

**Riordan  
Clinic**



# 高濃度ビタミンC点滴療法プロトコル

## The Riordan IVC Protocol

日本語翻訳版 2015年

翻訳：点滴療法研究会マスターズクラブ

本プロトコルの原本英語版の著作権はRiordan Clinicにある。

日本語翻訳版の著作権は点滴療法研究会マスターズクラブにある。

上記の権利を超えた無許可の本書の一部または全部の複写を禁ずる。

## リオルダンプロトコル

～化学療法剤および生物学的応答調節剤としての

ビタミンCの静脈内投与～

編集：リオルダンクリニック研究所 翻訳：点滴療法研究会

## 緒言

ビタミンC（アスコルビン酸、アスコルビン酸塩）は、細胞外コラーゲンの生成も増加させる主要な水溶性抗酸化物質であり、免疫細胞の適切な機能にとって重要である（Hoffman, 1985年、Cameronら、1979年）。また、L-カルニチンの合成、コレステロールの代謝、チトクローム P450 活性、および神経伝達物質の合成においても重要な役割を果たしている（Geeraert, 2012年）。リオルダンビタミンC点滴療法（IVC）プロトコルは、キログラム体重あたりビタミンC約0.1～1.0グラムの用量でビタミンCを緩徐に点滴静注するものである（Riordanら、2003年）。IVCの使用は、統合医療およびオーソモレキュラー医学の医師らの間で近年増加している。2006年から2008年にかけて実施された開業医約300人を対象とした調査では、約1万人の患者が平均0.5g/kgの用量でIVCを受けており、重大な有害作用はないということが明らかになった（Padayattyら、2010年）。IVCは、感染治療（Padayattyら、2010年）、関節リウマチの治療（Mikirovaら、2012年）など、さまざまな応用が期待されており、中でも最も関心を集めているのが癌補助療法における利用の可能性である。

ビタミンCは当初、1950年代に癌治療の手段の1つとして提唱された。コラーゲンの生成と保護におけるその役割から、研究者らは、ビタミンCを補充することで正常組織が腫瘍の浸潤や転移から保護されるという仮説を提唱した

（McCormick, 1959年、Cameronら、1979年）。また、癌患者ではビタミンCが著しく減少する機会が多いことから（Hoffmanら、1985年、Riordanら、2005年）、補充によって免疫系の機能が改善し、患者の健康状態や健康感が向上する可能性がある（Hensonら、1991年）。CameronおよびPaulingの観察では、末期癌患者にビタミンCを点滴静注し、次いで経口摂取させたところ、生存期間が4倍となった（CameronおよびPauling, 1976年）。しかし、メイヨー・クリニック（Mayo clinic）が実施した経口ビタミンCを単独投与した2件の無作為化臨床試験では、効果は認められなかった（Creaganら、1979年、Moertelら、1985年）。それ以降の大部分の研究は、ビタミンCの静脈内投与に重点を置いたものであった。癌治療にビタミンCの点滴静注（IVC）を使用する根拠は、詳細は後述するが、以下のように要約することができる：

- IVC点滴静注により、ミリモル範囲の血漿中ビタミンC濃度に安全に達することが可能である。
- *in vitro*において、ビタミンCはミリモル濃度で癌細胞特異的に毒性を示し、*in vitro*および*in vivo*で血管新生を阻害する。
- ビタミンCは腫瘍内に蓄積し、（モルモットにおいて）1mM以上の腫瘍内濃度で有意な腫瘍増殖阻害が認められる。
- 既報の症例研究において、抗癌効果、患者の健康状態の改善、炎症および腫瘍増殖マーカーの低下が報告されている。
- 第I相臨床試験から、IVCは安全に投与でき、有害作用は比較的少ないことが示されている。

リオルダン研究所では、リオルダンプロトコルにより、数百人の癌患者を治療してきた（図1）。同時に、リオルダンクリニック研究所（RCRI）は、ビタミンC点滴療法の可能性について30年以上にわたって研究している。当研究所の取り組みとしては、*in vitro*試験、動物試験、薬物動態解析、また、臨床試験などがある。リオルダンIVCプロトコルをその使用の根拠となる研究成果（RCRIおよびその他の機関によるもの）とともに以下に記載する。

## 科学的背景

### 薬物動態

ビタミンCは、水溶性であり、経口投与した場合の吸収性は限られている。ビタミンCは、副腎、脳、数種の白血球に蓄積する傾向があるが、血漿中濃度は比較的低値を維持する（Hornig, 1975年、KeithおよびPelletier, 1974年、Ginterら、1979年、Kuetherら、1988年）。Levineらのデータでは、2.5グラムを1日1回経口投与したとしても、健康成人の血漿中濃度は100μM未満にとどまることが示されている（Levineら、1996年）。

癌患者ではビタミンCが著しく減少する傾向がある。第1相試験の末期癌患者22例中14例でビタミンCが欠乏しており、このうち10例は血漿中の検出可能なビタミンCがゼロであった（Riordanら、2005年）。これを図2に示す。ホスピスケアを受けている癌患者を対象とした試験で、Maylandらは、被験者の30パーセントがビタミンC欠乏であることを見出した（Maylandら、2005年）。欠乏（10μM未満）は、CRP（C反応性蛋白、炎症マーカー）値の上昇および生存期間の短縮と関連していた。コラーゲン生成、免疫系の機能、抗酸化保護におけるビタミンCの役割を考えれば、ビタミンC欠乏被験者で癌に対する防御が効果的に誘導されないのは驚くべきことではない。また、このことは、ビタミンCの蓄積量を補充する補充療法がこのような患者の補助療法として役立つ可能性があることも示唆している。

ビタミンCを点滴静注により投与した場合、投与患者に重大な有害作用が及ぶことなくピーク濃度が10mM超に達しうる（Casciariら、2001年、Padayattyら、2004年）。図3は、リオルダンクリニックでIVC点滴静注によって得られた血漿中ビタミンC濃度を示している。一方、図4は、80分間のIVC点滴静注を受けた被験者2例の薬物動態データを示している。これらのピーク血漿中濃度は、経口補給で認められる濃度の100倍である。このことから、癌患者におけるビタミンC蓄積量の欠乏改善において、経口補給よりもIVCの方がより効果的である可能性が示唆される。リオルダンクリニックの医師らの観察によると、IVC点滴静注後に得られるピーク血漿中濃度は、健康志願者よりも癌患者の方が低い傾向が見られ、欠乏状態の組織がビタミンの「流し台（sink）」として機能することが示された。また、IVC療法を複数回行った癌患者では、十分なIVC投与によって蓄積量が回復するにつれ、ベースライン時の血漿中ビタミンC濃度が正常値まで経時的に緩徐に増加する傾向が見られた。

ビタミンCを補給する以外にも、IVCによって腫瘍専門医はいくつかの興味深い抗癌特性を利用できる可能性がある。たとえば、高用量のIVCによる腫瘍細胞のアポトーシス誘導作用や、血管新生の阻害作用、炎症の抑制作用などがある。これらの潜在的な作用機序を裏付ける*in vitro*および*in vivo*のデータ（以下に記載）から、これらの機序は約2mMのビタミンC濃度に関連している可能性が示唆される。図3および4に示すように、これらの濃度はIVCの段階的な

投与によって血漿中で達成される。2コンパートメントモデルを使用して、平均的な体格の成人における一定のIVC投与量でのピークおよび「平均」(24時間)血漿中ビタミンC濃度を予測することができる。この計算から、50グラム、1時間の点滴静注によって約18mMのピーク血漿中濃度が得られ、積分平均は約2.6mMとなり、抗癌作用を発揮するのに妥当な目標値となることが示唆される。

図2: 末期癌患者の投与前の血漿中ビタミンC濃度の分布: 欠乏 (10 μM 未満)、低値 (10~30 μM)、正常 (20~100 μM)、および高値 (100 μM 超) (リオルダンら、2005年)。

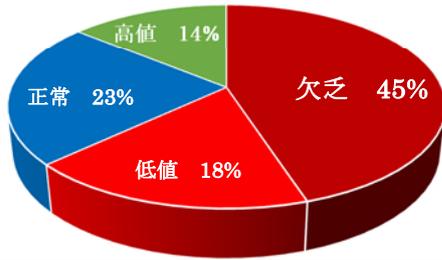


図1: リオルダンクリニックにてIVC治療が行われた癌の種類

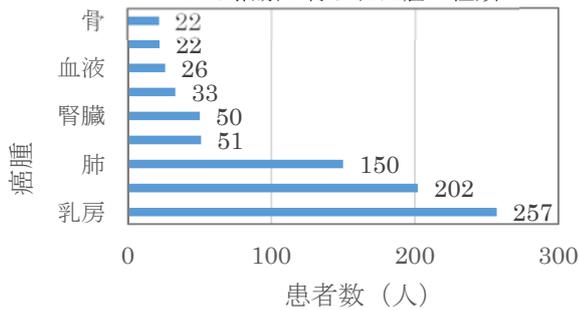
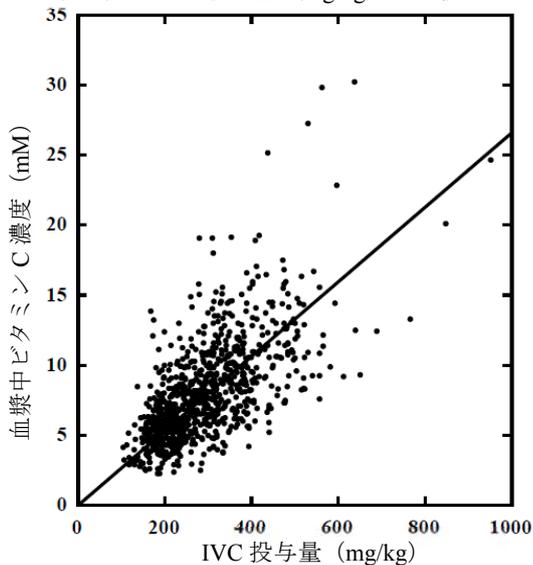


図3: リオルダンクリニックで投与を受けた被験者900例のピーク血漿中ビタミンC濃度 (mM) とIVC投与量 (mg/kg) の比較



### 過酸化物質による細胞傷害性

ビタミンCは、正常な生理的濃度 (0.1 mM) において、主要な水溶性抗酸化物質である (Geeraert、2012年)。しかし、約1mMの濃度で、「酸化還元サイクル」を引き起こす用量でのビタミンCの持続灌流は過酸化水素の蓄積を生じさせ、腫瘍細胞に対して特異的に毒性を示し

図4: 60 (黒丸) または30 (白丸) グラムの80分間における点滴静注施行中および点滴静注施行後の血漿中ビタミンC濃度。曲線は、挿入図に描かれた2コンパートメント薬物動態モデルへのデータの適合度、また、60グラムの点滴静注 (0.31 min<sup>-1</sup>, 0.091 min<sup>-1</sup>, および0.022 min<sup>-1</sup>) および30グラムの点滴静注 (0.21 min<sup>-1</sup>, 0.060 min<sup>-1</sup>, および0.027 min<sup>-1</sup>) のK<sub>1</sub>、K<sub>2</sub>、およびK<sub>E</sub>値を示している (Casciariら、2001年)。

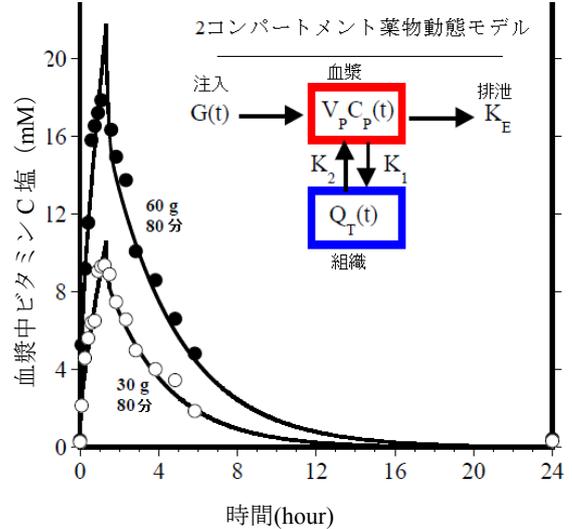
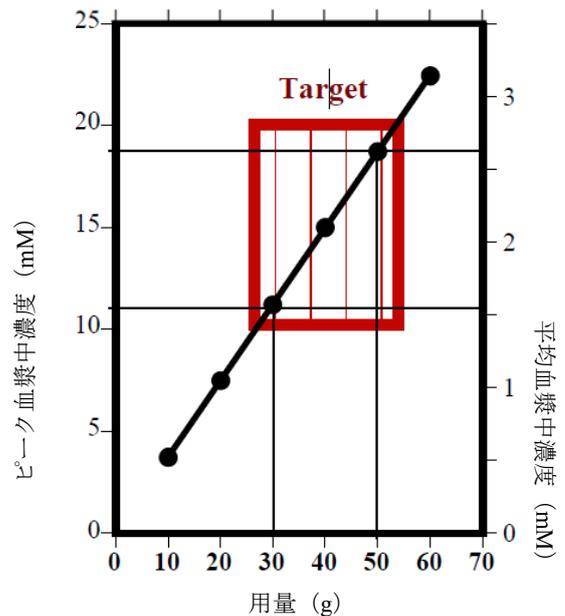


図5: 抗癌作用を発揮するのに十分な積分平均ビタミンC濃度 (24時間) の達成に基づく目標IVC用量。



(Benadeら、1969年、Riordanら、1995年、Casciariら2001年、Chenら、2005年、FreiおよびLawson、2008年)、多くの場合、オートファジー(自食作用)やアポトーシスをもたらす。この細胞毒性作用について3次元モデルで検討するため、RCRIは、中空糸in vitro固形腫瘍(HFST)を採用した。図6に、この設定で増殖した結腸癌細胞の組織学的切片を示す。二重染色アネキシンVおよびPI(propidium iodide)フローサイトメトリーでは、1 mM~10 mMの範囲のビタミンC濃度で、アポトーシスの有意な増加、それに伴う生存分画の減少として示された。HFSTモデルにおいて、インキュベーターがわずか2日間であった場合、毒性を発揮するのに必要なビタミンC濃度(LC<sub>50</sub> = 20 mM)は、細胞単層で通常認められるよりもはるかに高かった。ビタミンCをアルファリポ酸と併用することで、細胞毒性閾値を有意に低下させることができた(LC<sub>50</sub> = 4 mM)。その他の報告では、ビタミンCをメナジオン(Verraxら、2004年)または銅含有化合物(Gonzalezら、2002年)と併用した場合に、癌細胞に対するビタミンCの細胞毒性を増強できることが示唆されている。

さまざまな動物モデルを対象とし、肝臓癌、膵臓癌、結腸癌、肉腫、白血病、前立腺癌、および中皮腫を用いた多数の実験室の研究により、細胞毒性を発揮するのに十分なビタミンC濃度をin vivoで達成できること、投与によって腫瘍の

増殖を抑制できることが確認されている(Chenら、2008年、VerraxおよびCalderon、2009年、Duら、2010年、Belinら、2009年、Yeomら、2009年、Pollardら、2010年)。図7に、モルモットにおいてL-10モデルを使用したデータを示す。皮下移植したL-10腫瘍細胞は、リンパ節に転移する。次に、30日間の腫瘍増殖後および18日間のビタミンC療法後に、全体的な腫瘍量(原発腫瘍と転移腫瘍)を測定した。ここで、実際の腫瘍内ビタミンC濃度を測定したこと、また、ビタミンCの投与形態に関わらず、腫瘍量と腫瘍内ビタミンC濃度との相関関係が強いことに留意されたい。対照と比較した腫瘍増殖阻害率は、1 mMの腫瘍内ビタミンC濃度でおよそ50%であり、腫瘍内ビタミンC濃度が2 mMを超えるとおよそ65%であった。

この試験で使用したビタミンCの用量は、500 mg/kg/日であった。また、当研究所の研究者らは、S180肉腫を移植したBALP/Cマウスの生存期間に注目した。結果を図8に示す。未処置マウスの生存期間中央値は移植後35.7日であったが、ビタミンC投与マウス(700 mg/kg/日)の生存期間中央値は50.7日間であった。当然ながら、これらの動物試験で観察された有効性は、直接的な細胞毒性とその他の要因、たとえば、血管新生の阻害(Yeomら、2009年)やその他の生物学的応答の調節(Cameronら、1979年)がある程度組み合わさったことが原因と考えられる。

図6:2日間のビタミンCの投与後のSW620中空糸腫瘍(HFST)の組織学的横断切片ならびに生存、アポトーシス、および壊死画分(Casciariら、2001年)。

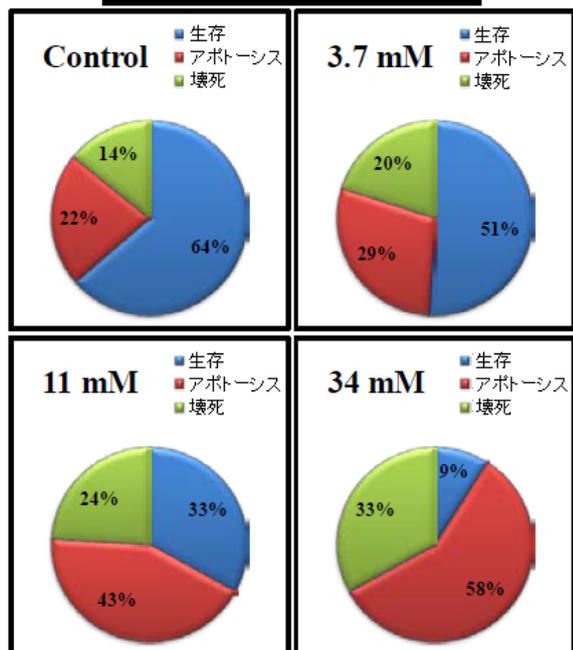
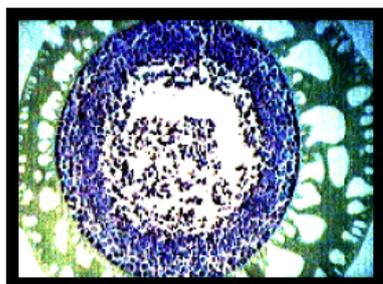
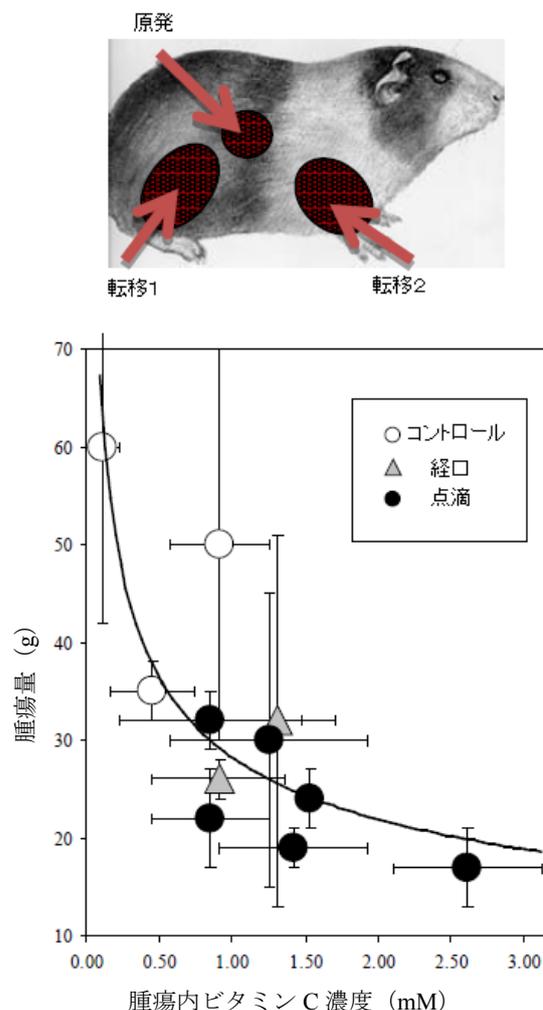


図7:L-10腫瘍移植モルモットにおける腫瘍内ビタミンC濃度と腫瘍量との相関関係(Casciariら、2005年)



### 血管新生の阻害

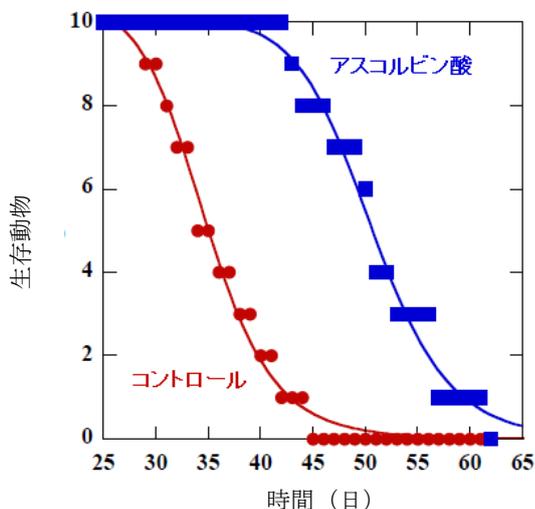
腫瘍の血管新生は、新たな血管が腫瘍に向かって、また、腫瘍内へと成長していくプロセスである。これは、腫瘍の増殖と転移にとって重要であると考えられている。文献報告では、コラーゲン合成に対するビタミン C の作用により、新しい血管の形成を阻害できること (Ashino ら、2003 年)、ビタミン C は血管新生に必要な遺伝子を抑制できること (Berlin ら、2009 年)、また、低酸素誘導因子への作用によって血管新生に影響を及ぼす可能性があること (Page ら、2007 年) が示唆されている。

リオルダクリニックの研究者は、4 種類の実験モデルを使用して、血管新生の阻害について検討した。いずれの場合も、ビタミン C 濃度 1~10 mM で血管新生に対する阻害効果が認められた (Mikirova ら、2008 年、Mikirova ら、2012 年)。

- ex vivo での大動脈輪からの新たな微小血管の成長は、図 9 に示すとおり、5 mM 以上の濃度でビタミン C によって阻害される。
- ビタミン C は、in vitro で濃度依存的にマトリゲル中の内皮細胞管腔の形成を阻害する。無傷の管腔ループの数は、内皮前駆細胞では 11 mM の濃度で、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) 細胞では 17 mM の濃度で半減した。
- 隙間が生成された後に 5.7 mM のビタミン C を添加したところ、内皮細胞がペトリ皿上で移動して細胞間の隙間を埋める割合が低下した。また、ビタミン C はこれらの内皮細胞における ATP の産生量も 20%低下させた。しかし、細胞の生存能力には影響を及ぼさなかった。
- マウスに皮下移植したマトリゲルプラグの場合、430 mg/kg を 2 週間隔日投与したマウスで微小血管密度が有意に低かった。

高用量のビタミン C が腫瘍に対して有効性を示す動物実験や臨床症例研究においては、こうした効果は、直接的な細胞毒性やその他の原因だけでなく、血管新生の阻害がもたらす治療の相乗効果である可能性がある。

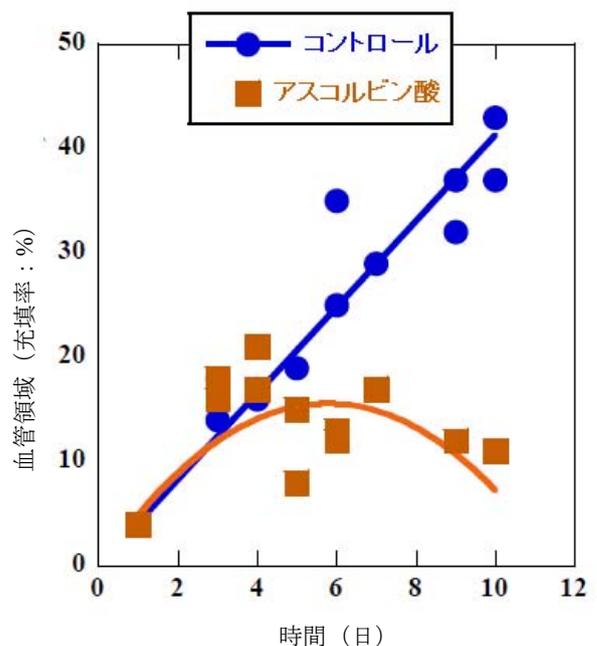
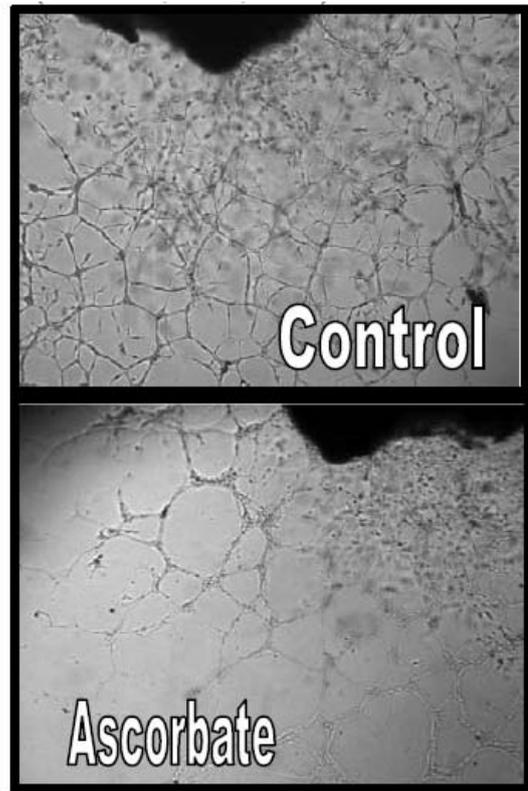
図 8：肉腫移植 BALP/C マウス (対照群および第 12 日からビタミン C700 mg/kg を腹腔内 [IP] 投与した群) の生存期間



### 炎症の調節

リオルダクリニックの臨床データの解析から、癌患者にとって問題となるのは炎症であること、また、IVC 療法の施行中は炎症を抑制できることが示されている (Mikirova ら、2012 年)。文献報告では CRP 上昇が患者の予後不良に関連していると示されているため (St. Sauver ら、2009 年)、

図 9：「大動脈輪からの内皮微小血管の成長：対照とビタミン C 投与 (5.7 mM、4 日間) の比較」と「経時的な大動脈輪近傍の血管領域のグラフ」 (Mikirova ら、2012 年)



C 反応性蛋白を炎症マーカーとして用いた。解析対象としたリオルダククリニックの癌患者の 60 パーセント超で、IVC 療法施行前の CRP 値が 10 mg/L を超えていた。これらの被験者の 76 ± 13% で、IVC によって CRP 値が低下した。この改善は、CRP が上昇している被験者 (10 mg/L 超) でより多く (86 ± 13%) 認められた。個々の被験者の投与前と投与後の値の比較を 10A に示す。このデータベースの被験者の多くは前立腺癌患者であったため、治療施行前および施行後の前立腺癌特異抗原 (PSA) 値を検査した。これを図 10B に示す。前立腺癌患者の多くは、IVC 療法の施行中に PSA 値の低下を示した。

図 10C に示すとおり、これはその他のマーカーには当てはまらなかった。一部の被験者では、IVC 療法施行前と施行後の両方の腫瘍マーカーおよび CRP データが得られた。そのような場合、IVC 療法施行中の腫瘍マーカーの変化と CRP の変化との間に強い相関関係 ( $r^2 = 0.62$ ) が認められた。これは、前立腺癌患者における CRP 値と PSA 値との相関関係を示す文献の所見と一致している (Lin ら、2010 年)。

炎症の抑制における IVC の潜在的な効果は、サイトカインに関するデータによっても裏付けられている。炎症性サイトカイン IL-1 $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-8、IL-2、TNF- $\alpha$  およびエオタキシンの血清中濃度は、ビタミン C 50 g の点滴静注後に急激に低下した。また、最後に挙げた 3 つのサイトカインの場合、IVC 療法の試行期間を通じて低下が維持された (Mikirova ら、2012 年)。

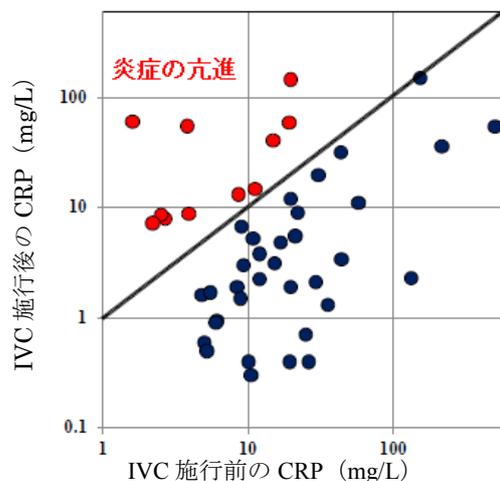
#### 化学療法に関する議論

ビタミン C は抗酸化物質であり、腫瘍内に選択的に蓄積するという所見 (Agus ら、1999 年) は、ビタミン C の補給によって化学療法の有効性が損なわれるのではないかと懸念をもたらしている (Raloff、2000 年)。この裏付けとして、Heaney らは、*in vitro* の腫瘍細胞およびマウス異種移植片は、腫瘍細胞をデヒドロビタミン C で前処理した場合に、種々の抗癌剤に対してより高い耐性を示すことを見出した (Heaney ら、2008 年)。しかし、いくつかある問題の中でも特に、ビタミン C ではなくデヒドロビタミン C を用いたという点を考えた場合に、Heaney の試験で用いられた実験条件が臨床的または生化学的に適切であったかどうかという疑問が生じている (Espey ら、2009 年)。また、IVC の目標は、ミリモル単位の腫瘍内濃度を達成することである (上述の理由により) という点にも留意しなければならない、以上のことを踏まえて、腫瘍内のビタミン C の蓄積は利点であると考えられる。

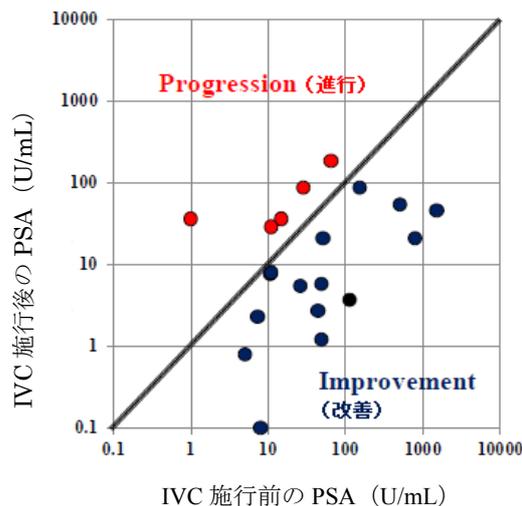
さまざまな研究試験から、高濃度のビタミン C は化学療法または放射線治療を阻害せず、状況によっては有効性を高めることが示唆されている (Fujita ら、1982 年、Okunieff および Suit、1987 年、Kurbacher ら、1996 年、Taper ら、1996 年、Fromberg ら、2011 年、Shinozaki ら、2011 年、Espey ら、2011 年)。これは、癌およびビタミンに関する臨床試験のメタアナリシスによって裏付けられている。これらの試験では、抗酸化物質の補給は化学療法レジメンの毒性を阻害しない、と結論付けている (Simone ら、2007 年、Block ら、2008 年)。

図 10：リオルダククリニックの癌患者の IVC 療法施行後の主要パラメータの変化 (Mikirova ら、2012 年)

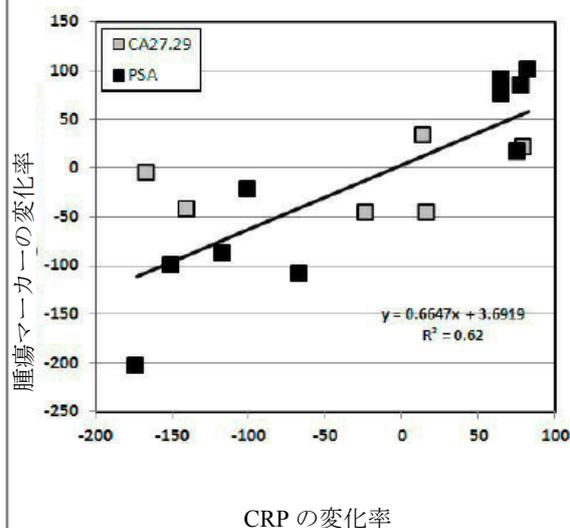
A) CRP の変化



B) PSA



C) CA マーカー



## 臨床データ

### 症例研究

医師がIVCを施行するにあたって米国食品医薬品局(FDA)の承認が厳格に義務付けられていなかったという点で、ビタミンCの静脈内投与は新規化学療法剤とは状況を異にしている。その結果、臨床試験は、実験研究と同時に実施される傾向があった。初期の2件の試験により、ビタミンCの静脈内投与は癌患者の生存期間を予想以上に延長させる可能性があることが示された(CameronおよびPauling, 1976年、Murataら, 1982年)。リオルダンクリニックチーム(Jacksonら, 1995年、Riordanら, 1998年、Riordanら, 1996年)および共同研究者(Padayattiら, 2006年、Driskoら, 2003年)によっていくつかの症例研究が発表されている。これらの症例研究では、優れたデザインの第III相試験と同様の決定的なエビデンスは示されていないが、それでもなお、それらの被験者である個々の患者にとってはきわめて重要であるだけでなく、方法を比較できるという点や、今後の研究を促進するという点で興味深い。いくつかの重要な症例研究をここで要約する：

- A) 腎細胞癌(核異型度III/V)および肺転移の51歳女性。化学療法を拒否し、代わりにビタミンC、初回用量15グラムの静脈内投与を選択。2週間後、当該患者の用量は65グラムに増量された。患者はこの用量で10ヵ月間投与を継続した。放射線治療や化学療法は受けなかった。患者は胸腺蛋白抽出物、N-アセチルシステイン、ナイアシンアミド、ベータグルカンおよび甲状腺抽出物を補給していた。肺の腫瘍8つのうち7つは消失した。患者は再び元の状態に戻ることはなく、4年間生存した。4年後、新たな腫瘍が認められ(腎癌の転移再発ではなく、小細胞肺癌と一致)、その後まもなく死亡した(Padayattiら, 2006年)。
- B) 膀胱腫瘍(浸潤グレード3/3の乳頭状移行上皮癌)および多発性サテライト腫瘍の49歳男性。化学療法を拒否し、代わりにビタミンCの静脈内投与を選択。患者は30グラム、週2回の投与を3ヵ月間受け、その後、30グラム、月1回の投与を4年間受けた。患者の補給療法として、植物抽出物、コンドロイチン硫酸、ピコリン酸クロム、亜麻仁油、グルコサミン硫酸塩、アルファリポ酸、好酸性乳酸菌、ラクトバチルス・ラムノサス、およびセレンがあった。治療開始から9年後、患者の健康状態は良好であり、再発や転移の徴候はなかった(Padayattiら, 2006年)。
- C) 有糸分裂速度が活発で左傍脊椎に大型腫瘍(横軸3.5~7cm、頭尾軸11cm)のある、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫のステージIIIの66歳女性。骨浸潤の徴候を認め、放射線療法の5週間の治療コースに同意したが、化学療法を拒否し、代わりにビタミンC静脈内投与と放射線治療の併用を選択した。患者は15グラム、週2回の投与を2ヵ月間、週1回の投与を7ヵ月間受け、その後、2~3ヵ月に1回の投与を1年間受けた。患者の補給療法として、コエンザイムQ10、マグネシウム、ベータカロチン、parasidal、ビタミンBおよびCのサプリメント、ParexおよびN-アセチルシステインがあった。放射線治療後、原発腫瘍は依然として触知可能であり、新たな腫瘍が出現した。ビタミンC療法が継続された。6週間後、腫瘍は触知不能であった。4ヵ月後に新たなリンパ腫瘍が検出されたが、1年後にリンパ腫の臨床徴候は認められなかった。診断から10年後、患者の健康状態は正常であった(Padayattiら, 2006年)。
- D) 卵巣のステージIIIの乳頭腺癌の55歳女性。初期のCA125が999であり、手術を受けた後、化学療法(パクリタキセル、カルボプラチン)6サイクルとビタミンCの経

口および非経口投与の併用療法を受けた。ビタミンCの点滴静注は15グラム週2回から開始され、60グラム週2回に増量された。点滴静注の施行中、血漿中ビタミンC濃度は200mg/dLを超えた。6週間後、ビタミンCの投与が1年間継続され、その後、点滴静注が2週間に1回に減量された。また、患者はビタミンE、コエンザイムQ10、ビタミンC、ベータカロチン、およびビタミンAを補給していた。発表の時点で、患者は最初の診断から40ヵ月を超えており、ビタミンCの点滴静注を継続していた。コンピュータ断層撮影(CT)および陽電子放射断層撮影(PET)スキャンはすべて癌陰性であり、患者のCA125値は正常値を維持していた(Driskoら, 2003年)。

- E) ステージIIIの卵巣腺癌の60歳女性。初期のCA125が81で、手術の後に化学療法(パクリタキセル、カルボプラチン)6サイクルと経口抗酸化剤を併用。化学療法6サイクルを施行後、患者は非経口ビタミンCの点滴静注を開始。ビタミンCの点滴静注は15グラム、週1回から開始され、60グラム、週2回に増量された。点滴静注の施行中、血漿中ビタミンC濃度は200mg/dLを超えた。治療は発表の日付まで継続されていた。患者はビタミンE、コエンザイムQ10、ビタミンC、ベータカロチン、およびビタミンAを補給していた。化学療法1コースを施行後、患者のCA125値は正常化した。化学療法の初回サイクルの後、骨盤内に残存病変が認められた。この時点で、患者はビタミンCの静脈内投与を選択した。30ヵ月後、患者に疾患再発の徴候は認められず、患者のCA125値は正常値を維持していた。

(これらの症例研究はさまざまな種類の癌を対象としたものであり、場合によってはIVCと化学療法または放射線治療を併用しており、通常は被験者によってその他の栄養サプリメントが使用されていたという点に留意されたい。)

その他のいくつかの臨床試験では、ビタミンCが癌患者の生活の質に及ぼす影響を調べた。韓国の試験では、IVC療法は全体的な生活の質のスコアを有意に改善し、効果として、疲労の緩和、悪心および嘔吐の軽減、また、食欲の改善が認められた(Yeomら, 2007年)。最近のドイツの試験では、標準療法とIVCを併用した乳癌患者を標準療法のみを受けた被験者と比較した(Vollbrachtら, 2011年)。IVCを受けた患者は、疲労の緩和、悪心の軽減、食欲の改善、うつ病の緩和、睡眠障害の軽減といった効果が得られた。治療中および治療後の全体的な症状の重症度スコアは、対照群ではIVC群の2倍であった。ビタミンCによる副作用は認められず、対照群と比較した腫瘍状態の変化も報告されなかった。

### 第I相臨床試験

最近発表された第I相臨床試験(Riordanら, 2005年、Hofferら, 2008年、Montiら, 2012年)では、ビタミンC静脈内投与の安全性が検討されている。最初の第I相試験は、末期癌患者(大部分は肝臓癌および大腸癌)24例を対象として実施された(Riordanら, 2005年)。この試験では、最高で710mg/kg/日の用量を用いた。図11に、投与期間中の腎機能関連パラメータの変化を示す。これらの指標は一定の値に保たれるか、あるいは経時的に低下した。ビタミンCが腎機能に対して急性の有害作用を及ぼすとすれば、値は投与期間中に上昇すると予想されるため、この点は重要である。血液生化学検査の結果、腎機能に悪影響はないことが示され、1例の患者は病態が安定し、さらに48週間投与を継続した。報告された有害事象の大部分は軽度(悪心、浮腫、口内乾燥または皮膚乾燥)であった。治験薬との「関連が否定できな

い」グレード3の有害事象は2件報告された。具体的には、腎結石 (renal calculus) の既往のある患者の腎結石 (kidney stone) と、低カリウム血症を発現した患者であった。これらの患者は投与開始時に概してビタミンC欠乏症であり、血漿中ビタミンC濃度は3.8 mM未満であった。

Hofferらの試験 (Hofferら、2008年)では、標準療法を施行できない進行癌または血液学的悪性腫瘍の被験者24例にIVCを0.4 g/kg~1.5 g/kgの用量 (70 kgの成人で28~125 gの範囲に相当)で週3回施行した。この試験では、ピーク血漿中濃度が10 mMを超え、重篤な副作用は報告されなかった。高用量では身体的な生活の質が維持されたが、客観的抗癌効果は報告されなかった。Montiらの試験 (Montiら、2012年)では、患者14例に対し、ヌクレオシドアナログであるゲムシタビンおよびチロシンキナーゼ阻害剤エルロチニブに加えてIVCを施行した。観察された有害事象は、ビタミンCによるものではなく、化学療法剤によるものであったが、ビタミンCによる付加的な効果は認められなかった。これまでの第I相試験では、末期癌患者に対してIVCを高用量 (10~100グラムまたはそれ以上)で安全に施行できることが示されたが、症例研究で報告されたような抗癌効果は依然として認められていない。当然ながら、第I相試験に組み入れた末期被験者は、最も治療が困難であると予想される。現時点では、より長期の第II相試験が必要である。

### 文献で報告された安全性に関する問題

過去に腎機能不全の徴候がなく、腎機能不全の既往歴がない患者は、ビタミンC静脈内投与によって腎臓系への有害作用を受ける可能性が低いことを示すエビデンスがある (Riordanら、2005年)。ただし、以前から腎臓障害がある場合は、注意が必要である。結石形成の既往歴のある患者1例で認められた腎結石 (Riordanら、2005年)のほか、両側性尿道閉塞および腎機能不全の患者が急性シュウ酸ニューロパチーを発現した (Wongら、1994年)。以上のことから、ビタミンCの静脈内投与療法を開始する前に、詳細な血液生化学検査および尿検査が推奨される。

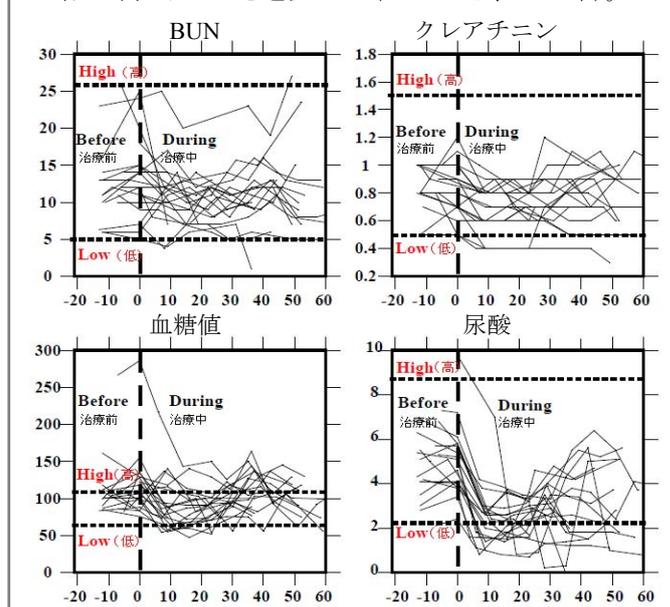
## リオルダンIVCプロトコル

### 選択基準および適応患者

- 1) 適応患者は、標準治療レジメンが無効であった患者、標準的な癌療法の有効性を向上させたい患者、標準的な癌療法による副作用の重症度や癌原性を軽減したい患者、健康を増進する方法により寛解を延長したい患者、標準治療は拒否するが、主要な代替療法を受けることを希望する患者である。
- 2) 患者 (保護者または法的に認められた介護者) は、IVC治療の治療同意書または許諾書に署名しなければならない。患者には、重大な精神疾患、末期うっ血性心不全 (CHF)、またはその他のコントロール不能な併存疾患があってはならない。
- 3) ベースライン時およびスクリーニング時の臨床検査値を測定する：
  - a) 血清化学プロファイルおよび電解質
  - b) 全血球計算 (CBC) および白血球分画
  - c) 赤血球中G6PD (正常でなければならない)
  - d) 詳細な尿検査
- 4) IVC療法に対する患者の反応を適切に評価するため、IVC療法の開始前に患者の詳細な記録情報を入手する：

CampbellおよびJack (CampbellおよびJack、1979年)は、ビタミンCの初回静脈内投与後に、1例の患者が広範囲にわたる腫瘍壊死および出血のため死亡したと報告した。したがって、投与は低用量で開始し、緩徐な「点滴」注入によって行うことが推奨される。患者がグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ (G6PD) 欠乏症である場合には、致命的な溶血が起こりうる。したがって、治療を開始する前にG6PD値を評価することが推奨される。水分、ナトリウム、またはキレート化の増加が深刻な問題を引き起こす可能性がある状況においては、投与は禁忌である。このような状況としては、うっ血性心不全、浮腫、腹水、長期血液透析、異常な鉄過剰、および不十分な水分補給や自排尿量などがある (Rivers、1987年)。

図11：患者の治療開始以降の経時的な (日数) 血中尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、尿酸および血糖値。正常範囲を横の点線で示す。これに対し、治療開始を縦の破線で示す。各グラフについて、投与期間が最も長かった患者20例のデータを選択した (Riordanら、2005年)。



- A) 腫瘍の種類および病期、たとえば、手術報告書、病理検査報告書、特別処置報告書、およびその他の病期情報 (診断以降に再発した場合や、症状が進行した場合は、病期の再判定が必要となる場合がある) など。
- B) 適切な腫瘍マーカー、CT、核磁気共鳴画像法 (MRI)、PET スキャン、骨スキャン、およびX線画像検査。
- C) 過去の癌治療、各種の治療に対する患者の反応 (副作用を含む)。
- D) 米国東部腫瘍学共同研究グループ (ECOG) 一般状態スコアによる患者の機能状態。
- E) 患者の体重。

### 使用上の注意および副作用

40,000件を超える現場でのIVC治療を行ってきたリオルダンクリニックの経験によると、高用量IVCの副作用はまれである。ただし、検討すべき使用上の注意および潜在的な副作用がある。

- 1) インスリンを使用している糖尿病患者が自身のフィン

ガースティック血糖測定器を誤って判読する危険性が認められている。糖尿病を併発している患者では、この癌治療プロトコルを使用して医療従事者に通知を行うことが重要である：高用量の15グラム以上のレベルのビタミンC 静脈内投与（IVC）は、各種の測定器において、フィンガースティック血糖測定用試験紙（電気化学的方法）の表示に偽陽性を生じさせる（Jackson および Hunninghake、2006年）。用量によっては、血糖の偽陽性、場合によっては、「ケトン陽性」の表示が注入後8時間にわたって持続する場合がある。静脈から採取して、検査室でヘキソキナーゼ血清グルコース測定法により検査を行った血液には、影響はない。電気化学的試験紙では、高濃度のビタミンCとグルコースを区別できない。ビタミンCの経口投与は、こうした影響を及ぼさない。糖尿病患者に対しては、この問題の可能性について警告すること。自身の血糖値を知りたい糖尿病患者は、血液を静脈から採取してもらい、検査室でヘキソキナーゼグルコース測定法により検査を行ってもらわなければならない。

2) 高用量のIVC 施行後に1例の患者で腫瘍壊死または腫瘍崩壊症候群が報告されている（Campbell および Jack、1979年）。このため、本プロトコルは必ず少量の15グラムの用量から開始する。

3) 60グラムのIVCを施行した1例の腎機能不全患者で急性シュウ酸ニューロパチー（腎結石）が報告された。高用量IVC療法の開始前に、腎機能、水分補給、および自排尿量が十分であることを記録しなければならない。しかし、我々の経験では、IVC 施行中または施行後のシュウ酸カルシウム結石の発現率はきわめて低い（Riordanら、2005年）。

4) G6PD 欠乏患者に高用量IVCを投与した場合に溶血が報告されている（Campbellら、1975年）。IVC 開始前にG6PD 値を評価すべきである（リオルダンクリニックでは、定量G6PD 活性測定で5例が異常な低値を示した。その後の25グラム以下のIVCでは溶血や有害作用は認められなかった）。

5) ポートではなく、静脈内に投与したときに、注入部位に静注部位刺激感が発生する場合がある。これは、1.0グラム/分を超える注入速度で生じる可能性がある。本プロトコルでは、静脈刺激感および痙攣の発現率を抑える

ために、マグネシウムを追加することを提案している。

6) IVCのキレート作用により、一部の患者はカルシウムまたはマグネシウムの低下による震えを訴える場合がある。通常、これは1.0mLの塩化マグネシウム（MgCl）をIVC溶液に追加することで消失する。重度の場合には、グルコン酸カルシウム10mL（1.0mL/分）のIV push（側管注）によって治療することができる。

7) 血糖値の変動を抑えるため、IVC注入前に食事をとることが推奨される。

8) IVCの溶剤として使用される液体の量を考慮すると、水分またはナトリウムの過負荷（静脈内投与用ビタミンCは水酸化ナトリウムおよび重炭酸塩で緩衝化される）によって有害な影響を受ける可能性のあるいかなる病態、すなわち、うっ血性心不全、腹水、浮腫などは原則禁忌となる。

9) ビタミンC療法による鉄過剰症の報告がいくつかある。我々は高用量IVCを施行したヘモクロマトーシスの患者1例を治療したが、鉄状態に関して有害作用や重大な変化は見られなかった。

10) いかなる点滴静注であっても、注入部位の浸潤が起こりうる。通常、これはポートの問題ではない。当研究所の看護職員は、23番の翼状針を使用して浅く挿入するのがきわめて確実であり、浸潤がまれにしか起こらないことを発見した（患者の静脈の状態によって異なる）。

11) IVCは必ず緩徐な点滴静注により、0.5グラム/分の速度で施行すべきである。（通常、1.0グラム/分までの速度は忍容可能であるが、綿密な観察が必要である。患者は悪心、震え、および悪寒を発症する可能性がある。）

12) 決してIV push（側管注）で投与してはならない。高用量では浸透圧により、末梢静脈の硬化が生じる可能性がある。また、筋肉内投与や皮下投与もしてはならない。付属の表に、種々の液量について算出した浸透圧を記載する。我々の経験では、1200mOsm/kg H<sub>2</sub>O未滿の浸透圧は大部分の患者で忍容可能である。また、注入速度が遅い（IVC 0.5グラム/分）場合も緊張が緩和されるが、IVC後の飽和度をより高くするために1.0グラム/分までは使用可能である。（この用量では、投与前および投与後の血清浸透圧を測定することが推奨される。）

表：リオルダンクリニックでの処方

50% ビタミンC 投与量	使用する キャリアバッグ		あらかじめ バッグから 抜いて廃棄	バッグ内に 残った溶液	50% ビタミンC 添加量	MgCl 添加量	点滴バッグ 総溶液量	滴下速度
15g (30cc)	乳酸加 リンゲル	250 cc	31cc	219 cc	30 cc	1 cc	250cc	0.5-1.0 g/min
25g (50cc)	乳酸加 リンゲル	500 cc	51cc	449cc	50cc	1cc	500cc	0.5-1.0 g/min
50g(100cc)	蒸留水	500cc	102cc	398 cc	100 cc	2cc	500cc	0.5-1.0 g/min
75g(150cc)	蒸留水	750cc	152cc	598cc	150cc	2cc	750cc	0.5-1.0 g/min
100g(200cc)	蒸留水	1000cc	202cc	798cc	200cc	2cc	1000cc	0.5-1.0 g/min

例：浸透圧の調整例

ビタミンC 質量(g)→容量(ml) (500mg/mlの溶液)	推奨される希釈用液および浸透圧	
	希釈用液	mOsm/L
15g→30ml	250mlリンゲル液	909
25g→50ml	500mlリンゲル液	795
50g→100ml	500ml蒸留水	1097
75g→150ml	750ml蒸留水	1088
100g→200ml	1000ml蒸留水	1085

**IVCの施行**

上記のすべての予防策を講じ、患者から同意説明書を取得したうえで、投与を行う医師は、3回にわたる一連の連続IVC点滴静注を15、25、および50グラムの用量で開始し、続いて、当該患者の酸化負荷を判定するためにIVC施行後の血漿中ビタミンC濃度を測定し、その後のIVCの用量を最適化できるようにする。

最初の3回の注入では、IVC点滴静注後の血漿中ビタミンC濃度によってモニタリングを行う。上記(科学的根拠)のとおり、研究および経験により、治療目標をピーク血漿中濃度約20mM(350~400mg/dL)の達成とするのが最も効果的であることが示されている。(780mg/dLまでは、IVC施行後の血漿中ビタミンC濃度に関して毒性の増強は認められていない。)15グラムのIVC施行後、最初のIVC施行後血漿中濃度は、臨床上有益であることが示されている:100mg/dL未満の濃度は、腫瘍量が多いことや、化学療法/放射線治療によるダメージ、潜在性の感染、または喫煙といったその他の酸化障害によるものと推測される既存の高レベルの酸化ストレスに関連している。

最初の3回のIVC施行後、検査室からIVC施行後血漿中濃度の結果が届くまで、患者が週2回、25または50グラムの用量のIVCを継続するよう計画することが可能である(医師の判断による)。最初の50グラムのIVC施行後濃度が治療域である350~400mg/dLに達しなかった場合は、次に予定されている50グラムのIVC施行後に再度、IVC施行後ビタミンC濃度を測定する必要がある。治療域に達した場合、患者は週2回、50グラムのIVCスケジュールを継続し、効果が持続していることを確認するため、月1回、IVC施行後に測定を行う。依然として治療域に達していない場合は、4回にわたって注入1回あたりのIVCの用量をビタミンC75グラムに増量し、その時点で、引き続きIVC施行後血漿中濃度を測定する。依然として治療域に達しない場合は、IVCの用量を100グラムのレベルまで増量する。

4回の注入後、IVC施行後の用量が依然として治療域に達しない場合は、患者が不顕性感染に罹患しているか、隠れて喫煙しているか、あるいは腫瘍が進行している可能性がある。これらの可能性に対処する一方で、臨床医は、100グラムのIVCの頻度を週3回に増やすことを選択できる。100グラムを超える高い注入用量は、注入前後に血清浸透圧検査を行わない場合は推奨されない。この検査は、生理的状態に近い浸透圧範囲を維持するために注入速度を適切に調節する目的で行う。

高用量に対する忍容性がない場合や、治療域に達したにもかかわらず腫瘍が進行する場合は、低い用量であっても、IVCの生物学的効果(免疫応答の強化、疼痛の緩

参考：点滴療法研究会の改訂リオルダンプロトコル

ビタミンC 投与量	蒸留水	硫酸Mg (1mEq/L)	投与時間
12.5g	150 ml	2 ml	30分
25g	250 ml	3 ml	50分
50g	500 ml	4 ml	60-75分
62.5g	500 ml	4 ml	75-90分
75g	500 ml	4 ml	90-105分
100g	1000 ml	4 ml	120-200分

※マイラン社ビタミンC製剤を使用

和、食欲増進、および幸福感の向上など)を増強することができる。

子供など、体格がきわめて小さい患者や、体格がきわめて大きい肥満患者では、特別な投与が必要である。110ポンド(50kg)未満と体格が小さく、腫瘍量の小さい患者で、感染がない場合は、治療域を維持するために週2回、ビタミンC25グラムを注入すればよい。220ポンド(100kg)を超える体格の大きい患者で、腫瘍量が多い場合、または感染症に罹患している場合は、週3回、100グラムのIVC注入が必要となる可能性が高い。IVC施行後血漿中濃度は、この特別な投与の優れた臨床指針として役立つ。

我々の経験では、癌患者の大部分では、治療域のIVC血漿中濃度を維持するために週2~3回、50グラムのIVC注入が必要となる。治療域に達したすべての患者については、IVC施行後血漿中濃度が長期間維持されるように、その後も月1回IVC施行後血漿中濃度のモニタリングを行う必要がある。我々は、ビタミンCの「リバウンド効果」が生じるのを防ぐため、ビタミンCを毎日、特に注入を行わない日には、4グラム以上経口補給するよう患者に勧めている。場合によっては、アルファリポ酸の経口摂取も推奨される。

**結論**

本報告書で概説した予防策を講じれば、ビタミンCを点滴静注によって、最高用量100グラムまたはそれ未満の用量で安全に投与できる。これらの用量では、ピーク血漿中ビタミンC濃度は20mMを超える。

癌患者にIVCを施行する潜在的な有益性はいくつかあり、これによってIVCは理想的な補助療法の選択肢の1つとなっている：

- 癌患者では多くの場合ビタミンCが欠乏しており、IVCは組織蓄積量を回復させる効果的な手段となる。
- さまざまな評価指標により、IVCは癌患者の生活の質を改善することが示されている。
- IVCは炎症(C反応性蛋白濃度によって測定)を抑え、炎症性サイトカインの産生を抑制する。
- ビタミンCは、高濃度で、腫瘍細胞に対して選択的に毒性を示し、血管新生を阻害する。

癌に対するIVCの使用に関する研究の次の重要なステップは、第II相試験であろう。そのうちいくつかは現在進行中である。また、IVCには、感染治療、関節リウマチの治療、注意欠陥多動性障害(ADHD)の治療、また、炎症が関与している可能性のあるその他の精神疾患の治療など、その他にもさまざまな利用法がある。

# 参考文献

- Agus, D., Vera, J. & Golde, D., 1999. Stromal cell oxidation: a mechanism by which tumors obtain vitamin C. *Cancer Res.*, Volume 59, pp. 4555-8.
- Ashino, H. et al., 2003. Novel function of ascorbic acid as an angiostatic factor. *Angiogenesis*, Volume 6, pp. 259-69.
- Belin, S. et al., 2009. Antiproliferative effect of ascorbic acid is associated with inhibition of genes necessary to cell cycle progression. *PLoS ONE*, Volume 4, p. e4409.
- Benade, L., Howard, T. & Burk, D., 1969. Synergistic killing of Ehrlich ascites carcinoma cells by ascorbate and 3-amino-1,2,4-triazole. *Oncology*, Volume 23, pp. 33-43.
- Berlin, S. et al., 2009. Antiproliferative effect of ascorbic acid is associated with inhibition of genes necessary for cell cycle progression. *PLoS ONE*, Volume 4, pp. E44-0.
- Block, K. et al., 2008. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Cancer*, Volume 123, pp. 1227-39.
- Cameron, E. & Pauling, L., 1976. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *PNAS USA*, Volume 73, pp. 3685-9.
- Cameron, E., Pauling, L. & Leibovitz, B., 1979. Ascorbic acid and cancer, a review. *Cancer Res*, Volume 39, pp. 663-81.
- Campbell, A. & Jack, T., 1979. Acute reactions to mega ascorbic acid therapy in malignant disease. *Scott Med J*, Volume 24, p. 151.
- Campbell, G., Steinberg, M. & Bower, J., 1975. Letter: ascorbic acid induced hemolysis in a G-6-PD deficiency. *Ann Intern Med*, Volume 82, p. 810.
- Casciari, J., Riordan, H., Miranda-Massari, J. & Gonzalez, M., 2005. Effects of high dose intravenous vitamin C on tumor growth in mice and guinea pigs. *Cancer Res*, Volume 65, pp. 309-16, p. 42.
- Fromberg, A. et al., 2011. Ascorbate exerts anti-proliferative effects through cell cycle inhibition and sensitizes tumor cells toward cytostatic drugs. *Cancer Chemother Pharmacol*, Volume 67, pp. 1157-66.
- Fujita, K. et al., 1982. Reduction of adriamycin toxicity by ascorbate in mice and guinea pigs. *Cancer Res*, Volume 42, pp. 309-16, p. 42.
- Geeraert, L., 2012. *CAM-Cancer Consortium. Intravenous high-dose vitamin C.* [Online]. Available at: <http://www.cam-cancer.org/CAM-Summaries/Other-CAM/Intravenous-high-dose-vitamin-C>.
- Ginter, E., Bobeck, P. & Vargova, D., 1979. Tissue levels and optimal dosage of vitamin C in guinea pigs. *Nutr Metab*, Volume 27, pp. 217-26.
- Gonzalez, M. et al., 2002. Inhibition of human breast cancer carcinoma cell proliferation by ascorbate and copper. *PRHSJ*, Volume 21, pp. 21-3.
- Heaney, M. et al., 2008. Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. *Cancer Res.*, Volume 68, pp. 8031-8.
- Henson, D., Block, G. & Levine, M., 1991. Ascorbic acid: biological functions and relation to cancer. *JNCI*, Volume 83, pp. 547-50.
- Hoffer, L. et al., 2008. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann Oncol*, Volume 19, pp. 1969-74, p. 19.
- Hoffman, F., 1985. Micronutrient requirements of cancer patients. *Cancer*, 55(Suppl. 1), pp. 145-50.
- Hornig, D., 1975. Distribution of ascorbic acid metabolites and analogues in man and animals. *Ann NY Acad Sci*, Volume 258, pp. 103-18.
- Jackson, J. & Hunninghake, R., 2006. False positive blood glucose readings after high-dose intravenous vitamin C. *J Ortho Med*, Volume 21, pp. 188-90.
- Jackson, J., Riordan, H., Hunninghake, R. & Riordan, N., 1995. High dose intravenous vitamin C and long time survival of a patient with cancer of the head and pancreas. *J Ortho Med*, Volume 10, pp. 87-8.
- Keith, M. & Pelletier, O., 1974. Ascorbic acid concentrations in leukocytes and selected organs of guinea pigs in response to increasing ascorbic acid intake. *Am J Clin Nutr*, Volume 27, pp. 368-72.
- Kuether, C., Telford, I. & Roe, J., 1988. The relation of the blood level of ascorbic acid to tissue concentrations of this vitamin and the histology of the incisor teeth in the guinea pig. *J Nutrition*, Volume 28, pp. 347-58.
- Kurbacher, C. et al., 1996. Ascorbic acid (vitamin C) improves the antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in human breast carcinoma cells in vitro. *Cancer Lett*, Volume 103, pp. 183-9.
- Levine, M. et al., 1996. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *PNAS USA*, Volume 93, pp. 3704-9.
- Lin, A., Chen, K., Chung, H. & Chang, S., 2010. The significance of plasma c-reactive protein in patients with elevated serum prostate-specific antigen levels. *Urological Sci*, Volume 21, pp. 88-92.
- Mayland, C., Bennett, M. & Allan, K., 2005. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med*, Volume 19, pp. 17-20.
- McCormick, W., 1959. Cancer: a collagen disease, secondary to nutrition deficiency. *Arch. Pediatr.*, Volume 76, pp. 166-171.
- Mikirova, N., Casciari, J. & Riordan, N., 2012. Ascorbate inhibition of angiogenesis in aortic rings ex vivo and subcutaneous Matrigel plugs in vivo. *J Angiogenesis Res*, Volume 2, pp. 2-6.
- Mikirova, N., Casciari, J., Taylor, P. & Rogers, A., 2012. Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J Trans Med*, Volume 10, pp. 189-99.
- Mikirova, N., Ichim, T. & Riordan, N., 2008. Anti-angiogenic effect of high doses of ascorbic acid. *J Transl Med*, Volume 6, p. 50.
- Mikirova, N., Rogers, A., Casciari, J. & Taylor, P., 2012. Effects of high dose intravenous ascorbic acid on the level of inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Res Inflamm*, Volume 1, pp. 26-32.
- Moertel, C. et al., 1985. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have no prior chemotherapy: a randomized double-blind comparison. *NEJM*, Volume 312, pp. 137-41.
- Monti, D. et al., 2012. Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *PLoS One*, Volume 7, p. e29794.
- Murata, A., Morishige, F. & Yamaguchi, H., 1982. Prolongation of survival times of dose of ascorbate administration on L-10 tumor growth in guinea pigs. *PRHSJ*, Volume 24, pp. 145-50.
- Casciari, J., Riordan, N. S. T. M. X., Jackson, J. & Riordan, H., 2001. Cytotoxicity of ascorbate, lipoic acid, and other antioxidants in hollow fibre in vitro tumours. *Br J Cancer*, Volume 84, pp. 1544-50.
- Chen, Q. et al., 2008. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. *PNAS USA*, Volume 105, pp. 11105-9.
- Chen, Q. et al., 2005. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *PNAS USA*, Volume 102, pp. 13604-13609.
- Creagan, E. et al., 1979. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer: A controlled trial. *NEJM*, Volume 301, pp. 687-690.
- Drisko, J., Chapman, J. & Hunter, V., 2003. The use of antioxidants with first-line chemotherapy in two cases of ovarian cancer. *Am J Coll Nutr*, Volume 22, pp. 118-23.
- Du, J. et al., 2010. Mechanisms of ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, Volume 16, pp. 509-20.
- Espy, M. et al., 2011. Pharmacologic ascorbate synergizes with gemcitabine in preclinical models of pancreatic cancer. *Free Radic Biol Med*, Volume 50, pp. 1610-19.
- Espy, M., Chen, Q. & Levine, M., 2009. Comment re: vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of chemotherapy. *Cancer Research*, Volume 69, p. 8830.
- Frei, B. & Lawson, S., 2008. Vitamin C and cancer revisited. *PNAC USA*, Volume 105, pp. 11037-8.
- Padayatty, S. et al., 2006. Intravenous vitamin C as a cancer therapy: three cases. *CMAJ*, Volume 174, pp. 937-42.
- Padayatty, S. & Levine, M., 2000. Reevaluation of ascorbate in cancer treatment: emerging evidence, open minds and serendipity. *J Am Coll Nutr*, Volume 19, pp. 423-5.
- Padayatty, S. et al., 2010. Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medical practitioners and adverse effects. *PLoS ONE*, Volume 5, p. 11414.
- Padayatty, S. et al., 2004. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann. Intern. Med.*, Volume 140, pp. 533-37.
- Page, E. et al., 2007. Hypoxia inducible factor-1 (alpha) stabilization in nonhypoxic conditions: role of oxidation and intracellular ascorbate depletion. *Mol Biol Cell*, Volume 19, pp. 86-94.
- Pollard, H., Levine, M., Eidelman, O. & Pollard, M., 2010. Pharmacological ascorbic acid suppresses syngenic tumor growth and metastases in hormone-refractory prostate cancer. *In Vivo*, Volume 2012, pp. 249-55.
- Raloff, J., 2000. Antioxidants may help cancers thrive. *Science News*, Volume 157, p. 5.
- Riordan, H. et al., 2005. A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients. *PR Health Sci J*, Volume 24, pp. 269-76.
- Riordan, H. et al., 2003. Intravenous ascorbic acid: protocol for its application and use. *PR Health Sci. J.*, Volume 22, pp. 225-32.
- Riordan, H., Jackson, J., Riordan, N. & Schultz, M., 1998. High-dose intravenous vitamin C in the treatment of a patient with renal cell carcinoma of the kidney. *J Ortho Med*, Volume 13, pp. 72-3.
- Riordan, N., JA, J. & Riordan, H., 1996. Intravenous vitamin C in a terminal cancer patient. *J Ortho Med*, Volume 11, pp. 80-2.
- Riordan, N., Riordan, H. & Meng, X., 1995. Intravenous ascorbate as a tumor cytotoxic chemotherapeutic agent. *Med Hypotheses*, Volume 44, pp. 207-13.
- Rivers, J., 1987. Safety of high-level vitamin C ingestion. In: Third Conference on Ascorbic Acid. *Ann NY Acad Sci*, Volume 489, pp. 95-102.
- Shinozaki, K. et al., 2011. Ascorbic acid enhances radiation-induced apoptosis in an HL60 human leukemia cell line. *J Radiat Res*, Volume 52, pp. 229-37.
- Simone, C., Simone, N. S. V. & CB, S., 2007. Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase survival, part 1. *Altern Ther Health Med*, Volume 13, pp. 22-8.
- St. Sauver, J. et al., 2009. Associations between c-reactive protein and benign prostatic hyperplasia lower urinary tract outcomes in a population based cohort. *Am J Epidemiol*, Volume 169, pp. 1281-90.
- Taper, H., Keyeux, A. & Roberfroid, M., 1996. Potentiation of radiotherapy by nontoxic pretreatment with combined vitamins C and K3 in mice bearing solid transplantable tumor. *Anticancer Res*, Volume 16, pp. 499-503.
- Verrax, J. et al., 2004. Ascorbate potentiates the cytotoxicity of menadione leading to an oxidative stress that kills cancer cells by a non-apoptotic caspase-3 independent form of cell death. *Apoptosis*, Volume 9, pp. 223-33.
- Verrax, J. & Calderon, P., 2009. Pharmacologic concentrations of ascorbate are achieved by parenteral administration and exhibit antitumoral effects. *Free Radic Biol Med*, Volume 47, pp. 32-40.
- Vollbracht, C. et al., 2011. 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*, Volume 82, pp. 983-90.
- Wong, K. et al., 1994. Acute oxalate nephropathy after a massive intravenous dose of vitamin C. *Aust ZN J Med*, Volume 24, pp. 410-1.
- Yeom, C., Jung, G. & Song, K., 2007. Changes of terminal cancer patients health related quality of life after high dose vitamin C administration. *Korean Med Sci*, Volume 22, pp. 7-11.
- Yeom, C. et al., 2009. High-dose concentration administration of ascorbic acid inhibits tumor growth in BALB/C mice implanted with sarcoma 180 cancer cells via the restriction of angiogenesis. *J Transl Med*, Volume 7, p. 70.

この文書は参考資料であり、内容の正確さや治療効果などを保証するものではない。内容の一部には医学的に確立されていない情報も含まれている。この情報を引用して診療した結果の全ては診療した医師に帰するものであり、情報の提供者ならびに訳者は一切の責任・補償を負わないものとする。

本プロトコルの原本英語版の著作権はRiordan Clinicにある。また、日本語翻訳版の著作権は点滴療法研究会マスターズクラブにある。上記の権利を超えた無許可の本書の一部または全部の複写を禁ずる。

The Riordan Clinic  
3100 N. Hillside, Wichita, Kansas 67219 – USA  
Tel 316-682-3100 Fax 316-682-5054

点滴療法研究会マスターズクラブ  
有限会社メディカルリサーチ 2 1 内  
東京都品川区上大崎3-11-2 RAYHAUS花房山Ⅱ201  
Tel 03-6277-3318 Fax 03-6277-4004  
Mail:info@iv-therapy.jp