<原 著>

経腸栄養による葉酸欠乏

深山 牧子   村井 善郎   三輪 哲義   永田ゆみ子
中尾 純子   加藤 洋一   森 真由美   白倉 卓夫

<要 約> 脳梗塞発作後、経腸栄養法による管理を行い、7カ月後に葉酸欠乏による大球性貧血を呈した症例を経験したので報告する。症例は86歳女性。意識障害、右不全マヒ、運動失語のため入院、神経学的所見。頭部 CT スキャンなどから脳血管障害と診断され、加療を受けていた。入院時、血色素値は12.4g/dlであり、末梢血液検査において形態学的異常は認められなかった。摂食量が不十分であるため一日量1,545Cal（蛋白質69.6g、糖質44.2g、脂質182g、葉酸60 μ g）の経腸栄養による管理が開始された。7カ月後、末梢血液検査において大球性高色素性貧血が認められるようになり、骨髓穿刺液塗抹標本では巨赤芽球性変化がみられた。血清葉酸値0.90ng/ml、血清ビタミン B₁₂ 値440pg/ml、血清鉄値118 μ g/ml と、血清葉酸値の低下が認められ、経腸栄養食中の含量不足がその原因と考えられた。一日量30mg の葉酸製剤を投与したところ、2カ月後に血色素値は、8.3g/dl まで上昇した。

この症例を含め、同様の経腸栄養食管理を受けていた6例に対し血液学的検討を行った。6例は平均年齢78 $\pm$ 10歳（57～87歳）、脳血管障害後遺症のため、17.3 $\pm$ 8.0ヶ月間の経腸栄養管理を受けており、血清葉酸値は0.93 $\pm$ 0.14ng/ml と明らかな低値を示していた。しかし、経腸栄養管理を受ける前に比し、推計学的に有意な血色素値の低下は認められていない。これらの症例に対し、葉酸製剤一日量30mg を投与したところ、有意な血色素値の上昇を認めた。

Key words: 葉酸欠乏、経腸栄養、巨赤芽球貧血

はじめに

近年、経静脈輸液あるいは経口、経管輸液（経腸栄養）などによる栄養管理は著しく進歩してきており、多方面において注目されている。特に経腸栄養は安全で生理的かつ経済的なものとして、適応のある患者に広く利用されているが、必要なカロリーおよび蛋白質の補給に主眼がおかれ、無機塩類、微量元素、ビタミンなどへの配慮が十分とはいえない現状である。経腸栄養を必要とする患者の多くは、脳血管障害後遺症を主とした長期臥床者であり、その期間も長期にわたりおこなわれる。このため、少量、微量元素といえども、それぞれの欠乏状態が顕著となってくる場合があり、無視してはならないものと思われる。

今回我々は、脳梗塞発作後経腸栄養法による管理を行い、7カ月後に葉酸欠乏による大球性貧血を呈した症例を経験したので報告し、同様の経腸栄養による管理を受けていた5例を加えた6例に対し、血液学的検討を行ったので報告する。

症 例

症例：86歳、女性。

主訴：食欲不振（拒食）

既往歴：20歳時肺結核症として1年間入院加療。69歳時より高血圧（200/～）を指摘され間欠的に降圧剤の投与を受けていた以外、常用薬剤なし。70歳時まで1日1合の飲酒。

現病歴：昭和53年8月23日構音障害および歩行障害がみられたが3日後には回復。昭和54年5月28日午前6時トイレに行こうとした時、意識障害、右不全マヒ、運動失語に気付かれた。近医にて脳血管障害と診断され、その後寝たきりとなる。徐々にマヒの改善はみられたが、見当識、記憶想起力などの障害は存続した。6月上旬より

M. Fukayama, Y. Murai, A. Miwa, Y. Nagata, J. Nakao, Y. Kato, M. Mori: 東京都養育院付属病院内科

T. Shirakura: 群馬大学医学部草津分院内科

受付日1981. 4. 20.

表 1 入院時検査成績

Urinalysis		ESR	48 mm/h
protein	(±)	Serology	
sugar	(-)	TPHA	(-)
urobilinogen	(±)	CRP	(1 +)
sediment		Peripheral blood	
RBC	5~10HPF	RBC	437 × 10 ⁴ /cmm
WBC	20~30HPF	Hb	13.4 g/dl
epithel	1~2HPF	Ht	39.2%
Occult blood in stool	(-)	MCV	90 μ ³
Blood chemistry		MCH	30.8 μg
Na	141 mEq/l	MCHC	34.1%
K	4.4 mEq/l	Ret	1.8%
GOT	9IU	WBC	6500 /cmm
GPT	6IU	Neu	82%
LDH	50IU	Eos	0%
Al-p	42IU	Bas	1%
t-protein	6.7 g/dl	Mon	4%
alb	46.2%	Lym	13%
α ₁ -glob	4.2%	Plate	14.7 × 10 ⁴ /cmm
α ₂ -glob	11.3%	Coagulation test	
β-glob	18.9%	PTT	25.0 sec
γ-glob	19.3%	PT	13.7 sec
t-bilirubin	0.8 mg/dl	Fbg	428 mg/dl
BUN	36 mg/dl	FDP	5 μg/dl
creatinine	0.9 mg/dl	Chest and abdominal	
uric acid	7.3 mg/dl	X-ray film	
glucose	107 mg/dl	within normal limit	
cholesterol	181 mg/dl	ECG	
triglyceride	111 mg/dl	within normal limit	

り食事摂取に対し拒否的となり、全身の活動性の低下もみられたため、6月25日当院入院となった。

入院時現症：血圧134/74、脈拍80/分整、意識は清明であるが痴呆、右不全マヒおよび軽度の脱水を認めた。胸腹部には特記すべきことなし。入院時検査成績は表1のごとくであり、貧血なく、赤血球、白血球に形態学的異常は認められなかった。また肝機能、腎機能にも異常所見は認められていない。

入院後経過：CT scanにて左尾状核より内包を含む硬塞巣が確認された。脳槽シンチでは正常圧水頭症パターンを示し、活動性の低下、拒食などは、脳血管障害後の正常圧水頭症による痴呆の進行と推測された。入院後も拒食が続き摂食量が少いため、昭和54年7月7日より1日量1,545Calの経腸栄養が開始された。組成は表2に示すごとくであり葉酸含量は60μg/日である。

図1に示すごとく、経腸栄養を始めて約7カ月を経たころより、末梢血液検査において大球性高色素性貧血を呈するようになった。白血球数3,900/cmm、血小板数14.7 × 10³/cmm、血清鉄値118μg/dl、総鉄結合能330

表 2 当院使用の経腸栄養食組成

Calories	1545 Cal
Protein	69.6 g
Sugar	44.2 g
Fat	182 g
Folic acid	60 μg
Na	907 mg
Ca	1178 mg
Mg	36 mg
P	779 mg
Fe	2.75 mg
Vitamin A	2175 IU
B ₁	3.27 mg
B ₂	2.2 mg
C	31.5 mg
D	120 IU

μg/dl、血中葉酸値0.90ng/ml (radioimmunoassay, dextran charcoal 法、正常値1.8~7.3ng/ml) ビタミン B₁₂ レベル440pg/ml (radioimmunoassay, sephadex 法、正常値300~1000ng/ml) と葉酸の低値を示した。昭和55年3月12日骨髓穿刺施行、有核細胞数65,000/cmm、巨核球数

図1 入院後経過

図2 骨髓穿刺液塗抹標本

15.6/cmm, G/E 比1.6で図2に示すごとく、赤芽球過形成、巨赤芽球、巨大好中球、好中球過分葉など巨赤芽球性貧血と考えられる変化がみられた。鉄染色では0型68, I型14, II型5, III型3, Ring型0であり、抗座率剤, INHを含み葉酸拮抗剤は投与されていず、貧血は葉酸欠乏によるものと診断された。3月17日より葉酸製剤30mg/日投与開始、図1に示したごとく血色素値の減少は停止し、平均赤血球容積の急速な正常化、血清鉄値の著減がみられた。さらに、4月29日より Ferrous sulfate 100mg/日を投与し血色素値の上昇をみている。当初は葉酸欠乏による貧血があり、葉酸投与によって無

効造血が抑えられ、正常赤血球生成がおこり血清鉄が消費され、さらに鉄剤を追加投与することで貧血の改善がみられたものと解釈される。

経腸栄養管理を受けていた6例の検討

上記症例に加え、脳血管障害後遺症により意識障害ないしはえん下困難のため、同様の経腸栄養管理を受けていた5例、計6例に対し葉酸および鉄剤を投与し、その血液学的変化を観察した。なお、いずれの症例もはっきりした出血巣は認められていない。6例の内わけは男2例女4例で平均年齢78±10歳(57~87歳)経腸栄養開始時の血色素値は11.2±0.8g/dl、平均赤血球容積90.3±2.9μ³、平均赤血球血色素量30.2±1.6μgであった(表3)。平均経腸栄養期間は17.3±8.0カ月であり、その時点での平均血色素値は8.6±2.6g/dlで経腸栄養開始時に比し低下の傾向はあるが、推計学的有意差は認められなかった。平均赤血球容積、平均赤血球血色素量についても有意差はなく、先に報告した1例を除き末梢血液像での異常も認められていない。血清葉酸値は平均0.93±0.14ng/mlと低値であり不足を示しているが大球性高色素性貧血を呈したのは、先に報告した1例のみである。血清鉄値は65.3±40.0μg/dl、総鉄結合能は298.2±91.0μg/dlとやはり低値であった。

平均17カ月の経腸栄養による管理を行った後、一日量葉酸30mg, Ferrous sulfate 100mgを8週間投与したところ、図3に示したごとく全例血色素値の上昇を示し、1%以下の危険率で推計学的に有意であったが、平均赤

表 3 症例一覧表, 経腸栄養管理前後の末梢血液所見

Age Sex	Diagnosis	Duration of tube feeding (months)	before tube feeding			after tube feeding		
			Hb (g/dl)	MCV (μ^3)	MCH ($\mu\mu\text{g}$)	Hb (g/dl)	MCV (μ^3)	MCH ($\mu\mu\text{g}$)
79P	CVD	34	9.8	89	29.3	8.2	79	25.9
80P	CVD	14	11.0	94	32.1	4.8	79	22.9
87P	CVD	15	11.9	89	29.7	8.6	85	26.8
82M	CVD	19	10.8	94	32.0	9.8	91	31.0
57M	CVD	13	11.5	86	27.6	12.3	79	26.1
86F	CVD	9	12.4	90	30.4	6.9	112	38.5
m $\pm$ SD		17.3 $\pm$ 8.0	11.2 $\pm$ 0.8	90.3 $\pm$ 2.9	30.2 $\pm$ 1.6	8.6 $\pm$ 2.6	88.2 $\pm$ 12.9	28.8 $\pm$ 5.5

CVD : cerebral vascular disease

図 3 経腸栄養開始後の血色素値の変化

↓ 葉酸製剤, 鉄剤投与開始

↑ 輸血

表 4 葉酸製剤, 鉄剤投与による検査成績の変化

	before administration of drugs (m $\pm$ SD)	after administration of drugs (m $\pm$ SD)
Hb (g/dl)	8.6 $\pm$ 2.6	10.0 $\pm$ 2.0
MCV (μ^3)	88.2 $\pm$ 12.9	83.5 $\pm$ 3.8
MCH ($\mu\mu\text{g}$)	28.8 $\pm$ 5.5	26.9 $\pm$ 1.6
folic acid (ng/ml)	0.9 $\pm$ 0.1	over 30
Vitamin B ₁₂ (pg/ml)	696 $\pm$ 195.7	813.3 $\pm$ 272.4
Fe ($\mu\text{g/ml}$)	65.3 $\pm$ 40.0	51.0 $\pm$ 20.4
TIBC ($\mu\text{g/ml}$)	298.2 $\pm$ 91.0	257.4 $\pm$ 78.0

Normal values : serum folic acid activity : 1.8~7.3ng/ml

Vitamin B₁₂ : 300~1000pg/ml

血球容積, 平均赤血球血色素量の有意な変化は認められなかった(表4)。

考 察

葉酸 (Folacin, Pteroylglutamic acid, PGA) は Pteridine 核, p-Aminobenzonic acid (PABA) および Glutamic acid の結合物である。天然の産物に存在するこの栄養上重要な物質には, 少くとも3種類の化学的に類縁の化合物があり, Pteroyl glutamate とよばれている。葉酸は新鮮な緑黄野菜, カリフラワー, 腎臓および肝臓などに多く含まれているが水溶性であり, 熱にもやや弱くアルカリ溶液中では調理中水のなかに失われてしまい調理に対しては不安定である。

実験的に健康人に葉酸一日量 $5\mu\text{g}$ を含む食事を与えたところ, 3週間後に血清葉酸値は 3ng/ml 以下となり, 7週間後には好中球の過分葉傾向を認め, 4カ月半目には巨赤芽球性貧血を生じることが Herbert らによって報告されている¹⁾。また, 1963年 Gough らは不適当な食事のための葉酸欠乏による7例の巨赤芽球性貧血を報告している²⁾。巨赤芽球性変化のほか血清葉酸値も 5ng/ml 以下に低下しており(正常 $6.0\sim 21\text{ng/ml}$) 血清ビタミン B_{12} 値は正常であった。これらの症例は葉酸 5mg/日 ですみやかな網状赤血球増加を示し, つづいて血色素値が正常値に復した。その他, 長期間の飲酒歴を有し, 栄養状態の不良であった2例に葉酸含量の少ない高カロリー輸液を施行し, 5週間後に巨赤芽球性貧血をきたしたという報告もある³⁾。

一日必要量に関しては, 一日量 $50\mu\text{g}$ で血清葉酸値は低下の傾向をみせるが $100\mu\text{g}$ では低下しないことから, 一日に $50\mu\text{g}$ 以上が必要ではないかと報告されている⁴⁾。当院での経管食中葉酸含量は $60\mu\text{g/日}$ であり, 全例血清葉酸値が低値を示したことから一日量として, $60\mu\text{g}$ でも十分ではないと推論される。また血清鉄値も低値を示した症例が多く, 葉酸および鉄剤の投与で血色素値の上昇をみている。このことより当院使用の経管栄養のみでは, 少なくとも葉酸, 鉄に関しては不十分であ

ると結論された。葉酸不足にもとづく, もっとも初期の末梢血液像にみられる変化は好中球の過分葉傾向との報告が多いが¹⁾³⁾, 今回の6例では好中球の過分葉はなく, 赤血球の大小不同が認められたにすぎない。これは葉酸欠乏の程度が軽く, 末梢血液像にまで変化を及ぼすにいたらなかったか, あるいは鉄の欠乏 ($65.3\pm 40.0\mu\text{g/dl}$), 寝たきりとなった場合に併発しやすい慢性炎症など種々の因子が修飾しているためと思われる。

今回は血液学的視点より観察したが, ほかに長期に経腸栄養を行った者特有の皮膚の状態, あるいは水・電解質の乱れなど経腸栄養によると思われるさまざまな二次的病変を経験する。今後, カロリー, 蛋白質のみでなく無機塩類, 微量元素, ビタミンなどへの考慮を十分におこなった経腸栄養食の開発が望まれる。さらに, つねに一定のものがすべての人にそのまま適合することには無理があり, 同患者であっても病態生理がいつでも同じ条件にあるとも考えにくい。管理する側も, 経腸栄養の長所, 短所をよく知った上で使用していきたい。

文 献

- 1) Hervert, V.: Experimental nutritional folate deficiency in man. Trans Assoc. Am. Physicians, **75**: 307, 1962.
- 2) Gough, K.R., Read, A.E., McCarthy, C.F. and Waters, A.H.: Megaloblastic anemia due to nutritional deficiency of folic acid. Qualt. J. Med., **32**: 243, 1963.
- 3) Ballard, H.S. and Lindenbaum, J.: Megaloblastic anemia complicating hyperalimentation therapy. Am. J. Med., **56**: 740, 1974.
- 4) Hervert, V.: Minimal daily adult folate requirement. Arch. Int. Med., **110**: 155, 1962.
- 5) Eichner, E.R., Pierce, H.I. and Hillman, R.S.: Folate balance in dietary-induced megaloblastic anemia. N. Eng. J. Med., **284**: 933, 1971.

Abstract

Folated Deficiency Occurred During the Tube Feeding

Makiko Fukayama*, Yoshiro Murai*, Akiyoshi Miwa*, Yumiko Nagata*,
Junko Hayashi*, Youichi Kato*, Mayumi Mori* and
Takuo Shirakura**

A patient associated with megaloblastic anemia due to folate deficiency caused by the tube feeding is described.

An 86-year-old woman was admitted to Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital because of consciousness disturbance, right hemiparesis and motor aphasia. She was diagnosed as cerebral vascular disease and was treated conservatively. On admission the hemoglobin level was 12.4 g/dl and morphological findings of red cells were within normal limits. Nasogastric tube feeding was begun, which contained 1545 Cal daily (protein 69.6 g, sugar 44.2 g, fat 182 g, folic acid 60 µg). Seven months later, the hemoglobin level fell to 6.9 g/dl with macrocytosis. A bone marrow aspirate revealed megaloblastic changes and

giant metamyelocytes. The serum folic acid activity was 0.90 ng/ml, the vitamin B₁₂ level 440 pg/ml, and the serum iron level was 118 µg/dl. Although some drugs such as INH, anticonvulsant and glutethimide, are known to give rise to megaloblastic anemia, she was not given any of these, except antihypertensive drugs. Thus, the insufficient daily intake of the folate was considered to be the cause of the megaloblastic anemia. She was treated with folic acid 30 mg/day through nasogastric tube following the elevation of the hemoglobin level to 8.3 g/dl in two months.

Including this case, six patients fed with the diet of the same composition through nasogastric tube were examined hematologically. After the duration of the tube feeding of 17.3 ± 8.0 months, their serum folic acid activity had become under normal value (0.93 ± 0.14 ng/ml). They responded to the treatment with 30 mg of folic acid daily, and their hemoglobin level and folic acid activity increased significantly.

Key words: Folate deficiency, megaloblastic anemia, tube feeding

---

*Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital.

**Department of Internal Medicine, Kusatsu Branch Hospital, University of Gunma