

## 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<sup>1</sup>

研究分担者 朝倉敬子<sup>2</sup>

研究代表者 佐々木敏<sup>3</sup>

<sup>1</sup>大阪公立大学大学院生活科学研究科

<sup>2</sup>東邦大学医学部社会医学講座予防医療分野

<sup>3</sup>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)<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>もあれば、関係が見られなかったという報

告<sup>4)</sup>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<sup>5)</sup>。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)<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>、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<sup>8)</sup>、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<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>、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<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>、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<sup>13)</sup>、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<sup>14)</sup>。心血管系疾患リスクは致死的・非致死的共に、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<sup>15)</sup>。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<sup>16)</sup>、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<sup>17,18)</sup>。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<sup>17)</sup>、と有意であるという報告<sup>19)</sup>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<sup>20)</sup>、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<sup>21)</sup>。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<sup>22)</sup>。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<sup>23)</sup>、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<sup>24)</sup>。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<sup>25)</sup>。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 $\mu$ g/日以上、低用量: 20 $\mu$ 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<sup>26)</sup>。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<sup>27)</sup>、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, I<sup>2</sup> = 86.8%)、コホート研究での相対リスクが 0.89 (95% CI=0.85-0.94, I<sup>2</sup> = 0.0%) と有意な負の関連を示すことが報告されている<sup>28)</sup>。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  $\mu$ g/日または 20  $\mu$ 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<sup>29)</sup>、ビタミン D (2.5  $\mu$ g/日または 20  $\mu$ 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<sup>30)</sup>。一方で、高用量のビタミン D (25  $\mu$ g/日～87  $\mu$ 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<sup>31)</sup>、ビタミン D (2.5  $\mu$ g/日～40  $\mu$ 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<sup>32)</sup>。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<sup>33)</sup>。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<sup>34)</sup>。一方で、ビタミン D<sub>3</sub> 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  $\mu$ 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  $\mu$ g/日未満、20～25  $\mu$ g 未満/日、25  $\mu$ g/日別での介入予防効果の比較にて、20～25  $\mu$ 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<sup>24)</sup>。以上より、転倒予防については、20  $\mu$ 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( $\alpha$ -トコフェロール)が必要となる<sup>35)</sup>。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<sup>36,37)</sup>。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 $\alpha$ -トコフェロールが必要であるとされた<sup>37)</sup>。PUFAの摂取量に応じた $\alpha$ -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<sup>35)</sup>。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<sup>38)</sup>。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<sup>39)</sup>。

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<sup>13)</sup>。

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<sup>2)</sup>。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 $\alpha$ -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<sup>40)</sup>。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<sup>41)</sup>。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<sup>13)</sup>。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<sup>42)</sup>。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<sup>43)</sup>。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<sup>44)</sup>、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<sup>4)</sup>、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<sup>43)</sup>、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<sup>45)</sup>。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<sup>46)</sup>。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<sup>47)</sup>。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<sup>48)</sup>。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<sup>49)</sup>。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<sup>50)</sup>、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<sup>51)</sup>。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<sup>13)</sup>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<sup>52)</sup>。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<sup>53)</sup>。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<sup>9)</sup>、骨折<sup>19)</sup>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<sup>41)</sup>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 K<sub>2</sub>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、システマ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  $\beta$ -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,  $\beta$ -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  $\alpha$ -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><b>推定平均必要量に関連する文献まとめ</b></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(<math>I_2</math> 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) <math>\mu\text{g/L}</math> または 1.40(1.20, 1.61) <math>\mu\text{mol/L}</math>)と考えられる(36432530)。</p>                      |
| <p><b>耐容上限量に関連する文献まとめ</b></p>   |
| <p><b>乳児の泉門膨隆</b></p> <p>50000 IU (16,500 <math>\mu\text{gRAE}</math>) 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><b>目標量に関連する文献まとめ</b></p>   |
| <p><b>総死亡(参考)</b></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 <math>\beta</math> カロテン摂取量では 6,000 <math>\mu\text{g}</math> (500 <math>\mu\text{gRAE}</math> 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 <math>\mu\text{gRAE/d}</math> 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 <math>\mu\text{g/日}</math> の約半分量となる。</p>   |
| <p><b>がん</b></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)、<math>\beta</math> 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><b>心血管疾患</b></p> <p>脳卒中について観察研究において <math>\beta</math> 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 <math>\mu\text{g}</math> (167~333 <math>\mu\text{gRAE}</math> 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、<math>\beta</math> 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 <math>\mu\text{mol/L}</math> 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><b>骨折</b></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 <math>\beta</math>-カロテン摂取量 1.76-14.30 <math>\text{mg}</math> (147~1192 <math>\mu\text{gRAE}</math> 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 $\mu$ gRAE/日以上)を30年以上継続した場合に、推奨量(500 $\mu$ 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 $\beta$ -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、 $\beta$ -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、 $\beta$ -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 $\beta$ -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><b>目安量に関連する文献のまとめ</b></p>  |
| <p><b>急性気道感染症(免疫機能)</b></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><b>小児の骨折</b></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><b>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</b></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><b>妊娠高血圧腎症、胎児発育</b></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><b>耐容上限量に関連する文献のまとめ</b></p>  |

|   |
|---|
| <p><b>腎結石</b></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><b>骨密度</b></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><b>目標量に関連する文献のまとめ</b></p>  |
| <p><b>脂質代謝、メタボリックシンドローム</b></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><b>高血圧症</b></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><b>心血管疾患</b></p> <p>観察研究のメタアナリシスにて、血中 25(OH)D 濃度が低いと致命的・非致命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><b>骨折</b></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><b>目安量に関連する文献のまとめ</b></p>  |
| <p><b>PUFA 摂取量に対するビタミン E 必要量</b></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 <math>\alpha</math> とフェロール濃度が約 12 <math>\mu\text{mol/L}</math> まで減少し、1 日あたり 3-4 mg の <math>\alpha</math>-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 <math>\alpha</math>-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 <math>\alpha</math>-トコフェロールを含む)。これにより、血漿 <math>\alpha</math>-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 <math>\alpha</math>-トコフェロールが必要であるとされた(14403270)。PUFA に応じた <math>\alpha</math>-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 &amp; 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-<math>\alpha</math>-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><b>妊娠期のビタミン E 栄養状態</b></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><b>母乳中のビタミン E 濃度</b></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><b>耐容上限量に関連する文献のまとめ</b></p>  |
| <p><b>ビタミン E 過剰摂取による有害事象</b></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><b>目標量に関連する文献のまとめ</b></p>  |
| <p><b>心不全(参考)</b></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  $\alpha$ -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><b>目標量に関連する文献</b></p>  |
| <p><b>心血管疾患</b></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 K<sub>1</sub> 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 K<sub>2</sub> 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(K<sub>1</sub> 及び K<sub>2</sub>)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><b>総死亡(参考)</b></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><b>骨折</b></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)  | 白人人種、非白人人種                        | 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 <sup>-1</sup> ・1.73 m <sup>2</sup> ) と正常 (eGFR ≥ 60 mL・min <sup>-1</sup> ・1.73 m <sup>2</sup> ) 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 <sup>2</sup> )、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 <sup>2</sup> ≤ 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歳追跡期間中央値21年 (Q1-Q3: 17~22年) 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の主な食事源はマーガリン、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の主な食事源は卵、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発症との間では非線形 (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は減少し始めた。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) 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て解析を行った。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dp-ucMGPまたは総ステオカリン、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 (75研究はヨーロッパ諸国 (オランダ、スペイン、フランス、チェコ共和国)、3研究はアジア諸国 (日本、韓国、台湾)、2研究はオーストラリア)  | 研究はヨーロッパ (オランダ、韓国、台湾)、2研究はオーストラリア | 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。食事のビタミン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 <sup>2</sup> = 0% 致命的なCHD HR: 0.89; 95%CI: 0.77-1.02, I <sup>2</sup> = 0% 非致命的なMI HR: 0.91; 95%CI: 0.82-1.02, I <sup>2</sup> = 0% 脳卒中 HR: 1.04; 95%CI: 0.93-1.17, I <sup>2</sup> = 0.0% CVDによる死亡 HR: 0.93; 95%CI: 0.60-1.45, I <sup>2</sup> = 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 <sup>2</sup> = 32.1% 致命的なCHD HR: 0.61; 95%CI: 0.33-1.11, I <sup>2</sup> = 64.8% CVDによる死亡 HR: 1.02; 95%CI: 0.80-1.29, I <sup>2</sup> = 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 <sup>2</sup> = 16.8% 総CVD HR: 1.57; 95%CI: 1.19-2.06, I <sup>2</sup> = 1.1% CVDによる死亡 HR: 1.96; 95%CI: 1.47-2.61, I <sup>2</sup> = 0.0% 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 <sup>2</sup> = 58.6% 総CVD HR: 1.02; 95%CI: 0.76-1.36, I <sup>2</sup> = 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、メタ解析に含められないが、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を報告し、dp-ucMGPレベルは414 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):e6725. 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、骨折の確率、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摂取量が高い                          | 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 <sup>2</sup> = 59.2% 50 µg以上群と RR: 0.97 (95%CI: 0.95-0.99) I <sup>2</sup> = 25.9% サブ解析 男女混合の研究 RR: 0.77(95%CI 0.61-0.94) I <sup>2</sup> = 76.6% 女性のみの研究 RR: 0.87(95%CI 0.64-1.10) I <sup>2</sup> = 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 <sup>2</sup> 、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、大腿骨頸部の骨密度測定と大腿骨頸部の骨強度   | 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/cOC ratio 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物を使用している者、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 (n=74) 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 ± 2.8%) MK-7: -0.1 ± 1.9% 骨量の骨量数 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% すべての項目で 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  |   |