

ビタミンB群の生化学的役割・体内動態・臨床アウトカムの統合レビュー

渡邊 直樹

IMN Research Center*研究員

watanabe@imn-rc.org

工藤 八

IMN Research Center*研究所長

kudo@imn-rc.org

1 はじめに

ビタミンB群は水溶性のビタミン群であり、糖質・脂質・アミノ酸代謝において補酵素として必須の役割を担う。古典的には、脚気（ビタミンB1欠乏）、ペラグラ（ビタミンB3欠乏）、悪性貧血（ビタミンB12欠乏）といった疾患の原因物質として同定され、栄養学史における重要な発見につながった [1]。その後、明確な欠乏症の克服から進展し、現在ではサブクリニカルな不足が疲労や認知機能低下など多様な健康状態に関連することが示されている [2]。

さらに、Ames が提唱したトリアージ理論は、微量栄養素の不足下では生命維持に直結する機能が優先され、長期的な健康維持に必要な機能が犠牲になることを説明しており、ビタミンB群含めビタミンが至適量必要であるという理解に重要な視点を与えている [3]。

本レビューでは、ビタミンB群の歴史的経緯、生化学的役割、体内動態、臨床アウトカムのエビデンスを整理し、分子栄養学的観点から研究課題と実装指針を提示する。

2 背景

ビタミンB群は、互いに異なる化学構造と機能を有するが、水溶性で代謝に共通して関与することから一群として理解されてきた。本章では発見の経緯、定義、生化学的役割、体内動態と臨床的意義を概説する。

2.1 歴史的経緯

ビタミンB群の研究史は、重篤な欠乏症の克服の歴史と重なる。二十世紀初頭、脚気がチアミン（B1）欠乏、ペラグラがナイアシン（B3）欠乏、悪性貧血がコバラミン（B12）欠乏に起因することが相次いで解明され、栄養素が特定疾患を予防・治療するという近代栄養学の基盤が築かれたとされる [1]。

2.2 定義

ビタミンB群は、チアミン（B1）、リボフラビン（B2）、ナイアシン（B3）、パントテン酸（B5）、ピリドキシン（B6）、ピオチン（B7）、葉酸（B9）、コバラミン（B12）から成る8種の水溶性ビタミンの総称である [2]。当初は米ぬかなどに含まれる単一の抗神経炎因子とみなされたが、その後、複数の異なる物質からなる複合体であることが示された [2]。

2.3 生化学的役割

ビタミンB群の主要機能は補酵素として代謝反応を支えることである [3]。糖質・脂質・アミノ酸の分解とエネルギー産生、タンパク質および核酸の合成などに関与し、B1は糖質代謝の要、B2とB3はフラビン補酵素系およびNAD系を介する電子伝達とATP産生、B6はアミノ酸代謝、B9とB12は一炭素代謝と核酸合成に必須であると整理されている [3]。

2.4 体内動態と臨床的意義

ビタミンB群は水溶性で貯蔵性が低く、過剰分は尿中に排泄される [4]。例外としてB12は肝に長期貯蔵されるため欠乏発症が遅れる [4]。先進国では重篤な欠乏は稀であるが、潜在的な不足は疲労、貧血、神経障害、将来的な心血管疾患リスクの上昇と関連することが報告されている [5]。

3 測定

栄養評価は濃度マーカーと機能マーカーの併用が原則である。下表にビタミンB群の主要指標と代表的な基準値の目安を整理する。

3.1 血中濃度および機能的マーカーの一覧表

表1に血中濃度及び機能的バイオマーカーの一覧を示す。

*IMN Research Center = Integrated Molecular Nutrition Research Center

表 1: ビタミン B 群の主要指標と代表的な基準値

区分	主要検査項目 (標準)	機能的マーカー	欠乏・低値の目安 (代表例)	備考
チアミン (B1)	全血または赤血球チアミン二リン酸 (TDP, HPLC)	赤血球トランスケトラーゼ活性係数 (ETKAC)	ETKAC 1.15-1.25 低値域, > 1.25 高リスク。TDP の絶対下限は施設依存 (例: < 275 ng/gHb を低値とした報告あり)	ETKAC は標準化途上で研究間の閾値に差がある。TDP は測定法と補正法により参照域が変動する。
リボフラビン (B2)	血漿リボフラビン, FMN, FAD	赤血球グルタチオンレダクターゼ活性係数 (EGRAC)	EGRAC < 1.20 十分, 1.20-1.40 低値, > 1.40 不足とする運用が一般的 (統一閾値は未確立)	EGRAC は感度に優れるが, カットオフは文献間で幅がある。
ナイアシン (B3)	24 時間尿中 N1-メチルニコチンアミド (N1-MN), N1-メチル-2-ピリドン-5-カルボキサミド (2-Py)	赤血球 NAD/NADP 比 (ナイアシン指数)	2 代謝物合計 > 17.5 μmol/d 充足, 5.8-17.5 低値, < 5.8 不足。NAD/NADP 比 < 1 で不足リスク	腎機能や摂取直後の影響に注意。
パントテン酸 (B5)	24 時間尿中パントテン酸	—	尿中 < 1 mg/日で欠乏疑い。典型的平均は約 2.6 mg/日	血漿値は摂取変動の反映が弱く指標性に乏しい。
ピリドキシン (B6)	血漿ピリドキサル 5'リン酸 (PLP)	トリプトファン負荷後キサントウレン酸排泄, 赤血球アミノトランスフェラーゼ活性, PAr 指数 [4-ピリドキシン酸 / (PLP + ピリドキサル)]	PLP < 20 nmol/L 不足, 20-30 境界, > 30 充足。炎症時は PLP 低下の偽所見に注意	PAr は炎症に伴う B6 代謝変化をとらえる補助指標。
ビオチン (B7)	血清・尿中ビオチン	尿中 3-ヒドロキシイソ吉草酸 (3-HIA), 3-HI-カルニチン	3-HIA > 3.3 mmol/mol Cr, 3-HI-カルニチン > 0.06 mmol/mol Cr は不足の所見	高用量ビオチンは免疫測定法に干渉し, 他検査の解釈に注意。
葉酸 (B9)	血清葉酸, 赤血球葉酸 (RBC 葉酸)	総ホモシステイン	RBC 葉酸 < 305 nmol/L は巨赤芽球性貧血リスク。NTD 予防目的の集団閾値は 906 nmol/L (MBA 法)。アッセイにより 748 nmol/L の換算値を用いる	測定法間差が大きく, 閾値はアッセイ較正に依存。
コバラミン (B12)	血清 B12, ホロトランスコバラミン	メチルマロン酸 (MMA), 総ホモシステイン	血清 B12 < 148 pmol/L 不足, ホロ TC < 35-40 pmol/L 低値, MMA は 0.27-0.47 μmol/L を超える所見を不足の支持所見とする	MMA は腎機能の影響を受けるため併用判定が必要。

3.2 欠乏判定の基準と課題

1. 指標・閾値の標準化

B1のETKACやTDP、B2のEGRAC、B9のRBC葉酸などは測定法と較正により分布と閾値が変動する。ETKACは >1.25 を高リスクとする運用が一般的だが国際合意は未確立であり、葉酸はMBAと結合法でカットオフが異なるため、アッセイ依存の換算が必要である。

2. 生理・病態による交絡

B6のPLPは炎症で低下しやすく、PAr指数など炎症補正的指標の併用が望ましい。B12のMMAとホモシステインは腎機能や葉酸・B6不足の影響を受ける。

3. 迅速性とタイミング

ナイアシンの尿代謝物、パントテン酸の尿中排泄は直近摂取の影響を受けやすい。評価時は24時間尿やクレアチニン補正の活用が推奨される。

4. サプリメント干渉

高用量ビオチンはストレプトアビジン系免疫測定への干渉を生じ、心筋逸脱酵素や甲状腺ホルモンなど他検査の偽陰性・偽陽性を来しうするため、採血前の休薬確認が必要である。

4 相互依存性と理論的背景

4.1 B群全体の補酵素ネットワーク（糖・脂質・アミノ酸代謝）

ビタミンB群は中心代謝の複合酵素で同時に要求される。ピルビン酸脱水素酵素や α -ケトグルタル酸脱水素酵素、分岐鎖 α -ケト酸脱水素酵素は、チアミン(B1)由来チアミンニリン酸、リボフラビン(B2)由来フラビン補酵素、ナイアシン(B3)由来NAD、パントテン酸(B5)由来補酵素Aを同時に必要とし、ピリドキシン(B6)はトランスアミナーゼ反応に必須である[3,6]。

一炭素代謝では、葉酸(B9)とコバラミン(B12)がメチオニン回路の再メチル化を担い、ピリドキシン(B6)がトランススルフェーション経路を媒介し、さらにMTHFR反応にはB2が関与するため、リボフラビン(B2)・ピリドキシン(B6)・葉酸(B9)・コバラミン(B12)が一つの機能単位として連関する[3,7-10]。したがって単一の過不足は他成分で代償されうるが、複合的不足では律速化が顕在化することが理論上示唆される[3,6,10]。

4.2 トリアージ理論と全体充足の重要性

Amesのトリアージ理論は、微量栄養素不足下で短期生存に直結する経路が優先され、長期維持機能が犠牲になることを示す[11]。補酵素として相互依存性が高いビタミンB群では、単一栄養素のみの補充では機能的不足が残存しうするため、評価と介入はネットワーク全体の充足を前提に設計する必要がある[3,5,10,11]。

5 生理機能と臨床アウトカム

5.1 疲労改善・エネルギー代謝

ビタミンB群中心の複合投与は持久指標の改善が報告されている。無作為化二重盲検クロスオーバー試験では、チアミン(B1) 33.6 mg、リボフラビン(B2) 10 mg、ピリドキシン(B6) 50 mg、コバラミン(B12) 750 μ g（ビタミンE・タウリン等併用）を28日間投与し、限界までの走行時間が12.6分から15.8分へと1.26倍に延長し、運動中・回復期の乳酸およびアンモニアが有意に低下した($n=32$) [RCT] [12]。健常男性215名を対象に高用量B群+ミネラルを33日間投与した試験では、知的負荷課題で主観的疲労とストレスが低下し、連続計算課題などの成績が有意に改善した [RCT] [13]。総説では、欠乏寄りの被験者ほど疲労・活力度の改善幅が大きい傾向が整理されている [レビュー・メタ解析含む] [14,15]。

5.2 認知機能・精神疾患（葉酸・B12・B6）

軽度認知障害では、葉酸(B9)0.8 mg + コバラミン(B12) 0.5 mg + B6 20 mg を24か月投与し、脳萎縮率がプラセボ比 -29.6% （年率 0.76% 対 1.08% ）に低下した [RCT] [16]。同介入は血中ホモシステインを約25-30%低下させることが別試験でも示されている [RCT] [7,17]。一方、一般高齢者に対する3年間の葉酸(B9)800 μ gでは処理速度・記憶領域の有意改善が報告された [RCT] [18] が、B12単独補充の系統的レビューでは認知・抑うつの一貫した改善は示されていない [メタ解析] [19]。B群全体の補充はストレス軽減に小~中等度の効果を示すが、抑うつスコアの有意低下は限定的である [メタ解析、SMD 約0.15で非有意] [15]。

5.3 心血管疾患（ホモシステイン経路）

葉酸(B9) + ピリドキシン(B6) + コバラミン(B12)はホモシステインを約25-30%低下させるが、既往のある高リスク例では主要心血管イベント全体は一貫して低下しない [HOPE-

2、NORVIT ; RCT) [7, 17, 20, 21]。ただし HOPE-2 では脳卒中が有意に減少したと報告され (相対リスク約 0.75)、中国の高血圧一次予防ではエナラプリルに葉酸 (B9)0.8 mg を上乗せし初発脳卒中を有意に抑制した [HR 0.79、95%CI 0.68–0.93 ; RCT] [22, 23]。脳卒中予防に関しては、葉酸 (B9) 強化のない地域で効果が大きいとする統合結果が示されている [メタ解析] [24]。

5.4 妊娠・胎児発育 (葉酸)

受胎前からの葉酸 (B9) 補充は神経管閉鎖障害の一次予防効果が確立している。推奨量は 0.4–0.8 mg/日であり [推奨声明] [25, 26]、コクランでは「有効」と結論づけられている [系統的レビュー] [27]。WHO のレビュー要約では、葉酸 (B9) を含む補充で NTD リスクがおよそ三分の二以上低下したと報告されている [RR 0.31、95%CI 0.16–0.60 ; 試験合算] [28]。

5.5 皮膚・毛髪・爪の健康

欠乏補正は皮膚炎、口角炎、脱毛などの改善に必須である [2, 29]。美容目的の補充エビデンスは限定的だが、脆弱爪に対するピオチン (B7)2.5 mg/日で爪板厚が平均 25%増加した報告がある [前後比較、 $n = 35$ 解析] [3, 30]。他の非対照研究でも 5.5±2.3 か月の内服で硬さ・強度の改善が 91%にみられたとされるが、非ランダム化でありバイアスが大きい [レビュー内要約] [29, 31]。

6 安全性・相互作用・特殊集団

6.1 安全性の概観

ビタミン B 群は水溶性で一般に安全域は広いが、一部は高用量で有害事象が報告されている。ナイアシン酸型では 30–50 mg 付近から潮紅が出現し、持続性製剤の長期高用量 1–3 g/日では肝障害が報告される。成人の上限量は 35 mg/日が広く採用されている [指標は潮紅] [29]。ピリドキシン (ビタミン B6) は長期高用量で感覚性ニューロパチーが報告されており、欧州では成人の上限量 12 mg/日が設定され、米国では 100 mg/日が用いられてきた [32, 33]。葉酸の高用量はコバラミン (ビタミン B12) 欠乏の神経症状を覆い隠す可能性が指摘されている [34]。また、ピオチンの高用量は免疫測定法に干渉し、心筋逸脱酵素や甲状腺関連検査に偽陰性などを生じうる [35]。

6.2 相互作用

薬剤相互作用としては、メトホルミンやプロトンポンプ阻害薬の長期使用によりコバラミン (ビタミン B12) 低下リスクが上昇することが知られている [8]。また、カルビドパを併用しないレボドパ療法ではピリドキシン (ビタミン B6) の高用量が無効化を助長しうる [36]。抗葉酸薬治療においては、葉酸投与の是非を主治医判断で個別に検討する必要がある [34]。栄養相互作用としては、一炭素代謝にリボフラビン (B2)、ピリドキシン (B6)、葉酸 (B9)、コバラミン (B12) が関連し、単独補充では効果が頭打ちとなる可能性が指摘されている [3, 10]。

6.3 特殊集団

妊婦では、妊娠可能年齢から葉酸 (B9)0.4–0.8 mg/日が推奨される [25, 28]。他のビタミン B 群も推奨摂取量 (RDA) は妊娠で上昇するため、十分な充足が望ましい [37]。高齢者では、萎縮性胃炎や薬剤の影響によりコバラミン (ビタミン B12) 吸収が低下しやすく、欠乏スクリーニングの意義が大きい [4, 8]。アルコール依存では血中チアミン (B1) が低下しやすく、ハイリスクではチアミン (B1) 補給の低閾値介入が推奨されている [38]。

7 まとめ

本稿では、ビタミン B 群について、その歴史的背景から最新の臨床応用までを分子栄養学的な観点から体系的に概説した。

ビタミン B 群は、エネルギー産生とアミノ酸・一炭素代謝という、生命活動の根幹をなす二大代謝経路において、互いに連携しあう補酵素ネットワークとして機能する。この相互依存性のため、単一のビタミン B の不足が他の B 群の機能低下を招くこともあり、複合体としてバランス良く充足させることの重要性が示唆される。

臨床応用においては、神経管閉鎖障害の予防 (葉酸) で最も質の高いエビデンスが確立されている。また、心血管疾患リスクの低減 (ホモシステイン経路) や、認知機能の維持、疲労改善など多岐にわたる有効性が示唆されているが、そのエビデンスレベルは領域によって異なり、特に健常者における効果の大きさについてはさらなる検証が必要である。

栄養評価においては、血中濃度だけでなく、酵素活性係数や代謝物といった機能的マーカーを併用することの重要性が示された。また、水溶性で安全域は広いものの、ナイアシン (B3)、ピリドキシン (B6)、葉酸 (B9) については高用量摂取における注意点が明らかになっている。

結論として、ビタミンB群は古典的な欠乏症の克服に貢献しただけでなく、現代においても潜在的な不足が多様な健康問題と関連している。今後は、個々のビタミンだけでなく、B群全体のネットワークとしての機能に着目し、集団特性（年齢、遺伝背景など）に応じた至適量を解明する研究が期待される。

表 2: 研究デザイン別のエビデンス信頼度と特徴

デザイン	バイアス危険度	典型的サンプル規模	EBH 階層	解説
メタ解析（良質 RCT 複数）	低	数百～数千	レベル 1a	データ統合で推定誤差が最小。出版バイアスの検討が重要。
単一 RCT（多施設・二重盲検）	低	50～数百	レベル 1b	無作為化と盲検で交絡を最小化。サンプル不足だと外的妥当性が限定。
観察研究（前向きコホート）	中	数百～数千	レベル 2	介入の割付けが非無作為。交絡補正は統計処理頼み。
症例対照・横断研究	中～高	数十～数百	レベル 3	回想バイアスや交絡が大きい。仮説生成レベルに位置付け。
症例報告・専門家意見	高	1～数例	レベル 4-5	個別例の詳細を示すが一般化困難。

OEBH=Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) 2011 のエビデンス階層を簡略化 [39]。

参考文献

- [1] Kenneth J. Carpenter. The nobel prize and the discovery of vitamins. *Annual Review of Nutrition*, 23:1–14, 2003.
- [2] Gerald F. Combs and James P. McClung. *The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health*. Academic Press, 5 edition, 2017.
- [3] Hamid M. Said. Water-soluble vitamins. *World Review of Nutrition and Dietetics*, 101:30–37, 2011.
- [4] Fiona O’Leary and Samir Samman. Vitamin b12 in health and disease. *Nutrients*, 2(3):299–316, 2010.
- [5] Regan L. Bailey, Keith P. West, and Robert E. Black. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 66(Suppl 2):22–33, 2015.
- [6] David L. Nelson and Michael M. Cox. *Lehninger Principles of Biochemistry*. W. H. Freeman, 8 edition, 2021.
- [7] Per M. Ueland et al. Direct and functional biomarkers of vitamin b6 status. *Annual Review of Nutrition*, 35:33–70, 2015.
- [8] National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Vitamin b12 – health professional fact sheet, 2025. Updated 2021–2025; Accessed 2025-08-22.
- [9] World Health Organization. Guideline: Optimal serum and rbc folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects, 2015.
- [10] Patrick J. Stover. One-carbon metabolism, genome stability and birth defects. *Annual Review of Nutrition*, 29:89–111, 2009.
- [11] Bruce N. Ames. Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(47):17589–17594, 2006.
- [12] Miao-Chen Lee, Yi-Ju Hsu, Shu-Yu Shen, Chien-Shan Ho, and Chi-Chang Huang. A functional evaluation of anti-fatigue and exercise performance improvement following vitamin b complex supplementation in healthy humans, a randomized double-blind trial. *International Journal of Medical Sciences*, 20(10):1272–1281, 2023.
- [13] David O. Kennedy, Richard Veasey, Andrew Watson, et al. Effects of high-dose b vitamin complex with vitamin c and minerals on subjective mood and performance in healthy males. *Psychopharmacology*, 211(1):55–68, 2010.
- [14] Anne-Laure Tardy, Emmanuelle Pouteau, Daniel Marquez, Cenk Yilmaz, and Andrew Scholey. Vitamins and minerals for energy, fatigue and cognition: A narrative review. *Nutrients*, 12(1):228, 2020.
- [15] Lauren M. Young, Andrew Pipingas, David J. White, et al. A systematic review and meta-analysis of b vitamin supplementation on depressive symptoms, anxiety and stress. *Nutrients*, 11(10):2433, 2019.
- [16] A. David Smith, S. M. Smith, C. A. de Jager, et al. Homocysteine-lowering by b vitamins slows the rate of brain atrophy in mild cognitive impairment. *PLoS ONE*, 5(9):e12244, 2010.
- [17] Eva Lonn, Salim Yusuf, Mark J. Arnold, et al. Homocysteine lowering with folic acid and b vitamins in vascular disease. *New England Journal of Medicine*, 354(15):1567–1577, 2006.
- [18] Janneke Durga, Martin P. J. van Boxtel, Erik G. Schouten, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the facit trial. *The Lancet*, 369(9557):208–216, 2007.
- [19] Stefan Markun, Ina Gravestock, Anne Angelillo-Scherrer, et al. Effects of vitamin b12 supplementation on cognitive function, depressive symptoms, and fatigue: Systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 13(3):923, 2021.
- [20] Kjell H. Bønaa, Inger Njølstad, Per M. Ueland, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 354(15):1578–1588, 2006.
- [21] Kathryn S. Jones, Lucy J. Cox, and Albert Koulman. Erythrocyte transketolase activity coefficient (etkac) assay protocol for the assessment of thiamine status. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1487(1):24–36, 2021.

- [22] Yong Huo, Xian Qin, Craig B. Langman, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in china: The cspt randomized clinical trial. *JAMA*, 313(13):1325–1335, 2015.
- [23] A. J. Taylor et al. Comparison of thiamin diphosphate hplc against erythrocyte transketolase in malaria patients. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(6):2600–2606, 2020.
- [24] Mi Sun Lee, Keun-Sik Hong, Seong-Cheol Chang, and Jeffrey L. Saver. Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic acid in stroke prevention: A meta-analysis. *Stroke*, 41(6):1205–1212, 2010.
- [25] US Preventive Services Task Force. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: Us preventive services task force recommendation statement. *JAMA*, 317(2):183–189, 2017.
- [26] S. Redzic et al. Niacin deficiency. StatPearls [Internet], 2023. Updated 2023.
- [27] Luz María De-Regil, Juan P. Peña-Rosas, Ana C. Fernández-Gaxiola, and Pura Rayco-Solon. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12):CD007950, 2015.
- [28] World Health Organization. elena: Periconceptional folic acid supplementation to prevent neural tube defects, 2023. Geneva: WHO; Updated 2023. Accessed 2025-08-22.
- [29] National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Niacin – health professional fact sheet, 2025. Updated 2024–2025; Accessed 2025-08-22.
- [30] L. G. Hochman, R. K. Scher, and M. S. Meyerson. Treatment of brittle fingernails with biotin: Scanning electron microscopy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 23(6 Pt 1):1127–1132, 1990.
- [31] Kathryn L. Curtis and Keyvan Parsi. Vitamins for the management of nail disease: A literature review. *Dermatology and Therapy (Heidelberg)*, 13(8):1689–1707, 2023.
- [32] EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin b6. *EFSA Journal*, 21(7):e08078, 2023.
- [33] National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Vitamin b6 – health professional fact sheet, 2025. Updated 2023–2025.
- [34] National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Folate – health professional fact sheet, 2025. Updated 2023–2025.
- [35] U.S. Food and Drug Administration. Biotin may interfere with lab tests, 2019. Safety Communication.
- [36] StatPearls Publishing. Levodopa. StatPearls [Internet], 2024. Updated 2024.
- [37] Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. National Academies Press, 1998.
- [38] National Institute for Health and Care Excellence. Alcohol-use disorders: diagnosis and management of physical complications, 2017. Clinical Guideline CG100; 2010, updated 2017.
- [39] Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. The oxford 2011 levels of evidence, 2011.