

## 諸外国における脂溶性ビタミンの摂取基準について

研究協力者 栗原晶子<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、各国の食事摂取基準の策定において国際調和の流れが見られている。そこで、その初めの一步として、現行の日本人の食事摂取基準の脂溶性ビタミンの基準値と諸外国の摂取基準との相違を検討し、改定すべき点を検討することとした。比較対象には、①National Academy of Medicine (NAM) 旧 Institute of Medicine (IOM)の Dietary Reference Intakes (いわゆるアメリカ・カナダの食事摂取基準)、②European Food Safety Authority Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (EFSA NDA Panel)の Dietary Reference Values for nutrients (nutrients)、③ドイツ (Deutschland)、オーストリア (Austria)、スイス (CH=Switzerland)のドイツ語圏 (D-A-CH)の Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr、④デンマーク、フィンランド、アイスランド、ノルウェー、スウェーデンのスカンジナビア半島5か国の The Nordic Nutrition Recommendations (NNR)を用いた。その結果、生体指標が世界的にコンセンサスの得られているビタミンA及びビタミンDについては、諸外国間、また日本とも概ね同様の算定根拠並びに基準値を示した。一方、生体指標が確立されていないビタミンE及びビタミンKについては、諸外国間でも算定根拠が異なり、基準値にも違いが見られた。ビタミンDは、日本と諸外国とで算定根拠は一致しているものの、摂取量の算定に用いられている研究の殆どは、高緯度地域且つ日光曝露の乏しい条件下での血清25-ヒドロキシビタミンD濃度と摂取量の関係を調査したものであり、日本人の摂取量算定に必ずしも見合ったデータであるとは言えなかった。以上より、策定プロセスについては国際調和にも留意しつつ、日本人のための基準値を策定するには、日本人を対象とした臨床研究、疫学研究が必須となることが考えられた。

### A. 背景と目的

日本人の食事摂取基準(2025年版)の改定にあたり、今後の課題として、策定体制の強化や策定プロセスの効率化の方策として、各国の策定プロセスについて国際的にハーモナイズすることが求められているものの、我が国の策定プロセスについては、国際発信が十分にできていないことが挙げられている。第1回の

策定検討会でも、基準値策定における国際調和に対する情勢について示されており、世界の集団間において、生理的に必要な条件はほとんど異ならないため、これらの基準値を調和させることが可能と提案されていること<sup>1)</sup>、集団の栄養素摂取量の適切性と安全性を評価するには、平均必要量(AR)と許容上限摂取量(UL)の2つの栄養素摂取基準値(NRVs)があ

り、世界規模で栄養支援プログラムを計画及び評価するために必要であるとされている<sup>2)</sup>。最終的には、国際調和に向けて、リソースやデータベースへのアクセスの制限、特定の NRV を識別するため用語の差異等の障壁を取り除くこと、レビュープロセスで慢性疾患のエンドポイントを含め厳格で透明性の高い方法論を採用すること、容易にアクセス可能な中央リポジリを作成することをベースとした取り組みが求められるとされている。我が国の食事摂取基準の策定プロセスは、諸外国とは異なる部分も多く、種々の課題を抱えているものの、この流れに乗れるようにブラッシュアップすることが必要となる。そこで、現行の日本人の食事摂取基準の脂溶性ビタミンの基準値と諸外国の摂取基準との相違を検討し、改定すべき点を検討することとした。

## B. 方法

参照した諸外国の食事摂取基準は、近年に改定された以下の4つとした。①National Academy of Medicine (NAM) 旧 Institute of Medicine Me (IOM)の Dietary Reference Intakes (いわゆるアメリカ・カナダの食事摂取基準)<sup>3-5)</sup>、②European Food Safety Authority Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (EFSA NDA Panel)の Dietary Reference Values for nutrients nutrients<sup>6-11)</sup>、③ドイツ (Deutschland)、オーストリア (Austria)、スイス (CH=Switzerland) |のドイツ語圏 (D-A-CH)の Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr<sup>12-14)</sup>、④デンマーク、フィンランド、アイスランド、ノルウェー、スウェーデンのスカンジナビア半島5か国の The Nordic Nutrition Recommendations (NNR)<sup>15)</sup>。①②は栄養素によって改定年が異なり、脂溶性ビタミンで最も新しいのは、①ではビタミンDの2011年<sup>4)</sup>、②ではビタミンKの2017年であった<sup>9)</sup>。また、EFSAでは、過剰摂取による健康障害の回避のための摂取基準は、別に設けられており、

ビタミンD以外は、2006年に発表の”Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals”<sup>10)</sup>、ビタミンDは2023年に発表の”Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin D, including the derivation of a conversion factor for calcidiol monohydrate”である<sup>11)</sup>。③D-A-CHは、ビタミンAは2020年、それ以外は2015年であった。なお、脂溶性ビタミンのうちオンラインで報告されているのはビタミンDのみ<sup>14)</sup>であったため、適宜スイス連邦栄養委員会の”Project “Nutritional Reference Values (NRVs) for Switzerland”<sup>12)</sup>、連邦リスクアセスメント研究所 (Bundesinstitut für Risikobewertung)が報告する”Aktualisierte Höchstmengenvorschläge für Vitamine und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln” (食品サプリメントおよび強化食品に含まれるビタミンとミネラルの最高基準値の更新に関する報告書)資料、EFSA、NNRの報告書<sup>13)</sup>を参照した。④は2023年の改定であった。これらを我が国の食事摂取基準は2020年版と比較した。

比較したのは、摂取不足の回避のための指標である平均必要量 (AR) または目安量 (AI) 並びに過剰摂取による健康障害の回避のための許容上限摂取量 (UL) とした。

## C. 結果

### C-1. ビタミンAの食事摂取基準 (表1-A, B)

ビタミンAは、不足回避のための算定においては、いずれの摂取基準においてもレチノール活性当量が用いられていた。ただし、カロテノイドからの換算係数はそれぞれで異なり、①③④は、わが国と同様に1µgレチノールに相当するβ-カロテンは12µg、その他のプロビタミンAカロテノイドでは24µgとされている。一方②では、β-カロテンは6µg、その他のプロビタミンAカロテノイドは12µgとされており、その理由として、食品マトリックス、対象者のビ

タミン A の状態、投与量によってばらつきが大きく、大規模集団の全食事から等価比を求めには不確実性が大きいことを挙げている。

不足回避の指標として、推定平均必要量に該当する指標が用いられており、いずれも、ビタミン A の十分な貯蔵量を維持することに基づき、コンパートメント解析による結果が算定に用いられている(表 1-A)。結果、最低肝臓ビタミン A 濃度が、20 µg/g (0.07 µmol/g) であれば、欠乏症の臨床的徴候は認められず、血漿中のレチノール濃度は適切に維持され、ビタミン A の胆汁性排泄が誘導される、として値が算定されている。②④では、これに基準体重と肝臓/体重比に関する新しいデータを用いた算定がされている。この方法は、わが国の食事摂取基準でも同様であり、これは、コンパートメント解析により算出された肝臓内レチノール量が、鋭敏な生体指標としてコンセンサスが得られていることによる。

過剰摂取による健康障害の回避については、プロビタミン A (カロテノイド)からのビタミン A への変換は厳密に調節されており、必要に応じて体内でビタミン A に変換されることに基づき、過剰症をおこすのは、ビタミン A (レチノイド)だけとして、ビタミン A (レチノイド)に対してのみ定められている(表 1-B)。耐容上限量に該当する基準値は、いずれも同値であるが、そのアウトカムや最低健康障害発現量の違いなどが見られる。ビタミン A の過剰摂取による臨床症状について、肝臓障害、骨密度及び骨折、脂質代謝、妊婦においては胎児奇形、乳児では泉門膨隆及び頭蓋内圧亢進が挙げられる。なお、EFSA<sup>10)</sup>では、それぞれのアウトカムに対する用量反応解析の結果、以下の摂取量(レチノール及びレチノイン酸量として)が最低用量としている。肝臓障害:7,500 µgRE/日(6年間の介入)、骨密度/骨折 1,500 µgRE/日(傾向分析では閾値は示されず)、脂質代謝 7,500 µgRE/日(4年間の介入、ただし、わずかな変化のみ)、胎児奇形 3,000 µgRE/日

以上<sup>16)</sup>、泉門膨隆 7,500 µgRE/日(乳児への単回投与)。なお、我が国の食事摂取基準では、ビタミン A 過剰摂取による肝臓障害が対象とされており、最低健康障害発現量として採用している値は、①に近い値を用いている。

## C-2. ビタミン D の食事摂取基準(表 2-A, B)

ビタミン D の特性として、摂取のみならず皮膚でその大半が産生されることが挙げられる<sup>17)</sup>。そのため、ビタミン D の摂取基準の策定においては、①～④のいずれについても、目標とする血中 25-ヒドロキシビタミン D [25(OH)D] 濃度が最初に設定され、これに対応したビタミン D 摂取量が算定されている。摂取不足の回避のための算定根拠として、目標とする血中 25(OH)D 濃度は、いずれの摂取基準においてもカルシウム吸収、くる病・骨軟化症、骨密度低下、骨折といった骨の健康が、ビタミン D との関係にエビデンスがあるものとして扱われている。参考までに、①②で血中 25(OH)D 濃度との関係が検討された疾患リスク等に関するまとめを付表 1、2 に示す(付表 1、2)。④については、Umbrella review が採用されており、骨の健康のみならず、転倒、総死亡、がんによる死亡リスクもエビデンスがあるとしている。ただし、①～④いずれについても共通するのは、目標とする血中 25(OH)D 濃度が 20 ng/mL であり、骨の健康並びにそれ以外の疾患等リスクに対しても、20 ng/mL 以上とする科学的根拠はない、としている。この血中 25(OH)D 濃度を達成するための摂取量は、①③④では、メタ回帰分析から推定しており、比較的共通した原著論文が用いられている。なお、③は原著の Cashman KD らの報告<sup>18)</sup>を参照している。①は北緯 49.5 度以上、②は北緯 40 度以上(南緯 40 度未満)、③は北緯 50 度以上、④は北緯 50～61 度の冬期の調査を対象として、血中 25(OH)D 濃度に対するビタミン D 総摂取量を分析している。RDA 及び AI は解析結果の 95%信頼区間上限値を採用しており、その結

果、表 2-A に示すように、RDA 及び AI は①②では 15 µg/日、③では 20 µg/日、④では、10 µg/日とされた。④では、北欧諸国の小児および青少年におけるビタミン D の状態に大きなばらつきがあることや、介入研究でも集団の 95%が冬期の血清 25(OH)D 濃度を少なくとも 20 ng/mL に維持するのに必要なビタミン D 摂取量は、9.0~12.0 µg/日の間で変化し、個々の研究間で大きなばらつきがあり、この要因として、夏季(晩春から初秋)の屋外活動によるビタミン D の皮膚での産生が寄与することを挙げている。なお、①でもその詳細を見ると、総摂取量 10 µg/日の場合、小児・青年、若年・中年成人、高齢者における血清 25(OH)D 濃度の予測平均値は 23.7 ng/mL(95%CI 下限値は約 20.9 ng/mL)であり、10 µg/日摂取時の 95%CI 下限値でも 20 ng/mL 以上の血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度と推算されたが、分析の不確実性を考慮して、15 µg/日を採用したとしている。現行の日本人の食事摂取基準については、①をベースに皮膚でのビタミン D 量が冬期の札幌でも 5µg 程度はあるとして、10 µg/日に実現可能性を加味して 8.5 µg/日としているが、皮膚でのビタミン D 産生量の推定は、環境要因や個人要因が複雑に関係しており<sup>19)</sup>、皮膚での産生量を推定し、差し引くことの妥当性については、検討をする必要があることが考えられた。

過剰摂取による健康障害の回避として、表 2-B に示すように、過剰摂取による健康障害としては、①③④では、日本と同じく高カルシウム血症、②では高カルシウム血症よりもより早期のビタミン D 過剰の徴候となる高カルシウム尿症が対象となっている。①については、慢性過剰症に対する血中 25(OH)D 濃度も検討されている。カルシウム過剰症が引き起こされる血中 25(OH)D 濃度は明確ではないが、80 ng/mL 以上でその可能性が生じるとしているため、これに該当する摂取量として 250 µg/日(高カルシウム血症では健康障害非発現量と

して、高カルシウム尿症では最低健康障害発現量として)が用いられ、不確実性因子を考慮して 100 µg/日としている。この数値については、現行の日本の食事摂取基準も同様である。

### C-3. ビタミン E の食事摂取基準(表 3-A, B)

ビタミン E の不足回避のための算定においては、表 3-A に示すように、①②は日本と同様に α-トコフェロールのみが対象とされており、③④では α-トコフェロール当量が用いられている。算定根拠については、①はヒトにおけるビタミン E 欠乏症に関する研究および過酸化水素による赤血球溶解と血漿中 α-トコフェロール濃度との相関に基づいて算定している。②は EU 9 カ国の食事調査から推定された α-トコフェロールと αトコフェロール当量の平均摂取量を算出し、その値を目安量としている。③④は多価不飽和脂肪酸(PUFA)を細胞膜で機能させるために必要なビタミン E 量として定められている。なお、PUFA の摂取が制限された条件下で、最低限必要とされるビタミン E (α-トコフェロール)摂取量は、1 日あたり 4~5 mg とされている<sup>20)</sup>。わが国では、②と同様に健康とされる集団の摂取量中央値を用いている。ビタミン E では、このように算定根拠が各国により様々であるが、この要因としては、必要量を導き出すのに十分な生体指標が確立されていないことが挙げられる。また、①では、食事調査によるビタミン E 摂取量は過小評価されることが示唆されており、現状では十分なエビデンスを持ってビタミン E の必要量が算定できていない。

過剰摂取による健康障害の回避として、①②④では日本の食事摂取基準と同様に、血液凝固障害を対象として値を算定しているが、素の基準値の幅が大きい。これは、①では in vivo の研究も採用していることがある。また、②では、55、182、727 mg のビタミン E (all-rac-α-tocopherol) を 4 か月間介入したプラセボ対照

二重盲検試験を実施し、いずれの用量でもプラセボ群と有意差はなくプロトロンビン時間に影響を与えず、有害事象は見られなかったという報告に基づいている<sup>21)</sup>。なお、健常な者で高用量のビタミンEを服用しても血液凝固能異常は起こりにくいが、ビタミンKが不足している状況では、高用量の $\alpha$ -トコフェロールが、シクロオキシゲナーゼ経路を低下させることによりビタミンK代謝に影響を与え、トロンボキサン合成を減少させ、トロンボキサン依存性の血液凝固を障害が起こるとされている。②では上記の介入試験の結果に基づき、健康障害非発現量を1日あたり540 mgとし、感受性の相互間の違いを考慮して不確実性因子を2として(より高用量でも有害な影響が示されないためこれ以上の不確実性因子は考慮しないとした)、耐容上限量を270 mg/日、丸め処理にて300 mgとした。さらに③では、300 mg/日程度のサプリメントの服用であっても、慢性過剰症に該当する出血性脳卒中や前立腺がんのリスクが上昇することに着目し、国際連合食品農業機関(FAO)および世界保健機関(WHO)の合同専門委員会(JECFA)が報告した、ヒトでの $\alpha$ -トコフェロールに関するデータに基づいて、体重1 kgあたり0.15~2 mgの許容摂取量(ADI)を参照したため、他と比べて極めて低い値となっている。

#### C-4. ビタミンKの食事摂取基準(表4-A, B)

ビタミンKの不足回避のための算定においては、表4-Aに示すように、①は日本の食事摂取基準と同様に、健康な集団の摂取量中央値を採用しているが、②~④は、ビタミンK欠乏による血液凝固能の異常を回避するための値として、体重1kgあたり1 $\mu$ gのビタミンK摂取量として算定している。ビタミンEと同様に、ビタミンKでも必要量を算定するのに利用可能な生体指標が確立されていないことが、算定根拠が異なる要因に挙げられる。いずれもビタミンK依存性たんぱく質が生体指標として用いるこ

とができる可能性も示唆されているが、完全な $\gamma$ -カルボキシル化に必要なビタミンK摂取量は明らかではないため、現状では確立した生体指標ではないとされている。

過剰摂取による健康障害については、データが無いとして、いずれについても値は設定されておらず、日本の食事摂取基準も同様である(表4-B)。

#### D. 考察

各国の食事摂取基準でも参照されている旧Institute of Medicine (IOM)のDietary Reference Intakes並びに比較的最近に改定された諸外国の摂取基準と現行の日本人の食事摂取基準の脂溶性ビタミンの基準値について比較をした結果、生体指標が確立されているビタミンA及びビタミンDについては、諸外国間で算定根拠が概ね一致しており、それに伴い基準値も近い値を示していた。日本もビタミンAについては、EAR・RDA、ULが同様であった。一方で、ビタミンDのAIの算定根拠は同様であるものの、諸外国よりも低値であった。一つは、諸外国は日本よりも高緯度にあり、緯度の違いがビタミンD栄養状態に影響するため<sup>22)</sup>、そのまま適応することができなかった点がある。また、日本の食事摂取基準と諸外国の摂取基準とはスタンスが異なっている。諸外国については、科学的根拠に基づく基準値の算定が重視されているが、日本の食事摂取基準は、活用を考慮した基準値の算定が求められる。この点を鑑み、実現可能性を考慮した値が設定されたことで、諸外国との基準値の違いが生じた。いずれにせよ、ビタミンDについては、皮膚での産生に寄与する緯度や天候、大気汚染の問題、個人の日光曝露習慣(日焼けの習慣など)、ビタミンDの摂取源が諸外国とは異なるため、日本人に適切なビタミンD摂取量の算定には、日本人独自のデータが必須であると思われる。

ビタミンEは、EFSAの報告で、 $\alpha$ -トコフェロ

ールの摂取量／臨床症状／機能のマーカー（血漿／血清α-トコフェロール濃度、過酸化水素による溶血、尿中α-CEHC排泄量、酸化損傷のマーカーなど）に関するデータは、現時点ではビタミンE必要量を導き出すには不十分であるとしている。さらに、α-トコフェロールの体内動態と体内プール、PUFA摂取量とα-トコフェロールの摂取量／必要量の関係に関する利用可能なデータについても、単独でも組み合わせでも、成人のビタミンE必要量を導き出すために使用できないとしている。これと同様のことがビタミンKでも見られており、現状の基準値は、あくまでも暫定的な値に留まるものである。この課題を解決するには、ビタミンEまたはビタミンKに特異的な生体指標が確立されることが必須となる。

諸外国の摂取基準は、1つの栄養素に対して、複数の策定者が存在し、厳格なシステマティックレビューを行っているものも多い。従って、策定に付随する資料が充実している。今後、日本においてもより質の高い策定を行う仕組みを考えることも必要であるが、何よりも日本人を対象とした臨床研究、疫学研究が必要であることが伺える。

#### E. 結論

諸外国の食事摂取基準と現行の食事摂取基準との比較にて、生体指標が確立されているビタミンA及びビタミンDについては、算定根拠並びに基準値も概ね同様であったが、ビタミンE及びビタミンKについては、確立された生体指標が無いため、暫定的に定めた基準値が諸外国でも多く見られた。以上より、策定プロセスについては国際調和を図ることを目指しつつ、日本人のための基準値を策定するには、日本人を対象とした臨床研究、疫学研究が必須となることが考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

#### I. 参考文献

- 1) Allen LH, et al. Perspective: Proposed Harmonized Nutrient Reference Values for Populations. *Adv Nutr* 2020; 11: 469-483.
- 2) Yaktine AL, et al. Why the Derivation of Nutrient Reference Values Should be Harmonized and How It Can be Accomplished. *Adv Nutr* 2020; 11: 1102-1107.
- 3) Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222310/> doi: 10.17226/10026
- 4) Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and*

- Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/> doi: 10.17226/13050
- 5) Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. 6, Vitamin E. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225461/>
  - 6) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin A.  
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2015.4028>
  - 7) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values for vitamin D.  
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2016.4547>
  - 8) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin E as  $\alpha$ -tocopherol.  
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2015.4149>
  - 9) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values for vitamin K.  
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2017.4780>
  - 10) Scientific Committee on Food, Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals.  
[https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa\\_rep/blobserver\\_assets/ndatolerableuil.pdf](https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerableuil.pdf)
  - 11) EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin D, including the derivation of a conversion factor for calcidiol monohydrate.  
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/8145>
  - 12) Bucher Della Torre S, Jotterand Chaparro C. Project “Nutritional Reference Values (NRVs) for Switzerland”.  
[https://www.blv.admin.ch/dam/blv/de/dokumente/lebensmittel-und-ernaehrung/ernaehrung/nutri-score/bericht-naehrwertreferenzwerte-schweiz.pdf.download.pdf/Full%20report\\_NRV\\_HEdS\\_final.pdf](https://www.blv.admin.ch/dam/blv/de/dokumente/lebensmittel-und-ernaehrung/ernaehrung/nutri-score/bericht-naehrwertreferenzwerte-schweiz.pdf.download.pdf/Full%20report_NRV_HEdS_final.pdf)
  - 13) Bundesinstitut für Risikobewertung. Aktualisierte Höchstmengenvorschläge für Vitamine und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln.  
<https://www.bfr.bund.de/cm/343/aktualisierte-hoehstmengenvorschlaege-fuer-vitamine-und-mineralstoffe-in-nahrungsergaenzungsmitteln-und-angereicherten-lebensmitteln.pdf>
  - 14) German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab* 2012; 60: 241–246.
  - 15) Blomhoff R., Andersen R., Arnesen E.K., et al. Nordic Nutrition Recommendations 2023.  
<https://www.norden.org/en/publication/nordic-nutrition-recommendations-2023>
  - 16) Rothman KJ, et al. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1995; 333:1369–1373.

- 17) Feldman D, Pike JW, Adams JS, eds: Vitamin D 3rd eds. Academic Press., San Diego CA, 2011
- 18) Cashman KD, et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. Am J Clin Nutr 2008; 88: 1535-1542
- 19) Passeron T, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. Br J Dermatol 2019; 181:916-931
- 20) Horwitt MK. Vitamin E and lipid metabolism in man. Am J Clin Nutr 1960; 8: 451-61
- 21) Meydani SN, et al. Assessment of the safety of supplementation with different amounts of vitamin E in healthy older adults. Am J Clin Nutr 1998; 68:311-318
- 22) Cui A, et al. Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: A pooled analysis of 7.9 million participants. Front Nutr 2023;10:1070808

表 1 ビタミン A の食事摂取基準

Aには、諸外国のビタミン A 不足回避のための算定根拠ならびに成人での基準値、Bには過剰摂取による健康障害の回避のための選定根拠並びに成人での基準値をまとめた。

表 2 ビタミン D の食事摂取基準

Aには、諸外国のビタミン D 不足回避のための算定根拠ならびに成人での基準値、Bには過剰摂取による健康障害の回避のための選定根拠並びに成人での基準値をまとめた。

表 3 ビタミン E の食事摂取基準

Aには、諸外国のビタミン E 不足回避のための算定根拠ならびに成人での基準値、Bには過剰摂取による健康障害の回避のための選定

根拠並びに成人での基準値をまとめた。

表 4 ビタミン K の食事摂取基準

Aには、諸外国のビタミン K 不足回避のための算定根拠ならびに成人での基準値、Bには過剰摂取による健康障害の回避のための選定根拠並びに成人での基準値をまとめた。

付表 EFSA の DRV、旧 IOM の DRIs における血中 25-ヒドロキシビタミン D 濃度の各種疾患リスクとの関係についてのレビュー結果のまとめ  
付表 1 EFSA の血中 25(OH)D 濃度と各種疾患リスクとの関係のまとめ

Dietary reference values for vitamin D に記載の血中 25(OH)D 濃度と各種疾患リスクとのエビデンスについてのまとめを示した。

付表 2 旧 IOM DRIs の血中 25(OH)D 濃度と各種疾患リスクとの関係のまとめ (Vitamin D and Calcium: A Systematic Review of Health Outcomes (Update) の Non-musculoskeletal health outcomes のみ抜粋)

旧 IOM の DRIs のビタミン D と各種疾患リスクとのエビデンスの評価に用いられた報告書のアップデート版の Newberry SJ らの報告から、運動器疾患以外の項目について引用した。

表 1-A. ビタミン A 不足回避のための算定根拠

	①IOM 2001	②EFSA 2015	③D-A-CH 2020 (補遺)	④NNR 2023
算定根拠	<p>ビタミン A の十分な貯蔵量を維持することに基づいて算定 (コンパートメント解析)。最低肝臓ビタミン A 濃度が、<math>20 \mu\text{g/g}</math> (<math>0.07 \mu\text{mol/g}</math>) であれば、欠乏症の臨床的徴候は認められず、血漿中のレチノール濃度は適切に維持され、ビタミン A の胆汁性排泄が誘導される。</p>	<p>ビタミン A の十分な貯蔵量を維持することに基づいて算定 (コンパートメント解析)。最低肝臓ビタミン A 濃度が、<math>20 \mu\text{g/g}</math> (<math>0.07 \mu\text{mol/g}</math>) であれば、欠乏症の臨床的徴候は認められず、血漿中のレチノール濃度は適切に維持され、ビタミン A の胆汁性排泄が誘導される。</p> <p>※ビタミン A の基準体重と肝臓/体重比に関する新しいデータを用いている</p>	<p>ビタミン A の十分な貯蔵量を維持することに基づいて算定 (コンパートメント解析)。最低肝臓ビタミン A 濃度が、<math>20 \mu\text{g/g}</math> (<math>0.07 \mu\text{mol/g}</math>) であれば、欠乏症の臨床的徴候は認められず、血漿中のレチノール濃度は適切に維持され、ビタミン A の胆汁性排泄が誘導される。</p>	<p>ビタミン A の十分な貯蔵量を維持することに基づいて算定 (コンパートメント解析)。最低肝臓ビタミン A 濃度が、<math>20 \mu\text{g/g}</math> (<math>0.07 \mu\text{mol/g}</math>) であれば、欠乏症の臨床的徴候は認められず、血漿中のレチノール濃度は適切に維持され、ビタミン A の胆汁性排泄が誘導される。</p> <p>※EFSA のビタミン A の基準体重と肝臓/体重比に関する新しいデータ、北欧人の新しい体重を使用して算定</p>
成人期での基準値	<p>EAR : M <math>625 \mu\text{gRAE/日}</math>、F <math>500 \mu\text{gRAE/日}</math></p> <p>RDA : M <math>900 \mu\text{gRAE/日}</math>、F <math>700 \mu\text{gRAE/日}</math></p>	<p>AR:M <math>570 \mu\text{gRE/日}</math>、F <math>490 \mu\text{gRE/日}</math></p> <p>PRI:M <math>750 \mu\text{gRE/日}</math>、F <math>650 \mu\text{gRE/日}</math></p>	<p>Empfohlene Zufuhr (推奨量に相当) : M <math>850 \mu\text{gRAE/日}</math>、F <math>700 \mu\text{gRAE/日}</math></p>	<p>AR:M <math>630 \mu\text{gRE/日}</math>、F <math>540 \mu\text{gRE/日}</math></p> <p>RI:M <math>800 \mu\text{gRE/日}</math>、F <math>700 \mu\text{gRE/日}</math></p>

表 1-B. ビタミン A 過剰摂取による健康障害回避のための算定根拠

	①IOM 2001	②EFSA 2006	③D-A-CH 2020 (補遺)	④NNR 2023
算定根拠	<p>妊娠可能な年齢の女性に対する UL の根拠には、胎児奇形が選択された (NOAEL: 4,500 <math>\mu</math>g/日)。その他の成人については、肝機能異常 (肝病理異常または肝ビタミン A 濃度の著明な上昇) を対象とした (LOAEL (肝毒性) :14,000 <math>\mu</math>g/日)。</p>	<p>肝毒性リスクおよび生殖時に生じる影響に関連を考慮</p> <p>胎児奇形は妊娠可能な年齢の女性にのみ関係するが、3000 <math>\mu</math>g RE/日という上限値は、慢性的な摂取で肝毒性と関連した1日の最低摂取量より2.5倍低いため(肝毒性 7500 <math>\mu</math>gRE/日)</p> <p>、男性および代謝率の違いを補正した後の乳幼児と小児には適切として算定</p>	<p>肝毒性および胎児奇形(生殖機能を損なう)作用のリスクを考慮</p> <p>EU 委員会の旧食品科学委員会 (SCF) は、2002年に妊娠可能年齢の女性および成人男性の UL を 3mg/日とした。閉経後の女性については、ビタミン A の高摂取量またはレチノール濃度と骨の健康への悪影響との関連性を示すエビデンスとして、摂取量を 1.5mg/日に制限することを推奨。15-17 歳の子供と青少年には 2.6mg/日、15 歳未満には 1.1~2mg/日の UL を設定。</p>	<p>慢性または急性のビタミン A 過剰症 (&gt;1 <math>\mu</math>mol レチノール/g 肝臓) は、吐き気、嘔吐、皮膚障害、肝障害などの臨床症状、胎児奇形を考慮。NNR2012 では、成人の UL を、レチノールの 3000 <math>\mu</math>gRE/日に設定 (小児には適応されない)。</p>
成人期での基準値 ※レチノールが対象	M 3,000 $\mu$ g/日、F 2,800 $\mu$ g/日	3,000 $\mu$ g RE/day	3,000 $\mu$ g RE/日 小児および青少年の耐容上限摂取量を、年齢に応じて 800~1600 RE/日に設定	3,000 $\mu$ g RE/日

表 2-A. ビタミン D 不足回避のための算定根拠

	①IOM 2011	②EFSA 2016	③D-A-CH 2015	④NNR 2023
算定根拠	<p>骨の健康を維持するのに必要な血中 25(OH)D 濃度を保つための摂取量</p> <p>日光曝露の機会がほとんどない場合のデータから算定</p> <p>EAR: 16 ng/mL を維持する摂取量</p> <p>RDA: 20 ng/mL を維持する摂取量</p>	<p>骨の健康を維持するのに必要な血中 25(OH)D 濃度 (=20 ng/mL) を保つための摂取量</p> <p>日光曝露の機会がほとんどない場合のデータから算定</p>	<p>骨の健康を維持するのに必要な血中 25(OH)D 濃度 (=20 ng/mL) を保つための摂取量</p> <p>ドイツと同等の緯度にある国の冬季のデータから算定</p> <p>高齢者では、10～20 µg/日のビタミン D サプリメントが運動能力の低下、転倒、骨折、死亡リスクを低減させるとしている。</p> <p>血中 25(OH)D 濃度 20 ng/mL に至る者の割合が、10µg/日で 50%、20µg で 90～95%と推算</p>	<p>カルシウムとリンの代謝、健康な骨格の形成と維持、総死亡率とがん死亡率の減少に対して、血中 25(OH)D 濃度が 20 ng/mL より高くても、集団のこれらリスクは減少しないため、血中 25(OH)D 濃度 20 ng/mL を充足とする。日光曝露の状況及び高齢者では 2 倍の摂取量を設定</p>
成人期での基準値	<p>EAR: 10 µg/日</p> <p>RDA: 15 µg/日</p>	<p>AI: 15 µg/日</p>	<p>Schätzwerte Zufuhr (目安量に相当) : 20 µg/日</p>	<p>AR: 7.5 µg/日</p> <p>RI: 10 µg/日 (75 歳以上及び日光曝露の機会が乏しい者: 20 µg/日)。</p>

表 2-B. ビタミン D 過剰摂取による健康障害回避のための算定根拠

	①IOM 2001	②EFSA 2023	③D-A-CH 2015	④NNR 2023
算定根拠	<p>高カルシウム血症が選択された (NOAEL: 250 <math>\mu</math>g/日)。</p> <p>急性毒性に関する報告の大部分は、血清 25(OH)D 値が 140 ng/mL 以上であるが、全死亡、慢性疾患リスク、転倒等の慢性的な有害事象は血清 25(OH)D 値が約 30 ng/mL、最大約 50 ng/mL。不確実性を考慮した上で不必要に制限的になることを避けるため、血清 25(OH)D 濃度は約 50~60 ng/mL を超えるレベルとした。</p> <p>ビタミン D を 125 <math>\mu</math>g/日摂取すると、血清 25(OH)D 濃度は 40~60 ng/mL</p>	<p>持続性高カルシウム尿症は、持続性高カルシウム血症よりもビタミン D 過剰の早期徴候である可能性があるため、ビタミン D の UL を決定する重要なエンドポイントとして選択 (LOAEL: 250 <math>\mu</math>g/日、不確定因子を 2.5 として NOAEL: 100 <math>\mu</math>g/日 値はビタミン D 相当量)。</p> <p>持続性高カルシウム血症/高カルシウム尿症、筋骨格系の健康に関するエンドポイント(転倒、骨折、骨量/骨密度およびその指標)を過剰症の対象としてレビュー</p> <p>一般的に、血清総 25(OH)D 濃度が 80~88 ng/mL 以上であると、ビタミン D 過剰症が引き起こされる可能性はあるが、高カルシウム血症と関連する血清 25(OH)D 濃度は幅広い範囲で変動する可能性とカルシウム摂取量の影響を受ける。</p>	<p>高カルシウム血症が選択された ( NOAEL: 250 <math>\mu</math>g/日、血中 25(OH)D 濃度 80 ng/mL)。</p> <p>IOM、EFSA を参照</p>	<p>高カルシウム血症が選択された (NOAEL: 250 <math>\mu</math>g/日、血中 25(OH)D 濃度 80 ng/mL)。</p> <p>IOM、EFSA を参照</p>
成人期での基準値	100 $\mu$ g/日(不確実性を考慮)	100 $\mu$ g/日(11 歳以降)、1~10 歳で 50 $\mu$ g/日に修正	100 $\mu$ g/日	100 $\mu$ g/日

表 3-A. ビタミン E 不足回避のための算定根拠

	①IOM 2000	②EFSA 2015	③D-A-CH 2015	④NNR 2023
算定根拠	主にヒトにおけるビタミン E 欠乏症に関する研究および過酸化水素による赤血球溶解と血漿中 $\alpha$ -トコフェロール濃度との相関に基づいて算定。溶血が起こる血漿 $\alpha$ -トコフェロール濃度は既知の最も低い血漿 $\alpha$ -トコフェロール濃度とし、集団の 50% に溶血が起こるカットオフ値として $12 \mu\text{mol}/(516 \mu\text{g}/\text{dL})$ とし、充足実験により $\alpha$ -トコフェロールの摂取量は $12\text{mg}/\text{日}$ が EAR	成人、乳幼児、小児について $\alpha$ -トコフェロールの AR と PRI を導き出すことはできないとし、観察された摂取量に基づく AI を提案している。小児と成人については、EU9 カ国の食事調査から推定された $\alpha$ -トコフェロールと $\alpha$ -トコフェロール当量の平均摂取量の範囲を考慮	基本的なビタミン E 必要量(D-A-CH と同様 $4\text{mg}$ ) に PUFA の食事摂取量に基づく係数を加えて算定  基本的なビタミン E 必要量は、過酸化から二重結合を保護するのに必要な量として、トコフェロール当量で $1 \text{日} 4\text{mg}$ とした。リノール酸 $1\text{g}$ を保護するためには、トコフェロール当量で $0.4\text{mg}$ が必要として算定	基本的なビタミン E 必要量(D-A-CH と同様 $4\text{mg}$ ) に PUFA の食事摂取量に基づく係数を加えて算定  PUFA の推奨摂取量 (5~10E%) の下限値を使用。推定される最適なビタミン E:PUFA 比を $0.5 \text{mg RRR-}\alpha\text{-トコフェロール}/\text{食事の PUFA}/\text{g}$ として算定
成人期での基準値	$\alpha$ -トコフェロールのみ対象 EAR: $10 \text{mg}/\text{日}$ RDA: $15 \text{mg}/\text{日}$	$\alpha$ -トコフェロールのみ対象 AI: M $13 \text{mg}/\text{日}$ 、F $11 \text{mg}/\text{日}$	Schätzwerte Zufuhr(目安量に相当): M $13\sim 15 \text{mg } \alpha\text{-TE}/\text{日}$ 、F $12 \text{mg } \alpha\text{-TE}/\text{日}$	暫定 AR: M $9 \text{mg } \alpha\text{-TE}/\text{日}$ 、F $8 \text{mg } \alpha\text{-TE}/\text{日}$ AI: M $11 \text{mg } \alpha\text{-TE}/\text{日}$ 、F $10 \text{mg } \alpha\text{-TE}/\text{日}$

表 3-B. ビタミン E 過剰摂取による健康障害回避のための算定根拠

	①IOM 2001	②EFSA 2006	③D-A-CH 2015	④NNR 2023
算定根拠	<p>出血傾向を対象として、ラットの出血毒性試験のデータも含んで検討。</p> <p>LOAEL は 500 mg/BWkg/日</p> <p>LOAEL⇒NOAEL⇒ヒトへの外挿⇒感受性の個人差を鑑み、不確実性因子を 36 とした</p>	<p>血液凝固を対象として、ヒト対象研究から NOAEL を 540mg/日とした(高用量の <math>\alpha</math>-トコフェロールは、シクロオキシゲナーゼ経路を低下させることによりビタミン K 代謝に影響を与え、トロンボキサン合成を減少させる。そのため、トロンボキサン依存性の血液凝固を障害し、凝固第 II 因子と第 VII 因子を減少させる)。</p>	<p>EFSA を参照</p> <p>EFSA の UL(300mg/日)未満であっても、出血性脳卒中のリスク増加、268 mg/日のサプリメントの摂取で前立腺がんのリスクが上昇したことにも触れている。国際連合食品農業機関 (FAO) および世界保健機関 (WHO) の合同専門委員会 (JECFA) が報告した、ヒトでの <math>\alpha</math>-トコフェロールに関するデータに基づいて、体重 1 kg あたり 0.15~2 mg の許容摂取量 (ADI) を参照。高用量のビタミン E 摂取による負の臨床的および生化学的影響を考慮</p>	<p>EFSA を参照</p>
成人期での基準値	<p><math>\alpha</math>-トコフェロールのみ対象</p> <p>1,000 mg/日</p>	<p><math>\alpha</math>-トコフェロールのみ対象</p> <p>300 mg/日</p>	<p>105-140 mg/日</p>	<p>300 mg/日</p>

表 4-A. ビタミン K 不足回避のための算定根拠

	①IOM 2001	②EFSA 2017	③D-A-CH 2015	④NNR 2023
算定根拠	明らかに健康な集団における (NHANES III の摂取量中央値データ) ビタミン K の食事摂取量に基づいて算定。	ビタミン K 欠乏による血液凝固能の異常を回避するための値として、基準体重とフィロキノンの 1 日あたり 1 µg/kg 体重を基に算定	AI:血漿プロトロンビン値を参考にして算定。新生児を除くすべての年齢層で、1 日 1kg あたり 1 µg のビタミン K 摂取が適切であるとしている。	暫定 AR:ビタミン K 欠乏による血液凝固能の異常を回避するための値として、小児・成人ともに 1 日あたり 1 µg フィロキノン/kg 体重として算定。
成人期での基準値	AI:M 120 µg/日、F 90 µg/日	フィロキノンのみ対象 AI:70 µg/日	Schätzwerte Zufuhr(目安量に相当): M 70~80 µg/日、F 60~65 µg/日	暫定 AR:M 60 µg/日、F 50 µg/日 基準体重に基づく AI: M 75 µg/日、F 65 µg/日

表 4-B. ビタミン K 過剰摂取による健康障害回避のための算定根拠

	①IOM 2001	②EFSA 2006	③D-A-CH 2015	④NNR 2023
算定根拠	食品やサプリメントからのビタミン K 摂取に関連する有害な影響は、ヒトや実験動物で報告されていないため UL は設定されなかった	SCF 2003 にて、食品やサプリメントからのビタミン K 摂取に関連する有害な影響は、ヒトや実験動物で報告されていないため UL は設定されなかった。  ただし、クマリン型の経口抗凝固薬(ビタミン K 拮抗薬)の治療効果は、食事からのビタミン K 摂取によって減弱するため、これらの薬物の服用者は、食品からのビタミン K 摂取を可能な限り一定に保ち、ビタミン K を含む栄養補助食品は医師の監視下でのみ使用する必要を示唆(SCF, 2003)	食品やサプリメントからのビタミン K 摂取に関連する有害な影響は、ヒトや実験動物で報告されていないため UL は設定されなかった	毒性の影響は報告されていない。  一部の研究では、メナキノ-4 の高用量(45~90 mg/日)が胃腸障害や皮膚病変を引き起こすことの報告があったが、重篤でないと考えられている。メナキノ-7 は、約 50 $\mu$ g/日~600 $\mu$ g/日までの用量で食品サプリメントとして摂取される際に安全性が評価されている。
成人期での基準値	なし	なし	なし	なし

付表. EFSA の DRV、旧 IOM の DRIs における血中 25-ヒドロキシビタミン D 濃度の各種疾患リスクとの関係についてのレビュー結果のまとめ

付表 1. EFSA の血中 25(OH)D 濃度と各種疾患リスクとの関係のまとめ

Outcome	
BMD/BMC	IOM (2011) の結論とその後には発表された研究を考慮し、主に高齢者を対象とした観察研究から得られたいくつかのエビデンスに基づいて、自由な生活を営む成人において、BMD/BMC の低下リスクが血清 25(OH)D 濃度が 50 nmol/L (20 ng/mL)未満の場合に高まる可能性がある。
骨軟化症	SACN (2016) の調査結果を考慮し、主に症例報告と明らかな骨軟化症を持つ患者を対象とした 2 つの横断研究を含んだレビューをした結果、平均血清 25(OH)D 濃度は約 20 nmol/L (8 ng/mL)以下の範囲にあった。利用可能なエビデンス(Priemel et al., 2010)および IOM (2011) の結論に基づいて、血清 25(OH)D 濃度が 50 nmol/L(20 ng/mL)以上の場合、ビタミン D 欠乏性骨軟化症のリスクは小さい。
骨折	IOM (2011) の結論では、骨折リスクが増加する血清 25(OH)D 濃度が広範に亘ることが示唆されている。その後には発表された観察研究(主に高齢者を対象としたもの)も考慮に入れた結果、多くの研究が、自由な生活を営む成人において、25(OH)D 濃度が 18 nmol/L~50 nmol/L(7~20 ng/mL)の範囲で骨折リスクが増加していた。
筋力・身体機能	IOM (2011) の結論として、血清 25(OH)D 濃度と身体的パフォーマンスとの関連性が支持される(主に観察研究)大規模な質の高い観察研究の不足を言及している。また、Lamberg-Allardt ら(2013)、Newberry ら(2014)、SACN (2016) の結論、及びその後には発表された研究も考慮したが、結果は不一致となっている。Lamberg-Allardt ら(2013)は、平均ベースライン血清 25(OH)D 濃度が 10 ng/mL 以上の成人では、ビタミン D の補給は筋力に影響を及ぼさず、血清 25(OH)D 濃度が 10 ng/mL 未満の成人では、2 つの RCT (患者を対象)が大腿部筋力の増加を示していると結論づけている。 EFSA では、主として高齢者を対象とした観察研究で血中 25(OH)D 濃度と身体能力との間の関係に一貫性が無いことを挙げており、RCT では、ビタミン D 補充により平均血清 25(OH)D 濃度をこれらのベースライン値から最終値まで上昇させても、身体能力や筋力・機能の測定値に変化はないことが示された。ただし、最近の RCT はすべてベースラインの平均血清 25(OH)D 濃度が 10.8 ng/mL 以上の集団で実施されたものであり、健康な高齢者における血清 25(OH)D 濃度と身体能力との関連を裏付けるものはないと考えている。結論として、筋力/機能と身体能力に関する血清 25(OH)D 濃度の目標値は導き出せない。
転倒	IOM (2011)は、観察研究(ほとんどが横断研究)では、血清 25(OH)D 濃度が高いほど高齢者の転倒リスクが低下するとの関連性が示唆されていると結論づけている。また、RCT の大部分において、ビタミン D とカルシウムの併用または非併用による転倒リスクの低減効果は認められなかったと結論づけている。Lamberg-Allardt ら(2013)は、カルシウムと

	<p>併用したビタミン D の補給が高齢者の転倒予防に有効である可能性が高いというエビデンスが、特にベースラインの血清 25(OH)D 濃度が「低い」地域居住者または介護施設入所者において存在すると結論づけている。SACN(2016)でも 23～59、24～28、24～55、23～82nmol/L)にある 50 歳以上の成人において、転倒リスク低減におけるビタミン D 補給の有益な効果を示唆するものであると結論づけている。</p> <p>IOM(2011)、SACN(2016)、Newberry ら(2014)、Lamberg-Allardt ら(2013)の結論、血清 25(OH)D に関するエビデンスは一貫していないが、全体として、平均ベースライン血清 25(OH)D 濃度の広い範囲(9.2～32.8 ng/mL)において、高齢者の転倒リスク低減におけるビタミン D の有益な効果を示唆しているとした。ただし、現状では転倒や転倒リスクに対する至適血清 25(OH)D 濃度は明らかでないとした。</p>
カルシウムの吸収	<p>カルシウムの吸収は、ビタミン D 欠乏症の者(血清 25(OH)D 濃度が 10 nmol/L(4 ng/mL)未満)でのみ損なわれることが示されており、最近の研究では、ベースライン時の平均血清 25(OH)D 濃度が 33.5～75nmol/L(13.4～30 ng/mL)または最終の平均 25(OH)D 濃度 40～130nmol/L(16～52 ng/mL)の範囲)の成人におけるカルシウムの分画吸収に関してカットオフ値は得られていない。</p>
小児の BMC/BMD	<p>IOM(2011)は、血清 25(OH)D 濃度と乳児の骨密度(BMC/BMD)との関係に関する結論は不一致であり、および小児では両者が正の関係を示すこと、その後に発表された研究も含めて検討し、乳児および小児において、平均血清 25(OH)D 濃度を約 40～60 nmol/L(16～24 ng/mL)より高い値に増やしても、BMC/BMD にさらなる有用性は認められない。</p>
くる病	<p>IOM(2011)と Lamberg-Allardt ら(2013)では、適切なカルシウム摂取量の下で平均血清 25(OH)D 濃度が 30 nmol/L(12 ng/mL)未満の場合に明らかなくなる病が見られたとしている。IOM(2011)の結論では、血清 25(OH)D 濃度が 30～50 nmol/L(12～20 ng/mL)の範囲であれば、くる病のリスクは最小限であるとしていたため、血清 25(OH)D 濃度が 50 nmol/L(20 ng/mL)以上であり、かつ適切なカルシウム摂取があれば、ビタミン D 欠乏性くる病のリスクは回避できるとした。</p>
小児のカルシウムの吸収	<p>小児において、血清 25(OH)D 濃度が約 30～50 nmol/L(12～20 ng/mL)を上回る範囲では、カルシウムの吸収との関連性はないとした。</p>
妊娠高血圧症候群(子癇)	<p>妊娠第 2 期において介入前平均血清 25(OH)D 濃度が 57～65 nmol/L(22.8～26 ng/mL)の場合に、ビタミン D 補給によって、プラセボと比較して 25(OH)D 濃度が上昇した場合でも、子癇(妊娠中高血圧症候群)のリスクに変化がなかったとしている。観察研究のうち 6 つの研究のうち、2 つは、事前に定義された 25(OH)D のカットオフ値の 37.5 nmol/L(15 ng/mL)以下と 50 nmol/L(20 ng/mL)以下と設定し、妊娠中(妊娠 11～14 週の時点)の血清 25(OH)D 濃度と子癇のリスクとの間に関連がないことを示している。対照的に、4 つの観察研究は、妊娠 13～31 週の時点での母体の血清 25(OH)D 濃度が低いことが、子癇または重度の子癇のリスクとの間に有意に関連することを示唆している。これ</p>

	らの研究では、しばしば血清 25(OH)D 濃度のカットオフ値が事前に設定されており、(30 nmol/L (12 ng/mL)、30~39 nmol/L(12~16 ng/mL 未満)、または 50 nmol/L (20 ng/mL) など)と、50 nmol/L 以下(または 75 nmol/L 以下)での比較が最もよく見られた。母体の血清 25(OH)D 濃度と子癩のリスクとの間に関連があるエビデンスは不一致であるが、血清 25(OH)D 濃度が約 50 nmol/L (20 ng/mL) 未満の場合に子癩のリスクが上昇する可能性が示唆される。
SGA 児の出産	2 つのより大規模な観察研究では、母親の 25(OH)D が 25nmol/L (12.5 ng/mL) (妊娠 26~28 週未満)または 37.5nmol/L(15 ng/mL) (妊娠第 1 期)であることと、SGA 児出産リスクの増加との関連(より高い 25(OH)D 値の群との比較)が認められたとしている。25(OH)D 濃度が約 25~37.5nmol/L(10~15 ng/mL)未満でリスクが上昇するというエビデンスがいくつかあるが、母体の血清 25(OH)D 濃度と SGA 出生のリスクとの関連を示すエビデンスは一貫していない。
早産	コホート内症例対照研究にて、観察開始時の血清 25(OH)D 濃度の中央値が 90 nmol/L(36 ng/mL)という集団では、早産リスクとの関係はみられなかった。
児の骨の健康	妊娠中の母親の 25(OH)D が約 43nmol/L (17.2 ng/mL) 以下であった場合、出生児の骨のアウトカムと関連していたが、生後 2 週から乳児にビタミン D を補給したため、約 1 歳になったところでは関連性が維持されなかった。
授乳	最近の唯一の研究で、くる病の乳児の血清 25(OH)D 濃度と母親の血清 25(OH)D 濃度との間に有意な関連が見られなかったとの報告がある。これは、母乳中のビタミン D 濃度が低いこと、授乳婦にビタミンを補給しても高用量でないと母乳中のビタミン D 濃度はわずかにしか増えないことから(Hollis and Wagner (2004a))、血清 25(OH)D 濃度と授乳婦の健康アウトカムとの間に十分なエビデンスはないと結論づけた。

\*Newberry ら(2014)らは旧 IOM の DRIsを、Lamberg-Allardt ら(2013)は NNR を指す

付表 2. 旧 IOM DRIs の血中 25(OH)D 濃度と各種疾患リスクとの関係のまとめ (Vitamin D and Calcium: A Systematic Review of Health Outcomes (Update) の Non-musculoskeletal health outcomes のみ抜粋)

Outcome	
<p>心血管疾患</p>	<p>ビタミン D<sub>3</sub> 介入 (2,500 µg、4 か月ごと:1 日量に換算すると 20.8 µg 程度) とプラセボを比較した RCT では、心血管アウトカムには効果がなかった。コホート研究の Framingham Offspring Study (FOS) では、25~37.5 nmol/L (10~15 ng/mL) のカテゴリはそれ以上のカテゴリとの比較において心血管イベントリスクが約 50% 上昇するため、37.5 nmol/L (15 ng/mL) を最大閾値とし、さらに連続変数での検討において、約 50~55 nmol/L (20~22 ng/mL) 以下の群で、心血管イベントのリスクが上昇する可能性を示唆していた。AHQR では、このデータから 25(OH)D 濃度が 37 から 50 nmol/L (14.8~20 ng/mL) の範囲以下になると、心血管イベントのリスクが上昇していたとしている。また、Health Professionals Followup Study (HPFS) では 75 nmol/L (30 ng/mL) を基準とした場合に、56~75 nmol/L (22.4~30 ng/mL) 未満で RR: 1.6 (95% CI 1.1, 2.3)、37.5~46 nmol/L (15~22.4 ng/mL) 未満で RR: 1.4 (95% CI 0.96, 2.1)、37.5 nmol/L (15 ng/mL) 未満で RR: 2.1 (95% CI 1.2, 3.5) となり最大閾値として、75nmol/L (30 ng/mL) が示唆されているが、FOS の閾値とは異なっている。その他のコホート研究では、血中 25(OH)D 濃度の CVD による死亡、心筋梗塞、脳卒中との有意な関係は見られなかったとしている。</p> <p>ビタミン D にカルシウムを併用した研究で、介入前にサプリメントを利用していたものでは、有効性が見られないという結果も得られている。</p>
<p>高血圧症、血圧</p>	<p>高血圧症については、質の高いシステマティックレビューでビタミン D 摂取量または血清 25(OH)D 濃度と高血圧症の発症との関連について評価されていない。大規模な前向きコホート研究では、Intermountain データベースを使用した検討で、血清 25(OH)D 濃度が非常に低い群および低い群と高血圧の有病率との強い関連が報告された (平均フォローアップ期間 1.3 年)。また、1211 名を対象とした Physicians' Health Study (平均フォローアップ期間 15.3 年 (最大 27 年)) において、血清 25(OH)D と新規高血圧の関連は、弱いものの有意な J 字型の関連が見られた。Health Professionals Followup Study (HPFS) および Nurses Health Study (NHS) の一部のデータを組み合わせた解析では、基準となる 25(OH)D 濃度が 37.5 nmol/L (15 ng/mL) 未満の男性は、4 年および 8 年後に高血圧の発症率が高く (OR 約 3-6)、女性でも、4 年後の高血圧の発症率は有意に高かった (OR 約 3)。しかし、8 年後には有意ではなかったとしている。</p> <p>血圧については、質の高いシステマティックレビューでビタミン D 摂取量または血清 25(OH)D 濃度と血圧変化との関連は評価されていない。成人を対象とした 10 件の RCT が特定され、ビタミン D の 1 つまたは複数の用量レベルをプラセボと比較して血圧に及ぼす効果を評価していた。投与用量は 1 日 3.1~175 µg までの範囲で、フォローアップ期間は 3 か月から 1 年までの範囲であった。対象者は閉経後の女性、中年のアメリカ黒</p>

	<p>人、中国とデンマークの若年成人、イギリス在住の健康な南アジア系女性、健康な若年女性が含まれていた。10 件の RCT のうち、7 件ではビタミン D 介入効果は見られず、2 件ではビタミン D が収縮期血圧を有意に低下させた(このうち 1 件は拡張期血圧も低下)し、1 件の研究ではビタミン D 介入群で収縮期血圧がわずかに上昇した(主に 40 代の肥満男性を対象とし、2 週ごとに 3,000 µg のビタミン D を 6 週間介入後、4 mm Hg の有意な増加)。</p> <p>高血圧症については、血清 25(OH)D 濃度との J 字型の関連性があるとしているが、血圧変化は結果に一致を見ないとしている。ただし、ビタミン D 単独およびカルシウム併用での介入効果はない。</p>
がん	<p>全がんでは、質の高いシステマティックレビューでその発症及び死亡リスクと血中 25(OH)D との関連を評価できていない。RCT でもビタミン D またはビタミン D とカルシウム併用による全がんの発症及び死亡リスクへの有効性は示されていない。コホート研究では、男性では血中 25(OH)D 濃度と全がん発症及び死亡リスクとの関係について、結果に一致を見ず、1 つの研究では、血清 25(OH)D 濃度と全がん死亡率との間に、U 字型の関連が見られたとされている。</p> <p>前立腺がんでも、質の高いシステマティックレビューで評価がされていない。コホート研究において血清 25(OH)D 濃度と前立腺がんリスクとの関係について、結果に一致を見ない。</p> <p>大腸直腸がんでは、質の高いシステマティックレビューで評価されておらず、RCT においてもビタミン D またはビタミン D とカルシウムの効果は明らかでない。コホート研究でも血中 25(OH)D 濃度と大腸直腸がんリスクとの関係が負の傾向を示すという報告もあるが、毛結果に一致を見なかった。大腸ポリープとはコホート研究、RCT 共に有意な関係はなかった。</p> <p>乳がんについては、質の高いシステマティックレビューでは、ビタミン D とカルシウム摂取量または血清 25(OH)D 濃度と乳癌リスクとの関連が評価されていなかった。血清 25(OH)D と乳がんとの関連を評価したコホート研究では、負の関係を示すことが示唆されたものの結果に一致をみなかった。RCT では、10 µg/日以上総ビタミン D 摂取量を持つ女性の間で乳房のマモグラフィ密度が減少することが示されたが、エビデンスが不十分である。</p> <p>膵臓がんにおいて、質の高いシステマティックレビューはなかったものの、8 つのコホート内で行われた pooled nested case-control study では、血清 25(OH)D 濃度が <math>\geq 100</math> nmol/L(40ng/mL)の群は、25(OH)D 濃度が <math>&lt; 25</math> nmol/L(10 ng/ml) の群に比べて、膵臓がん発症率が高かった。</p> <p>いずれのがんについても、質の高いシステマティックレビューは無く、血清 25(OH)D 濃度との関連は明確でない。また、ビタミン D の介入効果については、研究数が少なく結論に至らない。</p>

免疫学的アウトカム	<p>感染症に対して、RCT が複数報告されているが、乳幼児と成人の RCT ではビタミン D 介入の有効性が無いとされているが、結果に一致を見ない。前向きコホート研究では、ニュージーランド、韓国、オランダの 3~6 か月の乳児で、臍帯血中の 25(OH)D 濃度が低いと呼吸器感染症のリスクが上昇すること、ノルウェーの前向き研究では、妊娠中期の血清 25(OH)D 濃度が低いと、生後 36 か月までの下気道感染症のリスクが上昇すること、コロンビアとカナダの学童期を対象とした 2 つの研究では、25(OH)D 濃度低値と胃腸感染症、耳感染症、ウイルス性呼吸器感染症リスク上昇との関連、健康なアメリカの成人を対象とした研究では、25(OH)D 濃度が 95nmol/L 以上 (38 ng/mL) の場合、急性呼吸器ウイルス感染症のリスクが低下すること、ドイツとフィンランドの成人を対象とした研究では、25(OH)D 濃度低値と呼吸器疾患による死亡率と肺炎との関連が観察され、観察研究における血清 25(OH)D 濃度と感染症との負の関係が示唆された。</p> <p>小児における喘鳴、アトピー、湿疹に対するビタミン D 介入の有効性は認められず、観察研究において、臍帯血中 25(OH)D 濃度、母体の血清 25(OH)D 濃度と喘息、喘鳴、アトピーとの関連は見られず、児の血清 25(OH)D 濃度では、喘鳴や喘息との有意な関係が見られたとされているが、いずれも結果に一致を見ないとしている。</p> <p>自己免疫疾患については、WHI のカルシウム/ビタミン D (CaD) 試験のサブアウトカムとして、介入によるリウマチ性関節炎のリスクへの有用性がないとされた。また、2 件のコホート内症例対照研究及び 1 件のコホート研究では、母親の血清中の 25(OH)D 濃度やその後の幼少期または成人期の血清 25(OH)D 濃度と 1 型糖尿病のリスクとの関連性が検討されたが、結果に一致をみなかった。1 件の研究は、母親の血清中の 25(OH)D 濃度の子供の多発性硬化症 (MS) へのリスク、また成人集団の血清中の 25(OH)D 濃度が後の MS のリスクに与える影響を検討していたが、結果に一致を見なかった。</p> <p>感染症および喘息やアトピー、自己免疫疾患に対する血清 25(OH)D 濃度との関係、ビタミン D の有効性については結果に一致を見ず、結論には至らない。</p>
-----------	--

Newberry SJ, Chung M, Shekelle PG, et al. Vitamin D and Calcium: A Systematic Review of Health Outcomes (Update). Evid Rep Technol Assess (Full Rep) 2014; 217: 1-929 を参照