

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、少なくて済む。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るので、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

程度	欠乏	不足
	重症 あり	より軽度 なし 集団の疾患リスク増加
各個人に異常	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) 
例		

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。

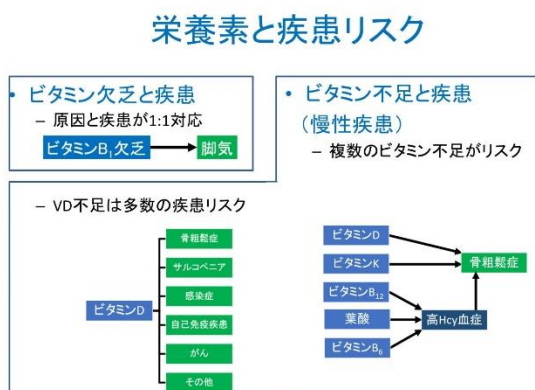
表4(基準を策定した栄養素と指標)の欄外註においても、「集団内の半数の者に不足又は欠乏の症状が現れ得る摂取量をもって推定平均必要量とした栄養素」との記述があるが、そもそも不足は疾患リスクではあっても、各個人に何らかの症状を起こすものではない。例えていえば、無症状ではあっても重大な動脈硬化性疾患リスクである、高LDL コレステロール血症に例えられるであろうか。すなわち食事摂取基準総論においては、本文でも表4の註でも、「欠乏」と「不足」は使い分けられていないが、ビタミンに関しては、欠乏・不足いずれの回避に基づいて策定したのか、立場を明らかにしておく必要がある。

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

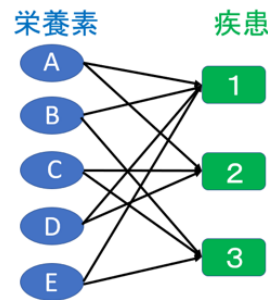
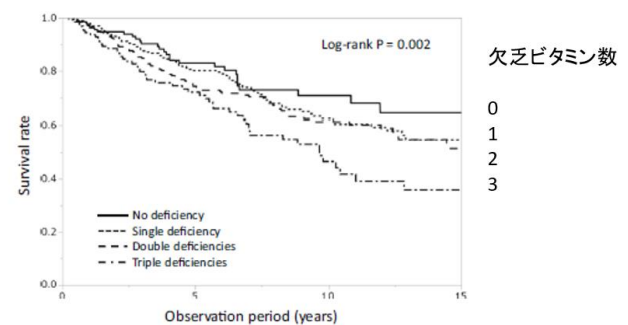


図 4



（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 μ mol/L を超えると上昇が緩やかとなり、70～80 μ 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

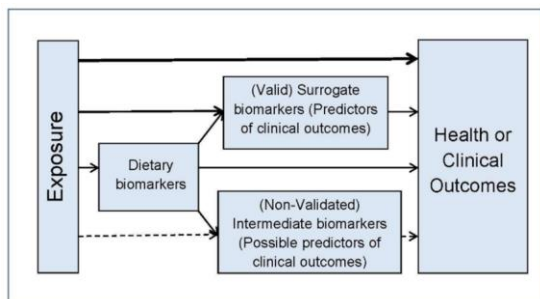
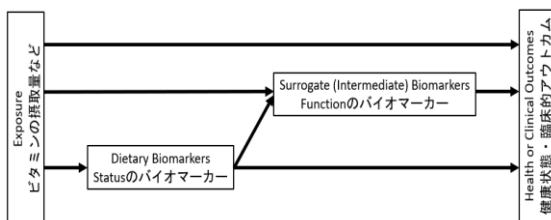


図6



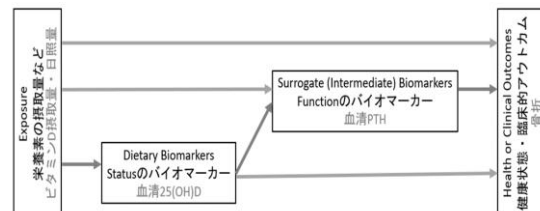
6. ビタミンDのバイオマーカー

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



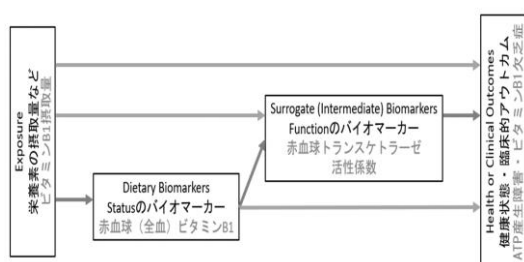
7. ビタミンB₁のバイオマーカーとその位置づけ

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。

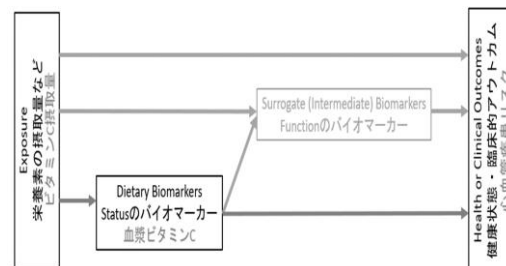
また吸収障害がビタミン B₁₂ 欠乏の最も重要な原因であるにも関わらず、それを適切に診断する方法がない²²⁾。かつてはシリング試験が標準的方法とされていた。これは放射性コバルト標識ビタミン B₁₂ を経口投与した後、大量の非標識ビタミン B₁₂ を筋肉注射するものである。標識ビタミン B₁₂ が吸収されていれば尿中に排泄されるが、そもそも吸収されなければ、標識ビタミン B₁₂ はそのまま便に排泄されるので、尿中には排泄されない。シリング試験は、操作が煩雑、畜尿が必要というだけではなく、現在では放射性コバルトの投与は困難であり、実施されなくなった。リンと同様にコバルトには、非放射性の安定同位体が存在しないので、2 種類の非放射性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

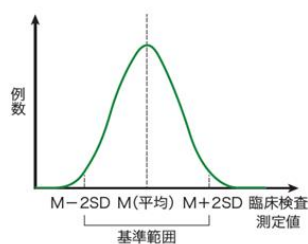


図1 基準範囲

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

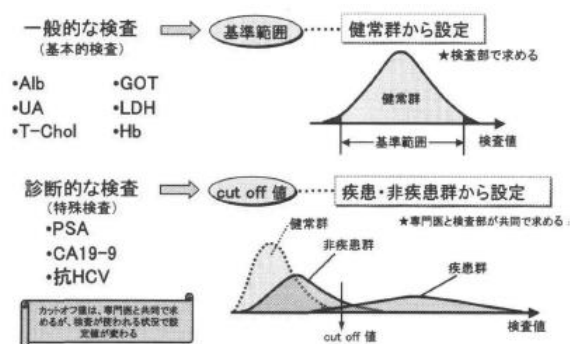


図11 検査の用途で、基準範囲と臨床判断値(カットオフ値)を区別して設定(原案 市原)

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。

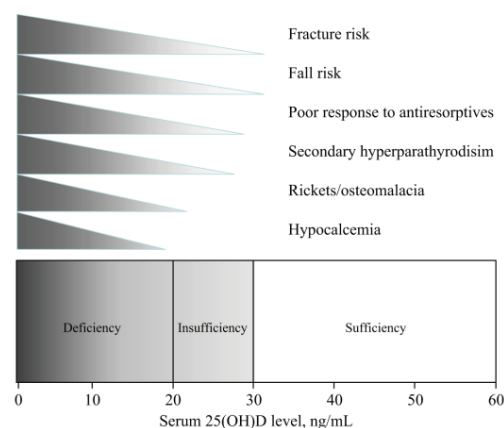
3. ビタミンDのカットオフ値

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う。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

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⁾。

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。

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。

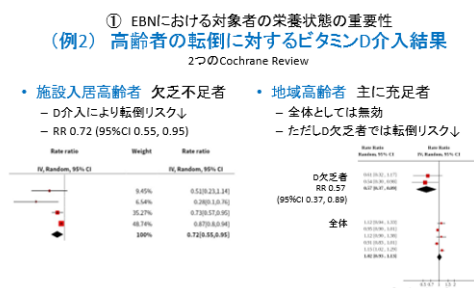
- ・薬物介入
 - － 内因性薬物レベルを考える必要はない
- ・栄養介入
 - － 内因性栄養素レベルに、結果が大きく左右される

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¹²⁾。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いところだが、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。

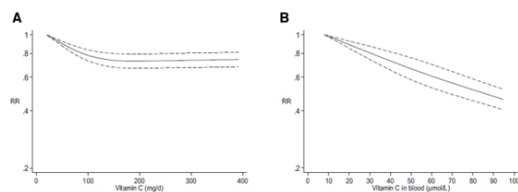
ビタミン C

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

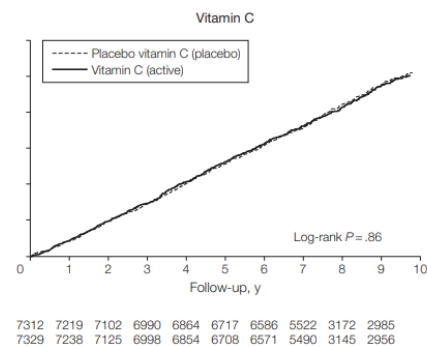


図 17 には主要心血管イベントの結果を示すが、介入群とプラセボ群の間に全く差が見られず、その他のアウトカム（心筋梗塞・心筋梗塞による死亡・脳卒中・脳卒中による死亡・脳梗塞・脳出血・心血管疾患死・うっ血性心不全・狭心症・血行再建術・全死亡率）に対しても、有意の効果は見られなかった⁴⁷⁾。

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、用量は多い方がよ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테인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테인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테인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

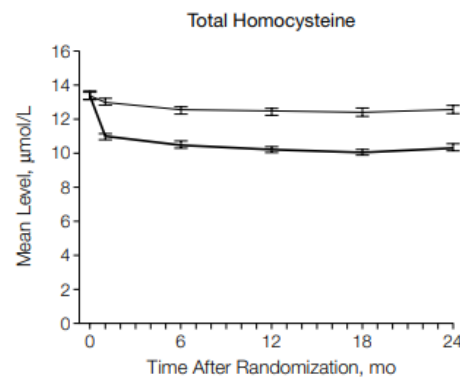
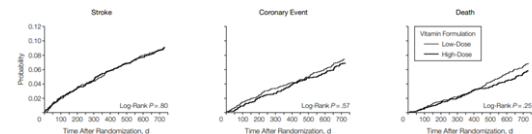
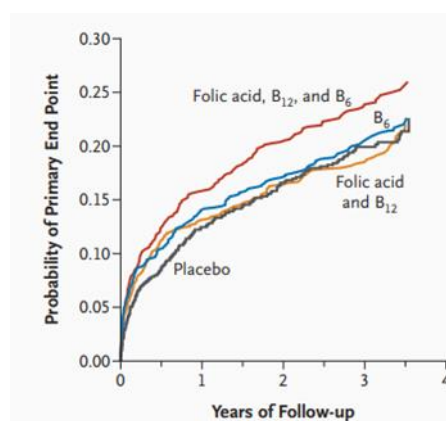


図 18B



NORVIT 試験は急性心筋梗塞発症直後 (7 日以内) の 3,749 例を対象とし、無作為に①葉酸 0.8mg+ビタミン B₁₂ 0.4mg+ビタミン B₆ 40mg、②葉酸 0.8mg+ビタミン B₁₂ 0.4mg、③ビタミン B₆ 40mg、④プラセボの 4 群に分け、40 カ月 (中央値) フォローし、心筋梗塞の再発・脳卒中・冠動脈疾患死の複合エンドポイントにより評価された⁵¹⁾。いずれの介入群においても、プラセボ群と比較して差はみられなかった (図 19)。

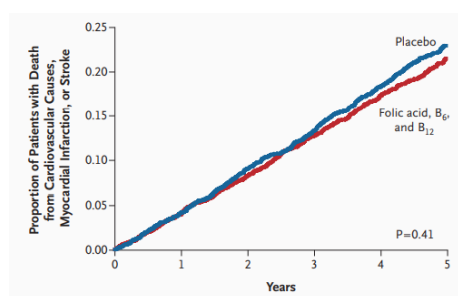
図 19



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

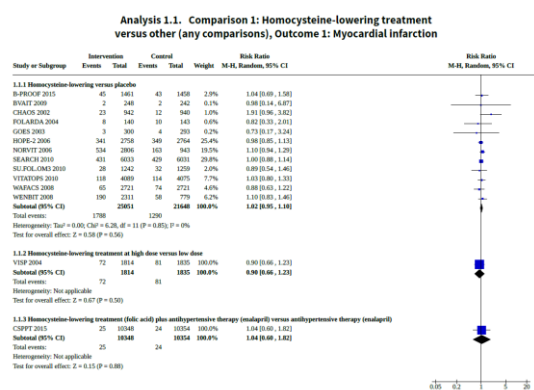
ン B₁₂ 1mg) またはプラセボの 2 群に割り付け、平均 5 年間フォローされたが⁵²⁾、複合エンドポイント（心血管死・心筋梗塞・脳卒中）には、プラセボとの間に差はなかった（図 20）。

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。

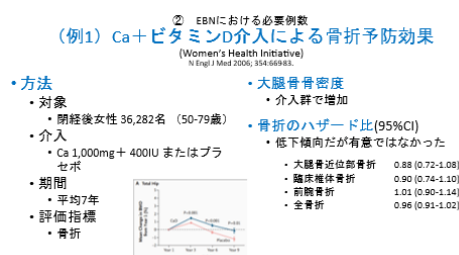
著者は、骨粗鬆症の新規治療薬が多数発表されているが、一次予防に必須の、食事や生活習慣など修正可能な(modifiable)因子と骨粗鬆症に関する研究は大きく遅れていると指摘したうえで、20 世紀初頭、ビタミン B₁ 欠乏が脚気の原因であることが明らかになった頃から近代栄養学は始まったが、このような単一の栄養素欠乏による疾患とは異なり、骨粗鬆症など慢性疾患と栄養の関連は複雑で解析が難しいと述べ、以下のような問題点を指摘している。

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	
54)	28	44.5±5.1 (30~49)	長野 (〃 ¹⁾)	45.8±14.9	30~49 歳: 3.2
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

- 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
- 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, Nexø 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/kijyunhanti20221031.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

