

## 1-6 ビタミン

### (1) 脂溶性ビタミン

#### ① ビタミン A

#### 1 基本的事項<sup>1)</sup>

##### 1-1 定義と分類

ビタミン A は、レチノイドといい、その末端構造によりレチノール（アルコール）、レチナール（アルデヒド）、レチノイン酸（カルボン酸）に分類される。経口摂取した場合、体内でビタミン A 活性を有する化合物は、レチノールやレチナール、レチニルエステルのほか、 $\beta$ -カロテン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチンなどおよそ 50 種類に及ぶプロビタミン A カロテノイドが知られている（図 1）。ビタミン A の食事摂取基準の数値をレチノール相当量として示し、レチノール活性当量（retinol activity equivalents : RAE）という単位で算定した。

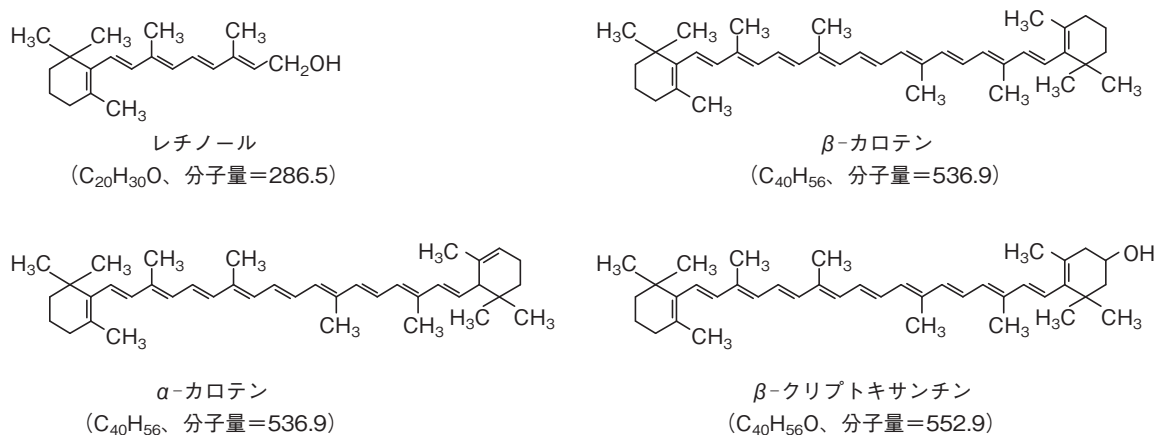


図 1 レチノール活性当量の計算に用いられる化合物の構造式

##### 1-2 機能

レチノールとレチナールは、網膜細胞の保護作用や視細胞における光刺激反応に重要な物質である。レチノイン酸は、転写因子である核内受容体に結合して、その生物活性を発現するものと考えられる。ビタミン A が欠乏すると、乳幼児では角膜乾燥症から失明に至ることもあり、成人では眼所見として暗順応障害が生じ、やがて夜盲症になる。角膜上皮や結膜上皮の角質化によって角膜や結膜が肥厚し、ビト一斑という泡状の沈殿物が白眼に現れる。また、皮膚でも乾燥、肥厚、角質化が起こる。

##### 1-3 消化、吸収、代謝

ビタミン A は、動物性食品から主にレチニル脂肪酸エステルとして、植物性食品からプロビタミン A であるカロテノイドとして摂取される。レチニル脂肪酸エステルは小腸吸収上皮細胞において、刷子縁膜に局在するレチニルエステル加水分解酵素によりレチノールとなって細胞内に取り込まれる。レチノールの吸収率は 70~90% である<sup>2,3)</sup>。 $\beta$ -カロテンの大部分は、小腸吸収上皮

細胞内において中央開裂により2分子のビタミンA（レチナール）を生成する。他のプロビタミンAカロテノイドは、中央開裂により1分子のレチナールを生成する。β-カロテンの吸収率は、精製β-カロテンを油に溶かしたβ-カロテンサプリメントを摂取した場合と比べると1/7程度である。そこで、アメリカ・カナダの食事摂取基準<sup>4)</sup>に倣って1/6とした。

β-カロテンからレチノールへの転換効率は、従来どおり50%、すなわち1/2と見積もると、食品由来のβ-カロテンのビタミンAとしての生体利用率は、1/12(=1/6×1/2)となる。したがって、食品由来β-カロテン12μgはレチノール1μgに相当する量（レチノール活性当量：RAE）であるとして換算することとした。

そこで、全ての食品中のビタミンA含量はレチノール活性当量として下式で求められる。

$$\begin{aligned} \text{レチノール活性当量 (}\mu\text{gRAE)} &= \text{レチノール (}\mu\text{g)} + \beta\text{-カロテン (}\mu\text{g)} \times 1/12 + \alpha\text{-カロテン (}\mu\text{g)} \times 1/24 \\ &\quad + \beta\text{-クリプトキサンチン (}\mu\text{g)} \times 1/24 \\ &\quad + \text{その他のプロビタミンAカロテノイド (}\mu\text{g)} \times 1/24 \end{aligned}$$

なお、サプリメントとして摂取する油溶化β-カロテンは、ビタミンAとしての生体利用率が1/2程度なので、従来どおり2μgのβ-カロテンで1μgのレチノールに相当し、食品由来のβ-カロテンとは扱いが異なる。

## 2 指標設定の基本的な考え方

ビタミンAは肝臓に大量に貯えられており、ビタミンAの摂取が不足していても、肝臓のビタミンA貯蔵量が20μg/g以下に低下するまで血液中濃度低下は見られないので、これを策定指標にすることはできない。そこでこれを維持するのに必要な、ビタミンAの最低必要摂取量を推定平均必要量とした。

## 3 健康の保持・増進

### 3-1 欠乏の回避

#### 3-1-1 必要量を定めるために考慮すべき事項

ビタミンAの典型的な欠乏症として、乳幼児では角膜乾燥症から失明に至ることもあり、成人では夜盲症を発症する。その他、成長障害、骨及び神経系の発達抑制も見られ、上皮細胞の分化・増殖の障害、皮膚の乾燥・肥厚・角質化、免疫能の低下<sup>5)</sup>や粘膜上皮の乾燥などから感染症にかかりやすくなる。上述のとおり、ビタミンAの摂取が不足していても、肝臓のビタミンA貯蔵量が20μg/g以下に低下するまで血漿レチノール濃度の低下は見られない<sup>6)</sup>ので、血漿レチノール濃度はビタミンA体内貯蔵量の判定指標としては不適切である。現在のところ、肝臓のビタミンA貯蔵量がビタミンAの体内貯蔵量の最もよい指標となると考えられているが、侵襲性の高い分析法なので一般に測定されることはない。

#### 3-1-2 推定平均必要量、推奨量の策定方法

成人が4か月にわたってビタミンAの含まれていない食事しか摂取していない場合でも、肝臓内ビタミンA貯蔵量が20μg/g以上に維持されていれば血漿レチノール濃度は正常値が維持される。すなわち、肝臓内貯蔵量の最低値(20μg/g)が維持されている限り、免疫機能の低下や夜盲症のような比較的軽微なビタミンA欠乏症状にも陥ることはない<sup>6,7)</sup>。この肝臓内のビタミンA最小貯蔵量を維持するために必要なビタミンA摂取量が、推定平均必要量を算出するための生理

学的な根拠となる。そこで、推定平均必要量は次のように算出することができる<sup>8)</sup>。安定同位元素で標識したレチノイドを用いてコンパートメント解析（注意：体内の化合物の動態を調べるときに、例えば体内を「血液」、「肝臓」、「その他」の三つ程度のコンパートメントに分け、その動きをモデル化し、「血液」中の化合物を放射性標識や安定同位体標識により追跡することにより、コンパートメント内の化合物の濃度や流入・流出速度を推定・算出するような解析方法をコンパートメント解析と呼ぶ）によりビタミン A の不可逆的な体外排泄処理率を算出すると、ビタミン A 摂取量・体内貯蔵量の比較的高いと考えられるアメリカの成人で 14.7  $\mu\text{mol}/\text{日}$ （4 mg/日）、ビタミン A の摂取量・体内貯蔵量が比較的低いと考えられる中国の成人で 5.58  $\mu\text{mol}/\text{日}$ （1.6 mg/日）となり、それぞれ体内貯蔵量の 2.35%、1.64% であった<sup>9,10)</sup>。ビタミン A の体外排泄量は、ビタミン A の栄養状態に関係なく体内貯蔵量のおよそ 2% とほぼ一定であると考えられる<sup>10,11)</sup> ので、

健康な成人の 1 日のビタミン A 体外最小排泄量 ( $\mu\text{g}/\text{日}$ )

$$= \text{体内ビタミン A 最小蓄積量 } (\mu\text{g}) \times \text{ビタミン A 体外排泄処理率 } (2\%/\text{日}^9)$$

という式が成り立つ（従来、ビタミン A 欠乏者に対する放射性同位元素で標識されたレチノイドの投与による減衰曲線から体内ビタミン A の体外排泄処理率は体内貯蔵量の 0.5%/日とされてきた<sup>6)</sup>）。

一方、体重 1 kg 当たりの体内ビタミン A 最小蓄積量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重) は、

肝臓内ビタミン A 最小蓄積量 (20  $\mu\text{g}/\text{g}$ )

$$\times \text{成人の体重 1 kg 当たりの肝臓重量 } (21 \text{ g}/\text{kg} \text{ 体重})^{9,12)}$$

$$\times \text{ビタミン A 蓄積量の体全体と肝臓の比 } (10:9)^{9,13)}$$

の積として表すことができる。

そこで、体重 1 kg 当たり 1 日のビタミン A 体外排泄量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日) は、

$$\text{体内ビタミン A 最小蓄積量 } (20 \mu\text{g}/\text{g} \times 21 \text{ g}/\text{kg} \times 10/9) \times \text{ビタミン A 体外排泄処理率 } (2/100)$$

$$= 9.3 \mu\text{g}/\text{kg} \text{ 体重}/\text{日}$$

となる。

したがって、体重 1 kg 当たり 1 日のビタミン A 体外排泄量 9.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日を補完するために摂取しなければならないビタミン A の必要量は 9.3  $\mu\text{gRAE}/\text{kg}$  体重/日と推定される。

言い換えると、9.3  $\mu\text{gRAE}/\text{kg}$  体重/日を摂取することにより、ビタミン A 欠乏症状を示さないで肝臓内ビタミン A 貯蔵量の最低値を維持できることになる。この値を推定平均必要量の参照値とする。

#### • 成人（推定平均必要量、推奨量）

推定平均必要量の参照値である 9.3  $\mu\text{gRAE}/\text{kg}$  体重/日と参照体重から概算し、18 歳以上の成人男性のビタミン A の推定平均必要量は 600~650  $\mu\text{gRAE}/\text{日}$ 、18 歳以上の成人女性は 450~500  $\mu\text{gRAE}/\text{日}$  とした。

推奨量は、個人間の変動係数を 20% と見積もり<sup>4)</sup>、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.4 を乗じ、成人男性は、850~900  $\mu\text{gRAE}/\text{日}$  ( $\cong 600\sim 650 \times 1.4$ )、成人女性は、650~700  $\mu\text{gRAE}/\text{日}$  ( $\cong 450\sim 500 \times 1.4$ ) とした。

• 高齢者（推定平均必要量、推奨量）

成人と同様に、推定平均必要量の参照値である 9.3 μgRAE/kg 体重/日と参照体重から概算し、65 歳以上の高齢男性のビタミン A の推定平均必要量は 550~600 μgRAE/日、65 歳以上の高齢女性は 450~500 μgRAE/日とした。

推奨量は、個人間の変動係数を 20% と見積もり<sup>4)</sup>、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.4 を乗じ、成人男性は、800~850 μgRAE/日（≒550~600×1.4）、成人女性は、650~700 μgRAE/日（≒450~500×1.4）とした。

• 小児（推定平均必要量、推奨量）

これまで健康な小児で推定平均必要量の推定に用いることができるデータは報告されていない。もし、仮に単純に成人の推定平均必要量の参照値である 9.3 μgRAE/kg 体重/日を体重当たりの式で外挿した場合には、1~5 歳の小児の推定平均必要量は 150~200 μgRAE/日と見積もられることになる。しかし、この摂取レベルでは、血漿レチノール濃度が 20 μg/100 mL 以下の小児が見られ、角膜乾燥症の発症リスクが上昇することが発展途上国では報告されている<sup>14)</sup> ことから、1~5 歳の小児の場合に 200 μgRAE/日以上推奨量にする必要がある。そこで、男児は 18~29 歳の成人男性の推定平均必要量を基にして、また女児は 18~29 歳の成人女性の推定平均必要量を基にして、それぞれ成長因子を考慮し、体重比の 0.75 乗を用いて体表面積を推定する方法により外挿し、推定平均必要量を算出した<sup>4)</sup>。ただし、5 歳以下の小児では体重当たりの肝重量を 42 g/kg 体重<sup>9,12)</sup> として小児期の年齢階級別に推定平均必要量を算出した。以上により、1~5 歳の体重 1 kg 当たり 1 日のビタミン A 体外排泄量（μg/kg 体重/日）は、

$$\begin{aligned} & \text{体内ビタミン A 最小蓄積量 (20 } \mu\text{g/g} \times 42 \text{ g/kg} \times 10/9) \times \text{ビタミン A 体外排泄処理率 (2/100)} \\ & = 18.7 \mu\text{g/kg 体重/日} \end{aligned}$$

となる。

したがって、1~5 歳の推定平均必要量は、18.7 μg/kg 体重/日×参照体重×(1+成長因子)の式で求められる。

推奨量は、小児についても個人間の変動係数を 20% と見積もり<sup>7)</sup>、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.4 を乗じた値とした。

• 妊婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

ビタミン A は体内で合成できないが、胎児の発達にとって必須の因子であり、胎盤を經由して母体から胎児に供給されている。妊婦のビタミン A 必要量を考える場合には、胎児へのビタミン A の移行蓄積量を付加する必要がある。37~40 週の胎児では、肝臓のビタミン A 蓄積量は 1,800 μg 程度であるので、この時期の体内ビタミン A 貯蔵量を肝臓蓄積量の 2 倍として、3,600 μg のビタミン A が妊娠期間中に胎児に蓄積される<sup>15,16)</sup>。母親のビタミン A の吸収率を 70% と仮定し、最後の 3 か月でこの量のほとんどが蓄積される<sup>16)</sup>。したがって、初期及び中期における付加量を 0（ゼロ）とし、後期における推定平均必要量の付加量は 55.1 μgRAE/日を丸め処理を行った 60 μgRAE/日とした。後期における推奨量の付加量は個人間の変動係数を 20% と見積もり<sup>4)</sup>、推定平均必要量の付加量に推奨量算定係数 1.4 を乗じると 77.1 μgRAE/日となるため、丸め処理を行って 80 μgRAE/日とした。

#### • 授乳婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

授乳婦の場合には、母乳中に分泌される量（320  $\mu\text{gRAE}/\text{日}$ ）を付加することとし、丸め処理を行って 300  $\mu\text{gRAE}/\text{日}$  を推定平均必要量の付加量とした。推奨量の付加量は、個人間の変動係数を 20% と見積もり<sup>4)</sup>、推定平均必要量の付加量に推奨量算定係数 1.4 を乗じると 449  $\mu\text{gRAE}/\text{日}$  となるため、丸め処理を行って 450  $\mu\text{gRAE}/\text{日}$  とした。

### 3-1-3 目安量の策定方法

#### • 乳児（目安量）

日本人の母乳中のレチノール濃度は、分娩後 98 $\pm$ 7 日で 352 $\pm$ 18  $\mu\text{g}/\text{L}$ （平均 $\pm$ 標準誤差）と報告されている<sup>17)</sup>。また、600 例以上の健康な乳児を哺育している日本人の母親から採取した母乳のビタミン A 濃度（平均 $\pm$ 標準偏差）は 525 $\pm$ 314  $\mu\text{gRE}/\text{L}$  であったという報告<sup>18)</sup>もあるが、LC-MS/MS 分析により、精密に、しかも詳細に日本人の母乳中のビタミン A 濃度と  $\beta$ -カロテン濃度を測定した結果が報告されている<sup>19)</sup>。この報告によると、分娩後 0~10 日で 1,026 $\pm$ 398  $\mu\text{gRE}/\text{L}$ 、11~30 日で 418 $\pm$ 138  $\mu\text{gRE}/\text{L}$ 、31~90 日で 384 $\pm$ 145  $\mu\text{gRE}/\text{L}$ 、91~180 日で 359 $\pm$ 219  $\mu\text{gRE}/\text{L}$ 、181~270 日で 267 $\pm$ 117  $\mu\text{gRE}/\text{L}$  となっている〔文献 16) における RE の算定方法は、今回設定する RAE と同様。以後、RAE と示す〕。母乳中の  $\beta$ -カロテン濃度は初乳では高く（分娩後 0~10 日目で 0.35~0.70  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ）、分娩後約 3 か月では 0.062  $\mu\text{mol}/\text{L}$  まで低下する<sup>17,19)</sup>。

母乳中のビタミン A 濃度（初乳を含めた分娩後 6 か月間の母乳の平均値 411  $\mu\text{gRAE}/\text{L}$ ）<sup>17)</sup> に基準哺乳量（0.78 L/日）<sup>20,21)</sup> を乗じると、母乳栄養児のビタミン A 摂取量は 320  $\mu\text{gRAE}/\text{日}$  となるため、300  $\mu\text{gRAE}/\text{日}$  を 0~5 か月児の目安量とした。

6~11 か月児については、0~5 か月児の目安量を体重比の 0.75 乗で外挿すると、男児が 385  $\mu\text{gRAE}/\text{日}$ 、女児が 380  $\mu\text{gRAE}/\text{日}$  となるため、400  $\mu\text{gRAE}/\text{日}$  を目安量とした。なお、母乳中のプロビタミン A カロテノイド濃度は、乳児にどのように利用されるか解析されていないので、レチノール活性当量の計算には加えていない。

## 3-2 過剰摂取の回避

### 3-2-1 摂取状況

過剰摂取による健康障害が報告されているのは、サプリメントあるいは大量のレバー摂取などによるものである<sup>4)</sup>。



### 3-2-2 耐容上限量の策定方法

$\beta$ -カロテンの過剰摂取によるプロビタミン A としての過剰障害は、胎児奇形<sup>22,23)</sup> や骨折<sup>24)</sup> も含めて知られていないので、耐容上限量を考慮したビタミン A 摂取量（レチノール相当量）の算出にはプロビタミン A であるカロテノイドは含めないこととした。

#### • 成人・高齢者（耐容上限量）

ビタミン A の過剰摂取により、血中のレチノイン酸濃度が一過性に上昇する<sup>22)</sup>。過剰摂取による臨床症状の多くは、レチノイン酸によるものと考えられている<sup>22)</sup>。ビタミン A の過剰摂取による臨床症状では頭痛が特徴である。急性毒性では脳脊髄液圧の上昇が顕著であり、慢性毒性では頭蓋内圧亢進、皮膚の落屑、脱毛、筋肉痛が起こる。

成人では肝臓へのビタミン A の過剰蓄積による肝臓障害<sup>25)</sup> を指標にし、最低健康障害発現量を 13,500  $\mu\text{gRAE/日}$  とした。不確実性因子を 5 として耐容上限量は 2,700  $\mu\text{gRAE/日}$  とした。妊婦の場合は、ビタミン A 過剰摂取による胎児奇形の報告<sup>23,26)</sup> を基に、健康障害非発現量を 4,500  $\mu\text{gRAE/日}$ 、不確実性因子を 1.5 とすると、付加量も含めた耐容上限量は 3,000  $\mu\text{gRAE/日}$  となるが、成人と同じ 2,700  $\mu\text{gRAE/日}$  を参考とすることが望ましい。

レチノイン酸は、骨芽細胞を阻害し破骨細胞を活性化することが知られている中、推奨量の 2 倍程度（1,500  $\mu\text{gRAE/日}$ ）以上のレチノール摂取を 30 年続けていると、推奨量（500  $\mu\text{gRAE/日}$ ）以下しか摂取していない者に比べて高齢者の骨折のリスクが 2 倍程度になるとの報告がある<sup>24)</sup>。一方、この報告の後に、世界各国で行われた疫学的研究では、否定的な報告も多い<sup>27)</sup>。この食事摂取基準では高齢者の耐容上限量を別途決めることなく、他の成人と同じとした。

#### • 小児（耐容上限量）

小児については、18～29 歳の耐容上限量を体重比から外挿して設定した。外挿の基にする参照体重の関係で女性の方が男性よりも大きな値となるため、男児の値を女児にも適用することにした。1～2 歳では 6～11 か月児の 600  $\mu\text{gRAE/日}$  よりも小さな値（500  $\mu\text{gRAE/日}$ ）となるが、600  $\mu\text{gRAE/日}$  とした。

#### • 乳児（耐容上限量）

乳児ではビタミン A 過剰摂取による頭蓋内圧亢進の症例報告<sup>28)</sup> を基に、健康障害非発現量を 6,000  $\mu\text{gRAE/日}$  とした。不確実性因子を 10 として乳児の耐容上限量は 600  $\mu\text{gRAE/日}$  とした。

### 3-3 生活習慣病の発症予防

ビタミン A による生活習慣病の発症予防は報告されていないため、目標量は設定しなかった。

## 4 生活習慣病の重症化予防

ビタミン A による生活習慣病の重症化予防は報告されていないため、重症化予防を目的とした量は策定しなかった。

## 5 その他

### 5-1 カロテノイドに関する基本的な考え方

$\beta$ -カロテン、 $\alpha$ -カロテン、クリプトキサンチンなどのプロビタミン 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いるので、ビタミン A 過剰症は生じない。ビタミン A に変換されなかったプロビタミン A カロテノイド、リコペン、ルテイン、ゼアキサンチンなどのビタミン A にはならないカロテノイドの一部は体内にそのまま蓄積する。これらカロテノイドの作用としては、抗酸化作用、免疫賦活作用などが想定されている。

世界の代表的なコホート研究のデータをまとめた解析によると、各種カロテノイドの摂取量と肺がん発症率との間に有意な負の関連が示唆されている<sup>29)</sup>。一方、 $\beta$ -カロテンをサプリメントとして大量に摂取させた介入試験の結果を総合すると、 $\beta$ -カロテンの大量摂取はがん（特に肺がん）の予防に対して無効であるか、あるいは有害になる場合もあると考えられる<sup>30-33)</sup>。一方、前立腺に蓄積しやすいリコペンは前立腺がんの予防に<sup>34,35)</sup>、網膜黄斑に特異的に集積するルテイン及びゼアキサンチンは加齢性網膜黄斑変性症の改善に寄与することが示唆されている<sup>36,37)</sup>。また、カロテノイドの抗酸化作用は皮膚の光保護に機能すると考えられている<sup>38)</sup>。さらに、ルテイン及びゼアキサンチンの摂取は、網膜の色素維持に必須であることが示唆されている。ただし、カロテノイド摂取の有効性と安全性については、今後の研究成果を待たねばならない。カロテノイドの欠乏症は確認されていないので、現時点では食事摂取基準を定めることは適当とは考えられなかった。

## 6 今後の課題

これまでビタミン A 過剰症に関しては、急性毒性が注目されてきたが、上記骨折リスクのように、慢性的過剰摂取による疾患リスク増大に関する検討も必要である。

## ②ビタミンD

### 1 基本的事項

#### 1-1 定義と分類

天然にビタミンD活性を有する化合物として、キノコ類に含まれるビタミンD<sub>2</sub>（エルゴカルシフェロール）と魚肉及び魚類肝臓に含まれるビタミンD<sub>3</sub>（コレカルシフェロール）に分類される（図2）。ビタミンDには二つの供給源がある。一つは、ヒトを含む哺乳動物の皮膚には、プロビタミンD<sub>3</sub>（7-デヒドロコレステロール、プロカルシフェロール）がコレステロール生合成過程の中間体として存在し、日光の紫外線によりプレビタミンD<sub>3</sub>（プレカルシフェロール）となり、体温による熱異性化によりビタミンD<sub>3</sub>（カルシフェロール）が生成する。もう一つは、食品から摂取されたビタミンD<sub>2</sub>とビタミンD<sub>3</sub>である。ビタミンD<sub>2</sub>とビタミンD<sub>3</sub>は、側鎖構造のみが異なる同族体であり、両者の分子量はほぼ等しく、体内で同様に代謝される。最近ビタミンD<sub>3</sub>の方が、ビタミンD<sub>2</sub>より効力が大きいという報告が見られるが<sup>39)</sup>、現時点では両者の換算は困難であり、ビタミンDの食事摂取基準は、両者を区別せず、単にビタミンDとして両者の合計量で算定した。

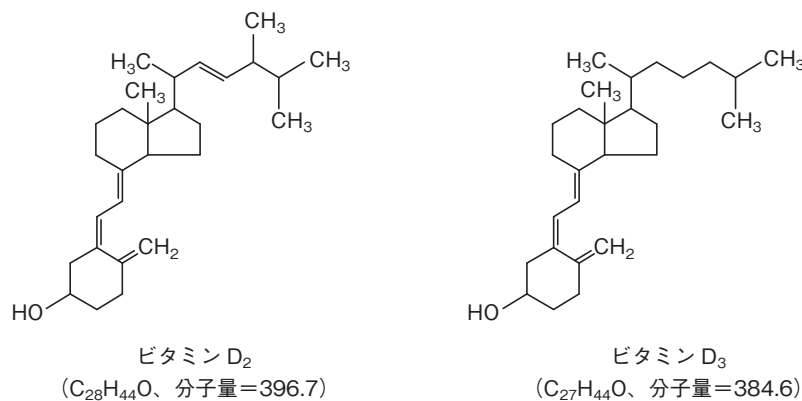


図2 ビタミンD<sub>2</sub>とビタミンD<sub>3</sub>の構造式

#### 1-2 機能

ビタミンDは、肝臓で25-ヒドロキシビタミンDに代謝され、続いて腎臓で活性型である1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンDに代謝される。1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンDは、標的細胞の核内に存在するビタミンD受容体と結合し、ビタミンD依存性たんぱく質の遺伝子発現を誘導する。ビタミンDの主な作用は、ビタミンD依存性たんぱく質の働きを介して、腸管や肝臓でカルシウムとリンの吸収を促進することである。骨は、コラーゲンを中心としたたんぱく質の枠組みの上に、リン酸カルシウムが沈着（石灰化）して形成され、ビタミンDが欠乏すると、石灰化障害（小児ではくる病、成人では骨軟化症）が惹起される。一方、欠乏よりは軽度の不足であっても、腸管からのカルシウム吸収の低下と腎臓でのカルシウム再吸収が低下し、低カルシウム血症となる。これに伴い二次性副甲状腺機能亢進症が惹起され、骨吸収が亢進し、骨粗鬆症及び骨折のリスクとなる。一方、ビタミンDの過剰摂取により、高カルシウム血症、腎障害、軟組織の石灰化などが起こる。



### 1-3 消化、吸収、代謝

血中の 25-ヒドロキシビタミン D 濃度は、皮膚で産生されたビタミン D と食物から摂取されたビタミン D の合計量を反映して変動する<sup>40)</sup>。一方、 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D はカルシウム代謝を調節するホルモンであり、健康な者でその血中濃度は常に一定に維持されている。このような理由から、25-ヒドロキシビタミン D は、ビタミン D 栄養状態の最もよい指標であり、栄養生化学的な指標として重要である。また、ビタミン D が欠乏すると、血中のカルシウムイオン濃度が低下し、その結果として、血中副甲状腺ホルモン濃度が上昇する<sup>41)</sup>。したがって、血中副甲状腺ホルモン濃度もビタミン D の欠乏を示す指標として有効である。

## 2 指標設定の基本的考え方

ビタミン D が欠乏すると、小腸や腎臓でのカルシウム及びリンの吸収率が減少し、その結果、小児ではくる病、成人では骨軟化症の発症リスクが高まる。一方、成人、特に高齢者において、ビタミン D 欠乏とはいえないビタミン D 不足の状態であっても、それが長期にわたって続くと、骨粗鬆症性骨折のリスクが高まる。

近年我が国におけるコホート研究において、ビタミン D 不足が骨折リスクであることを示す報告が増加している。長野県におけるコホート研究において、1,470 人の閉経後女性 (63.7±10.7 歳) を平均 7.2 年間追跡した結果、血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度が 20 ng/mL 未満の例は 49.6% に見られ、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>42)</sup>。

50 歳以上の女性 1,211 人を 15 年間追跡した、我が国におけるコホート研究の結果が発表されている<sup>43)</sup>。血中 25-ヒドロキシビタミン D 濃度 20 ng/mL 未満者は 52% に見られ、20 ng/mL 以上に対して、20 ng/mL 未満のハザード比 (HR) は、臨床骨折に対して 1.65 (95% 信頼区間; 1.09~2.51) (5 年)、1.32 (0.97~1.80) (10 年)、非椎体骨折に対して 2.29 (1.39~3.77) (5 年)、1.51 (1.06~2.14) (10 年)、1.42 (1.08~1.86) (15 年) と、最長 15 年間の骨折発生率に有意に関連していた。

血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度の参照値に関して、食事摂取基準においては、20 ng/mL を用いてきた。しかし最近、日本内分泌学会・日本骨代謝学会により発表された「ビタミン D 不足・欠乏の判定指針」では、30 ng/mL 以上をビタミン D 充足、20 ng/mL 以上 30 ng/mL 未満をビタミン D 不足、20 ng/mL 未満をビタミン D 欠乏とした<sup>44)</sup>。しかしこの参照値を採用した場合、最近の疫学調査結果によると、欠乏/不足者の割合は、男性：72.5%、女性：88.0% にも達することから<sup>45)</sup>、食事摂取基準の参照値として 30 ng/mL を採用するのには、慎重になるべきであり、上に述べた最近の疫学データから考えて、20 ng/mL を参照値とすることには、一定の妥当性があるものと考え、20 ng/mL を参照値とした。

ビタミン D の摂取必要量に関して、アメリカ・カナダから発表された、カルシウム・ビタミン D に関する食事摂取基準 2011 年版において、1997 年版においては目安量が定められていたのに対し、推定平均必要量・推奨量に変更された<sup>46)</sup>。ビタミン D は、食品からの摂取以外にも、紫外線の作用下で皮膚においても産生されることから、ビタミン D 摂取量と骨の健康維持に関しては、量・反応関係を示す科学的根拠に欠けるが、血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度は、食品からの摂取と紫外線による産生を合わせた、生体のビタミン D の優れた指標であるとして、ビタミン D

摂取量ではなく、血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度に基づいて策定が行われた。25-ヒドロキシビタミン D 濃度が 12 ng/mL 未満では、くる病（小児）・骨軟化症（成人）のリスク増大、カルシウム吸収率低下（小児・成人）、骨量低下（小児・若年者）、骨折リスク増加（高齢者）が起こる。骨折予防に関して、20 ng/mL で最大効果になるとして、25-ヒドロキシビタミン D 濃度 16 ng/mL が 50% の必要を満たす（すなわち推定平均必要量に相当する）濃度、20 ng/mL が 97.5% の必要を満たす（すなわち推奨量に相当する）濃度とされた。この濃度に相当するビタミン D 摂取量については、25-ヒドロキシビタミン D 濃度に対する日照関与の割合は算定が不可能であり、しかも種々の要因に影響されることから、高緯度地域の住民のように、日照のほとんどない条件下での、ビタミン D 摂取と血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度の関係に基づいて策定がなされた。

しかし、我が国においては、同一対象者に対して、血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度測定とビタミン D 摂取量を同時に評価した報告が非常に乏しい。また北極圏住民に相当するデータが我が国にはなく、厳密な遮光を要する日本人色素性乾皮症患者の報告はあるものの<sup>47)</sup>、例数が少なく、策定根拠には不十分と考えられた。すなわちアメリカ・カナダの方法論をそのまま我が国に適用して、推定平均必要量及び推奨量を設定することは困難であると考えられた。そこで目安量を策定することとした。

しかし、血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度の基準値として 20 ng/mL を採用した場合であっても、20 ng/mL 未満者の割合は高く<sup>43)</sup>、集団の中央値をもって目安量とする策定方法は採用できないものと考えられた。そこで骨折のリスクを上昇させないビタミン D の必要量に基づいて、目安量を策定することとした。

### 3 健康の保持・増進

#### 3-1 欠乏の回避

##### 3-1-1 必要量を定めるために考慮すべき事項

上記のように、我が国においては、骨折リスクと血液中 25-ヒドロキシビタミン D 濃度の関係に関するコホート研究は、少ないながら報告があるものの、摂取量評価が同時に行われた研究が極めて乏しい。また、海外では多くの大規模臨床試験が行われており、1日当たり 10 µg 程度では無効だが、20 µg 程度では大腿骨近位部骨折を抑制するとの報告があるものの<sup>48,49)</sup>、我が国においては、骨折予防をアウトカムとした介入試験は行われていない。

このような状況から、我が国のデータに基づいて、目安量を定めることは困難と考えられた。アメリカ・カナダの食事摂取基準（2011）においては、ビタミン D の推奨量として、70 歳以下に対して 15 µg/日、71 歳以上に対して 20 µg/日とされており、これに準拠することとした。ただし、これらの値は日照による皮膚でのビタミン D 産生を考慮しないものであるため、そのまま目安量とすることは過大な策定となる懸念があり、この値から、日照により皮膚で産生されると考えられるビタミン D を差し引いた量を、目安量とすることとした。

### 3-1-2 目安量の策定方法

#### ・成人（目安量）

厳密な遮光を要する色素性乾皮症患者に対する調査より、これら患者ではビタミンD欠乏者の割合が高く、ビタミンD必要量が大きいことが示されているが、例数が少なく、これだけから目安量を策定することは困難と考えられた<sup>47)</sup>。日照がビタミンDの栄養状態に及ぼす影響に関して、最近、10 µgのビタミンD産生に必要な日照量は、600 cm<sup>2</sup>（顔面及び両手の甲の面積に相当）の皮膚であれば、minimal erythral dose (MED；皮膚に紅斑を起こす最小の紫外線量)の1/3と算出された<sup>50)</sup>。すなわち、皮膚に有害な作用を起こさない範囲で、ビタミンD産生に必要な紫外線量を確保することは、現実的に可能であると考えられた。ただし、紫外線の照射は、緯度や季節による影響を大きく受ける。国内3地域（札幌・つくば・那覇）において、顔と両手を露出した状況で、5.5 µgのビタミンD<sub>3</sub>を産生するのに必要な日照への曝露時間を求めた報告によると、那覇では冬季でもビタミンD産生が期待できるが、12月の札幌では正午前後以外ではほとんど期待できず、晴天日の正午前後でも76分を要するという結果であった<sup>51)</sup>（表1、図3）。

しかし、これは晴天日に限定した算出であり、晴天日に限定しなかった場合、冬季の札幌では、最大限に見積もっても、5 µg程度の産生と考えられた。目安量という指標の特質を考慮して、日照による産生が最も低いと考えられる冬季の札幌における値を引用すると、アメリカ・カナダの食事摂取基準で示されている推奨量（15 µg/日）から、この値を引いた残り（10 µg/日）が1日における必要量と考えられた。

表1 5.5 µgのビタミンD量を産生するために必要な日照曝露時間（分）

| 測定地点（緯度）   | 7月  |     |      | 12月   |      |         |
|------------|-----|-----|------|-------|------|---------|
|            | 9時  | 12時 | 15時  | 9時    | 12時  | 15時     |
| 札幌（北緯43度）  | 7.4 | 4.6 | 13.3 | 497.4 | 76.4 | 2,741.7 |
| つくば（北緯36度） | 5.9 | 3.5 | 10.1 | 106.0 | 22.4 | 271.3   |
| 那覇（北緯26度）  | 8.8 | 2.9 | 5.3  | 78.0  | 7.5  | 17.0    |

文献51)を改変。

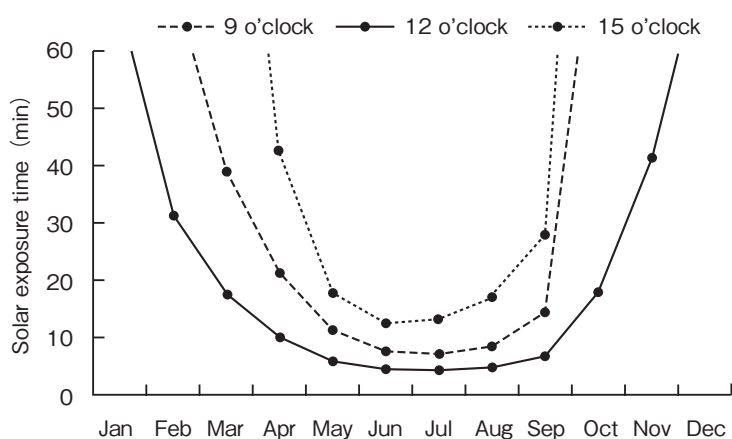


図3 札幌において、600 cm<sup>2</sup>の皮膚への紫外線曝露によって5.5 µgのビタミンD<sub>3</sub>を産生するのに必要と推定された時間（分）文献51)

皮膚面積600 cm<sup>2</sup>は体重70 kgの者が通常の生活の中で日光曝露を受ける顔及び両手の甲の面積として設定された。

ところで、ビタミンDは、摂取量の日間変動が非常に大きく<sup>52)</sup>、かつ、総摂取量の8割近くが1種類の食品群である魚介類に由来する(平成28年国民健康・栄養調査)という特殊な栄養素である。また、摂取量の日間変動も極めて大きい。そのために正確な習慣的摂取量を、特に過度な過小申告並びに大きな日間変動の影響を排除した上で、把握することは極めて難しい。健康な成人(男女各121人)を対象として、比較的ていねいな方法を用い、かつ、4季節4日間(合計16日間)にわたって半秤量式食事記録が取られた調査によれば、ビタミンD摂取量の中央値は表2のように報告されている<sup>53)</sup>。一方、平成28年国民健康・栄養調査で報告された中央値は上記調査で報告された値よりもかなり小さい。この違いの理由として、調査日数の違いに加えて、季節や調査方法の違いなどが考えられるが詳細は明らかでない。

ビタミンDについては、こうした特殊性を考慮した上で、実現可能性に鑑みた目安量の策定が必要と考えられた。全国4地域における調査結果(16日間食事記録法)データの中央値を単純平均すると8.3 µg/日であり、これを丸めて8.5 µg/日を目安量とした。なお、男女別のデータは十分に存在しないために男女とも同じ値とした。しかしながら、上記に示した日照曝露時間や日照曝露によって産生されるであろうビタミンDの量に現時点では強い根拠はないことに留意すべきである。またこの値を一律に適用するのではなく、夏期又は緯度の低い地域における必要量はより低い可能性を考慮するなど、ビタミンDの特質を理解した活用が求められる。

表2 調査期間及び調査方法が異なる二つの調査における成人ビタミンD摂取量(中央値)

| 性  | 年齢幅(歳) | 人数(人) | 摂取量(中央値、µg/日) |
|--|--------|-------|---------------|
| 全国4地域における調査(16日間食事記録法による) <sup>53)</sup> |        |       |               |
| 男性                                       | 30~49  | 54    | 7.2           |
|  | 51~81  | 67    | 11.2          |
| 女性                                       | 30~49  | 58    | 5.9           |
|  | 50~69  | 63    | 8.9           |
| 平成28年国民健康・栄養調査(1日間食事記録法による)              |        |       |               |
| 男性                                       | 30~49  | 2,788 | 3.1           |
|  | 50~69  | 3,793 | 4.8           |
| 女性                                       | 30~49  | 3,169 | 2.5           |
|  | 50~69  | 4,418 | 4.7           |



#### ・高齢者（目安量）

骨粗鬆症により種々の部位の骨折リスクが高まり、ビタミンD不足は、特に大腿骨近位部骨折を含む、非椎体骨折のリスクを増加させる<sup>54)</sup>。これらの骨折は、特に高齢者において発生する<sup>54)</sup>。ビタミンDが不足状態にある例は、高齢者で特に多いことが日本人でも報告されている<sup>42,55)</sup>。さらに、日照の曝露機会が非常に乏しい日本人の施設入所高齢者に対する介入試験では、血清25-ヒドロキシビタミンD濃度を20 ng/mL以上とするためには5 µg/日では無効で<sup>56)</sup>、20 µg/日でも20 ng/mLを超えたのは約40%に留まったとの報告がある<sup>57)</sup>。これらを根拠として、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年度版（日本骨粗鬆症学会）では、10~20 µg/日の摂取を推奨としている<sup>54)</sup>。しかしながら、上記で引用した報告の多くは施設入所高齢者を対象とした研究である<sup>55-57)</sup>。また、アメリカ・カナダの食事摂取基準では、71歳以上に対して、20 µgという推奨量を定めている。しかし、ここでは日照曝露を考慮していない。これらの結果を我が国の自立した高齢者全体に適用できるか否かについては更なる検討が必要であると考えられる。そのため、65歳以上にも、適切な日照曝露を受けることを推奨し、18~64歳に算定した目安量（8.5 µg/日）を適用することとした。

#### ・小児（目安量）

ビタミンD欠乏性くる病における血清25-ヒドロキシビタミンD濃度の基準は、20 ng/mL以下とされており<sup>58)</sup>、成人と同様に小児においても、血清25-ヒドロキシビタミンD濃度の参照値として20 ng/mLを採用した。日本人を対象として、12~18歳の男女1,380人（男児672人、女児718人）を対象として、ビタミンD摂取量を評価し、血清25-ヒドロキシビタミンD濃度を測定した報告<sup>59)</sup>があり、ビタミンD摂取の平均値は対象者の性・年齢を問わず約10 µg/日であり、血清25-ヒドロキシビタミンD濃度の中央値は約20 ng/mLであった。しかし、日本人において、摂取と血清25-ヒドロキシビタミンD濃度の比較検討を行った報告が乏しいことから、これによって目安量を算定することは困難と考え、成人で得られた目安量を基に成長因子を考慮し、体重比の0.75乗を用いて体表面積を推定する方法により外挿して求めた。なお、性別を考慮した値の算定は困難と考え、男女別の設定は行わなかった。

#### ・乳児（目安量）

乳児において、ビタミンD欠乏によるくる病は稀ではないことが、海外でも我が国でも報告され<sup>60-62)</sup>、日照機会の乏しいこと、母乳栄養などがその危険因子として挙げられている。我が国におけるくる病の正確な頻度調査は発表されていないが、京都で行われた疫学調査<sup>63)</sup>において、新生児の22%に頭蓋癆（頭蓋骨の石灰化不良、原因としてビタミンD欠乏が疑われる）が見られ、その発生率は1~5月にかけて上昇、7~11月にかけて低下が認められた。さらに、頭蓋癆と診断された新生児の37%において、1か月健診時点で血清25-ヒドロキシビタミンD濃度の低値（10 ng/mL未満）が認められた。この結果を、母乳のみを与えたグループ（母乳グループ）と母乳・乳児用調製粉乳混合を与えたグループ（混合グループ）で比較すると、母乳グループの57%で血清濃度の低値（10 ng/mL未満）が見られ、さらに17%で著しい低値（5 ng/mL未満）が認められた。一方、混合グループでは血清濃度の低値を示した児はいなかった。これらの結果から、出生時にビタミンD不足であった児は、ビタミンD栄養状態の改善に比較的長い時間を要する可能性があることに注意すべきである。また、冬期で新生児の血清25-ヒドロキシビタミンD濃



度を測定したところ、その値は 8.7 ng/mL であり、母乳のみを 1 か月間哺乳すると 6 ng/mL に低下したとの報告がある<sup>64)</sup>。この結果も、新生児で比較的高率にビタミン D 不足が発生すること、さらに母乳からのビタミン D 供給量では改善が困難な場合があることを示唆している。このような事例はアメリカ・アイオワ州でも見られ、ビタミン D サプリメントを服用していない生後 112 日、168 日、224 日、280 日の母乳栄養児において、血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度が低値 (11 ng/mL 未満) を示す乳児の割合がそれぞれ 70、57、33、23% であったと報告されている<sup>65)</sup>。

日本人の母乳中の活性代謝物を含むビタミン D 濃度は 3.0 µg/L の値が報告されている<sup>66)</sup>。最近開発されたより精度・特異度の高い測定法を用いたものでは、0.6 µg/L の値が報告されている<sup>67)</sup> が、その後の続報はない。また、母乳中のビタミン D 濃度は、日本食品標準成分表 2015 年版 (七訂) では、従来の測定法により 0.3 µg/100g とされている<sup>68)</sup>。母乳中のビタミン D 及びビタミン D 活性を有する代謝物の濃度は、授乳婦のビタミン D 栄養状態、授乳期あるいは季節などによって変動する。これらの理由から、母乳中の濃度に基づき目安量を算出することは困難と考えられ、くる病防止の観点から設定することとした。

日照を受ける機会が少なく、専ら母乳で哺育された乳児では、くる病のリスクが高いとの報告がある<sup>69)</sup>。このような状態にある乳児にビタミン D を 6 か月間 2.5、5、10 µg/日 で補給したところ、くる病の兆候を示した乳児は見られなかった。母乳に由来するビタミン D 摂取量を 2.38 µg/日 と見積もると、総ビタミン D 摂取量は、それぞれ、4.88、7.38、12.38 µg/日 となり、4.88 µg/日のビタミン D 摂取で、くる病のリスクは回避できると考えられる。アメリカ小児科学会では 2003 年のガイドラインにおいて、くる病防止に必要な量として 5 µg/日を定めたが<sup>70)</sup>、2008 年のガイドラインでは 10 µg/日が必要とした<sup>71)</sup>。しかしこれは、ビタミン D サプリメントが必要となる量であり、このガイドラインの達成率は実際には低いという報告もあることから<sup>72)</sup>、採用しなかった。以上のような理由により、0～5 か月児における目安量を 5 µg/日とした。

生後 6 か月、12 か月時のビタミン D 摂取量がそれぞれ 8.6、3.9 µg/日であった乳児 (150 人) の 18 か月時における平均血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度の平均値は全て 10 ng/mL 以上であったと報告されている<sup>73)</sup>。また、ノルウェーで冬に 10 µg/日 (哺乳量不明) のビタミン D 補給を受けた乳児は、夏過ぎに測定された血清濃度と乳児用調製乳で哺育された乳児の血清濃度との中間値付近の血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度を示した。この摂取量を日本人の乳児用調製乳の摂取量 (0.8 L/日)<sup>74)</sup> とすると、8 µg/日に相当する。しかしこれは、ビタミン D サプリメントが必要となる量であり、かつ、適度な日照を受ける環境にある場合には、更に低い摂取量でも、不足のリスクは大きくないと考えられる。これらの結果より、適度な日照を受ける環境にある 6～11 か月児の目安量を 5 µg/日とした。日照を受ける機会が少ない 6～11 か月児についても、値の算定に有用なデータが十分に存在しないため、同じ値 (5 µg/日) とした。

#### ・妊婦 (目安量)

妊婦ではカルシウム要求性が高まるため、妊娠期間に伴って  $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D の産生能が高くなり、出産後に低下する。ビタミン D 摂取量が 0.75～5.3 µg/日 で、日照を受ける機会の少ない妊婦で妊娠期間中に血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度の低下が見られる<sup>75)</sup>。これに対して、ビタミン D 摂取量が 7.0 µg/日以上 の妊婦ではビタミン D の不足は認められなかった<sup>76)</sup>。このことから、日照を受ける機会の少ない妊婦では少なくとも 7 µg/日以上 のビタミン D

摂取が必要と考えられる。しかし、具体的な数値を策定するだけのデータがないことから、適当量の日照を受けることを推奨し、非妊娠時と同じ 8.5 µg を目安量とした。

#### • 授乳婦（目安量）

前述のように、母乳中ビタミン D 濃度に関しては、測定法により大きく異なる値が報告されていることから、母乳への分泌量に基づいて策定することは困難と考え、非授乳時の 18 歳以上の目安量と同じ 8.5 µg/日とした。

## 3-2 過剰摂取の回避

紫外線による皮膚での産生は調節されており、必要以上のビタミン D は産生されない。したがって、日照によるビタミン D 過剰症は起こらない。また、ビタミン D は、肝臓及び腎臓において活性化（水酸化）を受けるが、腎臓における水酸化は厳密に調節されており、高カルシウム血症が起こると、それ以上の活性化が抑制される。

### 3-2-1 耐容上限量の設定方法

多量のビタミン D 摂取を続けると、高カルシウム血症、腎障害、軟組織の石灰化障害などが起こることが知られている。ビタミン D 摂取量の増加に伴い、血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度は量・反応関係を有して上昇するが、血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度が上昇しても必ずしも過剰摂取による健康障害が見いだされない場合もある。そのため、ビタミン D の過剰摂取による健康障害は、高カルシウム血症を指標とするのが適当であると考えられる。

乳児については、多量のビタミン D 摂取によって成長遅延が生じる危険があり、これを健康障害と考えて行われた研究が存在する。

#### • 成人（耐容上限量）

成人男女（21～60 歳、30 人）に 3 か月間にわたって、10、20、30、60、95 µg/日のビタミン D を摂取させたところ、95 µg/日を摂取した群の中に血清カルシウム濃度の上昇を来した例があったが、60 µg/日では血清カルシウム濃度が基準値範囲内であったとの報告がある<sup>77)</sup>。しかし、対象例数が非常に少なく、また、元々高カルシウム血症を来しやすい肉芽腫性疾患患者を対象とした研究であるため、この結果をもって耐容上限量を定めるのは不適切であると考えられた。

この論文を除くと、250 µg/日未満では高カルシウム血症の報告は見られないため、これを健康障害非発現量とし、アメリカ・カナダの食事摂取基準に準拠して、不確実性因子を 2.5 として、耐容上限量を 100 µg/日とした<sup>46)</sup>。さらに、1,250 µg/日にて高カルシウム血症を来した症例報告があり<sup>78,79)</sup>、これを最低健康障害発現量とし、不確実性因子を 10 として耐容上限量を算出しても、ほぼ同等の値となることから、上記の算定は妥当なものと考えられた。なお、性別及び年齢区分ごとの違いは考慮しなかった。

• 高齢者（耐容上限量）

現在までのところ、高齢者における耐容上限量を別に定める根拠がないことから、成人と同じ 100 µg/日とした<sup>46)</sup>。

• 小児（耐容上限量）

小児に関しては、参考とすべき有用な報告が存在しない。そのため、18～29 歳の値（100 µg/日）と乳児の値（25 µg/日）の間を、参照体重を用いて体重比から外挿した。計算は男女別に行い、その後、それぞれの年齢区分について、男女において数値が少ない方の値を採用し、男女同じ値とした。

• 乳児（耐容上限量）

乳児（13 人）に対して出生後 6 日間にわたって 34.5～54.3 µg/日（平均 44 µg/日）を摂取させ、その後 6 か月間における成長を観察した結果、成長の遅れは観察されなかったと報告されている<sup>80)</sup>。アメリカ・カナダの食事摂取基準<sup>46)</sup>では、この結果を基に、44 µg/日を健康障害非発現量と考えている。そして、研究数が一つであること、追跡期間が短いこと、対象児数が少ないことを理由に不確実性因子を 1.8 とし、24.4 µg/日（丸め処理を行って 25 µg/日）を耐容上限量としている。この方法に従い、25 µg/日を乳児の耐容上限量とした。

• 妊婦・授乳婦（耐容上限量）

妊婦に対して、100 µg/日までの介入を行った研究において、高カルシウム血症を含む健康障害を認めなかったと報告されている<sup>81)</sup>。また特に、妊婦・授乳婦に高カルシウム血症発症リスクが高いという報告がないことから、成人（妊婦・授乳婦除く）と同じ 100 µg/日を耐容上限量とした<sup>46,82)</sup>。

### 3-3 生活習慣病の発症予防

近年ビタミン D に関しては、心血管系・免疫系などに対して、種々の作用が報告されている。また最近、我が国における代表的コホート研究である JPHC 研究において、ビタミン D 不足は、発がんリスクを上昇させることが報告された<sup>83)</sup>。しかし、目標量を設定できるだけの科学的根拠はないことから、設定を見送った。

## 4 生活習慣病の重症化予防

既に骨粗鬆症を有する例において、ビタミン D 不足は、負のカルシウムバランスから、二次性副甲状腺機能亢進症を起こし、骨折リスクを増加させる。しかし、重症化予防を目的とした量を設定できるだけの科学的根拠はないことから、設定を見送った。

## 5 フレイルの予防

最近ビタミン D の筋力維持における役割が注目され、ビタミン D 不足は転倒のリスクであることが示されている。75 歳以上の日本人女性 1,393 人を対象に、転倒を評価指標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、血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度が 25 ng/mL 以上群に対して、その濃度が 20 ng/mL 未満群では、転倒のオッズ比は有意に高かった<sup>84)</sup>。椎体

骨折以外の骨粗鬆症性骨折は、そのほとんどが転倒によって起こるので、ビタミン D は骨・骨格筋の両方に作用して、骨折予防に寄与している可能性が考えられる。しかし、フレイル予防を目的とした量を設定できるだけの科学的根拠はないことから、設定を見送った。フレイル予防を目的とした量の設定は見送ったが、日照により皮膚でビタミン D が産生されることを踏まえ、フレイル予防に当たっては、日常生活において可能な範囲内の適度な日照を心掛けるとともに、ビタミン D の摂取については、日照時間を考慮に入れることが重要である。

## 6 活用に当たっての留意事項

ビタミン D の大きな特徴は、紫外線の作用により、皮膚でかなりの量のビタミン D が産生されることであり、その量は、緯度・季節・屋外活動量・サンスクリーン使用の有無などの要因によって大きく左右されることから、各個人におけるビタミン D 摂取の必要量は異なる。例えば、日照の機会が極めて乏しい場合であれば、目安量以上の摂取が必要となる可能性があり、活用に当たっては、各個人の環境・生活習慣を考慮することが望ましい。

## 7 今後の課題

日本人における日照曝露時間、ビタミン D の習慣的摂取量及び血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度の相互関係に関する信頼度の高いデータが必要である。

## ③ビタミンE

### 1 基本的事項

#### 1-1 定義と分類

ビタミンEには、4種のコフェロールと4種のコトリエノールの合計8種類の同族体が知られており、クロマンオール環のメチル基の数により、 $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -及び $\delta$ -体に区別されている。

血液及び組織中に存在するビタミンE同族体の大部分が $\alpha$ -コフェロールである。このことより、 $\alpha$ -コフェロールのみを指標にビタミンEの食事摂取基準を策定し、 $\alpha$ -コフェロールとして表すことにした(図4)。

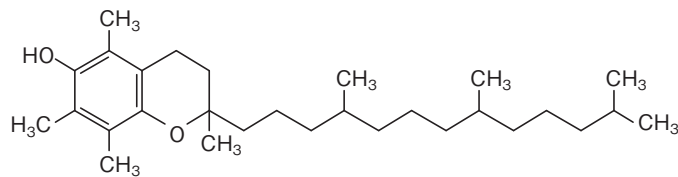


図4  $\alpha$ -コフェロールの構造式 ( $C_{29}H_{50}O_2$ 、分子量=430.7)

#### 1-2 機能

ビタミンEは、生体膜を構成する不飽和脂肪酸あるいは他の成分を酸化障害から防御するために、細胞膜のリン脂質二重層内に局在する。動物におけるビタミンE欠乏実験では、不妊以外に、脳軟化症、肝臓壊死、腎障害、溶血性貧血、筋ジストロフィーなどの症状を呈する。過剰症としては、出血傾向が上昇する。通常の食品からの摂取において、ビタミンE欠乏症や過剰症は発症しない。

#### 1-3 消化、吸収、代謝

摂取されたビタミンE同族体は、胆汁酸などによってミセル化された後、腸管からリンパ管を経由して吸収される。ビタミンEの吸収率は、51~86%と推定された<sup>85)</sup>が、21%あるいは29%という報告<sup>86)</sup>もあり、現在のところビタミンEのヒトにおける正確な吸収率は不明である。

吸収されたビタミンE同族体は、キロミクロンに取り込まれ、リポプロテインリパーゼによりキロミクロンレムナントに変換された後、肝臓に取り込まれる。肝臓では、ビタミンE同族体のうち $\alpha$ -コフェロールが優先的に $\alpha$ -コフェロール輸送たんぱく質に結合し、他の同族体は肝細胞内で代謝される。肝細胞内を $\alpha$ -コフェロール輸送たんぱく質により輸送された $\alpha$ -コフェロールは、VLDL (very low density lipoprotein) に取り込まれ、再度、血流中に移行する<sup>87)</sup>。

## 2 指標設定の基本的な考え方

ビタミンEの欠乏実験や介入研究によるデータが十分でないため、日本人の摂取量を基に目安量を設定した。



### 3 健康の保持・増進

#### 3-1 欠乏の回避

##### 3-1-1 必要量を定めるために考慮すべき事項

血中 $\alpha$ -トコフェロール値が6~12  $\mu\text{mol/L}$ の範囲にある場合には、過酸化水素による溶血反応が上昇することが見いだされており、これがビタミンEの栄養状態の指標として用いられ<sup>88)</sup>、そのときの対象被験者の血中 $\alpha$ -トコフェロール値は、16.2  $\mu\text{mol/L}$  (697  $\mu\text{g/dL}$ )であった。さらに、血中 $\alpha$ -トコフェロール値が14  $\mu\text{mol/L}$  あれば、過酸化水素による溶血反応を防止できることが認められている<sup>89)</sup>。また、ビタミンE欠乏の被験者に対してビタミンE (0~320 mg/日)を補給した場合の血中 $\alpha$ -トコフェロールの変化を見た研究によると、12  $\mu\text{mol/L}$ の血中濃度に対応する摂取量は12 mg/日であったと報告されている<sup>90)</sup>。しかしながら、これらの報告はかなり古いいため、これらの報告を根拠として推定平均必要量と推奨量を算定するのは困難だと考えられる。

##### 3-1-2 目安量の策定方法

一方、日本人を対象として摂取量と血中 $\alpha$ -トコフェロール濃度を測定した報告をまとめると(表3)<sup>91-93)</sup>、サンプル数は少ないが、全ての集団で血中濃度の平均値は22  $\mu\text{mol/L}$ 以上に保たれており、その集団の摂取量の平均値は5.6~11.1 mg/日であった。また、これらの値は、平成28年国民健康・栄養調査における対応する性別及び年齢区分ごとの摂取量の中央値(男性6.1~6.7 mg/日、女性5.8~6.7 mg/日)に近かった。これは、現在の日本人の摂取量(中央値)程度を摂取していればビタミンEの栄養状態に問題がないであろうことを示唆している。以上より、推定平均必要量と推奨量ではなく、目安量を設定することとし、平成28年国民健康・栄養調査における性別及び年齢区分ごとの摂取量の中央値を基に目安量を設定した。

表3 健康な日本人を対象として $\alpha$ -トコフェロールの血中濃度と摂取量を測定した報告

| 参考文献<br>番号 | 性別 | 対象<br>人数<br>(人) | 年齢(歳)          | 血中濃度<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) <sup>1</sup> | 摂取量<br>(mg/L) <sup>1</sup> | 国民健康・栄養調査 <sup>2</sup> |           |
|------------|----|-----------------|----------------|--|----------------------------|------------------------|-----------|
|            |    |                 |                |  |                            | 年齢(歳)                  | 摂取量(mg/日) |
| 91)        | 男性 | 42              | 31~58          | 25.4 $\pm$ 5.6                             | 11.1 $\pm$ 4.9             | 30~49                  | 6.1       |
|            | 女性 | 44              | 24~67          | 31.8 $\pm$ 10.5                            | 9.5 $\pm$ 3.9              | 30~49                  | 5.5       |
| 92)        | 女性 | 150             | 21~22          | 32.0 $\pm$ 10.5                            | 7.0 $\pm$ 2.4 <sup>3</sup> | 18~29                  | 5.2       |
| 93)        | 女性 | 10              | 21.6 $\pm$ 0.8 | 22.2 $\pm$ 2.2                             | 7.1 $\pm$ 2.0 <sup>4</sup> |                        |           |
|            |    | 11              | 21.2 $\pm$ 0.8 | 26.3 $\pm$ 4.2                             | 6.2 $\pm$ 2.4 <sup>4</sup> |                        |           |
|            |    | 10              | 21.0 $\pm$ 0.7 | 28.5 $\pm$ 3.6                             | 5.6 $\pm$ 2.0 <sup>4</sup> |                        |           |

<sup>1</sup> 平均 $\pm$ 標準偏差。

<sup>2</sup> 参考値として、平成28年国民健康・栄養調査における類似した年齢階級の摂取量を示した。

<sup>3</sup>  $\alpha$ -トコフェロール当量。

<sup>4</sup>  $\alpha$ -トコフェロール。 $\alpha$ -トコフェロール摂取量(mg/kg体重/日)と平均体重(kg)から算出した。

#### ・成人(目安量)

前述のように、血中 $\alpha$ -トコフェロール濃度が12  $\mu\text{mol/L}$ 以上に保たれることが期待できる摂

取量として、平成 28 年国民健康・栄養調査における性別及び年齢区分ごとの摂取量の中央値を加重平均した値を丸め、男性 6.5 mg/日、女性 6.0 mg/日を目安量とした。

#### ・高齢者（目安量）

高齢者でも、加齢に伴い、ビタミン E の吸収や利用が低下するというような報告は存在しないため、平成 28 年国民健康・栄養調査における性別及び年齢階級ごとの摂取量の中央値を目安量とした。

#### ・小児（目安量）

これまで健康な小児のビタミン E の目安量の推定に関するデータは見いだされていない。そのため、それぞれの性別及び年齢階級ごとの摂取量の中央値を基に目安量を設定した。ただし 11 歳以下の各年齢区分において、男女の体格に明らかな差はないことから、男女の平均値を目安量に用いた。

#### ・乳児（目安量）

母乳中のビタミン E 濃度は、初乳、移行乳そして成熟乳となるにつれて低下し、初乳（6.8～23 mg/L）に対し、成熟乳（1.8～9 mg/L）ではおよそ 1/3～1/5 である<sup>94)</sup>。また、母乳中のビタミン E 濃度は、早期産あるいは満期産には関係なく、さらに日内変動もほとんど見られない<sup>95)</sup>。日本人の母乳中の $\alpha$ -トコフェロール量の平均値（約 3.5～4.0 mg/L）<sup>18,19)</sup> に基準哺乳量（0.78 L/日）<sup>20,21)</sup> を乗じると、2.7～3.1 mg/日となるため（ $\div 3.5\sim 4.0$  mg/L $\times 0.78$  L/日）、丸め処理を行って 3.0 mg/日を 0～5 か月児の目安量とした。

6～11 か月児については、体重比の 0.75 乗を用いて体表面積を推定する方法で外挿すると、男児が 3.85 mg/日、女児が 3.80 mg/日となるため、4.0 mg/日を目安量とした。

#### ・妊婦（目安量）

妊娠中には血中脂質の上昇が見られ、それとともに血中 $\alpha$ -トコフェロール濃度も上昇する<sup>96)</sup>。妊娠中のビタミン E 欠乏に関する報告はこれまでない。したがって、非妊娠時と同様、平成 28 年の国民健康・栄養調査から算出された妊婦のビタミン E 摂取量の中央値（6.4 mg/日）を参考にし、6.5 mg/日を目安量とした。

#### ・授乳婦（目安量）

授乳婦については、児の発育に問題ないと想定される平成 28 年の国民健康・栄養調査から算出された授乳婦のビタミン E 摂取量の中央値（6.6 mg/日）を参考にし、7.0 mg/日を目安量とした。

## 3-2 過剰摂取の回避

### 3-2-1 摂取状況

通常の食品からの摂取において欠乏症を来すことや過剰症を来すことはない。

### 3-2-2 耐容上限量の策定方法

#### ・成人・高齢者・小児（耐容上限量）

ビタミンEの耐容上限量を設定する場合、出血作用に関するデータが重要となる。これまで $\alpha$ -トコフェロールを低出生体重児に補充投与した場合、出血傾向が上昇することが一部示されているが、健康な成人男性（平均体重62.2 kg）においては800 mg/日の $\alpha$ -トコフェロールを28日間摂取しても、非摂取群に比べて血小板凝集能やその他の臨床的指標に有意な差は見られなかったとの報告がある<sup>97)</sup>。このことから、健康な成人の $\alpha$ -トコフェロールの健康障害非発現量は、現在のところ800 mg/日と考えられる。ビタミンEに対する最低健康障害発現量は現在のところ存在しないことから、不確実性因子を1として、小児を含め、800 mg/日と参照体重を用いて体重比から性別及び年齢区分ごとに耐容上限量を算出した。外挿の基となる体重には62.2 kgを用いた。

#### ・乳児（耐容上限量）

乳児については、耐容上限量に関するデータがほとんどないことや、實際上、母乳や離乳食では過剰摂取の問題が生じないことから、耐容上限量を設定しないこととした。

### 3-3 生活習慣病の発症予防

ビタミンEのサプリメントを用いた多くの介入試験の結果は、冠動脈疾患発症に対して有用であったとする報告と全く効果がないとする報告、さらに、かえって死亡率を増加させるとする報告まで様々である<sup>98-101)</sup>。また、過剰量のビタミンEと骨粗鬆症の関連を示す報告<sup>102)</sup>があったが、動物実験データであり、臨床データの裏付けがないことから、考慮しなかった。以上から、目標量の設定を見送った。

## 4 生活習慣病の重症化予防

生活習慣病の重症化予防のためのビタミンEの量を設定するための科学的根拠は十分ではないことから、設定を見送った。

## 5 活用に当たっての留意事項

通常の食事において、ビタミンE不足が起きることは稀であるが、脂質吸収障害によりビタミンEの吸収が障害されるので、そのような例では注意を要する。

## ④ビタミンK

### 1 基本的事項

#### 1-1 定義と分類

天然に存在するビタミンKには、ナフトキノンを経典的構造として、側鎖構造のみが異なるフィロキノン（ビタミンK<sub>1</sub>）とメナキノン類がある。フィロキノンは、側鎖にフィチル基をもつ化合物である。メナキノン類は、側鎖のプレニル基を構成するイソプレレン単位の数（4～14）によって11種類同族体に分かれる。このうち、栄養上、特に重要なものは、動物性食品に広く分布するメナキノン-4（ビタミンK<sub>2</sub>）と納豆菌が産生するメナキノン-7である（図5）。フィロキノン、メナキノン-4及びメナキノン-7は、ヒトにおける腸管からの吸収率や血中半減期がそれぞれ異なることより、生理活性も異なるものと考えられる<sup>103,104</sup>）。近年ビタミンK<sub>1</sub>に比して、ビタミンK<sub>2</sub>の効果が大きいことが報告されているが<sup>105</sup>）、現時点ではビタミンK同族体の相対的な生理活性の換算は困難なので、分子量のほぼ等しいフィロキノンとメナキノン-4についてはそれぞれの重量を、また、分子量が大きく異なるメナキノン-7は下記の式によりメナキノン-4相当量に換算して求めた重量の合計量をビタミンK量として食事摂取基準を算定した。

$$\text{メナキノン-4相当量 (mg)} = \text{メナキノン-7 (mg)} \times 444.7/649.0$$

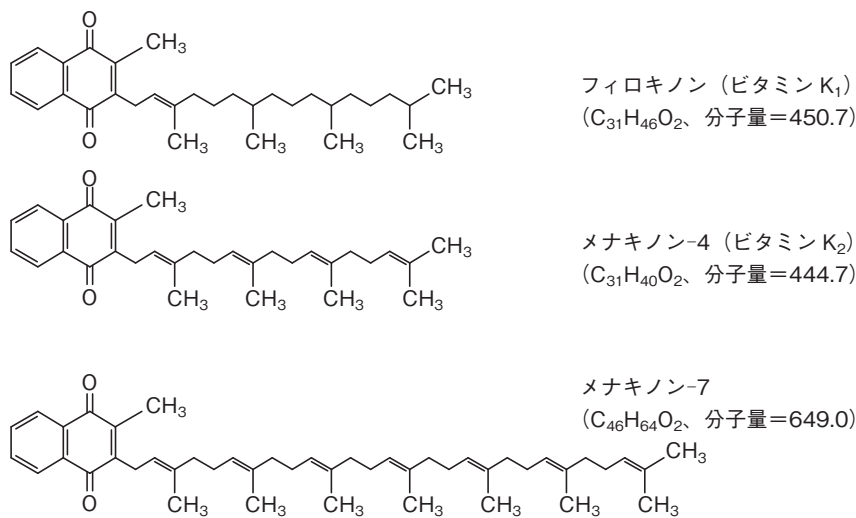


図5 フィロキノン、メナキノン-4、メナキノン-7の構造式

#### 1-2 機能

ビタミンKは、肝臓においてプロトンビンやその他の血液凝固因子を活性化し、血液の凝固を促進するビタミンとして見いだされた。肝臓以外にもビタミンK依存性に骨に存在するたんぱく質オステオカルシンを活性化し、骨形成を調節すること、さらに、ビタミンK依存性たんぱく質MGP（Matrix Gla Protein）の活性化を介して動脈の石灰化を抑制することも重要な生理作用である。ビタミンKが欠乏すると、血液凝固が遅延する。通常の食生活では、ビタミンK欠乏症は発症しない。

## 1-3 消化、吸収、代謝

生体内のメナキノン類は、食事から摂取されるものの他に、腸内細菌が産生する長鎖のメナキノン類と<sup>106)</sup>、組織内でフィロキノンから酵素的に変換し生成するメナキノン-4がある<sup>107)</sup>。腸内細菌によるメナキノン類産生量や組織でのメナキノン-4生成量が、ヒトのビタミンK必要量をどの程度満たしているのかは明らかでない。しかし、健康な者において通常の食事から体重1 kg当たり0.8~1.0 µg/日の量でフィロキノンの摂取を続けると、潜在的なビタミンK欠乏症に陥る危険性があるので<sup>108)</sup>、腸内細菌や組織でのメナキノン類産生量は、生体の需要を満たすほどには多くない。

最近、ビタミンK同族体は、酵素UBIAD1によってメナキノン-4に代謝されることが報告されている<sup>109)</sup>。またビタミンKの古典的作用は、肝臓において、血液凝固因子(第II・VII・IX・X因子)にカルボキシル基を導入する酵素γ-カルボキシラーゼの補酵素作用であるが、最近、骨など肝臓以外におけるビタミンK依存性たんぱく質の意義が注目されている。

また、更に近年、核内受容体SXRを介する新規作用が報告されている<sup>110)</sup>。

## 2 指標設定の基本的な考え方

欠乏充足実験や介入研究によるデータが十分ないため、健康な者を対象とした観察研究を基に目安量を設定した。

## 3 健康の保持・増進

### 3-1 欠乏の回避

#### 3-1-1 必要量を定めるために考慮すべき事項

ヒトでビタミンKの欠乏症が明確に認められるのは血液凝固の遅延である。我が国において、健康な者でビタミンK欠乏に起因する血液凝固遅延が認められるのは稀であり、手術後の患者や血液凝固阻止薬ワルファリンの服用者を除き、ビタミンKの栄養はほぼ充足していると考えられる。血液凝固因子の活性化に必要なビタミンK摂取量は明らかでなく、欠乏充足実験として、10人の若年男性(28.3±3.2歳)を対象として40日間にわたってビタミンK欠乏食を与えた研究があるが、例数が非常に少なく、これをもって設定することはできないものと考えられた<sup>108)</sup>。

一方、大腿骨近位部骨折とビタミンK摂取量との関連を検討した最近のコホート研究によると、100 µg/日程度(又はそれ以上)を摂取していた群で、それ未満の摂取量の群に比べて発生率の低下が観察されている<sup>111,112)</sup>。骨におけるビタミンK作用不足の指標である血中低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)高値は、骨密度とは独立した骨折の危険因子であり、ucOCを低下させるためには、肝臓で凝固因子の活性化に必要な量以上(おおむね500 µg/日以上)を要することが示されている<sup>113,114)</sup>。骨折の予防に必要なビタミンK摂取量は、血漿中非カルボキシル化プロトンビンを指標とする場合に比べて多い可能性が考えられる。ビタミンKのサプリメント投与による骨折発生率の減少に関するメタ・アナリシスが発表されているが<sup>115)</sup>、45 mg/日という多量のメナキノン投与によるものである。

以上より、骨折予防のためには肝臓の血液凝固因子活性化より多くのビタミンKを必要とすることが考えられるものの、現状では正常な血液凝固能を維持するのに必要なビタミンK摂取量を基準として適正摂取量を設定するのが妥当と考えた。また、現時点では推定平均必要量及び推奨量を算定するに足る科学的根拠はないものと考え、目安量を設定した。



### 3-1-2 目安量の策定方法

#### ・成人（目安量）

血液凝固因子の活性化に必要なビタミンK摂取量は明らかでなく、我が国において、健康な者でビタミンK欠乏に起因する血液凝固遅延が認められるのは稀であり、現在の食事摂取においてビタミンKの栄養はほぼ充足していると考えられる。平成28年国民健康・栄養調査における20歳以上のビタミンK摂取量は、平均値236 µg/日、中央値181 µg/日であり平均値と中央値が乖離している。これは多量摂取者の存在を示しており、日本人では納豆摂取の影響が大きい。納豆摂取者のビタミンK摂取は $336.2 \pm 138.2$  µg/日、非摂取者は $154.1 \pm 87.8$  µg/日との報告があり<sup>116)</sup>、納豆非摂取者においても、明らかな健康障害は認められていないことから、これに基づいて150 µg/日を目安量とした。ただし、この論文は、20歳代女性を対象としたものであり、他の性・年齢区分に対する妥当性は、今後検討を要する。

#### ・高齢者（目安量）

高齢者では、胆汁酸塩類や膵液の分泌量低下、食事性の脂質摂取量の減少などにより、腸管からのビタミンK吸収量が低下すると考えられる。また、慢性疾患や抗生物質の投与を受けている場合には、腸管でのメナキノン産生量が減少することやビタミンKエポキシド還元酵素活性の阻害によるビタミンK作用の低下が見られる。このような理由から、高齢者に対してはビタミンKの目安量を更に引き上げる必要があると考えられ、また、高齢者ではより多量のビタミンKを要するとの報告もあるが<sup>117)</sup>、この点に関する報告がいまだ十分に集積されていないので、50～64歳と同じ値とした。

#### ・小児（目安量）

成人で得られた目安量を基に成長因子を考慮し、体重比の0.75乗を用いて体表面積を推定する方法により外挿した。

#### ・乳児（目安量）

日本人の母乳中ビタミンK濃度の平均値は、5.17 µg/Lと報告されている<sup>118)</sup>。また、最近開発された測定法を用いた報告では、フィロキノンは3.771 ng/mL、メナキノン-7は1.795 ng/mLであったと報告されている<sup>19)</sup>。ビタミンKは胎盤を通過しにくいこと<sup>119)</sup>、母乳中のビタミンK含量が低いこと<sup>19,118)</sup>、乳児では腸内細菌によるビタミンK産生・供給量が低いと考えられること<sup>118)</sup>から、新生児はビタミンKの欠乏に陥りやすい。出生後数日で起こる新生児メレナ（消化管出血）や約1か月後に起こる特発性乳児ビタミンK欠乏症（頭蓋内出血）は、ビタミンKの不足によって起こることが知られており、臨床領域では出生後直ちにビタミンKの経口投与が行われる<sup>120)</sup>。

以上より、ここでは、臨床領域におけるビタミンK経口投与が行われていることを前提として、0～5か月児では、母乳中のビタミンK濃度（5.17 µg/L）に基準哺乳量（0.78 L/日）<sup>18,19)</sup>を乗じて、目安量を4 µg/日とした。6～11か月児では、母乳以外の食事からの摂取量も考慮して目安量を7 µg/日とした。

#### • 妊婦（目安量）

周産期におけるビタミンKの必要量を詳細に検討した資料は極めて乏しい。これまでに、妊娠によって母体のビタミンK必要量が増加したり、母体の血中ビタミンK濃度が変化したりすることは認められていない。また、妊婦でビタミンKの欠乏症状が現れることもない。ビタミンKは胎盤を通過しにくく、このため妊婦のビタミンK摂取が胎児あるいは出生直後の新生児におけるビタミンKの栄養状態に大きく影響することはない。したがって、妊婦と非妊婦でビタミンKの必要量に本質的に差異はなく、同年齢の目安量を満たす限り、妊婦におけるビタミンKの不足は想定できない。以上のことから、妊婦の目安量は非妊娠時の目安量と同様に150 µg/日とした。

#### • 授乳婦（目安量）

授乳中には、乳児への影響を考慮して、授乳婦に対するビタミンKの目安量を算出した方がよいと考えられる。しかし、授乳婦においてビタミンKが特に不足するという報告が見当たらないため、非授乳時の目安量と同様に150 µg/日とした。

### 3-2 過剰摂取の回避

ビタミンKの類縁化合物であるメナジオンは、大量摂取すると毒性が認められる場合があるが、フィロキノンとメナキノンについては大量に摂取しても毒性は認められていない。我が国では、メナキノン-4が骨粗鬆症治療薬として45 mg/日の用量で処方されており、これまでに安全性に問題はないことが証明されている<sup>54)</sup>。この量を超えて服用され、副作用が発生した例は今までに報告がないので、ビタミンKの健康障害非発現量を設定することはできない。したがって、ビタミンKの耐容上限量は設定しなかった。

### 3-3 生活習慣病の発症予防

ビタミンK不足と種々疾患リスクに関する報告はあるものの、いまだ十分な根拠はないことから、目標量は設定しなかった。

## 4 生活習慣病の重症化予防

ビタミンK不足は骨折のリスクを増大させることが報告されているが、栄養素としてのビタミンK介入による骨折抑制効果については、更に検討を要するものと考え、重症化予防のための量は設定しなかった。

## 5 活用に当たっての留意事項

通常の食事において、ビタミンK不足が起きることは稀であるが、脂質吸収障害によりビタミンKの吸収が障害されるので、そのような例では注意を要する。

## 6 今後の課題

近年、ビタミン K 不足は、種々の疾患リスクと関連すると報告されており、その中で注目されるのは骨折リスクである。骨における必要量は、肝臓における必要量より大きいことが知られており、また加入の効果については異論があるものの、観察研究においては、ビタミン K 不足は骨折リスクであることを示唆するものが少なくないことから、今後この点に関する研究が更に必要である。

### 〈概要〉

- 脂溶性ビタミンは摂取量の日間変動が比較的に関係が大きい栄養素である。そのために、習慣的な摂取量や習慣的な給与量を把握した上で、食事摂取基準で定められた値と比較するように努めることが望まれる。
- ビタミン D は、多くの日本人で欠乏又は不足している可能性があるが、摂取量の日間変動が非常に大きく、摂取量の約 8 割が魚介類に由来し、日照でも産生されるという点で、必要量を算定するのが難しい。このため、ビタミン D の必要量として、アメリカ・カナダの食事摂取基準で示されている推奨量から日照による産生量を差し引いた上で、摂取実態を踏まえた目安量を設定した。日照によりビタミン D が産生されることを踏まえ、フレイル予防を図る者はもとより、全年齢区分を通じて、日常生活において可能な範囲内での適度な日光浴を心掛けるとともに、ビタミン D の摂取については、日照時間を考慮に入れることが重要である。
- 脂溶性ビタミンの摂取と生活習慣病の発症予防及び重症化予防に関しては十分な科学的根拠がなく、目標量及び重症化予防を目的とした量は設定しなかった。

## 参考文献

- 1) Vitamin A. The Vitamins (Combs GF, McClung JP eds) 5<sup>th</sup> edition, Elsevier 2017: 110-60.
- 2) Moise AR, Noy N, Palczewski K, *et al.* Delivery of retinoid-based therapies to target tissues. *Biochemistry* 2007; **46**: 4449-58.
- 3) Debier C, Larondelle Y. Vitamins A and E: metabolism, roles and transfer to offspring. *Br J Nutr* 2005; **93**: 153-74.
- 4) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. 2nd ed. National Academy Press, Washington D.C. 2002.
- 5) Sigmundsdottir H, Butcher EC. Environmental cues, dendritic cells and the programming of tissue-selective lymphocyte trafficking. *Nat Immunol* 2008; **9**: 981-7.
- 6) Sauberlich HE, Hodges RE, Wallace DL, *et al.* Vitamin A metabolism and requirements in the human studied with the use of labeled retinol. *Vitam Horm* 1974; **32**: 251-75.
- 7) Ahmad SM, Haskell MJ, Raqib R, *et al.* Men with low vitamin A stores respond adequately to primary yellow fever and secondary tetanus toxoid vaccination. *J Nutr* 2008; **138**: 2276-83.
- 8) Olson JA. Recommended dietary intakes (RDI) of vitamin A in humans. *Am J Clin Nutr* 1987; **45**: 704-16.
- 9) Cifelli CJ, Green JB, Wang Z, *et al.* Kinetic analysis shows that vitamin A disposal rate in humans is positively correlated with vitamin A stores. *J Nutr* 2008; **138**: 971-7.
- 10) Cifelli CJ, Green JB, Green MH. Use of model-based compartmental analysis to study vitamin A kinetics and metabolism. *Vitam Horm* 2007; **75**: 161-95.
- 11) Furr HC, Green MH, Haskell M, *et al.* Stable isotope dilution techniques for assessing vitamin A status and bioefficacy of provitamin A carotenoids in humans. *Public Health Nutr* 2005; **8**: 596-607.
- 12) 島田 馨. 内科学書：改訂第6版. 中山書店, 2002.
- 13) Raica N Jr, Scott J, Lowry L, *et al.* Vitamin A concentration in human tissues collected from five areas in the United States. *Am J Clin Nutr* 1972; **25**: 291-6.
- 14) Joint FAO/WHO Expert Group. Human vitamin and mineral requirements, 2nd edition. Chapter 2. Vitamin A. WHO/FAO 2004; 17-44.
- 15) Montreewasuwat N, Olson JA. Serum and liver concentrations of vitamin A in Thai fetuses as a function of gestational age. *Am J Clin Nutr* 1979; **32**: 601-6.
- 16) Strobel M, Tinz J, Biesalski HK. The importance of  $\beta$ -carotene as a source of vitamin A with special regard to pregnant and breastfeeding women. *Eur J Nutr* 2007; **46**: 1-20.
- 17) Canfield LM, Clandinin MT, Davies DP, *et al.* Multinational study of major breast milk carotenoids of healthy mothers. *Eur J Nutr* 2003; **42**: 133-41.
- 18) Sakurai T, Furukawa M, Asoh M, *et al.* Fat-soluble and water-soluble vitamin contents of breast milk from Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol* 2005; **51**: 239-47.

- 19) Kamao M, Tsugawa N, Suhara Y, *et al.* Quantification of fat-soluble vitamins in human breast milk by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; **859**: 192-200.
- 20) 鈴木久美子, 佐々木晶子, 新澤佳代, 他. 離乳前乳児の哺乳量に関する研究. 栄養学雑誌 2004; **62**: 369-72.
- 21) 廣瀬潤子, 遠藤美佳, 柴田克己, 他. 日本人母乳栄養児 (0~5 ヶ月) の哺乳量. 日本母乳哺育学会雑誌 2008; **2**: 23-8.
- 22) Penniston KL, Tanumihardjo SA. The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *Am J Clin Nutr* 2006; **83**: 191-201.
- 23) Azaïs-Braesco V, Pascal G. Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits. *Am J Clin Nutr* 2000; **71**: 1325S-33S.
- 24) Michaelsson K, Lithell H, Vessby B, *et al.* Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med* 2003; **348**: 287-94.
- 25) Minuk GY, Kelly JK, Hwang WS. Vitamin A hepatotoxicity in multiple family members. *Hepatology* 1988; **8**: 272-5.
- 26) Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, *et al.* Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1369-73.
- 27) Ribaya-Mercado JD, Blumberg JB. Vitamin A: is it a risk factor for osteoporosis and bone fracture? *Nutr Rev* 2007; **65**: 425-38.
- 28) Persson B, Tunell R, Ekengren K. Chronic vitamin a intoxication during the first half year of life; Description of 5 cases. *Acta Paediatr Scand* 1965; **54**: 49-60.
- 29) Mannisto S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, *et al.* Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; **13**: 40-8.
- 30) The 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**: 1029-35.
- 31) Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, *et al.* Alpha-tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Inst* 1996; **88**: 1560-70.
- 32) Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, *et al.* Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; **334**: 1150-5.
- 33) Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, *et al.* Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; **334**: 1145-9.
- 34) Kavanaugh CJ, Trumbo PR, Ellwood KC. The U.S. Food and Drug Administration's evidence-based review for qualified health claims: tomatoes, lycopene, and cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; **99**: 1074-85.



- 35) Van Patten CL, de Boer JG, Tomlinson Guns ES. Diet and dietary supplement intervention trials for the prevention of prostate cancer recurrence: a review of the randomized controlled trial evidence. *J Urol* 2008; **180**: 2314-21.
- 36) Chong EW, Wong TY, Kreis AJ, *et al.* Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; **335**: 755.
- 37) Leung IY. Macular pigment: new clinical methods of detection and the role of carotenoids in age-related macular degeneration. *Optometry* 2008; **79**: 266-72.
- 38) Stahl W, Sies H. Carotenoids and flavonoids contribute to nutritional protection against skin damage from sunlight. *Mol Biotechnol* 2007; **37**: 26-30.
- 39) Heaney RP, Recker RR, Grote J, *et al.* Vitamin D<sub>3</sub> is more potent than vitamin D<sub>2</sub> in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: E447-52.
- 40) Brustad M, Alsaker E, Engelsen O, *et al.* Vitamin D status of middle-aged women at 65-71 degrees N in relation to dietary intake and exposure to ultraviolet radiation. *Public Health Nutr* 2004; **7**: 327-35.
- 41) Holick MF. Vitamin D. In: Holick MF, Dawson-Hughes B, eds. Nutrition and Bone Health. NJ: Humana Press. Totowa. 2004: 403-40.
- 42) Tanaka S, Kuroda T, Yamazaki Y, *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* 2013; **32**: 514-23.
- 43) Tamaki J, Iki M, Sato Y, *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**: 1903-13.
- 44) Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, *et al.* Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan — proposal by an expert panel supported by 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. *J Bone Miner Metab* 2017; **35**:1-5.
- 45) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, *et al.* Profiles of vitamin D insufficiency and deficiency in Japanese men and women: association with biological, environmental, and nutritional factors and coexisting disorders: the ROAD study. *Osteoporosis Int* 2013; **24**:2775-87.
- 46) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academy Press. Washington D.C. 2011.
- 47) Kuwabara A, Tsugawa N, Tanaka K, *et al.* High prevalence of vitamin D deficiency in patients with xeroderma pigmentosum (XP) - A under strict sun-protection. *Eur J Clin Nutr* 2015; **69**: 693-6.
- 48) Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, *et al.* A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; **367**: 40-9.

- 49) Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, *et al.* Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; **169**: 551-61.
- 50) Miyauchi M, Nakajima H. Determining an effective UV radiation exposure time for vitamin D synthesis in the skin without risk to health: simplified estimations from UV observations. *Phytochemistry and Photobiology* 2016; **92**:863-9
- 51) Miyauchi M, Hirai C, Nakajima H. The solar exposure time required for vitamin D<sub>3</sub> synthesis in the human body estimated by numerical simulation and observation in Japan. *J Nutr Sci Vitaminol* 2013; **59**: 257-63.
- 52) 佐々木敏. わかりやすいEBNと栄養疫学. 同文書院, 2005.
- 53) Tajima R, Sasaki S. Estimation of habitual nutrient intakes in Japanese adults based on 16-day dietary records: reference data for the comparison. *栄養学雑誌* 2019:(印刷中).
- 54) 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, 2015.
- 55) Kuwabara A, Himeno M, Tsugawa N, *et al.* Hypovitaminosis D and K are highly prevalent and independent of overall malnutrition in the institutionalized elderly. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010; **19**: 49-56.
- 56) Himeno M, Tsugawa N, Kuwabara A, *et al.* Effect of vitamin D supplementation in the institutionalized elderly. *J Bone Miner Metab* 2009; **27**: 733-7.
- 57) Kuwabara A, Tsugawa N, Tanaka K, *et al.* Improvement of vitamin D status in Japanese institutionalized elderly by supplementation with 800 IU of vitamin D<sub>3</sub>. *J Nutr Sci Vitaminol* 2009; **55**: 453-8.
- 58) 日本小児内分泌学会ビタミンD診療ガイドライン策定委員会. ビタミンD欠乏性くる病・低カルシウム血症の診断の手引き. 2013.  
[http://jspe.umin.jp/medical/files/\\_vitaminD.pdf](http://jspe.umin.jp/medical/files/_vitaminD.pdf)
- 59) Tsugawa N, Uenishi K, Ishida H, *et al.* Association between vitamin D status and serum parathyroid hormone concentration and calcaneal stiffness in Japanese adolescents: sex differences in susceptibility to vitamin D deficiency. *J Bone Miner Metab.* 2016; **34**: 464-74
- 60) Kubota T, Nakayama H, Kitaoka T, *et al.* Incidence rate and characteristics of symptomatic vitamin D deficiency in children: a nationwide survey in Japan. *Endocr J* 2018; **65**: 593-9.
- 61) Uday S, Högler W. Nutritional rickets and oin the twenty-first century: Revised concepts, public health, and prevention strategies. *Curr Osteoporos Rep* 2017; **15**: 293-302.
- 62) 大藪恵一. 現代の栄養欠乏としてのビタミンD欠乏. *ビタミン* 2012; **86**: 28-31.
- 63) Yorifuji J, Yorifuji T, Tachibana K, *et al.* Craniotabes in normal newborns: the earliest sign of subclinical vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 1784-8.
- 64) Nakao H. Nutritional significance of human milk vitamin D in neonatal period. *Kobe J Med Sci* 1988; **34**: 121-8.

- 65) Ziegler EE, Hollis BW, Nelson SE, *et al.* Vitamin D deficiency in breastfed infants in Iowa. *Pediatrics* 2006; **118**: 603-10.
- 66) Sakurai T, Furukawa M, Asoh M, *et al.* Fat-soluble and water-soluble vitamin contents of breast milk from Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol* 2005; **51**: 239-47.
- 67) Kamao M, Tsugawa N, Suhara Y, *et al.* Quantification of fat-soluble vitamins in human breast milk by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; **859**: 192-200.
- 68) 文部科学省科学技術・学術審議会資源調査分科会報告. 日本食品標準成分表2015年版(七訂). [http://www.mext.go.jp/a\\_menu/syokuhinseibun/1365297.htm](http://www.mext.go.jp/a_menu/syokuhinseibun/1365297.htm)
- 69) Specker BL, Ho ML, Oestreich A, *et al.* Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr* 1992; **120**: 733-9.
- 70) Gartner LM, Greer FR; Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics* 2003; **111**: 908-10.
- 71) Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; **122**: 1142-52.
- 72) Perrine CG, Sharma AJ, Jefferds ME, *et al.* Adherence to vitamin D recommendations among US infants. *Pediatrics* 2010; **125**: 627-32.
- 73) Leung SS, Lui S, Swaminathan R. Vitamin D status of Hong Kong Chinese infants. *Acta Paediatr Scand* 1989; **78**: 303-6.
- 74) 菅野貴浩, 神野慎治, 金子哲夫. 栄養法別に見た乳児の発育, 哺乳量, 便性ならびに罹病傾向に関する調査成績(第11報) —調粉エネルギーが栄養摂取量に及ぼす影響—. *小児保健研究* 2013; **72**: 253-60.
- 75) MacLennan WJ, Hamilton JC, Darmady JM. The effects of season and stage of pregnancy on plasma 25-hydroxy-vitamin D concentrations in pregnant women. *Postgrad Med J* 1980; **56**: 75-9.
- 76) Henriksen C, Brunvand L, Stoltenberg C, *et al.* Diet and vitamin D status among pregnant Pakistani women in Oslo. *Eur J Clin Nutr* 1995; **49**: 211-8.
- 77) Narang NK, Gupta RC, Jain MK. Role of vitamin D in pulmonary tuberculosis. *J Assoc Physicians India* 1984; **32**: 185-8.
- 78) Schwartzman MS, Franck WA. Vitamin D toxicity complicating the treatment of senile, postmenopausal, and glucocorticoid-induced osteoporosis. Four case reports and a critical commentary on the use of vitamin D in these disorders. *Am J Med* 1987; **82**: 224-30.
- 79) Davies M, Adams PH. The continuing risk of vitamin-D intoxication. *Lancet* 1978; **2**: 621-3.
- 80) Fomon SJ, Younoszai MK, Thomas LN. Influence of vitamin D on linear growth of normal full-term infants. *J Nutr* 1966; **88**: 345-50.

- 81) Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, *et al.* Vitamin D supplementation during pregnancy: double blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011; **26**: 2341-57.
- 82) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA Journal* 2012; **10**: 2813.
- 83) Budhathoki S, Hidaka A, Yamaji T, *et al.* Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of total and site specific cancers in Japanese population: large case-cohort study within Japan Public Health Center-based Prospective Study cohort, *BMJ* 2018; **360**: k671.
- 84) Shimizu Y, Kim H, Yoshida H, *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**, 2185-92.
- 85) Kelleher J, Losowsky MS. The absorption of alpha-tocopherol in man. *Br J Nutr* 1970; **24**: 1033-47.
- 86) Blomstrand R, Forsgren L. Labelled tocopherols in man. Intestinal absorption and thoracicduct lymph transport of *dl*-alpha-tocopheryl-3,4-<sup>14</sup>C<sub>2</sub> acetate *dl*-alpha-tocopheramine-3,4-<sup>14</sup>C<sub>2</sub> *dl*-alpha-tocopherol (- 5-methyl-3H) and N (- methyl-3H) -*dl*-gamma-tocopheramine. *Int Z Vitaminforsch* 1968; **38**: 328-44.
- 87) Traber MG, Arai H. Molecular mechanisms of vitamin E transport. *Annu Rev Nutr* 1999; **19**: 343-55.
- 88) Horwitt MK, Century B, Zeman AA. Erythrocyte survival time and reticulocyte levels after tocopherol depletion in man. *Am J Clin Nutr* 1963; **12**: 99-106.
- 89) Farrell PM, Bieri JG, Fratantoni JF, *et al.* The occurrence and effects of human vitamin E deficiency. A study in patients with cystic fibrosis. *J Clin Invest* 1977; **60**: 233-41.
- 90) Horwitt MK. Vitamin E and lipid metabolism in man. *Am J Clin Nutr* 1960; **8**: 451-61.
- 91) Sasaki S, Ushio F, Amano K, *et al.* Serum biomarker-based validation of a self-administered diet history questionnaire for Japanese subjects. *J Nutr Sci Vitaminol* 2000; **46**: 285-96.
- 92) Hiraoka N. Nutritional status of vitamin A, E, C, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, nicotinic acid, B<sub>12</sub>, folate, and betacarotene in young women. *J Nutr Sci Vitaminol* 2001; **47**: 20-7.
- 93) Maruyama C, Imamura K, Oshima S, *et al.* Effects of tomato juice consumption on plasma and lipoprotein carotenoid concentrations and the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification. *J Nutr Sci Vitaminol* 2001; **47**: 213-21.
- 94) Jansson L, Akesson B, Holmberg L. Vitamin E and fatty acid composition of human milk. *Am J Clin Nutr* 1981; **34**: 8-13.
- 95) Lammi-Keefe CJ, Jensen RG, Clark RM, *et al.* Alpha tocopherol, total lipid and linoleic acid contents of human milk at 2,6,12 and 16 weeks. *In*: Schaub J (ed.). *Composition and Physiological Properties of Human Milk*. Elsevier Science, New York. 1985: 241-5.

- 96) Herrera E, Ortega H, Alvino G, *et al.* Relationship between plasma fatty acid profile and antioxidant vitamins during normal pregnancy. *Eur J Clin Nutr* 2004; **58**: 1231-8.
- 97) Morinobu T, Ban R, Yoshikawa S, *et al.* The safety of high-dose vitamin E supplementation in healthy Japanese male adults. *J Nutr Sci Vitaminol* 2002; **48**: 6-9.
- 98) Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, *et al.* Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; **142**: 37-46.
- 99) Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, *et al.* Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; **297**: 842-57.
- 100) Asleh R, Blum S, Kalet-Litman S, *et al.* Correction of HDL dysfunction in individuals with diabetes and the haptoglobin 2-2 genotype. *Diabetes* 2008; **57**: 2784-800.
- 101) Milman U, Blum S, Shapira C, *et al.* Vitamin E supplementation reduces cardiovascular events in a subgroup of middle-aged individuals with both type 2 diabetes mellitus and the haptoglobin 2-2 genotype: a prospective double-blinded clinical trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; **28**: 341-7.
- 102) Fujita K, Iwasaki M, Ochi H, *et al.* Vitamin E decreases bone mass by stimulating osteoclast fusion. *Nat Med* 2012; **18**: 589-94.
- 103) Shearer MJ, Bach A, Kohlmeier M. Chemistry, nutritional sources, tissue distribution and metabolism of vitamin K with special reference to bone health. *J Nutr* 1996; **126**: 1181S-6S.
- 104) Schurgers LJ, Vermeer C. Differential lipoprotein transport pathways of K-vitamins in healthy subjects. *Biochim Biophys Acta* 2002; **1570**: 27-32.
- 105) Schurgers LJ, Teunissen KJ, Hamulyák K, *et al.* Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K<sub>1</sub> and natto-derived menaquinone-7. *Blood* 2007; **109**: 3279-83.
- 106) Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet* 1995; **345**: 229-34.
- 107) Okano T, Shimomura Y, Yamane M, *et al.* Conversion of phylloquinone (Vitamin K<sub>1</sub>) into menaquinone-4 (Vitamin K<sub>2</sub>) in mice: two possible routes for menaquinone-4 accumulation in cerebra of mice. *J Biol Chem* 2008; **283**: 11270-9.
- 108) Suttie JW, Mumma-Schendel LL, Shah DV, *et al.* Vitamin K deficiency from dietary vitamin K restriction in humans. *Am J Clin Nutr* 1988; **47**: 475-80.
- 109) Nakagawa K, Hirota Y, Sawada N, *et al.* Identification of UBIAD1 as a novel human menaquinone-4 biosynthetic enzyme. *Nature*. 2010 **468**: 117-21.
- 110) Azuma K, Ouchi Y, Inoue S. Vitamin K: novel molecular mechanisms of action and its roles in osteoporosis. *Geriatr Gerontol Int* 2014; **14**: 1-7.
- 111) Feskanich D, Weber P, Willett WC, *et al.* Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1999; **69**: 74-9.
- 112) Booth SL, Tucker KL, Chen H, *et al.* Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000; **71**: 1201-8.



- 113) Binkley NC, Krueger DC, Kawahara TN, *et al.* A high phylloquinone intake is required to achieve maximal osteocalcin gamma-carboxylation. *Am J Clin Nutr* 2002; **76**: 1055-60.
- 114) Bugel S, Sorensen AD, Hels O, *et al.* Effect of phylloquinone supplementation on biochemical markers of vitamin K status and bone turnover in postmenopausal women. *Br J Nutr* 2007; **97**: 373-80.
- 115) Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, *et al.* Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; **166**: 1256-61.
- 116) Kamao M, Suhara Y, Tsugawa N, *et al.* Vitamin K content of foods and dietary vitamin K intake in Japanese young women. *J Nutr Sci Vitaminol* 2007; **53**: 464-70.
- 117) Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, *et al.* Vitamin K status of healthy Japanese women: age-related vitamin K requirement for gamma-carboxylation of osteocalcin. *Am J Clin Nutr* 2006; **83**: 380-6.
- 118) Kojima T, Asoh M, Yamawaki N, *et al.* Vitamin K concentrations in the maternal milk of Japanese women. *Acta Paediatr* 2004; **93**: 457-63.
- 119) Shearer MJ, Rahim S, Barkhan P, *et al.* Plasma vitamin K<sub>1</sub> in mothers and their newborn babies. *Lancet* 1982; **2**: 460-3.
- 120) Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD002776.

ビタミンAの食事摂取基準（ $\mu\text{gRAE}/\text{日}$ ）<sup>1</sup>

| 性別        | 男性                       |                  |                  |                        | 女性                       |                  |                  |                        |
|-----------|--------------------------|------------------|------------------|------------------------|--------------------------|------------------|------------------|------------------------|
|           | 推定平均<br>必要量 <sup>2</sup> | 推奨量 <sup>2</sup> | 目安量 <sup>3</sup> | 耐容<br>上限量 <sup>3</sup> | 推定平均<br>必要量 <sup>2</sup> | 推奨量 <sup>2</sup> | 目安量 <sup>3</sup> | 耐容<br>上限量 <sup>3</sup> |
| 0～5（月）    | —                        | —                | 300              | 600                    | —                        | —                | 300              | 600                    |
| 6～11（月）   | —                        | —                | 400              | 600                    | —                        | —                | 400              | 600                    |
| 1～2（歳）    | 300                      | 400              | —                | 600                    | 250                      | 350              | —                | 600                    |
| 3～5（歳）    | 350                      | 450              | —                | 700                    | 350                      | 500              | —                | 850                    |
| 6～7（歳）    | 300                      | 400              | —                | 950                    | 300                      | 400              | —                | 1,200                  |
| 8～9（歳）    | 350                      | 500              | —                | 1,200                  | 350                      | 500              | —                | 1,500                  |
| 10～11（歳）  | 450                      | 600              | —                | 1,500                  | 400                      | 600              | —                | 1,900                  |
| 12～14（歳）  | 550                      | 800              | —                | 2,100                  | 500                      | 700              | —                | 2,500                  |
| 15～17（歳）  | 650                      | 900              | —                | 2,500                  | 500                      | 650              | —                | 2,800                  |
| 18～29（歳）  | 600                      | 850              | —                | 2,700                  | 450                      | 650              | —                | 2,700                  |
| 30～49（歳）  | 650                      | 900              | —                | 2,700                  | 500                      | 700              | —                | 2,700                  |
| 50～64（歳）  | 650                      | 900              | —                | 2,700                  | 500                      | 700              | —                | 2,700                  |
| 65～74（歳）  | 600                      | 850              | —                | 2,700                  | 500                      | 700              | —                | 2,700                  |
| 75以上（歳）   | 550                      | 800              | —                | 2,700                  | 450                      | 650              | —                | 2,700                  |
| 妊婦（付加量）初期 | /                        |                  |                  |                        | +0                       | +0               | —                | —                      |
| 中期        |                          |                  |                  |                        | +0                       | +0               | —                | —                      |
| 後期        |                          |                  |                  |                        | +60                      | +80              | —                | —                      |
| 授乳婦（付加量）  |                          |                  |                  |                        | +300                     | +450             | —                | —                      |

<sup>1</sup> レチノール活性当量（ $\mu\text{gRAE}$ ）

=レチノール（ $\mu\text{g}$ ）+ $\beta$ -カロテン（ $\mu\text{g}$ ） $\times 1/12$ + $\alpha$ -カロテン（ $\mu\text{g}$ ） $\times 1/24$

+ $\beta$ -クリプトキサンチン（ $\mu\text{g}$ ） $\times 1/24$ +その他のプロビタミンAカロテノイド（ $\mu\text{g}$ ） $\times 1/24$

<sup>2</sup> プロビタミンAカロテノイドを含む。

<sup>3</sup> プロビタミンAカロテノイドを含まない。

ビタミンDの食事摂取基準 (μg/日)<sup>1</sup>

| 性別<br>年齢等 | 男性  |       | 女性  |       |
|-----------|-----|-------|-----|-------|
|           | 目安量 | 耐受上限量 | 目安量 | 耐受上限量 |
| 0～5 (月)   | 5.0 | 25    | 5.0 | 25    |
| 6～11 (月)  | 5.0 | 25    | 5.0 | 25    |
| 1～2 (歳)   | 3.0 | 20    | 3.5 | 20    |
| 3～5 (歳)   | 3.5 | 30    | 4.0 | 30    |
| 6～7 (歳)   | 4.5 | 30    | 5.0 | 30    |
| 8～9 (歳)   | 5.0 | 40    | 6.0 | 40    |
| 10～11 (歳) | 6.5 | 60    | 8.0 | 60    |
| 12～14 (歳) | 8.0 | 80    | 9.5 | 80    |
| 15～17 (歳) | 9.0 | 90    | 8.5 | 90    |
| 18～29 (歳) | 8.5 | 100   | 8.5 | 100   |
| 30～49 (歳) | 8.5 | 100   | 8.5 | 100   |
| 50～64 (歳) | 8.5 | 100   | 8.5 | 100   |
| 65～74 (歳) | 8.5 | 100   | 8.5 | 100   |
| 75以上 (歳)  | 8.5 | 100   | 8.5 | 100   |
| 妊 婦       |     |       | 8.5 | —     |
| 授乳婦       |     |       | 8.5 | —     |

<sup>1</sup> 日照により皮膚でビタミンDが産生されることを踏まえ、フレイル予防を図る者はもとより、全年齢区分を通じて、日常生活において可能な範囲内の適度な日光浴を心掛けるとともに、ビタミンDの摂取については、日照時間を考慮に入れることが重要である。

ビタミンEの食事摂取基準 (mg/日) <sup>1</sup>

| 性別        | 男性  |       | 女性  |       |
|-----------|-----|-------|-----|-------|
|           | 目安量 | 耐受上限量 | 目安量 | 耐受上限量 |
| 年齢等       |     |       |     |       |
| 0～5 (月)   | 3.0 | —     | 3.0 | —     |
| 6～11 (月)  | 4.0 | —     | 4.0 | —     |
| 1～2 (歳)   | 3.0 | 150   | 3.0 | 150   |
| 3～5 (歳)   | 4.0 | 200   | 4.0 | 200   |
| 6～7 (歳)   | 5.0 | 300   | 5.0 | 300   |
| 8～9 (歳)   | 5.0 | 350   | 5.0 | 350   |
| 10～11 (歳) | 5.5 | 450   | 5.5 | 450   |
| 12～14 (歳) | 6.5 | 650   | 6.0 | 600   |
| 15～17 (歳) | 7.0 | 750   | 5.5 | 650   |
| 18～29 (歳) | 6.0 | 850   | 5.0 | 650   |
| 30～49 (歳) | 6.0 | 900   | 5.5 | 700   |
| 50～64 (歳) | 7.0 | 850   | 6.0 | 700   |
| 65～74 (歳) | 7.0 | 850   | 6.5 | 650   |
| 75以上 (歳)  | 6.5 | 750   | 6.5 | 650   |
| 妊 婦       | /   |       | 6.5 | —     |
| 授乳婦       |     |       | 7.0 | —     |

<sup>1</sup>  $\alpha$ -トコフェロールについて算定した。 $\alpha$ -トコフェロール以外のビタミンEは含んでいない。

ビタミンKの食事摂取基準 (μg/日)

| 性別        | 男性  | 女性  |
|-----------|-----|-----|
| 年齢等       | 目安量 | 目安量 |
| 0～5 (月)   | 4   | 4   |
| 6～11 (月)  | 7   | 7   |
| 1～2 (歳)   | 50  | 60  |
| 3～5 (歳)   | 60  | 70  |
| 6～7 (歳)   | 80  | 90  |
| 8～9 (歳)   | 90  | 110 |
| 10～11 (歳) | 110 | 140 |
| 12～14 (歳) | 140 | 170 |
| 15～17 (歳) | 160 | 150 |
| 18～29 (歳) | 150 | 150 |
| 30～49 (歳) | 150 | 150 |
| 50～64 (歳) | 150 | 150 |
| 65～74 (歳) | 150 | 150 |
| 75以上 (歳)  | 150 | 150 |
| 妊 婦       | /   | 150 |
| 授乳婦       |     | 150 |