

64歳の女性が倦怠感と息切れで救急部に来院した。彼女の症状は3か月前から持続していた。ここ数週間、短い距離を歩いたり階段を登ったりするときに息切れの増悪があった。胸部の不快感や動悸はなく、乾性咳嗽はあったが、発熱、悪寒、発汗は認めなかった。ふらつきを感じた後、2回転倒したことがあったが、頭を打ったり意識を失ったりはしなかった。足のしびれ、歩行障害、筋力低下は認めなかった。

倦怠感は様々な鑑別疾患で認められ、筋力低下または過度の眠気の有無を確認すべきである。労作性呼吸困難からは、心血管または肺の疾患が懸念される。転倒と立ちくらみは、貧血や、体液の3rd spaceへの喪失、経口摂取不足などによる血管内容積の低下が示唆される。神経障害または歩行障害による失神と転倒の鑑別は、病歴と検査結果によって可能となる。

彼女には、片頭痛、うつ病、上室性頻拍、およびアルコール依存症の既往があったが、3年前から禁酒していると言っていた。内服薬には、エシタロプラム (20 mg/day) と、片頭痛に対してメトクロプラミド (必要時1日4回10 mg)、スマトリプタン (必要時100 mg)、ベラパミル (眠前240 mg) が含まれていた。既知のアレルギーは無し。17.5 pack-years (=BI 350)の喫煙歴があり、3年前に禁煙していた。

上室性頻拍の病歴からは、彼女の症状の原因として悪性頻脈性不整脈が懸念される。また喫煙歴から、慢性閉塞性肺疾患や肺癌などの肺疾患のリスクが高まる。

さらに評価すると、彼女は、症状が現れる前の3か月間、毎日嘔気があったという。彼女曰く吐き気は片頭痛によるもので、メトクロプラミド内服でいくらか軽減したという。食欲不振、軟便 (1日3回まで)、および5.5kgの体重減少があり、下血や血便、腹痛はなかった。夜間の下痢や、特定の食物に伴う軟便はなかった。以前は、彼女は規則正しく一日おきに正常な排便をしていた。3年前に大腸内視鏡検査を受け、有意な所見を認めていなかった。

メトクロプラミドによって軽減する吐き気存在は、胃運動機能不全の疑いを高める。しかし、胃運動機能不全は慢性下痢とは無関係である。慢性下痢は、免疫能のある宿主の感染症とは無関係であることが多く、内分泌、浸透圧、吸収不良が原因となっている可能性がある。緩く、悪臭のする便や、軽度の胃腸症状 (食欲不振、鼓腸、腹部不快感) といった病歴は、吸収不良と最も一致し、それは一般的に体重減少をもたらす。

身体検査では、体温は36.3°Cで発熱はなかった。Room airで、HR91bpm、BP96/51 mm Hg、SpO2 100%であった。痩せており、疲弊して見えた。眼瞼結膜は蒼白で、頸部・鎖骨

上リンパ節腫脹は認めなかった。心拍数とリズムは正常で、グレード 2/6 の収縮期雑音があった。頸静脈怒張は無かった。呼吸音は清明であり、腹部は平坦・軟で圧痛なし、肝脾腫も認めなかった。下腿浮腫はなく、あざや点状出血も認めず、足や手のばち指やチアノーゼも無かった。歩行は正常で、四肢の筋力低下なく、位置覚、触覚、温度覚は正常であった。深部腱反射は全体で2+で、バビンスキー反射は陰性であった。座位から立位をとる際に立ちくらみを感じると報告したが、血圧に起立性の変化はなかった。

検査結果からは血管内容量の減少が考えられるが、結膜蒼白からは貧血が疑われる。体液過剰または一次性肺疾患の所見は無かった。

Na133mmol/L, BUN15 mg/L, Cre1.2 mg/L, WBC1990/ $\mu$ L, Hb3.8 g/dL, plt21.4 万/dL であった。白血球数は、72.8%の好中球、10.1%のリンパ球、16.1%の単球、0.5%の好酸球、および0.5%の未熟顆粒球であった。MCVは112 fl (正常範囲 80~95)、RDWは18.6% (正常範囲、11.5~14.5) で、Retは0.7%であった。彼女は入院時に3単位の赤血球輸血を受け、Hb3.8 g/dLから6.4 g/dLに増加した。数日後、さらに2単位輸血され、正常な反応を示した。

重症の大球性貧血および白血球減少症は、骨髄産生障害または末梢血中の赤血球の破壊亢進の可能性がある。網状赤血球数の増加が見られないことから、骨髄産生の障害が示唆される。大球性貧血の潜在的な原因には、巨赤芽球性貧血 (最も一般的には、ビタミン B12 または葉酸欠乏、またはメトトレキサート、アザチオプリン、ヒドロキシウレアなどの DNA 合成障害を引き起こす薬剤による)、原発性骨髄障害 (骨髄異形成症候群[MDS]、再生不良性貧血、白血病を含む)、肝疾患、長期アルコール摂取、甲状腺機能低下症などが挙げられる。大球性貧血を伴う白血球減少症は、原発性骨髄疾患、巨赤芽球性貧血、薬剤性、および銅欠乏症の患者に見られる。

末梢血塗抹標本では、大型赤血球および異型赤血球を認めたが、破碎赤血球や球状赤血球は認めなかった。白血球の数は少なく、好中球は低分葉であった (図 1)。血小板の数、サイズは正常でした。

二葉の好中球は、疑ペルゲル核異常 (後天性ペルゲル・ヒュエット異常) を示唆している。これは、MDS、AML、および薬物毒性にて認められる。

乳酸脱水素酵素は 168 U/L (通常範囲、135~225)、Fe176  $\mu$ g/dL (32  $\mu$ mol/L) (通常範囲 37~158  $\mu$ g/dL [7~28  $\mu$ mol/L])、TIBC275  $\mu$ g/dL (49  $\mu$ mol/L) (正常範囲、220~460  $\mu$ g/dL [39~82  $\mu$ mol/L])、Ferritin914  $\mu$ g/L (正常範囲、10~170)、ビタミン B12 281 pg/mL

(210 pmol/L) (通常範囲、250 から 900 pg/mL [180 から 660 pmol/L])、および葉酸 11.9 ng/mL (27 nmol/L) ) (通常範囲、5.2 ng/mL 以上[12 nmol/L])。ホモシステイン濃度 8 μmol/L (正常範囲、5~12) であり、メチルマロン酸 0.11 nmol/L (正常範囲、<0.40) であった。直接クームス検査は陰性で、TSH2.28 mIU/mL (正常範囲、0.50~5.70) であった。5 か月前の検査では、WBC7610/μL, Hb11.9 g/dL, plt23.5 万/μL であった。

乳酸脱水素酵素正常、網状赤血球数の減少、およびクームス試験陰性は、溶血の所見とは反する。鉄欠乏は認めない。ビタミン B12 正常下限に近いが、メチルマロン酸およびホモシステインの上昇がないことはビタミン B12 欠乏と矛盾している。骨髄検査は、重度の貧血と白血球減少の原因を特定するために必要である。偽ペルゲル核異常を考えると、基礎疾患である骨髄障害、特に MDS が懸念される。

患者は骨髄生検を受けた (図 2A から 2E)。吸引塗抹標本は、骨髄球系前駆細胞および赤芽球系前駆細胞に空胞形成を示した。芽球の割合は上昇しておらず、環状鉄芽球が認められた。生検標本は相対的な骨髄過形成を伴う正常細胞性骨髄であり、赤血球成分の減少、未熟骨髄系前駆細胞の増多、および巣状の巨核球異形成を伴っていた。骨髄吸引液の核型分析と次世代シーケンスは正常であった。

骨髄過形成、環状鉄芽球、多数の未熟骨髄系前駆細胞、および軽度の異形成が MDS 患者にみとめられる。ただし、クローンの細胞遺伝学的または分子的異常がないため、MDS である可能性はほとんどない。MDS で見られる異形成に類似し、血球減少を示しうる非クローン性の病態として、栄養不足 (ビタミン B12、葉酸、または銅)、SLE や RA などの自己免疫疾患、およびメトトレキサートやアザチオプリンなどの薬物が挙げられる。環状鉄芽球は、ミトコンドリアの鉄代謝異常に関連する形態学的所見であり、鉛中毒、アルコール使用障害、ビタミン B6 欠乏、および銅欠乏の患者にも認められる。多系統における異形成、環状鉄芽球、および骨髄球系前駆細胞・赤芽球系前駆細胞における空胞形成という組み合わせは、銅欠乏に関連している。亜鉛の過剰は銅欠乏症の一因となる可能性があるため、この患者の亜鉛レベルとともに銅レベルを評価する必要がある。

亜鉛レベルは、亜鉛の過剰が銅欠乏の一因となる可能性があるためです。亜鉛と銅のレベルが評価されました。亜鉛レベルは 1 デシリットルあたり 247ug (1 リットルあたり 37.8 umol) (通常範囲、1 デシリットルあたり 66 から 110 ug [10.1 から 16.8 Hmol 1 リットルあたり] )、銅レベルは 1 デシリットルあたり 10 ug 未満 (1 リットルあたり 1.6 μmol 未満) (通常範囲、デシリットルあたり 75~145 μg [リットルあたり 11.8~w22.8 μmol])。

銅レベルは、重度の血液欠乏または神経学的異常を伴う重度の銅欠乏症状でした。貧血、

白血球減少、および骨髄の異形成変化の所見は、銅欠乏と一致しています。銅欠乏症の一般的な原因には、栄養失調、吸収障害、亜鉛消費過剰が含まれます。患者の体重減少および軟便、軟便の既往歴は吸収不良の原因の評価を促し、過剰な亜鉛消費の原因を特定するために追加の履歴を取得する必要があります。

患者は、亜鉛を含むのど飴、サプリメント、義歯クリーム、または洗口液の使用はないと報告しました。銅欠乏症の発見と彼女の軟便、吐き気、および体重減少の既往により、患者は食道胃十二指腸鏡検査 (EGD) を受け、胃食道、胃体および胃洞のびまん性紅斑性粘膜および検査した十二指腸全体でスカラップが形成された粘膜が明らかになりました。(図 3A および 3B)。胃体と十二指腸の生検標本が得られました。十二指腸生検 (図 4A および 4B) は、部分的絨毛鈍化および多数の上皮内リンパ球 (100 腸細胞あたり 50 を超える) を伴う粘膜を明らかにした。

患者には過剰な亜鉛摂取の履歴はありませんでした。亜鉛の取り込みは、腸細胞でのメタロチオネインの産生を促進することにより、銅欠乏の一因となり、腸細胞で銅を隔離します。患者の EGD と生検の結果は、セリアック病を示唆しています。患者をさらに評価するには、セリアック病の診断に高い感度と特異性を示すトランスグルタミナーゼ (tTG) IgA 抗体検査をお勧めします。

患者の tTG IgA および IgG 抗体のレベルは、それぞれ 68 CU (正常範囲、0~19) および 28 CU (正常範囲、0~19) で上昇しました。銅染色は、患者の十二指腸生検標本で行われ、腸細胞の過剰な銅は明らかになりませんでした。

これらの発見は、セリアック病の診断を裏付けています。セリアック病の治療には、グルテンを含まない食事への生涯にわたる慎重な遵守が含まれます。コントロール不良のセリアック病に関連する長期の合併症には、栄養不足、貧血、骨密度の低下、小腸の腸管関連 T 細胞リンパ腫のリスク増加が含まれます。腸細胞に過剰な銅が存在しないことは、この患者の亜鉛過剰レベルが銅欠乏症の主な原因ではなかったことを示唆しています。

2 週間にわたって、患者の貧血は、8 回の投与で毎日投与される 2 mg の静脈内塩化銅に反応した。ヘモグロビンのレベルは、1 デシリットルあたり 7.7 g から 10.1 g に増加しました。しかし、彼女は安静時に低酸素血症を悪化させていました。彼女は、SpO<sub>2</sub> 89%まで低下し、鼻カニューレから毎分 2 リットルの割合で酸素補給を与られました。投与量は 2 日間で 6 リットル/分に増加しました。胸部のコンピューター断層撮影 (CT) により、軽度の両側性間質性および肺胞性浮腫が明らかになった。彼女は病気の初期段階で輸血による過負荷の量の推定診断のために利尿薬で治療されました。十分な利尿後のフォローア

アップ胸部 CT により、気管支周囲および胸膜下のすりガラス状陰影の増加を伴う徐々に悪化し、両方の肺、特に上葉で小葉間中隔肥厚が明らかになった。症状の観点から、彼女は乾いた咳をし続け、低酸素症のままでした。彼女は連続洗浄による気管支鏡検査を受け、徐々に赤血球数が増加しました（チューブ1はマイクロリットルあたり1950の赤血球、チューブ2は2960、チューブ3は9650でした）。肺胞出血と一致する結果です。ヘモジドリンを含むマクロファージが検出されました。

患者の気管支鏡検査の結果は、肺ヘモジドローシスに関する懸念を引き起こします。この状態は、びまん性肺胞出血の再発エピソードを経験した人で最も頻繁に特定されます。この患者の場合、追加の考慮事項は、セリアック病に関連する肺ヘモジドローシス、またはレーン・ハミルトン症候群です。

患者の全体的な症状は、セリアック病に伴うびまん性肺胞出血と肺ヘモジドローシスと一致すると考えられました。彼女はグルテンフリーの食事の維持に関して栄養士からカウンセリングを受けました。彼女の貧血および白血球減少症は、銅の静脈内補充の数週間後に解消し、経口グルコン酸銅（1日2mg）による維持療法を受けました。グルテンを含まない食事は、胃腸および呼吸器症状の軽減をもたらし、胸部レントゲン写真の繰り返しにより、4週間後の両側斑状間質性混濁の改善が示され、最初の画像の12週間後に完全に消散しました。

この患者は、疲労、息切れ、体重減少、悪心、および軟便を呈した。さらなる評価により、大球性貧血および白血球減少症が示され、銅欠乏症およびセリアック病の診断につながった。彼女の経過は、レーン・ハミルトン症候群に起因する肺胞出血に関連した肺の病態によって複雑化した。全体として、セリアック病に関連した吸収不良が重度の銅欠乏症をもたらした銅欠乏症は西欧諸国ではまれです。西欧諸国には乾燥マメ科植物、全粒穀物、ナッツ、レーズン、肉、魚、家禽を含む食用銅の豊富なソースがあります。銅は、十二指腸の管腔表面に発現する銅輸送体1（CTR1）によって上部消化管に吸収されます。銅欠乏症は、胃バイパス手術、吸収不良、または亜鉛過負荷の他の原因の既往歴のある人、および非経口栄養のみを摂取している人に発生します。後天性銅欠乏症には、典型的には可逆的な血液学的症状と、回復する可能性が低い神経学的症状の両方があります。血液学的症状には、貧血、好中球減少症、および（まれな場合）血小板減少症が含まれます。貧血は正球性、小球性、または大球性であり得る。この変動の原因は不明です。骨髄の評価では、多くの場合、未熟な骨髄前駆体、異形成、および環状鉄芽球の多くが明らかになります。これらの所見はMDSの誤診につながる可能性があります。12神経学的所見には、末梢神経障害と反射低下だけでなく、ビタミンB欠乏症と同様に、脊柱に影響を与える脊髄障害の年齢が含まれます。患者は痙性歩行と感覚性運動失調を呈することがあります。この患者

は亜鉛レベルが高いことが注目されました。過剰な亜鉛は、腸細胞の銅を封鎖することにより銅の吸収を損ない、その後、腸細胞は脱落します。しかし、明確な理由から、亜鉛の過剰摂取がない場合でも、銅欠乏症の人で亜鉛レベルの上昇が報告されています。この患者の十二指腸生検標本は、腸細胞に過剰な銅を示さなかった。亜鉛過剰は、彼女の銅欠乏の主な原因ではなかった。銅欠乏によって媒介される血球減少のメカニズムは、不完全に理解されている。銅は、ヘファエスチン、セルロプラスミン、シトクロムcオキシダーゼなど、いくつかの酵素の重要な補因子です。3つの酵素はすべて、鉄輸送およびヘム合成に重要なオキシダーゼ機能を持っています。銅欠乏症の白血球減少症は、CD34+前駆細胞の障害のある自己再生および分化阻害に関連しているようです。銅欠乏症はいくつかの症例シリーズにおけるセリアック病の合併症として報告されていました。白血球減少、貧血、または脊髄症の人では、ビタミンB欠乏症と同様に考慮すべきです。この患者には特発性肺ヘモシドーシス、レーン・ハミルトン症候群と呼ばれるセリアック病のまれな合併症もありました。グルテンを含まない食事は肺ヘモジデロシスを逆転させる可能性があります。グルココルチコイドはより症候性の患者に使用されます。本症例は、骨髄神経障害を伴うまたは伴わない異形成および血球減少症患者の銅欠乏を考慮することの重要性を強調しています。この患者が銅欠乏症であるという認識がセリアック病の診断につながり、銅補充とグルテンを含まない食事の組み合わせにより、顕著な臨床的改善がもたらされました。