

銅欠乏の症状と診断



神戸大学医学部附属病院 総合内科
作成者：南地克洋、西村光滋
監修：森寛行、金澤健司

分野：代謝
テーマ：疾患の
臨床徴候

症例

70歳男性

主訴：感覚障害 ふらつきによる歩行障害

現病歴：

1年前から徐々に進行する下肢感覚障害
歩行障害進行のため他院から紹介となる。

現在ADLは車いす 立位は可能

既往歴： 10年前 胃癌のため胃全摘

内服：メチルコバラミン

アルコール 焼酎コップ1杯 2回/週

職歴：企業で会計の仕事 7年前に退職

症例

身体所見:

バイタルサイン BT35.7°C BP94/62mmHg RR12回/分
PR76bpm(regular) SpO2 98%(室内気)

全身状態良好

神経学的所見

脳神経 異常無 小脳 異常無 パーキンソニズム無

ロンベルグサイン: **陽性**

深部腱反射: **膝蓋腱反射右で亢進**

筋力: **両下肢遠位筋優位の筋力低下あり**

病的反射: 陰性

振動覚: **右で低下**

表在覚(触覚/温痛覚): **両下肢とも膝下で低下**

位置覚: 左右とも異常なし

症例

◎慢性に経過する下肢優位の多発ニューロパチー

◎上位運動ニューロン障害？

◎胃全摘後10年

⇒ 亜急性連合性脊髄変性症を疑い

VitB12、葉酸、甲状腺機能を検査

症例

採血 WBC4900/ μ l Hb10.2g/dl (MCV 122 $\uparrow\uparrow$)

Plt 293000/ μ l

VitB12 532pg/ml (基準値 233-914pg/ml)

葉酸 14.7ng/ml (基準値 3.6-12.9ng/ml)

甲状腺

TSH 3.8 μ IU/ml (基準値 0.35-4.94 μ IU/ml)

FT4 1.20ng/dl (基準値 0.70-1.48 ng/dl)

大球性貧血あるがVitB12、葉酸の欠乏なし

⇒ 胃切除後の亜急性連合性脊髄変性
症様症状の原因は？

症例

Myelodysplasia, myeloneuropathy, and copper deficiency.
Kumar N, Elliott MA, Hoyer JD, Harper CM Jr, Ahlskog JE,
Phyliky RL

Mayo Clin Proc. 2005; 80(7): 943.

⇒銅欠乏でも同様の臨床像を呈する！

CQ

CQ-1 銅欠乏の臨床像は？

CQ-2 臨床的に銅欠乏を疑うのはどんな時？

CQ-3 なぜ銅欠乏が重要か？

銅の生理作用

銅は、約10種類の銅依存性酵素の活性中心に結合して、エネルギー生成や鉄の代謝、細胞外マトリックスの成熟、神経伝達物質の産生、活性酵素の除去など、生物の基本的な機能に関与している。

銅の代謝

成人の体内に80mg存在 50%は筋肉や骨
10%は肝臓中に分布

消化・吸収・代謝

●吸収 : 胃 十二指腸 空腸近位部で吸収

①2価銅がDMT-1トランスポーターで鉄・亜鉛
と競合して吸収される

②小腸上皮細胞からの銅の取り込みにはCTR1とATP7A
の2つのトランスポーターが機能
→門脈から肝臓へ

●排泄

吸収された銅の85%が肝臓から胆汁を介して糞便へ
5%が腎臓から尿中へ

銅の食事摂取基準 (mg/日)

| 性別 | 男性 | | | | 女性 | | | |
|-----------|-------------|-----|-----|-----------|-------------|------|-----|-----------|
| 年齢等 | 推定平均 必要量 | 推奨量 | 目安量 | 耐容 上限量 | 推定平均 必要量 | 推奨量 | 目安量 | 耐容 上限量 |
| 0～5 (月) | — | — | 0.3 | — | — | — | 0.3 | — |
| 6～11 (月) | — | — | 0.3 | — | — | — | 0.3 | — |
| 1～2 (歳) | 0.2 | 0.3 | — | — | 0.2 | 0.3 | — | — |
| 3～5 (歳) | 0.3 | 0.4 | — | — | 0.3 | 0.4 | — | — |
| 6～7 (歳) | 0.4 | 0.5 | — | — | 0.4 | 0.5 | — | — |
| 8～9 (歳) | 0.4 | 0.6 | — | — | 0.4 | 0.5 | — | — |
| 10～11 (歳) | 0.5 | 0.7 | — | — | 0.5 | 0.7 | — | — |
| 12～14 (歳) | 0.7 | 0.8 | — | — | 0.6 | 0.8 | — | — |
| 15～17 (歳) | 0.8 | 1.0 | — | — | 0.6 | 0.8 | — | — |
| 18～29 (歳) | 0.7 | 0.9 | — | 10 | 0.6 | 0.8 | — | 10 |
| 30～49 (歳) | 0.7 | 1.0 | — | 10 | 0.6 | 0.8 | — | 10 |
| 50～69 (歳) | 0.7 | 0.9 | — | 10 | 0.6 | 0.8 | — | 10 |
| 70 以上 (歳) | 0.7 | 0.9 | — | 10 | 0.6 | 0.7 | — | 10 |
| 妊婦 (付加量) | | | | | +0.1 | +0.1 | — | — |
| 授乳婦 (付加量) | | | | | +0.5 | +0.5 | — | — |

参考文献：厚生労働省健康局 日本人の食事摂取基準2015

銅の栄養状態指標

米国/カナダの食事摂取基準では
銅の栄養状態の指標として

血漿銅濃度

血清セルロプラスミン濃度

赤血球スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)活性

血小板銅濃度

が用いられている。

参考文献:厚生労働省健康局 日本人の食事摂取基準2015

CQ-1 銅欠乏の症状

Myelodysplasia, myeloneuropathy, and copper deficiency.

Kumar N, Elliott MA, Hoyer JD, Harper CM Jr, Ahlskog JE, Phyliky RL
Mayo Clin Proc. 2005; 80(7): 943.

神経学的異常



**血液学的異常
が主**

CQ-1 銅欠乏の臨床像

神経学的異常



脊髄症 脊髄神経症として出現

(long tract sign、バビンスキー陽性、振動覚低下、位置覚低下、ロンベルグサイン陽性)

→痙性や失調から歩行障害

ビタミンB12欠乏の
亜急性連合性脊髄変性症
に類似の症状

CQ-1 銅欠乏の臨床像

神経学的異常

66歳男性 2年前から進行性の**視力障害** 下肢の感覚異常と失調

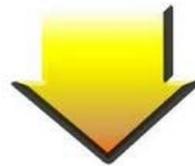
42歳女性 周辺視野低下 **色覚低下 尿失禁** 歩行困難

SURVEY OF OPHTHALMOLOGY VOLUME 55 • NUMBER 4 • JULY–AUGUST 2010

Combined Optic Neuropathy and Myelopathy
Secondary to Copper Deficiency

61歳男性 胃全摘後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

臨床神経学 51巻6号 (2011: 6)



視神経異常 膀胱障害 小脳失調もあり得る

CQ-1 銅欠乏の臨床像

血液学的異常



貧血と白血球減少(血小板減少はまれ)



小球性 正球性 大球性いずれもとりうる



骨髓生検では鉄不応性貧血で見られるsideroblast
がみられる。



骨髓異形成症候群と間違われやすい

(Copper deficiency masquerading as myelodysplastic syndrome.
Gergg XT, Reddy V, Prchal JT Blood. 2002; 100(4):1493.)

CQ-1 銅欠乏の臨床像

血液学的異常

- Roux-en-y gastric bypass surgery後の患者136人
13人(9.6%)で銅の低下あり。そのうち貧血は46%
にみられた。

Incidence and prevalence of copper deficiency following
roux-en-y gastric surgery.

Int J Obes(Lond), 2012 Mar; 36(3): 328-35.

- 貧血改善までの期間: 2ヶ月以内

Anemia and neutropenia due to copper deficiency during
long-term total parenteral nutrition.

Takeuchi M, Tada A, Yoshimoto S, Takahashi K
Rinsho ketsueki. 1993; 34(2): 171.

CQ-2 臨床的に銅欠乏を疑うのはどんな時？

Neurology. 2004 Jul 13;63(1):33-9.

Copper deficiency myelopathy produces a clinical picture like subacute combined degeneration.

Kumar N¹, Gross JB Jr, Ahlskog JE.

13人の脊髄症患者ケースシリーズ：
推定される銅欠乏の原因

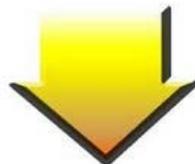
1人 亜鉛摂取

1人 鉄摂取

4人 胃切除

2人 吸収不良

5人 原因不明



既往に胃切除術があるというのはリスク

CQ-2 臨床的に銅欠乏を疑うのはどんな時？

Incidence and prevalence of copper deficiency following roux-en-y gastric bypass surgery

Int J Obes (Lond). 2012 March ; 36(3): 328–335. doi:10.1038/ijo.2011.159.

136例のroux-en-y gastric bypass surgery
胃切除術後患者を2年間追跡

銅欠乏 有病率9.6% 罹患率18.8%

CQ-2 臨床的に銅欠乏を疑うのはどんな時？

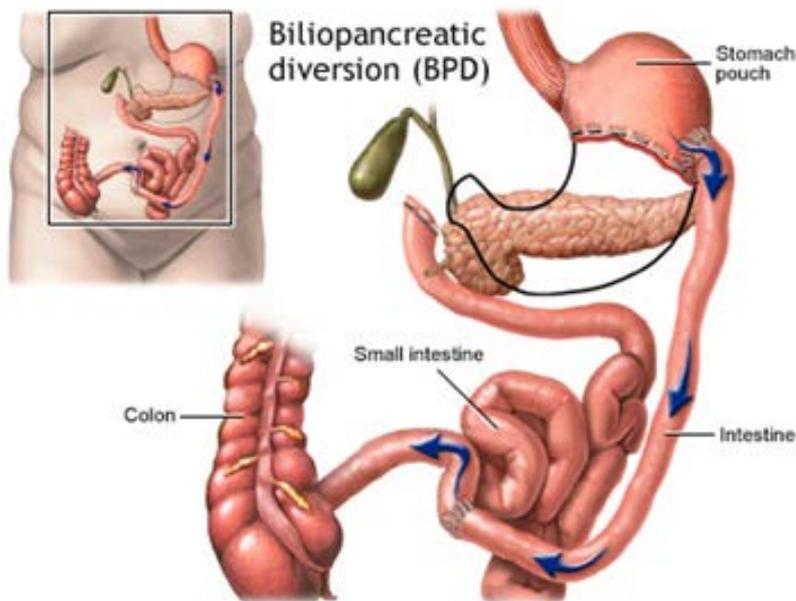
Clinical Results and Nutritional Consequences of Biliopancreatic Diversion: Three Years of Follow-Up

D.A. de Luis D. Pacheco O. Izaola M.C. Terroba L. Cuellar T. Martin

Ann Nutr Metab 2008;53:234–239

64例のBiliopancreatic diversion術後患者を3年間追跡

Biliopancreatic diversion (BPD)



CQ-2 臨床的に銅欠乏を疑うのはどんな時？

Clinical Results and Nutritional Consequences of Biliopancreatic Diversion: Three Years of Follow-Up

D.A. de Luis D. Pacheco O. Izaola M.C. Terroba L. Cuellar T. Martin

Ann Nutr Metab 2008;53:234–239

| Characteristics | Basal time | 6 months | 9 months | 1 year | 2 years | 3 years |
|--------------------------------|------------|----------|----------|--------|---------|---------|
| Copper <10.9 $\mu\text{mol/l}$ | 8.7 | 23.1* | 61.1* | 55* | 53.8* | 70* |

Biliopancreatic diversion後の銅欠乏は

6か月後23.1%

3年後70%

CQ-2 臨床的に銅欠乏を疑うのはどんな時？

まとめ



胃切除術後患者の貧血、神経症状を見た時



吸収不良症候群を疑う患者の貧血、神経症状を見た時



胃切除の既往や吸収不良を疑う所見はないが他に説明できる貧血、神経症状の原因がない時

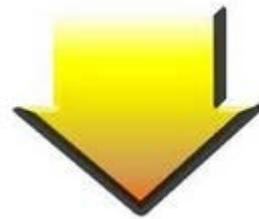
CQ-3 なぜ銅欠乏が重要か？

Eur J Haematol. 2008 Jun;80(6):523-31. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01050.x. Epub 2008 Feb 12.

Hematological manifestations of copper deficiency: a retrospective review.

The median time from initial presentation (neurological or hematological findings) to diagnosis of copper deficiency was 1.1 yr with a range of 10 wk–23 yr

40例の遡及的検討では
神経学的症状や血液学的症状が出現してから
銅欠乏と診断されるまで、平均1.1年
(10週間- 23年)



症状発現から診断までに時間がかかる

CQ-3 なぜ銅欠乏が重要か？

Copper deficiency myelopathy

Stephan R. Jaiser · Gavin P. Winston

J Neurol (2010) 257:869–881

Whilst treatment causes prompt and full resolution of haematological abnormalities, the neurological deficit merely stabilises or partially improves. Hence, it is crucial to avoid delays in diagnosis and treatment to avert potentially irreversible neurological deterioration.

治療開始後血液症状はすぐに改善するが、**神経症状は症状の安定や部分的な改善にとどまる。不可逆的な神経学変化を避けるためには早期診断 早期治療が必要。**

検査



血清銅 低値

セルロプラスミン 低値

⇒しかし銅栄養状態を反映しているか
どうかは不明

24時間蓄尿銅排泄量は銅欠乏のマーカ―
としては感度が低い

Clinical Practice Guidelines for the
Perioperative Nutritional, Metabolic, and
Nonsurgical Support of the Bariatric
Surgery Patient—2013 Update:
Cosponsored by American Association of
Clinical Endocrinologists, The Obesity
Society, and American Society for
Metabolic & Bariatric Surgery*

Obesity | VOLUME 21 | NUMBER S1 | MARCH 2013



胃切除術後3か月 6か月 その後1年毎
に下記の検査を行うべき

CBC 電解質 グルコース 血清鉄 血清フェリチン
VitB12 AST/ALT ALP ビリルビン アルブミン
脂質(LDL-C, HDL-C, TG) 25-ヒドロキシVitD PTH
VitB1 葉酸 亜鉛 銅

微量元素輸液製剤

シザナリンN注
エレジェクト注シリンジ
ミネリック-5注シリンジ
ミネラリン注
エレメンミック注

1A中に

硫酸銅: 1.248mg

銅 : 5 μ mol(0.317mg) 含有

治療としての摂取推奨量はCu 2mg/day 2か月以内に貧血は改善

Anemia and neutropenia due to copper deficiency during
long-term total parenteral nutrition. Rinshou Ketsueki. 1993; 34(2):171.

銅含有内服製剤

○ アミノレバンEN配合散

1包(50g)中
硫酸銅 : 0.515mg
銅 : 0.2mg 含有



○ エネーボ配合経腸用液

1缶250ml中
硫酸銅 : 1.9mg
銅 : 0.75mg 含有



○ エレントール配合内用剤

1袋または1本(80g)中
硫酸銅 : 0.82mg
銅 : 0.325mg 含有



○ エンシュア・リキッド

1缶250ml中
硫酸銅 : 0.98mg
銅 : 0.388mg 含有
1バッグ500ml中
硫酸銅 : 1.96mg
銅 : 0.77mg 含有



銅含有食品

○ ココア

銅: 3.8mg/100g



○ 牛レバー

銅: 5.3mg/100g



症例

70歳男性

1年前からの感覚障害・歩行障害、10年前の
胃全摘

診察：下肢の振動覚、位置覚低下、筋力低下

検査：大球性貧血、VitB12,葉酸正常

Cu 35 μ g/dl (基準値 66-130 μ g/dl)

セルロプラスミン6mg/dl(基準値21-37mg/dl)

診断

銅欠乏による貧血、神経症状が強く疑われる

治療

エンシュアリキッド内服or ココア摂取指導

現在治療中



Copper deficiency

Take home message



銅欠乏の症状は血球減少(貧血と白血球減少)と神経症状⇒ビタミンB12欠乏と同じ



リスクは胃切除術、吸収不良

⇒胃切除後の貧血はVitB12欠乏のみでない

⇒血清銅・セルロプラスミンの測定を！！



進行した神経症状は治療への反応が悪い

⇒早期発見 早期治療を