

症例報告

偏食による亜鉛過剰摂取が原因と考えられた 銅欠乏性ミエロパチーの1例

本岡里英子^{1)*} 山本 真士¹⁾

要旨：症例は39歳女性。1年前より下肢痙性、上下肢異常感覚が出現し、痙性による歩行障害が進行した。神経学的に両下肢痙性、両下肢深部感覚障害、四肢異常感覚を認めた。各種自己抗体、HTLV-1を含むウイルス抗体、腫瘍マーカー、ビタミンに異常を認めず、髄液細胞数、蛋白は正常で、OCB、MBPは陰性であった。頭部MRIは異常なく、頸胸髄MRIで、後索にT₂WI高信号を認めた。血清銅、セルロプラスミンが低値であり、銅欠乏性ミエロパチーと診断した。生活歴を再聴取した結果、5年以上前から牡蠣を毎日15~20個摂取するという極端な食生活が判明し、亜鉛過剰摂取が原因と考えた。亜鉛過剰摂取による銅欠乏症の原因として本例のような食餌性は稀である。

(臨床神経 2016;56:690-693)

Key words：銅欠乏症、ミエロパチー、亜鉛過剰摂取

はじめに

銅欠乏症は、胃切除術後やセリアック病などの吸収障害、亜鉛製剤使用過多などにより引き起こされ、貧血を呈することが知られている。近年Kumarらにより、銅欠乏によるミエロパチーが報告され¹⁾²⁾、その存在が知られるようになった。今回われわれは、偏食による亜鉛過剰摂取が原因と考えられた銅欠乏性ミエロパチー症例を経験したので報告する。

症 例

症例：39歳女性

主訴：歩行障害

既往歴：先天性股関節脱臼（後遺症なし）、胆嚢摘出術（32歳時）。

生活歴：飲酒なし、喫煙20本/日×20年、スナック勤務。

家族歴：家系内に類症なし。

現病歴：2014年5月頃より右足ふくらはぎのつっぱり感を自覚、徐々に症状は増悪し左足もつっぱりようになり、1か月程度で歩行しにくくなった。同時期より両下腿背面、両上肢全体に正座後のようなびりびりしたしびれが出現した。その後歩行時に杖を要するようになり、2015年5月に近医整形外科より当科へ紹介され、精査目的で入院した。

入院時現症：身長156.0cm、体重42.0kg、血圧105/59mmHg、体温36.3°C。

神経学的には、意識清明で脳神経に異常はなかった。上肢に筋力低下はなく、筋トーンも正常であった。下肢は両側腸腰筋にMMT4程度の筋力低下を認めた。腱反射は、下顎反射が軽度亢進、上肢腱反射は左右差なく正常範囲、膝蓋腱反射、アキレス腱反射が両側亢進、病的反射は陰性であった。感覚は、上肢には他覚的感覚障害はないが全体にびりびりしたしびれ感を自覚しており、下肢は痛覚が大腿以下で両側軽度低下、振動覚、位置覚は高度に低下していた。協調運動は上肢正常、下肢は膝踵試験で左優位に両側測定障害を認めた。起立歩行は、閉脚立位はなんとか可能、ロンベルグ徴候陽性、片足立ち不可で、著明な痙性歩行であった。膀胱直腸障害は認めなかった。

入院時検査所見：血算に異常なく、生化学ではCK 268 IU/lと軽度上昇、LDL-cho1 195 mg/dl、TG 224 mg/dlと軽度上昇を認めた。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、SS-B抗体など膠原病に関する自己抗体および抗アクアポリン4抗体は陰性であり、腫瘍マーカーは、CEA、CA19-9、CA125、AFP、可溶性IL-2受容体抗体は正常範囲であった。感染症は、HBV、HCV、梅毒、HIV、HTLV-1は陰性であった。血清鉄47 µg/dl、フェリチン28.3 ng/ml、ビタミンB1 3.0 µg/dl、ビタミンB12 402 pg/ml、葉酸12.3 ng/mlといずれも正常であった。血清銅43 µg/dl（基準値70~132 µg/dl）、セルロプラスミン10.8 mg/dl（基準値21~37 mg/dl）と低下を認めた。入院17日目に測定した血清亜鉛は86 µg/dl（基準値64~111 µg/dl）であった。

*Corresponding author: 神戸赤十字病院神経内科〔〒651-0073 神戸市中央区脇浜海岸通1-3-1〕

¹⁾ 神戸赤十字病院神経内科

(Received July 7, 2016; Accepted July 31, 2016; Published online in J-STAGE on September 16, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuro1.cn-000926

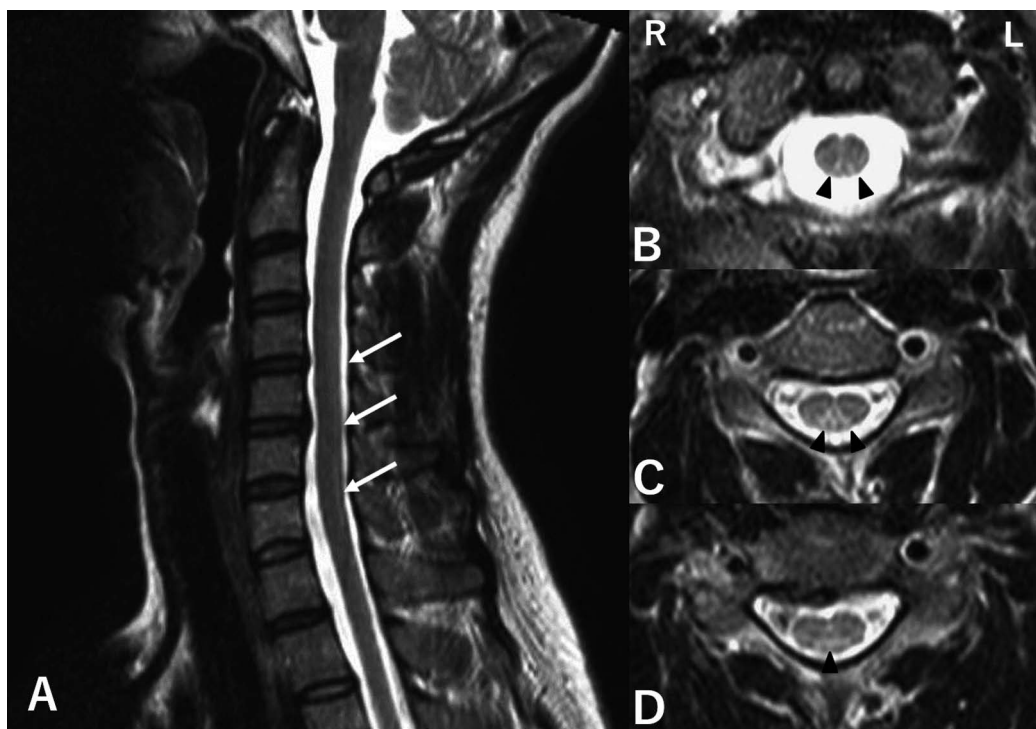


Fig. 1 Cervical spine MRI findings.

Sagittal (A) and axial (B–D) T₂-weighted cervical spine MR image show the high intensity in the dorsal column of the cord from vertebrae C2 to C7. Axial (B), (C) and (D) show C2, C4 and C6 level, respectively.

脳脊髄液は、細胞数 1/μl (単核球)、蛋白 21.6 mg/dl と正常であり、IgG インデックス 0.47、オリゴクローナルバンドは陰性、ミエリン塩基性蛋白は 81.3 pg/ml と正常であった。

神経伝導検査では、末梢神経障害を示唆する異常は認めなかった。頸髄 MRI では T₂ 強調画像で、C2～C7 レベルの後索に高信号域を認めた (Fig. 1)。同部位の造影効果はなかった。眼科診では、視神経、眼底に明らかな異常はなく、疾患特異的な所見も認めなかった。泌尿器科診では、神経因性膀胱はなかった。

入院後経過：身体所見から、痙性対麻痺、両側大腿以下の感覚障害、両下肢の感覚性失調が示唆された。血清銅およびセルロプラスミンの低下より銅欠乏性ミエロパチーと診断した。生活歴を再度詳細に聴取した結果、5 年以上前から入院直前まで、牡蠣 15～20 個、4 パックヨーグルト 10～20 パック (1 パック約 75 g)、調理済み大豆食品パック (1 袋約 150 g) 10 袋、プロセスチーズ 1 箱 (108 g)、食パン 1 斤 (約 350 g)、を毎日必ず摂取していたことが判明した。この特異な食生活歴から、牡蠣に含まれる亜鉛の過剰摂取による銅欠乏性ミエロパチーと診断した。入院中に測定した血清亜鉛値は、入院 17 日目の測定値であったため、病院食による偏食改善により亜鉛高値は捕捉できなかった。銅欠乏に対し、牡蠣過剰摂取の禁止と、偏食改善の食事指導を行い、22 日目に退院した。退院 10 日後に測定した血清銅は 106 μg/dl と正常化しており、牡蠣摂取中止により銅欠乏の改善を得た。

考 察

本症例は、亜鉛摂取過剰による銅欠乏性ミエロパチーと診断した。

銅は、胃、十二指腸、空腸近位部で吸収され、約 10 種類の銅依存性酵素の活性中心に結合することで、それらの機能に関与している。銅欠乏によりチトクローム C オキシダーゼ、Cu/Zn スーパーオキシドディスムターゼ (superoxide dismutase; SOD)、リシルオキシダーゼ、ドーパミンβヒドロキシダーゼなどの銅依存性酵素活性が低下し、ミトコンドリアの酸化的代謝障害がおこる¹⁾。

銅欠乏症では、血液学的には貧血、好中球減少症、顆粒球の左方移動、汎血球減少などが見られ¹⁾³⁾、鉄欠乏性貧血や骨髓異形成症候群として加療される例がある。神経症状のもっとも一般的な特徴は、痙性歩行と著明な感覚性失調を呈するミエロパチーであり¹⁾、その症状はビタミン B12 欠乏による亜急性脊髄連合変性症に類似する。脊髄 MRI では、頸髄での T₂WI 後索高信号が特徴的で、これも亜急性脊髄連合変性症に似る¹⁾⁴⁾。

銅欠乏の原因としては、上部消化管手術の既往や、セリアック病などによる吸収障害が一般的であるが、次いで亜鉛過多が挙げられる⁵⁾。亜鉛自体の毒性は極めて低いですが、亜鉛はメタロチオネインなど、より銅への親和性の高い内因性キレート蛋白を誘導するため、多量の亜鉛を継続的に摂取すること

で銅吸収阻害による銅欠乏が起こる。

亜鉛過多の原因には、亜鉛含有義歯安定剤の使用、疾患治療目的での亜鉛製剤内服、サプリメントの過量内服などが報告されている⁶⁾が、検索し得た範囲では、食餌性の亜鉛過剰摂取の報告はなかった。また、銅欠乏症で通常見られる貧血を認めなかった点も非典型的であった。

本例では著しい偏食を5年以上継続していたことが判明し、特に牡蠣の多量摂取を継続していたことが特徴的であった。牡蠣可食部100g当たりの亜鉛含有量は13.2mgである⁷⁾。本症例では1日平均300g程度(可食部)の牡蠣を摂取しており、牡蠣からの亜鉛摂取は約40mg/日、また、プロセスチーズ、大豆、食パン、ヨーグルトにも100g当たりそれぞれ3.2mg、2.0mg、0.8mg、0.4mgの亜鉛が含まれており、合計亜鉛摂取量は約70mg/日であった。厚生労働省が策定した「日本人の食事摂取基準(2015年版)」によると、成人女性における亜鉛の食事摂取推奨量は8mg/日、耐用上限量は35mg/日であり⁷⁾、本症例では5年にわたり耐用上限量を上回っていた。義歯安定剤過剰使用例での亜鉛摂取量は210mg/日⁸⁾、副鼻腔炎治療薬による亜鉛過剰例では200~400mg/日⁹⁾と、いずれも亜鉛大量摂取による障害である。より低用量の亜鉛摂取における毒性の報告は少ないが、50mg/日の亜鉛内服を6週間継続した成人男性において、銅欠乏をより鋭敏に反映するSOD活性の低下が認められることがわかっており¹⁰⁾、亜鉛欠乏症の治療においても亜鉛投与は45mg/日以下に制限することが望ましいとされている¹¹⁾。また同じ用量を投与しても6か月未満では亜鉛毒性は出現せず、10か月以上の投与で出現する¹⁰⁾。これらの報告から、70mg/日の亜鉛摂取を5年継続していた本症例では、亜鉛摂取過多が銅欠乏症の原因と考えた。亜鉛過剰摂取による銅欠乏は、亜鉛摂取中止により改善するとされており¹⁾、本例でも銅補充は行わず、牡蠣摂取を禁止したところ、血清銅の改善がみられた。

本例では、銅欠乏によるミエロパチーと診断した後に血中亜鉛値を測定しており、入院食により食生活が改善し亜鉛高値が捕捉できなかった点が反省点であり、ミエロパチーを診断する際には、ビタミンB12と同時に銅、セルロプラスミン、亜鉛値も測定すべきと考える。また、銅欠乏性ミエロパチー

は、症状、画像所見とも亜急性脊髄連合変性症に類似しており、ビタミン投与によっても症状改善に乏しい亜急性脊髄連合変性症例では、銅欠乏の可能性も考慮する必要がある。

本報告の要旨は、第103回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Kumar N. Copper deficiency myelopathy (human swayback). *Mayo Clin Proc* 2006;81:1371-1384.
- 2) Kumar N, Crum B, Petersen RC, et al. Copper deficiency myelopathy. *Arch Neurol* 2004;61:762-766.
- 3) 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;123:125-131.
- 4) Goodman BP, Chong BW, Patel AC, et al. Copper deficiency myeloneuropathy resembling B12 deficiency: partial resolution of MR imaging findings with copper supplementation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:2112-2114.
- 5) Jaiser SR, Winston GP. Copper deficiency myelopathy. *J Neurol* 2010;257:869-881.
- 6) 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.
- 7) 食品成分データベース [Internet]. 東京 : 文部科学省 : 2013 Aug 1 [cited 2015 Nov 21]. Available from: <http://fooddb.mext.go.jp>.
- 8) Zittel S, Ufer F, Gerloff C, et al. Severe myelopathy after denture cream use—is copper deficiency or excess zinc the cause? *Clin Neurol Neurosurg* 2014;121:17-18.
- 9) Rowin J, Lewis SL. Copper deficiency myeloneuropathy and pancytopenia secondary to overuse of zinc supplementation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:750-751.
- 10) Fosmire GJ. Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990;51:225-227.
- 11) Duncan A, Yacoubian C, Watson N, et al. The risk of copper deficiency in patients prescribed zinc supplements. *J Clin Pathol* 2015;68:723-725.

Abstract

Copper deficiency myelopathy probably caused by long-lasting daily excessive intake of zink

Rieko Motooka, M.D.¹⁾ and Shinji Yamamoto, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kobe Red Cross Hospital

We report a 39-year-old woman with slowly progressive spastic gait and paresthesia in the lower extremities. Cervical spinal MRI revealed high intensity in the dorsal column from vertebrae C2 to C7. Laboratory findings showed normal vitamin B12 and low serum copper level. By lifestyle history taking, we noticed her extreme unbalanced diet of having 15–20 oysters everyday over 5 years. Then we considered that zinc excess caused copper deficiency myelopathy. We needed to pay attention to copper and zinc level if the patient has a symptom resembling subacute combined degeneration of spinal cord with normal serum vitamin B12.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:690-693)

Key words: copper deficiency, myelopathy, zinc excess
