

## Serious vitamin D deficiency in healthcare workers during the COVID-19 pandemic

### COVID-19 パンデミック時の医療従事者における重篤なビタミン D 欠乏症

<https://nutrition.bmj.com/content/5/1/134>

Takanori Funaki<sup>1</sup>, Makiko Sanpei<sup>2</sup>, Naho Morisaki<sup>2</sup>, Tetsuya Mizoue<sup>3</sup>, Koushi Yamaguchi<sup>4</sup>

注：文中の【】は参考文献番号であることを意味しています

いくつかの報告では、ビタミン D (VitD) の欠乏が気道感染症や免疫障害などの全身感染症の素因を増大させる可能性があることが示唆されている。【1-4】最近のメタアナリシスでは、ランダム化比較試験のデータに基づき、VitD の補充により気道感染症全体のリスクを低減できることが実証された。【5】さらに、ある論文では、COVID-19 の高齢患者において、VitD 濃度とサイトカインストームおよび無秩序な炎症との間に関連性がある可能性が報告された。【6】この論文では、COVID-19 の重症患者において、免疫系を增強し、サイトカインストームおよび無秩序な炎症に関連する合併症のリスクを低下させることによって、VitD が防御効果をもたらす可能性があることが裏付けられた。VitD は脂溶性ビタミンで、核内受容体スーパーファミリーのリガンドとして作用し、自然免疫と獲得免疫の調節に重要な働きをしている。

【1】25-ヒドロキシビタミン D (25(OH)D) は、ヒトにおける VitD の主要な循環型であり、現在、VitD 状態の最良のマーカーとして受け入れられている。【7】これまでのところ、COVID-19 パンデミック時の医療従事者における 25(OH)D を含む栄養状態に焦点を当てた報告はごくわずかである。【8】

COVID-19 の世界的流行時に、国立成育医療研究センターで SARS-CoV-2 の感染リスクが高い医療従事者を対象として、いくつかの血中マーカーを評価するための前向き観察研究を実施した。【7】2021 年 3 月 1 日から 2021 年 3 月 5 日までに登録された参加者から採血が行われ、VitD、亜鉛および NK 細胞活性を含む血液の全ての臨床検査が、東京にある SRL 八王子研究棟で実施された。25(OH)D は化学発光酵素免疫測定法を用いて測定し、血清亜鉛濃度は比色法を用いて測定した。また、NK 細胞活性の評価にはクロム 51 遊離試験が用いられた。フィッシャーの正確確率検定を用いて、性別と VitD 値との関係を解析した。さらに、VitD 値と年齢との相関を Pearson の productmoment 相関係数を用いて算出し、VitD 値と NK 細胞活

性との相関を Spearman の rank 相関係数を用いて算出した。統計解析はすべて SPSS V.22.0 ソフトウェアパッケージ(IBM)を用いて実施された。両側  $p < 0.05$  が統計学的に有意であると考えられた。この研究では、361 人の医療従事者が登録され、そのうち 274 人(75.9%)が女性であった。年齢の中央値は 35 歳であった(範囲、22-67 歳)。測定された血液マーカーを表 1 に要約する。測定されたデータのほとんどは、感染防御能の低下を示す血液マーカーを除いて、ほとんどの症例で正常範囲内であった。NK 細胞活性は被験者間で大きなばらつきがあり、男性被験者の 42.5%(37/87)および女性被験者の 58.4%(76/274)で正常下限を下回っていた。しかし、NK 細胞活性と 25(OH)D 濃度との間に相関は認められなかった( $r = -0.047$ ,  $p = 0.374$ )。亜鉛欠乏は男性参加者の 17.2%(15/87)、女性参加者の 27.7%(76/274)で認められた。驚くべきことに、本研究の被験者では 25(OH)D 濃度が著しく低かった。25(OH)D レベルの欠損(20 ng/mL 未満)が男性被験者の 89.7%(78/87)(図 1A)と女性被験者の 92.7%(254/274)(図 1B)で認められた。さらに、男性被験者の 25.3%(22/87)および女性被験者の 48.2%(132/274)に重度の 25(OH)D 欠乏( $< 10$  ng/mL)が認められた。重度の 25(OH)D 欠乏症を有する女性参加者の割合は、男性参加者よりも有意に高かった( $p = 0.001$ )。さらに、年齢と血清 25(OH)D 濃度との間に相関は認められなかった( $r = 0.094$ ,  $p = 0.074$ )。英国の最近の記事では、VitD 欠乏症の HCW は COVID-19 を発症する可能性が高いことが示された。【8】研究対象集団において、黒人、アジア人および少数民族の HCW は VitD 欠乏症(70%)であったのに対し、白人(30%)であった。【8】39-64 歳の日本人女性を対象とした研究では、25(OH)D の平均濃度は 24.63 ng/mL で、39-49 歳、50-59 歳、60-64 歳の女性でそれぞれ 31.6%、27.0%、14.9%であった。【9】

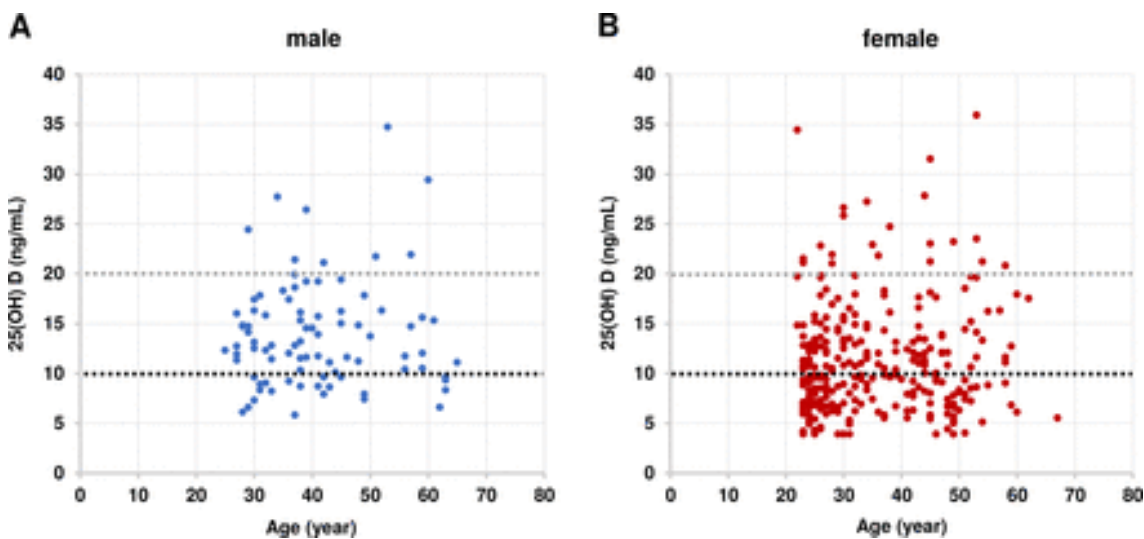


図 1

男女別の 25-ヒドロキシビタミン D(25(OH)D)濃度の散布図。25(OH)D 濃度の中央値、IQR および範囲は、男性医療従事者(HCWs)でそれぞれ 12.8, 6.6 および 5.8-34.7 ng/mL(A)、女性医療従事者(HCWs)で 10.4, 6.4 および  $< 4.0$ -35.9 ng/mL(B)であった。黒の破線は、重度の 25(OH)D 欠乏の閾値を示す。

表1 性別による参加者の臨床検査所見

<b>Table 1</b> Laboratory findings of the participants by sex			
<b>Variable</b>	<b>Male (n=87)</b>	<b>Female (n=274)</b>	<b>Standard value</b>
Age (years) median, range	39 (25–60)	33 (22–67)	
NK cell activity (%) median, IQR range	20 (19.0) 1.0–50.0	15 (14.0) 1.0–55.0	18–40
<18 (n, %)	37 (42.5%)	160 (58.4%)	
18–40 (n, %)	42 (48.3%)	105 (38.3%)	
>40 (n, %)	8 (9.2%)	9 (3.3%)	
Zinc (µg/dL) median, IQR range deficiency (n, %)	90 (16) 63–135 15 (17.2%)	88 (19) 51–123 76 (27.7%)	80–130
25(OH)D (ng/mL) median, IQR range deficiency* (n, %) severe deficiency† (n, %)	12.8 (6.6) 5.8–34.7 78 (89.7%) 22 (25.3%)	10.4 (6.4) <4–35.9 254 (92.7%) 132 (48.2%)	Deficiency <20 Severe deficiency <10
TP (g/dL) median, IQR range	7.4 (0.5) 6.7–8.3	7.4 (0.6) 6.4–8.3	6.7–8.3
Albumin (g/dL) median, IQR range	4.7 (4.0) 4.0–5.3	4.6 (0.4) 3.2–5.3	3.8–5.2
Fe (µg/dL) median, IQR range	101 (31) 18–184	86 (47) 20–251	Male 54–200 Female 48–154
HbA1c (%) median, IQR range	5.2 (0.4) 4.7–7.1	5.2 (0.4) 4.5–8.4	4.6–6.2
WCC (/µL) median, IQR range	5900 (1800) 2900–13 100	5700 (2100) 2300–11 500	Male 3900–9800 Female 3500–9100
Platelet (×10 <sup>4</sup> /µL) median, IQR range	25.7 (5.9) 16.8–39.4	26.9 (7.0) 13.7–45.4	Male 13.1–36.2 Female 13.0–36.9
T-Chol (mg/dL) median, IQR range	204 (42) 145–282	198 (49) 123–336	150–219
HDL-C (mg/dL) median, IQR range	61 (19) 37–113	72 (20) 35–118	Male 40–86 Female 40–96
LDL-C (mg/dL) median, IQR range	122 (41) 73–207	103 (46) 39–274	70–139
AST (U/L) median, IQR range	20 (7) 12–57	18 (11) 11–204	10–40
ALT (U/L) median, IQR range	19 (13) 9–145	14 (7) 6–196	5–40
BUN (mg/dL) median, IQR range	14.0 (3.5) 8.0–26.9	12.4 (4.0) 5.4–24.0	8.0–22.0
Creatinine (mg/dL) median, IQR range	0.87 (0.15) 0.67–1.10	0.62 (0.11) 0.37–0.89	Male 0.61–1.04 Female 0.47–0.79
UA (mg/dL) median, IQR range	5.8 (1.5) 3.8–9.2	4.2 (1.1) 2.0–9.4	Male 3.7–7.0 Female 2.5–7.0
*25(OH)D <20 ng/mL, †25(OH)D <10 ng/mL. ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; HbA1c, haemoglobin A1c; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; NK, natural killer; 25(OH)D, 25-hydroxy vitamin D; T-Chol, total cholesterol; TP, total protein; UA, uric acid; WCC, white cell count.			

この研究の参加者の約 90%が性別に関係なく VitD 欠乏症を有していた。これは、COVID-19 に関する緊急事態宣言と COVID-19 に対する施設の感染予防対策を遵守した上で、医療と日常生活の両方で長期にわたる屋内活動を行った結果である可能性がある。前述の記事から、【8】 VitD 欠損症は COVID-19 セロコンバージョンの独立した危険因子であることが報告された。また、VitD は COVID-19 を含む急性気道感染症の予防または軽減に大きく寄与する可能性がある一方、VitD 値は COVID-19 の重症度のばらつきを強く説明する可能性がある:平均 VitD 値と人口 100 万人当たりの COVID-19 症例数または COVID-19 患者のアウトカム/予後との間に負の相関が認められる。【128】したがって、COVID-19 を発症するリスクのある VitD 欠乏の医療従事者を対象とした VitD 補充の有効性を調査するための臨床試験が必要である。この研究にはいくつかの限界がある。例えば、日本で実施された単一施設による単一期間の観察研究であること、COVID-19 および VitD 関連疾患を含む病歴の評価が行われていないこと、季節性が VitD 値に及ぼす影響に関する評価が行われていないこと、生活習慣および VitD の補充に関する情報が不足していることなどである。しかしながら、紫外線吸収が減少しており、COVID-19 ワクチンの即時接種に加えて日光曝露と VitD 補充が COVID-19 の治療および予防に寄与する可能性があることを考慮すると【10】、特に VitD が欠乏している HCW の生活習慣を改善するために、これらの対策を考慮すべきである。

## 参考文献

1. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutr Prev Health* 2020; 3:74-92.  
[doi:10.1136/bmjnp-2020-000085](https://doi.org/10.1136/bmjnp-2020-000085)•[Google Scholar](#)•[PubMed](#)
2. Bleizgys A. Vitamin D and COVID-19: it is time to act. *Int J Clin Pract* 2021; 75.  
[doi:10.1111/ijcp.13748](https://doi.org/10.1111/ijcp.13748)•[Google Scholar](#)•[PubMed](#)
3. Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9:276-92.  
[doi:10.1016/S2213-8587\(21\)00051-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00051-6)•[Google Scholar](#)•[PubMed](#)
4. Djukic M, Onken ML, Schütze S, et al. Vitamin D deficiency reduces the immune response, phagocytosis rate, and intracellular killing rate of microglial cells. *Infect Immun* 2014; 82:2585-94.  
[doi:10.1128/IAI.01814-14](https://doi.org/10.1128/IAI.01814-14)•[Google Scholar](#)•[PubMed](#)
5. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol* 2020; 183:R133-47.  
[doi:10.1530/EJE-20-0665](https://doi.org/10.1530/EJE-20-0665)•[Google Scholar](#)•[PubMed](#)
6. Daneshkhan A, Agrawal V, Eshin A, et al. Evidence for possible association of vitamin D status with cytokine storm and unregulated inflammation in COVID-19 patients. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32:2141-58.  
[doi:10.1007/s40520-020-01677-y](https://doi.org/10.1007/s40520-020-01677-y)•[Google Scholar](#)•[PubMed](#)
7. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL, et al. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* 2010; 85:752-8.  
[doi:10.4065/mcp.2010.0138](https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0138)•[Google Scholar](#)•[PubMed](#)
8. Faniyi AA, Lugg ST, Faustini SE, et al. Vitamin D status and seroconversion for COVID-19 in UK healthcare workers. *Eur Respir J* 2021; 57:2004234.  
[doi:10.1183/13993003.04234-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.04234-2020)•[Google Scholar](#)•[PubMed](#)
9. Miyamoto T, Katsuyama E, Kanagawa H, et al. Vitamin D deficiency with high intact PTH levels is more common in younger than in older women: a study of women aged 39-64 years. *Keio J Med* 2016; 65:33-8.  
[doi:10.2302/kim.2015-0010-0A](https://doi.org/10.2302/kim.2015-0010-0A)•[Google Scholar](#)•[PubMed](#)
10. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1080S-6.  
[doi:10.1093/ajcn/87.4.1080S](https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1080S)•[Google Scholar](#)•[PubMed](#)