

視神経炎とビタミンC

市辺 義章, 石川 哲

北里大学医学部眼科学教室

要 約

原因不明の視神経炎患者25例にビタミンC治療を試みた。患者の血中ビタミンA, B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, E, 葉酸および亜鉛につき検討し正常値と比較した。ビタミンC ($p < 0.001$), E と B₆ ($p < 0.01$) および亜鉛 ($p < 0.001$) が有意に低下していた。これらの患者にビタミンCを静脈内投与(A群)し, 治療効果を当科に入院した副腎皮質ステロイドパルス投与群(B群), 同内服投与群(C群), ビタミンB₁₂内服投与群(D群)に対してretrospectiveに比較した。視力(Log)は4群すべてで有意に上昇したが, 治療前後の視力差は4群間に有意差はなかった。最高視力

到達期間は, B群が最短であった($p < 0.05$)。視力回復速度(視力差/最高視力到達期間)はC群が劣っていた。ビタミンCの投与は他の薬剤同様視力改善に対し有効であった。ビタミンC, E および亜鉛の低下は今回の視神経炎とフリーラジカルとの関係を示唆し, 特にビタミンCのフリーラジカル除去作用が有効に作用したと考えた。(日眼会誌 100: 381-387, 1996)

キーワード: 視神経炎, ビタミンC, 副腎皮質ステロイド, 亜鉛, フリーラジカル

Optic Neuritis and Vitamin C

Yoshiaki Ichibe and Satoshi Ishikawa

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University

Abstract

Twenty five patients with optic neuritis (ON) of unknown etiology were treated with a high dosage of intravenous vitamin C. We measured blood levels of vitamin A, B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, E, folate and zinc. All levels were compared with the normal values of our laboratory. The blood level of vitamin C ($p < 0.001$) was significantly less than the mean value of the normal. The blood levels of vitamin E, B₆ ($p < 0.01$) and zinc ($p < 0.001$) also significantly decreased. Intravenous administration of vitamin C was given in those patients with decreased blood level of vitamin C. In order to compare the effect on vision by this treatment, the amplitude of recovery of vision, the time needed to attain the maximum vision, and the speed of visual recovery were analyzed. The results were compared with groups receiving other

treatments. That is, Group A received intravenous administration of high dosage of vitamin C, Group B, intravenous pulse administration of corticosterone, Group C, oral administration of corticosterone, and Group D, oral administration of vitamin B₁₂. Vision was significantly improved in all groups. There was no significant difference in improvement of visual acuity. Intravenous administration of vitamin C can be evaluated as the method of choice for the treatment of patients with ON. A possible mode of action by vitamin C on free radicals is discussed. (J Jpn Ophthalmol Soc 100: 381-387, 1996)

Key words: Optic neuritis, Vitamin C, Corticosterone, Zinc, Free radicals

I 緒 言

25例の原因不明の視神経炎に対して, 抗酸化剤であるビタミンC静脈内投与による治療法を試みた。抗酸化剤と関連する他の物質としてビタミンA, ビタミンEなど

が, また, 微量金属として亜鉛, 銅, マンガン, マグネシウム, セレンなどが知られている。原因不明の視神経炎の診断, 治療にあたり, 我々はこれらビタミンB以外のビタミンや微量元素にも注目している。特に, ビタミンCや亜鉛は眼組織に豊富に含まれていることから, これらの

別刷請求先: 228 神奈川県相模原市北里1-15-1 北里大学医学部眼科学教室 石川 哲
(平成7年8月25日受付, 平成8年1月9日改訂受理)

Reprint requests to: Satoshi Ishikawa, M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara-shi, Kanagawa-ken 228, Japan

(Received August 25, 1995 and accepted in revised form January 9, 1996)

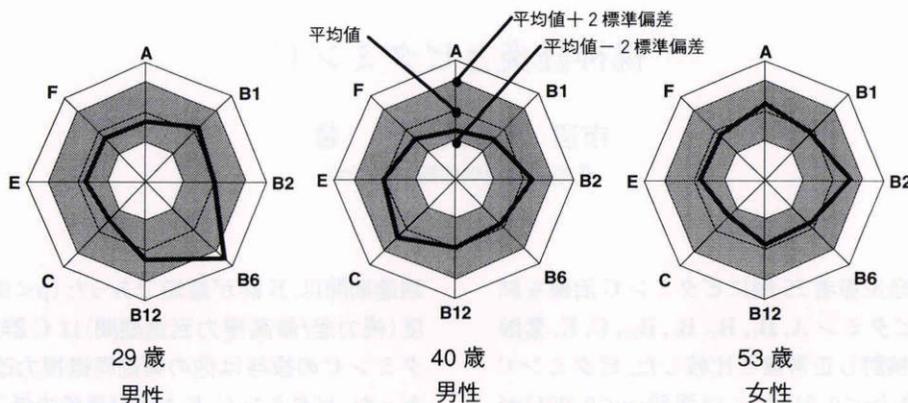


図1 正常者の Deficiency Chart.

正常者の各種ビタミン値をプロットした Deficiency Chart を3例示す。シェードの部分は正常最小値(内側), 平均値, 正常最大値(外側)を示す。全体的にバランスが良好である。

低下が原因不明の視神経炎の発症, 病態と関与している可能性を考えた。

本稿では, ①原因不明の視神経炎患者において8種類の血中ビタミン値, 微量元素値(亜鉛)を調べ, ②ビタミンCの静注療法を中心とした治療方法を紹介し, ③ビタミンCの大量静脈内投与の治療効果について副腎皮質ステロイドパルス投与群, 副腎皮質ステロイド内服投与群, ビタミンB₁₂内服投与群で retrospective に比較した。さらに, これら視神経炎の原因として酸化ストレスとの関係についても考察を加えた。

II 方法

1. 対象, 検査項目

対象は, 平成元年11月から平成5年2月までに原因不明の視神経炎で北里大学病院眼科に入院となった17~74歳の患者25例であり, 男性14例, 女性11例, 平均年齢は各々46.6歳, 39.7歳, 片眼性13例, 両眼性12例であった。患者は入院後の諸検査で視神経障害が視力低下の主たる原因と考えられ, 頭蓋内腫瘍や明らかな中毒症例, 確実に多発性硬化症と診断された症例, 虚血性視神経症, 緑内障, 遺伝子解析により診断されたレーベル病などをすべて除外した。

血中ビタミン値はビタミンA, B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, E, 葉酸を測定した。また, 微量元素のうち, 今回は亜鉛を調べた。結果は, 本院臨床検査部における正常対照値と student-t 検定により比較検討した。また, ビタミンC値に関しては, 参考データとして本院眼科に入院した全身合併症のない白内障の患者(症例16, 平均年齢70.0歳)をも対照として視神経炎患者と比較した。各種ビタミン値を明確に比較検討するため, 今回, 我々は新たに Deficiency Chart を考案, 作成した。それは各種ビタミン個々の値をレーダーチャート形式でプロットし, その全体的な形を見ることにより他のビタミンとのバランスを総合的に検討することが可能となった。正常者

Deficiency Chart を図1に示す。正常範囲はシェードで示した。正常者(29歳男性)では後述する患者と比較してビタミンのバランスは良好である。参考のため29, 40歳男性, 53歳女性の正常 chart を示した。また, 各種検体の検査法, 基準値は表1に示した。

2. ビタミンCの大量療法

ビタミンC値の低下していた25例にビタミンCの大量静脈内投与を施行した。ビタミンCはアスコルビン酸(アスコルビン酸注[®], 化学名: L-ascorbic acid, 500 mg/2 ml と 2 g/10 ml がある)が用いられた。投与法は1日1~5 g を細胞外液(200~500 ml)に溶解し, 2~3時間かけて点滴静注した。2 g までは1日1回で, それ以上は1日2回に分けて投与した。副作用に注意しながら約3日間おきに2 g ずつ増量, 最高投与量は10 g まで増量した。以後, 視力を中心とする臨床経過を見ながら漸減し, 1日1~2 g の内服療法に切り替えた。静脈内への平均総投与量は307.5 g であり, 平均投与日数は29.3日だった。なお全例, 投与中一切の副作用は認められなかった。

今回のビタミンC大量静脈内投与群(25例-A群)の治療効果を以前本院で行った各種治療群, すなわち, 副腎皮質ステロイドパルス投与群(24例-B群), 副腎皮質ス

表1 各種ビタミンと亜鉛の検査法, 基準値

	検査材料, 処理	検査法	基準値
ビタミンA	血清	HPLC	410~1,200 ng/ml
ビタミンB ₁	へパリン 血液	蛍光法	4.4~11.2 μg/dl
ビタミンB ₂	へパリン 血液	HPLC	11.9~20.4 μg/dl
ビタミンB ₆	EDTA 血漿	酵素法	3.6~18.0 ng/ml
ビタミンB ₁₂	血清	CPBA	240~840 pg/ml
ビタミンC	血清	比色法	3.3~13.7 μg/ml
ビタミンE	血清	HPLC	5~20 μg/ml
葉酸	血清	CPBA	30~8.5 ng/ml
亜鉛	血清	原子吸光法	61~121 μg/dl

HPLC: High performance liquid chromatography
CPBA: Competitive protein binding assay

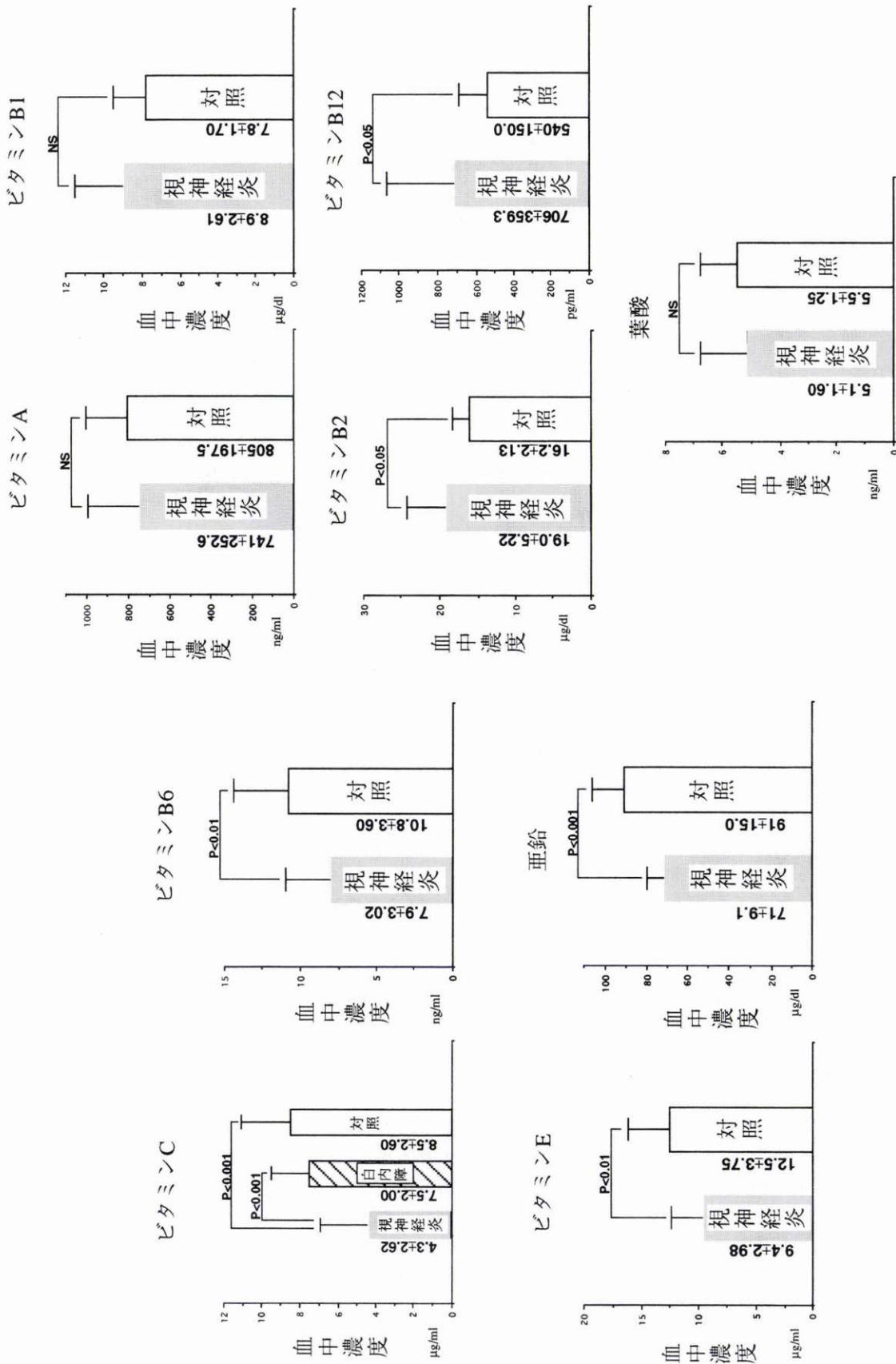


図 2 血中のビタミン値および亜鉛値、ビタミン C、B₆、E、亜鉛が対照に比べて有意に低下していた。

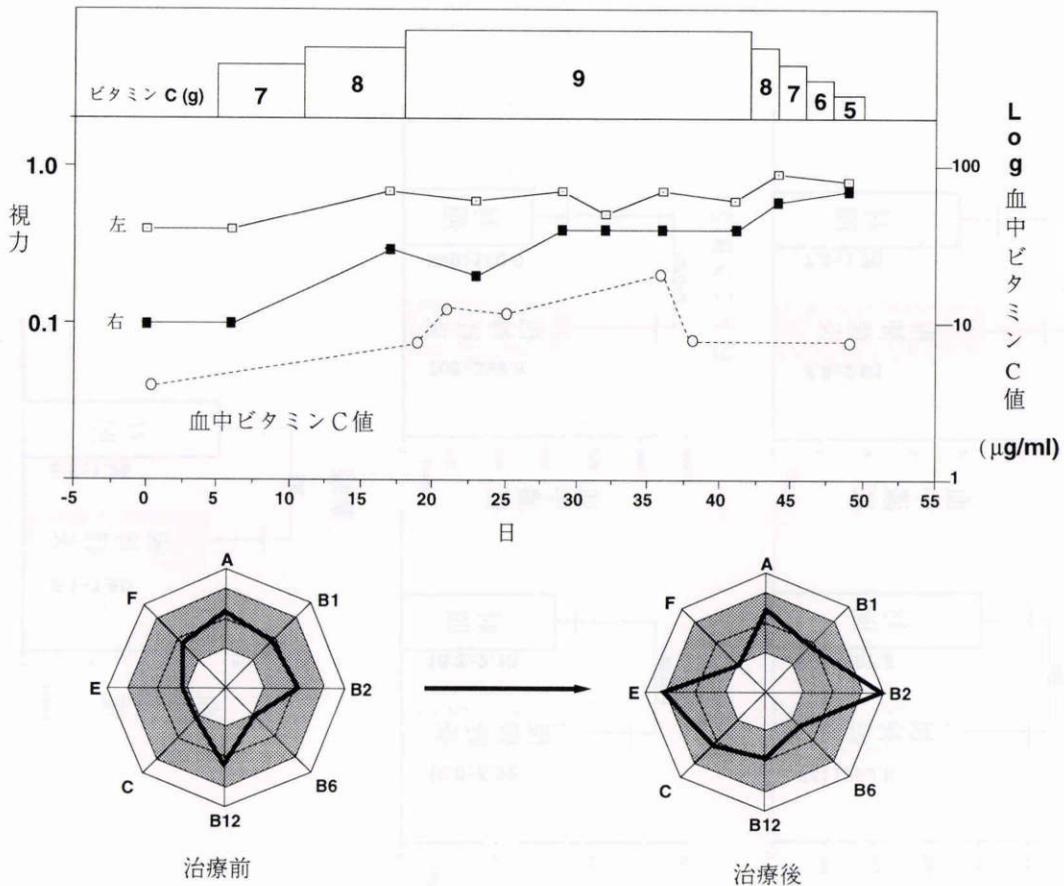


図3A ビタミンC大量療法, 症例1.
 ビタミンCの血中濃度の上昇とともに視力も改善した.

テロイド内服投与群(59例-C群), ビタミンB₁₂内服投与群(18例-D群)との視力を中心に比較した. 視力差(最高視力-最低視力), 最高視力到達期間(最高視力を得るまでの平均日数), 視力回復速度(視力差/最高視力到達期間)につき検討した. 視力はLogで変換しLog視力(Log₁₀((視力×1,000)), すなわち視力0.01がLog視力1となる)を用いた. また指数弁, 手動弁, 光覚弁はそれぞれ視力0.0075, 0.0050, 0.0025とした. なお, 統計処理はstudent-t検定とWilcoxon順位和検定を行い, 両者で有意差のあった場合に有意と判定した.

III 結果

1. 視神経炎患者の血中ビタミン値および血中亜鉛値

患者血液ではビタミンC $4.3 \pm 2.62 \mu\text{g/ml}$ ($p < 0.001$), ビタミンB₆ $7.9 \pm 3.02 \text{ ng/ml}$ ($p < 0.01$), ビタミンE $9.4 \pm 2.98 \mu\text{g/ml}$ ($p < 0.01$)とそれぞれ有意に低下し, 特にビタミンCの低下が著明であった. 全身的に合併症のない白内障の患者(平均年齢70.0歳)のビタミンC値($7.5 \pm 2.00 \mu\text{g/ml}$)を対照として比較してみたところ, 視神経炎患者はそれらよりも有意に低く($p < 0.001$), 加齢による低下よりもさらに低下していた. また, 微量重金属であり活性酸素消去酵素と関係する亜鉛も $71 \pm 9.1 \mu\text{g/dl}$ で, 対照に比べ有意に低下していた

($p < 0.001$). その他のビタミンではビタミンB₂, B₁₂が対照に比べやや高値を示した($p < 0.05$). その他のビタミンA, B₁, 葉酸には有意差は認めなかった(図2).

2. ビタミンC大量静脈内投与施行例

ビタミンC大量静脈内投与を施行した2症例を紹介する. その結果は, 図3A, Bに示す. 症例1は48歳の男性で, 2か月前からの両眼視力低下で本院眼科を受診した. 初診時矯正視力は右眼0.1, 左眼0.4であった. 眼底では両眼視神経乳頭の軽度蒼白以外, 血管系を含めて一切の異常は認められなかった. 下段のDeficiency Chartに示すように入院後の検査でビタミンC値およびB₆が平均値より低下していたため, ビタミンC静脈内投与療法を開始した. 図のごとく視力は血中のビタミンC値の上昇と平行し, 徐々に改善した. それ以降, 視力は安定し治癒した(図3A). 症例2は28歳の男性で, 両眼の急激な視力低下で来院, 初診時右眼矯正で0.01, 左眼指数弁であったが, 入院後両眼ともに光覚弁まで低下し, ただちに副腎皮質ステロイドのパルス療法(プレドニン換算で1,250mg静脈内投与3日間)を開始した. 入院後の検査で血中ビタミンC値が極度低下していたため, ビタミンCの大量療法を副腎皮質ステロイドと併用した. 来院時0.5µg/mlであった血中ビタミンC値は治療により61.2µg/mlまで上昇, 視力も右眼0.8, 左眼1.2まで改

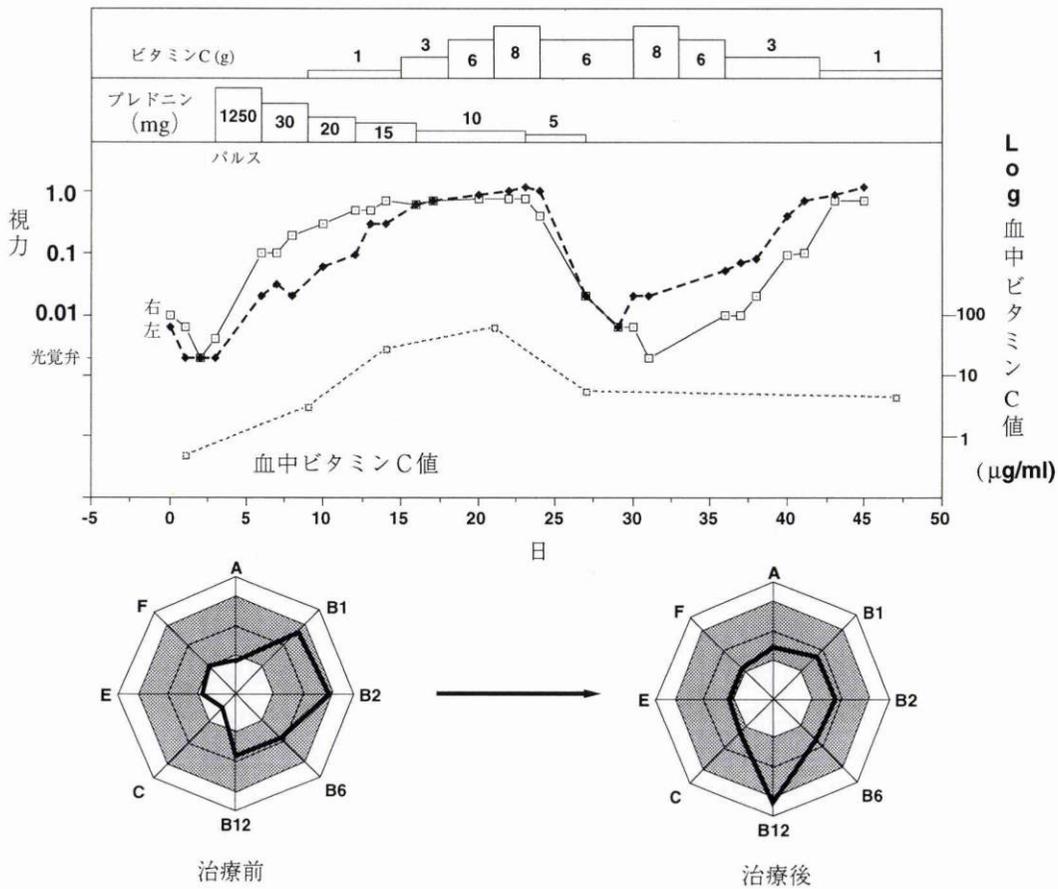


図 3 B ビタミン C 大量療法, 症例 2.

副腎皮質ステロイドのパルス療法との併用例である。視力は一度回復したが、再び急激に低下した。このとき血中のビタミン C も低下しており、ビタミン C 大量療法減量時におけるリバウンドが生じたものと考えられた。ビタミン C の投与量を再度増加することによって視力は回復した。

表 2 視力改善の比較

グループ	A: ビタミン C 静注	B: 副腎皮質ステロイドパルス静注	C: 副腎皮質ステロイド経口内服	D: ビタミン B12 経口内服
患者数	25	24	59	18
最低視力(Log 視力)	1.97±0.76	1.70±0.85	1.62±0.88	2.19±0.73
最高視力(Log 視力)	2.89±0.25*	2.82±0.56*	2.62±0.63*	2.98±0.18*
視力差	0.92±0.78	1.11±0.83 A & B: NS	1.00±0.81 A & C: NS	0.79±0.67 A & D: NS
最高視力到達期間 (日)	15.0±14.1	8.1±5.1 A & B: P<0.05	19.2±9.6 A & C: NS	11.4±8.5 A & D: NS
視力回復速度	0.16±0.21	0.25±0.29 A & B: NS	0.07±0.06 A & C: NS	0.09±0.07 A & D: NS

Log 視力: $\text{Log}_{10}(\text{視力} \times 1,000)$ * : $p < 0.001$
 視力差: 最高視力 - 最低視力 - 最低視力
 視力回復速度: 視力差 / 最高視力到達期間

善, 副腎皮質ステロイドもプレドニン換算で 5 mg まで漸減した。ところが, 治療開始 24 日目に再び両眼の視力が急激に指数弁まで低下した。このときの血中ビタミン C 値は $5.6 \mu\text{g/ml}$ となった。ビタミン C 大量投与時におけるリバウンド現象(後述)の可能性も考え, 6 g に落としていた投与量を再び 8 g まで増量することで副腎皮質ステロイドの再投与を行わずに視力は徐々に改善を示

し, 以後安定した(図 3 B)。

3. ビタミン C 大量静脈内投与の治療効果

ビタミン C 大量静脈内投与群(A 群)の治療効果を副腎皮質ステロイドパルス投与群(B 群), 副腎皮質ステロイド内服投与群(C 群), ビタミン B₁₂内服投与群(D 群)と比較し, その結果を表 2 に示した。視力は 4 群すべてに有意な上昇を認めた(最低視力と最高視力を比較すると,

$p < 0.001$). 視力差は4群間で有意差は認めなかった。最高視力到達期間は、B群が平均8.1日、D群11.4日、A群15.0日、C群19.2日と副腎皮質ステロイドパルス投与群(B群)はA群に比べて有意に短かった。他群はA群と差はなかった。視力回復速度ではB群が平均0.25、A群0.16、D群0.09、C群0.07となり、副腎皮質ステロイドパルス投与群(B群)が一番速く、副腎皮質ステロイド内服投与群(C群)が一番遅かった。以上の結果は、視神経炎の治療で視力回復に関しては基本的に3種の薬剤間の差は認めなかったことを示す。

IV 考 按

ビタミンC(アスコルビン酸)は、ヒトではブドウ糖からアスコルビン酸を生合成する代謝経路のL-gulonoxidase 欠損のためアスコルビン酸を生合成することができない。したがって、経口摂取など外からの摂取が必要である¹⁾。眼は高濃度にアスコルビン酸を含み、特に前房水は含有量が高く、血漿濃度の約20倍以上である²⁾。ビタミンCの欠乏はフリーラジカルに対する防御力が低下し、酸化ストレスに対し脆弱となり、環境汚染物質の影響を受けやすくなる。我々は原因不明の視神経炎の発症、病態にフリーラジカルが関係している例があると考え、血液分析の後に今回新しくビタミンC治療法を試みた。その結果は、極めて良好であった。ビタミンCは水溶性の抗酸化剤であり、スカベンジャー作用として活性酸素消去機能を有する^{2)~4)}。眼科領域でも角膜疾患⁵⁾⁶⁾、白内障⁷⁾、緑内障⁸⁾、アレルギー⁹⁾などに対するビタミンCの効果指摘されている。また、ビタミンCが網膜において化学反応産物による光受容体の障害を防御するとの報告¹⁰⁾¹¹⁾、黄斑変性への応用¹²⁾などの報告もある。

ビタミンEは脂溶性の抗酸化剤であり視細胞外節層板膜に高濃度に存在し、その低下は視細胞外節の変性や網膜血管の基底膜の肥厚を引き起こす¹³⁾。また、ビタミンCとビタミンEは、相互に干渉しながら生体内で抗酸化作用を担っている¹⁴⁾。眼組織の中では水晶体、網膜、角膜が酸化的ストレスに影響されやすく、白内障^{15)~17)}や未熟児網膜症¹⁸⁾などを引き起こすことがよく知られている。今回の検討でビタミンCとビタミンEが低下を示したことは視神経障害の発症、病態にも前述酸化的ストレスが関与している可能性を強く示唆した。しかし、どのように視神経に対し影響を及ぼしているかは今後の問題である。我々は現在O₂の測定を行っている。

一方、今回検討した微量元素の一つである亜鉛もフリーラジカル除去機構と関係がある¹⁹⁾²⁰⁾。亜鉛は脈絡膜、網膜にその含有量が多いことが知られている²⁰⁾²¹⁾。例えば、黄斑変性への亜鉛投与で病態の改善を認めた報告²²⁾があり、米国では亜鉛やビタミン剤投与が治療として用いられている。また、ビタミンCが低下すると低亜鉛血症が出現することが知られており¹⁹⁾、低亜鉛血症の存在

からビタミンCの低下を推測することも可能で、これら微量元素の測定もビタミン測定とともに重要であると考え。今回の我々の患者血中のビタミン値の検討では、ビタミンB₆を除いたビタミンB群は正常対照群と比べ有意差がない(ビタミンB₁)か、やや高値(ビタミンB₂、ビタミンB₁₂)であった。ビタミンB群は入院前にすでに他院で投与されていることが多く、十分な問診が必要である。ビタミンCやEの低下とともに亜鉛は視神経炎の病態形成に何らかの関係が推定される。ビタミンC大量静脈投与は1970年ノーベル賞受賞者のPauling²³⁾の提案に基づく。我々は1日10gを最高投与量としてビタミンCを投与したが、過去の報告では10~100gとかなり大量に投与している報告^{24)~26)}もある。また、PaulingはビタミンCの適正摂取量(最良の健康状態に到達する1日当たりの摂取量)は個人差はあるものの、250mg~10gの間にあると述べている。これは各国で定められている必要量に比べるとかなり多いものである。例えば、我が国ではビタミンCの必要量は1日50mgとされ、米国でのそれは成人男性で60mgとされている²⁷⁾。必要量とはあくまでも正常者が健康を維持していくための量であり、疾病の治療として投与する場合は基本的に差がある。特に、ビタミンC欠乏患者に対しては当然のごとく前述の必要量では足りない。また、周知のごとくビタミンCは年齢や喫煙、アルコール飲用、生活環境などでビタミンCは低下することがある²⁸⁾。

投与量を考える上でもう一つ大切なことは副作用である。ビタミンCは水溶性ビタミンの一つであり、体内への蓄積は少なく尿中に排泄されてしまうため、過剰摂取による副作用は基本的にはない。過去に報告されている副作用として、ビタミンC静注後のアナフィラキシーショックなどアレルギーに関するものが極めて稀にある²⁹⁾。下痢など軽度の消化器症状が中心となっている²⁹⁾。また、副作用の範疇に入るかは疑問だが、ビタミンCのリバウンド現象が知られている。今回示した症例のごとく、大量投与を突然中止すると欠乏症状が稀にみられるので、投与は1~2週間かけて徐々に漸減していくことを奨めている²⁹⁾。以上から、Paulingのいう適性投与量は1日10g前後まで問題ないものと思われる³⁰⁾。我々の検討した症例では結石などの症例は全く経験しなかった。

過去においては原因不明の視神経炎の治療は副腎皮質ステロイドの投与が主座を占めていた。1991年、Beckら³¹⁾は米国における視神経炎に対する副腎皮質ステロイド療法のトライアルでパルス中心の短期大量療法と副腎皮質ステロイド内服療法およびプラセボに分けて詳細に報告している。この中で副腎皮質ステロイドの内服療法は、その治療効果、再発率、副作用などの点から否定的な見解を述べている。今回の4群で最高視力を得るまでに要した日数は、副腎皮質ステロイドパルス群が一番短く、次いでビタミンB₁₂群、ビタミンC群、副腎皮質ステロイ

ド経口投与群の順であった。最低視力において4群に差があり、結果に影響していることが考えられるが、副腎皮質ステロイドパルス群と同経口投与群に関しては最低視力に有意差はなく、副腎皮質ステロイド経口投与はその効果に大きな疑問が残る。今回の検討で判明した事実として、原因不明の視神経炎は酸化的ストレスを介して発生したと考えられる症例が認められた。治療において、ビタミンCの大量療法と他の治療法との間に著明な差がなかったことから、我々は原因不明の視神経炎の治療に際しては血中ビタミン、微量元素の一つである亜鉛の定量を行った後、その値に低下がみられた症例には、最重症例には副腎皮質ステロイド治療とともにビタミンC療法を試みるのがよいのではないかと考えた。以上から、今後副作用が極めて少なく、かつ安価であるビタミンCはその抗酸化的ストレス作用や免疫能増強作用、抗ウイルス、抗菌作用、血小板凝集抑制作用により視神経疾患治療薬として十分に期待できるのではないかと考えている。

文 献

- 1) 稲垣長典：アスコルビン酸(ビタミンC)序論。日本ビタミン学会(編)：ビタミン学 [II] 水溶性ビタミン。東京化学同人，東京，567—599，1980。
- 2) 児玉俊夫，樺澤 泉：眼とアスコルビン酸(ビタミンC)について。眼科 27：847—854，1985。
- 3) 平光忠久：眼疾患とフリーラジカル。過酸化脂質。眼紀 39：1911—1926，1988。
- 4) Rose RC： Ascorbic acid metabolism in protection against free radicals: A radiation model. Biochem Biophys Res Commun 169：430—436，1990。
- 5) Boyd TAS, Campbell FW： Influence of ascorbic acid on the healing of corneal ulcers in man. Br Med J 2：1145—1148，1950。
- 6) Pfister RR, Paterson CA： Ascorbic acid in the treatment of alkali burns of the eye. Ophthalmology 87：1050—1057，1980。
- 7) Roberson JM, Donner AP, Trevithick JR： A possible role for vitamins C and E in cataract prevention. Am J Clin Nutr 53：346s—351s，1991。
- 8) Lane BC： Elevation of intraocular pressure with daily sustained close work stimulus to accommodation of lowered tissue chromium and dietary deficiency of ascorbic acid (Vitamin C). Doc Ophthalmol Proc Series 28：149—155，1981。
- 9) McIntosh EN： Eye sensitivity and vitamin C. Am J Public Health 72：1412—1413，1982。
- 10) Tso MOM, Woodford BJ, Lam K： Distribution of ascorbate in normal primate retina and after photopic injury: A biochemical, morphological correlated study. Curr Eye Res 3：181—191，1984。
- 11) Organisciak DT, Jiang Y, Wang H, Bicknell I： The protective effect of ascorbic acid in retinal light damage of rats exposed to intermittent light. Invest Ophthalmol Vis Sci 31：1195—1202，1990。
- 12) Farber ME, Farber AS： Macular degeneration. Postgraduate Med 88：181—183，1990。
- 13) 雨宮次生：ビタミンE欠乏と網膜変性。活性酸素。フリーラジカル 3：417—424，1992。
- 14) 福沢健治：過酸化脂質の生成防止。山内 充，他(編)：過酸化脂質と生体，学会出版センター，東京，45—76，1985。
- 15) 幸村定昭：白内障と活性酸素。フリーラジカル。a. 遺伝性白内障と過酸化脂質。活性酸素。フリーラジカル 3：444—449，1992。
- 16) 小原喜隆：白内障と活性酸素。フリーラジカル。b. 糖尿性白内障。活性酸素。フリーラジカル 3：450—456，1992。
- 17) 西郡秀夫：白内障と活性酸素。フリーラジカル。c. ステロイド白内障。活性酸素。フリーラジカル 3：457—449，1992。
- 18) 馬嶋昭生：未熟児網膜症と過酸化脂質。活性酸素。フリーラジカル 3：435—443，1992。
- 19) 竹内重雄：ビタミンと微量金属。最新医学 45：776—783，1990。
- 20) 八木橋修，加島陽二，石川 弘，北野周作，竹内重雄：眼球の金属動態とSOD活性。眼紀 42：1937—1941，1991。
- 21) Karcioğlu ZA： Zinc in the eye. Surv Ophthalmol 27：114—122，1982。
- 22) Newsome DA, Swartz M, Leone NC, Elston RC, Miller E： Oral zinc in macular degeneration. Arch Ophthalmol 106：192—198，1988。
- 23) Pauling L： Vitamin C, the Common Cold and the Flu. WH Freeman, San Francisco, 1976。
- 24) Virno M, Bucci MG, Pecori-Giraldi J： Oral treatment of glaucoma with Vitamin C. Eye Ear Nose Thr Monthly 46：1502—1508，1967。
- 25) Klenner FR： Observations on the dose and administration of ascorbic acid when employed beyond the range of a vitamin in human pathology. J Applied Nutrition 23：61—88，1971。
- 26) Herjanic M, Moss-Herjanic BL： Ascorbic acid test in psychiatric patients. J Schizophrenia 1：257—260，1967。
- 27) 入野田公穂，松山秀一：眼と栄養。中島 章，他(編)：眼科Mook，27，眼と公衆衛生，金原出版，東京，121—134，1986。
- 28) 村田 晃，森永紀子，加藤富民雄，原田嘉文：定期健康診断における男子喫煙者の血漿及び尿のビタミンC濃度。ビタミン 58：61—69，1984。
- 29) 利谷昭治：おもな薬物とそれらによる薬疹。'ビタミン剤'。今村貞夫，他(編)：皮膚科Mook，16，皮疹と薬物アレルギー，金原出版，東京，166—172，1989。
- 30) Ali M： Redox dysregulation, disease and ascorbic acid. The Environmental Physician Winter：6—9，1991。
- 31) Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, et al： A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. N Engl J Med 326：581—588，1992。