

血清セレン測定の意義

Significance of examination of serum selenium

こ だま ひろ こ おか やま かず よ
 児 玉 浩 子¹⁾ : 岡 山 和 代²⁾
 Hiroko KODAMA Kazuyo OKAYAMA

はじめに

セレン欠乏症はまれではあるが、臨床で遭遇することがある。しかし、血清セレンを測定しなければ、診断できない。セレン欠乏症による心不全で死亡した患者がわが国では4例報告されている。セレン欠乏症の要因および症状・所見を十分理解して、セレン欠乏症を疑って、血清セレンを測定することが、セレン欠乏症を診断するに必要不可欠である。

I. セレンとは

セレンの原子番号は34で、周期表では酸素や硫黄と同類の第16族の元素に属しており、金属元素

ではないが、酸化還元反応や抗酸化作用などに関与している(図1)¹⁾。必須微量元素の1つで、摂取量が不足すると欠乏症をきたす。一方、摂り過ぎると過剰症をきたす。「日本人の食事摂取基準2020年版」では、1日推奨量(この量を摂取していると殆どの人は不足しない量)は成人男性で30 μ g、成人女性で25 μ gと非常に微量である²⁾。一方、慢性的に摂取していると健康被害が生じる恐れがある量(耐容上限量)は成人男性で450 μ g/日(70歳以上の男性は400 μ g/日)、成人女性で350 μ g/日である。健康人で通常の食生活を送っている場合は、セレン欠乏やセレン過剰症になることはないが、種々の慢性疾患患者や経腸栄養・静脈栄養を受けている患者で、わが国でもセレン欠乏症が報告されている。しかし、セレン欠乏症は比較的まれであるので、しば

Fe 鉄、Zn 亜鉛、Cu 銅、Mn マンガン、I ヨウ素、Se セレン、Cr クロム、Mo モリブデン、Co コバルト

族 周期	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	H																	He
2	Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
3	Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
6	Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn

必須多量元素 必須微量元素

図1 元素の周期表と人での必須元素
 (文献1)を参考に作成)

1) 帝京平成大学 特任教授

2) 帝京平成大学 健康メディカル学部健康栄養学科
 〒170-8445 東京都豊島区東池袋2-51-4

Teikyo Heisei University

(2-51-4 Higashiikebukuro, Toshima-ku, Tokyo, 170-8445, Japan)

しば見逃されている。診断・治療に関しても2015年まで基準や指針がなかった。そこで、日本臨床栄養学会のミネラル栄養部会が「セレン欠乏症の診療指針2015」を発表した。その後、改定を重ね「セレン欠乏症の診療指針2018」が発表されている³⁾。セレン欠乏症の診断には血清セレン測定が必須である。セレン欠乏症、過剰症の要因・症状を理解して、血清セレンを測定し、早期に欠乏・過剰を診断し適切な対応が必要である。

II. セレンの生体内での代謝・働き

食品中にはセレノメチオニンなどの有機セレン化合物として存在し、腸管からの吸収率は約90%と高く、吸収されたセレンは血液に移行する。排泄経路は主に腎からである。

セレンは体内ではセレノプロテインとして機能しており、人では25種類のセレノプロテインがある。主なセレノプロテインを述べる。

1. グルタチオンペルオキシダーゼ (GPx, glutathione peroxidase)

5つのアイソザイムがあり、過酸化水素や遊離脂肪酸の過酸化物を基質とし、グルタチオンを補酵素として働き、強い抗酸化作用を持つ。

2. チオレドキシン還元酵素 (Txnrd, thioredoxin reductase)

チオレドキシン還元酵素はNADPHを利用し、酸化チオレドキシンの還元を触媒する酸化還元酵素である。3つのアイソザイムがあり、細胞膜、核、ミトコンドリアに存在する。セレン摂取量や酸化ストレスなどで増加する。

3. ヨードチロニン脱ヨウ素化酵素 (DIO, iodothyronine deiodinase)

甲状腺ホルモンのチロキシシン (T_4) をトリヨードサイロニン (T_3) に脱ヨードをする酵素である (図2)。主に、甲状腺組織、肝臓、腎臓で働き、 T_4 から T_3 に変換している。 T_4 は1分子にヨウ素が4個、 T_3 は1分子にヨウ素が3個ある甲状腺ホルモんで、 T_3 の甲状腺ホルモンとしての作用は T_4 に比べて5~10倍と非常に強い。体内で甲状腺ホルモンとして作用しているのは主にフリー T_3 である。

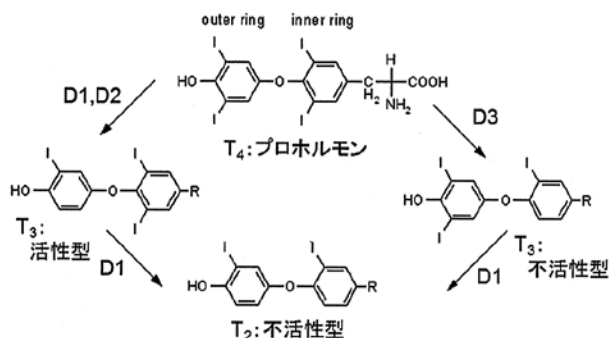


図2 ヨードチロニン脱ヨウ素化酵素による甲状腺ホルモンの脱ヨウ素反応

III. セレン欠乏症の症状とその機序

セレン欠乏症では、心筋症、筋痛症、筋炎、赤血球大球性変化、視力障害、爪白色化、免疫能低下などが発症する。

1. 筋炎：心筋症、筋炎が報告されている。機序としては、セレン欠乏で酸化ストレスが増大することによって、NF- κ B が活性化され、それを介して炎症が惹起されると考えられている (図3)。セレン欠乏の心筋障害として不整脈、拡張性心筋症、心筋障害による心不全が発症し⁴⁾、わが国ではセレン欠乏症による心筋症で4例の死亡例が報告されている³⁾。骨格筋障害として、四肢 (時に下肢) の筋肉痛や筋力低下を発症し、歩行困難をきたす例もある。心筋障害や骨格筋障害はセレン補充で改善する (図4)⁵⁾。

克山病 (Keshan disease) やカシン・ベック病 (Kaschin-Beck disease) は風土病としてセレン欠乏症による心筋障害をきたすと言われているが、他の因子も加味していると考えられている^{2, 3)}。

2. 赤血球の大球性変化：セレン欠乏では、チオレ

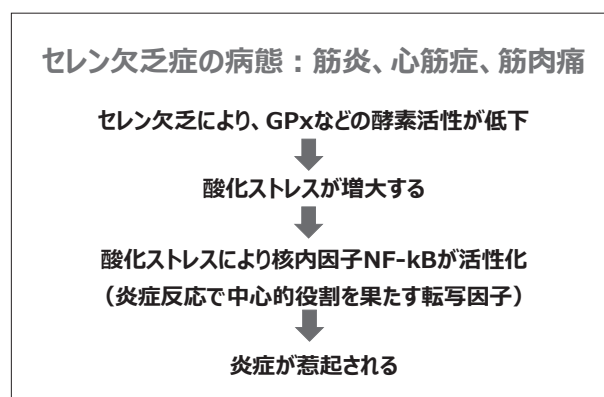


図3 セレン欠乏症の病態：筋炎、心筋症、筋肉痛

ドキシン還元酵素の活性が低下し、DNAの合成障害が起こり、赤血球が大球化すると考えられている。セレンを補充すると速やかに改善する(図5, 6)^{3, 6)}。

3. 視力障害: 視力低下、求心性視野狭窄および視覚誘発電位全視野刺激検査で視神経障害所見が見られることもある。視覚障害はセレンを補充しても改善しない例が多い^{3, 7)}。

4. 爪の変化: 爪床は白色化する(図7)⁶⁾。稲宮らは、白色爪変化しているのは爪床ではなく爪甲自体であり、爪母細胞組織形成にセレンが関与していると考えしている⁸⁾。セレン補充で、改善する^{4, 6, 8)}。



上段(7月7日)では洞性徐脈、期外収縮が認められる。
中段(7月15日)はセレン投与開始後であり、期外収縮は残存しているが徐脈傾向は改善している。

* 全ての症例が同じ経緯を辿る訳ではありません

図4 不整脈を呈した症例における心電図の推移
セレン欠乏症により不整脈を呈した患者における心電図の推移
(文献5)より転載、一部抜粋)

5. 毛髪変化: 脱毛、茶褐色化や、まれであるが巻き毛の状態になると報告されている⁵⁾。

6. 易感染性: 感染症が重症化すると酸化ストレスが亢進し、セレンが消費され、セレン欠乏になる。セレン欠乏状態では、インフルエンザやポリオウイルスでの感染が重症化することや、セレン投与で感染症が改善することが報告されている⁹⁾。最近では、セレン欠乏ではCOVID-19感染が重症化しやすいことやセレン投与で症状の改善が報告されている¹⁰⁾。

7. 神経症状: 妄想、幻覚、構音障害、両上肢の運動・知覚障害が報告されている⁷⁾。

セレン欠乏症の病態: 赤血球の大球性変化

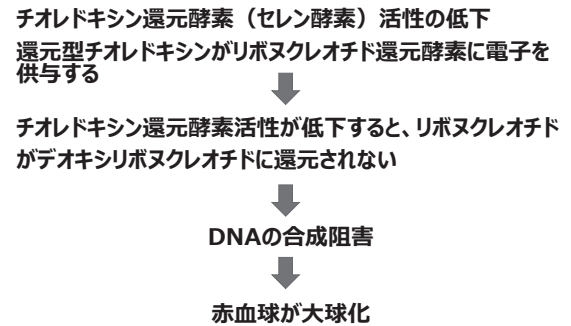
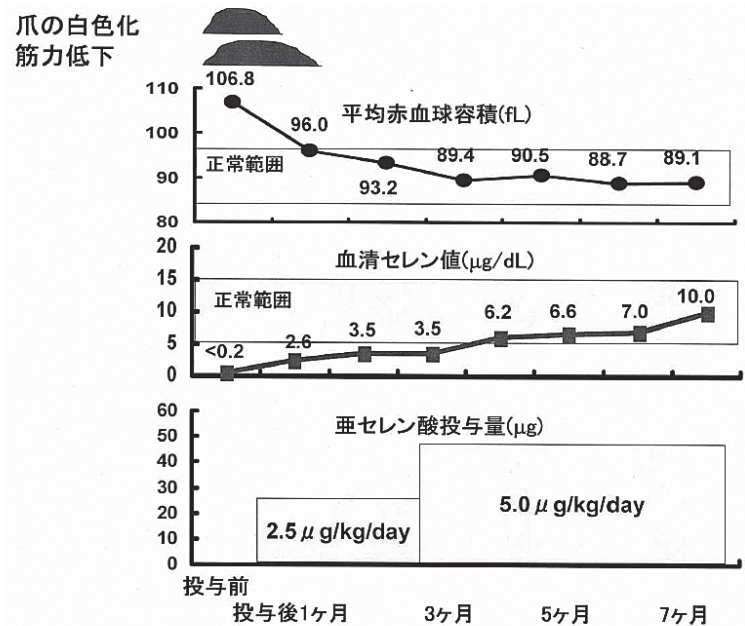


図5 セレン欠乏症の病態: 赤血球の大球性変化



* 全ての症例が同じ経緯を辿る訳ではありません

図6 平均赤血球容積(MCV)の臨床経過
セレン欠乏症の平均赤血球容積(MCV)の臨床経過
(文献6)より転載)



図7 セレン欠乏症による爪の変化
(文献6)より転載)

IV. セレン欠乏症の検査の異常

血清セレン低値、血算では平均赤血球容積 (MCV) 高値 (赤血球の大球性変化)、AST, ALT, LDH の高値、CK の高値 (筋障害)、不飽和鉄結合能 (UIBC) 低下、フェリチン高値が見られる^{3,4)}。甲状腺ホルモンに対する影響では、血清 T₄ の高値が報告されている。おそらく、セレン酵素であるヨードチロニン脱ヨウ素化酵素がセレン欠乏で低下し、T₄ から T₃ への変換が障害され、T₄ が高値になると推定される¹¹⁾。

V. セレンが欠乏しやすい状態・疾患

セレン欠乏症をきたしやすい要因を表1に示す。

1. 経腸栄養剤使用、静脈栄養療法：セレンを含有していない経腸栄養剤としては、エンシュアリキッド[®]、エレンタール[®]、エレンタール P[®]などがある。最近

表1 セレン欠乏の要因

要因	機序
セレンを含有していない経腸栄養剤、特殊ミルク、治療用ミルクの使用、静脈栄養	摂取不足
透析	低栄養、たんぱく制限などの食事制限、吸収低下、消費亢進、透析液への排出
拡張性心筋症	酸化ストレスの亢進
神経性食欲不振症	栄養不良、たんぱく質摂取不足
C型慢性肝炎、肝硬変	酸化ストレスの亢進
慢性炎症性腸疾患	
ウイルス感染症	酸化ストレスの亢進

開発されたエネーボやイノラスはセレンが必要量含まれている。治療用ミルクとしては、牛乳アレルギー用ミルク (エレメンタルフォーミュラ[®]、ニューMA-1[®])、先天性代謝異常症用治療ミルク (糖原病用フォーミュラ、蛋白除去粉乳、ケトンフォームラ、ノンラクトなど)、ラクトレス[®]などにはセレンがほとんど含まれていない。また、静脈栄養を行うときに使用する高カロリー輸液用微量元素製剤 (エレメンミック[®]、ミネラリン[®]など) にもセレンは含まれていない。これらの経腸栄養剤や治療用ミルクを単独で使用していると、セレン欠乏症を発症する危険がある。微量元素などを含有していると記載されているワンパル[®]1号・2号、エルネオパ NF[®]1・2号もセレンは含有していないのでセレン補充が必要である。

2. 透析：脇野らは、透析患者におけるセレン欠乏症の診療指針を発表している¹²⁾。セレン投与による治療効果の報告は海外では多く発表されているが^{12,13)}、日本では殆どない。その理由として、2019年までわが国で使用可能なセレン製剤がなかったことから、今後セレン補充の効果などの研究がわが国でも報告されると思われる。要因として、たんぱく質制限食によるセレン摂取量の減少や透析液への漏れなどが考えられているが詳細は不明である。透析患者の約50%は血清セレンが欠乏症の診断基準である血清 10 μ g/dL 以下であり、血清セレン値で4群に分けた場合、最も低値群では、他の群に比べて感染関連死亡率が高いと報告されている (図8)¹⁴⁾。

3. 神経性食欲低下症：食欲不振で、エネルギー、たんぱく質摂取不足によりセレン欠乏になる。

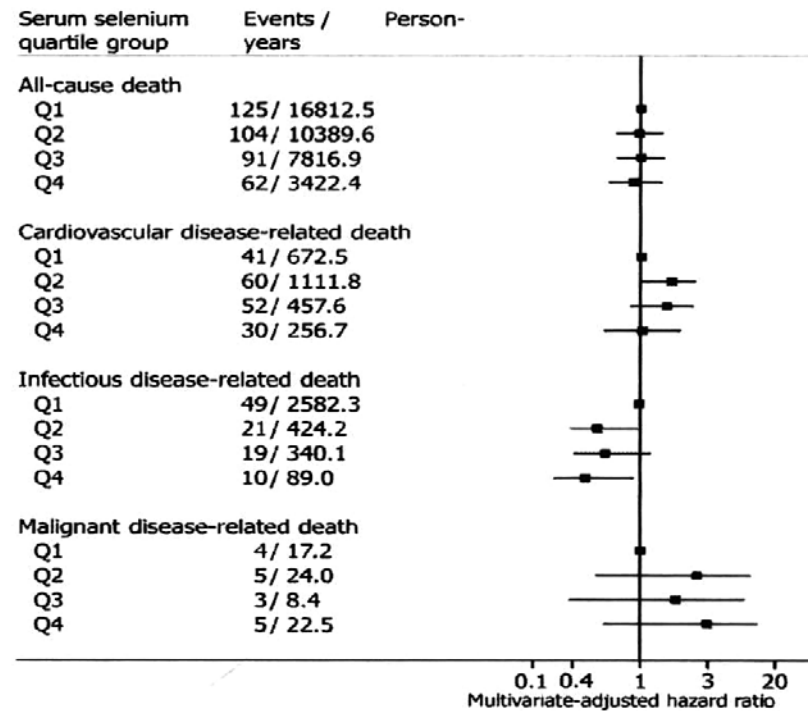


図8 透析患者での血清セレン値4分割による死亡率の比較

透析患者を血清セレン値で4群に分けた。

Q1群 (n=260) : 1.85-8.53 μ g/dL ; Q2群 (n=261) : 8.54-9.99 μ g/dL ;

Q3群 (n=259) : 10.00-11.40 μ g/dL ; Q4群 (n=261) : 11.42-22.62 μ g/dL

感染症関連死亡者数および全死亡者数は血清セレン値が最も低い群 (Q1) で多かった。

(文献14)より転載、一部抜粋)

4. 慢性肝炎、肝硬変：酸化ストレスの亢進でセレンが消費され、セレン欠乏になると考えられている。C型肝炎患者では、血清セレン値は血清亜鉛値や血清アルブミン値と相関して低下していた¹⁵⁾。また、肝硬変患者でも血清セレン値は低値で、特に非代償性肝硬変患者や黄疸を伴う患者で、より低値であったと報告されている¹⁶⁾。

5. 慢性炎症性腸疾患：セレン、亜鉛、鉄、ビタミンD、ビタミンB₁₂などの微量栄養素の欠乏が指摘されている¹⁷⁾。セレンは核内因子NF- κ Bの活性を抑制する作用があると言われている。核内因子NF- κ Bは炎症反応の際に中心的役割を果たしている転写因子で、酸化ストレスにより活性化され、NF- κ Bの活性を介して炎症が惹起される。慢性炎症性腸疾患では、血清セレンが低値であるとの報告が多い。Andohらは、37例のCrohn病患者で血清セレンプロテインPが有意に低下していたと報告している¹⁸⁾。

VI. セレン欠乏の診断、血清セレン測定の意義

「セレン欠乏症の診療指針2018」に記載されてい

る診断基準を表2に示す。表2に示すように、血清セレン値は診断に不可欠である。セレン欠乏をきたす要因(表1)に記載された疾患患者では、血清セレンを測定することが望ましい。

血清セレン測定は、2016年に保険収載され、保険診療で測定可能であるが、現在、その適応は「長期静脈栄養管理若しくは長期成分栄養剤を用いた経腸栄養を受けている患者」「人工乳若しくは特殊治療用ミルクを使用している小児患者又は重症心身障碍児(者)」に制限されている。しかし、セレン欠乏症は上記以外の疾患患者にも見られることに留意すべきである。

また、経腸栄養剤使用患者や静脈栄養の患者で、血清セレン値が低くても、セレン欠乏の症状が認められない患者も多い。しかし、セレン欠乏で致命的な合併症を起こす危険があること、セレン欠乏の症状は多彩で見逃していることもあることなどにより、血清セレン値が低値の場合は、典型的症状がなくてもセレンを補充するのが望ましいと「セレン欠乏症の診療指針2018」には記載されている³⁾。

表2 セレン欠乏症の診断指針

セレン欠乏症の診断基準

1. 下記の症状/検査所見のうち1項目以上を満たす

1) 爪・皮膚

2) 心筋障害

3) 筋症状

4) 血液症状

5) 検査所見

6) 心電図変化

爪白色化・爪変形, 皮膚炎, 脱毛・毛髪の変色

心筋症, 虚血性心疾患, 不整脈, 頻脈

下肢の筋肉痛, 筋力低下, 歩行困難

赤血球の大球性変化, 大球性貧血

T₃低値, AST・ALT上昇, CPK上昇

ST低下, T波陰転化

2. 上記症状の原因となる他の疾患が否定される

3. 血清セレン値

年齢	血清セレン値(μg/dL)
0～5歳	≤6.0
6～14歳	≤7.0
15～18歳	≤8.0
19歳～	≤10.0

4. セレンを補充することにより症状が改善する

Definite (確定診断): 上記項目の1, 2, 3, 4をすべて満たすもの。

Probable: セレン補充前に1, 2, 3を満たすもの。セレン補充治療の適応となる。

(文献3)より転載)

VII. セレン欠乏症への対応

おわりに

1. 治療: 診断基準(表2)の1, 2, 3を満たす場合は、セレンを補充する。セレンとして100～500μg/日を静脈投与または経口投与する³⁾。小児では2～5μg/kg/日を目安にする³⁾。セレンの静脈投与製剤(アセレント[®]注100μg)が2019年に承認され、使用可能であり、セレンとして50～200μg/日を静脈投与する。小児では1～4μg/kg/日を静脈投与する。投与中は、臨床症状の改善の有無を確認し、血清セレンを定期的に測定し、過剰投与にならない注意が必要である。

2. 予防: セレンを含有していない経腸栄養剤・治療用ミルクを使用する場合は、セレン欠乏の予防のために「日本人の食事摂取基準2020年版」のセレン推奨量を目安にセレンを投与する。補充法としては、テゾン[®](セレン20μg/125ml)などを使用する。血清セレン値が低値の場合は、セレン欠乏症の症状がなくても、セレンを投与するのが望ましい。

セレンを投与している期間は、セレンが過剰にならないように、血清セレン値を定期的に調べる。

セレン過剰症としては、嘔気、嘔吐、腹痛、吐血、急性腎不全、胃炎、洞頻脈、尿細管壊死、高ビリルビン血症、心電図異常が報告されている³⁾。

わが国では高齢者が増加し、それに伴い腎臓病や慢性肝障害患者が増加している。また、炎症性腸疾患も増加が指摘されており、経腸栄養や静脈栄養を受ける患者も増加している。このような近年のわが国の栄養上の課題として、セレン欠乏症を含む微量ミネラル欠乏症が増加していると指摘されている。微量ミネラル欠乏症の予防・対策が重要である。

文 献

- 1) 森英樹: CLINICAL NEUROSCIENCE 2019; 37(3): 258-261.
- 2) 厚生労働省: 日本人の食事摂取基準(2020年版)
<https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf>
- 3) 児玉浩子、浅桐公男、恵谷ゆり、他: セレン欠乏症の診療指針2018. 日本臨床栄養学会 40: 239-283, 2018.
[http://www.jscn.gr.jp/pdf/selenium20190301.pdf\(jscn.gr.jp\)](http://www.jscn.gr.jp/pdf/selenium20190301.pdf(jscn.gr.jp))
- 4) 伊藤明美、水落雄一郎、嘉村由美子、他: 在宅中心静脈栄養導入3年でセレン欠乏により多様な臨床症状を呈した1例 静脈経腸栄養 2011; 26: 991-995.
- 5) 吉田二教、山崎洋次他: 中心静脈高カロリー輸液施行中に出現したセレン欠乏症、日本静脈経腸栄養研究会誌 1992; 7: 14-17.
- 6) 増本幸二、永田公二、上杉達、他: 在宅成分栄養管理中にセレン欠乏症を生じた1小児例. 静脈経腸栄養 2007; 22: 195-199.
- 7) Fujita K, Furukawa T, Matsuoka T et al. Selenium deficiency presenting visual disturbance and myelopathy.

- Neurology Clinical Neuroscience 2014; 2: 60-61.
- 8) 稲宮知美、櫻根純子、倉知貴志郎、他：低セレン血症患者にみられた爪甲白色変化の1例. 臨皮 2006; 60: 999-1001.
 - 9) Guillin CM, Vindry C, Ohlmamm T et al: Selenium, selenoproteins and Viral infection. Nutrients 2019; 11: 2101 doi: 10.3390/nu11092101
 - 10) Moghaddam A, Heller RA, Sun Q et al: Selenium deficiency is associated with mortality risk from COVID-19. Nutrients 2020; 12: 2098. Doi: 10.3390/nu12072098
 - 11) Kawai M, Shoji Y, Onima S et al: Thyroid hormone status in patients with severe selenium deficiency. Clin Pediatr Endocrinol 2018; 27: 67-74.
 - 12) 脇野修、川合徹、菅野義彦、他：透析患者におけるセレン欠乏症に関する診療指針. 日本臨床栄養学会 2019; 41: 142-165.
 - 13) 児玉浩子：微量元素と腎・セレン、ヨウ素、モリブデン、クロム、コバルトと腎. 腎臓内科 2020; 11: 153-158.
 - 14) Fujishima Y, Ohsawa M, Itai K, et al: Serum selenium levels are inversely associated with death risk among hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2011 Oct; 26 (10): 3331-8.
 - 15) 樋口尚志:C型慢性肝疾患患者における微量金属代謝について. 亜鉛治療研究 2012; 3: 30-39.
 - 16) 遠藤了一、山根示子、惣田典子、他：血清セレン(Se)の測定とその臨床的意義. 共済医報 1992; 41: 53-60.
 - 17) Weissshof R, Chermesh I: Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. Curr Opin Clin Nutri Metab Care 2015; 18: 576-581.
 - 18) Andoh A, Hirashima M, Maeda H et al: Serum selenoprotein-P levels in patients with inflammatory bowel disease. Nutrition, 2005; 21: 574-579.