

SERUM B₁₂ LEVELS IN IRON DEFICIENCY ANEMIA

鉄欠乏性貧血における血清 B₁₂ 値

LEONARD A. SAGAN, M.D.

KEIICHI OHKI, B.S. 大木圭一



TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC業績報告書は、ABCCの日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

SERUM B₁₂ LEVELS IN IRON DEFICIENCY ANEMIA

鉄欠乏性貧血における血清 B₁₂ 値

LEONARD A. SAGAN, M.D.

KEIICHI OHKI, B.S. 大木圭一

Department of Medicine 臨床部



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE
with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

(米国原子力委員会, 厚生省国立予防衛生研究所および米国公衆衛生局の研究費による)

CONTENTS

目 次

Introduction	緒 言	1
Method	方 法	1
Results	成 績	2
Discussion	要 約	4
Summary	考 案	5
References	参考文献	6

TABLE

表

1. Mean level of hemoglobin and serum B ₁₂	3
平均血色素量とB ₁₂ 値	

FIGURES

図

1. Relationship of serum B ₁₂ to treatment of iron deficiency anemia	3
血清B ₁₂ と鉄欠乏性貧血治療の関係	
2. Relationship of serum B ₁₂ to hemoglobin	4
血清B ₁₂ と血色素との関係	

SERUM B₁₂ LEVELS IN IRON DEFICIENCY ANEMIA

鉄欠乏性貧血における血清 B₁₂ 値

INTRODUCTION

In addition to pernicious anemia, a number of clinical conditions have been described which are associated with depressed serum B₁₂ levels. Among these are a host of conditions including megaloblastic anemia due to folic acid deficiency, dietary deficiency of vitamin B₁₂, fish tapeworm anemia, partial or total gastrectomy, intestinal diverticulosis and the blind loop syndrome.¹ Also some apparently normal individuals have low serum B₁₂ values. Levels in the range of clinical pernicious anemia can be found among relatives of patients with pernicious anemia, women in normal pregnancy, and vegetarians.²

In 1959 Cox *et al*³ described low serum B₁₂ levels in certain patients with iron deficiency anemia. The present study was designed to verify that finding as well as to evaluate the effect of treatment with iron medication.

METHOD

As part of its research program to study the late effects of radiation in survivors of the atomic bombs, the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC) in conjunction with the Japanese National Institute of Health (JNIH), conducts biennial medical examinations on the selected population which comprises the ABCC-JNIH Adult Health Study sample.⁴

The patients herein described as Groups 1 and 2 were selected from among those examined in Nagasaki who had had a hemoglobin value of less than 11.0 g/100 ml at examination 2 years previously and who had responded to iron therapy sufficiently to justify a diagnosis of iron deficiency anemia. Almost all were women of child bearing age. At

緒 言

血清 B₁₂ 値の低下に関係のあるものとしては、悪性貧血のほかに若干の臨床的疾患があげられている。この中には、葉酸欠乏による巨赤芽球性貧血、食餌におけるビタミン B₁₂ の欠乏、魚類条虫貧血、一部または全胃切除、腸管多発性憩室症およびブラインド・ループ症候群が含まれている。¹ また正常と思われる者の中にも血清 B₁₂ 値の低いものもある。悪性貧血患者の近親者、正常な妊娠中の婦人および菜食主義者の中にも臨床的に悪性貧血の範囲内の血清 B₁₂ 値を有する者を見ることがある。²

1959年 Cox ら³ は鉄欠乏性貧血患者の中に血清 B₁₂ 値が低いことを認めたと報告している。本研究はその所見を確かめ、同時に鉄剤療法の効果を評価するために企てられたものである。

方 法

原爆被爆生存者における放射線の後影響を調査するための研究計画の一環として、原爆傷害調査委員会(ABCC)は厚生省国立予衛生研究所(予研)と共同で、選択された人口集団からなる ABCC-予研成人健康調査標本について2年ごとに診察を行なっている。⁴

本文において第1および第2群と定めたものは、長崎における被検者の中で、2年前の診察の際血色素量が11.0 g/100ml 以下であり、鉄剤投与が十分な効果を示し、鉄欠乏性貧血の診断が正しかったと考えられる症例を選んだものである。選んだ者のほとんどすべては妊娠可能年齢の婦人であった。今回

the present examination each had a serum B₁₂ and serum iron determination in addition to the routine physical and laboratory examination.

If hemoglobin of less than 11.0 g/100 ml was again found and the red blood cell indices, serum iron and appearance of cells on smear were compatible with recurrence of iron deficiency, patients were again given oral iron therapy. Red blood cell indices, serum B₁₂ and iron determinations were repeated at approximately 6 weeks. Such persons are herein described as Group 1.

Group 2 patients are those who were anemic at prior examination and treated but who had maintained normal hemoglobin values of 11.0 g/100 ml or more until the present examination period.

A 3rd group was selected from persons who were not anemic at the 1st and 2nd examinations. These serve as controls (Group 3). Serum B₁₂ determinations were done by microbiologic assay using *Lactobacillus leishmannii*.⁵ Analysis was done once weekly using aliquots of fresh frozen pooled serum as a control.

RESULTS

Serum B₁₂ levels, and tendency to relapse after iron therapy, showed no relationship with the subjects' distance from the hypocenter at the time of the bombing.

Group 1 patients in relapse had mean levels of serum B₁₂ significantly lower than the mean levels of Groups 2 and 3 ($P < .0005$). Groups 2 and 3 did not significantly differ from each other. Table 1 summarizes the mean hemoglobin and B₁₂ values in the 3 study groups.

In Group 1, 55 patients responded to iron therapy with hemoglobin gains of at least 1.0 g/100 ml. For the remaining 3 patients hemoglobin levels rose between 0.5 - 1.0 g/100 ml. The mean rise was 2.0 g/100 ml. Six patients whose hemoglobin levels fell during the treatment period were considered treatment failures and excluded.

の診察では、各症例につき、通常の全身検査および臨床検査のほかに、血清B₁₂および血清鉄測定も行った。

血色素量が再び11.0 g/100 ml以下であり、赤血球指数、血清鉄および塗抹検査における細胞の形状が鉄欠乏の再発を示した場合は、患者に再び鉄剤の経口療法を施した。赤血球指数、血清B₁₂および血清鉄測定を約6週間目に繰り返して行なった。このような症例を本文では第1群と定めた。

第2群は、前回の診察の際貧血であって治療を受け、今回の診察時まで11.0 g/100 mlまたはそれ以上の正常血色素量を維持してきた症例である。

第3群は1回目でも、また2回目の診察の際も貧血でなかった者を選んだもので、これを対照群とした。血清B₁₂測定には *Lactobacillus leishmannii* を用い微生物学的検査法によって行なった。⁵ 新鮮な凍結保存血清を対照として使用し、1週間に1回定量分析を行なった。

成績

血清B₁₂値および鉄剤投与後の貧血再発傾向は、被爆時の爆心地からの距離とは関係がなかった。

第1群の貧血再発患者における血清B₁₂の平均値は、第2群および第3群の平均値よりも低く有意の差が認められた($P < .0005$)。第2群と第3群の間には有意の差は認められなかった。表1は3つの研究対象群の平均血色素量とB₁₂値をまとめたものである。

第1群においては、55名が鉄剤投与によって効果をあらわし、血色素量は少なくとも1.0 g/100 ml以上増加した。残り3名の血色素量は0.5-1.0 g/100 ml増加した。平均増加は2.0 g/100 mlであった。治療中に血色素量が減少した6名の患者は治療の失敗とみなし除外した。

TABLE 1 MEAN LEVEL OF HEMOGLOBIN AND SERUM B₁₂表1 平均血色素量とB₁₂値

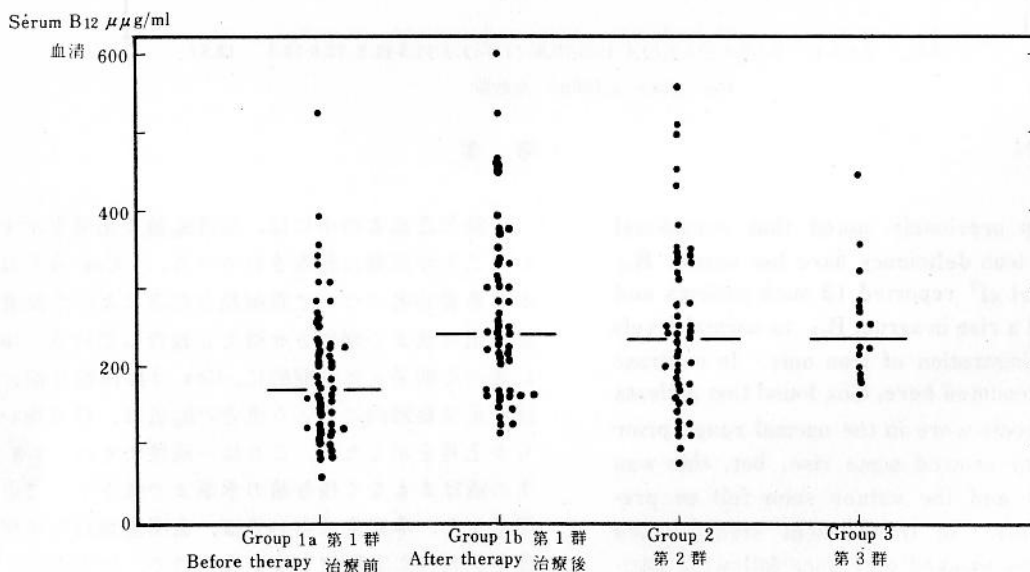
Group 群	Category 区分	Hemoglobin g/100 ml 血色素	Serum B ₁₂ μg/ml 血清B ₁₂	Subjects 対象者数
1a	Before therapy 治療前	9.9	198.3	58
1b	After therapy 治療後	11.9	276.8	58
2	2 years after therapy 治療2年後	12.0	254.3	52
3	Control 対照	12.9	250.3	16

The mean serum B₁₂ level for the pre-treatment group, 198.3 μg/ml was within normal limits; however, following iron therapy, there was a significant rise to a mean level of 276.8 μg/ml. Figure 1 shows the range of values to be great both before and after therapy. Because of this, median values are more useful than mean values in evaluating changes. Forty-six patients (82%) responded to iron therapy with rises in their serum B₁₂ levels. The mean increment in B₁₂ for this group was 79 μg/ml.

Of the 12 patients whose B₁₂ levels fell following therapy, 10 had hemoglobin levels between 10.5 - 10.9 g/100 ml prior to therapy, i.e., they

全群の治療前の血清B₁₂の平均値は198.3 μg/mlであって、これは正常範囲内であった。しかしながら、鉄剤投与後、平均値は276.8 μg/mlとかなり上昇した。図1は治療前と治療後における血清B₁₂値の範囲の広がり大きいことを示す。このために、変動を評価するには中央値の方が平均値よりも一層有用である。46名(82%)の患者が鉄剤投与によって効果をあらわし、血清B₁₂値が上昇した。この群におけるB₁₂値の平均上昇は、79 μg/mlであった。

治療後B₁₂値の低下を示した12名の中で、10名は治療前血色素量が10.5 - 10.9 g/100 mlであった。すなわち、これらの症例は最も軽度の貧血を有する

FIGURE 1 RELATIONSHIP OF SERUM B₁₂ TO TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA図1 血清B₁₂と鉄欠乏性貧血治療の関係

were in the group with the mildest degree of anemia. Of the 48 patients who began iron therapy with hemoglobin levels less than 10.5 g/100 ml, 46 had increased serum B₁₂ following therapy.

The 52 patients who had maintained their hemoglobin levels above 11.0 g/100 ml at the 2nd examination had serum B₁₂ levels not significantly different either from Group 3 or from Group 1 following therapy.

Figure 2 shows the apparent correlation between serum B₁₂ and hemoglobin; the greater the degree of anemia, the lower the serum B₁₂ level.

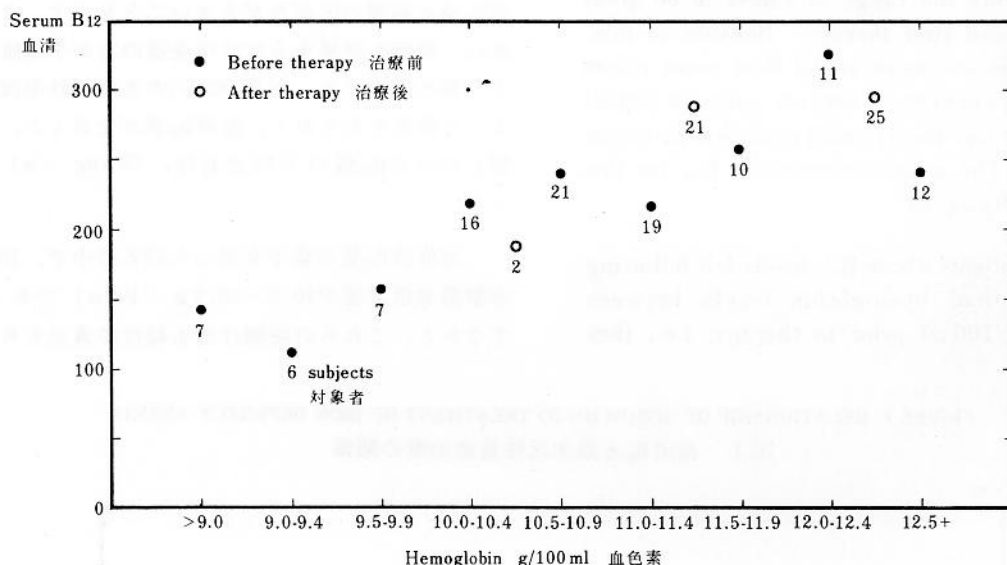
群に属していた。血色素量が10.5 g/100 ml以下の時に鉄剤投与を開始した48名の患者のうち、46名は治療後血清B₁₂値が増加した。

2回目の診察時に11.0 g/100 ml以上の血色素量を維持していた52名の血清B₁₂値には、第3群および治療後の第1群に比べて有意の差はなかった。

図2は血清B₁₂と血色素量との見かけ上の相関関係を示す。貧血の程度が重篤であるほど、血清B₁₂値は低い。

FIGURE 2 RELATIONSHIP OF SERUM B₁₂ TO HEMOGLOBIN

図2 血清B₁₂と血色素量との関係



DISCUSSION

It has been previously noted that occasional patients with iron deficiency have low serum B₁₂ levels. Cox *et al*³ reported 13 such patients and demonstrated a rise in serum B₁₂ to normal levels with the administration of iron only. In contrast to the data presented here, Cox found that patients whose B₁₂ levels were in the normal range prior to iron therapy showed some rise, but, this was only transient and the values soon fell to pre-treatment levels. In the present study, since serum B₁₂ was assayed only once following initi-

考 案

鉄欠乏患者の中には、血清B₁₂値が低値を示すということが以前に報告されている。Cox ら³ はかかる患者13名について鉄剤投与のみによって血清B₁₂値を正常値まで増加させ得たと報告している。本文に述べた結果とは対照的に、Cox は鉄剤投与前にB₁₂値が正常範囲内にあった患者のB₁₂値は、投与後いくらか上昇を示したが、これは一過性のものにすぎず、その値はまもなく投与前の水準まで低下することを発見した。本研究においては、血清B₁₂値は治療開始後1回だけしか測定していないので、ほとんどすべ

ation of therapy, it is possible that the apparent rise found in almost all cases was an artefact of the arbitrary time interval chosen and subsequent assay might have demonstrated lower levels. However, the evidence of the Group 2 patients would seem to mitigate against this possibility since these patients, treated 2 years previously, maintained mean levels of serum B_{12} statistically indistinguishable from those assayed in the early post-treatment period.

No group of non-iron-deficient patients was treated with iron. Of 21 patients with initial hemoglobin values between 10.5-11.0 g/100 ml only 13 showed a rise in serum B_{12} level with iron therapy, whereas, of 48 patients with hemoglobin values less than 10.5 g/100 ml, 46 showed a rise in serum B_{12} level with therapy, therefore, correction of iron deficiency is apparently a far more significant factor in producing the rise than is the effect of iron treatment *per se*.

Cox suggested a defect in gastric secretion of intrinsic factor as responsible for the depressed serum B_{12} levels. Later, Biggs *et al*⁶ demonstrated malabsorption of Co^{58} labelled B_{12} in iron deficient rats, corrected by the addition of rat gastric juice. This would seem to confirm the speculation of Cox that intrinsic factor secretion is defective in iron deficiency.

The present data indicate that, not only is the mean level of serum B_{12} depressed in iron deficient patients, but that almost all persons with hemoglobin levels of less than 10.5 g/100 ml will demonstrate some rise in their serum B_{12} levels when their iron deficiency is corrected. This is indirect evidence that a decrease in the secretion of intrinsic factor may be as common in iron deficiency as is the known decrease in the secretion of hydrochloric acid, and, that the gastric secretion of intrinsic factor may be as sensitive to iron deficiency as is hydrochloric acid secretion. That gastric secretion of hydrochloric acid and of intrinsic factor may occur independently has been shown,⁷ but in general, among non-anemic persons secretion of intrinsic factor as measured by absorption of Co^{60} labelled B_{12} and of hydrochloric acid parallel each other.⁸

ての症例において認められた血清 B_{12} 値の見かけ上の上昇は、任意に定めた時間的間隔による人為的なものであったという可能性があり、その後測定しておれば血清 B_{12} 値はより低い値を示したかもしれない。しかしながら、第2群の症例の成績はこの可能性を減ずるように思われる。その理由は、第2群の患者は2年前に治療を受けながらも、その後の血清 B_{12} の平均値は治療終了直後に測定した血清 B_{12} 値と統計的に差異のない値を維持していたからである。

非鉄欠乏症例の群については鉄剤投与を行っていない。初診時の血色素量が10.5-11.0 g/100 mlであった21名のうち、13名は鉄剤投与によって血清 B_{12} 値の上昇を示した。一方、血色素量が10.5 g/100 ml以下の48名の中では、46名が治療によって血清 B_{12} 値の上昇を示した。したがって、鉄欠乏の是正は、鉄剤療法そのものの効果よりもむしろ血清 B_{12} 値を上昇せしめる上に、はるかに有意義な要素であると思われる。

Cox は内因子の胃分泌欠損が血清 B_{12} 値を低下せしめる原因であることを示唆した。その後、Biggs ら⁶ は鉄欠乏のねずみに Co^{58} の指標を付した B_{12} を与えたところ、その吸収は不良であったが、ねずみの胃液を加えることによってこの状態は是正できることを証明した。これは内因子分泌欠損が鉄欠乏においてみられるというCoxの推測を確認しているように思われる。

本研究の成績によると、鉄欠乏症例における血清 B_{12} の平均値は低下しているのみならず、血色素量10.5 g/100 ml以下のほとんどすべての人の血清 B_{12} 値は、その鉄欠乏が是正されると若干上昇することを示している。これは、鉄欠乏においては、胃酸分泌減少と同じように内因子分泌減少が一般にみられるかもしれないということ、および内因子の胃分泌は胃酸分泌と同様に鉄欠乏に対して敏感であるかもしれないということを間接的に示すものである。胃酸分泌と内因子の胃分泌は別々に起るかもしれないことは報告されているが、⁷ 一般には、非貧血者において、 Co^{60} の指標を付した B_{12} の吸収によって測定した結果、内因子分泌と胃酸分泌とはお互いに平行している。⁸

SUMMARY

The effect of iron therapy on the level of serum B_{12} was investigated among a group of patients with iron deficiency anemia. Of 58 patients so studied, 46 showed some rise in post-treatment levels of B_{12} . This is evaluated as indicating that gastric secretion of intrinsic factor is depressed in the majority of iron deficient patients.

要 約

鉄欠乏性貧血を有する症例群において鉄剤投与が血清 B_{12} 値におよぼす影響を調査した。58名の被検患者のうち、46名は治療後血清 B_{12} 値が幾分上昇した。これは、鉄欠乏症例の大多数における内因子胃分泌が低下しているということを示すものと評価される。

REFERENCES

参考文献

1. SPRAY CH, PHIL D: The estimation and significance of the level of vitamin B_{12} in serum. *Postgrad Med J* 38:35, 1962
(血清ビタミン B_{12} 値の評価および意義)
2. VOKES F, BADENOCH J, SINCLAIR HM: Human dietary deficiency of vitamin B_{12} . *Voeding* 16:590, 1955
(人間の食餌におけるビタミン B_{12} 欠乏)
3. COX EV, MEYNELL MJ, *et al*: Inter-relation of vitamin B_{12} and iron. *Lancet* 2:998, 1959
(ビタミン B_{12} および鉄の相互関係)
4. HOLLINGSWORTH JW, BEEBE GW, *et al*: Medical findings and methodology of studies by the Atomic Bomb Casualty Commission on atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. Proceedings of the Seminar sponsored by the United Nations and the World Health Organization held in Geneva 5-9 September 1960. New York, United Nations, 1962. pp 77-100
(広島および長崎における被爆生存者に関するABCC調査の医学的所見と方法)
5. MEYNELL MJ, COOKE WT, *et al*: Serum cyanocobalamine level in chronic intestinal disorders. *Lancet* 1:901, 1957
(慢性腸管障害における血清シアンコバラミン値)
6. BIGGS JC, TAYLOR MS, *et al*: Effect of iron deficiency on the absorption of vitamin B_{12} in the rat. *Gastroenterology* 43:43, 1962
(ねずみにおけるビタミン B_{12} 吸収に対する鉄欠乏の影響)
7. MCINTYRE PA, HAHN R, *et al*: Genetic factors in predisposition to pernicious anemia. *Bull Johns Hopkins Hosp* 104:309-42, 1959
(悪性貧血罹病における遺伝的要因)
8. CALLENDER ST, RETIEF FP, WITTS LJ: The augmented histamine test with special reference to achlorhydria gut. *J Brit Soc Gastroent* 1:326-36, 1960