
トピックス

腎疾患とビタミン C

Kidney Diseases and Vitamin C

近年、慢性腎不全 (chronic kidney disease : CKD) 患者や末期 CKD 患者である慢性透析患者の増加が世界的な問題となっている。日本でも、CKD 患者や慢性透析患者が年々増加している。全国の透析施設を対象とした調査¹⁾より、2020 年末時点で慢性透析療法を受けている患者は、347,671 人であった。同調査より、人口 100 万人あたりの透析患者数 (有病率) は 2,754.3 人と報告されている。また、日本での透析患者の平均年齢は、69.4 歳と高齢であった¹⁾。米国腎臓データシステム²⁾より、日本の透析患者数は、台湾に次ぐ世界第 2 位である。

CKD とは異なり、急激な腎機能低下を伴う病態を急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) という。AKI は、一過性の腎機能障害のみならず、腎機能障害が回復せず、さらに進行して生命予後にも影響する場合がある³⁾。AKI の原因には、敗血症や出血性、心原性ショックなどがある。また、薬剤投与も AKI の原因のひとつである。薬剤による腎障害 (drug-induced kidney injury : DKI) は、一過性の AKI のみならず、CKD に進展する場合もある⁴⁾。また、CKD 患者では、DKI による腎機能の喪失、すなわち腎不全への進行を早めることもある⁴⁾。臨床で汎用される薬剤は、腎排泄型の薬剤が多い。このことから、DKI を誘発しうる薬剤の適正な使用に加え、DKI の早期診断と予防がとても大切である。

ビタミン C (L-アスコルビン酸) は、水溶性ビタミンであり、スーパーオキシドやヒドロキシルラジカルなどの活性酸素種を消去する抗酸化物質である⁵⁾。生体では、コラーゲン重合や神経伝達物質、脂肪酸輸送に重要なタンパク質の合成に関与する酵素の補因子として働く⁶⁾⁻⁹⁾。ヒトを含む霊長類は、体内でビタミン C を合成できない¹⁰⁾。そのため、食事からビタミン C を摂取する必要がある。ビタミン C の摂取不足は、壊血病の原因となる。慢性透析患者は、タンパク質や塩分、カリウムなどの摂取制限を受けている。特にビタミン C を多く含む果物や野菜の摂取は、高カリウム血症を予防するため制限される。また、ビタミン C は水溶性のため、透析により血漿濃度が減少することも報告さ

れている^{11) 12)}。これまでに DKI の予防にビタミン C が有効であるとの報告がある¹³⁾⁻¹⁷⁾。そこで、本稿では、腎疾患とビタミン C との関連について概説する。

慢性透析患者は、血漿ビタミン C 濃度が低いとの報告がいくつかある^{12) 18)}。Richter ら¹⁸⁾は、117 人の慢性透析患者の血漿ビタミン C 濃度を測定した。その結果、患者の 17% が 10 $\mu\text{mol/L}$ 以下であった。血漿ビタミン C 濃度が 10 $\mu\text{mol/L}$ 以下になると壊血病を発症しやすくなる¹⁹⁾。最近の症例報告²⁰⁾でも、慢性透析患者が血漿ビタミン C 濃度の低値により、壊血病を発症した事例が報告されている。また、日本でも慢性透析患者 19 例における透析前の血漿ビタミン C 濃度が 12.0 ± 6.2 $\mu\text{mol/L}$ であったことが報告されている¹²⁾。このことから、現在の日本では、多くの慢性透析患者が血漿ビタミン C 濃度の低値により壊血病を発症する可能性のあることが伺える。透析により血漿ビタミン C 濃度が減少するとの報告がいくつかある^{11) 12)}。Jackson ら¹¹⁾は、1 回の透析により血漿ビタミン C 濃度が 50% 減少すると報告している。前述の日本での報告¹²⁾でも、透析前の血漿ビタミン C 濃度が 12.0 ± 6.2 $\mu\text{mol/L}$ であったのに対し、透析後は 7.2 ± 3.9 $\mu\text{mol/L}$ と、1 回の透析により約 40% もビタミン C が減少した。これら 2 つの報告では、透析によるビタミン C の減少割合に若干の違いがあるが、透析膜や透析条件の違いによる可能性が考えられる。

前述のように、慢性透析患者は、血漿ビタミン C 濃度が低値であることが報告されている^{11) 12)}。これらの問題を解決するためには、ビタミン C の摂取や注射液による静脈内投与が必要となる。一方、ビタミン C の摂取量増加に伴い、ビタミン C の分解産物であるシュウ酸の増加も問題となる。特に、シュウ酸は腎臓から排泄されるため、慢性透析患者は、血液シュウ酸濃度の上昇が懸念される²¹⁾。慢性透析患者は、500 mg/週 のビタミン C 投与により、血漿ビタミン C 濃度の低下を解消できることが報告されているが、シュウ酸の増加リスクも懸念される²¹⁾。一方、ビタミン C の高用

量静脈内投与(15～100 g)を検討した研究では、ビタミンC投与量と腎臓結石と腎障害との関連性はなかったとの報告もある²²⁾。慢性透析患者へのビタミンC投与については、さらなる検討が必要である。

DKIを誘発する薬剤は多くある。代表的な腎毒性薬剤であり、臨床で汎用されるバンコマイシンに対するビタミンCの予防効果に関する研究を紹介する。バンコマイシンは、グリコペプチド系抗菌薬であり、臨床では主にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症の治療薬として使用される²³⁾。バンコマイシン投与によるDKIの発症率は0～40%と報告²⁴⁾されており、临床上、大きな問題となる。バンコマイシン投与によるDKIの発症機序は、未だ明らかではないが、酸化ストレスが原因とする報告がいくつかある²⁵⁾²⁶⁾。これまでにビタミンCの抗酸化能を期待してバンコマイシンのDKIに対する予防効果を調べた研究がある。Ocakら¹³⁾は、ラットにバンコマイシンを1回あたり200 mg/kg、1日2回投与した。そして、バンコマイシンのDKIに対するビタミンCの効果を検討した。この研究では、バンコマイシン単独投与群と比較し、バンコマイシンとビタミンC投与群では、血中尿素窒素や血症クレアチニンの上昇を抑制した。また、私たちもマウスにバンコマイシンを1日に400 mg/kg投与、加えて、前もって高用量のビタミンC(4 g/kg)を腹腔内に投与することにより、バンコマイシンによるDKIを予防できるか検討した¹⁴⁾。その結果、バンコマイシン単独投与群に比べて、ビタミンC前投与群では、血中尿素窒素、血症クレアチニンの上昇を大幅に抑制できた。また、腎臓の病理所見でも、腎障害を抑制できたことが確認された。このように、ビタミンCは、長年臨床上の問題であったバンコマイシンによるDKIに有用である可能性が示された。他にも、腎毒性物質であるゲンタシン¹⁵⁾やシスプラチン¹⁶⁾¹⁷⁾によるDKIにも、ビタミンCが有用であるとの報告がある。

今回取り上げた透析を必要とするCKD患者やDKI以外にも、腎疾患は多岐に渡る。近年、腎線維化のメカニズム解明やヒトiPS細胞から作製された腎前駆細胞に関する研究など、腎臓研究は大きく前進、発展している。このような中、さらなる研究により、腎疾患に対するビタミンCの詳細な有用性のメカニズムが解明されることを期待する。

Key words :Vitamin C, Chronic kidney disease, Acute kidney injury, Hemodialysis

¹Department of Pharmacy, Tokyo Metropolitan Geriatric

Hospital

²Molecular Regulation of Aging, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

³Department of Practical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

Masaki Takigawa^{1,2,3}, Toshihiro Ishii³, Akihito Ishigami²

¹ 東京都健康長寿医療センター 薬剤科

² 東京都健康長寿医療センター研究所 分子老化制御

³ 東邦大学 薬学部 実践医療薬学研究室

瀧川 正紀^{1,2,3}, 石井 敏浩³, 石神 昭人²

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2022.12.7 受付)

文 献

- 1) 花房規, 阿部雅, 常喜信, 星野純, 菊地勘, 後藤俊, 神田英, 谷口正, 中井滋, 長沼俊, 長谷川毅, 三浦健, 和田篤, 武本佳, 日本透析医学会統計調査委員会(2021) わが国の慢性透析療法の現況(2020年12月31日現在). 日本透析医学会雑誌 **54**, 611–657
- 2) National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (2020) United States Renal Data System. 2020 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States.
- 3) AKI(急性腎障害)診療ガイドライン作成委員会 AKI(急性腎障害)診療ガイドライン 2016
- 4) 薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会 薬剤性腎障害の診療ガイドライン 2016.
- 5) Linster CL, Van Schaftingen E (2007) Vitamin C. Biosynthesis, recycling and degradation in mammals. *Febs j* **274**, 1–22
- 6) Peterkofsky B, Udenfriend S (1965) ENZYMATIC HYDROXYLATION OF PROLINE IN MICROSOMAL POLYPEPTIDE LEADING TO FORMATION OF COLLAGEN. *Proc Natl Acad Sci U S A* **53**, 335–342
- 7) Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM (2017) The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients* **9**, 866
- 8) Grosso G, Bei R, Mistretta A, Marventano S, Calabrese G, Masuelli L, Giganti MG, Modesti A, Galvano F, Gazzolo D (2013) Effects of vitamin C on health: a review of evidence. *Front Biosci (Landmark Ed)* **18**, 1017–1029
- 9) Patak P, Willenberg HS, Bornstein SR (2004) Vitamin C is an important cofactor for both adrenal cortex and adrenal medulla. *Endocr Res* **30**, 871–875
- 10) Nishikimi M, Koshizaka T, Ozawa T, Yagi K (1988) Occurrence in humans and guinea pigs of the gene related to their missing enzyme L-gulonono-gamma-lactone oxidase. *Arch Biochem Biophys* **267**,

- 842–846
- 11) Jackson P, Loughrey CM, Lightbody JH, McNamee PT, Young IS (1995) Effect of hemodialysis on total antioxidant capacity and serum antioxidants in patients with chronic renal failure. *Clin Chem* **41**, 1135–1138
 - 12) Doshida Y, Itabashi M, Takei T, Takino Y, Sato A, Yumura W, Maruyama N, Ishigami A (2021) Reduced Plasma Ascorbate and Increased Proportion of Dehydroascorbic Acid Levels in Patients Undergoing Hemodialysis. *Life (Basel)* **11**, 1023
 - 13) Ocak S, Gorur S, Hakverdi S, Celik S, Erdogan S (2007) Protective effects of caffeic acid phenethyl ester, vitamin C, vitamin E and N-acetylcysteine on vancomycin-induced nephrotoxicity in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **100**, 328–333
 - 14) Takigawa M, Yatsu T, Takino Y, Matsumoto S, Kitano T, Lee J, Arai T, Tanaka H, Ishii T, Mori Y, Ishigami A (2019) High-Dose Vitamin C Preadministration Reduces Vancomycin-Associated Nephrotoxicity in Mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* **65**, 399–404
 - 15) Kakhodaee M, Khastar H, Faghihi M, Ghaznavi R, Zahmatkesh M (2005) Effects of co-supplementation of vitamins E and C on gentamicin-induced nephrotoxicity in rat. *Exp Physiol* **90**, 571–576
 - 16) Chen MF, Yang CM, Su CM, Hu ML (2014) Vitamin C protects against cisplatin-induced nephrotoxicity and damage without reducing its effectiveness in C57BL/6 mice xenografted with Lewis lung carcinoma. *Nutr Cancer* **66**, 1085–1091
 - 17) Antunes LM, Darin JD, Bianchi MD (2000) Protective effects of vitamin c against cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in adult rats: a dose-dependent study. *Pharmacol Res* **41**, 405–411
 - 18) Richter A, Kuhlmann MK, Seibert E, Kotanko P, Levin NW, Handelman GJ (2008) Vitamin C deficiency and secondary hyperparathyroidism in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* **23**, 2058–2063
 - 19) Baker EM, Hodges RE, Hood J, Sauberlich HE, March SC, Canham JE (1971) Metabolism of 14C- and 3H-labeled L-ascorbic acid in human scurvy. *Am J Clin Nutr* **24**, 444–454
 - 20) Zhou JQ, Velimirovic M, Chang LL, Fenves AZ (2022) Spontaneous haematomas and haematochezia due to vitamin C deficiency in a haemodialysis patient. *BMJ Case Rep* **15**, e249711
 - 21) Canavese C, Petrarulo M, Massarenti P, Berutti S, Fenoglio R, Pauletto D, Lanfranco G, Bergamo D, Sandri L, Marangella M (2005) Long-term, low-dose, intravenous vitamin C leads to plasma calcium oxalate supersaturation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **45**, 540–549
 - 22) Prier M, Carr AC, Baillie N (2018) No Reported Renal Stones with Intravenous Vitamin C Administration: A Prospective Case Series Study. *Antioxidants (Basel)* **7**,
 - 23) MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会 MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版 2019
 - 24) Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL (2017) The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther* **102**, 459–469
 - 25) Arimura Y, Yano T, Hirano M, Sakamoto Y, Egashira N, Oishi R (2012) Mitochondrial superoxide production contributes to vancomycin-induced renal tubular cell apoptosis. *Free Radic Biol Med* **52**, 1865–1873
 - 26) Sakamoto Y, Yano T, Hanada Y, Takeshita A, Inagaki F, Masuda S, Matsunaga N, Koyanagi S, Ohdo S (2017) Vancomycin induces reactive oxygen species-dependent apoptosis via mitochondrial cardiolipin peroxidation in renal tubular epithelial cells. *Eur J Pharmacol* **800**, 48–56