

筑波大学

博士（医学）学位论文

論 文 題 目

感染症で入院した高齢者における、入院時ビタミン B1 欠乏の頻度・示唆する所見およびビタミン B1 欠乏の入院後新規発症に関連する要因の検討

2018

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

明石 祐作

目次

第 1 章	研 究 の 背 景	1
第 2 章	研 究 の 方 法	5
	1.研究デザイン	6
	2.対象患者	6
	3.臨床情報の収集	7
	4.全血ビタミン B1 値の計測	10
	5.冷凍保存前後における全血ビタミン B1 値の変化	12
	6.ビタミン B1 欠乏・比較的低値の定義	13
	7.本研究の主要評価項目・副次評価項目	13
	8.統計学的解析	14
	9.利益相反および研究費用	15
	10.研究倫理	15
第 3 章	研 究 の 結 果	17
	1.冷凍保存が全血ビタミン B1 値に与える影響	18
	2.患者の選択	18

3.入院時におけるビタミン B1 欠乏・正常下限域の頻度.....	19
4.入院時ビタミン B1 欠乏を認めた患者の特徴.....	19
5.入院時全血ビタミン B1 比較的低値群の患者の特徴.....	20
6.入院当日と入院1週間後の全血ビタミン B1 値の比較（ビーフリード®を投与されていない場合）.....	22
7.ビーフリード®を投与された患者における全血ビタミン B1 値の変化.....	23
第 4 章 考 察	25
1.入院時におけるビタミン B1 欠乏の頻度.....	26
2.入院時ビタミン B1 欠乏と関係する要因.....	27
3.ビタミン B1 比較的低値と関連する要因.....	28
4.入院後の全血ビタミン B1 値減少.....	28
5.入院1週間後にビタミン B1 欠乏を新規に認めた患者.....	30
6.ビーフリード®の投与と全血ビタミン B1 値の変化.....	30
7.研究の限界と今後の展望.....	31
第 5 章 結 論	33
第 6 章 謝 辞	35
第 7 章 引 用 文 献	37

第 8 章 図 表53

第 9 章 略 語 表71

第 1 章 研究の背景

ビタミン B1 は、ビタミン B 複合体に含まれる水溶性ビタミンで、天然には遊離型（フリーチアミン）と 3 つのリン酸エステル型が存在する。ピルビン酸脱水素酵素（クレブス回路）やトランスケトラーゼ（脂質やアミノ酸代謝）など 24 種類以上の酵素の補因子として働き、様々な代謝経路において重要な役割を果たす（図 1）

(1)。ヒトの体内では産生できず、体内に貯留可能な量は少ないため、食物から摂取し続ける必要がある (2)。経口摂取したビタミン B1 は、小腸・大腸に多く発現している human thiamine transporter (hTHTR) -1 や hTHTR-2 などの輸送体を通じ、細胞外のビタミン B1 濃度に応じて能動的に吸収される (3, 4)。ビタミン B1 の体内の半減期は 9.5-18.5 日で (5)、供給がなくなると 14-21 日で枯渇する (1)。

ビタミン B1 欠乏に関連する危険因子には、経口摂取量の低下、腸管手術や疾病による吸収の低下、心不全 (6)、利尿薬の投与 (7)、飲酒 (8-10)、心臓血管手術 (11)、透析 (12)、肝障害 (13)、癌 (14)、HIV 感染 (15, 16)、鬱病 (17)、高齢 (18)、感染症 (19) が今までに知られている (表 1)。

ビタミン B1 欠乏は、心機能低下 (20) や乳酸アシドーシス (21) を合併し、重篤例では脚気や Wernicke-Korsakoff 脳症をおこす (1, 22)。短期間でこれらの合併症がおこりうる一方 (23)、ビタミン B1 欠乏は特異的な症状がなく、診断困難なことがある (24)。そのため、高リスク群を早期に認識し、ビタミン B1 欠乏の発生を予防することが重要である。

急性期病棟に入院した高齢者を対象にした研究では、ビタミン B1 欠乏を 14-39% の患者に認めている (25-27)。高齢者は元々ビタミン B1 の摂取量が不十分で体内量

が少ない傾向にあり (18)、急性疾患に罹患すると全身状態の悪化に伴って食事が低下するため (28)、容易にビタミン B1 欠乏に至る可能性がある。

特に高齢者において代表的な入院理由の一つである感染症では、食事摂取量の低下に加え全身の代謝が亢進するため、ビタミン B1 欠乏の危険が更に高まると考えられる (19)。このため、感染症に罹患した高齢患者でのビタミン B1 欠乏の頻度や、感染症によって体内のビタミン B1 がどの程度低下するか明らかにすることは、どのような場合にビタミン B1 製剤を投与するのが妥当であるかを判断するうえで、大変重要と考える。

また、ビタミン B1 欠乏を防ぐために必要なビタミン B1 製剤の投与量も明らかではない。ヨーロッパ臨床栄養・代謝学会のガイドラインでは、ビタミン B1 欠乏のリスクがある集中治療室管理患者に対して、100-300 mg/日のビタミン B1 製剤の投与が推奨されているが (29)、この推奨投与量の妥当性を検証した報告はない。集中治療室への入院を要しない患者について、経口の場合は 1.1-1.2 mg/日のビタミン B1 の摂取を、経静脈栄養を行う場合は 3.0-3.5 mg/日のビタミン B1 添加を推奨する報告はあるが (30)、同様に推奨を支持する根拠は乏しい。

本邦では、食事摂取量の低下した高齢入院患者に対して末梢静脈栄養管理を行う際、ビタミン B1 欠乏を防ぐため、ビーフリード®などのビタミン B1 が添加された輸液製剤を使用することが推奨されている (31, 32)。ビーフリード®は、末梢静脈栄養用の製剤として本邦で広く用いられる輸液製剤で (33)、糖分・アミノ酸に加えビタミン B1 (1.5 mg/L) が添加されている。しかし、高齢患者や基礎疾患がある患者

に対する投与量は1日あたり1L程度であり(33)、ビーフリード®のみで投与できるビタミンB1の量は、前述の推奨量の半分程度である。そのため、感染症による代謝亢進や食事摂取量の低下が見られるような高齢者において、一般的に投与されるビーフリード®の投与量で、入院後のビタミンB1減少を予防可能か検討が必要と考える。

本研究では、感染症の治療目的で入院した高齢者を対象に、入院時のビタミンB1欠乏の頻度を調べた。また、入院後のビタミンB1減少の程度を調べ、感染症の罹患によってビタミンB1欠乏を認めやすい患者の特徴を検討した。さらに、ビーフリード®を投与された患者のビタミンB1値の入院後変化を調べ、少量のビタミンB1の投与が入院後のビタミンB1欠乏の発症に影響するか検討した。

第 2 章 研究の方法

1.研究デザイン

筑波メディカルセンター病院 総合診療科および呼吸器内科に感染症の治療目的で入院した高齢患者を対象に、前向き観察研究を行った。筑波メディカルセンター病院は、453床（茨城県つくば市）の教育病院であり、救命救急センターを併設している。

研究は2015年6月-2016年12月の期間で行い、患者の組入期間は2015年9月-2016年12月とした。電子カルテから診療情報、看護記録、リハビリテーション記録、血液検査記録、微生物検査記録画像検査などの臨床情報を参照するとともに、日常診療用に採取した血液の残検体を用いて全血ビタミンB1値を計測した。

2.対象患者

当該2診療科へ組入期間中に入院した全患者について、以下の組入れ基準を満たすか評価した。

- ・ 65歳以上の患者
- ・ 入院時に抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬を投与された患者

そのうち、以下の患者は対象から除外した：

- ・ 入院時にEDTA-2K加全血を用いた血液検査（血算）を行っていない
- ・ 残検体の量不足、未保管
- ・ 血液型の判定に検体を使用（血漿や血球成分を様々な割合で抽出するため、全血ビタミンB1値に影響を与える可能性がある）

- ・ 感染症発症から血液採取までにビタミン B1 製剤を投与されている
- ・ 後日、入院時には感染症を発症していないと判定された場合
- ・ 急性期病院からの転院
- ・ 本研究に以前参加している
- ・ 診療情報の目的外利用に対して、患者あるいは代理決定者が不同意

残りの患者を対象患者とし、入院時の全血ビタミン B1 値を計測した（入院時計測）。

また、以下の条件を満たした患者については、入院 6-8 日目に全血ビタミン B1 値を計測した（1 週間後計測）：

- ・ 入院 6-8 日目に EDTA-2K 加全血を用いた血液検査を実施し、残検体が十分量ある
- ・ 入院 6-8 日目の血液採取までに、ビーフリード®を除くビタミン B1 含有製剤を投与されていない場合
- ・ 入院 6-8 日目まで筑波メディカルセンター病院に入院を継続している

3.臨床情報の収集

電子カルテに記載されている情報（診療録・看護記録・微生物学検査結果など）を参照した。本研究は観察研究であり、情報の客観性を保つため研究者 2 名（感染症内科専門医 1 名・救急科専門医 1 名）で全ての臨床情報を収集した。

感染症の有無および感染巣については、これら研究者2名で判定し、両者の判定が一致した場合、その結果を採用した。判定が一致しなかった場合、同じ救急科専門医と入院を担当した診療科専門医の2名で協議し、判定が一致した場合のみ、対象患者とした。

対象患者について、先行研究を参考に以下の項目の情報を収集した(25, 26, 34-38)。

- ・患者背景

年齢、性別、基礎疾患^{*1}、発症から受診までの時間、食思不振(病歴記載ある場合はその期間)、免疫抑制状態^{*2}、フロセミド使用の有無、嚥下障害・誤嚥の有無、多量飲酒歴(80 g/日以上)、栄養の摂取方法、入院前の activities of daily living (ADL)^{*3}、居住環境、配偶者の有無、同居者の有無

- ・入院時所見

体重、敗血症性ショックの有無^{*4}(39)、集中治療室(ICU)への入室、人工呼吸器の使用の有無

- ・入院後所見

入院後のフロセミド使用の有無、入院2日目から入院6-8日目(1週間後計測日)までの食事摂取量^{*5}。

- ・入院時血液検査

白血球数、ヘモグロビン、総蛋白、血清アルブミン(低アルブミン血症:血清アルブミン値 3.0 g/dL 未満)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

(AST)、アラニンアミノ基転移酵素 (ALT)、血清ナトリウム (Na)、血清カリウム (K)、推算糸球体濾過量 (eGFR)、C 反応性蛋白 (CRP)

・その他

主感染巣*⁶、入院中死亡

*¹ Charlson comorbidity index (40) で評価した。

糖尿病：血糖降下薬やインスリンを使用、または HbA1c 6.5%以上

悪性腫瘍：固形腫瘍・血液腫瘍で、活動性または 5 年以内の治療歴

*² 先天性・後天性の免疫不全、血液疾患、好中球数減少 (1,000/mm³未満)、30 日以内の免疫抑制剤の使用、2 週間以上のステロイド (プレドニゾロン換算で 10 mg/日以上) 使用のいずれかに該当する場合とした (41)。

*³ Katz index (42, 43) で評価した。Katz index が 0-5 点の場合、ADL 障害ありとした。

*⁴ 過去の敗血症ガイドラインを元に (39)、敗血症による 2 時間以上続く低血圧 (収縮期血圧 90 mmHg 未満、平均血圧 70 mmHg 未満、または昇圧剤の使用) と定義した。最新の敗血症ガイドラインである Surviving Sepsis Campaign Guideline 2016 (44) は、研究開始時点ではまだ発表されておらず、本研究では同ガイドラインの定義を採用しなかった。

*5 食事摂取量については以下のように分類した。

- ・ 不十分な食事摂取量：入院後の食事摂取量が 15 kcal/kg/日未満
(高齢者に必要な摂取量の半分量未満 (45))
- ・ 中等量の食事摂取量：15-29 kcal/kg/日
- ・ 十分な食事摂取量：30 kcal/kg/日以上

*6 表 2 参照

4.全血ビタミン B1 値の計測

(1) 検体の収集

筑波メディカルセンター病院では、診療目的で採取した血液検体を採取 1 週間まで冷蔵保管している。EDTA-2K 加全血が採取された翌日、研究者が診療担当医に、この検体を今後診療目的で使用しない事を確認した上で、冷蔵保管されている検体を-30°Cで冷凍保存した。採取翌日に確認がとれない場合は、検体のうち 500 μ L 以上を別容器に分注し、同様に冷凍保存した。その際、採血管に直接記載もしくは貼付してある個人情報除去し、研究用番号を記載したシールを新たに貼付した。入院 15-21 日目に対象患者かどうかを判定し、その後 1 週間以内（冷凍保存開始後 1 ヶ月以内）に、冷凍状態の検体を外部検査機関（つくば i-Laboratory に搬送した当日夜に LSI メディエンスへ移送）へ搬送した。

(2) 分析装置および分析条件

以下の手順で、全血中のリン酸エステル型ビタミン B1 を加水分解して遊離型ビタミン B1 (フリーチアミン) とし、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法 (LC-MS/MS 法 (46-48)) を用いて全血中のビタミン B1 値を測定した。

解凍した EDTA-2K 加全血 50 μ L に、蒸留水 200 μ L と内部標準物質 (3-ピリジンプロパノール (PPOH)) を含むトリクロロ酢酸溶液 200 μ L (0.05w/v% 3-PPOH/トリクロロ酢酸溶液/精製水=1/85/914 (体積比)) を加えた。ボルテックスミキサーで 5 分間攪拌し、4°C で 20 分間静置した後、2140 $\times g$ で 10 分間遠心分離した。上清 100 μ L を分取し、0.8 mol/L 酢酸ナトリウム溶液 50 μ L で中和した後、2.2 ng/mL タカヂアスターゼ 50 μ L を加えた。37°C で 1 時間静置し、さらに 4°C 下 2140 $\times g$ にて 1 分間遠心分離した上清を、測定用試料とした。検量線の作成には、ビタミン B1 濃度 178.4 ng/mL および 446.0 ng/mL の試料を用いた。

液体クロマトグラフ分析装置には、島津製作所製の LC-20AD、分析カラムには高耐圧 ODS カラムの Inertsil ODS-4 (ジューエルサイエンス、カラム長：50 mm、内径 2.1 mm、孔径 2 μ m) を用いた。移動相 A に 0.03% 蟻酸と 1% メタノール含有 20 mmol/L 蟻酸アンモニウム溶液、移動相 B に 50% アセトニトリル溶液を用い、流量 0.5 mL/min でグラジエント溶離 (0.00~2.00 分：移動相 B 8%、2.01~2.50 分：移動相 B 100%、2.51~3.30 分：移動相 B 0%) を行った。サンプルインジェクターの温度は 5°C、カラムオープン温度は 43°C に設定した。注入量は 1 μ L とした。また、質量分析は、SCIEX 製のトリプル四重極型 MS 検出器 API3200™ と液体クロマトグ

ラフ分析装置を連結させて行った。エレクトロスプレーイオン化 (ESI-Positive) の多重反応モニタリング (MRM) にて、全血ビタミン B1 値を定量した。ビタミン B1 の MRM 条件はプレカーサーイオン (Q1) m/z : 265.147、プロダクトイオン (Q3) m/z : 122.300 とし、内標準物質の 3-PPOH はプレカーサーイオン m/z : 138.169、プロダクトイオン m/z : 93.100 とした。1 検体あたりの測定時間は約 3.3 分と定めた。

本研究で用いた LC-MS/MS 法による全血ビタミン B1 値の測定誤差 (CV: coefficient of variation) は以下のとおりである (LSI メディエンスから提供された情報に基づく)。

- i. 平均 0.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$: CV=2.0% (n=10) (測定下限近似値)
- ii. 平均 0.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$: CV=2.2% (n=10)
- iii. 平均 4.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$: CV=1.4% (n=20)
- iv. 平均 9.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$: CV=2.0% (n=20)
- v 平均 20.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$: CV=1.4% (n=20)

5.冷凍保存前後における全血ビタミン B1 値の変化

本研究の対象患者とは別の患者 (65 歳以上で総合診療科・呼吸器内科に入院し、入院時に抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬を投与されている 11 名) から採取した EDTA-2K 加全血 11 件について、検体が採取された翌日、診療担当医にこの検体を今後診療目的で使用しない事を確認した上で、等量ずつ 2 つの試験管に分注した。

一方は直ちに、他方は-30°Cで4週間冷凍保存したのち、外部検査機関へ搬送し、全血ビタミンB1値を測定した。

6.ビタミンB1欠乏・比較的低値の定義

先行研究(38)に準じ、全血ビタミンB1値が2.0 µg/dL未満の場合をビタミンB1欠乏とした。また、全血ビタミンB1値が2.0-2.9 µg/dLの場合を正常下限域とし(38)、入院時の全血ビタミンB1値がビタミンB1欠乏および正常下限域に入る患者群(3.0 µg/dL未満)を入院時比較的低値群とした。

7.本研究の主要評価項目・副次評価項目

主要評価項目は、入院時におけるビタミンB1欠乏の頻度およびそれを認める患者の特徴とした。

副次評価項目は、1週間後計測時における全血ビタミンB1値の変化、入院時比較的低値群患者の特徴および1週間後計測時における全血ビタミンB1値の変化、およびビーフリード®を投与された患者の全血ビタミンB1値の変化とした。なお、1週間後計測時における全血ビタミンB1値の変化については、食事摂取量別に評価を行った。

8.統計学的解析

統計解析は、研究者 2 名（前述の救急科専門医および感染症科専門医）が各々行い、解析が適切である事を相互に確認した。各所見の尤度比を求め、95%信頼区間を示した。カテゴリー変数については Fisher exact test で、連続変数については Mann-Whitney U test（対応がある場合は Wilcoxon signed-rank test）で比較検定した。また、冷凍保存前後における全血ビタミン B1 値の相関性は、Spearman's rank correlation coefficient を用いて検定した（49）。

欠損値については、カテゴリー変数の場合は「なし」、連続変数の場合は除外して解析した。

単変量解析で p 値 < 0.05 だった変数について、各変数間の相関や変数の意味・欠損値の数を考慮し、臨床上重要と考えられた変数を独立変数とした多変量ロジスティック回帰分析（強制投入法）を行い、ビタミン B1 欠乏と関係のある要因を検討した。変数間の共線性は generalized variance inflation factor (GVIF) で評価した。また、用いたモデルの妥当性について、分散分析による変数を含まないモデルとの比較および、receiver operating characteristic (ROC) 曲線の曲線下面積によって評価した。

統計学的有意は p 値 < 0.05 と定義した。統計ソフトは R 3.3.1 を用い、全ての解析を行った（使用パッケージ：tidyverse、exact2x2、car、tableone、ggplot2、reshape2、gridExtra、pROC）。

9.利益相反および研究費用

本臨床研究に関連する利益相反はない。本研究に関する費用は、筑波メディカルセンター病院の研究費より支出した。

10.研究倫理

本研究は、筑波メディカルセンター病院倫理委員会で承認を得た後に開始した(承認番号：2015-006)。収集した試料は、本研究以外の目的で用いることがないよう、つくばLSIメディエンスで全血ビタミンB1値の計測後、直ちに廃棄した。また、研究期間中は、院内および筑波メディカルセンター病院のホームページ上に掲示することで、臨床研究実施中の旨を周知した。参加不同意の申し出があった場合は、対象から除外した。

第 3 章 研究の結果

1.冷凍保存が全血ビタミン B1 値に与える影響

冷凍保存前後での全血ビタミン B1 値の相関性を検討したところ、 $\rho=0.98$ 、 p 値 < 0.001 と有意な相関を認めた (図 2)。

2.患者の選択

組入基準を満たした患者は 678 名で (図 3)、以下の理由により 207 名を除外した；以前本研究へ参加 (82 名)、血算検体を血液型判定に使用 (39 名)、感染症以外の疾患による入院 (19 名)、他の急性期病院からの転院 (19 名)、入院前のビタミン B1 を含んだ製剤の使用 (14 名)、入院当日に血液検査が行われていない (13 名)、残検体量の不足 (12 名)、検体保存がない (9 名)。残りの 471 名を解析の対象患者とした。

また、この 471 名のうち、以下の基準に当てはまらなかった 288 名を対象に、全血ビタミン B1 値の 1 週間後計測を実施した；1 週間後計測までに、ビタミン B1 を含んだ製剤・経静脈栄養 (ビーフリード®を除く) が投与されている (75 名)、1 週間後計測日に血液検査が行われていない (62 名)、1 週間後計測日までに退院 (24 名)、1 週間後計測日までに死亡 (14 名)、検体保存がない (6 名)、残検体量の不足 (2 名)。

全血ビタミン B1 値の 1 週間後計測を実施した患者のうち、16 名は入院後にビーフリード®を投与されていた。

3.入院時におけるビタミン B1 欠乏・正常下限域の頻度

入院時の全血ビタミン B1 値の分布を図 4 に示した。ビタミン B1 欠乏の患者数は 7 名 (1.5%)、正常下限域は 38 名 (8.1%) で、合計 45 名が入院時比較的低値群だった。全血ビタミン B1 値の中央値は 4.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (四分位範囲、3.7–5.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$) だった。

4.入院時ビタミン B1 欠乏を認めた患者の特徴

表 3 に示すように、患者年齢の中央値は、ビタミン B1 欠乏群 86.0 歳、非欠乏群 82.0 歳で、欠乏群の方が中央値は高かったが、有意差はなかった (p 値=0.08)。性別 (女性 : 42.9% vs 39.4%)、体重 (40.1 kg vs 49.4 kg) も、両群間で有意差を認めなかった。

Katz index の中央値は、欠乏群 0.0、非欠乏群 6.0 で、欠乏群で有意に ADL 障害の程度が高かった (p 値=0.005)。嚥下障害・誤嚥の既往も、欠乏群で 71.4%、非欠乏群で 30.0%と、欠乏群で有意に多かった (p 値=0.03)。

居住環境・同居者や配偶者の有無については、両群間で有意な差はなかった。多量飲酒についても、有意差はなかった。

Charlson comorbidity index の中央値は欠乏群 5.0、非欠乏群 2.0 と欠乏群で、有意に高かった (p 値=0.006)。この index を構成する併存疾患のうち、悪性腫瘍のみ欠乏群に有意に多く認めたが (57.1% vs 15.3%、 p 値=0.01)、他の併存疾患には有意差はなかった。フロセミドの常用は、両群間に有意差を認めなかった。

1週間以上続く食思不振は、欠乏群で 42.9%、非欠乏群で 7.1%と、欠乏群に有意に多かった (p 値=0.01)。低アルブミン血症は、欠乏群で 71.4%、非欠乏群で 32.4%と、同様に欠乏群で多く見られた (p 値=0.04)。その他、肝逸脱酵素値・腎機能・CRP 値などは、有意差を認めなかった。

入院時の重症度については、敗血症性ショック・ICU への入室・人工呼吸器の使用のいずれも、有意差を認めなかった。入院中死亡については、統計的な有意差はないが、欠乏群 42.9%、非欠乏群 12.9%と、欠乏群で高頻度だった (p 値=0.05)。

主感染巣については、欠乏群の全患者が呼吸器感染症であった。非欠乏群についても呼吸器感染症が 69.6%と最も多かった。

なお、多変量ロジスティック回帰分析は、ビタミン B1 欠乏群の患者数が不足しているため、行わなかった (50)。

5.入院時全血ビタミン B1 比較的低値群の患者の特徴

表 4 に示すように、ビタミン B1 比較的低値群の患者とその他の患者を比較すると、患者年齢の中央値は、比較的低値群 85.0 歳、その他患者群 82.0 歳で比較的低値群の方が有意に高齢だった (p 値=0.02)。性別 (女性 : 31.1% vs 40.4%) には有意差を認めなかった。体重の中央値は、比較的低値群 45.6 kg、その他患者群 49.7 kg で比較的低値群が有意に低かった (p 値=0.02)。

Katz index の中央値は、比較的低値群 3.0、その他患者群 6.0 で、比較的低値群で有意に ADL 障害の程度が高かった (p 値 <0.001)。嚥下障害・誤嚥も、比較的低値群 44.4%、その他患者群 29.1%と、比較的低値群で有意に多かった (p 値 $=0.04$)。

Charlson comorbidity index の中央値は比較的低値群、その他患者群ともに 2.0 で、有意差はなかった (p 値 $=0.35$)。この index を構成する併存疾患のうち、慢性心不全のみ比較的低値群に多く認めた (35.6% vs 16.4%、 p 値 $=0.004$)。悪性腫瘍を含め、その他の併存疾患は有意差を認めなかった。

1 週間以上続く食思不振は、比較的低値群 13.3%、その他患者群 7.0%であり、有意差を認めなかった (p 値 $=0.14$)。低アルブミン血症は、比較的低値群 57.1 %、その他患者群 30.5%と、比較的低値群に有意に多かった (p 値 $=0.001$)。

入院時の重症度については、敗血症性ショック・ICU への入室・人工呼吸器の使用・入院中死亡のいずれも、両群間に有意差を認めなかった。

診断された主感染巣の割合については、比較的低値群・その他患者群で有意差は認めなかった。

単変量解析で p 値 <0.05 だった変数のうち、年齢、体重、ADL 障害、嚥下障害・誤嚥の既往、慢性心不全、低アルブミン血症を独立変数とし、従属変数にビタミン B1 比較的低値の有無を投入した多変量ロジスティック回帰分析を行った (表 5)。統計学的に有意な変数は、慢性心不全 (オッズ比: 2.86、95%信頼区間: 1.38-5.83)、低アルブミン血症 (オッズ比: 2.16、95%信頼区間: 1.09-4.30) だった。これらの変数の GVIF は、年齢 1.13、体重 1.23、ADL 障害 1.27、嚥下障害・誤嚥の

既往 1.12、慢性心不全 1.07、低アルブミン血症 1.09 であり、いずれの変数も 5 未満であった。また、今回ロジスティック回帰分析で用いたモデルと独立変数を含まないモデル（切片だけを含むモデル）の比較を分散分析にて行い、尤度比検定で p 値 <0.001 だった。本モデルの ROC 曲線下面積は 0.74 だった（図 5）。

6.入院当日と入院 1 週間後の全血ビタミン B1 値の比較（ビーフリード*を投与されていない場合）

入院当日と入院 1 週間後の両日に全血ビタミン B1 値を計測できた患者 288 名のうち、ビーフリード*を投与されていない者は 272 名だった。中央値は 4.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ から 3.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$ へ有意に減少していた (p 値 <0.001)。全血ビタミン B1 値の減少を認めたのは 228 名 (83.8%) だった。また、入院 1 週間後に新たなビタミン B1 欠乏を認めた患者は 3 名で、全員が入院時全血ビタミン B1 値比較的低値であり、入院後の食事摂取量が不十分な患者だった（図 6、図 7）。

入院後の食事摂取量別に全血ビタミン値の変化を解析したところ、不十分な食事摂取量の患者群 ($n=101$) では中央値 4.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ から 3.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (p 値 <0.001) に、中等量の食事摂取量の患者群 ($n=149$) では中央値 4.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ から 3.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (p 値 <0.001) に、十分な食事摂取量の患者群 ($n=22$) では中央値 5.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ から 4.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (p 値 $=0.001$) に減少していた。

入院後に全血ビタミン B1 値が減少した患者群と、上昇または変わらなかった患者群を比較したところ、併存症としての慢性心不全 (14.9% vs 31.8%、 p 値 $=0.02$) お

よび膠原病 (3.9% vs 13.6%、 p 値=0.02) が、減少群で有意に少なかった。その他の患者背景、入院後の食事摂取量や、入院後のフロセミド使用は、各群間に有意差を認めなかった (表 6)。

7. ビーフリード®を投与された患者における全血ビタミン B1 値の変化

入院後にビーフリード®を投与された患者 16 名の年齢中央値は 83.5 歳、女性は 6 名 (37.5%) だった。入院時 ADL 障害は 8 名 (50.0%) に、嚥下障害・誤嚥の既往は 7 名 (43.8%) に認めた。Charlson comorbidity index の中央値は 2.0 だった。敗血症性ショックは 1 名 (6.2%) のみだった (表 7)。

全血ビタミン B1 値の変化を、入院後の食事摂取量が不十分な場合 (10 名) と、中等量以上 (6 名) の場合に層別化して検討したところ、食事摂取量が不十分な患者群は中央値 4.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$ から 4.9 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (p 値=0.54)、中等量以上の患者群では中央値 4.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ から 4.3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (p 値=0.31) と、両患者群とも全血ビタミン B1 値の有意な変化を認めなかった。また、新規にビタミン B1 欠乏を認めた患者はいなかった (図 8)。

第 4 章 考 察

1.入院時におけるビタミン B1 欠乏の頻度

本研究は、感染症で入院した高齢患者を対象とし、入院時全血ビタミン B1 値の分布を調査した、初めての報告となる。入院高齢患者におけるビタミン B1 欠乏は 14-39% (25-27) に見られると報告されているが、本研究の対象者である感染症に罹患した高齢入院患者では、入院時にビタミン B1 欠乏を認めたのはわずか 1.5% (7 名) だった。

ビタミン B1 欠乏の頻度は栄養摂取状況によって異なる可能性がある。しかし、本邦の高齢者におけるビタミン B1 の平均摂取量は 0.8 mg/日であるのに対し (51)、先行研究 (25-27) が行われた国 (アイルランド、ベルギー、米国) では、いずれも本邦と同等かより多量のビタミン B1 を摂取している (52-54)。そのため、諸外国に比べ日本人はビタミン B1 欠乏のリスクがむしろ高いと考えられ、本研究の患者でビタミン B1 欠乏が少ない理由を、栄養摂取状況で説明することは難しい。

一方、本研究の患者は、ADL 障害 213 名 (45.2%)、療養施設への居住者 74 名 (15.7%) と、先行研究 (25-27) より介護度が低かった。ADL 障害の程度や要介護度が低いと、低栄養の危険性も低いとされる (55)。また本研究では、同居者がいる患者は 429 名 (91.1%)、配偶者がいる患者は 449 名 (95.3%) と一人暮らしの者が少なかった。このことから、本人の介護度が高くても、介護者の支援により十分な栄養を摂取していた可能性がある。

また、発症から入院までに 1 週間以上経過していた患者が 67 名 (14.2%) と少なかったこと、多量飲酒の習慣がある患者が 3 名しかいなかったこと、本研究の対象

者では悪性腫瘍を除き、表 1 に記載したようなビタミン B1 欠乏と関連する併存疾患をほとんど認めなかったことも、本研究でビタミン B1 欠乏が少なかった要因と考える。

2.入院時ビタミン B1 欠乏と関係する要因

入院時ビタミン B1 欠乏を認めた患者 7 名は、Katz index の中央値が 0.0 (全介助) と高度の ADL 障害を認めた。また、嚥下障害・誤嚥の既往を 7 名中 5 名 (71.4%) に認めており、身体機能が低下した高齢者においてビタミン B1 欠乏が多いことがわかった。

本研究では、悪性腫瘍の合併は 7 名中 4 名 (57.1%) とビタミン B1 欠乏を認める患者に多く認めており、悪性腫瘍はビタミン B1 欠乏の危険因子であると示唆された。悪性腫瘍とビタミン B1 欠乏の関連は過去にも報告されており、緩和ケア病棟に入院した 50 名 (うち悪性腫瘍 49 名) のうち、14 名 (28%) にビタミン B1 欠乏を認めたとされる (14)。

ビタミン B1 欠乏群では、入院中の死亡が 7 名中 3 名 (42.9%) と非欠乏群より多かった。統計学的な有意差は認めなかったが (p 値=0.05)、サンプルサイズの不足に起因よると考える。また、Charlson comorbidity index の中央値は欠乏群 5.0、非欠乏群 2.0 と欠乏群で有意に高かった (p 値=0.006)。Charlson comorbidity index が 5 点以上の場合は死亡率が高いことが示されている (40)。ビタミン B1 欠乏を認め

る患者は、身体機能が低下していたり、予後不良な合併症を多く持っているため予後不良だったと推測する。

3. ビタミン B1 比較的低値と関連する要因

全血ビタミン B1 値は感染症罹患中に低下することが予想されたため (56)、入院中にビタミン B1 欠乏を認める可能性が高い患者群として、入院時ビタミン B1 欠乏と正常下限域を合わせた群 (比較的低値群; 全血ビタミン B1 値 < 3.0 µg/dL) に関連する要因を探索した。多変量ロジスティック回帰分析では、慢性心不全および低アルブミン血症が有意な要因だった。

比較的低値群で多く見られた低アルブミン血症は、低栄養状態を反映していたと考えられる。慢性心不全は、比較的低値であることと有意な関連性を認めたが、ビタミン B1 欠乏とは関連性を認めなかった。慢性心不全とビタミン B1 欠乏との関連性は、過去に複数報告されている (6, 7, 57-60)。本研究でも、ビタミン B1 欠乏患者における慢性心不全の割合は 7 名中 3 名 (42.9%) と非欠乏患者より高いが、サンプルサイズの不足により統計学的な有意差を検出できなかったと考える。

4. 入院後の全血ビタミン B1 値減少

ビタミン B1 欠乏と感染症の関係を示唆する報告はあるが (56, 61)、罹患中にどの程度減少するかを検討した報告は、私の知り限りない。

272名を対象とした本研究において、入院当日と入院1週間後の全血ビタミンB1値は、中央値で4.7 µg/dLから3.9 µg/dLへ低下し、228名(83.8%)で全血ビタミンB1値の減少を認めた。また入院後の食事摂取量で層別化して検討したが、食事摂取量が十分な患者でも全血ビタミンB1値の減少が見られた。

感染症患者で全血ビタミンB1値が減少する機序は、食事摂取量の低下および免疫反応や組織回復に伴う代謝亢進が主体とされる(56, 62, 63)。また、正常腸内細菌叢はビタミンB1を新規産生していることから(64)、抗菌薬の投与によって正常腸内細菌叢が変化すると、この細菌叢が産生するビタミンB1が減少し、体内に吸収される量が低下する可能性がある。さらに、腸管感染症では、下痢やhTHTR-1/2の発現低下により、ビタミンB1吸収が減少する可能性が報告されている(65)。この報告では、腸管上皮のCaco-2細胞に毒素原性大腸菌を感染させると、毒素原性大腸菌の易熱性エンテロトキシンにより、*SLC19A2*遺伝子と*SLC19A3*遺伝子のプロモーターの活動性が低下し、両遺伝子が産生するhTHTR-1/2の発現が低下するという機序が提唱されている(65)。

入院後にビタミンB1値が減少した患者と上昇した患者を比較したところ、食事の摂取量や利尿薬の使用、重症度では有意差を認めなかった。過去の報告では、集中治療を要するような重症感染症でビタミンB1の急激な減少を認めているが(21)、本研究では重症度に関係なく入院後の全血ビタミンB1値の低下を認めた。

一方、全血ビタミンB1値が上昇した患者では、慢性心不全を併存する頻度が高かった(14名、31.8%)。慢性心不全を併存する患者の入院時全血ビタミンB1値の中

中央値は、併存していない患者と比べて有意に低いため (3.9 µg/dL vs 4.8 µg/dL、 p 値<0.001)、治療により状態が改善したのに伴い、全血ビタミン B1 値も上昇しやすかった可能性がある。また、膠原病も全血ビタミン B1 値が上昇した患者で多くみられた疾患である。膠原病を合併し入院後に全血ビタミン B1 値が上昇した 6 名は、全員入院前 ADL が完全自立しており、不十分な食事摂取量を認めたのは 1 名のみだったため、入院後も良好な栄養状態・ビタミン B1 摂取量を保っていた可能性がある。

5.入院 1 週間後にビタミン B1 欠乏を新規に認めた患者

入院後にビタミン B1 欠乏を新規に認めた患者は 3 名であり、いずれも入院時の全血ビタミン B1 値は正常下限域以下だった。また、この 3 名は全て入院後の食事摂取量が不十分だった。

高齢者のビタミン B1 欠乏は、はっきりとした症状を示さず、見逃されていることが多い (66)。ビタミン B1 製剤は比較的安全 (67) かつ安価なことから、ビタミン B1 比較的低値と関連するリスク因子を持つ高齢者で、入院後の食事摂取量が不十分な場合は、ビタミン B1 製剤をエンピリックに投与してもよいかもしれない。

6.ビーフリード®の投与と全血ビタミン B1 値の変化

急性感染症で入院した高齢者における、ビタミン B1 欠乏を予防するために必要なビタミン B1 の投与量は分かっていない。本研究では、ビーフリード® (1L あたりビ

タミン B1 を 1.5 mg 含有) を投与された 16 名の患者を対象に、ビーフリード®の投与が入院後の全血ビタミン B1 値に影響を与えるか検討した。ビーフリード®を投与された患者では入院時と入院 1 週間後とで有意な全血ビタミン B1 値の変化を認めず、ビタミン B1 欠乏を新規に起こした患者はいなかった。本研究での、ビーフリード®の投与量は、最大 1.5 L/日 (ビタミン B1 として 2.25 mg/日) だったことから、少量のビタミン B1 投与でビタミン B1 欠乏の予防が可能であると示唆された。しかし、今回の研究では対象患者数が 16 名と少ないため、より多数の患者を対象に再検討することが必要と考える。また、ビーフリード®のようなアミノ酸や糖を含有する輸液は、*Bacillus cereus* の発育に適した環境であり (68)、末梢静脈栄養として使用する際は、カテーテル感染のリスクを考慮する必要がある。37 例の *B. cereus* 血流感染を対象とした単施設症例対照研究では、末梢静脈栄養の使用はカテーテル感染による *B. cereus* 血流感染症の有意なリスク因子 (オッズ比 : 88.7、95%信頼区間 : 17.4–451.9) と報告されている (69)。

7.研究の限界と今後の展望

本研究は単施設の総合診療科と呼吸器内科に入院した患者のみ対象としたため、他施設・診療科では結果が異なる可能性がある。また、ビタミン B1 欠乏を認めた患者数が少ないため、その特徴を十分に解析するためには、より多数の患者で再検討が必要である。

全血ビタミン B1 値の変化は入院 1 週間後までしか追跡していないため、全血ビタミン B1 値の低下が一過性であった可能性があり、長期の臨床経過との関連性については十分探索できていない。入院後にビーフリード®以外のビタミン B1 製剤を投与されている患者は、入院 1 週間後の計測は行っていない。これらの対象者は、おそらく臨床医によって欠乏のリスクが高いと判断されている患者であり、これらを除外したことは、全体として全血ビタミン B1 値の減少を過小評価している可能性がある。

さらに、病院から供出した食事とは別に患者が自身で摂食した食事は、診療録に記録されないため、入院後の食事摂取量を少なく見積もっているおそれがある。最後に、本研究では、食事摂取から血液検査までの時間を計測していない。私の調べた限りでは報告されていないが、食事を摂取してから血液検査を受けるまでの時間によって、全血ビタミン B1 値が変化する可能性がある。

これらの限界を踏まえ、今後は多施設・多部門にわたり追加のデータを集めることで、高齢者での全血ビタミン B1 値の動態を広く調べていきたい。また、ビタミン B1 投与の有効性と至適量を知るために、ビタミン B1 製剤の投与の有無で臨床経過がどのように異なるか、患者背景を揃えた上での介入研究を行う必要があると考える。

第 5 章 結 論

感染症で入院した高齢患者 471 人を調査したところ、入院時にビタミン B1 欠乏（全血中 2.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満）をおこしていたのは、1.5%と少数だった。これらの患者は、ADL 障害（85.7%）、嚥下障害・誤嚥の既往（71.4%）、悪性腫瘍（57.1%）と、身体機能の低下や予後不良な疾患を合併している傾向があった。また、入院時にビタミン B1 比較的低値（3.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満）だった患者は 9.6%で、慢性心不全（35.6%）および低アルブミン血症（57.1%）を認めることが多かった。

入院後にビタミン B1 を投与しなかった患者 272 人のうち、多くの患者（83.8%）で全血ビタミン B1 値の減少を認めた。一方、入院後新たにビタミン B1 欠乏をおこした患者は 3 人のみで、全員が入院時の全血ビタミン B1 値は比較的低値であり、入院後の食事摂取量は不足していた。以上から、大部分の患者は入院後にビタミン B1 製剤を投与しなくてもビタミン B1 欠乏をおこさないが、入院時ビタミン B1 欠乏や比較的低値と関連する要因（慢性心不全・低アルブミン血症）をもつ患者で、食事摂取量が低下している場合に限り、ビタミン B1 製剤の投与を検討してよいと考えた。

ビーフリード[®]が投与された入院患者 16 名のうち、ビタミン B1 欠乏の新たに認めたものはおらず、入院前後での全血ビタミン B1 値に有意な変化はなかった。今後、より多数の患者を対象に再検討する必要があるが、今までの推奨よりも少ない量のビタミン B1 投与で、ビタミン B1 欠乏が予防できる可能性があると考えた。

第 6 章 謝 辞

本研究の実施に際し、多大なるご指導、ご鞭撻下さった筑波メディカルセンター病院 感染症内科 鈴木広道先生に感謝いたします。また、共同研究者として研究実施にご尽力いただいた筑波メディカルセンター病院 総合診療科 廣瀬由美先生、廣瀬知人先生、筑波メディカルセンター病院 呼吸器内科 金本幸司先生、石川博一先生、筑波メディカルセンター病院 臨床検査科 山下計太氏、つくば i-Laboratory 検査企画部 山本隆之氏、LSI メディエンス 宮澤貴磨呂氏に深謝いたします。

さらに、論文作成にあたり、懇切にご指導、ご鞭撻下さった筑波大学大学院人間総合科学研究科地域医療教育学 前野貴美講師、前野哲博教授に感謝いたします。

第 7 章 引 用 文 献

1. Thiamine. Monograph. *Altern Med Rev.* 2003;8(1):59-62.
2. Osiezagha K, Ali S, Freeman C, Barker NC, Jabeen S, Maitra S, et al. Thiamine deficiency and delirium. *Innov Clin Neurosci.* 2013;10(4):26-32.
3. Said HM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. *Biochem J.* 2011;437(3):357-72.
4. Dudeja PK, Tyagi S, Gill R, Said HM. Evidence for a carrier-mediated mechanism for thiamine transport to human jejunal basolateral membrane vesicles. *Dig Dis Sci.* 2003;48(1):109-15.
5. Ariaey-Nejad MR, Balaghi M, Baker EM, Sauberlich HE. Thiamin metabolism in man. *Am J Clin Nutr.* 1970;23(6):764-78.
6. Hanninen SA, Darling PB, Sole MJ, Barr A, Keith ME. The prevalence of thiamin deficiency in hospitalized patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(2):354-61.
7. Seligmann H, Halkin H, Rauchfleisch S, Kaufmann N, Motro M, Vered Z, et al. Thiamine deficiency in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy: a pilot study. *Am J Med.* 1991;91(2):151-5.
8. Baker H, Frank O, Zetterman RK, Rajan KS, ten Hove W, Leevy CM. Inability of chronic alcoholics with liver disease to use food as a source of folates, thiamin and vitamin B6. *Am J Clin Nutr.* 1975;28(12):1377-80.

9. Tallaksen CM, Bell H, Bohmer T. The concentration of thiamin and thiamin phosphate esters in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Alcohol Alcohol.* 1992;27(5):523-30.
10. Ceccanti M, Mancinelli R, Sasso GF, Allen JP, Binetti R, Mellini A, et al. Erythrocyte thiamine (Th) esters: a major factor of the alcohol withdrawal syndrome or a candidate marker for alcoholism itself? *Alcohol Alcohol.* 2005;40(4):283-90.
11. Donnino MW, Cocchi MN, Smithline H, Carney E, Chou PP, Saliccioli J. Coronary artery bypass graft surgery depletes plasma thiamine levels. *Nutrition.* 2010;26(1):133-6.
12. Hung SC, Hung SH, Tarng DC, Yang WC, Chen TW, Huang TP. Thiamine deficiency and unexplained encephalopathy in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(5):941-7.
13. Butterworth RF. Thiamine deficiency-related brain dysfunction in chronic liver failure. *Metab Brain Dis.* 2009;24(1):189-96.
14. Barbato M, Rodriguez PJ. Thiamine deficiency in patients admitted to a palliative care unit. *Palliat Med.* 1994;8(4):320-4.
15. Kv LN, Nguyen LT. The role of thiamine in HIV infection. *Int J Infect Dis.* 2013;17(4):e221-7.

16. Muri RM, Von Overbeck J, Furrer J, Ballmer PE. Thiamin deficiency in HIV-positive patients: evaluation by erythrocyte transketolase activity and thiamin pyrophosphate effect. *Clin Nutr.* 1999;18(6):375-8.
17. Zhang G, Ding H, Chen H, Ye X, Li H, Lin X, et al. Thiamine nutritional status and depressive symptoms are inversely associated among older Chinese adults. *J Nutr.* 2013;143(1):53-8.
18. Wilkinson TJ, Hanger HC, George PM, Sainsbury R. Is thiamine deficiency in elderly people related to age or co-morbidity? *Age Ageing.* 2000;29(2):111-6.
19. Isenberg-Grzeda E, Kutner HE, Nicolson SE. Wernicke-Korsakoff-syndrome: under-recognized and under-treated. *Psychosomatics.* 2012;53(6):507-16.
20. Shimon I, Almog S, Vered Z, Seligmann H, Shefi M, Peleg E, et al. Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy. *Am J Med.* 1995;98(5):485-90.
21. Donnino MW, Carney E, Cocchi MN, Barbash I, Chase M, Joyce N, et al. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis. *J Crit Care.* 2010;25(4):576-81.
22. Chisolm-Straker M, Cherkas D. Altered and unstable: wet beriberi, a clinical review. *J Emerg Med.* 2013;45(3):341-4.

23. Kitamura K, Yamaguchi T, Tanaka H, Hashimoto S, Yang M, Takahashi T. TPN-induced fulminant beriberi: a report on our experience and a review of the literature. *Surg Today*. 1996;26(10):769-76.
24. Roman-Campos D, Cruz JS. Current aspects of thiamine deficiency on heart function. *Life Sci*. 2014;98(1):1-5.
25. Pepersack T, Garbusinski J, Robberecht J, Beyer I, Willems D, Fuss M. Clinical relevance of thiamine status amongst hospitalized elderly patients. *Gerontology*. 1999;45(2):96-101.
26. O'Keeffe ST, Tormey WP, Glasgow R, Lavan JN. Thiamine deficiency in hospitalized elderly patients. *Gerontology*. 1994;40(1):18-24.
27. Lee DC, Chu J, Satz W, Silbergleit R. Low plasma thiamine levels in elder patients admitted through the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2000;7(10):1156-9.
28. Esther-Lee M, Berry EM. Refusal to eat in the elderly. *Nutr Rev*. 1998;56(6):163-71.
29. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr*. 2009;28(4):387-400.
30. Sriram K, Manzanares W, Joseph K. Thiamine in nutrition therapy. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(1):41-50.

31. 福島 亮治, 荻原 崇, 松田 圭二, 飯沼 久恵, 白鳥 昌利, 小川 不二夫, et al. 消化器外科術後末梢静脈栄養 (PPN) 施行時にビタミン B1 投与は必要か-術前術後のビタミン B1 血中濃度の推移からみた検討-. 外科と代謝・栄養. 2003;37(1).
32. 中村 卓郎, 長谷部 正晴, 小林 国男. 救急患者における末梢静脈栄養施行下の血中ビタミン B1 濃度について. 外科と代謝・栄養. 2002;36(6):307-13.
33. 土屋 誉, 福島 浩平, 井本 博文, 及川 昌也, 内藤 剛, 本多 博, et al. 大腸切除術後患者を対象とした末梢静脈栄養剤による補助栄養管理時の血中ビタミン B1 濃度の検討. 新薬と臨牀. 2008;57(7):1191 -6.
34. Assantachai P, Lekhakula S. Epidemiological survey of vitamin deficiencies in older Thai adults: implications for national policy planning. Public Health Nutr. 2007;10(1):65-70.
35. Nakasaki H, Ohta M, Soeda J, Makuuchi H, Tsuda M, Tajima T, et al. Clinical and biochemical aspects of thiamine treatment for metabolic acidosis during total parenteral nutrition. Nutrition. 1997;13(2):110-7.
36. Labadarios D, O'Keefe SJ, Dicker J, Van Stuijvenberg L, Visser L, Louw ME, et al. Plasma vitamin levels in patients on prolonged total parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1988;12(2):205-11.

37. Andrade Juguan J, Lukito W, Schultink W. Thiamine deficiency is prevalent in a selected group of urban Indonesian elderly people. *J Nutr*. 1999;129(2):366-71.
38. Ito Y, Yamanaka K, Susaki H, Igata A. A cross-investigation between thiamin deficiency and the physical condition of elderly people who require nursing care. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2012;58(3):210-6.
39. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228.
40. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
41. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, Ando M, Ichikawa M, Shiraki A, et al. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):985-95.
42. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*. 1963;185:914-9.
43. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist*. 1970;10(1):20-30.

44. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486-552.
45. Sobotka L, Schneider SM, Berner YN, Cederholm T, Krznaric Z, Shenkin A, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: geriatrics. *Clin Nutr.* 2009;28(4):461-6.
46. Puts J, de Groot M, Haex M, Jakobs B. Simultaneous determination of underivatized vitamin B1 and B6 in whole blood by reversed phase ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132018.
47. 宮川 秀則, 榎藤 一美, 中浦 秀章, 加藤 雅子, 橋詰 直孝. LC/MS/MS による全血中総ビタミン B1 の測定方法. *生物試料分析.* 2013;36(4):327 -30.
48. Hampel D, York ER, Allen LH. Ultra-performance liquid chromatography tandem mass-spectrometry (UPLC-MS/MS) for the rapid, simultaneous analysis of thiamin, riboflavin, flavin adenine dinucleotide, nicotinamide and pyridoxal in human milk. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2012;903:7-13.
49. Mukaka MM. A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J.* 2012;24(3):69-71.

50. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(12):1373-9.
51. Ministry of Health, Labour and Welfare. National Health and Nutrition Survey. Annual changes in average values and standard deviations for vitamin B1 intake (by gender and age group). 2015. [cited 2017 Sep 1]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kenkou_nippon21/en/eiyouchousa/keinen_henka_eiyuu.html.
52. National Insutitute of Health. Fact sheet for health professionals, Thiamin. [updated 2016 Feb 11; cited 2017 Sep 1]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Thiamin-HealthProfessional/>.
53. Irish Universities Nutrition Alliance. National adult nutrition survey. 2011 [cited 2017 Sep 1]. Available from: <http://www.iuna.net/?p=106..>
54. Belgian National Food Consumption Survey. 2014 [cited 2017 Sep 1]. Available from: <https://fcs.wiv-isp.be/SitePages/Home.aspx>.
55. Izawa S, Kuzuya M, Okada K, Enoki H, Koike T, Kanda S, et al. The nutritional status of frail elderly with care needs according to the mini-nutritional assessment. *Clin Nutr.* 2006;25(6):962-7.

56. Dizdar OS, Baspinar O, Kocer D, Dursun ZB, Avci D, Karakukcu C, et al. Nutritional risk, micronutrient status and clinical outcomes: A prospective observational study in an infectious disease clinic. *Nutrients*. 2016;8(3):124.
57. Levy WC, Soine LA, Huth MM, Fishbein DP. Thiamine deficiency in congestive heart failure. *Am J Med*. 1992;93(6):705-6.
58. Schoenenberger AW, Schoenenberger-Berzins R, der Maur CA, Suter PM, Vergopoulos A, Erne P. Thiamine supplementation in symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study. *Clin Res Cardiol*. 2012;101(3):159-64.
59. Keith ME, Walsh NA, Darling PB, Hanninen SA, Thirugnanam S, Leong-Poi H, et al. B-vitamin deficiency in hospitalized patients with heart failure. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(8):1406-10.
60. Hardig L, Daae C, Dellborg M, Kontny F, Bohmer T. Reduced thiamine phosphate, but not thiamine diphosphate, in erythrocytes in elderly patients with congestive heart failure treated with furosemide. *J Intern Med*. 2000;247(5):597-600.
61. Gilbert VE, Susser MC, Nolte A. Deficient thiamine pyrophosphate and blood alpha-ketoglutarate-pyruvate relationships during febrile human infections. *Metabolism*. 1969;18(9):789-99.

62. Lang CH, Bagby GJ, Spitzer JJ. Carbohydrate dynamics in the hypermetabolic septic rat. *Metabolism*. 1984;33(10):959-63.
63. Molina PE, Yousef KA, Smith RM, Tepper PG, Lang CH, Abumrad NN. Thiamin deficiency impairs endotoxin-induced increases in hepatic glucose output. *Am J Clin Nutr*. 1994;59(5):1045-9.
64. Said HM, Mohammed ZM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins: an update. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22(2):140-6.
65. Ghosal A, Chatterjee NS, Chou T, Said HM. Enterotoxigenic *Escherichia coli* infection and intestinal thiamin uptake: studies with intestinal epithelial Caco-2 monolayers. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013;305(11):C1185-91.
66. O'Keeffe ST. Thiamine deficiency in elderly people. *Age Ageing*. 2000;29(2):99-101.
67. Wrenn KD, Murphy F, Slovis CM. A toxicity study of parenteral thiamine hydrochloride. *Ann Emerg Med*. 1989;18(8):867-70.
68. Kuwahara T, Kaneda S, Shimono K, Inoue Y. Effects of lipid emulsion and multivitamins on the growth of microorganisms in peripheral parenteral nutrition solutions. *Int J Med Sci*. 2013;10(9):1079-84.
69. Sakihama T, Tokuda Y. Use of peripheral parenteral nutrition solutions as a risk factor for *Bacillus cereus* peripheral venous catheter-associated

- bloodstream infection at a Japanese tertiary care hospital: a case-control study. *Jpn J Infect Dis.* 2016;69(6):531-3.
70. Suzuki H, Hitomi S, Yaguchi Y, Tamai K, Ueda A, Kamata K, et al. Prospective intervention study with a microarray-based, multiplexed, automated molecular diagnosis instrument (Verigene system) for the rapid diagnosis of bloodstream infections, and its impact on the clinical outcomes. *J Infect Chemother.* 2015;21(12):849-56.
71. CDC/NHSN Surveillance definitions for specific types of infections. US: Centers for Disease Control and Prevention / National Healthcare Safety Network; [updated 2014 Jan 1; cited 2015 Sep 1]. Available from: http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInfDef_current.pdf.
72. Kim JH, Yang WJ, Kim TH. Klebsiella pneumonia-induced prostate abscess: how to work it up? *Can Urol Assoc J.* 2014;8(11-12):E841-4.
73. Lipsky BA. Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med.* 1989;110(2):138-50.
74. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17 Suppl 6:E1-59.

75. Hirshberg B, Sklair-Levi M, Nir-Paz R, Ben-Sira L, Krivoruk V, Kramer MR. Factors predicting mortality of patients with lung abscess. *Chest*. 1999;115(3):746-50.
76. Ahmed RA, Marrie TJ, Huang JQ. Thoracic empyema in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2006;119(10):877-83.
77. Burgos J, Lujan M, Falco V, Sanchez A, Puig M, Borrego A, et al. The spectrum of pneumococcal empyema in adults in the early 21st century. *Clin Infect Dis*. 2011;53(3):254-61.
78. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF. Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2013;368(8):745-55.
79. Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis*. 2014;6(3):210-20.
80. The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. Switzerland: World Health Organization; [updated 2005; cited 2015 Sep 1]; Available from:
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43209/1/9241593180.pdf>.
81. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2001;32(3):331-51.

82. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1):35-46.
83. Kiriyaama S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1):24-34.
84. Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gomi H, Yoshida M, et al. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1):1-7.
85. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):e10-52.
86. Livesley NJ, Chow AW. Infected pressure ulcers in elderly individuals. *Clin Infect Dis.* 2002;35(11):1390-6.
87. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet.* 2010;375(9717):846-55.
88. Zimmerli W. Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med.* 2010;362(11):1022-9.

89. Chenowith CE, Bassin BS, Hartley SE, Mack MR, Kunapuli A, Park P, et al. Vertebral osteomyelitis, discitis, and spinal epidural abscess in adults. 2013. ; [updated 2013 Aug; cited 2015 Sep 1]; Available from: <http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/vertebral/VO.pdf>.
90. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30(4):633-8.
91. McCracken GH, Sande MA, Lentnek A, Whitley RJ, Scheld WM. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of acute bacterial meningitis. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis.* 1992;15 Suppl 1:S182-8.

第 8 章 图 表

表 1. ビタミン B1 欠乏と関連する要因 (19).

機序	要因	例
供給低下	食事摂取量の低下	神経原性食思不振症
		消化管閉塞
	栄養摂取の偏向	化学療法
		全身性疾患
		神経原性食思不振症
		減量
	吸収の低下	肥満患者に対する消化管切除
		孤立した高齢者
	嘔吐	中心静脈栄養(付加投与されていない場合)
		肥満患者に対する消化管切除
クローン病		
妊娠悪阻		
化学療法		
消化管手術後		
利用障害	酵素活性の低下	消化管閉塞
		膵炎
	補因子欠乏	肥満患者に対する消化管切除
		悪性腫瘍
消費亢進	代謝亢進	化学療法
		甲状腺機能亢進
		全身性疾患
	過剰な糖代謝	感染症/敗血症
		妊娠
		ブドウ糖の急速静注
		けいれん
喪失の増加	医原性	アルコール離脱
		細胞の新陳代謝亢進
		血液腫瘍
		増殖速度の速い腫瘍
		血液透析

表 2. 主感染巣の定義.

感染巣	定義
(1) 尿路感染症	<p>以下のうち少なくとも1つを満たし、尿路以外に明らかな感染巣を認めない場合。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血液培養と尿培養から同一の細菌を検出 (70) ・尿培養から単一の細菌を認め、恥骨上の圧痛・肋骨脊柱角の圧痛・尿意切迫・頻尿・排尿障害の少なくとも1つを認める (71) ・CTで腎盂腎炎や前立腺膿瘍に合致する画像所見を認める (72) ・臨床所見から前立腺炎が疑われる (73) <p>なお、膿尿や細菌尿を認めるが、尿路以外に明らかな感染巣を認めない場合も、尿路感染とした。</p>
(2) 呼吸器感染	<p>以下の基準を満たす肺炎(疑い例を含む)、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪、急性気管支炎、肺膿瘍、膿胸、肺結核、非定型抗酸菌症、肺腫瘍感染。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肺炎 <ul style="list-style-type: none"> 画像検査で肺炎に合致する新規浸潤影を認め、以下のうち2つの所見がある。咳の新規出現または増悪、喀痰または胸膜痛の新規出現、呼吸苦の新規出現、発熱(体温38.0°C以上)または低体温(35.0°C未満)、白血球数の異常(10,000/μL以上または4,000/μL未満)、低酸素血症(末梢酸素飽和度<90%または動脈血酸素分圧60mmHg未満)の新規出現または増悪(41)。画像検査で新規浸潤影を認めるが、上記所見を2つ満たさない場合は肺炎の疑いとした。 ・慢性閉塞性肺疾患の急性増悪 <ul style="list-style-type: none"> 慢性閉塞性肺疾患が基礎疾患にあり、呼吸苦の増悪・喀痰や咳の増加がある(74)。 ・急性気管支炎 <ul style="list-style-type: none"> 慢性閉塞性肺疾患の既往および画像検査で肺炎に合致する画像がなく、咳が新規出現または増悪する。 ・肺膿瘍 <ul style="list-style-type: none"> 画像検査で空洞所見と内部の液面形成を認める、あるいは病理検査で診断されている(75)。 ・膿胸 <ul style="list-style-type: none"> 胸水のグラム染色または培養で細菌を検出している、胸水pH7.2未満または糖40mg/dL未満で合致する画像所見がある、胸腔鏡検査で胸腔内に膿の貯留、のいずれかを認める(76,77)。 ・肺結核 <ul style="list-style-type: none"> 喀痰の培養で結核菌陽性(78)。 ・非定型抗酸菌症 <ul style="list-style-type: none"> 慢性咳嗽あるいは血痰、胸部画像の異常、喀痰培養で抗酸菌陽性の全てを認める(79)。 ・肺腫瘍感染 <ul style="list-style-type: none"> 画像検査で腫瘍内または周囲に新規陰影を認め、他の肺野や肺以外に明らかな感染巣を認めない。

(3) 消化管・胆道感染	<p>以下の基準を満たす急性胃腸炎、虫垂炎、憩室炎、消化管穿孔、腹腔内膿瘍、急性胆嚢炎、急性胆管炎。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・急性胃腸炎 <p>24 時間以内に 3 行以上の下痢があり、他に明らかな感染巣がないもの (80, 81)。</p> ・虫垂炎、憩室炎、消化管穿孔、腹腔内膿瘍 <p>画像所見で合致した所見がある。</p> ・急性胆嚢炎、急性胆管炎 <p>東京ガイドラインの記載に基づく各定例および疑診例 (82-84)。</p>
(4) 皮膚・軟部組織感染	<p>以下の基準を満たす蜂窩織炎、皮下膿瘍、褥瘡感染。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・蜂窩織炎 <p>臨床的に典型的な症状を呈し、皮膚以外に明らかな感染巣を認めない (85)。</p> ・皮下膿瘍 <p>超音波検査や CT 検査などで合致する所見がある。</p> ・褥瘡感染 <p>局所に熱感、発赤、圧痛、膿排出または悪臭のいずれかを認め、他に明らかな感染巣を認めない (86)。</p>
(5) 化膿性関節炎・骨髄炎	<ul style="list-style-type: none"> ・化膿性関節炎 <p>関節液の培養またはグラム染色で細菌を検出 (87)、または非対称性関節炎で血液培養陽性。</p> ・骨髄炎 <p>以下の 1 つを満たす。画像検査で骨髄炎に合致する所見があり、血液培養が陽性となった場合、生検組織で骨髄炎に合致する病理所見を認める場合、生検組織の培養から原因微生物を検出した場合、熱・腫脹・局所の圧痛・発赤・排膿のうち少なくとも 2 つを認め、画像で骨髄炎に合致する所見を認める場合 (71, 88, 89)。</p>
(6) 感染性心内膜炎	修正 Duke 臨床的診断基準を満たす場合 (90)。
(7) 中枢神経感染	<p>以下の基準を満たす髄膜炎・脳炎。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・髄膜炎 <p>髄液および/または血液から細菌を検出し、髄液中の白血球上昇を認める (91)。</p> ・感染性脳炎 <p>髄液培養または PCR が陽性で、脳炎に合致する画像所見を認める。</p>
(8) その他	<p>帯状疱疹・播種性ヘルペス感染 (合致する臨床所見があり、その他の明らかな感染巣がない場合)、および明らかな感染巣を認めない血流感染は、本項目に分類した。</p>

表 3. ビタミン B1 欠乏患者と非欠乏患者の特徴の比較.

	欠乏群 ($<2.0 \mu\text{g/dL}$) n=7	非欠乏群 ($\geq 2.0 \mu\text{g/dL}$) n=464	p 値
患者背景			
年齢 (歳)*	86.0 [84.0, 89.5]	82.0 [76.0, 87.0]	0.08
性別 (女性)	3 (42.9)	183 (39.4)	1
体重 (kg)*	40.1 [34.9, 48.6]	49.4 [42.2, 59.4]	0.14
入院時ADL (Katz index)*	0.0 [0.0, 2.0]	6.0 [1.8, 6.0]	0.005
ADL障害 (Katz index 0-5)	6 (85.7)	207 (44.6)	0.05
嚥下障害・誤嚥の既往	5 (71.4)	139 (30.0)	0.03
療養施設での居住	2 (28.6)	72 (15.5)	0.30
同居者あり	7 (100)	422 (90.9)	1
配偶者あり	7 (100)	442 (95.3)	1
経管栄養の使用	0 (0.0)	13 (2.8)	1
多量飲酒 (>80g/日)	0 (0.0)	3 (0.6)	1
併存疾患			
Charlson comorbidity index (CCI)*	5.0 [3.5, 9.0]	2.0 [1.0, 3.0]	0.006
CCI 5以上	5 (71.4)	47 (10.1)	<0.001
悪性腫瘍	4 (57.1)	71 (15.3)	0.01
慢性心不全	3 (42.9)	83 (17.9)	0.12
心筋梗塞	1 (14.3)	40 (8.6)	0.47
末梢血管障害	0 (0.0)	16 (3.4)	1
脳血管障害	1 (14.3)	112 (24.1)	1
慢性呼吸器疾患	4 (57.1)	161 (34.7)	0.25
膠原病	0 (0.0)	22 (4.7)	1
胃潰瘍・十二指腸潰瘍	0 (0.0)	9 (1.9)	1
慢性肝障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1
糖尿病	2 (28.6)	92 (19.8)	0.63
慢性腎障害	0 (0.0)	10 (2.2)	1
うつ病	0 (0.0)	13 (2.8)	1
認知機能障害	1 (14.3)	118 (25.4)	0.69
免疫抑制状態	0 (0.0)	32 (6.9)	1
常用薬			
フロセミド	1 (14.3)	77 (16.6)	1
症状・検査所見			
食思不振 (1週間以上)	3 (42.9)	33 (7.1)	0.01
発症から入院までの期間 (1週間以上)	2 (28.6)	65 (14.0)	0.26
白血球数 (/ μL)*	7,000 [6,500, 10,250]	10,050 [7,275, 13,600]	0.26
Hb (g/dL)*	11.2 [10.4, 12.3]	12.0 [10.7, 13.2]	0.32
総蛋白 (g/dL)*	6.1 [6.0, 6.5]	6.70 [6.1, 7.1]	0.12
アルブミン (g/dL)*	2.6 [2.3, 3.0]	3.3 [2.8, 3.7]	0.009
低アルブミン血症 (<3.0 g/dL)	5/7 (71.4)	144/445 (32.4)	0.04
AST (IU/L)*	24 [19, 35]	27 [20, 40]	0.52
ALT (IU/L)*	18 [11, 20]	18 [13, 26]	0.36
Na (mEq/L)*	138 [131, 142]	138 [134, 140]	0.92
K (mEq/L)*	4.2 [3.8, 4.4]	4.1 [3.8, 4.6]	0.71
eGFR (ml/分/1.73m ²)*	65 [51, 78]	53 [36, 71]	0.33
CRP (mg/dL)*	9.36 [8.84, 11.91]	7.20 [2.73, 14.24]	0.38
重症度			
敗血症性ショック	1 (14.3)	25 (5.4)	0.33
ICUへの入室	0 (0.0)	27 (5.8)	1
人工呼吸器の使用	0 (0.0)	17 (3.7)	1
入院中死亡	3 (42.9)	60 (12.9)	0.05
主感染巣			
呼吸器感染	7 (100)	323 (69.6)	0.77
尿路感染	0 (0.0)	76 (16.4)	
皮膚軟部組織感染	0 (0.0)	21 (4.5)	
消化管・肝胆道感染	0 (0.0)	15 (3.2)	
骨・関節感染	0 (0.0)	4 (0.9)	
中枢神経感染	0 (0.0)	2 (0.4)	
感染性心内膜炎	0 (0.0)	2 (0.4)	
その他	0 (0.0)	21 (4.5)	

* 連続変数：中央値[四分位数範囲]

表 4. ビタミン B1 比較的低値群の特徴.

	比較的低値群 ($<3.0 \mu\text{g/dL}$) n=45	その他患者群 ($\geq 3.0 \mu\text{g/dL}$) n=426	p値
患者背景			
年齢 (歳)*	85.0 [80.0, 89.0]	82.0 [75.3, 87.0]	0.02
性別 (女性)	14 (31.1)	172 (40.4)	0.26
体重 (kg)*	45.6 [38.0, 53.0]	49.7 [42.4, 59.6]	0.02
入院時ADL (Katz index)*	3.0 [0.0, 6.0]	6.0 [2.0, 6.0]	<0.001
ADL障害 (Katz index 0-5)	32 (71.1)	181 (42.5)	<0.001
嚥下障害・誤嚥の既往	20 (44.4)	124 (29.1)	0.04
療養施設での居住	11 (24.4)	63 (14.8)	0.13
同居者あり	38 (84.4)	391 (91.8)	0.10
配偶者あり	40 (88.9)	409 (96.0)	0.05
経管栄養の使用	0 (0.0)	13 (3.1)	0.62
多量飲酒 (>80g/日)	0 (0.0)	3 (0.7)	1
併存疾患			
Charlson comorbidity index (CCI)*	2.0 [1.0, 3.0]	2.0 [1.0, 3.0]	0.35
CCI 5以上	8 (17.8)	44 (10.3)	0.14
悪性腫瘍	9 (20.0)	66 (15.5)	0.40
慢性心不全	16 (35.6)	70 (16.4)	0.004
心筋梗塞	5 (11.1)	36 (8.5)	0.58
末梢血管障害	0 (0.0)	16 (3.8)	0.38
脳血管障害	12 (26.7)	101 (23.7)	0.71
慢性呼吸器疾患	10 (22.2)	155 (36.4)	0.07
膠原病	1 (2.2)	21 (4.9)	0.71
胃潰瘍・十二指腸潰瘍	1 (2.2)	8 (1.9)	0.60
慢性肝障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1
糖尿病	9 (20.0)	85 (20.0)	1
慢性腎障害	0 (0.0)	10 (2.3)	0.61
うつ病	2 (4.4)	11 (2.6)	0.36
認知機能障害	16 (35.6)	103 (24.2)	0.12
免疫抑制状態	4 (8.9)	28 (6.6)	0.53
常用薬			
フロセミド	11 (24.4)	67 (15.7)	0.14
症状・検査所見			
食思不振 (1週間以上)	6 (13.3)	30 (7.0)	0.14
発症から入院までの期間 (1週間以上)	8 (17.8)	59 (13.8)	0.50
白血球数 (/ μL)*	8,200 [6,400, 10,700]	10,200 [7,400, 14,075]	<0.001
Hb (g/dL)*	10.6 [9.9, 11.7]	12.1 [10.9, 13.4]	<0.001
総蛋白 (g/dL)*	6.4 [5.8, 7.0]	6.7 [6.2, 7.1]	0.11
アルブミン (g/dL)*	2.8 [2.4, 3.4]	3.3 [2.8, 3.7]	<0.001
低アルブミン血症 ($<3.0 \text{ g/dL}$)	24/42 (57.1)	125/410 (30.5)	0.001
AST (IU/L)*	24 [19, 33]	27 [20, 41]	0.04
ALT (IU/L)*	16 [10, 21]	18 [14, 27]	0.02
Na (mEq/L)*	138 [135, 141]	137 [134, 140]	0.36
K (mEq/L)*	4.1 [3.7, 4.5]	4.1 [3.8, 4.6]	0.37
eGFR (ml/分/1.73 m^2)*	44 [34, 66]	55 [37, 73]	0.16
CRP (mg/dL)*	6.94 [1.86, 11.49]	7.34 [2.81, 14.80]	0.22
重症度			
敗血症性ショック	2 (4.4)	24 (5.6)	1
ICUへの入室	1 (2.2)	26 (6.1)	0.50
人工呼吸器の使用	1 (2.2)	16 (3.8)	1
入院中死亡	6 (13.3)	57 (13.4)	1
主感染巣			
呼吸器感染	32 (71.1)	298 (70.0)	0.16
尿路感染	6 (13.3)	70 (16.4)	
皮膚軟部組織感染	4 (8.9)	17 (4.0)	
消化管・肝胆道感染	0 (0.0)	15 (3.5)	
骨・関節感染	2 (4.4)	2 (0.5)	
中枢神経感染	0 (0.0)	2 (0.5)	
感染性心内膜炎	0 (0.0)	2 (0.5)	
その他	1 (2.2)	20 (4.7)	

*連続変数：中央値[四分位数範囲]

表 5. ビタミン B1 比較的低値と関連する要因 (多変量ロジスティック回帰分析).

変数	多変量オッズ比	95%信頼区間	<i>p</i> 値
年齢	1.02	(0.98-1.07)	0.37
体重	0.98	(0.95-1.02)	0.31
ADL 障害 (Katz index 0-5)	1.94	(0.90-4.34)	0.10
嚥下障害・誤嚥の既往	1.01	(0.49-2.02)	0.98
慢性心不全	2.86	(1.38-5.83)	0.003
低アルブミン血症 (<3.0 g/dL)	2.16	(1.09-4.30)	0.03

表 6. 入院後にビタミン B1 値が減少した患者と上昇した患者の特徴の比較.

	減少 n=228	上昇または変化なし n=44	p 値
患者背景			
年齢 (歳)*	82.0 [75.0, 87.0]	84.0 [78.0, 87.0]	0.31
性別 (女性)	90 (39.5)	13 (29.5)	0.24
体重 (kg)*	49.7 [42.2, 59.4]	53.4 [47.4, 60.5]	0.10
入院時ADL (Katz index)*	6.0 [2.0, 6.0]	6.0 [3.8, 6.0]	0.15
嚥下障害・誤嚥の既往	56 (24.6)	10 (22.7)	0.85
経管栄養の使用	7 (3.1)	0 (0.0)	0.60
併存疾患			
Charlson comorbidity index (CCI)*	2.0 [1.0, 3.0]	2.0 [1.0, 2.0]	0.90
悪性腫瘍	35 (15.4)	5 (11.4)	0.64
慢性心不全	34 (14.9)	14 (31.8)	0.02
心筋梗塞	16 (7.0)	6 (13.6)	0.14
末梢血管障害	8 (3.5)	2 (4.5)	0.67
脳血管障害	46 (20.2)	9 (20.5)	1
慢性呼吸器疾患	91 (39.9)	18 (40.9)	1
膠原病	9 (3.9)	6 (13.6)	0.02
胃潰瘍・十二指腸潰瘍	5 (2.2)	0 (0.0)	1
慢性肝障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1
糖尿病	37 (16.2)	10 (22.7)	0.28
慢性腎障害	3 (1.3)	2 (4.5)	0.19
うつ病	7 (3.1)	2 (4.5)	0.64
認知機能障害	59 (25.9)	5 (11.4)	0.05
免疫抑制状態	16 (7.0)	5 (11.4)	0.35
入院後所見			
食事摂取量			1
不十分 (<15 kcal/kg/日)	85 (37.3)	16 (36.4)	
中等量 (15-29 kcal/kg/日)	124 (54.4)	25 (56.8)	
十分量 (≧30 kcal/kg/日)	19 (8.3)	3 (6.8)	
入院後のフロセミド投与	26 (11.4)	7 (15.9)	0.45
重症度			
敗血症性ショック	10 (4.4)	0 (0.0)	0.37
ICUへの入室	10 (4.4)	1 (2.3)	1
人工呼吸器の使用	7 (3.1)	2 (4.5)	0.64
入院中死亡	22 (9.6)	6 (13.6)	0.42
主感染巣			
呼吸器感染	156 (68.4)	37 (84.1)	0.48
尿路感染	40 (17.5)	4 (9.1)	
皮膚軟部組織感染	11 (4.8)	1 (2.3)	
消化管・肝胆道感染	4 (1.8)	1 (2.3)	
骨・関節感染	2 (0.9)	1 (2.3)	
中枢神経感染	2 (0.9)	0 (0.0)	
感染性心内膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	
その他	10 (4.4)	0 (0.0)	

*連続変数：中央値[四分位数範囲]

表 7. ビーフリード*の投与を受けた患者の特徴 (n=16).

患者背景	
年齢 (歳)*	83.5 [76.5, 88.5]
性別(女性)	6 (37.5)
体重 (kg)*	44.2 [36.3, 52.9]
ADL 障害 (Katz index 0-5)	8 (50.0)
嚥下障害・誤嚥の既往	7 (43.8)
併存疾患	
Charlson comorbidity index (CCI)*	2.0 [2.0, 3.0]
CCI 5 以上	1 (6.2)
悪性腫瘍	3 (18.8)
慢性心不全	3 (18.8)
症状・検査所見	
食思不振	9 (56.2)
低アルブミン血症 (< 3.0 g/dL)	7/15 (46.7)
重症度	
敗血症性ショック	1 (6.2)

*連続変数：中央値[四分位数範囲]

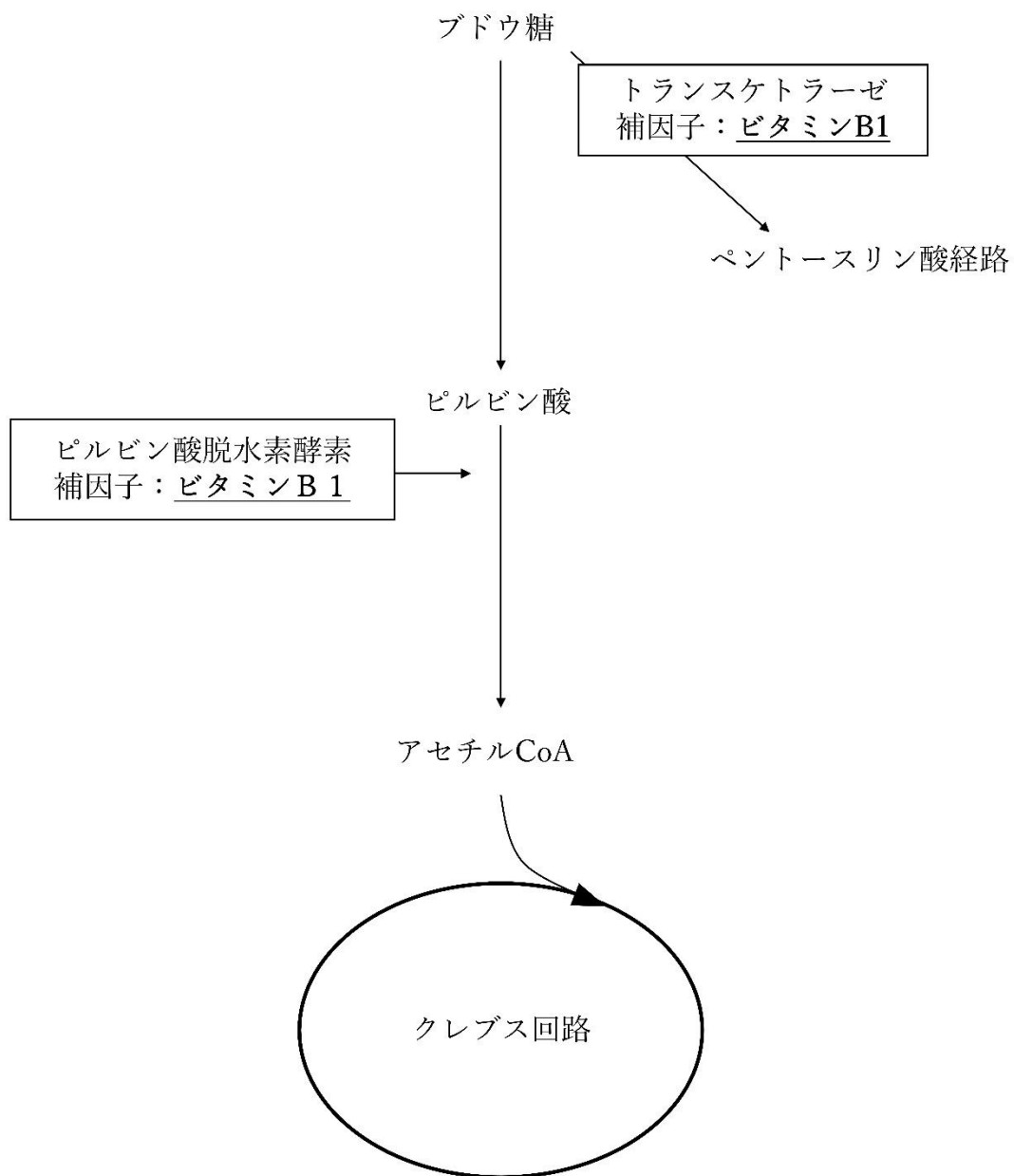


図 1. 補因子として働くビタミン B1.

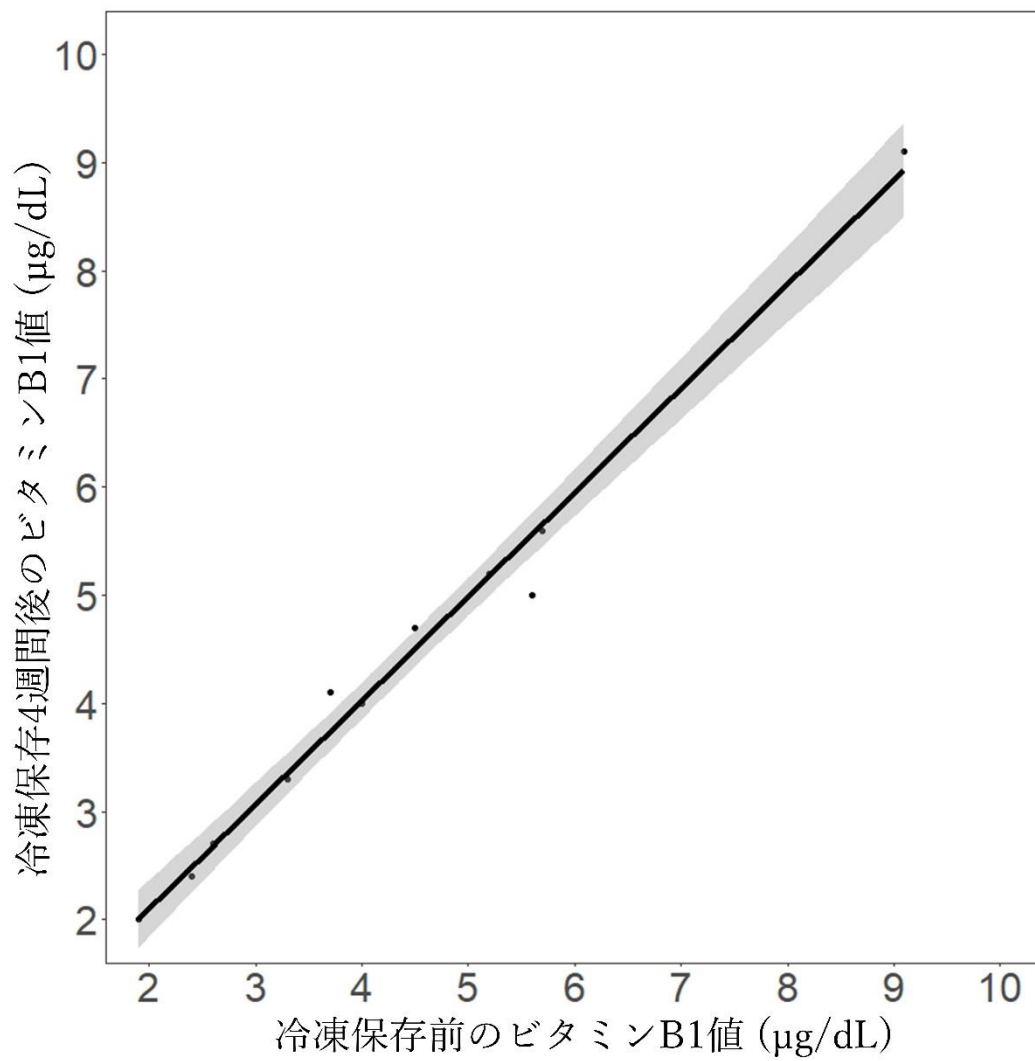


図 2. 冷凍保存前後での全血ビタミン B1 値の比較 (n=11).

灰色領域は 95%信頼区間を示している。

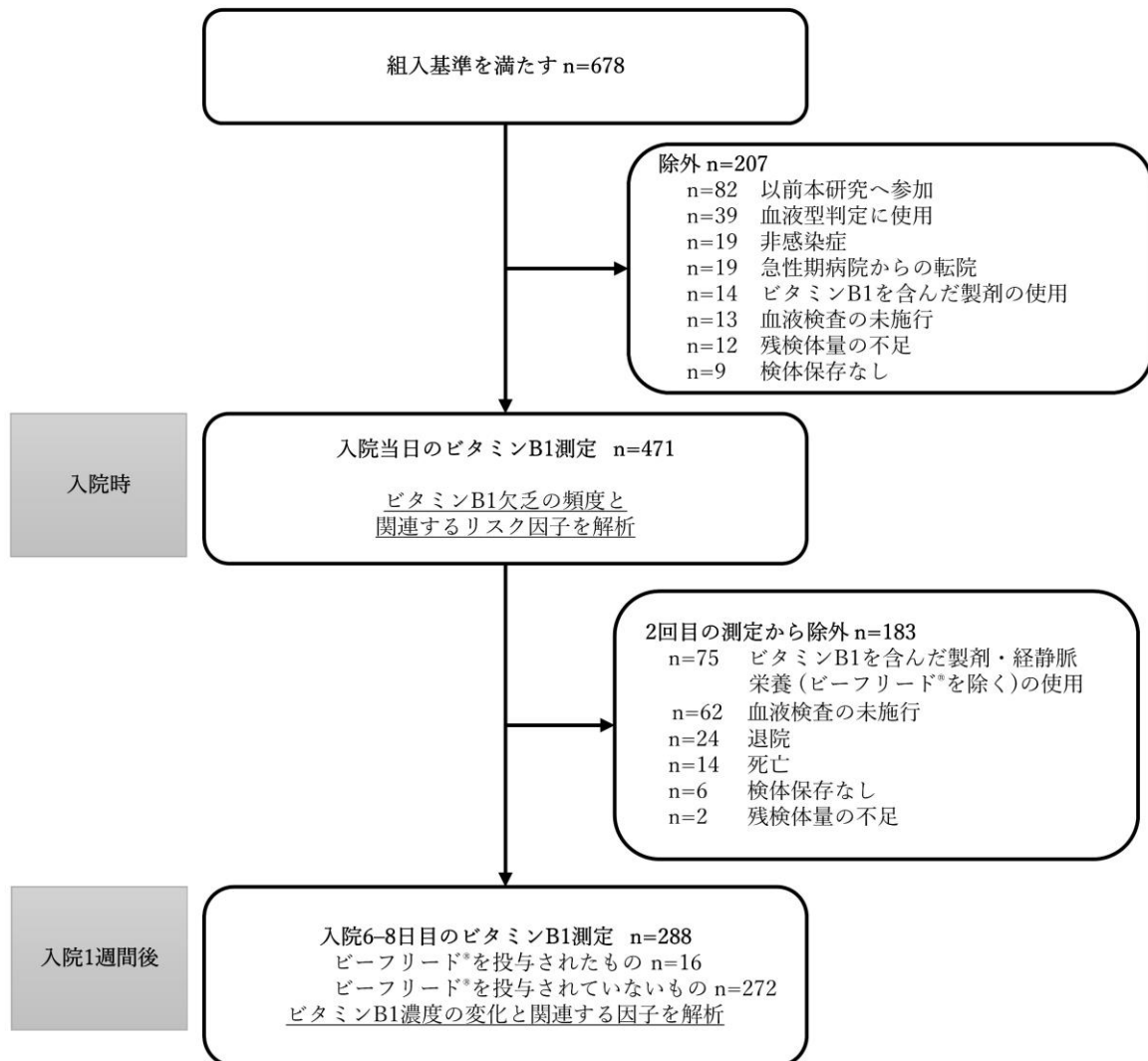


図 3. 患者選択の流れ.

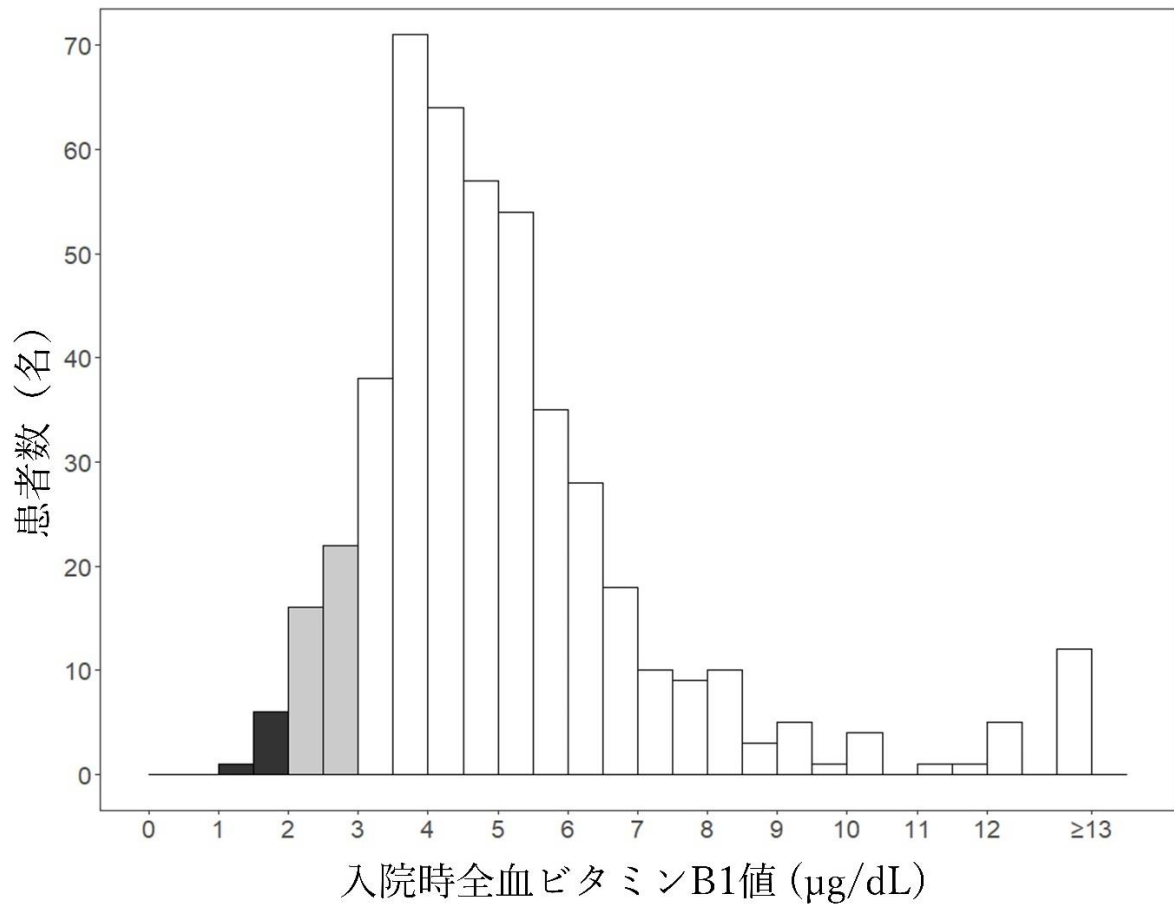


図 4. 入院時全血ビタミン B1 値の分布. 黒色のバーはビタミン B1 欠乏 (全血ビタミン B1 値 : 2.0 µg/dL 未満)、灰色のバーは正常下限域 (2.0-2.9 µg/dL) の患者を示す。

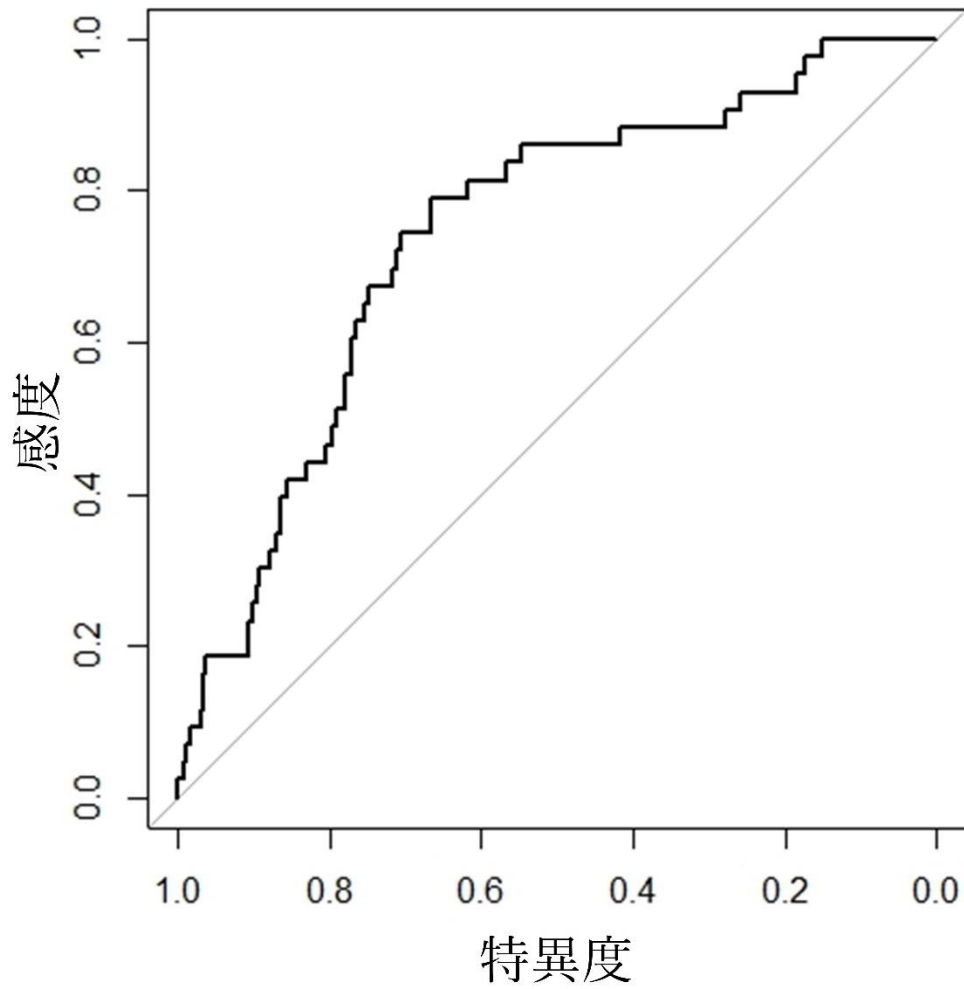


図 5. 多変量ロジスティック回帰分析モデルの ROC 曲線. 黒色の実線が本解析で用いたモデルの ROC 曲線.

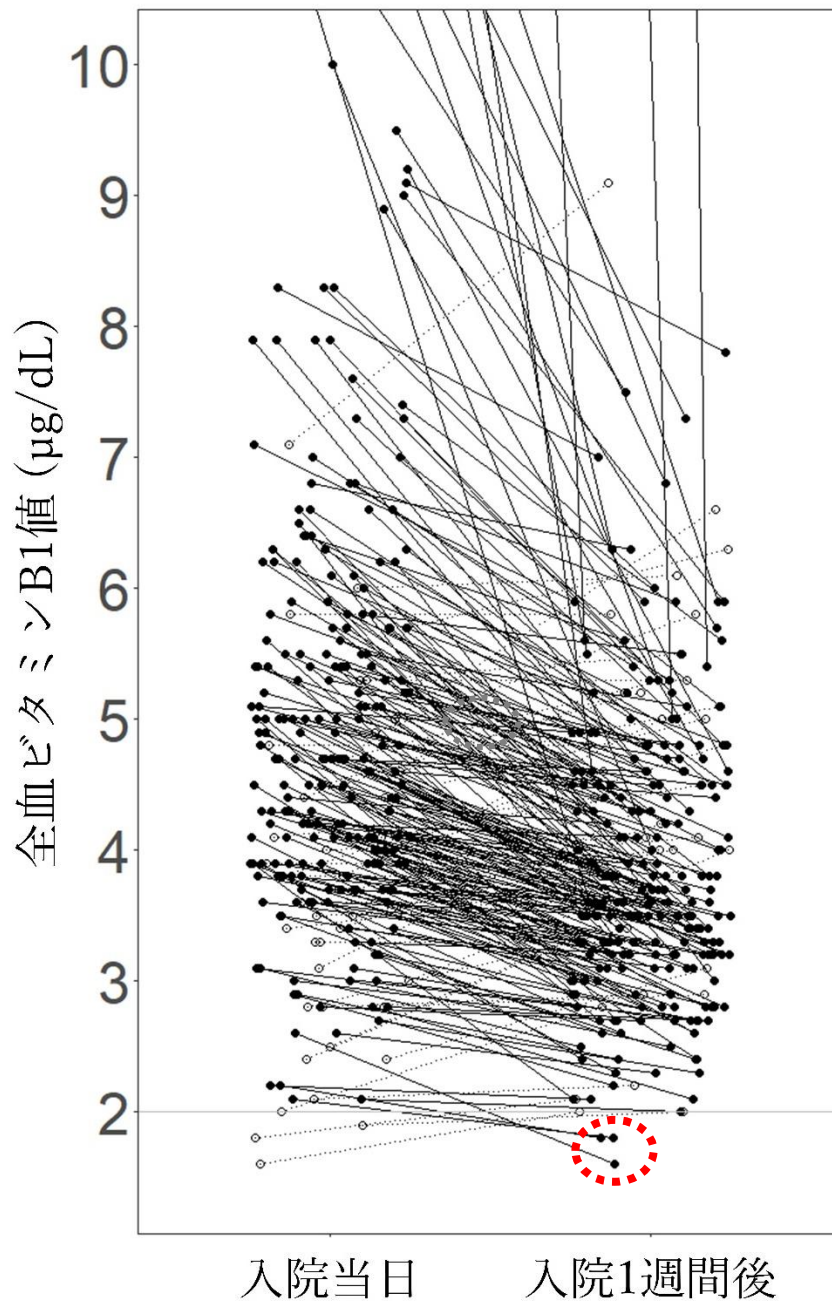


図 6. 入院当日と入院1週間後の全血ビタミン B1 値の比較 (患者毎). 入院時全血ビタミン B1 値 $\leq 10 \mu\text{g/dL}$ の患者のみ示している。円で囲った3名は、入院1週間後にビタミン B1 欠乏を認めた。黒丸・実線は全血ビタミン B1 値が減少、白丸・点線は上昇した患者を示す。

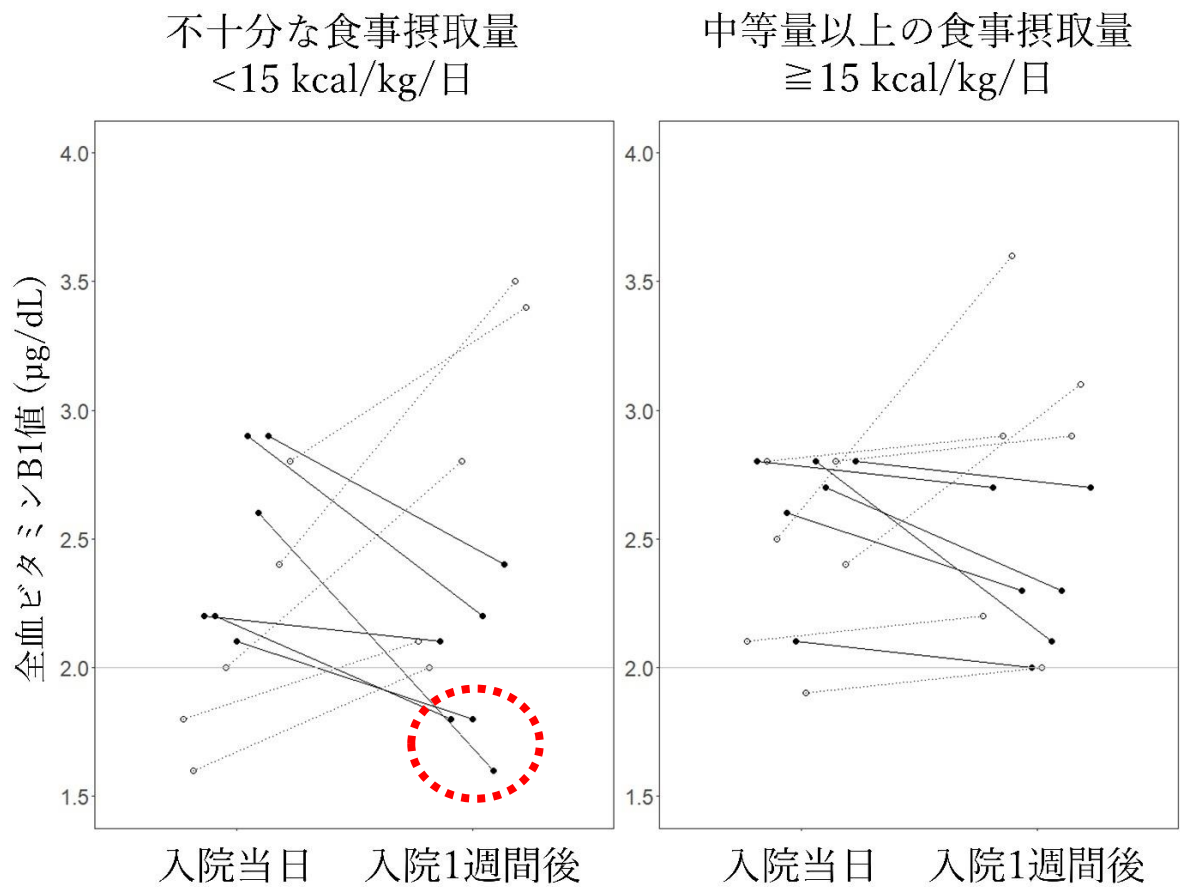


図 7. 食事摂取量別に見た、ビタミン B1 比較的低値群における全血ビタミン B1 値の入院後変化. 入院 1 週間後、新たにビタミン B1 欠乏を認めた 3 名を円で囲った。入院 1 週間後に図中の黒丸・実線は全血ビタミン B1 値が減少、白丸・点線は上昇した患者を示す。

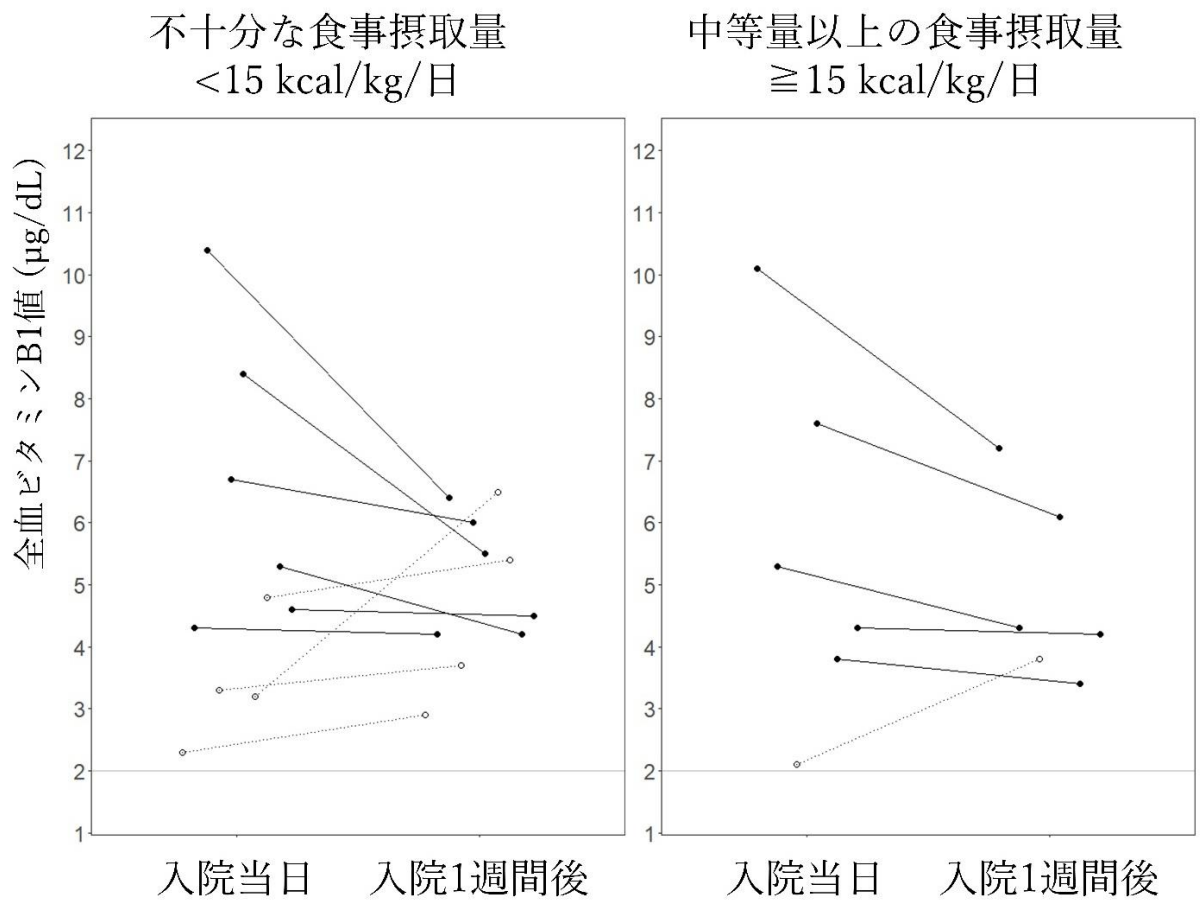


図 8. ビーフリード®を投与された患者の全血ビタミン B1 値の変化. 不十分な食事摂取量の患者は n=10、中等量以上の食事摂取量の患者は n=6 だった。図中の黒丸・実線は全血ビタミン B1 値が減少、白丸・点線は上昇した患者を示す。

第 9 章 略 語 表

ADL	activities of daily living
ALT	アラニンアミノ基転移酵素
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CCI	Charlson comorbidity Index scale
CRP	C 反応性蛋白
CV	coefficient of variation
eGFR	推算糸球体濾過量
ESI-Positive	エレクトロスプレーイオン化
GVIF	generalized variance inflation factor
Hb	ヘモグロビン
HIV	human immunodeficiency virus
hTHTR-1	human thiamine transporter-1
hTHTR-2	human thiamine transporter-2
ICU	intensive care unit (集中治療室)
K	血清カリウム
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
MRM	多重反応モニタリング
Na	血清ナトリウム
ROC	receiver operating characteristic