胃切除術後および胃全摘術後患者に対する
ビタミン B₁₂の経口投与の有効性

国際親善総合病院外科
織田 道宏 加戸 秀一 竹内 弘久
畑 真 森藤 稔 掛川 昀夫

目的：大量経口投与されたビタミン B₁₂は血液浓度により吸収され、内因子を必要としない、胃切および胃全摘症例においてメコバラミン（メチコバール）の経口投与の有効性を検討した。方法：幽門側胃切除 B-I 法11例、胃全摘 R-Y 8例にメコバラミン日量15mgを3分で4週間経口投与し、血清ビタミン B₁₂濃度を測定した。成績：投与前、2および4週目の血清ビタミン B₁₂濃度は胃切除例で、412±33、581±62および701±94pg/ml、胃全摘で312±40、440±34および469±30pg/mlと増加した。胃切除ではビタミン B₁₂の投与前値と増加量に有意な正の相関を認め、逆に胃全摘例では負の相関の傾向を認めその増加に上限が示唆された。結論：常例のメコバラミン経口投与は、胃切除や胃全摘で吸収され、ビタミン B₁₂の補給に外来で容易に管理できる有効な方法である。

目的
食物中に含まれるビタミン B₁₂の吸収には、胃壁細胞から分泌される内因子を必要とするため、胃壁細胞が減少または消失している胃切除や胃全摘術後には、血清ビタミン B₁₂の有意な低下が認められている。

補酵素型ビタミン B₁₂であるメコバラミン（メチコバール）は、末梢性神経障害治療薬として臨床的に多用されている。その中には胃切除後と知らずに経口投与されている場合があるが、本来胃切除術および胃全摘術後のビタミン B₁₂欠乏症の治療には、ビタミン B₁₂を経口補充する必要があるとあり、この場合もメコバラミンを経口補充する必要があると思われる。

しかしわれわれは、末梢性神経障害患者のメコバラミンが経口投与され、異常に高濃度ビタミン B₁₂値を示した胃切除後術例を経験し、また大量高濃度に経口投与されたビタミン B₁₂は、内因子に無関係に濃度配分に従い受動的に吸収されるとの報告もあることから、胃切除術および胃全摘術後症例であってもメコバラミンの経口投与で血清ビタミン B₁₂値を増加させることは可能であるとの仮説をたて、本研究を計画した。

今回、胃切除術後と胃全摘術後の症例に経口的にメコバラミンを長期投与し、ビタミン B₁₂の吸収を調べ、その有用性の無を検討した。

対象と方法
対象は胃癌で手術を受けた症例21例（幽門側胃切除術 Billroth-I法（以下、胃切除と略記）11例、胃全摘術 Roux-en Y（以下、胃全摘と略記）8例）を用いた。患者は1999年5月から7月に外来で来院され、癌の再発を認められない胃切除および胃全摘術後症例のうち同意の得られた症例を対象とし、特に術後経過期間などに制約は設けなかった。

投与するビタミン B₁₂として、血液、細胞液中存在型の補酵素型ビタミン B₁₂であるメコバラミン（メチコバール）の顆粒を、1日の常用量1,500μgを3分で4週間経口投与した。

投与前、2週目および4週目に採血を行い血清ビタミン B₁₂値を CLIA 法にて測定した。

従来においてメコバラミン1,500μgを単回経口投与すると、投与後3時間で最高値に達し6時間には低下し始める血清ビタミン B₁₂値のピークを認めたとする報告、また胃全摘例においてもビタミン B₁₂1,000μgを単回経口投与すると、投与後3時間をピークとする急激な血清ビタミン B₁₂値の上昇を認めたとの報告から、投与直後に採血が行われると単回投与の効果を観ていることと同様になるため、これを避けるために、採血当日はメコバラミンの投与を中止した。

＜2001年1月31日受理＞ 別刷請求先：織田 道宏
〒245-0006 横浜市港南区西町1-28-1 国際親善総合病院外科
Fig. 1  Patients under distal and total gastrectomy were administered orally with 1.5 mg/day of Mecobalamin for 4 weeks. Blood level of vitamin B₁₂ was measured at periods of the pre-2 and 4 weeks administration of Mecobalamin.

MATERIALS AND METHODS

<table>
<thead>
<tr>
<th>n</th>
<th>Age(Y)</th>
<th>Post-Ope. Time(M)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Distal Gastrectomy B - 1</td>
<td>11</td>
<td>65.7 ± 3.3</td>
</tr>
<tr>
<td>Total Gastrectomy R - Y</td>
<td>8</td>
<td>63.3 ± 4.0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

The Blood Level Of Vitamin B₁₂

<table>
<thead>
<tr>
<th>Increase in Vit. B₁₂ (2 - 4 Weeks)</th>
<th>Increase in Vit. B₁₂ (0 - 2 Weeks)</th>
</tr>
</thead>
</table>

Table 1  There were data of eleven patients undergoing distal gastrectomy and 8 total gastrectomy before oral administration of Mecobalamin. There was no significant difference of all factors between both types of surgery.

<table>
<thead>
<tr>
<th>No</th>
<th>Age years</th>
<th>Sex</th>
<th>Surgery</th>
<th>Diagnosis</th>
<th>Months after Surg.</th>
<th>Vit. B₁₂ pg/ml</th>
<th>Fe mg/dl</th>
<th>Hb g/dl</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>42</td>
<td>F</td>
<td>D.G. B-1</td>
<td>G.C.</td>
<td>76</td>
<td>352</td>
<td>93</td>
<td>12.9</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>52</td>
<td>F</td>
<td>D.G. B-1</td>
<td>G.C.</td>
<td>22</td>
<td>320</td>
<td>59</td>
<td>13.0</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>61</td>
<td>F</td>
<td>D.G. B-1</td>
<td>G.C.</td>
<td>62</td>
<td>347</td>
<td>72</td>
<td>13.1</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>64</td>
<td>F</td>
<td>D.G. B-1</td>
<td>G.C.</td>
<td>54</td>
<td>662</td>
<td>48</td>
<td>11.9</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>66</td>
<td>M</td>
<td>D.G. B-1</td>
<td>G.C.</td>
<td>90</td>
<td>334</td>
<td>92</td>
<td>13.8</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>67</td>
<td>M</td>
<td>D.G. B-1</td>
<td>G.C.</td>
<td>22</td>
<td>389</td>
<td>145</td>
<td>13.0</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>69</td>
<td>F</td>
<td>D.G. B-1</td>
<td>G.C.</td>
<td>33</td>
<td>428</td>
<td>100</td>
<td>12.2</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>73</td>
<td>M</td>
<td>D.G. B-1</td>
<td>G.C.</td>
<td>50</td>
<td>305</td>
<td>87</td>
<td>12.7</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>75</td>
<td>M</td>
<td>D.G. B-1</td>
<td>G.C.</td>
<td>46</td>
<td>501</td>
<td>46</td>
<td>11.6</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>76</td>
<td>F</td>
<td>D.G. B-1</td>
<td>G.C.</td>
<td>12</td>
<td>358</td>
<td>98</td>
<td>11.6</td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>78</td>
<td>F</td>
<td>D.G. B-1</td>
<td>G.C.</td>
<td>180</td>
<td>536</td>
<td>180</td>
<td>11.9</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>43</td>
<td>F</td>
<td>T.G. R-Y</td>
<td>G.C.</td>
<td>56</td>
<td>221</td>
<td>72</td>
<td>12.2</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>58</td>
<td>F</td>
<td>T.G. R-Y</td>
<td>G.C.</td>
<td>9</td>
<td>373</td>
<td>61</td>
<td>10.4</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>59</td>
<td>F</td>
<td>T.G. R-Y</td>
<td>G.C.</td>
<td>11</td>
<td>530</td>
<td>62</td>
<td>11.4</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>61</td>
<td>M</td>
<td>T.G. R-Y</td>
<td>G.C.</td>
<td>35</td>
<td>319</td>
<td>110</td>
<td>12.8</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>66</td>
<td>M</td>
<td>T.G. R-Y</td>
<td>G.C.</td>
<td>41</td>
<td>245</td>
<td>145</td>
<td>16.3</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>68</td>
<td>F</td>
<td>T.G. R-Y</td>
<td>G.C.</td>
<td>42</td>
<td>283</td>
<td>36</td>
<td>11.2</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>68</td>
<td>M</td>
<td>T.G. R-Y</td>
<td>G.C.</td>
<td>21</td>
<td>156</td>
<td>70</td>
<td>12.5</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>83</td>
<td>M</td>
<td>T.G. R-Y</td>
<td>G.C.</td>
<td>360</td>
<td>356</td>
<td>96</td>
<td>11.9</td>
</tr>
</tbody>
</table>

D.G. B-1 : Distal Gastrectomy Billroth-1  G.C. : Gastric Cancer  T.G. R-Y : Total Gastrectomy Roux en Y
Fig. 2 This figure showed the changes of vitamin B<sub>12</sub> blood levels of all cases. There was no data over 600 pg/ml of vitamin B<sub>12</sub> blood level undergoing total gastrectomy.

Fig. 3 Oral administration of Mecobalamin increased the vitamin B<sub>12</sub> blood levels undergoing both types of surgery.

g/dl)は、胃切例（12.5±0.2g/dl）と胃全摘例（12.3±0.6g/dl）の間にt検定で有意差を認めなかった。

血清ビタミンB<sub>12</sub>値（正常値：233～914pg/ml）は、胃切例（412.0±335pg/ml）が胃全摘例（311.6±402pg/ml）に比べ高い傾向（p=0.07）をt検定で認めた。

(2)胃切例および胃全摘例におけるメコバラン経口投与後の血清ビタミンB<sub>12</sub>の変化
メコバラン経口投与後の血清ビタミンB<sub>12</sub>の変化を胃切例と胃全摘例に分けて検討した。

胃切例の個々のデーターの推移は、程度の差はあるが投与中増加し続ける場合と投与初期に増加し以後は増加しない場合がある。一方、胃全摘例は、投与初期に増加し以後は増加しない場合がほとんどで、4週目でも血清ビタミンB<sub>12</sub>値が600pg/mlを超えるものは認められなかった（Fig. 2）。

胃切例ではメコバラン投与前、投与後2週目および4週目の血清ビタミンB<sub>12</sub>値は、412.0±335、581.0±61.5および701.5±93.5pg/mlとそれぞれに対して有意に増加していた。胃全摘例では投与前、投与後2週目および4週目の血清ビタミンB<sub>12</sub>値は、311.6±40.2、440.4±34.2および468.9±30.3pg/mlとなり、投与前値に比べ有意な増加を認めた（p<0.01）が投与後2週目と4週目の血清ビタミンB<sub>12</sub>値には有意な差を認めなかった（Fig. 3）。

メコバラン投与中の前後2週間ごとの血清ビタミンB<sub>12</sub>の増加量をみると、胃切例では、前半と後半の2週間の増加量は、169.0±30.3と120.5±43.9pg/mlを2weeksで、これらの増加量に有意差を認めなかった。しかし胃全摘例では、前半と後半の2週間の増加量は、128.8±20.9と28.5±18.9pg/mlを2weeksで前半の増加量が有意に高く（p<0.01）、後半の増加量はわずかであった（Fig. 4）。

(3)メコバラン投与前の血清ビタミンB<sub>12</sub>値とメコバラン経口投与4週目の血清ビタミンB<sub>12</sub>の増加量の相関、および各パラメーターとの相関
メコバラン投与前の血清ビタミンB<sub>12</sub>値とメコバラン経口投与前4週目の血清ビタミンB<sub>12</sub>の増加量との相関を、胃切例と胃全摘例とに分けて検討した。

胃切例では有意な正の相関（R=0.799, p=0.003）を示し、メコバラン投与前の血清ビタミンB<sub>12</sub>値が高いほど血清ビタミンB<sub>12</sub>の増加量は大きかった（Fig. 5）。
一方、胃全摘剤例では、負の相関の傾向（$R = -0.674, p=0.067$）を示し、メコパラミン投与前の血清ビタミン$B_12$値が高いほど血清ビタミン$B_12$の増加量が小さかった（Fig. 5）。

最後に、メコパラミン投与前の血清ビタミン$B_12$値とメコパラミン経口投与4週目の血清ビタミン$B_12$の増加量について、年齢、術後経過期間、メコパラミン投与前の血清鉄値、およびヘモグロビン値との間で相関を調べた。

メコパラミン投与前の血清ビタミン$B_12$値とメコパラミン経口投与4週目の血清ビタミン$B_12$の増加量は、年齢、術後経過期間、およびメコパラミン投与前の血清鉄値との間に相関を認めなかった。

胃切除例のメコパラミン投与前の血清ビタミン$B_12$値とヘモグロビン値との間に負の相関を認めたが（$p<0.05$）、胃全摘剤例には認めなかった（Fig. 6）。

考 察

①健常人におけるビタミン$B_12$の吸収について

ビタミン$B_12$の吸収には、低濃度の時の主たる吸収経路である内因子依存性の吸収と、高濃度の時の主たる吸収経路である濃度勾配依存性の吸収がある。

ビタミン$B_12$はヒトの体内で合成されないため、外界から摂取する必要がある。通常1日あたり10～20μgのビタミン$B_12$が摂取される。ビタミン$B_12$は食物中（肉類）で蛋白として結合しており、酸性の胃内で蛋白分解酵素により消化を受けて遊離型のビタミン$B_12$となる。遊離型のビタミン$B_12$は、胃粘膜の壁細胞から分泌される分子量44,000の糖蛋白である内因子と結合し、ビタミン$B_12$-内因子複合体を形成する。また一部の遊離型ビタミン$B_12$は胃液R蛋白と結合するが、十二指腸や空腸で腸軸の酵素により分解され、再び遊離し内因子と結合し、ビタミン$B_12$-内因子複合体を形成する。このビタミン$B_12$-内因子複合体は回腸細胞のluminal membrane上の内因子受容体と結合し吸収される。このように内因子は食物中のビタミン$B_12$の吸収に必須である。内因子依存性のビタミン$B_12$の吸収率については、投与されるビタミン$B_12$が1μg程度までの低濃度では、その吸収率は60％以上であるが、その吸収率はわずか0.6μgに過ぎない。

大量高濃度に経口投与されたビタミン$B_12$は、内因子に無関係に濃度勾配に従い受動的に回腸上部から下部にかけて吸収される。濃度勾配依存性のビタミン$B_12$の吸収率については、投与されるビタミン$B_12$が500～1,000μgの大量経口投与では、その吸収率は2～5％と低いもので、その吸収量は10～50μgであると報告されている。健常人では、ビタミン$B_12$の吸収は内因子依存性の吸収と濃度勾配依存性の吸収が双方かみ合って行われている。

健常人にメコパラミンを単回経口投与した後の血清ビタミン$B_12$値の変動を調べ、投与後3時間に最高値に達し8時間後では低下し始める濃度勾配依存性吸収のピークと投与後8～12時間に認められる内因子依存性のピークがあることを報告している。健常人にメチルコパラミンを1,500μg12週間経口投与し血清ビタミン$B_12$値の変動を調べると、投与4週目には投与前値の200%前後の値を示していた。

②胃全摘のビタミン$B_12$の吸収について

胃全摘後は胃粘膜の壁細胞が減少し、それに伴い内因
因子も減少していると考えられる。また、胃排泄の変化なども加わりビタミンB₆の吸収は低下していると思われる。

今回、胃切例におけるメコパラミン投与4週目のビタミンB₆の値は前値の約170%で、健常人に比べやや低下していたが、前値の200%を越す値を示した症例も3例含まれていた。また、胃切例においてメコパラミン投与前の血清ビタミンB₆値が高い症例は、血清ビタミンB₆の増加量が大きかった。このことは、胃切例でメコパラミン投与前の血清ビタミンB₆値が高い症例はビタミンB₆の吸収に適した症例であり、日常生活でビタミンB₆の吸収が良好に行われていることを示している。

個々の例をみれば、術後経過観察期間が長くなるに従って血清ビタミンB₆値は低下していくと思われるが、今回研究自体、術後経過観察症例はメコパラミン投与前の血液ビタミンB₆値が低いあるいは血清ビタミンB₆の増加量が少ないと言えず、術後経過観察期間とビタミンB₆の吸収との間には関連がないと思われた。

また、健常人と胃切例と胃全摘例の間に血清ビタミンB₆の増加量に差が認められたことから、胃切切除はビタミンB₆の吸収に関与していると考えられたが、今回胃疾に対する定型的な胃切除のため、胃切除例に差が少なく、胃癌の占拠部位とビタミンB₆の吸収に関連が認められず、胃切除量の程度の違いとビタミンB₆の吸収との関連を調べることはできなかった。

胃全摘例には壁細胞がなく、内因子は消失しているため、術後経過観察症例には、ビタミンB₆欠乏症が必要と考えられる。

今回、胃全摘例におけるメコパラミンの投与4週目のビタミンB₆の値は前値の約150%で、健常人の半分であったが、全例に血清ビタミンB₆値の増加を認めた。メコパラミンの用量（大量高濃度に相当）の経口投与では内因子を介さずに吸収が行われることがわかった。メコパラミン投与前の血清ビタミンB₆値が高い症例は、血清ビタミンB₆の増加量が少なかったことから、メコパラミンが濃度勾配に従い受動的に吸収される場合、その投与量により血清ビタミンB₆値の上昇に限界があると考えられた。しかしながら、胃全摘例において、ビタミンB₆の低下による巨細球性貧血がメチルコパラミンの経口投与により改善したとする報告11や、ビタミンB₆の低下した胃全摘後症例でメチルコパラミンの経口投与が血清ビタミンB₆の低下を改善したとする報告12もあり、胃全摘例に対するメコパラミンの用量の経口投与は臨床的に有効である。

今回の胃切例と胃全摘例におけるメコパラミンの吸収の違いは、内因子の有無が原因と考えられるが、大量高濃度の単回経口投与では濃度勾配による吸収が主体であり、内因子を介する吸収の割合はわずかであり、総吸収量に占める内因子の関与は少なく、経口投与により胃切例と胃全摘例の間に生じたメコパラミンの吸収の違い説明するには不十分である。この違いの説明の一つとして濃度勾配による吸収と内因子を介する吸収のピークにずれがあることがその原因の一つと考えられる。それは内因子を介する吸収のピークが濃度勾配による吸収のピークより遅く、しかも長いため関連経口投与ではなく内因子を介する吸収によりメコパラミンが血中に蓄積していくのではないかと思われた。

胃切例および胃全摘例ともにビタミンB₆の吸収障害のため術後経過観察に伴いビタミンB₆の血中濃度が低下し、巨細球性貧血などの欠乏症状を呈する。従来より、治療のためにはビタミンB₆製剤の筋注が必要であると言われている。今回、胃切例および胃全摘例ともに経口投与されビタミンB₆製剤（メコパラミン）は、健常人と比べて吸収しにくいものの、胃切例では程度の差こそあれ多くの症例でビタミンB₆の血中濃度を漸増させ、また胃全摘例でも正常値の中央付近まで増加させ維持することがわかった。このことは胃切例および胃全摘例において筋注をせずとも長期経口投与によりビタミンB₆の血中濃度の低下を抑え、欠乏症の発症を抑えることができることを示している。さらにこれは胃摘の場において、患者の筋注を続けることへの不安や苦痛を取り除き、また外来での管理を容易にすることもできる。また、胃切例および胃全摘例に対する末梢性神経障害の治療のために、わざわざ筋注しなくても、メコパラミンを通常量長期経口投与することで治療が可能であるとも考えられた。ただ胃全摘例のひとつ、または胃切例の一部にはビタミンB₆の吸収の程度に限界を認めていることから、今後さらに経過観察を行い、投与量や投与法を工夫していく必要がある。胃切例および胃全摘例は、それぞれの症例によりビタミンB₆の吸収の程度が異なるため、それを知り、理解したうえでメコパラミンの経口投与を行うことは治療上大切なものである。

文献
1) 内山幸信：4) ビタミン欠乏症：杉本恒明、小俣政
Effect of the Oral Administration of Vitamin B₁₂ to Patients under Distal and Total Gastrectomy

Michihiro Orihara, Syuichi Kato, Hirohisa Takeuchi, Makoto Hata, Minoru Moriwaki and Teruo Kakegawa
Department of Surgery, International Goodwill Hospital

Objectives: At high dosage, orally administered vitamin B₁₂ is absorbed by a gradient of concentration, not by an intrinsic factor. We studied the effect of oral administration of Mecobalamin (Methicobal) to patients undergoing distal and total gastrectomy. Methods: Eleven patients undergoing distal gastrectomy B-1 and 8 total gastrectomy R-Y were orally administered 1.5 mg/day of Mecobalamin, divided into 3 times/day, for 4 weeks. Blood levels of vitamin B₁₂ were measured. Results: In distal gastrectomy, blood levels of vitamin B₁₂ preceding and after 2 and 4 weeks administration of Mecobalamin, were 412+/−33, 581+/−62, and 701+/−94 pg/ml. In total gastrectomy, they were 312+/−40, 440+/−34, and 469+/−30 pg/ml. Oral Mecobalamin administration increased vitamin B₁₂ blood levels in patients undergoing both types of surgery. The correlation between the vitamin B₁₂ blood levels before administration and increasing vitamin B₁₂ after 4 weeks of administration was a significant positive correlation in distal gastrectomy but tended to be negative in total gastrectomy. Conclusion: Oral Mecobalamin administration at the usual dosage effectively provided patients undergoing distal and total gastrectomy with vitamin B₁₂ and was easily controlled at the clinic.

Key words: oral administration of vitamin B₁₂, Mecobalamin, distal gastrectomy, total gastrectomy

Reprint requests: Michihiro Orihara Department of Surgery, International Goodwill Hospital 1-28-1 Nishigaoka, Izumi-ku, Yokohama, 245-0006, JAPAN