

ビタミンC摂取量及び血清・血漿ビタミンC濃度と循環器系疾患の関連を調べた 観察研究・介入研究(2015年版のアップデート)

研究協力者 井上薫子¹、定月保就²、松浦希実³、矢口友理⁴

研究代表者 佐々木敏¹

¹東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野、²東京栄養疫学勉強会、³お茶の水女子大学人間文化創成科学研究科 ライフサイエンス専攻、⁴山形大学学術研究院地域教育文化学部

【研究要旨】

ビタミンCの食事摂取基準値を検討する上では、生活習慣病の一次予防として循環器系の疾病予防のための目標量を設定するのが妥当であると考えられる。しかしながら、目標量を設定するためには疫学研究によって得られた知見を中心とした検討が必要であるため、目標量を設定し得る根拠が十分に存在するかを検証する必要がある。そこで我々は、血漿・血清ビタミンC濃度及びビタミンC摂取量と循環器系疾患との関連について、食事摂取基準2015年版で参照された最新の文献(2006年)以降の文献をレビューし、目標量の設定をし得るのか検討した。

2017年11月に、ビタミンC・循環器系疾患・疫学研究を表す語をそれぞれ含んだ検索式を作成し、PubMedデータベースを対象に文献検索を行った。検索の結果734報の文献が抽出され、最終的に25報の文献を対象にレビューを行った。

血漿ビタミンC濃度と循環器系疾患リスクの関連を検証した報告は9報であり、そのうち8報では負の関連が報告された。この結果からは血漿ビタミンC濃度の上昇により明らかな循環器系疾患リスクを低下させる効果が確認されたが、循環器系疾患リスクの減少効果が期待できる血漿・血清濃度についての情報は得られなかった。この結果から、循環器系疾患予防に期待できる血漿ビタミンC濃度についてさらに研究を進める必要があると考えられた。

またビタミンC摂取量と循環器系疾患リスクの関連を述べた報告は11報であり、そのうち7報では負の関連が報告された。しかし今回のレビューではFFQから得られたビタミンC摂取量の情報しか存在せず、この情報から循環器系疾患の予防を期待できるビタミンC摂取量を評価することは難しいと考えられた。

今後2020年版の食事摂取基準の策定に向けては、ビタミンCの循環器系疾患予防効果についての情報を網羅すべく、2006年以前の文献も対象にしたシステマティックレビューを行い、客観的な視点で評価を行い、目標量の設定について検討していく必要があると考えられた。

A. 背景と目的

ビタミンC(アスコルビン酸)の正式な化学名は(R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(S)-1,2-ジヒドロキシエチル]フラン-2(5H)-オンといい、通称L-アスコルビン酸、あるいはアスコルビン酸と呼ばれている抗酸化性を有する水溶性ビタミン

である。ビタミンCの機能としては、皮膚や細胞のコラーゲン合成が挙げられ、ビタミンCが不足するとコラーゲン合成ができなくなり血管がもろくなり出血傾向となることで、壊血病につながる。したがって、ビタミンCの1日あたりの必要量は摂取不足による壊血病からの回避を

まず考慮しなければならない。

1954年に発表された「日本人1人1日当り栄養基準量」と1959年改定の「昭和34年改定日本人の栄養所要量」とでは、ビタミンCの必要量は血液中のビタミンC濃度が飽和する量をもって成人男性65mg、成人女性60mgとされた。1969年改定の「昭和44年改定日本人の栄養所要量」ではビタミンCの所要量の求め方について再検討した結果、ビタミンC欠乏症が出現しないビタミンCの最小必要量は1日20mg程度であるとされたが、所要量の策定にあたっては諸外国の所要量も参考にしながら一般に認められる許容量にさらに安全量を加味し、成人男性60mg、女性50mgを所要量とした。1975年改定の「昭和50年改定日本人の栄養所要量」から1994年改定の「第五次改定日本人の栄養所要量」までは、壊血病予防のためのビタミンC体内貯留量の保持や日々のビタミンC摂取量、栄養状態のよい血清ビタミンCレベルを保つための日々のビタミンC摂取量、健康人のビタミンC体内含有量と代謝回転率の研究結果をもとに成人男女とも1日あたりの所要量が50mgとされた(1-7)。1999年改定の「第六次改定日本人の栄養所要量」では、血漿ビタミンC濃度を基準値である0.7mg/dL以上(8)に維持する摂取量を所要量とみなし、成人男女1日当たり100mg以上と策定された。

平成17年(2005年)以降の食事摂取基準では推定平均必要量と推奨量策定の目的が抗酸化・心臓血管系の疾病予防となった。2005年版の食事摂取基準では抗酸化・心臓血管系の疾病予防が期待できる血漿ビタミンC濃度として約50μmol/Lと報告されていること(9-12)、ビタミンC摂取量と血漿濃度を調べたmeta-analysisより50%の人が50μmol/Lを維持する摂取量は約83mgと記述されていること(13)、摂取量100mg/日以上で白血球ビタミンC濃度がほぼ飽和すること(14, 15)から、成人のビタミンC推定平均必要量は85mg/日、

推奨量は100mg(推定平均必要量×1.2)とされた。食事摂取基準2010年版、および2015年版においても、推定平均必要量と推奨量は2005年版の考え方を踏襲し、成人のビタミンC推定平均必要量は85mg/日、推奨量は100mgとされている。

このように、栄養所要量では壊血病の予防よりも血中ビタミンC濃度が良好な状態を保つための適正なビタミンC摂取量として必要量を策定し、食事摂取基準においても壊血病予防目的としてのビタミンC必要量は策定されず循環器系疾患予防の観点から値が策定されている。

ところで、食事摂取基準2015年版では「推定平均必要量は摂取不足の回避が目的だが、ここでいう『不足』とは必ずしも古典的な欠乏症が生じることだけを意味するものではなく、その定義は栄養素によって異なる」と記載されている。したがって、ビタミンCにおける推定平均必要量には壊血病の発症だけではなく抗酸化作用や循環器系疾患の発症も含まれているものと考えられる。その一方で、循環器系疾病予防は生活習慣病の一次予防でもある。そのような点を考えると、循環器系疾患予防を目的とした指標は推定平均必要量や推奨量よりも目標量を設定し、推定平均必要量や推奨量は壊血病からの回避または体内ビタミンCが良好な状態を保持できることを目的として値を設定するのが妥当であるとも考えられる。しかしながら、目標量を設定するためには疫学研究によって得られた知見を中心とした検討が必要であるため、目標量を設定し得る根拠が十分に存在するかを検証する必要がある。

そこで我々は、血漿・血清ビタミンC濃度及びビタミンC摂取量と循環器系疾患との関連について、食事摂取基準2010年版で参照された最新の文献(2006年)以降の文献をレビューし、目標量の設定をし得るのか検討した。

B. 方法

B-1. 文献検索のための検索式

2017年11月に、PubMedをデータベースとして用いて文献検索を行った。日本人の食事摂取基準(2005年版)からのアップデートであることを考慮し、検索期間は2006年1月1日より2017年11月3日までとした。ビタミンC、循環器系疾患、疫学研究を表す語をそれぞれ含んだ検索式を作成した。ビタミンCについては、検索語として“vitamin C”、“ascorbic acid”、“Ascorbic Acid”[Mesh]を用いた。循環器系疾患については、検索語としては“coronary”、“cardiovascular”、“cerebrovascular”、“ischemic”、“arteriosclerosis”、“Cardiovascular Diseases”[Mesh]を用いた。疫学研究を示す検索語としては、“epidemiology”、“epidemiological”、“epidemiologic”、“cohort”、“observational”、“observation”、“cross sectional”、“cross-sectional”、“randomized controlled trial”、“RCT”、“case control”、“case-control”、“retrospective”、“prospective”、“systematic review”、“meta analysis”、“meta-analysis”、“Epidemiologic methods”[Mesh]を用いた。検索式の作成に当たっては、漏れを可能な限り減らすため、MeSh語を用いた検索式も作成した。最終的に用いた検索式を以下に記す。

```
((("vitamin C" OR "ascorbic acid") AND (coronary OR cardiovascular OR cerebrovascular OR ischemic OR arteriosclerosis) AND ("epidemiology" OR "epidemiological" OR "epidemiologic" OR "cohort" OR "observational" OR "observation" OR "cross sectional" OR "cross-sectional" OR "randomized controlled trial" OR "RCT" OR "case control" OR "case-control" OR "retrospective" OR "prospective" OR "systematic review" OR "meta analysis" OR "meta-analysis")) AND ("2006/1/1"[PDAT] : "2017/11/3"[PDAT])) OR ("Ascorbic Acid"[Mesh] AND
```

```
"Cardiovascular Diseases"[Mesh] AND "Epidemiologic methods"[Mesh] AND ("2006/1/1"[PDAT] : "2017/11/3"[PDAT]))
```

B-2. 文献の除外基準

検索によって得られた文献について、タイトル・抄録を参照し、以下の選択基準に従ってスクリーニングを行った。

- i) 日本語又は英語で書かれていること
- ii) ヒトを対象とした疫学研究のうち、叙述的レビューでないこと
- iii) 特定の疾患の患者のみを対象としていないこと
- iv) アウトカムとして、循環器系疾患(循環器系疾患、冠動脈性心疾患、脳梗塞、脳卒中、心筋梗塞)の発症又は死亡を用いていること
- v) 曝露として、血清ビタミンC濃度、食事によるビタミンC摂取量又はサプリメントによるビタミンC摂取量を用いており、ビタミンC単独での効果を評価していること(即ち、マルチビタミンサプリメントの使用等に関する文献は除外)
- vi) 曝露因子の測定方法が明記されていること
- vii) アウトカムが客観的な定義を用いて設定されていること

タイトル・抄録によるスクリーニングを行った後、本文を参照し、同様の選択基準により文献を抽出し、精読を行った。なお、文献選択の過程においては、2名以上の担当者によりチェックを行い、意見の相違がみられた場合は4名で議論の上合意形成をし、文献の選択を行った。

抽出した文献の内容はエビデンステーブルにまとめ、結果として示した(表 1-3)。

C. 結果ならびに考察

C-1. 文献抽出結果

PubMed データベースより、734 報の文献が確認された。これらのうち、タイトル/アブストラクトから 704 報の文献が除外され、残りの 30 報

の文献について本文の精読を行った。精読した 30 報の内、5 報が文献選択基準を満たしておらず除外され、最終的に 25 報の文献をレビューの対象とした(図1)。これらのうち研究の内訳は、介入研究 1 報(16)、横断研究 1 報(17)、症例対照研究 3 報(18-20)、コホート研 14 報(21-34)、システマティックレビュー 4 報(35-38)、メタアナリシス 2 報であった(39, 40)。

C-2. 研究特性

選択基準を満たした 25 報の文献の内、高齢者を対象にした報告が 1 報(30)、他すべての報告は成人を対象にした報告であった。また、イギリスの報告は 5 報で(19, 28, 29, 31, 32)、続いてアメリカが 4 報(16, 25, 27, 33)、日本が 2 報(22, 26)、スペイン、中国、トルコ、オランダ、インド、イタリア、ドイツ、ヨーロッパの複数国の都市を対象にした報告がそれぞれ 1 報であった。性別においては 2 報が男性を対象とした報告であり(16, 30)、それ以外はすべて男性と女性を対象とした報告であった。

C-3. 血漿・血清ビタミン C 濃度と循環器系疾患リスク

血漿・血清ビタミン C 濃度と循環器系リスクの関連を検証した報告は 9 報であった。そのうち 1 報で関連なしの報告があったが(25)、残り 8 報では負の関連が報告された(表 1)(17-20, 28, 29, 31, 32)。

症例対照研究及び横断研究では、循環器系疾患患者は循環器系疾患がない者と比較し、血漿・血清ビタミン C 濃度が低いことが確認されている(17-20)。また、EPIC Norfolk cohort では、血漿ビタミン C 濃度と虚血性心疾患、冠動脈疾患、脳卒中リスクの関連について述べられており、血漿濃度最低値群と最高値群を比較したところ、虚血性心疾患発症のハザード比は 0.629(95%CI: 0.48 - 0.82)(29)、脳卒中発症のリスク比は 0.60(95%CI: 0.44 - 0.81)(32)、冠動脈疾患のオッズ比は 0.66

(95%CI: 0.51- 0.86)(19)という結果が得られている。さらにその他の 2 報では、血漿ビタミン C 濃度 50 $\mu\text{mol/L}$ を基準とし、基準値未満とそれ以上の群での脳梗塞リスク及び循環器系疾患による死亡リスクの検証を行っている(28, 31)。その結果、血漿濃度 50 $\mu\text{mol/L}$ 未満の群では 50 $\mu\text{mol/L}$ 以上の群に比べ、脳梗塞リスク及び循環器系疾患による死亡リスクに有意な上昇が報告されている。

本レビューの結果から、血漿ビタミン C 濃度の上昇により明らかな循環器系疾患リスクを低下させる効果が確認された。しかしながら循環器系疾患リスクの減少効果が期待できる血漿・血清濃度については、今回のレビューからは明らかにすることができない。その理由として、血漿・血清ビタミン C 濃度と循環器系疾患リスクについて検証したコホート研究 5 つの内、4 つが the EPIC Norfolk cohort による同一集団における報告であり(28, 29, 31, 32)、且つこの研究の対象集団は喫煙者が低いという特性を持っているため、その他の集団においても同様の結果が得られるか定かでないためである。食事摂取基準 2015 年版では、Gey KF により報告された narrative review を引用し、循環器系疾患の予防に期待できる血漿濃度として 50 $\mu\text{mol/L}$ が報告されているが(11)、その根拠となる引用論文は全て Gey KF が著者であること、さらにその多くは narrative review を引用していることから、得られる情報にはバイアスがかかっている可能性が考えられる。今回のレビューは食事摂取基準 2015 年版の策定以降に報告された文献(2006 年以降)に絞ってレビューを行ったため、それ以前の報告については網羅できていない。したがって 2020 年版の食事摂取基準の策定に向けて、まずは循環器系疾患予防効果が期待できる血漿ビタミン C 濃度について、2006 年以前の文献について再度レビューをする必要があると考えられた。

C-4. ビタミン C 摂取量と循環器系疾患リスク

ビタミン C 摂取量と循環器系疾患リスクの関連を述べた報告は 11 報であり、このうち 2 報はサプリメント由来のビタミン C 摂取量を曝露因子としたもの(16, 27)、残り 9 報は食事由来のビタミン C 摂取量を曝露因子とした報告であった(表 2)(21-24, 26, 29, 30, 33, 34)。これら 11 報のうち、7 報においてビタミン C 摂取量と循環器系疾患リスクに関して負の関連が報告されている。

曝露因子をサプリメント由来のビタミン C 摂取量とした 2 報においては、共に循環器系疾患リスクとは関連がないことが報告されている。Pocobelli G らの報告では、コホート研究においてビタミンサプリメントを服用していないものと比較し、ビタミン C 摂取量最低値群(2.6-6.0 mg/日)と最高値群(322.1-750.0 mg/日)の循環器系疾患による死亡ハザード比は 0.89(95%CI:0.74-1.08)、0.89(95%CI:0.73-1.08)という結果であった(27)。また、Sesso HD らの報告では、ビタミン C サプリメント 500 mg/日の摂取群のプラセボ群に対する循環器系疾患リスクのハザード比は 0.99(95%CI:0.89-1.11)であった(16)。さらにビタミン C 摂取量と冠動脈心疾患リスクの関連を述べたメタアナリシスでは、サプリメント由来のビタミン C 摂取では冠動脈心疾患の予防効果が見られなかった(40)。これらの結果よりサプリメント由来のビタミン C 摂取では、循環器系疾患予防に効果がない可能性が示唆されたものの、今回のレビューでは報告数も少ないため、最終的な結論を得ることはできなかった。

一方で食事由来のビタミン C 摂取では、9 報中 7 報で循環器系疾患リスクとの負の関連が報告されている(21-24, 26, 29, 30, 34)。ビタミン C 摂取量を分位点により群分けし、最低群と最高群の比較を行ったところ、Martín-Calvo N らの報告では、循環器系疾患の発症及び死亡の両方で負の関連が報告されており(21)、この傾向は性別ごとで検討を行った場合でも同様の結果であった(23, 24)。Chen GC らの報告

したメタアナリシスでは、dose-response analysis により、ビタミン C 摂取量が 200 mg/日までは用量依存的に脳卒中リスクの減少効果があることが確認されている(39)(図 2)。このことからビタミン C 摂取による循環器系疾患の予防効果が期待できることが伺える。

しかしその一方で、日本の JPHC 研究における喫煙者と非喫煙者ごとの解析では、非喫煙者ではビタミン C 摂取量と循環器系疾患の死亡リスクに負の関連があったものの、ビタミン C の必要量が高まる喫煙者では関連がなかったことが報告されている(22)。さらに喫煙と同様に、ビタミン C 必要量が増加する高齢者における報告でも、ビタミン C 摂取量と循環器系疾患の死亡リスク比には差がないことが報告されている(30)。食事摂取基準(2015 年版)では、喫煙者及び高齢者の摂取目標値は成人のものと同様の値を用いているものの、成人と同様の数値設定では循環器系疾患の予防効果が得られない可能性がある。したがって、喫煙者及び高齢者といった特定の対象者におけるビタミン C 摂取量と循環器系疾患リスクの関連については、今後別途検証を行う必要があると考えられる。

C-5. ビタミン C 摂取量の測定方法による結果への影響

今回のレビューで得られた 9 報の食事由来のビタミン C 摂取量に関する報告において、食事調査方法による測定誤差を考慮し結果を解釈する必要があると考えられた。その理由として、今回得られた文献のビタミン C 摂取量を評価する方法の多くで FFQ が用いられており、食事調査方法に大きな偏りがあったためである。FFQ では、野菜や果物を過大評価することが報告されていること(41)、ビタミン C 摂取量は野菜・果物の摂取量に影響されることから(42)、FFQ ではビタミン C 摂取量を過大に評価している可能性が考えられる。Bingham S らの報告では、7 日間の食事記録と FFQ の 2 種類の測

定方法で野菜・果物摂取量を測定したところ、FFQ で求められた摂取量は食事記録で得られた摂取量の2倍量であった(29)。さらに、血漿ビタミンC濃度と食事記録、FFQそれぞれで得られたビタミンC摂取量の虚血性心疾患リスクとの関連について検証したところ、血漿ビタミンC濃度及び食事記録により得られたビタミンC摂取量では、共に負の関連が確認されたものの($P < 0.001$)、FFQで算出されたビタミンC摂取量では関連が見られなかった($P = 0.225$)。このことから、食事調査方法の影響により、ビタミンC摂取量と循環器系疾患リスクの結果が異なっている可能性があり、結果の解釈には注意が必要であるように思われた。したがって、ビタミンC摂取量と循環器系疾患リスクの関連については、今回のレビューを行った2006年以前の文献についてもレビューが必要であると考えられる。

D. 結論

今回のレビューより、血漿・血清ビタミンC濃度及びビタミンC摂取量は循環器系疾患と負の関連があることが確認された。しかしながら具体的な数値を設定し得る根拠までは得られておらず、今回の結果からは目標量の設定に至らなかった。今後ビタミンCの目標量の設定を考える上で、①循環器系疾患予防効果が期待される血漿・血清ビタミンC濃度、②食事由来のビタミンC摂取量と循環器系疾患リスクの関連の2点を、レビューで明らかにする必要があると考えられた。特に①は目標量を設定する際の根拠となる情報であるため、十分なレビューを行い検討する必要があると思われた。またこれに加え、ビタミンCの必要量が高まる高齢者、喫煙者においては、その他の集団と同様に目標設定を行うべきか否かの検討も必要であると思われた。

さらに、今回のレビューを行った2006年以降に発表された文献より、血漿・血清ビタミンC濃度及びビタミンC摂取量と、循環器系疾患リ

スクに関する重要文献の抽出を行った。文献の抽出方法については、レビューで得られた観察・介入研究の報告のdiscussion部分で引用されているものをリストアップし、複数の文献で挙げられたものを重要文献とみなして抽出した。その結果、2001年に発表されたKhaw KTらの報告(42)、及び2004年に発表されたKnekt Pらの報告(43)が3報で引用されており、これらを重要文献として抽出した。そこでこれらをもとに、これまでの食事摂取基準の報告書において2報の重要文献が引用されているか検証し、過去に行われたレビュー状況について確認を行った。その結果、2015年版ではこれら2報の重要文献が引用されておらず、得べき情報を網羅できていない可能性が示唆された。

この現状を踏まえ、今後2020年版の食事摂取基準の策定に向けて、2006年以前の文献も対象としたシステムティックレビューを行い、ビタミンCと循環器系疾患リスクとの関連について客観的な視点で評価することで、目標量の設定について検討していく必要があると考えられた。

E. 参考文献

- 1) Baker EM, Hodges RE, Hood J, Sauberlich HE, March SC, Canham JE. Metabolism of 14C- and 3H-labeled L-ascorbic acid in human scurvy. *Am J Clin Nutr* 1971; 24(4): 444-54.
- 2) Hodges RE, Hood J, Canham JE, Sauberlich HE, Baker EM. Clinical manifestations of ascorbic acid deficiency in man. *Am J Clin Nutr* 1971; 24(4): 432-43.
- 3) Baker EM, Hodges RE, Hood J, Sauberlich HE, March SC. Metabolism of ascorbic-1-14C acid in experimental human scurvy. *Am J Clin Nutr* 1969; 22(5): 549-58.

- 4) Hodges, R. E., Baker, E. M., Hood, J., Sauberlich, H. E. & March, S. C. Experimental scurvy in man. *Am J Clin Nutr* 1969; 22: 535-548.
- 5) Pearson, W. N. Blood and urinary vitamin levels as potential indices of body stores. *Am J Clin Nutr* 1967; 20: 514-527.
- 6) US Interdepartmental committee on nutrition for national defense. 1964.
- 7) Hodges, R. E. What's new about scurvy? *Am J Clin Nutr* 1971; 24: 383-384.
- 8) Horing D. Impact of marginal vitamin C deficiency. *日本臨床栄養学会誌* 1982; 3: 127-141.
- 9) Byun, J., Mueller, D. M., Fabjan, J. S. & Heinecke, J. W. Nitrogen dioxide radical generated by the myeloperoxidase-hydrogen peroxide-nitrite system promotes lipid peroxidation of low density lipoprotein. *FEBS Lett* 1999; 455: 243-246.
- 10) Frei, B. Vitamin C as antiatherogen: Mechanism of action. In: Packer L, Fuchs J (eds). *Vitamin C in health and disease*. Marcel Dekker Inc, New York, 1997: 163-82.
- 11) Gey, K. F. Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health. A critical and constructive review of epidemiology and supplementation data regarding cardiovascular disease and cancer. *Biofactors* 1998; 7: 113-174.
- 12) Yokoyama, T. et al. Serum vitamin C concentration was inversely associated with subsequent 20-year incidence of stroke in a Japanese rural community. The Shibata study. *Stroke* 2000; 31: 2287-2294.
- 13) Brubacher, D., Moser, U. & Jordan, P. Vitamin C concentrations in plasma as a function of intake: a meta-analysis. *Int J Vitam Nutr Res* 2000; 70: 226-237.
- 14) Levine, M. et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 3704-3709.
- 15) Levine, M., Wang, Y., Padayatty, S. J. & Morrow, J. A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 9842-9846.
- 16) Sesso, H. D. et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2123-2133.
- 17) Murr, C. et al. Inverse association between serum concentrations of neopterin and antioxidants in patients with and without angiographic coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2009; 202: 543-549.
- 18) Göçmen, A. Y., Sahin, E., Semiz, E. & Gümüşlü, S. Is elevated serum ceruloplasmin level associated with increased risk of coronary artery disease? *Can J Cardiol* 2008; 24: 209-212.
- 19) Boekholdt, S. M. et al. Plasma concentrations of ascorbic acid and C-reactive protein, and risk of future coronary artery disease, in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Br J Nutr* 2006; 96: 516-522.
- 20) Kumar, A., Nagtilak, S., Sivakanesan, R. & Gunasekera, S. Cardiovascular risk factors in elderly normolipidemic acute myocardial infarct patients--a case controlled study from India. *Southeast*

- Asian J Trop Med Public Health 2009; 40: 581-592.
- 21) Martín-Calvo, N. & Martínez-González, M. Vitamin C Intake is Inversely Associated with Cardiovascular Mortality in a Cohort of Spanish Graduates: the SUN Project. *Nutrients* 2017; 9(9).
 - 22) Uesugi, S. et al. Dietary intake of antioxidant vitamins and risk of stroke: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Eur J Clin Nutr* 2017; 71: 1179-1185.
 - 23) Zhao, L. G. et al. Dietary antioxidant vitamins intake and mortality: A report from two cohort studies of Chinese adults in Shanghai. *J Epidemiol* 2017; 27: 89-97.
 - 24) Stepaniak, U. et al. Antioxidant vitamin intake and mortality in three Central and Eastern European urban populations: the HAPIEE study. *Eur J Nutr* 2016; 55: 547-560.
 - 25) Goyal, A., Terry, M. B. & Siegel, A. B. Serum antioxidant nutrients, vitamin A, and mortality in U.S. Adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 2202-2211.
 - 26) Kubota, Y. et al. Dietary intakes of antioxidant vitamins and mortality from cardiovascular disease: the Japan Collaborative Cohort Study (JACC) study. *Stroke* 2011; 42: 1665-1672.
 - 27) Pocobelli, G., Peters, U., Kristal, A. R. & White, E. Use of supplements of multivitamins, vitamin C, and vitamin E in relation to mortality. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 472-483.
 - 28) Myint, P. K., Luben, R. N., Wareham, N. J., Bingham, S. A. & Khaw, K. T. Combined effect of health behaviours and risk of first ever stroke in 20,040 men and women over 11 years' follow-up in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer (EPIC Norfolk): prospective population study. *BMJ* 2009; 338: b349.
 - 29) Bingham, S. et al. Associations between dietary methods and biomarkers, and between fruits and vegetables and risk of ischaemic heart disease, in the EPIC Norfolk Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 978-987.
 - 30) Buijsse, B., Feskens, E. J., Kwape, L., Kok, F. J. & Kromhout, D. Both alpha- and beta-carotene, but not tocopherols and vitamin C, are inversely related to 15-year cardiovascular mortality in Dutch elderly men. *J Nutr* 2008; 138: 344-350.
 - 31) Khaw, K. T. et al. Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS Med* 2008; 5: e12.
 - 32) Myint, P. K. et al. Plasma vitamin C concentrations predict risk of incident stroke over 10 y in 20 649 participants of the European Prospective Investigation into Cancer Norfolk prospective population study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 64-69.
 - 33) de Oliveira Otto, M. C. et al. Dietary intakes of zinc and heme iron from red meat, but not from other sources, are associated with greater risk of metabolic syndrome and cardiovascular disease. *J Nutr* 2012; 142: 526-533.
 - 34) Del Rio, D. et al. Total antioxidant capacity of the diet is associated with lower risk of ischemic stroke in a large Italian cohort. *J Nutr* 2011; 141: 118-123.
 - 35) Al-Khudairy, L. et al. Vitamin C supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease.

- Cochrane Database Syst Rev 2017; 3: CD011114.
- 36) Moser, M. A. & Chun, O. K. Vitamin C and Heart Health: A Review Based on Findings from Epidemiologic Studies. *Int J Mol Sci* 2016; 17(8).
- 37) Cherubini, A. et al. Dietary antioxidants as potential pharmacological agents for ischemic stroke. *Curr Med Chem* 2008; 15: 1236-1248.
- 38) Mente, A., de Koning, L., Shannon, H. S. & Anand, S. S. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009; 169: 659-669.
- 39) Chen, G. C., Lu, D. B., Pang, Z. & Liu, Q. F. Vitamin C intake, circulating vitamin C and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000329.
- 40) Ye, Z. & Song, H. Antioxidant vitamins intake and the risk of coronary heart disease: meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 26-34.
- 41) Bingham, S. A. et al. Nutritional methods in the European Prospective Investigation of Cancer in Norfolk. *Public Health Nutr* 2001; 4: 847-858.
- 42) Khaw, K. T. et al. Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Lancet* 2001; 357: 657-663.
- 43) Knekt, P. et al. Antioxidant vitamins and coronary heart disease risk: a pooled analysis of 9 cohorts. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1508-1520.
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし
- H. 知的所有権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

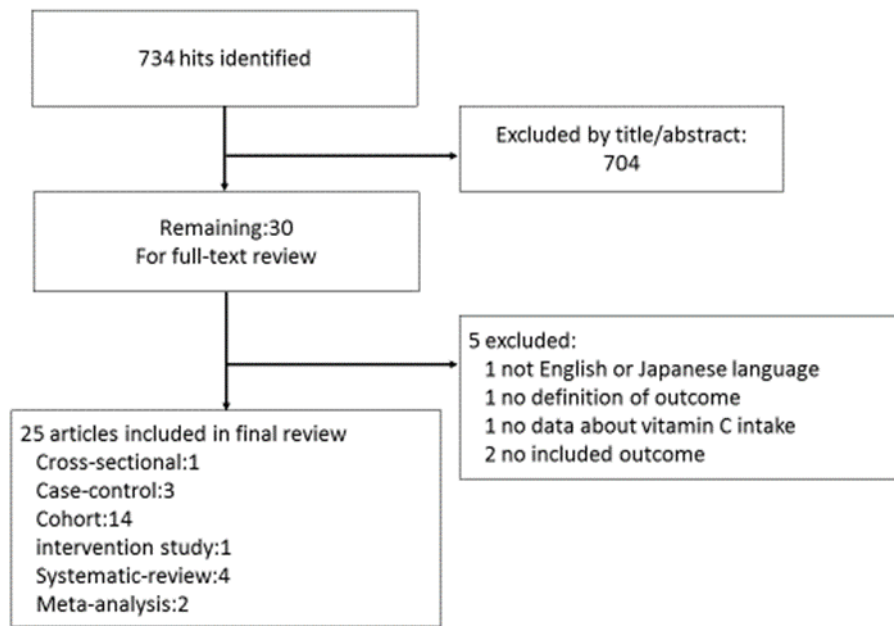


図1 文献抽出フローチャート

表1 血漿・血清ビタミンC濃度と循環器系疾患の関連

著者	研究要約	研究基本情報				方法			結果			考察	結論		
		発表年	研究デザイン	研究名称	国・地域	調査開始年(追跡期間)	原対照者数 性別	年齢 代表値(歳)	主要因子 測定項目(測定方法/入方法)	アウトカム 指標とその値 (信頼区間)	交絡因子(調整変数)			項値 その他(別記)	
Goyal A, et al. ²⁵	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	2013	コホート研究	NHANES III	アメリカ	1988(中央値14.2年間)	16008人・男女	N/A(20歳以上)	血清ビタミンC濃度 (無効化HPLC)	心血管疾患による 死亡	HR Q1 1.15(0.96-1.36) Q5 0.80(0.68-0.94)	○	性、年齢、性別、教育程度、喫煙、BMI、血清コレステロール濃度、アルコール摂取、野菜・果物摂取、身体活動、血圧、コレステロール濃度、糖尿病、心臓病、腎臓病、心臓病の家族歴、女性にはホルモンの使用、サプリメントの使用	関連なし	
Mynt PK, et al. ²⁴	BMJ	2009	コホート研究	the EPIC Norfolk cohort	イギリス	1993(14年間)	20040人 男性・女性	男性 58.6歳 (40-79歳)	血清ビタミンC濃度 (分光法)	脳卒中の発症・死亡	RR 1.39 (1.17-1.64)	x	年齢、性別、BMI、収縮期血圧、コレステロール濃度、アスピリンの使用、喫煙、血圧、社会地位	負の関連	・交絡因子については、3つのモデルで加える場合と加えない場合があるが、ビタミンCとの関連をみる内容はほぼその前後でほぼ一致している
Bingham S, et al. ²⁶	Int J Epidemiol	2008	コホート研究	the EPIC Norfolk cohort	イギリス	1993(5年間)	11134人・男女	N/A(45-75歳)	ビタミンC摂取量 (FFO7日間の食事日記 による)	虚血性心疾患の 発症・死亡	HR: Q1 vs Q5 FFO 0.86 (0.66-1.11) FFO 0.86 (0.67-1.07) Q1 vs Q5 28.9 vs 79.8(SD記載なし)	○	年齢、性別、運動量、体重、収縮期血圧、エネルギー摂取量、エネルギー摂取量、アルコール摂取、脂質、尿水、食物繊維、ビタミンC摂取量、ビタミンC摂取量 ビタミンC摂取量の情報なし	負の関連	・FFOは食事摂取法とは異なる、食物摂取量を輸入に用いる傾向にある。 このstudyの食事調査方法に関する詳細な情報の参考文献あり
Göpmen A Y, et al. ¹⁸	Clin J Cardiol	2008	症例対照研究	N/A	トルコ	N/A(N/A)	case 26人 control 26人 男女	男性 57.7±2.6歳 女性 57.7±1.68歳 男性 56.9±3.74歳 女性 54.2±1.55歳 (N/A)	血清ビタミンC濃度 (分光法)	冠動脈疾患の有無	N/A	x	N/A	負の関連	・ORの算出はなく、case、controlでのビタミンC濃度の比較のみ
Klaw KT, et al. ³¹	PLoS Med	2008	コホート研究	the EPIC Norfolk cohort	イギリス	1993(平均値11年間)	20244人・男女	男性 58.4±9.2歳 女性 57.9±5.3歳 (45-79歳)	血清ビタミンC濃度 (標準定法)	虚血性心疾患による 死亡	OR 0.86 (0.74-0.99) 男性 1.7 (1.44-2.00) 女性 1.59 (1.25-2.06)	x	年齢、性別、BMI、社会的地位	負の関連	・ビタミンC50umol/lは野菜・果物摂取量が95umol/l以上であることを示すため、この基準を用いている。 ・血圧調整の単位はmmol/lになっているが、50mmol/lの単位換算はmmol/lであったため、単位が異なると思われる。
Mynt PK, et al. ²⁴	Am J Clin Nutr	2008	コホート研究	the EPIC Norfolk cohort	イギリス	1993(平均値9.5年間)	20649人・男女	Q1 59.5±9.4 Q4 58.0±9.1 (40-79歳)	血清ビタミンC濃度 (標準定法)	脳卒中の発症・死亡	Q1 vs Q4 OR 0.16(0.14-0.18)	○	年齢、性別、BMI、収縮期血圧、コレステロール濃度、アスピリンの使用、喫煙、血圧、社会地位	負の関連	交絡因子の野菜・果物摂取量の測定方法が不明
Boehndel SM, Meuwese MC, et al. ¹⁶	Br J Nutr	2006	コホート研究	the EPIC Norfolk cohort	イギリス	1993(平均値6年間)	case 629人 control 1139人 男女	case 61.8±3.8歳 (46-89歳) control 60.3±3.4歳 (46-89歳)	血清ビタミンC濃度 (Roche and Kuehler method)	冠動脈疾患の発症・死亡	Q1 vs Q4 OR 0.66 (0.51-0.86)	○	年齢、性別、糖尿病の有無、喫煙、BMI、コレステロール、CRP濃度、ビタミンCサプリメントの使用	負の関連	喫煙者が少ない集団であった
Kumar A, et al. ²²	Southeast Asian J Trop Med Public Health	2009	症例対照研究	N/A	インド	N/A(N/A)	case 165人 control 165人 男女	case 63.6±9.89歳 control 56.2±7.04歳 (interquartile range: 56.2-70.4, range: 21.9-86.9)	血清ビタミンC濃度 (分光法)	急性心筋梗塞の発症	N/A	○	記載なし、統計方法も記載なし	負の関連	ビタミンC濃度と発症の関連は不明であるが、ビタミンC濃度と発症の関連は不明であり、信頼性に欠けると考えられる。
Murr C, et al. ¹⁷	Atherosclerosis	2009	横断研究	LURIC study	ドイツ	1997(N/A)	case 1125人 control 338人 男女	case 63.6±9.89歳 control 56.2±7.04歳 (interquartile range: 56.2-70.4, range: 21.9-86.9)	血清ビタミンC濃度 (分光法)	冠動脈疾患の発症の有無	N/A	x	N/A	負の関連	症例・対照群ともに血清コレステロール濃度を調整している

表2 ビタミンC摂取量と循環器系疾患の関連

研究者	雑誌	発表年	研究デザイン	研究名称	国・地域	調査開始年(追跡期間)	対象者数 (性別)	年齢(平均)	摂取量 (平均)	結果 (平均差)	バイアス (低減)	結論
Miettinen et al. ²¹	Nutrients	2017	コホート研究	SUN project	スペイン	1989(平均追跡10.9年)	13421人、男女	Q1 41.2(9.3歳 N/A) Q3 43.7(10.8歳 N/A)	ビタミンC摂取量(FFO)	心血管疾患の発生率の減少(相対リスク)	○	ビタミンCとCVDの関連の方向性
Uusalu S. et al. ²²	Eur J Clin Nutr	2017	コホート研究	Japan Public Health Psychosocial Center-based Prospective Study	日本の11の保健所の管轄地域	1985(平均追跡12.0年)	82044人、男女	Q1 55.7歳(45-74歳) Q3 59.2歳	ビタミンC摂取量(FFO)	脳卒中・虚血性疾患中の発症率の減少	○	ビタミンCと脳卒中・虚血性疾患の関連
Zhao LG. et al. ²³	J Epidemiol	2016	コホート研究	SMHS, SWHS	中国、上海	SMHS: 2002(平均追跡9.3年) SWHS: 2002(平均追跡14.2年)	SMHS: 61,491人、男女 SWHS: 74,941人、男女	ベースライン時平均年齢(追跡開始時より異なり) Q1 44.6歳(40-70歳) Q3 49.1歳(45-70歳)	ビタミンC摂取量(FFO)	循環器系疾患による死亡率の減少	○	ビタミンCと循環器系疾患の関連
Stepanski U. et al. ²⁴	Eur J Nutr	2016	コホート研究	Health, Alcohol and Psychosocial stress in Europe cohort study	ロシア、都市部、モスクワ市、サンクトペテルブルク	2002年と2007年(平均追跡6.5年)	26993人、男女	平均年齢: 57.4(58.6歳) Q1 55.5歳 Q3 59.2歳	ビタミンC摂取量(FFO)	循環器系疾患による死亡率の減少	○	ビタミンCと循環器系疾患の関連
Kubota Y. et al. ²⁵	Stroke	2011	コホート研究	The Japan Collaborative Cohort (JACC) Study	日本	1988(9-16年)	58370人、男女	男性: 40,791歳 Q1 53.7歳 Q3 58.6歳 女性: 40,791歳 Q1 55.4歳 Q3 58.2歳 Q5 57.8歳	ビタミンC摂取量(FFO)	脳卒中の発生率の減少	○	ビタミンCと脳卒中の関連
Pocock G. et al. ²⁷	Am J Epidemiol	2009	コホート研究	The Veterans and Lifestyle Study	アメリカ	2000(5年)	77873人、男女	N/A(50-76歳)	ビタミンC摂取量(相対)	冠動脈性疾患の発生率の減少(平均使用量 mg/day)	○	ビタミンCと冠動脈性疾患の関連
Sesso HD. et al. ¹⁶	JAMA	2008	介入研究	the Physicians's Heart Study II (PHS II)	アメリカ	1987(10年)	64,350人以上	N/A(50歳以上)	ビタミンC摂取量(500mg/day)	脳卒中・虚血性疾患による死亡率の減少	○	ビタミンCと脳卒中・虚血性疾患の関連
Bingham S. et al. ²⁹	Int J Epidemiol	2008	コホート研究	the EPIC Norfolk cohort	イギリス	1995(5年)	11334人、男女	N/A(45-75歳)	ビタミンC摂取量(食事からのみ)	脳卒中・虚血性疾患による死亡率の減少	○	ビタミンCと脳卒中・虚血性疾患の関連
(研究対象外)	(研究対象外)	(研究対象外)	(研究対象外)	(研究対象外)	(研究対象外)	(研究対象外)	(研究対象外)	(研究対象外)	(研究対象外)	(研究対象外)	(研究対象外)	(研究対象外)

表2 ビタミンC 摂取量と循環器系疾患の関連

著者	研究種別	研究基本情報				方法				結果				備考	総論	
		発表年	研究デザイン	研究名称	国・地域	調査開始年（追跡期間）	参加対象者数 性別	年齢 代差幅(歳)	測定項目 (測定方法/介入方法)	アウトカム (疾患、病気の死亡)	用量	平均値±SD (最大の値と最小の値の分配量)	アアウトカム			アアウトカム
Buijse B, et al. ³⁰	J Nutr	2008	コホート研究	Zuiphen Elderly Study	オランダ	1985(15年間)	559人・男性	baseline 71.8±5.2歳 (65-84歳)	ビタミンC摂取量 (cross-check, dietary history method)	循環器系疾患による死亡率	平均値に関する情報なし	FR 0.88 (0.57-1.30)	○	年齢、エネルギー摂取量、BMI、身体活動量、アルコール摂取量、社会的地位、居住期間の使用、アアウトカムの使用	ビタミンCとCVDの関連の備考 方向性	食事調査方法、参考文献あり
de Oliveira Otto MC, Alonso A, et al. ³¹	J Nutr	2012	コホート研究	MESA cohort	アメリカ	2000(平均追跡6.2年間)	5285人・男女	61.8±10.3歳 (コホート参加者:45-64歳)	ビタミンC摂取量(FFO)	CVDの発生、CVDによる死亡、脳卒中による死亡、心臓病による死亡、腎臓病による死亡、心臓病による死亡、糖尿病による死亡、他のアアウトカムに関連した死亡率、他のCVDによる死亡率	100±60.7mg/day OI:57mg, OS:719mg	HR: OI:1.00 OS:1.07 (0.62-1.85)	○	エネルギー摂取量、年齢、性別、人種、教育程度、コホート期間、アルコール摂取量、身体活動量、BMI、身体機能検査、アアウトカム使用、多量不飽和脂肪酸、飽和脂肪酸、飽和脂肪酸、非ヘム鉄摂取量、鉄摂取量、化学生物学摂取量、総2n摂取量、総ヘム鉄摂取量	ビタミンCとCVDに関する事象は17歳以上、過去の文脈は引用されているが、文脈は不明瞭であることがわかっておらず、どの文脈のどの文脈かわからない、もしかしら、本報告者一人から	
De Ro D, et al. ³²	J Nutr	2011	コホート研究	EPCのイタリヤコホート	イタリヤ	1993(平均追跡7.9年間)	42,620人・男女	協賛中なし、50歳、全タイプの協賛中-56歳、冠動脈性協賛中-57歳、脳卒中性協賛中-56歳、(44-61歳)	ビタミンC摂取量(FFO)	脳卒中すべてのタイプの、脳出血、脳出血による死亡	OI: 85mg, OS: 201mg	多タイプ協賛中 HR: OI:1, OS: 0.89 (0.66-1.32)、 冠動脈性協賛中 HR: OI:1, OS: 0.58 (0.37-0.88)、 脳卒中性協賛中 HR: OI:1, OS: 1.93 (0.84-4.42)	○	高血圧、糖尿病、アルコール以外のエネルギー摂取量、喫煙、フェスタ、BMI、身体活動量、調査センター、性別、年齢	員の関連	

表3 ビタミンCと循環器系疾患の関連に関するシステマティックレビュー及びメタアナリシス

著者	雑誌	発表年	研究本質評価 Systematic-review or meta-analysis	対象とした研究 デザイン	検索期間	使用したデータベース	方法				結果			
							プロトタイプ の有無	検出された 文庫数	最終対象文庫数	選定目的	アブストラクト の対象 (例: 循環器系疾患の死亡数)	脱落 (例: 対照法、ハザード比)	効果の大きさ (95%信頼区間)	ビタミンCのDVIDの 間の有意差、 方向性
Al-Khudary L, et al. ¹⁸	Cochrane Database Syst Rev	2017	systematic-review	RCT	データベースにより異なるが、およそ2016年4月まで	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in the Cochrane Library, Health Technology Assessment (HTA) in the Cochrane Library, Abstracts of Reviews of Effects (ARE) in the Cochrane Library, NHS Economic Evaluation Database (NEED) in the Cochrane Library, MEDLINE, Embase, Classic and Embase, Web of Science Core Collection	0	3500	8	ビタミンC補充のサブリメンタル効果による介入 (N/A, C4858)	N/A	N/A	関連なし	文献数も少なく、多くの研究においてメタアナリシスに必要の規模も満たなかったため、メタアナリシスが行えていない。このため、本システマティックレビューの発表は、同様にオンラインプラットフォームでも行うことができなかった。
Chen GC, et al. ¹⁹	J Am Heart Assoc	2013	meta-analysis	前向き研究	2013年4月まで(検索時期が2013年4月のため)	PubMed, EMBASE	0	1234	16(メタアナリシス)	ビタミンCの摂取または血中ビタミンC	サマリーRR	実量摂取:0.81 (0.74-0.90) サブリメンタル:0.83 (0.62-1.10) 血中ビタミンC:0.62 (0.46-0.79)	負の関連	食事からのビタミンC摂取についても血中ビタミンCについても、脂質中のリスクと有意な負の関連は見られなかった。メタアナリシスについては有意な結果は報告されていない。
Moser MA, Chan GK. ¹⁶	Int J Mol Sci	2016	systematic-review	前向きコホート研究 RCT メタアナリシス	2016年5月まで	PubMed, Web of science, Scopus	x	記載なし	記載なし	前向きコホート研究(7/5名)とRCT(5/5名)を対象とし、500mg/day(併用ビタミンC150mg-E50mg、β-グルコース100mg、亜鉛20mgのマルチサプリメント89y(1件))	N/A	N/A	血中ビタミンC、負の関連 食事由来とサブリメンタル由来:ビタミンCの摂取量は記載されていない。	食事からのビタミンC摂取においても血中ビタミンCについても、脂質中のリスクと有意な負の関連は見られなかった。メタアナリシスについては有意な結果は報告されていない。
Cherubini A, et al. ²⁷	Curr Med Chem	2008	systematic-review	前向きコホート研究 RCT	1965年1月-2007年10月	Published	x	記載なし	記載なし	脂質研究、食事またはサプリメントによるビタミンCの摂取量、高脂血症	N/A	N/A	脂質については記載されていない	RCTについては、ビタミンCサプリメントと脂質中脂質との関連を調べたものはなかったが、急性冠症候群患者のビタミンCサプリメントと脂質中脂質との関連を調べたものはなかった。また、脂質中脂質と脂質中脂質との関連を調べたものはなかった。また、脂質中脂質と脂質中脂質との関連を調べたものはなかった。
Merle A, et al. ²⁸	Arch Intern Med	2009	systematic-review	コホート研究 RCT	1950-2007	MEDLINE database	0	コホート研究:223 RCT:66	コホート研究:146 RCT:43	コホート研究:循環器系疾患 RCT:循環器系疾患	リスク比	コホート研究:0.72(0.35-1.08) RCT:0.98(0.70-1.25)	負の関連	*pooled analysisを実施している コホート研究のフローチャートがわかりやすく明示されている *観察性研究については、有意な結果は報告されていないため、ビタミンC摂取の季節性には留意しない
Ye Z, Song H. ⁴²	Eur J Cardiovasc Prev Rehabil	2008	meta-analysis	コホート研究	2007年3月以前	MEDLINE	x	N/A	15	運動性心疾患の発症リスク	RR	上位1/3 vs 下位1/3 0.64(0.15-0.95)	負の関連	食事からのビタミンC摂取ではCVDリスクの関連は見られなかったが、サプリメント摂取では関連は認められなかった。

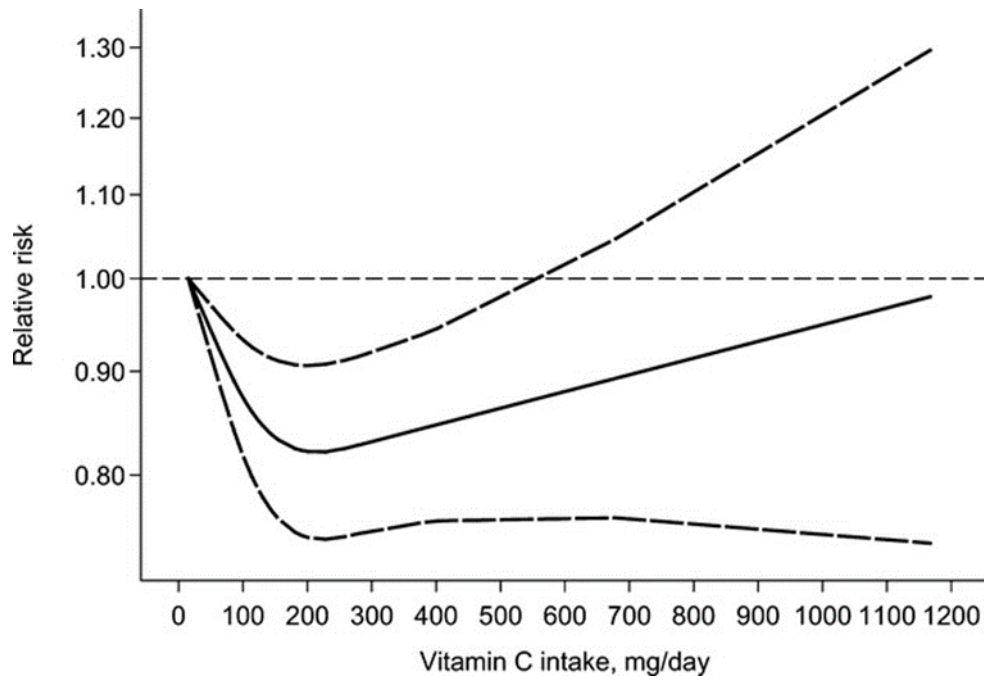


図2 ビタミンC摂取量とリスク比の関連(39)

実線はビタミンC摂取量と脳卒中リスクのリスク比を、点線はリスク比の95%信頼区間を示している。リスク比は全て、最も摂取量の低い15.2mg/日のときのリスクを参照値として算出した。

