

症例は 61 歳女性で、3 日間の経過で増悪する歩行不安定性と立位が保てなくなり発症した。患者は去年から手足のしびれ感を自覚していた。頭痛、意識障害、視覚的な変化、背部痛、筋力低下、外傷、発熱、転倒の既往はなかった。便と尿失禁もなかった。

歩行障害の主な原因として運動失調がある。運動失調症には 2 つのタイプがあり、小脳性のものと脊髄後索の障害によるものがある。患者の手足のしびれは歩行障害の原因となる神経障害を示唆している。手足のしびれから脊髄疾患も考慮するべきである。歩行障害からは頸部脊椎症や正常圧水頭症も鑑別にあがる。しかし膀胱直腸障害がないことはこれらの診断の可能性を下げる。さらに筋力低下がないことは多発性硬化症のような運動ニューロンの障害がないことを、歩行速度の低下や小刻み歩行がないことはパーキンソン病のような基底核の変性がないことを示唆している。

患者の既往歴には、透析期の末期腎不全、慢性閉塞性肺疾患、高血圧、末期腎不全による貧血、慢性 C 型肝炎、うつ病、慢性背部痛、胃食道逆流症、乳がんに対する両側乳房切除術があった。セリアック病、炎症性腸疾患、または胃手術の病歴はなかった。内服薬はアムロジピン、プロピオン、カルベジロール、クロナゼパム、エルバスヴィール・グラゾプリル、エポエチンアルファ、トラマドール、パントプラゾール、およびベンラファキシンであった。症状発症の 12 か月前から味覚異常を認めており硫酸亜鉛の投与を行っていたが改善しなかった。23 年間の喫煙歴があり現在は 1 日 4 本喫煙しており、機会飲酒であった。

患者は高血圧、腎不全の既往歴があるので脳卒中のリスクは高い。患者は亜鉛不足による味覚障害が出現した後に亜鉛補充が開始された。味覚障害は、末期腎疾患の患者に生じやすく、尿毒症、およびビタミンおよび必須微量元素の欠乏などのいくつかの要因によって生じる。

患者の体温は 36.2°C、血圧は 157/76mmHg であった。構音障害はなかった。見当識障害はなく、指示に従えた。瞳孔は正常であり、眼球運動も正常であった。表情筋と感覚は左右対称であり、聴力も正常。胸鎖乳突筋および僧帽筋の筋力低下はなかった。挺舌は正中であり、口蓋は対称であり、口蓋垂変位はなかった。握力（両手 4～5）と左肩（痛みのため 4～5）を除いて、筋力は MMT 5 と評価された。pronator drift test は陰性。全ての筋群において筋トーンスは正常であった。繊細な触覚とピンプリック感覚は、両腕で損なわれておらず、両脚で対称的に脛のレベルまで低下が見られた。両方の足で振動感覚の低下と左右の拇指の位置覚の著しい低下を認めた。患者が立つことができなかつたため、ロンベルグ試験は実施できなかった。上腕二頭筋および三頭筋の反射は、両方の腕で 1+ と評価された。膝蓋とアキレ

ス腱深部反射は消失していた。足底反応は左右とも屈曲した。指鼻試験で動揺的な振戦が明らかになった。歩行検査では、2人の援助が必要であり、顕著な運動失調（ビデオ1）を認めた。患者の足は、地面を打つように歩行していたことが特徴的でした。残りの身体所見は正常であった。

振動覚・位置覚の異常、失調性歩行は脊髄後索の障害を示唆する。また深部腱反射の消失を認めていることからニューロパチーの存在が考慮され、梅毒、ビタミン B12 欠乏症、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、葉酸欠乏症などが鑑別に上がる。

クレアチニンは 7.9 mg/dl で、その他電解質異常はなかった。ヘモグロビンは 8.3g / dL であり、MCV は 84fl（基準範囲は 78～94）であった。血小板数と白血球数は正常であった。Venereal Disease Research Laboratory（VDRL）検査は陰性であった。ビタミン B12 は 1207pg/mL（正常範囲、180～914pg/mL）であった。葉酸は 20.3ng/mL（5 正常範囲、5.3～14.2ng/mL）であった。甲状腺刺激ホルモンは正常で、HIV 抗体検査は陰性であった。鉄は正常で網状赤血球指数は 0.5%であった。

血液検査の所見の中で、クレアチニンの上昇、正球性貧血、網状赤血球数の低下は末期腎不全によるものであると考えられる。脊髄後索の障害が疑われたため VDRL 検査が実施されたが陰性でありビタミン B12 および葉酸の低下は認めなかった。よって神経学的な画像検査や脳脊髄液の検査が必要であると考えられた。

腰椎穿刺を施行した。初圧は測定されなかった。1 本目は有核細胞は認めず、14 個の赤血球を含んでおり、4 本目は 2 個の有核細胞を認め、赤血球は認めなかった。グルコースは、64mg/dL（3.6mmol/L;正常範囲、40～70/dL [2.2～3.9mmol/L]）、蛋白は 51mg /dl（基準、50mg /dL）であった。脳脊髄液の培養は陰性であり、サイトメガロウイルス、EB ウイルスおよび水痘帯状疱疹ウイルスの PCR 試験の結果は陰性であった。

脳脊髄液検査所見からは細菌やウイルス感染は否定的であった。蛋白は細胞数に比して軽度上昇していた。急性の運動失調という症状から考慮すると、ギランバレー症候群による感覚性運動失調症を考える必要がある。しかし患者の脳脊髄液所見では軽度の細胞と蛋白の解離所見しか認めておらずギランバレー症候群の可能性は低いと考えられていた。抗ミエリン関連糖タンパク質性ニューロパチーは、進行性の遠位感覚運動失調症として現れる疾患であるため考慮されるべきである。脊髄の画像検査を行う必要があると考えられた。

MRI を施行した。頸椎の C5-6 間と C6-7 間で椎間板の変性が強く、脊髄の圧迫所見を認めた。T2 強調画像では髄内の後索と傍正中核に高信号域が C2-3 間から C5-6 間にかけて連な

っている所見を認め、亜急性連合性脊髄変性症が疑われた。脊髄の拡張は認めなかった。胸髄はほとんど正常であった。腰仙椎部ではL2椎体内に骨島を認めたが、馬尾部では所見はなかった。脳MRIでは、梗塞、頭蓋内出血、腫瘍、または浮腫は認めなかった。

MRI上の脊髄後索における高信号は、多くの疾患によって生じうる。代謝性の原因が最も一般的であり、その中でビタミンB12欠乏による亜急性連合性脊髄変性が有名な原因であるが、この診断は除外されている。亜酸化窒素中毒も原因として考えられるが、患者はこの曝露歴はない。他の原因には、葉酸欠乏（除外されている）、ビタミンE欠乏、および銅欠乏が含まれる。

脊髄後索に病変を生じるいくつかの疾患があり、そのうちに梅毒感染による脊髄癆やHIV感染などがあるが検査結果から考慮すると否定的である。ヒトTリンパ好性ウイルスも脊髄後索の障害を引き起こす。自己免疫性疾患の中ではシェーグレン症候群や腫瘍随伴症候群が考えられるが、シェーグレン症候群や悪性疾患を示唆する病歴はないため考えにくい。白質ジストロフィーは通常脊髄病変を伴わないが、白質で構成されている後索も障害される可能性はある。しかしMRIで脳に病変を認めていないため白質ジストロフィーには合わない。脊椎動脈の閉塞が原因であれば脊髄腹側にも生じるが後脊髄動脈の閉塞の場合後索のみ障害されることがある。

α -トコフェロールは、 1.01mg/dL ($23.4\ \mu\text{mol/L}$; 正常範囲、 $0.55\sim 1.80\text{mg/dL}$ [$12.8\sim 41.8\ \mu\text{mol/L}$]) であった。抗ミエリン関連糖タンパク質抗体の上昇は認めなかった。セルロプラスミンは、 4mg/dL (正常範囲、 $20\sim 56$) 未満であった。銅は $10\ \mu\text{g/dL}$ ($1.6\ \mu\text{mol/L}$; 正常範囲、 1dL 当たり $75\sim 145\ \mu\text{g}$ [$11.8\sim 22.8\ \mu\text{mol/L}$]) 未満であった。亜鉛は、 $134\ \mu\text{g/dL}$ であった ($20.5\ \mu\text{mol/L}$ 、正常範囲は、 $10.1\sim 16.8\ \mu\text{mol/L}$ で $66\sim 110\ \mu\text{g/dL}$)。

α -トコフェロールは正常であった。セルロプラスミンは低値で、ウィルソン病に見られるような銅過剰、または銅欠乏のいずれかと関連している可能性がある。臨床的に、この患者の所見は銅欠乏と一致していた。血清銅は重度の欠乏を呈し、血清亜鉛は高値であった。過剰の亜鉛は腸管の細胞の銅に結合するタンパク質を活性化し、腸管からの銅吸収を阻害することがある。患者が亜鉛の補給を受けており、血清亜鉛濃度が高いことを考えると、後索疾患を伴う重症脊髄症は、外因性亜鉛摂取に伴う銅欠乏症に関連している可能性が最も高い。

亜鉛投与は中止された。銅投与による治療は、1日2mgで開始し、5日間静脈内投与した。治療開始5日目までに、患者の歩行は著しく改善され、独歩可能となった。両側拇指の位置覚障害は消失したが、手足の感覚異常は残存し続けた。治療は、毎日6mgの経口での銅補

給に移行した。退院前の血清銅は、 $23\mu\text{g/dL}$ ($3.6\mu\text{mol/L}$) に上昇し、短期リハビリセンターに退院した。退院後6ヶ月間、患者は歩行異常の出現なく経過した。

COMMENTARY

患者は、3日間の歩行障害の病歴を示し、手足の感覚、振動覚、および位置覚の障害が判明した。T2強調MRI上に示された脊髄の高信号域は、亜急性連合性の変性を疑わせる所見であった。検査では、脊髄後索疾患（ビタミンB12欠乏症、葉酸欠乏症、HIV感染症、神経梅毒など）の一般的な原因は除外されました。彼女の既往歴には、シェーグレン症候群、亜酸化窒素の毒性、化学療法（ネララビンなど）の副作用などを疑うものではありませんでした。最終的には亜鉛の上昇を伴う、銅欠乏の状態であることが判明した。

銅欠乏による脊髄症の患者は、典型的には、歩行困難、手足の感覚異常、および血球減少症を呈する。脊髄後索の機能障害、感覚神経障害または運動神経障害（ときに両方）による感覚性運動失調、腱反射の減弱、時には痙攣性の不全麻痺など。上位運動ニューロン兆候は、今回の患者では現れていないが、必ず生じるものではない。

典型的には銅欠乏症における白血球減少または貧血などの血液学的異常は、神経症状に先行する。正球性および小球性貧血も起こりえるが、典型的には大球性である。骨髓生検では、骨髓異形成症候群と一致する所見が得られる。銅欠乏症の患者では血清銅とセルロプラスミンは低値を示す。銅の欠乏に至る亜鉛過剰の患者では、通常血清亜鉛は高値を示し、尿中の銅排泄は通常低いが、両方とも正常である場合もある。

脊髄MRIではT2強調画像にて頸部から胸部脊髄中心部の高信号域を呈し、亜急性連合性脊髄変性症と区別がつかないことがある。神経症状は感覚・運動障害のどちらも生じうる。体性感覚誘発電位試験にて末梢神経障害もしくは中枢神経障害の所見を示す。腰椎穿刺ではこの患者のように、正常細胞数、蛋白の軽度上昇を示すとされている。

銅は、神経系、血管系、血液学系および骨格系機能の維持に必要な多くの酵素反応において補酵素として機能する微量元素である。上で述べた神経学的および血液学的症状に加えて、骨粗鬆症および骨格異常が銅欠乏患者に生じ得る。成人では、銅欠乏症は血糖とコレステロール上昇と心血管リスクの増加と関連している可能性がある。銅が関与する反応には、ミトコンドリア呼吸鎖における電子伝達と酸化的リン酸化、抗酸化反応、カテコールアミン合成、神経ペプチドおよびペプチドホルモンのプロセッシング、および脳における鉄代謝を含む。

銅は遍在しており、バランスの取れた食事に含まれている。銅吸収は、胃および近位十二

指腸で起こる。亜鉛が摂取されると、腸細胞内のメタロチオネインが発現される。メタロチオネインは、銅と高い親和性で結合する細胞内物質である。亜鉛の摂取量の増加はメタロチオネイン発現の増加をもたらす、多くのメタロチオネインが銅に結合する。この銅は腸細胞にとどまり、腸の細胞が脱落すると糞便中に失われるため銅欠乏に陥る。

腸管の手術を受けた患者、セリアック病の患者は、銅欠乏のリスクがある。今回の患者の場合と同様に、亜鉛補給は末期腎疾患の患者には頻りに処方されている。銅欠乏の原因としてまれに、メンケス病などの遺伝性疾患（x連鎖性疾患で、腸細胞でのタンパク質の変異が原因で銅の取り込みが阻害される）メンケス病は発達遅延、てんかん、進行性の神経学的症状が出現する。また特発性の銅欠乏症も20%以下の割合で存在するとされている。

銅欠乏に起因する骨髄疾患に対する標準化された治療レジメンは存在しない。銅を経口投与することがしばしば用いられており、55人の患者を集めたレビューでは、銅の1日投与量は2~4mgの銅元素に相当したが、一部の患者では最大8~9mg必要であった。銅の補給に加えて外因性の亜鉛源を取り除く必要がある。

血液学的異常は一般的に銅の補充によって改善するが、神経症状の改善はより多様である。銅欠乏症の患者16人のレビューでは、銅補充の開始後8~12週間以内に15人の患者のうち14人（93%）で血球減少が改善されたが、神経症状を有する12人の患者のうち3人は神経学的な改善を認め、5人の患者は変化がなく、4人は治療したにも関わらず悪化した。神経学的機能および血液学的変数の改善は、補充の開始から早くも6か月、遅くも2年6か月後に認める（中央値は4~7ヶ月）と報告されている。今回の患者のように急速に回復している例は報告されていない。

特徴的な合併症が出現するにもかかわらず、銅欠乏症は一般的に診断まで時間がかかる。あるレビューでは、症状の発症から亜鉛誘発性低銅欠乏症の診断までの中央値は12ヶ月であった。

今回の症例では、亜鉛中毒による銅欠乏症が後索障害を引き起こしていた。治療にて、患者の神経症状が軽減され、迅速な診断と治療の重要性が強調された。