第62回日本内科学会講演会 (1965年)

ビタミンと臨床*

東邦大学医学部教授

阿部 達夫

CLINICAL STUDIES OF THE VITAMINS

Tatsuo ABE

Department of Internal Medicine, Toho University, College of Medicine
Tokyo, Japan

緒言

最初のビタミンとして今日いうところのビタミンB₁が発見されてから、すでに50年余の歳月をへた。発見後数年をへた大正8年に、島蘭順次郎教授が、この学会の宿題報告で、脚気の主因はビタミンB₁欠乏にありと看破された。その頃ビタミンはすべて欠乏症との関連のもとにおいてのみ注目をあびていた。

それからさらに20数年をへて、昭和19年恩師大森憲太教授が、同じくこの学会において、宿題報告「ビタミン」を担当された。その当時、ビタミンの生化学が黎明期をむかえ、また時あたかも第2次大戦中のこととして、国民戦力および体力向上が叫ばれた頃で、先生はこの両面から、主としてビタミンB₁とビタミンCについて報告された。

その後さらに20年をへた今日、生化学ことに酵素化学の発展と、合成化学の進歩とあいまつて、はなやかなビタミン全盛時代を現出している。

学会におけるこのような歴史を考えると、わたくしがここに再びビタミンをとりあげる場合、一応欠乏症と薬物の2方向からながめてみるのが妥当かと思われる。

第一のビタミン欠乏症に目をむけると、いま

* 本講演は昭和40年4月2日、東京都千代田区、サンケイホールで行なわれた

や脚気については、軽症脚気にのみ焦点はしぼられる。その他、現在わが国で一応問題になるものとしては、内因性ビタミン欠乏症、医原性疾患としてのビタミン欠乏症、ビタミンB₂欠乏病、軽症くる病などがあげられる。しかし本報告においては、軽症脚気についてのみ論ずる。

第二の点では、最初栄養素として発見されたビタミンも、その後作用機序が次第に解明され、多くのビタミンは代謝系において、諸所の段階において、補酵素として重要な働きをしていることが明らかになつてきた。そこでビタミンは単なる栄養素の域を脱して、薬物としての用途が広範にひろげられてきた。しかもすべてのビタミンが大量投与の方向に向つている。

いまやわが国におけるビタミン生産高は、あらゆる他の薬物に比して、群をぬいて第1位にあり、しかもその大部分はビタミンB₁薬ことにその新誘導体がしめている。故にわたくしはこの報告において、この面においても、主としてビタミンB₁薬をとりあげて論ずることにしたい。

I. わが国および世界のビタミン欠乏症の推移と現況

脚気はかつてわが国の一大国民病であつたことは周知のことで大正12年(1923)には、死亡数はピークに達し、年間約27,000名をかぞえた。しか

しその頃、脚気の原因はB₁の欠乏にあることが明らかにになり、その後は減少の一途をたどっている。

なお外国における脚気死亡の推移を、WHO報告を参考にしてみると、欧米ではほとんど0または0に近い(1960年米国32名、英国4名など)のは当然であるが、比島では、近年かなり脚気死亡は減少したとはいえ、1955年約22,000名、1959年約16,000名とかなり大きい数字を示している。すなわち東南アジアの白米依存国では、脚気は未だゆるがせにできない問題かと思われる。

脚気以外のビタミン欠乏では、米国ではペラグラ、英国ではスプルー、ドイツではくる病などが多少目立っている。

II. 軽症脚気の問題点

現在のわが国においては、もはや重症脚気は問題にならない。そこで軽症脚気について検討してみた。

厚生省の国民栄養調査の成績によれば、B₁摂取量は所要量すれすれのところにあり、それに応ずるかの如く、B₁欠乏症は必ずしも少なくないかの印象を与えている。

また健康保険や国民健康保険の疾病統計によれば、これまた多少問題があるとはいえ、脚気という診断のつく患者は、前者で昭37年2.02%、昭和38年1.61%、後者ではそれぞれ0.67%、0.58%と必ずしも少なくない数字を示している。

しかるに他面、もはやわが国には、脚気は軽症といえども、ほとんどみられないという意見もある。これら意見の混乱の解決のためには、まず軽症脚気の診断の厳正な確立ということが必要となる。

軽症脚気の診断が臨床症状のみからでは、ほとんど不可能に近いことは、すでにわたくしが¹⁾しばしば指摘しているところである。そこで脚気診断のため二、三の理化学的診断法を吟味した。

脚気診断の最もよい指標になると思われる血中B₁値は、表1に示す如く、脚気では4γ%以下の低い値を示すものが多いが、健康者や軽症脚気と誤り易い不定愁訴症候群でも低値を示すものもある。

表1. 血中ビタミンB₁値

γ %	健康者 46名	脚気 15名	不定愁訴症候群 38名
3以下			
3~4	6	13	5
4~5	7	2	17
5~6	8		11
6~7	8		5
7~8	9		
8~9	3		
9以上	5		

表2. 軽症脚気における諸検査陽性率

検査の組合せ	陽性率%
B ₁ 4以下, CMI 15以上, 沢田(+)	100.0
B ₁ 4以上, CMI 15以下, 沢田(-)	0.0
B ₁ 4γ%以下, CMI 15以上	80.0
B ₁ 4γ%以下, 沢田尿反応(±)	88.9
CMI 15以上, 沢田尿反応(+)	50.0
血中B ₁ 4γ%以下	57.1
CMI 15以上	41.6
沢田尿反応(+)	60.0

る。表2に示す如く、血中B₁値4γ%以下のものは軽症脚気で57.1%にすぎない。すなわち血中B₁値も軽症脚気に特異的な診断法とはなりえない。

脚気診断に役立つといわれるcarbohydrate metabolic index (CMI)²⁾で、15以上を異常としてとるとき、脚気では41.6%に陽性とするが、不定愁訴症候群や貧血でも15以上を示すことが少なくなく、それ程脚気診断に有力とはいえない(表2)。

沢田によつて提唱された沢田尿反応は軽症脚気診断にかなり有力な方法であるが、わたくしの成績では、脚気に60%陽性で、脚気以外の疾患でも陽性を示すものもかなりあつて、絶対的のものとはいえない(表2)。

以上の如く、軽症脚気の診断は意外に困難で、各種理化学的検査の組合わせによつてのみ可能である。血中B₁値4γ%以下、CMI 15以上、沢田尿反応陽性の3者がすべてそろつたときのみ、軽症脚気としてまず誤りはないということがいえる(表2)。

のちに詳述するが、B₁はトランスケトラーゼの成分として、五炭糖磷酸回路でも作用している。Brinら³⁾はこの点に注目して、B₁欠乏症の早期発

図1. トランスケトラーゼ活性の測定

図2. B₁欠乏シロネズミ溶赤血球トランスケトラーゼ活性の推移

見に、溶赤血球中のトランスケトラーゼ活性およびTPP (Thiamin pyrophosphate) 効果の測定が有力であると報告している。

トランスケトラーゼ活性は、添加したPentoseの減少量の少ない程、あるいは生成されるhexoseの量の少ない程活性が低いということになる。あるいはTPPを加えて、その回復率すなわちTPP効果をみてもよいわけで、このさいはTPP効果が大きい程、活性は低いことを示す(図1)。

いまこれをB₁欠乏シロネズミについて応用してみると、溶赤血球中トランスケトラーゼ活性は、B₁欠乏症状の現われるはるか以前、すでに欠乏7日目に低下しており、欠乏進行とともに、一層低下していく(図2)。したがってTPP効果は逆に欠乏進行とともに上昇して、血中B₁値とは鏡像を呈する。そしてB₁薬投与により速やかに正常に復していく(図3)。

Brin³⁾は8名のB₁欠乏人体実験において、6週

図3. B₁欠乏シロネズミの溶赤血球中TPP効果と血中B₁値の推移 図4. 血中B₁値とTPP効果の相関

間1日B₁ 200γの欠乏食を与えて観察した結果、その間臨床所見として認むべきものはなかつたのに、溶赤血球中トランスケトラーゼ活性はすでに8~10日目には正常値の90%におち、6週目には75%にまでおちて、TPP効果は8~10日目に15%以上となり、6週目には33%にまで上昇したと報告している。そしてB₁の注射により直ちに、また経口投与によりやゝおくられて正常値にもどるのをみている。この方法はB₁欠乏に特異性があり、CMIや血尿中B₁値測定にはるかにまさるといつている。

わたくしの成績では、血中B₁ 4γ%以下のものでは、TPP効果の上昇、したがってトランスケトラーゼ活性の低下をみるものが多い(図4)。

すなわち本法がB₁欠乏早期発見の有力な一手段であることを確かめえた。

表3. 内科外来における脚気患者数
(昭和34~39年)

	東京大学内科学 外来患者数	国立大蔵病院 脚気	国立大蔵病院 内科	厚生省立宇都宮病院 脚気	公立吉野病院 脚気	公立吉野病院 外来患者数	脚気
34年	3267	12	4519	8			
35年	3475	7	4716	5			
36年	3690	4	4734	8			
37年	3853	1	5216	7			
38年	3668	2	5599	4			
39年 (昭和)	1540	1		1872	2	633	1

以上の如き診断手技を応用して、厳格な意味での軽症脚気の診断を行なつてみたところ、東京都内の病院として、われわれの外来および国立大蔵病院、中都市として宇都宮済生会病院、農村に近い福島県岩瀬病院の調査では、軽症といえども、脚気と診断しうるものは、近年ますます減少して、きわめて稀であることを知りえた(表3)。

以上より、わが国では、あまりにも普遍的であつた脚気という病名も、かなり慎重につけられるべきものであることを確めた。

III. 軽症脚気減少の原因に対する私見

それでは、わが国において何故に、脚気がかくも減少したのであろうか。もちろんその因子となるべきものは種々考えられるところである。たとえばB₁薬ことにB₁誘導体の普及はまことに著しく、また多少とも脚気様の自覚症があれば、直ちにB₁薬を服用するものが多く、これも脚気減少の一因であることは否定できない。

べしふしわたくしはその因子のひとつとして、食餌中の蛋白を考えてみたいと思う。わが国の食生活の変遷をみると、脚気死亡最高を示した大正12年と現在をくらべると、白米を主食とすることには大きな変りはない。またB₁摂取量についても、大差はない。しかるに脂肪の増加と、蛋白ことに動物性蛋白の増加、したがってプロテインスコアの上昇が目立っている。そこでわたくしは脚気発症の副因子のひとつとして、蛋白ことにアミノ酸組成の良否が関与するのではないかと考えて動物実験を行なつた。

飼料の種類は次の6群である。①白米食、②白米にリジン、スレオニン添加食、③白米蛋白をカ

図5. B₁欠乏シロネズミのB₁欠乏症状発現とその頻度 図6. B₁欠乏シロネズミの肝臓総B₁および遊離型B₁含有量

ゼインに置かえたカゼイン食、④高カゼイン食、⑤白米食に蛋白同化ホルモン添加、で以上はいずれもB₁欠乏食で、⑥対照標準食の6種類である。

その結果は図15に示す如くで、白米群ではB₁欠乏症状発現までの日数も早く、その程度も強く、アミノ酸組成のよいカゼイン食では、症状の発現までの日数や程度が抑制されることがわかつた。

そのさいの臓器B₁や生化学的諸検査に及ぼす影響をしらべると、たとえば肝におけるB₁含有量は白米群で最も低く、かつその付着率も低下している(図6)。また肝xanthinoxidase活性、筋肉A

図7. B₁欠乏シロネズミ酵素活性その他 図8. B₁欠乏シロネズミの血中トランスケトラーゼ (TTP効果) (欠乏30日)

TTP, 血清蛋白も白米群で低く, 糖代謝に関係の深い筋aldolase活性も白米群で低下している (図7). また血液中トランスケトラーゼ活性も, 白米群で低下しており, したがってTTP効果は上昇している (図8). またそのさいの組織変化の程度をみると白米食群において最もよく表われている.

かつて脚気の多発した大正末期の某紡績工場寄宿舎の給食献立と, 今日のそれとを比較してみると, 動物性蛋白の量に大きな差があり, したがってプロテインスコアにおいても, 昔のそれが甚

表4. 女工員の給食栄養摂取量比較

	総熱量	蛋白質(%)	脂肪	糖質	ビタミンB ₁	ビタミンC
大正末期 某紡績工場	2297	56 (6.0)	13	489	0.95	67
昭和39年 某工場	2524	61 (21.8)	65	412	1.02	78
昭和38年 日本人(厚生省)	2083	71 (26.0)	29	384	1.03	75

しく劣っていることがわかる (表4).

大森憲太先生⁴⁾は, 自然発生の脚気においては, B₁欠乏以外の種々の因子の病原性の比重の大きさも考慮する必要があると報告されている. 脚気発症の主因子がB₁欠乏にあることは疑う余地もないが, その副因子のひとつとして, 食餌中のアミノ酸組成の欠陥がかぞえられ, 今日食生活の改善, ことに蛋白の質的向上が, わが国の脚気減少のひとつの原因となつているものと考えたい. このことは脚気予防の上で, B₁強化とともに, 考慮すべき大切なことかと思われる.

IV. 軽症脚気の周辺 不定愁訴症候群について

いわゆる脚気様愁訴をもつて内科外来を訪れる患者はきわめて多いが, 少し精査すれば, その大部分は他の器質的疾患に分類されていく. しかしなおかつ, 明らかな器質的変化の発見できない患者の数はかなり多く, ときには外来患者の10%近くにも達する. わが国では脚気がごく普遍的な疾患であつたところから, これらの患者は往々にして, 軽症脚気と誤られ, あるいは脚気様症候群, 脚気様状態などとよばれている. またその訴えが自律神経を介しておこるものが多いところから, いわゆる自律神経失調症などとよばれている場合もある.

しかしこれら患者の多くは脚気とは全く無関係であることや, 一部は自律神経失調とも関係のないところから, わたくしは不定愁訴症候群として一括しておくのがよいかと考えている. わたくしは愁訴の類縁性から軽症脚気の周辺としてこの不定愁訴症候群をとりあげてみた.

まず本症候群の臨床像をみると, 年齢分布は, 20才台に最も多く, ついで30才台, 20才以下とい

う順になる。男女別では概して女性に多く、季節的には寒い季節より暑い季節に多く、季節の移り目に多い傾向がある。

愁訴別にみると、神経筋性愁訴が最も多く、ついで胃腸性、心血管性、全身性の順になる。しかし愁訴がひとつのみということは少なく、これらの二つ以上をあわせ訴えることが多く、いわゆる多愁訴性を示し、これは本症候群のひとつの特徴ともいえる。

つぎに本症候群のこのようなsubclinicalな病態がどのようにしておこるかについて考察を加えてみた。

まず本症候群の愁訴が自律神経性のものが多いところから、自律神経との関連性において追究してみた。その第一段階として種々の自律神経機能検査法について吟味した。すなわち、呼吸試験、立位心電図T減高、Wenger-冲中自律神経緊張状態測定法、ノルアドレナリン試験、メコリール試験などについて検討を加えた。上記については教室の安部井⁵⁾、佐野⁶⁾ら多くの業績⁷⁾があるが、その結果上記の研究目的のためには、メコリール試験が最も有用であることを確かめた。

メコリール試験の判定法については、Gellhorn原法、冲中法、諏訪法などがあるが、わたくしは諏訪の変法ともいふべき阿部法⁸⁾で判定することになっている。その理由はわたくしの方法によつた場合、他の方法に比して臨床的経過ときわめてよく一致するからである。

その方法はメコリール注射後の血圧の変動によりC/hをもとめて、そのindexよりSNPの3型に区分する(図9)。

そこで本症候群にメコリール試験を応用して、阿部法で判定してみると、正常すなわちN型を示す群と、異常すなわちSまたはP型を示す群との2群に大別された(図10)。

一方本症候群のなかには、大きくわけて、自律神経面からのものと、精神面からのものの2者があることが想定された。

そこでわたくしは本症候群を精神面から探索す

S-Type	Sympathetic hyperreactor	3.76以上
N-Type	Intermediate group Normoreactor	2.09-3.76
P-Type	Sympathetic hyporeactor	2.09以下

図9. メコリール試験

図10. 不定愁訴症候群のメコリール試験

る手段としてCornell medical index (CMI)を利用することにした。本法はBrodmanらにより実施され、わが国では深町法が広く行なわれている。われわれはこれにさらに数問を追加して、主として自律神経に関係する自律神経性愁訴(V)を43問、また精神性愁訴(M-R)51問を設定して比較検討した。

その結果、不定愁訴症候群においては、当然の結果として、Vは健康者の平均6に対して、平均16と大きい数字を示す。これに対してM-Rでは、さきにメコリールN型を示したものでは、健康者の平均7に対して、平均14と大きく、SまたはP型を示したものには、10以上を示すものと、10以下を示すものの2群にわかれた(図11)。

すなわちわたくしは不定愁訴症候群を図12に示

図11. 不定愁訴症候群におけるCMI

図12. 不定愁訴症候群の分類

す如く3型にわけて考えるのが、治療をすゝめる上においても好都合と考えている。

第一はメコリールN型，M-R10以上を示す神経症型，第二はメコリールSまたはP型，M-R10以上を示す心身症（精神身体症）としての自律神経失調症（PSD型），第三はメコリールSまたはP型，M-R10以下を示す本態性自律神経失調症（自失）である。

第一の神経症型は精神的要因を主とし，たとえ自律神経を介することはあつても，自律神経失調の存在なしに，自律神経性愁訴を訴えてくるもの。第二のPSD型は精神的ひずみ（心因）あるいは神経症という精神障害が自律神経失調をおこし，あるいはその逆により，自律神経失調という身体的要因と精神的要因とが相互に干渉しあつて発現する病像である。第三の自失は精神的要因とは無関係に自律神経失調を前提として身体症候をあらわすもので，その成因は不明のところから，本態性自律神経失調症としたのである。

その治療は神経症型では，自律神経安定薬は無

表5. 不定愁訴症候群3者の治療

	治療の効果		
	精神安定薬	自律神経安定薬	精神療法
神経症型	+++	—	+++
PSD型	+++	++	++
自失	—	+++	—

効で，精神安定薬と精神療法の併用が奏効する。PSD型では精神安定薬と自律神経の安定薬の併用に，精神療法も加味するのがよい。本態性自律神経失調症では自律神経安定薬のみで割合によく奏効する（表5）。

V. ビタミンの臨床的応用

栄養素として発足したビタミンも，現今では薬物のひとつとして広く臨床的に応用されるに至っている。しかも次第に非特異的，大量療法の方角に向つてゐる。このことはB₁をはじめ，B₂，B₁₂，Cなど多くのビタミンについていえるが，ここではB₁およびその誘導体について検討したところを報告する。

1) 医原性疾患とビタミン（省略）

2) ビタミンB₁の非特異的応用

はじめにものべた如く，ビタミン薬のうちで，使用頻度の大きさでは，B₁ことにその誘導体他他のビタミンに比して問題にならない。

ことにB₁のB₁欠乏症以外の疾患への応用，すなわち非特異的応用は，外国ことに欧州でもかなり行なわれているようである。Zbinden¹⁰⁾が，B₁薬の非特異的応用の文献数を集計しているが，図13に示す如く，1940年頃と1955年頃に二つの山があり，近年多少下火になつてゐる。

わが国におけるB₁の非特異的応用の状況を同じく文献数によつて類推してみるに，図14に示す如く，従来のB₁塩酸塩においては，外国の場合と同様に，1940年と55年頃に二つの山をなしている。しかしB₁新誘導体であるthiamine propyl disulfide (TPD) の出現するに及んで，その使用頻度は爆発的に激増して年々盛んになる傾向にある。

つぎにこれらB₁非特異的応用にさいしては，いかなる疾患がその適応症としてえらばれているか

図13. B₁薬の非特異的臨床応用文献数年次推移 (外国) (Gerhard Zbinden, Annals N.Y. Academy scien.)

図14. B₁の非特異的臨床応用例数年次推移 (日本)

図15. ビタミンB₁の非特異的臨床応用の疾患別頻度

をみるに、図15に示す如く、まことに多種多様である。B₁塩酸塩においては末梢神経炎、神経痛、リウマチ性疼痛などが、外国とわが国で共通したもののように思われる。

またTPDにおいては、心血管疾患が最も多く、神経痛、中枢神経疾患、高血圧、顔面神経麻痺などきわめて広範にわたっている。

そこでわたくしはB₁の非特異的応用に対して、種々の面から検討した結果を報告する。

a) B₁の臨床応用に対する作用機序からの考察

B₁の非特異的応用は多分に経験的なものであり、その作用機序にかんしては不明の部分が多い。もちろん簡単にその全貌をつかむが如きことはできない。しかし一応B₁の薬理作用および生理作用の両面から多少の検討を加えてみた。

① B₁の薬理作用からの考察

B₁ことにその誘導体の心臓に対する薬理作用については、すでに二、三の注目すべき報告があるが、わたくしも別の新しい方法により検討を加えた。

モルモットの迷走神経を頸部で露出して、その中枢端を挫滅して心臓に対する中枢支配を遮断し、そこに電気刺激を加えて心室性不整脈でないcritical slowingをきめる。ついでこれにアドレナリンを添加すると不正脈の出現をみるが、その閾値に及ぼすB₁薬の影響をしらべた。

この方法により、実験的不整脈発現防止に対する作用をみると、B₁塩酸塩やコカルボキシラーゼ (CoC) においては不定であるのに対し、thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide (TTFD) の大量はよくそれを防止することがわかった (図16)。これは不整脈に対するB₁新誘導体の臨床応用へのひとつの裏付けをなすもので、おそらくはB₁の生理作用というよりは、誘導体そのものの刺激伝導系に及ぼ

図16. モルモット心臓に及ぼすB₁薬の影響 (Vaqu-Amine 試験)

図17. B₁およびB₁誘導体の脳代謝に及ぼす影響 図18. TPDの脳動脈血pH、O₂に及ぼす影響 図19. ビタミンB₁の生理作用

のpH、O₂分圧、O₂飽和度の変化を観察すると、図18に示す如く、内頸静脈O₂分圧、飽和度の低下とpHの下降を来し、脳代謝が亢進したことを示した。

以上の成績から、CoCには脳代謝亢進作用があり、TPDの大量投与では脳代謝賦活作用を呈しているものと考えられる。

② B₁の生理作用からの考察

B₁の生理作用はすべてB₁ピロリン酸エステル (CoC) として、種々の酵素の補酵素として作用しているものとして理解されている。そのうち生体内における主な働きは、α-ケト酸の酸化的脱炭酸におけるcarboxylaseの補酵素として、Embden-Meyerhofの解糖系ではピルビン酸、TCA回路ではα-ケトグルタル酸の酸化に参与している。また五炭糖糖酸回路においては、トランスケラーゼの補酵素として作用している。さらにアセチルコリンの生成とおそらくはその分解抑制的にも作用しているであろうと考えられている (図19)。

このようなB₁の作用機序からして、従来用いられてきたB₁の臨床応用は、大部分この代謝改善のひとつの作用機序と考えてとりあげられている。わたくしもまた各種疾患時のこの面におけるB₁の

す薬理作用によるものかと思われる。

つぎにB₁の脳循環諸量におよぼす影響をN₂O法によって測定して次の如き成績をえた。すなわち図17に示す如く、B₁塩酸塩、TPD, thiamine-8-(methyl-6-acetyl dihydrothioctate)-disulfide (TATD)投与では、脳O₂摂取量、消費量いずれの測定値にも有意の変化は認められない。しかしCoCのみはそのいずれに対しても有意の増加を示した。

さらにTPD50mgを静注し、動脈、内頸静脈血

図20. 糖尿病患者の血中ピルビン酸

図21. 糖負荷時血糖およびピルビン酸に及ぼすB₁₂の影響 (糖尿病5例)

作用機序について検討を加えた。

糖尿病

糖尿病において、一般に安静空腹時に血中ピルビン酸は正常値を示すものが多いが、やせ型糖尿病においては高値を示すものが少なくない (図20)。

図21に示す如く、インスリン負荷後に行なうブドウ糖負荷により、血中ピルビン酸が増加するが、C₆C、TPDの投与により、その上昇をおさ

図22. 糖尿病患者 (治療前) の前腕阻血運動時の乳酸代謝とB₁₂の影響 (5例平均)

えることができる。

また図22に示す如く、糖尿病患者の阻血下の前腕運動により生ずる乳酸、ピルビン酸の産生はB₁₂誘導体の投与により、その上昇抑制がみられる。以上の成績は糖尿病において、B₁₂ことにその誘導体が、糖質代謝の改善に役立つことを示すものといえよう。

肝疾患

肝臓は最も代謝の盛んな臓器であるだけに、あらゆるビタミンは肝疾患をまずその適応症にあげるほどである。井上教授¹¹⁾は肝障害時にB₁やB₂などの利用障害のおこる場合のあることを報告されている。すなわち投与されたB₁やB₂は体内において結合型になり難く、利用されないままに素通りして尿中に排泄される量が多いことを示した。

いま四塩化炭素によるシロネズミ慢性障害肝において、B₁₂の態度をしらべると、正常な対照に比してその含有量も低く、その付着率も低下していることがわかる。またそのさいの肝トランスケトラーゼ活性をTPP効果でしらべると、急性肝障害ではそれ程でもないが、慢性肝障害ではかなり上昇しており、慢性症ではトランスケトラーゼ活性の低下していることがわかる (図23)。

肝疾患においても同様に、正常者に比して肝疾患患者ことに慢性肝疾患 (肝硬変) において、血

図23. 肝障害シロネズミ肝トランス
ケトラーゼ活性(TPP効果)

図24. 肝疾患における血中B₁値および溶赤血球
中トランスケトラーゼ活性

中B₁値の低下やトランスケトラーゼ活性の低下を
みるものが少なくない(図24)。

これらの成績から肝障害時にB₁ことにCoCやB₁
新誘導体の使用は代謝改善の上で有意義といわざ
るをえない。

心疾患

心疾患のうち、うつ血性心不全を示すものは食
事摂取の不足と、吸収、循環障害によつて、B₁欠
乏に傾きやすいことは、図25にもみられる如くで
ある。またこのことは図26に示す如く、Melnick¹²⁾
法によるB₁負荷試験成績の結果からもうかがわれ
る。

また利尿薬ことに水銀利尿薬の投与は、B₁の尿
中排泄増加を来たしやすく、このことも時にB₁欠

図25. うつ血性心不全患者の血中および尿中B₁量

図26. うつ血性心不全患者における経口的
B₁負荷試験(Melnick法)

乏を助長することになりかねない¹³⁾。

これらの結果からも、このさいのB₁薬投与は、
心不全によりおこるB₁欠乏傾向を予防し、同時に
心筋自体の糖代謝を改善し、またその薬理作用と
あいまって、症状の軽快に役立つといえよう。

甲状腺機能亢進症

本症においては代謝亢進によりB₁必要量の増加
があり、B₁欠乏に傾き易いとされている。事実、
竹下¹⁴⁾によれば36例の本症においてB₁47%以下
を示すものが12例、約1/3に認められ、治療後には
正常値に復するのがみられる。一方尿中B₁排泄量
においては必ずしも明らかな低下はない。

このさい筋肉内B₁と諸種の解糖系酵素活性をし

図27. 甲状腺機能亢進症の筋中諸酵素活性

図28. アルコール中毒症の血中B₁, 乳酸, ビルビン酸

らべると、いずれもかなり低下していることが認められた (図27)。

これらの成績から甲状腺機能亢進症では、解糖系機能全般が低下していることが明らかであり、B₁欠乏というよりも、甲状腺ホルモン過剰による膜透過性の亢進と、細胞内代謝機能低下のひとつのあらわれと考えられ、この意味でのB₁薬の投与は、糖代謝改善に役立つものと考えられる。

アルコール中毒

アルコール中毒者は一般に摂食量が少なく、熱量を主としてアルコールに仰ぐためか、血中乳酸、ビルビン酸は著しく低値を示し、またB₁値も低値の傾向にある (図28)。またB₁投与とともに治療後には正常の方向に向っている (図29)。

健康人においても、大量のアルコール飲用を行

図29. アルコール中毒治療前後の血中乳酸およびビルビン酸

図30. アルコール飲用とB₁代謝 (井上法)

ない、井上法によつてB₁負荷試験を行なつてみると、利用障害型を示すが、アルコール中毒者では、その傾向が一層つよくあらわれる (図30)。

このようにアルコール中毒者は外因的、内因的にB₁欠乏をおこし易く、本症にCoCやB₁新誘導体の投与はきわめて有意義のことと思われる。

③ 五炭糖磷酸回路におけるB₁の働き

1953年Horecker¹⁵⁾らは五炭糖磷酸代謝においても、B₁ピロ磷酸エステルが補酵素として働くことを発見した。同時にRacker¹⁶⁾らは酵母から酵素を精製して、この酵素が五炭糖磷酸回路の一環として、五炭糖から七炭糖と三炭糖を形成するところに作用することを発見して、この酵素をトランスケトラーゼと命名した。そして、その補酵素が

図31. 五炭糖磷酸回路とトランスケトラーゼ

図32. B₁欠乏の嫌気性解糖系および五炭糖磷酸系に及ぼす影響

CoCであることを報告した。トランスケトラーゼはこの他に五炭糖と四炭糖から、六炭糖と三炭糖の生成されるところにも作用している。この間の事情を図31に示した。したがって、B₁欠乏のさいにはトランスケトラーゼ活性の低下がみられるのは当然で、その測定がB₁欠乏早期発見に役立つことは上述の通りである。

周知の如く解糖系にはEmbden-Meyerhofの嫌気性解糖系と上述の好気性の五炭糖磷酸系とがあり、後者の回路の1回転にさいして、CO₂1個が放出される。そしてそのさいのCO₂のCはグルコース1位のCである。そこでわたくしは1位および6位にラベルした ^{14}C グルコースを使用して、B₁欠乏時にいずれの系がつよく影響をうけるかをしらべてみた。

B₁欠乏シロネズミの臓器切片に、1位および6位にラベルした ^{14}C グルコースをそれぞれ添加温置して、その産生する ^{14}C -1-O₂と ^{14}C -6-O₂の産生

図33. B₁欠乏時の嫌気性解糖系を五炭糖磷酸系 図34. B₁欠乏シロネズミの諸臓器トランスケトラーゼ (TPP効果) (欠乏30日)

の割合をしらべた。その結果は図32に示す如く、肝ではC-1/C-6は対照に比して大で、腎ではむしろ小、しかしB₁添加によつて、いずれも正常の対照と同じレベルに復した。

すなわちB₁欠乏時には嫌気性解糖系ではビルビン酸からさき、五炭糖磷酸系ではリブローズ五磷酸からさきが進みがたくなる。しかし肝と腎では、その間の事情を比較すると、肝では嫌気性解糖系に比して五炭糖磷酸系が比較的よく回転して、したがってC-1-O₂の産生が腎に比して、比較的大きくなるものと考えられる(図33)。このことは生体における肝の五炭糖磷酸回路の重要性を示唆するものとして興味あることかと思われる。

B₁欠乏シロネズミにおいて溶赤血球中トランスケトラーゼ活性が早期から低下することは上述したが、諸臓器のトランスケトラーゼ活性をTPP効果でみると、いずれも対照に比してかなりの上昇、したがって活性の低下がみられた(図34)。し

図35. B₁欠乏シロネズミの脳中トランスケトラーゼ活性低下の推移

かしその程度と速度は臓器によつて異なる。

以上の成績よりB₁欠乏によるEmden-Meyerhof系とWarburg-Dickens系のそれぞれの回路のうける障害の態度が臓器によつても異なるようにみうけられ、このことはB₁欠乏の症状やB₁薬の効果を論ずるさいにも、一応考慮さるべきことかと思われる。

④ B₁の中樞および末梢神経系に対する作用

B₁薬は各種神経、筋疾患に広く利用されているが、その作用機序についてはやはり未解決の点が多い。ことにわが国ではB₁と末梢神経については、かなり研究がなされているが、中枢神経との関連についてはあまりふれられていない。そこでまず中枢神経との関連について少ししらべてみた。

われわれの経験したWernicke脳炎の1例は著明な両側のOphthalmoplegiaとAtaxiaを主訴として入院し、TPDの大量投与で完全に治癒している。Wernicke脳炎はアルコール中毒でしばしばみられる疾患で、アルコール中毒と同時に、栄養障害を含んだビタミン欠乏によつておこるといわれている¹⁷⁾¹⁸⁾。

B₁欠乏シロネズミにおいて、脳内B₁の減少は一般に他の臓器にくれてみられるというが、トランスケトラーゼ活性の低下も同様に肝、血液に比しておくれて欠乏末期にみられる(図35)。

またB₁欠乏シロネズミの脳の組織所見についても二、三の報告¹⁹⁾があるが、わたくしのしらべて

図36. 周期性四肢麻痺患者血中ビルビン酸、乳酸、B₁値(非発作時)

はその約 $\frac{1}{3}$ は第4脳室付近に局所性壊死の所見が認められ、この所見はいずれもB₁投与によつて完全に消失した。

これらの実験成績はWernicke脳炎の原因とB₁欠乏が密接な関係にあることを示している。脳中B₁の減少やトランスケトラーゼ活性低下が、時としてこのような高度の障害をおこし、かつB₁投与が著効を奏することは、B₁が中枢神経系にも、何らかの未知的作用をもつことを暗示しており、今後さらに検討されるべきものと考えられる。

つぎにB₁と筋疾患について検討したところを報告する。周期性四肢麻痺はカリウム代謝異常を示す特異な疾患として知られている。

本症の安静空腹時には、ビルビン酸、乳酸が高値を示し、B₁が低値を示す(図36)。またこれら患者におけるブドウ糖負荷によるCMI値と血中B₁値は $r = -0.86$ と明らかな逆相関を示す。これらの成績はB₁および糖代謝異常が本症の発生機序に何らかの関与をしていることを示すものである。そこで本症とB₁薬との関係をしらべてみた。

本症にブドウ糖とインスリン負荷による発作誘発を行なうと、血中乳酸、ビルビン酸の増加と、血清カリウムの低下がみられる。これにB₁の大量投与を行なうと、このような乳酸、ビルビン酸の上昇をおさえ、発作を軽快あるいは予防する(図37)。さらにB₁塩酸塩の代りにB₁誘導体やC₆Cを使用すればこの作用はよりよくみられる。

図37. 麻痺誘発時B₁ 100mg投与例

図38. 糖尿病患者の末梢神経伝導速度

つぎにB₁薬が各種の末梢神経炎に対して、ひろく応用されているのは周知の如くであるが、これまたその作用機序はあまり明らかとはいえない。そこでB₁と末梢神経との関係についても検討を加えてみた。

糖尿病にdiabetic neuropathyのおこり易いことはよく知られているが、いまそのconduction velocityを測定してみると、かなりの頻度で伝導速度の低下がみられ、末梢神経障害の存在が認められる(図38)。いまこれらの患者にB₁誘導体の大量または少量を一定期間与え、その変動をみるとその大量投与では明らかに、その正常化がみられ、同

図39. 糖尿病患者のB₁薬投与前後における末梢神経伝導速度

時に症状の改善がみとめられた(図39)。

一方B₁とアセチルコリン代謝との関係についても多くの報告がある。わたくしは宇尾野博士の御好意によりB₁欠乏シロネズミの神経、筋接合部のコリンエステラーゼを組織化学的にしらべたところ、対照に比して明らかにその減少が認められ、神経、筋接合部の機能異常が、B₁欠乏症状のひとつであることが示された。

従来B₁欠乏の主症状のひとつとして多発性神経炎があげられている。B₁欠乏時の神経、筋の病理組織的研究²⁰⁾は多くみられるが、わたくしのしらべでは、B₁欠乏シロネズミの神経末端部には、あまり著明な変化は認め難く、神経、筋接合部のみならず、筋肉そのものにも何らかの変化が想定された。そこでB₁欠乏シロネズミの筋を電子顕微鏡によつて観察したところ、B₁欠乏早期から筋原線維に明らかな異常が認められた。

また筋の水分、電解質を調べてみると、B₁欠乏時には、細胞外液の減少、内液の増加、細胞内カリウム減少がみとめられ、B₁注射後24時間で完全に正常に復した(図40, 41)。

シロネズミのB₁欠乏時の麻痺症状が、たゞ1回のB₁注射により、24時間以内に回復することが古くから確かめられているが、以上の成績より考え

図40. B₁欠乏シロネズミの筋細胞内カリウム 図41. B₁欠乏シロネズミの筋細胞内外水分量

ると、このような急速な改善は、神経炎の改善よりは、神経、筋接合部および筋そのものの電解質その他の代謝の正常化によつて現われると考えた方が合理的ではないかと思われる。

B₁が神経のみならず、筋そのものにも直接作用していることは、これらの成績から充分にうなずけるが、さらに今後の検討によつて明らかにされるべき問題であろう。

以上わたくしはB₁の非特異的応用の作用機序のほんの一端にふれたにすぎない。しかしB₁ことにその誘導体の薬理作用、 α -ケト酸代謝における作用、さらには五炭糖磷酸代謝における作用、中枢神経や末梢神経機能に対する作用、筋における糖および電解質代謝に対する作用などの究明によつ

て、B₁の非特異的応用の新しい面が、理論の裏付けのもとにひらけて行くのではないかと考えられる。

b) B₁の非特異的応用に対するわたくしの考え方

B₁薬が脚気の治療および予防薬として使用される限りにおいては全く問題はない。しかし現在のわが国では、B₁の非特異的応用があまりにも広範に行なわれている。しかも新誘導体の出現により、その傾向に拍車かけられ、加うるに非特異的応用には主として大量療法が行なわれている。

そこである者はその効果を過大評価し、またあるものは逆にその効果を全く否定せんとするといった現況にある。

これらB₁新誘導体が従来のB₁塩酸塩にはみられない多くの特性を有することは事実で、内服によつて血中濃度の著しい上昇のえられるのもそのひとつである。たとえばB₁塩酸塩静注によるのと同じ血中濃度に、B₁新誘導体内服で達せしめることも可能であり、しかも血球中に注射以上によく入りうるというようなこともみられる(図42)。また近時放射性Sによる検討も行なわれ、組織へのとりこみについても、かなりくわしい成績がえられている。

このような特性を考えると、その効果を従来のB₁の作用のみで律することはできない。しかも上述のわたくしの成績からみても、B₁の作用ですら、多くの未知のものを含んでいる。したがって

図42. B₁薬投与時の全血および血球中B₁分布

図43. TPD内服3時間後血球中B₁₂値

B₁₂と共にその誘導体の非特異的応用は、適応をえらびさえすれば、一概にその効果を否定するが如きは正当とは思われない。B₁₂の非特異的作用をねらう以上は、大量投与になることも当然であろう。ただあまりにも大量というところに問題がある。

いまB₁₂新誘導体(TPD)の内服量を10mg, 100mg, 300mgと増加していくとき、図43に示す如く血球中に入るB₁₂量は比例的に上昇するが、その付隣の効率は非常に悪くなる。

この点のみからでも、徒らに過大な量を投与することが無駄の多いことを想定させる。しかしその限度をどこにおくかは、いま直ぐには明言し難い。

ただわれわれの外來において、疾患の如何をとわず、受診前の初診患者に、何らかのビタミン薬内服の有無をただしたところ、7, 8月の盛夏の頃には、実に半数のものが服用しており、その大多数はB₁₂新誘導体を、しかもそのまた半数は50mg以上の大量を使用している。その効果の自覚についてたずねたところ、素人で使用目的が間違っているということもあろうが、案外に効果を認めていない。このデータはB₁₂新誘導体の非特異的応用にさいして、正しい適応の選択と、一般大衆に対する指導の必要性を示唆するものといえよう。

VI. 結 語

以上わたくしはビタミンと臨床と題するには、いさゝかたよりすぎたかとは思が、ビタミンB₁₂を中心として欠乏と薬物という両面から、われ

われの研究を中心として、いさゝかわたくしの考え方をのべた。

報告を終るにあたり、ビタミンの手ほどきから、今日に至るまで終始御指導を賜った恩師大森憲太先生に心から感謝する。また研究の場を与えて暖い援助をさしのべられた額田豊先生、故額田晋先生に深く御礼の意を表す。

また名著ある本学会において、宿題報告の機会を与えて下さった三方会頭、前川前会頭、沖中理事長はじめ関係各位に深謝する。

なお本研究は長年にわたるわれわれの教室員ならびに協力者の成績の結集によるもので、その努力に感謝しつつ、わたくしが代表して発表したものである。

協同研究者

里吉 富二	額田 久子	田崎 義昭	安部 井 徹
蒲谷 良夫	青木 いく子	内田 貞雄	磯貝 庄
木下 真男	古和 久幸	筒井 末春	村上 慶郎
佐野 昇	湯山 秀彦	保科 光平	野ロケイ子
鳥居 順三	角田 美穂	高村 徳大	樋川 英子
秋庭 安子	菊地 格	岡崎 隆	大坂 彰
岡田 正	本間 義章	鈴木 玲子	足立 嘉子
安木 重雄	金子 和夫	天野 愛子	根本 暁
鈴木 信介	松野 正英	中村 登紀子	今井 栄子
鈴木 保寿	広瀬 幸男	伊村 欣祐	新島 貢
竹下 重晴	相沢 公子		

協力機関

東邦大学第一生理学教室	東邦大学第二生理学教室
東邦大学薬理学教室	東邦大学病院中央検査室
慶応義塾大学内科学教室	慶応義塾大学病理学教室
川崎市立病院中央検査室	国立大蔵病院内科
済生会宇都宮病院内科	公立岩瀬病院内科
厚生 生 省	

主要文献

- 1) 阿部達夫：内科，5：222，1960；綜合臨床，10：1795，1961。—2) Horwitt, Kleisler: J. Nutr., 37:11, 1949。—3) Brin, M. et al.: J. biol. Chem., 230:319, 1958; 230:307, 1958; J. Nutr., 71:273, 1960; JAMA, 187:762, 1964。—4) 大森憲太：臨床歴程，351，中外医学社，1949。—5) 安部井ルミ子：日内会誌，50：369，1961。—6) 佐野昇：日内会誌，53：1442，1965。—7) 阿部達夫，安部井徹，筒井末春ら：内科，5：330，1960。—8) 阿部達夫ら：日本医事新報，No. 2032：8，1963年

4月. —9) 阿部達夫ら：治療, 46:1253, 1964.
—10) Zbinden, G.: Ann. N. y. Acad. Sci., 98 :
550, 1962. —11) 井上硬：ビタミン, 10:75,
1956. —12) Melnick, D., Field, H.: J. Nutr.,
24:131, 1942. 13) 里吉營二郎：ビタミン, 8 :
76, 1955. 14) 竹下重晴： ビタミン, 21:103,
1960. 15) Horecker, B.L. et al.: J. Amer. chem.

Soc., 75:1009, 1953. 16) Rocker, E. et al.: J.
Amer. chem. Soc., 75:1010, 1953. —17) Phillips,
G.B. et al.: J. clin. Invest., 31:859, 1952.
—18) Victor, M., Adams, R.D.: Amer. J. clin.
Nutr., 9:379, 1961. —19) Victor, M., Adams,
R.D.: Amer. J. clin. Nutr., 9:414, 1961. —
20) 黃時文：ビタミン, 31:53, 1965.