症例報告

銅欠乏症による種々の血球減少症を併発した透析患者の 5 例

池田 弘¹ 櫻間 教文² 黒住 順子³ 大森 一慶¹
 荒木 俊江¹ 真鍋 康二¹ 福島 正樹¹

¹重井医学研究所附属病院内科 ²重井医学研究所附属病院外科

³重井医学研究所附属病院栄養管理部

キーワード：銅欠乏，血球減少，透析，亜鉛

〈要旨〉

銅欠乏症による種々の血球減少症を併発した透析患者 5 例を経験した。男女比は 1 : 4，平均年齢は 76 歳，平均透析歴は 5.2 年，原疾患は糖尿病 2 例，多発性嚢胞腎 1 例，腎硬化症 1 例，不明 1 例，併存症は誤嚥性肺炎 3 例，脳神経障害 2 例，アクセス感染 2 例，大腸癌術後の低栄養状態 1 例，化膿性脊椎炎 1 例であった。1 例で経腸栄養，4 例で亜鉛製剤投与が行われていた。診断時の血中銅，セルロプラスミンの平均濃度は 26.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ，12.6 mg/dL で，汎血球減少症 2 例，貧血＋血小板減少 2 例，貧血のみ 1 例であった。3 例に硫酸銅，1 例に純ココア，1 例に銅サプリメント投与を行い，全例，血球減少が改善した。透析患者ではリン制限に伴う銅摂取量減少，亜鉛補充による腸管での銅吸収抑制から健康人より銅欠乏をきたしやすいと考えられる。ESA 抵抗性の貧血や複数系統にわたる血球減少症をみたときは，銅欠乏も念頭において診療を行う必要があると考えられた。

A case study of five dialysis patients who developed various types of cytopenia due to copper deficiency

Hiroshi Ikeda¹, Kazufumi Sakurama², Junko Kurozumi³, Kazuyoshi Omori¹, Toshie Araki¹,
 Koji Manabe¹, Masaki Fukushima¹

¹Department of Internal Medicine, Shigei Medical Research Hospital: ²Department of Surgery, Shigei Medical Research Hospital: ³Department of Nutrition, Shigei Medical Research Hospital

Keywords: copper deficiency, cytopenia, hemodialysis, zinc

〈Abstract〉

We report the cases of 5 patients (1 male, 4 females; mean age: 76 years old), who developed various types of cytopenia due to copper deficiency. The mean duration of the dialysis period was 5.2 years. The patients' concomitant diseases included aspiration pneumonia ($n=3$), cranial nerve disorders ($n=2$), dialysis access infections ($n=2$), malnutrition after colon cancer surgery ($n=1$), and pyogenic spondylitis ($n=1$). Enteral alimentation was employed in 1 patient, and zinc preparations were administered to 4 patients. The mean concentrations of blood copper and ceruloplasmin at the time of diagnosis were 26.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (7 to 46) and 12.6 mg/dL (6 to 17), respectively. As for the patients' cytopenic patterns, 2 patients had pancytopenia, 2 patients had anemia and platelet depletion, and one patient had anemia alone. Three patients received oral copper sulfate, one patient took pure cocoa, and one patient received copper supplements. The patients' blood cell counts improved as their copper concentrations increased in all cases. As they are subjected to phosphorus restriction, dialysis patients often have to eat foods that contain large amounts of copper. Furthermore, the absorption of copper in the intestinal tract might be inhibited by zinc supplementation. Therefore, it is suggested that dialysis patients are more prone to copper deficiency than healthy individuals. Furthermore, copper deficiency is associated with erythropoietin-stimulating agent-resistant anemia combined with leukopenia or thrombocytopenia in hemodialysis patients.

池田 弘 重井医学研究所附属病院内科 〒701-0202 岡山県岡山市南区山田 2117

Hiroshi Ikeda Tel: 086-282-5311 Fax: 086-282-5345

〔受付日：2018 年 1 月 25 日，受理日：2019 年 1 月 15 日〕

表 1 患者背景

症例 No.	年齢 (歳)	性別	原疾患	透析歴 (年)	併存症	銅欠乏診断前に判明した欠乏症	銅欠乏診断時に判明した欠乏症	銅補充後に出現した欠乏症
1	79	女性	多発性嚢胞腎	8	アクセス感染 誤嚥性肺炎	亜鉛, カルニチン		鉄, 葉酸
2	74	女性	糖尿病	2	脳血管障害 誤嚥性肺炎 経腸栄養	亜鉛, カルニチン		鉄
3	74	女性	糖尿病	5	大腸癌術後 誤嚥性肺炎		亜鉛, カルニチン 葉酸	
4	78	女性	不明	3	パーキンソン病	亜鉛, カルニチン 葉酸		
5	76	男性	腎硬化症	8	化膿性脊椎炎 アクセス感染	亜鉛	葉酸, カルニチン	

表 2 各症例の感染症の状況

症例 No.	銅欠乏診断前 2 週～3 か月	併存感染症		使用抗菌薬		CRP (mg/dL)	
		銅欠乏診断前 0～2 週	貧血改善時	銅欠乏診断時	貧血改善時	銅欠乏 診断時	貧血 改善時
1	アクセス感染 CMV 再活性化	誤嚥性肺炎	なし	レボフロキサシン (内服) ミノサイクリン (内服) メトロニダゾール (内服)	なし	2.46	0.47
2	誤嚥性肺炎 深在性真菌症	誤嚥性肺炎 深在性真菌症	誤嚥性肺炎	レボフロキサシン (内服) メトロニダゾール (内服) フルコナゾール (内服)	レボフロキサシン (内服) メトロニダゾール (内服)	2.15	1.55
3	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	なし	バンコマイシン (注射) メトロニダゾール (注射) セフトリアキソン (注射)	なし	0.74	0.49
4	なし	なし	なし	なし	なし	0.11	0.25
5	化膿性脊椎炎	アクセス感染 化膿性脊椎炎	なし	バンコマイシン (注射) アミカシン (注射)	なし	3.96	0.50

CMV: *cytomegalovirus*

緒 言

銅欠乏症は比較的まれな微量元素欠乏症で血球系、神経系に障害を及ぼすことが報告されている¹⁻⁴⁾。今回、銅欠乏症による種々の血球減少症を併発した透析患者 5 例を経験したので報告する。

I. 患者背景 (表 1)

男女比は 1:4 で、平均年齢は 76 歳 (74～79 歳) であった。腎不全の原疾患は糖尿病 2 例、多発性嚢胞腎 1 例、腎硬化症 1 例、不明 1 例で、平均透析歴は 5.2 年 (2～8 年) であった。銅欠乏の原因となる消化管手術の既往はなかった。併存症は誤嚥性肺炎 3 例、脳神経障害 2 例、アクセス感染 2 例、大腸癌術後の低栄養状

態 1 例、化膿性脊椎炎 1 例であった。1 例で経腸栄養が行われており、銅投与量は 1 日あたり 0.74 mg であった。4 例で銅欠乏診断前に、消化管で銅吸収障害を起こす可能性のある亜鉛製剤の polaprezinc 150 mg/日 (亜鉛量として 34 mg/日) が投与されていた。

診断時に意識レベル低下のなかった 3 例 (症例 1, 4, 5) では明らかな末梢神経障害を認めなかった。

貧血に影響を与える因子として感染症、栄養について検討した。

感染症が貧血に影響を与える可能性があるのは最大 3 か月以内と考え、銅欠乏診断前 3 か月以内に存在した感染症を併存感染症と定義した。さらに、貧血への影響の強さから銅欠乏診断前 2 週以内に存在したものと、診断前 2 週～3 か月以内に存在したものに分類して検討した (表 2)。

銅欠乏診断時に active であった併存感染症は、誤嚥

表 3 銅補充療法前後の栄養療法および検査値の変化

症例	1		2		3		4		5	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
銅補充法 (銅投与量)	銅サプリメント 2 mg/日		硫酸銅 1.6 mg/日		硫酸銅 1.6 mg/日		純ココア 約 0.38 mg/日		硫酸銅 1.6 mg/日	
栄養投与方法	経口	経口	経腸	経腸	経口	経腸	経口	経口	経口	経腸
エネルギー量 (kcal/日)	1,000	1,500	800	1,000	<600	1,600	外来患者のため不明		<600	1,200
WBC (/μL)	3,000	4,800	4,100	8,800	3,700	4,500	2,700	6,400	2,600	5,200
Neutrophil (/μL)	1,800	3,300	1,900	4,300	2,700	3,100	1,500	4,300	1,100	4,100
Hb (g/dL)	8.0	10.7	8.4	9.3	9.0	10.5	7.6	10.6	8.0	10.4
Plt (×10 ⁴ /μL)	11.0	17.1	9.3	14.8	19.1	15.3	9.5	13.2	6.7	14.2
Cu (μg/dL)	44	113	7	67	46	87	21	106	15	88
Alb (g/dL)	1.8	2.5	2.8	2.5	1.5	2.9	3.2	3.3	2.1	2.5
Darbepoietin 投与量 (μg/w)	60	10	60	60	60	15	60	20	60	60
Hb>10 g/dL までの期間 (w)	14.6		not achieved		6.3		4.0		9.4	

表 4 銅欠乏診断時の検査所見

症例 No.	血清銅 (μg/dL)	血清 ceruloplasmin (mg/dL)	血清亜鉛 (μg/dL)	血清鉄 (μg/mL)	TSAT (%)	血清 ferritin (ng/mL)	CRP (mg/dL)	WBC (/μL)	Hb (g/dL)	血小板 (×10 ⁴ /μL)	MCV (fL)
1	44	17	63*	43	24.6	129.8	2.46	3,000	8.0	11.0	103.7
2	7	13	84*	40	18.4	129.2	2.15	4,100	8.4	9.3	88.2
3	46	17	48	36	48.2	574.5	0.74	3,700	9.0	19.1	83.5
4	21	10	77*	63	27.5	269.5	0.11	2,700	7.6	9.5	106.4
5	15	6	51*	36	37.5	1,327.5	3.96	2,600	8.0	6.7	95.3

*Polaprezinc 内服中

性肺炎 3 例 (症例 1, 2, 3), アクセス感染 1 例 (症例 5), 化膿性脊椎炎 1 例 (症例 5), 深在性真菌症 1 例 (症例 2) であった。さらに貧血に影響を与えたと思われる感染症として, アクセス感染 1 例 (症例 1), サイトメガロウイルス再活性化 1 例 (症例 1) があった。抗菌薬は症例 1, 2, 3, 5 で投与されており, 症例 3, 5 は注射薬が投与されていた。診断時の CRP は 0.11~3.96 mg/dL であった。

栄養摂取については, 銅欠乏診断前は, 症例 2 以外は経口であったが, 症例 3, 5 は併存症の影響で摂取エネルギー量が 600 kcal/日未満と極端に少なかった (表 3)。

II. 銅欠乏診断時検査所見 (表 4)

診断時の血中銅およびセルロプラスミンの平均濃度は 26.6 μg/dL (7~46), 12.6 mg/dL (6~17) であった。鉄マーカーについては表 4 に示すように, 銅欠乏診断時には欠乏を認めなかった。診断時の血球減少は汎血球減少症 2 例, 貧血+血小板減少 2 例, 貧血のみ 1 例であった。赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agents: ESA) の使用量は, 全例でダルベポエチン 60 μg/週であった。

III. 治療経過 (表 3)

銅補充中は透析条件の変更はなかった。

銅補充については, MSD manual⁵⁾の推奨量 1.5~3 mg/日を参考に, 銅補充量は最大 2 mg/日までとした。症例 1 は外国製サプリ (1 日銅投与量 2 mg) を投与したが, 健康被害が出現したときの対応が問題となり, その後の症例では使用を控えた。症例 4 は経口摂取可能であったため, 純ココア約 10 g/日 (1 日銅投与量約 0.38 mg) の内服を行った。経腸栄養を行った症例 2, 3, 5 では, 純ココアの投与を試みたが, 粘度の高い純ココアはチューブ閉塞をきたしたために, 硫酸銅 4 mg/日 (1 日銅投与量 1.6 mg) の投与を行った (当院倫理委員会で承認; 承認番号 20151116-1)。

栄養摂取については, 銅欠乏診断前は, 症例 2 以外は経口であったが, 症例 3, 5 は摂取エネルギー量が極端に少なかったため, 銅欠乏診断後は症例 2, 3, 5 で経腸栄養を行った。栄養剤による 1 日あたりのエネルギー量 (銅投与量) はそれぞれ, 1,000 kcal (0.74 mg), 1,600 kcal (1.2 mg), 1,200 kcal (0.96 mg) であった (表 3)。経口摂取していた症例の食事の銅含有量については, 平成 27 年国民健康・栄養調査⁶⁾で健康人が摂取する食事量で約 1 mg/日と報告されており, 食事

図 1 症例 2: 74 歳, 女性

内容から 1 mg/日以上摂取の可能性は低いと考えられた。以上より、今回の症例においては、補充された銅と併せても 1 日の銅摂取量は 3 mg 以内と考えられた。銅欠乏診断時の亜鉛濃度は、症例 2 以外は 80 μ g/dL 未満で亜鉛補充が必要と考え、銅濃度を測定しながら投与を継続した。症例 2 は、一時的に亜鉛投与を中止したが、亜鉛濃度が低下したために、亜鉛補充を再開した (図 1)。銅補充後も銅濃度は正常範囲内で中毒域に達した症例はなく、安全に補充を行うことができた。硫酸銅投与は最初に投与した症例 2 で投与開始 4 か月目に中止したところ、中止後 4 か月目に銅欠乏をきたして Hb、血小板が減少傾向となったため、投与を再開した。症例 3, 5 については、銅過剰にならないことを確認しながら入院中は硫酸銅投与を継続した。

銅補充により血球減少所見は全例改善し、ESA 使用量も 5 例中 3 例で減少した。Hb も 5 例中 4 例が銅補充後に 10 g/dL 以上に上昇した。Hb > 10 g/dL に到達するまでの期間は平均 8.6 か月であった。症例 1, 2 については、貧血改善後に鉄欠乏が持続して Hb 低下をきたしたため、鉄補充を行った (表 1)。

感染症については、症例 2 のみ誤嚥性肺炎を繰り返した。抗菌薬投与を繰り返していたが、他の症例では抗菌薬は中止できた (表 2)。

IV. 症例呈示

亜鉛補充後に血球減少症が始まり、銅欠乏診断後の銅補充によって血球減少症の改善が経過観察された 2

例を呈示する。

症例 2: 74 歳, 女性 (図 1)

糖尿病性腎症から透析導入。透析導入後に意識障害が徐々に進行。経口摂取が困難となり、栄養管理と維持透析目的で当院紹介。経管栄養を開始し、亜鉛欠乏、カルニチン欠乏に対し補充療法を開始した。しかしながら、貧血は改善傾向に乏しく、白血球、血小板は減少傾向が続いた。入院後 23 か月目に銅を測定したところ、7 μ g/dL と著明低値であった。当初は胃管から純ココアの粉末を溶かして注入したが、チューブ閉塞を繰り返したため、当院倫理委員会の承認を得て硫酸銅 4 mg/日の投与を開始した。補充開始 1 か月で白血球、血小板は著明に改善した。繰り返す誤嚥性肺炎による慢性炎症のために貧血の改善は緩徐であったが、補充開始前からは 1 g/dL は上昇した。白血球上昇後は誤嚥性肺炎の回数は減少し、抗菌薬の点滴を行うこともなくなった。

症例 4: 78 歳, 女性 (図 2)

60 歳代に腎障害 (成因不明) を指摘され、70 歳代後半に透析導入。透析導入後 26 か月目に葉酸欠乏、33 か月目に亜鉛欠乏とカルニチン欠乏が判明して補充を開始。開始時の Hb は 9.4 g/dL、ダルベポエチン投与量は 60 μ g であった。補充療法開始後、貧血は改善し、ダルベポエチンも 30 μ g まで減量できた。カルニチン開始 4 か月目から貧血が進行し、白血球、血小板も減少し、ダルベポエチン投与量は再び 60 μ g となった。欠乏症のスクリーニング検査で血清銅が 21 μ g/dL と

図 2 症例 4：78 歳，女性

著明低値であることが判明した。銅含有の多い純ココアの摂取にて血清銅の改善とともに汎血球減少症は改善した。

V. 考 察

銅欠乏は比較的まれな欠乏症で、臨床症状としては血球異常^{1,2)}と神経症状^{3,4)}がみられるのが特徴的である。神経症状については、脊髄障害による歩行障害、下肢腱反射の亢進、振動覚、位置覚の障害といったビタミン B₁₂欠乏症に類似した障害が報告されている⁷⁻⁹⁾。血球異常については、貧血と白血球減少症 52.5%，貧血のみ 30%，汎血球減少症 10%，貧血と血小板減少症 5%，白血球減少症のみ 2.5%と、貧血と白血球減少の頻度が高く、血小板減少は比較的まれとされている^{2,10)}。骨髓所見では、多数の小空胞を持つ赤芽球系細胞の出現、赤芽球系の過形成と赤血球造血障害、骨髓球細胞内の多数の小空胞の出現と左方移動、環状鉄芽球が観察され、骨髓異形成症候群と混同されることが多い^{1,2,11,12)}。

骨髓において赤芽球系に広汎な障害が及んでいることから貧血の機序については理解しやすいが、白血球減少の機序については不明な点が多い。文献的には、末梢血の好中球寿命の減少、CD34 陽性造血前駆細胞の分化および自己複製能を抑制する可能性が報告されている¹³⁾。

自験例では、貧血、白血球減少は従来の報告と同様、頻度が高かったが、血小板減少も 4 例 (80%) に認め

られ、非透析患者の成績とは異なっていた。血小板数の記載のある透析患者での銅欠乏症例^{8,14-18)}をまとめると、6 例中、15 万以下が 4 例 (67%)、10 万以下が 3 例 (50%) と血小板減少の頻度が高かった (表 5)。また、感染症の合併については 8 例中 2 例の報告があり、いずれも汎血球減少症を呈した高齢症例であった^{16,17)}。

今回の 5 症例では全例に貧血が認められたが、透析患者における貧血については、種々の欠乏症に加え、感染などの炎症による機序も知られている¹⁹⁾。

感染症については、今回、検討した 5 例のうち 4 例は、銅欠乏診断 3 か月以内に感染症を合併していたが、銅欠乏診断時に症例 5 以外は CRP が 0.11~2.46 mg/dL と炎症の程度は軽度であり、感染症の貧血への関与は少ないと考えた。

症例 5 については、転院時に銅欠乏と診断されたため、前医での化膿性脊椎炎、低栄養状態の影響が強く残っており、他の症例とは背景が大きく異なっていた。貧血については、感染症のコントロール、経管栄養で著明に改善しており、銅欠乏以外に感染症、低栄養の影響もあったと考える。一方で、細菌感染症、低栄養ではあまり認められない著明な血小板、白血球減少も伴っていたが、これらは銅補充で改善したことから銅欠乏の関与が考えられた。

また、症例 2 については誤嚥性肺炎を繰り返した影響か、血小板、白血球減少が改善したにもかかわらず、Hb 10 g/dL 以上を達成できなかった。症例 2 についても貧血に感染症による慢性炎症が一部影響していた可

表 5 透析患者での銅欠乏症例報告

症例 No.	年齢 (歳)	性別	血清銅 ($\mu\text{g/dL}$)	WBC ($/\mu\text{L}$)	Hb (g/dL)	血小板 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	MCV (fL)	患者背景	文献
1	58	F	13	2,800	8.3	21.0	92.2	糖尿病, 経腸栄養	透析会誌 2005; 38: 61
2	33	F	3.9	2,800	9.4	20.6	106.0	亜鉛内服	J Neurol 2006; 253: 1507
3	67	F	<5	1,800	7.1	13.9	97.0	糖尿病, 経腸栄養	日内会誌 2007; 96: 138
4	61	F	7	2,100	7.6	8.5	116.9	経腸栄養	日内会誌 2009; 98: 1372
5	80	M	2	2,800	7.4	8.2	88.2	糖尿病, 胃切除 亜鉛内服	透析会誌 2014; 47: 85
6	46	F	4	1,200	8.0	9.0		亜鉛内服	Ther Apher Dial 2016; 20: 422

表 6 銅含有の多い食品のリン含有量

食品名	銅含有量 (mg/100 g)	リン含有量 (mg/100 g)
牛レバー	5.30	330
干しエビ	5.17	990
純ココア	5.17	660
シャコ	3.46	250
ホタルイカ	3.42	170
牡蠣燻製油漬	2.81	260
桜海老	2.05	360
カシューナッツ	1.89	490
フォアグラ	1.85	150
ゴマ	1.66	540
海老の佃煮	1.56	440
松の実	1.30	550
アーモンド	1.17	460
きな粉	1.12	660

日本食品標準成分表 2015 年版 (七訂) から引用

能性が考えられた。

栄養については, 症例 1, 3, 5 は銅欠乏診断時に経口摂取不良による低栄養状態であったため, 銅欠乏診断後から銅補充に加え, 積極的な栄養管理を行うことで血球減少の改善がみられた。症例 1, 5 は汎血球減少症を呈しており, 血球減少には低栄養だけでなく銅欠乏が強く関与していたと考えられた。一方, 症例 3 は銅欠乏の程度が軽度で, 血球減少も貧血のみであり, さらに亜鉛, 葉酸, カルニチンの欠乏も併存しており, 銅以外の欠乏症の関与も疑われた。症例 1, 4 については, 既報の症例よりも銅欠乏の程度は軽度であったが, 他の欠乏症は補正されており, 銅補充とともに血球減少症が改善していることから, 銅欠乏による血球減少症と考えた。

透析患者においては種々の微量元素が欠乏していることが報告されているが, 銅については一定の見解がない²⁰⁾。銅は血中では大部分が蛋白に結合しており, 透析で除去される可能性は低い²¹⁾。また, 亜鉛で報告されているような消化管の吸収障害²²⁾も知られていない。

表 6 は銅を多く含む食品の一覧であるが, これらの食品はリンも多く含む傾向にあり, リン制限を行うと銅摂取量が減少する可能性がある。

一方で, 透析患者においては亜鉛欠乏の報告が多い²⁰⁾。亜鉛欠乏の機序として, 腸管での吸収抑制²²⁾, 食事からの亜鉛摂取不足²³⁾があげられている。

透析患者での亜鉛欠乏は, 貧血^{24,25)}や味覚異常²⁶⁾などの有害事象を起こすことが知られている。Fukushima ら²⁵⁾は, 117 例中 58 例に亜鉛欠乏を認め, 亜鉛補充によって Hb 濃度が改善し, ESA 使用量が有意に減少したと報告している。2015 年の日本透析医学会の慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン¹⁹⁾では貧血の原因として種々の欠乏症があげられており, その中には亜鉛欠乏も記載されている。こういった背景から亜鉛補充の頻度も増えつつある。

亜鉛には, 腸管で銅の吸収を阻害する作用があり²⁷⁾, 透析患者においても亜鉛製剤が銅欠乏の誘因になったと思われる症例が報告されている^{8,17,18)}。

食事からの銅摂取が少なくなる可能性のある透析患者においては, 亜鉛補充によって銅欠乏をきたしやすい環境にあるといえる。実際, 今回の 5 症例のうち 4 例が銅欠乏診断前から亜鉛製剤が投与されていた。

亜鉛製剤が関係した銅欠乏症例が存在するのは確かであるが, 亜鉛製剤の使用頻度に比べて銅欠乏の報告は少ない。その要因として, 疾患としての認識が不十分であることがあげられるが, 亜鉛投与量の影響も考えられる。

Wilson 病の治療薬である酢酸亜鉛は, 銅吸収を抑制するために亜鉛量として 1 日あたり 150~250 mg の高用量が設定されているが, polaprezinc の亜鉛量は 34 mg/日と少なく, 通常の食事摂取下では吸収障害による銅欠乏をきたしにくい可能性が考えられる。今回報告した症例は亜鉛補充による銅欠乏を認識していなかった時期の症例で, 銅濃度を測定せずに亜鉛製剤を投与していたために銅欠乏症をきたした。これらの症例を経験してからは, polaprezinc 投与症例について

血清銅を定期的に測定しているが、銅欠乏を起こした症例は低栄養例に限定され、外来通院している栄養状態の良い症例では1例も認めなかった(未発表データ)。

今回の症例は、銅欠乏診断時の亜鉛濃度は決して高くなく、貧血治療の見地からは亜鉛補充が必要と考え、銅濃度を測定しながら投与を継続した。その結果、0.38~2.0 mg/日の銅補充で十分に血中銅濃度が上昇すること、また、中毒域に達しないことも判明した。

前述のように、透析患者の銅濃度については意見が分かれているが、食事内容まで検討した報告はない。銅欠乏を考えるうえにおいて、食事内容の聴取は重要と思われた。

以上より、透析患者における銅欠乏症の頻度は少ないと考えられるが、経口摂取量が極端に落ちて低栄養となっている症例、低栄養状態で亜鉛補充を行っている症例においては血球減少症として銅欠乏症が現れる可能性がある。

鉄、亜鉛など補充しても反応性が悪い貧血や複数系統にわたる血球減少症をみたときは、積極的に銅欠乏を疑う必要があると考える。

結 語

銅欠乏によるESA抵抗性の貧血を始めとする種々の血球減少を続発した5例を経験した。透析患者のESA抵抗性の貧血をみたときには、銅欠乏も念頭において診療を行う必要があると考えられた。

利益相反: 開示すべきCOI関係にある企業などはない。

文献

- 1) Gregg XT, Reddy V, Prchal JT. Copper deficiency masquerading as myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002; 100: 1493-5.
- 2) Halfdanarson TR, Kumar N, Li CY, Phyllyk RL, Hogan WJ. Hematological manifestations of copper deficiency: a retrospective review. *Eur J Haematol* 2008; 80: 523-31.
- 3) Kumar N, Gross JB Jr, Ahlskog JE. Copper deficiency myelopathy produces a clinical picture like subacute combined degeneration. *Neurology* 2004; 63: 33-9.
- 4) Jaiser SR, Winston GP. Copper deficiency myelopathy. *J Neurol* 2010; 257: 869-81.
- 5) Acquired Copper Deficiency. MSD manual <https://www.msdmanuals.com/>
- 6) 平成 27 年国民健康・栄養調査 厚生労働省 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyuu/h27-houkoku.html>
- 7) Prodan CI, Bottomley SS, Vincent AS, et al. Copper deficiency after gastric surgery: a reason for caution. *Am J Med Sci* 2009; 337: 256-8.
- 8) Yaldizli O, Johansson U, Gizewski ER, Maschke M. Copper deficiency myelopathy induced by repetitive parenteral zinc supplementation during chronic hemodialysis. *J Neurol* 2006; 253: 1507-9.
- 9) Rounis E, Laing CM, Davenport A. Acute neurological presentation due to copper deficiency in a hemodialysis patient following gastric bypass surgery. *Clin Nephrol* 2010; 74: 389-92.
- 10) Kumar N, Elliott MA, Hoyer JD, Harper CM Jr, Ahlskog JE, Phyllyk RL. "Myelodysplasia," myeloneuropathy, and copper deficiency. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 943-6.
- 11) Willis MS, Monaghan SA, Miller ML, et al. Zinc-induced copper deficiency: a report of three cases initially recognized on bone marrow examination. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 125-31.
- 12) Simon SR, Brandt RF, Tindle BF, Burns SL. Copper deficiency and sideroblastic anemia associated with zinc ingestion. *Am J Hematol* 1988; 28: 181-3.
- 13) Lazarchick J. Update on anemia and neutropenia in copper deficiency. *Curr Opin Hematol* 2012; 19: 58-60.
- 14) 宇津貴, 新宮良介, 山縣愛, 他. 経管栄養中に銅欠乏による貧血と顆粒球減少症をきたした血液透析患者の1例. *透析会誌* 2005; 38: 61-5.
- 15) 清水少一, 瓜生康平, 高木一郎, 他. 長期経管栄養中に銅欠乏により白血球減少及びエリスロポエチン不応性貧血を来した1透析例. *日内会誌* 2007; 96: 138-40.
- 16) 廣瀬精久, 三澤真人, 岡内省三, 大本明義, 矢部博樹, 中島弘二. 汎血球減少を示した銅欠乏症の1例. *日内会誌* 2009; 98: 1372-4.
- 17) 中野素子, 鎌田真理子, 古谷昌子, 他. 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: 85-90.
- 18) Kadoya H, Uchida A, Kashiwara N. A Case of Copper Deficiency-Induced Pancytopenia With Maintenance Hemodialysis Outpatient Treated With Polaprezinc. *Ther Apher Dial* 2016; 20: 422-3.
- 19) 日本透析医学会. 2015年版慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. *透析会誌* 2016; 49: 89-158.
- 20) Tonelli M, Wiebe N, Hemmelgarn B, et al. Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2009; 7: 25.
- 21) Adelstein SJ, Vallee BL. Copper metabolism in man. *N Engl J Med* 1961; 265: 892-7.
- 22) Vanholder R, Cornelis R, Dhondt A, Lameire N. The role of trace elements in uraemic toxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 2): 2-8.
- 23) Gilmour ER, Hartley GH, Goodship THJ. Trace ele-

- ments and vitamins in renal disease. In: Mitch WE, Klahr S, eds. Handbook of nutrition and the kidney. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 107-22.
- 24) 飛田知子, 水口隆, 三木良昭, 奥田輝代, 水口潤, 川島周. 亜鉛欠乏症によるエリスロポエチン抵抗性の腎性貧血. 臨牀透析 2004; 20: 1229-32.
- 25) Fukushima T, Horike H, Fujiki S, Kitada S, Sasaki T, Kashiwara N. Zinc deficiency anemia and effects of zinc therapy in maintenance hemodialysis patients. Ther Apher Dial 2009; 13: 213-9.
- 26) 町田美弥子, 柳沢喜美子, 荻原裕房, 小柳光. 透析患者の味覚調査. 長野人工透析研会誌 1994; 17: 65-6.
- 27) Hall AC, Young BW, Bremner I. Intestinal metallothionein and the mutual antagonism between copper and zinc in the rat. J Inorg Biochem 1979; 11: 57-66.