

クローン病における腸管透過性、カテリシジンおよび疾患マーカーに対するビタミンD補充の影響：無作為化二重盲検プラセボ対照試験の結果

Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: results from a randomized double-blind placebo-controlled study

Raftery T, Martineau AR, Greiller CL, et al. *UEG Journal* 2015; 3(3): 294-302.

ビタミンDは腸管透過性および疾患マーカーに影響を与える可能性がある

ヨーロッパでは、クローン病 (CD) の発症率は南から北の地域に行くにしたがって上昇し、北への移動に伴い血漿中ビタミンD濃度が低下することと相関している。南から北の地域への移住は、CD発症リスクの上昇と関連する。新たなエビデンスは、CDのリスク因子としてのビタミンD欠乏の役割およびCDの治療におけるビタミンDの可能性を裏づけている。

腸管透過性 (IP) の変化およびバリア機能不全は、CDの発症に関与しているとされてきた。再燃の前にIPが上昇し、この上昇が再燃を予測する可能性があることを報告している研究がある。一方で、IPに対するビタミンDの作用について検討した試験はわずかである。ビタミンDは、密着結合 (TJ) を形成するタンパク質を増加させ、腸管上皮の治療を促進させることが示されている。抗菌ペプチドであるヒトカテリシジンは、実験的大腸炎において腸上皮細胞の創傷治癒を促し、炎症を抑制することを実証した研究がある。*in vitro* では、ビタミンDはカテリシジンをコード化する遺伝子の発現を誘発する。

今回の試験の著者らは、ビタミンD療法がCD患者のIPおよびカテリシジン濃度を変化させ、この変化が疾患活動性マーカーの変化に結びつく可能性があることを提案した。本無作為化二重盲検プラセボ対照試験の目的は、3ヵ月間のビタミンD補充がIP、カテリシジンおよび疾患活動性マーカーに及ぼす影響について検討することであった。

3ヵ月間のビタミンD補充とプラセボとの比較

CDの確定診断を受け寛解状態にあった患者を、2,000 IUのビタミンD3投与群 (n = 13) またはプラセボ群 (n = 14) のいずれかに無作為に割り付けた。寛解の定義は、Crohn's Disease Activity Index (クローン病活動性指数, CDAI) < 150、C反応性タンパク質 (CRP) < 5 mg/L および3ヵ月以上の安定したCD治療とした。

ベースラインおよび3ヵ月後に、IP、ビタミンDの状態 (血中25(OH)D濃度)、カテリシジン、疾患活動性および生活の質 (QoL) について測定した。IPについては、消化管の異なる部位の透過性を選択的に特徴づける糖プローブを経口投与し、その後25時間の尿を採取して測定した。糖プローブによるIPの異常値は、ラクツロース/マンニトール比 (LMR、小腸透過性のマーカー) > 0.025、スクロース排泄量 (胃・十二指腸透過性のマーカー) > 180 mg、スクラロース排泄量 (小腸および大腸の透過性の統合マーカー) > 42.1 mgであった。

血中25(OH)D濃度の季節変動を調整するために、本試験は冬の間実施した。ビタミンD濃度は、25(OH)D < 50 nmol/Lの場合は欠乏、50 ~ 74 nmol/Lの場合は不足、≥75 nmol/Lの場合は十分であると定義した。

Vitamin D May Affect Intestinal Permeability and Disease Markers

In Europe, Crohn's disease (CD) incidence rates increase from southern to northern regions, correlating with decreasing vitamin D plasma levels as one moves north. Relocation from southern to northern regions is associated with an increased risk of developing CD. Emerging evidence supports a role for vitamin D deficiency as a risk factor for CD and for vitamin D as potential therapy for CD.

Altered intestinal permeability (IP) and impaired barrier function have been implicated in the pathogenesis of CD. Some studies have reported that increased IP may predict and precede a relapse. However, few studies have investigated the effects of vitamin D on IP. Vitamin D has been shown to increase tight junction (TJ) proteins and facilitate healing of the intestinal epithelium. Studies have demonstrated that the antimicrobial peptide human cathelicidin promotes wound healing in intestinal epithelial cells and reduces inflammation in experimental colitis. *In vitro*, vitamin D induces expression of the gene encoding cathelicidin.

The authors of this study proposed that vitamin D therapy might alter IP and cathelicidin concentration in patients with CD, and that these changes might be associated with changes in disease activity markers. The aim of this randomized, double-blind, placebo-controlled study was to investigate the effects of 3 months of vitamin D supplementation on IP, cathelicidin, and disease activity markers.

Vitamin D Supplementation versus Placebo for 3 Months

Patients with a confirmed diagnosis of CD who were in disease remission were randomized to 2,000 IU of vitamin D3 (n = 13) or placebo (n = 14). Remission was defined as Crohn's Disease Activity Index (CDAI) < 150, C-reactive protein (CRP) < 5 mg/L, and stable CD therapy for at least 3 months.

IP, vitamin D status (serum 25(OH)D concentration), cathelicidin, disease activity, and quality of life (QoL) were measured at baseline and 3 months. IP was measured by oral administration and subsequent 25-hour urinary collection of sugar probes, which selectively characterize permeability in different regions of the gut. Abnormal IP results for the sugar probes were: lactulose/mannitol ratio (LMR; a marker of small intestinal permeability) > 0.025; sucrose excretion (a marker of gastro-duodenal permeability) > 180 mg; sucralose excretion (a marker of combined small- and large-bowel permeability) > 42.1 mg.

The study was performed during winter to control for seasonal variability of circulating 25(OH)D concentrations. Vitamin D levels were defined as deficient at 25(OH)D < 50 nmol/L, insufficient at 50-74 nmol/L, and sufficient at ≥75 nmol/L.

ビタミンD補充は25(OH)D濃度を上昇させ、カテリシジンを増加させる

3ヵ月後、25(OH)D濃度は治療群で有意に上昇し、プラセボ群では有意に低下した。3ヵ月後、25(OH)D濃度は、ビタミンD群(91.6 [75.5~107.6] nmol/L)のほうがプラセボ群(40.4 [30.4~50.4] nmol/L; $p < 0.001$, paired t -test)よりも有意に高かった。

LMRおよびスクロース平均排泄量は、ビタミンD群ではベースラインおよび3ヵ月後で同程度であったが、プラセボ群ではベースラインから有意に上昇した(図1a, 1b)。3ヵ月後の総スクロース排泄量は、いずれの群でもベースラインから変化はなかった。カテリシジン濃度は、ビタミンD群ではベースライン(78.4 [59.4~239.5] ng/mL)から3ヵ月後(93.6 [58.3~192.1] ng/mL; $p = 0.050$, paired t -test)まで有意に上昇したが、プラセボ群ではベースライン(105.3 [69.4~341.9] ng/mL)から3ヵ月後(117.5 [68.2~208.0] ng/mL; $p = 0.120$, paired t -test)までに有意な変化はみられなかった(図1c)。疾患活動性マーカーやQoLのベースラインから3ヵ月後までの変化は、いずれの群でも有意ではなく、3ヵ月後の両群間の差も有意ではなかった。試験期間中に再燃は認められなかった。

3ヵ月後、25(OH)D < 75 nmol/Lの患者と比較して、25(OH)D ≥ 75 nmol/Lの患者はカテリシジン濃度($p < 0.001$)およびQoLスコア($p = 0.037$)が有意に高く、CRP値($p = 0.019$)が有意に低かった(図2)。

本試験において、ビタミンD 2,000 IU/日による短期治療は、寛解状態のCD患者の25(OH)D濃度を有意に上昇させた。この上昇は、カテリシジン濃度の上昇およびIPの維持と関連があった。これらの結果は、腸バリアの完全性の維持におけるビタミンDの役割を示唆する新しい実験的エビデンスを裏づけている。

Vitamin D Supplementation Increased 25(OH)D Levels and Cathelicidin

At 3 months, 25(OH)D concentrations significantly increased in the treatment group and significantly decreased in the placebo group. 25(OH)D concentrations were significantly higher in the vitamin D group (91.6 [75.5-107.6] nmol/L) than in the placebo group (40.4 [30.4-50.4] nmol/L; $p < 0.001$, paired t -test) at 3 months.

The LMR and mean sucrose excretion were similar at baseline and 3 months in the vitamin D group but were significantly increased from baseline in the placebo group (Figures 1a and 1b). Total sucralose excretion did not differ from baseline at 3 months in either group. Cathelicidin levels in the vitamin D group increased significantly from baseline (78.4 [59.4-239.5] ng/mL) to 3 months (93.6 [58.3-192.1] ng/mL; $p = 0.050$, paired t -test) but did not change significantly from baseline (105.3 [69.4-341.9] ng/mL) to 3 months (117.5 [68.2-208.0] ng/mL; $p = 0.120$, paired t -test) in the placebo group (Figure 1c). There were no significant changes in disease activity markers or QoL from baseline to 3 months in either group, nor were there significant differences in these between groups at 3 months. No relapses occurred during the study period.

At 3 months, patients with 25(OH)D ≥ 75 nmol/L versus < 75 nmol/L had significantly higher cathelicidin concentrations ($p < 0.001$) and QoL scores ($p = 0.037$) and significantly lower CRP levels ($p = 0.019$; Figure 2).

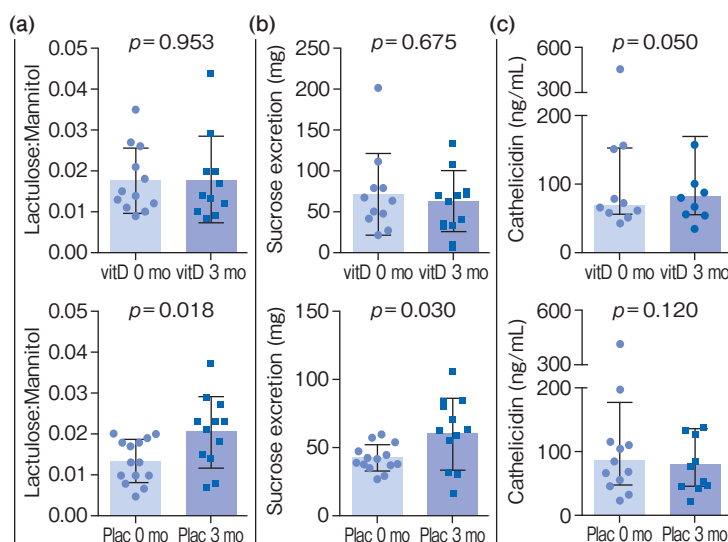
In this study, short-term treatment with 2,000 IU/day vitamin D significantly increased 25(OH)D levels in patients with CD in remission. This increase was associated with increased cathelicidin concentrations and maintenance of IP. These results support emerging experimental evidence suggesting a role for vitamin D in maintaining intestinal barrier integrity.

図1 0カ月および3ヵ月後のビタミンD群とプラセボ群の比較

(a) LMR (小腸透過性)、(b) スクロース排泄量(胃・十二指腸透過性)、(c) カテリシジン [Figure 2, p.299].

Figure 1 Vitamin D versus placebo group at 0 and 3 months.

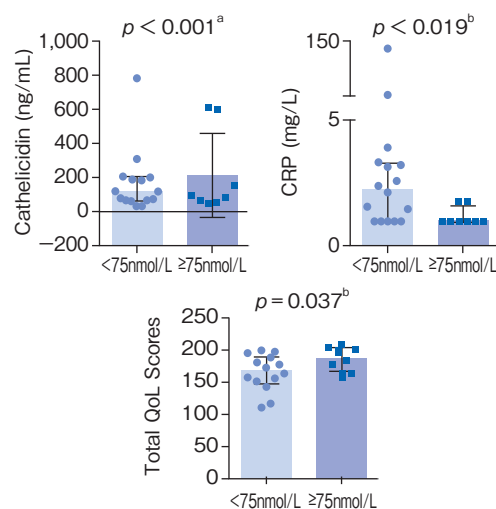
(a) LMR (small intestine permeability); (b) sucrose excretion (gastroduodenal permeability); (c) cathelicidin



CD: Crohn's disease; LMR: lactulose:mannitol ratio; Plac: placebo; VitD: vitamin D.

図2 25(OH)D < 75 nmol/Lの患者および25(OH)D ≥ 75 nmol/Lの患者におけるカテリシジン、CRPおよびQoLの差(原図より改変[部分使用])

Figure 2 Differences in cathelicidin, CRP, and QoL between patients with 25(OH)D < 75 nmol/L and ≥ 75 nmol/L



^aMean (SD).

^bMedian (IQR).

CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CRP: C-reactive protein; LL-37: plasma cathelicidin; QoL: quality of life.