各種疾患の血清ビタミンB_6（総PL）値の検討

里　和　スミヱ

緒　言

ビタミンB_6(B_6)はアミノ酸代謝[1]、脂質代謝[2]、糖質代謝[3]などに広く関与している。したがってこれらの代謝異常をきたす疾患は、生体内でB_6代謝の変動をきたすことが考えられる。しかしながらB_6は食品中に多量に含まれ、また腸内細菌による合成もあると考えられているために、通常の食生活をしている限りその欠乏はないとも言われている。

生体におけるB_6評価法としては、血漿ピリドキサルリン酸（PLP）並びに総B_6量の測定が有用であるといわれている[4]。これらの測定法の確立とともに、最近諸疾病がB_6状態に影響することが判明してきた[5]。しかしながら通常の食生活をしている各種疾患患者に、ビタミン剤の点滴投与は保険請求を許されていない。果たして疾患時にB_6不足がないものかどうかを検討する必要があると考え、各種疾患時の血清B_6値の測定を行ったので報告する。

実験方法

1．被験者

被験者は座間中央病院に通院治療中の患者97人である。入院患者は含まれていない。対照者は被験者と同年代の健康診断のための受診者56人で、異常所見があった者は除外した。鉄欠乏性貧血の被験者はW女子大学および同短期大学学生41人である。この対照者は同年代の健康学生31人である。いずれもビタミン剤の服用をしていないことを確認してある。また各被験者には採血の目的を説明して承諾を得ている。

2．採血ならびに測定方法

空腹時採血をした血液を試験管に分注し、血球およびヘモグロビンは自動血球計算機を使用して測定した。HbA_1の測定は臨床検査センターのエスアールエルに依頼した。B_6にはピリドキサール（PL）、ピリドキシン（PN）、ピリドキサミン（PM）の３型と、それぞれのリン

酸エステル型の６型がある。遊離PLとピリドキサール５′フォスフェイト（PLP）を以下の方法で測定した。血清B_6値として遊離PLとPLPを合計した総PL値をもって検討をした。この血清は測定するまで、－80℃の冷凍庫に保存した。

遊離PL、PLPの測定は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて分析した。遮光試験管にとった検体0.2mlに、0.1Mセミカルバジド溶液1.0mlを添加攪拌し、更に10％トリクロロ酢酸溶液を0.5ml攪拌しながら添加した。2,000rpmで10分間遠心分離して上清0.8ml分取して、４M酢酸ナトリウム0.05mlを添加して攪拌し、その上層0.1mlをHPLCに注入した。移動相は0.05Mリン酸緩衝液（pH3.0）1,000mlにアセトニトリル40mlを加え、流速は1.0ml/分である。

統計はｔ検定によった。

結果および考察

各種疾患患者の血清総PL値の分布を図１に示した。PLP＋遊離PL値は総B_6値をほぼ代表するものであり、総PLとして算定した。中年健常者の平均値は15.0±5.5ng/ml(7.5～27.2)であるのに対して、糖尿病は8.4±2.9ng/ml（2.5～15.0）、腎疾患は5.5±1.8ng/ml（2.4～6.8）、感染症は7.5±2.0ng/ml（2.8～9.2）、アレルギー・喘息は7.0±4.0ng/ml

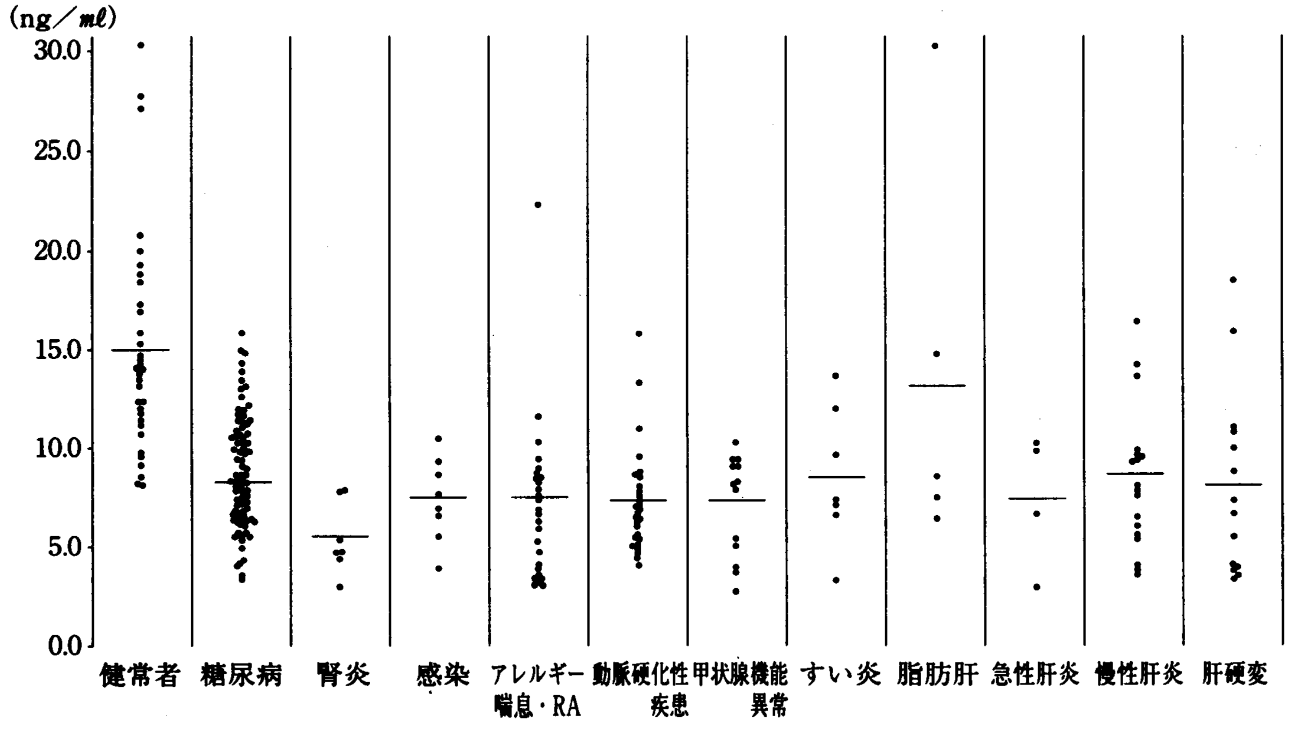

図１　各種疾患の血清B_6値

(2.5〜11.8)、脳梗塞や心筋梗塞などの動脈硬化性疾患は7.3±2.4ng/ml (4.1〜15.0)、甲状腺疾患は7.3±2.5ng/ml (2.8〜10.3)、膵炎は8.5±3.3ng/ml (2.8〜13.5)、肝疾患7.8±3.2 ng/ml(3.0〜18.1)であった。鉄欠乏性貧血については、若年健常者の平均値は12.3±3.5ng/ml (5.2〜20.8) であるのに対して、貧血者は9.4±3.2ng/ml (3.4〜15.2) であった。

以上からいずれの疾患においても血清総PL値は、健常対照者の総PL値に比較して有意($P<0.001$) に低値であった。血中B_6値は摂取食物中のB_6量の影響を受けやすい。食欲不振や嘔気のある急性肝炎の場合はB_6摂取量が減少するので、その影響が総PL値に反映するであろうが、ここに挙げた急性肝炎以外の疾患患者は普通量の食事を毎日摂取していた。それにも関わらず総PL値が健常者より低下していたことは、疾患時におけるB_6の需要の増大、吸収障害、代謝障害、代謝回転亢進などが影響していると考えられる。

糖尿病

糖尿病患者のすべてはインスリン非依存性糖尿病患者である。糖尿病では糖代謝のみならずタンパク質代謝および脂質代謝にも異常を来していることが多いので、これらの代謝に関係しているB_6への影響が考えられる。糖尿病の治療には、食事療法、経口糖尿病薬、インスリン療法があるが、これらの治療法の違いはまた糖尿病の重症度の尺度にもなる。治療別に

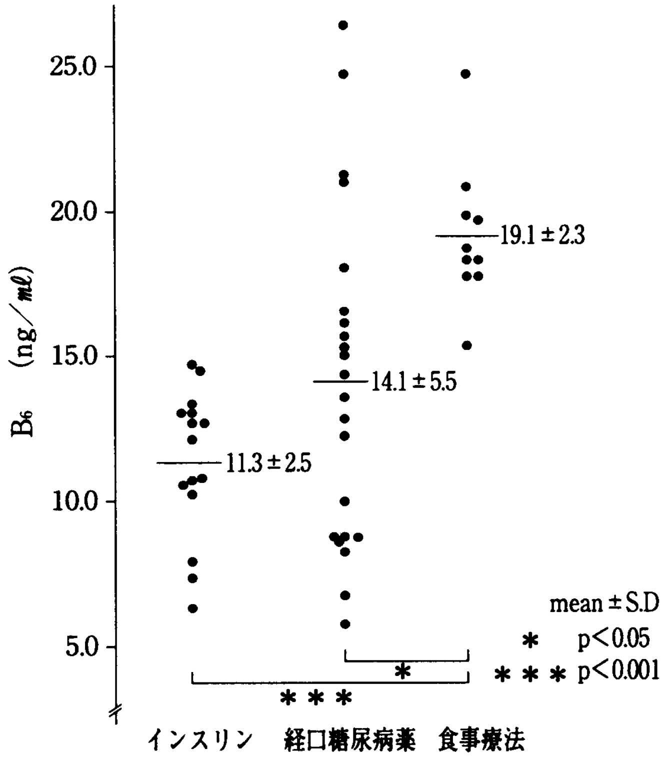

図2　糖尿病の治療別血清B_6値

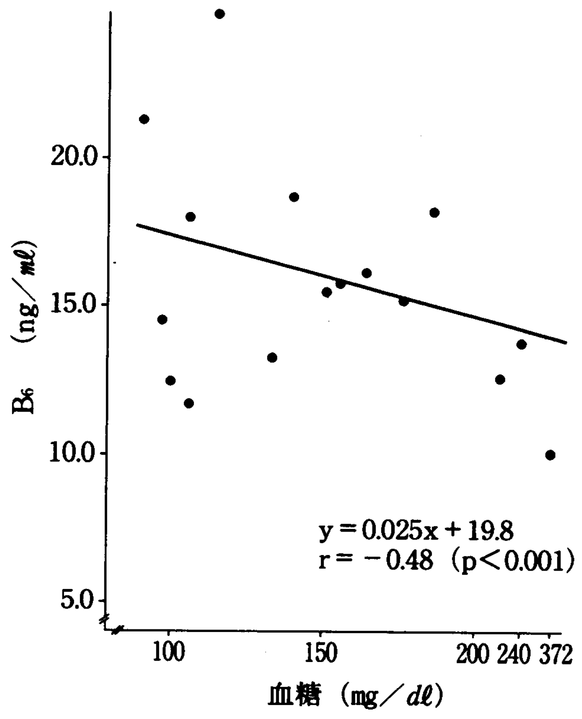

図3　糖尿病の血清B_6値と血糖値の相関

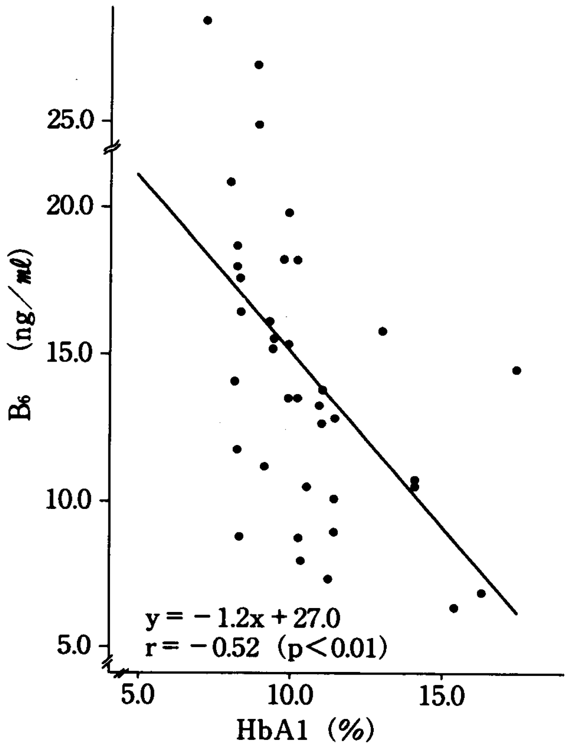

図4　血清B_6値とHbA_1の相関

みた総PL値の比較をすると、食事療法群と服薬群との間には差が無かったが、これらとインスリン群との間にはそれぞれ有意差が認められた（図２）。Wilsonら[6]は治療法別にみたPL値の間に差を認めていないが、Sebastianら[7]がインスリン治療群は服薬群よりB_6の低下が大きかったと報告している。また血糖値が高い場合には血清B_6値が低下していることが判明した（図３）。これは75g糖負荷時に、血清B_6値が低下することを我々[8]はすでに報告しており興味深い。HbA_1は血糖値よりも糖尿病のコントロールの良否をよく表現する。総PL値とHbA_1との相関関係をみたのが図４である。コントロールが悪くなるほどB_6の低下傾向がみとめられた。糖尿病における血中B_6低下の原因として、Dabisは[9]tryptophan pyrrolaseの活性増大をあげている。活性が増大するとB_6の代謝産物である尿中キヌレニン排泄が増すことをAltmanが[10]報告している。

鉄欠乏性貧血

ヘモグロビンが10.5g/dl以下の41人の若年女子と、ヘモグロビンが12.0g/dl以上の31人の健常若年女子の血清総PL値をみたのが図５である。貧血群の平均値は有意に低下していた。また貧血者のB_6値とヘモグロビンとの間に$\gamma=+0.62$の相関関係が認められた。若年女性に鉄欠乏性貧血が起こりやすいことはよく知られている。その理由として生理による鉄損失のための慢性不足状態が考えられるが、加えて欠食、偏食などの食生活の偏りから鉄摂取不足

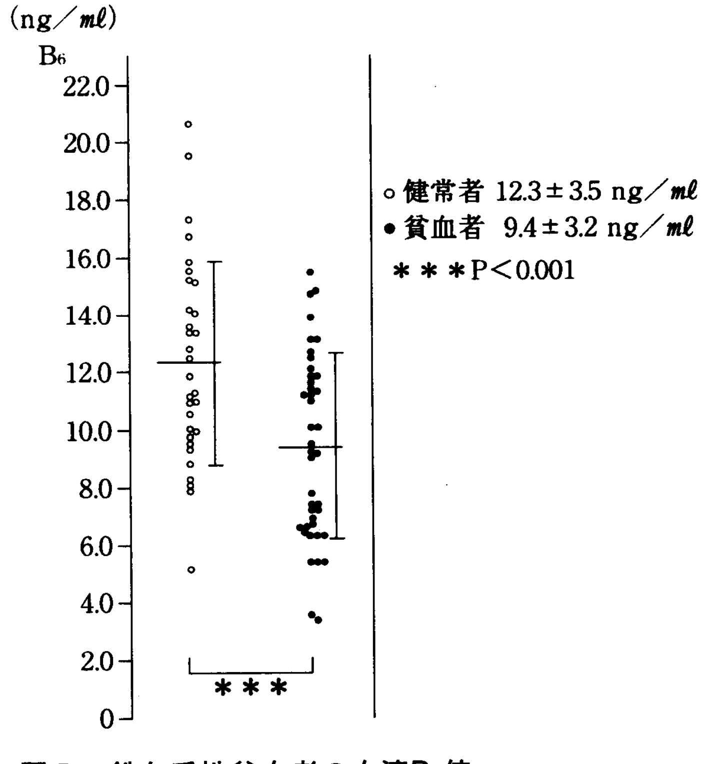

図５　鉄欠乏性貧血者の血清B_6値

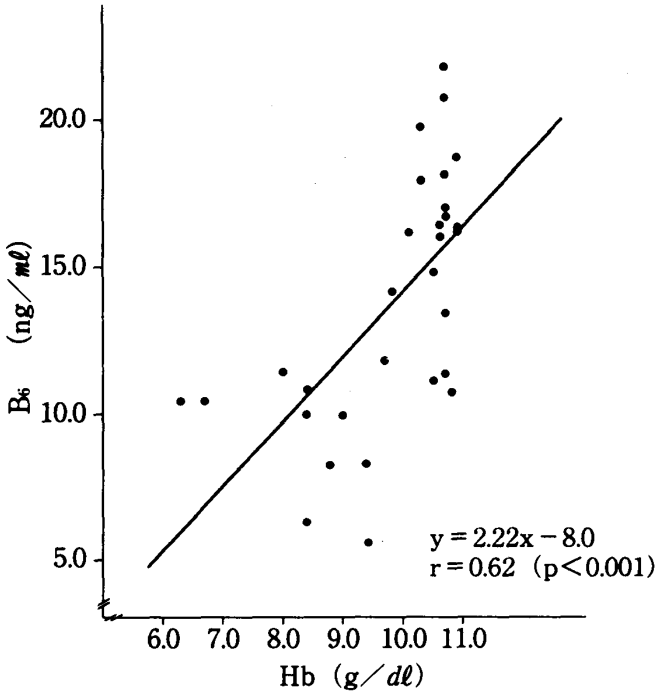

図6　鉄欠乏性貧血者の血清B_6とヘモグロビンの相関

に拍車がかかるためともいわれる。ヘモグロビンの合成にはB_6が必要である。B_6が造血機能に果たす役割としては、赤芽球におけるヘモグロビン中のヘム合成過程に関与する。すなわちB_6は、グリシン、ピリドキサール燐酸およびサクシニールCoAからポルフィリン前駆物質であるアミノレブリン酸の生成に欠くことができず、B_6欠乏状態では小球性貧血を生ずるといわれている。またB_6欠乏ラットでは、骨髄細胞の鉄芽球系の著減がおこり、脂肪変性も認められている。

腎疾患

腎疾患の内訳は慢性腎炎と腎不全II～III期であるが、各種疾患のなかでも最も総PL値は低下していた。この傾向はKappleら[11]は、腎不全の場合は食欲不振などのためによる食事摂取不足、制限食のためのB_6含有量低下などの影響によると述べている。Wolfsonら[12]は、ラットでB_6欠乏は腎糸球体濾過量を低下させ、腎障害を進行させることを報告している。

感染症

咽頭炎、気管支炎、扁桃周囲炎などで発熱している場合を感染症としたが、総PL値は低下していた。発熱によって代謝が亢進しているので、当然水溶性ビタミンの需要も増加したためと考えられる。

喘息

喘息患者15人の総PL平均値は7.2±4.7ng/mlで低値であった。喘息患者は治療にテオフィリン剤を服用している場合が多い。テオフィリンはB_6拮抗剤であるので、服用者は低下してくるものと考えられる。Delportら[13]はテオフィリン治療が血漿B_6値に与える影響を報告している。Reynoldsら[14]は喘息患者の血漿及び赤血球PLP値が健常者より有意に低いことを認め、50mgのPyridoxineの経口投与により、喘息発作が劇的に減少したことを報告している。しかしながらテオフィリン未使用の喘息患者でも既にB_6値は低下しており、すべてがテオフィリンの影響のためとは考えられない。アレルギーとB_6の間に関係があることが推測される。

リュウマチ

リュウマチ患者８人の総PL平均値は6.1±2.7ng/mlで有意に低下していた。リュウマチは免疫異常と関係がある。またB_6は抗体産生に重要な役割をすることが知られている。モルモットを使ったB_6欠乏実験によると、T-Cell、B-Cell、Killer Cellが著名に減少している[15]。多くの研究者はB_6が生体の免疫機構のリンパ球を特異的に障害すると考えている。B_6と免疫能力については、体液性免疫応答にも影響を及ぼすことが示唆されている[16]。リュウマチ性関節炎ではB_6欠乏が免疫変化に関連しているのが観察されている[17]。

甲状腺疾患

甲状腺疾患においては総PL値低下は機能亢進症、機能低下症ともに認められたが、特にバセドウ病における低下傾向が大であった。バセドウ病では代謝亢進が特徴であるので、B_6の消費が高まっているためと考えられるが、バセドウ病は免疫異常も伴っている。Meydaniら[18]はB_6欠乏はインターロイキン２の産生やリンパ球増殖抑制をきたすと報告している。原田は[19]B_6欠乏シロネズミの甲状腺は、欠乏初期には機能亢進を呈し、次に欠乏の進展とともに漸次機能減退の組織像を見ているが、異なった両病態時ともに同様にB_6が関係していた。

動脈硬化性疾患

心筋梗塞及び脳梗塞発作後１カ月を経過した者について検討したが、総PL値は有意に低下していた。葛谷ら[20]はB_6欠乏により、ヒトの動脈硬化によく似た実験的動脈硬化が猿において形成されることを報告している。Serfonteinら[21]はB_6レベルは冠動脈疾患の危険因子になりうると言っている。またB_6は凝固及び血小板機能に影響を与えることが知られてきている。B_6投与により血小板凝集能の抑制がSchoeneら[22]により確認されている。B_6と冠動脈疾患についての研究は外国で多く見られ、Vermaakら[23]は心筋梗塞急性期には血清PLPが45％低下していたと報告している。

肝・膵疾患

消化器系疾患の肝・膵疾患においても総PL値は低い傾向があった。肝臓はビタミンの合成、活性化、貯蔵、分解などに不可欠な機能を有している。したがって肝障害時には種々のビタミン代謝異常を伴い、それによって肝疾患の経過や予後などが左右されてくる。特にB_6は肝疾患と関係が深く、肝疾患の際にはGOT、GPTが上昇してくるが、これらの酵素はPLPを補酵素としている。血中B_6値が低いとGOTも低い傾向がある。B_6欠乏の肝臓では、組織学的に混濁腫脹、脂肪変性、空胞変性、萎縮、グリコーゲンの減少があり、ピリドキサミンの添加により速やかに回復をみる[24)]。Zamanら[25)]は慢性肝疾患患者の総PLとPLP値を測定して、健常者ではB_6からPLPへの変換が多いのに比して、この変換が特に低下していて、肝における活性化障害があると述べている。脂肪肝は他の肝疾患と異なって総PL値の高い者がいた。取り扱った脂肪肝の原因は過食によるものであったので、食事中のB_6値が高かったことが影響していると考えられる。

臨床経過と血清B_6値

鉄欠乏性貧血、糖尿病、慢性膵炎、急性肝炎患者について、その臨床経過が良好で回復に向かい、鉄欠乏性貧血ではヘモグロビンが上昇し、糖尿病では血糖が低下し、慢性膵炎急性増悪期ではアミラーゼ値が正常化、急性肝炎ではGPTが低下した時の血清B_6値を示したのが図7である。鉄欠乏性貧血の1例をのぞいては殆どがB_6値の上昇を認め、臨床経過とB_6値の間には関連があることが示唆された。

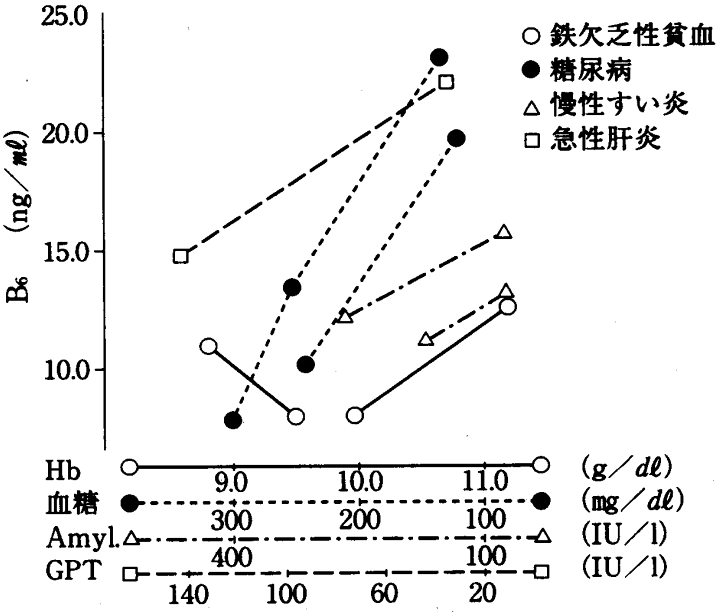

図7　臨床経過と血清B_6値の推移

要　約

各種疾患患者97名、健常対照者56名の血清総PL（遊離PL＋PLP）値をHPLC法で測定した。糖尿病、貧血、腎炎、感染症、喘息、リュウマチ、動脈硬化性疾患、甲状腺疾患、膵炎、肝炎、肝硬変では対照者より有意に低下していた。脂肪肝のみ高値であった。また臨床経過が改善されるにつれて、低かった総PL値は上昇する傾向があり、B_6値は臨床経過と関連があることが判明した。

文献

1）岡田美津子：栄食誌、28、353—361（1975）
2）Sato, Y.: Nagoya J. Med. Sci., 33, 105-130 (1970)
3）Rose, D.P., Leklem, J.E., Brown, R.R.: Am. J. Clin. Nutr., 28, 872-878 (1975)
4）Leklem, J., E.: J. Nutr., 120, 1503-1507 (1990)
5）Merrill, A.H., Henderson, J.M.: Annu. Rev. Nutr., 7, 137-156 (1987)
6）Wilson, R.G., Davis, R.E.: Pathology, 9, 95-99 (1977)
7）Sebastian, H.M., Gastro, D.P.S., D.F. Gomez. L., C.P. Gomez, T.: Rev. Clin. Espanola., 91, 99-103 (1963)
8）里和スミヱ、武田直子、大城戸ツヤ子：第46回日本栄養・食糧学会総会講演要旨集、212（1992）
9）Dabis, R.E., Calder, J.S., Curnow, D.H.: Pathology, 8, 151-156 (1976)
10) Altman, K., Greengard, O.: J. Clin. Invest., 45, 1527-1534 (1966)
11) Kopple, J., Wolfson, M.: Current Topics in Nutrition and Disease, VOL. 19, Alan R. Liss. Inc, 263-278 (1988)
12) Wolfson, M., Cohen, A., Kopple, J.: Am. J. Clin. Nutr., 53, 935-942 (1991)
13) Delport, R., Ubbink, J., Serfontein, W.: Internal. J. Vit. Nutr. Res., 58, 67-72 (1988)
14) Reynolds, R., Natta, C.: Am. J. Clin. Nutr., 41, 684-688 (1985)
15) 山田晴生、斎藤征夫、松浦正明：臨床免疫、５、40—46（1982）
16) Stoerk, H.C., Eisen, H.N., John, H.M.: J. Exp. Med., 85, 365-371 (1947)
17) Rall, L.C., Roubenoff, R., Selhub, J.: FASEB, J. 7: A728 (1993)
18) Meydani, S., N., Ribaya-Mercado, J., D., Russell, R., M.: Am. J. Clin. Nutr., 53, 1275-1280 (1991)
19) 原田昌男：ビタミン、17、69—85（1959）
20) 葛谷文男：動脈硬化のすべて、pp157—177、南江堂、東京（1975）
21) Serfontein, W., J., Ubbing, J., B., Villiers, L., S.: Atherosclerosis, 55, 357-361 (1985)
22) Schoene, N., W., Chanmugam, P., Reynolds, R., D.: Am. J. Clin. Nutr., 43, 825-830 (1986)
23) Vermaak, W., J., H., Barnard, H., C., Potgieter, G., M.: S., Afr., Med., J., 195-196

(1986)
24) 諏訪昭三：ビタミン、17、86—97 (1959)
25) Zaman, S., N., Tredger, J., M., Johnson., P., J.: Bri. Med. J., 293, 175 (1986)

(本学教授)