

氏名	板東達也
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1312号
学位授与の日付	2023年3月12日
学位論文題名	Involvement of folate and vitamin B12 deficiency in patients with normocytic anemia 「正球性貧血患者における葉酸及びビタミンB12欠乏症の関与」 Fujita Medical Journal. in press
指導教授	富田章裕
論文審査委員	主査 教授 長崎 弘 副査 教授 坪井直毅 教授 岩田充永

論文内容の要旨

【緒言】

葉酸(FA)またはビタミンB12(VB12)欠乏症を原因とする貧血は、赤血球平均容積(MCV)の値から通常大球性貧血に分類される。しかし、臨床現場では正球性貧血患者においてFA/VB12が低値である症例を経験することがある。これらに対する補充療法の意義については不明で、臨床的に重要な疑問点である。本邦において、正球性貧血患者におけるFA/VB12欠乏合併割合についての報告はなく、またこれらの症例に対するビタミン補充療法の有用性を示した報告もない。

【目的】

正球性貧血患者におけるFAまたはVB12欠乏の合併割合を後方視的に解析する。また、これらの症例におけるビタミン補充療法の意義について検討する。

【対象】

2004年1月1日から2020年6月30日までに藤田医科大学病院血液内科及び他科を受診した患者で血清FAまたはVB12値を測定した14歳以上の患者6,382例(血液内科:2,288例、他科:4,094例)。

【方法】

電子カルテからのデータ抽出にCLISTA!SEARCHを使用した。初回FA/VB12測定日から過去90日以内にFA/VB12補給を受けた患者、鉄剤、エリスロポエチン製剤、抗悪性腫瘍剤、血液製剤の投与を受けた患者、胃切除術を受けた患者は除外した。MCVの正球性区間を80-100 fLと規定し、Hbは男性13 g/dL未満、女性12 g/dL未満、75歳以上では性別を問わず11 g/dL未満、FA 2 ng/dL未満、VB12 200 pg/mL未満、血清鉄 40 µg/dL未満、フェリチン 12 ng/mL未満を欠乏と定義した。統計解析にはEZRV1.40を使用し、統計の有意水準は0.05未満とした。正球性貧血でFA/VB12欠乏を示し

た症例のうち、FA/VB12補充療法を実施した症例について、投薬開始後12ヶ月間の有効性を解析した。連続3ヶ月以上追跡できなかった症例は除外した。

【結果】

血液内科症例における適格除外後の解析対象例は1,388例、うち正球性貧血患者は530例(38%)であった。正球性貧血群のうちFA欠乏例は7例(1.3%)、VB12欠乏例は41例(7.7%)、両欠乏例は1例(0.2%)であった。鉄欠乏性貧血を合併していたのは2例であった。正球性貧血群と正球性非貧血群において、白血球数が貧血患者で有意に低かった(5.2 vs. 6.0 × 10³/µL, p<0.001)。ビタミン欠乏を示す正球性貧血(N=49)の原疾患は、血液がんを含む悪性腫瘍30例(61%)、その他の血液疾患19例(39%)であった。FA/VB12欠乏を合併する正球性貧血群で補充療法効果を実施した症例のうち、治療効果の評価が可能であったのは9例であった。そのうち1例(11%)において、補充療法後にHb値1g/dL以上の上昇を認めた。他科症例における適格除外後の解析対象例は1,421例で、うち正球性貧血患者は311例(22%)であった。正球性貧血群ではFA欠乏が4例(1.3%)、VB12欠乏が30例(9.6%)であった。他科症例において、FA/VB12補充療法の効果について評価できる症例はいなかった。

【制限】

本研究はFA/VB12測定患者群に後方視的解析をおこなっており、選択バイアスが存在する。また、FA/VB12欠乏を惹起する可能性がある薬剤についての除外を行っていないため、解釈には注意を要する。

【考察】

FA/VB12欠乏合併にも関わらず、大球性を呈さなかった患者の背景には、悪性腫瘍や慢性炎症性疾患などの原疾患が存在する可能性が示唆された。このことから、これらの背景に存在する遺伝子異常、炎症や低栄養状態等が、正球性の表現型に寄与している可能性が推測された。今後、本表現型に関連する分子メカニズムの解析が望まれる。また、正球性貧血でFA/VB12欠乏合併例に対する補充療法の意義については、今後の前向き研究による解析が望まれる。

【結語】

正球性貧血患者の約10%において、FA/VB12欠乏を合併することを確認した。これらの症例に対するFA/VB12補充療法は一部の症例に対して有用である。また、このような表現型を示す背景に、何らかの疾患を持つ可能性があるため注意を要する。

論文審査結果の要旨

FA、VB12の欠乏は、MCVが高値の大球性貧血の原因となるが、正球性貧血患者においてFA/VB12欠乏を示す症例が経験されている。本研究では、正球性貧血患者においてFA/VB12が欠乏する症例の頻度、およびそのような患者に対するビタミン補充療法の有用性を確認することを目的として後方視的解析を行った。FA、VB12、MCVが測定されており除外基準に抵触しない血液内科症例(N=1,388)、他科受診症例(N=1,421)を電子カルテより抽出し解析した。血液内科の正球性貧血530例のうち、FA欠乏は1.3%、VB12欠乏は7.7%、両欠乏は0.2%であった。ビタミン欠乏例の背景疾患の61%は血液がんを含む悪性腫瘍であった。鉄とVB12双方を欠乏する例は1%のみであった。補充療法は、解析可能であった9例中1例に有効であった。大球性の表現型を示さない背景として、造血障害を伴う遺伝子異常の存在等の考察が示された。審査会では大球性および小球性貧血患者でも1割程度にFA/VB12欠乏が認められること、またFA/VB12補充療法に抵抗性を示す患者には背景疾患が存在することについて議論が行われた。発表者は補充療法の意義を述べると共に、背景疾患の鑑別に注意を要する旨の提言を行うなど、適切な質疑応答を行い、学位論文として十分な内容と評価した。