

---

**トピックス**

---

## ビタミン B<sub>12</sub> の経口療法の臨床的有用性 Clinical usefulness of oral vitamin B<sub>12</sub> treatment

### はじめに

ビタミン欠乏症の原因として摂取不足や吸収障害が挙げられ、ビタミン B<sub>12</sub> は以下に述べるように、非常に特殊な機構により吸収されるため、特に吸収障害が問題となるビタミンである。巨赤芽球性貧血の原因として、葉酸・ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏が挙げられるが、葉酸欠乏の原因として摂取不足が多いのに対し、ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏の原因としては吸収障害が最も重要である<sup>1)</sup>。

タンパク質と結合した食品中のビタミン B<sub>12</sub> は、胃酸およびペプシンの作用により、食品から遊離し、唾液腺由来のハプトコリンと結合する。十二指腸において、タンパク質分解酵素によってハプトコリンが分解し、遊離したビタミン B<sub>12</sub> は、胃の壁細胞から分泌される内因子 (intrinsic factor (IF)) と結合し、IF-ビタミン B<sub>12</sub> 複合体は、回腸末端の、特異的吸収部位から吸収される。

ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏となる主要な要因として、胃切除や自己免疫性萎縮性胃炎が挙げられる。これらはいずれも、吸収障害を機序としている。胃切除では内因子と胃酸の両方の分泌障害によってビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症が引き起こされ、自己免疫性萎縮性胃炎では自己抗体の胃の壁細胞への攻撃による内因子の分泌障害によってビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症、特に悪性貧血が引き起こされる。このような吸収障害に対しては、食品からのビタミン B<sub>12</sub> 摂取量増加ではなく、ビタミン B<sub>12</sub> 補充療法として、筋肉注射が標準法とされてきた。しかし近年、薬剤としてのビタミン B<sub>12</sub> の経口療法によっても、筋肉注射と同等の効果が得られるという報告がされてきているため、トピックスとして紹介する。

### ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症に対する経口大量療法

上記の特異的吸収機構とは別に、小腸全体にビタミン B<sub>12</sub> の特異的吸収機構が存在する。この吸収機構では、吸収率は 1~2% 程度と低いものの、大量に投与することによって内因子を必要とせず一定量が吸収

される。特異的吸収機構は 1 回の食事あたり 2 μg 程度の摂取で飽和するが、非特異的吸収機構は受動的吸収なので上限はない<sup>2)</sup>。日本人の食事摂取基準 (2020 年版) において、成人のビタミン B<sub>12</sub> 推奨量は、2.4 μg/日とされているが、大量に投与した場合、非特異的吸収機構の吸収率が低いとしても、それを上回る量の吸収が可能である。例えば、わが国では末梢神経障害に対して、メチコパール<sup>TM</sup> (250 μg 錠・500 μg 錠; メコバラミン, メチル B<sub>12</sub>) として、750~1,500 μg/日が処方される。この量であれば、もし吸収率が 1% であったとしても、7.5~15 μg/日が吸収されることになる。

### コクランレビューの結果

コクランライブラリーは、非常に信頼度の高いシステマティックレビューが掲載されるデータベースである。2018 年に、ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症に対する経口療法と筋注療法の比較に関するシステマティックレビューが発表された<sup>3)</sup>。2017 年 7 月までに発表されたランダム化比較試験 (RCT) を対象とし、血清ビタミン B<sub>12</sub> 濃度・ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏に伴う症状・介入に伴う有害事象が主要評価項目であった。このうち、著者らの基準に合致する論文は 3 編であり、対象者は 153 名 (経口 74 名・筋注 79 名)、介入期間は 3~4 か月であった。このうち 2 つの試験では、ビタミン B<sub>12</sub> の 1,000 μg/日経口投与が行われていた。Bolaman らのデータによると、介入後の血清ビタミン B<sub>12</sub> 濃度は、筋注群に対して経口群で、-11.7 (95% 信頼区間: -29.5~6.1) pg/mL で、有意差を認めなかった<sup>4)</sup>。Saraswathy らは、血清ビタミン B<sub>12</sub> 濃度 200 pg/mL 以上を正常とし、経口群 30 例中 20 例、筋注群 30 例中 27 例にて達成されたとしている<sup>5)</sup>。Kuzminski らは、経口介入量として 2,000 μg/日を用い、筋注群に対して経口群で、+680 (95% 信頼区間: 392.7~967.3) pg/mL、すなわち筋注群よりも経口群において高い血清ビタミン B<sub>12</sub> 濃度が得られ、血清ビタミン B<sub>12</sub> 濃度の正常化達成者の割合には差がなかったと述べている<sup>6)</sup>。なお、これらの試験で用いられたのは、いず

れもシアノコバラミンである。このレビューの著者は、経口療法と筋注療法の間で、有効性に差は認めなかったとしながらも、例数も少なく、エビデンスレベルは高いとは言えないと結論づけている。

### その後の介入試験の結果

その後 2020 年にスペインから、介入試験の結果が報告された<sup>7)</sup>。対象者は 65 歳以上のビタミン B<sub>12</sub> 欠乏者 283 名であり、筋注群 (n=143)、経口群 (n=140) に、無作為に割り付けられた。対象者における胃切除の既往は、筋注群では 2 例、経口群では 1 例であり、抗内因子抗体陽性者の割合は両群とも 15%であった。筋注群は、最初の 1～2 週は隔日に 1,000 μg、3～8 週は 1,000 μg/週、9～52 週は 1,000 μg/月投与され、経口群は 1～8 週は 1,000 μg/日、9～52 週は 1,000 μg/週の投与が行われた。評価指標は、8 週・26 週・53 週における血清ビタミン B<sub>12</sub> の正常化 (211 pg/mL 以上と定義) とされた。

結果評価は、筋注に対する経口療法の非劣性試験であり、ビタミン B<sub>12</sub> 濃度正常化達成例の割合は、8 週において筋注 90.2%、経口 95.0%、26 週では筋注 85.3%、経口で 82.1%、52 週では筋注 80.4%、経口 73.6%であった。なおこれは ITT (Intention to Treat) 分析の結果であり、PPT (Per Protocol Analysis) 分析では、100%近い値であった (52 週までの継続率は 80.9%)。すなわち、経口療法は、筋注療法に劣らない効果を示すものと考えられた。

なお経口薬として、わが国ではメコバラミン (メチル B<sub>12</sub>) が主に用いられているが、海外ではシアノコバラミンが投与される例が多く、この文献でもシアノコバラミンである。ただしシアノコバラミンは細胞質において、methylmalonic aciduria and homocystinuria type C protein (MMACHC) の作用によりシアノ基が外れ、細胞質とミトコンドリアに振り分けられた後、細胞質ではメチル B<sub>12</sub> となってメチオニン合成酵素に関わり、ミトコンドリアではアデノシル B<sub>12</sub> となってメチルマロニル CoA ムターゼの補酵素という細胞内代謝が起こる<sup>8)</sup>。

### 最近のテキストにおける記述

ビタミン・バイオフィクター総合事典の貧血の項には、このように書かれている<sup>9)</sup>。「ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏による巨赤芽球性貧血の治療は、ビタミン B<sub>12</sub> 投与である。ただし、悪性貧血や胃全摘術後、回腸切除後では、腸管からのビタミン B<sub>12</sub> の吸収があまり期待できないため、治療初期には筋肉注射が行われる。維持療法や

予防には大量の経口投与でも十分な効果がある。」

代表的内科学書のひとつである、朝倉内科学改訂 12 版 (2022 年 3 月発行) の巨赤芽球性貧血の項には、このように書かれている<sup>1)</sup>。「胃切除後、悪性貧血いずれのビタミン B<sub>12</sub> 欠乏においても、吸収不全を原因とするため、注射によるビタミン B<sub>12</sub> の非経口投与が原則である。」ただし、この記述に続いて以下のような記載がある。「ビタミン B<sub>12</sub> 吸収には、受動的拡散による吸収経路があることから、内因子の非存在下でも、経口投与である程度の吸収が期待できる。実際に 1 日当たり 1,000～2,000 μg の大量のビタミン B<sub>12</sub> の経口投与をすれば、非経口投与と同等の効果が得られるという報告がある。(中略) 経口投与を試みる場合には、十分量のビタミン B<sub>12</sub> を非経口投与で補充してから、経口投与に切り替える方が望ましい。」

### 経口療法の問題点

わが国において、経口ビタミン B<sub>12</sub> 薬は保険収載されており、その代表的なものとして、メチコバル<sup>TM</sup> (250 μg 錠・500 μg 錠；メコバラミン、メチル B<sub>12</sub>) がある。臨床において用いられる量は、通常 1,500 μg/日であり、吸収障害例においても、非特異的経路による吸収を介してかなりの量の吸収が期待できるため、ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏者に対して、有効な経口治療法となり得るものと考えられるが、本剤の保険適応症は末梢神経障害に限られている。

一方、メチコバル<sup>TM</sup> 注射液 500 μg の保険適応症は、末梢神経障害・ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏による巨赤芽球性貧血とされている。すなわち、わが国において保険診療の範囲内で、ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症の治療を行う場合、ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏による末梢神経障害を起こしていれば、経口・注射のいずれでも治療できるが、巨赤芽球性貧血に対しては、経口では保険適応外となり治療できず、筋注療法を行うことになってしまう。

### おわりに

伝統的に、吸収障害によるビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症は、筋肉注射によって治療されてきた。しかし、最近海外からは、筋注でも経口でも効果に差がなかったという報告が発表されてきている。メチコバル<sup>TM</sup> のような大量投与であれば、吸収能の低下した例であっても、かなりの量が有効に吸収されると考えられる。最近のテキストにおいても、治療開始当初は筋注としながらも、経口療法の有効性が認められつつあるようだが、ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏による巨赤球性貧血に対しては、注射によるビタミン B<sub>12</sub> のみが保険で認められており、

経口療法は適応外であるのは、残念な点である。

**Key words** :vitamin B<sub>12</sub>, oral therapy, intramuscular injection, malabsorption, deficiency

<sup>1</sup>Faculty of Health and Nutrition, Osaka Shoin Women's University

<sup>2</sup>Faculty of Nutrition, Kobe Gakuin University

<sup>3</sup>Research Support Center, Shizuoka General Hospital

Misora Ao<sup>1</sup>, Kiyoshi Tanaka<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>大阪樟蔭女子大学 健康栄養学部

<sup>2</sup>神戸学院大学 栄養学部

<sup>3</sup>静岡県立総合病院 リサーチサポートセンター

青 未空<sup>1</sup>, 田中 清<sup>2,3</sup>

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2022.7.29 受付)

## 文 献

- 1) 張替秀郎(2022) 巨赤芽球性貧血 内科学第12版V (矢崎義雄・小室一成総編集) pp69-72, 朝倉書店, 東京
- 2) Brito A, Habeych E, Silva-Zolezzi I, Galaffu N, Allen LH (2018) Methods to assess vitamin B12 bioavailability and technologies to enhance its absorption. *Nutr Rev* **76**, 778-792
- 3) Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH (2018) Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* **3**, CD004655
- 4) Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T (2003) Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* **25**, 3124-34
- 5) Saraswathy AR, Dutta A, Simon EG, Chacko A (2012). Randomized open label trial comparing efficacy of oral versus intramuscular vitamin B12 supplementation for treatment of vitamin B12 deficiency. *Gastroenterology* **142**, S216
- 6) Kuzminski AM, del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J (1998) Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* **92**, 1191-8
- 7) Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayor E, Cura-Gonzalez I, Martin-Fernandez J, Riesgo-Fuertes R, Garrido-Elustondo S, Mariño-Suárez JE, Álvarez-Villalba M, Gómez-Gascón T, González-García I, González-Escobar P, Vargas-Machuca Cabañero C, Noguero-Álvarez M, García de Blas-González F, Baños-Morras R, Díaz-Laso C, Caballero-Ramírez N, Herrero de-Dios A, Fernández-García R, Herrero-Hernández J, Pose-García B, Sevillano-Palmero ML, Mateo-Ruiz C, Medina-Bustillo B, Aguilar-Jiménez M; OB12 Group (2020) Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). *BMJ Open* **10**, e033687
- 8) Gherasim C, Lofgren M, Banerjee R (2013) Navigating the B(12) road: assimilation, delivery, and disorders of cobalamin. *J Biol Chem* **288**, 13186-13193
- 9) 川端浩(2021) 貧血. ビタミン・バイオフィクター総合事典(日本ビタミン学会 編) pp416-418 朝倉書店, 東京