

日本人の再生産年齢女性における血中ビタミンD濃度の分布

タカオカ ノブコ ナガオ マサノリ ウメザワ ミツマサ
高岡 宣子*,2* 長尾 匡則* 梅澤 光政*
サイレンチトシミ ハルヤマ ヤスオ コバシ ゲン
西連地利己* 春山 康夫* 小橋 元*

目的 わが国においては再生産年齢非妊婦および妊婦の血中ビタミンD濃度の分布はまだ明らかにされておらず、周産期と次世代の影響に配慮した妊婦および再生産年齢女性におけるビタミンD不足の基準値はまだ設定されていない。そこで、本研究では、再生産年齢女性の血中ビタミンD基準値設定に向けた研究の基礎資料を得ることを目的として、日本人の再生産年齢女性の血中ビタミンD濃度の分布に関する研究文献の系統的にレビューを行った。

方法 対象文献の掲載期間は1963年から2015年までとした。医中誌 Web および PubMed でキーワード「日本」、「ビタミンD」、「女」、「妊婦」を含む対象文献の抽出を行った。対象文献に対して年齢、性別、日本人、データの有無、重複の有無の精査を行った結果、18件が採用された。続いて再生産年齢の非妊婦（13件22グループ）と妊産褥婦（6件8グループ）に分け、年齢、測定時期および測定方法により血中ビタミンDの平均値の分布を検討した。

結果 日本人再生産年齢の非妊婦に関する13件22グループのうち、10グループ（45.5%）の血中25(OH)D濃度の平均値は20 ng/ml未滿、21グループ（95.5%）は30 ng/ml未滿であった。一方、非妊婦に比べて妊産褥婦の血中25(OH)D濃度が低く、妊産褥婦においては妊娠初期（5-10週）の1グループ以外はすべて血中25(OH)Dの平均値が20 ng/mlを下回っていた。

結論 再生産年齢の日本人女性の血中25(OH)D濃度が、特に妊産褥婦において低値である可能性が示唆された。再生産年齢女性の血中25(OH)D濃度についてはまだ研究が少なく、更なる研究が必要である。

Key words : ビタミンD, 25-ヒドロキシビタミンD, 再生産年齢, 妊婦, 日本

日本公衆衛生雑誌 2017; 64(3): 133-142. doi:10.11236/jph.64.3_133

I 緒 言

25-ヒドロキシビタミンD（以下25(OH)D、ビタミンD）低値は、骨粗鬆症などの骨代謝だけではなく、糖尿病、心血管疾患や悪性新生物などの骨外作用にも影響している¹⁻³。Khawらによる13年間のコホート研究では、血中25(OH)D濃度は心血管疾患、呼吸器疾患と関連が示されており、全死亡率との関係では、血中25(OH)D濃度が90 nmol/L（36 ng/ml）以上の群で最も死亡率が低かったと報告されている⁴。

一方、母子保健領域において、ビタミンD不足は妊娠高血圧腎症や早産など周産期異常などの疾病

リスクを高めることが報告されている⁵。また、妊婦のビタミンDの適切な摂取は胎児期の肺、脳、骨の発達に必須とされており⁶、妊娠18週の血中25(OH)D濃度の低値が、6歳での肺活量低下⁷、10歳での言語発達の遅れ⁸、思春期での骨密度低下⁹、20歳での摂食障害の増加と関係していることがこれまでに報告されている¹⁰。さらに、胎児期からのビタミンD欠乏（妊娠母体のビタミンD欠乏）は、小児くる病の危険因子の一つであると報告されている¹¹。

ビタミンD不足を判定する血中25(OH)D濃度のカットオフ値については、米国の「米国・カナダ人の食事摂取基準2010年版（IOM Report）」では、健康指標として小腸でのカルシウム・リン吸収、くる病・骨軟化症、骨石灰化障害、骨密度、骨折リスクを考慮し50 nmol/L（20 ng/ml）とされた^{12,13}。また、「米国内分泌学会ガイドライン2011年度版」では、IOM Reportの指標に血中Parathyroid Hor-

* 獨協医科大学医学部公衆衛生学講座

2* 獨協医科大学国際協力支援センター国際交流支援室
責任著者連絡先：〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880

獨協医科大学医学部公衆衛生学講座 高岡宣子

Ⅲ 結 果

1. 対象文献の特徴

再生産年齢の非妊婦に関する文献13件のうち5件は、学生を対象者としていた。また、妊婦に関する調査は3つとも対象者が大学病院受診中の妊婦であった(表1)。全18文献で用いられていた測定方法は競合的タンパク結合法(Competitive Protein-Binding Assay: CPBA)6件、化学発光タンパク結合法(Chemiluminescence Protein-Binding Assay: CLPBA)1件、化学発光免疫測定法(Chemiluminescent Immunoassay: CLIA)1件、放射免疫測定法(Radioimmunoassay: RIA)4件、2抗体放射免疫測定法(Double Antibody Radioimmunoassay: RIA-DA)1件、高速液体クロマトグラフィー法(High Performance Liquid Chromatography: HPLC)が5件であった。

2. 非妊婦血中25(OH)D濃度の分布

再生産年齢の非妊婦の血中25(OH)D濃度の平均値の分布は12.6~30.4 ng/mlであり、年齢の増加と共にやや高くなる傾向があった(図1)。13件22グループの血中25(OH)D濃度の平均値のうち、10グループ(45.5%)は20 ng/ml未満、21グループ(95.5%)は30 ng/ml未満であった。また季節の比較では、夏期の平均値の分布は13.7~30.4 ng/ml、冬季13.6~20.4 ng/mlと夏期の方が高い傾向にあった(図2)。検査方法の比較では、HPLC法に比べCPBA法でやや高い傾向がみられた(図3)。

3. 妊産褥婦の血中25(OH)D濃度の分布

妊産褥婦の血中25(OH)D濃度の分布は9.8~22.0 ng/mlであった(図4)。6件8グループの血中25(OH)D濃度の平均値は、1グループを除き20 ng/ml値未満でした。測定時期と胎数による違いはみられなかった。

Ⅳ 考 察

本研究では、わが国における再生産年齢女性の血中25(OH)D濃度に関する文献を系統的にレビューした。その結果、再生産年齢非妊婦に関する13文献に記載された22測定グループの約半数で血中25(OH)Dの平均値がIOM Reportの基準値である20 ng/ml^{12,13)}を下回っており、1つの測定グループを除き21測定グループで血中25(OH)Dの平均値が「米国内分泌学会ガイドライン2011年度版」の基準値である30 ng/ml¹⁴⁾を下回っていた。一方、非妊婦に比べて妊産褥婦の血中25(OH)D濃度が低く、妊産褥婦においては妊娠初期(5~10週)の1グループ以外はすべて血中25(OH)Dの平均値が20 ng/ml

を下回っていた。今回レビューした再生産年齢女性の中で血中25(OH)Dの平均値が30 ng/mlを超えていたのはNakamuraらの報告であるが、その対象者の年齢は40~49歳で、うち44%が農業従事者(屋外作業)であった。この報告では、血中濃度と屋外作業との間に有意な相関を認め、このことがこのグループの血中25(OH)D濃度の平均値が比較的高い理由の一つと考えられていた²⁴⁾。以上の結果から、日本人再生産年齢女性の血中25(OH)D濃度は、特に妊産褥婦において低値である可能性が示唆された。

また、再生産年齢の非妊婦の血中25(OH)D濃度の平均値は、年齢の増加と共にやや高くなる傾向があった。平成25年国民健康・栄養調査によると、一日あたりの年齢階級別ビタミンD摂取量(±標準偏差)は、20~29歳が5.0±5.7 μg、30~39歳が5.6±6.6 μg、40~49歳が5.8±7.1 μgと年齢と共に増加している³⁴⁾ことから、加齢による血中25(OH)D濃度の変動に、経口による摂取量が影響していると推察される。

アメリカペンシルバニア州ピッツバーグ(北緯40.4度)における血中25(OH)D濃度の調査では、夏期が41.2±13 ng/ml、冬季が34.5±11.1 ng/ml($P < 0.001$)と季節変動があることが報告されている³⁵⁾。日本人における調査では、1980年には血中25(OH)D濃度は夏期平均が30 ng/ml、冬期平均が15 ng/mlであったが、近年では季節間差がなくなったとの津川の報告がある³⁶⁾。今回行った検討の中でも夏期が冬季に比べやや高値であったものの、1980年当時に比べると季節間差が小さかった。これは、近年普及した紫外線保護対策によって、夏期でも皮膚でのビタミンD合成が抑制されていることが影響している可能性がある。

ビタミンDとされる化合物は食物由来、生合成由来のどちらでも、そのほぼすべてが肝臓で水酸化され、25(OH)Dになる。25(OH)Dの半減期は2~3週間で、肝臓に留まることなく血液に乗って全身を循環するため、25(OH)D濃度は体内のビタミンD量を正確に反映する^{14,37)}。血中25(OH)D濃度の測定方法は、HPLC法や液体クロマトグラフィー質量分析法(LC-MS)などの物理化学的測定方法と、CPBA法、RIA法、受容体結合能測定法(Radioreceptor assay: RRA)やCLIA法などの生物化学的測定方法がある。物理化学的測定方法は、定量精度・再現性に優れているが、検体処理能力が劣る。一方、生物学的測定方法は、抗原抗体反応や受容体結合活性から間接的に化合物を測定するため、測定間変動や測定内変動が大きい^{38,39)}。CPBA法では前処理の影響を強く受けるため25(OH)D₃

表1 再生産年齢の日本人女性の血中25(OH)Dに関する研究

報告者・年	調査時期	調査地域	対象者	年齢/ 調査月	対象 者数	血中25(OH)D (ng/ml)	測定方法
Kano 他, 1980 ¹⁶⁾	1978年6月	記載なし	乳児から20歳代までの normal Japanese 88人	20-29	8	21.0±4.6	CPBA
Ito 他, 2011 ¹⁷⁾	2006年	記載なし	女子栄養大の1年生	18-22	214	12.6±4.1	RIA-DA
Nakamura 他, 2005 ¹⁸⁾	2002年 10-12月	記載なし	新潟大学の看護コースの学生 2・3年生	19-25	108	14.2±4.36* ¹	HPLC with the 2-step method
Nakamura 他, 2001 ¹⁹⁾	1998年と1999 年春の健康診 断時	記載なし	栄養学を学んでいる短大2 年生(1998年生39人, 1999 年生40人)	19-24	77	13.7±4.8	HPLC
Ohta 他, 2009 ²⁰⁾	2003年12月- 2004年2月	東京	東京女子医科大学の看護学 部生, 看護専門学校生	19-25	274	18.7±4.8	CLPBA
Nakamura 他, 2001 ²¹⁾	1999-2000年 にかけての冬 季	新潟	新潟の介護施設(計3施設) の就労者	19-29	38	13.6±4.4	HPLC
				30-39	17	20.4±6.3	
				40-49	15	18.6±5.9	
Kobayashi 他, 1983 ²²⁾	1979年12月- 1980年11月	自衛隊 阪神病院 (兵庫)	健康な女性	19-29	207	14.1±5.4* ¹	HPLC
				30-39	55	22.3±5.6* ¹	
				40-49	65	22.0±8.5* ¹	
Nanri 他, 2011 ²³⁾	2006年7月と 11月	北部 九州	北部九州の市役所職員	21-34 7月	18	23.7±2.3	CPBA
				35-44 7月	30	25.2±2.1	
				21-34 1月	55	16.9±1.8	
				35-44 1月	52	19.7±1.7	
Nakamura 他, 1999 ²⁴⁾	1997年7月	新潟	豊栄市の健康診断受診者	40-49	9	30.4±7.6* ²	HPLC
Suzuki 他, 2014 ²⁵⁾	2013年 5月23日	記載なし	寮に住む学生	18-23	49	23.1±4.7	RIA
中村 他, 1997 ²⁶⁾	記載なし	静岡	静岡県民(平成7年11月に 実施した静岡県民健康基 礎調査の対象者の一部を抽 出)	20-29	17	17.9±7.5	CPBA
				30-39	44	23.0±6.4	
				40-49	56	21.8±4.8	
Otani 他, 2008 ²⁷⁾	記載なし	記載なし	健康な女性	21-31	11	20	RIA
Shibata 他, 2011 ²⁹⁾	2008年3・ 6・9・12月	愛知	藤田保健衛生保健大学病院 受診の妊娠30週以降の妊婦 (単胎, 双胎等の言及なし)	3月	不明	14.5±5.0	RIA
				6月	不明	13.9±4.2	
				9月	不明	14.3±5.1	
				12月	不明	15.7±6.4	
Shiraishi 他, 2014 ³⁰⁾	2010年6月- 2011年7月	東京	大学病院受診の妊娠19-23週 の健康な23-46歳の単胎妊 婦。	4-9月	284	9.8±4.7	CLIA
				10-3月	157	10.3±5.1	
				10-3月	127	9.2±4.2	
Nishimura 他, 2003 ³¹⁾	記載なし	大阪	分娩時。双胎・品胎で早産 の可能性があり長期入院し た産婦5人と分娩のため入 院した産婦9人(単胎8双 胎1)		9	19.5±4.5	CPBA
Shimotsuji 他, 1979 ³²⁾	1975年2・3月	記載なし	分娩時の母子27組	2・3月	27	11.4±8.6	CPBA
奥島 他, 2005 ³³⁾	2003年6-8月 2003年12月- 2004年1月	北海道富良 野市周辺	産褥1日目。富良野協会病 院産科で分娩(正期産)した 夏期28組, 冬季21組の母子	6-9月	28	17.1±4.5	RIA
				12-1月	21	14.9±5.4	
本田利江, 1983 ²⁸⁾ * ³	記載なし	駿河台日本 大学産婦人 科および関 連病院	正常非妊婦 妊娠初期 妊娠末期	18-34	10	21.1±6.7* ¹	CPBA
					20	22.0±6.2* ¹	
					30	18.1±7.8* ¹	

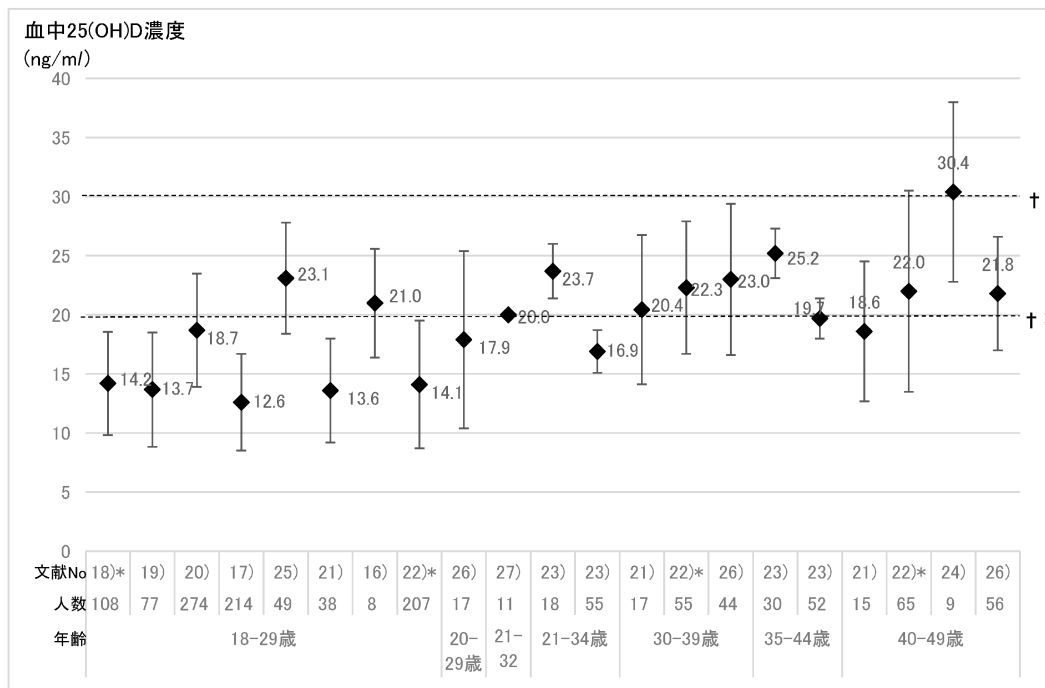
*¹ 25(OH)D₃のみの値, *² 日本人の食事摂取基準2010版策定時に論文中的図から推定された数値,*³ 妊娠中期のデータは20-24週での流・早産時のデータであるため除外した

CPBA: Competitive Protein-Binding Assay, RIA-DA: Double Antibody Radioimmunoassay,

HPLC: High Performance Liquid Chromatography, CLPBA: Chemiluminescence Protein-Binding Assay,

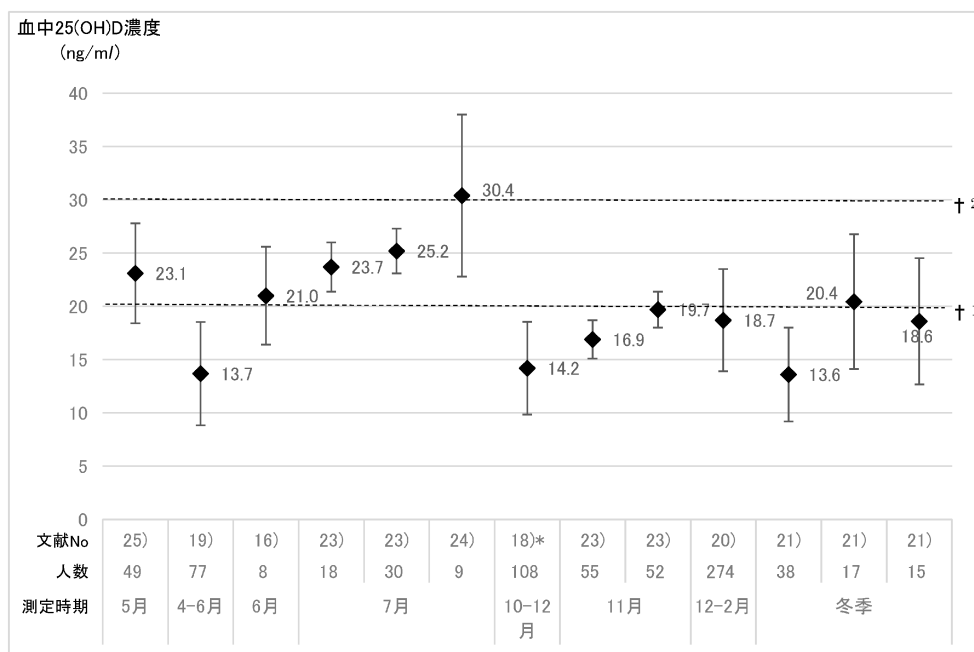
RIA: Radioimmunoassay, CLIA: Chemiluminescent Immunoassay

図1 各年齢区分別再生産年齢の非妊婦における血中25(OH)D濃度



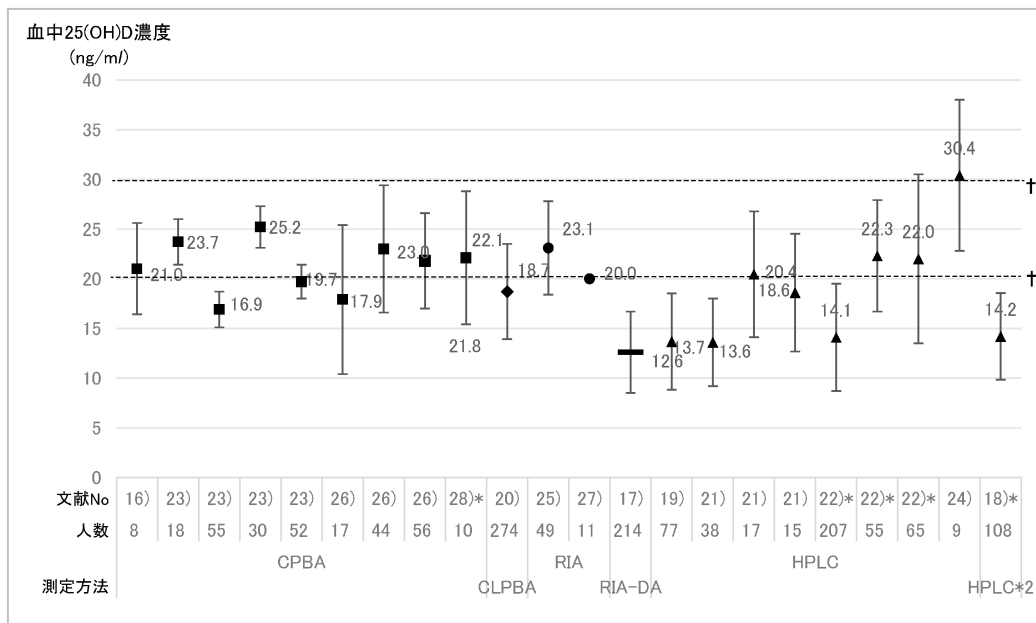
*血中25(OH)D₃のみの値, †1「米国・カナダ人の食事摂取基準2010年版 (IOM Report)」,
 †2「米国内分泌学会ガイドライン2011年度版」

図2 調査季節別再生産年齢の非妊婦における血中25(OH)D濃度



*血中25(OH)D₃のみの値, †1「米国・カナダ人の食事摂取基準2010年版 (IOM Report)」,
 †2「米国内分泌学会ガイドライン2011年度版」

図3 測定法別再生産年齢の非妊婦の血中25(OH)D濃度

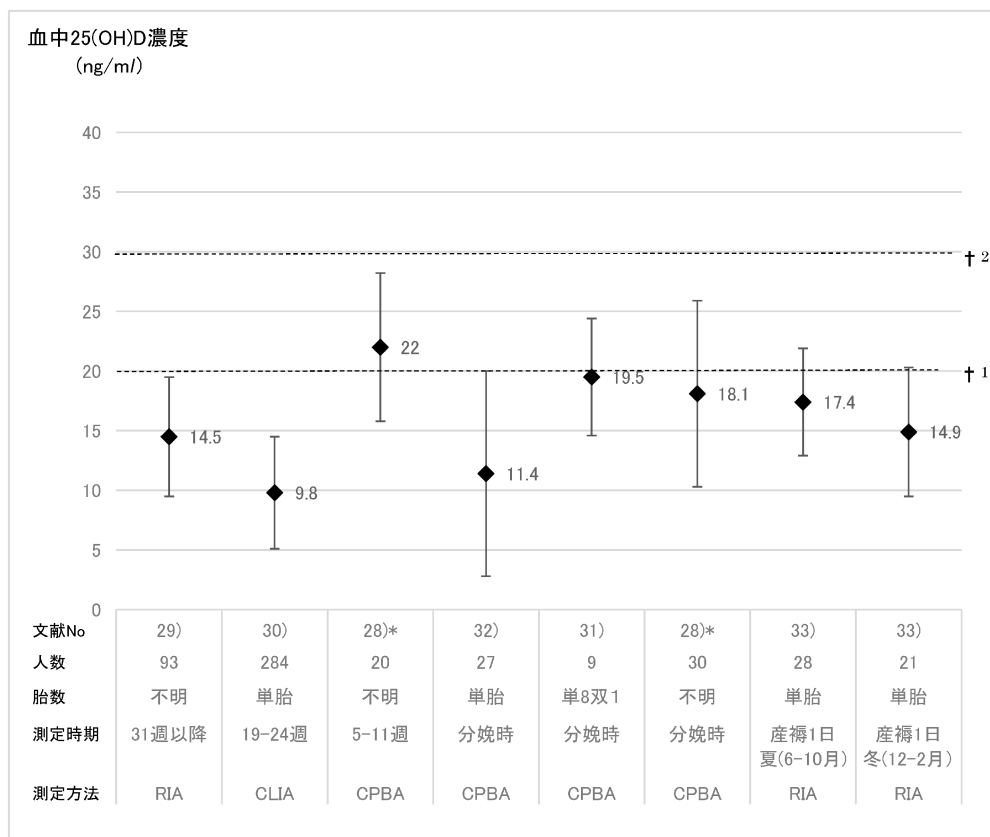


*血中25(OH)D₃のみの値, †¹「米国・カナダ人の食事摂取基準2010年版 (IOM Report)」,

†²「米国内分泌学会ガイドライン2011年度版」

CPBA: Competitive Protein-Binding Assay, CLPBA: Chemiluminescence Protein-Binding Assay, RIA: Radioimmunoassay, RIA-DA: Double Antibody Radioimmunoassay, HPLC: High Performance Liquid Chromatography, HPLC*2: HPLC with the 2-step method

図4 妊産褥婦における血中25(OH)D濃度



*血中25(OH)D₃のみの値, †¹「米国・カナダ人の食事摂取基準2010年版 (IOM Report)」,

†²「米国内分泌学会ガイドライン2011年度版」

RIA: Radioimmunoassay, CLIA: Chemiluminescent Immunoassay, CPBA: Competitive Protein-Binding Assay

の数値が平均で58%高く算出されたとの報告がある⁴⁰⁾。またRIA法、CLIA法、HPLC法では血中25(OH)D濃度が正常もしくは低く算出されたとの報告もある^{41~43)}。今回の検討結果ではHPLC法に比べCPBA法を用いた測定結果の方がやや高い傾向にあった。このような血中25(OH)D濃度の測定法間差、施設間差を検討するために1989年に設立されたVitamin D External Quality Assessment Scheme (DEQAS)は、同一のヒト血清を各施設に分配して、各施設のデータを集めており³⁸⁾、その施設間の変動係数(CV)は15%であったと報告している⁴⁴⁾。現在DEQASによって血中25(OH)D濃度測定法の、国際的な標準化作業が進められている。標準化に必要な基準測定法はLC-MS/MSとされており、米国のNational Institute of Standards and Technology (NIST)によって開発されたStandard Reference Material 972 (SRM972)が25(OH)Dの標準物質として利用されている³⁸⁾。今回レビューした文献の研究の多くは、SRM972の開発された2009年以前に実施されていた。また、「IOM Report」の基準値^{12,13)}や「米国内分泌学会ガイドライン2011年度版」の基準値¹⁴⁾を設定する際に使用されたデータの測定方法もHPLC法やCPBA法など多様で統一されてはいなかった。今後、基準値やビタミンDの充足状態を評価するためには正確な血中25(OH)Dの測定が不可欠であり、わが国におけるビタミンD充足度の基準値の設定に向けては、国際的な標準測定方法および標準物質(LC-MS/MS)を使用することが望ましい。

今回検討した非妊婦に関する文献のうち、3文献では25(OH)D₃のみを測定しているが、25(OH)D₂の占める割合は少ないとされている。ビタミンDの供給源としては、食物より摂取するビタミンD₂(エルゴカルシフェノール)とビタミンD₃(コレカルシフェノール)、および皮膚で合成されるビタミンD₃の3つの経路があるが、体内で代謝や生理作用に違いはないとされる。ビタミンD₂、ビタミンD₃は肝臓でビタミンD-25位水酸化酵素(CYP2R1)により25(OH)D₂および25(OH)D₃に変換され、さらに腎臓の近位尿管において、ビタミンD-1 α 位水酸化酵素(CYP27B1)によって、1 α ,25(OH)₂D₂、1 α ,25(OH)₂D₃に変換され、活性型となる³⁷⁾。ビタミンD₂は、植物・きのこ類に多く含まれ、ビタミンD₃は動物・魚類に多く含まれる。758人の健常人を対象として血中25(OH)D濃度を調査した文献では、25(OH)Dは23.8 \pm 10.1 ng/mlであった。25(OH)D₃はすべての対象者より検出された(23.0 \pm 10.1 ng/ml)のに対し、25(OH)D₂が検出された

のは18.3%のみであった(4.4 \pm 2.9 ng/ml)²²⁾。平成25年国民健康・栄養調査を基に算出した報告によると、日本人はビタミンD摂取量の77%を魚介類(ビタミンD₃)から摂取しており、きのこ類(ビタミンD₂)からの摂取量は5%である⁴⁵⁾。これらのことから、日本人においては血中の25(OH)Dの大部分が25(OH)D₃であると考えられる。

本研究は、18文献計30グループにおける再生産年齢の非妊婦と妊産褥婦の血中25(OH)D濃度の平均値の分布について、年齢、測定時期、測定方法など系統的にレビューしたことに新規性があるが、一方でいくつかの限界もある。本研究では、血中25(OH)D濃度のカットオフ値として「米国・カナダ人の食事摂取基準2010年版(IOM Report)」および「米国内分泌学会ガイドライン2011年度版」のカットオフ値である20 ng/mlないし30 ng/mlを暫定的に採用した。しかし、血中25(OH)D濃度を指標としたビタミンD欠乏の基準値について国際的にも一致した見解は得られていないため、厳密にはまだこれらのカットオフ値を用いて再生産年齢女性のビタミンDが欠乏しているかどうかを判断することはできない。また、年齢、測定時期および方法が同一である複数の研究は少なかったため、得られた結果に対しては慎重に解釈することが必要である。

V 結 語

日本人の再生産年齢の非妊婦および妊産褥婦の血中25(OH)D濃度は低値である可能性が示唆された。血中25(OH)D濃度は年齢、測定時期および方法による変動が認められた。しかし日本人の再生産年齢女性を対象として、DEQASによる標準化手法に沿った血中ビタミンD充足状況を検証した研究はなく、今後のデータの蓄積と研究の積み重ねが期待される。

本研究における開示すべきCOIはない。

(受付 2016.11. 9)
採用 2016.12.27)

文 献

- 1) Agarwal M, Phan A, Willix R Jr, et al. Is vitamin D deficiency associated with heart failure? A review of current evidence. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2011; 16(3-4): 354-363.
- 2) Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, et al. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* 2008; 19(5): 666-671.
- 3) Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D

- deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117(4): 503-511.
- 4) 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.
 - 5) Junaid K, Rehman A, Jolliffe DA, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among women of child-bearing age in Lahore Pakistan, associating with lack of sun exposure and illiteracy. *BMC Womens Health* 2015; 15: 83.
 - 6) Hart PH, Lucas RM, Walsh JP, et al. Vitamin D in fetal development: findings from a birth cohort study. *Pediatrics* 2015; 135(1): e167-e173.
 - 7) Zosky GR, Hart PH, Whitehouse AJ, et al. Vitamin D deficiency at 16 to 20 weeks' gestation is associated with impaired lung function and asthma at 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(4): 571-577.
 - 8) Kesby JP, Eyles DW, Burne TH, et al. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 347(1-2): 121-127.
 - 9) Zhu K, Whitehouse AJ, Hart PH, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and bone mass in offspring at 20 years of age: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2014; 29(5): 1088-1095.
 - 10) Allen KL, Byrne SM, Oddy WH, et al. Risk factors for binge eating and purging eating disorders: differences based on age of onset. *Int J Eat Disord* 2014; 47(7): 802-812.
 - 11) 有坂 治. 小児のビタミンD・カルシウム欠乏の要因・診断・対応. *日本臨床栄養学会雑誌* 2015; 37(1): 8-20.
 - 12) Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academies Press. 2011; 125-299, 486-488.
 - 13) Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1): 53-58.
 - 14) 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.
 - 15) 菱田 明, 佐々木敏, 監修. 日本人の食事摂取基準 2015年版. 厚生労働省「日本人の食事摂取基準(2015年版) 策定検討会報告書. 東京: 第一出版. 2014; 170-175.
 - 16) Kano K, Yoshida H, Yata J, et al. Age and seasonal variations in the serum levels of 25-hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D in normal humans. *Endocrinol Jpn* 1980; 27(2): 215-221.
 - 17) Ito S, Ishida H, Uenishi K, et al. The relationship between habitual dietary phosphorus and calcium intake, and bone mineral density in young Japanese women: a cross-sectional study. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011; 20(3): 411-417.
 - 18) Nakamura K, Ueno K, Nishiwaki T, et al. Nutrition, mild hyperparathyroidism, and bone mineral density in young Japanese women. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(5): 1127-1133.
 - 19) Nakamura K, Nashimoto M, Tsuchiya Y, et al. Vitamin D insufficiency in Japanese female college students: a preliminary report. *Int J Vitam Nutr Res* 2001; 71(5): 302-305.
 - 20) Ohta H, Kuroda T, Onoe Y, et al. The impact of lifestyle factors on serum 25-hydroxyvitamin D levels: a cross-sectional study in Japanese women aged 19-25 years. *J Bone Miner Metab* 2009; 27(6): 682-688.
 - 21) Nakamura K, Nashimoto M, Matsuyama S, et al. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in young adult Japanese women: a cross sectional study. *Nutrition* 2001; 17(11-12): 921-925.
 - 22) Kobayashi T, Okano T, Shida S, et al. Variation of 25-hydroxyvitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₂ levels in human plasma obtained from 758 Japanese healthy subjects. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1983; 29(3): 271-281.
 - 23) Nanri A, Foo LH, Nakamura K, et al. Serum 25-hydroxyvitamin d concentrations and season-specific correlates in Japanese adults. *J Epidemiol* 2011; 21(5): 346-353.
 - 24) Nakamura K, Nashimoto M, Hori Y, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in active women of middle and advanced age in a rural community in Japan. *Nutrition* 1999; 15(11-12): 870-873.
 - 25) Suzuki Y, Maruyama-Nagao A, Sakuraba K, et al. Milk fortified with vitamin D could reduce the prevalence of vitamin D deficiency among Japanese female college students. *Arch Osteoporos* 2014; 9: 188.
 - 26) 中村美詠子, 青木伸雄, 吹野洋子, 他. 静岡県における血清25-Hydroxyvitamin D, 1,25-Dihydroxyvitamin Dの分布及び栄養素摂取状況との関連. *栄養学雑誌* 1997; 55(6): 305-313.
 - 27) Otani M, Takimoto Y, Moriya J, et al. Plasma intact fibroblast growth factor 23 levels in women with anorexia nervosa. *Biopsychosoc Med* 2008; 2: 10.
 - 28) 本田利江. 妊娠時の母児双方におけるカルシウム代謝の調節機構の研究: 特に血中 Vitamin D₃ metabolites などのCa代謝調節ホルモンの動態. *日大医学雑誌* 1983; 42(5): 515-527.
 - 29) Shibata M, Suzuki A, Sekiya T, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in pregnant Japanese women with threatened premature delivery. *J Bone Miner Metab* 2011; 29(5): 615-620.
 - 30) Shiraiishi M, Haruna M, Matsuzaki M, et al. Demographic and lifestyle factors associated with vitamin D status in pregnant Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2014; 60(6): 420-428.

- 31) Nishimura K, Shima M, Tsugawa N, et al. Long-term hospitalization during pregnancy is a risk factor for vitamin D deficiency in neonates. *J Bone Miner Metab* 2003; 21(2): 103-108.
- 32) Shimotsuji T, Seino Y, Ishida M, et al. Relations of plasma 25-hydroxyvitamin D levels in mothers, cord blood and newborn infants, and postnatal changes in plasma 25-hydroxy-vitamin D levels. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1979; 25(2): 79-86.
- 33) 奥島華純, 野原史勝, 藤保洋明, 他. 富良野周辺の妊婦および新生児のビタミンD欠乏状態の検討(夏期と冬期の比較). *日本小児科学会雑誌* 2005; 109(7): 878.
- 34) 厚生労働省. 平成25年国民健康・栄養調査報告. 2015. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h25-houkoku.pdf> (2016年9月12日アクセス可能).
- 35) Rajakumar K, Holick MF, Moore CG, et al. Impact of seasonal flux on 25-hydroxyvitamin D and bone turnover in pre- and early pubertal youth. *Pediatr Int* 2014; 56(1): 35-42.
- 36) 津川尚子. 骨と栄養 骨とビタミンD摂取. *Clinical Calcium* 2015; 25(7): 973-981.
- 37) Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(7): 720-755.
- 38) Wallace AM, Gibson S, de la Hunty A, et al. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids* 2010; 75(7): 477-488.
- 39) Binkley N, Krueger D, Lensmeyer G. 25-hydroxyvitamin D measurement, 2009: a review for clinicians. *J Clin Densitom* 2009; 12(4): 417-427.
- 40) Lensmeyer GL, Wiebe DA, Binkley N, et al. HPLC method for 25-hydroxyvitamin D measurement: comparison with contemporary assays. *Clin Chem* 2006; 52(6): 1120-1126.
- 41) Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7): 3152-3157.
- 42) Singh RJ. Are clinical laboratories prepared for accurate testing of 25-hydroxy vitamin D? *Clin Chem* 2008; 54(1): 221-223.
- 43) Carter GD, Carter CR, Gunter E, et al. Measurement of Vitamin D metabolites: an international perspective on methodology and clinical interpretation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90(1-5): 467-471.
- 44) Barake M, Daher RT, Salti I, et al. 25-hydroxyvitamin D assay variations and impact on clinical decision making. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(3): 835-843.
- 45) 池田彩子, 野村 早. 日本人の成人におけるビタミンD摂取量は足りているか: 国民健康・栄養調査からわかること. *ビタミン* 2015; 89(9): 453-458.
-

Distribution of serum 25-hydroxyvitamin D levels of reproductive age Japanese women

Nobuko TAKAOKA^{*,2*}, Masanori NAGAO^{*}, Mitsumasa UMEZAWA^{*},
Toshimi SAIRENCHI^{*}, Yasuo HARUYAMA^{*} and Gen KOBASHI^{*}

Key words : vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, reproductive age, pregnant women, Japanese

Objectives The distribution of serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels among reproductive age Japanese perinatal (prepartum, intrapartum, postpartum) and non-perinatal women remains unknown. In addition to this, vitamin D deficiency cut-off values, which consider the effects of these levels during the perinatal period and infant development, have not been determined. Thus, we systematically reviewed the distribution of serum 25(OH)D levels among reproductive age Japanese women, in order to provide basic data to determine vitamin D deficiency cut-off values.

Methods A systematic literature review was conducted on research published between 1963 and 2015, using PubMed web and Japan Medical Abstracts Society web. The key words “Japan,” “Vitamin D,” “women,” and “pregnant women,” were used. After filtering for age, sex, race, indication of numerical number, and duplications, 18 papers were extracted and categorized into reproductive age non-perinatal women (13 papers/22 groups), and reproductive age perinatal women (6 papers/8 groups). The mean serum 25(OH)D levels were grouped by age, test period, and measuring methods.

Results Mean serum 25(OH)D levels among reproductive age non-perinatal women were lower than 20 ng/ml in 10 out of 22 groups (45.4%), and lower than 30 ng/ml in 21 groups (95.5%). The mean serum 25(OH)D level among reproductive age perinatal women was lower than those among reproductive age non-perinatal women. Among reproductive age perinatal women, except for one group that included women in the first trimester of pregnancy (5–10 weeks), the mean serum 25(OH)D levels of the other groups were lower than 20 ng/ml.

Conclusion Serum 25(OH)D levels among reproductive age Japanese women, especially perinatal women, appear to be low. Studies of serum 25(OH)D levels among reproductive age Japanese women are limited; hence, further investigation is required.

* Department of Public Health, Dokkyo Medical University, School of Medicine

^{2*} Office of International Affairs, Center for International Cooperation, Dokkyo Medical University