
トピックス

高用量ビタミン C 投与による腎虚血再灌流障害予防の可能性**The Potential for Preventing Renal Ischemia-Reperfusion Injury by Administering High Doses of Vitamin C**

虚血再灌流障害 (Ischemia-Reperfusion Injury : IRI) は、何らかの原因で虚血状態となった臓器や組織に血液の再灌流が起きた際、その臓器や組織の微小環境内で様々な毒性物質が産生されて生じる障害である。IRI は様々な臓器で発症する。例えば、急性心筋梗塞では心筋への血流が障害され心筋壊死を引き起こすため、早期に血流回復の治療が必要となるが、治療により心筋への血流が回復すると逆説的に心筋障害が急速に進行することがある¹⁾。また、皮膚に生じる褥瘡の主な発症要因は圧迫による虚血であるが、皮膚の圧迫と解放を繰り返すことにより発症する再灌流障害も褥瘡の発症に関わると考えられている²⁾。その他、IRI は肺、脳、消化管など様々な臓器で問題となるが、腎臓もその標的臓器のひとつである。腎 IRI は腎移植や心血管手術の際に問題となる。腎 IRI は急性腎障害 (Acute Kidney Injury : AKI) の原因のひとつである³⁾が、近年、AKI は慢性腎臓病の引き金となることが明らかになってきた⁴⁾。そのため、腎 IRI の予防は重要である。

IRI の発症には様々な要因があるが、そのひとつが活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) である⁵⁾⁶⁾。IRI を引き起こす ROS は虚血再灌流時に産生される。その産生源は、キサンチンオキシダーゼ、NADPH オキシダーゼ、ミトコンドリア、血管内皮型一酸化窒素合成酵素などが報告されている⁷⁾⁸⁾。腎 IRI においても、ROS は発症要因のひとつである⁹⁾。

水溶性ビタミンの一種であるビタミン C (L-アスコルビン酸) は、スーパーオキシドやヒドロキシルラジカルなどの ROS を除去する抗酸化物質であり、生体内では、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わる酵素の補因子として働く¹⁰⁾⁻¹³⁾。IRI の発症に ROS が関与することから、抗酸化物質であるビタミン C による心臓¹⁴⁾、肝胆道機能¹⁵⁾における IRI 予防の検討が行われてきた。これらの報告では、それぞれ通常量のビタミン C 投与による臓器保護効果は限定的であり、高用量のビタミン C

投与による IRI 予防の可能性が示唆されている。IRI における過剰な ROS 制御は、通常量のビタミン C 投与では困難であり、高用量投与が必要である可能性がある。我々もこれまでに、酸化ストレスの関与が知られるバンコマイシン誘発性腎障害の予防に高用量ビタミン C の前投与が有用であることを報告してきた¹⁶⁾。そこで、本稿では、高用量ビタミン C 投与による腎 IRI の予防を検討した2つの研究を紹介する。

Korkmaz ら¹⁷⁾は、ラットを用いた実験において、腎 IRI に対するビタミン C の保護効果を検討した。雄ラットを①対象群、② sham 群、③ IRI 群、④ IRI + ビタミン C 投与群の4群に分け、①対象群は右腎動脈を切除、その他の②③④群は右腎臓の摘除がなされた。全てのラットで2週間の回復期間を設けた後、③ IRI 群は、虚血処置の1時間前に生理食塩液を 0.5 mL、④ IRI + ビタミン C 投与群は、虚血処置の1時間前に 250 mg/kg (体重) のビタミン C を腹腔内投与した。IRI モデルを作成するための虚血処置として、③ IRI 群と④ IRI + ビタミン C 群では、左腎動脈を45分血管クランプで閉塞して虚血状態後、3時間、再灌流した。そして、再灌流終了後に採血、腎臓摘出した。腎機能の指標である血中尿素窒素 (BUN) と血清クレアチニン (Scr)、脂質酸化の指標である腎臓のマロンジアルデヒドは、①対象群、及び② sham 群と比較して、③ IRI 群では有意に高値であった。しかし、④ IRI + ビタミン C 群は、③ IRI 群と比較して有意に低い値であった。腎臓の病理学的検討では、①対象群、及び② sham 群は、正常な組織形態であったのに対し、③ IRI 群では重度の急性尿細管障害が観察された。一方、④ IRI + ビタミン C 群では、尿細管細胞にわずかな浮腫を認めるものの、正常な組織形態であった (図1)。

Korkmaz らと同様、Ko ら¹⁸⁾もラットを用いて腎 IRI の実験を行い、腎 IRI に対するビタミン C の保護効果を検討した。しかし、いくつか異なる点があった。Ko らは初めに、腎 IRI の予防に最適なビタミン C の投与

タイミングを検討した。ラットを①腎動脈を遮断しない外科的処置を行った sham 群, ②腎 IRI 群, また, ③腎 IRI 処置を行う 1 時間前に 200 mg/kg のビタミン C を投与する群 (Pre-VitC 群), ④腎 IRI 処置を行い再灌流中に 200 mg/kg のビタミン C を投与する群 (Post-VitC 群) の 4 群に分けた。腎 IRI モデルを作成するため, ②腎 IRI 群, ③ Pre-VitC 群, ④ Post-VitC 群は, 両腎動脈を血管クランプで閉塞し, 45 分間虚血状態後, 24 時間再灌流した。各群の BUN, Scr を比較した結果, ① sham 群と比較して, ②腎 IRI 群は, BUN と Scr が有意に高値であった。③ Pre-VitC 群, ④ Post-VitC 群は, ②腎 IRI 群と比較して BUN, Scr が低値であった。また, ④ Post-VitC 群は, ③ Pre-VitC 群より有意に BUN, Scr の値が低かった。腎臓の病理学的検討では, ②腎 IRI 群に尿細管障害が認められた。一方, ③ Pre-VitC 群では, ②腎 IRI 群と同程度の尿細管障害が認められたが④ Post-VitC 群では, 尿細管障害の程度が軽度であった。これらの結果より, 腎 IRI 予防におけるビタミン C の最適な投与タイミングは, 再灌流中であった。

次に, ビタミン C 投与量による腎 IRI の予防効果を検討するため, ラットを① sham 群, ②腎 IRI 群, さらに③再灌流中にビタミン C を 100 mg/kg 投与する群 (V100 群), ④ 200 mg/kg 投与する群 (V200 群), ⑤ 300 mg/kg 投与する群 (V300 群) の 5 群に分け, 各群の腎機能マーカー, 病理学的な尿細管障害の程度, 酸化ストレスマーカー, 炎症マーカーを比較した。腎機能マーカーの比較では, ②腎 IRI 群と比較して, ③ V100

群と④ V200 群では, 両方とも BUN, Scr が有意に低値であった。また, ④ V 200 群の方が大きく低下していた。一方, ⑤ V300 群の BUN, Scr は, ②腎 IRI 群と差がなかった。尿細管障害の程度は, ②腎 IRI 群と比較して, ③ V 100 群, 及び④ V 200 群では軽度であった。また, ④ V 200 群の方がより障害の程度が軽度であった。⑤ V 300 群の尿細管障害の程度は, ②腎 IRI 群と比較して差がなかった。酸化ストレスマーカーであるミエロペルオキシダーゼの値は, ① sham 群と比較して, ②腎 IRI 群は有意に増加した。また, ②腎 IRI 群と比較して, ④ V 200 群のみ, ミエロペルオキシダーゼが有意に低下した。炎症マーカーである high-mobility group box 1 protein, tumor necrosis factor- α , interleukin -1 β , interleukin -6 の値は, ① sham 群と比較して, ②腎 IRI 群では有意に増加した。②腎 IRI 群と比較して, ③ V 100 群, 及び④ V 200 群では, これら炎症マーカーは低い値であった。一方, ⑤ V 300 群は, 低下が軽度であり, interleukin -6 以外は, ②腎 IRI 群と差がなかった。これらの結果から, 腎 IRI の予防には, 再灌流中にビタミン C を 200 mg/kg 投与することにより, 腎臓における酸化ストレスや炎症を軽減し, 腎 IRI を予防できる可能性がある (図 1)。

Korkmaz らと Ko らの研究は, 腎 IRI モデルの作成方法に違いがあるものの, 腎 IRI の予防に有効なビタミン C 投与量が 250 mg/kg, 200 mg/kg と, ほぼ同量であった。なお, Ko らの研究では, ビタミン C を 300 mg/kg とした際, 腎 IRI の予防効果が得られなかった。

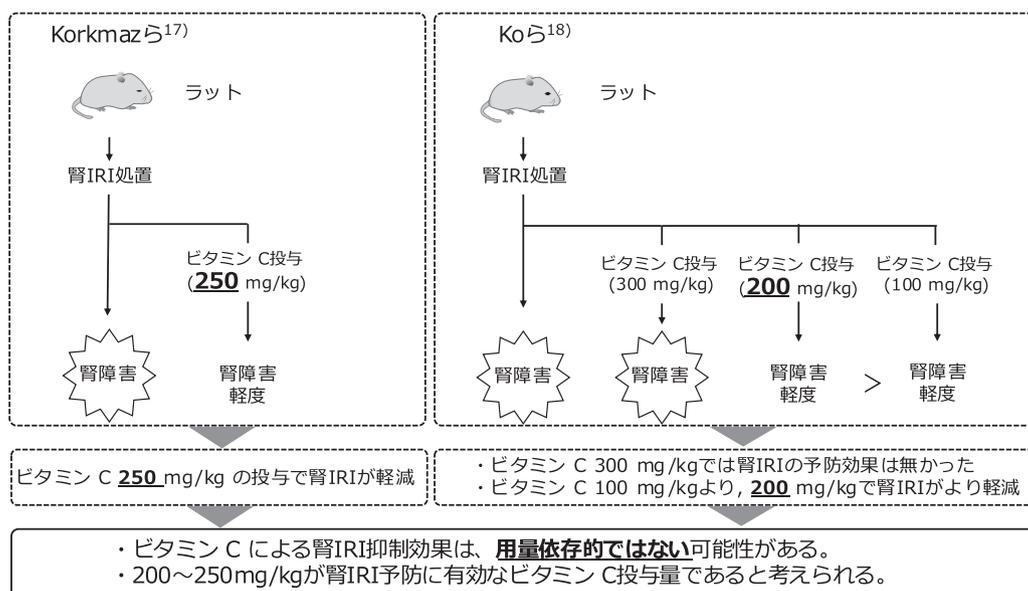


図 1

その原因について、検証はされていないが、これら2つの研究から概ね200~250 mg/kgが腎IRI予防に有効なビタミンC投与量であると考えられる(図1)。

今回紹介した2つの研究は、どちらも動物実験であり、ヒトに適応するためにはさらなる検討が必要である。しかし、安価で安全に臨床使用可能なビタミンCにより、腎IRIを予防できる可能性がある。IRIが問題となる重症患者では、ビタミンCが不足しているとの報告¹⁹⁾²⁰⁾もあることから、ヒトにおいては今回紹介した研究と異なる投与量が必要かもしれない。今回紹介した研究を基に、さらに研究が進み、ビタミンCによるIRIの予防方法が確立されることを期待する。

Key words: Vitamin C, Renal ischemia-reperfusion injury, Reactive oxygen species.

¹Department of Clinical Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

²Molecular Regulation of Aging, Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology

Masaki Takigawa^{1,2}, Akihito Ishigami²

¹東邦大学 薬学部 臨床薬理学研究室

²東京都健康長寿医療センター研究所 分子老化制御
瀧川 正紀^{1,2}, 石神 昭人²

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2025.2.21 受付)

文 献

- 1) Yellon DM, Hausenloy DJ (2007) Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* **357**, 1121–1135
- 2) Stadler I, Zhang RY, Oskoui P, Whittaker MS, Lanzafame RJ (2004) Development of a simple, noninvasive, clinically relevant model of pressure ulcers in the mouse. *J Invest Surg* **17**, 221–227
- 3) Nash K, Hafeez A, Hou S (2002) Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* **39**, 930–936
- 4) Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, Collins AJ (2009) Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol* **20**, 223–228
- 5) Li H, Xia Z, Chen Y, Qi D, Zheng H (2018) Mechanism and therapies of oxidative stress-mediated cell death in ischemia reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev* **2018**, 2910643
- 6) Baikoussis NG, Papakonstantinou NA, Verra C, Kakouris G, Chounti M, Hountis P, Dedeilias P, Argiriou M (2015) Mechanisms of oxidative stress and myocardial protection during open-heart surgery. *Ann Card Anaesth* **18**, 555–564
- 7) Granger DN, Kvietys PR (2015) Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox Biol* **6**, 524–551
- 8) 三尾寧 (2019)「酸素の問題点を考える」虚血再灌流障害. *Medical Gases* **21**, 36–39
- 9) Malek M, Nematbakhsh M (2015) Renal ischemia/reperfusion injury; from pathophysiology to treatment. *J Renal Inj Prev* **4**, 20–27
- 10) Linster CL, Van Schaftingen E (2007) Vitamin C. Biosynthesis, recycling and degradation in mammals. *Febs j* **274**, 1–22
- 11) Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM (2017) The roles of vitamin C in skin health. *Nutrients* **9**, 866
- 12) 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* **18**, 1017–1029
- 13) 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
- 14) Rodrigo R, Prieto JC, Castillo R (2013) Cardioprotection against ischaemia/reperfusion by vitamins C and E plus n-3 fatty acids: molecular mechanisms and potential clinical applications. *Clin Sci* **124**, 1–15
- 15) Seo MY, Lee SM (2002) Protective effect of low dose of ascorbic acid on hepatobiliary function in hepatic ischemia/reperfusion in rats. *J Hepatol* **36**, 72–77
- 16) 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* **65**, 399–404
- 17) Korkmaz A, Kolankaya D (2009) The protective effects of ascorbic acid against renal ischemia-reperfusion injury in male rats. *Ren Fail* **31**, 36–43
- 18) Ko SH, Jun JH, Oh JE, Shin E, Kwak YL, Shim JK (2024) Effect of high-dose vitamin C on renal ischemia-reperfusion injury. *Biomed Pharmacother* **173**, 116407
- 19) de Grooth HJ, Manubulu-Choo WP, Zandvliet AS, Spoelstra-de Man AME, Girbes AR, Swart EL, Oudemans-van Straaten HM (2018) Vitamin C pharmacokinetics in critically ill patients: A randomized trial of four IV regimens. *Chest* **153**, 1368–1377
- 20) Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau GE, Girardin E, Ricou B, Dayer J, Suter PM (1996) Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk. *Crit Care Med* **24**, 392–397