

Letter

A Statistical Error in the Estimation of the Recommended Dietary Allowance for Vitamin D

ビタミンDの推奨栄養所要量推定における統計的エラー

Paul J. Veugelers * and John Paul Ekwaru

<https://www.mdpi.com/2072-6643/6/10/4472>

School of Public Health, University of Alberta, 350 University Terrace, Edmonton, AB T6G 2T4, Canada

* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: paul.veugelers@ualberta.ca; Tel.: +1-780-492-9095.

Received: 16 August 2014; in revised form: 10 October 2014 / Accepted: 11 October 2014 / Published: 20 October 2014

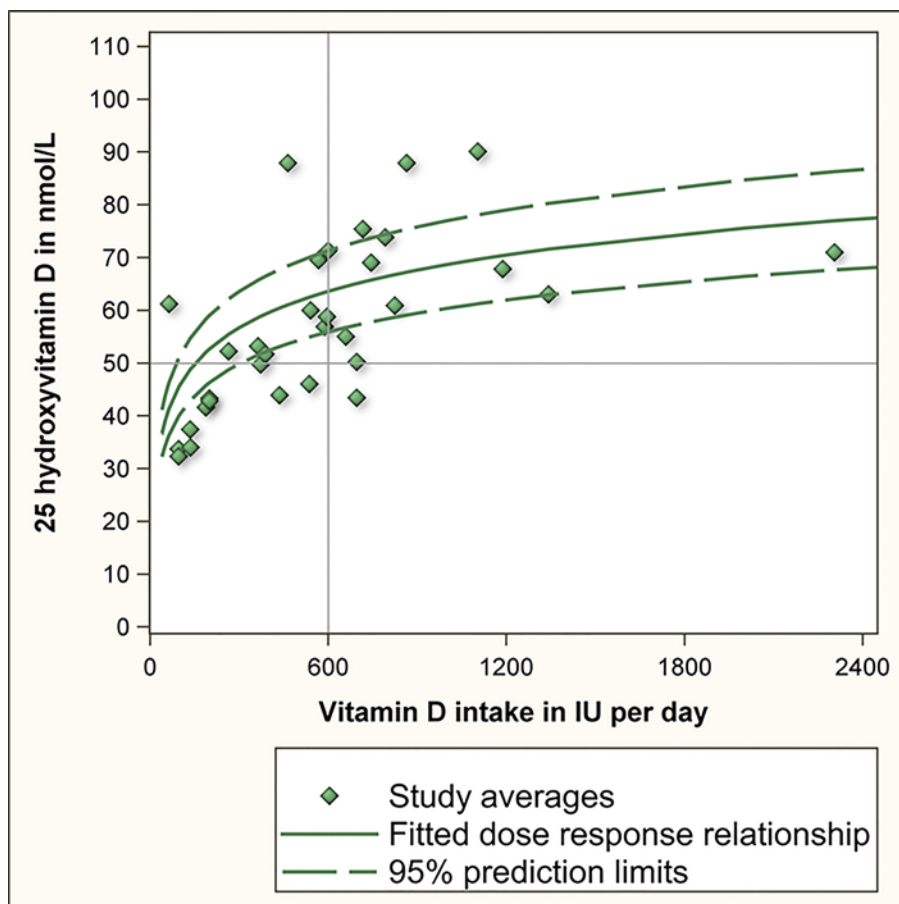
1

米国医学院(Institute of Medicine:IOM)は、米国およびカナダ政府の要請に基づき食事に関する推奨事項を発表している。そのような推奨の1つが推奨栄養所要量(RDA)である。RDAとは、健常者の97.5%の必要量を満たすのに十分と考えられる栄養素の摂取量である[1]。ビタミンDのRDAは1~70歳の人で1日600IUであり、健康な人の97.5%で血清25-ヒドロキシビタミンD(25(OH)D)濃度が50nmol/L以上に達すると想定されている[1]。血清25(OH)D濃度はビタミンDの状態を反映する指標として確立されており、50nmol/L以上の濃度は骨の健康に有益であり、疾患や損傷を予防することが示されている[1]。

IOMによるビタミンDのRDAは、皮膚でのビタミンD合成の影響を最小限に抑えることを目的として、北緯50度以北の地域で冬季に実施された10件の補充研究の集積データに基づ

いて算出された[2-11]。これら 10 件の研究のうちいくつかは、複数回の補充投与を検討していたため、全体で 32 件の血清 25(OH)D 濃度の研究平均値が得られた。これらは図 1 に緑色の菱形として複製されている。IOM は研究 32 件の平均値をビタミン D 摂取量に対して回帰分析し、ビタミン D 摂取量と血清中 25(OH)D の用量反応相関を求めた(図 1 の緑色の実線)。IOM はさらに、研究対象の 32 の平均値とそれらの平均値の標準偏差(図 1 の緑色の破線)に基づいて、95%信頼区間の上限値と下限値を算出した。これに基づき、IOM は 600 IU のビタミン D によって、平均で 63 nmol/L の 25(OH)D 濃度と 56 nmol/L の 95%信頼下限予測限界(2.5 パーセントイル)が達成されると推定した。後者の値は、推定値の不確実性に対応するため、端数を切り捨てて 50 nmol/L とした[1]。このデータポイント(600 IU のビタミン D, 50 nmol/L)は、現在の RDA および 1 日に 600 IU のビタミン D を摂取すると 97.5%の人で 50 nmol/L 以上の血清 25(OH)D 濃度が達成されるという IOM の結論の基礎となっている。しかし、この結論は正しくない。

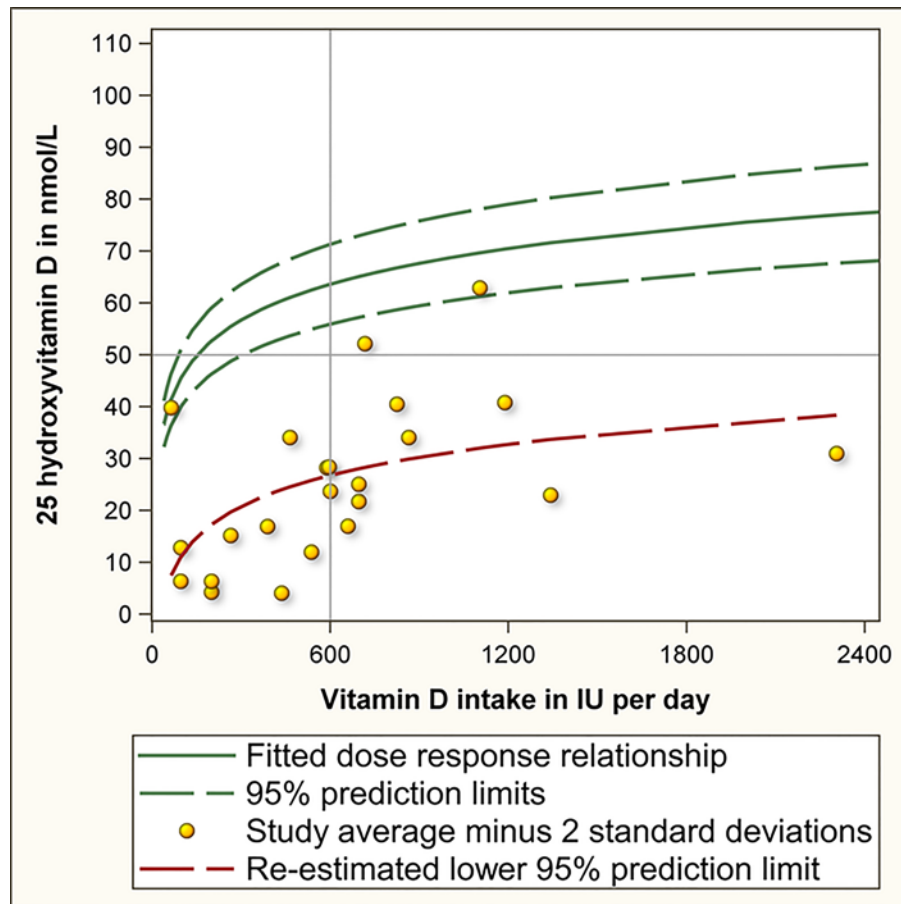
図 1. ビタミン D 摂取と血清中 25-ヒドロキシビタミン D の用量反応相関



予測下限値の正しい解釈は、試験平均値の 97.5%の値がこの限界値を超えると予測されるということである。これは、97.5%の人で予測値の下限を超えるという IOM の結論とは本質

的に異なる。前者と後者の解釈の違いを説明するために、97.5%の人が血清 25(OH)D 値 50 nmol/L 以上を達成するのに必要なビタミン D の量を推定した。この目的のために、我々は IOM が使用した 10 件の研究をそれぞれレビューした。8 つの研究では、平均と標準偏差の両方が報告されている[2, 5-11]。これら 8 つの研究では、計 23 回の補充量が検討された[2, 5-11]。これら 23 の研究平均値のそれぞれについて、平均値から 2 標準偏差を引くことによって 2.5 パーセンタイルを計算した(図 2 の黄色の点)。次に、これら 23 の値をビタミン D 摂取量に対して回帰分析し、予測限界の下限を求めた(図 2 の赤線)。この回帰直線から、1 日に 600 IU のビタミン D を摂取すると、97.5%の人の血清 25(OH)D 値が、現在想定されている 50 nmol/L 以上ではなく、26.8 nmol/L 以上になることが明らかになった。また、97.5%の人が血清 25(OH)D 値 50 nmol/L 以上を達成するには、1 日当たり 8895 IU のビタミン D が必要であると推定された。この用量は検討された用量の範囲をはるかに超えているため、この推定値の解釈には注意が必要である。しかしながら、この非常に高い推定値は、この用量が現在の RDA である 1 日 600 IU および耐容上限量である 1 日 4000 IU をはるかに超えていることを示している[1]。

図 2. ビタミン D 摂取と血清中 25-ヒドロキシビタミン D の用量反応相関



誤って算出されたビタミン D の RDA が公衆衛生および臨床に及ぼす影響は深刻である。現在の推奨値である 600 IU では、骨の健康に関する目標ならびに疾患および損傷の予防に関する目標は達成されない。このことはカナダで実施された 2 つの研究で明らかにされたが、カナダでは緯度が北であるため皮膚でのビタミン D 合成が制限されており、食事からのビタミン D の摂取量は 1 日当たり 232 IU と推定されている[12]。ある研究では、400 IU 以上(総摂取量 632 IU 以上の食事摂取量を含む)のビタミン D 補充にもかかわらず、参加者の 10%が 50 nmol/L 未満の値を示したと推定されている[13]。2 つ目の研究では、ビタミン D の補充を報告した参加者の 15%で血清 25(OH)D 濃度が 50 nmol/L 未満であったことが報告された[14]。RDA が適切であれば、これらの割合は 2.5%を超えるべきではなかった。これらの研究は、現在の公衆衛生上の目標が達成されていないことを示している。

我々は、適切な公衆衛生および臨床的意思決定を可能にするために、ビタミン D の RDA を再考することを推奨する。

参考文献

1. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*; The National Academic Press: Washington, DC, USA, 2011.
2. Ala-Houhala, M.; Koskinen, T.; Koskinen, M.; Visakorpi, J.K. Double blind study on the need for vitamin D supplementation in prepubertal children. *Acta Paediatr. Scand.* **1988**, *77*, 89–93.
3. Cashman, K.D.; Hill, T.R.; Lucey, A.J.; Taylor, N.; Seamans, K.M.; Muldowney, S.; FitzGerald, A.P.; Flynn, A.; Barnes, M.S.; Horigan, G.; *et al.* Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. *Am. J. Clin. Nutr.* **2008**, *88*, 1535–1542.
4. Cashman, K.D.; Wallace, J.M.; Horigan, G.; Hill, T.R.; Barnes, M.S.; Lucey, A.J.; Bonham, M.P.; Taylor, N.; Duffy, E.M.; Seamans, K.; *et al.* Estimation of the dietary requirement for vitamin D in free-living adults ≥ 64 y of age. *Am. J. Clin. Nutr.* **2009**, *89*, 1366–1374.
5. Larsen, E.R.; 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*, 370–378.
6. Schou, A.J.; Heuck, C.; Wolthers, O.D. A randomized, controlled lower leg growth study of vitamin D supplementation to healthy children during the winter season. *Ann. Hum. Biol.* **2003**, *30*, 214–219.
7. Smith, S.M.; Gardner, K.K.; Locke, J.; Zwart, S.R. Vitamin D supplementation during Antarctic winter. *Am. J. Clin. Nutr.* **2009**, *89*, 1092–1098.
8. Van der Klis, F.R.; Jonxis, J.H.; van Doormaal, J.J.; Sikkens, P.; Saleh, A.E.; Muskiet, F.A. Changes in vitamin-D metabolites and parathyroid hormone in plasma following cholecalciferol administration to pre- and postmenopausal women in the Netherlands in early spring and to postmenopausal women in Curacao. *Br. J. Nutr.* **1996**, *75*, 637–646.
9. Viljakainen, H.T.; Natri, A.M.; Karkkainen, M.; Huttunen, M.M.; Palssa, A.; Jakobsen, J.; Cashman, K.D.; Mølgaard, C.; Lamberg-Allardt, C. A positive dose-response effect of vitamin D supplementation on site-specific bone mineral augmentation in adolescent girls: A double-blinded randomized placebo-controlled 1-year intervention. *J. Bone Miner. Res.* **2006**, *21*, 836–844.
10. Viljakainen, H.T.; Palssa, A.; Karkkainen, M.; Jakobsen, J.; Lamberg-Allardt, C. How much vitamin D3 do the elderly need? *J. Am. Coll. Nutr.* **2006**, *25*, 429–435.
11. Viljakainen, H.T.; Vaisanen, M.; Kemi, V.; Rikkonen, T.; Kröger, H.; Laitinen, E.K.; Rita, H.; Lamberg-Allardt, C. Wintertime vitamin D supplementation inhibits seasonal variation of calcitropic hormones and maintains bone turnover in healthy men. *J. Bone Miner. Res.* **2009**, *24*, 346–352.
12. Vatanparast, H.; Calvo, M.S.; Green, T.J.; Whiting, S.J. Despite mandatory fortification of staple foods, vitamin D intakes of Canadian children and adults are inadequate. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2010**, *121*, 301–303.
13. Greene-Finestone, L.S.; Berger, C.; de Groh, M.; Hanley, D.A.; Hidioglou, N.; Sarafin, K.; Poliquin, S.; Krieger, J.; Richards, J.B.; Goltzman, D.; *et al.* 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: Biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos. Int.* **2011**, *22*, 1389–1399.

14. Janz, T.; Pearson, C. Vitamin D blood levels of Canadians. In *Health at a Glance*; (Catalogue no 82-624-X); Statistics Canada: Ottawa, ON, Canada, 2013.

© 2014 by the authors; licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).