

Meta-analysis of All-Cause Mortality According to Serum 25-Hydroxyvitamin D

血清 25-ヒドロキシビタミン D 値に基づく全死因死亡率のメタアナリシス

Cedric F Garland 1,✉, June Jiwon Kim 1, Sharif Burgette Mohr 1, Edward Doerr Gorham 1, William B Grant 1, Edward L Giovannucci 1, Leo Baggerly 1, Heather Hofflich 1, Joe Wesley Ramsdell 1, Kenneth Zeng 1, Robert P Heaney 1

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4103214/>

抄録

血清 25-ヒドロキシビタミン D(25(OH)D)と全死亡率との関係を検討した。1966 年 1 月 1 日から 2013 年 1 月 15 日までに 25(OH)D の 2 つ以上のカテゴリーを評価した論文を生物医学データベースから検索した。32 件の研究を特定し、データを統合した。

25(OH)D の最低カテゴリー(0-9 ng/mL)と最高カテゴリー(30 ng/mL 超)を比較した場合の全死亡のハザード比は 1.9 であった(95%信頼区間=1.6~2.2;P<.001)。血清 25(OH)D 濃度が 30 ng/mL 以下の患者では、30 ng/mL を超える患者よりも全死亡率が高かった(P<.01)。

この解析における全死亡率低下のカットオフ値が 20 ng/mL 超ではなく 30 ng/mL 超であったことを除けば、我々の知見は米国科学アカデミーの報告と一致している。

ビタミン D 不足が関与する機序に基づき、太陽放射と結腸癌および乳癌の発生率との間に逆相関があると提唱された。血清 25-ヒドロキシビタミン D(25(OH)D)値が低い個人は、乳癌[1-3]および結腸癌、[4-6]その他の特定の癌、[7]全ての浸潤癌の合計、[8]冠動脈疾患のリスクが高い。[9, 10]25(OH)D と癌との逆相関の生理学的機序が報告されている。[11]

ビタミン D 低値と多くの疾患との関連について研究が行われているが[12]、血清 25(OH)D 濃度の至適値についてコンセンサスは得られていない。問題は、血清 25(OH)D 濃度をある種の癌[13-15]および冠動脈疾患[9, 10]を予防するのに十分な高濃度の範囲に維持することが安全かどうかである。

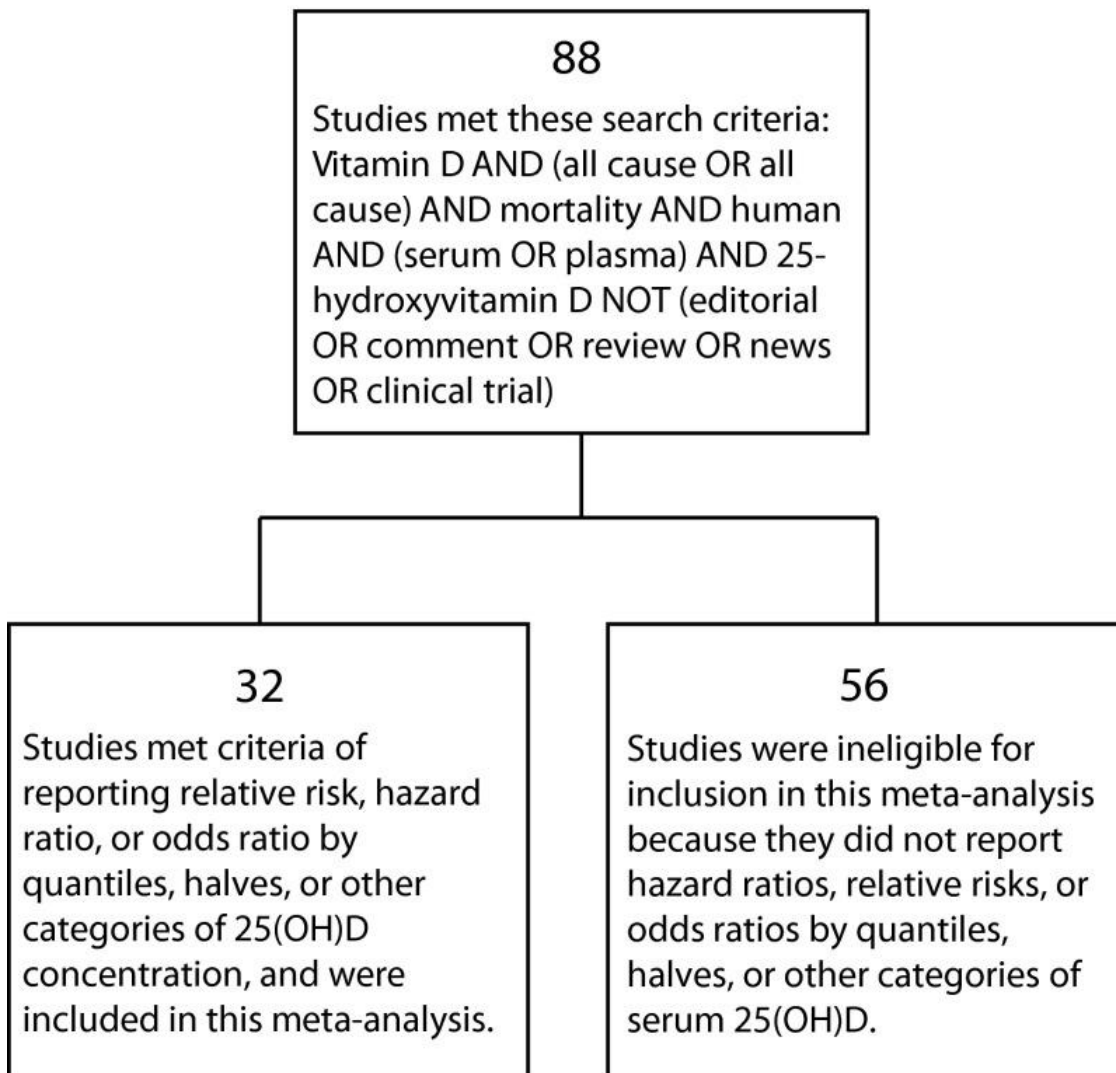
そこで我々は、急速に拡大している公衆衛生の分野において、血清 25(OH)D 濃度と年齢調整死亡ハザード比との間にみられる逆相関の強さと一貫性を分析することにした。以前のメタアナリシスでは 12 の研究が要約されており[16]、別のメタアナリシスでは 14、[17]別のメタアナリシスではより広い範囲が要約されていた[18]。

我々は、血清 25(OH)D 低値が全死亡のハザード比高値と関連するという仮説を立て、メタアナリシスで検討された結果を年齢で調整した全死亡のハザード比と定義した。この解析には、適格基準を満たした健康なまたは一般の医療施設のコホートにおける血清 25(OH)D のカテゴリー別の全死因死亡ハザード比に関する全ての研究が含まれる。Zittermann らのレビュー以降、血清中 25(OH)D 濃度と全死亡率を検討した 20 の新規研究が文献に掲載されたが[17]、本レビューでは合計 32 の研究が対象とされた[19-50]。Zittermann らによるレビューでは、2 つの研究が本研究の厳しい選択基準を満たさなかったため、対象から除外された。

方法

2 人の研究者(J. J. K. と S. B. M.)が、1966 年 1 月 1 日から 2013 年 1 月 15 日までの間に公表されデータベースに索引が付けられた年齢調整全死因死亡率と関連する血清 25(OH)D 濃度の観察研究を生物医学文献から検索した。サーチャーズは公衆衛生学の PhD(Epidemiology; S. B. M.)を取得した経験豊富な疫学者であり、研究者(J. K.)でもあった。その結果、88 件の研究が特定された(図 1)。組み入れ基準は、血清 25(OH)D 濃度の 2 つ以上のカテゴリーに基づいて関連性の指標を報告した研究とした。このうち 32 試験[19-50]が組み入れ基準を満たした。残りの 56 研究は、血清 25(OH)D のカテゴリー別の関連性を報告しなかったため、組み入れ基準から除外された。組み入れ基準を満たすデザインの研究を組み入れたが、ほぼ全て(32 研究中 30 研究)がコホート研究であり、2 研究はコホート内のコホート内症例対照研究であった。ほぼ全てが追跡研究または臨床試験のために募集されたボランティアの集団であったが、いくつかは診療所がサービスを提供する集団であった(表 A、<http://www.ajph.org>)で本記事の補足として入手可能)。著者らは PubMed, BIOSIS, Google Scholar, および Web of Science を用いて検索を行い、さらに参考文献リストのハンドサーチも行った。全ての研究は 1 つの抄録を含めて医学雑誌に発表された[28]。解析は公表された研究に限定されたため、研究に含まれた論文の著者とは連絡を取らなかった。

図 1-



[新しいタブで開く](#)

血清 25-ヒドロキシビタミン D と全死因死亡率との関連を検討した研究の文献検索結果

注: 25(OH)D=25-ヒドロキシビタミン D。

収集された研究はすべて、標準的で広く認められた研究デザインで実施されたルーチンの疫学研究であった。全ての研究で、血清 25(OH)D 濃度が高い人は年齢調整全死因死亡ハザード比が低いという仮説が直接検討された。

RevMan version 5(Oxford University, Cochrane Collaboration, Oxford, England)を用いてフォレストプロットを作成するとともに、血清 25(OH)D 濃度に基づく年齢補正全死因死亡ハザード比を求めた。全体の用量反応曲線を得るために、25(OH)D の各層についてこれらのハザード比の平均値を算出した。自己報告によるビタミン D の経口摂取または日光曝露のみに基づく研究は含めなかった[51]。

Peto 法を応用した 0-E and variance method for combining studies を用いて、血清 25(OH)D 濃度の最

低分位と最高分位を比較する年齢調整ハザード比を算出した[52]。各試験の個々のハザード比とその 95% 信頼区間を用いて、全体の 0-E と分散を算出した[53]。

プールしたハザード比の自然対数を分子とし、プールしたハザード比の自然対数の標準誤差を分母とする z スコアを用いて、全体の要約オッズ比の P 値を算出した。これは、Peto の無仮定法を用いて P 値を算出する標準的な方法である。【54】各研究の最高分位と最低分位を比較したハザード比をフォレストプロットに示した。【55, 56】ランダム効果モデルを用いた DerSimonian Laird 統計を用いて研究間の不均一性を評価した。【57】

血清中の 25(OH)D 濃度と全死亡率との用量反応相関性についてプールした推定値を得るために、25(OH)D 濃度が 10 ng/mL の層ごとに年齢で補正したハザード比を算出し、この研究で最も低い 25(OH)D 濃度の層と比較した。最も高い層(典型的には 30 ng/mL 以上)を基準層とみなした。25(OH)D の各層について、全試験のハザード比の平均値をプロットした。標準手法を用いて併合ハザード比の 95%信頼区間(CI)を算出した[58-60]。ハザード比は、各層の年齢調整ハザード比を最高層の年齢調整ハザード比で除したものをプロットした。また、各研究の分散の逆数で加重した平均も算出した。この推定値は、他の研究よりもはるかに大きな 1 つの研究[49]によって支配されていた。そのため、単一の大規模試験では主に決定できない複合用量反応曲線が得られたことから、ハザード比の非加重平均を用いた[49]。また、関数 $f=y_0+a*\exp[(-b*x)]$ を用いて、結果に対して標準的な減少指数曲線を当てはめた。重回帰を用いて a と b の値を求めた。

この解析のデータとして年齢調整死亡ハザード比を選択した理論的根拠は、これらの値が試験の仮説に直接対応しているということであった。研究対象集団の年齢分布に存在する可能性のある差を考慮に入れるために、年齢調整死亡ハザード比を用いることがルーチンである。2 人の研究者が論文から独立してデータを抽出し、データ抽出の精度について研究者間で 100%のクロスチェックが行われた。ハザード比はいずれも年齢で補正されており、年齢による交絡の可能性が低下した。

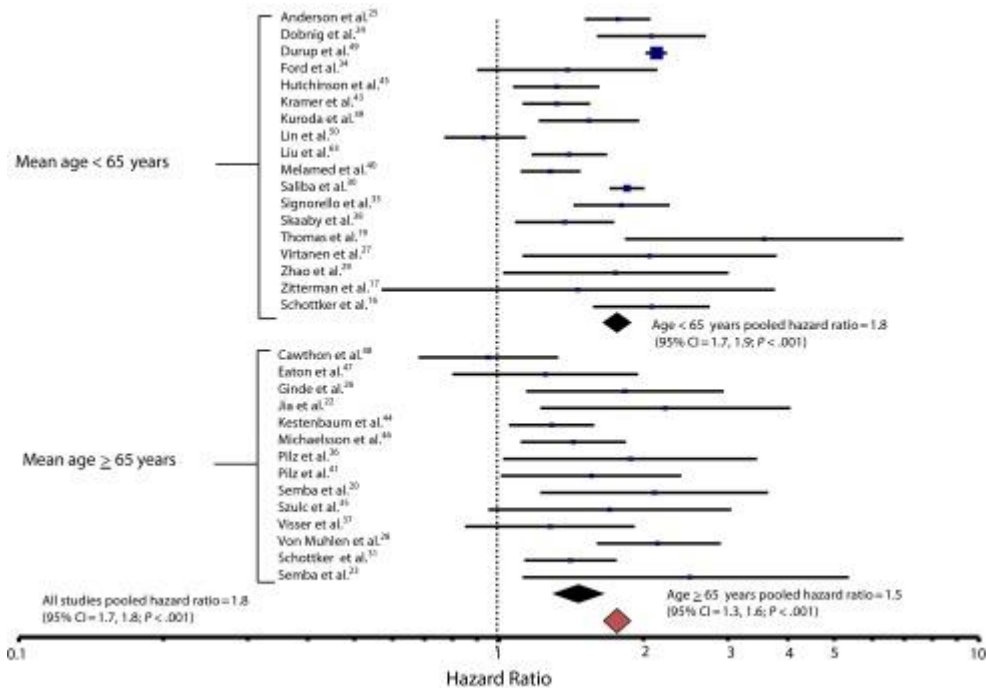
このレビューは Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology Group の勧告[61]に従って実施されたもので、各研究の質に関する主観的なコメントが含まれている(表 A, 最終列)。選択基準は Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses のガイドラインに従って報告された。【62】この研究の終了後、いくつかの雑誌記事が公開された。これらを表 B に要約する (<http://www.ajph.org/>)で本記事の補足として入手可能)。この知見は、解析対象となった 32 の研究で認められた関連性と一致している。これらを含めても、このメタアナリシスの結論を大きく変えることはなかったであろう。

結果

25 件の研究では、25(OH)D 濃度と年齢補正後の全死亡ハザード比との間に有意な逆相関が認められた(図 2)。5 つの研究では逆の傾向がみられたが[21, 34, 35, 37, 47]、統計的に有意ではなかった。2 つの研究で

は、1つは米国[48]で、もう1つは中国の臨泉[50]で行われたもので、関連性は認められなかった。これらの試験について表 A に記載し、評価した。

図 2-



[新しいタブで開く](#)

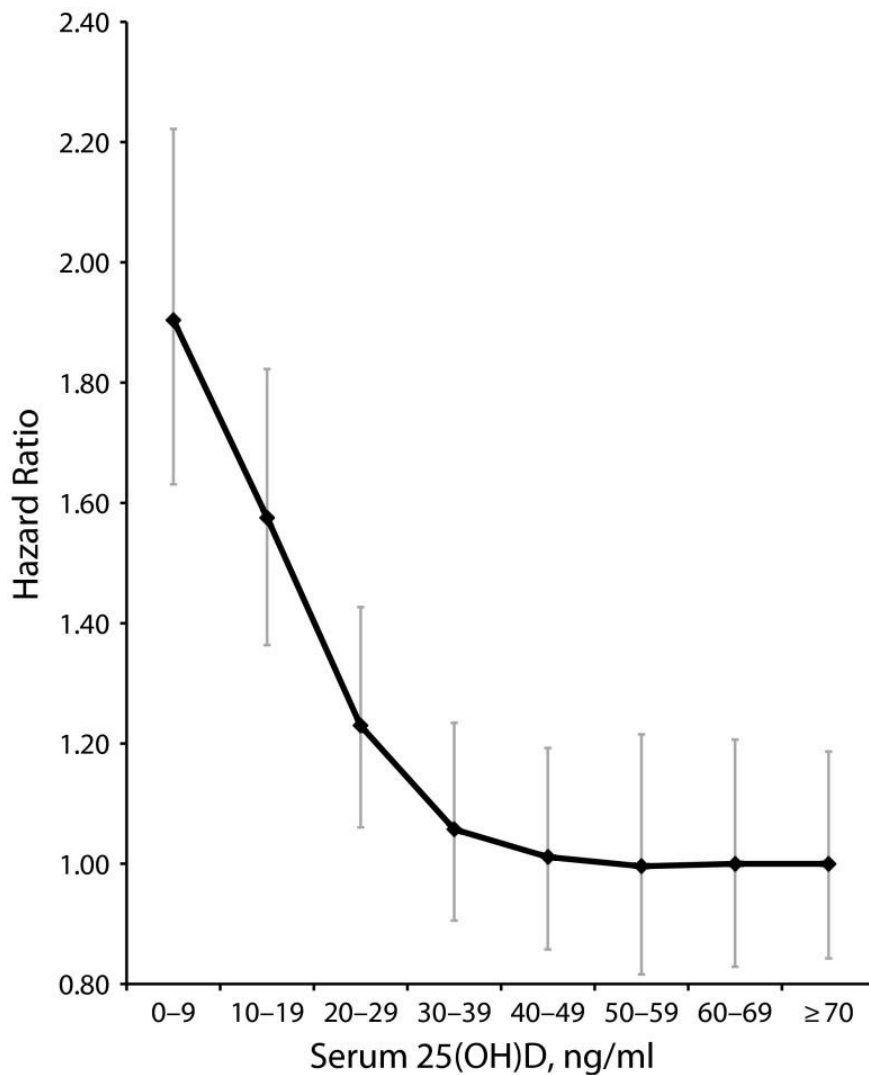
血清 25-ヒドロキシビタミン D と全死因死亡率との関連を検討した 32 の研究において、血清 25-ヒドロキシビタミン D の最低カテゴリーと最高カテゴリーを比較した年齢補正後の全死因死亡率のハザード比 (95%信頼区間)、1966-2013 年。

注:CI=信頼区間

25(OH)D 濃度の最低カテゴリー(0-9 ng/mL)と最高カテゴリー(50 ng/mL 超)を比較した場合の全死因死亡率の年齢補正後ハザード比は、全体で 1.9 であった(95%CI=1.6~2.2;P<.001;図 2)。血清中濃度が 30 ng/mL 以下の場合も、30 ng/mL を超える場合と比較して、全死亡率が高かった(P<.01)。研究は均一ではなかった(DerSimonian Laird の $\chi^2[2]=183.66;df=28;P<.001$)。ファンネルプロット解析(図には示していない)では、公表バイアスは示されなかった。

プール用量反応曲線では、ハザード比は 0 ng/mL から 30~39 ng/mL の間で急激に低下し、血清中 25(OH)D 濃度が 50 ng/mL を超えるとプラトーに達するようであった(図 3)。30~39 ng/mL までの低濃度ではこの曲線は急勾配となり、30~39 ng/mL と比較して 40~49 ng/mL ではリスクがわずかに低下する傾向がみられた。ハザード比は 0~9 ng/mL から 10~19 ng/mL で 0.4 単位、10~19 ng/mL から 20~29 ng/mL で 0.3 単位、20~29 ng/mL から 30~39 ng/mL で約 0.1 単位低下した。全体では、25(OH)D 10 ng/mL 当たりのハザード比が平均 0.1 単位低下した。

図 3-



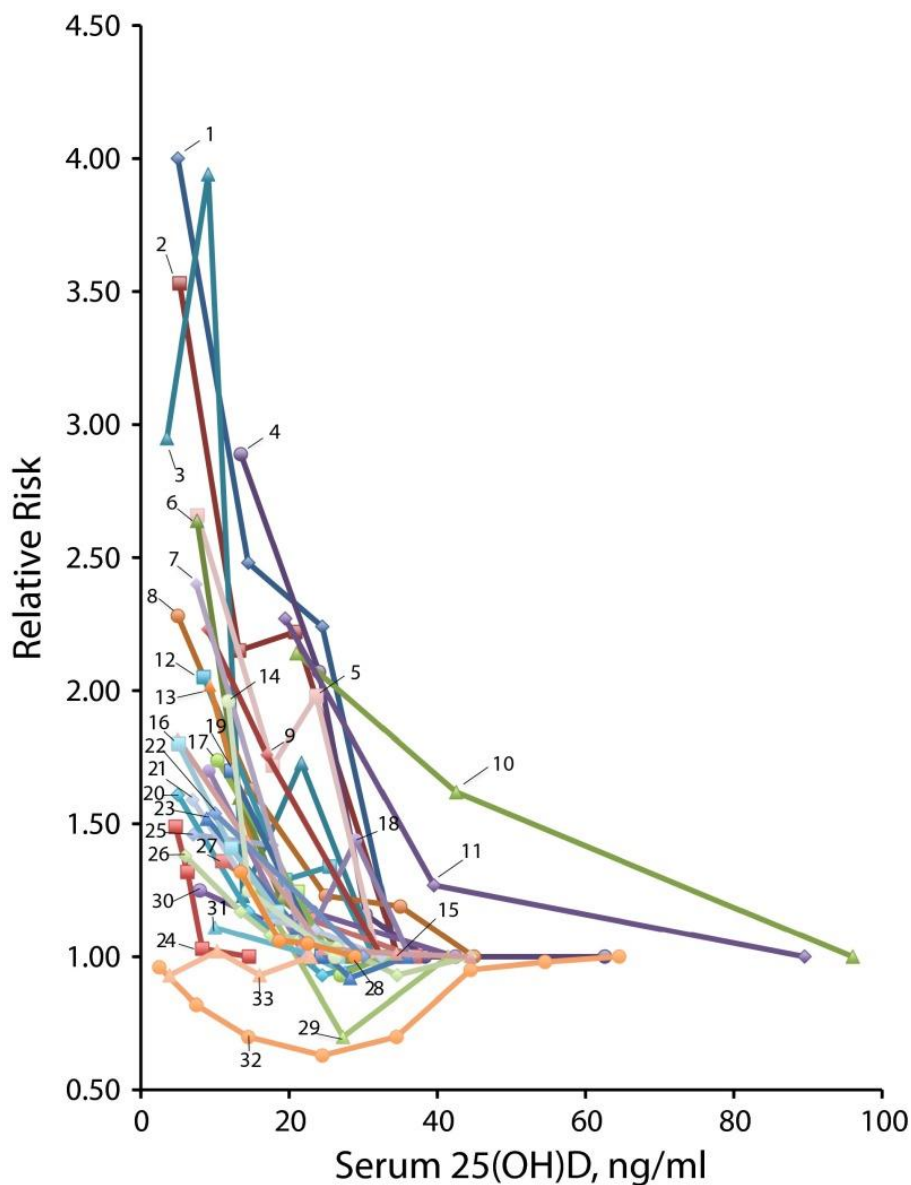
[新しいタブで開く](#)

血清 25-ヒドロキシビタミン D と総死亡との関連を検討した 32 の研究における年齢で補正した全死亡のハザード比:1966-2013

注:25(OH)D=25-ヒドロキシビタミン D。

全ての研究を合わせたデータに指数関数的に減少する曲線を当てはめると、ハザード比の推定値が 1.0 から有意に変化しなくなった時点は、血清 25(OH)D 値が 36 ng/mL であった。この時点での相対ハザードは 1.09 であり、95%信頼限界は 1.0 と 1.2 であった。各試験の用量-反応曲線を図 4 に示す。

図 4-



[新しいタブで開く](#)

血清 25-ヒドロキシビタミン D と全死亡との関連を検討した 32 の研究における、各研究における血清 25-ヒドロキシビタミン D と全死亡の年齢調整ハザード比との用量反応関係:1966-2013

Note. 25(OH)D=25-hydroxyvitamin D. 1. Thomas et al.¹⁹; 2. Semba et al. 2010²⁰; 3. Zittermann et al.¹⁷; 4. Jia et al.²²; 5. Semba et al. 2009²³; 6. Dobnig et al.²⁴; 7. Anderson et al.²⁵; 8. Ginde et al.²⁶; 9. Virtanen et al.²⁷; 10. Von Muhlen et al. (men)²⁸; 11. Von Muhlen et al. (women)²⁸; 12. Zhao et al.²⁹; 13. Saliba et al.³⁰; 14. Schöttker et al.³¹; 15. Johansson et al.³²; 16. Signorello et al.³³; 17. Ford et al.³⁴; 18. Szulc et al.³⁵; 19. Pilz et al. (2009)³⁶; 20. Visser et al.³⁷; 21. Skaaby et al.³⁸; 22. Kuroda et al.³⁹; 23. Melamed et al.⁴⁰; 24. Pilz et al. (2012)⁴¹; 25. La Croix et al.⁴²; 26. Kramer et al.⁴³; 27. Kestenbaum et al.⁴⁴; 28. Hutchinson et al.⁴⁵; 29. Michaëlsson et al.⁴⁶; 30. Eaton et al.⁴⁷; 31. Cawthon et al.⁴⁸; 32. Durup et al.⁴⁹; 33. Lin et al.⁵⁰

研究間の不均一性の原因の 1 つとしてフォローアップ期間の差が考えられたため、フォローアップ期間が 25(OH)D と全死亡率との関連に関連しているかどうかを解析した。追跡期間の中央値が 7 年であることを考慮して、研究を追跡期間の 2 つのカテゴリーに分類した。平均ハザード比は、投与期間が 7 年未満の研究では 2.2 であったのに対し、7 年以上の研究では 1.6 であった($P < .05$)。

考察

この研究により、血清 25(OH)D 濃度と年齢補正後の全死亡率との間に逆相関があることが確認された。全体として、25(OH)D 濃度が最低分位(0-9 ng/mL)であった人の年齢調整死亡率は、最高分位(35 ng/mL 超)であった人のほぼ 2 倍であった。

ホウ素などの一部のミネラルを摂取すると、25(OH)D の異化速度が低下する可能性があり、その結果として 25(OH)D が蓄積する可能性があり、これにより、意図せずにサプリメントで 25(OH)D を摂取している可能性があるシック・インディヴィジュアルズ人の集団が存在するため、25(OH)D 濃度が高くなると死亡率が高くなるように見える可能性がある[64]。対照的に、Rancho Bernardo コホートなどの健康な集団では、25(OH)D 濃度が高くてもハザード比は高くならなかった[28]。全体では、25(OH)D の最高分位(一般に 35~40 ng/mL 以上)に入ることに関連した害は認められなかった。高濃度の 25(OH)D に関連するデータがさらに得られるまでは、高濃度の 25(OH)D についてはある程度の注意が妥当であろう。

調整

1 試験を除く全試験を年齢で調整し、その試験を年齢で層別化した。[28]他の共変量で調整した試験が多い。これらの調整により、ハザード比は調整による影響をあまり受けないことが明らかになった。例えば、32 研究中 7 研究では BMI で補正したが[21, 24, 33, 35, 43, 47, 50]、BMI はこの関連性において主要な役割を果たしていないようであった。6 つの研究では身体活動に対して補正が行われたが[19, 24, 33, 35, 46, 47]、これらの補正もこの関連性に大きな役割を果たしていなかった。7 つの研究では人種で補正したが[26, 30, 40, 42-44, 47]、結論に大きな変化はなかった。人種で補正しなかった 23 研究のうち、20 研究は人種および民族が均一な集団の地域で実施されたものであった。計 8 件の研究で喫煙についての調整が行われたが[19, 21, 33, 35, 43, 46, 47, 50]、喫煙は血清 25(OH)D と全死亡率との関連にも影響を及ぼさなかった。1 件の研究では 17 の共変量で調整されたが、この関連は持続していた[47]。

15 件の研究では、コホート研究[20, 23, 27, 28, 32 年、35-38 年、42 年、44-46 年、48, 50 年]に登録されたか、医療行為の患者として登録された一般集団のボランティアが使用され[22, 31]、他の 2 件では、健康維持機関または保険機関の電子医療記録システムが使用され[25, 30]、3 件では、第 3 回 National Health and Nutrition Examination Survey の集団[26, 40, 43]または他の National Health and Nutrition Examination Survey のデータが使用された[29, 34]。2 件の研究[21, 26]では、冠動脈造影を受けた患者が分析されたが、急性疾患を発症した患者は除外された。他にも様々なタイプの外来患者を対象とした研究がいくつかあり[19, 41, 49]、Zittermann らは病気の患者と健康な患者を混合して用いた[21]。ある

研究では心血管疾患に対する生活習慣介入に関するランダム化比較試験の患者を用い[38]、別の研究では Women's Health Initiative のデータを用いた[47]。血清 25(OH)D 高値と死亡率低下との間に認められた関連性は、研究の種類や地域が多様であったにもかかわらず、依然として認められた。

研究間でかなりの不均一性が認められた。考えられる理由の1つは、追跡期間が短い研究、具体的には7年未満の研究では、7年以上の研究と比較してハザード比が高かったことである。これは、追跡期間が短かった研究では、25(OH)D 測定から死亡までの平均経過時間が短かったためと考えられる。被験者の25(OH)D が試験の測定以降に変化した場合、曝露の誤分類につながる可能性がある。変化が多少ランダムであれば、観察されたハザード比は実際よりも1.0に近くなる傾向があり、ランダムでなければ、いずれの方向においてもハザード比に影響を及ぼす可能性がある。この解析では、フォローアップ期間が長いほどハザード比は1.0に近くなるようであった。この不均一性の原因については、今後の研究で経時的に25(OH)Dを複数回測定することで対処できる可能性がある。

研究間にみられた不均一性の一部は、調整量の差によって説明できる可能性がある。全ての研究で年齢が調整され、ほとんどの研究で他の共変量が調整された。広範な調整を行っても、残差交絡は常に起こりうる。遺伝的素因などの測定されなかった因子によって交絡が生じる可能性もある。観察研究では交絡の可能性を完全に除外することは本質的に困難であるため、結果の解釈には注意が必要である。

1日当たり2000~4000国際単位(IU)のビタミンD3を補給すると、血清25(OH)D濃度が約20~40 ng/mL上昇すると考えられる。[65, 66]1日当たり2000 IUのビタミンD3を用いた2つのランダム化比較臨床試験が米国で進行中であり、Lappeら[8]の研究を再現するためにデザインされた研究と、Mansonら[67]の新しいランダム化比較試験が実施されている。これらの研究の結果が出るまでには数年を要する。

事項制約事項

メタアナリシスの妥当性は、解析された研究の妥当性に依存する。メタアナリシスには、異なるデザインで異なる集団を対象とした研究が含まれることがある。不均一な結果が得られた試験を併合することに対しては、議論の余地がある。しかしながら、包括的なメタアナリシスの有益性は、おそらく不均一性に関する懸念を上回るであろう。メタアナリシスの中には、所見の不均一性を増加させる研究を除外し、同様の所見を有する研究に限定した解析から複合結果の推定を行うものもある。本研究では、同様の結果が得られた研究を限定し、異なる研究を除外する必要があったと考えられる。均質な研究に限定してメタアナリシスを実施し、同様の結果が得られた研究のみを含めることには合理的な論理があるという例を挙げることができる。均一性を保証するために試験を除外することは合理的な考え方であるが、統合した推定値を計算する際に、既存の適格な試験から得られる情報の一部を失うという相殺的な欠点がある。この解析には、選択基準を満たした全ての試験が含まれた。これを選択すると、関連する全ての研究が含まれるため、得られた知見が可能な限り包括的なものとなる。不均一性の原因となった研究を除外すれば、血清25(OH)D高値と全死亡率低下との間に関連性が存在することが今回の結果によってより強く裏付けられることになるため、全ての研究を含めることはおそらく保守的なアプローチである。

32 の研究のそれぞれについて、25(OH)D の 8 つの層のそれぞれについてハザード比を計算し、全ての研究における各層の平均ハザード比を計算することによって、本研究のプールした用量-反応勾配(図 3)を得た。また、各研究のハザード比の分散の逆数を重みとして用いて、ハザード比の加重平均も算出した。重み付け法では、1 つの試験[49]の所見上が用量-反応勾配の形状をほぼ決定し、他の試験からの寄与はわずかであった。少数の研究では、上位数層のハザード比が報告されなかったため、上位数層の平均ハザード比には寄与しなかった。観察された所見に最も近似した曲線は、指数関数的に減少する曲線であった。

観察研究に固有の弱点は、交絡の影響を受ける可能性があることである。例えば、病気であった人は、健康であった人ほど屋外での日光曝露を受けていない可能性がある。その結果、健康な人よりも死亡リスクが高い可能性が高い病気の人では、血清 25(OH)D 濃度が最初から低くなる可能性がある。このことは、血清 25(OH)D 低値と高死亡リスクとの間に見かけ上の関連性を生じさせた可能性がある。これは逆因果関係として知られている。したがって、血清 25(OH)D と死亡率との逆相関を検出した研究はいずれも暫定的なもののみならずべきであり、その理由は、健康な人の方が、若年死の素因となった可能性のある疾患を有する人よりも、屋外で過ごす時間が長かった可能性があるためである。より長期の追跡期間(7 年以上)の研究においても逆相関が認められたことから、逆の因果関係に関する懸念は部分的に軽減された。緊急かつ危篤状態の患者のみで構成された研究は対象としなかった。これは、重篤な疾患が 25(OH)D 濃度に影響を及ぼした可能性があるためである。そのような患者を対象とした研究を除外することは、必ずしも決定的ではないが、逆の因果関係のリスクを低下させた可能性があり、また、危篤状態の患者に関する知見の一般化可能性を低下させたであろう。

血清 25(OH)D のカテゴリ別に死亡率を報告していない研究も、用量-反応の計算または死亡リスクの比較に必要であるため、この研究には適格ではなかった。すべての研究は生物医学雑誌に発表され、疫学研究のデザインに関する通常の基準を満たしていた。ほぼ全て(32 件中 30 件)がコホート研究であり、これは最も強力な観察研究デザインである;残りの 2 件はコホート内症例対照研究であり、同様の能力を有している。死亡のハザード比というエンドポイントは、診断のために複雑な手順を必要とせず、死亡率を考慮する上で試験間に実質的な差があった可能性は低い。ほぼ全てのコホート研究において、生死の判定が強みとなっている。試験間で質に実質的な差がみられたのは、血清 25(OH)D 濃度を測定するために用いられた臨床検査の手順のみであったと考えられる。検査方法に関しては、高速液体クロマトグラフィー(紫外検出法または液体クロマトグラフィー-質量分析法を組み合わせたもの)が通常ゴールドスタンダードと考えられていることを示すデータがいくつかある。異なる市販キットの精度は大きく異なる可能性があるため、循環血中の 25(OH)D を測定する際の問題は、測定法自体に限定されるものではない。[68]この解析の妥当性は、各試験で用いられた臨床検査の手順の妥当性に依存する。すべての研究で、標準的で広く認められた検査手順が用いられた。各試験のデザインと解析の質に関する簡潔な評価結果を表 A の最後の列に示す。

年齢調整ハザード比は、血清 25(OH)D 値以外の死亡の危険因子の分布に関して解析された集団と同程度に異なる集団間での死亡リスクの公平な比較を自動的に保証するものではないことに注意すべきである。

また、この研究の目的は、様々な血清 25(OH)D 濃度の全般的な長期的妥当性および安全性を明らかにすることであり、心血管疾患などの特定の死因との関連性を明らかにすることではなかった。ここに示したデータから特定の死因に関する結論を導き出すことはできない。

強み (Strengths)

メタアナリシスには、個々の研究よりも数が多く、したがって精度が高いという利点がある。また、公表バイアスの可能性を評価するための解析手順であるファンネルプロットも提示している。この研究では、血清 25(OH)D の最も低いカテゴリーと最も高いカテゴリーを比較した全体の相対リスクが 1.9 であることを中心に、左右対称の漏斗形のプロットが作成された。一般に、一部の例外を除き、最も精度の高い試験では、相対リスクの総合点推定値に最も近い値が得られる傾向がみられた。このファンネルプロットの全体的な形状は、公表バイアスが大きい可能性を否定するものである。

この研究のもう 1 つの強みは、32 件の研究のうち 30 件が 25(OH)D と全死亡率との逆相関に関して好ましい結果を示したことである。これら 30 件の研究では、方向性ではなく関連性の程度のみが異なっており、25(OH)D と全死亡率との間に逆相関があることの信頼性が高まっている。ランダム化比較試験を実施すれば、この関連性が交絡や逆の因果関係に起因するものではないという、より高いレベルの保証が得られるであろう。このことを保証するために多数のランダム化比較試験を実施する必要はないが、その実施には 5~10 年を要すると考えられる。

この研究の知見は、医学研究に自発的に参加する人、臨床プログラムに登録する人、またはメディケア受給者と同様の集団に一般化することができる。他の人口統計学的グループへの一般化は適切でない場合がある。例えば、この解析の対象となったほとんど全ての研究は主に白人の集団に基づいていたため、この知見を必ずしも他の人種の人々に一般化することはできない。ここで遭遇したタイプの研究は高齢者を過剰に代表しているため、この結果は若年者には適用できない可能性がある。同様の研究を若年層と非白人集団で実施すべきである。

結論

血清 25(OH)D 濃度に応じて、死亡のハザード比に下降勾配が認められた。このことは、20 ng/mL 未満の濃度は低すぎて安全ではないという National Academy of Sciences Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium[69]の見解を確認するものである。今回の解析では、血清 25(OH)D 濃度が 30 ng/mL 未満の場合、安全性を確保するには低すぎる可能性も示唆されている。

30 ng/mL 以上の 25(OH)D という目標範囲は、1 日約 1000 IU のビタミン D3 を摂取することによってほとんどの人が達成することができ、これは 9 歳以上で 1 日 4000 IU という米国科学アカデミー研究所 (National Academy of Sciences Institute of Medicine) の耐容上限摂取量の 4 分の 1 である[12]。[69]

*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。

米国科学アカデミー研究所(National Academy of Sciences Institute of Medicine)の1日当たりの推奨許容量である600~800 IU/日を上回っているが、最近のEndocrine Societyの臨床ガイドラインによると、ほぼ全ての成人にとって1日1000 IUの摂取は安全であると報告されている。[12]それでも、1日1000 IUを超える用量の有効性と絶対的安全性について懸念を表明する著者もいるため、注意が必要である。[69, 70]米国内分泌学会(Endocrine Society)は、19歳以上での耐容上限量を1日10,000 IUと設定している。[12]成人における1日10,000 IU未満のビタミンD3の用量は毒性と関連しておらず、200 ng/mL未満の血清25(OH)D濃度は一般に毒性とはみなされない。[12]このことは、25(OH)Dの集団濃度を40 ng/mLに上げる努力に対してかなりの安全域を残している。

より高用量のビタミンD3を用いて、十分にモニタリングされたランダム化比較臨床試験を実施することが望ましい。そのような研究が検討されている間は、いくつかの疾患のリスク低下との関連が知られていることから、集団のビタミンD3状態の改善を試みることは妥当であろう。9歳以上での1日1000 IUのビタミンD3摂取の忍容性は、米国科学アカデミー研究所(National Academy of Sciences Institute of Medicine)の委員会報告モノグラフによって確認されている[69]。

謝辞

著者らは、本研究プログラムへの多大な貢献と揺るぎない支援、および2011年から2013年にかけてNaval Health Research Centerの司令官として発揮された卓越したリーダーシップに対して、US Navy Medical CorpsのCAPT Gregory Utz医師に深い感謝の意を表したい。

注：本稿で述べられている見解は著者らの見解にすぎず、Bureau of Medicine and Surgery、Department of the Navy、Department of Defense、または米国政府の公式の見解を示すものではない。著者らにはW.B. Grant以外に利益相反はない。GrantはVitamin D Council(San Luis Obispo, CA)、UV Foundation(McLean, VA)、Bio-Tech Pharmacal(Fayetteville, AR)、およびVitamin D Society(Canada)から資金提供を受けている。

参加者の保護

この論文は、集積データを対象とした公表研究の系統的レビューおよび解析であった。個人を特定できる情報は使用されなかった。この種の研究は、ヒトを被験者とするレビュー(human participants review)の適用が免除される(45 CFR 46.101[b])。

参考文献

- Lowe LC, Guy M, Mansi J et al. Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations, vitamin D receptor genotype and breast cancer risk in a UK Caucasian population. *Eur J Cancer*. 2005;41(8):1164-1169. doi: 10.1016/j.ejca.2005.01.017. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 2. Bertone-Johnson ER, Chen W, Holick MF et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(8):1991-1997. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0722. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 3. Abbas S, Linseisen J, Slinger T et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer—results of a large case-control study. *Carcinogenesis*. 2008;29(1):93-99. doi: 10.1093/carcin/bgm240. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 4. Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJ, Shaw EK, Gorham ED. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet*. 1989;2(8673):1176-1178. doi: 10.1016/s0140-6736(89)91789-3. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 5. Garland C, Shekelle RB, Barrett-Connor E, Criqui MH, Rossof AH, Paul O. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet*. 1985;1(8424):307-309. doi: 10.1016/s0140-6736(85)91082-7. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 6. Kearney J, Giovannucci E, Rimm EB et al. Calcium, vitamin D, and dairy foods and the occurrence of colon cancer in men. *Am J Epidemiol*. 1996;143(9):907-917. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008834. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 7. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer*. 2002;94(6):1867-1875. doi: 10.1002/cncr.10427. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 8. 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. doi: 10.1093/ajcn/85.6.1586. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 9. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1174-1180. doi: 10.1001/archinte.168.11.1174. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 10. Wang L, Song Y, Manson JE et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(6):819-829. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 11. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol*. 2009;19(7):468-483. doi: 10.1016/j.annepidem.2009.03.021. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 12. 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. doi: 10.1210/jc.2011-0385. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

- 13. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(2):113-125. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04022.x. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 14. Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *Anticancer Res.* 2011;31(9):2939-2948. [PubMed] [Google Scholar]
- 15. Gandini S, Boniol M, Haukka J et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer.* 2011;128(6):1414-1424. doi: 10.1002/ijc.25439. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 16. Schöttker B, Ball D, Gellert C, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and overall mortality. A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Ageing Res Rev.* 2013;12(2):708-718. doi: 10.1016/j.arr.2012.02.004. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 17. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(1):91-100. doi: 10.3945/ajcn.111.014779. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 18. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ.* 2014 doi: 10.1136/bmj.g1903. Epub ahead of print April 1, 2014:1-13. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 19. Thomas GN, O' Harthaigh B, Bosch JA et al. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Diabetes Care.* 2012;35(5):1158-1164. doi: 10.2337/dc11-1714. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 20. Semba RD, Houston DK, Bandinelli S et al. Relationship of 25-hydroxyvitamin D with all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(2):203-209. doi: 10.1038/ejcn.2009.140. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 21. Zittermann A, Schleithoff SS, Frisch S et al. Circulating calcitriol concentrations and total mortality. *Clin Chem.* 2009;55(6):1163-1170. doi: 10.1373/clinchem.2008.120006. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 22. Jia X, Aucott LS, McNeill G. Nutritional status and subsequent all-cause mortality in men and women aged 75 years or over living in the community. *Br J Nutr.* 2007;98(3):593-599. doi: 10.1017/S0007114507725163. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 23. Semba RD, Houston DK, Ferrucci L et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with greater all-cause mortality in older community-dwelling women. *Nutr Res.* 2009;29(8):525-530. doi: 10.1016/j.nutres.2009.07.007. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 24. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2008;168(12):1340-1349. doi: 10.1001/archinte.168.12.1340. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

- 25. Anderson JL, May HT, Horne BD et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol.* 2010;106(7):963-968. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.05.027. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 26. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA., Jr Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(9):1595-1603. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02359.x. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 27. Virtanen JK, Nurmi T, Voutilainen S, Mursu J, Tuomainen TP. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with the risk of death in a general older population in Finland. *Eur J Nutr.* 2011;50(5):305-312. doi: 10.1007/s00394-010-0138-3. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 28. Von Muhlen D, Garland C, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Are serum levels of 25-hydroxyvitamin D or 1,25-dihydroxyvitamin D associated with longevity? *Circulation.* 2009;119(10):e318. [Google Scholar]
- 29. Zhao G, Ford ES, Li C, Croft JB. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension: the NHANES linked mortality study. *J Hypertens.* 2012;30(2):284-289. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834e1f0a. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 30. Saliba W, Barnett O, Rennert HS, Rennert G. The risk of all-cause mortality is inversely related to serum 25(OH)D levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2792-2798. doi: 10.1210/jc.2012-1747. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 31. Schöttker B, Haug U, Schomburg L et al. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(4):782-793. doi: 10.3945/ajcn.112.047712. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 32. Johansson H, Oden A, Kanis J et al. Low serum vitamin D is associated with increased mortality in elderly men: MrOS Sweden. *Osteoporos Int.* 2012;23(3):991-999. doi: 10.1007/s00198-011-1809-5. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 33. Signorello LB, Han X, Cai Q et al. A prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality among African Americans and non-African Americans. *Am J Epidemiol.* 2013;177(2):171-179. doi: 10.1093/aje/kws348. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 34. Ford ES, Zhao G, Tsai J, Li C. Vitamin D and all-cause mortality among adults in USA: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey Linked Mortality Study. *Int J Epidemiol.* 2011;40(4):998-1005. doi: 10.1093/ije/dyq264. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 35. Szulc P, Claustrat B, Delmas PD. Serum concentrations of 17beta-E2 and 25-hydroxycholecalciferol (25OHD) in relation to all-cause mortality in older men—the MINOS study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71(4):594-602. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03530.x. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 36. Pilz S, Dobnig H, Nijpels G et al. Vitamin D and mortality in older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71(5):666-672. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03548.x. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 37. Visser M, Deeg DJ, Puts MT, Seidell JC, Lips P. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D

- in older persons and the risk of nursing home admission. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(3):616-622. doi: 10.1093/ajcn/84.3.616. quiz 671-672. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 38. Skaaby T, Husemoen LL, Pisinger C et al. Vitamin D status and incident cardiovascular disease and all-cause mortality: a general population study. *PLoS ONE.* 2012;7(12):e52423. doi: 10.1371/journal.pone.0052423. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 - 39. Kuroda T, Shiraki M, Tanaka S, Ohta H. Contributions of 25-hydroxyvitamin D, co-morbidities and bone mass to mortality in Japanese postmenopausal women. *Bone.* 2009;44(1):168-172. doi: 10.1016/j.bone.2008.03.023. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
 - 40. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1629-1637. doi: 10.1001/archinte.168.15.1629. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 - 41. Pilz S, Dobnig H, Tomaschitz A et al. Low 25-hydroxyvitamin D is associated with increased mortality in female nursing home residents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):E653-E657. doi: 10.1210/jc.2011-3043. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
 - 42. 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. doi: 10.1093/gerona/glp006. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 - 43. Kramer H, Sempos C, Cao G et al. Mortality rates across 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels among adults with and without estimated glomerular filtration rate <60 ml/min/1.73 m²: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS ONE.* 2012;7(10):e47458. doi: 10.1371/journal.pone.0047458. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 - 44. Kestenbaum B, Katz R, de Boer I et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(14):1433-1441. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.069. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 - 45. Hutchinson MS, Grimnes G, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jorde R. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased all-cause mortality risk in a general population: the Tromso study. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(5):935-942. doi: 10.1530/EJE-09-1041. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
 - 46. Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(4):841-848. doi: 10.3945/ajcn.2010.29749. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
 - 47. Eaton CB, Young A, Allison MA et al. Prospective association of vitamin D concentrations with mortality in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative (WHI) *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6):1471-1478. doi: 10.3945/ajcn.111.017715. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 - 48. Cawthon PM, Parimi N, Barrett-Connor E et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):4625-4634. doi: 10.1210/jc.2010-

0638. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 49. Durup D, Jorgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2644-2652. doi: 10.1210/jc.2012-1176. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
 - 50. Lin SW, Chen W, Fan JH et al. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D concentration and mortality in a Chinese population. *Am J Epidemiol.* 2012;176(11):1043-1050. doi: 10.1093/aje/kws285. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 - 51. Yang L, Lof M, Veierod MB, Sandin S, Adami HO, Weiderpass E. Ultraviolet exposure and mortality among women in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2011;20(4):683-690. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0982. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
 - 52. Deeks J, Higgins J. *Statistical Algorithms in Review Manager 5.* Oxford, England: The Cochrane Collaboration; 2010. [Google Scholar]
 - 53. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials.* 2007;8:16. doi: 10.1186/1745-6215-8-16. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 - 54. Deeks J, Altman DG, Bradburn M. *Statistical Methods for Examining Heterogeneity and Combining Results From Several Studies in a Meta-analysis.* London, England: BMJ Publications; 2002. [Google Scholar]
 - 55. Lewis S, Clarke M. Forest plots: trying to see the wood and the trees. *BMJ.* 2001;322(7300):1479-1480. doi: 10.1136/bmj.322.7300.1479. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 - 56. Yeh J, D' Amico F. Forest plots: data summaries at a glance. *J Fam Pract.* 2004;53(12):1007. [PubMed] [Google Scholar]
 - 57. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7(3):177-188. doi: 10.1016/0197-2456(86)90046-2. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
 - 58. Woolf B. On estimating the relation between blood group and disease. *Ann Hum Genet.* 1955;19(4):251-253. doi: 10.1111/j.1469-1809.1955.tb01348.x. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
 - 59. Katz D, Baptista J, Azen S, Pike M. Obtaining confidence intervals for the risk ratio in cohort studies. *Biometrics.* 1978;34:469-474. [Google Scholar]
 - 60. Kirkwood B, Sterne A. *Essential Medical Statistics.* 2nd ed. Malden, MA: Blackwell Publishing Ltd; 2003. Comparing rates; pp. 240-248. [Google Scholar]
 - 61. Stroup DF, Berlin J, Morton S et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000;283(15):2008-2012. doi: 10.1001/jama.283.15.2008. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
 - 62. Moher D, Liberati A, Altman D The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 - 63. Liu L, Chen M, Hankins SR et al. Drexel Cardiovascular Health Collaborative Education, Research,

- and Evaluation Group. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and mortality from heart failure and cardiovascular disease, and premature mortality from all-cause in United States adults. *Am J Cardiol.* 2012;110(6):834-839. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.013. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 64. Miljkovic D, Miljkovic N, McCarty M. Up-regulatory impact of boron on vitamin D function—does it reflect inhibition of 24-hydroxylase? *Med Hypotheses.* 2004;63(6):1054-1056. doi: 10.1016/j.mehy.2003.12.053. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
 - 65. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, Chen TC, Holick MF. Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporos Int.* 1998;8(3):222-230. doi: 10.1007/s001980050058. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
 - 66. Tripkovic L, Lambert H, Hart K et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(6):1357-1364. doi: 10.3945/ajcn.111.031070. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 - 67. Manson JE, Bassuk S, Lee I et al. The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials.* 2012;33(1):159-171. doi: 10.1016/j.cct.2011.09.009. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 - 68. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19(2):73-78. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.12.001. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 - 69. Ross A, Taylor C, Yaktine A, Del Valle H Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press; 2011. [PubMed] [Google Scholar]
 - 70. Rosen CJ, Abrams S, Aloia J et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1146-1152. doi: 10.1210/jc.2011-2218. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]