

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 6 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591553

研究課題名(和文) ビタミンDサプリメントによる小児喘息発症・発作予防ランダム化プラセボ比較臨床試験

研究課題名(英文) Improved Control of Childhood Asthma with Low-Dose, Short-Term Vitamin D Supplementation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

研究代表者

浦島 充佳 (Urashima, Mitsuyoshi)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：80203602

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：我々は二重盲検ランダム化プラセボ比較試験により、ビタミンD(800IU/日)がプラセボと比較して小児喘息のGlobal Initiative for Asthma (GINA)を2カ月、6カ月時点で改善するか否かを検討した。日本人小児喘息89例をランダムにビタミンD群(n=54)とプラセボ群(n=35)に振り分けた。2カ月時点でGINAはビタミンD群でプラセボ群に比較して統計学的に有意な改善をみた(P=0.015)。結論：喘息標準治療に低用量短期間ビタミンDサプリメント投与を追加することにより小児喘息のコントロールを改善することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Objective: We aimed to clarify whether low-dose, short-term vitamin D supplementation, in addition to standard treatments, improves control of childhood asthma. Methods: We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing vitamin D3 supplements (800 IU/day) with placebo for 2 months in schoolchildren with asthma. The primary outcome was changes of asthma control levels defined by the Global Initiative for Asthma (GINA) at 2 months and 6 months. Results: Japanese schoolchildren with asthma (n=89) were randomly assigned to receive vitamin D (n=54) or placebo (n=35). At 2 months, GINA were significantly more improved in the vitamin D group compared with the placebo group (P=0.015). Conclusion: Low-dose, short-term vitamin D supplementation in addition to standard treatment may improve levels of asthma control in schoolchildren.

研究分野：疫学

キーワード：ビタミンD

様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ビタミンDが喘息発作を減少することを示唆する臨床試験結果 (=これまでの研究成果)

我々は小中学生を対象にビタミンDによるインフルエンザ予防試験を二重盲検ランダム化試験によって行った。その結果、ビタミンDはインフルエンザAを予防できることが判り、Am J Clin Nutr. 2010 May;91(5):1255-60.として報告した。二次エンドポイントの一つであった喘息発作についてもプラセボ投与群 167 人中 12 人で喘息発作を認めただのに対してビタミンD投与群で 167 人中 2 人においてしか見られなかった (RR 0.17, 95%CI 0.04 - 0.73, P = 0.006)(下表参照)。しかしこの研究はインフルエンザ予防を目的としおり、かつ喘息の診断のついた小中学生が対象で喘息発作の抑制を見たに過ぎない。よって、喘息発症リスクの高いアトピー体質をもつ乳幼児において、ビタミンDが喘息発症を予防するか否かに関しては新たに研究を組む必要がある。また先の臨床試験においては 2~5 歳幼児が対象年齢からはずれていたこと、喘息発作の評価が二次エンドポイントということもあり、バイアスを含んでいた可能性があることもあり、喘息を一次エンドポイントとして、年齢層を拡大し、かつエンドポイントの評価を明確にして再度研究デザインを組みなおす必要がある。

2. 研究の目的

小児喘息の診断のついた小中学生 (6 歳 ~ 15 歳) に対してビタミンDサプリメント内服がプラセボと比較して喘息発作回数を減少させ得る否かを二重盲検ランダム化臨床試験で検証する。

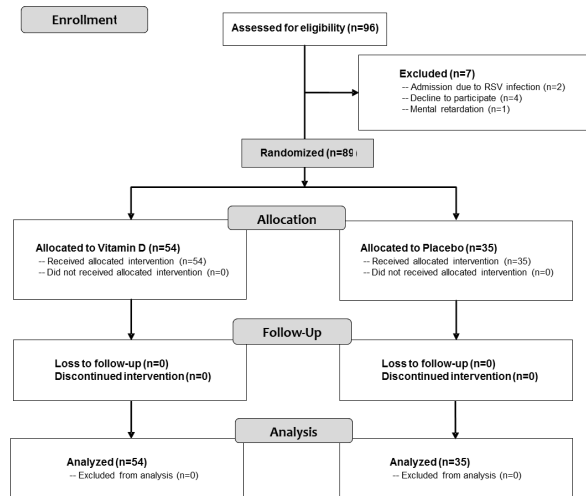
3. 研究の方法

研究デザイン: 二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験  
 介入: ビタミンD投与群、プラセボ  
 対象: 小児喘息(6歳~15歳)  
 場所: 多施設共同研究: 慈恵医大附属病院(新橋)登録、富士中央病院  
 期間: 平成23年度~平成25年度  
 エンドポイント: 喘息発作の頻度と程度  
 検査項目: 血清ビタミンD濃度、IgE R1ST, RAST, SCORAD, 呼吸機能検査)  
 倫理的配慮: 匿名化連結可能。生産物賠償責任保険に加入

4. 研究成果

54 名をビタミンD800IU 2 カ月投与群。35 名をプラセボ 2 カ月投与群にランダムに振り分けた。100% フォローアップ率。

Patient flow diagram



Primary endpoint

	Changes (2 months - 0 month)			Changes (6 months - 0 month)		
	Vitamin D n (%)	Placebo n (%)	P-value	Vitamin D n (%)	Placebo n (%)	P-value
Improvement	-5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	-4	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	
	-3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	-2	2 (4)	1 (3)	2 (4)	1 (3)	
	-1	14 (28)	3 (9)	13 (28)	3 (9)	
No change	0	31 (62)	25 (76)	29 (58)	25 (76)	
Worsening	1	1 (2)	2 (6)	5 (10)	2 (6)	
	2	1 (2)	2 (6)	0 (0)	2 (6)	
	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Median (25% - 75%)	0 (-1 - 0)	0 (0 - 0)	0.015 <sup>1)</sup>	0 (-1 - 0)	0 (0 - 0)	0.073 <sup>1)</sup>
			0.026 <sup>2)</sup>			0.059 <sup>2)</sup>
			0.022 <sup>3)</sup>			0.053 <sup>3)</sup>

Safety

重篤な有害事象なし。明らかな副作用なし。

ビタミンDを標準治療に追加すると明らかに喘息のコントロール状態がよくなることが判った。

5. 主な発表論文等

Hidetoshi Mezawaa, Hiroshi Tachimoto, Takaaki Segawab, Naoe Akiyamab, Hiroyuki Ida, Mitsuyoshi Urashima. Improved Control of Childhood Asthma with Low-Dose, Short-Term Vitamin D Supplementation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Prepared for submission.

[雑誌論文](計20件)

1. Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, Asaka D, Takeno S, Ikeda H, Nakayama T, Seki N, Ito S, Murata J, Sakuma Y, Yoshida N, Terada T, Morikura I, Sakaida H, Kondo K, Yamada K, Okano M, Ohtori N, Yoshikawa M, Hirakawa K, Haruna S, Himi T, Ikeda K, Ishitoya J, Iino Y, Kawata R, Kawachi H, Kobayashi M, Yamasoba T, Miwa T, Urashima

- M, Tamari M, Noguchi E, Ninomiya T, Imoto Y, Morikawa T, Tomita K, Takabayashi T, Fujieda S. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: The JESREC Study. *Allergy*. 2015 May 6. doi: 10.1111/all.12644. [Epub ahead of print]
2. Mafune A, Hama T, Suda T, Suzuki Y, Ikegami M, Sakanashi C, Imai S, Nakashima A, Yokoo T, Wada K, Kojima H, Urashima M. Homozygous deletions of UGT2B17 modifies effects of smoking on TP53-mutations and relapse of head and neck carcinoma. *BMC Cancer*. 2015 Mar 31;15:205.
  3. Ebisawa M, Terada A, Sato K, Kurosaka F, Kondo N, Sugizaki C, Morikawa A, Nishima S, Urashima M. Intermittent and episode-driven use of pranlukast to reduce the frequency of wheezing in atopic children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *World Allergy Organ J*. 2015 Apr 2;8(1):11. [address correspondence]
  4. Takahashi GI, Otori Y, Urashima M, Kuwayama Y; for Quality of Life Improvement Committee. Evaluation of Quality of Life in Japanese Glaucoma Patients and its Relationship With Visual Function. *J Glaucoma*. 2015 Mar 30. [Epub ahead of print]
  5. Okamoto A, Sehouli J, Yanaihara N, Hirata Y, Braicu I, Kim BG, Takakura S, Saito M, Yanagida S, Takenaka M, Yamaguchi N, Morikawa A, Tanabe H, Yamada K, Yoshihara K, Enomoto T, Itamochi H, Kigawa J, Matsumura N, Konishi I, Aida S, Aoki Y, Ishii N, Ochiai K, Akiyama T, Urashima M. Somatic copy number alterations associated with Japanese or endometriosis in ovarian clear cell adenocarcinoma. *PLoS One*. 2015 Feb 6;10(2):e0116977. doi: 10.1371/journal.pone.0116977. eCollection 2015. [address correspondence]
  6. Hirata Y, Murai N, Yanaihara N, Saito M, Saito M, Urashima M, Murakami Y, Matsufuji S, Okamoto A. MicroRNA-21 is a candidate driver gene for 17q23-25 amplification in ovarian clear cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2014 Nov 3;14:799. doi: 10.1186/1471-2407-14-799.
  7. Urashima M, Mezawa H, Noya M, Camargo CA. Effects of vitamin D supplements on influenza A illness during the 2009 H1N1 pandemic: a randomized controlled trial. *Food Funct*. 2014 Aug 20;5(9):2365-70. [address correspondence]
  8. Kobayashi N, Murayama Y, Yuki I, Ishibashi T, Ebara M, Arakawa H, Irie K, Takao H, Kajiwara I, Nishimura K, Karagiozov K, Urashima M. Natural Course of Dissecting Vertebrobasilar Artery Aneurysms without Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Jul;35(7):1371-5.
  9. Matsumoto A, Ishibashi Y, Urashima M, Omura N, Nakada K, Nishikawa K, Shida A, Takada K, Kashiwagi H, Yanaga K. High UBCH10 protein expression as a marker of poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res*. 2014 Feb;34(2):955-61.
  10. Urashima M, Hama T, Suda T, Suzuki Y, Ikegami M, Sakanashi C, Akutsu T, Anagaya S, Horiuchi K, Imai Y, Mezawa H, Noya M, Nakashima A, Mafune A, Kato T, Kojima H. Distinct Effects of Alcohol Consumption and Smoking on Genetic Alterations in Head and Neck Carcinoma. *PLoS One* November 2013 | Volume 8 | Issue 11 | e80828 Impact factor:3.730 5-year impact factor:4.244 [address correspondence]
  11. Norizoe C, Akiyama N, Segawa T, Tachimoto H, Mezawa H, Ida H, Urashima M. Increased Food Allergy with Vitamin D: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Pediatr Int*. 2013 Sep 4. doi: 10.1111/ped.12207. [Epub ahead of print][address correspondence] Impact factor:0.875 5-year impact factor:0.921
  12. Mitobe J, Ikegami M, Urashima M, Takahashi H, Goda K, Tajiri H. Clinicopathological investigation of lymph node metastasis predictors in superficial esophageal squamous cell carcinoma with a focus on evaluation of lympho-vascular invasion. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48:1173-82. Impact factor:2.156 5-year impact factor:2.233
  13. Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, Murakami M, Noya M, Takahashi D, Urashima M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:1004-13. [address

correspondence] Impact factor:6.504  
5-year impact factor:7.196

14. Tsutsumi Y, Sanui M, Shimojima A, Ishioka H, Urashima M. A cross-sectional study of the association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and predicted operative mortality of patients with cardiovascular disease. *J Nutr Sci Vitaminol* (Tokyo). 2012;58(5):327-32. [address correspondence]

15. Yokoyama K, Nakashima A, Urashima M, Suga H, Mimura T, Kimura Y, Kanazawa Y, Yokota T, Sakamoto M, Ishizawa S, Nishimura R, Kurata H, Tanno Y, Tojo K, Kageyama S, Ohkido I, Utsunomiya K, Hosoya T. Interactions between serum vitamin D levels and vitamin D receptor gene FokI polymorphisms for renal function in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2012;7(12):e51171. [address correspondence]

16. Suda T, Hama T, Kondo S, Yuza Y, Yoshikawa M, Urashima M, Kato T, Moriyama H. Copy number amplification of the PIK3CA gene is associated with poor prognosis in non-lymph node metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2012 Sep 20;12:416.

17. Yokoyama K, Ohkido I, Ishida M, Hashimoto H, Urae J, Sekino H, Kimura Y, Shimada H, Urashima M, Hosoya T. Cinacalcet for hemodialyzed patients with or without a high PTH level to control serum calcium and phosphorus: ECO (evaluation of cinacalcet HCl outcome) study. *Clin Nephrol*. 2012 Aug;78(2):87-92.

18. Yokoyama K, Ohkido I, Iwamoto T, Ishida M, Urashima M, Hosoya T. Decrease of serum sphingosine-1-phosphate levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism treated with cinacalcet. *Clin Nephrol*. 2012 Jul;78(1):85-6.

19. Hama T, Norizoe C, Suga H, Mimura T, Kato T, Moriyama H, Urashima M. Prognostic significance of vitamin D receptor polymorphisms in head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS One*. 2011;6(12):e29634.

20. Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, Murakami M, Kawasaki K, Noya M, Takahashi D, Urashima M. 25-hydroxyvitamin D, vitamin D receptor gene polymorphisms, and

severity of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012 Feb;27(2):264-71.

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕  
ホームページ等:なし

## 6. 研究組織

(1)研究代表者 浦島充佳  
(URASHIMA Mitsuyoshi)  
東京慈恵会医科大学・医学科・教授  
研究者番号:80203602

(2)研究分担者 田知本寛  
(TACHIMOTO Hiroshi)  
東京慈恵会医科大学・医学科・講師  
研究者番号:40256409

(3)連携研究者  
なし