

《症例報告》

FDG-PET を手がかりに早期に診断し得た銅欠乏症の 1 例

内野 福生*	小野寺晋志*	片野美保子*	片見 敏彦*
遠藤 晴子*	亀澤 瑞穂*	野村 貴美*	岡井 匡彦*
小瀧 勝*	岡 信男*		

要旨 銅はヒトにおいて必須微量元素のひとつであり、欠乏症により好中球減少や貧血の原因となることが知られている。血液検査や骨髓検査所見では骨髓異形成症候群と類似した所見を示すが、銅補充により症状が軽快することが特徴であるため reversible myelodysplasia として認識されている。しかし銅欠乏症はまれな病態であるため、診断に苦慮する場合が多く、治療に至るまでに期間を要する例が多い。われわれは FDG-PET を手がかりに早期の段階で銅欠乏症の診断に至り、銅補充により症状の改善を得た 1 例を経験したので報告する。症例は長期経管栄養の患者で、軽度の白血球（好中球）減少症を呈した。FDG-PET にて椎体骨など体幹を中心とした全身の骨髓にびまん性の FDG 高集積をきたした。血中微量元素測定により銅およびセロプラスミン低値を認めた。銅補充療法後の FDG-PET では、骨髓の FDG 集積は消失し、血清銅も正常化した。FDG-PET 所見から、銅欠乏症では症状が顕著になる以前に骨髓の糖代謝は亢進した状態にあることが示された。

(核医学 45: 357-360, 2008)

I. はじめに

重症頭部外傷や脳血管障害などの後遺症をもつ患者では嚥下・摂食障害のために長期にわたり経管栄養を施行する例が多い。長期臥床の患者では必要とするエネルギーが少ないので、健常人より少ないカロリー摂取量で経過することが多い。微量元素の面からみると、相対的に摂取不足となり微量元素欠乏をきたす例が最近報告されている¹⁻³⁾。銅欠乏症では貧血や好中球減少が見られることは以前から知られており、最近の文献では骨髓異形成症候群との鑑別に銅欠乏が挙げられ、

銅補充により症状が改善することから reversible myelodysplasia として紹介されている^{4,5)}。われわれは、FDG-PET を手がかりに軽微な所見を示す早期の段階で銅欠乏症の診断に至り、銅補充により症状の改善を得た 1 例を経験したので報告する。

II. 症 例

症例：46 歳，男性

主症状：軽度の白血球減少

既往歴：特記事項なし

現病歴：3 年前の交通外傷により脳挫傷をきたし、意識障害の遷延、全介助の状態で胃ろうから長期の経管栄養を行っていた。外傷から 1 年半の時点で当院転院、入院時白血球数 $8,900/\mu\text{l}$ 、赤血球数 $3.61 \times 10^6/\mu\text{l}$ 、Hb 10.3 g/dl であった。経管栄養のカロリー 1,200 kcal/日で継続した。全身状態は安定していたが、入院 9 ヶ月後から約 2 ヶ月で白血球数が $5,000/\mu\text{l}$ に減少し、好中球分画は入院時 68.4% であったがこの時点で 47.8% まで低下

* 医療法人社団誠馨会 自動車事故対策機構
千葉療護センター PET 診療部

受付：20 年 2 月 16 日

最終稿受付：20 年 4 月 30 日

別刷請求先：千葉市美浜区磯辺 3-30-1 (☎ 261-0061)

医療法人社団誠馨会 自動車事故対策機構
千葉療護センター PET 診療部

内 野 福 生

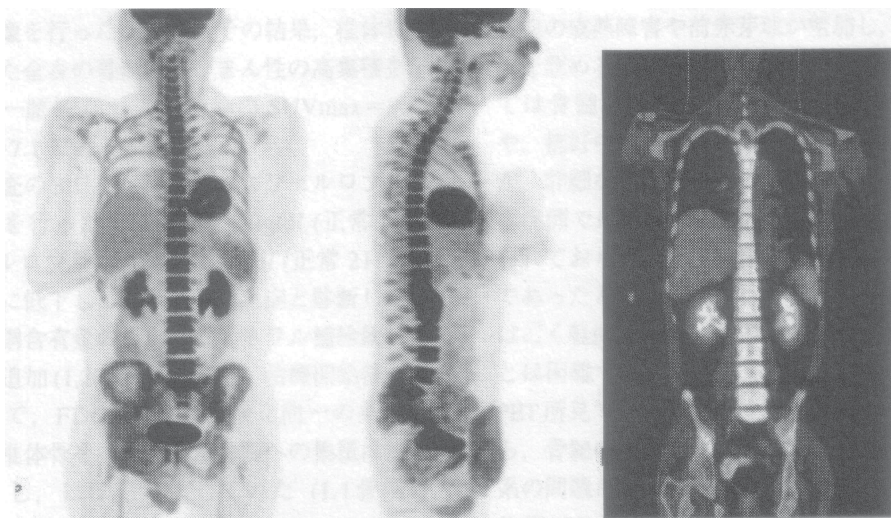


Fig. 1 FDG-PET showed diffusely increased FDG uptake in the entire axial bone marrow.

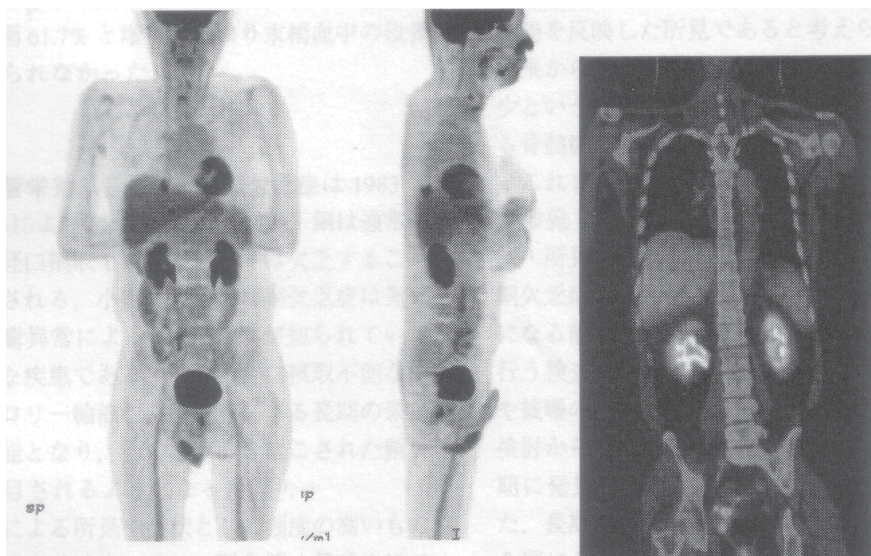


Fig. 2 After treatment of copper supplementation, FDG accumulation of bone marrow disappeared.

した．同時に末梢血に後骨髓球，異型リンパ球，赤血球大小不同が出現した．

現症：身長 167 cm，体重 49.5 kg（入院時 42.3 kg）で診察上，全身状態は良好であった．入院当初から意識障害は遷延し，コミュニケーション手段は確立されていない状態が続いていたが，神経

学的な悪化はみられなかった．白血球数減少についてはごくわずかであったため経過を観察していた．同時期に脳糖代謝測定目的に予定されていた FDG-PET を施行した．家族の希望により全身 PET も同時に撮影した．PET/CT 機種は Discovery ST-E (GE 社)，投与量 370 MBq，uptake time 50

分に撮像を行った (Fig. 1) . その結果、椎体骨を中心とした全身の骨髄へのびまん性の高集積を認めた . 第一腰椎 (L1) では骨髄の $SUV_{max} = 9.3$, $SUV_{ave} = 7.1$ であった .

PET 検査の3日後、血清銅およびセルロプラスミン測定を行った . 血清銅 $17 \mu\text{g/dl}$ (正常 $70 \sim 132$) , セルロプラスミン 6.4 mg/dl (正常 $21 \sim 37$) と、ともに低下しており、銅欠乏症と診断した . 同日から銅含有量の多い微量ミネラル補給飲料を経管から追加 ($1,200 \mu\text{g/日}$) した . 治療開始後2ヶ月の時点で、FDG-PET の再検を同一の条件で行った . 椎体骨を中心とした骨髄への集積は前回より低下し、ほぼ正常化していた (L1 骨髄の $SUV_{max} = 2.7$, $SUV_{ave} = 2.1$) (Fig. 2) .

また、同日の血清銅は $140 \mu\text{g/dl}$, セルロプラスミン 32.5 mg/dl と正常化し、白血球数 $7,500/\mu\text{l}$, 好中球分画 61.7% と増加しており末梢血中の後骨髄球もみられなかった .

III. 考 察

長期経管栄養患者における銅欠乏症は 1983 年 Bozzetti らにより初めて報告された⁶⁾ . 銅は通常健康人が経口摂取をしている限りは欠乏することはないとされる . 小児科領域では銅欠乏症は先天性の銅代謝異常による Menkes 病が知られているが、まれな疾患である . 最近、経口摂取不能な患者で高カロリー輸液や経管栄養による長期の栄養補給が可能となり、その結果引き起こされた銅欠乏症が注目されるようになった¹⁻³⁾ .

銅欠乏による所見や症状として頻度の高いものが貧血と好中球減少、それに引き続く易感染性である^{2,3)} . 治療は通常では銅含有量の多い経管栄養に変更あるいは微量ミネラル補給飲料の追加で改善を認めるが、銅欠乏が長期化した場合、銅補充を行っても肺炎などが重篤化し、全身状態の改善が困難な例も報告されている²⁾ . そのため早期の診断と治療が重要である . 他の貧血と異なる点は好中球減少を伴い、血小板は正常である点、そして多くは大球性、または正球性貧血であることが挙げられる⁸⁾ . 骨髄検査所見については顆粒球系

細胞の成熟障害や前赤芽球が増加し、過形成の傾向を認めるとされる^{5,7)} . 好中球減少の原因については骨髄での成熟障害、好中球寿命の減少^{7,8)} や、抗好中球抗体によるもの⁹⁾ が報告されているが、詳細なメカニズムについては明らかでない . 本症例では初回 PET の前に白血球減少傾向がみられており、反応性に骨髄機能が刺激された状態であったと思われる . しかし血液検査結果の変化はごく軽微であり、その時点で銅欠乏症を疑うことは困難であった . 偶然同時期に施行した FDG-PET 所見でびまん性の骨髄高集積を認めたことから、骨髄の糖代謝が亢進した状態にあり、造血器系の問題として認識する手がかりとなった . FDG 集積パターンが顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 投与後の骨髄集積所見と類似していること¹⁰⁾ や、全身の炎症所見を認めなかったことから、骨髄の機能を反映した所見であると考えられた . 今回の結果から血液検査において白血球数のわずかな減少という軽微な所見の時点でも、銅欠乏症における骨髄機能は亢進した状態にあると思われる .

これまでに銅欠乏症の FDG-PET に関する報告は渉猟しえた限りでは報告は見当たらない . 症状・所見が軽微な段階で偶然行った FDG-PET が銅欠乏症を見いだす手がかりとなり、症状が重篤になる前に治療を行うことが可能であった . 通常行う検査として FDG-PET を行うことはコスト面や被曝の面から勧められない . しかし、本症例の検討から一般の血液生化学検査では銅欠乏症を早期に発見することが困難であることが予想された . 長期経管栄養患者においては銅欠乏症を常に念頭において治療に当たることが重要である .

IV. ま と め

長期経管栄養の患者で、軽微な血液検査所見を示した段階で FDG-PET を手がかりに銅欠乏症の診断が可能であった1例を報告した . 銅補充により速やかに血液、FDG-PET 所見の改善がみられた . 治療前の PET 所見から、銅欠乏症では一般の血液検査所見や症状が顕著になる以前に骨髄機能が亢進した状態にあることが示された .

文 献

- 1) 石原 元, 山崎開子, 米原恭子, 舘川美貴子, 西能ひろし: 長期経腸栄養による銅欠乏性貧血の発症. 臨床栄養 2004; 105: 645–648.
- 2) 大塚康吉, 藤原弘道, 林 逸平, 佐藤亀弘: 長期間の経静脈栄養および経管栄養中に生じた銅欠乏による貧血の 2 例. 臨床と研究 2004; 81: 1034–1036.
- 3) 森 俊彦, 小椋裕之, 山崎弘文, 津川 敏, 梁田由樹子: 長期経管栄養施行時の銅欠乏について. *BIOMEDICAL RESEARCH ON TRACE ELEMENTS* 1991; 2: 215–216.
- 4) Fong T, Vij R, Vijayan A, DiPersio J, Blinder M: Copper deficiency: an important consideration in the differential diagnosis of myelodysplastic syndrome. *Hematologia* 2007; 92: 1429–1430.
- 5) Huff JD, Keung YK, Thakuri M, Beaty MW, Hurd DD, Owen J, et al: Copper deficiency causes reversible myelodysplasia. *Am J Hematol* 2007; 82: 625–630.
- 6) Bozzetti F, Inglese MG, Terno G, Pupa A, Sequeira C, Migliavacca S: Hypocupremia in patients receiving total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1983; 7: 563–566.
- 7) 明神和紀, 堤 寛: 銅代謝と銅欠乏貧血. 医学のあゆみ 2001; 197: 164–166.
- 8) Chen CC, Takeshima F, Miyazaki T, Murase K, Ohtani H, Isomoto H, et al: Clinicopathological analysis of hematological disorders in tube-fed patients with copper deficiency. *Intern Med* 2007; 46: 839–844.
- 9) Higuchi S, Higashi A, Nakamura T, Yanabe Y, Matsuda I: Antineutrophil antibodies in patients with nutritional copper deficiency. *Eur J Paediatr* 1991; 150: 327–330.
- 10) Poon L, Mow B, Osmany S: F-18 FDG positron emission tomography changes secondary to granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) use in a patient with Hodgkin's lymphoma. *World J Nucl Med* 2006; 5: 255–257.

Summary

Usefulness of FDG-PET for the Diagnosis of Copper Deficiency at an Early Stage: A Case Report

Yoshio UCHINO, Shinji ONODERA, Mihoko KATANO, Haruko ENDO, Mizuho KAMEZAWA,
Takami NOMURA, Toshihiko HENMI, Masahiko OKAI, Masaru ODAKI and Nobuo OKA

Department of PET Imaging Division, Chiba Ryougo Center

For the patients under long-term tube feeding, copper deficiency is known to be a cause of neutropenia and/or anemia. It is recognized as reversible myelodysplasia, since the condition improves by giving a copper supplementation. Myelodysplasia caused by copper deficiency is difficult to be diagnosed because it is not so common, and often it takes a long time to reach correct diagnosis. We reported usefulness of FDG-PET for the diagnosis of myelodysplasia caused by copper deficiency in early stage. The case was 46 y.o. male patient in vegetative state for 2 years after traumatic brain injury. Laboratory examination revealed

slight leukopenia. PET/CT demonstrated high and diffuse FDG accumulation mainly in the vertebral bone marrow. Based on the lower levels of serum copper and ceruloplasmin, the patient was diagnosed as copper deficiency. After treatment of copper supplementation, FDG accumulation of the bone marrow disappeared, and the serum copper level has normalized. From the FDG-PET findings, even in the early stage of copper deficiency, high glucose metabolism of bone marrow was shown.

Key words: FDG, PET, PET/CT, Copper deficiency, Leukopenia.