

## 博士学位論文審査結果の要旨

学位申請者氏名	栗田 未空
論文題目	水溶性ビタミン不足の臨床栄養学的意義に関する研究
論文審査担当者	主 査 宮脇 尚志 審査委員 今井 佐恵子 審査委員 川添 禎浩

ビタミン D の重度欠乏はくる病や骨軟化症を起こすが、より軽度の不足でも骨折リスクが増加する。しかし欠乏と不足が明確に定義されているのは現在ビタミン D のみである。そこで申請者は、日本人を対象に水溶性ビタミンであるビタミン B<sub>12</sub> (VB<sub>12</sub>) 及びビタミン B<sub>1</sub> (VB<sub>1</sub>) の栄養状態と疾患リスク増加の関連について検討した。以下に本論文の審査結果を要約する。

### 【第 1 章：胃癌による胃切除患者における VB<sub>12</sub> 栄養状態と高ホモシステイン (Hcy) 血症、貧血に関する研究】

VB<sub>12</sub> の吸収には胃酸や内因子が必要であり、胃切除後に VB<sub>12</sub> 欠乏が起こる。大量の肝貯蔵のため欠乏が起こるのは手術の 4~6 年後とされているが、胃癌の要因である長期の胃粘膜萎縮により術前や術後早期から VB<sub>12</sub> 不足・欠乏が起こる可能性がある。そこで胃癌患者を対象に胃切除前・術後における VB<sub>12</sub> 栄養状態を検討した。その結果、術前・術後患者とも血清 VB<sub>12</sub> 濃度は健常者の値より低く、術後患者の方がさらに有意に低値であった。術後患者では、VB<sub>12</sub> 重度欠乏が 22.4%、欠乏が 55.1%であり、術後 3 年以内の者の 71.4%が VB<sub>12</sub> 重度欠乏または欠乏に該当した。術後患者では、血清 VB<sub>12</sub> 濃度と血漿 Hcy 濃度に有意な負の相関関係があり、部分切除者に比して胃全摘者では有意に血清 VB<sub>12</sub> 濃度が低く、血漿 Hcy 濃度が高値であった。貧血の要因として、術前患者では VB<sub>12</sub> 欠乏の影響が強く、術後患者では重回帰分析の結果より、VB<sub>12</sub> 欠乏と鉄欠乏の合併が示された。

### 【第 2 章：国民健康・栄養調査結果を用いた VB<sub>12</sub> 摂取量に関する研究】

VB<sub>12</sub> の供給源について若年層を含めた報告は乏しい。そこで平成 27 年国民健康・栄養調査結果を用いて、日本人の VB<sub>12</sub> 摂取量および供給源となる食品を年代別に検討した。解析対象者 6941 名において、VB<sub>12</sub> 摂取量が食事摂取基準 (2015 年版) の推定平均必要量 (EAR) を下回る者、すなわち不足者は 50 歳未満で 30.7%、50 歳以上で 19.1%であった。重回帰分析の結果、VB<sub>12</sub> 摂取量に対し、男女とも全ての年代で生魚介類が最も寄与が大きかった。また、生魚介類の摂取者の割合は年代が高くなるほど有意に増加するという傾向がみられた。これらの結果より、VB<sub>12</sub> 摂取

量が EAR 未満者の割合は特に 50 歳未満で高い、VB<sub>12</sub> 供給源となる食品は年代によらず生魚介類の寄与が大きい、生魚介類摂取者の割合は年代により異なることが示された。

#### 【第 3 章：高齢者における心不全と VB<sub>1</sub> 栄養状態に関する研究】

VB<sub>1</sub> はエネルギー代謝に深く関与し、その欠乏は心血管障害を伴う脚気を起こすが、軽度の VB<sub>1</sub> 不足でも心不全リスクが増加する可能性がある。そこで施設入居・利用の高齢者 51 名を対象に VB<sub>1</sub> 栄養状態と心不全リスクの関連を調査した。その結果、全血 VB<sub>1</sub> 濃度は重度の欠乏域ではないが、心不全の指標である血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 濃度と有意な負の相関を示した。重回帰分析の結果、全血 VB<sub>1</sub> 濃度は血漿 BNP 濃度に対して有意な負の寄与因子であった。血漿 BNP 濃度 40nmol/L 以上 (軽度心不全指標) に対するロジスティック回帰分析では、全血 VB<sub>1</sub> 濃度は有意な負の寄与因子であった。これらの結果より、VB<sub>1</sub> 不足と心不全リスクが関連することが示唆された。

#### 【第 4 章：循環器疾患患者における VB<sub>1</sub> 栄養状態に関する研究】

第 3 章の結果をもとに、循環器疾患患者において同様の検討を行った。循環器内科通院患者 68 名を解析対象者とし、全血 VB<sub>1</sub> 濃度、血漿 BNP 濃度及び使用薬剤調査を実施した。その結果、全血 VB<sub>1</sub> 濃度は第 3 章の対象者の値よりもやや高値であった。VB<sub>1</sub> 欠乏・不足群では、全血 VB<sub>1</sub> 濃度は血漿 BNP 濃度と有意な負の相関を示し、血漿 BNP 濃度に対する重回帰分析にて、全血 VB<sub>1</sub> 濃度の有意な負の寄与が認められた。全血 VB<sub>1</sub> 濃度に対する重回帰分析の結果、ループ利尿薬使用が有意な負の、BMI (Body Mass Index) 高値 (総死亡率が最も低い BMI の下限以上) が有意な正の寄与因子であった。これらの結果より、VB<sub>1</sub> 欠乏・不足群において、VB<sub>1</sub> は血漿 BNP 濃度と有意に関連し、循環器疾患患者においても、VB<sub>1</sub> 不足と心不全リスクが関連することが示唆された。

申請者はこれらの臨床研究により、VB<sub>12</sub>・VB<sub>1</sub> 不足は疾患リスクと関連すること、及び VB<sub>12</sub>・VB<sub>1</sub> の不足者、疾患によっては欠乏者が多く存在することを明らかにし、水溶性ビタミン不足の疾患リスクとしての意義を示した。日本において、VB<sub>12</sub>・VB<sub>1</sub> についての欠乏・不足に焦点をあてた臨床研究は極めて少ない。本研究で得られた成果は、VB<sub>12</sub>・VB<sub>1</sub> 欠乏・不足について、日本における基準値設定に向けての重要なエビデンスとなるだけでなく、ビタミン補充療法による治療の可能性につながる臨床的に価値が高いものであると考えられる。

よって、審査委員一同は、本論文が京都女子大学大学院家政学研究科 博士 (学術) の学位論文として価値あるものと認めた。