

胃全摘後におけるビタミン B₁₂ の 吸収に関する実験的研究 —— ラットモデルを用いた検討 ——

東京慈恵会医科大学外科学講座 (指導: 青木照明教授)

山 本 尚

(受付 平成 13 年 10 月 12 日)

AN EXPERIMENTAL STUDY OF VITAMIN B₁₂ ABSORPTION AFTER TOTAL GASTRECTOMY

Takashi YAMAMOTO

Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine

Using a rat model of total gastrectomy with a unified experimental system, we examined whether orally administered vitamin B₁₂ is absorbed and whether its absorption is promoted by combination with an intrinsic factor (IF)-like substance. Eight-week-old male Wistar rats were divided into 6 groups for examination of body weight, survival rate, and blood chemistry and given the following treatments: 1) simple laparotomy, 2) total gastrectomy, 3) total gastrectomy + 2 μg/kg/day vitamin B₁₂, 4) total gastrectomy + 10 μg/kg/day vitamin B₁₂, 5) total gastrectomy + 2 μg/kg/day vitamin B₁₂ + 40 mg/kg/day IF, and 6) total gastrectomy + 10 μg/kg/day vitamin B₁₂ + 40 mg/kg/day IF. Serum vitamin B₁₂ levels in rats receiving gastrectomy alone were significantly lower than in rats receiving simple laparotomy ($P < 0.01$). Although no significant difference was observed in serum vitamin B₁₂ levels between rats receiving gastrectomy alone, gastrectomy + 2 μg/kg/day vitamin B₁₂, and gastrectomy + 2 μg/kg/day vitamin B₁₂ + IF, serum vitamin B₁₂ levels in rats receiving gastrectomy + 10 μg/kg/day vitamin B₁₂ or gastrectomy + 10 μg/kg/day vitamin B₁₂ + IF were significantly higher than those in rats receiving gastrectomy alone ($P < 0.05$). No significant difference was observed in serum vitamin B₁₂ levels between rats receiving gastrectomy + 2 μg/kg/day vitamin B₁₂ and those receiving gastrectomy + 2 μg/kg/day vitamin B₁₂ + IF or between rats receiving gastrectomy + 10 μg/kg/day vitamin B₁₂ and those receiving gastrectomy + 10 μg/kg/day vitamin B₁₂ + IF. Our results show that 1) serum vitamin B₁₂ levels decrease significantly approximately 8 weeks after total gastrectomy; 2) oral administration of 10 μg/kg/day vitamin B₁₂ after total gastrectomy promotes absorption of vitamin B₁₂; 3) oral administration of an IF-like substance after total gastrectomy does not promote absorption of vitamin B₁₂.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2002; 117: 9-14)

Key words: total gastrectomy, postoperative anemia, vitamin B₁₂, intrinsic factor, rat

I. 緒 言

食物中に含まれるビタミン B₁₂ (以下 VB₁₂) の

吸収には、胃壁細胞から分泌される内因子を必要とするため、胃全摘後には血清 VB₁₂ 値は低下する。健康人の体内に貯蔵されている VB₁₂ は約 5

mg であり、貯蔵量が 0.5 mg まで低下すると巨赤芽球性貧血が発生する¹⁾²⁾といわれている。ヒトが胃全摘術を受けて VB₁₂ の吸収が無くなると、VB₁₂ は 1 日約 2.6 μg 消費するので、約 4.5 年で巨赤芽球性貧血が発生することになる。実際臨床では、それ以降 VB₁₂ の筋注または皮下注が行われている。

しかし、胃全摘後に補酵素型 VB₁₂ であるメコバラミン 1,500 μg/日を経口投与すると、血清 VB₁₂ が低下しないとの報告³⁾⁻⁶⁾や、内因子に無関係に濃度勾配にしたがい受動的に吸収される⁷⁾⁸⁾との見解もあり、VB₁₂ の吸収には不明な点も少なくない。

しかし、今までに胃全摘後における経口 VB₁₂ の吸収に関する胃全摘実験動物モデルを用いた検討についての報告はない。そこで、今回、実験系の統一されたラットの胃全摘モデルを作成し、内因子を全く欠いた状態で経口的に投与した VB₁₂ が吸収するか否か、また、内因子様物質(以下 IF)との併用で、VB₁₂ の吸収が促進されるかについて検討した。

II. 対象および方法

1. 実験動物

実験動物は、8 週齢の Wistar 系雄性ラットを使用した。

2. 方法

8 週齢の Wistar 系雄性ラットを 1 週間予備飼育した後に下記の実験群を作成した。

実験群は、

- (1) 単開腹群 (以下 Sham 群, $n=10$)
- (2) 胃全摘群 (以下 GX-control 群, $n=10$)
- (3) 胃全摘+VB₁₂ (2 μg/kg/day) 投与群 (以下 GX+VB₁₂ (2) 群, $n=10$)
- (4) 胃全摘+VB₁₂ (10 μg/kg/day) 投与群 (以下 GX+VB₁₂ (10) 群, $n=10$)
- (5) 胃全摘+VB₁₂ (2 μg/kg/day)+IF (40 mg/kg/day) 投与群 (以下 GX+VB₁₂ (2)+IF 群, $n=10$)
- (6) 胃全摘+VB₁₂ (10 μg/kg/day)+IF (40 mg/kg/day) 投与群 (以下 GX+VB₁₂ (10)+IF 群, $n=10$)

なお、VB₁₂ はシアノコバラミンを用い、内因子

用物質としてガストロピロール原末(日研化学, 東京)を使用した。

Sham 群は、6 時間の絶食後 pentobarbital sodium (シェリング・プラウ アニマルヘルス) 50 mg/kg 腹腔内投与し、上腹部正中切開にて単開腹後に閉腹した。他群は、Sham 群と同様な処置と麻酔を施行し、胃を全摘した後に食道と十二指腸を吸収糸 (6-0PDSII, エチコン, 東京) を用いて吻合した。

手術終了後ラットの背部に 10% グルコース(大塚製薬, 東京) 20 ml を皮下注し、術直後より半消化態経腸栄養剤であるラコール® (大塚製薬, 東京) を自由摂取させた。術後 4 日目からは固形飼料(標準飼料 CE-2, 日本クレア, 東京) を自由摂取させた。薬物投与群は術後 1 週目よりラット用経口ゾンデ(フチガミ機器, 京都)を用いて、犠牲死させる術後 8 週目まで連日経口投与した。全身状態は連日観察し、体重は 1 週間ごとに測定した。術後 8 週後エーテル麻酔下に開腹し、下大静脈より採血し犠牲死させた後、以下の項目に関して検討を行った。

赤血球数 (以下 RBC), 血色素 (以下 Hb), ヘマトクリット値 (以下 Ht), 平均赤血球血色素量 (以下 mean corpuscular hemoglobin: MCH), 平均赤血球容積 (以下 mean corpuscular volume: MCV), 平均赤血球色素量濃度 (以下 mean corpuscular hemoglobin concentration: MCHC), 血清総蛋白濃度 (以下 TP), 血清アルブミン濃度 (以下 Alb), 血清鉄濃度 (以下 Fe), 不飽和鉄結合能 (以下 UIBC), 血清ビタミン B₁₂ 濃度を測定した。なお、TP は Biuret 法 (総蛋白-HR II ビウレット液, 和光純薬工業, 大阪), Alb は BCG 法 (アルブミン-HR II, 和光純薬工業, 大阪), Fe は Nitroso-PSAP 法 (クイックオートネオ Fe, シノテスト, 東京), UIBC は Nitroso-PSAP 法 (クイックオートネオ UIBC, シノテスト, 東京), VB₁₂ は化学発光法 (ビタミン B₁₂ 用試薬, バイエルメディカル, 東京) にて測定した。

なお、この実験は東京慈恵会医科大学動物実験指針に従った。

3. 統計処理

測定値の結果は各群の平均値±標準誤差で表した。Sham 群と GX-control 群の平均値の比較に

は Student's *t*-test を用い、GX-control 群と薬物投与群の比較には分散分析後に Tukey-Kramer test を使用した。なお、統計学有意差は危険率 5% 未満を有意とした。

III. 結 果

1. 生存率

Sham 群と GX-control 群は生存率 100% であった。GX+VB₁₂ (2) 群と GX+VB₁₂ (10) 群はそれぞれ 1 匹亡い 90% で、GX+VB₁₂ (2)+IF 群および GX+VB₁₂ (10)+IF 群は 2 匹死亡し 80% であった。

2. 体重変化

GX-control 群は Sham 群に対して、術後 1 週目よりいずれの週でも有意に低下していた ($P < 0.01$)。GX+VB₁₂ (2) 群、GX+VB₁₂ (10) 群、GX+VB₁₂ (2)+IF 群、GX+VB₁₂ (10)+IF 群および GX-control 群間では有意な差を認めなかった (Fig. 1)。

3. 血液生化学検査成績

1) RBC, Hb, Ht

RBC, Hb および Ht は、Sham 群に対して GX-control 群は有意に低下していた ($P < 0.01$)。一方、GX+VB₁₂ (2) 群、GX+VB₁₂ (10) 群、GX+VB₁₂ (2)+IF 群、GX+VB₁₂ (10)+IF 群および GX-control 群間に有意な差を認めなかった (Table 1)。

2) MCV, MCH, MCHC

MCV, MCH とは、Sham 群に対して GX-control 群は有意に低下していた ($P < 0.05$)。一方、GX+VB₁₂ (2) 群、GX+VB₁₂ (10) 群、GX+VB₁₂ (2)+IF 群、GX+VB₁₂ (10)+IF 群および GX-control 群間に有意な差を認めなかった (Table 1)。

3) TP, Alb

TP と Alb は、Sham 群に対して GX-control 群は有意に低下していた ($P < 0.01$)。一方、GX+VB₁₂ (2) 群、GX+VB₁₂ (10) 群、GX+VB₁₂ (2)+IF 群、GX+VB₁₂ (10)+IF 群および GX-control 群間に有意な差を認めなかった (Table 2)。

4) Fe, UIBC

Fe と UIBC は、Sham 群に対して GX-control 群は有意に低下していた ($P < 0.05$)。一方、GX+VB₁₂ (2) 群、GX+VB₁₂ (10) 群、GX+VB₁₂ (2)+IF 群、GX+VB₁₂ (10)+IF 群および GX-control 群間に有意な差を認めなかった (Table 2)。

5) VB₁₂

VB₁₂ は、Sham 群に対して GX-control 群は有意に低下していた ($P < 0.01$)。GX+VB₁₂ (2) 群と GX+VB₁₂ (2)+IF 群およびと GX-control 群間には有意な差を認めなかったが、GX+VB₁₂ (10) 群と GX+VB₁₂ (10)+IF 群は、GX-control

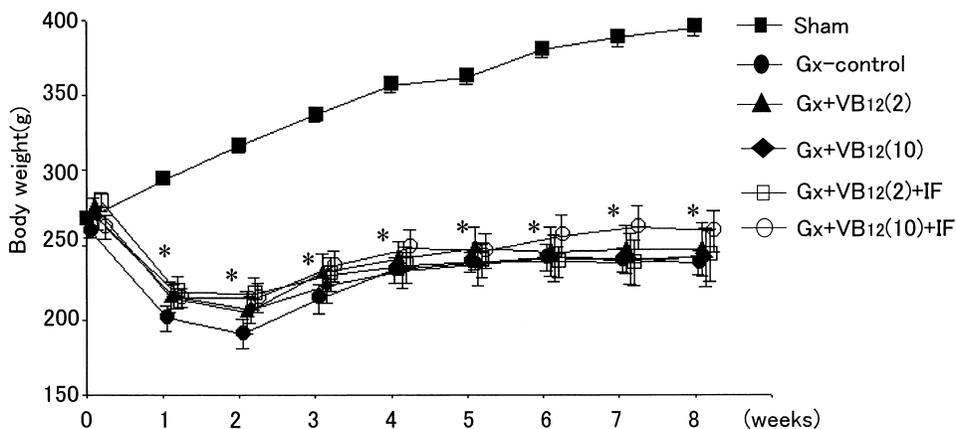


Fig. 1. Change of mean body weight

Each value represent the mean \pm S.E

*: $p < 0.01$ compared with the Sham group (Student' *t*-test).

Table 1. Serum biochemical findings

Group (n)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μ^3)	MCH (pg)	MCHC (%)
Sham (n=10)	848.0 \pm 8.84	16.5 \pm 0.1	51.7 \pm 0.5	60.7 \pm 0.5	19.1 \pm 0.1	31.7 \pm 0.2
GX-control (n=10)	584.0 \pm 36.8*	8.0 \pm 1.0*	28.2 \pm 2.6*	48.1 \pm 1.9*	13.4 \pm 1.0*	27.9 \pm 1.6
GX+VB ₁₂ (2) (n=9)	564.0 \pm 47.7	7.6 \pm 1.1	30.1 \pm 3.6	46.7 \pm 1.9	13.2 \pm 0.9	26.8 \pm 1.5
GX+VB ₁₂ (10) (n=9)	612.0 \pm 64.8	7.0 \pm 1.2	25.5 \pm 3.6	45.5 \pm 1.7	12.3 \pm 1.0	26.5 \pm 1.5
GX+VB ₁₂ (2)+IF (n=8)	615.0 \pm 61.8	7.9 \pm 1.3	28.2 \pm 3.8	45.3 \pm 1.6	12.4 \pm 1.0	27.4 \pm 1.4
GX+VB ₁₂ (10)+IF (n=8)	601.0 \pm 55.2	7.3 \pm 1.5	28.1 \pm 4.4	45.4 \pm 2.6	11.7 \pm 1.1	25.9 \pm 1.3

Each value represent the mean \pm S.E

*: $p < 0.01$ compared with the Sham group (Student's t -test)

Table 2. Serum biochemical findings

Group (n)	VB ₁₂ (pg/ml)	Fe ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	UIBC ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	TP (g/dl)	Alb (g/dl)
Sham (n=10)	1,790.0 \pm 51.9	180.0 \pm 7.3	456.0 \pm 33.0	5.9 \pm 0.1	4.1 \pm 0.1
GX-control (n=10)	136.8 \pm 8.0*	37.1 \pm 10.6*	352.0 \pm 9.5*	4.4 \pm 0.2*	3.0 \pm 0.1*
GX+VB ₁₂ (2) (n=9)	140.0 \pm 6.7	33.7 \pm 9.2	460.0 \pm 17.9	4.6 \pm 0.2	2.9 \pm 0.1
GX+VB ₁₂ (10) (n=9)	197.8 \pm 13.5 [#]	29.3 \pm 4.9	464.0 \pm 32.6	4.6 \pm 0.3	3.0 \pm 0.2
GX+VB ₁₂ (2)+IF (n=8)	137.3 \pm 8.4	28.3 \pm 8.4	457.0 \pm 38.7	4.4 \pm 0.2	2.9 \pm 0.2
GX+VB ₁₂ (10)+IF (n=8)	208.8 \pm 12.7 [#]	33.3 \pm 14.0	469.0 \pm 25.3	4.5 \pm 0.3	2.8 \pm 0.1

Each value represent the mean \pm S.E

*: $p < 0.05$ compared with the Sham group (Student's t -test)

[#]: $p < 0.05$ compared with the GX-control, GX+VB₁₂(2) and GX+VB₁₂(2)+IF (Tukey-Kramer test)

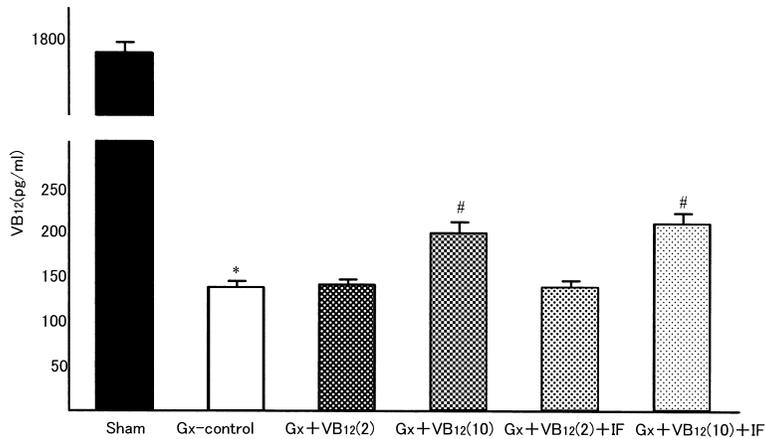


Fig. 2. As compared to the Sham group, serum VB₁₂ values in GX-control group decreased significantly ($P < 0.01$). Though no significant difference was observed in serum VB₁₂ values between GX-control, GX+VB₁₂(2) and GX+VB₁₂(2)+IF groups, these values in GX+VB₁₂(10) and GX+VB₁₂(10)+IF groups, increased significantly as compared with those in GX-control group ($P < 0.05$). No significant difference was observed in serum VB₁₂ values between GX+VB₁₂(2) and GX+VB₁₂(2)+IF groups and also between GX+VB₁₂(10) and GX+VB₁₂(10)+IF groups.

*: $p < 0.01$ compared with the Sham group (Student's t -test).

#: $p < 0.05$ compared with the GX-control, GX+VB₁₂(2) and GX+VB₁₂(2)+IF (Tukey-Kramer test).

群と GX+VB₁₂ (2) 群および GX+VB₁₂ (2)+IF 群に対し有意に上昇していた ($P < 0.05$)。また、GX+VB₁₂ (2) と GX+VB₁₂ (2)+IF 群間、および GX+VB₁₂ (10) 群と GX+VB₁₂ (10)+IF 群間には有意な差を認めなかった (Table 2, Fig. 2)。

IV. 考 察

胃切除後の VB₁₂ 欠乏に関する最初の報告は、1921 年に Hartoman⁹⁾ により胃切除後に悪性貧血に類似した貧血の発表に始まる。その後、1929 年に Castle¹⁰⁾ により内因子説が提唱され、翌年 Morawitz¹¹⁾ により無胃性貧血、すなわち、胃全摘後の貧血の概念が発表された。さらに 1950 年代後半に Girdwood¹²⁾、Brodine ら¹³⁾ は、胃全摘後の貧血は、VB₁₂ 吸収障害に起因しており、それが壁細胞の欠如による内因子不足であると指摘した。本邦においては、1954 年に有吉¹⁴⁾、1960 年に脇坂ら¹⁵⁾ により、胃全摘後数年経過すると高色素性貧血が発生することが報告された。

一般に胃内において食物は蛋白分解酵素により消化され、VB₁₂ は遊離型 VB₁₂ となる。遊離型 VB₁₂ は胃粘膜壁細胞から分泌される内因子と結合して内因子-VB₁₂ 複合体を形成する。その後、回腸末端で Ca イオンを介して内因子-VB₁₂ 一受容体複合体を形成し吸収される。したがって、胃全摘後には内因子が欠如するため VB₁₂ の吸収障害が発生する。

しかし、臨床においては、胃全摘後に補酵素型 VB₁₂ であるメコバラミン 1,500 μg /日を経口投与すると、血清 VB₁₂ が低下しないとの報告³⁾⁻⁶⁾ や、内因子に無関係に濃度勾配にしたがい受動的に吸収される⁷⁾⁸⁾ との見解もある。織畑ら³⁾ は、幽門側胃切除 11 例、胃全摘 8 例に VB₁₂ 1 日 1,500 μg 4 週間経口投与したところ血清 VB₁₂ の濃度が有意に上昇したと述べている。しかし、臨床においてはさまざまな因子が関与するために VB₁₂ の吸収に関しては、不明な点が少ない。そこで、我々は実験系が統一されたラットの胃全摘モデルを作成し、経口的に VB₁₂ を投与することで、VB₁₂ が吸収されるか否か、また、VB₁₂ の投与量により影響されるのか、さらに、IF との併用で、VB₁₂ の吸収が促進されるかについて検討した。

通常臨床で用いられる VB₁₂ 製剤は、補酵素型 VB₁₂ であるメコバラミンのメチコバル® (エーザイ、東京、VB₁₂ として 1 日常用量 1,500 μg) や混合ビタミン剤であるピタメジン® (三共、東京、1 日常用量 3 カプセル中 VB₁₂ を 750 μg 含む) である。今回の実験では、VB₁₂ の投与量は、1 日必要量とされる 2.6 μg の約 40 倍である 100 μg とその 5 倍量の 500 μg とした。ヒトの体重を 50 kg と想定し VB₁₂ の投与濃度は、2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に設定した。また、子羊胃粘膜より抽出した内因子様物質ガストロピロール® (日研化学、1 日常用量 2 g 中 VB₁₂ を 20 μg 、ガストロピロール原末を 0.4 g 含む) も使用されることが多いことから、今回、内因子用物質としてガストロピロール原末を使用し、投与量はガストロピロール原末 0.4 g の 5 倍である 2 g、すなわち 40 mg/kg とした。

通常、ヒトは、胃全摘から 4~5 年経過して VB₁₂ 欠乏性貧血が発生するといわれている。ラットの寿命は 2~3 年であり、ヒトの寿命を約 80 歳と仮定すると、ヒトの 4~5 年はラットの約 6~8 週に相当することになるので、今回の実験では、胃全摘後の経過観察期間を術後 8 週とした。術後 8 週目の GX-control 群の VB₁₂ の血中濃度 (136.8 pg) は、Sham 群の血中濃度 (1,790 pg) と比べて有意に低値であり、術後の経過観察期間としては 8 週間で十分であったと思われる。

今回の実験結果から、GX-control 群は Hb 8.0 \pm 1.0 g/dl, Ht 28.2 \pm 2.6%, MCV 48.1 \pm 1.9 μm^3 , MCH 13.4 \pm 1.0 pg と Sham 群に比べて有意に低値を示し、小球性低色素性貧血を呈していた。血清 VB₁₂ 濃度は有意に低下していたが、ヒトでみられる VB₁₂ 欠乏による大球性高色素性貧血は認められなかった。今回の実験における貧血は、鉄欠乏による影響が強く、VB₁₂ 欠乏による障害が表在化されなかったと推測される。GX+VB₁₂ (10) 群と GX+VB₁₂ (10)+IF 群は血清 VB₁₂ 値の改善を認めたが、GX-control 群と同様に鉄欠乏の因子が強く小球性低色素性貧血を呈し VB₁₂ の影響はなかった。

GX+VB₁₂ (2) は GX-control 群と比べ有意な差は認められなかったが、GX+VB₁₂ (10) 群は GX-control 群と比べ血清 VB₁₂ 濃度は有意に上昇 ($P < 0.05$) していた。これは、胃全摘後の内因

子欠如状態では、VB₁₂の経口投与量が2 µg/kg/dayでは吸収されないが、その5倍量である10 µg/kg/dayの大量投与では吸収が促進されることが考えられた。したがって、胃全摘後、経口的に大量のVB₁₂を投与することで、VB₁₂の吸収が促進することが示唆されたが、Sham群と比べGX+VB₁₂(10)群の血中VB₁₂の濃度は有意に低く、治療域にまでは達していない。しかし、胃全摘後、大量のVB₁₂経口投与で血中VB₁₂の濃度が上昇したことは、臨床で、長期のVB₁₂経口投与の投与量によってはVB₁₂の血中濃度の低下を抑え、VB₁₂欠乏症の発症を抑制する可能性が考えられた。一方、胃全摘後のVB₁₂の吸収障害は内因子欠乏によるとされている。今回、内因子様物質とされるガストロピロール®を経口的に投与することによってVB₁₂の吸収が促進されるかどうかを検討したが、内因子様物質を付加した群と付加しない群間で、血清VB₁₂濃度に有意な差を認めなかった。これは、今回用いた内因子様物質を経口的に投与しても、VB₁₂の吸収に影響しないことが考えられた。

V. 結 語

8週齢のWistar系雄性ラットを用いて胃全摘後のVB₁₂の吸収について検討した。

1. 胃全摘8週後には血清VB₁₂は有意に低下した。
2. 胃全摘後、2 µg/kg/dayのVB₁₂経口投与は、VB₁₂の吸収を促進させなかったが、10 µg/kg/dayの大量VB₁₂経口投与では、VB₁₂の吸収を促進させた。
3. 胃全摘後、経口的に内因子様物質投与を補充しても、VB₁₂の吸収は促進されなかった。

稿を終えるにあたりご指導、ご校閲を賜りました東京慈恵会医科大学外科学講座教授青木照明先生に感謝致します。また本研究を行うにあたり多大なるご協力を頂きました東京慈恵会医科大学外科学講座助教授羽生信義先生、直接ご指導頂きました東京慈恵会医科大学外科学講座講師鈴木 裕先生に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 佐藤裕二, 阿部 師. 胃切除後の貧血. 日常診療と血 1991; 1: 166-72.
- 2) 田宮洋一, 島山勝義. 術後の貧血と骨障害. 外科治療 1998; 79: 173-9.
- 3) 織畑道宏, 加戸秀一, 竹内弘久, 畑 真, 森脇稔, 掛川暉夫. 胃切除後および胃全摘後患者に対するビタミンB₁₂の経口投与の有効性. 日消外会誌 2001; 34: 439-44.
- 4) 足立信也, 川本 徹, 高田泰次, 小池直人, 榎本剛史, 深尾 立 ほか. 胃全摘後のQOL: 再建術式と経口ビタミン投与. 日外科系連合誌 1999; 25: 821-5.
- 5) 梶 麻子, 中村光男, 渡辺 拓, 丹藤雄介, 山田尚子, 須田俊宏. 胃切除術とビタミンB₁₂に関する臨床的検討. 消化と吸収 1997; 20: 31-4.
- 6) 藤野 修, 三宅真紀, 井出 真, 宮 恵子, 堀内宣昭, 岡 耕一 ほか. 経口Methyl-B₁₂による巨赤芽球形貧血の治療. Prog Med 1991; 11: 735-40.
- 7) 奥田邦雄. ビタミンB₁₂の吸収. ビタミン 1964; 29: 69-76.
- 8) 田中信夫, 甲斐田さつき, 藤川 透, 長山泰士, 稲葉 敏, 山崎泰範 ほか. ビタミンB₁₂の大量および少量単回投与時の生体内動態に関する臨床的研究. 新薬と臨 1986; 35: 67-74.
- 9) Hartman, HR. Blood changes in a gastrectomized patient simulating those in pernicious anemia. Am J Med Sci 1921; 162: 201-6.
- 10) Castle, WB. Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. Am J Med Sci 1929; 178: 748-64.
- 11) Morawitz, P. Agastresche Anemien und ihre Beziehungen zur Anaemia perniciosa. Arch Verdgrkrkh 1930; 47: 305-17.
- 12) Girdwood, RH. Pathogenesis of B₁₂ avitaminosis. Am J Digest 1957; 2: 159-74.
- 13) Brodin C, Friedman BI, Saenger EL, Will JJ. The absorption of vitamin B₁₂ labeled with radioactive cobalt 60 following subtotal gastrectomy. J Lab Clin Med 1959; 53: 220-5.
- 14) 有吉 颯. 無胃性貧血に関する研究. 医学研究 1954; 24: 437-57.
- 15) 脇坂行一, 刈米重夫, 伊藤謙一郎, 米田道正, 久下寿夫, 満谷 進 ほか. 胃切除者における血液学的観察. 最新医 1960; 15: 1556-60.