
トピックス

新型コロナウイルス感染症とビタミン C Coronavirus disease-2019 and vitamin C

新型コロナウイルス (SARS-CoV2) 感染症 (coronavirus disease-2019; COVID-19) は、現時点 (2022 年 9 月時点) で世界の感染者数は累計 6 億人を超え、死者はおよそ 650 万人と集計されている¹⁾。ワクチン接種や治療薬の開発が進んだにもかかわらず、日本では第 7 波を迎え、未だに医療体制が逼迫している。

COVID-19 と栄養素に関する研究は、世界中で取り組まれており、とりわけビタミン類の報告が多い。本稿では、ビタミン C (VC, L-アスコルビン酸) に限定して最新の知見をまとめる。

我々は、パンデミック発生直後の 2020 年春に、「ビタミン C と感染症」について、本誌トピックスに投稿した²⁾。その要約として、*in vitro* 試験では VC が抗ウイルス活性を示すこと、インフルエンザウイルスを曝露したマウスの致死率に VC 投与が有効であったことなどの基礎研究の知見を挙げた³⁾。また、敗血症患者では、血中 VC 濃度が低く⁴⁾、敗血症患者への標準治療に VC 投与を併用すると死亡率が低下した報告⁵⁾を紹介した。しかし、昨年報告された大規模試験で敗血症患者への VC 投与の効果は、その有効性が認められなかった⁶⁾。VC 摂取による風邪の予防効果は、アスリートや軍人など身体活動の多い集団や子供に有効であることが示されている⁷⁾。VC の作用機構については、「ビタミン C と感染症」で考察しているのので、ご参照いただきたい²⁾。

その後、VC 投与による COVID-19 への効果を調べた臨床試験が多く報告された。その一例として、Ao ら⁸⁾は、VC 投与による COVID-19 重症度および死亡率への影響を評価した。すなわち、COVID-19 患者への標準治療に加え、VC 2-24 g/日を 3-7 日で静脈投与した臨床試験 7 報を用いてメタ分析を行った。その結果、VC の静脈投与は、COVID-19 の重症度および死亡率に影響しなかった。他にも、Rawat ら⁹⁾や Beran ら¹⁰⁾は、VC 静脈投与試験と経口投与試験を合わせたメタ分析を行ったが、死亡率や人口呼吸器、入院期間に VC 投与の効果は認められなかった。Gavrielatou ら¹¹⁾は、COVID-19 患者

に VC 静脈投与または経腸投与を行った臨床試験 11 報でメタ分析を行った。その結果、死亡率に VC 投与の効果は認められなかった。このように、これまでの臨床試験をまとめた複数のメタ分析では、どの分析結果も VC 投与による COVID-19 への有意な効果は得られなかった。

一方、個別の臨床試験をみると、VC 投与により症状の改善が認められたと結論しているもの、あるいは、上記のメタ分析の後に VC 投与の有用性が報告された臨床試験も次のようにある。

米国の Hess らのコホート研究¹²⁾では、COVID-19 で呼吸不全 (Oxygenation index が 300 以下) により入院した成人患者を対象に、VC (3 g/6 h) を 1 週間静脈投与した。その結果、VC 投与群では、非投与群と比較して人工呼吸器を必要とした割合 (52.93 % vs. 73.14 % ($P=0.0499$)) および心停止の割合 (2.46 % vs. 9.06 % ($P=0.0439$)) が有意に低値を示した。そして、死亡までの平均日数 (22.9 days vs. 13.7 days ($P=0.0138$)) も延長した。しかし、Hess らの論文¹²⁾では、対象者の年齢がコントロール群で有意に高齢であり、高血圧や腎臓病の基礎疾患の病歴があったなど、交絡因子の影響も否定できない。

このように、COVID-19 と VC 投与に関する臨床研究は、準備時間が少なく、多くの場合、研究デザインが未熟であったり、データに欠損がみられたりするため、最終判断が難しい。

また、COVID-19 は含まれないが、2021 年に Abioye ら¹³⁾により風邪やインフルエンザなどの急性気道感染症 (acute respiratory infection; ARI) に対する微量栄養素の効果調べたメタ分析が報告された。その結果、VC 摂取は、わずかに ARI 予防効果を示し、ARI 症状の期間を短縮した。一方、女性よりも男性で VC 摂取による ARI 予防効果が大きいこと、また、高所得国に比べて中所得国では VC 摂取による ARI 予防効果が大きいことが述べられている。このように、対象者の血中 VC 濃度のベースラインが効果、つまり試験結果に影響

響する可能性が示唆される。

(2022.9.5 受付)

さらに興味深いことに、COVID-19患者では、血中VC濃度が低いことが報告されている。米国の病院での調査では、重篤なCOVID-19入院患者は、血中VC濃度が平均23 μM以下と低く、さらに血中VC濃度の低い高齢のCOVID-19患者は、死亡リスクが高かった¹⁴⁾。健康者の血中VC濃度は、40-60 μM程度である。スペインでも同様のことが報告されている¹⁵⁾。このような血中VC濃度の低下は、COVID-19に限らず他の感染症でも多く認められる。その理由は明確にはわかっていないが、免疫調節や感染時に増える活性酸素種を減らすため、VCが多く消費されると考えられる。

また、COVID-19には後遺症、すなわちLong-COVIDが多くみられる。倦怠感や頭痛、息切れ・動悸、味覚・嗅覚の障害、ブレインフォグのような集中力の低下が続き、クオリティ・オブ・ライフへの影響が問題になっている。イタリアでの研究では、感染後に4週間以上の症状が続く成人を対象に、VC(0.5 g)とL-アルギニンの併用投与群とマルチビタミン(主にビタミンB群)の投与群で比較した¹⁶⁾。30日間の経口投与により、VCとL-アルギニンの併用投与群では、Long-COVIDの典型的な症状を有意に軽減した。今後、Long-COVIDに対するビタミン類の効果に関する報告は、増加するだろう。

このように、現時点でCOVID-19患者の死亡率および重症度に対するVC投与の有効性は、実証されていない。しかし、一部の臨床試験では、症状の改善が認められる。そして、対象者の血中VC濃度のベースラインが結果に大きく影響している可能性も高い。そのため、VCを日常的に十分に摂り、免疫調節機能を保つことでCOVID-19の重症化を防ぐことが期待される。治療薬の開発やワクチン接種が進んだ今、ビタミン類のCOVID-19への効果を比較する臨床試験の実施は難しくなっている。今後さらなる研究が望まれる。

Key words :vitamin C, infectious disease, COVID-19, Long-COVID

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

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, <https://covid19.who.int/> (2022-09-03)
- 2) 佐藤綾美, 石神昭人(2020) 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—, *ビタミン* **94**, 410-412
- 3) Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Marik PE (2020) The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev Anti Infect Ther* **18**, 99-101
- 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) Sevransky JE, Rothman RE, Hager DN, Bernard GR, Brown SM, Buchman TG, Busse LW, Coopersmith CM, Wilde CD, Ely EW, Eyzaguirre LM, Fowler AA, Gaieski DF, Gong MN, Hall A, Hinson JS, Hooper MH, Kelen GD, Khan A, Levine MA, Lewis RJ, Lindsell CJ, Marlin JS, McGlothlin A, Moore BL, Nugent KL, Nwosu S, Polito CC, Rice TW, Ricketts EP, Rudolph CC, Sanfilippo F, Viele K, Martin GS, Wright DW (2021) Effect of vitamin C, thiamine, and hydrocortisone on ventilator- and vasopressor-free days in patients with sepsis: the VICTAS randomized clinical trial. *JAMA* **325**, 742-750
- 7) Hemila H, Chalker E (2013) Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* Cd000980
- 8) Ao G, Li J, Yuan Y, Wang Y, Nasr B, Bao M, Gao M, Qi X (2022) Intravenous vitamin C use and risk of severity and mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Clin Pract* **37**, 274-281
- 9) Rawat D, Roy A, Maitra S, Gulati A, Khanna P, Baidya DK (2021) Vitamin C and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr* **15**, 102324
- 10) Beran A, Mhanna M, Srour O, Ayesh H, Stewart JM, Hjouj M, Khokher W, Mhanna AS, Ghazaleh D, Khader Y, Sayeh W, Assaly R (2022) Clinical significance of micronutrient supplements in patients with coronavirus disease 2019: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN* **48**, 167-177
- 11) Gavriellatou E, Xourgia E, Xixi NA, Mantelou AG, Ischaki E, Kanavou A, Zervakis D, Routsis C, Kotanidou A, Siempos II (2022) Effect of vitamin C on clinical outcomes of critically ill patients with COVID-19: An observational study and subsequent meta-analysis. *Front Med* **9**, 814587
- 12) Hess AL, Halalau A, Dokter JJ, Paydayw TS, Karabon P, Bastani A,

- Baker RE, Balla AK, Galens SA (2022) High-dose intravenous vitamin C decreases rates of mechanical ventilation and cardiac arrest in severe COVID-19. *Intern Emerg Med*, 1-10
- 13) Abioye AI, Bromage S, Fawzi W (2021) Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health* **6**, e003176
- 14) Arvinte C, Singh M, Marik PE (2020) Serum levels of vitamin C and vitamin D in a cohort of critically ill COVID-19 patients of a north american community hospital intensive care unit in May 2020: A pilot study. *Med Drug Discov* **8**, 100064
- 15) Tomasa-Irriguible TM, Bielsa-Berrocal L (2021) COVID-19: Up to 82% critically ill patients had low Vitamin C values. *Nutr J* **20**, 66
- 16) Izzo R, Trimarco V, Mone P, Aloè T, Marzani MC, Diana A, Fazio G, Mallardo M, Maniscalco M, Marazzi G, Messina N, Mininni S, Mussi C, Pelaia G, Pennisi A, Santus P, Scarpelli F, Tursi F, Zanolini A, Santulli G, Trimarco B (2022) Combining L-Arginine with vitamin C improves long-COVID symptoms: The LINCOLN Survey. *Pharmacol Res* **183**, 106360