

アノイリナーゼの研究：食品による栄養摂取障害の一例

—(4)畜産分野におけるアノイリナーゼ関連疾患—

西宗 高弘, 岡崎 英規, 斎藤 勝*

Studies on thiaminase : A case of lesion in human nutrient utilization by another food component.

—(4) Thiaminase related syndromes in the livestock raising industry—

Takahiro NISHIMUNE, Hideki OKAZAKI and Masaru SAITO*

Abstract

Polioencephalomalacia (PEM) or Cerebrocortical Necrosis (CCN) of livestock is resulted from thiamine deficiency caused by thiaminases of forages or viscera fed. The participation of enteric thiaminase producing bacteria is also discussed and studies on PEM or CCN are reviewed.

Key words : thiaminase, Polioencephalomalacia, Cerebrocortical necrosis, livestock, thiamin.

キーワード：チアミナーゼ, 灰白脳軟化症脳炎, 大脳皮質壊死症, PEM, CCN, チアミン

ビタミン B₁欠乏の深刻な健康影響について最近語られることが少なく、本総説全体の意味を理解する参考にビタミン B₁欠乏による死亡事例を紹介して本編の前文とする。1999年8月31日東京地裁は東京都千代田区の総合病院に対してある男性患者（当時49歳）の遺族に2900万円を支払うよう命じる判決を出した。その理由は裁判長によると「担当医は外科の専門医で自らビタミン欠乏症と診断できなかったのは止むを得ないが、患者が異常な言動を示した死亡6日前の時点で病院内の神経内科医に相談してビタミンを大量投与していれば死は避けられた」という。外科手術後にビタミン B₁欠乏になった患者の処置で他の医師に相談する義務があったのに怠ったと断定したのであ

る。男性は胆管結石で入院し、その後がんが見つかったので消化器の一部摘出手術を受けたが、ビタミン B₁欠乏による意識障害を起こして1992年10月に死亡した（朝日新聞1999.9.1）。この例で理解できるようにビタミン B₁は高等動物の生命維持に欠かせない栄養素である。

Green, Woolley, 及び Sealock がチアミナーゼ（アノイリナーゼ）をはじめ生魚内臓中に発見した経緯は既に本総説の第(1)編で述べた通り、養殖狐の運動障害、神経障害を伴った死亡疾患「Chastek 麻痺」の病因を追究した結果、その病因としてチアミナーゼが発見された。その後、ウシの神経疾患について病因を追究した結果、飼料に混入しているシダ類植物中のビタミン B₁分解因子が発見された。更にヒツジ、ブタ、ウマ、ミ

*武蔵野栄養専門学校

表10 動物のアノイリナーゼ関連疾患一覧

病名	動物 (文献)	チアミナーゼ 源	主症状	経過日数	組織病理変化, 組 織血液等	治療
Chastek paralysis	狐(2)(3) (4)	生魚(淡水魚 20%以上)	食欲減退 運動障害, 死	3-6週で神経障害, その 後48-72時間で死	限局性出血が大脳 皮質, 視床部に。	B ₁ 治療有効
	ミンク(95) (101)(102)	生魚(カラフ トシヤモ 75%)	食欲減退, 運動 障害, 痙攣, 死	約3週間で体重低下開始, その後3週間で降に死亡		B ₁ 治療弱効
	猫(96)(97)	生魚, 乾燥魚 (投与実験)	食減, 運動障害 痙攣, 失明, 死	こいで飼育23-40日で神経 と運動障害, 死	限局性出血が大脳 皮質等に。	B ₁ 治療有効
CCN: PEM	牛(98)(99)	シダ科植物, 細菌	食減, 視力喪失, 運動障害, 痙攣, 死	症状発現後, 通常3日で死, pyruvate, transketolase, TPP はB ₁ 欠乏を示す	大脳皮質点状壊死, 視床, 小脳著変なし(104)	B ₁ 治療有効
	羊(100)	シダ科植物根 茎15%以上, 細菌	食減, 視力喪失, 運動障害, 死	乾草33%では25-40日で発 症, 約1週間で死	大脳皮質点状壊死, 視床, 小脳の病変 (104), 糖尿	B ₁ 治療初期著 効, 後弱効(104)
	鹿(103)	不明	は行円運動, 吸 乳不能, 失明	反越第1胃チアミナーゼ	中脳, 視床正常	B ₁ 200mg 筋注3 日間無効
わらび中 毒	馬(105) (106)(107) (108) (109)(110) 梁川病	シダ科植物 (50%わらび) (投与実験 (105))	運動障害, 死	1週間で運動障害, 3週間 で起立不能	末梢神経にしょう 液浸潤と出血, 脳 脊髄退行性変化	リンパ球, 好酸 球激減, 糖尿, 血中B ₁ 1μg /dl以下 pyruva te 3mg/dl以上
	豚(111)	わらび根茎乾 末25%含有市 販飼料 (投与実験)	体重増停止, 赤 芽球減少	20日で体重増停止, 血中 pyruvate 1.8倍, B ₁ 1μg/ml 以下, 赤芽球減少 (reticulo- cytopenia?)	神経異常少ない, 組織学的に未検討	B ₁ 治療有効
	ラット(10, 111, 112, 113, 114) (投与実験)					
チアミ ナーゼ症	鶏(6)(115) (116)	生魚(カタク チイワシ抽出 液)	運動性低下, 液 糞, 体重減少	4週間で opisthotonus		B ₁ 注で回復
	鳩(117)	はまぐり抽出 液	嘔吐, 体重減少, 運動障害, 痙攣, 死	5-6日で麻痺, 12日で opisthotonus, 14日痙攣	血液 pyruvate 2倍, 体重15%減	B ₁ 治療有効
	兎(118) (119)	生わらび, 細菌	食欲減, 体重減 少, 体温低下, 麻痺, 死	15日で食欲減, 体重減少, 15 -18に血で麻痺, 24-25日 で死		B ₁ 治療有効

ンク, ネコ, ハト, ニワトリ, シカ, 家兎等においても飼料中に含まれるチアミナーゼあるいは消化管に増殖しているアノイリナーゼ産生菌の作るアノイリナーゼが, 神経系の異常をもたらすという報告が蓄積している(表10, 11参照)。また, 病因もビタミンB₁の欠乏だけでなく, チアミナーゼによる塩基置換反応の結果生成するビタミンB₁拮抗物質の毒性が指摘されている。このように関連研究は疫学的研究, 血液学的研究, 治療効果

の報告, 糞便チアミナーゼなどの酵素学的研究, 細菌性チアミナーゼの研究など多岐にわたっている(表12-1, 表12-2)。地域的にはアメリカ, イギリスの他ニュージーランド⁽¹²²⁾, オーストラリア⁽³⁹⁾⁽⁷⁸⁾⁽¹²³⁾, カナダ⁽¹²⁴⁾, スイス⁽¹²⁵⁾, ドイツ⁽¹²⁶⁾⁽¹²⁷⁾, フランス⁽¹²⁸⁾, 南アフリカ⁽¹²⁹⁾, ケニア⁽¹³⁰⁾⁽¹³¹⁾などで報告されている。その結果, 現在では羊や牛などの反芻胃動物が大脳皮質の点状壊死を起こして死亡する Polioencephalomalacia (PEM) と呼ばれる

表11 その他の家畜のアノイリナーゼ関連疾患に関する報告

内容	動物	病因, その他の所見	研究者	発表 年度
Chastek paralysis	fox	raw fish	Lundes. G.(1)	1939
Chastek paralysis	fox	raw carp, etc.	Green, Carlson & Evans(3)	1941
B ₁ 分解因子	(in vitro)	raw carp extract	Woo 11 ey. D. W.(5)	1943
Chastek 麻痺因子は酵素	(in vitro)	raw carp acetone powder	Sealock, R. R. et. al(7)	1943
魚類 thiaminase の分布	(in vitro)	淡水魚, 海水魚	Lieck, & Agren(148)	1944
Bracken poisoning	cattle	血液学	Evans, Evans & Hughes(149)	1951
実験的 B ₁ 欠乏症	1 amb	thiamin free milk	Draper & Johnson(150)	1951
<i>B.thiaminolyticus</i> 投与	猫, モルモット, rat, 鶏	消化管内定着実験 (難易度は左記の順に易一難)	Hamada, K.(147)	1954
末梢運動神経麻痺症	chicken	<i>B.aneurinolyticus</i> 検出	Shintani, S(116)	1956
PEM	cattle	飼料中毒病変組織像	Jensen, Griner & Adams(145)	1956
<i>B.thiaminolyticus</i> 投与実験	cattle,sheep	定着, 発症せず	Evans, Evans, Thomas, Watkins, Chanberlain(68)	1958
<i>Cl.sporogenes</i> 投与実験				
CCN	sheep,cattle	疫学的, 病理学的報告多数例	Spence, Stevens, Saunders, Harris(98)	1961
CCN	cattle, sheep	原因不明	Terlecki & Markson(151)	1961
PEM	sheep	オーストラリアの PEM 記載	Nicol, G.(123)	1961
Chastek paralysis	mink	Hake の胃中セグロイワシのチ アミナーゼ	Stout,Oldfield & Adair(101)	1963
Focal symmetrical EM	sheep	<i>Cl.welchii</i> D 型毒素?	Pienaar & Thornton(129)	1964
CCN の B ₁ 治療法発表	Calf	B ₁ 治療で CCN 回復	Davies, Pill, et al.(152)	1965
Amprolium 投与実験	pre-ruminant calf	CCN 状態と B ₁ 欠乏	Markson, Terlecki, Lewis (153)	1966
Rumen of CCN anima 1	Sheep,ca l f	thiaminase assay	Edwin, Spence,Woods(17)	1968
CCN 病因論	cattle, sheep	単なる B ₁ 欠乏ではない	Markson & Terlecki(104)	1968
CCN の発症機構 (説)	ruminant	B ₁ 拮抗体合成	Edwin, Lewis & Allcroft(138)	1968
PEM (CCN)	cattle	short review	Loew, Radostits & Dunlop(124)	1969
CCN	sheep, cattle	rumen thiaminase	Edwin & Jackman(133)	1970
Amprolium induced PEM	sheep	B ₁ diphosphate 欠乏	Loew & Dunlop(139)	1972
CCN	calf, lamb	rumen thiaminase	Edwin & Jackman(18)	1973
PEM	sheep	thiaminase bacilli	Morgan, Lawson(154)	1974
Amprolium induced PEM	pre-ruminant 1 amb	病理組織学的研究	Morgan(155)	1974
CCN	ruminant	<i>Cl.sporogenes</i> ?	Edwin & Jackman(20)	1974
CCN	cattle,sheep	<i>Cl.sporogenes</i>	Shreeve & Edwin(156)	1974
CCN	calf, steer, sheep, goat, horse, cow		Roberts & Boyd(120)	1974
実験的 CCN	sheep	bracken 根茎	Evans, W. C. et al.(100)	1975
CCN, Co 欠乏	sheep	Co,VB ₁ , VC deficiency	MacPherson, Moon & Voss(157)	1976
CCN	sheep,cattle	thiaminase 反応産物	Edwin, Jackman, Machin(137)	1976
PEM, 駆虫剤=第2基質	sheep	thiaminase+駆虫剤	Linklater, Dyson, Morgan(77)	1977
チアミナーゼ菌を増殖抑制	(in vitro)	<i>Bifidob. bifidum</i> etc.	Morgan, & Lawson(158)	1977
CCN, ピロール=第2基質	sheep,cattle	pyrrole や imidazole	Boyd,&Walton(121)	1977
PEM	sheep	デンジ草 (シダ目)	Pritchard & Eggleston(159)	1978
実験的 CCN	notobiotic lambg	<i>Cl.sporogenes</i> 定着実験	Cushnie, Richardson,(79)	1979
PEM, Amprolium PEM	lamb	PEM by B ₁ -free diet,+Amp	Thornber et al.(136)	1979
実験的 PEM	ovine		Bakker et al.(162)	1980
PEM & Amprolium PEM	sheep	thiaminase, 赤血球低 TK	Spicer, E. M. & Horton,(160)	1981
ビタミン B ₁ 欠乏症	lamb		Thornber et al.(161)	1981

表12-1 家畜のチアミナーゼ関連疾患の原因追究報告⁽³²⁾

疾患	動物	病因	研究者	
Chastek 麻痺	銀狐	魚内臓 (こい, ふな, うぐい等)	Green&Evans(2)	1940
実験わらび中毒症	ラット	わらび葉	Weswig et al.(10)	1946
実験 Bracken staggers	馬	わらび葉, とくさ(106)	Roberts et al.(105)	1949
Chastek 麻痺	猫	魚 (市販猫用飼料)	Jubb et al.(96)	1956
Chastek 麻痺	ミンク	魚 (カラフトシシヤモ)	Ceh et al.(95)	1964
実験わらび中毒症	豚	わらび根茎	Evans, I. A. et al.(111)	1963
CCN	牛	(細菌か) 反趨胃内チアミナーゼ	Pill(99)	1967
CCN	子鹿	(植物性?)	Markson&Gills(103)	1973
CCN	羊等	反趨胃内及び糞便チアミナーゼ	Roberts & Boyd(120)	1974
実験わらび中毒 CCN	羊	わらび, でんじ草(39)	Evans, W.C. et al(100)	1975
CCN	子羊, 牛	(植物か) 反趨胃内チアミナーゼ	Boyd & Walton(121)	1977
PEM	goat	濃厚飼料飼育, 各種疾病指標	Thomas, Turner, Spicer(165)	1987
PEM	sheep	feedlots 飼育, 海上輸送	Thomas, Kelly, et al.(167)	1990
PEM	in vitro model	acidosis	Oliveira et al.(166)	1996

表12-2 CCNの病因は植物性の反趨胃液/糞便チアミナーゼか細菌性か、それ以外の不活化因子か。

結果	主たる理由	研究者	発表年
植物性の不活化因子	わらび葉乾燥粉末, オートクレープしたもの, あるいはこれの92% アルコールエキスがラットのビタミン B ₁ 欠乏を起こす	Weswig(10)	1946
細菌性か	猫, モルモット, ラットの消化管に <i>B.thiaminolyticus</i> が定着	Hamada(147)	1954
細菌性	ひよこに <i>B.aneurinolyticus</i> が定着し末梢運動神経麻痺	Shintani(116)	1956
植物性不活化因子	精製わらびチアミナーゼを牛に投与しても無効, <i>B. thiaminolyticus</i> , <i>B.aneurinolyticus</i> 培養液を連続投与しても無効	Evans et al.(68)	1958
病因論	単なるビタミン B ₁ 欠乏と CCN は別	Markson & Terlecki(104)	1968
細菌性	PEM の羊からアノイリナーゼ産生 <i>Bacillus</i> を分離	Morgan & Lawson(154)	1974
細菌性	CCN 動物および関連動物反趨胃から <i>Cl.sporogenes</i> を分離	Shreeve & Edwin(156)	1974
植物性	わらび根茎を投与すると CCN が人為的に作れる	Evans et al.(100)	1975
細菌性	細菌性アノイリナーゼの反応産物が CCN 脳内に存在する	Edwin et al.(137)	1976
植物性か	<i>B.thiaminolyticus</i> および <i>Cl.sporogenes</i> のアノイリナーゼは半趨胃や糞便のアノイリナーゼと基質特異性等が異なる。ただし, わらび等の植物性アノイリナーゼとも異なる	Boyd&Walton(121)	1977
細菌性か	<i>Gnotobiotic lamb</i> に <i>Cl.sporogenes</i> が定着し, 反趨胃液および糞便アノイリナーゼが高活性を示す。ただし, CCN 症状は示めさないし, <i>conventional lamb</i> には定着しない。	Cushnie et al.(79)	1979
細菌性と植物性	高濃縮食では細菌性アノイリナーゼによるビタミン B ₁ 拮抗物質の生成が原因, その他では植物性チアミナーゼ	Brent & Bartley(163)	1984
細菌性	潜在的ビタミン B ₁ 欠乏羊の糞便中及び反趨胃液中チアミナーゼの原因は <i>B. thiaminolyticus</i> であろう。	Thomas(164)	1986

疾患の原因として、更には羊において見られる Cerebrocortical Necrosis (CCN) と呼ばれる致死性の疾患の原因としてチアミナーゼの関与が確立している。以下にその概略を述べる。

検討されている問題点は(1)量的にチアミナーゼが病因足りうるか, (2)ビタミン B₁ 欠乏かそれともビタミン B₁ 拮抗体が病因か, (3)チアミナーゼ

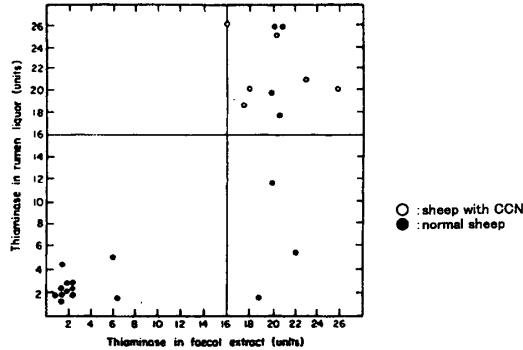


図 9 - 1 ⁽¹²⁰⁾

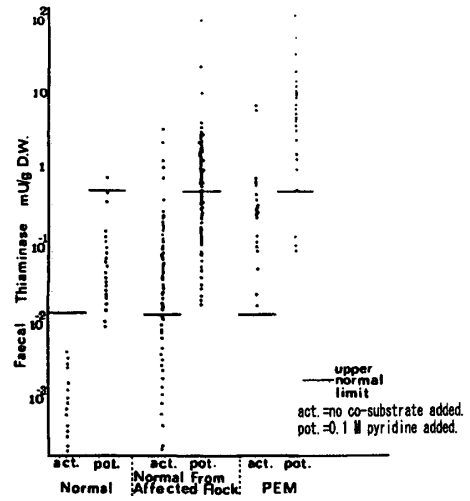


図 9 - 2 ⁽⁷⁸⁾

TABLE 13-1 ACTIVITY OF FAECAL THIAMINASE, RUMEN THIAMINASE AND BLOOD TRANSKETOLASE IN NORMAL SHEEP AND SHEEP WITH CCN ⁽¹²⁰⁾

	Blood transketolase activity			thiaminase activity	
	Holoenzyme (IUA)	Apoenzyme (IUA)	TPPeffect (%)	Faeces (units)	Rumen liquor (units)
Clinical cases (6)					
Mean	18.1	11.0	61.8	20.1	21.6
s.d.	5.0	3.9	17.7	3.4	2.6
Range	11-26	6-18	40-86	16-26	19-26
Normal animals(19)					
Mean	33.3	9.7	29.5	7.1	7.1
s.d.	11.3	4.8	18.3	8.6	7.9
Range	16-52	2-21	6-82	1-22	1-25
P<	0.02	N.S.	0.01	0.01	0.001

The significance of the differences between the values for clinical cases and normal animals is given in the last line of the table.

TABLE 13-2 BLOOD TRANSKETOLASE ACTIVITY IN 2 SHEEP, AFFECTED WITH CCN, BEFORE AND AFTER TREATMENT WITH VITAMIN B 1 (200MG. THIAMINE HCl INJECTED I.V.) ⁽¹²⁰⁾

Sheep No. Time	Blood transketolase activity		
	Holoenzyme (IUA)	Apoenzyme (IUA)	TPP effect (%)
1 Pre-treatment	29	18	62
2 h.after-treatment	30	9	30
20h.after-treatment	33	6	18
2 Pre-treatment	31	19	61
4 h.after-treatment	37	9	24
24h.after-treatment	42	8	12

TABLE 13-3 BLOOD TRANSKETOLASE ACTIVITY IN NORMAL CALVES AND IN CALVES AFFECTED WITH CCN ⁽⁹⁹⁾

Normal calves		Calves with CCN				
		Case No.	Before treatment		After treatment	
TKA*	‡TPP effect		TKA	TPP effect	TKA	TPP effect
Mean 63.6	7.9	J990	22	137	54.5	9.0
S.D. ±7.2	±5.9	J1212	19.4	116	-	-
		J2720	37	62.5	69.0	3.0

*Transketolase activity expressed as μ moles ribose-5-phosphate utilised per g. Hb per hr. at 37°C.
 ‡TPP effect expressed as percentage increase in TKA when TPP is added to incubation mixture.

TABLE 14 BLOODPYRUVATE LEVELS OF CALVES AFFECTED WITH CCN BEFORE AND AFTER ADMINISTRATION OF THIAMINE ⁽⁹⁹⁾

Case No.	Blood pyruvate (mg per 100ml)		Controls
	Before treatment	After treatment (% decrease)	
H905	5.4	0.55 (90)	0.62
276	3.5	1.04 (71)	0.88
H934	3.1	1.8 (42)	0.79
H906	1.8	1.05 (42)	0.69
277	1.4	0.5 (64)	
J1212	1.55	0.76 (51)	

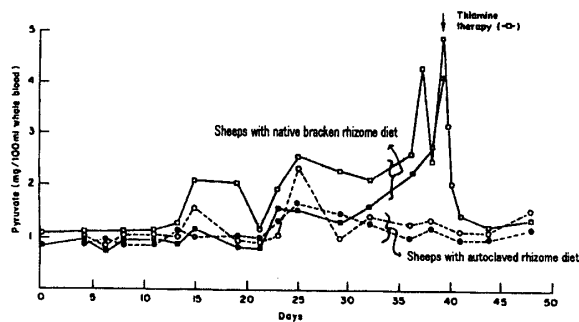


図10-1 (100) (32)

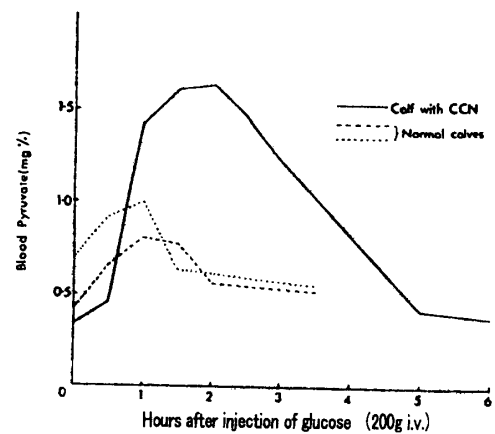


図10-2 (99)

の由来は飼料植物か腸内細菌か、等である。発症原因の追究に直接関係する報告には表12のようなものがある。

(1) 一般に反芻胃動物は正常細菌叢によるB群ビタミンの合成によって必要量は充足可能で、外界からの摂取は無くとも健康を保つと言われている⁽¹³²⁾⁽¹³³⁾⁽¹⁴⁶⁾。しかしCCNの反芻胃動物の胃に検出されるチアミナーゼ活性は、通常腸管内で合成されるビタミンB₁と外界から摂取するものを加えた推定値(3.0-8.5 mg/day/sheep⁽¹³⁴⁾)を十分分解し尽す活性である⁽¹²¹⁾。自然状態で見られるCCN羊は胃液及び糞便中チアミナーゼが有意に高値を示す(図9-1, 9-2)⁽⁷⁸⁾⁽¹²⁰⁾⁽¹³⁵⁾。糞便中アノイリナーゼは細菌由来の可能性もあるが、わらび根茎を実験的に飼料の25-35%混入すると、羊の消

化管の全長に渡ってチアミナーゼ活性が見られ、未消化の根茎粉末が糞便中に見られるという⁽³²⁾。一般的に反芻胃液のチアミナーゼ活性と糞便中チアミナーゼ活性はよく相関する⁽¹³⁵⁾が、これは病因が細菌由来でも飼料植物由来でも同様であろう。

(2) CCN動物はビタミンB₁欠乏状態にあることが赤血球 Transketolase 活性(表13), TPP効果(表13), 血中 pyruvate 量⁽³²⁾とブドウ糖投与後の血中 pyruvate 上昇(図10, 表14)肝, 大脳皮質その他の組織中ビタミンB₁量(表15)等の測定で証明されており, 血中 pyruvate 量はビタミンB₁投与で低下することも確認されている⁽⁹⁹⁾⁽¹²⁰⁾(図10)。更にビタミンB₁欠乏ミルクで飼育することによって子羊に徹底したビタミンB₁欠乏状態を作ると, transketolase 活性が低下し(32μmol/min/1, 対照

TABLE 15-1 THIAMINE LEVELS OF OVINE ORGANS WITH CCN ⁽¹⁰⁰⁾

Sample	Thiamine		Thiaminase (μg thiamine decomposed/min./ml.* filtered fluid)
	(mg./100 g. fresh tissue)	(ppm)	
Heart muscle	0.04	0.4	
Liver	0.01	0.1	
Skeletal muscle	0.02	0.2	
Spinal column	0.04	0.4	
Normal values	0.5-0.1	5 ~ 1	
Rumen			0.0037
Abomasum			0.0392
Colon			0.3875

* A known weight of intestinal contents was diluted with buffer and the assay carried out as described in Methods; the figures appear to be related to the dry matter content, but as no markers were used they merely show thiaminase activity throughout the alimentary tract.

TABLE 15-2 BRAIN AND LIVER THIAMINE LEVELS IN CALVES WITH CCN ⁽⁹⁹⁾

	Case No.	Thiamine (ppm dry matter)	
		Cerebral cortex	Liver
	H2995	1.2	2.5
Calves with CCN	H4133	1.2	
	H4571	2.0	4.3
	J2444	1.3	2.3
		7.7	6.5
Control calves		6.9	12.7
		6.6	6.3

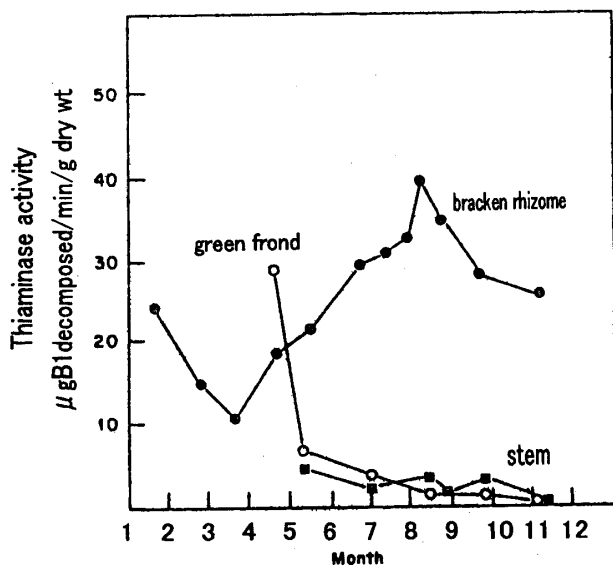


図11-1 (100) (32)

120), opisthotonus を含む CCN と同様の神経症状を示し, 病理組織学的にも黄変腫脹した大脳, 皮質壊死部分の多数の点状出血, 好酸性ニューロンの収縮, perivascular space の肥大等 CCN と同様の变化を示す⁽¹³⁶⁾。これらを総合すると, CCN 動物はビタミン B₁ 欠乏状態であることは確実で, しかもこの状態が消化管のチアミナーゼの存在と相関している。しかし, 単なるビタミン B₁ の欠乏状態では CCN に見られる様な大脳皮質の選択的な壊死の急速な進行は説明が困難で, これに対しチアミナーゼ I の反応産物がビタミン B₁ の拮抗体として作用している可能性が高い^{(31) (103) (133) (137) (138)}。しかし, 拮抗体の存在は発症を 4~5 週から 3 週に速めるだけで, B₁ 欠乏のみで CCN は起こるとする報告も有る⁽¹³⁶⁾。

ビタミン B₁ 拮抗体 (構造類似体) Amprolium 投与で PEM 様症状が再現できる⁽¹³⁹⁾ ことから, (i) ビタミン B₁ の慢性的分解, (ii) ビタミン B₁ 合成の不足, (iii) ビタミン B₁ 吸収能の低下, (iv) ビタミン B₁ リン酸化能の低下, (v) ビタミン B₁ 拮抗体の細胞内ビタミン B₁ 2 磷酸エステルとの拮抗, のいずれもが PEM の原因となり得る中で, Amprolium は (iii) (iv) (v) のすべてに関与するものと考えられる。特に (v) についてはビタミン B₁ 1 磷酸エステルや遊離ビタミン B₁ も拮抗体となりえることを考えると, ビタ

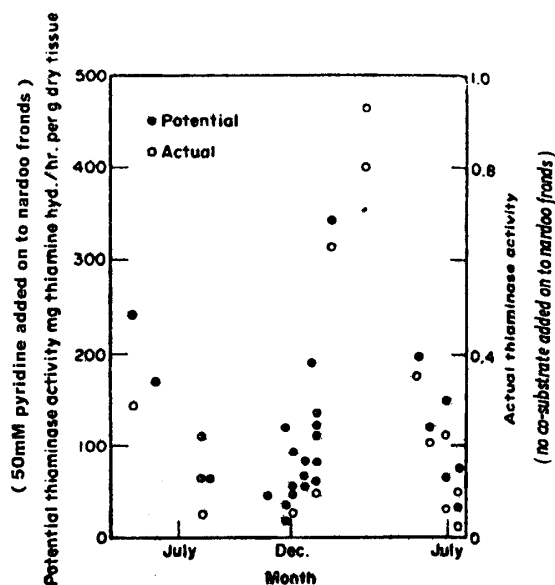


図11-2 (39)

ミン B₁ 欠乏状態で神経細胞から総ビタミン B₁ が減少し難い^{(140) (141) (142) (143)} という事実はビタミン B₁ 1 磷酸エステルや遊離ビタミン B₁ が親和性の低い拮抗体として残存している可能性を意味する。即ち, “ビタミン B₁ 欠乏 PEM”, “チアミナーゼ PEM”, と “Amprolium PEM” は共通する発症病理を持っている可能性が高い。

人 Wernicke 脳症やハトの実験的脳症における脳炎の場合は, 視床部, mammillary bodies, 中脳の水道部周辺 (periaqueductal), 迷走神経 (vagus) の pneumogastric nuclei などに出血性灰白質髄炎が著明で, 脈管壁変性作用 (angiodegenerative) が見られるが, 大脳皮質の点状出血, 壊死等とは局在部位を異にしている⁽¹⁴⁴⁾。

(3) 羊や牛の CCN の自然状態 (放牧) での発症原因は, 植物性チアミナーゼか反芻胃内細菌の作るアノイリナーゼかのどちらか一つであると断定されていない (表12-2 参照)。これらの CCN 罹患動物 (牛, 羊) の胃液に存在するチアミナーゼの性質を粗材料について調べると, 基質特異性やその他二三の酵素性状が植物性チアミナーゼとも細菌性アノイリナーゼとも異なるという説も有る⁽¹²¹⁾。おそらく両者がともに病因となっているのであろう。植物飼料と発症の関係を結論するた

TABLE 16-1 Monthly Incidence of 103 Cases of Polioencephalomalacia in Feedlot and Pasture Cattle⁽¹⁴⁵⁾

Month	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	total
Feedlot	22	7	—	2	2	1	3	1	2	2	1	1	44
Pasture	—	—	1	—	1	3	29	14	8	1	1	1	59

TABLE16-2 SUMMARY OF OUTBREAKS IN CALVES⁽⁹⁸⁾

Outbreak	Date	Area	Age	Breed	Incidence	Type of management
1	February–April 1958	Norfolk	4–5 months	Friesian and Hereford x	9/150	Purchased calves in pens and yards
2	June 1959	Essex	4–6 months	Ayrshire	6/13	Home-bred calves grazing ley
3	June 1959	Suffolk	6 months	Cross-bred	2/5	Purchased calves in straw yards
4	July 1959	Cambridgeshire	4 months	Friesian	2/7	Purchased calves in barn
5	October–November 1959	Norfolk	5 months	Friesian x Shorthorn	2/18	Home-bred and purchased calves in loose-boxes
6	January 1960	Essex	3 months	Hereford	1/80	Purchased calves in straw pen in barn
7	December–February 1959–60	Norfolk	6 months	Friesian	3/14	Home-bred calves in barn
8	January 1960	Cambridgeshire	4 months	Friesian	2/30	Home-bred calves in yards and open boxes
9	January 1960	Norfolk	3–4 months	Friesian	4/28	Home-bred calves in yards
10	February 1960	Cambridgeshire	5 months	Aberdeen Angus X	2/20	Purchased calves in loose boxes
11	February–March 1960	Northamptonshire	5–6 months	Friesian X Hereford	6/150	Purchased calves in yards
12	June 1960	Essex	4–7 months	Ayrshire	3/26	Home-bred calves grazing old pasture

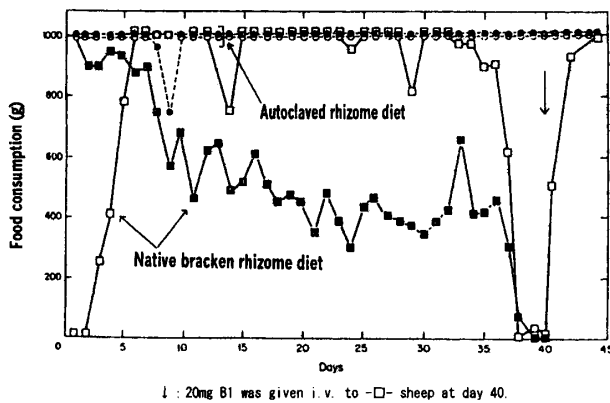


図12-1⁽¹⁰⁰⁾

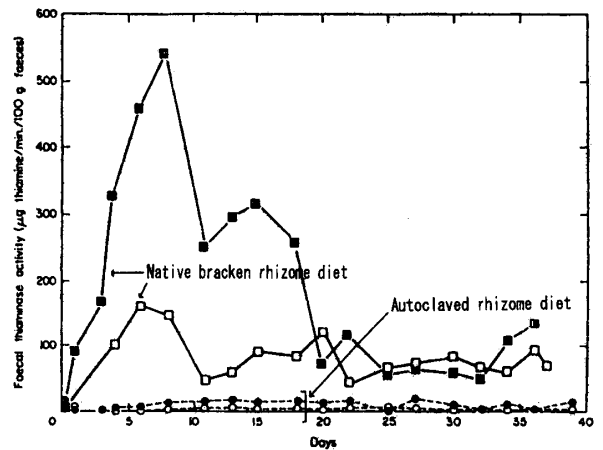


図12-2⁽¹⁰⁰⁾

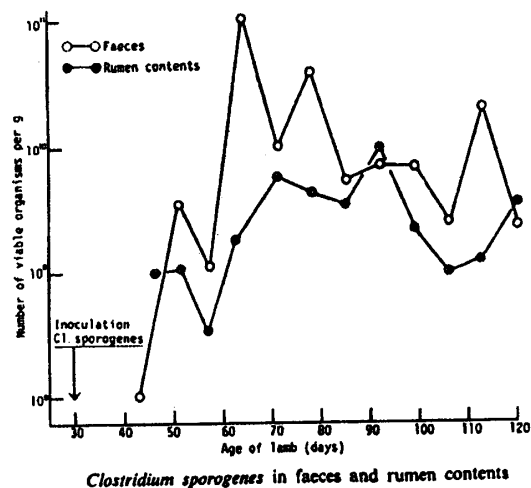


図13-1⁽⁷⁹⁾

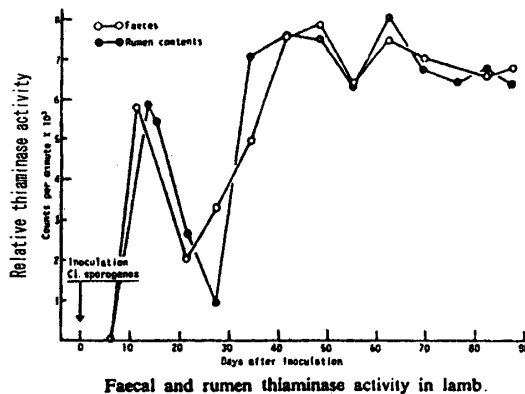


図13-2⁽⁷⁹⁾

めの研究では、植物中チアミナーゼの重量あたり活性の季節変動があり、春には葉のチアミナーゼが高い⁽³⁹⁾ (図11-2)が、根茎中のチアミナーゼは秋に高値を示す (図11-1)⁽³²⁾⁽³⁹⁾⁽¹⁰⁰⁾事に着目した研究がある。CCNの発症の季節変動とチアミナーゼ活性の変動は一定のずれを示すと予想されるが、放牧牛のPEMは米国では7、8月に発症数が集中するがfeedlot飼料による飼育では冬に多発する⁽¹⁴⁵⁾(表16-1)。英国では牛は放牧の形に近いほど早春から6月の間の発症が多く⁽⁹⁸⁾(表16-2)、羊では4～6月の発症が多い⁽⁹⁸⁾。スイスでは牛CCNは通年見られるが冬の終わりから早夏までの間に多数が集中する⁽¹²⁵⁾。これらの報告を見ると、飼料植物がチアミナーゼ高値を示す時期と発症時期に季節的な関連が認められる。

過去に発表された報告はほぼ全てが消化管チアミナーゼとCCNの関係を支持しているが、否定的なものもある。W. C. Evans等⁽⁶⁸⁾は精製わらびチアミナーゼや*B. thiaminolyticus*の普通ブイヨン0.5% glycerol含有培養液(20liter/day)、*Clostridium sporogenes*培養液(10 liter/day)等を1-1.5ヶ月間牛に連続投与したが、いずれもCCNを示めさなかった。更にこれらアノイリナーゼ菌培養液を直接羊の反嚙胃内に3ヶ月間投与したがビタミンB₁欠乏状態は見られなかった⁽³²⁾。このことからチアミナーゼは無関係で熱エタノー

ル抽出物質が原因と発表した⁽⁶⁸⁾。これは初期のWeswigら⁽¹⁰⁾のビタミンB₁分解因子の報告とも一致している。しかし、W. C. Evans等はその後わらび根茎の低温乾燥粉末を羊の飼料に混合する方法で人為的に急性のヒタミンB₁欠乏症を作成し、臨床像と病理組織が自然発生CCNと類似した人工CCNを作った⁽¹⁰⁰⁾。

このときわらび根茎をオートクレーブして加熱不活化後用いると無効で、食欲低下(図12-1)、血中pyruvate上昇(図10-1)、糞便中チアミナーゼ活性(図12-2)、のいずれも40-50日間の観察で全く見られず、ビタミンB₁欠乏も起こらず、CCN症状も示めさなかった。唯、オートクレーブした根茎を与えたものや、根茎の量が飼料の5%以下と低いものはビタミンB₁欠乏を示めさないが、発育が不良で、初期の研究⁽¹⁰⁾ではこのような発育不良とビタミンB₁欠乏の区別が不充分であったことが考えられる。従ってその後発表のW. C. Evansの総説⁽³²⁾では耐熱性抗ビタミンB₁因子は動物のビタミンB₁欠乏とは関係しないと結論し、微生物及び植物由来チアミナーゼによるCCNの可能性を示し論述している。反嚙胃内容からは実際に*Cl.sporogenes*が分離される⁽¹²¹⁾にもかかわらず、人為的に本菌を感染させ定着させることは普通環境では困難で⁽⁷⁹⁾⁽¹⁴⁷⁾、無菌動物に近い条件では容易に定着し、高チアミナーゼ活性

が見られるようになるが、顕著な神経症状を観察するまでには至らない⁽⁷⁹⁾ (図13参照)。結局、細菌培養液の大量投与では、自然状態での反趨胃内のビタミンB₁拮抗体の生成を再現出来ないものと考えられる。

新生羊の消化管にチアミナーゼ活性が検出されるようになるのは早期で、糞便中チアミナーゼの測定によると陽性個体では生後2～5日で検出され始め、10日ころまで上昇を続けるが、その後腸内細菌叢の確立のためか生後3～4週まで低下を続けるという⁽¹⁶⁸⁾。陽性個体では赤血球トランスケトララーゼ活性が低く、ビタミンB₁欠乏症状を示し、*B. thiaminolyticus* が検出され、陰性個体と比較して平均17%体重増加が低い。これに対して生後2から3週にビタミンB₁を経口投与することがビタミンB₁潜在欠乏の治療に最適と考えられている⁽¹⁶⁴⁾⁽¹⁶⁸⁾。又、PEM患獣の治療にはビタミンB₁プロピルジスルフィドの経口投与が有効とも報告されている⁽¹⁶⁹⁾。

文 献

- (96) Jubb, K. V., Saunders, L. Z. & Coates, H. V. Thiamine deficiency encephalopathy in cats. : J. Comp. Path. 66, 217-227 (1956)
- (97) Smith, D. C. & Proutt, L. M. Development of thiamine deficiency in the cat on a diet of raw fish. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 56, 1-3 (1944)
- (98) Spence, J. B., Stevens, A. J., Saunders, C. N. & Harris, A. H. Cerebrocortical necrosis in sheep and cattle. The clinical syndrome. : Vet. Rec. 73, 28-34 (1961)
- (99) Pill, A. H. Evidence of thiamine deficiency in calves affected with cerebrocortical necrosis. : Vet. Rec. 81, 178-181 (1967)
- (100) Evans, W. C., Evans, I. A., Humphreys, D. J., Lewis, B., Davies, M. E. J. & Axford, R. F. E. Induction of thiamine deficiency in sheep, with lesions similar to those of cerebro cortical necrosis. : J. Comp. Pathol. 85, 253-267 (1975)
- (101) Stout, F. M., Oldfield, J. E. & Adair, J. A secondary induced thiamine deficiency in mink. : Nature 197, 810-811(1963).
- (102) Swale, F. S. : Amer. Fur Breeder 14, 20 (1941)
- (103) Markson, L. M., Path, F. R. C. & Gills, N. Cerebrocortical necrosis in a fallow deer (*Dama dama*). : Vet. Rec. 93, 243-246 (1973)
- (104) Markson, L. M. & Terlecki, S. The aetiology of cerebrocortical necrosis. : Br. vet. J. 124, 309-315 (1968)
- (105) Roberts, H. E., Evans, E. T. R. & Evans, W. C. The production of Bracken staggers in the horse, and its treatment by vitamin B₁ therapy. : Vet. Rec. 11, 549-550 (1949)
- (106) Forenbacker, S. : Vet. Arh. 20, 405-471 (1950)
- (107) 菊地賢次郎, 三浦定夫, 安田純夫, 村上大蔵, 小柳達男, 晴山信一. 馬の所謂梁川病に関する研究 I 馬に対するワラビ給与実験。 : 岩手大農報 3, 77-92 (1956)
- (108) 平戸勝七, 浜田輔一, 小西辰雄, 三宅勝, 坂井稔, 上田晃 北海道十勝地方に冬季多発する馬の腰い症に関する総合研究。 : 日本獣医師会雑誌 3, 3-12 (1950)
- (109) 上田 晃 北海道十勝地方に発生する馬の「腰ふら病」に関する研究 III モルモットに於ける「シダ」類給与実験。 : 日本獣医学雑誌 15, (付録), 30-31 (1954)
- (110) Hadwen, S. So-called staggers in horses caused by the ingestion of *Pteris aquiline*, the common bracken. : J. Amer. Vet. Med. Ass. 50, 702-704 (1917)
- (111) Evans, I. A., Humphreys, D. J., Goulden, L., Thomas, A. J. & Evans, W. C. Effects of bracken rhizomes on the pig. : J. Comp. Pathol. 73, 229-243 (1963)
- (112) Ender, F., & Helgebostadt, A. Om pavisning av en vitamin B₁-destruerende factor I prover av sild og brisling. Antivitaminer som arsak til beriberi hos rev. : Norsk Veterinaer-Tidsskrift 3, 32-80 (1945)
- (113) Thomas, B. & Walker, H. F. : J. Soc. Chem. Ind., London 68, 6 (1949)
- (114) Evans, W. C. & Evans, E. T. R. : Brit. Vet. J. 105, 175 (1949)
- (115) 石原 忠, 紀成尚志, 保田正人 海産魚の

- チアミナーゼ I の研究—Ⅲカタクチイワシ投与によるニワトリの VB₁ 欠乏症。：日本水産学会誌40, 309-316(1974)
- (116) Shintani, S. On the thiaminase disease of chickens. : J. Vitaminol. 2, 23-30 (1956)
- (117) 阿部正和, 井川幸雄, 広瀬正義, 井上礼子
ハマグリのアノイリナーゼによるハトのビタミン B₁ 欠乏症の発生について。：ビタミン 6, 470-473(1953)
- (118) 向井一郎 実験アノイリナーゼ症家兔の人腸乳酸菌 (ヤクルト) 療法：日本消化器病学会雑誌55, 293-298(1958)
- (119) 向井一郎, 高橋 暢 ワラビ飼育家兔における亜硫酸ソーダ法 (尿脚気反応)：日本消化器病学会雑誌55, 299-301(1958)
- (120) Roberts, G. W., & Boyd, J. W. Cerebrocortical necrosis in ruminants. Occurrence of thiaminase in the gut of normal and affected animals and its effect on thiamine status. : J. Comp. Pathol. 84, 365-374 (1974)
- (121) Boyd, J. W., & Walton, J.R. Cerebrocortical necrosis in ruminants : An attempt to identify the source of thiaminase in affected animals. : J. Comp. Pathol. 87. 581-589 (1977)
- (122) Hartley, W. J. & Kater, J. C. : N. Z. vet. J. 7, 75 (1959)
- (123) Nicol, G. Polio-encephalomalacia in sheep : Vict. vet. Proc. 20. 28-29 (1961-2)
- (124) Loew, F. M., Radostits, O. M. & Dunlop, R. H. Developments in veterinary science. Polioencephalomalacia (cerebrocortical necrosis). : Can. vet. J. 10, 54-56 (1969)
- (125) Frankhauser, R. Zur frage des hirnoedems beim rind. : Schweizer Arch. Tierheilk. 104, 261-274 (1962)
- (126) VonSandersleben, J. Hirnrindennekrosen beim kalb. Eine vergleichend morphologische und pathogenetische betrachtung. : Schweizer Arch. Tierheilk. 108. 285-303 (1966)
- (127) Kolb, E. Neuere erkenntnisse zur biochemie der thiaminasen und zu deren bedeutung fur die entstehung von funktionsstoerungen des nervensystems bei nutztieren. : Mh.Vet. Med.34, 951-955 (1979)
- (128) Tournut, J., Labie, C. & Espinasse, J. Identification en france, de la necrose du cortex cerebral (NCC) chez plusieurs especes de ruminants. : Revue Med. vet. 118, 883-896 (1967)
- (129) Pienaar, J. G. & Thornton, D. J. Focal symmetrical encephalomalacia in sheep in south africa. : J. S. Afr. vet. med. Ass. 35, 351-358 (1964)
- (130) Plowright, W. : Vet. Rec. 66, 25 (1954)
- (131) Innes, J. R. M. & Plowright, W. : J. Neuropath. Exp. Neurol. 14, 185 (1955)
- (132) Virtanen, A. I. : Biochem. Z. 338. 443 (1963)
- (133) Edwin, E. E., & Jackman, R. Thiaminase I in the development of cerebrocortical necrosis in sheep and cattle. : Nature 228, 772-774 (1970)
- (134) Austin, C. R. : Aust. J. Exp. Biol. Med.Sci. 25, 147-155 (1947)
- (135) Edwin, E. E., Hebert, N. C. & Masterman, S. Thiamine requirement of young ruminants. : J. Agric. Sci. Camb. 87, 679-688 (1976)
- (136) Thornber, E. J., Dunlop, R. H., Gawthorne, J. M. & Huxtable. C. R. Polioencephalo-malacia (cerebrocortical necrosis) induced by experimental thiamine deficiency in lambs. : Research Vet. Sci. 26. 378-380 (1979)
- (137) Edwin. E. E., Jackman, R., Machin, A. F. & Quick, M. P. The importance of Δ 1-pyrroline in the aetiology of cerebrocortical necrosis. : Biochem. Biophys. Research Commun. 70.1190-1197 (1976)
- (138) Edwin, E. E., Lewis, G. & Allcroft, R. Cerebrocortical necrosis : A hypothesis for the possible role of thiaminases in its pathogenesis. : Vet. Rec. 83, 176-178 (1968)
- (139) Loew, F. M. & Dunlop, R. H. Induction of thiamine inadequacy and polioencephalo-malacia in adult sheep with amprolium. : Am. J. Vet. Res. 33, 2195-2205 (1972)
- (140) DeCaro, L., Rindi, G. & DeGiuseppe, L. : Intern. Z. Vitamin Forsch. 31, 333-340 (1961)
- (141) 川崎 尚ら. チアミン欠乏及び成長に伴う

- チアミンニりん酸キナーゼの変動：ビタミン
59, 633(1985)
- (142) Lowry, O. H. : *Physiol. Rev.* 32, 431 (1952)
- (143) Balaghi, M. & Pearson, W. N. : *J. Nutr.* 89, 127 (1966)
- (144) Alexander, L. Wernicke's disease. Identity of lesions produced experimentally by B₁avitaminosis in pigeons with hemorrhagic polioencephalitis occurring in chronic alcoholism in man. : *Am. J. Path.* 16, 61-95 (1940)
- (145) Jensen, R., Griner, L. A., & Adams, O. R. Polioencephalomalacia of cattle and sheep. : *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 129, 311-321 (1956)
- (146) Kon, S. K. & Porter, J. W. G. : *Vitam.Horm.* 12, 53 (1954)
- (147) Hamada, K. Studies on the disposition for the carrier of *B. thiaminolyticus* MM II Oral administration of *B. thiaminolyticus* MM to various animals. : *J. Vitaminol.* 2, 72-77(1956). ビタミン 7, 65-70 (1954)
- (148) Lieck, H., & Agren, G. On the occurrence of a thiamin inactivating factor in some species of Swedish fish. : *Acta Physiol. Scand.* 8, 203-214 (1944)
- (149) Evans, E. T. R., Evans, W. C. & Hughes, L. E. Developments in the investigation into "Bracken poisoning" in cattle. : *Vet. Rec.* 63, 444 (1951)
- (150) Draper, H. H. & Johnson, B. C. Thiamine deficiency in the lamb. : *J. Nutr.* 43, 413-422 (1951)
- (151) Terlecki, S., & Markson, L. M. Cerebrocortical necrosis in cattle and sheep. : *Vet. Rec.* 73, 23-27 (1961)
- (152) Davies, E. T., Pill, A. H., Collings, D. F., Venn, J. A. J. & Bridges, G. D. Cerebrocortical necrosis in calves. : *Vet. Rec.* 77, 290 (1965)
- (153) Markson, L. M., Terlecki, S. & Lewis, G. Cerebrocortical necrosis in calves. : *Vet. Rec.* 79, 578-579 (1966)
- (154) Morgan, K. T. & Lawson, G. H. K. Thiaminase type I producing bacilli and ovine polioencephalomalacia. : *Vet. Rec.* 95, 361-363 (1974)
- (155) Morgan, K. T. Amprolium poisoning of pre-ruminant lambs. An ultrastructural study of the cerebral malacia and the nature of the inflammatory response. : *J. Pathol.* 112, 229-236 (1974)
- (156) Shreeve, J. E. & Edwin, E. E. Thiaminase-producing strains of *Cl. sporogenes* associated with outbreaks of cerebrocortical necrosis. : *Vet. Rec.* 94, 330 (1974)
- (157) MacPherson, A., Moon, F. E., & Voss, R. C. Biochemical aspects of cobalt deficiency in sheep with special reference to vitamin status and a possible involvement in the aetiology of cerebrocortical necrosis. : *Br. vet. J.* 132, 294-308 (1976)
- (158) Morgan, K. T., & Lawson, G. H. K. The inhibition of thiaminase type I producing bacteria by other bacterial species and carboxylic acids. : *J. Appl. Bacteriol.* 42, 311-319 (1977)
- (159) Pritchard, D. & Eggleston, G. W. Nardoo fern and polioencephalomalacia. : *Australian Vet. J.* 54, 204-205 (1978)
- (160) Spicer, E. M., & Horton, B. J. Biochemistry of natural and amprolium-induced polioencephalomalacia in sheep. : *Aust. vet. J.* 57, 230-235 (1981)
- (161) Thornber, E. J., Dunlop, R. H., Gawthorne, J. M. & Huxtable, C. R. Induced thiamin deficiency in lambs. : *Australian Vet. J.* 57, 21-26(1981)
- (162) Bakker, H. J., Dickson, J., Steele, P. & Nottle, M. C. Experimental induction of ovine polioencephalomalacia. : *Vet. Rec.* 107, 464-466 (1980)
- (163) Brent, B. E. & Bartley, E. E. Thiamin and niacin in the rumen. : *J. Anim. Sci.* 59, 813-822 (1984)
- (164) Thomas, K.W. The effect of thiaminase-induced subclinical thiamine deficiency on growth of weaner sheep. : *Vet. Res. Commun.* 10, 125-141 (1986)
- (165) Thomas, K. W., Turner, D. L., Spicer, E. M. Thiamine, thiaminase and transketolase levels in goats with and without polioencephalomalacia. : *Aust. Vet. J.* 64, 126-127 (1987)
- (166) Alves de Oliveira, L., Jean-Blain, C., Durix, A., Komisarczuk-Bong, S. & Durier, C. Use of a

- semi-continuous culture system to study the effect of pH on microbial metabolism of thiamin. : Arch Tierernahr : 49, 193-202 (1996)
- (167) Thomas, K. W., Kelly, A. P., Beers, P. T. & Brennan, R. G. Thiamine deficiency in sheep exported live by sea. : Aust. Vet. J. 67, 215-218 (1990)
- (168) Thomas, K. W., Griffiths, F. R. Natural establishment of thiaminase activity in the alimentary tract of newborn lambs and effects on thiamine status and growth rates. : Aust. Vet. J. 64, 207-210 (1987)
- (169) Thomas, K. W. Oral treatment of polioencephalomalacia and subclinical thiamine deficiency with thiamine propyl disulfide and thiamine hydrochloride. : J. Vet. Pharmacol. Ther. 9, 402-411(1986)