

## 腎不全で蓄積するホモシステインに葉酸、ビタミン B6、ビタミン B12 は無効？

### 1. 高ホモシステイン血症が心血管病変の原因といわれたのは 1960 年代から

高ホモシステイン血症が体によくないといわれ始めたのがいつからかは定かではありません。しかし PubMed で検索する限り 1960 年代から脳血栓、動脈硬化との因果関係が明らかにされており、1970 年代には動物実験によってホモシステインの代謝経路などが調べられ始めました。PubMed で“homocysteine”と “cardiovascular disease”で検索するとなんと 4,416 の文献がヒットしました。

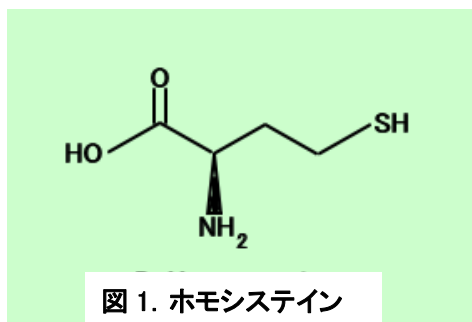


図 1. ホモシステイン

半ば常識化したような「ホモシステインは心臓によくない」という定説ですが、メルクマニュアル家庭版には「ホモシステインと心臓病の関係」と題して以下のような記載がなされています。

ホモシステインは血液中のアミノ酸です。ホモシステイン値が高いとアテローム動脈硬化のリスクが

高くなり、冠動脈疾患による心臓発作や脳卒中を起こしやすくなります。

遺伝性の疾患が原因でホモシステイン値が上昇することがあります。また、食事で十分な葉酸やビタミン B6 と B12 を摂っていない場合にも、ホモシステイン値が上がります。これらのビタミンは、体内のホモシステインを分解するのを助けます。したがって、これらのビタミン値が高い人は、ホモシステイン値が比較的低めです。しかし、**葉酸などのサプリメントがアテローム動脈硬化のリスクを下げるかどうかは、まだ証明されていません。**また、ホモシステイン値を下げるのに必要なビタミン B サプリメントの量を示すガイドラインもありません。そのため、サプリメントの摂取は特に推奨されていません。それよりも、これらのビタミンが豊富に含まれている食物を摂取することの方が推奨されます。

そうです。ビタミンサプリメントの有効性を示す報告は以下に示すように、非常に多いものの、動脈硬化のリスクを下げるができるかどうかを明確にする大規模なスタディは行われていなかったのです。2006 年までは・・・しかしそれ以前にも、また 2007 年以降もビタミンサプリメントの有効性を示す報告は続々と示されています。それらのうち、有名な文献を以下に紹介します。

### 2. ビタミン B6、ビタミン B12 のサプリメントは虚血性心疾患の予防に有効という報告

## 1) ビタミン投与量が多いほうが虚血性心疾患のリスクは低下<sup>1)</sup>

1998年の米国女性を対象にした調査によると

①葉酸 158 $\mu$ g/日の摂取者に比べて、696 $\mu$ g/日の摂取者では虚血性心疾患のリスクは 31%低下しました。

②ビタミン B6 1.1mg/日の摂取者に比べて、4.6mg/日の摂取者では虚血性心疾患のリスクは 33%低下しました。

③これらのビタミンを同時に摂取すると虚血性心疾患のリスクは 45%低下しました。

葉酸、ビタミン B12 やビタミン B6 はホモシステインの産生を抑制したことから、これらのビタミンによる血中ホモシステイン値の低下が虚血性心疾患の予防に有用であることが明らかにされました。葉酸、ビタミン B6、ビタミン B12 がホモシステインを下げるメカニズムを簡単に示すと以下ようになります。この中で葉酸の関わる反応が律速段階であるため、葉酸の投与が最も効果的と考えられています。



図2. ホモシステインの代謝

## 2) 冠動脈狭窄症患者の再発予防に葉酸、ビタミン B6、ビタミン B12 のサプリメントが有効<sup>2)</sup>

さらに 2002 年の冠動脈狭窄を治療した患者に、葉酸、ビタミン B6、ビタミン B12 のサプリメントを 6 ヶ月投与したところ、11 ヶ月後の狭窄の再発率が 38%低下しました。ただし冠動脈狭窄の再発予防を調べた今回の研究結果を、健康な人の心臓病予防にもあてはめて考えることはできないと考察されています。

## 3. ホモシステインの動脈硬化促進作用のメカニズム

・ホモシステインが酸化される過程で血管内でフリーラジカルを生じ、血管内皮細胞障害、細胞間物質の沈着、血小板の凝集により血栓の形成を促進し血管を障害する。

・血管壁の平滑筋細胞の増殖や、コラーゲン線維の過剰な合成を引き起こし血管の肥厚、硬化をもたらす。これらの作用によりホモシステインは動脈硬化をひき起こす。

・ LDL-コレステロールに作用し、コレステロールの血管壁への沈着を促進する。

・ NO の産生を抑制する

などのメカニズムが提唱されています。

## 4. 気になる 2006 年の大規模スタディの結果は？

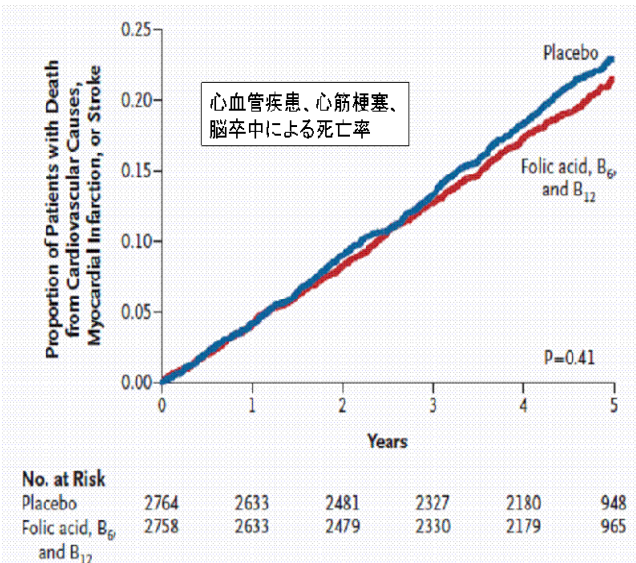


図3. 心血管病死の割合はビタミンBサプリメント群とプラセボ群の間に差がない

HOPE investigators: N Engl J Med 354: 1567-1578, 2006 より引用

では有意に血漿ホモシステイン濃度は低下しているものの、心血管疾患、心筋梗塞、は脳卒中による死亡率はビタミン B サプリメント投与群とプラセボ群の間に差がありませんでした (図 3)。これらのことから葉酸、ビタミン B6、ビタミン B12 のサプリメントは、ホモシステイン値を低下させますが、心血管疾患の発症リスクを低減させないことが明らかにされました。

さらに無作為化する前の 7 日以内に急性心筋梗塞を発症した 3,749 名の男性を対象に葉酸 0.8mg、VB6 40mg、VB12 0.4mg またはプラセボに割り付け、40 ヶ月間追跡調査した大規模スタディに 4) よると死亡、心筋梗塞発症、脳卒中、冠血管疾患による突然死をエンドポイントにしましたが、

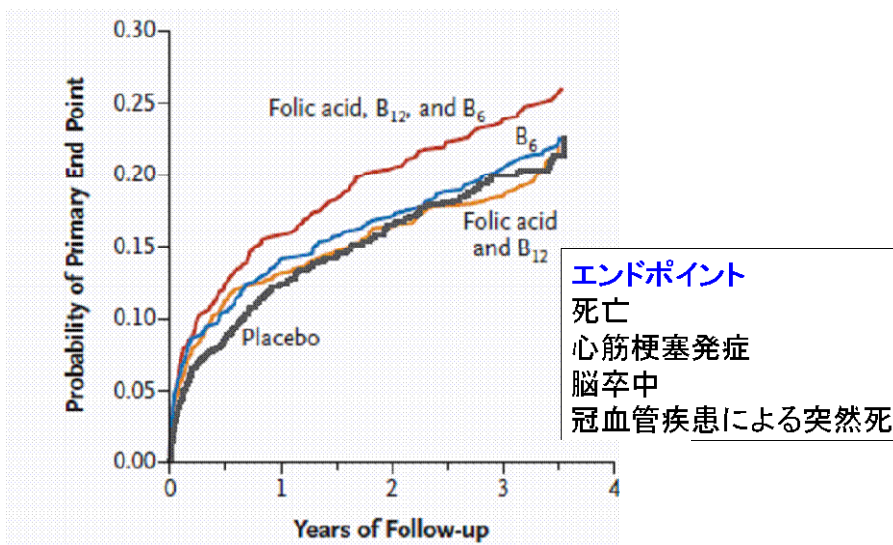


図4. ビタミンBサプリメントは心血管疾患の発症リスクを低減させない

Bønna KH, et al: N Engl J Med 354: 1578-1588, 2006 より引用

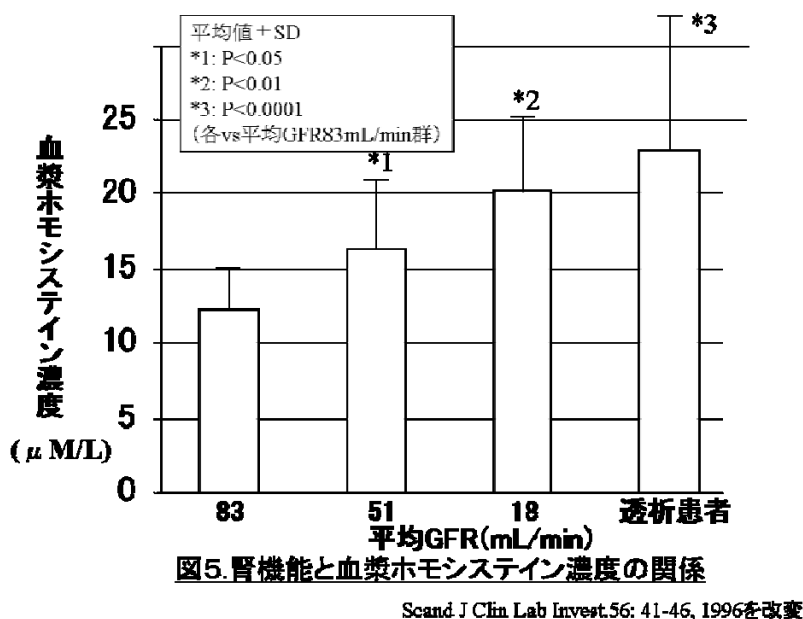
55 歳以上の心血管病変または DM 患者 5,522 名 (13 カ国 145 センター) を対象にした HOPE-2 (Heart Outcomes Prevention Evaluation 2) 試験では平均 5 年間、葉酸 2.5mg、50mg の VB6、1mg の VB12 と比較的大量のビタミンを投与した患者 2,758 人、またはプラセボ服用 2,764 人の二重盲検無作為化試験 3) しています。ビタミン投与群

に比し 1.08 (P=0.31)、VB6 のみでは相対危険度は 1.14 (P=0.09)、3 剤併用群の相対危険度は 1.22 (P=0.05) と逆にビタミン B サプリメントは急性心

筋梗塞後の心血管病変発症リスクを低下させないばかりかリスク増強と関連する結果が示されました (図4)。

## 5. 今までの「高ホモシステイン血症は心血管病変の原因」という多くのデータはなぜ?

今までにはエビデンスの高い大規模スタディがなされていなかったために HOPE-23) 試験の結果は非常に待望されていた結果ではありますが、多くの予想を裏切り、ネガティブデータとなりました。ただしこの報告では平均 12 $\mu$ mol/L の血漿ホモシステイン濃度が大量・長期投与にも関わらず 8 $\mu$ mol/L 程度 (正常は 6 $\mu$ mol/L 未満) にしか減少していないのです。このデータを 20 $\mu$ mol/L 以上の透析患者にそのまま当てはめられるかどうかはわかりません。しかし同時期に行われた Bonna ら 4) の大規模スタディの報告も合わせて考えると、高ホモシステイン血症は心血管疾患の原因でなく、結果と考えられるかもしれません。



## 6. 慢性腎臓病 (CKD) のホモシステインとビタミン

### 1) 腎機能とともに上昇する血漿ホモシステイン濃度 5)

正常腎機能者では含硫アミノ酸はほとんど尿中排泄されないため、腎不全患者でホモシステイン濃度が高い原因として腎排泄の低下は否定されています。そのため、以下の3点が腎不全患者の高ホモシステイン血症の原因として推測されています。1.ホモシ

ステインの肝への取り込みが低い。2.代謝酵素の co-factor の VB6,VB12,葉酸の利用率が低い。3.ホモシステインを代謝する酵素を阻害する因子が血中に存在する。などです。これらことから透析患者では平均 25~50 $\mu$ mol/L と腎機能正常者の 2~8 倍の血漿ホモシステイン濃度になっています (図5) 5)。

### 2) 複合ビタミン剤投与率の低い透析施設の患者の生命予後が悪い 6)

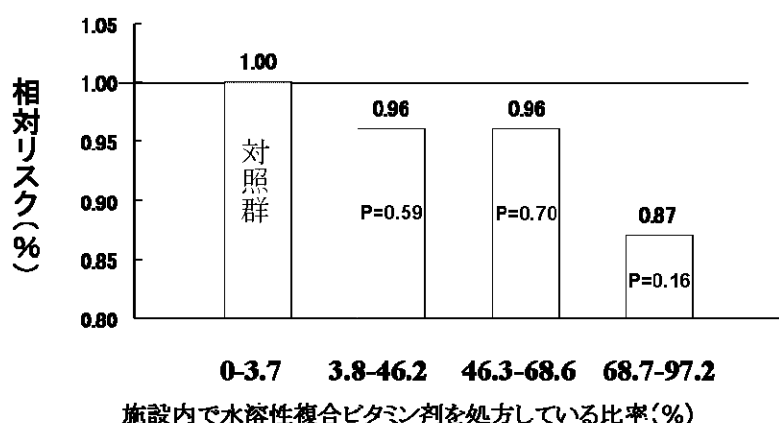
先進7カ国の参加した DOPPS のデータによると、日本の施設はビタミン剤を投与した施設の割合が 5.6%のみですから、左から2番目のカラムの群に入ります (図6)。アメリカは 71.9%がビタミン剤 Nephro-Vite が処方されていますから入院・死亡相対リスクは最も低くなっています。すなわち米国の透析患者さんの死亡率は日本の2倍以上高

いにかかわらず、ビタミン剤を処方している割合が少ない日本の施設では、ビタミン剤の処方率の高いアメリカの施設よりも入院・死亡の相対リスクが高くなっているのです。このように Fissell ら 6) は葉酸を含んだ水溶性複合ビタミンを処方している比率の高い施設ほど死亡率が低い傾向があることを示しています。透析患者さんにとって適切なビタミン投与はいかに重要かということがいえると思います。その原因として、①葉酸が血清ホモシステイン濃度を低下させ心疾患による死亡率を低下させる、②水溶性複合ビタミン剤服用により蛋白異化率、血清アルブミン濃度が有意に上昇する、③水溶性複合ビタミン剤服用により好中球の割合を低下させるため、炎症状態の改善にビタミンが関与している可能性があることが考察されています。

### 3) 透析患者用のビタミン剤は必要か？

透析患者はカリウム摂取制限のため生野菜や果物などの食品からの摂取不足と透析によって除去されやすいことにより血清ビタミン C 濃度は多くの報告で正常値以下です。さらに透析患者は酸化的ストレス下にあるためビタミン C は消費されやすいと考えられます。一方で、ビタミン C 投与により EPO 抵抗性が回避できるという報告が数多くあります。ただしビタミン C 過剰投与は Oxalosis によりシュウ酸 Ca の結晶が臓器沈着し、心筋梗塞、シャント不全、筋力低下が危惧されます 7)。透析後 500mg×1 回/週の 6 ヶ月間投与により 40% の患者でシュウ酸 Ca の飽和閾値を超えてしまいます。透析患者にビタミン C 投与は必要でしょうが過剰投与にならないように少量を毎日投与すべきではないでしょうか。一方、ビタミン A は透析患者では過剰になっており、高 Ca 血症などの様々な有害事象の原因になりうるため、投与してはいけません。ビタミン C 以外にも透析患者では水溶性ビタミンが不足がちになることは十分考えられます。米国には医療用医薬品として Nephro Vite という腎不全用ビタミン剤が発売され、多くの腎不全患者に投与されています。日本の血液透析の予後は世界一といわれています

が、図 6 のようにビタミン剤が投与されていない日本の施設での死亡相対リスクは「日本の 2.5 倍も死亡率が高いが、ビタミン剤処方率が高い米国」の透析施設よりも高いのは 1 つのパラドックスといえるでしょう。また 2007



患者の10%が水溶性ビタミンを服用することに死亡リスクは0.98低下する。

図6. 水溶性ビタミン複合剤の処方比率と入院・死亡相対リスクの関係

Fissell RB, et al: Am J Kidney Dis 44: 293-299, 2004.より引用

年には 4 年以上の追跡調査によりマルチビタミン服用者は非服用者に比し有意に累積生存率が  
高いことが Domröse らによって報告されています(図 7)9)。

かつて心筋梗塞の予防にビタミン E がもてはやされたことから、抗酸化作用を持つ β-カロチン、  
ビタミン A、C、E、はがん予防効果もあることが期待されましたが、EBM で有名な The Cochrane  
Hepato-Biliary Group の報告による β-カロチンとビタミン A 服用群では 29%、β-カロチンとビタミ  
ン E 服用群では 10%死亡率が有意に上昇し、β-カロチン単独服用群では有意ではないものの死  
亡率は 5%上昇したことが報告されています 8)。やはり不足したものは補うべきでしょうが、メガスタ  
ディの結果からは「過ぎたるは及ばざるが如し」でしょうか？しかしいずれにしても腎不全患者用の  
科学的根拠に基づいたビタミンサプリメントが必要なことは間違いないと思います。このようないきさ  
つから我々が扶桑薬品にお願いして発売されたのが、日本初の腎不全用水溶性マルチビタミンサ  
プリメントネフビタン KD です(写真)。熊本で行った単施設二重盲検プラセボ対照無作為化クロス  
オーバー試験により、手足のしびれ、筋肉の痙攣、立ちくらみなどの QOL の改善傾向、やせ型  
(BMI<18, Alb<3.5)または長期透析患者において QOL の改善率が高くなる傾向が認められました  
10)。

(文責:平田純生)

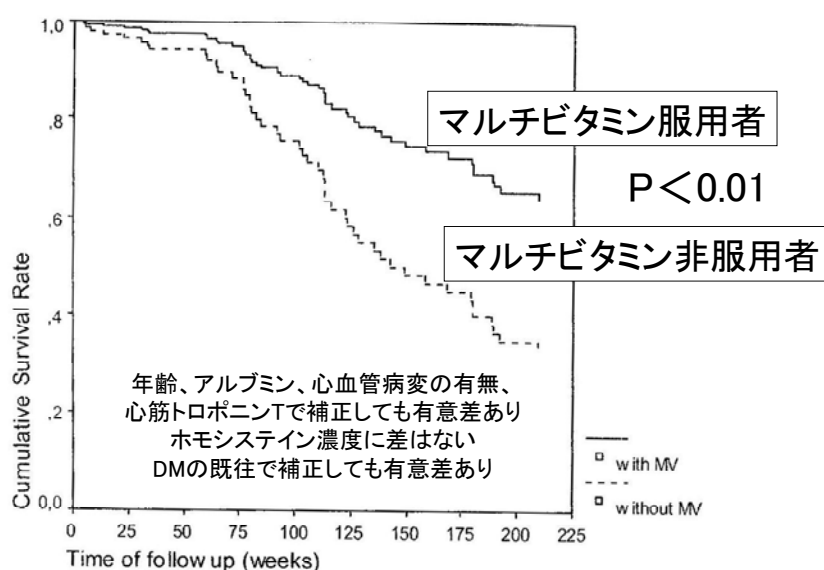


図7.透析患者の水溶性ビタミン剤服用による生命予後改善効果

Domröse U, et al. Clin Nephrol 67: 221-229, 2007より引用

## 引用文献

- 1) Giovannucci E, et al. Multivitamin use, folate and colon cancer in women in the Nurse's Health

Study. *Ann Intern Med* 129: 17-54, 1998

2) Schnyder G, et al : Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA* 288: 973-979, 2002

3) Lonn E, et al: Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 354: 1567-1577, 2006

4) Bona KH, et al: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 354: 1578-1588, 2006

5) Arnadottir M, et al: The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. *Scand J Clin Lab Invest* 56: 41-46, 1996

6) Fissell RB, et al: International variation in vitamin prescription and association with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 44: 293-299, 2004

7) Canavesi C, et al: Long-term, low-dose, intravenous vitamin C leads to plasma calcium oxalate supersaturation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45: 540-549, 2005

8) Bjelakovic G, et al: Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 364: 1219-1228, 2004

9) Domröse U, et al: Vitamins are associated with survival in patients with end-stage renal disease: a 4-year prospective study. *Clin Nephrol* 67: 221-229, 2007

10) 平良知子, 他: 腎臓病用マルチビタミンサプリメントの有用性評価研究. 第21回日本医療薬学会年会, 2011