

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 14 日現在

機関番号：34409

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010 年度～2011 年度

課題番号：22800072

研究課題名（和文） 施設入居高齢者におけるビタミン D 栄養状態と肺炎および死亡に関する  
コホート研究研究課題名（英文） Association of Vitamin D status with upper respiratory tract infection  
and all-cause mortality in the Japanese institutionalized elderly

研究代表者

桑原 晶子 (KUWABARA AKIKO)

大阪樟蔭女子大学 学芸学部 健康栄養学科 講師

研究者番号：00582602

研究成果の概要（和文）：ビタミンD栄養状態と死亡または感染症との関係を検討するため、施設入居高齢者 208 名を対象に 2 年間のコホート調査を行った。その結果、ビタミンD栄養状態の死亡または感染症への有意な寄与は認められなかったが、感染症に対するKaplan-Meier生存分析にて、血中 25OHD低値（10ng/mL未満）群で発症しやすい傾向があった（ $p=0.20$ ）。また、多変量COX比例ハザードモデルにて、死亡に対して、BMIが有意に寄与し、BMI 20.3 kg/m<sup>2</sup>以下ではそれ以上の群に比して、死亡のリスクが高まることが考えられた。

研究成果の概要（英文）：We have performed a prospective 2- year cohort study for 208 Japanese institutionalized elderly to study the risk factors for all-cause mortality and upper tract respiratory infection with emphasis on serum vitamin D level and BMI. Vitamin D deficiency (25OHD< 10ng/mL) was associated with increased infection, although not statistically significant by Kaplan-Meier plots (log-rank test;  $p=0.20$ ). Serum vitamin D level was not significantly associated with all-cause mortality or upper respiratory tract infection by Cox regression analyses. BMI was a significant predictor for all-cause mortality (HR, 0.86, 95%CI; 0.76- 0.97) by Cox regression analyses. BMI≤ 20.3 kg/m<sup>2</sup> was associated with significantly increased risk of mortality.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,180,000	354,000	1,534,000
2011 年度	1,080,000	324,000	1,404,000
総計	2,260,000	678,000	2,938,000

研究分野：栄養学

科研費の分科・細目：医歯薬学 食生活学

キーワード：栄養学・臨床

## 1. 研究開始当初の背景

ビタミンDの主たる働きは、腸管からのカルシウム吸収の促進であり、ビタミンDが不足することで骨密度や骨折に影響することが、欧米の介入試験およびコホート研究を中心として示されている。最近では骨のみにとどまらず、血中ビタミンD濃度が、肺炎発症の要因となる上気道感染症の罹患と有意な負の相関を示すとの報告もある(Ginde AA, et al. Arch Intern Med 2009)。さらに、ビタ

ミンD付加が全死亡リスクの低減に対しても、有用であることが、欧米のメタアナリシスにおいて示されている(Autier P et al. Arch Intern Med. 2007)。

平成 20 年人口動態統計月報年計の結果において、50 歳代以降では年齢が高くなると共に、肺炎による死亡が多くなり、高齢者において、気道感染症（肺炎）を予防する意義は極めて大きい。わが国においても、ビタミンDの付加により、季節性のA型インフルエン

ザ感染率が有意に低下したとの報告があるが、対象者は学童期の子供である (Urashima M., et al. Am J Clin Nutr 2010)。ビタミンDは食事由来の摂取に併せて、紫外線照射による皮膚での合成があるが、健常若年成人においては皮膚での産生がビタミンD栄養状態に寄与する割合が大きい。しかし、高齢者ではビタミンDの皮膚での産生能が成人に比して低下している。従って、高齢者におけるこのような検討が必要であると思われるが、わが国において殆ど実施されていない。また、日本人閉経後女性を対象とした調査において、血中ビタミンD濃度が低いほど、死亡リスクが有意に高まることが報告されているが (Kuroda T, et al. Bone. 2009)、対象者は、地域在住の比較的健康な集団である。しかし、これまでの報告においても、地域在住者に比して、施設入居者では、ビタミンD不足・欠乏状態に該当する者が多数を占めるとの報告がある (Nashimoto M, et al. Aging Clin Exp Res, 2002)。

実際に我々が以前に、施設入所高齢者を対象にビタミンD栄養状態の横断調査を行った結果、対象者は日本人の食事摂取基準 (2005年版)における目安量である 200 IU/日を、90%以上の対象者で摂取していたにも関わらず、平均血液中 25(OH)D 濃度は 11.1 ng/mL と極めて低値を示した (Kuwabara A, et al. Asia Pac J Clin Nutr 2010)。従って、上気道感染症や死亡の発生頻度が高い施設入居者を対象とした、ビタミンD栄養状態とこれらイベントとの関係を独自に検討する必要がある。

## 2. 研究の目的

施設入居高齢者におけるビタミンD栄養状態と上気道感染および肺炎の罹患、死亡との関係を明確にするための2年間のコホート調査を実施した。最終的には無作為化対象試験によって、これらイベントに対するビタミンD栄養状態の関係をより明確にする際の、基礎資料とすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

**【対象】**京都市内を中心とした、関西地域の6施設の介護老人福祉 (保健) 施設および軽費老人ホームに入居中の高齢者 320 名を対象とした。同意の得られた 231 名 (72.2%) のうち、解析には調査開始から1カ月以上生存、かつ血清 25OHD 濃度の測定が可能であった 208 名を用いた。

**【調査期間】**2009年11月~2011年11月の2年間 (コホートは科研費交付前に確保されていた)

## 【方法】

ベースデータの調査項目: 年齢、性別、要介護度、認知症度、ADL、既往歴 (糖尿病、高血圧、脂質異常症、認知症、悪性腫瘍、冠動脈疾患、脳血管疾患等)、服薬中の薬剤を調査した。また、身体測定 (身長・体重・BMI 等)、一般性化学検査による栄養状態の評価 (血清アルブミン、血清C反応性蛋白質、eGFR 等)、ビタミンD栄養状態は、血液中 25 水酸化ビタミンD (25OHD)濃度およびその不足の指標である血清副甲状腺ホルモン (PTH) 濃度を測定・臨床的評価を行う。食事調査は、各対象者の採血前1ヶ月間の平均喫食率を調査し、施設提供栄養量を用いてエネルギー、タンパク質、脂質、炭水化物、カルシウム、ビタミンD、その他各栄養素摂取量を算出した。採血前1ヶ月間とした理由としては、血中 25OHD 濃度の血中半減期を考慮したためである。

調査開始時から半年後、1年後、2年後に上気道感染症および肺炎の発症数と発症日、死亡日と死因について、また転院状況について各施設の事故報告書および病院受診記録から調査した。

統計解析: ①2年間における施設入居高齢者における感染症 (上気道感染+肺炎)罹患率および死亡率を人年法によって算出し、イベント発生状況を示す。また、統計解析により、②上気道感染症または死亡有無別で背景因子の比較を Student-t test または Mann Whitney U test にて行った。③感染症または死亡を対象として、血中 25OHD 濃度の各カテゴリー別 (10 ng/mL 未満、10 ng/mL 以上) に Kaplan-Meier 法による累積生存曲線を示し Log-rank 検定により有意差を確認した。さらに、生存期間を目的変数に、血中 25OHD 濃度を始めとして、性別、年齢、要介護度等の死亡に関する因子を説明変数とした COX 比例ハザードモデルを用いて回帰分析し、血中 25OHD 濃度の生命予後に対する影響の強さを検討する。なお、この解析については、気道感染症についても行う。これらの解析から、気道感染症および死亡リスクを低下させるような血中 25OHD 濃度が示されると考えられる。これに以前に報告した介入試験の結果を照らし合わせて、施設入居高齢者を対象としたビタミンD付加による両リスクに対する効果を RCT で検討する際の、統計学的に適切な介入期間および対象者人数、ビタミンD付加量を推測する。

## 4. 研究成果

解析対象者は、208 名 (M/F; 38/170) であり、平均観察年数は、 $1.8 \pm 0.6$  年であった。なお、打ち切り例は 32 名であった。

(1) 対象者のベースデータ

平均年齢は 85.4±8.3 歳、要支援および要介護度については、要支援・要介護認定無しが 11 名、要支援 1 名、要介護 1 8 名、要介護 2 35 名、要介護 3 58 名、要介護 4 59 名、要介護 5 36 名であった。既往歴は、認知症 101 名、糖尿病 12 名、脳血管疾患 72 名、冠動脈疾患 25 名、悪性腫瘍 10 名、気管支喘息 12 名であった。対象者の平均 BMI は 20.8 ± 3.5 kg/m<sup>2</sup>、血清アルブミン値は 3.8 ± 0.4 g/dL、また血清コレステロール値などによる栄養評価において、比較的栄養状態が保たれている集団であった。

血中 25OHD 濃度は 20 ng/mL 未満がビタミン D 不足、10 ng/mL 未満がビタミン D 欠乏と判断されるが、対象者の平均 25OHD 濃度は 10.9 ± 4.9 ng/mL であった。また、5 ng/mL 未満、5~10 ng/mL 未満、10~20 ng/mL 未満、20 ng/mL 以上の 4 群に分類したところ、**図 1** のような分布を示し、ほぼ全ての対象者でビタミン D が不足、また半数近くがビタミン D 欠乏状態にあった。

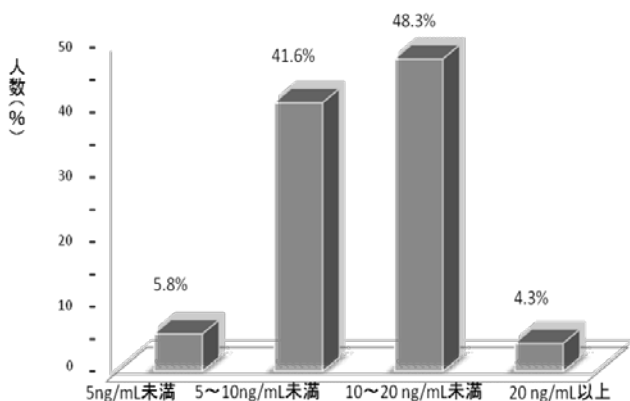


図 1. 血中 25OHD 濃度の分布

一方、血清 PTH の中央値は 46.6 pg/mL (Q1, Q3: 34.9- 61.4) と、血中 25OHD 濃度が極めて低いにもかかわらず、ほぼ全例で基準値内を示していた。

食事調査の結果、対象者の平均エネルギー摂取量は 1293 ± 206 kcal/日、カルシウム摂取量 394 ± 84 mg/1000 kcal/日、ビタミン D 摂取量 5.4 ± 0.8 μg/1000 kcal/日であり、

(2) 観察期間中のイベント発生率

2 年間の観察期間中に、上気道感染症 47 件/100 人年、肺炎 13 件/100 人年、両者を合わせた感染症総合 60 件/100 人年、死亡 10 件/100 人年であった。

(3) 死亡または感染症発症有無によるベースデータの比較

死亡または感染症総合の有無でビタミン D 関連指標を比較した結果、血中 25OHD 濃度に

ついては両イベント共に有意差はなかったが、血清 PTH 値は死亡群で有意に高値を示した (中央値 死亡 vs 生存; 56.3 vs 43.7 pg/mL, \* p<0.05) (**図 2**)。

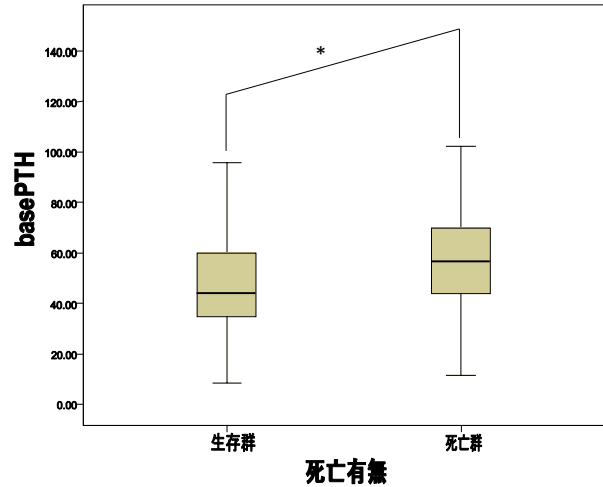


図 2. 死亡有無での血清 PTH 値の比較

(4) 血中 25OHD 濃度別による死亡または感染症発症に対する Kaplan-Meier 生存曲線の比較

血中 25OHD 濃度を 10 ng/mL 以上と未満で 2 群に分け、死亡または感染症発症に対する Kaplan-Meier 生存曲線のログランク検定による比較を行った。その結果、死亡については、p= 0.98、感染症については、全体の解析において、p=0.20、喘息既往の有無で調整したところ、喘息無し群で p=0.15 という結果であり、血中 25OHD 濃度による有意差は認められなかった。**図 3** は感染症発症に対する生存曲線を、血中 25OHD 濃度別によって比較したが、観察から約 600 日以降より群別での違いが認めにくい結果であった。

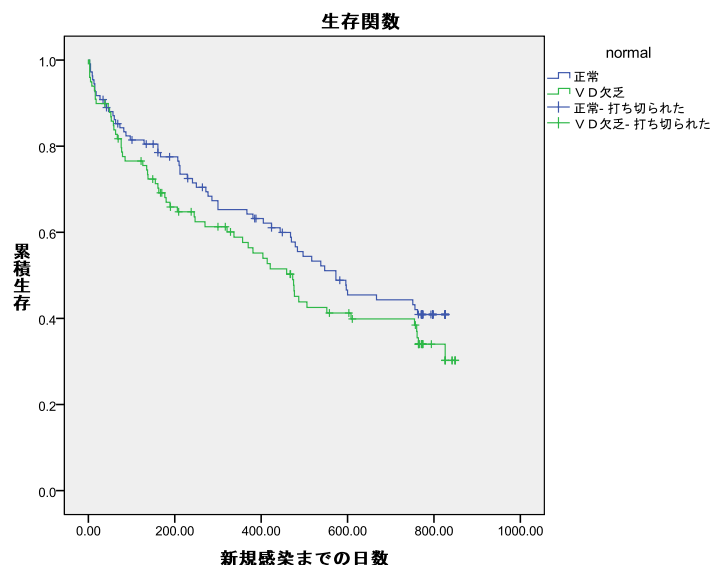


図 3. 血中 25OHD 値別の累積生存曲線の比較 (青が血中 25OHD 10ng/mL 以上、緑がそれ未

満の群)

(5) 死亡または感染症発症に対する COX 比例ハザードモデルによる寄与因子の検討

ビタミン D 欠乏 (25OHD 10 ng/mL 未満) の有無を含む背景因子のうち、死亡または感染症に関係する因子を、年齢・性別調整をした COX 比例ハザードモデルにて検討した。

死亡については BMI およびガンの既往が有意に寄与し、血清アルブミン、総コレステロール、eGFR、対数化 PTH で寄与傾向を示した。次に上記の因子を用いて多変量 COX 回帰分析を行った。なお、BMI については、4 分位にてカテゴリー化したデータを用いた (1 群 18.4 kg/m<sup>2</sup> 未満、2 群 18.5-20.3 kg/m<sup>2</sup>、3 群 20.4-23.1 kg/m<sup>2</sup>、4 群 23.2 kg/m<sup>2</sup> 以上)。その結果、有意に寄与したのは、年齢 (HR, 1.08, 95%CI; 1.03-1.14)、ガンの既往歴 (HR, 4.22, 95%CI; 1.32-13.51)、BMI は 4 群を基準とすると、1 群 (HR, 3.58, 95%CI; 1.11-11.54)、2 群 (HR, 3.29, 95%CI; 1.02-10.62) となった。なお、対数化 PTH は (HR, 1.65, 95%CI; 0.77-3.55) と有意な寄与は見られなかった。

同様に感染症では、喘息の既往が有意に寄与し、血清総コレステロール値、活性型ビタミン D の服用、糖尿病の既往、対数化血清 PTH 値、ビタミン D 欠乏有無が寄与傾向を示した。これらを用いた多変量 COX 回帰分析において、性別 (男性を基準: HR, 0.54, 95%CI; 0.32-0.91)、年齢 (HR, 1.05, 95%CI; 1.02-1.07)、喘息の既往 (HR, 2.76, 95%CI; 1.38-5.50) が有意に寄与し、ビタミン D 欠乏は (HR, 1.29, 95%CI; 0.86-1.93) となった。

以上の結果をまとめると、施設入居高齢者の 2 年間のコホート調査において、ビタミン D 栄養状態 (25OHD 値, PTH 値) の、死亡および感染症への有意な寄与は認められなかったが、関与の傾向は示唆された。

また、高齢者の死亡については、BMI が有意に関係を示し、特に BMI 20.3 kg/m<sup>2</sup> 以下ではそれ以上の群に比して、死亡のリスクが高まることが考えられた。

## 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 6 件)

① Kuwabara A, Ogawa-Shimokawa Y, Tanaka K. Body weight divided by squared knee height as an alternative to body mass index. Med Hypotheses 73:336-338, 2011 (査読有り)

② Kuwabara A, Fujii M, Kawai N, Tozawa K, Kido S, Tanaka K. Bone is more susceptible

to vitamin K deficiency than liver in the institutionalized elderly. Asia Pac J Clin Nutr 20:50-55, 2011 (査読有り)

③ Nakano T, Tsugawa N, Kuwabara A, Kamao M, Tanaka K, Okano T. High prevalence of hypovitaminosis D and K in patients with hip fracture. Asia Pac J Clin Nutr 20:56-61, 2011 (査読有り)

④ Nakano T, Kuwabara A, Tanaka K. Overestimated serum albumin levels in patients with hip fracture. Clin Nutr 30:261, 2011 (査読有り)

⑤ 田中清, 桑原晶子: 日本人の食事摂取基準における目安量は健康人の摂取の中央値でよいのか? . ビタミン 85: 608-609, 2011 (査読有り)

⑥ 桑原晶子, 田中清: 栄養とビタミン D. THE BONE 25:271-275, 2011 (査読無し)

[学会発表] (計 9 件) うち招待講演 2 件、海外発表 2 件

① 桑原晶子. 高齢者におけるビタミン D レベルの実態. 第 13 回神奈川骨粗鬆症治療フォーラム (招待講演). 2011 年 8 月

② 桑原晶子. 骨の健康とビタミン—食事摂取基準 2015 年にむけて—高齢者におけるビタミン D・K 栄養状態について. 第 57 回日本栄養改善学会学術総会 (シンポジウム). 2010 年 9 月

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

桑原 晶子 (KUWABARA AKIKO)

大阪樟蔭女子大学・学芸学部・健康栄養学科・講師

研究者番号: 00582602