



Title	当初, 前頭葉症状とうつ症状が目立ったが, ビタミンB12・葉酸補充で症状改善を認めた一例
Author(s)	佐竹, 祐人; 松本, 拓也; 岩瀬, 真生 他
Citation	精神科治療学. 2018, 33(5), p. 631-635
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/98565">https://hdl.handle.net/11094/98565</a>
rights	Copyright ©2018 星和書店
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## ■臨床経験

## 当初、前頭葉症状とうつ症状が目立ったが、 ビタミン B12・葉酸補充で症状改善を認めた一例

佐竹 祐人\* 松本 拓也\* 岩瀬 真生\* 池田 学\*

抄録：ビタミン B12・葉酸欠乏により認知機能低下や精神症状が出現することは広く知られている。症状面では巨赤芽球性貧血症や神経症状を合併していることが多く、また原因面では偏食や消化管手術歴があるといった摂取不良・吸収不良を疑う病歴があることが多い。今回我々は、うつ病患者が保続や考え無精といった前頭葉機能低下を示す症候を呈し、病歴・症状からはビタミン欠乏症と予測できなかった一例を経験した。身体所見を伴わない非典型的な経過で出現した認知機能低下や精神症状に対しても葉酸やビタミン欠乏を疑うことは臨床上有意義であると考えられた。 精神科治療学 33(5) ; 631-635, 2018

**Key words :** depression, frontal lobe symptoms, vitamin B12, folate

### I. はじめに

ビタミン B12 (Vit B12)・葉酸欠乏症は認知機能低下・精神症状の器質因として広く認識されているが、胃切除など欠乏症を疑わせる病歴がない場合には、血中濃度を測定しなければ見落とされてしまう可能性がある。今回我々は、保続や考え無精など前頭側頭型認知症 (FTD) を疑う所見とうつ症状のみが目立ったが、Vit B12・葉酸欠乏症と判明し、それらの補充療法で症状が改善した症例を経験した。補充療法による治療反応性が非常に良好であったため、その知見を共有するとともに、

これら欠乏症を疑う所見やその治療法について検討してみたい。なお、本報告については本人より同意を得ている。また、特定を避けるため一部改変した。

### II. 症 例

〔症例〕59歳、男性

主訴：実行機能障害、反復言語

現病歴：40代のときに職場でのストレスからうつ病を発症して精神科通院を開始したが、薬物療法で改善を認めず、症状は遷延し緩徐に増悪する経過を辿り、クリニックを転々としていた。X年3月よりパソコンやスマートフォンを使えなくなるといった実行機能障害が出現し、注意力低下や、手順を声に出して何度も確認するような独語なども認められるようになった。症状は増悪傾向で、菓子を多量に摂取する、食事を非常に早く摂取する、ATMで預金を引き出した後現金・通帳を受け取らずに帰ってきてしまうなど、異常行動が目立ってきた。また、内服薬の自己中断を繰り返し、それが動悸を惹起して救急車を呼ぶ、妻の顔がわ

2017年10月13日受稿, 2018年2月9日受理

Recovery from frontal lobe symptoms and depression in a patient by supplementation of vitamin B12 and folate.

\*大阪大学大学院医学系研究科精神医学分野

〔〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 D3〕

Yuto Satake, M.D., Takuya Matsumoto, M.D., Masao Iwase, M.D., Ph.D., Manabu Ikeda, M.D., Ph.D.: Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine, D3, 2-2, Yamadaoka, Suita-shi, Osaka, 565-0871 Japan.

からなくなる，スリッパをテーブルの上に置くなど持続的ではないが一時的に顕著な異常行動を示すこともあった。抑うつを増悪させるようなイベントはなく認知機能が進行性に増悪してきたため，同年9月，精査目的に当科紹介となった。初診時のMini Mental State Examination (MMSE)は17点(見当識-4, 計算-3, 遅延再生-2, 復唱-1, 3段階命令-1, 作文-1, ダブルペンタゴン-1)で認知機能低下を認めた。見当識の項目で「(都道府県は?)大阪府, (何市?)大阪市(正解は吹田市), (何病院?)大阪市立…大阪大学」と答え, 「大阪」「大阪市」といった直前の語につられる保続の所見が認められた。また計算・作文・復唱ですぐに「わかりません」と言うなど考え無精を疑う所見を認め, 前頭葉機能が低下する疾患を疑い精査目的に同年11月当科入院となった。

既往歴：うつ病(40代より), 虫垂炎手術後

家族歴：父；精神科入院歴あり(詳細不明), その他特記事項なし。

生活歴・アレルギー：うつ病罹患時から現在に至るまで, 食生活については基本的に妻が作り, 家族と同じものを食べ, 特定の食材を食べないこともなかった。

喫煙：20本/日×39年, 飲酒：機会飲酒, アレルギー：特になし。

内服薬：mirtazapine 30mg, estazolam 2mg, 抑肝散5g, 柴胡加竜骨牡蛎湯5g

入院時現症：

バイタルサイン；体温36.1℃, 脈拍86bpm, 血圧137/73mmHg

眼瞼結膜貧血；なし。

心音；整, 心雑音なし。

呼吸音；清, 左右差なし。

腹部；右下腹部に手術痕あり, グル音正常, 平坦軟, 圧痛なし。

神経所見；項部硬直(-), 視野異常(-), 聴覚異常(-), 顔面感覚異常(-), 指鼻指試験正常, 上下肢Barre徴候(-), 四肢頸部固縮(-), Romberg徴候(-), 歩容正常, tandem gait可, Manual Muscle Test (MMT)異常なし, 深部腱反射上肢(0/0)・膝蓋腱(+2/+2)・アキレス腱反射(+3/+3)

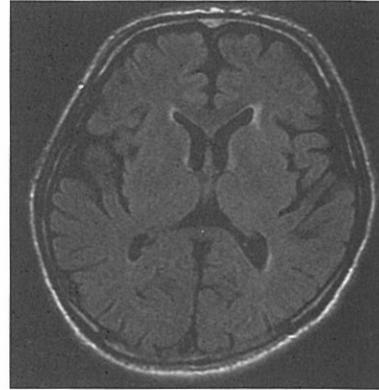


図1 頭部MRI画像 T2FLAIR  
前頭葉・側頭葉とも明らかな萎縮は認められない。

入院時検査所見：

血液検査；白血球5,660/ $\mu$ l, 赤血球4.28×10<sup>6</sup>/ $\mu$ l, Hb 13.8g/dl, MCV 97fl, MCHC 33.3%, Plt 196×10<sup>3</sup>/ $\mu$ l, Na 144mEq/l, K 4.0mEq/l, Cl 108mEq/l, BUN 13mg/dl, Cr 0.78mg/dl, 血糖82mg/dl, TP 6.8mg/dl, Alb 4.1mg/dl, Vit B1 4.0mg/dl, Vit B12 168 (施設基準値：177-1,037) pg/ml, 葉酸 2.9 (施設基準値：6.0-25.3) ng/ml, TSH 0.87 $\mu$ U/l, FT4 1.2ng/dl, FT3 2.6pg/ml, RPR (-), TP抗体(-), HTLV-1/2抗体(-), HIVスクリーニング(-)

髄液検査；無色透明, 細胞数0, 糖65mg/dl, 蛋白質42mg/dl

頭部MRI(外来)；びまん性の軽度脳萎縮あり, 明らかな局所病変なし(図1)

脳血流SPECT(外来)；両側上側頭回, 左楔部, 楔前部, 右視床に血流低下(+)(図2)

MMSE；27/30(復唱-1, 遅延再生-2)

ウェクスラー成人知能検査(WAIS-III)の数値・符号・積み木・知識項目；健常域

Frontal Assessment Battery (FAB)；15/18(語の流暢性-1, Go-No-Go課題-2)

Hamiltonうつ病評価尺度(HAM-D)17項目；31, 21項目；35

Rorschach test；強迫的で易刺激的。焦燥感, 葛藤回避傾向, 脱抑制傾向などを認めた。

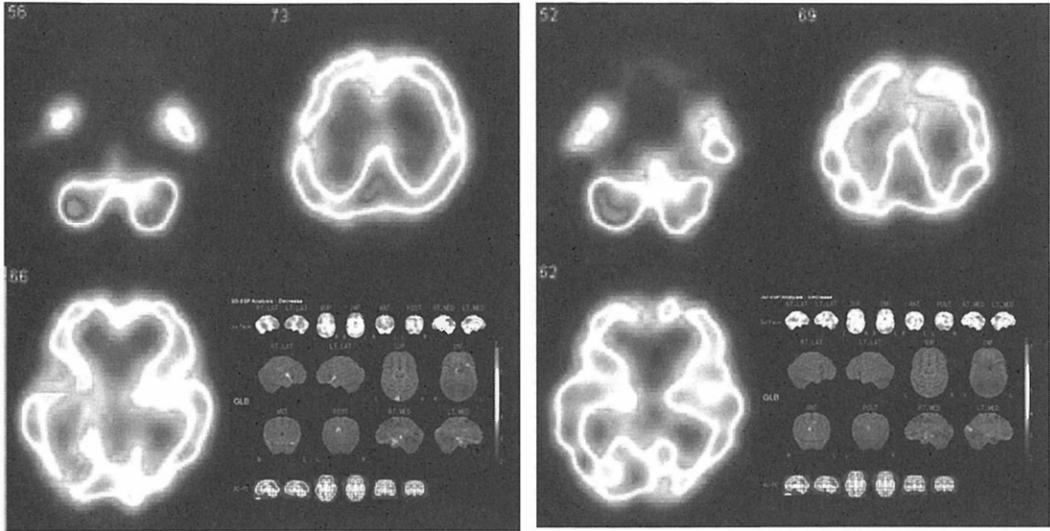


図2 脳血流 SPECT (左：X年9月(外来), 右：X+1年7月)  
 定性画像では、治療前後の SPECT では血流の改善がみられる。カラーは次の URL  
 参照 ([http://www.seiwa-pb.co.jp/search/bo01/bo0102/bn/33/05\\_1.html](http://www.seiwa-pb.co.jp/search/bo01/bo0102/bn/33/05_1.html))

Baum test；小さく萎縮した木。樹冠や根は書けず、不全感が強い。

Sentence Completion Test (SCT)；All or nothing の狭窄的思考パターン。将来への不安が強い。

入院後経過：入院中、時に帰宅欲求が強まり、易怒的になることがあったが行動観察上は目立った逸脱行動は認めず、強い抑うつ気分、自責感と焦燥感を伴いながらもほとんどの時間を自室内で小説を読んでいますごしていた。なお本人によれば小説の内容はほとんど頭には入っていないということであり、入院6日後から妻に迷惑をかけたくないのでもう退院したいと激しく訴えるようになった。

各種検査・観察所見から変性疾患よりもうつ病の増悪または Vit B12・葉酸欠乏による精神症状・認知機能障害であると判断した。Vit B12・葉酸欠乏の要因として身体疾患の鑑別目的に消化器内科紹介の上、胸腹部 CT、上部消化管内視鏡検査を施行したが軽度の萎縮性胃炎を認めたのみであった。これまでのうつ病の治療経過から抗うつ薬の効果は限定的であったため、まずはビタミン補充の効果判定を優先する方が臨床的意義は高いと判断し、methylcobalamin 1,500 $\mu$ g/日、folic acid 15mg/日

を追加処方し退院とした。

退院後経過：退院2週間後の外来では、家事の手際がよくなるなどの実行機能の改善、自覚的な焦燥感の改善を認めた。また退院1ヵ月後の外来ではスマートフォンを病前と同様に使用（メール作成など）できるようになった。MMSEに加えて HAM-Dでも経時的な改善が認められ（表1）、抗うつ薬の変更なくうつ症状の大幅な改善が得られた。

### Ⅲ. 考 察

Vit B12欠乏・葉酸欠乏が認知機能を低下させることはこれまでも広く知られており、特に Vit B12欠乏は米国神経学会が認知症の鑑別診断におけるスクリーニング項目として挙げるなど重要視されている<sup>9)</sup>。しかしそれら欠乏症に伴う特異的な精神症状はなく、血中濃度測定を行う以外には、神経症状やその他の身体症状、病歴から推測することとなる。

Vit B12欠乏は不十分な食事摂取の他、萎縮性胃炎、内因子欠乏（抗内因子抗体陽性・胃切除等）、膵臓疾患、腸疾患（クローン病・悪性リンパ腫・

表1 各種検査結果の推移

	入院前	入院時	退院 2週後	退院 1ヵ月後	退院 7ヵ月後
MMSE	17	27	30		30
HAM-D (17)		31	23		7
FAB		15			18
Vit B12 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )		168		514	
葉酸 ( $\text{ng}/\text{ml}$ )		2.9		358	

アミロイドーシス・結核等), metformin 内服歴などが原因となりうる。葉酸欠乏は食事摂取不良, 妊娠, methotrexate や phenytoin の内服歴などが考えられる<sup>8)</sup>。本症例では食事摂取は十分であり, 胃切除や欠乏症を引き起こすような薬剤の使用もなかった。上記疾患を疑うような所見も認めなかったため病歴から欠乏症の存在を推測することはできなかったと思われる。

Vit B12・葉酸欠乏の最も代表的な臨床病型は無効造血を伴った巨赤芽球性貧血である<sup>9)</sup>が, 精神神経症状においては末梢神経障害, 亜急性脊髄連合変性症といった神経症状と多彩な精神症状が認められる。本症例では貧血はなく, 身体症状としては下肢腱反射の亢進を認めるのみで他の神経学的所見がなく診断には寄与しなかった。

Vit B12欠乏で見られる精神神経症状は気分症状, 精神病症状, 認知機能障害と多岐にわたるとされている<sup>2)</sup>が, Vit B12による認知機能障害は初期に集中力や視空間認知, 実行機能が障害される傾向にあると示唆する文献もある<sup>9)</sup>。葉酸欠乏で見られる精神神経症状も報告されているものは Vit B12欠乏症と類似しているが, うつ症状と関連する割合が Vit B12欠乏と比して2倍多いということが知られている<sup>7)</sup>。本症例で最も目立った精神神経症状はうつ症状と認知機能障害であり, うつ症状は HAM-D 31点と重度であった。これらは Vit B12・葉酸欠乏症による精神神経症状として矛盾しない。また外来初診時と入院時における MMSE での得点が大きく解離していたが, Vit B12欠乏でせん妄を呈した症例報告<sup>9)</sup>があり, 本症例でも現病歴において一過性の混乱状態が複数回認められた

こと, 外来初診時は入院時と比して見当識障害をはじめ明らかな混乱を認めていたこと, 入院中に易怒性や焦燥感の日内・日間変動が認められたことなどからせん妄が存在していたという解釈が適切であると思われる。

本症例は, うつ病の病歴が長くうつ症状は新規に出現したものではなかったこと, 血液検査で巨赤芽球性貧血を認めず明らかな神経症状も認められなかったことから, 当初筆者らは前頭側頭葉変性症 (FTLD) などの前頭葉機能障害を引き起こす変性疾患の存在を疑っていた。しかし頭部 MRI・脳血流 SPECT では特定の変性疾患を疑う所見は認められず, また入院後施行した神経心理検査では MMSE 27点, FAB 15点と前頭葉機能を含め認知機能低下は目立たず, 変性疾患としては非典型的であり, またうつ病の急な増悪では症状を説明できなかったためビタミン補充療法による診断的加療を行う方針とした。

Vit B12・葉酸欠乏症による精神神経症状は補充療法によって改善を認める場合がある<sup>5,7)</sup>。補充方法に関しては, まずビタミン欠乏の原因疾患を検索し, 明らかな原因疾患があればその治療を優先する必要がある。本症例では軽度の萎縮性胃炎を認めるのみで, 明らかな原因となりうる内科疾患は認められなかった。原因が明らかでない場合における最適な方法は決まっておらず, Vit B12に関しては, Reynolds のレビューで1,000 $\mu\text{g}$ の筋肉注射を初めの3ヵ月は毎週, その後は3ヵ月ごとに1回施行するという方法が推奨されている<sup>7)</sup>。しかし経口の Vit B12補充が筋肉内注射に劣らないという報告もある<sup>9)</sup>。葉酸に関してはこのレビューには特に決まった方法の記載はなく, いくつかの試験で200 $\mu\text{g}/\text{日}$ から50mg/日といった幅広い用量の経口投与が行われ, いずれも効果があったとの報告が記載されている。Vit B12については半永久的に, 葉酸については最低6ヵ月投与することが推奨されており, これらを参考に本症例では methylcobalamin, folic acid をそれぞれ添付文書通りの最大用量で投与した。

本症例では補充療法は著効し, 実行機能の改善だけでなく MMSE・FAB・HAM-D といった心理検査上の改善も認めた。外来での経過観察では,

およそ1, 2ヵ月後にビタミン補充の治療効果はプラトーに達していた。なお本症例において、Vit B12と葉酸のいずれが症状改善にとって重要であるか、あるいは両者とも必要であるかについては両者を同時に補充したため残念ながら不明である。しかし長期間深刻な認知機能低下が持続しており、早急な改善が望まれたためやむを得なかった。また脳血流 SPECT の再検を行ったが、加療前と比して全体的な血流改善を認めた(図2)。Blundoらの症例報告でも Vit B12補充で認知機能障害が改善し、前頭葉・側頭葉の血流低下が改善したとされている<sup>1)</sup>。本症例の知見も合わせ、ビタミン欠乏が脳血流低下を引き起こし、また補充によりそれが改善する可能性があることが示唆された。

本症例を通じて、Vit B12・葉酸欠乏症が身体症状や病歴からは全く推測できない場合があり、明らかな実行機能障害を引き起こしうるということを経験した。また本患者は難治のうつ病として自閉的な生活を送っていたが、最終的にHAM-Dでは7点まで回復しており、これまでのうつ症状がVit B12・葉酸欠乏症によるものであった可能性も否定できない。認知症だけでなく、難治の気分障害として捉えられている症例もこれらのビタミン欠乏症について再検討する意義があるだろうと思われる。

#### IV. 結 語

Vit B12・葉酸欠乏症により認知機能低下とうつ

症状のみが目立っていたが、補充療法で改善した一例を報告した。

#### 文 献

- 1) Blundo, C., Marin, D. and Ricci, M. : Vitamin B12 deficiency associated with symptoms of fronto-temporal dementia. *Neurol. Sci.*, 32 ; 101-105, 2011.
- 2) Goebels, N. and Soyka, M. : Dementia associated with vitamin B12 deficiency : Presentaion of two cases and review of the literature. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 12 ; 389-394, 2000.
- 3) Masucci, L. and Goeree, R. : Vitamin B12 intramuscular injections versus oral supplements : A budget impact analysis. *Ont. Health Technol. Assess. Ser.*, 13 (24) ; 1-24, 2013.
- 4) Mavromati, K. and Sentissi, O. : Delirium as a result of vitamin B12 deficiency in a vegetarian female patient. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 67 ; 996-997, 2013.
- 5) Moore, E., Mander, A., Ames, D. et al. : Cognitive impairment and vitamin B12 : a review. *Int. Psychogeriatr.*, 24 ; 541-556, 2012.
- 6) Osimani, A., Berger, A., Friedman, J. et al. : Neuropsychology of vitamin B12 deficiency in elderly dementia patients and control subjects. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 18 ; 33-38, 2005.
- 7) Reynolds, E. : Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol.*, 5 ; 949-960, 2006.
- 8) 吉澤利弘 : ビタミンB12・葉酸欠乏と認知症. *BRAIN and NERVE*, 68 ; 407-420, 2016.