

症例報告

胃全摘術後 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

稲葉 明子 鳥居 孝子 篠田 紘司
山崎 亮 大八木保政 吉良 潤一*

要旨：症例は 61 歳男性である。37 歳で胃癌のため胃全摘を施行。60 歳より下肢異常感覚が出現，61 歳より歩行時のふらつきを自覚。神経学的に左上下肢の腱反射亢進，両下肢の失調，両下肢の異常感覚，Th12 以下の触覚低下，両下肢の全感覚低下をみとめた。ロンベルグ徴候は陰性。電気生理学的検査では両側錐体路・後索障害，両下肢末梢神経障害，潜在的視神経障害をみとめた。血清銅 10 μ g/dl と著明な低下をみとめ，銅欠乏による末梢神経障害，脊髄症，視神経症と診断し，銅補充療法を開始後，症状は改善した。本例は胃全摘術後 23 年の経過でこれらの神経障害を発症しており，胃切除後長期経過における神経障害では銅欠乏も考慮すべきである。

(臨床神経 2011;51:412-416)

Key words：銅欠乏，ビタミンE欠乏，末梢神経障害，脊髄症，胃切除後

はじめに

銅欠乏症は日常診療においては長期の経管栄養・中心静脈栄養患者においてみられ，貧血を呈することが知られている。近年海外を中心に，胃切除後^{1)~7)}，肥満手術後などの消化管疾患⁸⁾⁹⁾，高亜鉛血症^{10)~13)}にともなう銅欠乏性の末梢神経障害，脊髄症の症例報告が相次いでいる。今回われわれは胃切除後の銅欠乏による末梢神経障害，脊髄症，視神経障害の一例を経験した。ビタミンE欠乏を合併し小脳失調，小脳萎縮を呈する点が銅欠乏症による神経障害としては非典型的であった。また，本邦での銅欠乏症は消化管術後の中心静脈栄養や経腸栄養といった非経口栄養にともなう貧血症の報告がほとんどであり，神経障害に関する報告は神経内科領域ではきわめて少ない^{17)~19)}。本邦では胃切除のみで銅欠乏症による神経障害を呈した例はないため考察を加え報告する。

症 例

症例：61 歳，男性

主訴：両下肢異常感覚，歩行時のふらつき

既往歴：37 歳に胃癌に対して胃全摘術施行された。50 歳より軽度の貧血を指摘され，ビタミン，鉄剤を処方されるが改善はなかった。十数年間メコバラミン 1,500 μ g/日を内服していたが近年は自己中断しており，クエン酸第一鉄ナトリウム 100mg/日，葉酸 10mg/日のみ内服継続していた。

生活歴：20 代よりビール 750ml/日。偏食なし。喫煙歴なし。

現病歴：2008 年 5 月頃 (60 歳時) より駆け足の時，足がもつれるようになった。11 月頃より両下腿のジンジン感が出現し，しだいに上行した。2009 年 4 月 (61 歳時)，異常感覚が両大腿後面に達し，歩行時にふらつくようになったため同年 5 月当科へ精査目的で入院した。59 歳より頻尿・残尿感を自覚していた。

入院時現症：一般身体所見は身長 169cm，体重 55.1kg，血圧 145/95mmHg，脈拍 80/分(整)，体温 36.5 $^{\circ}$ C。神経学的には，意識，知能，脳神経領域は正常で，四肢の筋萎縮・不随意運動はなく，筋力，筋トーンも正常であった。左上下肢の腱反射は軽度亢進し，病的反射は陰性であった。両下肢協調運動はやや拙劣であった。歩行は開脚歩行であり，継ぎ足歩行は不能であった。ロンベルグ徴候は陰性であった。感覚は両下肢末端から大腿後面に異常感覚を自覚し，触覚は両側第 12 胸髄節レベル以下で低下，痛覚は両下肢で過敏であり，足底では低下していた。両下肢で温度覚の中等度低下，振動覚，位置覚の軽度低下をみとめた。

入院時検査所見：末梢血は WBC 2,960/ μ l (好中球 50.0%，リンパ球 31.8%，単球 11.1%，好酸球 5.4%，好塩基球 1.7%)，RBC 354 $\times 10^4$ / μ l，Hb 12.0g/dl，MCV 104.2fl であり好中球減少，大球性貧血をみとめた。一般生化学検査では肝機能，腎機能，電解質，内分泌に異常はなかった。抗核抗体，抗 SS-A，抗 SS-B 抗体など膠原病に関連する自己抗体は陰性であり，そのほか免疫系の異常はみとめなかった。腫瘍マーカーは

*Corresponding author: 九州大学大学院医学研究院神経内科学 [〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1]
九州大学大学院医学研究院神経内科学
(受付日：2010 年 11 月 21 日)

Table 1 Nerve conduction experiments.

| Nerve | | CMAP (mV) | MCV (m/s) | F-frequency (%) | SCV (m/s) | SNAP (μ V) |
|----------|---|--------------|--------------|-----------------|------------|-----------------|
| Median | R | 15.09 (>3.5) | 51.4 (>48) | 50 | 55.6 (>44) | 18.40 (>19) |
| | L | 18.36 | 55.7 | 100 | 53.7 | 14.60 |
| Ulnar | R | 14.62 (>2.8) | 56.5 (>49) | 88 | 56.7 (>44) | 16.55 (>18) |
| | L | 15.79 | 61.5 | 94 | 53.9 | 9.45 |
| Tibial | R | 11.02 (>2.9) | 39.6 (>41.3) | 44 | | |
| | L | 7.74 | 43.8 | 88 | | |
| Peroneal | R | 3.92 (>2.9) | 39.8 (>41) | 44 | | |
| | L | 1.00 | 40.2 | 19 | | |
| Sural | R | | | | 52.2 (>45) | 18.42 (>3) |
| | L | | | | 53.8 | 24.48 |

The nerve conduction experiments show reductions in the sensory nerve action potentials in the upper extremities.

CMAP = compound muscle action potential; F-frequency = F wave-evoked frequency; MCV = motor nerve conduction velocity; SCV = sensory nerve conduction velocity; SNAP = sensory nerve action potential.

Normal values are in parentheses.

Table 2a Findings for the median/tibial somatosensory evoked potentials.

| | | N9 latency (ms) | N13 latency (ms) | N20 latency (ms) | N9-N13 interpeak latency (ms) | N9-20 interpeak latency (ms) | N13-20 interpeak latency (ms) |
|--------|---|------------------|------------------|------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Median | R | 10.5 (<11.03) | 15.75 (<15.04) | 22.80 (<21.45) | 5.25 (<4.58) | 12.30 (<10.90) | 7.05 (<7.33) |
| | L | 10.2 | NE | 22.95 | — | 12.75 | — |
| | | N17 latency (ms) | N20 latency (ms) | P37 latency (ms) | N20-37 interpeak latency (ms) | | |
| Tibial | R | | 20.20 (<24.37) | 50.70 (<44.35) | 30.50 (<21.83) | | |
| | L | | 20.20 | 51.70 | 31.50 | | |

The somatosensory evoked potentials show prolonged N13 latency, N20 latency, N9-13 interpeak latency, and N13-20 interpeak latency of the upper extremities, and remarkably prolonged N20 latency and N20-37 interpeak latency of the lower extremities.

NE: Not evoked.

Normal values are in parentheses.

Table 2b Findings for the motor evoked potentials.

| Muscle | | Scalp latency (ms) | C7 latency (ms) | Erb latency (ms) | Central conduction time (ms) |
|---------|---|--------------------|-----------------|------------------------------|------------------------------|
| Thenar | R | 28.30 (<24.71) | 15.85 (<15.48) | 14.00 (<13.60) | 12.45 (<10.67) |
| | L | 28.25 | 14.75 | 13.00 | 13.50 |
| | | Scalp latency (ms) | L4 latency (ms) | Central conduction time (ms) | |
| Plantar | R | 54.20 (<44.07) | 25.30 (<26.27) | | |
| | L | 54.50 | 25.80 | | |

The motor evoked potentials show prolonged peripheral and central conduction for the median nerve and remarkably prolonged central conduction for the tibial nerve.

Normal values are in parentheses.

CEA, CA19-9, NSE, PSA, CYFRA は正常範囲であった。血清鉄 88 μ g/dl, フェリチン 147ng/ml, TIBC 293 μ g/dl, ビタミン B₁ 30ng/ml, ビタミン B₁₂ 207pg/ml, 葉酸 20.0ng/ml 以上と正常値であった。ビタミン E 0.7mg/dl (基準値 0.75~1.41 mg/dl), 血清亜鉛 48 μ g/dl (基準値 65~110 μ g/dl) と軽度低下, 血清銅 10 μ g/dl (基準値 68~128 μ g/dl), セルロプラスミン 6mg/dl (基準値 21~37mg/dl) と著明な低下をみとめた。脳脊髄液は細胞数 1/ μ l (単核球), 蛋白 22mg/dl と正常であっ

た。神経伝導検査 (Table 1) では, 下肢運動神経では右脛骨神経の運動神経伝導速度が低下し, F 波検出頻度の減少もみられた。また両側腓骨神経で左優位に複合筋活動電位, F 波検出頻度の減少をみとめた。感覚神経では左優位に両上肢の感覚神経活動電位振幅が低下していた。体性感覚誘発電位 (Table 2a) では右上肢で N9-13 遅延がみられた。左上肢では N13 が誘発されず, N9-20 は遅延しており, 両下肢では左優位に P37 が延長していた。運動誘発電位 (Table 2b) は, 右母指球

筋で頭部 (scalp), 頸部神経根 (C7), Erb いずれの刺激においても潜時が延長しており, 左側では C7, Erb 刺激で潜時延長がみられた. 両足底筋では scalp 刺激の潜時のみ延長していた. 視覚誘発電位 (Table 2c) では左刺激で10分のチェック刺激に対する P₁₀₀ 潜時の遅延をみとめた. 頭部 MRI では小脳上部の萎縮がややめだった (Fig. 1). 頸部, 胸部, 腰部脊椎単純 MRI を矢状断, 冠状断, 水平断で撮影したが, T₁強調画像, T₂強調画像とも異常はなかった. 体幹部造影 CT, 下部消化管内視鏡, ガリウムシンチは異常なかった. 眼科受診では両側矯正視力 0.5 であり, 視神経乳頭陥凹をみとめたが明らかな視神経炎はなかった. 泌尿器科受診では腹部エコーにて残尿・前立腺腫大はみとめられなかった. 神経因性膀胱は明らかでなかった.

入院後経過: 身体所見から両下肢の小脳性失調, 第12胸髄以下の後索障害, 両下肢のポリニューロパチーの合併が示唆された. また, 上腕二頭筋以下の左上下肢の腱反射亢進から左錐体路障害がうたがわれた. 電気生理学的検査も併せて考察すると, 両側 (左優位) 下部頸髄, 下部胸髄レベルの脊髓錐体路・後索障害, 感覚ポリニューロパチー型の両下肢末梢神経障害, 小脳障害が示唆された. 右上肢神経根, 左視神経の障害は電気生理学的にのみ示唆された.

著明な血清銅の低下, 慢性~亜急性に発症する末梢神経, 脊髄後索・側索, 視神経障害から銅欠乏性の末梢神経・脊髄症

と診断した. 銅欠乏に対し, 補助食品・ココアなど一日計 1.8 mg/日の食事による銅補充, ビタミン E 欠乏に対し酢酸トコフェロール 300mg/日内服を 2009 年 6 月初旬より開始した. 二週間後より両下肢~足底の異常感覚は軽快し, 6 月下旬退院した. 7 月中旬よりグルコン酸銅 6mg/日を内服開始した. 血清銅はすみやかに正常化し, 歩行障害も治療開始半月後より改善傾向となった (Fig. 2).

考 察

本例はロンベルグ徴候が陰性であり, 小脳性失調, 小脳萎縮をみとめる点が銅欠乏症としては非典型的であり, 検索した範囲では銅欠乏で小脳失調をきたした報告はなかった. 動物モデル swayback では病理的には小脳にも病変をみとめること²²⁾や, 正常と比較し小脳でのシトクロームオキシダーゼ活性の明らかな低下も指摘されている²⁶⁾ことから銅欠乏による現れである可能性も否定できない.

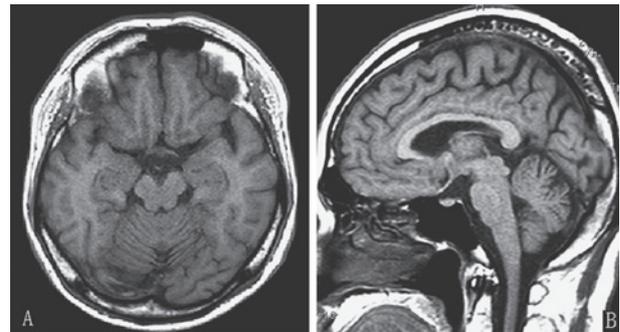


Fig. 1 Brain MRI findings.

(A) T₁ weighted axial image and (B) T₁ weighted sagittal image (3T, TR 538 ms, TE 12 ms). The images reveal mild atrophy of the cerebellum, especially the superior portions.

Table 2c Findings for the visual evoked potentials.

| Full field stimulation | | |
|------------------------|-----------------|----------------|
| | P100 15' (ms) | P100 30' (ms) |
| R | 121.20 (<123.8) | 111.3 (<121.0) |
| L | 124.20 | 113.4 |

The visual evoked potentials show prolonged P100 15' of the left eye.

Normal values are in parentheses.

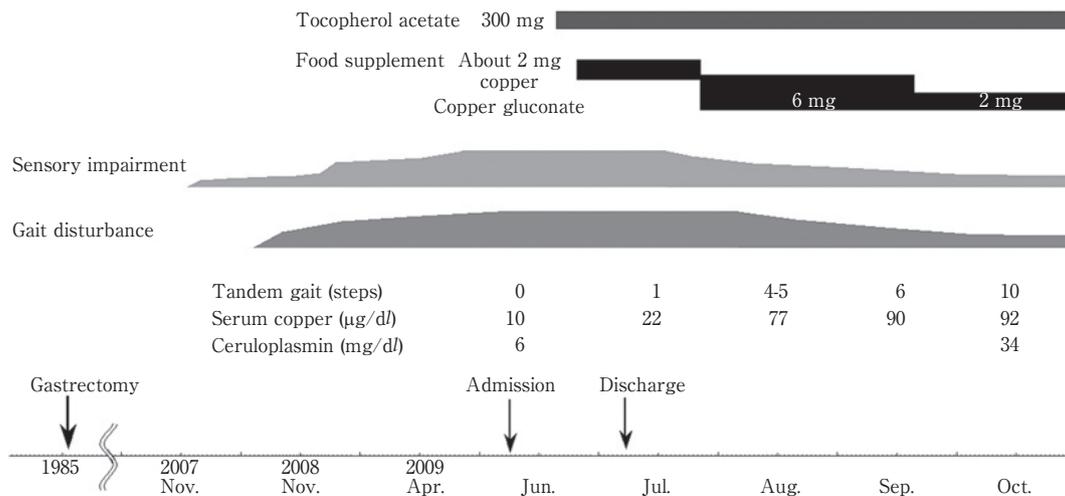


Fig. 2 Clinical course.

また, 本例では軽度ながらビタミンE欠乏もみられた。ビタミンE欠乏は胃切除後にみられることがあり²³⁾²⁴⁾, 本例でも胃切除の影響が考えられた。軽度のビタミンE欠乏例での末梢神経障害や小脳失調の報告もあるので²⁴⁾, 末梢神経障害, 小脳失調に関してはビタミンE欠乏症による神経障害の寄与も一部考えられる。ただし, ビタミンE欠乏で小脳萎縮をきたすばあいは, 高度の低下例にかぎられる²⁷⁾²⁸⁾。セリアック病の患者でビタミンE, 銅の欠乏症をきたし, 歩行不安定, MRI上小脳萎縮を呈した症例報告もあり²⁵⁾, 病像が本例と類似していると考えられた。したがって, 本例でも小脳萎縮を呈するほどの小脳障害には, 銅欠乏・ビタミンE欠乏の両者の複合的な寄与の可能性が示唆される。

銅は魚介類, 木の実などに多くふくまれており, 胃, 十二指腸, 空腸近位部で吸収され, 呼吸鎖関連酵素のシトクロムcオキシダーゼなど複数の酵素の活性中心となる。これら酵素活性の低下が銅欠乏性神経障害の病態と考えられているが, 明確にはなっていない³⁾²⁶⁾。通常の経口摂取では銅欠乏をきたす事はないが, 非経口栄養や亜鉛過剰摂取, 胃切除後では数年から数十年を経て銅欠乏性神経障害を発症し得る。本邦での報告は中心静脈栄養開始後, 数カ月から数年と比較的短期間に神経障害を発症しており, 本例のように吸収障害のみのばあいは消化管術後10年以上など長期経過後の発症が多く, 中には20年以上経過した後に発症した例も散見される^{1)4)5)~8)}。血液検査では銅, セルロプラスミンの低下, 貧血, 好中球減少などがみられる。神経伝導検査では軸索障害主体, 運動, 感覚, 混合型の末梢神経障害の所見がみられる³⁾¹⁵⁾。体性感覚誘発電位では中枢+末梢性障害パターンを示す¹⁶⁾。MRIでは頸髄, 胸髄後索に数レベル連続, もしくは斑状のT₂高信号を示す³⁾¹¹⁾¹⁴⁾。症状は感覚障害, 感覚失調性歩行, 痙性歩行などであり, 視神経障害を合併するばあいもある⁶⁾⁷⁾。治療は銅の補充であり, 経腸栄養のばあい, ココア, 微量元素を多くふくむ栄養剤²⁰⁾, 経静脈栄養のばあいは微量元素製剤投与をおこなう。治療による改善の度合いは様々であり, 後遺症が残ることが多いとされているが, 進行は防ぐことができたという報告がほとんどである。予後を規定する因子は現時点では不明であるが, 本例ではパレステジーが症状の主体であり, 小脳失調による運動障害は軽微であったため, パレステジーの改善により障害も改善しやすかったのではないと思われる。胃切除後に銅欠乏性神経障害を呈する頻度についての報告は少ないが, 20人中3名にみとめられたとするものもあり²¹⁾, 見過ごされている症例も多いのではないかと考えられる。

吸収障害をきたす消化管疾患や消化管術後, 非経口栄養患者において神経症状がみられたばあいは, ビタミン欠乏に加えて銅欠乏を見逃さないよう注意することが望ましい。

本論文の要旨は第287回日本内科学会九州地方会(2009年11月1日, 福岡), 第28回日本神経治療学会総会(2010年7月16日, 横浜)で発表した。

文 献

1) Schleper B, Stuerenburg HJ. Copper deficiency-associ-

ated myelopathy in a 46-year-old-woman. *J Neurol* 2001; 248:705-706.

- 2) Kumar N, Gross JB, Ahlskog JE. Copper deficiency myelopathy produces a clinical picture like subacute combined degeneration. *Neurology* 2004;63:33-39.
- 3) Kumar N. Copper deficiency myelopathy (human sway-back). *Mayo Clin Proc* 2006;81:1371-1384.
- 4) Tan JC, Burns DL, Jones HR. Severe ataxia, myelopathy, and peripheral neuropathy due to acquired copper deficiency in a patient with history of gastrectomy. *Parenteral Enteral Nutrition* 2006;30:446-449.
- 5) Everett CM, Matharu M, Gawler J. Neuropathy progressing to myeloneuropathy 20 years after partial gastrectomy. *Neurology* 2006;66:1451.
- 6) Spinazzi M, De Lazzari F, Tavolato B, et al. Myelo-optic neuropathy in copper deficiency occurring after partial gastrectomy. Do small bowel bacterial overgrowth syndrome and occult zinc ingestion tip the balance? *J Neurol* 2007;254:1012-1017.
- 7) Naismith RT, Shepherd JB, Weiher CC, et al. Acute and bilateral blindness due to optic neuropathy associated with copper deficiency. *Arch Neurol* 2009;66:1025-1027.
- 8) Juhasz-Pocsine K, Rudnicki SA, Archer RL, et al. Neurologic complications of gastric bypass surgery for morbid obesity. *Neurology* 2007;68:1843-1850.
- 9) Ernst B, Thurnheer M, Schultes B. Copper deficiency after gastric bypass surgery. *Obesity* 2009;17:1980-1981.
- 10) Prodan CI, Holland NR, Wisdom PJ, et al. CNS demyelination associated with copper deficiency and hyperzincemia. *Neurology* 2002;59:1453-1456.
- 11) Goodman BP, Chong BW, Patel AC, et al. Copper deficiency myeloneuropathy resembling B₁₂ deficiency: partial resolution of MR imaging findings with copper supplementation. *Am J Neuroradiol* 2006;27:2112-2114.
- 12) Spain RI, Leist TP, De Sousa EA. When metals compete: a case of copper-deficiency myeloneuropathy and anemia. *Nat Clin Pract Neurol* 2009;5:106-111.
- 13) Nations SP, Boyer PJ, Love LA, et al. Denture cream: an unusual source of excess zinc, leading to hypocupremia and neurologic disease. *Neurology* 2008;71:639-643.
- 14) Allred JW, Aulino JM. Hypocupremia-associated myelopathy. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31:157-159.
- 15) Zara G, Grassivaro F, Brocadello F, et al. Case of sensory ataxic ganglionopathy-myelopathy in copper deficiency. *J Neurol Sci* 2009;277:184-186.
- 16) Goodman BP, Bosch EP, Ross MA, et al. Clinical and electrodiagnostic findings in copper deficiency myeloneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:524-527.
- 17) 向井洋平, 浅沼光太郎, 森 敦子ら. 銅欠乏によりスモン類

- 似の多彩な神経症状・大球性貧血をきたした1例. 日内会誌 2008;97:1876-1878.
- 18) Imataki O, Ohnishi H, Kitanaka A, et al. Pancytopenia complicated with peripheral neuropathy due to copper deficiency: clinical diagnostic review. *Inter Med* 2008;47:2063-2065.
- 19) 三木浩和, 桑山泰治, 原 朋子ら. 汎血球減少症. 徐脈, 神経症状を呈した銅欠乏症. *臨床血液* 2007;48:212-216.
- 20) 湧上 聖. 長期経腸栄養管理における微量元素投与量と摂取基準との相違. *Biomed Res Trace Elements* 2008;19:13-21.
- 21) Prodan CI, Bottomley SS, Vincent AS, et al. Copper deficiency after gastric surgery: a reason for caution. *Am J Med Sci* 2009;337:256-258.
- 22) Tan N, Ulrich H. Menkes' disease and swayback. A comparative study of two copper deficiency syndromes. *J Neurol Sci* 1983;62:95-113.
- 23) 上田直久, 黒岩義之. 胃摘出術後の神経障害. *神経内科* 2008;68:23-26.
- 24) Ueda N, Suzuki Y, Rino Y, et al. Correlation between neurological dysfunction with vitamin E deficiency and gastrectomy. *J Neurol Sci* 2009;287:216-220.
- 25) Henri-Bhargava A, Melmed C, Glikstein R, et al. Neurologic impairment due to vitamin E and copper deficiencies in celiac disease. *Neurology* 2008;71:860-861.
- 26) Howell JM, Davidson AN. The copper content and cytochrome oxidase activity of tissues from normal and swayback lambs. *Biochem J* 1959;72:365-368.
- 27) Di Donato I, Bianchi S, Federico A. Ataxia with vitamin E deficiency: update of molecular diagnosis. *Neurol Sci* 2010;31:511-555.
- 28) Mariotti C, Gellera C, Rimoldi M, et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency: neurological phenotype, clinical follow-up and novel mutations in TTPA gene in Italian families. *Neurol Sci* 2004;25:130-137.

Abstract

Peripheral neuropathy, myelopathy, cerebellar ataxia, and subclinical optic neuropathy associated with copper deficiency occurring 23 years after total gastrectomy

Meiko Inaba, M.D., Takako Torii, M.D., Koji Shinoda, M.D.,

Ryo Yamasaki, M.D., Ph.D., Yasumasa Ohyagi, M.D., Ph.D. and Jun-ichi Kira, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyusyu University

We report a 61-year-old man with slowly progressive gait disturbance and paresthesia in the lower extremities following a total gastrectomy for gastric cancer 23 years previously. The patient presented with hyperreflexia, peripheral sensory neuropathy, and cerebellar ataxia. Magnetic resonance imaging showed atrophy of the cerebellum, and electrophysiological findings suggested the presence of disorder in both sides of the pyramidal tract, dorsal column, peripheral nerves, and optic nerve. Laboratory findings revealed anemia, neutropenia, and a remarkably low serum copper level (10 µg/dl; normal: 68-128). His serum vitamin E was slightly low and his serum vitamin B₁₂ was within the normal limits. After administering an oral copper supplement, his symptoms improved with normalization of the serum copper level.

We need to pay attention to myeloneuropathy caused by copper deficiency if the patient has a past history of total gastrectomy.

(*Clin Neurol* 2011;51:412-416)

Key words: copper deficiency, vitamin E deficiency, peripheral neuropathy, myelopathy, post-gastrectomy