

Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

疾患予防のためのビタミン D：内分泌学会診療ガイドライン

Marie B Demay, Anastassios G Pittas, Daniel D Bikle, Dima L Diab, Mairead E Kiely, Marise Lazaretti-Castro, Paul Lips, Deborah M Mitchell, M Hassan Murad, Shelley Powers, Sudhaker D Rao, Robert Scragg, John A Tayek, Amy M Valent, Judith M E Walsh, Christopher R McCartney

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 109, Issue 8, August 2024, Pages 1907-1947,

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgae290>

Published: 03 June 2024

抄録

Background(背景)

25-ヒドロキシビタミン D(25(OH)D)の血清中濃度と、筋骨格系疾患、代謝性疾患、心血管疾患、悪性疾患、自己免疫疾患、感染症など、よくみられる様々な疾患との関連を示した研究が数多くある。血清 25(OH)D 濃度と多くの疾患との因果関係は明確には確立されていないが、これらの関連性により、ビタミン D の補充が広く行われるようになり、一般集団における 25(OH)D の臨床検査が増加している。このビタミン D 使用の増加による便益-リスク比は明らかではなく、至適ビタミン D 摂取量および疾患予防における 25(OH)D 検査の役割は依然として不明である。

目的

ビタミン D 療法または 25(OH)D 検査の適応が確立されていない患者において、発症リスクを低下させるためのビタミン D(コレカルシフェロール[ビタミン D3]またはエルゴカルシフェロール[ビタミン D2])の使用に関する臨床ガイドラインを策定すること。

方法

臨床専門家で構成される集学的委員会は、ガイドラインの方法論および系統的な文献レビューの専門家とともに、疾患のリスクを低下させるためのビタミン D および 25(OH)D 検査の利用に関連する 14 の臨床的に重要な問題を特定し、優先順位を決定した。当委員会は、一般集団(ビタミン D 療法または 25(OH)D 検査の適応が確立されていない)を対象として、特定の病態(妊娠および前糖尿病)における効果に加え、生涯にわたる経験的ビタミン D 投与の効果を評価するランダム化プラセボ対照試験を優先して実施した。当委員会は「経験的補充」を、(a)Dietary Reference Intakes(DRI)を超え、かつ(b)25(OH)D の検査を行

わずに実施されるビタミンD摂取と定義した。システマティックレビューでは、これら14の臨床的設問に関連する出版物について電子データベースに質問した。Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)法を用いてエビデンスの確実性を評価し、推奨の指針とした。このアプローチでは、患者代表からの視点を取り入れ、患者の価値観、必要な費用と資源、受容可能性と実行可能性、提案された推奨策が医療の公平性に及ぼす影響を検討した。この臨床ガイドラインを作成する過程では、リスク評価の枠組みは使用されておらず、ビタミンDに関する現在のDRIに取って代わるようには設計されていない。

結果

当委員会は、1~18歳の小児および青年に対しては栄養性くる病を予防し、気道感染症のリスクを低下させる可能性があることから；75歳以上の小児に対しては死亡リスクを低下させる可能性があることから；妊娠中の小児に対しては妊娠高血圧腎症、子宮内死亡、早産、在胎不当過小児 (small-for-gestational-age) 分娩、および新生児死亡のリスクを低下させる可能性があることから；高リスクの前糖尿病患者に対しては糖尿病への進行を抑制する可能性があることから、経験的なビタミンD補充を提案している。対象とした臨床試験におけるビタミンDの用量にはかなりのばらつきがあり、多くの試験参加者はビタミンDを含むサプリメントの服用を継続することが許可されていたため、対象とした集団におけるビタミンDの経験的補充の最適用量は依然として不明である。ビタミンDの適応がある50歳以上の妊娠していない人に対して、当委員会は、間欠的な高用量投与ではなく、ビタミンDの連日投与による補充を提案している。当委員会は、75歳未満の健康な成人において疾患のリスクを低下させるために、現在のDRIを上回るビタミンDの経験的補充を行わないよう提案している。一般集団だけでなく、肥満または皮膚色の濃い人に対しても、ルーチンの25(OH)Dスクリーニングを支持する臨床試験のエビデンスは見出されておらず、検討した集団における疾患予防に必要な25(OH)Dの至適目標値を定義した明確なエビデンスもなかった；したがって、当委員会は、検討した全ての集団に対してルーチンの25(OH)D検査を行わないよう提案している。当委員会は、ほとんどの状況において、経験的なビタミンD補充は安価で実行可能であり、健常者と医療専門職の双方に受け入れられ、医療の公平性に悪影響を及ぼさないと判断した。

2

結論

当委員会は、1~18歳および75歳以上の成人、妊婦、ならびに高リスクの前糖尿病患者に対し、経験的ビタミンDの投与を提案している。ビタミンDが豊富な天然の食物源が不足しているため、栄養強化食品とビタミンDを含むサプリメントを組み合わせることで、経験的な補給が可能である。支持的な臨床試験のエビデンスがないことに基づき、当委員会は、確立された適応がない状況でルーチンの25(OH)D検査を行わないよう提案している。これらの推奨は、ビタミンDに関する現在のDRIに取って代わることを意図したものではなく、またビタミンD治療または25(OH)D検査の適応が確立されている人々に適用されるものでもない。特定の健康上の便益に最適な25(OH)D濃度を決定するには、さらなる研究が必要である。

キーワード：ビタミンD、25-ヒドロキシビタミンD、ビタミンD欠乏症、死亡、妊娠、感染、前糖尿病、診療ガイドライン、システマティックレビュー

はじめに

骨格およびミネラルイオンの恒常性の調節におけるビタミン D の作用は十分に確立されている。疫学的エビデンスから、ビタミン D 低値と筋骨格系疾患、代謝性疾患、心血管疾患、悪性疾患、自己免疫疾患、および感染症など、様々な一般的疾患のリスク増大との間に一貫した関連性が認められることが示されている(1-3,)。しかしながら、観察研究では交絡因子や様々なバイアスが生じやすく、血清 25-ヒドロキシビタミン D(25(OH)D)値によって評価されるビタミン D 低値と多くの疾患との因果関係は明確には確立されていない。それでもなお、これらの関連性により、一般集団では補充が広く行われるようになり、25(OH)D 濃度を調べる臨床検査が増加している。米国では、1日に1000 IU(25 μ g)以上のビタミン D サプリメントを摂取する人の割合が、1999~2000年の National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES)の0.3%から、2013~2014年の NHANES では18.2%に増加した(4)。臨床現場での25(OH)D検査の利用も増加している;しかしながら、疾患の予防に必要な25(OH)Dの至適濃度が不明確であることを特に考慮すると、検査を普及させることの費用対効果は疑問視されている。

ビタミン D は真のビタミン(体内で合成できない栄養素と定義される)ではなく、十分な日光曝露がある人では摂取の必要はない。しかしながら、衣類の着用や屋外で過ごす時間の制限に関連して、UV-B の摂取可能量に季節的なばらつきがあり、日光曝露量が減少していることから、一般集団は少数の天然源、ビタミン D 強化食品、およびビタミン D 含有サプリメントからのビタミン D の経口摂取にますます依存するようになってきている。摂取されたものであれば皮膚で合成されたものであれば、ビタミン D は肝臓で25(OH)Dに変換される(5)。この過程は厳密には調節されていない;したがって、25(OH)D 濃度はビタミン D の状態を最も正確に反映する。多くの組織では、2番目の水酸化段階(1- α)によって活性代謝物である1,25-ジヒドロキシビタミン D が生成される。循環血液中の1,25-ジヒドロキシビタミン D は、病態がなくても主に腎臓での1- α の水酸化に由来すると考えられている(6)。ビタミン D 水酸化酵素の機能喪失型変異はまれであるが、遺伝子変異やいくつかの薬物がその活性に影響を及ぼす可能性がある(7-10)。ビタミン D 代謝物は胆汁酸とともに分泌され、回腸末端で再吸収される;したがって、回腸末端の疾患は、一般的な吸収不良および短腸(ルーワイ胃バイパス術によるものを含む)と同様に、血清25(OH)D濃度の低下につながる可能性がある。他にも25(OH)D低値のリスクをもたらす条件がある。例えば、ビタミン D 結合タンパク質やアルブミンに結合したビタミン D 代謝物は NS 患者の尿中に失われる。さらに、ビタミン D 代謝物は主に24-水酸化酵素によって不活化されるが、この酵素は高濃度の1,25-ジヒドロキシビタミン D によって誘導されるほか、慢性腎臓病でみられるように線維芽細胞増殖因子23によっても誘導される(11)。重要な点として、これらのガイドラインは、ビタミン D の生理機能を大きく変化させるような基礎疾患を有する患者には適用されない。

ビタミン D 代謝物の作用は、ほとんどの組織に発現しているビタミン D 受容体(VDR)によって媒介される。VDR は、免疫系の細胞を含む多くの細胞型において細胞分化を調節し、遺伝子発現を標的とすることが示されている。VDR の最も確立された生理学的機能は、骨格およびミネラルのイオンの恒常性維持に極めて重要な腸管からのカルシウム吸収を促進することである(12,13)。ビタミン D の骨格への作用は適切なカルシウム摂取に依存する。免疫系に対するビタミン D の作用は、25(OH)D が局所的に活性化されて1,25-

ジヒドロキシビタミン D になること、および VDR の発現が誘導されることによる(14)。したがって、疾患を予防するための 25(OH)D の至適濃度は、評価される臨床転帰に依存する可能性が高い。同様に、具体的な転帰を得るために必要なビタミン D への曝露期間は、基礎にある病態生理(例、急性[感染症]vs 慢性[がん])に応じて様々であると予想される。

以前のガイドライン(15)に代わる本ガイドライン作成委員会(Guideline Development Panel)の主な目標は、ビタミン D 療法または 25(OH)D 検査の適応が確立されていない個人における疾患のリスクを低下させるためのビタミン D の使用に関する臨床ガイドラインを確立することであった。当委員会は、一般集団におけるビタミン D および 25(OH)D 検査の利用に関して多くの重要な臨床的疑問があることを認識していたが、資源が限られていたため、これらの臨床的疑問のうち 14 の設問を優先し、各設問について 4~6 のアウトカムを検討した。患者にとって重要な臨床転帰は対象集団によって異なると予想されるため、当委員会は、小児集団(1~18 歳)、19~49 歳、50~74 歳、75 歳以上における具体的な転帰を提案した。確立されたガイドラインでは、特に栄養面のくる病を予防するために、生後 1 年以内にビタミン D の経験的投与を行うことが推奨されている(16-18);したがって、この人口統計学的特性は扱われなかった。検討された他の集団は、妊娠している人、前糖尿病、血色の悪い人、肥満の人であった。当委員会はまた、高用量のビタミン D を間欠的に(毎日ではなく)投与するのではなく、ビタミン D を毎日補充することを推奨すべきか否か、および補充を循環血中 25(OH)D 濃度が閾値を下回る患者に限定すべきか否かについても検討した。

システマティックレビューでは、ランダム化比較試験(RCT)から得られたエビデンスを優先した。大規模(1000 人を超える参加者)な縦断的コホート研究では、適切な比較対象(補給 vs 非補給)とアウトカムが含まれている場合に考慮されたが、利用可能な RCT の数が不十分な場合に限られた。介入がビタミン D2 またはビタミン D3 以外のビタミン D アナログまたは代謝物であった試験は、これらの化合物が世界的に利用可能ではないため除外された。メンデルランダム化研究は、補給に対する反応を評価しないため除外された。Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation(GRADE)法を用いてエビデンスの確実性を評価し、推奨事項を提示した。当委員会は、Evidence-to-Decision(EtD)の枠組みの全ての要素に関連するエビデンスを求めた。この枠組みには、利害関係者の価値観と選好(臨床専門家および患者代表からの情報を含む)、必要な費用とその他の資源、費用対効果、受容性、実現可能性、医療の公平性への影響などが含まれていた。当委員会は、ほとんどの臨床的設問について、これらの EtD 因子に関連する確かなエビデンスを特定しなかった。

4

制約事項

本ガイドラインの策定にあたっては、いくつかの課題に直面し、それが最終的な推奨の策定に影響を及ぼした。

1. ベースライン時の 25(OH)D 濃度が低い集団では、25(OH)D 濃度が高い集団よりもビタミン D 補給による便益が大きいと予想されるため(19)、推奨を策定する上での大きな限界は、ベースライン時の 25(OH)D 濃度が低い集団におけるビタミン D 補給の有効性および安全性を検討した RCT が不

足していたことである。多くの大規模試験における 25(OH)D の平均ベースライン値は、ほとんどの人が適切と考える範囲内であった(例、VITAL 試験では 31 ng/mL[78 nmol/L])(20)。このような試験では、ビタミン D の効果がみられないからといって、必ずしもビタミン D が関連する結果に影響を及ぼさないことを意味するわけではなく、むしろ試験対象集団のベースラインの 25(OH)D 濃度が期待される結果を得るのに十分であったことを意味する。

2. 対照被験者が介入に曝露されない典型的な薬理学的薬剤の試験とは異なり、ビタミン D の試験では被験者全員が日常的に日光曝露および食事を介してビタミン D に曝露されていた。さらに、多くの試験では、DRI を反映することが多いビタミン D(例、成人で毎日 600~800 IU[15~20 μg])を含む現在のサプリメントを継続することが可能であった。そのような状況は、帰無仮説に向けて試験結果にバイアスをかける可能性がある。
3. 大半のビタミン D に関する試験では、適格基準として具体的な 25(OH)D 値が採用されておらず、ベースライン時の 25(OH)D 値または達成された 25(OH)D 値で層別化したサブグループにおけるビタミン D の効果を検討するようにデザインされた試験や検出力を備えた試験はない。このため当委員会は、特に 25(OH)D の閾値は集団および転帰によって異なる可能性が高いことから、25(OH)D の充足度に関する閾値の提案や疾患予防のための目標 25(OH)D 値の提示を行うことができなかった。多くの系統的レビューには、研究のベースラインの平均 25(OH)D 濃度に基づくサブグループ解析が含まれているが、このような解析は生態学的な誤り(ecological fallacy)の影響を受けやすく、そこでは個人に関する推論は集団データの総計に基づいている。したがって、本ガイドラインに情報を提供するために実施されたシステマティックレビューでは、ベースラインの平均 25(OH)D 濃度に基づく研究サブグループ解析は行われていない。
4. がん、糖尿病、心血管疾患(CVD)、骨粗鬆症などの慢性疾患の発症には長い潜伏期間があるため、多くの試験は、ビタミン D による介入が一部のアウトカムに及ぼす影響を適切に評価するには期間が不十分であると考えられていた。
5. 対象とした試験ではビタミン D の様々な用量および投与スケジュールが用いられていたため、特定の集団に対してビタミン D の具体的な用量を推奨することはできなかった。その代わりに、テクニカルコメントでは、対象となった試験で用いられたビタミン D の用量を要約している。
6. 当委員会が検討した試験は、対象とするアウトカムに対するリスクが平均的な健康な集団全体を対象として実施されたものである。したがって、当委員会の推奨は、ビタミン D 療法または 25(OH)D 検査の適応が確立されていない一般的に健康な個人に限定されている。
7. ほとんどの試験では、被験者の大部分が欧州系であるか非ヒスパニック系白人であり、他の人種または民族からの多数の被験者を対象とした試験はほとんどなかった。

8. 当委員会は、人生の様々な段階を反映させるために、成人の様々な年齢層(50歳未満、50~74歳、75歳以上)を対象とした臨床的設問を作成した。しかしながら当委員会は、これらの分類がいくぶん恣意的であることを認識しており、多くの試験がこれらの年齢分類にまたがる集団を対象としていたことを認めている。そのため、研究結果を狭い範囲の年齢層に直接適用することは困難であった。
9. 50歳以上の高齢者を対象とした多くの試験ではビタミンDとカルシウムが併用されていたため、ビタミンDの作用をカルシウムの作用と切り離すことは困難であった。これは特に、ビタミンDとカルシウムの両方が必須であると考えられている骨格の健康に関連するアウトカムに関連する。
10. 資源が限られていたため、関心のある全ての集団において、関心のある潜在的なアウトカムの全てに対処できなかった。当委員会は検討対象となっている特定の集団に最も関連すると思われるアウトカムを優先して検討した。

したがって、これらの臨床ガイドラインは、ビタミンD治療または25(OH)D検査の適応が確立されていない個人における疾患のリスクを低下させるためのビタミンDの使用に関するものである。ガイドライン作成委員会(Guideline Development Panel)は、Institute of Medicine(IOM, 現在はNational Academy of Medicineとして知られている)のビタミンDに関するDRI(21)を全ての個人に対するベースライン基準と仮定した。重要な点として、当委員会の推奨は、ビタミンDの生理機能に悪影響を及ぼすことが知られている基礎疾患を有する患者に外挿してはならない。ビタミンDによる食物の強化が標準的でない国や栄養補助食品が日常的に使用されていない国に住む人は、IOM DRIと一致したベースライン摂取量を確保するための介入が必要になる場合がある。

推奨の一覧

質問 1. 小児および青年(1~18歳)には、ビタミンDの経験的補充と経験的補充を行わない治療を比較すべきか?

推奨 1

1~18歳の小児および青年には、栄養性くる病を予防し、気道感染症のリスクを低下させる可能性がある経験的なビタミンD補充を提案する。(2 | ⊕⊕○○)

技術的な備考

- ビタミンDの経験的投与には、栄養強化食品、ビタミンDを含有するビタミンD製剤、および/またはビタミンDサプリメント(錠剤または点眼薬)の連日摂取などがある。
- このシステムティックレビューに含まれた臨床試験では、小児の気道感染症に関して、ビタミン

D の投与量は 1 日に換算して 300~2000 IU(7.5~50 μ g)であった。推定加重平均は約 1200 IU(30 μ g)/日であった。

質問 2. 50 歳未満の妊娠していない成人に対して、ビタミン D の経験的補充を行うべきか、それとも経験的補充を行わないべきか？

質問 3. 50 歳未満の妊娠していない成人に対して、25(OH)D 濃度が閾値を下回る場合にのみ、ビタミン D サプリメントを使用すべきか、それともビタミン D サプリメントを使用しないべきか？

推奨 2

50 歳未満の一般成人集団では、この集団に推奨される食事摂取基準を超えるビタミン D の経験的補充を行わないことを提案する。(2 | ⊕○○○)

特記事項

- この推奨は、IOM が設定した DRI を上回るビタミン D の経験的補充に関するものである。この年齢群の成人は、IOM が設定した 1 日当たりの推奨量(600 IU[15 μ g]/日)に従うべきである。

推奨 3

50 歳未満の一般成人集団では、ルーチンの 25(OH)D 検査に反対することを提案する。(2 | ⊕○○○)

技術的な備考

- この集団では、転帰に特異的な便益をもたらす 25(OH)D 濃度が臨床試験で確立されていない。
- 当委員会は、(a)意思決定の指針とするための 25(OH)D 濃度のルーチンなスクリーニング(すなわち、ビタミン D vs ビタミン D なし)、および(b)ビタミン D の用量決定の指針とするための 25(OH)D 濃度のルーチンなフォローアップ検査に反対している。
- この推奨は、他の方法では 25(OH)D 検査の適応(例、低カルシウム血症)が確立されていない一般的に健康な成人に関するものである。

質問 4. 50~74 歳の成人に対して、ビタミン D の経験的補充と経験的補充を行わない治療を比較するべきか？

質問 5. 50~74 歳の成人には、25(OH)D 濃度が閾値を下回っている場合にのみ、ビタミン D サプリメントを使用すべきか、それともビタミン D サプリメントを使用しないべきか？

推奨 4

50~74 歳の一般集団では、この集団に推奨される食事摂取基準を超えてルーチンにビタミン D を補充しないことを提案する。(2 | ⊕⊕○○)

特記事項

- この推奨は、IOM が設定した DRI を上回るビタミン D の経験的補充に関するものである。この年齢群の成人は、IOM が設定した Recommended Daily Allowance (50~70 歳で 1 日 600 IU[15 μ g], 70 歳以上で 1 日 800 IU[20 μ g]) に従うべきである。

推奨 5

50~74 歳の一般集団では、ルーチンの 25(OH)D 検査に反対することを提案する。(2 | ⊕○○○)

技術的な備考

- この集団では、転帰に特異的な便益をもたらす 25(OH)D 濃度が臨床試験で確立されていない。
- 当委員会は、(a)意思決定の指針とするための 25(OH)D 濃度のルーチンなスクリーニング(すなわち、ビタミン D vs ビタミン D なし)、および(b)ビタミン D の用量決定の指針とするための 25(OH)D 濃度のルーチンなフォローアップ検査に反対している。
- この推奨は、他の方法では 25(OH)D 検査の適応(例、低カルシウム血症)が確立されていない一般的に健康な成人に関するものである。

質問 6. 75 歳以上の成人には、ビタミン D の経験的補充と非経験的補充のどちらを選択すべきか？

質問 7. 75 歳以上の成人には、25(OH)D 濃度が閾値を下回った場合にのみ、ビタミン D サプリメントを使用すべきか、それともビタミン D サプリメントを使用しないべきか？

推奨 6

75 歳以上の一般集団では、死亡リスクを低下させる可能性があるため、経験的なビタミン D 補充を提案する。(2 | ⊕⊕⊕○)

技術的な備考

- 経験的ビタミン D 療法には、栄養強化食品、ビタミン D を含有するビタミン D 製剤、および/またはビタミン D サプリメントの連日摂取などがある。
- 経験的補充としては、連日ではない高用量よりも、低用量のビタミン D を連日投与することが望ましい。
- 死亡の転帰について報告したシステマティックレビューに含まれた臨床試験では、ビタミン D の用量は 1 日に換算して 400~3333 IU(10~83 μ g)であった。推定加重平均は 1 日約 900 IU(23 μ g)であった。多くの試験では、被験者は毎日 800 IU(20 μ g)までのビタミン D を含む定期的なサプリメントの摂取を継続することが許可された。

推奨 7

75 歳以上の一般集団では、25(OH)D 濃度のルーチン検査に反対することを提案する。(2 | ⊕○○○)

技術的な備考

- この集団では、転帰に特異的な便益をもたらす 25(OH)D の閾値は臨床試験では確立されていない。

- 当委員会は、(a)意思決定の指針とするための 25(OH)D 濃度のルーチンなスクリーニング(すなわち、ビタミン D vs ビタミン D なし), および(b)ビタミン D の用量決定の指針とするための 25(OH)D 濃度のルーチンなフォローアップ検査に反対している。
- この推奨は、他の方法では 25(OH)D 検査の適応(例、低カルシウム血症)が確立されていない一般的に健康な成人に関するものである。

質問 8. 妊娠中にビタミン D の経験的補充を行うべきか、それとも経験的補充を行わないべきか？

質問 9. 妊娠中のビタミン D 補充は、ビタミン D 補充なしと比較して、25(OH)D 濃度が閾値を下回った場合にのみ行うべきか？

推奨 8

妊娠高血圧腎症、子宮内死亡、早産、不当軽小児(small-for-gestational-age:SGA)分娩、および新生児死亡のリスクを低下させる可能性があることから、妊娠中にはビタミン D の経験的補充を提案する。(2 | ⊕⊕○○)

技術的な備考

- この推奨は、妊娠中の健康な人を対象に実施された試験から得られた証拠に基づいている。
- 経験的ビタミン D 療法には、栄養強化食品の毎日の摂取、ビタミン D を含有する妊婦用ビタミン D 製剤、および/またはビタミン D サプリメント(錠剤または点眼薬)などがある。
- 系統的レビューの対象となった臨床試験では、ビタミン D の用量は 1 日に換算して 600~5000 IU(15~125 μg)の範囲で、通常は毎日または毎週投与された。推定加重平均は約 2500 IU(63 μg)/日であった。

9

推奨 9

妊娠中には、ルーチンの 25(OH)D 検査を行わないことを提案する。(2 | ⊕○○○)

技術的な備考

- この集団では、妊娠転帰に特異的な便益をもたらす 25(OH)D 濃度が臨床試験で確立されていない。
- 当委員会は、(a)意思決定の指針とするための 25(OH)D 濃度のルーチンなスクリーニング(すなわち、ビタミン D vs ビタミン D なし), および(b)ビタミン D の用量決定の指針とするための 25(OH)D 濃度のルーチンなフォローアップ検査に反対している。
- この推奨は、他に 25(OH)D 検査の適応(例、低カルシウム血症)が確立されていない、一般的に健康な妊婦に関するものである。

質問 10. 前糖尿病(血糖基準による)の成人に対して、ビタミン D の経験的補充と非経験的補充を比較して行うべきか？

推奨 10

高リスクの前糖尿病の成人には、生活習慣の改善に加えて、糖尿病への進行リスクを低減するための経験的なビタミンD補充を提案する。(2 | ⊕⊕⊕○)

技術的な備考

- 前糖尿病の成人では、生活習慣の改善をルーチンの管理項目としなければならない。
- この推奨に情報を提供している臨床試験は主に高リスクの前糖尿病の成人に関連しており、前糖尿病の American Diabetes Association の血糖基準(空腹時血糖、糖化ヘモグロビン[HbA1c], 75 g 経口ブドウ糖負荷後の2時間血糖値)を2つまたは3つ満たすこと、および耐糖能障害(impaired glucose tolerance)を有することが確認された。
- このシステマティックレビューに含まれた臨床試験では、ビタミンDの用量は1日に換算して842~7543 IU(21~189 μ g)であった。推定加重平均は約3500 IU(88 μ g)/日であった。一部の試験では、被験者は1日に最大1000 IU(25 μ g)のビタミンDを含む定期的なサプリメントの摂取を継続することが許可された。

質問 11. ビタミンD治療の適応となる非妊時には、低用量のビタミンDを連日投与すべきか、それとも高用量のビタミンDを非連日投与(すなわち間欠的投与)すべきか。

推奨 11

ビタミンDの補充または治療の適応がある50歳以上の成人には、高用量のビタミンDを毎日投与するのではなく、低用量のビタミンDを毎日投与することを推奨する(2 | ⊕⊕○○)。

10

特記事項

当委員会は50歳未満の個人に関するエビデンスを特定しなかった。

質問 12. 25(OH)D検査によるスクリーニング(閾値を下回る場合にのみビタミンD補充/治療とともに)vs 25(OH)D検査によるスクリーニングなしを、健康な成人に用いるべきか？

推奨 12

健康な成人では、25(OH)D値のルーチンのスクリーニングに反対することを提案する。(2 | ⊕○○○)

技術的な備考

- 健康な成人では、転帰に特異的な便益をもたらす25(OH)D濃度は臨床試験で確立されていない。
- この推奨は、他に25(OH)D濃度検査の適応(例、低カルシウム血症)が確立されていない成人に関するものである。

質問 13. 25(OH)D検査によるスクリーニング(閾値を下回る場合にのみビタミンDの補充/治療とともに)と25(OH)D検査によるスクリーニングを行わないことを比較して、25(OH)D検査によるスクリーニングは顔色の悪い成人に用いるべきか？

推奨 13

顔面の色が濃い成人には、25(OH)D 値のスクリーニングをルーチンに行わないことを提案する。(2)○○○

技術的な備考

- この推奨は、25(OH)D 検査の適応(例、低カルシウム血症)が確立されていない、一般的に健康で顔色の悪い成人に関係するものである。
- 当委員会は、臨床転帰と皮膚色自体とを関連付けた臨床試験を特定しなかった。ある二次解析では、黒人であると自認する人におけるビタミン D の純便益は明確には示唆されなかった。当委員会は、自身を人種と同一視することは不正確であり、他の点では問題のある黒ずんだ肌の代理指標であることを認識していた。

質問 14. 肥満の成人に対して、25(OH)D 検査によるスクリーニング(閾値を下回る場合にのみビタミン D 補充/治療と併用)と 25(OH)D 検査によるスクリーニングを行わないことを比較するべきか?

推奨 14

肥満の成人では、25(OH)D 値のルーチンのスクリーニングに反対することを提案する。(2 | ⊕○○○)

技術的な備考

- 肥満の成人では、転帰に特異的な便益をもたらす 25(OH)D の閾値が臨床試験で確立されていない。
- この推奨は、他の方法では 25(OH)D 検査の適応(例、低カルシウム血症)が確立されていない一般的に健康な肥満成人に関するものである。

11

注:

- ガイドライン作成委員会(Guideline Development Panel)は、検討した集団において、転帰特異的な有益性と関連する明確な 25(OH)D の閾値を設定することを支持する臨床試験のエビデンスを見出せなかった。したがって、Endocrine Society は以前のガイドライン(15)で提唱された 25(OH)D 濃度の目標値である 30 ng/mL(75 nmol/L)をもはや支持していない。同様に、Endocrine Society は、ビタミン D の充足、不足、および欠乏を定義するための特定の 25(OH)D 濃度をもはや推奨していない。
- 現行のガイドラインでは、肥満の成人および小児、皮膚色の黒い成人および小児、妊娠中などにおいて(十分に確立された適応がない状況で)ルーチンの 25(OH)D スクリーニングを行わないよう推奨している。これは 2011 年のガイドラインからの変更でもある(15)。

Ages 1-18	Ages 19-49	Ages 50-74	Ages ≥75	Pregnancy	Prediabetes
<p>Empiric vitamin D supplementation*</p> <p>To prevent nutritional rickets and because of the potential to lower the risk of respiratory tract infections.</p>	<p>No empiric vitamin D supplementation*</p> <p>Follow the Institute of Medicine Recommended Daily Allowance.</p>	<p>Empiric vitamin D supplementation*</p> <p>Because of the potential to lower the risk of mortality.</p>	<p>Empiric vitamin D supplementation*</p> <p>Because of the potential to lower the risk of preeclampsia, intrauterine mortality, preterm birth, small for gestational age birth and neonatal mortality.</p>	<p>Empiric vitamin D supplementation*</p> <p>Because of the potential to lower the risk of progression to diabetes.</p>	
<p>The panel assumed that all should follow the Recommended Dietary Reference Intakes (DRI) established by the US Institute of Medicine (currently the National Academy of Medicine). The Recommended Daily Allowance (RDA) in the DRI is 600 IU (15 µg) for persons aged 1-70 years and 800 IU (20 µg) for persons older than 70 years. The RDA established by the the Institute of Medicine and the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) is 600 IU (15 µg) during pregnancy.</p> <p>* Empiric vitamin D supplementation refers to vitamin D (cholecalciferol [D₃] or ergocalciferol [D₂]) intake (usually in pill or drop form) that (a) exceeds the DRIs and (b) is implemented without testing for 25-hydroxyvitamin D. Vitamin D doses in the included clinical trials varied considerably (see technical remarks under recommendations); hence, optimal doses remain unclear.</p> <p>For people older than 50 years for whom vitamin D treatment is indicated, the panel suggests supplementation via daily administration of vitamin D, rather than intermittent high doses.</p> <p>The panel suggests against routine 25-hydroxyvitamin D testing for generally healthy individuals who do not otherwise have established indications for 25-hydroxyvitamin D testing (e.g., hypocalcemia). The panel did not specifically address whether and how those who present with low levels of 25-hydroxyvitamin D should be evaluated and/or treated.</p> <p>* Importantly, this guideline does not address individuals with underlying conditions that substantially alter vitamin D physiology, including various conditions associated with decreased absorption (e.g., short gut, gastric bypass, inflammatory bowel disease), increased catabolism/decreased activation (e.g., some medications), and increased renal losses (e.g., nephrotic syndrome). In addition, this guideline does not address persons known to be at high risk for fractures.</p>					

図 1. 疾患予防のためのビタミン D

エビデンスに基づく診療ガイドラインの作成方法

本ガイドラインは Endocrine Society のウェブサイト (<https://www.endocrine.org/clinical-practice-guidelines/methodology>) に詳細に記載されているプロセスを用いて作成されたものであり、その概要を以下に示す。Endocrine Society は GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) の方法論に従っている (22) (表 1 および表 2)。この方法論には、エビデンスツーディシジョン (evidence-to-decision: EtD) の枠組みを活用して、推奨を行う際に全ての重要な基準が考慮されるようにすることが含まれている (23, 24)。このプロセスは GRADEpro ガイドライン作成ツール (GRADEpro GDT) によって促進された (25)。本ガイドライン作成委員会 (GDP) は、成人内分泌学、総合内科、産婦人科、小児内分泌学、栄養学および疫学の各専門分野を代表する内容領域の専門家で構成されている。委員会には患者代表も参加した。メンバーは Endocrine Society の Board of Directors と Clinical Guidelines Committee (CGC) によって特定され、利益相反管理方針 (26) に従って精査された。利益相反管理方針は利益相反の管理と軽減を目的としてガイドラインの作成過程全体を通じて遵守された。当委員会のメンバーおよび開発過程で実施された管理戦略の詳細な開示については、補遺 A を参照のこと。さらに、システムティックレビューとメタアナリシスを実施したチームのリーダーを務めた Mayo Evidence-Based Practice Center の診療ガイドラインの方法論専門家と、方法論について助言を行い、EtD の枠組みの適用と推奨の作成について司会を務めた Endocrine Society の方法論専門家も参加した。

*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ありません。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。

表 1. グレードエビデンスの確実性の分類

エビデンスの確実性 判定	
高 ⊕⊕⊕⊕	真の効果は推定された効果に近いものであると確信している。
中等度(moderate) ⊕⊕⊕○	効果の推定値にはある程度の自信がある。真の効果は効果の推定値に近い可能性が高いが、大きく異なる可能性もある。
低値 ⊕⊕○○	効果の推定値の信頼性には限界があり、真の効果は効果の推定値と大きく異なる可能性がある。
極めて低い ⊕○○○	効果の推定値にはほとんど信頼性がなく、真の効果は効果の推定値と大きく異なる可能性が高い。

Source: Reprinted with permission from Schünemann HJ, Brożek J, Guyatt GH, Oxman AD. GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013 (27).

表 2. GRADE の推奨の強さ分類および解釈

推奨の強さ	診断基準	患者による解釈	医療提供者による解釈	政策立案者による解釈
1-賛成 または 反対の 強い推 奨	ほとんどの状況において、望ましくない結果よりも望ましい結果の方が明らかに重要である(逆もまた同様)	この状況にある人の大半は推奨された行動方針を望むであろうし、そうでない人はごく少数である。	ほとんどの人は推奨される行動方針に従うべきである。個々の患者が自身の価値観や希望に沿った決定を下すことを支援するために、正式な意思決定支援ツールが必要になる可能性は低い。	この推奨は、ほとんどの状況で方針として採用することができ、ガイドラインに従ってこの推奨を遵守することは、質の基準またはパフォーマンスの指標として用いることができる。
2-賛成 または 反対の 条件付 き推奨	ほとんどの状況では、望ましくない結果よりも望ましい結果の方が重要である可能性が高い(またはその逆)	このような状況にある個人の大多数は、提案された一連の行動を望むであろうが、多くの個人は望まないであろう。意思決定支援は、患者が個々のリスク、価値観、希望に沿った意思決定を行うのに役立つ可能性がある。	臨床医は、各個人に対して異なる選択が適切であること、ならびに各個人の価値観および希望に沿った管理に関する決定を下すために各個人を支援しなければならないことを認識すべきである。	政策決定には、実質的な議論と様々な利害関係者の関与が必要である。パフォーマンスの測定では、意思決定が適切であるかどうかを評価すべきである。

Source: Reprinted from Schünemann HJ et al. Blood Adv, 2018;2(22):3198-3225. © The American Society of Hematology, published

by Elsevier (28).

ガイドライン作成委員会(Guideline Development Panel)から2~3名の委員が任命され、ガイドラインの各設問を主導した。このガイドラインで扱われている臨床上の質問は、パネルメンバーの調査と議論を通じて、可能性のある質問の広範なリストから優先順位が付けられ、14の質問が最も重要であると特定された。Mayo Evidence-Based Practice Centerは、各質問について系統的レビューを実施し、各質問のエビデンスとエビデンスの確実性を要約したGRADEエビデンスプロファイルを作成した(29)。エビデンスの系統的検索は2022年2月に実施され、2023年12月に更新された。エビデンスサマリーの作成と並行して、ガイドライン作成委員会(Guideline Development Panel)のメンバーは、患者の価値観と希望、実現可能性、受容性、費用/資源の利用、費用対効果、医療の公平性など、他のEtD基準に関する研究エビデンスを検索して要約した。EtDの枠組みに記載された研究エビデンスの要約は、明確さと一貫性を保つために、標準化された用語テンプレートを用いて作成された(30)。ガイドライン作成委員会(Guideline Development Panel)は、対面でのパネルミーティングと一連のビデオ会議を通じて、他のEtD基準に加えて有益性と有害性のバランスを判断し、各推奨の方向性と強さを決定した(30, 31)(表1および表2参照)。

推奨案は外部のピアレビューとEndocrine Societyの内部メンバーのために公開され、ガイドライン原稿案はSociety's Clinical Guidelines Committee、共同スポンサー組織の代表者、Society's Board of Directorsの代表者、およびExpert Reviewerによってレビューされた。ガイドラインの改訂は、提出されたコメントに基づいて行われ、Clinical Guidelines Committee、Expert ReviewerおよびBoard of Directorsによって承認された。最後に、ガイドラインの原稿は公表前にJournal of Clinical Endocrinology and Metabolism誌の発行者のレビュアーによってレビューされた。

このガイドラインは、エビデンスの現状を評価し、ガイドラインの更新を正当化する何らかの進展があるかどうかを判断するために、毎年見直される。

複数の臨床的設問に共通するエビデンスから判断(evidence-to-decision)に関する考慮事項

EtDに関する考慮事項の多くは、ビタミンDの経験的補充に関する臨床的な問題と共通していた。ほとんどの総合ビタミン剤は800~1000 IU(20~25 μ g)のビタミンDを含んでいる。ビタミンDは安価で処方箋なしで入手可能であり、費用は北米、南米、ニュージーランド、欧州、およびインドで年間10~50米ドル相当と幅がある。経験的なビタミンD補給による介入は、容易に入手可能な毎日の補給に限定されるため、当委員会は、この介入は容認可能かつ実行可能であると判断した。市販されているビタミンD3の大半は動物性(ラノリン)であるが、苔癬に由来する完全菜食主義者用のビタミンD3も入手可能である。植物由来のビタミンD2は広く入手可能であり、費用も同程度である。費用、受容性、および実行可能性の評価は、一般集団におけるルーチンのビタミンD使用について言及したものであり、小児および特定の人口統計学的特性に関する特別な考慮事項については、本マニュアルの別の箇所で考察されている。

ビタミン D の経験的投与の有益な効果が確認された時点で、当委員会は、ビタミン D の摂取不足は社会経済的地位の低い人々を含む恵まれない集団でより多くみられることから、ビタミン D の経験的投与が医療の公平性に悪影響を及ぼす可能性は低く、医療の公平性の改善に好ましい影響を及ぼす可能性がある」と判断した。加えて、不利な立場にある人々は、評価された結果の多く（例、不良な母体-胎児の結果、栄養上のくる病、糖尿病）に関してベースライン時のリスクが高い傾向がある；したがって、そのような結果に対して便益が期待される場合はいつでも、不利な立場にある集団はより大きな絶対的便益を得ることが期待される。

介入にビタミン D による治療前の 25(OH)D 検査が含まれていた場合には、費用はそれほどかからず、介入はあまり受け入れられないと考えられた。25(OH)D アッセイの費用は、北米、南米、ニュージーランド、および欧州で 25~100 米ドル相当と幅がある。ただし、これには検査のオーダーや検査結果の解釈のための来院にかかる費用や、追加検査や来院が必要になる可能性は含まれない。したがって、25(OH)D 検査の結果に基づいてビタミン D 補給を調整することは多くの人にとって受け入れられるであろうが、そのようなアプローチは一部の人にとって受け入れられない可能性がある」と当委員会は判断した。さらに、正確な 25(OH)D 検査へのアクセスは世界中で様々であり、そのような検査を必要とするアプローチは一部の状況では実行可能でない場合がある。

25(OH)D によるスクリーニングとその結果に基づく治療に有益な効果があったとしても、そのようなアプローチが医療の公平性に及ぼす影響については、当委員会は確信をもっていなかった。当委員会は、恵まれない集団、社会経済的地位の低い集団、および皮膚の色が濃い集団ではビタミン D 低値の有病率が高いことを認めているが、介入の実施に必要な費用と時間がかかるため、これらの集団や世界中で医療へのアクセスが乏しい集団では、介入の受容性と実行可能性が制限される可能性がある。

臨床上の質問ごとに、EtD で考慮すべき全ての事項に関する詳細がオンラインで入手可能な補足資料に記載されている。

1~18 歳の小児に対するビタミン D の使用

Background(背景)

小児期におけるビタミン D 低値の有病率は高く、世界的にも著しいばらつきがある。米国では、2011~2014 年に実施された NHANES の住民対象調査において、25(OH)D 濃度が 20 ng/mL(50 nmol/L)を下回る人の割合が 1~5 歳で 7%, 6~11 歳で 12%, 12~19 歳で 23%であることが明らかにされた(32)。ビタミン D 低値の有病率が高くなるのは、北欧(33)と低中所得国であり、小児の大半で 25(OH)D 濃度が 10 ng/mL(25 nmol/L)未満となっている(34)。特に高リスクの小児集団には、日光への曝露が限られている小児、食事制限のある小児、および皮膚のメラニン含有量が高い小児などがある。

確立されたいくつかのガイドラインでは、特に栄養性くる病を予防するために、生後 1 年以内にビタミン D の経験的投与を行うことが推奨されている(16-18)；したがって、本ガイドラインおよび関連するシステマティックレビューでは、当委員会は 0~1 歳の小児については扱わなかった。しかし、栄養性くる

病は乳児期に限定されない。くる病はしばしば歴史的な疾患と考えられているが、その発生率は高所得国で上昇している。最近の調査では、北米、オーストラリア、および欧州で 100 000 人年あたり最大 24 例の発生率が示されている(35)。欧米では、くる病は主に少数人種・民族の小児と欧米人以外の移民・難民にみられる(36,37)。中東、南アジア、およびアフリカの低中所得国では、栄養性くる病の負担がはるかに高く、有病率は 1~24%と報告されている(35,38)。トルコでは、くる病の小児 946 人を対象とした調査により、0~2 歳と 12~15 歳で発生率のピークがみられ(39)、小児期と青年期を通じてリスクがあることが示唆された。栄養性くる病は、疼痛、変形、マイルストーン達成の遅れ、および発育不良につながり、さらに痙攣発作や拡張型心筋症を合併することもある(40)。

ビタミン D は呼吸器感染症の予防に関与しており、呼吸器感染症は小児で非常によくみられ、肺炎は生後 5 年間に最も多くみられる感染症による死因である(41-45)。さらに、ビタミン D 低値は小児期死亡のもう 1 つの主な原因である結核感染と関連しており(46)、毎年 230~000 人が死亡していると推定されている(47)。自己免疫疾患、アトピー、糖尿病など、小児期に影響を及ぼす他の健康上の転帰においても、ビタミン D が果たす役割が提唱されている。例えば、いくつかのメンデルランダム化研究では、遺伝的に決定される 25(OH)D 濃度と多発性硬化症との関連が示唆されている(48-51)。さらに、ビタミン D は免疫に関与していると考えられており、小児期は免疫系を訓練する絶好の機会である(52)。小児期にはピークボーンマスの増加が起こり、成人期早期まで続くため、骨の健康もまた重要である。したがって、小児期における不十分なビタミン D 状態は、生涯を通じて疾患の脆弱性に影響を及ぼす可能性がある。そこで当ガイドライン委員会は、小児期および青年期を通じてビタミン D の経験的補充を継続すべきか否かという問題に取り組んだ。

質問 1. 小児および青年(1~18 歳)には、ビタミン D の経験的補充と経験的補充を行わない治療を比較すべきか？

推奨 1

1~18 歳の小児および青年には、栄養性くる病を予防し、気道感染症のリスクを低下させる可能性がある経験的なビタミン D 補充を提案する。(2 | ⊕⊕○○)

技術的な備考

- ビタミン D の経験的投与には、栄養強化食品、ビタミン D を含有するビタミン D 製剤、および/またはビタミン D サプリメント(錠剤または点眼薬)の連日摂取などがある。
- このシステムティックレビューに含まれた臨床試験では、小児の気道感染症に関して、ビタミン D の投与量は 1 日に換算して 300~2000 IU(7.5~50 μg)であった。推定加重平均は約 1200 IU(30 μg)/日であった。

エビデンスの要約

エビデンスの要約、メタアナリシスの結果、ならびにエビデンスおよび EtD 表の詳細な要約は、<https://guidelines.gradepr.org/profile/gNMkfIPr5u4> でオンラインで閲覧可能である。

有益性と有害性

この系統的レビューでは、小児および青年における症候性の栄養性くる病の予防に対するビタミン D の有効性に関する RCT は認められなかった。その理由は、臨床試験の方法論が標準化されるはるか以前から、くる病の予防を目的としたビタミン D 補充が研究され、広く実施されていたためであり(53)、現在では栄養学的くる病に対するプラセボ対照試験は非倫理的と考えられている。しかし、いくつかの一連のエビデンスは、ビタミン D の補充が小児の栄養性くる病の発症を予防することを示している。1917年に Hess と Unger は、くる病のリスクが高い生後 1~17 カ月の乳幼児 49 人に肝油(有効成分はビタミン D)を投与し、同じ地域の 16 人の乳幼児と比較した。治療群の乳児 49 人中 8 人と対照群の 16 人中 15 人がくる病を発症した(オッズ比 0.18, $P=0.002$)(54)。Chick らはウイーンで、1920 年から 1922 年にかけて標準食または肝油強化食のいずれかを与えられた施設入所児を比較し、肝油群では発症しなかったのに対し、対照群では 58%が発症したことを認めた(55)。トルコでビタミン D の無料配布プログラム(400 IU/日[10 μ g/日])が開始されたことに伴い、栄養性くる病の有病率は 1998 年の 6%から 2008 年には 0.1%に低下した(56)。これらのデータとその他のデータは、以前のシステマティックレビューで要約されている(18)。これらの介入は主に乳児を対象としたものであったが、当委員会は、これらの観察結果を栄養性くる病のリスクがある成長板が開いている小児全員に一般化するのが妥当であると判断した。

本ガイドラインの情報を提供した系統的レビューでは、ビタミン D が呼吸器感染症の発生率に及ぼす影響について報告した 12 の RCT(57-68)(12,951 例)が特定され、呼吸器感染症を経験した個人が解析の単位とされた。そのうち 5 件が南アジア(インドとバングラデシュ)で、5 件が東アジア(台湾、ベトナム、モンゴル、日本)で、それぞれ 1 件がアフガニスタンとイスラエルで実施された。ビタミン D のレジメンには大きなばらつきがあり、1 日量 300~2000 IU(7.5~50 μ g)、週 1 回 10 000 および 14 000 IU(250 および 350 μ g)、単回投与 100 000(2500 μ g)~120 000 IU(3000 μ g)であった。何らかの呼吸器感染症が発生する相対リスク(RR)は 0.94(95%CI, 0.87-1.02)であり、推定される絶対的効果の大きさは 1000 件当たり呼吸器感染症が 43 件減少(93 件減少~14 件増加)であった。バイアスが多少懸念された研究ではリスクの低下が示されたが(RR 0.75[95%CI, 0.61-0.94])、バイアスのリスクが低い研究ではリスクの差は示されなかった(RR 0.99[95%CI, 0.92-1.07])(不均一性の P 値 0.022)。研究のサブグループ解析では、ビタミン D の用量や研究参加者の年齢(5 歳未満 vs 5 歳以上)が転帰の有意な予測因子であることは示唆されなかった。下気道感染症を具体的に報告した 6 件の試験(58 件、60 件、63 件、64 件、66 件、68 件)(10,356 例)では、感染症の RR は 0.93(95%CI, 0.83-1.04)であり、下気道感染症が 1000 例当たり 33 例減少(81 例減少~19 例増加)するという絶対的効果が認められた。研究のサブグループ解析では、標準用量(RR 0.98[95%CI, 0.94-1.03])と比較して、高用量のビタミン D(RR 0.82[95%CI, 0.68-1.00])の方が下気道感染症のリスクが大きく低下する可能性が示唆されたが、これは統計学的に有意な相互作用ではなかった($P=0.087$)。結核発症の RR(2 試験、10,533 例)(68,69)は、ビタミン D を補充した患者(1 週間に 10 000 IU および 14 000 IU[250~350 μ g])では 0.67(95%CI, 0.14~3.11)であり、絶対効果量は 1000 人当たり 1 減少(2 減少から 6 増加)であった。3 つの試験(58 件、62 件、70 件)では、分析の単位として呼吸器感染症の総数に関するデータが報告された。これらの試験のデータを統合すると、発生率比(IRR)はビタミン D の方が良好であった(0.64[95%CI, 0.51-0.82])。この知見を裏付ける試験では、介入後 6 カ月間に全患者

に少なくとも 1 回の急性気道感染がみられたが、3 回以上の感染がみられた患者の割合は介入群の方が低かった(7.7%対 32.4%)(67)。研究のサブグループ解析では、バイアスの研究リスクまたはビタミン D の用量がこれらのアウトカムの有意な予測因子であることは強く示唆されなかった。

当委員会は、自己免疫疾患、アレルギー疾患、および喘息の発生率に対するビタミン D の影響に関する RCT データは限られており、イベント数が少なすぎて解析できないことを明らかにした。当委員会は、この集団をビタミン D で治療した場合に前糖尿病および 2 型糖尿病、または骨折(成人期)のリスクが低下する効果に関する RCT データを見出さなかった。

このシステマティックレビューでは、ビタミン D が小児の有害事象を増加させるという明確なエビデンスは認められなかった。入手可能な試験では、ビタミン D 群に割り付けられた患者で症候性高カルシウム血症が 1 例、対照群に割り付けられた患者で腎不全が 1 例報告された；腎結石の報告はなかった。

治療効果に関する当委員会の最善の推定値に基づき、当委員会は、ビタミン D の経験的補充で期待される望ましい効果は多くの患者にとって有益となる可能性が高く、期待される望ましくない効果は全ての患者にとって軽微である可能性が高いと判断した。

その他の Evidence-to-Decision Criteria and Considerations

ビタミン D 補充の費用は低いですが、国によってばらつきがある。くる病予防のためのビタミン D 補充の費用対効果については、英国で実施された経済モデル研究で検討されている。2 つの研究では、皮膚の色が中等度から濃い人(この研究ではアフリカ系カリブ人の祖先をもつ人と定義)およびアジア系の人を対象としてビタミン D を投与することで、費用の節約または費用対効果の向上につながることを示唆された(71, 72)。別の研究では、小麦粉の栄養強化によるビタミン D の包括的補給はコスト削減につながる一方、小児を対象とした補給は費用対効果が高いことが示唆された(73)。肌の色の濃い小児および高所得国(35, 40, 74-77)への移民(集団としての健康格差が小さいと考えられる集団)では、栄養性くる病のリスクが大幅に増大する可能性が高いことを考慮して、当委員会は、小児へのビタミン D 補充は健康格差を改善する可能性がある」と結論した。

小児およびその養育者におけるビタミン D 補充の受容性に関するエビデンスは限られている。9~12 歳の小児に様々な種類のビタミン D およびカルシウムを提供したある試験では、44%が栄養強化牛乳の継続に同意し、66%が栄養強化オレンジジュースに同意し、95%がサプリメントに同意したことから、サプリメントの使用が最も受け入れられている剤形である可能性が示唆された(78)。英国で実施された 1 件の小規模調査研究では、ビタミン D 補充に関する政府の推奨事項を知っている介護者の約 25%がその推奨事項を遵守していなかった。ノンアドヒアランスの理由としては、点眼薬に対する患児の嫌悪感、優先順位の低さ、授乳、戸外での遊び、多様な食事などの他の方法で十分であるとの思い込みなどがあつた(79)。

本推奨の妥当性

*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。

骨格成長過程ではビタミン D の状態が非常に低くなるリスクが高いこと(特に栄養性くる病のリスク)を考慮して、当委員会は、成長期の小児/青年、特に日光曝露(例えば、日光に安全な戸外での適度な運動)やビタミン D 含有食品またはビタミン D 強化食品の摂取によって十分なビタミン D が貯蔵されていると期待されていない小児/青年、および IOM DRI が確実に達成されているという確信が低い小児/青年には、ビタミン D の経験的補給が賢明であると判断した。確実性が低度から中等度であることを示すエビデンスから、小児へのビタミン D 補充が主な死因である呼吸器感染症に有益となりうることを示唆されていることについて、当委員会も同意している。さらに当委員会は、サプリメントの費用は一般的に低いこと、サプリメントの使用は実行可能かつ許容可能である可能性が高いこと、および経験的な補充によって健康の公平性が改善する可能性があることについても結論付けた。エビデンスの全体的な確実性が低いことと、純便益が個々の状況によって異なる可能性があることを考慮して、条件付きの推奨が出された。

その他の留意事項

小児における気道感染症の予防のための至適用量は依然として不明である。この系統的レビューの対象となった試験では、ビタミン D の用量は 1 日に換算して 300~2000 IU(7.5~50 µg)であった。これらの研究で用いられたビタミン D の推定投与量の中央値は 811 IU(20 µg)/日であり、推定加重平均投与量は、呼吸器感染症の転帰については 1203 IU(30 µg)/日、下気道感染症の転帰については 1473 IU(37 µg)/日であった。(ここで、また本文書の別の箇所で、あるアウトカムに対する推定加重平均用量とは、そのアウトカムに対するメタアナリシスにおける研究の重みに従って重み付けされた、関連する各研究のビタミン D 用量を表す。)

研究に関する留意事項

提案されている研究領域としては以下のものがある：

1. まれな転帰を検出するために適切な対照を設定した小児を対象に十分な検出力を備えた試験を実施し、特定の集団(例、喘息の既往がある小児、1 型糖尿病のリスクがある小児、1 型糖尿病を新規発症した小児)で長期追跡を行い、その集団に特異的な転帰(例、喘息の増悪、1 型糖尿病の発症、1 型糖尿病の進行)を調べるべきである。
2. 小児を対象とした試験の大半はアジアで実施されたものであるため、食事、日光曝露および皮膚の色が異なる可能性のある他の集団を対象として、ビタミン D が転帰に及ぼす影響を検討する試験を実施することが重要である。

50 歳未満の非妊娠成人におけるビタミン D の使用

Background(背景)

50 歳未満の成人では、高齢者と比較して医療サービスの利用が少ないが(80)、この時期は、環境因子および栄養因子と関連する多くの慢性疾患が発生する重要な時期である。この年齢層では、かなりの割合の成人がビタミン D 低値である。25(OH)D 値が 12 ng/mL(30 nmol/L)未満であったのは欧州人の 14%であり、

20 ng/mL(50 nmol/L)未満であったのは40%であった(81)。米国では、25(OH)D濃度が20 ng/mL(50 nmol/L)未満の成人は24%、10 ng/mL(25 nmol/L)未満の成人は6%である(82)。多数の研究により、25(OH)D低値、低BMD、および骨折の間に関連性があることが明らかにされている。25(OH)D低値は、疲労やCOVID-19などの呼吸器感染症のリスク上昇とも関連している(83)。

18~50歳はピークボーンマスが起こる年齢であり、National Osteoporosis Foundationの系統的レビューおよび実施に関する推奨では、ビタミンDがピークボーンマスの発生に重要な働きをしていることが示唆されており(84)、これは後年の骨粗鬆症性骨折のリスクに影響を及ぼす。ほとんどの妊娠は19~50歳の間に起こり、妊娠に特異的な推奨については別の箇所で行き上げられているが、妊娠している人の大半は第1トリメスター終了前に受診しないことが多く、受胎前に十分なビタミンD状態にあることが重要となりうる。この年齢層では疲労もよくみられ、呼吸器感染症と同様に、生産性の低下および医療の増加につながる。

質問 2. 50歳未満の妊娠していない成人に対して、ビタミンDの経験的補充を行うべきか、それとも経験的補充を行わないべきか？

質問 3. 50歳未満の妊娠していない成人に対して、25(OH)D濃度が閾値を下回る場合にのみ、ビタミンDサプリメントを使用すべきか、それともビタミンDサプリメントを使用しないべきか？

推奨 2

50歳未満の一般成人集団では、この集団に推奨される食事摂取基準を超えるビタミンDの経験的補充を行わないことを提案する。(2 | ⊕○○○)

21

特記事項

- この推奨は、IOMが設定したDRIを上回るビタミンDの経験的補充に関するものである。この年齢群の成人は、IOMが設定した1日当たりの推奨量(600 IU[15μg]/日)に従うべきである。

推奨 3

50歳未満の一般成人集団では、ルーチンの25(OH)D検査に反対することを提案する。(2 | ⊕○○○)

技術的な備考

- この集団では、転帰に特異的な便益をもたらす25(OH)D濃度が臨床試験で確立されていない。
- 当委員会は、(a)意思決定の指針とするための25(OH)D濃度のルーチンなスクリーニング(すなわち、ビタミンD vs ビタミンDなし)、および(b)ビタミンDの用量決定の指針とするための25(OH)D濃度のルーチンなフォローアップ検査に反対している。
- この推奨は、他の方法では25(OH)D検査の適応(例、低カルシウム血症)が確立されていない一般的に健康な成人に関するものである。

エビデンスの要約

エビデンスの要約、メタアナリシスの結果、ならびにエビデンスおよび EtD 表の詳細な要約は、<https://guidelines.grade.pro.org/profile/5NvU2k7Tig0>
<https://guidelines.grade.pro.org/profile/PdgmJZLRZTs> でオンラインで閲覧可能である。

有益性と有害性

この系統的レビューでは、呼吸器感染症の発症について報告した 2 つの RCT(85, 86)(ニュージーランドとノルウェーで 17 074 例)が同定され、解析の単位は参加者とされた。ビタミン D 群とプラセボ群との間に有意差は認められず(RR 1.02[95%CI, 0.96-1.08]), 推定された絶対的効果の大きさは 1000 人当たり 5 人(11 人少ないから 22 人多い)であった。ニュージーランドの研究(85)では、ベースラインの平均 25(OH)D 値は 29 ng/mL(73 nmol/L)であり、ビタミン D は 200 000 IU(5000 μ g)を月 1 回 2 カ月間、その後 100 000 IU(2500 μ g)を月 1 回 18 カ月間投与された。ノルウェーの研究(86)では、ベースラインの平均 25(OH)D 濃度は報告されず、肝油 400 IU(10 μ g)が毎日投与された。

この系統的レビューでは、呼吸器感染症の総数を解析の単位とした 4 つの研究(85, 87-89)(被験者数 1120 例、ニュージーランド、フィンランド、カナダ、オーストラリア)が特定され、IRR は 0.95(95%CI, 0.83-1.07)であった。これらの試験におけるベースラインの平均 25(OH)D 値は 24~30 ng/mL(60~75 nmol/L)であった(ある試験ではベースラインの 25(OH)D 値が報告されなかった)。2 つの試験における介入はビタミン D の連日投与(400 IU[10 μ g]および 5000 IU[125 μ g])であったが、他の 2 つの試験では非連日投与(10 000 IU[250 μ g]/週および 20 000 IU[500 μ g]/週)が行われた。

この系統的レビューでは、新規発症の疲労に対するビタミン D の効果を検討した試験は同定されなかった。1 件の小規模 RCT(参加者 120 例、スイス)(90)では、疲労があり、ベースライン時の 25(OH)D 値が 20 ng/mL(50 nmol/L)未満で、平均 13 ng/mL(33 nmol/L)であった参加者を対象として、疲労の改善が検討された。被験者はビタミン D 100 000 IU(2500 μ g)またはプラセボの単回投与にランダムに割り付けられた。4 週間後、ビタミン D を投与された患者は疲労の改善を報告する可能性が高く(72%対 50%;RR 1.49[95%CI, 1.08-1.94]), 1000 人当たり 245 人(40 人少ない 470 人多い)の改善が示唆された。疲労の改善はわずかであった(介入群では Fatigue Assessment Scale[最大スコア=50]が 24.9 \pm 5.4 から 21.6 \pm 5.8 に変化したのに対し、プラセボ群では 23.3 \pm 5.4 から 22.5 \pm 5.9 に変化)。

ビタミン D が BMD に及ぼす影響を検討した研究では、様々な投与レジメンが検討された。4 つの研究(91-94)では腰椎の BMD が調査され、2 つの研究(93, 94)では全股関節の BMD が調査され、2 つの研究(92, 94)では大腿骨頸部の BMD が調査され、2 つの研究(95, 96)では高分解能末梢骨定量的 CT(HR-pQCT)による脛骨骨密度が報告された(デンマーク、ノルウェー、バングラデシュ、オーストラリア、米国)。ビタミン D は毎日(400 IU[10 μ g], 800 IU[20 μ g], 1000 IU[25 μ g], 4000 IU[100 μ g], 7000 IU[175 μ g])または非毎日(000 IU[1000 μ g]を週 40 回または 000 IU[1250 μ g]を月 2 回 50 回)投与された。BMD の差の推定平均値は、腰椎で 0.003 g/cm²(0.042~0.036), 全股関節で 0.049 g/cm²(0.060~0.038), 大腿骨頸部で 0.033 g/cm²(0.023~0.090)であり、HR-pQCT による容積骨密度は脛骨で 6.862 mg/cm³(8.082~21.805)高かった。いくつかの試験は、骨密度に対するビタミン D の効果を確実に評価するには期間が不十分(で 1 年未

満)と考えられた。

この系統的レビューでは、ビタミン D に割り付けられた試験参加者において有害事象(症候性高カルシウム血症、腎結石症、および腎疾患/腎不全)の増加を示すエビデンスは認められなかった。

治療効果に関する当委員会の最良推定値(メタアナリシスから導き出された点推定値)に基づき、当委員会は、ビタミン D に期待される望ましい効果はせいぜい小さく、期待される望ましくない効果はわずかである可能性が高いと判断した。

その他の Evidence-to-Decision Criteria and Considerations

必要とされる資源、費用、受容性、実現可能性に関する考慮事項については、すでに述べたとおりである。骨粗鬆症治療に対する女性患者の見解を検討した研究を対象とした包括的レビューにより、カルシウムとビタミン D は安全かつ自然であると考えられていたことが明らかにされた(97)。当委員会は、経験的ビタミン D 療法はこの年齢層の患者、特に骨粗鬆症発症の危険因子を有する女性には受け入れられる可能性が高いと判断した。

本推奨の妥当性

ビタミン D 補充は安全で安価であり、容易に利用できるようであるが、このシステマティックレビューで特定された試験では、ビタミン D 補充の実質的な有益性は明確に示されなかった。このため当委員会は、食事摂取基準のガイドラインを満たすために必要とされる量を上回るビタミン D 補充をルーチンで行わないよう、条件付きで推奨を出した。

主にベースラインの 25(OH)D 濃度が低い患者における介入の効果を評価するためにデザインされた大規模な RCT がいないことから、当委員会は、25(OH)D の閾値をこれより低く設定すればビタミン D の投与によりアウトカム特異的な便益が得られるとする閾値を推奨することができなかった。加えて、25(OH)D 検査および来院の両方に関連する財政的費用、ならびに健常者ではルーチンの瀉血が一般的に適応とならないこの年齢層における検査の受容性が、当委員会の判断の要素とされた。25(OH)D 検査の実施可能性は世界中でばらつきがあることも当委員会は認めており、有益性を示すエビデンスがない状況で 25(OH)D 検査を推奨することは、医療における公平性を低下させる可能性がある。これら全ての理由から、当委員会は、他に 25(OH)D 検査の適応(例、低カルシウム血症)が確立されていない一般的に健康な成人に対して、ルーチンの 25(OH)D 検査を行わないよう提案した。

その他の留意事項

当委員会は、この年齢層の健康な成人で、日光曝露によって十分なビタミン D の状態にあると予想されない場合、およびビタミン D を含有するまたは強化された食品によるビタミン D の DRI を確実に満たさない場合には、ビタミン D サプリメントの摂取を選択するのが妥当であると判断した。

吸収不良(例、短腸症候群、胃バイパス術、炎症性腸疾患による)の患者、ビタミン D 異化の亢進(例、特

定の薬剤による)の患者、および腎臓からのビタミン D 喪失の増加(例、ネフローゼ症候群)の患者など、ビタミン D 低値の状態を予防/改善するために DRI 以上のビタミン D の摂取が必要と予想される特別な集団では、25(OH)D 低値を示す患者を同定する検査、または治療に対する反応をモニタリングする検査が必要になる場合がある。

研究に関する留意事項

1. ベースラインの 25(OH)D 濃度が低い集団を対象とした大規模臨床試験を実施して、ビタミン D が疾患を予防するかどうか、また望ましい結果を得るにはどの用量が必要かを明らかにする必要がある。25(OH)D 濃度が低いことが判明している患者を対象としたプラセボ対照試験は非倫理的とみなされる可能性があるが、1 日の用量を様々に設定し、25(OH)D のいくつかの濃度を目標とすることで、疾患予防に必要な用量および目標濃度が明らかになるであろう。
2. 臨床試験は、関心のある疾患の自然経過と病態生理(例、急性感染症 vs 骨折または癌)を考慮して、検討される結果に対処するために十分な期間で計画されなければならない。

50~74 歳の成人におけるビタミン D の使用

Background(背景)

ビタミン D の状態は、生合成障害(生合成能の低下、日光曝露量の減少)、乳製品および魚の摂取量の減少、ならびに体重増加により加齢とともに低下する可能性があるが、75 歳以上で最も顕著に低下する。40~59 歳の成人 3377 人と 60 歳以上の成人 3602 人を対象とした米国(NHANES)の集団ベースデータによると、25(OH)D 濃度が 20 ng/mL(50 nmol/L)未満であった患者の割合はそれぞれ 24%と 22%、10 ng/mL(25 nmol/L)未満であった患者の割合はそれぞれ 5.9%と 5.7%で、女性と男性で同程度であった(82)。欧州(ODIN)の小児および成人(全年齢)を対象とした集団ベースのデータでは、ビタミン D 低値の有病率が高く、20 ng/mL(50 nmol/L)未満が 40%、12 ng/mL(30 nmol/L)未満が 13%で、男女間で同程度であった(81)。25(OH)D 低値の頻度は、閉じこもり患者と施設入所者で最も顕著である(98)。

50~74 歳の期間は、閉経と正常な加齢、筋肉機能の低下、転倒リスクの増大に関連する骨量減少の時期に相当し、これら全てが骨折リスクを増大させる素因となる。重要なことに、一部の研究では、これらのリスクはビタミン D とカルシウムによって軽減できることが示唆されている(99)。ビタミン D はまた、CVD、糖尿病、癌、急性呼吸器感染症、および死亡のリスクを修正する役割を担っているという仮説も立てられており、これらは全てこの年齢群に関連する重要なアウトカムである(100-102)。

これらの問題に取り組むためにデザインされた RCT の多くでは、ベースラインの平均 25(OH)D 値が十分であると考えられる群(約 25 ng/mL[63 nmol/L])が対象とされた。このため、50~74 歳の患者に対するビタミン D の経験的補充が、この集団によくみられる慢性疾患のリスクを低下させるかどうかについては不確実である。さらに、この年齢群に対して、ビタミン D 補充が有益となる可能性がより高いと思われる 25(OH)D 低値の人を同定するためのスクリーニングを行うべきかどうかは不明である。例えば、RCT の

メタアナリシスでは、施設に入所している高齢者集団において、ビタミン D とカルシウムの併用が骨折の発生率を低下させるようであることが示唆されている(103)。しかしながら、最近実施されたいくつかの臨床試験(104、105)でも同様の所見は認められなかったが、これはおそらく、これらの試験の参加者の多くがベースラインの 25(OH)D 濃度が低くなかったためと考えられる。このことは、ビタミン D の補充が有益となる可能性が最も高いのは、ベースラインの 25(OH)D 濃度が低いリスクのある人たちであり、この集団は閉じこもり患者や施設に収容されている人々に多くみられることを示唆しているが、証明はしていない(106, 107)。しかしながら、疫学研究で示唆されているように、疾患の予防に必要な 25(OH)D の閾値は転帰によって異なる可能性がある(108)。ビタミン D 低値の人を特に対象とした試験、および/またはビタミン D により特定の 25(OH)D 値を達成し維持することの便益を実証した”treat-to-target”試験は実施されていない。

質問 4. 50～74 歳の成人に対して、ビタミン D の経験的補充と経験的補充を行わない治療を比較すべきか？

質問 5. 50～74 歳の成人には、25(OH)D 濃度が閾値を下回っている場合にのみ、ビタミン D サプリメントを使用すべきか、それともビタミン D サプリメントを使用しないべきか？

推奨 4

50～74 歳の一般集団では、この集団に推奨される食事摂取基準を超えてルーチンにビタミン D を補充しないことを提案する。(2 | ⊕⊕⊕○)

特記事項

- この推奨は、IOM が設定した DRI を上回るビタミン D の経験的補充に関するものである。この年齢群の成人は、IOM が設定した Recommended Daily Allowance(50～70 歳で 1 日 600 IU[15μg], 70 歳以上で 1 日 800 IU[20μg])に従うべきである。

推奨 5

50～74 歳の一般集団では、ルーチンの 25(OH)D 検査に反対することを提案する。(2 | ⊕○○○)

技術的な備考

- この集団では、転帰に特異的な便益をもたらす 25(OH)D 濃度が臨床試験で確立されていない。
- 当委員会は、(a)意思決定の指針とするための 25(OH)D 濃度のルーチンなスクリーニング(すなわち、ビタミン D vs ビタミン D なし)、および(b)ビタミン D の用量決定の指針とするための 25(OH)D 濃度のルーチンなフォローアップ検査に反対している。
- この推奨は、他の方法では 25(OH)D 検査の適応(例、低カルシウム血症)が確立されていない一般的に健康な成人に関するものである。

エビデンスの要約

エビデンスの要約、メタアナリシスの結果、ならびにエビデンスおよび EtD 表の詳細な要約は、

<https://guidelines.gradepro.org/profile/9FN6GJzdDJ4>

<https://guidelines.gradepro.org/profile/-NxdICB9sYc>

でオンラインで閲覧可能である。

有益性と有害性

この系統的レビューでは、ビタミンDとプラセボを比較した13のRCT(104、105、109-119)(地域在住の86,311名の参加者)が特定され、結果として骨折があった場合と比較された。ビタミンDの用量は300~3500 IU/日相当(7.5~88 μ g)であり、1日投与量の中央値は1500 IU(37.5 μ g)であった。多くの試験では、参加者は400~800 IU以下のビタミンDを含むサプリメントを毎日摂取することが許可されていた。これらの試験におけるベースラインの平均25(OH)D濃度の中央値は24 ng/mL(13~32 ng/mL)(60 nmol/L[32~80 nmol/L])であった。ビタミンDによる骨折のRRは0.97(95%CI, 0.91-1.03)であり、絶対リスク減少は1000例当たり2例少ない(7例少ないから2例多い)と推定された。研究のサブグループ解析では、ビタミンDが骨折リスクに及ぼす影響は、バイアスのリスク、性別、ビタミンDの用量、またはカルシウムの同時投与によって変化しないことが示唆された。

13のRCT(20, 109, 111, 116, 119-127)(参加者81695人)において、転帰として全死亡率が報告された。ビタミンDの推定1日投与量は400 IU(10 μ g)から4800 IU(120 μ g)の間で変動し、中央値は2000 IU(50 μ g)であった。大半の試験では、被験者は400~800 IU/日の範囲でビタミンDサプリメントを摂取することができた。これらの研究におけるベースラインの平均25(OH)D濃度の中央値は24 ng/mL(範囲18~31 ng/mL)(60 nmol/L[45~78 nmol/L])であった。死亡率のRRは1.07(95%CI, 0.95-1.20)であり、これは1000人当たり2人多い(2人少ない~6人多い)ことを意味する。カルシウムの同時投与を含む研究における死亡リスク(RR 0.90[95%CI, 0.79-1.01])は、ビタミンDの単独投与を含む研究における死亡リスク(RR 1.12[95%CI, 1.01-1.24])より低いようであった(不均一性のP=.021)。さらに、高用量のビタミンDを用いた研究(RR 1.22[95%CI, 1.06-1.39])では、標準用量を用いた研究(RR 0.95[95%CI, 0.86-1.04])と比較して、ビタミンDを用いた場合の方が死亡リスクが高いようであった(不均一性のP値=.003)。研究のサブグループ解析では、死亡リスクに対するビタミンDの効果はバイアスまたは性別のリスクによって変化しないことが示唆された。

15のRCT(20, 109, 111, 119, 123, 125, 126, 128-135)(参加者91,223人)において、用量300~4800 IU/日相当を用い、用量の中央値2000 IU/日(50 μ g/日)で癌が転帰として報告された。多くの試験では、ビタミンDの含有量が400~800 IU以下のサプリメントを毎日摂取することが許可されていた。ベースライン時の25(OH)Dの平均値は13~33 ng/mL(中央値26 ng/mL)であった(33~83 nmol/L[中央値65 nmol/L])。ビタミンDによるがんの相対リスクは1.00(95%CI, 0.97-1.03)であり、これは1000人当たり0人のがん患者が減少する(4人少ないから4人多い)ことを意味する。研究のサブグループ解析では、ビタミンDががんの転帰に及ぼす影響は、バイアスのリスク、性別、ビタミンDの用量またはカルシウムの同時投与によって変化しないことが示唆された。

80,547名の参加者を対象とした14件のRCT(20, 109, 111, 116, 118, 119, 122, 125-127, 131, 134, 136, 137)で

は、300～4800 IU/日相当の用量(中央値は2000 IU/日[50 μ g/日])を用いて CVD イベントが報告された。さらに、ほとんどの試験では400～800 IU/日のビタミンD サプリメントの摂取が許可されていた。ベースラインの平均25(OH)D濃度は13～31 ng/mL(平均24 ng/mL)(33～78 nmol/L;平均60 nmol/L)であった。ビタミンDによるCVDの相対リスクは1.00(95%CI, 0.93-1.08)であり、これは1000人当たりCVD患者が0人少ない(2人少ない～3人多い)ことを意味する。7つのRCT(20, 109, 111, 119, 122, 125, 136)で報告された脳卒中の要約RRは0.95(95%CI, 0.83-1.09)であり、これは1000人当たりの脳卒中患者数が1人少ない(2人少ないから1人多い)ことを意味する。心筋梗塞(MI)は7つのRCT(20, 109, 111, 119, 122, 125, 131)のアウトカムであり、要約RRは1.00(95%CI, 0.83-1.20)であり、これは1000人当たりの心筋梗塞患者数が0人少ない(2人少ないから2人多い)ことを意味する。研究のサブグループ解析では、心血管イベント、脳卒中、および心筋梗塞に対するビタミンDの効果は、バイアスのリスク、性別、ビタミンDの用量、またはカルシウムの同時投与によって変化しないことが示唆された。

腎結石は10件のRCT(20, 109～111, 118, 125, 129, 135, 138, 139)で報告され、要約RRは1.10(95%CI, 1.00～1.19)であり、これは腎結石を有する患者が1000人当たり2人増加する(0人減少～4人増加)ことを意味する。4件のRCT(20, 119, 127, 134)で腎疾患が報告され、要約RRは1.04(95%CI, 0.76-1.42)であったが、これは1,000人当たりの腎疾患患者数が0人少ない(1人少ない～2人多い)ことを意味する。研究のサブグループ解析では、腎結石および腎疾患に対するビタミンDの作用は、バイアスのリスク、性別、ビタミンDの用量、またはカルシウムの同時投与によって変化しないことが示唆された。

この系統的レビューでは、ベースライン時の血清中25(OH)D濃度が20 ng/mL(50 nmol/L)未満(または最低四分位、すなわち24 ng/mL[60 nmol/L]未満)の被験者を対象として、ビタミンDとプラセボを比較した3つのRCTで転帰が報告されたことが確認された(29)。これらのRCTのうち2つ(20, 124)から得られたこのようなデータのメタアナリシスでは、死亡の転帰に対するRRは1.11(95%CI, 0.85-1.46)であることが示唆された。2件のRCTでがんが報告されており(20, 130)、ビタミンDはプラセボと比較してRRが0.91(95%CI, 0.70-1.19)であった。3件のRCT(20, 122, 137)で心血管疾患イベントが報告され、プラセボと比較したRRは1.02(95%CI, 0.87-1.19)であった。単一の試験におけるサブグループ解析では、骨折(RR 1.01[95%CI, 0.81～1.24])、脳卒中(RR 1.04[95%CI, 0.39～2.75])、心筋梗塞(RR 0.93[95%CI, 0.38～2.29])および有害事象(RR 1.26[95%CI, 0.77～2.12])に対する明確な影響は示唆されなかった。当委員会は、治療効果に関する最善の推定値に基づき、予想される望ましくない効果に加えて、予想されるビタミンDの望ましい効果もわずかである可能性が高いと判断した。

その他の Evidence-to-Decision Criteria and Considerations

ビタミンDに必要な資源(費用)、受容性、および実現可能性に関する考慮事項については、すでに言及している。Time-trade-off 研究(140)で示されているように、リスクのある高齢者における股関節骨折の予防は高く評価されている。冠動脈疾患が生活の質に及ぼす影響は、狭心症の再発を除いて小さい可能性がある(141)。

費用便益分析により、ビタミンDおよびカルシウムの費用は、補充しないことに起因する骨折の費用よ

りはるかに低いであろうと結論された。この結果は主に 65 歳以上の年齢層によってもたらされた(142)。フランスの研究では、全ての人に治療を行うよりも 25(OH)D 濃度に基づく治療の方が費用対効果が高いと結論されたが(143)、経済的評価の系統的レビューでは、集団戦略の費用対効果について結論を導くには経済的エビデンスが不十分であると結論された(144)。臨床試験の委託系統的レビューでは 50~74 歳の骨折に対するビタミン D の実質的な有益性が示されなかったことを考慮すると、これらの費用対効果の研究を状況に応じて解釈することは困難であると当委員会は判断した。

骨粗鬆症治療に関する女性の見解を検討した研究を対象とした包括的レビューにより、ビタミン D およびカルシウムは安全かつ自然であると考えられており、ホルモン療法やその他の治療よりも好まれていることが明らかにされた(97)。そのため、ビタミン D は許容可能と考えられる可能性が高い。当委員会は、経験的なビタミン D 補充は実施可能であると判断したが、一部の患者では 25(OH)D 濃度に応じてビタミン D 補充量を調整することが重要な障壁となる可能性がある。

推奨の妥当性

ビタミン D の補充は、IOM DRI で概説されている通りに摂取すれば安全であると思われる。ビタミン D はまた、安価で容易に入手でき、患者に受け入れられ、比較的導入が容易である。ビタミン D の補充は典型的には生涯にわたる使用を伴うため、アドヒアランスが問題となる場合がある。骨折、CVD イベント、がん、および死亡に関するエビデンスの確実性が高いことが示された入手可能な試験のメタアナリシスに基づき、当委員会は、50~74 歳の健康な集団で解析された転帰に対して、ビタミン D の補充は有益な影響をほとんどまたは全く及ぼさないと考えられると判断した。したがって、特に補充には費用(明らかに少額)と不便さが伴うことから、この年齢層に経験的なビタミン D を推奨する説得力のある理論的根拠はなかった。

重要なことに、最近の試験のほとんどは、DRI を満たし、ベースライン時にビタミン D 低値ではなかった集団を対象として完了した。非常に低いビタミン D 状態が骨格の健康とカルシウムのホメオスタシスに及ぼす有害な影響が十分に確立されていることを考慮すると、当委員会は、この年齢群の一部の集団では合理的にビタミン D の補充を選択することが可能であり、特に日光曝露(皮膚の色が濃いこと、閉じこもり、衣服のスタイル)によって十分なビタミン D 状態にあると予想されない場合や、IOM が推奨する食事、サプリメントまたはビタミン D 強化食品の摂取によって確実に摂取できると予想されない場合には合理的であると判断している。

サブグループ解析では、25(OH)D が 20~24 ng/mL (50~60 nmol/L)未満のサブグループにおいて、ビタミン D の有益性を示すエビデンスは得られなかった。さらに、25(OH)D 検査と来院の両方に関連する金銭的費用があるため、25(OH)D 検査を推奨することは(特に経験的なビタミン D 補充と比較した場合に)実行可能性と医療の公平性を低下させる可能性があるとして当委員会は判断した。これら全ての理由から、当委員会は、一般的に健康な 50~74 歳の成人に対してルーチンの 25(OH)D 検査(例、スクリーニング)を行わないよう提案した。

その他の留意事項

これらの推奨は、吸収不良(例、胃バイパス術による)、ビタミンD異化の亢進、ビタミンD代謝物の腎性喪失、およびビタミンD活性化の低下など、ビタミンDの生理機能に大きな影響を及ぼすことが知られている病態を有する患者に外挿してはならない。

25(OH)Dスクリーニングに関して、当委員会は、2つのリスクスコアリングシステムにより、血清中25(OH)D濃度がそれぞれ20 ng/mL未満および12 ng/mL未満(50未満および30 nmol/L未満)であることを妥当な精度で予測できるため、臨床診療において25(OH)D検査を行わずにビタミンD欠乏のリスクが高い55~85歳の人を同定するのに有用である可能性があるとして指摘した(145)。これらのスコアリングシステムにおける危険因子には、女性であること、飲酒、喫煙、季節、薬剤の使用、ビタミンを使用しないこと、ならびに庭仕事や自転車などの限られた野外活動などがある。

研究に関する留意事項

1. 65~74歳の年齢層では、慢性疾患のリスクと検討されるアウトカムが50~64歳の年齢層より高いため、より多くの注意が必要である。50~74歳の年齢層は不均一な集団であり、非常に健康な人もいれば、慢性疾患や閉じこもりを有する人もいる。したがって、様々な健康状態の人に対するビタミンDの効果を検討する試験が必要である。
2. ビタミンDおよび/またはカルシウム補充のリスクと有益性を明らかにするため、特にベースラインの25(OH)D濃度が低い患者を対象としたRCTが必要である。
3. 一部のアウトカムは5年後になって初めて明らかになる可能性があるため、より長期のフォローアップを行う研究が必要になる可能性がある(117)。
4. 二次的な探索的解析では、この年齢層におけるビタミンDは、関節リウマチ、リウマチ性多発筋痛症、自己免疫性甲状腺疾患などの自己免疫疾患の予防に関与していることが示されている(146)。これらのデータは追加のRCTによる確認が必要である。
5. ビタミンD低値のリスクがある様々な集団を対象として、ビタミンD強化がビタミンD低値に及ぼす影響を検討する研究が必要である。

75歳以上の成人におけるビタミンDの使用

Background(背景)

米国の高齢者では、25(OH)D濃度の低値がよくみられる。2001~2018年に実施されたNHANESの最近の調査結果によると、80歳以上の米国人口におけるビタミンD低値(25[OH]D \leq 20 ng/dL[50 nmol/L])の有病率は、女性で19.6%、男性で18.9%であった(147)。多くの観察研究で、25(OH)D濃度と転倒、骨折、呼吸器疾患などの有害な健康アウトカムとの間に逆相関があることが報告されている(148-152)。これらの病態は、高齢者の罹患率および死亡率に大きく寄与する。例えば、転倒は高齢者によく起こり、米国では65歳以上の成人1400万人以上が毎年1回以上転倒し(153)、その結果、年間推定900万件の転倒損傷が発生している(154)。転倒はこの年齢層における外傷関連死の主要な原因であり、この年齢層の人口は増加している(155)。転倒損傷による年間医療費は約500億ドルである(156)。股関節骨折の95%以上が転倒によ

るものであり(157), 米国では毎年 300 000 人以上の 65 歳以上の人が股関節骨折で入院している(158-160)。股関節骨折も死亡率の上昇と関連している(161)。観察研究ではビタミン D 低値と関連するこれらの病態の重要性が示されているが、ビタミン D 補充がこれらの病態のリスクを低下させるかどうかは依然として不明である: ビタミン D 補充に関するランダム化プラセボ対照試験のデータには一貫性がなく、RCT 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、これらのアウトカムについて不均一な結果が報告されている(162-165)。

質問 6. 75 歳以上の成人には、ビタミン D の経験的補充と非経験的補充のどちらを選択すべきか？

質問 7. 75 歳以上の成人には、25(OH)D 濃度が閾値を下回った場合にのみ、ビタミン D サプリメントを使用すべきか、それともビタミン D サプリメントを使用しないべきか？

推奨 6

75 歳以上の一般集団では、死亡リスクを低下させる可能性があるため、経験的なビタミン D 補充を提案する。(2 | ⊕⊕⊕○)

技術的な備考

- 経験的ビタミン D 療法には、栄養強化食品、ビタミン D を含有するビタミン D 製剤、および/またはビタミン D サプリメントの連日摂取などがある。
- 経験的補充としては、連日ではない高用量よりも、低用量のビタミン D を連日投与することが望ましい。
- 死亡の転帰について報告したシステマティックレビューに含まれた臨床試験では、ビタミン D の用量は 1 日に換算して 400~3333 IU[10~83 μ g]であった。推定加重平均は 1 日約 900 IU(23 g)であった。多くの試験では、被験者は毎日 800 IU(20 μ g)までのビタミン D を含む定期的なサプリメントの摂取を継続することが許可された。

推奨 7

75 歳以上の一般集団では、25(OH)D 濃度のルーチン検査に反対することを提案する。(2 | ⊕○○○)

技術的な備考

- この集団では、転帰に特異的な便益をもたらす 25(OH)D の閾値は臨床試験では確立されていない。
- 当委員会は、(a)意思決定の指針とするための 25(OH)D 濃度のルーチンなスクリーニング(すなわち、ビタミン D vs ビタミン D なし)、および(b)ビタミン D の用量決定の指針とするための 25(OH)D 濃度のルーチンなフォローアップ検査に反対している。
- この推奨は、他の方法では 25(OH)D 検査の適応(例、低カルシウム血症)が確立されていない一般的に健康な成人に関するものである。

エビデンスの要約

エビデンスの要約、メタアナリシスの結果、ならびにエビデンスおよび EtD 表の詳細な要約は、

<https://guidelines.gradepro.org/profile/3knvwnbvIkQ>

https://guidelines.gradepro.org/profile/ySx1d8ko_C4

でオンラインで閲覧可能である。

有益性と有害性

この系統的レビューでは、ビタミン D が全死亡率に及ぼす影響について報告した 25 の試験 (20, 104, 121, 124, 166-186) (参加者 49, 879 例) が対象とされた。これらの試験には、地域医療施設 (n=17)、介護施設 (n=6) および病院の診療所 (n=2) からの参加者が含まれていた。大半の試験では、ビタミン D3 (コレカルシフェロール) (一般的には 1 日量で投与 [13 試験]) の単独またはカルシウムとの併用での影響が評価された。フォローアップ期間は 12 週間～7 年間であり、中央値は 2 年間であった。メタアナリシスでは、ビタミン D はプラセボと比較して死亡率を低下させることが示唆され (RR 0.96 [95%CI, 0.93-1.00])、効果の絶対サイズは 1000 人当たり死亡が 6 例減少する (11 例減少から 0 例増加へ) と推定された。研究のサブグループ解析では、バイアスのリスク、性別、カルシウムの同時投与、ビタミン D の用量 (高用量 vs 標準用量)、または状況 (地域、入院、施設入所) による差は認められなかった。解析対象を地域ベースの研究に限定すると、ビタミン D は死亡リスクの同程度の低下と関連しているようであった (RR 0.95 [95%CI, 0.90-0.99])。ビタミン D 低値 (値 20 ng/mL [50 nmol/L] 未満) の被験者では、より広範な集団で観察された結果と一致していた (死亡の RR: 0.88 [95%信頼区間: 0.46~1.67])。

この系統的レビューでは、骨折した参加者の数を測定単位 (43, 585 人) として報告した 14 の試験 (104, 117, 170, 171, 173, 177, 178, 180, 181, 183, 184, 187-190) が同定され、ビタミン D の RR は 1.01 (95%CI, 0.94-1.08) であり、推定された絶対効果の大きさは 1000 人当たり 1 減少 (5 減少から 6 増加へ) であった。14 件の試験 (168, 172, 175, 191) [男性と女性で別々] (174, 180, 184, 185, 188, 189, 192-195) では、骨折の総数が測定単位として報告され、IRR は 0.95 (95%CI, 0.82-1.10) であった。研究のサブグループ解析では、IRR の推定値は研究のバイアスのリスクに応じて変動する可能性があることが示唆され、バイアスのリスクが低いまたは高い研究と比較して、懸念がある研究では IRR の推定値が低いようである。骨折数の IRR は、カルシウムを併用した研究 (0.78 [95%CI, 0.68-0.90]) の方がカルシウムを併用しなかった研究 (1.05 [95%CI, 0.88-1.28]) より低かったが (不均一性の P 値、0.005)、骨折した参加者を解析の単位とした場合には、同様の交互作用は認められなかった。研究のサブグループ解析では、性別、ビタミン D の用量、または環境 (地域か施設か) は骨折転帰の有意な予測因子とはみなされなかった。特に 25(OH)D 濃度が値 20 ng/mL (50 nmol/L) 未満の患者における骨折の転帰を検討したデータは得られなかった。

この系統的レビューでは、16 件の試験 (104, 166, 170, 171, 173, 174, 176, 184, 188, 189, 193, 194, 196~199) が特定された。これらの試験では、何らかの転倒があった参加者の数が測定単位 (12, 342 人) として報告され、ビタミン D の RR は 0.97 (95%CI, 0.91~1.03) であり、転倒があった 1000 人当たりの絶対効果は 16 人少なかった (48 人少なかったのが 16 人多かった)。15 件の試験 (166, 173, 175, 184, 185, 187~190, 194, 195, 197~200) では、転倒回数が測定単位として報告され、IRR は 0.91 (95%CI, 0.81~0.99) であった。転倒に対する IRR の低下は主にバイアスのリスクが高い研究に限定されており、バイア

スのリスクが低い研究では効果は認められなかった(IRR 1.03[95%CI, 0.92, 1.11])。研究のサブグループ解析では、高用量のビタミンDを用いた研究(RR 1.06[95%CI, 1.01-1.11]; IRR 1.02[95%CI, 0.86-1.10])と比較して、標準用量のビタミンDを用いた研究(RR 0.93[95%CI, 0.85-1.01]; IRR 0.88[95%CI, 0.76-1.00])では、ビタミンDが転倒リスクをさらに低下させることが示唆された(交互作用のP=RRが.007, IRRが0.033)。カルシウムを同時投与した研究(RR 0.85[95%CI, 0.74-0.97]; IRR 0.73[95%CI, 0.53-0.92])では、カルシウムを同時投与しなかった研究(RR 1.04[95%CI, 1.01-1.08]; IRR 0.99[95%CI, 0.91-1.07])と比較して、ビタミンDによって転倒リスクが大幅に低下するようであった(交互作用のP=RRが.004, IRRが0.007)。さらに、研究のサブグループ解析では、ビタミンDは地域ベースの研究(IRR 0.96[95%CI, 0.83-1.05])と比較して、施設ベースの研究(IRR 0.82[95%CI, 0.69-0.94])で転倒の総数をより減少させることが示唆されたが(交互作用のP=.024), 転倒者を解析の単位とした場合に同様の交互作用は観察されなかった。ビタミンD低値(値 20 ng/mL[50 nmol/L]未満)の参加者における転倒を報告した2つの研究の解析(194, 199)では、ビタミンDによる転倒のRRは0.65(95%信頼区間、0.40-1.05)であった。

この系統的レビューでは、75歳以上の成人における呼吸器感染症に対するビタミンDの効果について報告した試験が2件(168, 201)のみ同定された。両試験とも、上気道感染と下気道感染を合わせたサブグループ解析を報告していた。ViDA試験では、気道感染症を経験した被験者数を単位として、毎月のビタミンD3投与をプラセボと比較したところ、補正後ハザード比(HR)は1.11(95%CI, 0.94-1.30)(201)であった。感染総数を測定単位として評価したD0-HEALTH試験では、2000 IU(50 μ g)のビタミンD3を毎日摂取した場合の補正後IRRは1.15(95%CI, 0.94-1.41)であった(168)。ビタミンDが呼吸器感染症に及ぼす影響に関して、特にこの年齢層で25(OH)D濃度が低い人を対象としたサブグループ解析を報告した試験はない。

4つの試験では、75歳以上の成人において望ましくない結果が生じる可能性があることが報告された(29)。被験者数を測定単位とすると、3つの試験(20, 138, 168)の被験者6306人における腎結石症のRRは、プラセボと比較してビタミンDで0.94(95%CI, 0.54-1.65)であり、推定絶対効果サイズは1000人当たり1減少[7減少~10増加]であった。また、3つの試験(20, 166, 168)の被験者5634人における腎疾患のRRは、1000人当たり3減少[6減少~3増加]であったが、0.76(95%CI, 0.44-1.32)であった。

治療効果に関する当委員会の最善の推定値(すなわち、点推定値の正確性を規定すること)に基づき、当委員会はビタミンDに期待される望ましい効果は小さい可能性が高く、期待される望ましくない効果は軽微である可能性が高いと判断した。ビタミンD低値であった被験者では、より広範な集団で観察された結果と一致していた。

その他の Evidence-to-Decision Criteria and Considerations

ビタミンDは安価であるため、経験的なビタミンD補充の費用はごくわずかであると当委員会は結論づけた。当委員会は転倒および骨折に関連する費用効果分析をいくつか特定したが、系統的レビューでは転倒および骨折の転帰に対する便益がほとんどまたは全く示唆されなかったため、これらを適用するの

は困難であった。それでも当委員会は、ビタミン D 補充にかかる費用が最小限であることを考慮すると、ビタミン D が死亡率にもたらす(可能性の高い)有益性に関して費用対効果が高い可能性が高いと判断した。医療の公平性が低い人々ではビタミン D の摂取不足がより多くみられる傾向があることを考慮し、ビタミン D の摂取不足の人々にはビタミン D の補充が有益となる可能性が最も高いと仮定し、またビタミン D の補充は安価であることを認識した上で、当委員会は、死亡率に対するビタミン D の(可能性の高い)有益性に基づいて、ビタミン D は公平性を改善する可能性が高いと推論した。当委員会は、経験的なビタミン D 補充は実行可能であり、利害関係者に受け入れられると判断した。

この系統的レビューでは、ビタミン D による便益がベースライン時の 25(OH)D 濃度が閾値を下回る患者に限定されることを示唆するエビデンスは認められなかった。さらに当委員会は、ビタミン D の補充/治療を 25(OH)D スクリーニングに基づいて調整することは、一部の人のために障壁となる可能性がある(例、臨床検査へのアクセスが困難な場所)と結論づけた。さらに、25(OH)D 検査の要件を追加すると、費用が増加し、一部の患者では受容性が低下する可能性がある。

推奨の妥当性

この系統的レビューに基づく、ビタミン D はおそらくこの年齢層で全死亡率をわずかに低下させ(エビデンスの確実性は高い)、骨折(エビデンスの確実性は高い)または転倒を含む有害事象(エビデンスの確実性は中等度)にほとんどまたは全く差をもたらさないと考えられる。当委員会は、高用量のビタミン D を用いた臨床試験で転倒リスクの改善がマスクされた可能性があるとの懸念を抱いており、研究のサブグループ解析では、標準用量のビタミン D を用いた試験で転倒リスクが低下する可能性が高いことが示唆された。

33

呼吸器感染症に関連する具体的なデータは不十分(エビデンスの確実性は低い)であったが、一般集団から得られた間接的なデータからは、この点に関してビタミン D が有害である可能性は低いことが示唆されており、当委員会は死亡率の結果を優先した。入手可能な最良のエビデンスから、死亡リスクに関してわずかではあるが重要な有益性が示唆され、かつ有害性が最小限または全くないことを考慮すると、望ましい効果と望ましくない効果のバランスから、経験的なビタミン D 補充の方がおそらく好ましいと当委員会は判断した。さらに当委員会は、経験的なビタミン D 補充は一般的に安価であり、費用対効果が高く、医療の公平性を高める可能性があり、おそらく主要な利害関係者に受け入れられ、実施も可能であると判断した。これらの理由から、当委員会は経験的なビタミン D 補充を提案している。エビデンスの全体的な確実性が高くないことから、当委員会はこの点に関して条件付きの推奨を出した。

この系統的レビューでは、正味の便益が 25(OH)D が閾値を下回る患者に限定されることを示唆するエビデンスは認められず、25(OH)D 値別のサブグループの結果を報告した利用可能な少数の臨床試験では、ベースラインの 25(OH)D 値が治療効果の有意な予測因子であることが明確に示唆されなかったが、この点に関してはデータが乏しいと判断された。さらに、25(OH)D 検査と受診には金銭的な費用がかかるため、25(OH)D 検査を推奨すると、実行可能性と医療の公平性(特に経験的なビタミン D 補充と比較した場合)が低下する可能性があるかと当委員会は判断した。これらの理由から、当委員会は 75 歳以上の成人に対して

ルーチンの 25(OH)D 検査(例、スクリーニング)を行わないよう提案している。

その他の留意事項

死亡率のデータを報告した 25 の臨床試験すべてを考慮すると、ビタミン D の用量の中央値(四分位範囲)はおよそ 833(800~1370)であった。(21 μ g/日[20~34 μ g/日])であり、推定加重平均ビタミン D 用量(すなわち、死亡率の結果に関するメタアナリシスにおいて各研究のビタミン D 用量を研究の重みに従って加重したものは)約 909 IU/日(23 μ g/日)であった。多くの試験では、参加者は 800 IU(20 μ g)/日までビタミン D サプリメントを継続することが許可されていた。

転倒および骨折のリスクを低下させる上で、ビタミン D とカルシウムの併用はビタミン D 単独より優れている可能性がある。サブグループ解析により、骨折数をアウトカムとした場合、ビタミン D はカルシウムの同時投与により骨折リスクを有意に低下させることが明らかにされたが、骨折した参加者の数を測定単位とした場合、その相互作用は統計的に有意ではなかった。対象となった試験で使用されたカルシウムの用量の中央値は 1000 mg/日(500~1500 mg/日)であった。カルシウム補充は、CVD 全体のリスク(202)も、今回のメタアナリシスにおける死亡リスク(29)も上昇させないようである。

研究に関する留意事項

1. 筋骨格系に対するビタミン D の既知の作用に基づくと、25(OH)D 濃度が低い集団に長期間プラセボを投与して、転倒または骨折(いずれも長期的な転帰)に対するビタミン D 補充の有効性を評価することは、非倫理的である可能性がある。しかし、いくつかの異なる 1 日用量のビタミン D を用い、いくつかの 25(OH)D の到達濃度を目標とする研究は実行可能であり、有害な転帰を予防する到達濃度を定義するであろう。
2. 臨床試験で使用されるプロトコルには大きなばらつきがあるため、この高齢者集団における筋骨格の健康に対するサプリメントの評価が妨げられた可能性がある。今後の研究では、介入の効果を評価するために、特定のプロトコル、ボラス投与の回避、ならびに骨折および転倒のリスクを有する個人の選択が必要となる。

34

妊娠中のビタミン D 補充

Background(背景)

妊娠中の栄養状態は、周産期の健康、胎児の成長、および乳児の発達に極めて重要な役割を果たす。胎児は、胎盤代謝およびビタミン D 代謝物の輸送を母体の循環血中 25(OH)D に依存している(203, 204)。妊娠中の非常に低いビタミン D 状態(25[OH]D<10-12 ng/mL[<25-30 nmol/L])は、新生児低カルシウム血症性発作、心筋症、および新生児くる病のリスク上昇と関連しており、生命を制限し、死に至る可能性のある転帰を伴う(18, 205)。妊娠中の非常に低いビタミン D 状態は、低所得者層と高所得者層の両方でよくみられる(206, 207)。

例えば(208)、25[OH]D 濃度が 20 ng/mL(50 nmol/L)未満であることと妊娠高血圧疾患(妊娠高血圧、妊娠

高血圧腎症、子癇、HELLP 症候群[溶血、肝酵素上昇、血小板数低下]のリスク増大との間に関連性があることが多くの研究で報告されている。妊娠高血圧疾患は、胎児発育不全、不当軽小児(small-for-gestational-age:SGA)児、および切迫早産のリスクを増大させ、母体および児の長期的な心血管代謝の健康だけでなく、児の骨および脳の発達にも重篤かつ生涯にわたる影響を及ぼす可能性がある(209)。子癇前症の経済的損失は、母体の出生後ケアのための健康な妊娠の2倍と推定されている(210)。Haoら(211)は、母体と乳児の両方の費用を含めると、高血圧性疾患を合併した妊娠にかかる費用は合併症のないケアに比べて3倍高いと推定した。

妊娠中にビタミンDの栄養所要量が変わるかどうかは不明であり、周産期の転帰改善におけるビタミンDの役割に関するエビデンスは相反している(212)。したがって、受胎前または妊娠に特異的なビタミンDの推奨は普遍的ではなく、また健康な妊娠を維持するために必要なビタミンDの用量または25(OH)D値についてのコンセンサスもない。調和された世界的な推定値はまだ存在しないが、報告されているビタミンD低値および超低値(25(OH)Dがそれぞれ20 ng/mL未満および12 ng/mL未満[50 nmol/L未満および30 nmol/L未満])の有病率は、生殖可能年齢の女性および妊娠中の女性で高く、特に低量のUV-B光への曝露、低量のビタミンD摂取、低栄養の高栄養食、および濃色皮膚により皮膚での合成が低下している個人で高い(34, 213-216)。このことは、胎児が母体のビタミンDに依存していること、およびビタミンD低値と周産期の望ましくない転帰との間に逆相関があることと相まって、妊娠中のビタミンD補充の役割を評価することが重要である。他に優先度の高い臨床的問題として、妊娠中の25(OH)D検査の潜在的有用性と妊娠中の母体の25(OH)D至適濃度がある。

質問 8. 妊娠中にビタミンDの経験的補充を行うべきか、それとも経験的補充を行わないべきか？

質問 9. 妊娠中のビタミンD補充は、ビタミンD補充なしと比較して、25(OH)D濃度が閾値を下回った場合にのみ行うべきか？

推奨 8

妊娠高血圧腎症、子宮内死亡、早産、SGA児出産、および新生児死亡のリスクを低下させる可能性があることから、妊娠中にはビタミンDの経験的補充を提案する。(2 | ⊕⊕○○)

技術的な備考

- この推奨は、妊娠中の健康な人を対象に実施された試験から得られた証拠に基づいている。
- 経験的ビタミンD療法には、栄養強化食品の毎日の摂取、ビタミンDを含有する妊婦用ビタミンD製剤、および/またはビタミンDサプリメント(錠剤または点眼薬)などがある。
- 系統的レビューの対象となった臨床試験では、ビタミンDの用量は1日に換算して600~5000 IU(15~125 μg)の範囲で、通常は毎日または毎週投与された。推定加重平均は約2500 IU(63 μg)/日であった。

推奨 9

妊娠中には、ルーチンの25(OH)D検査を行わないことを提案する。(2 | ⊕○○○)

技術的な備考

- この集団では、妊娠転帰に特異的な便益をもたらす 25(OH)D 濃度が臨床試験で確立されていない。
- 当委員会は、(a)意思決定の指針とするための 25(OH)D 濃度のルーチンなスクリーニング(すなわち、ビタミン D vs ビタミン D なし)、および(b)ビタミン D の用量決定の指針とするための 25(OH)D 濃度のルーチンなフォローアップ検査に反対している。
- この推奨は、他に 25(OH)D 検査の適応(例、低カルシウム血症)が確立されていない、一般的に健康な妊婦に関するものである。

エビデンスの要約

エビデンスの要約、メタアナリシスの結果、ならびにエビデンスおよび EtD 表の詳細な要約は、
<https://guidelines.gradepro.org/profile/kZ8sir4uV7M>
<https://guidelines.gradepro.org/profile/QSOmqUUCVGE>
 でオンラインで閲覧可能である。

有益性と有害性

このシステムティックレビューでは、選択基準を満たした 10 の RCT が同定された(29)。(ルーチンのサプリメントの継続投与または低用量ビタミン D の投与を対照群に許可するのではなく)プラセボ対照を含む試験のみを含めるという当委員会の演繹的な決定により、多くの RCT が除外された。その中には、400 IU(10 μ g)がしばしば対照群に投与されていた米国の RCT も多く含まれていた。対象となった 3 件の研究は欧州で実施されたもので、2 件はバングラデシュ、2 件はインド、2 件はイラン、1 件はパキスタンで実施されたものである。2979 人の参加者のうち、ほぼ半数(1298 人)がバングラデシュで実施された Roth ら(217)による試験の参加者であった。対象とした試験は、投与回数(1 回投与、連日投与、間欠投与)および用量範囲(600~200 000 IU[15~5000 μ g])の点で大きく異なっていた。介入(ビタミン D vs プラセボ)が開始された時点での妊娠期間の中央値は約 20 週であった。ベースライン時の 25(OH)D 濃度を報告した 7 試験のうち、4 試験(217~220)では平均値が 12 ng/mL(30 nmol/L)未満であった。

8 つの研究(217, 219, 221-226)(参加者 2674 人)から得られたデータを統合すると、ビタミン D は妊娠高血圧腎症のリスクを低下させる可能性があり(RR 0.73;95%CI, 0.46-1.15), 推定される効果の絶対サイズは 1000 人当たり 23 人少ない(46 人少ないから 13 人多い)ことが示唆される。

4 件の試験(217-219, 223)(1738 例)のデータから、ビタミン D は子宮内死亡のリスクをわずかに低下させる可能性があり(RR 0.70[95%CI, 0.34-1.46]), 効果の絶対サイズは 1000 例当たり 6 例減少する(13 例減少~9 例増加)と推定されることが示唆されている。同様に、3 つの試験(217, 218, 223)(1576 例)から得られたデータによると、ビタミン D は新生児死亡率のリスクをわずかに低下させる可能性があり(相対リスク[RR]0.57[95%CI, 0.22-1.49]), 効果の絶対サイズは 1000 人当たり 8 人(14 人少ない~9 人多い)減少すると推定される。

6つの試験(217, 219, 222-225)(参加者 2085 人)から得られたデータは、ビタミン D が早産のリスクを低下させる可能性があることを示唆しており(RR 0.73[95%CI, 0.39-1.36]), 推定される絶対効果の大きさは 1000 人当たり 28 人少ない(62 人少ない~37 人多い)。5つの試験(217, 219, 220, 224, 225)(2355 例)のデータから、ビタミン D は SGA 児出産のリスクを低下させる可能性があり(RR 0.78[95%CI, 0.50-1.20]), 効果の絶対サイズは 1000 人当たり 41 人(94 人少ないから 38 人多い)減少すると推定されることが示唆されている。SGA 状態の定義は試験によって様々であった。

注目すべき有害事象(腎結石症、症候性高カルシウム血症、腎疾患)はまれであったが(ビタミン D 群でネフローゼ症候群に関連したタンパク尿が 1 例)、症候性高カルシウム血症の症例が報告されなかった Rothら(217, 223)による試験を除き、ほとんどの試験では有害事象が事前に特定されていなかった。研究のサブグループ解析では、バイアスのリスクもビタミン D の用量も、研究結果の有意な予測因子として示唆されなかった。ベースラインの 25(OH)D 値が治療効果の有意な予測因子であるかどうかを検討するにはデータが不十分であった。

治療効果に関する当委員会の最良推定値(すなわち、点推定値の正確性を規定すること)に基づき、当委員会は、特定されたアウトカムに対して妊娠中に期待されるビタミン D の望ましい効果は中等度である可能性が高いと判断した。当委員会は、95%CI には各アウトカムに対する害の可能性が含まれていることを認識していたが、全ての点推定値が有益性を支持しており、予想される望ましくない影響は軽微である可能性が高いと判断した。

当委員会は、パラシオスら(227)が 2019 年に実施した系統的レビューについても検討した。このメタアナリシスによると、妊娠中のビタミン D 補充により、妊娠高血圧腎症(RR 0.48[95%CI, 0.30-0.79]), 低出生体重(RR 0.55[95%CI, 0.35-0.87]), および妊娠糖尿病(RR 0.51[95%CI, 0.27-0.97])のリスクが低下し、早産(RR 0.66[95%CI, 0.34-1.30])の有意ではない低下が認められた。

その他の Evidence-to-Decision Criteria and Considerations

当委員会は直接的な証拠を特定しなかったが、医療による監督が頻繁に行われる妊娠中にビタミン D の補充を実施することは容認でき、実行可能であると判断した。当委員会は、妊娠中のビタミン D 低値を予防することは、特にビタミン D 低値のリスクが最も高い個人において(206, 213), 健康の公平性を改善する可能性があるとして判断した。Floreskul(71)は、英国においてくる病予防のために妊婦および 4 歳未満の小児にビタミン D サプリメントを無料で提供することは、「黒みがかかった中程度の皮膚の色」の参加者、特にくる病の発生率が高い地域において臨床的に効果的であり、費用を節約できると報告した。

推奨の妥当性

この系統的レビューでは、選択された全てのアウトカムに対して経験的ビタミン D の予想される有益性が示唆された:妊娠高血圧腎症(予想される絶対減少率 2.3%, エビデンスの確実性は低い), 子宮内死亡率(予想される絶対減少率 0.6%, エビデンスの確実性は中等度), 早産(予想される絶対減少率 2.8%, エビデン

スの確実性は低い), SGA 児(予想される絶対減少率 4.1%, エビデンスの確実性は低い), および新生児死亡率(予想される絶対減少率 0.8%, エビデンスの確実性は中等度)。パラシオスら(227)によるメタアナリシスでも同じ方向のベネフィットが示された(妊娠高血圧腎症、低出生体重、妊娠糖尿病、早産のリスク低下)。総合すると、これらの点推定値の正確性を規定した場合、当委員会は、これらの期待される望ましい効果は中程度に大きいと判断した。しかし、記載されたすべてのアウトカムについて、95%CI には害の可能性が含まれており、母体死亡および母体有害事象に関する入手可能なエビデンスはそれほど強固ではなかった。それでもなお、入手可能な最良のエビデンス(点推定値)が中等度の有益性と最小限の有害性を示唆していることを考慮して、望ましい効果と望ましくない効果のバランスを考えると、おそらく経験的なビタミン D 補充の方が望ましいと当委員会は判断した。さらに当委員会は、ビタミン D の経験的投与は一般的に安価であり、費用対効果が高く、医療の公平性を高める可能性があり、おそらく主要な利害関係者に受け入れられ、実施可能であると判断した。したがって、当委員会は妊娠中の経験的なビタミン D 補充を提案している。エビデンスの全体的な確実性が低いことを考慮して、当委員会は条件付きの推奨を出した。

入手可能なエビデンスでは、妊娠中に 25(OH)D 検査を行い、その後 25(OH)D 濃度が低い女性にのみビタミン D を補充することの正味の便益について、十分に支持された判断を下すことはできなかった。さらに、経験的なビタミン D 補充と比較して、25(OH)D 検査の必要性を追加することは費用の増加につながるため、検査を行うことで実現可能性と医療の公平性が低下する可能性もあると当委員会は判断した。以上の理由から、当委員会は、ビタミン D の用量が IOM が設定した耐容上限量の範囲内であれば、一般にベースラインの 25(OH)D 濃度を測定することなく、また補充に対する反応を評価するためにその後 25(OH)D 濃度をモニタリングする必要もなく、ビタミン D の補充を進めるべきであると提案している。

その他の備考

このガイドラインは、妊娠中のビタミン D 補充に関する世界保健機関(World Health Organization:WHO)のガイドラインとは異なるものであり、2016 年(228)に公表され、2020 年(229)に更新された。De-Regil による系統的レビュー(230)では、ビタミン D は妊娠高血圧腎症、低出生体重、および早産を減少させる上で有益な効果をもたらす可能性がある一方で、カルシウムとビタミン D の補充は早産に悪影響を及ぼす可能性があることが明らかにされたが、この結果に大きく基づいて、ガイドライン作成グループは母体および乳児の健康アウトカムを改善する目的での妊娠中のビタミン D 摂取を推奨しなかった(228)。WHO が 2020 年に発表した最新のガイドライン(229)でもビタミン D の使用は推奨されなかったが、このガイドラインは主にパラシオスら(227)によるシステマティックレビューに基づいており、子癇前症、早産、低出生体重、および有害作用について、現行のガイドラインと同様の転帰が報告された。データを統合するために選択された研究にはいくつかの違いがあり、パラシオスら(227)は、低用量のビタミン D を投与した試験や対照被験者に投与を許可した試験、ビタミン D とカルシウムを同時投与した試験など、より多くの研究を対象とした。現行のガイドラインでは、Roth ら(217)を含む最近の RCT を参照することができた。全体として、ビタミン D 補充に伴う害を示すエビデンスはほとんどなく、有益性を示すエビデンスもあることが、当委員会によって明らかにされた。

母体および胎児の合併症予防のためのビタミン D の至適投与量は依然として不明である。この委託系統的レビューの対象となった研究では、妊娠高血圧腎症の評価におけるビタミン D の推定用量の中央値は 1 日 3161 IU(79 μ g)であり、推定加重平均用量は 1 日 2639 IU(66 μ g)であった。子宮内および新生児の死亡率を評価した研究におけるビタミン D の推定投与量の中央値は、毎日それぞれ 3375 IU(84 μ g)および 2750 IU(69 μ g)であり、対応する推定加重平均投与量は 1 日 2908 IU(73 μ g)および 3052 IU(76 μ g)であった。早産および SGA 児出産の研究では、推定投与量の中央値はそれぞれ 1 日 3375 IU(84 μ g)および 2750 IU(69 μ g)であったが、推定加重平均投与量は 1 日 2735 IU(68 μ g)および 2642 IU(66 μ g)であった。

研究に関する留意事項

提案されている研究領域としては以下のものがある：

1. 健康な個人とハイリスク妊娠者の両方を対象として、ビタミン D が患者にとって重要な周産期の転帰に影響を及ぼすかどうか、またどの程度影響を及ぼすかを検討するために、事前にアウトカムを設定して十分な検出力を備えた臨床試験を実施すること。有害な妊娠および周産期の転帰のリスクが高い人、顔色が中間および暗い人、UV-B への曝露が少ない人、および肥満とともに生活している人には、特に注意を払うべきである。今後の試験では、ベースラインのビタミン D の状態を評価し、ビタミン D の投与戦略とカルシウムの同時補充の役割を完全に理解することが極めて重要となる。
2. 今後の試験には、臍帯血 25(OH)D 分析および小児期早期を通して出生児を追跡する計画を含めるべきである。

前糖尿病の成人に対するビタミン D

Background(背景)

糖尿病は世界的な医療において大きな課題となっている。前糖尿病は糖尿病および CVD の発生リスクを増大させる。米国では 18 歳以上の成人の 3 人に 1 人以上が前糖尿病であり、そのうち医療専門家から前糖尿病であることを知らされているのは約 20%にすぎない。世界では 5 億 3700 万人以上が糖尿病に罹患しており、この数は 2030 年までに 6 億 4300 万人、2045 年までに 7 億 8300 万人に増加すると予測されている(231)。臨床試験では、体重減少と身体活動の増加に焦点を当てた生活習慣の徹底的な改善により、耐糖能障害(impaired glucose tolerance)を有する前糖尿病の成人における糖尿病の発生リスクが低下した。しかしながら、これらの生活習慣の改善を長期間維持することは困難である。たとえ導入が成功しても、リスクは残り、前糖尿病患者のほとんどが最終的に糖尿病に進行する。2 型糖尿病の治療に承認された特定の薬剤は前糖尿病患者の糖尿病リスクを低下させることが示されているが(232)、糖尿病予防のための薬物療法は、関連する負担と費用のために広く実践されておらず、一般的にも推奨されていない。体重に依存せず、実施が容易で、低コストの介入を探索することは、糖尿病リスクを低下させる上で引き続き優先課題である。過去 10 年間にわたり、前糖尿病の成人における 2 型糖尿病への進行を軽減する上でのビタミン D の役割について、いくつかの研究が報告している。

質問 10. 前糖尿病(血糖基準による)の成人に対して、ビタミン D の経験的補充と非経験的補充を比較して行うべきか？

推奨 10

高リスクの前糖尿病の成人には、生活習慣の改善に加えて、糖尿病への進行リスクを低減するための経験的なビタミン D 補充を提案する。(2 | ⊕⊕⊕○)

技術的な備考

- 前糖尿病の成人では、生活習慣の改善をルーチンの管理項目としなければならない。
- この推奨に情報を提供している臨床試験は主に高リスクの前糖尿病の成人に関連しており、前糖尿病の American Diabetes Association の血糖基準(空腹時血糖、HbA1c, 75 g 経口ブドウ糖負荷後 2 時間血糖値)を 2 つまたは 3 つ満たしていることが確認されており、耐糖能障害(impaired glucose tolerance)を有する成人である。
- このシステマティックレビューに含まれた臨床試験では、ビタミン D の用量は 1 日に換算して 842~7543 IU(21~189 μg)であった。推定加重平均は約 3500 IU(88 μg)/日であった。一部の試験では、被験者は 1 日に最大 1000 IU(25 μg)のビタミン D を含む定期的なサプリメントの摂取を継続することが許可された。

エビデンスの要約

エビデンスの要約、メタアナリシスの結果、ならびにエビデンスおよび EtD 表の詳細な要約は、<https://guidelines.gradepr.org/profile/zE0nx07MCXw> でオンラインで閲覧可能である。

40

有益性と有害性

この委託系統的レビューでは、前糖尿病の成人患者(計 5316 例)を対象として新規発症糖尿病に対するビタミン D の効果を報告した 11 の RCT(233~243)が対象とされた。これらの試験はインド(n=4)、イラン(n=1)、ギリシャ(n=1)、ノルウェー(n=1)、日本(n=1)および米国(n=3)で実施された。当委員会はまた、糖尿病予防に特化してデザインされた 3 つのビタミン D 試験(233、234、243)について最近公表された個別被験者データのメタアナリシス(IPD-MA)(101)についても検討した。データの集積メタアナリシスとは対照的に、IPD-MA は便益とリスクを検出する統計的検出力を高め、研究間の不均一性の原因を検討する際の生態学的な誤りを回避し、データの調和を通じて結果の精度を向上させ、追加の解析を可能にする。

9 つの試験(233~239、241、242)でコレカルシフェロール(ビタミン D3)が使用され、1 つの試験(240)ではコレカルシフェロールとエルゴカルシフェロール(D2)の両方が使用され、1 つの試験(243)では活性型ビタミン D 誘導体であるエルデカルシトールが使用された。当委員会は他の設問でエルデカルシトールアナログについて具体的に取り上げなかったが、ビタミン D と糖尿病予防に関する設問に取り組む際には、ビタミン D について検討した 2 番目に大規模な糖尿病予防試験(DPVD)(243)を含めることが重要であると認識した。その結果、エビデンスの統合には DPVD 試験の知見が取り入れられた。このアプローチは、本トピックに関する最近の 3 つのメタアナリシス(101、244、245)と委託系統的レビューを整合させるも

のであり、エビデンス統合の一貫性を確保するものである。この委託系統的レビューの結果は、DPVD の試験の有無にかかわらず同様であったが、本ガイドラインの残りの部分との一貫性を保つために、最初に DPVD の試験を除外したメタアナリシスの結果を提示し、その後、DPVD の試験の結果を提示する。

対象とした試験の被験者は、耐糖能異常(impaired glucose tolerance)を有するか、前糖尿病の診断基準(空腹時血糖値、HbA1c、75 g 経口ブドウ糖負荷後 2 時間血糖値)の 2 つまたは 3 つを満たすことから、糖尿病のリスクが高かった。11 件の試験におけるベースラインの平均 25(OH)D 値は 12~28 ng/mL(30~70 nmol/L)であった。適格基準としてベースラインの 25[OH]D 低値を採用しなかった 8 試験では、ベースラインの平均 25[OH]D 値は 18~28 ng/mL(45~70 nmol/L)であった。コレカルシフェロールまたはエルゴカルシフェロールのいずれかをを用いた 10 試験(233~242)のデータを統合すると、ビタミン D は DM 発症のリスクを低下させた(RR 0.90[95%信頼区間 0.81~1.00])。推定された絶対的効果の大きさは、2 型糖尿病に進行する 1000 人当たり 24 人の減少であった(46 人の減少から 0 人の減少へ)。DPVD の試験(243)を含めると、結果は同様であった(RR 0.90[95%信頼区間 0.81~0.99])。糖尿病予防に特化してデザインされた 3 つの試験(233、234、243)の IPD-MA(計 4190 例)では、前糖尿病の成人患者をビタミン D 群にランダム化したところ、プラセボ群と比較して新規発症糖尿病が 15%減少したことが示された(HR 0.85[95%CI, 0.75-0.96])(101)。これらの試験では、糖尿病予防のための生活習慣介入を受けた被験者に加えて、新規発症糖尿病に対するビタミン D の効果が認められた。

委託された系統的レビューにおいて、糖尿病リスクに対するビタミン D の有益な効果は、バイアスのリスクまたはビタミン D の用量によるサブグループ間で一貫していた。IPD-MA では、ビタミン D の効果は以下のサブグループでより顕著であると考えられた:62 歳以上(HR 0.81[95%CI, 0.68-0.98]), ベースラインの 25(OH)D 値が 12 ng/mL(30 nmol/L)未満(HR 0.58[95%CI, 0.35-0.97]), および BMI が 30 kg/m² 未満(HR 0.79[95%CI, 0.66-0.95])(101)。しかし、これらの相互作用の P 値は統計学的に有意ではなかった。この委託系統的レビューでは、前糖尿病の成人患者を対象としてコレカルシフェロールまたはエルゴカルシフェロールが HbA1c に及ぼす影響を報告した 15 の RCT(234-240, 242, 246-252), 空腹時血糖値について報告した 12 の RCT(234-238, 241, 242, 246-248, 251, 253), および 75 g 経口ブドウ糖負荷から 2 時間後の血糖値について報告した 13 の RCT(234-238, 241, 242, 246, 248-251, 254)が対象とされた。プラセボと比較して、ビタミン D は空腹時血糖値(平均差-5.3 mg/dL[95%CI, -7.9~-2.7])および 75 g 経口ブドウ糖負荷試験後 2 時間血糖値(平均差-7.6 mg/dL[95%CI, -12.6~-2.7])を低下させた。ビタミン D に HbA1c を低下させる傾向が認められた(平均差-0.05%[95%CI, -0.10~0.01])。DPVD の試験(243)を含めると、結果は同様であった(空腹時血糖値の平均差-4.9 mg/dL[95%信頼区間-7.3~-2.4]、2 時間血糖値-6.6 mg/dL[95%信頼区間-11.2~-2.1]、HbA1c-0.04%[95%信頼区間-0.90~0.00])。

この委託された系統的レビューでは、この集団における糖尿病リスク以外のアウトカムについても検討された。Tromso の研究(234)では、1 週間に 20 000 IU(500 μg)のビタミン D を摂取した人とプラセボを摂取した人との間で、上気道感染症に差は認められなかった。同じ研究で、ビタミン D を投与された男性では、プラセボを投与された男性と比較して、大腿骨頸部の BMD の低下が少なかった(0.000 vs-0.010 g/cm²;P=.008)。女性では大腿骨頸部の BMD に差はなく、男女とも股関節の BMD に差はなかった。この研

究では、ビタミン D 群とプラセボ群の間で骨折に差は認められなかったが、骨折に関するデータはわずかであった。

コレカルシフェロールを用いた 2 つの試験(234, 255)のメタアナリシスでは、ビタミン D による全死亡率(RR 0.75[95%CI, 0.26-2.18];推定絶対効果量は 1000 人当たり 1 人少ない[4 人少ない~6 人多い])または CVD イベント(234, 256)(RR 1.08[95%CI, 0.33-3.57];推定絶対効果量は 1000 人当たり 1 人多い[8 人少ない~31 人多い])に明らかな差はないことが示唆された。DPVD の試験を含めた後も、結果は変わらなかった。

この委託系統的レビューでは、腎結石症(234 例、255 例)にビタミン D による明らかな差は認められなかった(RR 1.20[95%CI, 0.71-2.03];推定絶対効果量は 1000 人当たり 3 人[5 人少ない~17 人多い])。いずれの試験においても症候性高カルシウム血症の症例は報告されなかった。D2d 試験では、腎疾患の新規発症がビタミン D 群で 1 例、プラセボ群で 2 例認められた(RR 0.50[95%CI, 0.05-5.51])(255)。IPD-MA では、事前に規定した注目すべき有害事象(腎結石症、高カルシウム血症、高カルシウム尿症)の発生頻度は低く、ビタミン D とプラセボとの間に差は認められなかった(101)。D2d 試験では、有害事象の発生頻度はビタミン D 群(コレカルシフェロール 4000 IU/日 [100 μ g/日])の方がプラセボ群(IRR 0.94[95%CI, 0.90-0.98])と比較して全体的に低かった(255)。

当委員会は、入手可能な臨床試験のメタアナリシスから得られた点推定値に基づき、糖尿病予防におけるビタミン D の期待される望ましい効果は中等度である可能性が高い一方、期待される望ましくない効果は軽微である可能性が高いと判断した。

その他の Evidence-to-Decision Criteria and Considerations

ビタミン D は一般に OTC 薬として入手可能であり、安価である。前糖尿病の成人における糖尿病、骨折、全死亡、心血管イベント、または呼吸器感染症の予防について、ビタミン D の費用対効果を検討した研究はない。しかしながら、ビタミン D 以外の介入(例、生活習慣、メトホルミン)で 2 型糖尿病の発症を予防することにはかなりの経済的価値があることを示すエビデンスが豊富に得られており、これらの介入はビタミン D よりも高価であり、実施するのが面倒である(257)。そのため当委員会は、糖尿病の予防にビタミン D を使用することで費用を削減できる可能性が高いと判断した。

当委員会は、ビタミン D の使用は前糖尿病の成人患者およびその他の利害関係者(臨床医など)にとって容認できると判断した。投与が容易で低価格であることから、当委員会は、糖尿病リスクを低下させる経験的ビタミン D 投与が前糖尿病の成人に対する実行可能な介入であると判断した。

糖尿病を発症するリスク、糖尿病の有病率、および糖尿病に関連する負担は、米国の人種および少数民族集団(主にヒスパニック系および非ヒスパニック系アジア人集団)でより大きい。臨床試験では、生活習慣の徹底的な改善により、人種または民族にかかわらず糖尿病のリスクが低下することが明らかにされ

ている。しかし、栄養士や運動施設などの必要な資源へのアクセスは困難な場合があり、これらの資源へのアクセスには格差がある。人種および少数民族集団(米国内)でもビタミン D 摂取不足となるリスクが高く、これらの集団におけるビタミン D サプリメントの摂取量は非ヒスパニック系白人集団の約半分であることから、ビタミン D の使用に差があることが示唆される。ビタミン D を糖尿病予防のための生活習慣アプローチの代替とみなすべきではないが、当委員会は、前糖尿病の成人にビタミン D を使用することは、特に資源の乏しい環境において、医療の公平性に好ましい影響を与える可能性が高いと判断した。

本推奨の妥当性

当委員会は、ビタミン D が 2 型糖尿病への進行をおそらく害を及ぼすことなく抑制する可能性が高いというエビデンスがある程度の確実性をもって得られていることに基づき、前糖尿病の成人患者に対してビタミン D の経験的投与を支持する推奨を妥当と判断した。委託された系統的レビューでは、95%信頼区間の幅が広い心血管疾患および死亡のアウトカムに関するエビデンスの確実性は低かったが、対象とされた試験の中に、心血管疾患または死亡に関してデザインされたものも検出力を備えたものもなく、これらのアウトカムについて報告していた試験は(DPVD の試験を含めて)わずか 3 件であった。骨折および呼吸器感染症に関する具体的なデータは不十分であった。

ビタミン D 補充の便益は、ビタミン D 欠乏症のリスクが最も高い人に優先的にもたらされる可能性がある。委託されたシステマティックレビューでは取り上げられなかったが、IPD-MA では、ベースライン時の 25(OH)D 値が 12 ng/mL(20 nmol/L)未満の患者で有益性が最大となる可能性が示唆された(HR 0.58[95%CI, 0.35-0.97])(101)。しかし、全般的なエビデンスからは、前糖尿病の成人における 25(OH)D 検査に続いて 25(OH)D 濃度が低い成人にビタミン D を補充することの正味の有益性は支持されなかった。25(OH)D 濃度を上昇させるビタミン D 補充は、糖尿病のリスクをさらに低下させる可能性があるが(101, 258), 有害作用(高カルシウム血症、高カルシウム尿症、腎結石)のリスクを増大させる可能性もあるが、IPD-MA ではこのエビデンスは認められなかった(101)。さらに、ビタミン D の経験的補給のみの場合と比較して、25(OH)D 検査を追加すると費用が増加するため、実現可能性と医療の公平性が低下する。こうした不確実性を考慮して、当委員会は、前糖尿病患者に対するビタミン D 補充の指標としての 25(OH)D によるスクリーニングやルーチンのモニタリングを推奨しなかった。

その他の留意事項

前糖尿病患者を対象とした 10 件の試験(DPVD の試験を含む)では、ビタミン D の効果と正常な血糖コントロール(血糖測定値が正常域にあることと定義)への回帰が報告された。この委託系統的レビューでは、ビタミン D が正常な血糖調節への回帰に及ぼす影響に関するデータを統合しなかったが、他のメタアナリシスでは、この回帰に関するデータが統合されている。Zhang らは、前糖尿病患者計 1080 例を対象とした 5 つの試験の集積データを統合し、プラセボと比較して、正常な血糖調節への回帰に対するビタミン D の有意なベネフィットが 48%であることを明らかにした(RR 1.48[95%CI, 1.14-1.92])(244)。IPD-MA

では、ビタミン D により正常な血糖調節への回帰の可能性が 30%増加した (RR 1.30[95%CI, 1.16-1.46])(101)。

この推奨の根拠となった臨床試験は主に、糖尿病前症の American Diabetes Association の血糖基準(空腹時血糖、HbA1c, 75 g 経口ブドウ糖負荷後 2 時間血糖値)を 2 つまたは 3 つ満たすこと、または耐糖能異常(impaired glucose tolerance)を有することによって同定された糖尿病のリスクが高い成人に関連していた。当委員会による「高リスク前糖尿病(high-risk prediabetes)」という用語の使用は、臨床試験のエビデンスと一致しており、特定の検査方法を義務付けるのではなく、糖尿病のリスクが最も高い成人に焦点を当てた推奨を行うことを目的としている。

対象となった試験では、様々な用量のコレカルシフェロールまたはエルゴカルシフェロールが使用されていた。採用された用量の中央値(四分位範囲)は約 2663(1410~3893)であった。IU/日(67[35-97]μg/日)であり、推定加重平均は 3520 IU(88μg)/日であった。このばらつきのために、当委員会はビタミン D の具体的な用量を推奨することができなかった。一般的に、実薬群およびプラセボ群の被験者は、年齢に応じた特定の用量を上限として、ビタミン D サプリメントを自分で摂取することが許可された。

新規発症糖尿病の発生リスクの絶対的低下は比較的小さいと考えられるが、当委員会は、わずかな便益しかもたらさないこのような介入が前糖尿病のような有病率の高い疾患に有意な影響を及ぼす可能性があると考えた。例えば、ビタミン D による糖尿病リスクの 3 年間の絶対リスク減少(システマティックレビューに基づく)と 1000 人当たり 24 人の減少、IPD-MA に基づく)と 1000 人当たり 33 人の減少)は、米国の Diabetes Prevention Program におけるメトホルミン(1000 人当たり 70 人の減少)と比較して遜色がなく、特に臨床試験では推奨される生活習慣の変更に加えてビタミン D 介入が適用されたことを考慮するとなおさらである。

研究に関する留意事項

提案されている研究領域としては以下のものがある：

1. 新規発症糖尿病のリスクを最適に低下させ、正常血糖で過ごす時間を増加させる 25(OH)D 値を定義するための treat-to-target 戦略を評価するランダム化比較試験。
2. ビタミン D が有益となる可能性が高い前糖尿病の部分集団を同定するためにデザインされたランダム化比較試験で、身体組成などの生物学的変数だけでなく、環境、生活習慣、および食事因子にも焦点が置かれている。
3. 費用対効果分析
4. 臨床現場でのビタミン D の実用性と有効性を評価するための導入研究
5. 1 型糖尿病(自己免疫)のリスクがある人または 1 型糖尿病を新規発症した人におけるビタミン D の効果に関する研究。

ビタミン D の用量

*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。

Background(背景)

ビタミンD補充の最適なアプローチについては不確実性がある。選択肢は、1日1回の摂取から、週1回や月1回など頻度を減らしたレジメンまでである。投与回数を少なくすることでアドヒアランスが改善する可能性がある一方で、ビタミンDの大量投与と不活性型24,25(OH)₂ビタミンDの濃度上昇との関連が報告されており(259)、高用量ビタミンDの間欠投与のリスク・ベネフィット比について懸念が生じている。重要な問題としては、連日投与しないことが臨床転帰に及ぼす影響や、有害事象のリスクに及ぼす影響などがある。

質問11 ビタミンD治療の適応となる非妊時には、低用量のビタミンDを連日投与すべきか、それとも高用量のビタミンDを非連日投与(すなわち間欠的投与)すべきか。

推奨11

ビタミンDの補充または治療の適応がある50歳以上の成人には、高用量のビタミンDを毎日投与するのではなく、低用量のビタミンDを毎日投与することを推奨する(2 | ⊕⊕○○)。

特記事項

- 当委員会は50歳未満の個人に関するエビデンスを特定しなかった。

エビデンスの要約

エビデンスの要約、メタアナリシスの結果、ならびにエビデンスおよびEtD表の詳細な要約は、<https://guidelines.gradepr.org/profile/rzh7yw0CsRY>でオンラインで閲覧可能である。

有益性と有害性

計537人の患者を対象とした2つの試験(260、261)が当初の選択基準を満たしたが、この基準では、高用量の間欠的ビタミンD補充と低用量の連日補充を直接比較することとされていた。適格基準を拡大して高用量間欠投与とプラセボを比較した試験を含めるようにした後、この系統的レビューでは、53,527人の参加者を対象とした15の研究(29)から得られた19の論文を対象とした。対象とした試験では、ビタミンDの1日用量は400~800 IU(10~20 μ g)であった。毎日ではない間隔で投与された用量は、2週間毎に50,000 IU(1250 μ g)、1カ月毎に60,000~100,000 IU(1500~2500 μ g)、2~4カ月毎に96,000~150,000 IU(2400~3750 μ g)、毎年300,000 IU~500,000 IU(7500~12,500 μ g)であった。

この系統的レビューでは、参加者を解析の単位として骨折を評価した5つの研究(104、119、180、184、190)が同定された。高用量ビタミンDの間欠的投与により骨折リスクが上昇する傾向が認められ(RR 1.08[95%CI, 0.98-1.19])、推定された絶対効果の大きさは1000人当たり骨折者5人の増加であった(1人減少~11人増加)。サブグループ解析では、100,000 IU(2500 μ g)を超える用量を用いた研究(RR 1.14[95%CI, 1.02-1.27])の方が低用量を用いた研究(RR 0.94[95%CI, 0.79-1.12])より骨折のリスクが高かった可能性がある(相互作用についてP=.07)。骨折の総数を解析の単位として報告した7つの研究(118、174、180、184、185、260、261)を検討したところ、高用量ビタミンDの間欠投与に対する骨折のIRRは

0.96(95%CI, 0.75-1.21)であった。100 000 IU(2500 μ g)を超える用量を用いた研究では IRR は 1.23(95%CI, 0.81-1.61)であったのに対し、50 000~100 000 IU(1250~2500 μ g)の用量を用いた研究では IRR は 0.86(95%CI, 0.71-1.02)であった(交互作用について P=.026)。研究のサブグループ解析では、投与間隔(間欠的な高用量ビタミン D 投与で 1~12 週毎 vs 12 週超)は骨折リスクの有意な予測因子ではなかった。

転倒について報告した 6 件の研究(104、118、119、174、176、184)を被験者を解析単位としたメタアナリシスでは、高用量ビタミン D の間欠的投与の RR は 1.01(95%CI, 0.93-1.10)であった。研究のサブグループ解析では、100 000 IU(2500 μ g)を超える用量では、低用量(RR 0.79[95%CI, 0.61-1.03])と比較して転倒リスク(RR 1.04[95%CI, 0.96-1.12])が高くなる可能性が示唆された(相互作用について P=.056)。12 週毎よりも長い投与間隔を採用した研究では、1~12 週の投与間隔(RR 0.98[0.92-1.04])と比較して、ビタミン D(RR 1.08[95%CI, 1.03-1.14])で転倒リスクが高いことが示された(相互作用について P=.01)。転倒回数を解析の単位として報告した 6 つの研究(118、184、185、190、200、260)の解析では、高用量ビタミン D の間欠投与の IRR は 1.05(95%CI, 0.96-1.13)であった;転倒回数を解析の単位としたサブグループ解析では、用量または投与間隔に応じた有意なサブグループ効果は示されなかった。

分析の単位として呼吸器感染症の参加者を報告した 5 つの研究(85、119、123、201、260)では、高用量の非毎日のビタミン D とプラセボとの間に差は認められなかった(OR 1.00[95%CI, 0.98-1.03])。同様に、呼吸器感染症の発生数を解析の単位として報告した 4 つの研究(85、123、139、260)の解析では、高用量ビタミン D の間欠投与の IRR は 0.98(95%CI, 0.88-1.03)であった。研究のサブグループ解析では、ビタミン D の用量とこれらの研究結果の予測因子との関連は認められなかった。

46

腎結石症について報告した 3 つの研究(118、124、138)では、50 000~100 000 IU(1250~2500 μ g)のビタミン D が 2~4 週毎に投与されていた。腎結石症の RR は、高用量ビタミン D の間欠投与で 1.00(95%CI, 0.84-1.19)であった。2 つの研究(119、166)では、腎疾患に明らかな差は認められず(RR 0.64[95%CI, 0.28-1.47])、推定された絶対的効果の大きさは 1000 人当たり 2 人(3 人少ないから 2 人多い)少なかった。症候性高カルシウム血症の症例を報告した試験はない。

50 歳以上の成人における治療効果に関する当委員会の最善の推定値に基づき、当委員会は、高用量ビタミン D の間欠投与による望ましい効果は(低用量ビタミン D の連日投与と比較して)わずかである可能性が高い一方、予想される望ましくない効果は小さい可能性が高いと判断した。

その他の Evidence-to-Decision Criteria and Considerations

ビタミン D は比較的安価で一般用医薬品として入手可能であるが、高用量の投与には処方が必要になる場合があり、それにより費用と負担が増大する。当委員会は、低用量ビタミン D の連日投与と高用量ビタミン D の間欠投与を比較した費用対効果研究を特定しなかった。当委員会は、低用量ビタミン D の連日投与と比較して高用量ビタミン D の間欠投与が医療の公平性に及ぼす潜在的影響を検討した研究を特定

しなかったが、追加的な費用や来院の必要性は医療の公平性を低下させる可能性がある。当委員会は、高用量ビタミン D の間欠投与と低用量ビタミン D の連日投与との間で、忍容性や実行可能性に差が生じる可能性について検討した研究を特定しなかったが、ビスホスホネート系薬剤のように連日投与を行わないことでアドヒアランスが改善する薬剤の経験に基づき、当委員会は、投与回数を減らすこと(週 1 回、月 1 回、年 1 回)の方が一部の患者にとって受け入れやすい可能性があり、アドヒアランスの改善と関連する可能性があるとして仮定した(262)。

本推奨の妥当性

入手可能な証拠(特にの 50 歳を超える人に関係する)は、毎日の低用量ビタミン D またはプラセボと比較して、間欠的な高用量ビタミン D は望ましい効果をもたらさず、望ましくない期待される効果と関連している可能性があることを示唆している(すなわち、エビデンスの中等度の確実性は、骨折リスクの推定 0.5%の絶対増加を示唆している)。当委員会は、高用量のビタミン D を間欠的に投与することによる利便性の向上よりも、予期しない望ましくない作用が生じる可能性の方が大きいと判断した。当委員会は、費用、公平性、または実行可能性における実質的な差を示唆するエビデンスを特定しなかったが、高用量のビタミン D は一般的に処方箋を必要とし、したがって受診費用を伴うため、費用は毎日の低用量ビタミン D の方が好ましいと考えられる。エビデンスの全体的な確実性は非常に低く、予想される長所と短所の評価は個人によって異なる可能性があることから、当委員会は条件付きの推奨を出した。

47

25(OH)D 検査によるビタミン D 低値のスクリーニング

ビタミン D 欠乏症は、従来からくる病または骨軟化症の症状および徴候を有するものとして臨床的に定義されている。これらの病態はまれではないが、ビタミン D “欠乏”は循環 25(OH)D 濃度に基づいて定義されることの方が多い。しかしながら、欠乏症を定義するための 25(OH)D 値については議論があり、したがって、ビタミン D 欠乏症の有病率は、用いた 25(OH)D の閾値によって異なる。例えば、ビタミン D 欠乏症を 25(OH)D 濃度が 20 ng/mL (50 nmol/L)未満と定義した場合、米国の成人の 24%がこの基準を満たすが、25(OH)D 濃度が 10 ng/mL (25 nmol/L)未満と定義した場合、米国の成人の 6%がビタミン D 欠乏症とみなされる(82)。

ビタミン D の摂取不足は、骨粗鬆症(骨折のリスク)、CVD、糖尿病など、いくつかの一般的な慢性疾患のリスク増加と関連している。しかしながら、一般に健康な集団において、ビタミン D の補充がこのような転帰をたどるリスクを低下させるかどうかは依然として不明である。それでもなお、25(OH)D 低値のスクリーニング率は近年上昇している。例えば、ある研究では、25(OH)D による検査は 2005 年のリスク 1000 人年あたり 0.29 例(95%CI, 0.27-0.31)から 2015 年にはリスク 1000 人年あたり 16.1 例(95%CI, 15.9-16.2)に増加した(263)。

当委員会は、適切な閾値は関心のあるアウトカムによって異なる可能性が高いことを認識しつつ、

*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を行っておりません。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。

25(OH)D 値のスクリーニング、および 25(OH)D 値が閾値を下回る個人にのみビタミン D を投与すべきか否かに関する 3 つの臨床的設問を優先して検討した。当委員会は特に、色黒の成人、肥満の成人、および他にスクリーニングの適応(例、低カルシウム血症)が確立されていない一般成人集団における 25(OH)D スクリーニングについて検討することにした。これらのスクリーニングの問題は、25(OH)D 濃度が集団および疾患特異的な(したがって今のところ未確定の)閾値を下回る成人に対して、ビタミン D の投与が主に有益なのか、あるいはおそらく唯一の有益なのかということに関係している。ビタミン D 補充の純便益が特に 25(OH)D 濃度の低い人に生じるのであれば、それらの人を同定するために 25(OH)D 検査を行うことが重要であろう。対照的に、ビタミン D 補充の純便益が 25(OH)D 濃度が閾値を下回る集団に特異的に生じない場合(すなわち、25(OH)D 濃度が閾値を上回る集団でも純便益が得られる場合)、またはビタミン D 投与の純便益が明らかでない場合には、これらの集団における 25(OH)D スクリーニングはおそらく不要であろう。

重要なことに、スクリーニングに関する 3 つの質問全てについて、スクリーニングアプローチ(25(OH)D 値の検査に続いて適応に応じてビタミン D 治療を行う)とスクリーニング以外のアプローチを比較した研究は同定されなかった。このため、スクリーニングに関する 3 つの質問に対する当委員会のアプローチは、Murad ら(264)が提案した枠組みに従ったものとなった。これらの基準は、問題となっている病態、検査の特徴、および患者のケアに対する全体的な影響に関連する考慮事項に大別することができる。この枠組みに従えば、スクリーニングは以下の条件を満たす場合に正当化されると考えられる。

- 重要性:この病態は、有病率および/または影響の点で重要な健康問題である。

48

ビタミン D 低値はいくつかの重要な健康問題と関連付けられていることを当委員会は指摘した。

- 自然経過(Natural history):スクリーニングの対象となる病態には、潜伏期(発症前)を含む十分に解明された自然経過がある。

ビタミン D 低値による有害作用は長い潜伏期間を経て初めて顕在化する可能性があり、早期発見が良好な長期転帰につながる可能性が高いという点で、当委員会の意見は一致している。

- 管理と治療の利用可能性の違い:スクリーニング検査の結果が陽性の人は、陰性の人とは異なる管理を受けることになる。

ビタミン D の補充は広く利用可能で、安価であり、25(OH)D 濃度の上昇に非常に効果的であるという点で、当委員会の意見は一致している。

- 検査の精度と安全性:確実性が高または中等度のエビデンスにより、スクリーニング検査の精度が許容可能であることが裏付けられている場合(例、偽陽性率および偽陰性率が許容可能)。

過去 10 年間にわたり 25(OH)D アッセイを標準化するためにかんがりの努力がなされてきたが、ほとんどの大規模検査室がビタミン D 標準化プロトコル (https://www.cdc.gov/labstandards/csp/pdf/hs/vitamin_d_protocol-508.pdf) の作業に基づく標準化プロトコルに従っているため、これらのアッセイは以前よりもはるかに再現性が高い。しかし、25(OH)D アッセイには依然としてかなりのばらつきがある。この系統的レビューでは、25(OH)D 検査が有害であることを示す研究は同定されなかった。

- 利用可能な治療: 潜伏期(臨床前)に実施された場合に患者にとって重要なアウトカムを改善する効果的な管理が利用可能である。

ビタミン D の補充は 25(OH)D 濃度の上昇に非常に効果的である。ビタミン D の補充が、特に 25(OH)D 濃度が低い患者を含む患者にとって重要なアウトカムのリスクを低下させるかどうかという問題は、本文書全体を通して記述されている委託システムティックレビューの主な目的であった。

- アウトカムの差: スクリーニング結果に基づく管理の有益性は、スクリーニングの有害性(例、過剰診断、偽陽性に対する不必要な治療、不安、偏見など)を上回る。

当委員会は、検査、受診、および(場合によっては)不必要な治療に関連する財政的費用を除いて、スクリーニングに関連する害を特定しなかった。

- その他の考慮すべき事項: スクリーニング戦略は、費用対効果が高く、関連する利害関係者に受け入れられ、実施が可能であるべきである。

ビタミン D 補充および 25(OH)D 検査は許容可能かつ実行可能と判断されている。導入コストと費用対効果に関するデータはわずかである。

この節では、一般に健康な集団において 25(OH)D 検査によるスクリーニングを行うべきか否かについて述べる。当委員会は、25(OH)D 低値が確認された患者に対して評価および/または治療を行うべきか否か、またその方法について具体的に検討しなかった。

健康成人を対象とした 25(OH)D 検査によるビタミン D スクリーニング

Background(背景)

最近の傾向として、一般集団において血清 25(OH)D を用いたビタミン D 状態のスクリーニング率が上昇していることが示されている。具体的には、25(OH)D 検査の頻度が 2005 年のリスク 1000 人・年当たり 0.29 回から 2015 年までにリスク 1000 人・年当たり 16.1 回に上昇したことから、ビタミン D の状態を評価することへの患者および医師の関心の高まりが浮き彫りになった(263, 265)。25(OH)D 濃度のスクリーニングを健康な成人にルーチンに実施することを提唱するには、そのようなスクリーニングによって、

従来の危険因子の評価では検出されない可能性がある 25(OH)D 低値の個人を効果的に同定できること、および 25(OH)D 低値の同定後にビタミン D を補充することで臨床転帰(例、骨粗鬆症、CVD, 糖尿病、呼吸器感染症、全死亡率の予防)が改善することを実証する必要がある。

一般的に健康な成人(すなわち、ビタミン D 欠乏症のリスクが高くない人)における 25(OH)D 低値のスクリーニングには、多数の人を対象とする検査が含まれ、医療システムに重要な意味をもつ。

US Preventive Services Task Force(USPSTF)は最近、無症状の成人を対象とした 25(OH)D によるビタミン D 状態のスクリーニングについて、有益性と有害性のバランスに関する決定を下すにはエビデンスが不十分であるとの結論に達した(266)。25(OH)D を用いたビタミン D 欠乏症の集団スクリーニングに反対する推奨が「Choosing Wisely」キャンペーンに含まれており、このキャンペーンは American Board of Internal Medicine が提唱したもので、一般的な検査の価値について医師と患者の対話を促すことを目的としている(choosingwisely.org)。

質問 12. 25(OH)D 検査によるスクリーニング(閾値を下回る場合にのみビタミン D 補充/治療とともに)vs 25(OH)D 検査によるスクリーニングなしを、健康な成人に用いるべきか？

推奨 12

健康な成人では、25(OH)D 値のルーチンのスクリーニングに反対することを提案する。(2 | ⊕○○○)

技術的な備考

- 健康な成人では、転帰に特異的な便益をもたらす 25(OH)D 濃度は臨床試験で確立されていない。
- この推奨は、他に 25(OH)D 濃度検査の適応(例、低カルシウム血症)が確立されていない成人に関するものである。

50

エビデンスの要約

エビデンスの要約、メタアナリシスの結果、ならびにエビデンスおよび EtD 表の詳細な要約は、<https://guidelines.gradepr.org/profile/7Pf6NRYV8TE> でオンラインで閲覧可能である。

有益性と有害性

25(OH)D 濃度が閾値を下回る非妊娠成人におけるビタミン D 補充の有益性と有害性については、臨床問題 3, 5, および 7 で取り上げている。利用可能な臨床試験データは、正味の有益性がベースラインの 25(OH)D 濃度に応じて変化するかどうかを十分に評価するには不十分であった。入手可能であれば、サブグループ解析を行っても、ビタミン D の純便益がベースラインの 25(OH)D 濃度が低い患者に特異的に生じることを明確に示すことはできなかった。しかし、部分集団には十分な統計的検出力がなかったため、個々の試験の部分集団解析から導き出される結論は限られている。集積された研究データを統合し、各研究の平均 25(OH)D 値に基づいてサブグループ解析を行うメタアナリシスは、生態学的な誤りの対象となるため、本ガイドラインのために委託されたシステマティックレビューには含まれなかった。

その他の Evidence-to-Decision Criteria and Considerations

*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を行っておりません。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。

当委員会は、正味の有益性が期待できると仮定した場合、25(OH)D のスクリーニングは関連する利害関係者に受け入れられると判断した。当委員会は、スクリーニングは多くの人にとって実行可能であると判断したが、スクリーニングには、検査のための来院にかかる直接的および間接的な費用、25(OH)D 検査自体の費用、結果を確認するための医療提供者の来院にかかる時間と費用、ならびにコンサルテーションおよびさらなる検査のためのフォローアップ来院にかかる可能性のある費用など、スクリーニングに伴う費用がある。25(OH)D 検査へのアクセスにばらつきがあることが、一部の患者にとって重要な障壁となる可能性がある。さらに、成人集団全体のスクリーニングにはかなりの費用と労力がかかるため、社会的観点からの実現可能性は不明である。当委員会は、全成人を対象とした 25(OH)D スクリーニングの費用対効果を適切に検討した研究を特定しなかった。ある研究では、65~80 歳の白人成人において、転倒および死亡を減少させる効果は、全員への補充よりもスクリーニングの方がわずかに高いと推定された(267)。しかしながら、このモデリング研究は 15 年以上前に公表された試験に基づいているため、現在の関連性は不明である。

スクリーニングが医療の公平性に及ぼす影響は不明である。25(OH)D によるスクリーニングは、医療の公平性を悪化させる可能性があるが、その理由は、スクリーニングには普遍的に利用可能または利用可能とは限らない資源が必要であるためである。しかし、不利な立場に置かれた集団において、スクリーニングによって有病率の高い重要な健康状態を同定し、効果的に治療することができれば、医療の公平性は改善する可能性がある。

本推奨の妥当性

一般的に健康な成人を対象とした 25(OH)D 値のルーチンなスクリーニングに反対するという当委員会の条件付き推奨については、スクリーニングを行わない場合と比較して、どの 25(OH)D 値から治療法の決定およびその結果としてのビタミン D による治療の効果について情報を得られるかについて、臨床試験に基づくエビデンスがないことが主に関係している。当委員会はまた、25(OH)D 濃度が閾値を下回る患者に特異的に純便益が生じるという仮説を明確に支持する臨床試験のエビデンスがないことも考慮した。当委員会は、スクリーニングの推定便益が負担と費用の増加を上回るかどうか、また 25(OH)D の全例スクリーニングの実施が社会的観点から可能かどうかについて確信をもっていなかった。重要な点として、当委員会は、一般集団全体に適切な 25(OH)D の単一の閾値は存在しない可能性があることを認識した。

顔色の悪い成人に対する 25(OH)D 検査によるビタミン D スクリーニング

Background(背景)

「色黒」は、眼、毛髪、および皮膚の色に関連する表現型と定義される。ビタミン D に関して当委員会が特に注目したのは皮膚色素沈着であり、これは紫外線 B 波への曝露に反応してビタミン D の産生を阻害するメラニンの量によって規定される。ビタミン D 低値のリスクが高い集団には、皮膚の色が濃い個人が含まれ、一般にその祖先は太陽が降り注ぐ地域の出身であり、アフリカ系の人々やアメリカ大陸、オセアニア、およびアジアの先住民族の子孫などが含まれる。さらに、全てではないが一部(268, 269)の研究

(270)では、ビタミンD補充に反応した25(OH)D濃度の上昇は、色の薄い人と比べて色の濃い人ではそれほど強固ではないことが示唆されている。重要なことに、このような研究の多くでは、皮膚の色ではなく人種/民族に基づいて集団を評価しており、色の濃さ自体が血中25(OH)D濃度にどの程度影響を及ぼすかについては不確実性が生じている。それでもなお、25(OH)D濃度の低下は色の黒い傾向のある集団で一貫して観察されていることから(147)、当委員会は、25(OH)D濃度のスクリーニングが色の黒い人に有益であるかどうかを判断することが重要であると判断した。

質問 13. 25(OH)D 検査によるスクリーニング(閾値を下回る場合にのみビタミンDの補充/治療とともに)と25(OH)D 検査によるスクリーニングを行わないことを比較して、25(OH)D 検査によるスクリーニングは顔色の悪い成人に用いるべきか?

推奨 13

顔面の色が濃い成人には、25(OH)D 値のスクリーニングをルーチンに行わないことを提案する。(2 | ⊕○○○)

技術的な備考

- この推奨は、25(OH)D 検査の適応(例、低カルシウム血症)が確立されていない、一般的に健康で顔色の悪い成人に関係するものである。
- 当委員会は、臨床転帰と皮膚色自体とを関連付けた臨床試験を特定しなかった。ある二次解析では、黒人であると自認する人におけるビタミンDの純便益は明確には示唆されなかった。当委員会は、自身を人種と同一視することは不正確であり、他の点では問題のある黒ずんだ肌の代理指標であることを認識していた。

52

エビデンスの要約

エビデンスの要約、メタアナリシスの結果、ならびにエビデンスおよび EtD 表の詳細な要約は、<https://guidelines.gradepr.org/profile/pHw68lfsrzU> でオンラインで閲覧可能である。

色の黒い人における有益性と有害性

このシステムティックレビューでは、25(OH)D によるスクリーニング(および 25[OH]D が低値であることが判明した場合はビタミンD療法)が、皮膚色が濃い人における関心のあるアウトカムを改善するかどうかを検討した試験は同定されなかった。この系統的レビューでは、関心のある転帰が皮膚色それ自体によって変化するかどうかを評価したビタミンDの試験も同定されなかった。この質の高い裏付けデータの欠如が、当委員会が皮膚色の濃い成人に対してルーチンの25(OH)Dスクリーニングを行わないよう提案した主な理由であった。

黒人であると自認する人における便益と害

当委員会は特に、メラニンが日光(UV-B)曝露に反応した内因性ビタミンD産生を阻害する可能性があることを考慮して、色の黒い人における25(OH)Dのスクリーニングに取り組むことを目的とした。当委員

会はまた、25(OH)D スクリーニングの有用性に関する臨床的な疑問が、濃色の肌が一般的な(ただし一定ではない)人種集団に対してしばしば提起されることを認識している。当委員会は、特に人種や民族によって 25(OH)D 濃度に差があることを考慮すると、このような臨床的な質問には利点がないわけではないと判断した。米国の NHANES を対象とした最近の解析では、10 ng/mL (<25 nmol/L)未満の 25(OH)D 値は、白人と自称した人の 1%と黒人と自称した人の 11%で認められ、白人と黒人と自称した人のそれぞれ 14%と 49%で 12~20 ng/mL (25~50 nmol/L)であった(147)。しかしながら当委員会は、人種のカテゴリーは生物学的要素ではなく社会的要素を反映したものであり、自己同一性を有する人種は皮膚色の不正確な代理指標であることを認識していた(271)。集団としては、黒人であると自認する人は皮膚の色が濃い、皮膚色素沈着は非常に多様である。したがって、人種を皮膚色の代用として用いることは生態学的な誤りの対象となり、多くの個人を誤って分類することになる。さらに、他の因子(例、健康の社会的決定因子)が自己認識した人種および 25(OH)D 低値のリスク、ならびに関心のあるアウトカム(例、糖尿病のリスク)の両方と関連している可能性があり、臨床試験において皮膚色素沈着自体がビタミン D 関連のアウトカムをどの程度予測するかについては不確実性が生じている(271)。それでもなお、臨床医は人種によって定義されたサブグループに対して同様の臨床的疑問を呈することが多いことを考慮して、このシステムティックレビューでは、黒人またはアフリカ系アメリカ人と自称する人における 25(OH)D スクリーニングの潜在的な有益性と有害性を検討した二次解析が含まれた。

この系統的レビューでは、黒人であると自認する人を対象として 25(OH)D によるスクリーニング(25(OH)D が低値であることが判明した場合はビタミン D による治療)を行うことで転帰が改善するかどうかを検討した試験は同定されなかった。そのため当委員会は、事前に特定した関心のあるアウトカムに関する結果を報告した臨床試験から、自己同定した人種別のサブグループ解析で得られたエビデンスを収集した。

この系統的レビューでは、黒人であると自称した個人の骨折リスクに関するサブグループ解析を報告した 2 つの RCT が同定された。VITAL 試験(105)では、2000 IU(50 μ g/日)のビタミン D を毎日投与された黒人被験者 5106 人とプラセボを投与された黒人被験者との間で、全骨折、脊椎以外の骨折、および股関節骨折の発生率に差がないことが報告された(HR 0.89[95%CI, 0.62-1.30])。黒人被験者におけるベースライン時の 25(OH)D 濃度は 25 ng/mL (62.5 nmol/L)であり、このコホートのベースライン時の骨折リスクは低かった。Women's Health Initiative(WHI)の研究(110)では、黒人であると自称する閉経後女性 3317 人のサブグループにおいて、股関節骨折に対する低用量ビタミン D(400 IU/日;10 μ g/日)(カルシウムとの併用)のプラセボに対する統計的に有意なベネフィット(HR 0.73[95%CI, 0.16-3.32])は示されなかった。

ある研究(272)では、黒人であると自称する女性の全死因死亡率に関するサブセット解析が報告され、ビタミン D(カルシウムと同時投与)とプラセボとの間に差がないことが示された(HR 0.97[0.84-1.11])。3 件の RCT(20, 126, 272, 273)では、黒人における心血管系有害事象に対するビタミン D の影響が報告された。VITAL 試験(20)では、ビタミン D 群とプラセボ群にランダムに割り付けられた患者における主要心血管系有害事象のリスクは、黒人であると自称した患者(HR 0.91[95%CI, 0.65-1.26], 5106 例)と白人であると自称した患者(HR 0.93[95%CI, 0.79-1.10])で同程度であった。PODA 試験(Physical Performance, Osteoporosis and Vitamin D in African American Women trial)(HR 2.23[95%CI, 0.85-

6.23];260人のアフリカ系アメリカ人女性参加者(126)およびWHI試験(ビタミンDをカルシウムと同時投与、HR 0.99[95%CI, 0.87-1.13];3325人の黒人女性参加者(272)では、ビタミンD群とプラセボ群との間でCVDに差は認められなかった。WHI(272, 273)の黒人女性では、ビタミンD(カルシウムとの併用)とプラセボとの間で、心筋梗塞(HR 0.89[95%CI, 0.66-1.20]),心不全(HR 0.95[95%CI, 0.73-1.23]),脳卒中(HR 0.87[95%CI, 0.68-1.12]),一過性脳虚血発作(HR 0.99[95%CI, 0.71-1.38]),冠動脈バイパス術または経皮経管冠動脈形成術施行(HR 1.05[95%CI, 0.80-1.38])のリスクに有意差は認められなかった。

この系統的レビューでは、黒人の参加者におけるがん発生リスクについて報告した2つのRCT(20, 272)と1つの観察研究(274)が同定された。VITAL試験(20)ではHRが0.77(95%CI, 0.59-1.01;5106人)と報告され、WHI(272)ではHRが0.99(95%CI, 0.84-1.16)と報告された。WHI試験に参加した黒人被験者において、ビタミンDとカルシウムの同時投与は、消化器癌(HR 0.83[95%CI, 0.60-1.15]),血液癌(HR 0.72[95%CI, 0.52-1.23]),肺癌(HR 0.98[95%CI, 0.63-1.51]),乳癌(HR 0.95[95%CI, 0.74-1.23])についてプラセボと統計的に差がなかった(272)。乳癌の姉妹をもつ女性を対象とした10年間の観察コホート研究(274)では、黒人女性におけるビタミンDサプリメントの使用と乳癌との間に関連性は認められなかった(HR 0.89[95%CI, 0.68-1.2])。

このシステムティックレビューでは、黒人であると自称する成人における呼吸器感染症の予防におけるビタミンDの役割を検討した試験は同定されなかった。

黒人であると自称した成人のサブグループ解析を行ったRCTでは、腎結石、症候性高カルシウム血症、腎疾患、および腎不全に関して有意差は認められなかった。

54

要約すると、自己報告した人種に応じた結果を報告した少数の臨床試験の評価に基づくと、黒人またはアフリカ系アメリカ人と自己報告した参加者では、ビタミンDは骨折、死亡、心血管イベント、または癌に対して明らかに有益な効果をもたらさなかった。入手可能な研究は、黒人またはアフリカ系アメリカ人であると自称する米国人のみを対象としており、一般化可能性は限られている。濃色の皮膚が一般的にみられる他の集団(例、アジア、アメリカ大陸、またはオセアニアの特定の先住民族の子孫)に関するデータは不十分であった。

その他の Evidence-to-Decision Criteria and Considerations

25(OH)D値の検査(適応に応じてビタミンDの補充/治療を行う)は多くの人に受け入れられると当委員会では判断したが、検査へのアクセスは世界中でばらつきがあり、一部の人では実行可能性が制限される可能性がある。25(OH)Dの検査結果に基づいてビタミンDの補充を調整することは、費用と負担を増大させると予想されるため、当委員会は、このようなアプローチの費用対効果を適切に検討した研究を特定しなかった。

当委員会は、色の黒い人々に対する25(OH)Dスクリーニングの潜在的な公平性への影響に適切に対処し

た研究を特定しなかったが、そのような検査アプローチは健康の公平性に悪影響を及ぼす可能性があり、特に色の黒い人々と 25(OH)D 低値の人々の両方に対するビタミン D 補充の純便益を示すエビデンスがないことを考慮すると、懸念を抱いていた。当委員会はまた、25(OH)D スクリーニング戦略とビタミン D の経験的補充を比較して、皮膚色の黒い人における公平性への影響の可能性についても検討した。一般集団と同様に、公平性の観点から、医療へのアクセスを必要とせず、全体的に予想される費用が低く、IOM が推奨する耐容上限量内に維持されればビタミン D の補給は安全であると判断されることから、ビタミン D の補給から純便益が期待できると仮定した場合、スクリーニング戦略よりも経験的ビタミン D の補給の方が望ましい可能性がある」と当委員会は判断した。

本推奨の妥当性

皮膚の色の濃い人に対するルーチンの 25(OH)D スクリーニングに反対するという当委員会の条件付き推奨は、主に、皮膚の色の濃い人におけるビタミン D 補充に関連する純便益を支持する臨床試験の証拠がないことに加え、25(OH)D スクリーニングの便益を支持する臨床試験の証拠がないことに関連している。当委員会はまた、スクリーニングの推定される便益が、25(OH)D 検査の費用を含む潜在的な欠点を上回るかどうか、および色の黒い人に対する 25(OH)D スクリーニングの実施が社会的観点から可能かどうかについても確信をもっていなかった。

研究に関する留意事項

1. 臨床試験では、ビタミン D のスクリーニング(および治療)の有益性と有害性が皮膚の色の変化(ビタミン D に関連する生物学的特徴)に応じて変化するかどうかを検討すべきであり、皮膚の色の変化の代用として自己同定人種(社会的構成概念)を用いるべきではない。同時に、ビタミン D のスクリーニングおよび/または治療の有益性と有害性が人種/民族によって異なるかどうかを評価するとともに、健康因子と生物学的因子(例、皮膚色素沈着)の社会的決定因子が臨床転帰にどのように影響するかを明らかにする研究が必要である。研究では、推奨されるビタミン D 摂取量(すなわち、DRI)が皮膚の色、人種/民族、またはその両方によって異なるかどうかを評価すべきである。
2. 色の黒い人の疾患予防に最適と考えられる 25(OH)D の濃度と、その濃度に達するのに必要なビタミン D の用量を決定するための研究を実施することが重要である。
3. 北半球への移民や資源の乏しい環境では、血色の悪い人の割合が高くなる。この集団におけるビタミン D 低値の影響については、十分に研究されていない。

肥満の成人に対する 25(OH)D 検査によるビタミン D スクリーニング

Background(背景)

肥満者では血清 25(OH)D 濃度の低値がよくみられる。これには複数の要因が関与している可能性が高く、食事からのビタミン D 摂取量の不足、日光曝露の減少、25-水酸化酵素活性の低下(275)、ビタミン D の吸収に影響を及ぼすことが示されている腸内細菌叢の変化(276, 277)などが挙げられる。注目すべきことに、

2年間のビタミンD補充(1日2000IU[50 μ g])後に観察された25(OH)D値の絶対的上昇は、BMIが25kg/m²未満の被験者と比較して、肥満者では減弱していた(10.5 vs 13.5 ng/mL[26 vs 34 nmol/L])(278)。他の潜在的な予測因子で補正したところ、米国の肥満成人では、肥満でない成人と比較して、20 ng/mL(50 nmol/L)未満の25(OH)Dの保有率が3倍高く、20~30 ng/mL(50~75 nmol/L)の25(OH)Dの保有率が2倍高いことが明らかにされた(279)。

肥満は骨密度の上昇と関連するが、これが必ずしも骨折リスクの低下につながるわけではない。実際、閉経後の肥満女性では、足関節骨折のリスクが50%高く、上肢骨折のリスクが70%高いことが示された(280)。肥満は、糖尿病、全死亡、CVD、癌、および下気道感染症のリスク増加とも関連している。特に、25(OH)D濃度が20 ng/mL(50 nmol/L)未満では、心血管代謝による死亡リスクの上昇との関連が認められる。NHANESのデータによると、肥満とビタミンD低値(25[OH]Dが12または20 ng/mL[30または50 nmol/L]未満)は、CVD、癌死亡率、および全死亡率に対して相加作用を示すことが示唆されている(281)。

したがって、25(OH)D濃度を最適化することでこれらの病態のリスクが低下すれば、個人レベルおよび医療システムレベルの両方で高い価値を実現できる可能性がある。

質問 14. 肥満の成人に対して、25(OH)D検査によるスクリーニング(閾値を下回る場合にのみビタミンD補充/治療と併用)と25(OH)D検査によるスクリーニングを行わないことを比較すべきか?

推奨 14

肥満の成人では、25(OH)D値のルーチンのスクリーニングに反対することを提案する。(2 | ⊕○○○)

技術的な備考

- 肥満の成人では、転帰に特異的な便益をもたらす25(OH)Dの閾値が臨床試験で確立されていない。
- この推奨は、他の方法では25(OH)D検査の適応(例、低カルシウム血症)が確立されていない一般的に健康な肥満成人に関するものである。

エビデンスの要約

エビデンスの要約、メタアナリシスの結果、ならびにエビデンスおよびEtD表の詳細な要約は、<https://guidelines.gradepr.org/profile/iNI2fGcamG8>のウェブサイトでご覧いただけます。

有益性と有害性

このシステムティックレビューでは、肥満者における25(OH)D値のスクリーニング(25[OH]D低値が判明した場合はビタミンD療法による)が事前に規定した関心のあるアウトカムを改善するかどうかを検討した試験は同定されなかった。そこで、ベースラインBMIによるサブグループ解析を行った臨床試験を検討した。

肥満の参加者における骨折について報告した2件のRCTでは、BMIが30 kg/m²を超える成人へのビタミン

ンD 補充は骨折に有意な影響を及ぼさないことが示された。米国で実施された VITAL RCT(105)では、BMI が 30 kg/m² を超える成人をビタミン D 2000 IU(50 μ g)の連日投与にランダム化したところ、プラセボと比較して骨折リスクの低下は認められなかった(HR 1.17[95%CI, 0.95-1.44])。しかし、BMI が 30 kg/m² を超える人におけるベースラインの平均 25(OH)D 値は 28 ng/mL(72 nmol/L)であり、このコホートは骨折リスクが低く、肥満者におけるベースラインの 25(OH)D に基づくアウトカムは提示されなかった。同じく米国で実施された WHI(110)では、BMI が 30 kg/m² を超える女性を、1日 1000 mg のカルシウムと 400 IU(10 μ g)のビタミン D 補充にランダムに割り付け、プラセボと比較したところ、大腿骨骨折の HR は 0.73(95%CI, 0.49-1.09)であった。このサブグループでは、ベースラインの 25(OH)D 値は得られなかった。研究コホート全体では、カルシウムおよびビタミン D の投与を遵守した患者で骨折のリスクが低下したが、BMI が 30 kg/m² を超え、試験薬の投与を遵守した患者に関するデータは得られていない。

WHI はまた、肥満者を対象としてビタミン D(400 IU[μ g]+カルシウム 1000 mg/日)が全死亡率に及ぼす影響を検討したが、統計的に有意な効果は示されず(HR 0.93[95%CI, 0.80-1.09])、これには服薬アドヒアランスが良好であった被験者も含まれていた(HR 0.87[95%CI, 0.73-1.04], 121)。

肥満者における主要心血管イベントの発生率を検討した 2 件の RCT(20, 125)では、ビタミン D にランダムに割り付けられた患者では全体的な有益性は認められなかった。VITAL 試験では、毎日 2000 IU(50 μ g)のビタミン D を投与された肥満者とプラセボを投与された肥満者で心イベントのリスクが同程度であった(HR 0.98[95%CI, 0.76-1.26])(20)。興味深いことに、フィンランドで実施された FIND 試験(125)では、BMI が 30 kg/m² を超え、高用量のビタミン D(3200 IU/日[80 μ g/日])の投与を受けている人では、重大な心血管イベントの発生リスクが低下することが示唆され、これにより 25(OH)D 値はベースライン時の 30 ng/mL(75 nmol/L)から 48 ng/mL(120 nmol/L)に上昇した(HR 0.19[95%CI, 0.04-0.82])。

3 件の RCT と 1 件の観察研究では、肥満の成人における癌発生に対するビタミン D の効果が検討された(29)。これらの試験のいずれにおいても、がんの発生に対するビタミン D の有意な効果は実証されなかった。VITAL 試験では、HR 1.13(95%CI, 0.9-1.37);2000 IU[50 μ g]ビタミン D/日が報告された(20)。FIND 試験(125)では、高用量(3200 IU/日、80 μ g/日)でも低用量(1600 IU/日、40 μ g/日)でも癌リスクの低下は認められなかった(それぞれ HR 0.91[95%CI:0.36~2.32]および HR 1.61[95%CI:0.72~3.59])。WHI では、ビタミン D とカルシウムの補充は、大腸癌(282)(HR 1.07[95%CI, 0.76-1.52]);浸潤性乳癌(283)(HR 0.93[95%CI, 0.77-1.12]);または非浸潤性乳管癌(284)(HR 0.81[95%CI, 0.62-1.06])のリスクを変化させなかった。Sister の観察研究(274)では、姉妹に乳癌患者がいる肥満女性において、ビタミン D サプリメントの使用は乳癌リスクを低下させなかった(HR 0.94[95%CI, 0.82-1.10])。肥満患者のベースライン時の 25(OH)D 値は、これら全ての試験で入手できなかったが、VITAL 試験では、BMI が 30 kg/m² を超える患者のベースライン時の平均値は 28 ng/mL(72 nmol/L)であった。

ニュージーランドで実施された ViDA 試験では、肥満の成人における呼吸器感染症の発生リスクに対するビタミン D の有益な効果は報告されなかった。肥満被験者のベースライン時の 25(OH)D 値は提示されなかった。

このシステマティックレビューでは、ビタミン D を投与されている肥満患者における高カルシウム血症の発生リスクを報告した研究は同定されなかった。腎結石症および腎機能低下のリスクについては、それぞれ 1 件の RCT で検討されたが、ビタミン D 補充による統計的に有意な効果は認められなかった (120, 126)。

その他の Evidence-to-Decision Criteria and Considerations

必要な資源(費用)、受容性および実行可能性に関連する考慮事項について考察してきた。当委員会は、肥満者に対する 25(OH)D スクリーニングの費用対効果または潜在的な公平性への影響について適切に検討した研究を特定しなかった。しかし、肥満は健康の公平性の低下と関連していることから、25(OH)D 濃度を最適化することで、肥満で 25(OH)D 低値の人の転帰が優先的に改善されるのであれば、肥満の人に対する 25(OH)D スクリーニングは健康の公平性を改善する可能性がある。当委員会は、純便益が期待できると仮定した場合、スクリーニングはほとんどの人にとって受け入れられると判断した。25(OH)D 濃度の検査の費用および利用可能性には世界中でばらつきがあるが、当委員会は、これは多くの状況で実行可能であり、処方箋なしで毎日サプリメントを摂取するという介入の結果も同様であると判断した。多くの国で肥満の有病率が非常に高いこと(例、米国での肥満の有病率は 41.9%と推定されている [285])を考慮すると、全ての肥満者に対する 25(OH)D スクリーニング戦略には多大な努力と資源が必要となるが、社会的観点からは実現不可能な場合がある。

本推奨の妥当性

肥満者に対するルーチンの 25(OH)D スクリーニングに反対する当委員会の条件付き推奨は、主に、肥満患者における 25(OH)D スクリーニングの有益性を検討し、25(OH)D 値が閾値を下回る患者のみを治療する臨床試験が不足していることに関連している。さらに、利用可能な臨床試験のサブグループ解析では、集団としての肥満者におけるビタミン D の純便益は明確には実証されなかった。当委員会はまた、スクリーニングの有益性が推定されたとしても、受診を含む 25(OH)D 検査にかかる追加的な負担と費用(費用対効果)を正当化できるかどうか、また社会的観点から肥満者に対する 25(OH)D スクリーニングを普遍的に実施できるかどうかについても確信をもっていなかった。さらに、25(OH)D 濃度がどの程度になればその後のビタミン D 投与が必要になるかについても、当委員会は確信をもっていなかった。

研究に関する留意事項

1. ビタミン D が疾患のリスクを低下させるかどうか、有益性はベースライン値が低い人に限られるかどうか(およびベースライン値とは何かを明らかにすること)、最適な疾患予防に必要な目標濃度はどれくらいか、これらの目標濃度/望ましい転帰を達成するために必要な用量はどれくらいかを判定するために、肥満の参加者を対象とした大規模な RCT が必要となるであろう。プラセボ対照ビタミン D 試験は、25(OH)D 濃度が低いことがわかっている参加者には非倫理的とみなされることがあるが、1 日に数回の用量を含めること、および 25(OH)D のいくつかの濃度を目標とす

ることは、疾患予防に必要な用量および目標濃度を知ることになる。

2. 臨床試験は、関心のある疾患の自然経過と病態生理(例、急性感染症か癌か)を考慮して、検討される結果に対処するために十分な期間で計画されなければならない。

謝辞

Endocrine Society と Guideline Development Panel は、この診療ガイドライン(CPG)の作成過程で Clinical Guidelines Committee の委員長を務めた Marie McDonnell 医師に対して、リーダーシップと専門知識を通じて貢献してくれたことに感謝の意を表す。当委員会は、Clinical Practice Guidelines for the Endocrine Society の Director である MA のモーリーン・コリガンと、Clinical Practice Guidelines for the Endocrine Society の Manager である MPH のエリザベス York に対して、ガイドライン作成のあらゆる面で専門的な指導と支援をいただいたことに感謝する。本ガイドラインのエビデンスレビューの実施に貢献してくださった Mayo Evidence-Based Practice Center の多数の方々、特にヴィシャール Shah 医師、公衆衛生学修士(MPH)の方々に感謝する。また、75 歳未満および 75 歳以上の ViDA 参加者のデータ抽出に貢献してくれた John Sluyter 氏にも感謝する。また、American College of Physicians が本ガイドラインのプライマリケアの代表者として Tayek 医師を指名してくれたことにも感謝する。

免責事項

Endocrine Society の診療ガイドラインは、内分泌医を支援するために作成されたものであり、特定の診療領域に関する指針と推奨事項を提示している。本ガイドラインは、患者ケアに対する包括的なアプローチであると考えべきではなく、全ての適切なアプローチや方法を網羅しているわけでもなければ、他のアプローチや方法を排除しているわけでもない。ガイドラインは特定の転帰を保証するものではなく、標準治療を確立するものでもない。本ガイドラインは特定の患者の治療を指示することを意図したものではない。治療に関する決定は、医療提供者の独立した判断と各患者の個々の状況に基づいて行われなければならない。Endocrine Society は正確で信頼できる情報を提供するためにあらゆる努力を払っている。本出版物は「現状有姿」で提供されるものであり、Society は本ガイドラインの正確性および信頼性に関して、明示または黙示を問わず、いかなる保証も行わない。また、商品性、特定の用途または目的への適合性、所有権、第三者の権利の非侵害に関するいかなる保証も明確に排除する。本学会、その役員、理事、会員、従業員および代理人は、業務の中断、利益の損失またはその他の金銭的損害を含む直接的、間接的、特別的、偶発的または結果的な損害に対して責任を負わないものとし、そのような損害が本出版物または本出版物に含まれる情報の使用もしくは信頼に関連して予見または防止できたか否かは問わない。

資金源

本ガイドラインの作成にあたり、The Endocrine Society から資金提供を受けた。他に財政的支援を提供した機関はなかった。

情報開示

要約

*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。

- ガイドライン作成委員会のメンバー総数=14名
- ガイドライン作成委員会の全メンバーのうち、関連する(または潜在的に関連する)利益相反があるメンバーの割合=7%

データの利用可能性

この記事の基礎となるデータは、記事、オンラインの補足資料、および添付のシステムティックレビュー出版物から入手できる。

Individual Disclosures, Conflicts, and Management Strategies

Chair: Marie Demay, MD

Massachusetts General Hospital

Expertise: Adult endocrinology

Disclosures (2020-2024):

- National Institutes of Health: Investigator on vitamin D action, growth plate
- Endocrine Society: Annual Meeting Steering Committee Member

Open Payments Database: N/A

Assessment and Management:

- No conflict of interest (COI) relevant to this CPG.
- No management required.

Co-Chair: Anastassios G. Pittas, MD, MS

Tufts Medical Center

Expertise: Adult endocrinology

Disclosures (2020-2024):

- National Institutes of Health: Investigator on vitamin D
- National Institutes of Health: Data Safety Monitoring Board for melatonin, lifestyle intervention
- National Institutes of Health: Data Safety Monitoring

Board for the DISCOVERY study, diabetes risk in children

- Expert testimony for various hospitals on cases that in-volved diabetes

Open Payments Database: N/A

Assessment and Management:

- No COI relevant to this CPG.
- No management required.

Daniel Bikle, MD, PhD

University of California San Francisco

Expertise: Adult endocrinology

Disclosures (2020-2024):

- Radius: Investigator on abaloparatide
- Elsevier: Journal Associate Editor
- Amgen: own stocks/shares
- International Vitamin D Workshop
- Endocrine Society
- American Society for Bone and Mineral Research
- Author on “Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows” (Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, et al.

Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows. *Endocr Rev.* Published online April 27, 2024. doi:10.1210/ endrev/bnae009)

Open Payments Database: <https://openpaymentsdata.cms.gov/physician/74931>

Assessment and Management:

- Dr. Bikle’ s authorship on this consensus statement was made known after the completion of this guideline. Although participation in multiple consensus statements or guidelines could generate intellectual dualities of interest, an evaluation indicated no potential conflict with the present guideline.

Dima Diab, MD

University of Cincinnati

Expertise: Adult endocrinology

Disclosures (2021–2024):

- American Association of Clinical Endocrinology: Vice

Chair for the Bone Network

Open Payments Database: N/A

Assessment and Management:

- No COI relevant to this CPG.
- No management required.

Mairead Kiely, PhD

University College Cork

Expertise: Human Nutrition

Disclosures (2020–2024):

- Research funding: Irish Government Department of Agriculture Food and the Marine
- Research funding: Science Foundation Ireland
- Research funding: European Commission
- Research funding: Enterprise Ireland Meat Technology Institute
- Research funding: Wellcome Leap 1KD
- Member: UK Scientific Advisory Committee for Nutrition (SACN)

- Member: Vitamin D Workshop Executive Committee; Co-chair 2024 Workshop

Open Payments Database: N/A

Assessment and Management:

- No COI relevant to this CPG.
- No management required.

Marise Lazaretti-Castro, MD, PhD

The Federal University of São Paulo

Expertise: Adult endocrinology

Disclosures (2020–2024):

- Mantecorp-Farmasa: Primary Investigator on pharmaceutical product
- Mantecorp-Farmasa: Consultant on pharmaceutical product
- Alexion: Speaking engagement for pharmaceutical product
- Amgen: Advisory Board for pharmaceutical product
- Associacao Brasileira de Avaliacao Ossea e Osteometabolismo

Open Payments Database: N/A

Assessment and Management:

- It was determined that Dr. Lazaretti-Castro would refrain from future consultation for products related to vitamin D.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2024, Vol. 109, No. 8 1937

Downloaded from <https://academic.oup.com/jcem/article/109/8/1907/7685305> by guest on 25 March 2025

Paul Lips, MD, PhD

Vrije Universiteit Amsterdam

Expertise: Adult endocrinology

Disclosures (2020–2024):

- Abiogen: Speaking Engagement on controversies in vitamin D
- Vitamin D Workshop: Scientific Programme Advisory Board

Open Payments Database: N/A

Assessment and Management:

- No COI relevant to this CPG.
- No management required.

Deborah Mitchell, MD

Massachusetts General Hospital

Expertise: Pediatric endocrinology

Disclosures (2020–2024):

- Amolyt: Consultant for hypoparathyroidism
- American Society for Bone and Mineral Research: Education Committee Member, Chair of the Pediatric Working Group

Open Payments Database: N/A

Assessment and Management:

- No COI relevant to this CPG.
- No management required.

Shelley Powers

Patient Representative

Disclosures (2020–2024):

- American Bone Health: Board of Directors, Committee Chair
- International Society for Clinical Densitometry: Patient Advocate

Open Payments Database: N/A

Assessment and Management:

- No COI relevant to this CPG.
- No management required.

Sudhaker Rao, MD

Henry Ford Hospital and Michigan State University

Expertise: Adult endocrinology

Disclosures (2020–2024):

- Department of Defense: Investigator on bone quality using digital tomosynthesis

Open Payments Database: <https://openpaymentsdata.cms.gov/physician/390118>

Assessment and Management:

- No COI relevant to this CPG.
- No management required.

Robert Scragg, MBBS, PhD

University of Auckland

Expertise: Epidemiology

Disclosures (2020–2024):

- Health Research Council of New Zealand: Investigator on arterial function and cardiovascular disease

Open Payments Database: N/A

Assessment and Management:

- No COI relevant to this CPG.
- No management required.

John Tayek, MD, MS

Harbor–University of California Los Angeles Medical Center

Expertise: General internal medicine and adult endocrinology

Disclosures (2021–2024):

- Ajinomoto USA: Investigator for amino acid supplements in end-stage renal disease (ESRD)

Open Payments Database: <https://openpaymentsdata.cms.gov/physician/165331>

Assessment and Management:

- No COI relevant to this CPG.
- No management required.

Amy Valent, DO

Oregon Health and Sciences University

Expertise: Obstetrics and gynecology

Disclosures (2022–2024):

- Dexcom: Investigator for device
- Dexcom: Consultant

Open Payments Database: <https://openpaymentsdata.cms.gov/physician/1355801>

Assessment and Management:

- No COI relevant to this CPG.
- No management required.

Judith Walsh, MD, MPH

University of California San Francisco

Expertise: Internal medicine

Disclosures (2021–2024):

- National Institutes of Health: Investigator on cancer screening, primary care, smoking cessation

- Up to Date: Consultant on colon cancer screening
- Kaiser Permanente Medical Center: Speaking engagement on cancer screening, women' s health

Open Payments Database: N/A

Assessment and Management:

- No COI relevant to this CPG.
- No management required.

Christopher McCartney, MD

University of Virginia and West Virginia University

Expertise: Clinical practice guideline methodology

Disclosures (2020–2024):

- National Institutes of Health: Investigator on reproductive endocrinology/polycystic ovary syndrome

1938 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2024, Vol. 109, No. 8

Downloaded from <https://academic.oup.com/jcem/article/109/8/1907/7685305> by guest on 25 March 2025

- Endocrine Society: Editor or member of an editorial board,
Vice Chair Ethics and Professionalism Committee, Chair of COI Advisory Group, Clinical Science Chair Annual Meeting Steering Committee

Open Payments Database: N/A

Assessment and Management:

- No COI relevant to this CPG.
- No management required.

M. Hassan Murad, MD, MPH

Mayo Clinic

Expertise: Clinical practice guideline methodology

Disclosures (2020–2024):

- Society for Vascular Surgery: Methodology Consultant
- American Society of Hematology: Methodology Consultant
- CHEST: Methodology Consultant
- World Health Organization: Methodology Consultant
- Evidence Foundation: Board Member

Open Payments Database: N/A

Assessment and Management:

- No COI relevant to this CPG.
- No management required.

Appendix A. Guideline Development Panel (GDP) makeup, roles, and management plans

Role Name Relevant COI? Representative

Chair Marie Demay No

Co-Chair Anastassios Pittas No

Members Daniel Bikle No ASBMR

Vitamin D Workshop

Dima Diab No AACE

Mairead Kiely No ASN

Marise Lazaretti-Castro Yes SBEM

Paul Lips No ESE

Deborah Mitchell No PES

Shelley Powers No

Sudhaker Rao No ESI

Robert Scragg No

John Tayek No

Amy Valent No ACOG

Judith Walsh No SGIM

Methodologists M. Hassan Murad No

Christopher McCartney No

References

1. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Richards JB. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(2): 96-110.
2. Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D, autoimmune disease and rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int.* 2020;106(1):58-75.
3. Latic N, Erben RG. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6483.
4. Rooney MR, Harnack L, Michos ED, Ogilvie RP, Sempos CT, Lutsey PL. Trends in use of high-dose vitamin D supplements exceeding 1000 or 4000 international units daily, 1999-2014. *JAMA.* 2017;317(23):2448-2450.
5. Cheng JB, Levine MA, Bell NH, Mangelsdorf DJ, Russell DW. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin

- D 25-hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(20): 7711-7715.
6. Glorieux FH, St-Arnaud R. Molecular cloning of (25-OH D)-1 alpha-hydroxylase: an approach to the understanding of vitamin D pseudo-deficiency. *Recent Prog Horm Res*. 1998;53:341-349; discussion 350.
7. Barry EL, Rees JR, Peacock JL, et al. Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D3 supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):E2133-E2137.
8. Brodie MJ, Boobis AR, Dollery CT, et al. Rifampicin and vitamin D metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 1980;27(6):810-814.
9. Greenwood RH, Prunty FTG, Silver J. Osteomalacia after pro-longed glutethimide administration. *Br Med J*. 1973;1(5854): 643-645.
10. Hahn TJ, Birge SJ, Scharp CR, Avioli LV. Phenobarbital-induced alterations in vitamin D metabolism. *J Clin Invest*. 1972;51(4): 741-748.
11. Latic N, Erben RG. FGF23 and vitamin D metabolism. *JBMR Plus*. 2021;5(12):e10558.
12. Amling M, Priemel M, Holzmann T, et al. Rescue of the skeletal phenotype of vitamin D receptor-ablated mice in the setting of normal mineral ion homeostasis: formal histomorphometric and biomechanical analyses. *Endocrinology*. 1999;140(11): 4982-4987.
- The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2024, Vol. 109, No. 8 1939
Downloaded from <https://academic.oup.com/jcem/article/109/8/1907/7685305> by guest on 25 March 2025
13. Balsan S, Garabédian M, Larchet M, et al. Long-term nocturnal calcium infusions can cure rickets and promote normal mineralization in hereditary resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest*. 1986;77(5):1661-1667.
14. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770-1773.
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930.
16. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398-417.
17. Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D, Calcium. The national academies collection: reports funded by national institutes of health. In: Ross AC Taylor CL Yaktine AL and Del Valle HB, eds. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. National Academies Press (US), National Academy of Sciences; 2011.
18. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):394-415.
19. Grant WB, Boucher BJ, Bhattoa HP, Lahore H. Why vitamin D clinical trials should be based on 25-hydroxyvitamin D concentrations. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;177:266-269.
20. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33-44.
21. Ross AC. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Public Health Nutr*. 2011;14(5):938-939.
22. Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, et al. 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.* 2008;93(3):666-673.
23. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: clinical practice guidelines. *Gac Sanit.* 2018;32(2):167.e161-167.e110.
24. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: introduction. *Gac Sanit.* 2018;32(2):166.e161-166.e110.
25. GRADEPro Software: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime; 2024. Accessed April 8, 2024. <https://www.gradepro.org/>
26. Endocrine Society. Conflict of Interest Policy & Procedures for Endocrine Society Clinical Practice Guidelines. Endocrine Society; 2019. Accessed April 8, 2024. https://www.endocrine.org/-/media/endocrine/files/cpg/methodology-pagerefresh/conflict_of_interest_cpg_final.pdf
27. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group; 2013.
28. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American society of hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Advances.* 2018;2(22):3198-3225.
29. Shah VN, Farah T, Alsawaf M, et al. A systematic review supporting the endocrine society clinical practice guidelines on vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024.
30. Piggott T, Baldeh T, Dietl B, et al. Standardized wording to improve efficiency and clarity of GRADE EtD frameworks in health guidelines. *J Clin Epidemiol.* 2022;146:106-122.
31. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7): 719-725.
32. Herrick KA, Storandt RJ, Afful J, et al. Vitamin D status in the United States, 2011-2014. *Am J Clin Nutr.* 2019;110(1):150-157.
33. Andersen R, Mølgaard C, Skovgaard LT, et al. Teenage girls and elderly women living in Northern Europe have low winter vitamin D status. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(4):533-541.
34. Cashman KD, Sheehy T, O' Neill CM. Is vitamin D deficiency a public health concern for low middle income countries? A systematic literature review. *Eur J Nutr.* 2019;58(1):433-453.
35. Thacher TD, Pludowski P, Shaw NJ, Mughal MZ, Munns CF, Högl W. Nutritional rickets in immigrant and refugee children. *Public Health Rev.* 2016;37(1):3.
36. Goldacre M, Hall N, Yeates DG. Hospitalisation for children with rickets in England: a historical perspective. *Lancet.* 2014;383(9917):597-598.
37. Meyer HE, Skram K, Berge IA, Madar AA, Bjørndalen HJ. Nutritional rickets in Norway: a nationwide register-based cohort study. *BMJ Open.* 2017;7(5):e015289.
38. Bener A, Hoffmann GF. Nutritional rickets among children in a Sun Rich country. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010(1): 410502.
39. Cesur Y, Dog˘an M, Ariyuca S, et al. Evaluation of children with nutritional rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(1-2): 35-43.

40. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Pettifor JM. Rickets. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(1):17101.
41. Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals. *Lancet*. 2016;388(10063):3027-3035.
42. Li Y, Wang X, Blau DM, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10340): 2047-2064.
43. Wang X, Li Y, Deloria-Knoll M, et al. Global burden of acute lower respiratory infection associated with human parainfluenza virus in children younger than 5 years for 2018: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2021;9(8):e1077-e1087.
44. Wang X, Li Y, Deloria-Knoll M, et al. Global burden of acute lower respiratory infection associated with human metapneumovirus in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2021;9(1):e33-e43.
45. Wang X, Li Y, O' Brien KL, et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e497-e510.
46. Gou X, Pan L, Tang F, Gao H, Xiao D. The association between vitamin D status and tuberculosis in children: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(35):e12179.
47. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2020*. World Health Organization; 2020.
48. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, et al. Vitamin D and risk of multiple sclerosis: a Mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2015;12(8):e1001866.
49. Rhead B, Bäärnhielm M, Gianfrancesco M, et al. Mendelian randomization shows a causal effect of low vitamin D on multiple sclerosis risk. *Neurol Genet*. 2016;2(5):e97.
50. Jacobs BM, Noyce AJ, Giovannoni G, Dobson R. BMI and low vitamin D are causal factors for multiple sclerosis: a Mendelian randomization study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(2):e662.
51. Gianfrancesco MA, Stridh P, Rhead B, et al. Evidence for a causal relationship between low vitamin D, high BMI, and pediatric-onset MS. *Neurology*. 2017;88(17):1623-1629.
52. Jain N. The early life education of the immune system: moms, microbes and (missed) opportunities. *Gut Microbes*. 2020;12(1): 1824564. 1940 *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2024, Vol. 109, No. 8
Downloaded from <https://academic.oup.com/jcem/article/109/8/1907/7685305> by guest on 25 March 2025
53. Bouillon R, Antonio L. Nutritional rickets: historic overview and plan for worldwide eradication. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;198:105563.
54. Hess AF, Unger LJ. Prophylactic therapy for rickets in a Negro community. *J Am Med Assoc*. 1917;LXIX(19):1583-1586.
55. Chick DH. Study of rickets in Vienna 1919-1922. *Med Hist*. 1976;20(1):41-51.
56. Hatun S., Ozkan B, Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience. *Acta Paediatr*. 2011;100(9):1195-1199.
57. Huang YN, Chi H, Chiu NC, et al. A randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza and enterovirus infection in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2022;55(5): 803-811.
58. Singh N, Kamble D, Mahantshetti NS. Effect of vitamin D supplementation in the prevention of recurrent pneumonia in under-five children. *Indian J Pediatr*. 2019;86(12):1105-1111.

59. Loeb M, Dang AD, Thiem VD, et al. Effect of vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: a randomized controlled trial. *Influenza Other Respir Viruses*. 2019;13(2):176-183.
60. Manaseki-Holland S, Qader G, Isaq Masher M, et al. Effects of vitamin D supplementation to children diagnosed with pneumonia in Kabul: a randomised controlled trial. *Trop Med Int Health*. 2010;15(10):1148-1155.
61. Mandlik R, Mughal Z, Khadilkar A, et al. Occurrence of infections in schoolchildren subsequent to supplementation with vitamin D-calcium or zinc: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr Res Pract*. 2020;14(2):117-126.
62. Camargo CA Jr, Ganmaa D, Frazier AL, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics*. 2012;130(3):e561-e567.
63. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1255-1260.
64. Chowdhury F, Shahid A, Tabassum M, et al. Vitamin D supplementation among Bangladeshi children under-five years of age hospitalised for severe pneumonia: a randomised placebo controlled trial. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246460.
65. Dubnov-Raz G, Rinat B, Hemilä H, Choleva L, Cohen AH, Constantini NW. Vitamin D supplementation and upper respiratory tract infections in adolescent swimmers: a randomized controlled trial. *Pediatr Exerc Sci*. 2015;27(1):113-119.
66. Gupta P, Dewan P, Shah D, et al. Vitamin D supplementation for treatment and prevention of pneumonia in under-five children: a randomized double-blind placebo controlled trial. *Indian Pediatr*. 2016;53(11):967-976.
67. Jadhav S, Khanwelkar C, Jadhav A, Seshla S. Vitamin D supplementation in the prevention of recurrent acute respiratory tract infections in children aged <5 years. *J Med Sci*. 2021;41(3):129-133.
68. Ganmaa D, Uyanga B, Zhou X, et al. Vitamin D supplements for prevention of tuberculosis infection and disease. *N Engl J Med*. 2020;383(4):359-368.
69. Middelkoop K, Stewart J, Walker N, et al. Vitamin D supplementation to prevent tuberculosis infection in South African schoolchildren: multicenter phase 3 double-blind randomized placebo-controlled trial (ViDiKids). *Int J Infect Dis*. 2023;134:63-70.
70. Di Mauro A, Baldassarre ME, Capozza M, et al. The impact of vitamin D supplementation in paediatric primary care on recurrent respiratory infections: a randomized controlled trial. *EuroMediterranean Biomed J*. 2018;13(44):194-199.
71. Floreskul V, Juma FZ, Daniel AB, et al. Cost-Effectiveness of vitamin D supplementation in pregnant woman and young children in preventing rickets: a modeling study. *Front Public Health*. 2020;8: 439.
72. Zipitis CS, Markides GA, Swann IL. Vitamin D deficiency: prevention or treatment? *Arch Dis Child*. 2006;91(12):1011-1014.
73. Aguiar M, Andronis L, Pallan M, Högler W, Frew E. The economic case for prevention of population vitamin D deficiency: a modelling study using data from England and Wales. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(5):825-833.
74. Munns CF, Simm PJ, Rodda CP, et al. Incidence of vitamin D deficiency rickets among Australian children: an Australian Paediatric Surveillance Unit study. *Med J Aust*. 2012;196(7): 466-468.
75. Julies P, Lynn RM, Pall K, et al. Nutritional rickets under 16 years: UK surveillance results. *Arch Dis Child*. 2020;105(6):587-592.
76. Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, Zlotkin S. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *Can Med Assoc J*. 2007;177(2):161-166.
77. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary

- rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(3):491-497.
78. Neyestani TR, Hajifaraji M, Omidvar N, et al. Calcium-vitamin D-fortified milk is as effective on circulating bone biomarkers as fortified juice and supplement but has less acceptance: a randomised controlled school-based trial. *J Hum Nutr Diet.* 2014;27(6):606-616.
79. O' Dea RM, Hulbert R, Fraser K. G437(P) awareness and uptake of the department of health recommendations on vitamin D supplementation in children under 5. *Arch Dis Child.* 2018;103(Suppl 1):A178.2-A1A178.
80. McGough M, Claxton G, Amin K, Cox C. How do health expenditures vary across the population? Vol 2024: Peterson-KFF; 2024. <https://www.healthsystemtracker.org/chart-collection/health-expenditures-vary-across-population/>
81. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103(4):1033-1044.
82. Schleicher RL, Sternberg MR, Lacher DA, et al. The vitamin D status of the US population from 1988 to 2010 using standardized serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D shows recent modest increases. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(2):454-461.
83. Ismailova A, White JH. Vitamin D, infections and immunity. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23(2):265-277.
84. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, et al. The national osteoporosis foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int.* 2016;27(4):1281-1386.
85. Murdoch DR, Slow S, Chambers ST, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on upper respiratory tract infections in healthy adults: the VIDARIS randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;308(13):1333-1339.
86. Brunvoll SH, Nygaard AB, Ellingjord-Dale M, et al. Prevention of COVID-19 and other acute respiratory infections with cod liver oil supplementation, a low dose vitamin D supplement: quadruple blinded, randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2022;378: e071245.
87. Laaksi I, Ruohola JP, Mattila V, Auvinen A, Ylikomi T, Pihlajamäki H. Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized, double-blinded trial among young Finnish men. *J Infect Dis.* 2010;202(5):809-814.
88. Goodall EC, Granados AC, Luinstra K, et al. Vitamin D3 and gargling for the prevention of upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):273.
89. Simpson S, van der Mei I, Stewart N, et al. Weekly cholecalciferol supplementation results in significant reductions in infection risk among the vitamin D deficient: results from the CIPRIS pilot RCT. *BMC Nutr.* 2015;1(1):7.
90. Nowak A, Boesch L, Andres E, et al. Effect of vitamin D3 on selfperceived fatigue: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(52):e5353.
91. Andersen R, Mølgaard C, Skovgaard LT, et al. Effect of vitamin D supplementation on bone and vitamin D status among Pakistani The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2024, Vol. 109, No. 8 1941 Downloaded from <https://academic.oup.com/jcem/article/109/8/1907/7685305> by guest on 25 March 2025immigrants in Denmark: a randomised double-blinded placebocontrolled intervention study. *Br J Nutr.* 2008;100(1):197-207.
92. Islam MZ, Shamim AA, Viljakainen HT, et al. Effect of vitamin D, calcium and multiple micronutrient supplementation on vitamin D and bone status in Bangladeshi premenopausal garment factory workers with hypovitaminosis D: a double-blinded, randomised, placebo-controlled 1-year intervention. *Br J Nutr.* 2010;104(2): 241-247.

93. Jorde R, Sneve M, Torjesen PA, Figenschau Y, Hansen JB, Grimnes G. No significant effect on bone mineral density by high doses of vitamin D3 given to overweight subjects for one year. *Nutr J.* 2010;9(1):1.
94. Wamberg L, Pedersen SB, Richelsen B, Rejnmark L. The effect of high-dose vitamin D supplementation on calciotropic hormones and bone mineral density in obese subjects with low levels of circulating 25-hydroxyvitamin d: results from a randomized controlled study. *Calcif Tissue Int.* 2013;93(1):69-77.
95. Gaffney-Stomberg E, Lutz LJ, Rood JC, et al. Calcium and vitamin D supplementation maintains parathyroid hormone and improves bone density during initial military training: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Bone.* 2014;68:46-56.
96. Gaffney-Stomberg E, Hughes JM, Guerriere KI, et al. Once daily calcium (1000 mg) and vitamin D (1000 IU) supplementation during military training prevents increases in biochemical markers of bone resorption but does not affect tibial microarchitecture in army recruits. *Bone.* 2022;155:116269.
97. Barrionuevo P, Gionfriddo MR, Castaneda-Guarderas A, et al. Women's values and preferences regarding osteoporosis treatments: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1631-1636.
98. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001;22(4):477-501.
99. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and metaanalysis. *JAMA.* 2017;318(24):2466-2482.
100. Wang X, Wang J, Gao T, Sun H, Yang B. Is vitamin D deficiency a risk factor for all-cause mortality and rehospitalization in heart failure patients?: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(28):e29507.
101. Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, et al. Vitamin D and risk for type 2 diabetes in people with prediabetes : a systematic review and meta-analysis of individual participant data from 3 randomized clinical trials. *Ann Intern Med.* 2023;176(3):355-363.
102. Mondul AM, Weinstein SJ, Layne TM, Albanes D. Vitamin D and cancer risk and mortality: state of the science, gaps, and challenges. *Epidemiol Rev.* 2017;39(1):28-48.
103. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4): CD000227.
104. Khaw KT, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of monthly highdose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(6):438-447.
105. LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, et al. Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults. *N Engl J Med.* 2022;387(4):299-309.
106. Reid IR, Bolland MJ. Calcium and/or vitamin D supplementation for the prevention of fragility fractures: who needs it? *Nutrients.* 2020;12(4):1011.
107. Lips P, Bilezikian JP, Bouillon R. Vitamin D: giveth to those who Needeth. *JBMR Plus.* 2020;4(1):e10232.
108. Sohl E, de Jongh RT, Heymans MW, van Schoor NM, Lips P. Thresholds for Serum 25(OH)D concentrations with respect to different outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6): 2480-2488.
109. Baron JA, Barry EL, Mott LA, et al. A trial of calcium and vitamin D for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1519-1530.

110. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006;354(7):669-683.
111. Gallagher JC, Fowler SE, Detter JR, Sherman SS. Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8): 3618-3628.
112. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med.* 1997;337(10):670-676.
113. Salovaara K, Tuppurainen M, Kärkkäinen M, et al. Effect of vitamin D(3) and calcium on fracture risk in 65- to 71-year-old women: a population-based 3-year randomized, controlled trial--the OSTPRE-FPS. *J Bone Miner Res.* 2010;25(7):1487-1495.
114. Macdonald HM, Wood AD, Aucott LS, et al. Hip bone loss is attenuated with 1000 IU but not 400 IU daily vitamin D3: a 1-year double-blind RCT in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2013;28(10):2202-2213.
115. Komulainen MH, Kröger H, Tuppurainen MT, et al. HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. *Maturitas.* 1998;31(1):45-54.
116. Hin H, Tomson J, Newman C, et al. Optimum dose of vitamin D for disease prevention in older people: BEST-D trial of vitamin D in primary care. *Osteoporos Int.* 2017;28(3):841-851.
117. Waterhouse M, Ebeling PR, McLeod DSA, et al. The effect of monthly vitamin D supplementation on fractures: a tertiary outcome from the population-based, double-blind, randomised, placebo-controlled D-health trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(5):324-332.
118. Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, et al. Treatment of vitamin D insufficiency in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175(10):1612-1621.
119. Joseph P, Pais P, Gao P, et al. Vitamin D supplementation and adverse skeletal and non-skeletal outcomes in individuals at increased cardiovascular risk: results from the International Polycap Study (TIPS)-3 randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2023;33(2):434-440.
120. Aloia JF, Talwar SA, Pollack S, Yeh J. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation in African American women. *Arch Intern Med.* 2005;165(14):1618-1623.
121. LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's health initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(5):559-567.
122. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of monthly highdose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(6):608-616.
123. Rake C, Gilham C, Bukasa L, et al. High-dose oral vitamin D supplementation and mortality in people aged 65-84 years: the VIDAL cluster feasibility RCT of open versus double-blind individual randomisation. *Health Technol Assess.* 2020;24(10):1-54.
124. Neale RE, Baxter C, Romero BD, et al. The D-health trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(2):120-128.
125. Virtanen JK, Nurmi T, Aro A, et al. Vitamin D supplementation and prevention of cardiovascular disease and cancer in the finnish vitamin D trial: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2022;115(5):1300-1310.
126. Aloia J, Fazzari M, Islam S, et al. Vitamin D supplementation in elderly black women does not prevent bone loss: a

- randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2018;33(11):1916–1922.
127. Witham MD, Dove FJ, Khan F, Lang CC, Belch JJ, Struthers AD. Effects of vitamin D supplementation on markers of vascular 1942 *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2024, Vol. 109, No. 8 Downloaded from <https://academic.oup.com/jcem/article/109/8/1907/7685305> by guest on 25 March 2025
function after myocardial infarction—a randomised controlled trial. *Int J Cardiol.* 2013;167(3):745–749.
128. Cauley JA, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and health outcomes five years after active intervention ended: the Women’s health initiative. *J Womens Health (Larchmt).* 2013;22(11):915–929.
129. Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D, et al. Effect of vitamin D and calcium supplementation on cancer incidence in older women: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317(12):1234–1243.
130. Scragg R, Khaw KT, Toop L, et al. Monthly high-dose vitamin D supplementation and cancer risk: a post hoc analysis of the vitamin D assessment randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):e182178.
131. Komulainen M, Kröger H, Tuppurainen MT, et al. Prevention of femoral and lumbar bone loss with hormone replacement therapy and vitamin D3 in early postmenopausal women: a population based 5-year randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):546–552.
132. Passarelli MN, Karagas MR, Mott LA, Rees JR, Barry EL, Baron JA. Risk of keratinocyte carcinomas with vitamin D and calcium supplementation: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(6):1532–1539.
133. Ali S, Pham H, Waterhouse M, et al. The effect of vitamin D supplementation on risk of keratinocyte cancer: an exploratory analysis of the D-health randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2022;187(5):667–675.
134. Wood AD, Seccombe KR, Thies F, et al. Vitamin D3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors: a parallel-group, double-blind, placebo-controlled RCT. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3557–3568.
135. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(6): 1586–1591.
136. Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation.* 2007;115(7):846–854.
137. Thompson B, Waterhouse M, English DR, et al. Vitamin D supplementation and major cardiovascular events: D-health randomized controlled trial. *BMJ.* 2023;381:e075230.
138. Malihi Z, Lawes CMM, Wu Z, et al. Monthly high-dose vitamin D supplementation does not increase kidney stone risk or serum calcium: results from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(6):1578–1587.
139. Pham H, Waterhouse M, Baxter C, et al. The effect of vitamin D supplementation on acute respiratory tract infection in older Australian adults: an analysis of data from the D-health trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(2):69–81.
140. Salkeld G, Cameron ID, Cumming RG, et al. Quality of life related to fear of falling and hip fracture in older women: a time trade off study. *BMJ.* 2000;320(7231):341–346.
141. Melsop KA, Boothroyd DB, Hlatky MA. Quality of life and time trade-off utility measures in patients with coronary artery disease. *Am Heart J.* 2003;145(1):36–41.
142. Weaver CM, Bischoff-Ferrari HA, Shanahan CJ. Cost-benefit analysis of calcium and vitamin D supplements. *Arch Osteoporos.* 2019;14(1):50.
143. Zarca K, Durand-Zaleski I, Roux C, et al. Cost-effectiveness analysis of hip fracture prevention with vitamin D supplementation: a Markov micro-simulation model applied to the French population

- over 65 years old without previous hip fracture. *Osteoporos Int.* 2014;25(6):1797-1806.
144. Aguiar M, Andronis L, Pallan M, Högler W, Frew E. Preventing vitamin D deficiency (VDD): a systematic review of economic evaluations. *Eur J Public Health.* 2017;27(2):292-301.
145. Sohl E, Heymans MW, de Jongh RT, et al. Prediction of vitamin D deficiency by simple patient characteristics. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(5):1089-1095.
146. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ.* 2022;376:e066452.
147. Cui A, Xiao P, Ma Y, et al. Prevalence, trend, and predictor analyses of vitamin D deficiency in the US population, 2001-2018. *Front Nutr.* 2022;9:965376.
148. Bischoff-Ferrari HA. Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes. *Adv Exp Med Biol.* 2008;624:55-71.
149. Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:321-329.
150. Khaw KT, Luben R, Wareham N. Serum 25-hydroxyvitamin D, mortality, and incident cardiovascular disease, respiratory disease, cancers, and fractures: a 13-y prospective population study. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(5):1361-1370.
151. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, et al. Vitamin D and mortality: individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One.* 2017;12(2):e0170791.
152. Fan X, Wang J, Song M, et al. Vitamin D status and risk of all-cause and cause-specific mortality in a large cohort: results from the UK biobank. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(10): e3606-e3619.
153. Kakara R, Bergen G, Burns E, Stevens M. Nonfatal and fatal falls among adults aged ≥ 65 years—United States, 2020–2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(35):938-943.
154. Moreland B, Kakara R, Henry A. Trends in nonfatal falls and fall-related injuries among adults aged ≥ 65 years—United States, 2012–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(27): 875-881.
155. Kakara RS, Lee R, Eckstrom EN. Cause-Specific mortality among adults aged ≥ 65 years in the United States, 1999 through 2020. *Public Health Rep.* 2023;139(1):54-58.
156. Florence CS, Bergen G, Atherly A, Burns E, Stevens J, Drake C. Medical costs of fatal and nonfatal falls in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(4):693-698.
157. Parkkari J, Kannus P, Palvanen M, et al. Majority of hip fractures occur as a result of a fall and impact on the greater trochanter of the femur: a prospective controlled hip fracture study with 206 consecutive patients. *Calcif Tissue Int.* 1999;65(3):183-187.
158. HCUPnet. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). Agency for Healthcare Research and Quality; 2012. Accessed April 8, 2024. <http://hcupnet.ahrq.gov>
159. Older Adult Falls Data. Centers for Disease Control and Prevention; 2023. Access April 8, 2024. <https://www.cdc.gov/falls/data/index.html>
160. Hip Fractures Among Older Adults. Centers for Disease Control and Prevention; 2016. Accessed April 8, 2024. <https://www.cdc.gov/falls/hip-fractures.html>
161. Nazrun AS, Tzar MN, Mokhtar SA, Mohamed IN. A systematic review of the outcomes of osteoporotic fracture patients

- after hospital discharge: morbidity, subsequent fractures, and mortality. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:937-948.
162. Zheng Y, Zhu J, Zhou M, Cui L, Yao W, Liu Y. Meta-analysis of long-term vitamin D supplementation on overall mortality. *PLoS One.* 2013;8(12):e82109.
163. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, metaanalysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(11):847-858.
164. Thanapluetiwong S, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(34):e21506.
165. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2024, Vol. 109, No. 8 1943
Downloaded from <https://academic.oup.com/jcem/article/109/8/1907/7685305> by guest on 25 March 2025
controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(5): 276-292.
166. Witham MD, Price RJ, Struthers AD, et al. Cholecalciferol treatment to reduce blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension: the VitDISH randomized controlled trial. *JAMA Intern Med.* 2013;173(18):1672-1679.
167. Avenell A, MacLennan GS, Jenkinson DJ, et al. Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D(3) and/or calcium (RECORD trial). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):614-622.
168. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, et al. Effect of vitamin D supplementation, omega-3 fatty acid supplementation, or a strength-training exercise program on clinical outcomes in older adults: the DO-HEALTH randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(18):1855-1868.
169. Brazier M, Grados F, Kamel S, et al. Clinical and laboratory safety of one year's use of a combination calcium + vitamin D tablet in ambulatory elderly women with vitamin D insufficiency: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2005;27(12):1885-1893.
170. Burleigh E, McColl J, Potter J. Does vitamin D stop inpatients falling? A randomised controlled trial. *Age Ageing.* 2007;36(5): 507-513.
171. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int.* 2002;13(3):257-264.
172. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med.* 1992;327(23):1637-1642.
173. Flicker L, MacInnis RJ, Stein MS, et al. Should older people in residential care receive vitamin D to prevent falls? Results of a randomized trial. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(11):1881-1888.
174. Glendenning P, Zhu K, Inderjeeth C, Howat P, Lewis JR, Prince RL. Effects of three-monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility, and muscle strength in older post menopausal women: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2012;27(1):170-176.
175. Harwood RH, Sahota O, Gaynor K, Masud T, Hosking DJ. A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: the Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. *Age Ageing.* 2004;33(1):45-51.

176. Houston DK, Toozee JA, Demons JL, et al. Delivery of a vitamin D intervention in homebound older adults using a meals-on-wheels program: a pilot study. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(9):1861-1867.
177. Inkovaara J, Gothoni G, Halttula R, Heikinheimo R, Tokola O. Calcium, vitamin D and anabolic steroid in treatment of aged bones: double-blind placebo-controlled long-term clinical trial. *Age Ageing.* 1983;12(2):124-130.
178. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1996;124(4):400-406.
179. Lips P, Binkley N, Pfeifer M, et al. Once-weekly dose of 8400 IU vitamin D(3) compared with placebo: effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(4):985-991.
180. Lyons RA, Johansen A, Brophy S, et al. Preventing fractures among older people living in institutional care: a pragmatic randomised double blind placebo controlled trial of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int.* 2007;18(6):811-818.
181. Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, Falch JA, Tverdal A, Pedersen JI. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2002;17(4):709-715.
182. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, van der Vijgh WJ, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(4):1052-1058.
183. Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ.* 2005;330(7498):1003.
184. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303(18):1815-1822.
185. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ.* 2003;326(7387):469.
186. Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, et al. Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):703-711.
187. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (randomised evaluation of calcium or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9471):1621-1628.
188. Law M, Withers H, Morris J, Anderson F. Vitamin D supplementation and the prevention of fractures and falls: results of a randomised trial in elderly people in residential accommodation. *Age Ageing.* 2006;35(5):482-486.
189. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int.* 2009;20(2):315-322.
190. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(12):1852-1857.
191. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res.* 2004;19(3):370-378.
192. Peacock M, Liu G, Carey M, et al. Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3011-3019.
193. Prince RL, Austin N, Devine A, Dick IM, Bruce D, Zhu K. Effects of ergocalciferol added to calcium on the risk of

- falls in elderly high-risk women. *Arch Intern Med.* 2008;168(1):103-108.
194. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2000;15(6):1113-1118.
195. Patil R, Kolu P, Raitanen J, et al. Cost-effectiveness of vitamin D supplementation and exercise in preventing injurious falls among older home-dwelling women: findings from an RCT. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):193-201.
196. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2003;18(2):343-351.
197. Bischoff-Ferrari HA, Freystätter G, Vellas B, et al. Effects of vitamin D, omega-3 fatty acids, and a simple home strength exercise program on fall prevention: the DO-HEALTH randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2022;115(5):1311-1321.
198. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(2):234-239.
199. Dhesi JK, Jackson SH, Bearne LM, et al. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing.* 2004;33(6):589-595. 1944 *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2024, Vol. 109, No. 8
Downloaded from <https://academic.oup.com/jcem/article/109/8/1907/7685305> by guest on 25 March 2025
200. Waterhouse M, Sanguineti E, Baxter C, et al. Vitamin D supplementation and risk of falling: outcomes from the randomized, placebo-controlled D-health trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12(6):1428-1439.
201. Camargo CA, Sluyter J, Stewart AW, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on acute respiratory infections in older adults: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2020;71(2):311-317.
202. Yang C, Shi X, Xia H, et al. The evidence and controversy between dietary calcium intake and calcium supplementation and the risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials. *J Am Coll Nutr.* 2020;39(4):352-370.
203. Grant CC, Stewart AW, Scragg R, et al. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics.* 2014;133(1):e143-e153.
204. O' Callaghan KM, Hennessy Á, Hull GLJ, et al. Estimation of the maternal vitamin D intake that maintains circulating 25-hydroxyvitamin D in late gestation at a concentration sufficient to keep umbilical cord sera $\geq 25-30$ nmol/L: a dose-response, double-blind, randomized placebo-controlled trial in pregnant women at northern latitude. *Am J Clin Nutr.* 2018;108(1):77-91.
205. Uday S, Fratzl-Zelman N, Roschger P, et al. Cardiac, bone and growth plate manifestations in hypocalcemic infants: revealing the hidden body of the vitamin D deficiency iceberg. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):183.
206. Creo AL, Thacher TD, Pettifor JM, Strand MA, Fischer PR. Nutritional rickets around the world: an update. *Paediatr Int Child Health.* 2017;37(2):84-98.
207. Irvine J, Ward LM. Preventing symptomatic vitamin D deficiency and rickets among indigenous infants and children in Canada. *Paediatr Child Health.* 2022;27(2):127-128.
208. Tous M, Villalobos M, Iglesias L, Fernández-Barrés S, Arija V. Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(1):36-53.
209. Wong RS, Tung KTS, Mak RTW, et al. Vitamin D concentrations during pregnancy and in cord blood: a systematic review

- and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2022;80(12):2225-2236.
210. Fox A, McHugh S, Browne J, et al. Estimating the cost of preeclampsia in the healthcare system: cross-sectional study using data from SCOPE study (screening for pregnancy End points). *Hypertension.* 2017;70(6):1243-1249.
211. Hao J, Hassen D, Hao Q, et al. Maternal and infant health care costs related to preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;134(6): 1227-1233.
212. Kiely ME, Wagner CL, Roth DE. Vitamin D in pregnancy: where we are and where we should go. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;201:105669.
213. Saraf R, Morton SM, Camargo CA Jr, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status—a systematic review. *Matern Child Nutr.* 2016;12(4):647-668.
214. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 Pt A:138-145.
215. Mogire RM, Mutua A, Kimita W, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(1):e134-e142.
216. da Silveira EA, Moura L, Castro MCR, et al. Prevalence of vitamin D and calcium deficiency and insufficiency in women of childbearing age and associated risk factors: a systematic review and metaanalysis. *Nutrients.* 2022;14(20):4351.
217. Roth DE, Morris SK, Zlotkin S, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy and lactation and infant growth. *N Engl J Med.* 2018;379(6):535-546.
218. Yu CK, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(5):685-690.
219. Hossain N, Kanani FH, Ramzan S, et al. Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2448-2455.
220. Brooke OG, Brown IR, Bone CD, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J.* 1980;280(6216):751-754.
221. Marya RK, Rathee S, Manrow M. Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1987;24(1):38-42.
222. Naghshineh E, Sheikhalian S. Effect of vitamin D supplementation in the reduce risk of preeclampsia in nulliparous women. *Adv Biomed Res.* 2016;5(1):7.
223. Roth DE, Al Mahmud A, Raqib R, et al. Randomized placebo- controlled trial of high-dose prenatal third-trimester vitamin D3 supplementation in Bangladesh: the AViDD trial. *Nutr J.* 2013;12(1):47.
224. Sablok A, Batra A, Thariani K, et al. Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with fetomaternal outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(4):536-541.
225. Corcoy R, Mendoza LC, Simmons D, et al. The DALI vitamin D randomized controlled trial for gestational diabetes mellitus prevention: no major benefit shown besides vitamin D sufficiency. *Clin Nutr.* 2020;39(3):976-984.
226. Behjat Sasan S, Zandvakili F, Soufizadeh N, Baybordi E. The effects of vitamin D supplement on prevention of recurrence of preeclampsia in pregnant women with a history of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int.* 2017;2017:8249264.
227. Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7(7):CD008873.

228. World Health Organization. WHO recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience. World Health Organization; 2016.
229. World Health Organization. WHO antenatal Care Recommendations for a Positive Pregnancy Experience. Nutritional Interventions Update: Vitamin D Supplements During Pregnancy. World Health Organization; 2020.
230. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(1):CD008873. doi:10.1002/14651858.CD008873.pub3
231. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. International Diabetes Federation; 2021.
232. Knowler WC, Crandall JP. Pharmacologic randomized clinical trials in prevention of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019;19(12): 154.
233. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(6):520-530.
234. Jorde R, Sollid ST, Svartberg J, et al. Vitamin D 20,000 IU per week for five years does not prevent progression from prediabetes to diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(4):1647-1655.
235. Davidson MB, Duran P, Lee ML, Friedman TC. High-dose vitamin D supplementation in people with prediabetes and hypovitaminosis D. *Diabetes Care.* 2013;36(2):260-266.
236. Zaromytidou E, Koufakis T, Dimakopoulos G, et al. The effect of vitamin D supplementation on glycemic status of elderly people with prediabetes: a 12-month open-label, randomized-controlled study. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022;15(1):89-97.
237. Bhatt SP, Misra A, Pandey RM, Upadhyay AD, Gulati S, Singh N. Vitamin D supplementation in overweight/obese Asian Indian women with prediabetes reduces glycemic measures and truncal subcutaneous fat: a 78 weeks randomized placebo-controlled trial (PREVENT-WIN trial). *Sci Rep.* 2020;10(1):220.
238. Kuchay MS, Laway BA, Bashir MI, Wani AI, Misgar RA, Shah ZA. Effect of vitamin D supplementation on glycemic parameters and progression of prediabetes to diabetes: a 1-year, open-label
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2024, Vol. 109, No. 8 1945
Downloaded from <https://academic.oup.com/jcem/article/109/8/1907/7685305> by guest on 25 March 2025
randomized study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(3): 387-392.
239. Misra P, Kant S, Misra A, et al. A community based randomized controlled trial to see the effect of vitamin D supplementation on development of diabetes among women with prediabetes residing in A rural community of Northern India. *J Family Med Prim Care.* 2021;10(8):3122-3129.
240. Barengolts E, Manickam B, Eisenberg Y, Akbar A, Kukreja S, Ciubotaru I. Effect of high-dose vitamin D repletion on glycemic control in African-American males with prediabetes and hypovitaminosis D. *Endocr Pract.* 2015;21(6):604-612.
241. Niroomand M, Fotouhi A, Irannejad N, Hosseinpanah F. Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre-diabetes? A double-blind randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;148:1-9.
242. Dutta D, Mondal SA, Choudhuri S, et al. Vitamin-D supplementation in prediabetes reduced progression to type 2 diabetes and was associated with decreased insulin resistance and systemic inflammation: an open label randomized prospective study from Eastern India. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(3):e18-e23.
243. Kawahara T, Suzuki G, Mizuno S, et al. Effect of active vitamin D treatment on development of type 2 diabetes: DPVD

- randomised controlled trial in Japanese population. *BMJ*. 2022;377:e066222.
244. Zhang Y, Tan H, Tang J, et al. Effects of vitamin D supplementation on prevention of type 2 diabetes in patients with prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1650-1658.
245. Barbarawi M, Zayed Y, Barbarawi O, et al. Effect of vitamin D supplementation on the incidence of diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):2857-2868.
246. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the calcium and vitamin D for diabetes mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(2):486-494.
247. Zarrin R, Ayremlou P, Ghassemi F. The effect of vitamin D supplementation on the glycemic status and the percentage of body fat mass in adults with prediabetes: a randomized clinical trial. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;3(19):1-8.
248. Tuomainen TP, Virtanen JK, Voutilainen S, et al. Glucose metabolism effects of vitamin D in prediabetes: the VitDmet randomized placebo-controlled supplementation study. *J Diabetes Res*. 2015;2015:672653.
249. Harris SS, Pittas AG, Palermo NJ. A randomized, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation to improve glycaemia in overweight and obese African Americans. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(9):789-794.
250. Iraj B, Aminorroaya A, Amini M. Does the intramuscular injection of vitamin D increase insulin resistance? *J Res Pharm Pract*. 2012;1(2):60-65.
251. Moreira-Lucas TS, Duncan AM, Rabasa-Lhoret R, et al. Effect of vitamin D supplementation on oral glucose tolerance in individuals with low vitamin D status and increased risk for developing type 2 diabetes (EVIDENCE): a double-blind, randomized, placebo controlled clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(1):133-141.
252. Forouhi NG, Menon RK, Sharp SJ, et al. Effects of vitamin D2 or D3 supplementation on glycaemic control and cardiometabolic risk among people at risk of type 2 diabetes: results of a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(4):392-400.
253. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care*. 2007;30(4):980-986.
254. Oosterwerff MM, Eekhoff EM, Van Schoor NM, et al. Effect of moderate-dose vitamin D supplementation on insulin sensitivity in vitamin D-deficient non-Western immigrants in The Netherlands: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(1):152-160.
255. Johnson KC, Pittas AG, Margolis KL, et al. Safety and tolerability of high-dose daily vitamin D(3) supplementation in the vitamin D and type 2 diabetes (D2d) study—a randomized trial in persons with prediabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2022;76(8):1117-1124.
256. Desouza C, Chatterjee R, Vickery EM, et al. The effect of vitamin D supplementation on cardiovascular risk in patients with prediabetes: a secondary analysis of the D2d study. *J Diabetes Complications*. 2022;36(8):108230.
257. Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-year costeffectiveness of lifestyle intervention or metformin for

diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS.

Diabetes Care. 2012;35(4):723-730.

258. Dawson-Hughes B, Staten MA, Knowler WC, et al. Intratrial exposure to vitamin D and new-onset diabetes among adults with prediabetes: a secondary analysis from the vitamin D and type 2 diabetes (D2d) study. Diabetes Care. 2020;43(12):2916-2922.

259. Ketha H, Thacher TD, Oberhelman SS, Fischer PR, Singh RJ, Kumar R. Comparison of the effect of daily versus bolus dose maternal vitamin D(3) supplementation on the 24,25-dihydroxyvitamin D(3) to 25-hydroxyvitamin D(3) ratio. Bone. 2018;110:321-325.

260. Martineau AR, Hanifa Y, Witt KD, et al. Double-blind randomised controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of acute respiratory infection in older adults and their carers (ViDiFlu). Thorax. 2015;70(10):953-960.

261. Grimnes G, Joakimsen R, Figenschau Y, Torjesen PA, Almås B, Jorde R. The effect of high-dose vitamin D on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass--a randomized controlled 1-year trial. Osteoporos Int. 2012;23(1):201-211.

262. Briesacher BA, Andrade SE, Harrold LR, Fouayzi H, Yood RA. Adoption of once-monthly oral bisphosphonates and the impact on adherence. Am J Med. 2010;123(3):275-280.

263. Crowe FL, Jolly K, MacArthur C, et al. Trends in the incidence of testing for vitamin D deficiency in primary care in the UK: a retrospective analysis of The Health Improvement Network (THIN), 2005-2015. BMJ Open. 2019;9(6):e028355.

264. Murad MH, Liem RI, Lang ES, et al. 2019 sickle cell disease guidelines by the American society of hematology: methodology, challenges, and innovations. Blood Adv. 2019;3(23):3945-3950.

265. Shahangian S, Alspach TD, Astles JR, Yesupriya A, Dettwyler WK. Trends in laboratory test volumes for medicare part B reimbursements, 2000-2010. Arch Pathol Lab Med. 2014;138(2): 189-203.

266. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for vitamin D deficiency in adults: US preventive services task force recommendation statement. JAMA. 2021;325(14):1436-1442.

267. Lee RH, Weber T, Colón-Emeric C. Comparison of costeffectiveness of vitamin D screening with that of universal supplementation in preventing falls in community-dwelling older adults. J Am Geriatr Soc. 2013;61(5):707-714.

268. Öhlund I, Lind T, Hernell O, Silfverdal SA, Karlsland Åkeson P. Increased vitamin D intake differentiated according to skin color is needed to meet requirements in young Swedish children during winter: a double-blind randomized clinical trial. Am J Clin Nutr. 2017;106(1):105-112.

269. Cashman KD, Kiely ME, Andersen R, et al. Individual participant data (IPD)-level meta-analysis of randomised controlled trials with vitamin D-fortified foods to estimate dietary reference values for vitamin D. Eur J Nutr. 2021;60(2):939-959.

270. Gallagher JC, Jindal PS, Smith LM. Vitamin D supplementation in young white and African American women. J Bone Miner Res. 2014;29(1):173-181.

271. Singh Ospina N, Diaz-Thomas A, McDonnell ME et al. Navigating complexities: vitamin D, skin pigmentation, and race. JCEM. 2024.

272. Kato I, Sun J, Hastert TA, et al. Association of calcium and vitamin D supplementation with cancer incidence and cause-specific

1946 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2024, Vol. 109, No. 8

Downloaded from <https://academic.oup.com/jcem/article/109/8/1907/7685305> by guest on 25 March 2025

mortality in black women: extended follow-up of the Women's health initiative calcium-vitamin D trial. *Int J Cancer*. 2023;153(5):1035-1042.

273. Blondon M, Rodabough RJ, Budrys N, et al. The effect of calcium plus vitamin D supplementation on the risk of venous thromboembolism. From the Women's health Initiative Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost*. 2015;113(5):999-1009.

274. O'Brien KM, Keil AP, Harmon QE, et al. Vitamin D supplement use and risk of breast cancer by race-ethnicity. *Epidemiology*. 2022;33(1):37-47.

275. Roizen JD, Long C, Casella A, et al. Obesity decreases hepatic 25-hydroxylase activity causing low serum 25-hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res*. 2019;34(6):1068-1073.

276. Yang X, Zhu Q, Zhang L, et al. Causal relationship between gut microbiota and serum vitamin D: evidence from genetic correlation and Mendelian randomization study. *Eur J Clin Nutr*. 2022;76(7):1017-1023.

277. Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. Oral supplementation with probiotic *L. reuteri* NCIMB 30242 increases mean circulating 25-hydroxyvitamin D: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7): 2944-2951.

278. Tobias DK, Luttmann-Gibson H, Mora S, et al. Association of body weight with response to vitamin D supplementation and metabolism. *JAMA Netw Open*. 2023;6(1):e2250681.

279. Liu X, Baylin A, Levy PD. Vitamin D deficiency and insufficiency among US adults: prevalence, predictors and clinical implications. *Br J Nutr*. 2018;119(8):928-936.

280. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med*. 2011;124(11):1043-1050.

281. Al-Khalidi B, Kimball SM, Kuk JL, Ardern CI. Metabolically healthy obesity, vitamin D, and all-cause and cardiometabolic mortality risk in NHANES III. *Clin Nutr*. 2019;38(2): 820-828.

282. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(7):684-696.

283. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(22):1581-1591.

284. Peila R, Xue X, Cauley JA, et al. A randomized trial of calcium plus vitamin D supplementation and risk of ductal carcinoma in situ of the breast. *JNCI Cancer Spectr*. 2021;5(4):pkab072.

285. Stierman B, Afful J, Carroll MD, et al. National Health and Nutrition Examination Survey 2017-March 2020 Prepandemic Data Files Development of Files and Prevalence Estimates for Selected Health Outcomes. *National Health Statistics Reports*; 2021; NHR No. 158.