

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390285

研究課題名（和文）活性型ビタミン D3 投与による高齢者肺炎の新たな予防法の確立のための研究

研究課題名（英文）Effect of vitamin D supplementation on the clinical conditions in the institutionalized elderly subjects

研究代表者

大類 孝 (OHRUI TAKASHI)

東北大学・加齢医学研究所・准教授

研究者番号：90271923

研究成果の概要（和文）：高齢者における肺炎は難治性かつ易再発性で致死率も高く、その予防法の確立が急務である。特に、介護施設入所中の高齢者は虚弱で細胞性免疫が低下しており、いったん肺炎に罹患した場合の生命予後は不良である。近年、諸外国の研究により、結核および癌免疫におけるビタミン D の免疫賦活作用が明らかにされた。本研究で私は、初めに、介護施設入所中の日常生活動作（ADL）の低下した高齢者において、肺炎を繰り返す患者では対照群と比較して血中のビタミン D 濃度が低下しかつ細胞性免疫が低下している事実を明らかにした。次に、それらのビタミン D 欠乏患者群において活性型ビタミン D3 の投与が細胞性免疫を賦活化し、その後の健康状態に良好な効果をもたらすか否かにつき前向き介入研究を施行した。その結果、虚弱高齢者における少量のビタミン D 補充療法には、肺炎の予防効果ならびに生命予後の改善効果いずれも認められなかった。

研究成果の概要（英文）：Pneumonia is a common cause of death among older people despite the availability of potent new antimicrobials. Vitamin D (VD) deficiency is especially common in institutionalized elderly people probably due to limited sun-exposure, skin diseases and problems of dietary intake and is associated with hip fractures and higher mortality from life-threatening conditions such as cardiovascular diseases, cancer and diabetes mellitus. Recently, 1,25-dihydroxyvitamin D, a biologically active form of VD, was reported to be a potent immune modulator of the adaptive immune system and to stimulate the innate immune response upon infection. The aim of the first study was to examine whether VD deficiency correlates with depressed cellular immunity and increases susceptibility to respiratory tract infections among older residents of long-term care facilities. We measured serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and albumin, performed a tuberculin skin test, an indicator of cellular immunity and assessed retrospectively the incidence of both febrile respiratory illnesses and pneumonia. In the first study we showed that a lower serum level of 1,25-dihydroxyvitamin D correlated with a depressed tuberculin response and an increased susceptibility to respiratory tract infections in the institutionalized elderly subjects. In the second study, we performed a prospective study to determine the effect of VD supplementation on the febrile respiratory illnesses in frail elderly people who often have low serum VD levels and are

at high risk for pneumonia. As a result, we could find no significant effects in the VD supplementation in institutionalized frail elderly subjects.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
2009年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2010年度	2,400,000	720,000	3,120,000
年度			
年度			
総計	9,700,000	2,910,000	12,610,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・感染症内科学

キーワード：感染症予防学、高齢者肺炎、ビタミンD、細胞性免疫

1. 研究開始当初の背景

(1) 高齢者における肺炎は難治性かつ易再発性で致死率も高く、その予防法の確立が急務である。特に、介護施設入所中の高齢者は虚弱で細胞性免疫が低下しており、いったん肺炎に罹患した場合の生命予後は不良である。

(2) 近年、諸外国の研究により、結核および癌免疫におけるビタミンDの免疫賦活作用が明らかにされた。高齢者は一般にビタミンD欠乏に陥り易く、特に介護施設入所中の高齢者では日光の暴露時間も極めて少なく、本来紫外線の影響下に皮膚で合成されるべきビタミンDの欠乏が高頻度に認められる。これまで、ビタミンD欠乏と骨折に関する報告は多数あるが、血中ビタミンD濃度と気道感染症をはじめとする感染症への罹患状況に関する報告は皆無である。

2. 研究の目的

(1) 本研究で私は、初めに、介護施設入所中の日常生活動作（ADL）の低下した高齢者において、肺炎を繰り返す患者では対照群と比較して血中のビタミンD濃度が低下しかつ細胞性免疫が低下している事実を明らかにした。

(2) 次に、それらのビタミンD欠乏患者群に

おいて活性型ビタミンD3の投与が細胞性免疫を賦活化し、肺炎の予防および生命予後の改善効果をもたらすか否かを明らかにし、高齢者肺炎の新たな予防法を確立する。

3. 研究の方法

(1) 介護施設入所高齢者から採血し血中ビタミンD濃度、血清アルブミン値を測定し、細胞性免疫能の指標としてツベルクリン検査を施行し、2年間にわたりビタミンD濃度、血清アルブミン値、ツベルクリン反応と呼吸器症状を伴う発熱者の割合、肺炎による病院への入院回数および生命予後との関連の有無につき後ろ向きに検討を行った。

(2) 血清ビタミンD濃度の低下した対象高齢者63名を無作為に活性型ビタミンD3製剤投与群32名（0.5 μ g/day、週3日間内服）（男性10名、女性22名、平均年齢86.3歳）および非投与群31名（男性8名、女性23名、平均年齢84.0歳）の2群に分け、その後対象者の発熱日数、咳、喀痰等の臨床症状、肺炎発症の有無、他病院への入院の有無、転倒および骨折の有無、生命予後を平成22年3月まで前向きに調査した。

4. 研究成果

(1) ビタミンD濃度低下群では正常群に比して発熱を伴う呼吸器症状を呈した者の割合が有意に高かった[14名中9名 (64%) vs 18名中4名 (22%), $P=0.029$]。また、有意差はみられなかったがビタミンD濃度低下群では14名中3名 (21%) と正常群の18名中1名 (6%) に比して肺炎の発症率が高かった。さらに、血中ビタミンD濃度低下群は正常群と比較して細胞性免疫を示すツベルクリン反応が有意に減弱していた。血中ビタミンD濃度低値は呼吸器感染症の発症リスクの1つであり、今後これらの患者においてビタミンDの補充が感染症の予防に寄与する可能性が示唆された。

(2) 結果として、ビタミンD3投与群は非投与群と比べ年齢が2歳以上高齢であったが、男女比は両群間で差異はなかった。最終的に調査を完遂できたのは介入群20名(男6:女14、平均年齢 84.5 ± 10.0 (SE) 歳)、非介入群22名(男6:女16、平均年齢 81.9 ± 12.3 歳)の計42名であった。死亡および脱落者数は介入群で13名、非介入群で10名と若干介入群で高い傾向を認めたが有意差はなかった。1年後の血中ビタミンD濃度、ツ反の最大径および血清アルブミン値は介入群と非介入群で有意差を認めなかった。発熱者の割合も両群間で有意差は認めなかったが、他病院へ入院した患者の割合は介入群で有意に多くいずれも気管支炎および肺炎が原因で[20名中10名 (50%) vs 22名中3名 (14%), $p=0.001$]、平均入院回数も介入群で有意に多かった(0.80 ± 1.0 vs 0.1 ± 0.4 回/年、 $p=0.001$)が、両群間で死亡率に差異はなかった。ビタミンD投与による副作用は認められなかった。結論として少量のビタミンD補充療法には虚弱高齢者の肺炎を予防する効果は認められな

った。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

① Asamura T, Ohrui T, Nakayama K, He M, Yamasaki M, Ebihara T, Ebihara S, Furukawa K, Arai H. Low serum 1,25-dihydroxyvitamin D level and risk of respiratory infections in institutionalized older people.

Gerontology 2010, 56:542-543. (査読あり)

② Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, Yoshida M, Asamura T, Ohrui T, Arai H, Araya J, Kuwano K, Yamaya M. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. **J Am Geriatr Soc** 2009, 57:1453-1457. (査読あり)

③ 大類 孝、海老原 覚、海老原 孝枝、浅村 孝昭、宇根 かおり、矢満田 慎介、吉田 元樹、山崎 都、浅田 成紀、高橋 秀徳、荒井 啓行. 誤嚥性肺炎予防の新戦略
呼吸 2009, 28:250-254 (査読なし)

[学会発表] (計2件)

① 浅村孝昭、大類 孝 高齢者肺炎の発症における活性型ビタミンDの役割に関する検討 第51回日本老年医学会学術集会一般演題 (平成21年6月20日:横浜)

② 浅村孝昭、大類 孝 高齢者肺炎の発症における活性型ビタミンDの役割に関する検討 第49回日本呼吸器学会学術講演会一般演題 (平成21年6月13日:

東京)

[図書] (計 1 件)

高齢者の肺炎 大類 孝 (松本慶蔵総監
修) 医薬ジャーナル社、2011年 p51-53

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大類 孝 (OHRUI TAKASHI)

東北大学・加齢医学研究所・准教授

研究者番号：90271923