外来透析患者に対するビタミンC補給の必要性と毒性

小野 慶治

小野外科クリニック

(平成1年4月26日受付, 同年8月21日受理)

key words : ビタミンC, 尿酸, 透析

〈要旨〉

透析中の濾失や新鮮な果物・葉野菜の摂取制限によって長期透析患者ではビタミンC (VC) 欠乏を招き易く VC が補給されてきた。このVC補給の必要性や毒性について、臨床的に安定した61名の外来透析患者を対象に4年間の長期に亘って検討した。

VC 500 mg/日が与えられていた最初の2年間では血漿中 VC 値は最高 7.8 mg/dl (平均 3.3 ± 0.4 SEM) まで上昇し、血漿尿酸値も平均 $61.5 \pm 3.3 \mu\text{mol/l}$ ($33.3 \sim 165.5 \mu\text{mol/l}$) と高値を示した。しかし、VC 投与が中止された後半の2年間には血漿 VC 及び尿酸値は各々平均 $1.2 \pm 0.2 \text{ mg/dl}$ と $36.3 \pm 3.3 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0.01$) と低下した。

また、両期間中 Ht, Cr 等には変化なく、 37°C 以上の発熱など病的状態、入院数、死亡数や輸血必要例など臨床所見にも差異は認められなかった。

VC 投与によって透析患者の血漿中尿酸値が上昇し二次性尿酸症の増悪する毒性のみが認められたことから、外来透析患者では十分な食事もしているかぎり、VC 補給は効果も必要性もなく、かえって毒性だけがあると考えられる。

The effects and toxicity of vitamin C supplementation in stable hemodialysis outpatients

Keiji Ono

Ono Geka Clinic

The present study was undertaken to evaluate the effects and toxicity of vitamin C supplementation (VCS) in 61 clinically stable hemodialysis outpatients.

All patients were given V C, 500 mg daily, for 2 years and observed for a further 2 years without VCS. VCS significantly increased plasma levels of ascorbic acid up to 7.8 mg/dl (mean 3.3 ± 0.4 SEM) which fell after withdrawal to within the normal range (mean $1.2 \pm 0.2 \text{ mg/dl}$). Hyperoxalemia was aggravated by VCS (mean $61.5 \pm 3.3 \mu\text{mol/l}$, range 33.3 to 165.5) while plasma oxalate levels in the unsupplemented period decreased to $36.3 \pm 3.3 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0.01$). There was no difference in creatinine, hematocrit, blood transfusion requirement, morbidity (including hospitalisation) or mortality between the two periods of time in the same patients. In conclusion, we could not find any beneficial effects on morbidity or mortality as a result of using VCS in stable hemodialysis outpatients, however, secondary hyperoxalemia was aggravated. As a result of these observations it appears that VCS is harmful and unnecessary in these patients provided they are on an adequate diet.

緒言

末期腎不全患者とくに長期透析患者の治療上、食事の適切な指導管理はきわめて重要である。例えば、これらの患者では高カリウム血症予防のために新鮮な果物や葉野菜の摂取が制限される。ところが、この事はこれらの食物に多く含まれているビタミンC (VC) の摂取をも減

らす結果となり、VC 欠乏を招く事になる。一方、VC は水溶性で分子量が小さく (176 dalton)、透析中に膜を介して血清や白血球中から除かれるので^{1,2)} VC 欠乏を更に増悪させると考えられていた。したがって、VC 100 ~ 200 mg を毎日補給する事が治療指針の一部になっていた^{2,3)}。しかしながら、ごく少量の VC (50 mg) をわずか4週間与えても透析患者に必発する二次性高尿酸血症が増悪する事を最近、我々は報告した⁴⁾。このように透析

小野 慶治 小野外科クリニック

〒812 福岡市博多区博多駅東2-17-5(092-472-5851)

患者に対する VC 補給の必要性や投与量については依然として論争の多い点である^{5,6)}。今回の研究では 61 名の外来透析患者を対象に VC 補給の有無による血漿中の VC や尿酸値の変化、臨床症状の発現や死亡数の差異等を 4 年間の長期に亘って比較検討した。

方法

臨床的に安定している外来透析患者 61 名(男 31, 女 30 名, 平均年齢 53.5 ± 6.7 歳)を対象に 1984 年 1 月から 1987 年 12 月までの 4 年間観察した。この研究の開始時点で患者は平均 76 か月(19~128 か月)の維持透析を受けており、両腎摘や一次性尿酸症の症例は含まれていない。全例水酸化アルミニウム, $1\alpha\text{OHD}_3$, ビタミン B 複合剤 (B_1 50 mg, B_2 5 mg, B_6 30 mg, B_{12} 250 μg) を服用し、必要に応じて降圧剤、鉄剤、蛋白同化ホルモン剤が追加投与された。また、VC 500 mg/日が経口的に与えられてきたが、VC 補給によって二次性高尿酸血症が増悪される事⁴⁾が明らかになった 1985 年 12 月以後投与を中止した。

透析は週 3 回, 4.5~5 時間, Q_b 250~300 ml, 面積 1.1~2.0 m^2 のホローファイバーで行い、観察期間中の透析条件は変えなかった。VC 補給中および投与中止後の各々 2 回、透析前後に動脈側回路から採血した。ただちに遠沈分離した血漿を採血後 15 分以内に -20°C に凍結した。検査のための失血量を少くし透析患者の貧血を増悪させないために、血清ではなく血漿を使い血球成分は再び回路内へ返した。血漿 VC 値は dinitrophenylhydrazine 法⁷⁾により、また、尿酸値は capillary gas chromatography 法⁸⁾によって測定した。Ht や血漿 Cr などは毎月の定期検査の結果を流用した。更に、VC 補給の有無による各 2 年間に認められた 37°C 以上の発熱を含む各種の症状や病的状態や合併症、死亡数などを比較検討した。なお、センター病院など他院へ転院後 3 か月以内に死亡した患者は死亡例として加えた。

統計学的には Student t-test によって検討し 5% 以下を有意とした。

結果

血液の生化学的検査及び Ht 値は表 1 にまとめられている(表 1)。Ht 値と血漿 Cr 値はデータを簡略にするために VC と尿酸値測定と同時に得られた結果だけを記載した。しかし、VC 投与及び中止期間中に Ht や Cr の平均値の差異は認められなかった。VC 補給中血漿 VC 値はきわめて高く投与中止後著しく低下した。しかし、異常に低下するものではなく全例その値は正常範囲内にあった。また、高い値を示していた血漿尿酸は VC 補給中止によって著明に減少した。尿酸は透析によっても除去されるが、それでも透析後正常域にまで低下した例は

なく高値を示した。

VC 補給及び無補給の各々、二年間に発生した病的状態や死亡数の比較が表 2 にまとめられているが、VC 補給中止後これらが増加した事実はなかった。入院についても VC 投与を中止した第 2 観察期に副甲状腺摘出を必要とする二次性副甲状腺機能亢進症が増加した以外に差異はみられなかった。また、VC 投与中止後、感冒などの感染症に罹患し易くなった事も輸血の必要性が増した事もなかった。3 日連続の食物摂取記録による調査で、ほとんどの症例で VC の摂取量の摂取必要量の 50 mg を越えていた。

考察

VC は鉄吸収、感冒に対する抵抗性の増強、副腎皮質の機能維持、骨代謝、創傷治癒のために必要である。また、抗酸化剤としての機能も持っている⁹⁾。この水溶性の VC は分子量が小さく、膜を介して透析中に血清や白血球中から除去されるし^{1,2)}、透析患者では生の野菜や果物の摂取が制限されるので一層 VC 欠乏に陥り易いといわれていた^{1,2)}、大量の VC を与えても透析によって除去されるし、感染症や悪性腫瘍の予防に有効であるという説¹⁰⁾を我々は安易に受け入れて、1985 年 12 月までは比較的大量の VC (500 mg/日) を全透析患者に処方してきた。しかしながら、ごく少量の VC (50 mg/日) をわずか 4 週間服用させただけで透析患者に必発する二次性高尿酸血症が増悪される事実を観察して以来⁴⁾、1986 年 1 月からは VC の補給を中止した。そこで、VC 投与時期と非投与の各々二年間における検査成績や臨床症状を比較し、VC 補給の必要性や効果、更には毒性について再検討した。

予想された様に血漿中 VC 値は VC 補給中に異常に高く投与中止後低下し正常値になった。VC を投与しないと血中 VC 値が正常値以下になるという幾つかの報告^{11~13)}と我々が得た結果との差異は治療上あるいは食事管理上の違いによるものであろう。

透析患者では免疫異常が起こり^{14,15)}、blood access に起因する感染症¹⁶⁾を除いても感染の合併は多く、水溶性ビタミンの欠乏が原因の一つであると考えられている。しかし今回の研究で VC を補給しなくても血漿中 VC 値は正常域内にあり、臨床上感染症の合併率が高くなったという事実は認められなかった。また、透析患者の免疫能は VC の補給を中止しても変化しない事を Ganguly ら¹⁷⁾は in vitro の実験で証明した。

腎機能が正常な生体では血中の VC 濃度が腎排泄閾値の 1.4 mg/dl を越えると尿中に排泄されるが¹⁸⁾、糸球体濾過能がほとんど残っていない透析患者ではこの防禦機能がなく余分な VC は体内に蓄積される事になる。とこ

表 1 Laboratory data of hemodialysis outpatients during two periods of time on and off VC supplementation (mean±SEM)

Date	Dec 1984	Dec 1985	Dec 1986	Dec 1987
VC	500 mg	500 mg	None	None
No of patients	60	59	59	57
Ht (%)	28.9±0.8	29.6±0.9	28.3±1.1	28.7±1.2
Cr (mg/dl)	12.5±0.4	14.5±0.7	13.6±0.8	14.2±0.9
Plasma VC (mg/dl) (normal range : 0.3 to 1.4)				
Pre-HD	3.3±0.6	3.0±0.8	1.2±0.2*	1.1±0.3*
Post-HD	1.3±0.8	1.2±0.9	0.7±0.1*	0.6±0.2*
Plasma oxalate (μmol/l) (normal value : less than 6)				
Pre-HD	55.0±3.1	61.5±3.3	36.3±2.1*	30.5±3.4*
Post-HD	28.5±2.8	33.5±4.3	17.6±1.2*	13.5±2.2*

* p<0.01

表 2 Morbidity and mortality of hemodialysis outpatients during two periods of time on and off VC supplementation

Dates	Jan 1984-Dec 1985		Jan 1986-Dec 1987	
VC	500 mg/day		None	
No of patients	61		59	
Death : Number	2		2	
Cause	Sepsis Myocardial infarction		CVA* Suicide	
Hospitalization : Number	11		14	
Cause	Sepsis	3	Malignancy	5
	Malignancy	3	Parathyroidectomy	3
	Pericarditis	1	Sepsis	1
	Pneumonia	1	Herpes zoster	1
	Salmonella infection	1	CAV*	1
	Esophageal burn	1	Pneumothorax	1
	G-I bleeding	1	AV block	1
			Endometriosis	1
Morbidity	URI**	146	URI**	137
	Skin infection	6	Skin infection	8
	Lower urinary tract infect	5	Herpes zoster	3
			Lower urinary tract infect	2
	Herpes zoster	2	Gingivitis	1
	Esophageal burn	2		
Blood Transfusion Requirement	1 patient (G-I bleeding)		1 patient (malignancy)	

*: Cerebral vascular accident, **: Upper respiratory infection

ろが、VC は蓚酸の前駆物質であり、過剰な VC の補給は著しく蓚酸の負荷を増す結果になる。この点に関する関心や理解は薄く、安易に比較的大量の VC が透析患者に与えられている傾向がある。その結果透析患者では腎をはじめ、心筋、血管壁、関節など多くの組織に蓚酸カ

ルシウムの結晶が沈着し morbidity や mortality を高める¹⁹⁾。腎不全患者で体内の蓚酸のうち消化管から吸収されたものはわずか3～5%にすぎず、ほとんどは内因性に体内で合成されたものである。この事を我々は5/6腎摘ラットに大量の VC を与えて腎内に蓚酸カルシウムが

沈着する事実によって実験的に証明した²⁰⁾。今回の研究でもVCの補給によって蓄積されたVCから多量の尿酸が作られ血中濃度が高くなっている事は明らかである。更に、VC補給による透析患者の臨床上的効果は何も認められないばかりか、患者にとっては服用薬剤数が多くなる不便さが強いられ、また、治療費を高くなるという欠点をももたらす事になる。

結語

1. 透析患者に VC 500 mg/日を補給すると血漿 VC 値、尿酸値が異常に高くなる。

2. VC 補給によっても4年間の観察期間中 Ht, Cr 等検査上の改善はみられない。

3. VC 投与によって morbidity や mortality の改善は全くない。

したがって、透析患者が十分な食事をしているかぎり、VCの補給は効果なく不必要でかえって有害である。

本論文の要旨は 18th annual scientific meeting of National Kidney Foundation (San Antonio, USA, Dec. 1988) にて発表した。

文献

- Bradley DW, Maynard JE, Webster H : Plasma and whole blood concentration of ascorbic acid in patients undergoing longterm hemodialysis. *Am J Clin Path* 59 : 145-147, 1973
- Sullivan JF, Eisenstein AB : Ascorbic acid depletion during hemodialysis. *JAMA* 220 : 1697-1699, 1972
- Kopple JD, Swenseid ME : Vitamin nutrition in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 7 : S79-84, 1975
- Ono K : Secondary hyperoxalemia caused by vitamin C supplementation in regular hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 26 : 239-243, 1986
- Marumo G, Kamata K, Okubo M : Deranged concentrations of water-soluble vitamins in the blood of undialysed and dialysed patients with chronic renal failure. *Int J Artif Organs* 9 : 17-24, 1986
- Ramirez G, Chen M, Worth Boyce Jr H, Fuller SM, Ganguly R, Brueggemeyer CD, Butcher DE : Longitudinal follow-up of chronic hemodialysis patients without vitamin supplementation. *Kidney Int* 30 : 99-106, 1986
- Roe JH, Kuerther CA : The determination of ascorbic acid in the whole blood and urine through the 2, 4-dinitrophenylhydrazine derivative of dehydroascorbic acid. *J Biol Chem* 147 : 399-407, 1943
- Wolthers BG, Hayer M : The determination of oxalic acid in plasma and urine by means of capillary gas chromatography. *Clin Chim Acta* 120 : 87-102, 1982
- Wolfson M : Use of water-soluble vitamins in patients with chronic renal failure. *Sem Dialys* 1 : 28-32, 1988
- Pauling L : Vitamin C and the common cold and the flu. WH Freeman & Co, San Francisco, 1976
- DeBari VA, Frank O, Baker H, Needle MA : Water soluble vitamins in granulocytes, erythrocytes, and plasma obtained from chronic hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 39 : 410-415, 1984
- Papastephanidin C, Agroyannis B, Tzanatos-Exarchou H, Orthopoulos B, Koutsicos D, Frangos-Plemenos M, Kallitsis M, Yatzidis H : Re-evaluation of ascorbic acid deficiency in hemodialysed patients. *Int J Artif Organs* 10 : 163-165, 1987
- Pönkä A, Kublback B : Serum ascorbic acid in patients undergoing chronic hemodialysis. *Acta Med Scand* 213 : 305-307, 1983
- Goldblum SE, Reed WP : Host defences and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* 93 : 597-613, 1980
- Mattern WD, Hak LJ, Lamanna KM, Lafell MS : Malnutrition, altered immune function, and the risk of infection in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1 : 206-215, 1982
- Hirschman GH, Wolfson M, Mosimann JE, Clark CB, Dante ML, Wineman RJ : Complication of dialysis. *Clin Nephrol* 15 : 66-74, 1981
- Ganguly R, Ramirez G, Fuller S, Curry A, Chamberlain P : Immunologic competence of hemodialysis patients following withdrawal of vitamin C supplementation. *Nephron* 47 : 299-304, 1987
- Ralli EP, Friedman GJ, Rubin SH : The mechanism of the excretion of vitamin C by the human kidney. *J Clin Invest* 17 : 765-770, 1938

- 19) Fayemi AO, Ali M, Braun EV : Oxalosis in hemodialysis patients. A pathologic study of 80 cases. Arch Path Lab Med 103 : 58-62, 1979
- 20) Ono K, Ono H, Ono T, Kikawa K, Oh Y : Effect of vitamin C supplementation on renal oxalate deposits in five-sixths nephrectomized rats. Nephron 51 : 536-539, 1989