

ビタミンDの可能性 その臨床的効果



蒼龍会井上病院 内科
辻本吉広

ビタミンDの多面的作用

骨・ミネラル代謝に対し主な役割を担っているビタミンDは、骨粗鬆症やクル病の治療薬、そして透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬として現在広く使用されている。

透析患者の合併症といえば心血管合併症が有名だが、感染症も非常に頻度の高い合併症である。感染症は日本透析医学会の統計調査¹⁾において、心不全に次いで2番目に多い死因であり、その割合も増加傾向にある。また、透析患者では重症となることも多いため、その対策は重要である。

一方で、透析患者で感染症が多い原因は十分には解明されていない。免疫力の低下が一因と考えられているが、例えばインフルエンザ等のワクチンを投与するといったこと以外には、感染症にかかりにくくする具体的な方策は現在のところ無く、このことは課題でもある。

近年、骨代謝以外にビタミンDの持つ作用として、免疫調節作用²⁾、抗腫瘍作用³⁾、腎保護作用⁴⁾、心血管系への作用⁵⁻⁷⁾といった多面的な作用が注目されている。

中でも免疫調節作用としては、感染防御作用や、自己免疫疾患⁸⁾や糖尿病発症の予防効果⁹⁾などが報告されている。

特に感染防御作用では、呼吸器感染症発症の予防効果に着目したさまざまな報告がなされてきており、ビタミンDの血中濃度が低いほど上気道感染や肺炎が多かったという観察研究や疫学的研究も存在する¹⁰⁻¹³⁾。

従来、慢性腎不全患者では一般的にビタミンD不足状態であることがよく知られており¹⁴⁾、透析患者も含めた慢性腎不全患者においてビタミンD製剤を使用している患者は使用していない患者に比べ生命予後が良かったとの報告も相次いでいる¹⁵⁻¹⁷⁾。

予後改善の理由としては、主に心血管系疾患による死亡に対する抑制効果が示唆されているが、我々は活性型ビタミンD製剤の使用が、もう一つの大きな死因である感染症、その中でも特に呼吸器感染症の発症に予防的に作用するかどうかについて検討し、興味深い結果を得たので紹介する。

ビタミンDの感染防御作用 —その臨床的効果

私たちは、ビタミンDの多面的作用、すなわち免疫調整作用における感染防御作用を臨床的に検討するために臨床試験を行うことにした。

対象として、2000年3月に井上病院（大阪府吹田市）で通院維持透析を行っていた血液透析患者762名をフォローし、その内、経過途中

に転居などで通院透析治療を他院へ転院した者、腹膜透析へ移行した者、腎臓移植を受けた患者、および観察開始時の背景データに不備のある患者を除外した508名を5年間観察、フォローを行った。

呼吸器感染症を起こしやすいと考えられる併存疾患として、観察開始時点での慢性呼吸器疾患（気管支喘息、肺気腫、慢性気管支炎、間質性肺炎）の合併の有無、脳血管疾患（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）の既往の有無についても調査を行うこととし、慢性の呼吸器疾患の診断は症状、画像検査、呼吸機能検査などから判断して呼吸器専門内科医が診断し、脳血管疾患の既往については本人からの病歴聴取およびカルテからの情報を元にデータを収集することとした。

また、心疾患による影響を考慮するために心機能の評価として心臓超音波検査での心駆出率（EF：Ejection fraction）の測定も行うこととした。

本研究の観察開始時は静注の活性型ビタミンD製剤は承認されておらず、経口の活性型ビタミンD製剤が二次性副甲状腺機能亢進症の治療や低Ca血症の予防の目的で投与されていた。観察開始時、活性型ビタミンD製剤を定期的に内服していたのは212人であった。アルファカルシドールを内服していたのは129人で、0.25 μg ~ 1 μg を連日内服していた（平均投与量は0.366 $\mu\text{g}/\text{day}$ ）。またカルシトリオール内服は83人であり、0.25 ~ 0.5 μg の連日内服が29人、二次性副甲状腺機能亢進症に対する経口ビタミンD製剤パルス療法（1回1 ~ 3 $\mu\text{g}/\text{週}$ 3回投与）を行っていたのが54人あった（平均投与量0.469 $\mu\text{g}/\text{day}$ ）。

生化学検査は週初めの透析開始前に血液を採取し、血清Ca、リン、intact PTH、アルブミン、ヘモグロビンについて一般的な方法で測定し、血清Caについてはアルブミン値で補正を行う

こととした。

呼吸器感染症の有無は、5年間の観察期間中の肺炎、気管支炎などの急性の呼吸器感染症が原因となった入院回数を記録し、呼吸器感染症の診断は臨床症状、画像診断、生化学検査にて行い、呼吸器感染症の起因病原体の判断は喀痰培養や血清診断などで行うこととした。これらの検査で起因病原体が確定できなかった症例については、抗生物質などの治療薬への反応などからその病原体を判断するようにし、他疾患で入院中に院内発症で呼吸器感染症を発症した症例はカウントしないようにした。

観察開始時の患者背景は表1のとおり、男性309人、女性199人で平均年齢59.6歳、平均透析年数10.0年であり、原疾患は糖尿病77人、非糖尿病が431人であった。BMIの平均値が21.9、血清アルブミン濃度の平均値が3.8g/dLであった。観察開始時の時点で脳卒中の既往のある患者が49人、慢性呼吸器疾患を併存している患者が27人、また活性型ビタミンD製剤の内服者は212人であった。

活性型ビタミンD製剤の内服の有無による患者背景の差では、性別、年齢、透析年数、脳卒中の既往の有無、慢性の呼吸器疾患の併存の有無、血清アルブミン濃度に有意差は無く、原疾患については活性型ビタミンD製剤投与群の方が糖尿病の割合が少なかった。活性型ビタミンD製剤の投与群は非投与群と比べ血清Ca、P値に差はなかったが、intact PTHが有意に高く、またわずかな差ではあったが、活性型ビタミンD製剤投与群の方がヘモグロビン値が低かった。

上記臨床試験の結果を示す。5年間の観察を行い、期間中57人の急性呼吸器感染症による入院があり、その内訳は細菌性気管支肺炎、肺炎が主なものであった（表2）。

主要な関連因子について呼吸器感染症入院に対して影響があるか否かをKaplan-Meier法で

表1 観察開始時データ

	mean ± SD	range
性別 (男性 / 女性)	309 / 199	26.2 - 94.9
年齢 (歳)	59.6 ± 11.3	0.2 - 29.8
透析年数 (年)	10.0 ± 6.9	
原疾患 (DM / nonDM)	77 / 431	15.3 - 35.2
BMI (g/m ²)	21.9 ± 3.0	6.6 - 12.1
補正 Ca (mg/dL)	9.5 ± 0.9	2.9 - 11.1
P (mg/dL)	5.9 ± 1.4	10 - 2351
Intact PTH (pg/mL)	245 ± 287	2.0 - 4.7
Alb (g/dL)	3.8 ± 0.3	5.4 - 14
Hb (mg/dL)	9.6 ± 1.2	0.63 - 3.76
Kt/v	1.45 ± 0.30	15.0 - 90.0
心駆出率: Ejection Fraction (EF) (%)	63.9 ± 10.0	
脳卒中の既往 (あり / なし)	49 / 459	
慢性呼吸器疾患 (あり / なし)	27 / 481	(気管支喘息, 慢性気管支炎, 肺気腫, 間質性肺炎)
活性型ビタミンD製剤内服 (あり / なし)	212 / 296	

Clin J Am Soc Nephrol 6:1361-1367 (2011)

表2 当院の508名の透析患者の観察期間5年間の急性呼吸器感染症での入院

	人数
細菌性気管支肺炎～肺炎	51
マイコプラズマ肺炎	1
真菌性肺炎	1
インフルエンザ～ウイルス性肺炎	4
計	57

呼吸器感染の診断は臨床症状、画像所見、生化学検査にて施行
起病病原体の判断は、喀痰培養、血清診断にて施行。これらで確定
できなかった症例については抗生物質の治療薬への反応などから推
測した。

Clin J Am Soc Nephrol 6:1361-1367 (2011)

検討した結果を図1に示している。

原疾患が糖尿病であることは非糖尿病に対して有意に呼吸器感染症入院が多く、また脳卒中の既往があること、慢性の呼吸器疾患を併発していることは、それぞれそれらの疾患が無い患者と比べると有意に呼吸器感染症の入院が多くなるという結果になった。

活性型ビタミンD製剤に関しては、非投与群は投与群に比べると有意に呼吸器感染症による入院が多いという興味深い結果になった。

単変量のCox比例ハザードモデルによる解析により、年齢、透析年数、糖尿病の有無、血清アルブミン濃度、脳卒中の既往の有無、慢性の呼吸器疾患の有無、活性型ビタミンD製剤の

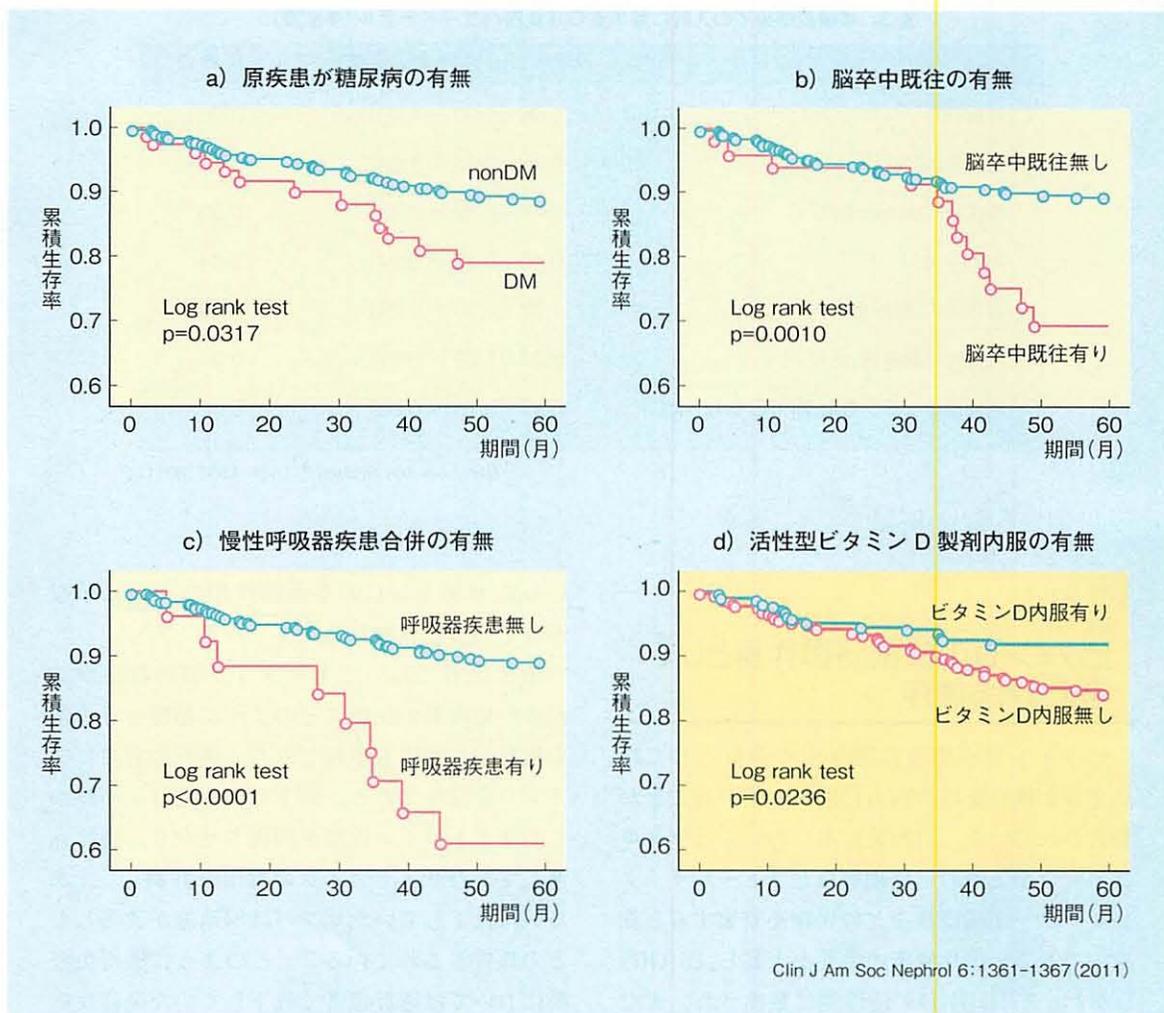


図1 主要関連因子における呼吸器感染症の累積入院発生フリー率 (Kaplan-Meier 法)

使用の有無がそれぞれ有意に呼吸器感染症による入院に影響することが示唆された。次に単変量の解析で有意であった因子を集め、多変量のCox比例ハザードモデルにて解析を行った結果、年齢・慢性の呼吸器疾患の有無・血清アルブミン濃度・活性型ビタミンD製剤の使用の有無が独立した影響因子であることが示された(表3)。

すなわち、高齢、慢性の呼吸器疾患を併発していること、血清アルブミン濃度が低いこと、

そして活性型ビタミンD製剤を使用していないことが、呼吸器感染症による入院の危険因子であることが示唆された。

今回の我々の研究は、血液透析患者において活性型ビタミンD製剤の使用が、他の因子とは独立して呼吸器感染症による入院を有意に減らすことを明らかにした。

我々の今回の研究結果から考えると、活性型ビタミンD製剤は感染症に対しても予防的に働くことにより、生命予後改善につながる事が

表3 呼吸器感染での入院に対するCox比例ハザードモデル(多変量)

	ハザード比(95%信頼区間)	P値
年齢(歳)	1.06 (1.03 ~ 1.09)	< 0.001
透析年数(年)	0.99 (0.95 ~ 1.04)	0.42
原疾患(DM/nonDM)	1.41 (0.72 ~ 2.78)	0.53
Alb(g/dL)	0.40 (0.17 ~ 0.94)	0.04
脳卒中の既往(あり/なし)	1.72 (0.90 ~ 3.28)	0.08
慢性呼吸器疾患(あり/なし)	3.28 (1.58 ~ 6.82)	0.01
活性型ビタミンD製剤内服(あり/なし)	0.47 (0.25 ~ 0.90)	0.02

Clin J Am Soc Nephrol 6:1361-1367(2011)

示唆された。

ビタミンDの感染防御作用として考えられる機序

ビタミンDが免疫に関与する過程として自然免疫と獲得免疫の両方に関係していることが報告されている。自然免疫系においてはマクロファージや気道の上皮細胞などでトルライクレセプターが病原体などの異物を察知すると細胞内で $1, \alpha$ 水酸化酵素の活性が上昇し、 $25(\text{OH})\text{D}$ が $1, \alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ の活性型に変換され、またビタミンD受容体(VDR)の遺伝子発現の亢進も起こると考えられている。一方で、活性型ビタミンDとVDRの結合体が、抗菌作用を持つペプチドであるカテリシジンの遺伝子の発現を亢進させ、抗菌作用が増すという機序も考えられている。

獲得免疫系においてビタミンDは主にヘルパーT細胞に作用する。ビタミンDはTh1系には抑制的に、Th2系には亢進するように作用し、それぞれのサイトカイン放出の調整や免疫担当細胞の増殖に対し調整を行っていることが知られている。このようにTh1/Th2系のバランスをとることが、抗炎症や免疫系への作用と

いったビタミンDの多面的作用の一つにつながっていると思われる。

透析患者においてもビタミンDの投与がこれらの免疫系の反応にどのように影響しうるかを検討した報告もされており、透析患者にビタミンDを投与すると、低下していたリンパ球からのサイトカイン放出を回復させたり、逆に亢進していたサイトカインの放出を抑制し¹⁸⁾、あるいは低下していたリンパ球増殖能が改善したとの報告もされている¹⁹⁾。このように獲得免疫系においては透析患者で低下していた免疫反応をビタミンDが正常な状態へ回復させることが示唆されている。

Gombartらは自然免疫に関わる抗菌ペプチドであるカテリシジンの濃度が低かった透析患者は感染症による死亡が多かったこと、そしてカテリシジン濃度には $1, \alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ の濃度が相関していたことを報告した²⁰⁾。これらの報告から透析患者でもビタミンD不足が自然免疫系の低下をきたし感染症を起こしやすくなることは十分考えられる。

今回の研究結果は、既に報告されている心血管疾患の予防効果や抗腫瘍効果と併せ、ビタ

ミンDの多面的作用の一部を示したものと考えられる。活性型ビタミンD製剤は種々の患者層で生存率の上昇に寄与する可能性を持った薬剤であり、今後、研究対象としても臨床的にもさらに期待を抱かせる薬剤である。

文 献

- 1) わが国の慢性透析療法の現況 (2011年12月31日現在). 日本透析医学会, 2012
- 2) Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF : Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in the immune system. Arch Biochem Biophys 374 : 334-8, 2000
- 3) Holick MF : Vitamin D : importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Am J Clin Nutr 79 : 362-71, 2004
- 4) Agarwal R, Acharya M, Tian J, Hippensteel RL, Melnick JZ, Qiu P, Williams L, Battle D : Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. Kidney Int 68 : 2823-8, 2005
- 5) Zittermann A, Koerfer R : Protective and toxic effects of vitamin D on vascular calcification : clinical implications. Mol Aspects Med 29 : 423-32, 2008
- 6) Park CW, Oh YS, Shin YS, Kim CM, Kim YS, Kim SY, Choi EJ, Chang YS, Bang BK : Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis 33 : 73-81, 1999
- 7) Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C : Effects of a short-term vitamin D₃ and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. J Clin Endocrinol Metab 86 : 1633-7, 2001
- 8) Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG : Iowa Women's Health Study : Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis : results from the Iowa Women's Health Study. Arthritis Rheum 50 : 72-7, 2004
- 9) Gysemans CA, Cardozo AK, Callewaert H, Giulietti A, Hulshagen L, Bouillon R, Eizirik DL, Mathieu C : 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets : implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice. Endocrinology 146 : 1956-64, 2005
- 10) Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr : Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med 169 : 384-90, 2009 (25D)
- 11) Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P, Auvinen A, Haataja R, Pihlajamäki H, Ylikomi T : An association of serum vitamin D concentrations < 40nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. Am J Clin Nutr 86 : 714-7, 2007 (25D)
- 12) Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S : Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. Eur J Clin Nutr 58 : 563-7, 2004 (25D)
- 13) Karatekin G, Kaya A, Salihoglu O, Balci H, Nuhoglu A : Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. Eur J Clin Nutr 63 : 473-7, 2009 (25D)
- 14) Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M, Matsumoto N, Emoto M, Kawagishi T, Shoji S, Okuno S, Kim M, Miki T, Morii H : Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. Kidney Int 55 : 1019-27, 1999
- 15) Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, Emoto M, Tahara H, Koyama H, Inaba M, Fukumoto S, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y : Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1 α -hydroxy vitamin D₃ users in a haemodialysis population. Nephrol Dial

Transplant 19 : 179-84, 2004

- 16) Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernán MA, Camargo CA Jr, Thadhani R : Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival : a historical cohort study. J Am Soc Nephrol 16 : 1115-25, 2005
- 17) Tentori F, Albert JM, Young EW, Blayney MJ, Robinson BM, Pisoni RL, Akiba T, Greenwood RN, Kimata N, Levin NW, Piera LM, Saran R, Wolfe RA, Port FK : The survival advantage for haemodialysis patients taking vitamin D is questioned : findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Nephrol Dial Transplant 24 : 963-72, 2009
- 18) Tabata T, Shoji T, Kikunami K, Matsushita Y, Inoue T, Tanaka S, Hino M, Miki T,

Nishizawa Y, Morii H : *In vivo* effect of 1α -hydroxyvitamin D_3 on interleukin-2 production in hemodialysis patients. Nephron 50 (4) : 295-8, 1988

- 19) Tabata T, Suzuki R, Kikunami K, Matsushita Y, Inoue T, Inoue T, Okamoto T, Miki T, Nishizawa Y, Morii H : The effect of 1α -hydroxyvitamin D_3 on cell-mediated immunity in hemodialyzed patients. J Clin Endocrinol Metab 63 : 1218-21, 1986
- 20) Gombart AF, Bhan I, Borregaard N, Tamez H, Camargo CA Jr, Koeffler HP, Thadhani R : Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis. Clin Infect Dis 48 : 418-24, 2009



二次性副甲状腺機能亢進症治療剤
劇薬、処方せん医薬品^{注1)}

薬価基準収載

オキサロール[®]注 2.5 μ g
5 μ g
10 μ g

OXAROL[®] マキサカルシトール製剤

注)注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

詳細につきましては、添付文書をご参照下さい。
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元



OXAROL

中外製薬株式会社

〔資料請求先〕医薬情報センター

〒103-8304 東京都中央区日本橋室町2-1-1 TEL.0120-189706 FAX.0120-189705

Rohto グループ

2011年7月作成