

トピックス

ビタミン C と感染症—ビタミン C の COVID-19 に対する効果を考える—

Vitamin C and infectious diseases
-Considering the effect of vitamin C on COVID-19-

2020年4月、日本政府より緊急事態宣言が発令された。新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) はパンデミックを引き起こし、現時点 (2020年4月末時点) では、患者数および死亡者数を増やし続けている。現在、COVID-19 治療のため既存薬の転用に期待が集まり、エボラ出血熱治療薬レムデシビル、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 治療薬ロピナビル/リトナビル、インフルエンザ治療薬ファビピラビルなどの治験が開始された。しかし、未だ COVID-19 に有効性が確立された特効薬は無く、治療薬およびワクチンの開発が世界規模で進められている。

COVID-19 に対するビタミン C (VC, L-アスコルビン酸) のメガドーズ療法は、現在 18 の臨床試験が世界で進行しており、今後も増える可能性がある。試験の結果はまだ先だが、VC が期待度の高い成分であることがうかがえる。VC の臨床試験については、ある程度結果が出てから後日、論じたい。一方、未だ情報が錯綜しており、科学的根拠に乏しいが、COVID-19 による肺炎の症状は慢性呼吸器疾患、糖尿病、心血管疾患、がんなどの基礎疾患がある者の多くで重篤化しやすい¹⁾。興味深いことに、これらの基礎疾患を含む特定の病を発症した患者は体内 VC 濃度が低下しており、それが各疾病の重症度と関連する可能性が指摘されている。本稿では、VC と病態、特に感染症に対する VC の効果について、最新の知見をまとめて紹介する。

COVID-19 による致死率を左右する重要な因子のひとつが急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) であり、重篤な低酸素血症をきたす。そして、重症急性呼吸器症候群 (SARS) や中東呼吸器症候群 (MERS) と同様に、COVID-19 もまたサイトカインストームの発生が疾患の重症度と予後に関連する²⁾。サイトカインストームとは、ウイルス感染や細菌感染により血中サイトカイン (TNF- α , IL-6 など) が異常に急増し、血管系および各臓器への障害をもたらす状態を指す。さらに、感染時に好中球により産生される活性酸素種 (ROS) は異物への防御にはた

らく一方で、過剰な場合、血管や肺胞壁 (間質) への酸化的損傷を惹起し、ARDS につながる³⁾。そこで、強力な抗酸化作用を有し、かつ免疫システムの制御に機能すると考えられる物質のひとつである VC が注目される。

Carr ら⁴⁾ は、集中治療を必要とする危篤状態の患者を敗血症性ショック群 (n=24) と非敗血症群 (主に心臓病, n=17) に分け、血中 VC 濃度と炎症マーカーである C-reactive protein (CRP) 濃度を比較した。敗血症は、細菌などの感染によりサイトカインストームを誘発し、多臓器不全をまねく病である。結果、敗血症性ショック群では、経腸など非経口の栄養療法 (VC 平均 125 mg/日) をおこなっても、血中 VC 濃度が平均で 20 μM より低く、VC 欠乏 (<23 μM) を示した (図 1)。また、敗血症性ショック群のうち約 30% は、非常に低い VC 濃度 (<11 μM) であった。さらに、VC 欠乏の患者は有意に CRP 濃度が高かった。このような血中 VC 濃度が感染時に急速に低下する現象に対して、著者らは感染により亢進する免疫応答により VC 要求性が高まるためと述べている。敗血症と VC に関する研究はこれまでに 300 近く報告されており、実際に標準治療に VC 投与を併用して死亡率が低下した報告もある⁵⁾。

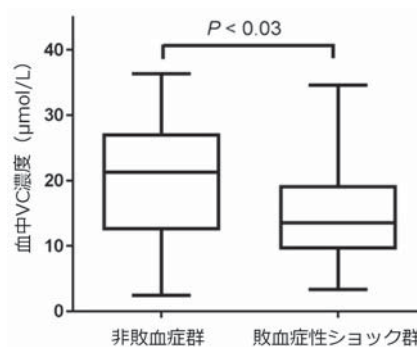


図 1 非敗血症群 (主に心臓病, n=17) と敗血症性ショック群 (n=24) における血中 VC 濃度 (文献 4 より引用)

最近, Hemila ら⁶⁾は, VC 投与と人口呼吸(および ICU 滞在)期間に関するメタアナリシスの結果を報告した. それによると, ベースラインの疾病重症度により結果は異なるが, VC 投与は危篤状態の患者で人口呼吸期間を減少し, 症状を改善する. 今回, COVID-19 感染拡大によって ICU および人口呼吸器の不足が医療崩壊をまねく一端として問題になっており, ビタミン類のような栄養科学を基盤とした症状緩和が奏功するかもしれない.

では, ウイルス感染症に対して VC は効果があるのか? この問いに対しては, まだ答えは得られていない. Colunga Biancatelli ら⁷⁾は, VC とウイルス感染症に関して総論している. それを参考に, これまで明らかになっていることを次に論じる.

これまで複数の *in vitro* 試験で, 高濃度 VC に直接的な殺ウイルス作用が示されている. しかし, VC による低 pH や殺ウイルス活性をもつ Cu イオンの存在下であった可能性など, 評価系にも課題が残っている. 一方, Cinatl ら⁸⁾のヒト線維芽細胞と内皮細胞を用いた *in vitro* 研究では, サイトメガロウイルス感染前に VC を投与すると, 感染後, 有意にウイルス抗原と細胞内ウイルス量が減少した. しかし, ウイルス感染後に VC を投与しても同様の結果は得られなかった. その著者らは, この VC の効果が直接的な抗ウイルス作用ではなく, VC による免疫調節作用だろうと結論している. また, VC 合成不全 (Glo-KO) マウスを用いたいくつかの研究では, インフルエンザウイルスへの曝露による致死率に VC 投与が有効である可能性を示した. インフルエンザウイルスの他にも, ヘルペスウイルスや HIV, ポリオウイルスなど様々なウイルスに対して, VC は抗ウイルス活性を示すことが *in vitro* およびマウスでの *in vivo* 試験により報告されている⁷⁾. しかし, 臨床での効果はまだ明らかではない.

先にも述べたように, ウイルス感染により ROS 産生が増加する. ROS はウイルスの不活性化に働く反面, 大量の ROS 産生は宿主細胞に有害である. したがって, VC はウイルス感染時の ROS による組織への酸化的損傷を寛解させると考えられる. また, ウイルス感染に対し, VC は α/β インターフェロン産生の増加や炎症を促進するサイトカインの産生抑制など免疫調節機能をもつ⁷⁾. ウイルス感染が原因で発症する風邪の予防に VC が有効か否かに関しては, 長年に渡り議論が続いている. 風邪の予防効果に関しては, Hemila ら⁹⁾は比較的質の高いメタアナリシスにより, 身体活動の多い集団(アスリートや軍人)や子供には VC が有効であるという結論が出ている. しかし, 試験毎に投与量や期

間が異なること, 交絡因子が多いことなどの問題点もある. また, VC の経口摂取は単純ヘルペス性角膜炎の発症リスクを下げると報告されている¹⁰⁾. さらに Chen ら¹¹⁾は, ヘルペス後神経痛の患者では健常者と比較して血中 VC 濃度が有意に低く, 1日おきに 50 mg/kg の VC を 3 回静脈内投与することにより疼痛スケールスコアが低下することを報告している. 以上の知見は, 感染症に VC が有効である可能性を支持し, 今後もさらなる検証が必要である.

最後に, 本稿は VC に着目したトピックスであるが, 他のビタミン類も免疫系に機能することが示唆されており¹²⁾, 相互作用を含め今後も注目していきたい. そして, 本稿を読まれている方々が, ご自身の身体をもって, 健康であるための研究を実証していることを切に願う.

(2020.5.7 受付)

Key words : ビタミン C, COVID-19, 敗血症, 感染症

Molecular Regulation of Aging, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

Ayami Sato, Akihito Ishigami

東京都健康長寿医療センター研究所 分子老化制御

佐藤 綾美, 石神 昭人

文 献

- 1) Chen R, Liang W, Jiang M, Guan W, Zhan C, Wang T, Tang C, Sang L, Liu J, Ni Z, Hu Y, Liu L, Shan H, Lei C, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hu Y, Peng P, Wang J, Liu J, Chen Z, Li G, Zheng Z, Qiu S, Luo J, Ye C, Zhu S, Liu X, Cheng L, Ye F, Zheng J, Zhang N, Li Y, He J, Li S, Zhong N (2020) Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China. *Chest* **S0012-3692**, 30710-30718
- 2) Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* **395**, 507-513
- 3) Meng L, Zhao X, Zhang H (2019) HIPK1 Interference Attenuates Inflammation and Oxidative Stress of Acute Lung Injury via Autophagy. *Med Sci Monit* **25**, 827-835
- 4) Carr AC, Rosengrave PC, Bayer S, Chambers S, Mehrtens J, Shaw GM (2017) Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit Care* **21**, 300
- 5) Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J (2017)

- Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest* **151**, 1229-1238
- 6) Hemila H, Chalker E (2020) Vitamin C may reduce the duration of mechanical ventilation in critically ill patients: a meta-regression analysis. *J Intensive Care* **8**, 15
- 7) Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Marik PE (2020) The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev Anti Infect Ther* **18**, 99-101
- 8) Cinatl J, Cinatl J, Weber B, Rabenau H, Gumbel HO, Chenot JF, Scholz M, Encke A, Doerr HW (1995) In vitro inhibition of human cytomegalovirus replication in human foreskin fibroblasts and endothelial cells by ascorbic acid 2-phosphate. *Antiviral Res* **27**, 405-418
- 9) Hemila H, Chalker E (2013) Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* Cd000980
- 10) Kim GN, Yoo WS, Park MH, Chung JK, Han YS, Chung IY, Seo SW, Yoo JM, Kim SJ (2018) Clinical Features of Herpes Simplex Keratitis in a Korean Tertiary Referral Center: Efficacy of Oral Antiviral and Ascorbic Acid on Recurrence. *Korean J Ophthalmol* **32**, 353-360
- 11) Chen JY, Chang CY, Feng PH, Chu CC, So EC, Hu ML (2009) Plasma vitamin C is lower in postherpetic neuralgia patients and administration of vitamin C reduces spontaneous pain but not brush-evoked pain. *Clin J Pain* **25**, 562-569
- 12) Gombart AF, Pierre A, Maggini S (2020) A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients* **12**, 236