

◀症例報告▶

維持透析中の亜鉛投与で生じた銅欠乏性貧血の一例

福永有紀子¹⁾, 吉本大治²⁾, 西山美月³⁾, 田村雅人⁴⁾, 溝渕樹⁵⁾

要旨：症例は61歳女性。2型糖尿病性腎臓病による慢性腎不全で維持血液透析中に徐々に貧血が進行した。原因として腎性貧血が考えられ、エリスロポエチン製剤の投与を行ったが貧血は改善せず、赤血球輸血を繰り返していた。さらに白血球も減少し、血液疾患の可能性も考えられ当科に紹介された。骨髓穿刺を行ったところ、骨髓像で顆粒球系細胞に空胞形成を認め、さらに鉄芽球の増加も認めた。骨髓異形成症候群の可能性も否定できなかったが、血清銅が10 μg/dlと低値を示しており、亜鉛欠乏に対して内服中である亜鉛製剤の副作用である銅欠乏による造血障害の可能性が高いと考えられた。亜鉛製剤の内服を中止し、銅含有量の多いココアの摂取により銅の補充を行うと、血液検査上で貧血および白血球減少は改善し、銅欠乏性貧血と診断した。最近、亜鉛欠乏に対して亜鉛製剤を投与する機会が増加しており、銅欠乏に注意が必要である。

キーワード：銅欠乏性貧血, 亜鉛製剤, 維持血液透析, 慢性腎不全

はじめに

慢性腎不全や維持透析患者は亜鉛欠乏をきたしやすい。亜鉛欠乏に対して亜鉛補充を行うと、銅が欠乏し造血障害をきたすことがある¹⁾。亜鉛欠乏症に対して亜鉛製剤が保険適応となっており、投与の機会が増加している。

本例は、維持透析患者の亜鉛欠乏症に対して行った亜鉛補充で生じた銅欠乏により造血障害をきたしたと考えられ、銅の補充で貧血および白血球減少が改善した1例であり、若干の文献的考察を加え報告する。

症例

患者：61歳，女性

主訴：全身倦怠感，息切れ

既往歴：2型糖尿病，慢性腎不全，虚血性心疾患，高血圧症，下肢閉塞性動脈硬化症

定期使用薬：酢酸亜鉛錠 50mg，炭酸ランタン 1.5g，

エボカルセト 2mg，アムロジピン 5mg，クロピドグレル 75mg，リマプロスト 20 μg，ロスバスタチン 2.5mg，ランソプラゾール 15mg，テネリグリプチン 20mg，インスリン グラリゲンキット

現病歴：糖尿病性腎臓病でX-11年より維持血液透析が行われていた。X年7月頃より徐々に貧血が進行した。原因として腎性貧血が考えられ、エリスロポエチンの投与が行われた。しかし、その後も貧血が改善せず、全身倦怠感や息切れが徐々に増悪した。消化器内科で出血源の精査が行われたが、出血源や腫瘍は認めなかった。さらに白血球も減少し、血液疾患の可能性も考えられ、原因精査のためX年10月に当科を紹介された。

初診時現症：意識清明，身長 149.5cm，体重 49.3 kg，BMI 22.1 kg/m²。眼球結膜黄染なし，眼瞼結膜軽度蒼白あり。胸骨右縁第2肋間を最強点とする Levine II / VI の収縮期駆出性雑音あり。呼吸音正常。腹部平坦，軟，圧痛なし，腸蠕動音正常。両下腿浮腫なし。MMT は上下肢ともに 5，左右差なし。温痛覚は両下肢遠位で軽度低下，振動覚は両側内踝で低下，両膝関節で軽度低下。Babinski 反射は両側で陰性，Chaddock 反射は両側で陰性。

初診時血液検査所見 (Table 1)：末梢血 WBC 1810 / μl で好中球比率が 26.4% と減少し，単球，好酸球比率は高くなっていた。Hb 7.9g/dl で正球性貧血

¹⁾ 高知赤十字病院 初期臨床研修医

²⁾ 高知大学医学部附属病院 脳神経内科

³⁾ 高知高須病院 泌尿器科

⁴⁾ 高知赤十字病院 泌尿器科

⁵⁾ 〃 内科

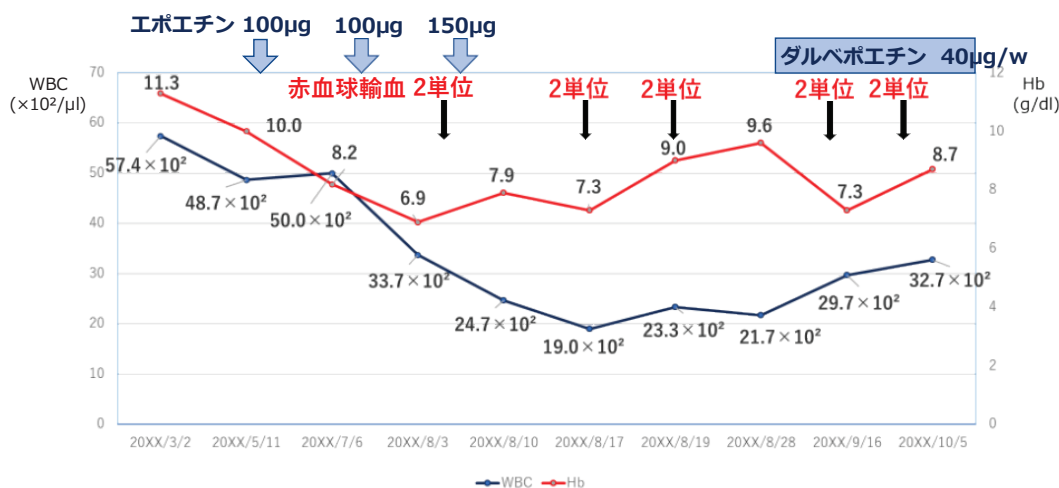


Fig1 当科紹介までの経過

Table1 初診時血液検査所見

WBC	1810 / μl	GOT	9 U/L	Fe	151 $\mu\text{g/dl}$
Neut	26.4 %	GPT	10 U/L	Ferritin	1246.3 ng/ml
Baso	0.6 %	LDH	131 U/L	葉酸	4.9 ng/ml
Lymp	36.5 %	ALP	315 U/L	VitB12	207 pg/ml
Mono	23.8 %	T-Bil	1.0 mg/dl	Cu	10 $\mu\text{g/dl}$
Eos	12.7 %	BUN	13.0 mg/dl	Zn	151 $\mu\text{g/dl}$
RBC	253×10^4 / μl	BUN	13.0 mg/dl	IgG	1207 mg/dl
HgB	7.9 g/dl	CRE	3.26 mg/dl	IgA	143 mg/dl
HcT	24.6 %	Na	139 mEq/l	IgM	84 mg/dl
MCV	97.2 fl	Cl	104 mEq/l	IgE	24 IU/ml
MCH	31.2 pg	K	3.5 mEq/l		
MCHC	32.1 %	CRP	0.60 mg/dl		
PLT	19.3×10^4 / μl				
RDW-CV	16.6 %				
網状赤血球	1.09 %				

を認めた。PLT $19.3 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と基準範囲内だった。鉄、フェリチンは低値でなく、葉酸、ビタミンB12は基準範囲内だった。腎障害を認め、炎症所見は認めなかった。血清銅は $10 \mu\text{g/dl}$ と減少し、血清亜鉛は $151 \mu\text{g/dl}$ と増加していた。

胸腹部単純CT：明らかな腫瘍は認めず、リンパ節腫脹も認めなかった。

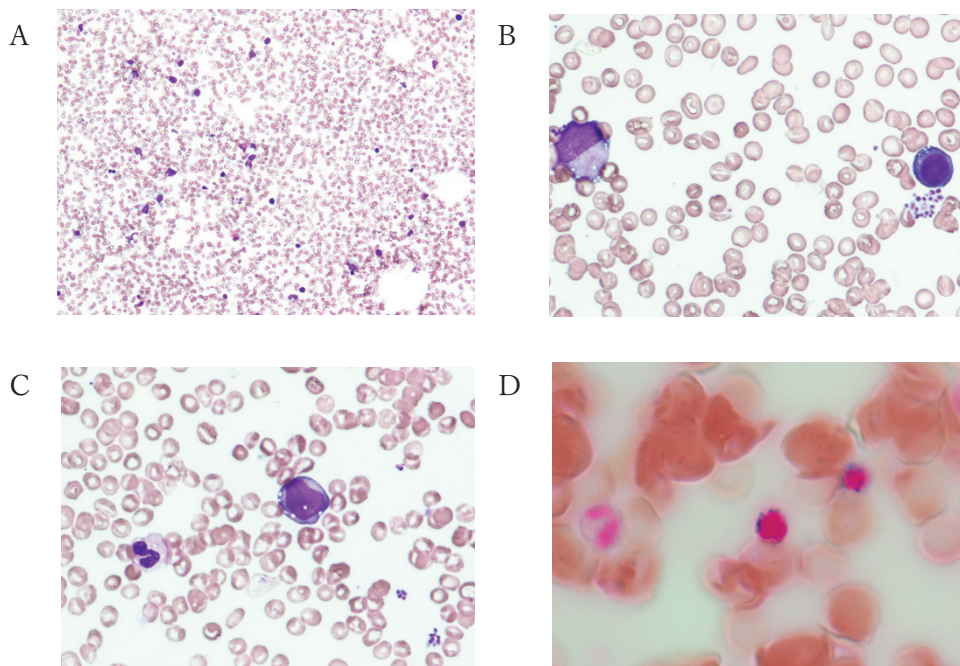
骨髓検査 (Fig.2)：骨髓検査では、骨髓は低形成で (Fig.2A)、骨髓球、赤芽球、顆粒球に空胞形成を認めた (Fig.2B,C)。鉄染色では、環状鉄芽球を認めた (Fig.2D)。

臨床経過 (Fig.3)

骨髓検査で、鉄芽球の増加、環状鉄芽球を認め、骨

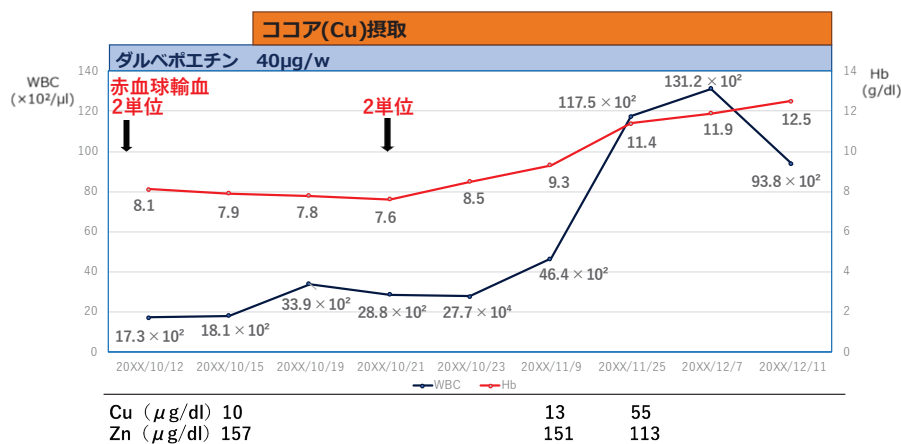
髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) を否定できない所見であったが、微小巨核球や偽ベルゲル好中球などMDSに特異的な異形成を認めなかったこと、銅欠乏で見られやすいと赤芽球と顆粒球系細胞の空胞変性を認めたこと、血清銅が $10 \mu\text{g/dl}$ と低値であったことから、銅欠乏性貧血と診断した。X-1年8月より味覚障害に対して酢酸亜鉛錠を処方され、長期に服用することで銅欠乏をきたしたと考えた。酢酸亜鉛錠の内服を中止し、銅が豊富に含まれているココアの摂取で銅の補充を開始したところ、貧血、白血球減少ともに改善し、血清銅も基準範囲内となった (Fig.3)。全身倦怠感や息切れなどの自覚症状も速やかに改善した。

Fig2 骨髄検査



A：骨髄は低形成。B：骨髄球、赤芽球に空胞形成を認めた。C：顆粒球に空胞形成を認めた。D：鉄染色で環状赤芽球を認めた。

Fig3 臨床経過



考察

銅欠乏性造血障害では、巨赤芽球様変化、環状鉄芽球など、MDSと類似した特徴を持ち、鑑別が困難であることが多い。銅欠乏性造血障害では、MDSに比べ、赤芽球、顆粒球系細胞における細胞質の空胞化が認められやすいという特徴がある²⁾。また、MDSでは汎血球減少を認めるのに対して、銅欠乏性造血障害では、多くは貧血と白血球減少

を認め、血小板減少は認めない¹⁾²⁾。本例でも、貧血と白血球減少は認められたが、血小板の減少は認めなかった。その他鑑別すべき疾患として鉛中毒も骨髓所見は類似すると報告されており³⁾、職業歴やサプリメント服用などの聴取も必要である。また銅欠乏により神経障害を来すことがある。脊髄後索障害がおこることが多く、症状は平衡障害、位置覚障害等多彩であり、ビタミンB12欠乏による亜急性連合性脊髄変性症に酷似している。造血障害と異なり、

神経障害は不可逆性で、銅補充により進行が停止する程度であり、早期発見と早期治療が重要である⁴⁾。銅欠乏で貧血がおこる明確な機序は解明されていないが、銅欠乏により造血幹細胞の分化能・自己複製能が阻害される。さらに、ヘム合成に必要なシトクロムCオキシゲナーゼが銅依存性酵素であり、ミトコンドリア内に取り込まれた鉄がプロトポルフィリンに挿入されず、ヘムの合成障害を来たすことが原因と言われている⁵⁾。銅欠乏の原因としては、長期の高カロリー輸液や経腸栄養による銅摂取不足や、消化管切除後、亜鉛含有の薬剤、サプリメントの摂取による銅吸収障害などが報告されている⁶⁾。亜鉛製剤を内服することで、小腸粘膜細胞内でメタロチオネインというタンパクの産生が誘導される。メタロチオネインは、亜鉛よりも銅との親和性が高く銅と結合し、小腸粘膜が脱落すると共にメタロチオネインと銅も脱落し、便中に排泄されることで、銅の吸収が抑制される。このため、亜鉛製剤は、Wilson 病の治療にも用いられる⁷⁾。本例では、慢性腎不全による維持血液透析により亜鉛欠乏を来たし、亜鉛製剤の内服を行っていたため、銅欠乏の原因は亜鉛製剤の内服による銅吸収障害と考えた。亜鉛製剤内服時に貧血を認めた場合は、銅欠乏性貧血を鑑別に上げることが重要である。

結語

本例は、亜鉛製剤による補充療法により銅欠乏性貧血を発症した一例と考えられた。長期の高カロリー輸液や経腸栄養、消化管切除後、亜鉛含有の薬剤、サプリメント内服患者で原因不明の貧血を認めた場合、銅欠乏性貧血を鑑別に挙げ、血清銅を測定することが重要であり、亜鉛製剤服用時には注意が必要である。

参考文献

- 1) 厚井聡志ほか：維持血液透析中の亜鉛投与で生じた銅欠乏による造血障害 臨床血液 61 (10), 1487-1491, 2020
- 2) 小林洋行：骨髄異形成症候群と鑑別を要した、原因不明の銅欠乏性造血障害 日本内科学会雑誌 106 巻 2 号, 195～302, 2017
- 3) 砥谷和人ほか：国内未承認の輸入サプリメントによる鉛中毒 臨床血液 62 (4), 267～269, 2021
- 4) 渡邊崇：不可逆的な脊髄変性を残した銅欠乏症の 1 例 日内会誌 107 : 2310～2315, 2018
- 5) Zin W. Myint, et al.: Copper deficiency anemia: review article. *Annals of Humatology*: 1527-1534 2018
- 6) Monte S Willis, et al.: Zinc-induced copper deficiency: a report of three cases initially recognized on bone marrow examination. *American Society for Clinical Pathology*; 123: 125-131 2005
- 7) 清水教一：Wilson 病に対する亜鉛治療の実際 亜鉛栄養治療 2 巻 1 号, 30～34, 2011