



老年人的維他命B₁₂缺乏

林宜璦¹ 劉瑞瑤² 黃信彰³

前言

維他命B₁₂ (cobalamins, 鈷胺素類)缺乏在老年人身上十分常見，其盛行率根據統計從11~15%不等。然而因為它的症狀較不明顯，且與一些常見的老年症候群類似，所以臨床上很少被即刻診斷出來。維他命B₁₂缺乏時會有血液學及神經精神方面的影響，而這些變化若是能夠即早診斷並給予適當的補充，仍是有可能完全恢復正常的。因此本文針對老年人維他命B₁₂缺乏的原因、臨床症狀、診斷及治療作一簡介，可作為臨床行醫時的參考。

案例

王先生是81歲男性，本身有高血壓和糖尿病史，規則服藥並接受門診追蹤已有10年以上，平日和太太住在一起，日常生活皆可自理無虞。兩個月前開始他突然有手腳麻木、雙腳無力不能站立、走路腳步不穩容易摔倒的症狀，此外還有記憶衰退，時常忘東忘

西，出門亦會找不到路回家的情形出現。家人因此帶他到某醫學中心門診求治，並安排住院作詳細檢查。在住院過程中針對失智症(dementia)作了一系列的檢查評估，結果如下：腦部電腦斷層檢查結果正常，甲狀腺功能正常，血液常規檢查：白血球：2800/cumm(4300~11000/cumm)，紅血球：3.62M/cumm(4.0~5.5M/cumm)，血紅素：11.8g/dL(13~18g/dL)，血比容：35%(38~54%)，平均血球容積：96.6fL(80~105fL)，血小板：88000/cumm(150000~400000/cumm)。簡易智能量表檢測(MMSE)：17/30分。血清維他命B₁₂值：150pg/mL(正常值160~400pg/mL)，菸酸(folic acid)：4.38ng/mL(正常值1.5~16.9ng/mL)，同胱氨酸(homocysteine)：18.10μmol/L(正常值5~13.9μmol/L)經診斷為維他命B₁₂缺乏症，因此給予cyanocobalamine 1mg IM QD補充7日，重新檢測homocysteine值下降為14.3μmol/mL，病人自覺手腳麻木及雙腳無力的症狀有略為好轉，走路時步態不穩的情形亦有改善。於是便帶口服methylcobal 500mcg 2# bid PO x 14天回家並接受門診追蹤。四星期後門診檢驗：白血球：3900/cumm，紅血

1 台北榮總家庭醫學部住院總醫師

2 台北榮總家庭醫學部主治醫師

3 台北榮總家庭醫學部主任

關鍵字：elderly、vitamin B₁₂ deficiency、homocysteine、methylmalonic acid



球：3.9M/cumm，血紅素：12.5g/dL，血比容：39%，平均血球容積：92fL，血小板：170000/cumm，血液常規已回復至接近正常範圍，且日常生活已可自理大部份不需人幫忙。

維他命B₁₂的生理功能

維他命B₁₂主要存在於動物性肉類(meat)及豆類。成人每日生理需要量約為2-5 μg，肝臟是主要儲藏維他命B₁₂的器官，約存放有2-5mg。因此維他命B₁₂缺乏的相關症狀可能要等到攝取不足之後2-5年肝內貯存消耗完畢後才會出現。維他命B₁₂可以幫助細胞形成及維持細胞的生命，協助消化及吸收作用、蛋白質合成、醣類與脂肪的代謝均需要維他命B₁₂。除此，它也預防神經受損、維持生育能力、促進正常的生長與發育，對紅血球的製造，也具輔助功能。維他命B₁₂主要與體內兩個酶代謝途徑相關：(1)同胱胺酸轉變成甲硫氨酸(methionine)以及(2)methylmalonyl CoA轉變成Succinyl CoA。維他命B₁₂缺乏時會引起這兩個代謝途徑異常，進而造成血清中homocysteine及methylmalonic acid(MMA)增加。而目前的研究顯示，homocysteine的增加可能會造成血管毒性與神經毒性，而MMA的增加與B₁₂缺乏時的神經學表現有關。

維他命B₁₂缺乏的原因

要了解維他命B₁₂缺乏的原因，就必須先知道它在人體內是如何被吸收

的。含有鈷胺素類的動物性蛋白進入胃中後會被胃酸及pepsin給分解開來，大部份的cobalamins會轉而與唾液及胃壁細胞(parietal cell)所分泌的R-protein結合進入十二指腸。在十二指腸中，胰臟酶會將此cobalamin-R-protein complex給分開，cobalamin會在此與intrinsic factor結合，繼續前進至迴腸末端(distal ileum)80公分處。在這裡的小腸黏膜頂端含有cubilin，可以將cobalamins吸收並與transcobalamin(TC)結合進入血液中。Transcobalamin一共有三種，其中第二型(TC II)雖然僅佔10%，但其生理功能最重要，因為它可以將cobalamins經由portal system運送至全身的細胞供它們利用。以上的吸收過程若是有任何一處出問題，就會導致維他命B₁₂的缺乏。以下是老年人常見的維他命B₁₂缺乏的原因：

(1)食物內維他命B₁₂吸收不良(food-cobalamin malabsorption)

根據統計，老年病患維他命B₁₂缺乏最常見的原因是身體無法將cobalamin從食物中釋放出來，這通常是因為胃酸分泌不足所造成，約佔所有老年維他命B₁₂缺乏的60-70%。臨床上最常見的病症是Type B萎縮性胃炎(atrophic gastritis)。根據Framingham Heart Study，60-69歲的人有24%有chronic atrophic gastritis，80歲以上則有37%。這類的病患有些是因為長期有幽門桿菌感染所造成。此外，腸道內菌種不正常增生(small intestinal bacteria



overgrowth,多因服用抗生素造成),長期服用制酸劑(如H₂ blocker, PPI),雙胍類(biguanide)製劑(如metformin),酒精成癮者,胰液分泌異常,胃部手術後,Sjogren's syndrome, Crohn's disease(侵犯迴腸末端80公分時)等,都會造成食物內維他命B₁₂吸收不良。

(2)惡性貧血(Pernicious anemia, PA)

惡性貧血是老年人維他命B₁₂缺乏另一常見的原因,約佔20%上下。它是一種自體免疫疾病,患者的胃黏膜被自體細胞免疫所破壞,且胃中的酸性環境不足,intrinsic factor分泌變少或甚至不分泌,導致cobalamins無法被分解,結合或攜帶。患者的胃液或血清中有時可以驗出兩種抗體,(1) anti-intrinsic factor antibody (sensitivity 50%), (2) anti-gastric parietal cell antibody (sensitivity>90%, specificity:50%)。此外血中胃泌素增高(hypergastrinemia)有時也會在PA的病人身上見到。臨床上PA的患者常會合併一些其他的自體免疫疾病,如Addison's disease, Sjogren's syndrome, 甲狀腺功能失調等。根據研究顯示,PA患者得到胃癌,淋巴瘤或類癌(carcinoid tumor)的機會也較高。

(3) 飲食缺乏(Dietary deficiency)

飲食中缺乏cobalamins而造成維他命B₁₂缺乏的情形其實很少見,即使在老人族群亦是如此(佔所有老人B₁₂缺乏<5%)。然而在一些全素食者或獨居老人

的身上卻仍需加以注意,因為維他命B₁₂主要存在於肝臟、牛肉、豬肉、蛋、牛乳及乳酪中,這些食物都是全素食者所避免食用的,而獨居老人的飲食在這些方面亦多不均衡。根據美國的一項調查,約有50%以上的老人其每日飲食中所含的維他命B₁₂是不足的,只是維他命B₁₂缺乏之症狀要出現須等到肝臟內儲存的維他命B₁₂耗盡才會出現,而這通常是2-5年以後的事了。

維他命B₁₂缺乏時的症狀及徵候

維他命B₁₂缺乏時的症狀表現非常的多樣化,它有可能沒有任何症狀,也有可能合併血液學或嚴重的神經或精神方面的異常。因此了解各式各樣的表現可以讓我們在臨床上想到患者是不是可能有維他命B₁₂缺乏,進一步給予檢查及適當的治療。

(1)血液學方面

血液學方面的變化應該是最為人所熟知的。Methylcobalamin催化methionine synthase使甲基四氫葉酸(methyltetrahydrofolate)轉化成四氫葉酸,成為製造DNA的原料。缺乏維他命B₁₂會產生大球性貧血(macrocytic anemia)。此外,白血球分葉過多(hypersegmentation of neutrophils)也很常見。而一些血液學症狀包括:血小板減少、白血球減少、溶血性貧血等亦有可能發生。

(2) 神經精神方面



這方面的變化在老人尤其值得重視。因為維他命B₁₂缺乏所產生過多的homocysteine及MMA有可能造成神經的受損，典型的症狀包括多發性神經炎(尤其是遠端肢體的感覺異常)、脊椎神經的硬化等。而認知功能異常、視神經受影響而視力退化、憂鬱(depression)、大小便失禁等症狀也有可能會出現。根據Framingham study得到的結果，homocysteine值高於14 $\mu\text{mol/L}$ 的個案發生Alzheimer dementia的機率是正常者的2倍。而Marieke等人更發現，B₁₂缺乏所造成的認知功能異常甚至可能單獨發生而沒有任何血液學的變化。因此臨床上老年人維他命B₁₂缺乏所造成的神經精神症狀很容易被認為是老年失智症或正常的老化現象而錯失可矯正的黃金時間，這點特別值得我們注意。

(3) 其他表現

如反覆口腔黏膜潰瘍、舌炎而導致味蕾萎縮而味覺異常、陰道黏膜萎縮、黃疸指數上升等都有被發現在維他命B₁₂缺乏的病患身上出現。

診斷維他命B₁₂缺乏

診斷維他命B₁₂缺乏最直接的方式是測量血清中的維他命B₁₂濃度，一般正常範圍在160pg/mL~970pg/mL。小於150pg/mL即可較為肯定為維他命B₁₂缺乏。然而檢驗值如果介於150~400pg/mL時，有可能是B₁₂不足而身體正在消耗肝臟儲存的

狀況，此時就需要homocysteine或MMA來輔助診斷。一般若homocysteine>13 $\mu\text{mol/L}$ 或MMA>0.4 $\mu\text{mol/L}$ 即可以認為是維他命B₁₂缺乏。血清中維他命B₁₂的值會受到一些其他因素(如口服避孕藥、葉酸缺乏等)的影響而變化，而homocysteine及MMA雖然較為專一，但在慢性腎功能不佳或體液不足的病人身上卻會偏高。因此截至目前為止，維他命B₁₂缺乏並沒有公認的診斷數值。若是確定為維他命B₁₂缺乏，可以再做Schilling test來鑑別病人是否因惡性貧血(intrinsic factor分泌變少或甚至不分泌)所導致。它的做法如下：病人先空腹8小時，再給予口服vitamin B₁₂ (以Co57標記)，以及肌肉注射維他命B₁₂讓肝臟及血清中的binding protein飽和，然後收集24小時的尿液。正常人會吸收約25%的口服vitamin B₁₂(Co57 labeled)並從尿液中排泄並被偵測到(Schilling test陰性，代表病人維他命B₁₂缺乏的原因是食物內B₁₂吸收不良)。若是尿中的Co57 vitamin B₁₂小於10%(Schilling test陽性)，此時可以再重複一次測試，並且給予病人intrinsic factor。若是尿液中的Co57 vitamin B₁₂上升到正常，即可確定為惡性貧血。若仍是偏低時，代表病人維他命B₁₂缺乏的原因為末端迴腸段無法吸收維他命B₁₂。

維他命B₁₂缺乏的治療

目前治療維他命B₁₂缺乏最有效的方法還是給予肌肉注射，可給予



cyanocobalamin每日1000 μg 3-7天，然後每週打一次1000 μg ，為期一個月，之後終生每月注射1000 μg 一次(除非造成缺乏的原因能被治癒)。若是要用口服製劑治療，開始時可以給予口服B₁₂製劑1000 $\mu\text{g/day}$ ，為期一個月。之後若是飲食含維他命B₁₂不足或食物內維他命B₁₂吸收不良的患者，可改為125~500 $\mu\text{g/day}$ ，而若是惡性貧血或末端迴腸段吸收不良者，則繼續給予1000 $\mu\text{g/day}$ (有1%的維他命B₁₂可藉由小腸的主動吸收功能吸收，因此持續給予高劑量的維他命B₁₂仍可達到補充之效)。不論肌肉注射或口服補充臨床上的反應都很好，血液學的異常約數週即可恢復，而神經學的症狀在充分補充維他命B₁₂之後則不一定能完全恢復。

結語

維他命B₁₂缺乏在老年人身上並不少見，然而它的表現卻十分的多樣化且不易發覺，即使是一位經驗豐富的醫師想要正確的診斷也是一大挑戰。在基層，因為所能使用的實驗室診斷項目有

限，因此熟悉並了解維他命B₁₂缺乏所可能造成的各種症狀以提升看診時的警覺心就顯的格外重要。事實上正因如此，國外有些專家建議65歲以上的老人選擇性地將維他命B₁₂列入常規篩檢每年一次，以達到早期發現早期治療的目的，對於我國或許也是一個值得參考的做法。

參考資料

1. Dharmarajan TS, Norkus EP: Approaches to vitamin B12 deficiency. Postgrad Med 2001; 110: 99-105.
2. Van Asselt DZ, Pasman JW, van Lier HJ et al: Cobalamin supplementation improves cognitive and cerebral function in older, cobalamin-deficient persons. J Gerontol Ser A 2001; 56: M775-9.
3. Maike W, Alexander S, Andreas H: Cobalamin: a critical vitamin in the elderly. Prev Med 2004; 39: 1256-66.
4. Andres E, Loukili NH, Noel E et al: Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ 2004; 171: 251-9.
5. Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH: B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. Am J Clin Nutr 2000; 71:614s-20s.