

氏名	右 京 成 夫 う きょう しげ お
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第68号
学位授与の日付	昭和37年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	B₁₂ Absorption Studies (放射性ビタミンB ₁₂ の腸管吸収に関する研究)
論文調査委員	(主査) 教授 脇坂行一 教授 三宅 儀 教授 前川孫二郎

論 文 内 容 の 要 旨

著者は B₁₂ 吸収の問題を追究する目的で、臨床的に ⁶⁰Co-B₁₂0.5μg を経口投与し (1) Heinle氏 糞便中放射能排泄率測定法 (2) Glass氏 肝摂取率測定法および (3) Schilling氏 尿中放射能排泄率測定法により B₁₂ 吸収試験を試みた。さらに実験的に白鼠に 100mμg の ⁶⁰Co-B₁₂ または ⁵⁸Co-B₁₂ を胃、空腸上部、回腸下部あるいは尾静脈内に単独または豚内因子製剤 12mg, D-sorbitol 120mg, D-glucosamine 120mg, 白鼠胃粘膜凍結乾燥粉末 5mg と同時に投与し24および 120時間後屠殺し、肝・腎・脾・小腸・一側大腿骨骨髓内の B₁₂ 分布ならびに糞便および尿中排泄を観察した。

第1報では上記各方法の基礎的吟味をした後、血液学的に正常な対照例と、3例の悪性貧血を含む巨赤芽球性貧血のほか各種血液疾患例の B₁₂ 吸収を報告した。対照では糞便中放射能排泄率、尿中放射能排泄率、肝摂取率がそれぞれ 29.0±9.0%, 17.4±6.8%, 8.74±2.93%であったが、悪性貧血では B₁₂ 単独経口投与ではほとんど吸収されず、72mg の豚内因子製剤の同時投与で正常の吸収を示した。紅斑性狼瘡と溶血性貧血各1例の巨赤芽球性貧血でも軽度の吸収障害を認めたが、豚内因子製剤の同時投与でもこの障害は改善されなかった。この事実は B₁₂ 吸収試験が悪性貧血と類似の巨赤芽球性貧血の鑑別診断上有力な手段となりうることを示すものと考えられる。

第2報では B₁₂ 吸収に不可欠な内因子の源である胃を剔除した患者の B₁₂ 吸収試験の成績を報告した。すなわち胃切除範囲の大きい例程、吸収障害例が多くなることを認めた。ちなみに胃部分切除例ではほとんど全例において吸収障害を認めないが、亜全剔除例や全剔除例では著明な吸収障害を認め、豚内因子製剤の同時投与で正常の吸収に復することを証明した。ただ1例の亜全剔除例では豚内因子製剤の同時投与でも吸収障害の改善をみず、Tetracycline 18g の内服後の B₁₂ 単独投与時試験で正常の吸収を示した。本症例の吸収障害が内因子欠除のためではなく、腸内細菌叢の異常増殖に起因するものと推論し、また D-sorbitol の効果にも言及し、多少とも内因子源を保有する胃亜全剔除例の吸収障害は本薬剤 5g の投与で改善されたが、ほとんど内因子源を欠く胃全剔除例では全く無効であった事実から、本薬剤は内因子の存在下において

のみ効果を發揮することおよび直接腸粘膜に作用して腸壁からの B_{12} の吸収を容易にする可能性について論及した。

第3報では胃癌・胃ポリープ・胃炎・消化性潰瘍など胃疾患患者の内因子分泌能を検索するため試みた尿中放射能排泄率測定法による成績を報告したが、被験胃疾患では全例とも正常の内因子分泌能を保有していることを認めた。また胃カメラで診断した胃粘膜萎縮症例でも、悪性貧血例以外は正常の B_{12} 吸収を示したことから、内因子分泌能を欠く悪性貧血の萎縮像と該分泌能を保有する疾患の萎縮像とは胃カメラでは鑑別できないことを認めた。

第4報の実験的研究では次の事実を明らかにした。(1) 白鼠では B_{12} は大部分が小腸中央部から、一部は小腸下部から吸収される。(2) 吸収された B_{12} は腎・肝に貯蔵される。(3) 糞便および尿中排泄からみると D-sorbitol, D-glucosamine には特定の効果はみられないが、 B_{12} の組織分布からみると、対照に比べ高値を示した。(4) 胃腸管内へ投与すると豚内因子製剤は白鼠の B_{12} 吸収を抑制する。(5) しかし白鼠尾静脈内に投与すると豚内因子製剤は、肝の B_{12} 摂取を増加せしめ他臓器のそれを減少せしめる。これらの事実は、白鼠の B_{12} 吸収には(a)腸壁からの吸収、(b)臓器の B_{12} 摂取という二つの機序の存在を暗示する。

白鼠では豚内因子製剤は後者にはあずかるが、前者にはあずからないと思われ、D-sorbitol, D-glucosamine も同様の作用を有するものようである。これに反し白鼠胃粘膜乾燥粉末は上記両者の機序により B_{12} 吸収に貢献することを推定せしめる結果を示した。

以上の研究により著者は各種貧血殊に巨赤芽球性貧血、無胃性貧血、各種胃疾患における B_{12} 吸収能ならびに内因子その他二、三薬剤の消化管よりの B_{12} 吸収におよぼす影響を明らかにし得たものとする。

論文審査の結果の要旨

ビタミン B_{12} (以下 B_{12}) の消化管よりの吸収に内因子が必要なことは今日一般に認められているが、本邦人における各種の巨赤芽球性貧血、胃切除者、各種胃疾患患者における消化管よりの B_{12} の吸収、 B_{12} の吸収におよぼす諸因子の影響、内因子の作用機序等については未だ不明の点が多い。著者はこれらの点を明らかにする目的をもって、 Co^{60} または Co^{58} で標識した放射性 B_{12} を用いて臨床的ならびに実験的研究を行なった。まず臨床的研究としては放射性 B_{12} を経口投与した後の糞便中放射能排泄率測定法、肝摂取率測定法、尿中放射能排泄率測定法について基礎的吟味を行ない、これらの方法による本邦人 B_{12} 吸収試験の正常値を定め、さらにこれらの方法が悪性貧血と、その他の巨赤芽球性貧血との鑑別にきわめて有用なことを明らかにした。ついで同様の方法により、胃全剝例、胃垂全剝例では B_{12} の著明な吸収障害があり、豚内因子の同時投与によって B_{12} の吸収が正常化されること、胃部切除例、胃癌、胃ポリープ、胃炎、胃潰瘍、胃カメラで診断した胃粘膜萎縮例等では B_{12} の吸収はほとんど正常であること、 B_{12} 吸収障害を示す胃垂全剝例の一部には内因子欠乏のためでなく、腸内細菌の異常増殖によるものがあること、D-sorbitol の B_{12} 吸収促進効果は内因子の存在下においてのみ認められることを証明した。

動物実験では白鼠について消化管における B_{12} の吸収部位、 B_{12} の体内分布、ならびにこれらにおよぼす諸因子の影響を放射性 B_{12} を用いて検索し、白鼠では B_{12} は主として小腸中央部より吸収され、肝・腎

に貯蔵されること、内因子には消化管よりの B₁₂ の吸収を促進する作用と、肝における B₁₂ の摂取を増加せしめる作用とがあり、白鼠に同種の胃粘膜乾燥粉末を投与した場合には両者の作用が認められるが、種族を異にする豚の内因子を投与した場合には後者のみの作用が認められることを明らかにした。以上本論文は消化管よりの B₁₂ の吸収、ならびにこれにおよぼす内因子その他の諸因子の影響について臨床的に有意義な知見を加えたもので、医学博士の学位論文として価値あるものと認める。