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

中間市立病院

清水少一 瓜生康平 高木一郎 峯信一郎
東内真一 栗山正己 織田悦子

産業医科大学第一内科学講座

田中 綾 田中良哉

産業医科大学病院化学療法センター

塚田順一

概要 患者は 67 歳，女性。1997 年より糖尿病性腎症にて血液透析導入，2003 年 3 月より食事摂取困難となり，腎不全用流動食による経管栄養開始。同 8 月より白血球減少を伴うエリスロポエチン (Epo) 不応性貧血が出現し進行。血清銅，セルロプラスミンの著減を認め銅欠乏と診断。銅補充開始により 3 カ月後には白血球，貧血ともに改善した。長期経管栄養中の透析患者に白血球減少を伴う Epo 不応性貧血を認めた場合は銅欠乏も考慮すべきである。
〔日内会誌 96：138～140，2007〕

Key words：銅欠乏，経管栄養

症 例

患者：67 歳，女性。主訴：全身倦怠感，既往歴・家族歴：57 歳時狭心症。現病歴：1997 年，糖尿病性末期腎不全にて血液透析導入（週 3 回，各 4 時間）。2002 年 1 月，反回神経麻痺のため気管切開施行。以後 ADL (activities of daily living) 低下し寝たきりとなった。2003 年 3 月，摂食量低下（原因不明）を来した為，タンパク調整流動食（腎不全用経管栄養剤 A）による経管栄養開始。この時 Hb 11～12g/dl，白血球数は正常。同年 8 月白血球減少 (WBC 6,000→3,000/μl) 出現。同年 9 月，エリスロポエチン (Epo) 製剤投与中 (9,000 単位/週) にも関わらず，貧血が進行 (Hb 9g/dl 台)。消化管出血は認めず。同年 10 月，Hb

7g/dl 台に低下したため，赤血球輸血を施行した。白血球減少および貧血が徐々に進行し，12 月には WBC 1,800/μl，Hb 6.7g/dl まで低下。尚，血小板減少は認めなかった。理学的所見：体温 36.8 度，血圧 92/50mmHg，脈拍 64/分・整，頸部に気切口あり，眼瞼結膜に貧血あり，他特記所見なし。検査所見：便潜血陰性，WBC 1,800/μl (neutro 35, lymph 47, mono 8, eos 9.0, ba 1.0%)，RBC $213 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，Hb 7.1g/dl，Hg 20.7%，MCV 97fl，MCHC 34.3%，reti. 8.2%，Plt $13.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，TP 6.8g/dl，Alb 4.0g/dl，BUN 84.3mg/dl，Cre 6.2mg/dl，他，一般生化学検査に於いては透析患者として特記すべき異常なし，Fe 171μg/dl，TIBC 220μg/dl，フェリチン 1,530

〔平成 17 年 8 月 20 日 第 270 回九州地方会推薦〕

Erythropoietin resistant anemia and neutropenia due to copper deficiency during long-term enteral nutrition on maintained hemodialysis.

Shoichi Shimizu, Kohei Uriu, Ichiro Takagi, Shinichiro Mine, Shinichi Tounai, Masami Kuriyama, Etsuko Oda, Aya Tanaka¹⁾, Yoshiya Tanaka¹⁾ and Junichi Tsukada²⁾ : Nakama Municipal Hospital, Nakama, Fukuoka, ¹⁾The First Department of Internal Medicine, ²⁾Cancer Chemotherapy Center, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu.

図．臨床経過

表．単位量当りの微量元素含有量の比較

	腎不全用 経管栄養剤 A(100kcal)	経管栄養剤 B(100kcal)	腎不全用 経管栄養剤 C(100kcal)	腎不全用 経管栄養剤 D(100kcal)	静注用微量 元素製剤 (2ml)
蛋白量 (g)	1.0	3.65	0.38	1.5	318 3.92 1.96
銅 (μg)	4	180	1	2	
亜鉛 (mg)	0.05	1.2	0.025	0.03	
鉄 (mg)	0.9	1.0	1.25	1.25	

島田慈彦：実践 静脈栄養と経腸栄養 基礎編 改変引用

ng/ml, ビタミンB₁₂ 400pg/ml, 葉酸>24ng/dl, 抗Epo抗体 陰性, 血清亜鉛 78μg/dl, 血清銅<5 μg/dl(66~130), セルロプラスミン 2mg/dl(21~37), 骨髓所見では鉄染色陰性, 赤芽球・骨髓芽球に空胞形成を認め, 銅欠乏性貧血と一致した所見であった¹⁾. 以上より銅欠乏性貧血と診断した.

臨床経過 (図)

12月より銅を含む静注用微量元素製剤 (Cu 3.75mg/週)を投与開始. 白血球の回復に続き, ヘモグロビン, 更に血清銅, セルロプラスミンの回復を認め, 赤血球輸血が不要となった. 4月には一端, 静注用微量元素製剤の投与を中止したところ, 3週間で再び血清銅, セルロプラスミンが低下. これに伴い白血球, ヘモグロビン

の再減少を認め銅欠乏の関与が確認された. 6月より銅を多く含む経管栄養剤B (Cu 5mg/週)へ切り替えたところ, 再びこれらの回復を認めた. その後も同様の経管栄養剤の摂取を続け, 1.5年の経過観察の間, 銅欠乏及び貧血の再増悪を認めていない.

考 察

銅欠乏症は好中球減少を伴い, 正～やや大球性 (MCV 83~100fl) の貧血, 血小板数は正常であることが特徴とされ, 銅欠乏性貧血の発症機序としては以下の銅要求酵素の障害が考えられている. 即ち, ①セルロプラスミンの生成低下による鉄輸送障害, ②チトクロームオキシダーゼ活性低下によるヘム合成障害, ③ superoxide dismutase (SOD) 減少による赤血球膜の不安定

化に伴う赤血球寿命の短縮である^{1,2)}。尚、我々の調査範囲で好中球減少の機序は不明であった。

銅の食事摂取基準³⁾は女性で0.7mg/日とされ、通常食では2~5mg/日の銅が摂取できる。本症例に投与されていた腎不全用経管栄養剤（経管栄養剤A）は0.05mg/日と極端に少なかったために銅欠乏症を発症したと考えられた（表）。このように腎不全用に蛋白制限がなされた経管栄養剤には銅が不足しているものがあり、長期投与の際には注意が必要である⁴⁾。

また、EPO不応性貧血としての亜鉛欠乏症の報告もあるが、本症例では亜鉛欠乏は認めなかった。しかし表のように腎不全用経管栄養剤では亜鉛（摂取基準7mg/日）含有量も極端に少なく亜鉛欠乏症の危険性もあったと考えられた。亜鉛欠乏に至らなかった理由としては銅は1日に胆汁や尿から人体総量の1.5%が排泄されるのに対し、亜鉛では1日に0.1%程度の排泄に留まっ

ていることがあり、一因と思われた⁵⁾。

今後、透析患者の高齢化に伴い、経管栄養剤による長期栄養管理例の増加が予想され銅欠乏性貧血は白血球減少を伴うEpo不応性貧血の鑑別として重要と考えられた。

文 献

- 1) Maeda M: Trace elements related to anemia. Biomed Res Trace Elements 16: 19-24, 2005.
- 2) Nagata T, et al: Clinical features of hematological disorders caused by copper deficiency during long-term enteral nutrition. Internal Medicine 44: 554-559, 2005.
- 3) 日本人の栄養所要量—食事摂取基準—策定検討会：日本人の食事摂取基準（2005年版）
- 4) 島田慈彦：実践 静脈栄養と経腸栄養 基礎編。初版，エルゼビア・ジャパン，東京，2003, 204-241.
- 5) Evans GW: New Aspects of the Biochemistry and Metabolism of Copper. Zinc and copper in clinical medicine, SP Med. & Scient. Books, New York & London, 1976, 113-118.