

4 高濃度ビタミンC点滴療法

1. ビタミンCに関する一般的事項

ビタミンCは、酸化還元機能を有する必須栄養素である。生体内で酵素反応における補因子として機能しており、コラーゲン合成にも重要な役割を担っている¹⁾。ヒトでは、ビタミンCを内因的に合成することができないため、食品（特に果物と野菜）あるいはサプリメント（アスコルビン酸、アスコルビン酸Na、アスコルビン酸Caなど）として摂取する必要がある。日本人の食事摂取基準（厚生労働省、2015年版）によると、成人のビタミンC推奨量は100 mg/日である。なお、心臓血管系の疾病予防効果ならびに抗酸化作用効果から算定された推定平均必要量は85 mg/日とされている。

2. ビタミンCとがん

1 がん予防

疫学研究から、果物や野菜を多く摂取することにより、発がんリスクが低下することが報告されている。その理由の一つとして、食品に含まれるビタミンCの関与が考えられ、症例対照研究では、それを裏づけるような結果が得られている²⁾。しかし、前向きコホート研究では結果が一致しておらず、また無作為化比較試験においてはビタミンC補充が発がんリスクに影響を及ぼさないとする結果が報告されている。これらの研究の限界点として、生体内においてビタミンCの血漿中濃度は厳密にコントロールされており、もともと十分量摂取している被験者に、多量のビタミンCを摂取させても濃度はほとんど上昇しないことが影響している可能性がある。

2 がん治療

1970年代に、高用量のビタミンC（10 g/日を経口あるいは静脈投与）が進行がん患者のQOLと生存期間に有益な効果をもたらすことが示唆された^{3,4)}。しかし、追試として実施された無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験（10 g/日を経口投与のみ）では、これらの知見を支持する結果は得られなかった^{5,6)}。

その後の研究で、ビタミンCの投与経路（経口または静脈投与）の違いによって結果の矛盾が説明されることが示唆された。ビタミンCを経口投与した場合、血漿中ビタミンC濃度は最大でも300 $\mu\text{mol/L}$ 以下に厳密にコントロールされている一方で、静脈投与では血漿中濃度が20,000 $\mu\text{mol/L}$ 以上まで上昇する^{7,8)}。このレベルの濃度になると、*in vitro*でがん細胞株に対して選択的に細胞傷害性を示すことも明らかとなった⁹⁾。

2000年代には、高濃度ビタミンC点滴療法による症例報告が相次ぎ、米国国立がん研究所（NCI）のBest Case Series Program¹⁰⁾のサポートも受け、安全性と有効性を検証する臨床試験が実施されるに至っている。

3. 高濃度ビタミンC点滴療法

1 ビタミンCの抗腫瘍メカニズム

現時点で、ビタミンCの抗腫瘍メカニズムとして考えられているものを以下に列記する。

- ・ビタミンCによる過酸化水素産生による直接的な細胞傷害作用¹¹⁾
- ・細胞増殖に関わる遺伝子発現の抑制¹²⁾
- ・オートファジー経路の活性化¹³⁾

2 単独投与

現時点では、症例報告・ケースシリーズの報告^{14,15)}のみであり、無作為化比較試験の報告はない。これらの報告によると、患者のQOL改善効果、化学療法に関連する副作用症状の改善効果の可能性が示唆されている。

3 併用療法

抗がん剤との併用による安全性および有効性を検証する臨床試験の報告¹⁶⁻¹⁸⁾が複数ある。併用に伴う重篤な有害事象は起きておらず、一方で抗がん剤の副作用を軽減する可能性が示唆されている。

【補 足】 なお、米国において実施されている「高濃度ビタミンC点滴療法」の臨床試験は、ClinicalTrials.gov¹⁹⁾にて検索可能である。2016年1月22日現在、Conditionsを「Cancer」、Interventionsを「Ascorbic acid」として検索すると67件の臨床試験がヒットする。

4 副作用

これまでの臨床研究の結果から、高濃度ビタミンC点滴療法はがん患者にとって忍容性の高い治療法であることが報告されている。しかし、腎機能障害のある患者が高濃度ビタミンC点滴療法を受けた際に腎不全を来したという報告がある²⁰⁾。また、グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症の患者では、溶血を来すリスクがあるため禁忌とされる²¹⁾。

5 薬物相互作用

まだ不明な点が多いが、高濃度ビタミンC点滴療法と一部の抗がん剤との併用療法の臨床試験において重篤な有害事象は報告されていない¹⁶⁻¹⁸⁾。しかし、化学療法は多岐にわたることを踏まえ、今後も臨床試験などで慎重に評価されていくことが望まれる。

6 その他の注意事項

高濃度ビタミンC点滴療法は、日本では一部の臨床試験を除き自由診療にて行われている。そのため保険適用はなく、治療にかかる費用は全額自己負担となる。経済的負担も考慮したうえで、可能性のあるリスクとベネフィット、現実的に期待できる点について患者は十分に知らされるべきであり、医療者は、そのための情報提供に努めていただきたい。

(大野 智)

【文 献】

- 1) Naidu KA. Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. *Nutr J* 2003; 2: 7
- 2) Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1086-107
- 3) Cameron E, Campbell A. The orthomolecular treatment of cancer. II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chem Biol Interact* 1974; 9: 285-315
- 4) Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976; 73: 3685-9
- 5) Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR, et al. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. *N Engl J Med* 1979; 301: 687-90
- 6) Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET, et al. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *N Engl J Med* 1985; 312: 137-41
- 7) Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med* 2004; 140: 533-7
- 8) Hoffer LJ, Levine M, Assouline S, et al. Phase I clinical trial of i. v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann Oncol* 2008; 19: 1969-74
- 9) Verrax J, Calderon PB. Pharmacologic concentrations of ascorbate are achieved by parenteral administration and exhibit antitumoral effects. *Free Radic Biol Med* 2009; 47: 32-40
- 10) National Cancer Institute (U. S. A.) Best Case Series Program
http://cam.cancer.gov/best_case_series_program.html
- 11) Chen Q, Espey MG, Krishna MC, et al. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 13604-9
- 12) Pathi SS, Lei P, Sreevalsan S, et al. Pharmacologic doses of ascorbic acid repress specificity protein (Sp) transcription factors and Sp-regulated genes in colon cancer cells. *Nutr Cancer* 2011; 63: 1133-42
- 13) Chen P, Yu J, Chalmers B, et al. Pharmacological ascorbate induces cytotoxicity in prostate cancer cells through ATP depletion and induction of autophagy. *Anticancer Drugs* 2012; 23: 437-44
- 14) Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, et al. Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo* 2011; 25: 983-90
- 15) Yeom CH, Jung GC, Song KJ. Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 7-11
- 16) Monti DA, Mitchell E, Bazzan AJ, et al. Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *PLoS One* 2012; 7: e29794
- 17) Welsh JL, Wagner BA, van't Erve TJ, et al. Pharmacological ascorbate with gemcitabine for the control of metastatic and node-positive pancreatic cancer (PACMAN): results from a phase I clinical trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 765-75
- 18) Ma Y, Chapman J, Levine M, et al. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med* 2014; 6: 222ra18
- 19) ClinicalTrials. gov
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>
- 20) Padayatty SJ, Sun AY, Chen Q, et al. Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medicine practitioners and adverse effects. *PLoS One*. 2010; 5: e11414
- 21) Campbell GD Jr, Steinberg MH, Bower JD. Letter: Ascorbic acid-induced hemolysis in G-6-PD deficiency. *Ann Intern Med* 1975; 82: 810