

## 骨髄異形成症候群が疑われた銅欠乏による血球減少症

松本 苑美<sup>1)</sup>      里村 茂子<sup>2)</sup>      林 優里<sup>1)</sup>      佐藤 宏紀<sup>1)</sup>  
 武知 淳美<sup>1)</sup>      藤野 修司<sup>1)</sup>      谷口多嘉子<sup>1)</sup>      高橋 昭良<sup>1)</sup>  
    渡邊 力<sup>1)</sup>

1) 徳島赤十字病院 小児科

2) 徳島赤十字ひのみね総合療育センター 小児科

## 要 旨

銅欠乏症は血液学的異常の原因となることが知られているが、小児では非常にまれであるため、診断までに時間を要すことや、しばしば骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome：MDS）と鑑別が難しいことがある。

症例は重症心身障害者の21歳男性。約5か月前から顔色不良を指摘され、血液検査で正球性貧血と好中球減少を認めた。末梢血に偽バルゲル核異常を持った好中球を認めた。骨髄検査は正形成骨髄で赤芽球を中心に異形成が認められ、巨赤芽球様変化や多核赤芽球、赤芽球や好中球の空胞が見られた。以上の所見よりMDSが疑われたが、血液検査で血清銅 $7\mu\text{g/dL}$ （基準値 $68\text{--}128\mu\text{g/dL}$ ）、血清セルロプラスミン $3\text{mg/dL}$ （基準値 $21\text{--}37\text{mg/dL}$ ）の著明な低値が明らかとなった。硫酸銅5水和物 $0.006\text{g/日}$ の内服を開始したところ、4週間後には血清銅は正常化し血球数も回復したため銅欠乏症による血球減少症と診断した。銅欠乏症は治療可能な疾患のため、貧血と好中球減少を認め、MDSに類似した血球形態異常の所見が得られた場合には、銅欠乏症も想起すべきである。

キーワード：銅欠乏症、骨髄異形成症候群、貧血、好中球減少

## はじめに

銅欠乏症は血液学的異常の原因となることが知られているが、非常にまれであるため、診断までに時間を要し、しばしばMDSとの鑑別診断が困難である<sup>1)</sup>。MDSは未分化な造血細胞に生じた遺伝子異常により発症する造血器腫瘍であり、血球減少（無効造血）が起き、急性骨髄性白血病に移行することがある<sup>2)</sup>。栄養障害や感染性疾患、炎症性疾患などではMDSに類似した血球減少や血球の形態異常を呈することがあるため、MDSの診断にはこれらの疾患を除外する必要がある<sup>3)</sup>。

今回、我々は貧血と好中球減少症を発症した重症心身障害者において、血球の形態異常を認めたことからMDSを疑ったが、銅投与により改善したため銅欠乏症による血球減少および形態異常であったと判断した例を経験した。

## 症 例

**患 者**：21歳、男性

**主 訴**：顔色不良

**既往歴**：生後4か月時に身体的虐待による頭部外傷後硬膜下血腫、脳挫傷、水頭症、症候性てんかん、重症心身障害児。二次性甲状腺機能低下症および副腎機能低下症。アトピー性皮膚炎。

**生活歴**：2歳時より医療型障害児入所施設に入所中。寝たきりであるが車いすでの移動は可能。食事は全粥ソフト食を介助により経口摂取している。

**内服歴**：酢酸亜鉛水和物、レベチラセタム、クロバザム、ヒドロコルチゾン、レボチロキシナトリウム水和物、フェキソフェナジン、スプラタストシル酸塩、六君子湯、ルビプロストン、酪酸菌、ピコスルファートナトリウム水和物

**現病歴**：20XX年6月頃から入所施設の職員により顔色不良に気付かれた。血液検査で貧血と好中球減少を認め、クエン酸第一鉄ナトリウム（ $100\text{mg/日}$ ）の

内服が開始されたが貧血が進行し、同年6月23日に精査目的で当院に紹介された。

**入院時現症：**身長144 cm, 体重40 kg, 体温37.0℃, 脈拍96回/分, SpO<sub>2</sub> 98% (室内気)。意思疎通はできない。眼瞼結膜貧血様, 頸部リンパ節腫脹なし。心音は整, 心雑音なし。呼吸音は清明でラ音を聴取しない。腹部は平坦, 軟, 肝脾腫なし。

**入院時検査：**血液検査 (表1) ではヘモグロビン (Hb) 7.2g/dL, 平均赤血球容積 (mean corpuscular volume : MCV) 98.2fLの正球性貧血, 白血球数 (white blood cell count : WBC) 2,010/ $\mu$ L, 好中球絶対数 (absolute neutrophil count : ANC) 351/ $\mu$ Lと二系統の血球減少を認めた。末梢血の好中球に偽ペルゲル核異常を認めた (図1)。生化学検査では鉄代謝は正常パターンで, ビタミンB12は165pg/mL (基準値180-914pg/mL) と軽度低値, 葉酸は5.1ng/mL (基準値4.0ng/mL以上) と正常であった。後日判明した血清銅は7 $\mu$ g/dL (基準68-128 $\mu$ g/dL), 血清セルロプラスミンは3mg/dL (基準値21-37mg/dL) と著明な低値であった。血清亜鉛は114 $\mu$ g/dL (基準値80-130 $\mu$ g/dL) であった。骨髓検査は有核細胞数 $33 \times 10^3/\mu$ L, 巨核球31/ $\mu$ Lの正形成で, 赤芽球系細胞に巨核芽球様変化, 多核赤芽球および空胞形成, 骨

髓系細胞に未熟型の増加, 空胞形成などの形態異常を認めた (図1)。フローサイトメトリーで異常細胞の集団は認めず, 染色体核型は46, XYの正常男性核型であった。

**臨床経過 (図2)：**骨髓検査より芽球増加を伴わないMDSが疑われたが, その時点では輸血などの治療が必要でなかったため, 医療型障害児入所施設に再度転院し定期的な血液検査で経過を見ることとした。その後, 血清銅と血清セルロプラスミンの異常低値が明らかとなり, アトピー性皮膚炎の治療のため服用していた酢酸亜鉛水和物を中止した。しかし, 貧血と好中球減少は改善せず, 血清銅の上昇もみられないため, 診断2週間後から硫酸銅5水和物0.006g/日 (銅として1.5mg/日) の内服を開始した。開始3週間目にはWBC 3,900/ $\mu$ L, ANC 1,030/ $\mu$ L, Hb 9.4g/dLと, 貧血と好中球減少が改善し, 血清銅も58 $\mu$ g/dLとほぼ正常化した。同時期より銅含有量が多く簡便に使用できるココア5g/日の内服も開始した。開始4週間目にはWBC 5,000/ $\mu$ L, ANC 2,550/ $\mu$ L, Hb 11.3g/dL, 血清銅103 $\mu$ g/dLまで上昇したため, 硫酸銅5水和物を中止し, ココアを10g/日に増量した。その後も1年以上, 血球数は正常で安定している。

表1 入院時検査成績

血液		生化学				骨髓検査		
白血球	2,010/ $\mu$ L	T-bil	0.2 mg/dL	葉酸	5.1 ng/mL	巨核球数	31.0/ $\mu$ L	
好中球	17.5%	AST	7 U/L	ビタミンB12	165 pg/mL	有核細胞数	33,000/ $\mu$ L	
好酸球	12.0%	ALT	10 U/L	FT4	1.0 ng/dL	M/E	1.2	
リンパ球	53.0%	LD	183 U/L	TSH	1.90 $\mu$ IU/L	Erythroblast	basophilic	0.6
単球	15.5%	BUN	10 mg/dL				polychromatophilic	28.8
好塩基球	0.5%	Cr	0.38 mg/dL				oxyphilic	0.8
異形リンパ球	1.0%	Na	140 mmol/L					
赤血球	2.28 $\times 10^6/\mu$ L	K	3.8 mmol/L			Magaloblast		5.4
ヘモグロビン	7.2 g/dL	Cl	104 mmol/L			Myeloblast		2
ヘマトクリット	22.40%	Fe	15 $\mu$ g/dL	Cu	7 $\mu$ g/dL	Promyelocyte		5
MCV	98.2 fL	UIBC	220 $\mu$ g/dL	Zn	114 $\mu$ g/dL	Myelocyte		9.4
血小版	29.4 $\times 10^4/\mu$ L	Ferritin	125 ng/dL	ceruloplasmin	3.0 mg/dL	Metamyelocyte		6.8
						Band		5.4
						Segmentd		6
						Eosinophil		7
						Basophil		0.4
						Monocyte		1.4
						Lymphocyte		21.6
						Plasma cell		0.4

染色体 46X,Y 正常男性核型  
フローサイトメトリー：異常細胞のクラスターを認めない

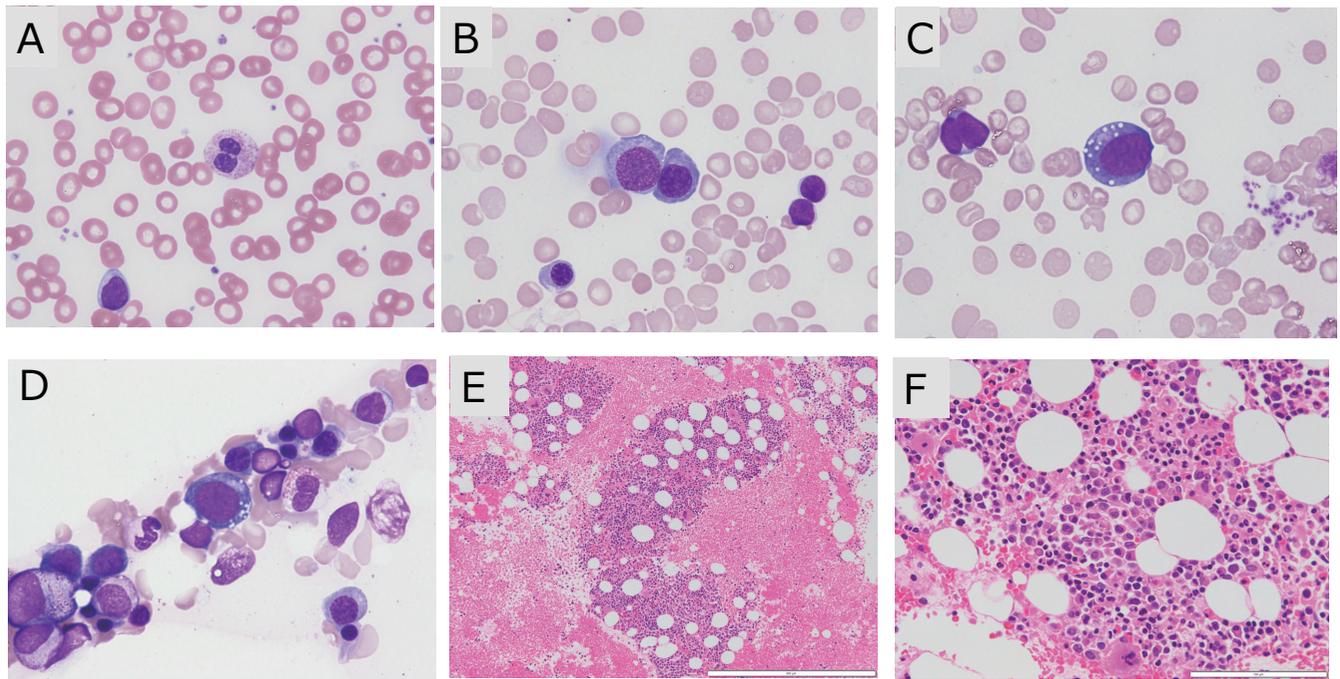


図1 症例にみられた骨髄像と血球形態異常

- A: 末梢血に認められた偽ペルゲル核異常をもった好中球 (末梢血スミア, 原拡大1000倍, メイギムザ染色)
- B: 巨赤芽球様変化を呈する赤芽球 (骨髄スミア, 原拡大1000倍, メイギムザ染色)
- C: 骨髄は正形成で赤芽球や好中球に空胞が認められる (骨髄スミア, 原拡大1000倍, メイギムザ染色)
- D: 空胞をもった赤芽球と多核赤芽球 (骨髄スミア, 原拡大1000倍, メイギムザ染色)
- E: 骨髄正形成 (骨髄クロット, 原拡大100倍, メイギムザ染色)
- F: 骨髄系細胞にimmature formが多い (骨髄クロット, 原拡大400倍, メイギムザ染色)

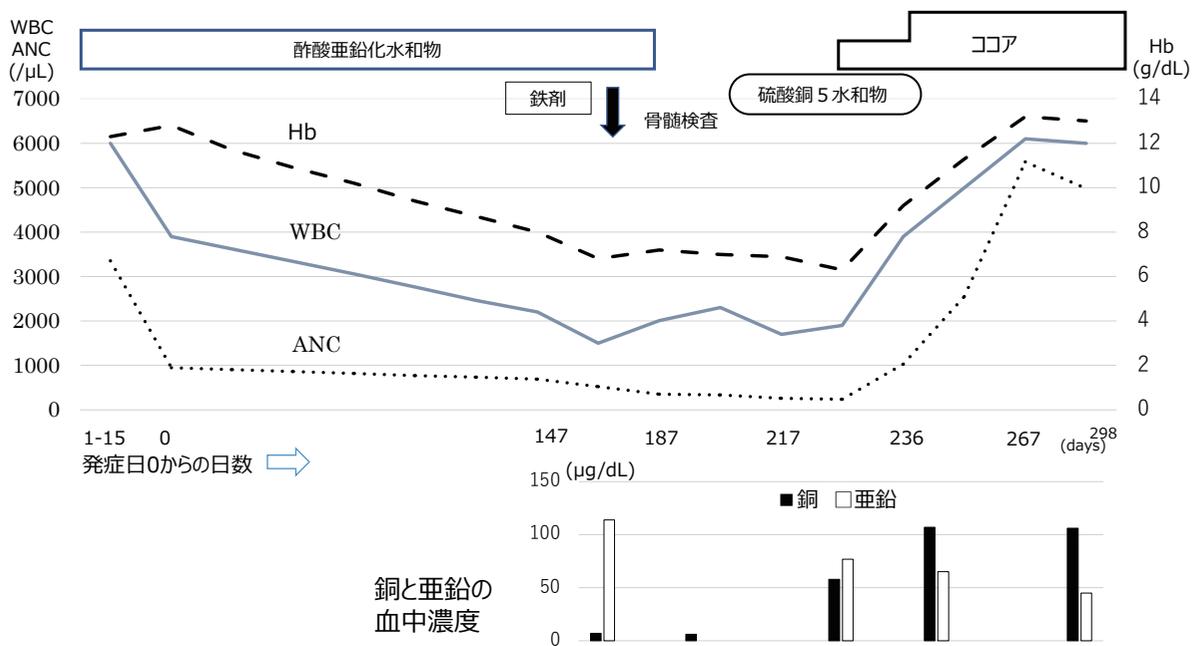


図2 臨床経過図

## 考 察

2016年に改訂されたWorld Health Organization Classification of Myeloid NeoplasmsではMDS診断の絶対条件として持続する臨床的に原因不明の血球減少があることとされ、これに血球の形態異常か、染色体あるいはゲノム異常があると診断の可能性が高まるとされている<sup>3)</sup>。しかし、染色体異常やゲノム異常は有用ではあるが付加的な情報であるともされている。MDSの診断は慢性の血球減少で骨髄の極端な低形成を認めず、加えて血球の形態異常を呈する栄養障害（銅欠乏、葉酸欠乏など）、感染性疾患（結核、HIV感染症など）、炎症性疾患（サルコイドーシス、炎症性腸疾患など）、薬剤性あるいはMDS以外の造血器疾患（再生不良性貧血など）を除外する必要がある<sup>3)</sup>。銅欠乏による造血障害の診断は血清銅と血清セルロプラスミンの低下だけでは確実ではなく、実際に銅の補充により血球減少が改善することが必要とされている<sup>4)</sup>。本症例では銅の補充により貧血や好中球減少が速やかに改善し診断が確定された。銅欠乏では血小板数は正常であることが多いとの報告もあり、本症例と一致した所見であった<sup>1)</sup>。銅欠乏が血球減少の原因となる正確な機序はいまだ不明であるが、ヘファエスチンが関与しているという説がある。ヘファエスチンはセルロプラスミンと構造が類似したタンパクで、鉄が赤血球から放出されるのを容易にしているが、これは銅依存性の鉄を酸化するフェロキシダーゼという酵素をもって行われている<sup>6)</sup>。したがって銅が欠乏すると、鉄が酸化されないために鉄の利用が制限され、貧血をきたす。好中球減少や血球の形態異常の機序は明かではないが、MDS自体において銅代謝が障害されているとの報告もある<sup>7)</sup>。また、血液前駆細胞のミトコンドリア内の銅代謝異常が未熟な前駆細胞に分化よりも増殖を促しているという報告もあり、今後病態の解明が待たれる<sup>8)</sup>。

銅欠乏は低栄養、消化管疾患（胃切除、小腸病変、胃管・腸管栄養など）、長期の非経口栄養、薬剤性に発症したとの報告が多い<sup>9)</sup>。銅と亜鉛は消化管からの吸収が競合するため、亜鉛の過剰投与により銅欠乏をきたしたとの報告もある<sup>10)</sup>。本症例は重症心身障害者ではあるが経口摂取は通常に行われており、消化管手術の既往もないが銅欠乏が起こってい

る。貧血を呈した時期の血清亜鉛は正常値であったが、アトピー性皮膚炎に対し慢性的に服用していた酢酸亜鉛水化物が関与している可能性は否定できない。

MDSと診断されれば同種造血細胞移植まで考慮しなくてはならないこともあるが、銅欠乏による血液異常は銅補充により治療が可能である。消化管手術後や経管栄養、吸収不全症候群といった銅欠乏のリスクがない場合においても、貧血や好中球減少をきたしMDSに類似した所見を認めた場合には銅欠乏による血球減少を考慮すべきである。

## 結 語

MDSの診断には末梢における血球減少と血球の形態異常を呈する銅欠乏症など他疾患を除外する必要がある。銅欠乏は治療により治るため、貧血と好中球減少を認め、MDSに類似した所見が得られた場合には、銅欠乏症も想起すべきである。

本論文の投稿に関し、患者の家族が存在せず、また本人も意思疎通ができないため、徳島赤十字ひのめ総合療育センター園長の承諾を口頭で得た。

## 利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

## 文 献

- 1) Halfdanarson TR, Kumar N, Li C, et al : Hematological manifestations of copper deficiency : a retrospective review. *Eur J Hematol* 2008 ; 80 : 523-31
- 2) Cazzola M, Della Porte MG, Malvovanti L : The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. *Blood* 2013 ; 122 : 4021-34
- 3) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al : The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016 ; 127 : 2391-405
- 4) Huff JD, Keung Y, Thakuri M, et al : Copper deficiency causes reversible myelodysplasia. *Am*

- J Hematol 2007 ; 82 : 625-30
- 5) Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al : Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood 2013 ; 122 : 3616-27
  - 6) Petrak J, Vyoral D : Hephaestin--a ferroxidase of cellular iron export. Int J Biochem Cell Biol 2005 ; 37 : 1173-8
  - 7) Varkonyi J, Szabo T, Sebestyén P, et al : New aspects of copper and iron metabolism in the myelodysplastic syndromes. Chemotherapy 2006 ; 52 : 66-8
  - 8) Jensen EL, Gonzalez-Ibanez AM, Mendoza P, et al : Copper deficiency-induced anemia is caused by a mitochondrial metabolic reprogramming in erythropoietic cells. Metallomics 2019 ; 11 : 282-90
  - 9) Lazarchick J : Update on anemia and neutropenia in copper deficiency. Curr Opin Hematol 2012 ; 19 : 58-60
  - 10) Duncan A, Yacoubian C, Watson N, et al : The risk of copper deficiency in patients prescribed zinc supplements. J Clin Pathol 2015 ; 68 : 723-5

---

## Copper Deficiency-induced Cytopenia Mimicking Myelodysplastic Syndrome

Sonomi MATSUMOTO<sup>1)</sup>, Shigeko SATOMURA<sup>2)</sup>, Yuri HAYASHI<sup>1)</sup>, Hiroki SATO<sup>1)</sup>, Astumi TAKECHI<sup>1)</sup>  
Shuji FUJINO<sup>1)</sup>, Takako TANIGUCHI<sup>1)</sup>, Akiyoshi TAKAHASHI<sup>1)</sup>, Tsutomu WATANABE<sup>1)</sup>

1) Division of Pediatrics, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Pediatrics, Japanese Red Cross Hinomine Rehabilitation Center for People with Disabilities

Copper deficiency is an under-recognized cause of reversible anemia and leukopenia and often mimics myelodysplastic syndrome (MDS). We report a case of copper deficiency-induced anemia and neutropenia with distinct morphological myelodysplasia that led to a misdiagnosis as MDS.

A 21-year-old male was referred to our institution with unexplained anemia and neutropenia. His physical and mental activities were severely impaired because of subdural hematoma and subsequent brain damage, and he had been taking only soft food. The laboratory results were as follows: hemoglobin level 7.2g/dL, mean corpuscular volume (MCV) 98.2fL, white blood cell count (WBC) 2,010/ $\mu$ L, and an absolute neutrophil count (ANC) 374/ $\mu$ L. Serum levels of vitamin B12 and folate were 165pg/mL and 5.1ng/mL, respectively. The peripheral blood showed a pseudo-Pelger-Huët-type abnormality. The bone marrow showed normocellular marrow and dyserythropoiesis, including a megaloblastoid change, increased immature myeloid cells, and vacuolization of myeloid and erythroid cells. Flow cytometry and cytogenetics were normal. His serum copper level was 7  $\mu$ g/dL (68-128  $\mu$ g/dL) and the serum ceruloplasmin level was 3mg/dL (21-37mg/dL). The serum zinc level was 17  $\mu$ g/dL (80-130  $\mu$ g/dL) at that time. After 4 weeks of oral copper supplementation, the hemoglobin level improved to 13.0g/dL, with a WBC of 6,000/ $\mu$ L, ANC of 4,980/ $\mu$ L, and a serum copper level of 103  $\mu$ g/dL.

Based on these observations, we concluded that serum copper levels should be evaluated in patients in whom MDS is suspected.

Key words : copper deficiency, myelodysplastic syndromes, anemia, neutropenia

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 28 : 93-98, 2023

---