

## トピックス

## Thiamine Deficiency Disorders —広がってきたビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症の概念— Thiamine Deficiency Disorders -A broader concept of vitamin B<sub>1</sub> deficiency-

## はじめに

ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症としては、脚気と Wernicke 脳症が有名であり、脚気については、循環器症状が主の湿性脚気と、神経症状が中心の乾性脚気に分けられる。脚気はかつての日本の国民病であり、「ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症=脚気=教科書に載っているような古典的症状」と考えられやすい。しかし近年このような典型的症状を示さないビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症者が少なくないことが明らかとなり、その場合の症状は、他の病気でも起こるような非特異的なものが多い。すなわち典型的症状の有無によって、ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症を診断することは困難となってきた。このようにビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症の徴候はきわめて多岐にわたることから、近年 thiamin deficiency disorder (TDD) という概念・名称が提唱されている<sup>1)-3)</sup>。TDD は今後注目すべき概念と思われるので、本稿ではその概略について紹介する。

### ニューヨーク科学アカデミー (New York Academy of Sciences ; NYAS) の取り組み

2017年、ニューヨーク科学アカデミー (New York Academy of Sciences ; NYAS) は、Bill and Melinda Gates Foundation からの助成を受けて、ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症に関する Global Thiamine Alliance というタスクフォースを立ち上げた。栄養学者・小児科医・内科医・外科医・心理学者などから構成され、①ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症の定義を定めること、②ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症の頻度を世界的及び国別に明らかにすること、③ビタミン B<sub>1</sub> 栄養状態の把握・予防戦略を開発すること、④それによりビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症による社会的悪影響を世界的に減少させることなどが目標とされた。2019年に第1回、2021年3月に第2回(最終)の会議が開催された<sup>4)</sup>。

第2回会議の要約はオンラインにて公開されており<sup>5)</sup>、その成果は *Annales of New York Academy of Sciences* の特集号として刊行された<sup>6)</sup>。2019年の会議において、ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏による、広範な年齢集団にわたる、多彩な臨床症状を記述する病名として thiamine deficiency disorder (TDD) という病名の使用が推奨された<sup>5)</sup>。

### ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症の臨床

ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏による疾患・病態を表す言葉として、脚気や Wernicke-Korsakoff 症候群が挙げられてきた。脚気はさらに、心不全などの循環器症状を示す湿性脚気 (wet beriberi) と神経症状を対する乾性脚気 (dry beriberi) に分類され、急性・重症の病態を示す湿性脚気は衝心脚気 (shoshin beriberi) と呼ばれる。Wernicke-Korsakoff 症候群は、アルコール依存者にみられ、Wernicke 脳症は主に脳幹部の障害のため、せん妄・平衡感覚の障害・眼球運動異常などをきたし、Korsakoff 脳症においては、認知機能の障害がみられ、Wernicke 脳症の後遺症として起こるため、あわせて Wernicke-Korsakoff 症候群と呼ばれる。

しかしこのような古典的な疾患概念では把握しきれないような事実が、種々知られてきた<sup>3)</sup>。ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症の臨床症状 (symptom) や徴候 (sign) は、決して循環器系や神経系に限るものではない。呼吸器系では、頻呼吸がしばしばみられる。これはビタミン B<sub>1</sub> 欠乏の結果、代謝性アシドーシスが起こり、その代償機構として起こるものである。消化器系では、ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏により、膵臓の腺房細胞の機能が低下し、消化酵素の分泌が障害され、食欲不振・便秘・下痢などの消化器症状が起こる。ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症によって起こる湿性脚気では、右心不全が起こり、それによる肝うっ血のため、肝機能障害が起こることはよく知られている。しかし右心不全がなくても、ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏に

よる ATP 産生低下の結果、肝機能異常が起こる。また運動器系においても、重症のビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症により、骨格筋量減少が起こる。ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏による多彩な徴候が、栄養アセスメントに関する最新のテキストに載せられているので、日本語化したものを表として示す<sup>2)</sup>。

1 人の患者の中で複数の病態が起こり、しかもそれらは独立して存在するのではなく相互に関連しあう。例えば、肺血管の障害から肺高血圧症を生じ、その結果心不全が起こるが、逆に心不全の結果、肺高血圧症をきたすという、逆の機構も起こり得る。また、ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏による代謝性アシドーシスを代償するため頻呼吸が起こることを上に述べたが、これとは別に左心不全による肺うっ血の結果としても頻呼吸が起こる。すなわち古典的には、ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症の病態は、循環器系と神経系の異常が主に取り上げられてきたが、実際に起こっているのは、それ以外の臓器系にも異常が起こり、それらが相互関連するという複雑な病態である。

また新たな病態として、2003 年イスラエルにおいて、誤ってビタミン B<sub>1</sub> を含まない (<0.5 μg/g) 調整粉乳が、数百人の乳児に与えられた例があり、3 名が死亡し、約 20 名に重大な障害が発生した。その後の長期フォローの結果、運動・認知機能の障害が認められ、乳児の脳の発育に、ビタミン B<sub>1</sub> が必須であることが明らかとなった<sup>3)7)</sup>。

すなわち、ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症の臨床徴候は多岐にわたり、しかもそれらの多くは非特異的である。古典的重症例であれば、一目で脚気と分かるかもしれないが、ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症者の大部分は臨床症状から診断するのは困難である。

### TDD の診断

ビタミン B<sub>1</sub> 栄養状態はバイオマーカーによって評価することができ、血液中ビタミン B<sub>1</sub> 濃度や、ビタミン B<sub>1</sub> 栄養状態を表す機能的指標が用いられる<sup>8)</sup>。血液中ビタミン B<sub>1</sub> 濃度としては、赤血球中チアミン 2 リン酸 (ThDP) 濃度が代表的である。血液中ビタミン B<sub>1</sub> のほとんどは血球中に存在するため、赤血球中ビタミン B<sub>1</sub> 濃度はビタミン B<sub>1</sub> 栄養状態の良い指標となる。検体処理の容易さから全血中ビタミン B<sub>1</sub> 濃度が用いられることもあり、日本の保険診療では、全血中ビタミン B<sub>1</sub> 濃度が採用されている。ビタミン B<sub>1</sub> 栄養状態を表す機能的指標としては、赤血球トランスケトラーゼ活性 (ETK) が標準的指標とされている。トランスケトラーゼはビタミン B<sub>1</sub> を補酵素とするペントース・リン酸サイクルの酵素であり、ビタミン B<sub>1</sub> 非添加・添加で酵素活性を測定し、添加による活性上昇が 15% 未満であればビタミン B<sub>1</sub> 充足、15%～25% で不足、25% 以上であれば欠乏と判定する。ETK は代表的なビタミン B<sub>1</sub> 栄養状態の機能的指標である。

Smith らは、上に述べたようなビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症の

表 ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏による徴候

臓器	ビタミン B <sub>1</sub> 欠乏による徴候
循環器系・呼吸器系	<ul style="list-style-type: none"> <li>・下肢の浮腫 (成人)・全身浮腫 (小児)</li> <li>・肺高血圧症</li> <li>・右心不全</li> <li>・頻脈</li> <li>・頻呼吸</li> </ul>
消化器系	<ul style="list-style-type: none"> <li>・食欲不振</li> <li>・便秘</li> <li>・下痢</li> <li>・嘔吐</li> </ul>
運動器系	<ul style="list-style-type: none"> <li>・筋萎縮</li> <li>・末梢神経障害</li> <li>・筋力低下</li> </ul>
神経系	<ul style="list-style-type: none"> <li>・運動失調</li> <li>・脳炎様徴候 (脳の炎症)</li> <li>・認知機能低下</li> <li>・眼振</li> <li>・眼球運動障害</li> </ul>

文献 2 に掲載の表を日本語化した (CC-BY-SA-4.0 のライセンスによる)。

臨床症状 (symptom) や徴候 (sign) の問題点に鑑みて、TDD は健常人に比して体内のビタミン B<sub>1</sub> 量が低下し、ビタミン B<sub>1</sub> 依存性の機能が障害されている状態と定義し、TDD は臨床検査に基づいた疾患であり、臨床症状や徴候によって診断する疾患ではないと述べている<sup>3)</sup>。

TDD の概念は明確であり、ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症の多様な臨床症状や徴候を包括的に理解することを可能とするものであると考えられるが、現実的運用においては、いくつかの課題を残している。まず世界的にみると、ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症の頻度が先進国よりはるかに高い途上国においては、TDD の診断に必要な検査を行うことができない。また先進国においても、疫学研究目的で集団の調査を行うのであれば、上記のような臨床検査に基づく診断が可能かもしれないが、個人が自分のビタミン B<sub>1</sub> 栄養状態を把握することは困難である。上西らは、納豆と野菜摂取量からビタミン K 摂取量を推測する簡易な質問票を作成しているが<sup>9)</sup>、これは豊富に含まれる食品に限られているビタミン K だから可能であったものであり、多くの食品に含まれるビタミン B<sub>1</sub> では困難と思われる。

日本において、全血中 ThDP 濃度は保険診療でも測定可能であるが、例えば便秘・下痢と言った消化器症状や、全身倦怠のような症状を訴えて来院した患者に、ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症を疑って検査が行われるとは考え難い。また ETK の測定はわが国では実施困難である。現場では、TDD を疑わせる自覚症状や、他覚的な臨床徴候があれば、TDD の可能性を考慮し、ビタミン B<sub>1</sub> 投与により、それらが改善するかどうかを検討するという対応にならざるを得ないこともある。ビタミン B<sub>1</sub> 投与により改善するという状態を指すものとして、thiamine-responsive disorder という言葉もある<sup>3)</sup>。

## まとめ

ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症の病態は決して循環器系・神経系の異常に限るものではなく、臨床症状も非特異的な臨床症状しか示さない例の方が多い。湿性脚気・乾性脚気・Wernicke-Korsakoff 症候群といった、古典的な枠組みだけでは理解困難なものとなりつつある。Thiamine deficiency disorders (TDD) という概念は、提唱されたばかりではあるが、ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症の病態把握に有用である可能性があるものと考えられる。

謝辞：科研費 19K11755 及び 20K23303 の支援を得た。

**Key words** : thiamine deficiency disorders, beriberi, vitamin B<sub>1</sub>, thiamine responsive disorder, Wernicke-Korsakoff syndrome

<sup>1</sup>Research Support Center, Shizuoka General Hospital

<sup>2</sup>Faculty of Health and Nutrition, Osaka Shoin Women's University

Kiyoshi Tanaka<sup>1</sup>, Misora Ao<sup>2</sup>

<sup>1</sup>静岡県立総合病院 リサーチサポートセンター

<sup>2</sup>大阪樟蔭女子大学 健康栄養学部

田中 清<sup>1</sup>, 青 未空<sup>2</sup>

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2023.7.10 受付)

## 文 献

- Whitfield KC, Bourassa MW, Adamolekun B, Bergeron G, Bettendorff L, Brown KH, Cox L, Fattal-Valevski A, Fischer PR, Frank EL, Hiffler L, Hlaing LM, Jefferds ME, Kapner H, Kounnavong S, Mousavi MPS, Roth DE, Tsaloglou M-N, Wieringa F, Combs Jr GF. Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs. *Ann N Y Acad Sci* 2018; **1430**, 3–43
- Whitfield KC, Principles of Nutritional Assessment: Thiamine <https://nutritionalassessment.org/thiamine/> (2023-7-5)
- Smith TJ, Johnson CR, Koshy R, Hess SY, Qureshi UA, Mynak ML, Fischer PR. Thiamine deficiency disorders: a clinical perspective. *Ann N Y Acad Sci* 2021; **1498**, 9–28
- Bourassa MW, Bergeron G, Brown KH. A fresh look at thiamine deficiency—new analyses by the global thiamine alliance. *Ann N Y Acad Sci* 2021; **1498**, 9–28
- Kapner H. Summary of the Second Meeting of the Global Thiamine Alliance [https://www.nyas.org/media/23803/global-thiamine-alliance\\_meeting-2\\_clean-edit-with-logo.pdf](https://www.nyas.org/media/23803/global-thiamine-alliance_meeting-2_clean-edit-with-logo.pdf) (2023-7-5)
- Ann N Y Acad Sci* 2021; **1498**, 1–132
- Mimouni-Bloch A, Goldberg-Stern H, Strausberg R, Brezner A, Heyman E, Inbar D, Kivity S, Zvulunov A, Sztarkier I, Fogelman R, Fattal-Valevski R. Thiamine deficiency in infancy: long-term follow-up. *Pediatr Neurol* 2014; **51**, 311–316
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values for thiamin. *EFSA J* 2016; **14**(12), 4653
- 上西一弘, 石田裕美, 鎌尾まや, 津川尚子, 岡野登志夫, 白木正孝. 簡易ビタミン K 摂取調査表の作成とその有効性の検討. *Osteoporosis Japan* 2011; **19**, 513–518