

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

1-1 定義と分類

ビタミンAは、レチノイドと呼ばれ、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。また、 β -カロテン、 α -カロテン、 β -クリプトキサンチンなど、経口摂取すると体内でビタミンAの活性を有する化合物に変換される50種類に及ぶ物質（カロテノイド）が知られている。これらはプロビタミンAとも呼ばれる（図1）¹⁾。食事摂取基準では、それぞれのカロテノイドがビタミンAに変換される効率（変換効率）を考慮し、ビタミンA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。

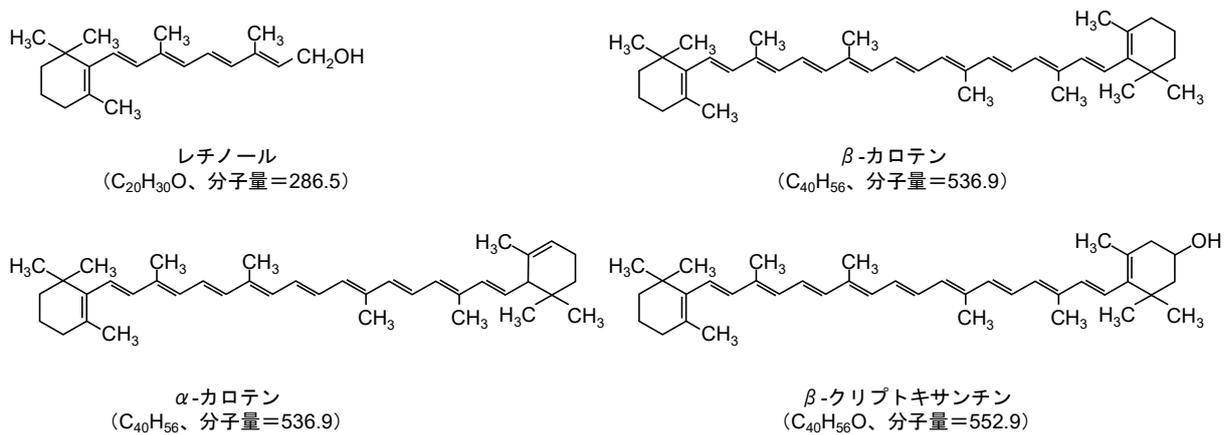


図1 レチノール活性当量の計算に用いられる化合物の構造式

1-2 機能

ビタミンAは生物の成長や視覚機能の維持、形態形成、細胞分化・増殖、免疫系の正常な機能にも関係する栄養素である²⁾。また、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。

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^{3,4)}。 β -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。しかし、通常の食事での適用を踏まえ、アメリカ・カナダの食事摂取基準⁵⁾に倣って1/6とした。

β-カロテンからレチノールへの変換効率は、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。

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

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は肝臓に大量に貯蔵され、成人においては貯蔵量が20μg/g以上に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^{6,7)}。そこでこれを維持するビタミンAの最低必要摂取量を推定平均必要量とした。

過剰症については、成人においてはレチノールの過剰摂取による肝臓障害を対象に耐容上限量を設定した。

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

乳幼児ではビタミンA欠乏により、角膜乾燥症から失明に至ることもある。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⁸⁾や粘膜上皮の乾燥などから感染症にかかりやすくなる⁹⁾。生体指標としては、肝臓のビタミンA貯蔵量及び血漿レチノール濃度がある。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ず鋭敏性に欠けるため⁶⁾、血漿レチノール濃度はビタミンA体内貯蔵量の評価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良い指標となる。

3-1-2 推定平均必要量、推奨量の策定方法

推定平均必要量は次のように算出することができる¹⁰⁾。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: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3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いう)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14.7μmol/

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 μmol/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^{6,7,11,12}。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約2%とほぼ一定であると考えられる^{12,13}ため、

健康な成人の1日のビタミンA体外最小排泄量（μg/日）

$$= \text{体内ビタミンA最小蓄積量（μg）} \times \text{ビタミンA体外排泄処理率（2\%/日}^{11}\text{）}$$

という式が成り立つ。

一方、体重1 kg当たりの体内ビタミンA最小蓄積量（μg/kg 体重）は、

$$\text{肝臓内ビタミンA最小蓄積量 } 20 \mu\text{g/g (0.07 } \mu\text{mol/g)}$$

$$\times \text{成人の体重 } 1 \text{ kg 当たりの肝臓重量 (21 g/kg 体重)}^{11,14}$$

$$\times \text{ビタミンA蓄積量の体全体と肝臓の比 (10 : 9)}^{11,15}$$

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（μg/kg 体重/日）は、

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

$$= 9.3 \mu\text{g/kg 体重/日}$$

となり、ビタミンA体外排泄量 9.3 μg/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 μgRAE/kg 体重/日と推定される。言い換えると、9.3 μgRAE/kg 体重/日を摂取することにより、ビタミンA欠乏症状を示さず、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。

・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 μgRAE/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 μgRAE/日、18歳以上の成人女性は 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⁵⁾、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 μgRAE/日（≒600～650×1.4）、成人女性は、650～700 μgRAE/日（≒450～500×1.4）とした。なお、18～29歳男性では、丸め処理を行うと 800 μgRAE/日となるが、前後の年齢区分の値（900 μgRAE/日）との連続性を勘案し、850 μgRAE/日とした。

・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⁵⁾、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）

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研究報告は見当たらない。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すると、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 以下の小児がみられ、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¹⁶⁾。このことから、1～5歳の小児の場合に200 μgRAE/日以上としなければならない。そこで、男女別に18～29歳の成人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、体表面積の比を用いて外挿し、推定平均必要量を算出した⁵⁾。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^{9,12)}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⁵⁾、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。なお、算定値が前の年齢区分よりも低下する場合には、前年齢区分の数値と同値とした。

・妊婦の付加量(推定平均必要量、推奨量)

ビタミンAは胎児の発達にとって必須の因子であるが、体内で合成できず、胎盤を経由して母体から胎児に供給される。したがって、妊婦のビタミンA必要量を考えるためには、胎児へのビタミンAの移行蓄積量を付加しなければならない。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^{17,18)}。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¹⁸⁾。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⁵⁾、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)

母乳中に分泌される量(320 μgRAE/日)を付加することとし¹⁹⁻²¹⁾、丸め処理を行って300 μgRAE/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⁵⁾、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 μgRAE/日となるため、丸め処理を行って450 μgRAE/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、液体クロマトグラフィータンデム質量分析(LC-MS/MS)法による精密な測定において、分娩後0～10日で1,026 ± 398 μgRAE/L、11～30日で418 ± 138 μgRAE/L、31～90日で384 ± 145 μgRAE/L、91～180日で359 ± 219 μgRAE/L、181～270日で267 ± 117 μgRAE/Lとなっている¹⁹⁾。また、母乳中のβ-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 μmol/L(188～376 μg/L))、分娩後約3か月では0.062 μmol/L(33 μg/L)まで低下していた^{19,20)}。

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 μgRAE/L)²⁰⁾に基準哺乳量(0.78 L/日)^{21,22)}を乗じると、母乳栄養児のビタミンA摂取量は320 μgRAE/日となるため、300

μgRAE/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 μgRAE/日、女児が380 μgRAE/日となるため、400 μgRAE/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、サプリメントを大量に摂取した場合や動物の肝臓を大量に摂取した場合である²⁾。

3-2-2 耐容上限量の策定方法

基本的事項

プロビタミンA (カロテノイド) からのビタミンA (レチノイド) 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。つまり、カロテノイドを大量に摂取しても過剰症を生じるレベルまでレチノイドに変換されることはない。したがって、過剰症を起こすのは、ビタミンA (レチノイド) だけである。したがって、耐容上限量はビタミンA (レチノイド) に対してのみ定め、プロビタミンA (カロテノイド) は含めないこととした。

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、胎児の奇形、乳児では泉門膨隆及び頭蓋内圧亢進が挙げられる²³⁾。ここでは、急性過剰症に該当する肝臓障害を回避する目的で、耐容上限量を定めた。ビタミンAの過剰摂取により、血中レチノール濃度及び血中のレチノイン酸濃度が一過性に上昇する^{24,25)}。

・成人・高齢者（耐容上限量）

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²⁶⁾を指標にし、最低健康障害発現量を13,500 μgRAE/日とした。不確実性因子を5として耐容上限量は2,700 μgRAE/日とした。なお、18～29歳男性では、丸め処理を行うと800 μgRAE/日となるが、前後の年齢区分の値(900 μgRAE/日)との連続性を勘案し、850 μgRAE/日とした。高齢者は、独自の値を設定できるだけの根拠が得られなかったため、成人と同じとした。

・妊婦・授乳婦（耐容上限量）

妊婦では、ビタミンA過剰摂取による胎児奇形の報告^{27,28)}を基に、健康障害非発現量を4,500 μgRAE/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 μgRAE/日となるが、成人と同じ2,700 μgRAE/日を参考とすることが望ましい。また、授乳婦については、耐容上限量に関するデータがほとんどないことから、妊婦・授乳婦の耐容上限量について、独自の値は設定しないこととした。

・小児（耐容上限量）

小児は、18～29歳の耐容上限量を外挿して設定した。参照体重の関係で女児の方が男児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 μgRAE/日より小さな値(500 μgRAE/日)となるが、600 μgRAE/日とした。

・乳児（耐受上限量）

新生児にビタミンAを経口で与えた介入研究（15,000 µgRAE の単回投与）の結果をまとめたメタ・アナリシスでは、介入群はプラセボ群に比べ、48～72 時間以内の泉門膨隆のリスクが増加したと報告されている²⁹⁾。また、長期（数か月）の過剰摂取（5,550～18,000 µgRAE）による健康障害として、頭蓋内圧亢進の症例報告³⁰⁾もある、これらを参考に、健康障害非発現量を 6,000 µgRAE/日とした。不確実性因子を 10 として乳児の耐受上限量は 600 µgRAE/日とした。

3-3 生活習慣病の発症予防

ビタミンAの食事レベルでの習慣的な過剰摂取が、骨密度の低下や骨折のリスクを上昇させるという報告もあるが^{23,31)}、否定的な報告もあり³²⁾、結果は十分に一致していない。このため、目標量は設定しなかった。

4 生活習慣病の重症化予防

食品から摂取できるレベルでのビタミンAの習慣的な摂取量と生活習慣病等の重症化予防に関する報告はほとんど存在しない。そのため、重症化予防を目的とした量は設定しなかった。

5 今後の課題

これまでビタミンA（レチノイド）の健康への影響が注目されてきたが、プロビタミンA（カロテノイド）の疾患予防・疾患の進行に対する影響についても、今後、更なる検討が必要である。また、サプリメントによる介入では、カロテノイドでも望ましくない影響が見られる可能性も示唆されている³³⁾ため、今後更なる研究報告の蓄積が必要である。

② ビタミンD

1 基本的事項

1-1 定義と分類

ビタミンDは食品から摂取されると同時に、紫外線曝露によって皮膚でも産生され、その両方が体内でビタミンDとして利用される。

食品中に存在し、ビタミンDの活性を有する化合物は、キノコ類に含まれるビタミンD₂ (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D₃ (コレカルシフェロール) に分類される (図1)。

ヒトを含む哺乳動物の皮膚には、プロビタミンD₃ (7-デヒドロコレステロール、プロカルシフェロール) がコレステロール合成過程の中間体として存在し、紫外線の曝露によりプレビタミンD₃ (プレカルシフェロール) となり、体温による熱異性化を経てビタミンD₃ (コレカルシフェロール) となる。ビタミンD₂とビタミンD₃は、側鎖構造のみが異なる同族体で、体内で同様に代謝される。効力については、ビタミンD₃の方が、ビタミンD₂より効力大きいという報告が見られるが³⁴⁾、現時点では両者の換算は困難であるため、ビタミンDの食事摂取基準は両者を区別せず、両者の合計量として算定した。

また、質量以外にIUという単位も用いられ、1 μg = 40 IU である。

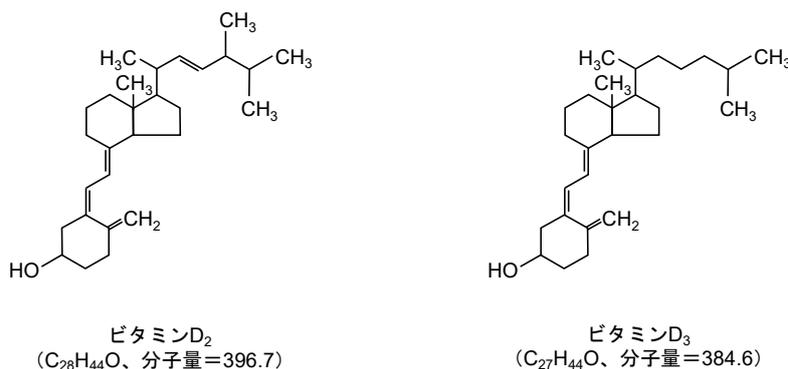


図2 ビタミンD₂とビタミンD₃の構造式

1-2 機能

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、腸管でのカルシウムとリンの吸収並びに腎臓での再吸収を促進することである。その他の機能として、骨髄 (骨芽細胞やリンパ球など)、免疫系に属する細胞、皮膚、乳房や前立腺の上皮細胞、筋肉、腸などの様々な細胞における分化促進や増殖抑制作用が挙げられる^{35,36)}。

1-3 消化、吸収、代謝

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1α,25-ジヒドロキシビタミンDに代謝される。1α,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、遺伝子の転写制御を行う。血中の25-ヒドロキシビタミンD濃度は、摂取と皮膚での産生の双方の体内のビタミンD量を反映することから、ビタミンDの生体指標とされている³⁷⁾。一方、1α,25-ジヒドロキシビタミンDは、健康な人でその血中濃度は常に一定に維持され

ており、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³⁸⁾。

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、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、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、低カルシウム血症が生じる。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、骨粗鬆症及び骨折へと至る。

ビタミンDは食事から摂取するだけでなく、皮膚でも産生され、両者がビタミンDとして体内で利用されるため、摂取すべきビタミンDの量を皮膚での産生量と独立して決めることは困難であり、またその意味も乏しい。これについては目安量の項で詳述する。

また、過剰摂取による健康障害として、高カルシウム血症を対象に耐容上限量を設定した。

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

欠乏症として、小児ではくる病、成人では骨軟化症が挙げられる。軽度の不足では、骨粗鬆症及び骨折リスクの増大に関連する血中副甲状腺ホルモン濃度の上昇がみられる。血中 25-ヒドロキシビタミンDは食事からの供給及び皮膚への紫外線照射によって産生された体内のビタミンD量を反映するビタミンD栄養状態の最も良い指標である³⁹⁻⁴²⁾。また、血中副甲状腺ホルモン濃度は骨代謝との関連が確立されており、血中副甲状腺ホルモン濃度の上昇は、ビタミンDの欠乏を示す指標として有用である。

3-1-2 目安量の策定方法

・成人（目安量）

血中 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）、骨量の低下（小児・若年者）、骨折リスク増加（高齢者）が起こることが知られている⁴¹⁾。そして、20 ng/mL 以上でこれらリスクが最も低くなるとされている^{41,43)}。また、アジア人に限定した研究において、血中副甲状腺ホルモン濃度の上昇の抑制、骨密度の維持に対する血中 25-ヒドロキシビタミンD濃度は 20 ng/mL 以上とする報告が複数ある⁴⁴⁻⁴⁶⁾。一方、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欠乏としている⁴⁷⁾。この参照値を用いて欠乏者、不足者の割合を計算すると、日本人の健診受診者（成人男女：18～69 歳、1,790 名）では、それぞれ 40.8%、51.5%⁴⁸⁾、他の健診受診者（成人男女：平均年齢 51 歳、5,518 名）で、それぞれ 78.5%、19.8%となる⁴⁹⁾。これらの報告を踏まえると、食事摂取基準の参照値として 30 ng/mL を採用するのには、慎重になるべきと考えられ、血中 25-ヒドロキシビタミンD濃度の参照値を 20 ng/mL とすることが妥当であるとした。ただし、この値はほとんどの者で不足による症状が現れない値であるために、推定平均必要量の算定に用いるのは適切ではない。そこで、目安量を設定することとした。

血中 25-ヒドロキシビタミンD濃度が 20 ng/mL を維持できるビタミンD摂取量について、アメリカ・カナダの食事摂取基準では、25-ヒドロキシビタミンD濃度に対する紫外線、すなわち日光曝露の関与の割合は算定が不可能、かつ種々の要因に影響されることから、日光曝露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、ビタミンDの推定平均必要量を算定している⁴¹⁾。しかし、我が国においては、紫外線による皮膚でのビタミンD産生は実際にあることから、日光曝露がない条件下の摂取量を参照することは必ずしも実態にそぐわない。

一方、北欧諸国の食事摂取基準では、夏季（晩春から初秋）の屋外活動に伴うビタミンDの皮膚での産生が体内のビタミンD量にある程度寄与するという前提に基づいて、摂取すべき値が算定されている⁴⁰⁾。実際に、季節による血中 25-ヒドロキシビタミンD濃度の違いは明らかであり⁵⁰⁾、紫外線による皮膚でのビタミンD産生は血中 25-ヒドロキシビタミンD濃度に一定の影響力を示すことは確かであるため、この見解には一定の妥当性があるものと考えられる。したがって、日本人の食事摂取基準 2025 年版では一定量の日光曝露を考慮した北欧諸国の食事摂取基準⁴⁰⁾を参考に目安量を算定することとした。

しかしながら、そこで参照されている疫学研究の多くは、日本よりも高緯度の地域で行われ、また、対象者も白色人種が多いため、それらをそのまま参照するには注意が必要である。我が国で行われた研究もあるが、その研究数は限られており、北海道と熊本県で 20～69 歳の男女を対象として夏期と冬期に行われた観察研究では、夏期でも約半数の者で血清 25-ヒドロキシビタミンD濃度は 20 ng/mL を下回っていた⁵¹⁾。また、8 日間の秤量食事記録法を用いた全国調査によると、成人（18 歳以上）のビタミンD摂取量（中央値）の単純平均は男性 7.9 μg/日、女性 7.0 μg/日であった⁵²⁾。骨軟化症の有病率が過小評価されているため⁵³⁾、くる病有病率で比較すると、日本は諸外国に比べてその有病率は低いものの⁵⁴⁾、現在の摂取量では集団の約半数の者で血清 25-ヒドロキシビタミンD濃度 20 ng/mL を維持できず、特定の集団において不足状態を示す者がほとんど観察されない量としての目安量の概念と合致しないと考えられる。

そこで、実現可能性も考慮して、北欧諸国の食事摂取基準⁴⁰⁾における推奨量（10 μg/日）と現在の摂取量⁵²⁾の中間値を採用することとした。ただし、各年齢区分で検討する科学的根拠は乏しいため、それぞれの年齢区分で現在の摂取量の中央値と 10 μg/日との中間値を算出した後、各年齢区分での算出値の単純平均値を算出した。その結果、男性 8.9 μg/日、女性 8.5 μg/日となった。丸め処理をすると、男性 9.0 μg/日、女性 8.5 μg/日となるが、ビタミンD欠乏のリスクは男性よりも女性の方が高いことから⁵⁵⁾、男女ともに 9.0 μg/日とした。なお、これは目安量であり、推定平均必要量及び推奨量とは異なることに留意したうえで活用すべきである。

・高齢者（目安量）

高齢者においても、成人と同様に血中 25-ヒドロキシビタミンD濃度の参照値は 20 ng/mL とした。高齢者では、ビタミンDが不足状態にある者が多いことは日本人でも報告されている^{56,57)}。また、血中 25-ヒドロキシビタミンD濃度を 20 ng/mL に維持するのに必要なビタミンD摂取量の検証として、日光曝露の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があり、血清 25-ヒドロキシビタミン濃度を 20 ng/mL 以上とするためには 5 μg/日では無効で⁵⁸⁾、20 μg/日でも 1 か月間の介入では 20 ng/mL を超えたのは約 40%に留まったとの報告がある⁵⁹⁾。諸外国の食事摂取基準では、高齢者に対して 20 μg/日という推奨量を定めているものがあるが^{41,42)}、この値は日光曝露が乏しいことを前提としたものである。したがって、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、適切な日光曝露を受けることを推奨し、成人（18～64歳）の目安量（9.0 µg/日）と同じとした。

・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⁶⁰⁾、小児でも血清 25-ヒドロキシビタミンD濃度 20 ng/mL 以下で骨折リスクが増大する⁶¹⁾。したがって、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。日本人の12～18歳の男女1,380人のビタミン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⁶²⁾があり、ビタミンD摂取量の平均値は対象者の性・年齢を問わず約 10 µg/日であったが、血清 25-ヒドロキシビタミンD濃度が 20 ng/mL 未満であった者は、男子で 30.1%、女子で 47.1%存在した。また、血清 25-ヒドロキシビタミンD濃度 20 ng/mL を超えるには、男子で 12 µg/日以上、女子で 14 µg/日以上のビタミンD摂取が必要となることも示されている。しかし、日本人において、ビタミンD摂取量と血清 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、小児を対象とした研究結果に基づいて目安量を算定することは困難と考えられた。そこで、成人で得られた目安量を用いて外挿をして求めた。なお、算定値が成人より大きい場合には、成人と同値とした。また、性別を考慮した値の算定は困難と考え、男女において数値が多い方の値を採用し、男女別の値は示さなかった。

・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、海外だけでなく我が国でも報告され⁶³⁻⁶⁵⁾、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。京都で行われた疫学調査においても、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、頭蓋癆と診断された新生児の37%において、1か月健診時点でも血清 25-ヒドロキシビタミンD濃度の低値（10 ng/mL 未満）が認められている⁶⁶⁾。

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⁶⁷⁾。このような状態にある乳児に6か月間にわたってビタミンDを与えたところ、くる病の兆候を示した乳児はみられなかった。このときの総ビタミンD摂取量（母乳由来と補給の合計）が 4.88 µg/日が最低量であった。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⁶⁸⁾。さらに、2008年のガイドラインでは 10 µg/日が必要と改訂している⁶⁹⁾。しかしながら、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⁷⁰⁾。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。

また、香港で行われた観察研究では、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⁷¹⁾。十分な知見がそろっているとは言い難いが、この結果及び他の報告も参考とし、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。

・妊婦（目安量）

妊婦において、血中 25-ヒドロキシビタミンD濃度が低いと、妊娠高血圧症候群（主に子癇前症）の発症リスクが高いことが報告されている³⁹⁾。しかしながら、妊婦の必要量が非妊娠時の同年齢の女

性の必要量と異なるというエビデンスは乏しく、諸外国の食事摂取基準においても、非妊娠時と同値を設定している^{39,41)}。そこで、妊婦の目安量を非妊娠時と同じ 9.0 µg/日とした。

・授乳婦（目安量）

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設定することは困難である。また、授乳婦の必要量が非妊娠時の同年齢の女性の必要量と異なるというエビデンスも乏しいため、授乳婦の目安量を非授乳時と同じ 9.0 µg/日とした。

3-2 過剰摂取の回避

3-2-1 基本的事項

紫外線による皮膚での産生は調節されており、日光曝露によるビタミンD過剰症は起こらない。また、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。しかしながら、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。血清 25-ヒドロキシビタミンD濃度が 80~88 ng/mL 以上であると、高カルシウム血症が引き起こされる可能性はあるが、その濃度は幅広い範囲で変動し、カルシウム摂取量の影響も受ける³⁹⁾。

3-2-2 耐容上限量の設定方法

高カルシウム血症を対象に算定した。

・成人（耐容上限量）

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 とすると、耐容上限量は 100 µg/日と算出される⁴¹⁾。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^{72,73)}、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、ほぼ同じ値となる。また、欧州食品安全機関（EFSA）は 2023 年に耐容上限量の算定根拠を、高カルシウム血症よりも早期の兆候である持続性高カルシウム尿症に変更し、最低健康障害発現量を 250 µg/日、不確定因子を 2.5 として健康障害非発現量として 100 µg/日、耐容上限量を 100 µg/日としている⁷⁴⁾。これらのことから、いずれの方法を用いても 100 µg/日となる。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⁴¹⁾。

・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。なお、外挿・丸めの結果、乳児より低値となった場合には、乳児と同値を設定した。

・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⁷⁵⁾。アメリカ・カナダの食事摂取基準⁴⁾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1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。なお、EFSAにおいて、高カルシウム尿症、高カルシウム血症、腎石灰沈着症、発育パターン異常に関する臨床試験や観察研究から得られたエビデンスから、乳幼児の耐容上限量を設定する試みもあるが、十分なエビデンスは得られておらず、これまでの報告に基づき設定されている⁷⁶⁾。また、6～11か月児に耐容上限量を独自に算定するためのデータもないことから、食事摂取基準においては、0～5か月、6～11か月共に25 µg/日を耐容上限量とした。

・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⁷⁷⁾。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⁷⁴⁾、妊婦・授乳婦の耐容上限量について、独自の値を設定しないこととした。

3-3 生活習慣病の発症予防

近年ビタミンDに関しては、骨関連のみならず、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が^{39,40,43)}、その多くが血中25-ヒドロキシビタミンD濃度との関連を報告しており、摂取量に言及した論文は限定されている。諸外国の食事摂取基準では、唯一、骨折リスクのみが血中25-ヒドロキシビタミンD濃度と用量反応関係を示すとされている^{39,41)}。骨折リスクの低下が観察される血中25-ヒドロキシビタミンD濃度には研究によってばらつきがあるが、20 ng/mLが閾値とされており、我が国のコホート研究の結果もおおむねこれに一致している^{56,78)}。ただし、それ以上の血中濃度を維持する意義は明確でない³⁹⁻⁴¹⁾。

血中25-ヒドロキシビタミンD濃度低値がフレイルのリスクとなることが示されているが^{79,80)}、リスク低下の閾値は明確ではない。また、血中25-ヒドロキシビタミンD濃度低値は転倒リスクとなることも示されており³⁹⁻⁴¹⁾、日本人高齢者を対象としたコホート研究でも同様の結論が得られている⁸¹⁾。ただし、転倒リスクが低下する血中25-ヒドロキシビタミンD濃度の閾値は明確ではなく、また、転倒予防へのビタミンDの有効性は、高用量のビタミンD補給でも乏しいことが示されている⁸²⁾。

以上より、いずれの疾患リスクに対しても、血中25-ヒドロキシビタミンD濃度が20 ng/mLを上回ることが望ましいと考えられるが、その血中濃度を達成するために必要な摂取量を設定できるだけの科学的根拠は不十分である。しかしながら、食事からの適切なビタミンDの摂取と日常生活における適度な日光浴（日光曝露）を心掛けることが望まれる。

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⁸³⁾。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乏しいことから、設定を見送った。

5 活用に当たっての留意事項

ビタミンDの大きな特徴は、紫外線の作用により、皮膚でもビタミン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・日焼け止め使用の有無などの要因によって大きく左右される。活用に当たっては、各個人・各集団の環境・生活習慣を考慮することが望ましい。また、目安量はあくまでも、集団のほとんどの者で不足が見られないような摂取量であることに留意すべきである。

6 今後の課題

ビタミンDの必要量の算定には紫外線曝露量が大きく関係する。そのため、日本人における日光曝露時間のデータが必要である。また、諸外国ではビタミンD強化食品が普及していることもあり、主たるビタミンD摂取源が日本とは異なる。したがって、日本人での紫外線曝露量、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。加えて、日本人を対象とした血清 25-ヒドロキシビタミンD濃度と疾患リスクとの関係についても、疫学研究にて更なるエビデンスの蓄積が必要である。さらに、骨折や転倒に対するビタミンDの効果は、カルシウムとの併用が必要との報告もあり、ビタミンDとカルシウムの相互作用についても、更なる検討が必要である。

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種のトコフェロールと4種のトコトリエノールの合計8種類の同族体が知られており、クロマン環のメチル基の数により、 α -、 β -、 γ -及び δ -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 α -トコフェロールである。このことより、 α -トコフェロールのみを対象にビタミンEの食事摂取基準を策定した（図4）。

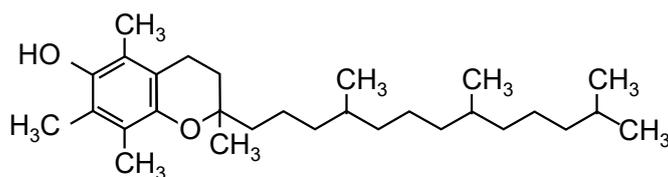


図4 α -トコフェロールの構造式 ($C_{29}H_{50}O_2$ 、分子量=430.7)

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。

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經由して吸収される。ビタミンEの吸収率は、ある報告では51~86%と推定されたが⁸⁴⁾、21%あるいは29%という報告⁸⁵⁾もあり、現在のところビタミンEの人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 α -トコフェロールが優先的に α -ト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。肝細胞内で α -トコフェロール輸送たんぱく質により輸送された α -トコフェロールは、VLDL (very low density lipoprotein) に取り込まれ、再度、血流中に移行する⁸⁶⁾。また、ビタミンEの体内の主要な代謝経路は主にシトクロムP-450ファミリーのCYP4F2による酵素的な経路である。この経路では、クロマン環を保持したままフィチル側鎖が酸化されて短縮が連続的に起こり、カルボキシエチルヒドロキシクロマン (CEHC) へと代謝される。これは主に肝臓で行われる⁸⁷⁾。

2 指標設定の基本的な考え方

多価不飽和脂肪酸の摂取量が増えると、多価不飽和脂肪酸に由来して発生する過酸化脂質の生成を抑制するためにビタミンEの需要が高まる。この場合にビタミンEが十分に供給されないと、過酸化によって引き起こされる、クレアチニン尿、赤血球膜の脆弱性及び脂質過酸化の増加などを引き起こす可能性がある。つまり、 α -トコフェロールの必要量は多価不飽和脂肪酸摂取量に依存する。そこで、多価不飽和脂肪酸摂取量に対して適切な α -トコフェロールの摂取量を考慮しながら、日本人の現状の摂取量を基に目安量を設定した。

耐容上限量については、欠乏と同様に、通常の食事を摂取している限り過剰症を発症することはないが、サプリメント等の通常の食事以外からの摂取による急性過剰症として血液凝固障害の回避を目的として耐容上限量を定めた。

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Eの欠乏により、赤血球の脆弱化及びニューロン（特に末梢軸索や脊髄後角ニューロン）の変性が起こるため、欠乏症としては溶血性貧血及び神経脱落症状が挙げられる。血中 α -トコフェロール濃度が12 $\mu\text{mol/L}$ 以下で溶血反応のリスクが高まるとされている⁸⁸⁾。しかし、 α -トコフェロール摂取量と溶血反応の用量反応性は不明である。

ヒトを対象とした研究では、ビタミンEの生体指標として、血中 α -トコフェロール濃度がしばしば用いられている。しかし、血中 α -トコフェロール濃度は、食事からの α -トコフェロール濃度を必ずしも反映せず、それらの相関性は低いことが示唆されている^{89,90)}。また、血中 α -トコフェロール濃度は、血中コレステロールやトリグリセリド濃度の影響を受けるため⁹¹⁾、これらの濃度で調整を行う必要があるが、調整後の明確な基準値はまだ存在しない。 α -トコフェロールの代謝物であり、尿中に排泄される α -CEHCも有用視されているが⁹²⁻⁹⁴⁾、食事摂取基準で用いるだけの報告は蓄積されていない。以上より、現時点において信頼性が高くかつ十分な報告が蓄積している生体指標は存在しないと判断した。

3-1-2 目安量の策定方法

不足を示す明確な臨床症状や信頼度の高い生体指標が存在しないため、ビタミンEの必要量を正確に算定することは困難である。そこで、目安量を設定することとした。多価不飽和脂肪酸の摂取が制限された条件下での検討では、多価不飽和脂肪酸を細胞膜で機能させるために最低限必要な α -トコフェロール摂取量は4~5 mg/日と報告している⁹⁰⁾。さらに、多価不飽和脂肪酸摂取量1 gに対する α -トコフェロール必要量は0.43 mg⁹⁵⁾、0.52 mg⁹⁶⁾との報告もあり、小児や⁹⁷⁾、若年成人女性を対象とした研究⁹⁸⁾でも、血漿ビタミンE濃度を一定量に維持するためには0.4 mgの摂取で十分とされている。なお、ドイツ・オーストリア・スイスの食事摂取基準では、リノール酸1 gの摂取に対してトコフェロール当量で0.4 mg⁴²⁾、北欧諸国の食事摂取基準⁴⁰⁾では、0.5 mgが用いられている。

上記の報告を参考にして、成人においては最低限の必要量として4 mgを確保する必要があるとし、その他関連する状況を勘案して、次のように目安量を定めた。

・成人（目安量）

多価不飽和脂肪酸1 gに対するビタミンE必要量を0.4 mgとして、国民健康・栄養調査（平成30年・令和元年）の結果を用いて、性・年齢別の多価不飽和脂肪酸摂取量（平均値）に対応するビタミンE摂取量を算出すると、成人における最低限必要量の4 mgを下回る区分はなかった。一方、ビタミンE摂取量は、いずれの性・年齢区分でも多価不飽和脂肪酸摂取量に対応するビタミンE摂取量を上回っており、現状のビタミンE摂取量であれば、多価不飽和脂肪酸摂取に対して適切なビタミンE摂取量を維持できると判断した。

この種の食事調査法では一定の過小評価が観察されるため⁹⁹⁾、実際にはこの数値よりも少し多く摂

取しているものと考えられる。この点からも、現在の日本人の摂取量であれば十分なビタミンE摂取量であると考えられる。以上より、現在の摂取量の中央値をもって目安量とした。

・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の報告は存在しないため、国民健康・栄養調査（平成30年・令和元年）における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出されていない。そのため、成人と同様に国民健康・栄養調査（平成30年・令和元年）における摂取量の中央値を目安量とした。

・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¹⁰⁰⁾。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、更に日内変動もほとんど見られない¹⁰¹⁾。日本人の母乳中の α -トコフェロール量の平均値(約3.5~4.0 mg/L)^{19,102)}に基準哺乳量(0.78 L/日)^{21,22)}を乗じると、2.7~3.1 mg/日となるため(≒3.5~4.0 mg/L×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 α -トコフェロール濃度も上昇する⁹⁷⁾。しかしながら、妊婦でのビタミンE欠乏に関する報告は存在しない。また、妊娠合併症を有する者では正常妊婦よりも血清ビタミンE濃度が低いとされるが、リスクに対する十分な閾値を見いだすにはエビデンスが乏しい¹⁰³⁾。また、日本人妊婦を対象とした調査でも、血中 α -トコフェロール濃度とビタミンE摂取量との相関性は乏しく¹⁰⁴⁾、摂取量の増加が血中濃度に反映されにくいことも推察される。以上より、妊婦での必要量を非妊婦よりも高く設定する根拠は乏しいと判断し、非妊娠時と同じく、平成30・令和元年国民健康・栄養調査から算出された非妊婦・非授乳婦の摂取量の調整済み中央値(5.5 mg/日)を参考にし、5.5 mg/日を目安量とした。

・授乳婦（目安量）

母乳中のビタミンE濃度と授乳婦のビタミンE摂取量との関係が見られないという報告が複数あることから^{105,106)}、授乳婦に特化した値を設定する必要はないとして、平成30・令和元年国民健康・栄養調査から算出された非妊婦・非授乳婦の摂取量の調整済み中央値(5.5 mg/日)を参考にし、5.5 mg/日を目安量とした。

3-2 過剰摂取の回避

3-2-1 基本的事項

ビタミンEの過剰症としては、出血傾向の上昇が挙げられる。ビタミンEの過剰に対応する生体指標は確立されていない。血中 α -トコフェロール濃度及び尿中 α -CEHC排泄量が使用できる可能性があるが、今回は採用しなかった。

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）

ヒトを対象とした高用量のビタミンE摂取に関する研究の主要な副作用として血液凝固能の低下が対象とされている。高用量のビタミンE（最高で727 mg/日）（all-rac- α -tocopherol）を4か月間摂取させた結果、いずれの用量でもプラセボ群と比べてプロトロンビン時間の有意な延長は認められなかった。この研究では一般栄養状態、肝酵素機能、甲状腺ホルモン濃度、クレアチニン濃度、血清自己抗体、好中球によるカンジダアルピカンスに対する防御作用も評価されており、いずれの有害事象も認められなかった¹⁰⁷⁾。その他、健康なヒト集団にビタミンEを与えた他の研究でも類似の結果が得られている¹⁰⁸⁻¹¹¹⁾。さらに、ビタミンEの耐容上限量は、トコフェロール当量540~800 mg/日が適切と考えられるとのレビューもある¹¹²⁾。一方、ビタミンKが不足している状況では、高用量の α -トコフェロールで血液凝固能に障害が起こることが報告されている²³⁾。

以上より、健康な成人の α -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。そして、最低健康障害発現量が明確で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、日本人を対象とした研究¹¹¹⁾の62.2 kgを用いた。ただし、800 mg/日を超えた場合の過剰摂取による健康障害について、明確な科学的根拠があるとはいえないため、算定値が800 mg/日を超える場合には800 mg/日を設定した。

・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。

・妊婦・授乳婦（耐容上限量）

妊婦・授乳婦については、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

血中 α -トコフェロール濃度と心血管疾患による死亡リスク¹¹³⁾、ビタミンE摂取量と脳卒中リスク¹¹⁴⁾、骨折リスク¹¹⁵⁾に関する報告がある。しかしながら、食事由来のビタミンE摂取者に限定した研究報告は乏しく、また、その結果も十分に一致していない。

また、耐容上限量よりも低用量のビタミンE補給（300 mg/日程度）であっても、出血性脳卒中リスクや^{33,116)}、前立腺がんのリスクが上昇したとの報告もあるが¹¹⁷⁾、報告数は少なく、十分な科学的根拠は得られていない。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。

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、フィロキノン（ビタミンK₁）とメナキノン類がある。これらはナフトキノンを経典的構造として持ち、側鎖構造のみが異なる。メナキノン類のうち、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K₂）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り、生理活性も異なると考えられる^{118,119}。ビタミンK₁に比して、ビタミンK₂の効果が大きいことが報告されているが¹²⁰、相対的な生理活性の換算は困難であるため、ビタミンKの食事摂取基準は両者を区別せず、両者の合計量として指標（目安量）を算定した。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、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。

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

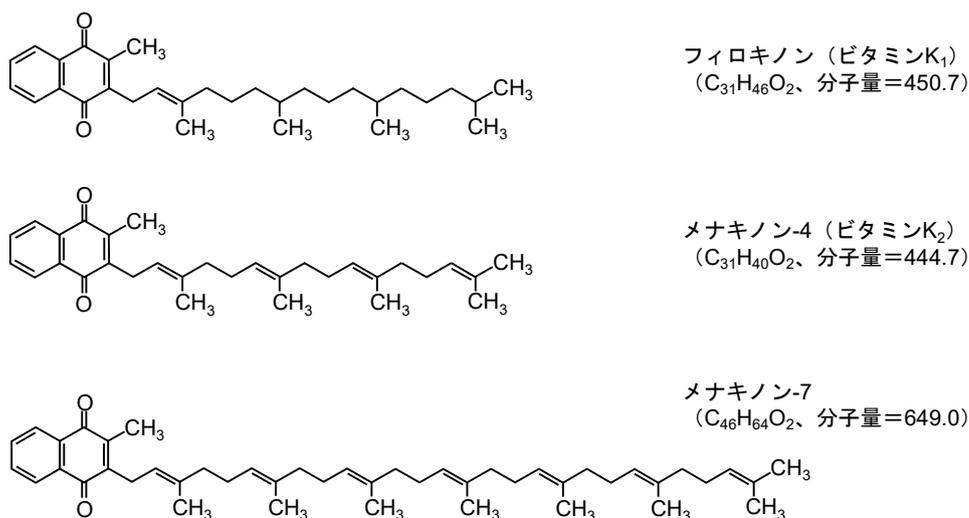


図5 フィロキノン、メナキノン-4、メナキノン-7の構造式

1-2 機能

ビタミンKは、肝臓においてプロトロ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出された。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。具体的には、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¹²¹。

1-3 消化、吸収、代謝

生体では、食事から摂取されたビタミンKと、腸内細菌が産生するメナキノン類との両方を利用している。しかし、腸内細菌が産生するメナキノン類は、その腸管吸収機構やビタミンK栄養状態への寄与の程度は不明である¹²²⁾。そのため、食事摂取基準では腸内細菌によって産生されるビタミンKは対象外とし、経口摂取されるビタミンKだけを対象とした。

なお、肝臓以外の組織では、メナキノン-4のみ利用が可能のため、メナキノン-4に酵素的に変換してから利用される¹²³⁾。

2 指標設定の基本的な考え方

必要量を算定できるだけの研究が十分に存在しないため、健康な集団を対象とした観察研究の結果に基づいて目安量を設定した。

耐容上限量は、薬剤レベルでの介入でも副作用はほとんどみられないため設定しなかった。

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Kが欠乏すると、血液凝固が遅延する。特定の組織（肝臓と骨、血管）で分泌される非カルボキシル化ビタミンK依存性たんぱく質の血中濃度が、ビタミンKの生体指標としてしばしば用いられている^{124,125)}。しかし、これについてもカルボキシル化に最適なビタミンK摂取量の範囲は不明であり、食事摂取基準で用いられるほどの知見は十分でない。その他、血中フィロキノン及びメナキノン濃度もあるが¹²⁶⁾、それらについて参照しうる明確な値は設定されていない。以上より、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、目安量を設定した。

3-1-2 目安量の策定方法

・成人（目安量）

我が国において、健康な人でビタミン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、現在の通常の食事摂取であれば、ビタミンKはほぼ充足していると考えられる。したがって、国民健康・栄養調査等で観察されたビタミンK摂取量の中央値を用いるのが適切と考えられる。ところが、日本人では総ビタミンK摂取量に与える納豆由来のビタミンK摂取量の影響を無視できず、そのために、納豆摂取者と納豆非摂取者という2つの異なる摂取量分布を有する集団が混在していることになる。これは、納豆摂取者と非摂取者の平均ビタミンK摂取量が336 µg/日と154 µg/日であったとの報告からも明らかである¹²⁷⁾。

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、納豆非摂取者の平均ビタミンK摂取量（約150 µg/日）をもって目安量とした。ただし、この研究は、対象が20歳代女性に限定されており、今後、他の性・年齢区分に対しても同様の調査が必要である。

・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¹²⁸⁾。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る。ただ、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り¹²⁶⁾、この点に関する報告がいまだ十分に集積されていないため、成人と同じ値とした。

・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、体表面積を推定する方法により外挿した。ビタミンK栄養状態が成長期の骨の健康に関係することも示唆されているが、研究報告は十分ではなく、成人よりもビタミンK摂取量を増やす根拠はないとしている¹²⁹⁾。したがって、外挿した値が成人の目安量よりも高値の場合、成人と同値とした。

・乳児（目安量）

ビタミンKは胎盤を通過しにくく¹⁹⁾、母乳中のビタミンK含量は低い^{19,130)}。加えて乳児では腸内細菌によるビタミンK産生及び供給量が低いと考えられる¹³⁰⁾。そのため、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¹³¹⁾。

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¹³⁰⁾。また、精度の高い測定法でも、フィロキノンは3.771 ng/mL、メナキノン-7が1.795 ng/mLと、その合計量は前方に近い¹⁹⁾。

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）^{19,102)}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の必要量を検討した報告は乏しい。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¹³²⁾。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良いと考えられる。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

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¹³³⁾。この量を超えて服用され、その結果、副作用が発生したという例はこれまで報告がない。以上より、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の摂取量と骨折¹³⁴⁾や骨密度¹³⁵⁾及び骨質¹³⁶⁾、心血管疾患¹³⁷⁻¹³⁹⁾の発症との関連に関する観察疫学研究や介入研究はいくつか存在する。しかしながら、いずれの疾患においても研究報告は十分ではなく、結果も一致していない。また、明確な閾値も観察されているとは言い難い。このように、ビタミンKの十分な摂取がいくつかの生活習慣病の発症予防に寄与する可能性は示唆されるものの、目標量を定めることは難しいと判断した。

4 生活習慣病の重症化予防

ビタミンK摂取量が少ないと骨折のリスクが増大する可能性が示唆されている¹³⁴⁾。しかし、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られる。

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。

6 今後の課題

いくつかのビタミンK依存性たんぱく質がビタミンK栄養状態を反映することが明らかにされているものの、ビタミンK摂取量との関係が不明であるため、結論として生体指標が確立されていない。これは諸外国でも同様の状況であり、ビタミンK依存性たんぱく質の臨床的意義付けも含めて、望ましいビタミンK摂取量を検討できるような研究が必要である。また、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並びに心血管疾患リスクである。骨及び血管におけるビタミンK必要量は、肝臓における必要量より多いことが知られている^{140,141)}。観察研究においては、ビタミンK不足は心血管疾患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必要である。また、栄養素としてのビタミンK介入研究も求められる。

〈概要〉

- ・ 脂溶性ビタミンは摂取量の日間変動が比較的に大きい栄養素である。そのために、習慣的な摂取量や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Aは、サプリメントによる介入では、レチノールのみならずカロテノイドでも望ましくない影響が見られる可能性も示唆されているため、今後更なる研究報告の蓄積が必要である。
- ・ 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。しかし、摂取のみならず日光曝露でも産生されるという点で、必要量を算定するのが難しく、一定の日光曝露があることを仮定して目安量を設定した。ビタミンD欠乏を回避するためにも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、冬期など紫外線曝露量が低い場合には、通常の商品からビタミンDを増やすことも重要である。また、ビタミンDの目安量は、あくまでも、集団のほとんどの者で不足が見られない摂取量であることに留意すべきである。
- ・ ビタミンEは、多価不飽和脂肪酸の摂取量に対して適切な摂取量に基づき、目安量を設定した。急性過剰症のリスクは低いものの、耐容上限量を下回る摂取量でも通常の食事以外の摂取による疾患リスクへの影響を、更に検証する必要がある。
- ・ ビタミンKは、その栄養状態を十分に反映する生体指標が確立されていない。また、介入研究は薬剤レベルの報告が多く、栄養素としてのビタミンK介入研究が必要である。
- ・ 脂溶性ビタミン全般において、摂取量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) Combs GF Jr, McClung JP. *The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health*. 6th ed. Academic Press, San Diego, CA; 2022.
- 2) Semba RD. The role of vitamin A and related retinoids in immune function. *Nutr Rev*. 1998;56(1 Pt 2):S38-48.
- 3) Moise AR, Noy N, Palczewski K, et al. Delivery of retinoid-based therapies to target tissues. *Biochemistry*. 2007;46(15):4449-4458.
- 4) Debier C, Larondelle Y. Vitamins A and E: metabolism, roles and transfer to offspring. *Br J Nutr*. 2005;93(2):153-174.
- 5) Institute of Medicine. Vitamin A. *In: Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. National Academies Press, Washington, D.C.; 2001.
- 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;32:251-275.
- 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(11):2276-2283.
- 8) Sigmundsdottir H, Butcher EC. Environmental cues, dendritic cells and the programming of tissue-selective lymphocyte trafficking. *Nat Immunol*. 2008;9(9):981-987.
- 9) Huang Z, Liu Y, Qi G, et al. Role of vitamin A in the immune system. *J Clin Med*. 2018;7(9):258.
- 10) Olson JA. Recommended dietary intakes (RDI) of vitamin A in humans. *Am J Clin Nutr*. 1987;45(4):704-716.
- 11) 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(5):971-977.
- 12) Cifelli CJ, Green JB, Green MH. Use of model-based compartmental analysis to study vitamin A kinetics and metabolism. *Vitam Horm*. 2007;75:161-195.
- 13) 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(6):596-607.
- 14) 島田馨. 内科学書 改訂第6版. 中山書店; 2002.
- 15) 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(3):291-296.
- 16) World Health Organization, Food and Agricultural Organization of the United Nations. *Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition*. 2nd ed. World Health Organization, Geneva; 2004.
- 17) 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(3):601-606.
- 18) 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(S1):I1-20.
- 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(2):192-200.
- 20) Canfield LM, Clandinin MT, Davies DP, et al. Multinational study of major breast milk carotenoids of

healthy mothers. *Eur J Nutr.* 2003;42(3):133-141.

- 21) 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(6):369-372.
- 22) 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(1):23-28.
- 23) EFSA Scientific Committee on Food, Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals. European Food Safety Authority, Parma; 2006.
- 24) Penniston KL, Tanumihardjo SA. The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2):191-201.
- 25) Tanumihardjo SA, Russell RM, Stephensen CB, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-vitamin A review. *J Nutr.* 2016;146(9):1816S-48S.
- 26) Minuk GY, Kelly JK, Hwang WS. Vitamin A hepatotoxicity in multiple family members. *Hepatology.* 1988;8(2):272-275.
- 27) Azaïs-Braesco V, Pascal G. Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5 Suppl):1325S-33S.
- 28) Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, et al. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med.* 1995;333(21):1369-1373.
- 29) Gannon BM, Rogers LM, Tanumihardjo SA. Metabolism of neonatal vitamin A supplementation: A systematic review. *Adv Nutr.* 2021;12(3):942-958.
- 30) 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.
- 31) Feskanich D, Singh V, Willett WC, et al. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA.* 2002;287(1):47-54.
- 32) Lim LS, Harnack LJ, Lazovich D, et al. Vitamin A intake and the risk of hip fracture in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Osteoporos Int.* 2004;15(7):552-559.
- 33) O'Connor EA, Evans CV, Ivlev I, et al. Vitamin and mineral supplements for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2022;327(23):2334-2347.
- 34) van den Heuvel EG, Lips P, Schoonmade LJ, et al. Comparison of the effect of daily vitamin D2 and vitamin D3 supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D concentration (total 25(OH)D, 25(OH)D2, and 25(OH)D3) and importance of body mass index: A systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr.* 2024;15(1):100133.
- 35) Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):491S-499S.
- 36) Norman AW. The history of the discovery of vitamin D and its daughter steroid hormone. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(3):199-206.
- 37) 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(2):327-335.
- 38) Holick MF, Nieves JW, eds. Nutrition and Bone Health. 2nd ed. Humana Press, New York; 2014.
- 39) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values for vitamin D.

EFSA J. 2016;14(10):e04547.

- 40) Blomhoff R, Andersen R, Arnesen EK, et al. Nordic Nutrition Recommendations 2023. Nordic Council for Ministers, Copenhagen; 2023.
- 41) Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. National Academies Press, Washington, D.C.; 2011.
- 42) Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (SGE). D-A-CH Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/>
- 43) 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.
- 44) Lee DY, Jee JH, Cho YY, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D cutoffs for functional bone measures in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2017;28(4):1377-1384.
- 45) Gong M, Wang K, Sun H, et al. Threshold of 25(OH)D and consequently adjusted parathyroid hormone reference intervals: data mining for relationship between vitamin D and parathyroid hormone. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(10):2067-2077.
- 46) Hwang YC, Ahn HY, Jeong IK, et al. Optimal serum concentration of 25-hydroxyvitamin D for bone health in older Korean adults. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(1):68-74.
- 47) 一般社団法人日本内分泌学会, 一般社団法人日本骨代謝学会, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業ホルモン受容機構異常に関する調査研究班. ビタミンD不足・欠乏の判定指針. 日本内分泌学会雑誌. 2017;93(Suppl):1-10.
- 48) Akter S, Eguchi M, Kurotani K, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and metabolic syndrome in a Japanese working population: The Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition*. 2017;36:26-32.
- 49) Miyamoto H, Kawakami D, Hanafusa N, et al. Determination of a serum 25-hydroxyvitamin D reference ranges in Japanese adults using fully automated liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Nutr*. 2023;153(4):1253-1264.
- 50) Bates CJ, Carter GD, Mishra GD, et al. In a population study, can parathyroid hormone aid the definition of adequate vitamin D status? A study of people aged 65 years and over from the British National Diet and Nutrition Survey. *Osteoporos Int*. 2003;14(2):152-159.
- 51) Asakura K, Etoh N, Imamura H, et al. Vitamin D status in Japanese adults: Relationship of serum 25-hydroxyvitamin D with simultaneously measured dietary vitamin D intake and ultraviolet ray exposure. *Nutrients*. 2020;12(3):743.
- 52) Shinozaki N, Murakami K, Masayasu S, et al. Usual nutrient intake distribution and prevalence of nutrient intake inadequacy among Japanese children and adults: A nationwide study based on 8-day dietary records. *Nutrients*. 2023;15(24):5113.
- 53) Minisola S, Colangelo L, Pepe J, et al. Osteomalacia and vitamin D status: A clinical update 2020. *JBMR Plus*. 2021;5(1):e10447.
- 54) Bouillon R, Antonio L. Nutritional rickets: Historic overview and plan for worldwide eradication. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;198:105563.
- 55) Cui A, Zhang T, Xiao P, 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.

- 56) 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.* 2014;32(5):514-523.
- 57) 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(1):49-56.
- 58) Himeno M, Tsugawa N, Kuwabara A, et al. Effect of vitamin D supplementation in the institutionalized elderly. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(6):733-737.
- 59) Kuwabara A, Tsugawa N, Tanaka K, et al. Improvement of vitamin D status in Japanese institutionalized elderly by supplementation with 800 IU of vitamin D₃. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2009;55(6):453-458.
- 60) 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.
- 61) Yang G, Lee WYW, Hung ALH, et al. Association of serum 25(OH)Vit-D levels with risk of pediatric fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2021;32(7):1287-1300.
- 62) 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(4):464-474.
- 63) 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(6):593-599.
- 64) Uday S, Högl W. Nutritional rickets and osteomalacia in the twenty-first century: Revised concepts, public health, and prevention strategies. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(4):293-302.
- 65) 大藺恵一. 現代の栄養欠乏としてのビタミンD欠乏. *ビタミン.* 2012;86(1):28-31.
- 66) Yorifuji J, Yorifuji T, Tachibana K, et al. Craniotables in normal newborns: the earliest sign of subclinical vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1784-1788.
- 67) Specker BL, Ho ML, Oestreich A, et al. Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr.* 1992;120(5):733-739.
- 68) 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(4 Pt 1):908-910.
- 69) Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, et al. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008;122(5):1142-1152.
- 70) Perrine CG, Sharma AJ, Jefferds MED, et al. Adherence to vitamin D recommendations among US infants. *Pediatrics.* 2010;125(4):627-632.
- 71) Leung SS, Lui S, Swaminathan R. Vitamin D status of Hong Kong Chinese infants. *Acta Paediatr Scand.* 1989;78(2):303-306.
- 72) 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(2):224-230.
- 73) Davies M, Adams PH. The continuing risk of vitamin-D intoxication. *Lancet.* 1978;2(8090):621-623.
- 74) EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D, Bohn T, et al. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin D, including the derivation of a conversion factor for

calcidiol monohydrate. *EFSA J*. 2023;21(8):e08145.

- 75) Fomon SJ, Younoszai MK, Thomas LN. Influence of vitamin D on linear growth of normal full-term infants. *J Nutr*. 1966;88(3):345-350.
- 76) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (EFSA NDA Panel), Turck D, Bresson JL, et al. Update of the tolerable upper intake level for vitamin D for infants. *EFSA J*. 2018;16(8):e05365.
- 77) 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(10):2341-2357.
- 78) 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(6):1903-1913.
- 79) Ju SY, Lee JY, Kim DH. Low 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of frailty syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):206.
- 80) Wang X, Hu J, Wu D. Risk factors for frailty in older adults. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(34):e30169.
- 81) 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(8):2185-2192.
- 82) Kong SH, Jang HN, Kim JH, et al. Effect of vitamin D supplementation on risk of fractures and falls according to dosage and interval: A meta-analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022;37(2):344-358.
- 83) Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(5):453-468.
- 84) Kelleher J, Losowsky MS. The absorption of alpha-tocopherol in man. *Br J Nutr*. 1970;24(4):1033-1047.
- 85) Blomstrand R, Forsgren L. Labelled tocopherols in man. Intestinal absorption and thoracic-duct lymph transport of dl-alpha-tocopheryl-3,4-¹⁴C₂ acetate dl-alpha-tocopheramine-3,4-¹⁴C₂ dl-alpha-tocopherol-(5-methyl-3H) and N-(methyl-3H)-dl-gamma-tocopheramine. *Int Z Vitaminforsch*. 1968;38(3):328-344.
- 86) Traber MG, Arai H. Molecular mechanisms of vitamin E transport. *Annu Rev Nutr*. 1999;19(1):343-355.
- 87) Sontag TJ, Parker RS. Cytochrome P450 omega-hydroxylase pathway of tocopherol catabolism. Novel mechanism of regulation of vitamin E status. *J Biol Chem*. 2002;277(28):25290-25296.
- 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) Andersen LF, Solvoll K, Johansson LR, et al. Evaluation of a food frequency questionnaire with weighed records, fatty acids, and alpha-tocopherol in adipose tissue and serum. *Am J Epidemiol*. 1999;150(1):75-87.
- 90) Horwitt MK. Vitamin E and lipid metabolism in man. *Am J Clin Nutr*. 1960;8:451-461.
- 91) Thurnham DI, Davies JA, Crump BJ, et al. The use of different lipids to express serum tocopherol: lipid ratios for the measurement of vitamin E status. *Ann Clin Biochem*. 1986;23 (Pt 5):514-520.
- 92) Schultz M, Leist M, Petrzika M, et al. Novel urinary metabolite of alpha-tocopherol, 2,5,7,8-tetramethyl-2(2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman, as an indicator of an adequate vitamin E supply? *Am J Clin Nutr*. 1995;62(6 Suppl):1527S-1534S.
- 93) Lebold KM, Ang A, Traber MG, et al. Urinary α -carboxyethyl hydroxychroman can be used as a predictor of α -tocopherol adequacy, as demonstrated in the Energetics Study. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(4):801-809.
- 94) Imai E, Tsuji T, Sano M, et al. Association between 24 hour urinary α -tocopherol catabolite, 2,5,7,8-tetramethyl-2(2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman (α -CEHC) and α -tocopherol intake in intervention and cross-sectional studies. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2011;20(4):507-513.

- 95) Bieri JG, Evarts RP. The recommended allowance for vitamin E: Tocopherols and fatty acids in American diets. *J Am Diet Assoc.* 1973;62(2):147-151.
- 96) Dayton S, Hashimoto S, Rosenblum D, et al. Vitamin E status of humans during prolonged feeding of unsaturated fats. *J Lab Clin Med.* 1965;65:739-747.
- 97) Raederstorff D, Wyss A, Calder PC, et al. Vitamin E function and requirements in relation to PUFA. *Br J Nutr.* 2015;114(8):1113-1122.
- 98) Witting LA, Lee L. Dietary levels of vitamin E and polyunsaturated fatty acids and plasma vitamin E. *Am J Clin Nutr.* 1975;28(6):571-576.
- 99) Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academies Press, Washington, D.C.; 2000.
- 100) Jansson L, Akesson B, Holmberg L. Vitamin E and fatty acid composition of human milk. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(1):8-13.
- 101) 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; 1985:241-245.
- 102) 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 (Tokyo).* 2005;51(4):239-247.
- 103) Wang S, Shi M, Zhou L, et al. Correlation of vitamin E level during pregnancy with maternal and neonatal health outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Transl Res.* 2023;15(6):3838-3845.
- 104) Jwa SC, Ogawa K, Kobayashi M, et al. Validation of a food-frequency questionnaire for assessing vitamin intake of Japanese women in early and late pregnancy with and without nausea and vomiting. *J Nutr Sci.* 2016;5(e27):e27.
- 105) da Silva AGCL, de Sousa Rebouças A, Mendonça BMA, et al. Relationship between the dietary intake, serum, and breast milk concentrations of vitamin A and vitamin E in a cohort of women over the course of lactation. *Matern Child Nutr.* 2019;15(3):e12772.
- 106) Martysiak-Żurowska D, Szlagatys-Sidorkiewicz A, Zagierski M. Concentrations of alpha- and gamma-tocopherols in human breast milk during the first months of lactation and in infant formulas. *Matern Child Nutr.* 2013;9(4):473-482.
- 107) Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, et al. Assessment of the safety of supplementation with different amounts of vitamin E in healthy older adults. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(2):311-318.
- 108) Farrell PM, Bieri JG. Megavitamin E supplementation in man. *Am J Clin Nutr.* 1975;28(12):1381-1386.
- 109) Steiner M. Influence of vitamin E on platelet function in humans. *J Am Coll Nutr.* 1991;10(5):466-473.
- 110) Tsai AC, Kelley JJ, Peng B, et al. Study on the effect of megavitamin E supplementation in man. *Am J Clin Nutr.* 1978;31(5):831-837.
- 111) 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 (Tokyo).* 2002;48(1):6-9.
- 112) Azzi A, Brigelius-Flohé R, Kelly F, et al. On the opinion of the European Commission “Scientific Committee on Food” regarding the tolerable upper intake level of vitamin E (2003). *Eur J Nutr.* 2005;44(1):60-62.
- 113) Jayedi A, Rashidy-Pour A, Parohan M, et al. Dietary and circulating vitamin C, vitamin E, β -carotene and

- risk of total cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Public Health Nutr.* 2019;22(10):1872-1887.
- 114) Cheng P, Wang L, Ning S, et al. Vitamin E intake and risk of stroke: a meta-analysis. *Br J Nutr.* 2018;120(10):1181-1188.
- 115) Michaëlsson K, Wolk A, Byberg L, et al. Intake and serum concentrations of α -tocopherol in relation to fractures in elderly women and men: 2 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(1):107-114.
- 116) 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(15):1029-1035.
- 117) Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2011;306(14):1549-1556.
- 118) 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(4 Suppl):1181S-6S.
- 119) Schurgers LJ, Vermeer C. Differential lipoprotein transport pathways of K-vitamins in healthy subjects. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1570(1):27-32.
- 120) Schurgers LJ, Teunissen KJF, Hamulyák K, et al. Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7. *Blood.* 2007;109(8):3279-3283.
- 121) Shea MK, Booth SL. Concepts and controversies in evaluating vitamin K status in population-based studies. *Nutrients.* 2016;8(1):8.
- 122) Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet.* 1995;345(8944):229-234.
- 123) Nakagawa K, Hirota Y, Sawada N, et al. Identification of UBIAD1 as a novel human menaquinone-4 biosynthetic enzyme. *Nature.* 2010;468(7320):117-121.
- 124) 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(5):1055-1060.
- 125) Shea MK, O'Donnell CJ, Vermeer C, et al. Circulating uncarboxylated matrix gla protein is associated with vitamin K nutritional status, but not coronary artery calcium, in older adults. *J Nutr.* 2011;141(8):1529-1534.
- 126) 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(2):380-386.
- 127) 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 (Tokyo).* 2007;53(6):464-470.
- 128) Booth SL. Vitamin K status in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10(1):20-23.
- 129) Theuwissen E, Magdeleyns EJ, Braam LAJLM, et al. Vitamin K status in healthy volunteers. *Food Funct.* 2014;5(2):229-234.
- 130) Kojima T, Asoh M, Yamawaki N, et al. Vitamin K concentrations in the maternal milk of Japanese women. *Acta Paediatr.* 2004;93(4):457-463.
- 131) 白幡聡, 伊藤進, 高橋幸博, 他. 日本小児科学会新生児委員会 新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症に対するビタミン K 製剤投与の改訂ガイドライン (修正版). 日本小児科学会雑誌. 2011;115(3):705-712.
- 132) Institute of Medicine. Vitamin K. *In: Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc.* National

Academies Press, Washington, D.C.; 2001.

- 133) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 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.
- 134) Hao G, Zhang B, Gu M, et al. Vitamin K intake and the risk of fractures: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(17):e6725.
- 135) Knapen MHJ, Drummen NE, Smit E, et al. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24(9):2499-2507.
- 136) Rønn SH, Harsløf T, Pedersen SB, et al. Vitamin K2 (menaquinone-7) prevents age-related deterioration of trabecular bone microarchitecture at the tibia in postmenopausal women. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(6):541-549.
- 137) Shea MK, Barger K, Booth SL, et al. Vitamin K status, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a participant-level meta-analysis of 3 US cohorts. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(6):1170-1177.
- 138) Chen HG, Sheng LT, Zhang YB, et al. Association of vitamin K with cardiovascular events and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2019;58(6):2191-2205.
- 139) Bellinge JW, Dalgaard F, Murray K, et al. Vitamin K intake and atherosclerotic cardiovascular disease in the Danish Diet Cancer and Health Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(16):e020551.
- 140) Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyák K, et al. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood*. 2004;104(9):2682-2689.
- 141) Dofferhoff ASM, Piscoer I, Schurgers LJ, et al. Reduced vitamin K status as a potentially modifiable risk factor of severe coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4039-e4046.

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

性別	男性				女性			
	年齢等	推定平均 必要量 ²	推奨量 ²	目安量 ³	耐容 上限量 ³	推定平均 必要量 ²	推奨量 ²	目安量 ³
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	500	—	700	350	500	—	700
6～7（歳）	350	500	—	950	350	500	—	950
8～9（歳）	350	500	—	1,200	350	500	—	1,200
10～11（歳）	450	600	—	1,500	400	600	—	1,500
12～14（歳）	550	800	—	2,100	500	700	—	2,100
15～17（歳）	650	900	—	2,600	500	650	—	2,600
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	—	—

¹ レチノール活性当量(μgRAE)=レチノール(μg)+ β -カロテン(μg) \times 1/12 + α -カロテン(μg) \times 1/24 + β -クリプトキサンチン(μg) \times 1/24+その他のプロビタミンAカロテノイド(μg) \times 1/24

² プロビタミンAカロテノイドを含む。

³ 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（ $\mu\text{g}/\text{日}$ ）¹

性別 年齢等	男性		女性	
	目安量	耐容上限量	目安量	耐容上限量
0～5（月）	5.0	25	5.0	25
6～11（月）	5.0	25	5.0	25
1～2（歳）	3.5	25	3.5	25
3～5（歳）	4.5	30	4.5	30
6～7（歳）	5.5	40	5.5	40
8～9（歳）	6.5	40	6.5	40
10～11（歳）	8.0	60	8.0	60
12～14（歳）	9.0	80	9.0	80
15～17（歳）	9.0	90	9.0	90
18～29（歳）	9.0	100	9.0	100
30～49（歳）	9.0	100	9.0	100
50～64（歳）	9.0	100	9.0	100
65～74（歳）	9.0	100	9.0	100
75以上（歳）	9.0	100	9.0	100
妊婦			9.0	—
授乳婦			9.0	—

¹ 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。

ビタミンEの食事摂取基準（mg/日）¹

性別 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）	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）	4.5	300	4.0	300
8～9（歳）	5.0	350	5.0	350
10～11（歳）	5.0	450	5.5	450
12～14（歳）	6.5	650	6.0	600
15～17（歳）	7.0	750	6.0	650
18～29（歳）	6.5	800	5.0	650
30～49（歳）	6.5	800	6.0	700
50～64（歳）	6.5	800	6.0	700
65～74（歳）	7.5	800	7.0	700
75以上（歳）	7.0	800	6.0	650
妊婦			5.5	—
授乳婦			5.5	—

¹ α -トコフェロールについて算定した。 α -トコフェロール以外のビタミンEは含まない。

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	130
12～14 (歳)	140	150
15～17 (歳)	150	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