12　亜鉛投与中に銅欠乏症による血球減少を来した透析患者5例のCase series

社会医療法人健和会 健和会病院透析センター[1)]　公益社団法人福岡医療団 千鳥橋病院腎臓内科[2)]
原　悠太[1)]　寺井　明日香[1) 2)]　熊谷　悦子[1)]

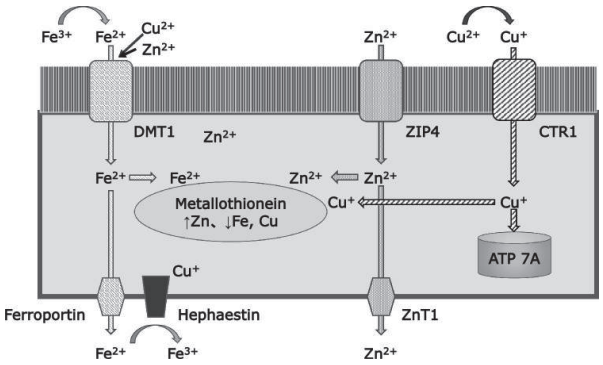
【背景】

透析患者では腸管での吸収抑制や、食事からの亜鉛摂取不足から亜鉛欠乏が起こりやすいといわれている。腎性貧血治療のガイドライン[1)]では、ESA 低反応性貧血の鑑別として亜鉛欠乏が上がっており、亜鉛補充によりESA低反応性が改善する報告もある[2)]。亜鉛欠乏症の診療指針2024[3)]では、血清亜鉛60μg/dL未満もしくは、60以上80未満で臨床症状を伴う際に治療を検討することとされている。また、亜鉛含有胃潰瘍治療薬のポラプレジンクの他、2017年より低亜鉛血症の病名で酢酸亜鉛が可能となり、透析患者への亜鉛製剤投与が増加していると考えられる。

亜鉛と銅の関係に関しては、亜鉛過剰に伴い銅の腸管での吸収阻害が起き、銅欠乏症を来す可能性が示唆されている（図1　文献4より引用）。図の腸管上皮内ゴルジ体に存在する金属結合蛋白であるMetallothioneinは、腸管上皮細胞において金属毒性および酸化ストレスに対する保護的な役割を果たしている。過剰な亜鉛が腸管上皮細胞に到達すると、亜鉛によって誘導されたMetallothionein が細胞内の亜鉛および銅と結合し、解毒のためにこの腸管上皮細胞は腸管腔へ剥離され、銅の喪失に繋がるとされている。

銅欠乏症の臨床症状は、血球減少（WBC, RBC, PLT)とビタミンB12欠乏症に類似する脊髄障害による歩行障害、下肢腱反射の亢進、振動覚/位置覚の障害を認めるとされている。

問合せ先：原　悠太　〒395-8522
飯田市鼎中平1936　健和会病院透析センター(TEL 0265-23-3115)



（図1）[4)]　腸管上皮における亜鉛、銅の動き

今回当院で亜鉛製剤投与中に、銅欠乏症によると思われる血球減少を来した症例を5例認めた。漫然とした亜鉛製剤投与が銅欠乏症を来した可能性があり、5例に共通する特徴とともに報告する。

本研究は健和会病院倫理委員会の承認を得た（受付番号2025016)。

【症例1】（経過表1）

74歳男性。原疾患腎硬化症。主訴なし（血球減少)。味覚障害を伴う亜鉛欠乏症でX-17ヶ月よりポラプレジンク150mg/day内服開始。特に誘因はないもののX-6ヶ月より食思不振が持続し、X日の定期検査にてWBC 3.8 10^3/μL、PLT 77 10^3/μLと減少を認め、血清CU 21 μg/dL、血清Zn 120 μg/dL（※当院自験例の血清Zn測定タイミングは全て透析開始直前の採血で、食後の値である）であり、亜鉛過剰に伴う銅欠乏症と考えポラプレジンク中止。X+0.5ヶ月に肺炎契機に入院し、X+1ヶ月に血便を認め、Hb著明に増悪したため濃厚赤血球輸血4単位を要した。以後、血球減少は著明に改善し安定した。

【症例 2】（経過表 2）

69 歳女性。原疾患 ADPKD。主訴なし（血球減少）。X-53 ヶ月より亜鉛欠乏症（血清 Zn 58 μg/dL）に対して酢酸亜鉛 50mg/day 内服開始。特に症状はなかったが X 日の定期検査で Hb 8.7 g/dL、PLT 113 10^3/μL と血球減少を認め、血清 CU 13 μg/dL、血清 Zn 141 μg/dL であったため酢酸亜鉛中止し、ESA 増量して経過を見る方針とした。しかし、X+3 ヵ月に転倒し大腿骨頸部骨折発症、その手術の際に濃厚赤血球輸血 2 単位を要した。酢酸亜鉛中止後も半年以上血球減少が続いた。

【症例 3】（経過表 3）

95 歳男性。原疾患慢性糸球体腎炎。主訴なし（血球減少）。X-56 ヶ月より低亜鉛血症（血清 Zn 53 μg/dL）に対してポラプレジンク内服開始。X-6 ヶ月より ADL 低下、食思不振などを認め当院療養病棟へ長期入院となった。その後症状は認めなかったが汎血球減少（WBC 3.0 10^3/μL、Hb 9.5 g/dL、PLT 101 10^3/μL）を認め、追加の検査で血清 CU 14 μg/dL、血清 Zn 140 μg/dL であることが判明し、ポラプレジンク中止とした。X+0.5 ヶ月に特に誘因なく右大腿部の筋肉内出血を発症し、貧血進行し血圧低下傾向となったため濃厚赤血球輸血 2 単位を要した。ポラプレジンク中止後は、血球は著明に改善を認めた。

【症例 4】（経過表 4）

65 歳男性。原疾患慢性糸球体腎炎。主訴なし（血球減少）。X-58 ヶ月より低亜鉛血症（血清 Zn 50 μg/dL）でポラプレジンク内服開始。X-3 ヵ月に脊髄症手術施行され、術後リハビリ目的に当院へ入院。しかし ADL 改善せず、肛門周囲膿瘍発症。定期の採血で PLT 101 10^3/μL と低下を認め、精査で血清 CU 17 μg/dL、血清 Zn 86 μg/dL であることが判明し、ポラプレジンク中止し純ココア内服開始。その後経口摂取不良あり、高カロリー輸液と併せて静注銅含有製剤のエレメンミック®投与追加。しかしながら、肛門周囲膿瘍再燃し、敗血症発症し X+2.5 ヶ月永眠された。

【症例 5】（経過表 5）

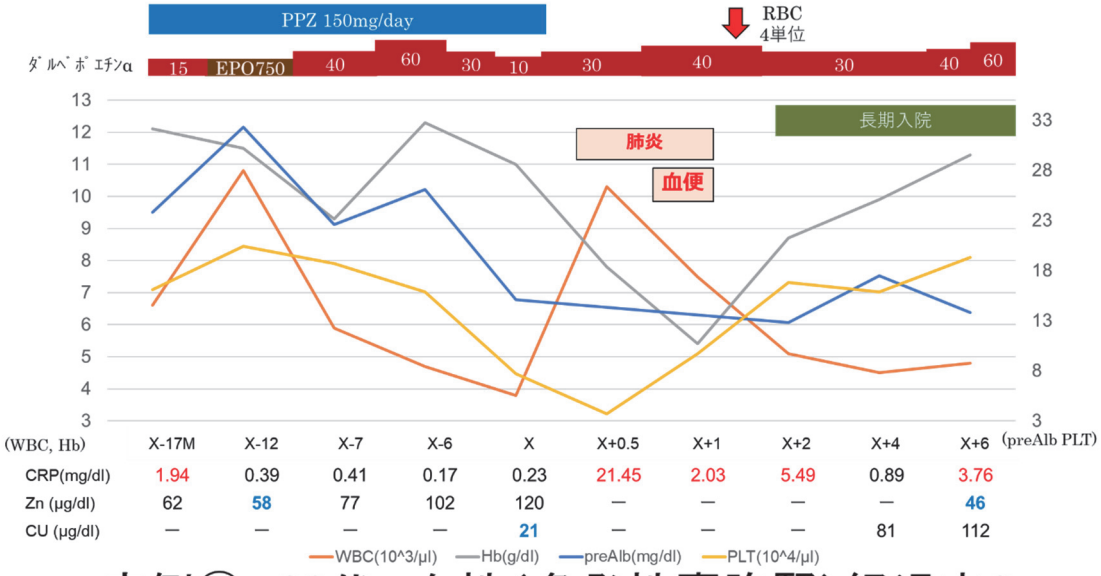
87 歳女性。原疾患慢性糸球体腎炎。主訴なし（血球減少）。X-58 ヶ月より低亜鉛血症（血清 Zn 53 μg/dL）に対して酢酸亜鉛 50mg/day 開始。X-3 か月より狭心症発作や大動脈弁狭窄症の進行を認め ADL 低下し入院となった。X 日の定期検査で汎血球減少（WBC 1.6 10^3/μL、Hb 10.0 g/dL、PLT 112 10^3/μL）認めたため追加の検査をすると血清 CU 14 μg/dL、血清 Zn 117 μg/dL を認めた。酢酸亜鉛中止し経過観察としたが、X+1 ヶ月、予定の経皮的冠動脈形成術直後に致死性不整脈発症され永眠された。

【考察】

自験例 5 例の他、これまで報告されている「本邦の透析患者」かつ、「亜鉛製剤投与中に銅欠乏症と診断された症例」は検索しうる限りで 15 例認めた（表 1）。自験例 5 例の血清 CU 値は、既報と比較してやや高めに分布していた。また、血清 Zn の正常上限は 130μg/dl であるが、自験例含め、半数以上の症例で血清 Zn 値が正常範囲内にも関わらず銅欠乏に至っていることがわかる。その他、診断時に血清 Alb や preAlb といった栄養指標に関連する数値は低い症例の割合が多かった。銅欠乏症になりやすい因子として、胃切除の既往があるが、透析患者における今回の検討では、胃切除既往がある症例は少なかった。また、亜鉛投与期間や投与量はバラつきが多く、一定の傾向はみられなかった。銅欠乏症発症直前に感染症や手術等の侵襲を認めることが、やや多い印象であり、約 6 割の症例で輸血治療を要する重篤な貧血となっていることがわかった。

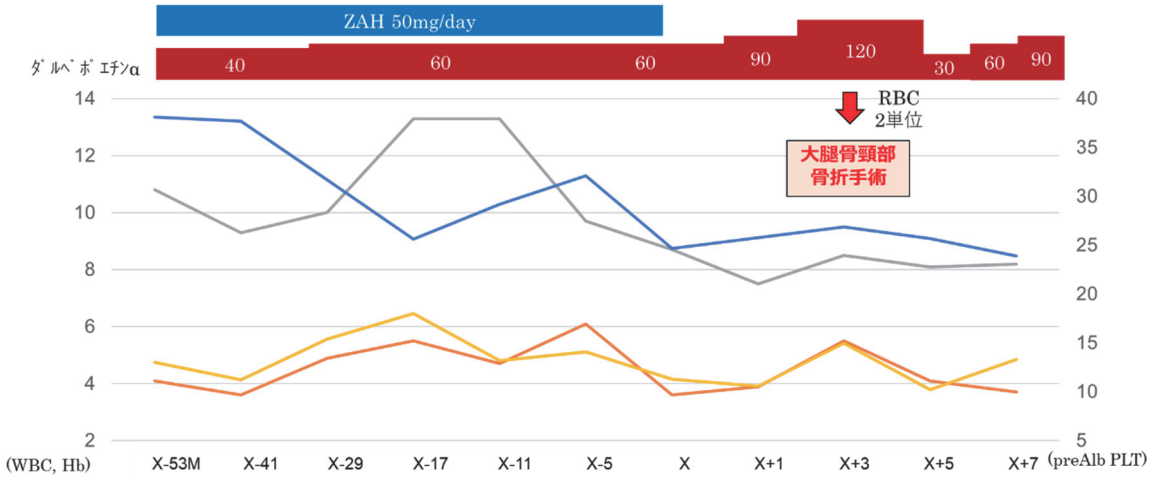
透析患者における亜鉛投与と銅欠乏の関係に関して、高橋[5]は血液透析患者の亜鉛補充目標値と

症例① 70代 男性(腎硬化症) 経過表1



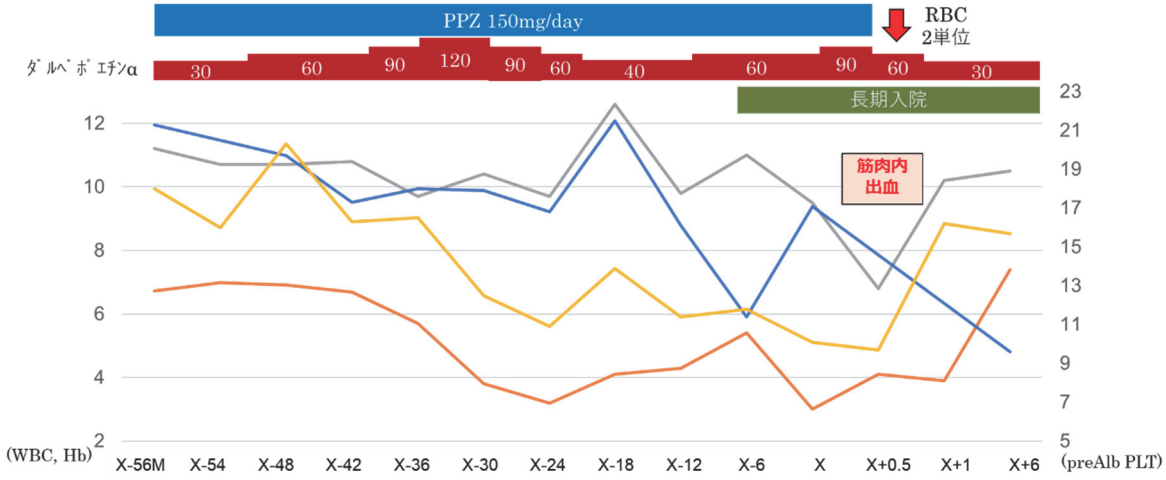
	X-17M	X-12	X-7	X-6	X	X+0.5	X+1	X+2	X+4	X+6
CRP(mg/dl)	1.94	0.39	0.41	0.17	0.23	21.45	2.03	5.49	0.89	3.76
Zn (μg/dl)	62	58	77	102	120	—	—	—	—	46
CU (μg/dl)	—	—	—	—	21	—	—	—	81	112

症例② 60代 女性(多発性嚢胞腎)経過表2



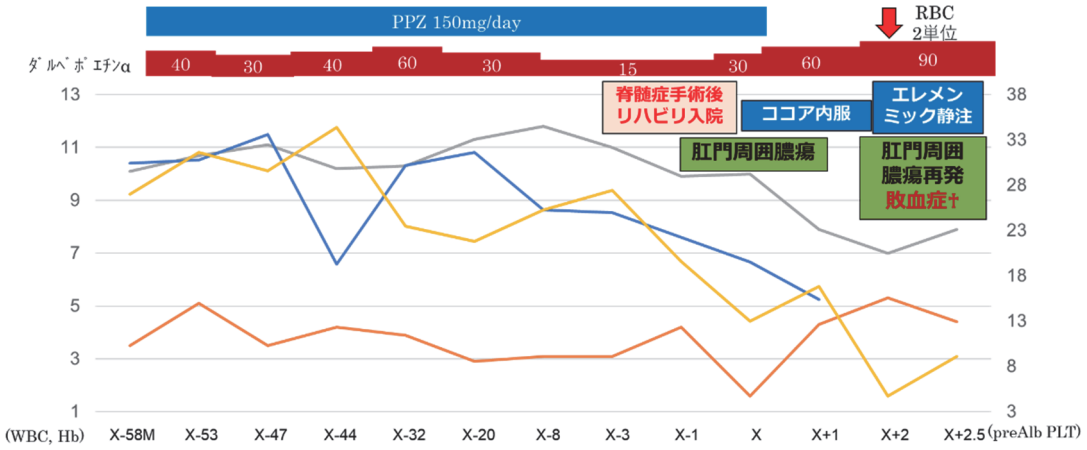
	X-53M	X-41	X-29	X-17	X-11	X-5	X	X+1	X+3	X+5	X+7
Zn (μg/dl)	52	93	79	97	113	87	141	112	—	—	47
CU (μg/dl)	79	64	—	—	—	—	13	—	—	—	117

症例③ 90代 男性(慢性糸球体腎炎)経過表3



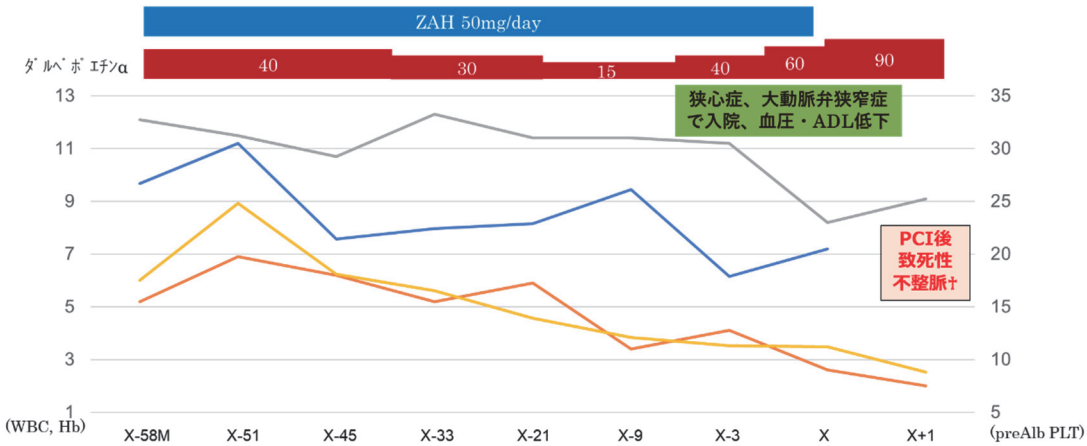
	X-56M	X-54	X-48	X-42	X-36	X-30	X-24	X-18	X-12	X-6	X	X+0.5	X+1	X+6
Zn (μg/dl)	53	76	65	76	86	95	90	94	85	95	140	—	—	70
CU (μg/dl)	91	76	105	85	—	—	—	—	—	—	14	—	—	106

症例④ 60代 男性（慢性糸球体腎炎）経過表4



	X-58M	X-53	X-47	X-44	X-32	X-20	X-8	X-3	X-1	X	X+1	X+2	X+2.5
CRP(mg/dl)	0.04	0.07	0.06	0.07	0.07	0.02	0.06	0.20	0.69	0.21	1.24	7.47	6.11
Zn (μg/dl)	50	63	65	65	56	80	76	—	—	86	—	—	105
CU (μg/dl)	92	107	95	—	—	—	—	—	—	17	—	—	—

症例⑤ 80代 女性（慢性糸球体腎炎）経過表5



	X-58M	X-51	X-45	X-33	X-21	X-9	X-3	X	X+1
Zn (μg/dl)	53	87	109	84	80	108	112	117	—
CU (μg/dl)	83	96	75	—	—	—	—	14	—

して 120 μg/dL（亜鉛正常上限 130μg/dL）を越えないことを推奨している。さらに、西銘ら[6]は銅欠乏症発症予防のために、亜鉛の上限を 78.3 μg/dL と、より低く設定することを推奨している。また栄養状態との関連については、熊谷ら[7]は、preAlb <30 μg/dL の場合、亜鉛濃度と銅濃度が逆相関を示すため、低栄養状態での亜鉛補充は注意が必要と言及している。逆に preAlb ≥ 30 μg/dL の場合は相関関係がないとしている。

西銘ら[6]の推奨する血清 Zn の上限を 78.3 μg/dL と仮定すると、今回の 20 例の 8 割以上が上限を越えていることとなり、透析患者における亜鉛の安全な投与域の狭さが示唆される。また、Alb 3.0 g/dL、preAlb 30 μg/dL 未満を低栄養状態と仮定すると、今回の 20 例の内、こちらも 8 割ほどの症例が低栄養状態に当てはまることがわかり、亜鉛補充を慎重に行うべき症例群であったと考えられる。単独の因子のみではなく、亜鉛の安全な投与域が狭い透析患者という条件に加え、栄養状態の悪化や、手術・感染症等の侵襲など、複数の要因が重なるマルチヒットが起きると、銅欠乏症を発症するリスクが高まるのではないかと考えられる。今後透析患者の高齢化進行に伴い、栄養状態の悪化や、感染症を発症しやすい患者が増加することが予想され、亜鉛投与時の銅欠乏症も増加する可能性が考えられるため、より

自験例及び本邦報告例の検査値/背景（表1）

	中央値 (IQR)	1	2	3	4	5	6[9]	7[8]	8[8]	9[8]	10[8]	11[10]	12[10]	13[10]	14[11]	15[4]	16[12]	17[13]	18[14]	19[14]	20[14]
血清Cu(μg/dl)	10 (2.25-15.75)	21	13	14	17	14	2	44	7	21	15	2	2	3	2	4	7	2			16
血清Zn(μg/dl)	125 (86-149)	120	141	140	86	117	264	63	84	77	51	194	211	155	140	125		149			119
Alb (g/dl)	2.9 (2.8-3.5)	2.9	3.6	3.1	2.5	3.3	3.5	1.8	2.8	3.2	2.1	3.7			2.9		3.7	3.5	2.8	2.7	2.8
preAlb (μg/dl)	19.5 (15.1-20.5)	15.1	24.7	15.1	19.5	20.5															
CRP (mg/dl)	0.8 (0.21-2.15)	0.23	0.11	0.61	0.21	0.07	0.95	2.46	2.15	0.11	3.96		14.7		20.9		2.14	0.07	1.1	0.8	0.6
WBC ($10^{\wedge 3}$/μl)	2.75 (2.175-3.3)	3.8	3.6	3	1.6	2.6	2	3	4.1	2.7	2.6	2.2	3.2	4.1	2.8		2.1	0.56			
Hb (g/dl)	8.1 (7.65-9.3)	11	8.7	9.5	10	8.2	9.6	8	8.4	7.6	8	5.2	7.9	9.7	7.4	5.9	7.6	7.8			8.6
PLT ($10^{\wedge 3}$/μl)	94 (74.5-110.5)	77	113	101	130	112	41	110	93	95	67	64	183	95	82		85	52			
年齢 (歳)	73 (67.25-79.25)	74	69	95	65	87	89	79	74	78	76	83	63	68	80	70	72	61	51	70	62
性別 (M/F)	F 55 %	M	F	M	M	F	M	F	F	F	M	F	F	M	M	F	F	M	F	F	M
胃切除既往	20 %	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-
直近の身体侵襲	60 %	-	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+
輸血治療	61 %	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+			-
Zn投与期間(月)	15.5 (7-53.75)	17	53	56	58	58	6		23	9		4	7	6	31	7	14	60			9
Zn投与量 (mg/日)	42 (34-50)	34	50	34	34	50	150	34	34	34	34	100	100	100	34	50	34	34	50	50	50

（※1-5 は自験例）

慎重な亜鉛投与、経過観察が望まれる。

【結語】

低栄養状態や、身体への侵襲が加わる透析患者では亜鉛投与の安全域が狭くなる可能性がある。そのため、亜鉛製剤投与中は、亜鉛濃度が正常範囲内であっても、銅濃度低下の可能性があるため3-6ヶ月毎の定期的な亜鉛、銅濃度の測定、血球減少の有無の確認等、慎重な経過観察が望ましい。

【著者の利益相反(conflict of interest: COI)開示】本論文に関連して特に申告なし。

【参考文献】

1）2015年版日本透析医学会 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 49(2)：89-158, 2016

2）H Kobayashi, M Abe, K Okada, et al. Oral zinc supplementation reduces the erythropoietin responsiveness index in patients on hemodialysis. Nutrients 7：3783-95, 2015

3）亜鉛欠乏症の診療指針 2024. 日本臨床栄養学会雑誌 46(4)：225-288, 2024

4）T Watanabe, S Yonemoto, Y Ikeda, et al. Copper deficiency anemia due to zinc supplementation in

a chronic hemodialysis patient. CEN Case Rep. 13:440-444, 2024

5）A. Takahashi. Role of Zinc and Copper in Erythropoiesis in Patients on Hemodialysis. J Ren Nutr. 32:650-657, 2022

6）K Nishime, M Kondo, K Saito, et al. Nutrients. Zinc Burden Evokes Copper Deficiency in the Hypoalbuminemic Hemodialysis Patients. 12:577, 2020

7）E Kumagai, K Furumachi, A Kurihara, et al. Int J Nephrol. Zinc Acetate Hydrate Supplementation versus Polaprezinc Supplementation for Improving Hypozincemia in Hemodialysis Patients: A Randomized Clinical Trial. 5:2023:2403755, 2023

8）池田 弘, 櫻間 教文, 黒住 順子, 他. 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. 透析会誌 52(2)：115-122, 2019

9）A Marumo, T Yamamura, T Mizuki, et al. Copper deficiency-induced pancytopenia after taking an excessive amount of zinc formulation during maintenance hemodialysis. J Res Med Sci. 26:42, 2021

１０）宮崎 良一, 宮城 恭子, 川村 里佳. 酢酸亜鉛投与中に低銅性血液学的異常を呈した維持透析中の 3 例. 透析会誌 52(3):177-184, 2019

１１）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 47(1)：85-90, 2014

１２）廣瀬 精久, 三澤 眞人, 岡内 省三, 他. 汎血球減少を示した銅欠乏症の 1 例. 日内会誌 98:1372-1374,2009

１３）渡邉 崇. 不可逆的な脊髄変性を残した銅欠乏症の 1 例. 内会誌 107:2310-2315,2018

１４）Y Ikegishi, R Abe, A Maehara, et al. Acute-onset Copper Deficiency Following Surgery in a Dialysis Patient: Diagnostic Challenges and Risk Factor Interaction. Intern Med Advance Publication (DOI:10.2169/ internalmedicine,5960-25, 2025)