

ビタミン B₂, ニコチン酸アミド, ハイポ 注射のヒポビタミンローゼ B₁ 及び舌炎 患者の血中焦性葡萄糖に及ぼす影響

金沢大学医学部日置内科教室(主任 日置教授)

竹 内 正 伍

Shōgo Takeuchi

(昭和29年1月10日受付)

緒 言

著者は前報において一亞麻紡織工場における脚気様主訴患者(所謂「夏負け」)の本態がその臨床症状, 血中焦性葡萄糖(以下焦酸と略記)量, 「ビタミン B₁ 負荷による同酸量の低下及び「ビタミン B₁ (以下 B₁ と略記) の連続投与のそれらに及ぼす影響より見て「ヒポビタミンローゼ B₁ に属するものである」と述べた。この際 B₁ 負荷試験陽性者(B₁ 5mg 静注1時間後の血中焦酸量の低下が 17/cc 以上に達するものを強く称した。)が B₁ の連続投与により可成り速かに陰性化し(5mg 2週間投与では50%, 10mg 及び 20mg 2週間投与では90%以上陰性化した。), これが伊藤¹⁾の沢田氏尿脚気反応に関する報告で, 該反応が B₁ 5mg の連続投与によるよりも 10mg 及び 20mg 投与により遙かに陰性化し易いと述べているのに酷似していることを報告した。然るに沢田, 伊藤²⁾は尿脚気反応

の「ビタミン B₂ (以下 B₂ と略記) 1mg の負荷によりその50%が陰転することより, 脚気症には B₂ 欠乏も関係あるものと思われる」と述べ, 又沢田³⁾は白鼠の B₁ 欠乏実験で「ハイポ」(10% 1cc) を毎日腹腔内に注入した群は対照に比して脚気の発現遅く且つ軽症で, 生存日数の延長が認められたと述べているので, 著者の場合にも B₂ の欠乏その他がこの「夏負け」の本態に関聯ありや否やを知るべく, 今回同患者に B₂ 1mg 或いは「ハイポ」(50% 4cc) の静注を行い, 1時間後の血中焦酸量の変動を, 又別に B₂ 欠乏の疑われる舌炎患者に B₂ 5mg 及び「ニコチン酸アミド」50mg の連続2週間投与を行い, 同じく血中焦酸量及び B₁ 負荷試験に及ぼす影響を, 舌炎症状の経過と共に調査したのでその成績を報告する。

実 験 方 法

被検対象

B₂ 及び「ハイポ」の負荷には昭和27年7, 8月に発生せる「夏負け」患者各10名をこれに当て, 又舌炎患者としては昭和28年4月定期身体検査の際発見された舌痛の自覚症を有するもの及びその後舌痛を訴えて医療を求めた患者併せて15名をこれに当てた。何れも20歳前後の女子であつた。

B₂ の負荷

市販の「ビスラーゼ」1mg を静注し, その前及び1時間後の血中焦酸量を測定した。

「ハイポ」の負荷

50%の「ハイポ」4cc を静注, 同様静注前及び1時間後の血中焦酸量を測定した。B₂ 及び「ハイポ」の負荷はその前に行つた B₁ 負荷試験後少なく共1週間を

経過してから行つた。

E₂ 5mg, 「ニコチン酸アミド」 50mg 投与

市販の「フラボール」の皮下注射を2週間続け、投与終了後直ちに B₁ 負荷試験を行つた。

血中焦酸定量及び B₁ 負荷試験

日置・坪坂焦性葡萄糖簡易定量計りを使用す。詳細は坪坂の論著に述べられており、著者も前報に紹介したので今回はこれが記載を略す。なお採血はすべて午前中に行つたことは前報通りである。

実 験 成 績

1) B₂ 1mg 負荷後の血中焦酸量 (第1表)
B₂ 1mg 静注1時間後血中焦酸量の低下が 17/cc 以上に達したものは1名も見られなかつ

た。多少の低下の見られたものが4名、逆に上昇の見られたものが5名、変動の見られなかつたものが1名であつた。前値の平均は11.57/cc,

第 1 表 B₂ 1mg 負荷試験

番 号	氏 名	年 齢	B ₁ 5mg 負荷試験			B ₂ 1mg 負荷試験				
			月 日	前 値	後 値	差	月 日	前 値	後 値	差
1	K.T.	17	19/VII	12.0	7.9	4.1	26/VII	12.6	13.1	-0.5
2	I.E.	18	"	12.6	9.2	3.4	"	12.0	11.5	0.5
3	O.K.	45	23/VII	12.0	8.7	3.3	30/VII	12.2	12.8	-0.6
4	O.T.	18	26/VII	12.4	7.9	4.5	2/VIII	11.5	11.1	0.4
5	M.T.	21	29/VII	9.2	7.9	1.3	5/VIII	10.0	10.7	-0.7
6	V.E.	17	31/VII	15.0	8.3	6.7	7/VIII	15.4	15.0	0.4
7	T.T.	18	1/VIII	10.2	4.0	6.2	9/VIII	9.6	9.0	0.6
8	M.T.	23	9/VIII	9.4	8.3	1.1	16/VIII	10.5	10.5	0
9	Y.H.	17	17/VIII	11.3	8.7	2.6	25/VIII	12.0	12.6	-0.6
10	T.H.	17	21/VIII	9.6	7.2	2.4	28/VIII	9.4	9.6	-0.2
平均				11.4	7.8	3.6		11.5	11.6	-0.1

後値のそれは 11.67/cc, 差は -0.17/cc で殆んど差を認め難く (推計学的に見ても後値が前値より 0.17/cc, 或いはこれ以上の高値を示す確率は 0.28 であつてこの差に意義があるとはいえない.), これは同一人につき1週間前行つた B₁ 負荷試験で平均 3.67/cc の低下が見られたのと大いに趣を異にした。伊藤⁵⁾の汗中の焦酸に関する報告で、B₂ 1mg の皮下注射ではこれが減少するが、静注の場合は逆に増加し、これは B₂ が焦酸以前の分解を促進するによるのであろうと述べており、この場合も一応この推察が当嵌るかも知れないが、ここでは兎に角「ヒポビタミンノーゼ B₁ 患者に行つた B₂ 1mg の静注は B₁ の如く血中焦酸量を低下せしめないことは事実である。

第 2 表 「ハイポ」負荷試験

番 号	氏 名	年 齢	B ₁ 5mg 負荷試験			50%ハイポ 4cc 負荷試験				
			月 日	前 値	後 値	差	月 日	前 値	後 値	差
1	K.F.	17	23/VII	11.1	8.3	2.8	30/VII	11.5	12.6	-1.1
2	M.Y.	19	24/VII	10.0	8.7	1.3	31/VII	9.2	9.6	-0.4
3	N.K.	20	26/VII	11.5	9.6	1.9	3/VIII	12.0	11.3	0.7
4	T.S.	27	28/VII	11.8	8.3	3.5	4/VIII	10.9	10.5	0.4
5	M.H.	18	2/VIII	8.3	4.8	3.5	10/VIII	9.6	10.9	-1.3
6	K.N.	19	"	8.5	5.7	2.8	"	9.2	9.0	0.2
7	O.A.	18	17/VIII	10.2	8.5	1.7	24/VIII	11.1	11.5	-0.4
8	O.S.	37	18/VIII	8.1	6.6	1.5	26/VIII	9.8	10.7	-0.9
9	M.R.	33	20/VIII	9.2	5.7	3.5	27/VIII	9.0	10.7	-1.7
10	T.S.	17	11/IX	8.3	6.6	1.7	18/IX	9.4	9.4	0
平均				9.7	7.3	2.4		10.2	10.6	-0.4

2) 50% 「ハイポ」 4cc 負荷後の血中焦酸量 (第2表)

50% 「ハイポ」 4cc 静注

1時間後, 血中焦酸量の低下が 1γ/cc 以上に達したものは B₂ の場合同様 1名も見られなかった. 多少の低下の見られたものが3名. 逆に上昇の見られたものが6名, 変動の見られなかったものが1名であった. 前値の平均は 10.2 γ/cc, 後値のそれは 10.6 /cc, 差は -0.47/cc で, B₁ 負荷試験で平均 2.47/cc の低下が見られたのと逆の関係になっている. (推計学的に見て, 後値が前値より 0.47/cc, 或いはこれ以上の高値を示す確率は 0.18 で, この場合もこの差に意義を附することは出来ない.)

3) 舌炎患者に対する B₂ 5mg, 「ニコチン酸アミド」50mg 連続投与の影響 (第3表)

舌炎患者 15名に B₂ 5mg, 「ニコチン酸アミド」50mg (フラボール) の皮下注射を毎日行い, 2週後その舌炎症状, 血中焦酸量, B₁ 負荷試験, 膝蓋腱反射, 腓腹筋握痛, 同硬結, 知覚鈍麻, 浮腫, 第2肺動脈音亢進, 尿中「ウロビリノーゲン」試験, 血圧等を調べ, これを投与前のそれと比較検討した. 第3表は斯る症例15名の成績を一括したものである. 以下各調査事項について述べる.

第3表 舌炎患者, B₂ 5mg, 「ニコチン酸アミド」50mg 2週間投与

症例番号	調査月日	氏名	年齢	血中焦酸値 (γ/cc)			膝蓋腱反射	腓腹筋握痛	知覚鈍麻	浮腫	第二肺動脈音亢進	ウロビリノーゲン試験	血圧	合併症	経過	備考
				前値	後値	差										
1	10/IV 24/IV	K.T.	17	9.6	9.4	0.2	正常	-	-	-	-	±	106~62	口角炎	軽快	
				9.8	9.8	0	"	-	-	-	-	-	-			
2	10/IV 24/IV	T.T.	19	5.7	5.7	0	亢進	-	-	-	-	±	96~60	口唇炎	略治	
				7.0	6.6	0.4	"	-	-	-	-	-	-			
3	12/IV 27/IV	K.A.	18	7.9	7.4	0.5	正常	-	-	-	-	-	104~48	歯齦炎	軽快	
				8.7	7.4	1.3	減弱	-	-	-	-	-	-			
4	15/IV 29/IV	M.Y.	17	6.4	5.9	0.5	正常	-	-	-	-	-	102~64		軽快	下肢倦怠出現
				8.5	6.8	1.7	亢進	±	-	-	-	-	-			
5	22/IV 6/IV	S.T.	22	6.8	6.6	0.2	減弱	±	-	-	-	±	94~46	眼瞼縁炎		
				10.5	10.3	0.2	"	-	-	-	-	±	90~48			
6	28/IV 12/IV	K.M.	17	10.2	11.1	-0.9	正常	-	+	-	-	-	118~52		略治	
				9.0	9.0	0	"	-	-	-	-	-	-			
7	28/IV 12/IV	O.S.	17	5.5	5.5	0	亢進	-	-	-	+	-	110~54		略治	
				7.7	7.2	0.5	"	-	-	-	-	+	-			
8	1/V 15/V	M.N.	18	6.6	6.4	0.2	正常	-	-	-	-	±	118~52		略治	下肢倦怠出現
				8.4	4.6	3.8	亢進	+	+	+	+	-	-			
9	5/V 20/V	T.K.	20	8.3	7.7	0.6	正常	-	-	-	-	-	120~72		略治	
				10.9	10.0	0.9	消失	-	-	-	-	-	-			
10	15/V 29/V	T.H.	22	10.9	9.6	1.3	減弱	-	±	-	±	±	120~58		略治	
				9.8	6.6	3.2	"	-	-	-	±	-	-			
11	19/V 2/VI	H.E.	17	13.1	12.8	0.3	減弱	+	-	+	-	-	84~42	急性胃腸炎	全治	
				9.6	9.8	-0.2	"	+	-	+	-	-	-			

12	4/VI	A.T.	20	6.8	6.4	0.4	正常	±	-	-	-	-	108~62	略治	
	18/VI			5.1	5.7	-0.6	"	±	-	-	-	-	102~62		
13	8/VI	K.S.	20	7.2	7.9	-0.7	正常	-	-	-	-	-	104~68	略治	
	22/VI			7.4	7.7	-0.3	"	-	-	-	-	-	98~60		
14	8/VI	K.M.	19	10.9	7.4	3.5	消失	+	+	±	+	±	122~42	不変	下肢倦怠 (+)
	22/VI			9.8	8.3	1.5	"	±	+	+	+	±	116~24		
15	10/VI	T.S.	18	9.0	8.5	0.5	正常	-	-	-	+	±	98~38	略治	
	24/VI			9.0	8.3	0.7	"	-	-	-	+	-	92~40		

イ) 舌炎症状に及ぼせる影響

患者は予め舌痛を有するもののみを選んだのであるが、舌痛去らず舌の所見の好転せぬものを不変、舌痛のみ消退して他覚的所見の殆んど好転せぬものを軽快、舌痛去り舌の所見も略々正常に戻つたものを略治、全く正常に戻つたものを全治とすると15名中不変1名(7%)、軽快4名(27%)、略治9名(60%)、全治1名(7%)で、投与により多少とも好影響を受けたものは実に14名(93%)に上つた。この効果は B₂ 及び「ニコチン酸アミド」の薬物的作用によるといつて了えばそれ迄であるが、中川⁹⁾の第三次 B₂ 欠乏人体実験で発現した舌炎その他の皮膚粘膜症状が B₂ 0.5mg の投与により消退したことより、矢張りこれら舌炎患者に B₂ 乃至「ニコチン酸アミド」が欠乏していたものと考えらるべきであろう。

ロ) 血中焦酸量及び B₁ 負荷試験に及ぼせる影響 (第4表)

投与前の血中焦酸の最高値は 13.17/cc, 最

低値は 5.57/cc, 平均値は 8.3±0.97/cc で、この値は従来正常値として報告されている値⁹⁾の¹⁰⁾に大体等しく、特に増加しているとはいえないかつた。

B₁ 負荷試験陽性者は第 10, 14 の 2 例で、何れも比較的高い前値 10.37/cc を示した。特に第14症例は下肢倦怠をも訴え、脚気症に見られる症状を備えており、第10症例にも若干これが見られた。

なお前値、後値の差の平均は 0.4±0.37/cc であつた。

投与後の血中焦酸の最高値は 10.97/cc で、最低値は 5.17/cc, 平均値は 8.7±0.87/cc で投与前より高値を示した。

B₁ 負荷試験陽性者は第 3, 4, 8, 10, 14 の 5 例であり、この中第10, 14症例は投与前にも陽性であつたものである。又第 3, 8 症例は投与開始後下肢倦怠を訴えるに至り、特に第 8 症例では脚気症に見られる症状が揃つて來ている。この脚気症状の出現は B₂, 「ニコチン酸ア

第 4 表 血中焦性葡萄糖

	B ₁ 負荷試験前値 (γ/cc)			B ₁ 負荷試験後値 (γ/cc)			差 (γ/cc)		
	M±m	σ	range	M±m	σ	range	M±m	σ	range
B ₁ 「ニコチン酸アミド」投与前	8.3±0.9	3.2	13.1~5.5	7.9±0.8	2.9	12.8~5.5	0.4±0.3	1.0	3.5~(-0.9)
投 与 後	8.7±0.8	2.9	10.9~5.1	7.9±0.4	1.5	10.3~4.6	0.8±0.4	1.3	3.8~(-0.6)

ミド」の欠乏によるものでないことは明らかで B₁ 欠乏によるものである。従つて投与前第 10, 14症例に見られた脚気症状も B₁ 欠乏が主体をなしているものと考えられる。投与後この

2例の焦酸量が僅かに低下しているのは、多少 B₂, 「ニコチン酸アミド」投与の影響を思ひしめるものがあるが、B₁ 負荷試験は兩名とも依然陽性であり、特に第14症例は最低血圧の低下

が著明となり、少しも脚気症状の好転は見られなかつた。以上から見ると B₂ 「ニコチン酸アミド」のこの量の投与は脚気症の予防、治療に効果がなかつたものと考えられる。

なお前値、後値の差は $0.8 \pm 0.47/cc$ で投与前の $0.4 \pm 0.37/cc$ より却つて増加しているのを知つた。

ハ) その他の症状に及ぼせる影響 (第5表)

膝蓋腱反射は正常なるものが9名(60%)から5名(33%)に減少している。腓腹筋握痛、同硬結、知覚鈍麻、浮腫、第2肺動脈音亢進等はもともとこれらを認める場合は少なかつたの

であるが、大した変化は見られなかつた。唯尿中「ウロビリノゲン試験の陰性者が8名(53%)から13名(87%)に増加した。

考 按

人体に B₂ 欠乏症の起り得るや否やについてこれを否定する学者^{11) 12)}もあるが、中川¹³⁾はその第三次 B₂ 欠乏人体実験で前2回の実験方法に改良を加えて B₂ 欠乏の人体に起り得ることを明らかにし、日常攝取する食餌中の B₂ 含有量が極めて少なく、その期間が長ければ B₂ 欠乏は起り得るもので、仮令腸内細菌の合成又これの吸収があつたとしても、それのみでは足りないことを立証した。なお、その際氏は血中及び尿中 B₁ 及び血中焦酸の変動は見られないといひ、同酸の定量に関しては B₁ の場合の如く B₂ 欠乏判定の尺度とはならないようであると述べた。然るに小柳¹⁴⁾は動物実験で B₂ 欠乏時体内に B₁ 及びCが減少し、又体内に焦酸の蓄積あることを報告し、又 Goldsmith¹⁵⁾は B₂ 及び「ニコチン酸の欠乏時血中焦酸量の増加を認めたといふ。又沢田、伊藤¹⁶⁾は尿脚気反応が B₂ 1mg の負荷によりその50%も陰転することから脚気症には B₂ 欠乏も関係するものと思われる」と述べていることは緒論に既述した所である。

一方菊野、長屋等^{17) 18) 19)}は高温環境、疲労が血中「コリンエステラーゼ」の活性を低下せしめることを報告し、又「コリンエステラーゼ」がSH系酵素に属することからSH基を補給する意味で「ハイボ」を投与してその活性値の恢復を認め、又更に焦酸酸化酵素がSH系酵素に属するという Peters¹⁸⁾の説に従つて高温環境、疲労の際「コリンエステラーゼ」同様その蛋白質部のSH基が侵されるであろうことを類推し、その「ピロリン酸エステル」が「コ・エンチーム」である所の B₁ をこの際用いるよりは、寧ろ Apoferment のSH基に賦活的に働くであろう所の「ハイボ」或いは「チステイン」。

第5表 B₂ 「ニコチン酸アミド」
2週間投与前後の成績

		正常	亢進	減弱	消失
膝蓋腱反射	前	9 (60)	2 (13)	3 (20)	1 (7)
	後	5 (33)	4 (27)	4 (27)	2 (13)
		最高	最低	脈圧	
血圧	前	107	54	53	
	後	102	50	52	
		-	±	+	
腓腹筋握痛	前	11 (73)	2 (13)	2 (13)	
	後	10 (67)	3 (20)	2 (13)	
腓腹筋同硬結	前	12 (80)	1 (7)	2 (13)	
	後	13 (87)	0	2 (13)	
知覚鈍麻	前	14 (93)	0	1 (7)	
	後	13 (87)	0	2 (13)	
浮腫	前	13 (87)	1 (7)	1 (7)	
	後	12 (80)	0	3 (20)	
第2肺動脈音亢進	前	11 (73)	1 (7)	13 (20)	
	後	10 (67)	1 (7)	4 (27)	
尿リンウロビリゲ試験	前	8 (53)	7 (47)	0	
	後	13 (87)	2 (13)	0	

「メチオニン」の如き含硫「アミノ酸を多量に含む蛋白食餌の投与の方が効果が期待されるであろうと述べた。

著者は「ヒポビタミンノーゼ B₁ 患者に B₂ 1mg 或いは50%「ハイポ」4cc の静注を行い、果してこれらが血中焦酸量を低下せしめるか否かを窺つたのであるが、何れの場合も B₁ 負荷におけるが如き明らかな低下は見られず、却つて多少上昇するような傾向が多かつた。B₂ の場合、これの静注は焦酸以前の分解を促進するという想像もあるが、「ハイポ」の場合仮りに菊野、長屋等¹⁾の推論が正しいとすれば、焦酸酸化酵素の賦活、焦酸酸化の促進、従つて同酸の低下が当然見られるべきであるのに成績は反対であり、又先に述べた如き「ハイポ」には脚気症に予防的効果ありとする沢田³⁾の説との関係を明らかにすることが出来なかつた。

舌炎患者に対する B₂ 5mg、「ニコチン酸アミド」50mg 投与の影響を見るに、舌炎の症状は1名が不変に止まつたのみで他は多少とも好影響を受けたことは、これら患者に B₂ 乃至「ニコチン酸アミド」の欠乏が存在していたことを知ると共に、一方投与期間中に B₁ 欠乏を思わせる症状の発現を見るものもあり、これを裏書

きするが如くその患者の血中焦酸量の増加、B₁ 負荷試験の陽転等を見たので、B₂ 及び「ニコチン酸アミド」の少なくともこの量では脚気症の予防、治癒に効果がなかつたことを認めざるを得ない。舌炎に対する B₂ 乃至「ニコチン酸アミド」の効果を薬物的作用と見る人もあるが、舌炎患者に B₂ 乃至「ニコチン酸アミド」が欠乏していたと見做せば、これらに血中焦酸が特に増加していなかつたこと、又これに B₂、「ニコチン酸アミド」の投与を行つてもその低下が見られなかつた点で中川⁹⁾の説と一致し、小柳¹⁰⁾、Goldsmith¹¹⁾の説とは一致しない。

著者が先に報告した如く「夏負け」患者の攝取 B₂ 量は平均1日 0.8mg であつて、本邦の標準攝取量に大体等しく、中川⁹⁾¹⁰⁾の実験で発現した B₂ 欠乏症状が1日 0.5mg の投与で恢復したことより見れば、「夏負け」患者が特に B₂ 不足の食餌を攝取していたとはいえない。B₂ 欠乏が血中焦酸量の増加を來さず、又これが投与によつても脚気症状の出現の予防、これが治癒に無効であるとするれば、B₂ 欠乏は「夏負け」の本態に少なくとも一義的な關聯を有するものではないということが出来るであろう。

結 論

1. 著者は「ヒポビタミンノーゼ B₁ 患者に B₂ 1mg 及び50%「ハイポ」4cc の静注を行い、何れも1時間後の血中焦酸に、B₁ 静注の際見られるが如き著しき低下を見る事が出来なかつた。

2. 偶々舌炎患者に B₂ 5mg、「ニコチン酸アミド」50mg を連続投与して、2週後舌炎には好影響を見たが、これ亦血中焦酸量には何ら影響なく、又脚気症状出現の予防及び治癒に対し

て効果のないことを知つた。

3. 前報の亞麻紡織工場の「夏負け」症の本態には、B₂ 乃至「ニコチン酸アミド」の欠乏は少なくとも一義的な役割りを果すものではなく、大多数が「ヒポビタミンノーゼ B₁ に属するであろうという事はこれによつて愈々確實である。

擧筆するに当り終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜わりたる恩師日置教授に深謝する。

文 献

- 1) 伊藤：ビタミン，5，387，1952. 2) 沢田・伊藤：ビタミン，3，306，1951.

- 3) 沢田：ビタミン，3，94，1950. 4) 坪坂：ビタミン，4，49，1951. 5) 伊藤：

- ビタミン, 1, 143, 1948. 6) 中川: ビタ
 ミン, 5, 1, 1952. 7) 坪坂: 十全医学会
 雑誌 53, 686, 1952. 8) 吉川・福山: 厚
 生科学 4, 405, 1943. 9) Bueding, E.,
 & Wortis, H.: J. Biol. Chem., 133, 585,
 1940. 10) Friedemann, T. E., Haugen,
 G. E., & Kmiecik, T. C.: J. Biol. Chem.,
 157, 673, 1945. 11) Keys, A., Henschel,
 A. F., Mickelsen, O., and Brozek, J. M.:
 J. Nutri., 26, 399, 1943. 12) Williams,
 R. D., Mason, H. L., Cusik, P. L., and
 Wieder, R. M.: J. Nutri. 27, 165, 1944.
 13) 小柳: ビタミン 1, 281, 1949. 14)
 Goldsmith, G. A.: Am. J. Med. Scien.,
 215, 182, 1948. 15) 菊野・長屋・宮下:
 産業医学, 1, 23, 1948. 16) 菊野: 医学
 のあゆみ, 5, 319, 1948. 17) 平出: 中
 毒と解毒 (南江堂発行) 18) Peters, R.
 A.: Nat., 156, 616, 1945. 19) 中川:
 ビタミン, 2, 236, 1950.