



Title	静脈栄養時の銅代謝に関する研究：銅欠乏症を中心として
Author(s)	藤田，宗行
Citation	大阪大学，1997，博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40398
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	藤 田 宗 行
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 8 1 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 9 年 1 月 31 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	静脈栄養時の銅代謝に関する研究 —銅欠乏症を中心として—
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岡 田 正 (副査) 教 授 松 田 暉 教 授 谷 口 直 之

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

長時間にわたる静脈栄養 (TPN) 施行症例の増加とともに種々の心須微量元素欠乏症が報告されている。銅欠乏症 (以下本症) もその一つであるが、本症の病態、TPN 時における銅代謝・至適投与量については、未だ明らかではない。そこで本研究では、これらの点を明らかにすべく自験銅欠乏症を分析し、次いで TPN 施行症例を対象として、各種銅パラメータの推移を検討するとともに経静脈的銅至適投与量についての検討を行った。

〔方 法〕

対象は、1978年から1987年までの10年間に絶食下に TPN を施行した成人82症例 (男性44例, 女性38例, 平均年齢 55 ± 16 歳) である。この他健常成人556人 (平均年齢 52 ± 18 歳) を対照群とした。TPN は、中心静脈カテーテルを通じて高張ブドウ糖電解質液にアミノ酸製剤, ビタミン類を混合したものを持続注入した。血漿, 赤血球, 尿中銅値は、原子吸光度計 (フレイム法) により、血漿セルロプラスミン値は、一元免疫拡散法により測定した。数値は、mean \pm SD で表わし、統計処理は、Paired t, Student t, Cochran-Cox test により行った。なお今回 TPN の経過中低銅血症 (血漿銅値 $81 \mu\text{g/dl}$ 未満) を示しかつ白血球減少 ($4300/\text{mm}^3$ 未満), 血漿セルロプラスミン値の低下 (20 mg/dl 未満) を伴い、銅投与によりそれらが改善を示したものを銅欠乏症と定義した。

〔成 績〕

1) 自験銅欠乏症の検討: 対象82症例のうち3例 (男性, 18, 45, 68歳) が、TPN 開始後それぞれ29, 8, 34週目に銅欠乏症を来した。いずれの症例も瘻孔からの多量の腸内容漏出, 嘔吐および強い下痢など消化吸収障害を有していた。これら3例の TPN 施行前, 発症時, 改善時の血漿銅, セルロプラスミン, ヘモグロビン値, 白血球数は、以下の如くであり、いずれも発症時には前値 (セルロプラスミン値を除く) および対照群値に比べ低値を示し、銅投与による改善時には上昇を示した。

	〔欠乏症発症例〕			〔対照群〕
	前値	発症時	改善時	
血漿銅値 μg/dl	72±15	5±2	90±14	90±18 (n=27)
セルロプラスミン値 mg/dl	測定せず	4±1	21±7	27±7 (n=10)
ヘモグロビン値 g/dl	10.7±1.0	8.4±0.7	9.7±3.3	15.5±1.1 (n=250)
白血球数 /mm ³	7000±2890	1900±520	5700±1430	5900±1600 (n=500)

II) TPN 施行後14週目までの各種銅パラメータの経時的変動：血漿銅値は、施行前値（124±42 μg/dl）で健常人値（99±18 μg/dl）よりもむしろ高値を示したが、4週目（93±40 μg/dl）以降施行前値を有意に下回り6週目（77±38 μg/dl）以降は健常人値に比し有意の低値を示した。血漿セルロプラスミン値は、2週目（29±6 mg/dl）以降前値（33±6 mg/dl）に比し有意の低値を示したが、健常人値（27±7 mg/dl）とは差を示さなかった。赤血球銅値は、6週目（73±12 μg/dl）以降健常人値（88±5 μg/dl）を有意に下回り、14週目（66±13 μg/dl）に至り前値（86±19 μg/dl）を下回った。尿中銅排泄量（24時間蓄尿）は、14週目（61±34 μg/日）まで前値（62±70 μg/日）、健常人値（51±11 μg/日）と差を示さなかった。

III) TPN 時銅至適投与量の検討：TPN 症例を銅投与量によって無作意に3群に分ち、A群：非投与、B群：300 μg/日、C群：600 μg/日投与とし銅至適投与量の検討を行った。なお銅投与は、CuCl₂・2H₂O 溶液（1アンプル1 ml、銅元素300 μg 含有）を輸液に混入して TPN 開始より連日投与した。TPN 施行6週目における ABC 各群の血漿銅値の前値に対する変動率は、A：60±24%、B：91±35%、C：112±51%でA群では前値に比し有意な減少率を示したが、B群では低下はみられずC群では mean 値は上昇を示した。また各群間ではA群とB群、A群とC群間で差がみられた。一方施行6週目における血漿セルロプラスミン値の変動率は、A：81±11%、B：96±34%、C：95±46%とA群で施行前値に比し有意の減少率を示したが、B、C群では差がみられなかった。また3群間では有意差はみられなかった。そこで銅投与期間をさらに14週まで延長し検討を行った。なおC群では6週目で血漿銅値が投与前値を上回る傾向がみられたので銅中毒の危険性を考慮してB（300 μg/日投与）群についてのみ検討を行った。血漿銅値は、施行前（125±38 μg/dl）から施行後14週（117±23 μg/dl）に至るまでほぼ健常値域を維持した。セルロプラスミン値は、施行前値とは差を示さなかったが、健常人値とは14週目（38±7 mg/dl）に至り有意に高値を示した。

〔総括〕

- 1) TPN 時銅欠乏症自験3症例では、いずれの症例も消化吸收障害を呈する疾患・病態を有しており血漿銅・セルロプラスミン値の低下、白血球減少、低色素性貧血を呈し銅投与により改善がみられた。
 - 2) 銅非投与下 TPN において、血漿銅値は、TPN 施行4週目以降14週目まで施行前値に比し有意の低下を示し、6週目以降健常人値を有意に下回った。血漿セルロプラスミン値は、TPN 施行2週以降14週目まで施行前値に比し有意の低値を示したが、健常人値とは14週目まで差がみられなかった。赤血球銅値は、TPN 施行14週目に至り施行前値に比し有意の低値を示し、6週以降14週目まで健常人値を有意に下回った。尿中銅排泄量（24時間）は、TPN 施行14週目まで施行前値および健常人値と差を示さなかった。
 - 3) TPN 時銅300 μg/日の連日静脈内投与で血漿銅値は、TPN 施行14週目まで健常値域を維持した。なお投与期間中は、中毒症状を呈した症例は、認められなかった。
- 以上より TPN における銅投与の必要性が示され、その至適投与量は、300 μg/日で妥当であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

長期にわたる静脈栄養(TPN)施行症例の増加とともに種々の必須微量元素欠乏症が報告されている。銅欠乏症(以下本症)もその一つであるが、本症の病態、TPN時銅代謝・至適投与量については未だ明らかにされていない。本研究では、これらの点を明らかにすべく自験銅欠乏症を分析し、次いでTPN施行症例を対象として各種銅パラメータの推移を検討するとともに経静脈的銅至適投与量について検討を行った。これによって銅欠乏症では原疾患として消化吸収障害を呈する疾患・病態を有し、発症時血漿銅・セルロプラスミン値の低下、白血球減少、低色素性貧血を呈し、銅投与によりこれら所見が改善することが示された。また銅非投与TPN時血漿・赤血球銅値、血漿セルロプラスミン値が低下を示しTPN時銅投与の必要性が明らかにされた。さらにTPN時銅元素300 μg /日の静脈内投与により血漿銅・セルロプラスミン値が健常ないしほぼ健常値域を維持したことより銅至適投与量として300 μg /日が目安となることが示された。このことは今後TPNにおける必須微量元素代謝の解明と欠乏症予防に有用なる知見を提供するものであり学位の授与に値するものと考えられる。