昇のメカニズムについては、以下のようなことが考察として述べられている(8-10)。第一に、加糖飲料にしばしば含まれる果糖が肝臓における脂質合成や脂質沈着、中性脂肪の産生を促進し、脂質異常症やメタボリックシンドローム、インスリン抵抗性の増加につながる、という点である。第2に、液体(加糖飲料)によるエネルギー摂取は満足度が低く、その後の食事におけるエネルギーの調整、すなわち引き続き食事でのエネルギー摂取量の減少が起こらず、結果としてエネルギー摂取過剰になる、という点である。第3に、加糖飲料による血糖値の上昇が急峻、すなわち加糖飲料は Glycemic index が高く、そのことがインスリン抵抗性の増加や糖尿病発症につながる、という点である。

D. 考察

加糖飲料摂取量が多いことと2型糖尿病リスクの上昇の関連については、既存の研究結果は相当に一致していた。一方で、糖類摂取量が多いことと2型糖尿病リスクの上昇については、知見が一致しているとは言い難かった。そもそも、糖類摂取量を正確に推定し、2型糖尿病発症との関連を見た論文は少なく、2型糖尿病発症のリスクをアウトカムとして糖類摂取量に関して適切な指標を設定することは、現段階では困難と考えられる。

糖類摂取量と2型糖尿病発症との関連の有無を明確化できない理由はいくつか考えられる。一点目は、糖類摂取量推定の困難さである。日本では、日本食品標準成分表(13)に食

品中の総糖類の成分値は収載されており、総糖類摂取量を推定することができる。一方で、糖類は、その摂取源が異なると健康影響が異なるとする報告がある(14)。総糖類摂取量と健康アウトカムとの関連は、遊離糖類(単糖類や二糖類で、調理加工の段階で加えられたもの)及びはちみつやジュースなどにふくまれるもの)の摂取量と健康アウトカムとの関連よりも弱く、一定ではないとされている(14)。どんな食品に由来するとしても糖類が物質として糖類であることに変わりはない。しかし、食品中で糖類がどのような成分に取り巻かれていたのか、によって消化された後の生体への影響が異なると考えられている。例えば、摂取するのが果物そのものなのか果汁ジュースなのかにより、代謝に与える影響は異なっている(14)。乳製品や果物、野菜には元々糖類が含まれているが、それらの摂取量が2型糖尿病のリスクを上昇させるという報告は乏しく、総糖類ではなく、遊離糖類あるいは添加糖類の摂取量に関して何らかの指標を定めるのが適切と考えられる(15,16)。

しかし、日本食品標準成分表には食品中の遊離糖類の成分値は収載されておらず、遊離糖類摂取量を推定することはできない。これは米国・オーストラリアなど遊離糖類(あるいは添加糖類)を食品成分表に収載している限られた国・地域を除き、多くの国や地域で同様の状況である。このことが、遊離糖類摂取量の正確な推定を妨げ、糖尿病をはじめとする健康アウトカムとの関連の検証を困難にしている。

二点目は、糖類摂取量の健康影響を検討するにあたり、摂取した糖類が液体(飲料)由来なのか固体(食品)由来なのかを考慮する必要性である。前述のように、加糖飲料摂取量と2型糖尿病リスクとの関連のメカニズムとして、液体由来の糖類摂取、すなわちエネルギー摂取は満足感が少なく、引き続き食事からのエネルギー摂取量の抑制が起こらないために全体としてエネルギー摂取量が過剰になる、という

仮説が提唱されている(8-10)ため、この点の検討は必要と考えられる。加糖飲料からの糖類摂取が糖類を含む食品の摂取よりも健康リスクが大きいとする narrative review が存在する(17)。しかし、飲料と固形食品からの糖類摂取量の健康影響の違いを比較した論文は少なく、ほとんどが子供を対象とした研究であったと述べられており、現段階で結論は得られなないと考えられる。

三点目として、糖類摂取量や加糖飲料摂取量に関連するその他の生活習慣による交絡の影響を考慮する必要がある。糖類以外の栄養素・食品摂取量、運動習慣等に、糖類を多く摂取する者とそうでない者との間に違いがある可能性は十分に考えられる。これまでの研究でも交絡因子の調整は行われているが、結果の解釈には注意をするべきであると考えられる。

E. 結論

現時点で、糖類摂取量が多いことと2型糖尿病発症リスクとの間に関連があるとは言えない。2型糖尿病の発症リスクをアウトカムとして糖類摂取量に何らかの指標を設けることは困難と考えられる。一方で、加糖飲料摂取量が多いことと2型糖尿病発症リスクとの間には関連があるとする研究が多い。栄養素摂取量ではなく食品摂取量の観点からになるが、2型糖尿病発症予防を目的として適切な加糖飲料摂取量を検討するのも一つの方法と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

藤原綾、朝倉敬子、佐々木敏.

日本における糖類基準値の策定上・活用上の課題－諸外国の摂取基準と日本の現状をふまえて－. 栄養学雑誌

2023;81(6):349-58.

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

I. 参考文献

1)Wan Y et al. Association between changes in carbohydrate intake and long term weight changes: prospective cohort study. BMJ 2023;382:e073939.

2) Calcaterra V et al. Sugar-Sweetened Beverages and Metabolic Risk in Children and Adolescents with Obesity: A Narrative Review. Nutrients 2023;15:702.

3) Santos LP et al. Sugar sweetened beverages intake and risk of obesity and cardiometabolic diseases in longitudinal studies: A systematic review and meta-analysis with 1.5 million individuals. Clin Nutr ESPEN 2022;51:128-142.

4) Veit M et al. The role of dietary sugars, overweight, and obesity in type 2 diabetes mellitus: a narrative review. Eur J Clin Nutr 2022;76:1497-1501.

5) Malik VS et al. The role of sugar-sweetened beverages in the global epidemics of obesity and chronic diseases. Nat Rev Endocrinol 2022;18:205-218.

- 6) Tseng TS et al. Sugar intake from sweetened beverages and diabetes: A narrative review. *World J Diabetes* 2021;12:1530–1538.
- 7) Kanehara R et al. Association between sugar and starch intakes and type 2 diabetes risk in middle-aged adults in a prospective cohort study. *Eur J Clin Nutr* 2022;76:746–755.
- 8) Meng Y et al. Sugar- and Artificially Sweetened Beverages Consumption Linked to Type 2 Diabetes, Cardiovascular Diseases, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort. *Nutrients* 2021;13:2636.
- 9) Neelakantan N et al. Sugar-sweetened beverage consumption, weight gain, and risk of type 2 diabetes and cardiovascular diseases in Asia: a systematic review. *Nutr Rev* 2021;80:50–67.
- 10) Qin P et al. Sugar and artificially sweetened beverages and risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2020;35:655–671.
- 11) Malik VS et al. Sugar-Sweetened Beverages and Cardiometabolic Health: An Update of the Evidence. *Nutrients* 2019;11:1840.
- 12) Hirahatake KM et al. Cumulative intake of artificially sweetened and sugar-sweetened beverages and risk of incident type 2 diabetes in young adults: the Coronary Artery Risk Development In Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr* 2019;110:733–741.
- 13) 文部科学省科学技術・学術審議会資源調査分科会. 日本食品標準成分表 2020 年版 (八訂). 蔦友印刷/発売:全国官報販売協同組合, 2021.
- 14) Mela DJ et al. Perspective: Total, Added, or Free? What Kind of Sugars Should We Be Talking About? *Adv Nutr* 2018;9:63–69.
- 15) Aune D et al. Dairy products and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2013;98:1066–1083.
- 16) Carter P et al. Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4229.
- 17) Sundborn G et al. Are Liquid Sugars Different from Solid Sugar in Their Ability to Cause Metabolic Syndrome? *Obesity (Silver Spring)* 2019;27:879–887.

【糖類摂取量と2型糖尿病】

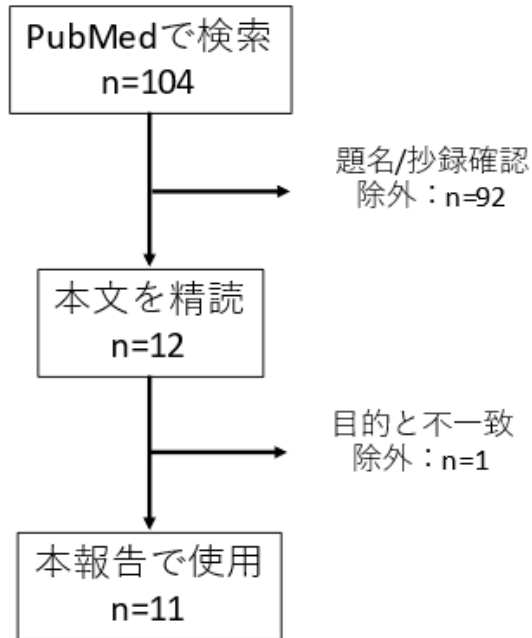


図1 文献選択の流れ

表1 論文の概要(11編)

Citation	First Author	実施国	対象者特性	研究数/対象者数	研究デザインなど	介入/観察	曝露と定義	アウトカムと定義	効果量(曝露XXg増加に対しリスクXX上昇など)	関係性(直線vs曲線)、閾値の有無	その他特記事項
Nutrients 2023;15:702.	Calcaterra V	(イタリア)	小児/成人	研究数:31報	ナラティブ・レビュー(2008年以降;過去15年間)	介入+観察	加糖飲料	肥満、メタボリックシンドローム(2型糖尿病含む)	多くの研究で加糖飲料は肥満や2型糖尿病等の疾患に望ましくない影響を与えている可能性あり。	-	糖類摂取量に関する記述はなし。
Clin Nutr ESPEN 2022;51:128-142.	Santos LP	(ブラジル)	成人	研究数:27報(うち糖尿病は15報)	コホート研究のシステムティック・レビュー、メタ・アナリシス(2004-2020年)	観察	加糖飲料	2型糖尿病、心筋梗塞、脳卒中	加糖飲料が2型糖尿病の発症に強い正の関連あり。摂取量の少ない群(1サービングかそれ未満)、および摂取量の多い群(2.3サービングより多い)のそれぞれで摂取なし群に比べてリスクが20%および32%増加。	2群比較、閾値なし	糖類摂取量に関する記述はなし。加糖飲料摂取による2型糖尿病リスクの増加は、中心性肥満とは独立であるとの報告の存在を指摘。
Eur J Clin Nutr 2022;76:1497-1501.	Veit M	(ドイツ)	-	-	ナラティブ・レビュー	-	スクロースを中心とした糖類、加糖飲料など	2型糖尿病	スクロース自体が2型糖尿病とは関連がないが加糖飲料では関連を示しているとする結果を紹介。	-	スクロースやSSBによりDMが起こるのではなく、それらによるエネルギー過剰摂取がDMの原因となる、という論調。
Nat Rev Endocrinol 2022;18:205-218.	Malik VS	(アメリカ)	-	-	ナラティブ・レビュー	-	加糖飲料	2型糖尿病	加糖飲料の摂取の1SV/日増加に対して2型糖尿病発症は18%増加などの結果紹介。	-	加糖飲料が糖類摂取源となることは触れているが、糖類摂取量に関する記述はなし。
World J Diabetes 2021;12:1530-1538.	Tseng TS	(アメリカ)	成人	-	ナラティブ・レビュー	-	加糖飲料	2型糖尿病	加糖飲料は肥満と2型糖尿病の発症に関与する可能性が高いと紹介。	-	糖類摂取量に関する記述はなし。
Eur J Clin Nutr 2022;76:746-755.	Kanehara R	日本	45-75歳の男女	対象者数:男性27797人、女性36880人	コホート研究(追跡5年)	観察	糖類(食品成分表七訂で得られる範囲)	2型糖尿病	女性では糖尿病発症オッズが、第一五分位群の中央値での値を基準にしたとき、全糖類>30%E、フルクトース>14%E、でんぷん>50%Eのときに上昇。 男性でははっきりとした傾向は認められない。	曲線、閾値なし	日本の研究で糖類と2型糖尿病の関連を検討しているが、糖類の摂取量算出法は食品成分表に基づいており、過小評価している可能性があると思われる(がlimitationには特に述べられていない)。
Nutrients 2021;13:2636.	Meng Y	(中国)	成人	研究数:34報(うち2型糖尿病は17報)	コホート研究のシステムティック・レビュー、量・反応関係メタ・アナリシス(2004-2019年)	観察	加糖飲料と人工甘味料入り飲料	2型糖尿病、心筋梗塞、全死亡	加糖飲料も人工甘味料入り飲料も糖尿病発症のリスクを高める。1サービングの摂取量増加で27%リスクが上昇。	直線、閾値なし	糖類摂取量に関する記述はなし。メカニズムとして、①果糖摂取が脂質合成や脂質沈着、中性脂肪の産生を促進し、脂質異常症やメタボリックシンドロームにつながる。②液体によるエネルギー摂取は、その後の食事によるエネルギーで代償されない(その次の食事からのエネルギー摂取が減らない)。③加糖飲料摂取による血糖上昇が急峻であり、そのGIの高さが2型糖尿病リスクにつながる。の3点が述べられている。
Nutr Rev 2021;80:50-67.	Neelakantan N	(シンガポール)	アジア人の成人	研究数:17報(うち2型糖尿病は6報)	コホート研究のシステムティック・レビュー、メタ・アナリシス(2008-2018年)	観察	加糖飲料	2型糖尿病、心血管疾患、体格の変化	加糖飲料の摂取量が多いと糖尿病発症リスクが増加(摂取量最小群vs最大群、RR1.51)。BMIを補正してもこの関連は認められた(RR1.38)。	2群比較、閾値なし	糖類摂取量に関する記述はなし。メカニズムとしては、Mengらの論文と同内容を挙げ、さらに肝臓におけるインスリン抵抗性の増加も指摘している。
Eur J Epidemiol 2020;35:655-671.	Qin P	(中国)	成人	研究数:39報(うち糖尿病は加糖飲料が19報、人工甘味料入り飲料が13報)	コホート研究のシステムティック・レビュー、量・反応関係メタ・アナリシス(2004-2019年)	観察	加糖飲料と人工甘味料入り飲料	2型糖尿病、高血圧、肥満、全死亡	250mL/日(1サービング)の摂取増加に対し、糖尿病のリスクが加糖飲料で19%、人工甘味料入り飲料で15%上昇。	直線、閾値なし	糖類摂取量に関する記述はなし。メカニズムとしては、加糖飲料が血糖値を上昇させ食欲を増進させること、果糖による肝での脂質合成の促進とインスリン抵抗性の増加を挙げている。
Nutrients 2019;11:1840.	Malik VS	(カナダ)	-	-	ナラティブ・レビュー	-	加糖飲料	2型糖尿病、心血管疾患等のメタボリックシンドローム	加糖飲料の摂取は肥満と糖尿病や心血管疾患のリスク要因であるとの研究結果が蓄積してきていることを紹介。	-	糖類摂取量に関する記述はなし。
Am J Clin Nutr 2019;110:733-741.	Hirahatake KM	アメリカ	18-30歳の成人	対象者数:4719人	コホート研究(追跡30年)	観察	加糖飲料と人工甘味料入り飲料	2型糖尿病	1SV/日の摂取増加に対し、糖尿病のリスクが加糖飲料で6%、人工甘味料入り飲料で12%上昇。ただし、人工甘味料入り飲料でのリスク上昇は、BMIの増加によるものである可能性あり。	直線、閾値なし	糖類摂取量に関する記述はなし。

食・栄養関連業務に従事する者における「日本人の食事摂取基準」の使用実態

研究協力者 杉本 南¹

研究分担者 朝倉敬子²

研究代表者 佐々木敏³

¹ 東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野

² 東邦大学医学部社会医学講座予防医療分野

³ 東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

本研究では、エネルギー・栄養素摂取量に関する包括的なガイドライン「日本人の食事摂取基準」(以下、食事摂取基準)の使用実態を明らかにし、さらに使用実態の勤務施設種別による違いを検討した。2023年7月に、食や栄養に関わる業務に従事する者1030名を対象に、Web質問票調査を実施した。日常業務での食事摂取基準の使用状況のほか、食事摂取基準をよく使う業務などを尋ねた。回答状況を全体で集計するとともに、対象者が勤めている施設種別(医療機関、学校・福祉施設、行政、栄養士養成施設、企業、地域・その他)で比較した。対象者の58%が、食事摂取基準を日常業務でとてもよく使う、またはよく使うと答えていた。これらの対象者において、よく使う業務は、医療機関や学校・福祉施設、企業では勤務施設の栄養素等基準値の作成、献立作成・給食管理と栄養管理・指導、行政では栄養管理・指導や講習/教材の作成、栄養士養成施設では講習/教材の作成、地域・その他では栄養管理・指導や講習/教材の作成が主であった。主に使う部分は、全体として、各論のエネルギー(66%)、たんぱく質・脂質・炭水化物・エネルギー産生栄養素バランス(72%)を選んだ者が多かった。改訂版に関する情報源は、日本栄養士会のセミナーや研修会、厚生労働省のホームページが主であったが、施設種別による違いも見られた。本研究により、日本人の食事摂取基準が、食や栄養に関わる業務に従事する者により、日常業務においてよく使われていることが明らかになった。

A. 背景と目的

2020年版の食事摂取基準の総論では、個人の食事改善を目的にした活用と、集団の食事改善を目的にした活用の2つが記載されている¹⁾。従って、食事摂取基準活用の主要な現場として、医療機関や学校・福祉施設等での給食提供や、企業等での食品開発、行政機関での各種施策立案などが想定されていると考えられる。しかし、食事摂取基準が実際に、どこで、どのように使用されているのかは明らかでない。

そこで、栄養士・管理栄養士有資格者を中心とした、食・栄養関連業務に従事する者における、食事摂取基準の使用実態を明らかにすることを目的として、横断調査を実施した。さらに、使用実態を勤務施設種別(以下、施設種)別に比較した。

B. 方法

B-1. 研究デザインおよび参加者

方法の詳細は、発表論文にて報告している²⁾。2023年7月に、公益社団法人日本栄

養士会（栄養士・管理栄養士の職能団体）の会員、一般社団法人 FOOD COMMUNICATION COMPASS（食に関する情報発信を行う消費者団体）の会員、および特定非営利活動法人 国際生命科学 研究機構（ILSI Japan, 食品会社などを含む NPO 法人）の会員を対象として、匿名の Web 質問票調査を行った。専門職資格のない者が食品開発や情報収集などの業務上の必要により使用している可能性もあるため、栄養士・管理栄養士以外の食事摂取基準使用者も含むよう、調査協力団体を選択した。調査協力団体には、メーリングリストなどを通じて Web 調査にアクセスできる URL および QR コードを、会員向けに案内するよう依頼した。送付先の選択は、調査の趣旨を説明した上で団体に一任した。それぞれ、案内を受け取った会員は、調査画面にアクセスして、質問票に回答した。調査実施（調査画面作成、データ収集）と謝礼送付は、株式会社マクロミルに委託した。予定回答者数は調査の実施可能性と研究参加者の多様性の確保の観点から 1030 名とし、回答者数がそれに達した時点で調査を終了する設定とした。

参加者は、18 歳以上の者かつ、以下、①～④のいずれかに当てはまり、調査協力団体の会員である者とした：①現在、栄養士・管理栄養士として働いている（献立作成、給食管理、栄養指導などを業務としている）者、②現在、栄養士養成施設（大学・専門学校など）で教員として働いている者、③現在、食品開発など栄養に関連する事柄を扱う業務に携わっている者、④その他、食に深く関連する業務に携わっている者（食関連のジャーナリストなど）。産前・産後休業や育児休業などで短期に離職・休職している者は参加可能とした。日本人の食事摂取基準を全く知らない者は参加者の対象外とした。

本研究は、東邦大学医学部倫理委員会の審査・承認を受けて実施した（承認番号 A23010、2023 年 5 月 4 日）。匿名調査ではあるが調査画面の最初に研究説明文書を表示し、同意を表明した者だけが質問項目への回答に進めるよう、調査画面を設計した。

B-2. 測定項目

質問票調査では、基本情報として、性別、年代（10～20 歳代、30 歳代、40 歳代、50 歳代、60 歳代以降）、保有する専門職資格、現在働いている職場の種類（医療機関、学校（幼稚園・小・中・高等学校など）、企業、栄養士養成施設（大学・専門学校など）、行政、福祉施設（保育園、高齢者施設など）、企業（給食事業）、企業（食品製造）、企業（その他）、地域、その他）、主な業務、日常業務での食事摂取基準の使用頻度を尋ねた。基本情報から個人が特定されてしまうことが懸念されたため、対象者には所属団体を尋ねなかった。

食事摂取基準の使用の詳細は、次の各質問項目に対して、複数の選択肢の中から、回答者の使用実態に当てはまる順に 1～3 番目（1 つあるいは 2 つのみ選択するの也可）の選択肢を回答するよう依頼した：業務の中での使い方（選択肢数：12、1～5 番目まで回答）、食事摂取基準で主に使う部分（同：15）、食事摂取基準の改定版に関する主な情報源（同：13）、改定版で主に気になる変更内容（同：7）。食事摂取基準で主に使う部分、業務の中での使い方の 2 項目は、日常業務での「日本人の食事摂取基準」の利用について、「とてもよく使う」または「よく使う」を選んだ者のみを対象にして尋ねた。

B-3. 統計解析

各質問項目に対する回答内容が、回答者の勤務する施設種によって違うかどうかを

主に検討した。施設種は、①医療機関、②学校・福祉施設、③行政、④栄養士養成施設、⑤企業（給食事業、食品製造、その他）、⑥地域・その他（開業、フリーなどを含む）の6区分とした。解析はSAS9.4（SAS社）を用い、両側検定で $P<0.05$ を有意差ありとした。

まず、基本属性（性別、年代、栄養士または管理栄養士資格を有する者の割合）と日常業務での食事摂取基準の使用頻度を、カイ二乗検定を用い、施設種間で比較した。

食事摂取基準の使用の詳細は、まず、各質問の選択肢それぞれについて、その選択肢を1~3番目に選択したかどうかの二値変数に変換した。次に、選択肢ごとに、その選択肢を選んだ回答者の割合を、カイ二乗検定を用い、施設種間で比較した。なお、結果を解釈しやすくするため、「日本人の食事摂取基準」で主に使う部分については、15の選択項目を、①総論、②各論（エネルギー）③各論（たんぱく質・脂質・炭水化物およびエネルギー産生栄養素バランス）、④各論（ビタミン・ミネラル類）、⑤各論（対象者特性）、⑥各論（生活習慣病とエネルギー・栄養素との関連）、⑦その他、の7項目に統合して分析した

C. 結果

当初設定した上限人数にあたる1030名から回答が得られた。参加者のうち、87%が女性であった。年代は、30歳代、40歳代、50歳代の割合がそれぞれ20~30%となっていた。栄養士または管理栄養士の資格を有する者が全体の93%だった（表1）。

日常業務での食事摂取基準の利用頻度は、全体の58%が「とてもよく使う」または「よく使う」と答えていた。

各質問項目に対する回答として、全体の10%以上のものが選択した項目を表2、3に示した。

日常業務での食事摂取基準の利用頻度について（表2）、「とてもよく使う」または「よく使う」と答えた者（ $n=597$ ）のうち、業務中での食事摂取基準の使い方は、医療機関では、「勤務施設における栄養素等基準値（給食など向け）の作成」、「献立の作成や評価、給食管理」「個人に対する栄養管理・指導・助言（個別対応）」に使うと答えた者が多く、学校・福祉施設では「勤務施設における栄養素等基準値（給食など向け）の作成」、「献立の作成や評価、給食管理」、行政では「個人に対する栄養管理・指導・助言（個別対応）」と「授業・講義（食育も含む）や勤務先等での講習／教材を作るときの根拠」、栄養士養成施設では「授業・講義（食育も含む）や勤務先等での講習／教材を作るときの根拠」、企業では「業務上必要な提出書類などの作成」、「献立の作成や評価、給食管理」、「勤務施設における栄養素等基準値の作成」、地域・その他では「個人に対する栄養管理・指導・助言」、「授業・講義（食育も含む）や勤務先等での講習／教材を作るときの根拠」、「献立の作成や評価、給食管理」と答えた者が多かった。食事摂取基準で主に使う部分に関する質問では、「各論（エネルギー）」（全体の66%）、「各論（たんぱく質・脂質・炭水化物、エネルギー産生栄養素バランス）」（72%）、「各論（対象者特性）」（49%）を主に使う部分として選んだ者が多かった。

食事摂取基準の改定版に関する主な情報源は、全体では「日本栄養士会（支部も含む）のセミナーや研修会」（全体の70%）、または「厚生労働省のホームページで公開されている情報」（40%）を挙げた者が多かった（表3）。施設種別にみると、行政と栄養士養成施設に勤める者では、「厚生労働省主催の研修会」や「厚生労働省のホームページで公開されている情報」を選んだ者の割合が、他の施設種の者よりも多かった。

改定で気になる変更内容は、全体では、「全体の策定方針」(77%)、「どの指標値に変化があったか」(74%)を選んだ者が多かった。施設種別にみると、「全体の策定方針」や「個別指標値の策定方法」の変化への関心は、栄養士養成施設で高い傾向が見られた。

結果の詳細は、発表論文²⁾に記載した。

D. 考察

本研究では、栄養士・管理栄養士を中心とする、食・栄養関連業務に従事する者を対象として、日本人の食事摂取基準の使用実態を初めて定量的に調査し、施設種によって使用実態が異なることを示した。どの施設種でも、全体の半数以上が、食事摂取基準をとともよく使う、またはよく使う、と答えていた。これらの結果から、日本人の食事摂取基準が様々な施設種で、それぞれの施設種の業務に即して使われていることが明らかになった。

E. 結論

食・栄養関連業務に従事する者における、日本人の食事摂取基準の使用実態とその施設種間での違いを検証した。学校・福祉施設では給食等の献立の作成、医療機関ではそれに加えて個人への栄養指導に、行政や栄養士養成施設では講義や教材に主に使われていることが明らかになった。また、改定の際の情報収集方法も施設種間で異なっており、施設種での業務に即した情報伝達方法が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

杉本南、朝倉敬子、片桐諒子、佐々木敏.
食・栄養関連業務に従事する者における

「日本人の食事摂取基準」の使用実態：
勤務施設種別比較. 公衆衛生学雑誌
(2024年1月18日受理)

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

I. 参考文献

- 1) 伊藤貞嘉、佐々木敏. 日本人の食事摂取基準(2020年版)、第一出版、東京、2020.
- 2) 杉本南、朝倉敬子、片桐諒子、佐々木敏. 食・栄養関連業務に従事する者における「日本人の食事摂取基準」の使用実態：勤務施設種別比較. 公衆衛生学雑誌 (2024年1月18日受理)

表1. 対象者の基本属性

	全体		勤務施設種												P*
	n=1030		医療機関		学校・福祉施設		行政		栄養士養成施設		企業		地域・その他		
	N	(%)	n=257		n=316		n=171		n=126		n=71		n=89		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
性別^{*2}															<.0001
女性	900	(87)	218	(85)	288	(91)	165	(96)	104	(83)	46	(65)	79	(89)	
男性	129	(13)	38	(15)	28	(9)	6	(4)	22	(17)	25	(35)	10	(11)	
年齢															
10—20歳代	95	(9)	33	(13)	24	(8)	26	(15)	4	(3)	3	(4)	5	(6)	<.0001
30歳代	238	(23)	62	(24)	79	(25)	43	(25)	26	(21)	17	(24)	11	(12)	
40歳代	294	(29)	64	(25)	105	(33)	55	(32)	34	(27)	23	(32)	13	(15)	
50歳代	294	(29)	80	(31)	87	(28)	39	(23)	40	(32)	17	(24)	31	(35)	
60歳代以降	109	(11)	18	(7)	21	(7)	8	(5)	22	(17)	11	(15)	29	(33)	
日常業務での「日本人の食事摂取基準」の利用															<.0001
とてもよく使う	109	(11)	20	(8)	29	(9)	21	(12)	29	(23)	2	(3)	8	(9)	
よく使う	488	(47)	126	(49)	145	(46)	81	(47)	71	(56)	27	(38)	38	(43)	
あまり使わない	404	(39)	106	(41)	134	(42)	67	(39)	22	(17)	38	(54)	37	(42)	
全く使わない	29	(3)	5	(2)	8	(3)	2	(1)	4	(3)	4	(6)	6	(7)	

*カイ二乗検定、P<0.05を有意差ありとした。

*²1名が、性別を「その他」と回答した。

表2. 勤務施設種間での「日本人のための食事摂取基準」使用実態（業務、使う部分）の比較

	全体		勤務施設種												P*
	N=597		医療機関 n=146		学校・福祉施設 n=174		行政 n=102		栄養士養成施設 n=100		企業 n=29		地域・その他 n=46		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
業務のなかでの「日本人の食事摂取基準」の使い方*²															
勤務施設における栄養素等基準値（給食など向け）の作成	279	(47)	96	(66)	142	(82)	15	(15)	6	(6)	11	(38)	9	(20)	<.0001
献立の作成や評価、給食管理（各種指標値そのものを使う）	275	(46)	77	(53)	118	(68)	23	(23)	25	(25)	12	(41)	20	(43)	<.0001
個人に対する栄養管理・指導・助言（個別対応）	308	(52)	111	(76)	89	(51)	51	(50)	16	(16)	9	(31)	32	(70)	<.0001
業務上必要な提出書類などの作成	160	(27)	48	(33)	62	(36)	24	(24)	5	(5)	13	(45)	8	(17)	<.0001
授業・講義（食育も含む）や勤務先等での講習／教材を作るときの根拠	237	(40)	22	(15)	30	(17)	56	(55)	93	(93)	8	(28)	28	(61)	<.0001
「日本人の食事摂取基準」で主に使う部分*²															
総論	120	(19)	12	(8)	35	(20)	20	(20)	42	(42)	5	(17)	6	(13)	<.0001
各論（エネルギー）	418	(66)	103	(71)	130	(75)	64	(63)	67	(67)	23	(79)	31	(67)	0.29
各論（たんぱく質・脂質・炭水化物、エネルギー産生栄養素バランス）	451	(72)	111	(76)	134	(77)	66	(65)	79	(79)	22	(76)	39	(85)	0.09
各論（ビタミン、ミネラル類）	167	(27)	57	(39)	28	(16)	33	(32)	30	(30)	8	(28)	11	(24)	0.0004
各論（対象者特性）	302	(49)	72	(49)	114	(66)	47	(46)	32	(32)	11	(38)	26	(57)	<.0001

*カイ二乗検定、P<0.05を有意差ありとした。

*²各選択項目を、1~3番目のいずれかにあてはまると回答した者の人数

表3. 勤務施設種間での「日本人のための食事摂取基準」使用実態（改定に関する事項）の比較

	全体		勤務施設種										P*		
	N=1030		医療機関 n=257		学校・福祉施設 n=316		行政 n=171		栄養士養成施設 n=126		企業 n=71			地域・その他 n=89	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)		N	(%)
「日本人の食事摂取基準」改定版に関する主な情報源^{*2}															
厚生労働省主催の研修会	313	(30)	60	(23)	77	(24)	87	(51)	59	(47)	16	(23)	14	(16)	<.0001
学会のセミナーや研修会	231	(22)	82	(32)	42	(13)	21	(12)	55	(44)	15	(21)	16	(18)	<.0001
日本栄養士会（支部も含む）のセミナーや研修会	716	(70)	196	(76)	238	(75)	109	(64)	80	(63)	28	(39)	65	(73)	<.0001
学会・栄養士会以外の団体のセミナーや研修会	153	(15)	34	(13)	63	(20)	19	(11)	11	(9)	12	(17)	14	(16)	0.02
厚生労働省のホームページで公開されている情報	407	(40)	77	(30)	111	(35)	75	(44)	73	(58)	31	(44)	40	(45)	<.0001
栄養関連の組織や個人のウェブサイト（厚生労働省以外）	129	(13)	34	(13)	39	(12)	16	(9)	9	(7)	20	(28)	11	(12)	0.0009
職場の同僚や上司	134	(13)	41	(16)	27	(9)	24	(14)	18	(14)	15	(21)	9	(10)	0.03
雑誌記事	128	(12)	32	(12)	32	(10)	32	(19)	16	(13)	8	(11)	8	(9)	0.12
書籍	120	(12)	25	(10)	37	(12)	20	(12)	16	(13)	9	(13)	13	(15)	0.86
「日本人の食事摂取基準」の改定版で、主に気になる変更内容^{*2}															
全体の策定方針	788	(77)	189	(74)	234	(74)	139	(81)	109	(87)	49	(69)	68	(76)	0.02
章立て・構成	225	(22)	47	(18)	73	(23)	47	(27)	23	(18)	19	(27)	16	(18)	0.15
個別指標値の策定方法	379	(37)	72	(28)	116	(37)	62	(36)	74	(59)	27	(38)	28	(31)	<.0001
どの指標値に変化があったか	762	(74)	190	(74)	228	(72)	136	(80)	92	(73)	54	(76)	62	(70)	0.50
他のガイドラインなどとの整合性	302	(29)	105	(41)	65	(21)	45	(26)	41	(33)	18	(25)	28	(31)	<.0001

*カイ二乗検定、P<0.05を有意差ありとした。

*2 各選択項目を、1-3番目のいずれかにあてはまると回答した者の人数

日本人成人における総エネルギー消費量に関する系統的レビュー

研究協力者 畑本陽一^{1,2}

研究分担者 勝川史憲³、朝倉敬子⁴

研究代表者 佐々木敏⁵

¹ 国立健康・栄養研究所 栄養・代謝研究部

² 女子栄養大学栄養学部

³ 慶応義塾大学スポーツ医学研究センター

⁴ 東邦大学医学部社会医学講座予防医療分野

⁵ 東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

日本人における加齢による総エネルギー消費量(Total Energy Expenditure: TEE)の変化を明らかにするため、日本人成人男女を対象に二重標識水法(Doubly Labeled Water: DLW 法)を用いて総エネルギー消費量を測定した文献の系統的レビューを行った。

PubMed および Google Scholar を用いて、2023年8月20日時点までに英語と日本語で出版された文献を検索した。なお、検索時のキーワードは、DLW、日本人、TEEを表す単語で構成した。抽出された文献は、2名の専門家により精読を行い、採択基準に満たす文献を抽出した。

PubMed から72件、Google Scholar から195件の文献が抽出され、最終的に採択基準を満たした文献は9件であった。成人男女の体重あたりのTEEは、男性:40(kcal/kg 体重/日)、女性:38(kcal/kg 体重/日)であった。日本人成人のTEEは加齢に伴って緩やかに減少するとともに、体重あたりのエネルギー消費量は他国と比較して高い値を示した。この傾向には、日本人の体格や生活様式が影響していると考えられ、日本人特有の健康維持に関する栄養戦略の必要性を示唆している。

A. 背景と目的

エネルギー必要量は、「ある身長・体重と体組成の個人が、長期間に良好な健康状態を維持する身体活動レベルの時、エネルギー消費量との均衡がとれるエネルギー摂取量」であるとWHOによって定義されている(1)。

1日の総エネルギー消費量(Total Energy Expenditure: TEE)は、基礎代謝量(Basal Metabolic Rate: BMR)、食事誘発性体熱産生(Diet Induced Thermogenesis: DIT)、身体活動によるエネルギー消費量(Activity Energy Expenditure: AEE)の3つに大別され、その割

合はおおよそ60%、10%、30%である。BMRは、覚醒・空腹時安静仰臥位における骨格筋のほか脳、肝臓、心臓、腎臓などの臓器・組織によるエネルギー消費量の総和であり、その中でも骨格筋量はBMRに占める割合が21.6%と最も高く、次に肝臓、脳の順となっている(2)。各臓器重量の加齢変化を調査した研究では、中年期の体重増加などの影響があるため一概には言えないが、おおよそ40-50歳代を境に複数の部位の臓器重量が減少した(3)。同様に骨格筋量や身体活動量も40-50歳代前後を境に減少することが示唆されていることから(4、5)、

それらが複合的に重なり、結果的に1日の総エネルギー消費量が減少する可能性がある(6)。

しかし、近年、二重標識水法(doubly labelled water method:DLW 法)を用いて世界6400人以上の TEE を測定した結果では、成人期以降の TEE は、自立した生活を送っている者に限った場合、少なくとも60歳程度までは、減少しないことが報告された(7)。ただし、このデータの大部分は諸外国のデータで構成されており、日本とは体格や生活様式が異なるため、日本人も同様の傾向であるかは、明らかではない。日本人における加齢に伴うエネルギー消費の推移について検討し、ライフコースに適した食事摂取量のエビデンスを構築することは生涯にわたる健康維持における栄養戦略に不可欠だろう。

本研究では、日本人成人における TEE の特徴を明らかにするため、DLW 法を用いて総エネルギー消費量を定量した文献を系統的に抽出し、各年代の TEE ならびに加齢変化を明らかにすることを目的とした。

B. 方法

日本人を対象に DLW 法を用いて日常生活時(非介入)の TEE を測定した研究を抽出するため、PubMed および Google Scholar を用いて文献検索を行った。検索時のキーワードは、DLW、日本人、TEE を表す単語で構成した。例えば、PubMed では("doubly labeled water method" OR "doubly labelled water method" OR "double labeled water method" OR "double labelled water method" OR "DLW") AND ("japanese" OR "japan") AND (TEE OR "total energy expenditure")、Google Scholar では("二重標識水法" OR "doubly labeled water" OR "doubly labelled water" OR "double labeled water method" OR "double labelled water method" OR "DLW") AND ("総エネルギー消費量")をそれぞれ入力し、2023年8月20日時

点までに英語と日本語で出版された文献を対象とした。なお、Google Scholar は、日本語で出版された文献を抽出することをメインとしたため、TEE に関しては、日本語表記のみで検索式を作成した。さらに、抽出された文献は、2名の専門家により精読を行い、下記の採択基準に満たす文献を抽出した:I)DLW 法を用いて TEE を測定し、その測定値が記載されている、II)日本人成人を対象としている、III)自立した生活を営む日本人健康成人男女(基礎疾患ならびに、自立した生活を営む疾患を有さない者)を対象としている、IV)アスリート等の身体活動が特殊な集団でない、V)原著論文である。同一対象集団による複数の報告がなされていた場合は、対象集団のサンプル数が最も多い1報を本レビューに含めることとした。

また、文献に TEE の平均値の単位が kcal/日のみで示され、体重の平均値が別に報告されている場合は、エネルギー消費量を体重の平均値で除して TEE (kcal/kg 体重/日)を算出した。

C. 結果

C-1. 文献の抽出と整理

PubMed 及び Google Scholar を用いて検索した結果、それぞれから72件(PubMed)、195件(Google Scholar)の文献が抽出された。抽出された文献は、2名の専門家により精読され、最終的に採択基準を満たした文献は、9件であった(8-16)。なお、抽出された9件の中で、日本人の TEE と加齢変化の分析に採用する対象集団は30集団であった(表1)。

C-2. 文献レビューによる結果

各年代の TEE (kcal/日)および体重当たりの TEE (TEE/kg 体重/日)を表1ならびに図1・2に示す。成人男女の単純な TEE の平均値は、男性:2612(kcal/日)、女性:1999(kcal/日)、体重あたりの TEE は、男性:39(kcal/kg 体重/日)、女性:38(kcal/kg 体重/日)であった。

個々の文献における体重あたりのエネルギー消費量(kcal/kg 体重/日)が最も高い集団は、女性では運動習慣がある中高年女性(46.0 kcal/kg 体重/日)、男性では75歳の高齢男性であった(46.3 kcal/kg 体重/日)。

各年代によるn数(サンプルサイズ)を重み付けした成人全体のTEEの結果は、男性:2675(kcal/日)、女性:1997(kcal/日)、体重あたりのTEEは、男性:40(kcal/kg 体重/日)、女性:38(kcal/kg 体重/日)であった(表2)。

C-3 日本人と欧米人との比較

先行研究にて報告されている欧米人の各年代のTEE値(6)と、本レビューの日本人のTEE(kcal/kg 体重/日)を比較した結果、男性においては50代後半から顕著な差が見られ、女性においては20代を除く成人期において、一様に日本人が高値であった(図3)。

D. 考察

本レビューにより、日本人TEEは、欧米と比較して、1)加齢に伴う現象が緩やかであること、2)体重あたりのエネルギー消費量が高いことが明らかとなった(図3)。

欧米人を対象としたTEEと加齢変化に関する2005年および2010年の報告では、50代以降からTEEが減少することが示唆されている(6, 17)。しかし、日本人においては、男性では、欧米の結果と比較して緩やかな減少傾向であり、女性では20代から少なくとも70代前半までは、減少傾向がみられなかった。このように、加齢変化について日本と諸外国の結果が異なった要因の1つとして考えられるのが、TEEに影響を及ぼす体格(体組成も含む)である。欧米人は体格が日本人よりも大きいことに加え、50代前半からの除脂肪量の減少が大きいため、エネルギー消費量の減少量大きい可能性が考えられる(6)。またTEEに影響するもう1つの要因である身体活動量も、欧米では、除脂肪量の減少と同時期に低下が見られることが

報告されている(6, 17)。つまり、これらの主要因子が相まって中高齢期にTEEが大きく減少している可能性が高いと

考えられる。一方、日本では、中高齢者においても比較的高い身体活動レベルを維持していることが本レビューの結果から示されており、これらが諸外国に比べ日本のTEEの減衰が緩やかな要因であると考えられる。

日本人の体重あたりのTEE(kcal/kg 体重/日)は特に男性の中年期以降、また女性では成人期を通して、一様に高い値であった。欧米人の体格が日本人に比べ高値であることが、この違いの大きな要因であると考えられるが(18)、その他にも身体活動量やライフスタイルの違いなどが影響している可能性もあると考えられる。これらの要因の違いは、単純に欧米の研究結果を日本に適用することの難しさを示しており、日本人のデータ収集と、それに基づく健康維持のための栄養戦略が必要であることを示唆しているだろう。

E. 結論

日本人のTEEは、諸外国と比較して加齢とともに緩やかに低下すること、また体重あたりのTEEが高い傾向であることが確認された。この結果は、日本人の特性を反映しており、成人期から高齢期にわたる健康維持において、日本独自の検討が必要であることを示唆する重要な知見であると考えられる。

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

I. 参考文献

1. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 1985;724:1-206.
2. Heymsfield S. Human body composition: Human kinetics, 2005.
3. Mathuramon P, Chirachariyavej T, Peonim AV, Rochanawutanon M. Correlation of internal organ weight with body weight and length in normal Thai adults. J Med Assoc Thai. 2009;92(2):250-8.
4. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985). 2000;89(1):81-8. doi: 10.1152/jappl.2000.89.1.81.
5. 熊谷秋三, 田中茂穂, 岸本裕歩, 内藤義彦. 三軸加速度センサー内蔵活動量計を用いた身体活動量, 座位行動の調査と身体活動疫学研究への応用. Research in Exercise Epidemiology (運動疫学研究). 2015;17:90-103.
6. Speakman JR, Westerterp KR. Associations between energy demands, physical activity, and body composition in adult humans between 18 and 96 y of age. Am J Clin Nutr. 2010;92(4):826-34. doi: 10.3945/ajcn.2009.28540.
7. Pontzer H, Yamada Y, Sagayama H, Ainslie PN, Andersen LF, Anderson LJ, et al. Daily energy expenditure through the human life course. Science. 2021;373(6556):808-12. doi: 10.1126/science.abe5017.
8. Rafamantanantsoa HH, Ebine N, Yoshioka M, Yoshitake Y, Tanaka H, Saitoh S, et al. The role of exercise physical activity in varying the total energy expenditure in healthy Japanese men 30 to 69 years of age. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2003;49(2):120-4. doi: 10.3177/jnsv.49.120.
9. Ishikawa-Takata K, Tabata I, Sasaki S, Rafamantanantsoa HH, Okazaki H, Okubo H, et al. Physical activity level in healthy free-living Japanese estimated by doubly labelled water method and International Physical Activity Questionnaire. Eur J Clin Nutr. 2008;62(7):885-91. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602805.
10. Ishikawa-Takata K, Naito Y, Tanaka S, Ebine N, Tabata I. Use of doubly labeled water to validate a physical activity questionnaire developed for the Japanese population. J Epidemiol. 2011;21(2):114-21. doi: 10.2188/jea.je20100079.
11. Namba H, Yamaguchi Y, Yamada Y, Tokushima S, Hatamoto Y, Sagayama H, et al. Validation of Web-based physical activity

- measurement systems using doubly labeled water. *J Med Internet Res.* 2012;14(5):e123. doi: 10.2196/jmir.2253.
12. Watanabe D, Nanri H, Sagayama H, Yoshida T, Itoi A, Yamaguchi M, et al. Estimation of Energy Intake by a Food Frequency Questionnaire: Calibration and Validation with the Doubly Labeled Water Method in Japanese Older People. *Nutrients.* 2019;11(7). doi: 10.3390/nu11071546.
 13. Takae R, Hatamoto Y, Yasukata J, Kose Y, Komiyama T, Ikenaga M, et al. Physical Activity and/or High Protein Intake Maintains Fat-Free Mass in Older People with Mild Disability; the Fukuoka Island City Study: A Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 2019;11(11). doi: 10.3390/nu11112595.
 14. 海老根直之, 島田美恵子, 田中宏暁, 西牟田守, 吉武裕, 齊藤慎一. 二重標識水法を用いた簡易エネルギー消費量推定法の評価. *体力科学.* 2002;51(1):151-63.
 15. 彭雪英, 齊藤慎一, 引原有輝, 海老根直之, 吉武裕. 長期の運動習慣を有する中年女性におけるエネルギー消費量, 体組成および最大酸素摂取量. *体力科学.* 2005;54(3):237-48.
 16. Ishikawa-Takata K, Nakae S, Sasaki S, Katsukawa F, Tanaka S. Age-Related Decline in Physical Activity Level in the Healthy Older Japanese Population. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2021;67(5):330-8. doi: 10.3177/jnsv.67.330.
 17. Roberts SB, Dallal GE. Energy requirements and aging. *Public Health Nutr.* 2005;8(7A):1028-36.
 18. National Academies of Sciences E, Medicine, Health, Medicine D, Food, Nutrition B, et al. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Dietary Reference Intakes for Energy. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2023 by the National Academy of Sciences. All rights reserved., 2023.

表 1. 日本人成人における総エネルギー消費量のエビデンステーブル

著者	年数	性別	人数	年齢 (歳)		体重 (kg)		身長 (cm)		対象者特性	総エネルギー消費量 (kcal/日)		総エネルギー消費量 (kcal/kg 体重/日)		PAL (身体活動レベル)	
				±	±	±	±	±	±		±	±	±	±	±	±
Ishikawa-Takata et al. (2008)	17	女	17	24.9	± 2.7	54.1	± 8.9	160.6	± 7.2	健康成人	1981	± 361	1.58	± 0.29		
Ishikawa-Takata et al. (2011)	8	女	8	25.3	± 2.4	51.3	± 2.5	157.0	± 3.9	健康成人	1936	± 282	1.86	± 0.22		
Ishikawa-Takata et al. (2008)	22	女	22	33.7	± 2.8	55	± 8.0	159.6	± 4.3	健康成人	2039	± 394	1.76	± 0.29		
Ishikawa-Takata et al. (2011)	42	女	42	38.7	± 4.4	53.7	± 8.3	158.0	± 5.4	健康成人	2108	± 430	1.84	± 0.32		
Namba et al. (2012)	10	女	10	40.0	± 9.1	54	± 3.6	159.0	± 8.5	健康成人女性	2039	± 282	1.76	± 0.22		
Ishikawa-Takata et al. (2008)	22	女	22	44.0	± 3	53.9	± 7.4	157.0	± 6.1	健康成人	2008	± 234	1.75	± 0.22		
影ら (2005)	12	女	12	49.4	± 6	52.4	± 5.2	158.4	± 6.0	健康中高年女性 (運動習慣無し)	1921	± 234	1.62	± 0.13		
影ら (2005)	16	女	16	50.0	± 4.8	54.8	± 5.6	158.1	± 5.2	健康中高年女性 (運動習慣有り)	2520	± 335	2.03	± 0.19		
Ishikawa-Takata et al. (2008)	15	女	15	52.7	± 2	53.9	± 4.9	153.9	± 4.5	健康成人	1953	± 220	1.77	± 0.22		
Ishikawa-Takata et al. (2011)	49	女	49	62.0	± 5.1	54.6	± 7.8	154.0	± 4.6	健康成人	2039	± 339	1.86	± 0.37		
Ishikawa-Takata et al. (2021)	28	女	28	71.0	± 68.72.3	53.4	± 49.5.58.3	151.6	± 149.1.154.6	前期健康高齢者	1951	± 1739.2094	1.86	± 1.71.1.94		
Takae et al. (2019)	39	女	39	72.1	± 6.9	50.5	± 9.4	149.4	± 5.6	高齢者 (運動習慣無し)	1734	± 260	1.84	± 0.22		
Watanabe et al. (2019)	50	女	50	72.2	± 4.6	52.2	± 7.8	151	± 5.0	高齢者	1955	± 284	1.86	± 0.41		
Ishikawa-Takata et al. (2011)	19	女	19	73.4	± 3.9	50.2	± 6.1	148.0	± 4.4	高齢者	2046	± 206	1.86	± 0.41		
Ishikawa-Takata et al. (2021)	20	女	20	80.0	± 76.3.83.0	49.9	± 43.5.58.6	147.7	± 143.1.151.4	後期健康高齢者	1751	± 1477.1945	1.77	± 1.61-1.87		
海老根ら (2002)	10	男	10	24.2	± 1.8	64.4	± 4.4	170.9	± 3.5	健康成人	2910	± 524	1.63	± 0.28		
Ishikawa-Takata et al. (2011)	18	男	18	25.0	± 2.5	62.1	± 7.9	171.5	± 6.0	健康成人	2868	± 45	1.89	± 0.35		
Ishikawa-Takata et al. (2008)	19	男	19	25.1	± 2.7	65	± 11.3	171.2	± 6.1	健康成人	2631	± 373	1.72	± 0.29		
Ishikawa-Takata et al. (2008)	18	男	18	33.8	± 3.3	67.4	± 16.7	173.8	± 5.2	健康成人	2655	± 526	1.78	± 0.2		
Ishikawa-Takata et al. (2011)	42	男	42	36.7	± 5.3	74.8	± 16.7	173.8	± 6.6	健康成人	3078	± 1109	1.87	± 0.45		
Ishikawa-Takata et al. (2008)	18	男	18	43.8	± 2.5	70.8	± 8.9	170.4	± 7.5	健康成人	2581	± 363	1.67	± 0.2		
Namba et al. (2012)	10	男	10	45.2	± 12.3	79.2	± 13.9	172.6	± 7.3	健康成人男性	2961	± 500	1.90	± 0.12		
Rafamentantsoa et al. (2003)	40	男	40	50.0	± 12	65.5	± 10.1	167.3	± 6.4	健康中高年男性	2672	± 369	1.85	± 0.28		
Ishikawa-Takata et al. (2008)	19	男	19	53.3	± 2.5	67.5	± 7.9	166.5	± 5.4	健康成人	2445	± 311	1.71	± 0.14		
Ishikawa-Takata et al. (2011)	31	男	31	60.2	± 6.5	63.9	± 8.1	163.8	± 6.6	健康成人	2584	± 504	2.08	± 0.55		
Takae et al. (2019)	17	男	17	71.1	± 6.6	63.8	± 12.3	162.9	± 6.3	高齢者	2126	± 440	1.62	± 0.2		
Ishikawa-Takata et al. (2021)	13	男	13	72.0	± 70.73	61.2	± 58.9.69.1	164.2	± 161.3.166.6	前期健康高齢者	2284	± 2098.2478	1.86	± 1.72-1.97		
Watanabe et al. (2019)	59	男	59	73.5	± 6	61.6	± 8.6	165	± 5	高齢者	2368	± 430	1.86	± 0.52		
Ishikawa-Takata et al. (2011)	17	男	17	75.1	± 4.0	60.7	± 8.1	162.1	± 5.0	高齢者	2811	± 858	2.11	± 0.52		
Ishikawa-Takata et al. (2021)	9	男	9	78.0	± 76.83	55.4	± 55.2.64.9	158.3	± 155.6.162.2	後期健康高齢者	2204	± 1773.2489	1.76	± 1.58-1.96		

±: 平均値 (左)、標準偏差 (右)
 \$: 中央値、全体の25%、75%値
 #: 中央値、全体の25-75%の範囲の値(interquartile).

表2. 日本人における各年代の総エネルギー消費量

表2. 日本人における各年代の総エネルギー消費量

各年代/項目	男性(歳)	TEE_男性(kcal/日)	男性 (kcal/kg 体重/日)	女性(歳)	TEE_女性(kcal/日)	女性 (kcal/kg 体重/日)
20代	24.9	2781	44	25.0	1967	37
30代	35.8	2951	41	37.0	2084	38
40代	44.3	2717	37	44.6	1991	37
50代	51.1	2599	39	51.3	2245	41
60代	60.2	2584	40	62.0	2039	38
70代	73.6	2419	39	72.1	1904	37
80代	—	—	—	80.0	1751	35

表1における各文献のn数に対し、各年代別に(10ごと)年齢およびエネルギー消費量の値を重みづけし算出。

例: 20代女性の体重の場合、[Ishikawa 2008; n=17(対象者数)] × 24.9(平均年齢) + [Ishikawa 2011 n=8(対象者数)] × 25.3(平均年齢)]を25(20代女性の合計人数)で除することで、20代女性の平均年齢を算出した。TEE(kcal/日)、体重(kg)も同様に算出し、TEE(kcal/日) ÷ 体重(kg) ÷ 体重の結果、体重あたりの総エネルギー消費量(kcal/kg 体重/日)を算出した。

TEE: 総エネルギー消費量。

表3. 欧米人における各年代の体組成とエネルギー消費量(6)

Age	No. of subjects	BMI	FEM	FM	FM	FM	BEE	TEE	TEE	TEE	PAL	TEE ¹	TEE ²
		kg/m ²	kg	kg	%	kg	kcal/日	MJ/日	kcal/日	kcal/日		kcal/kg/日	kcal/kg/日
Men													
18 - 29 y	62	22.4 ± 3.4	60.0 ± 7.7	13.6 ± 7.7	17.9 ± 6.0	7.2	1793 ± 239	14.0 ± 2.5	3346 ± 598	3346 ± 598	1.88 ± 0.24	45	44
30 - 39 y	71	27.1 ± 7.0	63.7 ± 9.6	24.4 ± 17.6	25.6 ± 8.9	17.6	1864 ± 335	14.0 ± 2.8	3346 ± 669	3346 ± 669	1.79 ± 0.25	38	41
40 - 49 y	58	28.1 ± 5.7	63.2 ± 7.0	24.8 ± 12.9	26.7 ± 8.0	12.9	1816 ± 287	14.2 ± 2.6	3394 ± 621	3394 ± 621	1.88 ± 0.25	39	37
50 - 59 y	23	29.6 ± 4.5	65.7 ± 7.8	28.8 ± 11.1	29.6 ± 6.0	11.1	1864 ± 191	14.5 ± 2.7	3466 ± 645	3466 ± 645	1.88 ± 0.34	37	39
60 - 69 y	23	26.1 ± 4.7	56.3 ± 7.7	22.6 ± 9.4	27.7 ± 6.3	9.4	1673 ± 215	11.7 ± 2.2	2796 ± 526	2796 ± 526	1.69 ± 0.30	35	40
70 - 79 y	39	25.9 ± 2.6	53.3 ± 5.6	24.4 ± 6.0	31.1 ± 5.4	6.0	1649 ± 263	10.7 ± 1.7	2557 ± 406	2557 ± 406	1.57 ± 0.23	33	39
80 - 89 y	39	26.2 ± 2.8	49.9 ± 4.2	24.5 ± 6.0	32.6 ± 4.8	6.0	1554 ± 143	9.0 ± 1.7	2151 ± 406	2151 ± 406	1.37 ± 0.14	29	40
90 - 99 y	7	23.6 ± 3.4	46.3 ± 2.6	21.2 ± 8.8	30.5 ± 8.8	8.8	1434 ± 191	8.0 ± 0.6	1912 ± 143	1912 ± 143	1.36 ± 0.17	28	
Women													
18 - 29 y	83	23.5 ± 5.6	46.1 ± 5.7	20.7 ± 12.5	29.1 ± 9.3	12.5	1458 ± 191	10.7 ± 1.7	2557 ± 406	2557 ± 406	1.75 ± 0.20	38	37
30 - 39 y	51	27.3 ± 6.9	46.6 ± 6.8	27.9 ± 13.7	35.2 ± 10.2	13.7	1482 ± 263	10.4 ± 1.8	2486 ± 430	2486 ± 430	1.68 ± 0.19	33	38
40 - 49 y	32	29.2 ± 8.2	50.9 ± 8.8	30.5 ± 17.4	35.0 ± 10.8	17.4	1530 ± 287	11.2 ± 2.3	2677 ± 550	2677 ± 550	1.71 ± 0.16	33	37
50 - 59 y	19	28.5 ± 7.4	45.2 ± 5.3	32.8 ± 14.3	40.7 ± 6.8	14.3	1410 ± 167	9.8 ± 1.3	2342 ± 311	2342 ± 311	1.65 ± 0.11	30	41
60 - 69 y	24	25.7 ± 2.5	42.4 ± 4.7	24.7 ± 5.6	36.5 ± 5.0	5.6	1338 ± 167	9.2 ± 0.9	2199 ± 215	2199 ± 215	1.67 ± 0.24	33	38
70 - 79 y	6	23.6 ± 3.4	39.0 ± 3.3	22.5 ± 6.5	36.2 ± 7.9	6.5	1243 ± 72	8.4 ± 1.2	2008 ± 287	2008 ± 287	1.63 ± 0.21	33	37
80 - 89 y	9	22.1 ± 3.2	36.8 ± 4.7	18.5 ± 3.8	33.3 ± 5.1	3.8	1195 ± 120	6.2 ± 0.8	1482 ± 191	1482 ± 191	1.23 ± 0.08	27	35
90 - 99 y	10	23.3 ± 4.4	37.0 ± 5.1	21.0 ± 9.7	34.6 ± 9.9	9.7	1171 ± 143	6.7 ± 1.2	1601 ± 287	1601 ± 287	1.36 ± 0.13	28	38

All values are means ±SDs. FEM; fat-free mass, FM; fat mass, BMI; Body mass index, BEE; basal energy expenditure, TEE; total energy expenditure, PAL; physical activity level (ie; TEE/BEE).

1. FEMとFMの平均値を合算した値を体重の値とし、TEEを体重で除した値。

2. 表2の体重あたりのエネルギー消費量(表2)の値。

表3. 欧米人における各年代の体組成とエネルギー消費量

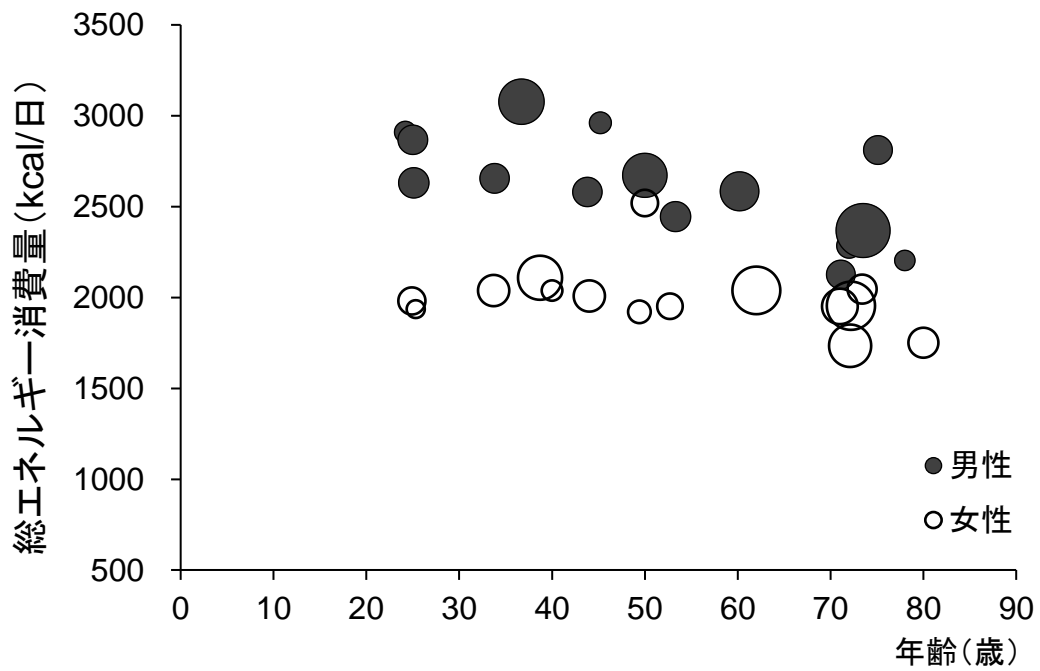


図1 日本人成人男女における年代ごとの総エネルギー(絶対量)消費量

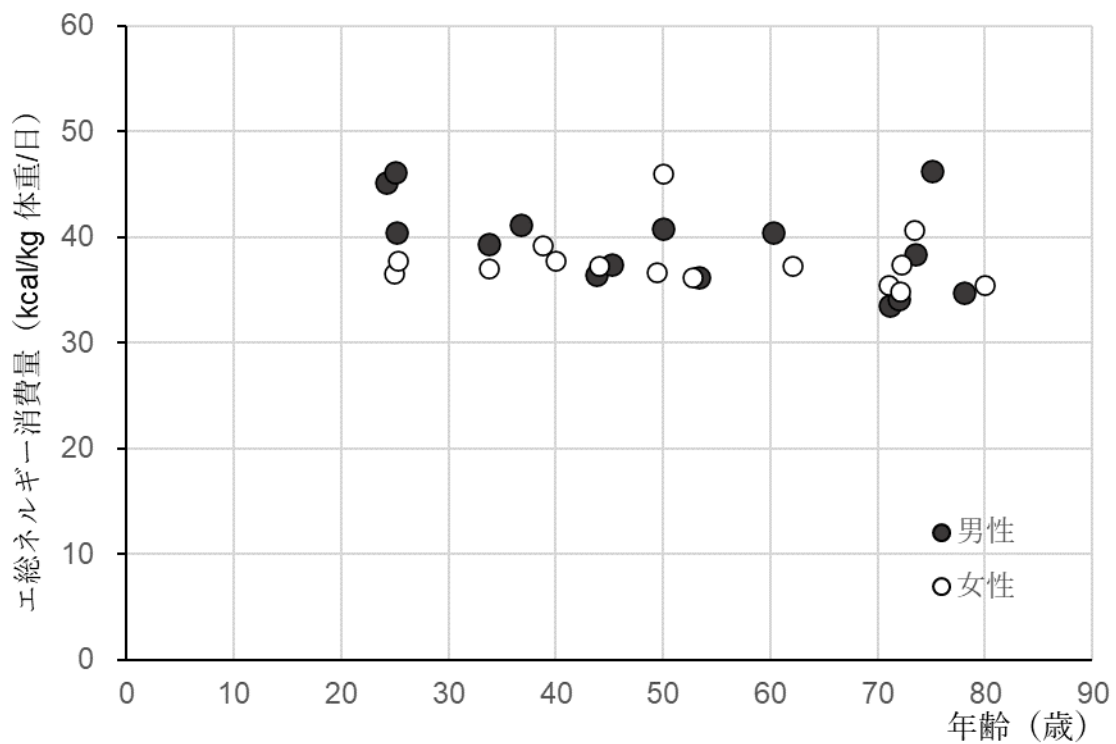


図2 日本人成人男女における総エネルギー(体重あたり)消費量と年齢の図

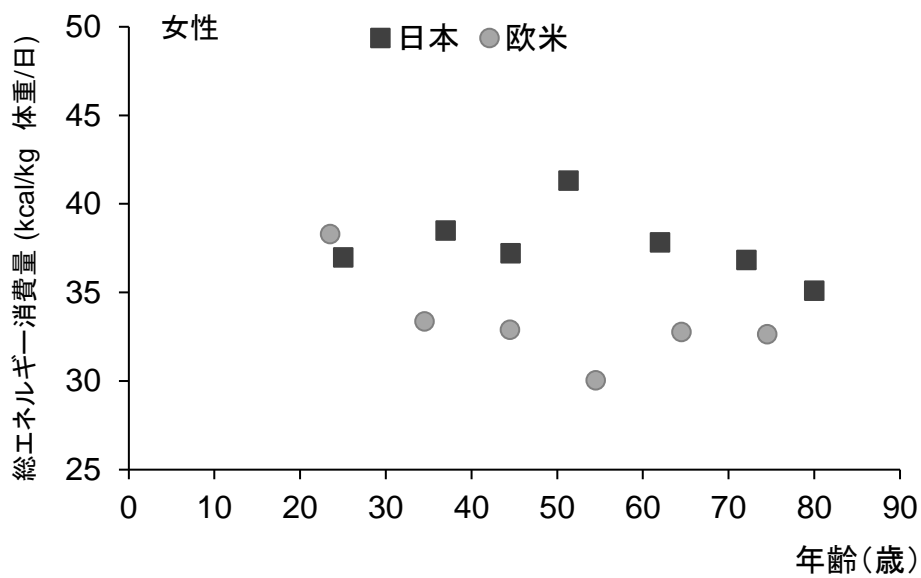
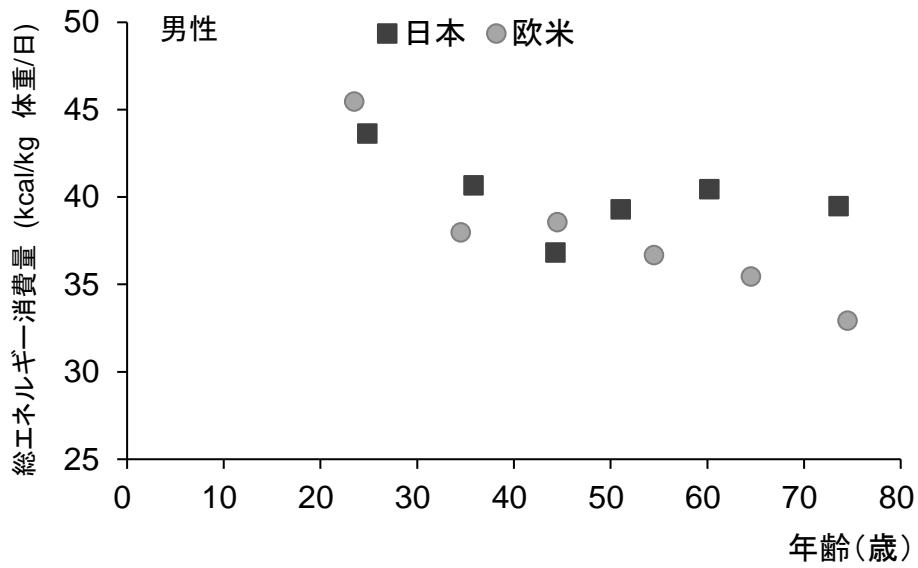


図3 欧米人と日本人の体重あたりのエネルギー消費量の比較(上図:男性, 下図:女性)
 日本人の値は、表2の値を基に表3の値を図に記載。
 欧米人の値は、Speakmanらを基に著者らが改変(6)(表3の値を図に作成)。X軸の年齢は、表3の各年代における年齢の中央値を採用。

エネルギー摂取量の申告誤差に関する系統的レビュー

研究協力者 勝川史憲¹

研究分担者 朝倉敬子²

研究代表者 佐々木敏³

¹慶應義塾大学スポーツ医学研究センター

²東邦大学医学部社会医学講座予防医療分野

³東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

種々の食事アセスメント法によるエネルギー摂取量(rEI)評価と、二重標識水法(DLW法)による総エネルギー消費量(TEE)測定を同時期に施行した研究を用い、食事アセスメントの申告誤差を検討した。PubMedと医中誌webで論文検索を行い、食事記録法、食物摂取頻度法、食事歴法、思い出し法、その他の自己申告による食事アセスメントによる研究106件と、第三者が摂取量を観察した研究11件を抽出した。その結果、種々の食事アセスメントで得られたrEIは、第三者が摂取量を観察した場合を除き、DLW法のTEEに比べ総じて小さく、対象者のBMIが大きくなるにつれ過小評価の程度は甚だしくなった。8件の論文から被験者の個別データを統合した検討でも、同様の結果だった。研究動向として、1)DLW法で得られるデータを「エネルギー摂取量のバイオマーカー」ととらえる研究が、近年多数認められた。2)一定期間中のエネルギー蓄積量の変化をDXA法による体組成評価から求め、DLW法と合わせ用いてエネルギー摂取量を評価するintake-balance(DLW/DXA)法が提唱されている。さらに、3)体重変化にともなうエネルギー蓄積量やエネルギー消費量の変化の推定値を用い、エネルギー摂取量の変化を推定する試みも行われていた。

A. 背景と目的

日本人の食事摂取基準では、2015年版以降、エネルギーの評価は体重・BMIを用い、エネルギー摂取量の評価に食事アセスメントは用いないとしている。

体重一定で体組成に変化がなければ、エネルギー摂取量と消費量は等しい。したがって、二重標識水法(DLW法)による総エネルギー消費量(TEE)を用いて、食事アセスメントによるエネルギー摂取量(rEI)評価の妥当性が検討可能である。種々の食事アセスメント法によるrEI評価と、DLW法によるTEE測定を同時期に行った研究から両者を比較した系統的レビューやメタ解析は、一般にrEIがTEEに対

し過小評価となりやすいことを指摘している¹⁾。

本稿ではまず、種々の食事アセスメント法によるrEI評価と、DLW法によるTEE測定を同時期に施行した研究を収集し、食事アセスメントの申告誤差を検討した。次いで、これらの研究論文から、エネルギー摂取量の評価に関する近年の研究動向を分析した。

B. 方法

以下の検索式でPubMed検索を行った。
(("doubly labeled water"[All Fields] OR "doubly labelled water"[All Fields]) AND ("dietary intake"[All Fields] OR "food intake"[All Fields] OR "energy intake"[All

Fields] OR "caloric intake"[All Fields] OR ("dietary record"[All Fields] OR "food record"[All Fields] OR "food diary"[All Fields] OR "food frequency questionnaire"[All Fields] OR "diet history"[All Fields] OR "dietary recall"[All Fields])) AND ((humans[Filter]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter]))

抽出された論文 619 件から DLW 法による TEE 測定と同時期に食事アセスメントを行った研究を抽出した。

一方、医中誌 web では ((二重標識水法/TH or 二重標識水法/AL)) and (PT=原著論文) で抽出した 34 論文から、上記検索に含まれない日本人を対象とした 3 論文を追加した。さらに、検索と別に条件に合致する研究として気がついたものも追加した。

該当論文の採用・除外基準は、以下のとおりである。

- 1) DLW 法による TEE 測定と食事アセスメントによる rEI 評価が、原則として同時期に行われている。
- 2) 対象は健常人とし、疾患を有する者の検討は除外した。ただし、肥満者、糖尿病患者は含めた。妊婦は採用したが、授乳婦は身体活動量が少なく DLW の測定期間が長いのと、水の turnover が大きく DLW 法の測定誤差が大きくなるため除外した。
- 3) 自己申告の食事アセスメントの妥当性を見る目的から、対象の年齢はひとまず 14 歳以上とした。小児(14 歳未満)や認知機能の低下した高齢者は、親や周囲の者が食事アセスメントに協力することが予想されるので除外した。
- 4) 一方で、第3者が食事摂取量を観察した研究は、自己申告のアセスメントと比較するため採用し別に扱った(表 2)。
- 5) 先進国で、自由摂食あるいはそれに近い状況で食事が摂取されているデータに限定した。過食実験や減量中、食欲に影響する薬剤

の使用、登山や軍隊等の野外活動、開発途上国のデータは除外した。

6) スポーツ選手のデータは、第3者が食事摂取量を観察した研究(上記条件 4)のみ採用した。自己申告のデータ²⁻²⁴⁾は除外した。

7) DLW による TEE 測定と食事アセスメントを行った人数に大きな乖離があり、両者の比較が困難な研究²⁵⁻³¹⁾は除外した。

C. 結果

自己申告による食事アセスメントの研究 106 件(重複データの論文は1件とカウント)の所見を表1に示した。

一方、食事内容を第3者が観察した研究 11 件の所見を表 2 に示した。表 2 のうち、Ptomey らの研究¹⁵³⁾は思い出し法と写真撮影の併用だが、被験者は週日 2 食以上、週末 1 食以上は無償で提供される大学食堂の食事を摂取し、図 1 のような厳密な条件で食事・残食を写真撮影し、写真には内容のメモ書きも追加していた。表 1 には、被験者が食品を自由に選択する環境下で、スマートホンやウェアラブルカメラによる写真撮影を単独または食事アセスメントと併用した研究が含まれている。しかし、Ptomey ら¹⁵³⁾の設定はこれらと大きく異なるため、表 2 に分類した。

次に、採用された食事アセスメント法や論文数の推移をみるため、表 1 の研究を発表年で 4 群に分け、研究ごとに用いられた食事アセスメント法の種類をみた(図2)。同一の研究内で、複数の食事アセスメント法を用いた場合はそれぞれ別にカウント、異なる集団で同じ方法を用いた場合は 1 つとカウントした。

表 1、2 で BMI と rEI/TEE (%)両者のデータが得られる 100 研究(204 データ)について、BMI と rEI/TEE の関係を図 3 にプロットした。表1で、写真撮影を他のアセスメント法に併用した場合は、併用したアセスメント法に分類した。写真撮影単独および陰膳法による 5 集団のデータは省略した。

初期の研究では、rEI、TEE の個別のデータが論文中に記載されている場合がある。表 1 の、このような 8 研究^{33,34,36,38,41,43,46,47}の計 100 名の個別データを統合し(表 3)、rEI、TEE、rEI/TEE と体重、BMI の関連を検討した(図 4)。

D. 考察

rEI と TEE を同時測定した論文は、1986～1995 年に比べ、1995～2006 年で大きく増加し(図 2)、この時期に食事アセスメントの rEI 評価の妥当性検証が注目されたことがうかがわれる。その後は、rEI と TEE 両者の単純な比較から研究の関心が移り、rEI や TEE の実測値が表示されない研究も増加していた。食事アセスメントの方法について見ると、初期は食事記録法が主だが、次第に食物摂取頻度法や思い出し法が増加し(図 2)、実施方法も対面から自記式、近年では web 入力も行われるようになってきている(表 1)。

こうした食事アセスメント法の推移も踏まえて、食事アセスメントの rEI の精度評価として rEI/TEE と BMI の関連(図 3)を見ると、第三者が摂取量を観察した場合は rEI/TEE が 100%前後の値を示すのに対し、自己申告では、アセスメント法によらず rEI は TEE に対し過小申告となることが多く、しかも、BMI が大きくなるにつれ過小評価の程度は甚だしくなる傾向がみられた。

初期の論文から得られた個別データを統合すると(図 4)、rEI は体重や BMI と相関しなかった。rEI/TEE と BMI との負の相関は、主に TEE 側の要因(体重と TEE の正相関)が寄与しているものと考えられた。一方で、減量後の肥満者⁴⁶、食事療法抵抗性肥満者⁴⁷では過小申告の程度が甚だしく(図 4C、F の白丸)、これらを除くと rEI/TEE と BMI の負の相関は弱くなった(図 4E、F)。したがって、肥満者の個人特性も考慮する必要がある。

近年の研究動向として、1) DLW 法で得ら

れるデータを「エネルギー摂取量のバイオマーカー」ととらえる研究が多数認められる^{96,104,105,115,120,125,129,131,132,139,142}(年代が後の論文で多い)。食事アセスメントの過小評価が広く認知された今日では、栄養素の場合、食事アセスメントの摂取量データを単位エネルギー摂取量当たりで表し、これに推定エネルギー必要量を掛ける「エネルギー密度法」で摂取量を補正することがある。しかし、エネルギー摂取量の推定ではこうした方法を用いることはできず、結局、rEI 推定はエネルギー必要量(エネルギー消費量)の推定に帰着するという発想かもしかかもしれない。

また、1)と異なり体重が変化する場合への対応として、2) 一定期間中のエネルギー蓄積量の変化を DXA 法による体組成評価から求め、DLW 法と合わせ用いて、「エネルギー摂取量=TEE+エネルギー蓄積量の変化」により、エネルギー摂取量を評価する intake-balance (DLW/DXA) method も提唱されている^{22,26,154}。

さらに、DLW/DXA 法は煩雑さ、コスト、技術・装備の必要性などの限界があるため、3) 体重変化によるエネルギー蓄積量やエネルギー消費量の変化から、エネルギー摂取量の変化を推定する試みも行われている^{155,156}。3)の方法は、エネルギー蓄積量やエネルギー消費量の推定値の限界から、intake-balance 法の結果とは若干の差が現状では認められる。今後、臨床で利用可能なエネルギー摂取量評価法として、食事アセスメント以外の方法が模索されている現状がうかがわれた。

D. 結論

食事アセスメント法による rEI 評価と、DLW 法 TEE 測定を同時期に行った研究を用い、食事アセスメントの申告誤差を検討した。その結果、rEI は、第三者が摂取量を観察した場合を除き、TEE に比べ総じて小さく、BMI が大きくなるにつれ過小評価の程度は甚だしくなっ

た。DLW 法単独、またはエネルギー蓄積量の変化を加味した intake-balance 法によるエネルギー摂取量評価のほか、臨床で利用可能なエネルギー摂取量評価法が模索されている現状もうかがわれた。

参考文献 文献

- 1) McKenzie BL et al.: Investigating sex differences in the accuracy of dietary assessment methods to measure energy intake in adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2021; 113: 1241-1255. doi: 10.1093/ajcn/nqaa370.
- 2) Westerterp KR et al.: Use of the doubly labeled water technique in humans during heavy sustained exercise. *J Appl Physiol* 1986; 61: 2162-7. doi: 10.1152/jappl.1986.61.6.2162.
- 3) Haggarty P: Energy expenditure of elite female athletes measured by the doubly-labelled water method. *Proc Nutr Soc* 1988; 47: 35A.
- 4) Quevedo RM et al.: Energy intake and expenditure in body-builders. *Proc Nutr Soc* 1991; 50: 238A.
- 5) Schulz LO et al.: Energy expenditure of elite female runners measured by respiratory chamber and doubly labeled water. *J Appl Physiol* 1992; 72: 23-8. doi: 10.1152/jappl.1992.72.1.23.
- 6) Edwards JE et al.: Energy balance in highly trained female endurance runners. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25: 1398-404.
- 7) Trappe TA et al.: Energy expenditure of swimmers during high volume training. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 950-4. doi: 10.1097/00005768-199707000-00015.
- 8) Hill RJ et al.: The validity of a four day weighed food record for measuring energy intake in female classical ballet dancers. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 752-3. doi: 10.1038/sj.ejcn.1600836.
- 9) Ebine N et al.: Total energy expenditure of elite synchronized swimmers measured by the doubly labeled water method. *Eur J Appl Physiol* 2000; 83: 1-6. doi: 10.1007/s004210000253.
- 10) Ebine N et al.: Measurement of total energy expenditure by the doubly labelled water method in professional soccer players. *J Sports Sci* 2002; 20: 391-7. doi: 10.1080/026404102317366645.
- 11) Hill RJ et al.: Energy intake and energy expenditure in elite lightweight female rowers. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 1823-9. doi: 10.1097/00005768-200211000-00020.
- 12) 吉田明日美ほか: 女性スポーツ選手における食事記録法によるエネルギー摂取量の評価誤差に関連する要因. *栄養学雑誌* 2012; 70: 305-315 doi: 10.5264/eiyogakuzashi.70.305.
- 13) Silva AM et al.: Total energy expenditure assessment in elite junior basketball players: a validation study using doubly labeled water. *J Strength Cond Res* 2013; 27: 1920-7. doi: 10.1519/JSC.0b013e31827361eb.
- 14) 吉田明日美ほか: 女性陸上短距離選手における自意識と食事記録法によるエネルギー摂取量の評価誤差との関連. *日本栄養・食糧学会誌* 2013; 66: 101-107. doi: 10.4327/jsnfs.66.101
- 15) Anderson L et al.: Energy Intake and Expenditure of Professional Soccer Players of the English Premier League: Evidence of Carbohydrate Periodization. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2017; 27: 228-238. doi: 10.1123/ijsnem.2016-0259.

- 16) Sagayama H et al.: Energy Requirement Assessment and Water Turnover in Japanese College Wrestlers Using the Doubly Labeled Water Method. *J Nutr Sci Vitaminol* 2017; 63: 141–147. doi: 10.3177/jnsv.63.141.
- 17) Anderson L et al.: Assessment of Energy Expenditure of a Professional Goalkeeper From the English Premier League Using the Doubly Labeled Water Method. *Int J Sports Physiol Perform* 2019; 14: 681–684. doi: 10.1123/ijssp.2018–0520
- 18) Kondo E et al.: Energy Deficit Required for Rapid Weight Loss in Elite Collegiate Wrestlers. *Nutrients* 2018; 10: 536. doi: 10.3390/nu10050536.
- 19) Wilson G et al.: Energy expenditure in professional flat jockeys using doubly labelled water during the racing season: Implications for body weight management. *Eur J Sport Sci* 2018; 18: 235–242. doi: 10.1080/17461391.2017.1406996.
- 20) Brinkmans NYJ et al.: Energy expenditure and dietary intake in professional football players in the Dutch Premier League: Implications for nutritional counselling. *J Sports Sci* 2019; 37: 2759–2767. doi: 10.1080/02640414.2019.1576256.
- 21) Costello N et al.: Are professional young rugby league players eating enough? Energy intake, expenditure and balance during a pre-season. *Eur J Sport Sci* 2019; 19: 123–132. doi: 10.1080/17461391.2018.1527950.
- 22) Costello N et al.: Can a contemporary dietary assessment tool or wearable technology accurately assess the energy intake of professional young rugby league players? A doubly labelled water validation study. *Eur J Sport Sci* 2020; 20: 1151–1159. doi: 10.1080/17461391.2019.1697373.
- 23) Hannon MP et al.: Energy Requirements of Male Academy Soccer Players from the English Premier League. *Med Sci Sports Exerc* 2021; 53: 200–210. doi: 10.1249/MSS.0000000000002443.
- 24) Morehen JC et al.: Energy Expenditure of Female International Standard Soccer Players: A Doubly Labeled Water Investigation. *Med Sci Sports Exerc* 2022; 54: 769–779. doi: 10.1249/MSS.0000000000002850.
- 25) Asbeck I et al.: Severe underreporting of energy intake in normal weight subjects: use of an appropriate standard and relation to restrained eating. *Public Health Nutr* 2002; 5: 683–90. doi: 10.1079/PHN2002337.
- 26) Novotny JA et al.: Personality characteristics as predictors of underreporting of energy intake on 24-hour dietary recall interviews. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 1146–51. doi: 10.1016/s0002-8223(03)00975-1.
- 27) Paul DR et al.: Effects of the interaction of sex and food intake on the relation between energy expenditure and body composition. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 385–9. doi: 10.1093/ajcn/79.3.385.
- 28) Westerterp KR et al.: Water loss as a function of energy intake, physical activity and season. *Br J Nutr* 2005; 93: 199–203. doi: 10.1079/bjn20041310.
- 29) Cameron JD et al.: The TaqIA RFLP is associated with attenuated intervention-induced body weight loss and increased carbohydrate intake in post-menopausal obese women. *Appetite* 2013; 60: 111–116. doi: 10.1016/j.appet.2012.09.010.

- 30) Christensen SE et al.: Two new meal- and web-based interactive food frequency questionnaires: validation of energy and macronutrient intake. *J Med Internet Res* 2013; 15: e109. doi: 10.2196/jmir.2458.
- 31) Söderström E et al.: Validation of an web-based dietary assessment tool (RiksmatenFlex) against doubly labelled water and 24 h dietary recalls in pregnant women. *Nutr J* 2024; 23: 85. doi: 10.1186/s12937-024-00987-5.
- 32) Prentice AM et al.: High levels of energy expenditure in obese women. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292: 983-7. doi: 10.1136/bmj.292.6526.983.
- 33) Riumallo JA et al.: Energy expenditure in underweight free-living adults: impact of energy supplementation as determined by doubly labeled water and indirect calorimetry. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 239-46. doi: 10.1093/ajcn/49.2.239.
- 34) Schulz S et al.: Comparison of energy expenditure by the doubly labeled water technique with energy intake, heart rate, and activity recording in man. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 1146-54. doi: 10.1093/ajcn/49.6.1146.
- 35) Bandini LG et al.: Validity of reported energy intake in obese and nonobese adolescents. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 421-5. doi: 10.1093/ajcn/52.3.421.
- 36) Livingstone MB et al.: Accuracy of weighed dietary records in studies of diet and health. *BMJ*. 1990; 300: 708-12. doi: 10.1136/bmj.300.6726.708.
- 37) Tuschl RJ et al.: Energy expenditure and everyday eating behavior in healthy young women. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 81-6. doi: 10.1093/ajcn/52.1.81.
- 38) Goran MI et al.: Total energy expenditure and energy requirements in healthy elderly persons. *Metabolism* 1992; 41: 744-53. doi: 10.1016/0026-0495(92)90315-2.
- 39) Lichtman SW et al.: Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects. *N Engl J Med* 1992; 327: 1893-8. doi: 10.1056/NEJM199212313272701.
- 40) Livingstone MB et al.: Validation of estimates of energy intake by weighed dietary record and diet history in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 29-35. doi: 10.1093/ajcn/56.1.29.
- 41) Westerterp KR et al.: Long-term effect of physical activity on energy balance and body composition. *Br J Nutr* 1992; 68: 21-30. doi: 10.1079/bjn19920063.
- 42) Goldberg GR et al.: Longitudinal assessment of energy expenditure in pregnancy by the doubly labeled water method. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 494-505. doi: 10.1093/ajcn/57.4.494.
- 43) Reilly JJ et al.: Energy balance in healthy elderly women. *Br J Nutr* 1993; 69: 21-7. doi: 10.1079/bjn19930005.
- 44) Clark D et al.: Energy metabolism in free-living, 'large-eating' and 'small-eating' women: studies using 2H₂(18)O. *Br J Nutr* 1994; 72: 21-31. doi: 10.1079/bjn19940006.
- 45) Howat PM et al.: Validity and reliability of reported dietary intake data. *J Am Diet Assoc* 1994; 94: 169-73. doi: 10.1016/0002-8223(94)90242-9.
- 46) Black AE et al.: The validation of energy and protein intakes by doubly labelled water and 24-hour urinary nitrogen excretion in post-obese subjects. *J Hum Nutr Diet* 1995; 8: 51-64.
- 47) Buhl KM et al.: Unexplained disturbance in

- body weight regulation: diagnostic outcome assessed by doubly labeled water and body composition analyses in obese patients reporting low energy intakes. *J Am Diet Assoc* 1995; 95: 1393-400. doi: 10.1016/S0002-8223(95)00367-3.
- 48) Kempen KP et al.: Energy balance during an 8-wk energy-restricted diet with and without exercise in obese women. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 722-9. doi: 10.1093/ajcn/62.4.722.
- 49) Velthuis-te Wierik EJ et al.: Impact of a moderately energy-restricted diet on energy metabolism and body composition in non-obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 318-24.
- 50) Martin LJ et al.: Comparison of energy intakes determined by food records and doubly labeled water in women participating in a dietary-intervention trial. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 483-90. doi: 10.1093/ajcn/63.4.483.
- 51) Jones PJ et al.: Canadian recommended nutrient intakes underestimate true energy requirements in middle-aged women. *Can J Public Health* 1997; 88: 314-9. doi: 10.1007/BF03403897.
- 52) Sawaya AL et al.: Evaluation of four methods for determining energy intake in young and older women: comparison with doubly labeled water measurements of total energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 491-9. doi: 10.1093/ajcn/63.4.491.
- 53) Warwick PM et al.: Energy expenditure in free-living smokers and nonsmokers: comparison between factorial, intake-balance, and doubly labeled water measures. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 15-21. doi: 10.1093/ajcn/63.1.15.
- 54) Black AE et al.: Validation of dietary intakes of protein and energy against 24 hour urinary N and DLW energy expenditure in middle-aged women, retired men and post-obese subjects: comparisons with validation against presumed energy requirements. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 405-13. doi: 10.1038/sj.ejcn.1600425.
- 55) Seale JL et al.: Comparison of energy expenditure measurements by diet records, energy intake balance, doubly labeled water and room calorimetry. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 856-63. doi: 10.1038/sj.ejcn.1600498.
- 56) Van Etten LM et al.: Effect of an 18-wk weight-training program on energy expenditure and physical activity. *J Appl Physiol* 1997; 82: 298-304. doi: 10.1152/jappl.1997.82.1.298.
- 57) Ambler C et al.: Fitness and the effect of exercise training on the dietary intake of healthy adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 354-62. doi: 10.1038/sj.ijo.0800595.
- 58) Bratteby LE et al.: Total energy expenditure and physical activity as assessed by the doubly labeled water method in Swedish adolescents in whom energy intake was underestimated by 7-d diet records. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 905-11. doi: 10.1093/ajcn/67.5.905.
- 59) Carpenter WH et al.: Total daily energy expenditure in free-living older African-Americans and Caucasians. *Am J Physiol* 1998; 274: E96-101. doi: 10.1152/ajpendo.1998.274.1.E96.
- 60) Gretebeck RJ et al.: Self-reported energy intake and energy expenditure in elderly women. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 574-6. doi: 10.1016/S0002-8223(98)00129-1.
- 61) Johnson RK et al.: Literacy and body

- fatness are associated with underreporting of energy intake in US low-income women using the multiple-pass 24-hour recall: a doubly labeled water study. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 1136-40. doi: 10.1016/S0002-8223(98)00263-6.
- 62) Tran KM et al.: In-person vs telephone-administered multiple-pass 24-hour recalls in women: validation with doubly labeled water. *J Am Diet Assoc* 2000; 100: 777-83. doi: 10.1016/S0002-8223(00)00227-3.
- 63) Rothenberg E et al.: Energy intake and expenditure: validation of a diet history by heart rate monitoring, activity diary and doubly labeled water. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 832-8. doi: 10.1038/sj.ejcn.1600655.
- 64) Withers RT et al.: Energy metabolism in sedentary and active 49- to 70-yr-old women. *J Appl Physiol* 1998; 84 :1333-40. doi: 10.1152/jappl.1998.84.4.1333.
- 65) Kroke A et al.: Validation of a self-administered food-frequency questionnaire administered in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: comparison of energy, protein, and macronutrient intakes estimated with the doubly labeled water, urinary nitrogen, and repeated 24-h dietary recall methods. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 439-47. doi: 10.1093/ajcn/70.4.439.
- 66) Taren DL et al.: The association of energy intake bias with psychological scores of women. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 570-8. doi: 10.1038/sj.ejcn.1600791.
- 67) Tomoyasu NJ et al.: Misreporting of total energy intake in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 710-5. doi: 10.1111/j.1532-5415.1999.tb01594.x.
- 68) Bathalon GP et al.: Psychological measures of eating behavior and the accuracy of 3 common dietary assessment methods in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 739-45. doi: 10.1093/ajcn/71.3.739.
- 69) Black AE et al.: Validation of dietary intakes measured by diet history against 24 h urinary nitrogen excretion and energy expenditure measured by the doubly-labelled water method in middle-aged women. *Br J Nutr* 2000; 83: 341-54. doi: 10.1017/s0007114500000441.
- 70) Goris AH et al.: Undereating and underrecording of habitual food intake in obese men: selective underreporting of fat intake. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 130-4. doi: 10.1093/ajcn/71.1.130.
- 71) Kaczkowski CH et al.: Four-day multimedia diet records underestimate energy needs in middle-aged and elderly women as determined by doubly-labeled water. *J Nutr* 2000; 130: 802-5. doi: 10.1093/jn/130.4.802.
- 72) Ross R et al.: Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 92-103. doi: 10.7326/0003-4819-133-2-200007180-00008.
- 73) Tomoyasu NJ et al.: Misreporting of total energy intake in older African Americans. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24: 20-6. doi: 10.1038/sj.ijo.0801079.
- 74) Goris AH et al.: Use of a triaxial accelerometer to validate reported food intakes. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73: 549-53. doi: 10.1093/ajcn/73.3.549.
- 75) Weber JL et al.: Validity of self-reported energy intake in lean and obese young

- women, using two nutrient databases, compared with total energy expenditure assessed by doubly labeled water. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 940-50. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601249.
- 76) Barnard JA et al.: Relationship of high energy expenditure and variation in dietary intake with reporting accuracy on 7 day food records and diet histories in a group of healthy adult volunteers. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 358-67. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601341.
- 77) Champagne CM et al.: Energy intake and energy expenditure: a controlled study comparing dietitians and non-dietitians. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 1428-32. doi: 10.1016/s0002-8223(02)90316-0.
- 78) Hebert JR et al.: Systematic errors in middle-aged women's estimates of energy intake: comparing three self-report measures to total energy expenditure from doubly labeled water. *Ann Epidemiol* 2002; 12: 577-86. doi: 10.1016/s1047-2797(01)00297-6.
- 79) Larsson CL et al.: Validity of reported energy expenditure and energy and protein intakes in Swedish adolescent vegans and omnivores. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 268-74. doi: 10.1093/ajcn/75.2.268.
- 80) Seale JL et al.: Energy expenditure measured by doubly labeled water, activity recall, and diet records in the rural elderly. *Nutrition* 2002; 18: 568-73. doi: 10.1016/s0899-9007(02)00804-3.
- 81) Andersen LF et al.: Validation of energy intake estimated from a food frequency questionnaire: a doubly labelled water study. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 279-84. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601519.
- 82) Bandini LG et al.: Longitudinal changes in the accuracy of reported energy intake in girls 10-15 y of age. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 480-4. doi: 10.1093/ajcn/78.3.480.
- 83) Rafamantanantsoa HH et al.: The effectiveness of three-day dietary records with advanced photo system camera for measuring energy intake in Japanese men as determined by doubly labeled water technique. *J Clin Biochem Nutr* 2003; 33: 33-38.
- 84) Sjöberg A et al.: Energy intake in Swedish adolescents: validation of diet history with doubly labelled water. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 1643-52. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601892.
- 85) Subar AF et al.: Using intake biomarkers to evaluate the extent of dietary misreporting in a large sample of adults: the OPEN study. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 1-13. doi: 10.1093/aje/kwg092.
- 86) Tooze JA et al.: Psychosocial predictors of energy underreporting in a large doubly labeled water study. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 795-804. doi: 10.1093/ajcn/79.5.795.
- 87) Freedman LS et al.: Adjustments to improve the estimation of usual dietary intake distributions in the population. *J Nutr* 2004; 134: 1836-43. doi: 10.1093/jn/134.7.1836. Erratum in: *J Nutr* 2005; 135: 1524.
- 88) Lof M et al.: Validation of energy intake by dietary recall against different methods to assess energy expenditure. *J Hum Nutr Diet* 2004; 17: 471-80. doi: 10.1111/j.1365-277X.2004.00554.x.
- 89) Paul DR et al.: Validation of a food frequency questionnaire by direct measurement of habitual ad libitum food intake. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 806-14. doi: 10.1093/aje/kwi279.

- 90) 彭雪英ほか: 長期の運動習慣を有する中年女性におけるエネルギーバランスおよび栄養素の摂取状況. 日本栄養・食糧学会誌. 2005; 58: 329-335.
- 91) Blanton CA et al.: The USDA Automated Multiple-Pass Method accurately estimates group total energy and nutrient intake. *J Nutr* 2006; 136: 2594-9. doi: 10.1093/jn/136.10.2594.
- 92) Kimm SY et al.: Racial differences in correlates of misreporting of energy intake in adolescent females. *Obesity* 2006; 14: 156-64. doi: 10.1038/oby.2006.19.
- 93) Mahabir S et al.: Calorie intake misreporting by diet record and food frequency questionnaire compared to doubly labeled water among postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 561-5. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602359.
- 94) Svendsen M et al.: Accuracy of food intake reporting in obese subjects with metabolic risk factors. *Br J Nutr* 2006; 95: 640-9. doi: 10.1079/bjn20051662.
- 95) Moshfegh AJ et al.: The US Department of Agriculture Automated Multiple-Pass Method reduces bias in the collection of energy intakes. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 324-32. doi: 10.1093/ajcn/88.2.324.
- 96) Neuhouser ML et al.: Use of recovery biomarkers to calibrate nutrient consumption self-reports in the Women's Health Initiative. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1247-59. doi: 10.1093/aje/kwn026.
- 97) Okubo H et al.: Validation of self-reported energy intake by a self-administered diet history questionnaire using the doubly labeled water method in 140 Japanese adults. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 1343-50. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602858.
- 98) Scagliusi FB et al.: Underreporting of energy intake in Brazilian women varies according to dietary assessment: a cross-sectional study using doubly labeled water. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 2031-40. doi: 10.1016/j.jada.2008.09.012.
- 99) Scagliusi FB et al.: Characteristics of women who frequently under report their energy intake: a doubly labelled water study. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 1192-9. doi: 10.1038/ejcn.2009.54.
- 100) Ma Y et al.: Number of 24-hour diet recalls needed to estimate energy intake. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 553-9. doi: 10.1016/j.annepidem.2009.04.010.
- 101) McClung HL et al.: Monitoring energy intake: a hand-held personal digital assistant provides accuracy comparable to written records. *J Am Diet Assoc* 2009; 109: 1241-5. doi: 10.1016/j.jada.2009.04.015.
- 102) Karelis AD et al.: Anthropometric, metabolic, dietary and psychosocial profiles of underreporters of energy intake: a doubly labeled water study among overweight/obese postmenopausal women--a Montreal Ottawa New Emerging Team study. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 68-74. doi: 10.1038/ejcn.2009.119.
- 103) Pietiläinen KH et al.: Inaccuracies in food and physical activity diaries of obese subjects: complementary evidence from doubly labeled water and co-twin assessments. *Int J Obes* 2010; 34: 437-45. doi: 10.1038/ijo.2009.251.
- 104) Arab L et al.: Validity of a multipass, web-based, 24-hour self-administered recall for assessment of total energy intake in blacks and whites. *Am J Epidemiol* 2011; 174: 1256-65. doi: 10.1093/aje/kwr224.

- 105) Preis SR et al.: Application of a repeat-measure biomarker measurement error model to 2 validation studies: examination of the effect of within-person variation in biomarker measurements. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 683-94. doi: 10.1093/aje/kwq415.
- 106) 高田和子ほか: 日本人成人における秤量法によるエネルギー摂取量の推定精度. *栄養学雑誌*. 2011; 69: 57-66.
- 107) Martin CK et al.: Validity of the Remote Food Photography Method (RFPM) for estimating energy and nutrient intake in near real-time. *Obesity* 2012; 20: 891-9. doi: 10.1038/oby.2011.344.
- 108) Raymond NC et al.: Comparisons of energy intake and energy expenditure in overweight and obese women with and without binge eating disorder. *Obesity* 2012; 20: 765-72. doi: 10.1038/oby.2011.312.
- 109) Champagne CM et al.: Day-to-day variation in food intake and energy expenditure in healthy women: the Dietitian II Study. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113: 1532-1538. doi: 10.1016/j.jand.2013.07.001.
- 110) Hutchesson MJ et al.: Can a Web-based food record accurately assess energy intake in overweight and obese women? A pilot study. *J Hum Nutr Diet* 2013; 26 Suppl 1: 140-4. doi: 10.1111/jhn.12094.
- 111) Júdice PB et al.: Caffeine intake, short bouts of physical activity, and energy expenditure: a double-blind randomized crossover trial. *PLoS One* 2013; 8: e68936. doi: 10.1371/journal.pone.0068936.
- 112) Redman LM et al.: Energy requirements in nonobese men and women: results from CALERIE. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 71-8. doi: 10.3945/ajcn.113.065631.
- 113) Svensson Å et al.: Dietary intake assessment in women with different weight and pregnancy status using a short questionnaire. *Public Health Nutr* 2014; 17: 1939-48. doi: 10.1017/S1368980013003042.
- 114) Gemming L et al.: Wearable cameras can reduce dietary under-reporting: doubly labelled water validation of a camera-assisted 24 h recall. *Br J Nutr* 2015; 113: 284-91. doi: 10.1017/S0007114514003602.
- 115) Mossavar-Rahmani Y et al.: Applying Recovery Biomarkers to Calibrate Self-Report Measures of Energy and Protein in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Am J Epidemiol*. 2015; 181: 996-1007. doi: 10.1093/aje/kwu468.
- 116) Orcholski L et al.: Under-reporting of dietary energy intake in five populations of the African diaspora. *Br J Nutr* 2015; 113: 464-72. doi: 10.1017/S000711451400405X.
- 117) Pfrimer K et al.: Under-reporting of food intake and body fatness in independent older people: a doubly labelled water study. *Age Ageing* 2015; 44: 103-8. doi: 10.1093/ageing/afu142.
- 118) Rollo ME et al.: Evaluation of a Mobile Phone Image-Based Dietary Assessment Method in Adults with Type 2 Diabetes. *Nutrients* 2015; 7: 4897-910. doi: 10.3390/nu7064897.
- 119) Stice E et al.: Elevated BMI and Male Sex Are Associated with Greater Underreporting of Caloric Intake as Assessed by Doubly Labeled Water. *J Nutr*

- 2015; 145: 2412–8. doi: 10.3945/jn.115.216366.
- 120) Beasley JM et al.: Biomarker-predicted sugars intake compared with self-reported measures in US Hispanics/Latinos: results from the HCHS/SOL SOLNAS study. *Public Health Nutr* 2016; 19: 3256–3264. doi: 10.1017/S1368980016001580.
- 121) Lopes TS et al.: Misreport of energy intake assessed with food records and 24-h recalls compared with total energy expenditure estimated with DLW. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 1259–1264. doi: 10.1038/ejcn.2016.85. Erratum in: *Eur J Clin Nutr* 2017; 71: 680. doi: 10.1038/ejcn.2017.33.
- 122) Pettitt C et al.: A pilot study to determine whether using a lightweight, wearable micro-camera improves dietary assessment accuracy and offers information on macronutrients and eating rate. *Br J Nutr* 2016; 115: 160–7. doi: 10.1017/S0007114515004262.
- 123) Boushey CJ et al.: Reported Energy Intake Accuracy Compared to Doubly Labeled Water and Usability of the Mobile Food Record among Community Dwelling Adults. *Nutrients* 2017; 9: 312. doi: 10.3390/nu9030312.
- 124) Most J et al.: Food Photography Is Not an Accurate Measure of Energy Intake in Obese, Pregnant Women. *J Nutr* 2018; 148: 658–663. doi: 10.1093/jn/nxy009.
- 125) Park Y et al.: Comparison of self-reported dietary intakes from the Automated Self-Administered 24-h recall, 4-d food records, and food-frequency questionnaires against recovery biomarkers. *Am J Clin Nutr* 2018; 107: 80–93. doi: 10.1093/ajcn/nqx002.
- 126) Shook RP et al.: Energy Intake Derived from an Energy Balance Equation, Validated Activity Monitors, and Dual X-Ray Absorptiometry Can Provide Acceptable Caloric Intake Data among Young Adults. *J Nutr* 2018; 148: 490–496. doi: 10.1093/jn/nxx029.
- 127) Yuan C et al.: Relative Validity of Nutrient Intakes Assessed by Questionnaire, 24-Hour Recalls, and Diet Records as Compared With Urinary Recovery and Plasma Concentration Biomarkers: Findings for Women. *Am J Epidemiol* 2018; 187: 1051–1063. doi: 10.1093/aje/kwx328.
- 128) Foster E et al.: Validity and reliability of an online self-report 24-h dietary recall method (Intake24): a doubly labelled water study and repeated-measures analysis. *J Nutr Sci* 2019; 8: e29. doi: 10.1017/jns.2019.20. Erratum in: *J Nutr Sci* 2019; 8: e41. doi: 10.1017/jns.2019.38.
- 129) Korth AL et al.: Comparison of Methods Used to Correct Self-Reported Protein Intake for Systematic Variation in Reported Energy Intake Using Quantitative Biomarkers of Dietary Intake. *J Nutr* 2020; 150: 1330–1336. doi: 10.1093/jn/nxaa007.
- 130) Takae R et al.: Physical Activity and/or High Protein Intake Maintains Fat-Free Mass in Older People with Mild Disability; the Fukuoka Island City Study: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2019; 11: 2595. doi: 10.3390/nu11112595.
- 131) Trijsburg L et al.: Validity of Absolute Intake and Nutrient Density of Protein, Potassium, and Sodium Assessed

- by Various Dietary Assessment Methods: An Exploratory Study. *Nutrients* 2019; 12: 109. doi: 10.3390/nu12010109.
- 132) Trijsburg L et al.: BMI was found to be a consistent determinant related to misreporting of energy, protein and potassium intake using self-report and duplicate portion methods. *Public Health Nutr* 2017; 20: 598–607. doi: 10.1017/S1368980016002743.
- 133) Watanabe D et al.: Estimation of Energy Intake by a Food Frequency Questionnaire: Calibration and Validation with the Doubly Labeled Water Method in Japanese Older People. *Nutrients*. 2019; 11: 1546. doi: 10.3390/nu11071546.
- 134) Waterworth SP et al.: Obese individuals do not underreport dietary intake to a greater extent than nonobese individuals when data are allometrically-scaled. *Am J Hum Biol* 2022; 34: e23743. doi: 10.1002/ajhb.23743.
- 135) Yoshimura E et al.: Assessment of energy expenditure using doubly labeled water, physical activity by accelerometer and reported dietary intake in Japanese men with type 2 diabetes: A preliminary study. *J Diabetes Investig* 2019; 10: 318–321. doi: 10.1111/jdi.12921.
- 136) Miyazawa I et al.: Impact of obesity on underreporting of energy intake in type 2 diabetic patients: Clinical Evaluation of Energy Requirements in Patients with Diabetes Mellitus (CLEVER-DM) study. *Clin Nutr ESPEN* 2020; 39: 251–254. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.07.001.
- 137) Al-Shaar L et al.: Reproducibility and Validity of a Semiquantitative Food Frequency Questionnaire in Men Assessed by Multiple Methods. *Am J Epidemiol* 2021; 190: 1122–1132. doi: 10.1093/aje/kwaa280.
- 138) Dahle JH et al.: Underreporting of energy intake in weight loss maintainers. *Am J Clin Nutr* 2021; 114: 257–266. doi: 10.1093/ajcn/nqab012.
- 139) Batista LD et al.: Misreporting of dietary energy intake obtained by 24h recalls in older adults: a comparison of five previous methods using doubly labeled water. *Eur J Clin Nutr* 2022; 76: 535–543. doi: 10.1038/s41430-021-00998-z.
- 140) Jeran S et al.: Prediction of activity-related energy expenditure under free-living conditions using accelerometer-derived physical activity. *Sci Rep* 2022; 12: 16578. doi: 10.1038/s41598-022-20639-0.
- 141) Shook RP et al.: Commercial Devices Provide Estimates of Energy Balance with Varying Degrees of Validity in Free-Living Adults. *J Nutr* 2022; 152: 630–638. doi: 10.1093/jn/nxab317.
- 142) Biloft-Jensen A et al.: Validation of the 2 × 24 h recall method and a 7-d web-based food diary against doubly labelled water in Danish adults. *Br J Nutr* 2023; 130: 1444–1457. doi: 10.1017/S0007114523000454.
- 143) Schoeller DA et al.: Measurement of energy expenditure in humans by doubly labeled water method. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1982; 53: 955–9. doi: 10.1152/jappl.1982.53.4.955.
- 144) Seale JL et al.: Comparison of doubly labeled water, intake-balance, and direct- and indirect-calorimetry methods for measuring energy expenditure in adult men. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 66–71. doi: 10.1093/ajcn/52.1.66.

- 145) Diaz EO et al.: Metabolic response to experimental overfeeding in lean and overweight healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 641–55. doi: 10.1093/ajcn/56.4.641.
- 146) Jones PJ et al.: Validation of doubly labeled water for measurement of caloric expenditure in collegiate swimmers. *J Appl Physiol* 1993; 74: 2909–14. doi: 10.1152/jappl.1993.74.6.2909.
- 147) Sjödin AM et al.: Energy balance in cross-country skiers: a study using doubly labeled water. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: 720–4. doi: 10.1249/00005768-199406000-00011.
- 148) Branth S et al.: Energy turnover in a sailing crew during offshore racing around the world. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 1272–6. doi: 10.1097/00005768-199610000-00010.
- 149) Persson M et al.: Validation of a dietary record routine in geriatric patients using doubly labelled water. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 789–96. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601092.
- 150) Hise ME et al.: Validation of energy intake measurements determined from observer-recorded food records and recall methods compared with the doubly labeled water method in overweight and obese individuals. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 263–7. doi: 10.1093/ajcn/75.2.263.
- 151) Fuller Z et al.: Comparing different measures of energy expenditure in human subjects resident in a metabolic facility. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 560–9. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602739.
- 152) Guidotti S et al.: Total energy expenditure assessed by salivary doubly labelled water analysis and its relevance for short-term energy balance in humans. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2016; 30: 143–50. doi: 10.1002/rcm.7412.
- 153) Ptomey LT et al.: Validity of energy intake estimated by digital photography plus recall in overweight and obese young adults. *J Acad Nutr Diet* 2015; 115: 1392–9. doi: 10.1016/j.jand.2015.05.006.
- 154) Heymsfield SB et al.: Establishing energy requirements for body weight maintenance: validation of an intake-balance method. *BMC Res Notes* 2017; 10: 220. doi: 10.1186/s13104-017-2546-4.
- 155) Racette SB et al.: Approaches for quantifying energy intake and %calorie restriction during calorie restriction interventions in humans: the multicenter CALERIE study. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 302: E441–8. doi: 10.1152/ajpendo.00290.2011.
- 156) Sanghvi A et al.: Validation of an inexpensive and accurate mathematical method to measure long-term changes in free-living energy intake. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 353–8. doi: 10.3945/ajcn.115.111070.

表 1A 自己申告による食事アセスメントと DLW 法の総エネルギー消費量を比較した研究(対象特性)

著者, 発表年	対象者	例数(性別)	年齢(歳)	身長(cm)	体重(DLW前)(kg)	体重(DLW後)(kg)	体重変化(kg)	BMI	体組成計法	体脂肪率(%)	FM(kg)	FFM(kg)
Prentice, 1986	非肥満女性	12F	29±5	161±8	57.5±6.3	N/A	N/A	22.1±2.4	TBW	27.9±5.7	16.2±4.3	41.3±3.9
	肥満女性	9F	35±5	163±3	87.9±14.3			32.9±4.6		43.7±3.3	38.8±9.4	49.1±5.2
Riumallo, 1989	健康なボランティア	5M	26.6±4.9	168±7	55.0±3.9	N/A	有意な変化(-)	19.4±0.5				
Schulz, 1989	健康者	4M/2F	23.7 (20~30)	179 (170~192)	70.4±10.3	70.4±10.1	0.07±0.64	22.0	TBW	17.6±4.5	12.4±3.6	58.1±9.1
Bandini, 1990	非肥満若年者	14M/14F	14.4±1.3 (12~18)	164.4±8.5	56.0±9.6	56.1	+0.08±0.69	20.8	TBW	21.2±7.5	11.9	44.1
	肥満若年者	14M/13F	14.7±2.0 (12~18)	163.9±7.6	95.0±25.1	95.4	+0.37±0.97	35.5		47.2±7.0	44.8	50.2
Livingstone, 1990	肥満・非肥満男性	16M	31.5±7.2	176±6	79.7±11.9	N/A	N/A	25.8±3.3				
	肥満・非肥満女性	15F	35.5±1.4	161±4	62.4±8.2			24.3±3.1				
Tuschl, 1990	抑制的 食事摂取者	12F	18~30	166±6	58.5±5.9	58.4±5.8	-0.1	21.1±1.3				
	非抑制的 食事摂取者	11F		169±5	57.5±5.1	57.3±5.1	-0.2	20.0±1.3				
Goran, 1992	高齢者	7M/6F	67.6 (56~78)	170±8	71.6±9.5	N/A	N/A	24.8±2.6	UWW	28.9±9.0	21.1±6.7	50.6±9.5
Lichtman, 1992	肥満者	6MF	47±12 (n=80)	161 [n=80]	94.1±18.0 (n=80)	N/A	N/A	N/A	UWW	44.8±9.1 [n=80]	42.2	51.9
	食事抑制的 肥満者	13M/9F	48±12	159	85.8±9.9	N/A	N/A	33.8±4.1		48.8±3.8	41.9	43.9
Livingstone, 1992	若年男子	11M	15 & 18	176.8±6.8	65.7±8.3	N/A	N/A	21.0				
	若年女子	11F		161.2±9.0	60.3±12.5			23.2				
Westertorp, 1992	運動介入前	8M/5F	37±3	175±8	68.4±6.7	N/A	N/A	22.5±1.6	TBW	25.4±5.7	17.3±4.0	51.1±7.0
	運動介入中				N/A	67.5±6.2 (40w)	-0.9±1.8kg/40w	22.2±1.5 (40w)		20.4±6.1 (40w)	13.7±3.9 (40w)	53.8±7.3 (40w)
Goldberg, 1993	妊娠前	12F	28.8±3.3	164±7	61.7±8.8	N/A	N/A	23.0±3.3	TBW	30.1	18.6±7.3	43.1±3.0
	妊娠6-36週				N/A	73.6±10.1 (36w)	11.9±4.1kg/36w	27.4 (36w)		30.2 (36w)	22.2±8.1 (36w)	49.5±3.9 (36w)
Reilly, 1993	健康高齢女性	11F	73±3	N/A	60.0±7.2	N/A	N/A	N/A	TBW	36.1±3.6	21.7±3.9	38.3±4.4
Clark, 1994	多食の女性	6F	37±9	165±4	50.9±5.8	51.0±5.8	0.15±0.39	18.6±1.8	UWW	28.7±3.7	14.6±2.7	36.3±4.1
	少食の女性	6F	40±5	162±5	59.7±7.9	59.7±7.9	-0.15±0.95	22.8±2.3		26.9±4.1	16.0±2.6	43.9±7.2
Hovari, 1994	健康な ボランティア	44F	33.6±9.5	N/A	N/A	N/A	N/A	16.8~64.5				
Black, 1995	肥満若年者後	1M/9F	36±10	166±10	66.5±15.2	N/A	N/A	22.2				
Buhl, 1995	食事療法摂取性 肥満者	10MF	39±12	164±7	87.4±19.4	N/A	N/A	32.5±6.7	UWW	41.7±6.8	36.9±12.4	50.5±9.9
Kempen, 1995	肥満・ 食事介入中	10F	36.6	167	88.3	81.2 (8w)	7.1kg/8w	31.7	TBW, UWW	41.8	37.0	51.4
	肥満・ 食事・運動介入中	10F	39.3	167	90.4	81.3 (8w)	9.1kg/8w	32.4		41.6	38.0	52.4
Veltius-de Wierik, 1995	健康者	8M	43±5 (n=24)	178 [n=16]	N/A	77.8±5.5	N/A	24.9±1.8 [n=16]	3C-model	21.5	16.7±4.3	59.1±4.2
Martin, 1996 (Jones, 1997)	低脂肪食 介入中	13F	47.5±5.0	163 [n=29]	58.4±5.9	58.2±5.6	-0.2±0.6	23.3±2.5 [n=29]				
	対照	15F	49.3±4.9		64.8±6.1	64.5±5.8	-0.2±0.7					
Sawaya, 1996	正常体重 若年女性	10F	25.2±3.5	161.9±4.7	54.8±4.1	54.6	-0.2±0.5	20.9±1.9				
	正常体重 高齢女性	10F	74.0±4.4	15.0±4.7	58.7±9.8	58.5	-0.2±0.6	24.1±2.8				
Warsick, 1996	喫煙者	5M/6F	25.5±7.3	172	63.0±8.5		-0.42±0.57kg/28d	21.4±1.7	TBW	21.1±10.0	13.3	49.7
	非喫煙者	4M/6F	27.9±6.2	172	65.9±8.1		-0.46±1.13kg/28d	22.3±1.8		25.1±6.7	26.3	49.4
Black, 1997	引退男性	27M	67.0±5.0 (55~87)	172±6	74.7±10.7	N/A	N/A	25.4±3.6				
	中年女性	18F	57.9±4.6 (50~65)	166±6	68.8±9.3			25.0±3.9				
Scote, 1997	健康者	8M/11F	50.9±6.1	172±9	70.8±11.9	N/A	N/A	23.9±2.6	TBW	29.0	20.5±3.8	50.3±10.7
Van Etten, 1997	運動介入前	12M	33±6 [n=18]	182±7 [n=18]	78.8±9.7 [n=18]	N/A	N/A	23.8 [n=18]	3C-model	24.4 [n=18]	19.1±4.7 [n=18]	59.7±6.6 [n=18]
	運動介入中				N/A	78.9 (18w) [n=18]	0.1±1.5/18w [n=18]	23.8 (18w) [n=18]		21.7 (18w) [n=18]	17.1 (18w) [n=18]	61.8 (18w) [n=18]
Ambler, 1998	非肥満者・ 運動介入中	10M/6F	15~17	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A				
	対照	10M/6F										
Bratchy, 1998	2地域の15歳	25M	15.00±0.04	174±7	61.3±8.6	61.4	0.12	20.2±2.8	TBW	15.8±6.4	10.1	51.2±5.8
		25F	15.03±0.06	167±5	58.4±7.8	58.3	-0.09	20.9±2.5		27.8±5.6	16.5	41.9±4.0
Carpenter, 1998	黒人男性	28M	64±7	175±7	87±14	N/A	N/A	28±4	DXA	28	24±8	63±9
	黒人女性	37F	65±8	162±8	84±17			32±6		46	39±13	45±7
	白人男性	47M	70±7	175±6	75±10			25±4		25	19±9	57±6
	白人女性	52F	67±6	162±5	65±10			25±4		28	24±8	41±3
Gretebeck, 1998	高齢者	8F	68±5	157±7	64.9±8.6	64.6±8.4	-0.3	26.3±2.8	TBW	37.6±5.0	24.6±5.8	40.3±5.0
Johanson, 1998 (Dran, 2000)	所得女性	35F	30.2±6.7	162.3±7.6	70.5±21.3	70.7	0.2 (-1.60~2.8)	28.3±7.4	DXA	36.1±9.7	28.0±14.6	42.5±6.2
Rothenberg, 1998	健康, 活動的 高齢者	3M/9F	73±0	166±8	68±8	N/A	N/A	24.5±3.0				

表 1A 自己申告による食事アセスメントと DLW 法の総エネルギー消費量を比較した研究(対象特性)(つづき 2/3)

著者, 発表年	対象者	例数/性別	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重(DLW前) (kg)	体重(DLW後) (kg)	体重変化 (kg)	BMI	体組成評価法	体脂肪率(%)	FM (kg)	FFM (kg)
Withers, 1998	運動習慣あり	8F	55.1±7.1	165±6	55.6±3.6	N/A	N/A	20.6±1.5	4C-model	32.0±5.2	18.1	38.5±4.5
	運動習慣なし	8F	57.5±3.9	165±7	61.7±4.7	N/A	N/A	22.5±1.7		41.0±2.8	25.3	36.4±2.8
Kroke, 1999	ボランティア	28MF	M: 40~67 F: 35~89 [n=134]	N/A	M: 52~107 F: 47~105 [n=134]	N/A	N/A	M: 17.6~35.8 F: 18.9~40.6 [n=134]				
Tanen, 1999	ボランティア	37F	43.6±9.3	N/A	N/A	N/A	N/A	28.7±8.5				
Tomoyasu, 1999	中高年白人 ボランティア	39M	70 (±55)	174	77	N/A	N/A	25.1	DXA	24	19	57
		43F	68 (±35)	161	65			24.8		36	24	40
Bathalon, 2000	抑鬱的摂食者	34F	59.4	160.8	64	63.7	-0.28g/10d	24.8	UWW/DXA	36.6	23.8	40.2
	非抑鬱的 摂食者	26F	60.3	164.4	63.7	63.4	-0.33g/10d	23.6	UWW	35.3	22.8	40.9
Black, 2000	ボランティア	16F	57.5±4.6	166±7	68.7±9.8		-0.4±2.2kg/yr	25.1±4.2				
Goris, 2000	肥満者	30M	44±7	N/A	N/A	N/A	-1.0±1.3	34.1±3.9				
Karczowski, 2000	地域在住 ボランティア	53F	64.9±11.3 (50~95)	160±6	62.9±12.2	62.8±11.8	N/A	24.4±4.0	TBW	44.2	27.8±11.1	35.1
Ross, 2000	肥満者・ 食事介入中	14M	42.6±9.7	177	96.1±8.7	88.7 (12w)	-7.4 (12w)	30.7±1.9	全身MRI	29.6	28.4±4.7	67.7
		16M	45.0±7.5	177	101.5±7.7	94.0 (12w)	-7.5 (12w)	32.3±1.9		32.6	33.1±5.5	68.4
		14M	44.7±7.6	177	97.9±9.0	97.4 (12w)	-0.5 (12w)	31.3±2.3		31.3	30.6±6.7	67.3
		8M	46.0±10.9	177	96.7±9.0	96.8 (12w)	0.1 (12w)	30.7±1.6		31.5	30.5±4.5	66.2
Tomoyasu, 2000	中高年黒人 ボランティア	28M	65.1±7.0	174.9±6.9	84.8±14.5	N/A	N/A	27.6±4.2	DXA	26.5±6.7	23.1±8.6	61.6±7.8
		36F	64.6±8.1	161.7±7.8	83.0±16.9			32.1±6.4		45.2±7.7	38.5±13.1	44.8±6.6
Goris, 2001	ボランティア	12M/12F	60±3 (55~65)	N/A	77.1±11.7	76.8±11.7	-0.24±0.65					
Weber, 2001	普通体重	8F	22.8±3.1 (21~30)	162.8±8.9 (154.9~178.3)	56.6±6.8 (44.3~ 66.1)	56.5	-0.13±0.46 (-0.7~0.7)	21.4±2.2 (18.4~25.2)	TBW	16.2±4.1 (1.1~23.7)	9.2	47.4±6.3 (36.9~ 58.9)
	肥満	8F	25.1±5.8 (18~35?)	162.0±5.8 (151.1~167.4)	83.9±9.6 (72.0~ 102.9)	83.4	-0.49±0.53 (-1.1~0.4)	32.0±3.5 (28.2~37.0)		40.8±3.6 (33.8~44.6)	34.4	49.5±5.4 (43.9~ 57.3)
Barnard, 2002	健康な ボランティア	8M	35.4±13.1				0.1±1.1	25.9±3.9	DXA	21.9±6.8		
		7F	37.1±9.6				0.1±1.7	23.8±5.3		38.4±9.0		
Champagne, 2002	栄養士	10F	36.4±3.8	163.6	61.3±2.5	N/A	N/A	23.0±1.1				
	非常食士	10F	33.4±2.0	165.6	63.3±3.5			23.1±1.2				
Hebert, 2002	健康な中年女性	80F	49.1±6.8 (40~ 65)	161±4.4 (146.8~ 176.5)	70	N/A	N/A	27±4 (18.7~38.2)	TBW	38.6	27	43±5.4 (32.8~ 53.7)
Larssen, 2002	栄養若年者	9M	17.7±0.8	180±7	66.1±6.2	N/A	N/A	20.5±1.7				
		7F	17.2±0.6	167±5	70.2±4.7			21.6±1.0				
		9M	17.7±1.0	180±6	70.7±8.8			25.4±3.8				
Seale, 2002	高齢者	14M	74.1±4.1	172±5	83.6±7.9	N/A	N/A	28.2±2.4	TBW	30	26.5±5.1	58.2±5.2
		13F	73.5±4.2	159±5	69.8±0.5			27.6±3.2		41	28.8±8.0	41.1±2.6
Antersen, 2003	女子大学生	17F	23.7±2.5	169±7	62.0±7.6	62.5	0.49±1.2	21.8±2.2				
Bandini, 2003	若年者	21F	14.8±0.4	164.5±6.5	57.9±6.8	57.9	0.0±0.7	21.5±2.5	TBW	27.7±4.9	16.2	41.7±4.4
Hafamantananso, 2003	健康成人	44M	51±14	166.8±6.3	65.0±9.1			23.3±2.6	UWW	20.8±6.2	13.7±5.0	51.7±8.2
Sjoberg, 2003	若年者	18M	15.7±0.4	175.5±9.0	64.1±8.7	N/A	N/A	20.8±2.5				
Saber, 2003 (Toozo, 2004, Freedman, 2004)	地域住民	261M	40~69 年齢階級別に 頻度を表す	N/A	N/A	N/A	N/A	BMI階級別に頻 度を表す				
		223F										
Lof, 2004	健康な女性	37F	29±4 (21~41)	167±6 (154~178)	65±9 (50 ~84)	N/A	0.7±0.9	23±3 (18~32)	TBW	33±7 (18~ 51)±M(12N)	21.5	43.5
Phin, 2005	健康な若年者	12M	38±9	181±7	79.9±8.3			24.1±1.4	DXA	18.1±1.7	14.5	65.4
呉, 2005	運動習慣あり	16	50.0±4.8	158.1±5.2	54.7±5.7	54.8±5.5	0.1	21.9±1.7	TBW	25.5±5.3	14.0	40.8
	運動習慣なし	12F	49.4±6.0	158.4±6.0	52.4±5.4	52.4±5.1	0.0	20.9±1.9		30.9±4.8	16.2	36.2
Blanton, 2006	普通体重 健康な女性	20F	30.0±3.9	166±10	60.9±7.5	60.5±7.4	-0.4	22.1±1.9				
Kimm, 2006	白人	59F	19.5±0.8	165.3±6.7	74.5±19.8			27.3±6.9	DXA	34.3	25.6±14.3	48.9
		59F	19.4±0.6	164.6±5.5	65.5±11.9			24.3±4.6		30.4	19.9±8.5	45.6
Mahabir, 2006	閉経女性	65F	59.9±7.5	163.3±8.6	74.0±16.2			27.7±5.6				
Svensden, 2006	メタボリック シンドローム該当 肥満者	23M/27F	42.9±10.6	175.0±9.2	109.4±13.9			35.7±3.3	DXA	47.9±8.8		
Moshfegh, 2008	地域住民	240M 248F	30±9 30±9									
Neuhouser, 2008	低脂肪食介入群 対照群	268F 276F										
Okubo, 2008	4地域在住者	67M	39.4±11.1	169.3±6.3	67.3±9.7		-0.32	23.3±2.9				
		73F	38.5±10.4	157.9±6.1	53.9±7.3		-0.05	21.6±2.7				
Scaglioni, 2008, (Scaglioni, 2009)	大学関係者	65F	33.7±10.8	163±7	73.7±17.4			27.9±6.7				
Ma, 2009	大学内&周辺住民	79F	49.1±6.8	161.1±6.5	69.7±10.4	69.6	-0.1±0.8	27.0±4.0	TBW	38.3	26.7	43.0±5.4
McClung, 2009	ボランティア	24M/2F	23±4					23.5±2.0				

表 1A 自己申告による食事アセスメントと DLW 法の総エネルギー消費量を比較した研究(対象特性)(つづき 3/3)

著者、発表年	対象者	例数/性別	年齢(歳)	身長(cm)	体重(DLW前)(kg)	体重(DLW後)(kg)	体重変化(kg)	BMI	体組成計測定法	体脂肪率(%)	FM(kg)	FFM(kg)
Karels, 2010	過体重~肥満、 非糖尿病、 閉経後	87F	58.1±5.0		83.3			32.5±5.0	DXA	48.7	40.6±10.6	42.7±6.4
Pietiläinen, 2010	BMIの一致しない 肥満と見 肥満あり BMIの一致しない 肥満と見 非肥満	14MF	25.2±0.3	170±2	88.8±2.3			30.1±0.5	DXA	38.3±1.8	34.0	54.8
		14MF	25.2±0.3	170±2	72.7±2.3			25.4±0.5		29.4±2.3	21.4	51.3
Arab, 2011	地域住民	75M/158F	33.3					25.0				
Preis, 2011	地域住民	261M/223F	54±8					27.8±5.3				
		231M/210F	50±11					26.6±4.5				
高田, 2011	ポランディア	24M	28.6±10.7	173.0±6.6	70.4±11.9	70.5±12.0	0.1	23.4±3.0	TBW	21.7±6.8	15.3	55.1
		24F	33.4±14.0	159.9±5.0	55.7±11.1	55.7±10.8	0.0	21.8±3.9		30.4±7.4	16.9	38.8
Martin, 2012	肥満者 肥満者	7M/7F	42.5±15.5	167.2±6.8	87.5±14.5			31.3±3.7				
		2M/14F	43.7±12.9	162.4±6.3	87.6±13.3			33.1±3.4				
Raymond, 2012	肥満女性 過食性障害あり 肥満女性 過食性障害なし	17F	30.8±7.2					34.8±6.0				
		17F	31.7±8.5					35.2±6.9				
Champagnac, 2013	栄養科学生	15F	26.3	182.5	57.8			22.2	DXA	29	16.8	41.0
Hutchesson, 2013		9F	34.5±11.3					29.2±1.4				
Jódice, 2013	カフェイン摂取下 ブラスネ摂取下	21M	24.3±4.5	176±7	72.4±9.4			23.7±2.4	DXA	16.2	11.7±4.3	59.9±6.9
Redmon, 2014		68M	39.7±7.1		81.6±7.8			25.8±1.7	DXA	25.8±3.3	21.0±3.8	60.0±5.6
		151F	37.2±7.1		67.8±5.6			24.9±1.7		36.2±4.2	24.7±4.5	43.1±1.0
Sveinsson, 2014	非妊娠正常体重 非妊娠肥満 妊婦	34F	28.7	167.8	80.1			22.3				
		31F	30.0	168.5	88.4			31.0				
		25F	31.5	165.5	70.3			25.2				
Gemming, 2015	地域在住 ポランディア	20M	34.8±12.6	178.0±6.1				27.1±3.9				
		20F	27.1±7.5	165.3±6.9				22.3±2.3				
Mossavar-Rahmani, 2015	地域住民	186M 283F	16-74 16-74									
Orchowski, 2015	黒人	33M	34.5	179±6	91±24	0.11±1.5	28.4					
		30F	35.6	164±5	91±17	0.05±1.0	34.7					
Primer, 2015	地域在住高齢者	20M	68±4					26±4				
		20F	67±3					29±5				
Rollo, 2015	2型糖尿病患者	6M/4F					-0.3±1.2	31.6±4.5				
Sitec, 2015	若年者	91F	18.4±0.6					23.7±4.1				
		80M/82F	15.2±2.0					20.8±1.9				
Kasley, 2016	4施設で リクルート	39M/74F	39±13									
		41M/71F	46±12									
		45M/67F	28±12									
		49M/64F	52±11									
Lopes, 2016	地域住民	33M	20-60									
		50F	20-60									
Petit, 2016	大学関係者	4M/2F	28.5±3.4	176±6	78.2±10.0		0.05	25.3±2.6				
Boushey, 2017	地域住民	15M	32±9	180±7	87±20		0.3±0.6%	27±5				
		30F	22±13	166±6	73±19		0.2±1	26±7				
Most, 2018	肥満妊婦	23F	28.3±5.3	163±9.6	98.0			36.9±6.2				
Park, 2018	地域在住 ポランディア	347M	50-74									
		356F	50-74									
Shook, 2018	若年成人	105M/90F	27.9±3.8	171.9±9.5	76.6±14.7			25.8±4.1	DXA	28.9±9.0	22.3±2.9	54.3±11.6
		66MF						21.6±1.3				
		65MF 64MF						25.2±1.3 30.8±2.0				
Yuan, 2018	看護師	622F	61.4±9.5	164±7	71.5±15.5			26.5±5.4				
Fester, 2019	地域住民	98MF	54.3±7.3	171.2±9.5	78.2±13.8			28.6±3.5				
Korth, 2019	Nonhasser, 2008 と重複ありそう	487F	70.8	161.1	73.3			28.2				
Takaue, 2019	地域在住高齢者 軽度代謝異常	17M	71.1±6.6	162.9±6.3	63.8±12.3			23.9±3.3	TBW	27.3±7.3	17.4	46.2±7.7
		39F	72.1±6.9	149.4±5.6	50.5±9.4			22.6±3.9		34.1±6.4	17.7	32.8±3.8
Trijsburg, 2019 (Trijsburg, 2017)	地域在住 ポランディア	69MF	55.8					25.1±4.2				
Watanabe, 2019	地域在住高齢者	59M	73.5±6.0	165.5	61.6±8.6			22.7±2.8	TBW	28.7	17.7	43.9±5.0
		50F	72.2±4.6	151.5	52.2±7.8			23.0±3.5		37.2	19.4	32.8±3.5
Watcmouth, 2019	非肥満 肥満	178MF	52±18	168±9	71.2±11.5			25.0±3.1				
		73MF	56±14	168±9	97.5±12.7			34.4±3.9				
Yoshimura, 2019	2型糖尿病患者 妊婦	12MF	55±7	168.5±6.7	68.4±7.2			24.0±1.8	TBW	25.4±5.2	17.3±4.7	25.4±5.2
		10MF	55±7	170.0±6.2	67.9±3.4			23.0±1.8		22.0±4.9	15.2±3.6	23.0±1.8
Miyazaki, 2020	2型糖尿病患者 外来患者 対照	28M	70.7±5.7		64.1±8.0			23.1±2.5				
		24F	69.6±9.4		54.7±6.7			23.5±3.4				
Al-Sitar, 2021	医療・ヘルスケア 専門家 (引退者含む)	615M	67.3±7.5	180±10	81.8±12.6			26.1±3.7				
Dahle, 2021	肥満者減量後 普通体重 肥満者対照	5M/21F	44					24.1±2.3				
		8M/41F	49					22.7±1.9				
		7M/39F	46					34.0±4.6				
Battista, 2022	自立高齢者	22M/16F 22M 16F	68.1±5.8	162.1±10.0	73.3±18.1			29.2±5.2				
Jeran, 2022	地域在住 ポランディア	25M	49.9±13.8	181.0±6.0	87.8±12.1			26.8±3.5	Bod Pod	26.3±8.3	23.8	64.0±5.1
		25F	40.0±14.6	167.5±6.5	72.5±12.7			25.9±4.6		35.0±10.8	26.3	46.2±6.2
Shook, 2022	健康成人	10M/14F	36.7±8.2	171.8±7.8	73.1±11.6	72.9±11.5	-0.2	24.8±4.0	DXA	29.0±10.0	21.2	51.9
Bibfo-Jensen, 2023	大学関係者 地域在住 ポランディア	52M	37.2±13.0		81.5±10.2			0±1.1				
		68F	40.0±10.0		67.3±10.2			0±1.0 -0.1±0.8 0.4±0.9				

TBW: 体水分法, UWVW: 水中体重法, 3C-model: 3コンパートメントモデル, 4C-model: 4コンパートメントモデル, FM: 体脂肪量, FFM: 除脂肪体量

表 1B 自己申告による食事アセスメントとDLW法の総エネルギー消費量を比較した研究 (rEI, TEE)

著者, 発表年	DLW測定期間 (日)	RQ推定法	食事調査回数/回数	食事調査方法	TEE (kcal/日)	rEI (kcal/日)	TEE-EI (kcal/日)	rEI/TEE (%)	underreporting (kcal/日)	underestimating (kcal/日)	Body energy storage	注記
Prentice, 1986	14~31	N/A	7d 7d×2	FD	1941±298 2452±333	1838±401 1562±454	103±322 (n=12)	95.1±17.9 (62.9~123.6)				個別のデータ(+). DLW測定期間は食事調査の期間と平均50%ズれているため、underestimatingとunderreportingは厳密には区別できない。
Rumallo, 1989	7	FQ	7×2	DR	2715±276	2689±284	27±361 (-438~622)	99.7±12.6 (80.3~117.5)				食事調査のrEI値で推定され、DLWでTEEを測定した。DRに食事記録も併用した。複数日による体組成評価は省略。個別データ(+)
Schulz, 1989	14	0.85	14d	FD	3167±573	3177±602	-12±512	100.7±16.2 (80.0~117.9)				栄養士が食事記録の指導をした。個別データ(+)
Banfield, 1990	14	FQ	14d	FD	2755±600 3390±613	2193±618 1935±722	562 1455	80.6±18.7 58.7±23.6	603	-41		被験者は食事記録の指導を受け、食事記録方法の説明書ももらった。rEI/EIは男性11~15%。女性23~100%。underestimatingの値は実際はoverestimatingだった。
Livingstone, 1990	15 15	FQ FQ	7d 7d	FD	3388±702 2364±364	2669±591 1905±448	718±795 459±511	81±22 (46~140) 82±21 (45~118)				被験者は半量秤を渡され、食事記録方法の説明書ももらった。個別データ(+)
Tuschl, 1990	14	FQ	14d	FD	1956±444 2260±591	2057±334 2300±237	-101 -40	105.2 101.8				DLA法による体組成測定は省略。
Goran, 1992	10	FQ	3d	FD	2406±438	1913±562	493	77.5±17.6 (49.1~102.1)				食事記録は説明書を受けた。体組成はUWW法による。個別データ(+)
Lichman, 1992	14	0.85	14d	FD	2647±650 2468±420	1694±364 1028±148	953 1440	64.0 38.8 (23~63)	692	260	N/A	体組成はUWW法による。
Livingstone, 1992	10 or 14	FQ (DH)	7d 7d	FD DH, 対面 FD DH, 対面	3502±798 2460±404	2632±613 1737±414 2309±383	870 16 491 151	78.9±22.7 102.8±20.8 72.3±19.8 95.7±20.7				食事記録は計量秤と説明書で渡して指導した。反響厚による体組成評価は省略。
Westergaard, 1992	14	FQ	7d	FD	2640±454	2561±692	79±412	96.2±15.7				介入中は、DLW測定は10wのみ(n=6)、または8×20×40wの3回(n=7)を行っている。3回測定した場合は平均値を用いた。 Body energy storeをFM=900kcalとFFM=1000kcal/kgとする。40週間のエネルギー収支はUWW法の体組成変化では-100kcal/日。UWW法+体水分法は-80kcal/40週となるのでトレーニング中のunderreportingはトレーニング前よりも甚だしくなっていると推定される。個別のデータ(+)
Goldberg, 1993	14	FQ FQ & 体組成変化	4~3d	FD	2266±345 2523*	1918±343 2166*	348	84.6	FM=9.3kcal/g, FFM=1.1kcal/g			被験者のEI, TEEは、12, 18, 24, 30, 35wの平均。被験者は体組成が増加し止まるとエネルギー収支は正になることからTEE/EIとなるはずだが、TEE/EIが2.0より低く、underreportingは実際よりも甚だしいと考えられる。個々の傾向のトレンドでも、つねにTEE/EIとなる者はいなかった。
Reilly, 1993	14-18	FQ	3d	FD	2197±452	1598±308	599±452	74.2±17.0 (50.5~94.5)				食事記録は計量秤を用いた。個別データ(+)
Clark, 1994	28	FQ	5d	FD	2022±323 2684±639	2498±411 1402±362	-477±672 1283±457	128.3±40.0 (91.2~189.7) 52.7±8.2 (38.5~61.1)	-180±623	3±97	N/A	食事調査とDLW測定期間は1~3日ズれている。食事記録は計量秤と説明書を受けて指導した。
Hewat, 1994	7	N/A	14d 2×	FD DR, 対面	2441±610	1918±567 1820±635	523 621	78.6 74.6				被験者は2種類の食事記録法のいずれかのトレーニングを受けた。
Black, 1995	21	N/A	21d	FD DH, 対面	2316±421	1771±607 1752±783	545±377 564±569	75.8±17.5 (45.8~97.5) 75±22 (42.0~115.0)				DHは2名の受容。1による評価の平均(2名のEI/TEE%)はそれぞれ64:20, 84:21。食事記録では計量秤とテーブルコードを用いた。個別のデータ(+)
Buhl, 1995	14	N/A	14d	FD	2405±505	1084±285	1321	47 (25~68)	29±302	1292±765	FM=0.3kcal/g, FFM=1kcal/g	体組成はUWW法による。栄養士が食事記録の指導をした。個別のデータ(+)
Kempner, 1995	14	FQ & 体組成変化	14d	FD	2571 2619	738 738	702 1143	70.4 56.4	FM=0.1kcal/g, FFM=0.3kcal/g			8wの食事+運動の介入試験(前半と後半で日が変わる)の最後の2wでDLWと食事調査を併用。TEE/EI, EI/TEE/EIを平均して体組成変化で補正した上で評価。体組成、BMI, 体組成はbaseline値。体組成率は2つの方法の値を平均した。
Valhmuiste-Wierik, 1995	14	N/A	7d*	FD	3405±548	2810±333	595	82.5				食事調査期間のrEIで推定し、DLWでTEEを測定した。
Martin, 1996 (Jones, 1997)	13	FQ FQ	7d 7d	FD	1974±488 2291±469	1586±389 1727±364	388±337 564±539	82.1±16.6 (52.5~107.8) 77.8±18.8 (38.8~109.8)				総摂取エネルギーは食事調査の正確さと比例。個別のデータ(+)
Sawaya, 1996	7	FQ (FD)	7d 2× 2× 7d 7d 2× 2×	FD DR, 対面 FPQ, 対面 FD DR, 対面 FPQ, 対面	2338±415 2027±479 1748 1791±212 1348±324 1556	1895±426 311 1748 1393±305 1348±324 1556	445:597 (395~1170) 311 590 398±573 (-39~1200) 443 235	81.1 (65~150) 86.7 74.8 77.8 (47~102) 75.3 86.9				被験者は半量秤を渡された。FPQは2種類。各2回の平均。
Warwick, 1996	8~12	N/A	28d	FD	2863±494 2529±625	2298±608 2314±445	565±364 (39 ~1110) 215±415 (-570~799)	80.4±12.4 (66.6~98.7) 94.3±19.2 (75.0~138.4)	418±357 192±343	147±159 23±240	FM=0.3kcal/g, FFM=7.9water=27%protein(5.4g)	
Black, 1997	14	FQ	4d-4	FD	2779±579 2262±1410	2395±448 1976±371	384 286	88±18 (44~127) 89±17 (69~124) 76.0 (49~118)				食事調査とDLW測定期間は同じ15(25日)週。女性8(4~4)年している。性別はBlack (2000)と推定している？食事調査は計量秤とテーブルコードを受けて指導した。
Seale, 1997	10	FQ	7d	FD	2612±438	1986±431	626±402 (-130~1150)	76.0 (49~118)				栄養士が食事記録の指導をした。
Van Etten, 1997	14	N/A	3d	FD	2952±286	2333	619	79±14				運動介入中は、トレーニング開始後8と18wの平均 DLW測定を受けた者を含む18名で、18週間のトレーニング前後で体組成が減少。除脂肪体組成が増加。body energy storeをFM=900kcal/kg, FFM=1000kcal/kgとする。3日のエネルギー収支は-130kcal/4日程度となり、トレーニング開始後の方がunderreportingの程度は甚だしいと推定される。
Ambler, 1998	10	N/A	3d	FD	2203±167 1984±150	1925±320 1975±224	9 9	98.5 98.5				トレーニング群はTEE, rEIから計算可能なエネルギー収支であるが、5週間のトレーニング期間で体組成はなかったことから、underreportingがあったと考えられる。男女のデータをまとめた。
Bratby, 1998	14	FQ	7d	FD	3200±452 2548±379	2714±645 1971±448	576 577 (-240~2260)	81.9±17.9 (30.0~108.4) 78.3±16.4 (51.5~110.7)				栄養士が食事記録の指導をし、計量秤と説明書を受けた。
Carpenter, 1998	10	N/A	3d	FD	2642±537 1987±396 2584±506 1946±371	2232±807 1808±421 2129±463 1623±388	410 179 455 329	84.4 91.0 82.4 85.4				被験者は半量秤を渡された。
Grebeck, 1998	10~14	FQ	7d	FD	1782±253	1599±136	183±108	90.7±9.4 (76.9 ~107.7)				食事記録は計量秤を用いた。個別データ(+)
Johnson, 1998 (Tran, 2000)	14	0.85	2×対面, 2×電話	DR	2644±503	2197±607	447±697	83.1				個別データ(+)
Rothenberg, 1998	20	0.85	DH	DH, 対面	2357±339	2052±491	305±516	88.0±21.6 (51.9~126.3)				個別データ(+)

表 1B 自己申告による食事アセスメントと DLW 法の総エネルギー消費量を比較した研究 (rEI, TEE) (つづき 2/3)

著者, 発表年	DLW測定期間 (日)	RQ推定法	食事調査日数/回数	食事調査方法	TEE (kcal/日)	REI (kcal/日)	TEE:REI (kcal/日)	rEI/TEE (%)	underreporting (kcal/日)	underreporting (kcal/日)	Body energy stores計算法	注記
Withers, 1998	21	FQ	7d	FD	3093±852 2214±274	1831±260 1838±402	1256±905 (n=240~2290) 376±524 (n=380~1430)	50.2 (44~112) 83.0 (44~121)				体重減少は4.4%による。食事記録は計量秤と説明書によって行われた。
Kroke, 1999	14	N/A	FFQ	FFQ, 日記	2674±567	2155±507	593±540	80				
Taren, 1999	9	N/A	3d	FD	2221±645	1964±624	257±814 (-1260~2000)	88.4±37.9 (43~182)				栄養士が食事記録の訓練を行った。BIA法による体組成評価は行われなかった。
Tomoyasu, 1999	10	0.85	3d	FD	2691 1989	2079 1635	612 354	77.3 82.2				被験者は計量秤を渡された。体組成はDXAによる。男女あわせてrEI/TEEの割合は46~118%。
Bathalon, 2000	14	FQ (WR)	7d	FD	2133	1960	443	91.9	200	243	Weight loss=7kcal/g	被験者は計量秤を渡された。body energy storeの変化は10dの体重変化の平均を用いて計算している。体組成評価は2回のDXA。Restrained eatersでは計算されたunderreportingがいずれも200kcal/dになる!
		FQ (DR)	3x	DR, 日記	2131	1571	560	73.7	200	360		
		FQ (FFQ)		FFQ, 日記	2160	1548	612	71.8	200	412		
		FQ (W/O)	7d	FD	2260	1976	284	87.6	52	231		
		FQ (DR)	3x	DR, 日記	2243	1810	433	80.7	233	200		
		FQ (FFQ)		FFQ, 日記	2288	1762	526	76.9	295	231		
Black, 2000	14	FQ (WR)	4d+4	FD	2243±433	1969±379	273±417 (-510~980)	89±17 (59~123)				説明は、Black (1997) と重複している? 食事記録では計量秤とサークルコードを用いた。食事調査とDLW測定期間は0.5±0.5週遅れている
				DH 対面		2140±424	102±571 (-1310~1170)	98±27 (51~181)				
Goris, 2000	14	N/A	7d	FD	3976±595	2476±571	1500	62.3 (37~102)	450	1050	Weight loss=7.1kcal/g	栄養士が食事記録の訓練をした。体組成はBW法による。食事中のselective underreporting (+)も指摘されている
Kaczkowski, 2000	13	0.85	4d	FD	2477±736	1774±476	703	76.0±22.9 (43~158)				食事記録にはカメラやテープレコーダーも併用した。
Ross, 2000	14	N/A	14d	FD	2682±464	2019±333	185	90.2±29.6				体組成、BMIは介入前(実験前)の値。Body energy storeをFM=9000kcal/1kg、FFM=1000kcal/kgとする。各群のエネルギー収支は、食事制限群:-550kcal/d、運動群:-670kcal/d、運動+糖質群:-150kcal/d、対照:-60kcal/d程度なので、運動群ではunderreportingがありそう
					3652±724	2612±464						
					3280±520	3335±703						
					3172±436	2706±577	466 †	85.3 †				
Tomoyasu, 2000	10	0.85	3d	FD	2695±438	2321±903	374	86.4±30.8				被験者は計量秤を渡された。体組成はDXAによる。男女あわせてTEE:REIの割合は1460~1700kcal/日。自己申告のエネルギー消費量はTEE+REIと過剰し、過少申告がほとんどなかった
Goris, 2001	7 (1d)	N/A	7d	FD	2680±548 (1786~3476)	2143±500 (1262~3452)	547	80.6±14.0	525	22	weight change=7.1kcal/g	栄養士が食事記録の訓練をした
Weber, 2001	8	0.86	8d	FD	2653±607 (1642~3527)	1831±413 (133~2555)	822 (140~1450)	69.0				被験者は食事記録の方法について個別に講習を受けた。根拠エネルギー量の算出にあたって2種類のデータベースを使用した
					2017±380 (1302~2336)	2012±464	536 (160~1260)	76.0				
					2859±289 (2536~3471)	1783±519 (950~2321)	1076 (380~1860)	62.4				
						1754±543 (886~2723)	1105 (200~1730)	61.4				
Barnard, 2002	14	N/A	7d	FD	4100±1633	3043±420	1057±1514	82.1±24.6				食事記録は計量秤を渡され指導を受けた。体組成はDXA法による。個別のデータ(+)
				DH, 対面		3518±1294	581±2322	98.7±50.1				
				FD	3617±1633	1963±401	1654±1044	58.8±19.8				
				DH, 対面		1781±334	1835±997	53.0±16.3				
Champagne, 2002	7	0.86	7d	FD	2154±105	1931±78	223±116	89.0				non-reliabilityビデオ (食事記録の?) を見て、食事記録方法の説明書もらった
					2315±90	1886±124	429±142	81.0				
Hebert, 2002	14	FQ (24HR)	7x 2-7d 2x	DR, 電話 FD FFQ, 日記	2118±404 (1378~3349)	1817±439 (1147~2336)	346 (190~1260)	85.7				FD, FFQは2回の食事調査の平均
						1900*	128	94.0				
						1659*	459	78.3				
Larsson, 2002	14	0.85		DH, 対面	3308	2795	513	87±19				REIはエネルギー摂取量は過小評価する一方で、タンパク質の摂取量はvalidな評価を受けた。すなわち、タンパク質については相対的に過大申告されていた。全例でのTEE:REIの範囲は450±630kcal/d
					3749	3127	622	85±16				
					2276	1873	403	84±25				
					2677	2459	219	92±19				
Seale, 2002	14	FQ	3d	FD	2356±388 2248±214	2062±557 1695±221	300 552	80.0 75.0				栄養士が食事記録の指導をした
Andersen, 2003	10	FQ		FFQ, 日記	2198±476 (1617~3302)	1971±412 (1238~2326)	229±483 (174~833)	92±22 (61~149)				FFQはDLW測定の前18~35日後に実施
Bandini, 2003	14	FQ	7d	FD	2445±367	1625±367	820	68±17 (68±20)				REI/TEE=60%は体重変化で補正した値。10、12週の後継でも同様に検討しており、年齢が上がることによってunderreportingが増える
Bafamantanu, 2003	14	N/A	3d	FD	2654±361	2482±425	172±448	94±16				
Sjoberg, 2003	14	0.85		DH, 日記?	3024±405 2405±357	3214±762 1976±333	2041±740 -419±555	108±26 85±20				個別データ(+)
Sukor, 2003 (Toozé, 2004; Freedman, 2004)	11~14	0.86	2x 2x 2x	DR, 日記 FFQ, 日記 DR, 日記 FFQ, 日記	2849 [n=245] 2277 [n=206]	2474 [n=261] 1888 [n=204] 1867 [n=223] 1460 [n=222]	375 960 410 817	86.8 66.3 82.0 64.1				24HR-DR, FFQの2回HはDLW測定の前3ヶ月後に実施。TEE, REIは幾何平均。REIは2回の食事調査の平均
Loj, 2004	14	0.85	3x	DR, 電話	2526±329 (2040~3488)	1960±583 (1114~2893)	566	78±16 (38~114)				
Phui, 2005	7x2	N/A		FFQ, 日記	2510±382bh	1979±693	531	78.9				
彭, 2005	15	FQ	3d	FD	2520±335 1921±234	2292±390 1887±315	228 34	91.0 98.2				被験者に計量秤を渡した。写真撮影を併用
Blanton, 2006	14	0.85	2x 14d 1 1	DR, 対面 FD FFQ, 日記 DH, 日記	2128±450	2147±627	-19	100.9				
						2011±530	117	94.5				
						1521±524	607	71.5				
						1485±472	943	69.8				
Kim, 2006	10-14 平均11	N/A	2x3d	FD	2422±430 2480±479	2073±645 1890±469	349 590	87.3±27.9 78.2±21.6				
Mahabir, 2006	14	N/A	7 1	FD FFQ, 日記	2564±687	1612±348 1471±271	952 1093	62.9 57.4				
Svensden, 2006	14	0.85	1	FFQ, 対面	3332±596	2747±925	585	82.4				過小申告の程度で分けた2群をまとめた
Moshleg, 2008	14	0.86	1x対面, 2x電話	DR	2861 2190	2561 1926	300 264	90 88				BMIは階級ごとの人数データ
Neuhouser, 2008	14	0.86		FFQ, 日記	2059 2053	1379 1905	680 548	67.0 73.3				年齢、BMIは階級ごとの人数データ。TEE, REIは中央値
Okubo, 2008	14	0.867	2x	DH, 日記	2390±502 1960±598	2115±586 1804±385	275 156	88.5 92.0	161±385 14±315		体重1kg=7kcalとして計換	REIはDLWの前後の2回の評価を平均。TEEは体組成減少で補正した値
Scaggs, 2008 (Scaggs, 2009)	10	0.85	3x 3d	DR, 対面 FD FFQ, 日記	2622±490	2078±430 2044±479 1984±832	545±701 578±646 638±814	83±26 80±23 76±30				Bland-Altmanプロットあり
Ma, 2009	14	N/A	7x	DR, 日記?	2115±406	1826±407	289	86.3				
McClung, 2009	8	N/A	7d	FD	3150±631	3066±706	84	97.3				2種類の食事記録のデータをまとめた。Bland-Altmanプロットあり

表 1B 自己申告による食事アセスメントと DLW 法の総エネルギー消費量を比較した研究 (rEI, TEE) (つづき 3/3)

著者, 発表年	DLW測定期間 (日)	RQ測定法	食事調査日数/人数	食事調査方法	TEE (kcal/日)	rEI (kcal/日)	TEE-rEI (kcal/日)	rEI/TEE (%)	underreporting (kcal/日)	undercutting (kcal/日)	Body energy store計算法	注記
Karelis, 2010	10	N/A	3	FD	2527±408	1926±436	602±510	77±70				過小申告の程度で分けた2群をまとめた
Pietiläinen, 2010	14	N/A	3	FD	2964±96 2749±167	2294±239 2342±203	765±253 191±335	77.4 85.2				
Arabi, 2011	15	N/A	6x	DR, web DH, 日記	2445	2222 1783	223 662	90.9 72.9				年齢, BMIは中央値
Precis, 2011	14	N/A	1x対面, 2x電話	FFQ 日記 DR	2627±556	1965±870 2360±818	722 267	72.5 89.8				
	14	N/A	1x対面, 2x電話	FFQ 日記 DR	2555±586	1855±651 2469±819	700 86	72.6 96.6				
高田, 2011	14	0.898	3d	FD	2804±412 2086±312	2308±466 1823±414	511±702 222±587	84.5±21.5 93.0±30.0			体重1g=7kcalとして計算	被験者に計量秤を渡し写真撮影を信用。rEI/TEEは体重変化を考慮して計算
Martin, 2012	14	FQ	6d	食事の写真をスマホで撮影して記録 食事の写真をスマホで撮影して記録	2465±557 2177±491	1570±636 1907±536	895 270	63.7 87.6				2M/1Fでは被験者の食事時刻に合わせて頻回にリマインドした
Raymond, 2012	14	N/A	6x 14d 8x 14d	DR 対面 FD DR 対面 FD	3214±553 3172±525	2587±640 2234±386 2140±659 2185±535	627 980 1032 987	80.5 69.5 67.5 68.9				
Champagne, 2013	8	0.86	連続7d	FD	2128±177	1693±276	435	79.6				
Hutchesson, 2013	10	0.85	9d	FD	2545±424	1995±293	550±367	79.6±14.1				webベースの食事記録
Judice, 2013	14	N/A	1	FD	3046±542	2472±391	574	81.2				
Redman, 2014	14x2	FQ	6d	FD	2850±361 2266±256	2502±504 1923±447	348 343	87.8 84.9				
Svensson, 2014	10	N/A		short FFQ, 日記 FFQ, 日記 short FFQ, 日記 FFQ, 日記 short FFQ, 日記	2462 2861 2861	1940 1702 1622 1598 2032	551 679 1147 1264 532	78 71 57 54 79				年齢, 身長, 体重, BMIは中央値
Gemming, 2015	15	N/A	3x 3x 3x 3x	DR, 対面 DR, 対面+ウェアラブルカメラ DR, 対面 DR, 対面+ウェアラブルカメラ	3462±629 2591±392	2869±507 3154±604 2251±405 2412±400	593 308 340 179	82.9 91.1 86.9 93.1				ウェアラブルカメラの映像を見てリコールを修正
Mossavar-Rahmani, 2015	12	0.86	1x対面, 1x電話	DR	2721 2170	2127 1579	594 591	78.2 72.7				
Orcholski, 2015	7	N/A	2x	DR, 対面	3107±693 2342±359	2414±837 1888±645	693 454	77.7 80.6				米国のデータのみ採用
Pfirmer, 2015	N/A	N/A	3x 3x	DR, 対面 FFQ, 対面 DR, 対面 FFQ, 対面	2627±586 2220±563	2523±394 1616±604 1883±662	104 604 337	96.0 72.8 84.8				Bland-Altmanプロットあり
Bollo, 2015	N/A	0.85	3d 3d	FD FD+スマホ写真	2820±550	2103±430 2103±478	717 717	76±17 76±20				
Steele, 2015	14	FQ?		FFQ, 日記	2524±588	1270±666	1270±666	50.3				Slice, Appetite 2014は2群のデータをまとめたもの
	14	FQ?			2563±774	1884±858	667±1061	73.5				
Beasley, 2016	12	0.86	3x	DR, 対面	2368±481 2368±524 2349±504 2518±544	1951±476 1905±490 1884±511 1868±492	417 463 465 650	82.4 80.4 80.2 74.2				年齢を過小, 過大申告は除外している。身体組成測定で4群に分けた
Lopes, 2016	10	0.86	2d 2x 2d 3x	FD DR, 対面 FD DR, 対面	2733±449 2411±404	2017±548 1611±452	715 800	76 69				
Bellizzi, 2016	14	FQ?	6d	FD FD+ウェアラブルカメラ併用			935 838	69 70				体重減少量は中央値
Boushey, 2017	8d	0.86		食事をスマホで撮影しアプリで解析	3546	2636	910	74.3				スマホで食事を撮影, 規定エネルギー必要量より少ない食事を提供, 他の食品も摂取可能とした。Bland-Altmanプロットあり
Most, 2018	7	0.86	6.5d	食事をスマホで撮影しアプリで解析	2626	2181	445	83.1				
Park, 2018	-14	N/A	2x4d 2x4d 2x4d 2x4d 2x	FD DR, web FFQ, web FD DR, web FFQ, web	2748 2136	2278 2307 1879 1750 1856 1503	470 441 869 386 280 632	82.9 84.0 68.4 81.9 86.9 70.4				rEIのデータ数はDLWの64~80%
Shook, 2018	14	N/A	2x7d	DR, 対面	2731±494	2113±638	618	77.4				105M/90Fは全体のデータ, グラフにBMIの3分位で3群に分けたデータを採用
					2580±587 2720±525 2890±527	2050±608 2130±657 2160±652	530 590 730	79.5 78.3 74.7				
Yuan, 2018	N/A	N/A	1x 2x7d 2.0x	FFQ, 日記 FD DR, web	2195±369	1853±523 1737±335 1815±471	342 458 380	84.4 79.1 82.7				
Foster, 2019	9-10	0.85	2-3x	DR, web	2080±588	2182	807	73.0				
Korth, 2019	14	0.86		FFQ, 日記	2050	1519	531	74.1				rEI平均+3SDの8名を除外して分析している
Takea, 2019	16	N/A	3d	FD	2126±440 1734±260	2066±349 1704±240	60 30	97.2 98.2				過小・過大申告者を分析から除外している。グラフには採用せず
Trijbang, 2019 (Trijbang, 2017)	11x1or2	0.85	2 5 (1-8) 6 (4-9) 2x	記録法 DR, 電話 DR, web FFQ, web	2725±598	2127±478 2151±406 2103±574 2103±621	598 574 622 622	78.1 78.9 77.2 77.2				1.5年の間に複数回調査を行い比較, 年齢, BMIは1=197
Watanabe, 2019	14	0.86	7d 7d	FD FFQ, 日記 FD FFQ, 日記	2368±430 1955±294	2105±302 1815±205 1619±341	263 140 336	88±17 80±20 83±24				
Watermouth, 2019	10	0.85	4d	FD	2636±545 3000±698	1848±548 1801±590	788 1199	70.1 60.0				
Yoshimura, 2019	14	0.862	3d	FD	2490±379 2284±243	2140±430 2133±381	350 151	85.9 93.4				
Miyazaki, 2020	14	FQ (BDIIQ)	3d	FD	2362±348 1921±207	2031±441 1792±320	331 129	87±17 94±20				rEI記録の時点で基礎代謝量がわかっていた
Al-Shaar, 2021	10-14	0.85	2x 2x7d 4x 1x	FFQ, 日記 FD DR, web FFQ, web	2770±431	2104±581 2332±452 2439±922 2076±604	666 438 331 694	76.0 84.2 88.1 74.0				年齢, 体重減少量, rEI, TEE, rEI/TEE, TEE-rEIは中央値, Bland-Altmanプロットあり
Batista, 2022	14	N/A	1x対面, 1x電話	DR	2451±458 2657±408 2169±374	1963±523 2232±820 1501±405	488 423 578	80.1 84.0 73.4				
Jeran, 2022	14	0.85	7d	FD	3158±408 2571±464	2450±516 1957±496	708 614	77.6 76.1				
Shook, 2022	2x14d	N/A	3x	DR, 対面	2537±505	2193±588	344	86.4			1020x3PFM+9500x3FM	TEEはDLW14日間2回を平均
Biltoft-Jensen, 2023	11	N/A	2x 7d 2x 7d	DR, 対面 FD DR, 対面 FD	3155 2438	3131 2557 2833 2032	0 598 0 404	103 83 101 85				

RQ: 呼吸器, FQ: 食物図, FD: 食事記録法, DR: 思い出し法, FFQ: 食物摂取頻度調査法, DH: 食事調査, TEE: 総エネルギー消費量, rEI: エネルギー摂取量

表 2A 第三者の観察によるエネルギー摂取量 DLW 法の総エネルギー消費量を比較した研究(対象特性)

著者, 発表年	対象者	例数/性別	年齢(歳)	身長(cm)	体重(DLW前)(kg)	体重(DLW後)(kg)	体重変化(kg)	BMI	体組成評価法	体脂肪率(%)	FM(kg)	FFM(kg)
Schoeller, 1982	研究所内のボランティア	3M/1F	N/A	177.8±12.1	78.1±22.9	76.2±21.2	-1.9	24.7	TBW	22.8±2.7	18.0±6.6	60.0±16.7
Seale, 1990	ボランティア	4M	41±8	179.0±6.3	84.6±7.1	84.7±7.1	0.1±0.2	26.4±2.1	TBW	23.4±6.0	20.1±6.4	64.5±3.3
Díaz, 1992	ボランティア	10M	29.6±8.0	178±5	73.4±8.6	N/A	N/A	23.2±2.6	TBW	21.3±6.1	15.6	57.8
Jones, 1993	水泳選手	5M/3F	20.1±1.7	186±11	74.1±9.3	74.1	-0.02±0.71	22.0±1.9	TBW	16.0±6.4	11.8±4.0	63.8±10.6
Sjödin, 1994	クロスカントリースキーヤー	4M/4F	26±2	173±9	64.8±12.0	64.9±12.3	0.2±0.5	21.5±2.0	TBW	14.4±3.7	9.1±1.7	55.7±12.0
Branth, 1996	オフショアレース参加中	6M	34±7	183±5	80.6±6.5	N/A	-1.1 [n=8]	24.2±1.8				
Persson, 2000	急性疾患のない高齢者	13M/18F	86±6	163	61.7±10.9	61.2	-0.5±1.9 [n=29]	23.3±3.6		N/A	N/A	N/A
Hise, 2002	過体重・肥満	22M	22.7±3.8	179	97.5±10.4	N/A	N/A	30.3±2.9	UWW	28.1±4.1	27.6±6.3	69.9±5.9
	過体重・肥満	32F	22.1±4.3	165	80.7±9.7			29.5±2.8		36.8±4.7	29.9±6.5	50.8±5.3
Fuller, 2008	男性普通体重	11M	38.5±12.2	176.4±11.1	71.3±10.0			22.9±2.0				
	男性過体重～肥満	19M	45.5±12.7	176.3±7.8	90.2±12.7			29.0±3.2				
	女性普通体重	16F	42.1±14.3	166.3±9.6	63.7±7.2			22.8±1.9				
	女性過体重～肥満	13F	43.6±14.6	160.0±8.3	76.1±11.2			22.8±1.9				
Guidotti, 2016	健常成人	29M	36.1±2.4	181.2±1.5	84.9±2.3		0.73±0.19	25.9				
Ptomey, 2015 (Willis, 2020)	肥満若年成人	46M	23.4±3.4	177.5±7.6	99.8±14.6			31.7±4.4				
		45F	22.4±3.0	165.7±6.0	81.4±15.4			29.5±4.5				

表 2B 第三者の観察によるエネルギー摂取量 DLW 法の総エネルギー消費量を比較した研究(つづき:rEI, TEE, 観察方法など)

著者, 発表年	DLW測定期間 (日)	RQ推定法	食事調査回数/回数	食事調査方法	TEE (kcal/日)	rEI (kcal/日)	TEE-EI (kcal/日)	rEI/ TEE (%)	underreporting (kcal/日)	undereating (kcal/日)	Body energy store計算法	注記
Schoeller, 1982	13	FQ & 体組成変化	13	観察	3254±1072	2599±459	654±695	83.7±16.9 (65.9~105.7)	65±211	590±597	FM loss=100%fat(9.5kcal/g), FFM loss=73%water+27%protein(4.4cal/g)として計算	食事は全て施設内キッチンのもを摂取し残食を計測, 個別データ(+)
Seale, 1990	13	FQ	13	観察	3580±182	3573±283	7±112	99.7±3.1 (97.2~103.9)	-62±106	69±54	weight change=7.7kcal/g	食事は施設内キッチンで摂取, 同内容7日間のローテーション. EEは, 便, 尿のenergy costを測定し補正したものの, metabolic chamber内での3日間のEEを含めて平均している, 個別データ(+)
Diaz, 1992	14	N/A	14	観察	3138±291	3150±314	-12±281	100.7±9.4 (89.9~123.1)				メタボリック・キッチンで作った食事に, リスト内の食品を追加摂取, 個別データ(+)
Jones, 1993	9	FQ	9	観察	3466±992	3895±621	-429	116.8±19.9 (89.9~150.2)	-26*	-403*	FM loss=100%fat(9.4kcal/g), FFM loss=26.8%protein(4.4kcal/g)として計算	施設で提供される食事を監督下で摂取, スタッフが摂取量を評価, overreporting, overeatingだった, 個別データ(+)
Sjödín, 1994	M-6, F-7	FQ	M-4, F-5	観察	5786±1689	5765±1706	21±458	100.2±11.2 (84.4~123.8)				各人の食事記録を毎食, 栄養士が手伝い, 個々の食品重量を測定, 個別データ(+), rEI/TEEはbody energy storeの変化は考慮せず
Branth, 1996	13	FQ	13	観察	4595 (4119~4976)	4071 [n=11]	524	88.6	-142*	666	Weight loss=FM loss=9kcal/g	EIは11名のクルーの平均, 全員の供食, 残食量から算出, 過大申告 (-142 kcal), 皮脂厚の体組成評価は省略
Persson, 2000	21	N/A	7	観察	1595±333	1727±311	-132±203	108.4				トレーニングを受けた介護施設のスタッフが食品量やportion sizeを評価した
Hise, 2002	14	FQ	14	観察+DR 観察+DR	3367±674 2586±419	3421±764 2476±462	-52±679 105±443	103.0±18.9 96.9±17.0				大学内のカフェテリアで食事を摂取し, 外で摂取した食事 (全体の20.1%) をDRで調査した
Fuller, 2008	11	0.859		観察	2870±631 2906±399 2373±425 2369±433	2861±657 2983±705 2354±502 2522±559	10 -76 19 -153	99.7 102.6 99.2 106.5				被験者に食事を提供, 摂取・食べ残しの重量を計測した, 皮脂厚による体組成評価は省略, Bland-Altmanプロットあり
Guidotti, 2016	8+14	FQ		観察	2480±124	2555±88		103.0				olanzapine+topiramide治療中, 被験者は施設に滞在, 食事は栄養士が観察
Ptomey, 2015 (Willis, 2020)	14	N/A	7d	観察	3236±667 2453±608	3267±504 2550±423	-31 -97	101.0 104.0				大学食堂の食事を摂取, 食事の写真撮影法を厳密に規定, メモも添付, 研究者が分析, Bland-Altmanプロットあり

RQ: 呼吸商, FQ: 食物商, FD: 食事記録法, DR: 思い出し法, FFQ: 食物摂取頻度調査法, DH: 食事歴法, TEE: 総エネルギー消費量, rEI: エネルギー摂取量,

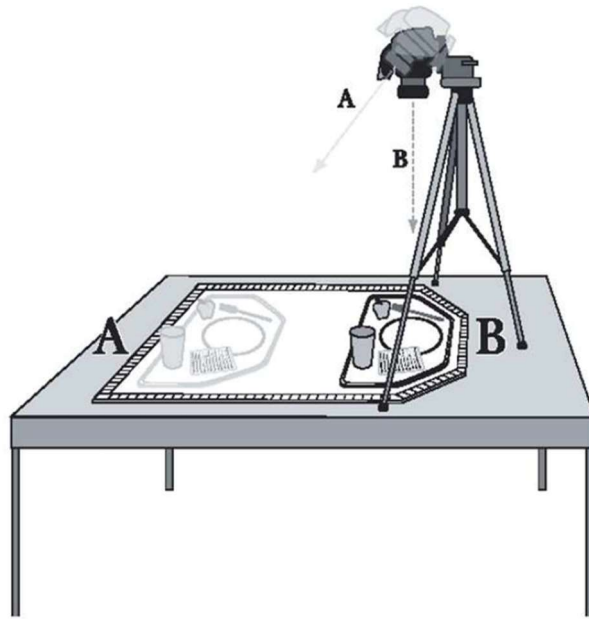


図 1. Ptomey らの研究¹⁵³⁾で用いられた写真撮影法

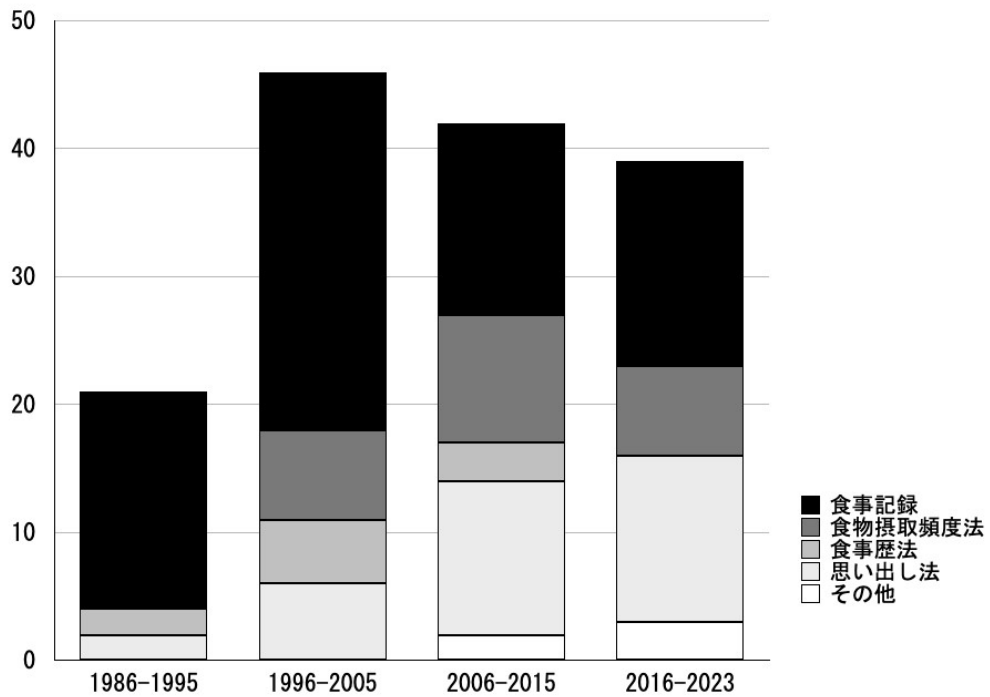
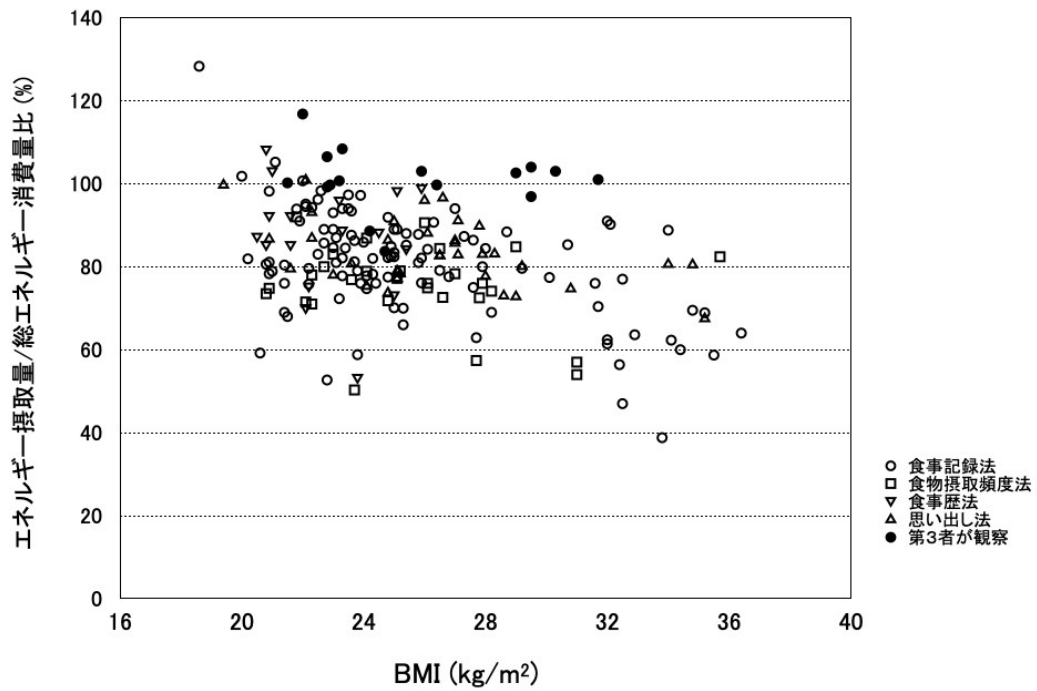


図 2 今回のレビューで扱った DLW 法と自己申告の食事アセスメントを同時に行った研究の論文数と食事アセスメント法の推移



健康な者を対象として食事アセスメントによって得られたエネルギー摂取量と二重標識水法によって測定された総エネルギー消費量を評価した100の研究におけるBMI(kg/m²)とエネルギー摂取量/総エネルギー消費量(%)の関連

図3 食事アセスメントの過小評価

表3 8論文(33,34,36,38,41,43,46,47)から抽出した個別データ

著者, 発表年	年齢(歳)	性別	身長(cm)	体重(kg)	BMI	体脂肪率(%)	体脂肪量(kg)	除脂肪体重(kg)	rEI(kcal/d)	TEE(kcal/d)	rEI/TEE(%)
Riumallo, 1989	29	M	165	55.2	20.3				2646	2560	103.36
	32	M	162	50.1	19.1				2502	2510	99.68
	28	M	163	53.1	20.0				2948	2510	117.45
	29	M	162	52.6	20.0				2380	2590	91.89
	20	M	173	58.1	19.4				2538	3160	80.32
23	M	180	61.0	18.8				3117	2960	105.30	
Schulz, 1989		M		87.7		20.5	18.0	69.7	3962	3986	99.40
		M		67.0		12.1	8.1	58.9	3294	2816	116.97
		M		77.8		13.2	10.3	67.5	3938	3341	117.87
		M		66.0		17.9	11.8	54.2	2864	3580	80.00
		F		62.1		24.3	15.1	47.0	2172	2601	83.51
	F		61.8		17.5	10.8	51.0	2840	2673	106.25	
Livingstone, 1990	30	M	176	91.0	29.4				3915	3733	104.87
	32	M	179	88.2	27.6				2670	5189	51.45
	27	M	172	68.2	23.2				2369	2973	79.66
	25	M	180	111.4	34.4				3155	3750	84.13
	29	M	172	71	24.1				2390	3341	71.53
	28	M	177	77.5	24.8				3164	3948	80.15
	32	M	174	76.5	25.4				2115	2670	79.23
	46	M	177	82.7	26.5				2696	3172	85.00
	41	M	167	65.5	23.5				1972	2359	83.59
	44	M	170	82.7	28.6				2153	3676	58.58
	30	M	182	76.8	23.2				2868	3843	74.63
	33	M	168	65.5	23.3				3141	2237	140.38
	30	M	193	79.1	21.3				3485	3642	95.67
	32	M	175	81.8	26.7				1680	3628	46.31
	17	M	172	67.3	22.9				2462	3107	79.23
	28	M	182	90.0	27.3				2684	3145	85.33
	42	F	158	65.5	26.1				1917	2392	80.12
	50	F	156	59.6	24.5				1824	2634	69.24
	28	F	167	59.5	21.4				2746	2861	95.99
	37	F	160	59.0	23.0				2247	2230	100.75
	53	F	156	61.1	27.6				1848	1859	99.36
	46	F	164	68.2	25.5				2584	2672	96.69
	31	F	153	53.6	22.9				1883	1814	103.82
	34	F	160	46.8	18.3				2113	1795	117.71
	36	F	159	75.9	30.0				1250	2717	46.00
	21	F	163	62.7	23.6				1996	2364	84.43
	22	F	164	60.0	22.4				1838	2328	78.95
26	F	164	80.4	30.0				2008	2959	67.85	
20	F	167	62.5	22.5				1396	2144	65.11	
54	F	156	57.3	23.5				1021	2280	44.76	
32	F	166	63.6	23.2				1998	2533	78.87	
Goran, 1992	65	F	169	69.06	24.2	35.5	24.5	44.6	927	1889	49.07
	60	F	161	61.90	23.9	37.0	22.9	39	1000	2001	49.98
	66	F	168	60.78	21.5	37.3	22.7	38.1	1785	1856	96.17
	69	F	165	79.50	29.2	43.1	34.3	45.3	1300	2101	61.88
	56	F	166	58.93	21.4	31.2	18.4	40.6	1807	2238	80.74
	70	F	165	61.24	22.5	32.3	19.8	41.5	1774	2467	71.91
	59	M	185	80.29	23.5	19.8	15.9	64.4	2368	2994	79.09
	65	M	167	64.16	23.0	11.5	7.4	56.8	1968	2763	71.23
	78	M	171	79.76	27.3	30.2	24.1	55.7	2135	2110	101.18
	69	M	175	73.16	23.9	16.3	11.9	61.3	2747	3200	85.84
	65	M	162	74.15	28.3	30.9	22.9	51.3	2448	2895	84.56
73	M	187	80.48	23.0	29.9	24.1	56.4	2225	2468	90.15	
70	M	176	87.58	28.3	28.7	25.1	62.5	2388	2323	102.80	
Westerterp, 1992	34	M	188	75.6	21.4	15.1	11.4	64.2	3107	2820	110.17
	40	M	176	69.7	22.5	18.1	12.6	57.1	2940	2605	112.84
	39	M	175	59.4	19.4	19.4	11.5	47.9	2127	2940	72.36
	35	M	180	72	22.2	21.8	15.7	56.3	4039	3728	108.33
	33	M	179	69.4	21.7	24.7	17.1	52.3	2605	2510	103.81
	39	M	185	74.2	21.7	25.4	18.8	55.4	2844	3155	90.15
	40	M	173	77	25.7	26.5	20.4	56.6	3298	2701	122.12
	37	M	169	70.3	24.6	26.8	18.8	51.5	2414	2486	97.12
	41	F	165	64.4	23.7	27	17.4	47.0	2055	2366	86.87
	32	F	157	52.6	21.3	21.7	11.4	41.2	1506	1888	79.75
	32	F	181	70.4	21.5	30.6	21.5	48.9	2462	2390	103.00
38	F	173	68.5	22.9	32.6	22.3	46.2	2223	2414	92.08	
41	F	168	65.8	23.3	35	23.0	42.8	1673	2318	72.16	
Reilly, 1993	71	F		60.2		0.7	0.4	59.8	2118	2242	94.46
	72	F		56.2		37	20.8	35.4	1331	1773	75.07
	68	F		71.2		36.5	26.0	45.2	2032	2249	90.33
	71	F		63.8		38.7	24.7	39.1	1635	2677	61.07
	74	F		61.1		35.4	21.6	39.5	1795	2000	89.73
	79	F		43.8		32.9	14.4	29.4	1618	1776	91.12
	77	F		65.6		42.3	27.7	37.9	1379	1800	76.63
	70	F		62.4		30.3	18.9	43.5	1243	2462	50.49
	73	F		58.3		39.8	23.2	35.1	1260	2414	52.18
	73	F		57.7		34.2	19.7	38.0	1630	2663	61.22
	Black, 1995	37	F	164	54.8	20.4				987	2153
54		F	155	62.6	26.1				848	1852	45.81
33		F	155	66.3	27.6				1513	2464	61.40
21		F	175	76.6	25.0				1554	2347	66.19
26		F	171	78.6	26.9				1785	2663	67.06
51		F	167	63.4	22.7				1391	2201	63.19
28		F	165	65.2	23.9				1838	2304	79.77
39		F	162	57.0	21.7				1642	1824	90.04
32		F	152	55.9	24.2				2170	2225	97.53
41		F	175	57.9	18.9				1914	2087	91.75
30		M	184	73.1	21.6				3124	3279	95.26
Buhl, 1995	33		166.3	88.5	32.0	37.5	33.2	55.3	1107	3046	36.34
	38		154.7	82.3	34.4	46.1	37.9	44.4	694	2764	25.12
	17		172.9	131.0	43.8	49.8	65.2	65.8	1552	2961	52.43
	53		168.8	76.4	26.8	45.9	35.1	41.3	1231	1985	62.05
	51		162.7	81.3	30.7	44.6	36.3	45.0	1317	2483	53.03
	34		175.0	84.5	27.6	37.3	31.5	53.0	799	2293	34.86
	29		161.3	108.0	41.5	43.8	47.3	60.7	740	2882	25.68
	35		166.6	64.1	23.1	33.6	21.5	42.6	1015	2011	50.49
	49		155.0	88.6	36.9	44.2	39.2	49.4	1356	2109	64.29
	52		158.7	69.8	27.7	44.3	30.9	38.9	1028	1520	67.67

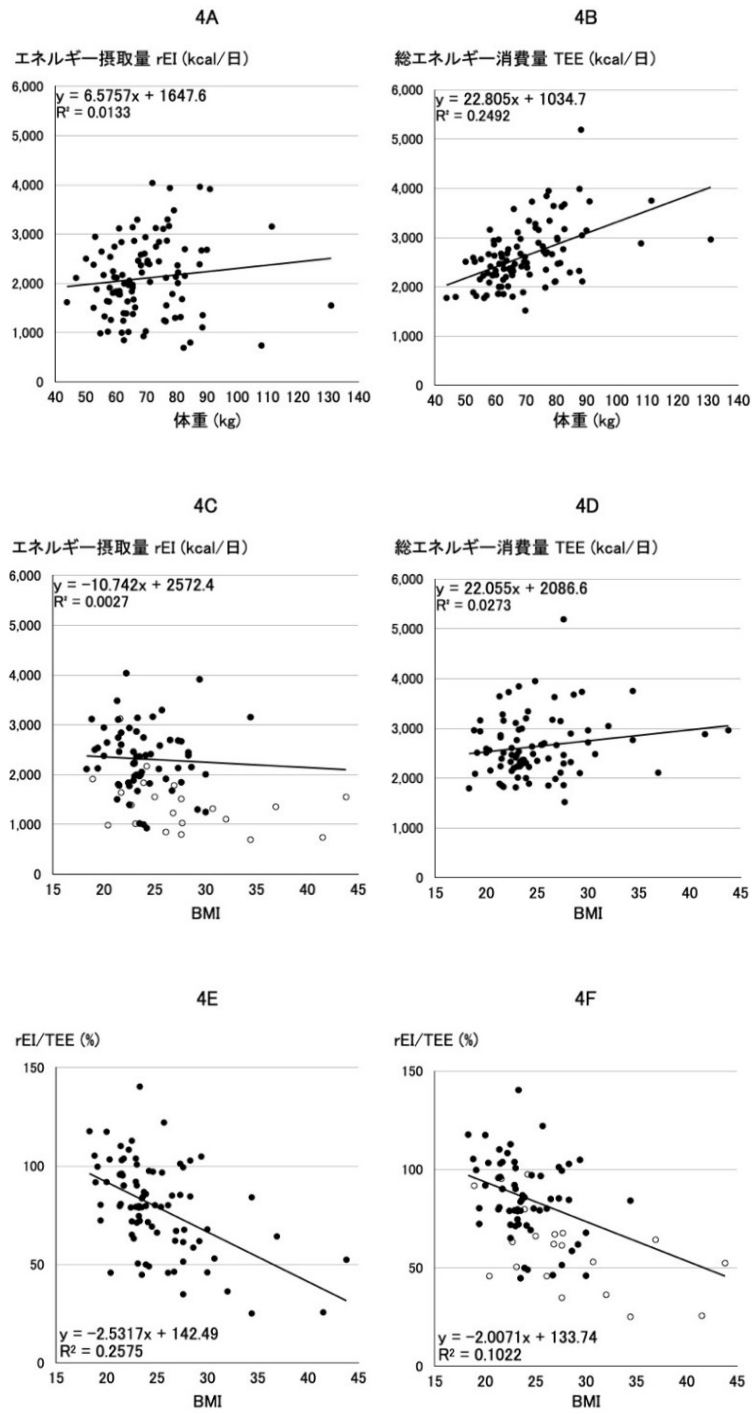


図 4. rEI, TEE, rEI/TEE と体重, BMI の関連 (8 論文^{33,34,36,38,41,43,46,47}) から抽出した個別データ)

エネルギー消費量に関する系統的レビュー

研究協力者 勝川史憲¹

研究分担者 朝倉敬子²

研究代表者 佐々木敏³

¹慶應義塾大学スポーツ医学研究センター

²東邦大学医学部社会医学講座予防医療分野

³東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

日本人の食事摂取基準に掲載されている二重標識水法を用いて総エネルギー消費量を計測した研究について、データベースの概要を明らかにした。

小児における体重あたりの総エネルギー消費量は、体重当たりの基礎代謝基準量に比べて低下が緩やかであった。これは小児期において、身体活動レベル(PAL)が増加し、体重増加も来すためと推察された。

A. 背景と目的

日本人の食事摂取基準では、二重標識水法を用いて総エネルギー消費量を測定した研究について、年齢と体重当たりのエネルギー消費量の関連をプロットした図が載せられている。本稿では、これらのデータベースの概要を明らかにすることを目的とした。

B. 方法

食事摂取基準2020年版では、もともなったデータベースとして6編の系統的レビュー¹⁻⁶⁾を挙げている。これらについては、すでに2014年の厚生労働科学研究費補助金(循環器・糖尿病等生活疾患病対策総合研究事業)研究報告書において、佐々木⁷⁾がレビューを行っているため、本稿では、その一部を再掲することとした。

C. 結果

乳児・小児(表1)、成人(表2)、高齢者(表3)のデータ表を再掲した。

D. 考察

上記から得られた図1では、別項の基礎代謝量と比べ、10歳代後半から20歳代にかけての総エネルギー消費量の低下が緩やかなことが特徴である。小児期は年齢が上がるにつれ体重当たりの基礎代謝量が急激に低下するが、この時期はPALが増加する時期でもあり、両者を乗じた総エネルギー消費量の低下は緩やかとなる者と推察された。さらに、この間、体重も増加するため、エネルギー必要量は10歳代後半で生涯における最大値をとるものと考えられる。

文献

- 1) Torun B. Energy requirements of children and adolescents. Public Health Nutr 2005; 8(7A): 968-93. doi: 10.1079/phn2005791.
- 2) Dugas LR et al.: Energy expenditure in adults living in developing compared with industrialized countries: a meta-analysis of doubly labeled water studies. Am J Clin

- Nutr 2011; 93: 427-41. doi: 10.3945/ajcn.110.007278.
- 3) Gaillard C et al.: Energy requirements in frail elderly people: a review of the literature. Clin Nutr 2007; 26: 16-24. doi: 10.1016/j.clnu.2006.08.003.
 - 4) Speakman JR et al.: Associations between energy demands, physical activity, and body composition in adult humans between 18 and 96 y of age. Am J Clin Nutr 2010 ;92: 826-34. doi: 10.3945/ajcn.2009.28540.
 - 5) Shetty P. Energy requirements of adults. Public Health Nutr 2005; 8(7A): 994-1009. doi: 10.1079/phn2005792.
 - 6) McCrory MA et al.: Procedures for screening out inaccurate reports of dietary energy intake. Public Health Nutr 2002; 5(6A): 873-82. doi: 10.1079/PHN2002387.
 - 7) 佐々木敏:二重標識水法を用いてエネルギー消費量を測定した主な研究の概要(乳児・小児・成人・高齢者). 厚生労働科学研究費補助金(循環器・糖尿病等生活疾患対策総合研究事業)研究報告書「日本人の食事摂取基準の策定に資する代謝性疾患の栄養評価に関する研究」(研究代表者:多田紀夫) p475-481, 2014年3月.

表1. 二重標識水法を用いて総エネルギー消費量を測定した主な研究の概要(乳児・小児)
(Torun B. Public Health Nutr 2005; 8(7A): 968-93 による)

国	性	対象者数 (人)	年齢(歳)			体重 (kg)	総エネルギー消費量 (kcal/体重kg/日)	
			範囲	平均	代表値			
1	イギリス	男	8	1~1.9		1.5	11.2	83.0
2	アメリカ	男	26	1.5~2		1.8	11.9	80.1
3	イギリス	男	11	1.5~2.4		2.0	12.7	85.8
4	イギリス	男	6	2~2.9		2.5	13.3	81.0
5	イギリス	男	13		3.0	3.0	15.5	83.9
6	イギリス	男	15	2.5~3.4		3.0	15.0	81.5
7	イギリス	男	16	3.5~4.4		4.0	16.9	78.2
8	チリ	男	14		4.2	4.2	17.6	84.0
9	アメリカ	男	22	4.2~6.9		5.6	19.5	71.6
10	イギリス	男	12		5.0	5.0	18.9	87.5
11	グアテマラ	男	8		5.1	5.1	19.1	73.6
12	アメリカ	男	11		5.3	5.3	21.3	73.9
13	アメリカ/カナダ	男	25		5.3	5.3	20.1	68.8
14	アメリカ	男	15		5.4	5.4	21.1	67.1
15	アメリカ/カナダ	男	10		5.5	5.5	21.3	70.7
16	アメリカ	男	11		6.4	6.4	25.2	71.6
17	イギリス	男	6		7.0	7.0	25.4	75.1
18	イギリス	男	10		7.0	7.0	24.6	79.6
19	アメリカ	男	12		7.7	7.7	28.5	65.6
20	メキシコ	男	10	6~10		8.0	26.9	58.6
21	メキシコ	男	10	6~10		8.0	27.2	65.8
22	アメリカ	男	21		8.3	8.3	29.3	58.2
23	イギリス	男	14		9.0	9.0	29.5	73.9
24	イギリス	男	5		9.0	9.0	30.2	77.3
25	デンマーク	男	15		9.1	9.1	33.0	65.3
26	アメリカ	男	11		9.3	9.3	37.8	54.9
27	オランダ	男	9		9.3	9.3	30.9	69.6
28	ブラジル	男	14		10.1	10.1	32.0	67.4
29	アメリカ	男	15		10.3	10.3	36.8	69.2
30	アメリカ	男	18		10.6	10.6	35.3	60.3
31	イギリス	男	5		12.0	12.0	43.8	58.3
32	イギリス	男	8		12.0	12.0	39.7	58.8
33	アメリカ	男	14		14.5	14.5	56.4	55.1
34	アメリカ	男	11		14.6	14.6	54.5	49.5
35	スウェーデン	男	25		15.0	15.0	61.3	54.9
36	イギリス	男	3		15.0	15.0	50.7	51.7
37	イギリス	男	12		15.0	15.0	60.1	53.8
38	イギリス	男	12		18.0	18.0	71.6	48.0
39	イギリス	女	8	1~1.9		1.5	11.2	83.0
40	アメリカ	女	41	1.5~2		1.8	11.5	78.9
41	イギリス	女	12	1.5~2.4		2.0	13.0	83.0
42	イギリス	女	6	2~2.9		2.5	13.3	81.0
43	イギリス	女	18		3.0	3.0	14.8	77.7
44	イギリス	女	16	2.5~3.4		3.0	14.9	75.8
45	イギリス	女	11	3.5~4.4		4.0	17.1	74.2
46	チリ	女	14		4.6	4.6	17.6	78.4
47	アメリカ	女	23	4.2~6.9		5.6	20.7	65.0
48	イギリス	女	16		5.0	5.0	18.5	79.6
49	アメリカ/カナダ	女	26		5.1	5.1	20.1	62.4
50	アメリカ/カナダ	女	17		5.4	5.4	19.8	69.8
51	グアテマラ	女	8		5.4	5.4	18.5	67.4
52	アメリカ	女	11		5.5	5.5	21.5	63.5
53	アメリカ	女	13		5.5	5.5	18.9	71.3
54	アメリカ	女	11		6.6	6.6	24.8	73.2
55	イギリス	女	5		7.0	7.0	23.5	72.7
56	イギリス	女	15		7.0	7.0	26.0	76.5
57	オランダ	女	10		8.1	8.1	28.2	68.3
58	アメリカ	女	12		8.2	8.2	28.5	55.2
59	アメリカ	女	29	8~9		8.5	27.2	62.7
60	アメリカ	女	43	8~9		8.5	28.0	63.0
61	アメリカ	女	25	8~9		8.5	29.6	60.7
62	イギリス	女	4		9.0	9.0	33.4	58.2
63	イギリス	女	15		9.0	9.0	29.1	62.4
64	デンマーク	女	11		9.1	9.1	37.0	54.2
65	アメリカ	女	11		9.5	9.5	38.0	42.3
66	ブラジル	女	14		10.0	10.0	30.9	62.5
67	アメリカ	女	15		10.3	10.3	28.9	68.4
68	アメリカ	女	12		10.6	10.6	36.6	52.7
69	イギリス	女	5		12.0	12.0	45.1	52.4
70	イギリス	女	10		12.0	12.0	49.3	52.1
71	アメリカ	女	9		13.2	13.2	43.3	53.6
72	アメリカ	女	41		13.4	13.4	57.5	41.9
73	アメリカ	女	40		13.6	13.6	53.2	53.0
74	アメリカ	女	18		13.7	13.7	51.8	44.6
75	アメリカ	女	12		14.3	14.3	55.7	42.8
76	スウェーデン	女	25		15.0	15.0	58.4	43.6
77	イギリス	女	3		15.0	15.0	55.4	41.3
78	イギリス	女	11		15.0	15.0	58.0	42.3
79	イギリス	女	11		18.0	18.0	62.4	40.6

表 2. 二重標識水法を用いて総エネルギー消費量を測定した主な研究の概要(成人)

文献 番号	国	性	対象 者数	年齢(歳)		身長 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	除脂肪 体重 (kg)	脂肪 体重 (kg)	基礎 代謝量 (MJ/日)	身体活 動レベル	総エネルギー消費量		
				範囲	平均								(kcal/日)	(MJ/日)	(kcal/体重kg/日)
1 #5548	アメリカ	男	24	18~28	23.0 *	177.8	71.7	22.6				1.94	3358	14.1	46.8
2 #5548	アメリカ	女	29	55~65	60.0 *	163.0	65.9	24.8				1.81	2230	9.3	33.8
3 #16533	(複数国)	女	89	18~29	24.4	166.0	69.2	25.3			6.2	1.70	2486	10.4	35.9
4 #16533	(複数国)	女	76	30~39	33.8	164.0	67.9	25.2			6.0	1.68	2390	10.0	35.2
5 #16533	(複数国)	女	47	40~64	51.6	165.0	70.0	25.9			5.8	1.69	2342	9.8	33.5
6 #16533	(複数国)	男	56	18~29	22.5	177.0	75.6	24.0			7.5	1.85	3298	13.8	43.6
7 #16533	(複数国)	男	36	30~39	34.3	179.0	86.1	26.8			8.2	1.77	3418	14.3	39.7
8 #14400	オランダ	男	62	18~29	23.5 *		73.6	22.4	60.0	13.6	7.5	1.88	3346	14.0	45.5
9 #14400	オランダ	男	71	30~39	34.5 *		88.1	27.1	63.7	24.4	7.8	1.79	3346	14.0	38.0
10 #14400	オランダ	男	58	40~49	44.5 *		88.0	28.1	63.2	24.8	7.6	1.88	3394	14.2	38.6
11 #14400	オランダ	男	23	50~59	54.5 *		94.5	29.6	65.7	28.8	7.8	1.88	3466	14.5	36.7
12 #14400	オランダ	男	23	60~69	64.5 *		78.9	26.1	56.3	22.6	7.0	1.69	2796	11.7	35.4
13 #14400	オランダ	女	83	18~29	23.5 *		66.8	23.5	46.1	20.7	6.1	1.75	2557	10.7	38.3
14 #14400	オランダ	女	51	30~39	34.5 *		74.5	27.3	46.6	27.9	6.2	1.68	2486	10.4	33.4
15 #14400	オランダ	女	32	40~49	44.5 *		81.4	29.2	50.9	30.5	6.4	1.71	2677	11.2	32.9
16 #14400	オランダ	女	24	60~69	64.5 *		67.1	25.7	42.4	24.7	5.6	1.67	2199	9.2	32.8
17 #16230	アメリカ	男	24		23.1		71.7	22.6				1.94	3358	14.1	46.8
18 #16230	アメリカ	男	24		41.2		79.5	25.1				1.81	3169	13.3	39.9
19 #16230	アメリカ	男	44		47.0		83.2	26.4				1.64	3033	12.7	36.5
20 #16230	アメリカ	男	259		53.9		88.0	28.1				1.77	2902	12.1	33.0
21 #16230	アメリカ	男	114		50.0		84.8	27.3				1.68	2964	12.4	34.9
22 #16230	アメリカ	男	94		49.0		72.6	23.1				1.64	2596	10.9	35.8
23 #16230	日本	男	67		39.4		67.3	23.3				1.70	2557	10.7	38.0
24 #16230	スウェーデン	女	22		29.0		61.0	22.3				1.87	2486	10.4	40.7
25 #16230	フィンランド	女	20		40.0		79.8	29.2				1.66	2452	10.3	30.7
26 #16230	ニュージーランド	女	23		21.8		63.7	23.4				1.58	2462	10.3	38.6
27 #16230	ニュージーランド	女	25		21.5		74.5	26.6				1.88	2961	12.4	39.7
28 #16230	アメリカ	女	34		59.4		64.0	24.8				1.72	2141	9.0	33.5
29 #16230	アメリカ	女	26		60.3		63.8	23.6				1.84	2268	9.5	35.6
30 #16230	アメリカ	女	32		22.1		80.7	29.5				1.65	2596	10.9	32.2
31 #16230	アメリカ	女	20		48.0		68.1	24.2				1.89	2502	10.5	36.7
32 #16230	アメリカ	女	70		31.0		57.5	21.2				1.87	2414	10.1	42.0
33 #16230	アメリカ	女	33		31.0		80.8	29.6				1.86	2753	11.5	34.1
34 #16230	アメリカ	女	34		30.3		59.3	22.1				1.84	2433	10.2	41.0
35 #16230	アメリカ	女	136		49.7		76.0	29.9				1.70	2306	9.7	30.3
36 #16230	アメリカ	女	47		48.0		74.2	27.4				1.69	2462	10.3	33.2
37 #16230	アメリカ	女	71		33.9		63.9	23.4				1.56	2005	8.4	31.4
38 #16230	アメリカ	女	222		52.7		73.2	27.6				1.79	2299	9.6	31.4
39 #16230	アメリカ	女	33		28.0		73.0	27.0				1.70	2409	10.1	33.0
40 #16230	アメリカ	女	127		48.0		59.9	22.4				1.57	2070	8.7	34.6
41 #16230	アメリカ	女	79		51.0		71.5	27.0				1.59	2218	9.3	31.0
42 #16230	日本	女	73		38.5		53.9	21.6				1.69	1984	8.3	36.8
43 #16230	アメリカ	女	24		22.2		72.4	27.7				1.77	2409	10.1	33.3
44 #16230	アメリカ	男	20		67.8		78.3	25.1				1.74	2581	10.8	33.0
45 #16230	アメリカ	男	29		69.0		90.0	29.0				1.84	2971	12.4	33.0

* 中央値

表 3. 二重標識水法を用いて総エネルギー消費量を測定した主な研究の概要(高齢者)

文献 番号	国	性	対象 者数	年齢(歳)		身長 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	除脂肪 体重 (kg)	脂肪 体重 (kg)	基礎 代謝量 (MJ/日)	身体活 動レベル	総エネルギー消費量		
				最低	平均								(kcal/日)	(MJ/日)	(kcal/体重kg/日)
1 #5548	アメリカ	男	20	60~81	70.5 *	176.4	78.3	25.1				1.74	2581	10.8	33.0
2 #14400	オランダ	男	39	70~79	74.5 *		77.7	25.9	53.3	24.4	6.9	1.57	2557	10.7	32.9
3 #14400	オランダ	男	39	80~89	84.5 *		74.4	26.2	49.9	24.5	6.5	1.37	2151	9.0	28.9
4 #16230	イギリス	男	23		82.0		72.4	24.8				1.50	2199	9.2	30.4
5 #16230	アメリカ	男	72		75.1		83.5	27.6				1.74	2522	10.6	30.2
6 #16230	アメリカ	男	72		74.8		81.6	27.1				1.71	2323	9.7	28.5
7 #16230	アメリカ	男	73		75.0		81.6	27.1				1.71	2333	9.8	28.6
8 #16230	アメリカ	男	75		75.0		83.2	27.6				1.73	2505	10.5	30.1
9 #16230	アメリカ	女	77		74.8		67.2	26.2				1.65	1886	7.9	28.1
10 #16230	アメリカ	女	67		74.6		73.5	28.6				1.69	1905	8.0	25.9
11 #16230	アメリカ	女	71		75.0		73.9	28.8				1.72	1941	8.1	26.3
12 #16230	アメリカ	女	80		74.9		67.8	26.3				1.65	1893	7.9	27.9
13 #12450	アメリカ	男	20		68.0		78.3	25.1				1.74	2584		33.0
14 #12450	アメリカ	女	10		74.0		58.5	24.1				1.59	1816		31.0
15 #12450	アメリカ	男	15		70.0		69.2	24.1				1.75	2498		36.1

* 中央値

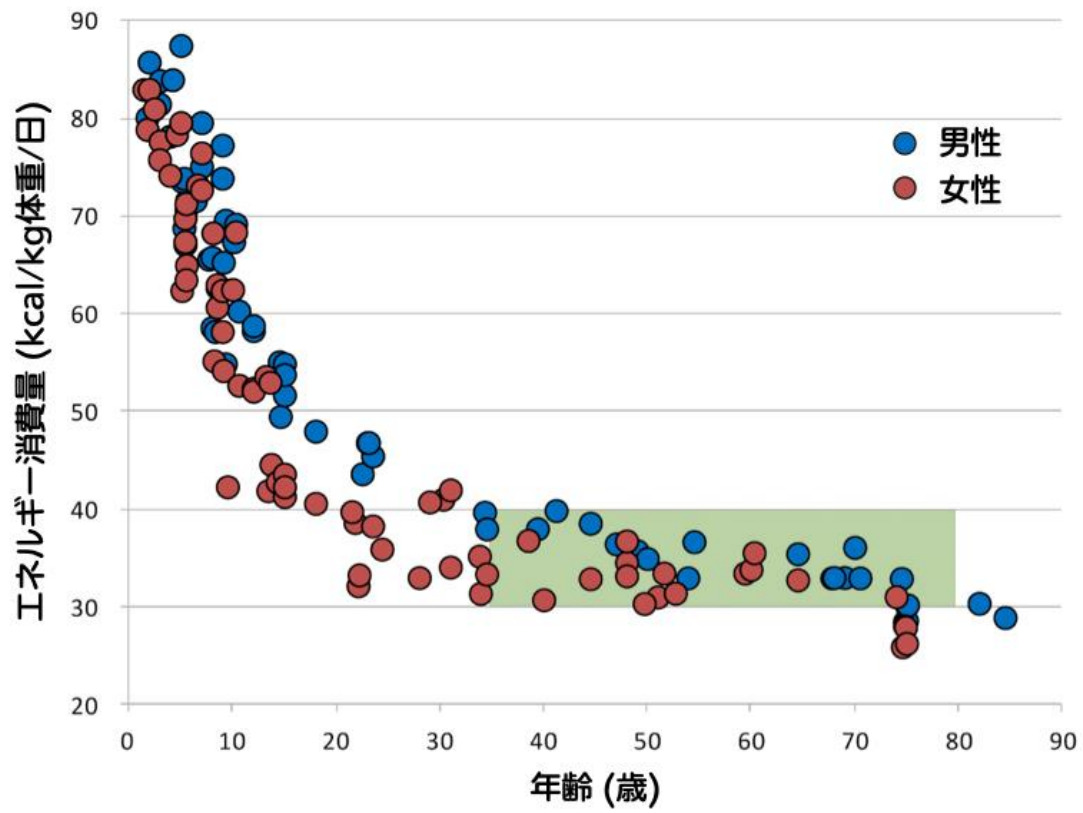


図1. 年齢別に見たエネルギー消費量(kcal/kg 体重/日) (集団代表値)

日本人における基礎代謝量に関する系統的レビュー

研究協力者 勝川史憲¹

研究分担者 朝倉敬子²

研究代表者 佐々木敏³

¹慶應義塾大学スポーツ医学研究センター

²東邦大学医学部社会医学講座予防医療分野

³東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

日本人の食事摂取基準において、推定エネルギー必要量の算定に用いられる基礎代謝基準値について、データベースの概要を明らかにした。1980年以降の日本人における基礎代謝量のデータ収集結果を示した。体重当たりの基礎代謝量は、小児で大きく低下し、成人期以降はほぼ一定で年齢とともにわずかに低下傾向であった。小児および高齢者(とくに後期高齢者)において、厳格な測定条件下での基礎代謝量データの拡充が必要である。

A. 背景と目的

日本人の食事摂取基準において、推定エネルギー必要量の算定に用いられる基礎代謝基準値について、データベースの概要を明らかにする。

B. 方法

PubMedで、以下の検索式で1980年以降の論文を抽出した。("basal metabolism"[MeSH Terms]) AND ((humans[Filter]) AND (1980/1/1:3000/12/12[mdat]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter]))

日本語論文は、医中誌webでも以下の検索式で論文を抽出を行った。

((基礎代謝/TH or 基礎代謝/AL) OR (基礎代謝/TH or 安静時代謝/AL)) AND (PT=会議録除く)

検索の施行は2018年10月である。

著者名に着目し、同時にタイトルを(抄録がある場合は抄録も)確認し、筆頭著者が日本人でも、海外の機関での研究内容である場合、日本人の研究グループでも海外で測定を

行った研究、逆に筆頭著者が日本人でなくても、日本の研究機関で日本人を対象にした研究の場合もあり、抄録(一部は論文)を確認し、日本人を対象に基礎代謝量を測定した成績を抽出した(表1)。

基礎代謝量の測定方法は、十分な記載がない場合も多かったが、表1で示した項目について各論文の記載を確認し、早朝空腹時に臥位で酸素摂取量、二酸化炭素排出量両者を測定していることを最低条件とした。

C. 結果

表1に示す50研究¹⁻⁵⁰)を抽出した。有疾患者、運動選手、集団のBMIの平均値が18.5未満または25以上、妊婦、授乳婦を対象とした研究、例数5人未満、男女を合わせたデータ、16.7 kcal/kg/日以下の値を報告した研究は除外した(表2)。年齢別、体重当たりの基礎代謝量を図1に示した。

D. 考察

体重当たりの基礎代謝量は、小児で大きく低

下し、成人期以降(女性 18 歳以降、男性はもう少し後の年齢以降)はほぼ一定で年齢とともにわずかに低下傾向となる。

体重当たりの基礎代謝量が大きく変化する小児において日本人データが不足している。また高齢者(とくに後期高齢者)で基礎代謝量は低下傾向のようにもみえるが、一部のデータは測定条件が明確でないため除外している。厳格な測定条件下での基礎代謝量のデータ拡充が必要である。

D. 結論

日本人の食事摂取基準における、日本人の基礎代謝量の現状のデータベースの概要を明らかにした。体重当たりの基礎代謝量は、小児で大きく低下し、成人期以降はほぼ一定で年齢とともにわずかに低下傾向であった。小児および高齢者(とくに後期高齢者)でデータが不足しており、厳格な測定条件下での基礎代謝量データの拡充が必要である。

文献

- 1) Miyake R, Tanaka S, Ohkawara K, et al. Validity of predictive equations for basal metabolic rate in Japanese adults. *J Nutr Sci Vitaminol* 2011; 57: 224-32.
- 2) Ganpule AA, Tanaka S, Ishikawa-Takata K, et al. Interindividual variability in sleeping metabolic rate in Japanese subjects. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 1256-61.
- 3) Kaneko K, Ito C, Koizumi K, et al. Resting energy expenditure (REE) in six- to seventeen year-old Japanese children and adolescents. *J Nutr Sci Vitaminol* 2013; 59: 299-309.
- 4) 山村千晶, 柏崎 浩. 早朝空腹時安静代謝量の変動要因: 公表された個人別測定値の再検討より. *栄養学雑誌* 2002; 60: 75-83.
- 5) Ishikawa-Takata K, Naito Y, Tanaka S, et al. Use of doubly labeled water to validate a physical activity questionnaire developed for the Japanese population. *J Epidemiol* 2011; 21: 114-21.
- 6) Okura T, Koda M, Ando F, et al. Relationships of resting energy expenditure with body fat distribution and abdominal fatness in Japanese population. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2003; 22: 47-52.
- 7) Usui C, Takahashi E, Gando Y, et al. Resting energy expenditure can be assessed by dual-energy X-ray absorptiometry in women regardless of age and fitness. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 529-35.
- 8) Usui C, Takahashi E, Gando Y, et al. Relationship between blood adipocytokines and resting energy expenditure in young and elderly women. *J Nutr Sci Vitaminol* 2007; 53: 529-35.
- 9) Matsuo T, Saitoh S, Suzuki M. Effects of the menstrual cycle on excess postexercise oxygen consumption in healthy young women. *Metabolism* 1999; 48: 275-7.
- 10) Matsuo T, Saitoh S, Suzuki M. Resting metabolic rate and diet-Induced thermogenesis during each phase of the menstrual cycle in healthy young Wwomen. *J Clin Biochem Nutr* 1998; 25: 97-107.
- 11) 田原靖昭. 基礎代謝および寒冷暴露時における身体組成別産熱量の季節変動. *日本栄養・食糧学会誌* 1983; 36: 255-63.
- 12) 柳井玲子, 増田利隆, 喜多河佐知子, 他. 若年男女における食事量の過小・過大評価と身体的, 心理的要因および生活習慣との関係. *川崎医療福祉学会誌* 2006; 16: 109-19.
- 13) 藤林真美, 山田陽介, 安藤創一, 他. 女子長距離選手における気分状態と自律神経活動との関連. *スポーツ精神医学* 2012; 9: 54-8.
- 14) 島田美恵子, 西牟田守, 児玉直子, 他. 血

- 漿トリヨードサイロニン(T3)は低値者が存在し、しかも早朝空腹仰臥位安静時代謝(PARM)と正相関する:T3 は基礎代謝基準値策定のための PARM 測定時の必須測定項目である. 体力科学 2006; 55: 295-305.
- 15) 田口素子, 樋口 満, 岡 純, 他. 女性持久性競技者の基礎代謝量. 栄養学雑誌 2001; 59: 127-34.
- 16) 荒川恭子. 若年女子エネルギー代謝の変動要因の検討. 埼玉県立大学短期大学部紀要 2002; 4: 89-93.
- 17) 平川文江, 松本義信, 小野章史, 他. 若年女性のレジスタンストレーニングが体組成と安静時代謝量に及ぼす影響. 川崎医療福祉学会誌 1998; 8: 353-9.
- 18) Nagai N, Sakane N, Tsuzaki K, et al. UCP1 genetic polymorphism (-3826 A/G) diminishes resting energy expenditure and thermoregulatory sympathetic nervous system activity in young females. *Int J Obes* 2011; 35: 1050-5.
- 19) 田口素子, 辰田和佳子, 樋口 満. 競技特性の異なる女子スポーツ選手の安静時代謝量. 栄養学雑誌 2010; 68: 289-97.
- 20) 山田哲雄, 倉沢新一, 松崎政三, 他. 増食と付加運動を併用した体重増量による血中の糖と脂質成分の変動. 日本臨床栄養学会雑誌 2010; 31: 84-9
- 21) Taguchi M, Tatsuta W, Nagasaka S, et al. The relation between menstrual disturbance and basal metabolic rate in Japanese female athletes. *J Exerc Sci* 2007; 17: 12-9.
- 22) Midorikawa T1, Kondo M, Beekley MD, et al. High REE in Sumo wrestlers attributed to large organ-tissue mass. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 688-93.
- 23) 武田秀勝, 渡邊 綾, 角田和彦, 他. 若年女性の運動習慣が基礎代謝量, および体組成に及ぼす影響. 北星学園大学社会福祉学部北星論集 2013; 50: 173-80.
- 24) Oba M, Lee JS, Kawakubo K, et al. Effects of 20 days of bed rest and concomitant resistance training on basal energy expenditure and body composition. *Jpn J Health & Human Ecology* 2010; 76: 120-9.
- 25) 高橋恵理, 樋口 満, 細川 優, 他. 若年成人女性の基礎代謝量と身体組成. 栄養学雑誌 2007; 5: 241-7.
- 26) Sun G. Re-examination of Basal Metabolism and Its Seasonal Variation on Residents in the Northeast Heavy Snowy District of Japan. *弘前医学* 1993; 45: 146-53.
- 27) Hasegawa A, Usui C, Kawano H, et al. Characteristics of body composition and resting energy expenditure in lean young women. *J Nutr Sci Vitaminol* 2011; 57: 74-9.
- 28) 高橋恵理, 薄井澄誉子, 田畑 泉, 他. 若年女性の基礎代謝量は除脂肪量から簡便に高い精度で推定できる スポーツ選手と運動習慣のない女性を対象とした研究. *トレーニング科学* 2008; 20: 25-31.
- 29) 海老根直之, 島田美恵子, 田中宏暁, 他. 二重標識水法を用いた簡易エネルギー消費量推定法の評価 生活時間調査法, 心拍数法, 加速度計法について. 体力科学 2002; 51: 151-63.
- 30) Satomura S, Yokota I, Tatara K, et al. Paradoxical weight loss with extra energy expenditure at brown adipose tissue in adolescent patients with Duchenne muscular dystrophy. *Metabolism* 2001; 50: 1181-5.
- 31) Kashiwazaki H, Dejima Y, Suzuki T. Influence of upper and lower thermoneutral room temperatures (20°C and 25°C) in fasting and post-prandial resting metabolism under different outdoor temperatures. *Eur J Clin Nutr* 1990; 44: 405-13.
- 32) Ogata H, Kobayashi F, Hibi M, et al. A

- novel approach to calculating the thermic effect of food in a metabolic chamber. *Physiol Rep* 2016; 4: e12717.
- 33) Maeda T, Fukushima T, Ishibashi K, et al. Involvement of basal metabolic rate in determination of type of cold tolerance. *J Physiol Anthropol* 2007; 26: 415-8.
- 34) 増田利隆, 松枝秀二, 喜多河佐知子, 他. 車椅子バスケットボール選手の DEXA 法による体組成と基礎代謝量. *川崎医療福祉学会誌* 2007; 17: 121-7.
- 35) 田中茂穂, 田中千晶, 二見 順, 他. ヒューマンカロリーメーターを用いて測定した座位中心の生活における 1 日当りのエネルギー消費量. *日本栄養・食糧学会誌* 2003; 56: 291-6.
- 36) Yamamura C, Tanaka S, Futami J, et al. Activity diary method for predicting energy expenditure as evaluated by a whole-body indirect human calorimeter. *J Nutr Sci Vitaminol* 2003; 49: 262-9.
- 37) Kashiwazaki H. Heart rate monitoring as a field method for estimating energy expenditure as evaluated by the doubly labeled water method. *J Nutr Sci Vitaminol* 1999; 45: 79-94.
- 38) 廣瀬昌博. 現在の日本人中高年者における基礎代謝に関する研究. *愛媛医学* 1989; 8: 192-210.
- 39) 彭 雪英, 齊藤慎一, 引原有輝, 他. 長期の運動習慣を有する中年女性におけるエネルギー消費量, 体組成および最大酸素摂取量. *体力科学* 2005; 54: 237-48.
- 40) Rafamantanantsoa HH, Ebine N, Yoshioka M, et al. The role of exercise physical activity in varying the total energy expenditure in healthy Japanese men 30 to 69 years of age. *J Nutr Sci Vitaminol* 2003; 49: 120-4.
- 41) 松枝秀二, 小野章史, 武政睦子, 他. 血液透析患者の消費エネルギーと食事管理. *日本透析療法学会雑誌* 1991; 24: 527-32.
- 42) 松枝秀二, 松本義信, 平川文江, 他. 健康スポーツ教室に参加した中高年者の基礎代謝量. *栄養学雑誌* 2000; 58: e131-5.
- 43) Okamoto H, Sasaki M, Johtatsu T, et al. Resting energy expenditure and nutritional status in patients undergoing transthoracic esophagectomy for esophageal cancer. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 49: 169-73.
- 44) 薄井澄誉子, 岡 純, 山川 純, 他. 閉経後中高年女性の基礎代謝量に及ぼす身体組成の影響. *体力科学* 2003; 52: 189-98.
- 45) 薄井澄誉子, 金子香織, 岡 純, 他. 中高年男女スポーツ愛好者の身体組成と基礎代謝量. *栄養学雑誌* 2005; 63: 21-5.
- 46) Ozeki O, Ebisawa L, Ichikawa M, et al. Physical activities and energy expenditures of institutionalized Japanese elderly women. *J Nutr Sci Vitaminol* 2000; 46: 188-92.
- 47) 横関利子. 寝たきり老人の基礎代謝量とエネルギー所要量. *日本栄養・食糧学会誌* 1993; 46: 459-66.
- 48) 横関利子. 高齢者の基礎代謝量と身体活動量. *日本栄養・食糧学会誌* 1993; 46: 451-8.
- 49) Yamada Y, Hashii-Arishima Y, Yokoyama K, et al. Validity of a triaxial accelerometer and simplified physical activity record in older adults aged 64-96 years: a doubly labeled water study. *Eur J Appl Physiol* 2018; 118: 2133-46.
- 50) Nishida Y, Nakae S, Yamada Y, et al. Validity of one-day physical activity recall for estimating total energy expenditure in elderly residents at long-term care facilities: CLinical EVAluation of Energy Requirements Study (CLEVER Study). *J Nutr Sci Vitaminol* 2019; 65: 148-56.

表 2. 採用しなかった研究(つづき)

著者	安静時間(分)	測定時刻	測定時間(分)	測定回数	室温	姿勢	月経周期	測定装置		測定項目	基礎代謝量		体脂肪率	備考
								ガス分析	換気量測定		(kcal/d)	(kJ/d)		
高橋	30		20		22	臥位		ミナト		VO2VCO2	1412.3		22.8	
松枝	30		7	2	25-26			Douglas/バッグ	Morgan	品川	VO2VCO2	1370	22.5	
Kouda		0600-0700						アルコ			VO2VCO2	1224.7	17.6	値がヘン? 2群の平均
吉村	30	700	15		22	臥位		SensorMedics			VO2VCO2	945.4	16.7	値がヘン
	30	700	15		22	臥位		SensorMedics			VCO2VO2	945.4	16.7	値がヘン
高木	30	900	10		26	臥位		独自の装置			VO2VCO2		34.8	値がヘン
	30	900	10		26	臥位		独自の装置			VO2VCO2		31.1	値がヘン
Yoshida			10		22-24	臥位		Sanborn式			VO2	4780.8		
Terauchi								Vine VMB-005 H			VO2	1245		RMR測定方法要確認
Terauchi								Vine VMB-005 H			VO2	1485		RMR測定方法要確認
Shinagawa	15	8001000	3	3		半臥位		Metavine-N			VO2	1228		授乳婦?
Shiwaku	15		3					Vine VMB-002 N			VO2	1293		BMI21~33
Satoh	15					臥位		Metavine			VO2	1335		
Yoshida			10		22-24	臥位		Sanborn式			VO2	5140.8		肥満
石岡	15	6000900	3	3		臥位		Metavine-N			VO2	1288	20.3	BMI>25
	15	6000900	3	3		臥位		Metavine-N			VO2	1155	20.5	
Tanaka		0800	10	2	24-26	臥位		Douglas/バッグ	アルコ	品川	VO2VCO2	1659		肥満
		0800	10	2	24-26	臥位		Douglas/バッグ	アルコ	品川	VO2VCO2	1477		肥満
Doi	30	830				臥位		Douglas/バッグ	Westron		VO2VCO2		68.6	BMI>25
Shinkai			10			半臥位		Douglas/バッグ	Respina	竹中	VO2VCO2	5453.6	84.6	肥満
野本	15	8000930			23-25	臥位		ミナト			VO2VCO2	2002		BMI>25
	15	8000930			23-25	臥位		ミナト			VO2VCO2	1633		BMI>25
Hasegawa	30	7000900	10	2	20-25			Douglas/バッグ	ミナト	品川	VO2VCO2	1044	22.8	
渡部	30	6450714	10		25	臥位	卵胞期	代謝チェンバー			VO2VCO2	1166	25.6	
尾形								日本光電			VO2VCO2	940.8		測定法の詳細不明。値がヘン
Nagai	30	730	12		24-25	座位		ミナト			VO2VCO2	7316.6		2群の平均
Komatsu	30	630	5			座位	卵胞期	Douglas/バッグ	フクダ電子		VO2VCO2	5004.8		3日間の測定の平均
芳野	30		10			座位		アルコ			VO2VCO2	1413		
Asahara	15	830			23-27	座位		ミナト			VO2VCO2	1641.6		BMI>25
高橋	30		1520			座位		フクダ			VO2VCO2	1219		
Oshima	30-40		10	2	20-25	座位		Douglas/バッグ	ミナト	品川	VO2VCO2		23.2	JNSV2011の中・重量級を合わせたデータ?
	30-40		10	2	20-25	臥位		Douglas/バッグ	ミナト	品川	VO2VCO2		24.5	
Oshima	30-40		10	2	20-25	臥位		Douglas/バッグ	ミナト	品川	VO2VCO2		24.2	
	30-40		10	2	20-25	臥位		Douglas/バッグ	ミナト	品川	VO2VCO2		22.8	
Taguchi	30		10		23-25	臥位	卵胞期	Douglas/バッグ	ミナト		VO2VCO2	1263	22.7	
	30		10		23-25	臥位	卵胞期	Douglas/バッグ	ミナト		VO2VCO2	1236	22.4	
Taguchi	0	0630	10	2	23-25	臥位	卵胞期	Douglas/バッグ	ミナト	品川	VO2VCO2	1111	23	
	0	0630	10	2	23-25	臥位	卵胞期	Douglas/バッグ	ミナト	品川	VO2VCO2	1242	21.8	
	0	0630	10	2	23-25	臥位	卵胞期	Douglas/バッグ	ミナト	品川	VO2VCO2	1478	21.3	
田口	30		10	2	23-25	臥位	卵胞期	Douglas/バッグ	ミナト	品川	VO2VCO2	1242		
田口	30		10		23-25	臥位	卵胞期	Douglas/バッグ	ミナト	品川	VO2VCO2	1214	22.2	前日の運動は制限していない
	30		10		23-25	臥位	卵胞期	Douglas/バッグ	ミナト	品川	VO2VCO2	1238	22.2	前日の運動は制限していない
	30		10		23-25	臥位	卵胞期	Douglas/バッグ	ミナト	品川	VO2VCO2	1322	21.9	前日の運動は制限していない
田口	30		10		24-25	臥位	卵胞期	Douglas/バッグ	ミナト	品川	VO2VCO2	1246	2.6	影
	30		10		24-25	臥位	卵胞期	Douglas/バッグ	ミナト	品川	VO2VCO2	1351	23.9	
Koshimizu			10	1	20-25	臥位		Douglas/バッグ	アルコ		VO2VCO2		25.7	アスリートだが前日の運動を制限していない?
			10	1	20-25	臥位		Douglas/バッグ	アルコ		VO2VCO2		24	アスリートだが前日の運動を制限していない?
			10	1	20-25	臥位		Douglas/バッグ	アルコ		VO2VCO2		25.5	アスリートだが前日の運動を制限していない?
Sagayama		0600	30		25	臥位		代謝チェンバー			VO2VCO2	1998		
Midonikawa	30	0730-1000	10	2	20-25	臥位		Douglas/バッグ	ミナト	品川	VO2VCO2	2286		
Ebine	15				24-26	座位		ミナト			VO2VCO2	5200		
木木			10	2	23-25	臥位		Douglas/バッグ	02次郎		VO2VCO2	1286	26.5	
武田	30	9001100	10		21-25	臥位		ミナト			VO2VCO2	1084	20	
藤林			7			臥位		Douglas/バッグ			VO2VCO2	1345.3		
鹿田	30		10	2	23-25	臥位		Douglas/バッグ	アルコ	アルコ	VO2VCO2	1896	25.7	体組成3分種の平均
吉田	30		10	2	20-25	臥位		Douglas/バッグ	ミナト、アルコ	品川	VO2VCO2	1218	22.1	4種目の平均
高橋	30	900	10	2	21-25	臥位	卵胞期	Douglas/バッグ	アルコ	品川	VO2VCO2	1311		
山本	30		10	2	23-25	臥位		Douglas/バッグ	アルコ	品川	VO2VCO2	1712	22.2	
高橋	30		20		22	臥位		ミナト			VO2VCO2	1802.2	24.2	持久系、レジスタンス系、中間群の平均
久木留		630	30		25	臥位		代謝チェンバー			VO2VCO2	1732.5		
武政	30							Douglas/バッグ	Morgan	品川	VO2VCO2	1153	24.1	前日の運動制限なし。測定姿勢?
	30							Douglas/バッグ	Morgan	品川	VO2VCO2	1616.4	24.4	前日の運動制限なし。測定姿勢? 値のおかしい1名を除外
Ishikawa-Tak												640116291		BMR測定ではない
												624157304		BMR測定ではない
												646706868		BMR測定ではない
												598245614		BMR測定ではない
												324683543		BMR測定ではない
												484639009		BMR測定ではない
											646706868		BMR測定ではない	
											598245614		BMR測定ではない	

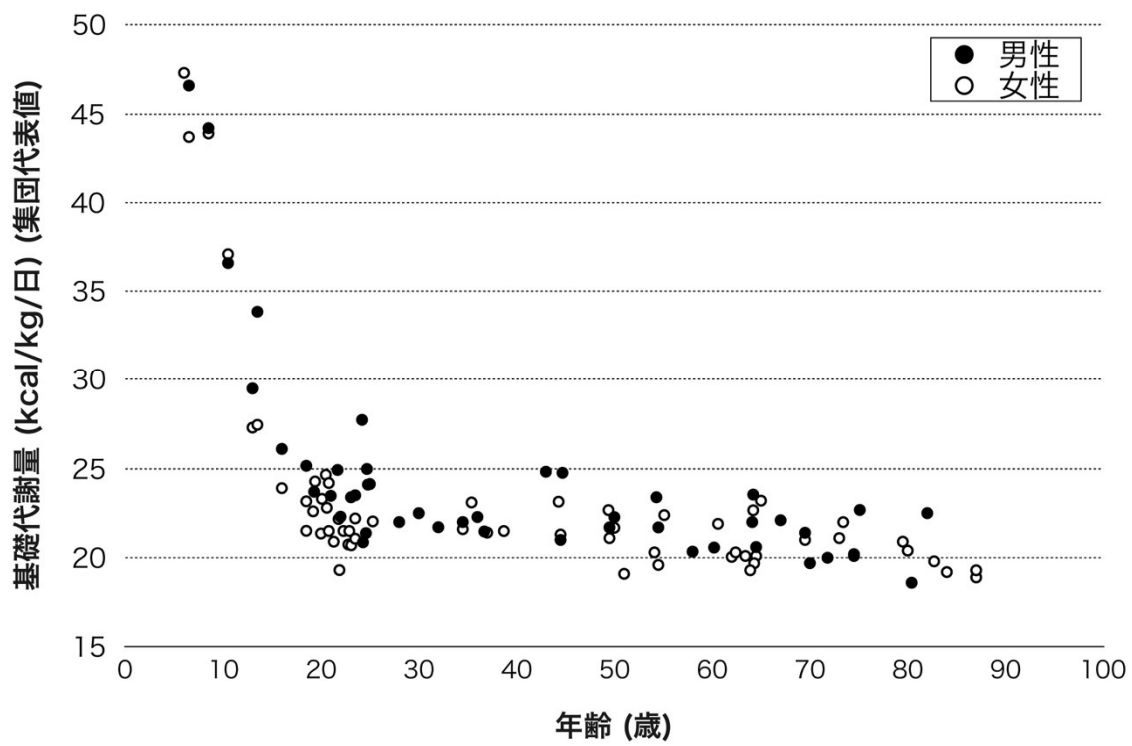


図1. 日本人における基礎代謝量の報告例(集団代表値)

高齢者の身体活動レベルに関する系統的レビュー

研究協力者 勝川史憲¹

研究分担者 朝倉敬子²

研究代表者 佐々木敏³

¹慶應義塾大学スポーツ医学研究センター

²東邦大学医学部社会医学講座予防医療分野

³東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

高齢者の身体活動レベルの評価を目的に、身体活動レベル(PAL)を計測した最新のデータを収集した。65～75歳未満の前期高齢者では、身体活動レベルの低い、ふつう、高いにそれぞれ相当するPAL値として、1.50、1.70、1.90とした。75歳以上は、現状では、比較的健康的な地域在住高齢者と、在宅者(外出できない者、高齢者施設に入所中で比較的自立度の高い者、身体活動レベルで複数の群に分けた際の最も活動レベルの低い群)の2群に分けた。地域在住で測定に参加する高齢者は全体の中でも活動性が高い者である可能性があり、今後も多様な集団でデータを得ることが必要である。また、日常生活の身体機能とPALの関連も指摘されており、こうした検討も実用面からは重要である。

A. 背景と目的

高齢者は身体活動レベル(PAL)に個人差が大きいことが予想されるが、高齢者、とくに後期高齢者のデータは依然として不足している状況にある。高齢者の身体活動レベルの評価を目的に、最新のデータを収集した。

B. 方法

PubMedで、高齢者で二重標識水法を用いて総エネルギー消費量を測定した研究を抽出した。検索式は、
("doubly labeled water"[All Fields] OR "doubly labelled water"[All Fields]) AND ((2018/4/1:2024/4/30[pdat]) AND (aged[Filter]))
である。得られた候補論文から、該当する研究を抽出するとともに、レビュー論文も参考にデータの拡充を図った。

C. 結果

上記検索で抽出された65論文から、あらたに3論文¹⁻³)を採択した。Tanakaら²)のデータはIshikawa-Takataと重複すると考えられる。さらに、Porterら⁴)は、高齢者を対象に二重標識水法で総エネルギー消費量を測定した過去の31集団のデータを一覧表にまとめている(論文中の supplementary table 3)。この表は食事摂取基準で引用した研究と一部データが異なり、また、もとの論文中には該当する数値が示されていないデータも記載されていた。そこで、Porterらの表⁴)から、患者集団や開発途上国のデータを除き、この表に含まれない食事摂取基準で引用された研究⁵⁻¹⁸)、新たに採択された研究¹⁻³)を合わせ、計32研究を表1にまとめた。さらに、年齢が平均値、中央値で示されているデータを図1にプロットした。

D. 考察

高齢者、特に後期高齢者における身体活動レベルに関する最新の成績は少なく、依然としてデータが不足している。近年は二重標識水法が普及し、手法自体が一般化したことで、基礎代謝を実測しPALを評価した成績が、新規性の観点から発表されにくいことも一因かもしれない。

Porterら⁴⁾は基礎代謝測定の評価する項目として、1) 測定前5時間以上の絶食、2) 測定前の安静(2時間前から中強度身体活動、14時間前から高強度身体活動をしてない)、3) 測定環境の気温(20~25℃)、4) 静かな部屋で測定前15~30分臥床し、3~5分の順応期間の後、5分以上の定常状態の呼気ガスデータを収集、の4つを挙げている。採択された研究はこれらの条件をおおむね満たしているが、記載がない項目もある。

65~75歳未満の前期高齢者のデータで、PALの平均値、標準偏差が示されている23集団で平均値、標準偏差を合成するとPALは 1.70 ± 0.25 となった(表2)。また、PALの低~高い順に全体をおよそ1:2:1に3分割し、それぞれの平均身体活動レベルを求めると、1.61、1.72、1.93となった(表3)。これより、身体活動量で集団を3群に分けた検討¹³⁾も参考にし、身体活動レベルの低い、ふつう、高いにそれぞれ相当するPAL値を1.50、1.70、1.90とした。標準偏差が示されていない15集団を加えたPALの重み付け平均値は1.75であったので、今後、データの集積により、上記より0.05高い値をとる可能性もあり、とくに活動レベルの高い者では成人と同様の対応でも良いと考えられる。

75歳以上の後期高齢者では、図1をみると、比較的健康的な地域在住高齢者と、在宅で外出できない者や高齢者施設に入所中で比較的自立度の高い者でPALに大きな差があることがわかる。地域在住で測定にボランティア参加する前者の集団は、全体の中でも活動性が高い者である可能性があり、今後も多様

な集団でデータを得ることを考慮する必要がある。一方、85歳以降のPALは低値である(図1)。

前期高齢者と同様の方法で、PALの平均値、標準偏差が示されている12集団で平均値、標準偏差を合成するとPALは 1.62 ± 0.28 、標準偏差が示されていない11集団を加えたPALの重み付け平均値も1.62であった(表2)。

一方、後期高齢者集団を、在宅者8集団(一部、在宅で外出できない者を含む自立高齢者。高齢者施設に入所中。身体活動レベルで複数の群に分けた際の最も活動レベルの低い群)と、それ以外の15集団に分けると、各群のPALの重みづけ平均値はそれぞれ1.44、1.71となった(表3)。さらに、後者465名をPALの高低で2群に分け、PALが1.51~1.69の7集団244名と1.72~1.94の8集団221名でPALの重みづけ平均をみたところ、それぞれ1.65と1.77で両者を合わせたPAL値と大きな差はなかった。このため、現状では後期高齢者のPAL値を1.40、1.70とした。前者は、自宅にいてほとんど外出しない者を念頭に置いているが、高齢者施設で自立に近い状態で過ごしている者にも適用できる値である。なお、施設入所高齢者で、エネルギー吸収率の低下の可能性が指摘されており³⁵⁾、今後、エネルギー必要量の推定には吸収率低下も考慮する必要があるかもしれない。

なお、身体活動レベルが高く、エネルギー摂取量の多い高齢者は、種々の栄養素の摂取において有利な望ましい状況であることは言うまでもなく、今後、こうした身体活動レベルの高い高齢者(とくに後期高齢者)のデータ収集をさらに進め、身体活動レベルの規定因子も明らかにする必要がある。高齢者で二重標識水法による総エネルギー消費量と、身体活動量による強度別身体活動時間の測定を同時に行った研究³⁶⁻³⁸⁾では、座位時間、およびこれと相補的な関係にある低強度身体活動時間の

多寡の差により、総エネルギー消費量に 500～600 kcal/日の差が認められている。一方、Frisard ら³²⁾は、Continuous Scale Physical Functional Performance Test のスコアが、PAL と正相関し、とくに 90 歳代の対象者で相関が強くなることを指摘している(図 2)。高齢者では PAL の個人差が大きくなり、暦年齢よりも、こうした日常の生活活動や身体機能との関連について検討を今後重ねる必要がある。

なお、高齢者では、身長短縮により BMI の過大評価が生じる。全国健康保険協会の加入者約 733 万人(35～69 歳)の 2015～2020 年の 5 年間の身長の変化を用い、各年齢層における身長短縮量を評価した(表 4)。70～75 歳では、身長短縮量は男性 3.0 cm、女性 3.3 cm に及ぶことが示された³⁹⁾。高齢者の身体組成や活動量評価で、身長短縮を補正した BMI の使用も考慮すべきかと思われる。

参考文献

- 1) Ishikawa-Takata K et al.: Age-Related Decline in Physical Activity Level in the Healthy Older Japanese Population. *J Nutr Sci Vitaminol* 2021; 67: 330-338. doi: 10.3177/jnsv.67.330.
- 2) Tanaka S et al.: Prediction of the Physical Activity Level of Community-Dwelling Older Japanese Adults with a Triaxial Accelerometer Containing a Classification Algorithm for Ambulatory and Non-Ambulatory Activities. *Sensors* 2023; 23: 4960. doi: 10.3390/s23104960.
- 3) Nguo K et al.: Total Energy Expenditure in Healthy Ambulatory Older Adults Aged ≥80 Years: A Doubly Labelled Water Study. *Ann Nutr Metab* 2023; 79: 263-273. doi: 10.1159/000528872.
- 4) Porter J et al.: Total energy expenditure measured using doubly labeled water compared with estimated energy requirements in older adults (≥65 y): analysis of primary data. *Am J Clin Nutr* 2019; 110: 1353-1361. doi: 10.1093/ajcn/nqz200.
- 5) Valenti G et al.: Diurnal patterns of physical activity in relation to activity induced energy expenditure in 52 to 83 years-old adults. *PLoS One* 2016; 11: e0167824. doi: 10.1371/journal.pone.0167824.
- 6) Wang X et al.: Energy expenditure responses to exercise training in older women. *Physiol Rep* 2017; 5: e13360. doi: 10.14814/phy2.13360.
- 7) Brochu P et al.: Physiological daily inhalation rates for health risk assessment in overweight/obese children, adults, and elderly. *Risk Anal* 2014; 34: 567-82. doi: 10.1111/risa.12125.
- 8) Neuhouser ML et al.: Physical activity assessment: biomarkers and self-report of activity-related energy expenditure in the WHI. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 576-85. doi: 10.1093/aje/kws269.
- 9) Baarends EM et al.: Total free living energy expenditure in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 549-54. doi: 10.1164/ajrccm.155.2.9032193.
- 10) Bonnefoy M et al.: Simultaneous validation of ten physical activity questionnaires in older men: a doubly labeled water study. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 28-35.
- 11) Sawaya AL et al.: Dietary energy requirements of young and older women determined by using the doubly labeled water method. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 338-44. doi: 10.1093/ajcn/62.2.338. doi:

- 10.1046/j.1532-5415.2001.49006.x.
- 12) Valiani V et al.: Surveying predictors of late-life longitudinal change in daily activity energy expenditure. *PLoS One* 2017; 12: e0186289. doi: 10.1371/journal.pone.0186289.
 - 13) Manini TM et al.: Health, Aging and Body Composition Study. Activity energy expenditure and mobility limitation in older adults: differential associations by sex. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 1507-16. doi: 10.1093/aje/kwp069.
 - 14) Cooper JA et al.: Longitudinal change in energy expenditure and effects on energy requirements of the elderly. *Nutr J* 2013; 12: 73. doi: 10.1186/1475-2891-12-73.
 - 15) Fuller NJ et al.: Components of total energy expenditure in freeliving elderly men (over 75 years of age): measurement, predictability and relationship to quality-of-life indices. *Br J Nutr* 1996; 75: 161-73. doi: 10.1079/bjn19960122.
 - 16) Kim S et al. An elevation of resting metabolic rate with declining health in nonagenarians may be associated with decreased muscle mass and function in women and men, respectively. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69: 650-6. doi: 10.1093/gerona/glt150.
 - 17) Yamada Y et al. Validity of a triaxial accelerometer and simplified physical activity record in older adults aged 64-96 years: a doubly labeled water study. *Eur J Appl Physiol* 2018; 118: 2133-46.
 - 18) Nishida Y et al.: Validity of One-Day Physical Activity Recall for Estimating Total Energy Expenditure in Elderly Residents at Long-Term Care Facilities: CLinical Evaluation of Energy Requirements Study (CLEVER Study). *J Nutr Sci Vitaminol* 2019; 65: 148-156. doi: 10.3177/jnsv.65.148.
 - 19) Rothney MP et al.: Validation of the ActiGraph two-regression model for predicting energy expenditure. *Med Sci Sports Exerc* 2010 ; 42: 1785-92. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181d5a984.
 - 20) Choquette S et al.: Predicting energy expenditure in elders with the metabolic cost of activities. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41: 1915-20. doi: 10.1249/MSS.
 - 21) Pfrimer K et al.: Under-reporting of food intake and body fatness in independent older people: a doubly labelled water study. *Age Ageing* 2015; 44: 103-8. doi: 10.1093/ageing/afu142.
 - 22) Goran MI et al.: Endurance training does not enhance total energy expenditure in healthy elderly persons. *Am J Physiol* 1992; 263(5 Pt 1): E950-7. doi: 10.1152/ajpendo.
 - 23) Goran MI et al.: Total energy expenditure and energy requirements in healthy elderly persons. *Metabolism* 1992; 41: 744-53. doi: 10.1016/0026-0495(92)90315-2.
 - 24) Moshfegh AJ et al.: The US Department of Agriculture Automated Multiple-Pass Method reduces bias in the collection of energy intakes. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 324-32. doi: 10.1093/ajcn/88.2.324.
 - 25) Calabro MA et al.: Objective and subjective measurement of energy expenditure in older adults: a doubly labeled water study. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69: 850-5. doi: 10.1038/ejcn.2014.241.
 - 26) Pannemans DL et al.: Energy expenditure, physical activity and basal

- metabolic rate of elderly subjects. *Br J Nutr* 1995; 73: 571–81. doi: 10.1079/bjn19950059. PMID: 7794872.
- 27) Reilly JJ et al.: Energy balance in healthy elderly women. *Br J Nutr* 1993; 69: 21–7. doi: 10.1079/bjn19930005.
- 28) Rothenberg E et al.: Energy intake and expenditure: validation of a diet history by heart rate monitoring, activity diary and doubly labeled water. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 832–8. doi: 10.1038/sj.ejcn.
- 29) Yamada Y et al.: Light-intensity activities are important for estimating physical activity energy expenditure using uniaxial and triaxial accelerometers. *Eur J Appl Physiol* 2009; 105: 141–52. doi: 10.1007/s00421-008-0883-7. Erratum in: *Eur J Appl Physiol* 2016; 116: 1279–1280. doi: 10.1007/s00421-016-3376-0.
- 30) Colbert LH et al.: Comparative validity of physical activity measures in older adults. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43: 867–76. doi: 10.1249/MSS.
- 31) Blanc S et al.: Energy requirements in the eighth decade of life. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 303–10. doi: 10.1093/ajcn/79.2.303.
- 32) Frisard MI et al.: Louisiana Healthy Aging Study. Physical activity level and physical functionality in nonagenarians compared to individuals aged 60–74 years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007; 62: 783–8. doi: 10.1093/gerona/62.7.783.
- 33) Rothenberg EM et al.: Energy expenditure at age 73 and 78—a five year follow-up. *Acta Diabetol* 2003; 40 Suppl 1: S134–8. doi: 10.1007/s00592-003-0046-6.
- 34) Rothenberg EM. Resting, activity and total energy expenditure at age 91–96 compared to age 73. *J Nutr Health Aging* 2002; 6: 177–8. PMID: 11887242.
- 35) Nishida Y et al.: Energy gap between doubly labeled water-based energy expenditure and calculated energy intake from recipes and plate waste, and subsequent weight changes in elderly residents in Japanese long-term care facilities: CLEVER Study. *Nutrients*. 2020 Sep 2;12(9):2677. doi: 10.3390/nu12092677. PMID: 32887378; PMCID: PMC7551170.
- 36) Bastone Ade C et al.: Aerobic fitness and habitual physical activity in frail and nonfrail community-dwelling elderly. *J Phys Act Health* 2015; 12: 1304–11. doi: 10.1123/jpah.2014-0290.
- 37) Bastone AC et al.: Energy expenditure in older adults who are frail: a doubly labeled water study. *J Geriatr Phys Ther* 2019; 42: E135–E141. doi: 10.1519/JPT.000000000000138.
- 38) Katsukawa F. Energy Requirements for Older Patients with Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Current Findings and Future Tasks. *Nutrients* 2021; 13: 753. doi: 10.3390/nu13030753.
- 39) Uemura N et al.: BMI trajectory of 7,333,440 Japanese adults from exhaustive health 1 checkup data: 2 the contributions of age-related changes in height and weight. (投稿中)

表 1. 高齢者に二重標識水法, 基礎代謝実測値を用いて身体活動を報告した例
(32 研究 66 集団)

著者	対象者特性	年齢(歳)	性別(人数)	体重(kg)	BMI	総エネルギー消費量 (kcal/日)	基礎代謝量 (kcal/日)	PAL
Valenti (2016)	健康な地域在住者, 身体活動レベルで 3群に分けた	61±6	6M/22F	73±13	25.1±2.7	2921±533	1441±268	2.03±0.14
		65±5	7M/4F	77±11	25.9±1.9	2691±370	1479±210	1.82±0.04
		67±8	2M/7F	73±9	26.2±1.5	2216±263	1365±155	1.62±0.09
Wang (1977)	運動習慣のない 健康者	65.5±4.3	72F	67.7±9.6	25.6±3.5	2077±268	1228±161	1.69
Rothney (2010)	地域在住健康者	66.5±0.7	2M	63.1±3.6	20.9±1.0	2330±700	1427±184	1.62±0.28
Choquette (2009)	地域在住健康者	67.3±5.5	10M	79.9±12.4	26.8±2.5	2382±264	1341±271	1.78
		65.2±5.1	7F	55.5±8.1	23.8±3.0	2169±235	837±164?	2.59
Brochu (2014)	肥満者	65~96	61M	85.0±10.9	28.4±2.77	2605±470	1687±230	1.54
		65~96	50F	71.4±10.6	28.2±2.90	1902±361	1293±165	1.47
Neuhaus (2013)	健康者	60~80	450F			2023	1222	1.66
Pfrimer (2015)	自立生活者	68±4	21M		26±4	2627±586	1594±85	1.65
		67±3	20F		29±5	2220±563	1383±87	1.61
Goran (1992,1992)	地域在住健康者	70.0±5.0	6M	76.6±8.0	25.6±2.6	2622±403	1690±186	1.57±0.34
		67.5±2.4	4F	67.7±8.8	24.4±3.4	2078±281	1519±61	1.37±0.15
Moshfegh (2008)	地域在住健康者	66.8±1.4	27M	86.3±16.6	27.9±4.7	2772±440	1642±177	1.68±0.21
		67.1±1.6	21F	66.3±11.7	25.9±5.5	2024±344	1279±134	1.56±0.22
Calabro (2015)	健常高齢者	68.9±6.4	12M	81.9±21	26.7±5.3	2899.6±490.7	1609.9±239	1.80±0.19
		68.8±6.4	17F	71.2±14.4	26±4.7	2257.5±293.4	1331.5±243.3	1.73±0.31
Pannemans (1995)	地域在住健康者	71.2±4.9	16M	74.0±12.6	25.0±3.3	2426±413	1630±249	1.52±0.21
Baarends (1997)	自立生活者	72.8±6.1	10F	65.4±5.9	25.6±2.6	1967±241	1293±110	1.66±0.21
		72.8±6.1	8M		22.4±2.5	2107±88		1.4±0.1
Reilly (1993)	健康者	73±3	10F	60.6±7.2		2201±354	1221±91	1.80±0.19
Rothenberg (1998)	健康者	73	3M/9F	68±8	25±3	2366±342	1371±201	1.73±0.25
Bonnefoy (2001)	健康者	73.4±4.1	19M	74.3±9.7		2539±586	1480±144	1.71±0.32
Yamada (2009)	健康者	74±6	14M/18F	53.5±9.1	22.5±2.5	2326±456**	1133±179	2.05**
Sawaya (1995)	退職者	74.0±4.4	10F	58.7±9.8	24.1±2.8	1814±213	1145±105	1.59±0.19
Colbert (2011)	自立歩行可能で 疾患のない者	74.7±6.5	12M/44F	69.2±14.5	25.8±4.2	2148	1165	1.72 (1.63~1.92)
Valiani (2017)	自立した地域在住者 7.5年後の活動レベル が維持or減少で 2群に分けた	73.7±3.1	27M/22F	77.9±13.1	27.8±4.4	2295±521	1300±226	1.77
		75.5±3.0	18M/16F	75.6±12.3	27.8±4.8	2085±442	1234±209	1.69
Blanc (2004)	黒人 白人 黒人 白人	74.8±2.9	72M	81.6±14.6	27.1±4.5	2324±436	1363±187	1.71±0.24
		75.1±3.2	72M	83.5±12.5	27.6±4.2	2521±396	1454±191	1.74±0.22
		74.6±3.2	67M	73.5±16.8	28.6±5.9	1904±369	1131±170	1.69±0.24
		74.6±3.2	77F	67.2±13.8	26.2±5.3	1885±286	1150±170	1.65±0.21
Manini (2009)	Blanc(2004)の 集団を身体活動の エネルギー消費で 3群に分けた	75.1 (70-79)	43M		26.4±4.7	2044±280	1372±205	1.49
		74.5 (70-79)	43M		27.6±4.1	2788±293	1430±178	1.95
		74.6 (70-79)	40F		27.9±5.8	1839±175	1118±149	1.64
		74.2 (70-79)	39F		27.0±5.5	2160±263	1138±149	1.90
		75.5 (70-79)	40F		25.5±4.8	1862±209	1143±154	1.45
Ishikawa-Takata (2021)	地域在住健康者	72.0 (70.0, 73.0)	13M	61.2 (58.9, 69.1)	23.1 (21.5, 27.4)	2284 (2098, 2478)	1176 (1134, 1333)	1.86 (1.72, 1.97)
		72.0 (68.0, 72.8)	28F	53.4 (49.5, 58.3)	23.3 (21.1, 25.7)	1951 (1739, 2094)	1029 (940, 1181)	1.86 (1.71, 1.94)
		78.0 (75.5, 83.0)	9M	55.4 (52.2, 64.9)	22.8 (20.9, 25.2)	2204 (1773, 2489)	1138 (1089, 1343)	1.76 (1.58, 1.96)
		80.0 (76.3, 83.0)	20F	49.9 (43.5, 58.6)	23.0 (22.3, 26.5)	1751 (1477, 1945)	1024 (926, 1111)	1.77 (1.61, 1.87)
Frisard (2007)	地域在住健康者	71±1	17M	90±3	28±1	2852±112	1627±38	1.75
		70±1	15F	76±5	30±2	2293±176	1297±59	1.77
		93±1	11M	71±2	26±2	2052±80	1296±39	1.58
		93±1	11F	60±4	35±2	1608±62	1066±45	1.51
Tanaka (2023)	Ishikawa-Takata (2021)と重複?	74±6	22M	62.7±9.4	23.9±3.5	2219±325	1225±157	1.82±0.23
		75±5	47F	52.5±9.8	23.5±4.2	1863±316	1021±111	1.83±0.24
Rothenberg (2003)	比較的健康者, Rothenberg (1998) のフォローアップ	78	2M/9F	64.4±4.9	24.3±2.6	1984±347	1140±76	1.74±0.25
Cooper (2013)	Blanc(2004)の 集団の一部を 8年後に測定	74.7	47M	80.6±12.3	27.0±4.3	2482±476	1401±204	1.77±0.23
		82.2		78.7±13.5	27.1±4.8	2208±376	1322±182	1.68±0.21
		74.5	40F	72.0±11.1	28.4±4.5	1892±271	1133±157	1.68±0.19
Fuller (1996)	在宅	82±3*	17M	72.4±10.5*	24.8±3.0*	2294±311	1434±143	1.6±0.2
		83±12	51M	79.4±11.5		2439.6±631.1	1414.9±242.2	1.72
Kim (2014)	地域在住者	83±11	58F	64.2±11.9		1796.7±402.9	1122.4±199.2	1.60
		83.7±3.4	4F	(53.7, 73.3)	26.7±6.25	1929±200	1057±182	1.85±0.23
Yamada (2018)	老人ホーム入所者	84±8	8M/8F	50.6±9.5	22.4±4.6	1608±354	1046±192	1.54±0.24
Nishida (2019)	介護老人保健施設入 所者, 要介護度1~3	80.4±8.3	18M	51.0±5.7	19.4±1.6	1296±151	943±116	1.38±0.09
		87.0±5.4	46F	42.3±6.9	20.0±2.6	1115±191	809±108	1.38±0.16
Rothenberg (2002)	自立しているが外出 できない者も含む	91-96	8M	67.2±7.3	23.2±2.4	1935±174	1455±217	1.36±0.21
			13F	61.3±12.5	24.2±4.4	1505±193	1280±170	1.19±0.19

値は平均±標準偏差, または中央値 (25, 75パーセンタイル) *年齢, 体重, BMIは17人+6人の計23人分の値 **erratum(Yamada 2016)をもとに修正

表 2. PAL の平均値、標準偏差の合成

No.	著者	対象者特性	年齢(歳)	人数	PAL		合成
					平均	標準偏差	
14	Goran (1992)	地域在住健康者	67.5	4	1.37	0.15	1.70±0.25
21	Baarends (1997)	自立生活者	72.8	8	1.4	0.1	
19	Pannemans (1995)	地域在住健康者	71.2	16	1.52	0.21	
16	Moshfegh (2008)	地域在住健康者	67.1	21	1.56	0.22	
13	Goran (1992)	地域在住健康者	70.0	6	1.57	0.34	
26	Sawaya (1995)	退職者	74.0	10	1.59	0.19	
3	Valenti (2016)	健康な地域在住者、身体活動レベルで3群に分けた	67	9	1.62	0.09	
5	Rothney (2010)	地域在住健康者	66.5	2	1.62	0.28	
33	Blanc (2004)	白人	74.6	77	1.65	0.21	
20	Pannemans (1995)	地域在住健康者	67.6	10	1.66	0.21	
53	Cooper (2013)	Blanc(2004)の集団の一部を8年後に測定	74.5	40	1.68	0.19	
15	Moshfegh (2008)	地域在住健康者	66.8	27	1.68	0.21	
32	Blanc (2004)	黒人	74.6	67	1.69	0.24	
30	Blanc (2004)	黒人	74.8	72	1.71	0.24	
24	Bonnefoy (2001)	健康者	73.4	19	1.71	0.32	
23	Rothenberg (1998)	健康者	73	12	1.73	0.25	
18	Calabro (2015)	健常高齢者	68.8	17	1.73	0.31	
51	Cooper (2013)	Blanc(2004)の集団の一部を8年後に測定	74.7	47	1.77	0.23	
17	Calabro (2015)	健常高齢者	68.9	12	1.8	0.19	
22	Reilly (1993)	健康者	73	10	1.8	0.19	
2	Valenti (2016)	健康な地域在住者、身体活動レベルで3群に分けた	65	11	1.82	0.04	
48	Tanaka (2023)	Ishikawa-Takata (2021) と重複?	74	22	1.82	0.23	
1	Valenti (2016)	健康な地域在住者、身体活動レベルで3群に分けた	61	28	2.03	0.14	
12	Pfrimer (2015)	自立生活者	67	20	1.61		
38	Manini (2009)		74.6	40	1.64		
11	Pfrimer (2015)	自立生活者	68	21	1.65		
4	Wang (1977)	運動習慣のない健康者	65.5	72	1.69		
27	Colbert (2011)	自立歩行可能で疾患のない者	74.7	56	1.72		
44	Frisard (2007)	地域在住健康者	71	17	1.75		
45	Frisard (2007)	地域在住健康者	70	15	1.77		
28	Valiani (2017)	自立した地域在住者、7.5年後の活動レベルが維持or減少で2群に分けた	73.7	49	1.77		
6	Choquette (2009)	地域在住健康者	67.3	10	1.78		
40	Ishikawa-Takata (2021)	地域在住健康者	72.0	13	1.86		
41	Ishikawa-Takata (2021)	地域在住健康者	72.0	28	1.86		
39	Manini (2009)	Blanc(2004)の集団を身体活動のエネルギー消費で3群に分けた	74.2	39	1.90		
36	Manini (2009)	Blanc(2004)の集団を身体活動のエネルギー消費で3群に分けた	74.5	43	1.95		
25	Yamada (2009)	健康者	74	32	2.05		
7	Choquette (2009)	地域在住健康者	65.2	7	2.59		
				1009	1.75		

No.	著者	対象者特性	年齢(歳)	人数	PAL		合成
					平均	標準偏差	
64	Rothenberg (2000)	自立しているが外出できない者も含む	94	13	1.19	0.19	1.62±0.28
63	Rothenberg (2000)	自立しているが外出できない者も含む	94	8	1.36	0.21	
61	Nishida	介護老人保健施設入所者、要介護度1~3	80.4	18	1.38	0.09	
62	Nishida	介護老人保健施設入所者、要介護度1~3	87.0	46	1.38	0.16	
60	Yamada (2018)	老人ホーム入所者	84	16	1.54	0.24	
55	Fuller (1996)	在宅	82	17	1.6	0.2	
54	Cooper (2013)	Blanc(2004)の集団の一部を8年後に測定	82.0	40	1.67	0.31	
52	Cooper (2013)	Blanc(2004)の集団の一部を8年後に測定	82.2	47	1.68	0.21	
31	Blanc (2004)	白人	75.1	72	1.74	0.22	
50	Rothenberg (2003)	比較的健康者、Rothenberg (1998)のフォローアップ	78	11	1.74	0.25	
49	Tanaka (2023)	Ishikawa-Takata (2021) と重複?	75	47	1.83	0.24	
59	Nguo	地域在住健康者	83.7	4	1.85	0.23	
35	Manini (2009)	Blanc(2004)の集団を身体活動のエネルギー消費で3群に分けた	75.1	43	1.69		
34	Manini (2009)	Blanc(2004)の集団を身体活動のエネルギー消費で3群に分けた	75.2	43	1.49		
29	Valiani (2017)	自立した地域在住者、7.5年後の活動レベルが維持or減少で2群に分けた	75.5	34	1.69		
37	Manini (2009)	Blanc(2004)の集団を身体活動のエネルギー消費で3群に分けた	75.5	40	1.45		
42	Ishikawa-Takata (2021)	地域在住健康者	78.0	9	1.76		
43	Ishikawa-Takata (2021)	地域在住健康者	80.0	20	1.77		
56	Kim (2014)	地域在住者	83	51	1.72		
57	Kim (2014)	地域在住者	83	58	1.60		
58	Nguo	地域在住健康者	83.7	7	1.94		
46	Frisard (2007)	地域在住健康者	93	11	1.58		
47	Frisard (2007)	地域在住健康者	93	11	1.51		

表 3. 群別の PAL の重みづけ平均

60~74歳

著者	対象者特性	年齢(歳)	人数	PAL		重みづけ平均
				平均	標準偏差	
Goran (1992)	地域在住健康者	67.5	4	1.37	0.15	1.61
Baarends (1997)	自立生活者	72.8	8	1.40	0.1	
Pannemans (1995)	地域在住健康者	71.2	16	1.52	0.21	
Moshfegh (2008)	地域在住健康者	67.1	21	1.56	0.22	
Goran (1992)	地域在住健康者	70.0	6	1.57	0.34	
Sawaya (1995)	退職者	74.0	10	1.59	0.19	
Pfrimer (2015)	自立生活者	67	20	1.61		
Valenti (2016)	健康な地域在住者, 身体活動レベルで3群に分けた	67	9	1.62	0.09	
Rothney (2010)	地域在住健康者	66.5	2	1.62	0.28	
Manini (2009)		74.6	40	1.64		
Blanc (2004)	白人	74.6	77	1.65	0.21	
Pfrimer (2015)	自立生活者	68	21	1.65		
Pannemans (1995)	地域在住健康者	67.6	10	1.66	0.21	
Cooper (2013)	Blanc(2004)の集団の一部を8年後に測定	74.5	40	1.68	0.19	
Moshfegh (2008)	地域在住健康者	66.8	27	1.68	0.21	
Blanc (2004)	黒人	74.6	67	1.69	0.24	
Wang (1977)	運動習慣のない健康者	65.5	72	1.69		
Blanc (2004)	黒人	74.8	72	1.71	0.24	
Bonnefoy (2001)	健康者	73.4	19	1.71	0.32	
Colbert (2011)	自立歩行可能で疾患のない者	74.7	56	1.72		
Rothenberg (1998)	健康者	73	12	1.73	0.25	
Calabro (2015)	健常高齢者	68.8	17	1.73	0.31	
Frisard (2007)	地域在住健康者	71	17	1.75		
Frisard (2007)	地域在住健康者	70	15	1.77		
Cooper (2013)	Blanc(2004)の集団の一部を8年後に測定	74.7	47	1.77	0.23	
Valiani (2017)	自立した地域在住者, 7.5年後の活動レベルが維持or減少で2群に分けた	73.7	49	1.77		
Choquette (2009)	地域在住健康者	67.3	10	1.78		
Calabro (2015)	健常高齢者	68.9	12	1.80	0.19	
Reilly (1993)	健康者	73	10	1.80	0.19	
Valenti (2016)	健康な地域在住者, 身体活動レベルで3群に分けた	65	11	1.82	0.04	
Tanaka (2023)	Ishikawa-Takata (2021) と重複?	74	22	1.82	0.23	
Ishikawa-Takata (2021)	地域在住健康者	72.0	13	1.86		
Ishikawa-Takata (2021)	地域在住健康者	72.0	28	1.86		
Manini (2009)	Blanc (2004)の集団を身体活動のエネルギー消費で3群に分けた	74.2	39	1.90		
Manini (2009)	Blanc (2004)の集団を身体活動のエネルギー消費で3群に分けた	74.5	43	1.95		
Valenti (2016)	健康な地域在住者, 身体活動レベルで3群に分けた	61	28	2.03	0.14	
Yamada (2009)	健康者	74	32	2.05		
Choquette (2009)	地域在住健康者	65.2	7	2.59		

1009

75歳以上

Rothenberg (2000)	自立しているが外出できない者も含む	94	13	1.19	0.19
Rothenberg (2000)	自立しているが外出できない者も含む	94	8	1.36	0.21
Nishida	介護老人保健施設入所者, 要介護度1~3	80.4	18	1.38	0.09
Nishida	介護老人保健施設入所者, 要介護度1~3	87.0	46	1.38	0.16
Manini (2009)	Blanc (2004)の集団を身体活動のエネルギー消費で3群に分けた	75.5	40	1.45	
Manini (2009)	Blanc (2004)の集団を身体活動のエネルギー消費で3群に分けた	75.2	43	1.49	
Yamada (2018)	老人ホーム入所者	84	16	1.54	0.24
Fuller (1996)	在宅	82	17	1.60	0.2

201

1.44

Frisard (2007)	地域在住健康者	93	11	1.51	
Frisard (2007)	地域在住健康者	93	11	1.58	
Kim (2014)	地域在住者	83	58	1.60	
Cooper (2013)	Blanc(2004)の集団の一部を8年後に測定	82.0	40	1.67	0.31
Cooper (2013)	Blanc(2004)の集団の一部を8年後に測定	82.2	47	1.68	0.21
Manini (2009)	Blanc (2004)の集団を身体活動のエネルギー消費で3群に分けた	75.1	43	1.69	
Valiani (2017)	自立した地域在住者, 7.5年後の活動レベルが維持or減少で2群に分けた	75.5	34	1.69	
Kim (2014)	地域在住者	83	51	1.72	
Blanc (2004)	白人	75.1	72	1.74	0.22
Rothenberg (2003)	比較的健康者, Rothenberg (1998)のフォローアップ	78	11	1.74	0.25
Ishikawa-Takata (2021)	地域在住健康者	78.0	9	1.76	
Ishikawa-Takata (2021)	地域在住健康者	80.0	20	1.77	
Tanaka (2023)	Ishikawa-Takata (2021) と重複?	75	47	1.83	0.24
Nguo	地域在住健康者	83.7	4	1.85	0.23
Nguo	地域在住健康者	83.7	7	1.94	

465

1.71

1.66

1.78

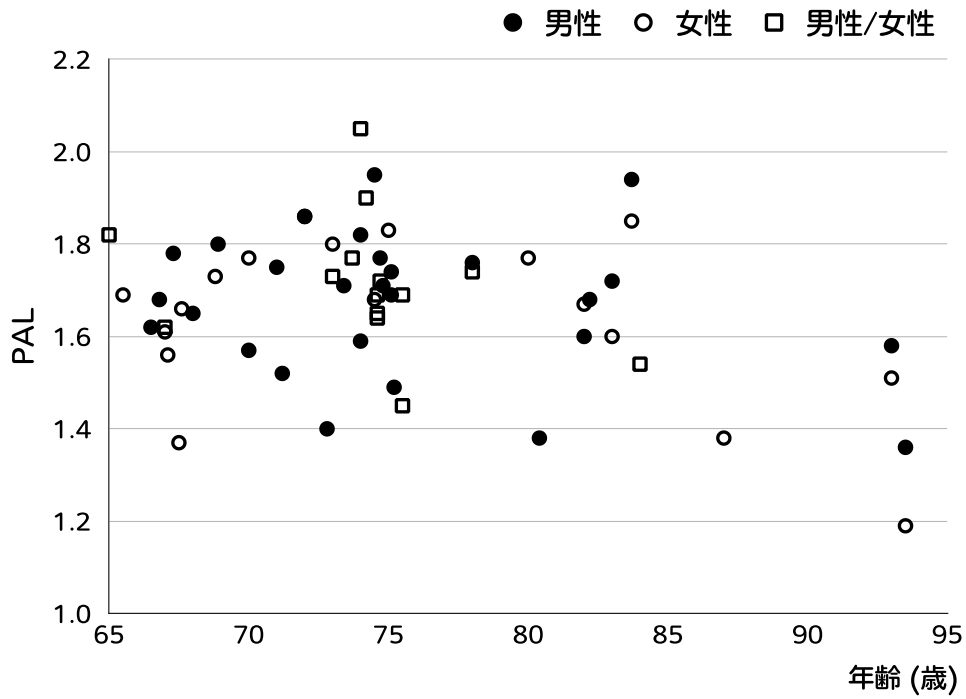


図1. 年齢別にみた高齢者における身体活動レベル

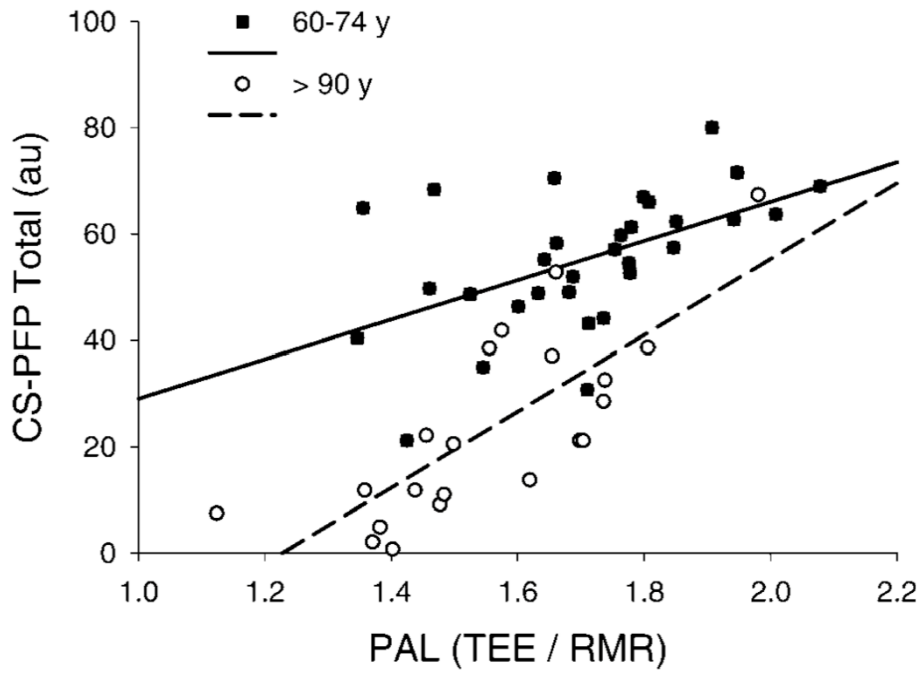


図2. 高齢者のPALと日常の身体機能(文献³²⁾)

表 4. 年齢階級別の身長短縮

性別	男性			女性			
	年齢階級 (歳)	2015-2020の 平均変化 (cm)	変化量 (cm/年)	累積値 (cm)	2015-2020の 平均変化 (cm)	変化量 (cm/年)	累積値 (cm)
	35-39	-0.136	-0.027	-0.136	-0.060	-0.012	-0.060
	40-44	-0.242	-0.048	-0.378	-0.168	-0.034	-0.228
	45-49	-0.344	-0.069	-0.722	-0.299	-0.060	-0.527
	50-54	-0.451	-0.090	-1.173	-0.469	-0.094	-0.995
	55-59	-0.544	-0.109	-1.716	-0.606	-0.121	-1.601
	60-64	-0.605	-0.121	-2.321	-0.765	-0.153	-2.366
	65-69	-0.683	-0.137	-3.004	-0.941	-0.188	-3.307

小児の身体活動レベルに関する系統的レビュー

研究協力者 勝川史憲¹

研究分担者 朝倉敬子²

研究代表者 佐々木敏³

¹慶應義塾大学スポーツ医学研究センター

²東邦大学医学部社会医学講座予防医療分野

³東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

日本人の食事摂取基準では、小児の年齢別 PAL の設定にあたり、原則として基礎代謝量を実測した研究を用い、5歳未満では一部、基礎代謝量の推定値を用いて PAL を推定した研究も利用している。本報告では、食事摂取基準のデータベースに、二重標識水法を用いて小児の総エネルギー消費量、PAL を検討した 2023 年の系統的レビューから近年のデータを追加した。統合されたデータベースにおける PAL の年齢階級別の重みづけ平均値は、1～2 歳：1.36、3～5 歳：1.46、6～7 歳：1.57、8～9 歳：1.60、10～11 歳：1.64、12～14 歳：1.72、18～19 歳：1.77、年齢階級別に合成した標準偏差は 0.21～0.33 の範囲であった。

A. 背景と目的

日本人の食事摂取基準では、小児の年齢別 PAL の設定にあたり、原則として基礎代謝量を実測した研究を用い、5歳未満では一部、基礎代謝量の推定値を用いて PAL を推定した研究も利用している。

本報告では、二重標識水法を用いて小児の総エネルギー消費量および PAL を検討した 2023 年の系統的レビュー¹⁾を用い、食事摂取基準のデータベースに近年のデータを追加した。

B. 方法

Kim らのレビュー¹⁾では、男性、女性の研究、男女まとめた研究、および肥満小児の研究に分けてデータを整理しており、年齢とともに PAL が増加傾向にあることが示されている(図 1)。

このレビューは、2000 年～2021 年のデータを収集しており、それ以前のデータを多く含む

食事摂取基準のデータベースと補完的な関係にある。そこで、食事摂取基準のデータベースとこのレビューの非肥満小児のデータ(Table 1～3)を統合した(表1～3)。

表1～3では、両者のデータベースでの採用の有無、また、Kim のレビュー¹⁾では、5歳以上の対象者でも基礎代謝量を推定式で求めたデータも含まれているため、基礎代謝の実測・推定について記載した。

次に、表1～3のデータを年齢階級別に統合し、PAL の重みづけ平均、標準偏差の合成(標本集団における)を行った(表 4)。

最後に、採用した研究の年齢と PAL の関係と、食事摂取基準の PAL の設定値の関係を図示した(図 2)。

なお、今回は運動選手のデータ⁸⁶⁾は使用しなかった。

C. 結果

統合したデータを、対象が男子のみ、女子の

み、男女区別されていないものに分け、表 1～3 にまとめた。対象特性、異なる論文間のデータの重複の可能性等を考慮し、色かけ部分のデータは以後の解析から除外した。

以後の解析として、表 1～3 を年齢階級別に統合し、PAL の平均値の重みづけ平均を求めた。その結果、PAL の平均値は、1～2 歳：1.36、3～5 歳：1.46、6～7 歳：1.57、8～9 歳：1.60、10～11 歳：1.64、12～14 歳：1.72、18～19 歳：1.77 となった(表 4)。

また、PAL の標準偏差が示されている研究について、標準偏差(標本における)の合成を行った。その結果、PAL の標準偏差は 1～2 歳：0.25、3～5 歳：0.24、6～7 歳：0.21、8～9 歳：0.27、10～11 歳：0.24、12～14 歳：0.28、18～19 歳：0.33 となった。

D. 考察

統合されたデータベースの小児 PAL 値は、従来、食事摂取基準で設定してきた値とよく合致した。12～14 歳、18～19 歳で高めの値を示した点も従来と同様である。図 2 より、小児の PAL が年齢とともに上昇する傾向が明示された。

運動選手のデータ⁸⁶⁾は今回は使用しなかったが、標準偏差も年齢とともに増大する傾向にあった。

E. 結論

小児の PAL に関する食事摂取基準のデータベースと、近年の系統的レビューのデータを統合した。新たなデータベースにおける PAL の年齢階級別の重みづけ平均値は、1～2 歳：1.36、3～5 歳：1.46、6～7 歳：1.57、8～9 歳：1.60、10～11 歳：1.64、12～14 歳：1.72、18～19 歳：1.77、年齢階級別に合成した標準偏差は 0.21～0.33 の範囲であった。

参考文献

1) Kim N et al. Total energy expenditure

measured by doubly labeled water method in children and adolescents: a systematic review. *Clin Exp Pediatr* 2023; 66(2): 54-65. doi: 10.3345/cep.2022.00472.

2) Butte NF et al.: Energy requirements derived from total energy expenditure and energy deposition during the first 2 y of life. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(6): 1558-69. doi: 10.1093/ajcn/72.6.1558.

3) Tennefors C et al.: Total energy expenditure and physical activity level in healthy young Swedish children 9 or 14 months of age. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(5): 647-53. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601591.

4) Brochu P et al.: Derivation of physiological inhalation rates in children, adults, and elderly based on nighttime and daytime respiratory parameters. *Inhal Toxicol* 2011; 23(2): 74-94. doi: 10.3109/08958378.2010.543439.

5) Henriksson H et al.: Evaluation of Actiheart and a 7 d activity diary for estimating free-living total and activity energy expenditure using criterion methods in 1.5- and 3-year-old children. *Br J Nutr* 2014; 111(10): 1830-40. doi: 10.1017/S0007114513004406.

6) Eriksson B et al.: Body-composition development during early childhood and energy expenditure in response to physical activity in 1.5-y-old children. *Am J Clin Nutr* 2012; 96(3): 567-73. doi: 10.3945/ajcn.111.022020.

7) Davies PS, Gregory J, White A. et al.: Physical activity and body fatness in pre-school children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19(1): 6-10.

8) Atkin LM, Davies PS. et al.: Diet composition and body composition in

- preschool children. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(1): 15–21. doi: 10.1093/ajcn/72.1.15.
- 9) Reilly JJ, Jackson DM, Montgomery C, Kelly LA, Slater C, Grant S, Paton JY. et al.: Total energy expenditure and physical activity in young Scottish children: mixed longitudinal study. *Lancet* 2004 Jan 17;363(9404):211–2. doi: 10.1016/s0140-6736(03)15331-7.
- 10) Salazar G et al.: Energy expenditure and intake comparisons in Chilean children 4–5 years attending day-care centres. *NutrHosp* 2015; 32(3): 1067–74. doi: 10.3305/nh.2015.32.3.9263.
- 11) Butte NF et al.: Revision of Dietary Reference Intakes for energy in preschool-age children. *Am J Clin Nutr* 2014; 100(1): 161–7. doi: 10.3945/ajcn.113.081703.
- 12) Lopez-Alarcon Met al.: Ability of the actiwatch accelerometer to predict free-living energy expenditure in young children. *Obes Res* 2004; 12(11): 1859–65. doi: 10.1038/oby.2004.231.
- 13) Reilly JJ, Kelly LA, Montgomery C, Jackson DM, Slater C, Grant S, Paton JY. et al.: Validation of Actigraph accelerometer estimates of total energy expenditure in young children. *Int J Pediatr Obes* 2006; 1(3): 161–7. doi: 10.1080/17477160600845051.
- 14) Yamada Y et al.: Total Energy Expenditure, Body Composition, Physical Activity, and Step Count in Japanese Preschool Children: A Study Based on Doubly Labeled Water. *Nutrients* 2020; 12(5): 1223. doi: 10.3390/nu12051223.13)
- 15) Yamada Y et al.: Association between Water and Energy Requirements with Physical Activity and Fat-Free Mass in Preschool Children in Japan. *Nutrients* 2021; 13(11): 4169. doi: 10.3390/nu13114169.
- 16) Fontvieille AM, Harper IT, Ferraro RT, Spraul M, Ravussin E. et al.: Daily energy expenditure by five-year-old children, measured by doubly labeled water. *J Pediatr* 1993; 123(2): 200–7. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81689-0.
- 17) Delisle Nyström C, Pomeroy J, Henriksson P, Forsum E, Ortega FB, Maddison R, Migueles JH, Löf M. et al.: Evaluation of the wrist-worn ActiGraph wGT3x-BT for estimating activity energy expenditure in preschool children. *Eur J Clin Nutr* 2017; 71(10): 1212–1217. doi: 10.1038/ejcn.2017.114.
- 18) Dutman AE, Stafleu A, Kruizinga A, Brants HA, Westerterp KR, Kistemaker C, Meuling WJ, Goldbohm RA. et al.: Validation of an FFQ and options for data processing using the doubly labelled water method in children. *Public Health Nutr* 2011; 14(3): 410–7. doi: 10.1017/S1368980010002119.
- 19) Bunt JC, Salbe AD, Harper IT, Hanson RL, Tataranni PA. et al.: Weight, adiposity, and physical activity as determinants of an insulin sensitivity index in pima Indian children. *Diabetes Care* 2003; 26(9): 2524–30. doi: 10.2337/diacare.26.9.2524.
- 20) Montgomery C et al.: Relation between physical activity and energy expenditure in a representative sample of young children. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(3): 591–6. doi: 10.1093/ajcn/80.3.591.
- 21) Rennie KL et al.: Association of physical activity with body-composition indexes in children aged 6–8 y at varied risk of

- obesity. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(1): 13–20. doi: 10.1093/ajcn.82.1.13.
- 22) Börnhorst C et al.: Validity of 24-h recalls in (pre-)school aged children: comparison of proxy-reported energy intakes with measured energy expenditure. *Clin Nutr* 2014; 33(1): 79–84. doi: 10.1016/j.clnu.2013.03.018.
- 23) O'Connor J, Ball EJ, Steinbeck KS, Davies PS, Wishart C, Gaskin KJ, Baur LA. et al.: Comparison of total energy expenditure and energy intake in children aged 6–9 y. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(5): 643–9. doi: 10.1093/ajcn/74.5.643.
- 24) Livingstone MB et al.: Daily energy expenditure in free-living children: comparison of heart-rate monitoring with the doubly labeled water (2H₂(18)O) method. *Am J Clin Nutr* 1992; 56(2): 343–52. doi: 10.1093/ajcn/56.2.343.
- 25) Dugas LR et al.: Very low levels of energy expenditure among pre-adolescent Mexican-American girls. *Int J Pediatr Obes* 2008; 3(2): 123–6. doi: 10.1080/17477160801902248.
- 26) Ball EJ et al.: Total energy expenditure, body fatness, and physical activity in children aged 6–9 y. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(4): 524–8. doi: 10.1093/ajcn/74.4.524.
- 27) Ramírez-Marrero FA et al.: Comparison of methods to estimate physical activity and energy expenditure in African American children. *Int J Sports Med* 2005; 26(5): 363–71. doi: 10.1055/s-2004-821011.
- 28) Luke A et al.: Energy expenditure in children with Down syndrome: correcting metabolic rate for movement. *J Pediatr* 1994; 125(5 Pt 1): 829–38. doi: 10.1016/s0022-3476(94)70087-7.
- 29) Abbott RA et al.: Habitual physical activity and physical activity intensity: their relation to body composition in 5.0–10.5-y-old children. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(2): 285–91. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601780.
- 30) Hoos MB et al.: Physical activity level measured by doubly labeled water and accelerometry in children. *Eur J Appl Physiol* 2003; 89(6): 624–6. doi: 10.1007/s00421-003-0891-6.
- 31) Ramuth H et al.: Total energy expenditure assessed by doubly labeled water technique and estimates of physical activity in Mauritian children: analysis by gender and ethnicity. *Eur J Clin Nutr* 2020; 74(3): 445–453. doi: 10.1038/s41430-019-0477-y.
- 32) Krishnaveni GV et al.: Relationship between physical activity measured using accelerometers and energy expenditure measured using doubly labelled water in Indian children. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63(11): 1313–9. doi: 10.1038/ejcn.2009.95.
- 33) Ekelund U et al.: Physical activity assessed by activity monitor and doubly labeled water in children. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(2): 275–81. doi: 10.1097/00005768-200102000-00017.
- 34) Hoffman DJ, Sawaya AL, Coward WA, Wright A, Martins PA, de Nascimento C, Tucker KL, Roberts SB. et al.: Energy expenditure of stunted and nonstunted boys and girls living in the shantytowns of São Paulo, Brazil. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(4): 1025–31. doi: 10.1093/ajcn/72.4.1025.
- 35) Rush EC et al.: Body composition and physical activity in New Zealand Maori,

- Pacific and European children aged 5–14 years. *Br J Nutr* 2003; 90(6): 1133–9. doi: 10.1079/bjn20031000.
- 36) Kim EK et al.: Validation of Dietary Reference Intakes for predicting energy requirements in elementary school-age children. *NutrRes Pract* 2018; 12(4): 336–341. doi: 10.4162/nrp.2018.12.4.336.
- 37) Park J et al.: Comparison of daily physical activity parameters using objective methods between overweight and normal-weight children. *J Sport Health Sci* 2018; 7(2): 210–217. doi: 10.1016/j.jshs.2017.01.008.
- 38) Park JH et al.: Association between daily step counts and physical activity level among Korean elementary schoolchildren. *J Exerc Nutrtrtion Biochem* 2016; 20(3): 51–55. doi: 10.20463/jenb.2016.09.20.3.8.
- 39) DeLany JP et al.: Energy expenditure and substrate oxidation predict changes in body fat in children. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(4): 862–70. doi: 10.1093/ajcn/84.4.862.
- 40) DeLany JP et al.: Energy expenditure in preadolescent African American and white boys and girls: the Baton Rouge Children's Study. *Am J Clin Nutr* 2002; 75(4): 705–13. doi: 10.1093/ajcn/75.4.705.
- 41) Roemmich JN et al.: Pubertal alterations in growth and body composition. V. Energy expenditure, adiposity, and fat distribution. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279(6): E1426–36. doi: 10.1152/ajpendo.2000.279.6.E1426.
- 42) Komura K et al.: Total energy expenditure of 10- to 12-year-old Japanese children measured using the doubly labeled water method. *NutrMetab* 2017; 14: 70. doi: 10.1186/s12986-017-0226-y.
- 43) Itoi A et al.: Physical activity, energy intake, and obesity prevalence among urban and rural schoolchildren aged 11–12 years in Japan. *Appl Physiol NutrMetab* 2012; 37(6): 1189–99. doi: 10.1139/h2012-100.
- 44) Arvidsson D et al.: Free-living energy expenditure in children using multi-sensor activity monitors. *Clin Nutr* 2009; 28(3): 305–12. doi: 10.1016/j.clnu.2009.03.006.
- 45) Perks SM et al.: Alterations in growth and body composition during puberty. IV. Energy intake estimated by the youth-adolescent food-frequency questionnaire: validation by the doubly labeled water method. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(6): 1455–60. doi: 10.1093/ajcn/72.6.1455.
- 46) Ishikawa-Takata K, Kaneko K, Koizumi K, Ito C. et al.: Comparison of physical activity energy expenditure in Japanese adolescents assessed by EW4800P triaxial accelerometry and the doubly labelled water method. *Br J Nutr* 2013; 110(7): 1347–55. doi: 10.1017/S0007114513000603.
- 47) Calabró MA, Stewart JM, Welk GJ. et al.: Validation of pattern-recognition monitors in children using doubly labeled water. *Med Sci Sports Exerc* 2013; 45(7): 1313–22. doi: 10.1249/MSS.0b013e31828579c3.
- 48) Hallal PC et al.: Energy expenditure compared to physical activity measured by accelerometry and self-report in adolescents: a validation study. *PLoS One* 2013; 8(11): e77036. doi: 10.1371/journal.pone.0077036.
- 49) Bandini LG, Schoeller DA, Dietz WH. et al.: Energy expenditure in obese and nonobese adolescents. *Pediatr Res* 1990; 27(2): 198–203. doi: 10.1203/00006450-

- 199002000-00022.
- 50) Bratteby LE et al.: Total energy expenditure and physical activity as assessed by the doubly labeled water method in Swedish adolescents in whom energy intake was underestimated by 7-d diet records. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(5): 905-11. doi: 10.1093/ajcn/67.5.905.
- 51) Foley LS et al.: Doubly labeled water validation of a computerized use-of-time recall in active young people. *Metabolism* 2013; 62(1): 163-9. doi: 10.1016/j.metabol.2012.07.021.
- 52) Arvidsson D et al.: Physical activity questionnaire for adolescents validated against doubly labelled water. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59(3): 376-83. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602084.
- 53) Corder K et al.: Physical activity energy expenditure of adolescents in India. *Obesity* 2010; 18(11): 2212-9. doi: 10.1038/oby.2010.4.
- 54) Sjöberg A et al.: Energy intake in Swedish adolescents: validation of diet history with doubly labelled water. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(12): 1643-52. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601892.
- 55) Larsson CL et al.: Validity of reported energy expenditure and energy and protein intakes in Swedish adolescent vegans and omnivores. *Am J Clin Nutr* 2002; 75(2): 268-74. doi: 10.1093/ajcn/75.2.268.
- 56) Ekelund U et al.: Physical activity but not energy expenditure is reduced in obese adolescents: a case-control study. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(5): 935-41. doi: 10.1093/ajcn/76.5.935.
- 57) Treuth MS et al.: Energy expenditure and physical fitness in overweight vs non-overweight prepubertal girls. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22(5): 440-7. doi: 10.1038/sj.ijo.0800605.
- 58) Treuth MS, Butte NF, Wong WW. et al.: Effects of familial predisposition to obesity on energy expenditure in multiethnic prepubertal girls. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(4): 893-900. doi: 10.1093/ajcn/71.4.893.
- 59) Treuth MS et al.: Relations of parental obesity status to physical activity and fitness of prepubertal girls. *Pediatrics* 2000; 106(4): E49. doi: 10.1542/peds.106.4.e49.
- 60) Bandini LG et al.: Accuracy of Dietary Reference Intakes for determining energy requirements in girls. *Am J Clin Nutr* 2013; 98(3): 700-4. doi: 10.3945/ajcn.112.052233.
- 61) Eliakim A et al.: Training, muscle volume, and energy expenditure in nonobese American girls. *J Appl Physiol* 2001; 90(1): 35-44. doi: 10.1152/jappl.2001.90.1.35.
- 62) Bandini LG et al.: Relation of body composition, parental overweight, pubertal stage, and race-ethnicity to energy expenditure among premenarcheal girls. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(5): 1040-7. doi: 10.1093/ajcn/76.5.1040.
- 63) Spadano JL et al.: Longitudinal changes in energy expenditure in girls from late childhood through midadolescence. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(5): 1102-9. doi: 10.1093/ajcn/81.5.1102.
- 64) Anderson SE et al.: Relationship between temperament, nonresting energy expenditure, body composition, and physical activity in girls. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(2): 300-6. doi: 10.1038/sj.ijo.0802543.
- 65) Ciampolini M et al.: Interruption of

- scheduled, automatic feeding and reduction of excess energy intake in toddlers. *Int J Gen Med* 2013; 6: 39–47. doi: 10.2147/IJGM.S39946.
- 66) Sijtsma A et al.: Validation of the TracmorD triaxial accelerometer to assess physical activity in preschool children. *Obesity* 2013; 21(9): 1877–83. doi: 10.1002/oby.20401.
- 67) Butte NF et al.: Role of physical activity and sleep duration in growth and body composition of preschool-aged children. *Obesity* 2016; 24(6): 1328–35. doi: 10.1002/oby.21489.
- 68) Corder K et al.: Is it possible to assess free-living physical activity and energy expenditure in young people by self-report? *Am J Clin Nutr* 2009; 89(3): 862–70. doi: 10.3945/ajcn.2008.26739.
- 69) Salbe AD et al.: Assessing risk factors for obesity between childhood and adolescence: II. Energy metabolism and physical activity. *Pediatrics* 2002; 110(2 Pt 1): 307–14. doi: 10.1542/peds.110.2.307.
- 70) Franks PW et al.: Habitual physical activity in children: the role of genes and the environment. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(4): 901–8. doi: 10.1093/ajcn/82.4.901.
- 71) McGloin AF et al.: Energy and fat intake in obese and lean children at varying risk of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(2): 200–7. doi: 10.1038/sj.ijo.0801883.
- 72) Ojiambo R et al.: Validity of hip-mounted uniaxial accelerometry with heart-rate monitoring vs. triaxial accelerometry in the assessment of free-living energy expenditure in young children: the IDEFICS Validation Study. *J Appl Physiol* 2012; 113(10): 1530–6. doi: 10.1152/jappphysiol.01290.2011.
- 73) Urlacher SS et al.: Constraint and trade-offs regulate energy expenditure during childhood. *Sci Adv* 2019; 5(12): eaax1065. doi: 10.1126/sciadv.aax1065.
- 74) Jindal I et al.: The relationship of sleep duration and quality to energy expenditure and physical activity in children. *Pediatr Obes* 2021; 16(6): e12751. doi: 10.1111/ijpo.12751.
- 75) Bell KL et al.: Energy expenditure and physical activity of ambulatory children with cerebral palsy and of typically developing children. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(2): 313–9. doi: 10.3945/ajcn.2010.29388.
- 76) Urlacher SS et al.: Childhood Daily Energy Expenditure Does Not Decrease with Market Integration and Is Not Related to Adiposity in Amazonia. *J Nutr* 2021; 151(3): 695–704. doi: 10.1093/jn/nxaa361.
- 77) Maffei C et al.: Daily energy expenditure in free-living conditions in obese and non-obese children: comparison of doubly labelled water (2H2(18)O) method and heart-rate monitoring. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19(9): 671–7.
- 78) Zarrouk F et al.: Physical activity patterns and estimated daily energy expenditures in normal and overweight tunisian schoolchildren. *J Sports Sci Med* 2009; 8(1): 83–8.
- 79) Zinkel SR et al.: Comparison of total energy expenditure between school and summer months. *Pediatr Obes* 2013; 8(5): 404–10. doi: 10.1111/j.2047-6310.2012.00120.x.
- 80) 足立稔ほか: 小学生の日常生活における身体活動量の評価: 二重標識水法と加速

- 度計法による検討. 体力科学 2007; 56: 347-55.
- 81) DeLany JP et al.: Energy expenditure in African American and white boys and girls in a 2-y follow-up of the Baton Rouge Children's Study. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(2): 268-73. doi: 10.1093/ajcn/79.2.268.
- 82) Carter J et al.: An investigation of a novel three-dimensional activity monitor to predict free-living energy expenditure. *J Sports Sci* 2008; 26(6): 553-61. doi: 10.1080/02640410701708979.
- 83) Slinde F et al.: Minnesota leisure time activity questionnaire and doubly labeled water in adolescents. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(11):1923-8. doi: 10.1249/01.MSS.0000093608.95629.85.
- 84) Campbell N et al.: The Actiheart in adolescents: a doubly labelled water validation. *Pediatr Exerc Sci* 2012; 24(4): 589-602. doi: 10.1123/pes.24.4.589.
- 85) Ekelund U et al.: Does physical activity equally predict gain in fat mass among obese and nonobese young adults? *Int J Obes* 2007; 31(1): 65-71. doi: 10.1038/sj.ijo.0803361.
- 86) Santos DA et al.: Validity of a combined heart rate and motion sensor for the measurement of free-living energy expenditure in very active individuals. *J Sci Med Sport* 2014; 17(4): 387-93. doi: 10.1016/j.jsams.2013.09.006.

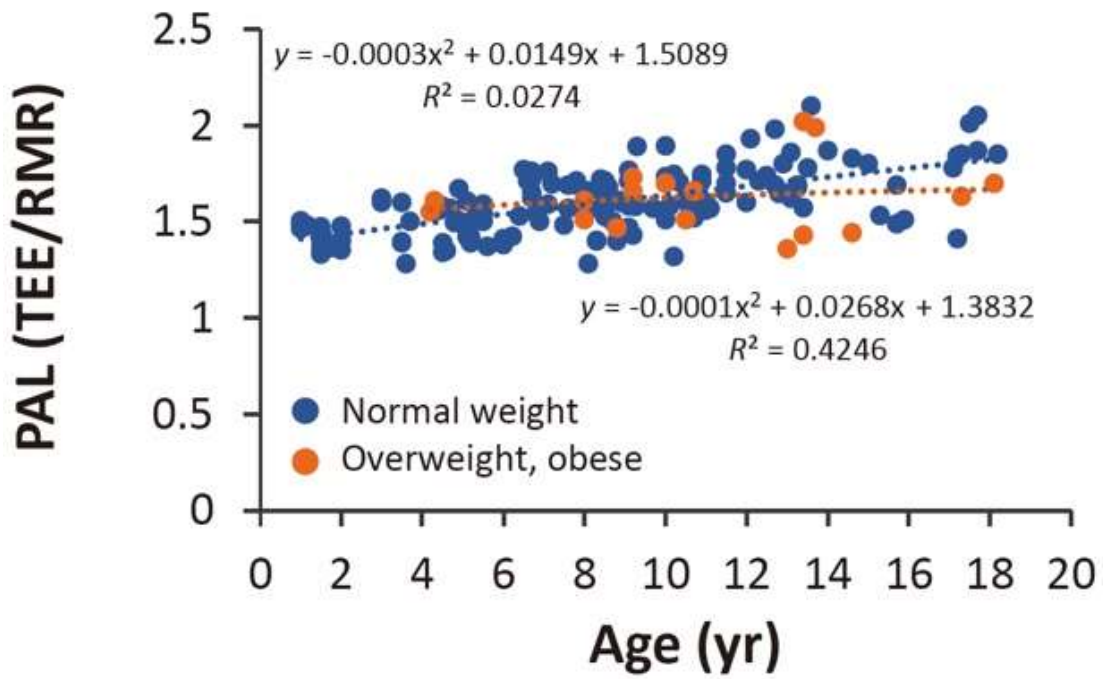


図1 小児のPAL (文献1) による)

表1. 小児のPAL (男子)

著者・発表年	文献番号	性別・人数	年齢(歳)	身長(cm)	体重(kg)	BMI	体脂肪率(%)	総エネルギー消費量(kcal/日)	基礎代謝量(kcal/日)	PAL	食事摂取基準	Kim	注
Butte, 2000	2)	33M	1	76.2±2.1	10.0±1.0	17.2	26.2	808±151	609±60	1.31±0.23	○	○	Kimが母乳/人工乳に分けて表示
Tennetors, 2003	3)	17M	1.2	80±3	11.3±1.5		21.2	889.1±66.9	602.3±76.5	1.48±0.12	○	○	
Brochu, 2011	4)	34M	1.5	80.8	10.7±1.1		-	890±145	666±71	1.33	○	○	
Butte, 2000	2)	33M	1.5	82.6±2.0	11.4±1.1	16.8	25.2	927±115	691±50	1.35±0.21	○	○	Kimが2群に分けて表示
Hentiksson, 2014	5),6)	23M	1.52±0.04	83±2	12.1±1.1	17.6±1.6	28.4±4.4	970±98	691±65	1.35±0.16	○	○	
Butte, 2000	2)	33M	2	87.6±2.8	12.5±1.2	16.2	26.7	982±143	705±60	1.40±0.17	○	○	Kimが2群に分けて表示
Hentiksson, 2014	5)	21M	3±0.1	97±3	15.6±1.7		26.6±6.7	1257.4±37.2	785.9±50	1.6	○	○	
Davies, 1995	7)	39M	3.1±0.8	96.7±7.4	15.0±2.5		23.1±6.0	1222±241	824±80	1.44±0.31	○	○	Atkin, 2000と同じBMR推定式で値が異なる。Atkin論文採用
Atkin, 2000	8)	39M	3.1±0.8	96.7±7.4	15.0±2.5		23.1±6.0	1222±241	863±148	1.49±0.28	○	○	
Brochu, 2011	4)	25M	3.5	96.4	15.3±3.4		-	1176±274	846±153	1.39	○	○	
Reilly, 2004	9)	40M	3.7±0.4	102±5	16.8±2.2	16.1±1.3	31.5	1410±382	884±48	1.60±0.39	○	○	
Salazar, 2015	10)	10M	4.5±0.7	104.3±5	17.4±1.8		-	1406.5±183.1	892.4±41.1	1.58±0.22	○	○	
Butte, 2014	11)	48M	4.5±0.9	106±8	17.4±2.7		23.7±4.6	1197±192	893±63	1.34±0.16	○	○	
Lopez-Alarcón, 2004	12)	7M	4.7±1	108.9±8.5	19.7±3.2		17±7.6	1482.1±224.2	944.7±61	1.57	○	○	
Reilly, 2006	13)	51M	5.1±1.1	110±9	19.9±4.3		-	1457.3±382.2	907.8±95.6	1.61	○	○	
Yamada, 2020	14)	10M	5.1±0.9	106.1±1.1	16.9±0.5		22.6±1	1320±60	907±18.8	1.45±0.05	○	○	
Yamada, 2021	15)	19M	5.2±0.9	108.3±0.9	18.5±0.5		19.4±1	1408±35	1016±26	1.39±0.03	○	○	
Lopez-Alarcón, 2004	12)	10M	5.3±0.8	112.4±8	20±3		22±4	1450.3±278.4	955.2±61	1.52	○	○	
Forthville, 1993	16)	15M	5.4±0.3	114±6	21.1±3.9		22±4	1415±252	1038±139	1.36±0.13	○	○	
DeJesse Nyström, 2017	17)	22M	5.5±0.2	115±5	20.6±4.2		24.8	1498.6±167.3	975.1±95.6	1.54±0.12	○	○	
Dutman, 2011	18)	15M	5.5±0.6	121±7	24.2±3.3		-	1664.2±196.2	1046.6±61	1.59	○	○	
Burt, 2003	19)	39M	5.6±0.3	116±4	24.0±4.7	17.8±2.9	-	-	-	1.40±0.12	○	○	Primaインテグレーション Reilly, 2004の2集団から抽出？採用せず
Montgomery, 2004	20)	52M	5.6	-	-	16.2	27.8	1601	932	1.66	○	○	
Reilly, 2004	9)	37M	5.9±0.5	115±6	21.6±4.1	16.2±1.8	-	1673±239	980±96	1.70±0.20	○	○	
Brochu, 2011	4)	96M	6.0	113.5	19.8±2.1		-	1398±192	1012±91	1.38	○	○	
Remie, 2005	21)	31M	6.5±0.8	126±1	26.1±5.3		19.9±6.2	1937.5±286.7	1094	1.77±0.17	○	○	
Remie, 2005	21)	29M	6.7±0.7	126±6	24.5±4		16.7±5.5	1,861.1±262.8	1056	1.76±0.16	○	○	
Bornhorst, 2014	22)	17M	6.8±1.4	121.4±7.9	22.8±3.6		-	1574±219	1022.0±61	1.54	○	○	
O'Connor, 2001	23)	22M	7.2±0.7	123.3±5.4	25±4.6		22.9±8	1811.2±283	1067.8±61	1.7	○	○	
Livingstone, 1992	24)	6M	7.5±0.3	125.8±6.9	25.4±6.6	15.8±2.2	18.2±4.3	1906±446	1128±187	1.68±0.16	○	○	
Dugas, 2008	25)	10M	7.6±1	127.7±4.2	31.4±6.1		29.8±7.8	1803.7±215	1173±109.9	1.57±0.18	○	○	
Ball, 2001	26)	52M	7.8±0.9	127.9±8.4	27.6±6.3		24.6±8.4	1881.2±271.3	1113	1.69±0.22	○	○	
Dugas, 2008	25)	16M	8.0±1.0	129.4±6.7	32.1±7.3		27.4±7.8	1892.1±358.4	1192.1±138.6	1.58±0.19	○	○	
Ramirez-Marrero, 2005	27)	5M	8.3±0.8	128.5±5.7	28.4±4.4		-	1856.6±264.9	1325±145	1.4	○	○	
Luke, 1994	28)	5M	8.4±3.2	-	35.7±17.3	25.3±8.5	25.3±12.4	2112±615	1291±259	1.62±0.18	○	○	
Abbot, 2004	29)	23M	8.5±0.9	133±9	30±6.7		25.2±7.8	1988±253	1163	1.71±0.14	○	○	
Brochu, 2011	4)	28M	8.5	129	26.8±4.2		-	1722±322	1129±116	1.53	○	○	
Hoos, 2003	30)	3M	8.6±3.3	120.5±16.3	21.8±4.5	15.0±1.0	-	1738±244	1037±70	1.67±0.14	○	○	
Ramath, 2020	31)	10M	8.6±1.1	137±8.2	32.2±13.2		24.8±10.9	1935±344	1173	1.65±0.12	○	○	
Krishnaveni, 2009	32)	30M	8.7±0.3	129.4±6.2	24.3±3.4		21.6±6.6	1576.8±453.9	1051	1.5±0.4	○	○	
Ekelund, 2001	33)	15M	9.1±0.3	140±6	33±5.7		19.6±5.6	2122±275	1245±119	1.71±0.2	○	○	
Ramath, 2020	31)	16M	9.1±0.5	134±8.4	31.2±10.6		24.9±8.7	1829±358	1158	1.58±0.18	○	○	
Livingstone, 1992	24)	5M	9.3±0.2	135.4±9.2	30.2±10.4	16.1±2.6	19.0±3.5	2334±262	1136±156	2.07±0.22	○	○	
Hofmann, 2000	34)	15M	10±1.3	126±10	25.6±5.2		15±3.7	2006.5±64.5	1059.3±25.1	1.89	○	○	
Rush, 2003	35)	13M	10±0.8	140.1±19.7	35.4±11.5		23.2±7.2	2341.2±430	1409.5±358.4	1.51±0.67	○	○	
Kim, 2018	36)	14M	10.1±0.3	142±10	36.9±6.8		-	1925.2±380.9	1220.2±176.9	1.58±0.2	○	○	
Hofmann, 2000	34)	15M	10.2±1.6	134±8	32.5±5.2		17.1±5.9	2158±88	1244.3±34.2	1.73	○	○	
Park, 2018	37)	19M	10.3±1.1	146±10	39.1±7.4		-	2057.7±427.3	1275±194.2	1.61±0.26	○	○	
Park, 2016	38)	18M	10.6±1	144±10	37.6±7.6		-	1986±384	1268±205	1.57±0.18	○	○	

表1. 小児のPAL (男子) (つづき)

著者・発表年	文献番号	性別・人数	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI	体脂肪率 (%)	総エネルギー消費量 (kcal/日)	基礎代謝量 (kcal/日)	PAL	食事摂取基準	Kim	注
Delany, 2006	39)	31M	10.9±0.8	145.5±7.0	45.0±12.2	21.0±4.3	21.0±4.3	2572±382	1393±225	1.87±0.26	○	○	Black
Delany, 2006	39)	29M	10.9±0.6	147.3±6.1	42.6±10.7	19.5±3.7	19.5±3.7	2576±330	1534±196	1.69±0.23	○	○	White
Delany, 2002	40)	33M	10.9±0.1	146.0±1.2	45.1±2.1	20.8±0.7	26.8±1.9	2462±69	1403±50	1.71±0.05	○	○	African American, 複数条件で測定したBMRで最小値を採用
Delany, 2002	40)	33M	10.9±0.1	146.8±1.0	42.6±1.8	19.3±0.7	27±1.7	2471±50	1525±41	1.59±0.04	○	○	White, 複数条件で測定したBMRで最小値を採用
Roemmich, 2000	41)	14M	10.9±1	143.1±4.7	34.8±6.9		19.3±7.3	2174±63	1245±41	1.75	○	○	
Komura, 2017	42)	33M	11.0	142.6±6.9	37.9±6.7		15.1±7.2	2107±273	1321±113	1.60±0.16	○	○	
Itoi, 2012	43)	77M	11.5	146.5±6.3	38.4±7.3		-	2454±387	1327	1.85±0.21	○	○	
Itoi, 2012	43)	45M	11.5	148±8.2	43.5±12.8		-	2408±508	1417	1.70±0.06	○	○	
Avrissson, 2009	44)	9M	12.0	170±10	58.4±9.9		-	2990±430.2	1689	1.77±0.2	○	○	
Petks, 2000	45)	23M	12.5±1.6	140±14	45.1±14.1		18.8±3	2410.5±475.4	1400±301	1.74±0.22	○	○	
Livingstone, 1992	24)	5M	12.7±0.3	152.2±9.3	43.8±7.3	18.8±2	22.3±5.3	2555±194	1507±198	1.72±0.23	○	○	
Ishikawa-Takata, 2013	46)	12M	12.7±0.7	158.3±10.7	48.1±10.7		22.6±6.1	2864.4±692.8	1409.5±238.9	1.98±0.26	○	○	
Calabro, 2013	47)	15M	12.9±2.1	161.7±16.3	52.9±19.1		-	2709.5±169.9c)	1501.9d)	1.8	○	○	推定値
Hallal, 2013	48)	9M	12.9±0.3	159.5±10.5	51.9±12.2		22.7	2707±766	1639.4e)	1.65	○	○	推定値
Brochu, 2011	4)	26M	13.3	153.1	43.5±11.6		-	2488±635	1474±287	1.69	○	○	
Roemmich, 2000	41)	14M	13.4±1.2	162.2±12.1	52±11.4		18.4±6.3	2555±67	1626±78	1.57	○	○	
Ishikawa-Takata, 2013	46)	10M	13.6±0.5	164.1±9.1	51.7±6		13.3±9.3	3296.9±501.7	1576.8±215	2.1±0.31	○	○	
Bardini, 1990	49)	14M	14.5±1.5	167.1±10.1	56.4±10.2		16±5	3109±506	1742±183	1.79±0.2	○	○	
Ishikawa-Takata, 2013	46)	10M	14.6±0.8	163.3±9.4	62.4±4.4		17±4.4	2795.2±453.9	1529±119.5	1.83±0.32	○	○	
Bratteby, 1998	50)	25M	15.0±0.04	174±7	61.3±8.6	20.2±2.8	15.8±6.4	3303±454	1747±179	1.89±0.16	○	○	
Foley, 2013	51)	18M	15.2±2.7		61.2±14.2	20.6±2.8	13.9±4.0			2.2±0.5	○	○	
Livingstone, 1992	24)	3M	15.4±0.4	172.0±9.6	50.7±6.4	17.2±2.4	14.4±5.0	2623±181	1601±87	1.64±0.11	○	○	
Avrissson, 2005	52)	17M	15.8±0.4	175±9	64.1±9.0	21.0±2.6	16.4±4.7	2701±359	1649±143	1.64	○	○	
Corder, 2010	53)	13M	15.9±0.3	162.4±5.6	46.1±7.1		15.2±9.7	2219.7±347.8	1468.3±124.7	1.51	○	○	
Sjoberg, 2003	54)	18M	16.0	175.5±9	64.1±8.7		-	3034.1±406.1	1794	1.69±0.21	○	○	
Larsson, 2002	55)	9M	17.7±0.8	180±6	66.1±6.2		-	3761	1775±105.1	1.87±0.39	○	○	
Larsson, 2002	55)	9M	17.7±1	180±7	70.2±4.7		-	3319	1834.8±114.7	2.05±0.33	○	○	
Ekkelund, 2002	56)	8M	18.2±1.1	180±6	73.7±10.5		16.5±5.1	3153.3±406.1	1720.1±286.7	1.85±0.3	○	○	18.2歳なので使用せず*

表2. 小児のPAL(女子)

著者・発表年	文献番号	性別・人数	年齢(歳)	身長(cm)	体重(kg)	BMI	体脂肪率(%)	総エネルギー消費量(kcal/日)	基礎代謝量(kcal/日)	PAL	食事摂取基準	Klim	注
Butte, 2000	2)	43F	1	75.3±2.2	9.5±0.8	16.8	27.6	750±124	590±55	1.29±0.21	○	○	Klimでは母乳/人工乳に分けて表示
Tennefors, 2003	3)	12F	1.2	79±2	10.2±0.8		21.3	762.4±52.6	513.6±33.5	1.48±0.1	○	○	
Brochu, 2011	4)	61F	1.5	81.5	10.6±1.4		-	844±160	630±85	1.34	○	○	
Butte, 2000	2)	43F	1.5	82.0±2.2	10.9±1.1	16.3	27.0	837±165	648±72	1.30±0.28	○	○	Klimでは2群に分けて表示
Hentksson, 2014	5(,6)	21F	1.54±0.03	83±3	11.7±1.1	17.0±1.1	27.3±3.3	939±100	652±81	1.44±0.17	○	○	
Butte, 2000	2)	43F	2	87.7±2.6	12.0±1.2	15.6	25.2	970±165	681±81	1.40±0.26	○	○	Klimでは2群に分けて表示
Hentksson, 2014	5)	10F	3±0	96±1	15.1±1.5		25.8±6.8	1186.7±148.7	732.1±70.5	1.62	○	○	
Brochu, 2011	4)	36F	3.0	96.1	14.4±3		-	1083±219	776±132	1.4	○	○	
Davies, 1995	7)	38F	3.1±0.8	94.9±7.8	14.9±2.3		24.9±5.7	1158±217	838±133	1.40±0.27	○	○	Atkin, 2000と同じBMR推定式で値が異なる。Atkin論文を採用
Atkin, 2000	8)	38F	3.1±0.8	94.9±7.8	14.9±2.3		24.9±5.7	1158±217	763±78.4	1.52±0.27	○	○	
Reilly, 2006	13)	34F	3.7±0.4	100±6	16.6±3.7		-	1290.1±334.5	860.1±95.6	1.5	○	○	例数の多い2004を採用
Reilly, 2004	9)	38F	3.7±0.5	101±6	16.4±3.6		31.1	1315±311	760±72	1.52±0.4	○	○	
Lopez-Alarcón, 2004	12)	5F	4.4±0.9	110.8±9.4	21.3±6.4		21.1±5.4	1433.8±178.3	911.9a)	1.56	○	○	
Lopez-Alarcón, 2004	10)	5F	4.4±0.8	102.1±7	16.3±2.1		-	1305.2±160.6	839.5±52.3	1.56±0.23	○	○	
Salazar, 2015	11)	49F	4.6±0.9	106±7	17.1±2.5		28.6±4.8	1122±140	831±54	1.35±0.12	○	○	
Lopez-Alarcón, 2004	12)	7F	4.8±0.9	112.9±9	20.7±5.1		26.8±5.2	1351.8±340.8	905.1a)	1.49	○	○	
Dutman, 2011	18)	15F	4.9±0.7	113±6	19.9±2.5		-	1340.6±130.5	891.7a)	1.5	○	○	
Yamada, 2020	14)	11F	5.1±0.9	108.2±1.1	18±0.5		28.2±1	1282±57	899±17.8	1.42±0.05	○	○	
Yamada, 2021	15)	22F	5.2±0.9	107.1±0.9	17.5±0.4		21.6±0.9	1287±32	910±24	1.42±0.03	○	○	
Montgomery, 2004	20)	52F	5.4	-	-	15.6	-	1362	932	1.38	○	○	Reilly, 2004とほぼ同様の重積
Bunt, 2003	19)	51F	5.5±0.3	114±4	23.0±5.4	17.5±3.1	31.5±7.2	-	-	1.35±0.14	○	○	Pimaインディアンの縦断研究のベースライン
Fontvieille, 1993	16)	13F	5.5±0.4	112±6	18.9±2.5	15.1	29.1	1347±184	959±77	1.40±0.17	○	○	
DeLise Nyström, 2017	17)	18F	5.5±0.1	113±3	20.3±4.3		28.3	1374.3±131.5	915.4±86	1.50±0.12	○	○	
Reilly, 2004	9)	35F	5.7±0.6	113±6	20.1±3.3	15.8±1.7	-	1434±215	956±72	1.52±0.20	○	○	推定値
Brochu, 2011	4)	102F	6.0	114	19.7±2.3		-	1332±184	943±75	1.41	○	○	
Hoot, 2003	30)	8F	6.2±1.4	109.3±13.5	18.6±5.6	15.3±1.6	-	1351±229	951±120	1.42±0.11	○	○	
Remie, 2005	21)	21F	6.7±0.6	122±5	22.4±3.1		21.9±4.7	1538.5±162.5	948	1.62±0.14	○	○	
Luke, 1994	28)	4F	6.8±3.2	-	30±8.4	20.5±6.4	31.9±5.5	1612±269	1069±109	1.50±0.17	○	○	
O'Connor, 2001	23)	25F	7.6±0.9	123.9±6.8	26.5±5.8		28.2±7	1729.7±326	1021.3a)	1.69	○	○	
Livingstone, 1992	24)	5F	7.8±0.3	120.1±4.9	23.5±2.5	16.3±1.2	20.5±1.5	1707±151	1042±205	1.66±0.17	○	○	
Ball, 2001	26)	54F	7.8±0.9	127.1±7.2	28.1±6.1		30.3±6.8	1795.4±285.9	1050	1.71±0.23	○	○	
Dugas, 2008	25)	11F	8.1±1	132.8±8.1	35.4±6.9		30±7.9	1932.7±200.7	1175.4±131.4	1.66±0.22	○	○	
Ramirez-Marrero, 2005	27)	7F	8.1±0.9	128.8±9.1	27.1±6.2		-	1533.9±214.3	1189.1±143.8	1.28	○	○	
Teuth, 1998	57)	12F	8.2±1.0	129.2±6.5	28.5±3.5		27.6±5.0	1574±218	1075±115	1.5±0.3	○	○	
Dugas, 2008	25)	10F	8.3±1.2	132±9.2	36.6±11.2		34.7±9.7	1638.9±222.2	1192.1±152.9	1.4±0.12	○	○	
Abbot, 2004	29)	24F	8.4±0.9	131±6	30.1±5.8		32.2±6.2	1888±185	1098	1.72±0.19	○	○	
Brochu, 2011	4)	140F	8.5	129.2	27.3±3.6		-	1660±265	1079±86	1.54	○	○	
Teuth, 2000	58(,59)	29F	8.5	130.4±5.3	27.2±3.6	15.9±1.5	20.6±3.8	1706±277	1066	1.59±0.21	○	○	
Teuth, 2000	58(,59)	43F	8.5	130±5.6	28.0±4.6	16.5±1.8	21.7±5.4	1763±306	1075	1.63±0.27	○	○	
Teuth, 2000	58(,59)	25F	8.5	130.9±5.6	29.6±4.6	17.2±1.4	23.6±3.9	1797±313	1137	1.61±0.20	○	○	
Bandini, 2013	60)	22F	8.7±0.19	134.2±5.7	28.8±3.9		29.5±5.7	1959±260	1225±136	1.60	○	○	
Krishnaveni, 2009	32)	28F	8.8±0.3	127.1±4.7	24.1±3.5		29.5±5.7	1361.7±262.8	972	1.4±0.3	○	○	
Ramuth, 2020	31)	6F	8.9±0.2	136±10.1	37.8±14.9		33±11	1986±472	1234	1.61±0.09	○	○	
Eliakim, 2001	61)	20F	9.1±0.1	136.6±1.4	35.7±2.4		-	2117±73	1198.0a)	1.77	○	○	
Ekelund, 2001	33)	11F	9.1±0.3	139±5	37±5		26.7±5.8	1973±198	1229±97	1.61±0.2	○	○	
Ramuth, 2020	31)	19F	9.2±0.4	134±8.3	20.6±9.8		28.2±8	1583±355	1107	1.43±0.21	○	○	
Eliakim, 2001	61)	20F	9.3±0.2	134.6±2.1	33.9±2.3		-	1812±103	1147.3a)	1.58	○	○	
Livingstone, 1992	24)	4F	9.4±0.5	134.2±4.9	33.4±3.8	18.5±1.1	26.9±3.2	1944±182	1059±56	1.84±0.16	○	○	
Bandini, 2002	62)	123F	9.7±0.8	136.9±6.9	30.1±4.3		22.8±4.7	1845.8±247.4	1173±120.9	1.57	○	○	
Spadano, 2005	63)	28F	9.9±0.4	141.1±5.7	33.7±4.7		24.6±4.8	1954	1249	1.56	○	○	同対象の縦断研究
Hofmann, 2000	34)	15F	10±1.3	136±10	30.9±6.2		23.5±6	1930.9±95.8	1113.5±38.5	1.73	○	○	
Andersen, 2004	64)	172F	10.1±1.0	140.6±8.5	22.1±6.2	16.6±1.9	23.1±5.3	1935±278	1230±148	1.57	○	○	

表2. 小児のPAL(女子)(つづき)

著者・発表年	文献番号	性別・人数	年齢(歳)	身長(cm)	体重(kg)	BMI	体脂肪率(%)	総エネルギー消費量(kcal/日)	基礎代謝量(kcal/日)	PAL	食事摂取基準	Klim	注
Bandini, 2013	60)	139F	10.2±0.84	141.2±8.3	33.4±5.5			1851±213	1231±135	1.50	○		
Roemmich, 2000	41)	13F	10.2±1.4	136.6±8.9	34.7±7.9		23.3±5.9	2123±57	1217±30	1.74	○		
Rush, 2003	35)	13F	10.2±2.8	140±15.5	35.5±15.9		28±8.9	1935.1±382.2	1505.1±286.7	1.32±0.3	○		
Hoffman, 2000	34)	13F	10.3±1.3	127±9	26.1±4.3		19.8±5.3	1750.7±114.5	1027.2±37.5	1.7	○		
Delany, 2006	39)	28F	10.7±0.7	145.3±7.1	37.9±9.1	17.9±3.6	24.8±9.3	2182±246	1286±241	1.74±0.32	○		Black
Delany, 2006	39)	25F	10.6±0.4	143.2±7.5	39.4±11.3	18.9±4.0	28.5±9.5	2314±351	1326±249	1.77±0.29	○		White
Delany, 2002	40)	32F	10.7±0.1	145.2±1.2	37.5±1.5	18.2±0.7	24.6±1.7	2082±50	1291±41	1.52±0.04	○		African American, 複数条件で測定したBMRで最小値を採用
Delany, 2002	40)	33F	10.7±0.1	142.3±1.3	37.8±1.8	18.5±0.7	27.5±1.8	2101±50	1291±501	1.65±0.05	○		White, , 複数条件で測定したBMRで最小値を採用
Bandini, 2002	62)	73F	10.7±0.9	146.3±7.6	37.9±5.8		24.1±6	2097.8±257.2	1317.4±145.8	1.59	○		
Kim, 2018	36)	11F	10.7±0.4	147±10	39±6.3		-	1930±279.4	1245.9±171.3	1.55±0.13	○		
Komura, 2017	42)	23F	11.0	145.5±6.6	36.7±6.3		18.6±9.4	1847±269	1185±69	1.56±0.19	○		
Park, 2016	38)	15F	11.1±0.7	148±10	39.8±7		-	1906±331	1214±193	1.57±0.13	○		
Itoi, 2012	43)	79F	11.5	148±6.8	39.3±7.3		-	2242±404	1260	1.78±0.23	○		
Itoi, 2012	43)	26F	11.5	147±6.7	41.4±10		-	2108±375	1278	1.65±0.06	○		
Spadaro, 2005	63)	28F	11.9±0.4	154.3±6.6	45.3±7.1		28.2±6.9	2236	1417	1.58	○		同対象の縦断研究
Aviidsen, 2009	44)	11F	12.0	164±5	54.7±7.1		-	2275.3±191.2	1422	1.6±0.11	○		
Ishikawa-Takata, 2013	46)	7F	12.1±0.4	152.9±7.5	40.6±8.4		24.6±6.9	2174±310.5	1146.7±119.5	1.93±0.29	○		
Calabro, 2013	47)	13F	12.3±1	160.2±9.8	49.3±8.2		-	2429.1±90.6c)	1413.7a)	1.71	○		
Livingstone, 1992	24)	5F	12.5±0.4	157.6±8.0	45.1±4.7	18.1±1.1	27.5±2.6	2363±254	1399±157	1.69±0.12	○		
Perks, 2000	45)	27F	12.7±2.3	154±13	49.4±13.2		26.4±6.9	2303±387	1361.7±191.1	1.69±0.19	○		
Roemmich, 2000	41)	18F	12.8±1.9	158.1±9.1	51.2±9		25.5±6.7	2237±62	1359±38	1.65	○		
Hallal, 2013	48)	16F	13.1±0.3	159±5.6	51.7±9.5		30.1	2443±669	1505.8a)	1.62	○		
Foley, 2013	51)	14F	13.3±3.0		51.6±17.0	20.0±3.9	21.7±7.7			1.9±0.4	○		
Brochu, 2011	4)	95F	13.3	153.9	45.2±9.1		-	2143±457	1278±150	1.68	○		
Ishikawa-Takata, 2013	46)	12F	13.5±0.5	155±4.5	43.4±3.6		23.5±2.5	2174±334.5	1218.4±95.6	1.78±0.23	○		
Ishikawa-Takata, 2013	46)	9F	14±0	156.1±5.9	46.1±4.5		24.9±4.6	2341.2±477.8	1242.3±71.7	1.87±0.32	○		
Bandini, 1990	49)	14F	14.3±1.0	161.7±10.1	55.7±9.4		26±7	2385±446	1441±134	1.69±0.28	○		
Stadano, 2005	63)	28F	14.8±0.4	164.5±6.3	58.4±6.9		27.7±5.0	2477	1399	1.77	○		同対象の縦断研究
Bratley, 1998	50)	25F	15.0±0.06	167±0.05	58.4±7.8	20.9±2.5	27.8±5.6	2557±380	1427±136	1.79±0.22	○		
Livingstone, 1992	24)	3F	15.6±0.4	157.3±11.4	55.4±13.2	22.4±4.7	27.0±8.9	2288±673	1228±239	1.84±0.21	○		
Aviidsen, 2005	52)	16F	15.7±0.3	164±6	56.4±9.4	21.0±2.7	27.5±5.2	2175±335	1362±191	1.60	○		
Corder, 2010	53)	15F	15.7±0.8	153.5±6.9	49.4±12.5		29.9±6.7	2015.6±412.3	1347.9±166	1.49	○		
Larsson, 2002	55)	7F	17.2±0.6	167±5	70.7±8.8		-	2284	1619.8±150.5	1.41±0.22	○		
Larsson, 2002	55)	7F	17.2±0.8	168±4	58.7±7.7		-	2686	1459.7±119.5	1.84±0.44	○		
Ekelund, 2002	56)	10F	17.3±1.9	166±7	61.4±9.3		29.2±5.7	2484.6±191.1	1433.4±119.5	1.74±0.2	○		

表3. 小児のPAL(男女の区別なし)

著者・発表年	文献番号	性別・人数	年齢(歳)	身長(cm)	体重(kg)	BMI	体脂肪率(%)	総エネルギー消費量(kcal/日)	基礎代謝量(kcal/日)	SMR	PAL	食事摂取基準	Klim	注
Chiampolini, 2013	65)	15M/9F	1.75±0.6	83.4±8.1	11.1±2.4		-	889.1±76.6	650.5±86.6	SMR	1.37	○	○	慢性下痢患者・縦断研究、採用せず
Chiampolini, 2013	66)	15M/9F	1.89±0.62	85.3±8	11.4±2.3		-	772.9±114	558.6±103.7	SMR	1.38	○	○	
Siltsma, 2013	66)	23M/18F	3.5±0.3	101±5.4	16.3±1.9		-	1301±193	765±88		1.6±0.2	○	○	
Butte, 2016	67)	36M/F	3.6±0.3	99.8±4.4	16.0±2.6	16.1±2.0	29.0±6.8	1075±143	840	推定値	1.28±0.13			
Butte, 2016	67)	37M/F	4.5±0.3	107.9±5.2	18.6±3.5	15.9±2.0	27.1±6.7	1246±179	896	推定値	1.39±0.13			
Cordeur, 2009	68)	27	4.9±0.7	110.1±8.4	20.2±4.1		-	1561.9±266.3	935		1.67±0.2	○	○	
Salbe, 2002	69)	65M/73F	5	114±5	22.8±5.0	17.3±2.8	29±7	1426±218	1049±133		1.36	○	○	Pimaインディアズ、肥満する前
Butte, 2016	67)	38M/F	5.6±0.3	113.3±5.8	20.7±4	16.0±2.1	26.4±6.7	1287±209	939	推定値	1.37±0.15	○	○	
Franks, 2005	70)	38M/38F	6.4±1.3	117.3±9	21.6±5.6		16.5±6.5	1515±290	997±147		1.53±0.18	○	○	
McGloin, 2002	71)	31M/19F	6.6±0.8	124.6±8.3	25.7±4.8		21.3±6.6	1848.7±281.8	1080.7a)	推定値	1.71	○	○	
McGloin, 2002	71)	29M/21F	6.7±0.6	124.9±5.7	23.6±3.7		18.9±5.7	1724.5±274.7	1040.0a)	推定値	1.65	○	○	
Ojiambo, 2012	72)	24M/25F	6.9±1.5	122±9.5	24.7±6.6		-	1576.8±286.7	1027.3±143.3		1.5±0.1	○	○	
Franks, 2005	70)	68M/56F	7.1±1.4	121.6±9.1	24.7±6.1		20.1±7.8	1664±301	1045±139		1.59±0.17	○	○	
Urhacher, 2019	73)	22M/18F	7.1	124.6	26		22.4	1811	1042		1.76	○	○	
Jindal, 2021	74)	6M/4F	7.5±1.9	123.6±13.7	23.8±8		22.7±3.6	1499±230	1012±218		1.48	○	○	
Bell, 2010	75)	16M/F	8.09±2.20	127.1±13.5	28.1±10.2		25.6±6.7	1676±303	1075±168		1.79±0.26	○	○	
Urhacher, 2021	76)	17M/17F	8.1	120.5	25.8		20.6	1789	1143		1.56	○	○	
Maffei, 1995	77)	3M/4F	9.3±0.6	138.8±5.7	3.18±3.2	16.5±0.9	16.9±3.6	2012±550	1107±117		1.81±0.31	○	○	非肥満
Zarrouk, 2009	78)	28M/24F	9.3b)	1.4	30.5		18.2	2122	1121		1.89	○	○	
Zinkel, 2013	79)	162M/F	9.7±1.6	144±12	61±26		43±11	2490±600	1490±330		1.68±0.24	○	○	肥満、採用せず
足立, 2007	80)	5M/7F	11.2±1.0	143.3±7.1	37.3±8.2			1968±299	1343±187		1.46	○	○	
Delamary, 2004	81)	58M/F	12.7±0.1	156.5±1.0	43.9±1.5	21.3±0.6	20.8±0.8	2297±50	1520±33		1.53±0.03	○	○	非肥満
Cordeur, 2009	68)	18M/7F	13.1±0.3	161.4±7.5	50.6±9.8		-	2810.5±532.3	1511		1.86±0.3	○	○	
Carter, 2008	82)	6M/17F	15±1	1.7±0.1	67±15.1		26.1	3153.5±501.7	1767.9±262.8		1.8±0.2	○	○	
Jindal, 2021	74)	10M/7F	15.3±1.9	167.6±9.1	58.6±10.4		22.1±7.2	2418±476	1579±211		1.53	○	○	
Slinder, 2003	83)	35M/F	15.7±0.4	170.0±9.5	60.4±9.6	20.8±2.6	-	2725±502	1506±215		1.81	○	○	
Cordeur, 2009	68)	7M/17F	17.1±0.6	169.5±8.8	63.3±9.7		-	2881.9±714.6	1619		1.78±0.3	○	○	
Campbell, 2012	84)	8M/10F	17.5±0.6	172.5±8	65±13		21.7±6	2954±853	1466±332		2.01	○	○	
Ekelund, 2007	85)	15M/F	17.7±1.7	173±10	64.8±10.6	21.6±2.1	21.6±9.7	2844±454	1601±263		1.78	○	○	

表4. 年齢階級別のPAL平均値・標準偏差の合成

1~2歳

著者・発表年	文献番号	性別	人数	年齢平均	PAL	PAL平均	PAL標準偏差	基礎代謝	注
Butte, 2000	2)	M	33	1.0	1.31±0.23	1.31	0.23	SMR	Klimでは母乳/人工乳分けて表示
Tennefors, 2003	3)	M	17	1.2	1.48±0.12	1.48	0.12	推定値	
Brochu, 2011	4)	M	34	1.5	1.33	1.33			
Butte, 2000	2)	M	33	1.5	1.35±0.21	1.35	0.21	SMR	Klimでは2群に分けて表示
Henriksson, 2014	5),6)	M	23	1.52	1.35±0.16	1.35	0.16	SMR	
Eriksson, 2012	6)	M	23	1.52	1.35±0.16	1.35	0.16	SMR	
Butte, 2000	2)	M	33	2.0	1.40±0.17	1.40	0.17	SMR	Klimでは2群に分けて表示
Butte, 2000	2)	F	43	1	1.29±0.21	1.29	0.21	SMR	Klimでは母乳/人工乳分けて表示
Tennefors, 2003	3)	F	12	1.2	1.48±0.1	1.48	0.1	推定値	
Brochu, 2011	4)	F	61	1.5	1.34	1.34			
Butte, 2000	2)	F	43	1.5	1.30±0.28	1.37	0.28	SMR	Klimでは2群に分けて表示
Henriksson, 2014	5),6)	F	21	1.54	1.44±0.17	1.44	0.17	SMR	
Butte, 2000	2)	F	43	2	1.40±0.26	1.41	0.26	SMR	Klimでは2群に分けて表示
Ciampolini, 2013	65)	MF	24	1.75	1.37	1.37		SMR	慢性下痢患者. 縦断研究.
Ciampolini, 2013	65)	MF	24	1.89	1.38	1.38		SMR	採用せず
				419		1.36	0.25	←標準偏差の示されている研究について値を合成した	

3~5歳

著者・発表年	文献番号	性別	人数	年齢平均	PAL	PAL平均	PAL標準偏差	基礎代謝	注
Henriksson, 2014	5)	M	21	3	1.6	1.60			
Davies, 1995	7)	M	39	3.1	1.44±0.31	1.44	0.31	推定値	Atkin, 2000と同じBMR推定式で値が異なる. Atkin論文を採用
Atkin, 2000	8)	M	39	3.1	1.49±0.28	1.49	0.28	推定値	
Brochu, 2011	4)	M	25	3.5	1.39	1.39			
Reilly, 2004	9)	M	40	3.7	1.60±0.39	1.60	0.39	推定値	
Salazar, 2015	10)	M	10	4.5	1.58±0.22	1.58	0.22		
Butte, 2014	11)	M	48	4.5	1.34±0.16	1.34	0.16		
Lopez-Alarcon, 2004	12)	M	7	4.7	1.57	1.57		推定値	
Reilly, 2006	13)	M	51	5.1	1.61	1.61			
Yamada, 2020	14)	M	10	5.1	1.45±0.05	1.45	0.05		
Yamada, 2021	15)	M	19	5.2	1.39±0.03	1.39	0.03		
Lopez-Alarcon, 2004	12)	M	10	5.3	1.52	1.52		推定値	
Fontvieille, 1993	16)	M	15	5.4	1.36±0.13	1.36	0.13		
Delisle Nyström, 2017	17)	M	22	5.5	1.54±0.12	1.54	0.12		
Dutman, 2011	18)	M	15	5.5	1.59	1.59		推定値	
Bunt, 2003	19)	M	39	5.6	1.40±0.12	1.40	0.12		Pimaインディアン縦断研究のベースライン
Montgomery, 2004	20)	M	52	5.6	1.66	1.66		推定値	Reilly 2004の2集団から抽出?採用せず
Reilly, 2004	9)	M	37	5.9	1.70±0.20	1.70	0.20	推定値	
Henriksson, 2014	5)	F	10	3	1.62	1.62			
Brochu, 2011	4)	F	36	3	1.4	1.40			
Davies, 1995	7)	F	38	3.1	1.40±0.27	1.40	0.27	推定値	Atkin, 2000と同じBMR推定式で値が異なる. Atkin論文を採用
Atkin, 2000	8)	F	38	3.1	1.52±0.27	1.52	0.27		
Reilly, 2006	13)	F	34	3.7	1.5	1.50		推定値	例数の多い2004を採用
Reilly, 2004	9)	F	38	3.7	1.52±0.4	1.52	0.4	推定値	
Lopez-Alarcon, 2004	12)	F	5	4.4	1.56	1.56		推定値	
Salazar, 2015	10)	F	5	4.4	1.56±0.23	1.56	0.23		
Butte, 2014	11)	F	49	4.6	1.35±0.12	1.35	0.12		
Lopez-Alarcon, 2004	12)	F	7	4.8	1.49	1.49		推定値	
Dutman, 2011	18)	F	15	4.9	1.5	1.50		推定値	
Yamada, 2020	14)	F	11	5.1	1.42±0.05	1.42	0.05		
Yamada, 2021	15)	F	22	5.2	1.42±0.03	1.42	0.03		
Montgomery, 2004	20)	F	52	5.4	1.38	1.38		推定値	Reilly 2004とかなり重複
Bunt, 2003	19)	F	51	5.5	1.35±0.14	1.35	0.14		Pimaインディアン縦断研究のベースライン
Fontvieille, 1993	16)	F	13	5.5	1.40±0.17	1.40	0.17		
Delisle Nyström, 2017	17)	F	18	5.5	1.50±0.12	1.50	0.12		
Reilly, 2004	9)	F	35	5.7	1.52±0.20	1.52	0.20	推定値	
Sijtsma, 2013	66)	MF	30	3.5	1.6±0.2	1.6	0.2		
Butte, 2016	67)	MF	36	3.6	1.28±0.13	1.28	0.13	推定値	
Butte, 2016	67)	MF	37	4.5	1.39±0.13	1.39	0.13	推定値	
Corder, 2009	68)	MF	27	4.9	1.67±0.2	1.67	0.2		
Salbe, 2002	69)	MF	138	5.0	1.36	1.36			Pimaインディアン
Butte, 2016	67)	MF	38	5.6	1.37±0.15	1.37	0.15	推定値	
				1171		1.46	0.24	←標準偏差の示されている研究について値を合成した	

表4. 年齢階級別のPAL平均値・標準偏差の合成 (つづき)

6~7歳

著者・発表年	文献番号	性別	人数	年齢平均	PAL	PAL平均	PAL標準偏差	基礎代謝	注
Brochu, 2011	4)	M	96	6.0	1.38	1.38			
Rennie, 2005	21)	M	31	6.5	1.77±0.17	1.77	0.17		
Rennie, 2005	21)	M	29	6.7	1.76±0.16	1.76	0.16		
Börnhorst, 2014	22)	M	17	6.8	1.54	1.54		推定値	
O'Connor, 2001	23)	M	22	7.2	1.7	1.70		推定値	
Livingstone, 1992	24)	M	6	7.5	1.68±0.16	1.68	0.16		
Dugas, 2008	25)	M	10	7.6	1.57±0.18	1.57	0.18		
Ball, 2001	26)	M	52	7.8	1.69±0.22	1.69	0.22		
Brochu, 2011	4)	F	102	6	1.41	1.41			
Hoos, 2003	30)	F	8	6.2	1.42±0.11	1.42	0.11		
Rennie, 2005	21)	F	21	6.7	1.62±0.14	1.62	0.14		
Luke, 1994	28)	F	4	6.8	1.50±0.17	1.50	0.17		
O'Connor, 2001	23)	F	25	7.6	1.69	1.69			
Livingstone, 1992	24)	F	5	7.8	1.66±0.17	1.66	0.17		
Ball, 2001	26)	F	54	7.8	1.71±0.23	1.71	0.23		
Franks, 2005	70)	MF	76	6.4	1.53±0.18	1.53	0.18		
McGloin, 2002	71)	MF	50	6.6	1.71	1.71		推定値	
McGloin, 2002	71)	MF	50	6.7	1.65	1.65		推定値	
Ojiambo, 2012	72)	MF	49	6.9	1.5±0.1	1.5	0.1		
			707			1.57			
			568			1.55	0.21		←標準偏差の示されている研究について値を合成した (基礎代謝は実測)

表4. 年齢階級別のPAL平均値・標準偏差の合成 (つづき)

8~9歳

著者・発表年	文献番号	性別	人数	年齢平均	PAL	PAL平均	PAL標準偏差	基礎代謝	注
Dugas, 2008	25)	M	16	8.0	1.58±0.19	1.58	0.19		
Ramirez-Marrero, 2005	27)	M	5	8.3	1.4	1.40			
Luke, 1994	28)	M	5	8.4	1.62±0.18	1.62	0.18		
Abbott, 2004	29)	M	23	8.5	1.71±0.14	1.71	0.14		
Brochu, 2011	4)	M	28	8.5	1.53	1.53			
Hoos, 2003	30)	M	3	8.6	1.67±0.14	1.67	0.14		
Ramuth, 2020	31)	M	10	8.6	1.65±0.12	1.65	0.12		
Krishnaveni, 2009	32)	M	30	8.7	1.5±0.4	1.5	0.4		
Ekelund, 2001	33)	M	15	9.1	1.71±0.2	1.71	0.2		
Ramuth, 2020	31)	M	16	9.1	1.58±0.18	1.58	0.18		
Livingstone, 1992	24)	M	5	9.3	2.07±0.22	2.07	0.22		
Dugas, 2008	25)	F	11	8.1	1.66±0.22	1.66	0.22		
Ramirez-Marrero, 2005	27)	F	7	8.1	1.28	1.28			
Treuth, 1998	57)	F	12	8.2	1.5±0.3	1.5	0.3		
Dugas, 2008	25)	F	10	8.3	1.4±0.12	1.4	0.12		
Abbott, 2004	29)	F	24	8.4	1.72±0.19	1.72	0.19		
Brochu, 2011	4)	F	140	8.5	1.54	1.54			
Treuth, 2000	58),59)	F	29	8.5	1.59±0.21	1.59	0.21		
Treuth, 2000	58),59)	F	43	8.5	1.63±0.27	1.63	0.27		
Treuth, 2000	58),59)	F	25	8.5	1.61±0.20	1.61	0.20		
Bandini, 2013	60)	F	22	8.7	1.60	1.60			
Krishnaveni, 2009	32)	F	28	8.8	1.4±0.3	1.4	0.3		
Ramuth, 2020	31)	F	6	8.9	1.61±0.09	1.61	0.09		
Eliakim, 2001	61)	F	20	9.1	1.77	1.77			
Ekelund, 2001	33)	F	11	9.1	1.61±0.2	1.61	0.2		
Ramuth, 2020	31)	F	19	9.2	1.43±0.21	1.43	0.21		
Eliakim, 2001	61)	F	20	9.3	1.58	1.58			
Livingstone, 1992	24)	F	4	9.4	1.84±0.16	1.84	0.16		
Bandini, 2002	62)	F	123	9.7	1.57	1.57			
Spadano, 2005	63)	F	28	9.9	1.56	1.56			同対象の縦断研究
Bell, 2010	75)	MF	16	8.09	1.79±0.26	1.79	0.26		
Urlacher, 2021	76)	MF	34	8.1	1.56	1.56			
Maffei, 1995	77)	MF	7	9.3	1.81±0.31	1.81	0.31		非肥満
Zarrouk, 2009	78)	MF	52	9.3	1.89	1.89			
Zinkel, 2013	79)	MF	162	9.7	1.68±0.24	1.68			肥満, 採用せず
			847			1.60	0.27		←標準偏差の示されている研究について値を合成した

表4. 年齢階級別のPAL平均値・標準偏差の合成（つづき）

10～11歳

著者・発表年	文献番号	性別	人数	年齢平均	PAL	PAL平均	PAL標準偏差	基礎代謝	注
Hoffman, 2000	34)	M	15	10	1.89	1.89			
Rush, 2003	35)	M	13	10	1.51±0.67	1.51	0.67		
Kim, 2018	36)	M	14	10.1	1.58±0.2	1.58	0.2		
Hoffman, 2000	34)	M	15	10.2	1.73	1.73			
Park, 2018	37)	M	19	10.5	1.61±0.26	1.61	0.26		
Park, 2016	38)	M	18	10.6	1.57±0.18	1.57	0.18		
DeLany, 2006	39)	M	31	10.9	1.87±0.26	1.87	0.26		Black
DeLany, 2006	39)	M	29	10.9	1.69±0.23	1.69	0.23		White
DeLany, 2002	40)	M	33	10.9	1.71±0.05	1.71	0.05		African American, 複数条件で測定したBMRで最小値を採用
DeLany, 2002	40)	M	33	10.9	1.59±0.04	1.59	0.04		Whitre, , 複数条件で測定したBMRで最小値を採用
Roemmich, 2000	41)	M	14	10.9	1.75	1.75			
Komura, 2017	42)	M	33	11	1.60±0.16	1.60	0.16		
Itoi, 2012	43)	M	77	11.5	1.85±0.21	1.85	0.21		
Itoi, 2012	43)	M	45	11.5	1.70±0.06	1.70	0.06		
Hoffman, 2000	34)	F	15	10	1.73	1.73			
Anderson, 2004	64)	F	172	10.1	1.57	1.57			
Bandini, 2013	60)	F	139	10.2	1.50	1.50			
Roemmich, 2000	41)	F	13	10.2	1.74	1.74			
Rush, 2003	35)	F	13	10.2	1.32±0.3	1.32	0.3		
Hoffman, 2000	34)	F	13	10.3	1.7	1.70			
DeLany, 2006	39)	F	28	10.7	1.74±0.32	1.74	0.32		Black
DeLany, 2006	39)	F	25	10.6	1.77±0.29	1.77	0.29		White
DeLany, 2002	40)	F	32	10.7	1.52±0.04	1.52	0.04		African American, 複数条件で測定したBMRで最小値を採用
DeLany, 2002	40)	F	33	10.7	1.65±0.05	1.65	0.05		Whitre, , 複数条件で測定したBMRで最小値を採用
Bandini, 2002	62)	F	73	10.7	1.59	1.59			
Kim, 2018	36)	F	11	10.7	1.55±0.13	1.55	0.13		
Komura, 2017	42)	F	23	11	1.56±0.19	1.56	0.19		
Park, 2016	38)	F	15	11.1	1.57±0.13	1.57	0.13		
Itoi, 2012	43)	F	79	11.5	1.78±0.23	1.78	0.23		
Itoi, 2012	43)	F	26	11.5	1.65±0.06	1.65	0.06		
Spadano, 2005	63)	F	28	11.9	1.58	1.58			同対象の縦断研究
足立, 2007	80)	MF	12	11.2	1.46	1.46			
			1139			1.64	0.24	←標準偏差の示されている研究について値を合成した	

表4. 年齢階級別のPAL平均値・標準偏差の合成（つづき）

12～14歳

著者・発表年	文献番号	性別	人数	年齢平均	PAL	PAL平均	PAL標準偏差	基礎代謝	注
Arvidsson, 2009	44)	M	9	12	1.77±0.2	1.77	0.2		
Perks, 2000	45)	M	23	12.5	1.74±0.22	1.74	0.22		
Livingstone, 1992	24)	M	5	12.7	1.72±0.23	1.72	0.23		
Ishikawa-Takata, 2013	46)	M	12	12.7	1.98±0.26	1.98	0.26		
Calabró, 2013	47)	M	15	12.9	1.8	1.80			推定値
Hallal, 2013	48)	M	9	12.9	1.65	1.65			推定値
Brochu, 2011	4)	M	26	13.3	1.69	1.69			
Roemmich, 2000	41)	M	14	13.4	1.57	1.57			
Ishikawa-Takata, 2013	46)	M	10	13.6	2.1±0.31	2.1	0.31		
Bandini, 1990	49)	M	14	14.5	1.79±0.2	1.79	0.2		
Ishikawa-Takata, 2013	46)	M	10	14.6	1.83±0.32	1.83	0.32		
Arvidsson, 2009	44)	F	11	12	1.6±0.11	1.6	0.11		
Ishikawa-Takata, 2013	46)	F	7	12.1	1.93±0.29	1.93	0.29		
Calabró, 2013	47)	F	13	12.3	1.71	1.71			推定値
Livingstone, 1992	24)	F	5	12.5	1.69±0.12	1.69	0.12		
Perks, 2000	45)	F	27	12.7	1.69±0.19	1.69	0.19		
Roemmich, 2000	41)	F	18	12.8	1.65	1.65			
Hallal, 2013	48)	F	16	13.1	1.62	1.62			推定値
Foley, 2013	51)	F	14	13.3	1.9±0.4	1.9	0.4		
Brochu, 2011	4)	F	95	13.3	1.68	1.68			
Ishikawa-Takata, 2013	46)	F	12	13.5	1.78±0.23	1.78	0.23		
Ishikawa-Takata, 2013	46)	F	9	14	1.87±0.32	1.87	0.32		
Bandini, 1990	49)	F	14	14.3	1.69±0.28	1.69	0.28		
Spadano, 2005	63)	F	28	14.8	1.77	1.77			同対象の縦断研究
DeLany, 2004	81)	MF	58	12.7	1.53±0.03	1.53	0.03		非肥満
Corder, 2009	68)	MF	25	13.1	1.86±0.3	1.86	0.3		
			499			1.72			
			446			1.72	0.28	←標準偏差の示されている研究について値を合成した（基礎代謝は実測）	

表4. 年齢階級別のPAL平均値・標準偏差の合成（つづき）

15～17歳

著者・発表年	文献番号	性別	人数	年齢平均	PAL	PAL平均	PAL標準偏差	基礎代謝	注
Bratteby, 1998	50)	M	25	15.0	1.89±0.16	1.89	0.16		
Foley, 2013	51)	M	18	15.2	2.2±0.5	2.2	0.5		
Livingstone, 1992	24)	M	3	15.4	1.64±0.11	1.64	0.11		
Arvidsson, 2005	52)	M	17	15.8	1.64	1.64			
Corder, 2010	53)	M	13	15.9	1.51	1.51			
Sjöberg, 2003	54)	M	18	16.0	1.69±0.21	1.69	0.21		
Larsson, 2002	55)	M	9	17.7	1.87±0.39	1.87	0.39		
Larsson, 2002	55)	M	9	17.7	2.05±0.33	2.05	0.33		
Bratteby, 1998	50)	F	25	15.0	1.79±0.22	1.79	0.22		
Livingstone, 1992	24)	F	3	15.6	1.84±0.21	1.84	0.21		
Arvidsson, 2005	52)	F	16	15.7	1.60	1.60			
Corder, 2010	53)	F	15	15.7	1.49	1.49			
Larsson, 2002	55)	F	7	17.2	1.41±0.22	1.41	0.22		
Larsson, 2002	55)	F	7	17.2	1.84±0.44	1.84	0.44		
Ekelund, 2002	56)	F	10	17.3	1.74±0.2	1.74	0.2		
Carter, 2008	82)	MF	23	15	1.8±0.2	1.8	0.2		
Jindal, 2021	74)	MF	17	15.3	1.53	1.53			
Slinde, 2003	83)	MF	35	15.7	1.81	1.81			
Corder, 2009	68)	MF	24	17.1	1.78±0.3	1.78	0.3		
Campbell, 2012	84)	MF	18	17.5	2.01	2.01			
Ekelund, 2007	85)	MF	15	17.7	1.78	1.78			
			327			1.77	0.33	←標準偏差の示されている研究について値を合成した	

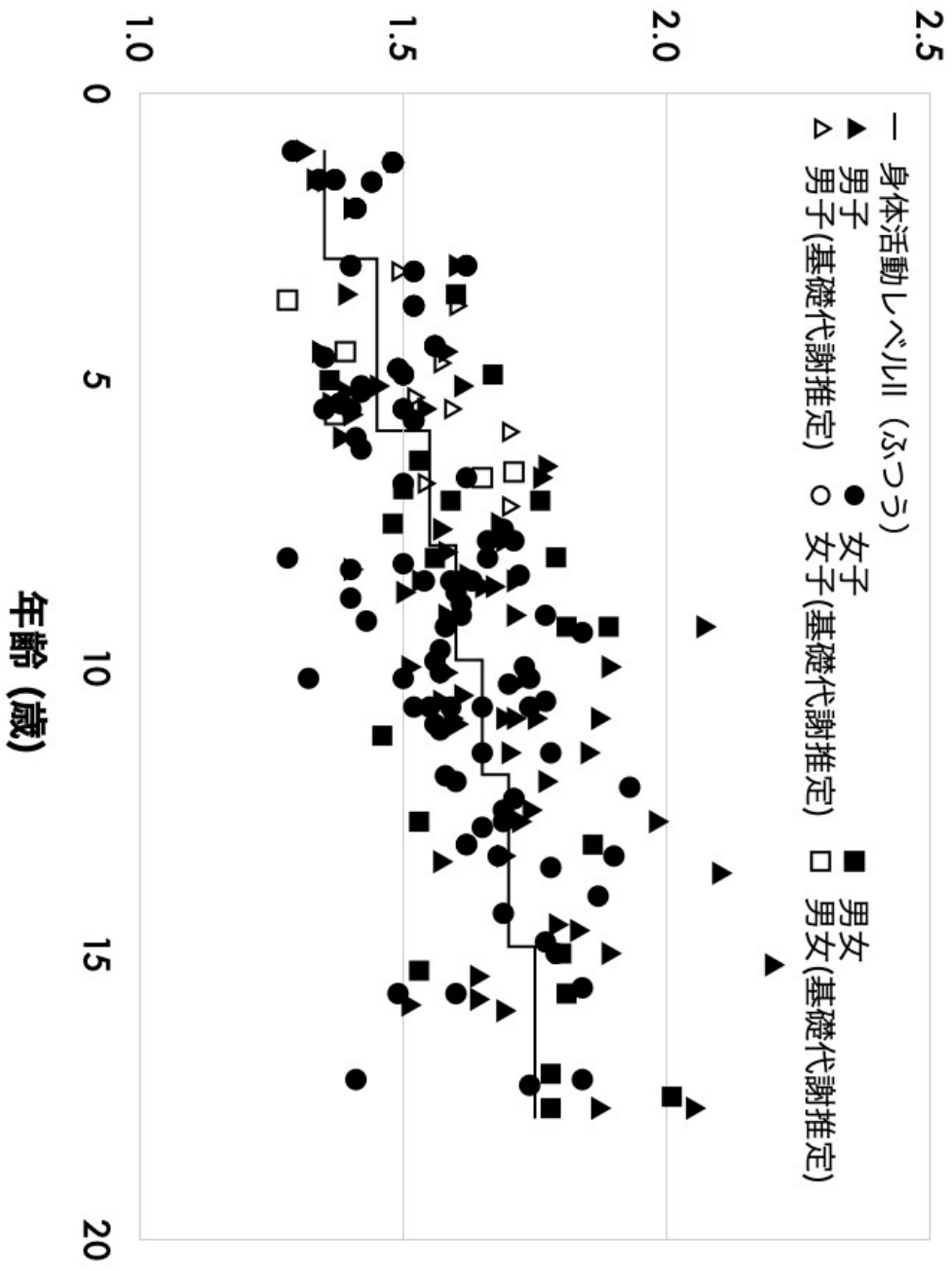


図 2. 年齢別に見た小児における身体活動レベル

小児のエネルギー蓄積量

研究協力者 勝川史憲¹

研究分担者 朝倉敬子²

研究代表者 佐々木敏³

¹慶應義塾大学スポーツ医学研究センター

²東邦大学医学部社会医学講座予防医療分野

³東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

日本人の食事摂取基準における小児のエネルギー蓄積量の計算方法をまとめた。小児の参照体位の設定に用いたデータベースにおける0月の値と成人の18～29歳の参照体重も計算に用い、比例配分的な考え方により、各年齢階級の中央の年齢と体重から、中央の年齢前後の体重変化を計算し、両者を平均した。

A. 背景

小児も妊婦と同様、組織合成成分のエネルギー(エネルギー蓄積量)を余分に摂取する必要がある。日本人の食事摂取基準における小児のエネルギーの付加量の計算方法についてまとめた。

B. 方法

小児の推定エネルギー必要量は
推定エネルギー必要量(kcal/日) = 基礎代謝量(kcal/日) × 身体活動レベル + エネルギー蓄積量(kcal/日)
として計算される。

組織増加分のエネルギーは、参照体重(2010年版以前は基準体重)から1日あたりの体重増加量を計算し、これに各年齢の組織増加分のエネルギー密度¹⁾を乗じて計算する。ここで、体重増加量は、比例配分的な考え方により、各年齢階級の中央の年齢と体重から、中央の年齢前後の体重変化を計算し、両者を平均している。具体的な数値は表1の通りである。

それぞれの年齢に対し、両端の体重が必要

なので、0～5月の体重増加量の計算では0月の体重として、食事摂取基準の参照体位に用いたデータベース²⁾から0月の値(男性3.0 kg、女性2.95 kg)を用いた。同様に15～17歳では、18～29歳の参照体重(2025年版:男性63.0 kg、女性51.0 kg)を計算に用いた。

C&D. 結果と考察

小児のエネルギー蓄積量は表1のように計算された(表1)。このエネルギー蓄積量を基礎代謝量 × 身体活動レベルに足すことで、その時点のエネルギー必要量が求められる。

E. 結論

小児のエネルギー蓄積量の計算方法をまとめた。小児の参照体位の設定に用いたデータベースにおける0月の値と成人の18～29歳の参照体重も計算に用い、比例配分的な考え方により、各年齢階級の中央の年齢と体重から、中央の年齢前後の体重変化を計算し、両者を平均した。

参考文献

- 1) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. National Academies Press, Washington D. C. 2005; 107-264.
- 2) 日本成長学会・日本小児内分泌学合同標準値委員会:2000年日本人小児の体格標準値:身長と体重の標準値. Available at <http://jspe.umin.jp/medical/files/fuhyo1.pdf>

表1 小児のエネルギー蓄積量の計算

性別		男性				女性			
年齢	(年齢の 中点)	参照 体重 (kg)	体重 増加量 (kg/年)	エネルギー 密度 (kcal/g)	エネルギー 蓄積量 (kcal/日)	参照 体重 (kg)	体重 増加量 (kg/年)	エネルギー 密度 (kcal/g)	エネルギー 蓄積量 (kcal/日)
	0月	(3.0)				(2.95)			
0~5月	3.0月	6.3	9.4	4.4	113	5.9	8.4	5.0	116
6~8月	7.5月	8.4	4.2	1.5	17	7.8	3.7	1.8	18
9~11月	10.5月	9.1	2.5	2.7	18	8.4	2.4	2.3	15
1~2歳	2.0歳	11.5	2.1	3.5	20	11.0	2.2	2.4	14
3~5歳	4.5歳	16.5	2.1	1.5	9	16.1	2.2	2.0	12
6~7歳	7.0歳	22.2	2.6	2.1	15	21.9	2.5	2.8	19
8~9歳	9.0歳	28.0	3.4	2.5	23	27.4	3.6	3.2	32
10~11歳	11.0歳	35.6	4.6	3.0	38	36.3	4.5	2.6	32
12~14歳	13.5歳	49.0	4.5	1.5	18	47.5	3.0	3.0	24
15~17歳	16.5歳	59.7	2.0	1.9	10	51.9	0.7	4.7	9
18~29歳	24.0歳	63.0				51.0			

妊婦のエネルギー付加量について

研究協力者 勝川史憲¹

研究分担者 朝倉敬子²

研究代表者 佐々木敏³

¹慶應義塾大学スポーツ医学研究センター

²東邦大学医学部社会医学講座予防医療分野

³東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

妊娠中の望ましい体重増加量は妊娠前の体格(BMI)に大きく関連することから、日本産科婦人科学会・日本産科婦人科医会「産婦人科診療ガイドライン—産科編 2023」では、妊娠前のBMI別に妊娠中の体重増加指導の目安が設定された。本稿では、日本人の食事摂取基準における現状の妊婦の付加量の算定方法をふまえて、産婦人科診療ガイドラインで個別対応とされるBMI 30以上を除いた3つのBMI階級について、体重増加量に応じた付加量の算出法を考察した。

A. 背景と目的

日本人の食事摂取基準では、女性の妊娠(可能)年齢が、推定エネルギー必要量の複数の年齢区分にあることを鑑み、妊婦が、妊娠中に適切な栄養状態を維持し正常な分娩をするために、妊娠前と比べて余分に摂取すべきと考えられるエネルギー量を、妊娠期別に付加量として示している。

妊婦の推定エネルギー必要量は、妊婦の推定エネルギー必要量(kcal/日) = 妊娠前の推定エネルギー必要量(kcal/日) + 妊婦のエネルギー付加量(kcal/日)となる。

体重増加に必要なエネルギー量は理論的には身体活動レベル(PAL)により異なる¹⁾が、妊婦ではPALが変化する。すなわち、基礎代謝量は、胎児の発育、心拍出量の増加等の生理学的変化により妊娠期間を通じて増加する²⁻⁶⁾のに対し、身体活動量は低下するが⁷⁾、体重増加により身体活動にともなうエネルギー消費量は増加する。さらに個人差も大きい。このため、妊娠中のPALの増減は報告により必ずし

も一致しない²⁻⁵⁾。身体活動レベル別の付加量は、エビデンスも不足しており、実用面でも限界がある。現状では、日本人の食事摂取基準では、身体活動レベル別の妊婦付加量は、妊娠時期ごとに同じ値が策定されている。

一方、妊娠中の望ましい体重増加量は妊娠前の体格(BMI)に大きく関連する⁸⁾。このため、日本産科婦人科学会並びに日本産科婦人科医会が作成した「産婦人科診療ガイドライン—産科編 2023」⁹⁾では、妊娠前のBMI別に妊娠中の体重増加指導の目安が設定された(表1)。米国のDietary Reference Intakes¹⁰⁾も、妊娠前BMI別の体重増加推奨値に応じて付加量を設定している。

本項では、日本人の食事摂取基準における現状の妊婦の付加量の算定方法をふまえて、産婦人科診療ガイドライン⁹⁾で個別対応とされるBMI 30以上を除いた3つのBMI階級について、体重増加量に応じた付加量の算出法を考察する。

B. 方法

各妊娠期におけるエネルギー付加量は、
妊婦のエネルギー付加量(kcal/日)=
妊娠による総消費エネルギーの変化量(kcal/
日)+ エネルギー蓄積量(kcal/日)
である。

妊娠初期の付加量については、米国の Dietary Reference Intakes¹⁰⁾は、体重増加が少ないことから付加量を設定していない。一方、エネルギー必要量の推定式から付加量を求めた検討⁶⁾では50~150 kcal/日としているものの、身体活動量の低下で代償され個人差が大きいとしている。妊娠初期は、妊娠が明らかになっていない時期を含み、悪阻による食欲低下に個人差が大きいことも考慮すると付加量の有用には限界もあり、50~100 kcal/日を目安量として示すのも適切な対応法かもしれない。

一方、妊娠中期、後期の総エネルギー消費量の増加率は、妊婦の体重の増加率とほぼ一致し⁶⁾、体重当たりの総エネルギー消費量はほとんど差がないとされる。日本人の食事摂取基準2005~2020年版では、妊娠による各時期の体重増加^{11,12)}を、妊娠中の最終体重増加量11 kgに対応するように補正し、総エネルギー消費量の増加量を求めている。ここでは、同様の方法で、最終体重増加量が表1の体重増加の目安量⁹⁾に対応するよう補正し計算した(表2)。

次に、妊婦のBMI別の体重増加量に対応するエネルギー蓄積量を推定する。米国の Dietary Reference Intakes¹⁰⁾は、妊娠期間中の体組成の経時的変化をBMI階級別に評価した3研究^{5,13,14)}をもとに、たんぱく質、脂肪合成のエネルギー当量を用い、体重増加にともなうエネルギー蓄積量を計算している。胎児や胎盤等の重量は妊婦間で大きな差がないので、たんぱく質の増加量は妊婦のBMIにあまり影響されない。また、BMI 30未満では体脂肪の増加量にも大きな差はなかった。このため体

重増加にともなうエネルギー蓄積量は、BMI 18.5未満で4.08 kcal/g、BMI 18.5以上25未満で3.41 kcal/g、BMI 25以上30未満で3.80 kcal/gであった。これをもとに、総エネルギー消費量の増加量と同様に、体重増加の目安量に対応する妊娠期別の1日あたりの体重増加量(g)^{11,12)}に、上記の体重1gあたりのエネルギー蓄積量を乗じてエネルギー蓄積量を求めた(表2)。

C&D. 結果および考察

最終的に各妊娠期におけるエネルギー付加量は表2のように計算された。

なお、BMI 30以上の妊婦は、妊娠期間中、体脂肪量は不変またはわずかに減少傾向にあり、体重、除脂肪体重の増加にも関わらず、エネルギー蓄積量は約-50 kcal/日(体脂肪がエネルギー源として動員される)となる¹⁰⁾。エネルギー摂取量は総エネルギー消費量の増加を上回らない範囲に原則としてとどめ¹⁴⁾、個人差を配慮した緩やかな指導をこころがけることになるだろう⁹⁾。

E. 結論

日本人の食事摂取基準における現状の妊婦の付加量の算定方法をふまえ、日本産科婦人科学会・日本産科婦人科医会が新たに設定した「産婦人科診療ガイドライン—産科編 2023」における、妊娠前BMI別の妊娠中の体重増加指導の目安に対応する付加量の算出方法について考察した。

参考文献

- 1) Bouchard C. The magnitude of the energy imbalance in obesity is generally underestimated. *Int J Obes* 2008; 32, 879-880. doi: 10.1038/sj.ijo.0803796.
- 2) Forsum E et al.: Total energy expenditure of healthy Swedish women during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*

- 1992; 56: 334-42. doi: 10.1093/ajcn/56.2.334. PMID: 1636612.
- 3) Goldberg GR et al.: Longitudinal assessment of energy expenditure in pregnancy by the doubly labeled water method. *Am J Clin Nutr* 1993 ; 57: 494-505. doi: 10.1093/ajcn/57.4.494. PMID: 8460604.
 - 4) Kopp-Hoolihan LE, van Loan MD, Wong WW, King JC. Longitudinal assessment of energy balance in well-nourished, pregnant women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 697-704. doi: 10.1093/ajcn/69.4.697
 - 5) Butte NF et al.: Energy requirements during pregnancy based on total energy expenditure and energy deposition. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1078-87. doi: 10.1093/ajcn/79.6.1078.
 - 6) Most J et al.: Energy Intake Requirements in Pregnancy. *Nutrients* 2019; 11: 1812. doi: 10.3390/nu11081812.
 - 7) Silva-Jose C et al.: Level of Physical Activity in Pregnant Populations from Different Geographic Regions: A Systematic Review. *J Clin Med* 2022 ; 11: 4638. doi: 10.3390/jcm11154638.
 - 8) Takeda J et al.; Perinatal Committee of the Japanese Society of Obstetrics and Gynecology. Investigation of optimal weight gain during pregnancy: A retrospective analysis of the Japanese perinatal registry database. *J Obstet Gynaecol Res* 2024; 50: 403-423. doi: 10.1111/jog.15863.
 - 9) 日本産科婦人科学会／日本産婦人科医学会：産婦人科診療ガイドライン産科編 2023. 日本産科婦人科学会, 2023.
 - 10) National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Committee on the Dietary Reference Intakes for Energy. *Dietary Reference Intakes for Energy*. National Academies Press (US); 2023 Jan 17.
 - 11) FAO. Human energy requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. FAO Food and Nutrition Technical Report Series No.1. FAO, 2004.
 - 12) Butte NF, King JC. Energy requirements during pregnancy and lactation. *Public Health Nutr* 2005; 8(7A): 1010-27. doi: 10.1079/phn2005793.
 - 13) Lederman SA et al.: Body fat and water changes during pregnancy in women with different body weight and weight gain. *Obstet Gynecol* 199; 90(4 Pt 1): 483-8. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00355-4.
 - 14) Most J et al.: Evidence-based recommendations for energy intake in pregnant women with obesity. *J Clin Invest* 2019; 129: 4682-4690. doi: 10.1172/JCI13034

表1 妊娠中の体重増加指導の目安
 (日本産婦人科学会周産期委員会
 (2021年度))

BMI<18.5(やせ)	12~15 kg
18.5≤BMI<25 (普通)	10~13 kg
25≤BMI<30 (肥満1度)	7~10 kg
BMI≥30 (肥満2度以上)	個別対応(上限5kg までが目安)

表2 妊婦の付加量(案)

妊娠前体格 (BMI)	<18.5 低体重	18.5~ 25未満 普通体重	25~ 30未満 肥満1度
体重増加指導の 目安(kg)	12~15	10~13	7~10
総エネルギー 消費量増加量 (kcal/日)			
中期	84~105	70~91	49~70
後期	312~390	260~338	182~260
エネルギー蓄積 量(kcal/日)			
中期	247~308	172~223	134~191
後期	220~275	153~199	120~171
付加量(kcal/日)			
初期	+50~100	+50	+50
中期	+330~413	+242~314	+183~261
(数値まるめ)中期	+350~400	+250~300	+200~250
後期	+532~665	+413~537	+302~431
(数値まるめ)後期	+550~650	+400~550	+300~450

成人2型糖尿病患者のエネルギー消費量に関する系統的レビュー

研究協力者 勝川史憲¹

研究分担者 朝倉敬子²

研究代表者 佐々木敏³

¹慶應義塾大学スポーツ医学研究センター

²東邦大学医学部社会医学講座予防医療分野

³東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

糖尿病学会では、食事療法のエネルギー摂取量の設定方法に、日本人の食事摂取基準とは異なる方法が従来から用いられ、他の生活習慣病の食事療法や保健指導にエネルギー摂取量の設定にも大きく影響してきた。本項では、糖尿病患者のエネルギー必要量を二重標識水法によって評価した研究を収集し、所見をまとめた。あわせて、糖尿病患者で、二重標識水法で得られたエネルギー必要量と処方エネルギー摂取量との比較も行った。糖尿病患者集団のエネルギー必要量は、耐糖能正常の対照集団と差を認めなかった。

A. 背景と目的

日本糖尿病学会の糖尿病の食事療法では、従来から、目標体重と「身体活動レベル」にもとづいたエネルギー係数を乗じてエネルギー摂取量を設定する方法が用いられてきた¹⁾。

エネルギー係数は、軽い、普通、重い労作、それぞれ25~30、30~35、35~kcal/kg 目標体重とされ、日本人の食事摂取基準における成人の基礎代謝基準値とPALを乗じた値の範囲(およそ30~45 kcal/kg)と比べて低い値であった。このエネルギー係数の数字の根拠は診療ガイドラインに示されておらず、食品交換表も第7版(2013)までエネルギー係数に関する記載はない。一方で、1960年代初頭の糖尿病の食事療法の指導書²⁾には「無職・家庭主婦:25~30 kcal×標準体重 kg」の記載があり、食事アセスメントで得られた過小評価されたエネルギー摂取量が習慣的に用いられてきた可能性もある。

最新の「糖尿病診療ガイドライン 2024」³⁾では、食事療法のエネルギー摂取量の設定方

法について明確な記載がされていないが、依然として従来の糖尿病の食事療法のエネルギー摂取量の設定は、糖尿病患者だけでなく他の生活習慣病の食事指導にも用いられている。

本稿では、糖尿病患者のエネルギー必要量を二重標識水法によって評価した成績を収集し、評価をおこなった。

B. 方法

PubMedで、2型糖尿病患者で二重標識水法を用いて総エネルギー消費量を測定した研究を抽出した。検索式は、
(("doubly labeled water"[All Fields] OR "doubly labelled water"[All Fields]) AND "diabetes mellitus"[All Fields]) AND (humans[Filter])である。

C. 結果

2024年3月末で22本の論文が抽出され、これから8論文⁴⁻¹¹⁾を採択した。このうち、

Chong らの 2 論文^{4,5)}はスコットランドのデータで、対象者に重複がある。論文⁴⁾は、少数例を対象に薬物療法を変更した際のエネルギー消費量の変化に注目した論文のため、ここでは論文⁵⁾を採用した。また、Rollo らの論文⁶⁾は、総エネルギー消費量以外のデータが不足していた。最終的に採択した 6 論文^{5,7-11)}の概要を表 1 に示す。

Sallé, Lillegard らのデータ^{7,11)}は集団代表値、Chong, Yoshimura, Morino, Ishikawa-Takata ら^{5,8-10)}は対象者の個別データを用い、糖尿病患者の BMI と体重当たりの総エネルギー消費量 (kcal/kg 体重/日) の関係を図 1 にプロットした。プロットに用いたデータは表 2 に示す。なお、Ishikawa-Takata ら¹⁰⁾ の個別データは筆頭著者の許可を得て提供を受けた。

D. 考察

Sallé ら⁷⁾の論文は短報でフランスのデータ、Yoshimura ら⁸⁾は東京近郊の糖尿病患者、Morino ら⁸⁾は滋賀医科大学の糖尿病外来通院患者、Ishikawa-Takata ら¹⁰⁾は東京近郊の肥満糖尿病患者である。これら 4 研究は BMI が同等の非糖尿病の対照と比較し、体重当たりの総エネルギー消費量に有意差がないとしている。Ishikawa-Takata ら¹⁰⁾は IGT/IFG 患者についても検討している。

Lillegard ら¹⁰⁾の論文は米国のデータで、高度肥満(BMI が 35 以上)の糖尿病患者をコントロール良好と不良に分けて比較している。結果は、基礎代謝量、身体活動によるエネルギー消費量、総エネルギー消費量いずれも、コントロール不良の糖尿病患者はコントロール良好な患者に比べ高いとしている。糖尿病患者の基礎代謝量は、耐糖能正常者と比べて差がないか 5%程度高いとされており、糖尿病の病態との関連が指摘される¹¹⁻¹³⁾。しかし、Lillegard らのデータでは、基礎代謝量よりも身体活動量の両群の差の方が大きく、様々な解釈が考えられる。また、この研究では、対照は

普通体重の非糖尿病患者で、年齢も糖尿病患者より若いため、糖尿病のエネルギー消費への影響を見るのは難しい。

ところで、日本糖尿病学会の旧版の「糖尿病診療ガイドライン 2019」¹⁾の食事療法の項では、目標体重の目安として 65 歳未満は BMI が 22, 65 歳以上は BMI が 22~25 になる体重をあげており、これにエネルギー係数 (kcal/kg) として軽い労作では 25~30 kcal、普通の労作では 30~35 kcal を掛けてエネルギー摂取量を設定することとなる。

Morino ら⁹⁾の糖尿病患者で、身体活動係数を 27.5 または 32.5 kcal/kg、目標体重を BMI 22 または 25 (ただし 65 歳未満は 22) として 4 通りの方法でエネルギー摂取量を計算し、二重標識水法による総エネルギー消費量の実測値との差を見たものが図 2 である。対象者は BMI で 22 未満、22~25 未満、25 以上に分けて平均値を示した。

その結果、BMI が 22 未満の者でも (目標体重を BMI 25、身体活動係数 32.5 kcal/kg でエネルギー摂取量を設定した場合をのぞき) 食事療法のエネルギー量の設定は、エネルギー必要量に対して大きなマイナス出納となった。原因は、BMI の小さい者で体重当たりの総エネルギー消費量が非常に大きい値となるため (図 1)、これは、総エネルギー消費量や基礎代謝量を体重に対してプロットした場合に、回帰直線が原点を通らず Y 切片がプラスとなることに拠っている。

食事摂取基準においても、エネルギー必要量の推定に体重当たりの値 (基礎代謝基準値) を用いるため、体重、BMI の小さい者では推定エネルギー必要量が実際より過小となる可能性があり、低栄養の改善に不利となる。これは歴史的には、基礎代謝量を当初、体表面積で補正していたのを、体重で補正するようになったこととも関連している。

将来的には、多人数の総エネルギー消費量と体重の関係から Y 切片を求め、Y 切片、回

帰直線の傾き、体重の3つを用いたエネルギー必要量の推定を考慮すべきかもしれない。その場合は、身体活動レベルの違いは、回帰直線の傾きの違い(身体活動レベルの高い方で傾きが急になる)として表現されるであろう¹⁴⁾。

E. 結論

糖尿病患者のエネルギー必要量を二重標識水法によって評価した研究を収集した。糖尿病患者集団のエネルギー必要量は、耐糖能正常の対照集団と差を認めなかった。

参考文献

- 1) 日本糖尿病学会: 糖尿病診療ガイドライン 2019. 南光堂, 2019.
- 2) 小坂淳夫, 山吹隆寛: 食品交換表による糖尿病食事療法の実際. 医歯薬出版, 1964.
- 3) 日本糖尿病学会: 糖尿病診療ガイドライン 2024. 南光堂, 2024.
- 4) Chong PK, Jung RT, Rennie MJ, Scrimgeour CM. Energy expenditure in lean and obese diabetic patients using the doubly labelled water method. *Diabet Med* 1993; 10: 729-35. doi: 10.1111/j.1464-5491.1993.
- 5) Chong PK, Jung RT, Rennie MJ, Scrimgeour CM. Energy expenditure in type 2 diabetic patients on metformin and sulphonylurea therapy. *Diabet Med* 1995; 12: 401-8. doi: 10.1111/j.1464-5491.1995.tb00503.x.
- 6) Rollo ME et al.: Evaluation of a Mobile Phone Image-Based Dietary Assessment Method in Adults with Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2015; 7: 4897-910. doi: 10.3390/nu7064897.
- 7) Sallé A, Ryan M, Ritz P. Underreporting of food intake in obese diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29: 2726-7. doi: 10.2337/dc06-1582.
- 8) Yoshimura E et al.: Assessment of energy expenditure using doubly labeled water, physical activity by accelerometer and reported dietary intake in Japanese men with type 2 diabetes: A preliminary study. *J Diabetes Investig* 2019; 10: 318-321. doi: 10.1111/jdi.12921.
- 9) Morino K et al.: Total energy expenditure is comparable between patients with and without diabetes mellitus: Clinical Evaluation of Energy Requirements in Patients with Diabetes Mellitus (CLEVER-DM) Study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019; 7: e000648. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000648.
- 10) Ishikawa-Takata K et al.: Energy Expenditure in Free-Living Japanese People with Obesity and Type 2 Diabetes, Measured Using the Doubly-Labeled Water Method. *J Nutr Sci Vitaminol* 2020; 66: 319-324. doi: 10.3177/jnsv.66.319.
- 11) Lillegard K et al.: Poorly controlled glycemia and worse beta cell function associate with higher resting and total energy expenditure in adults with obesity and type 2 diabetes: A doubly labeled water study. *Clin Nutr* 2024; 43: 729-738. doi: 10.1016/j.clnu.2024.01.011.
- 12) Katsukawa F. Energy Requirements for Older Patients with Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Current Findings and Future Tasks. *Nutrients* 2021; 13: 753. doi: 10.3390/nu13030753.
- 13) Miyake R et al.: Obese Japanese adults with type 2 diabetes have higher basal metabolic rates than non-diabetic adults. *J Nutr Sci Vitaminol* 2011; 57: 348-54. doi: 10.3177/jnsv.57.348. PMID:

22293212.

- 14) Bouchard C: The magnitude of the energy imbalance in obesity is generally underestimated. *Int J Obes* 2008; 32: 879–80. doi: 10.1038/sj.ijo.0803796.

表 1. 2 型糖尿病患者の総エネルギー消費量を測定した研究のまとめ

	糖尿病									対照							
	対象特性	人数 (性別)	年齢 (歳)	BMI	HbA1c (%)	基礎代謝量 (kcal/日)	総エネルギー消費量 (kcal/日)	(kcal/ kg体重/日)	PAL	人数 (性別)	年齢 (歳)	BMI	HbA1c (%)	基礎代謝量 (kcal/日)	総エネルギー消費量 (kcal/日)	(kcal/ kg体重/日)	PAL
Chong (1995)		8M/15F	50.7±11.1	29.9±7.2	-	1623±361	2881±635	36.2±6.5	1.80±0.28	-	-	-	-	-	-	-	-
Sallé (2006)		12		37.1±4.67	7.5±1.1	2020±421	3863±1890	-	1.86±0.50	9		37.0±3.40	5.15±0.40	1805±471	3863±1890	-	1.88±0.20
Yoshimura (2019)		12M	55±7	24.0±1.8	6.4±0.5	-	2490±379	36.5±5.0	-	10M	55±7	23.6±1.8	5.6±0.3	-	2284±243	33.7±3.7	-
Morino (2019)		28M/24F	70.2±5.1	23.3±3.0	6.9±0.8	1260†	2159†	36.4†	1.71†	6M/9F	67.1±4.7	22.7±2.1	5.5±0.3	1194†	2168†	37.8†	1.81†
Ishikawa-Takata (2020)	2型糖尿病	5M/4F	51.7†	30.3†	-	1666†	2742†	34.4†	1.63†	5M/5F	53.8†	29.4†	-	1488†	2672†	32.6†	1.83†
	IGT/IFG	6M/5F	53.4	30.6†	-	1469†	2901†	33.3†	2.00†								
Lillegard (2024)	コントロール 良好	17M/39F	47.5±7.5	36.9±4.5	7.0±0.7	1855±300	2536±404	24.2	1.39 ± 0.12	7M/12F	39.8±9.0	23.3±2.6	5.3±0.3	1363±181	2250±328	33.9	1.68±0.19
	コントロール 不良	9M/13F	49.2±4.1	36.3±3.6	8.0±0.6	2017±336	3048±520	27.6	1.53 ± 0.08								

値は平均±標準偏差または†中央値

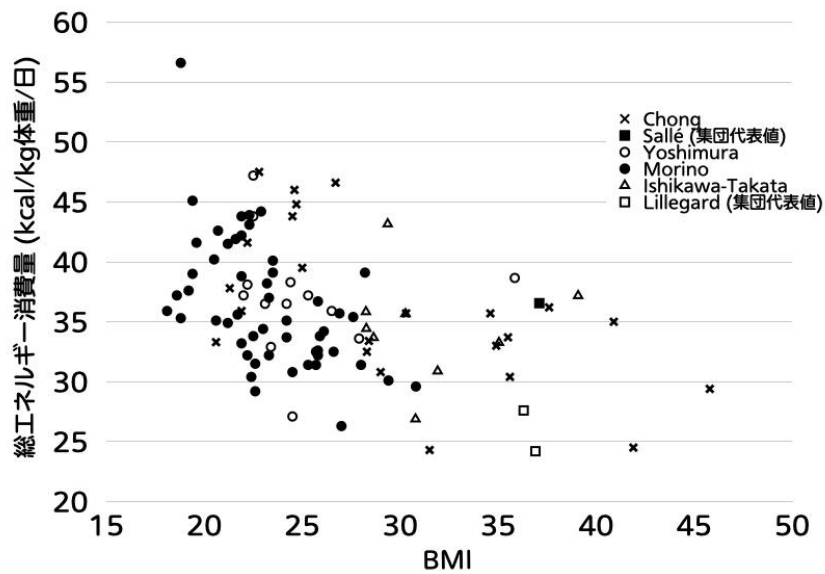


図 1. 二重標識水法による 2 型糖尿病患者の体重当たりの総エネルギー消費量

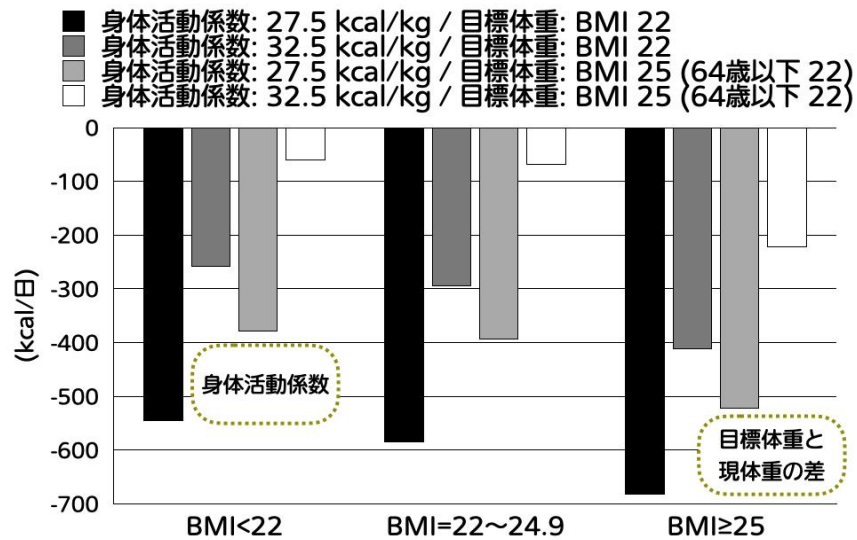


図 2. 2 型糖尿病患者の処方エネルギー摂取量とエネルギー必要量の差

表1 二重標識水による2型糖尿病患者の体重当たりの総エネルギー消費量(図1の生データ)

Chong		Sallé (集団代表値)		Yoshimura		Morino		Ishikawa-Takata		Lillegard (集団代表値)	
BMI	総エネルギー消費量 (kcal/kg体重/日)	BMI	総エネルギー消費量 (kcal/kg体重/日)	BMI	総エネルギー消費量 (kcal/kg体重/日)	BMI	総エネルギー消費量 (kcal/kg体重/日)	BMI	総エネルギー消費量 (kcal/kg体重/日)	BMI	総エネルギー消費量 (kcal/kg体重/日)
22.2	41.6	37.1	36.6	35.8	38.7	21.9	38.8	29.4	43.2	36.9	24.2
24.5	43.8			22.5	43.8	21.7	35.6	28.3	35.8	36.3	27.6
21.3	37.8			24.4	38.3	27.6	35.4	30.3	35.7		
24.7	44.8			25.3	37.2	25.8	36.7	28.3	34.4		
20.6	33.3			22.0	37.2	24.5	30.8	28.6	33.7		
22.8	47.5			23.4	32.9	23.5	39.1	30.8	26.9		
24.6	46.0			22.2	38.1	22.5	33.8	31.9	30.9		
21.9	35.9			22.5	47.2	24.2	33.7	35.0	33.3		
28.3	32.5			27.9	33.6	29.4	30.1	39.1	37.2		
26.7	46.6			24.5	27.1	22.6	31.5				
25.0	39.5			23.1	36.5	23.3	37.0				
28.4	33.4			24.2	36.5	21.2	41.5				
29.0	30.8			26.5	35.9	22.3	43.9				
30.3	35.7					20.5	40.2				
34.9	33.0					26.1	34.2				
31.5	24.3					26.9	35.7				
40.9	35.0					25.9	33.8				
45.8	29.4					25.7	32.5				
37.6	36.2					25.8	32.2				
35.6	30.4					30.8	29.6				
35.5	33.7					28.0	31.4				
34.6	35.7					22.2	32.2				
41.9	24.5					19.4	39.0				
						19.2	37.6				
						23.5	40.1				
						25.3	31.4				
						22.9	44.2				
						28.2	39.1				
						18.1	35.9				
						22.3	43.1				
						19.6	41.6				
						25.7	31.4				
						23.3	32.2				
						26.6	32.5				
						24.2	35.1				
						23.2	38.2				
						20.7	42.6				
						18.6	37.2				
						21.2	34.9				
						21.9	42.2				
						23.0	34.4				
						18.8	56.6				
						20.6	35.1				
						21.6	41.9				
						22.4	30.4				
						22.6	29.2				
						18.8	35.3				
						21.9	43.8				
						27.0	26.3				
						21.9	33.2				
						25.8	32.6				
						19.4	45.1				

たんぱく質の必要量策定に資する基礎資料に関する研究

研究分担者 桑波田雅士¹

研究協力者 木戸康博²、鈴木良雄³、速水耕介⁴、長谷川陽子⁵、宇野千晴⁶、鈴木大輔⁷

研究分担者 朝倉敬子⁸

研究代表者 佐々木敏⁹

¹ 京都府立大学大学院生命環境科学研究科、² 金沢学院大学栄養学部、

³ 順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科、⁴ 横浜薬科大学薬学部、

⁵ 石川県立看護大学看護理工学共同研究講座、⁶ 名古屋学芸大学管理栄養学部、

⁷ 東京農工大学大学院連合農学研究科

⁸ 東邦大学医学部社会医学講座予防医療分野

⁹ 東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

日本人の食事摂取基準策定のための基礎資料を得るために、昨年度に引き続き、PubMedを用いて関連論文の収集を試みた。妊娠における体たんぱく質蓄積量と小児の体組成について報告した論文をそれぞれ検討したが、2018年以後、本研究の目的に関連すると思われる論文は無かった。次にたんぱく質摂取量とフレイルとの関連を検討し、最終的に26報の論文を抽出した。その内訳はシステマティックレビューが7報、横断研究が7報、前向きコホート研究が8報、そしてランダム化比較試験が4報であった。ここで抽出されたシステマティックレビューには、メタ・アナリシスを実施しているものもあるが、たんぱく質摂取量とフレイルの関連についての結論は完全には一致しておらず、個々の研究論文のバイアスリスク等の問題を指摘する論文も含まれていた。また、抽出した近年の原著論文においてもたんぱく質摂取が多いことがフレイルリスクの低下に関連することを示唆する報告が多いなか、関係が認められないと結論づけた論文も複数含まれていた。これらの結果から、現状ではフレイルの発症予防や重症化予防に有効と思われるたんぱく質摂取量を設定することは困難であり、さらなる研究報告が必要と思われる。

A. 背景と目的

近年、指標アミノ酸化法(Indicator Amino Acid Oxidation method: IAAO 法)によってたんぱく質必要量を測定した研究成果が蓄積されつつある。しかし食事摂取基準の策定根拠として用いるには、依然、研究論文数が十分とはいえない(1)。

一方、窒素出納法は50年以上にわたり殆ど全てのたんぱく質必要量やアミノ酸必要量の研究に使用されてきた古典的方法である。総窒素摂取量と総窒素排泄量を比較してたんぱ

く質維持必要量を推定し、加えて成長期や妊娠期では新生組織の体たんぱく質蓄積量を考慮して必要量が検討される。昨年度、窒素出納法によるたんぱく質維持必要量の研究論文について検討したが、2018年以後に新たな研究報告は見いだせなかった(2)。そこで今年度は、体たんぱく質蓄積量に関する研究報告について確認することを目的の1つとした。

また近年は、フレイル予防の重要性が世界で一層高まっており、研究報告も増えている。そこで近年のたんぱく質摂取とフレイル発症率、

罹患率に関する研究論文を検索することも目的とした。

B. 方法

文献検索サイト PubMed を用いて、たんぱく質をキーワードに文献検索を行った。一般化可能なたんぱく質の推定平均必要量(EAR)の検討資料とするため、対象は基本的に健康なヒトとして調査した。

本研究は文献検索とその論文内容の調査を目的としており、該当する倫理指針は無いと判断する。

C. 結果

C-1. 妊娠による体たんぱく質蓄積量

PubMed にて「("nitrogen retention" OR "fat free mass" OR "body composition") AND ("pregnant" OR "pregnancy") AND "humans" [MeSH Terms]」を検索式として過去5年間(2018/01/01~2023/01/11)に発表された論文を検索したところ、合計 521 報の論文を得た。得られた論文のタイトルから目的と関連があると思われるものを抽出し、182 報の論文を選択した。これらの抄録を確認し、さらに 44 報の論文に絞り込み、その内容を確認した。妊婦の体たんぱく質蓄積量は体カリウム増加量より間接的に算定することができる (3)。この方法により蓄積量を算定した論文が1報のみ存在したが、これが双胎妊娠の妊婦に限定した研究報告であったため (4)、食事摂取基準策定のための基礎資料としての有用性は低いと判断し除外した。

C-2. 小児の体組成

PubMed にて「body composition AND ("children" OR "infant") AND "humans" [MeSH Terms]」を検索式として過去5年間(2018/01/01~2023/01/11)に発表された論文を検索したところ、合計 2,296 報の論文を得た。得られた論文のタイトルから目的と関連が

あると思われるものを抽出し、240 報の論文を選択した。これらの抄録を確認し、さらに 52 報の論文に絞り込み、その内容を確認した。小児の体たんぱく質量は体カリウム値の測定に基づいて算出できる (5)。しかしながら 52 報の論文中に体カリウム値の測定に基づく体組成を報告した論文は無かった。

C-3. たんぱく質摂取量とフレイルの関連

PubMed にて「(Humans[Mesh] OR subject* OR participant* OR women OR men OR boys OR girls) AND ("Dietary Proteins"[Mesh] OR protein) AND (dietary OR intake OR consume* OR ingest* OR diet OR supplement* OR meal* OR food) AND ("renal function" OR "kidney function" OR "Blood Urea Nitrogen"[Mesh] OR BUN OR "Creatinine"[Mesh] OR CRE OR "Uric Acid"[Mesh] OR "Glomerular Filtration Rate"[Mesh] OR GFR OR "creatinine clearance" OR CCR OR "cystatin C"[Mesh]) NOT (mice OR mouse OR rats OR cell OR cells OR rabbit OR rabbits OR donor OR end-stage OR "end stage" OR ICU OR "critically ill")」を検索式として過去5年間(2018/01/01~2023/08/09)に発表された論文を検索したところ、合計 864 報の論文を得た。得られた論文のタイトルから目的と関連があると思われるものを抽出し、213 報の論文を選択した。これらの抄録を確認し、さらに 61 報の論文に絞り込み、その内容を確認した。そして最終的に本研究の目的と関連があると判断した 26 報の論文 (6-31) を精読した。その内訳はシステマティックレビューが7報 (6-12)、原著論文として、横断研究が7報 (13,16,19,21,22,27,31)、前向きコホート研究が8報 (15,17,18,23,25,26,28,29)、そしてランダム化比較試験が4報 (14,20,24,30) であった。これらの原著論文の概要を表1に示した。

D. 考察

妊婦や小児のたんぱく質推定平均必要量は、たんぱく質維持必要量に新生組織蓄積量を加算することで算定される。たんぱく質維持必要量の根拠となる窒素出納法の研究論文同様、2018年以後、体たんぱく質蓄積量の根拠となる新しい研究論文は確認できなかった。窒素出納法は、被験者の負担の大きさも含め、さまざまな課題を有する研究方法である(32)。今後、窒素出納法による新しい実験結果が発表される可能性は少ないかもしれない。一方、IAAO法を用いたたんぱく質必要量の新しい研究報告は今年もすでに1報、報告されている(33)。これからは研究報告の蓄積とともに測定方法の確立が重要と思われる。

近年、たんぱく質摂取とフレイルとの関連を検討した論文は数多く報告されている。たんぱく質摂取量とフレイル罹患率との関連を検討した4報の横断研究を用いたメタ・アナリシス(8)では、たんぱく質摂取量が多いほどフレイル罹患率が低いと結論づけているのに対し、12報の横断研究を用いたより最近のメタ・アナリシス(12)では、たんぱく質摂取量とフレイルおよびプレフレイル状態との間に関連は認められないと結論づけている。その他のシステムティックレビュー(6-10)でも、たんぱく質や不可欠アミノ酸、アミノ酸代謝産物の摂取、あるいはこれらの摂取とレジスタンス運動との組合せが、フレイル予防や筋肉量、筋力の維持に有効かもしれないとしつつ、個々の研究のバイアスリスクが高い、サンプルサイズが小さい等の問題を指摘している。表に示した原著論文の中にもたんぱく質摂取とフレイルの間に関連は認められないと結論付けた報告も散見される(15, 17, 19, 26, 31)。このような結論の相違には、上記の問題に加え、たんぱく質摂取状況の評価方法の違いも影響していると思われる。なお、フレイルを発症した高齢者の筋肉量、筋力や身体機能に対するたんぱく質補給の効果を検証した8報のランダム化比較試験を用いたメ

タ・アナリシスでは、たんぱく質補給だけではフレイル高齢者のこれらの指標を改善することはできないと報告している(11)。身体的フレイルを改善するには、たんぱく質補給量や運動との併用が重要となるかもしれない(14,24)。

アミノ酸に関する研究論文は非常に多く発表されているが、近年発表された論文の殆どは機能性に関する研究である。アミノ酸必要量に関する研究では、たんぱく質必要量の検討にも応用されているIAAO法が、以前より最適な研究手法として用いられてきた(34)。現在もIAAO法を用いたアミノ酸必要量に関する研究論文が発表され続けている一方で、測定方法に関する議論も続いている(35)。測定方法の確立や各アミノ酸における必要量評価方法の統一が今後の課題かもしれない。また、アミノ酸の上限量に関する研究も進んでおり、近年の総説では2種類の非たんぱく質構成アミノ酸も含め、10種類のアミノ酸について上限量が提案された(36)。今後、健康障害非発現量(No observed adverse effect level: NOAEL)や最低健康障害発現量(Lowest observed adverse effect level: LOAEL)の提案につながるヒト研究報告の更なる蓄積が求められる。

E. 結論

2018年以後、妊婦や小児における体たんぱく質蓄積量の根拠となり得る新しい研究論文は発表されていない。また、たんぱく質摂取とフレイルの関連を検討した近年の研究論文の結果が完全には一致していないことから、フレイルの発症予防や重症化予防に有効なたんぱく質摂取量を設定することは困難である。

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
- I. 参考文献
- (1) Matsumoto M, et al. Evaluation of protein requirements using the indicator amino acid oxidation method: a scoping review. *J Nutr* 2023; 153: 3472-89.
- (2) 桑波田雅士. たんぱく質の必要量策定に資する基礎資料に関する研究. 令和4年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業). 日本人の食事摂取基準(2025年版)の策定に資する各栄養素等の最新知見の評価及び代謝性疾患の栄養評価に関する研究. 令和4年度総括・分担研究報告書. 2023; 107-14.
- (3) King JC, et al. Nitrogen retention, total body ⁴⁰K and weight gain in teenage pregnant girls. *J Nutr* 1973; 103: 772-85.
- (4) Gandhi M, et al. Impact of changes in maternal body composition on birth weight and neonatal fat mass in dichorionic twin pregnancies. *Am J Clin Nutr* 2018; 108: 716-21.
- (5) ELLIS KJ, et al. The reference child and adolescent models of body composition. A contemporary comparison. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 904: 374-82.
- (6) Nowson CA, et al. The impact of dietary factors on indices of chronic disease in older people: A systematic review. *J Nutr Health Aging* 2018; 22: 282-96.
- (7) Cheng H, et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of protein and amino acid supplements in older adults with acute or chronic conditions. *Br J Nutr* 2018; 119: 527-42.
- (8) Coelho-Junior HJ, et al. Low protein intake is associated with frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2018; 10: 1334.
- (9) Oktaviana J, et al. The effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) on sarcopenia and functional frailty in older persons: A systematic review. *J Nutr Health Aging* 2019; 23: 145-50.
- (10) Hou L, et al. Effect of protein supplementation combined with resistance training on muscle mass, strength and function in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging* 2019; 23: 451-8.
- (11) Oktaviana J, et al. The effect of protein supplements on functional frailty in older persons: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2020; 86: 103938.
- (12) Coelho-Junior HJ, et al. Protein intake and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2022; 14: 2767.
- (13) Nanri H, et al. Sex Difference in the Association Between Protein Intake and Frailty: Assessed Using the Kihon Checklist Indexes Among Older Adults. *J Am Med Dir Assoc* 2018; 19: 801-5.
- (14) Park Y, et al. Protein supplementation improves muscle mass and physical performance in undernourished prefrail and

- frail elderly subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2018; 108: 1026–33.
- (15) Otsuka R, et al. Dietary factors associated with the development of physical frailty in community-dwelling older adults. *J Nutr Health Aging* 2019; 23: 89–95.
- (16) Mori H, et al. Differences and overlap between sarcopenia and physical frailty in older community-dwelling Japanese. *Asia Pac J Clin Nutr* 2019; 28: 157–65.
- (17) Hengeveld LM, et al. Prospective associations of diet quality with incident frailty in older adults: The health, aging, and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67: 1835–42.
- (18) Mendonca N, et al. Protein intake and transitions between frailty states and to death in very old adults: the Newcastle 85+ study. *Age Ageing* 2019; 49: 32–8.
- (19) Kaimoto K, et al. Association of protein and magnesium intake with prevalence of prefrailty and frailty in community-dwelling older Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2021; 67: 39–47.
- (20) Jadczyk AD, et al. A randomized controlled pilot exercise and protein effectiveness supplementation study (EXPRESS) on reducing frailty risk in community-dwelling older people. *J Nutr Gerontol Geriatr* 2021; 40: 26–45.
- (21) Wu SY, et al. Adequate protein intake in older adults in the context of frailty: cross-sectional results of the Nutrition and Health Survey in Taiwan 2014–2017. *Am J Clin Nutr* 2021; 114: 649–660.
- (22) Moradell A, et al. Functional frailty, dietary intake, and risk of malnutrition. Are nutrients involved in muscle synthesis the key for frailty prevention? *Nutrients* 2021; 13: 1231.
- (23) Teh R, et al. Dietary protein intake and transition between frailty states in Octogenarians living in New Zealand. *Nutrients* 2021; 13: 2843.
- (24) Biesek S, et al. Effects of exergames and protein supplementation on body composition and musculoskeletal function of prefrail community-dwelling older women: A randomized, controlled clinical trial. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 9324.
- (25) Nanri H, et al. Adequate protein intake on comprehensive frailty in older adults: Kyoto-Kameoka study. *J Nutr Health Aging* 2022; 26: 161–8.
- (26) Struijk EA, et al. Protein intake and risk of frailty among older women in the Nurses' Health Study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022; 13: 1752–61.
- (27) Buhl SF, et al. Relationship between physical frailty, nutritional risk factors and protein intake in community-dwelling older adults. *Clin Nutr ESPEN* 2022; 49: 449–58.
- (28) Konglevoll DM, et al. Protein intake and the risk of pre-frailty and frailty in Norwegian older adults. The Tromsø Study 1994–2016. *J Frailty Aging* 2022; 11: 256–66.
- (29) Vega-Cabello V, et al. Leucine intake and risk of impaired physical function and frailty in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2023; 78: 241–9.
- (30) Park W, et al. Protein-added healthy lunch-boxes combined with exercise for improving physical fitness and vascular function in pre-frail older women: A community-based randomized controlled trial. *Clin Interv Aging* 2023; 18: 13–27.
- (31) Yang N, et al. Macronutrients intake and physical frailty in Korean older adults: A cohort-based cross-sectional study. *Geriatr*

- Gerontol Int 2023; 23: 478–85.
- (32) Millward DJ. Methodological considerations. Proc Nutr Soc 2001; 60: 3–5.
- (33) Wu W, et al. Reevaluation of the protein requirement in Chinese elderly adults without sarcopenia with the indicator amino acid oxidation technique. Br J Nutr 2024; 131: 1377–83.
- (34) Elango R, et al. Recent advances in determining protein and amino acid requirements in humans. Br J Nutr 2012; 108: S22–30.
- (35) Szwiega S, et al. Amino acid oxidation methods to determine amino acid requirements: do we require lengthy adaptation periods? Br J Nutr 2023; 129: 1848–54.
- (36) Elango R. Tolerable upper intake level for individual amino acids in human: A narrative review of recent clinical studies. Adv Nutr 2023; 14: 885

表 1. レビューに用いた原著論文の特徴

参考文献番号 著者 出版年	調査地域・ 研究デザイン	調査年(調 査開始年) と解析対象 者数(リクル ート数)	曝露因子の測定項 目・方法	アウトカム因 子の測定項 目・方法	その他の項目	年齢 (平均値± SD)	性別・割合	曝露指標の摂取 量の平均値など	アウトカムの有病率	Frailty
(13) Nanri H. 2018	日本 (京都) ・横断研究	2012/2/1 地域在住高 齢者 5638 名 (8319 名)	食事摂取量:FFQ	基本チェック リスト(厚生労働 省) ・プレフレイル 4-6 点 ・フレイル 7 点以上	年齢、身長、体 重、家族構成、 教育歴、健康状 態、病歴(心血 管疾患、脳卒 中、がん、糖尿 病、高血圧、脂 質異常症、胃/ 肝臓/胆嚢ある いは腎臓/前立 腺の疾患)、飲 酒、喫煙状況、 居住地域の人 口密度	65 歳以上 たんぱく質摂 取量を 4 分位 に分類 <男性> Q1: 72.4±5.7 Q2: 73.1±5.6 Q3: 73.3±5.7 Q4: 74.1±5.8 <女性> Q1: 73.4±6.4 Q2: 73.4±6.0 Q3: 73.3±5.9 Q4: 73.9±5.8	男女 男性 48.0%	たんぱく質摂取量 (g/日) <男性> Q1: <48.0 Q2: 48.0-55.4 Q3: 55.5-64.9 Q4: ≥65.0 <女性> Q1: <43.3 Q2: 43.3-50.4 Q3: 50.5-59.0 Q4: ≥59.1	男性(2,707 名中): プレフレイル 678 名(25.1%) フレイル 788 名(29.1%) 女性(2,931 名中): プレフレイル 735 名(25.1%) フレイル 901 名(30.7%)	総たんぱく質摂取量はフレイルと逆相関してい た。総たんぱく質摂取量の 4 分位数における 多変量調整(年齢、BMI、総エネルギー摂取 量、飲酒状況、喫煙歴、既往歴、家族構成、学 歴、居住地人口密度、主観的健康感)されたフレ イルの OR (95%CI) は、男性で Q1: 1.00 (基 準), Q2: 0.68 (0.51, 0.90), Q3: 0.68 (0.50, 0.92), Q4: 0.62 (0.43, 0.89), p for trend=0.016、女性で Q1: 1.00 (基準), Q2: 0.73 (0.55, 0.97), Q3: 0.69 (0.51, 0.93), Q4: 0.64 (0.45, 0.91), p for trend=0.017 であった。 男女とも、Q1 の 4 分位尺度よりも有意に低い OR を示した(全て p<0.05)。プレフレイルとは、 女性のみでたんぱく質摂取量と有意な逆相関 が認められた。
(14) Park Y. 2018	韓国 ・無作為化 二重盲検プ ラセボ対照 試験	2016 年 5 月 ~2017 年 8 月 低栄養のプレ フレイルまた はフレイル 高齢者 120 名 (355 名)	24 時間思い出し法 日常的なたんぱく 質(Pro)摂取量を 3 日間調査し、1 日あ たりの平均摂取量を 推定する。介入に 際しては、通常通り の食事を摂取し、設 定たんぱく質レベル への不足分をホエイ たんぱく質で補う (プラセボにはマル トデキストリンを使用)	<主要評価項 目> 骨格筋量: DEXA <副次評価項 目> フレイル: modified CHS frailty criteria; Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA) frailty criteria score; Timed-up-an d-go (TUG) test.	Mini Nutrition Assessment、血 液検査、尿検査	70~85 歳 群別: Pro 0.8g/kg/ 日群 76.8±3.7 歳 Pro 1.2g/kg/ 日群 77.3±3.7 歳 Pro 1.5g/kg/ 日群 76.8±3.7 歳	男女 群別: Pro0.8g/kg/ 日設定群 男 16, 女 24 Pro1.2g/kg/ 日設定群 男 14, 女 26 Pro1.5g/kg/ 日設定群 男 12, 女 28	<Pro0.8g/kg/日 設定群> Pro 0.90±0.38 g/kg/日 Energy: 1470.0± 343.4 kcal/日 <Pro 1.2g/kg/日 設定群> Pro 1.18±0.23 g/kg/日 Energy: 1392.2± 277.2 kcal/日 <Pro1.5g/kg/日 設定群> Pro: 1.37±0.26 g/kg/日 Energy: 1386.2± 272.2 kcal/日		低栄養のリスクを有するプレフレイルあるいは フレイルの高齢者においても、たんぱく質摂取 量が 0.8g/kg/日設定群と比較して、1.5g/kg/ 日設定群で 12 週間後に骨格筋量の有意な増 加(0.08±0.68 kg vs 0.52±0.64 kg, p=0.036) と身体機能(歩行速度)の有意な改善(0.04± 0.07 m/s vs 0.09±0.07 m/s, p=0.039)が認め られた。しかし 0.8g/kg/日設定群と 1.2g/kg/日 設定群の間にはこれらの有意な差は認められ なかった。

<p>(15) Otsuka R. 2019</p>	<p>日本 (愛知) ・前向きコホ ート研究</p>	<p>2008年7月 ～2010年7 月から開 始。(2年後 に評価) 地域在住高 齢者 283 名 (2302 名)</p>	<p>食事記録法 3日間 (平日2日と週末1 日の連続する3日) 栄養素等摂取量 は、日本食品成分 表 2010 に従って計 算</p>	<p>フレイル: modified CHS frailty criteria</p>	<p>身長、体重、 BMI、病歴(高 血圧症、心疾 患、脂質異常 症、糖尿病)、 喫煙状況、教育 歴、家族収入、 身体活動量 (MET score)、 睡眠時間</p>	<p>(ベースライン 時) <健常群> 71.6±4.9 歳 <プレフレイル /フレイル発症 群> 72.4±5.0 歳</p>	<p>男女 <健常群> 男性 65.2% <プレフレイ ル/フレイル 発症群> 男性 47.1%</p>	<p><健常群> Energy:2082.5± 360.0 kcal/日 Pro:80.1±15.8 g/日 Fat:55.9±14.7 g/日 Carb:290.0± 54.0 g/日 <プレフレイル/フ レイル発症群> Energy:1907.3± 338.3 kcal/日 Pro:74.3±14.0 g/日 Fat:49.5±14.0 g/日 Carb:277.5± 51.4 g/日</p>	<p>2年後プレフレイル/ フレイル発症率: 36%(102名)</p>	<p>プレフレイル/フレイルに区分された者と比較し て、健常者はエネルギー、たんぱく質、脂肪の 摂取量が有意に高かった。エネルギー:2082.5 ±360.0 kcal/日 vs 1907.3±338.3 kcal/日, p<0.001. たんぱく質:80.1±15.8 g/日 vs 74.3±14.0 g/日, p<0.001. 脂肪:55.9±14.7 g/日 vs 49.5±14.0 g/日, p<0.001. 食品では 健常者において肉と乳製品の摂取が多かつ た。肉:67.5±38.9 g/日 vs 51.1±34.5 g/日, p<0.001. 乳製品:178.7±116.4 g/日 vs 153.5±109.1 g/日, p=0.075. 性別、年齢、学歴、家族収入、喫煙歴、飲酒 歴、BMI、既往歴で調整した場合、たんぱく質 の摂取が多い方が身体的フレイル発症のオッ ズは有意に低下したが(0.72 (95% CI 0.53-0.97)), 加えてエネルギー摂取量で調整 すると有意な差は消失した。</p>
<p>(16) Mori H. 2019</p>	<p>日本 (兵庫) ・横断研究</p>	<p>2017年 地域在住高 齢者 331 名 (331 名)</p>	<p>栄養摂取量:秤量 記録法(連続した5 日間)</p>	<p>・サルコペニ ア: Working Group for Sarcopenia (AWGS) criteria ・フレイル:フリ ードらの評価 基準 ・筋機能:握 力、膝伸展強 度、歩行速 度、タイムアッ プ アンド ゴ ー テスト</p>	<p>体重、BMI、骨 格筋量、2 型糖 尿病、高血圧、 脂質異常症、収 縮期血圧と拡張 期血圧、 HbA1c、要介護 認定や要介護 認定</p>	<p>71.5±5.1 歳</p>	<p>男女 男性 93 名(28%) 女性 238 名(72%)</p>	<p>たんぱく質摂取量 (g/kg IBW/日) Robust 1.25± 0.20 Sarcipenia 1.11± 0.15 Frailty 1.00± 0.13 Sarcopenia with Frailty 0.98± 0.21</p>	<p>全体(331名): サルコペニア 5.7%(19名) フレイル 2.4%(8名) サルコペニア or フ レイルティ 11.8%(39名) サルコペニア with フレイルティ 3.6%(12名)</p>	<p>総たんぱく質摂取量はサルコペニアとフレイル の発症に有意に関連した。 総たんぱく質摂取量/kg IBW/日 (+0.20 g/kg IBW/日) 単変量解析: OR 0.30, 95% CI 0.16-0.58, p=0.001 多変量解析*: OR 0.19, 95% CI 0.05-0.69, p=0.011 総たんぱく質摂取量/kg IBW はフレイル発症 に有意に関連(論文の図には示されていな い)。 OR 0.11, 95% CI 0.02-0.49 ※年齢、2 型糖尿病、TEI、総タンパク質摂取 量、ビタミンDおよび運動習慣で調整</p>

(17) Hengeveld LM. 2019	アメリカ ・前向きコホ ート研究	1998年 地域在住高 齢者 2154 名 (2154 名)	・栄養摂取量:食物 摂取頻度調査票 ・食事の質:Healthy Eating Index score	フレイル:フリ ードらの評価 基準	人種、教育レベ ル、世帯収 入、一人暮ら し、BMI、脂 肪量指数、喫 煙、飲酒、 慢性疾患数、推 定糸球体濾過 量、うつ病、認 知機能	74.5 ± 2.8	男女 女性 51.5%	総たんぱく質摂取 量(g/日)を四分 位に分けて調査 Q1: ≤57.16 Q2: 57.17-64.18 Q3: 64.19-73.19 Q4: ≥73.20	フレイル 12.9% (277 名)	フレイル発症とたんぱく質摂取量に有意な関 連は認めなかった。モデル 1、2 ^{**} で調整しても たんぱく質摂取の効果は確認されなかった)。 【健常者あるいはプレフレイル参加者がフレイ ルを発症する HR (95% CI)】 Q1: 1.31 (0.95-1.80) Q2: 0.78 (0.55-1.12) Q3: 0.87 (0.62-1.23) Q4: 1.00 (Ref) 【健常者がフレイルを発症する HR (95% CI)】 Q1: 1.14 (0.90-1.43) Q2: 1.13 (0.90-1.42) Q3: 1.26 (1.01-1.58) Q4: 1.00 (Ref) また、植物性タンパク質の摂取量が少ない参 加者は、プレフレイルまたはフレイルの発生率 が高かった(-10 g/日当たり:HR 1.20; 95% CI 1.04-1.39)。 ※モデル 1: 年齢、性別、人種、研究場所、教 育レベル、収入、生活環境、喫煙状況、アルコ ール摂取量、脂肪量指数、エネルギー摂取量 モデル 2: 慢性疾患の数、推定糸球体濾過率、 うつ病、認知機能、投薬数
(18) Mendonça N. 2019	イギリス ・前向きコホ ート研究 (5 年間追跡)	2006~2007 年 プレフレイ ル及びフレ イルを含む 地域在住高 齢者 668 名 (674 名)	食事摂取量: 24 h multiple pass recall	フレイル: CHS 基準	教育歴、慢性疾 患数、エネルギ ー摂取量、総た んぱく質摂取 量、炭水化物摂 取量 (g)、脂質 摂取量 (g)、たん ぱく質エネルギー 比 (%)、炭 水化物エネルギー 比 (%)、脂 質エネルギー比 (%)	85-90 歳 (詳細不明)	男女 女性 58.9%	ベースラインの総 たんぱく質摂取量 (g/kgBW/日) ロバスト: 1.0(0.8, 1.2) プレフレイル: 1.0(0.8, 1.2) フレイル: 0.9(0.7, 1.2) 追跡後の具体的 なたんぱく質摂取 量に関する情報 なし	追跡年ごとのフレイ ル発症率 (プレフレイル (%), フレイル (%)) <男性> ベース: 59%、17% 1.5 年: 60%、21% 3 年: 57%、28% 5 年: 61%、27% <女性> ベース: 56%、28% 1.5 年: 50%、39% 3 年: 52%、41% 5 年: 52%、45%	・たんぱく質摂取量 1 単位 (g/kg BW/日)の増 加により、年齢、性別、教育、慢性疾患の数を 調整したモデル(Model2)においてプレフレイル からフレイルへの移行するリスクの減少した (HR 0.44, 95% CI 0.25~0.77)。 ・プレフレイルからフレイルへの移行リスクの減 少はたんぱく質摂取量が 0.8 および 1.0 g/kg BW/日以上で確認された(Model2)。 ≥0.8 g/kg BW/日: HR 0.60, 95%CI 0.43~0.84 ≥1 g/kg BW/日: HR 0.63, 95%CI 0.44~0.90 ・たんぱく質摂取量が多いフレイル参加者は死 亡するリスクが低い傾向にあった(Model2)。 ≥0.8 g/kg BW/日: HR 0.84, 95% CI 0.60-1.17 ≥1 g/kg BW/日: HR 0.61, 95% CI 0.41-0.91

(19) Kaimoto K. 2021	日本 (鹿児島) ・横断研究	2017年 地域在住高 齢者 815 名(1385名)	栄養摂取量:BDHQ	フレイル: Friedらの評 価基準	年齢、BMI、疲 労、体重減少、 運動習慣、糖尿 病、エネルギー 摂取量、総たん ぱく質摂取量、 動物性たんぱく 質摂取量、植物 性たんぱく質摂 取量、たんぱく 質エネルギー比 (%)、脂肪エネ ルギー比(%)、 炭水化物エネ ルギー比(%)、総 食物繊維量、ア ルコール摂取 量、マグネシウ ム摂取量、各種 栄養素摂取量	男性 74.5±6.1歳 女性 74.5±6.4歳	男女 女性 63.2%	たんぱく質摂取量 (g/日) <男性> Robust: 82.6±15.4 Pre frail/frail: 82.3±15.3 <女性> Robust: 78.2±12.9 Pre frail/frail: 76.2 ±12.1	<男性> プレフレイルまたは フレイル 51.3% <女性> プレフレイルまたは フレイル 54.0% ※本研究では、プ レフレイルとフレ イル参加者をプレ フレイルと一括して解析 している	※本研究では、プレフレイル者とフレイル者を プレフレイルと一括して解析。 解析男性では、健常者とプレフレイル者の間 で栄養摂取量に差がなかったことから、女性の みを解析している。 総たんぱく質摂取量(g/日)を四分位に分けて 解析(Q1: ≤67.8, Q2: 67.8- < 76.4, Q3: 76.4 < 84.9, Q4: ≥84.9)。年齢、BMI、骨粗しょう 症、エネルギー摂取量と投薬で調整してもプレ フレイルとたんぱく質摂取に有意な関連は見ら れなかった。 高齢女性におけるプレフレイルのオッズ比 (95%CI) Q1: reference Q2: 0.97 (0.60-1.62) p=0.957 Q3: 0.80 (0.49-1.31) p=0.382 Q4: 0.73 (0.40-1.20) p=0.212
(20) Jadcza k AD. 2021	オーストラ リア ・ランダム化 比較試験	2015年 プレフレ イル、フレ イル 高齢者 70 名(200名) →RicePro (n=36) or WheyPro (n=34)に群 分け	プロテインサ プリメン ト:たんぱく質 20g× 2回、90kcal 栄養評価方法 は不明	Frailty Screen	CCI、認知機能 (TMT)、抑うつ (GDS-15),MN A-SF,KATZ、 Lawton、筋肉 量、生活の質 (SF-36)	73.3±6.8歳	男女 男性 23名 (32.9%) 女性 47名 (67.1%)	ベースラインの 総たんぱく質 摂取量 (g/kg/日) 全体 1.1±0.4 男性 1.1±0.4 女性 1.1±0.3	プレフレイル 90% フレイル 10%	Frailty status に有意な変化はなかった。 Frailty status スコア RicePro: 1.5→0.4 Whey Pro: 1.3→0.5 たんぱく質を十分量摂取できていれば質はフ レイルの指標に影響しない。

(21) Wu SY. 2021	台湾 ・横断研究	2014年～ 2017年 地域在住高 齢者 1920 名	24時間思い出 し法。 高齢者本人だけ でなく、食事の調 理を担当する介 護者や家族から も情報を得た。	Modified Fried 評価基準	性別、年齢。教 育歴、婚姻状 況、喫煙歴、飲 酒歴、体組成 (DXA)、握力、 歩行速度、血圧 MMSE、SF-36 (2017年度だけ SF-12)	65歳以上 (SD 不明)	男女 男性 49.9% 女性 50.1%	<たんぱく質エネ ルギー比(%)> ロバスト:16.97± 0.32 プレフレイル: 16.27±0.28 フレイル:15.52± 0.7 <たんぱく質摂取 量(g/日)> ロバスト:88.9± 2.68 プレフレイル: 78.91±3.14 フレイル:68.42± 6.28 <たんぱく質摂取 量(g/kg)> ロバスト:1.34± 0.04 プレフレイル:1.26 ±0.06 フレイル:1.11± 0.09	ロバスト 152 名 (44.2%) プレフレイル 133 名 (42.1%) フレイル 33 名 (13.7%)	・男性では、1日の平均たんぱく質摂取量(g/日)及び体重 kg あたりのたんぱく質摂取量は、Robust/prefrail/frail とステータスが進行するに従って減少する。ステータスが進行するに従い、昼食と夕食時のたんぱく質摂取量が少なかった。 ・女性では、1日の平均たんぱく質摂取量(g/日)が Robust/prefrail/frail とステータスが進行するに従って減少した。
(22) Moradell A, 2021	スペイン・横 断研究	2018年 101名 (318名)	半定量的な食物 頻度アンケート	SPPB フレイル (4 ～ 6 ポイン ト)、プレフレ イル (7 ～ 9 ポイント)、ロバ スト (>9 ポイ ント)	体組成、喫煙 歴、MMSE、 MNA、地中海 食遵守アンケ ート	80.4±6.0 歳	男女 男性 23 名 (22.8%) 女性 78 名 (77.2%)	たんぱく質摂取 量(g/日) ロバスト:112.7± 4.6 プレフレイル: 101.6±2.0 フレイル:99.2± 3.7	ロバスト 13 名 プレフレイル 63 名 フレイル 20 名	・たんぱく質摂取量は、ロバストとフレイルとの間に有意な関係を認め、プレフレイルとの間に有意な関係は認めなかった。 ・フレイル群ではたんぱく質の摂取量が少なく、炭水化物の摂取量が多かった。

(23) Teh R, 2021	ニュージー ランド・前向 きコホート研 究	2010年 459名	24時間思い出し法	Friedらの評 価基準	体組成、握力、 歩行速度、身体 活動レベル、併 存疾患、教育歴	85.4±1.8歳	男女 男性 212名 (46.2%) 女性 247名 (53.8%)	【たんぱく質摂取 量(g/kg/日)】 ロバスト:0.99± 0.37 プレフレイル:0.97 ±0.31 フレイル:0.93± 0.38 <男性> 全体:1.01 ± 0.36 ロバスト:1.08± 0.39 プレフレイル 0.97 ± 0.32 フレイル:1.02± 0.43 <女性> 全体:0.93 ± 0.31 ロバスト:0.89 ± 0.32 プレフレイル:0.97 ±0.31 フレイル:0.86 ± 0.32	ベースライン ロバスト 102名 (22%) プレフレイル 285名 (62%) フレイル 72名 (16%) 4年後 ロバスト→プレフレ イル(124名) プレフレイル→ロバ スト(84名) プレフレイル→フレ イル(117名) フレイル→プレフレ イル(74名) プレフレイル→死亡 (87名) フレイル→死亡 63 名	たんぱく質摂取量が多い人(+1.0 g/kg/日) は、ロバストからプレフレイルに移行する可能 性が低かった(HR: 0.28, 95%CI: 0.08 ~ 0.91)。プレフレイルからフレイルへの移行とた んぱく質摂取量とは有意な関連なし。 ・たんぱく質摂取量が多い人(+1.0 g/kg/日) は、プレフレイルからロバストへ回復する(HR: 0.24, 95%CI: 0.06 ~ 0.93)
(24) Biesek S, 2021	ブラジル・ラ ンダム化対 照比較試験	2017年1月 ~2018年 12月 90名	・以下の介入を12 週間実施 CG群:コントロール ETG群:トレーニング PSG群:プロテイン サプリメント ETPSG群:トレーニ ング+プロテインサ プリメント ETISG群:トレーニ ング+エネルギーサ プリメント	Friedらの評 価基準	体組成、筋肉構 造、生化学検査 (IL-6、ビタミン D、HbA1c、 serCRGFR、 VitaminD)、握 力、教育歴、病 歴、MMSE、膝 伸展筋力	71.2±4.5歳	女性 女性 100%	介入後のたんぱく 質摂取量 CG群:0.9± 0.3g/日 ETG群:0.8± 0.3g/日 PSG群:1.1± 0.2g/日 ETPSG群:1.1± 0.2g/日 ETISG群:1.1± 0.2g/日	全員プレフレイル	CG群:1名がプレフレイル→フレイルに悪化 ETG群:11名(73.3%)がプレフレイルから ロバストに改善した。 PSG群:11名(61.1%)がプレフレイルからロバ ストに改善した。 ETPSG群:10名(55.6%)がプレフレイルからロ バストに改善、1名(5.6%)がプレフレイルからフ レイルに悪化した。 ETISG群:7名(43.8%)がプレフレイルからロ バストに改善した。 身体的フレイルの改善には複数の分野での介 入(身体トレーニングや栄養補給)が重要。

(25) Nanri H, 2022	日本(京 都)・前向き コホート	2011年 5,679名	FFQ	基本チェック リスト	身長、体重、家 族構成、教育、 心血管疾患や 脳卒中などの病 気の病歴、アル コール摂取量、 喫煙状況、自己 申告による健康 状態	65歳以上(詳 細は記載な し)	男女 男性 2,744 名(48.3%) 女性 2,935 名(51.7%)	【たんぱく質摂取 量】 ・たんぱく質エネ ルギー比で4分 位に分けた場合 のたんぱく質摂取 量(g/kg/日) <男性> Q1: 1.13±0.30 Q2: 1.21±0.29 Q3: 1.31±0.30 Q4: 1.40±0.48 <女性> Q1: 1.11±0.31 Q2: 1.26±0.29 Q3: 1.42±0.33 Q4: 1.63±0.54	フレイル:男性 737 名(28.9%)、女性 903 名(30.8%)	男性は、たんぱく質からのエネルギーが15～ 17%、現体重あたり1.2 g/kg/日、理想体重あた り1.4 g/kg/日のたんぱく質摂取量でフレイル の有病率が低く、女性は エネルギーが17～ 21%、現体重あたり1.4 g/kg/日、または1.6 g/kg 理想体重/日であり、より多くのたんぱく 質を摂取してもフレイルの有病率は変化しな い。
(26) Struijk EA, 2022	米国 ・前向きコホ ート	1992年～ 2014年 女性看護師 85871名	FFQ(過去1年間の 平均的な摂取量)	the Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses and Loss of Weight (FRAIL) scale	年齢、BMI、喫 煙、飲酒、エネ ルギー摂取量、 服薬、飽和脂肪 酸、一価不飽和 脂肪酸、多価不 飽和脂肪酸、ト ランス脂肪酸、 食事中コレステ ロール摂取量の エネルギー比 率、食事の質 (AHEI)、身体活 動	60歳以上(詳 細は記載な し)	女性 女性 100%	たんぱく質エネ ルギー比 18.31± 2.55%	フレイル発生 15.5% (22年間の追跡期 間に13279件)	Model 2(年齢、時間、ベースラインのBMI、喫 煙歴、飲酒、エネルギー摂取量、服薬内容、 脂質からの摂取割合で調整)では、総たんぱく 質摂取量が多い人ほどフレイルの相対リスクが 低かった[Q1:1.0 (REF)、Q2:0.93、Q3:0.92、 Q4:0.89、Q5:0.93;p-trend=0.03]。 しかし、Model 3 でさらに食事の質で調整する と、この関連は消失した[Q1:1.0 (REF)、Q2: 0.97、Q3:0.98、Q4:0.97、Q5:1.06; p-trend=0.06]。

(27) Buhl SF, 2022	デンマーク・横断研究	2017年1月地域在住高齢者120名(全体1430名→たんぱく質摂取量データのある120名のみを抽出)	たんぱく質摂取量(4日間の食事記録(平日3日+週末1日))	SHARE-FI75+ frailty instrument (Fatigue, low appetite, weakness, slowness and low physical activity から評価)	年齢、性別、慢性疾患の罹患数、ポリファーマシー、痛み(Brief pain inventory questionnaire)、身体機能(SPPB)、健康状態(EQ-5D-3L)、転倒歴、認知機能(Six-Item Screener)、嚥下機能、口腔状態、意図しない体重減少、BMI、直近の罹患状況(肺炎、発熱、下痢、嘔吐など)	全員80歳以上(平均値記載なし)全体としては、81.2歳(範囲:65-101歳)	男女 女性60.8%	0.98 g/kg/日(範囲:0.51-1.71 g/kg/日)	全体としての有病率は身体的フレイル2.7% 身体的プレフレイル49.9%	Model II(年齢と性別で調整)では、たんぱく質摂取量が多いとフレイル/プレフレイルリスクが低かった(OR: 0.22, 95%CI: 0.05-0.97, p=0.046)。 しかし、Model III でさらに chronic conditions で調整すると、たんぱく質とフレイルリスクとの間に有意な関連がなくなった(OR: 0.23, 95%CI: 0.05-1.09, p=0.064)。
(28) Konglevo II DM. 2022	ノルウェー・前向きコホート研究	1994年～1995年(追跡期間21年間)地域住民3726名(37558名)	・ベースライン時点では、2つの質問紙を用いて、34種の食品の日常的な摂取量を自己申告してもらった。 ・フォローアップ時には、261種類の食品を含むFFQを実施した。	Modified Fried基準	喫煙、同居者、教育レベル、社会関係資本や支援(友人)、運動習慣、併存疾患、過度の飲酒	【ベースライン】 ロバスト:50.9±4.9歳 プレフレイル/フレイル:52.3±5.6歳 【フォローアップ】 ロバスト:71.9±4.9歳 プレフレイル/フレイル:73.3±5.6歳	男女 女性51.2%	【ベースライン】 ロバスト: 1.08g/kg/日(95%CI: 1.07-1.09) プレフレイル/フレイル:1.03g/kg/日(95%CI: 1.01-1.05) 【フォローアップ】 ロバスト: 1.27g/kg/日(95%CI: 1.25-1.29) プレフレイル/フレイル:1.17g/kg/日(95%CI: 1.14-1.20)	Pre-frailty: 27% Frail: 1.0%	Fully adjusted model(年齢、性別、ベースラインの喫煙、教育レベル、BMIで調整; Model 2)において、ベースラインのたんぱく質摂取量が多いと、フォローアップ時点でのプレフレイル/フレイルのオッズが低下した(OR: 0.43, 95%CI: 0.31-0.58, p<0.001)。同じモデルで、フォローアップ時点でのたんぱく質摂取量が多いと同時点でのプレフレイル/フレイルのオッズも低下した(OR: 0.57, 95%CI: 0.46-0.72, p<0.001)。エネルギー摂取量、フォローアップ時点での共変量で調整してもこれらの関連は変わらなかった。 また、22年間の追跡期間において、たんぱく質の摂取量が常に高かった人を基準(OR: 1.0)とすると、摂取量が減少した人(OR: 1.73, 95%CI: 1.22-2.46)、常に少なかった人(OR: 1.96, 95%CI: 1.38-2.78)、摂取量が増えた人(OR: 1.70, 95%CI: 1.20-2.44)は有意にプレフレイル/フレイルのオッズが高かった。

(29) Vega-Ca bello V. 2023	スペイン・前 向きコホート 研究(追跡 期間 21 年)	2008 年～ 2010 年 地域在住高 齢者 2956 名	たんぱく質摂取量、 ロイシン摂取量: Computer-assisted face-to-face dietary history.	Friedらの評 価基準	年齢、性別、 BMI、教育レベ ル、喫煙、余暇 における身体活 動量、併存疾患 (2 型糖尿病、 高血圧、心血管 疾患、筋骨格系 疾患、慢性肺疾 患、悪性腫 瘍)、食事の質 (HEIscore)	ロイシン摂取 量 Tertile1: 68.3 ±6.11 歳 Tertile2: 69.3 ±6.57 歳 Tertile3: 69.3 ±6.83 歳	男女 女性 53.5%	【ロイシン摂取量】 Median Tertile1: 79.0 mg/kg/日 Tertile2: 97.7 mg/kg/日 Tertile3: 120.9 mg/kg/日 【たんぱく質摂取 量】 ロイシン摂取量 3 分位ごと Tertile1: 1.06 ± 0.25 g/kg/日 Tertile2: 1.22 ± 0.24 g/kg/日 Tertile3: 1.46 ± 0.32 g/kg/日	下肢機能低下の発 症 17.4% フレイル発症 8.2%	Model 3(性別、年齢、教育レベル、喫煙、肥 満、エネルギー摂取量、アルコール摂取、併 存疾患、HEIscore、EPA/DHA 摂取、カルシウ ム摂取量、ビタミン D 摂取量で調整)におい て、ロイシン摂取量が多いほど下肢機能低下 (下肢機能低下の HR: tertile 1: 1.0, tertile2: 0.97, tertile3 0.70, pトレンド=0.01)、フレイル (フレイル HR : tertile 1: 1.0, tertile 2: 0.87, tertile 3: 0.63, pトレンド=0.03)のハザード比が 低かった。この効果は余暇身体活動で調整し ても残存した。
(30) Park W. 2023	韓国 ・4 群対照単 盲検ランダ ム化比較試 験	2019 年～ 2020 年 地域在住の プレフレイ ル高齢者 60 名	・たんぱく質摂取 量:3 日間の食事記 録、弁当の残渣調 査で調査。 ・以下の介入を 8 週 間実施(各群 15 名 ずつ) ①コントロール食 (DG): 平日の昼夕 にたんぱく質 0.8 g/kg/日を含む弁当 ②有酸素運動+食 事(ADG): 有酸素運 動(HRmax50-60% 相当)週 3 回×45 分+DG の弁当 ③有酸素運動 +EMS+食事 (AEDG) : 有酸素運 動中に四肢に EMS+DG の弁当 ④対照群(CG): 対 象者の普段のライフ スタイルを維持	Modified Fried 評価基準	BMI、除脂肪体 重、体脂肪率 (BIA 法)、握 力、下肢機能 (SPPB)、6 分間 の歩行距離、血 圧、動脈硬化	81.5±4.3 歳	女性 女性 100%	【介入後のたんぱ く質摂取量】 CG 群: 36 ± 13.2g/日 DG 群: 60.3 ± 18.5g/日 ADG 群: 61.1 ± 10.6g/日 AEDG 群: 61.4 ± 17g/日	有病率記載なし 全員が prefrail では ある	介入により Frailty score が有意に改善した。 Frailty score の介入前後の変化 CG 1.7±0.5→1.6±0.7 DG 1.8±0.5→1.3±0.8* ADG 1.8±0.5→1.1 ± 0.5* AEDG 1.7±0.5→0.8±0.7* *:p<0.05

(31) Yang N, 2023	韓国 ・横断研究	2016年 地域在住高 齢者 954名	24時間思い出し法 たんぱく質摂取量 の4つのカットオフ を使用: AMDR(エネルギー 比7-20%)、年齢と性 別に応じたRNI(高 齢男性55g/日、高 齢女性45g/日)、 RNI(0.91g/kgBW/ 日)、韓国老年医学 会と韓国栄養学会 が定めたサルコペ ニア予防のための 基準(1.2g/kgBW/ 日)	Modified Fried 評価基準	年齢、性別、教 育レベル、家庭 収入、独居か否 か、慢性疾患の 診断(高血圧、 脂質異常症、2 型糖尿病)、服 薬数、咀嚼状 況、喫煙、身 長、体重、BMI、 血中TG、HDL コレステロー ル、LDL コレス テロール、空腹 時血糖値、 HbA1c、CRP	76.3±3.9歳	男女 女性 51.7%	たんぱく質摂取量 全体:54.4±0.8 g/日(14.8± 0.1%E) ロバスト:59.0± 1.3 g/日(15.0± 0.2%E) プレフレイル:53.7 ±1.1 g/日(14.9 ±0.2%E) フレイル:41.1± 2.0 g/日(13.7± 0.3%E)	フレイル 10.9% プレフレイル 50.2%	Model1(年齢、性別、教育レベル、家庭収入、 独居、高血圧、中性脂肪、服薬数、咀嚼状況、 飲酒、身体活動で調整)では、たんぱく質摂取 が多い方がフレイルのオッズは低下した(たん ぱく質摂取量が1日10g増えるとフレイルの OR: 0.84, 95%CI: 0.73-0.96)。しかしこの関連 は、Model2でさらに総エネルギー摂取量で調 整すると打ち消された。たんぱく質摂取量のカ ットオフ値を用いた検討でもいずれも有意な関 連なかった。炭水化物や脂質をたんぱく質で 置き換えてもフレイルリスク低減効果はなかつ た。
-------------------	-------------	---------------------------	---	------------------------	--	-----------	----------------	---	----------------------------	---

ビタミン B₁、ビタミン B₂、ビタミン C の推定平均必要量およびビタミン B₁₂ の目安量の策定方法

研究分担者 福渡努¹

研究代表者 佐々木敏²

¹ 滋賀県立大学人間文化学研究院

² 東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

日本人の食事摂取基準(2025年版)を策定するにあたり、推定平均必要量の設定の考え方を整理し、摂取不足を回避するための基準の策定について検討した。ビタミン B₁ の推定平均必要量の策定において、飽和量を満たすという従来の観点に代えて、欠乏、不足を回避するために生化学的指標である赤血球トランスフェラーゼ活性係数を用いて算定した。ビタミン B₂ の推定平均必要量の策定において、欠乏、不足を回避するために生化学的指標である赤血球グルタチオンレダクターゼ活性係数を用いて算定することができず、従来通り飽和量を満たすという観点から算定した。ビタミン C の推定平均必要量の策定において、従来の心臓血管系の疾病予防効果及び抗酸化作用の観点に代えて、欠乏、不足を回避するために血漿アスコルビン酸濃度を一定に維持できる摂取量として算定した。従来のビタミン B₁₂ の推定平均必要量、推奨量には精度に関する課題、適正な栄養状態を維持するには低い可能性があることから、算定方法を見直し、生化学的指標のデータに基づいてビタミン B₁₂ の栄養状態を一定に維持するのに十分な量として目安量を算定した。

A. 背景と目的

日本人の食事摂取基準(2020年版)¹⁾において、推定平均必要量は摂取不足の回避を目的として策定されている。しかし、実際には、指標設定の基本的な考え方は栄養素ごとに異なっている。水溶性ビタミンにおいては、推定平均必要量の設定の基本的な考え方として、集団内の半数の者に a) 不足又は欠乏の症状が現れ得る摂取量、b) 体内量が維持される摂取量、c) 体内量が飽和している摂取量、d) 心臓血管系の疾病予防効果及び有効な抗酸化作用が期待できる摂取量の4種類が混在している。推定平均必要量を下回った場合の問題の大きさの程度は栄養素によって異なるため、事業所等給食や災害時の避難所での食事・栄養管理等において、活用上の混乱が生じている。たとえば、上記の c) に該当するビタミン

B₁、ビタミン B₂、d) に該当するビタミン C の摂取量が推定平均必要量を下回っても、a)、b) に比べて欠乏、不足するリスクは小さい。このため、「避難所における食事提供に係る適切な栄養管理の実施について」において、栄養素の摂取不足を回避するための目安となるビタミン B₁、ビタミン B₂、ビタミン C の量として推定平均必要量と同等もしくはやや少ない値が提示されている²⁾。

日本人の食事摂取基準(2020年版)¹⁾の策定時に、ビタミン B₁₂ の推定平均必要量、推奨量の算定に関する課題が挙げられた。従来から使用されている推奨量は、ビタミン B₁₂ の適正な栄養状態を維持するには低い可能性を示唆する論文が出始めており、今後の知見の蓄積次第では、更なる検討が必要となる可能性がある、というものである。

日本人の食事摂取基準(2025年版)における指標設定の基本方針として、原則として2020年版で設定されている指標を踏襲しつつ、推定平均必要量の考え方を整理することにした。水溶性ビタミンにおいては、推定平均必要量の基本的な考え方が上述のc)およびd)に該当するビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンCに関して、諸外国の食事摂取基準の策定方法や最新の学術的知見を踏まえ整理を行い、ビタミンB₁の策定方法を変更した。また、日本人の食事摂取基準(2020年版)¹⁾で課題が挙げられたビタミンB₁₂について、その後の知見の蓄積に基づいて指標設定を変更した。本報告書では、これら4種類の水溶性ビタミンについて、策定の考え方、根拠などについて報告する。

B. ビタミンB₁

B-1. 日本人の食事摂取基準(2020年版)におけるビタミンB₁の推定平均必要量および推奨量の策定根拠と課題

日本人の食事摂取基準(2020年版)において、ビタミンB₁の必要量を欠乏症(脚気)からの回復に必要な最小量から検討した研究は少ない上、日本人における必要量の算定に有用なものは極めて乏しいという理由により、ビタミンB₁摂取量と尿中のビタミンB₁排泄量との関係式における変曲点から求めた値が推定平均必要量として策定された¹⁾。

この推定平均必要量は飽和量を満たすという観点から求めた値であることから、欠乏症を予防するに足る最小摂取量よりも多い値であることが述べられている。そのため、活用に当たっての留意事項として、災害時等の避難所における食事提供の計画・評価のために、当面の目標とする栄養の参照量として活用する際には留意が必要であることも示されている。さらに、参考情報として、摂取量が1,000 kcal当たり0.16 mgを下回ると脚気が出現するおそれがあり、1,000 kcal当たり0.3 mg以上であれば脚気が発生する可能性はほとんどないと考

えられることも示されている。

B-2. ビタミンB₁の栄養状態を評価する指標

ビタミンB₁の栄養状態を評価するためのバイオマーカーはビタミンB₁の代謝動態と密接に関わっている。食品中のビタミンB₁はチアミンの形態で吸収され、チアミンが血中を循環し、細胞に取込まれる。細胞内でチアミンはチアミンキナーゼによってチアミンニリン酸(ThDP)にリン酸化され、補酵素として機能を発揮する。ビタミンB₁の主要な貯蔵部位は肝臓である。チアミンは肝臓で異化代謝され、チアミンおよびチアミン異化代謝産物が尿へ排泄される。

B-2-1. 臨床症状

ビタミンB₁欠乏によって神経炎や脳組織への障害が生じ、初期症状として疲労感、イライラ、不眠、筋肉痛、食欲不振などが生じる。ビタミンB₁摂取量と臨床症状との関係を調べた報告は多く、それをまとめた米国/カナダのDRIsによると1日当たりの摂取量が0.6 mgを下回ると何らかの症状が認められたという報告が多い³⁾。1,000 kcal当たりでは0.2 mg以下であると欠乏の症状が出現するおそれがある⁴⁻⁷⁾。一方、1,000 kcal当たり0.3 mgであれば欠乏の症状は認められない⁷⁾。

B-2-2. 血中ビタミンB₁濃度

血中ビタミンB₁濃度とは、全血に含まれる遊離型および補酵素型のビタミンB₁の合計の濃度を指す。血漿チアミン濃度は低いため、血中ビタミンB₁濃度の大半は赤血球中のビタミンB₁濃度である。赤血球は血漿からチアミンを取込み、ThDPに変換してから利用するため、末梢組織の一つとして考えることができる。このため、赤血球ビタミンB₁濃度は組織のビタミンB₁の状態を反映するとみなされている⁷⁾。体内のビタミンB₁量の低下にともなって血漿チアミン濃度も低下するため、赤血球に取込むチアミン量も低下し、血中ビタミンB₁濃度も低下する。細胞内でビタミンB₁は一定期間保持されることから、血中ビタミンB₁濃度は長期的な栄養状

態の指標になる。以上より、血中ビタミン B₁ 濃度はビタミン B₁ の栄養状態を反映する有効な生化学的指標として利用できることが期待される。しかし、HPLC 法が開発されるまで測定の精度が低かったため⁸⁾、1990 年代以前のデータの信頼性は低い。また、適切なカットオフ値が示されていないという指摘もある^{7,8)}。

B-2-3. 尿中チアミン排泄量

ビタミン B₁ の栄養状態が良好なときは、ビタミン B₁ 摂取量の増加に伴って尿中チアミン排泄量も増加し、排泄量は摂取量を反映する^{9,10)}。ある摂取量以上になると摂取量の増加にともなって尿中チアミン排泄量は増加するが、ビタミン B₁ 摂取量が少ないと尿中チアミン排泄量は摂取量を反映しない¹¹⁾。ビタミン B₁ 摂取量と尿中のビタミン B₁ 排泄量との関係を調べた報告をまとめた結果によると、摂取量 0.35 mg/1,000 kcal を境にそれ以上の摂取量では急激に尿中排泄量が増大する¹²⁾。この変曲点が飽和点とされている。これは、血漿チアミン濃度が低いと腎臓で血漿中のチアミンがほぼ再吸収されるために尿中にはほとんど排泄されず、ある濃度に達すると再吸収が飽和するために尿中への排泄が増大するためである。以上より、ビタミン B₁ の栄養状態が良好であれば尿中チアミン排泄量はビタミン B₁ 摂取量を反映する生化学的指標となる¹³⁾。しかし、不飽和時には栄養状態がどの程度であるのかを知ることができない。また、尿中排泄量は血漿チアミン濃度の影響を受けるため、直近のビタミン B₁ 摂取量の影響を受けやすい。

B-2-4. 赤血球トランスケラーゼ活性

ThDP を補酵素とする代表的な酵素として、解糖系とクエン酸回路を繋ぐピルビン酸デヒドロゲナーゼ、クエン酸回路の 2-オキソグルタル酸デヒドロゲナーゼ、ペントースリン酸経路のトランスケラーゼが挙げられる。侵襲度をできるだけ低くし、生体試料の酵素活性を測定するうえで、赤血球の利用が可能である。赤血球にはミトコンドリアが存在せず、したがってピルビ

ン酸デヒドロゲナーゼ、2-オキソグルタル酸デヒドロゲナーゼを測定することができない。しかし、ペントースリン酸経路の活性が強いため、トランスケラーゼ活性が測定されてきた。ビタミン B₁ の体内量の減少に伴って、細胞内 ThDP 濃度も低下する。細胞内 ThDP 濃度が一定値以下になると、ThDP が不足するために ThDP を必要とする酵素の活性が低下し、ビタミン B₁ が関与する代謝経路が十分に機能しなくなる。たとえば、赤血球 ThDP 濃度がヘモグロビン 1 g あたり 280 ng (830 pmol) 以上であれば赤血球トランスケラーゼ活性は最大活性を発揮するが、280 ng (830 pmol) 以下になると活性が急激に低下する¹⁴⁾。ThDP 添加前後で赤血球トランスケラーゼ活性を測定し、添加により酵素活性が上昇すれば、その程度に応じてビタミン B₁ の不足及び欠乏の状態を評価することができる。酵素活性が上昇しなければ、赤血球中にはトランスケラーゼの機能発揮に必要な ThDP が存在していると評価することができる。この生化学的指標を赤血球トランスケラーゼ活性係数 (α ETK) という。赤血球トランスケラーゼ活性係数が悪化した状態では、トランスケラーゼに限らず ThDP を必要とする他の酵素活性も低下するため、ビタミン B₁ が関与する代謝経路の抑制に起因する症状が現れる。赤血球トランスケラーゼ活性係数はビタミン B₁ の不足・欠乏に鋭敏に反応するため、最も信頼性の高い指標とされている⁷⁾。赤血球トランスケラーゼ活性係数が 0~15% であればビタミン B₁ の栄養状態は良好、15~25% を不足、25% 以上を欠乏とする基準値が広く用いられている³⁾。

B-3. 諸外国におけるビタミン B₁ の摂取基準

1998 年に策定された米国/カナダの DRIs では³⁾、過去の報告をまとめた結果に基づき、推定平均必要量は 0.3 mg/1,000 kcal もしくは 0.8 mg/日以上である必要があり、1.0 mg/日の摂取であれば適切な赤血球トランスケラーゼ

活性と尿中チアミン排泄量が得られるとし、男性の推定平均必要量を1.0 mg/日とした。体の大きさとエネルギー必要量の相違に基づき、女性の推定平均必要量を1.0 mg/日とした。推奨量は、変動係数を10%と見積って推定平均必要量を1.2倍し、男性では1.2 mg/日、女性では1.1 mg/日とした。

WHOによる2004年の報告¹⁵⁾では、欠乏症の症状の発現、赤血球トランスフェラーゼ活性の報告に基づき、男性の推奨量を1.2 mg/日、女性では1.1 mg/日とした。

ドイツ・オーストリア・スイス(D-A-CH)の栄養学会による2015年の策定¹⁶⁾では、赤血球トランスフェラーゼ活性係数が15%以下、尿中チアミン排泄量が66 µg/日(200 nmol/日)以上を維持できる摂取量として、推定平均必要量を0.45 mg/1,000 kcalとした。

欧州食品安全機関(EFSA)による2016年の報告⁷⁾では、赤血球トランスフェラーゼ活性係数が15%以下となる最小摂取量を推定平均必要量とすることにし、欠乏一回復試験の結果に基づき、推定平均必要量を0.30 mg/1000 kcalとした。また、策定に用いた試験の対象者数が少人数であったことから、変動係数を20%と見積り、推奨量を0.4 mg/1,000 kcalとした。

北欧諸国によって構成される北欧閣僚会議(Nordic Council of Ministers)による2023年の策定¹⁷⁾では、EFSAと同様に赤血球トランスフェラーゼ活性係数が15%以下となる欠乏一回復試験の結果に基づき、推定平均必要量を0.30 mg/1000 kcal、推奨量を0.42 mg/1,000 kcalとした。

B-4. 日本人の食事摂取基準(2025年版)におけるビタミンB₁の推定平均必要量および推奨量の策定

推定平均必要量を不足又は欠乏の症状を回避するための摂取量として策定することができるか、検討した。

日本人の食事摂取基準(2020年版)におい

て、ビタミンB₁の主要な役割はエネルギー産生栄養素の異化代謝の補酵素であるという理由によって、必要量はエネルギー消費量当たりの値として算定された¹⁾。その後、ビタミンB₁の必要量とエネルギー消費量に関する新たな知見が得られていないため、引き続き必要量をエネルギー消費量当たりの値として算定することにした。

欠乏、不足を回避するための推定平均必要量を算定するためには、欠乏もしくは不足を示す生化学的指標と摂取量との関係を示す根拠が必要である。血中ビタミンB₁濃度は体内のビタミンB₁量を反映し、摂取不足によって低下する生化学的指標であるが、欠乏もしくは不足を評価するためのカットオフ値が定められていない。尿中チアミン排泄量は体内量が飽和していないときに少なくなるものの、欠乏や不足の程度を評価することは容易ではない。これに対し、赤血球トランスフェラーゼ活性係数はビタミンB₁の不足・欠乏に鋭敏に反応するため、最も信頼性の高い指標とされている⁷⁾。また、赤血球トランスフェラーゼ活性係数は細胞内でビタミンB₁が正常に機能しているかを評価することができ、数値の悪化はビタミンB₁の欠乏に起因する症状の発現と関連する。そこで、ビタミンB₁の機能発揮に必要な摂取量として、赤血球トランスフェラーゼ活性係数が15%以下となる摂取量を推定平均必要量とすることにした。赤血球トランスフェラーゼ活性係数とビタミンB₁摂取量との関係について調べた報告のうち、SauberlichらによるビタミンB₁の欠乏一回復試験¹⁸⁾の結果を信頼性の高い報告として用いることにした。この試験では7名の健康な若い男性を対象者とし、ビタミンB₁摂取量が0.39 mg/日、0.56 mg/日、0.84 mg/日、1.08 mg/日、エネルギー摂取量が2,800 kcal/日あるいは3,600 kcal/日である食事を11~14日間ずつ与え、各摂取量に対する赤血球トランスフェラーゼ活性係数を測定した。ビタミンB₁摂取量の増加に伴って赤血球トランスフェラーゼ活性

係数は低下し、エネルギー摂取量が 2,800 kcal/日、3,600 kcal/日であるいずれの食事においても、ビタミン B₁ 摂取量が 0.30 mg/1,000 kcal のときに初めて赤血球トランスケトラーゼ活性係数は 15%以下となった。この報告に基づき、ビタミン B₁ の推定平均必要量を算定するための参照値を 0.30 mg/1,000 kcal とした。推定平均必要量の算定にあたっては、対象年齢区分の推定エネルギー必要量をこの参照値に乗じた値とした。算定に用いた介入試験の対象者数は 7 名と比較的少人数であることから、EFSA による策定⁷⁾を参考にして、不確実性の観点から個人間の変動係数を 20%と見積もることとした。これにより、推奨量は推定平均必要量に推奨量算定係数 1.4 を乗じた値とした。

C. ビタミン B₂

C-1. 日本人の食事摂取基準(2020 年版)におけるビタミン B₂ の推定平均必要量および推奨量の策定根拠と課題

日本人の食事摂取基準(2020 年版)において、ビタミン B₂ の必要量を欠乏症からの回復に必要な最小量から求めた実験はないという理由により、ビタミン B₁ の推定平均必要量の算定方法と同様に、ビタミン B₂ 摂取量と尿中のビタミン B₂ 排泄量との関係式における変曲点から求めた値が推定平均必要量として策定された¹⁾。

ビタミン B₁ と同様に、この推定平均必要量は飽和量を満たすという観点から求めた値であることから、欠乏症を予防するに足る最小摂取量よりも多い値であることが述べられている。そのため、活用にあたっての留意事項として、災害時等の避難所における食事提供の計画・評価のために、当面の目標とする栄養の参照量として活用する際には留意が必要であることも示されている。

C-2. ビタミン B₂ の栄養状態を評価する指標

ビタミン B₁ と同様に、ビタミン B₂ の栄養状態

を評価するためのバイオマーカーはビタミン B₂ の代謝動態と密接に関わっている。食品中のビタミン B₂ はリボフラビンの形態で吸収され、リボフラビンが血中を循環し、細胞に取込まれる。細胞内でリボフラビンはフラボキナーゼによってフラビンモノヌクレオチド(FMN)にリン酸化される。FMN はさらにフラビンアデニンジヌクレオチド(FAD)合成酵素によって FAD に転換される。FMN と FAD が補酵素として機能を発揮する。ビタミン B₂ の主要な貯蔵部位は肝臓である。FMN, FAD はホスファターゼ、ピロホスファターゼによって、リボフラビンに加水分解される。リボフラビンが尿へ排泄される。

C-2-1. 臨床症状

ビタミン B₂ 欠乏によって口内炎、口角炎、舌炎、脂漏性皮膚炎などが起こる。ビタミン B₂ 摂取量と臨床症状との関係を調べた報告は多い。それをまとめた米国/カナダの DRIs によると、1 日当たりの摂取量が 0.5~0.6 mg を下回ると何らかの症状が認められたという報告が多く、0.8 mg 以上であれば症状は認められない³⁾。

C-2-2. 血中ビタミン B₂ 濃度

血漿/血清リボフラビン濃度および全血ビタミン B₂ 濃度が使われている。ここでいうビタミン B₂ 濃度とは、遊離型および補酵素型のビタミン B₂ の合計を指す。全血ビタミン B₂ 濃度の大半は赤血球中のビタミン B₂ 濃度である。赤血球は血漿からリボフラビンを取込み、FMN および FAD に変換してから利用するため、末梢組織の一つとして考えることができる。このため、全血ビタミン B₂ 濃度は組織のビタミン B₂ の状態を反映するとみなされている³⁾。体内のビタミン B₂ 量の低下にともなって血漿リボフラビン濃度も低下するため、赤血球に取込むリボフラビン量も低下し、全血ビタミン B₂ 濃度も低下する。細胞内でビタミン B₂ は一定期間保持されることから、全血ビタミン B₂ 濃度は長期的な栄養状態の指標になる。これに対し、血漿/血清リボフラビン濃度は、変動しやすく、食事の影響を受けやすいことから、短期的な栄

養状態の指標になる。以上より、血中ビタミン B₂ 濃度はビタミン B₂ の栄養状態を反映する有効な生化学的指標として利用できることが期待される。しかし、HPLC 法が開発されるまで測定精度が低かったため⁸⁾、1990 年代以前のデータの信頼性は低い。また、変化幅が小さいため、生化学的指標として用いるうえで感度が低いという指摘もある^{19,20)}。

C-2-3. 尿中リボフラビン排泄量

ビタミン B₂ の栄養状態が良好なときは、摂取したビタミン B₂ の 60~70% が尿へ排泄され、排泄量は摂取量を反映する^{9,10)}。ビタミン B₂ 摂取量が少ないときは、ビタミン B₂ 摂取量が増加しても尿中リボフラビン排泄量の増加は小さい^{3,19)}。ビタミン B₂ 摂取量と尿中リボフラビン排泄量との関係を調べた報告をまとめた結果によると、摂取量 1.1 mg/日を境にそれ以上の摂取量では急激に尿中排泄量が増大する³⁾。この変曲点が飽和点とされている。これは、血漿リボフラビン濃度が低いと腎臓で血漿中のリボフラビンがほぼ再吸収されるために尿中にはほとんど排泄されず、ある濃度に達すると再吸収が飽和するために尿中への排泄が増大するためである。以上より、尿中リボフラビン排泄量は、最近のビタミン B₂ 摂取量を反映し、ビタミン B₂ の栄養状態が良好であるかを評価できる生化学的指標となる²¹⁾。しかし、不飽和時には栄養状態がどの程度であるのかを知ることができない。また、尿中排泄量は血漿リボフラビン濃度の影響を受けるため、直近のビタミン B₂ 摂取量の影響を受けやすい。

C-2-4. 赤血球グルタチオンレダクターゼ活性

ビタミン B₂ は FMN, FAD の形態で、酸化還元反応を触媒する酵素の補酵素として電子の授受を行う。FMN が関与する代表的な酵素として、電子伝達系複合体 I である NADH デヒドロゲナーゼ複合体がある。FAD が関与する代表的な酵素として、解糖系とクエン酸回路を繋ぐピルビン酸デヒドロゲナーゼ、クエン酸回

路の 2-オキソグルタル酸デヒドロゲナーゼおよびコハク酸デヒドロゲナーゼ、β 酸化系の第一段階反応を触媒するアシル CoA デヒドロゲナーゼが挙げられる。侵襲度をできるだけ低くし、生体試料の酵素活性を測定するうえで、赤血球の利用が可能である。赤血球にはミトコンドリアが存在せず、したがって上記の酵素の活性を測定することができない。しかし、抗酸化制御系が強く、酸化型グルタチオンの還元に関与するグルタチオンレダクターゼの活性を測定することができる。ビタミン B₂ の体内量の減少に伴って細胞内 FAD 濃度も低下し、細胞内の FAD が不足すると FAD が関与する酵素の活性が低下し、ビタミン B₂ が関与する代謝経路が十分に機能しなくなる。FAD 添加前後で赤血球グルタチオンレダクターゼ活性を測定し、添加により酵素活性が上昇すれば、その程度に応じてビタミン B₂ の不足及び欠乏の状態を評価することができる。酵素活性が上昇しなければ、赤血球中にはグルタチオンレダクターゼの機能発揮に必要な FAD が存在していると評価することができる。この生化学的指標を赤血球グルタチオンレダクターゼ活性係数 (α EGR) という。赤血球 α EGR 活性係数が悪化した状態では、グルタチオンレダクターゼに限らず FAD を必要とする他の酵素活性も低下するため、ビタミン B₂ が関与する代謝経路の抑制に起因する症状が現れる。ビタミン B₂ の不足・欠乏に鋭敏に反応するという点において、赤血球グルタチオンレダクターゼ活性係数は有用な指標とされている²¹⁾。しかし、赤血球グルタチオンレダクターゼ活性の測定方法が標準化されていないため、報告によって測定値が異なるという課題がある²¹⁾。たとえば、イギリスで実施された観察研究において、従来のカットオフ値 30% を適用すると、対象者のビタミン B₂ 摂取量は十分であるにもかかわらず、半数以上が欠乏、不足と評価されてしまう²²⁾。

C-3. 諸外国におけるビタミン B₂ の摂取基準

1998年に策定された米国/カナダのDRIsでは³⁾、過去の報告をまとめた結果に基づき、臨床症状は0.5~0.6 mg/日以下の摂取によって観察されること、1.3 mg/日以下でも正常な赤血球グルタチオンレダクターゼ活性係数が得られることを勘案し、推定平均必要量を男性では1.1 mg/日、女性では0.9 mg/日とした。推奨量は、変動係数を10%と見積って推定平均必要量を1.2倍し、男性では1.3 mg/日、女性では1.1 mg/日とした。

WHOによる2004年の報告¹⁵⁾では、尿中リボフラビン排泄量、赤血球グルタチオンレダクターゼ活性係数の報告に基づき、男性の推奨量を1.3 mg/日、女性では1.1 mg/日とした。

ドイツ・オーストリア・スイス(D-A-CH)の栄養学会による2015年の策定¹⁶⁾では、赤血球グルタチオンレダクターゼ活性係数が20%以下、尿中チアミン排泄量が120 µg/日(360 nmol/日)以上を維持できる摂取量として、推定平均必要量を0.5 mg/1,000 kcalとした。

欧州食品安全機関(EFSA)による2016年の報告²¹⁾では、赤血球グルタチオンレダクターゼ活性係数の有用性を認めるものの、この指標だけで推定平均必要量を算定することはできないとし、尿中リボフラビン排泄量の変曲点である1.3 mg/日を男女ともに推定平均必要量とした。変動係数を10%と見積り、男女ともに推奨量を1.6 mg/日とした。

北欧諸国によって構成される北欧閣僚会議(Nordic Council of Ministers)による2023年の策定¹⁷⁾では、EFSAと同様に尿中リボフラビン排泄量の変曲点を飽和量とみなし、推定平均必要量を1.3 mg/日、推奨量を1.6 mg/日 kcalとした。

C-4. 日本人の食事摂取基準(2025年版)におけるビタミンB₂の推定平均必要量および推奨量の策定

日本人の食事摂取基準(2020年版)において、ビタミンB₂の主要な役割はエネルギー産

生栄養素の異化代謝の補酵素および電子伝達系の構成分子であるという理由によって、必要量はエネルギー消費量当たりの値として算定された¹⁾。その後、ビタミンB₂の必要量とエネルギー消費量に関する新たな知見が得られていないため、引き続き必要量をエネルギー消費量当たりの値として算定することにした。

まず、推定平均必要量を不足又は欠乏の症状を回避するための摂取量として設定することができるか、検討した。

欠乏、不足を回避するための推定平均必要量を算定するためには、欠乏もしくは不足を示す生化学的指標と摂取量との関係を示す根拠が必要である。血中ビタミンB₂濃度は体内のビタミンB₂量を反映し、摂取不足によって低下する生化学的指標である。しかし、ビタミンB₂が欠乏、不足している対象者を調べた研究のほとんどが1990年以前のものであり、測定法の問題のために血中ビタミンB₂濃度のデータの信頼性は低い。尿中リボフラビン排泄量は体内量が飽和していないときに少なくなるものの、欠乏や不足の程度を評価することは容易ではない。赤血球グルタチオンレダクターゼ活性係数は、ビタミンB₂の不足・欠乏に鋭敏に反応するという点において、有用な指標とされている²¹⁾。そこで、試みにビタミンB₂不足の対象者のビタミンB₂摂取量と赤血球グルタチオンレダクターゼ活性係数との関係を調べた研究に、従来のカットオフ値30%を適用してみた。赤血球グルタチオンレダクターゼ活性のFAD効果をカットオフ値以下に維持できる摂取量は、フィリピン人女性6名では0.72 mg/日(0.38 mg/1000 kcal)²³⁾、グアテマラ人高齢者29名では1.3 mg/日(0.53 mg/1000 kcal)²⁴⁾、ガンビア人高齢者では1.8 mg/日²⁵⁾となった。このようにデータのばらつきが非常に大きく、現時点では、赤血球グルタチオンレダクターゼ活性係数を生化学的指標として用いて推定平均必要量を設定することはできないと判断した。

以上の通り、推定平均必要量を不足又は欠

乏の症状を回避するための摂取量として設定することを試みたが、現時点では設定できないと判断した。そこで、日本人の食事摂取基準(2020年版)と同様に、ビタミン B₂ 摂取量と尿中リボフラビン排泄量の関係を調べた報告¹⁹⁾に基づいて、摂取量を増やしていったときに尿中排泄量が増大に転じる(変曲点を示す)摂取量をもってビタミン B₂ の飽和に必要な摂取量とし、これを必要量と考え、推定平均必要量を設定した。

なお、この推定平均必要量は飽和量を満たすという観点から求めた値であることから、欠乏症を予防するに足る最小摂取量よりも多い値である。そこで、参考資料として、ビタミン B₂ 摂取量と臨床症状との関係について調べた研究の結果を記載した。ビタミン B₂ 摂取量が 0.55 mg/日となる食事では試験開始 4 か月以降に明らかな欠乏の症状が認められ、0.75～0.85 mg/日となる食事を 2 年間にわたって食べさせた試験では 22 名中 1 名のみに欠乏の症状が現れたのというものである¹⁹⁾。

D. ビタミン C

D-1. 日本人の食事摂取基準(2020年版)におけるビタミン C の推定平均必要量および推奨量の策定根拠と課題

日本人の食事摂取基準(2020年版)において、ビタミン C の欠乏実験はわずかにしか存在せず、さらなる欠乏実験の遂行が困難であることから、心臓血管系の疾病予防効果及び有効な抗酸化作用が期待できる量として、推定平均必要量が策定された。具体的には、ビタミン C の摂取量と血漿濃度の関係を報告した論文のメタ・アナリシスに基づき、心臓血管系の疾病予防効果や有効な抗酸化作用を期待できる血漿ビタミン C 濃度(50 μ mol/L)に維持する成人の摂取量として算定された¹⁾。

この推定平均必要量はビタミン C の欠乏症である壊血病を予防するに足る最小必要量からではなく、心臓血管系の疾病予防効果

及び抗酸化作用の観点から求めた値であることから、壊血病予防が期待できる量との差が極めて大きいことが述べられている。そのため、活用に当たっての留意事項として、災害時等の避難所における食事提供の計画・評価のために、当面の目標とする栄養の参照量として活用する際には留意が必要であることも示されている。

D-2. ビタミン C の栄養状態を評価する指標

ビタミン C の栄養状態を評価するためのバイオマーカーはビタミン C の代謝動態と密接に関わっている。食品中のビタミン C はアスコルビン酸あるいはデヒドロアスコルビン酸として存在し、そのままの形態で吸収される。デヒドロアスコルビン酸は速やかにアスコルビン酸に還元され、アスコルビン酸が血中を循環し、細胞に取込まれる。ビタミン C の主要な貯蔵部位は肝臓である。アスコルビン酸が尿へ排泄される。

D-2-1. 臨床症状

ビタミン C 欠乏によって壊血病が生じ、初期には疲労倦怠、いらいらする、顔色が悪い、貧血、筋肉減少などの症状が現れ、進行すると、皮下や歯茎からの出血、心臓障害、呼吸困難などが現れる。血漿アスコルビン酸濃度が 10 μ mol/L、ビタミン C の体内貯蔵量が 300 mg 以下になると壊血病を発症する²⁶⁾。

D-2-2. 血漿/血清アスコルビン酸濃度

ビタミン C 摂取量の増加に伴って血漿アスコルビン酸濃度はシグモイド状に増加し、血漿濃度 30～60 μ mol/L の範囲で直線的に増加する²⁷⁻²⁹⁾。血漿アスコルビン酸濃度が 30 μ mol/L 以下のときは、血漿中のアスコルビン酸は優先して細胞に取込まれるため、摂取量が増えても血漿濃度の増加は緩やかである。また、血漿アスコルビン酸濃度が 60 μ mol/L 以上になると尿へのアスコルビン酸排泄量が増加するため、摂取量が増えても血漿濃度は上昇しにくい。血漿アスコルビン酸濃度は 70 μ

mol/L 程度でほぼ最大値に達する²⁷⁻²⁹⁾。血漿アスコルビン酸濃度は、変動しやすく、食事の影響を受けやすいことから、短期的な栄養状態の指標になる。

血漿アスコルビン酸濃度が 10 μ mol/L 以下になると壊血病の症状が現れ³⁰⁾、23 μ mol/L 以下で疲労や倦怠感などの軽度の症状が現れる^{26,31)}。このことから、23~28 μ mol/L 以下もしくは 30 μ mol/L 以下が不足とされている^{32,33)}。国内外の臨床検査では 30~80 μ mol/L が基準値として一般に用いられている³⁴⁾。50 μ mol/L 程度に達すると尿中アスコルビン酸排泄量が認められ³⁵⁾、体内飽和に近い状態になる²⁶⁾。

D-2-3. 全血／赤血球アスコルビン酸濃度

ビタミン C の欠乏—回復試験において、全血アスコルビン酸濃度は欠乏時に著しく低下し、摂取量の増加に伴って濃度も増加するという血漿アスコルビン酸濃度と同じ挙動を示すことが報告されている³⁶⁾。全血アスコルビン酸濃度の大半は赤血球中のアスコルビン酸濃度である。このことから、全血／赤血球アスコルビン酸濃度は長期的なビタミン C の栄養状態を評価する生化学的指標として利用できることが期待されるが、実際には利用されていない。その理由として、血漿／血清アスコルビン酸濃度に比べて変動幅が小さいこと、赤血球処理によってアスコルビン酸が酸化されるために測定値のばらつきが大きくなる可能性が指摘されている^{37,38)}。

D-2-4. 白血球アスコルビン酸濃度

好中球、単球、リンパ球のいずれの白血球も 30~100 mg/日のビタミン C 摂取によって細胞内濃度が直線的に増加し、100 mg/日以上 の摂取によって最大濃度に達する^{27,29)}。この変動幅は大きく、低摂取時でも変動が認められ、白血球は末梢組織の一つとして考えることができることから、組織のビタミン C 量および長期的なビタミン C の栄養状態を反映する有用性の高い指標とされている⁸⁾。しかし、アスコル

ビン酸測定のために白血球を単離することは技術的に容易ではなく、2~5 mL と比較的大量の血液サンプルを必要とするという課題が指摘されている⁸⁾。

D-2-5. 尿中アスコルビン酸排泄量

ビタミン C の栄養状態が良好なときは、ビタミン C 摂取量の増加に伴って尿中アスコルビン酸排泄量も増加し、排泄量は摂取量を反映する^{9,10)}。体内飽和に近い摂取量以上になると摂取量の増加にともなって尿中アスコルビン酸排泄量は増加するが、ビタミン C 摂取量が少ないとアスコルビン酸は尿中にほとんど排泄されない³⁵⁾。以上より、ビタミン C の栄養状態が良好であれば尿中アスコルビン酸排泄量はビタミン C 摂取量を反映する生化学的指標となる¹³⁾。しかし、不飽和時には栄養状態がどの程度であるのかを知ることができない。また、尿中排泄量は血漿アスコルビン酸濃度の影響を受けるため、直近のビタミン C 摂取量の影響を受けやすい。

D-3. 諸外国におけるビタミン C の摂取基準

1998 年に策定された米国／カナダの DRIs では³⁾、脂質の過酸化を防ぐためには白血球による抗酸化が重要であることから、抗酸化作用を期待できる摂取量の観点から、推定平均必要量を設定した。介入試験の結果に基づき、好中球のアスコルビン酸濃度が飽和に近く、尿へのアスコルビン酸の損失が少ない摂取量として、推定平均必要量を男性では 75 mg/日、女性では 60 mg/日とした。変動係数を 10%と見積り、推奨量を男性では 90 mg/日、女性では 75 mg/日とした。

WHO による 2004 年の報告¹⁵⁾では、最大体内量(1500 mg)と臨床症状が観察される体内量(300~400 mg)の中間の体内量(900 mg)を維持するうえで、吸収率(85%)、代謝による損失(体内量の 2.9%)を考慮して、 $900 \times (2.9/100) \times (100/85)$ の式を用いて推定平均必要量を 30 mg/日とした。なお、体内量 900

mg とは、ビタミン C をまったく摂取しなくても体内量 300 mg に減少するまで 1 か月以上を要するという値である。推奨量の算定において、代謝による損失を体内量の 4.1%とし、 $900 \times (4.1/100) \times (100/85)$ の式を用いて、45 mg/日とした。

欧州食品安全機関(EFSA)による2013年の報告²⁶⁾では、血漿アスコルビン酸濃度が飽和に近く、尿への損失が少ない状態を適切なビタミン C の栄養状態とし、血漿アスコルビン酸濃度が 50 μ mol/L を維持できる摂取量を推定平均必要量として設定した。摂取したビタミン C のうち代謝損失量を 50 mg/日、吸収率を 80%、尿中排泄率を 25%とし、推定平均必要量を男性では 90 mg/日、女性では 80 mg/日とした。変動係数を 10%と見積り、男女ともに推奨量を男性では 110 mg/日、女性では 95 mg/日とした。なお、ヒト介入試験の結果と比較すると、この推奨量の摂取によって血漿アスコルビン酸濃度を 50 μ mol/L に維持することが十分にできる量でもある。

ドイツ・オーストリア・スイス(D-A-CH)の栄養学会による2015年の策定³⁹⁾、北欧諸国によって構成される北欧閣僚会議(Nordic Council of Ministers)による2023年の策定¹⁷⁾では、いずれも EFSA の策定を採用し、推定平均必要量を男性では 90 mg/日、女性では 80 mg/日、推奨量を男性では 110 mg/日、女性では 95 mg/日とした。

D-4. 日本人の食事摂取基準(2025年版)におけるビタミン C の推定平均必要量および推奨量の策定

まず、推定平均必要量を不足又は欠乏の症状を回避するための摂取量として設定することができるか、検討した。

欠乏、不足を回避するための推定平均必要量を算定するためには、欠乏もしくは不足を示す生化学的指標と摂取量との関係を示す根拠が必要である。上述の生化学的指標のうち、

欠乏あるいは不足時の評価が可能であり、臨床症状や栄養状態との関係、ビタミン C 摂取量との関係のいずれも利用できる生化学的指標は、血漿アスコルビン酸濃度に限られる。そこで、ビタミン C の不足を予防できる栄養状態となる血漿アスコルビン酸濃度に基づいて、推定平均必要量の設定を試みた。上述のように、30 μ mol/L 以上に血漿アスコルビン酸濃度を維持すれば、ビタミン C の不足を回避できる。観察研究によってビタミン C 摂取量と血漿アスコルビン酸濃度との関係を報告した 36 の論文(対象は 15~96 歳)のメタ・アナリシスを用いると²⁸⁾、血漿アスコルビン酸濃度を 30 μ mol/L に維持する成人の摂取量は 33 mg/日である。ビタミン C 摂取量と血漿アスコルビン酸濃度との関係について調べた他の研究と比較してみると、30 μ mol/L 前後の血漿アスコルビン酸濃度を期待できる摂取量は研究によって大きく異なる。たとえば、ビタミン C 摂取量を約 30 mg/日にコントロールしてから 50 mg/日、200 mg/日のビタミン C を付加した介入試験では、29 mg/日の摂取で血漿アスコルビン酸濃度は 24 μ mol/L、75 mg/日の摂取で 49 μ mol/L と上記に近い値が得られている⁴⁰⁾。また、5、65、605 mg/日のビタミン C を摂取させたビタミン C 欠乏一回復試験では、この 3 点から求めた関係式にあてはめると、血漿アスコルビン酸濃度が 23 μ mol/L となるビタミン C 摂取量は 29 mg/日となり³¹⁾、一見、上記と類似した結果が得られている。しかし、摂取量が大きく異なる 3 点のみから求めた関係式であるため、信頼度は低い。米国で約 15,000 人を対象とした観察研究である NHANES III では、ビタミン C 摂取量が 15 mg/日以下の集団でも血漿アスコルビン酸濃度の平均値が 35 μ mol/L 前後となっている⁴¹⁾。ビタミン C 摂取量には日間変動があり、若年成人、高齢者、小児のいずれの世代においても水溶性ビタミン 9 種類のうちビタミン B₁₂ に次いで 2 番目に日間変動が大きいビタミンである⁴²⁻⁴⁴⁾。したがって、24 時間思い出し法

によって 1 日のみの食事調査を実施した NHANES III においては、習慣的なビタミン C 摂取量を反映していない結果である。血漿アスコルビン酸濃度がプラトーに達するまでさまざまな量のビタミン C を摂取させた介入試験では、血漿アスコルビン酸濃度が 30 μ mol/L となるビタミン C 摂取量は 45~60 mg/日となり^{27,29)}、33 mg/日の 1.5~2 倍に相当する。また、同一研究であっても、血漿アスコルビン酸濃度の平均値が 10 μ mol/L 程度および 50 μ mol/L 程度というビタミン C が明らかに不足あるいは充足している集団ではビタミン C 摂取量が同等である際の血漿アスコルビン酸濃度の個人間のばらつきが小さいのに対し、血漿アスコルビン酸濃度の平均値が 30 μ mol/L 前後である人の集団では、ビタミン C 摂取量が同等であっても血漿アスコルビン酸濃度に大きなばらつきが認められる^{27,45)}。以上より、30~50 mg/日程度の摂取によって血漿アスコルビン酸濃度を確実に 30 μ mol/L に維持できると言い切ることができない。

一方、上述のように血漿アスコルビン酸濃度の平均値が 50 μ mol/L 程度の集団では、ビタミン C 摂取量が同等である際の血漿アスコルビン酸濃度の個人間のばらつきが小さい。また、血漿アスコルビン酸濃度を 50 μ mol/L 程度に維持するビタミン C 摂取量についても、研究間の差は小さい。そこで、血漿アスコルビン酸濃度を 50 μ mol/L に維持すれば、体内飽和に近く、不足になるリスクが低い良好なビタミン C の栄養状態を確実に維持することができるものとし、血漿アスコルビン酸濃度を 50 μ mol/L に維持する摂取量を推定平均必要量とすることにした。観察研究によってビタミン C 摂取量と血漿アスコルビン酸濃度との関係を報告した論文のメタ・アナリシスを用いると²⁸⁾、血漿アスコルビン酸濃度を 50 μ mol/L に維持する成人の摂取量は 83 mg/日である。信頼性の高い介入研究においても、血漿アスコルビン酸濃度を 50 μ mol/L に維持する成人の摂取量は

70~90 mg/日であり、この摂取量における血漿アスコルビン酸濃度の個人差は小さい^{27,29)}。83 mg/日に対して丸め処理を行い、80 mg/日を推定平均必要量とした。推奨量は、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じて 100 mg/日とした。

なお、この推定平均必要量は良好なビタミン C の栄養状態を確実に維持するという観点から求めた値であることから、欠乏症を予防するに足る最小摂取量よりも多い値である。したがって、災害時等の避難所における食事提供の計画・評価のために、当面の目標とする栄養の参照量として活用する際には留意が必要である。

E. ビタミン B₁₂

E-1. 日本人の食事摂取基準(2020 年版)におけるビタミン B₁₂ の推定平均必要量および推奨量の策定根拠と課題

日本人の食事摂取基準(2020 年版)において、健康な成人では内因子を介した特殊な吸収機構やビタミン B₁₂ が腸肝循環して回収・再利用されているために必要量の評価ができないことから、内因子が欠損した悪性貧血患者にビタミン B₁₂ を筋肉内注射し、貧血の治療に要した量から必要量が算定された¹⁾。ただし、筋肉内投与を経口摂取に変換する方法は、論理的ではあるが極めて特殊な条件下での数値である点に留意すべきであるとの注意も記載されている。これは、7 名の悪性貧血患者にビタミン B₁₂ を非経口投与した結果、胆汁への損失量、ビタミン B₁₂ の吸収率を考慮して要因加算法によって算出した値であり、ビタミン B₁₂ を経口摂取した健常者のデータではないことから、精度に課題があることを示している。また、今後の課題として、従来から使用されている推奨量 2.4 μ g/日は、ビタミン B₁₂ の適正な栄養状態を維持するには低い可能性を示唆する論文が出始めており、今後の知見の蓄積次第では、更なる検討が必要となる可能性があると記さ

れている。

E-2. ビタミン B₁₂ の栄養状態を評価する指標

ビタミン B₁₂ の栄養状態を評価するためのバイオマーカーはビタミン B₁₂ の代謝動態と密接に関わっている。食品中のビタミン B₁₂ は内因子と結合した複合体として小腸で吸収される。吸収されたビタミン B₁₂ は小腸上皮細胞内で輸送タンパク質トランスコバラミンと結合し、血中を循環する。このトランスコバラミンとの複合体のまま標的細胞に取込まれ、細胞内で補酵素型のメチルコバラミンおよびアデノシルコバラミンに変換される。ビタミン B₁₂ のほとんどは肝臓から胆汁を経て糞便中に排泄される。一部が尿に排泄されるが、排泄量は摂取量を反映しない⁴⁶⁾。

E-2-1. 臨床症状

ビタミン B₁₂ の欠乏により、巨赤芽球性貧血、脊髄及び脳の白質障害、末梢神経障害が起こる。先進国では食事によってビタミン B₁₂ 欠乏が生じることはまずなく、ほとんどはビタミン B₁₂ 吸収障害による。低ビタミン B₁₂ 食を食べても欠乏状態になるまできわめて長い期間を要するため、欠乏症が現れる摂取量は不明である。

E-2-2. 血清ビタミン B₁₂ 濃度

血清ビタミン B₁₂ のうち、細胞に供給され、利用されるのは輸送タンパク質トランスコバラミンと結合したホロトランスコバラミンであり、ホロトランスコバラミンは血清ビタミン B₁₂ の 10~30% である⁴⁷⁾。残りの 80% は他のタンパク質と結合し、細胞に供給されないため、機能しない。血清ビタミン B₁₂ 濃度は不足、欠乏によって低下し、さまざまな測定キットを利用できるため、ビタミン B₁₂ の栄養状態の評価に最も用いられている生化学的指標である^{8,48)}。

血清ホロトランスコバラミンの半減期は短く、血清ビタミン B₁₂ 濃度よりも早い段階でビタミン B₁₂ の栄養状態を反映することから、最も信頼性の高い生化学的指標と考えられている⁴⁸⁾。

しかし、不足、欠乏を評価するためのカットオフ値が統一されていないという課題がある。

E-2-3. 血清メチルマロン酸濃度、血漿総ホモシステイン濃度

メチルマロン酸、ホモシステインのいずれもビタミン B₁₂ の不足、欠乏によって蓄積量が増加することから、ビタミン B₁₂ の機能性を評価できる生化学的指標として位置づけられている。ビタミン B₁₂ 欠乏によってビタミン B₁₂ 依存性酵素メチルマロニル CoA ムターゼ活性が低下すると、この酵素の基質であるメチルマロニル CoA が蓄積し、メチルマロニル CoA の加水分解によってメチルマロン酸が蓄積し、その結果として血清メチルマロン酸濃度が上昇する。ビタミン B₁₂ の機能発揮に必要な量を評価する生化学的指標として利用可能である。

ビタミン B₁₂ 欠乏によってビタミン B₁₂ 依存性酵素メチオニンシンターゼ活性が低下すると、ホモシステインが蓄積し、その結果として血漿総ホモシステイン濃度が上昇する。血漿総ホモシステイン濃度はビタミン B₆、葉酸、コリン、ベタインなど他の因子の影響を受けるため、ビタミン B₁₂ に特異的な生化学的指標ではないという課題がある。

E-3. 諸外国におけるビタミン B₁₂ の摂取基準

1998 年に策定された米国／カナダの DRIs では³⁾、日本人の食事摂取基準(2020 年版)¹⁾と同じ方法で、ビタミン B₁₂ の筋肉内注射による悪性貧血患者の貧血の治療に要した量、胆汁への損失量、ビタミン B₁₂ の吸収率を考慮した要因加算法により、推定平均必要量を男女ともに 2 μg/日とした。変動係数を 10%と見積り、推奨量を男女ともに 2.4 μg/日とした。

WHO による 2004 年の報告¹⁵⁾では、米国／カナダの DRIs の策定を採用し、男女ともに推定平均必要量を 2 μg/日、推奨量を 2.4 μg/日とした。

欧州食品安全機関(EFSA)による 2015 年の報告⁴⁸⁾では、ビタミン B₁₂ 摂取量と血清ホロト

ンスコバラミン濃度、血清ビタミン B₁₂ 濃度、血清メチルマロン酸濃度、血清ホモシステイン濃度との関係について調べた観察研究⁴⁹⁾および介入研究⁵⁰⁾の結果に基づき、4 μg/日のビタミン B₁₂を摂取している集団ではいずれの生化学的指標も良好な値を示していたことから、この4 μg/日を男女ともにビタミン B₁₂の目安量とした。用いたデータから推定平均必要量を算出することが困難だったため、推定平均必要量に代えて目安量を策定した。

ドイツ・オーストリア・スイス(D-A-CH)の栄養学会による2019年の策定⁵¹⁾、北欧諸国によって構成される北欧閣僚会議(Nordic Council of Ministers)による2023年の策定¹⁷⁾では、いずれもEFSAの策定を採用し、男女ともに4 μg/日をビタミン B₁₂の目安量とした。

E-4. 日本人の食事摂取基準(2025年版)におけるビタミン B₁₂の目安量の策定

上述の通り、従来から使用されている推奨量 2.4 μg/日は、少数の悪性貧血患者への非経口投与時のデータに基づいて算定されたために精度に課題があること、ビタミン B₁₂の適正な栄養状態を維持するには低い可能性を示唆する論文が出始めていること、諸外国で新たな方法を用いた策定がなされていることから、算定方法を見直すことにした。

悪性貧血患者への非経口投与時のデータに変わる算定方法として、まず生化学的指標を利用した算定が考えられる。ビタミン B₁₂の栄養状態を評価する生化学的指標である血清ホロトランスコバラミン濃度、血清メチルマロン酸濃度、血清ホモシステイン濃度と習慣的なビタミン B₁₂ 摂取量との関係について調べた観察研究が報告されている⁴⁹⁾。この研究は、18～50歳のアメリカ人男女299名を対象とし、ビタミン B₁₂ 摂取量を基に対象者を5分位し、各分位における生化学的指標を求めたものである。いずれの生化学的指標もビタミン B₁₂ 摂取量が多くなるにしたがって適正な値を示した。平均

摂取量が 2.8 μg/日(摂取範囲 2.1～3.4 μg/日)である第2五分位では、いずれの生化学的指標の平均値はカットオフ値をクリアしたものの、血清ホロトランスコバラミン濃度は暫定的なカットオフ値に近い値であった。平均摂取量が 4.2 μg/日(摂取量の範囲 3.4～5.3 μg/日)である第3五分位では、血清ホロトランスコバラミン濃度は飽和しており、血清メチルマロン酸濃度、血清ホモシステイン濃度のいずれも十分に低い値を示した。ビタミン B₁₂ の不足、欠乏を評価するための血清ホロトランスコバラミン濃度のカットオフ値が統一されていないことを考慮すると、2.8 μg/日程度のビタミン B₁₂ の摂取によって集団の約半数が不足状態を回避できたとは言い切ることができない。これに対し、4.2 μg/日程度のビタミン B₁₂ の摂取は不足状態を示す者がほとんどいない摂取量とみなすことができる。また、日本人成人(18～64歳)の摂取量は、平成30年国民健康・栄養調査における中央値は、令和元年国民健康・栄養調査における各性別年齢階級の中央値によると2.9～6.0 μg/日の範囲にある。そこで、ビタミン B₁₂ の栄養状態を一定に維持するのに十分な量として4.0 μg/日を目安量とした。

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

I. 参考文献

- 1) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2020年版). 第一出版, 2020.
- 2) 厚生労働省. 避難所における食事提供に係る適切な栄養管理の実施について. 平成23年6月14日付け厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室 事務連絡
- 3) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: For Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, D.C, National Academy Press, 1998.
- 4) Williams RD, et al. The minimum daily requirement of thiamine of man. *J Nutr* 1943; 25: 71-97.
- 5) Foltz E, et al. The level of vitamin B-complex in the diet at which detectable symptoms of deficiency occur in man. *Gastroenterol* 1944; 2: 323-44.
- 6) Wood B, et al. 1980. A study of partial thiamin restriction in human volunteers. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 848-61.
- 7) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), et al. Dietary reference values for thiamin. *EFSA Journal* 2016; 14: 4653.
- 8) Gibson RS. Principles of nutritional assessment. Oxford University Press, 2005.
- 9) Fukuwatari T, et al. Urinary water-soluble vitamins and their metabolite contents as nutritional markers for evaluating vitamin intakes in young Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol* 2008; 54: 223-9.
- 10) Shibata K, et al. Relationship between urinary concentrations of nine water-soluble vitamins and their vitamin intakes in Japanese adult males. *Nutr Metab Insights* 2014; 7: 61-75.
- 11) Oldham HG. Thiamine requirements of women. *Ann NY Acad Sci* 1962; 98: 542-9.
- 12) World Health Organization Technical Report Series No. 362. FAO Nutrition Meeting Report Series No. 41. Requirements of Vitamin A, Thiamine, Riboflavin and Niacin. Reports of a Joint FAO/WHO Expert Group. Rome, Italy, 6-17 September 1965. pp. 30-38, Published by FAO and WHO, World Health Organization, Geneva, 1967.
- 13) Tasevska N, et al. Twenty-four-hour urinary thiamine as a biomarker for the assessment of thiamine intake. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 1139-47.
- 14) Talwar D, et al. Vitamin B₁ status assessed by direct measurement of thiamin pyrophosphate in erythrocytes or whole blood by HPLC: comparison with erythrocyte transketolase activation assay. *Clin Chem* 2000; 46: 704-10.
- 15) World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human nutrition, Second edition. 2004.
- 16) Strohm D, et al. Revised reference values for the intake of thiamin (vitamin B₁), riboflavin (vitamin B₂), and niacin. *NFS J* 2016; 3: 20-4.
- 17) The Nordic Council of Ministers. Nordic Nutrition Recommendations 2023. 2023.
- 18) Sauberlich HE, et al. Thiamin requirement of the adult human. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2237-48.
- 19) Horwitt MK, et al. Correlation of urinary excretion of riboflavin with dietary intake and symptoms of ariflavinosis. *J Nutr* 1950; 41: 247-64.
- 20) Bessey OA, et al. Dietary deprivation of riboflavin and blood riboflavin levels in man. *J*

- Nutr 1956; 58: 367–83.
- 21) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), et al. Dietary reference values for riboflavin. *EFSA Journal* 2017; 15: 4919.
 - 22) Public Health England. National diet and nutrition survey: Results from years 5 and 6 (combined) of the rolling programme (2012/2013 - 2013/2014). 2016.
 - 23) Kuizon MD, et al. Riboflavin requirements of Filipino children and non-pregnant, pregnant and lactating women: Studied by the erythrocyte glutathione reductase activation test. *Asia Pac J Clin Nutr* 1998; 7 :41–8.
 - 24) Boisvert WA, et al. Riboflavin requirement of healthy elderly humans and its relationship to macronutrient composition of the diet. *J Nutr* 1993; 123: 915–25.
 - 25) Bates CJ, et al. Riboflavin status of adolescent vs elderly Gambian subjects before and during supplementation. 1989; 50: 825–9.
 - 26) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for vitamin C. *EFSA Journal* 2013; 11: 3418.
 - 27) Levine M, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:3704–9.
 - 28) Brubacher D, et al. Vitamin C concentrations in plasma as a function of intake: a meta-analysis. *Int J Vitam Nutr Res* 2000; 70: 226–37.
 - 29) Levine M, et al. A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 9842–6.
 - 30) Hodges RE, et al. Clinical manifestations of ascorbic acid deficiency in man. *Am J Clin Nutr* 1971; 24: 432–43.
 - 31) Jacob RA, et al. Biochemical indices of human vitamin C status. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 818–26.
 - 32) Loria CM, et al. Agreement among indicators of vitamin C status. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 587–96.
 - 33) Row S, et al. Global vitamin C status and prevalence of deficiency: A cause of concern? *Nutrients* 2020; 12: 2008.
 - 34) Royal College of Pathologists of Australasia. Royal College of Pathologists of Australasia manual. 7th ed. Surry Hills, 2015.
 - 35) Carr AC, et al. Bioavailability of vitamin C from kiwifruit in non-smoking males: determination of 'healthy' and 'optimal' intakes. *J Nutr Sci* 2012; 1: e14.
 - 36) Sauberlich HE, et al. Ascorbic acid and erythorbic acid metabolism in nonpregnant women. *Am J Clin Nutr.* 1989; 50: 1039–49.
 - 37) Hodges RE, et al. Clinical manifestations of ascorbic acid deficiency in man. *Am J Clin Nutr.* 1971; 24: 432–43.
 - 38) Jacob RA, et al. Biochemical indices of human vitamin C status. *Am J Clin Nutr.* 1987; 46: 818–26.
 - 39) German Nutrition Society (DGE). New reference values for vitamin C intake. *Ann Nutr Metab* 2015; 67: 13–20.
 - 40) Carr AC, et al. Marginal ascorbate status (hypovitaminosis C) results in an attenuated response to vitamin C supplementation. *Nutrients* 2016; 8: 341.
 - 41) Hampl JS, et al. Vitamin C deficiency and depletion in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994. *Am J Public Health* 2004; 94: 870–5.
 - 42) Tsuji T, et al. Urinary excretion of vitamin B₁, B₂, B₆, niacin, pantothenic acid,

- folate, and vitamin C correlates with dietary intakes of free-living elderly, female Japanese. *Nutr Res* 2010; 30: 171-8.
- 43) Tsuji T, et al. Twenty-four-hour urinary water-soluble vitamin levels correlate with their intakes in free-living Japanese university students. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 800-7.
- 44) Tsuji T, et al. Twenty-four-hour urinary water-soluble vitamin levels correlate with their intakes in free-living Japanese schoolchildren. *Public Health Nutr* 2011; 14: 327-33.
- 45) Graumlich JF, et al. Pharmacokinetic model of ascorbic acid in healthy male volunteers during depletion and repletion. *Pharm Res* 1997; 14: 1133-9.
- 46) Fukuwatari T, et al. Urinary excretion of vitamin B₁₂ depends on urine volume in Japanese female university students and elderly. *Nutr Res* 2009; 29: 839-45.
- 47) Refsum H, et al. Holotranscobalamin and total transcobalamin in human plasma: determination, determinants, and reference values in healthy adults. *Clinical Chemistry* 2006; 52: 129-37.
- 48) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for cobalamin (vitamin B₁₂). *EFSA Journal* 2015; 13: 4150.
- 49) Bor MV, et al. Daily intake of 4 to 7 μ g dietary vitamin B₁₂ is associated with steady concentrations of vitamin B₁₂-related biomarkers in a healthy young population. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 571-7.
- 50) Pentieva K, et al. An intervention trial to determine the response of vitamin B₁₂ biomarkers to chronic supplementation with low dose vitamin B₁₂ after folate repletion. *Proc Nutr Soc* 2012; 71: E138.
- 51) Ströhle A, et al. The Revised D-A-CH-reference values for the intake of vitamin B₁₂: prevention of deficiency and beyond. *Mol Nutr Food Res* 2019; 63: 1801178.

Vitamin B6 と生活習慣病の関係

研究協力者 叶内宏明¹

研究分担者 福渡努²

研究代表者 佐々木敏³

¹大阪公立大学大学院生活科学研究科

²滋賀県立大学人間文化学研究院

³東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

生活習慣病とビタミン B₆ の関係を示すエビデンスが不足しており、日本人の食事摂取基準(2020年版)においては、がんとの関係を除いて記載されていない。2020年以降に発表された生活習慣病予防とビタミン B₆ に関する原著論文のシステマティックレビューを実施した。高血圧、高感度 CRP 値、心血管疾患もしくは心血管疾患による死亡とビタミン B₆ の関係を調査した 11 報の論文が報告されていた。そのうち、ビタミン B₆ のバイオマーカーとなる血中ピリドキサール-5'リン酸 (PLP) 濃度を指標にした論文は 5 報であった。1 報を除き、いずれも PLP 濃度が高い群において心血管疾患もしくは心血管疾患による死亡リスクが低い関係を示した。しかしながら、必ずしも有意な関係ではないこと、またメタ解析の結果がないこと、日本人を対象にした研究がないことから、高血圧もしくは心血管疾患にビタミン B₆ が関係するかを議論するには、さらにエビデンスの蓄積が必要と思われる。糖尿病もしくは糖尿病性網膜症とビタミン B₆ の関係について 3 報の論文が報告されていた。1 報を除き、ビタミン B₆ 摂取量が多いとそれら発症リスクが低下することが示されている。いずれも摂取ビタミン B₆ 量を指標とした研究であるため、血中 PLP 濃度との関係を示す報告が待たれる。慢性腎臓病とビタミン B₆ の関係について 2 報の論文が報告されていたが、ビタミン B₆ と慢性腎臓病の関係性は見られなかった。脂質異常症とビタミン B₆ の関係を調べた論文は発表されていなかった。

A. 背景と目的

ビタミン B₆ はアミノ酸代謝に関わる酵素の補酵素であり、ピリドキサール-5'リン酸 (PLP) が補酵素型である。血中での主要なビタミン B₆ は PLP であり、アルブミンに結合して輸送される。血漿もしくは血清 PLP 濃度はビタミン B₆ 栄養状態のバイオマーカーに適すと考えられている。血中 PLP 濃度が 30 μM 未満では、血中アミノ酸プロファイルの変化、ホモシステイン濃度の上昇、トリプトファン代謝に異常が起るため、血中で PLP 濃度が 30 μM を下回らないビタミン B₆ 摂取量が求められる¹。

日本人の食事摂取基準(2020年版)では、ビタミン B₆ 摂取と生活習慣病の発症予防について、大腸がんに関連があると言及されている。ただし、日本人を対象にした報告は一例であり、食事調査方法が食物摂取頻度調査であるなどの理由で、目標量は設定されていない。諸外国の食事摂取基準でのビタミン B₆ と生活習慣病の記載を確認すると、北欧における Nordic Nutrition Recommendations (NNR2022) では心血管疾患とがんの関連に触れられている。がんについては、ビタミン B₆ 低摂取群は高摂取群に比べてがん発症リスク

には有意な関係がメタ解析で得られている。しかしながら、食事摂取データから算出したビタミン B₆ 摂取量とがん発症リスクの関係は非常に弱い結果となっており、ビタミン B₆ とがん発症の関係は弱いもしくはないとされている。心血管疾患については、メタ解析によってビタミン B₆ と心血管発症に有意な関係が見られている。しかしながら、製薬会社から提供されたサプリメントを使用した介入試験のみで効果が認められているとの理由で、ビタミン B₆ が心血管疾患予防になる証拠はないとされている。2020 年に出されたドイツ、オーストリアおよびスイスにおける D-A-CH reference ではビタミン B₆ 摂取量もしくは血中 PLP 濃度が低いことと関係する症状として、うつ、cardiovascular disease (CVD)、認知症、がんが紹介されている。しかし、いずれもビタミン B₆ が予防的な効果を持つことを示すとの結論に至っていない。

本稿では 2020 年以降に発表された、ヒトを対象にしたビタミン B₆ と生活習慣病に関する研究論文のシステマティックレビューを実施した。ただし、がんについては栄養素のみで発症予防もしくは重症化予防につながるエビデンスは現状では非常に乏しいこと、また介入試験で用いられるビタミン B₆ 用量が食事摂取基準の耐容上限量に近いもしくはそれ以上と、薬物的な使用であるためレビュー対象外とした。

B. 方法

データベースには PubMed を使用し、2024 年 3 月 15 日に文献検索を行った。生活習慣病として高血圧・心血管疾患 “hypertension or cardiovascular diseases”、糖尿病 “diabetes mellitus”、慢性腎臓病 “renal insufficiency, chronic”、および脂質異常症 “dyslipidemias” の 4 つを対象にした。検索語は基本文として、(vitamin B6 OR pyridoxin OR pyridoxal) AND (当該生活習慣病)とし、フィルターに SPECIES を Humans、ARTICLE LANGUAGE を English

に、2020 年以降に発表された論文を対象にした。抽出された文献のタイトルおよび要旨の内容を確認し、ビタミン B₆ と生活習慣病の関係を解析した観察研究もしくはビタミン B₆ の介入である事を包含基準とし、in vitro 試験、マルチビタミンサプリメントを使用した研究、高用量ビタミン B₆ 投与の介入試験もしくは症例報告を除外した。

B-1

1. 高血圧・心血管疾患

((“vitamin b 6”[MeSH Terms] OR “vitamin b 6”[All Fields] OR (“vitamin”[All Fields] AND “b6”[All Fields]) OR “vitamin b6”[All Fields] OR (“pyridox”[All Fields] OR “pyridoxal”[MeSH Terms] OR “pyridoxal”[All Fields] OR “pyridoxals”[All Fields] OR “pyridoxic”[All Fields]) OR (“pyridoxine”[MeSH Terms] OR “pyridoxine”[All Fields] OR “pyridoxin”[All Fields] OR “pyridoxines”[All Fields])) AND (“hypertense”[All Fields] OR “hypertension”[MeSH Terms] OR “hypertension”[All Fields] OR “hypertension s”[All Fields] OR “hypertensions”[All Fields] OR “hypertensive”[All Fields] OR “hypertensive s”[All Fields] OR “hypertensives”[All Fields] OR (“cardiovascular diseases”[MeSH Terms] OR (“cardiovascular”[All Fields] AND “diseases”[All Fields]) OR “cardiovascular diseases”[All Fields])) AND ((humans[Filter] AND (english[Filter]) AND (2020:2024[pdat]))

B-2 糖尿病

((“vitamin b 6”[MeSH Terms] OR “vitamin b 6”[All Fields] OR (“vitamin”[All Fields] AND “b6”[All Fields]) OR “vitamin b6”[All Fields] OR (“pyridoxine”[MeSH Terms] OR “pyridoxine”[All Fields] OR “pyridoxin”[All

Fields] OR "pyridoxines"[All Fields]) OR ("pyridox"[All Fields] OR "pyridoxal"[MeSH Terms] OR "pyridoxal"[All Fields] OR "pyridoxals"[All Fields] OR "pyridoxic"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields]) AND ((humans[Filter]) AND (english[Filter]) AND (2020:2024[pdat]))

B-3 慢性腎臓病

("vitamin b 6"[MeSH Terms] OR "vitamin b 6"[All Fields] OR ("vitamin"[All Fields] AND "b6"[All Fields]) OR "vitamin b6"[All Fields] OR ("pyridoxine"[MeSH Terms] OR "pyridoxine"[All Fields] OR "pyridoxin"[All Fields] OR "pyridoxines"[All Fields]) OR ("pyridox"[All Fields] OR "pyridoxal"[MeSH Terms] OR "pyridoxal"[All Fields] OR "pyridoxals"[All Fields] OR "pyridoxic"[All Fields]) AND ("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic renal insufficiency"[All Fields] OR "renal insufficiency chronic"[All Fields])) AND ((humans[Filter]) AND (english[Filter]) AND (2020:2024[pdat]))

B-4. 脂質異常症

("vitamin b 6"[MeSH Terms] OR "vitamin b 6"[All Fields] OR ("vitamin"[All Fields] AND "b6"[All Fields]) OR "vitamin b6"[All Fields] OR ("pyridoxine"[MeSH Terms] OR "pyridoxine"[All Fields] OR "pyridoxin"[All Fields] OR "pyridoxines"[All Fields]) OR ("pyridox"[All Fields] OR "pyridoxal"[MeSH Terms] OR "pyridoxal"[All Fields] OR "pyridoxals"[All Fields] OR "pyridoxic"[All Fields]) AND ("dyslipidaemias"[All Fields] OR

"dyslipidemias"[MeSH Terms] OR "dyslipidemias"[All Fields] OR "dyslipidaemia"[All Fields] OR "dyslipidemia"[All Fields])) AND ((humans[Filter]) AND (english[Filter]) AND (2020:2024[pdat]))

C. 研究結果ならびに考察

C-1. 高血圧・心血管疾患

112報の文献が抽出され、選定の結果11報の論文が残った(表1)²⁻¹²。血圧との関係は1報のみでその他のほとんどはCVDもしくはCVDが原因となる死亡との関係を調査した論文であった。血中PLP濃度とCVDによる死亡の関係が5つの論文で紹介されており²⁻⁶、その中の3報は血中濃度とCVDによる死亡に有意な負の相関^{2,4,6}があり、他の2報は関係性がありそうだが有意ではない結果^{3,5}を紹介している。また、ビタミンB₆摂取量を指標に用いた研究が5つの論文で紹介されている⁷⁻¹¹。CVDによる死亡⁸もしくはCVDの発症¹⁰がビタミンB₆摂取量が多いほど有意に減少する傾向、血圧とビタミンB₆摂取量に有意な負の相関関係があった¹¹。また、CVDと強い関係がある高感度CRP値は、有意ではないがビタミンB₆摂取量が多いほど低くなる傾向が示されている⁷。一方、ビタミンB₆摂取量がCVD発症やCVDによる死亡と関係がないとする論文もあった⁹。このように、血中PLP濃度もしくはビタミンB₆摂取量とCVDに関係があることを示唆する論文が複数報告されている。しかしながら、メタ解析が実施されていないこと、ビタミンB₆の不足によるCVD発症機序を明快に説明するエビデンスがまだないこと、さらに日本人を対象にした研究がないことなどから、CVD予防においてビタミンB₆を考慮すべきかどうかを結論づけることは出来ないと思われる。また、PLP不足で生じるキヌレニン代謝変化(3-hydroxykynurenine/xanthurenic acid比)が心疾患発症リスクと有意に相関すること¹²やビ

タミン B₆の排泄型である 4-PA 濃度と PLP 濃度比 (4-PA/PLP) が CVD が原因となる死亡に有意に関係する⁶など、ビタミン B₆の指標とされる血中 PLP 濃度以外の指標にした研究にも注視する必要がある。

C-2. 糖尿病

45 報の論文が抽出され、選定の結果 3 報の論文と 1 報のメタ解析の論文が残った (表 2)¹³⁻¹⁵。いずれもビタミン B₆ 摂取量を指標にした解析であった。横断研究の結果では、ビタミン B₆ 摂取量が増えると糖尿病発症が有意に低くなるが¹⁵、縦断研究の結果からは関係が認められていない¹⁴。日本人 2 型糖尿病患者における糖尿病網膜症発症と微量栄養素の関係を追跡調査した結果では、ビタミン B₆ 摂取量が多いほど有意にリスクが低くなることが報告されている¹³。米国で実施された摂取ビタミン量と糖尿病発症の関係を調べた 3 つの大規模コホート研究のメタ解析は、2 型糖尿病発症の Hazard Ratio (HR) はビタミン B₆ 摂取量が最も少ない第 1 五分位群と比較して最も多い第 5 五分位群で 0.93 (p=0.07) となり、ビタミン B₆ の摂取が 2 型糖尿病発症予防につながる可能性を示した¹⁶。しかしながら、血中 PLP 濃度と糖尿病の関係を調べた研究がなく、またビタミン B₆ 不足による糖尿病の発症機序を明快に説明するエビデンスがまだないことから、糖尿病予防においてビタミン B₆ を考慮すべきかどうかを結論づけることは出来ない。

C-3. 慢性腎臓病

27 報の論文が抽出され、選定の結果 2 報の論文が残った (表 3)^{17,18}。CKD ステージ 3b へのリスク¹⁷もしくは eGFR 値との関係¹⁸を調べているが、いずれもビタミン B₆ 摂取量と有意な関係は認められていない。

C-4. 脂質異常症

5 報の文献が抽出されたが、関係性を示す論

文は見出せなかった。

D. 結論

2020 年から現在までに発表された原著論文を対象に、生活習慣病とビタミン B₆ の関係を見たシステマティックレビューを実施した。ビタミン B₆ が CVD もしくは CVD による死亡、糖尿病発症もしくは糖尿病性網膜症発症と関係する可能性を示す論文が報告されていた。ビタミン B₆ によってこれら疾病の予防が可能かどうかは、今後の更なるエビデンスが蓄積され、評価される必要があると考える。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 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

I. 参考文献

1) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary Reference Values for vitamin B6. EFSA Journal. 2016; 14:e04485.

2) Pusceddu I, et al. Subclinical inflammation, telomere shortening, homocysteine, vitamin B6, and mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. Eur J Nutr. 2020; 59: 1399-1411.

- 3) Minović I, et al. Vitamin B6, Inflammation, and Cardiovascular Outcome in a Population-Based Cohort: The Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease (PREVEND) Study. *Nutrients*. 2020; 12: 2711. doi: 10.3390/nu12092711.
- 4) Yang D, et al. Association of Serum Vitamin B6 with All-Cause and Cause-Specific Mortality in a Prospective Study. *Nutrients*. 2021; 13: 2977. doi: 10.3390/nu13092977.
- 5) Wang Y, et al. There is no association of serum vitamin B levels with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2023; 27: 571-579.
- 6) Cui Q, et al. Associations of vitamin B6 turnover rate with the risk of cardiovascular and all-cause mortality in hypertensive adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023; 33: 1225-1234.
- 7) Mozaffari H, et al. Associations between dietary intake of B vitamins and cardiovascular risk factors in elderly men: A cross-sectional study. *Int J Clin Pract*. 2021; 75: e14691. doi: 10.1111/ijcp.14691.
- 8) Bo Y, et al. Intakes of Folate, Vitamin B6, and Vitamin B12 in Relation to All-Cause and Cause-Specific Mortality: A National Population-Based Cohort. *Nutrients*. 2022; 14: 2253. doi: 10.3390/nu14112253.
- 9) Zhang B, et al. Associations of dietary folate, vitamin B6 and B12 intake with cardiovascular outcomes in 115664 participants: a large UK population-based cohort. *Eur J Clin Nutr*. 2023; 77: 299-307.
- 10) Wu S, et al. Dietary Folate, Vitamin B6, and Vitamin B12 and Risk of Cardiovascular Diseases among Individuals with Type 2 Diabetes: A Case-Control Study. *Ann Nutr Metab*. 2023; 79: 5-15.
- 11) Xiong Y, et al. Folate, vitamin B(6), and vitamin B(12) intakes are negatively associated with the prevalence of hypertension: A national population-based study. *Nutr Res*. 2023; 112: 46-54.
- 12) Lund A, et al. Plasma kynurenines and prognosis in patients with heart failure. *PLoS One*. 2020; 15: e0227365. doi: 10.1371/journal.pone.0227365.
- 13) Horikawa C, et al. Vitamin B6 intake and incidence of diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis of data from the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Eur J Nutr*. 2020; 59: 1585-1594.
- 14) Zhu J, et al. Intakes of Folate, Vitamin B(6), and Vitamin B(12) in Relation to Diabetes Incidence Among American Young Adults: A 30-Year Follow-up Study. *Diabetes Care*. 2020; 43: 2426-2434.
- 15) Jin G, et al. Association of folate, vitamin B-12 and vitamin B-6 intake with diabetes and prediabetes in adults aged 20 years and older. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2021; 30: 75-86.
- 16) Sawicki CM, et al. Methyl Donor Nutrient Intake and Incidence of Type 2 Diabetes: Results From Three Large U.S. Cohorts. *Diabetes Care*. 2023; 46: 1799-1806.
- 17) Lee J, et al. Dietary Micronutrients and Risk of Chronic Kidney Disease: A Cohort Study with 12 Year Follow-Up. *Nutrients*. 2021; 13: 1517. doi: 10.3390/nu13051517.
- 18) Wang Y, et al. The weak correlation between serum vitamin levels and chronic kidney disease in hospitalized patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2021; 22: 292. doi: 10.1186/s12882-021-02498-5.

表 1. The summary of reviewed articles on the relationship between vitamin B6 and hypertension or cardiovascular diseases in epidemiologic studies, Jan. 2020 to Mar. 2024.

Author, publish year	Study type	Study area	Participants, n	Age, year	Sex, % men	Evaluation type of B ₆	Outcome	Results	Ref.
Pusceddu, 2020	LS 9.9y	Germany	2,968	64	70%	Plasma PLP	CVD mortality	HR ^A Q1, <23nM ref. Q2, 23-36nM 0.70 (0.57-0.85), p<0.001 Q3, 36-57nM 0.76 (0.61-0.93), p=0.001 Q4, >57nM 0.55 (0.43-0.70), p<0.001	2
Minović, 2020	LS 8.3y [‡]	Netherlands	6,205	53	48%	Plasma PLP	CVD, mortality	HR ^B <20 nM (n=902) 1.25 (0.96-1.63) 20-30nM (n=1261) 1.27 (0.99-1.63) >30nM (n=4086) Ref. CVD mortality HR ^B <20 nM (n=902) 1.59 (0.93-2.72) 20-30nM (n=1261) 1.22 (0.69-2.17) >30nM (n=4086) Ref.	3
Yang, 2021	LS ~10y	United States	12,190	47	49%	Serum PLP	CVD mortality	HR, 0.81 (0.68-0.98) ^C Per unit increment in log-transformed PLP	4
Wang, 2023	LS 18y	China	76	56	59%	Serum PLP	CVD mortality	HR, 0.829 (0.637-1.079) p=0.163 ^D HR per 1 ng/ml	5
Cui, 2023	LS 11y [‡]	United States	5,434	59	50%	Serum PLP, 4-PA/PLP ratio	CVD mortality	HR, p for trend, 0.03 ^E Q1, <23.3nM ref. Q2, 23.3-39.3nM 0.81 (0.61-1.07) Q3, 39.3-71.0nM 0.63 (0.46-0.86) Q4, >71nM 0.66 (0.47-0.94) HR, p for trend, 0.01 ^E Q1, <0.50 ref. Q2, 0.50-0.74 1.23 (0.81-1.88) Q3, 0.75-1.23 1.44 (0.96-2.16) Q4, >1.23 1.80 (1.21-2.67)	6
Mozaffari, 2021	CS	Iran	365	65	100%	Intake (FFQ)	Hs-CRP (≥2 mg/L)	OD, p for trend, 0.05 ^F Q1, <1.45 mg/d ref. Q2, 1.45-2.19 mg/d 0.45 (0.19-1.08) Q3, >2.19 mg/d 0.28 (0.08-1.00)	7

Bo, 2021	LS [§]	United States	55,569	49	52%	Intake (24 h diet recall)	CVD mortality	HR ^G Men, p for trend <0.001	Q1, ref. Q2, 0.87 (0.76-0.98) Q3, 0.74 (0.63-0.86) Q4, 0.69 (0.56-0.85)	8	
								HR ^G Women, p for trend <0.001	Q1, ref. Q2, 0.89 (0.87-1.17) Q3, 0.77 (0.64-0.92) Q4, 0.56 (0.44-0.73)		
Zhang, 2023	LS 8.67y [‡]	UK	115,664	<50y, 30924 50-60y, 41105 >60y, 43635	47%	Intake (24 h diet recall)	CVD event	HR, p for trend, 0.070 ^H	Q1, 1.21 mg/d [‡] Q2, 1.62 mg/d [‡] Q3, 2.33 mg/d [‡] Q4, 3.03 mg/d [‡]	Q1, ref. Q2, 0.92 (0.82-1.02) Q3, 0.92 (0.82-1.02) Q4, 0.91 (0.83-0.99)	9
							CVD mortality	HR, p for trend, 0.496 ^H	Q1, 1.21 mg/d [‡] Q2, 1.62 mg/d [‡] Q3, 2.33 mg/d [‡] Q4, 3.03 mg/d [‡]	ref. 0.73 (0.53-0.99) 0.75 (0.55-1.01) 0.85 (0.67-1.09)	
Wu, 2023	CCS	China	416 [§]	Case, 62 Cont., 62		Intake (FFQ)	CVD event	OD, P for trend, 0.002 ^I	Q1, 0.53 mg/d [‡] Q2, 0.68 mg/d [‡] Q3, 0.79 mg/d [‡] Q4, 0.94 mg/d [‡]	ref. 0.60 (0.38-0.94) 0.57 (0.37-0.90) 0.47 (0.30-0.76)	10
Xiong, 2023	CS	United States	55,569	49	48%	Intake (24 h diet recall)	Hypertension	OD, Men p for trend, <0.001 ^J	Q1, <1.75 mg/d Q2, 1.75-2.85 mg/d Q3, 2.85-4.56 mg/d Q4, >4.56 mg/d	ref. 0.82 (0.75-0.90) 0.71 (0.64-0.72) 0.65 (0.59-0.72)	11
								OD, Women p for trend, <0.001 ^J	Q1, <1.25 mg/d Q2, 1.25-2.04 mg/d Q3, 2.04-3.29 mg/d Q4, >3.29 mg/d	ref. 0.86 (0.78-0.95) 0.70 (0.63-0.78) 0.60 (0.53-0.66)	

Lund, 2020	CS	Bergen	HF, 202 Control, 384	63 62	77% 72%	Plasma HK/XA ratio	Heart failure	OR ^K 1.30(1.04-1.64) p=0.024 OR per 1 SD of the predictor	12
------------	----	--------	-------------------------	----------	------------	-----------------------	---------------	---	----

CS, cross-sectional study; LS, longitudinal study; CCS, case control study; PLP, pyridoxal-5-phosphate; HR, hazard ratio; OR, odds ratio; SD, standard deviation; CAD, coronary artery disease; hs-CRP, high sensitive C-reactive protein; MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF, Heart failure; BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; HDL, high density lipoprotein- cholesterol; LDL, low density lipoprotein- cholesterol; T-Cho, cholesterol; Toc, tocopherol; SBP, systolic blood pressure; DBP diastolic blood pressure; HK, 3- hydroxykynurenine; XA, xanthurenic acid; 4-PA, 4-pyridoxic acid.

^AHR is adjusted for sex, LDL, HDL, BMI lipid lowering therapy, blood pressure, DM, smoking, CAD alcohol consumption, hs-CRP and creatinine, MTHFR genotype, vitamin C, α -Toc, and γ -Toc

^Badjusted for age, sex smoking and alcohol consumption, BMI, eGFR, albumin excretion, t- Cho:HDL ratio, SBP, and DBP.

^Cadjusted for age, sex, race/ethnicity, marital status, education level, family income/poverty ratio, BMI, smoking status, drinking status, physical activity level.

^Dadjusted for age, gender, triglyceride, and LDL.

^Eadjusted for age, sex, race/ethnicity, education level, family poverty income ratio, smoking status, drinking status, BMI, total energy intakes, physical activity, vitamin B6 supplement use, self-reported DM, self-reported CVD, anti-hypertensive medication use, SBP, and DBP.

^Fadjusted for energy intake, age, marital status, socio-economic status, smoking status, prevalent diseases and drugs (DM, lipid lowering, thyroid, heart diseases), total fat, carbohydrate, fibre, vitamin C, and vitamin E.

^Gadjusted for age, race/ethnicity, BMI, family income–poverty ratio, smoking status, drinking status, leisure-time physical activity, total energy intake, DM, hypertension, and CVD.

^Hadjusted for age, sex, ethnic, physical activity, smoking status, employment, HDL, LDL, T-Cho, and BMI.

^Iadjusted for age, BMI, DM duration, physical activity, educational level, household income, occupation, work status, marital status, smoking status, alcohol consumption, tea drinker, hypertension, dyslipidemia, medication (antidiabetic drugs, antihypertensive drugs, lipid-lowering drugs, multivitamin supplements), and daily energy intake.

^Jadjusted for age, race/ethnicity, BMI, family income–poverty ratio, smoking status, drinking, leisure-time physical activity, total energy intake, DM, and CVD.

^Kadjusted for DM, glomerular filtration rate, PLP, C-reactive protein.

[‡]median value

[§]Type 2 diabetes

[§]The follow-up period was not reported.

表 2. The summary of reviewed articles on the relationship between vitamin B6 and diabetes mellitus in epidemiologic studies, January 2020 to March 2024.

Author, publish year	Study type	Study area	Participants, n	Age, year	Sex, % men	Evaluation type of B6	Outcome	Results	Ref.
Horikawa, 2020	LS 8y	Japan	978 [§]	58	53%	Intake (FFQ) and 24-h dietary record	diabetic retinopathy	HR, P for trend, 0.008 ^A Q1, 0.9 mg/d [#] ref. Q2, 1.2 mg/d [#] 1.17(0.81-1.69) p=0.403 Q3, 1.5 mg/d [#] 0.88(0.58-1.34) p=0.550 Q4, 2.0 mg/d [#] 0.50(0.30-0.85) p=0.010	13
Zhu, 2020	LS 20y [§]	United States	4704	25	52%	Intake (FFQ)	DM	HR, P for trend, 0.40 ^B Q1, <1.7 mg/d ref. Q2, 1.7-2.4 mg/d 0.89(0.68-1.15) Q3, 2.4-3.2 mg/d 1.07(0.65-1.09) Q4, >3.2 mg/d 1.04(0.71-1.11)	14
Jin, 2020	CS	United States	22,041	-	48%	Intake energy adjusted (24 h diet recall)	DM	OR ^C Men Q1, <1.54 mg/d ref. Q2, 1.54-2.6 mg/d 0.88(0.64-1.20) p<0.05 Q3, 2.6-4.55 mg/d 0.61(0.63-0.91) p<0.05 Q4, ≥4.55 mg/d 0.63(0.56-0.96) p<0.05 OR ^C Women Q1, <1.54 mg/d ref. Q2, 1.54-2.6 mg/d 0.74(0.58-0.93) p<0.05 Q3, 2.6-4.55 mg/d 0.63(0.41-0.97) p<0.05 Q4, ≥4.55 mg/d 0.61(0.34-1.10)	15

CS, cross-sectional study; LS, longitudinal study; BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; TG, triglycerides; HbA1c, hemoglobin A1c; ACR, albumin to creatinine ratio; eGFR estimated glomerular filtration rate; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; SBP, systolic blood pressure

^AAdjusted for sex, age, BMI, HbA1c, diabetes duration, SBP, LDL-C, HDL-C, TG, treatment by insulin, treatment by oral hypoglycemic agents without insulin, treatment by antihypertensive agents, treatment by lipid-lowering agents, urine ACR, eGFR, alcohol intake, current smoker, energy intake (quartile), and physical activity

^Badjusted for age, sex, race, study center, and total energy intake, education levels, smoking status, alcohol consumption, physical activity levels, BMI, glucose levels at baseline, HDL/LDL ratio, TG, family history of diabetes, and supplement use of B vitamin of interest.

^Cadjusted for age and gender, race, smoking status, drinking status, BMI, exercise, hypertension, hypercholesteremia, daily dietary vitamin B1, and daily energy intake.

[§]Type 2 diabetes patient, [§] mean.

[#]mean of group

表 3. The summary of reviewed articles on the relationship between vitamin B6 and chronic renal insufficiency in epidemiologic studies, January 2020 to March 2024.

Author, publish year	Study type	Study area	Participants, n	Age, year	Sex, % men	Evaluation type of B6	Outcome	Results	Ref.
Lee, 2021 [‡]	LS 12y	Korea	9079	40-69	-	Intake (FFQ)	CKD risk stage 3B	OR [^] Q1, 0.90(0.32-2.56) p=0.84 Q2, 0.87(0.42-1.81) p=0.71 Q3, ref Q4, 2.71(1.26-5.81)p=0.01	17
Wang, 2021 [#]	CS	China	759 CKD patient	-	62%	Serum PLP	eGFR	Multiple linear regression Parameter -0.12, SE 0.31, p=0.68	18

CS, cross-sectional study; LS, longitudinal study; BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus

[^]adjusted for age, sex, smoker, physical activity, BMI, Hypertension, DM, diet energy intake, calcium, phosphorus, sodium, iron, retinol, vitamin B2, folate, and vitamin C.

[‡]The number of men and women was not reported.

[#]The average age for all participants was not reported.

ビタミン B12 と葉酸と生活習慣病の関係について

研究協力者 竹中重雄¹

研究分担者 福渡努²

研究代表者 佐々木敏³

¹大阪公立大学大学院生活科学研究科

²滋賀県立大学人間文化学研究院

³東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

ビタミン B12(以下, B12)と葉酸が生活習慣病(心血管疾患, 糖尿病, 脂質異常症, 慢性腎疾患)の予防とそれらの重症化予防に寄与することを示す十分なエビデンスはない。一方で, それらは心血管疾患の発症リスク因子であるホモシステイン代謝に関与することから, その摂取が不十分であると血中ホモシステインレベルの増加に伴い心血管疾患の発症リスクが増加すると考えられる。従って, ホモシステインが関与する病態においては, それらの予防と重症化予防のため, それぞれのビタミンを十分量摂取することが望ましい。また, 糖尿病においては, それぞれの予防効果が十分に解明されておらず, 特に妊娠糖尿病における, それぞれの機能が十分に解明されていない。どちらの場合においても, B12 と葉酸は協働的に機能していることから, それぞれの機能を評価するのではなく, 協働的機能性に立脚した相互的な評価が求められる。

A. 背景と目的

ビタミン B12 (コバラミン, 以下, B12) は生体内においてメチルコバラミン (以下, メチル B12) とアデノシルコバラミン (以下, アデノシル B12) に変換され, それぞれメチオニン合成酵素, メチルマロニル CoA ムターゼの補酵素として機能する。そのため, B12 摂取の減少に伴い, それぞれの酵素活性が失われることから, 欠乏症としてホモシステイン症とメチルマロン酸症を発症する。その症状として, 末しょう神経障害や席図及び脳の白質障害, 巨赤芽球性貧血を呈する。そのため, 日本人の摂取基準 (2020 年版) において, 成人の推定平均必要量が $2.0 \mu\text{g}/\text{日}$, 推奨量が 1.2 倍を乗じた $2.4 \mu\text{g}/\text{日}$ とされた。

葉酸はプテロイルモノグルタミン酸であるが, この形状では自然界にはほとんど存

在せず, 人為的に合成されたものである。食品中では N^5 -メチルテトラヒドロ葉酸を主体とした種々の葉酸誘導体が複数存在し, それぞれがポリグルタミン酸型として存在する。そのため, 前者を「狭義の葉酸」, 後者を「食事性葉酸」と呼ぶ。生体内において葉酸はメチル基 ($C1$ 単位) を転移する酵素の補酵素として機能し, また, 核酸の合成にも関与する。葉酸の欠乏により, 巨赤芽球性貧血を呈するが, 症状からは B12 の欠乏と区別ができない。また, 葉酸の不足によるホモシステイン症が認められる。また, 妊娠並びにその維持に葉酸が重要な役割を果たすことも示されている。日本人の摂取基準 (2020 年版) において, 推定平均必要量を $200 \mu\text{g}/\text{日}$, 推奨量が 1.2 倍を乗じた $240 \mu\text{g}/\text{日}$ とされた。また, 妊婦と授乳婦の付加量がそれぞれ $200 \mu\text{g}/\text{日}$, 80μ

g/日、推奨量の付加量が 240 μ g/日と 100 μ g/日とされた。

葉酸と B12 共に C1 代謝に関与し、それぞれの欠乏によってアミノ酸代謝の異常から血液におけるホモシステインの蓄積が生じる。ホモシステインは酸化ストレスを与えることから、動脈硬化の要因となることが示唆されている。そのため、生活習慣病の予防という観点からは葉酸と B12 を同時に検討することが一般的になりつつある。

一方で、日本人の摂取基準（2020 年版）において、生活習慣病の発症予防という観点からそれぞれのビタミンの効果について検討されているが、共に特定の生活習慣病の予防に対して効果的であるとするに足る十分な科学的知見が得られていないとされている。ただ、葉酸の胎児神経管閉塞障害発症の予防に対する葉酸の効果は明確である。

本稿では日本人の摂取基準（2020 年版）の策定以降に発表された葉酸と B12 と生活習慣病に関する研究論文のレビューを実施し、その検証を行った。ただし、介入試験で用いられる葉酸と B12 用量が食事摂取基準の耐容上限に近いもしくはそれ以上となる薬理学的な使用である検討は除外した。また、一部の疾患においてはシステマティックレビューも考慮した。

B. 方法

データベースには PubMed を使用し、2018 年以降の論文を対象に 2024 年 3 月 28 日に文献検索を行った。生活習慣病として高血圧・心血管疾患 “hypertension or cardiovascular diseases”、糖尿病

“diabetes mellitus”、および脂質異常症 “dyslipidemias”、慢性腎疾患 “chronic renal disfunction” の 4 つを対象にした。検索語は基本文として、((folate or cobalamin)) AND (当該生活習慣病)とし、

フィルターに SPECIES を Humans、ARTICLE LANGUAGE を English に、2018 年以降に発表された論文を対象にした。抽出された文献のタイトルおよび要旨の内容を確認し、葉酸または B12 と生活習慣病の関係を解析した観察研究もしくは葉酸または B12 の介入である事を包含基準とし、in vitro 試験、マルチビタミンサプリメントを使用した研究、高用量ビタミン投与の介入試験もしくは症例報告を除外した。

C. 結果

C-1. 高血圧・心血管疾患

B12 と NHANES-linked National Death Index public access files に関する調査研究から、血中 B12 濃度と死亡に関する Cox PH モデルによるすべての死因と心血管疾患による死因では有意な差が認められない¹。女性のみを対象とした研究から高齢の女性において B12 とホモシステインが心血管疾患による死亡リスクの上昇に関与することが報告されている²。

葉酸は通常の摂取ではなくサプリメントとして介入することによって心血管疾患のリスクを低下させるとするメタアナリシスがある³。

さらには二つのビタミンが心疾患リスクを上昇させるホモシステイン代謝において共同的に作用することから両ビタミンの充足度と遺伝的背景を検証した報告からはホモシステインレベルを低減させるためには栄養的なサポートに加えて遺伝的な体質を考慮することの重要性を示唆する報告がある⁴。

C-2. 糖尿病

B12 と糖尿病に関する NHANES-linked National Death Index を用いた調査研究から、血中 B12 並びに食事性 B12 摂取と糖尿病による死因に有意な差がないことが示さ

れた⁵。

葉酸と糖尿病の関係では、2型糖尿病患者において葉酸のサプリメント摂取がインスリン感受性を改善とするメタアナリシスがある⁶。一方で、妊娠時において葉酸の摂取が推奨されており、多くの妊婦において高い葉酸レベルであるが、B12レベルが低いことが妊娠糖尿病の要因であることを示唆する報告がある⁷。また、葉酸とB12を2型糖尿病患者に投与したランダム化比較試験からはB12の摂取がインスリン抵抗性の改善に効果的であるとする報告がある⁸。

C-3. 脂質異常症

B12と葉酸を用いた脂質異常症の改善に関する適切な報告は認められなかった。

近年注目されているビーガンと称される完全菜食主義者のうち、健常なものに対するB12の投与はB12を補給することが示されたが、脂質成分への影響が認められなかった⁹。

C-4. 慢性腎炎

B12と葉酸共に慢性腎炎の改善に関する適切な報告は認められなかった。

D. 考察

B12と葉酸は生体においてC1代謝で共同的に作用することから、欠乏症も同様であるが、それぞれに異なる作用を有する部分もある。従って、それぞれに特徴的な機能と独立した機能が存在する。そのため、それぞれのビタミンの単独の摂取によって生活習慣病の予防や重症化予防ができる訳ではないことが自明である。従って、個々のビタミンの生活習慣病への効果を単独で評価した場合、その効果が低く、寧ろ、共同的に作用することを前提に検討することが必要である。特に心疾患リスク因子の一

つであるホモシステインとの関係性から生活習慣病への関与を検討することが求められる。そのため、心疾患リスクの低減のためにはそれぞれのビタミンが十分に摂取されることが重要であるとした報告が多数である。

一方で、糖尿病に対する効果については検討の余地がある。個々のビタミンを摂取させた場合の結果が必ずしも一致しない。特に妊娠糖尿病の予防においては、妊婦においては葉酸摂取が推奨されている状況から、体内が高葉酸、低B12となることが予見されることから、妊婦におけるB12栄養状態の評価、さらには葉酸とB12の相互的作用の評価が求められる。

また、ホモシステインが上記の生活習慣病の発症と増悪化に関与することが予想されるが、B12と葉酸に加えて、ビタミンB6の栄養状態も同時に検討することが必要であろう。

加えて、妊婦における摂取を本項においては生活習慣病として取り扱ってはいないが、胎児神経管閉塞障害発症の予防における葉酸の機能性には十分な科学的エビデンスがある¹⁰。一方で、食品への狭義の葉酸添加が実施されている米国においては血液中に狭義の葉酸が検出されており、その生化学的影響、即ち、生活習慣病への影響が明らかではないことから、今後の研究の進展が期待される。

E. 結論

B12と葉酸は本稿において検討した個々の生活習慣病に対して予防または重症化予防効果を確認する科学的エビデンスは充分ではない。

B12と葉酸の協同的栄養機能に立脚した評価が求められる。

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
- I. 参考文献
- 1) Wolffenbuttel et al. Relationship between serum B12 concentrations and mortality: experience in NHANES. *BMC Med.* 2020; 18: 307.
 - 2) Mendonça, et al. Elevated Total Homocysteine in All Participants and Plasma Vitamin B12 Concentrations in Women Are Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in the Very Old: The Newcastle 85+ Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018; 73: 1258.
 - 3) Zamani, et al. The effects of folic acid supplementation on endothelial function in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr J.* 2023; 22: 12.
 - 4) Levy et al. Cardiovascular manifestations of intermediate and major hyperhomocysteinemia due to vitamin B12 and folate deficiency and/or inherited disorders of one-carbon metabolism: a 3.5-year retrospective cross-sectional study of consecutive patients. *Am J Clin Nutr.* 2021; 113: 1157.
 - 5) Wang et al. Cobalamin Intake and Related Biomarkers: Examining Associations with Mortality Risk Among Adults With Type 2 Diabetes in NHANES. *Diabetes Care.* 2022; 45: 276.
 - 6) Lind et al. Effect of folate supplementation on insulin sensitivity and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2019; 109: 29.
 - 7) Saravanan et al. Association of maternal vitamin B12 and folate levels in early pregnancy with gestational diabetes: a prospective UK cohort study (PRiDE study). *Diabetologia.* 2021; 64: 2170.
 - 8) Satapathy et al. Folic acid and vitamin B12 supplementation in subjects with type 2 diabetes mellitus: A multi-arm randomized controlled clinical trial. *Complement Ther Med.* 2020; 53: 102526.
 - 9) Lederer et al. Vitamin B12 Status Upon Short-Term Intervention with a Vegan Diet-A Randomized Controlled Trial in Healthy Participants. *Nutrients.* 2019; 11: 2815.
 - 10) Viswanathan et al. Folic Acid Supplementation to Prevent Neural Tube Defects: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2023; 330: 460.

表 1. The summary of reviewed articles on the relationship between vitamin B12 and/or folate and life-style related diseases in epidemiologic studies, Jan. 2018 to Dec. 2023.

Author, publish year	Study type	Study area	Participants, n	Age, year	Sex, % men	Evaluation	Outcome	Results	Ref.
Cerebral vascular disorders									
Wolffenbuttel, 2020	LS	USA	24,262	48	50.1	Serum B12	Mortality	Cox proportional Harzards Not significant Q1, < 140 pmol/l Q2, 140 – 300 pmol/l Q3, 300 – 700 pmol/l Q4, > 700 pmol/l	1
Mendonça, 2018	LS	Northeast England	752-766	85	32	tHcy Serum B12	Mortality	HR <148 pml/L 0.83 (0.65–1.08) 148-500 1.00 (ref) >500 1.41(1.02-1.95)	2
Wang, 2022	LS	USA	3,277	59.3	51.7	Serum B12 B12 supplements B12 intake from foods MMA	Mortality	HR, doubling of MMA, p = 0.025 B12 <400 pg/mL 1.25 (1.11-1.39) B12>400 pg/mL 1.72 (1.27-2.33) HR MMA B12 Low Low 1.00 (ref) Low High 0.95(0.75-1.28) 0.874 High Low 1.49(1.16-1.92) 0.003 High High 1.96(1.38-2.78) <0.001	5
Diabetes									
Satapathy, 2020	RCT	India	75	55	-	Biochemical parameters	Plasma insulin	HR plasma insulin changes A Folic acid -0.8 (-1.5-.0.1) 0.404 B: B12 -4.1(-6.9—1.2) <0.001 C: Folic acid+B12 -4.4(-6.7—2.8) <0.001 D: Standard treatment -0.1(-0.1—0.2) <0.001	8

LS, longitudinal study; RCT, Randomized control study;

ビタミンの食事摂取基準策定の基礎的検討

研究分担者 田中 清¹

研究代表者 佐々木敏²

¹ 静岡県立総合病院 リサーチサポートセンター

² 東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

従来の食事摂取基準においては、脂溶性ビタミン・水溶性ビタミン別に、各ビタミンに関する記述が主であり、ビタミン全体として、どのような理論的背景に基づいて策定するのかという検討が乏しかった。ビタミンの古典的欠乏症は、わが国ではおおむね克服されたとされるが、欠乏より軽度の不足であっても、種々の疾患リスクとなる。不足回避に必要な摂取量は、欠乏症予防のための量よりはるかに大きく、不足による疾患リスクとビタミン摂取量の関係は多対多である。ビタミンの策定においては、どのような立場に立つのかを明確にする必要がある。

ビタミンと疾患の関連の検討においては、代替エンドポイントが重要な位置を占め、血液検査などのバイオマーカーが重要である。従来バイオマーカー総論の議論は行われていないが、最近バイオマーカーは、Exposure(摂取量など)、Status(ビタミンの血中濃度など)、Function(当該ビタミンの機能状態の指標)と分類・評価されており、今後検討を要する。バイオマーカー結果の判定に関して、従来漠然と「基準値」というあいまいな言葉が用いられてきたが、判定が求められる食事摂取基準やガイドラインにおいて必要なのは、平均 $\pm 2SD$ であらわされる基準範囲ではなく、単一の値を示す判断基準値(カットオフ値)である。カットオフ値の決定においても、欠乏・不足など、拠って立つ立場により値が大きく異なるので、この点を明確にするべきである。

エビデンスに基づく医学(EBM)と比べると、エビデンスに基づく栄養学(EBN)には、特に介入研究において、重要な相違点・留意点がある。ビタミンによる介入の場合、しばしば通常の摂取量をはるかに超える薬理量が用いられており、このような報告は食事摂取基準には引用できない。ビタミンによる介入効果は、対象者のビタミン栄養状態に大きく影響され、欠乏者には著効を示すが、充足者での効果は小さい。大規模介入試験の対象者の多くは充足者であり、このため多くのビタミンにおいて、観察研究結果はポジティブだが、介入研究ではネガティブという乖離を生じる。介入研究において、有意な結果を得るために必要な症例数は、介入効果が大きいほど、発症率が高いほど、少なく済む。栄養素介入の効果は薬物療法より小さく、また栄養状態改善による疾患予防は、低～中リスク者に対する一次予防に適するが、このような集団での発症率は低い。このため栄養素介入ではしばしば、実現不可能な例数が必要となることから、観察研究の方法論の見直しも提案されている。

今後のビタミンの食事摂取基準策定においては、各ビタミンに関するエビデンスの創出・収集と並行して、理論的枠組みに関する議論を進めることが必要である。

A. 背景と目的

本厚生労働科学研究は「日本人の食事摂

取基準(2025年版)の策定に資する各栄養素等の最新知見の評価及び代謝性疾患等の栄

養評価に関する研究」という課題であり、本来筆者は脂溶性ビタミンに関する最新知見の評価、脂溶性ビタミンと関連する疾患などについて述べるべきところであるが、研究協力者の栗原晶子先生(大阪公立大学)が、脂溶性ビタミンに関する詳細な報告書を書いてくださったので、異なった視点、ビタミン全体という観点からの報告書を書くことにした。なお本稿執筆時点では、日本人の食事摂取基準 2025 年版はまだ正式発表されていないので、日本人の食事摂取基準に言及する必要がある時は、基本的に 2020 年版までの内容を引用した。

従来の日本人の食事摂取基準においては、脂溶性ビタミン・水溶性ビタミンの枠を超えた、ビタミン全体という立場からの記載は乏しく、またそれぞれのビタミンに関する各論的記述が主であり、ビタミン全体を通して、理論的背景に基づいての考察された報告が乏しいと思われたので、主にこのような視点から記述した。なお本稿は 2 部構成の第 1 部であり、ビタミンの食事摂取基準策定において考慮すべき基礎的事項について述べ、第 2 部では最近の動向・今後の展望について記す。

B. 方法

本稿の文献として引用しているものの他、末尾に表 1 に挙げているような資料を参照した。

C. 結果

(1) ビタミン欠乏と不足

1. ビタミン欠乏とビタミン不足



近年ビタミンと健康増進・疾病予防の関連に関して、欠乏 (deficiency) と不足 (insufficiency) の区別が非常に重要となっており、ビタミンの食事摂取基準においても、欠乏の回避・不足の予防など、どのような立場から策定するのかによって、策定理論・策定値が大きく変わるが、欠乏と不足に関しては、栄養学研究者であっても、ヒト対象のビタミン研究に携わっている研究

者以外にはまだまだあまり知られていないので、最初にこの点を述べておく。

ビタミンの欠乏 (deficiency) により、脚気 (ビタミン B₁)・壊血病 (ビタミン C)・出血傾向 (ビタミン K)・ペラグラ (ナイアシン) など、特徴的な臨床症状を伴う欠乏症が起こる。しかし日本など先進国においては、これら欠乏症患者は激減し、重症のビタミン欠乏症は、現在では、少なくとも先進国においては、おおむね克服されたものと考えられ、健康増進や、疾患予防におけるビタミンの意義が軽視されがちである。

ビタミン欠乏より軽度の不足 (insufficiency) においては、これら欠乏症は起こらないが、種々の疾患への潜在的リスクが増大する。しかし不足におけるリスク増大は、あくまで集団の調査から明らかとなるものであり、欠乏のように、各個人において外見上の異常や臨床症状は伴わないので、その意義が十分認識されにくい¹⁾³⁾。

図1

	欠乏	不足
程度	重症	より軽度
各個人に異常	あり	なし 集団の疾患リスク増加
例	脚気(ビタミンB ₁) 	
	クル病(ビタミンD) 	骨折リスク(ビタミンD) 

現在の日本人にとって、生活習慣病などの慢性疾患は非常に重要な疾患である。WHO では非感染性疾患(non-communicable diseases; NCDs)という言葉を用いている。これら慢性疾患の診断・予防・治療は、リスクに基づいて行われる。すなわち血圧や血清 LDL コレステロールが基準値を超えた場合、心血管疾患のリスクが高まるが、基準値を超えたら必ず疾患を発症するのではない。またこれら疾患の発症において、栄養・

運動などの生活習慣改善は大きな意義を持つ。すなわち現代の栄養学においては、疾患リスクを低減させることが重要であり、健康増進・疾患予防におけるビタミンの意義も、このような観点から考察する必要がある。

2. 食事摂取基準における欠乏と不足

食事摂取基準において、推定平均必要量(EAR)は、当該集団に属する 50%の者が必要量を満たす摂取量、推奨量(RDA)はほとんどの者(97~98%)が充足している量と定義されている。ビタミンに関しては、不足回避のために必要な摂取量は、欠乏回避に必要な摂取量よりはるかに多い。

目安量(AI)の定められている栄養素ではあるが、ビタミンDを例に挙げると、欠乏症であるくる病・骨軟化症の予防であれば、2.5 μ g/日の摂取で足りる。第六次改定日本人の栄養所要量における所要量は2.5 μ g/日であり、「20~46歳の人で、1.7 μ g/日以下のビタミンD摂取を数年間続けると骨軟化症が認められるようになり、2.5 μ g/日では発生がみられなかったとの報告があるので、2.5 μ g/日とした」との記述がある⁴⁾。これに対し、骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインでは、骨折予防のための摂取量として10~20 μ g/日という値が示され⁵⁾、骨折リスクに基づくアメリカ・カナダのDRIsでは、日照による皮膚でのビタミンD産生の見込めない場合のRDAとして、15 μ g/日(70歳未満)、20 μ g/日(70歳以上)という値が挙げられている⁶⁾。

またビタミンCに関しては、欠乏症である壊血病予防のためには、10mg/日程度の摂取量で足りるが、重要な抗酸化ビタミンであるビタミンC不足による心血管疾患などの疾患リスクを上昇させないことを策定の論拠としている国では、100mg/日程度のRDAが定められている⁷⁾。なおビタミンC

については、策定論拠の選択が策定値にどのように影響するかという例として、第2部において詳しく述べる。

3. 食事摂取基準 2020年版におけるビタミン欠乏と不足

以上のように、ビタミンの必要量は、欠乏回避・不足回避など、何を指標にするのかによって大きく異なるが、従来食事摂取基準では、このことはあまり考慮されていないように思われる。食事摂取基準 2020年版のEARに対する説明として、本文に以下のように書かれている⁸⁾。

推定平均必要量は、摂取不足の回避が目的だが、ここでいう「不足」とは、必ずしも古典的な欠乏症が生じることだけを意味するのではなく、その定義は栄養素によって異なる。それぞれの栄養素で用いられた推定平均必要量の定義については、本章の表4及び各論を参照されたい。

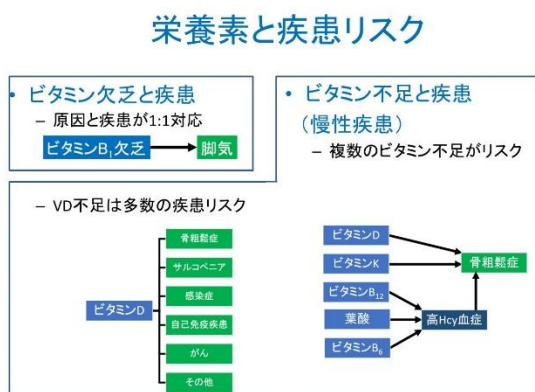
表4(基準を策定した栄養素と指標)の欄外註においても、「集団内の半数の者に不足又は欠乏の症状が現れ得る摂取量をもって推定平均必要量とした栄養素」との記述があるが、そもそも不足は疾患リスクではあっても、各個人に何らかの症状を起こすものではない。例えていえば、無症状ではあっても重大な動脈硬化性疾患リスクである、高LDLコレステロール血症に例えられるであろうか。すなわち食事摂取基準総論においては、本文でも表4の註でも、「欠乏」と「不足」は使い分けられていないが、ビタミンに関しては、欠乏・不足いずれの回避に基づいて策定したのか、立場を明らかにしておく必要がある。

4. 栄養素と疾患リスク：欠乏と不足の相違

古典的欠乏症においては、ビタミン B₁ と脚気の関係のように、欠乏するビタミンと、それによって起こる欠乏症が、1 対 1 に対応している (図 2)。これに対し、ビタミン不足と疾患リスクの関係は、多対多である。

ビタミン D を例に挙げると、ビタミン D 不足は、骨粗鬆症・サルコペニア・感染症・自己免疫疾患・一部のがん・糖尿病など、多数の疾患リスクであることが報告されている²⁾。一方骨粗鬆症のリスクとなるビタミン不足としては、ビタミン D 以外にも、ビタミン K・ビタミン C や、ビタミン B₁₂・葉酸・ビタミン B₆ 不足の結果起こる高いホモシステイン(Hcy)血症が挙げられる。また図には高 Hcy 血症と骨粗鬆症との関連を示しているが、高 Hcy 血症は、動脈硬化や認知症のリスクでもある。

図 2



まとめると、ビタミン欠乏の場合、栄養素と疾患は 1 対 1 に対応するが、不足による疾患リスクに関しては、疾患リスクは多因子性であり、また 1 つの栄養素不足が複数の疾患リスクとなるため、多対多の関係となる (図 3)。図 4 に示すのは、黒田らによる、骨折リスクに対する複数のビタミン不足の相加的作用の報告であり、不足ビタミン数 (ビタミン D・ビタミン K・Hcy 関連ビタミン) が多いほど、骨折リスクが高

いことが示されている⁹⁾。すなわち、ビタミン不足と疾患リスクの検討においては、当該ビタミン単独で考えるのではなく、他のビタミンやビタミン以外の栄養素との関連をも考慮することが、一層重要となる。

図 3

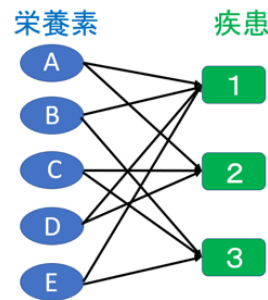
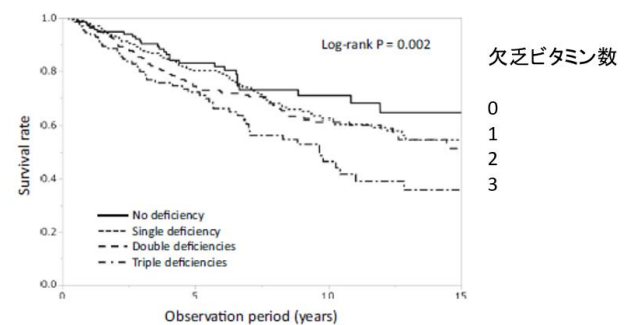


図 4



(2) ビタミンのバイオマーカー

1. バイオマーカーの位置づけ・フレームワーク

ヒト対象ビタミン研究において、バイオマーカーはきわめて重要な役割を果たすが、従来ビタミンの食事摂取基準において、まとまって取り上げられていないと思われる。また最近アメリカ・カナダの DRIs では、各バイオマーカーに関して、当該ビタミンの栄養状態を表すもの(status)、機能状態を表すもの(function)のように、位置づけを明確にしたうえで議論が行われているが¹⁰⁾¹¹⁾、日本人の食事摂取基準においては従来、そのような議論は行われていない。

2. 真のエンドポイントと代替エンドポイント

NIH は代替エンドポイントを ‘a biomarker intended to substitute for a clinical endpoint’¹²⁾¹³⁾と規定しており、名前の通り真のエンドポイントの代替となるものである。例えば介入試験において、対象疾患の発症頻度が高くなく、真のエンドポイントに対する統計的有意な効果を証明するためには、膨大な対象例数が必要となるような場合、代替エンドポイントが考慮される。脂質異常症においては、真のエンドポイントは心血管疾患の発症、代替(surrogate)エンドポイントは、血清 LDL コレステロール濃度であり、糖尿病の場合であれば、真のエンドポイントは慢性合併症、代替エンドポイントは血糖値や HbA1c である。薬物療法ほど効果が大きくない栄養介入においては、代替エンドポイントの取り扱いが非常に重要な課題となる。

3. ビタミンの栄養アセスメントにおけるバイオマーカーの意義

栄養素の摂取量把握は、最も基本的情報であるが、それだけでは、ビタミン栄養状態の評価としては十分ではない。例えばビタミン D は、食事からの摂取以外に、紫外線の作用下に皮膚でもかなりの量が産生されるので、ビタミン D 摂取量はビタミン D 栄養状態の指標にはならず、食事からの摂取、皮膚での産生の両方を反映する血清 25-ヒドロキシビタミン D [25(OH)D]濃度がビタミン D 栄養状態の最も良い指標である。

なお微量栄養素の中でも、ミネラルよりビタミンにおいて、バイオマーカーの果たす役割は大きい。ミネラルの場合、例えばナトリウムやカルシウムを過剰摂取しても血中濃度は上昇せず、摂取不足であっても血中濃度は低下しない。厳密なホメオスタ

シスが維持されている多量ミネラルにおいては、バイオマーカーの役割は限定的なものにならざるを得ない。もちろんビタミンにおいても、一定の調節機構は存在する。例えばビタミン C の摂取量増加とともに血漿ビタミン C 濃度は上昇するが、50～60 $\mu\text{mol/L}$ を超えると上昇が緩やかとなり、70～80 $\mu\text{mol/L}$ 程度でプラトーとなる。これは血漿ビタミン C 濃度上昇に伴い、腸管・尿細管におけるトランスポーター発現が抑制され、腸管での吸収が低下し、尿中排泄が増加するためである¹⁴⁾。しかしこのような調節機構が存在するにしても、血清ナトリウム・カルシウム濃度が一定に保たれるようなホメオスタシスではなく、バイオマーカーはビタミン栄養状態の良い指標となる。

4. ビタミンのバイオマーカーの位置づけ

食事摂取基準関連の資料において、従来バイオマーカーが詳しく取り上げられたことはなかったと思われるので、主なバイオマーカーについて述べておくが、2017年にアメリカから慢性疾患に基づいた DRIs 策定のガイドライン(以下「慢性疾患の DRIs」と略す)が発表され¹⁰⁾、その中でバイオマーカーが分類・位置づけされているので、最初にそれを紹介し、それに続いて各ビタミンのバイオマーカーに関して、その位置づけに基づいて述べる。

NIH (National Institute of Health)はバイオマーカー (biomarkers)を、血液・尿などの試料であり、生理的過程・病的過程・治療介入に対する反応などを表すものとしている¹²⁾¹³⁾。バイオマーカーは決して栄養状態を表すものに限らないので、厳密には nutritional biomarkers と呼ぶべきところだが、海外の文献でもこの点に一言言及した後は、単に biomarkers としているものが多く、本稿でもバイオマーカーという用語を用いる

こととし、以下ビタミンのバイオマーカーに限定して述べる。

5. 慢性疾患の DRIs におけるバイオマーカーの位置づけ

慢性疾患の DRIs において、バイオマーカーは Exposure・Status・Function の3つに分類されており、図5にその位置づけを示す¹⁰⁾¹¹⁾。Exposure としては例えば栄養素摂取量、Status としては血液・尿中の栄養素濃度などが該当し、Function は、その栄養素の機能状態を表すものである。Function のバイオマーカーのうち、健康状態や臨床的(真の)アウトカムとの関連に関して十分なエビデンスのあるものを Surrogate Biomarker とし(実線)、エビデンスが強いとは言えないものは Intermediate Biomarkers とされている(破線)¹⁰⁾¹¹⁾。図6は、筆者が簡略化し、日本語表記にしたものである。

図5

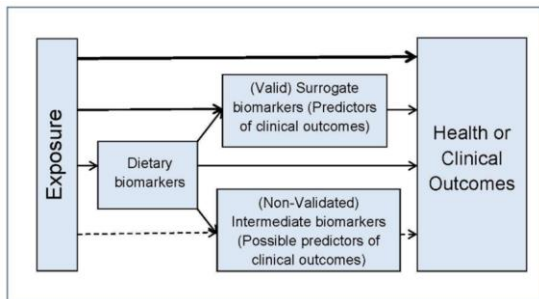
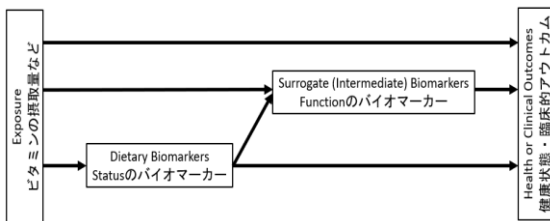


図6



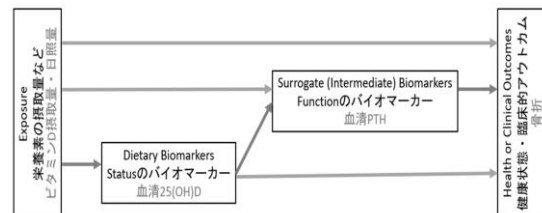
6. ビタミンDのバイオマーカー

このようなコンセプトの応用例として、ビタミンDを挙げる。ただし慢性疾患の

DRIs にビタミンが例として取り上げられているのではなく、あくまで筆者が作成・例示したものである。ビタミンDの場合、食品からのビタミンD摂取量や日照量が Exposure と考えられる(図7)。ビタミンD栄養状態の最も良い指標は、血清25(OH)D濃度であり、これが Status となる。近年ビタミンDは、カルシウム・骨代謝作用だけではなく、細胞分化促進作用、免疫系への作用など種々の作用を有することが知られており、ビタミンD不足は、大腸がん、自己免疫疾患など、多くの疾患リスクとなることが報告されている²⁾。しかし日本人の食事摂取基準やアメリカの DRIs において、策定の根拠となっているのはカルシウム・骨代謝作用であり、骨折リスクが策定の基本となっている¹⁾。

ビタミンD不足においては、血清カルシウム濃度維持のため、血清副甲状腺ホルモン(PTH)分泌が亢進するので、カルシウム・骨代謝作用のみを考えている範囲においては、血清PTH濃度はビタミンD栄養状態の Function のマーカーとなり得る。ビタミンD不足による骨折リスクは、かなりの部分が二次性副甲状腺機能亢進症によると考えられており²⁾、健康状態や臨床的(真の)アウトカムとの関連との関連についてエビデンスがあり、Surrogate Biomarker となり得ると考えられる。

図7



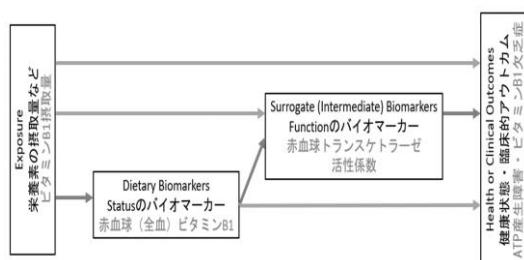
7. ビタミンB1のバイオマーカーとその位置づけ

次に他のビタミンのバイオマーカーにつ

いて述べるが、脂溶性ビタミンのバイオマーカーについては、最近栗原による詳細な総説が発表されているので¹⁵⁾、以下水溶性ビタミンのバイオマーカーを例に挙げる。

ビタミン B₁ の場合、摂取量が Exposure である (図 8)。血液中ビタミン B₁ のほとんどは、赤血球内に存在することから、血漿ではなく、赤血球ビタミン B₁ 濃度が評価に用いられ、これが Status である。わが国では、検体処理の容易さから、全血中ビタミン B₁ 濃度が用いられるが、赤血球ビタミン B₁ 濃度と同等の意義を持つ。Function としては、赤血球トランスケトラーゼ活性値 (ETK) が用いられる¹⁶⁾。これはビタミン B₁ 添加前後で酵素活性を測定し、添加により酵素活性が上昇すれば、ビタミン B₁ 欠乏状態と判定するものである。ETK 活性が、組織中の他のビタミン B₁ 依存性酵素の状態を 100% 反映するという確証はないが、ETK が低下していれば、おそらく他のビタミン B₁ 依存性酵素活性も低下しているだろうという推測はできるであろう。例えばビタミン B₁ 欠乏によりピルビン酸脱水素酵素活性が低下し、ピルビン酸からアセチル CoA への代謝が障害され、ATP 産生が著しく低下することになる。ATP 産生低下がビタミン B₁ 欠乏症における病態の最も重要な病態なので、ETK はビタミン B₁ に関して代替マーカーとなり得ると考えられる。

図 8



8. ビタミン B₁₂ のバイオマーカー

ビタミン B₁₂ の特質

ビタミン B₁₂ のバイオマーカーや必要量などの検討においては、ビタミン B₁₂ の特殊性を十分考慮する必要がある¹⁷⁾¹⁸⁾。ビタミン B₁₂ は胃酸により食品から遊離し、唾液腺由来のハプトコリンと結合したあと、膵消化酵素により分解され、胃から分泌された内因子と結合し、ビタミン B₁₂-内因子複合体が、回腸末端の特異的吸収部位から吸収されるという、非常に特異な機構によって吸収されるため、吸収障害が起こりやすい。ビタミン B₁₂ 欠乏の原因としては、摂取不足ではなく吸収障害が最も重要である。高齢者においては、胃粘膜萎縮の頻度が高く、胃酸分泌能が低下しているため、食品由来のビタミン B₁₂ が遊離されず、吸収障害が起こる。サプリなどに含まれる結晶型のビタミン B₁₂ は吸収され、Food Cobalamin Malabsorption と呼ばれる¹⁹⁾。

ビタミン B₁₂ のバイオマーカーをめぐる問題点

貧血などの臨床症状の有無は、ビタミン B₁₂ の食事摂取基準策定論拠には使えないので (詳細は下記)、ビタミン B₁₂ の必要量の決定にはバイオマーカーを使わざるを得ないが、ビタミン B₁₂ 栄養状態の評価には、種々の問題点がある²⁰⁾。

1. ビタミン B₁₂ 摂取量：ビタミン B₁₂ は非常に吸収障害の起こりやすいビタミンで、ビタミン B₁₂ 欠乏症の最も重要な原因は摂取不足ではなく吸収障害である。
2. 臨床症状：ビタミン B₁₂ 欠乏による症状は必ずしも特異的なものではなく、臨床症状の有無のみから、ビタミン B₁₂ 栄養状態を推測することはできない。またビタミン B₁₂ 欠乏によって起こる疾患としては、巨赤芽球性貧血と神経障害が挙げられるが、両者は必ずしも一致せず、神経障害が先行する例や、神経障害のみの

例もある。神経障害は巨赤芽球性貧血のように血液検査では診断できず、また適切な治療が行われないと、不可逆的な病変をきたす。したがって貧血の有無は、ビタミン B₁₂ 必要量決定の論拠としては適切ではない。

3. バイオマーカー：以下に述べるように、ビタミン B₁₂ 栄養状態のバイオマーカーには複数のものがあるが、単独にそれ 1 項目だけで診断できるものはない。また「基準値」に関するコンセンサスが得られていない。
4. 葉酸との関係：葉酸栄養状態をも考慮する必要がある。
5. 欠乏と不足：欠乏症だけではなく、ビタミン B₁₂ 不足 (insufficiency, subclinical deficiency, biochemical deficiency) が注目されている。

ビタミン B₁₂ のバイオマーカー

主なバイオマーカーとして、以下の 4 つの項目が挙げられる²⁰⁾。前 2 者が Status、後 2 者が Function に該当する。

血清総ビタミン B₁₂

血清総ビタミン B₁₂ は保険収載され、臨床でも広く用いられている。血液中においてビタミン B₁₂ は、トランスコバラミンまたはハプトコリンに結合しており、前者と結合したホロトランスコバラミンが、細胞内に取り込まれ、活性型である。総ビタミン B₁₂ は両者を合わせたものを測定しており、一部の病態では、血中ハプトコリンの変動のため、ホロトランスコバラミンと乖離する、

血清ホロトランスコバラミン (HoloTC)

ビタミン B₁₂ はこの形で細胞内に取り込まれることから、海外では Active B₁₂ との名前で広く用いられ、複数の大手企業から自

動分析システムによる測定も可能となっているが、わが国では測定不可であり、導入に向けての動きも全くない。

血清ホモシステイン(Hcy)

血中 Hcy 濃度は保険収載されており、検査会社への外注も可能であるが、ビタミン B₁₂ 特異的ではなく、葉酸・ビタミン B₆・ビタミン B₂ 栄養状態にも影響され、食品への葉酸非添加国では血中 Hcy 濃度に最も強く影響するのは葉酸栄養状態であり、ビタミン B₁₂ のバイオマーカーとしては、特異性に問題がある。

血清メチルマロン酸

ビタミン B₁₂ 特異的マーカーであるが、わが国においては、ごく限られた研究室でしか測定できない。

総合指標

以上のように、4 つのマーカーはいずれも、どれか 1 項目測定すれば十分とは言えないので、海外では、Status のマーカーと Function のマーカーを併用することが推奨されており、最近これら 4 つのマーカーから総合指標を算出することも報告されている²¹⁾。

ビタミン B₁₂ のバイオマーカーをめぐる問題点

上記 4 つの項目のうち、総ビタミン B₁₂ とホモシステインは保険収載されており、検査会社への外注も可能であるが、HoloTC と MMA は、わが国での測定は困難である。海外では Holo TC は Active B₁₂ の名前で広く用いられ、大手企業による自動分析装置による測定も可能であるが、わが国への導入の見込みは全くない。また国内で MMA 測定が可能なのは、ごく一部の研究室においてのみである。したがって上に述べたよう

な、これら 4 つの項目を用いての診断アルゴリズムや、総合指標の開発は、わが国では不可能である。

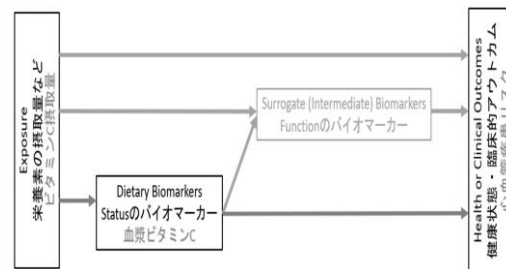
また吸収障害がビタミン B₁₂ 欠乏の最も重要な原因であるにも関わらず、それを適切に診断する方法がない²²⁾。かつてはシリング試験が標準的方法とされていた。これは放射性コバルト標識ビタミン B₁₂ を経口投与した後、大量の非標識ビタミン B₁₂ を筋肉注射するものである。標識ビタミン B₁₂ が吸収されていれば尿中に排泄されるが、そもそも吸収されなければ、標識ビタミン B₁₂ はそのまま便に排泄されるので、尿中には排泄されない。シリング試験は、操作が煩雑、畜尿が必要というだけではなく、現在では放射性コバルトの投与は困難であり、実施されなくなった。リンと同様にコバルトには、非放射性的安定同位体が存在しないので、2 種類の非放射性的安定同位体を用いた上西らによるカルシウム吸収試験のような方法は不可能である²³⁾。海外では HoloTC 測定を利用した Cobasorb 試験が報告されている。吸収されたビタミン B₁₂ はまず HoloTC に結合することから、ビタミン B₁₂ (非標識) を投与し、血中 HoloTC の変化をみるものであるが、日本では HoloTC (Active B₁₂) は測定できないので、Cobasorb 試験もできない。最近安定同位体である ¹³C 標識ビタミン B₁₂ 吸収試験が報告されたが、まだまだ実地に使える段階ではない²²⁾。すなわち特に胃粘膜萎縮の頻度が高い高齢者では、ビタミン B₁₂ 吸収障害による欠乏・不足者の割合が高いと考えられるが、それを診断する方法がない。

食事摂取基準において、成人と高齢者の摂取必要量は区別されていないが、日本人を対象に、高齢者における吸収率低下を示す研究は、今後とも出てくる可能性がほぼないことに留意しておく必要がある。

9. ビタミン C

ビタミン C に関しては、Status は血漿ビタミン C 濃度だが (図 9)、Function を表す適切なバイオマーカーがないという問題点がある²⁴⁾²⁵⁾。このため、欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority; EFSA) など各国の DRIs は、血漿ビタミン C 濃度と疾患の関係から定められている²⁵⁾。

図 9



(3) バイオマーカーの基準値

1. いわゆる「基準値」

上記のように、ビタミンの策定においてバイオマーカーは非常に大きな役割を果たすが、そこでは判断基準 (いわゆる「基準値」) が非常に重要である (このように書いた理由は以下に述べる)。しかし従来食事摂取基準の策定において、この点が議論されたことはないと思われるので、臨床検査の一般論をも含めて述べておく。

血液や尿など検体検査の結果は連続的な数値として示されるので、その判定指標が必要である。これには基準範囲と臨床判断値があり、両者は本質的に全く異なるものであり、明確に区別しておく必要があるにも関わらず、従来漠然と「基準値」と総称されてきた。このように、「基準値」という言葉を曖昧・広義に使ってきたことが、大きな混乱につながっている²⁶⁾。基準範囲は、健康個体が属する母集団の測定値分布の平均 ± 2 標準偏差として定められる (図 10)。

図 10

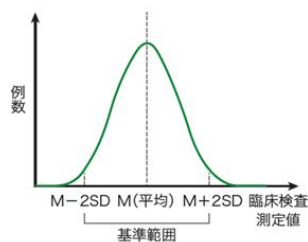


図1 基準範囲

そうすると、基準範囲を定めるためには、健康個体をどのように定義するのが重要な課題となる。健康個体の選定に関して、日本臨床検査標準協議会 (JCCLS; Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards) は、共用基準範囲を提唱しており²⁷⁾、表2はその除外規定の要点を示したものである。BMI 28kg/m²までは許容し、飲酒者については75g/日まで、喫煙者に関しても20本/日までは含めており、明らかにこれはかなり緩い基準である。

表2

表1 JCCLS 共用基準範囲における基準個体

自分で健康と自覚する医療従事者を主な対象とし、 次の除外基準に該当しないもの 1) BMI ≥ 28 2) 飲酒量 (エタノール換算) ≥ 75 g/日 3) 喫煙 > 20 本/日 4) 定期的な薬物治療 5) 妊娠中または分娩後 1 年以内 6) 術後、急性疾患で入院後 2 週以内 7) HBV, HCV, HIV のキャリア
--

基準範囲は健康個体の分布に基づいて設定されており、特定の疾患などを考慮したものではない。これに対し臨床判断値は、特定の疾患の診断基準や治療目標などを定めるのに用いられ、疫学・臨床データに基づいて、カットオフ値として定められる。図11は、日本臨床検査医学会からの提言に載っているものであり、検査の用途により、基準範囲と臨床判断値 (カットオフ値) を使い分けるべきことを示している²⁸⁾。一般的検査に対しては基準範囲が用いられているが、PSA・CA19-9のような腫瘍マーカー

や、C型肝炎ウイルス感染の有無を判定するHCVのような、判断を求められる検査項目に対しては、臨床判断値 (カットオフ値) が用いられる。日本臨床検査医学会からの提言においても、肝炎マーカー・腫瘍マーカーなどの検査においては、検査目的の病態が最初から特定されており、健常者の分布は重要ではなく、むしろ疾患群と非疾患群を的確に分けることが重要であるとされている²⁸⁾。

図11

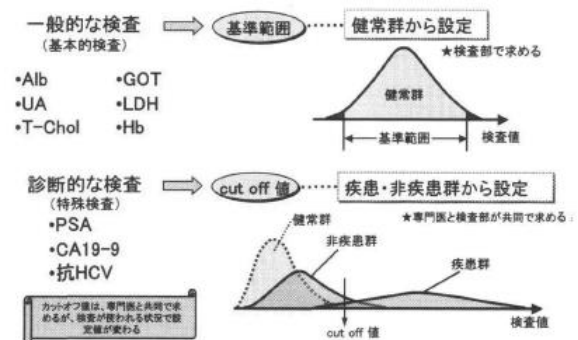


図11 検査の用途で、基準範囲と臨床判断値 (カットオフ値) を区別して設定 (原案 市原)

2014年、日本人間ドック学会・健保連は、健診における新たな「基準値」を発表したが、血清LDLコレステロール濃度に関して、例えば45~64歳の対象者について、72~178mg/dL (男性)、73~183mg/dLと、日本動脈硬化学会の値より随分高い値であり²⁹⁾、LDLコレステロールは従来言われてきたほど下げなくても良いなど、社会的に大きな議論となった。日本人間ドック学会・健保連が発表したのは基準範囲であり、臨床判断値 (カットオフ値) を示した日本動脈硬化学会とは、そもそもの立場が全く異なっており、両者が大きく乖離したのは当然である。ある検査項目に対して、基準範囲と臨床判断値の両方が存在する場合、疾病予防・疾病発症予測・治療目標などに用いるべきは、臨床判断値であり基準範囲ではな

い²⁶⁾。

2. 食事摂取基準における臨床判断値

以上より明らかなように、食事摂取基準において、バイオマーカーの「基準値」を定める場合、疾患ガイドラインなどと同様に、基準範囲ではなく臨床判断値を用いるべきである。従来食事摂取基準において、この2つの区別には言及されていないが、今後の食事摂取基準においては明確に区別するとともに、定義の曖昧な「基準値」という用語を避けて、「臨床判断値」あるいは「カットオフ値」を用いるのが適切と考えられる。

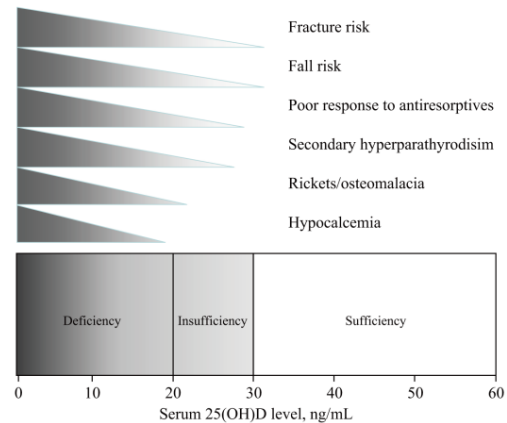
3. ビタミンDのカットオフ値

臨床判断値を使うのは当然だとしても、具体的なカットオフ値を定めるにあたっては、種々考慮すべき点がある。これにつき、ビタミンDを例に述べる。

ビタミンD栄養状態の最も良い指標は血清25(OH)D濃度であるが、その判断基準が、日本骨代謝学会・日本内分泌学会から示され、20ng/mL未満を欠乏、20ng/mL以上30ng/mL未満を不足、30ng/mL以上を充足としている³⁰⁾。図12はこの論文から引用したものであり、ビタミンD欠乏・不足によって起こる事象や疾患リスクと、血清25(OH)Dの関係を示す。例えばくる病・骨軟化症に関しては、日本骨代謝学会・日本内分泌学会からの提案を引用して³¹⁾、20ng/mL未満という判断基準を示している。日本人を対象とした、ビタミンDによる骨折予防介入試験は、薬物としてのビタミンD誘導体に限られ、栄養素としての天然型ビタミンDによる介入試験は存在しない。骨折に関しては、日本人を対象としたコホート研究の結果を主に引用して、30ng/mLを判断基準値としている³⁰⁾。日本人の食事摂取基準2020年版においては、血清

25(OH)D濃度の判断基準値として20ng/mLを採用しているが⁸⁾、実際30ng/mLを採択した場合、日本人の大半がビタミンD欠乏・不足者になってしまう。

図12



このように血清25(OH)D濃度の判断基準値に関しては、日本骨代謝学会・日本内分泌学会と日本人の食事摂取基準2020年版の間に乖離が存在するが、アメリカでも同様の事情が見られる。20ng/mLを判断基準値とすることは、アメリカ・カナダのDRIs(2011)とも一致している。アメリカ・カナダのDRIs(2011)では、血清25(OH)Dが12ng/mL未満ではくる病・骨軟化症のリスク増大、骨折予防に関しては、16ng/mLが50%の必要を満たすEAR相当濃度、20ng/mLが97.5%の必要を満たすRDA相当濃度としている³²⁾。一方アメリカ内分泌学会は、suggested 25(OH)D levelsを30ng/mLとしている³³⁾。

日本骨代謝学会のホームページには、「本人による論文の詳細な概説や苦労話を掲載」する、「1st Author」という欄があり、血清25(OH)Dの判断基準値として30ng/mLを提唱した岡崎が以下のように書いているのが示唆に富むと思われるので紹介しておく³⁴⁾。

ビタミンD充足を規定する血清 25(OH)D 閾値については、20 ng/ml 派と 30 ng/ml 派の間で、未だに論戦が続いている。個人的には、この論争の最大の問題は、数字を公衆衛生的に考えるかどうかかだと思ふ。IOM 答申が示したように、血清 25(OH)D 濃度が 20 ng/ml あれば、97.5% の一般人の骨の健康は保たれるであろう。しかし、残りの 2.5% はどうなのか？ 臨床医学の対象は健康人ではない。たとえば骨粗鬆症の患者さんにおいて、それで十分かどうか？ サプリメントなどで、血清 25(OH)D 濃度を 30 ng/ml 程度にすることは、私たちの検討でも示されたように比較的容易である。そして、血清 25(OH)D 濃度を 30 ng/ml 程度にすることで予想される健康被害はほとんどない。ならば、骨の健康に対する潜在的マイナス要因は除去すべき、と臨床家なら考えるのではないか？ 日本骨代謝学会、日本内分泌学会、厚生労働省ホルモン受容機構異常調査班では、ビタミンD不足・欠乏症のガイドラインを策定中である。本研究の成果や、最近の日本人における骨折と血清 25(OH)D 値の関係の解析を踏まえ、ガイドラインでは、血清 25(OH)D 値 20 ng/ml 未満をビタミンD欠乏、20~30 ng/ml をビタミンD不足とする方向で調整中である。

IOM は、20ng/mL という判断基準値を、97.5%の必要を満たす血中濃度として提唱しており、ビタミンDに対してAIが定められている日本人の食事摂取基準が20ng/mLに拠るのは、理論的に矛盾しないと思われる。また岡崎は、サプリメントを使えば30ng/mLの達成は容易、残り2.5%も充足させるべきと述べており、これは食事摂取基準とは立場の異なる臨床医学の視点である。すなわち食事摂取基準において、

20ng/mL を判断基準値として採択することには妥当と考えられるが、今後ビタミンDによる骨折予防をDGの対象とする場合であれば、30ng/mLも考慮対象になる可能性がある。

4. 「基準値」のまとめ

上記のように、従来食事摂取基準においては、いわゆる「基準値」について議論がされてこなかったが、疾患の有無を区別しなければならない。疾患ガイドラインや食事摂取基準において用いられるべきなのは、基準範囲ではなく、臨床判断値という単一の値である。今後は、「基準値」というあいまいな言葉ではなく、臨床判断値あるいはカットオフ値を用いるのが適切だと考えられる。またビタミンDを例に述べたように、何に基づいて判断するのかによって、カットオフ値は大きく異なるので、策定に際しては、欠乏・不足など、策定の立場を明らかにしておく必要がある。

(4) ビタミン栄養学における介入試験の課題

1. 栄養学研究における介入試験の課題

エビデンスに基づく栄養学 (EBN; Evidence Based Nutrition)は、単なるエビデンスに基づく医学 (EBM; Evidence Based Medicine)の栄養版ではない。特に介入試験において、種々考慮すべき点がある。栄養学研究における介入試験に関しては、薬物療法に関する介入試験とは大きく異なる点が多々あり、食事摂取基準策定のためのエビデンス収集・評価においても、考慮する必要がある。

2. 介入に用いられた量

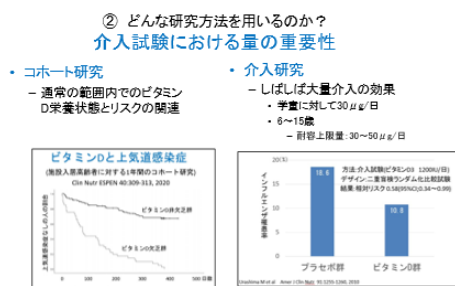
介入試験において、しばしば栄養素としての量を超える投与量が用いられている。

ビタミンKの基本的作用は、肝臓におい

て酵素 γ -carboxylase の補酵素として、血液凝固因子（第II・VII・IX・X）に新たにカルボキシ基を導入して、グルタミン(Glu)残基を Gla 化することであり、これによって血液凝固因子はカルシウムイオン結合能を獲得する。このためビタミン K 欠乏症により出血傾向が起こるが、ビタミン K により Gla 化されるたんぱく質は他にも多数存在し、骨基質たんぱく質としてコラーゲンに次いで含量の多いオステオカルシンはその代表例である。消化管から吸収されたビタミン K はまず肝臓で利用され(first pass effect)、その後骨など肝臓以外の臓器で利用される³⁵⁾。このためビタミン K の必要量は肝臓以外の臓器>>肝臓であり、ビタミン K 欠乏による出血傾向が起こらない摂取量であっても、不足による骨折リスク増加が起こる。ビタミン K 介入による骨折抑制に関するメタアナリシスにおいて、ビタミン K の有意な骨折抑制効果が示されているが、45mg/日という薬理量のビタミン K₂ を用いた論文が複数含まれたものであり³⁶⁾、栄養素としてのビタミン K の効果を考える上には注意を要する。

またビタミン D 不足は感染症リスクであることが報告されており、栗原らは施設入居高齢者を対象に 1 年間のコホート研究を行い、上気道感染症に罹患しなかった人の割合は、ビタミン D 非欠乏群>>ビタミン D 欠乏群であることを示した³⁷⁾。

図 13



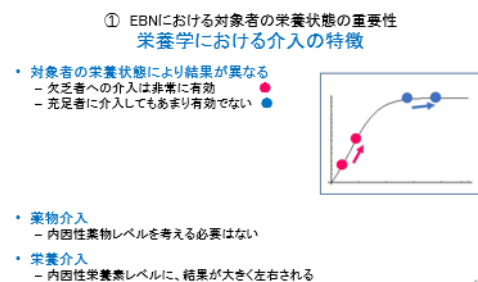
浦島らは 6~15 歳の対象者に対して、ビタミン D 30 μ g/日による二重盲検ランダム化比較試験を行い、インフルエンザの罹患率が、相対リスク 0.58 (95%CI: 0.34-0.99)と、有意に抑制されることを報告した³⁸⁾。しかし 30 μ g/日という量は、6~7 歳の耐容上限量である。栗原らのコホート研究が、通常のビタミン D 栄養状態の範囲の中での比較であるのとは、意味合いが大きく異なる。

その他 Hcy 関係の介入試験においても、栄養素としての摂取量をはるかに超える、非常に高用量のビタミンが用いられているが、これについては、対象者の背景の項で述べる。すなわち、真のエンドポイントを指標としたビタミンによる介入試験においては、しばしば栄養素としての量をはるかに上回る用量が用いられており、食事摂取基準におけるエビデンスとして採用する際には、その研究で用いられている量が、栄養素としての量なのか、薬理量なのかに注意する必要がある。

3. 介入試験における対象者のビタミン栄養状態

最初に結論を言ってしまうと、欠乏者に対するビタミン介入試験は大きな効果を発揮し得るが、充足者に対する効果ははるかに小さい。これは内因性の薬物レベルを考慮しなくても良い薬物による介入試験とは大きく異なる点である。以下にいくつかの例を挙げる。

図 14

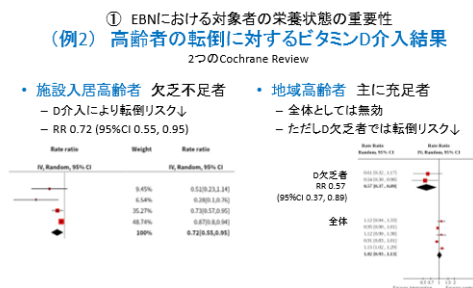


ビタミンD

Chapuy らは、3,270 名の女性 (84±6 歳) を対象に、カルシウム 1.2g+ビタミン D₃ 20μg/日による 18 カ月間の介入試験を行い、大腿骨近位部骨折が 43%減少、非椎体骨折が 32%減少という劇的効果を報告しているが³⁹⁾、最近の大規模試験やメタアナリシスの結果は、はるかに小さな効果しか示されていない¹⁾。Chapuy らの対象者は施設入居高齢者であり、血清 25(OH)D 濃度は平均 13~16ng/mL しかなく、しかも当時の測定方法 (CPBA 法) では、現在の方法よりかなり高い値となることから、実際のビタミン D 栄養状態はさらに低かったものと推測される²⁾。

転倒予防を指標としたビタミン D 介入試験に関して、2つの Cochrane Review が存在する⁴⁰⁾⁴¹⁾。1 つは施設入居及び入院中の高齢者を対象とするもので、95 論文 (138,164 例) に対する介入より、RR 0.72 (95%CI: 0.55-0.95)と有意に転倒頻度を減少させた⁴⁰⁾。一方地域在住高齢者を対象としたものでは、有意な効果が見られなかったが、血清 25(OH)D 濃度 20ng/mL 未満の対象者に限ったサブグループ解析では、RR 0.81 (95%CI: 0.68-0.97)と有意に転倒頻度を減少させた⁴¹⁾。

図 15



ビタミン B₁

青らは、欠乏症である脚気をきたす程ではないビタミン B₁ 不足であっても、高齢者

心不全のリスクとなることを報告したが⁴²⁾、海外から心不全患者において、ビタミン B₁ 投与は、左心室機能を改善しないという論文が出た⁴³⁾。この論文を、通常の基準でエビデンスレベルを評価すると、研究デザインは RCT であり、掲載雑誌は超一流誌なので、やはり心不全にビタミン B₁ は無効だと結論付けたくなるところだが、この論文に対する editorial において、当初ビタミン B₁ 欠乏者を対象とする予定であったが、例数が集まらずこの条件を外したことが指摘されている⁴⁴⁾。したがってこの介入試験の結果から、既にビタミン B₁ 充足状態にある対象者に対して、さらに補充してもそれ以上の改善は見込めないと考えられるが、この結果は、ビタミン B₁ 欠乏/不足者に対する改善の意義を否定するものではない。

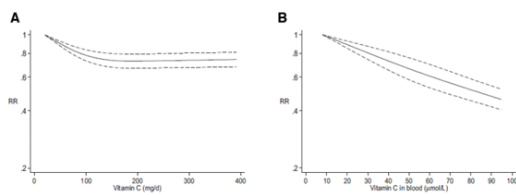
ビタミン C

ビタミン C の欠乏症はコラーゲン合成障害による壊血病であるが、ビタミン C は非常に強力な抗酸化ビタミンであり、ビタミン C 不足の結果種々の疾患リスクが高まることが知られている。ここでは心血管疾患リスクに関して述べる。

ビタミン C 摂取量・血漿ビタミン C 濃度と心血管疾患リスクに関する観察研究の結果はおおむねポジティブである¹⁴⁾⁴⁵⁾⁴⁶⁾。Aune らは、2018 年 2 月までの期間で、ビタミン C 摂取量・血中ビタミン C 濃度と、冠動脈疾患・脳血管疾患・心血管疾患・悪性腫瘍・全死亡率に関する、前向きコホート研究や nested case-control study に関して、システマティックレビュー・dose-response meta-analysis を行った。69 の研究 (99 の文献) より、ビタミン C 摂取量 100mg/日増加ごとの相対リスク (relative risk: RR) は、冠動脈疾患に対して 0.88 (95%CI: 0.79, 0.98)、脳卒中に対して 0.92 (95%CI: 0.87, 0.98)、心血管疾患に対して 0.89 (95%CI: 0.85, 0.94)、

全死亡率に対して 0.89 (95%CI: 0.85, 0.94)であったと述べている⁴⁶⁾。血漿ビタミンC濃度 50 μ mol/L 増加ごとの RR は、冠動脈疾患に対して 0.74 (95%CI: 0.65, 0.83)、脳卒中に対して 0.70 (95%CI: 0.61, 0.81)、心血管疾患に対して 0.76 (95%CI: 0.65, 0.87)、全死亡率に対して 0.72 (95%CI: 0.66, 0.79)であった。観察研究に関しては、ビタミンC摂取量・血漿ビタミンC濃度はいずれも、冠動脈疾患リスクと負の関連を示す⁴⁶⁾。なおビタミンC摂取量との関係が頭打ちになるのは、ビタミンCが充足すると、高親和性のビタミンCトランスポーター(SVCT2)の発現が抑制され、腸管からの吸収・尿細管での再吸収が低下し、血漿ビタミンC濃度が頭打ちになるためである¹⁴⁾。

図 16



一方ビタミンC介入試験の結果は、ほぼネガティブである⁴⁵⁾。心血管疾患に関するビタミンCのRCTとしては、The Physicians' Health Study IIが過去最大規模のものである⁴⁷⁾。これは50歳以上のアメリカの男性医師14,641名を対象とするもので、登録時に754名(5.1%)が心血管疾患を有していた。対象者を、①ビタミンE(α トコフェロール400IU/日隔日)+ビタミンC(500mg/日毎日)、②ビタミンE+プラセボのビタミンC、③ビタミンC+プラセボのビタミンE、④いずれもプラセボの4群に無作為に割り付け、平均8年間フォローされた。

図 17

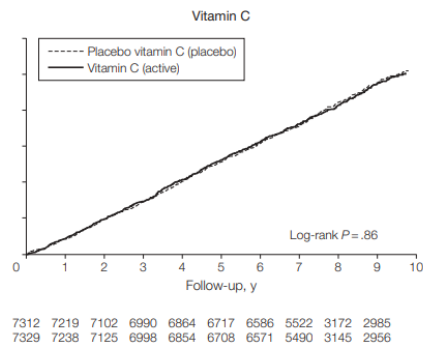


図 17には主要心血管イベントの結果を示すが、介入群とプラセボ群の間に全く差が見られず、その他のアウトカム(心筋梗塞・心筋梗塞による死亡・脳卒中・脳卒中による死亡・脳梗塞・脳出血・心血管疾患死・うっ血性心不全・狭心症・血行再建術・全死亡率)に対しても、有意の効果は見られなかった⁴⁷⁾。

このようにビタミンCに関して、観察研究はポジティブ、介入研究はネガティブという顕著な乖離がみられる理由として、ビタミンCのRCTに関する方法論上の問題点が指摘されている⁴⁸⁾。すなわち介入試験における対象者の多くは既に十分量のビタミンCを摂取しており、プラセボ群においてもサプリメント摂取者が少なからず含まれ、本来バイアス・交絡因子を最も良く排除できるはずのRCTであっても、これらの除外が困難である。

Lykkesfeldtらは、RCTは体内に通常存在しない半減期の短い物質に対する介入研究に適した方法であると指摘している⁴⁹⁾。1980年代から1990年代にかけて、がんや動脈硬化性疾患予防における、疫学研究により、ビタミンC・ビタミンE・ β カロテンなどの抗酸化物質摂取の意義が示され、多数の介入研究が行われたが、そのほとんどすべてにおいて、結果はネガティブであった。当時は、元々が食品成分なので安全であって、有害事象は起こらないので、用量は多い方が良いという考え方が主流であり、

厳格な選択基準で選ばれたのではない対象者に対して、高用量での介入が行われた。彼らはこの総説において、2007年までの35編の論文を引用しているが、エントリー時点でのビタミンC栄養状態を対象者の選定基準に含めている研究は皆無であった⁴⁹⁾。彼らはさらに、低ビタミンC栄養状態者を対象にすれば、ポジティブな結果が得られる可能性は高まるが、エントリー時点での血漿ビタミンC濃度が必要となるため、エントリー時に測定している研究が少ないという問題点も指摘している。

4. ビタミン介入における必要症例数

介入試験において、必要な対象例数は、介入効果が大きいほど、当該疾患の発症頻度が高いほど少なくてすむ。ビタミンによる介入は、薬物療法ほど効果が大きくないので、有意な結果を得るのに必要な例数は大きくなり、このことがビタミン介入試験において、大きな問題となる。以下にホモシステイン低下による心血管疾患予防、ビタミンDによる骨折予防を例に述べる。

ホモシステイン低下による心血管疾患予防

VISP 研究は、脳血管障害の既往を持つ3,680例を対象に、対象者をランダムに、High Dose:群 (25mg B₆, 400μg B₁₂, 2.5mg 葉酸)、Low Dose 群 (200μg B₆, 6μg B₁₂, 20 μg 葉酸) の2群に分け、2年間フォローし、脳血管障害の再発を primary outcome、心血管疾患の発症・死亡を secondary outcome としたものである⁵⁰⁾。Low dose 群と比較して、high dose 群では2μmol/L以上のホモシステイン濃度低下が見られたが(図18A)、臨床的アウトカムには全く差がなかった(図18B)。

図 18A

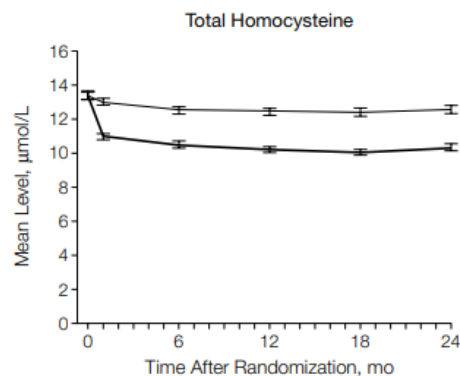


図 18B

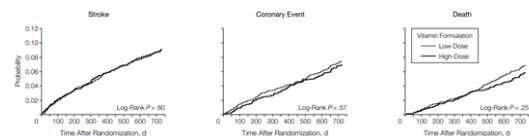
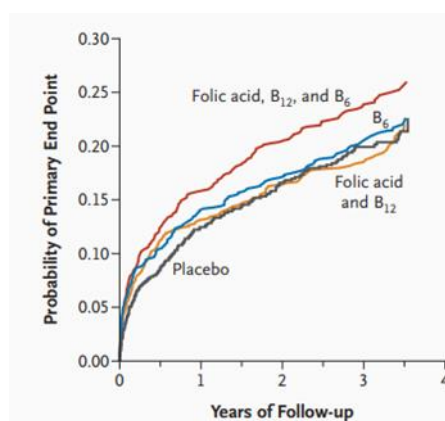


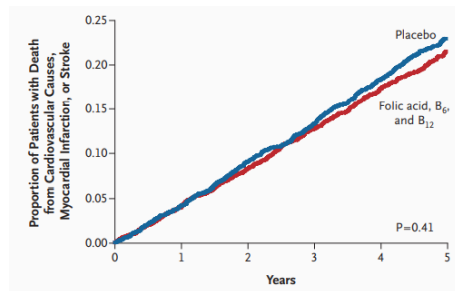
図 19



HOPE 2 研究は、血管疾患または糖尿病を持つ5,522例を対象とし、無作為に介入群(葉酸 2.5mg+ビタミン B₆ 50mg+ビタミ

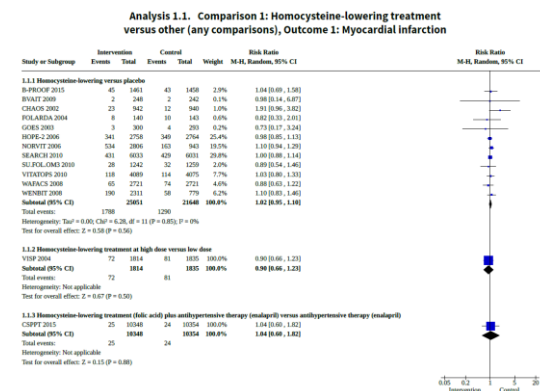
ン B₁₂ 1mg) またはプラセボの 2 群に割り付け、平均 5 年間フォローされたが⁵²⁾、複合エンドポイント (心血管死・心筋梗塞・脳卒中) には、プラセボとの間に差はなかった (図 20)。

図 20



2017 年にコクランレビューが発表されており⁵³⁾、心筋梗塞に関する RR はほぼ 1 であった (図 21)。

図 21



上に挙げた論文はいずれも RCT で対象例数も多く、VISP 研究は JAMA、NORVIT 研究と HOPE 2 研究は NEJM と、超一流誌に掲載されており、通常の EBM の判断基準では、非常にエビデンスレベルが高い。しかしビタミンによる疾患予防に適しているのは本来低～中リスク者に対する一次予防のはずであるが、これらの研究における対象者は、動脈硬化の終末像と思われる例であり、明らかに不適切な対象者が選ばれてい

る。臨床研究において必要症例数は介入効果が大きいほど疾患発生率が高いほど少なくてすむ。このような対象者を選定した理由は明記されていないが、ビタミンの効果は薬物ほど大きくないので、低リスク者を対象とすると、実現不可能な症例数が必要になるため、ビタミン介入向きではない対象者を選んでしまったのではないかと考えられる。

ビタミン D と骨折予防

最近骨粗鬆症臨床における栄養学研究の問題点を指摘し、今後の方法論について提言する論文が発表された⁵⁴⁾。骨粗鬆症に限定せず、栄養学研究一般に示唆するところが大きいので、紹介しておく。

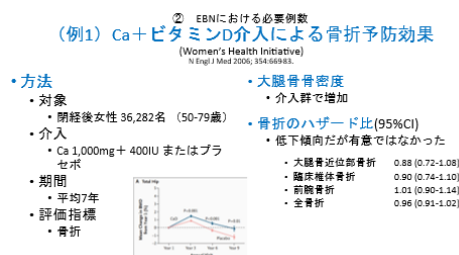
著者は、骨粗鬆症の新規治療薬が多数発表されているが、一次予防に必須の、食事や生活習慣など修正可能な(modifiable)因子と骨粗鬆症に関する研究は大きく遅れていると指摘したうえで、20 世紀初頭、ビタミン B₁ 欠乏が脚気の原因であることが明らかになった頃から近代栄養学は始まったが、このような単一の栄養素欠乏による疾患とは異なり、骨粗鬆症など慢性疾患と栄養の関連は複雑で解析が難しいと述べ、以下のような問題点を指摘している。

骨に影響するのは習慣的摂取だが、通常の食事調査法は、短期間の摂取を調べるものが多く、その点の考慮が必要である。また食品中栄養素量は、時期・地域・調理法など、多くの要因により変動する。生体指標は吸収や代謝の影響を受け、必ずしも摂取を直接反映しない。また骨に限らず健康指標は、単一の栄養素摂取と直線的には比例せず、栄養状態・他の栄養素摂取量など、多くの要因に左右される。従来単一の栄養素が対象とされてきたが、栄養素の相互作用を考えるとそれでは不十分であり、食事パターン分析が用いられるようになってき

た。栄養素・食事と健康指標の関係は常に一定ではなく、性別・年齢その他の背景因子や遺伝的素因に左右され、栄養素の効果には、大きな個人差がある。

さらに必要例数に関しても言及されている。36,282 名を対象に 7 年間フォローした研究 Women's Health Initiative 研究において、1,000mg カルシウム+10 μ g のビタミン D₃ 介入により、大腿骨近位部骨折発生率が減少したものの、実際の発生数(16/10,000)が事前予想(34/10,000)を下回ったため、統計的パワーが不十分となって、有意の結果が得られなかった⁵⁵⁾ (図 22)。この例は、介入効果が薬物ほど大きくない栄養介入のランダム化比較試験(RCT)の困難さを示している。

図 22



EBM では、RCT のメタアナリシス・システマティックレビューが、最もエビデンスレベルが高いとされるが、栄養介入の場合、非常に長期の介入は困難であり、期間が長くなるほどアドヒアランスは低下し、それにより介入効果は小さくなる。骨と栄養に関するヒト対象研究の大半は、非ランダム化試験、観察研究である。栄養学研究全体の問題点だが、RCT とは言っても、小規模・短期間の介入であり、代替エンドポイントが指標のものがほとんどである。

近年非 RCT 試験の質向上の試みが行われ、例えば STROBE (観察研究の報告において記載すべき項目のチェックリスト) 等が挙げられる。また栄養分野でも、ビッグデー

タが活用されるようになった。観察研究から質の高い結果を得る手法として、Mendelian randomization (MR ; メンデルランダム化)がある。原因と結果の因果関係を知るためには RCT が必要だが、MR は遺伝子多型を用いてランダム化し、観察研究であっても、因果関係の推論を可能にするものである。

(5) ヒト対象ビタミン研究・食事摂取基準における多職種協同の重要性

現代の食事摂取基準がエビデンスに基づいて策定されることは言うまでもないが、エビデンスとして相応しい文献を選ぶには、当該栄養素の専門家、栄養疫学の専門家、関連疾患の専門家など、異なる専門性を持つ、複数の目での吟味が必要である。以下に研究組織の不備のため、判断を誤った例を示す。

高 Hcy 血症は骨折リスクであることが知られており、B-PROOF 研究は、ビタミン B₁₂ 500 μ g/日 + 葉酸 400 μ g/日による骨折予防効果を検証したものであり、プラセボ群との間に有意な骨折発生率の差を認めなかったと報告している⁵⁶⁾。二重盲検 RCT、各群 1,400 例以上、フォロー期間は 2 年間、超一流誌に掲載と、通常のエビデンスレベルの判断基準では、高いレベルであるが、この論文には重大な欠陥がある。骨粗鬆症性骨折としては椎体骨折が圧倒的に多いが、本論文では椎体骨折と大腿骨近位部骨折の発生数がほぼ同数という、あり得ない結果であった。定期的に対象者に質問を行い、骨折ありと回答した対象者には医療機関を受診してもらい、骨折を確認するという研究デザインであった。椎体骨折患者の多くは自覚症状に乏しく、医療機関を受診せず、本人も骨折を自覚していないので⁵⁾、この研究デザインだと、椎体骨折のほとんどを見逃してしまう。研究者・査読者のいずれ

にも骨の専門家がおらず、見逃してしまった例である。

エビデンス創出のためにも、多職種協同が必要である。表3は、2010年版におけるビタミンDの項に示されていたものである⁵⁷⁾。50～69歳の女性において、既報の血清25(OH)D濃度がすべて50nmol/L (20ng/mL)以上であったことから、この年齢階級のビタミンD摂取量に基づいてAIが定められたものだが、血清25(OH)D濃度は文献から、摂取量は国民健康栄養調査からと、別々の情報源である。同一対象者から両方の情報を得るのが望ましいのは当然で、従来日本人を対象に、摂取量と血中濃度を同時評価した報告がなく、やむを得ずこのような方法を用いたものと考えられる。その後栗原らが、高齢者を対象に同時評価、さらに介入試験を行い⁵⁸⁾⁵⁹⁾、その結果は2015年版に引用された。

表3

表1 日本人女性を対象として血清25-ヒドロキシビタミンD濃度を測定した報告

参考文献番号	人数	年齢(歳): 平均±標準偏差(範囲)	調査地域 (時期)	血清25-ヒドロキシ ビタミンD濃度 (nmol/L)	対応する年齢階級の女性の ビタミンD摂取量 (年齢階級:中央値、μg/日) ²⁾
46)	77	19.7 (19-24)	新潟(4月)	34.2±12.1	18-29歳: 3.1
48)	38	(19-29)	新潟(2月)	34.0±11.0 ³⁾	
48)	17	(30-39)	新潟(2月)	51.1±15.8 ³⁾	30-49歳: 3.2
54)	28	44.5±5.1 (30-49)	長野() ¹⁾	45.8±14.9	
49)	9	(40-49)	新潟(9月)	76±19 ³⁾	
48)	15	(40-49)	新潟(2月)	46.5±14.8 ³⁾	
49)	24	(50-59)	新潟(9月)	83±22 ³⁾	50-69歳: 5.7
48)	7	(50-59)	新潟(2月)	54.7±9.4 ³⁾	
54)	244	59.5±5.7 (50-69)	長野() ¹⁾	50.1±13.6	
49)	70	(60-69)	新潟(9月)	80±16 ³⁾	
50)	122	65.7 (45-81)	新潟(9月)	78.6±18.2	
50)	122	65.7 (45-81)	新潟(2月)	59.7±17.1	
51)	151	66.5±6.7 (46-82)	新潟(2月)	59.9±17.0	
52)	117	66.1±6.5 (46-80)	新潟(2月)	59.1±16.1	
53)	600	63.5±5.8 ⁴⁾	新潟(11月)	55.6±14.6	
54)	190	76.7±5.3 (70-95)	長野() ¹⁾	48.8±15.0	70歳以上: 5.7

D. 結論

本稿は決して食事摂取基準全般に関わる総説ではなく、最初にも述べたように、従来ビタミン全体として、どのような姿勢で策定に臨むのかという議論が乏しかったこと、EBNにおけるビタミンの特質・留意点が議論されてこなかったことから、これらの点をまとめたものである。本稿は2部構

成の第1部であり、基本的事項を述べた。第2部において、主にアメリカ/カナダやヨーロッパの最近の動きを引用し、今後の展望を示す。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

Tanaka K, Ao M, Tamaru J, Kuwabara A. Vitamin D insufficiency and disease risk in the elderly. J Clin Biochem Nutr. 2024; 74: 9-16.

田中清 青未空 慢性疾患リスクを考慮したビタミンのバイオマーカーの位置づけ ビタミン 2024; 98: 116-120

2. 学会発表

田中 清 ビタミン総論の視点から 第70回日本栄養改善学会 日本ビタミン学会・日本栄養改善学会合同シンポジウム 私たちのビタミン摂取量は本当に足りているか? 食事摂取基準2025年版に期待すること 2023-9-3 名古屋

G. 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

H. 参考文献

1. 田中 清 ビタミン不足の臨床的・社会的意義に関する研究 ビタミン 2019; 93: 325-333
2. Tanaka K, Ao M, Tamaru J, Kuwabara A. Vitamin D insufficiency and disease risk in

- the elderly. *J Clin Biochem Nutr.* 2024; 74: 9-16.
3. Tanaka K, Ao M, Kuwabara A. Insufficiency of B vitamins with its possible clinical implications. *J Clin Biochem Nutr* 2020; 67: 19–25.
 4. 健康・栄養情報研究会 第六次改定日本人の栄養所要量 第一出版 1999
 5. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版. ライフサイエンス出版. 東京, 2015.
 6. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
 7. Carr AC, Lykkesfeldt J. Discrepancies in global vitamin C recommendations: a review of RDA criteria and underlying health perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021;61: 742-755.
 8. 厚生労働省 日本人の食事摂取基準 (2020 年版)「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書
<https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf>
 9. Kuroda T, Uenishi K, Ohta H, Shiraki M. Multiple vitamin deficiencies additively increase the risk of incident fractures in Japanese postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019; 30: 593-599.
 10. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Committee on the Development of Guiding Principles for the Inclusion of Chronic Disease Endpoints in Future Dietary Reference Intakes. *Guiding Principles for Developing Dietary Reference Intakes Based on Chronic Disease.* Oria MP, Kumanyika S, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2017
 11. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Committee to Review the Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. *Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium.* Oria M, Harrison M, Stallings VA, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2019
 12. De Gruttola VG, Clax P, DeMets DL, Downing GJ, Ellenberg SS, Friedman L, Gail MH, Prentice R, Wittes J, Zeger SL. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. a summary of a National Institutes of Health workshop. *Control Clin Trials.* 2001; 22: 485-502.
 13. Raghavan R, Ashour FS, Bailey R. A Review of Cutoffs for Nutritional Biomarkers. *Adv Nutr.* 2016; 15: 112-20.
 14. 田中清、青未空、堀尾文彦 ビタミン C と心血管リスク ビタミン 2023; 97: 552-556
 15. 栗原晶子、田中清 脂溶性ビタミンの必要量算定に用いるクリニカルサイン及びバイオマーカーについて~欧州食品安全機関 Dietary Reference Values の Scientific Opinion を中心とした報告より~ ビタミン 2023; 97: 399-418
 16. Jones KS, Parkington DA, Bourassa MW, Cerami C, Koulman A. Protocol and application of basal erythrocyte transketolase activity to improve

- assessment of thiamine status. *Ann N Y Acad Sci.* 2023; 1521: 104-111.
17. Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM, Alpers DH. Vitamin B12 absorption and malabsorption. *Vitam Horm.* 2022; 119: 241-274.
 18. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, Molloy AM, Nexo E, Stabler S, Toh BH, Ueland PM, Yajnik C. Vitamin B₁₂ deficiency. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 29;3: 17040.
 19. Carmel R. Malabsorption of food cobalamin. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8:639-55.
 20. Allen LH, Miller JW, de Groot L, Rosenberg IH, Smith AD, Refsum H, Raiten DJ. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND): Vitamin B-12 Review. *J Nutr.* 2018; 148: 1995S-2027S.
 21. Mineva EM, Sternberg MR, Bailey RL, Storandt RJ, Pfeiffer CM. Fewer US adults had low or transitional vitamin B₁₂ status based on the novel combined indicator of vitamin B₁₂ status compared with individual, conventional markers, NHANES 1999-2004. *Am J Clin Nutr.* 2021; 114: 1070-1079.
 22. 青未空 田中清 安定同位体標識 ビタミン B₁₂ を用いた, ビタミン B₁₂ の新規吸収試験 ビタミン 2022; 96:322-324
 23. Uenishi K, Fujita T, Ishida H, Fujii Y, Ohue M, Kaji H, Hirai M, Kakumoto M, Abrams SA. Fractional absorption of active absorbable algal calcium (AAACa) and calcium carbonate measured by a dual stable-isotope method. *Nutrients.* 2010; 2: 752-61.
 24. German Nutrition Society (DGE). New Reference Values for Vitamin C Intake. *Ann Nutr Metab.* 2015;67: 13-20.
 25. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2013. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin C. *EFSA Journal* 2013; 11: 3418
 26. 矢富裕 基準範囲と臨床判断値 日本医師会雑誌 150 巻特別号 S38-S40 2021
 27. 日本臨床検査標準協議会 基準範囲共用化委員会編 日本における主要な臨床検査項目の共用基準範囲 -解説と利用の手引き- 2022 年 10 月 1 日修正版 <https://www.jccls.org/wp-content/uploads/2022/10/kijyunhanni20221031.pdf> (2024 年 4 月 24 日アクセス)
 28. 日本臨床検査医学会標準委員会基準値・基準範囲特別委員会 「基準値」, 「基準範囲」について -日本臨床検査医学会からの提言- 臨床病理 2002; 50: 1154-1159
 29. 新たな健診の基本検査の基準範囲 -日本人間ドック学会と健保連による 150 万人のメガスタディー- <https://www.ningen-dock.jp/wp/wp-content/uploads/2013/09/megastudy.pdf>
 30. Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, Inoue D, Yamauchi M, Minagawa M, Michigami T, Takeuchi Y, Matsumoto T, Sugimoto T. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan: proposal by an expert panel supported by the Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society [Opinion]. *J*

- Bone Miner Metab. 2017 35: 1-5.
31. Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, Minagawa M, Okazaki R, Sugimoto T, Takeuchi Y, Matsumoto T. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia - proposal by an expert panel supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society. *Endocr J.* 2015;62(8):665-71.
 32. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Editors: A Catharine Ross, Christine L Taylor, Ann L Yaktine, and Heather B Del Valle. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>
 33. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 1911-30.
 34. http://www.jsbmr.jp/1st_author/77_rokazaki.html
 35. Kuwabara A, Uenishi K, Tanaka K. Vitamin K intake and health, consideration from the epidemiological studies. *J Clin Biochem Nutr* 2021; 69: 111-121
 36. Mott A, Bradley T, Wright K, Cockayne ES, Shearer MJ, Adamson J, Lanham-New SA, Torgerson DJ. Effect of vitamin K on bone mineral density and fractures in adults: an updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Osteoporos Int.* 2019; 30: 1543-1559.
 37. Kuwabara A, Tsugawa N, Ao M, Ohta J, Tanaka K. Vitamin D deficiency as the risk of respiratory tract infections in the institutionalized elderly: A prospective 1-year cohort study. *Clin Nutr ESPEN.* 2020; 40:309-313.
 38. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91: 1255-60.
 39. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1637-42.
 40. Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC, Murray GR, Hill KD, Cumming RG, Kerse N. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 2018: CD005465.
 41. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, Lamb SE. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2012: CD007146.
 42. Ao M, Yamamoto K, Ohta J, Abe Y, Niki N, Inoue S, Tanaka S, Kuwabara A, Miyawaki T, Tanaka K. Possible involvement of thiamine insufficiency in heart failure in the institutionalized elderly. *J Clin Biochem Nutr.* 2019; 64: 239-242.
 43. Keith M, Quach S, Ahmed M, Azizi-Namini P, Al-Hesayen A, Azevedo E,

- James R, Leong-Poi H, Ong G, Desjardins S, Lee PJ, Ravamehr-Lake D, Yan AT. Thiamin supplementation does not improve left ventricular ejection fraction in ambulatory heart failure patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2019; 110: 1287-1295.
44. Goel A, Kattoor AJ, Mehta JL. Thiamin therapy for chronic heart failure: is there any future for this vitamin? *Am J Clin Nutr*. 2019; 110: 1270-1271.
45. Jayedi A, Rashidy-Pour A, Parohan M, Zargar MS, Shab-Bidar S. Dietary and circulating vitamin C, vitamin E, β -carotene and risk of total cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Public Health Nutr* 2019; 22: 1872-1887
46. Aune D, Keum N, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC, Tonstad S, Vatten LJ, Riboli E, Norat T. Dietary intake and blood concentrations of antioxidants and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2018; 108: 1069-1091.
47. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, Bubes V, Manson JE, Glynn RJ, Gaziano JM. (2008) Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2123-33
48. Lykkesfeldt J, Carr A. Vitamin C - a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research*; 2023: 67. <https://doi.org/10.29219/fnr.v67.10300>
49. Lykkesfeldt J, Poulsen HE. (2010) Is vitamin C supplementation beneficial? Lessons learned from randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2010; 103: 1251-1259
50. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291: 565-75.
51. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K; NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1578-88.
52. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, McQueen MJ, Probstfield J, Fodor G, Held C, Genest J Jr; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1567-77.
53. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD006612.
54. Lewis JR et al: Evaluating and strengthening the evidence for nutritional

- bone research: ready to break new ground?
J Bone Miner Res 2021; 36:219-226
55. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Blanchette P, Bonds DE, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Cauley JA, Chlebowski RT, Cummings SR, Granek I, Hays J, Heiss G, Hendrix SL, Howard BV, Hsia J, Hubbell FA, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller LH, Langer RD, Lasser NL, Limacher MC, Ludlam S, Manson JE, Margolis KL, McGowan J, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Sarto GE, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Whitlock E, Anderson GL, Assaf AR, Barad D; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006; 354: 669-83.
56. van Wijngaarden JP, Swart KM, Enneman AW, Dhonukshe-Rutten RA, van Dijk SC, Ham AC, Brouwer-Brolsma EM, van der Zwaluw NL, Sohl E, van Meurs JB, Zillikens MC, van Schoor NM, van der Velde N, Brug J, Uitterlinden AG, Lips P, de Groot LC. Effect of daily vitamin B-12 and folic acid supplementation on fracture incidence in elderly individuals with an elevated plasma homocysteine concentration: B-PROOF, a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2014; 100: 1578-86.
57. 日本人の食事摂取基準(2010年版)
<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/dl/s0529-4j.pdf>
58. Himeno M, Tsugawa N, Kuwabara A, Fujii M, Kawai N, Kato Y, Kihara N, Toyoda T, Kishimoto M, Ogawa Y, Kido S, Noike T, Okano T, Tanaka K. Effect of vitamin D supplementation in the institutionalized elderly. *J Bone Miner Metab*. 2009; 27: 733-7.
59. Kuwabara A, Tsugawa N, Tanaka K, Fujii M, Kawai N, Mukae S, Kato Y, Kojima Y, Takahashi K, Omura K, Kagawa R, Inoue A, Noike T, Kido S, Okano T. Improvement of vitamin D status in Japanese institutionalized elderly by supplementation with 800 IU of vitamin D₃. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2009; 55: 453-458

表 1 本稿執筆のために参照した各国の食事摂取基準(URL)及び関連の参考資料

(1) 各国の食事摂取基準

海外の食事摂取基準の一覧表が、：国立健康・栄養研究所 栄養疫学・食育研究部 国民健康・栄養調査研究室によって作成されている。

https://www.nibiohn.go.jp/eiken/kenkounippon21/download_files/foreign/foreign_kijun_01.pdf

アメリカ

Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline (1998)

<https://nap.nationalacademies.org/catalog/6015/dietary-reference-intakes-for-thiamin-riboflavin-niacin-vitamin-b6-folate-vitamin-b12-pantothenic-acid-biotin-and-choline>

Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids (2000)

<https://nap.nationalacademies.org/catalog/9810/dietary-reference-intakes-for-vitamin-c-vitamin-e-selenium-and-carotenoids>

Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc (2001)

<https://nap.nationalacademies.org/catalog/10026/dietary-reference-intakes-for-vitamin-a-vitamin-k-arsenic-boron-chromium-copper-iodine-iron-manganese-molybdenum-nickel-silicon-vanadium-and-zinc>

Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D (2011)

<https://nap.nationalacademies.org/catalog/13050/dietary-reference-intakes-for-calcium-and-vitamin-d>

Guiding Principles for Developing Dietary Reference Intakes Based on Chronic Disease (2017)

<https://nap.nationalacademies.org/catalog/24828/guiding-principles-for-developing-dietary-reference-intakes-based-on-chronic-disease>

D-A-CH

全体

https://www.blv.admin.ch/dam/blv/de/dokumente/lebensmittel-und-ernaehrung/ernaehrung/nutri-score/bericht-naehrwertreferenzwerte-schweiz.pdf.download.pdf/Full%20report_NRV_HEdS_final.pdf

パントテン酸以外の水溶性ビタミンはそれぞれ、個別の文献としても発表されている。
ビタミン B₁・ビタミン B₂・ナイアシン

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352364615300432>

ビタミン B₆ <https://karger.com/anm/article-pdf/76/4/213/2232098/000508618.pdf>

ビタミン B₁₂ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mnfr.201801178>

葉酸 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4050524/pdf/ejcn201445a.pdf>

ビオチン

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9106636/pdf/394_2021_Article_2756.pdf

ビタミン C <https://karger.com/anm/article-pdf/67/1/13/2228603/000434757.pdf>

EFSA

それぞれのビタミンごとに、別々の文献になっている（いずれも EFSA Journal）。

ビタミン B₁ <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2016.4653>

ビタミン B₂ <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2017.4919>

ナイアシン <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2014.3759>

ビタミン B₆ <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2016.4485>

ビタミン B₁₂ <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2016.4485>

葉酸 <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2014.3893>

パントテン酸 <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2014.3581>

ビオチン <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2014.3580>

ビタミン C <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2013.3418>

Nordic Nutrition Recommendations (NNR) 2023

<https://norden.diva-portal.org/smash/get/diva2:1769986/FULLTEXT02.pdf>

(2) 食事摂取基準以外の資料

Berger MM et al. ESPEN micronutrient guideline. Clin Nutr 2022; 41: 1357-1424

https://www.espen.org/files/ESPEN-Guidelines/ESPEN_micronutrient_guideline.pdf

Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)

バイオマーカーに関するシリーズの総説、ビタミンではビタミン B₁₂・葉酸・ビタミン A が取り上げられている。

ビタミン B₁₂ J Nutr 2018; 148: 1995S-2027S

葉酸 J Nutr. 2015 145; 1636S-1680S

Principles of Nutritional Assessment 3rd Edition

<https://nutritionalassessment.org/>

有名な栄養アセスメントの教科書。第 3 版はまだ作成途中だが、できた章からオンラインで公開されている。

The Vitamins. Fundamental Aspects in Nutrition and Health. 6th Edition, Elsevier, 2022

ビタミン全体の代表的テキスト

Laboratory Assessment of Vitamin Status. 1st Edition, Elsevier, 2018

ビタミンの臨床検査に関するテキスト

ビタミンの食事摂取基準、最近の動向と今後の展望

研究分担者 田中 清¹

研究代表者 佐々木敏²

¹ 静岡県立総合病院 リサーチサポートセンター

² 東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

食事摂取基準の策定が、策定委員のコンセンサスに基づくのではなく、システマティックレビューによるエビデンスに基づくものとなり、全栄養素についてエビデンス収集・評価、それに基づく策定を行うことは、多大な負担となっており、それに対する現実的対応として、エビデンススキャンが提唱されている。これは当該栄養素に関するエビデンスのスクリーニングを行い、フルのエビデンス検索・改定に関する優先付けを行うものである。

エビデンスに基づく策定とは言っても、策定のポリシーにより、策定理論・策定値は大きく異なる。ビタミンCの場合4つの策定理論があり、壊血病予防に拠る場合のRDAは40~50mg/日であるが、それ以外の場合約100mg/日となる。ビタミンの策定にあたっては、どのような立場から策定するのかを明記する必要がある。

アメリカでは、慢性疾患のDRIsの理論提唱→それに基づいてナトリウム・カリウム策定、エビデンススキャンの提唱→ビタミンB₂に関して実施のように、年単位での長期展望に基づいた活動が行われているが、これは常設の組織なしには不可能なものである。策定チームと独立したエビデンスチーム、5年ごと改定の可否を論じる際のエビデンススキャンの可能性など、今後の策定に対して、各栄養素のエビデンス収集に加えて、理論構築・体制構築が必要である。

A. 背景と目的

本稿は、2部構成の第2部となるものである。全体を通じての問題意識は、従来ビタミンの食事摂取基準の策定における議論は、それぞれのビタミン各論に関するものがほとんどで、脂溶性ビタミン・水溶性ビタミンの枠を超えて、ビタミン全体として、どのような基本方針で策定するのかという検討が乏しかったということである。

第1部の「ビタミンの食事摂取基準策定の基礎的検討」においては、ビタミン不足と疾患リスクの意義に触れ、欠乏症の予防・不足の回避など、どのような立場で策定するかにより策定値が全く異なるので、ビタミン全体としての策定の基本方針を明

らかにしておくべきことを述べ、さらにバイオマーカーの位置づけの必要性や、いわゆる「基準値」という言葉があいまいに使われているために生じている混乱を示し、エビデンスに基づく栄養学(EBN)の課題を述べた。

今後のビタミンの食事摂取基準策定においては、各ビタミンに関するエビデンスの創出・収集と並行して、理論的枠組みに関する議論を進めることが必要であり、第2部の本稿においては、食事摂取基準策定方法における最近の海外の動向の一部をまとめた。諸外国における食事摂取基準の全般的事項に関しては、詳細な報告があり¹⁾²⁾、本稿では特に議論すべきと思われるビタミン

ンに関してのみ述べる。

B. 方法

末尾の表 1 に挙げているような資料を参照した。本稿執筆時点において、日本人の食事摂取基準 2025 年版はまだ正式発表されていないので、日本人の食事摂取基準に言及する必要がある時は、2020 年版を引用した。なお図表のうち、小さいものは本文中に差し込み、大きいものは末尾にまとめた。また食事摂取基準関連の用語は国ごとに異なるので、末尾に付表として一覧表を付した。なお本稿では原則として、日本の推奨量に相当するものは RDA と表記するなど、日本の用語に揃えて記述した。

C. 結果

(1) 最近のアメリカ・カナダにおける理論的動向

1. 2011 年のカルシウム・ビタミン D の策定に至る流れ³⁾

食事摂取基準がエビデンスに基づいて策定される時代になると、新たな問題が生じてきた。アメリカにおける食事摂取基準は 1941 年の Dietary Allowances に始まり、1989 年に第 10 版が発表された。カナダでは 1939 年に最初のもので発表され、何度かの改定を経て、1990 年に最後のカナダ独自のものが発表された。1990 年代中葉、両国は共同でより科学的・包括的な基準を策定することとなり、Dietary Reference Intakes (DRIs) という新しいパラダイムが作られた。1997 年に最初のもので示され、8 年間に表 2 に示すものが発表された⁴⁾。

その後数年間、表立った動きはなかったが、2011 年にカルシウム・ビタミン D について、1997 年のものが全面改定された⁵⁾。策定値そのものも大きく変わったが、策定の論拠に関しても、DRIs 策定の理念に関しても、これは画期的なものであった。1997

年から 2005 年にかけて発表された DRIs においても、もちろん文献が引用され、それに基づいた記述・策定が行われているが、論拠となる文献の選択は、IOM (Institute of Medicine) により招集された consensus panel のメンバーによって行われており、本文の記述も基本的に narrative review のスタイルであった³⁾。

これに対し、2011 年のカルシウム・ビタミン D においては、エビデンスに基づくシステマティックレビューを根拠とするのが基本姿勢であり⁵⁾、AHRQ (Agency for Healthcare Research) による、AHRQ-Ottawa・AHRQ-Tufts という 2 つの大部な報告書が引用されている。前者は骨に焦点をあてたもの、後者はより広いアウトカムを対象としたものであるが、いずれにおいても、最初に文献のエビデンスレベル評価基準が示されている。ビタミン D に関して最終的に策定根拠とされたのは骨の健康であるが、最初から骨の健康を唯一のアウトカムとしたのではない。がん・循環器疾患・糖尿病など代謝疾患・転倒など身体機能・免疫機能など、ビタミン D との関連について既報のある多くの項目について、システマティックレビューやメタアナリシスや・介入研究・観察研究別に多数の文献を評価し、委員会としての結論を出したうえで、最終的に骨の健康に基づく策定を決めたものである⁵⁾。

2. エビデンスに基づいた改定の課題

2011 年のカルシウム・ビタミン D 発表以降、またしばらくの間、栄養素に関する新たな発表はなかった。Bier らは、エビデンスに基づいた策定を行うとなると、以前のように、narrative review のスタイルで、策定委員が文献を選択し、コンセンサスによって策定していた頃にはなかった問題点が浮かび上がり、改定を容易に行えなくなっ

たことを指摘している³⁾。以下彼らの記述を引用して述べる。

以前の策定から随分の年数が経っており改定を要することは間違いなく、また以前のは委員のコンセンサスに拠っており、エビデンスに基づいたものではなかった。Food and Nutrition Board は、DRIs の信頼性を維持するためには、定期的な更新が必須であり、カルシウム・ビタミン D 以外の栄養素に関しても改定を要することを認識し、年余にわたり、科学的かつ現実的な方法を模索してきた。Dietary Guidelines for Americans が、5 年ごとに改定されるのに、DRIs が長年改定されないままになっていることも問題にされ、実際 Dietary Guidelines for Americans は、DRIs によって定められた栄養素の必要量を、食品や飲料に翻訳するものであると述べられている⁵⁾。

Because foods provide an array of nutrients and other components that have benefits for health, nutritional needs should be met primarily through foods. Thus, the Dietary guidelines transfer the America's nutrient requirements into foods and beverage recommendations.

しかしエビデンスに基づいて行われるべきなのは当然としても、すべての栄養素に関して、カルシウム・ビタミン D に対して行われたように、エビデンス収集評価チームを組織し、システマティックレビュー・メタアナリシスを包括的に行い、その結果に基づいて策定チームが策定するという作業を、すべての栄養素に関して実施するのは、作業量・費用・時間などの面から、極めて困難である。

3. エビデンススキャン

このような状況に対して、2016年 Brannon らは、エビデンススキャンという新しいフ

レームワークを提唱した⁴⁾。Dietary Guideline for Americans は各種栄養政策の基礎となるものであり、DRIs がその基礎であるにも関わらず、1997 年から 2005 年の策定以降変更されないままになっている栄養素が少なくない。理想的には、栄養素ごとに、きちんとしたシステマティックレビューを行うべきであるが、人的資源・財源・要する時間などを考えると、現実的には難しい。そこで各栄養素について、改定を要するかどうかスクリーニングを行い、優先順位付けを行うというものである。

これはいわばパイロットスタディであり、フルのシステマティックレビューを行うのが目的ではなく、それを行うのに高い優先順位が与えられるかどうかのスクリーニングを目指すものであり、彼らは策定期が古いビタミン B₁(1998)とリン(1997)を選んだ。

論文の評価は表 3 に示す基準に基づいて行われ、RCT を最も高く評価し、次いで前向きコホート研究・nested case control study であった。オリジナルデータが示されていないもの、システマティックレビューではないもの、作用機構に関するもの、用量反応性の情報が得られないもの、一般健康人対象ではないもの、他の栄養素から独立して当該栄養素のみを評価できないものなどは考慮されなかった。

1997 年から 2005 年の策定では、種々の指標に対する位置付けは行われていなかったが、本論文では、図 1 のようなフレームワークに基づいて評価が行われ、Exposure は摂取量など、Indicator はビタミンの血中濃度など、Surrogate Outcomes は当該ビタミンの機能状態を表すもの、Clinical Outcomes は臨床的アウトカムである。ビタミン B₁ に関しては、図 2 のようなフレームワークが用いられた。ビタミン B₁ に対する文献検索の結果、最終的に選ばれたのはわずか 9 論

文であり（図 3）、結局ビタミン B₁ の DRIs を改定する根拠には十分ではないと判断された。既に上で引用した Bier らの論文は、Brannon らの論文に対する editorial であり、「Dietary Reference Intakes：蘇生させるか、死なせるか」という刺激的なタイトルである³⁾。

4. ビタミン B₂ に対するエビデンススキャン

エビデンススキャンが提唱されたのを承けて、National Academies により、ビタミン B₂ に対するエビデンススキャンが行われた⁶⁾。ビタミン B₂ が選ばれたのは、1998 年策定と年数が経っていること、エビデンススキャンのモデルケースとして、新規データ数が多すぎず、現実的に対処可能と予想されたことによる⁷⁾。

図 4 に示すフレームワークが作られた。2016 年に Brannon らがエビデンススキャンを提唱した論文におけるビタミン B₁ の図と類似しているが、ビタミン B₂ に対するエビデンススキャンの論文は 2021 年に発表されたものであり、2017 年に慢性疾患の DRIs が発表されて以降であり、Clinical Outcomes の表現が異なっている。図 5 に示すようなフローチャートに従って文献検索を行った結果、35 編の論文が選ばれた。

(2) 食事摂取基準における策定根拠選択の重要性

1. 栄養素の策定と食事摂取基準全体の策定方針

食事摂取基準がエビデンスに基づいて策定されるべきなのは当然であるが、エビデンスを揃えれば、自動的に策定ができるのではなく、策定の立場により、結果は全く異なったものになる。これは食事摂取基準全体のフレームワークレベルのものと、各栄養素レベルのものがあり、両者は密接に

関連する。

食事摂取基準全体としては、例えばアメリカ・カナダの例を挙げると、以前のは欠乏対策のための単一の値を定める Dietary Allowance であったものが、1997 年から 2005 年にかけて、欠乏だけではなく過剰の回避や疾患予防も含め、確率の考えを取り入れた DRIs となり、2011 年のカルシウム・ビタミン D 以降は narrative review による委員のコンセンサスではなく、システムティックレビューに基づく方針となり、2017 年に慢性疾患に基づいた DRIs のフレームワークが発表され、その理論に基づく各論として、2019 年にナトリウム・カリウムに関するものが発表された。2019 年のナトリウム・カリウムは、2017 年の慢性疾患の理論に基づき、その各論的応用の最初のものとして示されたものである。各栄養素の策定もこのような大きな全体方針の下で行われるのは当然であり、その食事摂取基準全体の策定方針によって、全く異なった結果となる。そのような例として、ビタミン C について述べる。

2. ビタミン C の策定における策定根拠

ビタミン C の策定値は、国ごとの相違が極めて大きい。各国の食事摂取基準における RDA 相当の指標及びその策定根拠を比較した論文が発表されており⁸⁾、表 4 はその要約として掲載されているものである。RDA の値は 40mg/日から 110mg/日まで大きなバラツキを示しているが、ビタミン C の策定には複数の立場があり、その相違に拠る部分が大きい。

ビタミン C の策定根拠には、①壊血病の予防に基づく策定、②免疫系細胞内ビタミン C 濃度がほぼ飽和するが、尿中ビタミン C 排泄量は増加しない量として策定、③毎日のビタミン C 喪失量を補充し、適切な血漿ビタミン C 濃度を維持する量として策定、

④健康状態を維持できる適切な量として策定の4つがある。

壊血病予防に基づくものとしては、FAO/WHO やアメリカの過去の例が挙げられる。1940年代に最初の値(40mg/日)が定められて以降、1989年に至るまで何度かの改定を経た。基本的考え方は、ビタミンC不足食を1カ月摂取しても壊血病発症を防げる摂取量であったが、2000年の策定において、免疫系細胞内ビタミンC濃度がほぼ飽和するが、尿中ビタミンC排泄量は増加しない量に論拠が変更され、成人男性90mg/日、女性75mg/日となった⁹⁾。一方EFSAやD-A-CHなどヨーロッパでは、以前は壊血病予防に基づいていたが、適正な血漿ビタミンC濃度を維持できる摂取量に根拠が変更された。これに伴い例えばEFSAのRDAは、1990年代の45mg/日から、2013年に男性110mg/日、女性95mg/日に改められた¹⁰⁾。また2つの指標を定めている国もある。オーストラリア/ニュージーランドでは、成人のRDAは男女とも45mg/日であるが、別途Suggested Dietary Targets (SDT) to Reduce Chronic Disease Riskという目標量的指標を設け、男性220mg/日、女性190mg/日としている¹¹⁾。

以下にそれぞれの策定論拠を簡単に述べる。

① 壊血病の予防に基づく策定

ビタミンCの欠乏症である壊血病予防に必要なビタミンC摂取量は10mg/日とされているが、壊血病は致死的な疾患であることから、壊血病予防を根拠にした場合、実際には大きな安全域を見込んで策定される。FAO/WHOの策定を例に挙げると、45mg/日というRDAは以下のように算出されている¹²⁾。

ビタミンCの体内飽和量は20mg/kg(体重75kgとして1,500mg)であり、壊血病の

臨床症状はこれが300~400mg未満になると現れ、1,000mg/kgを超えると消失する。ビタミンCの体内からの消失は $2.9 \pm 0.6\%$ /日である。飽和量と壊血病の症状が出現する体内貯蔵量の間である900mgを維持する量としてEARを求めることとし、吸収率を85%として、 $900 \times 2.9 / 100 \times 100 / 85 = 30.7 \text{mg/日}$ 、丸め処理を行って30mg/日とした。RDAは、 $900 \times (2.9 + 1.2) / 100 \times 100 / 85 = 43.4 \text{mg/日}$ 、丸め処理を行って45mg/日とした。

② 免疫系細胞内ビタミンC濃度がほぼ飽和するが尿中ビタミンC排泄量は増加しない量

2000年のアメリカ・カナダの策定に用いられたのは、この方法であり、ビタミンC摂取量と、好中球及び血漿ビタミンC濃度のデータに基づいている⁹⁾。60mg/日の摂取では、尿中ビタミンC排泄の増加はみられないものの飽和濃度の60%にとどまり、100mg/日の摂取では、ほぼ飽和濃度に達したが、25%の尿中排泄がみられたことから、飽和濃度の80%を達成する摂取量として、75mg/日がEARとされ、これは血漿ビタミンC濃度 $38 \mu\text{mol/L}$ に相当する。

ただしこの策定に関しては、種々の批判がある。まず75mg/日というのは、60mg/日と100mg/日から外挿されたものであり、実際のデータはない。またこの濃度のビタミンCで、細胞内たんぱく質が、酸化ストレスによる損傷から守られると「仮定」されているが、その点には実際には検討されておらず、*in vitro*の細胞培養実験の結果が引用されている。またこの培養実験で用いられた細胞数は、実際の血液中好中球数よりはるかに少なく、抗酸化作用を発揮し得るビタミンC濃度が過少評価されているとの批判もある。さらに尿中排泄量増加=飽和とすることに関しても異論がある⁸⁾。

③ 毎日のビタミン C 喪失量を補充し、適切な血漿ビタミン C 濃度を維持する量

この論拠が採択された例として、EFSA(2013)を挙げる¹⁰⁾。代謝喪失量を補充、ビタミン C のバランスを保ち、血漿ビタミン C 濃度 50 $\mu\text{mol/L}$ を維持できる量として策定された。

血漿 50 $\mu\text{mol/L}$ の根拠としては、体内動態に基づくものとして、以下のように記述されている。壊血病予防は 10mg/日以上 of ビタミン C 摂取により達成できるが、ビタミン C の必要量決定には適切ではなく、バイオマーカーに拠るべきであるとの基本的立場を示したうえで、血漿ビタミン C 濃度は体内貯蔵を良く反映するので、これを策定論拠に用いるとし、10 $\mu\text{mol/L}$ 未満は重症の欠乏症を示し、10~50 $\mu\text{mol/L}$ は suboptimal status、50 $\mu\text{mol/L}$ が至適と記述されている。この濃度を超えると尿中排泄量が増加することから、飽和濃度に近いと考えられる。なお 70~80 $\mu\text{mol/L}$ のプラトーに達するのは、約 200mg/日の摂取量であるが、この量では、尿中排泄量は、著しく増加する。

Metabolic loss を 50mg/日、吸収率を摂取量の 80%、尿中排泄量を摂取量の 25%として、以下の式により EAR が求められた。

$$\text{EAR (mg/day)} = \text{metabolic loss (mg/day)} / (\text{absorption (\% of intake)} - \text{urinary excretion (\% of intake)}) \times 100$$

上記の値を用いると、 $\text{EAR} = 50 / (80 - 25) \times 100 = 91$ となり、丸め処理により 90mg/日が成人男性の EAR と算出され、女性に対しては体重補正の結果 EAR を 80mg/日とし、RDA は男性 110mg/日、女性 90mg/日と策定された。

なお EFSA(2013)においては、体内動態・喪失量の補充が基本的姿勢であり、ビタミン C 欠乏・不足による疾患リスクについては、本文中で詳細に検討されているもの

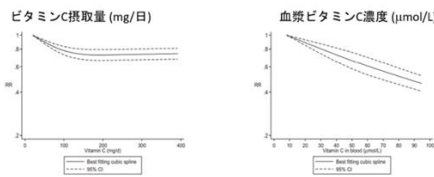
の、策定の一次的根拠ではない。心血管疾患との関連に関しても、ビタミン C の RCT としては過去最大規模の The Physicians' Health Study II (50 歳以上のアメリカの男性医師 14,641 名が対象、平均 8 年間フォロー) の結果がネガティブであったことが述べられている。

④ 疾患リスクに基づく方法

日本人の食事摂取基準 2020 年版においては、心疾患リスクに基づき、EAR の論拠として「心臓血管系の疾病予防効果及び有効な抗酸化作用は、血漿ビタミン C 濃度が 50 $\mu\text{mol/L}$ 程度であれば期待できる」と述べられている¹³⁾。ただし「予防効果」と書くと DG 的印象を与え、また観察研究よりビタミン C 不足が疾患リスクであることは明らかであるものの、介入結果はネガティブなので、「ビタミン C 不足は心血管疾患リスクであり、血漿ビタミン C 濃度が 50 $\mu\text{mol/L}$ を下回ると、リスクが増加することが知られている」という表現の方が妥当であったかもしれない。

最近発表されたスカンジナビア諸国の NNR(2023)においても、血漿ビタミン C 濃度 50 $\mu\text{mol/L}$ に基づいており、基本的には EFSA(2013)と同様の算出であるが、血漿ビタミン C 濃度 50 $\mu\text{mol/L}$ の根拠として、喪失量の補充に加え、疾患リスクにも言及されている¹⁴⁾。すなわち、血漿ビタミン C 濃度は、心血管疾患・脳卒中・がん・死亡率リスクと負の関連を示すが (図 6)、ビタミン C 充足者が対象である大規模介入試験の結果はネガティブであると述べられている。

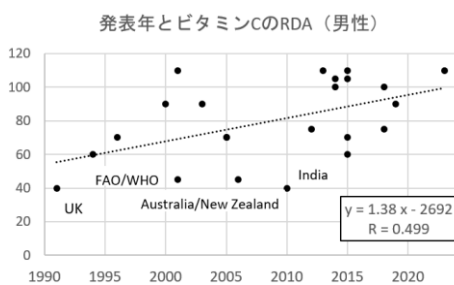
図 6 ビタミン C 摂取量・血漿ビタミン C 濃度と心血管疾患リスク



3. ビタミン C の策定根拠・策定値：海外の動向

図7は、Carrらが20か国以上におけるビタミンCの推奨量(RDA)を比較した文献⁸⁾の表(表4)に基づいて、男性のRDAを筆者が作図したものである。一見して明らかのように、最近発表された食事摂取基準において、より高い値が策定されている。RDAとして50mg未満の値が策定されているのは、UK(1991; 40mg)、FAO/WHO(2001; 45mg)、オーストラリア/ニュージーランド(2006; 45mg)、インド(2010; 40mg)であり、最近20年間で50mg未満のRDAが策定されたのは、オーストラリア/ニュージーランド¹¹⁾とインド¹⁵⁾のみであるが、オーストラリア/ニュージーランドは目標量的指標を定めている(男性220mg/日、女性190mg/日)。

図7 発表年とビタミンCのRDA

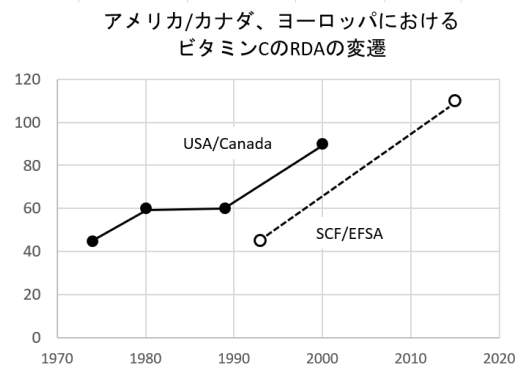


文献8)に基づいて著者作図。

このように策定値が、最近のものほど高くなる傾向にあるのは、策定論拠の変更によるところが大きい(図8)。アメリカ・カナダのRDAは、45mg(1974)、60mg(1980,1989)、90mg(2000)と推移しているが、2000年の改定において、それまでの

壊血病予防から、免疫系細胞内ビタミンC濃度がほぼ飽和するが尿中ビタミンC排泄量は増加しない量に変更されている。またEFSA(2013)においても、それまでの壊血病予防に基づいた45mg/日から、毎日のビタミンC喪失量を補充し、適切な血漿ビタミンC濃度を維持する量50μmol/Lとして、男性110mg/日、女性95mg/日に変更されている。

図8 アメリカ/カナダ・ヨーロッパにおけるビタミンCのRDAの変遷



著者作図。

このようにビタミンCの策定においては、世界的に見ても複数の立場が存在し、どれを採択するかによって策定値が大きく異なるので、どのような立場から策定するのかを明確にしておく必要がある。

4. 葉酸の策定

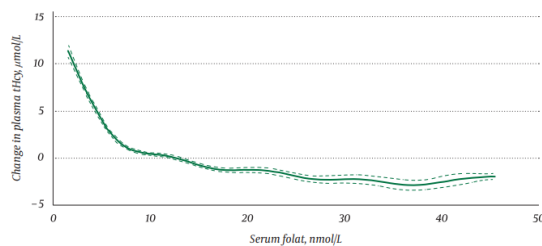
もう一点、エビデンスの評価が策定理論・策定値に影響した例として、葉酸の策定を挙げる。葉酸に関しては、アメリカ/カナダでは1998年以降改定されておらず、以下ヨーロッパのものを引用するが、EFSA(2014)¹⁶⁾、D-A-CH(2013)¹⁷⁾、NNR(2023)¹⁴⁾などが発表されている。またNNR2023の葉酸については、詳しい総説も発表されている¹⁸⁾。

葉酸のEAR策定根拠は、日本人の食事摂

取基準 2020 年版では大球性貧血の予防であるが、世界的にはバイオマーカー（血清葉酸・赤血球中葉酸・血漿ホモシステイン (Hcy)）によって定められており、表 5 は、D-A-CH(2013)から引用したものである¹⁷⁾。

EFSA(2014)において、バイオマーカーについて、intake、status、function に分けて記述されており¹⁶⁾、血清葉酸・赤血球中葉酸が status、血漿 Hcy が function のバイオマーカーであるが、血漿 Hcy 濃度は葉酸以外に、ビタミン B₁₂・ビタミン B₆・ビタミン B₂ 栄養状態にも影響され、特異性に欠けるといふ問題点があり、また血清葉酸濃度と血漿 Hcy 濃度の関係は直線的ではない(図 9)¹⁶⁾¹⁸⁾。

図 9



このためこれらヨーロッパの策定においては、血漿 Hcy 濃度そのものを論拠とはせず、血漿 Hcy 濃度を上昇させない葉酸濃度を策定根拠とし、血清葉酸濃度 10nmol/L 以上、赤血球中葉酸濃度 340nmol/L 以上をカットオフ値として、それを達成できる葉酸摂取量を求めている。

D-A-CH(2013)において、EAR は 220µg/日、RDA は 300µg/日 (CV を 15%としている理由は後述) だが、2000 年版における RDA は 400µg/日であった¹⁷⁾。引き下げの理由について、以下のように述べられている。

400µg/日という値が策定されたのは、これにより血漿 Hcy 濃度が低下し、それにより心血管疾患リスクが低下すると期待

されたためである。しかしその後、NORVIT・HOPE・VISP など多くの大規模介入試験が行われたが、そのいずれにおいても、心血管疾患・脳卒中の二次・三次予防には効果がなかった。

報告書第 1 部で述べたように、ビタミンによる疾患予防は、低～中リスク者に対する一次予防に適しているが、上記大規模試験の対象者はいずれも既に重症の血管障害を有する例である。また既に重症の疾患を持つ患者の二次予防・三次予防は、食事摂取基準の対象とするところではない。観察研究と介入研究の乖離は、Hcy 関連ビタミンに限らず、複数のビタミンにおいて認められる現象であり、D-A-CH の例は、この点をどのように評価するのかが、策定理論・策定値に大きく影響した例である。

なおこれらヨーロッパの策定において、葉酸に関しては CV を 15%とし、EAR に 1.3 を乗じて RDA としているが、これは Methyl Tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) の一塩基多型 (SNPs; Single Nucleotide Polymorphisms) を考慮したものである¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。MTHFR は葉酸代謝において極めて重要な酵素であるが、この酵素には C677T という有名な SNPs が存在し、CC 型に比べて、CT 型、TT 型の順に、血清葉酸濃度が低く、血漿 Hcy 濃度が高く、心血管疾患のリスクが高いことが示されている。この SNPs は人口の中で変異型を持つ例が高いのが特徴であり、RDA 算定係数として、通常のみ 1.2 ではなく、1.3 を採用したのは、MTHFR の T 型の SNPs を持つ人がかなり存在し、そのような人でも充足するように、安全を見越したものである。MTHFR の SNP には顕著な人種差が存在し、日本人では変異型の割合が高く、西尾らは、CC 型 11%、CT 型 54%、TT 型 35%であったと報告している¹⁹⁾。食事摂取基準において、個別に

SNPs を考慮することは現実的に不可能であるが、MTHFR のように変異型者の割合が高く、それが栄養素の必要量に大きく影響する例においては、考慮されても良いかもしれない。

(3) 今後の日本人の食事摂取基準策定

1. 常設組織の重要性

欧米と比較して、日本人の食事摂取基準策定の特徴は、常設組織のないことであり、そのことが、以下に示すように、種々の課題を生んでいると思われる。

a. 長期展望に立った策定の欠如

アメリカの例を挙げると、史上初のシステマティックレビューに基づいたカルシウム・ビタミン D の DRIs が発表されたが、数年前から行われてきた AHRQ-Ottawa・AHRQ-Tufts という2つの大部な報告書を踏まえてのものであった。また2017年に慢性疾患に基づいた DRIs の総論が発表され、その理論に基づく各論として、2019年にナトリウム・カリウムに関するものが発表された。この間2016年にエビデンススキャンのコンセプトが提唱され、その実践例として2021年にビタミン B₂に関するエビデンススキャンの結果が報告された。このような長期的展望に立った策定は、常設の組織あってこそ成り立つものである。

2030年版に向けて、アメリカの慢性疾患に基づいた DRIs をどう評価するのか、従来のがわが国の目標量との関係をどう考えるのか、エビデンススキャンを取り入れるのか、これらは重要な事項ではあるが、時間をかけて検討すべきものであり、2028年の年度途中で委員会が発足し、2029年3月までに策定を終えるという、従来体制ではどうも対応できない。またビタミンと疾患の関係については、観察研究ではポジティブだが、介入研究ではネガティブという例が

あまりに多く、観察研究結果の評価法についても、腰を落着けた議論が求められる。ただしアメリカでも、決して策定作業が常時動いているのではない。エビデンスを収集するのと、策定作業を行うのは別チームである。

b. パブリックコメントのあり方

欧米の食事摂取基準におけるパブリックコメントは、正式決定前に意見を求めるものである。最近発表された NNR(2023)の場合¹²⁾、2022年にパブリックコメントが募集されたが、各栄養素に対して、詳細な総説と言ふべき資料が提示されていた。すでにパブリックコメント期間が終了し、現在は website からダウンロードできず、文献として示すことはできないが、例えば筆者がプリントアウトしておいた、ビタミン C に関する資料は26ページもあり、106の文献が引用されている。正式決定・公表前に意見を求めるのが本来のパブリックコメントであろうが、数カ月間に完結させる、現在の日本人の食事摂取基準策定体制では不可能である。

c. エビデンスチームと策定チーム

もしわが国においても常設組織を設けることが可能だとして、それがどのような組織であるべきかについては、議論の余地がある。アメリカでは、エビデンス収集チームと、策定チームは別組織である。常時策定作業を行っているのは現実的ではないが、継続的にエビデンス収集を行っているのは望ましいことである。

2. 5年ごと改定の可否

日本人の食事摂取基準に関して、今後とも5年ごとの改定を堅持するのか、必要に応じての改定にするのかが議論の対象になっているが、エビデンススキャンの考え方

が参考になると思われる。

アメリカにおいてすら、DRIsは最新情報に基づいたものにアップデートすることが必要であるにも関わらず、かつての narrative review に基づく、委員のコンセンサスにより策定するのではなく、システマティックレビューに基づいた策定の時代になると、すべての栄養素に対してそれを行うのは困難であり、結果的に1997年から2005年に策定されたままの栄養素が少なくないというジレンマに陥っている。エビデンススキャンを提唱した論文の考察において、以下のような提唱が行われている⁴⁾。

DRIsが最新の知見を反映することを担保するためには、正規のDRIs文献レビューを行う必要があるのかどうか決めるための第1段階として、5年ごとにエビデンススキャンを実施するのが、費用対効果に優れた方法として推奨される。十分なエビデンスがあると判断されたら、レビューチームは正規の委員会の招集を要請する。もし高い優先順位を与えるだけの十分なデータがなかった場合でも、エビデンススキャンの結果とそれを行った日時を公開する。

D. 結論

今後の食事摂取基準策定のためには、各栄養素に関するエビデンスが最も基本ではあるが、それだけでは十分とは言えず、理論的検討や策定のための体制作りも必要である。

理論的な面として、エビデンスさえ揃えば策定が自動的にできるのではなく、策定のポリシーにより、策定理論・策定値は大きく異なる。ビタミンCの場合4つの策定理論があり、壊血病予防に拠る場合のRDAは40~50mg/日であるが、それ以外の場合約100mg/日となる。また葉酸についても、ホモシステインと疾患リスクの関係について、観察研究と介入研究の乖離

をどう考えるかが、策定結果に影響する。すなわちビタミンの策定にあたっては、策定の立場を明らかにしておく必要がある。

体制に関しては、わが国よりはるかに策定環境が恵まれているアメリカにおいてすら、策定委員のコンセンサスに基づくのではなく、システマティックレビューによるエビデンスに基づくものとなり、全栄養素についてエビデンス収集・評価、それに基づく策定を行うことは、多大な負担であり、現実的に困難と述べられている。それに対する現実的対応として提唱されたのが、当該栄養素に関するエビデンスのスクリーニングを行い、フルのエビデンス検索・改定に関する優先付けを行うエビデンススキャンである。

アメリカでは、慢性疾患のDRIsの理論提唱に続いてナトリウム・カリウム策定、エビデンススキャンの提唱を承けてビタミンB₂に関して実施のように、年単位での長期展望に基づいた継続的活動が行われている。このような策定が望ましいのは言うまでもないが、そのためには常設の組織が欠かせない。また策定チームと独立したエビデンスチーム、5年ごと改定の可否を論じる際のエビデンススキャンの可能性など、考えるべき点は多い。

今後の策定に向けて、各栄養素のエビデンス収集に加えて、食事摂取基準の理論や食事摂取基準のあるべき体制に関しても議論が必要である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

Tanaka K, Ao M, Tamaru J, Kuwabara A. Vitamin D insufficiency and disease risk in the elderly. *J Clin Biochem Nutr.* 2024; 74: 9-16.

田中清 青未空 慢性疾患リスクを考慮し

たビタミンのバイオマーカーの位置づけ
ビタミン 2024; 98: 116-120

2. 学会発表

田中 清 ビタミン総論の視点から 第70
回日本栄養改善学会 日本ビタミン学会・
日本栄養改善学会合同シンポジウム 私た
ちのビタミン摂取量は本当に足りている
か? 食事摂取基準 2025 年版に期待する
こと 2023-9-3 名古屋

G. 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

H. 参考文献

1. 越田詠美子 岡田知佳 岡田恵美子 松
本麻衣 瀧本秀美 日本と諸外国における食
事摂取基準の策定状況とその活用目的に関
する比較 栄養学雑誌 2021; 79: 14-26
2. 大野治美 塩沢浩太 藤原綾 吉田賢
一 佐々木敏 諸外国の食事摂取基準 厚
生労働行政推進調査事業費補助金循環器疾
患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
日本人の食事摂取基準(2020年版)の策定に
資する代謝性疾患の栄養評価並びに各栄養
素等の最新知見の評価に関する研究 平成
29年度 総括・分担研究報告書 pp347-415
https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2017/172031/201709029A_upload/201709029A0021.pdf
3. Bier DM, Willett WC. Dietary Reference
Intakes: resuscitate or let die? Am J Clin Nutr.
2016; 104: 1195-1196.
4. Brannon PM, Weaver CM, Anderson CA,
Donovan SM, Murphy SP, Yaktine AL.

Scanning for new evidence to prioritize updates
to the Dietary Reference Intakes: case studies
for thiamin and phosphorus. Am J Clin Nutr.
2016; 104: 1366-1377.

5. Institute of Medicine. Dietary Reference
Intakes for calcium and vitamin D. Washington
(DC): National Academies Press (US); 2011.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>

6. National Academies of Sciences,
Engineering, and Medicine. 2021. Scanning for
New Evidence on Riboflavin to Support a
Dietary Reference Intake Review. Washington,
DC: The National Academies Press.

7. Field MS, Bailey RL, Brannon PM,
Gregory JF, Lichtenstein AH, Saldanha JJ,
Schneeman BO. Scanning the evidence:
process and lessons learned from an evidence
scan of riboflavin to inform decisions on
updating the riboflavin dietary reference
intakes. Am J Clin Nutr. 2022; 116: 299-302.

8. Carr AC, Lykkesfeldt J. Discrepancies in
global vitamin C recommendations: a review of
RDA criteria and underlying health
perspectives. Crit Rev Food Sci Nutr. 2021;61:
742-755.

9. Institute of Medicine (US) Panel on
Dietary Antioxidants and Related Compounds.
Dietary Reference Intakes for Vitamin C,
Vitamin E, Selenium, and Carotenoids.
Washington (DC): National Academies Press
(US); 2000.

10. EFSA Panel on Dietetic Products,
Nutrition and Allergies (NDA). Scientific
Opinion on Dietary Reference Values for
vitamin C. EFSA J 2013; 11: 3418

11. National Health and Medical Research
council. Nutrient Reference Values for
Australia and New Zealand Executive
Summary. 2006

- <https://www.nhmrc.gov.au/sites/default/files/images/Nutrient-reference-aus-nz-executive-summary.pdf>
12. Human Vitamin and Mineral Requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation
Bangkok, Thailand 2001
<https://www.fao.org/3/Y2809E/y2809e00.htm>.
 13. 厚生労働省 日本人の食事摂取基準 (2020年版)「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書
<https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf>
 14. Nordic Nutrition Recommendations (NNR) 2023
<https://pub.norden.org/nord2023-003/nord2023-003.pdf>
 15. Indian Council of Medical Research. Nutrient requirement and recommended dietary allowances for Indians. A report of the Expert Group of the Indian Council of Medical Research. 2010
https://www.nin.res.in/RDA_Full_Report_2020.html
 16. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for folate. EFSA J 2014; 12: 3893
 17. Krawinkel MB, Strohm D, Weissenborn A, Watzl B, Eichholzer M, Bärlocher K, Elmadfa I, Leschik-Bonnet E, Hesecker H. Revised D-A-CH intake recommendations for folate: how much is needed? Eur J Clin Nutr. 2014 Jun;68(6):719-23.
 18. Bjørke-Monsen AL, Ueland PM. Folate - a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. Food Nutr Res. 2023; 67: 10258
 19. Nishio H, Lee MJ, Fujii M, Kario K, Kayaba K, Shimada K, Matsuo M, Sumino K. A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene among the Japanese population. Jpn J Hum Genet. 1996; 41: 247-251.
 20. Gibson RS. Principles of Nutritional Assessment. Nutrient Reference Values. <https://nutritionalassessment.org/nrv/>

表1 本稿執筆のために参照した各国の食事摂取基準(URL)及び関連の参考資料
アメリカ

Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D (2011)

<https://nap.nationalacademies.org/catalog/13050/dietary-reference-intakes-for-calcium-and-vitamin-d>

Guiding Principles for Developing Dietary Reference Intakes Based on Chronic Disease (2017)

<https://nap.nationalacademies.org/catalog/24828/guiding-principles-for-developing-dietary-reference-intakes-based-on-chronic-disease>

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2021. Scanning for New Evidence on Riboflavin to Support a Dietary Reference Intake Review. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/26188>.

D-A-CH

全体

https://www.blv.admin.ch/dam/blv/de/dokumente/lebensmittel-und-ernaehrung/ernaehrung/nutri-score/bericht-naehrwertreferenzwerte-schweiz.pdf.download.pdf/Full%20report_NRV_HEdS_final.pdf

パントテン酸以外の水溶性ビタミンはそれぞれ、個別の文献としても発表されている。

ビタミン B₁・ビタミン B₂・ナイアシン

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352364615300432>

ビタミン B₆

<https://karger.com/anm/article-pdf/76/4/213/2232098/000508618.pdf>

ビタミン B₁₂

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mnfr.201801178>

葉酸

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4050524/pdf/ejcn201445a.pdf>

ビオチン

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9106636/pdf/394_2021_Article_2756.pdf

ビタミン C

<https://karger.com/anm/article-pdf/67/1/13/2228603/000434757.pdf>

EFSA

それぞれのビタミンごとに、別々の文献になっている (いずれも EFSA Journal)。

ビタミン B₁

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2016.4653>

ビタミン B₂

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2017.4919>

ナイアシン

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2014.3759>

ビタミン B₆

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2016.4485>

ビタミン B₁₂

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2016.4485>

葉酸

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2014.3893>

パントテン酸

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2014.3581>

ビオチン

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2014.3580>

ビタミンC <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2013.3418>

Nordic Nutrition Recommendations (NNR) 2023

<https://norden.diva-portal.org/smash/get/diva2:1769986/FULLTEXT02.pdf>

表2 アメリカ/カナダにおける策定（1997～2005）

TABLE 1

Summary of DRI-specification dates¹

Year of DRI specification	Nutrient
2011	Vitamin D and calcium
2005	Energy, fiber, protein, and amino acids
2004	Water, potassium, sodium, and chloride
2002	Vitamin A, vitamin K, boron (UL only), chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel (UL only), vanadium (UL only), and zinc
2000	Vitamin C, vitamin E, and selenium
1998	Thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B-6, folate, vitamin B-12, pantothenic acid, biotin, and choline
1997	Calcium, vitamin D, phosphorus, magnesium, and fluoride

¹ DRIs for nutrients that included only the UL are indicated. DRI, Dietary Reference Intake; UL, Tolerable Upper Intake Level.

文献 4)より引用

表3 エビデンススキャンにおいて提示されたエビデンスの基準

TABLE 2

Prespecified criteria for assessing relevance of identified evidence for revising the DRIs¹

Major criteria	Specific criteria
Relevant and needs evaluation	Selection of health-outcome indicator Randomized controlled trials Observational prospective cohort or nested case control Cross-sectional, case control, case report, or case series Factors affecting requirement and dose response Randomized controlled trials Observational prospective cohort or nested case control Cross-sectional, case control, case report, or case series
Possibly relevant but uncertain generalizability to setting DRIs	Populations with high prevalence of nutritional deficiency or malnutrition Well-nourished European, Asian, or other population
Not relevant	Not current methodology but might still be relevant No original data and not a systematic review Mechanistic studies worth reviewing for background but not informative to DRI Not related to selection: a) of health-outcome indicator or factors b) affecting requirement and dose response Not generally healthy population Not able to assess nutrient of interest independently

¹ For both thiamin and phosphorus case studies, major criteria were established on the basis of the relevance of the evidence to the selection of a health-outcome indicator; specific criteria were identified to characterize the relation of nutrient intake to an identified outcome. DRI, Dietary Reference Intake.

文献 4)より引用

表 4 各国におけるビタミン C に対する RDA の一覧

Table 2. Examples of global RDAs for vitamin C.

Country (Authority, Year)	RDA (mg/d)		PI/SDT (mg/d)	
	Men	Women	Men	Women
France (AFSSA, 2001) (Martin 2001; Blonk Environmental Consultants 2012)	110	110	-	-
European Union (EFSA, 2013) (European Food Safety Authority Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies 2013)	110	95	-	-
Germany, Austria, Switzerland (DACH, 2015) (German Nutrition Society 2015a; German Nutrition Society 2015b)	110	95	-	-
Italy (SINU, 2014) (Italian Society of Human Nutrition 2014)	105	85	-	-
Singapore (MOH, 2015) (Health Promotion Board, 2019)	105	85	-	-
Japan (HSB, 2018) (Ministry of Health Labour and Welfare 2018; Sasaki 2008)	100	100	-	-
China (CNS, 2014) (Chinese Nutrition Society 2014)	100	100	200	200
South Africa (NICUS) (Nutrition Information Centre of the University of Stellenbosch (NICUS) 2019)	90	90	-	-
United States, Canada (IOM, 2000) (Institute of Medicine Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds 2000)	90	75	-	-
Thailand (MPH, 2003) (International Life Sciences Institute Southeast Asia Region 2005; Ivanovitch et al. 2014)	90	75	-	-
Denmark, Finland, Iceland, Norway, Sweden (NNR, 2012) (Nordic Council of Ministers, 2014)	75	75	-	-
Netherlands (HCN, 2018) (Health Council of the Netherlands, 2018)	75	75	-	-
Vietnam (NIN, 1996) (Khan and Hoan 2008)	70	65	-	-
Southeast Asia (ILSI, 2005) (International Life Sciences Institute Southeast Asia Region 2005)	70	70	-	-
Malaysia (NCCFN, 2005)	70	70	-	-
Philippines (FNRI, 2015) (Food and Nutrition Research Institute 2015a; Food and Nutrition Research Institute, 2015b)	70	60	-	-
Spain (2015) (Moreiras et al. 2016)	60	60	-	-
Indonesia (MOH, 1994) (Tee 2009)	60	60	-	-
Australia, New Zealand (NHMRC, 2006) (National Health and Medical Research Council 2006)	45	45	220	190
International (FAO/WHO, 2001) (World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations 2004)	45	45	-	-
United Kingdom (DOH, 1991) (Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom 1991; Department of Health Panel on Dietary Reference Values 1991)	40	40	-	-
India (ICMR, 2010) (Indian Council of Medical Research, 2010)	40	40	-	-

RDA – Recommended Dietary Allowance, PI – Proposed Intake, SDT – Suggested Dietary Target, EFSA – European Food Safety Authority, FAO – Food and Agriculture Organization, WHO – World Health Organization, DOH – Department of Health, AFSSA – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (French Food Safety Agency), ILSI – International Life Sciences Institute, FNRI – Food and Nutrition Research Institute, NCCFN – National Coordinating Committee on Food and Nutrition, MOH – Ministry of Health, MPH – Ministry of Public Health, NNR – Nordic Nutrition Recommendations, NIN – National Institute of Nutrition, SINU – Società Italiana di Nutrizione Umana (Italian Society of Human Nutrition), HSB – Health Service Bureau, CNS – Chinese Nutrition Society, NICUS – Nutrition Information Center of the University of Stellenbosch, HCN – Health Council of the Netherlands, NHMRC – National Health and Medical Research Council, ICMR – Indian Council of Medical Research.

文献 8)より引用

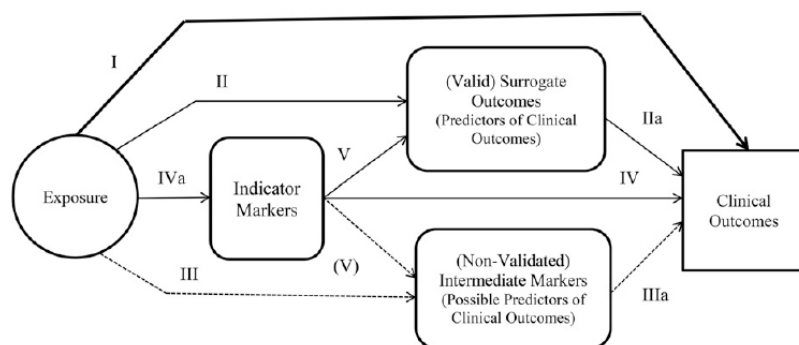
表 5 各国における葉酸の策定値と策定論拠

Table 1. Reference values for folate/folate equivalents for adults from different international societies and organizations			
Society	Reference value	Indicators	References and studies primarily considered
United Kingdom	200 µg folate	Red blood cell folate (>317 nmol/l), autopsied liver folate (>3 µg/g)	SACN; ⁸ Herbert <i>et al.</i> ; ⁹ Hoppner and Lampi, ¹⁰
Scientific Committee on Food ^a	200 µg folate	Red blood cell folate (>340 nmol/l)	SCF; ¹¹ Banerjee <i>et al.</i> ; ¹² Herbert <i>et al.</i> ; ⁹ Sauberlich <i>et al.</i> ¹³
USA, Canada	400 µg folate equivalents	Primary: red blood cell folate (>305 nmol/l) secondary: serum folate (>7 nmol/l), total homocysteine (< 16 µmol/l)	IOM; ² O'Keefe <i>et al.</i> ¹⁴
Germany, Austria, Switzerland (2000)	400 µg folate equivalents	Red blood cell folate, serum folate, total homocysteine	DGE; ¹ O'Keefe <i>et al.</i> ¹⁴
Germany, Austria, Switzerland (2013)	300 µg	Red blood cell folate, serum folate	Herbert <i>et al.</i> ; ⁹ Sauberlich <i>et al.</i> ; ¹³
FAO, WHO	400 µg folate equivalents	Primary: red blood cell folate (>340 nmol/l); secondary: serum folate, total homocysteine (analog to IOM ²)	Milne <i>et al.</i> ; ¹⁶ DGE ⁴⁷ FAO/WHO; ⁴ IOM ²
Nordic countries	300 µg folate	Red blood cell folate (>317 nmol/l), serum folate (>6.8 nmol/l), total homocysteine (9.3–16.3 µmol/l)	Nordic Council of Ministers; ¹⁵ Herbert <i>et al.</i> ; ⁹ Milne <i>et al.</i> ; ¹⁶ Sauberlich <i>et al.</i> ¹³
Australia and New Zealand	400 µg folate equivalents	Primary: red blood cell folate; secondary: serum folate, total homocysteine	NHMRC; ³ O'Keefe <i>et al.</i> ¹⁴
The Netherlands	300 µg folate equivalents	Red blood cell folate, serum folate, total homocysteine (< 15 µmol/l)	Health Council of the Netherlands; ⁵
France	300 µg folate	Red blood cell folate, serum folate, total homocysteine	Guéguen <i>et al.</i> ¹⁷

^aThe SCF responsibilities have been transferred to the European Food Safety Authority (EFSA).

文献 17)より引用

図1 エビデンススキャンにおけるフレームワーク



文献4)より引用。

図2 ビタミンB1に対するエビデンススキャンにおけるフレームワーク

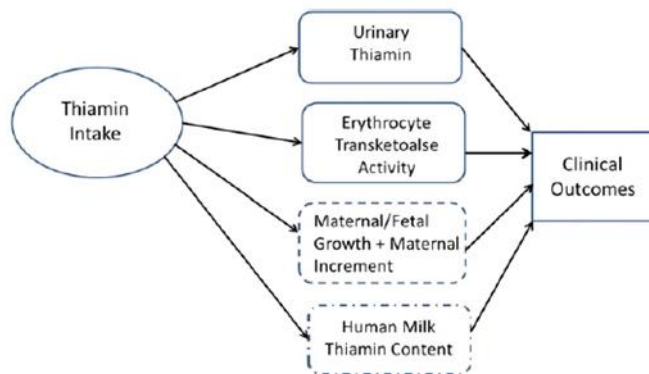
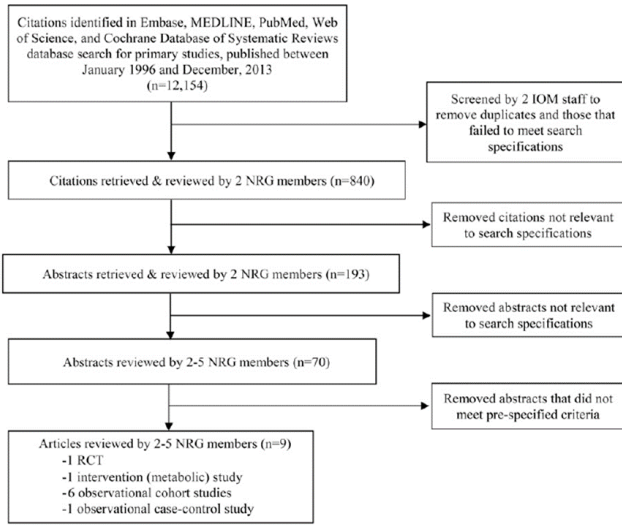


FIGURE 3 Analytic framework for thiamin. Dotted lines represent associations with surrogate markers for which there is no direct evidence of an association with clinical outcomes.

文献4)より引用。

図3 ビタミンB₁に対するエビデンススキャンにおける検索のフローチャート



文献4)より引用。

図4 ビタミンB₂に対するエビデンススキャンのフレームワーク

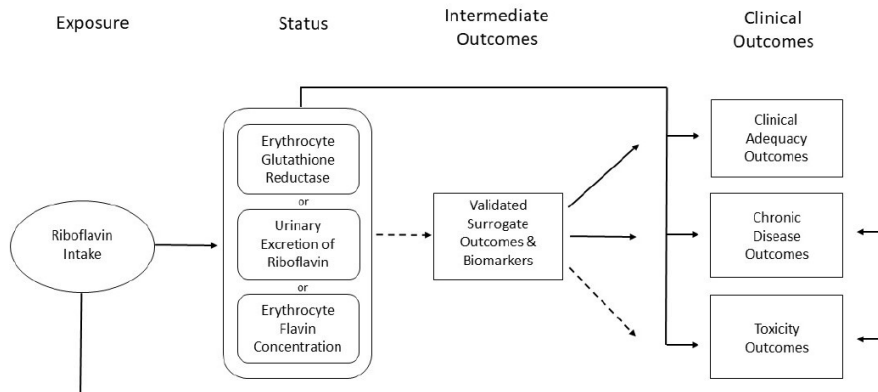
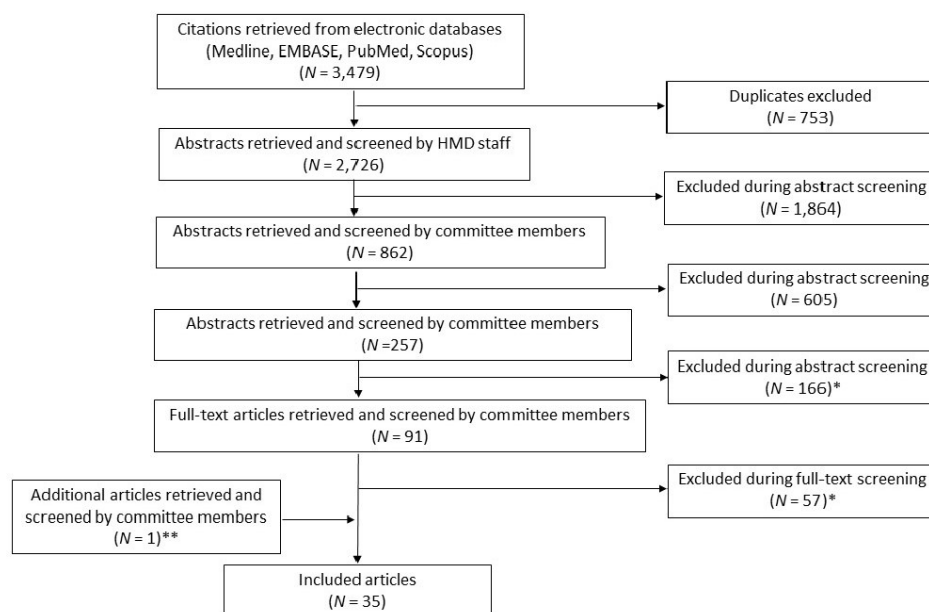


図5 ビタミンB₂に対するエビデンススキャンにおける検索のフローチャート



付表 食事摂取基準関連の用語対比表

Recommendation	Recommended terms	USA/Canada	UK	European Union/EFSA	WHO/FAO
Umbrella term for the set of recommendations	NRV	DRI	DRV	DRV	
Average requirement	AR	EAR	EAR	AR	
Recommended intake level	RI	RDA	RNI	PRI	RNI
Lower reference intake			LRNI	LTI	
Adequate intake	AI	AI	SIV	AI	
Safe upper level of intake	UL	UL	SUL	UL	UL
Appropriate macronutrient distribution range		AMDR	AMDR	RI	Population mean intake goals

文献 20)より引用。略語は以下の通り。

AI, adequate intake

AMDR, adequate macro-nutrient distribution range

AR average require-ment

DRI dietary reference intake

DRV dietary reference value

EAR estimated average require-ment

LRNI lower reference nutrient intake

LTI lower threshold intake

NIV nutrient intake value

PRI population reference intake

RDA recommended dietary allowance

RI reference intake range for macronutrients

RNI reference nutrient intake (UK)
recommended nutrient intake (WHO/FAO)

SIV Safe intake value

SUL Safe upper level

UL, tolerable upper intake level (USA/Canada & EFSA),
upper tolerable nutrient intake level (WHO/FAO).

用量反応関係を含むメタアナリシスに基づく脂溶性ビタミンと疾患リスクとの関係についての検討

研究協力者 栗原晶子¹

研究分担者 朝倉敬子²

研究代表者 佐々木敏³

¹大阪公立大学大学院生活科学研究科

²東邦大学医学部社会医学講座予防医療分野

³東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

近年、脂溶性ビタミンと各種疾患リスクとの用量反応関係を検討したメタアナリシスが増えており、新たなエビデンスを探索するため、過去5年間に報告されたこれらメタアナリシスのレビューを行った。その結果、ビタミンAでは、観察研究において脳卒中リスクが最も低下するβ-カロテン摂取量の範囲の示唆や、レチノイド摂取量と骨折リスクとの関係には結果に一致を見ず、β-カロテン摂取量が一定範囲内で高いとリスクが低いことが示唆されたが、報告数は限定されていた。ビタミンDでは、観察研究において血中25-ヒドロキシビタミンD濃度と妊娠合併症、高血圧症、心血管疾患、骨折、フレイルとの有意な負の関係が示唆され、骨の健康(骨密度維持、血清副甲状腺ホルモン濃度上昇抑制、骨折予防)に対して、望ましい血中濃度が示唆された。なお、介入研究での有効性については、十分な科学的根拠には至らなかった。ビタミンEでは、脳卒中及び心血管系疾患に対するリスク低下の閾値を示唆する観察研究のメタアナリシスがある一方で、耐容上限量よりも低い摂取量の介入で、出血性脳卒中のリスクが上昇したとの報告もあり、サプリメント摂取に十分な留意が必要であることが示唆された。ビタミンKでは、観察研究において摂取量が高いと心血管疾患や骨折リスクが低下することが示唆されたが、報告数が限定的であった。また、介入研究は薬剤での介入も多く、メタアナリシスを参照することができなかった。全体として、観察研究のメタアナリシスにサプリメント利用者が含まれている、介入研究ではサプリメントを用いる研究、食事も含めた総摂取量が不明なものが殆どであり、食事摂取基準で採用される文献の条件を満たさないものが多かった。以上より、食事摂取基準における疾患リスク低下に望ましい摂取量を今後検討するには、食事調査を併用した研究のさらなる蓄積が必要となることが考えられた。

A. 背景と目的

ビタミンDを主として、脂溶性ビタミンと各種疾患リスクとの関係を調査したメタアナリシスが増えており、近年では用量反応関係を検証したメタアナリシスも多く見られる。日本人の食事摂取基準のレビューにおいて、通常のメタアナリシスよりも量・反応関係メタアナリシス(dose-response meta-analysis)から得られる情報の利用価値が高いとされていることから、

近年報告された脂溶性ビタミンと各種疾患等との関係を検証した、dose-responseメタアナリシスのレビューを行うこととした。なお、生活習慣病に限らず、各ライフステージで重要な疾患リスクとの関係も抽出し、摂取不足回避、過剰摂取による健康障害の回避に関する文献についても検討することとした。

B. 方法

各脂溶性ビタミンの摂取量及び生体指標と疾患リスクとの用量反応関係を検討した観察研究及び介入研究のメタアナリシスを検索することとした。なお、日本人の食事摂取基準は5年ごとの改定が行われているため、過去5年以内に発表された文献を収集することとした。Meta-Analysis、Systematic Review、Humans、language:Englishのフィルターを設定した。文献検索のデータベースにはPubMedを用いた。検索語は、基本文として、(当該ビタミン名) AND (dose-response analysis)を用いた。また、骨粗鬆症も生活習慣病等の発症予防の対象疾患に含まれることが検討されていたため、(当該ビタミン名) AND (fracture) AND (meta-analysis)を基本文とした検索も行った。本来、骨粗鬆症であれば、Osteoporosisであるが、骨粗鬆症の定義は「骨強度が低下して、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」とされていること、また、fractureを検索語に用いる方が、抽出される文献数が多くなるためである。使用した検索式は以下の通りである。

1. 各脂溶性ビタミンにおける検索式

ビタミンAと疾患全般

((("vitamin a"[MeSH Terms] OR "vitamin a"[All Fields] OR ("carotenoids"[MeSH Terms] OR "carotenoids"[All Fields] OR "carotenoid"[All Fields])) AND (("dose response"[Journal] OR ("dose"[All Fields] AND "response"[All Fields]) OR "dose response"[All Fields]) AND ("analysis"[MeSH Subheading] OR "analysis"[All Fields]))) AND ((meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]))

ビタミンAと骨折

((("vitamin a"[MeSH Terms] OR "vitamin a"[All Fields]) AND ("fractur"[All Fields] OR "fractural"[All Fields] OR "fracture s"[All Fields] OR "fractures, bone"[MeSH Terms] OR ("fractures"[All Fields] AND "bone"[All Fields]) OR "bone fractures"[All Fields] OR "fracture"[All Fields] OR "fractured"[All Fields] OR "fractures"[All Fields] OR "fracturing"[All Fields])) AND ((meta-analysis[Filter]) AND (humans[Filter]))

Fields]) OR "bone fractures"[All Fields] OR "fracture"[All Fields] OR "fractured"[All Fields] OR "fractures"[All Fields] OR "fracturing"[All Fields])) AND ((meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]))

ビタミンDと疾患全般

ビタミンDは、食事からの摂取並びに皮膚での産生を反映する生体指標として、血中25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]濃度を用いることが世界的にもコンセンサスが得られているため、血清25(OH)D濃度を対象とした文献検索を行った。

((("25 hydroxyvitamin d"[Supplementary Concept] OR "25 hydroxyvitamin d"[All Fields] OR "25 hydroxyvitamin d"[All Fields] OR "calcifediol"[MeSH Terms] OR "calcifediol"[All Fields]) AND (("dose response"[Journal] OR ("dose"[All Fields] AND "response"[All Fields]) OR "dose response"[All Fields]) AND ("analysis"[MeSH Subheading] OR "analysis"[All Fields]))) AND ((y_5[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]))

ビタミンDと骨折

((("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) AND ("fractur"[All Fields] OR "fractural"[All Fields] OR "fracture s"[All Fields] OR "fractures, bone"[MeSH Terms] OR ("fractures"[All Fields] AND "bone"[All Fields]) OR "bone fractures"[All Fields] OR "fracture"[All Fields] OR "fractured"[All Fields] OR "fractures"[All Fields] OR "fracturing"[All Fields])) AND ((meta-analysis[Filter]) AND (humans[Filter]))

AND (english[Filter]) AND (2018:2023[pdat]))

ビタミン D とフレイル

((("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) AND ("frail"[All Fields] OR "frails"[All Fields] OR "frailty"[MeSH Terms] OR "frailty"[All Fields] OR "frailness"[All Fields])) AND ((meta-analysis[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]) AND (2018:2023[pdat]))

ビタミン E と疾患リスク

((("vitamin e"[MeSH Terms] OR "vitamin e"[All Fields]) AND (("dose response"[Journal] OR "dose"[All Fields] AND "response"[All Fields]) OR "dose response"[All Fields]) AND ("analysis"[MeSH Subheading] OR "analysis"[All Fields]))) AND ((y_5[Filter]) AND (meta-analysis[Filter]) OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]))

ビタミン E と骨折

((("vitamin e"[MeSH Terms] OR "vitamin e"[All Fields]) AND ("fractur"[All Fields] OR "fractural"[All Fields] OR "fracture s"[All Fields] OR "fractures, bone"[MeSH Terms] OR ("fractures"[All Fields] AND "bone"[All Fields]) OR "bone fractures"[All Fields] OR "fracture"[All Fields] OR "fractured"[All Fields] OR "fractures"[All Fields] OR "fracturing"[All Fields])) AND ((meta-analysis[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]))

ビタミン K と疾患全般

((("vitamin k"[MeSH Terms] OR "vitamin k"[All Fields]) AND (("dose response"[Journal] OR "dose"[All Fields] AND "response"[All Fields]) OR "dose response"[All Fields]) AND ("analysis"[MeSH Subheading] OR "analysis"[All Fields]))) AND ((y_5[Filter])

AND (meta-analysis[Filter]) OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]))

ビタミン K と骨折

((("vitamin k"[MeSH Terms] OR "vitamin k"[All Fields]) AND ("fractur"[All Fields] OR "fractural"[All Fields] OR "fracture s"[All Fields] OR "fractures, bone"[MeSH Terms] OR ("fractures"[All Fields] AND "bone"[All Fields]) OR "bone fractures"[All Fields] OR "fracture"[All Fields] OR "fractured"[All Fields] OR "fractures"[All Fields] OR "fracturing"[All Fields])) AND ((meta-analysis[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]) AND (2018:2024[pdat]))

2. 文献の選定

タイトル及びアブストラクトで選定を行った。ただし、アブストラクトで把握しきれないものについては、フルテキストを確認した。除外の基準として、撤回論文、重複している文献、対象とするビタミンに関連の無い文献、narrative review、対象者が入所者または入院患者、アウトカムが生活習慣病等の予防の対象疾患以外(例:がん)、疾患有病者に対する治療としての栄養療法の文献、薬剤レベルの用量での介入が行われている研究とした。ただし、過剰摂取による疾患リスクの上昇が示唆されている文献については含めた。また、検索に挙がってこなかったものの、採用すべきハンドサーチ論文を適宜含めた。ビタミン D と骨折との関係については、アジア人に限定した血中 25(OH)D 濃度と骨折、骨密度、血清副甲状腺ホルモン濃度との関係についてのハンドサーチを行った。ビタミン K については、抽出論文の殆どが上記の除外規定に当てはまったため、主としてハンドサーチをした文献についてまとめた。

構造化抄録(付表 1~4)には、PMID、タイトル、引用元、筆頭著者、ジャーナル名、出版年、研究デザイン、PROSPERO 登録有無、ア

ウトカム、選定基準、除外基準、収集された項目、対象者、症例数等、対象人種等、介入(I)、対照(C)、各種ビタミンの摂取量または血中濃度、結論、解析の調整因子を含めた。表1～4には、栄養素の指標の種類別に分けて、付表1～4の構造化抄録の概要を示した。

C. 結果

C-1. ビタミンAに関連する疾患(表1及び付表1)

ビタミンAの疾患全般を対象としたメタアナリシスが14件抽出され、8件を採用した。骨折リスクについては、4件が抽出され、3件を採用した。推定平均必要量に関連する文献として、母乳中のビタミンA濃度に関するメタアナリシスがあり、これまでの食事摂取基準で報告されていた濃度と概ね同様の値を示した(母乳中のビタミンA濃度の代表(402.4(95%CI: 342.5～462.3)μg/L)¹⁾。耐容上限量に関連する文献は、乳児の泉門膨隆に関するものであり、16,500 μgRAEが最低健康障害発言量とされており、現行の食事摂取基準で対象とされている頭蓋内圧亢進の症例報告の摂取上限値と同様であった。目標量に関連する文献として抽出された疾患は、総死亡、がん、心血管疾患、認知機能、加齢性白内障・加齢黄斑変性症、骨折であった(表1)。全般的にレチノイドよりもカロテノイドを対象としたメタアナリシスが多かった。上述の疾患のうち、生活習慣病等の発症予防の対象疾患となるのは、心血管疾患及び骨折であるが、心血管疾患については、β-カロテン摂取量が脳卒中について非線形の関係を示し、その閾値として167～333 μgRAE/日程度の摂取でリスクが最も低下することが示唆された²⁾。ただし、この観察研究のメタアナリシスには、サプリメント服用者が含まれており、食事摂取基準では参考に留める報告であった。骨折については、観察研究において、摂取量が高いとリスクが上昇するという報告³⁾もあれば、関係が見られなかったという報

告⁴⁾もあり、結果に一致を見ない。一方で、カロテノイドの摂取量との関係については、β-カロテン摂取量が一定の範囲で高いと、リスクが低いことも示唆されている⁵⁾。ただし、いずれもサプリメント服用者を含む文献となるため、食事とサプリメントの摂取が明かに区分できる報告について検討した。その結果、食事からのレチノール摂取についても、400 μg/日を基準とした場合に、1,000 μg/日以上群では骨折リスクが有意に高かった(RR: 1.69, 95%CI: 1.05-2.74, p for trend =0.05)⁶⁾。また、推奨量の約2倍以上に該当するレチノール摂取(1,500μgRAE/日以上)を30年以上継続した場合に、推奨量(500μgRAE/日)以下の群に比べ、高齢者における骨折リスクが2倍程度上昇したという報告もあり⁷⁾、レチノールの慢性過剰摂取による骨折リスクへの影響が示唆される。しかし、現時点では報告数が十分ではない。

C-2. ビタミンDに関連する疾患(表2及び付表2)

ビタミンDの疾患全般を対象としたメタアナリシスが29件抽出され、22件を採用した。骨折リスクについては、52件が抽出され、6件を採用した。アジア人の骨折予防や骨密度維持、血清副甲状腺ホルモン濃度の上昇抑制に関する文献は5件であり、骨折に関する文献を除外した3件を採用した。フレイルについては7件が抽出され、2件を採用した(1件は疾患全般と重複)。目安量に関連する文献として抽出された疾患は、気道感染症、小児の骨折、妊娠高血圧症候群及び胎児発育であった。気道感染症の観察研究では、罹患リスク上昇の閾値として、血中25(OH)D濃度が15 ng/mLという報告があるが⁸⁾、観察研究のメタアナリシスは乏しい。RCTのメタアナリシスでは、全体的な解析結果としては、ビタミンD介入の急性気道感染症への有効性があつたとされており、比較的低用量での介入(10～25 μg/日)が望ましいとされていたが、異質性が高く、エビデンス

が不十分であった⁹⁾。また、小児では成人期以降の骨折とメカニズムが異なるため、目安量に関連する文献に含めた。成人と同じく、血中 25(OH)D 濃度が 20 ng/mL 以下で骨折リスクが上昇するというメタアナリシスが見られたが¹⁰⁾、報告数は十分ではない。成人では骨密度の維持、血清副甲状腺ホルモン濃度の上昇抑制が見られる血中 25(OH)D 濃度を「不足が殆ど見られない状態」としたが、人種間の違いも懸念されたため、アジア人を対象とした文献に絞り込んで検討した。上記アウトカムに対する望ましい血中 25(OH)D 濃度は、諸外国の摂取基準と同様の 20 ng/mL であることが推察された。近年、妊娠期におけるビタミン D 栄養状態の健康障害への関りが注目されており、妊娠高血圧腎症との関係については、観察研究メタアナリシスも報告されている¹¹⁾。このリスク低下に望ましい血中 25(OH)D 濃度として、25～30 ng/mL (30 ng/mL で最低) が示唆されていた。母体のビタミン D 不足・欠乏が、児の出生体重へ影響することについても示唆する論文が報告されているが¹²⁾、報告数はまだ十分ではなかった。耐容上限量に関連する文献として、過剰摂取による健康障害に、腎結石が報告されているが¹³⁾、結果の一致性が乏しいことが示唆されている。目標量に関連する文献として抽出された疾患は、脂質代謝、メタボリックシンドローム、高血圧症、心血管疾患、骨折、転倒、フレイル、認知機能であった。

高血圧症においては、観察研究のメタアナリシスにおいて、血中 25(OH)D 濃度が 30 ng/mL 未満で高血圧発症のリスクが著しく増加したが、30-52 ng/mL の範囲でも有意な負の関係があり、明確な閾値はないと考えられた¹⁴⁾。心血管系疾患リスクは致死性・非致死性共に、血中 25(OH)D 濃度が低いと発症リスクが有意に高まり、非線形関係もあるとされているが、閾値は示されていない¹⁵⁾。一方、脳卒中については、血中 25(OH)D 濃度が 20 ng/mL より低値の場合にリスクは高く、ここを超えると

プラトーになることも報告されており¹⁶⁾、ビタミン D 摂取量との用量反応関係では、12µg/日未満でリスクが高く、以降でプラトーとなることが示されている。

骨折については、観察研究のメタアナリシスにて大腿骨近位部骨折に対して血中 25(OH)D 濃度が低いと、リスクが有意に上昇した^{17,18)}。一方で、部位を問わない骨折に対しては、有意な関係は無いとする報告¹⁷⁾、と有意であるという報告¹⁹⁾があり結果に一致を見ない。また、日本人高齢女性における骨粗鬆症性骨折リスクに対する至適 25(OH)D の血中濃度は 28 ng/mL 程度であるとの報告もあるが²⁰⁾、この解析は血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度で対象者を四分位に分け、最終十分な用量反応性が検討されていない。また、1,470 人の日本人閉経後女性を平均 7.2 年間追跡したコホート研究の結果では、血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度が 25 ng/mL 以上群に対し、25 ng/mL 未満群の長管骨骨折に対する相対危険率は 2.20 (95%信頼区間 1.37～3.53) であり、ビタミン D 不足が骨粗鬆症性骨折リスクを増加させることが示された²¹⁾。さらに、50 歳以上の女性 1,211 人を 15 年間追跡したコホート研究では、20 ng/mL 未満のビタミン D 欠乏群で、5 年、10 年後の臨床骨折及び非椎体骨折は、20 ng/mL 以上群に対して有意に高いハザード比を示したという報告もある²²⁾。介入研究のメタアナリシスにてビタミン D 単独の介入では、用量を問わず大腿骨近位部、腰椎、全ての部位の骨折いずれについても、有意な骨折リスクの低下はみられず²³⁾、介入頻度別での有効性の違いもみられなかったとされている²⁴⁾。なお、介入効果が有意でない要因として、対象者の介入前のビタミン D 栄養状態が高いことや、ビタミン D が高用量単回投与の研究も含まれていることが示唆されている。一方、Umbrella review では、10～40µg/日程度のビタミン D 介入によって、大腿骨近位部、全骨折いずれについても、施設入所者を含めた解析

で有意なリスク低下が見られ、大腿骨近位部骨折については介入前の血中 25(OH)D 濃度が 20 ng/mL 以下であることが骨折リスクに影響を与える因子であったとしている²⁵⁾。さらに、ビタミン D とカルシウムの併用効果について、ビタミン D (高用量: 20 μ g/日以上、低用量: 20 μ g/日未満) とカルシウム (高用量 800mg/日以上、低用量 800mg/日未満) のいずれの組み合わせ (単独介入も含めて)、大腿骨近位部、腰椎、全骨折いずれについても有意な骨折リスクの低下は見られなかった²⁶⁾。これらを総合すると、骨折予防に対してビタミン D が寄与する可能性はあるが、カルシウム併用の有無での有効性の違いなども推察され、十分なエビデンスが得られていない。

フレイルについては、観察研究のメタアナリシスにおいて、血中 25(OH)D 濃度との関係は、フレイル群が非フレイル群に比して、有意に血清 25(OH)D 濃度が低いことや²⁷⁾、フレイルリスクに対して線形関係を示し、10 ng/mL 上昇ごとに、横断研究でのオッズ比が 0.88 (95% CI=0.82-0.95, I² = 86.8%)、コホート研究での相対リスクが 0.89 (95% CI=0.85-0.94, I² = 0.0%) と有意な負の関連を示すことが報告されている²⁸⁾。ただし、リスク低下の閾値については不明であった。また、フレイルに包含されるサルコペニアに対する RCT のメタアナリシスでは、ビタミン D (2.5 μ g/日または 20 μ g/日) にホエイたんぱく質、ロイシンの併用にてサルコペニア患者の四肢骨格筋量を増加させることや²⁹⁾、ビタミン D (2.5 μ g/日または 20 μ g/日) とホエイたんぱく質との併用で除脂肪量の増加、筋力や身体機能の上昇に有効であったとの報告もある³⁰⁾。一方で、高用量のビタミン D (25 μ g/日～87 μ g/日) 単独介入で有意な効果は得られず、むしろ Short Physical Performance Battery のスコアが有意に低下したという報告や³¹⁾、ビタミン D (2.5 μ g/日～40 μ g/日) 併用で骨格筋量や歩行速度に有意な効果は見られなかったという報告もある³²⁾。さ

らに、フレイルに関係する転倒では、75 歳以上の日本人女性 1,393 人を対象としたコホート研究において、ロジスティック回帰分析の結果、25 ng/mL 以上の群を基準とした場合に、20 ng/mL 未満群オッズ比 1.40 (1.01-1.94)、20～25 ng/mL 未満群オッズ比では 1.18 (0.84-1.66) と 20 ng/mL 未満で有意に転倒リスクが高かった³³⁾。RCT のメタアナリシスでは、ビタミン D 単独介入の転倒予防効果は有意ではないとされているが、サブ解析にて、介入前の 25(OH)D 濃度が 20 ng/mL 未満である場合、対象例数が 500 名未満、カルシウムの併用では有意な転倒予防効果があったという報告がある³⁴⁾。一方で、ビタミン D₃ による介入 (カルシウム併用も同様)、介入頻度が毎日であること、20 μ g/日以上の高用量のビタミン D 介入で、転倒予防効果が有意であったという報告や 126)、20 μ g/日未満、20～25 μ g 未満/日、25 μ g/日別での介入予防効果の比較にて、20～25 μ g 未満/日のみ相対リスクが 0.81 (95% CI: 0.70-0.92) と有意な低下効果を示したが、異質性が高かったとの報告もある²⁴⁾。以上より、転倒予防については、20 μ g/日程度の介入が有用である可能性も示唆されたが、結果の異質性が高い事も考慮すると十分な科学的根拠には至らない。

全体を通して、上述した各種疾患リスクに対するメタアナリシスにおいて、観察研究にはサプリメントを服用していると考えられる集団が含まれていたり、介入方法もサプリメントで実施されているものが殆どであった。そのため、食事摂取基準の算定においては、あくまでも参考に留まるものであった。

C-3. ビタミン E に関連する疾患 (表 3 及び付表 3)

ビタミン E の疾患全般を対象としたメタアナリシスが 7 件抽出され、全件を採用し、さらにハンドサーチ 4 件を追加した。骨折リスクについては、2 件が抽出され、全件採用した。

目安量に関連する文献については、諸外国の摂取基準を参考にハンドサーチを行った。多価不飽和脂肪酸(PUFA)は、健康に重要な栄養素であるが、細胞膜で機能させるためには、酸化が抑制される必要がある。この酸化抑制のためにビタミンE(α -トコフェロール)が必要となる³⁵⁾。必要量の研究はかなり古いが、長期間の実験研究が実施されている^{36,37)}。結論として、食事中にPUFAが殆ど無い状態でも、1日あたり最低4-5mgの α -トコフェロールが必要であるとされた³⁷⁾。PUFAの摂取量に応じた α -トコフェロール摂取量としては、種々の研究から、食事中のビタミンE:PUFA比率は1:0.4となることが示唆されている³⁵⁾。また、ライフステージ別での検討について、妊娠期でのビタミンE栄養状態低下による健康障害も示唆されたが、エビデンスは乏しかった³⁸⁾。母乳中のビタミンE濃度のメタアナリシスでは、人種による違いは大きくないことが報告されており、これまで採用されている数値は妥当であることが考えられた³⁹⁾。

耐容上限量に関連する文献では、ビタミンE介入による、肺炎による入院、胃腸疾患、いくつかの出血アウトカム、疲労、爪の変化、口臭、あざ、非白内障眼症による研究離脱割合がプラセボ群とで比較されたが、両者に有意差はなかったとされている¹³⁾。

目標量に関連する文献について、抽出された疾患は、心不全、心血管疾患、がん、総死亡、認知症、骨折であった。近年の観察研究のシステマティックレビューでは、脳卒中のリスクに対して、ビタミンE摂取量が増えると有意に低下し、8mg/日以降でリスクが横ばい、また心血管疾患リスクでは、12mg/日が閾値となることが報告されている²⁾。また、心血管疾患による死亡リスクに対しては、ビタミンE摂取量の有意な関係は見られず、血中 α -トコフェロール濃度と直線的な負の用量関係がみられるとされているが、感度分析でその関係は消失した⁴⁰⁾。脳卒中リスクについては、観察研究

にてサプリメントによるビタミンE摂取量は有意な関係を示さないものの、食事性ビタミンE摂取量は有意なリスク低下を示し、約15mg/dでリスク低下がプラトーになり、11~24mg/dの範囲で脳卒中リスク低下に寄与する傾向が示唆されている⁴¹⁾。一方、RCTのメタアナリシスでは、ビタミンE介入による心血管系疾患に有意な効果はなく、喫煙集団における介入(ビタミンE: 49.95~299.7mg/d)では、むしろ出血性脳卒中の有意なリスクとなったとされている¹³⁾。また、300mg/日未満でも長期的な使用により、出血性脳卒中のリスクの上昇が見られたとの報告もある⁴²⁾。しかし、RCTのumbrella reviewでは心血管系疾患リスクに対する有意な効果が見られたとされている⁴³⁾。結論として、心血管系疾患のリスク低下、特に脳卒中に関しては12~15mg/日の摂取量が望ましい可能性があるが、摂取源としてはサプリメントではなく、あくまでも食事であることが求められる。

がんについては、現行の耐容上限量よりも低値の270mg/日の介入で前立腺がんのリスクが上昇したとの報告もあるが⁴⁴⁾、報告数は乏しく更なるデータの蓄積は必要である。

骨折について、観察研究のメタアナリシスでビタミンE摂取量が高いと骨折リスクが有意に低いという報告や⁴⁾、RCTのumbrella reviewにて、特に男性で骨折予防効果があるとされているが⁴³⁾、摂取量の閾値は明らかにされていない。食事レベルでの骨折との関係については、61,433名のスウェーデン女性のコホート研究(平均追跡期間19年)において、大腿部骨折がビタミンE摂取量5mg/日未満で上昇した(推奨量の8mg/日を基準とする)。また、1138名のスウェーデン男性のコホート研究(平均追跡期間12年)において、摂取量が最も多い五分位群(中央値:8.1mg/日)と比較して、それよりも摂取量が少ない第1~4分位群では、大腿部骨折のHRは3.33(95%CI:1.43-7.76)、部位を問わない骨折のHRは1.84(95%CI:1.18-2.88)であり、ビタミンE摂取量

が低いと骨折リスクが高いことが示唆されている⁴⁵⁾。ただし、まだ十分なエビデンスの蓄積には至っていない。

C-4. ビタミン K に関連する疾患

ビタミン K の疾患全般を対象としたメタアナリシスが 9 件抽出され、2 件を採用し、ハンドサーチ 1 件を追加した。骨折リスクについては、14 件が抽出され、1 件を採用し、ハンドサーチで 2 件を追加した。

目標量に関連する文献で抽出された疾患は、心血管疾患、総死亡、骨折であった。ただし、介入研究については、薬剤レベルのビタミン K2 が含まれているため、骨折については、原著論文を参照した。

心血管系疾患リスクに対して、観察研究のメタアナリシスで血中フィロキノン濃度は関連しなかった⁴⁶⁾。一方、質の高い観察研究において、フィロキノンまたはメナキノンを含む食事と動脈硬化性心血管系疾患リスクとの関係が検討されている⁴⁷⁾。年齢中央値(四分位範囲)56 歳(52-60 歳)の 53,372 名のデンマーク人の追跡期間中央値 21 年のコホート研究において、フィロキノン摂取量 100 µg/日以上でリスク低下効果が弱まったとされている(野菜摂取量そのもののリスクへの影響も加味して層別解析も実施されたが、この場合でも同様の結果)。メナキノン摂取量と新規の動脈硬化性心血管系疾患での入院リスクとの関連も非線形の関係を示し、摂取量が約 60~75 µg/日付近でリスクが最も低下することが示唆された。また、食事からのビタミン K 摂取量が多いことは、冠動脈性心臓病のリスクをわずかに低下させるとのメタアナリシスもあるが、閾値は示されていない⁴⁸⁾。このように心血管系疾患リスク低下にビタミン K が寄与する可能性はあるものの、明確な摂取量を示すにはエビデンスが乏しい。

骨折について、観察研究のメタアナリシスでビタミン K 摂取量が高いとリスクが低下するという直線的な関係が得られているが、閾値につ

いては記されていない⁴⁹⁾。RCT にて、メナキノン-7 が 180µg/日の介入群では、大腿骨頸部骨密度(3 年目)、腰椎骨密度(2 年目以降)で加齢による減少が有意に低下したとの報告や⁵⁰⁾、メナキノン-7 が 375µg/日の介入群で、脛骨の骨梁数の低下抑制、骨間隔の拡大抑制、脛骨の厚みに有効性を示したが、骨密度への効果は見られなかったとしている⁵¹⁾。以上より、ビタミン K が骨折リスクに対して、一定の有用性を持つことは推察されるが、明確な摂取量のエビデンスは乏しい。

D. 考察

本研究では、過去 5 年の脂溶性ビタミンと種々の疾患リスクとの用量反応関係を検討したメタアナリシスについてレビューした。その結果、ビタミン A については、カロテノイドとレチノイドでの疾患リスクへの影響が異なることが示唆され、食事レベルでもレチノイドの摂取量が多いことが、疾患リスクとなりうることも考えられた。諸外国の食事摂取基準でも、プロビタミン A(カロテノイド)からのビタミン A への変換は厳密に調節されており、カロテノイドを大量に摂取しても過剰症を生じるレベルまでビタミン A に変換されることはないため、過剰症をおこすのは、ビタミン A(レチノイド)だけであるとしている。しかし、β-カロテンのサプリメントを用いた RCT で、肺がん及び心血管疾患による死亡リスクの上昇が見られたとの報告¹³⁾もあることから、カロテノイドの適切な摂取量の検証も必要である。

ビタミン D は、様々な疾患リスクとの関係が報告されているが、諸外国の摂取基準においても、その関係が認められているのは、骨の健康(くる病・骨軟化症予防、骨密度維持や骨折予防)に留まる。その一方で、近年は骨疾患以外との疾患リスクとの関係が検討されており、本研究でも気道感染症や心血管疾患、高血圧、また妊娠期では妊娠高血圧腎症との関係が抽出された。いずれにも共通するのは、観

察研究のメタアナリシスにおいて、血中 25(OH)D 濃度との有意な関係が見られるが、介入試験での有効性が見られないということである。この要因の一つとして、ビタミン D の介入効果が見られるのは、介入前のビタミン D 栄養状態が欠乏レベルにあることが挙げられる⁵²⁾。メタアナリシスには、ビタミン D 栄養状態が充足レベルにある集団の研究も多数含まれている。また、投与頻度及び投与量も効果に違いが生じる。例として、橈骨と脛骨の骨密度を 10 µg/日の介入群と比較すると、100 µg/日群では両部位の減少は統計的に有意ではなかったが、250 µg/日群でそれぞれ 3.5%と 1.7%有意に減少したとの報告がある⁵³⁾。今回の検討においても、RCT のメタアナリシスにて、毎日の投与での有効性が有効であることが、急性気道感染症⁹⁾、骨折¹⁹⁾に対して見られやすいことが示唆された。また、用量としても概ね 20 µg/日が比較的有用な効果が見られることが推察された。ただし、ビタミン D は皮膚でも産生されることがあるため、摂取量に注目したメタアナリシスは限られており、どれだけ摂取すれば、疾患リスクの低下に繋がるのかを検証するにはデータが不十分であると思われる。

ビタミン E は、ビタミン A(レチノイド)と同様に、耐容上限量に至らなくとも、サプリメントの摂取による疾患リスクの上昇が懸念されている。そのため、食事由来とサプリメント由来の摂取量を切り分けて検討した報告も比較的多い。疾患リスクへの関係についても、観察研究と介入研究での結果に一致をみないことが多い。この点について、ビタミン E 摂取量と脳卒中のリスクを検討したメタアナリシス⁴¹⁾の考察では、観察研究のビタミン E の主な食事源は果物、ナッツ、植物油、および野菜の摂取に由来しており、これら食品からのビタミン E 摂取時には、さまざまな他の栄養素が付随するとしている。例えば、オリーブオイル中の一過不飽和脂肪酸は、出血性脳卒中に負の関係を示し、野菜に含まれるカリウム及びビタミン C などの抗

酸化物質は、脳卒中の発生率と有意な負の関連を示すと示している。したがって、脳卒中のリスクに対するビタミン E の好ましい効果は、ビタミン E 単体の効果というよりは、他の食事成分との組み合わせから得られる可能性があることが推察されている。よって、摂取源の情報に留意しながら、文献をレビューする重要性が考えられる。

ビタミン K と疾患との関係について、観察研究、介入研究共に限定的であることが明らかとなった。特に介入研究については、薬剤のビタミン K₂ での介入研究がメタアナリシスには含まれているため、栄養学的なビタミン K の有用性を検証するには利用できない。従って、ビタミン K を対象とした、疫学研究がさらに推進されるべきであると思われる。

レビューにおける今後検討すべき課題として、算定根拠に含める研究の範囲がある。現行の食事摂取基準において、「食事(通常の食品の摂取)で想定される範囲の摂取量」を対象としているため、摂取量がこの範囲を越えてはならない。サプリメントを使った研究や、食品とサプリメントからの摂取を区別していない(合計摂取量を対象としている)研究は採用しない」とされている。また、採用には用量反応関係が検証できる研究が求められている。しかし、観察研究のメタアナリシスでは、サプリメント服用者も含んだデータでの解析がされており、広い摂取量の範囲をとらないと、用量反応関係も検証されにくいことが考えられる。また、エネルギーを持たないビタミン、ミネラルといった栄養素の介入試験では、サプリメントを用いられることが殆どである。サプリメントを使った研究も用量によって科学的根拠の対象として認められる必要があるが、仮にそのような介入研究を含めても、ベースとなる食事摂取量が明らかになっている論文は限定されており、システムティックレビューは引き続き困難を極めることも予想される。介入研究においても、食事調査が重要となることが認識されることも求められる。

E. 結論

用量反応関係を含むメタアナリシスに基づく脂溶性ビタミンと疾患リスクとの関係について検討したが、ビタミン D 以外は、原著論文が十分でない状況が伺えた。ビタミン D については、研究数は比較的多いものの、皮膚でのビタミン D 産生があるため、摂取量も共に調査した研究は限定されており、疾患リスク低下に望ましい摂取量を検討するには、さらなるデータの蓄積が必要となることが考えられる。

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

I. 参考文献

- 1) Zhang H, et al. Vitamin A Concentration in Human Milk: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022; 14:4844.
- 2) Aune D, et al. Dietary intake and blood concentrations of antioxidants and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2018; 108:1069-1091.
- 3) Knapik JJ, et al. Vitamin A and Bone Fractures: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Spec Oper Med*. 2021; 21: 100-107.
- 4) Zhou P, et al. Dietary vitamin A, C, and E intake and subsequent fracture risk at various sites: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99: e20841.
- 5) Charkos TG, et al. Effects of β -carotene intake on the risk of fracture: a Bayesian meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020; 21 :711.
- 6) Feskanich D, et al. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA*. 2002;287: 47-54.
- 7) Michaëlsson K, et al. Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med*. 2003; 348:287-294.
- 8) Pham H, et al. Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16: 3020.
- 9) Jolliffe DA, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9: 276-292.
- 10) Yang G, et al. Association of serum 25(OH)Vit-D levels with risk of pediatric fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2021; 32:1287-1300.
- 11) Rouhani P, et al. The association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and preeclampsia: a systematic review and dose-response meta-analysis of

- epidemiologic studies with GRADE assessment. *Nutr Rev.* 2023; 81:1267–1289.
- 12) Zhao R, et al. Effect of maternal vitamin D status on risk of adverse birth outcomes: a systematic review and dose–response meta–analysis of observational studies. *Eur J Nutr* 2022; 61: 2881–2907.
 - 13) O’Connor EA, et al. Vitamin and Mineral Supplements for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2022; 327: 2334–2347.
 - 14) Zhang D, et al. Effect of Vitamin D on Blood Pressure and Hypertension in the General Population: An Update Meta–Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. *Prev Chronic Dis* 2020; 17: E03.
 - 15) Jani R, et al. Circulating 25–hydroxy–vitamin D and the risk of cardiovascular diseases. Systematic review and meta–analysis of prospective cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021; 31: 3282–3304.
 - 16) Shi H, et al. 25–Hydroxyvitamin D level, vitamin D intake, and risk of stroke: A dose–response meta–analysis. *Clin Nutr* 2020; 39: 2025–2034.
 - 17) Wang N, et al. The relationship between serum vitamin D and fracture risk in the elderly: a meta–analysis. *J Orthop Surg Res* 2020; 15: 81.
 - 18) Habibi Ghahfarrokhi S, et al. Relationship between serum vitamin D and hip fracture in the elderly: a systematic review and meta–analysis. *J Bone Miner Metab.* 2022; 40: 541–553.
 - 19) Yao P, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta–analysis. *JAMA Netw Open.* 2019; 2: e1917789.
 - 20) Nakamura K, et al. Vitamin D sufficiency is associated with low incidence of limb and vertebral fractures in community–dwelling elderly Japanese women: the Muramatsu Study. *Osteoporos Int.* 2011; 22: 97–103.
 - 21) Tanaka S, et al. Serum 25–hydroxyvitamin D below 25 ng/mL is a risk factor for long bone fracture comparable to bone mineral density in Japanese postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2014; 32: 514–523.
 - 22) Tamaki J, 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; 28: 1903–1913.
 - 23) Bolland MJ, et al. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta–analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 847–858.
 - 24) Kong SH, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Risk of Fractures and Falls According to Dosage and Interval: A Meta–Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2022; 37: 344–358.
 - 25) Chakhtoura M, et al. Vitamin D Supplementation and Fractures in Adults: A Systematic Umbrella Review of Meta–Analyses of Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107: 882–898.
 - 26) Hu ZC, et al. Comparison of fracture risk

- using different supplemental doses of vitamin D, calcium or their combination: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2019; 9: e024595.
- 27) Marcos-Pérez D, et al. Low Vitamin D Levels and Frailty Status in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2020; 12: 2286.
 - 28) Ju SY, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of frailty syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMC Geriatr* 2018; 18: 206.
 - 29) Chang MC, et al. Effects of Whey Protein, Leucine, and Vitamin D Supplementation in Patients with Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2023; 15: 521.
 - 30) Nasimi N, et al. Whey Protein Supplementation with or without Vitamin D on Sarcopenia-Related Measures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr* 2023; 14: 762-773.
 - 31) Prokopidis K, et al. Effect of vitamin D monotherapy on indices of sarcopenia in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022; 13: 1642-1652.
 - 32) Gkekas NK, et al. The effect of vitamin D plus protein supplementation on sarcopenia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Maturitas* 2021; 145: 56-63.
 - 33) Shimizu Y, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of falls in Japanese community-dwelling elderly women: a 1-year follow-up study. *Osteoporos Int* 2015; 26: 2185-2192.
 - 34) Ling Y, et al. Vitamin D supplementation reduces the risk of fall in the vitamin D deficient elderly: An updated meta-analysis. *Clin Nutr.* 2021 Nov;40(11):5531-5537.
 - 35) Raederstorff D, et al. Vitamin E function and requirements in relation to PUFA. *Br J Nutr* 2015; 114: 1113-1122.
 - 36) Horwitt MK, et al. Effects of limited tocopherol intake in man with relationships to erythrocyte hemolysis and lipid oxidations. *Am J Clin Nutr* 1956; 4:408-419.
 - 37) Horwitt MK. Vitamin E and lipid metabolism in man. *Am J Clin Nutr* 1960; 8: 451-461.
 - 38) Wang S, et al. Correlation of vitamin E level during pregnancy with maternal and neonatal health outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Transl Res* 2023; 15: 3838-3845.
 - 39) Xi Y, et al. Vitamin E concentration in breast milk in different periods of lactation: Meta-analysis. *Front Nutr* 2022; 9: 1050011.
 - 40) Jayedi A, et al. Dietary and circulating vitamin C, vitamin E, β -carotene and risk of total cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Public Health Nutr* 2019; 22: 1872-1887.
 - 41) Cheng P, et al. Vitamin E intake and risk of stroke: a meta-analysis. *Br J Nutr* 2018; 120: 1181-1188.
 - 42) Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med*

- 1994; 330: 1029-1035.
- 43) Zhang T, et al. Vitamin E intake and multiple health outcomes: an umbrella review. *Front Public Health* 2023; 11: 1035674.
- 44) Klein EA, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011; 306: 1549-1556.
- 45) Michaëlsson K, et al. Intake and serum concentrations of α -tocopherol in relation to fractures in elderly women and men: 2 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 107-114.
- 46) Shea MK, et al. Vitamin K status, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a participant-level meta-analysis of 3 US cohorts. *Am J Clin Nutr* 2020; 111: 1170-1177.
- 47) Bellinge JW, et al. Vitamin K Intake and Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the Danish Diet Cancer and Health Study. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e020551.
- 48) Chen HG, et al. Association of vitamin K with cardiovascular events and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2019; 58: 2191-2205.
- 49) Hao G, et al. Vitamin K intake and the risk of fractures: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6725.
- 50) Knapen MH, et al. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2499-2507.
- 51) Rønn SH, et al. Vitamin K2 (menaquinone-7) prevents age-related deterioration of trabecular bone microarchitecture at the tibia in postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: 541-549.
- 52) Bouillon R, et al. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18: 96-110.
- 53) Burt LA, et al. Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density and Bone Strength: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322: 736-745.

表 1 ビタミン A の文献レビューの概要

過去 5 年間の各種疾患リスクとビタミン A 摂取量との用量反応関係に関するメタアナリシスの概要。日本人の食事摂取基準における生活習慣病に該当しないアウトカムは(参考)として記した。がんはサプリメントの介入でリスク上昇の可能性が示唆されたので対象とした。詳細は付表1を参照。

表 2 ビタミン D の文献レビューの概要

過去 5 年間の各種疾患リスクと血中 25-ヒドロキシビタミン D 濃度またはビタミン D 摂取量との用量反応関係に関するメタアナリシスの概要。日本人の食事摂取基準における生活習慣病に該当しないアウトカムは(参考)として記した。詳細は付表 2 を参照。

表 3 ビタミン E の文献レビューの概要

過去 5 年間の各種疾患リスクとビタミン E 摂取量との用量反応関係に関するメタアナリシスの概要。日本人の食事摂取基準における生活習慣病に該当しないアウトカムは(参考)として記した。がんはサプリメントの介入でリスク上昇の可能性が示唆されたので対象とした。詳細は付表 3 を参照。PUFA に対するビタミン E 必要量の文献は、ハンドサーチによる抽出の結果をまとめた。

表4 ビタミンKの文献レビューの概要

過去5年間の各種疾患リスクとビタミンK摂取量との用量反応関係に関するメタアナリシスの概要。日本人の食事摂取基準における生活習慣病に該当しないアウトカムは(参考)として記した。なお、骨折については、栄養素としての介入試験のメタアナリシスが乏しいため、原著論文を参考にした。詳細は付表1を参照。

付表1 付表1. ビタミンAに関する文献の構造化抄録

表1にまとめた文献の構造化抄録を示す。推定平均必要量、耐容上限量、目標量に関連する文献で区分した。

付表2 ビタミンDに関する文献の構造化抄録

表1にまとめた文献の構造化抄録を示す。目安量、耐容上限量、目標量に関連する文献で区分した。

付表3 ビタミンEに関する文献の構造化抄録

表1にまとめた文献の構造化抄録を示す。目安量、耐容上限量、目標量に関連する文献で区分した。

付表4 ビタミンKに関する文献の構造化抄録

表1にまとめた文献の構造化抄録を示す。目標量に関連する文献をまとめた。

表 1. ビタミン A の文献レビューの概要

<p>推定平均必要量に関連する文献まとめ</p>
<p>ヒト母乳中のビタミン A 濃度は授乳が進むにつれて減少し、母乳中ビタミン A 濃度は国籍の影響を受けることが示唆されるものの、中国と他国とでの母乳中のビタミン A 濃度には有意差は見られなかった。</p> <p>授乳段階別のサブグループ分析では、初乳、移行期、成熟期の間には有意差あり(期間を経て低下)。初乳、移行期、早期成熟期、後期成熟期でも有意差あり(期間が早い方が高濃度)。</p> <p>すべての分析において、著しい異質性が示された(I_2 が 85~100%)</p> <p>母乳中のビタミン A 濃度の代表(402.4(95%CI: 342.5~462.3) $\mu\text{g/L}$ または 1.40(1.20, 1.61) $\mu\text{mol/L}$)と考えられる(36432530)。</p>
<p>耐容上限量に関連する文献まとめ</p>
<p>乳児の泉門膨隆</p> <p>50000 IU (16,500 μgRAE) 単回投与にて 48~72 時間以内の観察でリスク比が有意に上昇(統合データで 1.53、95%CI: 1.11, 2.11) (33216111)。</p>
<p>目標量に関連する文献まとめ</p>
<p>総死亡(参考)</p> <p>観察研究においてカロテン摂取量が高いことが、リスク低下となることが複数の観察研究間でも概ね一致おり、閾値として β カロテン摂取量では 6,000 μg (500 μgRAE に相当) が示唆される(30475962)。一方でビタミン A のサプリメント(7500 $\mu\text{gRAE/d}$ 3~4 年) 介入で、総死亡リスクが上昇するという報告もある(35727272)。なお、この介入量は、現行の算定根拠となる肝臓障害の LOAEL 13,500 $\mu\text{g/日}$ の約半分量となる。</p>
<p>がん</p> <p>カロテノイド類の摂取量及び血中濃度と有意な関係は見られないという観察研究のメタアナリシスが多いが(30475962)、β カロテンサプリメント(ビタミン A 併用の有無にかかわらず) の RCT のメタアナリシスにおいて、肺がんおよび CVD による死亡リスクに対して正の関係を示したとしており(35727272)、継続的に通常の食事を超えたビタミン A の摂取がリスクとなりうることも考えられる。</p>
<p>心血管疾患</p> <p>脳卒中について観察研究において β カロテン摂取が多いとリスク低下となり、非直線性の解析にて 2,000~4,000 μg (167~333 μgRAE に相当) 付近で最もリスクが低下すると考えられる(30475962)。カロテン類では摂取量よりも血中濃度との関係が CVD リスクとの負の関係が見られやすかった(30475962)。一方、CVD 死亡リスクについては、β カロテン摂取量との有意な関連性は見られない(30630552)。血中濃度では有意なリスク低下及び閾値となりうる濃度(0.4 $\mu\text{mol/L}$ 付近)も示唆されたが、エビデンスとしては不十分である(30630552)。</p>
<p>骨折</p> <p>大腿骨において、観察研究ではビタミン A 総摂取量との関係は、観察研究で正の関係を示すというメタアナリシス(レチノール摂取量によるものと思われる)もあれば(34105132)、有意ではなかったという報告もあり(32871858)、結果に一致を見ない。一方、カロテン類では、観察研究において摂取量が上昇すると大腿骨骨折リスク低下が見られる(34105132)、骨折部位を問わず β-カロテン摂取量 1.76-14.30 mg (147~1192 μgRAE に相当)/日の範囲で骨折リスクと有意な負の関係が見られるとの報告がある(33129293)。RCT は乏しいが、RDA の約 2</p>

倍以上に該当するレチノール摂取(1500 μ gRAE/日以上)を30年以上継続した場合に、推奨量(500 μ gRAE/日)以下の群に比べ、高齢者における骨折リスクが2倍程度上昇したという報告もある(サマリー表外の追加文献12540641)。骨折は慢性過剰症の対象となりうるが、ビタミンA過剰摂取による骨折リスクの増大といった慢性過剰症に対する摂取量は、現段階で示すことはできない。

認知機能(参考)

コクランのRCTメタ解析により、認知機能が健全な中高年期成人の認知機能低下予防のためのビタミンおよびミネラル介入効果の検証が行われた。結果、10年以下のRCTでは β -カロテン介入による認知機能への有用性は認められなかったが、15~20年にわたる大規模な研究から、平均18年間の介入により、認知機能全般とエピソード記憶(The Telephone Interview for Cognitive Status (TICS)は電話で行うように開発された認知機能検査のスコア)にわずかな有用性を示すことが、中程度のエビデンスとして明らかにされた(MD: 0.18; 95%CI: 0.01-0.35)。サマリー表外の追加文献(30556597)

加齢性白内障、加齢黄斑変性症(AMD)(参考)

加齢性白内障について、コホート研究のメタアナリシスでは、 β -カロテンによる有効性は見られなかった。コホート研究については、加齢性白内障リスクに対する用量反応解析にて、ビタミンA摂取量、カロテノイド類では、 β -カロテン、ルテイン・ゼアキサンチンが線形的な負の寄与を示し、これら摂取量が高いほど、リスクが低下することが示唆された。ただし、閾値については示されなかった(30624584)。

コクランのRCTメタ解析により、加齢黄斑変性症(AMD)に罹患していない集団における抗酸化ビタミンおよびミネラル介入効果の検証が行われた。結果、中程度のエビデンスレベルをもって β -カロテン摂取によるAMD(RR: 1.00; 95%CI: 0.88-1.14)または遅発性AMD発症に(RR: 0.90; 95%CI: 0.65-1.24)に有用性は見られなかった。サマリー表外の追加(28756617)

()はPMID

表 2. ビタミン D の文献レビューの概要

<p>目安量に関連する文献のまとめ</p>
<p>急性気道感染症(免疫機能)</p> <p>観察研究で罹患リスクが高まるのは 15 ng/mL、また介入効果が見られるのは 10 ng/mL 未満の集団であることが示唆された(31438516)。ビタミン D 介入頻度は毎日および毎週で有効性が高いとされているが、用量は 5~100 µg/日と幅広く、適切な投与量については示されていない(30675873)。</p> <p>ARTI リスクに対するビタミン D 介入による全体的な予防効果(OR 0.92、95%CI 0.86~0.99)を報告したが、試験間で異質性がみられたとされている(I2 35.6%、p=0.018)。このメタアナリシスの改訂版がさらに報告されており、ビタミン D 補給の有意な有益性が報告されたのは、ビタミン D を毎日(毎週または毎月ではなく)投与した場合、10~25 µg/日の用量で投与した場合、12 ヶ月以下の期間投与した場合、1~15.9 歳の参加者で投与した場合で有意な効果が見られた(33798465)。気道感染症へのビタミン D の一定の有効性も示唆されるが、異質性が高いこともあり、十分にエビデンスが確立されているとは言えない。</p>
<p>小児の骨折</p> <p>骨折群と非骨折群との比較で有意差は見られないというデータもあったが(34115219)、小児でも血清 25(OH)D 濃度 20 ng/mL 以下で骨折リスクが増大する(33704541)とされており、現行と同じく小児でも 20 ng/mL を骨の健康に適切な血中濃度と考えられる。</p>
<p>アジア人の血清 PTH 濃度の上昇の抑制、骨密度の維持に対する至適血中 25(OH)D 濃度</p> <p>アジア人に限定した原著論文での検討を行った結果、血清 PTH 濃度の上昇抑制、骨密度維持に相当とされる血中 25(OH)D 濃度は、20 ng/mL 程度とする報告が複数あった(28188454)(23179104)(36920734)。また、日本人高齢女性における骨粗鬆症性骨折リスクに対する至適血中濃度は 28 ng/mL 程度であるとの報告もあった(2033358)。ただし、この解析は血清 25(OH)D 濃度で対象者を四分位に分け、各カテゴリでの骨折リスクを比較した検討であり、最終的には第1分位~第3分位をまとめた群と、第4分位との比較にて得られた結論であるため、エビデンスとしては弱い。従って、これらアウトカムに対して日本人でも血清 25(OH)D 濃度の至適血中濃度は 20 ng/mL として差し支えないものと思われる。</p>
<p>妊娠高血圧腎症、胎児発育</p> <p>妊娠高血圧腎症に対し、25(OH)D 濃度が 12~25 ng/mL で鋭敏に低下し、25~30 ng/mL で緩慢、30ng/mL でリスクが最低になり、以降でリスクが上昇とされている(36811334)。児の低体重に対しては、24 ng/mL 程度がリスク最低、SGA については、24~30 ng/mL 程度でリスク最低、子宮内胎児発育遅延に対しては 24 ng/mL 程度がリスク最低とのメタアナリシスもあり(35316377)、20 ng/mL よりも高い方が望ましい可能性はあるが、30 ng/mL を至適とするのは、リスク上昇との境界にもなりうるため、妊婦においても 30 ng/mL を目指す必要はないことが考えられる。母体へのビタミン D 介入により、インスリン抵抗性および乳児の出生体重の増加が示唆されているが(31669079)、高用量の介入試験を含むものであることから、参考に留めるべきと考える。</p>
<p>耐容上限量に関連する文献のまとめ</p>

<p>腎結石</p> <p>10μg のビタミン D 介入でも腎結石が観られているが、対照群とほぼ同様の割合であり、他の大規模介入研究 (50 μg/日) でも同じ結論であった。25μg 以上のビタミン D 使用による腎結石のリスク増加 (20 年から 26 年後の期間) が 2 件のコホート研究で報告されているが、結果に一致を見ず、腎結石を過剰摂取による障害の対象とするのは適切ではないと考える (35727272)。</p>
<p>骨密度</p> <p>骨密度に対して、腰椎、大腿骨 BMD はビタミン D の介入で上昇するが、線形の関係のため閾値は明確でない。血清 PTH 濃度については、100μg/日未満 (現行の UL) で低下する。つまり UL を超えての介入のメリットが無いことを意味するデータとも考えられる (サマリー表外の追加文献 36308775)。</p>
<p>目標量に関連する文献のまとめ</p>
<p>脂質代謝、メタボリックシンドローム</p> <p>脂質代謝異常並びにメタボリックシンドロームに対して、血中 25(OH)D 濃度が高いとリスクが有意に低下するが、線形関係で閾値は示されていない (35831956)。</p>
<p>高血圧症</p> <p>高血圧症においては、25(OH)D が 30 ng/mL 未満で高血圧発症のリスクが著しく増加とされているが、30-52 ng/mL の範囲でも有意な負の関係はあったとのことで明確な閾値はないと考えられる (31922371)。</p>
<p>心血管疾患</p> <p>観察研究のメタアナリシスにて、血中 25(OH)D 濃度が低いと致死的・非致死的共に発症リスクが有意に高まり、非線形関係もあるとされているが、閾値は提示されていなかった (34656382)。一方、脳卒中については、2 件中血中 25(OH)D 濃度が 20 ng/mL より低値の場合にリスクは高いがここを超えるとプラトーになることが一致している (31530422)。なお、文献 31530422 では、ビタミン D 摂取量の用量反応関係も検討しており、12μg/日未満でリスクが高く、以降でプラトーとなることが示されている。</p> <p>なお、ビタミン D 介入量 2.5~100 μg/日 (介入頻度は毎日、毎月等様々) 並びにビタミン D 製剤を含む RCT のメタアナリシスでは、ビタミン D 介入は、主要心血管イベント、心筋梗塞、脳卒中、心血管疾患による死亡、総死亡の発症リスク低下への有効性はないとされている (サマリー表外の追加文献 31215980)。</p>
<p>骨折</p> <p>大腿骨骨折について、観察研究において血清 25(OH)D 濃度が低い(高い)と、リスクが有意に上昇(低下)する (32103764) (35639176)。全骨折に対しては、有意な関係は無いとする報告 (32103764) と有意であるという報告 (31860103) があり結果に一致を見ない。介入研究にてビタミン D 単独の介入では、用量を問わず大腿骨、腰椎、全骨折いずれについても、有意な骨折リスクの低下はみられず (30293909) (37602580)、介入頻度別での有効性の違いもみられなかった (35504603)。ビタミン D とカルシウムの併用について、ビタミン D (高用量: 20μg/日以上、低用量: 20μg/日未満) とカルシウム (高用量 800mg/日以上、低用量 800mg/日未満) のいずれの組み合わせ (単独介入も含めて)、大腿骨、腰椎、全骨折いずれについても有意な骨折リスクの低下は見られなかった (31619412)。</p> <p>また、Umbrella review において、10~40μg/日程度のビタミン D 介入によって、大腿骨、全骨折いずれについても、施設入所者を含めた解析で有意なリスク低下が見られ、大腿骨骨折については介入前の血清 25(OH)D 濃度が 20 ng/mL 以下がリスクに影響を与える因子であった (34687206)。また、骨密度についてもいずれの部位についても有</p>

意な減少抑制効果がみられなかった(30293909)。介入効果が有意でない要因として、対象者の介入前のビタミン D 栄養状態が高いことや、ビタミン D が高用量単回投与の研究も含まれていることが考えられる。

転倒

観察研究で介入研究において毎日 20~25 µg/日のビタミン D 介入がリスク低下に有効との報告がある一方 (20~25 µg/日) (35504603)、ビタミン D 単独の転倒予防効果は無く、効果が見られるのは介入前血中 25(OH)D 濃度が 20 ng/mL 未満の場合およびカルシウム併用の場合であるという報告がある(35504603)。骨折に比して、転倒へのビタミン D 介入の有用性はあるものと思われるが、ビタミン D 欠乏状態にあることが前提となる可能性が示唆され、エビデンスが不十分である。

フレイル

観察研究(横断研究)のメタ解析では、フレイルおよびプレフレイル、フレイル被験者では、血中 25(OH)D 濃度が非フレイル被験者よりも有意に低値であった (32751730)。また、血清 25OHD 濃度 25nmol/L 増加あたりのフレイルリスクは、横断研究、前向きコホート研究共に有意に低下した。横断研究、コホート研究いずれについても、用量反応解析では線形モデルが適用され、明確な閾値は示されなかった(30180822)。

介入研究のメタ解析では、ホエイ:8.5~40g/日 (38%が 20g/日以上)、ビタミン D:2.5~20µg/日が介入に用いられている。ビタミン D の併用により、除脂肪量への有意な増加があったが、健常者、サルコペニアまたはフレイル有病者で層別解析すると有意な効果は消失した。筋力への効果も有意であった。ただし、健常群の効果サイズが、サルコペニアまたは虚弱群よりも高かった。身体機能の変化にもビタミン D 併用は有効であったが、健康な高齢者のサブグループで、サルコペニアまたは虚弱な高齢者のサブグループよりも大きな効果サイズを示した。Short Physical Performance Battery (SPPB)も有意な効果を示したが、歩行速度には有意な効果を示さなかった(37196876)。フレイルに対して、ビタミン D 栄養状態が関連し、ビタミン D 介入効果は比較的健康な者で見られやすいことも示唆されたが、フレイルリスクが低下する閾値は明確にされておらず、報告数も十分ではないことから、エビデンスとしては不十分である。

認知機能(参考)

全般的認知機能において、25(OH)D 濃度低値では認知能力が低下し、約 24~30 ng/mL の濃度まで上昇することで改善され、その後は一定とされている(37268277)。ただし、24 ng/mL を基準としたのは、骨の健康を鑑みた値として意図的に設定されており、十分な用量反応分析の結果とは言い難い。また、フレイルでは血中 25(OH)D 濃度が高いとリスクは有意に低下するが、閾値については明確にされなかった(30180822)。すなわち、認知機能に対しての至適 25(OH)D 濃度は現状で示すことは困難である。

()は PMID

アジア人の血清 PTH 濃度の上昇の抑制、骨密度の維持に対する至適血中 25(OH)D 濃度に関する文献については、ハンドサーチにて検索

表 3. ビタミン E の文献レビューの概要

<p>目安量に関連する文献のまとめ</p>
<p>PUFA 摂取量に対するビタミン E 必要量</p> <p>細胞膜の重要な構成要素である PUFA (n-3 及び n-6 系の多価不飽和脂肪酸) は、幼児の発育、脳と視覚機能、身体の健康に重要であるが、PUFA を細胞膜で機能させるために必要なビタミン E 量は、摂取される PUFA の量と密接に関連することが示唆されている(追加文献 26291567)。ビタミン E 欠乏食(ビタミン E (3-4 mg) と PUFA (9 g) が 9204.8 kJ (2200 kcal)、47 g のたんぱく質、60 g の脂質から成る基本食)では、最初の 20 か月で徐々に血中 α とフェロール濃度が約 12 $\mu\text{mol/L}$ まで減少し、1 日あたり 3-4 mg の α-トコフェロールの摂取が不十分であることを示唆した(13339713)。また、食事の PUFA が少ない状態での α-トコフェロールの必要量を評価するために、被験者に対して 5 年間にわたり 1 日あたり 60 g の牛脂(飽和脂肪)を摂取させた(1 日あたり約 2.4 g の PUFA と 3 mg の α-トコフェロールを含む)。これにより、血漿 α-トコフェロールレベルは低下し、赤血球の溶血感受性は増加したことから、食事の PUFA が殆どない状態でも、1 日あたり最低 4-5 mg の α-トコフェロールが必要であるとされた(14403270)。PUFA に応じた α-トコフェロール必要量として、NHANES の二次解析から食事のビタミン E:PUFA 比率は、0.43 という比率や(4686916)、0.52 といった比率が報告されている(14281370)。別の研究では、成長期の子供の血漿ビタミン E レベルを維持するのに 0.4 の比率が十分であることが示されており(Lewis, JS & Alfin-Slater, R (1969) An E/PUFA ratio of 0.4 maintains normal plasma tocopherol levels in growing children. Fed Proc 28, 758.)、若い女性を対象とした研究でも、リノール酸の 1 g あたり約 0.4 mg の RRR-α-トコフェロールが十分とされていた(1130316)。</p> <p>※いずれもハンドサーチによる文献のため、サマリー表外の文献</p>
<p>妊娠期のビタミン E 栄養状態</p> <p>観察研究において、有害な妊娠転帰を有する者では正常妊婦よりも血清ビタミン E 濃度が低いとされるが、十分な閾値を出すにはエビデンスが乏しい(37434831)。</p>
<p>母乳中のビタミン E 濃度</p> <p>初乳⇒移行乳⇒成熟乳にかけて含有量が低下する。欧米人に比べてアジア人で含有量が少ないものの、成熟乳では概ね違いが無いため、欧米人でのデータを使用することは可能と考えられる(36438759)。</p>
<p>耐容上限量に関連する文献のまとめ</p>
<p>ビタミン E 過剰摂取による有害事象</p> <p>肺炎による入院、胃腸疾患、いくつかの出血アウトカム、疲労、爪の変化、口臭、あざ、非白内障眼症による研究離脱割合は、ビタミン E 介入とプラセボ群で有意差が無いとの報告がある。ただし、一部調査では白内障の発生率がビタミン E 群で有意に高くなったとの報告もある(35727272)。</p>
<p>目標量に関連する文献のまとめ</p>
<p>心不全(参考)</p> <p>血管疾患または糖尿病を有する 55 歳以上の患者を対象とした RCT (HOPE 試験及びその延長試験の HOPE-TOO)。天然型ビタミン E 400 IU (286 mg)/日の介入 HOPE Study 9541 名における心不全および心不全による入院リスクの有意な上昇、HOPE-TOO 7030 名でも同様の有意なリスク上昇が見られた(サマリー表外の追加文献 15769967)。</p>

心血管疾患

冠動脈性心疾患、脳卒中のリスク低下に対して、観察研究においてビタミンE摂取量が増えると有意に低下し、8 mg/日以降でリスクが横ばいになる。また、CVD(心血管疾患)では、12mg/日が閾値となることが報告されている(30475962)。CVDによる死亡リスクに対しては、ビタミンE摂取量の有意な関係は見られず、血中 α -トコフェロール濃度と直線的な負の用量関係がみられるとされているが、感度分析でその関係は消失する(30630552)。脳卒中リスクについては、観察研究にてサプリメントによるビタミンE摂取量は有意な関係を示さないものの、食事性ビタミンE摂取量は有意なリスク低下を示し、約15 mg/dでリスク低下がプラトー(10.96~24 mg/d)は脳卒中の予防に有益である傾向が示唆されている(30401005)。

一方、RCTのメタアナリシスでは、ビタミンE介入によるCVDに有意な効果はなく、喫煙集団における介入(ビタミンE: 49.95~299.7 mg/d)が出血性脳卒中の有意なリスクであるとされている(35727272)。ただし、RCTのUmbrella reviewでは有意な効果が見られたとされている(37522003)。また、食事性ビタミンE摂取量はメタボリックシンドロームのリスクと負の関係を示すとされているが、閾値も示されずエビデンスとしても不十分である(34957185)。結論として、心血管疾患の予防、特に脳卒中に関しては12~15 mg/日の摂取量が望ましい可能性があるが、摂取源としてはサプリメントではなくあくまでも食事であることが求められる。

がん

全がんリスクに対して、観察研究においてビタミンE摂取量が増えると有意に低下し、10mg/日以降でリスクが横ばいになるという報告や(30475962)、umbrella reviewでもビタミンE摂取量(主に食事性)乳がん、肺がんリスクの低下に直線的な関係が得られているが、アジア人では有意性が無いとされている(37522003)。RCTにおいてビタミンE介入の有効性はない(35727272)。その他、同報告にて胃がんなどにも食事性ビタミンE摂取量がリスク低下の関係を示すことなども記されているが、がんとの関係を論じるにはまだエビデンスが不十分である。

総死亡(参考)

観察研究において、ビタミンE摂取量が増えると有意に低下し、12mg/日以降でリスクが横ばいになるという報告がある一方(30475962)、摂取量との有意な関係が見られなかったとの報告もあり(30239557)、結果に一致を見ない。

RCTのメタアナリシスでは、ビタミンE介入による有効性は見られないとされている(35727272)。

認知症(参考)

観察研究においてビタミンE摂取量が高くなると、認知症リスクが低下するという報告があるが(食事とサプリメントからの摂取、食事のみ、いずれの場合も)、直線的な関係は示されているが、閾値は示されない(36445640)。サマリー表外の追加文献(30556597)コクランのRCTメタ解析により、認知機能が健全な中高年期成人の認知機能低下予防のためのビタミンおよびミネラル介入効果の検証が行われた。結果、ビタミンE単体では有効性を示すエビデンスは認められなかった。認知症発症リスクを検証した試験は2件のうち、1件は抗酸化ビタミンの併用には効果がないことを明らかにし、もう1つは、ビタミンE単体またはミネラルであるセレンとの併用には効果がないことを明らかにした。ほとんどの試験から、有害作用に関する情報の報告はなかった。

続発性骨折

観察研究においてビタミン E 摂取量が有意にリスク低下するという報告や(32871858)、umbrella review において、特に男性で骨折予防効果があるとされている(37522003)。

加齢性の眼疾患

RCT および観察研究のメタアナリシスにおいて、加齢性白内障に対するビタミン E の有意な効果は見られなかった(30624584)。

コクランの RCT メタ解析により、加齢黄斑変性症(AMD)に罹患していない集団における抗酸化ビタミンおよびミネラル介入効果の検証が行われた結果、ビタミン E サプリメント摂取は、高いエビデンスレベルをもって AMD 発症(RR: 0.67; 95%CI: 0.90-1.06)と有意な効果を示さず、遅発性 AMD 発症については中程度のエビデンスレベルを持って RR: 1.22(95%CI: 0.89-1.67) と、有意ではないもののリスク増大傾向がみられた(サマリー表外の追加文献 8756617)。

()は PMID

PUFA に対するビタミン E 必要量の文献は、ハンドサーチによる抽出

表 4. ビタミン K の文献レビューの概要

<p>目標量に関連する文献</p>
<p>心血管疾患</p> <p>発症リスクに対して、観察研究において血中 PK 濃度は関連しない(32359159)。一方、質の高い観察研究において動脈硬化性心血管疾患のリスクは、ビタミン K1 または K2 を豊富に含む食事と有意な負の関連を示し、ビタミン K₁ 摂取量は 100µg/日 移行でリスク低下効果が弱まった(野菜摂取量別の層別解析でも同様の結果)。ビタミン K₂ 摂取量と新規動脈硬化性心血管疾患での入院との関連も非線形で摂取量が約 60~75 µg/日 付近でリスクが最も低下することが示唆された(34369182)。食事からのビタミン K 摂取量(K₁ 及び K₂)が多いことは、冠動脈性心臓病(CHD)のリスクをわずかに低下させるとのメタアナリシスもあるが、閾値は示されていない(31119401)。心血管疾患との関係はいずれも観察研究に留まるが、結果に一致を見るので、DG で言及すべきと考える。</p>
<p>総死亡(参考)</p> <p>総死亡リスクに対して、観察研究において血中 PK 濃度低値は、有意なリスクとなるというメタアナリシスもあるが(32359159)、あくまでも血中濃度との関係であり、摂取量の結果は無し。</p>
<p>骨折</p> <p>観察研究のメタアナリシスでビタミン K 摂取量が高いとリスクが低下するという直線的な関係が得られているが、閾値については記されていない(28445289)。</p> <p>付表 1~4 の RCT(原著)にて、MK-7 180µg/日の介入群では、大腿骨頸部骨密度(3年目)、腰椎骨密度(2年目以降)で加齢による減少が有意に低下したとの報告(23525894)、MK-7 375µg/日の介入群で、脛骨の骨梁数の低下抑制、骨間隔の拡大抑制、脛骨の厚みに有効性をしめしたが、骨密度への効果は見られなかったとしている(27625301)。骨折に対して、一定の有用性を持つことは推察されるが、明確な摂取量を示すにはエビデンスが乏しい。</p>

()は PMID

付表4 ビタミンKに関する文献の構造化抄録

PMID	Title	Citation	First Author	Journal/Book	Publication	研究デザイン	PROSPEROの登録有無	outcomes	選定基準、除外基準	収集した項目	対象者	症例数等	対象人種等	介入 (I)	対照 (C)	ビタミンK摂取量または血中濃度等	結論	調整因子	備考
32359159	Vitamin K status, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a participant-level meta-analysis of 3 US cohorts	Am J Clin Nutr. 2020 Jun 1;111(6):1170-1177. doi: 10.1093/ajcn/nqaa082.	Shea HK	Am J Clin Nutr	2020	コホート研究	無し	無し	選定基準: 空腹時の血中フィロキノンおよびトリグリセリドが確認でき、CVDイベントがフォローされた研究、CVD既往無し、除外基準: ワルファリン使用者	各コホートでは、年齢、性別、人種/民族 (白人または非白人に分類され、民族性はヒスパニックまたは非ヒスパニック)、教育 (教育は高校未満、高校卒業、または大学卒業) などの人口統計学的特性 (飲酒、喫煙なども含む)、BMI、Tch、TG、グルコース、CRP、eGFR、服薬、身体活動、FFQによるビタミンK摂取およびエネルギー調整されたβカロテン摂取量。	MESA、Health ABC、Framingham Offspringの3つのコホート研究	3891名(65±11歳、女性割合55%、非白人種35%)追跡期間: 13.0年 (MESAでは12.1年、Health ABCでは11.5年、Framingham Offspringでは15.1年)	白人種、非白人種	血中ビタミンK濃度高値	血中ビタミンK濃度低値	28%が血中フィロキノン (PK)濃度が0.5 nmol/L以下、43%が1.0 nmol/L以上	血中PK濃度低値は、総死亡リスク増加と有意に関連するが、CVD発症リスク増加とは関連しない。血中PK濃度は、トリグリセリド、LDLコレステロール、収縮期血圧、高血圧、およびβ-カルシウム摂取量と有意な正相 (すべてP ≤ 0.03)、CRPとは逆相あり (P < 0.001)。新規CVD Ref=PKが1.0 nmol/L以上群 PK ≤ 0.5 nmol/L HR: 1.12; 95%CI: 0.94~1.33 0.5 < PK < 1.0 nmol/L HR: 1.02; 95%CI: 0.86~1.20 この関係は、腎機能が低い (eGFR < 60 mL・min ⁻¹ ・1.73 m ²) と正常 (eGFR ≥ 60 mL・min ⁻¹ ・1.73 m ²) の間で異なる。腎機能が低いとPK ≤ 0.5 nmol/L及び0.5 < PK < 1.0 nmol/L群でCVDへの有意な差を呈し、ただし、腎機能正常群でPK ≤ 0.5 nmol/LはCVDの有きな正の差と因子となる。総死亡 Ref=PKが1.0 nmol/L以上群 PK ≤ 0.5 nmol/L HR: 1.19 (95%CI: 1.03~1.38) 0.5 < PK < 1.0 nmol/L HR: 1.04 (95%CI: 0.92~1.17) 複合アウトカム (新規CVDまたは全因死亡) Ref=PKが1.0 nmol/L以上群 PK ≤ 0.5 nmol/L HR: 1.18 (95%CI: 1.04~1.34)	研究、場所、年齢、性別、人種、ヒスパニック民族、教育、BMIカテゴリー、トリグリセリド、LDLコレステロール、空腹時血糖、C反応性タンパク質、収縮期血圧、eGFR (<60または≥60 ml/min/1.73m ²)、抗高血圧薬の使用、糖尿病薬の使用、脂質降下薬の使用、抗炎症薬の使用、喫煙、飲酒、エネルギー調整済みβカロテン摂取量	血中フィロキノンは同一の測定系を用いた。2段階アプローチを用いて分析した場合、血中PKが0.5 nmol/L以下群と1.0 nmol/L以上群とを比較して、新規CVDのHR: 1.14 (95%CI: 0.92~1.40) であり、一方、0.5~1.0 nmol/Lの血中PK群と1.0 nmol/L以上群を比較して、CVDのHRは調整モデルで1.01 (95%CI: 0.79~1.30) 血中PKが0.5 nmol/L以下群と1.0 nmol/L以上群とを比較して、総死亡HR: 1.30 (95%CI: 1.09~1.54) であり、一方、0.5~1.0 nmol/Lの血中PK群と1.0 nmol/L以上群を比較して、総死亡のHR: 1.05 (95%CI: 0.87~1.30) , I ² ≤ 33%
34369182	Vitamin K Intake and Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the Danish Diet Cancer and Health Study	J Am Heart Assoc. 2021 Aug 17;10(16):e020551. doi: 10.1161/JAHA.120.020551. Epub 2021 Aug 7.	Bellinge JW	J Am Heart Assoc	2021	コホート研究	無し	無し	除外基準: 既存のASCVD、ビタミンK拮抗薬 (VKA) の使用、共変量の欠落または外れ値を有する者、エネルギー摂取量の外れ値 (<2092 kJ/d (<500 kcal/d)および>20920 kJ/d (>5000 kcal/d)) を有する者。	性別、年齢、教育、喫煙習慣、アルコール摂取、日常の活動、FFQによる食事データ、世帯収入、慢性閉塞性肺疾患、心不全、心房細動、がん、糖尿病、高血圧の既往、降圧剤、スタチンの使用	1993~1997年時点中央値56歳 (Q1-Q3: 52-60)歳のデンマーク在住者; EPICコホート研究の参加者 (登録時にがんの既往無し)	デンマークの市民 53,372名 追跡期間中央値21年 (Q1-Q3: 17~22年) 追跡期間中の合計人年約944,247人年、ASCVDのために8726人、IHDのために5290人、虚血性脳卒中のために2913人、PADのために1856人が入院。9476人の参加者がASCVD入院歴なしで死亡。追跡不能者は失0.3%未満	デンマーク人	ビタミンK1及びK2(MK-4~10)摂取量高値	ビタミンK1及びK2(MK-4~10)摂取量低値	観察開始時 ビタミンK1の摂取量の中央値 (Q1-Q3) : 113.8 (80.7-151.2) µg/日 ビタミンK2の摂取量の中央値 (Q1-Q3) : 43.7 (31.1-61.5) µg/日 両者は=0.25の相関性を示す。ビタミンK1の主な食事はマーガリン、レタス、ブロッコリー、全粒小麦、ほうれん草であり、ビタミンK2の主な食事は卵、バター、ハードチーズ	ASCVD (動脈硬化性心血管疾患) のリスクは、ビタミンK1またはK2を豊富に含む食事と有意な負の関連を示した。ビタミンK1摂取量と新規ASCVD発症との間には非線形 (非線形性のP値 <0.001) 摂取量が約100 µg/日を越えた時点から、負相関の急激な減少が始まった。多変量調整後 (ref=最低群 モデル1b)、第五分位群のASCVDに関連する入院リスク HR: 0.79; 95% CI. 0.74-0.84)、内訳としてIHDの入院リスク HR: 0.86; 95% CI. 0.80-0.93)、虚血性脳卒中の入院リスク HR: 0.83; 95% CI. 0.75-0.91)、PADに関連する入院リスク HR: 0.66; 95% CI. 0.58-0.75)、食事の交絡因子(モデル3a,b)を含めてもこの関係は維持され、ビタミンK1とASCVDの関連は、性別によって異ならなかった。 ※ビタミンK1摂取が単に野菜摂取のマーカーであるかどうかを確認するため、総野菜摂取の三分位ごとに層別化した解析を行った。ビタミンK1摂取量の五分位最低群と比較して、最高群は、総野菜摂取の各三分位それぞれにおいて、ASCVD入院のリスクが低かった (野菜摂取中間層におけるVK1最高摂取群: HR: 0.74; 95%CI. 0.55-0.99)、野菜摂取中間層におけるVK1最高摂取群: HR: 0.61 (95%CI. 0.50-0.75)、野菜摂取中間層最高群におけるVK1最高摂取群: HR: 0.73; 95%CI. 0.58-0.93)。 ビタミンK2摂取量と新規ASCVD入院との関連も非線形 (非線形性のP値 <0.001)。摂取量が約60~75 µg/日付近でリスク低。多変量調整 (モデル1b) 後、第五分位群のASCVDリスク HR: 0.86; 95% CI. 0.81-0.91) となり、内訳としてIHDリスク HR: 0.86; 95% CI. 0.80-0.92)、脳卒中の入院リスク HR: 0.87; 95% CI. 0.79-0.95)、PADに関連する入院リスク HR: 0.88; 95% CI. 0.78-0.99)。ビタミンK2摂取	性別、年齢、教育、喫煙習慣、アルコール摂取、日常の活動、FFQによる食事データ、世帯収入、慢性閉塞性肺疾患、心不全、心房細動、がん、糖尿病、高血圧の既往、降圧剤、スタチンの使用	ビタミンK1の摂取量が最も低いカテゴリーと比較して、最も高いカテゴリー群は、より身体的に活発で、喫煙率が低く、高い教育程度で、高い収入があり、総エネルギー摂取量が低く、全体的に健康的な食事パターンを持っており、魚、鶏肉、野菜、果物をより多く摂取していた。ビタミンK2の摂取量では、最も低い摂取量カテゴリーと比較して、最も高い摂取量カテゴリーの群には男性が多く、より身体的に活発で、喫煙し、総エネルギー摂取量が高く、全体的に不健康な食事パターンを持っており、赤身肉、加工肉、飽和脂肪をより多く摂取していた。
31119401	Association of vitamin K with cardiovascular events and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis	Eur J Nutr. 2019 Sep;58(6):2191-2205. doi: 10.1007/s00394-019-01998-3. Epub 2019 May 22.	Chen HG	Eur J Nutr	2019	観察研究のメタアナリシス	無し	無し	選定基準: 査読付きの原著論文、コホート研究 (曝露要因がアウトカムの発症前に測定されたもので、前向きまたは後ろ向きデザインを含む)、英語で発表された報告、観察開始時にCVDのない18歳以上の非施設入居者の成人を含む研究。多変量調整されたリスク (推定値) を使用して、食事のビタミンK、循環dp-ucMGPまたは総ステオカリン、および脳卒中 (すなわち、総CVD、CVD死亡、総CHD、致命的なCHD、非致命的な心筋梗塞 (MI)、および脳卒中) または総死亡率との関連を報告していた研究	First author名、出版年、研究名、研究場所、参加者の特性 (人数、平均年齢または年齢範囲、性別構成)、フォローアップ期間、主要な露出 (フィロキノン、メナキノン、dp-ucMGP、オステオカリン、評価方法)、および多変量調整/ハザード比 (HR) の推定値とそれに対応する95%信頼区間 (CI) (不明の場合は、著者に問い合わせをした)	18歳以上 (21~80歳) の地域在住者	21件: 222,592名 (5研究はヨーロッパ (オランダ、スペイン)、フランス、チェコ共和国)、3研究はアジア (日本、韓国)、他の2研究と研究はオーストラリア	5研究はヨーロッパ (オランダ、オーストラリア)	ビタミンK摂取量 (K1、K2)、ucMGPまたは総ステオカリン濃度低値	ビタミンK摂取量 (K1、K2)、ucMGPまたは総ステオカリン濃度高値	PK: 87.7~626.4 µg/日 MK: 18.4~57.5 µg/日 ucMGP 114~1038 pmol/L(中央値をピコグラム) 総ステオカリン濃度 5.8~95.5 ng/mL	食事からのビタミンK摂取量が多いことは、冠動脈性心臓病 (CHD) のリスクをわずかに低下させ、一方、高い血漿dp-ucMGP濃度は、総死亡および心血管疾患 (CVD) 死亡のリスクと正の関連を示す。食事性ビタミンK1摂取量 (ref=三分位の最低群 最高群のHR) CHD HR: 0.92; 95%CI 0.84-0.99, I ² = 0% 致命的なCHD HR: 0.89; 95%CI: 0.77-1.02, I ² = 0% 非致命的なMI HR: 0.91; 95%CI: 0.82-1.02, I ² = 0% 脳卒中 HR: 1.04; 95%CI: 0.93-1.17, I ² = 0.0% CVDによる死亡 HR: 0.93; 95%CI: 0.60-1.45, I ² = 55.0% 食事性ビタミンK2摂取量 (ref=三分位の最低群 最高群のHR) CHD HR: 0.70; 95%CI 0.53-0.93, I ² = 32.1% 致命的なCHD HR: 0.61; 95%CI: 0.33-1.11, I ² = 64.8% CVDによる死亡 HR: 1.02; 95%CI: 0.80-1.29, I ² = 0.0% dp-ucMGP (ref=三分位の最低群 最高群のHR) 総死亡 HR: 1.84; 95%CI 1.48-2.28, I ² = 16.8% 総CVD HR: 1.57; 95%CI: 1.19-2.06, I ² = 1.1% CVDによる死亡 HR: 1.96; 95%CI: 1.47-2.61, I ² = 0% 総ステオカリン濃度 (ref=三分位の最低群 最高群のHR) 総死亡 HR: 1.07; 95%CI 0.59-1.96, I ² = 58.6% 総CVD HR: 1.02; 95%CI: 0.76-1.36, I ² = 40.4%	年齢、性別、人種、教育、収入、BMI、喫煙、アルコール摂取、身体活動、家族歴、血圧、血液脂質、総エネルギー、食物繊維摂取、他のビタミン	dp-ucMGPについて ※総死亡における異質性は、症状性主動脈狭窄、慢性腎臓病、2型糖尿病、安定した腎臓移植、または血管疾患を持つ心不全患者を対象とした研究が含まれていることによる。地域在住者を対象とした調査は、データ形式に問題があり、メタ解析に含まれないが、ヘルギーの2318人の参加者を中央値14.1年間追跡し、dp-ucMGPは135 pmol/L未満となる浮遊型を報告し、dp-ucMGPは135 pmol/Lを超える浮遊型を報告した。Riphagen et al. [45] は、オランダの4275人の参加者を中央値8.5年間追跡し、414 pmol/Lでしきい値を持つ浮遊型の関連を報告し、dp-ucMGPレベルが145 pmol/Lを超える場合に正の直線関係の関係を示した。
28445289	Vitamin K intake and the risk of fractures: A meta-analysis	Medicine (Baltimore). 2017 Apr;96(17):e0725. doi: 10.1097/MD.00000000000006725.	Hao G	Medicine (Baltimore)	2017	観察研究のメタアナリシス	無し	無し	選定基準: 前向きコホート研究またはネステッドケースコントロール研究。曝露要因が食事性のビタミンK摂取、骨折がアウトカムである。ビタミンK摂取の連続変数に対するRRと95%信頼区間 (CI)、または少なくとも3つ以上の摂取量のカテゴリーを報告している研究。同じ集団が調査された研究の場合、フォローアップが最も長い期間の研究を採用除外基準: 上記以外の研究 NOSで質の評価	First author名、研究の発表年、研究実施国、参加者の性別、参加者の年齢、フォローアップ期間 (年)、総参加者数、骨折部位、骨折数、骨折の確認方法、ビタミンKを含むサプリメント、多変量解析で調整された共変量及び潜在的な交絡因子に対する調整済みRRの推定値とそれに対応する95%信頼区間	30~94歳の成人	1999~2012年に報告された4件のコホート研究および1件のnested case-control study: 80,982名 追跡期間: 6.9~10年	アメリカ、デンマーク、ルウェー、中国	ビタミンK摂取量が低い	ビタミンK摂取量が高い	最低群を基準として 最高群RR: 0.78 (95% CI: 0.56-0.99), I ² = 59.2% 50 µg 以上群と RR: 0.97 (95% CI: 0.95-0.99) I ² = 25.9% サブ解析 男女混合の研究 RR: 0.77(95%CI 0.61-0.94) I ² = 76.6% 女性のみの研究 RR: 0.87(95%CI 0.64-1.10) I ² = 0%	最低群と最高群での比較は、変数効果モデルでビタミンK摂取量50µg/日増えることによる用量反応解析 (非線形性も検討)	年齢、BMI、BMD、身体活動度、ビタミンK摂取量、カルシウム摂取量、喫煙、飲酒	
23525894	Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women	Osteoporos Int. 2013 Sep;24(9):2499-507. doi: 10.1007/s00198-013-2325-6.	Knapen MH	Osteoporos Int	2013	RCT	無し	無し	対象者の除外基準: 閉経後2年未満、≥BMI 30 kg/m ² 、開始時に骨粗鬆症 (Tスコア ≤ -2.5 SD)、凝固障害、慢性疾患、代謝性骨疾患、消化器疾患、ビタミンK目玉は血液凝固に影響する薬物利用、コルチステロイド、ビスホスホネート、またはホルモン補充療法、ビタミンKを含むサプリメントの使用、この研究の前3ヶ月間に臨床研究に参加したこと、大豆アレルギーがあること	DXA法による、腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頭部の骨密度測定と大腿骨頭部の骨強度	55~65歳の健康	244名	オランダ	MK-7 (180µg MK-7/日) (n=120) 3年間の介入	プラセボ (n=124)	介入前 ucOC/ng/mL Placebo: 0.69 ± 0.41 MK-7: 0.69 ± 0.41 25(OH)D (ng/ml) Placebo: 30.8 ± 11.2 MK-7: 29.8 ± 10.9 iPTH (pg/ml) Placebo: 42.5 ± 15.1 MK-7: 43.4 ± 16.2	年齢、BMI		
27625301	Vitamin K2 (menaquinone-7) prevents age-related deterioration of trabecular bone microarchitecture at the tibia in postmenopausal women	Eur J Endocrinol. 2016 Dec;175(6):541-549. doi: 10.1530/EJE-16-0498.	Rønn SH	Eur J Endocrinol	2016	RCT	無し	無し	対象者の選定基準: 骨密度Tスコアが-2.5より大きく-1.0未満の骨量減少者 除外基準は、喫煙者、骨代謝に影響する薬剤を使用している者、ビタミンKを含むサプリメントの使用、ビタミンK拮抗薬の使用、血清25(OH)D濃度20 ng/mL未満の者	DXA法による、腰椎、大腿骨近位部骨密度、HR-pQCTによる骨微構造解析、血清ucOC及びOC、BAP、CTx	60~80歳の閉経後女性	144名	デンマーク	MK-7 375µg/d 12ヶ月間の介入	Placebo (n=74)	介入前 ucOC/ng/mL Placebo: 6.0(95%CI: 4.8~7.5) MK-7: 6.6 (95%CI: 5.2~8.5) 25(OH)D (ng/ml) Placebo: 34.4±9.2 MK-7: 35.2±7.6	3ヶ月後 ucOC変化 (median 95%CI) Placebo: -6.4 (-13.5; 1.2) % MK-7: (-6.6 (59.1; 71.0) %) (P <0.01) 12ヶ月後のHRpQCT 骨量の骨量数 (平均 ± s.d.) Placebo群: (-3.5 ± 2.2%) MK-7: -0.1 ± 1.9% 骨量の骨間隙 Placebo群: +4.5 ± 9.7% MK-7: +1.2 ± 8.0% 骨量の厚さ Placebo群: +4.0 ± 2.2% MK-7: +0.2 ± 1.7% 全ての項目で P <0.05	両群で (カルシウム800 mg、ビタミンD 38 µg) ×2/日を含むタブレットを摂取	

諸外国における脂溶性ビタミンの摂取基準について

研究協力者 栗原晶子¹

研究分担者 朝倉敬子²

研究代表者 佐々木敏³

¹大阪公立大学大学院生活科学研究科

²東邦大学医学部社会医学講座予防医療分野

³東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

近年、各国の食事摂取基準の策定において国際調和の流れが見られている。そこで、その初めの一步として、現行の日本人の食事摂取基準の脂溶性ビタミンの基準値と諸外国の摂取基準との相違を検討し、改定すべき点を検討することとした。比較対象には、①National Academy of Medicine (NAM) 旧 Institute of Medicine (IOM)の Dietary Reference Intakes (いわゆるアメリカ・カナダの食事摂取基準)、②European Food Safety Authority Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (EFSA NDA Panel)の Dietary Reference Values for nutrients (nutrients)、③ドイツ (Deutschland)、オーストリア (Austria)、スイス (CH=Switzerland)のドイツ語圏 (D-A-CH)の Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr、④デンマーク、フィンランド、アイスランド、ノルウェー、スウェーデンのスカンジナビア半島5か国の The Nordic Nutrition Recommendations (NNR)を用いた。その結果、生体指標が世界的にコンセンサスの得られているビタミンA及びビタミンDについては、諸外国間、また日本とも概ね同様の算定根拠並びに基準値を示した。一方、生体指標が確立されていないビタミンE及びビタミンKについては、諸外国間でも算定根拠が異なり、基準値にも違いが見られた。ビタミンDは、日本と諸外国とで算定根拠は一致しているものの、摂取量の算定に用いられている研究の殆どは、高緯度地域且つ日光曝露の乏しい条件下での血清25-ヒドロキシビタミンD濃度と摂取量の関係を調査したものであり、日本人の摂取量算定に必ずしも見合ったデータであるとは言えなかった。以上より、策定プロセスについては国際調和にも留意しつつ、日本人のための基準値を策定するには、日本人を対象とした臨床研究、疫学研究が必須となることが考えられた。

A. 背景と目的

日本人の食事摂取基準(2025年版)の改定にあたり、今後の課題として、策定体制の強化や策定プロセスの効率化の方策として、各国の策定プロセスについて国際的にハーモナイズすることが求められているものの、我が国の策定プロセスについては、国際発信が十分にできていないことが挙げられている。第1回の

策定検討会でも、基準値策定における国際調和に対する情勢について示されており、世界の集団間において、生理的に必要な条件はほとんど異ならないため、これらの基準値を調和させることが可能と提案されていること¹⁾、集団の栄養素摂取量の適切性と安全性を評価するには、平均必要量(AR)と許容上限摂取量(UL)の2つの栄養素摂取基準値(NRVs)があ

り、世界規模で栄養支援プログラムを計画及び評価するために必要であるとされている²⁾。最終的には、国際調和に向けて、リソースやデータベースへのアクセスの制限、特定のNRVを識別するため用語の差異等の障壁を取り除くこと、レビュープロセスで慢性疾患のエンドポイントを含め厳格で透明性の高い方法論を採用すること、容易にアクセス可能な中央リポジリを作成することをベースとした取り組みが求められるとされている。我が国の食事摂取基準の策定プロセスは、諸外国とは異なる部分も多く、種々の課題を抱えているものの、この流れに乗れるようにブラッシュアップすることが必要となる。そこで、現行の日本人の食事摂取基準の脂溶性ビタミンの基準値と諸外国の摂取基準との相違を検討し、改定すべき点を検討することとした。

B. 方法

参照した諸外国の食事摂取基準は、近年に改定された以下の4つとした。①National Academy of Medicine (NAM) 旧 Institute of Medicine Me (IOM)の Dietary Reference Intakes (いわゆるアメリカ・カナダの食事摂取基準)³⁻⁵⁾、②European Food Safety Authority Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (EFSA NDA Panel)の Dietary Reference Values for nutrients nutrients⁶⁻¹¹⁾、③ドイツ (Deutschland)、オーストリア (Austria)、スイス (CH=Switzerland) |のドイツ語圏 (D-A-CH)の Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr¹²⁻¹⁴⁾、④デンマーク、フィンランド、アイスランド、ノルウェー、スウェーデンのスカンジナビア半島5か国の The Nordic Nutrition Recommendations (NNR)¹⁵⁾。①②は栄養素によって改定年が異なり、脂溶性ビタミンで最も新しいのは、①ではビタミンDの2011年⁴⁾、②ではビタミンKの2017年であった⁹⁾。また、EFSAでは、過剰摂取による健康障害の回避のための摂取基準は、別に設けられており、

ビタミンD以外は、2006年に発表の”Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals”¹⁰⁾、ビタミンDは2023年に発表の”Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin D, including the derivation of a conversion factor for calcidiol monohydrate”である¹¹⁾。③D-A-CHは、ビタミンAは2020年、それ以外は2015年であった。なお、脂溶性ビタミンのうちオンラインで報告されているのはビタミンDのみ¹⁴⁾であったため、適宜スイス連邦栄養委員会の”Project “Nutritional Reference Values (NRVs) for Switzerland”¹²⁾、連邦リスクアセスメント研究所 (Bundesinstitut für Risikobewertung)が報告する”Aktualisierte Höchstmengenvorschläge für Vitamine und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln” (食品サプリメントおよび強化食品に含まれるビタミンとミネラルの最高基準値の更新に関する報告書)資料、EFSA、NNRの報告書¹³⁾を参照した。④は2023年の改定であった。これらを我が国の食事摂取基準は2020年版と比較した。

比較したのは、摂取不足の回避のための指標である平均必要量 (AR) または目安量 (AI) 並びに過剰摂取による健康障害の回避のための許容上限摂取量 (UL) とした。

C. 結果

C-1. ビタミンAの食事摂取基準 (表1-A, B)

ビタミンAは、不足回避のための算定においては、いずれの摂取基準においてもレチノール活性当量が用いられていた。ただし、カロテノイドからの換算係数はそれぞれで異なり、①③④は、わが国と同様に1µgレチノールに相当するβ-カロテンは12µg、その他のプロビタミンAカロテノイドでは24µgとされている。一方②では、β-カロテンは6µg、その他のプロビタミンAカロテノイドは12µgとされており、その理由として、食品マトリックス、対象者のビ

タミン A の状態、投与量によってばらつきが大きく、大規模集団の全食事から等価比を求めには不確実性が大きいことを挙げている。

不足回避の指標として、推定平均必要量に該当する指標が用いられており、いずれも、ビタミン A の十分な貯蔵量を維持することに基づき、コンパートメント解析による結果が算定に用いられている(表 1-A)。結果、最低肝臓ビタミン A 濃度が、20 $\mu\text{g/g}$ (0.07 $\mu\text{mol/g}$) であれば、欠乏症の臨床的徴候は認められず、血漿中のレチノール濃度は適切に維持され、ビタミン A の胆汁性排泄が誘導される、として値が算定されている。②④では、これに基準体重と肝臓/体重比に関する新しいデータを用いた算定がされている。この方法は、わが国の食事摂取基準でも同様であり、これは、コンパートメント解析により算出された肝臓内レチノール量が、鋭敏な生体指標としてコンセンサスが得られていることによる。

過剰摂取による健康障害の回避については、プロビタミン A (カロテノイド)からのビタミン A への変換は厳密に調節されており、必要に応じて体内でビタミン A に変換されることに基づき、過剰症をおこすのは、ビタミン A (レチノイド)だけとして、ビタミン A (レチノイド)に対してのみ定められている(表 1-B)。耐容上限量に該当する基準値は、いずれも同値であるが、そのアウトカムや最低健康障害発現量の違いなどが見られる。ビタミン A の過剰摂取による臨床症状について、肝臓障害、骨密度及び骨折、脂質代謝、妊婦においては胎児奇形、乳児では泉門膨隆及び頭蓋内圧亢進が挙げられる。なお、EFSA¹⁰⁾では、それぞれのアウトカムに対する用量反応解析の結果、以下の摂取量(レチノール及びレチノイン酸量として)が最低用量としている。肝臓障害:7,500 $\mu\text{gRE}/\text{日}$ (6年間の介入)、骨密度/骨折 1,500 $\mu\text{gRE}/\text{日}$ (傾向分析では閾値は示されず)、脂質代謝 7,500 $\mu\text{gRE}/\text{日}$ (4年間の介入、ただし、わずかな変化のみ)、胎児奇形 3,000 $\mu\text{gRE}/\text{日}$

以上¹⁶⁾、泉門膨隆 7,500 $\mu\text{gRE}/\text{日}$ (乳児への単回投与)。なお、我が国の食事摂取基準では、ビタミン A 過剰摂取による肝臓障害が対象とされており、最低健康障害発現量として採用している値は、①に近い値を用いている。

C-2. ビタミン D の食事摂取基準(表 2-A, B)

ビタミン D の特性として、摂取のみならず皮膚でその大半が産生されることが挙げられる¹⁷⁾。そのため、ビタミン D の摂取基準の策定においては、①~④のいずれについても、目標とする血中 25-ヒドロキシビタミン D [25(OH)D] 濃度が最初に設定され、これに対応したビタミン D 摂取量が算定されている。摂取不足の回避のための算定根拠として、目標とする血中 25(OH)D 濃度は、いずれの摂取基準においてもカルシウム吸収、くる病・骨軟化症、骨密度低下、骨折といった骨の健康が、ビタミン D との関係にエビデンスがあるものとして扱われている。参考までに、①②で血中 25(OH)D 濃度との関係が検討された疾患リスク等に関するまとめを付表 1、2 に示す(付表 1、2)。④については、Umbrella review が採用されており、骨の健康のみならず、転倒、総死亡、がんによる死亡リスクもエビデンスがあるとしている。ただし、①~④いずれについても共通するのは、目標とする血中 25(OH)D 濃度が 20 ng/mL であり、骨の健康並びにそれ以外の疾患等リスクに対しても、20 ng/mL 以上とする科学的根拠はない、としている。この血中 25(OH)D 濃度を達成するための摂取量は、①③④では、メタ回帰分析から推定しており、比較的共通した原著論文が用いられている。なお、③は原著の Cashman KD らの報告¹⁸⁾を参照している。①は北緯 49.5 度以上、②は北緯 40 度以上(南緯 40 度未満)、③は北緯 50 度以上、④は北緯 50~61 度の冬期の調査を対象として、血中 25(OH)D 濃度に対するビタミン D 総摂取量を分析している。RDA 及び AI は解析結果の 95%信頼区間上限値を採用しており、その結

果、表 2-A に示すように、RDA 及び AI は①②では 15 µg/日、③では 20 µg/日、④では、10 µg/日とされた。④では、北欧諸国の小児および青少年におけるビタミン D の状態に大きなばらつきがあることや、介入研究でも集団の 95%が冬期の血清 25(OH)D 濃度を少なくとも 20 ng/mL に維持するのに必要なビタミン D 摂取量は、9.0~12.0 µg/日の間で変化し、個々の研究間で大きなばらつきがあり、この要因として、夏季(晩春から初秋)の屋外活動によるビタミン D の皮膚での産生が寄与することを挙げている。なお、①でもその詳細を見ると、総摂取量 10 µg/日の場合、小児・青年、若年・中年成人、高齢者における血清 25(OH)D 濃度の予測平均値は 23.7 ng/mL(95%CI 下限値は約 20.9 ng/mL)であり、10 µg/日摂取時の 95%CI 下限値でも 20 ng/mL 以上の血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度と推算されたが、分析の不確実性を考慮して、15 µg/日を採用したとしている。現行の日本人の食事摂取基準については、①をベースに皮膚でのビタミン D 量が冬期の札幌でも 5µg 程度はあるとして、10 µg/日に実現可能性を加味して 8.5 µg/日としているが、皮膚でのビタミン D 産生量の推定は、環境要因や個人要因が複雑に関係しており¹⁹⁾、皮膚での産生量を推定し、差し引くことの妥当性については、検討をする必要があることが考えられた。

過剰摂取による健康障害の回避として、表 2-B に示すように、過剰摂取による健康障害としては、①③④では、日本と同じく高カルシウム血症、②では高カルシウム血症よりもより早期のビタミン D 過剰の徴候となる高カルシウム尿症が対象となっている。①については、慢性過剰症に対する血中 25(OH)D 濃度も検討されている。カルシウム過剰症が引き起こされる血中 25(OH)D 濃度は明確ではないが、80 ng/mL 以上でその可能性が生じるとしているため、これに該当する摂取量として 250 µg/日(高カルシウム血症では健康障害非発現量と

して、高カルシウム尿症では最低健康障害発現量として)が用いられ、不確実性因子を考慮して 100 µg/日としている。この数値については、現行の日本の食事摂取基準も同様である。

C-3. ビタミン E の食事摂取基準(表 3-A, B)
ビタミン E の不足回避のための算定においては、表 3-A に示すように、①②は日本と同様に α-トコフェロールのみが対象とされており、③④では α-トコフェロール当量が用いられている。算定根拠については、①はヒトにおけるビタミン E 欠乏症に関する研究および過酸化水素による赤血球溶解と血漿中 α-トコフェロール濃度との相関に基づいて算定している。②は EU 9 カ国の食事調査から推定された α-トコフェロールと αトコフェロール当量の平均摂取量を算出し、その値を目安量としている。③④は多価不飽和脂肪酸(PUFA)を細胞膜で機能させるために必要なビタミン E 量として定められている。なお、PUFA の摂取が制限された条件下で、最低限必要とされるビタミン E (α-トコフェロール)摂取量は、1 日あたり 4~5 mg とされている²⁰⁾。わが国では、②と同様に健康とされる集団の摂取量中央値を用いている。ビタミン E では、このように算定根拠が各国により様々であるが、この要因としては、必要量を導き出すのに十分な生体指標が確立されていないことが挙げられる。また、①では、食事調査によるビタミン E 摂取量は過小評価されることが示唆されており、現状では十分なエビデンスを持ってビタミン E の必要量が算定できていない。

過剰摂取による健康障害の回避として、①②④では日本の食事摂取基準と同様に、血液凝固障害を対象として値を算定しているが、素の基準値の幅が大きい。これは、①では in vivo の研究も採用していることがある。また、②では、55、182、727 mg のビタミン E (all-rac-α-tocopherol)を 4 か月間介入したプラセボ対照

二重盲検試験を実施し、いずれの用量でもプラセボ群と有意差はなくプロトロンビン時間に影響を与えず、有害事象は見られなかったという報告に基づいている²¹⁾。なお、健常な者で高用量のビタミンEを服用しても血液凝固能異常は起こりにくいが、ビタミンKが不足している状況では、高用量の α -トコフェロールが、シクロオキシゲナーゼ経路を低下させることによりビタミンK代謝に影響を与え、トロンボキサン合成を減少させ、トロンボキサン依存性の血液凝固を障害が起こるとされている。②では上記の介入試験の結果に基づき、健康障害非発現量を1日あたり540 mgとし、感受性の相互間の違いを考慮して不確実性因子を2として(より高用量でも有害な影響が示されないためこれ以上の不確実性因子は考慮しないとした)、耐容上限量を270 mg/日、丸め処理にて300 mgとした。さらに③では、300 mg/日程度のサプリメントの服用であっても、慢性過剰症に該当する出血性脳卒中や前立腺がんのリスクが上昇することに着目し、国際連合食品農業機関(FAO)および世界保健機関(WHO)の合同専門委員会(JECFA)が報告した、ヒトでの α -トコフェロールに関するデータに基づいて、体重1 kgあたり0.15~2 mgの許容摂取量(ADI)を参照したため、他と比べて極めて低い値となっている。

C-4. ビタミンKの食事摂取基準(表4-A, B)

ビタミンKの不足回避のための算定においては、表4-Aに示すように、①は日本の食事摂取基準と同様に、健康な集団の摂取量中央値を採用しているが、②~④は、ビタミンK欠乏による血液凝固能の異常を回避するための値として、体重1kgあたり1 μ gのビタミンK摂取量として算定している。ビタミンEと同様に、ビタミンKでも必要量を算定するのに利用可能な生体指標が確立されていないことが、算定根拠が異なる要因に挙げられる。いずれもビタミンK依存性たんぱく質が生体指標として用いるこ

とができる可能性も示唆されているが、完全な γ -カルボキシル化に必要なビタミンK摂取量は明らかではないため、現状では確立した生体指標ではないとされている。

過剰摂取による健康障害については、データが無いとして、いずれについても値は設定されておらず、日本の食事摂取基準も同様である(表4-B)。

D. 考察

各国の食事摂取基準でも参照されている旧Institute of Medicine (IOM)のDietary Reference Intakes並びに比較的最近に改定された諸外国の摂取基準と現行の日本人の食事摂取基準の脂溶性ビタミンの基準値について比較をした結果、生体指標が確立されているビタミンA及びビタミンDについては、諸外国間で算定根拠が概ね一致しており、それに伴い基準値も近い値を示していた。日本もビタミンAについては、EAR・RDA、ULが同様であった。一方で、ビタミンDのAIの算定根拠は同様であるものの、諸外国よりも低値であった。一つは、諸外国は日本よりも高緯度にあり、緯度の違いがビタミンD栄養状態に影響するため²²⁾、そのまま適応することができなかった点がある。また、日本の食事摂取基準と諸外国の摂取基準とはスタンスが異なっている。諸外国については、科学的根拠に基づく基準値の算定が重視されているが、日本の食事摂取基準は、活用を考慮した基準値の算定が求められる。この点を鑑み、実現可能性を考慮した値が設定されたことで、諸外国との基準値の違いが生じた。いずれにせよ、ビタミンDについては、皮膚での産生に寄与する緯度や天候、大気汚染の問題、個人の日光曝露習慣(日焼けの習慣など)、ビタミンDの摂取源が諸外国とは異なるため、日本人に適切なビタミンD摂取量の算定には、日本人独自のデータが必須であると思われる。

ビタミンEは、EFSAの報告で、 α -トコフェロ

ールの摂取量／臨床症状／機能のマーカー（血漿／血清 α -トコフェロール濃度、過酸化水素による溶血、尿中 α -CEHC排泄量、酸化損傷のマーカーなど）に関するデータは、現時点ではビタミンE必要量を導き出すには不十分であるとしている。さらに、 α -トコフェロールの体内動態と体内プール、PUFA摂取量と α -トコフェロールの摂取量／必要量の関係に関する利用可能なデータについても、単独でも組み合わせでも、成人のビタミンE必要量を導き出すために使用できないとしている。これと同様のことがビタミンKでも見られており、現状の基準値は、あくまでも暫定的な値に留まるものである。この課題を解決するには、ビタミンEまたはビタミンKに特異的な生体指標が確立されることが必須となる。

諸外国の摂取基準は、1つの栄養素に対して、複数の策定者が存在し、厳格なシステムティックレビューを行っているものも多い。従って、策定に付随する資料が充実している。今後、日本においてもより質の高い策定を行う仕組みを考えることも必要であるが、何よりも日本人を対象とした臨床研究、疫学研究が必要であることが伺える。

E. 結論

諸外国の食事摂取基準と現行の食事摂取基準との比較にて、生体指標が確立されているビタミンA及びビタミンDについては、算定根拠並びに基準値も概ね同様であったが、ビタミンE及びビタミンKについては、確立された生体指標が無いため、暫定的に定めた基準値が諸外国でも多く見られた。以上より、策定プロセスについては国際調和を図ることを目指しつつ、日本人のための基準値を策定するには、日本人を対象とした臨床研究、疫学研究が必須となることが考えられた。

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

I. 参考文献

- 1) Allen LH, et al. Perspective: Proposed Harmonized Nutrient Reference Values for Populations. *Adv Nutr* 2020; 11: 469-483.
- 2) Yaktine AL, et al. Why the Derivation of Nutrient Reference Values Should be Harmonized and How It Can be Accomplished. *Adv Nutr* 2020; 11: 1102-1107.
- 3) Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222310/> doi: 10.17226/10026
- 4) Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and*

- Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/> doi: 10.17226/13050
- 5) Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. 6, Vitamin E. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225461/>
 - 6) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin A.
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2015.4028>
 - 7) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values for vitamin D.
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2016.4547>
 - 8) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin E as α -tocopherol.
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2015.4149>
 - 9) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values for vitamin K.
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2017.4780>
 - 10) Scientific Committee on Food, Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals.
https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerableuil.pdf
 - 11) EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergies (NDA). Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin D, including the derivation of a conversion factor for calcidiol monohydrate.
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/8145>
 - 12) Bucher Della Torre S, Jotterand Chaparro C. Project “Nutritional Reference Values (NRVs) for Switzerland”.
https://www.blv.admin.ch/dam/blv/de/dokumente/lebensmittel-und-ernaehrung/ernaehrung/nutri-score/bericht-naehrwertreferenzwerte-schweiz.pdf.download.pdf/Full%20report_NRV_HEdS_final.pdf
 - 13) Bundesinstitut für Risikobewertung. Aktualisierte Höchstmengenvorschläge für Vitamine und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln.
<https://www.bfr.bund.de/cm/343/aktualisierte-hoehstmengenvorschlaege-fuer-vitamine-und-mineralstoffe-in-nahrungsergaenzungsmitteln-und-angereicherten-lebensmitteln.pdf>
 - 14) German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab* 2012; 60: 241–246.
 - 15) Blomhoff R., Andersen R., Arnesen E.K., et al. Nordic Nutrition Recommendations 2023.
<https://www.norden.org/en/publication/nordic-nutrition-recommendations-2023>
 - 16) Rothman KJ, et al. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1995; 333:1369–1373.

- 17) Feldman D, Pike JW, Adams JS, eds: Vitamin D 3rd eds. Academic Press., San Diego CA, 2011
- 18) Cashman KD, et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. Am J Clin Nutr 2008; 88: 1535-1542
- 19) Passeron T, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. Br J Dermatol 2019; 181:916-931
- 20) Horwitt MK. Vitamin E and lipid metabolism in man. Am J Clin Nutr 1960; 8: 451-61
- 21) Meydani SN, et al. Assessment of the safety of supplementation with different amounts of vitamin E in healthy older adults. Am J Clin Nutr 1998; 68:311-318
- 22) Cui A, et al. Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: A pooled analysis of 7.9 million participants. Front Nutr 2023;10:1070808

表 1 ビタミン A の食事摂取基準

A には、諸外国のビタミン A 不足回避のための算定根拠ならびに成人での基準値、B には過剰摂取による健康障害の回避のための選定根拠並びに成人での基準値をまとめた。

表 2 ビタミン D の食事摂取基準

A には、諸外国のビタミン D 不足回避のための算定根拠ならびに成人での基準値、B には過剰摂取による健康障害の回避のための選定根拠並びに成人での基準値をまとめた。

表 3 ビタミン E の食事摂取基準

A には、諸外国のビタミン E 不足回避のための算定根拠ならびに成人での基準値、B には過剰摂取による健康障害の回避のための選定

根拠並びに成人での基準値をまとめた。

表 4 ビタミン K の食事摂取基準

A には、諸外国のビタミン K 不足回避のための算定根拠ならびに成人での基準値、B には過剰摂取による健康障害の回避のための選定根拠並びに成人での基準値をまとめた。

付表 EFSA の DRV、旧 IOM の DRIs における血中 25-ヒドロキシビタミン D 濃度の各種疾患リスクとの関係についてのレビュー結果のまとめ
付表 1 EFSA の血中 25(OH)D 濃度と各種疾患リスクとの関係のまとめ

Dietary reference values for vitamin D に記載の血中 25(OH)D 濃度と各種疾患リスクとのエビデンスについてのまとめを示した。

付表 2 旧 IOM DRIs の血中 25(OH)D 濃度と各種疾患リスクとの関係のまとめ (Vitamin D and Calcium: A Systematic Review of Health Outcomes (Update) の Non-musculoskeletal health outcomes のみ抜粋)

旧 IOM の DRIs のビタミン D と各種疾患リスクとのエビデンスの評価に用いられた報告書のアップデート版の Newberry SJ らの報告から、運動器疾患以外の項目について引用した。

表 1-A. ビタミン A 不足回避のための算定根拠

	①IOM 2001	②EFSA 2015	③D-A-CH 2020 (補遺)	④NNR 2023
算定根拠	<p>ビタミン A の十分な貯蔵量を維持することに基づいて算定 (コンパートメント解析)。最低肝臓ビタミン A 濃度が、$20 \mu\text{g/g}$ ($0.07 \mu\text{mol/g}$) であれば、欠乏症の臨床的徴候は認められず、血漿中のレチノール濃度は適切に維持され、ビタミン A の胆汁性排泄が誘導される。</p>	<p>ビタミン A の十分な貯蔵量を維持することに基づいて算定 (コンパートメント解析)。最低肝臓ビタミン A 濃度が、$20 \mu\text{g/g}$ ($0.07 \mu\text{mol/g}$) であれば、欠乏症の臨床的徴候は認められず、血漿中のレチノール濃度は適切に維持され、ビタミン A の胆汁性排泄が誘導される。</p> <p>※ビタミン A の基準体重と肝臓/体重比に関する新しいデータを用いている</p>	<p>ビタミン A の十分な貯蔵量を維持することに基づいて算定 (コンパートメント解析)。最低肝臓ビタミン A 濃度が、$20 \mu\text{g/g}$ ($0.07 \mu\text{mol/g}$) であれば、欠乏症の臨床的徴候は認められず、血漿中のレチノール濃度は適切に維持され、ビタミン A の胆汁性排泄が誘導される。</p>	<p>ビタミン A の十分な貯蔵量を維持することに基づいて算定 (コンパートメント解析)。最低肝臓ビタミン A 濃度が、$20 \mu\text{g/g}$ ($0.07 \mu\text{mol/g}$) であれば、欠乏症の臨床的徴候は認められず、血漿中のレチノール濃度は適切に維持され、ビタミン A の胆汁性排泄が誘導される。</p> <p>※EFSA のビタミン A の基準体重と肝臓/体重比に関する新しいデータ、北欧人の新しい体重を使用して算定</p>
成人期での基準値	<p>EAR : M $625 \mu\text{gRAE/日}$、F $500 \mu\text{gRAE/日}$</p> <p>RDA : M $900 \mu\text{gRAE/日}$、F $700 \mu\text{gRAE/日}$</p>	<p>AR: M $570 \mu\text{gRE/日}$、F $490 \mu\text{gRE/日}$</p> <p>PRI: M $750 \mu\text{gRE/日}$、F $650 \mu\text{gRE/日}$</p>	<p>Empfohlene Zufuhr (推奨量に相当) : M $850 \mu\text{gRAE/日}$、F $700 \mu\text{gRAE/日}$</p>	<p>AR: M $630 \mu\text{gRE/日}$、F $540 \mu\text{gRE/日}$</p> <p>RI: M $800 \mu\text{gRE/日}$、F $700 \mu\text{gRE/日}$</p>

表 1-B. ビタミン A 過剰摂取による健康障害回避のための算定根拠

	①IOM 2001	②EFSA 2006	③D-A-CH 2020 (補遺)	④NNR 2023
算定根拠	<p>妊娠可能な年齢の女性に対する UL の根拠には、胎児奇形が選択された (NOAEL: 4,500 μg/日)。その他の成人については、肝機能異常 (肝病理異常または肝ビタミン A 濃度の著明な上昇) を対象とした (LOAEL (肝毒性) :14,000 μg/日)。</p>	<p>肝毒性リスクおよび生殖時に生じる影響に関連を考慮</p> <p>胎児奇形は妊娠可能な年齢の女性にのみ関係するが、3000 μg RE/日という上限値は、慢性的な摂取で肝毒性と関連した 1 日の最低摂取量より 2.5 倍低いため (肝毒性 7500 μg RE/日)</p> <p>、男性および代謝率の違いを補正した後の乳幼児と小児には適切として算定</p>	<p>肝毒性および胎児奇形 (生殖機能を損なう) 作用のリスクを考慮</p> <p>EU 委員会の旧食品科学委員会 (SCF) は、2002 年に妊娠可能年齢の女性および成人男性の UL を 3mg/日とした。閉経後の女性については、ビタミン A の高摂取量またはレチノール濃度と骨の健康への悪影響との関連性を示すエビデンスとして、摂取量を 1.5mg/日に制限することを推奨。15-17 歳の子供と青少年には 2.6mg/日、15 歳未満には 1.1~2mg/日の UL を設定。</p>	<p>慢性または急性のビタミン A 過剰症 (>1 μmol レチノール/g 肝臓) は、吐き気、嘔吐、皮膚障害、肝障害などの臨床症状、胎児奇形を考慮。NNR2012 では、成人の UL を、レチノールの 3000 μg RE/日に設定 (小児には適応されない)。</p>
成人期での基準値 ※レチノールが対象	M 3,000 μ g/日、F 2,800 μ g/日	3,000 μ g RE/day	3,000 μ g RE/日 小児および青少年の耐容上限摂取量を、年齢に応じて 800~1600 RE/日に設定	3,000 μ g RE/日

表 2-A. ビタミン D 不足回避のための算定根拠

	①IOM 2011	②EFSA 2016	③D-A-CH 2015	④NNR 2023
算定根拠	<p>骨の健康を維持するのに必要な血中 25(OH)D 濃度を保つための摂取量</p> <p>日光曝露の機会がほとんどない場合のデータから算定</p> <p>EAR: 16 ng/mL を維持する摂取量</p> <p>RDA: 20 ng/mL を維持する摂取量</p>	<p>骨の健康を維持するのに必要な血中 25(OH)D 濃度 (=20 ng/mL) を保つための摂取量</p> <p>日光曝露の機会がほとんどない場合のデータから算定</p>	<p>骨の健康を維持するのに必要な血中 25(OH)D 濃度 (=20 ng/mL) を保つための摂取量</p> <p>ドイツと同等の緯度にある国の冬季のデータから算定</p> <p>高齢者では、10～20 µg/日のビタミン D サプリメントが運動能力の低下、転倒、骨折、死亡リスクを低減させるとしている。</p> <p>血中 25(OH)D 濃度 20 ng/mL に至る者の割合が、10µg/日で 50%、20µg で 90～95%と推算</p>	<p>カルシウムとリンの代謝、健康な骨格の形成と維持、総死亡率とがん死亡率の減少に対して、血中 25(OH)D 濃度が 20 ng/mL より高くても、集団のこれらリスクは減少しないため、血中 25(OH)D 濃度 20 ng/mL を充足とする。日光曝露の状況及び高齢者では 2 倍の摂取量を設定</p>
成人期での基準値	<p>EAR: 10 µg/日</p> <p>RDA: 15 µg/日</p>	<p>AI: 15 µg/日</p>	<p>Schätzwerte Zufuhr (目安量に相当) : 20 µg/日</p>	<p>AR: 7.5 µg/日</p> <p>RI: 10 µg/日 (75 歳以上及び日光曝露の機会が乏しい者: 20 µg/日)。</p>

表 2-B. ビタミン D 過剰摂取による健康障害回避のための算定根拠

	①IOM 2001	②EFSA 2023	③D-A-CH 2015	④NNR 2023
算定根拠	<p>高カルシウム血症が選択された (NOAEL: 250 μg/日)。</p> <p>急性毒性に関する報告の大部分は、血清 25(OH)D 値が 140 ng/mL 以上であるが、全死亡、慢性疾患リスク、転倒等の慢性的な有害事象は血清 25(OH)D 値が約 30 ng/mL、最大約 50 ng/mL。不確実性を考慮した上で不必要に制限的になることを避けるため、血清 25(OH)D 濃度は約 50~60 ng/mL を超えるレベルとした。</p> <p>ビタミン D を 125 μg/日摂取すると、血清 25(OH)D 濃度は 40~60 ng/mL</p>	<p>持続性高カルシウム尿症は、持続性高カルシウム血症よりもビタミン D 過剰の早期徴候である可能性があるため、ビタミン D の UL を決定する重要なエンドポイントとして選択 (LOAEL: 250 μg/日、不確定因子を 2.5 として NOAEL: 100 μg/日 値はビタミン D 相当量)。</p> <p>持続性高カルシウム血症/高カルシウム尿症、筋骨格系の健康に関するエンドポイント(転倒、骨折、骨量/骨密度およびその指標)を過剰症の対象としてレビュー</p> <p>一般的に、血清総 25(OH)D 濃度が 80~88 ng/mL 以上であると、ビタミン D 過剰症が引き起こされる可能性はあるが、高カルシウム血症と関連する血清 25(OH)D 濃度は幅広い範囲で変動する可能性とカルシウム摂取量の影響を受ける。</p>	<p>高カルシウム血症が選択された (NOAEL: 250 μg/日、血中 25(OH)D 濃度 80 ng/mL)。</p> <p>IOM、EFSA を参照</p>	<p>高カルシウム血症が選択された (NOAEL: 250 μg/日、血中 25(OH)D 濃度 80 ng/mL)。</p> <p>IOM、EFSA を参照</p>
成人期での基準値	100 μ g/日(不確実性を考慮)	100 μ g/日(11 歳以降)、1~10 歳で 50 μ g/日に修正	100 μ g/日	100 μ g/日

表 3-A. ビタミン E 不足回避のための算定根拠

	①IOM 2000	②EFSA 2015	③D-A-CH 2015	④NNR 2023
算定根拠	主にヒトにおけるビタミン E 欠乏症に関する研究および過酸化水素による赤血球溶解と血漿中 α -トコフェロール濃度との相関に基づいて算定。溶血が起こる血漿 α -トコフェロール濃度は既知の最も低い血漿 α -トコフェロール濃度とし、集団の 50% に溶血が起こるカットオフ値として $12 \mu\text{mol}/(516 \mu\text{g}/\text{dL})$ とし、充足実験により α -トコフェロールの摂取量は $12\text{mg}/\text{日}$ が EAR	成人、乳幼児、小児について α -トコフェロールの AR と PRI を導き出すことはできないとし、観察された摂取量に基づく AI を提案している。小児と成人については、EU9 カ国の食事調査から推定された α -トコフェロールと α -トコフェロール当量の平均摂取量の範囲を考慮	基本的なビタミン E 必要量(D-A-CH と同様 4mg) に PUFA の食事摂取量に基づく係数を加えて算定 基本的なビタミン E 必要量は、過酸化から二重結合を保護するのに必要な量として、トコフェロール当量で $1 \text{日} 4\text{mg}$ とした。リノール酸 1g を保護するためには、トコフェロール当量で 0.4mg が必要として算定	基本的なビタミン E 必要量(D-A-CH と同様 4mg) に PUFA の食事摂取量に基づく係数を加えて算定 PUFA の推奨摂取量 (5~10E%) の下限値を使用。推定される最適なビタミン E:PUFA 比を $0.5 \text{mg RRR-}\alpha\text{-トコフェロール}/\text{食事の PUFA}/\text{g}$ として算定
成人期での基準値	α -トコフェロールのみ対象 EAR: $10 \text{mg}/\text{日}$ RDA: $15 \text{mg}/\text{日}$	α -トコフェロールのみ対象 AI: M $13 \text{mg}/\text{日}$ 、F $11 \text{mg}/\text{日}$	Schätzwerte Zufuhr(目安量に相当): M $13\sim 15 \text{mg } \alpha\text{-TE}/\text{日}$ 、F $12 \text{mg } \alpha\text{-TE}/\text{日}$	暫定 AR: M $9 \text{mg } \alpha\text{-TE}/\text{日}$ 、F $8 \text{mg } \alpha\text{-TE}/\text{日}$ AI: M $11 \text{mg } \alpha\text{-TE}/\text{日}$ 、F $10 \text{mg } \alpha\text{-TE}/\text{日}$

表 3-B. ビタミン E 過剰摂取による健康障害回避のための算定根拠

	①IOM 2001	②EFSA 2006	③D-A-CH 2015	④NNR 2023
算定根拠	<p>出血傾向を対象として、ラットの出血毒性試験のデータも含んで検討。</p> <p>LOAEL は 500 mg/BWkg/日</p> <p>LOAEL⇒NOAEL⇒ヒトへの外挿⇒感受性の個人差を鑑み、不確実性因子を 36 とした</p>	<p>血液凝固を対象として、ヒト対象研究から NOAEL を 540mg/日とした(高用量の α-トコフェロールは、シクロオキシゲナーゼ経路を低下させることによりビタミン K 代謝に影響を与え、トロンボキサン合成を減少させる。そのため、トロンボキサン依存性の血液凝固を障害し、凝固第 II 因子と第 VII 因子を減少させる)。</p>	<p>EFSA を参照</p> <p>EFSA の UL(300mg/日)未満であっても、出血性脳卒中のリスク増加、268 mg/日のサプリメントの摂取で前立腺がんのリスクが上昇したことにも触れている。国際連合食品農業機関 (FAO) および世界保健機関 (WHO) の合同専門委員会 (JECFA) が報告した、ヒトでの α-トコフェロールに関するデータに基づいて、体重 1 kg あたり 0.15~2 mg の許容摂取量 (ADI) を参照。高用量のビタミン E 摂取による負の臨床的および生化学的影響を考慮</p>	<p>EFSA を参照</p>
成人期での基準値	<p>α-トコフェロールのみ対象</p> <p>1,000 mg/日</p>	<p>α-トコフェロールのみ対象</p> <p>300 mg/日</p>	<p>105-140 mg/日</p>	<p>300 mg/日</p>

表 4-A. ビタミン K 不足回避のための算定根拠

	①IOM 2001	②EFSA 2017	③D-A-CH 2015	④NNR 2023
算定根拠	明らかに健康な集団における (NHANES III の摂取量中央値データ) ビタミン K の食事摂取量に基づいて算定。	ビタミン K 欠乏による血液凝固能の異常を回避するための値として、基準体重とフィロキノンの 1 日あたり 1 µg/kg 体重を基に算定	AI:血漿プロトロンビン値を参考にして算定。新生児を除くすべての年齢層で、1 日 1kg あたり 1 µg のビタミン K 摂取が適切であるとしている。	暫定 AR:ビタミン K 欠乏による血液凝固能の異常を回避するための値として、小児・成人ともに 1 日あたり 1 µg フィロキノン/kg 体重として算定。
成人期での基準値	AI:M 120 µg/日、F 90 µg/日	フィロキノンのみ対象 AI:70 µg/日	Schätzwerte Zufuhr(目安量に相当): M 70~80 µg/日、F 60~65 µg/日	暫定 AR:M 60 µg/日、F 50 µg/日 基準体重に基づく AI: M 75 µg/日、F 65 µg/日

表 4-B. ビタミン K 過剰摂取による健康障害回避のための算定根拠

	①IOM 2001	②EFSA 2006	③D-A-CH 2015	④NNR 2023
算定根拠	食品やサプリメントからのビタミン K 摂取に関連する有害な影響は、ヒトや実験動物で報告されていないため UL は設定されなかった	SCF 2003 にて、食品やサプリメントからのビタミン K 摂取に関連する有害な影響は、ヒトや実験動物で報告されていないため UL は設定されなかった。 ただし、クマリン型の経口抗凝固薬(ビタミン K 拮抗薬)の治療効果は、食事からのビタミン K 摂取によって減弱するため、これらの薬物の服用者は、食品からのビタミン K 摂取を可能な限り一定に保ち、ビタミン K を含む栄養補助食品は医師の監視下でのみ使用する必要を示唆 (SCF, 2003)	食品やサプリメントからのビタミン K 摂取に関連する有害な影響は、ヒトや実験動物で報告されていないため UL は設定されなかった	毒性の影響は報告されていない。 一部の研究では、メナキノ-4 の高用量 (45~90 mg/日) が胃腸障害や皮膚病変を引き起こすことの報告があったが、重篤でないと考えられている。メナキノ-7 は、約 50 μ g/日~600 μ g/日までの用量で食品サプリメントとして摂取される際に安全性が評価されている。
成人期での基準値	なし	なし	なし	なし

付表. EFSA の DRV、旧 IOM の DRIs における血中 25-ヒドロキシビタミン D 濃度の各種疾患リスクとの関係についてのレビュー結果のまとめ

付表 1. EFSA の血中 25(OH)D 濃度と各種疾患リスクとの関係のまとめ

Outcome	
BMD/BMC	IOM (2011) の結論とその後には発表された研究を考慮し、主に高齢者を対象とした観察研究から得られたいくつかのエビデンスに基づいて、自由な生活を営む成人において、BMD/BMC の低下リスクが血清 25(OH)D 濃度が 50 nmol/L (20 ng/mL)未満の場合に高まる可能性がある。
骨軟化症	SACN (2016) の調査結果を考慮し、主に症例報告と明らかな骨軟化症を持つ患者を対象とした 2 つの横断研究を含んだレビューをした結果、平均血清 25(OH)D 濃度は約 20 nmol/L (8 ng/mL)以下の範囲にあった。利用可能なエビデンス(Priemel et al., 2010)および IOM (2011) の結論に基づいて、血清 25(OH)D 濃度が 50 nmol/L(20 ng/mL)以上の場合、ビタミン D 欠乏性骨軟化症のリスクは小さい。
骨折	IOM (2011) の結論では、骨折リスクが増加する血清 25(OH)D 濃度が広範に亘ることが示唆されている。その後には発表された観察研究(主に高齢者を対象としたもの)も考慮に入れた結果、多くの研究が、自由な生活を営む成人において、25(OH)D 濃度が 18 nmol/L~50 nmol/L(7~20 ng/mL)の範囲で骨折リスクが増加していた。
筋力・身体機能	IOM (2011) の結論として、血清 25(OH)D 濃度と身体的パフォーマンスとの関連性が支持される(主に観察研究)大規模な質の高い観察研究の不足を言及している。また、Lamberg-Allardt ら(2013)、Newberry ら(2014)、SACN (2016) の結論、及びその後には発表された研究も考慮したが、結果は不一致となっている。Lamberg-Allardt ら(2013)は、平均ベースライン血清 25(OH)D 濃度が 10 ng/mL 以上の成人では、ビタミン D の補給は筋力に影響を及ぼさず、血清 25(OH)D 濃度が 10 ng/mL 未満の成人では、2 つの RCT (患者を対象)が大腿部筋力の増加を示していると結論づけている。 EFSA では、主として高齢者を対象とした観察研究で血中 25(OH)D 濃度と身体能力との間の関係に一貫性がないことを挙げており、RCT では、ビタミン D 補充により平均血清 25(OH)D 濃度をこれらのベースライン値から最終値まで上昇させても、身体能力や筋力・機能の測定値に変化はないことが示された。ただし、最近の RCT はすべてベースラインの平均血清 25(OH)D 濃度が 10.8 ng/mL 以上の集団で実施されたものであり、健康な高齢者における血清 25(OH)D 濃度と身体能力との関連を裏付けるものはないと考えている。結論として、筋力/機能と身体能力に関する血清 25(OH)D 濃度の目標値は導き出せない。
転倒	IOM (2011)は、観察研究(ほとんどが横断研究)では、血清 25(OH)D 濃度が高いほど高齢者の転倒リスクが低下するとの関連性が示唆されていると結論づけている。また、RCT の大部分において、ビタミン D とカルシウムの併用または非併用による転倒リスクの低減効果は認められなかったと結論づけている。Lamberg-Allardt ら(2013)は、カルシウムと

	<p>併用したビタミン D の補給が高齢者の転倒予防に有効である可能性が高いというエビデンスが、特にベースラインの血清 25(OH)D 濃度が「低い」地域居住者または介護施設入所者において存在すると結論づけている。SACN(2016)でも 23～59、24～28、24～55、23～82nmol/L)にある 50 歳以上の成人において、転倒リスク低減におけるビタミン D 補給の有益な効果を示唆するものであると結論づけている。</p> <p>IOM(2011)、SACN(2016)、Newberry ら(2014)、Lamberg-Allardt ら(2013)の結論、血清 25(OH)D に関するエビデンスは一貫していないが、全体として、平均ベースライン血清 25(OH)D 濃度の広い範囲(9.2～32.8 ng/mL)において、高齢者の転倒リスク低減におけるビタミン D の有益な効果を示唆しているとした。ただし、現状では転倒や転倒リスクに対する至適血清 25(OH)D 濃度は明らかでないとした。</p>
カルシウムの吸収	<p>カルシウムの吸収は、ビタミン D 欠乏症の者(血清 25(OH)D 濃度が 10 nmol/L(4 ng/mL)未満)でのみ損なわれることが示されており、最近の研究では、ベースライン時の平均血清 25(OH)D 濃度が 33.5～75nmol/L(13.4～30 ng/mL)または最終の平均 25(OH)D 濃度 40～130nmol/L(16～52 ng/mL)の範囲)の成人におけるカルシウムの分画吸収に関してカットオフ値は得られていない。</p>
小児の BMC/BMD	<p>IOM(2011)は、血清 25(OH)D 濃度と乳児の骨密度(BMC/BMD)との関係に関する結論は不一致であり、および小児では両者が正の関係を示すこと、その後に発表された研究も含めて検討し、乳児および小児において、平均血清 25(OH)D 濃度を約 40～60 nmol/L(16～24 ng/mL)より高い値に増やしても、BMC/BMD にさらなる有用性は認められない。</p>
くる病	<p>IOM(2011)と Lamberg-Allardt ら(2013)では、適切なカルシウム摂取量の下で平均血清 25(OH)D 濃度が 30 nmol/L(12 ng/mL)未満の場合に明らかなくなる病が見られたとしている。IOM(2011)の結論では、血清 25(OH)D 濃度が 30～50 nmol/L(12～20 ng/mL)の範囲であれば、くる病のリスクは最小限であるとしていたため、血清 25(OH)D 濃度が 50 nmol/L(20 ng/mL)以上であり、かつ適切なカルシウム摂取があれば、ビタミン D 欠乏性くる病のリスクは回避できるとした。</p>
小児のカルシウムの吸収	<p>小児において、血清 25(OH)D 濃度が約 30～50 nmol/L(12～20 ng/mL)を上回る範囲では、カルシウムの吸収との関連性はないとした。</p>
妊娠高血圧症候群(子癇)	<p>妊娠第 2 期において介入前平均血清 25(OH)D 濃度が 57～65 nmol/L(22.8～26 ng/mL)の場合に、ビタミン D 補給によって、プラセボと比較して 25(OH)D 濃度が上昇した場合でも、子癇(妊娠中高血圧症候群)のリスクに変化がなかったとしている。観察研究のうち 6 つの研究のうち、2 つは、事前に定義された 25(OH)D のカットオフ値の 37.5 nmol/L(15 ng/mL)以下と 50 nmol/L(20 ng/mL)以下と設定し、妊娠中(妊娠 11～14 週の時点)の血清 25(OH)D 濃度と子癇のリスクとの間に関連がないことを示している。対照的に、4 つの観察研究は、妊娠 13～31 週の時点での母体の血清 25(OH)D 濃度が低いことが、子癇または重度の子癇のリスクとの間に有意に関連することを示唆している。これ</p>

	らの研究では、しばしば血清 25(OH)D 濃度のカットオフ値が事前に設定されており、(30 nmol/L (12 ng/mL)、30~39 nmol/L(12~16 ng/mL 未満)、または 50 nmol/L (20 ng/mL) など)と、50 nmol/L 以下(または 75 nmol/L 以下)での比較が最もよく見られた。母体の血清 25(OH)D 濃度と子癩のリスクとの間に関連があるエビデンスは不一致であるが、血清 25(OH)D 濃度が約 50 nmol/L (20 ng/mL) 未満の場合に子癩のリスクが上昇する可能性が示唆される。
SGA 児の出産	2 つのより大規模な観察研究では、母親の 25(OH)D が 25nmol/L (12.5 ng/mL) (妊娠 26~28 週未満)または 37.5nmol/L(15 ng/mL) (妊娠第 1 期)であることと、SGA 児出産リスクの増加との関連(より高い 25(OH)D 値の群との比較)が認められたとしている。25(OH)D 濃度が約 25~37.5nmol/L(10~15 ng/mL)未満でリスクが上昇するというエビデンスがいくつかあるが、母体の血清 25(OH)D 濃度と SGA 出生のリスクとの関連を示すエビデンスは一貫していない。
早産	コホート内症例対照研究にて、観察開始時の血清 25(OH)D 濃度の中央値が 90 nmol/L(36 ng/mL)という集団では、早産リスクとの関係はみられなかった。
児の骨の健康	妊娠中の母親の 25(OH)D が約 43nmol/L (17.2 ng/mL) 以下であった場合、出生児の骨のアウトカムと関連していたが、生後 2 週から乳児にビタミン D を補給したため、約 1 歳になったところでは関連性が維持されなかった。
授乳	最近の唯一の研究で、くる病の乳児の血清 25(OH)D 濃度と母親の血清 25(OH)D 濃度との間に有意な関連が見られなかったとの報告がある。これは、母乳中のビタミン D 濃度が低いこと、授乳婦にビタミンを補給しても高用量でないと母乳中のビタミン D 濃度はわずかにしか増えないことから(Hollis and Wagner (2004a))、血清 25(OH)D 濃度と授乳婦の健康アウトカムとの間に十分なエビデンスはないと結論づけた。

*Newberry ら(2014)らは旧 IOM の DRIsを、Lamberg-Allardt ら(2013)は NNR を指す

付表 2. 旧 IOM DRIs の血中 25(OH)D 濃度と各種疾患リスクとの関係のまとめ (Vitamin D and Calcium: A Systematic Review of Health Outcomes (Update) の Non-musculoskeletal health outcomes のみ抜粋)

Outcome	
心血管疾患	<p>ビタミン D₃ 介入 (2,500 µg、4 か月ごと:1 日量に換算すると 20.8 µg 程度) とプラセボを比較した RCT では、心血管アウトカムには効果がなかった。コホート研究の Framingham Offspring Study (FOS) では、25~37.5 nmol/L (10~15 ng/mL) のカテゴリはそれ以上のカテゴリとの比較において心血管イベントリスクが約 50% 上昇するため、37.5 nmol/L (15 ng/mL) を最大閾値とし、さらに連続変数での検討において、約 50~55 nmol/L (20~22 ng/mL) 以下の群で、心血管イベントのリスクが上昇する可能性を示唆していた。AHQR では、このデータから 25(OH)D 濃度が 37 から 50 nmol/L (14.8~20 ng/mL) の範囲以下になると、心血管イベントのリスクが上昇していたとしている。また、Health Professionals Followup Study (HPFS) では 75 nmol/L (30 ng/mL) を基準とした場合に、56~75 nmol/L (22.4~30 ng/mL) 未満で RR: 1.6 (95% CI 1.1, 2.3)、37.5~46 nmol/L (15~22.4 ng/mL) 未満で RR: 1.4 (95% CI 0.96, 2.1)、37.5 nmol/L (15 ng/mL) 未満で RR: 2.1 (95% CI 1.2, 3.5) となり最大閾値として、75nmol/L (30 ng/mL) が示唆されているが、FOS の閾値とは異なっている。その他のコホート研究では、血中 25(OH)D 濃度の CVD による死亡、心筋梗塞、脳卒中との有意な関係は見られなかったとしている。</p> <p>ビタミン D にカルシウムを併用した研究で、介入前にサプリメントを利用していたものでは、有効性が見られないという結果も得られている。</p>
高血圧症、血圧	<p>高血圧症については、質の高いシステマティックレビューでビタミン D 摂取量または血清 25(OH)D 濃度と高血圧症の発症との関連について評価されていない。大規模な前向きコホート研究では、Intermountain データベースを使用した検討で、血清 25(OH)D 濃度が非常に低い群および低い群と高血圧の有病率との強い関連が報告された (平均フォローアップ期間 1.3 年)。また、1211 名を対象とした Physicians' Health Study (平均フォローアップ期間 15.3 年 (最大 27 年)) において、血清 25(OH)D と新規高血圧の関連は、弱いものの有意な J 字型の関連が見られた。Health Professionals Followup Study (HPFS) および Nurses Health Study (NHS) の一部のデータを組み合わせた解析では、基準となる 25(OH)D 濃度が 37.5 nmol/L (15 ng/mL) 未満の男性は、4 年および 8 年後に高血圧の発症率が高く (OR 約 3-6)、女性でも、4 年後の高血圧の発症率は有意に高かった (OR 約 3)。しかし、8 年後には有意ではなかったとしている。</p> <p>血圧については、質の高いシステマティックレビューでビタミン D 摂取量または血清 25(OH)D 濃度と血圧変化との関連は評価されていない。成人を対象とした 10 件の RCT が特定され、ビタミン D の 1 つまたは複数の用量レベルをプラセボと比較して血圧に及ぼす効果を評価していた。投与用量は 1 日 3.1~175 µg までの範囲で、フォローアップ期間は 3 か月から 1 年までの範囲であった。対象者は閉経後の女性、中年のアメリカ黒</p>

	<p>人、中国とデンマークの若年成人、イギリス在住の健康な南アジア系女性、健康な若年女性が含まれていた。10 件の RCT のうち、7 件ではビタミン D 介入効果は見られず、2 件ではビタミン D が収縮期血圧を有意に低下させた(このうち 1 件は拡張期血圧も低下)し、1 件の研究ではビタミン D 介入群で収縮期血圧がわずかに上昇した(主に 40 代の肥満男性を対象とし、2 週ごとに 3,000 µg のビタミン D を 6 週間介入後、4 mm Hg の有意な増加)。</p> <p>高血圧症については、血清 25(OH)D 濃度との J 字型の関連性があるとしているが、血圧変化は結果に一致を見ないとしている。ただし、ビタミン D 単独およびカルシウム併用での介入効果はない。</p>
がん	<p>全がんでは、質の高いシステマティックレビューでその発症及び死亡リスクと血中 25(OH)D との関連を評価できていない。RCT でもビタミン D またはビタミン D とカルシウム併用による全がんの発症及び死亡リスクへの有効性は示されていない。コホート研究では、男性では血中 25(OH)D 濃度と全がん発症及び死亡リスクとの関係について、結果に一致を見ず、1 つの研究では、血清 25(OH)D 濃度と全がん死亡率との間に、U 字型の関連が見られたとされている。</p> <p>前立腺がんでも、質の高いシステマティックレビューで評価がされていない。コホート研究において血清 25(OH)D 濃度と前立腺がんリスクとの関係について、結果に一致を見ない。</p> <p>大腸直腸がんでは、質の高いシステマティックレビューで評価されておらず、RCT においてもビタミン D またはビタミン D とカルシウムの効果は明らかでない。コホート研究でも血中 25(OH)D 濃度と大腸直腸がんリスクとの関係が負の傾向を示すという報告もあるが、毛結果に一致を見なかった。大腸ポリープとはコホート研究、RCT 共に有意な関係はなかった。</p> <p>乳がんについては、質の高いシステマティックレビューでは、ビタミン D とカルシウム摂取量または血清 25(OH)D 濃度と乳癌リスクとの関連が評価されていなかった。血清 25(OH)D と乳がんとの関連を評価したコホート研究では、負の関係を示すことが示唆されたものの結果に一致をみなかった。RCT では、10 µg/日以上総ビタミン D 摂取量を持つ女性の間で乳房のマモグラフィ密度が減少することが示されたが、エビデンスが不十分である。</p> <p>膵臓がんにおいて、質の高いシステマティックレビューはなかったものの、8 つのコホート内で行われた pooled nested case-control study では、血清 25(OH)D 濃度が ≥ 100 nmol/L(40ng/mL)の群は、25(OH)D 濃度が < 25 nmol/L(10 ng/ml) の群に比べて、膵臓がん発症率が高かった。</p> <p>いずれのがんについても、質の高いシステマティックレビューは無く、血清 25(OH)D 濃度との関連は明確でない。また、ビタミン D の介入効果については、研究数が少なく結論に至らない。</p>

免疫学的アウトカム	<p>感染症に対して、RCT が複数報告されているが、乳幼児と成人の RCT ではビタミン D 介入の有効性が無いとされているが、結果に一致を見ない。前向きコホート研究では、ニュージーランド、韓国、オランダの 3～6 か月の乳児で、臍帯血中の 25(OH)D 濃度が低いと呼吸器感染症のリスクが上昇すること、ノルウェーの前向き研究では、妊娠中期の血清 25(OH)D 濃度が低いと、生後 36 か月までの下気道感染症のリスクが上昇すること、コロンビアとカナダの学童期を対象とした 2 つの研究では、25(OH)D 濃度低値と胃腸感染症、耳感染症、ウイルス性呼吸器感染症リスク上昇との関連、健康なアメリカの成人を対象とした研究では、25(OH)D 濃度が 95nmol/L 以上 (38 ng/mL) の場合、急性呼吸器ウイルス感染症のリスクが低下すること、ドイツとフィンランドの成人を対象とした研究では、25(OH)D 濃度低値と呼吸器疾患による死亡率と肺炎との関連が観察され、観察研究における血清 25(OH)D 濃度と感染症との負の関係が示唆された。</p> <p>小児における喘鳴、アトピー、湿疹に対するビタミン D 介入の有効性は認められず、観察研究において、臍帯血中 25(OH)D 濃度、母体の血清 25(OH)D 濃度と喘息、喘鳴、アトピーとの関連は見られず、児の血清 25(OH)D 濃度では、喘鳴や喘息との有意な関係が見られたとされているが、いずれも結果に一致を見ないとしている。</p> <p>自己免疫疾患については、WHI のカルシウム/ビタミン D (CaD) 試験のサブアウトカムとして、介入によるリウマチ性関節炎のリスクへの有用性がないとされた。また、2 件のコホート内症例対照研究及び 1 件のコホート研究では、母親の血清中の 25(OH)D 濃度やその後の幼少期または成人期の血清 25(OH)D 濃度と 1 型糖尿病のリスクとの関連性が検討されたが、結果に一致をみなかった。1 件の研究は、母親の血清中の 25(OH)D 濃度の子供の多発性硬化症 (MS) へのリスク、また成人集団の血清中の 25(OH)D 濃度が後の MS のリスクに与える影響を検討していたが、結果に一致を見なかった。</p> <p>感染症および喘息やアトピー、自己免疫疾患に対する血清 25(OH)D 濃度との関係、ビタミン D の有効性については結果に一致を見ず、結論には至らない。</p>
-----------	--

Newberry SJ, Chung M, Shekelle PG, et al. Vitamin D and Calcium: A Systematic Review of Health Outcomes (Update). Evid Rep Technol Assess (Full Rep) 2014; 217: 1-929 を参照

多量ミネラルの策定について

研究協力者 上西一弘¹

研究分担者 朝倉敬子²

研究代表者 佐々木敏³

¹ 女子栄養大学栄養生理学研究室

² 東邦大学医学部社会医学講座予防医療分野

³ 東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

日本人の食事摂取基準では、はじめて2005年版が策定された時から多量ミネラルとしてナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、リンの5つが取り上げられている。2025年版の策定においてもこれらの5つのミネラルについて、前回2020年版をほぼ踏襲する形で数値が策定された。

本報告書では、日本人の食事摂取基準2025年版報告書に記載しきれなかった、数値策定の方法、新たな論文、より伝えたいこと、今後の課題などを記述し、次回以降の食事摂取基準策定の資料とする。

A. 背景と目的

食事摂取基準2025年版報告書では、多量ミネラルの策定に関しては前回のものを踏襲しており、大きな変更はない。そのため新しい論文の記載などは追記されているが、基本的な数値の策定方法などは詳しく記載されていない。本報告書では、次回以降の策定に利用できるように、数値策定についての基本的な記述を記載した。

ることではない。中心静脈栄養や経腸栄養などの場合には使用する栄養剤によっては不足する可能性も否定できない。習慣的なナトリウム摂取量が多い場合には、高血圧症や慢性腎臓病などの生活習慣病のリスクが高まることが報告されている。したがって、現在の日本人の食事摂取基準では生活習慣病の発症予防のための目標量が策定されており、さらに重症化予防のための値も策定されている。

B. 方法

今回の改定に際して検索した新たな論文をもとに、5つの多量ミネラルについて、それぞれ、数値の策定方法、新たな論文、より伝えたいこと、今後の課題などを記載した。

数値の算定方法

・成人・高齢者の推定平均必要量

腎臓の機能が正常であれば、腎臓におけるナトリウムの再吸収機能によりナトリウム平衡は維持され、ナトリウム欠乏となることはない。ナトリウム摂取量を0(ゼロ)にした場合の、尿、便、皮膚、その他から排泄されるナトリウムの総和が不可避損失量であり、摂取されたナトリウムはその大部分が小腸から吸収されるので、不可避損失量を補うと必要量が満たされると考えられてきた1)。

C. 結果

C-1. ナトリウム

ナトリウムは、食塩および食塩を含有する調味料などの形で摂取されることが多く、特に日本人では通常の食生活では不足や欠乏す

この考え方にに基づき、文献 2)から不可避損失量を求めたところ、成人のナトリウム不可避損失量は 500 mg/日以下で、個人間変動(変動係数 10%)を考慮に入れても約 600 mg/日(食塩相当量 1.5 g/日)と考えられる。この考え方を根拠に 600 mg/日(食塩相当量として 1.5g/日)を成人における男女共通の推定平均必要量とした。しかし、実際には、通常の食事では日本人の食塩摂取量が 1.5 g/日を下回ることはない。したがって、推奨量は策定していない。

ただし、この不可避損失量は 1976 年の Aitken FC の報告 3)をもとにしており、現在の日本でこの値を用いることの妥当性については検討が必要と考えられる。

また、ナトリウム(食塩相当量)の場合には、不足や欠乏のための値を策定する意義は少なく、推定平均必要量も策定しないという考え方もある。

・小児の推定平均必要量

報告がないため、設定していない。

・妊婦、授乳婦の推定平均必要量

通常の食事で十分補えらるるの
で、付加の必要はなしとしている。

・乳児の目安量

0~5 か月児、100mg/日(食塩相当量 0.3g/日):母乳中ナトリウム濃度×基準哺乳量
6~11 か月児、600mg/日(食塩相当量 1.5g/日):母乳中ナトリウム濃度×基準哺乳量+離乳食、から推定。ただしこの値はアメリカ・カナダの食事摂取基準(370mg/日)4)、EFSA(0.2g/日)5)と比較して高値である。母乳および離乳食からのナトリウム摂取量の調査が必要である。この目安量(600mg/日)に基づいて市販の離乳食のナトリウム(食塩相当量)が決められているとすれば、検討が必要である。

・成人、高齢者の目標量

WHO が推奨する 5g/日と、平成 30 年・令和元年国民健康・栄養調査における摂取量の間接値を目標量とした。

$$\text{目標量} = (5\text{g/日} + \text{現在の摂取量}) / 2$$

※成人以降では目標量を高くする必要はないため、男性では 50~74 歳、女性では 50 歳以上で値の平滑化を行った。

・小児の目標量

成人における参照体重と性別及び年齢区分ごとの参照体重を用い、その体重比の 0.75 乗を用いて体表面積を推定する方法により外挿した。

$$\text{目標量} = [(\text{現在の摂取量の中央値}) + (5\text{g/日} \times (\text{性別及び年齢区分ごとの参照体重} \text{kg} \div 58.6\text{kg})^{0.75})] / 2$$

【表1】

・妊婦、授乳婦の目標量

妊婦・授乳婦については、特に目標量を変える根拠はないことから非妊娠時と同じ値とした。

目標量の策定のための、食塩摂取量の推定

現在の方法で目標量を策定するためには食塩摂取量を推定することが必要である。これまで、国民健康・栄養調査の結果を用いてきているが、日間変動や過少申告の問題も指摘されている。

一方で、尿中ナトリウム排泄量から食塩摂取量を推定する方法も用いられてきている。この場合 24 時間蓄尿が望ましいと考えられるが、随時尿を用いた報告も多い。ただし、IOM や EFSA などでも随時尿の取扱いについては慎重に検討しており 4、5)、今後の検討課題とする。食事調査と合わせて 24 時間蓄尿からの食塩摂取量を推定している質の高い研究を集めて、検討を続ける必要がある。

今回、目標量が変更されなかったことについて

今回の改定では、ナトリウム(食塩相当量)の目標量が変わらなかった。これまでの改定では、食塩摂取量が減少してきていると考えられることから、少しずつ目標量が低く設定されてきた。今回はこれが下げ止まりとなった印象を与えてしまう。しかし、これは今の値で良いというわけではない。WHOの示す値をはじめ、海外の目標量は5g/日を目指している。我が国においても引き続きの減塩が必要である。

【表2】

減塩は良くないという論文が発表されている

最近、食塩摂取量が11.1g/日未満の場合の減塩は心血管疾患のリスクを高めるという論文が発表されているが6)、方法論に問題も多く、この論文を根拠に減塩する必要がないとは言えない7)。

C-2. カリウム

カリウムの推定平均必要量、推奨量を算出するための科学的根拠は乏しい。そこでこれまで同様にカリウムの不可避損失量を補い平衡を維持するのに必要な値を考慮した上で、現在の摂取量を考慮して目安量を設定した。また、高血圧を中心とした生活習慣病の発症予防の観点から目標量を設定した。

不可避損失量を補い平衡を維持するのに必要な値を推定平均必要量とする考え方もある。

日本人は、ナトリウムの摂取量が多いため、ナトリウムの摂取量の低下に加えて、ナトリウムの尿中排泄を促すカリウムの摂取が重要と考えられる。また、近年、カリウム摂取量を増加することによって、血圧低下、脳卒中予防につながる事が動物実験や疫学研究によって示唆されている8)。したがって、不可避損失量と現

在の摂取量から、少し高めに設定されている。

数値の算定方法

・成人・高齢者の目安量

男性では2500mg/日、女性では2000mg/日とした。

文献1, 9)より、不可避損失量を1600mg/日とした。ただしこの値は安全率を見込んだ平衡維持量と考えることができる。

平成30・令和元年国民健康・栄養調査における日本人の成人のカリウム摂取量の中央値は、男性2,042~2,613 mg/日、女性1,726~2,402 mg/日であった。この値は、カリウム平衡を維持するのに十分な摂取量である。75歳以上の男性のカリウム摂取量の中央値は約2,500 mg/日であり、現在の日本人にとってカリウム摂取量2,500 mg/日は無理のない摂取量であると考えられる。これを根拠に、男性では年齢区分にかかわらず目安量を2,500 mg/日とした。女性は、現在の摂取量、男性とのエネルギー摂取量の違いを考慮して、2,000 mg/日を目安量とした。

・小児の目安量

小児については、成人の値(男性2,500 mg/日、女性2,000 mg/日)を基準として、18~29歳の参照体重と求めたい年齢の参照体重を用い、その体重比の0.75乗と成長因子を用いて推定する方法により外挿し、目安量を算定した。

【表3】

・乳児の目安量

0~5か月 400mg/日:母乳中カリウム濃度×基準哺乳量

6~11か月 700mg/日:母乳中カリウム濃度×基準哺乳量+離乳食 から推定

・妊婦、授乳婦の目安量

妊婦・授乳婦については、非妊娠時の値で必要量を補えると考えられることから、同じ値とした。

・成人、高齢者の目標量

平成 30・令和元年国民健康・栄養調査に基づく日本人の成人(18 歳以上)におけるカリウム摂取量の地域ブロック・性・年齢区分を調整した中央値(2,211 mg/日)と 3,510 mg/日との中間値である 2,861mg/日を、目標量を算出するための参照値とした。次に、成人(18 歳以上男女)における参照体重(58.6 kg)と性別及び年齢区分ごとの参照体重の体重比の 0.75 乗を用いて体表面積を推定する方法により外挿し、性別及び年齢区分ごとに目標量を算定した。

$2861\text{mg/日} \times (\text{性別及び年齢区分ごとの参照体重 kg} \div 58.6) 0.75$

次に、上記の方法で得られた値と、現在の摂取量の中央値との差を検討し、高い方の値を目標量として用いた。

※数値の丸め処理は 200mg/日で行い、隣接する年齢区分における数値の平滑化処理を行った。

・小児の目標量

成人と同様の方法で目標量を算定した。

WHO のガイドラインでは、成人の目標量をエネルギー必要量で補正して、小児のカリウム目標量を算出しているが、この方法では女兒では算出される値が大きくなってしまふ。したがって、我が国ではナトリウムと同様に参照体重を用いた方法で算出している。

【表4、5】

・妊婦、授乳婦の目標量

妊婦・授乳婦については、特に目標量を変える根拠はないことから非妊娠時と同じ値とした。

1～2歳の目安量、目標量を設定できないか

食事摂取基準 2025 年版では、1～2 歳児の目安量、目標量は設定されていない。その理由はエビデンスの不足である。今回、3 歳以上と同様に参照体重を用いて数値の策定を試みた。表 3～5 にその結果を示した。前後の年齢階級の値からみて、大きな問題はないと思われるが、引き続きエビデンスの収集が必要である。

ナトリウム／カリウム比

近年、ナトリウムとカリウムの摂取比率が取りあげられることも多い。

たとえば、WHO のガイドラインの値を用いると、1969(食塩相当量 5g)/3510=0.56 という値となる。食事摂取基準の値(目標量)を用いて算出すると男性は 2953(食塩相当量 7.5g)/3000=0.98、女性は 2559(食塩相当量 6.5g)/2600=0.98 になる。すなわち比率で見ると、0.5～1.0 程度の値が推奨されることになる。

しかし、単純に比率だけを用いることは問題であり、ナトリウム摂取量が多い場合に、カリウム摂取量を増やせばよいということにはならない。ナトリウム摂取量を減らしたうえで、カルシウム摂取量の増加、すなわちナトリウム/カリウム比の低下でなければならない。単純に比率だけを検討することは望ましくない。

C-3. カルシウム

カルシウムの必要量の生体指標としては、骨の健康が重要である。また、カルシウムの摂取と高血圧や肥満など生活習慣病との負の関連が報告されているが、カルシウム摂取による予防効果は確立されているとは言えず(10-12)、現時点では、骨の健康以外を生体指標としてカルシウムの必要量を定めるのは尚早であると考えられる。

近年、カルシウムの体内蓄積量、尿中排泄量、吸収率など、要因加算法を用いて骨量を維持するために必要な摂取量を推定するために、有用な報告がかなり集積されてきた。アメリカ・カナダの食事摂取基準でも2011年の改定において、それまでの目安量から推定平均必要量、推奨量が示されている¹³⁾。ただし、アメリカ・カナダの食事摂取基準では、必要量の算出に試験の結果を用いているが、日本人を対象とした試験は近年実施されておらず、今回もこれまでと同様に要因加算法を採用し、骨量を維持するために必要な量として、推定平均必要量及び推奨量を設定した。

数値の算定方法

成人、高齢者、小児の推定平均必要量、推奨量

・推定平均必要量 = (体内蓄積量 + 尿中排泄量 + 経皮的損失量) × 見かけの吸収率

※尿中排泄量: 参照体重(kg) 0.75 × 6mg/日、
経皮的損失量: 尿中排泄量の約 1/6

・推奨量

推定平均必要量 × 推奨量算定係数(1.2)

【表6】

妊婦、授乳婦の付加量(推定平均必要量、推奨量)

妊娠期、授乳期には見かけのカルシウム吸収率が高まっていることから、推奨量のカルシウムを摂取できていれば、付加量は不要と判断した。ただし、非妊娠時のカルシウム摂取量が少ない妊婦も多いことから、推奨量を目指して摂取することが必要である。

乳児の目安量

0~5 か月児 200mg/日: 母乳中カルシウム濃度 × 基準哺乳量

6~11 か月児 250mg/日: 母乳中カルシウム

濃度 × 基準哺乳量 + 離乳食 から推定

成人、高齢者の耐用上限量

通常の食事でのカルシウムの過剰摂取となる可能性は低い。サプリメントなどを用いた過剰摂取の検討では、高カルシウム血症を指標に検討することが多い。現在の食事摂取基準ではミルクアルカリ症候群(カルシウムアルカリ症候群)の症例報告を参考に耐用上限量を2500mgと設定している。ビタミンDやカルシウムのサプリメントを使用している場合には、注意が必要である。

今後の課題

現在、カルシウムの推定平均必要量、推奨量は要因加算法で求められている。海外の食事摂取基準をみると、アメリカ・カナダ、EFSAは試験の結果を用いて必要量を算出している。高齢者の中には、体内蓄積量がマイナスとなるため、現在の要因加算法で算出する値よりも実際の必要量は多くなる可能性もある。我々が以前に行った試験の結果^{14,15)}と、現在の推奨量を比較した結果を表6に示した。若年女性では両者はほぼ等しい結果となっているが、高齢者の中には試験から算出した値が高値となっている。

高齢者の中には、骨粗鬆症との関りを含めた検討が不可欠である。今回の2025年版では骨粗鬆症が取り上げられたが、今後はカルシウムの目標量の設定も含めたさらなる検討が必要である。日本骨粗鬆症学会では新しく「骨粗鬆症栄養改善委員会」が作られ、この委員会との連携も不可欠と考える。

C-4. マグネシウム

マグネシウムは骨の構成成分であるほか、体内の様々な代謝経路の酵素、補酵素として働いている。長期にわたるマグネシウムの不足が、骨粗鬆症、心疾患、糖尿病のような生活習慣病のリスクを上昇させることが示唆されている

が、更なる科学的根拠の蓄積が必要である
16)。

数値の算定方法

成人、高齢者の推定平均必要量、推奨量

出納試験によって得られた結果を根拠として、
推定平均必要量及び推奨量を設定した。

18~26歳の日本人の女性を対象とした出納
試験では、平衡維持量は4.18 mg/kg 体重/日
であった17)。

男女243人について再解析したアメリカの報
告18)によると、出納が0(ゼロ)になるマグネシ
ウムの摂取量は、2.36 mg/kg 体重/日であっ
た。

これを比較検討した結果、4.5 mg/kg 体重/日
を成人の体重当たりの推定平均必要量とした。
これに、性別及び年齢区分ごとの参照体重を
乗じて推定平均必要量とし、推奨量は、個人
間の変動係数を10%と見積もり、推定平均必
要量に推奨量算定係数1.2を乗じた値とした。

小児の推定平均必要量、推奨量

3~6歳の日本人の小児を対象にした研究
19)では、通常食摂取下における出納を観察し、
得られた回帰直線から推定平均必要量を2.6
mg/kg 体重/日と推定している。

一方、アメリカ・カナダの食事摂取基準20)で
は、マグネシウム安定同位体を用いて行われ
た出納試験などを参考に、推定平均必要量を
5 mg/kg 体重/日と推定している。

安定同位体を用いた試験が妥当な値を示し
ていると判断して、後者の結果21)を採用し、
推定平均必要量を5 mg/kg 体重/日とした。こ
れに参照体重を乗じて推定平均必要量とし、
推奨量は、成人と同様に、個人間の変動係数
を10%と見積もり、推奨量算定係数1.2を乗
じた値とした。

妊婦の付加量

妊婦に対するマグネシウムの出納試験の結

果21)によると、430 mg/日のマグネシウム摂取
でそのほとんどが正の出納を示している。妊娠
時の除脂肪体重増加量を6~9 kg(平均7.5
kg)22)、除脂肪体重1 kg当たりのマグネシウム
含有量を470 mg23)とし、この時期のマグネシ
ウムの見かけの吸収率を40%と見積もると、1
日当たりのマグネシウム付加量は31.5 mgとな
り、丸め処理を行って30 mgとなる。これを妊娠
期の推定平均必要量の付加量とした。推奨量
は、個人間の変動係数を10%と見積もり、推
定平均必要量の付加量に推奨量算定係数
1.2を乗じた値とした。

授乳婦の付加量

授乳婦については、母乳中に必要な量のマ
グネシウムが移行しているにもかかわらず、授
乳期と非授乳期の尿中マグネシウム濃度は同
じである24)ため、授乳婦にマグネシウムを付
加する必要はないと判断した。

乳児の目安量

・0~5か月児:20mg/日:母乳中マグネシウム
濃度×基準哺乳量

・6~11か月児:60mg/日:母乳中マグネシウム
濃度×基準哺乳量+離乳食 から推定

マグネシウム必要量の再検討

最近アメリカでは現時点での体重を考慮して、
マグネシウムの必要量を再検討することが提
案されている25)が、現在の我が国のマグネシ
ウムの食事摂取基準は体重あたりの必要量を
算出しているので問題はないと考えられる。

耐容上限量

下痢の発症を臨床アウトカムとすると、欧米
諸国からの報告に基づき、成人におけるサブリ
メント等からのマグネシウム摂取による最低健
康障害発現量を360 mg/日とするのが適当と
考えられる26-29)。ただし、日本人における報
告はない。マグネシウムの過剰摂取によって生

じる下痢が穏やかなものであり、可逆的であることを考えると、不確実性因子は例外的に1に近い値にしても良いと考えられる。アメリカ・カナダの食事摂取基準でも同様の考え方を採用して、最低健康障害発現量を360 mg/日（体重換算すると5 mg/kg 体重/日）とした上で、不確実性因子をほぼ1として、成人並びに小児（ただし、8歳以上）について、耐容上限量を350 mg/日としている。この考え方を採用し、サプリメント等、通常の食品以外からの摂取量の耐容上限量を、成人の場合350 mg/日、小児では5 mg/kg 体重/日とした。なお、サプリメント以外の通常の食品からのマグネシウムの過剰摂取によって好ましくない健康影響が発生したとする報告は見当たらないため、通常の食品からの摂取量の耐容上限量は設定しなかった。

2023年にアメリカの研究者から、「マグネシウムサプリメントの耐容上限摂取量（現在350mg/日）を増やすことは安全であり、多くの慢性疾患からの保護に寄与するこの栄養素の必要量を満たしていない人の有病率を減少させる可能性があることが、データから示唆されている。」の声明が出されている³⁰が、日本人を対象とした検討は含まれておらず、ULの値の変更は今後の検討課題とする。

C-5. リン

リンは多くの食品に含まれており、通常の食事では不足や欠乏することはない。一方、食品添加物として多くのリンが用いられており、国民健康・栄養調査などの報告値よりも多くのリンを摂取していることも考えられる。

推定平均必要量を設定できるエビデンスが乏しいことから、現在の摂取量から目安量を設定した。また、過剰摂取の回避のために耐容上限量を設定した。

数値の算定方法

・成人・高齢者・小児の目安量

平成30・令和元年国民健康・栄養調査結果の値を用いて目安量を策定した。ただし、18歳以上については、実際の摂取量は食品添加物からのリン摂取量が加わる可能性を考慮して、男女別に各年齢区分の摂取量の中央値の中で最も少ない摂取量をもって、それぞれの18歳以上全体の目安量とした。

・乳児の目安量

0~5か月児：120mg/日：母乳中リン濃度×基準哺乳量

6~11か月児：260mg/日：母乳中リン濃度×基準哺乳量＋離乳食 から推定

・妊婦の目安量

平成30・令和元年国民健康・栄養調査では、非妊娠時、非授乳時の女性のリン摂取量の年齢区分調整済み中央値は854 mg/日である。一方、上述のように、妊娠可能な年齢における非妊娠女性の目安量は800 mg/日と算定されており、妊娠によって必要量が異なることを示唆する報告は特になし。これらを考慮し、目安量を800 mg/日とした。

・授乳婦の目安量

平成30・令和元年国民健康・栄養調査では、非妊娠時、非授乳時の女性のリン摂取量の年齢区分調整済み中央値は854 mg/日である。一方、上述のように、授乳可能な年齢における非授乳婦の目安量は800 mg/日と算定されている。これらを考慮し、授乳婦の目安量を800 mg/日とした。

・成人・高齢者の耐容上限量

血清無機リンの値を基準値よりも高めることがないと推定されるリン摂取量をもとに3000mg/日と策定している。ただし、この値に

については継続して検討する必要があると考える。特に腎機能が低下し始めている対象者では、値の再検討も必要である。リン摂取量はたんぱく質摂取量と相関することから、たんぱく質摂取と合わせた検討も必要である。

・小児、妊婦、授乳婦の耐容上限量

報告がないので策定していない。妊婦、授乳婦は非妊娠時の値を参照することとした。

今後の課題

報告書にも記載したが、食品添加物からのリンをどのように考えるかが大きな課題である。実際の食事を解析し、リンの供給源について調査することが必要である。特に、加工食品などの摂取が多い場合の検討が必要である。

耐容上限量の策定方法についても、慢性腎臓病の担当グループとの検討が不可欠である。

D. 考察

結果に併記。

E. 結論

結果に併記。

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

I. 参考文献

- 1) Aitken FC. Sodium and potassium in nutrition of mammals. Commonwealth Agricultural Bureaux, Farnham Royal. 1976: 137-41.
- 2) Preuss HG. Electrolytes: sodium, chloride, and potassium. In: Bowman BA, Russell RM, eds. Present knowledge in nutrition, 9 th ed, Vol. I. ILSI Press, Washington D.C., 2006: 409-21.
- 3) Aitken FC. Sodium and potassium in nutrition of mammals. Commonwealth Agricultural Bureaux, Farnham Royal. 1976: 165.
- 4) Oria M, Harrison M, Stallings VA, editors.: Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Committee to Review the Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium; Washington (DC): National Academies Press (US); 2019 Mar 5. 391-392
- 5) EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA); Dietary reference values for sodium. EFSA J. 2019 Sep 4;17(9):e05778. doi: 10.2903/j.efsa.2019.5778. eCollection 2019 Sep. PMID: 32626425
- 6) Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S.: Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. Lancet. 2018 Aug

- 11;392(10146):496-506. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31376-X. Epub 2018 Aug 9.
- 7) Tan M, He FJ, MacGregor GA.: Salt and cardiovascular disease in PURE: A large sample size cannot make up for erroneous estimations. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2018 Oct-Dec;19(4):1470320318810015. doi: 10.1177/1470320318810015.
- 8) WHO. Guideline: Potassium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization (WHO), 2012.
- 9) Frank HA, Hastings TN, Brophy TW. Fluid and electrolyte management in pediatric surgery. *West J Surg Obstet Gynecol* 1952; 60: 25-31.
- 10) Onakpoya IJ, Perry R, Zhang J, et al. Efficacy of calcium supplementation for management of overweight and obesity: systematic review of randomized clinical trials. *Nutr Rev* 2011; 69: 335-43.
- 11) Cormick G, Belizán J. Calcium Intake and Health. *Nutrients.* 2019 Jul 15;11(7):1606. doi: 10.3390/nu11071606.
- 12) Rana Z, Bourassa M, Gomes F. et al. Calcium status assessment at the population level: Candidate approaches and challenges. *Ann N Y Acad Sci.* 2022 Nov;1517(1):93-106. doi: 10.1111/nyas.14886. Epub 2022 Aug 31.
- 13) Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press, Washington D.C., 2011.
- 14) 上西一弘, 石田裕美, 亀井明子, 他. 若年女性の Ca 必要量—高齢者との比較—. *Osteoporosis Jpn* 2000; 8: 217-9.
- 15) Uenishi K, Ishida H, Kamei A, et al. Calcium requirement estimated by balance study in elderly Japanese people. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 858-63.
- 16) Volpe SL, Magnesium. In : Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel H, eds. Present knowledge in nutrition 10th ed. ILSI Press, Washington D.C., 2012: 459-74.
- 17) Nishimuta M, Kodama N, Shimada M, et al. Estimated equilibrated dietary intakes for nine minerals (Na, K, Ca, Mg, P, Fe, Zn, Cu, and Mn) adjusted by mineral balance medians in young Japanese females. *J Nutr Sci Vitaminol* 2012; 58: 118-28.
- 18) Lakshmanan LF, Rao RB, Kim WW, et al. Magnesium intakes, balances, and blood levels of adults consuming self-selected diets. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 1380-9.
- 19) 鈴木和春. 日本人小児のミネラル摂取とその出納. *日本栄養・食糧学会誌* 1991; 44: 89-104.
- 20) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Magnesium. In: Institute of Medicine, ed Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. National Academies Press, Washington D.C., 1997: 190-249.
- 21) Seeling MS. Magnesium balance in pregnancy, magnesium deficiency in the pathogenesis of disease. Plenum Medical, New York, 1980.
- 22) Subcommittee on Nutrition during Lactation. Committee on Nutritional Status during Pregnancy and Lactation. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Nutrition during lactation. National Academies Press, Washington D.C., 1991.
- 23) Widdowson EM, Dickerson JWT. The chemical composition of the body. In: Comar CL, Bronner F, eds. Mineral metabolism: an advanced treatise. Volume II. The elements, Part A. Academic Press, New York, 1964: 1-247.
- 24) Klein CJ, Moser-Veillon PB, Douglass LW, et al. Longitudinal study of urinary

calcium, magnesium, and zinc excretion in lactating and nonlactating postpartum women. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 779-86.

25) Rosanof A. US Adult Magnesium Requirements Need Updating: Impacts of Rising Body Weights and Data-Derived Variance. *Adv Nutr* 2021;12:298-304;

26) Bashir Y, Sneddon JF, Staunton HA, et al. Effects of long-term oral magnesium chloride replacement in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1156-62.

27) Fine KD, Santa Ana CA, Fordtran JS. Diagnosis of magnesium-induced diarrhea. *N Engl J Med* 1991; 324: 1012-7.

28) Marken PA, Weart CW, Carson DS, et al. Effects of magnesium oxide on the lipid profile of healthy volunteers. *Atherosclerosis* 1989; 77: 37-42.

29) Ricci JM, Hariharan S, Helfgott A, et al. Oral tocolysis with magnesium chloride: a randomized controlled prospective clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 603-10.

30) Costello R, Rosanoff A, Nielsen F, et al. Call for Re-evaluation of the Tolerable Upper Intake Level for Magnesium Supplementation in Adults *Advances in Nutrition* 14 (2023) 973-982

表1 ナトリウムの目標量（食塩相当量：g/日）を算定した方法

性別	男性				女性			
	(A)	(B)	(C)	(D)	(A)	(B)	(C)	(D)
年齢（歳）	(A)	(B)	(C)	(D)	(A)	(B)	(C)	(D)
1-2	1.47	4.03	2.8	3.0	1.43	3.84	2.6	2.5
3-5	1.93	5.28	3.6	3.5	1.90	5.14	3.5	3.5
6-7	2.41	6.75	4.6	4.5	2.39	6.18	4.3	4.5
8-9	2.87	7.46	5.2	5.0	2.83	7.00	4.9	5.0
10-11	3.44	8.56	6.0	6.0	3.49	8.08	5.8	6.0
12-14	4.37	9.86	7.1	7.0	4.27	9.21	6.7	6.5↓
15-17	5.07	10.59	7.8	7.5↓	4.56	8.75	6.7	6.5↓
18-29	5.00	10.07	7.5	7.5	5.00	8.46	6.7	6.5↓
30-49	5.00	10.26	7.6	7.5	5.00	8.51	6.8	6.5↓
50-64	5.00	10.72	7.9	7.5↓	5.00	9.18	7.1	6.5↓
65-74	5.00	10.96	8.0	7.5↓	5.00	9.55	7.3	6.5↓
75以上	5.00	10.41	7.7	7.5	5.00	8.80	6.9	6.5↓

(A) 2012年のWHOのガイドライン³⁾が推奨している摂取量（この値未満）。

小児（1～17歳）は参照体重を用いて外挿した。

$5\text{g/日} \times (\text{性別及び年齢区分ごとの参照体重 kg} \div 58.6\text{kg})^{0.75}$

(B) 平成30・令和元年国民健康・栄養調査における摂取量の中央値。

(C) (A) と (B) の中間値。

(D) (C) を小数第一位の数字を0又は5に丸めた値。↓はその後、下方に（8.0を7.5に、又は7.0を6.5に）平滑化を施したことを示す。12歳以上については、減塩を推進する観点から、値の切り下げを行った。これを目標量とした。

表2 日本人の食事摂取基準における食塩相当量の目標量の推移

	2005年版	2010年版	2015年版	2020年版	2025年版
成人男性	10g/日未満	9g/日未満	8g/日未満	7.5g/日未満	7.5g/日未満
成人女性	8g/日未満	7.5g/日未満	7g/日未満	6.5g/日未満	6.5g/日未満

表3 小児のカリウム目安量の計算シート（参考までに1～2歳の値も記述した）

	参照体重(kg)		成長因子		目安量(mg/日)	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
1～2(歳)	11.5	11.0	0.30	0.30	908	823
3～5(歳)	16.5	16.1	0.15	0.15	1,053	969
6～7(歳)	22.2	21.9	0.15	0.15	1,315	1,220
8～9(歳)	28.0	27.4	0.15	0.15	1,565	1,443
10～11(歳)	35.6	36.3	0.15	0.15	1,874	1,782
12～14(歳)	49.0	47.5	0.15	0.15	2,381	2,181
15～17(歳)	59.7	51.9	0.15	0.00	2,761	2,026

目安量＝成人の参照値×((各年齢階級の参照体重/18-29歳の参照体重)^{0.75}×(1+成長因子))、成人の参照値:男性 2500 mg/日、女性 2000 mg/日

表4 性別及び年齢区分ごとのカリウム目標量(参考値)

	参照体重(kg)		目標量(参考値)(mg/日)	
	男性	女性	男性	女性
1～2(歳)	11.5	11.0	843	816
3～5(歳)	16.5	16.1	1,106	1,086
6～7(歳)	22.2	21.9	1,381	1,367
8～9(歳)	28.0	27.4	1,644	1,617
10～11(歳)	35.6	36.3	1,968	1,997
12～14(歳)	49.0	47.5	2,501	2,444
15～17(歳)	59.7	51.9	2,901	2,612
18～29(歳)	63.0	51.0	3,020	2,578
30～49(歳)	70.0	53.3	3,269	2,664
50-64(歳)	69.1	54.0	3,235	2,690
65-74(歳)	64.4	52.6	3,070	2,638
75歳以上	61.0	49.3	2,948	2,513

目標量(参考値)＝2860.56 mg/日×(性別及び年齢区分ごとの参照体重 kg÷58.6)^{0.75}

表5 カリウムの目標量(mg/日)を算定した方法

性別	男性				女性			
	(A)	(B)	(C)	(D)	(A)	(B)	(C)	(D)
1-2	843	1279	(B)	1200	816	1196	(B)	1200
3-5	1,106	1,533	(B)	1,600	1,086	1,448	(B)	1,400
6-7	1,381	1,871	(B)	1,800	1,367	1,636	(B)	1,600
8-9	1,644	2,142	(B)	2,000 ↓	1,617	1,867	(B)	1,800
10-11	1,968	2,126	(B)	2,200	1,997	2,087	(B)	2,000
12-14	2,501	2,525	(A)	2,600	2,444	2,278	(A)	2,400
15-17	2,901	2,360	(A)	3,000	2,612	2,096	(A)	2,600
18-29	3,020	2,042	(A)	3,000	2,578	1,726	(A)	2,600
30-49	3,269	2,089	(A)	3,000 ↓	2,664	1,925	(A)	2,600
50-64	3,235	2,358	(A)	3,000 ↓	2,690	2,218	(A)	2,600
65-74	3,070	2,624	(A)	3,000	2,638	2,566	(A)	2,600
75 以上	2,948	2,567	(A)	3,000	2,513	2,259	(A)	2,600

(A): 前述の式により外挿した値

(B): 平成30・令和元年国民健康・栄養調査における摂取量の中央値

(C): 目標量として採用する値の出所

(D): 値の丸め処理及び平滑化を行った後に目標量として採用した値。↓は平滑化処理を行ったこと、その方向を示す。

表 6 要因加算法によって求めたカルシウムの推定平均必要量と推奨量

年齢 (歳)	参照 体重 (kg)	(A) 体内蓄 積量 (mg/日)	(B) 尿中排 泄量 (mg/日)	(C) 経皮的 損失量 (mg/日)	(A)+(B)+(C) (mg/日)	見かけの 吸収率 (%)	推定平 均 必要量 (mg/日)	推奨量 (mg/日)
男性								
1-2	11.5	99	37	6	143	40	357	428
3-5	16.5	114	49	8	171	35	489	587
6-7	22.2	99	61	10	171	35	487	585
8-9	28.0	103	73	12	188	35	538	645
10-11	35.6	134	87	15	236	40	590	708
12-14	49.0	242	111	19	372	45	826	991
15-17	59.7	151	129	21	301	45	670	804
18-29	63.0	38	134	22	195	30	648	778
30-49	70.0	0	145	24	169	27	627	753
50-64	69.1	0	144	24	168	27	621	746
65-74	64.4	0	136	23	159	25	637	764
75 以上	61.0	0	131	22	153	25	611	733
女性								
1-2	11.0	96	36	6	138	40	346	415
3-5	16.1	99	48	8	155	35	444	532
6-7	21.9	86	61	10	157	35	448	538
8-9	27.4	135	72	12	219	35	625	750
10-11	36.3	171	89	15	275	45	610	732
12-14	47.5	178	109	18	305	45	677	812
15-17	51.9	89	116	19	224	40	561	673
18-29	51.0	33	115	19	167	30	555	666
30-49	53.3	0	118	20	138	25	552	663
50-64	54.0	0	120	20	139	25	558	669
65-74	52.6	0	117	20	137	25	547	656
75 以上	49.3	0	112	19	130	25	521	625

尿中排泄量:参照体重(kg)^{0.75}×6 mg/日

経皮的損失量:尿中排泄量の約 1/6

表 7 出納試験と要因加算法で算出したカルシウム必要量の比較

	要因加算法(2025年版)	出納試験法
若年成人女性	650mg/日	652mg/日
高齢男性	650mg/日	842mg/日
高齢女性	650mg/日	946mg/日

微量ミネラルの食事摂取基準 2025年版策定の背景と残された課題

研究協力者 岩井美幸¹，中西由季子²，橋本彩子³，高橋一聡⁴

研究分担者 吉田宗弘⁵

研究代表者 佐々木敏⁶

¹ 国立研究開発法人国立環境研究所，² 人間総合科学大学，³ 京都女子大学家政学部，

⁴ 千葉大学大学院園芸学研究院

⁵ 関西大学化学生命工学部（現在，関西大学先端科学技術推進機構）

⁶ 東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

微量ミネラルの食事摂取基準 2025年版における推定平均必要量（EAR），推奨量（RDA），目安量（AI），耐容上限量（UL）の設定に資する文献を収集し，検討を加えた。その結果，食事摂取基準 2025年版の策定においては，鉄，亜鉛，マンガン，ヨウ素に関して，指標値設定の考え方を変更することが妥当と判断し，残りの微量ミネラルについては，指標値設定の考え方に変更の必要はないと判断した。

鉄については，吸収率と月経に伴う損失量に関して数値の見直しを行い，すべての性別年齢層において EAR を変更することが妥当と判断した。また，月経のある女性の RDA の算定においては月経に伴う鉄損失量の大きな変動係数を考慮する必要があると判断した。さらに急性の胃腸障害を除いて，鉄の過剰摂取と健康障害との定量的関連性に関する情報が不足していることから，UL の設定を見合わせざるを得ないと判断した。

亜鉛については，尿中亜鉛排泄量を日本人女性の値に置き換えること，母乳中亜鉛濃度が分娩後日数の経過とともに対数関数的に減少することに基づいて数学的に算定することを行い，すべての性別年齢層の EAR，乳児の AI，授乳婦の付加量を変更することが妥当と判断した。また，月経開始年齢及び月経に伴う亜鉛損失量に関して鉄との整合性を図り，月経が生じる年齢層の女性と小児の RDA を算定するための係数を変更する必要があると判断した。

マンガンについては，最新の摂取量調査に基づき，AI を変更することが妥当と判断した。

ヨウ素については，米国人の値を日本人に適用するにあたって，体格差と摂取源の違いを反映することで，すべての年齢層において EAR と RDA を変更することが妥当と判断した。小児の UL に関して，これまで根拠としてきた論文のヨウ素摂取量の見積りに疑義があらたに生じたことから，成人の値からの外挿に基づき設定するのが妥当と判断した。

A. 背景と目的

食事摂取基準において設定されている指標の中で，推定平均必要量（EAR）は，個人では不足の確率が 50%、集団では半数の対象者で不足が生じると推定される摂取量

である。最近に全国の 4000 名以上を対象にして実施された 8 日間の食事記録から得られた摂取量¹⁾と食事摂取基準 2020 年版において設定されている EAR を比較すると、鉄では 18～29 歳女性の 90%以上が EAR 未満

の摂取量であり、摂取不足と判定される。しかし、約 1000 名の 18~25 歳の日本人女性を対象に行われた調査において、血清フェリチン濃度 12 ng/mL によって定義される鉄欠乏者は 24.5%と報告されている²⁾。鉄の場合、要因加算法によって EAR が算出されており、EAR 未満の摂取がただちに欠乏に結びつくものではないが、食事調査に基づく摂取不足者の割合と実際の欠乏者との割合は大きく乖離している。

今回の微量ミネラルの食事摂取基準の策定においては、最初に各ミネラルについて、EAR を過大もしくは過小に見積もっている可能性がないかを検討した。さらに、推奨量 (RDA) を算定するための係数についても、性別年齢層別にその妥当性を検討した。また、耐容上限量 (UL) 設定のエビデンスについてもその妥当性を検討した。

B. 方法

微量ミネラルの EAR と UL の設定に資すると考えられる文献を、2019 年以降に刊行されたものを中心に収集した。ただし、2018 年以前に刊行されたものであっても、最近の基礎的な学説の進歩に伴ってエビデンスとしての重要性が増しているケースがないかを検討した。検索エンジンとしては、主に pubmed と CiNii を主に用いた。

C. 結果と考察

指標設定のプロセスに関して、2020 年版からの変更が必要と判断した鉄、亜鉛、マンガン、ヨウ素について述べる。

C-1. 鉄

鉄は要因加算法によって必要量を算定している。今回の改定では、算定に用いる要因の中から、吸収率と月経に伴う鉄損失について検討した。

(1) 鉄吸収率

食事の中の鉄の吸収は、鉄の形態 (ヘム鉄・非ヘム鉄)、共存成分 (ビタミン C、フィチン酸、タンニンなど)、鉄の栄養状態の影響を受けて変動する。2020 年版食事摂取基準までは、日本人では、鉄供給源として植物性食品の寄与が大きく、吸収率が低いとされる非ヘム鉄の摂取割合が大きいことを考慮して、性・年齢層に関わらず食事鉄の吸収率を 15%としてきた。

近年、鉄の栄養状態の指標である血清フェリチン濃度が 60 µg/L 未満になると、鉄の吸収率は血清フェリチン濃度の低下に依存して上昇することが明確になった³⁾。このような鉄の栄養状態が鉄吸収率に与える影響は、非ヘム鉄においてきわめて大きい⁴⁾。この視点に立って、過去にヒトを対象にして、ヘム鉄と非ヘム鉄の吸収率を比較した実験研究を再検討すると、対象者の鉄栄養状態は高く、かつヘム鉄に比較して非ヘム鉄の投与量が圧倒的に多い条件で行われており⁵⁾、非ヘム鉄の吸収率を過小に見積もっていると考えられた。すなわち、これまでの食事摂取基準において採用してきた 15%という鉄吸収率では、鉄の必要量を過大に見積もることにつながる可能性が高いと判断した。

Dainty らは、血清フェリチン濃度に基づいて、成人男性と月経のある成人女性の鉄吸収率を別々に予測する方法を考案し、例えば月経のある女性の鉄吸収率を、血清フェリチン濃度 15 µg/L の場合 31%、45 µg/L の場合 13%と見積もっている⁶⁾。EFSA は、Dainty らの方法に従い、血清フェリチン濃度 30 µg/L の場合の鉄吸収率を、月経のある女性が 18%、それ以外の成人と 12~17 歳の小児が 16%と見積もり、鉄の必要量を算定している⁷⁾。鉄の栄養状態が適正である場合の血清フェリチン濃度が 25~250 µg/L とされていることから⁸⁾、その下限に

近い血清フェリチン濃度 30 μg/L の場合の鉄吸収率を必要量の算定に用いるという EFSA の考え方は、必要量を過大又は過少に見積もることを避けるという観点から妥当なものである。Dainty らの見積りは、英国人の食事構成を前提にしたものであるが、鉄の栄養状態が鉄吸収率に強く影響することから、食事構成が異なる日本人にも適用できると判断した。

12 歳未満の小児について、EFSA は、主に欧米の 6 歳以下の幼児を対象とした実験結果に基づき、鉄吸収率を 10%としている⁷⁾。しかし、乳幼児においても、鉄の状態が非ヘム鉄の吸収効率の重要な決定要因であることから、12 歳未満の鉄吸収率が 12 歳以上と異なるとする積極的な理由はないと判断した。

以上より、必要量の算定に用いる鉄吸収率は、月経のある女性の場合を 18%、月経のない場合は 6~11 か月児以降の全年齢層を男女一律に 16%とした。

(2) 月経による鉄損失

これまでの食事摂取基準では、20 歳前後の日本人を対象にした複数の研究をまとめた報告⁹⁾に基づき、月経に伴う血液損失として、18 歳以上には 37.0 mL/回、10~17 歳には 31.1 mL/回、月経周期として全年齢区分に 31 日を適用してきた。しかし、これらの数値は過多月経の人を含めたものであり、50 年以上前の報告も含んでいた。

2016 年から 2017 年にかけて 31 万人の日本人女性から得られた延べ 600 万の月経周期を解析した研究では、平均月経周期の長さは 15~23 歳頃まで増加し、その後は 45 歳頃まで減少して、再び増加している¹⁰⁾。この報告の図を読み取り、月経周期長として、18 歳未満 29 日、18~29 歳 31 日、30~49 歳 29 日、50 歳以上 30 日と見積もった。

一方、月経分泌物を生理用ナプキンの重量測定に基づいて算定した最近の論文は、過少月経と過多月経の者を除いた 19~39 歳 118 人の月経分泌物を 67.4±27.4 g/回と報告している¹¹⁾。この報告は、対象者の年齢層が幅広いこと、過少及び過多月経の者を除いて解析していることから、これまでの報告よりも有用であると判断できる。月経分泌物中の血液の含有割合を 52.0%^{9,12)}、日本人女性の血液比重を基準値 (1.052~1.060)¹³⁾ の中間値 1.056 とすると、この報告が示す正常月経者の血液損失量は 33.2±13.5 mL/回となる。以上より、要因加算に用いる月経に伴う血液損失量を全ての年齢層において 33.2 mL/回とした。そしてこれまでと同様に、全年齢層について、ヘモグロビン濃度 135 g/L、ヘモグロビン中の鉄濃度 3.39 mg/g を採用し、月経による鉄損失を、10~17 歳で 0.52 mg/日、18~29 歳で 0.49 mg/日、30~49 歳で 0.52 mg/日、50 歳以上で 0.51 mg/日と推定した。

(3) EAR の算定

以上より、鉄の EAR の算定は以下のように行った。

- 成人男性・月経のない女性：
EAR = 基本的鉄損失 ÷ 吸収率 (0.16)
- 月経のある成人女性：
EAR = (基本的鉄損失 + 月経に伴う鉄損失) ÷ 吸収率 (0.18)
- 6 ヶ月~17 歳の男児と月経のない女児：
EAR = (基本的鉄損失 + 成長に伴う鉄蓄積量の増加) ÷ 吸収率 (0.16)
- 月経のある 10 歳以上の女児：
EAR = (基本的鉄損失 + 成長に伴う鉄蓄積量の増加 + 月経による鉄損失) ÷ 吸収率 (0.18)

(4) RDA の算定

これまでの鉄の食事摂取基準では、個人間の変動係数を6か月～5歳20%、その他の年齢層10%と見積もってきた。

今回、月経がない場合、12歳未満の鉄吸収率を成人と同じ16%と見積もったが、EFSAはこれを10%と見積もっており、成長期においては鉄吸収の調節機構が不十分である可能性を考慮する必要があると考えた。そこで、12歳未満に関しては、個人間の変動係数を20%にするのが妥当と判断した。一方、月経のある女性については、月経による鉄損失の個人間変動を考慮する必要がある。すなわち、月経のある女性の推奨量の算定においては、月経による鉄損失を月経による血液損失の平均値+標準偏差×2に相当する60.2 mL/回を用いて0.89～0.95 mg/日と推定した。この月経による鉄損失の変動係数は約40%にも及んでいる。そこで月経のある成人女性の基本的鉄損失、及び月経のある小児の基本的鉄損失と成長に伴う鉄蓄積量の変動係数は、10～11歳を含めて、10%で十分と考えた。

以上より、鉄のRDAの算定は以下のように行った。

・成人男性・月経のない女性：

$$RDA = EAR \times 1.2$$

・月経のある成人女性

$$RDA = (\text{基本的鉄損失} \times 1.2 + \text{月経による血液損失 } 60.2 \text{ mL/回に伴う鉄損失}) \div \text{吸収率 (0.18)}$$

・6ヶ月～11歳の男児と月経のない女児：

$$RDA = EAR \times 1.4$$

・12～17歳の男児と月経のない女児：

$$RDA = EAR \times 1.2$$

・月経のある10歳以上の女児：

$$RDA = [(\text{基本的鉄損失} + \text{成長に伴う鉄蓄積量の増加}) \times 1.2 + \text{月経による血液損失 } 60.2 \text{ mLに伴う鉄損失}] \div \text{吸収率 (0.18)}$$

(4) ULの設定を見合わせた背景

遷移金属である鉄は、組織に蓄積した場合、フェントン反応と呼ばれる継続的な過酸化反応によって細胞を損傷し、様々な臓器障害を起こす¹⁴⁾。特に慢性肝臓疾患の悪化に及ぼす鉄蓄積の影響は大きい¹⁵⁾。しかし、一般的な食事等に由来する鉄が過剰に臓器に蓄積する事例には、ヘプシジンを中心とした鉄吸収制御に関わる遺伝子等の異常が関わるとされている¹⁶⁾。一方、アルコール性肝障害患者では、エタノールによってヘプシジンの発現が抑制されるため、食事からの鉄摂取が過剰になると肝臓への鉄蓄積が進行し、症状が悪化すると考えられている¹⁷⁾。しかし、遺伝的な素因がなく、アルコール多飲でもない健常者においては、食事からの鉄の摂取が多くなっても、ヘプシジンによる調節によって鉄の吸収量は正常な範囲に維持されるので⁴⁾、食事鉄による鉄過剰障害のリスクは無視できるとされている⁷⁾。

2020年版の食事摂取基準では、バンツー鉄沈着症を引き起こす鉄摂取量に基づいてULを設定していた。しかし、現在は、この鉄沈着症にも鉄吸収制御に関わる遺伝子の異常が関わっており、ヘプシジンを中心とした制御機構が十分に機能しなかったために鉄吸収量が増加し、臓器への鉄の蓄積が生じた可能性が高いとする説¹⁸⁾が妥当とされている。

アメリカ・カナダの食事摂取基準は、鉄剤投与に伴う便秘や胃腸症状等を健康障害と位置づけ、成人の鉄のULを設定している¹⁹⁾。一方、EFSAは、鉄剤摂取に伴う急性の胃腸症状等を鉄のUL設定のための健康障害として用いることを不適切として、ULを定めていない⁷⁾。文献を検索したが、食事等からの鉄の過剰摂取が胃腸症状以外の健康障害と引き起こすという明確な定量的証拠は見当たらない。以上より、今回の

鉄の食事摂取基準においては、成人において、胃腸症状以外の鉄過剰障害を予防するための UL の設定は見合わせることにした。

ところで、成長期のラットに、適切量の約 50 倍に相当する 1850 $\mu\text{g/g}$ の鉄をクエン酸第二鉄として含有する飼料を 4 週間投与した場合、トランスフェリン飽和率が顕著に上昇し、肝臓をはじめとする臓器に鉄の蓄積が認められる²⁰⁾。一方、同じ飼料を成熟ラットに与えた場合、投与期間を 24 週間にしても蓄積は軽微である²¹⁾。筆者は、成長期 (4 週齢) のラットに、12.5 (低鉄濃度)、25 (適正鉄濃度)、125 $\mu\text{g/g}$ (高鉄濃度) の鉄をクエン酸第二鉄として含有する飼料を 4 週間投与すると、図 1 のように肝臓の鉄濃度は飼料中铁濃度に依存した変化を示すことを認めた。これらのことから、成長期においては、鉄の過不足に対応した鉄吸収の調節が不十分であると考えられることができる。

12~18 か月の小児に 3 mg/kg/日の鉄を硫酸第一鉄として 4 か月間毎日投与した場合、体重増加量が有意に低下したとの報告がある²²⁾。しかし、4~23 か月の乳幼児を対象にして、鉄補給を行った際の影響をメタ・アナリシスした報告は、鉄補給に伴う体重増加量の減少はわずかであり、有意差ではないとしている²³⁾。動物実験の結果に基づく、成長期においては過剰な鉄吸収を防止する調節機構が十分ではなく、鉄の過剰摂取に関しては成人以上に注意する必要があるが、小児においても、急性の胃腸症状以外に、鉄補給に伴う健康障害が明確でないことから、成人と同様に UL の設定は見合わせた。

以上のように、鉄については、成人、小児ともに UL の設定を見合わせたが、長期にわたる鉄サプリメントの利用や食事からの過剰な鉄摂取が、臓器への鉄蓄積を介して、健康障害を起こす可能性は否定できな

い²⁴⁾。したがって、推奨量を大きく超える鉄の摂取は、貧血の治療等を目的とした場合を除き、控えるべきである。

(5) 鉄の食事摂取基準の課題

胃腸症状を除き、鉄の過剰摂取と健康障害との定量的な関係が明確でないため、いずれの年齢層においても UL の設定を見合わせざるを得なかった。しかし、病理学的には、臓器への鉄の蓄積が種々の疾患を引き起こすことは明白である^{14, 15)}。また、動物実験では、鉄の摂取量が過大になれば、臓器への鉄蓄積が進行することも示されている^{20, 21)}。とくに、成長期の実験動物では、臓器中铁濃度は鉄摂取量に連動して変化している (図 1)。このことは、ヘプシジンをはじめとする鉄吸収の制御機構が、とくに成長期において不十分であることを意味している。鉄の UL を設定するには、①過剰な鉄摂取の影響のエンドポイントの明確化、②鉄摂取と臓器中铁蓄積の定量的関連性、③臓器中铁濃度とエンドポイントとの定量的関連性を明確にしなければならない。①に関して、乳児や妊娠女性において、鉄の過剰な摂取が亜鉛や銅の吸収を妨げているという報告がいくつか提出されていることから²⁵⁻²⁷⁾、亜鉛や銅の状態が低下することをエンドポイントにできる可能性がある。②と③は動物実験に基づいて UL を設定する場合に必須の事項である。いずれも今後の検討を待ちたい。

妊娠中期・後期における鉄の EAR と RDA は、要因加算法に基づくそれぞれ 12.5 mg/日と 14.0 mg/日になる。しかし、例えば令和元年国民健康栄養調査における妊婦の鉄摂取量 (平均値 \pm 標準偏差) は 6.7 \pm 2.4 mg/日に過ぎない。この数値は調査例数が 16 名と少ないため、確定的なことはいえないが、日本の妊婦において鉄摂取量が EAR を上回っている事例はきわめて少ないと考

えられる。しかし、日本人妊婦の鉄栄養状態を調べた研究では、妊娠後期の妊娠貧血の有病率は約 50%であるが、MCV（平均赤血球容積）と MCH（平均赤血球血色素量）の中央値は基準範囲の下限値を下回ることにはなかったとしている²⁸⁾。この結果は、妊娠貧血の原因が鉄不足以外にあることを示唆している。すなわち、妊婦に関しては、摂取量から予測される鉄不足者と実際の鉄栄養状態低下者の割合には乖離があるといえる。したがって、妊婦における鉄摂取量と妊娠貧血の有病率や鉄栄養状態との詳細な関連に基づいて、今回示した妊娠に伴う付加量の妥当性を再検討する必要がある。

C-2. 亜鉛

亜鉛の EAR と RDA は鉄と同様に要因加算法に基づいて設定している。今回の策定では、要因のひとつである尿への損失量に日本人の値を適用することを検討した。また、乳児の目安量と授乳婦の付加量の設定に必要な母乳中亜鉛濃度に関する情報を整理した。さらに、月経又は精通開始年齢、RDA の算定係数に関して、鉄との整合性を図ることを検討した。

亜鉛の指標値はこれまで mg 単位で設定してきたが、他の微量ミネラルとの整合性、さらに設定値の精度の向上を考慮し、0.5 mg 単位で設定するのが妥当と判断した。

(1) 尿への亜鉛排泄量推定値の変更

日本人の亜鉛の尿中排泄量については、女子大学生を対象にした複数の報告が存在しており、それぞれ 0.366 mg/日²⁹⁾、0.351 mg/日³⁰⁾、0.306 mg/日³¹⁾、0.374 mg/日³²⁾としている。いずれの報告も 24 時間尿をきちんと採取していることと、値が互いに近接していることから、これらを平均した 0.349 mg/日を 18~29 歳の日本人女性の尿中排泄量と考えた。そして、この値を体重

比の 0.75 乗を用いて同じ年齢層の男性に外挿して得られる 0.409 mg/日を 18~29 歳の日本人男性の尿中排泄量とした。

アメリカ・カナダの食事摂取基準³³⁾では、亜鉛の出納、及び真の吸収量について、以下の式が成立するとしている。

$$\text{総排泄量} = 0.6280 \times \text{真の吸収量} + 0.2784 + (\text{尿中排泄量} + \text{体表損失量} + \text{精液又は月経分泌物損失量}) \dots\dots \text{(式 1)}$$

$$\text{真の吸収量} = 1.113 \times \text{摂取量}^{0.5462} \dots\dots \text{(式 2)}$$

出納値がゼロ、すなわち総排泄量と等しい真の吸収量を与える摂取量は亜鉛の EAR に相当し、式 1 と式 2 に具体的な数値を代入することで求められる。

尿中排泄量に上記の日本人の値、その他についてこれまでと同様に米国人の値を 18~29 歳の日本人に外挿したもの（男性体表損失量 0.469 mg/日、女性体表損失量 0.402 mg/日、精液損失量 0.087 mg/日、月経血損失量 0.087 mg/日）を代入すると、出納がちょうどゼロとなる真の吸収量を与える摂取量は、男性 7.490 mg/日、女性 6.156 mg/日となる。これらの値を 18~29 歳の男女の EAR とし、体重比の 0.75 乗を用いて外挿することで、成人男女それぞれの年齢区分における推定平均必要量を算定した。

65 歳以上の高齢者について、月経血又は精液による亜鉛の損失は存在しないが、高齢者では亜鉛吸収能力が低下しているという報告があることから³⁴⁾、18~29 歳の男女における推定平均必要量をそのまま体重比の 0.75 乗を用いて外挿することで EAR を算定した。

(2) 月経又は精通開始年齢

これまでの亜鉛の食事摂取基準では、精通又は月経が存在するのは 12 歳以上とし、11 歳以下については、式 1 における精液又

は月経分泌物損失量をゼロとして EAR と RDA を設定してきた。しかし、鉄の摂取基準では、10 歳以上の女性について月経の有無に分けて EAR と RDA を設定している。精通又は月経の開始年齢には個人差があるが、亜鉛不足のリスクを避ける観点から、10 歳以上の小児に関しては精通又は月経があるものと判断した。したがって小児の EAR については、10 歳以上が体重比の 0.75 乗と成長因子を用いて 18~29 歳の EAR (男性 7.490 mg/日、女性 6.156 mg/日) から外挿、10 歳未満については式 1 の精液又は月経分泌物損失量をゼロとした場合に得られる EAR に基づいて設定した。

(3) RDA

これまで亜鉛の RDA の算定においては EAR の変動係数を性・年齢層とは無関係に一律 10%としてきた。しかし、月経に伴う亜鉛損失量を EAR 算定に用いる要因のひとつとしている女性については、月経分泌物量の大きな個人差 (変動係数 40.7%)¹¹⁾ を考慮する必要がある。また、鉄では、吸収機構の調節が 12 歳未満において不十分である可能性を考慮し、12 歳未満に関しては変動係数を 20%としている。

以上を考慮し、亜鉛の RDA の算定は以下のように行うことが妥当と判断した。

<ul style="list-style-type: none"> ・ 12 歳以上の男性と 65 歳以上の女性： RDA = EAR × 1.2 ・ 12~64 歳の女性： RDA = EAR × 1.25 ・ 12 歳未満の小児： RDA = EAR × 1.4

(4) 母乳中亜鉛濃度

日本人の母乳中の亜鉛濃度に関して、分娩後 6~20 日が 3.60 mg/L、21~89 日が 1.77 mg/L、90~180 日が 0.67 mg/L とする報告

や³⁵⁾、分娩 1 週間後が 4.56 mg/L、1 か月後が 2.66 mg/L、3 か月後が 1.14 mg/L、5 か月後が 1.05 mg/L という報告³⁶⁾、分娩後 8~14 日が 3.94 mg/L、15~84 日が 1.76 mg/L、85~120 日が 0.76 mg/L という報告がある³⁷⁾。これまでの食事摂取基準では、これらの数値を単純に平均した値を日本人の母乳中亜鉛の代表値としてきた。しかし、母乳中の亜鉛濃度は分娩後、日数とともに低下し、分娩後 1 ヶ月未満とそれ以降とでは大きな濃度差があることから、報告値を単純に平均した値では、母乳中亜鉛濃度を過大に見積もる可能性がある。

図 2 は、上記の報告における母乳中亜鉛濃度と分娩後日数 (期間で示されている場合は期間の中間日) との関連をプロットしたものである。母乳中亜鉛濃度は分娩後日数の経過とともに対数関数的に低下しており、母乳中亜鉛濃度 (Y) と分娩後日数 (X) との間には $Y = -1.285 \ln(X) + 7.0105$ という回帰式 ($R^2 = 0.975$) が成立した。なお、世界各地の母乳中亜鉛濃度をレビューした最近の報告は、母乳中亜鉛濃度に地域差があることと、分娩後日数の経過とともに対数関数的に濃度が低下することを示している³⁸⁾。すなわち、日本人の母乳中亜鉛濃度の代表値を、日本人の報告値にもとづいた亜鉛濃度と分娩後日数との間の回帰式を積分することによって得ることは妥当と判断できる。

以上より日本人の母乳 (成乳) 中亜鉛濃度の代表値は、図 2 中の回帰式の分娩後 7~150 日までの積分値を日数で割った値である 1.61 mg/L とした。そして、乳児 (0~5 か月) の AI と授乳婦の付加量 (EAR) はこの 1.61 mg/L と基準哺乳量 (0.78 L/日)、及び授乳婦における亜鉛の吸収率 (53%)³⁹⁾ に基づいて、それぞれ 1.26 mg/日と 2.37 mg/日と算定した。

(5) 亜鉛の食事摂取基準の課題

亜鉛の EAR 算定に必要な要因のひとつである尿中亜鉛排泄量を日本の女子大学生から得られた値に置換した。その結果、亜鉛の EAR は、例えば 18~29 歳において男性が 7.5 mg/日、女性が 6.0 mg/日となり、2020 年版の食事摂取基準に比較して、男性で 1.5 mg/日、女性で 1.0 mg/日小さい値となった。

2020 年版では、尿中亜鉛排泄量の数値を米国人の値から外挿した男性 0.549 mg/日、女性 0.379 mg/日としていたが、今回用いた数値は男性 0.409 mg/日、女性 0.349 mg/日であり、とくに男性においてかなり小さな値となっている。日本の成人女性の平均亜鉛摂取量は 7.7 mg/日（平成 30・令和元年国民健康・栄養調査）であり、米国成人女性の 10 mg/日⁴⁰⁾よりもかなり少ない。この低い亜鉛摂取量には体格差だけでなく、食生活の違いも関わっている。尿中亜鉛排泄量をはじめとする亜鉛の損失量は亜鉛摂取量に伴って変化すると考えられる。つまり、亜鉛の EAR 算定に用いる各要因を日本人の値に置換すると、EAR の値は小さくなることになる。EAR 算定に用いる各要因の具体的数値は、該当する栄養素の摂取に問題のない集団のものである必要がある。すなわち、亜鉛の EAR 算定における各要因を日本人の値に置換する場合は、現在の日本人の亜鉛栄養状態が適正な範囲あることが前提となる。したがって、要因の数値を日本人の値に置き換えることの妥当性を判断するには、生理的指標に基づいて日本人の亜鉛の過不足の判定を行う必要がある。そのためには、亜鉛状態の是非を判断できる血清亜鉛濃度以外の指標の確立が必要である。

C-3. マンガン

(1) AI の設定

マンガンについては EAR の設定に資す

る論文を検索したが見当たらなかった。このため、これまでと同様に、マンガン摂取に問題のないと考えられる日本人の摂取量に基づいて AI を設定することとした。

これまでのマンガンの食事摂取基準において、AI 設定に用いてきた日本人のマンガン摂取量の値は、限定された集団を対象にして、様々な手法で推定されたものを総合したものであり、古い報告の数値の影響を受けたものであった。ごく最近、日本各地に居住する 1~79 歳の日本人 4450 名を対象にして、8 日間の食事記録と食品成分表に基づいてマンガン摂取量を算定した報告が提出された⁴¹⁾。この報告では、18 歳以上の成人の年齢層別マンガン摂取量の中央値が、男性 3.5~4.6 mg/日、女性 2.8~3.9 mg/日と示されている。これらの中で、最も小さな値である男性 30~49 歳と女性 18~29 歳のマンガン摂取量の中央値 3.5 mg/日と 2.8 mg/日を丸め、3.5 mg/日（男性）と 3.0 mg/日（女性）を 18 歳以上の AI とした。小児についても、この報告における各年齢層の性別摂取量の中央値を AI 設定の根拠とした。

(2) 妊婦に特化した UL

成人に対するマンガンの UL はアメリカ・カナダの食事摂取基準⁴¹⁾に準じてこれまでどおり 11 mg/日としたが、妊婦に関しては特化した UL の必要性を示す報告がいくつか認められた。

妊娠初期から中期にかけての血中マンガン濃度の上昇が大きい場合、妊娠高血圧症を誘発するリスクを上昇させるという報告がある⁴²⁾。また、妊婦の血中マンガン濃度は妊娠初期から末期まで週数を経るごとに高くなると報告されており⁴³⁾、妊娠の進行に伴ってマンガンの吸収率が鉄と同様に上昇している可能性がある。さらに妊娠後期に血中マンガン濃度が高い場合に低出生体

重児の割合が高いことが報告されている⁴⁴⁾。情報が少ないため、妊婦に特化した UL は設定できなかったが、妊娠中にはマンガンを摂取が過剰にならないように注意すべきである。

C-4. ヨウ素

(1) 日本人の体格とヨウ素摂取源に配慮した EAR の設定

これまでの食事摂取基準では、米国人を対象にして放射性ヨウ素を用いた実験から得られる甲状腺への1日当たりのヨウ素蓄積量をそのままヨウ素の EAR としてきた。しかし、日本人と米国人との間には、体格差とヨウ素摂取源の違いが存在しており、米国人において得られた値をそのまま日本人に適用することには問題があった。

近年の研究は、日本人のヨウ素供給源の内訳を、昆布 60%、昆布出汁 30%、その他 10%と推定している⁴⁵⁾。一方、代表的な昆布製品である削り昆布に含まれるヨウ素の吸収率は食卓塩に添加されているヨウ化物よりも低く、約 70%と見積もる研究が存在する⁴⁶⁾。また、昆布中のヨウ素の分子種について、そのほとんどがヨウ化物であることを示す報告があり⁴⁷⁾、昆布製品におけるヨウ素の低吸収率はヨウ素の分子種ではなく、含有されるヨウ素の消化管における遊離が 100%でないことに起因すると推定できる。したがって、昆布出汁中のヨウ素の吸収率は、食卓塩に添加されているヨウ化物と同等とみなすことができる。以上のことから、日本人の食事からのヨウ素の吸収率を約 80%と推定した。

一方、甲状腺へのヨウ素蓄積量を報告している米国での研究の一つは、対象者の年齢と体重の平均値をそれぞれ 26 歳と 78.2 kg と明記し、甲状腺へのヨウ素蓄積量を 96.5 µg/日としている⁴⁸⁾。

以上より、日本人の食事におけるヨウ素

の平均吸収率 80%を 96.5 µg/日に適用し、得られる 120.6 (96.5/0.8) µg/日を 78.2 kg の日本人の必要量と考えた。そして、性別年齢層別の参照体重と 78.2 kg の比の 0.75 乗を用いてこの 120.6 µg/日を外挿し、性別年齢層別の必要量を算定した。そして、得られた性別年齢層別の値の平均値である 97.2 µg/日を丸めた 100 µg/日を、成人男女共通のヨウ素の EAR とした。

(2) 小児の UL の見直し

これまでの食事摂取基準では、日本人の小児を対象とした観察研究において示されている随時尿のヨウ素濃度に基づいて推定された甲状腺容積の肥大を生じるヨウ素摂取量⁴⁹⁾を用いて小児の UL を設定してきた。しかし、近年の研究は、昆布製品を摂取した場合の尿中ヨウ素排泄が摂取 4 時間後に最大となった後は速やかに減少することを示しており⁴⁶⁾、随時尿に基づくヨウ素摂取量の推定には疑問があると判断した。

以上より小児の UL については、成人の UL (3,000 µg/日) から外挿した値とすることが妥当と判断した。

D. 結論

微量ミネラルの食事摂取基準策定に資する文献を収集・解析することによって、微量ミネラルの食事摂取基準 2020 年版における各指標値を再検討した。その結果、食事摂取基準 2025 年版の策定においては、鉄、亜鉛、マンガンを、ヨウ素に関して、指標値設定の考え方を変更することが妥当と判断した。残りの微量ミネラルについては、指標値設定の考え方に変更の必要はないと判断した。

鉄については、EAR 設定に必要な要因の中の吸収率と月経に伴う鉄損失量の変更が必要と判断した。また、EAR から RDA の算定において、月経血量の大きな変動を考

慮する必要があると判断した。さらに、急性の胃腸障害を除いて、鉄の過剰摂取と健康障害との定量的関連性に関する情報が不足していることから、UL の設定を見合わせる事が妥当と判断した。

亜鉛については、EAR 設定に必要な要因の中の尿中亜鉛排泄量を日本人の数値に置換できると判断した。ただし、その妥当性については、日本人の亜鉛状態を生理的に判定できる指標の開発を待つ必要があると考えた。また、母乳中亜鉛濃度の代表値を亜鉛濃度と分娩後日数との間の回帰式に基づいて数学的に決定し、乳児の AI と授乳婦の付加量に反映させる事が妥当と判断した。さらに、EAR から RDA を算定するための係数に関して鉄との整合性を図った。

マンガンについては、日本人集団を対象にした近年の摂取量調査の数値に基づいて AI を設定する事が妥当と判断した。

ヨウ素については、米国の EAR を日本に適用するさいに、体格差と摂取源の違いに配慮する必要があると判断した。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

・吉田宗弘：食品中のセレンの分子種と栄養有効性. 第 40 回日本微量栄養素学会学術集会, 2023 年 6 月 24 日 (京都).

・吉田宗弘：微量元素の過剰摂取. 第 45 回日本臨床栄養学会総会, 2023 年 11 月 11 日 (大阪).

・吉田宗弘：亜鉛過剰障害と亜鉛中毒. 第 1 回日本亜鉛栄養治療研究会 関東甲信越支部会学術講演会, 2024 年 1 月 27 日 (web 開催).

G. 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

H. 参考文献

1) Shinozaki N, Murakami K, Masayasu S, et al. Usual nutrient intake distribution and prevalence of nutrient intake inadequacy among Japanese children and adults: A nationwide study based on 8-day dietary records. *Nutrients* 2023; 15, 5113. <https://doi.org/10.3390/nu15245113>

2) Asakura K, Sasaki S, Murakami K, et al. Iron intake does not significantly correlate with iron deficiency among young Japanese women: a cross-sectional study. *Public Health Nutr* 2008; 12: 1373-83.

3) Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev* 2013; 93: 1721-41.

4) Aggett PJ. Iron. In: Marriott BP, Birt DF, Stallings VA, Yates AA, ed. *Present knowledge in nutrition* 11th ed. Academic Press is an imprint of Elsevier, London, 2020: 375-92.

5) Björn-Rasmussen E, Hallberg L, Isaksson B, et al. Food iron absorption in man. Applications of the two-pool extrinsic tag method to measure heme and nonheme iron absorption from the whole diet. *J Clin Invest* 1974; 53 :247-55.

6) Dainty JR, Berry R, Lynch SR, et al. Estimation of dietary iron bioavailability from food iron intake and iron status. *PLoS ONE* 2014; 9: e111824.

7) European Food Safety Authority. Scientific opinion on dietary reference values for iron.

- EFSA Journal 2015; 13(10): 4254.
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2015.4254>
- 8) 藤原亨、張替秀郎. 鉄欠乏性貧血の診断・診断基準 (内田立身監修). 日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会編. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針改訂第3版、2015: 22-26.
- 9) Yokoi K. Numerical methods for estimating iron requirements from population data. *Biol Trace Elem Res* 2003; 95: 155-72.
- 10) Tatsumi T, Sampei M, Saito K. et al. Age-Dependent and seasonal changes in menstrual cycle length and body temperature based on big data. *Obstet Gynecol* 2020; 136: 666-74.
- 11) 田渕康子、吉留厚子、伴信彦、他. 現代女性の月経血量及び月経随伴症状に関する研究. *看護研究* 2014; 47: 248-55
- 12) 茅島江子、前原澄子、清水清、他. 月経血量に関する研究 第2報 月経量、月経血量と基礎体温との関連. *母性衛生* 1993; 34: 193-203.
- 13) 大坂学、東原正明. 血液比重. *日本臨牀* 2010; 68 (増刊号1) : 614-8.
- 14) 鈴木隆浩. 鉄過剰症の病態と治療. *日本内科学会雑誌* 2022; 111: 2305-10.
- 15) Miyanishi K, Tanaka S, Sakamoto H, et al. The role of iron in hepatic inflammation and hepatocellular carcinoma. *Free Radical Biol Med* 2019; 133: 200-5.
- 16) Pietrangelo A. Iron and the liver. *Liver Int.* 2016; 36 (Suppl. S1): 116-23 .
- 17) Li LX , Guo FF , Liu H, et al. Iron overload in alcoholic liver disease: underlying mechanisms, detrimental effects, and potential therapeutic targets. *Cell Mol Life Sci* 2022; 79(4): 201. doi: 10.1007/s00018-022-04239-9.
- 18) Fairbanks VF. Iron in medicine and nutrition. In : Shils ME, Olson JA, Shine M, et al., eds. *Modern nutrition in health and disease*, 9th edition. Williams & Wilkins, Baltimore, 1999: 193-221.
- 19) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Iron. In: Institute of Medicine, ed. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. National Academy Press. Washington D. C., 2001: 290-393.
- 20) 吉田宗弘、山川裕久、湯川法子、他. 高用量のクエン酸第二鉄を投与したラットのトランスフェリン飽和率と臓器中鉄濃度. *Biomed Res Trace Elem* 2013; 24: 23-30.
- 21) 吉田宗弘、山川裕久、西村直恭. クエン酸第二鉄を長期間経口投与した成熟ラットのトランスフェリン飽和率と肝臓への鉄蓄積. *Biomed Res Trace Elem* 2013; 24: 190-8.
- 22) Idjradinata P, Watkins WE, Pollitt E. Adverse effect of iron supplementation on weight gain of iron-replete young children. *Lancet* 1994; 343: 1252-4.
- 23) Pasricha SR, Hayes E, Kalumba K, et al. Effect of daily iron supplementation on health in children aged 4-23 months: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Glob Health* 2013; 1(2): e77-e86
- 24) 高後裕. 鉄代謝と鉄過剰. *日本内科学会雑誌* 2011; 100: 2412-24
- 25) Georgieff MK, Krebs NF, Cusick SE. The benefits and risks of iron supplementation in pregnancy and childhood. *Annu Rev Nutr.* 2019; 39: 121-46.
- 26) Fung E, Ritchie LD, Woodhouse LR, et al. Zinc absorption during pregnancy and lactation: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 80-8.
- 27) O'Brien KO, Zavaleta N, Caulfield LE, et

- al. Prenatal iron supplements impair zinc absorption in pregnant Peruvian women. *J Nutr* 2000; 130: 2251-5.
- 28) 渡辺優奈, 善方裕美, 石田裕美, 他. 妊婦の鉄摂取量と鉄栄養状態の縦断的検討. *栄養学雑誌* 2013; 71(Supplement 1): S26-38.
- 29) 石田裕美, 本郷哲郎, 大場保, 他. 若年女子成人の亜鉛摂取量(計算値)と血漿・尿亜鉛濃度. *日本栄養・食糧学会誌* 1988; 41: 373-80.
- 30) 吉田香 鴻野みさき, 川田希, 他. ミネラル摂取量のモニタリング指標としての1日尿中排泄量の有効性 —食品に含まれる吸収促進・阻害因子が若年女性のカルシウム、マグネシウム、亜鉛の1日尿中排泄率に及ぼす影響. *微量栄養素研究* 2019; 36: 87-94.
- 31) 吉田香, 伊藤志保里, 清水陽子, 他. ミネラル及び微量元素摂取量のモニタリング指標としての1日尿中排泄量の有効性. *微量栄養素研究* 2015; 32: 44-8.
- 32) Yoshida M, Fukuwatari T, Sakai J, et al. Correlation between mineral intake and urinary excretion in free-living Japanese young women. *Food Nutr Sci* 2012; 3:123-8.
- 33) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Zinc. In: Institute of Medicine, ed. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. National Academies Press, Washington, D. C., 2001: 442-501.
- 34) 宮田学, 奥野資夫, 島村佳成, 他. 老年者における亜鉛の吸収と排泄. *日本老年医学会雑誌* 1987; 24: 272-7.
- 35) Yamawaki N, Yamada M, Kan-no T, et al. Macronutrient, mineral and trace element composition of breast milk from Japanese women. *J Trace Elem Med Biol* 2005; 19: 171-81.
- 36) Higashi A, Ikeda T, Uehara I, Matsuda I. Zinc and copper contents in breast milk of Japanese women. *Tohoku J Exp Med* 1982; 137: 41-7.
- 37) Ohtake M, Tamura T. Changes in zinc and copper concentrations in breast milk and blood of Japanese women during lactation, *J Nutr Sci Vitaminol* 1993; 39:189-200.
- 38) Rios-Leyvrazl M, Yao Q. Calcium, zinc, and vitamin D in breast milk: a systematic review and meta-analysis. *Int Breastfeed J* 2023; 18: 27 <https://doi.org/10.1186/s13006-023-00564-2>
- 39) Sian L, Krebs NF, Westcott JE, et al. Zinc homeostasis during lactation in a population with a low zinc intake. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 99-103.
- 40) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Appendix C: Dietary intake data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. In: Institute of Medicine, ed. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. National Academies Press, Washington D. C., 2001: 594-643.
- 41) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Manganese. In: Institute of Medicine, ed. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. National Academies Press, Washington D. C., 2001: 394-419.
- 42) Vige M, Yokoyama K, Ohtani K, et al. Increase in blood manganese induces gestational hypertension during pregnancy.

Hypertens Pregnancy 2013; 32: 214-24.

43) Nakayama SF, Iwai-Shimada M, Oguri T, et al. Blood mercury, lead, cadmium, manganese and selenium levels in pregnant women and their determinants: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2019; 29: 633-47.

44) Yamamoto M, Sakurai K, Eguchi A, et al. Association between blood manganese level during pregnancy and birth size: The Japan environment and children's study (JECS). *Environ Res.* 2019; 172: 117-26.

45) Katagiri R, Asakura K, Sasaki S, et al. Estimation of habitual iodine intake in Japanese adults using 16 d diet records over four seasons with a newly developed food composition database for iodine. *Br J Nutr* 2015; 114: 624-34.

46) 吉田宗弘、永松秀麻. 削り昆布摂取後の尿中ヨウ素排泄量. *微量栄養素研究* 2018; 35: 83-6.

47) 吉田宗弘, 森田凌世, 佐藤巧実. 食用海藻に含まれるヨウ素の分子種の同定. *微量栄養素研究* 2022; 39: 8-12.

48) Fisher DA, Oddie TH. Thyroid iodine content and turnover in euthyroid subjects: validity of estimation of thyroid iodine accumulation from short-term clearance studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29: 721-7.

49) Zimmermann MB, Ito Y, Hess SY, et al. High thyroid volume in children with excess dietary iodine intake. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 840-4.

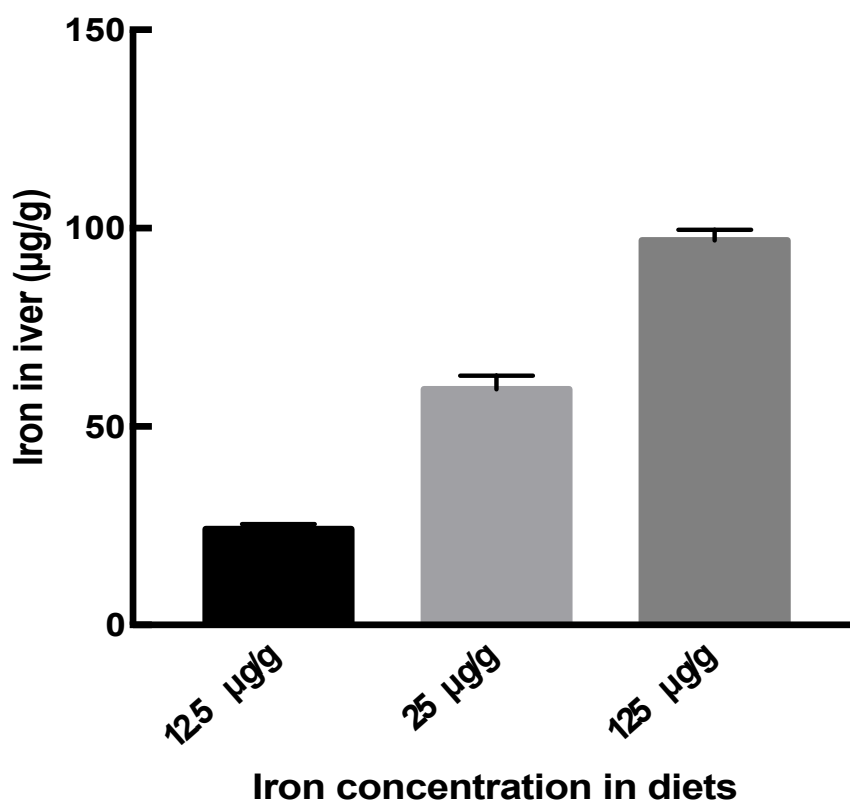


図1 鉄濃度の異なる飼料を4週間摂取した成長期ラットの肝臓中铁濃度
箱の高さと棒の長さは平均値と標準誤差を示す（吉田宗弘他，未発表データ）。

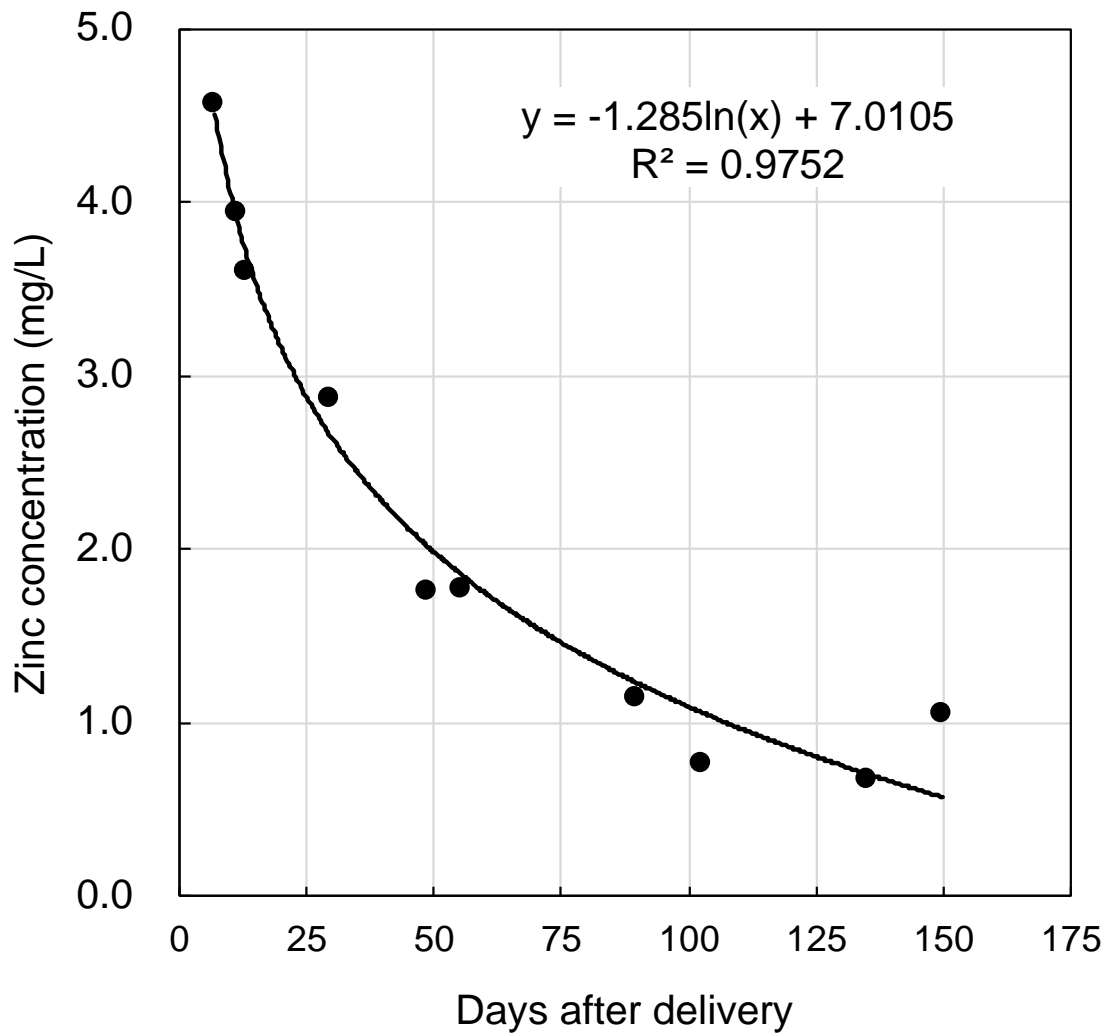


図2 日本人の母乳中亜鉛濃度と分娩後日数との関連

文献 35～37 に記載されている数値を使用した。分娩後日数が期間で示されている場合は期間の中間日を用いた。

微量ミネラルに対する目標量設定の可能性

研究協力者 岩井美幸¹，中西由季子²，橋本彩子³，高橋一聡⁴

研究分担者 吉田宗弘⁵

研究代表者 佐々木敏⁶

¹ 国立研究開発法人国立環境研究所，² 人間総合科学大学，³ 京都女子大学家政学部，

⁴ 千葉大学大学院園芸学研究院

⁵ 関西大学化学生命工学部（現在，関西大学先端科学技術推進機構）

⁶ 東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

微量ミネラルの摂取量と生活習慣病の発症リスク，症状改善，重症化予防に関する疫学的な報告を収集し，生活習慣病等の発症予防を目的とした目標量（DG），および生活習慣病等の重症化予防につながる量の設定の可能性を探った。

鉄と亜鉛について，必要量未満の摂取が一部の生活習慣病の発症リスクを高める可能性が示唆されたが，欠乏予防の指標であるEARで十分対応可能と判断した。

亜鉛，マンガン，クロムについて，摂取量を増やすことが一部の生活習慣病の発症予防，もしくは症状緩和につながる可能性が示唆されたが，効果を出現させるのに必要な摂取量はULに近接，もしくは上回るものであることから，生活習慣病等予防のためのDG（下限値）の設定はできないと判断した。

亜鉛，銅，マンガンについて，過剰な摂取が一部の生活習慣病の発症リスクを高める可能性が示唆されたが，過剰摂取による健康障害を予防するための指標であるULで十分対応できると判断した。

鉄の慢性的な過剰摂取が，臓器への鉄蓄積を介して，一部の生活習慣病の発症リスクの増大や重症化につながる可能性があるかと判断された。現状では，定量的な情報が少ないためDG（上限値）の設定はできないが，今後の検討が望まれると判断した。

セレンについて，セレノプロテイン類の合成が飽和していない約50μg/日未満の摂取において，一部の生活習慣病の発症リスクが高まっている可能性が大きいと判断できた。したがって，生活習慣病等の発症予防のためのDG（下限値）を50μg/日に設定できる可能性があると考えた。また，セレン摂取量が増加するとUL未満であっても糖尿病発症リスクが高まることから，ULをある程度下回る値をDG（上限値），もしくは重症化予防のための量として設定できる可能性があるかと判断した。

A. 背景と目的

食事摂取基準2025年版では，いくつかの栄養素に関して，「生活習慣病の発症予防のために現在の日本人が当面の目標とすべき摂取量」として「目標量」（tentative dietary

goal for preventing life-style related diseases : DG)を設定することになっている。対象となった疾患は，高血圧，脂質異常症，糖尿病，慢性腎臓病，骨粗鬆症である。また，これとは別に，生活習慣病の重症化予防及

びフレイル予防を目的として摂取量の基準を設定できる栄養素については、発症予防を目的とした量 (DG) とは区別してこれを示すこととなった。

近年、微量ミネラルの摂取量とこれら生活習慣病発症リスク、あるいは生活習慣病の症状改善 (臨床における数値的改善を含む) を論じた報告は著しく増加している。しかし、それらの報告の中で論じられている微量ミネラルの摂取量は推定平均必要量 (EAR) 未満であったり、耐容上限量 (UL) を超えるものであったりすることが多い。

DG の値は、推奨量 (RDA) と UL の間の値で、かつ現実の食生活において容易に達成できるものでなければ意味がなく、DG の設定が微量ミネラルサプリメントや強化食品の利用を勧奨することにつながることは避けなければならない。

本研究では上記の視点に立って、微量ミネラル摂取量と生活習慣病との関連を論じる報告を収集・解説し、鉄、亜鉛、銅、マンガン、セレン、及びクロムの DG 設定の可能性を検討した。

B. 方法

Pubmed, 又は CiNii を検索エンジンとして、各微量ミネラル×各生活習慣病をキーワードとし、原則として過去 5 年間の文献を検索した。また、5 年以上前の文献についても、必要な場合は内容を再吟味した。

C. 結果及び考察

C-1. 鉄

2020 年版食事摂取基準においては、若年女性を対象としたスペインの研究が⁷⁾、カルシウム摂取量が適正であっても鉄欠乏が骨吸収を高めるとしていることを紹介した。この研究グループは、さらなる報告を発表しており、慢性的な鉄欠乏が骨粗鬆症のリスクを高める可能性を指摘している²⁾。し

かし、この影響は鉄欠乏がもたらすものであり、EAR と RDA で十分に対応できるものである。他の生活習慣病等に関して、鉄の摂取不足が生活習慣病等の発症リスクを高める、あるいは RDA を超える鉄の摂取が生活習慣病等の予防につながるとする報告は見当たらなかった。したがって、生活習慣病等の発症予防のための DG (下限値) を設定する必要はないと判断した。

過剰な鉄の摂取に関して、血清フェリチン濃度を指標にした研究は、健康な集団において、総体的な鉄貯蔵量の増加が骨量減少を加速させる独立した危険因子となることを示していた³⁾。また、特にヘム鉄については、その過剰摂取がメタボリックシンドロームや心血管系疾患のリスクを上昇させるという報告や^{4,5)}、総鉄摂取量と非ヘム鉄摂取量は 2 型糖尿病発症に影響しないが、ヘム鉄の摂取量の増加が 2 型糖尿病の発症リスクを高めるとするメタ・アナリシスが存在した⁶⁾。さらに、高齢女性を対象にした研究では、鉄サプリメントを 50 mg/日以上使用している者では全死亡率が上昇することが報告されていた⁷⁾。

病理学的には、体内に蓄積した鉄は、酸化促進剤として作用して組織や器官を損傷し、肝臓がん等の発症リスクを高めることが定説となっている^{8,9)}。鉄に関しては耐容上限量 (UL) の設定を見合わせざるを得なかったが、食塩と同様に生活習慣病予防のための DG (上限値) を、たとえば鉄サプリメント利用者の全死亡率に関する研究⁷⁾に基づいて 50 mg/日に設定できる可能性がある。ただし、この研究におけるサプリメント使用量の調査は、複数回ではあるが、継続使用であるかどうかの確認はされておらず、信頼性に乏しい。したがって、今回は、定量的な情報が不十分であるため、DG (上限値) を設定できないが、次回の食事摂取基準の策定に向けて、鉄の長期的な過剰摂

取の定量的影響を検討すべきであると結論した。

慢性腎臓病（CKD）患者においては、腎性貧血と呼ばれる貧血が高頻度に認められる。腎性貧血の進行は、慢性虚血による腎機能あるいは心機能の低下等を起こすことから、CKD 患者では貧血の管理が重要である。日本腎臓病学会による「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023」は、貧血を有する CKD 患者に対して、血清フェリチン濃度とトランスフェリン飽和率に基づいて鉄欠乏状態と判断できる場合には、鉄剤を投与することを推奨している¹⁰⁾。以上より、CKD 患者の重症化予防に関する鉄投与については事例ごとの対応が必要であり、摂取基準で数値を定めるべきものではないと判断した。

C-2. 亜鉛

亜鉛摂取量又は血清亜鉛濃度を指標にして対象者を分割し、糖尿病又は心血管疾患の発症リスクを比較している多数のコホート研究をレビューした報告では¹¹⁾、高亜鉛状態が心血管疾患発症リスクを低下させるのは、糖尿病を有するか、心血管造影において高リスクと診断されている集団のみであり、一般には亜鉛状態とこれらの疾患の発症リスクとの関連は明確でないとしている。また、亜鉛摂取量又は血清亜鉛濃度によって定義される亜鉛状態と糖尿病発症リスクとの関連を調べた研究をレビューした別の報告では¹²⁾、亜鉛摂取量の増加は、糖尿病発症リスクを低下させるが、発症リスクが高いのは、亜鉛の必要量が充足されていない場合であり、必要量を超える亜鉛摂取が糖尿病の発症リスクを低下させることの明確なエビデンスは存在しないと結論している。一方、亜鉛サプリメント投与と血清脂質との関連についてのメタ・アナリシスでは、亜鉛サプリメント投与が健康な人

の血清総コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪を有意に減少させるとしている¹³⁾。しかし、このアナリシスにおいてレビューの対象となった研究では、亜鉛サプリメントの投与量が 15～240 mg/日の範囲であり、UL を上回る投与量も散見される。さらに、高血圧症患者において血清亜鉛濃度が対照群よりも有意に低いという報告があるが、亜鉛摂取による発症予防効果は明らかではない¹⁴⁾。

以上より、生活習慣病予防を目的とした亜鉛の摂取量については、欠乏症予防の指標である EAR と RDA で十分であり、DG(下限値)を設定する必要はないと判断した。

糖尿病又は糖・脂質代謝異常者に対する亜鉛サプリメント投与効果を検討した複数のメタ・アナリシスが存在する¹⁵⁻¹⁹⁾。これらのアナリシスは、亜鉛サプリメント投与が糖尿病患者らの血清生化学検査値を改善させるとしており、低用量（20～25 mg/日）の亜鉛投与でも効果を認めるものも含まれている¹⁵⁾。しかし、日本人の成人に 20～25 mg/日の亜鉛補給を行うと亜鉛の総摂取量は約 30 mg/日に達し、UL に近接することになる。亜鉛の過剰摂取が糖尿病発症リスクを高める可能性及び血清亜鉛濃度と糖尿病発症リスクに正の相関のあるという報告もあることから^{11,12)}、糖尿病や糖代謝異常の悪化防止や改善のために、亜鉛摂取量を意図的に増やすことは推奨できない。

慢性腎臓病（CKD）から維持血液透析となった患者を対象に、栄養状態、脂質プロファイル、抗酸化療法及び抗炎症療法に対する亜鉛補給の効果を調べたメタ・アナリシスでは、亜鉛サプリメント投与により血清亜鉛濃度とスーパーオキシドジスムターゼ活性が上昇し、C 反応性たんぱく質濃度が低下を示している²⁰⁾。このように、亜鉛の補給が抗炎症作用と抗酸化作用に効果があることが示唆されたが、対象とされた研

究における亜鉛投与量は11~100 mg/日であり、その多くが45 mg/日以上であった。

以上より、糖尿病、脂質異常症、CKDに対する亜鉛の効果は薬理的なものと考えられることから、重症化予防のための量（下限値）も設定する必要はないと判断した。

C-3. 銅

銅の摂取と糖尿病発症リスクの関連を検討した疫学研究の結果は一致していない^{21,22}。また、銅の摂取量と高血圧症発症の関連を検討した研究では、高血圧症のリスクは、銅摂取量<1.57 mg/日では、食事性銅摂取量の増加とともに減少し、銅摂取量 \geq 1.57 mg/日では、食事性銅摂取量の増加とともに増加するとしている²³。一方、高齢女性を対象に、様々なサプリメントの使用と全死亡率との関連を検討した疫学研究において、銅サプリメントの使用が全死亡率を上昇させることが認められている⁷。このことは、サプリメントの使用が、推奨量を大きく超える量の銅の摂取につながり、健康に悪影響を及ぼすことを意味している。

以上より、糖尿病や高血圧症の発症に銅の摂取量が関連する可能性はあるが、RDAを超える銅の意図的な摂取は、UL（7 mg/日）未満であっても健康に悪影響を及ぼす可能性は否定できないと判断し、生活習慣病予防のためのDG（下限値）を定めることは妥当でないと判断した。

糖尿病の患者では血清中の銅濃度が上昇しているという報告がある²¹。また、冠状動脈造影を受けている患者について、血清銅濃度を指標にして群分けし、追跡した研究では、血清銅濃度の高い集団において、全死亡率と冠状動脈疾患の死亡率が上昇している²⁴。このように、血清銅濃度の上昇は生活習慣病を重症化させる可能性があるが、ULである7 mg/日未満の摂取であれば、血漿・血清銅濃度の上昇は生じないと考え

られることから、重症化予防のための量（上限値）も設定する必要はないと判断した。

C-4. マンガン

40~79歳の日本人男女58,782人を対象にして、心血管系疾患死亡率とマンガン摂取量との関連を検討した追跡研究は、マンガン摂取量が最も多い群（摂取量中央値10 mg/日）は、最も摂取量が少ない群（中央値3.0 mg/日）に比較して、心血管系疾患による死亡リスクが低いと報告している²⁵。この研究は、女性においてマンガン摂取量が多いほど、2型糖尿病発症が少ないとされている²⁶。しかし、このコホート研究における高マンガン摂取群のマンガン摂取量中央値10 mg/日はマンガンのULである11 mg/日に近接している。一方、血漿マンガン濃度と2型糖尿病発症リスクとの関連を検討した別の研究では、血漿マンガン濃度の低下と上昇のいずれもが糖尿病発症リスクを増加させており、両者の関連はU字型であるとしている²⁷。以上より、マンガンが生活習慣病の発症に影響を与える可能性はあるが、DG（下限値及び上限値）を設定するには情報が不足していると判断した。

C-5. セレン

セレンと心血管系疾患に関するコホート研究と介入研究をまとめたメタ・アナリシスは、コホート研究において対象者全体の平均血清セレン濃度が106 μ g/L未満の場合、血清セレン濃度の高い群において心血管系疾患発症リスクが低下するが、対象者全体の平均血清セレン濃度が106 μ g/L以上の場合のコホート研究、及びセレンサプリメント（投与量の中央値200 μ g/日）を投与する介入研究においては、セレンと心血管系疾患発症との間の関連を認めないとしている²⁸。また、セレンと高血圧症に関する疫学的観察研究をまとめた論文は、セレン状態

と高血圧症との間に関連はないと結論している²⁹⁾。他方、アメリカとイギリスでの大規模な横断研究は、血清のセレン濃度と脂質成分値（コレステロールと中性脂肪）の関連がU字型であることを示している^{30,31)}。

以上のことは、セレン摂取が少なく、セレノプロテイン類の合成が飽和していない集団においては、セレン状態が低い場合に心血管疾患や脂質異常症の発症リスクが高まるが、セレノプロテイン合成が飽和している場合には、セレン状態とこれらの疾患との間に関連がないことを示している。中国のセレン欠乏症が発生している地域の健康な住民（平均体重 58 kg）に、0~125 µg/日のセレンをセレノメチオニンとして投与した研究では、セレン投与量が 35 µg/日以上で血漿セレノプロテイン P 量が飽和している³²⁾。この研究での対象者の平均セレン摂取量が 14 µg/日であったことから、セレン摂取量が 49 µg/日以上で血漿セレノプロテイン P 量が飽和するといえる。以上より、セレン摂取量が約 50 µg/日未満の場合に、生活習慣病の発症リスクが高まると考えられることから、50 µg/日を生活習慣病の発症予防のための DG（下限値）として設定できる可能性は高いと判断する。

一方、皮膚がん既往者に 200 µg/日のセレンサプリメントを平均 4.5 年間投与したアメリカの介入研究において、対象者を血清セレン濃度に基づいて 3 群に分けて検討すると、セレン濃度が最も高い（121.6 µg/L 以上）群において 2 型糖尿病発症率の有意な増加が認められている³³⁾。観察研究においても、血清セレン濃度の上昇が糖尿病発症リスクの増加に関連することが認められている³⁴⁻³⁶⁾。34 の観察研究をレビューしたメタ・アナリシスでは、血中セレン濃度及びセレン摂取量に対して糖尿病発症のリスクが正に相関することが示され、セレン摂取量 55 µg/日に比べ、80 及び 120 µg/日ではリ

スク比が摂取量に応じて有意に増大している³⁷⁾。このように、2 型糖尿病発症リスクとセレン摂取との関連については、摂取量に依存してリスクが増大することが諸外国の疫学研究から示されている。血漿セレノプロテイン P 量が約 50 µg/日のセレンの摂取により飽和することを踏まえると、セレノプロテイン類合成に必要な量を超えるセレンの摂取は UL 未満であっても糖尿病発症リスクを高める可能性がある。したがって、欠乏症を回避する目的以外にサプリメントを摂取して日常的なセレンの摂取量を意図的に高めることは、糖尿病発症リスクを高める可能性があるので控えるべきである。セレンの UL は健康障害非発現量

（13.3 µg/日/kg）に不確実性因子 2 を適用した 6.7 µg/日/kg であるが、不確実性因子 3 を適用した 4.4 µg/日/kg（体重 60 kg の場合 267 µg/日）を丸めた 250 µg/日を糖尿病発症リスクをできるだけ高くしないという観点に立った DG（上限値）として設定できる可能性がある。

なお、臨床研究において、セレノプロテイン P の過剰な生産は、インスリンの分泌を抑制して血糖値を上昇させることから、糖尿病の症状を悪化させる要因であることが明らかにされている^{38,39)}。セレノプロテイン P の合成は一定のセレン 摂取量を超えると飽和することから、セレノプロテイン P の合成量が過剰となる事例では、セレノプロテイン P 合成の制御因子に異常が生じていると判断できる。したがって、上で述べたセレンの DG（上限値）は、糖尿病の重症化予防のための量に相当するのかもしれない。

C-6. クロム

3 価クロムのサプリメントと糖代謝の関連を検討した 41 の疫学研究を、対象者を 2 型糖尿病患者、耐糖能低下者、耐糖能非低

下者に分けて比較したメタ・アナリシスは、糖尿病患者へのクロムサプリメント投与は血糖値とヘモグロビン A1c 濃度の改善をもたらす場合が多いが、非糖尿病の人への投与は耐糖能低下がある場合を含めて、血糖値とヘモグロビン A1c 濃度に何ら影響を与えないとしている⁴⁰⁾。ここで検討の対象となった疫学研究で用いられているクロムは、塩化クロム、ピコリン酸クロム、クロム酵母であり、糖尿病患者に対して効果のあった投与量は、塩化クロムとピコリン酸クロムが 200~1,000 µg/日、クロム酵母が 10~400 µg/日である。一方、肥満の非糖尿病患者へのクロムサプリメント (500 µg/日、ピコリン酸クロム) の効果を調べた無作為化比較試験は、クロムのメタボリックシンドロームに対する効果を認めていない⁴¹⁾。さらに、耐糖能低下、空腹時血糖値の上昇、メタボリックシンドロームのいずれかの状態にあって、糖尿病発症リスクが高いと考えられる人にクロム (ピコリン酸クロム) を 500 又は 1,000 µg/日を投与した研究でも、クロムの効果を全く認めていない⁴²⁾。以上の報告は、3 価クロム投与が糖尿病やメタボリックシンドロームの予防に効果がないことを示している。したがって、生活習慣病の発症予防のための DG (下限値) を設定する必要はないと判断できる。

上で述べたように、3 価クロムは糖尿病患者に対して薬理的効果を示す可能性がある。しかし、糖尿病患者に対するクロム補給に関してごく最近に報告されたメタ・アナリシスでは、200~1,000 µg/日のクロム補給の効果はヘモグロビン A1c 値の改善のみであるとしている⁴³⁾。このように糖尿病患者へのクロム補給の効果が限定的であること、補給されているクロム量が UL を上回る場合もあることから、重症化予防のための量 (下限値) も設定すべきではないと判断した。

D. 結論

微量ミネラルの摂取量と生活習慣病の発症リスク、症状改善、重症化予防に関する疫学的な報告を収集し、生活習慣病等の発症予防を目的とした DG, および生活習慣病等の重症化予防につながる量の設定の可能性を探った。

鉄と亜鉛について、必要量未満の摂取が一部の生活習慣病の発症リスクを高める可能性が示唆されたが、欠乏予防の指標である EAR で十分対応可能と判断した。

亜鉛, マンガン, クロムについて、摂取量を増やすことが、一部の生活習慣病の発症予防, もしくは症状緩和につながる可能性が示唆されたが、効果を出現させるのに必要な摂取量は UL に近接, もしくは上回るものであることから、生活習慣病等予防のための DG (下限値) の設定はできないと判断した。

亜鉛, 銅, マンガンについて、過剰な摂取が一部の生活習慣病の発症リスクを高める可能性が示唆されたが、過剰摂取による健康障害を予防するための指標である UL で十分対応できると判断した。

鉄の慢性的な過剰摂取が、臓器への鉄蓄積を介して、一部の生活習慣病の発症リスクの増大や重症化につながる可能性があることが判断された。現状では、定量的な情報が少ないため DG (上限値) の設定はできないが、今後の検討が望まれると判断した。

セレンについては、セレノプロテイン類の合成が飽和していない約 50 µg/日未満の摂取において、一部の生活習慣病の発症リスクが高まっている可能性が大きいと判断できた。したがって、生活習慣病等の発症予防のための DG (下限値) を 50 µg/日に設定できる可能性があると考えた。また、セレン摂取量が増加すると UL 未満であっても糖尿病発症リスクが高まることから、UL より小さな値でもって DG (上限値) も設定

できる可能性がある」と判断した。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 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

H. 参考文献

1) Toxqui L, Perez-Granados AM, Blanco-Rojo R, et al. Low iron status as a factor of increased bone resorption and effects of an iron and vitamin D-fortified skimmed milk on bone remodeling in young Spanish women. *Eur J Nutr* 2014; 53: 441-8.

2) Toxqui L, Vaquero MP. Chronic iron deficiency as an emerging risk factor for osteoporosis: a hypothesis. *Nutrients* 2015; 7: 2324-44.

3) Kim BJ, Ahn SH, Bae SJ, et al. Iron overload accelerates bone loss in healthy postmenopausal women and middle-aged men: A 3-year retrospective longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 2279-2290.

4) Otto MCO, Alonso A, Lee DH, et al. Dietary intakes of zinc and heme iron from red meat, but not from other sources, are associated with greater risk of metabolic syndrome and cardiovascular disease. *J Nutr* 2012; 142:

526-33.

5) Yang W, Li B, Dong X, et al. Is heme iron intake associated with risk of coronary heart disease? A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr* 2014; 53: 395-400.

6) Bao W, Rong Y, Rong S, et al. Dietary iron intake, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2012; 10: 119.

7) Mursu J, Robien K, Harnack LJ, et al. Dietary supplements and mortality rate in older women. The Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1625-33.

8) 鈴木隆浩. 鉄過剰症の病態と治療. *日本内科学会雑誌* 2022; 111: 2305-10.

9) Ko C, Siddaiah N, Berger J, et al. Prevalence of hepatic iron overload and association with hepatocellular cancer in end-stage liver disease: results from the National Hemochromatosis Transplant Registry. *Liver Int* 2007; 27: 1394-401.

10) 日本腎臓病学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023, 東京医学社, 2023: 96-102.

11) Chu A, Foster M, Samman S. Zinc status and risk of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus—a systematic review of prospective cohort studies. *Nutrients* 2016; 8: 707.

12) Fernández-Cao JC, Warthon-Medina M, Moran VH, et al. Zinc intake and status and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2019; 11(5):1027.

13) Ranasinghe P, Wathurapatha WS, Ishara MH, et al. Effects of zinc supplementation on serum lipids: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab* 2015; 12: 26.

14) Li Z, Wang W, Liu H, et al. The association

- of serum zinc and copper with hypertension: A meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol* 2019; 53; 41-8.
- 15) Jayawardena R, Ranasinghe P, Galappathy P, et al. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2012; 4:
- 16) Capdora J, Fostera M, Petocz P, et al. Zinc and glycemic control: A meta-analysis of randomised placebo controlled supplementation trials in humans. *J Trace Elem Med Biol* 2013; 27: 137-42.
- 17) Jafarnejad S, Mahboobi S, McFarland LV, et al. Meta-analysis: Effects of zinc supplementation alone or with multi-nutrients, on glucose control and lipid levels in patients with type 2 diabetes. *Prev Nutr Food Sci* 2019; 24(1): 8-23.
- 18) Wang X, Wu W, Zheng W, et al. Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 2019; 110(1): 76-90.
- 19) Pompano LM, Boy E. Effects of dose and duration of zinc interventions on risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr* 2021; 12(1): 141-60.
- 20) Wang LJ, Wang MQ, Hu R, et al. Effect of zinc supplementation on maintenance hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Biomed Res Int* 2017:1024769.
- 21) Qiu Q, Zhang F, Zhu W, et al. Copper in diabetes mellitus: A meta-analysis and systematic review of plasma and serum studies. *Biol Trace Elem Res* 2017; 177; 53–63.
- 22) Eljazzar S, Abu-Hijleh H, Alkhatib D, et al. The role of copper intake in the development and management of type 2 diabetes: A systematic review. *Nutrients* 2023; 15; 1655.
- 23) He P, Li H, Liu C, et al. U-shaped association between dietary copper intake and new-onset hypertension. *Clinical Nutrition* 2022; 41: 536-42.
- 24) Grammer TB, Kleber ME, Silbernagel G, et al. Copper, ceruloplasmin, and long-term cardiovascular and total mortality (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). *Free Radic Res* 2014; 48: 706-15.
- 25) Meishuo O, Eshak ES, Muraki I, Cui R, et al. Association between dietary manganese intake and mortality from cardiovascular disease in Japanese population: The Japan Collaborative Cohort Study. *J Atheroscler Thromb.* 2022; 29: 1432-47.
- 26) Eshak ES, Muraki I, Imano H, et al. Manganese intake from foods and beverages is associated with a reduced risk of type 2 diabetes. *Maturitas.* 2021; 143: 127-31.
- 27) Shan Z, Chen S, Sun T, et al. U-shaped association between plasma manganese levels and type 2 diabetes. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 1876-81.
- 28) Zhang X, Liu C, Guo J, et al. Selenium status and cardiovascular diseases: meta-analysis of prospective observational studies and randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 162-9.
- 29) Kuruppu D, Hendrie HC, Yang L, et al. Selenium levels and hypertension: a systematic review of the literature. *Public Health Nutr* 2014; 17: 1342-52.
- 30) Stranges S, Laclaustra M, Ji C, et al. Higher selenium status is associated with adverse blood lipid profile in British adults. *J Nutr* 2010; 140; 81-7.
- 31) Laclaustra M, Stranges S, Navas-Acien A, et al. Serum selenium and serum lipids in US

- adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Atherosclerosis* 2010; 210: 643-8.
- 32) Xia Y, Hill KE, Li P, et al. Optimization of selenoprotein P and other plasma selenium biomarkers for the assessment of the selenium nutritional requirement: a placebo-controlled, double-blind study of selenomethionine supplementation in selenium-deficient Chinese subjects. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 525-31.
- 33) Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147: 217-23.
- 34) Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S, et al. Serum selenium concentrations and diabetes in U. S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1409-13.
- 35) Stranges S, Sieri S, Vinceti M, et al. A prospective study of dietary selenium intake and risk of type 2 diabetes. *BMC Public Health* 2010; 10: 564.
- 36) Kohler LN, Florea A, Kelley CP, et al. Higher plasma selenium concentrations are associated with increased odds of prevalent type 2 diabetes. *J Nutr*, 2018; 148: 1333-1340.
- 37) Vinceti M, Filippini T, Wise LA, et al. A systematic review and dose-response meta-analysis of exposure to environmental selenium and the risk of type 2 diabetes in nonexperimental studies. *Environ Res*, 2021; 197: 111210.
- 38) Mitsu H, Takamura T, Takayama H, et al. A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metab* 2010; 12: 483-95.
- 39) Mita Y, Nakayama K, Inari S, et al. Selenoprotein P-neutralizing antibodies improve insulin secretion and glucose sensitivity in type 2 diabetes mouse models. *Nature Commun* 2017; 8: 1658.
- 40) Balk EM, Tatsioni A, Lichtenstein AH, et al. Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids: A systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2007; 30: 2134-63.
- 41) Iqbal N, Cardillo S, Volger S, et al. Chromium picolinate does not improve key features of metabolic syndrome in obese nondiabetic adults. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7: 143-50.
- 42) Suksomboon N, Poolsup N, Yuwanakorn A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39: 292-306.
- 43) Zhao FZ, Pan D, Wang N, et al. Effect of chromium supplementation on blood glucose and lipid levels in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Biol Trace Elem Res* 2022; 200: 516–25.

フレイル・認知症からみたエネルギー及び栄養素

研究協力者 大村卓也¹ 梅垣宏行²

研究分担者 朝倉敬子³

研究代表者 佐々木敏⁴

¹国立長寿医療研究センター代謝・内分泌研究部

²名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学老年科学

³東邦大学医学部社会医学講座予防医療分野

⁴東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

フレイル・認知症の発症及び重症化予防に資する食事や栄養を明らかにすることを目標に、文献検討を行った。フレイル・認知症とエネルギー及び栄養素との関連について、最近5年間の論文を中心に文献を収集した。文献を比較検討した結果、フレイルの定義が文献により異なること、研究の対象としている患者背景が研究ごとに多様であること、研究の中で示されたエネルギーや栄養素の算出・推定方法が異なることなど、研究結果の統合を困難にする要素が認められた。一方、多くの研究成果が一致して示す傾向として、フレイルに関しては、エネルギー・たんぱく質の摂取量が過少であっても過大であっても、フレイルの発症及び重症化のリスクになると考えられた。また、認知症については、ビタミンDや葉酸をはじめとする複数の栄養素で研究の進展が認められ、それらの摂取不足は認知機能低下につながる可能性が示された。文献レビューにおける文献の選択・除外基準を確立するとともに、定性的な関連が示された食事の要素については、定量的な関連を明らかにしていくことが、高齢者の食事のエビデンスを充実させるうえで、重要になると考えられた。

A. 背景と目的

超高齢社会の到来に伴い、健康寿命の延伸は、個人にとっても社会にとっても益々重要な課題になる。「高齢者」には、健康状態を含め、多様な人が包摂されている。多様な高齢者において、食事と生活機能の関連や、身体機能や認知機能の維持に資する食事や栄養を明らかにしていくことが、特に重要と考えられる。

身体機能や認知機能に関連する病態・疾患として、フレイルと認知症に注目し、エネルギー及び栄養素との関連を文献的に検討した。

B. 方法

「日本人の食事摂取基準(2020年版)」の

「高齢者」の項に記載されているエネルギー及び栄養素の各項目に関して、フレイル・認知症に関連する文献を収集した。その一部を本稿に記載する。

フレイルとの関連が特に深いと考えられる、エネルギー・たんぱく質・ビタミンDについては検索式を用いて、PubMedで最近5年間の文献検索を行った。検索結果をもとに、「日本人の食事摂取基準」の策定に資する可能性がある文献を、老年医学の視点から抽出した。

検索式を以下に記載する。(((“aged”[Mesh Terms] OR “aged, 80 and over”[MeSH Terms] OR “geriatrics”[MeSH Terms] OR “frailty”[Mesh Terms]) AND (“各要素”)) AND ((death OR mortality OR event OR functional disability OR life expectancy OR

longevity OR long-term care OR nursing care OR disability))) AND (cohort studies OR cohort OR prospective OR risk ratio OR relative risk OR hazard ratio OR rate ratio OR incident rare ratio OR odds ratio)。各要素には“energy intake”、“protein intake”、“vitamin d intake”をそれぞれ入力した。検索日は 2023 年 9 月 15 日である。

認知症については、検索式を用いた文献収集は行わなかったが、「日本人の食事摂取基準(2020 年版)」の「認知機能低下及び認知症と栄養との関連」に記載されている「葉酸、ビタミン B₆、ビタミン B₁₂」「n-3 系脂肪酸」「ビタミン D」「ビタミン E、ビタミン C」の項で触れられているものについて、最近 5 年間を中心に文献を収集した。

C. 結果

C-1. フレイルとエネルギー・たんぱく質・ビタミン D

エネルギーは 244 件、たんぱく質は 151 件、ビタミン D は 14 件の文献が PubMed で検索された。この中で、「論文の対象者が高齢者に限定されていない」「論文の目的がエネルギー・栄養素の摂取量を特定するものではない」文献を中心に除外した。抽出した文献を表 1 に示す¹⁻¹⁹⁾。

C-2. 認知症と栄養素

栄養と認知機能の関連に関する研究数はこの 5 年間で増加した。

C-2-1. 葉酸、ビタミン B₆、ビタミン B₁₂

ホモシステインは、必須アミノ酸メチオニンの代謝過程で生成され、その代謝にビタミン B 群(葉酸、ビタミン B₆、ビタミン B₁₂)が関与し、いずれのビタミンが不足しても、血中総ホモシステイン濃度は上昇する。ホモシステインは、血管への影響(脳卒中、虚血性心疾患など)の他、神経毒性が指摘されている²⁰⁾。認知症を引き起こす病態や生活習慣が、結果として血中総ホモシステイン値を上昇させる場合もあ

るが、血中総ホモシステイン高値は、認知症及びアルツハイマー病発症の危険因子であるという概念が確立しつつある²¹⁾。

血中総ホモシステインの低下が認知症の集団帰属リスクの軽減に寄与するという仮説に基づいて、葉酸を中心に²²⁾、ビタミン B 群の補充の有効性が注目されている。血中総ホモシステイン濃度と認知症リスクは直線的に増加するわけではなく、暴露反応関係は血中濃度が比較的高い範囲で観察されやすいとされる^{23,24)}。ビタミン B 群の補充は、血中ホモシステイン値の高い高齢者で認知機能低下を抑制する可能性が示唆されている^{25,26)}。

C-2-2. n-3 系脂肪酸

n-3 系脂肪酸は、抗炎症作用や神経細胞保護機能を有し²⁷⁾、認知症予防に有効な可能性があるが、疫学的エビデンスは一致していない。観察研究では、17 の研究で認知症に対して有益とされるが、3 つの研究で否定されている。介入研究では、8 つの研究で n-3 系脂肪酸の補充は有益な関連があったが、5 つの研究では認知症に対する効果は認められなかった²⁸⁾。また、既にアルツハイマー病の診断を受けている者を対象としたランダム化比較試験の結果をまとめたメタ解析では、アルツハイマー病患者の認知機能・日常生活機能・精神症状に対する n-3 系脂肪酸の効果は認められなかった²⁹⁾。認知機能が正常、あるいは軽度認知機能障害の患者の一部で、長期補充はメリットがある可能性がある³⁰⁾。

C-2-3. ビタミン D

ビタミン D と認知症の関連は広く研究されてきたが、現状では一貫した結果は得られていない。ただ、不足が認知症発症のリスクになることを支持する疫学的データは増加している。55 歳から 69 歳の 269,229 人を対象に血中ビタミン D 濃度と認知症との関連を検討した前向きコホート研究では、ビタミン D 低値(血中 25-OHD 濃度 12-20 ng/mL)で、認知症、アルツハイマー病、血管性認知症の全ての発症

リスクが上昇した³¹⁾。同様に、12件の前向きコホート研究と4件の横断研究のメタ解析では、血中25-OHD濃度が20 ng/mL未満で、認知症、アルツハイマー病ともに発症リスクが上昇した³²⁾。認知症の発症に関する7つのコホート研究のシステマティック・レビューでは、血中ビタミンD濃度が35 ng/mLまでの範囲では、ビタミンDの血中濃度が高い方が認知症の発症リスクが低くなるが、それ以上の血中濃度では、明確な関連を見出せなかった³³⁾。ビタミンDの摂取不足が認知機能低下と関連する可能性はあるものの、その補充が認知症予防につながるかについてはさらなる検討が必要になる。

C-2-4. ビタミンE、ビタミンC

抗酸化機能を有する栄養素と認知機能並びに認知症との関連も注目されており、主にビタミンE及びビタミンCとの関連を検討した観察研究が多く報告されている。しかしながら、ビタミンEが認知機能やアルツハイマー病発症リスクを改善するという明確なエビデンスは、現時点ではなかった^{26,34)}。ビタミンCを平均5年から10年間摂取した場合、全体的な認知機能が向上するという確実性の低いエビデンスが得られた²⁶⁾。

C-2-5. その他の栄養素

亜鉛は脳内に多く分布し、神経伝達において重要な役割を果たすことから³⁵⁾、その欠乏も過剰も認知機能に悪影響を及ぼすとされ、亜鉛の恒常性の維持が重視されつつある^{36,37)}。

D. 考察

エネルギー・たんぱく質・ビタミンDに関して、過剰もなく不足もない摂取が、身体機能の維持の観点から重要と考えられた。

ビタミンB群、n-3系脂肪酸、ビタミンDに関して、適切な摂取が、認知機能の維持の観点から重要と考えられた。

これらの知見を「日本人の食事摂取基準」に取り入れるに際し、以下の障壁を認めた。①フ

レイルの定義が文献により異なる場合があった。②研究対象者に関して、年齢だけではなく、身体機能、認知機能、併存疾患をはじめとする患者背景が研究ごとに多様であった。③エネルギー・栄養素の摂取状況を評価する際に、質問紙を用いた研究論文が多く確認されたが、用いられた質問紙は研究により異なっていた。④研究の評価項目・アウトカムも多様であった。⑤食事が身体機能や認知機能に影響するにはある程度の期間が必要と考えられるが、観察期間や介入期間が短期間である研究が多かった。⑥食事介入では、補助食品やサプリメントを用いた研究も多く認められた。今後、こうした点への対応を定めていく必要がある。

E. 結論

フレイル・認知症の発症及び重症化予防に資する食事や栄養を明らかにする上で、現状と課題を概説した。

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

I. 参考文献

- 1). Watanabe D, et al. Doubly labelled water-calibrated energy intake associations with

- mortality risk among older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023 Feb;14(1):214–225.
- 2). Sandoval-Insausti H, et al. Ultra-processed Food Consumption and Incident Frailty: A Prospective Cohort Study of Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 May 22;75(6):1126–1133.
 - 3). Zhang S, et al. Ultra-processed food intake is associated with grip strength decline in middle-aged and older adults: a prospective analysis of the TCLSIH study. *Eur J Nutr*. 2022 Apr;61(3):1331–1341.
 - 4). Gajewska D, et al. Dietary Intervention Effectiveness, Clinical Outcomes and Nutrient and Salicylate Intakes in Older Adults Living in Long-Term Care Homes: The Results from the Senior's Plate Project. *Nutrients*. 2022 Feb 18;14(4):871.
 - 5). Tangvik RJ, et al. Effects of oral nutrition supplements in persons with dementia: A systematic review. *Geriatr Nurs*. 2021 Jan–Feb;42(1):117–123.
 - 6). Madeira T, et al. Nutritional intake and malnutrition in institutionalised and non-institutionalised older adults. *Br J Nutr*. 2022 Sep 14;128(5):921–931.
 - 7). Lengelé L, et al. Association between Changes in Nutrient Intake and Changes in Muscle Strength and Physical Performance in the SarcoPhAge Cohort. *Nutrients*. 2020 Nov 13;12(11):3485.
 - 8). Parsons TJ, et al. Healthier diet quality and dietary patterns are associated with lower risk of mobility limitation in older men. *Eur J Nutr*. 2019 Sep;58(6):2335–2343.
 - 9). Yeung SSY, et al. Protein and physical activity in older persons. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2021 Jan;24(1):42–47.
 - 10). Coelho-Junior HJ, et al. Protein Intake and Frailty: A Matter of Quantity, Quality, and Timing. *Nutrients*. 2020 Sep 23;12(10):2915.
 - 11). Hruby A, et al. Protein Intake and Functional Integrity in Aging: The Framingham Heart Study Offspring. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Jan 1;75(1):123–130.
 - 12). Mendonça N, et al. Protein Intake and Disability Trajectories in Very Old Adults: The Newcastle 85+ Study. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Jan;67(1):50–56.
 - 13). Teh R, et al. Dietary Protein Intake and Transition between Frailty States in Octogenarians Living in New Zealand. *Nutrients*. 2021 Aug 19;13(8):2843.
 - 14). Mendonça N, et al. Protein intake and transitions between frailty states and to death in very old adults: the Newcastle 85+ study. *Age Ageing*. 2019 Dec 1;49(1):32–38.
 - 15). Mendonça N, et al. Low protein intake, physical activity, and physical function in European and North American community-dwelling older adults: a pooled analysis of four longitudinal aging cohorts. *Am J Clin Nutr*. 2021 Jul 1;114(1):29–41.
 - 16). Otsuka R, et al. Dietary factors associated with the development of physical frailty in community-dwelling older adults. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(1):89–95.
 - 17). Orces C. Vitamin D concentrations among older adults according to physical disability status: NHANES 2007–2014. *Nutr Hosp*. 2019 Jul 1;36(3):571–577. English.
 - 18). Moradell A, et al. Functional Frailty, Dietary Intake, and Risk of Malnutrition.

- Are Nutrients Involved in Muscle Synthesis the Key for Frailty Prevention? *Nutrients*. 2021 Apr 8;13(4):1231.
- 19). Albrecht BM, et al. Adherence to Lifestyle Recommendations for Bone Health in Older Adults with and without Osteoporosis: Cross-Sectional Results of the OUTDOOR ACTIVE Study. *Nutrients*. 2022 Jun 14;14(12):2463. doi: 10.3390/nu14122463.
 - 20). Hainsworth AH, et al. Homocysteine, hyperhomocysteinemia and vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID). *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(5):1008-17.
 - 21). Smith AD, et al. Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(2):561-70.
 - 22). Gil Martinez V, et al. Vitamin Supplementation and Dementia: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022;14(5).
 - 23). Chen S, et al. Serum homocysteine and risk of dementia in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(5):540-6.
 - 24). Wang Z, et al. B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2022;80(4):931-49.
 - 25). McGrattan A, et al. Nutritional interventions for the prevention of cognitive impairment and dementia in developing economies in East-Asia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(7):1838-55.
 - 26). McCleery J, et al. Vitamin and mineral supplementation for preventing dementia or delaying cognitive decline in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD011905.
 - 27). 橋本 道男. 脳・神経機能維持と n-3 系脂肪酸. *日本薬理学雑誌*. 2018;151(1):27-33.
 - 28). Yanai H. Effects of N-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Dementia. *J Clin Med Res*. 2017;9(1):1-9.
 - 29). Burckhardt M, et al. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):Cd009002.
 - 30). Saleh RNM, et al. Fish, n-3 fatty acids, cognition and dementia risk: not just a fishy tale. *Proc Nutr Soc*. 2022;81(1):27-40.
 - 31). Chen LJ, et al. The associations of serum vitamin D status and vitamin D supplements use with all-cause dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia: a UK Biobank based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2024.
 - 32). Chai B, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: an updated meta-analysis. *BMC Neurol*. 2019;19(1):284.
 - 33). Jayedi A, et al. Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of dose-response (dagger). *Nutr Neurosci*. 2019;22(11):750-9.
 - 34). Farina N, et al. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD002854.
 - 35). 川原 正博, 他. 亜鉛による神経細胞死と老年性認知症. *日本毒性学会学術年会*. 2019;46.1:S28-1.
 - 36). Li Z, et al. The Important Role of Zinc in Neurological Diseases. *Biomolecules*. 2022;13(1).
 - 37). Narayanan SE, et al. Molecular mechanism of zinc neurotoxicity in

Alzheimer's disease. Environ Sci Pollut
Res Int. 2020;27(35):43542-52.

表 1. フレイルとエネルギー・たんぱく質・ビタミン D に関する文献

著者、発表年	PMID、引用番号	文献種別、研究デザイン	エネルギー・栄養素との関連についての情報
Watanabe D, et al, 2022	36426760 ¹⁾	Prospective cohort study	Body mass index と死亡リスク
Sandoval-Insausti H, et al, 2020	31132092 ²⁾	Prospective cohort study	超加工食品摂取とフレイルリスク
Zhang S, et al, 2022	34791509 ³⁾	Prospective cohort study	超加工食品摂取と握力
Gajewska D, et al, 2022	35215521 ⁴⁾	Dietary intervention	補助食品を含む栄養介入と栄養状態
Tangvik RJ, et al, 2020	33383439 ⁵⁾	Systematic Review	経口栄養補助食品と栄養状態・認知機能・身体機能
Madeira T, et al, 2021	34583786 ⁶⁾	Cross-sectional study	食事摂取状況と栄養不良リスク
Lengelé L, et al, 2020	33202805 ⁷⁾	Prospective cohort study	食事摂取状況と歩行速度・筋力
Parsons TJ, et al, 2019	30039434 ⁸⁾	Observational study	食事摂取状況と移動能力
Yeung SSY, et al, 2021	333262009 ⁹⁾	Review	たんぱく質摂取と身体活動
Coelho-Junior HJ, et al, 2020	32977714 ¹⁰⁾	Review	たんぱく質摂取とフレイル
Hruby A, et al, 2020	30247514 ¹¹⁾	Observational study	たんぱく質摂取量と身体機能
Mendonça N, et al, 2019	30382594 ¹²⁾	Prospective cohort study	たんぱく質摂取量と disability
Teh R, et al, 2021	34445004 ¹³⁾	Comparative Study	食事摂取状況とフレイル
Mendonça N, et al, 2019	31711099 ¹⁴⁾	Prospective longitudinal study	食事摂取状況とフレイル
Mendonça N, et al, 2021	33829238 ¹⁵⁾	Meta-analysis	たんぱく質摂取と身体機能
Otsuka R, et al, 2019	30569075 ¹⁶⁾	Prospective cohort study	食事摂取状況とフレイル
Orces C, 2019	31033332 ¹⁷⁾	Cross-sectional study	ビタミン D 摂取と physical disability
Moradell A, et al, 2021	33917848 ¹⁸⁾	Cross-sectional study	食事摂取状況とフレイル
Albrecht BM, et al, 2022	35745193 ¹⁹⁾	Cross-sectional study	ビタミン D・カルシウム摂取と骨粗鬆症

脂質・脂肪酸摂取と疾患の関連に関するアップデート・レビュー

研究分担者 片桐 諒子¹

研究代表者 佐々木敏²

¹医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所

²東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学

【研究要旨】

食事摂取基準 2025 年版の報告書作成へ向けて、脂質、各脂肪酸に関する総死亡及び循環器疾患等をアウトカムとしたシステマティックレビューおよびメタ・アナリシスの収集を実施した。飽和脂肪酸の多価不飽和脂肪酸への置き換えが循環器疾患リスク低下に有用である可能性もある、といった置き換えについては一貫した結果を示している一方で、多くのシステマティックレビューが発表されることで関連の方向性に関する結果が一貫していない脂肪酸もあり、Cochrane Database Systematic Review や世界保健機関によるレビューといった大規模なレビューを含めて国際的に多くのレビューが引き続き実施されている状況である。これらの検索結果を踏まえて、目標量に関する数値案については 2020 年版から変更を行う脂肪酸はないと考えられたが、今後も行われるレビューの結果を引き続き収集する必要がある。また、飽和脂肪酸は他の脂肪酸への置き換えについて比較的一貫した結果が得られており、こうした置き換えについても日本人で検討し、基準に含める必要性やどのように含めることが可能か検討する必要があると考えられた。

A. 背景と目的

脂質と疾患の関連に関するレビューはコクランレビューや世界保健機関(WHO)のレビューが定期的に更新されるなど、世界的にも実施されている。日本人の食事摂取基準 2020 年版においては、その策定時点までのレビューに基づき執筆が行われるため、例えば脂質章においては、最も新しい論文で 2019 年までの論文が引用されている。脂質の健康影響に関しては、エネルギー産生栄養素である観点から肥満と、特に循環器疾患との関連について、各脂肪酸を含め既に多くの研究論文が発表されている。2020 年版時点でも多くのシステマティックレビューが発表されているため、今回、個別研究については日本人を対象とした研究を中心に収集するほか、2020 年版策定後に発表されたアンブレラレビューやシステマティックレビューを系統的に検索し、アップデートレビ

ューを実施した。

B. 方法

対象とした疾患は 2020 年版のアップデートの観点から総死亡及び循環器疾患を中心に行った。対象期間は 2013-2023 年の 10 年間とし、2020 年版でシステマティックレビューが引用されている場合、引用の論文より前に発行されているレビューは対象としないこととした。Pubmed および日本語の文献検索のために医学中央雑誌を対象に、2023 年8月に検索を実施した。Pubmed には下記の検索式を用いた。(dietary fat[tiab] OR fat[tiab] OR fatty[tiab] OR monounsaturated fatty acid[tiab] OR polyunsaturated fatty acid[tiab] OR saturated fatty acid[tiab] OR trans fatty acid[tiab] OR Omega-3[tiab] OR Omega-6[tiab] OR cholesterol[tiab]) AND (Mortality[tiab] OR

death[tiab] OR Cardiovascular disease[tiab] OR vascular disease[tiab] OR ischemic heart disease[tiab] OR coronary heart disease[tiab] OR Myocardial infarction[tiab] OR Arrhythmia[tiab] OR atrial fibrillation[tiab] OR stroke[tiab] OR cerebral infarction[tiab] OR cerebral hemorrhage[tiab] OR Heart failure[tiab] OR Hypertension[tiab] OR Cardiomyopathy[tiab] OR LDL[tiab]) AND (systematic review[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR umbrella review[tiab] OR intervention[tiab]) AND (human[Mesh]).
また、医学中央雑誌では下記の検索式を用いた。(((((((脂質/TH or 脂質/AL or 脂肪/AL or コレステロール/AL) and (摂食/TH or 摂取/AL) and (死亡/TH or 死亡/AL or 心臓血管疾患/TH or 循環器疾患/AL or 糖尿病/TH or 糖尿病/AL or LDL/AL)))))) and (DT=2013:2023 and PT=原著論文))

C. 結果

C-1. 対象論文の抽出

今回、食事摂取基準で策定されている脂質、脂肪酸およびコレステロールについて各々個別の式での検索を実施しなかった。これはシステマティックレビューの場合、各脂肪酸を対象にしている論文が多い一方で複数の脂肪酸がまとめてレビューされていることも多いことが理由である。上記の検索式からは Pubmed からは 6779 件、医学中央雑誌では 884 件が抽出された。この中から、タイトルによる除外を行った。Pubmed における抽出の除外基準としては、脂質、脂肪酸等と疾患およびその診断基準に含まれるバイオマーカーとの関連の論文を含んだシステマティックレビュー、メタ・アナリシスではない論文、摂取量についてではない論文、明らかに食事からの摂取量を大きく超えた投与量を対象とした論文とした。これらをタイトルから除外した。日本語の論文については、Pubmed の除外基準のうち、システマティックレ

ビューやメタ・アナリシスではない論文および疾患やバイオマーカー等のアウトカムがない摂取量に関する論文も含めることとした。これらをタイトルおよび検索サイト上にある抄録から食事摂取基準に引用の可能性があるレビューであるかを含めて判断し、特に前回からの更新の反映を意図してここ 5 年間を中心に引用の可能性が高い論文については抄録と本文の検討を実施した。検討した論文等は表 1 の通りである。

C-2. 各脂肪酸における論文および記載内容の検討

総脂肪については 2020 年に体脂肪に関する Cochrane Database Systematic Review が発表されており¹⁾、総脂肪と体脂肪率に関する正の関連が述べられている。また循環器疾患との関連も 2019 年、2020 年などに発表されたいくつかのメタ・アナリシスにて検討されているが、関連を認めなかった。

飽和脂肪酸については、WHO が 2022 年に観察研究のメタ・アナリシスを報告しており²⁾、特に置き換えについて報告をしている。摂取量と死亡やその他の疾患リスクとの関連は報告によって結果が一致していないが、置き換えに関しては、WHO のレビューにおいても他のエネルギー産生栄養素への置き換えで死亡リスクや心血管疾患のリスク低下の可能性が示されている。介入研究についてのメタ・アナリシスとしては Cochrane Database Systematic Review のアップデートが 2020 年に出版されており、こちらでも多価不飽和脂肪酸や炭水化物への置き換えが循環器疾患リスク低下に有用である可能性を示唆している³⁾。脳卒中リスクとの関連については、2020 年に新規の観察研究の用量反応メタ・アナリシスが出版されており、1 日 10g の摂取増加で 6% リスクが低減し、感度解析では脳内出血やアジアからの報告で負の関連があったことを報告している⁴⁾。

n-6 系脂肪酸については、Cochrane

Database Systematic Review が 2018 年に出版され 2020 年版の食事摂取基準にも引用されているが、n-6 系脂肪酸摂取と総死亡リスクや循環器疾患発症の間には関連を認めないという結論であった⁵⁾。しかし、リノール酸と死亡に関する観察研究のメタ・アナリシスが 2020 年に出版され、総死亡の Relative risk は 0.87 (95% CI: 0.81, 0.94)、循環器死亡リスクは 0.87 (95% CI: 0.82, 0.92) と負の関連を認めている⁶⁾。

n-3 系脂肪酸については、2020 年に Cochrane Database Systematic Review が更新されており、86 の介入研究をまとめた結果、長鎖 n-3 系脂肪酸は総死亡、循環器疾患発症には関連を認めず循環器疾患死亡をわずかに低下させる可能性を示していた⁷⁾。αリノレン酸については新たな観察研究のメタ・アナリシスが BMJ に 2021 年に発表され総死亡率、循環器疾患死亡率、冠動脈疾患死亡率との関連を調べたコホート研究のメタ・アナリシスではいずれも負の関連を認めているが⁸⁾、上記の Cochrane Database Systematic Review による介入研究のメタ・アナリシスでは有意な関連を認めなかった⁷⁾。糖尿病や認知症をアウトカムとするメタ・アナリシスも 2022 年、2023 年に発表されており、研究が進んでいるものの、ともにこれまで一貫した結論には至っていない。飽和脂肪酸の多価不飽和脂肪酸への置き換えに関しては上述の通りである。一価不飽和脂肪酸については 2021 年に新たな観察研究の用量反応メタ・アナリシスが出版されているが⁹⁾一貫した結論は得られていない。

トランス脂肪酸については、飽和脂肪酸とまとめて WHO が 2022 年に観察研究のメタ・アナリシスを報告している²⁾。この中でトランス脂肪酸の食事からの摂取量が多いほど冠動脈疾患および循環器疾患の発症リスクが高く、低い摂取量と比較した場合、および 1%TE を超える摂取量と下回る摂取量を比較した場合も同様である。工業的に生産された TFA の摂取量

も CHD 発症率の上昇と関連していた (Relative risk 1.28 (1.10-1.50))。ただし、工業由来トランス脂肪酸と反芻動物由来のトランス脂肪酸の影響の違いについては結論づけられないとされている。コレステロールについては、食事摂取基準 2020 年版に引用されている 2019 年 JAMA での報告¹⁰⁾のあとも複数のメタ・アナリシスが行われており、特に卵の摂取と循環器疾患リスク等の関連が調べられているものの、正の関連があるとするものと関連を認めないというものが混在しており、結論が一貫していなかった。

D. 考察

上記の通りシステマティックレビューやメタ・アナリシスを中心とするレビューのアップデートを実施した。飽和脂肪酸からの置き換えなどでは一貫した結果を示している一方で、多くのシステマティックレビューが発表されることで関連の方向性に関する結果が一貫していない脂肪酸もあり、コクランレビューや WHO といった大規模なレビューを含めて国際的に多くのレビューが引き続き実施されている状況である。

こうした状況をふまえて、飽和脂肪酸に関しては、現在国際的なガイドラインでは飽和脂肪酸の摂取が 1 日のエネルギー摂取量の 10% を超えないことを推奨しているものが多いが、日本人の成人の摂取量は 7-9% エネルギー/日であり、10% に至っていないことから目標量としては 2020 年版の食事摂取基準から変更しない 7% を案として提示した。また、n-3 系脂肪酸、n-6 系脂肪酸、一価不飽和脂肪酸については目標量の設定は困難であると考えられた。

トランス脂肪酸については世界的に 1% エネルギー未満が推奨されているが、日本人の摂取量は一部を除きその値に満たない可能性や健康影響に関する報告が十分でないことから数値の設定には至らないと考えたものの、国際的な値 (1%TE 未満) よりもさらに低くとどめることが望ましいと考えられた。

コレステロールに関しては、多くのレビューが出版され現在でも議論が継続している状況といえる。上限の目標量としては数値を提示していないが、とりすぎには注意すべきである。

本来であれば各脂肪酸に対して各々のレビュー式を立て検索を実施する必要があり、各脂肪酸をまとめた検索を実施した本研究には網羅性に限界がある。しかし、上述の通り国際的に大規模なレビューが実施されている状況や、複数の脂肪酸が同時に検討されることが多いという脂質論文の性質、またここ5年程度のアップデートを実施するという本研究の目的から、今回の手法を用いての検索を行った。食事摂取基準というガイドラインに記載をする知見の抽出という目的は果たせていると考える。また、今回特に年齢に関する用語は含めずに検討したもののWHOの結果なども踏まえても小児等の研究結果は少なく、特に、国内の研究結果は少ないと考えられた。

E. 結論

食事摂取基準2025年版の報告書作成へ向け、脂質、各脂肪酸に関する総死亡及び循環器疾患等をアウトカムとしたシステマティックレビューおよびメタ・アナリシスの収集を実施した。目標量に関する数値案については2020年版から変更を行う脂肪酸はないと考えられたが、関連の結果が一貫していない脂肪酸も多く、今後も行われるレビューの結果を引き続き収集する必要がある。また、飽和脂肪酸は他の脂肪酸への置き換えについては比較的一貫した結果が得られており、こうした置き換えについても日本人で検討し、基準に含める必要性を検討する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

片桐諒子、佐々木敏。日本における診療ガイドラインの食事・栄養素等に関する記述の収集評価。臨床栄養 2023; 143: 130-6.

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

I. 参考文献

- 1) Hooper L, Asmaa S Abdelhamid, Oluseyi F Jimoh, et al. Effects of total fat intake on body fatness in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6:CD013636.
- 2) Reynolds A, Hodson L, de Souza R, et al. Saturated fat and trans-fat intakes and their replacement with other macronutrients: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Geneva: World Health Organization; 2022.
- 3) Hooper L, Martin N, Jimoh OF, et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5:CD011737.
- 4) Kang ZQ, Yang Y, Xiao B. Dietary saturated fat intake and risk of stroke: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30:179-189.
- 5) Hooper L, Al-Khudairy L, Abdelhamid AS, et al. Omega-6 fats for the primary and

secondary prevention of cardiovascular disease.

Cochrane Database Syst Rev

2018;7:CD011094.

6) Li J, Guasch-Ferré M, Li Y, et al. Dietary intake and biomarkers of linoleic acid and mortality: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2020;112:150-167.

7) Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7:CD003177.

8) Naghshi S, Aune D, Beyene J et al. Dietary intake and biomarkers of alpha linolenic acid and risk of all cause, cardiovascular, and cancer mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2021;375:n2213.

9) Lotfi K, Salari-Moghaddam A, Yousefinia M, et al. Dietary intakes of monounsaturated fatty acids and risk of mortality from all causes, cardiovascular disease and cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Ageing Res Rev*. 2021;72:101467.

10) Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC, et al. Associations of dietary cholesterol or egg consumption with incident cardiovascular disease and mortality. *JAMA* 2019; 321: 1081-95.

表1 脂質摂取に関する検討論文

番号	分類	脂質	論文タイトル	著者	雑誌	掲載年	掲載号	論文数	疾患
1	総合	Total, SFA, MUFA, PUFA Trans intake	Dietary Factors and Risks of Cardiovascular Diseases: An Umbrella Review.	Chareonrungrueangchai K, Wongkawinwoot K, Anothaisintawee T, Reutrakul S.	Nutrients	2020	12(4):1088.	54 systematic reviews and meta-analysis	循環器疾患
2	総合	SFA, MUFA, ALA, n-3, Chol	Role of diet in stroke incidence: an umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies	Na Guo, Ying Zhu, Dandan Tian, Yating Zhao, Chenguang Zhang, Changqing Mu, Chen Han, Ruixia Zhu, Xu Liu	BMC Med	2022	20(1):194	122 meta-analysis	脳卒中
3	総合	LC-PUFA	Effects of Nutritional Supplements and Dietary Interventions on Cardiovascular Outcomes: An Umbrella Review and Evidence Map.	Khan SU, Khan MU, Riaz H, Valavoor S, Zhao D, Vaughan L, Okunrintemi V, Riaz IB, Khan MS, Kaluski E, Murad MH, Blaha MJ, Guallar E, Michos ED	Ann Intern Med	2019	171(3):190-198	9 systematic reviews and 4 new RCTs	死亡、心筋梗塞、脳卒中、冠動脈性心疾患などの心血管系
4	総合	Total, SFA, MUFA, PUFA Trans intake	Total Dietary Fat Intake, Fat Quality, and Health Outcomes: A Scoping Review of Systematic Reviews of Prospective Studies	Lukas Schwingshackl, Jasmin Zähringer, Jessica Beyerbach, Sarah S Werner, Helmut Hesecker, Berthold Koletzko, Joerg J Meerpohl	Ann Nutr Metab	2021	77(1):4-15	59 systematic reviews	死亡、循環器疾患、がん、糖尿病、高血圧、肥満、中間バイオマーカー
5	総合	total	Effects of total fat intake on body fatness in adults	Lee Hooper, Asmaa S Abdelhamid, Oluseyi F Jimoh, Diane Bunn, C Murray Skeaff	Cochrane Database Syst Rev	2020	6(6):CD013636.	37 RCTs	体脂肪（体重、ウエスト周囲径、体脂肪率、肥満度を含む）
6	総合	Total, SFA, MUFA, PUFA Trans	Dietary total fat, fatty acids intake, and risk of cardiovascular disease: a dose-response meta-analysis of cohort studies	Yongjian Zhu, Yacong Bo, Yanhua Liu	Lipids Health Dis	2019	18(1):91	45 cohort studies	循環器疾患

7	総合	total fat, MUFA, PUFA and SFA	Association of types of dietary fats and all-cause and cause-specific mortality: A prospective cohort study and meta-analysis of prospective studies with 1,164,029 participants.	Mazidi M, Mikhailidis DP, Sattar N, Toth PP, Judd S, Blaha MJ, Hernandez AV, Penson PE, Banach M	Clin Nutr	2020	39(12):3677-3686	29 cohorts	全死亡、冠動脈性心疾患 (CHD)、脳卒中、2型糖尿病 (T2D) に関連した死亡
8	総合	Total, SFA, MUFA, PUFA, Trans	Association between dietary fat intake and mortality from all-causes, cardiovascular disease, and cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies.	Kim Y, Je Y, Giovannucci EL	Clin Nutr	2021	40(3):1060-1070.	19 prospective cohort studies	全死亡、循環器疾患死亡、がん死亡
9	総合	Fat, fatty acid	Dietary fat intake and metabolic syndrome in adults: A systematic review.	Julibert A, Bibiloni MDM, Tur JA.	Nutr Metab Cardiovasc Dis	2019	29(9):887-905	14 観察研究、16 介入研究	メタボリックシンドローム、BMI、コレステロール、高血圧、糖尿病
10	総合	Fat, fatty acid	Intake of dietary fats and fatty acids and the incidence of type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective observational studies.	Neuenschwander M, Barbaresko J, Pischke CR, Iser N, Beckhaus J, Schwingshackl L, Schlesinger S	PLoS Med	2020	17(12):e1003347.	23 prospective studies	2型糖尿病
11	飽和脂肪酸	SFA	Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease.	Hooper L, Martin N, Jimoh OF, Kirk C, Foster E, Abdelhamid AS.	Cochrane Database Syst Rev	2020	5(5):CD011737.	15RCT	循環器疾患
12	飽和脂肪酸	SFA	Dietary saturated fat intake and risk of stroke: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies.	Kang ZQ, Yang Y, Xiao B.	Nutr Metab Cardiovasc Dis	2020	30(2):179-189	14 prospective cohort studies	脳卒中

13	飽和脂肪酸	SFA	Circulating Saturated Fatty Acids and Incident Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Huang L, Lin JS, Aris IM, Yang G, Chen WQ, Li LJ	Nutrients	2019	11(5):998.	29 systematic reviews and meta-analysis	2型糖尿病
14	飽和脂肪酸 トランス脂肪酸	SFA TFA	Saturated fat and trans-fat intakes and their replacement with other macronutrients: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies	World Health Organization	World Health Organization	2022		prospective	死亡または非感染性疾患 (NCD) 発生
15	飽和脂肪酸	SFA Chain Length	Saturated Fatty Acid Chain Length and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review.	Perna M, Hewlings S	Nutrients	2022	15(1):30.	Five prospective cohort studies	循環器疾患
16	飽和脂肪酸	SFA	Saturated Fat Intake and Cardiovascular Disease in Japanese Population	Kazumasa Yamagishi, Hiroyasu Iso, Shoichiro Tsugane	J Atheroscler Thromb	2015	22(5):435-9.	3-5 Japanese studies	循環器疾患 (脳出血、虚血性脳卒中、冠心疾患・心筋梗塞)
17	一価不飽和脂肪酸	一価不飽和脂肪酸	Dietary intakes of monounsaturated fatty acids and risk of mortality from all causes, cardiovascular disease and cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies.	Lotfi K, Salari-Moghaddam A, Yousefinia M, Larijani B, Esmailzadeh A	Ageing Res Rev	2021	72:101467	17 prospective cohort studies	全死亡、循環器疾患、がんによる死亡
18	リノール酸	LA	Dietary intake and biomarkers of linoleic acid and mortality: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies	Jun Li, Marta Guasch-Ferré, Yanping Li, Frank B Hu	Am J Clin Nutr	2020	112(1):150-167.	38 prospective cohort	全死亡、循環器疾患、がんによる死亡

19	n-6	n-6	Omega 6 fatty acids for the primary prevention of cardiovascular disease.	Al-Khudairy L, Hartley L, Clar C, Flowers N, Hooper L, Rees K.	Cochrane (旧版 Cochrane Database Syst Rev 2015 Nov 16;(11):CD011094)	2018	2020#32	19 RCTs	全死亡、循環器疾患死亡、循環器疾患発症、危険因子(血中脂質、体脂肪、血圧)、潜在的有害事象
20	n-6	Omega-6	Association of omega-6 polyunsaturated fatty acids with blood pressure: A systematic review and meta-analysis of observational studies.	Hajhashemi P, Feizi A, Heidari Z, Haghghatdoost F.	Crit Rev Food Sci Nutr	2023	63(14):2247-2259.	22 studies (16 cross-sectional studies, 5 cohorts and one case-control)	高血圧
21	n-3	Omega-3 fatty acids	Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease.	Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, Deane KH, Summerbell CD, Worthington HV, Song F, Hooper L.	Cochrane Database Syst Rev	2020	3(3):CD003177	86 RCT	全死亡、循環器疾患イベント、脂肪、血中脂質
22	ALA	alpha linolenic acid	Dietary intake and biomarkers of alpha linolenic acid and risk of all cause, cardiovascular, and cancer mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies	Sina Naghshi, Dagfinn Aune, Joseph Beyene, Sara Mobarak, Masoomeh Asadi Omid Sadeghi	BMJ	2021	375:n2213.	41 prospective cohort	全死亡、循環器疾患、がんによる死亡
23	ALA	ALA	Effects of α -linolenic acid intake on blood lipid profiles: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Yue H, Qiu B, Jia M, Liu W, Guo XF, Li N, Xu ZX, Du FL, Xu T, Li D	Crit Rev Food Sci Nutr	2021	61(17):2894-2910.	47 RCT	トリグリセリド、総コレステロール、HDL、LDL、VLDL、TC/HDL 比などの血中脂質プロファイル

24	n-3	Omega-3	Effect of Omega-3 Dosage on Cardiovascular Outcome s: An Updated Meta-Analysis and Meta-Regression of Interventional Trials.	Bernasconi AA, Wiest MM, Lavie CJ, Milani RV, Laukkanen JA	Mayo Clin Proc	2021	96(2):304-313	40 RCT	心筋梗塞 (MI), 冠動脈性心疾患 (CHD) イベント, CVD イベント, CHD 死亡率, 致死的 MI
25	n-3	Omega-3	The effects of omega-3 fatty acids in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis.	Yanan Xiao, Qifang Zhang, Xueling Liao, Ulf Elbelt, Karsten H Weylandt	Essent Fatty Acids	2022	182:102456	46RCT	2型糖尿病
26	多価不飽和脂肪酸	total PUFA, omega-6, long chain omega-3, and α -linoleic acid (omega-3)	Omega-3, omega-6, and total dietary polyunsaturated fat for prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.	Brown TJ, Brainard J, Song F, Wang X, Abdelhamid A, Hooper L; PUFAH Group.	BMJ	2019	366:l4697	83RCT	糖尿病、空腹時グルコースまたはインスリン、HbA1c、および/または HOMA-IR
27	多価不飽和脂肪酸	Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Long-Chain Omega-3 Fatty Acids	A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Prospective Cohort Studies of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Long-Chain Omega-3 Fatty Acids and Coronary Heart Disease Risk	Dominik D Alexander , Paige E Miller, Mary E Van Elswyk, Connye N Kuratko, Lauren C Bylsma	Mayo Clinic Proceedings	2017	Volume 92, Issue 1, 2017, Pages 15-29	18RCT 16 prospective cohort studies	心筋梗塞、心臓突然死、冠動脈死、狭心症などの心血管疾患
28	総合 (認知症)	PUFA SFA MUFA DHA EPA	Dietary fatty acids and risk for Alzheimer's disease, dementia, and mild cognitive impairment: A prospective cohort meta-analysis	Run-Ze Zhu, Mei-Qing Chen 1, Zhi-Wen Zhang, Tian-Yu Wu, Wen-Hong Zhao	Nutrition	2021	90:111355	14 prospective cohort	アルツハイマー病 (AD)、認知症、軽度認知障害 (MCI)

29	多価	Omega-3 Fatty Acids	The Relationship of Omega-3 Fatty Acids with Dementia and Cognitive Decline: Evidence from Prospective Cohort Studies of Supplementation, Dietary Intake, and Blood Markers	Bao-Zhen Wei, Lin Li, Cheng-Wen Dong, Chen-Chen Tan; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Wei Xu	Am J Clin Nutr	2023	117(6):1096-1109.	48 longitudinal studies	アルツハイマー病 (AD)、認知症、軽度認知障害 (MCI)
30	卵	Egg	Egg consumption and risks of all-cause and cause-specific mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies.	Yang PF, Wang CR, Hao FB, Peng Y, Wu JJ, Sun WP, Hu JJ, Zhong GC	Nutr Rev	2020	9;80(7):1739-1754	19 prospective cohort studies	総死亡、循環器死亡、がん死亡
31	卵、コレステロール	Chol Egg	Associations of Dietary Cholesterol, Serum Cholesterol, and Egg Consumption With Overall and Cause-Specific Mortality: Systematic Review and Updated Meta-Analysis.	Zhao B, Gan L, Graubard BI, Männistö S, Albanes D, Huang	Circulation	2022	145(20):1506-1520	41 prospective cohort studies	循環器疾患
32	卵、コレステロール	Chol Egg	Associations of Dietary Cholesterol or Egg Consumption With Incident Cardiovascular Disease and Mortality	Victor W Zhong, Linda Van Horn, Marilyn C Cornelis, John T Wilkins, Hongyan Ning, Mercedes R Carnethon, Philip Greenland, Robert J Mentz, Katherine L Tucker, Lihui Zhao, Arnita F Norwood, Donald M Lloyd-Jones, Norrina B Allen	JAMA	2019	321(11):1081-1095	摂取基準 2020#65	循環器疾患発症および全死亡
33	卵	Egg	Egg consumption and cardiovascular risk: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies	Justyna Godos, Agnieszka Micek, Tomasz Brzostek, Estefania Toledo, Licia Iacoviello, Arne Astrup, Oscar H Franco, Fabio Galvano, Miguel A Martinez-Gonzalez, Giuseppe Grosso	Eur J Nutr	2021	60:1833-1862	39 prospective cohort studies	冠動脈性心疾患、脳卒中、心不全を含む CVD リスク/死亡

34	卵	egg consumption	The responses of different dosages of egg consumption on blood lipid profile: An updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials	Khalighi Sikaroudi M, Soltani S, Kolahdouz-Mohammadi R, Clayton ZS, Fernandez ML, Varse F, Shidfar F	J Food Biochem	2020	44(8):e13263	66RCT	総コレステロール (TC)、LDL-コレステロール (LDL-C)、HDL-コレステロール (HDL-C)、トリグリセリド (TG)、超低比重リポ蛋白コレステロール (VLDL-C)、LDL-C/HDL-C、TC/HDL-C、アポリポ蛋白 (アポ) A1、アポ B100
35	卵、コレステロール	Chol Egg	Association between Egg Consumption and Cholesterol Concentration: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.	Li MY, Chen JH, Chen C, Kang YN	Nutrients	2020	12(7):1995	17RCT	LDL-C、HDL-C、LDL-C:HDL-C、
36	卵	Egg	Effects of Egg Consumption on Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials	Mohammad Hossein Rouhani, Nafiseh Rashidi-Pourfard, Amin Salehi-Abargouei, Majid Karimi, Fahimeh Haghghatdoost	J Am Coll Nutr	2018	37(2):99-110.	28RCT	総コレステロール、LDL-C、HDL-C、トリグリセリド、LDL-C:HDL-C、TC:HDL-C
37	卵	Egg	Impact of whole egg intake on blood pressure, lipids and lipoproteins in middle-aged and older population: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Wang MX, Wong CH, Kim JE	Nutr Metab Cardiovasc Dis	2019	29(7):653-664	8RCT	血圧、血中脂質、リポたんぱく質
38	卵	Egg	Egg consumption and risk of cardiovascular disease: three large prospective US cohort studies, systematic review, and updated meta-analysis	Jean-Philippe Drouin-Chartier, Siyu Chen, Yanping Li, Amanda L Schwab, Meir J Stampfer, Frank M Sacks, Bernard Rosner, Walter C Willett, Frank B Hu, Shilpa N Bhupathiraju	BMJ	2020;	368:m513	28 prospective cohort studies	非致死的心筋梗塞、致死的冠動脈性心疾患、脳卒中を含む循環器疾患発症

39	飽和脂肪酸	SFA	Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis	Mensink, RP.	Geneva: World Health Organization; 2016	2016		84RCT	総コレステロール LDL、HDL、トリグリセリド、LDL/HDL 比、総コレステロール/HDL コレステロール比、トリグリセリド/HDL コレステロール比、アポリポ蛋白 A-I (ApoA-I) およびアポリポ蛋白 B (ApoB)
40	n-6	n-6	The effect of replacing saturated fat with mostly n-6 polyunsaturated fat on coronary heart disease: a meta-analysis of randomised controlled trials	Steven Hamley 1	Nutr J	2017	19;16(1):30.	11 RCT	心血管疾患発症、死亡、総死亡
41	トランス脂肪酸	TFA	Effect of trans-fatty acid intake on blood lipids and lipoproteins: a systematic review and meta-regression analysis		WHO	2016		16 RCT	総コレステロール、LDL、HDL トリグリセリド、LDL コレステロール/HDL コレステロール比、総コレステロール/HDL コレステロール比、アポリポ蛋白 B (ApoB) およびアポリポ蛋白 A-I
42	総合認知症)	Total, SFA, MUFA, n-3, n-6, EPA, DHA	Dietary fatty acids and risk for Alzheimer's disease, dementia, and mild cognitive impairment: A prospective cohort meta-analysis	Run-ze Zhu M. Med, Mei-qing Chen M. Med, Zhi-wen Zhang M. Med, Tian-yu Wu B. Med, Wen-Hong Zhao M. Med	Nutrition	2021	Volume 90, October 2021, 111355	14 prospective cohort studies	アルツハイマー病 (AD)、認知症、軽度認知障害 (MCI)
43	n-3 (認知機能)	Fish n-3	Fish intake, n-3 fatty acid body status, and risk of cognitive decline: a systematic review and a dose-response meta-analysis of observational and experimental studies	Rena I Kosti 1, Maria I Kasdagli 2, Andreas Kyrozis 3, Nicola Orsini 4, Pagona Lagiou 5, Fani Taiganidou, Androniki Naska	Nutrition Reviews,	2022	Volume 80, Issue 6, 2022, Pages 1445-1458,	9 RCT	認知機能低下

補足			Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study	Mahshid Dehghan, Andrew Mente, Xiaohu Zhang et al.	The Lancet	2017	390(10107):2050-2062		総死亡、循環器疾患発症、死亡
----	--	--	--	--	------------	------	----------------------	--	----------------

厚生労働行政推進調査事業費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
『日本人の食事摂取基準（2025年版）の策定に資する各栄養素等の最新知見の評価
及び代謝性疾患の栄養評価に関する研究』（22FA2002）
令和5年度 総括・分担研究報告書

研究成果の刊行に関する一覧表

1. J4704. 佐々木敏. 食事摂取基準における食塩摂取の目標値. CURRENT THERAPY 2023; 41 (9): 820-4.
2. 片桐諒子、佐々木敏. 日本における診療ガイドラインの食事・栄養素等に関する記述の収集評価。臨床栄養 2023;143:130-6.
3. 藤原綾、朝倉敬子、佐々木敏. 日本における糖類基準値の策定上・活用上の課題－諸外国の摂取基準と日本の現状をふまえて－. 栄養学雑誌 2023;81 (6):349-58.
4. 杉本南、朝倉敬子、片桐諒子、佐々木敏. 食・栄養関連業務に従事する者における「日本人の食事摂取基準」の使用実態：勤務施設種別比較. 公衆衛生学雑誌（2024年1月18日受理）
5. Tanaka K, Ao M, Tamaru J, Kuwabara A. Vitamin D insufficiency and disease risk in the elderly. J Clin Biochem Nutr. 2024; 74: 9-16. PMID: 38292127. PMCID: PMC10822750.DOI: 10.3164/jcbn.23-59.
6. 田中清 青未空 慢性疾患リスクを考慮したビタミンのバイオマーカーの位置づけ ビタミン 2024; 98: 116-120

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 藤井 輝夫

次の職員の令和5年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 日本人の食事摂取基準（2025年版）の策定に資する各栄養素等の最新知見の評価及び代謝性疾患等の栄養評価に関する研究
- 研究者名 （所属部署・職名）大学院医学系研究科・客員研究員
（氏名・フリガナ）佐々木 敏・ササキ サトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 6 年 4 月 19 日

厚生労働大臣 殿

機関名 東 邦 大 学
所属研究機関長 職 名 学 長
氏 名 高 松 研

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
2. 研究課題名 日本人の食事摂取基準（2025年版）の策定に資する各栄養素等の最新知見の評価及び代謝性疾患等の栄養評価に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 朝倉 敬子・ アサクラ ケイコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東邦大学医学部倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 慶應義塾大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 伊藤 公平

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 日本人の食事摂取基準(2025年版)の策定に資する各栄養素等の最新知見の評価及び代謝性疾患等の栄養評価に関する研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 慶應義塾大学スポーツ医学研究センター・教授
(氏名・フリガナ) 勝川史憲・カツカワフミノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 該当せず)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 京都市立大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 塚本 康浩

次の職員の（令和）5年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 日本人の食事摂取基準（2025年版）の策定に資する各栄養素等の最新知見の評価及び代謝性疾患等の栄養評価に関する研究
- 研究者名（所属部署・職名） 大学院生命環境科学研究科・教授
（氏名・フリガナ） 桑波田 雅士（クワハタ マサシ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2024年4月22日

厚生労働大臣 殿

機関名 地方独立行政法人静岡県立
病院機構静岡県立総合病院
所属研究機関長 職名 院長代行
氏名 井上 達秀

次の職員の令和5年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
2. 研究課題名 日本人の食事摂取基準(2025年版)の策定に資する各栄養素等の最新知見の評価及び代謝性疾患等の栄養評価に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 静岡県立総合病院 臨床研究部・部長
(氏名・フリガナ) 田中清・タナカキヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 公立大学法人滋賀県立大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 井手 慎司

次の職員の（令和）6年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 日本人の食事摂取基準（2025年版）の策定に資する各栄養素等の最新知見の評価及び代謝性疾患等の栄養評価に関する研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 人間文化学研究院・教授
(氏名・フリガナ) 福渡 努 (フクワタリ ツトム)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2024年 3月 26日

厚生労働大臣
~~(国立医薬品食品衛生研究所長)~~ 殿
~~(国立保健医療科学院長)~~

機関名 女子栄養大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 香川 明夫

次の職員の(元号)5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
2. 研究課題名 日本人の食事摂取基準(2025年版)の策定に資する各栄養素等の最新知見の評価及び代謝性疾患等の栄養評価に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 栄養学部・教授
(氏名・フリガナ) 上西一弘・ウエニシカズヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

令和 6 年 3 月 28 日

厚生労働大臣 殿

機関名 関西大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 前田 裕

次の職員の令和 5 年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合 研究事業
2. 研究課題名 日本人の食事摂取基準（2025 年版）の策定に資する各栄養素等の最新知見の評価
及び代謝性疾患等の栄養評価に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 化学生命工学部・教授
(氏名・フリガナ) 吉田 宗弘・ヨシダ ムネヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関における COI の管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関における COI 委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係る COI についての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係る COI についての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和6年4月1日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 国立研究開発法人
医薬基盤・健康・栄養研究所

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 中村 祐輔

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
2. 研究課題名 日本人の食事摂取基準（2025年版）の策定に資する各栄養素等の最新知見の評価及び代謝性疾患等の栄養評価に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 国立健康・栄養研究所 栄養疫学・食育研究部 栄養ガイドライン研究室・室長
(氏名・フリガナ) 片桐 諒子 カタギリ リョウコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2024 年 4 月 22 日

厚生労働大臣 殿

機関名 滋慶医療科学大学 医療科学部
臨床工学科
所属研究機関長 職名 学長
氏名 千原 國宏

次の職員の（令和）5年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 日本人の食事摂取基準（2025年版）の策定に資する各栄養素等の最新知見の評価 及び代謝性疾患の栄養評価に関する研究（22FA2002）
- 研究者名 （所属部署・職名）滋慶医療科学大学 医療科学部 臨床工学科 教授
（氏名・フリガナ）雨海照祥（アマガイテルヨシ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：）

（留意事項） ・該当する口をチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働行政推進調査事業費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
『日本人の食事摂取基準（2025年版）の策定に資する
各栄養素等の最新知見の評価
及び代謝性疾患の栄養評価に関する研究』
令和5年度 総括・分担研究報告書

2024年3月31日 発行

東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

佐々木 敏

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1