

Whole Body Counter によるビタミン B₁₂ 吸収試験

(2) その臨床応用

殊に脾全摘患者での B₁₂ 吸収に及ぼす膵酵素の効果について

森 下 玲 児* 古 松 菫 子** 脇 坂 行 一*

ビタミン B₁₂ (B₁₂) の腸管吸収に関する研究は Minot and Murphy²⁾ による悪性貧血 (PA) の肝臓療法の発見につづく Castle³⁾ の胃液内因子 (Gastric Intrinsic Factor, 以下 IF と略), 外因子 (実は B₁₂) 説につづく 1949 年の B₁₂ の発見, さらに放射能標識 B₁₂ の吸収試験への導入によって画期的に進歩した。既報において著者ら⁴⁾ は whole body counter (plastic) による B₁₂ 吸収試験の基礎的検討を行い, 少量の放射性 B₁₂ 投与量で簡単に正確な B₁₂ 吸収率を得る事が出来ることを報告したが, ここではその臨床応用として B₁₂ 吸収試験を依頼された各種疾患患者において whole body counter (WBC) を用いて行った B₁₂ 吸収試験の成績を報告すると共に, その優れた定量性を利用して脾切除 (全摘ならびに部分切除) 患者において B₁₂ 吸収に及ぼす pancreatin (膵酵素) の効果について検討したので報告する。

1. 方法ならびに測定患者

1. B₁₂ 吸収試験, 測定方法

既報⁴⁾ の通りであるが簡単に述べると早期絶食した患者の body background をまず測定し, 続いて ⁶⁰Co-B₁₂ 0.17~0.3μg (0.16μCi 以下) また

は ⁵⁸Co-B₁₂ 0.2μg (0.4μCi 以下) を経口投与して 35 分後の測定値を 100% 値とし, 7 日後の放射性 B₁₂ の体内残存量を B₁₂ 吸収率とするものである。この方法で検査をくり返す場合には body background を補正する事により可能である。

2. 放射能標識 B₁₂

(a) ⁶⁰Co 標識 B₁₂ (Cyanocobalamin); Abbott 社製, 比放射能 0.73~0.8μCi/μg.

(b) ⁵⁸Co 標識 B₁₂ (Cyanocobalamin); フランス原子力庁製, 比放射能 3.85~124μCi/μg. 最初に非放射性 B₁₂ を添加して希釈し, 比放射能 2μCi/μg の溶液を作製して使用した。

3. 測定患者

すべて B₁₂ 吸収試験の目的で検査を依頼された患者である。

(a) 正常対照群; これらは正常人を意味せず, B₁₂ 吸収障害が認められない 21 例の各種疾患患者であり, そのうちわけは胃潰瘍 5, 胃ポリープ 2, 神経疾患 5, 鉄欠乏性貧血 2, 橋本甲状腺炎, Anorexia nervosa, 特発性血小板減少性紫斑病, 心疾患, 糖尿病, 舌炎を伴う神経症, 限局性腹膜炎 各 1 例の計 21 例である。うち男子 10 例 (24~68 歳) 女子 11 例 (15~63 歳) である。

(b) 萎縮性胃炎患者群; 胃透視ないしは内視鏡的に診断された PA を伴わない患者 5 例である。

(c) 胃部分切除ないしは亜全摘患者群; 9 例で術後 4 ヶ月から最長 26 年に及ぶ。このうち 3 例は同時に脾部分切除をうけている (Table 1, 第 4~6 例)。

*京都大学医学部第 1 内科

** 同 放射線部中央同位元素部門

受付: 50 年 2 月 4 日

採用: 50 年 5 月 22 日

別刷請求先: 京都市左京区聖護院川原町 54 (〒606)

京都大学医学部第 1 内科

森 下 玲 児

Table 1 Summary of diagnosis and operation modes of total or partial pancreatectomized, total gastrectomized and PA patients.

Case	Name	Yrs.	Sex	Diagnosis	Operation	Mo. or Yrs. after Operation
1	R.M.	62	Male	Adenocarcinoma of terminal bile duct	Total pancreatectomy, subtotal gastrectomy, splenectomy and cholecystectomy	10 Mo.
2	A.M.	37	Female	Cystadenoma of pancreas	Total pancreatectomy, subtotal gastrectomy, splenectomy and cholecystectomy	4 Mo.
3	H.N.	61	Female	Adenocarcinoma of pancreas	Total pancreatectomy, subtotal gastrectomy, splenectomy and cholecystectomy	6 Mo.
4	G.I.	32	Male	Adenocarcinoma of ampullary region	Partial pancreatectomy, subtotal gastrectomy, splenectomy and cholecystectomy (Pancreatoduodenectomy)	5 Mo.
5	I.M.	67	Male	Adenocarcinoma of ampullary region	Partial pancreatectomy, subtotal gastrectomy, splenectomy and cholecystectomy (Pancreatoduodenectomy)	2 Yrs.
6	K.S.	46	Male	Adenocarcinoma of ampullary region	Partial pancreatectomy, subtotal gastrectomy, splenectomy and cholecystectomy (Pancreatoduodenectomy)	8 Mo.
7	K.N.	58	Male	Reticulum cell sarcoma	Distal pancreatectomy, total gastrectomy and splenectomy	5 Mo.
8	T.K.	67	Male	Gastric cancer	Total gastrectomy	9 Yrs. & 8 Mo.
9	S.T.	47	Male	Gastric cancer	Total gastrectomy	8 Yrs.
10	K.Y.	38	Male	Pernicious anemia	_____	_____
11	S.Y.	29	Male	Pernicious anemia	_____	_____

(d) 胃全摘患者群；3例、このうち1例は細網肉腫で同時に膵部分切除も受け (Table 1, 第7例)、他の1例は胃癌で術後9年8ヶ月を経過して胃癌再発の徴候はないが巨赤芽球性貧血で入院した患者である (Table 1, 第8例)。もう1例は胃癌で胃切除後8年を経過した患者である (Table 1, 第9例)。

(e) 悪性貧血患者群；2例 (Table 1, 第10, 11例)。

(f) 膵全摘患者群；3例全て膵およびその周囲組織の癌で膵全摘のほか胃垂全摘、摘脾、胆嚢切除も受けた患者である (Table 1, 第1～3例)。

(g) 膵部分切除患者群；4例 (Table 1, 第4～

7例)。

Table 1 に膵全摘、膵部分切除、胃全摘、PA患者11例についての年齢、性別、原疾患、術式、術後経過年数について表示した。

4. その他の検査および材料

(a) ¹³¹I-triolein 吸収試験；¹³¹I-triolein 経口投与後24時間の尿中排泄または72時間の便中排泄により測定した。それぞれの正常値は50.6±14.7% (S.D.) (73例), 1.69±0.91% (S.D.) (73例)である。

(b) Pancreozymin-Secretin (P-S) 試験；Sun and Shay⁵⁾の方法によった。

(c) 胃液検査；胃液は tetragastrin 4μg/kg 刺激

後15分毎に分割採取し、pH, IF を測定した。IF の測定は Gottlieb ら⁶⁾ の方法によった。

(d) B₁₂ 定量; Pancreatin 中の B₁₂ 量は Lactobacillus leichmannii ATCC 7830を用いて微生物学的に測定した。

(e) Pancreatin ; 日本薬局方, 保栄薬工 k.k. (大阪), Lot 332MYAA を使用した。

(f) Sodium bicarbonate ; Assay : 99.8 ~ 100.3 % NaHCO₃, 半井化学薬品 k.k. (京都) Lot. V. 34670 を使用した。

5. 推計学的有意差は Student の “t” 検定にて求めた。

II. 成 績

1. 各種疾患患者群における B₁₂ 吸収試験

Fig. 1 に示すように対照症例 21 例の平均 B₁₂ 吸収率は 68.62 ± 10.15% (S.D.) であり, PA を伴わない萎縮性胃炎 5 例では 55.79 ± 12.08% でこの間には 5% で有意差がある。胃部分切除群 9 例の平均は 39.32 ± 19.70% で推計学的には 0.1% で対照群との間に有意差を認めた。この群において術後経過年数と B₁₂ 吸収率との間には相関はみられなかった。胃全摘 3 例, PA 2 例では B₁₂ 単独投

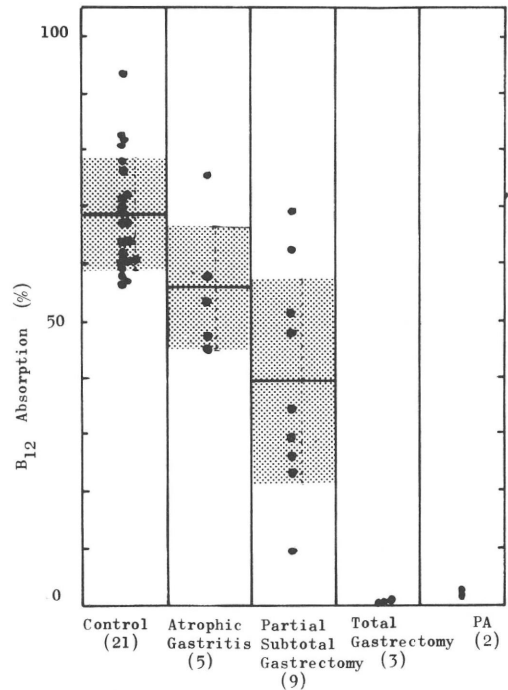


Fig. 1 Results of vitamin B₁₂ absorption test in patients with various diseases by a whole body counter. Numbers in parentheses show the numbers of patients examined.

与では B₁₂ 吸収はほとんどみられず 0.1 ~ 2.6% の

Table 2 Effect of sodium bicarbonate, pancreatin and intrinsic factor on vitamin B₁₂ absorption in total or partial pancreatectomized, total gastrectomized and PA patients.

Treatment \ Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
B ₁₂ alone (0.2—0.3μg)	(0 2.9	4.3	5.6	62.4	34.2	9.3	0.1	0.3	0.5	2.6	1.6
B ₁₂ +Sod. Bicarb. (10gm) ***	3.8	2.1	8.3	—	—	—	—	—	—	—	—
B ₁₂ +Pancreatin (12—15gm)	(7.3 1.3	39.6	46.2	31.7	24.5	13.7	0	—	—	3.7	—
B ₁₂ +Heated Pancreatin (12gm) (100°C, 10 min.)	—	—	15.1	—	—	—	—	—	—	—	—
B ₁₂ +Sod. Bicarb. (10gm) +Pancreatin (12—15gm)	9.5	43.0	37.4	—	—	—	—	—	—	—	—
B ₁₂ +Intrinsic Factor	18.6*	(32.3* 21.1*	—	—	42.7**	—	—	—	35.8**	—	56.1**
B ₁₂ +Intrinsic Factor +Pancreatin (12gm)	25.1*	52.3*	—	—	31.6**	—	—	—	—	—	—

* Normal human gastric juice; 20ml (IF activity: 47.4ng/ml)

** Hog IF; Abbott Laboratories, Chicago, Ill., Lot 6794 (One N.F. Unit)

*** Sod. Bicarb.; Sodium Bicarbonate

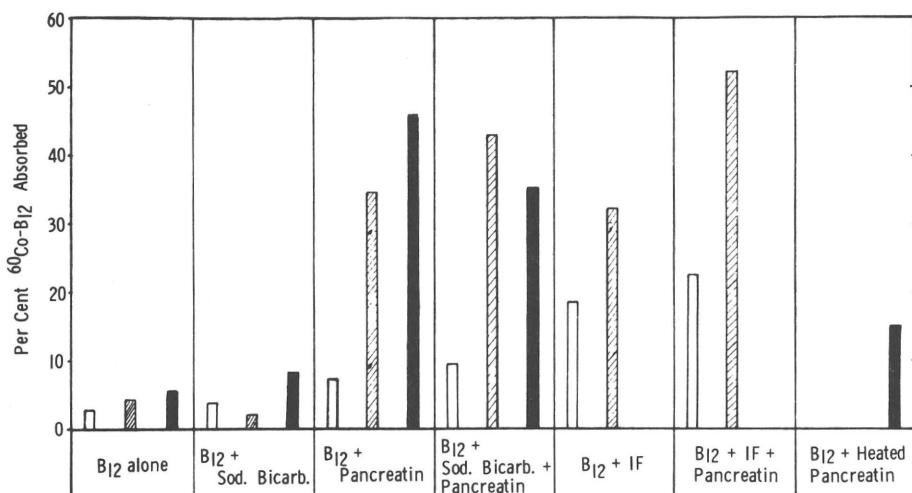


Fig. 2 Effect of sodium bicarbonate, pancreatin and intrinsic factor on vitamin B₁₂ absorption in total pancreatectomized patients.

□ : Case 1 ▨ : Case 2 ■ : Case 3

Table 3 Analysis of pH and intrinsic factor contents in gastric juice of case 1 and case 2 after tetragastrin stimulation.

*By Ardeman et al.^{7). The values were obtained after an augmented histamine stimulation.}

	Case 1	Case 2	Normal
pH	6.5-7.0	2.0	1.0-2.0
IF content	ng/ml	0.27	4.76
	ng/hr.	2.16	97.58
Non-IF binder	ng/ml	65.07	10.08
	ng/hr.	520.56	206.64
Total B ₁₂ binding capacity	ng/ml	65.34	14.84
	ng/hr.	522.72	304.22

範囲であった(Table 2).

2. 膵切除患者における B₁₂ 吸収と膵酵素の効果

Table 1 に示した各患者の B₁₂ 吸収試験の成績を Table 2 にまとめた. この表で数値が2つ記載してあるのは全部の B₁₂ 吸収試験検査終了後または検査途中で前回の成績の再現性をみるために再検したもので, その間隔は1~6ヶ月におよんでいる. Table 2 および Fig. 2 から明らかな事は, 膵全摘の第1~3例において B₁₂ 単独投与の B₁₂ 吸

収は0~5.6%とほとんどみられず, 重曹10gの同時投与によっても全く改善はみられない. しかし B₁₂ と Pancreatin 12~15g の同時投与により第2, 3例では著明な改善がみられ, それぞれ39.6%, 46.2%を示した. これに反して第1例ではこの影響がみられなかった. この原因を追求するため第1, 2例の胃液の検索を行い Table 3 のように第1例は完全な無酸症で IF の胃液中分泌もほとんど無いのに対し, 第2例では胃部分切除をうけている関係もあり, 正常に比してわずかではあるが IF の分泌がみられた. 第1例では術前の内視鏡検査によって萎縮性胃炎が認められていた. したがって第1例では B₁₂ に IF を添加した場合18.6%と B₁₂ 吸収率はよくなり, さらにこれに Pancreatin を加えると25.1%とかなりの改善がみられた. この傾向は第2例においても同様で, 52.3%の B₁₂ 吸収率は全く正常範囲に入る. 第3例で B₁₂ と 100°C, 10分間熱処理した Pancreatin 12g を投与した場合, 無処理の Pancreatin を投与した場合に比してその B₁₂ 吸収改善効果は著しく減じた. したがって Pancreatin 中には易熱性の B₁₂ 吸収促進物質が含まれている可能性を示す. しかし Pancreatin それ自身に IF 活性物質が混入している可能性は胃全摘, PA の各1例(第7お

よび第10例)で B₁₂ 吸収率が Pancreatin 添加で全く改善されない事から否定される。一方第4例から第7例までは膵部分切除患者であるが、第4例は B₁₂ 単独投与で吸収は正常、第5例は胃部分切除患者群の level の吸収を示し、IF 添加で改善がみられた。しかしこの2例で Pancreatin 添加で B₁₂ 吸収はむしろ抑制された。Pancreatin の B₁₂ 含量を測定したところ乾燥重量 1 g 中に 0.0918 μg 含有されている事が判明した。したがって投与された放射性 B₁₂ は Pancreatin 12g 中に含まれる約 5 倍の非放射性 B₁₂ によって希釈されたことになり、これが第4、5例において Pancreatin 添加によって B₁₂ 吸収率が低下した原因と考えられた。なおこの例では術後の P-S 試験で、3 因子共に中等度の障害が認められた。第6例では B₁₂ 単独、Pancreatin 添加時ともに吸収は障害されていたが、胃液の検索、IF 添加による検査が不可能であったため、胃液中 IF 分泌低下が考えられるが詳細は不明である。またこの例では第4、5例と異なり、Pancreatin 投与で B₁₂ 単独投与時より吸収が改善していると思われる成績であるが、この例では術後の膵外分泌機能が前の2例に比してより高度に障害されている事が推測される。しかし現在までこの患者で術後の P-S 試験が未検であるためこの点についても不明である。第7例は膵部分切除の他に胃全摘も受けているため、第8、9例の胃全摘患者と同様に IF 欠如により B₁₂ 吸収は全く認めなかった。PA では第11例で IF 添加により 56.1% と正常の B₁₂ 吸収を示し、胃全摘の第9例でも 0.5% から 35.8% と著明な改善をみた。

3. B₁₂ 吸収試験と ¹³¹I-triolein 吸収試験との関係

膵全摘患者3例(第1～3例)、膵部分切除患者3例(第4、5、7例)、比較のため Anorexia nervosa 1例、Myeloneuropathy 1例、食道癌切除患者2例の計10例において B₁₂ 単独投与時の B₁₂ 吸収率と ¹³¹I-triolein による脂肪吸収率との関係を調べた (Fig. 3)。これから明らかなように膵全摘の3例では当然脂肪吸収

障害を示すが B₁₂ 吸収障害の高度な点が注目される。膵部分切除患者の3例では胃全摘をうけている第7例は別にして、他の2例では B₁₂ 吸収率との間にやや discrepancy が認められた。食道癌手術の2例では B₁₂、脂肪ともに軽度の吸収障害がみられ、Anorexia nervosa の1例では B₁₂、脂肪ともに良好な吸収を示した。Myeloneuropathy の1例では B₁₂ 吸収は良好であったが ¹³¹I-triolein の吸収に中等度の障害を認めた。

Ⅲ. 考 案

著者らの WBC を用いる B₁₂ 吸収試験は放射性 B₁₂ 投与量も少量で簡単に正確な値が得られる事は既に報告したが⁴⁾、ここではその臨床応用として各種疾患患者で B₁₂ 吸収試験を行い、胃液中 IF 分泌量によって B₁₂ 吸収率に差が認められる可能性を確認した。WBC を用いての B₁₂ 吸収試験については既に多くの報告があるが^{8)~19)}、Heinrich and Pfau⁹⁾ の報告以外は全て NaI detector を用

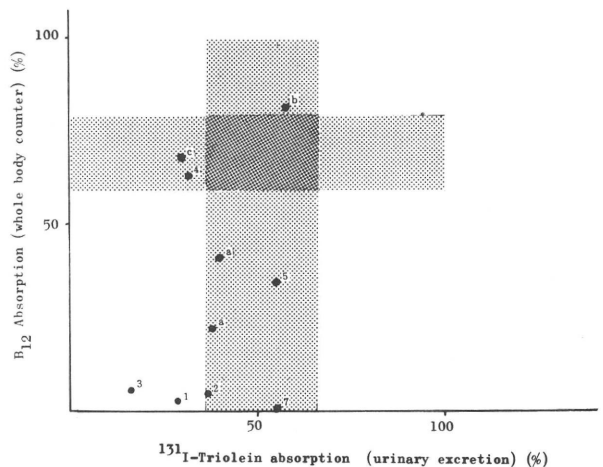


Fig. 3 Correlation between the results of B₁₂ absorption and ¹³¹I-triolein absorption.

Shaded area shows the mean \pm 1 S.D. of each absorption test.

The numbers or letters on the right shoulder of each point show the patients as follows:

1: case 1, 2: case 2, 3: case 3, 4: case 4, 5: case 5, 7: case 7,

a: The patients performed esophageal resection,

b: Anorexia nervosa,

c: Myeloneuropathy.

いたもので、その測定方法もそれぞれの報告者によって異なり、正常人の平均 B_{12} 吸収率も 44.5%¹⁶⁾ から 79.1%¹⁴⁾ に及んでいる。PA の平均 B_{12} 吸収率も概ね12%以下であるが、その範囲にはかなりの変動がみられ 34.8%という報告¹²⁾ もある。放射性 B_{12} の投与量は大部分が 0.3~1 μ Ci の間である。Henrich and Pfau⁹⁾ は 2π liquid Scintillator を使用して 0.01 μ Ci (0.68 μ g) という少量の $^{60}\text{Co}-B_{12}$ を用いて B_{12} 吸収試験を行っている。彼等の方法では 4 例の正常人の B_{12} 吸収率は 65~91% である。著者らの用いた Plastic scintillator は感度が NaI より良く定量性も既報^{8), 10)~13)} の諸家の成績より優れている。従来 B_{12} 吸収試験として行われてきた便中排泄試験と WBC による B_{12} 吸収率との相関は、糞便の完全な回収がなされる限り非常に良好な事は日比野ら¹⁴⁾ をはじめ多くの研究者が認めるところである^{9), 13), 19), 20), 21)}。Schilling の尿中排泄試験との間にもかなり良好な相関を認めている報告もある^{12), 18)}。Irvine¹⁷⁾ は IF 分泌量と WBC による B_{12} 吸収率との間に相関を認めているが、著者らの成績においても萎縮性胃炎では正常対照より有意に吸収率が低く、胃切除患者では術後年数の経過よりむしろ切除範囲、切除部位、残存胃の分泌能によって吸収率に差がみられる事が推測された。 B_{12} 吸収と ^{131}I -triolein による脂肪吸収との間に discrepancy がみられる事は、小腸での吸収部位が B_{12} と脂肪で異なる事から当然であろう。

分泌障害を伴う慢性膵炎患者で B_{12} 吸収障害が認められるという報告は、1956年 McIntyre²²⁾ の報告以来いくつかあるが^{23)~28)}、これらの報告は Henderson²⁷⁾ の報告以外、 B_{12} 吸収試験は全て Schilling 法で行われている。膵全摘患者で B_{12} 吸収を調べた報告は McIntyre²²⁾、Perman²³⁾、Veeger²⁴⁾ の各 1 例合計 3 例にすぎない。McIntyre²²⁾ の例では B_{12} 吸収は Schilling の尿中排泄試験で正常であり、彼等は B_{12} 吸収に膵分泌は必要ないものと推論している。しかしながら迷入膵、副膵の存在の可能性、Schilling 法の非定量性や不正確さ（例えば糞便が混入すれば吸収率

は高くなる）等からこの結論には疑問がある。Perman²³⁾ の患者では B_{12} 吸収障害が認められているがさらに詳しい検査が行われていない。Veeger²⁴⁾ の例では Schilling 法で B_{12} 吸収障害を認め、重曹 10g または Pancreatin 12g、両者の同時投与のいずれによっても B_{12} 吸収の著明な改善をみている。著者らの成績では、膵全摘患者 3 例全て B_{12} 単独投与の B_{12} 吸収率は高度に障害されており、重曹 10g の投与によっても改善はみられていない。しかし Pancreatin 12~15g の投与により 2 例で著明な改善がみられ、IF 欠如の第 1 例においても IF と Pancreatin 同時投与により B_{12} 吸収率のかなりの改善が認められた。Toskes and Deren²⁹⁾ はラットで 80~90% の膵組織を切除して B_{12} 吸収を調べその吸収障害を認め、Pancreatin 投与により B_{12} 吸収障害が好転したことを報告している。著者らの用いた Pancreatin 自身に IF が混在している可能性は、第 7 例の膵部分切除と胃全摘をうけた患者と PA 患者の各 1 例で Pancreatin 投与により B_{12} 吸収率が改善しない事から否定され、逆に膵部分切除患者で Pancreatin 投与によりその中に存在する非放射性 B_{12} によりむしろ吸収率は低下した。Pancreatin を 100°C、10 分間加熱処理すると B_{12} 吸収の改善効果は失われる事が膵全摘患者の第 3 例で認められたが、この成績は Toskes²⁸⁾ が豚膵抽出液から分離した易熱性の高分子トリプシン様物質が慢性膵炎患者ならびに膵重全摘ラットで B_{12} 吸収を改善したという報告と一致する。しからば高度の外分泌障害を伴う慢性膵炎患者で B_{12} 欠乏を招来しないのは何故か？ B_{12} の 1 日必要量は 2.5 μ g 程度であり、 B_{12} の体内貯蔵量も正常では 5 mg 程度あり⁹⁾、また B_{12} 単独投与では吸収障害が認められても食餌と共に投与された時は正常に近い B_{12} 吸収を示すことがあること²⁷⁾、さらに現在では経口的に大量の B_{12} 剤が投与される場合が多いこと等から説明されよう。著者らの膵部分切除患者 2 例（第 4、5 例）で B_{12} 吸収が高度に障害されなかった成績とも考えあわせて、生理的量の B_{12} 吸収を最も効率よく行うにはある程度の IF と膵酵素の分泌が必

要である事が推測され、膵全摘のように全く膵液の分泌を欠く場合には B₁₂ の非経口投与も必要となるかもしれない。生理的な IF 依存性 B₁₂ 吸収について考える場合、胃液中 IF の分泌のほとんど認められない第 1 例で IF 投与により B₁₂ 吸収率が 2.9% から 18.6% とある程度の改善がみられ、さらに IF と Pancreatin の同時投与で 25.1% とさらに改善がみられた点から膵酵素の作用は IF 依存性 B₁₂ 吸収にとって補助的な役割を演じている可能性が考えられる。しかし Pancreatin の作用機序については現在までのところ不明である。奥田ら³⁰⁾ は IF と競合する非 IF 物質を膵酵素が消化することにより、B₁₂ 吸収を促進する可能性を報告している。Goldberg ら³¹⁾ は trypsin, chymotrypsin 等の膵酵素がその活性を失うことなく小腸粘膜に結合するとしているが、小腸粘膜の Microvilli 存在する receptor に B₁₂-IF complex が結合してから B₁₂ が吸収される過程において、これらの酵素がいわゆる“releasing factor”としての役割を果たして吸収促進を来すのかも知れない。いずれにせよ Pancreatin の作用機序については今後の究明が必要である。

N. 結 論

1) WBC (Plastic) を用いて各種疾患患者の B₁₂ 吸収試験を行い次の結果を得た。B₁₂ 吸収が正常と思われる対照群 21 例では 68.62±10.15% (S. D.), PA を伴わない萎縮性胃炎患者 5 例では 55.79±12.08%, 胃部分切除患者 9 例では 39.32±19.7% で、それぞれ対照群との間に 5%, 0.1% で有意に低い吸収率であった。胃全摘患者 3 例、悪性貧血患者 2 例での吸収率は 0.1~2.6% の範囲で、内因子の同時投与で吸収率の改善を認めた。

2) 膵部分切除 4 例中 2 例では B₁₂ 吸収障害は強くなく、Pancreatin 投与によりその吸収率はかえって抑制されたが、これは Pancreatin 中の非放射性 B₁₂ の contamination のためである可能性を示した。

膵全摘患者 3 例では B₁₂ 単独投与時の B₁₂ 吸収は高度に障害されており、生理的な内因子依存性

B₁₂ 吸収には膵酵素 (Pancreatin) の存在が大切なことを認めた。Pancreatin 自身には内因子活性はなく、100°C、10分間の加熱で B₁₂ 吸収促進効果は失われた。

3) 膵全摘患者 3 例で B₁₂ 吸収同様 ¹³¹I-triolein 吸収も障害されていたが、B₁₂ 吸収障害がより特徴的であった。膵部分切除患者 3 例で B₁₂ 吸収率と脂肪吸収率の間に discrepancy のみられた例もあった。胃切除患者では術後経過年数と B₁₂ 吸収率との間に相関は認めなかった。

謝 辞

本研究にあたり WBC の使用の便宜を与えて下さった京大放射線科鳥塚莞爾教授、および膵切除患者の検査にご協力いただいた京大第 1 外科山本一夫教授はじめ教職員の方々、ならびに現近大内科山本俊夫教授に深謝する。

本論文の要旨の一部は第 1 回世界核医学会 (昭和 49 年 10 月 30~11 月 5 日、於東京、京都) において発表した¹⁾。

文 献

- 1) Morishita R, Fujii M, Yamamoto T, Wakisaka G and Furumatsu C: The effect of pancreatin on vitamin B₁₂ malabsorption in patients with total pancreatectomy. Proc. 1st World Congr. Nucl Med, 1974, p. 425
- 2) Minot G R and Murphy W P: Treatment of pernicious anemia by a special diet. JAMA 87: 470, 1926
- 3) Castle W B and Townsend W G: Observations on etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia II. Effect of administration to patients with pernicious anemia of beef muscle after incubation with normal human gastric juice. Am J Med Sci 178: 764, 1929
- 4) 森下玲児, 古松芭子: Whole Body Counter によるビタミン B₁₂ 吸収試験 (1) その基礎的検討。核医学 12: 367, 1975
- 5) Sun D C H and Shay H: Pancreozymin-secretin test. The combined study of serum enzymes and duodenal contents in the diagnosis of pancreatic disease. Gastroenterology 38: 570, 1960
- 6) Gottlieb C, Lau K-S, Wasserman L R and Herbert V: Rapid charcoal assay for intrinsic factor (IF) gastric juice unsaturated B₁₂ binding capacity, antibody to IF and serum unsaturated B₁₂ binding capacity. Blood 25: 875, 1965
- 7) Ardeman S, Chanarin I and Doyle J C: Studies

- on secretion of gastric intrinsic factor in man. *Brit Med J* ii : 600, 1964
- 8) Reizenstein P G, Cronkite E P and Cohn S H : Measurement of absorption of vitamin B₁₂ by whole-body gamma spectrometry. *Blood* 18 : 95, 1961
 - 9) Heinrich H C and Pfau A A : Mit Hilfe eines Gesamtkörper-Radioaktivitäts-Detektors durchgeführte Untersuchungen zur Resorption, biologischen Halbwertszeit und Umsatzrate des Vitamin B₁₂ im menschlichen Organismus. Vitamin B₁₂ und Intrinsic Factor, 2. Europ. Simposion, Hamburg, 1961 (Ed. H. C. Heinrich), Ferdinand Enke, Stuttgart, 1962, p.351
 - 10) Bozian R C, Ferguson J L, Heyssel R M, Meneely, G R and Darby W J : Evidence concerning the human requirement for vitamin B₁₂. Use of the whole body counter for determination of absorption of vitamin B₁₂. *Am J Clin Nutr* 12 : 117, 1963
 - 11) Malamos B, Belcher E H, Binopoulos D and Constantinides C : Whole body counting techniques in clinical studies with Co⁵⁸-labeled vitamin B₁₂, I¹³¹-labeled albumin, Na²², Fe⁵⁹ and Br⁸². Radioactivity in Man. (Ed. G. R. Meneely), Charles C. Thomas Publ, Springfield, Ill, 1965, p. 360
 - 12) Tappin J W, Rahman I A and Rogers K : A study of absorption of vitamin B₁₂ using a whole-body spectrometer. *Br J Radiol* 39 : 295, 1966
 - 13) Finlayson N D C, Shearman D J C, Simpson J D and Girdwood R H : Determination of vitamin B₁₂ absorption by a simple whole body counter. *J Clin Pathol* 21 : 595, 1968
 - 14) 日比野敏行, 山口延男, 右京成夫, 藤井正博, 脇坂行一 : Whole body counter による vit. B₁₂代謝の研究. ⁶⁰Co及び ⁵⁸Co-B₁₂の腸管吸収試験. 日本血液学会雑誌 31 : 524, 1968
 - 15) Naversten Y, Liden K, Ståhlberg K G and Nordén Å : The study of ⁵⁷Co-vitamin B₁₂-absorption using a whole-body counter. *Phys Med Biol* 14 : 441, 1969
 - 16) Boddy K, Will G and Holmes B M : An evaluation of ⁵⁷Co-labelled vitamin B₁₂ in a double tracer test of absorption using a whole-body monitor. *Phys Med Biol* 14 : 455, 1969
 - 17) Irvine W J, Cullen D R, Scarth L, Simpson J D and Davies S H : Total body counting in the assessment of vitamin B₁₂ absorption in patients with pernicious anemia, achlorhydria without pernicious anemia and in acid secretors. *Blood* 36 : 20, 1970
 - 18) Cottrall M F, Wells D G, Trott N G and Richardson N E G : Radioactive vitamin B₁₂ absorption studies : Comparison of the whole-body retention, urinary excretion, and eight-hour plasma levels of radioactive vitamin B₁₂. *Blood* 38 : 604, 1971
 - 19) Fish M B, Pollycove M, Wallerstein R O, Cheng K K-S and Tono M : Simultaneous measurement of free and intrinsic factor (IF) bound vitamin B₁₂ (B₁₂) absorption : Absolute quantitation with incomplete stool collection and rapid relative measurement using plasma B₁₂ (IF) : B₁₂ absorption ratio. *J Nucl Med* 14 : 568, 1973
 - 20) Callender S T, Witts, L J, Warner G T and Oliver R : The use of a simple whole-body counter for haematological investigations. *Brit J Haematol* 12 : 276, 1966
 - 21) Belcher E H, Anderson B B and Robinson C J : The measurement of gastro-intestinal absorption of Co⁵⁸-labelled vitamin B₁₂ by whole body counting. *Nucl Med* 3 : 349, 1963
 - 22) McIntyre P C, Sachs M V, Krevans J R and Conley C L : Pathogenesis and treatment of macrocytic anemia : Information obtained with radioactive vitamin B₁₂. *Arch Intern Med* 95 : 541, 1956
 - 23) Perman G, Gullberg R, Reizenstein P G, Snellman B and Allgén L-G : A study of absorption patterns in malabsorption syndromes. *Acta Med Scand* 168 : 117, 1960
 - 24) Veeger W, Abels J, Hellemans N and Nieweg H O : Effect of sodium bicarbonate and pancreatin on the absorption of vitamin B₁₂ and fat in pancreatic insufficiency. *New Engl J Med* 267 : 142, 1962
 - 25) Le Bauer E, Smith K and Greenberger N J : Pancreatic insufficiency and vitamin B₁₂ malabsorption. *Arch Intern Med* 122 : 423, 1968
 - 26) Toskes P P, Hansell J, Cerda J and Deren J J : Vitamin B₁₂ malabsorption in chronic pancreatic insufficiency : Studies suggesting the presence of a pancreatic "intrinsic factor". *New Engl J Med* 284 : 627, 1971
 - 27) Henderson J T, Simpson J D, Warwick R R G and Shearman D J C : Does malabsorption of vitamin B₁₂ occur in chronic pancreatitis? *Lancet* ii : 241, 1972
 - 28) Toskes P P, Deren J J, Conrad M E and Smith G W : Trypsin-like nature of the pancreatic factor that corrects vitamin B₁₂ malabsorption associated with pancreatic dysfunction. *J Clin Invest* 52 : 1660, 1973
 - 29) Toskes P P and Deren J J : The role of the pancreas in vitamin B₁₂ absorption : Studies of vitamin B₁₂ absorption in partially pancreatectomized rats. *J Clin Invest* 1 : 216, 1972

- 30) Okuda K, Kitazaki T and Takamatsu M : Inactivation of vitamin B₁₂ in rat intestine and the role of intrinsic factor. *Digestion* 4 : 35, 1971
- 31) Goldberg D M, Campbell R and Roy A D : Binding of trypsin and chymotrypsin by human intestinal mucosa. *Biochim Biophys Acta* 167 : 613, 1968

Summary

The Study of Vitamin B₁₂ Absorption by a Whole-body Counter (Plastic)

(2) The clinical application with special reference to the effect of pancreatic enzymes on vitamin B₁₂ absorption in total pancreatectomized patients.

Reiji MORISHITA MD, Gyoichi WAKISAKA MD

The first Department of Internal Medicine

Chisako FURUMATSU

Central Clinical Radioisotope Division, Kyoto University School of Medicine, Sakyo, Kyoto.

Studies on vitamin B₁₂ (B₁₂) absorption were performed by a whole body counting method (plastic). Mean B₁₂ retention in control patients (21) with no B₁₂ malabsorption syndromes after seven days was $68.62 \pm 10.15\%$ (S.D.) and that in 5 atrophic gastritis patients without pernicious anemia was $55.79 \pm 12.08\%$ (significance $p < 0.05$ against control).

The mean B₁₂ absorption in 9 patients with subtotal gastrectomy was $39.32 \pm 19.70\%$ (significantly different against that of control, $p < 0.001$). B₁₂ absorption was markedly diminished in 3 total gastrectomized patients and 2 PA patients ranging from 0.1 to 2.6%. All three patients with total pancreatectomy showed B₁₂ malabsorption. In two out of the three patients, B₁₂ absorption was improved by administration of pancreatic extract, pancreatin.

Another patient showed the most improved absorption when normal human gastric juice in an amount of 20ml was administered with pan-

creatin because of the lack of intrinsic factor (IF) in the gastric juice. The enhancing effect of pancreatin on B₁₂ absorption was markedly reduced by the heating of the pancreatin at 100°C for 10 minutes. It was found that the pancreatin, per se, had no IF activity. Three patients with partial pancreatectomy showed normal, intermediate and decreased B₁₂ absorption and two out of the three patients showed a slight depression of B₁₂ absorption by administration of pancreatin. The contamination of cold B₁₂ in pancreatin might be responsible for the reduction of B₁₂ absorption in these patients. These data indicated that the secretions of at least minimum amount of both the pancreatic enzymes and gastric IF were necessary for an optimal B₁₂ absorption, although pancreatic secretions might not be absolutely necessary for B₁₂ absorption. The possible mechanisms to account for the beneficial effects of pancreatin on B₁₂ absorption were discussed.