

# Ascorbic acid 成分注射劑型藥品之 草酸鹽腎病變風險探討

葉天樺、黃薇伊、陳文雯  
財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

## 前言

Ascorbic acid ( vitamin C ) 是體內必須的水溶性維生素之一，其功能為擔任體內的輔因子及抗氧化劑，亦可作為電子供體，協助結締組織、荷爾蒙、胺基酸之合成及鐵質吸收等多項生理功能進行，目前我國核准之適應症為壞血病、牙齦出血、維他命 C 缺乏症等。由於 ascorbic acid 涉及多項重要生理機制，臨床實務上除用於前述核准之適應症外，亦有其他適應症外使用 ( off-label use ) 之臨床情境，包括：癌症或阿茲海默症之預防、認知功能障礙、燒燙傷、協助傷口癒合等，部分療程可能會採取高劑量多次投予的方式治療。長期以來，ascorbic acid 普遍被認為安全性良好，惟在高劑量使用的情況下，仍可能有造成草酸鹽腎病變之風險。草酸鹽腎病變是指草酸鹽因過量或尿液酸鹼值變化等因素，於腎小管形成結晶性沉積物，造成腎小管阻塞，嚴重時可能導致腎功能急遽惡化。國內曾接獲數例疑似因使用高劑量 ascorbic acid 後引起草酸鹽腎病變及急性腎衰竭之嚴重不良反應通報案例，其中數例最終導致病人死亡。

有鑒於此，本文針對國內相關藥品之不良反應通報資料進行分析並回顧國內外文獻資料，以探討使用含 ascorbic acid 成分藥品之草酸鹽腎病變風險。

## 國內不良反應通報案件分析

經搜尋全國藥物不良反應通報系統資料庫，統計至 2025 年 12 月 26 日止，共接獲 22 件疑似因使用含 ascorbic acid 成分藥品引起不良反應之通報案件。通報案例以男性較多，年齡中位數為 62.9 歲；不良反應嚴重性為死亡者共 2 件、危及生命者共 3 件、病人住院或延長病人住院時間者共 5 件、其他可能導致永久性傷害之併發症者共 8 件、非嚴重不良事件共 4 件，通報個案基本資料分析如表一。

表一 使用含 ascorbic acid 成分藥品後引起不良反應之通報個案基本資料 (N=22)

項目	個案數	%/ 範圍 <sup>1</sup>
<b>性別</b>		
男	14	63.64%
女	8	36.36%
<b>年齡 ( 歲 )</b>		
中位數	62.9	18 - 89
年齡未知案件數	n=8	
<b>不良反應嚴重性</b>		
死亡	2	9.09%
危及生命	3	13.64%
病人住院或延長病人住院時間	5	22.73%
其他可能導致永久性傷害之併發症	8	36.36%
非嚴重不良事件	4	18.18%
<b>總計</b>	<b>22</b>	<b>-</b>

<sup>1</sup> 係指數值最小值至最大值之區間。

疑似使用 ascorbic acid 導致草酸結晶腎病變之通報案例共 3 件，通報個案資訊統整如表二。編號 1 個案為 67 歲男性，有長期腎功能不全之病史 ( estimated glomerular filtration rate [eGFR] : 13 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> )。個案曾因膽管癌進行肝淋巴清除術、總肝管腸吻合術等手術並接受 6 個週期的 cisplatin、5-FU 治療，並因反覆出現膽管炎持續使用 cefoperazone 達 6 個月，以及長期使用 ascorbic acid 輔助癒合手術傷疤癒合約 2 年。個案後續因急性腎衰竭住院，creatinine 由 4.7 上升至 14.7 mg/dL，腎臟切片結果顯示有腎間質發炎及纖維化、腎小管萎縮伴隨草酸鈣結晶沉積，診斷為草酸鈣結晶引起之急性腎損傷。隨後個案之腎功能進展為末期腎臟疾病 ( end-stage renal disease, ESRD )，需長期接受血液透析治療。

編號 2 個案為 50 歲男性，過去病史包含高血壓、腦幹出血、雙側腎結石等。因肺炎住院治療，治療期間使用高劑量 ascorbic acid 作為感染輔助治療，共使用 17 個劑量。住院期間細菌培養結果為具多重抗藥性之 *Klebsiella pneumoniae*、*Acinetobacter baumannii*、*Staphylococcus aureus* 等菌株，使用 ceftazidime/avibactam、linezolid、colistin 等抗生素治療。隨後個案疑似出現敗血症合併代謝性酸中毒，給予大量輸液 ( 約 3,000 mL )，然隔日個案僅排出 200-300 mL 尿液，creatinine : 4.14 mg/dL，當日尿液鏡檢顯示有草酸鈣結晶。個案後續因敗血性休克死亡。

編號 3 個案為 43 歲男性，為胃腺癌伴隨轉移病人，曾以 capecitabine、oxaliplatin

進行 4 次化學治療，於 2022 年 2 月轉而使用 nivolumab 合併 docetaxel Q3W 療程治療。自同年 5 月起，住院化療時皆給予高劑量 ascorbic acid 治療癌症相關疲倦症狀。同年 7 月個案因肺炎住院，住院期間持續使用高劑量 ascorbic acid，並因感染、肋膜積液陸續使用 sulfamethoxazole/trimethoprim ( SMX/TMP )、furosemide 治療。8 月時個案出現雙側下肢水腫、急性腎功能惡化，懷疑為 SMX/TMP 引起之腎毒性；然當日尿液鏡檢發現有草酸鈣結晶，故診斷為 ascorbic acid 導致腎小管草酸鈣結晶引起之腎衰竭，以血液透析治療。後續個案因感染控制不佳、癌症轉移死亡。

統整上述 3 件個案之通報資訊，ascorbic acid 之用藥原因皆為適應症外使用，使用時程介於 2 個月至 2 年間不等。部分個案每次使用劑量超過 30,000 mg，較我國仿單建議使用劑量( 約 250-1000 mg )高。這些個案皆於使用 ascorbic acid 後出現急性的腎功能惡化，經腎臟病理切片或尿液鏡檢確認有草酸鹽結晶，符合草酸結晶腎病變之診斷標準。此 3 例通報個案分別有長期腎功能不全、腎結石之病史，或併用其他可能導致草酸鈣結晶風險上升之藥物 ( 如 cefoperazone、SMX/TMP、furosemide 等 )，這些因素皆有可能增加個案發生草酸鹽腎病變之風險。

表二 國內疑似使用 ascorbic acid 導致草酸結晶腎病變 / 急性腎衰竭之通報案例

編號	年齡 / 性別	不良反應嚴重性	過去病史 / 現病況	併用藥品	Ascorbic acid 用藥原因	Ascorbic acid 使用劑量
1	67/M	病人住院或延長病人住院時間	<ul style="list-style-type: none"> <li>膽囊癌，總膽管侵犯導致黃疸及膽管炎</li> <li>長期腎功能不全</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cisplatin</li> <li>Cefoperazone</li> </ul>	輔助手術疤痕癒合	未明示劑量 / 頻率 / 途徑 ( 已使用 2 年 )
2	50/M	死亡	<ul style="list-style-type: none"> <li>高血壓</li> <li>腦幹出血、水腦症經引流控制</li> <li>慢性呼吸衰竭併有高碳酸血症</li> <li>雙側腎結石</li> <li>泌尿道感染</li> </ul>	NA	輔助感染治療	30,000 mg QD IV 共 4 個劑量，隨後 30,000 mg QW 1, 3, 5 IV ( 共 17 個劑量 )
3	43/M	死亡	<ul style="list-style-type: none"> <li>胃腺癌合併肝臟、主動脈旁淋巴轉移</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Furosemide</li> <li>Sulfamethoxazole/ trimethoprim (SMX/TMP)</li> </ul>	癌症相關疲倦症狀	35,000 mg QW2,4,6 IV ( 使用 10 個劑量 )

## 臨床效益及風險探討

Ascorbic acid 在人體內參與的生理及生化作用相當多元，主要功能與其可作為電子供體之特性相關，包括：膠原蛋白及荷爾蒙合成、基因轉錄及轉譯之調控、對抗氧化代謝、促進鐵質吸收等<sup>1</sup>。目前我國核准含 ascorbic acid 成分藥品之適應症為壞血病、牙齦出血、維他命 C 缺乏症等，仿單刊載之用法用量為每日 300-1000 mg。醫學文獻中，其他適應症外使用情況包括：癌症或阿茲海默症之預防、認知功能障礙、男性不孕症等<sup>2</sup>，部分適應症外使用之療程以高劑量 ascorbic acid 給藥，這些用法之臨床實證多源於小型臨床試驗或觀察性研究，療效尚未確立。部分研究者認為，ascorbic acid 本身的抗氧化作用具有潛在抗癌作用，體外試驗顯示可減少攝護腺癌、胰臟癌、肝癌等癌細胞株的分裂。部分第一期與第二期臨床試驗 ( phase I、phase II pilot study ) 之結果顯示，高劑量的 ascorbic acid 無論單獨使用或與其他化療藥物合併使用，整體皆有良好的耐受性，且可改善病人生活品質或減少癌症及化療相關的毒性；然因試驗納入人數較少及研究設計限制，尚無法確立高劑量 ascorbic acid 用於癌症具有治療效益<sup>3</sup>。

先前有多篇小型研究針對 ascorbic acid 用於癌症相關疲倦症狀之治療效益進行評估，這些研究分別納入末期癌症、血液惡性腫瘤等各種癌症的病人，每週使用之 ascorbic acid 劑量介於 5 g/m<sup>2</sup> 至 440 g/m<sup>2</sup> 之間不等，最高單次投予劑量為 110 g/m<sup>2</sup>。其結果顯示短期使用 ( 2-4 周 ) 高劑量 ascorbic acid 能顯著降低病人疲倦分數並改善生活品質指標 ( quality of life · QoL )；長期使用 ( 10-12 周 ) 之病人中卻觀察到病人身體活動功能下降，生活品質及癌症疲倦症狀亦無改善。然而，這些研究多為非對照研究或小型世代研究，具樣本數少或缺乏對照組等研究限制，無法排除安慰劑效應或病人自身疾病惡化對前述指標的影響<sup>4-10</sup>。因此，歐洲內科腫瘤醫學會 ( European Society For Medical Oncology · ESMO ) 發布之臨床指引，目前未將 ascorbic acid 列入癌症相關疲倦的治療選項<sup>11</sup>。

有關高劑量 ascorbic acid 用於感染症輔助治療之臨床效益，一篇統合分析文獻納入 8 篇隨機對照試驗進行分析，探討高劑量 ascorbic acid 用於嚴重感染之輔助治療效果。結果顯示，相較於安慰劑組，高劑量 ascorbic acid 用於敗血症病人可顯著降低短期死亡率 ( relative risk [RR] = 0.61 ; 95% confidence interval [CI] = 0.46-0.82 )，用於敗血性休克之病人則對短期死亡率無顯著影響。此外，使用 ascorbic acid 對這些病人的長期死亡率、重症病房的留滯天數皆無顯著改善。整體而言，高劑量 ascorbic acid 用於特定族群可能具有潛在效益，惟用於嚴重感染之整體臨床效益尚待進一步研究確認<sup>12</sup>。

儘管多數情況下 ascorbic acid 之安全性良好，且多數病人即便使用高劑量也有很好的耐受性，仍有部分使用後出現急性腎損傷之個案報告。Ascorbic acid 於人體內代謝的最終產物為草酸，約有 44% 的 ascorbic acid 在體內分解成草酸後經由腎臟透過尿液排除。為維持體內 ascorbic acid 濃度穩定，腎臟近端小管的轉運蛋白 ( sodium-dependent vitamin C transporter · SVCT ) 會調控 ascorbic acid 的再吸收。過去的藥物動力學試驗顯

示，ascorbic acid 的腎臟排除具有劑量依賴性，在靜脈注射高劑量的 ascorbic acid 後，可觀察到腎絲球之排除速率隨著提高<sup>13</sup>，故以高劑量投予 ascorbic acid 後，經由腎排除之草酸濃度亦會隨之提高，進而增加草酸鹽在腎臟結晶風險<sup>1,13,14</sup>。若草酸鹽結晶沉積於腎小管或腎間質，可能造成急性腎小管壞死或腎衰竭，稱為草酸鹽腎病變。常見引起結晶性腎損傷之風險因子包括：既有之慢性腎臟疾病、尿液 pH 值改變（如使用特定藥物）、其他可能引起尿量減少之疾病（如鬱血性心衰竭、末期肝臟疾病等）、藥物劑量過高等<sup>15</sup>。

目前有關高劑量 ascorbic acid 引起草酸鹽腎病變的研究，多為零星的個案報告<sup>16-23</sup>。這些案例中，多數個案本身即具有腎臟疾病或其他可能惡化腎功能之因子，包括長期接受透析、慢性腎臟疾病、嚴重感染及大面積燒傷等。這些個案使用 ascorbic acid 之適應症包括感染、癌症治療、燒傷等，且使用劑量於不同個案間差異甚大，包括短時間投予極高劑量（如 18 小時內投予 101 g），及長期使用口服高劑量（如每日使用 4 g 長達數年）等情形。這些個案的草酸鹽腎病變主要臨床表現為急性腎損傷，部分個案出現間質性腎炎、急性腎小管壞死；另有個案報告同時併有視網膜草酸鈣結石引起之視力受損。

## 討論與結論

Ascorbic acid 作為臨床上廣泛使用的水溶性維生素，多數情況下耐受性良好，然於高劑量的使用情境下，仍須留意其可能導致草酸鹽結晶沉積，進而造成腎臟損傷之風險。綜合分析我國接獲的 3 起不良反應通報案例，並比對國內外臨床文獻個案，雖這些個案在用藥適應症、投予劑量上存在差異，然可觀察到多數病人在草酸鹽腎病變發生前即具有腎臟疾病相關病史，或同時併有其他可能促進結晶性腎損傷發生之風險因子，如併用特定藥品、大範圍燒傷、感染等。

就臨床效益而言，目前 ascorbic acid 之高劑量療程皆屬適應症外使用，其治療效益尚須進一步證實。目前已有小型研究顯示高劑量 ascorbic acid 用於癌症及感染之輔助治療、改善癌症相關疲倦等可能具有潛在臨床效益，然受限於樣本數較少、研究設計限制或潛在研究偏差，尚不足以支持高劑量 ascorbic acid 作為常規治療使用。因應 ascorbic acid 之草酸鹽腎病變風險，我國衛生福利部食品藥物管理署已於 2025 年 2 月 6 日發布安全資訊風險溝通表，提醒民眾及醫療人員目前已有使用高劑量 ascorbic acid 後出現草酸鹽腎病變及急性腎衰竭之案例；部分族群發生草酸鹽腎病變風險較高，包括具腎臟疾病、有腎結石病史、年長者及兒童等。目前高劑量 ascorbic acid 之治療效益尚不明確，如欲長時間投予高劑量 ascorbic acid 治療，應審慎評估用藥的風險及效益。於草酸鹽腎結晶風險較高之族群使用高劑量 ascorbic acid 時，應密切監測其腎功能變化情形。同時，我國食品藥物管理署已要求許可證持有商修訂含 ascorbic acid 成分注射劑型藥品仿單以包含相關安全性資訊。

醫療人員與廠商一旦發現有嚴重藥物不良反應發生，應依通報辦法規定，在法定時限內通報至全國藥物不良反應通報中心。食品藥物管理署與全國藥物不良反應通報中心將持續監

測所有藥品不良反應之通報及相關藥品安全訊息，以維護國人用藥安全。

◎ 參考資料：

1. Doseděl, M. et al. Vitamin C—Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients* **13**, 615 (2021).
2. IBM Micromedex. Ascorbic acid: Dosing/administration—Non-FDA uses. *Greenwood Village CO IBM Corp.* Accessed June 24, 2024.,.
3. PDQ Cancer Information Summaries. PDQ Integrative, Alternative, and Complementary Therapies Editorial Board. High-Dose Vitamin C (PDQ®): Health Professional Version. (2002).
4. Yeom, C. H., Jung, G. C. & Song, K. J. Changes of Terminal Cancer Patients' Health-related Quality of Life after High Dose Vitamin C Administration. *J. Korean Med. Sci.* **22**, 7 (2007).
5. Hoffer, L. J. et al. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann. Oncol.* **19**, 1969–1974 (2008).
6. Takahashi, H., Mizuno, H. & Yanagisawa, A. High-dose intravenous vitamin C improves quality of life in cancer patients. *Pers. Med. Universe* **1**, 49–53 (2012).
7. Stephenson, C. M., Levin, R. D., Spector, T. & Lis, C. G. Phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose intravenous ascorbic acid in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **72**, 139–146 (2013).
8. Nielsen, T. K. et al. Weekly ascorbic acid infusion in castration-resistant prostate cancer patients: a single-arm phase II trial. *Transl. Androl. Urol.* **6**, 517–528 (2017).
9. Vollbracht, C. et al. 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. *Vivo Athens Greece* **25**, 983–990 (2011).
10. Günes-Bayir, A. & Kiziltan, H. S. Palliative Vitamin C Application in Patients with Radiotherapy-Resistant Bone Metastases: A Retrospective Study. *Nutr. Cancer* **67**, 921–925 (2015).
11. Fabi, A. et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Ann. Oncol.* **31**, 713–723 (2020).
12. Zeng, Y., Liu, Z., Xu, F. & Tang, Z. Intravenous high-dose vitamin C monotherapy for sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* **102**, e35648 (2023).
13. Lykkesfeldt, J. & Tveden-Nyborg, P. The Pharmacokinetics of Vitamin C. *Nutrients* **11**, 2412 (2019).
14. Lin, W. V., Turin, C. G., McCormick, D. W., Haas, C. & Constantine, G. Ascorbic acid-induced oxalate nephropathy: a case report and discussion of pathologic mechanisms. *CEN Case Rep.* **8**, 67–70 (2019).
15. Perazella, M. A. Crystal-induced acute renal failure. *Am. J. Med.* **106**, 459–465 (1999).
16. Maïke, A., Sturgill, D. & Gallan, A. Oxalate Nephropathy in a Renal Transplant Recipient After Receiving High Dose Ascorbic Acid. *Am. J. Med. Sci.* **363**, e33–e34 (2022).
17. Buehner, M. et al. Oxalate Nephropathy After Continuous Infusion of High-Dose Vitamin C as an Adjunct to Burn Resuscitation: *J. Burn Care Res.* **37**, e374–e379 (2016).
18. Shen, Z.-Y., Chen, Y.-R., Wang, M.-C. & Chang, S.-S. High-dose vitamin C-induced acute oxalate nephropathy in a renal transplant recipient: A case report and literature review. *Asian J. Surg.* **46**, 2223–2224 (2023).
19. Lawton, J. M., Conway, L. T., Crosson, J. T., Smith, C. L. & Abraham, P. A. Acute oxalate nephropathy after massive ascorbic acid administration. *Arch. Intern. Med.* **145**, 950–951 (1985).
20. Colliou, E., Mari, A., Delas, A., Delarche, A. & Faguer, S. Oxalate nephropathy following vitamin C

intake within intensive care unit. *Clin. Nephrol.* **88**, 354–358 (2017).

21. Malhotra, V., Magoon, S., Troyer, D. A. & McCune, T. R. Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis and Acute Oxalate Nephropathy in a Patient With COVID-19: A Double Whammy. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* **8**, 2324709620963635 (2020).
22. Roy, S. et al. Megadose Vitamin C Prescription Through Alternative Medicine Leading to End-Stage Renal Disease: Case Study and Literature Review. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* **11**, 23247096231158954 (2023).
23. Teege, S., Wiech, T. & Steinmetz, O. M. Acute renal failure in a 75-year-old woman with a high-output ileostoma. *Internist* **58**, 507–511 (2017).