

# 結核患者の血液、脳脊髄液ならびに諸組織内 ビタミンCとその関連性について

猿 田 高

国立神奈川療養所

受付 昭和 35 年 11 月 1 日

## 緒 言

ビタミン C の研究は Tillmans が 1932 年 2,6-Dichlorphenol-indophenol を用いての定量法を報告して以来、著しい展開を示し、動植物界における分布および新陳代謝が次々に追求され、動植物界におけるビ C の意義が究明されるにいたつたのであるが、はじめビ C は抗壞血病性ビタミンとしてもつばら栄養学的要素として取り扱われたのであるが、最近ではホルモンのならびに酵素的作用を有する新陳代謝に関係した物質として重要な役割を果たしている。すなわち従来の漠然としたビタミンとしての意義はさらに特異性を強還元作用ならびに酸としての性質に求められ、特異なる可逆的還元作用により細胞に起こる酸化還元現象に関与し、各臓器の活動能力に応じて組織呼吸を順調ならしめている。この酸化還元現象にはなお Cystein および glutathion 等の還元物質が合して還元電位を現わし、蛋白質代謝あるいはホルモン抗体産生等のごとき生体の重要な生理的あるいは生化学的現象に対する重大な基礎をなしている。ことに細胞間質の産生および副腎皮質系ホルモン産生には深い関係のあるものと考えられている。また今までビ C の強還元作用はビ C の特異性の主体とされているところであるが、酸化型ビ C の存在およびその酸化作用も重要視せられるのであり、従来ビ C の定量法の多くが還元作用を利用しているのに対し、Roe<sup>1)</sup>らの定量法は酸化型ビ C の呈色反応を利用し、しかもその安定性が注目されているのである。

結核に対するビ C の関係についてはすでに種々多数の報告がなされているのであつて、新陳代謝に関するものあるいは臨床症状に対する効果の有無を取り扱った報告が多い。すなわち結核の場合には一般にビ C の欠乏の存することが認められているのであつて、この事実は動物実験 (Bieling<sup>2)</sup>, Mouriquand<sup>3)</sup>, 山上<sup>4)</sup>) あるいは結核患者に対する血液検査および負荷試験 (藤井<sup>5)</sup>, Hasserbach<sup>6)</sup>, E. Wernick<sup>7)</sup>) によつて実証されているのであり、また結核ことに肺結核に対する効果については Hasserbach, Bauke<sup>8)</sup>, Pilz<sup>6)</sup> らの報告あり、またビ C の酵素療法的解釈 (Scholz<sup>10)</sup>, Pantecheuk<sup>11)</sup>) あるいはビ C と副腎皮質ホルモンの併用の効果は多く

の人々によりて報告されている (Bronfin and Guttman<sup>12)</sup>, Thaddea<sup>13)</sup>, Trautwein<sup>14)</sup>, 碓居<sup>15)</sup>, 藤井(美)<sup>16)</sup>) 以上のごとく結核症には一般にある程度のビ C 欠乏を認めビ C 投与の効果が認められているのであるが、これは Kaplan and Zonnis<sup>17)</sup> の報告、著者(原<sup>18)</sup>の血液検査成績でも知られるごとく必ずしも結核に特異的なものとは考えられないのであり、著者はそのビ C 代謝の異常を追求し、さらに諸組織内ビ C の関連性を求めるために血液、脳脊髄液および諸組織内ビ C の測定を行なつた。

## 検査対象および検査方法

ビ C の定量方法は藤田<sup>19)</sup>のインドフェノール滴定法により、還元型および総 C 量の測定を実施した。ビ C の定量については Tillmans のインドフェノール法が創始されて以来その滴定法および比色法が次々に改良され、またメチレン青法がヨーロッパで相当広く利用されているのであるが、1943 年 Roe<sup>1)</sup>らが酸化型 C の呈色反応を利用したビ C の定量法を報告して以来この方法の安定性が次第に認められ、その改良法も考案され、現在この方法が次第に応用されるようになった。したがつてビ C の定量値は定量法によりある程度の差異が認められるのであるが、著者は従来インドフェノール法を実施し、同一人による一貫した検査成績を得ることの必要性を痛感しているので、検査成績のすべてはインドフェノール法の滴定によつてなされた。なお従来ビ C の測定は還元型のみについて行なわれたものが多いのであるが、著者は努めて還元型および総 C 量の両値を求め、両者の関係に注意した。検査対象は結核患者の血液 (全血)、脳脊髄液および臓器組織を用いたのであるが、尿についても血液その他との関連性を観察するために折にふれ検査した。血液については主として 23~38 才の男性肺結核患者 89 名についてその主なる症状別 5 群について検査し、さらに重症末期患者については臓器組織との関連性を観察しようよう検査し、また脳脊髄液についても血液との関係または臓器組織との関連性が観察しよう考慮して検査した。脳脊髄液の検査にあたり、健康人のものを検査することが困難であるので、比較的正常に近いものとして、外科患者の手術時腰麻酔の機

会を利用して16名(15名は23~34才男性, 1名は18才女性)の虫垂炎患者および肛門疾患患者を検査し, また病的対象として14例(結核性脳膜炎5例, 良性淋球菌性脳膜炎2例, 蜘蛛膜下出血2例, 脊髄癆ないし微生物性脊髄炎5例)について検査した。また死亡後の脳脊髄液については19例に検査を施行し, ことに脳(大脳)内ピCとの関連性は5例について観察した。臓器組織についてはもちろん死亡後できうるかぎり早い時期において検査を行なったのであるが, 死後10時間以内に検査したものは13例であった。

なお本検査を施行した結核患者は現在の特殊化学療法が行なわれなかつた時期のものであることを付記する。

### 検査成績

1. 血液: 血液については前述したように男性肺結核患者89名を主なる症状別5群について, 全血を用いその総「ビタミン」C量を検査した。

(1) 第1群; 回復期作業患者(23名)はその大部分が栄養状態良好にして, ほとんど健康人に近いものであった。その血液内総C量は最低値1.12 mg%~最高値1.96 mg% (平均1.53 ± 0.16 mg%) であり, 全群を通じて最高値を示し, また23名の大部分が相互に近似した値を示し, あまり大きな差異を示さなかつた。

(2) 第2群; 無熱患者(18名)。この群は無熱および下痢を伴う患者であるが, 栄養状態は良好なもの, 不良なもの等種々であるが, 栄養のはなはだ不良なるものは少なかった。最低値0.85 mg%~最高値2.92 mg% (平均1.50 ± 0.46 mg%) であり, 全群中第2位であるが, 18名相互間には相当大きな差異が認められ, 全群中もつとも著しかった。

(3) 第3群; 有熱患者(17名)。この群は2週間以上継続した発熱のみあつて, 下痢を伴う患者であり, 最低値0.67 mg%~最高値1.81 mg% (平均1.12 ± 0.25 mg%) であり, 全群中第3位を占め, 17名相互間の値の差は無熱患者群について相当大きかつた。

(4) 第4群; 下痢患者(13名)。この群は下痢を2週間以上継続し, なお発熱を伴つたものが多かつた。

最低値0.76 mg%~最高値1.54 mg% (平均1.02 ± 0.17 mg%) であり, 全群中最下位にあり, 13名の大部分が比較的近似した値を示し, 相互間に大差を認めなかつた。

(5) 第5群; 重症末期患者(18名)。この群は死亡前3週以内の重症患者であつて, 高熱および下痢を伴っているものが多かつた。最低値0.75 mg%~最高値1.49 mg% (平均1.09 ± 0.18 mg%) であり, 18名の大部分が比較的近似した値を示し, 相互間に大差を認めなかつた。しかもその値の比較的高値を示したものが必ずしも死亡前遠いものではなく, 死亡前日あるいは

当日のものもあつた。

2. 脳脊髄液: 脳脊髄液については脳脊髄に異常を認めない16名(男性15名, 女性1名)および脳脊髄疾患14名(男性12名, 女性2名)について還元型および総C量を検査した。その詳細は表2~3に表示したとおりである。

(1) 脳脊髄正常者(16名)では還元型, 最低値1.12 mg%~最高値3.90 mg% (平均2.35 mg%), 総C量, 最低値1.60 mg%~最高値4.63 mg% (平均2.84 mg%) であつた。

(2) 脳脊髄疾患(14名)では還元型, 最低値0.17 mg%~最高値2.46 mg% (平均0.75 mg%), 総C量, 最低値0.36 mg%~最高値3.40 mg% (平均1.61 mg%) であつた。そのうちことに結核性脳膜炎患者(5例)においては還元型, 最低値0.17 mg%~最高値0.46 mg% (平均0.30 mg%), 総C量, 最低値0.36 mg%~最高値1.44 mg% (平均0.97 mg%) にて, はなはだしい低値を示した。その他の脳脊髄疾患(9例)では還元型, 平均1.01 mg%, 総C量, 平均1.88 mg% であつた。なお脊髄癆の1例に還元型0.20 mg%, 総C量0.72 mg% の低値を示した例があつた。

(3) 死後の脳脊髄液については, 死亡より脳脊髄液採取までにある程度の時間的異同があるが, 検査した19例を一括して述べると, 還元型, 最低値0.56 mg%~最高値4.18 mg% (平均1.99 mg%), 総C量, 最低値0.66 mg%~最高値4.65 mg% (平均2.55 mg%) であり, 結核性脳膜炎死亡の2例では, 還元型1.03 mg%~1.41 mg% (生前0.26 mg%~0.35 mg%) 総C量, 1.10 mg%~2.55 mg% (生前0.83 mg%~1.15 mg%) であつて, 死亡後の脳脊髄液の値は比較的大であつた。(死後の脳脊髄液採取は後頭下穿刺によつた。)

(4) 脳と脳脊髄液との関係については, 表5に示したように, 脳のピC量を検査した5例のうち結核性脳膜炎死亡以外の3例では量的に平行的関係を示したが, 結核性脳膜炎の2例では脳に相当多量に含有せられるに反して, 脳脊髄液内の含有量は他疾患の場合に比較して少なく, すなわち結核性脳膜炎においては脳脊髄液内ピCは脳とは別個に減少をきたすものと考えられる。

(5) 血液と脳脊髄液との関係については, 表3, 4に示すように大体平行的関係を示し, ことに結核性脳膜炎(5例)においてはいずれも平行して減少している。しかし, 他の疾患では血液と脳脊髄液のピC量の動揺は必ずしも一様ではなかつた。

(6) 正常な脳脊髄液内ピCはその大部分(約83%)は還元型として存在し, 脳脊髄疾患において, その量的

動揺をきたす場合には、主として還元型の変動であり、その減少にあつては、総 C 量の約 50 %ないしそれ以下の値を示し、ことに結核性脳膜炎では還元型の著しい減少とともに、その総 C 量に対する割合は約 30 %ないしそれ以下の値を示した。

3. 臓器組織：24 才ないし 28 才の男性肺結核患者の 13 例について死亡後努めて早期に検査を行なつたのであるがその詳細は表 5 に示したとおりである。

(1) 総 C 量については副腎もつとも多く、脾臓、脳、膵臓、肝臓、甲状腺、腎臓、肺臓、心臓、筋肉の順であつた。ただし、副腎、脾臓、肝臓、腎臓、脳以外の組織については検査例数が少ないので考慮を要する。

(2) 臓器組織内ピ C はその大部分が還元型として存在し、その順位は副腎、脾臓、脳、肝臓、膵臓、腎臓、甲状腺、心臓、筋肉の順であつた。還元型ピ C 量の総 C 量に対する比率は肝臓において最大にして 93 %、その他副腎、脾臓、脳、腎臓等いずれも 75 %以上が還元型であつた。

(3) 脳脊髄液は前述したように死後の値は生前の値に比較してがいて大であつた。

(4) 脳と脊髄液との関係も前述したように結核性脳膜炎以外の 3 例では平行し、結核性脳膜炎の 2 例では必ずしも平行せず、脳脊髄液内ピ C は脳とは別個に変動しているようであつた。

(5) 血液と臓器内ピ C 量との関係は、表 5 に示すように血液内ピ C 量のはなはだ減少せる例 10 においても必ずしも臓器内ピ C 量減少せず、また例 3、例 4 のごとく血液内に比較的多量に含有するもの必ずしも臓器ピ C 量のとくに多くないのは、血液内ピ C 量と臓器組織内ピ C 量とは必ずしも簡単な量的平行関係を示すものではないのであろう。

4. 尿：尿および負荷試験についてはとくに系統的検査は実施しなかつたが都度尿については折にふれて多少検査したのでその成績を記載する。なお尿についてはすでに著者上原<sup>20)</sup>が健康人多数について報告し、また藤井<sup>5)</sup>、照内<sup>21)</sup>らの報告にもあるように血液および尿中ピ C は相当関連性のあることが知られているのである。今回の著者の検査成績は 1 健康人 (38 才♂) では、1 日尿量 720 cc (排尿回数 5 回)、還元型ピ C 合計 12.81 mg、総 C 量合計 24.14 mg であり、その都度尿については還元型 1.45 mg %~2.71 mg % (平均 2.03 mg %)、総 C 量 3.22 mg %~3.59 mg % (平均 3.41 mg %) であり、還元型、総 C 量の比率は 44~75 % (平均 59 %) (著者上原<sup>20)</sup>の報告、32 才♂では 48~80 %、平均 65 %) であり、当日実施した血液内ピ C 量は 2.18 mg %であつた。

重症末期患者 6 例の都度尿では第 1 例 (25 才♂) 還元型 2.12 mg %、総 C 量 2.44 mg %、比率 88 % (血液 1.04 mg %)、第 2 例 (24 才♂) 第 1 尿、還元型 1.21 mg %、総 C 量 1.50 mg %、比率 80 %、第 2 尿、還元型 1.75 mg %、総 C 量 2.44 mg %、比率 71 % (血液 1.49 mg %)、第 3 例 (25 才♂) 還元型 1.26 mg %、総 C 量 1.32 mg %、比率 96 % (血液 1.13 mg %)、第 4 例 (23 才♂) 還元型 1.50 mg %、総 C 量 2.14 mg %、比率 70 % (血液 0.95 mg %)、第 5 例 (24 才♂)、第 1 尿、還元型 1.20 mg %、総 C 量 1.64 mg %、比率 73 %、第 2 尿、還元型 1.28 mg %、総 C 量 2.02 mg %、比率 63 % (血液 0.73 mg %)、第 6 例 (♂) 第 1 尿、還元型 3.80 mg %、総 C 量 3.97 mg %、比率 96 %、第 2 尿、還元型 1.69 mg %、総 C 量 2.21 mg %、比率 76 %、第 3 尿、還元型 2.49 mg %、総 C

表 1 肺結核患者血液内総ピタミン C 量

		人員	最低値	最高値	平均
第 1 群	作業患者	23	1.12 mg % ~ 1.96 mg %		1.53 ± 0.16 mg %
第 2 群	無熱患者	18	0.85 " ~ 2.92 "		1.50 ± 0.46 "
第 3 群	有熱患者	17	0.67 " ~ 1.81 "		1.12 ± 0.25 "
第 4 群	下痢患者	13	0.76 " ~ 1.54 "		1.02 ± 0.17 "
第 5 群	重症(末期)患者	18	0.75 " ~ 1.49 "		1.09 ± 0.18 "

表 2 脳脊髄液内ピタミン C 量

	人員	最低	最高	平均(還元型)	最低	最高	平均(総C量)
一般結核患者	16	1.12 mg % ~ 3.90 mg %	2.35 mg %	1.60 mg % ~ 4.63 mg %	2.84 mg %		
脳脊髄患者	14	0.17 " ~ 2.46 "	0.75 "	0.36 " ~ 3.40 "	1.61 "		
* 結核性脳膜炎	5	0.17 " ~ 0.46 "	0.30 "	0.36 " ~ 1.44 "	0.97 "		
* その他脳脊髄疾患	9	0.43 " ~ 2.46 "	1.01 "	0.72 " ~ 3.40 "	1.88 "		

\* 印は脳脊髄患者に含まれる。

表3 脳脊髄液、血液内ビタミンC量の比較(脳脊髄正常者)

	姓名	年齢	病名	血液総C量	脳脊髄液	
					還元型	総C量
1	■■■■	29♂	肺結核	1.55 mg %	2.15 mg %	2.17 mg %
2	■■■■	25♀	〃	1.39 "	1.35 "	2.08 "
3	■■■■	30♀	〃	2.34 "	3.85 "	4.63 "
4	■■■■	23♀	〃	1.67 "	2.12 "	2.32 "
5	■■■■	27♀	〃	1.28 "		2.66 "
6	■■■■	24♀	〃	1.34 "	1.12 "	1.60 "
7	■■■■	29♀	〃	1.29 "	1.83 "	2.06 "
8	■■■■	34♀	〃	1.73 "	1.48 "	2.46 "
9	■■■■	31♀	〃	1.01 "	3.25 "	4.10 "
10	■■■■	32♀	〃	2.92 "	3.16 "	3.50 "
11	■■■■	29♀	〃	2.76 "	2.14 "	
12	■■■■	32♀	〃	1.19 "	2.34 "	2.69 "
13	■■■■	24♀	〃	1.81 "	1.58 "	1.60 "
14	■■■■	25♀	〃	1.14 "	1.78 "	2.10 "
15	■■■■	29♀	〃	1.21 "	3.02 "	3.18 "
16	■■■■	18♀	〃	1.58 "	2.58 "	4.00 "

表4 脳脊髄液、血液内ビタミンC量の比較(脳脊髄患者)

	姓名	年齢	病名	血液総C量	脳脊髄液	
					還元型	総C量
1	■■■■	24♂	結核性脳膜炎	0.36 mg %	0.46 mg %	0.36 mg %
2	■■■■	24♀	〃	1.11 "	0.26 "	1.15 "
3	■■■■	27♀	〃	1.43 "	0.24 "	1.44 "
4	■■■■	25♀	〃	1.08 "	0.35 "	1.02 "
5	■■■■	27♀	〃	0.90 "	0.17 "	1.06 "
6	■■■■	32♀	淋巴球性脳膜炎	1.52 "	0.76 "	1.17 "
7	■■■■	26♀	〃	1.55 "	1.08 "	2.58 "
8	■■■■	62♀	脊髄炎	0.72 "	0.43 "	0.99 "
9	■■■■	49♀	脊髄癆	1.26 "	2.46 "	3.40 "
10	■■■■	44♀	蜘蛛膜下出血	0.72 "	1.33 "	1.96 "
11	■■■■	60♀	脊髄癆	0.84 "	0.20 "	0.72 "
12	■■■■	41♀	脊髄炎	1.00 "		2.54 "
13	■■■■	35♀	蜘蛛膜下出血	0.96 "	0.82 "	1.83 "
14	■■■■	36♂	脊髄炎	0.71 "		1.78 "

量 2.60 mg %、比率 95 % (血液 2.52 mg %) であつた。以上のごとくであつて、血液および尿中ピCは平行的動揺を示し、還元型、総C量の比率は 63~96 % (平均 81 %) であり、必ずしも健康人より低下を示さず、むしろ健康人より大であり、代謝の異常亢進を示すものと考えられる。

総括および考案

1. 血液については被検者 89 名の症状別 5 群の検査成績は表 1 に示すとおりであり、第 1 群(回復期作

業患者)が全群を通じて最高値を示し、また 23 名の大部分が相互に近似した値を示し、あまり距りがなかつた。すなわち第 1 群は栄養状態良好にして全例とも外気小屋生活をなし、自作農作物を食すること多き同一環境におかれたる点より考慮して血液内総C量が高値を示し、しかも相互間に近似した値を示したものと思考される。第 2 群(無熱患者)は第 2 位を占め、18名の相互間に相当値の距りを認めたのであるが、この群は無熱なる同一条件以外に栄養状態など相当の差異を認め、食欲その他の点より相互間に比較的に大なる値の差を生じ

表5 肺結核患者、諸組織内ビタミンC量

姓名	年齢	血液	脳脊髄液	死亡日	脳脊髄液	脳	肝臓	脾臓	腎臓	副腎	肺	心臓	筋肉	脾臓	甲状腺	小腸	
1	28	15/1 0.83mg%		18/1	2.85 3.07	14.51 17.67	13.48 15.67	24.72 25.43	3.94 7.62	48.37 49.84		2.10 2.33	2.04 2.51	12.02 16.23	5.23 10.21		還元型 総C量
2	26			15/10	0.56 0.66		8.53 9.92	13.04 14.88	2.43 5.37	38.40 43.00							"
3*	24	5/11 1.11 "	5/11 0.26 mg% 1.15 "	11/11	1.03 1.10	13.28 14.88	14.14 14.61	19.93 23.28	6.44 6.82	37.79 37.20							"
4	28	22/7 1.72 "	24/7 1.33 "	29/7	1.45 2.20	7.44 9.07	9.68 11.59	10.92 12.83	5.03 6.46	27.90 29.94							"
5	24			2/12	1.90 1.76		8.11 8.63	9.52 15.66	4.12 5.28	24.75 25.66	3.32	1.78 1.63	1.63 1.79	7.07 11.36			"
6	27			2/8	1.84 1.74		10.06	10.06	4.10	19.91							還元型 総C量
7	27	3/10 1.04 "		4/10	1.80 2.73	12.05 12.45	8.28 9.10	7.39 9.72	2.54 3.84	12.05 12.45							"
8	26	3/10 0.98 "		22/10	2.79 3.01		8.49 8.72	12.34 13.0	3.03 4.77	12.58 14.21			1.13 2.86				"
9*	27	4/2 0.90 "	4/2 0.17 " 1.06 "	8/2	1.43 2.23		6.75 10.52	12.32 12.60	2.60 4.29	13.92 18.04		0.92 2.90		3.60 5.88	2.09 4.68		"
10*	24	8/10 0.36 13/10 0.76 22/10 0.75	8/10 0.46 13/10 0.35 22/10 0.83	22/10	1.41 2.55	11.89 15.07	14.22 14.64	14.86 13.32	3.73 3.79	17.21 18.36							"
11	26	10/11 0.95 "		10/11	2.96 2.66		10.19	15.12 14.35	3.81 3.48	18.26 21.53							"
12	28	6/11 1.35 "		6/11	3.65 4.41		8.12 9.09	6.35 10.23	4.47 5.24	6.26 9.66	3.89						"
13	27			17/6	2.62 3.98		9.53 9.93	3.65 9.59	4.41 8.18	2.58 8.30						1.06 8.60	"

\* 印は結核性脳膜炎

たものと考えられる。第3群(有熱患者)では、その発熱状態の継続期間はいずれも2週間以上であるが、その発熱の程度が37.5°C前後、38°C前後、39°C前後等種々であり食欲、栄養状態など種々雑多なる点より、相互間にかかりの値の差を認むるも、一般に比較的低値を示すものの多いのは発熱が長期にわたって継続するための直接あるいは間接の影響であると考えられる。第4群(下痢患者)は全群中最下位にあり、13名のほとんど大部分が低値を示したのはいずれも2週間以上の下痢を継続したため、吸収障害、あるいは腸内におけるビタミンCの破壊等の原因が考えられ、下痢がいかにもビタミンC欠乏の原因になりうるかを認識させるものである。13名

中1名が1.54 mg%の比較的高値を示したが、下痢の程度が比較的軽度であつた。第5群(重症末期患者)は死亡近きものにて、発熱、下痢を伴えるもの多く、栄養状態などほとんど、はなはだ不良にて、一般に低値を示したのは当然であるが、果汁等の摂取量はむしろ他群の患者より比較的多く、したがって死亡前日あるいは当日の検査においても相当の高値を示したものもあり、すなわち血液内ビタミンC量はビタミンC摂取状況如何に左右せられることがはなはだ大であり、生体内の種々な生理的現象に影響せられることより、さらに大であるものと思考される。なお藤井<sup>5)</sup>も肺結核患者の血液内総C量の定量にあたり、発熱あるいは咯血患者に必ずしも欠乏を認

めず、高熱持続、病勢悪化するもの、あるいは重症者にいたってはじめて欠乏のあることを認めている。

2. 脳脊髄液については表 2~5 に示したとおりであつて、脳脊髄正常者 16 例、脳脊髄疾患 14 例では脳脊髄疾患に低値を示すもの多く、ことに結核性脳膜炎 (5 例) ではなほだしい低値を示した。また死後の脳脊髄液 19 例では、死後の値は生前に比較して大であつた。脳と脳脊髄液との関係については、結核性脳膜炎以外の 3 例では平行し、結核性脳膜炎 (2 例) では脳脊髄液内ピ C は脳とは別個に減少をきたすものと考えられる。また血液と脳脊髄液との関係については大体平行の間係を示し、ことに結核性脳膜炎 (5 例) ではいずれも平行して減少を示した。しかし他の疾患では必ずしも一様ではなかつた。なお正常なる脳脊髄液内ではピ C の大部分 (83 %) は還元型として存在し、脳脊髄疾患でその動揺をきたす場合には主として還元型が変動し、その減少をきたす場合には総 C 量の 50 % ないしそれ以下となり、ことに結核性脳膜炎では 30 % ないしそれ以下の値を示した。

3. 臓器組織については 13 例について検査し、総 C 量は副腎もつとも多く、脾臓、脳、脾臓、肝臓、甲状腺、腎臓、肺臓、心臓、筋肉の順であり、還元型についてもほぼ同様であつた。臓器組織内ピ C はその大部分が還元型として存在し、還元型 C の総 C に対する比率は肝臓で最大で 93 % を占め、その他副腎、脾臓、脳、腎臓等いずれも 75 % 以上であつた。脳と脳脊髄液との関係については脳脊髄液の項で前述したとおりである。臓器組織と血液内ピ C との関係については、両者の値は必ずしも平行しなかつた。すなわちこの両者の関係は簡単な平行関係を示すものではないのであろう。

4. 尿および負荷試験についてはとくに系統的検査は実施しなかつたが、重症末期患者の都度尿についての検査では、血液および尿中ピ C 量は平行的動揺を示し、還元型ピ C の総 C 量に対する比率は 63~96 %, 平均 81 % を示し、健康人の場合に比較して低下を示さず、むしろ大であり、代謝の異常亢進を示すものと考えられる。

以上総括したところについて文献的考察を加える。文献的考察：結核ことに肺結核とピ C との関係については緒言にも述べたように多数の報告がなされているのであつて、その欠乏が結核に特異的なものであるや否やは別として、肺結核においてはピ C の欠乏が存在し、その程度は発熱のあるものまたは破壊現象の強いものほど著しいというのである。かかる事実はすでに 1924 年 Bieling<sup>2)</sup> が動物実験において結核に罹患せる動物はピ C 欠乏食飼により 4~11 日にして明瞭なる壊血病症状なしに倒れるが、結核に罹患せざる動物は C 欠乏食飼にて 4 週間生存して壊血病で倒れることを認めている。

Mouriquand<sup>3)</sup> もまた同様な事実を認めている。また山上<sup>4)</sup> は結核海猿の臓器のピ C 固定能力の減弱を認めた。人間についても Schroeder<sup>22)</sup>、Hasserbach<sup>6)</sup>、Gogga u. Scholz<sup>23)</sup> らはピ C 負荷試験によりて肺結核患者にピ C 欠乏を認め、ことに発熱あるもの、重症進行性のものに負荷ピ C の尿中排泄遅延を認め、また藤井<sup>5)</sup>、真部<sup>24)</sup> は血液内ピ C および負荷試験によりてまた Kaplan & Zonnis<sup>17)</sup> は血漿内ピ C 検査によりていずれも肺結核患者のピ C 欠乏を認めているが、高熱持続せる場合または重症者に著しいのであつてその他の場合は対照者と明確な差異を認めず、池内<sup>25)</sup> らの負荷試験例でも同様であつた。また Martin<sup>26)</sup> らはピ C 欠乏は病巣の広さに平行することを認むるも、Melzer<sup>27)</sup> は病巣の広さとの間に一定の関係を認めず、Haefli<sup>28)</sup> も肺結核におけるピ C の欠乏は疾病の軽重に平行しないといつている。また Kühnau<sup>29)</sup> は A u. C-Avitaminose の春に多く、しかも春に結核性疾患の多いのはおそらく結核性疾患が A および C 欠乏によつて惹起せられるものと考え、Bauke<sup>8)</sup> および Pilz<sup>9)</sup> はピ C の肺結核に好影響あることを認めているが、Kaplan u. Zonnis<sup>17)</sup> は 101 名の患者に毎日 200 mg の経口投与 6 カ月間に及んだが対照に比してとくに体重、体温、喀痰、一般状態、血液所見に好転を認めず、また水谷・外山<sup>20)</sup> らは 3 名の肺結核患者に毎日 300 mg を 28 日間にわたつて使用し、1 人宛 8.4 gr に達したが赤沈、血清蛋白、Fibrinogen、Albumin、globulin 量に変化なく、血糖、血像、血清 Ca 量および血液酸中和能等にも変化を認めず、ピ C が結核に特別な効果をきたさないことを認めた。Gogga u. Scholz<sup>28)</sup> も結核の治療にあたりあまり効果を認めなかつた。すなわち以上の文献から考察するも結核においてはある程度のピ C 欠乏が認められるが、それは高熱持続あるいは重症例に認められるのであつてその他の場合は対照と明確な差異を認めがたいのであり、結核の場合にもピ C 代謝は特異的なものでなく、病状によるピ C 補給如何が大なる役割を演ずるものと思われ、肺機能障害等による特異な欠乏あるいは結核菌による特殊な代謝亢進等はとくに明らかには証明されない。かかる観点より血液、脳脊髄液、諸組織内ピ C についての観察は結核に限定せず、ピ C に関する一般の文献について考察すれば、

(1) 血液内ピ C については、Stepp<sup>31)</sup> によれば、インドフェノール法により、その動揺範囲は非常に大であり、最低 0.1~0.2 mg % 最高 1.2~1.4 mg % またはそれ以上である。中等度の値は 0.8~1.2 mg % であつて、果物および野菜の投与により大なる値すなわち 1.4 mg % またはそれ以上の値が得られる。500 mg の静脈内注射によりて 2.4 mg % の値を得たりと。なお 0.4 mg % 以下の値を病的のもののみなしている。また

Schroeder<sup>32)</sup>は同法により15名の医師の血液内ピC量を定量して、0.73~1.28 mg %の値を得、好条件のもとに生活する若いものの平均値として0.91 mg %を報告し、血液内ピC定量の価値あることを主張し、さらに研究者の1人が1週間のC欠乏食により血液内ピC量は1.32 mg %から0.81 mg %となり、さらに1週間後には0.31 mg %になったことを報告している。L. K. Wolff<sup>33)</sup>も同法により0.4 mg %以下をピC不足状態と認め0.4~0.6 mg %を比較的低値となし、0.6~1.2 mg %を十分な状態と認めている。Baumann<sup>34)</sup>は血液内ピCの定量と負荷試験とを同時行ない、1日の負荷量の60~80%が排泄せられるまでに用いたピC量を体重で除した毎kgに対する負荷量と血液内ピC量との関係を表示し、健康人の血液内ピC量は0.45~2.45 mg %の間にあり、0.45 mg %以下はピC低減の状態にありといっている。その他インドフェノール法ではGabbe<sup>35)</sup>は健康人0.7~1.20 mg %, 患者では0.10~0.25 mg %の低値を認め、Degeller<sup>36)</sup>は0.14~1.7 mg %, Taylor<sup>37)</sup>らは健康人0.83~2.43 mg %, 瘰癧病0.55 mg %以下の値を認めた。

メチレン青法ではE. Trier<sup>38)</sup>は500回の検査を行ない0.00~1.4 mg %の値を得、平均値は0.4 mg %があり、その2/3は夏で0.30~0.55 mg %であり、冬では0.20~0.35 mg %, 5月には0.10~0.25 mg %であることを認め、血液内ピC定量の価値を認めている。なお同法でWahren<sup>39)</sup>は0.04~0.48 mg %を健康人の値と認め、その平均値は0.22 mg %であった。本邦人については加納<sup>40)</sup>はインドフェノール法にて血液総ピC量2.17~3.6 mg %平均3.04 mg %を認め、間島<sup>41)</sup>は同法にて、健康人の値として1.07~3.10 mg %平均1.61 mg %を認め、また動物実験により体内各組織のピC量は血液総ピCの増減とほぼ平行することを実証している。また野田ら<sup>42)</sup>は看護婦0.49~3.97 mg %, 職工0.27~2.15 mg %と報告している。なお比較的に新しい定量法としてのRoeの方法の変法により、照内ら<sup>21)</sup>は健康人(女子学生)111名では血液総C量0.2~1.4 mg %であり、高橋<sup>43)</sup>は成人133名では0.16~1.72 mg %平均0.70 mg %, 学童174名では0.04~1.87 mg %平均0.80 mg %であり、また1日平均42.4 mg のピCを摂取した幼児25名では平均0.93 mg %であった。結核についてはKaplan & Zonnis<sup>17)</sup>はインドフェノール法により50名の看護婦では0.20~1.56 mg %平均0.78 mg %, 101名の結核患者では0.10~1.93 mg %, 最高は白人(女)群で、平均0.68 mg %, 最低は黒人(男)群で平均0.38 mg %であり、重症例ではC低減しているが健康看護婦の間にも40%に比較的低値(0.7 mg %)を認め、また6カ月のピC経口投与によりその経過は対照とあ

まり変りがなかつたことを報告している。藤井<sup>5)</sup>は血液内総ピCを定量し(藤田比色法)、健康人0.86~2.68 mg %平均1.61 mg %, 肺結核患者では高熱持続せるものおよび重症者以外では明らかな差異を認めなかつた。また真部<sup>24)</sup>は56名の肺結核患者の血液内総C量0.80~2.02 mg %, 健康者24名、1.25~3.21 mg %であり、負荷試験(比較的重症者153名)でも排泄減少を認めた。しかし病型との関係は僅少であった。以上のように血液内ピC定量はピC代謝の判定のよき指標であり、また結核患者に認められた血液内ピC値の低下は結核に特異なものとは考えがたい。しかしDri-galski<sup>4)</sup>のごとく類似の食餌を摂取する人の血液内ピC量が区々であることおよび血液内ピCと疾病との間に一定の関係が認められない理由で血液内ピC量の価値を認めないものもある。

(2) 脳脊髄液については、その大部分が還元型として存在するので還元型だけを定量した報告が多い。諸動物については笠原・蒲生<sup>45)</sup>の報告では、家兎3.6 mg %、犬6.6 mg %, 山羊4.2 mg %, 猿2.3 mg %で、体内ピCを産生しうる猫、犬では饑餓時にもピC量の変化をみないが、猿では減少する。またPlaut u. Bülow<sup>6)</sup>は同一家兎の脳と脳脊髄液内ピCを定量し、脳は20 mg %, 脳脊髄液は3 mg %であった。人についてはMelka u. Klimo<sup>47)</sup>は277例の健康人および中枢神経患者について還元型ピC0.10~1.97 mg %と報告し、Plaut u. Bülow<sup>46)</sup>は50例の精神病および神経病患者において、0.10~3.0 mg %であり、精神・神経患者の一般に低値を認めている。なおSeyderkerm<sup>48)</sup>は約1 mg %であると報告し、LloydおよびSinclair<sup>49)</sup>は血漿値の2倍であると報告している。日本人については、小林<sup>0)</sup>は海軍軍人について1.7 mg %, 山本<sup>51)</sup>は健康人15名の総ピC量として1.05~2.83 mg %平均1.72 mg %, 山田<sup>52)</sup>は健康人10名では還元型1.16 mg %, 42名の神経系疾患では、脳膜炎および脳炎平均0.7 mg %, ことに結核性脳膜炎では減少し、平均0.47 mg %, 脊髄癆では0.67 mg %と報告している。なお谷口ら<sup>53)</sup>は健康児および脳水腫約50例について還元型、酸化型の両型を定量し、還元型0.34~3.16 mg %, 酸化型0.21~1.26 mg %と報告し、橋本<sup>54)</sup>は婦人を年齢別に定量し、1.68~3.05 mg %であり、北村<sup>55)</sup>の乳幼児(母乳)についての報告は3.36~5.84 mg %であった。また目黒<sup>56)</sup>は精神病患者について進行性麻痺(28例)0.51~5.33 mg %平均2.17 mg %は正常より高く、精神分裂症(32例)0.34~4.07 mg %平均1.55 mg %は正常範囲にありといい、躁病では発揚状態に多く、平静になるとき正常値になるといっている。Altmann<sup>57)</sup>らは癲癇、脊髄癆、進行性麻痺に低値を認めた。蒲生<sup>58)</sup>は小児脳膜炎、脳炎およびメニギ

スミスについて報告し、各種化膿性脳膜炎および脳炎の減少を認め、各種メニンギスミスはいずれも正常値であり、結核性脳膜炎の著減を認めている。脳脊髄液と脳との関係、および脳脊髄液内ピ C の由来については、Plaut u. Bülow<sup>46)</sup>によれば家兎では上述したようであり、1人体例では0.4 mg %および4 mg %であった。しかも両者のピ C 量は平行して変動することを認めている。また脳脊髄液内 C は年代とともに減少し老人では少ないといい、食餌中のピ C 量に影響されることを認めている。さらに脳脊髄液内 C の由来については脳との関係を眼房水と水晶体の関係に比較し、脳脊髄液内 C は脳に由来するものと考えている。また巽ら<sup>59)</sup>は脳膜炎時の脳脊髄液内 C の減少は血液および脳脊髄液の関門の障害だけでは説明できないといっている。また巽らによればピ C 投与により脳脊髄液内ピ C は増加するが一定量以上には保有されず、また少なくとも24時間以内には排泄されずといひ、すなわち血液内ピ C と脳脊髄液内ピ C とは簡単な平行関係でないことを示すものであろう。なお食餌の影響は Melka u. Klimo<sup>47)</sup>、野田ら<sup>42)</sup>によつても認められている。

(3) 臓器組織内ピ C については、動物では多数の報告があるが、人体についてははなはだ少なく、ことに総合的に検査された報告はきわめて少数である。人についての報告では、Yavorsky ら<sup>60)</sup>は67例の種々の年齢の人体について報告している。すなわちインドフェノール滴定法にて、24時間以内の剖見材料について行なっている。このピ C 値は還元型であつて、その含有量の順位は副腎、脳、脾臓、肝臓、脾臓、腎臓、肺臓、心臓、筋肉であり、それら臓器の平均値は大は副腎の55 mg %から小は心臓の4 mg %であつた。子供の胸腺は相当高値で、脾臓とほぼ類似していた。年令的に差異を認め10才以下では明らかに高値を示した。各個体では平均値の3倍もの高値のものから、平均値の1/2の低値のものまであつた。Góth ら<sup>61)</sup>も人の組織のピ C を測定しているが、脾臓以外は Yavorsky の値に比して低い。日本人について行なわれたものでは、生体では岡部<sup>62)</sup>は藤田比色法で11例の肝臓機能の正常と思われる患者で還元型ピ C を測定し、24.8 mg %、10例の胆石症では19.3 mg %で対照に比して低値であることを報告し、合屋<sup>65)</sup>は同法で健康人および胃癌の肝臓内ピ C を還元型および総 C 量について定量し、健康人還元型26.55 mg %、総 C 量30.24 mg %、胃癌還元型10.24 mg %、総 C 量13.22 mg %と報告している。矢沢・柏木<sup>64)</sup>も消化器癌患者50例について肝臓の還元型ピ C を定量し、1.0 mg %以下の例の多いことを報告している。沼田<sup>6)</sup>は健康人を含めて栄養失調患者8例の臓器について各種ビタミンおよびグルタチオンを定量しピ C については両型を測定しているが、栄養失調患者で

あるために値は一般に低い。榎本<sup>66)</sup>は癩患者について皮膚および臓器について測定しているがその値は一般に低値である。その他、藤田・海老原<sup>67)</sup>は動物の諸臓器とともに人の胃のピ C を定量して、還元型8.1 mg %、総 C 量11.3 mg %と報告し、若杉<sup>68)</sup>は人の結核腎のピ C を定量して、罹患部に減少を認めている。以上のごとく人の諸臓器についてのピ C の総合的報告ははなはだ少数であるが、Yavorsky・Góth らの報告を参照すれば、人の臓器のピ C 含有量は大体上記の順序であり、種々の疾病にさいして著しい減少をきたしていることがうかがわれる。総合的な臓器の値はいずれも人の屍体によるものであるが、岡部<sup>62)</sup>、合屋<sup>65)</sup>の肝臓だけではあるが生体より得られた値は大いに意義のあるところである。なお諸種の健康動物について得られた値(藤田<sup>67)</sup>、Wachholder<sup>69)</sup>、Ammon<sup>70)</sup>、Lloyd<sup>71)</sup>らを参照すればピ C 含有量の順位は大体 King<sup>72)</sup>の報告するところに一致する。すなわち脳下垂体(中葉2.6 mg /gr)、黄体、副腎皮質、幼弱胸腺、肝臓、脳、睾丸、卵巣、脾臓、甲状腺、脾臓、唾液腺、肺臓、腎臓、小腸、心臓、筋肉、脳脊髄液、血液の順であり、人の場合は健康値ではないが、ピ C 含有量の順位はほぼこれに一致している。また動物の諸臓器内ピ C 量がピ C 補給如何により鋭敏に変動することは Penney and Zilva<sup>73)</sup>、Kue-ther<sup>74)</sup>、小林<sup>75)</sup>・和田<sup>76)</sup>らの示すところであり、人の場合も同様であつて、ピ C 補給如何による臓器内ピ C 量の変動は生理的あるいは病的影響による変動を上まわるものと推測される。また健康動物組織内ピ C はそのほとんどすなわち80~90%が還元型として存在するのであるが、病的状態においては総 C 量の減少とともに還元型の占むる割合も減少をきたす(Martini, Bonsignore, Pinoth<sup>77)</sup>)。その他種々の病的状態(種々の細菌感染)、中毒(麻酔その他)、環境の変化(X線照射等)等により臓器内ピ C 量の減少することは多くの報告がある。

## 結 論

1) 主として肺結核患者について、血液、脳脊髄液および諸組織内ビタミン C (還元型 C および総 C 量)を定量し、その相互間の関連性を追求し、さらにビタミン C の代謝を検討した。

2) 血液については、肺結核患者89名を病状により5群に分かつて定量したが、その値の順位は作業患者群、無熱患者群、有熱患者群、重症末期患者群、下痢患者群の順であり、患者相互間の値の差は無熱患者群で大きく、ついで有熱患者群において大きく、作業患者群、重症末期患者群、下痢患者群では比較的小であつた。また各群の間に相当の値の差を認めたが、これは結核に特異的なものとは考えられず、病気の軽重およびそれに関連



しての摂取食餌の相違によるものと考えられる。

3) 脳脊髄液については肺結核の病状の比較的落着いた、脳脊髄液に異常のない16例では還元型C平均2.35 mg %, 総C量平均2.84 mg %であり、脳脊髄疾患14例では還元型C平均0.75 mg %, 総C量平均1.61 mg %であり、一般に減少を示し、ことに結核性脳膜炎(5例)においては還元型C平均0.30 mg %, 総C量平均0.97 mg %にてはなほ低値を示した。なお脳脊髄液内ビタミンCの動揺はとくに還元型Cにおいて著しかった。死後の脳脊髄液については一般に生前の値に比して還元型ならびに総C量いずれも高値を示した。

4) 脳と脳脊髄液との関係については、結核性脳膜炎(2例)では脳に相当多量に含有せられるに反して、脳脊髄液内の含有量は他疾患に比してはなほ少なく、結核性脳膜炎死亡以外の3例では量的に平行関係を示した。

5) 血液と脳脊髄液との関係については、大体平行関係を示し、ことに結核性脳膜炎(5例)ではいずれも平行して減少せり。しかし他の疾患では両者内のビタミンC量の動揺は必ずしも同様ではなかつた。

6) 臓器組織内ビタミンC(13例)はその大部分が還元型として存在し、その順位は副腎、脾臓、脳、肝臓、脾臓、甲状腺、心臓、筋肉の順であつた。

7) 血液と臓器内ビタミンCの関係については必ずしも平行的関係を示さなかつた。すなわちその値は区々であり、両者内C量は必ずしも簡単な平行関係では律しえないであろう。

8) 血液と尿中ビタミンCの関係は、両者の値が比較的よく平行関係を示した。

稿を終るにのぞみ、御校閲を賜つた慶応大学医学部石田二郎教授に感謝するとともに、終始御懇篤なる御助言を賜つた大森名譽教授に感謝いたします。

## 文 献

- 1) J.H. Roe & C.A. Kuether : J. Biol. Chem., 147 : 399, 1943.
- 2) Bieling : Z. f. usw., 102 : 568, 1924.
- 3) Mouriquand : Zit. nach Seyderhelm, Die Hypovitaminosen, 92, 1938.
- 4) 山上 : 結核, 14 (2) 昭11.
- 5) 藤井 : 日本内科学雑誌, 27 (9) 昭14.
- 6) Hasselbach : Z. Tbk. usw., 75 : 336, 1936.
- 7) E. Wernick : Dermat. Z., 75 : 177, 1937.
- 8) Bauke : Zit. nach Seyderhelm : Die Hypovitaminosen, 90, 1938.
- 9) Pilz : Med. Klin., 227, 1938.
- 10) Scholz : Zit. nach Seyderhelm, Die Hypovitaminosen, 91, 1938.
- 11) Pantschenko : Zit. nach Seyderhelm, Die Hypovitaminosen, 91, 1938.
- 12) Bronfin & Guttman : Am. Rev. Tbc., 31 : 1, 1935.
- 13) Thaddea : Dtsch. med. Wschr., 1171, 1936.
- 14) Trautwein : Beitr. klin. Tbk., 426, 1938.
- 15) 碓居 : 結核の臨床, 1 : 417, 昭13.
- 16) 藤井(美)・野坂 : 内科治療, 1038, 昭9.
- 17) Kaplan & Zonnis : Am. Rev. Tbc., 42 : 667, 1940.
- 18) 上原 : 日本消化機病学, 38 : 331, 昭14.
- 19) 藤田 : 臨床内科, 4 (3) 昭13.
- 20) 上原 : ビタミンと臨床, 351, 昭17.
- 21) 照内・望月 : ビタミン, 16 : 1, 昭34.
- 22) Schröder : Kl. W., 484, 1935.
- 23) Gogga u. Scholz : Zbl. Tbk. forsch., 78 : 233, 1937.
- 24) 真部 : 新潟医学会雑誌, 61 : 4, 昭22.
- 25) 池内・関野・水沼・永島 : 日本内科学会雑誌, 42 (11) 昭29.
- 26) Martin, Gustav u. Heise : A.J. Dig. Dis. a Nut., 4 : 364, 1937.
- 27) Melzer : Dtsch. Tbk. bl., 12, 290, 1938.
- 28) Haefliger : Dtsch. Tbk. bl., 11, 172 u. 185, 1937.
- 29) Kühnau : Dtsch. med. Wschr., 621, 1936.
- 30) 水谷・外山・伊藤・井下・岡田・坂本・西垣 : 結核, 14 : 1057.
- 31) Stepp : Ernährungslehre, 399 u. 407, 1939.
- 32) Schroeder : Dtsch. med. Wschr., Nr. 14, 1937.
- 33) L. K. Wolff : Schweiz. med. Wschr., 979, 1936.
- 34) Baumann : Klin. Wschr., 1246, 1937.
- 35) Gabbe : Klin. Wschr., 1389, 1934.
- 36) Degeller : Zit. nach Seyderhelm, Die Hypovitaminosen, 74, 1938.
- 37) Taylor, Chase u. Foulkner : Biochem. J., 30 : 1, 119, 1936.
- 38) E. Trier : Klin. Wschr., Nr. 28, 1938.
- 39) Wahren : Klin. Wschr., 1496, 1937.
- 40) 加納 : 東京医事新誌, 3033, 昭12.
- 41) 間島 : 実験消化器病学, 13(12)昭13 ; 14(2)昭14.
- 42) 野田・佐藤・牧野・阮徳茂 : 日本消化機病学, 35 : 昭11.
- 43) 高橋 : ビタミン, 7 (6・7) 昭29.
- 44) Drigalski : Klin. Wschr., Nr. 31, 1939.

- 45) 笠原・蒲生 : Collected papers from the Faculty of Medicine, Osaka, Imp. Univ., 37, 1936 ; do. 13, 1938.
- 46) Plaut u. Bülow : Klin. Wschr., 1, 744, 1934.
- 47) Melka u. Klimo : Klin. Wschr., 302, 1938.
- 48) Seyderhelm : Die Hypovitaminosen, 74, 1938.
- 49) Lloyd & Sinclair : Biochemistry and Physiology of Nutrition, 1 : 389, 1953.
- 50) 小林 : 海軍軍医会雑誌, 30 : 1, 昭16.
- 51) 山本 : 東北医学雑誌, 28 : 242, 昭16.
- 52) 山田 : 日本内科学会雑誌, 27 : 292, 昭14.
- 53) 谷口・浜本・平田・鈴木 : 児科雑誌, 439 : 1743, 昭11.
- 54) 橋本 : 同窓月報, 23 (13) 昭13.
- 55) 北村 : 児科雑誌, 424 : 1239, 昭10.
- 56) 目黒 : 市立札幌病院医誌, 4 : 49, 昭13.
- 57) Altmann u. Goldhammer : Klin. Wschr., 51 : 1793, 1937.
- 58) 蒲生 : 児科雑誌, 45 : 1003, 昭14.
- 59) 巽・蒲生・上村 : 精神神経学雑誌, 41 : 444, 昭12.
- 60) M. Yavorsky, P. Almaden & C. G. King : J. Biol. Chem., 106 : 525, 1934.
- 61) E. Góth & I. Littmann : cited by Lloyd and Sinclair, Biochem. and Physiol. of Nutrition, 1 : 381, 1953.
- 62) 岡部 : 日本消化機病学, 42 (6) 昭18.
- 63) 合屋 : 日本消化機病学, 41 (5) 昭17.
- 64) 矢沢・柏木 : 日本消化機病学, 39 (5) 昭15.
- 65) 沼田 : ビタミン, 2 : 22, 昭23.
- 66) 榎本 : レプラ, 14 (65) 昭18.
- 67) 藤田・海老原 : 東京医事新誌, 3012 : , 昭11.
- 68) 若杉 : 皮膚科泌尿科雑誌, 44 : 315, 昭13.
- 69) Wachholder u. Padestà : Zit. nach Fritz Gstirner, Chemische Vitamin-Bestimmungsmethoden, 90, 1939.
- 70) Ammon u. Dirscherl : Fermente, Hormone u. Vitamine, 386, 1938.
- 71) Lloyd & Sinclair : Biochemistry and Physiology of Nutrition, 1 : 380, 1953.
- 72) King, C.G. : The Vitamins, 333, 1939.
- 73) Penny & Zilva : cited by Lloyd and Sinclair, Biochem. and Physiol. of Nutrition, 1 : 381, 1953.
- 74) Kuether, Telford & Roe : cited by Lloyd and Sinclair, Biochem. and Physiol. of Nutrition, 1 : 381, 1953.
- 75) 小林 : 満洲医学雑誌, 29 : 667, 昭13.
- 76) 和田 : 大阪医学会雑誌, 37 : 1793, 昭13.
- 77) Martini, Bonsignore, Pinoth : Euad. Nutriz., 2 : 333, 1935.