ビタミン B₆ 欠乏猿動脈硬化症の回復に関する研究

山田 弘三 葛谷 文男 横山 勤

小栗 剛 花井 士郎 久野 啓子 北川 道弘*

ビタミン B₆ 欠乏猿の動脈硬化性変化は大動脈を始めとして細動脈に到る広範な領域におこり臓器分布的にも大動脈、腸骨動脈を始めとして心、腎、脾、脾、睪丸、腸間膜、脳等多くの臓器動脈にみられることはすでに報告した。今回はこれらの動脈硬化症が pyridoxine を負荷することによって回復するか否かを動的に検討した。欠乏食飼育 12 カ月後に pyridoxine を添加して回復実験を行ない、2 カ月、6 カ月、12 カ月後における硬化性病変は回復期間の延長とともに軽度となりその reversibility を確認した。この実験からその完全な回復にはかなり長期間を要することが想像された。また回復の速さは硬化性病変の発生が各種臓器により異なり同様に臓器特異性があり、とくに冠動脈ではその reversibility が強い。

緒 言

著者らは数年来ビタミン B₆ 欠乏猿の動脈硬化症について報告してきた¹⁻⁶⁾。すなわちこれらの猿にみられる硬化性変化は大動脈を始めとして細動脈に到る広範な血管系におこり、さらに部位的には大動脈、腸骨動脈を始めとして心、腎、脾、脾、睪丸、腸間膜、脳等の多くの臓器動脈にみられる。またその硬化像が人のそれに極めてよく似ており組織学的所見が多種多様にわたっていることもすでに報告した。今回はこれら B₆ の欠乏猿の動脈硬化症が pyridoxine を負荷することによって回復するか否かを動的に検討した。

実験方法

猿は日本猿 (*Macaca fuscata yakui*) の幼弱なものを用い欠乏食餌は表 1 のごとく、とくに高脂肪を負荷することなくビタミンとともに毎日径口投与した。対照食

はこれに pyridoxine 1 日 3 mg を添加した。

表 1.

Basal Diet (compressed in tablets)			
sucrose			50 parts
glucose			4 "
vitamin free casein			20 "
cocorin			7 "
cotton seedoil			3 "
McCullum salt			4 "
polyethylenglycol (M·W·6000)			4 "
talc			8 "
Vitamins (as aqueous solution)			
B ₁ -HCL	0.4 mg	Folic Acid	100 γ
B ₂	0.6 mg	Inositol	30 mg
Nicotinic Acid	2 mg	Choline HCL	100 mg
PABA	5 mg	Pantothenic Acid-Ca	2 mg
Biotin	10 γ	Vitamin A	3000 I.U.
B ₁₂	1 γ	Vitamin D	300 I.U.
Vitamin C	25 mg	Vitamin K	50 γ

結 果

欠乏食によって飼育された猿は漸次体重の減少をきたすが、これらの体重曲線は図 1 のごとくである。対照猿の体重に上昇のみられないのは、とくに食餌制限を行なったためであるが、著者らが用いている食餌になお不足する因子が(量的、質的に)存在するか、いなかについては明確な実験根拠をもっていない。欠乏飼育 12 カ月後に対照食に切りかえるとその体重は図 2 にみるごとく急速に増加するが、3~4 カ月後からは極めてゆるやかに増加し同年令の健常猿の成長曲線に合致する。これらの猿をそれぞれ回復 2 カ月、6 カ月、12 カ月において剖検した。そのさいの各臓器重量は表 2 のごとくである。もっとも著しい変化は胸腺の重量でビリドキンン負荷で急速に回復する。すなわち胸腺重量の reversibility はもっとも顕著である。しかし胸腺の機能が同時に回復し

* K. Yamada, H. Kuzuya, T. Yokoyama, T. Oguri, S. Hanai, K. Kuno & M. Kitagawa: 名古屋大学
山田内科学教室(主任: 山田弘三教授): 名古屋市昭和区鶴舞町 65. 受付: 1964 年 9 月 5 日.

図 1. Body Weight of Monkeys

図 2. Recovery of Body Weight of Pyridoxine Deficient Monkeys by Control Diet

表 2. Recovery Experiment of Pyridoxine Deficient Monkeys
Weight of Several Organs

	No.	Sex	Exper. Periods month		Body Weight kg	Kidney g	Adrenal glands mg	Spleen g	Thymus g	Testes g	Brain g	Liver g	Lung g
Deficiency	1	♂	10		1.53	16.0	800	1.7	?	2.5	60	55	16.8
	2	♀	12		1.90	18.0	1000	2.0	?		70	68	18.0
	3	♂	14		2.08	20.0	1050	1.9	?	4.4	102	90	20.0
	4	♂	15		1.85	19.0	800	1.8	?	2.9	75	59	17.2
	5	♀	16		1.86	19.7	1000	4.1	?		70	72	15
Control	1	♂	12		2.32	14.0	650	1.9	2.9	2.2	89	72	13.8
	2	♀	15		2.00	16.1	500	3.5	5.2		85	75	18.0
	3	♀	15		2.25	15.8	400	4.2	3.1		80	82	16.0
Recovery			Def. Cont.										
	1	♂	12	2	3.00	13.5	650	4.9	6.45	4.9	75	75	16.0
	2	♂	12	6	3.80	21.0	500	5.5	7.6	5.7	75	95	20.0
	3	♂	12	12	4.20	25.0	700	4.5	3.2	10.7	95	110	24.3

? : indicating that it can not be seen by naked eye.

ているか否かに関しては実験を行っていない。胸腺とならんでリンパ組織としての脾重量も欠乏により減少するが胸腺にくらべればその程度は軽い。もちろん回復実験によりその重量が増加することは胸腺と同様である。また欠乏食により副腎重量は増加するが回復実験により対照猿に近い値を示すようになることは興味深い。

B₆ 欠乏猿にみられる動脈硬化性病変は組織学的には表3のごとく極めて多彩にわたっている。それらの病変の有無を(+), あるいは(-)によって区別すれば表4

のごとくである。すなわち回復期間の長期化につれて(+)の数は漸次減少する。回復12ヵ月においてなお腹部大動脈、腎動脈の一部に硬化性病変がのこっており他の臓器動脈には硬化性病変をみない。このことは回復の容易性が各種臓器により異っていることを示すものと考ええる。回復または治療の容易性と硬化発現の容易性とは関係があるようであるが、この問題に関しては例数が少なく、かつ早期の欠乏実験を行っていないので明確な結論はさけない。ともあれ2, 6, 12ヵ月と回復期間の

表 3.

Aortae	Arteries	Arterioles
Intimal aedema	Intimal aedema	内皮下硝子様物質沈着
Intimal fibrosis	Mucoid material accumulation	中膜肥大
Fatty streak	Intimal collagenous fibrosis	中膜内側 collagen の増生
Elastosis	Reduplication of intimal elastic lamona	内皮下浮腫
Mucoid material accumulation	Hyperplasa of intimal fibrous tissue	
Medial necrosis	Medial hypertrophy	
Fat deposition	Thrombosis	

表 4. Arterial Lesions in Pyridoxine Deficient Monkeys
and their Recoveries

	No.	Sex	Exper. periods month		Serum cholest. mg/dl	A/G	Aorta		Com- mon Iliac	Coro- nary	Kidney		Spleen		Cerebrals	
							Tho- rac.	Abd.			Large artery	V.aff. V.eff.	Large artery	Cent- ral	Basi- ral	Intra- cereb.
Deficiency	1	♂	10			—	+	+	+	+	—	—	+	—	—	
	2	♀	12	342	0.39	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	
	3	♂	14	202	0.68	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	4	♂	15	252	0.67	—	+	+	+	+	+	+	+	—	+	
	5	♀	16	178	0.71	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Control	1	♂	12	215	1.09	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	2	♀	15	238	1.00	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	3	♀	15	272	0.91	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Recovery			Def.	Cont.												
	1	♂	12	2	215	1.00	—	+	+	—	+	—	—	+	+	—
	2	♂	12	6	204	0.99	—	+	+	—	+	—	—	+	—	—
	3	♂	12	12	173	2.69	—	+	—	—	+	—	—	—	—	—

長とともに硬化性病変の発現頻度が分布的にも局所病変の重症度においても明らかに減少してくるという事実は確実であり、これは一定限界内における reversibility を示すものである。次にその硬化性病変の程度の推移について2～3の組織学的所見を欠乏猿のそれと比較して示す(図3～9)。これらの所見から硬化性病変の分布範囲の減少とともに局所病変の程度も明らかに漸次軽くなっていることがわかる。さらに病変の分布から考えて興味ある臓器は心であり冠動脈硬化が極めて早期に回復し特異的に reversibility の高いことが推察され、これは絶えまない心の働きあるいは他の臓器に比較してもっとも活発な代謝の行なわれることと関係があるかもしれない。

総括考按

実験成績にみるごとく B₆ 欠乏猿の動脈硬化性病変はとくに高脂肪を負荷することなく、はなはだ広範な臓器の大、中、小、細動脈いずれにも惹起されるが、このさい血中コレステロール値の上昇は通常伴わない(表4)。このことはとくに高脂肪の負荷が猿の動脈硬化症発現に必須の要因ではないことを示したものであり重要な所見であろう。一方回復実験で冠動脈は極めて早期に病変が消失し reversibility の強い動脈であり逆に比較的長く残存するのは腹部大動脈、腎動脈である。しかしこれらの動脈においてもその程度は回復期間の長いほど軽快し12ヵ月後においては欠乏猿に比較して極めて軽度であ

図 3. Abdominal Aorta in Pyridoxine Deficient Monkey. Deficiency 12 Months.
(Metachromatic Staining)

図 4. Abdominal Aorta in Recovery Animal. Recovery 6 Months.
(Sudan III Staining)

図 5. Abdominal Aorta in Recovery Animal. Recovery 12 Months.
(Elastica-Van-Gieson Staining)

図 6. Common Iliac Artery in Pyridoxine Deficient Monkey. Deficiency 14 Months.
(Elastica-Van-Gieson Staining)

図 7. Regression of Sclerotic Change in Common Iliac Artery. Recovery 12 Months.
(Elastica-Van-Gieson Staining)

図 8. Renal Artery in Pyridoxine Deficient Monkey. Deficient 12 Months.
(Elastica-Van-Gieson Staining)

図 9. Renal Artery in Recovery Animal. Recovery 12 Months. (Azan Staining)

る。以上の所見から少なくとも B₆ 欠乏によって惹起される硬化性病変は一定の限界内においてはよく回復するものであると理解せられる。しかしながら著者らが用いた猿は極めて幼弱であり回復実験としては年令的に最良の条件であろう。老令の猿においても同じようなことがいえるかどうかはわからない。

Is atherosclerosis preventable? この問に対して Moses⁷⁾ は「われわれは人における動脈硬化症が予防できるものであるという明確な根拠をもっていない。動脈硬化症の予防の可能性を擁護する手段は動脈硬化症の脂質代謝異常説によってのみ強い支持されているにすぎない。われわれは動脈硬化症に役を果している他の因子すなわち collagen, elastin, coagulation, fibrinolysis 等の変化に影響を与える手段を知らないから hypercholesterolemia の抑制を強調するのである」と。また Oliver & Boyd⁷⁾ は心筋硬塞患者に対して 5 年間の発生頻

度と死亡率を測定しエストロゲン使用による血清コレステロール減少がエストロゲン非使用対照に比して有意の変化を示さなかったと報告した。Moses⁷⁾ はこれの意義に関してこの報告は一度おこった心筋硬塞の予後はその後の血清コレステロール値によって左右されるものではないということを意味するけれども動脈硬化症予防の可能性を否定するものではないとのべている。Moses⁷⁾ はさらに「ある人は非常に強い動脈硬化症に対する抵抗性をもって生まれ、ある人は弱い抵抗性をもって生まれる。たとえば腐蝕に強い銅のパイプで家を建てるのと、弱い鉄のパイプで家を建てるのととの相違に似ている。家を建てる時に鉄のパイプでもすぐ腐蝕に対する予防処置をほどこしておけば非常に長持ちする。しかし家を建ててから 20 年後初めて予防処置をほどこしてももはや長い間におこった損傷の回復はむずかしい。これとまったく同じことが動脈硬化症にもいえる。高脂血症の是正が 20~30 年もの長い間それにさらされた後に行なわれてももはやすべての障害を取り除くことはできない。臨床的にみて現在の方法ではなんともならなくなる前ならばその障害を予防したりもとにもどすことができる」とのべた。

臨床的に明らかな動脈硬化症の reversibility の確認は極めて困難な問題ではあるが実験動物では多くの根拠がえられている。Leary を始め MacMillan, Bragdon, Pollak, Chakravarti, Friedman, Miller, Constntinides ら⁷⁾ の家兎を用いた実験がそれである。

Friedman ら⁷⁾ は正常家兎の眼に atherosclerotic aorta の細片を移植したところ急速にその細片内の過剰な cholesterol を含めた脂質が消失したことを報告している。一方、幼弱雄鶏に関する実験は Pick ら⁷⁾ により報告されている。モルモットに関しては Willis ら⁷⁾ が、犬では Kendall ら⁷⁾ がその reversibility を確認している。Taylor ら⁷⁾ は人の動脈硬化症の reversibility を強く支持する結果をえている。すなわち cholesterol plaque を 1 つの異物と考えそれが吸収されるものと断じた。Rustein ら⁷⁾ は人の大動脈の細胞を組織培養に移すとそれが培養液中の cholesterol あるいは β -lipoprotein 等の lipid を pick up することを見出した。そして medium からコレステロールを除くと速やかに細胞中のコレステロールが消失することを報告している。これらの回復実験に関する多くのデータはほとんどすべてが過剰脂肪負荷による実験的動脈硬化症であるが著者らは一歩すすんで猿においてこれをたしかめ過剰の脂肪を

負荷することなく惹起したいいわゆる *fibrous plaque* においても、回復せしめうるものであることを示した。Moses⁷⁾ は実験的に作りだされた *atherosclerosis* を回復せしめるには少なくともそれを作りだすに要した期間以上を要することは間違いないとのべているが実験的裏付はない。著者らの成績はある程度 Moses の仮定を実験的にたしかめたものと思う。いまだ人の動脈硬化症がすべて B_6 代謝障害に基づくとする十分な証明はなされていないけれども、われわれは人妊娠初期(2カ月)の胎盤について組織学的検索を行なったところ *septal artery*, *villi* の *arteriole* に硬化性変化を認めた⁸⁾。これは妊娠初期極めて多くの例にトリプトファン代謝障害があり、妊婦の尿中に *xanthurenic acid* の増加が認められ *pyridoxine* の投与によりよく回復することが知られているので、たとえその原因が多元的であるにせよ、これらの血管障害が *vitamin B_6* または *tryptophan* 代謝障害による可能性が強いと考える。この実験ではさらに人の動脈硬化性変化がわずか2カ月という短期間でかなりの程度に進行するものであることも示されている。いずれにしても Moses ののべるごとく早期からの *prevention* がもっとも重要であることは論を待たない。

結 語

B_6 欠乏猿におこった動脈硬化がある実験条件下では回復するものであり、それにはかなり長期間を要することがわかった。また回復の速さは硬化性病変の

発生が各種臓器により異なると同様にかなり臓器特異性があり、とくに冠動脈では *reversibility* が強い。

文 献

- 1) 山田弘三, 葛谷文男: ビタミン B_6 欠乏猿の動脈硬化症について, 老年病, **5**(臨時増刊号): 216, 1961.
- 2) 山田弘三, 葛谷文男: 動脈硬化症とビタミン, 総合臨床, **9**: 1992, 1960.
- 3) 山田弘三, 葛谷文男: 動脈硬化症の治療, 日本臨床 **20**: 453, 1962.
- 4) 山田弘三: 動脈硬化症の発生機転, 特にビタミン B_6 と動脈硬化症について, 老年病, **6**(臨時増刊号): 165, 1962.
- 5) 山田弘三, 葛谷文男: ビタミン B_6 欠乏猿の動脈硬化症を中心として, 第4回日本老年医学会討議記録金原出版, 東京, 92 頁, 1963.
- 6) Yamada, K. & Kuzuya, H.: Arteriosclerosis and arteriolosclerosis induced in pyridoxine deficient monkeys and experimental recovery, *Excerpta Medica*, **6**: 487, 1963.
- 7) Moses, C.: Atherosclerosis as a guide to prevention, Lea & Febiger, Philadelphia, p. 11, 1963.
- 8) 山田弘三, 葛谷文男ほか: 動脈硬化症治療の研究, とくにビタミン B_6 との関連(第4報), 日内誌, **53**: 713, 1964.

Abstract

Reversibility of Arteriosclerosis in Pyridoxine-deficient Monkeys

Kozo Yamada, Humio Kuzuya, Tsutomu Yokoyama, Takeshi Oguri,
Shiro Hanai, Keiko Kuno & Michihiro Kitagawa*

In 1948, Rinehart and Greenberg reported on the arteriosclerosis in pyridoxine-deficient monkeys. In this paper, authors investigated the recovery of monkeys, kept on the pyridoxine-deficient diet for 12 months, during the period of being switched back to the control diet. The weight of monkeys rapidly increased for three or four months after being discontinued the deficient diet, and then reached gradually of the weight of the control animals. Animals were killed after maintaining 2 months, 6 months and 12 months

of the control diet. Their organs were weighed and compared with those in the deficient monkeys. Marked atrophy of the thymus and the increase in weight of the adrenal gland were observed in the deficient monkeys. After changing into the control diet, the atrophied thymus was most remarkably recovered, while some of the plaque in the abdominal aorta and renal artery remained after 12 months. Scarcely any sclerotic change was found in the coronary artery of the animals recovering from changes induced by deficient diet, indicating a pronounced reversibility of the sclerotic changes in pyridoxine-deficient animals.

* The 3rd Department of Internal Medicine (Director: Professor Kozo Yamada), Nagoya University, School of Medicine, Showa-ku, Nagoya, Japan.

* * * * *

* * * *