

## 亜鉛製剤の長期投与により発症した 銅欠乏性貧血の一例

重松 太樹\* 新山 優\*\* 徳山 貴人\*\*\*  
岡田 貴典\*\*

### 要 旨

亜鉛製剤が原因と考えられる銅欠乏性貧血の一例を報告する。症例は80代女性、Hb 4.9 g/dL, MCV 114.8 fLの大球性貧血の精査目的に来院した。亜鉛製剤の1年以上の長期内服歴があった。亜鉛製剤は消化管における銅の血中への移行を阻害し血清銅濃度を低下させる。本症例の血清銅は4 µg/dLであった。病歴、採血結果から銅欠乏性貧血を疑い、輸血、亜鉛製剤の中止、銅補充で加療した。治療介入とともに赤血球数、ヘモグロビン値は上昇し貧血が改善したため確定診断とした。亜鉛製剤の長期内服により銅欠乏性貧血を発症した症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

【症 例】80代女性

【主 訴】両下腿浮腫、倦怠感

【現病歴】1年2ヶ月前より近医で低亜鉛血症に対して酢酸亜鉛水和物（ノベルジン®）が処方された。X-35日にHb 6.8 g/dLの貧血を認め、総合病院で輸血の実施、メコバラミン、葉酸、フルスルチアミン塩酸塩が処方された。X-14日から全身の浮腫が出現した。X日にHb 5.1 g/dLと高度貧血を認めたため、精査加療目的で当科に入院となった。

【既往歴】顕微鏡的多発血管炎、中耳炎、胆嚢炎（胆嚢摘出術後）、白内障、視神経肥厚性硬膜炎、VZV髄膜炎

【内服薬】プレドニゾロン 17.5 mg, フルドロコルチゾン酢酸エステル 0.1 mg, エドキサバントシル酸塩水和物 15 mg, ポノプラザンフマル酸塩 20 mg, スルファメトキサゾール・トリメトプリム 4.8 g (隔日), モサプリドクエン酸塩 15 mg, ドンペリドン 30 mg, 六君子湯エキス 7.5 g, ビフィズス菌 36 mg, 酢酸亜鉛水和物 100 mg, アムロジピンベシル酸 2.5 mg, 塩化ナトリウム 10 g, フルスルチアミン塩酸塩 75 mg, メコバラミン 1,500 µg, 葉酸 15 mg

【生活歴】喫煙歴なし、特別養護老人ホーム入所中

【入院時現症】身長 156 cm, 体重 68.5 kg, JCS 1, 血圧 142/78 mmHg, 心拍数 78/分, 呼吸数 20/分, 体温 36.6 °C, SpO2 94% (r. a.). 眼瞼結膜は蒼白, 心音正常. 呼吸音に雑音なし. 腹部は平坦, 軟, 圧痛なし. 背部にCVA叩打痛なし. 脊柱叩打痛なし. 褥瘡なし. 下肢に pitting edema あり.

【入院時検査所見】血液検査の所見は Table 1 に示す.

【入院後経過】入院後の経過は Fig. 1 に示す. 来院時 Hb 4.9 g/dL, MCV 114.8 fL の大球性貧血を認めた. また血清ビタミン B12 428 pg/mL, 葉酸 786 pg/mL と正常値であったが, 血清銅は 4 µg/dL と低値を認めた. 末梢血の塗抹検査は大球性変化以外の形態異常は指摘できなかった. 血液検査結果と酢酸亜鉛水和物の長期内服歴から, 亜鉛製剤による銅欠乏性貧血を疑った. X日より酢酸亜鉛水和物内

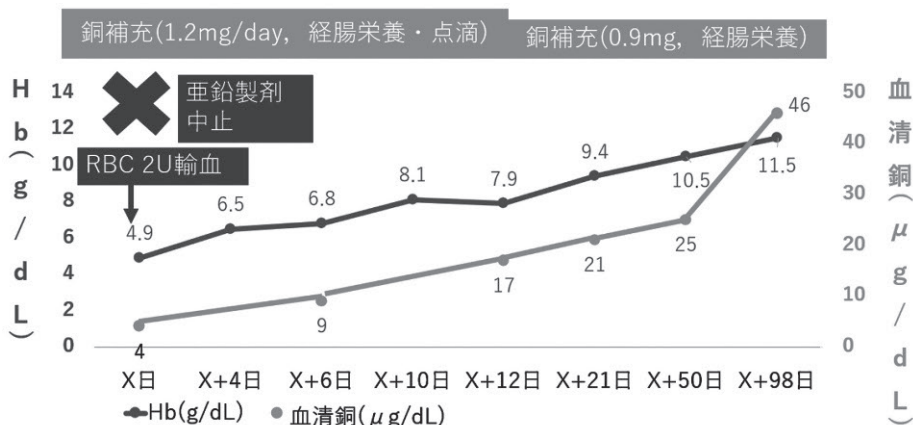
\*松山赤十字病院 臨床研修センター

\*\*松山赤十字病院 総合内科

\*\*\*松山赤十字病院 血液内科

**Table 1** 入院時血液検査所見

血液学検査		生化学検査			
WBC	2700 / $\mu$ L	TP	4.6 g/dL	血清銅	4 $\mu$ g/dL
RBC	135万 / $\mu$ L	Alb	2.1 g/dL	セルロプラスミン	2.7 mg/dL
Hb	4.9 g/dL	T-Bil	0.3 mg/dL	血清亜鉛	61 $\mu$ g/dL
MCV	114.8 fL	AST	16 U/L	VitB12	428 pg/mL
PLT	15万 / $\mu$ L	ALT	20 U/L	葉酸	786 pg/mL
Neut	1240 / $\mu$ L	$\gamma$ -GTP	13 U/L	BUN	13 mg/dL
Lymph	1160 / $\mu$ L	LD	171 U/L	Cre	0.31 mg/dL
Ret	49.8 %	ALP	82 U/L	尿酸	2.4 mg/dL
		CK	28 U/L	CRP	1.01 mg/dL
		鉄飽和率	28.8 %	Na	126 mmol/L
		血清鉄	57 $\mu$ g/dL	K	4.1 mmol/L
		UIBC	141 $\mu$ g/dL	Cl	94 mmol/L
		TIBC	198 $\mu$ g/dL	Ca	7.5 mmol/L
		フェリチン	280 ng/mL	T-Chol	154 mg/dL
				中性脂肪	118 mg/dL
				HDL-C	50.6 mg/dL
				LDL-C	79.8 mg/dL



**Fig. 1** 経過表

服を中止とし、濃厚赤血球輸血、銅補充を開始した。銅補充としてエレジェクト®注 2 mL の経静脈投与と、リーナレン®MP 6 本 (750 mL) の経腸栄養を行い、1日あたり 1.2 mg を連日補充した。血清銅は X+3 日に 7  $\mu$ g/dL、X+6 日に 9  $\mu$ g/dL、X+12 日に 17  $\mu$ g/dL と緩やかに上昇した。赤血球数およびヘモグロビン値も並行して上昇したことを考慮し、銅欠乏性貧血と確定診断した。その後、貧血は改善したため、X+12 日に退院となった。

**考 察**

銅はヘモグロビンや色素、結合組織の合成のほか、抗酸化、神経伝達、鉄の酸化、細胞呼吸に関わり<sup>1)</sup>、生体内で重要な役割を担う。銅の摂取は食事に依存し、レバー、甲殻類、チョコレート、牛乳、ナッツに多く含まれる<sup>2)</sup>。1日の食事に含まれる銅の中央値は 1.0-1.6 mg である<sup>2)</sup>。年齢別の1日あたりに必要な銅の摂取量は **Table 2** の通りであり、通常の食事摂取で銅欠乏をきたすことは稀である<sup>2)</sup>。

銅欠乏に陥る病態を **Table 3** にまとめる。食事

**Table 2** 年齢別の1日あたりの銅必要量

年齢階級	1日必要量(μg)
生後6ヶ月未満	200
生後6ヶ月以上1年未満	220
1歳以上4歳未満	340
4歳以上9歳未満	440
9歳以上14歳未満	700
14歳以上19歳未満	890
19歳以上	900
妊娠中	1000
授乳中	1300

3) より筆者編集

**Table 3** 銅欠乏症を引き起こす疾患

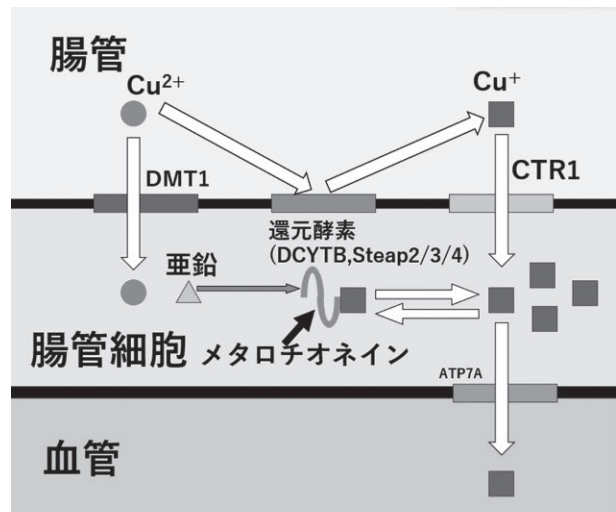
遺伝性	メンケス病、家族性低セロロース血症
摂取量の減少	食欲不振、栄養失調、クワシオルコル、貧困、ベジタリアン、非経口栄養補給
需要の増加	妊婦、授乳婦、未熟児、乳児
喪失	炎症性腸疾患、セリアック病、肥満手術後、胃切除、長引く下痢、蛋白漏出性胃腸症
薬剤性	亜鉛の過剰摂取(例:入れ歯からの摂取、過剰な経口補給)
医源性	銅の補給が不十分な非経口栄養剤または経腸栄養剤

3) より筆者編集

の摂取量減少や銅の需要増加の他に、遺伝性疾患による銅吸収・利用障害、薬剤による銅吸収障害などがある<sup>1)</sup>。

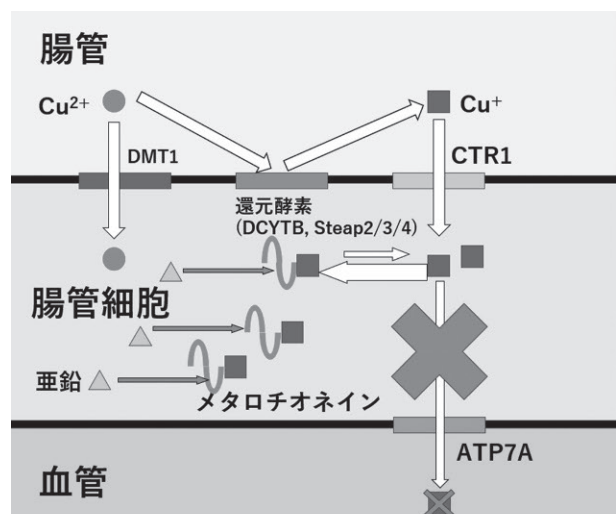
ヒトにおける銅の取り込み経路を **Fig. 2** に示す<sup>2)</sup>。食物に含まれている銅は、2価の陽イオンの状態で腸管内に存在し、腸管細胞内へ取り込まれる<sup>2)</sup>。この経路は2価イオンのまま取り込まれる経路と、1価に還元され取り込まれる経路の2つが存在する<sup>2)</sup>。前者はDMT1 (Divalent metal transporter 1) によって2価の銅イオンが消化管から腸管細胞内に取り込まれる経路である<sup>2)</sup>。後者はDCYTB (Duodenal cytochrome B) や Steap 2/3/4 などの還元酵素により、銅イオンが2価から1価に還元されたのち、CTR1 (Copper transporter 1) を介して腸管細胞に吸収される経路である<sup>2)</sup>。その後、銅は腸管細胞から血管へ移行し、アルブミンと結合する<sup>2)</sup>。このステップはメタロチオネインにより調節される。メタロチオネインはシステインに富む蛋白で、金属キレート作用を有し、銅と結合する性質を持つ。メタロチオネインと結合していない銅のみが銅輸送ATPaseの1つであるATPase Copper Transporting Alpha (ATP7A) を介して血管腔へ移行し、アルブミンと結合する<sup>2)</sup>。いずれかのステップに問題が起きると、銅は正常に血管内へ取り込まれなくなる。

亜鉛は銅代謝に影響を及ぼす。亜鉛を過剰に摂取した場合の銅代謝を **Fig. 3** に示す<sup>2)</sup>。亜鉛は腸管細胞でメタロチオネインの生成を誘導することで、メ



2) より筆者編集

**Fig. 2**



2) より筆者編集

**Fig. 3**

タロチオネインが腸管細胞内で増加する<sup>2)</sup>。増加したメタロチオネインは腸管細胞内の銅と過剰に結合し、その結果血管腔内へ移行する銅イオンが減少し、銅欠乏に至る<sup>2)</sup>。

銅欠乏症の診断は、血清銅が65 µg/dL未満、血清セルロプラスミンが20 mg/dL未満を満たす必要がある<sup>3)</sup>。2022年のヨーロッパ臨床栄養代謝学会のガイドラインではそれらに加え「CRPが2.0 mg/dL未満」と記載がある<sup>4)</sup>。セルロプラスミンは炎症によって上昇する蛋白質である。この記載は、炎症によるセルロプラスミン上昇と銅欠乏によるセルロプラスミン減少が混在することを背景としている<sup>4)</sup>。銅欠乏症が疑われる症例では、炎症反応の有無を確認するため、血清銅、セルロプラスミン、CRPを同時に測定することが望ましい。本症例では血清銅4 µg/dL、血清セルロプラスミン2.7 mg/dL、血清CRP 1.01 mg/dLであった。

銅欠乏によって貧血に至る正確なメカニズムは判明していないが、フェロキシダーゼの障害が原因の1つの可能性として考えられている<sup>1)</sup>。フェロキシダーゼはヘモグロビン合成において、鉄の酸化に関わる酵素で、銅が主要な構成要素の1つである<sup>1)</sup>。銅欠乏によってフェロキシダーゼの障害が起こり、ヘモグロビンの合成が阻害され貧血に至ると想定されている<sup>1)</sup>。

銅欠乏性貧血とMDSは類似点が多く、鑑別を要する。Altarelli M.らは銅欠乏性貧血が大球性貧血を示す事が多いと報告<sup>6)</sup>している一方で、正球性、小球性貧血を示すという別の報告<sup>7)</sup>がある。MDSも銅欠乏性貧血と同様に大球性貧血が多いとされるが、正球性、小球性貧血となる症例があることが報告されており<sup>8)</sup>、MCVだけで鑑別は困難である。鑑別点として銅欠乏性貧血はMDSと異なり核型異常を認めないことが挙げられ<sup>5)</sup>、鑑別診断の困難な時に、骨髓穿刺による染色体検査が一助となる可能性がある。

銅欠乏性貧血は可逆的な疾患で、銅の補充<sup>1)</sup>と亜鉛製剤の中止<sup>9)</sup>で治療可能である。銅の補充は経口的、もしくは経静脈的に行われる<sup>4)</sup>。軽症から中等症の貧血には経口投与で2 mg/day、重症の場合は経静脈投与で2 - 4 mg/dayの銅補充を6日間続け

た後に、血清銅値が正常に戻るまで4 - 8 mg/dayの銅を投与する<sup>1)</sup>。Gabreyesらの観察研究では、11名のスコットランド人の銅欠乏性貧血患者において、5 mg/dayの硫酸銅経口摂取および亜鉛摂取中止で加療し、11例中10例は8 - 12週間の加療で完全に血球数が回復した<sup>9)</sup>。残りの1例は亜鉛入り義歯安定剤の使用を継続したため改善しなかった<sup>9)</sup>。Huffらによる銅欠乏と貧血を併発した8例の観察研究では、グルコン酸銅6 mg/dayを経口投与し、6例が完全寛解、1例が部分寛解した<sup>10)</sup>。残り1例は血清銅7.4 µg/dLの銅欠乏性貧血の患者で、14日間6 mg/dayの銅を経静脈的に投与し、その後、6 mg/dayのグルコン酸銅を経口投与した結果、銅欠乏性貧血は完全寛解した<sup>10)</sup>。本症例では約1.2 mg/dayの銅を補充し、赤血球数、ヘモグロビン値、血清銅は緩やかに上昇した。

## 結 語

亜鉛製剤が原因と考えられる銅欠乏性貧血の症例を経験した。亜鉛製剤は腸管における銅の取り込みを阻害するため、銅欠乏を引き起こす可能性がある。亜鉛製剤を長期内服している患者は銅欠乏性貧血を発症する可能性があるため、定期的な血清銅の測定をするべきであると考え

## 文 献

- 1) Myint Z. W. *et al.*: Copper deficiency anemia: review article. *Ann Hematol.*, **97**: 1527-1534, 2018.
- 2) Chen J. *et al.*: The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases. *Pflugers Arch.*, **472**: 1415-1429, 2020.
- 3) Loscalzo, J. *et al.*: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill, New York, 21st ed., 2520-2533, 2022.
- 4) Metten M. M. *et al.*: ESPEN micronutrient guideline. *Clinical Nutrition.*, **41**: 1357-1424, 2022.
- 5) D'Angelo G.: Copper deficiency mimicking myelodysplastic syndrome. *Blood Res.*, **51**: 217-219, 2016.
- 6) Altarelli M. *et al.*: Copper Deficiency: Causes, Manifestations, and Treatment. *Nutr Clin Pract.*, **34**: 504-513, 2019.
- 7) 菊池 拓ほか: 形態学的に骨髓異形成症候群に酷似し

た銅欠乏性貧血. 臨床血液 **55** : 345-348, 2013.

8) 高折見史ほか：再生不良性貧血，骨髓異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査に関する研究. 特発性造血障害に関する調査研究 平成30年度 総括・分担研究報告書：30-33, 2019.

9) Gabreyes A.A. *et al.* : Hypocupremia associated cytopenia and myelopathy: a national retrospective review. *Eur J Haematol.*, **90** : 1-9, 2013.

10) Huff J.D. *et al.* : Copper deficiency causes reversible myelodysplasia. *Am J Hematol.*, **82** : 625-630, 2007.

## **A case of copper deficiency anemia caused by long-term oral administration of zinc tablets**

Taiki SHIGEMATSU\*, Yu NIYAMA\*\*, Takahito TOKUYAMA\*\*\* and Takanori OKADA\*\*

\*Center for Clinical Training, Matsuyama Red Cross Hospital

\*\*Department of Internal Medicine, Matsuyama Red Cross Hospital

\*\*\*Department of Hematology, Matsuyama Red Cross Hospital

We report a case of copper deficiency anemia possibly caused by zinc tablets. An 80-year-old woman was referred to our department to investigate the cause of her anemia. The chief complaint was edema and general malaise. She had been taking zinc tablets for 1 year and 2 months. She was prescribed folic acid and vitamin B12 by her previous doctor, but her anemia persisted. The patient's serum copper level was 4 µg/dL, suggesting copper deficiency anemia caused by zinc tablets. Copper deficiency anemia was strongly suspected, and we treated the patient with blood transfusions, discontinuation of zinc tablets, and copper replacement. Red blood cell count and hemoglobin levels increased with treatment intervention, and we diagnosed copper deficiency anemia. Zinc tablets inhibit the uptake of copper into the blood in the gastrointestinal tract, resulting in copper deficiency. As a result, long-term oral administration of zinc tablets may reduce copper absorption in intestinal cells, leading to macrocytic anemia due to copper deficiency. If macrocytic anemia is observed in a patient on long-term zinc intake, it is important to consider copper deficiency anemia in the differential diagnosis.