

## 5.1.2. ビタミンD

### 1. 基本的事項

#### 1-1. ビタミンD<sub>2</sub>とビタミンD<sub>3</sub>の合計量で数値を策定

天然にビタミンD活性を有する化合物として、ビタミンD<sub>2</sub>とビタミンD<sub>3</sub>がある(図2)。ビタミンDの食事摂取基準の数値は、両者の合計量で策定した。

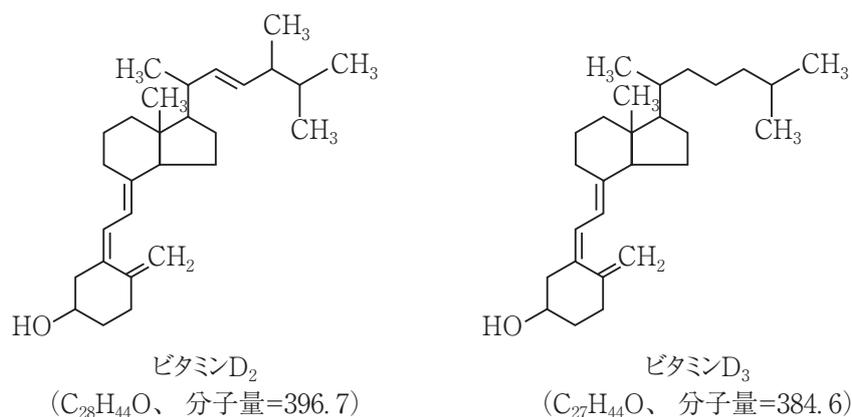


図2 ビタミンD<sub>2</sub>とビタミンD<sub>3</sub>の構造式

#### 1-2. 栄養生化学的作用と数値策定に用いられた指標

ビタミンDには2つの供給源がある。ひとつは、皮膚に存在するプロビタミンD<sub>3</sub>(7-デヒドロコレステロール)が日光中の紫外線の照射を受けてプレビタミンD<sub>3</sub>となり、さらに体温により熱異性化されてビタミンD<sub>3</sub>になったものである。もうひとつは、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、食品では前者はきのこ類に、後者は魚肉類に多く含まれる。両者の分子量はほぼ等しく、体内で同様に代謝され、ほぼ同等の生理効力を現すことから、両者を区別せず、単にビタミンDとして数値を設定した。

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、これらたんぱく質の働きを介して、小腸や腎臓でカルシウムとリンの吸収を促進し、骨の形成と成長を促すことである。

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>41)</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、健常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の上昇が起こる<sup>42)</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. 目安量

### 2-1. 基本的な考え方

ビタミンDが欠乏すると、小腸や腎臓でのカルシウム吸収量が減少し、体内でのカルシウム利用能が低下する。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、とくに高齢者において、ビタミンD欠乏とはいえないもののビタミンD不足の状態が長期にわたって続くと、血中副甲状腺ホルモン濃度が上昇し、骨密度が低下する。したがって、正常なカルシウム利用能が保持され、血中副甲状腺ホルモン濃度が上昇しない血中25-ヒドロキシビタミンD濃度を維持するのに必要な量のビタミンDを摂取することが、骨折や骨粗鬆症などの予防の観点から重要と考えられる。しかし、その血中濃度を与えるビタミンD摂取量に関する根拠は乏しいため、その血中濃度を維持していると考えられる集団のビタミンD摂取量の中央値を目安量とした。

### 2-2. 成人（目安量）

成人の血中副甲状腺ホルモン濃度を正常に保つために必要と考えられる血中25-ヒドロキシビタミンD濃度の最低値は研究によって異なり、25~80 nmol/Lの範囲と推定されている<sup>43-46)</sup>。アメリカ北部（日光照射の少ない地域）で、血中25-ヒドロキシビタミンD濃度が27.5~62.5 nmol/Lの範囲にある健常な中年及び高齢者39人にビタミンDを投与したところ、投与前の血中25-ヒドロキシビタミンD濃度が25~37.5 nmol/L及び40~50 nmol/Lの範囲にあった女性では投与後の血中副甲状腺ホルモン濃度が投与前に比べてそれぞれ55%及び35%低下したが、投与前の血中濃度が50 nmol/Lを上回っていた女性では、投与後の血中副甲状腺ホルモン濃度の低下はみられなかったと報告されている<sup>43)</sup>。新潟県で健常成人女性600人（年齢：63.5±5.8歳）の血中25-ヒドロキシビタミンD濃度を測定したところ、血中濃度（平均±標準偏差）は55.6±14.6 nmol/Lであり、血中濃度が50 nmol/Lを下回る女性では血中副甲状腺ホルモン濃度が有意に高く、大腿骨近位部低骨密度者の割合も有意に高かったと報告されている<sup>46)</sup>。これらの結果より、成人において血中副甲状腺ホルモン濃度の上昇を抑制し、骨密度の低下を予防するのに最低限必要な血中25-ヒドロキシビタミンD濃度は50 nmol/L前後であると考えられる。

アメリカ北部（日光照射の少ない地域）で閉経後女性333人（43~71歳）の血清副甲状腺ホルモン濃度（平均±標準偏差）を測定したところ、8月~10月にかけて最低値（30±11 ng/L）を示し、3月~5月にかけて最高値（37±16 ng/L）を示した。その中で、ビタミンDを5.5 µg/日以上摂取していた人たちは、血清副甲状腺ホルモン濃度が季節を問わず一定であったと報告されている<sup>47)</sup>。したがって、5.5 µg/日以上を摂取していれば、日光照射が少ない地域に住む人であっても、血清副甲状腺ホルモン濃度の上昇をきたすことはないと考えられる。

日本人女性の各年齢階級における血中25-ヒドロキシビタミンD濃度を調査した最近の報告を表1<sup>46,48-54)</sup>にまとめた。また、それぞれの年齢階級に対応するビタミンD摂取量の中央値を平成17年及び18年国民健康・栄養調査<sup>55,56)</sup>から引用し、表1に併記した。18~29歳の年齢階級の2つの集団（38及び77人）を対象に行われた調査では、血清25-ヒドロキシビタミンD濃度の平均値

がいずれも 50 nmol/L を下回っていた。30～49 歳の年齢階級の 4 つの集団（9、15、17、及び 28 人）を対象に行われた調査では、血清濃度の平均値が 2 つの集団で 50 nmol/L を下回っていた。一方、50～69 歳の年齢階級の 9 つの集団を対象に行われた調査では、血清濃度の平均値がすべての集団において 50 nmol/L を上回っていた。さらに、全集団のうち 6 つの集団で調査対象者数が 100 人を上回っていた。表 1 に示す 18～29 歳及び 30～49 歳の年齢階級の集団の血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度の平均値は、いずれもビタミン D 不足者を含むものと推測され、集団の規模も比較的小さいため、目安量の策定には用いないことにした。

以上の結果より、50～69 歳の年齢階級に対応する摂取量中央値を成人の目安量とみなし、アメリカの報告も参考として、日本人で得られた結果の高い方の値を採用して 5.7  $\mu\text{g}/\text{日}$ （丸め処理を行って 5.5  $\mu\text{g}/\text{日}$ ）を成人の目安量とした。また、18～29 歳及び 30～49 歳の年齢階級については目安量の策定に利用できるデータがないので、50～69 歳の年齢階級の値を目安量とした。

高齢者においても、成人と同様に血中副甲状腺ホルモン濃度を正常に保つために必要と考えられる血中 25-ヒドロキシビタミン D 濃度の最低値は 50 nmol/L 前後と推定される。長野県で高齢女性 190 人の血中濃度を測定したところ、その中央値は 48.8 nmol/L（表 1）であり、50 nmol/L をわずかに下回っていた<sup>54</sup>。この集団はビタミン D 不足者を含むと推測されるが、高齢者を対象とした調査報告は乏しいので、成人（18～69 歳）で設定した目安量（5.5  $\mu\text{g}/\text{日}$ ）を高齢者にも適用する。

これらの年齢階級において数値策定に利用できる男性のデータは十分に存在しないため、成人男性の目安量は成人女性と同じ値とした。

### 2-3. 小児（目安量）

日本人を対象として、12～14 歳の女子 197 人と 15～18 歳の女子 521 人の血中 25-ヒドロキシビタミン D 濃度を測定した報告<sup>57</sup>があり、それらの平均値は 55.5 nmol/L 及び 51.7 nmol/L であり、中央値はそれぞれ 55 nmol/L と 49 nmol/L であった。外国のデータでは、ビタミン D 摂取量が 1.5～2.3  $\mu\text{g}/\text{日}$  の 4～12 歳児では、いずれも血中濃度が 40 nmol/L 未満であった<sup>58</sup>。平均年齢 13 歳の女子において、ビタミン D 摂取量が 4.4  $\mu\text{g}/\text{日}$  の群では血中濃度が平均 45.1 nmol/L を示し、ビタミン D 摂取量が 3.5  $\mu\text{g}/\text{日}$  の群では 19.2 nmol/L であった<sup>59</sup>。さらに、6.55～7.55  $\mu\text{g}/\text{日}$  を摂取していれば、血中濃度が 50 nmol/L 付近に維持されたとの報告もある<sup>60</sup>。

以上の結果における量・反応関係は一貫性に乏しいため、これらの値を用いて目安量を算定することは困難と考えられる。そのため、平成 17 年及び 18 年国民健康・栄養調査<sup>55,56</sup>における摂取量中央値を用いた。なお、性別を考慮した値の算定は困難と考え、男女の平均値を用いて算定した。

### 2-4. 乳児（目安量）

京都で行われた疫学調査<sup>61</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）がみられ、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 か月健診時点で血中 25-ヒドロキシビタミン D 濃度の低値（25 nmol/L 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% で血中濃度の低値（25 nmol/L 未満）がみられ、さらに 17% で著しい低値（12.5 nmol/L 未満）が認められた。一方、混合グループでは血中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

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

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

<sup>1</sup> ―: 期間を限定せず。

<sup>2</sup> 平成 17 年及び 18 年国民健康・栄養調査<sup>55,56)</sup>。

<sup>3</sup> 論文中の図から推定。

<sup>4</sup> 55~74 歳の女性 1,310 人が調査に登録し、そのうち 600 人が最終的に調査対象となった。この集団の年齢範囲は不明。

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、冬期で新生児の血中 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 21.7 nmol/L であり、母乳のみで 1 か月間哺乳すると 15.1 nmol/L に低下したとの報告がある<sup>62)</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・アイオワ州でもみられ、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、血中 25-ヒドロキシビタミン D 濃度が低値 (27.5 nmol/L 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>63)</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。日本人の母乳中の活性代謝物を含むビタミン D 濃度は 0.6~3.0  $\mu\text{g}/\text{L}$  の値が報告<sup>18,19)</sup>されているが、最近開発された比較的精度の高い測定法を用いたものでは 0.6  $\mu\text{g}/\text{L}$  の値が報告されている。健全な授乳婦の母乳中ビタミン D 含量を 0.6  $\mu\text{g}/\text{L}$  とし、これに乳児の哺乳量平均値 0.78 L/日<sup>20,21)</sup>をかけると、乳児の平均摂取量は 0.47  $\mu\text{g}/\text{日}$  と推定される。ところで、母乳中のビタミン D 濃度は五訂増補日本食品標準成分表では 3.05  $\mu\text{g}/\text{L}$

とされており<sup>64)</sup>、この値を用いると、乳児の平均摂取量は $2.38 \mu\text{g}/\text{日}$ と推定される。前者の研究では、より精度の高い測定方法を用いているため、信頼度の高い摂取量が推定できると考えられるが、活用上の利便性の高さを考慮し、現在、一般に用いられている母乳中のビタミンD濃度を用いることとし、後者の値 ( $2.38 \mu\text{g}/\text{日}$ ) (丸め処理を行って $2.5 \mu\text{g}/\text{日}$ ) を乳児の目安量とした。

乳児にとって、適度な日照を受ける環境であれば、この摂取量でビタミンDは充足していると考えられる。この結果より、適度な日照を受ける環境にある0～5か月児の目安量を $2.5 \mu\text{g}/\text{日}$ とした。ここでいう「適度な日照を受ける」とは、乳児が顔の表面だけなら2時間/週の日照、顔と手足の表面なら30分間/週の日照を受けることをいう<sup>65)</sup>。

しかし、日照を受ける機会が少なく、もっぱら母乳で保育された乳児では、くる病のリスクが高いとの報告がある<sup>66)</sup>。このような状態にある乳児にビタミンDを6か月間 $2.5$ 、 $5$ 、 $10 \mu\text{g}/\text{日}$ で補給したところ、くる病の兆候を示した乳児はみられなかった。母乳に由来するビタミンD摂取量を $2.38 \mu\text{g}/\text{日}$ と見積もると、総ビタミンD摂取量は、それぞれ、 $4.88$ 、 $7.38$ 、 $12.38 \mu\text{g}/\text{日}$ となり、 $4.88 \mu\text{g}/\text{日}$ 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。この結果に基づき、日照を受ける機会が少ない0～5か月児における目安量を $5 \mu\text{g}/\text{日}$ 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 $8.6$ 、 $3.9 \mu\text{g}/\text{日}$ であった乳児 (150人) の18か月時における平均血中25-ヒドロキシビタミンD濃度はすべて $25 \text{ nmol}/\text{L}$ 以上であったと報告されている<sup>67)</sup>。また、ノルウェーで冬に $5 \mu\text{g}/\text{日}$ 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中濃度と調製粉乳で保育された乳児の血中濃度との中間値付近の血中25-ヒドロキシビタミンD濃度を示した。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 $5 \mu\text{g}/\text{日}$ とした。日照を受ける機会が少ない6～11か月児については、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 ( $5 \mu\text{g}/\text{日}$ ) とした。

## 2-5. 妊婦・授乳婦 (付加量：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 $1 \alpha, 25\text{-ジヒドロキシビタミンD}$ 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 $0.75\sim 5.3 \mu\text{g}/\text{日}$ で、日照を受ける機会の少ない妊婦で妊娠期間中に血中25-ヒドロキシビタミンD濃度の低下がみられる<sup>68)</sup>。これに対して、ビタミンD摂取量が $7.0 \mu\text{g}/\text{日}$ 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>69)</sup>。このことから、妊婦では少なくとも $7 \mu\text{g}/\text{日}$ 以上のビタミンD摂取が必要と思われる。したがって、非妊娠女性における目安量を考慮して、妊婦の付加量 (目安量) を $1.5 \mu\text{g}/\text{日}$ とする。

授乳婦では、授乳に必要なビタミンDを補給する必要があると考え、ビタミンD活性代謝物を含む母乳中のビタミンD濃度は $3.05 \mu\text{g}/\text{L}$ であることから、これに乳児の哺乳量平均値 $0.78 \text{ L}/\text{日}$ <sup>20,21)</sup>をかけた $2.38 \mu\text{g}/\text{日}$  (丸め処理を行って $2.5 \mu\text{g}/\text{日}$ ) を付加量 (目安量) とした。

## 3. 耐容上限量

### 3-1. 基本的な考え方

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、血中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、血中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出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。

### 3-2. 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  $\mu\text{g}/\text{日}$ のビタミンDを摂取させた無作為化割付比較試験<sup>70)</sup>によると、95  $\mu\text{g}/\text{日}$ を摂取した群の中に血清カルシウム濃度の上昇（この報告では2.75 mmol/L以上としている）をきたした例があったため、この摂取量が最低健康障害発現量と考えられる。一方、60  $\mu\text{g}/\text{日}$ を摂取した群の中でも、95  $\mu\text{g}/\text{日}$ を摂取した群と同様に、有意な血清カルシウム濃度の上昇が観察されたが、2.75 mmol/L未満であったため、この摂取量が健康障害非発現量と考えられる。研究数がひとつだけであるため、この健康障害非発現量（60  $\mu\text{g}/\text{日}$ ）に対する不確実性因子を1とするのはやや根拠が乏しいと考え、若干の安全を見込んで、不確実性因子を1.2とし、成人における耐容上限量を50  $\mu\text{g}/\text{日}$ とした。なお、性及び年齢階級による違いは考慮しなかった。

45  $\mu\text{g}/\text{日}$ のビタミンDを高齢者（65～72歳）に3か月間摂取させても問題となるレベルの高カルシウム血症は観察されなかったため<sup>71)</sup>、高齢者における耐容上限量も成人と同じ値とした。

さらに、授乳婦でも、50  $\mu\text{g}/\text{日}$ のビタミンD摂取で、1  $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD濃度の上昇や高カルシウム血症は生じなかったとする報告がある<sup>72)</sup>。この結果より、妊婦も含み、妊婦、授乳婦でも耐容上限量は非妊婦、非授乳婦成人と同じ50  $\mu\text{g}/\text{日}$ を耐容上限量とした。

### 3-3. 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  $\mu\text{g}/\text{日}$ （平均44  $\mu\text{g}/\text{日}$ ）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>73)</sup>。アメリカ/カナダの食事摂取基準<sup>74)</sup>では、この結果をもとに、44  $\mu\text{g}/\text{日}$ を健康障害非発現量と考えている。そして、研究数がひとつであること、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  $\mu\text{g}/\text{日}$ （丸め処理を行って25  $\mu\text{g}/\text{日}$ ）を耐容上限量としている。この方法に従い、25  $\mu\text{g}/\text{日}$ を乳児の耐容上限量とする。

### 3-4. 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、成人の値（50  $\mu\text{g}/\text{日}$ ）と乳児の値（25  $\mu\text{g}/\text{日}$ ）の間を、基準体重を用いて外挿した。計算は男女別に行い、その後、それぞれの年齢階級について、男女において数値が少ない方の値を採用した。すなわち、男女同じ値とした。