

6.2.3. 銅 (Cu)

1. 基本的事項

1-1. 動態と代謝

銅は、成人の生体内に約 80 mg 存在し、その約 50% が筋肉や骨、約 10% が肝臓中に分布している。臓器重量当たりでは肝臓、脳、腎臓の値が高い。細胞内の銅は、たんぱく質と結合して存在し、遊離の形態（銅イオン）は非常に少ない。細胞内に銅が過剰に存在すると毒性を示す⁹¹⁾ため、体内の銅のホメオスタシスは厳密に調節されている⁹²⁾。ホメオスタシスの維持は、吸収量と排泄量の調節によって行われているが、肝臓が中心的な役割を演じる排泄系の意義が大きい^{93, 94)}。

食事性の銅の吸収には2つの経路がある。ひとつの経路は、二価の銅イオンが、DMT1 (divalent metal transporter 1) と結合して直接吸収されるもので⁹⁵⁾、この経路における吸収は、鉄、亜鉛と競合する⁶⁵⁾。もうひとつは、十二指腸において二価から一価に還元された銅イオンが、小腸粘膜上皮細胞の微絨毛の刷子縁膜に存在する Ctr1 (copper transporter 1) と特異的に結合することによって細胞内へ取り込まれる経路である。吸収された銅は、アルブミンや α_2 マクログロブリンと結合して門脈を経て肝臓へ取り込まれる。この際にも Ctr1 が関与する。取り込まれた銅は、即座にそれぞれの銅シャペロンたんぱく質（銅依存性酵素や銅結合たんぱく質に銅を配分するたんぱく質）と結合して細胞質内を移動し、銅依存性酵素やアポセルロプラスミンなどへ渡される。生成されたセルロプラスミンは血中へ放出される。過剰の銅は、再吸収されない形態となって胆汁へ流出し、糞便中へ排泄される⁹⁴⁾。吸収された銅の約 85% が肝臓から胆汁を介して糞便へ、5% 以下が腎臓を介して尿中へ排泄される。

1-2. 生理作用

銅は、約 10 種類の銅依存性酵素の活性中心に結合して、エネルギー生成や鉄の代謝、細胞外マトリックスの成熟、神経伝達物質の産生、活性酸素の除去など、生物の基本的な機能に関与している^{96, 97)}。

1-3. 欠乏症と過剰症

銅の欠乏症には、先天的な銅代謝異常を示すメンケス病と後天的なものがある。メンケス病は、伴性劣性遺伝疾患であり、血液中銅とセルロプラスミン濃度の減少、肝臓や脳中の銅量の低下が起こり⁹¹⁾、知能低下や発育遅延、中枢神経障害がみられる。一方、後天的な銅欠乏症の原因としては、摂取不足、吸収不良、必要量の増加、銅損失の増加、銅非添加の高カロリー輸液施行、銅含有量の少ないミルクや経腸栄養などがある⁹⁸⁾。欠乏症の主なものには、鉄投与に反応しない貧血、白血球減少、好中球減少、骨異常、成長障害、心血管系や神経系の異常、毛髪の色素脱失、筋緊張低下、易感染性、コレステロールや糖代謝の異常などがある⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾。

銅の過剰症にはウイルソン病がある。常染色体劣性遺伝疾患であり、肝臓や脳、角膜へ銅が顕著に蓄積し、肝機能障害、神経障害、精神障害、関節障害、角膜のカイザー・フライシャー輪などがみられる^{91, 98, 101, 102)}。

2. 推定平均必要量・推奨量・目安量

2-1. 基本的な考え方

アメリカ/カナダの食事摂取基準では、銅の栄養状態の指標として、血漿銅濃度、血清セルロプラスミン濃度、赤血球スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 活性、血小板銅濃度が用いられている¹⁰³⁾。銅の栄養状態の尺度として用いられているこれらの指標の特異性と感度については問題点が指摘されてきたが¹⁰⁴⁾、従来の指標を上回るものは見出されていない¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾。最近、アメリカ/カナダの食事摂取基準¹⁰³⁾を支持する論文が発表されていることより¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾、銅の食事摂取基準は、アメリカ/カナダの食事摂取基準¹⁰³⁾を参考にして策定した。

2-2. 成人 (推定平均必要量・推奨量)

わが国には、成人における銅の必要量について検討した論文はない。そこで、成人の銅の推定平均必要量は、安定同位元素を用いた信頼性の高い2つの論文^{110, 111)}の結果から算定した (表5)。これより、銅の栄養状態を示す指標に変化が認められない最低銅摂取量を、0.66mg/日と0.79 mg/日を平均した0.72 mg/日と考えた。その他の報告でも、銅の栄養状態の維持に必要な摂取量として、0.66 mg/日は不足であるが¹¹²⁾、摂取量を0.8 mg/日から7.5 mg/日に増やしても生化学的な指標は変動しないため¹¹³⁾、0.8~0.94 mg/日が適切であるとされている¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾。これらを考慮すると0.72 mg/日とすることは妥当であろう。そこで、成人の各年齢階級の推定平均必要量は、0.72 mg/日から対象者の体重の平均値 (74.7 kg) を基準として、体重比の0.75乗を用いて外挿した。推奨量は個人間変動による変動係数を15%と見込み、推定平均必要量に1.3を乗じて設定した。

高齢の経腸栄養患者では、銅欠乏症が起りやすいために、血中銅濃度の低下を生じない摂取量として1,000 kcal 当たり0.6 mgを推奨する報告がある¹¹⁴⁾。しかし、健常な高齢者の推定平均必要量が成人 (18~69歳) よりも高いという報告はない。そこで70歳以上においても成人と同じ方法を用いて推定平均必要量を算定した。

2-3. 小児 (推定平均必要量・推奨量)

小児の銅の推定平均必要量について参考のできる報告はない。そこで、成人の値と小児の性及び年齢階級別基準体重に基づき、体重比の0.75乗と成長因子を用いて外挿した。推奨量は、成人の場合と同様に、必要量に関する個人間変動による変動係数を15%と見込んで、推定平均必要量に1.3を乗じて算定した。

2-4. 乳児 (目安量)

日本人の母乳中の銅濃度が、授乳の各期において測定されている⁷⁶⁾。この報告の各期の測定結果の平均値から母乳中の銅濃度は0~5か月が0.35 mg/L、6~11か月が0.16 mg/Lと算出できる。

0~5か月児については、これに哺乳量として0.78 L/日^{22, 23)}を乗じると0.273 mg/日となるため、目安量を丸め処理を行って0.3 mg/日とした。6~11か月児については、この期間の母乳中の銅濃度 (0.16 mg/L)⁷⁶⁾と哺乳量 (525 mL/日)^{115, 116)}及び離乳食からの摂取量 (0.05~0.34 mg/日)⁸¹⁾の中間値から、母乳と離乳食由来の合計摂取量を求めると0.28 mg/日となる。これに丸め処理を行って0.3 mg/日を目安量とした。

表5 銅摂取量と生体銅濃度との関連を調べた結果（要約）

参考文献番号	対象者特性（範囲、または、平均±標準偏差）	銅摂取量（摂取期間）	生化学的指標
110)	男性 11 人 (年齢：22～35 歳, 体重：57～93kg)	1.68 mg/日 (24 日間)	(基準)
		0.79 mg/日 (42 日間)	血漿銅濃度 = 変化なし 尿中銅排泄量 = 変化なし 唾液中銅濃度 = 変化なし SOD 活性 = 変化なし
		7.53 mg/日 (24 日間)	
111)	男性 11 人 (年齢：26±4 歳, 体重：74.3±8.2kg)	0.66 mg/日 (24 日間)	(基準)
		0.38 mg/日 (42 日間)	血漿銅濃度 = 低下 尿中銅排泄量 = 低下 唾液中銅濃度 = 低下 SOD 活性 = 低下
		2.49 mg/日 (24 日間)	差なし

SOD = スーパーオキシドジスムターゼ。

2-5. 妊婦・授乳婦：付加量（推定平均必要量・推奨量）

アメリカ/カナダの食事摂取基準¹⁰³⁾では、胎児の銅保有量は 13.7 mg であるとした報告が参考にされている¹¹⁷⁾。また、妊婦の銅吸収率は、食事によって異なるが、およそ 40% と報告されている¹¹⁸⁾。一方、妊婦ではないものの、より信頼度の高い方法で測定された最近の報告によると、銅の吸収率は 44～67% となっている¹¹²⁾。そこで、銅の吸収率を 60% とみなし ($13.7 \text{ mg} \div 280 \text{ 日} \div 0.6 = 0.08 \text{ mg/日}$)、妊婦の付加量（推定平均必要量）は丸め処理を行って 0.1 mg/日とした。付加量（推奨量）は、個人間変動による変動係数を 15% と仮定し、1.3 をかけ、丸め処理を行って 0.1 mg/日とした。

母乳中の銅濃度は授乳期間が進むにつれて減少する。そこで、授乳期間中の日本人の母乳中平均銅濃度を 0.35 mg/L と推定し⁷⁶⁾、哺乳量 0.78 L/日^{22, 23)}、銅の吸収率 60% を用い、授乳婦の付加量（推定平均必要量）は、 $0.35 \text{ mg/L} \times 0.78 \text{ L/日} \div 0.6 = 0.455 \text{ mg/日}$ 、丸め処理をして 0.5 mg/日とした。付加量（推奨量）は、個人間変動による変動係数を 15% と仮定し、1.3 をかけ、丸め処理を行って 0.6 mg/日とした。

3. 耐容上限量

サプリメントから 10 mg/日の銅を 12 週間継続摂取しても異常を認めなかったとする報告もある¹¹⁹⁾。そこで、健康障害非発現量を 10 mg/日、不確実性因子を 1 とし、耐容上限量を 10 mg/日とした。なお、欧州諸国では耐容上限量を 5 mg/日としており、北米やオーストラリア・ニュージーランドでは 10 mg/日としている¹²⁰⁾。

小児、乳児、妊婦、授乳婦についての報告は見当たらなかったために、耐容上限量は算定しなかった。