レチノイド(ビタミンA)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

渡邉 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

レチノイド（ビタミン A）は、古典的には視覚維持に不可欠な脂溶性ビタミン、すなわち抗夜盲症因子として認識されてきた [1]。しかし、その後の研究により、レチノイド（ビタミン A）の役割は視機能の維持にとどまらず、レチノイン酸受容体を介した遺伝子発現の調節を通じて、細胞の増殖と分化、免疫系の機能維持、そして胚発生といった生命の根幹を支える多様な生理機能に及ぶことが明らかとなっている [1, 2]。

本稿では、栄養学的な観点からレチノイド（ビタミン A）のこれらの多面的な機能に関する最新の知見を統合し、その臨床的意義、至適量の考え方、そして欠乏と過剰の両極のリスク管理について考察することを目的とする。なお、皮膚科領域などで用いられる高用量の合成レチノイド製剤は、栄養補給の範囲を超える薬理学的な応用であるため、本稿のスコープ外とする。

2　背景

2.1　歴史的経緯

レチノイド（ビタミン A）に関する科学的探求は、古くから知られていた夜盲症の克服史と密接に関連している。紀元前 1500 年のエジプトのパピルスには、肝臓を食することが夜盲症に有効であるとの記述が残されている [3]。19 世紀には、産業革命下の欧州で肝油がくる病だけでなく、眼球乾燥症の治療にも用いられるようになった。1913 年、McCollum と Davis、および Osborne と Mendel が、それぞれ独立に動物の成長に必須な脂溶性因子 A を発見し、これがレチノイド（ビタミン A）研究の幕開けとなった [4]。その後の研究で、欠乏症（夜盲症、角膜軟化症）と過剰症（頭痛、肝障害）双方の臨床像が確立されていった [1]。

*IMN Research Center = Integrated Molecular Nutrition Research Center

2.2　定義

レチノイド（ビタミン A）は、生物学的なビタミン A 活性を持つ脂溶性化合物群の総称である。これには、動物性食品に由来し直接的に活性を持つ前形成ビタミン A（preformed vitamin A）と、植物性食品に由来し体内で活性型に変換されるプロビタミン A カロテノイドが含まれる [1]。

前形成ビタミン A には、主要な輸送・貯蔵形態であるレチノールとそのエステル体（レチニルエステル）、視覚機能に必須のレチナール、そして遺伝子発現を調節するレチノイン酸などが含まれる。一方、プロビタミン A カロテノイドの代表は β-カロテンである [1]。

これらの分子種の生物学的活性は異なるため、食品中の効力はレチノール活性当量（Retinol Activity Equivalents; RAE）という単位で統一される。RAE では、1 µg のレチノールに対し、サプリメント由来の β-カロテンでは 2 µg、食事由来の β-カロテンでは 12 µg が等価とされる [5]。

2.3　生化学的役割

レチノイド（ビタミン A）の機能は多岐にわたるが、その中核は 2 つの異なるメカニズムに集約される。1 つは、網膜における視覚サイクルでの役割である。ここでは、レチナールが光受容タンパク質であるオプシンと結合し、光を神経信号に変換するロドプシンを形成する [1]。

もう 1 つのさらに広範な役割が、代謝活性本体であるレチノイン酸による遺伝子発現の調節である。レチノイン酸は、核内に存在するレチノイン酸受容体（RAR）およびレチノイド X 受容体（RXR）と結合する [2]。この複合体が遺伝子の特定領域に作用し、細胞の増殖、分化、アポトーシスを制御する。この転写制御を通じて、レチノイド（ビタミン A）は皮膚や気道、消化管などの上皮細胞の正常な分化を維持し、粘膜バリア機能と免疫系の恒常性を保つ上で必須の役割を担っている [2]。

2.4　体内動態

食事から摂取されたレチノイド（ビタミン A、主にレチニルエステルとカロテノイド）は、他の脂溶性物質と同様に、胆汁酸によるミセル化を経て小腸から吸収され、キロミクロンに取り込まれてリンパ管を経由し血中に入る [1]。キロミクロンレムナントとして肝臓に取り込まれた後、体内のレチノイド（ビタミン A）の約 80%はレチニルエステルとして肝星細胞に貯蔵される。

体が必要とするとき、貯蔵されたレチニルエステルはレチノールに変換され、特異的な輸送タンパク質であるレチノール結合タンパク（RBP）と結合する。血中では、このレチノール–RBP 複合体はさらにトランスサイレチン（TTR）と結合し、安定した複合体を形成して標的組織へと輸送される [1]。

2.5　臨床的背景

レチノイド（ビタミン A）欠乏症（VAD）は、特にアフリカや東南アジアの就学前児童や妊婦において、予防可能な失明や感染症による死亡の主要な原因となっており、依然として世界的な公衆衛生上の課題である [6]。一方で、先進国においても、特定の疾患や食事の偏りにより潜在的なレチノイド（ビタミン A）低値を示す集団が存在する。

同時に、脂溶性であるレチノイド（ビタミン A）は体内に蓄積しやすいため、過剰摂取による毒性のリスク管理も重要である。特に、妊娠初期における前形成ビタミン A の過剰摂取は催奇形性のリスクがあるため、サプリメントの利用には注意が必要であり、欠乏と過剰の両極を考慮した適切な栄養管理が求められる [1,5].

3　測定

レチノイド（ビタミン A）の状態を正確に評価するためには、指標の選択だけでなく、検体の取り扱いや体内の炎症状態といった交絡因子を適切に管理することが不可欠である。本セクションでは、主要な測定指標、前解析の注意点、およびモニタリングの指針について概説する。

3.1　検体と前解析

血清レチノール濃度は食事の影響を直接的には受けにくいが、食後のキロミクロンによりレチニルエステルが増加するため、10〜12 時間の一晩絶食後の採血が標準的である [7]。レチノールは光に不安定であるため、検体は採取後速やかに遮光し、分析まで適切に冷凍保存する必要がある [7]。

臨床的に最も重要な交絡因子は炎症反応である。感染症や外傷などにより体内に炎症が生じると、レチノール結合タンパク（RBP）が負の急性期タンパク質として肝臓での産生が抑制され、血清レチノール濃度が見かけ上低下する [8]。このため、レチノイド（ビタミン A）の状態を正しく評価するには、C 反応性タンパク（CRP）や α 1-酸性糖タンパク（AGP）といった炎症マーカーを同時に測定し、その結果を考慮して解釈することが強く推奨される [8]。

3.2　状態指標

3.2.1　血清レチノール

集団レベルでのレチノイド（ビタミン A）状態評価に最も広く用いられる指標である [1]。しかし、血清レチノール濃度は体内の恒常性維持機構により厳密に制御されているため、肝臓の貯蔵量が枯渇寸前になるまで正常範囲内に留まる。したがって、軽度から中等度の欠乏状態を検出する感度には欠けるという限界がある [1].

3.2.2　レチノール結合タンパク（RBP）

レチノールと 1:1 で結合して輸送されるため、血清レチノール濃度の代理マーカーとして用いられることがある。ただし、RBP 自体が炎症や亜鉛欠乏、肝疾患、腎疾患によっても変動するため、解釈には注意が必要である [1].

3.2.3　血清レチニルエステル比

食後のレチニルエステルの一過性の上昇とは別に、空腹時血清中の総レチノールに対するレチニルエステルの比率が異常に上昇している場合、肝臓の貯蔵能力が飽和していることを示唆し、レチノイド（ビタミン A）過剰症の鋭敏な指標となりうる [9].

3.3　機能指標

体内のレチノイド（ビタミン A）充足状態をより機能的に評価するためには、以下の指標が用いられる。

3.3.1　暗順応検査

レチノイド（ビタミン A）欠乏の最も初期の機能的兆候である夜盲を評価する検査である [4].

3.3.2　結膜印象細胞診

結膜から細胞を採取し、杯細胞の密度や上皮細胞の角化状態を顕微鏡で評価することで、眼表面のレチノイド（ビタミン A）

充足状態を判定する [1].

3.3.3　相対的用量反応（RDR）試験

肝臓のレチノイド（ビタミン A）貯蔵量を評価するための最も信頼性の高い機能試験の 1 つである。少量のレチノイド（ビタミン A）を投与し、その後の血中レチノール濃度の上昇率を測定することで、肝臓の貯蔵量が不十分であるかを判定する [1,7]。修正 RDR（MRDR）試験は、3,4-てヒドロレチノールを使用する、より侵襲性の低い方法である。

3.4　判定枠の提示

血清レチノール濃度に基づくレチノイド（ビタミン A）の状態は、国際的なガイドラインにおいて、一般的に以下のカテゴリーで判定される。

- 欠乏 (Deficiency)
- 不十分 (Insufficiency)
- 充足・目標域 (Sufficiency / Target Range)

各カテゴリーを定義する具体的なカットオフ値（例: 欠乏 $<$ 0.70 µmol/L）は評価機関により異なるため、本稿ではその詳細を別表に集約し、本文では枠組みのみを示す [6].

3.5　モニタリング

レチノイド（ビタミン A）の補充療法を行った場合、その効果と安全性を評価するためのモニタリングが必要である。血中濃度が安定するには時間を要するため、再測定は補充開始後 8〜12 週を目安とするのが一般的である [1,5].

モニタリングの際には、効果判定のための血清レチノール測定と同時に、炎症状態を評価するための CRP/AGP、過剰症のリスクを評価するための肝機能（AST, ALT）および中性脂肪、そして RBP の産生に必要な亜鉛の状態を併せて評価することが望ましい [1,7].

4　ビタミン相互依存性とトリアージ理論

レチノイド（ビタミン A）の生理機能は単独で完結するものではなく、他の栄養素との相互作用の中でその真価が発揮される。特に、吸収における物理化学的条件や、他のビタミンとの機能的なネットワークを理解することは、至適量を考える上で不可欠である。

4.1　脂溶性ビタミンの共通薬物動態

レチノイド（ビタミン A）は、他の脂溶性ビタミン（D, E, K）と共通の体内動態を示す。その吸収は食事由来の脂質と胆汁酸に依存し、小腸において脂肪とともにミセルを形成して吸収される [1]。その後、リンパ管輸送タンパク質であるキロミクロンに取り込まれて循環し、最終的に肝臓へと運ばれ、その大部分が貯蔵される。この共通のメカニズムは、脂質吸収不全の状態が全ての脂溶性ビタミンの欠乏を同時に引き起こす可能性があることを示唆している [1].

4.2　相互依存性

レチノイド（ビタミン A）の機能は、他の多くの栄養素の充足状態に依存する。特に、ビタミン D やビタミン K との核内受容体を介した機能連関は重要である。レチノイン酸が作用する核内受容体の 1 つであるレチノイド X 受容体（RXR）は、ビタミン D 受容体（VDR）のパートナーとして複合体を形成し、ビタミン D による遺伝子発現調節に必須の役割を果たす [10].

また、レチノイド（ビタミン A）の体内動態は、亜鉛とタンパク質の栄養状態に強く影響される。亜鉛は、肝臓でレチノールをレチナールに変換する酵素（レチノールデヒドロゲナーゼ）の補因子として必須であるほか、輸送タンパク質であるレチノール結合タンパク（RBP）の合成にも関与する [11]。十分なタンパク質栄養は、RBP およびトランスサイレチン（TTR）の合成を通じて、貯蔵されたレチノールの動員と末梢組織への輸送を可能にするための前提条件となる [1].

4.3　トリアージ理論

Ames らが提唱したトリアージ理論 [12] は、レチノイド（ビタミン A）の体内での役割の優先順位を説明する上で有用な概念的枠組みである。この理論によれば、ビタミン A が軽度から中等度に不足した場合、身体は短期的な生存に必須である視覚機能の維持（レチナールサイクル）や、血清レチノール濃度の恒常性維持に、限られたビタミン A を優先的に配分する。その結果、上皮細胞の分化、粘膜バリアの維持、免疫監視、そして正常な胚発生といった、長期的・予防的な健康維持に関わる機能へのビタミン A 供給が後回しにされうることが示唆される [12].

5　生理機能と臨床アウトカムの統合

レチノイドは視覚サイクルと転写制御を介して上皮・免疫・骨を含む多系統に作用し、欠乏補正と過量回避の双方が臨床アウトカムに直結する [1,2].

5.1　視覚と眼表面

レチノイド（ビタミン A）欠乏に伴う夜盲と角結膜乾燥症では、年齢別の高用量補充が推奨される。具体的には、1 歳以上はレチニルパルミテート 200,000IU を初日と 2 日目に経口投与し、2 週間後に同量を追加するレジメンであり、6〜11 か月は 100,000IU、1 か月〜5 か月は 50,000IU を用いる [13]。このプロトコルで角結膜所見の進行抑制と視覚症状の改善が得られ、失明リスクの低減が一貫して報告されている [6,13].

5.2　上皮・粘膜と感染症

上皮分化と粘膜バリア維持、ならびに免疫応答の調整はレチノイドの中核機能であり、欠乏が広い年齢層で感染の重症化と関連する [1,2]。臨床介入の定量的効果が最も確立しているのは麻疹であり、欠乏が多い地域の入院小児に対しレチニルパルミテート 20 万 IU を 2 日間連続投与すると、合併症の重症度が低下し、死亡の相対リスクがおおむね 0.5 前後まで低下することが系統的レビューで示されている [14]。成人における上気道や消化管感染の一次予防効果は一貫しておらず、欠乏の是正以外に汎用的な補充効果は確立していない [1,7].

5.3　発生・生殖

レチノイン酸は胚発生の遺伝子発現勾配形成に必須である一方、過量は催奇形性を惹起しうる [1]。先進国の食事性摂取においては、前形成ビタミン A の耐容上限量は 3000 µg RAE/日であり、妊娠可能年齢および妊娠中の超過は避けるべきである [5]。欠乏の是正は周産期の上皮障害予防等に資するが、非欠乏状態での追加補充が周産期アウトカム改善をもたらすエビデンスは限定的である [1,5].

5.4　骨代謝

高用量レチノール摂取は骨関連アウトカムに負の関連を示す観察研究が多く、メタ解析水準では総摂取が約 1500 µg RAE/日を超える群で股関節骨折リスクが約 1.5 倍であったと要約されている [15]。機序としてはレチノイン酸による骨吸収促進や、カルシフェロール（ビタミン D）およびビタミン K 経路との拮抗が仮説として挙げられるが、因果性の確立には追加研究が必要である [1,10,15].

5.5　集約表

以下はこの章の内容を基に作成した集約表である。

表 1: レチノイド（ビタミン A）補充と臨床アウトカム

対象	投与量と期間	効果量と指標（引用）	研究デザイン
麻疹（入院小児、欠乏多発地域）	レチニルパルミテート 200,000 IU 経口を 2 日連続投与（約 60 mg RAE 相当）、6–11 か月は 100,000 IU × 2、1–5 か月は 50,000 IU × 2	死亡リスク 相対リスク約 0.50、合併症の重症度低下 [14]	RCT の個別試験と系統的レビュー
角結膜乾燥症・夜盲（小児）	年齢別 WHO 治療レジメン：1 歳以上 200,000 IU day1・day2・2 週後再投与、6–11 か月 100,000 IU 同様、1–5 か月 50,000 IU 同様（最大計 3 回）	視覚症状の改善と角膜病変進行抑制、失明リスク低下（定量は重症度に依存）[6,13]	ガイドラインと臨床試験の統合エビデンス
骨折リスク（一般成人の高摂取）	レチノール総摂取が 1500 µg RAE/日超で長期摂取	股関節骨折リスク 約 1.5 倍に上昇 [15]	前向き観察研究のメタ解析
感染症一次予防（成人一般）	欠乏のない集団での追加補充（量・期間は試験間で異なる）	上気道や消化管感染の発症抑制は一貫した有意差を示さず（効果なし）[1,7]	RCT と総説

数値は各種 RCT、系統的レビューおよび観察研究に基づく報告を整理。RAE は Retinol Activity Equivalents を指す。

5.6　エビデンス強度の整理

欠乏の治療、とくに角結膜病変と麻疹重症化に対する高用量補充の有効性は、国際的なガイドラインと無作為化比較試験により強く支持されている [6,13,14]。一方、成人における感染症の一次予防や骨折の一次予防に関する補充効果は一貫しておらず、観察研究が中心であり交絡の影響を受けやすい [1,15]。本章に示した図 1 にその研究デザインを示し、表 2 に研究階層を集約した。

6　安全性・相互作用・特殊集団

レチノイド（ビタミン A）は生命維持に必須であるが、脂溶性であり体内に蓄積しやすいため、その安全性は投与形態と用量、期間、そして個人の背景（併存疾患、併用薬）に依存する。特に、動物性の前形成ビタミン A の慢性的高摂取は有害事象を増やしうる一方、植物性のプロビタミン A カロテノイドは一般に毒性が低い。本セクションでは、有害事象、催奇形性、相互作用、特殊集団、そしてリスク管理の要点について概説する [1,5,15].

6.1　有害事象

レチノイド（ビタミン A）過剰症は、摂取期間と量により急性と慢性に分類される。急性過剰症は一度に大量摂取した場合に発現し、悪心、嘔吐、頭痛、意識混濁、頭蓋内圧亢進所見などを呈する [5,15]。慢性過剰症は数週間から数か月の過量摂取

で生じ、皮膚乾燥や脱毛、口唇炎、骨関節痛、肝酵素上昇や肝腫大などが報告されている [5,15]。観察研究では前形成ビタミン A の高摂取が骨折リスク上昇と関連し、総摂取がおおむね 1500 μgRAE/日を超える群で股関節骨折リスクが約 1.5 倍と要約されているが、交絡の影響を完全には除外できない [15]。耐容上限量 (UL) は 3000 μgRAE/日であるが、UL は目標値ではなく超過回避のための参照点である [5]。一方、カロテノイド過摂取は皮膚の黄変など可逆的所見が主で、前形成ビタミン A の毒性とは異なる [5].

6.2　催奇形性

妊娠初期のレチノールおよびレチニルエステルの過量は催奇形性と関連し、鼻口蓋や中枢神経系、心大血管などの形態異常リスク上昇が報告されている [16]。妊娠中のレチノール摂取は前形成レチノールの UL である 3000 μgRAE/日を超えないこと、サプリメントは必要最小限とし、食事由来ではレバーなど高含有食品の過頻回摂取を避けることが推奨される [5,17]。プロビタミン A カロテノイドは催奇形性との関連が示されておらず、前形成体と区別して扱う [5,17].

6.3　相互作用

アルコールはレチノイド代謝と肝毒性に影響し、アルコール多飲下ではレチノール高摂取に伴う肝障害リスクが上昇しうる [18]。テトラサイクリン系薬剤とレチノイド製剤の併用では偽腫瘍性頭蓋内圧亢進のリスク増加が報告されており、高用量のレチノールでも同様の機序が想定されるため、併用時は高容量の補充やレチノイド様製剤との重複を避ける [5,19]。胆汁酸結合樹脂や脂肪吸収阻害薬は吸収を低下させうるため、時間をずらすか代替策を検討する [5].

6.4　特殊集団

妊産婦では前形成レチノールの UL 超過回避を最優先とし、必要時はプロビタミン A 中心の設計とする [5,17]。乳幼児ではレチノイド（ビタミン A）欠乏リスクが相対的に高く、WHO の年齢別高用量補充プロトコルの適応を検討する [6,13]。肝胆膵疾患やアルコール多飲では肝毒性リスクが高く、用量は慎重に設定する [5,18]。脂肪吸収不全や胆汁うっ滞、膵外分泌不全では吸収低下があり、用量調整と機能指標を含むモニタリングが必要である [1,7]。腎疾患や高齢では RBP 合成や輸送の変化が指摘されており、血清レチノール単独の解釈に注意する [9].

6.5　リスク管理

開始前に既往歴、食事とサプリ摂取、妊娠可能性、アルコール摂取、併用薬を確認し、基礎検査として血清レチノールと CRP または AGP、肝酵素、脂質を取得する [5,7]。補充は欠乏の是正を目的に最小有効用量から開始し、8–12 週で再評価する [7]。中止・減量基準は症状の出現、肝酵素上昇の持続、頭蓋内圧亢進が疑われる頭痛や視覚症状の出現、血清レチノール高値の持続などとし、妊娠判明時はレチノールの追加補充を停止する [5]。アルコール多飲やテトラサイクリン系薬剤使用時は高容量補充を避け、必要時はプロビタミン A 主体に切り替える [18,19].

7　投与設計の原理と実装指針

レチノイド（ビタミン A）の補充は、欠乏症の治療と過剰症の予防という 2 つの側面を常に考慮した、慎重な設計が求められる。本セクションでは、供給形態の選択から具体的な臨床プロセスに至るまでの原理と実装指針を整理する。

7.1　供給形態

補充に用いられる主な供給形態は、動物性の前形成ビタミン A（レチニルパルミチン酸など）と、植物性のプロビタミン A カロテノイドである。前者は吸収効率が高く、直接的に利用されるため欠乏症の迅速な治療に適している [1]。後者は体内で必要に応じてレチノールに変換され、過剰症のリスクが極めて低いことから、長期的な維持や安全性を重視する場合に適している [5]。投与量を評価・設計する際は、これらの生物学的利用能の違いを補正したレチノール活性当量（RAE）を用いることが不可欠である [5].

7.2　吸収最適化

レチノイド（ビタミン A）は脂溶性であるため、その吸収は食事由来の脂質に依存する [1]。したがって、サプリメントとして摂取する場合は、脂質を含む食事と同時に摂取することで、吸収効率を最大化できる。特に、プロビタミン A カロテノイドの吸収は食事の脂肪量に影響を受けることが報告されている [8].

7.3　目標状態と再評価

補充の生化学的な目標は、血清レチノール濃度を正常範囲（例: >1.05 μmol/L）に維持することである [7]。ただし、血清レチノールは肝臓の貯蔵量が枯渇するまで低下しないため、機能的な回復を確認するために暗順応検査などの機能指標を併用する

ことが望ましい [1]。補充効果の判定と安全性の確認のため、再測定は一般的に補充開始後 8–12 週を目安に行う [1, 7].

7.4 耐容上限量（UL）と目安量

栄養補給の範囲では、前形成ビタミン A の摂取量が耐容上限量（UL）である 3000 μg RAE/日を超えないように厳格に管理する必要がある [5]。特に妊娠可能年齢の女性においては、催奇形性のリスクを回避するため、この上限値を遵守することが極めて重要である [16]。WHO が推奨するような欠乏症の治療目的で UL を超える高用量を投与する場合は、医療監督下で短期的にのみ行われるべきである [6, 13].

7.5 クリニカルパス

以上の原理に基づき、標準的なクリニカルパスは以下のように要約できる。

- 開始判定：血清レチノール濃度と臨床所見、食事歴に基づき、欠乏または不十分と判断した場合に補充を開始する [7].
- 初期用量設定：欠乏の重症度や年齢、背景（妊娠、肝疾患など）を考慮し、RAE 換算で適切な初期用量を設定する [1,5].
- モニタリング：補充開始から 8–12 週後に血清レチノール、肝機能、脂質などを再測定し、効果と安全性を評価する [7].
- 維持・調整・中止：目標域に到達した後は、より低い用量での維持療法に移行するか、食事からの摂取で十分と判断されれば中止する。

8 まとめ

本稿では、レチノイド（ビタミン A）について、その基礎的な生化学的役割から最新の臨床アウトカム、そして実践的な投与設計に至るまで、体系的に概説した。

レチノイド（ビタミン A）は、視覚維持という極めて特異的な機能と、遺伝子発現制御を介した細胞分化や免疫機能の維持という、広範な全身作用を併せ持つ必須微量栄養素である。その機能は、動物由来の前形成ビタミン A と植物由来のプロビタミン A カロテノイドという異なる供給形態によって支えられており、両者の体内動態と生物学的利用能の違いを理解することが重要である。

臨床的意義は、欠乏と過剰という 2 つの側面から捉えなければならない。開発途上国においては今なお欠乏症が深刻な公衆衛生上の課題であり、眼球乾燥症の治療や麻疹の重症化予防に対する高用量補充の有効性は確立されている。一方で、先進国では過剰摂取による毒性、特に妊娠初期における催奇形性が重大なリスクとなるため、耐容上限量の遵守が極めて重要である。

このため臨床実装においては、血清レチノール値の限界（炎症や初期欠乏での不感応性）を理解し、機能指標や関連栄養素（亜鉛など）の状態も考慮した総合的な評価が求められる。補充にあたっては、目的（欠乏治療か維持か）に応じて供給形態を選択し、吸収を最適化するための食事指導と、厳格な安全管理を伴う投与設計が不可欠である。

結論として、レチノイド（ビタミン A）の管理は、欠乏と過剰の両極を回避する絶妙なバランスの上に成り立つ。今後の研究では、至適な健康状態を維持するための理想的な摂取量や、ビタミン D・K といった他の脂溶性ビタミンとの複雑な相互作用が長期的な健康アウトカムに与える影響を解明していくことが期待される。

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	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 [20]。

参考文献

[1] A. Catharine Ross. Vitamin a. In A. Catharine Ross, Benjamin Caballero, Robert J. Cousins, Katherine L. Tucker, and Thomas R. Ziegler, editors, *Modern Nutrition in Health and Disease*, pages 260–277. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore (MD), 11th edition, 2014.

[2] Michael I. Dawson. The importance of vitamin a in nutrition. *Current Pharmaceutical Design*, 6(3):311–325, 2000.

[3] Richard D. Semba. The discovery of the vitamins. *International Journal of Vitamin and Nutrition Research*, 82(5):310–315, 2012.

[4] George Wolf. The discovery of the visual function of vitamin a. *Journal of Nutrition*, 131(6):1647–1650, 2001.

[5] Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. National Academies Press, Washington (DC), 2001.

[6] World Health Organization. *Guideline: Vitamin A supplementation in infants and children 6–59 months of age*. World Health Organization, Geneva, 2011.

[7] Sherry A. Tanumihardjo. Vitamin a: biomarkers of status. *American Journal of Clinical Nutrition*, 94(2 Suppl):658S–665S, 2011.

[8] A. J. Roodenburg, A. Le-Corfec, R. Hovenier, P. L. Zock, and H. van den Berg. Amount of fat in the diet affects bioavailability of lutein esters but not of alpha-carotene, beta-carotene, and vitamin e in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 71(5):1187–1193, 2000.

[9] S. D. Krasinski, R. M. Russell, C. L. O'tradovec, J. A. Sadowski, S. C. Hartz, R. A. Jacob, et al. Relationship of vitamin a and vitamin e intake to fasting plasma retinol, retinol-binding protein, retinyl esters, carotene, alpha-tocopherol, and cholesterol among elderly people and young adults: an important reflection of vitamin a transport. *American Journal of Clinical Nutrition*, 49(1):112–120, 1989.

[10] Frank Berr, J. Albert, J. Gaa, and B. Lang. Interdependence of vitamin a and vitamin d in the regulation of nuclear receptor-mediated gene transcription in human liver. *Digestion*, 66(4):230–238, 2002.

[11] Parul Christian and Jr. West, Keith P. Interactions between zinc and vitamin a: an update. *American Journal of Clinical Nutrition*, 68(2 Suppl):435S–441S, 1998.

[12] 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.

[13] World Health Organization. *Guideline: Vitamin A supplementation in infants 1–5 months of age*. World Health Organization, Geneva, 2011.

[14] Y. Huiming, W. Chaomin, and M. Meng. Vitamin a for treating measles in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4:CD001479, 2005.

[15] Kristin L. Penniston and Sherry A. Tanumihardjo. The acute and chronic toxic effects of vitamin a. *American Journal of Clinical Nutrition*, 83(2):191–201, 2006.

[16] Kenneth J. Rothman, Lynn L. Moore, Merrile J. Singer, Uyen-Sa D. T. Nguyen, Susan Mannino, and Aubrey Milunsky. Teratogenicity of high vitamin a intake. *New England Journal of Medicine*, 333(21):1369–1373, 1995.

[17] EFSA NDA Panel. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin a. *EFSA Journal*, 13(3):4028, 2015.

[18] Maria A. Leo and Charles S. Lieber. Alcohol, vitamin a, and β-carotene: adverse interactions, including hepatotoxicity and carcinogenicity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 69(6):1071–1085, 1999.

[19] S. Gasparian, A. Sriram, D. Wang, et al. Intracranial hypertension associated with topical tretinoin use. *Cureus*, 13(6):e15884, 2021.

[20] Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. The oxford 2011 levels of evidence, 2011.