

Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline

ビタミンD欠乏症の評価、治療、および予防: 内分泌学会診療ガイドライン

Michael F. Holick, Neil C. Binkley, Heike A. Bischoff-Ferrari, Catherine M. Gordon, David A. Hanley, Robert P. Heaney, M. Hassan Murad, Connie M. Weaver

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 96, Issue 7, 1 July 2011, Pages 1911-1930, <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>

Published: 01 July 2011

抄録

目的:

目的は、ビタミンD欠乏症のリスクがある患者のケアに重点を置いて、ビタミンD欠乏症の評価、治療、および予防のためのガイドラインを医師に提供することであった。

参加者:

当作業部会は、委員長1名、その他の専門家6名および方法論専門家1名で構成された。当作業部会は企業から資金提供も報酬も受けていない。

コンセンサスプロセス:

エビデンスの系統的レビューと数回の電話会議および電子メールでの議論を指針としてコンセンサスが形成された。当作業部会が作成した草案は、The Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee, Clinical Affairs Core Committee, および共同主催団体によって逐次検討され、The Endocrine Society のウェブサイトに掲載され、メンバーによる検討を受けた。レビューの各段階で、タスクフォースは書面によるコメントを受け、必要な変更を盛り込んだ。

結論:

ビタミンD欠乏症は全ての年齢層で非常によくみられ、ビタミンDを含む食品はほとんどないことを考慮して、当作業部会は、年齢および臨床状況に応じて、1日当たりの推奨摂取量および耐容上限量での補充を推奨した。当作業部会はまた、欠乏症のリスクがある患者における初期診断検査として、信頼できる測定法による血清25-ヒドロキシビタミンD濃度の測定を提案した。欠乏症の患者には、ビタミンD2またはビタミンD3による治療が推奨された。現時点では、欠乏症のリスクがない人にスクリーニングを行

うこと、または心血管系を保護するための非カルシウム血症性の便益を得るためにビタミン D を処方することを推奨する十分なエビデンスはない。

推奨事項の概要

1.0 診断手順

1.1 ビタミン D 欠乏症のリスクがある人には、ビタミン D 欠乏症のスクリーニングを行うことを推奨する。リスクのない個人を対象としたビタミン D 欠乏症の集団スクリーニングは推奨しない(1|⊕⊕⊕⊕)。

1.2 ビタミン D 欠乏症のリスクがある患者におけるビタミン D の状態を評価するために、信頼できるアッセイで測定した血清循環 25-ヒドロキシビタミン D [25(OH)D]値を用いることを推奨する。ビタミン D 欠乏症は 25(OH)D が 20 ng/mL (50 nmol/L) 未満と定義され、ビタミン D 欠乏症は 25(OH)D が 21-29 ng/mL (525-725 nmol/L) と定義される。血清 1,25-ジヒドロキシビタミン D [1,25(OH)₂D]アッセイをこの目的に使用することは推奨されず、ビタミン D およびリン酸代謝の後天性および遺伝性疾患など、特定の病態のモニタリングにのみ使用することに賛成である(1|⊕⊕⊕⊕)。

2.0 ビタミン D 欠乏症のリスクがある患者に推奨されるビタミン D の食事摂取量

2.1 骨の健康を最大にするために、0-1 歳の乳児および小児では少なくとも 400 IU/日 (IU=25 ng) のビタミン D が必要であり、1 歳以上の小児では少なくとも 600 IU/日が必要であることを提案する。0-1 歳と 1-18 歳の小児に対して、それぞれ 400 IU/日と 600 IU/日が、骨の健康と筋肉の機能を最大にするために、ビタミン D に関連した全ての非骨格系の健康効果をもたらすのに十分かどうかは、現時点では不明である。しかし、25(OH)D の血中濃度を持続的に 30 ng/mL (75 nmol/L) を超えて上昇させるためには、少なくとも 1000 IU/日のビタミン D (2 IU/日) が必要である(2|⊕⊕⊕⊕)。

2.2 19-50 歳の成人は、骨の健康と筋肉の機能を最大にするために、少なくとも 600 IU/日のビタミン D を必要とすることを提案する。600 IU/日がビタミン D に関連する骨格以外の健康上の有益性を全てもたらすのに十分かどうかは不明であるが、25(OH)D の血中濃度を一貫して 30 ng/mL を超えて上昇させるためには、少なくとも 1500-2000 IU/日のビタミン D (2 IU/日) が必要である(2|⊕⊕⊕⊕)。

2.3 我々は、50-70 歳と 70 歳以上の全ての成人が少なくともそれぞれ 600 IU/日と 800 IU/日のビタミン D を必要とすることを提案する。600 IU/日と 800 IU/日のビタミン D が、ビタミン D に関連する骨格以外の潜在的な健康上の便益を全てもたらすのに十分であるかどうかは、現時点では不明である。しかし、25(OH)D の血中濃度を 30 ng/mL 以上に上昇させるには、少なくとも 1500-2000 IU/日のビタミン D 補充が必要である(2|⊕⊕⊕⊕)。

2.4 我々は、妊娠中および授乳中の女性は少なくとも 600 IU/日のビタミン D を必要とすることを提案し、25(OH)D の血中濃度を 30 ng/mL 以上に維持するためには少なくとも 1500-2000 IU/日のビタミン D

が必要であることを認識している(2|^{⊕⊕⊕}○)。

2.5 肥満の小児および成人、抗痙攣薬、グルココルチコイド、ケトコナゾールなどの抗真菌薬、および AIDS 治療薬を使用中の小児および成人には、身体のビタミン D 必要量を満たすために、年齢群の少なくとも 2～3 倍のビタミン D を投与することを提案する(2|^{⊕⊕⊕⊕})。

2.6 ビタミン D の維持耐容上限量(UL)は、医学的管理なしでは超えてはならないが、生後 6 カ月までの乳児には 1000 IU/日、生後 6 カ月から 1 歳までの乳児には 1500 IU/日、1-3 歳の小児には少なくとも 2500 IU/日、4-8 歳の小児には 3000 IU/日、8 歳以上の全ての人には 4000 IU/日とすべきであると提案する。しかしながら、ビタミン D 欠乏症を是正するには、0-1 歳の小児では 2000 IU/日、1-18 歳の小児では 4000 IU/日、19 歳以上の小児および成人では 10,000 IU/日という、より高用量の投与が必要になる場合がある(2|^{⊕⊕⊕⊕})。

3.0 治療および予防戦略

3.1 ビタミン D 欠乏症の治療および予防には、ビタミン D2 またはビタミン D3 のいずれかの使用を推奨する(2|^{⊕⊕⊕⊕})。

3.2 ビタミン D 欠乏の 0-1 歳の乳幼児には、2000 IU/日のビタミン D2 またはビタミン D3、または 50,000 IU のビタミン D2 またはビタミン D3 を週 1 回 6 週間投与して 25(OH)D の血中濃度が 30 ng/mL を超えるようにし、続いて 400～1000 IU/日の維持療法を行うことを提案する(2|^{⊕⊕⊕⊕})。

3.3 ビタミン D 欠乏の 1-18 歳の小児には、2000 IU/日のビタミン D2 またはビタミン D3 を 6 週間以上、または 50,000 IU のビタミン D2 を週 1 回 6 週間以上投与し、25(OH)D の血中濃度が 30 ng/mL を超えるようにした後、600～1000 IU/日の維持療法を行うことを提案する(2|^{⊕⊕⊕⊕})。

3.4 ビタミン D 欠乏の全ての成人に対して、50,000 IU のビタミン D2 もしくはビタミン D3 を週 1 回 8 週間、またはそれと同等量の 6000 IU のビタミン D2 もしくはビタミン D3 を毎日投与して、血中濃度 25(OH)D が 30 ng/ml を超えるようにした後、1500-2000 IU/日の維持療法を行うことを提案する(2|^{⊕⊕⊕⊕})。

3.5 肥満患者、吸収不良症候群の患者、およびビタミン D 代謝に影響を及ぼす薬剤を投与されている患者には、ビタミン D 欠乏症の治療として 25(OH)D 濃度を 30 ng/mL 以上に維持するために高用量(2～3 倍高用量;少なくとも 6000-10000 IU/日)のビタミン D を投与し、その後 3000-6000 IU/日の維持療法を行うことを提案する(2|^{⊕⊕⊕⊕})。

3.6 1,25(OH)2D が腎以外で産生されている患者では、高カルシウム血症を予防するため、ビタミン D による治療中は 25(OH)D 濃度および血清カルシウム濃度を継続的にモニタリングすることを推奨する(2|^{⊕⊕⊕⊕})。

3.7 原発性副甲状腺機能亢進症およびビタミンD欠乏症の患者には、必要に応じてビタミンDによる治療を提案する。血清カルシウム濃度をモニタリングすべきである(2|⊕⊕⊕⊕)。

4.0 ビタミンDのカルシウム血症以外に対する有益性

4.1 転倒予防のためにビタミンDサプリメントを処方することを推奨する。心血管疾患や死亡の予防または生活の質の改善を目的として、1日当たりの推奨必要量を超えるビタミンDサプリメントを処方することは推奨しない(2|⊕⊕⊕⊕)。

エビデンスに基づく診療ガイドラインの作成方法

当作業部会は、主要な推奨について情報を提供するために、2つの系統的な文献レビューの実施を委託した。当作業部会は、Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation(GRADE)システムの推奨事項を用いて、推奨の強さとエビデンスの質の両方について一貫した言語および地理的記述を採用した。

The Endocrine SocietyのClinical Guidelines Subcommitteeは、ビタミンD欠乏症を診療ガイドラインが必要な優先分野とみなし、エビデンスに基づく推奨を策定するためのタスクフォースを設置した。当作業部会は、エビデンスに基づくガイドラインの作成と導入に精通した国際的なグループであるGRADEグループが推奨するアプローチに従った(1)。悪性度分類の詳細については、別の箇所で公表されている(2)。当作業部会は、利用可能な最善の研究エビデンスを用いて、いくつかの推奨を作成した。当作業部会は、主要な推奨について情報を提供するため、2件の文献の系統的レビューの実施を委託した。

当作業部会はまた、推奨の強さとエビデンスの質について、一貫した言葉と図による説明を用いた。推奨の強さに関しては、強い推奨では「we recommend」というフレーズと数字の1を用い、弱い推奨では「we suggest」というフレーズと数字の2を用いる。十字の丸はエビデンスの質を示し、⊕○○○はエビデンスの質が非常に低いことを、⊕⊕○○は質が低いことを、⊕⊕⊕○は質が中程度であることを、⊕⊕⊕⊕は質が高いことを示す。

当作業部会は、強力な推奨に従って医療を受ける人々は、平均して害よりも益の方が大きいと確信している。弱い推奨では、最善の行動方針を決定するために、その人の状況、価値観、および好みをより慎重に考慮する必要がある。各推奨には、委員が推奨を行う際に考慮したエビデンスと価値の記述がリンクされている。場合によっては、備考という項目があり、委員が試験条件、用量、モニタリングについて技術的な提案を行う。これらの専門的なコメントは、典型的な治療対象者に適用された入手可能な最良のエビデンスを反映したものである。多くの場合、この証拠はパネリストの非系統的な観察と価値観や好みから得られるものである。したがって、これらの意見は示唆とみなすべきである。

ビタミンDの光生物学、代謝、生理、および生物学的機能

ビタミンDは、日光への曝露により皮膚で産生されるため、ホルモンの中では独特である(3-7)。ビタミンDには2つの型がある。ビタミンD₂は、酵母ステロールであるエルゴステロールに紫外線を照射することによって得られ、日光に曝されたキノコに自然に含まれている。ビタミンD₃は皮膚で合成され、サケ、サバ、ニシンなどの油分の多い魚に含まれている；市販のビタミンD₃は、皮膚に自然に存在するかまたはラノリンから得られるコレステロール前駆体である7-デヒドロコレステロールから合成される(3)。ビタミンD₂とビタミンD₃はいずれも食品の栄養強化やビタミンDサプリメントに使用されている。摂取されたビタミンD(DはD₂, D₃, またはその両方を表す)はカイロミクロンに組み込まれ、カイロミクロンはリンパ系に吸収されて静脈血に入る。皮膚または食物から摂取されるビタミンDは生物学的に不活性であり、肝臓でビタミンD-25-水酸化酵素(25-OHアーゼ)による25(OH)Dへの最初の水酸化を必要とする(3, 8)。しかし、25(OH)Dの生物学的活性型であるビタミンD₁, 25(OH)D₂を生成するには、腎臓で25(OH)D-1 α -OHase(CYP27B1)によるさらなる水酸化が必要である(3, 8)。1, 25(OH)D₂は、小腸、腎臓、およびその他の組織に存在するビタミンD核内受容体と相互作用する(3, 8)。1, 25(OH)D₂は腸管からのカルシウム吸収を促進する(9)。ビタミンDがなければ、食事からのカルシウムのわずか10~15%、リンの約60%しか吸収されない。ビタミンDが十分であれば、カルシウムおよびリンの吸収がそれぞれ30-40%および80%増加する(3, 10)。1, 25(OH)D₂は骨芽細胞のビタミンD受容体と相互作用して、NF κ B活性化受容体リガンドの発現を刺激する；これは次にNF κ B活性化受容体と相互作用して、未熟な単球を成熟破骨細胞に誘導し、これが基質を溶解し、骨格からカルシウムや他のミネラルを動員する。腎では、1, 25(OH)D₂が原尿からのカルシウム再吸収を促進する(3, 11)。

5

ビタミンD受容体は体内のほとんどの組織および細胞に存在する(3, 12)。1, 25(OH)D₂には細胞増殖の阻害と終末分化の誘導、血管新生の阻害、インスリン産生の促進、レニン産生の阻害、マクロファージのカテリジン産生の促進など、幅広い生物学的作用がある(3, 12-14)。さらに、1, 25(OH)D₂は25-ヒドロキシビタミンD-24-OHアーゼ(CYP24R)の発現を亢進させて25(OH)Dおよび1, 25(OH)D₂を水溶性の不活性型に代謝することにより、自身の分解を促進する。1-OHase活性を有する組織や細胞がいくつか存在する(3, 7, 12, 13)。1, 25(OH)D₂の局所的な産生は、最大200個の遺伝子の調節に関与している可能性があり(15)、ビタミンDに関して報告されている多面的な健康上の便益の多くを促進する可能性がある(3-7, 12)。

ビタミンD欠乏症の有病率

ビタミンD欠乏症は、歴史的には25(OH)Dが20 ng/mL未満と定義されており、米国医学院(Institute of Medicine: IOM)は最近これを推奨している。ビタミンD不足は25(OH)Dが21-29 ng/mLであることと定義されている(3, 10, 16-20)。これらの定義に従えば、現在も地域社会で生活している米国、カナダ、欧州の高齢男女の20-100%がビタミンD欠乏状態にあると推定されている(3, 21-25)。小児、若年および中年成人は、世界的にビタミンDの欠乏および不足のリスクが同程度に高い。ビタミンD欠乏症は、オーストラリア、中東、インド、アフリカ、および南米でよくみられる(3, 26, 27)。米国では、ボストンのヒスパニック系およびアフリカ系アメリカ人の青少年の50%以上(28)およびメイン州の白人の思春期前の女子

の48%が25(OH)D値20 ng/mL未満であった(29)。さらに、米国全土の15-49歳のアフリカ系アメリカ人の女兒および女性の42%で冬の終わりに25(OH)Dの血中濃度が15 ng/mLを下回り(30)、ボストンの病院に通う健康な学生および医師の32%で25(OH)Dの血中濃度が20 ng/mLを下回っていた(31)。妊婦および授乳婦が妊婦用ビタミン剤およびビタミンDを含むカルシウムサプリメントを摂取した場合、ビタミンD欠乏症のリスクが依然として高い(32-34)。

ビタミンD欠乏症の原因

小児および成人におけるビタミンDの主な摂取源は、自然の日光への曝露である(3, 7, 35-37)。ビタミンDが自然に含まれている、またはビタミンDが強化された食品はほとんどない。したがって、ビタミンD欠乏症の主な原因は、日光への曝露が不十分であることである(5-7, 38)。紫外線防御指数30のサンスクリーン剤を使用すると、皮膚でのビタミンD合成が95%以上減少する(39)。もともと皮膚の色が濃い人は自然の紫外線防御機能を有しており、皮膚の色が白い人と同量のビタミンDを産生するには、少なくともその3~5倍の時間曝露する必要がある(40, 41)。血清25(OH)Dと30 kg/m²を超えるBMIの間には逆相関があり、したがって、肥満はビタミンD欠乏症と関連している(42)。ビタミンD欠乏症には他にもいくつかの原因がある(3, 38)。脂肪吸収不良症候群のいずれかを有する患者と肥満患者は、しばしば脂溶性ビタミンDを吸収できず、ネフローゼ症候群患者ではビタミンD結合タンパクに結合した25(OH)Dが尿中に失われる(3)。抗癌薬やAIDS/HIV治療薬などの様々な薬剤を使用している患者では、これらの薬剤が25(OH)Dおよび1,25(OH)₂Dの異化を亢進させるため、リスクが高くなる(43)。慢性肉芽腫性疾患、一部のリンパ腫、および原発性副甲状腺機能亢進症の患者で25(OH)Dから1,25(OH)₂Dへの代謝が亢進している場合も、ビタミンD欠乏症のリスクが高い(44, 45)。

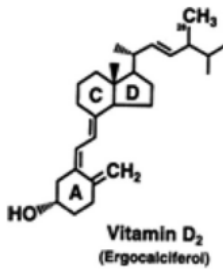
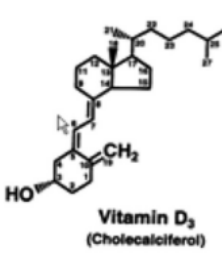
ビタミンD欠乏症の影響

ビタミンD欠乏症は、カルシウム、リン、および骨代謝の異常をもたらす。具体的には、ビタミンD欠乏症により、食物中のカルシウムおよびリンの腸管でのカルシウムおよびリン吸収効率が低下し、その結果PTH濃度が上昇する(3, 10, 22, 23)。二次性副甲状腺機能亢進症では、骨格からのカルシウム動員と腎臓でのリン喪失の増加を代償として、血清カルシウムが正常範囲内に維持される。PTHを介した破骨細胞活性の亢進により、局所的な骨脆弱部位が形成され、全身的な骨密度(BMD)の低下が引き起こされ、結果として骨減少症および骨粗鬆症を来す。二次性副甲状腺機能亢進症によるリン酸尿症では、正常低値または血清リン低下となる。その結果、カルシウムとリンの生成物が不十分になり、骨格に石灰化障害が生じる(3, 46)。骨格にミネラルがほとんど含まれていない幼児では、この異常により古典的にはくる病として知られる様々な骨格変形が生じる(24, 47)。成人では骨端軟骨板は閉じており、骨格には骨格変形を防ぐのに十分なミネラルが含まれているため、骨軟化症として知られるこの石灰化障害はしばしば見逃される。しかしながら、骨軟化症はBMDの低下を引き起こし、骨および筋肉の孤立性または全身性の疼きおよび疼痛を伴う(48, 49)。ビタミンD欠乏は筋力低下も引き起こす；罹患した小児は起立および歩行が困難であるが(47, 50)、高齢者では動揺が増大し、転倒がより頻繁になるため(51, 52)、骨折のリスクが増大する。

ビタミンDの供給源

ほとんどのヒトにとってビタミンDの主な供給源は、典型的には春、夏、秋の1000~1500時間の間に皮膚を日光に曝露することによって由来する(3-5, 7)。皮膚で産生されるビタミンDは、摂取されたビタミンDと比較して、血中で少なくとも2倍の時間持続する可能性がある(53)。水着を着た成人が最小限の紅斑量の紫外線に曝露された場合(曝露から24時間後に皮膚がわずかにピンク色になる)、産生されるビタミンDの量は10,000~25,000 IUの摂取に相当する(5)。皮膚の色素沈着の増加、加齢、サンスクリーン剤の外用など、様々な因子が皮膚のビタミンD3産生を低下させる(3, 39, 40)。緯度、季節、または時刻の変化によって生じる太陽の頂角の変化は、皮膚でのビタミンD3の産生に劇的な影響を及ぼす(3, 5)。緯度約33°の上下では、冬の大半の期間、皮膚でのビタミンD3合成は非常に低いか欠如している。ビタミンD2やビタミンD3を自然に含む食物はほとんどない(表1)。

表1 ビタミンD2およびビタミンD3の供給源

Source	Vitamin D content
Natural sources	
	 
Cod liver oil	~400-1,000 IU/teaspoon vitamin D ₃
Salmon, fresh wild caught	~600-1,000 IU/3.5 oz vitamin D ₃
Salmon, fresh farmed	~100-250 IU/3.5 oz vitamin D ₃ , vitamin D ₂
Salmon, canned	~300-600 IU/3.5 oz vitamin D ₃
Sardines, canned	~300 IU/3.5 oz vitamin D ₃
Mackerel, canned	~250 IU/3.5 oz vitamin D ₃
Tuna, canned	236 IU/3.5 oz vitamin D ₃
Shiitake mushrooms, fresh	~100 IU/3.5 oz vitamin D ₂
Shiitake mushrooms, sun-dried	~1,600 IU/3.5 oz vitamin D ₂
Egg yolk	~20 IU/yolk vitamin D ₃ or D ₂
Sunlight/UVB radiation	~20,000 IU equivalent to exposure to 1 minimal erythral dose (MED) in a bathing suit. Thus, exposure of arms and legs to 0.5 MED is equivalent to ingesting ~3,000 IU vitamin D ₃ .
Fortified foods	
Fortified milk	100 IU/8 oz, usually vitamin D ₃
Fortified orange juice	100 IU/8 oz vitamin D ₃
Infant formulas	100 IU/8 oz vitamin D ₃
Fortified yogurts	100 IU/8 oz, usually vitamin D ₃
Fortified butter	56 IU/3.5 oz, usually vitamin D ₃
Fortified margarine	429 IU/3.5 oz, usually vitamin D ₃
Fortified cheeses	100 IU/3 oz, usually vitamin D ₃
Fortified breakfast cereals	~100 IU/serving, usually vitamin D ₃
Pharmaceutical sources in the United States	
Vitamin D ₂ (ergocalciferol)	50,000 IU/capsule
Drisdol (vitamin D ₂) liquid	8,000 IU/cc
Supplemental sources	
Multivitamin	400, 500, 1,000 IU vitamin D ₃ or vitamin D ₂
Vitamin D ₃	400, 800, 1,000, 2,000, 5,000, 10,000, and 50,000 IU

IU = 25 ng. [Reproduced with permission from M. F. Holick: *N Engl J Med* 357:266-281, 2007 (3). © Massachusetts Medical Society.]

米国およびカナダでは、一部のパン製品、オレンジジュース、シリアル、ヨーグルト、およびチーズと同様に、牛乳にもビタミンDが強化されている(3)。欧州では、ほとんどの国が牛乳にビタミンDを添加していないが、その理由は1950年代に幼児におけるビタミンD中毒のアウトブレイクがあり、法律により食品へのビタミンDの添加が禁止されたためである。しかしながら、スウェーデンとフィンランドでは現在牛乳にビタミンDが添加されており、欧州の多くの国ではシリアル、パン、およびマーガリンにビタミンDが添加されている(3)。

総合ビタミン剤には400~1000 IUのビタミンD2またはビタミンD3が含まれているが、米国の製剤にはビタミンD2しか含まれていない(表1)(3)。

1.0 診断手順

推奨

1.1 ビタミンD欠乏症のリスクがある人には、ビタミンD欠乏症のスクリーニングを行うことを推奨する。リスクのない個人を対象としたビタミンD欠乏症の集団スクリーニングは推奨しない(1|⊕⊕⊕⊕)。

1.1 エビデンス

集団レベルでのビタミンD欠乏症のスクリーニングの有益性を実証するエビデンスはない。このようなエビデンスを得るには、重要な健康上のアウトカムに関する有益性に加えて、このようなスクリーニング戦略の実行可能性と費用対効果を実証することが必要である。この証拠がないため、現時点でスクリーニング全体を推奨するのは時期尚早である。

現在のところ、ビタミンD欠乏症のリスクが高く、ビタミンDの状態を最適化することで迅速な反応が期待できる集団では、25(OH)Dの測定が妥当である(表2)(3, 25, 52, 54-56)。

表 2 25(OH)D 測定の適応(スクリーニングの候補)

Rickets
 Osteomalacia
 Osteoporosis
 Chronic kidney disease
 Hepatic failure
 Malabsorption syndromes
 Cystic fibrosis
 Inflammatory bowel disease
 Crohn's disease
 Bariatric surgery
 Radiation enteritis
 Hyperparathyroidism
 Medications
 Antiseizure medications
 Glucocorticoids
 AIDS medications
 Antifungals, e.g. ketoconazole
 Cholestyramine
 African-American and Hispanic children and adults
 Pregnant and lactating women
 Older adults with history of falls
 Older adults with history of nontraumatic fractures
 Obese children and adults (BMI > 30 kg/m²)
 Granuloma-forming disorders
 Sarcoidosis
 Tuberculosis
 Histoplasmosis
 Coccidiomycosis
 Berylliosis
 Some lymphomas

推奨

1.2 ビタミン D 欠乏症のリスクがある患者におけるビタミン D の状態を評価するために、信頼できるアッセイで測定した血清循環 25(OH)D 濃度を用いることを推奨する。ビタミン D 欠乏症は 25(OH)D が 20 ng/mL (50 nmol/L) 未満と定義され、ビタミン D 欠乏症は 25(OH)D が 21-29 ng/mL (525-725 nmol/L) と定義される。この目的のために血清 1, 25(OH)2D アッセイを使用することは推奨されず、ビタミン D およびリン酸代謝の後天性および遺伝性疾患など、特定の病態のモニタリングにのみ使用することに賛成である (1|^{⊕⊕⊕⊕})。

1.2 エビデンス

25(OH)D はビタミン D の主要な循環型であり、循環血中半減期は 2-3 週であり、ビタミン D の状態をモニタリングする上で最良の指標である (3, 8, 25, 54, 56)。1, 25(OH)2D の循環血中半減期は約 4 時間である。25(OH)D より 1000 倍低い濃度で循環しており、血中濃度は PTH, カルシウム、およびリンの血清中濃度によって厳密に調節されている。血清 1, 25(OH)2D はビタミン D の貯蔵量を反映せず、1, 25(OH)2D の測定は患者のビタミン D 状態のモニタリングに有用ではない。ビタミン D 欠乏症の患者では、二次性副甲状腺

機能亢進症のために、血清 1, 25(OH)2D 濃度はしばしば正常か、上昇していることさえある。したがって、1, 25(OH)2D の測定値はビタミン D の状態を反映しない。1, 25(OH)2D の測定は、25(OH)D およびリンの代謝における後天性および遺伝性疾患において有用であり、具体的には慢性腎臓病、遺伝性リン漏出性疾患、腫瘍性骨軟化症、偽性ビタミン D 欠乏性くる病、ビタミン D 抵抗性くる病のほか、サルコイドーシスや一部のリンパ腫などの慢性肉芽腫形成疾患などがある(3, 11, 50, 57, 58)。

1.2 備考

25(OH)D の測定を含む全ての臨床検査は変動しやすい。このようなばらつきは、ビタミン D 低値を示す単一の「カットオフ値」を定義する試みを混乱させる。25(OH)D の測定法には、RIA, HPLC, 液体クロマトグラフィータンデム質量分析法など、複数の方法がある(3, 54, 59)。臨床診療では、現在のカットオフ値よりも高い 25(OH)D 値を目標とするのであれば、現在の方法論は全て適切であると思われる;例えば、40 ng/mL という値は毒性がなく、実質的にその個人の「真の」値が 30 ng/mL を超えることを保証する。より高い 25(OH)D 値を目標とする臨床的アプローチは、ビタミン D の状態を改善することで、最小限の毒性リスクで極めて低コストでビタミン D 欠乏による複数の有害な結果を軽減できるという点で、賢明であると思われる。最後に、米国国立標準技術研究所(National Institute of Standards and Technology)を通じて利用可能な統一基準が広く実施されるようになれば、25(OH)D の測定結果の比較可能性は向上する可能性が高いと思われる。

推奨される 25(OH)D 濃度

小児および成人におけるビタミン D 欠乏症は、循環血中の 25(OH)D 濃度の低下(3, 10, 25, 47, 50)に起因する臨床症候群である。ビタミン D 欠乏症と定義されている血中 25(OH)D 濃度については、依然として議論がある。カルシウム補充とともに 50,000 IU のビタミン D₂ を週 1 回 8 週間投与された成人を対象とした誘発試験では、最初の 25(OH)D が 20 ng/mL 未満であった場合に PTH 濃度が有意に低下することが実証された(16)。全てではないが、いくつかの研究で、PTH 濃度と 25(OH)D との間に負の相関が認められ、成人の血中 25(OH)D 濃度が 30~40 ng/mL の間でプラトーに達し始めることが報告されており(20-22, 60)、これらの知見は、経口ビタミン D を用いた二重盲検ランダム化比較試験(RCT)の最近のメタアナリシスから得られた股関節および脊椎以外の骨折予防の閾値と一致している(56)。25(OH)D の平均血中濃度が 20 ng/mL であった閉経後女性では、血中濃度が 32 ng/mL に上昇すると、腸管からのカルシウム吸収効率が 45-65%上昇した(17)。したがって、これらの研究および他の研究に基づき、ビタミン D 欠乏症は 25(OH)D が 20 ng/mL 未満、欠乏症は 25(OH)D が 21-29 ng/mL、十分性は 25(OH)D が 30-100 ng/mL と定義することが提唱されている(3)。IOM の報告書(20)でも、PTH のデータに部分的に基づいて、ビタミン D 欠乏症は 25(OH)D が 20 ng/mL 未満と定義されていると結論されている。著者らは、Heaney ら(17)によるカルシウム吸収試験をカルシウム吸収を直接測定しない単一の試験であるとして却下するとともに、血清 25(OH)D 濃度が広範囲にわたっても腸管からのカルシウム吸収は増加しないことを示した Hansen ら(18)などの試験に注目した。しかし、Heaney ら(17)の研究は、血中 25(OH)D 濃度が約 20 ng/mL であった女性を平均 32 ng/mL まで上昇させ、腸からのカルシウム吸収の変化を検討したという事実によって強化された。あるレベルの 25(OH)D で PTH が正常化することは、これらの値が欠乏と不全を定義するために示唆されることを間接的に意味し、治療決定に間接的に情報を与える。特定の 25(OH)D 濃度における患者にとって重要

なアウトカム(61)の変化を示したビタミン D 補充および治療の研究が必要であり、より強力な推奨につながる質の高いエビデンスが得られるであろう。

2.0 ビタミン D 欠乏症のリスクがある患者に推奨されるビタミン D の食事摂取量

最近のいくつかの研究では、IOM の推奨栄養所要量(RDA)(20)は不十分である可能性が示唆されており、特に基礎疾患を有する患者やビタミン D 欠乏症のリスクを高める薬剤を投与されている患者では不十分であることが示唆されている。これらの研究がレビューされ、表 3 に現在の RDA の推奨と、特に最新の文献に基づくリスクのある患者に対する推奨食事摂取量を要約した。これらの推奨はしばしば質の低いエビデンス(専門家の意見、コンセンサス、基礎科学の実験からの推論、非比較または比較観察研究)に基づいている;したがって、これらは患者ケアのための提案と考えるべきである。

表 3 IOM および Endocrine Practice Guidelines Committee が推奨するビタミン D の摂取量

Life stage group	IOM recommendations				Committee recommendations for patients at risk for vitamin D deficiency	
	AI	EAR	RDA	UL	Daily requirement	UL
Infants						
0 to 6 months	400 IU (10 µg)			1,000 IU (25 µg)	400–1,000 IU	2,000 IU
6 to 12 months	400 IU (10 µg)			1,500 IU (38 µg)	400–1,000 IU	2,000 IU
Children						
1–3 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	2,500 IU (63 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
4–8 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	3,000 IU (75 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
Males						
9–13 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
14–18 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
51–70 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
>70 yr		400 IU (10 µg)	800 IU (20 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
Females						
9–13 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
14–18 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
51–70 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
>70 yr		400 IU (10 µg)	800 IU (20 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
Pregnancy						
14–18 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
Lactation ^a						
14–18 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU

AI: 目安量、EAR: 推定平均所要量、UL: 耐容上限量

a 母親の必要量、4,000–6,000 IU/日(乳児が 400 IU/日の投与を受けていない場合は、乳児の必要量に対する母親の摂取量)。

推奨

2.1 骨の健康を最大にするために、0–1 歳の乳児および小児は少なくとも 400 IU/日(IU=25 ng)のビタミン D を必要とし、1 歳以上の小児は少なくとも 600 IU/日のビタミン D を必要とすることを提案する。0–1 歳と 1–18 歳の小児に対して、それぞれ 400 IU/日と 600 IU/日が、ビタミン D に関連する骨格以外の健康上の有益性を全てもたらすのに十分かどうかは、現時点では不明である。しかし、25(OH)D の血中濃

度を持続的に 30 ng/mL を超えて上昇させるためには、少なくとも 1000 IU/日のビタミン D が必要である (2^{④⑤⑥⑦})。

2.1 エビデンス

出生～18 歳

乳児におけるビタミン D 欠乏症およびくる病の危険因子としては、ビタミン D を補充しない授乳、濃い皮膚色素沈着、母体のビタミン D 欠乏症などがある (38, 50, 62-68)。子宮内では、胎児はビタミン D を完全に母親に依存している。25(OH)D は胎盤から胎児の血流中に移行する。25(OH)D の半減期は約 2-3 週であるため、母親が十分なビタミン D をもっていた限り、出生後数週間は児は十分なビタミン D を保持できる。しかしながら、ほとんどの妊婦はビタミン D が欠乏または不足している (33-35)。Lee ら (33) は、40 組の母子を対象とした研究において、母親の 76% と新生児の 81% が出生時に 25(OH)D 値が 20 ng/mL 未満であったと報告した。これは、妊娠中に母親が出産前のサプリメントとコップ 2 杯の牛乳から約 600 IU/日のビタミン D を摂取していたにもかかわらずである。

乳児は、出生時からの必要量を満たすために、日光曝露または食物中のビタミン D に依存している。ヒトの母乳と栄養強化されていない牛乳には、ビタミン D がほとんど含まれていない (32)。そのため、ヒトの母乳のみを与えられている乳児は、特に自分も母親も日光からビタミン D を摂取できない冬季には、ビタミン D 欠乏症を発症しやすい。控えめに見積もっても、血清 25(OH)D 濃度を 20 ng/mL 以上に維持するには、ヒトの母乳を与えられている中西部の乳児が夏季におむつだけをつけて週に約 30 分日光に曝されなければならないことが示唆されている (69, 70)。

ヒトの母乳および初乳に含まれるビタミン D の量は少なく、平均で 15.9 ± 8.6 IU/L である (32)。ビタミン D の摂取量とヒトの母乳中のビタミン D 量との間には直接的な関係がある。しかし、女性がビタミン D を 600~700 IU/日摂取していた場合でも、母乳中のビタミン D 含有量はわずか 5~136 IU/L であった (71)。予備的なデータからは、授乳中の女性に 4000-6000 IU/日のビタミン D を与えた場合にのみ、乳児の必要量を満たすのに十分なビタミン D が母乳中に移行したことが示唆されている (32)。

340~600 IU/日のビタミン D 摂取は、乳児の直線的成長に最大の影響を及ぼすと報告されている (72, 73)。中国の乳児にビタミン D を 100 IU/日、200 IU/日、または 400 IU/日投与したところ、いずれの乳児にもくる病の徴候は認められなかった (74)。この観察結果は、1950 年に Jeans (75) が観察した結果と一致しており、小児には 200 IU/日のビタミン D のみが必要であると推奨する根拠となった。しかし、Markestad と Elzouki (76) は、300 IU/日を含む人工乳を与えられたノルウェーの乳児では、血中 25(OH)D 濃度が 11 ng/mL を超えたと報告しており、これは当時、正常下限と考えられていた。しかし、IOM の報告では、血中濃度は少なくとも 20 ng/mL にすべきであるとされており、乳児では 300 IU/日の摂取でも不十分であることが示唆されている (20, 47, 77)。

小児の医療提供者は、骨密度およびピークボーンマスの発達に及ぼしうる影響など、成長および骨の発達に対するくる病の悪影響を認識しておく必要がある (78)。くる病の筋骨格徴候については詳細に記載

されている(47, 50, 66, 79, 80)。

American Academy of Pediatrics と Canadian Pediatric Association(77)はともに 400 IU/日を推奨した。IOM(20)は、0-1 歳および 1-18 歳の小児に対する目安量および RDA をそれぞれ 400 IU/日および 600 IU/日とすることを推奨した。これらの小児に対して 400 および 600 IU/日がビタミン D に関連する健康上の便益を全てもたらすのに十分であるかどうかは、現時点では不明である。

フィンランドで生後 1 年間に 2000 IU/日以上ビタミン D の投与を受けた乳児では、その後 31 年間に 1 型糖尿病を発症するリスクが 88%低下し、毒性の報告もなかった(81)。12 月から 3 月にかけて 1200 IU/日のビタミン D を投与された日本人小児では、プラセボと比較して A 型インフルエンザのリスクが 42%低下した(82)。アフリカ系アメリカ人の正常血圧の小児(16.3±1.4 歳)を対象としたランダム化比較試験において、16 週間にわたる 2000 IU/日の投与を 400 IU/日の投与と比較したところ、血清 25(OH)D 濃度が有意に高く(36±14 vs. 24±7 ng/ml)、動脈壁のスティッフネスが有意に低かった(83)。

かつては、全ての人種の小児が日光への曝露およびビタミン D 強化牛乳の摂取によってほとんどのビタミン D を得ていたため、ビタミン D サプリメントを摂取する必要はなかった(3, 84)。しかしながら、現在では小児はより多くの時間を屋内で過ごすようになり、外出時には皮膚でのビタミン D 産生能を制限する紫外線防御策を着用することが多い。小児および青年では、ビタミン D 強化牛乳の摂取量も減少している(28, 29, 85-90)。あらゆる年齢の小児がビタミン D 欠乏症およびビタミン D 欠乏とその潜行性の健康障害のリスクが高いという報告があるが(91-93)、IOM がカットオフ値を 20 ng/mL と設定したことを受けて(20)、ビタミン D 欠乏症の有病率を再評価すべきである。1-9 歳の小児におけるビタミン D 欠乏症を予防するために必要なビタミン D の量に関するデータはない。いくつかの研究では、思春期の小児は食事からのビタミン D 摂取量を 5-10 μg/日(100-400 IU/日)として、血清 25(OH)D 濃度を 11 ng/mL 以上に維持していたことが示されている(94)。摂取量が 2.5 μg/日未満であった 12-17 歳のトルコ人小児では、ビタミン D 欠乏症に一致する 25(OH)D 濃度(11 ng/mL 未満)が認められた(95)。Maarouf ら(91)による 2008 年の研究では、この年齢層では血中濃度を 30 ng/mL 以上に維持するために 2000 IU/日のビタミン D が必要であることが示唆されている。El-Hajj Fuleihan(96)による別の研究では、1,400 IU または 14,000 IU のビタミン D₃ を週 1 回 1 年間摂取した 10-17 歳の小児(レバノンに住んでいたことから、おそらくは十分な量の日光媒介性ビタミン D に曝露していたと考えられる)のビタミン D 必要量について洞察が得られている。1400 IU/週を投与された小児では、25(OH)D の血中濃度が 14±8 ng/ml から 17±6 ng/ml に上昇したが、14,000 IU/週を 1 年間投与された小児では、血中濃度が 14±8 ng/ml から 38±31 ng/ml に上昇した。14,000 IU/週の投与を受けた群では中毒症状(高カルシウム血症)は認められなかったが、試験終了時には 3 例で 25(OH)D の高値(103, 161, および 195 ng/mL)が認められた(96)。

9-18 歳の小児では急速な成長スパートがみられ、骨格石灰化を最大にするためのカルシウムとリンの必要量の著しい増加を特徴とする。思春期には、25(OH)D から 1,25(OH)₂D への代謝が亢進する。次に、1,25(OH)₂D の血中濃度が上昇することにより、小腸が食物中のカルシウムおよびリンを吸収する効率が高まり、成長する骨格が急速な成長期にこれらのミネラルを必要とする量を満たすことができる。しか

し、1,25(OH)2D の産生は増加するものの、この年齢層でビタミン D の必要量が増加することを示す科学的エビデンスは今のところ得られておらず、これはおそらく 1,25(OH)2D の循環血中濃度が 25(OH)D の約 500~1000 分の 1 であること(すなわち、それぞれ 15-60 pg/mL 対 20-100 ng/mL)によるものと考えられる(97)。

推奨

2.2 19-50 歳の成人は、骨の健康と筋肉の機能を最大にするために、少なくとも 600 IU/日のビタミン D を必要とすることを提案する。600 IU/日がビタミン D に関連する骨格以外の健康上の有益性を全てもたらすのに十分かどうかは不明であるが、25(OH)D の血中濃度を一貫して 30 ng/mL を超えて上昇させるためには、少なくとも 1500-2000 IU/日のビタミン D が必要である(2|^{⊕⊕⊕⊕})。

2.2 エビデンス

19~50 歳

この年齢層では、野外活動が減少し、日光に対する積極的な防御策が講じられるため、ビタミン D 欠乏症のリスクがある。現時点では、ビタミン D の総摂取量自体と健康アウトカムとの関係を十分に検討したデータは得られておらず、ビタミン D の摂取量と骨の健康状態との間に用量反応関係がないことを示したデータもない(20)。

この年齢層のビタミン D 必要量を評価した研究はほとんどない。しかしながら、大規模な Third National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES III)の集団ベース研究において、民族的および人種的背景の異なる若年(20-49 歳)および高齢(50 歳以上)の 13,432 人を対象として、最適な 25(OH)D および寛骨濃度の閾値が検討された(98)。25(OH)D の最低 5 分位と比較して、最高 5 分位では平均骨密度が高く、若年白人では 4.1%(傾向検定; $P<0.0001$)、若年メキシコ系アメリカ人では 1.8%($P=0.004$)、若年黒人では 1.2%($P=0.08$)であった。回帰プロットでは、全てのサブグループにおいて、血清 25(OH)D 濃度の高値は基準範囲である 10~38 ng/mL の範囲で BMD の高値と関連していた。若年白人および若年メキシコ系アメリカ人では、25(OH)D 高値は BMD 高値と関連しており、40 ng/mL を超えていても同様であった。閉経前の白人女性 67 人と黒人女性 70 人にそれぞれ 138±84 IU/日と 145±73 IU/日を摂取させて評価したところ、血清 25(OH)D 濃度が不十分または不足の範囲にあることが明らかになった(循環濃度はそれぞれ 21.4±4 ng/ml と 18.3±5 ng/ml)(99)。

ネブラスカ州オマハの冬の数カ月間(11 月~5 月)では、推定 1 日ビタミン D 摂取量が 131~135 IU/日の場合、25-35 歳の若年女性($n=52$)の 6%が血清 25(OH)D 濃度を 20 ng/mL 以上 30 ng/mL 未満に維持していた(100)。冬期に 1000 IU/日のビタミン D3 を 3 カ月間投与された 18-84 歳の健康な成人では、25(OH)D が 19.6±11.1 ng/ml から 28.9±7.7 ng/ml に増加した(101)。

ある用量設定試験では、10,000 IU/日のビタミン D3 を 5 カ月間投与された男性で、血清カルシウムまたは尿中カルシウム排泄量のいずれにも変化がみられなかったことが報告された(127)。最長 6 年間にわたり 2 週間毎に 50,000 IU(3000 IU/日に相当)のビタミン D2 を投与された 18 歳以上の成人では、血清カル

シウム濃度は正常であり、毒性の証拠は認められなかった(102)。

推奨

2.3 50-70 歳と 70 歳以上の全ての成人は、骨の健康と筋肉の機能を最大にするために、少なくともそれぞれ 600 IU/日と 800 IU/日のビタミン D を必要とすることを提案する。現時点では、600~800 IU/日のビタミン D が、ビタミン D に関連する骨格系以外の潜在的な健康上の便益を全てもたらすのに十分かどうかは不明である。(65 歳以上の高齢者では、転倒および骨折の予防に 800 IU/日を推奨する。)しかし、25(OH)D の血中濃度を 30 ng/mL 以上に上昇させるには、少なくとも 1500-2000 IU/日のビタミン D 補充が必要である(2|^{⊕⊕⊕⊕})。

2.3 エビデンス

51 歳以上の男女は、ビタミン D 必要量のほとんどを日光に依存している。日光曝露部位への衣服およびサンスクリーン剤の使用を増やし、ビタミン D 強化牛乳の摂取を減らすことで、ビタミン D 欠乏症のリスクが高まる(3, 31, 39, 103)。さらに、加齢により皮膚のビタミン D3 産生能が低下する(3)。加齢により食物中のビタミン D を吸収する腸の能力が低下する可能性が示唆されているが、生理学的または薬理学的用量のビタミン D の吸収は加齢によって変化しないことが研究により明らかにされている(101, 104-106)。

IOM の報告(20)では、骨格の健康状態を維持するには 25(OH)D 濃度が少なくとも 20 ng/mL である必要があると示唆されている。以前の推定値は 12 ng/mL という低値から 40 ng/mL という高値の範囲であった(107)。最近、Priemel ら(108)は、ドイツ人の成人男女(男性 401 名、平均年齢 58.2 歳;女性 270 名、平均年齢 68.2 歳)から採取した腸骨稜の生検 675 例について、類骨指標を含む構造的な組織形態計測パラメータを検討した。著者らは、石灰化障害に必然的に関連する最低 25(OH)D 濃度を確立することはできなかったが、循環血中の 25(OH)D が 30 ng/mL を超える患者では類骨の病的な蓄積は認められなかったと報告した。著者らは、十分なカルシウム摂取とともにビタミン投与量 D 補充を行うことにより、全身の 25(OH)D 濃度が骨格の健康状態を維持するための最低閾値である 30 ng/mL に確実に達するようにすべきであると結論した。対照的に IOM(20)は、同じ研究から、人口の少なくとも 97.5%において骨軟化症を予防するには 25(OH)D 濃度 20 ng/mL が適切であると結論し、したがって成人人口の 97.5%において骨格の健康を維持するための閾値を 20 ng/mL とすることを推奨した。

多くの研究で、食事によるビタミン D 補充が血清 25(OH)D, PTH, および骨の健康(高齢の男女における BMD および骨折リスクにより測定)に及ぼす影響が評価されている。400 IU/日を摂取した高齢の男女を対象としたいくつかのランダム化二重盲検臨床試験では、25(OH)D 濃度が不十分であることが示された(25, 55, 80, 109-112)。400~1000 IU/日のサプリメントを摂取した男女では、骨吸収が有意に低下した。高齢のフランス人女性を対象としたランダム化プラセボ対照試験では、カルシウムおよび 800 IU/日のビタミン D を投与された女性で脊椎および脊椎以外の骨折が有意に少なかった(113)。同様の観察が、500 mg のカルシウムと 700 IU/日のビタミン D を投与された 65 歳以上の自由生活を送る男女においてもなされた(114)。

NHANES III で研究対象とされた 13,432 人のうち 25(OH)D および股関節の至適 BMD の閾値が検討されており、この中には民族的・人種的背景が異なる若年者(20-49 歳)と高齢者(50 歳以上)の両方が含まれていた(98)。回帰プロットでは、全てのサブグループにおいて、股関節の BMD 高値と血清 25(OH)D 濃度高値との間に、基準範囲である 9-37 ng/mL の範囲で関連が認められた。

ビタミン D と骨折リスクに関する質の高い一次予防 RCT を対象とした 2005 年のメタアナリシスでは、一貫して、25(OH)D の到達濃度が高いほどビタミン D の骨折抑制効果が高いことが明らかにされた(図 1)(51)。骨折抑制効果は、25(OH)D 濃度が 30 ng/mL 以上になった時点から認められ始めた。この値に達したのは、700-800 IU/日のビタミン D3 を投与した試験のみであった(当時は経口ビタミン D2 を用いた質の高い試験は実施されていなかった)。

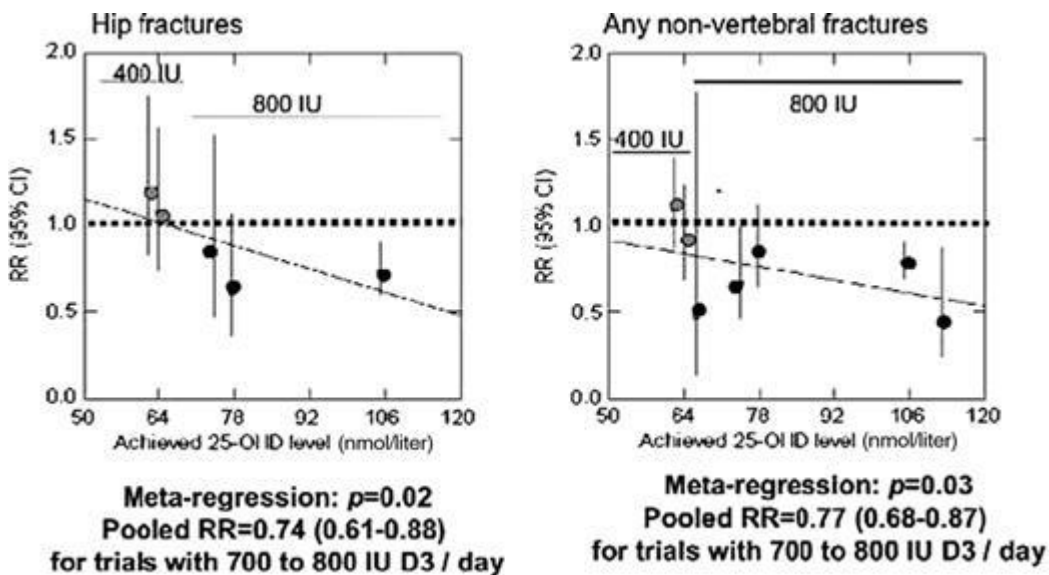


図1 達成された 25(OH)D 値による骨折に対する効力 nmol/L を ng/mL に変換するには、2.496 で除する。[Reproduced with permission from H. A. Bischoff-Ferrari et al.: JAMA 293:2257-2264, 2005 (51). © American Medical Association.]

最新のメタアナリシスでは、質の高い二重盲検 RCT による骨折抑制効果に焦点が置かれた(55)。高用量(治療用量*アドヒアランス)である 482-770 IU/日のビタミン D により、地域在住(-29%)および施設入所(-15%)の高齢者において非脊椎骨折が減少し、その効果は追加のカルシウム補充とは無関係であった(追加のカルシウム補充で-21%;ビタミン D の主効果で-21%)。2005 年のメタアナリシスと同様に、骨折抑制効果は 25(OH)D 濃度が 30 ng/mL(75 nmol/L)以上の時点から認められた。

筋力低下は、重度のビタミン D 欠乏症の臨床症候群の顕著な特徴である。ビタミン D 欠乏性ミオパチーの臨床所見としては、近位筋力低下、広範な筋痛、動揺性歩行などの歩行障害などがある(115, 116)。二重盲検 RCT では、65 歳以上の成人に 800 IU/日のビタミン D3 を 5 カ月間投与したところ、下肢の筋力または機能が 4-11%(80, 117)、体の揺れが最大 28%(117, 118)改善し、転倒率が最大 72%(119)減少したことが実証された。

*本翻訳は MediTRANS®(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等
は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めて
いただきますようお願いいたします。

いくつかのシステマティックレビューおよびメタアナリシスでは、25(OH)D濃度を上昇させる介入に関連して転倒が減少することが実証されている。Muradら(120)は、このような介入が転倒リスクの統計的に有意な低下と関連することを実証した[オッズ比(OR)=0.84;95%信頼区間(CI)、0.76-0.93;不一致(I2)=61%;23研究]。この作用は、ベースライン時にビタミンD欠乏であった患者でより顕著であった。他のレビューの結果も一貫していた。質の高い5件の二重盲検RCT(n=1237)のみを対象としたメタアナリシスでは、ビタミンDはカルシウムまたはプラセボ(116)と比較して転倒リスクを22%低下させた(プール補正OR=0.78;95%CI, 0.64-0.92)ことが明らかにされた。800 IU/日のビタミンD3を2~3カ月間にわたって使用した計259人の被験者を対象とした2つの試験(117, 121)では、補正後のプールORは0.65(95%CI, 0.40-1.00)(116)であったが、400 IU/日では転倒を減少させるには不十分であった(122)。転倒のリスクを最小限にする上でビタミンDサプリメントの用量が重要であることは、5カ月間にわたり200, 400, 600, 800 IU/日のビタミンDまたはプラセボを投与された介護施設入居者124人を対象とした複数用量の二重盲検RCT(119年)と2009年のメタアナリシス(52年)によって確認された。800 IU/日の投与を受けた被験者では、プラセボまたは低いビタミン投与量Dを投与された被験者と比較して転倒率が72%低かった(転倒率比=0.28;95%信頼区間、0.11~0.75)。

ビタミンD補充に関する2009年のメタアナリシスでは、質の高い8つのRCT(n=2426)が同定され、ビタミン投与量D(低用量700 IU/日未満 vs 高用量700~1000 IU/日;P=0.02)と達成された25(OH)D濃度(24 ng/ml 未満 vs 24 ng/ml;P=0.005)に異質性が認められた。より高用量のビタミンDサプリメントは転倒リスクを19%低下させた[統合相対リスク(RR)=0.81;95%CI, 0.71-0.92;7試験のn=1921]。転倒は、低用量のビタミンD補充(2つの試験の統合RR=1.10;95%CI, 0.89-1.35)によっても、血清25(OH)D濃度が24 ng/ml 未満に達したこと(統合RR=1.35;95%CI, 0.98-1.84)によっても減少しなかった。高めのビタミン投与量Dでのメタアナリシスでは、2~5カ月の治療期間で転倒リスクが38%低下し、12~36カ月の治療期間で17%の持続的効果が示された(52)。IOMは最近、ビタミンDが転倒予防に及ぼす影響について極めて詳細なレビューを行った(20)。その概要は、転倒予防に関するビタミンDのエビデンスには一貫性がないというものであり、International Osteoporosis Foundationによる2010年の評価とAgency for Healthcare Research and Quality for the U.S.Preventive Services Task Forceによる2011年の評価(123)とは対照的である。どちらの評価でも、ビタミンDは高齢者の転倒予防に効果的な介入であることが確認された。

推奨

2.4 我々は、妊娠中および授乳中の女性は少なくとも600 IU/日のビタミンDを必要とすることを提案し、25(OH)Dの血中濃度を30 ng/ml以上に維持するためには少なくとも1500-2000 IU/日のビタミンDが必要であることを認識している(2|^{⊕⊕⊕⊕})。

2.4 エビデンス

妊娠および授乳

妊娠第1 trimesterと第2 trimesterの間に、胎児はほとんどの器官系を発達させ、骨格のた

めのコラーゲン基質を蓄積する。妊娠第 3 トライメスター後期には、胎児が骨格の石灰化を開始するため、母体のカルシウム需要が増大する。この需要は、母体の腎臓および胎盤による 1,25(OH)₂D の産生増加によって満たされる。1,25(OH)₂D の血中濃度は妊娠第 1 トライメスターと第 2 トライメスターに徐々に上昇するが、これは母体循環におけるビタミン D 結合蛋白濃度の上昇によるものである。しかし、小腸でのカルシウム吸収の促進に参与する 1,25(OH)₂D の遊離濃度は、妊娠第 3 トライメスターでのみ上昇する。妊婦はビタミン D 欠乏症のリスクが高く、これにより妊娠高血圧腎症(34)および帝王切開(124)のリスクが増大する。毎日 600 IU を投与しても、妊婦におけるビタミン D 欠乏症は予防されない(34, 124)。1 日のレジメンには、少なくとも 400 IU のビタミン D を含む妊婦用ビタミン剤と、少なくとも 1000 IU のビタミン D を含むサプリメントを含めるべきである。

授乳期間中、母親は食事からのカルシウム吸収効率を高めて、母乳に十分なカルシウムが含まれるようにする必要がある。この新たな需要に反応して、25(OH)D から 1,25(OH)₂D への代謝が亢進する。しかし、1,25(OH)₂D の循環血中濃度は 25(OH)D の 500~1000 分の 1 であるため、代謝の亢進が 1 日のビタミン D 必要量を大きく変えることはないと思われる。25(OH)D を 30 ng/mL 以上に維持するという女性の要求を満たすために、授乳婦は少なくとも 400 IU のビタミン D を含む総合ビタミン剤と少なくとも 1000 IU のビタミン D サプリメントを毎日摂取すべきである。母乳のみを与えられている乳児の必要量を満たすために、母親は十分なビタミン D を母乳に移行させるために 4000~6000 IU/日を必要とする(32)。したがって、授乳中の女性は最低でも 1400-1500 IU/日を摂取する必要があり、乳児の必要量を満たすためには、乳児にビタミン D サプリメントを与えないことを選択した場合、4000-6000 IU/日が必要となる。

推奨

2.5 肥満の小児および成人、抗痙攣薬、グルココルチコイド、ケトコナゾールなどの抗真菌薬、および AIDS 治療薬を使用中の小児および成人には、身体のビタミン D 必要量を満たすために、年齢群の少なくとも 2~3 倍のビタミン D を投与することを提案する(2|^{⊕⊕⊕⊕})。

2.5 エビデンス

肥満と薬剤

肥満の成人(BMI が 30 kg/m² を超える)では、体脂肪が脂溶性ビタミンを奪うため、ビタミン D 欠乏症のリスクが高い。肥満および非肥満の成人が疑似太陽光に曝露するか、ビタミン D₂ を 50,000 IU 経口投与された場合、非肥満の成人と比較して血中ビタミン D 濃度を 50%以上上昇させることはできなかった。複数の抗痙攣薬、グルココルチコイド、または AIDS 治療を受けている患者は、これらの薬剤が 25(OH)D の異化作用を亢進させるため、ビタミン D 欠乏症のリスクが高い(3, 42, 43)。

推奨

2.6 ビタミン D の耐容維持量(UL)は、医学的管理なしでは超えてはならないが、生後 6 カ月までの乳児には 1000 IU/日、生後 6 カ月から 1 歳までの乳児には 1500 IU/日、1-3 歳の小児には少なくとも 2500 IU/日、4-8 歳の小児には 3000 IU/日、8 歳以上の全ての人には 4000 IU/日とすべきであると提案する。しかしながら、ビタミン D 欠乏症を是正するには、0-1 歳の小児では 2000 IU/日、1-18 歳の小児では 4000

IU/日、19 歳以上の小児および成人では 10,000 IU/日という、より高用量の投与が必要になる場合がある(2|^{ⓂⓂⓂⓂ})。

2.6 エビデンス

ビタミン D は脂溶性ビタミンであり、体内の脂肪に貯蔵されている。そのため、ビタミン D の潜在的な毒性が懸念されている。脂肪中にビタミン D が含まれている(4-320 ng/g)ことが判明した肥満患者では、術後 3, 6, および 12 カ月の時点で血清 25(OH)D 濃度に有意な変化は認められなかった(125)。ヒトでのデータは限られているが(125, 126)、一般的な栄養摂取時の脂肪へのビタミン D の貯蔵量は比較的低いことが示されている。フィンランドで 1 年間にわたり 2000 IU/日以上ビタミン D を投与された新生児には、有害な副作用がみられなかっただけでなく、その後 1 型糖尿病を発症するリスクが 88%低下するという有益性が認められた(81)。

2000 IU/日相当のビタミン D を 1 年間投与された思春期前の少女と 10 代の少女では、有害な副作用もなく筋肉量の改善が認められた(96)。ある用量設定試験では、男性に 10,000 IU/日のビタミン D₃ を 5 カ月間投与したところ、尿中カルシウム排泄量と血清カルシウム値のいずれにも変化はみられなかったと報告された(127)。3000 IU/日相当のビタミン D₂ を投与された 18-84 歳の男女を対象とした 6 年間の研究では、血清カルシウム濃度に変化はなく、腎結石のリスクが増加したことが報告された(102)。しかしながら、小児における長期の用量設定試験は実施されていない。

入手可能な全ての文献に基づき、当委員会は、ビタミン D 中毒は不注意または意図的に過剰な量のビタミン D を摂取することによって引き起こされるまれな事象であると結論した。高カルシウム血症を回避するための 25(OH)D の安全な上限値は不明であるが、小児および成人を対象としたほとんどの研究では、懸念が生じる前に血中濃度が 150 ng/mL を超える必要があることが示唆されている。したがって、UL 100 ng/mL は高カルシウム血症のリスクを低下させる安全域となる(3, 96)。IOM の報告書(20)では、ビタミン D の耐容 UL は、生後 0-6 カ月の小児で 1000 IU/日、生後 6 カ月から 1 歳の小児で 1500 IU/日、1-3 歳の小児で 2500 IU/日、4-8 歳の小児で 3000 IU/日とすることが推奨されている。9 歳以上の小児および全ての成人に対して、UL を 4000 IU/日とすることが推奨されており、これらの推奨は 1940 年代にさかのぼる様々な観察に基づいている。また、ビタミン D の大量摂取に加えてカルシウムの大量摂取も高カルシウム血症のリスクを悪化させることも認識された。Hyppönen ら(81)は、生後 1 年目の小児に 2000 IU/日のビタミン D を投与したところ、有害作用はみられなかったことを見出した。くる病を予防するために、生後 1 年間の小児に 250,000 IU ものビタミン D が筋注で単回投与されたが、毒性は報告されなかった。したがって、0-1 歳の小児では UL を 2000 IU/日とするのが妥当である。6 週間にわたり 2000 IU/日のビタミン D を摂取した幼児では、血中濃度が 17 ng/mL から 36 ng/mL に上昇したが、毒性は報告されなかった(47)。このような高用量のビタミン D が血清カルシウム濃度に及ぼす影響を調べた長期研究はないが、4000 IU/日までのビタミン D 摂取が高カルシウム血症を引き起こすことを示唆するビタミン D 中毒の症例は文献に報告されていない。健康な成人では、10,000 IU/日のビタミン D を 5 カ月間摂取しても、高カルシウム血症は発生せず、潜在的なビタミン D 中毒の最も感度の高い指標である尿中カルシウム排泄量の増加もみられなかった(127)。したがって、成人に対するビタミン D の UL は 10,000 IU/日

が妥当である。

したがって、ビタミンDの補給は、それに対して感受性がより高い可能性のある特定の集団を除いて、大きな問題とすべきではない。サルコイドーシスや結核などの慢性肉芽腫形成疾患、または慢性真菌感染症の患者、および一部のリンパ腫患者では、1,25(OH)2D を無秩序に産生する活性化マクロファージが認められる(3, 44)。これらの患者では、腸管からのカルシウム吸収および骨格からのカルシウム動員の効率が増加し、高カルシウム尿症および高カルシウム血症を引き起こす可能性がある。したがって、25(OH)D およびカルシウム濃度を注意深くモニタリングすべきである。高カルシウム尿症と高カルシウム血症は通常、肉芽腫形成疾患の患者で25(OH)Dが30 ng/mLを超える場合にのみ観察される(44)。

3.0 治療および予防戦略

推奨

3.1 ビタミンD欠乏症の治療および予防には、ビタミンD2またはビタミンD3のいずれかの使用を推奨する(2|^{⊕⊕⊕⊕})。

3.1 エビデンス

全てではないが一部の研究(47, 101, 128)では(129-131)、ビタミンD2とビタミンD3の両方が血清25(OH)D濃度の維持に効果的であることが示されている。二重盲検RCTの2つのメタアナリシスでは、ビタミンD3と比較してビタミンD2で転倒および脊椎以外の骨折が減少することが示唆された(52, 56)。

介入としてビタミンD2およびビタミンD3を用いたいくつかの研究では、最長6年間の治療後に血清25(OH)D値の変化が記録されており(47, 96, 102)、最長5カ月間の継続投与による用量設定試験では、規定の25(OH)D値を達成して維持するために必要な定常状態の入力に関するデータが得られた(127)。これらの研究の結果は、血清25(OH)Dの上昇率が約0.4 ng/mL/μg/日に収束しており、これは100 IU/日のビタミンDを摂取することで血清25(OH)Dが約1 ng/mL未満増加することを意味している(101, 127)。例えば、血清25(OH)D濃度が15 ng/mLの典型的な患者では、30 ng/mLの濃度に達してそれを維持するために、約1500 IUのビタミンD2またはビタミンD3をさらに毎日摂取する必要がある。これらの研究のほとんどは成人を対象に実施されている。25(OH)Dについても同様の変化が小児で観察されているが(47, 96)、肥満患者で血清25(OH)D濃度を同様に上昇させるには、2~3倍のビタミンDが必要である(3, 48, 42)。

ビタミンDは空腹時または食事とともに服用できる。吸収に食物中の脂肪を必要としない。ビタミンDの年3回、週1回、または1日1回の投与は、小児および成人のいずれにおいても血清25(OH)D濃度の維持に効果的となりうる(23, 47, 61, 96, 102)。

推奨

3.2 ビタミンD欠乏の0-1歳の乳幼児には、2000 IU/日のビタミンD2またはビタミンD3による治療、または50,000 IUのビタミンD2またはビタミンD3を週1回6週間投与して25(OH)Dの血中濃度が30 ng/mL

を超えるようにし、その後 400～1000 IU/日の維持療法を行うことを提案する(2|⊕⊕⊕⊕)。

3.2 エビデンス

毎日 2000 IU のビタミン D2 もしくはビタミン D3, または毎週 50,000 IU のビタミン D2 を 6 週間投与されたビタミン D 欠乏の乳幼児では、血清 25(OH)D 濃度に同等の上昇が認められた(47)。検討された 3 つのレジメンのいずれにおいても、ビタミン D 中毒の徴候は認められなかった。

くる病の小児では、600,000 IU のビタミン D を経口または筋注で年 1 回投与する治療法が成功している(47, 50)。米国では、ビタミン D には 2 つの製剤があり、小児では濃度 8000 IU/ml の液剤が、児童および成人では 50,000 IU のビタミン D2 を含有するゼラチンカプセルが使用可能である。

推奨

3.3 ビタミン D 欠乏の 1-18 歳の小児には、2000 IU/日のビタミン D2 またはビタミン D3 を 6 週間以上、または 50,000 IU のビタミン D2 を週 1 回 6 週間以上投与し、25(OH)D の血中濃度が 30 ng/mL を超えるようにした後、600～1000 IU/日の維持療法を行うことを提案する(2|⊕⊕⊕⊕)。

3.3 エビデンス

全ての年齢の小児にビタミン D の欠乏および不足のリスクがあり(3, 29, 47, 77, 84-90)、注意すべき点として、現時点では機能的転帰に対する最適な血清 25(OH)D 濃度は不明である。毎日 2000 IU のビタミン D2 もしくはビタミン D3, または毎週 50,000 IU のビタミン D2 を 6 週間投与されたビタミン D 欠乏の乳幼児では、血清 25(OH)D 濃度に同等の上昇が認められた(47)。ビタミン D 欠乏症の幼児の治療において、小児科医の指針となるデータはわずかしかない。ある研究では、1 回の投与量が 300,000 IU を超えるエルゴカルシフェロールを投与されたビタミン D 欠乏症の乳児は、カルシウム過剰血症のリスクが高いことが示された(132)。そのため、ほとんどの小児医療提供者は、より低用量のレジメンを毎日または毎週使用している。ウィリアムズ症候群またはその他の高カルシウム血症の素因となる病態を有する小児においても、注意が必要である(133)。

成人用量のビタミン D を投与された小児では、成人と同様の 25(OH)D の変化がみられることを示した研究もある(47, 96)。Maarouf ら(91)の知見によると、この年齢群では血中濃度を 30 ng/mL 以上に維持するために 2000 IU/日のビタミン D が必要である。1400 IU/週を投与された小児では、25(OH)D の血中濃度が 14 ± 9 ng/mL から 17 ± 6 ng/mL に上昇したが、14,000 IU/週を 1 年間投与された小児では、血中濃度が 14 ± 8 ng/mL から 38 ± 31 ng/mL に上昇した。

推奨

3.4 ビタミン D が欠乏している全ての成人に対して、50,000 IU のビタミン D2 またはビタミン D3 を週 1 回 8 週間、またはそれと同等量の 6000 IU/日のビタミン D2 またはビタミン D3 で治療し、30 ng/ml を超える 25(OH)D の血中濃度を達成した後、1500-2000 IU/日の維持療法を行うことを提案する(2|⊕⊕⊕⊕)。

3.4 エビデンス

50,000 IU のビタミン D2 を週 1 回 8 週間投与することは、成人のビタミン D 欠乏症を是正するのにしばしば効果的である(3, 16)。血中 25(OH)D 濃度の上昇がみられない患者では、治療を遵守していると仮定して、セリアック病または潜在性の嚢胞性線維症に対する精密検査を行うべきである。ビタミン D 欠乏症の再発を予防するには、50,000 IU のビタミン D2 を隔週 1 回投与することで、25(OH)D の血中濃度を 35~50 ng/mL に維持でき、有害な毒性も認められなかった(102)。ビタミン D 欠乏症の治療および予防には、肥満成人では少なくとも 2~3 倍のビタミン D が必要である(38, 42)。

介護施設入居者に対する代替戦略には、50,000 IU のビタミン D2 を週 3 回、1 カ月間(134)または 100,000 IU のビタミン D を 4 カ月毎(61)などがある。

推奨

3.5 肥満患者、吸収不良症候群の患者、およびビタミン D 代謝に影響を及ぼす薬剤を投与されている患者には、ビタミン D 欠乏症の治療として 25(OH)D 濃度を 30 ng/mL 以上に維持するために高用量(2~3 倍高用量; 少なくとも 6000-10,000 IU/日)のビタミン D を投与し、その後少なくとも 3000-6000 IU/日の維持療法を行うことを提案する(2|^{⊕⊕⊕⊕})。

3.5 エビデンス

ビタミン D 欠乏症を治療および予防するためには、肥満成人では少なくとも 2~3 倍のビタミン D(少なくとも 6000-10,000 IU/日)が必要である(42, 135)。抗けいれん薬、グルココルチコイド、および 25(OH)D と 1,25(OH)2D を破壊するステロイド生体異物受容体の活性化を促進するその他の様々な薬剤を投与されている患者は、ビタミン D 欠乏症を治療および予防するために少なくとも 2~3 倍のビタミン D(少なくとも 6000-10,000 IU/日)を必要とすることが多い(3, 43)。両群とも、血清 25(OH)D 濃度をモニタリングし、25(OH)D 濃度が 30 ng/mL を超えるようにビタミン D の用量を調節すべきである。

推奨

3.6 1,25(OH)2D が腎以外で産生されている患者では、高カルシウム血症を予防するため、ビタミン D による治療中は 25(OH)D 濃度および血清カルシウム濃度を継続的にモニタリングすることを推奨する(2|^{⊕⊕⊕⊕})。

3.6 エビデンス

サルコイドーシス、結核、慢性真菌感染症などの慢性肉芽腫性疾患を有する患者や一部のリンパ腫患者では、1,25(OH)2D を無秩序に産生する活性化マクロファージが認められる(3, 44)。その結果、腸管からのカルシウム吸収と骨格からのカルシウム動員の効率が高まり、高カルシウム尿症や高カルシウム血症を引き起こす可能性がある。これらの患者では、血中 25(OH)D 濃度を約 20-30 ng/mL まで上昇させてビタミン D 欠乏による代謝性骨疾患を予防すると同時に、高カルシウム尿症および高カルシウム血症を緩和するためのビタミン D 治療が必要になる場合がある。

これらの患者では、25(OH)D 濃度を注意深くモニタリングする必要がある。高カルシウム尿症と高カルシウム血症は通常、25(OH)D が 30 ng/mL を超えると観察される(44)。

推奨

3.7 原発性副甲状腺機能亢進症およびビタミン D 欠乏症の患者には、必要に応じてビタミン D による治療を提案する。血清カルシウム濃度をモニタリングすべきである(2|⊕⊕⊕⊕)。

3.7 エビデンス

原発性副甲状腺機能亢進症と高カルシウム血症を併発している患者は、しばしばビタミン D 欠乏状態にある。ビタミン D 欠乏を是正し、十分量を維持することが重要である。ほとんどの患者は血清カルシウム濃度を上昇させず、血清 PTH は低下することさえある(45)。血清カルシウムをモニタリングすべきである。

4.0 ビタミン D の非カルシウム血症性の有益性

推奨

4.1 転倒予防のためにビタミン D サプリメントを処方することを推奨する。心血管疾患や死亡の予防または生活の質の改善を目的として、1 日当たりの推奨必要量を超えるビタミン D サプリメントを処方することは推奨しない(2|⊕⊕⊕⊕)。

4.1 エビデンス

体内のほとんどの組織および細胞はビタミン D 受容体を有し、1,25(OH)₂D はヒトゲノムの最大 3 分の 1 の他の因子とともにその発現レベルに影響を及ぼすため、多数の研究によって、ビタミン D 欠乏と、結腸、前立腺、乳房、および膵臓;1 型および 2 型糖尿病、関節リウマチ、クローン病、および多発性硬化症を含む自己免疫疾患;感染症;ならびに心血管疾患を含む 10 数種のがんのリスク増加との関連性が実証されていることは、全く予想外ではない。しかしながら、これらの慢性疾患のリスク低減におけるビタミン D の有益性についてレベル I のエビデンスを得るのに十分な用量範囲を設定した RCT はほとんどない(20)。Lappe ら(136)による癌予防の研究では、カルシウム補充とともに毎日 1100 IU のビタミン D₃ を投与された閉経後女性において、全ての癌のリスクが 60%以上減少した。これは平均血清 25(OH)D 濃度の 29-39 ng/mL からの上昇と関連していた。いくつかの観察研究では、血清 25(OH)D が 30-32 ng/mL まで上昇するにつれて結腸癌のリスクが次第に低くなったことが報告されている。しかしながら、母集団の値が 30-32 ng/mL を超えることはまれであるため、ほとんどの観察研究ではこの補充レベルを大きく超えることはなく、したがって、最適な 25(OH)D 濃度に関する観察データはほとんどない。

いくつかの研究では、25(OH)D 濃度と高血圧、冠動脈石灰化、ならびに心疾患の有病率および新規発症率との間に関連性が認められた(137-140)。心筋梗塞の有病率と血漿 25(OH)D 濃度との間に負の相関が認められた。中央値以下の被験者と比較した場合、中央値以上の被験者の心筋梗塞の RR は 0.43(95%CI, 27-0

～69)であった。同様に、15 ng/mL 未満の人では、15 ng/mL を超える人と比較して、心血管イベントの発生に対する多変量調整ハザード比が 1.62(95%CI、1.1-2～1.36)であった(137)。さらに、ビタミン D 欠乏症は脳卒中の長期生存者で実証されており、脳卒中後の股関節骨折と関連しているが、最近の報告では、急性脳卒中を発症した患者で 25(OH)D 濃度が低いことが示されており、この欠乏症が脳卒中に先行していた可能性が高く、脳卒中の潜在的な危険因子である可能性が示唆されている(141)。

そのため、2つの系統的レビューとメタアナリシスを実施し、ビタミン D を増加させる介入が機能的アウトカム(転倒、疼痛、生活の質)および心血管アウトカム(死亡、脳卒中、心筋梗塞、心血管代謝危険因子)に及ぼす影響に関して、入手可能な最良の研究エビデンスを要約した(120, 142)。

ビタミン D を増加させる介入は、有意ではないが潜在的に些細な死亡率の低下と関連しており、これは研究間で一貫していた(RR=0.96;95%CI、0.93-1.00;P=0.08;I²=0%)。心筋梗塞(RR=1.02;95%CI, 0.93-1.13;P=0.64;I²=0%)、脳卒中(RR=1.05;95%CI, 0.88-1.25;P=0.59;I²=15%)、脂質分画、グルコース、または血圧に有意な影響は認められなかった;血圧の結果は研究間で一貫しておらず、統合後の推定値は絶対値としては取るに足らないものであった(142)。機能的アウトカムに関しては、前述のように転倒リスクの明らかな低下が認められたが、疼痛や生活の質に対する効果は認められなかった。後者の転帰を支持するエビデンスは少なく、一貫性がなく、質も低かった。

4.1 価値

当作業部会は、この領域におけるエビデンスの質が全般的に低いこと(20)、ならびに推奨の多くがビタミン D の薬物動態、骨およびミネラルに関する生物学的理解、基礎科学的実験、および疫学研究に基づいていることを認識している。それでもなお、当委員会は推奨の策定に当たり、筋骨格の健康の維持と小児期のくる病および成人の骨疾患の予防に最大の価値を置き、ビタミン D の費用と毒性の可能性にはそれほど価値を置かないとした。ビタミン D の補充/治療はおそらく安価であり、特に骨粗鬆症、くる病、骨軟化症などの疾患を治療する場合には費用対効果が高いと考えられる。他の予防的適応における費用と資源の利用についてはあまり知られていない。十分なエビデンスが得られていることから、当委員会は、推奨用量でのビタミン D の毒性の可能性は極めて低いと確信している。当作業部会はまた、この分野では科学が急速に変化しており、将来のエビデンスが蓄積されるにつれて推奨を改訂する必要がある可能性が高いことを認識している。

今後の方向性

保護されていない日光への曝露が小児と成人の両方にとって主要なビタミン D 源であり、日光への曝露がない場合には、身体の必要量を満たすのに十分な量のビタミン D をサプリメントなしで食事から摂取することは、不可能ではないとしても困難であるということを示す必要がある。黒色腫および他の種類の皮膚癌に対する懸念から、真昼の日光への過度の曝露を避ける必要がある。これらの観察結果から、特に緯度 33° 以上で生活する人には、サプリメントを摂取すべきという議論が強化されている(143)。入手可能な全てのエビデンスから、くる病および骨軟化症を予防するために、小児および成人ではそれぞれ 25(OH)D の血中濃度を 20 ng/mL 以上に維持すべきであることが示唆されている。しか

し、カルシウム、骨、筋肉の代謝に対するビタミン D の効果を最大にするためには、25(OH)D の血中濃度は 30 ng/mL 以上でなければならない。多数の疫学研究から、血中 25(OH)D 濃度が 30 ng/mL を超えると、一般的ながん、自己免疫疾患、2 型糖尿病、心血管疾患、および感染症のリスクが低下し、さらに健康上の利益が得られる可能性があることが示唆されている。

血中濃度を 30 ng/mL 以上に上昇させる量のビタミン D を用いた RCT はほとんどないため、ビタミン D がカルシウム血症以外にも健康に有益である可能性については、依然としてかなりの懐疑的な見方がある。また、血中 25(OH)D 濃度が約 50 ng/mL を超えた場合に全死亡率が上昇することを示唆した研究もあるとする IOM の報告(20)によっても懸念が提起された。2000-5000 IU/日の範囲のビタミン D 用量が非カルシウム血症の健康アウトカムに及ぼす影響を評価する RCT が切に必要とされている。慢性肉芽腫性疾患またはリンパ腫を有する患者を除き、小児および成人においてビタミン D 摂取量の増加にマイナス面があるというエビデンスはない。

作業部会の財務情報の開示

Michael F. Holick, Ph.D., M.D. (chair)–Financial or Business/Organizational Interests: Merck, Novartis, Nichols–Quest Diagnostics, Bayer, Aventis, Warner Chilcott, Amgen, UV Foundation, Mushroom Council and Dairy Management, Inc.; Significant Financial Interest or Leadership Position: none declared. Neil C. Binkley, M.D.–Financial or Business/Organizational Interests: American Society for Bone and Mineral Research, International Society for Clinical Densitometry; Significant Financial Interest or Leadership Position: none declared. Heike A. Bischoff–Ferrari, M.D., Dr.P.H.–Financial or Business/Organizational Interests: none declared; Significant Financial Interest or Leadership Position: none declared. Catherine M. Gordon, M.D., M.Sc.–Financial or Business/Organizational Interests: none declared; Significant Financial Interest or Leadership Position: Co-Director, Clinical Investigator Training Program (Harvard/MIT with Pfizer/Merck). David A. Hanley, M.D., FRCPC–Financial or Business/Organizational Interests: Canadian Society of Endocrinology and Metabolism, Osteoporosis Canada, International Society for Clinical Densitometry; Advisory Boards: Amgen Canada, Merck Frosst Canada, Eli Lilly Canada, Novartis Canada, Warner Chilcott Canada; Significant Financial Interest or Leadership Position: Past President of Canadian Society of Endocrinology and Metabolism. Robert P. Heaney, M.D.–Financial or Business/Organizational Interests: Merck, Procter & Gamble; Significant Financial Interest or Leadership Position: none declared. M. Hassan Murad, M.D.*–Financial or Business/Organizational Interests: KER Unit (Mayo Clinic); Significant Financial Interest or Leadership Position: none declared. Connie M. Weaver, Ph.D.–Financial or Business/Organizational Interests: Pharmavite; Significant Financial Interest or Leadership Position: National Osteoporosis Foundation.

*

Evidence-based reviews for this guideline were prepared under contract with The Endocrine Society.

謝辞

*本翻訳は MediTRANS®(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等
は行っておりません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めて
いただきますようお願いいたします。

当作業部会のメンバーは、本稿の以前の版に対して慎重かつ批判的なレビューを行い、有益なコメントと提案をいただいた Endocrine Society の Clinical Guidelines Subcommittee、Clinical Affairs Core Committee、および Council に感謝する。また、カナダ内分泌学会(Canadian Society of Endocrinology)と米国骨粗鬆症財団(National Osteoporosis Foundation)のリーダーシップによるレビューとコメントにも感謝する。最後に、本書の草稿が The Endocrine Society のウェブサイトに掲載された際にレビューを行い、さらに多数のコメントや提案を寄せてくれた多くのメンバーに感謝したい。

協賛団体: Canadian Society of Endocrinology and Metabolism および National Osteoporosis Foundation

参考文献

1. Atkins D , Best D , Briss PA , Eccles M , Falck-Ytter Y , Flottorp S , Guyatt GH , Harbour RT , Haugh MC , Henry D , Hill S , Jaeschke R , Leng G , Liberati A , Magrini N , Mason J , Middleton P , Mrukowicz J , O'Connell D , Oxman AD , Phillips B , Schünemann HJ , Edejer TT , Varonen H , Vist GE , Williams JW , Zaza S 2004 Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 328:1490

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

2. Swiglo BA , Murad MH , Schünemann HJ , Kunz R , Vigersky RA , Guyatt GH , Montori VM 2008 A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab* 93:666-673

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

3. Holick MF 2007 Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266-281

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

4. Holick MF 2008 Vitamin D: a D-lightful health perspective. *Nutr Rev* 66(10 Suppl 2):S182-S194

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

5. Holick MF , Chen TC 2008 Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 87:1080S-1086S

Google ScholarPubMedWorldCat

6. Holick MF , Chen TC , Sauter ER 2007 Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res* 22(Suppl 2):V28-V33

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

7. Moan J , Porojnicu AC , Dahlback A , Setlow RB 2008 Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:668-673

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

8. DeLuca H 2004 Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 80(6 Suppl):1689S-1696S

Google ScholarPubMedWorldCat

9. Christakos S , Dhawan P , Liu Y , Peng X , Porta A 2003 New insights into the mechanisms of vitamin D action. *J Cell Biochem* 88:695-705

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

10. Heaney RP 2004 Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 80(6 Suppl):1706S-1709S
Google ScholarPubMedWorldCat
11. Dusso AS , Brown AJ , Slatopolsky E 2005 Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 289:F8-F28
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
12. Adams JS , Hewison M 2010 Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 95:471-478
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
13. Liu PT , Stenger S , Li H , Wenzel L , Tan BH , Krutzyk SR , Ochoa MT , Schaubert J , Wu K , Meinken C , Kamen DL , Wagner M , Bals R , Steinmeyer A , Zügel U , Gallo RL , Eisenberg D , Hewison M , Hollis BW , Adams JS , Bloom BR , Modlin RL 2006 Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 311:1770-1773
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
14. Bouillon R , Bischoff-Ferrari H , Willett W 2008 Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *J Bone Miner Res* 23:974-979
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
15. Nagpal S , Na S , Rathnachalam R 2005 Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 26:662-687
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
16. Malabanan A , Veronikis IE , Holick MF 1998 Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 351:805-806
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
17. Heaney RP , Dowell MS , Hale CA , Bendich A 2003 Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 22:142-146
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
18. Hansen KE , Jones AN , Lindstrom MJ , Davis LA , Engelke JA , Shafer MM 2008 Vitamin D insufficiency: disease or no disease? *J Bone Miner Res* 23:1052-1060
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
19. Bischoff-Ferrari HA , Can U , Staehelin HB , Platz A , Henschkowski J , Michel BA , Dawson-Hughes B , Theiler R 2008 Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. *Bone* 42:597-602
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
20. IOM (Institute of Medicine) 2011 Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: The National Academies Press
Google ScholarGoogle PreviewWorldCatCOPAC
21. Chapuy MC , Schott AM , Garnero P , Hans D , Delmas PD , Meunier PJ 1996 Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter: EPIDOS Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1129-1133
Google ScholarPubMedWorldCat
22. Holick MF , Siris ES , Binkley N , Beard MK , Khan A , Katzer JT , Petruschke RA , Chen E , de Papp AE 2005 Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3215-3224
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

23. Lips P , Hosking D , Lippuner K , Norquist JM , Wehren L , Maalouf G , Ragi-Eis S , Chandler J 2006 The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 260:245-254
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
24. Holick MF 2006 High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 81:353-373
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
25. Greene-Finestone LS , Berger C , de Groh M , Hanley DA , Hidiroglou N , Sarafin K , Poliquin S , Krieger J , Richards JB , Goltzman D 2011 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos Int* 22:1389-1399
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
26. Marwaha RK , Tandon N , Reddy DR , Aggarwal R , Singh R , Sawhney RC , Saluja B , Ganie MA , Singh S 2005 Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr* 82:477-482
Google ScholarPubMedWorldCat
27. Thacher TD , Fischer PR , Strand MA , Pettifor JM 2006 Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann Trop Paediatr* 26:1-16
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
28. Gordon CM , DePeter KC , Feldman HA , Grace E , Emans SJ 2004 Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158:531-537
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
29. Sullivan SS , Rosen CJ , Halteman WA , Chen TC , Holick MF 2005 Adolescent girls in Maine at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc* 105:971-974
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
30. Nesby-O'Dell S , Scanlon KS , Cogswell ME , Gillespie C , Hollis BW , Looker AC , Allen C , Dougherty C , Gunter EW , Bowman BA 2002 Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 76:187-192
Google ScholarPubMedWorldCat
31. Tangpricha V , Pearce EN , Chen TC , Holick MF 2002 Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 112:659-662
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
32. Hollis BW , Wagner CL 2004 Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 80:1752S-1758S
Google ScholarPubMedWorldCat
33. Lee JM , Smith JR , Philipp BL , Chen TC , Mathieu J , Holick MF 2007 Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)* 46:42-44
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
34. Bodnar LM , Simhan HN , Powers RW , Frank MP , Cooperstein E , Roberts JM 2007 High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr* 137:447-452

Google ScholarPubMedWorldCat

35. Hollis BW 2005 Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 135:317-322

Google ScholarPubMedWorldCat

36. Maeda SS , Kunii IS , Hayashi L , Lazaretti-Castro M 2007 The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of Sao Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res* 40:1653-1659

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

37. Brot C , Vestergaard P , Kolthoff N , Gram J , Hermann AP , Sorensen OH 2001 Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone. *Br J Nutr* 86(Suppl 1):S97-S103

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

38. Looker AC , Pfeiffer CM , Lacher DA , Schleicher RL , Picciano MF , Yetley EA 2008 Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared to 2000-2004. *Am J Clin Nutr* 88:1519-1527

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

39. Matsuoka LY , Ide L , Wortsman J , MacLaughlin JA , Holick MF 1987 Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 64:1165-1168

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

40. Clemens TL , Henderson SL , Adams JS , Holick MF 1982 Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* 1:74-76

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

41. Hintzpeter B , Scheidt-Nave C , Müller MJ , Schenk L , Mensink GB 2008 Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *J Nutr* 138:1482-1490

Google ScholarPubMedWorldCat

42. Wortsman J , Matsuoka LY , Chen TC , Lu Z , Holick MF 2000 Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 72:690-693

Google ScholarPubMedWorldCat

43. Zhou C , Assem M , Tay JC , Watkins PB , Blumberg B , Schuetz EG , Thummel KE 2006 Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest* 116:1703-1712

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

44. Adams JS , Hewison M 2006 Hypercalcemia caused by granuloma-forming disorders. In: , Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 200-202

Google ScholarGoogle PreviewWorldCatCOPAC

45. Grey A , Lucas J , Horne A , Gamble G , Davidson JS , Reid IR 2005 Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2122-2126

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

46. Aaron JE , Gallagher JC , Anderson J , Stasiak L , Longton EB , Nordin BE , Nicholson M 1974 Frequency of osteomalacia and osteoporosis in fractures of the proximal femur. *Lancet* 1:229-233

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

47. Gordon CM , Williams AL , Feldman HA , May J , Sinclair L , Vasquez A , Cox JE 2008 Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2716-2721

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

48. Malabanan AO , Turner AK , Holick MF 1998 Severe generalized bone pain and osteoporosis in a premenopausal black female: effect of vitamin D replacement. *J Clin Densitometr* 1:201-204

Google ScholarCrossrefWorldCat

49. Plotnikoff GA , Quigley JM 2003 Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 78:1463-1470

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

50. Holick MF 2006 Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 116:2062-2072

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

51. Bischoff-Ferrari HA , Willett WC , Wong JB , Giovannucci E , Dietrich T , Dawson-Hughes B 2005 Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 293:2257-2264

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

52. Bischoff-Ferrari HA , Dawson-Hughes B , Staehelin HB , Orav JE , Stuck AE , Theiler R , Wong JB , Egli A , Kiel DP , Henschkowski J 2009 Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 339:b3692

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

53. Haddad JG , Matsuoka LY , Hollis BW , Hu YZ , Wortsman J 1993 Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest* 91:2552-2555

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

54. Holick MF 2009 Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* 19:73-78

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

55. Bischoff-Ferrari HA , Willett WC , Wong JB , Stuck AE , Staehelin HB , Orav EJ , Thoma A , Kiel DP , Henschkowski J 2009 Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency. *Arch Intern Med* 169:551-561

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

56. Bischoff-Ferrari HA , Shao A , Dawson-Hughes B , Hathcock J , Giovannucci E , Willett WC 2010 Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 21:1121-1132

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

57. Demay MB 1995 Hereditary defects in vitamin D metabolism and vitamin D receptor defects. In: , DeGroot L, ed. *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 1173-1178

Google ScholarGoogle PreviewWorldCatCOPAC

58. Drezner MK 2005 Clinical disorders of phosphate homeostasis. *Vitamin D*. 2nd ed. Boston: Elsevier Academic Press; 1159-1187

Google Scholar

59. Singh RJ , Taylor RL , Reddy GS , Grebe SK 2006 C-3 epimers can account for a significant proportion of total circulating 25-hydroxyvitamin D in infants, complicating accurate measurement and interpretation of vitamin D status. *J*

Clin Endocrinol Metab 91:3055-3061

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

60. Thomas MK , Lloyd-Jones DM , Thadhani RI , Shaw AC , Deraska DJ , Kitch BT , Vamvakas EC , Dick IM , Prince RL , Finkelstein JS 1998 Hypovitaminosis D in medical inpatients. N Engl J Med 338:777-783

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

61. Trivedi DP , Doll R , Khaw KT 2003 Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial. BMJ 326:469

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

62. Gessner BD , deSchweinitz E , Petersen KM , Lewandowski C 1997 Nutritional rickets among breast-fed black and Alaska Native children. Alaska Med 39:72-74:87

Google ScholarPubMedWorldCat

63. Ziegler EE , Hollis BW , Nelson SE , Jeter JM 2006 Vitamin D deficiency in breastfed infants in Iowa. Pediatrics 118:603-610

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

64. Shaikh U , Alpert PT 2006 Nutritional rickets in Las Vegas, Nevada. J Pediatr Endocrinol Metab 19:209-212

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

65. Hayward I , Stein MT , Gibson MI 1987 Nutritional rickets in San Diego. Am J Dis Child 141:1060-1062

Google ScholarPubMedWorldCat

66. Kreiter SR , Schwartz RP , Kirkman HN , Charlton PA , Calikoglu AS , Davenport ML 2000 Nutritional rickets in African American breast-fed infants. J Pediatr 137:153-157

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

67. Shah M , Salhab N , Patterson D , Seikaly MG 2000 Nutritional rickets still afflict children in north Texas. Tex Med 96:64-68

Google ScholarPubMedWorldCat

68. Rajakumar K , Greenspan SL , Thomas SB , Holick MF 2007 SOLAR ultraviolet radiation and vitamin D: a historical perspective. Am J Public Health 97:1746-1754

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

69. Specker BL , Tsang RC 1987 Cyclical serum 25-hydroxyvitamin D concentrations paralleling sunshine exposure in exclusively breast-fed infants. J Pediatr 110:744-747

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

70. Specker BL , Valanis B , Hertzberg V , Edwards N , Tsang RC 1985 Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D. J Pediatr 107:372-376

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

71. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes Food and Nutrition Board Institute of Medicine 1999 Vitamin D. In: Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 250-287

Google ScholarGoogle PreviewWorldCatCOPAC

72. Feliciano ES , Ho ML , Specker BL , Falciglia G , Shui QM , Yin TA , Chen XC 1994 Seasonal and geographical

variations in the growth rate of infants in China receiving increasing dosages of vitamin D supplements. *J Trop Pediatr* 40:162-165

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

73. Fomon SJ , Younoszai MK , Thomas LN 1966 Influence of vitamin D on linear growth of normal full-term infants. *J Nutr* 88:345-350

Google ScholarPubMedWorldCat

74. Specker BL , Ho ML , Oestreich A , Yin TA , Shui QM , Chen XC , Tsang RC 1992 Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr* 120:733-739

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

75. Jeans PC 1950 Vitamin D. *JAMA* 143:177-181

Google ScholarCrossrefWorldCat

76. Markestad T , Elzouki AY 1991 Vitamin D deficiency rickets in northern Europe and Libya. In: , Glorieux FH, ed. *Rickets: Nestle Nutrition Workshop Series. Vol 21. New York: Raven Press*

Google ScholarGoogle PreviewWorldCatCOPAC

77. Wagner CL , Greer FR ; Section on Breast Feeding and Committee on Nutrition 2008 Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 122:1142-1152

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

78. Zamora SA , Rizzoli R , Belli DC , Slosman DO , Bonjour JP 1999 Vitamin D supplementation during infancy is associated with higher bone mineral mass in prepubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4541-4544

Google ScholarPubMedWorldCat

79. Binet A , Kooh SW 1996 Persistence of vitamin D-deficiency rickets in Toronto in the 1990s. *Can J Public Health* 87:227-230

Google ScholarPubMedWorldCat

80. Bischoff-Ferrari HA , Giovannucci E , Willett WC , Dietrich T , Dawson-Hughes B 2006 Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 84:18-28

Google ScholarPubMedWorldCat

81. Hyppönen E , Läärä E , Reunanen A , Järvelin MR , Virtanen SM 2001 Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 358:1500-1503

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

82. Urashima M , Segawa T , Okazaki M , Kurihara M , Wada Y , Ida H 2010 Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 91:1255-1260

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

83. Dong Y , Stallmann-Jorgensen IS , Pollock NK , Harris RA , Keeton D , Huang Y , Li K , Bassali R , Guo DH , Thomas J , Pierce GL , White J , Holick MF , Zhu H 2010 A 16-week randomized clinical trial of 2,000 IU daily vitamin D3 supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity, and arterial stiffness. *J Clin Endocrinol Metab* 95:4584-4591

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

84. Pettifor JM , Ross FP , Moodley G , Wang J , Margo G , Skjolde C 1978 Serum calcium, magnesium, phosphorus,

alkaline, phosphatase and 25-hydroxyvitamin D concentrations in children. *S Afr Med J* 53:751-754

Google ScholarPubMedWorldCat

85. Lehtonen-Veromaa MK, Möttönen TT, Nuotio IO, Irjala KM, Leino AE, Viikari JS 2002 Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *Am J Clin Nutr* 76:1446-1453

Google ScholarPubMedWorldCat

86. Weng FL, Shults J, Leonard MB, Stallings VA, Zemel BS 2007 Risk factors for low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in otherwise healthy children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 86:150-158

Google ScholarPubMedWorldCat

87. Das G, Crocombe S, McGrath M, Berry JL, Mughal MZ 2006 Hypovitaminosis D among healthy adolescent girls attending an inner city school. *Arch Dis Child* 91:569-572

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

88. Harkness LS, Cromer BA 2005 Vitamin D deficiency in adolescent females. *J Adolesc Health* 37:75

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

89. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Hajj Shahine C, Kizirian A, Tannous R 2001 Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics* 107:E53

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

90. Huh SY, Gordon CM 2008 Vitamin D deficiency in children and adolescents: epidemiology, impact and treatment. *Rev Endocr Metab Disord* 9:161-170

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

91. Maalouf J, Nabulsi M, Vieth R, Kimball S, El-Rassi R, Mahfoud Z, El-Hajj Fuleihan G 2008 Short- and long-term safety of weekly high-dose vitamin D3 supplementation in school children. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2693-2701

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

92. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML 2009 Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 124:e362-e370

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

93. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER, Michos ED, Appel LJ 2009 Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics* 124:e371-e379

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

94. Aksnes L, Aarskog D 1982 Plasma concentrations of vitamin D metabolites in puberty: effect of sexual maturation and implications for growth. *J Clin Endocrinol Metab* 55:94-101

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

95. Gültekin A, Ozalp I, Hasanođlu A, Unal A 1987 Serum-25-hydroxycholecalciferol levels in children and adolescents. *Turk J Pediatr* 29:155-162

Google ScholarPubMedWorldCat

96. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Tamim H, Maalouf J, Salamoun M, Khalife H, Choucair M, Arabi A, Vieth R 2006 Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 91:405-412

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

97. Abrams SA , Hicks PD , Hawthorne KM 2009 Higher serum 25-hydroxyvitamin D levels in school-age children are inconsistently associated with increased calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 94:2421-2427
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
98. Bischoff-Ferrari HA , Dietrich T , Orav EJ , Dawson-Hughes B 2004 Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 116:634-639
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
99. Meier DE , Luckey MM , Wallenstein S , Clemens TL , Orwoll ES , Waslien CI 1991 Calcium, vitamin D, and parathyroid hormone status in young white and black women: association with racial differences in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 72:703-710
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
100. Barger-Lux MJ , Heaney RP 2002 Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4952-4956
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
101. Holick MF , Biancuzzo RM , Chen TC , Klein EK , Young A , Bibuld D , Reitz R , Salameh W , Ameri A , Tannenbaum AD 2008 Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 93:677-681
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
102. Pietras SM , Obayan BK , Cai MH , Holick MF 2009 Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. *Arch Intern Med* 169:1806-1808
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
103. Holick MF 2004 Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Robert H. Herman Memorial Award in Clinical Nutrition Lecture, 2003. *Am J Clin Nutr* 79:362-371
Google ScholarPubMedWorldCat
104. Holick MF 1986 Vitamin D requirements for the elderly. *Clin Nutr* 5:121-129
Google ScholarWorldCat
105. Clemens TL , Zhou XY , Myles M , Endres D , Lindsay R 1986 Serum vitamin D2 and vitamin D3 metabolite concentrations and absorption of vitamin D2 in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 63:656-660
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
106. Harris SS , Dawson-Hughes B 2002 Plasma vitamin D and 25OHD responses of young and old men to supplementation with vitamin D3. *J Am Coll Nutr* 21:357-362
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
107. Dawson-Hughes B , Heaney RP , Holick MF , Lips P , Meunier PJ , Vieth R 2005 Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 16:713-716
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
108. Priemel M , von Demarus C , Klatt T , Kessler S , Schlie J , Meier S , Proksch N , Pastor F , Netter C , Streichert T , Püschel K , Amling M 2010 Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 25:305-312
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

109. Krall EA , Dawson-Hughes B 1991 Relation of fractional ⁴⁷Ca retention to season and rates of bone loss in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 6:1323-1329
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
110. Dawson-Hughes B , Dallal GE , Krall EA , Harris S , Sokoll LJ , Falconer G 1991 Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med* 115:505-512
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
111. Dawson-Hughes B , Harris SS , Krall EA , Dallal GE , Falconer G , Green CL 1995 Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 61:1140-1145
Google ScholarPubMedWorldCat
112. Lips P , Wiersinga A , van Ginkel FC , Jongen MJ , Netelenbos JC , Hackeng WH , Delmas PD , van der Vijgh WJ 1988 The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 67:644-650
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
113. Chapuy MC , Arlot ME , Duboeuf F , Brun J , Crouzet B , Arnaud S , Delmas PD , Meunier PJ 1992 Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 327:1637-1642
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
114. Dawson-Hughes B , Harris SS , Krall EA , Dallal GE 1997 Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 337:670-676
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
115. Schott GD , Wills MR 1976 Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet* 1:626-629
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
116. Bischoff-Ferrari HA , Dietrich T , Orav EJ , Hu FB , Zhang Y , Karlson EW , Dawson-Hughes B 2004 Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr* 80:752-758
Google ScholarPubMedWorldCat
117. Pfeifer M , Begerow B , Minne HW , Abrams C , Nachtigall D , Hansen C 2000 Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 15:1113-1118
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
118. Pfeifer M , Begerow B , Minne HW , Suppan K , Fahrleitner-Pammer A , Dobnig H 2009 Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 20:315-322
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
119. Broe KE , Chen TC , Weinberg J , Bischoff-Ferrari HA , Holick MF , Kiel DP 2007 A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 55:234-239
Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
120. Murad MH , Elamin KB , Abu Elnour NO , Elamin MB , Alkatib AA , Fatourehchi MM , Almandoz JP , Mullan RJ , Lane MA , Liu H , Erwin PJ , Hensrud DD , Montori VM 2011 Interventions to raise vitamin D level and functional outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*

Google ScholarWorldCat

121. Bischoff HA , Stähelin HB , Dick W , Akos R , Knecht M , Salis C , Nebiker M , Theiler R , Pfeifer M , Begerow B , Lew RA , Conzelmann M 2003 Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 18:343-351

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

122. Graafmans WC , Ooms ME , Hofstee HM , Bezemer PD , Bouter LM , Lips P 1996 Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* 143:1129-1136

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

123. Michael YL , Whitlock EP , Lin JS , Fu R , O'Connor EA , Gold R 2010 Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 153:815-825

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

124. Merewood A , Mehta SD , Chen TC , Bauchner H , Holick MF 2009 Association between severe vitamin D deficiency and primary caesarean section. *J Clin Endocrinol Metab* 94:940-945

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

125. Holick MF 2006 Vitamin D deficiency in obesity and health consequences. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 13:412-418

Google ScholarCrossrefWorldCat

126. Blum M , Dolnikowski G , Seyoum E , Harris SS , Booth SL , Peterson J , Saltzman E , Dawson-Hughes B 2008 Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine* 33:90-94

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

127. Heaney RP , Davies KM , Chen TC , Holick MF , Barger-Lux MJ 2003 Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 77:204-210

Google ScholarPubMedWorldCat

128. Biancuzzo RM , Young A , Bibuld D , Cai MH , Winter MR , Klein EK , Ameri A , Reitz R , Salameh W , Chen TC , Holick MF 2010 Fortification of orange juice with vitamin D2 or vitamin D3 is as effective as an oral supplement in maintaining vitamin D status in adults. *Am J Clin Nutr* 91:1621-1626

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

129. Armas LA , Hollis BW , Heaney RP 2004 Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5387-5391

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

130. Trang HM , Cole DE , Rubin LA , Pierratos A , Siu S , Vieth R 1998 Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 68:854-858

Google ScholarPubMedWorldCat

131. Heaney RP , Recker RR , Grote J , Horst RL , Armas LA 2011 Vitamin D3 is more potent than vitamin D2 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 96:E447-E452

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

132. Cesur Y , Caksen H , Gündem A , Kirimi E , Odaba° D 2003 Comparison of low and high dose vitamin D treatment

for nutritional vitamin D deficiency rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab* 16:1105-1109

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

133. Cagle AP, Waguespack SG, Buckingham BA, Shankar RR, Dimeglio LA 2004 Severe infantile hypercalcemia associated with Williams syndrome successfully treated with intravenously administered pamidronate. *Pediatrics* 114:1091-1095

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

134. Przybelski R, Agrawal S, Krueger D, Engelke JA, Walbrun F, Binkley N 2008 Rapid correction of low vitamin D status in nursing home residents. *Osteoporos Int* 19:1621-1628

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

135. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF 2003 Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 88:157-161

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

136. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP 2007 Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 85:1586-1591

Google ScholarPubMedWorldCat

137. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS 2008 Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 117:503-511

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

138. Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Ribak J 1997 Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 30:1289-1294

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

139. Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R 1990 Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol* 19:559-563

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

140. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, Demer LL 1997 Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 96:1755-1760

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

141. Poole KE, Loveridge N, Barker PJ, Halsall DJ, Rose C, Reeve J, Warburton EA 2006 Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke* 37:243-245

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

142. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Murad MH, Fatourehchi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, Liu H, Lane MA, Mullan RJ, Erwin PJ, Hensrud DD, Montori VM 2011 Vitamin D supplementation and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 10.1210/jc.2011-0398

Google ScholarWorldCat

143. Grant WB, Cross HS, Garland CF, Gorham ED, Moan J, Peterlik M, Porojnicu AC, Reichrath J, Zittermann A 2009 Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. *Prog Biophys Mol Biol* 99:104-113

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat