

症例報告

胃全摘 2 年後に発症した銅欠乏による汎血球減少症の 1 例

山本 泉¹⁾ 川路 悠加¹⁾ 長田 浩明¹⁾
村松 彩子¹⁾ 栗山 幸大¹⁾ 大城 宗生¹⁾
平川 佳子¹⁾ 岩井 俊樹¹⁾ 内山 人二¹⁾
稲葉 亨²⁾

1) 京都第一赤十字病院 血液内科

2) 京都府立医科大学 分子病態検査医学

Copper deficiency anemia occurred 2 years after total gastrectomy: a case report

Izumi Yamamoto¹⁾ Yuka Kawaji¹⁾ Hiroaki Nagata¹⁾ Ayako Muramatsu¹⁾
Kodai Kuriyama¹⁾ Muneo Oshiro¹⁾ Yoshiko Hirakawa¹⁾ Toshiki Iwai¹⁾
Hitoji Uchiyama¹⁾ Tohru Inaba²⁾

1) Department of Hematology, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital

2) Department of Infection Control and Laboratory Medicine, Graduate School of
Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine

要 旨

胃全摘術既往のある維持血液透析中の 83 歳女性。エリスロポエチン製剤にて貧血のコントロールを行っていたが、X 年 2 月頃より汎血球減少の進行を認め、薬剤性を疑い内服薬の変更や中止を行うも効果に乏しく、同年 3 月に当院紹介となった。骨髄は低形成である他に有意な所見はなく、血液検査にて血清銅・セルロプラスミンの著明な低値を示していたことから銅欠乏による汎血球減少症と診断した。経口摂取で 0.7mg/日、点滴で 0.5mg/日の銅補充を開始したところ、速やかに 3 系統の血球数の増加が得られた。本症例は胃全摘術施行後の吸収不良が銅欠乏の原因になったと考えられた。銅欠乏では骨髄異形成症候群類似の検査所見を示すことがあり、日常診療の中で正しく診断されていない可能性も示唆された。

Key words : 銅欠乏症, 汎血球減少, 胃全摘術, 維持血液透析

緒 言

銅欠乏症は貧血を中心とした造血障害や末梢神経障害をきたすことが知られている¹⁾⁻³⁾。多くは銅が含まれない長期の中心静脈栄養や経管栄養、吸収不良症候群により発症し、銅の補充で改善する可逆的なものであるが、骨髄異形成症候群との鑑別が難しく、診断に苦慮する場合がある⁴⁾。今回我々は、エリスロポエチン製剤不応により疑われ、胃全摘術及びバイパス術後の吸収障害が主原因と考えられた銅欠乏による汎血球減少症の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：83歳，女性。

主訴：軽度倦怠感。

現病歴：X-2年，進行胃癌に対して胃全摘術（Roux-en-Y法で再建）を施行し，同年，糖尿病性腎症による慢性腎不全にて維持血液透析を導入した。その後は慢性的にHb 10-12g/dL程度の貧血を認め，エリスロポエチン製剤を使用しコントロールしていた。しかしX年2月頃より汎血球減少の進行を認めるようになった。当初薬剤性を疑い，内服薬の変更や中止を行ったが改善が得られず，精査目的に同年3月に当院に紹介となった。

既往歴：子宮筋腫（40歳，手術），2型糖尿病，慢性腎不全（81歳，維持血液透析中），進行胃癌（81歳，胃全摘術及びRoux-en-Y法で再建），関節リウマチ（82歳，ステロイド内服），左内頸動脈狭窄症，右鎖骨下動脈閉塞症，下腿閉塞性動脈硬化症。

内服歴：プレドニゾロン，アスピリン，シロスタゾール，ラニチジン，アルファカルシドール，ミチグリニドカルシウム水和物ボグリボース。

アレルギー：なし。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし。サプリメントの摂取なし。偏食なし。

当院初診時現症：身長145.2cm，体重34.8kg，BMI 16.5。体温35.8℃，脈拍98/分・整，血圧162/78mmHg，SpO₂ 99%（室内気）。眼瞼結膜は貧血様を呈し黄染は認めない。頸部リンパ節腫脹なし。心音は整，第2肋間胸骨右縁で収縮期雑音を聴取する。呼吸音は清，ラ音を聴取しない。腹部は平坦で軟，圧痛なし，腸蠕動音亢進減弱なし，肝脾腫なし。両側下腿に軽度浮腫を認める。意識は清明で筋萎縮や不随意運動を認めない。歩行は正常で温痛覚，振動覚，位置覚の異常は認めない，ロンベルグ徴候は陰性。

入院時検査所見：血液検査（表1）ではHb 8.7g/dL，MCV 97.5flの正球性貧血，WBC 2510/ μ L，Plt 13.2×10^4 / μ Lと汎血球減少を認めたが，白血球分画異常や末梢血液像の形態異常はみられなかった。生化学検査では鉄代謝は正常パターンであり，ビタミンB₁₂，葉酸は正常値であった。エリスロポエチンは補充のためか206mIU/mLと高値であった。銅 3μ g/dL（正常値68-128 μ g/dL），セルロプラスミン 3μ g/dL（正常値21-37 μ g/dL）と著明な低下を認めた。ハプトグロビンは測定感度以下（正常値95-330mg/dL）であった。原因と

表1 入院時血液検査

WBC	2510/ μ L	TP	5.0g/dL	PT-INR	1.1
Neutro.	55%	Alb	2.9g/dL	APTT	28.2sec
Lympho.	28%	AST	46IU/L	Fibrinogen	249 mg/dL
Mono.	17%	ALT	48IU/L	AT III	71%
Eosino.	0%	LDH	240IU/L	D-dimer	1.36 μ g/mL
Baso.	0%	ALP	244IU/L		
Blast.	0%	T-Bil	0.5mg/dL	Fe	67 μ g/dL
RBC	276×10^4 / μ L	γ -GTP	94IU/L	TIBC	223 μ g/dL
Hb	8.5g/dL	BUN	33mg/dL	Ferritin	132ng/mL
Ht	26.9%	Cre	3.30mg/dL	Vit.B12	470pg/mL
MCV	97.5fl	Na	125mEq/L	Folic acid	6.5ng/mL
MCH	31.5pg	K	4.1mEq/L	Haptoglobin	<=10mg/dL
MCHC	32.3%	Ca	8.2mg/dL	Cu	3 μ g/dL
Ret.	5.2×10^4 / μ L	CRP	0.31mg/dL	Ceruloplasmin	3 μ g/dL
Plt	13.2×10^4 / μ L			Zn	84 μ g/dL
				EPO	206mIU/mL
				DCT	(-)
				ICT	(-)

正球性貧血を含む汎血球減少，及び血清銅・セルロプラスミンの低下を認める。TIBC：総鉄結合能 EPO：エリスロポエチン DCT：直接クームス試験 ICT：間接クームス試験

しては直接クームス・間接クームス試験はいずれも陰性で、下肢閉塞性動脈硬化症等の動脈硬化性病変による機械的刺激による溶血が疑われた。しかしLDH、間接ビリルビン、網状赤血球の増加はなく、溶血の程度はごく軽度で血球減少の主原因とは考えにくいと思われた。胸部X線写真では、CTR 58%と心拡大および右胸水貯留を認めたが、肺野透過性は良好であり、腹部エコーでは肝嚢胞および胆石、多発腎嚢胞を認めるも、肝脾腫はみられず、画像検査上感染巣は認めなかった。骨髓検査は有核細胞数 $2.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、巨核球 $69/\mu\text{L}$ 、M/E 比 1.16 の低形成性骨髓であった。各系統に異形成の所見はなく、悪性を示唆する所見や鉄染色での環状鉄芽球の増加は認めなかった。フローサイトメトリーでも異常細胞の集団は認めず、核型は 46, XX [20/20] であった。

臨床経過 (図)

血液悪性腫瘍は否定的であり、血清銅やセルロプラスミン値から銅欠乏を原因とした汎血球減少と診断した。食事はほぼ全量摂取している状況下での発症であった。すみやかな改善を目指すため、銅は点滴及び経口での補充を併用することとした。銅単剤の微量元素製剤は存在しないため、当院で採用されていたミネリック®(1 アンプルあたり硫

酸銅 1.248mg, 銅 0.318mg 含有) を連日投与、また経口補充としては維持透析患者で 600mL/日の水分制限下であり、比較的水分量の少ない栄養補助食品である一挙千菜®(125mL, 1 パックあたり銅 0.7mg 含有) を毎日 1 パック摂取することにした。補充開始後 1 週間で白血球 $2,510/\mu\text{L} \rightarrow 3,570/\mu\text{L}$ 、血小板 $132 \times 10^4/\mu\text{L} \rightarrow 14.9 \times 10^4/\mu\text{L}$ とすみやかな増加を認め、遅れて貧血も緩徐に改善し (Hb 8.7g/dL \rightarrow 補充開始後 2 週間で 9.5g/dL)、全身倦怠感は徐々に消失した。静注製剤は 1 週間連日投与の後、週 3 回投与、その後終了と順に減量し、現在は外来で栄養補助食品である一挙千菜®の摂取のみになっているが 3 系統とも正常範囲内で推移している。なお血清銅は $3 \mu\text{g/dL}$ (3 月) $\rightarrow 34 \mu\text{g/dL}$ (5 月) $\rightarrow 66 \mu\text{g/dL}$ (9 月)、セルロプラスミンは $3 \mu\text{g/dL}$ (3 月) $\rightarrow 10 \mu\text{g/dL}$ (5 月) と低値ながらも補充に反応して上昇を認めた。

考 察

胃全摘術後、維持血液透析中といった要因でも血球減少をきたしやすい状況下で、診断に苦慮した銅欠乏による汎血球減少の 1 例を経験した。本症例ではエリスロポエチン製剤療法低反応性の汎血球減少症を認め、鉄やビタミン B₁₂ などの欠乏、慢性炎症状態、悪性腫瘍などが否定され、血

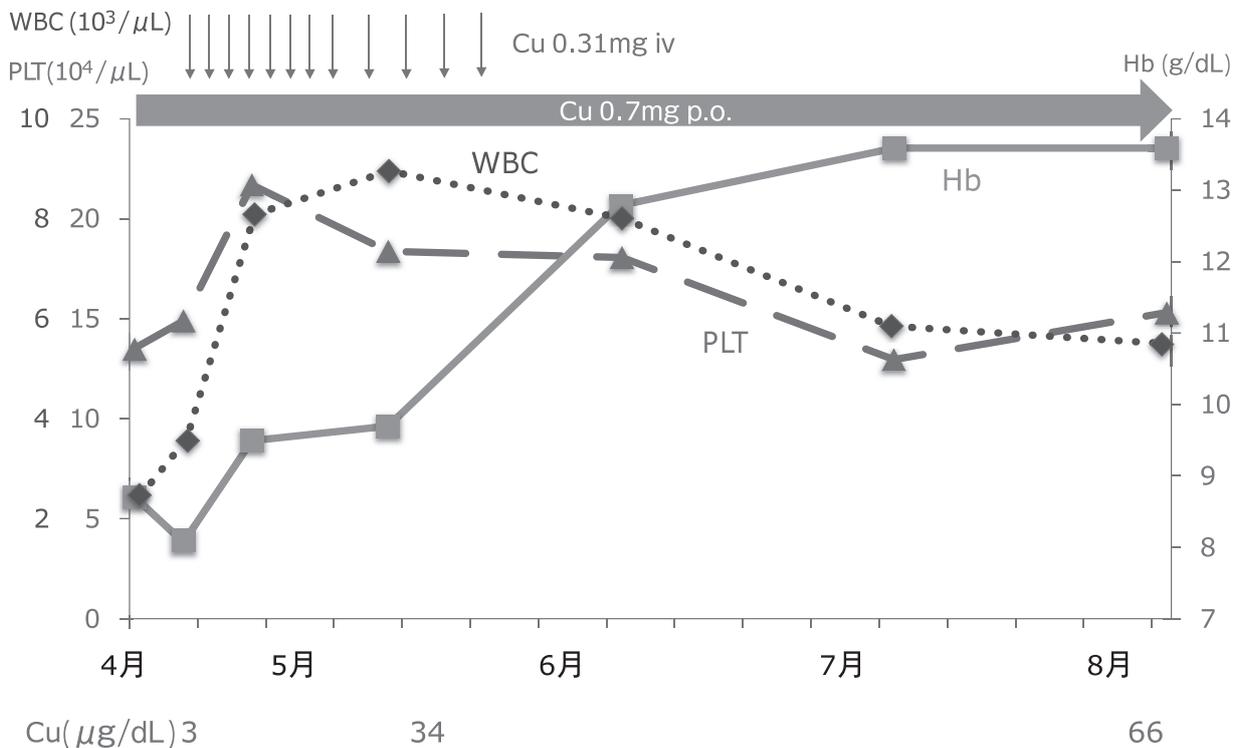


図 臨床経過

銅の補充に伴い 3 系統の血球回復が得られた。

清銅及びセルロプラスミンの低下を認めたことから、銅の補充を行ったところ速やかに血球の増加が得られた。

銅は微量元素として魚介類や木の実、レバーなどをはじめとした食物中に幅広く含まれている。成人の体内には100～150mg存在し、その50%は筋肉や骨、10%は肝臓中に分布している⁵⁾。吸収部位は胃～十二指腸で、①2価の銅イオンがdivalent metal transporter 1 (DMT-1)と結合して直接吸収されるもので、鉄・亜鉛の吸収と競合する経路、②2価から1価に還元された銅イオンが小腸上皮細胞頂端膜のcopper transporter 1 (Ctr1)と特異的に結合して細胞内に取り込まれ、小腸上皮細胞基底膜からATP7Aを介して門脈への銅を排泄する経路の2つの経路が考えられている⁶⁾⁷⁾。厚生労働省の定める「日本人の食事摂取基準(2015年版)」では成人の銅の1日推定平均必要量は0.7-0.8mgであり、銅排泄を促進する亜鉛の過剰摂取がない限りは通常の食事摂取では欠乏しにくいとされている¹⁾⁵⁾。しかし、1964年に銅欠乏による乳児の貧血症例を最初に²⁾、これまでバイパス術を含めた消化管切除術、吸収不良症候群、銅を含まない中心静脈栄養や経腸栄養に関連した銅欠乏症が報告されてきた³⁾⁴⁾⁸⁾¹⁵⁾。中心静脈栄養や経腸栄養が原因となることは近年減少しているが、既報では数カ月から数年の間に発症することが多いのに対し、胃切除後の患者では銅吸収経路が単独ではなくさまざまなトランスポーターを介して行われるため、発症が遅いと考えられ、10年以上、中には20年以上の長期経過後の発症の報告が散見される¹²⁾¹⁴⁾。今回我々が経験した症例では胃切除後2年後の発症で既報と比較して早期であり、確認し得る範囲内では偏食や明らかな食事摂取量の低下などは認めなかったが、胃全摘及びバイパス術による銅吸収部位の縮小に加え摂取量不足であった可能性も否定できない。

銅欠乏症は一般的に血球減少や神経症状、その他骨異常、毛髪の色素脱失、成長障害、筋緊張低下、コレステロールや糖代謝の異常など多彩な症状を示すことが知られている¹⁾³⁾⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁷⁾。銅欠乏による造血障害をきたす機序は未だ明らかにはなっていないが、銅は主に赤芽球、赤血球の分化・成熟の過程に必須な働きを有しておりこれらの障害で造血障害をきたすと考えられている¹⁵⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。血球数は血小板減少より貧血や顆粒球減少が目立ち、貧血の多くは大球性貧血だが正球性、小球性

いずれも認められる⁴⁾¹⁵⁾。本症例では認められなかったが、鉄代謝異常への関与により赤芽球系細胞の細胞質の空胞化、環状鉄芽球の出現、形質細胞の鉄沈着などの骨髄異形成症候群様の形態異常を示すことがあり⁴⁾¹⁵⁾¹⁷⁾、しばしば正しく診断されていない可能性がある。

また本症例において、初発症状は貧血を主体とした汎血球減少で神経症状はみられなかったが、ビタミンB₁₂欠乏類似の脊髄神経症をきたすことが知られている²⁰⁾。ビタミンB₁₂欠乏も来たし得る胃切除後の患者においてはより銅欠乏の可能性を考えておかねばならない。銅補充により速やかに改善する血液学的異常に対し、神経症状は不可逆になり得るため、より早期診断・治療が必要とされるが、過去の報告では神経症状には視神経症、小脳失調、尿失禁なども含まれ¹²⁾²¹⁾、こちらも多彩な症状であるため気づかれにくいと考えられる。また血球減少や神経症状がなくとも、胃切除後など銅欠乏リスクが高い患者においては血清銅、セルロプラスミンの測定を行い、予防や早期発見に努めることが望まれる。

具体的な治療は銅の補充以外にないが、現在市販の銅の内服製剤は存在しないため、中心静脈栄養用の微量元素製剤の使用や、銅を多く含む食品の摂取量を増やすことになる。具体的な銅補充量についてはすでに検討がなされており、湧上らの報告では、初期治療量として銅0.6mg/日の補充を2ヶ月間継続し、維持するためには0.37mg/日の補充で十分であると結論づけている²²⁾。中心静脈栄養用の微量元素製剤のみでこの量を補おうとすると、その他の微量元素が過剰摂取になること、また病院内での調剤を必要とすることから、主に銅欠乏症を発症する患者背景からは行い難い面があり、経口摂取との併用が基本的には望まれる。銅を多く含む食品は表2のようなものがあるが、1回に摂取できる量の観点からココアを補充することによる改善例の報告が多い¹⁴⁾¹⁷⁾²²⁾²³⁾。しかし本症例は透析患者でかつ水分摂取制限があるため、1回量の水分量が少ない栄養補助食品の利用を試み奏功が得られた。銅補充のために栄養補助食品を使用された報告は1例のみであり¹⁵⁾、市販のココアと比較すると手に入りにくい、コストが高い等の問題があるが、銅補充療法の選択肢になりうるものと考えられる。

結 語

銅欠乏による造血障害は日常で見逃されやすく、その形態異常から血液悪性腫瘍と鑑別に苦慮することも多いと考えられるが、銅補充にてすみやかに改善が得られる病態である。胃切除後などリスクの高い患者において血球減少がみられた際には、銅欠乏症を念頭に置き血清銅・セルロプラスミンの測定を検討すべきである。

本論文内容に関連する著者の利益相反はない。

文 献

- 1) Lazarchick J. Update on anemia and neutropenia in copper deficiency. *Curr Opin Hematol* 2012 ; 19(1) : 58-60.
- 2) Cordano A, Baertl JM, Graham GG. Copper deficiency in infancy. *Pediatrics* 1964 ; 34 : 324-336.
- 3) Halfdanarson TR, Kurmar N, Li CY, et al. Hematological manifestations of copper deficiency: a retrospective review. *Eur J Haematol* 2008 ; 80(6) : 523-31.
- 4) Gregg XT, Reddy V, Prchal JT. Copper defi-

ciency masquerading as myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002 ; 100(4) : 1493-1495.

- 5) 厚生労働省「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書. 菱田 明, 佐々木敏, 日本人の食事摂取基準 [2010 年版], 東京: 第一出版, 2014 ; 300-302.
- 6) Prohaska JR. Role of copper transporters in copper homeostasis. *Am J Clin Nutr* 2008 ; 88(3) : 826S-829S.
- 7) 橋本彩子, 辻 徳治, 逸村直也ほか. 消化管における必須微量元素の吸収-トランスポーターによる制御機構-. *微量栄養素研究* 2011 ; 28 : 89-94.
- 8) Atkinson RL, Dahms WT, Bray GA, et al. Plasma zinc and copper in obesity and after intestinal bypass. *Ann Intern Med* 1978 ; 89(4) : 491-493.
- 9) 外山孝典, 久富木庸子, 鈴木斎王ほか. 胃全摘術後のダンピング症候群の経過中に発症した銅欠乏性貧血と思われる一例. *臨血* 2000 ; 41(5) : 441-443.
- 10) 中野素子, 鎌田真理子, 古谷昌子ほか. 銅欠乏による汎血球減少症と ESA 療法低反応性を呈した維持血液透析患者の 1 例. *透析会誌* 2014 ; 47(1) : 85-90.
- 11) Gletsu-Miller N, Broderui, Frediani JK, et al. Incidence and prevalence of copper deficiency following roux-en y gastric bypass surgery. *Int J Obes(Lond)* 201 ; 36(3) : 328-335.
- 12) 稲葉明子, 鳥居孝子, 篠田紘司ほか. 胃全摘術後 23 年後に末梢神経障害, 脊髄症, 小脳失調, 潜在的視神経症を呈した銅欠乏の 1 例. *臨神経* 2011 ; 51(6) : 412-416.
- 13) Spiegel JE, Willenbacher RF. Rapid development of severe copper deficiency in a patient with Crohn's disease receiving parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999 ; 23(3) : 169-172.
- 14) 中瀬 一, 小泉恵子, 掘込

表 2 市販の食品, 栄養補助食品, 微量元素製剤の銅含有量

銅を多く含む食品の例	
ピュアココア	銅 3.80mg/100g
牛レバー	銅 5.30mg/100g
ほたるいか	銅 3.42mg/100g
桜えび	銅 2.05mg/100g
カシューナッツ	銅 1.89mg/100g
銅を含む栄養補助食品の例	
一挙千菜 [®]	銅 0.70mg/1 パック 125mL
アルジネードウォーター [®]	銅 1.00mg/1 パック 125mL
テルミール 2.0 a [®]	銅 0.48mg/1 パック 200mL
エフツーアルファ [®]	銅 0.20mg/1 パック 200mL
銅を含む医薬品の例	
エンシュア・リキッド [®]	硫酸銅 0.98mg (銅 0.25mg) /1 缶 250mL
エネーボ [®] 配合経腸用液	硫酸銅 1.90mg (銅 0.48mg) /1 缶 250mL
アミノレバン [®] EN 配合散	硫酸銅 0.515mg (銅 0.13mg) /1 包 50g
エレンタール [®] 配合内用剤	硫酸銅 0.82mg/1 袋 80g
微量元素輸液製剤	
ミネリック [®]	硫酸銅 1.248mg (銅 0.317mg) /1 アンブル 2 mL

- かずみほか. 長期空調栄養管理中に銅欠乏性貧血を呈した1例. 日静脈経腸栄養誌 2015 ; 30(4) : 972-975.
- 15) 菊池 拓, 森 毅彦, 清水隆之ほか. 骨髄異形性症候群に酷似した銅欠乏性貧血. 臨血 2014 ; 55(3) : 345-349.
- 16) Jaiser SR, Winston GP. Copper deficiency myelopathy. *J neurol* 2010 ; 257(6) : 869-881.
- 17) 小林洋行, 宍戸宏行, 加藤正人ほか. 骨髄異形性症候群と鑑別を要した, 原因不明の銅欠乏性造血障害. 日内会誌 2017 ; 106(2) : 295-302.
- 18) Peled T, Glukhman E, Hasson N, et al. Chelatable cellular copper modulates differentiation and self-renewal of cord blood-derived hematopoietic progenitor cells. *Exp Hematol* 2005 ; 33(10) : 1092-1100.
- 19) Williams DM, Lynch RE, Lee GR, et al. Superoxide dismutase activity in copper-deficient swine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975 ; 149(2) : 534-536.
- 20) Kumar N, Gross JB Jr, Ahlskog JE. Copper deficiency myelopathy produces a clinical picture like subacute combined degeneration. *Neurology* 2004 ; 63(1) : 33-39.
- 21) Pineles SL, Wilson CA, Balcer LJ, et al. Combined optic neuropathy and myelopathy secondary to copper deficiency. *Surv Ophthalmol* 2010 ; 55(4) : 386-392.
- 22) 湧上 聖, 末永英文, 江頭有朋ほか. 長期経腸栄養の銅欠乏に対する, ココアによる銅補充及び維持療法の検討. 日老医誌 2000 ; 37 : 304-308.
- 23) Tokuda Y, Kasshima M, Kayo M, et al. Cocoa supplementation for copper deficiency associated with tube feeding nutrition. *Intern Med* 2006 ; 45(19) : 1079-1085.