

セレン欠乏症の診療指針2024

脇野 修¹⁾ 児玉浩子²⁾ 吉田宗弘³⁾ 姫野誠一郎⁴⁾ 小山 洋⁵⁾ 末富 建⁶⁾
佐野元昭⁶⁾ 樋本尚志⁷⁾ 増本幸二⁸⁾ 井之上寿美⁹⁾ 小沢 浩⁹⁾ 功刀 浩¹⁰⁾
浅桐公男¹¹⁾ 田中芳明¹²⁾ 曹 英樹¹³⁾ 位田 忍¹⁴⁾ 柳澤裕之¹⁵⁾

¹⁾徳島大学大学院 医歯薬学研究部 腎臓内科分野

²⁾帝京平成大学 栄養・発育研究講座

³⁾関西大学 化学生命工学部栄養化学研究室

⁴⁾昭和大学 薬学部

⁵⁾甲子園大学 栄養学部栄養学科

⁶⁾山口大学大学院 医学系研究科 器官病態内科学講座

⁷⁾香川県立保健医療大学 臨床検査科

⁸⁾筑波大学 小児外科

⁹⁾島田療育センターはちおうじ

¹⁰⁾帝京大学 精神神経科学講座

¹¹⁾雪の聖母会聖マリア病院

¹²⁾朝倉医師会病院

¹³⁾川崎医科大学 小児外科

¹⁴⁾地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター 臨床検査科

¹⁵⁾東京慈恵会医科大学

編集：一般社団法人 日本臨床栄養学会

はじめに

セレンは必須微量元素であり、その欠乏症は風土病である克山病として1970年代から知られていた。セレンは生体内でセレノプロテイン(selenoprotein)の構成元素としても働き、その効果の主たるものは酸化還元状態の調節である。セレノシステインにはそれに対応する遺伝子コード、RNAが存在し、生体にとっての重要性がうかがえる。その一方で、その補充療法の有効性には十分なエビデンスがあると言えない。しかも、薬理濃度と中毒濃度が近く、効果に上限があることなど補充に十分な注意が必要な元素である。セレンは「一筋縄でいかない微量元素」であり、その扱いには今までとは変わったアプローチが必要なかもしれない。欠乏症に関する考え方の大きなパラダイムシフト、例えばグルタチオンペルオキシダーゼの酵素活性をモニターする、血球中の濃度をモニターする、セレノプロテインで評価するなど大きな転換が必要なかもしれない。

日本臨床栄養学会では児玉浩子先生の慧眼とリーダーシップの元、微量元素に関する知見の集積を続け、2018年セレン欠乏症診断基準、2019年は透析患者のセレン欠乏症などを発刊してきた。その結果、セレン血中濃度測定が保険収載され、社会的に影響を及ぼした。その一方で、この濃度測定には「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管理を受けている患者、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害児(者)」という適応の限定があるために、適応外の欠乏症の患者への採血が躊躇され、セレン欠乏症の治療は普及していない。この「しぼり」の撤廃は困難を極めている。この改訂に長年携わってきて感じることは、足りないものは公的資金を投入するに十分な「エビデンス」の集積や実臨床現場での要望だけではなく、先述のセレン欠乏症に対する大きなパラダイムシフトすなわち基礎的検討なのかもしれない。セレン欠乏症はその探求の歴史が長い一方で、根本のところには何か足りないものがあり、その「ズレ」が実臨床への活用の障害になっているように感じる。

この度、新たなエビデンスも加わったことを機会に「セレン欠乏症の診療指針」は約5年ぶりの改訂となった。今回の大きな改訂は、指針に「セレン欠乏の原因となる小児疾患、慢性腎臓病、維持透析患者、心筋症、肝疾患、長期にわたり静脈栄養もしくは経腸栄養剤による栄養管理が行われている症例、重症心身障害者、神経性食思不振症(神経性やせ症)」と具体的に盛り込んだことである。本当に測定必要な症例であれば、適応外症例でも測定し、補充する価値があり、その場合おそらく症状詳記をすれば査定されることはないものと思われる。そして新たな実臨床情報により、上述の臨床での「ズレ」が明らかとなり、ブレイク・スルーの手掛かりとなることである。

本診療指針が実臨床の参考になるのみならず、基礎医学の先生方の新たなテーマ、ブレイク・スルーのきっかけになればと祈念している。

最後に各項目を執筆頂いた先生方に敬意を表すると共に、ますますのご健勝を祈念したく存じます。

2024年10月

脇野 修

目 次

セレン欠乏症の診療指針2024の前回2018年版からの改変点	〇〇
要旨	
診断指針，治療指針の要約，各章の要旨	〇〇
本文	
I. セレンの体内代謝・推奨量	〇〇
II. セレンの働き	〇〇
III. セレン欠乏の病態	〇〇
IV. 我が国におけるセレン欠乏症の要因	〇〇
1 小児疾患	
2 慢性腎臓病	
3 心疾患	
4 肝疾患	
5 経腸栄養剤・静脈栄養剤の使用	
6 重症心身障害児(者)	
7 神経性やせ症(思春期やせ症)	
V. セレン欠乏の所見・症状	〇〇
VI. セレン欠乏症の診断	〇〇
VII. セレン欠乏の予防・治療法	〇〇
1 小児	
2 成人	
VIII. セレン過剰症への注意	〇〇
IX. 症例提示	〇〇
1 小児疾患	
2 慢性腎臓病	
3 心疾患	
4 肝疾患	
5 経腸栄養剤・静脈栄養剤の使用	
6 重症心身障害児(者)	
7 神経性やせ症(思春期やせ症)	
略語一覧	〇〇
COI	〇〇
文献	〇〇

「セレン欠乏症の診療指針」の前回 2018 年版からの改変点

- これまで強調されてきた「長期にわたり静脈栄養もしくは経腸栄養剤による栄養管理が行われている症例，重症心身障害者」以外のセレン欠乏症の原因となる疾患に関する記述を充実させた。診断基準の項目にも「セレン欠乏の原因となる小児疾患，慢性腎臓病，維持透析患者，心筋症，肝疾患，長期にわたり静脈栄養もしくは経腸栄養剤による栄養管理が行われている症例，重症心身障害者，神経性食思不振症（神経性やせ症）で，下記4項目をすべて満たす場合，セレン欠乏症と診断される。」とした。…診断基準 IV 1-7. 我が国におけるセレン欠乏症の要因 IX. 症例提示
- セレンの機能について新たなメカニズムを記載した。抗酸化作用にプラトーが存在すること，過剰による活性酸素(reactive oxygen species, ROS)シグナルの抑制，がん治療における有効性の期待などを新たに記載した。…II. セレンの働き III. セレン欠乏症の病態
- 治療法に関する記載を具体的にした。…VII. セレン欠乏の予防・治療法
- 過剰症に関する注意喚起を強調した。…VIII. セレン過剰症への注意
- 実臨床において参考になるように本邦における症例報告をまとめた。…IX. 症例提示

セレン欠乏症の診断指針

- ・セレン欠乏症には、心筋障害や心不全として発症するタイプと、四肢の筋力低下や爪の白色化など多彩な症状を呈するタイプの2種類が存在する。
- ・心筋障害に伴う心不全が認められる症例では死亡例も報告されている。
- ・致死的な症状を来す危険があるので、長期の中心静脈栄養(total parenteral nutrition, TPN)もしくは経腸栄養を行っている患者は症状がなくても定期的に血清セレン値をモニタリングするのが望ましい。少なくとも3～6か月に1回の測定が推奨されている。
- ・セレン欠乏の原因となる小児疾患、慢性腎臓病、維持透析患者、心筋症、肝疾患、長期にわたり静脈栄養もしくは経腸栄養剤による栄養管理が行われている症例、重症心身障害者、神経性食思不振症(神経性やせ症)ではセレン欠乏症の存在に注意する。
- ・セレン欠乏症の多彩な症状として、四肢の筋肉痛や筋力低下、爪の白色化、毛髪変化、赤血球の大球性変化、視力障害や構音障害を伴う脳症、甲状腺機能障害、肝機能障害などが認められる。
- ・セレン欠乏症は臨床症状と血清セレン値によって診断される。
- ・診断基準として、セレン欠乏症の症状があり、血清セレン値の参考基準値として乳幼児では6.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下、6～14歳で7.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下、15～18歳で8.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下、19歳以上で10.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下と設定した。
- ・炎症がある状態では、血中のセレン値が低下することが知られている。この減少は炎症の程度に相関するため、炎症反応の重症度に応じて補正が必要である。CRP濃度が10～4mg/dL、4.1～8.0mg/dL、8.0mg/dLを超えると、血漿中のセレンはそれぞれ15～25%、約35%、約50%減少すると予想されている。

セレン欠乏症の診断基準

- 以下の症状/検査所見のうち1項目以上を満たす
 - 爪・皮膚 爪白色化・爪変形、皮膚炎、脱毛・毛髪の変色
 - 心筋障害 心筋症、虚血性心疾患、不整脈、頻脈
 - 筋症状 下肢の筋肉痛、筋力低下、歩行困難
 - 血液症状 赤血球の大球性変化、大球性貧血
 - 検査所見 T_3 低値、AST・ALT上昇、CPK上昇
 - 心電図変化 ST低下、T波陰転化
- 上記症状の原因となる他の疾患が否定される
- 血清セレン値

年齢	血清セレン値($\mu\text{g}/\text{dL}$)
0～5歳	≤ 6.0
6～14歳	≤ 7.0
15～18歳	≤ 8.0
19歳～	≤ 10.0

- 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。

セレン欠乏の原因となる小児疾患、慢性腎臓病、維持透析患者、心筋症、肝疾患、長期にわたり静脈栄養もしくは経腸栄養剤による栄養管理が行われている症例、重症心身障害者、神経性食思不振症(神経性やせ症)で、下記4項目をすべて満たす場合、セレン欠乏症と診断される。

セレン欠乏症の治療指針

- ・セレン欠乏症の発症とセレン非補充期間，血中セレン値の関係は症例ごとで様々であり，セレン欠乏が危惧される症例では血中セレン値を測定し，適宜セレン補充を行う必要がある．補充開始後も定期的に血清セレン値をモニタリングするのが望ましい．
- ・セレン欠乏症では，セレン100～500 μg /日を静脈投与または経口投与する．小児では2～5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /日を目安に投与する．
- ・セレンは過剰により，嘔気，嘔吐，腹痛，吐血，急性腎不全，胃炎，洞類脈，尿細管壊死，高ビリルビン血症，心電図異常が報告されており，「日本人の食事摂取基準2020年版」のセレンの耐容上限量以上を長期に投与することは危険である．定期的に血清セレン値を測定し，過剰にならないような注意が必要である．
- ・増量を行う場合は，増量幅をセレンとして1日あたりの用量で12歳以上の患者では50 μg ，12歳未満の患者では1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (体重50kg以上の場合は50 μg)までとする．セレン製剤は，アメリカ，カナダ，オーストラリア，イギリス，フランス，ドイツ，韓国などの添付文書による安全性では通常容量(100～500 $\mu\text{g}/\text{日}$)では副作用は報告されていない．
- ・健常高齢者への5～10年間の無作為ランダム化試験(randomized controlled trial, RCT)で300 $\mu\text{g}/\text{日}$ の群では，死亡率が高かったので高齢者への長期投与には注意を要する．

要旨

I. セレンの体内代謝・推奨量

- ・天然には種々のセレン化合物が存在するが，一般の食事から摂取するセレンの分子種の大半はセレノメチオニンであり，次いでセレノシスチンである．これらの含セレンアミノ酸の吸収率は高く，90%以上である．
- ・セレン欠乏症予防の観点に立ったセレン摂取の推奨量は，成人男性30 $\mu\text{g}/\text{日}$ ，女性25 $\mu\text{g}/\text{日}$ である．ただし，がんや糖尿病などの発生リスクを低くする観点に立つと，50～250 $\mu\text{g}/\text{日}$ がセレンの適切な摂取範囲である．
- ・セレンは，魚介類，北米産小麦製品，畜産物に多く含まれている．このため，主食と副食によって構成される一般的な食事を摂取していれば，セレン摂取量は適切な範囲に収まる．

II. セレンの働き

- ・セレンの生理作用はセレノプロテインを介して発揮される．
- ・多くのセレノプロテインは酸化還元反応に関与している．
- ・セレンの摂取量の増加によってセレノプロテインの活性は直線的に増加するのではなく，一定量以上のセレンを摂取するとその活性はプラトーに達する
- ・セレンによる抗がん作用には抗酸化作用だけでなく，やや過剰量のセレンによる細胞増殖抑制作用も関与している．

III. セレン欠乏症の病態

- ・セレン欠乏では，活性酸素種(reactive oxygen species, ROS)により核内因子NF- κ Bが活性化され，一連の炎症性サイトカインの転写が活性化され炎症反応が引き起こされる．
- ・NF- κ Bの活性化によりシクロオキシゲナーゼ-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)の転写が活性化される．セレン欠乏ではアラキドン酸カスケードのさまざまな代謝経路への影響が見られる．

- ・炎症反応の抑制作用を持つペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)はセレンによって活性化されるが、セレン欠乏ではその抑制作用が減弱する。
- ・PPAR γ はT細胞の活性化をコントロールしており、セレン欠乏では細胞性免疫系の異常が見られる。
- ・セレノプロテインPはROS消去作用を有するが、過剰ではROSによって行われるシグナル伝達を阻害する。
- ・がんなどの消耗性疾患では栄養摂取障害からセレン欠乏の可能性が大きく、疾患の遷延化や重症化あるいは低T3症候群にセレン欠乏が関与している可能性がある。
- ・放射線治療などのROS産生を伴う侵襲的な治療では、セレン欠乏下での副作用の重篤化が懸念される。治療前にセレン栄養状態を把握し、必要があればセレン補充を行うことが推奨される。

IV. 我が国におけるセレン欠乏症の要因

1. 小児疾患

- ・セレンを殆ど含有しない経腸栄養剤や静脈栄養剤の単独使用や、牛乳アレルギー患児や先天性代謝異常症患者らの治療乳ではセレン欠乏となりやすい
- ・重症心身障害児、低出生体重児・未熟児、自閉症スペクトラム児では、摂取低下によるセレン欠乏症になりやすい
- ・妊娠中・授乳期の母親の血清セレン値が低下すると児の血清セレン値が低くなりやすい

2. 慢性腎臓病

- ・慢性腎臓病、維持透析患者においてはセレン欠乏症を認めることが多い。
- ・慢性腎臓病、維持透析患者におけるセレン欠乏症の要因には、食事からの摂取の低下、透析液への漏出、セレンの体内分布の変化、セレンの消費の亢進、腎臓で合成される血清GPxの低下、尿蛋白上昇に伴う尿からの喪失などが挙げられる。

3. 心疾患

- ・セレン欠乏と心筋症の関係は、Keshan Disease (克山病)を始め多く報告されており、セレン補充によって状態が改善する症例もみられている。
- ・発症の条件がセレン欠乏のみか否かについては未だ一定の見解はない。
- ・心疾患自体が全身のセレン欠乏の「要因」となりうるかについては、明らかなエビデンスはないのが現状である。
- ・心血管イベントの一次予防という観点からは、人為的なセレン補充は推奨されていない。

4. 肝疾患

- ・肝疾患患者における血清セレン値の低下は肝硬変患者のみならず、B型およびC型肝炎ウイルスの持続感染やアルコールの多飲や肝細胞癌への進展で見られる。
- ・肝疾患患者で血清セレン値の低下を伴っている症例は、インスリン抵抗性や肝性脳症を合併していることが多い。
- ・肝線維化モデル動物ではセレン補充の有用性が多数報告されているが、肝硬変患者におけるセレン補充の有用性については、十分なエビデンスが集積されていない。セレン補充による発癌抑制効果も臨床治験で十分検証されていない。
- ・どのタイプのセレン化合物が肝線維化や発癌の抑制に有効か、セレン化合物の至適投与量はどれくらいかを検証することが今後の課題である。

5. 経腸栄養剤・静脈栄養剤の使用

- ・セレンを含有していない経腸栄養剤, 特殊ミルク, 治療用ミルクを使用している患者でセレン欠乏症が報告されている。栄養剤としては, 成分栄養剤, 牛乳アレルギー除去ミルク, 先天性代謝異常症用ミルク等である。
- ・完全静脈栄養の患者でセレン補充を行っていない場合はセレン欠乏症になる。
- ・経腸栄養・静脈栄養施行患者の基礎疾患としては, 重症心身障害児(者), 炎症性腸疾患, 短腸症候群, 腸管手術後が多い。
- ・経腸栄養剤・静脈栄養剤使用でのセレン欠乏症に男女差はなく, 年少児と高齢者に多い傾向がある。
- ・近年, セレンを適量含有する経腸栄養剤が開発され, 使用可能になっている。

6. 重症心身障害児(者)

- ・重症心身障害児(者)は, 栄養の消化吸収に直接関わる様々な消化管機能障害により栄養障害を来しやすい。
- ・経腸栄養剤を利用する重症心身障害児(者)は, 必須ミネラルが不足しやすいため, セレンを含む微量元素補充目的での栄養補助食品摂取が望ましい。
- ・経口摂取可能な重症心身障害児(者)では, 食品の調理方法や摂取方法, 不顕性肺炎などによる炎症などの消費の増大によるセレン欠乏に留意し, 血清セレン値のモニタリングを推奨する。
- ・微量ミネラル欠乏を補う方法としてミキサー食注入が有用であるが, 加工過程での栄養喪失があるため, 栄養補助食品の併用を推奨する。
- ・近年極端なセレン欠乏は少ないが, 経腸栄養剤を使用する重症心身障害児(者)では, 心電図異常の有無の確認および血清セレン値5~15 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を目標値とすることを推奨する。

7. 神経性やせ症(思春期やせ症)

- ・神経性やせ症患者ではセレン欠乏者が少なくなく, フランスでの検討ではその頻度は20.5%から53.6%である。
- ・神経性やせ症患者では血中セレン値をモニターし, 特に欠乏者に対しては, セレンの補充療法を行うことが臨床的に重要である。
- ・過食・排出型は摂食制限型と比較してセレン欠乏の頻度が高い。
- ・セレン欠乏群では一部の精神病理がより重度であるという指摘がある。脳内の酸化ストレスとの関連が指摘されている。
- ・回避・制限性食物摂食障害患者でもセレン欠乏者が少なくないと推定されるが, これについては今のところ資料が少なく, 今後の検討課題である。

V. セレン欠乏の所見・症状

- ・セレン欠乏症には, 心筋障害や心不全として発症するタイプと四肢の筋力低下や爪の白色化など多彩な症状を呈するタイプの2種類が存在する。
- ・心筋障害に伴う心不全が認められる症例では死亡例も報告されている。
- ・セレン欠乏症の多彩な症状として, 四肢の筋肉痛や筋力低下, 爪の白色化, 毛髪変化, 赤血球の犬球性変化, 視力障害や構音障害を伴う脳症, 甲状腺機能障害, 肝機能障害などが認められる。
- ・セレン欠乏症の発症とセレン非補充期間, 血中セレン値の関係は症例ごとで様々であり, セレン欠乏が危惧される症例では血中セレン値を測定し, 適宜セレン補充を行う必要がある。

Ⅵ. セレン欠乏症診断

- ・セレン欠乏症は臨床症状と血清セレン値によって診断される。
- ・診断基準として、セレン欠乏症の症状があり、血清セレン値の参考基準値として乳幼児では $6.0\mu\text{g/dL}$ 以下、6～14歳で $7.0\mu\text{g/dL}$ 以下、15～18歳で $8.0\mu\text{g/dL}$ 以下、19歳以上で $10.0\mu\text{g/dL}$ 以下と設定した。
- ・致死的な症状を来す危険があるので、長期TPNもしくは経腸栄養を行っている患者は、症状がなくても定期的に血清セレン値をモニタリングするのが望ましい。

Ⅶ. セレン欠乏の予防・治療法

1. 小児

- ・セレンを含有していない経腸栄養剤・特殊ミルク・治療用ミルクを使用する場合は、セレンを「日本人の食事摂取基準2020年版」のセレンの目安量・推奨量を基準に投与する。テゾン[®]（セレン $20\mu\text{g}/125\text{mL}$ ）やVアクセル[®]などの補助食品（表13）またはセレン内服液を使用する。セレン含量の多い自然食品（例えば鱈節の粉末など）を補給する。
- ・静脈栄養施行時のセレン欠乏症の予防にも経口投与する。経静脈的には、アセレンド[®]を2歳以上の小児では1日 $100\mu\text{g}$ を開始用量とし、静脈栄養輸液等に添加し、静脈栄養輸液等に添加し点滴静注する。1日 $50\sim 200\mu\text{g}$ の間で適宜用量を調整し、 $300\mu\text{g}$ まで増量することができる。12歳未満の小児にはセレンとして1日 $2\mu\text{g}/\text{kg}$ （体重 50kg 以上の場合には $100\mu\text{g}$ ）を開始用量とし、静脈栄養輸液等に添加し点滴静注する。1日 $1\sim 4\mu\text{g}/\text{kg}$ （体重 50kg 以上の場合には $50\sim 200\mu\text{g}$ ）の間で適宜用量を調整し点滴静注する。1日投与量を1日1回で末梢静脈内に点滴静注又は緩徐に静脈内注射することもできる。
- ・長期の静脈栄養に起因したセレン欠乏症の治療はアセレンド[®] $100\mu\text{g}$ （ $4\sim 5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）を経静脈的に投与する。
- ・セレンは過剰症があり、セレンの耐容上限量以上を長期に投与することは危険である。増量を行う場合は、増量幅をセレンとして1日あたりの用量で12歳以上の患者では $50\mu\text{g}$ 、12歳未満の患者では $1\mu\text{g}/\text{kg}$ （体重 50kg 以上の場合には $50\mu\text{g}$ ）までとする。

2. 成人

- ・心機能に対するセレン補充の有効性は健常者に対する一つのRCTで証明されている。このRCTにおいては $200\mu\text{g}$ のセレンをselenized yeastとして、そしてコエンザイムQ10を 200mg 投与している。
- ・健常高齢者へのRCTで $300\mu\text{g}/\text{日}$ の群では死亡率が高かったため、高齢者への投与には注意を要する。
- ・腎疾患に対する有効性では、1つのRCTで血液透析患者に対し、 $20\mu\text{g}/\text{日}$ 経口で栄養状態への有効性が報告されている。糖尿病性腎症による血液透析患者に対するRCTで、 $200\mu\text{g}/\text{日}$ のセレン投与の有効性は限定的であった。高齢者へのセレン $200\mu\text{g}$ のselenized yeastとコエンザイムQ10を 200mg 投与のRCTでは腎機能の改善を認めている。
- ・3つのRCTでは、自己免疫性甲状腺疾患でセレンの補充で抗サイロペルオキシダーゼ抗体の低下を認めている、甲状腺機能亢進症に対するセレン補充の有効性は賛否両論である。
- ・セレン補充が糖尿病患者の血糖コントロールに及ぼす影響についてのRCTは多くの研究が報告されているが、 $200\mu\text{g}/\text{日}$ の効果は証明されていない。
- ・悪性腫瘍に対する予防効果は否定的であるが、子宮頸部上皮内腫瘍の軽度のものに対して、 $200\mu\text{g}/\text{日}$ 6か月間投与のRCTではセレンが増殖抑制に効果的であった。
- ・アルツハイマー病患者に $200\mu\text{g}/\text{日}$ セレンに $8\times 10^9\text{CFU}/\text{日}$ の腸内細菌補充を12か月行い、認知機能の改善が認められている。

Ⅷ. セレン過剰症への注意

- ・無機セレン化合物は有機セレン化合物よりも毒性が強い。
- ・セレンをより多く摂取すればより健康増進が得られるとの考えで、セレンサプリメントや健康食品を過剰に摂取することによるセレン中毒が懸念される。
- ・セレンサプリメントや健康食品は適量を摂取し、過剰に摂取しないことが重要である。

本文

I. セレンの体内代謝・推奨量

要旨

- ・天然には種々のセレン化合物が存在するが、一般の食事から摂取するセレンの分子種の大半はセレノメチオンinであり、次いでセレノシスチンである。これらの含セレンアミノ酸の吸収率は高く、90%以上である。
- ・セレン欠乏症予防の観点に立ったセレン摂取の推奨量は成人男性30μg/日、女性25μg/日である。ただし、がんや糖尿病などの発生リスクを低くする観点に立つと、50～250μg/日がセレンの適切な摂取範囲である。
- ・セレンは魚介類、北米産小麦製品、畜産物に多く含まれている。このため、主食と副食によって構成される一般的な食事を摂取していれば、セレン摂取量は適切な範囲に収まる。

セレンはヒトを含む高等動物において、グルタチオンペルオキシダーゼ (glutathione peroxidase, GPx)、ヨードチロニン脱ヨード酵素 (DIO)、チオレドキシ還元酵素 (thioredoxin reductase, Txnrd)、セレノリン酸合成酵素 (selenophosphate synthetase, SPS) など、セレノシスチン (selenocysteine, Sec) 残基を有するセレノプロテインの形態で様々な機能を発現している。ここでは、主に食事などから経口的に摂取された各種のセレン化合物がセレノプロテインのSec残基に取り込まれるまでのプロセスと健康の維持に必要なセレンの適切な摂取範囲について述べる。

1. 天然に存在するセレン化合物

セレンはイオウの同族元素であるため、ほとんどのイオウ化合物に関してセレンアナログの存在を仮定で

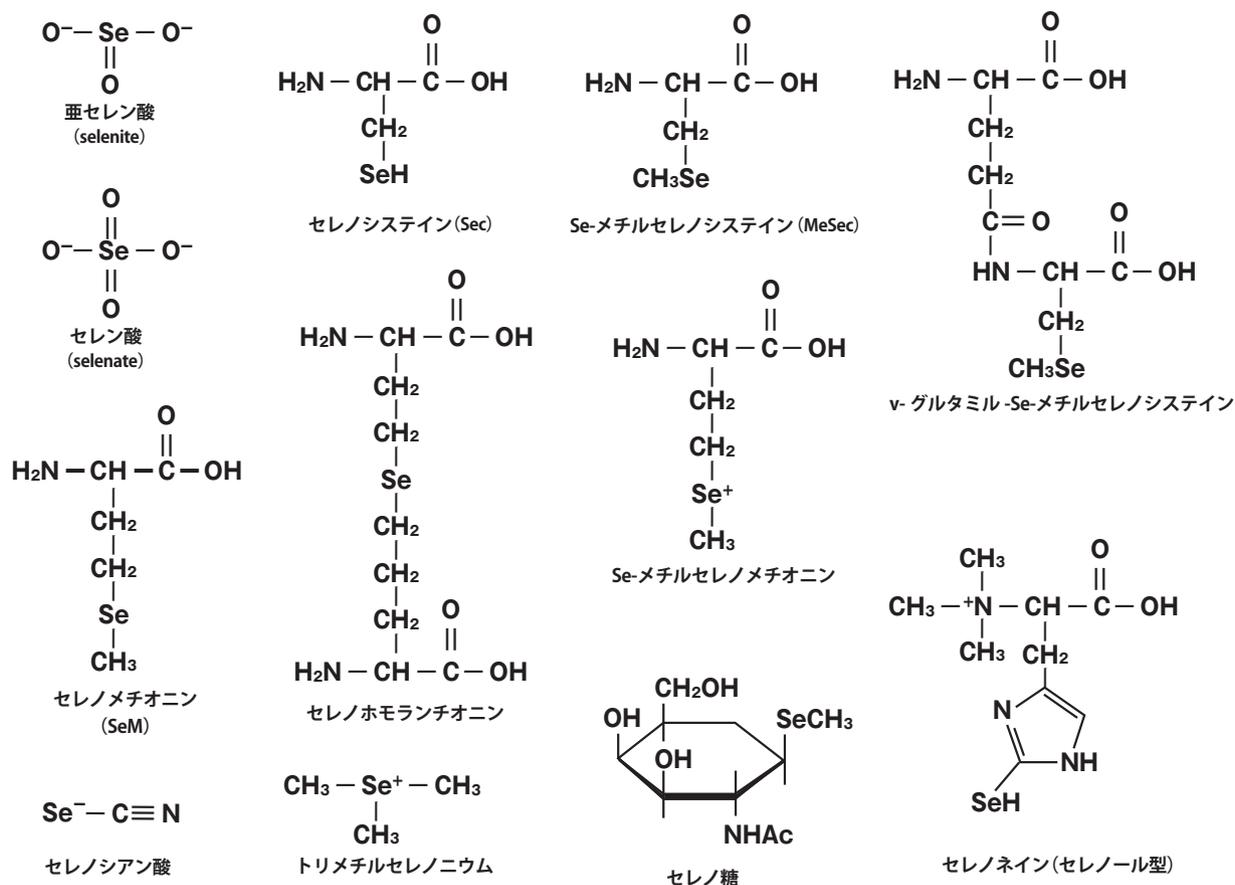


図1 天然に存在する主なセレン化合物

きる。図1に天然に存在する主なセレン化合物をまとめた。代表的な無機セレン化合物としては、セレン酸、亜セレン酸、元素状セレン(Se^0)、セレン化物(HSe^-)が知られている。これらの無機化合物の中で、セレン酸と亜セレン酸は、動物を用いた様々な栄養・毒性試験に用いられている。しかし、鉱山粉塵、火山灰、高セレン土壌などが食品を物理的に汚染する場合¹⁾等を除き、ヒトが摂取する通常の食品中にこれらの無機セレン化合物が存在する可能性は低い。一方、有機セレン化合物として天然に存在が確認されているものの多くは、セレノメチオニン(selenomethionine, SeM)やSecなど、含硫アミノ酸のセレンアナログに相当する含セレンアミノ酸である。

小麦および大豆のタンパク質画分にSeMの存在が証明されているため^{2,3)}、市場に流通している穀物や豆類などの植物食品中において、セレンはSeMとしてタンパク質のポリペプチド鎖中に結合した状態で存在すると考えられる。セレンサプリメントなどに利用されるセレン酵母中のセレンも、その大半がタンパク質中のSeMである^{4,5)}。これに対して、セレンを意図的に蓄積させた植物では、Se-メチルセレノシステイン(methylselenocysteine, MeSec)、 γ -グルタミル-Se-メチルセレノシステイン、Se-メチルセレノメチオニン、セレノホモランチオニンなどの特殊な遊離の含セレンアミノ酸が同定されている^{6,11)}。植物は土壌中の無機セレンからSecを合成し、これをSeMに変換してタンパク質のメチオニン残基の位置に組み込むが、高セレン環境においてSec生成量が多くなると、その毒性から逃れるためにこれを特殊な含セレンアミノ酸に変換して不活性化していると考えられる。

魚介類や肉類をプロテアーゼで処理するとSeMが遊離することから、動物食品中のセレンの分子種についても、その大半はタンパク質中のSeMであると推定できる^{12,13)}。高等動物の組織には、Secを有するセレノプロテインの存在が知られており¹⁴⁾、畜産動物の肉や内臓のプロテアーゼ水解物からはSeMとともにセレノプロテイン由来のSecが酸化されたセレノシスチンも検出できる^{12,13)}。マグロ類の血合肉や内臓にはセレノネインと呼ばれる低分子セレン化合物が存在する¹⁵⁾。ただし、マグロの筋肉部からセレノネインはほとんど検出でき

ない^{12,13)}。以上より、通常の食事から摂取するセレン分子種の大半はSeMであり、残りはセレノプロテインに由来するセレノシスチンであると結論できる。

セレン酸または亜セレン酸は、ナトリウム塩のかたちで動物飼料や調製粉乳に添加されていることがある。わが国も亜セレン酸ナトリウムを食品添加物に指定しており、乳児用調製粉乳、調製液状乳等の母乳代替食品に100kcalあたり最大5.5 μg 添加することが認められている¹⁶⁾。

2. 高等動物におけるセレン代謝

食品や水を介して摂取されたセレン化合物の中で、SeMはメチオニンの、セレン酸は硫酸の輸送システムを介して効率よく消化管で吸収される¹⁷⁾。ただし Se^0 を除き、他のセレン化合物も最終的には大半が消化管で吸収されて血液に移行する。

図2に高等動物におけるセレン代謝をまとめた。無機セレン化合物の中で、亜セレン酸は血液中で特異的な代謝を受ける^{18,19)}。すなわち、亜セレン酸は赤血球に迅速に取り込まれてグルタチオン(glutathione, GSH)と反応し、グルタチオンセレノトリスルフィド(gluthathione selenotrisulfide, GSSeSG)を形成する。GSSeSGは、グルタチオンレダクターゼによって、GSSeHを経て HSe^- へ還元される。 HSe^- は血漿中に放出され、アルブミンのチオール基に結合して血液中を運搬される。アルブミンに結合したセレンはおそらく HSe^- の形態で各組織の細胞に取り込まれるが、その機構は明らかでない。一方、セレン酸はセレノプロテインの生成において亜セレン酸と同程度に利用されるので、亜セレン酸に還元されていることは確実であるが、この還元がどのように行われているのかは明らかでない。

高等動物の消化管に分布する腸内細菌叢が、様々なセレン化合物をいったんSeMに変換することが報告されている²⁰⁾。動物性食品中に存在するSeMには、植物由来のものに加え、腸内細菌由来のものが含まれているかもしれない。

生物はSeMとメチオニンを区別できないため、体内に入ったSeMは輸送・代謝においてメチオニンと同じ挙動をとる。すなわち、メチオニンと同じ系で吸収されたSeMはアミノ酸プールに入り、一般のタンパク質

のメチオニン残基の位置に非特異的に挿入されるとともに、トランススルフェーション経路によってSecに変換される²¹⁾。また、量的な寄与は不明であるが、一部はシスタチオンin γ -リアーゼによってメチルセレンオール(methylselenol, CH_3SeH)を遊離する²²⁾。一方、Secはシステインと異なる代謝を受ける。すなわち、Secはセレノシステインリアーゼによって分解され、 HSe^- に変換される²³⁾。高セレン環境で栽培された野菜類に含まれる特殊な含セレンアミノ酸類の代謝の詳細は不明であるが、たとえばMeSec中のセレンが効率は低いもののセレノプロテインに利用されているので²⁴⁾、一部は CH_3SeH またはSecを経由して HSe^- に変換されると推定できる。ただしメチル化されたセレンの脱メチル反応の詳細は不明である。

無機セレンおよび含セレンアミノ酸から生成した HSe^- は、ATPと反応してセレノリン酸を生成する。セレノリン酸はホスホセリル-tRNAと反応し、セレノシステニルtRNA (selenocysteinyl-tRNA, Sec-tRNA)を生成する。Sec-tRNAは特異的な機能を有するセレノプロテインのペプチド鎖中にSecを挿入する。タンパク質合成中にSec-tRNAからSecをタンパク質のアミノ酸配列中に取り込むために、セレノプロテインのmRNAは

その構造中に特異なエレメント(UGAコドンと特徴的なSec挿入配列)を有している¹⁴⁾。ゲノムを精査することにより、ヒトにおいて25種類のセレノプロテインの存在が明らかにされている²⁵⁾。

HSe^- は反応性に富むため、セレノプロテインに利用されないものは、メチル化されるか、もしくは糖に結合して速やかに排泄される。非中毒水準のセレン摂取において、セレンは図1に示す構造のセレン糖²⁶⁾、次いでトリメチルセレンニウムの形態で尿に排泄されるが、中毒水準のセレン摂取の場合には、ニンニク臭を有するジメチルセレンの形態で呼気にも排泄される。

亜セレン酸は動物体内で速やかに反応性の高い HSe^- に変換されるが、SeMはいったん一般のタンパク質のメチオニン残基の位置に非特異的に取り込まれる。このため、SeMの急性または亜急性毒性は亜セレン酸よりも低い。たとえば、必要量の約10倍量のセレンを亜セレン酸ナトリウムとしてラットに投与すると、セレンが非特異的に付加したタンパク質が肝臓から検出できるが、SeM投与ではこのようなセレン付加タンパク質は検出されない²⁷⁾。さらに、亜セレン酸を投与した動物からは図1にあるセレノシアン酸も検出されている²⁸⁾。このように亜セレン酸は活性が強く、毒性も大きい

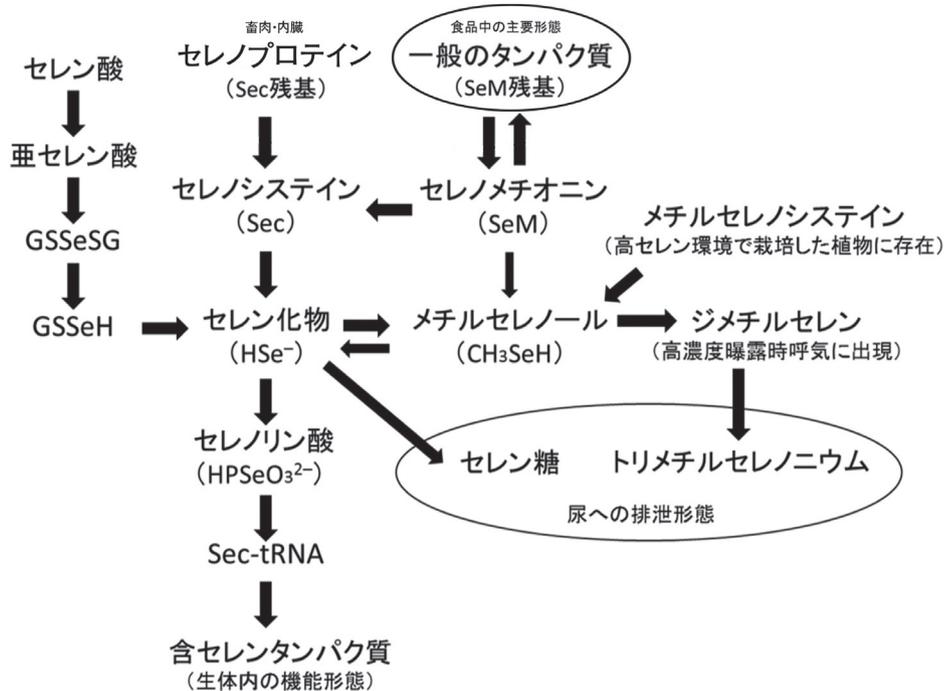


図2 高等動物におけるセレン代謝

ことから、セレン補充に用いる場合には注意が必要である。ただし、SeMは短期間の投与であれば亜セレン酸に比して低毒性であるが、メチオニン残基と置換して蓄積することから、長期投与の場合の影響については検討が必要である。

3. セレンの推奨摂取量とセレン摂取の現状

セレン摂取量と生体内のセレノプロテイン生成量の間には正の相関性があり、セレン摂取量が一定値を超えると生成量は飽和する。このことより、セレノプロテインの生成が飽和する摂取量をセレンの必要量と考えることができる。血漿GPx活性はセレン摂取量との関係がもっともよく研究されている。男性(体重60kg)を対象にした中国の研究では、セレン摂取量が41 μ g/日を超えると血漿GPx活性がほぼ飽和していた²⁹⁾。アメリカ/カナダの食事摂取基準は、中国の研究と他の研究結果をあわせて、45 μ g/日を成人(体重76kgの男性)のセレンの推定平均必要量としている³⁰⁾。

低セレン摂取量ゆえに、住民の血漿や赤血球のGPx活性が完全に飽和していない地域はいくつかあるが、

それらの地域では克山病のようなセレン欠乏症は出現していない³¹⁻³³⁾。したがって、セレン欠乏症予防の観点からは、血漿GPx活性が飽和する必要はないと考えることもできる。WHOは、血漿GPx活性が飽和値の2/3であればセレン欠乏症は予防できると考え、血漿GPx活性とセレン摂取量との間の回帰式に基づいて、セレンの必要量を24.2 μ g/日としている³⁴⁾。日本の食事摂取基準では、この値に基づき、表1のように成人のセレンの推定平均必要量を20～25 μ g/日、摂取の推奨量を25～30 μ g/日としている³⁵⁾。

脱毛や爪の形態変化を主症状とする食事性セレン中毒が認められた中国湖北省恩施地域における研究では、5人の対象者(平均体重60kg)の中毒発症時の最少セレン摂取量を910 μ g/日、5人全員がセレン中毒から回復した再調査時のセレン摂取量を平均で819 μ g/日と推定し、毛髪と爪の変化をエンドポイントにした場合のセレンの最小毒性量(lowest observed adverse effect level, LOAEL)を910 μ g/日(15.2 μ g/kg体重/日)、無毒性量(non observed adverse effect level, NOAEL)を800 μ g/日(13.3 μ g/kg体重/日)とみなしている³⁶⁾。一方、家

表1 セレンの食事摂取基準 (μ g/日)

性別 年齢等	男性				女性			
	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量
0～5(月)	—	—	15	—	—	—	15	—
6～11(月)	—	—	15	—	—	—	15	—
1～2(歳)	10	10	—	100	10	10	—	100
3～5(歳)	10	15	—	100	10	10	—	100
6～7(歳)	15	15	—	150	15	15	—	150
8～9(歳)	15	20	—	200	15	20	—	200
10～11(歳)	20	25	—	250	20	25	—	250
12～14(歳)	25	30	—	350	25	30	—	300
15～17(歳)	30	35	—	400	20	25	—	350
18～29(歳)	25	30	—	450	20	25	—	350
30～49(歳)	25	30	—	450	20	25	—	350
50～64(歳)	25	30	—	450	20	25	—	350
65～74(歳)	25	30	—	450	20	25	—	350
75以上(歳)	25	30	—	400	20	25	—	350
妊婦(付加量)					+ 5	+ 5	—	—
授乳婦(付加量)					+ 15	+ 20	—	—

畜のセレン中毒が発生しているアメリカの高セレン地域において、対象者142人のセレン摂取量は最大で724 μ g/日だったが、セレン中毒はまったく発生していない³⁷⁾。日本の食事摂取基準では、上記のNOAELを妥当と判断し、不確実性因子2を適用して、成人と小児のセレンの耐容上限量を6.7 μ g/kg/日(成人の場合、330～420 μ g/日)としている³⁵⁾(表1)。

一方、がん、心血管疾患、糖尿病などとセレン栄養状態との関連を検討した疫学研究は、これらの予防に必要なセレン摂取量に下限と上限があることを示している^{38,39)}。低セレン栄養状態ががんおよび心血管疾患の発生リスクを高めるとする研究の多くは、セレン摂取量が少ないヨーロッパ在住者を対象にしたものである⁴⁰⁻⁴³⁾。ヨーロッパ各国の平均的なセレン摂取量が50 μ g/日未満であり、セレノプロテインの生成量が飽和していない地域があること^{38,44)}を考慮すると、がんや心血管系疾患の発生リスクを高めないためには、セレン摂取量を50 μ g/日以上にしてセレノプロテインの生成を飽和させておく必要があると考えられる。一方、アメリカの介入研究は、300 μ g/日近いセレン摂取量の継続が2型糖尿病の発生リスクを高める可能性を示している⁴⁵⁾。以上より、がんと心血管系疾患、および2型糖尿病の発生リスクを高めないという観点からは、成人のセレン摂取の適切な範囲は50～250 μ g/日と考えることができる。

セレン含有量の多い食品は、魚介類、畜肉・卵類、および北米産小麦を原料とするパン、パスタ、中華麺である。日本の一般的な食事では、これらの高セレン食品を摂取する機会が多いため、ほとんどの日本人のセレン摂取量は50～150 μ g/日の範囲にあると見積もることができる^{46,47)}。しかし、国産のコメのセレン含有量が低いことから⁴⁸⁾、極端な偏食を行えばセレン摂取量が50 μ g/日を大きく下回る欠乏水準になることもあり得ると思われる。

(吉田宗弘)

Ⅱ. セレンの働き

要旨

- ・セレンの生理作用はセレノプロテインを介して発揮される。

- ・多くのセレノプロテインは酸化還元反応に関与している。
- ・セレンの摂取量の増加によってセレノプロテインの活性は直線的に増加するのではなく、一定量以上のセレンを摂取するとその活性はプラトーに達する。
- ・セレンによる抗がん作用には抗酸化作用だけでなく、やや過剰量のセレンによる細胞増殖抑制作用も関与している。

はじめに

生体内で、セレンは主に活性中心にセレノシステイン(Sec, 1文字表記はU)を含有するタンパク質(以下、セレノプロテイン)として作用を発揮する。Secはシステイン(Cys)のS原子がSe原子に置き換わった構造である。すべてのセレノプロテインの合成に必須のSec-tRNAのノックアウト(knock-out, KO)マウスは生存不可能(胎生致死)であることから、セレンの必須性はセレノプロテインの作用によることが証明されている¹⁾。

1. セレノプロテインの種類と役割

ヒトでは25種類のセレノプロテインの遺伝子が同定されており²⁾、その大部分は生体内での酸化還元反応に関わり、組織、体液、細胞、オルガネラの各部位で機能している。

セレノプロテインとして最初に同定されたのがGPxである。GSHを補酵素としてH₂O₂及び脂質の過酸化物(LOOH)を還元し、H₂O及びアルコール型の酸化脂質(LOH)に変換する(図3)。GPxには、最初に発見された細胞質型のGPx1以外に、消化管で発現するGPx2、血清中に分泌されるGPx3、リン脂質の過酸化物も基質とすることができるGPx4、および遺伝子解析から発見されたGPx6がある³⁾。これらの中でGPx1は赤血球や肝臓をはじめ全身の組織に存在し、量的にも多く、セレン栄養レベルを鋭敏に反映して活性が変化する。GPx3は主に腎臓で合成されて血清中に分泌される。血清中のGSH濃度は μ Mレベルと非常に低いため、分泌されたGPx3は各組織の基底膜に局在してH₂O₂あるいはLOOHを消去していると考えられている³⁾。GPx4は多くの組織で発現しているが、特に精巣での発現が高く、精子の機能に重要な役割を果たしている⁴⁾。また、生体膜を構成するリン脂質の過酸化物も基質とすることが

できる唯一のGPxである。GPx4 mRNAの翻訳開始位置の違いにより、ミトコンドリア型、核型、細胞質型のGPx4が生成され、異なる細胞内オルガネラに局在して生体膜のリン脂質の過酸化物を消去している。近年、活性酸素と鉄が関与する細胞死としてフェルトーシスの重要性が注目されているが、GPx4はフェルトーシスの抑制にも深く関与している⁵⁾。GPx4 KOマウスは胎生致死である。

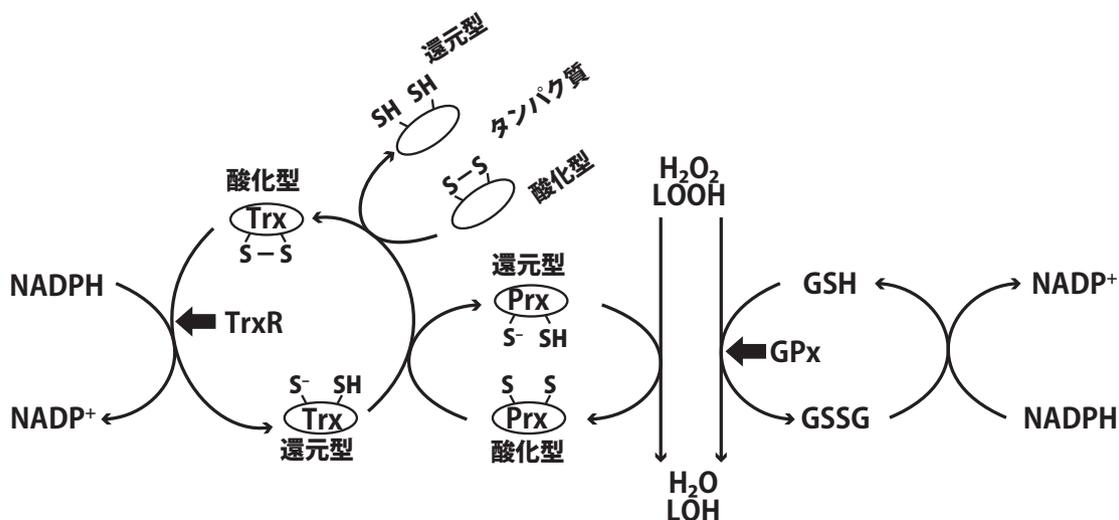
チオレドキシン(thioredoxin, Trx)は、GSHと並んで生体内の活性酸素消去に関わっている低分子量タンパク質である。Trxが他のタンパク質のS-S結合を還元する際、自身のCys残基が-SH型からS-S型になる。これを還元する酵素がTrxRである⁶⁾。TrxRはC末端近傍にSecが存在し、還元活性に関与している(図3)。ペルオキシレドキシン(peroxiredoxin, Prx)は、H₂O₂あるいはLOOHと直接反応して還元する作用を持つ。その際に生じたPrxのS-S結合もTrx/TrxRシステムによって還元される。TrxR1は細胞質でTrx1を基質とし、TrxR2はミトコンドリアに局在しTrx2を基質とし、TrxR3は精巣で発現する。TrxR1及びTrxR2 KOマウスは胎生致死である。

甲状腺ホルモンにはヨウ素原子を4つ含むチロキシン

(T4)、3つ含むトリヨードサイロニン(T3)がある。T4を脱ヨード化してT3、あるいは不活性型に変換するヨードチロニン脱ヨード酵素(iodothyronine deiodinase, DIO1, DIO2, DIO3)はいずれもセレノプロテインである⁷⁾。

Selenoprotein P (SelP)は血清中に最も多く存在するセレノプロテインである。SelPは1分子中に10個のSecを含有するユニークな構造を持ち、多くのSecがC末端領域に集中して存在している⁸⁾。N末端側のSecはGPx様活性への関与が示唆されている⁹⁾。主に肝臓で合成され、血中に速やかに分泌される。精巣、脳などの組織に発現しているアポリポタンパク質E受容体2 (apolipoprotein E receptor 2, ApoER2) ApoER2にSelPが結合することで組織にセレンを供給している。SelPのKOマウスは脳神経系の症状を示す⁸⁾。近年、過剰のSelPは、糖尿病の発症に関与することが示されており、この分野の研究の進展が期待される⁹⁾。

GPx, TrxR, DIO, SelPの作用については、「セレン欠乏症の診療指針2018」に詳しく記載されている¹⁰⁾。上記以外のセレノプロテインで、遺伝子解析やそのほかの解析から新たに見つかったものは表2のようにアルファベットで整理され²⁾、遺伝子名も統一的に整理され



LOOH, 脂質ペルオキシド; GSH, 還元型グルタチオン; GSSG, 酸化型グルタチオン
Trx, チオレドキシン; Prx, ペルオキシレドキシン

図3 グルタチオンペルオキシダーゼ (GPx) 及びチオレドキシン還元酵素 (TrxR) の役割

た¹¹⁾。近年、これらの新規セレノプロテインの機能に関する研究が急速に進んでいる^{12,13)}。

一般に、S-Sの還元に関与するTrxなどのタンパク質は、Trx foldと呼ばれる共通の立体構造を有し、ペプチド鎖中にCys-x-x-Cys(CxxC)モチーフを持つ。SelF,

SelH, SelM, SelT, SelV, SelWは、Trx foldの構造を持ち、ペプチド鎖中にCxxUあるいはCxU(SelF)の形でSecが存在する¹²⁾。このうち、SelF, SelM, SelTは小胞体(endoplasmic reticulum, ER)に局在している。SelF, SelM, SelTはER内でのタンパク質の品質管理、

表2 ヒトにおけるセレノプロテイン(GPx, TrxR, DIO以外)

略称	遺伝子名	細胞内局在	特徴	構造上の特徴
SelF	SELENOF	ER 内腔	SeP15として同定された。肝臓、腎臓、前立腺、精巣で発現。ERにおいてタンパク質のフォールディング、Nグリコシル化に関与。ERストレスで誘導される。発がん抑制作用。	CxxU, Trx fold
SelH	SELENOH	核	核内で酸化還元作用によりDNA保護、細胞周期に関与、セレン欠乏に鋭敏に反応	CxxU, Trx fold
SelI	SELENOI	ER膜、 ゴルジ体	全身および脳で発現。リン脂質合成酵素に類似の構造。KOマウスは胎生致死。ヒトでSELENOI遺伝子欠失変異による遺伝性痙性対麻痺の報告あり	C末端近傍にU
SelK	SELENOK	ER膜	SelSと構造、細胞内局在が類似。免疫細胞のERへのCa流入を介して活性化に関与。ヒトでは心臓での発現が高い。	C末端近傍にU
SelM	SELENOM	ER 内腔	SelFと構造が類似。脳で高発現。チオールジスルフィド酸化還元酵素として機能。視床下部でのレプチンシグナリングに関与し、SELENOM KOマウスは体脂肪量増加。	CxxU, Trx fold
SelN	SELENON	ER膜	Ca結合タンパク質のEF handと類似の構造あり、ER内へのCa再取込み促進。ERでの抗酸化作用により、ERストレスを抑制。筋肉の形成に重要。ヒトでSELENON遺伝子の変異による遺伝性筋疾患(SELENON-related myopathy)あり	
SelO	SELENOO	ミトコンドリア	タンパク質への翻訳後AMP付加反応	C末端近傍に CxxU
SelP	SELENOP	細胞外に 分泌	主に肝臓で合成され、血清中に分泌される。血清中の主要セレノプロテイン。脳や精巣へのセレン供給に関与。SELENOP KOマウスは神経症状を示す。過剰のSelPは糖尿病に関与。	Secを10個持つ
SelS	SELENOS	ER膜	ER内のミスフォールドタンパク質のS-S結合を還元。血管平滑筋細胞で高発現。ヒトでSELENOS遺伝子のSNPは動脈硬化、脂質異常症、糖尿病、心臓血管系疾患などと関連。	C末端近傍にU
SelT	SELENOT	ER膜、 ゴルジ体	胎児の成長期に高発現。成体では下垂体、膵臓、甲状腺、精巣などのホルモン分泌細胞に発現。ERストレス抑制作用。脳や心臓の保護作用。SELENOT KOマウスは胎生致死。	CxxU, Trx fold
SelV	SELENOV	細胞質	精巣と胎盤に多い。機能は未知。セレン欠乏時にも発現量は変化しない。SELENOV KOマウスでは脂肪蓄積が増加。	CxxU, Trx fold
SelW	SELENOW	細胞質	筋肉、脳で高発現。セレン欠乏で発現量が鋭敏に変化。破骨細胞の活性化をRANKLとの相互作用で調節し骨のリモデリングを正常化。	CxxU, Trx fold
SPS2	SEPHS2	細胞質	selenideとATPからセレノリン酸を生成する。SeCys-tRNA合成に必須。	
MsrB1	MSRB1	細胞質	メチオニンスルフォキッドを還元する作用。旧称はSelR。	

CxxU: Cys-x-x-Sec

特にミスフォールディングで生じたS-S結合を還元する反応に関わることでERストレスを抑制する作用を持つ¹²⁾。SelMは視床下部でのレプチンシグナリングの調整にも関与する¹⁴⁾。SelTは胎児期に発現が高く、成体ではホルモン分泌組織で発現している¹⁵⁾。SelT KOマウスは胎生致死である。SelHは核内¹⁶⁾、SelV、SelWは細胞質に局在し、それぞれの部位で酸化還元反応に関与している。SelWは筋肉で発見されたが、脳での発現も高い¹⁷⁾。最近、SelWが破骨細胞の活性化を調節することにより骨のリモデリングにも関わっていることが報告された¹⁸⁾。

SelI、SelK、SelO、SelSは、TrxRと同様、C末端近傍にSecが存在している。SelSはS-Sの還元反応に関与しているが¹⁹⁾、SelI、SelK、SelOのC末端近傍のSecが果たす役割は未解明である。SelSは血管平滑筋細胞での発現が高く、ヒトにおいてSELENOS遺伝子のSNPは動脈硬化、脂質異常症、糖尿病、心臓血管系疾患と関連することが報告されている²⁰⁾。SelIはER膜に局在し、リン脂質の合成に関与している²¹⁾。中枢神経系やT細胞の機能に関与し、SelI KOマウスは胎生致死である。ヒトにおいてSELENOI遺伝子の欠失変異によって下肢痙縮と筋力低下を主徴とする遺伝性痙性対麻痺が報告されている²²⁾。SelKはER膜に局在し、免疫細胞等のERへのCa流入を調節することで免疫細胞の活性化に関与している²³⁾。ヒトでは心臓での発現レベルが高い²⁴⁾。SelOはミトコンドリアに局在し、ATPから生じたAMPをタンパク質に翻訳後付加する反応に関与している²⁵⁾。

SelNはER膜に局在し、Ca結合タンパク質に特有のEF handモチーフと類似の構造を有する。ERへのCa再取込みの促進やERでの抗酸化作用により、ERストレスを抑制する作用を持つ²⁶⁾。SelNは筋肉の形成において重要であり²⁷⁾、ヒトにおいてSELENON遺伝子の変異による遺伝性の筋肉疾患(SELENON-related myopathy)が知られている²⁸⁾。

以上のすべてのセレノプロテインの合成過程において、Sec-tRNAが必要である¹⁾。セレノリン酸合成酵素2 (SPS2)は、Sec-tRNAの生成反応においてselenide (HSe⁻)とATPからセレノリン酸(SePO₃⁻)を生成する反応を触媒する酵素である。興味深いことに、SPS2自身

もSec残基を有するセレノプロテインである²⁹⁾。

メチオニンは酸化されるとメチオニンスルフォキシドとなり、タンパク質中のメチオニン残基が酸化されるとタンパク質の機能に様々な影響をもたらす。メチオニンスルフォキシドを還元する酵素の1つメチオニンスルフォキシドレダクターゼB1 (methionine sulfoxide reductase B1, MsrB1)は活性中心にSecを含有している³⁰⁾。

2. セレン摂取レベルによって異なるセレンの役割

1980年代、まだGPx1しか同定されていなかった時代に、BehneらはGPx1以外のセレノプロテインの重要性を示唆する先駆的な研究を行った³¹⁾。ラットに少量の放射標識した亜セレン酸を投与し、セレン栄養レベルが十分な場合と比べて、セレン欠乏時にどの組織にセレンが優先的に取り込まれるかを調べた結果、セレン欠乏時には、肝臓や心臓よりむしろ脳、精巣、甲状腺などの内分泌器官にセレンが優先的に取り込まれていた。さらに、それらの組織において、GPx1以外のタンパク質にセレンがより多く取り込まれていた。一方、ラットなどの実験動物をセレン欠乏食で飼育すると、肝臓のセレン濃度は急激に減少し、GPx1の活性も急激に低下するが、脳、精巣などではセレン濃度はなかなか低下しない⁸⁾。これらの知見から、生体にとってのセレノプロテインの重要度にはヒエラルキーがあり、セレン欠乏時にはよりヒエラルキーの高いセレノプロテインへのセレン供給が優先され、機能が維持されるとの考え方が提唱されている⁸⁾。GPx1は抗酸化酵素として重要な役割を持つものの、ヒエラルキーは低く、セレン欠乏時には他のセレノプロテインにセレンを供給するためのセレンプールとしての役割を担うと考えられている。近年の研究により、セレン欠乏時にもその機能を維持することが重要なセレノプロテインとして、GPx4、TrxR、SelPだけでなく、新規のセレノプロテインの役割が解明されつつある^{12,13)}。しかし、最も重度のセレン欠乏症である克山病は、実験動物をセレン欠乏にしても、あるいは様々なセレノプロテインKOマウスを作成しても再現されず、その機序には不明の点が多く残されている。また、克山病は冠動脈系の疾患ではなく心筋症であるが、同じく低セレン地帯である北欧ではセレン欠乏による冠動脈系心疾患の発症リス

クが増大が報告されており、両者の違いの要因も未解明のままである。

血液中では、赤血球中にGPx1, 血清中にGPx3, SelPがあり、その活性や量がセレン栄養レベルの指標とされることが多い。実験動物をセレン欠乏食で飼育するとこれらのセレノプロテインが減少し、そこにセレンを補給すると、再び増加する。しかし、必要量以上のセレンを補給した場合、これらのセレノプロテイン量あるいは活性は頭打ちとなり、それ以上増加しなくなる。ヒトでの研究でも同様の現象が観察されている。ニュージーランド、米国オレゴン州、サウスダコタ州の住民の血中セレン値と赤血球中のGPx活性を比較した研究で、セレン摂取レベルの低いニュージーランドでは血中セレン値とGPx活性は直線的な相関を示したが、セレン摂取レベルが高い米国では両者に相関が認められなかった。オレゴン州とさらに摂取レベルの高いサウスダコタ州(家畜のセレン中毒症が起きた地域)を比較すると、サウスダコタ州では血中セレン値がかなり高いものの、GPx活性はプラトーに達しており、オレゴン州と差がなかった³²⁾。

上記のことは、人々にセレンの補給を行うことで抗酸化能を上昇させて疾病予防ができるか、効果は期待できないか、逆に有害作用が生じないかどうかを考える際に、対象者のセレン栄養状態が重要であることを

示している^{33,34)}。重度にセレンが欠乏した中国のセレン欠乏地帯では、セレンの補給によって克山病の発症率、死亡率のいずれもが改善された。欧州諸国のセレン摂取量は低く、英国での高セレン群の血清セレン値は米国の低セレン群に相当するレベルである^{33,35)}。欧州でも特にセレン栄養レベルの低いスウェーデンやノルウェーなどの北欧諸国での疫学調査により、セレン摂取レベルと疾患リスクとの有意な関連が報告されることが多い。一方、セレン摂取レベルが高い米国で実施されたセレン補給による前立腺がん化学予防の複数のトライアルはどれも効果がなく、失敗に終わった³⁵⁾。むしろ、セレン補給によって脱毛、呼気のニンニク臭などの様々な中毒症状が観察され、さらに糖尿病が増加したため、セレン過剰と糖尿病との関連が注目されている^{9,34)}。このように、セレンと疾患との関係に関する疫学調査において最大の交絡因子となるのは、その調査がどの国で(どのようなセレン摂取レベルの人を対象として)行われたかであり、結果の解釈に注意を要する。このような交絡要因を踏まえたうえで、セレンによるがん予防トライアルを精査したコクランの最新の総説は、セレン補給によるがん予防効果を示す証拠は得られなかったと結論付けている³⁶⁾。

一方、実験動物を用いてセレンによる抗がん作用を調べた研究では、効果があったとする多くの報告がある。

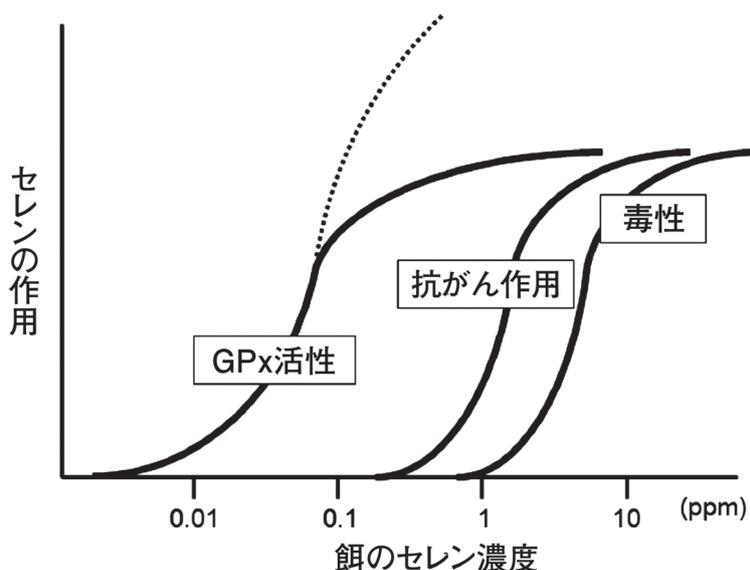


図4 セレン摂取レベルによるセレンの抗酸化作用、薬理効果、毒性

しかし、その効果は必ずしもセレンの抗酸化作用では説明できない。実験動物における化学発がん誘発モデルでは、餌に1～3ppmのセレンを添加することで発がんが抑制される³⁷⁾。しかし、GPx活性は図4の点線のように直線的に増加することはなく、餌のセレンレベルが0.1～0.4 ppmで頭打ちになるため、抗がん作用を示すセレン添加量はGPx活性がプラトーに達する量の5～10倍である(図4)。実験動物におけるセレンの抗がん作用は抗酸化作用では説明できず、やや過剰量のセレン投与による薬理的な効果(細胞増殖抑制作用など)によると考えられている。3ppm群では動物の成長障害も起こる。中国湖北省で発生したセレン中毒症の症状は、脱毛、爪の黒色化、嘔吐などであるが³⁸⁾、これらの症状は細胞増殖抑制に基づく抗がん剤の副作用と類似している。

セレンの「働き」には、栄養素としての作用のみならず、やや過剰量のセレンによる薬理効果もあること、薬理作用を示す量を少し超えれば副作用としての毒性につながることに注意を要する。

(姫野誠一郎)

Ⅲ. セレン欠乏症の病態

要旨

- ・セレン欠乏では、ROSにより核内因子NF- κ Bが活性化され、一連の炎症性サイトカインの転写が活性化され炎症反応が引き起こされる。
- ・NF- κ Bの活性化によりCOX-2の転写が活性化される。セレン欠乏ではアラキドン酸カスケードのさまざまな代謝経路への影響が見られる。
- ・炎症反応の抑制作用を持つPPAR γ はセレンによって活性化されるが、セレン欠乏ではその抑制作用が減弱する。
- ・PPAR γ はT細胞の活性化をコントロールしており、セレン欠乏では細胞性免疫系の異常が見られる。
- ・SelPはROS除去作用を有するが、過剰ではROSによって行われるシグナル伝達を阻害する。
- ・がんなどの消耗性疾患では栄養摂取障害からセレン欠乏の可能性が大きく、疾患の遷延化や重症化あるいは低T3症候群にセレン欠乏が関与している可能性

がある。

- ・放射線治療などのROS産生を伴う侵襲的な治療では、セレン欠乏下での副作用の重篤化が懸念される。治療前にセレン栄養状態を把握し、必要があればセレン補充を行うことが推奨される。

はじめに

セレン欠乏症として米国のA.S.P.E.N(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition)が挙げている症状として、心筋症、筋痛症、筋炎、溶血、細胞性免疫障害がある¹⁾。この他にも、爪の異常や毛髪の異常、赤血球の大球性変化や貧血が報告されている²⁾。新生児においては、特にセレン欠乏症の低体重児では、赤血球の脆弱化、脱毛症、発育遅延、脳症が挙げられている³⁾。

セレンは生体内において25種類のセレノプロテインに組み込まれ、さまざまな役割を担っていることが明らかにされている⁴⁾。セレン欠乏ではこれらセレノプロテインの機能低下が起こるだけでなく、セレン欠乏に伴いROSが消去されず、酸化ストレスによって核内因子NF- κ Bが活性化され炎症反応が惹起されること、アラキドン酸カスケードへの影響、PPAR γ の抑制、甲状腺ホルモン代謝の異常など広範な生体への影響が挙げられている⁵⁾。これまでにセレン欠乏に特有の症状として挙げられている病態のほか、炎症性疾患である潰瘍性大腸炎や関節リウマチ、免疫異常、糖尿病、動脈硬化性疾患、心血管疾患、脂質異常症、低T3症候群、がん、感染性疾患、神経変性疾患などの多くの病態において、セレン欠乏が疾患の遷延化や増悪などに関わっている可能性が指摘されている⁶⁾。

また、治療手段として、放射線治療や虚血再灌流を伴う外科的手術などの際には、多量のROSが産生される。こうした酸化ストレスによる副作用低減のため、あらかじめセレン栄養状態を把握し、必要があればセレンを補充しておくことが推奨されている⁷⁾。

本稿では、セレン欠乏時における病態のメカニズムについてまとめる。

1. 核内因子NF- κ Bとの関連

NF- κ Bは、炎症反応やストレス反応、免疫反応の

ほか細胞増殖やアポトーシスなどの数多くの生理現象において中心的な役割を果たしている転写因子であり、NF- κ Bの活性化により過剰な炎症反応やストレス反応、免疫反応が引き起こされる。NF- κ Bはインターロイキン1(interleukin-1, IL1)や腫瘍壊死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), リポ多糖(lipopolysaccharide, LPS)のほかROSによっても活性化され、転写因子として一連の炎症性サイトカインの転写が開始される。セレノプロテインであるグルタチオンペルオキシダーゼ(GPx1, GPx2, GPx3, GPx4, GPx6)やSelPは抗酸化酵素として機能する。セレン欠乏ではこうしたセレノプロテインによる抗酸化作用が十分に発揮されず、ROSによりNF- κ Bが活性化され、過剰な炎症反応が起こるものと考えられる⁵⁾。

我々は、腓腹筋の圧痛を有する長期在宅完全静脈栄養患児においてMM型の血清CPKの上昇を経験しているが、セレン欠乏によるNF- κ Bの活性化を介して炎症反応が惹起されたものと考えられる。

またNF- κ Bは心筋や骨格筋だけでなく、腸上皮細胞をはじめほとんどの細胞で発現しており、潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患や炎症性甲状腺疾患である橋本病、関節リウマチ、気管支喘息、がんや敗血症性ショックなどの炎症が主病変となる様々な疾患において、セレン欠乏によるNF- κ Bの活性化が炎症の引き金または重症化の誘因と考えられている^{5,8)}。特にがんでは、多くの場合NF- κ Bの恒常的活性化が認められる。さらに感染性疾患においても、セレン欠乏によるNF- κ B活性化がサイトメガロウイルス(CMV)やヒト免疫不全ウイルス(HIV)の増殖、新型コロナウイルス(COVID-19)の重症化にも関与していることが示されている^{8,9)}。

2. アラキドン酸カスケードへの影響

細胞膜のリン脂質にエステル結合して存在しているアラキドン酸は、細胞質内に遊離されたのちプロスタグランジン(PG)類やトロンボキサン(TX)類などのさまざまな脂質メディエーターへと変換されていく。これら脂質メディエーターは、発熱や炎症、血小板凝集の促進あるいは抑制、血管の拡張あるいは収縮というように全く異なる生理活性を有している。アラキドン酸カ

スケードと呼ばれるこの代謝経路においてセレンは経路中の様々な段階において複雑に関与しており、セレン欠乏では多くの健康影響が懸念される¹⁰⁾。

我々は、セレン欠乏では血液流動度が低下しており、セレン投与によって血液流動度が高まることを報告している¹¹⁾。さらにセレン補充によって血小板凝集を抑制するプロスタサイクリン(PGL₂)が増加し、反対に、血小板凝集作用を有するトロンボキサンA₂が減少することを見出した¹²⁾。セレン欠乏ではNF- κ Bの活性化により、アラキドン酸カスケードの入口であるCOX-2の転写が活性化される。しかしながら、アラキドン酸カスケードの各代謝経路に対するセレンの影響は複雑であり、マクロファージを用いたin vitro研究では、NF- κ Bによるトロンボキサン合成酵素およびプロスタグランジンE₂合成酵素の発現がセレンによって抑制されること、および、プロスタグランジンD₂合成酵素の発現をセレンが促進することによってプロスタグランジンD₂産生を増加させることが示されている¹³⁾。

プロスタグランジンD₂にはがん細胞増殖抑制作用があり、プロスタグランジンE₂はがん細胞の増殖を促進する。プロスタグランジンD₂合成酵素を腹腔内投与された胃がんマウスでは腫瘍増殖の抑制が認められている¹⁴⁾。

プロスタグランジンJ₂ファミリー(PGJ₂, Δ 12-PDJ₂, 15d-PDJ₂)はプロスタグランジンD₂から非酵素的に変換され生成される。プロスタグランジンJ₂ファミリーは多彩な生理活性が認められている。がん細胞やウイルスに対して強力な増殖抑制作用が報告されている。アポトーシス誘導作用については、細胞ごとに作用が異なり、がん細胞に対してはアポトーシスを誘導し、正常細胞に対してはアポトーシスを阻止する¹⁵⁾。セレン欠乏ではプロスタグランジンD₂が減少し、プロスタグランジンJ₂ファミリーの生成も減少するため、プロスタグランジンJ₂ファミリーが担っているこうした生理作用が果たせなくなっていることが考えられる。

3. セレンによるPPAR γ の活性化

PPAR γ は核内受容体であり転写因子としても機能する。セレンはPPAR γ の活性化において重要な役割を果たしている⁵⁾。PPAR γ は主に脂肪組織に分布して脂肪細胞分化やアディポネクチンの産生を促す。脂肪

細胞の小型化を引き起こし、小型化した脂肪細胞はアディポネクチン産生量の亢進に加えて炎症性サイトカインであるTNF- α の産生量低下などインスリン感受性の増強を引き起こす。マクロファージや血管内皮細胞をはじめ免疫系細胞、腎臓、肝臓、骨髄、胎盤、血管平滑筋などにも幅広く発現し抗炎症作用を有している。がん細胞に対して細胞増殖抑制作用が認められている。また、PPAR γ はNF- κ Bの転写活性を阻害する。プロスタグランジンJ₂ファミリーがPPAR γ の内因性リガンドであることも明らかにされている。セレン補充によりプロスタグランジンD₂合成酵素の発現を促進することによってプロスタグランジンD₂産生が促進され、さらに、プロスタグランジンJ₂ファミリーへ変換されPPAR γ の内因性リガンドとしてPPAR γ を活性化させる⁵⁾。セレン欠乏ではこれらの作用が阻害され、アディポネクチンの減少とTNF- α の増加、動脈硬化、インスリン抵抗性の増大、過剰な炎症反応などが助長される。

4. チオレドキシン還元酵素(TXNRD1, TXNRD2, TXNRD3)

チオレドキシンは生体内において酸化還元を行う低分子タンパク質であり、酸化型チオレドキシンを還元するチオレドキシン還元酵素として3種類のセレノプロテイン(TXNRD1, TXNRD2, TXNRD3)が知られている⁴⁾。チオレドキシンは、リボヌクレオチドをデオキシリボヌクレオチドに還元するリボヌクレオチド還元酵素に電子を供与する補酵素としての役割を担っている。リボヌクレオチド還元酵素はDNA合成において律速段階となっている重要な酵素¹⁶⁾であり、還元型チオレドキシンがなければ機能を果たすことができず、DNA合成が滞ることになる。セレン欠乏ではチオレドキシン還元酵素の生合成が低下してしまうため、DNAの合成阻害により細胞分裂が遅滞する。セレン欠乏に伴う赤血球の大球性変化の病態としてチオレドキシン還元酵素が産生されないため赤芽球における細胞分裂が阻害されてしまうことが考えられる。

5. 赤血球の大球性変化及び大球性貧血

赤血球が大球化し大球性貧血となる病態として、葉酸欠乏症、ビタミンB₁₂欠乏症およびホモシチン尿症Ⅱ型が知られている。葉酸は核酸合成の補酵素として重

要な役割を担っており、核酸合成においてメチル基の転移を行っている。葉酸が不足するとメチル基の転移が行われず核酸の生合成に支障を来し、細胞が分裂できず赤血球の大球化が起こる。メチル化した葉酸を触媒的に脱メチル化させるビタミンB₁₂が欠乏しても同様の症状を生じる。脱メチルされる際、メチル基はホモシステインからメチオニンへの代謝に使用される。すなわち、メチル基の受け手としてホモシステインが十分に存在している必要がある。

セレン欠乏による赤血球の大球性変化や大球性貧血では、セレン欠乏による葉酸の代謝経路への影響や葉酸代謝関連酵素の不活化及び発現抑制、関連栄養素であるビタミンB₁₂の異常などが関与している可能性が考えられる。また、メチル基の受け手としてホモシステインの存在が重要であり、ホモシステイン代謝に対するセレンの影響について、in vivo研究においてセレン欠乏では血漿中および組織中のホモシステイン濃度が低下することが明らかにされている¹⁷⁾。

我々は、通常の食生活をしているにも関わらず、長年、貧血状態が遷延している患者を経験している。過去に再生不良性貧血と診断された既往歴があるが、ウイントロブ指数は大球性貧血を示していた。血清ビタミンB₁₂および葉酸値は正常であった。何らかの原因によるセレン欠乏を疑い、セレン補充をおこなったところ著明な改善を認めている。

6. チオレドキシン様ファミリーに属するセレノプロテイン

セレノプロテインH, T, V, Wの4つは、チオレドキシン様モチーフ(Cys-X-X-Sec)を有しており、細胞内における酸化還元バランスの恒常性維持において重要な役割を担っている¹⁸⁾。セレノプロテインHは核内に限定して存在しDNAの保護作用があり、ノックアウトではDNA損傷による腫瘍形成が報告されている。セレノプロテインTは小胞体に存在し、神経系において神経保護作用が認められている。脳特異的なノックアウトでは酸化還元バランスの障害からパーキンソン病の発症が見られる。セレノプロテインVは細胞質に存在し、精巣に局在している。セレン欠乏症における男性不妊に関与しているものと考えられる。

7. リポタンパク質への影響

疫学調査により、セレン欠乏が脳血管疾患発症のリスクとなっていること¹⁹⁾、血清中セレン値とHDLコレステロール値との間には正の相関関係があり、セレンが脂質代謝に関連していることが示唆されてきた。HDLを構成する主要なタンパク質であるアポリポタンパク質A-I (apoA-I) 発現に対して、セレンが促進的に働いていることが肝がん細胞を用いたin vitro研究で明らかにされている。また、ヒト正常肝細胞においてもセレンの添加により apoA-I の発現促進が報告されてきている²⁰⁾。セレン添加によってセレノプロテインの発現が促進され、酸化ストレスが低減することによってNF- κ Bの活性化が抑えられるため、PPAR α によるapoA-I 発現が促進されるためと考えられる。

8. 耐糖能異常およびインスリン感受性との関連

セレンがセレノプロテイン中に組み込まれるためには、mRNA上におけるセレノシステイン導入シーケンス (SECIS) の存在とそこに結合するアダプター分子であるSECIS結合タンパク質2 (SBP2) が必要であるが、そのSBP2遺伝子のヘテロ異常を有する家系においてセレノプロテインPが低値で、しかもインスリン感受性が高まっていることが見出され、セレノプロテインP低値が糖代謝を好転させるのではないかという仮説が立てられている。Misura²¹⁾は、ヒトにおいて肝におけるセレノプロテインPのmRNA レベルとインスリン抵抗性との間に有意な正の相関が見られること、in vitroで培養肝細胞および筋細胞において精製セレノプロテインPの添加はインスリンによるシグナル伝達と糖代謝を障害すること、セレノプロテインPをノックダウンしたマウスではインスリン感受性と耐糖能の改善が見られることを報告した。以上より、セレノプロテインPがAMP活性化プロテインキナーゼの活性化を阻害することによって耐糖能障害を引き起こすと推察されている。AMP活性化プロテインキナーゼは、膵 β 細胞においてインスリン分泌調節の中心的な酵素であるだけでなく、エネルギー代謝全般に関わる重要なキーエンザイムで発がんに対しても予防的に関与しており、セレン補充による糖尿病とがん発症リスクの両方を一元的に説明できる可能性がある。

9. 甲状腺ホルモンへの影響と低T3症候群

ヨードチロニン脱ヨウ素化酵素 (DIO1, DIO2, DIO3) は甲状腺ホルモンの活性化および不活化を担っている⁴⁾。甲状腺から分泌される甲状腺ホルモンは主としてヨウ素を4つ持ったサイロキシン (T4) であり、活性化されるためにはDIO1およびDIO2によって脱ヨウ素化され、活性型の3, 5, 3'-トリヨードサイロキシン (T3) に代謝される必要がある。T4を不活化する場合には、DIO3によって不活性型の3, 3', 5'-トリヨードサイロキシン (リバース T3, rT3) に脱ヨウ素化される。最後に、これらT3およびrT3はさらにDIO1-3によって脱ヨード化され、不活型のジヨードサイロキシン (T2) となる。甲状腺ホルモンは不活型のT4として分泌されるため、その活性化にはDIO1, DIO2が不可欠である。

新生児や小児におけるセレン欠乏では、赤血球の脆弱化、脱毛症、発育遅延、脳症が挙げられ、先天性甲状腺機能低下症と類似した病態を示す²²⁾。セレン欠乏によるヨードチロニン脱ヨウ素化酵素の不足で甲状腺ホルモンの活性化が阻害されることに関連して起こるものと考えられる。

成人における甲状腺機能低下症における症状には、無気力や疲労感、むくみ、寒がり、体重増加、動作緩慢、記憶力低下、便秘などが挙げられている。また認知症やうつとの関連も指摘されている。こうした病態の中に、セレン欠乏による甲状腺ホルモンの活性化障害が関与している可能性がある。

慢性消耗性疾患時にT3が低下する低T3症候群では、TSHとT4は正常でT3のみが低値を示す。摂食障害などの低栄養状態、重度の外傷や熱傷、糖尿病性ケトアシドーシス、心不全、肝疾患、腎疾患、重症感染症などで低T3症候群が報告されている。こうした消耗性疾患時には身体エネルギーをなるべく消費しないようにする必要があるのであるため、生体防御反応としてT3が低値になるという説も出されている。さらに、こうした消耗性疾患でステロイド剤が投与された場合、コルチゾールにはT4からT3への変換を抑制する作用があり、また、視床下部を介してTSH分泌をも抑制するため、病態をさらに悪化させてしまうことが指摘されている。T4からT3への変換は、まさにヨードチロニン脱ヨウ素化酵素 (DIO1, DIO2) の役割であり、これらの病態下では栄養摂取が十

分でないことが懸念され、セレン欠乏が影響している可能性が考えられる。セレンは甲状腺機能において重要な役割を果たしているため、甲状腺機能低下では、常にセレン欠乏の関与を念頭におく必要がある。

10. 放射線治療指針への提言

放射線治療はまさに生体内でROSを発生させ、がん細胞のDNAにダメージを加え、がん細胞を死滅させる²³⁾。しかしながら、放射線の照射により正常細胞にもダメージを与えてしまう。放射線照射前に予めセレン補充を行うことにより、セレノプロテインによるROS消去が期待される。我々は、in vitroでセレン補充を行い、その後の放射線照射での細胞障害の低減作用を明らかにしている^{24, 25)}。がん患者における放射線療法前のセレン補充の試みはいくつか報告されており²⁶⁾、我々は、これらを踏まえて、放射線治療前に血清セレン測定によるセレン栄養状態のアセスメントを行うこと、また、血清セレンが低値(<100μg/L)であった場合には、セレン補充を行うことを提言している⁷⁾。

11. 終わりに

これまで、セレン欠乏症は長期完全静脈栄養患者に特有の病態と考えられてきた。日本では、通常の食生活を送っている限りセレン欠乏症も過剰症もないとされてきた。日本人の食事では、魚介類や米国産飼料で育てられる酪農畜産物から十分なセレンが摂取されている。しかしながら、日本の土壌中のセレン含有量は世界的にみて低値であることが示されており、日本の土壌で育てられた米や野菜類中のセレン濃度は低値で、日本産食材によるセレン摂取量への寄与は低いことが示されている²⁷⁾。食習慣の多様化により、米飯と野菜だけのベジタリアンや極端な摂取制限、摂食障害、また、がんや長期慢性疾患などで栄養摂取が限られる場合など、セレン欠乏が生じる可能性はいくらでもあり得る。様々な疾患においてその遷延化や重症化にセレン欠乏が関与していないか、十分に注意を払う必要がある。本稿で見たように、セレン欠乏による生体影響は多種多様で広範であり、様々な病態下において常にセレン栄養状態の把握(血清セレン値測定)に努める必要がある。

(小山 洋)

IV. 我が国におけるセレン欠乏症の要因

1 小児疾患

要旨

- ・セレンを殆ど含有しない経腸栄養剤や静脈栄養剤の単独使用や、牛乳アレルギー患児や先天性代謝異常症患者らの治療乳ではセレン欠乏となりやすい
- ・重症心身障害児、低出生体重児・未熟児、自閉症スペクトラム児では、摂取によるセレン欠乏症になりやすい
- ・妊娠中・授乳期の母親の血清セレン値が低下すると、児の血清セレン値が低くなりやすい

小児で欠乏症が報告されているのは、セレン摂取量不足によるものである。要因として表3の疾患・病態が示されている。

1. セレンを殆ど含有しない経腸栄養剤や静脈栄養剤の単独使用

わが国で使用されている経腸栄養剤や静脈栄養剤には、セレンが殆ど含まれていないものが多い。要因の**5**で詳細に記載されていると思われるが、このような栄養剤を使用する患者は成人も小児もいる。しかし、小児で圧倒的に報告例が多い(表4)^{1, 2)}。その理由として、小児のほうが成人に比べて体重当たりの必要量は多い(例えば、セレン推奨量/参照体重は1-2歳男児では0.87, 18~29歳男性では0.47)、基礎代謝が高いなどが考えられる。エンシュアリキッド[®]、エレンタールP[®]にはセレンが殆ど含まれていないが、近年開発された経腸栄養剤(エネーポ[®]、イノラス[®])はセレンが必要量含有されている。海外のこれら製品にはセレンは必要量含有されており、セレン欠乏症の報告はない。

表3 セレン欠乏をきたす小児での要因

セレンを殆ど含有しない経腸栄養剤・静脈栄養剤の使用
特殊ミルク・治療乳の使用
重症心身障害
短腸症候群
未熟児出生
自閉症スペクトラム
妊娠中・授乳期の母親の血清セレン値の低下

2. 牛乳アレルギー患児や先天性代謝異常症患者らの治療乳

以前の治療乳や特殊ミルクには、セレン、カルニチン、ビオチンなどが殆ど含有されておらず、欠乏症が報告されていた¹³⁾。これらミルクは「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令」(乳等省令)により成分規格が厳密に規定されており、食品といえども容易に添加できない。しかし欠乏症の報告などから、セレンの添加に関しては、2015年に食品安全委員会より亜セレン酸ナトリウムの添加が承認され、特殊ミルクなどに順次添加されてきている。2023年母子愛育会総合母子保健センターからの発表の特殊ミルク等のセレン含有量を表5に示す⁴⁾。

表5に示すように、明治乳業株式会社の特乳(登録、登録外、市販)は、いずれも2022年頃からセレンは適量含有されている。CODEX(食品の国際規格)が推奨する乳幼児フォーミュラのセレン含有量は1~9 $\mu\text{g}/100\text{kcal}$ と示されているので⁵⁾、セレン含有量が1 $\mu\text{g}/100\text{kcal}$ 未満のミルクのみの摂取ではセレン欠乏になることが危惧される。セレン含有量が少ない治療乳では、セレン欠乏に注意が必要で、単独で使用する場合はセレンの補充が必要である(表5)。

3. 重症心身障害児

エネルギー摂取が年齢相当の健康児に比べて、少ない。また、経腸栄養剤や静脈栄養剤を使用している患者が多い。その結果、セレンの摂取量が不足してセレン欠乏になりやすい⁶⁾。

4. 低出生体重児・未熟児

Fretasらは、新生児、未熟児、低出生体重児で血清セレン値、セレン欠乏、セレン補充などのキーワードに論文を検索し、18の論文をメタ分析した。その結果、低血清セレン値は、呼吸器疾患と関連していた。未熟児、特に低出生体重児は、血清セレン値が低かった。また、セレン欠乏は、人工栄養、経腸栄養、経静脈栄養と関連しており、セレン補充は未熟児で生じる合併症の予防に有用と思われると述べている⁷⁾。Nassiらも早産児では成熟児に比べて赤血球中セレン値が有意に低下しており、SOD活性も低下していたと報告している⁸⁾。

5. 自閉症スペクトラム児

自閉症スペクトラム児は、偏食が強く、一般に、たん

表4 特殊ミルク・経腸栄養剤使用時のセレン欠乏症の報告

年齢	性別	基礎疾患	セレン欠乏の症状	検査所見 (血清セレン値)	使用栄養剤	使用期間	発表年
7~42歳 (7名)	不明		心電図異常	6.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$	成分栄養剤	不明	2002
13 \pm 4歳 (4名)	男1 女3	炎症性腸疾患	不明	9.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$	エレンタール [®]	1年1か月	2003
9 \pm 1歳 (4名)	男1 女3	難治性下痢症	不明	9.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$	エレンタールP [®]	不明	2003
5歳	不明	臍帯ヘルニア術後, 脊髄髄膜瘤術後, 短腸症候群	爪の白色変化, 筋力低下	2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下	エレンタールP [®]	2年7か月	2007
6か月	不明	肺低形成, 臍帯ヘルニア	体重増加不良, 脱毛	低下	成分栄養剤	不明	2007
8か月	不明	両大血管右室起始症	体重増加不良, 脱毛	低下	成分栄養剤	不明	2007
2歳	男	脊髄髄膜瘤術後	拡張型心筋症	低下, 遊離カルニチン低下	経腸栄養	不明	2008
2歳10か月	男	食道閉鎖, 動脈管開存術後	顔面浮腫, 不機嫌, 心筋症, 心不全	2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下	成分栄養剤	2年4か月	2008
6か月	男	ミルクアレルギー疑い	心拡大, 心機能低下 (FS:14%)	2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下	エレメンタール フォーミュラ [®]	約5か月	2009

児玉浩子 他¹⁾より引用改変

表5 特殊ミルクにおけるセレン含有量

登録特殊ミルク

会社名	記号	品名	セレン (μg) 100kcalあたり
明治	110	ガラクトース除去フォーミュラ	2.8
明治	GSD-D	乳糖・果糖除去低脂肪フォーミュラ (乳たんぱく質・昼用)	2.8
明治	GSD-N	乳糖・果糖除去無脂肪フォーミュラ (乳たんぱく質・夜用)	2.8
明治	8007	乳糖・果糖除去低脂肪フォーミュラ (大豆たんぱく質・昼用)	2.8
明治	8009	乳糖・果糖除去低脂肪フォーミュラ (大豆たんぱく質・夜用)	2.8
明治	7925-A	低たんぱく質・アルギニン強化フォーミュラ	2.8
明治	8003	ロイシン除去フォーミュラ	2.8
明治	721	必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ	2.8
明治	817-B	ケトンフォーミュラ	2.8
雪印	A-1	フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末	0.5
雪印	S-26	メチオニン除去粉乳	0.2
雪印	S-1	フェニルアラニン・チロシン除去粉乳	0.2
雪印	S-23	蛋白除去粉乳	0
雪印	S-22	イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去粉乳	0.2
雪印	S-30	リジン・トリプトファン除去粉乳	0.2
森永	MP-11	低フェニルアラニンペプチド粉末	4.6
森永	MM-5	低リン乳	1.3
森永	ML-3	蛋白質加水分解 MCT 乳	1.7

* 0は検出限界未満を示す。

登録外特殊ミルク

会社名	記号	品名	セレン (μg) 100kcalあたり
明治	8103	低たんぱく質・必須アミノ酸強化・アルギニン除去フォーミュラ	2.8
明治	502	中たんぱく・低ナトリウムフォーミュラ	2.8
明治	8806H	低カリウム・中リンフォーミュラ	2.8
明治	603	無糖 MCT フォーミュラ	2.8
明治	817-B	ケトンフォーミュラ	2.8
森永	MM-2	低カリウム乳	1.2
森永	MM-4	低カルシウム乳	1.3
森永	MM-5	低リン乳	1.3
森永	ML-1	低脂肪乳	2.5

* 0は検出限界未満を示す。

薬価収載特殊ミルク

会社名	品名	セレン (μg) 100kcalあたり
雪印	フェニルアラニン除去ミルク配合散	0.2
雪印	ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク配合散	0.2

* 0は検出限界未満を示す。

市販品の特殊ミルク

会社名	品名	セレン (μg) 100kcalあたり
明治	必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ	2.8
明治	MCT フォーミュラ	2.8
明治	ミルフィー HP	2.8
明治	エレメンタルフォーミュラ	2.8
森永	ニュー MA-1	1.5
森永	AR ミルク	1.4
森永	ノンラクト	1.5

* 0は検出限界未満を示す。

引用論文 4) の表よりセレン含有量のみを抜粋。0は検出限界未満を示す

2023年3月の数値である。特殊ミルクにはセレンが添加され必要量含有するものもあるが、含有量が著しく低値のものもある。セレン含有量が低値または0の特殊ミルクに関しては、その後添加されている可能性もあるので、現在の含有量を製造会社に問い合わせるのが良い。

ばく質、カルシウム、セレン、ビタミンDなどの摂取量が少なく、果物、野菜、たんぱく質、セレンなどを十分摂取するように推奨する必要があると報告されている⁹⁾。

6. 妊娠中・授乳期の母親の血清セレン値の低下

Varsiらは、妊娠中・授乳期の母親の血清セレン値が低い群では児の血清セレン値が低くなり、生後6か月感染のリスクが高くなると報告している¹⁰⁾。

(児玉浩子)

2 慢性腎臓病

要旨

- ・慢性腎臓病，維持透析患者においてはセレン欠乏症を認めることが多い。
- ・慢性腎臓病，維持透析患者におけるセレン欠乏症の要因には食事からの摂取の低下，透析液への漏出，セレンの体内分布の変化，セレンの消費の亢進，腎臓で合成される血清GPxの低下，尿蛋白上昇に伴う尿からの喪失などが挙げられる。

慢性腎臓病，および維持透析患者においては血清セレン値が健常人よりも低いことが多い。様々な要因が指摘されているが，臨床データとして証明されているものを中心に記載する。

1. 食事からの摂取の低下

透析患者および慢性腎臓病(chronic kidney disease, CKD)患者のセレン欠乏症の原因の第一は，食事からのたんぱく質摂取量が少ないことである。たんぱく質摂取量の減少によってセレノプロテインからのセレン摂取量が減る。またリンを含む食品はセレンも多く含むので，リン制限の理由から透析患者は血清セレン値が低値となりやすい。セレン欠乏症と腎不全での食事，栄養との関連を示したデータとして，平田らは腎機能正常者(25人)，CKD患者(血清クレアチニン 3.0mg/dL以上で透析に至っていない患者，13人)，血液透析(hemodialysis, HD)患者(53人)，腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)患者(25人)の血清セレン値を比較した¹⁾。正常者と比較して，3群に分類したいずれの患者も血清

セレン値が有意に低かった。HD患者もPD患者も透析期間が長いほど血清セレン値は低かった。そして興味深い結果として，血清セレン値は，HD患者の方がCKD患者よりも高かった。その理由として，CKD患者の方がHD患者より食事たんぱく質摂取量が少ないことと，遊離セレンまたはたんぱく質と結合したセレンが，尿中に除去されることが推測された。食事量の低下は栄養状態の低下につながるもので，しばしばセレン欠乏症は低栄養状態と相関することが多い。Dworkinらは血清セレン値と，栄養状態の指標である血清アルブミン値，上腕三頭筋の周囲径，筋肉量とが正の相関をしていることを報告している²⁾。近年ではBeligaswattaらが腹膜透析患者では低セレン血症(0.8 μ mol/L未満)の患者が41%おり，血清セレン値と血清タンパク濃度との関連があり，食事量との関連の可能性を報告している³⁾。

2. 透析液への漏出

血液透析においては，透析中に透析液中へ喪失する可能性が考えられる。藤島ら⁴⁾は，11人のHD患者において，ダイアライザーから排出されるHDの透析液廃液の中のセレン濃度を10分間隔で測定した。その結果セレンが透析液廃液へ排出されることが血清セレン値低値の原因であることを明らかにした。Sonikianらはpolysulfone膜，ethylene vinyl alcohol membrane (EVAL膜)，血液濾過のすべてにおいて，その透析液へのセレンの漏出を確認している⁵⁾。Bogyerらもタンパク質透過性が高いpolysulfone膜を用いた透析液中にセレンを検出しており，その濃度は透析廃液中のタンパク濃度に相関していることを報告している。その一方で透析前後の血中セレン値では，透析後に上昇することも示している⁶⁾。平田らも透析前後の血中セレン値を測定し，透析後には増加していることを示している¹⁾。以上のことから，セレンはセレノプロテインとしてタンパク質に組み込まれているものが測定されており，透析後は血液濃縮で増加しているとしている。したがって，透析液への漏出は全身の血清セレン値には影響しないことを示している⁶⁾。このように透析前後，あるいは透析膜の入り口と出口の血液濃度の測定では血中セレン値は増加していることが多く示されている。タンパク漏出という面では腹膜透析のほうがそ

の影響が強いといえる。Beligaswattaらの最新のデータでは血液透析のセレン欠乏症は5%程度である一方、腹膜透析患者は40%のセレン欠乏症が認められるとしている³⁾。また、Dizdarらは直接PD患者とHD患者を比較してPD患者のほうが血中濃度が低いことを示している⁷⁾。持続的腎代替療法(continuous renal replacement therapy, CRRT)での血清セレン値の低下が報告されている⁸⁻¹⁰⁾。Bergerらの総説によれば、7~10日継続するCRRTではセレンと銅が最も欠乏することが多いとしている。その理由として、透析廃液への流出が最も多く、また膜への吸着が存在することを指摘している¹¹⁾。

3. セレンの体内分布の変化

Koenigら¹²⁾の研究では、正常腎機能者と比較してHD患者12人では血清セレン値は低かったが、赤血球中のセレン濃度は差がなかったことが明らかにされている。しかしながら赤血球中のグルタチオンとGPxは、正常者より有意に低かった。またHD患者では脂質過酸化の指標であるmalondialdehyde (MDA)の血漿値は高かった。HDのたびに回路の静脈側から400mgのsodium seleniteを週3回、46か月間投与した結果、4週目から血清セレン値が有意に上昇したが、赤血球中のセレン濃度が上昇したのは6週目からだ。赤血球中のグルタチオンはセレン補充で増加しなかったが、赤血球中のGPxは4週目から投与前と比較して有意に増加した。以上の結果から、HD患者は、体内のセレンの総量が減少して負のバランスになっているわけではなく、体内の分布が正常と異なって組織内に多くあるため、血清セレン値が低値になっていると考えられた。Richardら¹³⁾の研究では、HD患者6人において、血漿中と赤血球中のセレン濃度およびGPxはいずれも正常値より低かった。HD患者にセレンを週3回20週間点滴すると、血漿セレン値は9週から有意に増加した。血漿中GPxの増加は4週から見られたが、赤血球内のGPx増加は9週からであった。以上の結果から、血漿中のGPxの動態は、赤血球中のGPxと異なることが示された。HD患者では血漿中、骨格筋、血小板のセレンは低下するが、赤血球中のセレンは正常腎機能者と同等であり、髪の毛のセレンは増加している。

4. セレンの消費の亢進

セレンはGPxを構成し、GPxは腎臓および肝臓で生成され、Mn-SODやZn/Cu-SODとともに生体の抗酸化を司る主たる酵素である。慢性腎不全では古くからこれら抗酸化酵素の活性が低下していることが知られている¹⁴⁾。Richardらは血液透析患者および末期腎不全患者において血清セレン値と血清におけるGPx活性は健常人と比べて低く、それらは強い相関が認められること、さらに酸化ストレスレベルが血液透析患者では亢進していることを報告している¹⁵⁾。Azizらは、慢性腎不全の患者と健常人との血液中の酸化ストレスおよび抗酸化酵素の濃度を測定し、血清セレン値、GPx濃度、赤血球中のセレン濃度、血清中のsuperoxide dismutase (SOD)、catalase (CAT)の濃度が低く、その一方で酸化ストレスのマーカーであるmalondialdehyde (MDA)の濃度が上昇していることを報告している¹⁶⁾。これらの結果より酸化ストレスの上昇がGPxを消費させ、遊離のセレンが排泄され低下していると考えられる。

5. その他の機序

血清GPxは主に腎臓で合成されるので、腎機能の低下でその産生が低下し、その結果セレン血中濃度が低下すると考えられている。腎移植により血清セレン値、GPx濃度が上昇するのはこのためと考えられている^{17,18)}。また血中蛋白濃度と血中セレン値は相関することが知られおり、セレンが主としてGPxやセレノプロテインPとして存在しているためと考えられている。したがって、尿蛋白の増加に伴い血清セレンの尿中への排泄が亢進することが考えられる。血液透析患者より腹膜透析患者のほうがより血中セレン値が低い原因の一つと考えられている¹⁹⁾。

(脇野 修)

3 心疾患

要旨

- ・セレン欠乏と心筋症の関係は、Keshan Disease (克山病)を始め多く報告されており、セレン補充によって状態が改善する症例もみられている。
- ・発症の条件がセレン欠乏のみか否かについては未だ一定の見解はない。

- ・心疾患自体が全身のセレン欠乏の「要因」となりうるかについては、明らかなエビデンスはないのが現状である。
- ・心血管イベントの一次予防という観点からは、人為的なセレン補充は推奨されていない。

全身のセレン欠乏と心筋症の関係は、1979年のKeshan Disease (克山病) Researchgroupの報告を端緒とし、エビデンスが蓄積している¹⁾。克山病の患者のうち70%以上が55歳前に診断を受け²⁾、診断時の平均血中セレン値が約25 $\mu\text{g/L}$ であったと報告されている³⁾。心筋細胞にはGPxをはじめ、抗酸化や炎症制御に必須のセレノプロテインが複数存在している⁴⁾。しかしながら心筋障害がセレン欠乏のみで発症するのか、慢性的なセレン欠乏状態にウイルス感染等の何らかの付加因子が重なることで生じるかについては一定の見解に至っていない。また逆に、心筋症自体が全身のセレン欠乏の「要因」となりうるかについても、明らかなエビデンスはないのが現状である。

心不全患者ではGPx酵素活性が健常人より低いことが報告されている⁵⁾。心不全と血清セレン値の関連を調べた最近の研究として、欧州11カ国の心不全患者2516人に対する前向き観察研究(BIOSTAT-CHF)のサブ解析が2020年に発表されている。心不全患者全体の20.4%にあたる485人で血清セレン値が70 $\mu\text{g/L}$ 未満であり、これらの患者は年齢が高く、女性の割合が多く、NYHA (New York heart association)クラスが不良で、心不全の兆候と症状(四肢浮腫、頸静脈圧、起坐呼吸、肺うっ血、血清NT-proBNP高値)がより重篤であり、運動能力(6分間歩行試験)およびQOL (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)が低値であった。またセレン欠乏は、主要エンドポイント発生率の上昇 [ハザード比(HR) 1.23 ; 95%信頼区間(CI) 1.06-1.42] および全死因死亡率の上昇(HR : 1.52 ; 95% CI 1.26-1.86)と関連していた。本臨床試験においては因果関係についての検証はないが、同論文では培養ヒト心筋細胞を用いた基礎実験も行われており、セレン欠乏条件下で培養することでミトコンドリアの酸化的リン酸化機能が損なわれ、細胞内ROSが増加したことから、間接的な因果関係「セレン欠乏→心筋障害」を示唆する結果

となっている⁶⁾。

また2017年には、カナダのイヌイト集団2169人の血清セレン値および水銀濃度に着目した後ろ向き解析において、血清セレン値が280 $\mu\text{g/L}$ 未満であった集団は、280 $\mu\text{g/L}$ 以上の集団と比較して、心筋梗塞を含む心血管アウトカムが発生率が高かったとの報告がある⁷⁾。

セレン欠乏に起因する心筋障害に対してのセレン補充療法の効果については、ある程度の心機能改善を認めたとする報告⁸⁾と不可逆性⁹⁾とする両方の報告があり、心筋障害がどの時点から不可逆性になるのかは明らかではない。また、心不全を呈していない健常人へのセレン補充が心血管イベント予防的効果を有するかについてもいくつかの報告がある。克山病の集団発生域において、経口セレン補充政策が推進されたところ、克山病発生率の有意な減少が示されている¹⁰⁾。血中セレン値が低いとされる国(スウェーデン)の健常人への48か月間のセレンとコエンザイムQ10の補充を評価したRCTでは、70歳から88歳の群で心血管死亡率が有意に低下したが、同じコホートのpost hoc analysisでは、血中セレン値が85 $\mu\text{g/L}$ を超える群では死亡率の低下を認めなかった¹¹⁾。その他いくつかのRCTがあり結果は一定ではない。コクランレビューによると、セレン補充は全死因死亡率(HR 0.97 ; 95% CI 0.88-1.08)、心血管関連死亡率(HR 0.97 ; 95% CI 0.79-1.2)、または全心血管イベント(HR : 1.03 ; 95% CI 0.95-1.11)に有意な影響がないため、心血管イベントの一次予防には使用されるべきではないとされている¹²⁾。

(末富 建, 佐野元昭)

4 肝疾患におけるセレン欠乏症

要旨

- ・肝疾患患者における血清セレン値の低下は肝硬変患者のみならず、B型およびC型肝炎ウイルスの持続感染、アルコールの多飲や肝細胞癌への進展でみられる。
- ・肝疾患患者で血清セレン値の低下を伴っている症例は、インスリン抵抗性や肝性脳症を合併している可能性がある。
- ・肝線維化モデル動物ではセレン補充の有用性が多数報告されているが、肝硬変患者におけるセレン補充の有

用性については、十分なエビデンスが集積されていない。セレン補充による発癌抑制効果も臨床治験で十分検証されていない。

- ・どのタイプのセレン化合物が肝線維化や発癌の抑制に有効か、セレン化合物の至適投与量はどれくらいかを検証することが今後の課題である。

低セレン血症の原因

1. B型およびC型肝炎ウイルス感染症

B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus, HBV)またはC型肝炎ウイルス(hepatitis C virus, HCV)の持続感染により、B型またはC型慢性肝炎患者における血清セレン値が健常人のそれと比較して有意に低値を呈することが多数報告されている¹⁻⁵⁾。Koらは、C型慢性肝炎患者の血清セレン値はHCV-RNA量と有意に逆相関することを明らかにしている¹⁾。このことは、HCVの複製にセレンが関与していることを示唆する所見である。また、HBVゲノムを含んだプラスミドをトランスフェクションさせた肝癌細胞株に亜セレン酸ナトリウムを添加させると、添加したセレン濃度が高いほど産生されるHBs抗原量が低いことが明らかになっており⁶⁾、セレンはHBVの複製を抑制することに関与している。しかしながら、我々の検討では血清セレン値とHCV-RNA量との間に有意な相関は見られず⁷⁾、C型慢性肝炎患者で血清セレン値が低下する原因は他にもあるものと思われる。

HBVおよびHCVによる持続感染により抗酸化作用を有するセレンが欠乏することによってROSが惹起され^{8,9)}、それに引き続いて肝組織に炎症が起こる。血清ALT値が上昇しているB型慢性肝炎患者は、血清ALT値が正常範囲である患者と比較して血清セレン値が有意に低値を呈していたとする報告がある¹⁰⁾。

2. アルコール

飲酒もセレン欠乏症の原因の一つである。Jabłońska-Kaszewskaらは、男性21例、女性4例のアルコール性肝障害患者の血清セレン値と相関する因子を解析している。彼らの報告によると、男性のアルコール性肝障害患者は健常者と比較して血清セレン値が有意に低く、血清ALT値と逆相関していた¹¹⁾。すなわち、飲酒に

よって酸化ストレスが誘導され、抗酸化作用を有するセレンが欠乏した結果、肝組織に炎症が引き起こされたものと思われる。

3. 肝線維化

肝疾患において血清セレン値が低下するもう一つの要因として、肝線維化があげられる¹²⁻¹⁴⁾。我々も少数例の検討ではあるが、C型慢性肝疾患(肝細胞癌を合併していないC型慢性肝炎および肝硬変)患者66例および非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)患者26例において線維化がF1からF4(肝硬変に相当)へと進行するに伴い、いずれの疾患も血清セレン値が低下することを確認している^{7,15)}(図5)。Qiaoらはラットをセレン欠乏状態にするとmTOR(mammalian target of rapamycin) signaling, ひいてはmitophagyを抑制することによって肝線維化が誘発されることを明らかにしている¹⁶⁾。従って、肝線維化はセレン欠乏症の原因とするより、むしろその結果とみなすべきかもしれない。

低セレン血症を10 μ g/dL未満と定義すると¹⁷⁾、C型

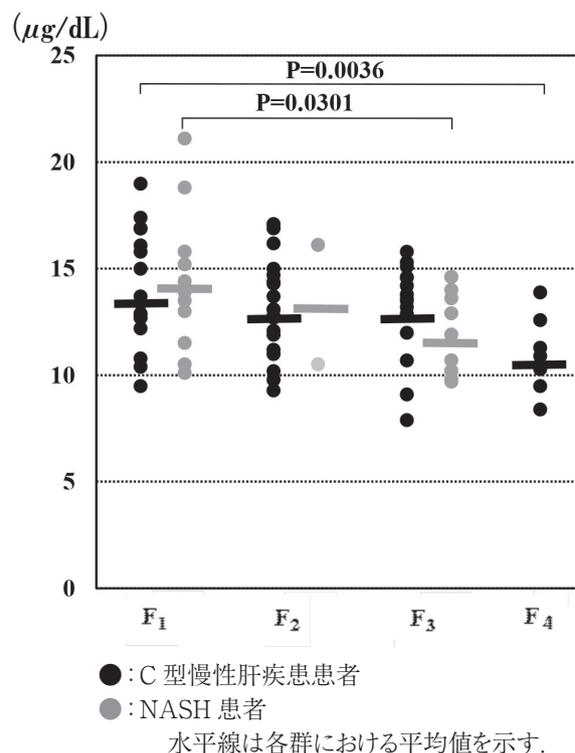


図5 C型慢性肝疾患患者およびNASH患者における血清セレン値と肝線維化との関連 (文献15より引用) 慢性肝疾患患者にもNASH患者にも10%前後の患者に

低セレン血症を認めるが、必ずしも肝硬変症例とは限らない。従って、慢性肝疾患患者においては肝線維化以外にも低セレン血症をきたす要因があることが推測される。なお、今回の検討で低セレン血症をきたした症例はいずれも自覚症状を認めていない。

4. 肝予備能の低下

肝硬変患者において血清セレン値が低下するのは、セレンが欠乏しているのではなく、むしろ肝予備能が低下した状態を反映しているとBurkらは指摘している¹⁸⁾。我々もC型慢性肝疾患患者およびNASH患者において、血清セレン値は血清アルブミン値と有意に正の相関を示すことを確認している^{7,15)}(図6)。Nakahataらも同様に、慢性肝疾患患者における血清セレン値は、肝予備能を評価する指標であるChild-Pugh scoreと有意な逆相関、すなわち、血清セレン値が低下すると肝予備能が不良になることを明らかにしている¹⁹⁾。

5. 肝発癌

肝発癌も血清セレン値が低下する肝疾患の一つである。血清セレン値は慢性肝炎、肝硬変と肝病変が進行するにつれて低下し、肝細胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者においてはさらに低下することが報告されている⁴⁾。HCC患者の背景肝は殆どが肝硬変であることを考慮すると、発癌に伴い血清セレン値が肝硬変患者に比べてさらに低下したことが推測される。しかしながら、健常者や慢性肝炎患者の血清セレン値と比較してHCC患者のそれは有意に低かったものの、

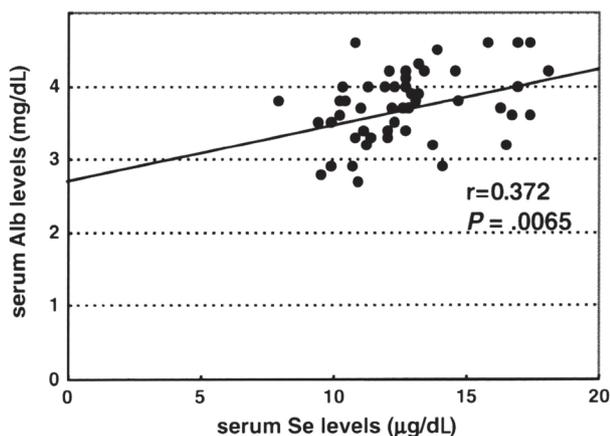


図6 C型慢性肝疾患患者における血清セレン値とアルブミン値との関連 (文献7より引用)

肝硬変患者の血清セレン値とHCC患者のそれとは差がなかったとする報告もあり⁵⁾、今後の多数例でのさらなる検討が待たれる。

Rohr-Udilovaらは、HCCの腫瘍径と血清セレン値とは逆相関すること(ただし腫瘍径が3cm以内の範囲で)、さらに、血清セレン値は血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)と逆相関することを明らかにしている²⁰⁾。すなわち、セレンの欠乏によりVEGFを介してHCCの腫瘍径が増大することが推測される。また、セレノプロテインであるGPx4の発現が腫瘍細胞で低下することによってHCC患者の予後が不良になることも明らかとなっている²¹⁾。

血清セレン値と肝発癌との関連をみる前向き研究においては、血清セレン値が高いほどHCCに進展するリスクは軽減する^{22,23)}。Hughesらの研究では、セレノプロテインP値も同時に測定されており、血清セレン値と同様の傾向を示している²²⁾。

6. セレン経口摂取量の低下

セレンの経口摂取量が少ないと慢性肝疾患やHCCに進展しやすいとするコホート研究が中国から報告されており、大変興味深い²⁴⁾。本邦においても、HCCを含めた慢性肝疾患患者における経口セレン摂取量と血清セレン値との関連についての解析が望まれる。

低セレン血症の頻度

慢性肝疾患における低セレン血症の頻度については、我々が行った解析では血清セレン値が10µg/dL未満の症例はC型慢性肝疾患においては66例中7例(10.6%)、NASH患者においては26例中2例(7.7%)にそれぞれ認められた¹⁵⁾。一方、Nakahataらの報告によると、98例の慢性肝疾患患者のうち上記の基準を満たした症例は24例(24%)であった¹⁹⁾。

低セレン血症に伴う代謝異常

1. インスリン抵抗性

NASH患者のみならずC型慢性肝疾患において、しばしばインスリン抵抗性が出現する²⁵⁾。我々は、以前よりC型慢性肝疾患患者で血清セレン値とhomeostasis

model assessment-insulin resistance (HOMA-IR)値とが逆相関, すなわち血清セレン値が低下するに伴いインスリン抵抗性が出現することを明らかにしてきた⁷⁾ (図7). セレンはグルコース輸送体1 (glucose transporter 1, GLUT1)の転写に関与していたり²⁶⁾, mitogen-activated protein kinase (MAP kinase)を活性化したりすること²⁷⁾が知られており, 血清セレン値が低下することでこれらの機能が損なわれてインスリン抵抗性が出現するものと推測した. 残念ながら, NASH患者においては血清セレン値とインスリン抵抗性との間には有意な相関はみられず, C型慢性肝疾患患者とは異なる機序でインスリン抵抗性が出現していることが推測された¹⁵⁾.

2. 肝性脳症

Nakahataらによると, 低セレン血症の慢性肝疾患患者は血清セレン値が正常な群と比較して有意に肝性脳症を起こしやすい¹⁹⁾. 血清セレン値が低下すると, どのような酵素や蛋白に影響を与えて脳症を発症するかについては今後のさらなる解析が待たれる.

3. 低亜鉛血症

以前より, 慢性肝疾患患者における血清セレン値と血清亜鉛値が相関することは指摘されている²⁸⁾. 我々もC型慢性肝疾患患者においては有意に正の相関を示したことを報告した⁷⁾(図8). この機序については, 肝予備能の低下による血清アルブミン値の低下を反映して伴い血清セレン値は低下する. 一方, 血清アルブミン

値の低下により尿中への亜鉛排泄が増加して血清亜鉛値も低下する¹⁴⁾ので, 結果的にセレンと亜鉛が正の相関を示すものと推測している.

セレン補充の有用性

四塩化炭素によるマウス肝線維化モデルにおいて, 無機化合物である亜セレン酸ナトリウムを補充することで, 肝組織における活動性および線維化が有意に抑制されたことが報告されている²⁹⁾. この機序としては, セレンの有する抗酸化作用に加え, セレンによるコラーゲン線維の変性により線維の蓄積が減少したこと, さらには肝星細胞数を減少させることなどがあげられる. この他にもセレン補充療法による肝組織への抗炎症作用, 抗線維化作用の報告は散見される³⁰⁻³²⁾.

非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)モデルにおいては, selenium-enriched probioticの投与によって, adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)やsirtuin 1 (SIRT 1) pathwayのupregulationを介して肝脂肪化が改善された報告がある³³⁾. 同様に, 有機化合物であるセレノレインの投与により, NAFLDマウスモデルにおける肝組織の活動性および脂肪化が改善されている³⁴⁾. 一方で, 無機化合物のセレン酸の投与によって, 2型糖尿病モデルマウスの血糖コントロールは改善されたが, 肝脂肪化が増悪したとの報告もある³⁵⁾. 我々は, NASH患者において脂肪化が高度になると血清セレン値が上昇していることを確認しており¹⁵⁾(図9), セレン補充による

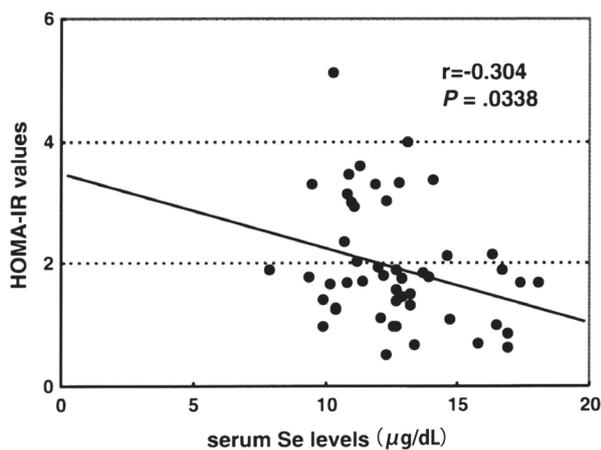


図7 C型慢性肝疾患患者における血清セレン値とHOMA-IR値との関連 (文献7より引用)

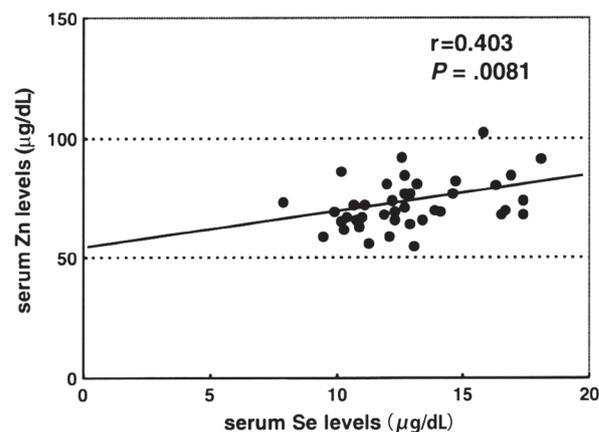


図8 C型慢性肝疾患患者における血清セレン値と亜鉛値と関連 (文献7より引用)

肝脂肪化改善効果に対しては否定的な見解である。中国人成人におけるサーベイランスでは、NAFLD症例の血清セレン値は、NAFLDを伴っていない参加者のそれと比較して有意に高値を呈していたと報告されており³⁶⁾、対象のNAFLD症例は肝線維化よりかむしろ肝脂肪化が高度であったことが原因と思われる。

セレンには多数の無機化合物、有機化合物があり、それらの投与により抗腫瘍効果が得られたとする報告は、*in vitro*、*in vivo*いずれの研究においても多数みられる³⁷⁾。Rohr-Udilovaらは、無機化合物である亜セレン酸ナトリウムの投与によりラット肝癌モデルでGPx4発現の上昇とVEGF発現の低下を介して抗腫瘍効果が得られたことを明らかにしている²⁰⁾。一方、肝細胞癌株を用いた実験で、有機化合物であるメチルセレンシステインの投与により酸化ストレスを抑制することで腫瘍の増殖を抑えることが明らかとなっている³⁸⁾。

セレン補充により肝性脳症が改善されるか否かについては、現時点では肝性脳症モデル動物を使用した研究報告はみられない。従って、今後このような研究が報告されることを期待したい。

また、糖尿病マウスモデルにおいて亜セレン酸ナトリ

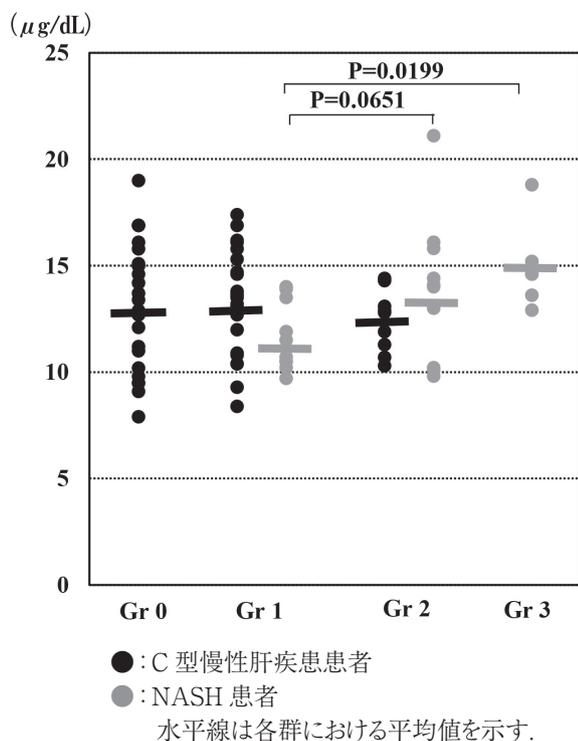


図9 C型慢性肝疾患患者およびNASH患者における血清セレン値と肝脂肪化との関連(文献15より引用)

ウムを補充したところ、血清セレン値のみならず亜鉛値まで上昇させたとの報告もある³⁹⁾。セレンを補充する際には他の微量元素もモニターしながら使用することが求められる。

臨床研究において、Välimäkiらは、原発性胆汁性胆管炎(PBC)患者の血清セレン値は健常者のそれと比較して有意に低値を示していたため、PBC患者8例に対してselenium-rich yeastをセレン製剤200mgとして16週間補充を試みている⁴⁰⁾。セレン補充によりPBC患者の血清セレン値は上昇するものの、血清アルブミン値や総ビリルビン値は改善されていない。

C型慢性肝炎患者23例に対しては、200mgのセレンの他にアスコルビン酸500mgと α -トコフェノール945IUを6か月間併用する臨床研究が報告されている⁴¹⁾。残念ながら、これらを併用した群でプラセボ群と比較して血清ALT値やHCV-RNA量に有意差はみられていない。

肝硬変患者においては、セレン酸200mgを21例に、400mgを18例に、セレンメチオニン200mgを21例にそれぞれ4週間投与された臨床研究が報告されている。この研究によると、Child-Pugh B群の症例においてはセレンメチオニンの投与ではGPx活性が上昇せず、セレン酸200mgおよび400mg投与でのみ上昇し、血清セレン値はセレンメチオニンの補充によって全てのChild-Pugh群(A群、B群およびC群)で上昇している⁴²⁾。

セレンの抗腫瘍効果についての臨床応用は、他の抗酸化剤(アスコルビン酸120mg、 α -トコフェノール30mg、 β -カロテン6mgおよび亜鉛20mg)との併用を8年間行い、プラセボ群と前立腺癌の発症率を比較検討した研究が報告されている⁴³⁾。この研究結果は予想に反し、登録時に血中PSA値の上昇がみられた症例については、抗酸化剤を服用している群の方がプラセボ群と比べて前立腺癌の発症率が高くなっていった。しかしながら、HCC患者に対するセレン製剤の臨床応用は今のところ報告がない。

まとめ

肝線維化が慢性肝疾患におけるセレン欠乏症の一因であることはエビデンスも十分集積されている。しかしながら、肝組織における活動性あるいは脂肪化と血

清セレン値との関連については充分検討されておらず、多数例での今後の検討が待たれる。

セレンの補充により肝線維化が改善されたことは肝線維化モデルまたはNASHモデルで多数報告されているが、臨床で十分検証されておらず今後の検討課題である。セレン補充療法によって肝線維化の改善のみならず、肝予備能の改善にも効果が及ぶか否かについても検討が必要である。また、セレンの補充療法は抗腫瘍効果にも期待が持てる。セレンは殺細胞性抗癌剤や分子標的治療薬の薬剤感受性を高めるとの報告もあり^{44,45)}、今後はこれらの治療の補助治療として有用かもしれない。

セレン化合物には多数の有機化合物、無機化合物があるので、どのようなタイプのセレン化合物を補充することがどのような病態改善に有効なのか、さらにはその化合物の至適投与量や投与期間について検証することが今後の課題である。

(樋本尚志)

5 経腸栄養剤・静脈栄養剤の使用

要旨

- ・セレンを含有していない経腸栄養剤、特殊ミルク、治療用ミルクを使用している患者でセレン欠乏症が報告されている。栄養剤としては、成分栄養剤、牛乳アレルギー除去ミルク、先天性代謝異常症用ミルク等である。
- ・完全静脈栄養の患者でセレン補充を行っていない場合はセレン欠乏症になる。

- ・経腸栄養・静脈栄養施行患者の基礎疾患としては、重症心身障害児(者)、炎症性腸疾患、短腸症候群、腸管手術後が多い。
- ・経腸栄養剤・静脈栄養剤使用でのセレン欠乏症に男女差はなく、年少児と高齢者に多い傾向がある。
- ・近年、セレンを適切量含有する経腸栄養剤が開発され、使用可能になっている。

わが国では、完全静脈栄養法(total parenteral nutrition, TPN, parenteralは非経口という意味)もしくは中心静脈栄養法、経腸栄養法、治療用ミルク等の進歩や普及に伴い、セレンを殆ど含有していない経腸栄養剤・静脈栄養剤・特殊ミルク・治療用ミルクの長期使用で、セレン欠乏が発症する報告が散見されていた。その中にはセレン欠乏症で心不全による死亡例も4例含まれていた¹⁴⁾。しかし、セレン欠乏症の知識が一般診療にはなかなか浸透しておらず、2012年に日本小児科学会が注意喚起を目的に、「特殊ミルク・経腸栄養剤使用時のピットホール」を発表した⁵⁾。さらに、2018年に日本臨床栄養学会から、「セレン欠乏症の診療指針2018」が発表された⁶⁾。「セレン欠乏症の診療指針2018」では、医学文献情報データベース(医中誌)で「セレン」と「欠乏症」をキーワードに2005年から2014年を検索期間として検索し、原著論文・会議録および執筆者の未発表経験例を含めた合計58例に対して詳細な解析を行った結果を掲載している。完全静脈栄養症施行例が17報告、経腸による栄養法が42報告。不明な

表6 経腸栄養剤の種類

医薬品	成分栄養剤	エレンタール, エレンタール P, ヘパン ED
	消化態栄養剤	ツインライン NF
	半消化態栄養剤	エンシュア・リキット, エンシュア H, エネーボ, イノラス, ラコール NF, アミノレバン EN
食品	消化態栄養剤	エンテミール R, ペプチーノ, ペプタメン, スタンダード, ハイネイーグルなど
	半消化態栄養剤	アイソカル 1.0 ジュニアなど

右列はすべて商品名

下線のある栄養剤には、セレンが殆ど含有していない、そのため、セレン補充が必要である

どが5例である。特徴を纏めると男女はない、年齢においては年少児が多いが、高齢者の報告も見られる。基礎疾患は、重症心身障害児(者)が多い⁶⁾。その後、セレンを必要量含有する経腸栄養剤が開発され、現在使用されている。乳幼児で使用する特殊ミルク、治療用ミルク等のセレン含有に関しては、IV. わが国におけるセレン欠乏症の要因-1, 小児疾患に記載している

1) 経腸栄養剤

経腸栄養剤には、医薬品として保険診療で使用できる経腸栄養剤と食品としての経腸栄養剤がある(表6)。表6に示した食品の経腸栄養剤は極一部であり、他にも食品としての経腸栄養剤は非常に多くある。食品は比較的改良しやすく、近年の食品経腸栄養剤はセレンを含む微量元素が適切量含有されているものが多い。しかし、医薬品の成分を変更するには莫大な経費と労力を要し、厚生労働省の承認が必要である。近年開発された医薬品のエネーボ[®]、イノラス[®]には、セレンが必要量含有されている。医薬品でセレン非含有経腸栄養剤の一覧を表2に、セレン含有の経腸栄養剤を表3に示す。セレン非含有経腸栄養剤を単独で使用する場合は、アセレント[®](静注用セレン製剤)やテゾン[®]等、何らかの方法でセレンを補充する必要がある(治療の項：Ⅶ章参照)

2) 静脈栄養剤

「セレン欠乏症の診療指針2018」では、完全静脈栄養によるセレン欠乏症の報告は17報告であった。その大部分は2000年までの報告である。これらの報告で注意喚起され、完全静脈栄養時はセレンを含む微量元素の補充を行うことが普及したものと思われ、最近での完全静脈栄養によるセレン欠乏の報告は少ない。

Raoらは⁷⁾、後ろ向き研究で、非経口的栄養を受けている42例の低出生体重児で血清セレン値と臨床因子との関連を検討し、低アルブミン血症や、extremely low birth weight(超低出生体重児、出生時体重1000g未満)、very low birth weight(極低出生体重児、出生時体重1500g未満)が低セレン血症と関連していると述べている。また、Leeらは⁸⁾、非経口的栄養を2週間以上受けている早産低出生体重102例を血清セレン値が50 μ g/dL未満群(セレン欠乏)と50 μ g/dL以上(セレン非欠乏

群)の分けた場合、セレン欠乏は55例で、セレン非欠乏は47例であった。また、投与セレン量は血清セレン値の変化と正の相関がみられたと報告し、非経口的栄養を行っている時は、定期的に血清セレン値を測定し、適切な量のセレン補充をすることを推奨している

しかし、なお現在市場にある完全静脈栄養に使用する高カロリー輸液用の高カロリー輸液用アミノ酸・糖質・電解質液、高カロリー輸液用糖質・電解質・アミノ酸・総合ビタミン・微量元素液(ネオパレス[®]など)にはセレンは含まれていない。高カロリー輸液用微量元素製剤(ミネラリン[®]、エレメック[®]、ボルビック[®]など)には、鉄、マンガン、亜鉛、銅、ヨウ素は含まれているが、セレンは含まれていないので注意を要する。したがって高カロリー輸液を長期に行う場合は、セレンの補充が必要である。セレンの補充に関しては、治療の項(Ⅶ.セレン欠乏の予防・治療法)を参考にして補充する。

日本人の食事摂取基準にはセレンの1日摂取推奨量が示されているが、個々の患者の必要量は病状により多少異なる。セレンを補充している場合は、定期的に血清セレン値を測定し、過不足にならないよう注意が必要である。

(児玉浩子, 増本幸二)

6 重症心身障害児(者)

要旨

- ・重症心身障害児(者)は、栄養の消化吸収に直接関わる様々な消化管機能障害により栄養障害を来しやすい。
- ・経腸栄養剤を利用する重症心身障害児(者)は、必須ミネラルが不足しやすいため、セレンを含む微量元素補充目的での栄養補助食品摂取が望ましい。
- ・経口摂取可能な重症心身障害児(者)では、食品の調理方法や摂取方法、不顕性肺炎などによる炎症などの消費の増大によるセレン欠乏に留意し、血清セレン値のモニタリングを推奨する。
- ・微量ミネラル欠乏を補う方法としてミキサー食注入が有用であるが、加工過程での栄養喪失があるため、栄養補助食品の併用を推奨する。
- ・近年極端なセレン欠乏は少ないが、経腸栄養剤を使用する重症心身障害児(者)では、心電図異常の有無の確認および血清セレン値5～15 μ g/dLを目標値とする

ことを推奨する。

1. 重症心身障害児(者)の特徴

重症心身障害児とは、「重度の知的障害と重度の肢体不自由が重複する児童」と児童福祉法で定義している。重症心身障害とは、重度の肢体不自由と重度の知的障害が重複した状態をいい、その状態にある子どもを重症心身障害児という。さらに成人した重症心身障害児を含めて重症心身障害児(者)[以下、重症児(者)]と呼ぶことに定めている¹⁾。また、大島分類ではIQ35以下、座位のみまたは寝たきりの状態を重症児(者)に分類する²⁾。その発生原因は出生前、出生時および出生後満18歳までに生じた様々な要因に起因し、主に中枢神経障害を基礎として、多岐にわたる臓器の合併症を有している。従って、知的障害や運動障害のみならず、摂食・嚥下障害、呼吸障害、消化器および栄養障害、てんかん、側彎等様々な合併症を有し³⁾、その程度や病態は個人毎に異なる。

重症児(者)では、栄養の消化吸収に直接関わる消化管の様々な機能障害を伴うことから容易に栄養障害を来す⁴⁾。栄養管理において留意すべき消化管機能障害、摂食機能の障害は、1)摂食機能の障害、2)嚥下機能の障害と誤嚥、3)消化管機能異常として繰り返す嘔吐、4)空気嚥下症(特に気管切開後)、5)機能的便秘が挙げられる。特に3)の原因として、胃食道逆流症、周期性嘔吐症、上腸間膜動脈症候群を鑑別する必要がある。重症児(者)は胃食道逆流の頻度は極めて高く、その症状は重症であることが多い。重症児(者)の栄養障害は年齢とともに嚥下機能の低下や側彎が進行することで、頻回の嘔吐、胃食道逆流症、イレウスなどにつながり栄養管理に難渋するため、病態に応じた適切な介入が不可欠である⁴⁾。

2. 重症児(者)のセレン欠乏

重症児(者)におけるセレン欠乏の原因として、咀嚼・嚥下機能の異常により経口摂取ができないことその他、胃食道逆流や潰瘍、自発運動の少なさや抗てんかん薬の使用による消化管運動の減弱、下痢などにより、十分な栄養摂取・吸収ができないことが挙げられる。

重症児(者)の中には経口摂取可能な場合もあるが、経

腸栄養剤のみで栄養を摂取していることが圧倒的に多い。経腸栄養剤は、必須微量ミネラルが十分ではないため、銅、亜鉛、セレンなどの微量ミネラル欠乏、ビタミン欠乏をきたしやすい⁵⁾。治療乳や経腸栄養剤はセレンをほとんど含有していないものが多く、高カロリー輸液用微量ミネラル製剤にもセレンは含まれていないので注意が必要である。近年食品として、セレンを含んだ微量元素補充のためのいくつかの栄養補助食品(テゾン[®]、グイ・クレス[®]、メイバランス[®]、アルジネード[®]など)が市販されており、セレン含有の経腸栄養剤を使用していない場合などは補充することが望ましい。ただし、グイ・クレス[®]など亜鉛、セレンのみ強化してある栄養補助食品を長期に使用すると、銅欠乏が出現する可能性があり注意を要する⁶⁾。

さらに、重症児(者)の中には、空腸栄養を行っている場合もある。鉄、亜鉛、銅、セレンなどは主に十二指腸で吸収されるが、空腸栄養ではこれらの微量ミネラルの吸収部位のさらに肛門側から栄養剤を注入するため、容易にセレン欠乏症を来しやすい。別途胃管から亜セレン酸ナトリウム補充で改善した報告があり、注意が必要である⁷⁾。

経口摂取可能な成人の重症心身障害者(以下、重症者)において、経管栄養者より経口摂取者で血清セレン値が低値であったという報告⁸⁾がある。経口摂取者の低セレン血症に関連する因子として、肝機能障害と炎症性腸疾患、CRP高値があり、炎症によるセレン消費増加が影響した可能性を述べている。多変量解析による低セレン血症に影響する因子として、CRPと肝機能障害の他、ペースト・ゼリー食摂取による影響を受けている傾向があり、肝機能障害による酸化ストレスの亢進や、摂食・嚥下機能による不顕性肺炎などによる炎症によってセレン消費が亢進することも考慮される。

食品中のセレン含有量のうち、小麦などの植物性食品は土壤中のセレン量に、肉類は飼料中のセレン量に依存して大きく変動することが示されている⁹⁾。経口摂取可能な高齢者を対象とした血清セレン値とセレン摂取量の研究では、食品成分表のみから推定したセレン摂取量は、提供料理を化学分析したセレン摂取量の実測値よりも少なく推定されたと示されている¹⁰⁾。また、セレンには複数の化学形態が存在し、化学形態に

より体内での利用効率が異なる報告⁹⁾もあり、経口摂取による食品由来のセレンが経腸栄養剤由来のセレンよりも利用効率の高いセレンを含んでいる可能性も考えられるため、血清セレン値のみでセレン欠乏症の予測は難しい。経口摂取の場合、食品のセレン含有量そのものの変動や調理方法、摂取形態、摂取方法や摂取量、炎症などによる消費量の増大でセレンが欠乏するため、献立内容でのセレン充足状況や、喫食状況、血清セレン値のモニタリングを行う。

3. 自然流動食(ミキサー食)について¹¹⁾

セレンを含む、微量ミネラルの欠乏全般を補うには、食品からのミキサー食注入が有効である¹²⁾。ミキサー食注入の効果としては、次に挙げる8つの利点が考えられる。

(1)消化管運動への効果

胃壁を進展することにより、蠕動運動に乗った胃内容物の十二指腸への排出がみられ、生理的消化管運動が得られる。

(2)胃内pHへの影響

胃内のpHを低く保てるため、Gram陰性桿菌の繁殖を防ぎ、肺炎の発生頻度を低下させる。

(3)血糖および血中消化管ホルモンへの影響

食後の過血糖やガストリンの過剰分泌を防止できる。液体栄養剤の長時間投与(従来法)はガストリン過剰分泌を引き起こし、胃十二指腸潰瘍のリスクとなる。

(4)誤嚥性肺炎に対する効果

胃食道逆流防止と摂取時間短縮による唾液の過剰分泌抑制により誤嚥性肺炎が減少する。

(5)下痢やダンピングへの効果

下痢が有形便になり、排便回数も減少する。

(6)患者のQOL向上への効果

1回の注入時間を10～20分程度に短縮できるため、患者のリハビリテーションや生活の時間が確保され、QOLが向上する。

(7)医療経済への効果

注入時間の短縮と下痢によるおむつ交換の頻度が減少するため、介護者の負担が軽減される。また、処方箋による経管栄養剤が減ることにより、医療費の削減につながる。

(8)家族とのつながり

家族と同じ食事を食べることにより、食事がより楽しくなり一体感が広がる。胃瘻やチューブの閉塞や調理の大変さなどがあるが、栄養面、消化管の機能保持などにおいて非常に有効であり、今後広がっていくことが期待される。さらに、楽しく食卓を囲むことで、情緒の発達にもつながり、家族の絆を深めていく。

上記ペースト食注入の利点以外に、ペースト食によるセレン摂取に関して注意点を述べる。ペースト食では使用できる食材の制限によりセレン含有量が多い食材を使用できないこと、生の食材の加熱によりセレンが損失すること¹³⁾、野菜の切断表面積の違いでミネラルの残存率が異なる場合があること¹⁴⁾、食材を細かく刻む・ペーストにするなどの加工後の加熱によりセレンが損失しやすくなり、形態調整のために加水することで計算上のセレン量よりも実際のセレン摂取量が少なくなる可能性がある。経口摂取可能重症者にセレン含有栄養補助食品を追加したところ、血清セレン値が有意に上昇した⁸⁾ことより、経管栄養者に限らず、経口摂取者や注入によるペースト食利用者でもセレン含有栄養補助食品の積極的な利用が望まれる。

4. 重症児(者)におけるセレン欠乏症状と血清セレン値

セレン欠乏症状としては、心筋症、爪床部白色変化などが知られている。心筋症は非可逆的で死に至ることが多く、死亡例では血清セレン値 $2\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下のことが多い。近年セレン含有された経管栄養、栄養補助食品の使用、ペースト食などが普及してきているため、極端なセレン欠乏症例は少ない。

重症児(者)におけるセレン欠乏と心筋障害に関しては、Saitoらの報告¹⁵⁾があり、経口摂取群に比べ経管栄養群がより低セレン状態にあり、かつ心電図異常と心機能低下所見が強く見られていた。血清セレン値につ

いては、経口摂取群で 13.7 ± 2.2 nmol/L (10.8 ± 1.7 μ g/dL), 経管栄養群で 3.0 ± 1.8 nmol/L (2.4 ± 1.4 μ g/dL)であった。経管栄養群に亜セレン酸ナトリウム補充を実施し、血清セレン値の改善とともに心電図異常や心機能低下所見の改善を認めている。

また、朴¹⁶⁾らの報告では、経管栄養施行時のセレン欠乏と心電図異常の観点から血清セレン値は5~6 μ g/dL以上に保つことを推奨している。同様にLitov¹⁷⁾らは血清セレン値の正常値を5~15 μ g/dLとし、東¹⁸⁾らは正常値を5~20 μ g/dLとし、5 μ g/dL以上あれば欠乏症状を示さないとしている。木村¹⁹⁾らの報告では、経腸栄養剤を6か月以上投与し血清セレン値が5 μ g/dL以上の重症児(者)にセレン欠乏症状は認めず、また重症児(者)入所施設の普通食摂取者の血清セレン値が 11.5 ± 1.0 μ g/dLであった。よって、経腸栄養剤を使用する重症児(者)における血清セレン値の目標値は5~15 μ g/dLを推奨する。

(井之上寿美, 小沢 浩)

7 神経性やせ症(思春期やせ症)

要旨

- ・神経性やせ症(anorexia nervosa, AN)は、体重が増えることへの恐怖やボディ・イメージの障害によりやせを呈する疾患で、若年女性に発症することが多く、身体の衰弱、自殺などにより死亡することも多い重篤な疾患である。
- ・食物摂取の制限だけによる「摂食制限型」と、過食に対する代償行動としての排泄行動や過度の身体活動がある「過食・排出型」とに分類される。
- ・AN患者ではセレン欠乏者が少なくないと報告されており、血中セレン濃度をモニターし、欠乏者に対しては、セレンの補充療法を行うことが臨床的に重要である。
- ・過食・排出型は、摂食制限型と比較してセレン欠乏の頻度が高いことが複数報告されている。また、セレン欠乏群では一部の精神病理がより重度であるという指摘もある。
- ・メカニズムとしては、脳内の酸化ストレスとの関連が指摘されている。
- ・ボディ・イメージの障害を呈さない回避・制限性食物

摂食障害(avoidant/restrictive food intake disorder, ARFID)という摂食障害における新たな範疇においてもセレン欠乏者が少なくないと推定され、ANと同様の扱いが適当であると考えられるが、今のところ資料が少ない。

1. 神経性やせ症とは

摂食障害のうち、食物の摂取制限や排泄行動(自己誘発性嘔吐, 下剤乱用)によって栄養不良となる病態として、AN(神経性食欲不振症, 神経性食思不振症, 思春期やせ症などの病名があったが本病名に統一された)とARFIDとがある。

ANは殆どの場合、30歳までに発症し、女性に圧倒的に多く、男性は患者の5~10%程度である。生涯罹患率はおおよそ女性の100人に一人とされる。体重が増えることへの恐怖やボディ・イメージの障害、すなわち、やせているにも拘わらず肥っていると認知する特徴がある。食物摂取の制限(拒食)だけによる「摂食制限型」と、過食に対する代償行動としての排泄行動(自己誘発性嘔吐, 下剤乱用)や過度の身体活動がある場合は「過食・排出型」に分類される。いずれも著しい低体重を呈し、無月経、骨粗鬆症、電解質異常、低血糖、バイタルサインの変化(低体温, 心拍数減少など)、肝機能障害、消化器症状、皮膚症状、歯科的問題など種々の身体症状や臓器に機能障害を生じる。

気分の不安定、抑うつ、不安、不眠、強迫性など種々の精神症状もしばしば併発し、これは栄養不良も関与すると考えられている。身体の衰弱や感染症、自殺などにより死亡することもあり、日本人のデータでは死亡率は6%と高い¹⁾。しかし、患者は身体状態の深刻さを認識せず、病識を欠くため、体重増加をめざす治療に抵抗することが多い。米国精神医学会による精神疾患の診断基準(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition, DSM-5)²⁾による診断基準の要点は、①有意に低い体重、②体重増加に対する強い恐怖とそれに伴う行動、③ボディ・イメージの障害/体重による異常な自己評価/病気であるという認識の欠如のいずれか、の3点である。炎症性腸疾患(クローン病や潰瘍性大腸炎)、悪性腫瘍、甲状腺機能亢進症、うつ病による食欲低下、統合失調症による被毒妄的な

ど、るい瘦を呈する他の疾患によって類似の状態を生じることがあり、鑑別を要する。

ANの治療は、心理教育によって栄養状態を良好にすることの重要性を患者と共有し、栄養管理によって体重増加を図る。その際、再栄養症候群 (refeeding syndrome) に注意する必要がある、スモールステップで行う。また、ANの患者は、拒食の背景に強迫的な性格、低い自己評価などの精神病理があることが多いため、精神療法的な働きかけを行う。やせの程度によって入院/外来を選択する。適宜行動制限を指示し、食物を食べようになり栄養状態が改善するにつれて行動制限を解除していく行動療法が一般に用いられる。なお、栄養管理に用いられる補充用食品には、セレンが含まれていないこともあり、疾患による栄養不足だけでなく、治療における栄養補充法もセレン欠乏の要因となりうる。

ARFIDは摂食障害の新たなカテゴリーであり、2013年に発表されたDSM-5から正式に診断基準に含まれるようになった。ANと異なり、ボディ・イメージの障害は明らかでないが、摂食量の低下や食べる食物の種類が少ない、などによって低体重、成長障害、栄養不良などの状態を呈する。ANに比べて男性の比率が高いとされる(～30%)。味や食感、食物の外観へのこだわりや、むせることや嘔吐することへの恐怖などがあり、摂食に対する全般的な忌避や嫌悪をもっている場合が多い。自閉症スペクトラム障害(こだわりが強く、偏食が多い)に合併する場合も少なくない。ANと同様に多彩な身体症状を呈する。心理学的治療では、ANなどに比べて、より食行動に焦点を当てたものになる。まず好きな食べ物の摂食量を増やすように促し、その後、食物を忌避する感覚に焦点を当てた行動療法を行い、摂取食品の多様性を高めていくことに力点が置かれる。ARFIDもセレン欠乏の要因となると考えられるが、新しい疾患概念であることから、セレン欠乏との関連については資料が乏しい。

従って、以下ではANによるセレン欠乏のエビデンスについて概観するが、この関連についての検討もいまだ少数にとどまっている。

2. 神経性やせ症におけるセレン欠乏

ANの栄養学的問題については、フランスの研究者

による検討が散見されるものの、他の国々においては、大規模な研究報告は殆どない。

フランスのルーアン大学病院のAchamrahら³⁾は、2009年から2011年までに同病院の臨床栄養部門に紹介された18歳以上(平均年齢28.5±11歳)のAN女性全例(153人：診断はDSM-4)を後方視的に調査した。罹病期間は平均7.5±8.4年であり、91人(59.5%)が摂食制限型であり、62人(40.5%)が過食・排出型であった。全体の平均体重は42.2±5.3 kgであり、平均BMIは17.4±2.6 kg/m²であった。概して摂食制限型の方が過食・排出型より栄養状態が悪く、平均BMIはそれぞれ16.5±2 kg/m²、18.8±3.0 kg/m²で前者が有意に低かった(p<0.05)。大部分の症例はスクリーニングの後、外来で治療され、入院を要した患者は少数であった。このようなサンプルにおいて、12時間絶食後の血漿中セレン値を測定し、0.9 μmol/L未満(=7.1 μg/dL)をセレン欠乏と定義すると、58人(40.6%)がセレン欠乏に該当し、測定した微量元素のうち欠乏の頻度が最も高かったという。ちなみに、同サンプルでは亜鉛欠乏(9 μmol/L未満)が僅か3人(2.1%)であり、銅欠乏(10 μmol/L未満)を示した者は一人もいなかった。サンプル全体の平均血中セレン値は0.97±0.21 μmol/Lで、摂食制限型は0.99±0.23 μmol/L、過食・排出型は0.93±0.18 μmol/Lであり後者の方が低い数字であったが、統計学的有意差はなかった。

その後、同じくフランスのレイモンド・ポワンカレ大学のHanachiら⁴⁾は、2011年1月から2017年8月までに同大学病院の栄養治療病棟にAN(診断はDSM-4ないしDSM-5)で入院した重度の栄養障害をもつ374人(うち360人が女性、全体の平均年齢31.3±12.9歳)を後方視的に調査した。その結果、253人(68%)が摂食制限型、121人が過食・排出型であり、全体の平均体重は33.7±5.9 kg、平均BMIは12.5±1.7 kg/m²であった。過食・排出型は摂食制限型と比較して年齢が高く(平均29.4 vs 26.2歳, p=0.029)、罹病期間が長く(平均10.0 vs 4.5年, p<0.001)、左心室駆出率が低かった(65 vs 66%, p=0.009)。一方、摂食制限型は過食・排出型と比較して血中ALT(36 vs 51 U/L, p=0.001)とBNP(20 vs 31 pg/mL, p=0.021)が有意に高かったという。このようなサンプルにおいて、12時間絶食後の血中セレン値

を測定し、 $0.9\mu\text{mol/L}$ ($=7.1\mu\text{g/dL}$)未満をセレン欠乏と定義すると、全体の20.5%がセレン欠乏に該当したという。ちなみに同サンプルでは亜鉛欠乏($<12.5\mu\text{mol/L}$)が64.3%、銅欠乏($<12.7\mu\text{mol/L}$)が37.1%と高率にみられた(ただし、上述のAchamrahら³⁾の報告と比較するとセレンの下限値は同じであるが、亜鉛や銅の下限値はより高い値に設定されているため、「欠乏者」の頻度が同報告より高くなった可能性がある)。なお、過食・排出型は摂食制限型と比較して血中セレン値が低かった(中央値 1.02 vs $1.18\mu\text{mol/L}$, $p<0.001$)。セレン欠乏は心臓疾患の要因となることから、この差は過食・排出型において左心室駆出率が低いことと関係しているのではないかとHanachiら⁴⁾は述べている。

フランスのモンペリエ大学のStrumilaら⁵⁾は、ラペロニー学術病院の摂食障害ユニットで治療されたAN患者(診断はDSM-5)153人(15~45歳、うち142人が女性)を調査した。平均年齢は 25.5 ± 9.2 歳、平均発症年齢は 16.2 ± 2.9 歳、罹病期間は 8.42 ± 8.78 年、平均BMIは $18.1\pm 3.1\text{kg/m}^2$ であった。血漿セレン値を測定し、 $8\mu\text{g/dL}$ 未満をセレン欠乏と定義したところ、82人(53.6%)がセレン欠乏に該当した。摂食制限型と過食・排出型との間で血中セレン値の有意差は無く、セレン欠乏群と非欠乏群の間でBMIの有意差は無かった。興味深いことに、面接によって自殺のリスクがあると評価された患者群とそうでない患者群を比較すると、セレン欠乏者は前者で有意に頻度が高かった(33% v 17%)。実際、自殺企図歴がある群は無い群と比較してセレン欠乏者の頻度が高かった(28.4% v 9.9%)。また、セレン欠乏群では、非欠乏群と比較して、発症年齢が早く、入院歴をもつ者が多く、肥ることへの恐怖が強いなど、摂食障害の症状が重症であったと報告している。さらに、血中セレン値は報酬系の機能を測定する心理検査のスコアと負の相関を示し、ドパミン機能との関連が示唆されたと考察されている。

以上のフランスでの3報告を比較すると、セレン欠乏の頻度は異なっているものの、Achamrahら³⁾で40.6%、Hanachiら⁴⁾で20.5%、Strumilaら⁵⁾で53.6%といずれもAN患者におけるセレン欠乏は少なくないことが示唆される。ただし、サンプルの平均BMIとの関連でみると、セレン欠乏頻度が最も高かったStrumila

ら⁵⁾で 18.1kg/m^2 、次に高かったAchamrahら³⁾で 17.4kg/m^2 、最も低かったHanachiら⁴⁾で 12.5kg/m^2 と、平均BMIが低いサンプルでのセレン欠乏の頻度がむしろ低い結果となっており、ANのやせが進行すると血中濃度が下がるのではないかという可能性は支持されない。実際、Strumilaら⁵⁾は、血中セレン値はBMIとは相関しなかったと報告している。一方、過食・排出型は摂食制限型と比較してセレン欠乏の頻度が多いことは2つの報告で一致しているが、Strumilaら⁵⁾は有意差がなかったと報告しており、今後さらなる検討を要する。一方、彼らは、セレン欠乏群は非欠乏群と比較して自殺行動、入院歴、報酬系機能などにおける重症度と相関したと報告しており、ANに合併する精神症状においてセレンが重要な役割を果たしている可能性が示唆される。

なお、フランス以外においては、ANとセレンとの関連を多数例で検討した報告は殆どなく、今後、我が国も含め、他の国での検討が必要である。

3. メカニズム

セレンは抗酸化作用で重要な役割を果たしており、AN患者では酸化ストレスが亢進しており⁶⁾、グルタチオンによる活性酸素の解毒作用に障害があることが以前より報告されている⁷⁾。AN患者ではビタミンEの欠乏も併発していることが多いため、セレン欠乏との相加作用によって酸化ストレスがさらに高まることが指摘されている⁸⁾。脳内での酸化ストレスの亢進は不安障害やうつ病との関連も指摘されており、AN患者におけるこれらの精神疾患の併発と関連しているであろう^{9,10)}。一方、AN患者において栄養状態の改善は、酸化ストレスの指標を改善させることがメタアナリシスによって示唆されている¹¹⁾。

4. 対策

重要な点は、病識のない患者に対してどのように栄養管理の動機付けを行うかである。通学や通勤、旅行などが行けなくなる行動制限の可能性や入院の必要性などを説明したり、危険な検査値の結果を説明したりすることで、栄養を改善せざるを得ないことを納得させる。強引な栄養療法の導入や急激な体重増加は治療関係を悪化させるため、スモールステップで行うのが基本で

ある。これはrefeeding syndrome（長期間の低栄養状態に急激に栄養を補給することで、電解質異常、特に低リン血症を生じ、意識障害、けいれん、不整脈、心不全、呼吸不全などの重篤な状態を来す）を予防する観点からも重要である。

薬物療法は、食事摂取不足による微量栄養素不足を補うためのマルチビタミン・ミネラル剤の使用が薦められている（NICEガイドライン）。ビタミンDは大多数の患者で不足ないし欠乏状態にあり、活性型ビタミンD₃であるエルデカルシトールやビタミンK₂製剤の投与が骨粗鬆症改善に有効である。ミネラルのうち特に亜鉛はタンパク合成を促進する作用や食欲増進作用があり、有効性を示した臨床試験も報告されている¹²⁾。

ANに対して向精神薬による薬物療法で効果が明らかなものはないが、少量のハロペリドールは有効であるという指摘¹³⁾や、第二世代抗精神病薬で食欲増加作用が強いオランザピンの有効性¹⁴⁾などが報告されている。しかし、そもそも拒食する患者がこうした薬物を服用するかという問題があり、こうした薬物の臨床的有用性は限定的である。

5. 結論

AN患者ではセレン欠乏者が少なくなく、血中セレン値をモニターし、特に欠乏者に対しては、セレンの補充療法を行うことが臨床的に重要である。AN患者のBMI値とは相関しないという報告が多く、ANの診断に合致すれば、BMI値によらず測定すべきである。なお、過食・排出型は摂食制限型と比較してセレン欠乏の頻度が高いことが複数報告されている。また、セレン欠乏群では一部の精神病理がより重度であるという指摘もあり、精神病理との関連も今後検討していく価値がある。メカニズムとしては、脳内の酸化ストレスとの関連が指摘されている。なお、ARFID患者でもセレン欠乏者が少なくないと推定され、ANと同様の対応が適当であると考えられるが、これについては今のところ資料が少なく、今後の検討課題である。

（功刀 浩）

V. セレン欠乏の所見・症状

要旨

- ・セレン欠乏症には心筋障害や心不全として発症するタイプと四肢の筋力低下や爪の白色化など多彩な症状を呈するタイプの2種類が存在する。
- ・心筋障害に伴う心不全が認められる症例では死亡例も報告されている。
- ・セレン欠乏症の多彩な症状として、四肢の筋肉痛や筋力低下、爪の白色化、毛髪変化、赤血球の球形変化、視力障害や構音障害を伴う脳症、甲状腺機能障害、肝機能障害などが認められる。
- ・セレン欠乏症の発症とセレン非補充期間、血中セレン値の関係は症例ごとで様々であり、セレン欠乏が危惧される症例では血中セレン値を測定し、適宜セレン補充を行う必要がある。

はじめに

セレン欠乏症は心筋障害を引き起こす克山病や、変形性骨軟骨関節症を引き起こすKaschin-Beck病などの風土病の原因として知られる一方、セレンを含有しない経腸栄養管理や完全静脈栄養管理が長期間に及ぶことで発症したセレン欠乏症例も数多く報告されている。

中国の山岳地帯や農村部で心拡張や鬱血性心不全を呈する克山病の原因がセレン欠乏であることがKeshan Disease Research Group¹⁾により1979年に報告され、翌1980年には中明賢二ら²⁾によって邦文で紹介されている。一方、Kaschin-Beck病は中国東北部からシベリアにかけて認められる風土病で、成長期の長管骨骨端・関節軟骨の障害から低身長や関節変形をきたすが、幼少期をその地域で過ごした者にしか発症しないことから、セレン欠乏以外の要因も関与していると考えられている³⁻⁷⁾。

Keshan Disease Research Groupの報告と同年の1979年にRobinson MFら⁸⁾により、ニュージーランドのオタゴ地方において血中セレン値が低下していることが報告された。そしてこのグループのvan Rij AMら⁹⁾によって、筋肉痛と筋脱力が認められたTPN施行中のセレン欠乏症例が初めて報告された。この当時はTPN管理中にセレンを補充することは行われていなかったために、この報告の後、欧米からTPN管理に伴うセレ

ン欠乏症の報告¹⁰⁻¹³⁾が散見されるようになり、岡田 正¹⁴⁾によって、1984年に邦文で紹介されている。本邦における最初のセレン欠乏症の報告は1985年で、津田峰行ら^{15,16)}が13か月間のTPN管理の後に克山病様心筋壊死を来した症例を報告している。この報告の後、本邦においてもTPN管理に伴うセレン欠乏症の報告¹⁷⁻²²⁾が相次ぎ行われている。

セレンを含有しない栄養剤を使用した経腸栄養管理に伴うセレン欠乏症の発症はFeller AGら²³⁾によって1987年に報告され、本邦においては1991年に海野 潤ら²⁴⁾によって、心不全、四肢神経障害、背部筋痛など

が認められたクローン病症例が報告されている。

本邦で報告されたセレン欠乏症状

これまでに本邦において報告されたセレン欠乏症の症状は多彩であり、心筋障害に伴う不整脈や心不全^{15,18,21,24,25-34,35,60)}、四肢の筋肉痛や筋力低下^{19,20,22,24,35-43,48,49,51,52,56,58,61-63)}、爪の白色化^{38,44-51,52,57-59)}などの代表的症状の他にも、毛髪変化^{20,46,51-53,58,64)}、赤血球の大球性変化^{32,45,48-52,56,59,62,63,66)}、肝機能障害^{26,48,49,54)}、甲状腺機能障害^{50,65)}、視力障害や構音障害を伴う脳症^{45,49,51,52,56,58)}、皮膚炎⁵³⁾などが報告されている。

表7 心拡大、駆出率低下が認められた心不全症例

報告年	年齢	栄養	セレン非補充 発症時血中濃度		転帰	要回復期間(月)	備考
			期間(月)	($\mu\text{g}/\text{dL}$)			
1985 ¹⁵⁾	1y1m	TPN	13	測定限界以下	死亡		剖検で克山病様病理所見
1987 ¹⁸⁾	28y	TPN	66	0.62	可逆性	1	
1991 ²⁴⁾	20y	EN	120	0.16mg/g/Hb	可逆性	不詳	四肢筋神経障害・背部筋肉痛を合併
1996 ²⁶⁾	3y10m	TPN+EN	46	0	可逆性	4	
1996 ²⁶⁾	11m	TPN	11	0	死亡		軽度肝機能障害を合併
1996 ²⁷⁾	64y	TPN → EN	12	< 1.0	可逆性	2	
1996 ²⁷⁾	64y	TPN	17	3.2	可逆性	2	
1998 ²⁸⁾	23y	EN	9	1.3	可逆性	1.5	
1998 ²⁸⁾	67y	EN	13	2	可逆性	不詳	
1998 ²⁹⁾	59y	EN+ 食事	14	不明	可逆性	不詳	
2001 ³⁰⁾	27y	EN orTPN	36	測定限界以下	可逆性	8	
2002 ³¹⁾	31y	EN	不詳	0.5	可逆性	不詳	
2006 ³²⁾	59y	EN	72	0.5	死亡		剖検で克山病様病理所見
2008 ³³⁾	2y7m	EN	24	不明	死亡		剖検で克山病様病理所見
2009 ³⁴⁾	6m	7ミ/酸調整乳	4	< 2.0	可逆性	24	

表8 心拡大、駆出率低下を伴わない不整脈症例

報告年	年齢	栄養	セレン非補充期間(月)	発症時血中濃度($\mu\text{g}/\text{dL}$)	転帰	要回復期間(月)
1991 ²¹⁾	4m	TPN	4	0.9	可逆性	5日
1992 ³⁵⁾	2m	TPN	2	3.1	原疾患で死亡	
1996 ²⁷⁾	64y	TPN	7	1.7	可逆性	1
2002 ³¹⁾	7y	EN	不詳	0.4	可逆性	2
2021 ⁶⁰⁾	79	食事	不詳	7	可逆性	2

表9 筋肉痛, 筋力低下症例

報告年	年齢	栄養	セレン 非補充 期間(月)	発症時 血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	転帰	要回復 期間(月)	筋肉痛	筋力 低下	その他の セレン欠乏症状	備考
1987 ¹⁹⁾	56y	TPN	3	40ppb	可逆性	20日	四肢	四肢		近位中心の四肢筋症 状 遠位筋は正常
1989 ²⁰⁾	3y	TPN+ 食	27	7	可逆性	不詳	下肢	下肢	毛髪変化	空
1991 ²²⁾	68y	TPN	96	3	可逆性	21日	下肢	下肢	下肢神経障害	空
1991 ²⁴⁾	20y	EN	120	0.16 $\text{mg}/\text{g}/\text{Hb}$	可逆性	不詳	四肢・ 背部	下肢	四肢神経障害 ・心不全	経腸栄養で 日本初報告
1992 ³⁵⁾	52y	TPN	24	0.8	可逆性	21日	肩・ 下肢			乳児も,
1992 ³⁵⁾	56y	TPN+ 食	3	2.1	可逆性	不詳	下肢	下肢		乳児も,
1993 ³⁶⁾	25y	TPN+EN	84	0.1	可逆性	不詳	背部	四肢		背部痛, 四肢筋力低下
1995 ³⁷⁾	65y	EN	132	0.9	可逆性	1	下肢			11年で発症
1996 ³⁸⁾	52y	EN	108	4.3	可逆性	3	下肢		爪白色化	空
1996 ³⁹⁾	63y	TPN	1	4.9	可逆性	21日		四肢		TPN+ 胃切1か月 でSe 低下
1997 ⁴⁰⁾	19y	EN	82	5.2	可逆性	18日	四肢	下肢		両下肢痛と 歩行障害
1997 ⁵²⁾	32y	TPN	60	0.4	視力は 不可逆性	2		四肢	爪白色化・ 毛髪変化・ 大球性貧血・ 視力障害	脳症様 視力低下 (フリッカー改善)
1998 ⁴¹⁾	37y	TPN	156	0.1	可逆性	4	四肢	四肢		筋病理所見詳細
1999 ⁴²⁾	11y	TPN	60	< 1.0	可逆性	不詳	下肢			CIIPS 5年で発症
2007 ⁴⁸⁾	5y	EN	67	< 2.0	可逆性	2		下肢	爪白色化・赤血 球大球性変化・ 肝機能障害	爪床白色化
2009 ⁴⁹⁾	68y	TPN + 食	96	2	視力は 不可逆性	3	下肢	下肢	爪白色化・ 大球性貧血・ 肝機能障害・ 視力障害・	視力低下改善無し 大球性高色素性 貧血
2011 ⁵¹⁾	40y	TPN	36	< 2.0	視力は 不可逆性	2.5		下肢	爪白色化・ 毛髪変化・ 大球性貧血・ 視力障害	巻き毛 脳症軽度改善
2011 ⁴³⁾	78y	TPN	3	8.3	可逆性	不詳		四肢		筋力低下
2014 ⁵⁶⁾	63y	TPN	84	測定限界 以下	視力は 不可逆性	不詳	四肢	下肢	大球性貧血・ 視力障害	治療3.5か月後に誤 嚥性肺炎で死亡
2015 ⁵⁸⁾	55y	TPN	60	< 2.0	視力は 不可逆性	< 3	四肢	下肢	爪白色化・ 毛髪変化 視力障害	
2021 ⁶¹⁾	53y	食事 →TPN	1-2	5	可逆性	3日		下肢		
2023 ⁶²⁾	43y	EN +TPN	53	測定限界 以下	可逆性	不詳		下肢	大球性貧血	透析 TPN10日目
2023 ⁶³⁾	70y	食事	49	5.9	可逆性	1		下肢	大球性貧血	胃全摘後の 経口摂取

心筋障害に伴う心不全は死に至るセレン欠乏症であり、本邦でも少なくとも4症例がセレン欠乏によって死亡し、4症例のうち3症例において剖検で克山病様病理所見が確認されている。この4症例のうち2症例では発症後に急速な経過で死亡したこともあり、死亡後にセレン欠乏症であったことが判明している。心拡大、駆出率低下が認められた心不全症例を表7にまとめた。成人症例のみでなく、生後6か月の乳児をはじめ幼児の

5症例が含まれる。セレン非補充期間は4か月から120か月と幅があるが、全症例での中央値は15.5か月である(死亡症例のみでは18.5か月)。死亡症例の発症時血中セレン値は極めて低値であるが、同等の値、より長期のセレン非補充期間であっても可逆性の心不全症例が存在し、可逆性から不可逆性に移行するの否か、もしくは移行する時期がいつなのかは不明である。表8には心拡大、駆出率低下を伴わない不整脈が認められ

表10 爪白色化症例

報告年	年齢	栄養	セレン非補充 期間(月)	発症時血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	転帰	要回復 期間(月)	その他のセレン欠乏症状
1994 ⁴⁴⁾	55	EN	50	0.6	可逆性	不詳	
1994 ⁴⁴⁾	62	EN	36	1.1	可逆性	不詳	
1994 ⁴⁴⁾	77	EN	23	1.8	可逆性	不詳	
1994 ⁴⁴⁾	78	EN	19	0.6	可逆性	不詳	
1994 ⁴⁴⁾	82	EN	18	測定限界以下	可逆性	不詳	
1994 ⁴⁴⁾	74	EN	14	測定限界以下	可逆性	不詳	
1994 ⁴⁴⁾	61	EN	9	3	可逆性	不詳	
1994 ⁴⁴⁾	56	EN	7	2.7	可逆性	不詳	
1994 ⁴⁴⁾	62	EN	5	3.9	可逆性	不詳	
1994 ⁴⁴⁾	61	EN	4	5.1	可逆性	不詳	
1994 ⁴⁴⁾	53	EN	3	5.2	可逆性	不詳	
1994 ⁴⁵⁾	38	EN	84	3.6	視力は 不可逆性	不詳	大球性変化・視力障害
1996 ³⁸⁾	52y	EN	108	4.3	可逆性	3	下肢筋肉痛
1997 ⁵²⁾	32y	TPN	60	0.4	視力は 不可逆性	2	四肢筋力低下・毛髪変化・ 大球性貧血・視力障害
2002 ⁴⁶⁾	13	EN	156	2.5	可逆性	不詳	
2002 ⁴⁶⁾	16	EN	36	2.5	可逆性	不詳	毛髪変化
2002 ⁴⁶⁾	23	EN	144	4	可逆性	不詳	毛髪変化
2006 ⁴⁷⁾	29	EN	36	< 1.0	可逆性	2	
2007 ⁴⁸⁾	5y	EN	67	< 2.0	可逆性	2	下肢筋力低下・赤血球大球性変化・ 肝機能障害
2009 ⁴⁹⁾	68y	TPN + 食	96	2	視力は 不可逆性	3	下肢筋力低下・大球性貧血・ 肝機能障害・視力障害
2011 ⁵⁰⁾	4y5m	EN	48	2.9	可逆性	不詳	赤血球大球性変化・甲状腺機能障害
2011 ⁵⁰⁾	1y6m	EN	6	2.3	可逆性	不詳	
2011 ⁵¹⁾	40y	TPN	36	< 2.0	視力は不可 逆性	2.5	下肢筋力低下・毛髪変化・ 大球性貧血・視力障害
2015 ⁵⁷⁾	5y	EN	48	測定限界以下	可逆性	3	
2015 ⁵⁸⁾	55y	TPN	60	< 2.0	視力は不可 逆性	< 3	下肢筋力低下・毛髪変化・視力障害
2015 ⁵⁹⁾	2y	EN	20	測定限界以下	可逆性	1	大球性変化

た症例をまとめたが、いずれも可逆性でありセレン非補充期間も短い。他の欠乏症状の合併についてみると、心不全が認められる症例では発症時血中セレン値が極めて低値であるにも関わらず、ほぼ全症例が心不全単独で発症していることは注目すべき点であるが、その理由は明確にはなっていない。

筋肉痛、筋力低下は主要なセレン欠乏症状の一つで、触覚・温痛覚の低下やしびれなどの四肢感覚異常や腓腹筋痙攣なども認められる。表9に主な報告症例をまとめた。心不全症例と同様に成人症例のみならず小児症例も報告されている。筋肉症状は上肢、下肢のいずれでも認められているが、上肢のみに認められた症例の報告はない。筋肉症状は近位側優位に認められたとの報告が多く、両肩痛や背部痛が認められた症例もある。セレン非補充期間は1か月から156か月で、中央値は60か月である。全症例が可逆性でセレン補充後4か月以内に、約半数の症例では1か月以内に症状は消失している。他の欠乏症状の合併についてみると、爪白色化、大球性貧血、毛髪変化、グローブ&ストッキング型四肢神経障害など多岐にわたる。Osakiら⁴¹⁾は筋生検を施行し、タイプ2線維におけるミトコンドリアの巨大化と細胞中心部のミトコンドリアの著明な減少が認められたと報告している。栗原まなら⁵⁵⁾は、メロシン陽性型先天性筋ジストロフィーのために乳児期から筋力低下が認められていた姉弟症例において、両親と同様に普通食を摂取していたにも関わらず血中セレン値が低下していたこと、セレン補充によって筋力が増強したこと、筋生検においてOsakiらと同様の所見であったことを報告している。

爪の白色化が認められた主な症例を表10にまとめた。爪白色化はセレン非補充期間3か月から156か月、中央値は36か月で認められている。症状は全ての指趾で認められるが、全症例がセレン補充によって可逆性である。症状回復に要する期間について明確に記述されている報告は少ないが、2～3か月から改善が認められる。爪白色化について、爪床の白色化として報告されてきたが、稲宮知美ら⁴⁷⁾は、爪近位部から改善していること、遊離縁の爪甲が明らかに白色調であることから、白色変化しているのは爪床ではなく爪甲自体であり、爪母組織形成にセレンが関与していると考察している。

毛髪変化は8症例^{20,46,51-53,58,64)}が報告されており、毛髪の脱色・茶褐色化、巻き毛・縮毛、脱毛が認められている。いずれの症例もセレン補充によって症状は消失している。Hosomiら⁶⁴⁾は胃重全摘と小腸多発切除後7年間にわたるセレン未含有の中心静脈栄養管理で巻き毛と脱色が認められた42歳女性症例(血清セレン値2μg/dL未満)に対して経静脈的に50～100μg/日のセレン補充を行い、巻き毛が完全なストレートヘアに戻るには8か月を要したと報告している。

視力低下や求心性視野狭窄⁵¹⁾、視神経障害といった視力障害、構音障害、意識障害などを伴う脳症が6症例^{45,49,51,52,56,58)}で報告され、セレン非補充期間36か月から96か月、中央値72か月で症状が認められている。脳症単独ではなく他のセレン欠乏症状も合併して認められ、それらの症状はセレン補充によって消失しているにも関わらず脳症の各症状は不可逆性であった。脳症とセレン欠乏の関係は明らかになっていないが、伊東正道ら⁵²⁾は、視機能検査において視力の回復は認められないものの、セレン補充によってフリッカ値の明らかな改善が認められた症例を報告している。

甲状腺機能障害について、Kawaiら⁶⁵⁾は重度セレン欠乏患者(血清セレン値2μg/dL未満)15例における甲状腺ホルモン状態を詳細に検討しており、重度セレン欠乏症では遊離T4値が増加しており、セレン補充により有意に低下するが、遊離T3値およびTSH値に関しては血清セレン値やセレン補充前後での変化に有意な関係性はなかったと報告している。

まとめ

進藤ら⁶⁶⁾は、意思疎通が困難な高齢者の在宅静脈栄養管理で数年間の大球性貧血のみが症状として確認された症例を報告し、診断までに数年を要した理由として、症状が大球性貧血のみで他症状を伴わない症例はこれまでに報告されていないこと、伴っていたかもしれない筋肉痛などを患者が訴えることができなかつた可能性について言及している。セレン欠乏症の診療指針が本学会から最初に発表された2016年には血清セレン測定が保険収載され、2019年には低セレン血症治療剤が薬価基準収載されるなどセレンを取り巻く医療環境は変化しており、セレン欠乏リスクを有する症例の的確な把握および

セレン欠乏の早期発見と治療開始が期待される。

(浅桐公男, 田中芳明)

VI. セレン欠乏症の診断

要旨

- ・セレン欠乏症は臨床症状と血清セレン値によって診断される。
- ・診断基準として、セレン欠乏症の症状があり、血清セレン値の参考基準値として乳幼児では6.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下、6～14歳で7.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下、15～18歳で8.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下、19歳以上で10.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下と設定した。
- ・長期に渡り静脈栄養や経腸栄養を行っている患者は、定期的に血清セレン値をモニタリングするのが望ましい。

はじめに

セレンに限らず、一般に微量元素欠乏症を臨床的に証明するためには以下の条件を満たす必要がある¹⁾。

1. 該当微量元素の「欠乏症症状」が存在する。
2. 該当微量元素の指標、たとえば「血液中(組織中)濃度」や「関連酵素活性」が低下している。
3. 該当微量元素の投与により「欠乏症症状」が消失した。
4. 該当微量元素の指標、たとえば「血液中(組織中)の濃度」や「関連酵素活性」が正常化(上昇)した。

しかしセレン欠乏症の臨床症状は多彩であること、とくに心合併症では重症心不全や不整脈により発症する可能性もあること、血清セレン値は症状を伴わない場合でも基準値よりも低値に出ることも多いことなどにより、上記のような診断が難しい。したがって長期の栄養管理を行っているなどの患者背景から、セレン欠乏のリスクを予測した上で診断や治療を進めることが重要になる。

長期間TPNを施行している患者では、その間セレンが摂取されず、欠乏を来す危険がある²⁾。また静脈栄養に限らず、経腸栄養剤にもセレンを含有していない、もしくは含有量が少ない製品があり、それらを長期間使用中にセレン欠乏を来した患者が報告されている³⁾。特に長

期間、経腸栄養剤投与が行われる重症心身障害児においてセレン欠乏の報告例が散見される^{4,5)}。

セレン欠乏の症状は、爪の白色変化など軽微なものから、筋肉痛、筋力低下、そして不整脈、心筋症などの重篤なものまで多岐にわたる。特に心合併症は心不全や突然死を来すこともあり、TPNや経腸栄養を長期間施行する場合にはセレン欠乏症の可能性を念頭においた栄養管理を行うべきである。

セレン欠乏症の臨床症状

1979年のvan Rijら²⁾により、両側下肢痛で発症したTPN施行患者のセレン欠乏症が最初に報告され、その後相次いでセレン欠乏症の報告が続いた。一般臨床においては臨床症状が重要である。セレン欠乏症の臨床症状は、下肢筋肉痛・歩行困難をきたすタイプ、心筋症をきたし不整脈が発生し、ときに突然死するタイプ、爪の変化のみのタイプとの3種に大別される⁶⁾。セレン欠乏の診断は、それらの症状の発現と血清セレン値の低値によって診断される場合が多い。その他にも赤血球の大球化や大球性貧血⁷⁾、CPK値、AST、ALT値の上昇などの検査所見が参考になる⁵⁾。

しかし不整脈や頻脈、心筋症などの心合併症を来すタイプでは、拡張型心筋症を呈し、重篤化すると心不全へと進行することもあり^{8,9)}、症状が発現してからの診断では手遅れになる危険がある。そのような場合を考慮すると、セレン欠乏症に陥る前に、セレン欠乏を予測、診断し、症状の発現を予防することが临床上必要となってくる。

血清セレン値とセレン欠乏症状

1973年にRotruckら¹⁰⁾が、セレンがGPxの活性中心にセレノシステインの型で存在していることを明らかにした。その後、T4をより活性の強いT3に脱ヨード化する酵素5'-iodothyronine deiodinaseもセレン酵素であることが判明した¹¹⁾。セレン欠乏により、これらの酵素活性が低下しセレン欠乏症にいたると推測される。セレン欠乏の診断にはこれらのGPxの酵素活性の測定が必要であるが、このGPx活性はグルタチオンを介したNADPHの減少を測定するカップリング反応での測定であり、手技が煩雑で困難である。

山東らは、絶食およびTPN開始後には、血中セレン値、

赤血球内のセレン濃度および赤血球内のGPx活性を測定し、それぞれが低下することを示した¹⁵⁾。また、セレン投与、非投与のオンオフテストで血漿GPx活性と血漿セレン値が有意に変動したことにより、セレン欠乏のためのモニタリングとして、血中のセレン値を測定することが有用であることを報告している^{1,12,13)}。2016年4月に血清セレン値測定は保険収載され、保険診療で測定可能となった。血清セレン値の基準値は測定方法により多少異なるが、わが国の基準値の一例を表11に示した^{14,15)}。

血清セレン値を評価する際に留意すべき点は、血清セレン値が基準値よりも低値を示したとしても、かならずしもセレン欠乏症の診断にはならないということである。セレンを投与せずに長期間TPNを行った場合、血清セレン値は基準値よりも低値を示すことが多いが、これらの症例でも臨床上セレン欠乏の症状を全く認めない症例がほとんどである。

表11 血清セレン値 (μg/dL) の年齢別基準値

年齢(歳)	男性	女性
1	6.7～13.8	6.6～12.9
2	6.9～13.9	7.2～13.5
3	7.0～14.1	7.6～14.1
4	7.2～14.3	7.8～14.3
5	7.3～14.4	7.8～14.3
6	7.5～14.6	7.8～14.3
7	7.7～14.8	8.0～14.5
8	7.8～14.9	8.2～14.7
9	7.7～14.8	8.3～14.9
10	7.6～14.7	8.3～14.9
11	7.8～14.8	8.4～15.0
12	7.8～14.9	8.5～15.1
13	7.8～14.8	8.6～15.3
14	7.7～14.8	8.7～15.3
15	8.1～15.1	8.8～15.4
16	8.6～15.6	9.0～15.7
17	8.9～15.9	9.2～15.9
18	9.1～16.1	9.3～16.1
19～	10.5～17.3	10.5～17.3

文献 16, 17 より改変

Lipkinら¹⁶⁾も長期TPN施行患者の62%で全血中のセレン値が低値を示したが、臨床症状の出現を認めなかったと報告した。またFlemingら¹⁷⁾も在宅静脈栄養(home parenteral nutrition, HPN)の必要な患者の92%は施行前すでに血清中セレン値が低値であったと報告している。上原¹⁸⁾は小児のHPN患者において、ほぼ全例で基準値以下であったことを報告しているが、いずれの症例でもセレン欠乏症の症状は認められていなかった。ただし、これらの長期TPN施行中の多くの症例は潜在的な欠乏状態を示している可能性が高い。また、経腸栄養を長期投与されている症例においても、血清セレン値が基準値より低値になっている症例が多くみられるが、その全例でセレン欠乏の症状を呈しているというわけではない¹⁹⁾。

一方で炎症がある状態では血中のセレン値が低下することが知られている²⁰⁾。血漿セレン値は低下するものの、補充しなくても多くの場合正常に戻るため、循環コンパートメントからの再分配に関係すると考えられている²¹⁾。この減少は炎症の程度に相関するため、炎症反応の重症度に応じて補正が必要である²²⁾。CRP濃度が10～40mg/L, 41～80mg/L, 80mg/Lを超えると、血漿中のセレンはそれぞれ15～25%, 約35%, 約50%減少すると予想されている^{20,23)}。

心筋症として発症するセレン欠乏症は致死的になることがあり、死亡例の血清セレン値は2μg/dL以下であったと報告されている⁹⁾が、逆に同程度の濃度でも筋症状のみの症例、無症状の症例もみられ²⁴⁻²⁶⁾、血清セレン値と臨床症状の重症度や発生頻度の関連は不明である。

このように長期TPN施行中、もしくは長期経腸栄養施行中の患者の多くでセレン指標が低値を示すものの、セレン欠乏症状の出現をみる患者の少ないこと、セレンの欠乏に基づく症状・所見が皮膚・爪の異常、下肢筋肉痛、心筋障害、トランスアミナーゼの上昇、赤血球の形態異常、などと多岐にわたること、またセレン欠乏症発症までの期間が1か月から13年とかならずしもTPN施行期間の長さに比例していない⁶⁾ことから、欠乏症状の発現には複数の病因が関与している可能性が指摘されている^{1,27)}。

血清セレン値のモニタリング

以上のことから、セレン欠乏を症状が出る前に検査値

だけで診断するのは難しいが、致死的な合併症を起こす危険がある以上は、TPNや経腸栄養を含め、長期間の栄養管理を行っている患者においては、定期的に血清セレン値をモニタリングするのが望ましいと考えられる。

山東らは、GPx活性と血球内セレン値、血液内のセレン値の変動をセレン投与前、投与中、投与中止後に測定し、長期TPN施行患者においては毎月1度のセレン測定が臨床的に推奨されることを報告している¹⁾。ESPENガイドライン²²⁾では、結果に応じて必要に応じて、少なくとも3～6か月に1回の測定が推奨されている。

血清セレン値が低値で、さらに長期間TPNもしくは経腸栄養がおこなわれる場合には、症状がなくてもセレンを補充することが望ましい。長期TPN中のセレンの静脈内投与は以前から重要視されていたが、これまで我が国では使用できるセレン製剤が販売されておらず、多くの施設で院内製剤に頼らざるを得ない状況が長く続いていた。2019年5月、低セレン血症治療剤 亜セレン酸ナトリ

ウム注射液(アセレント[®]注100 μ g 藤本製薬)が本邦で初めて市販され、日常の保険診療で投与することが可能となった。

セレン欠乏症の診断基準

ESPENのガイドライン²²⁾ではセレンの投与を開始する基準値として、静脈栄養中に、血漿中セレン値が0.75 μ mol/L (6.0 μ g/dL)未満であれば、セレンの補給を行うべきであるとしている。また経腸栄養において、血漿セレンが0.4 μ mol/L未満(3.2 μ g/dL未満)であれば、常にサプリメントを提供する必要があるとされている^{28,29)}。これらは投与開始を行う基準値であり、セレン欠乏症の診断基準とは少し異なるものである。

我が国のセレンの正常値については年齢によってもさまざま違いがあるが、2016年にセレンの診断基準を作成した(表12)。中心静脈栄養もしくは経腸栄養剤による経腸栄養を長期にわたり施行されている症例におい

表 12 セレン欠乏症の診断基準

セレン欠乏の原因となる小児疾患、慢性腎臓病、維持透析患者、心筋症、肝疾患、長期にわたり静脈栄養もしくは経腸栄養剤による栄養管理が行われている症例、重症心身障害者、神経性食思不振症で、下記4項目をすべて満たす場合、セレン欠乏症と診断される。

1. 以下の症状/検査所のうち1項目以上を満たす
 - 1)皮膚・爪 爪床蒼白化・爪変形・皮膚炎・脱毛・毛髪の変色
 - 2)心筋障害 心筋症・虚血性心疾患・不整脈・頻脈
 - 3)筋症状 下肢の筋肉痛、筋力低下・歩行困難
 - 4)血液症状 赤血球の大球性変化・大球性貧血
 - 5)検査所見 T3低値・AST,ALT上昇・CPK上昇
 - 6)心電図変化 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(μ g/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。

て、セレン欠乏症を疑う臨床症状、もしくは検査所見が陽性であり、他の原因疾患が否定され、血清セレン値が低値であり、セレンの補充によって改善するものをセレン欠乏症とした。

基準値については前述の通り、かならずしも血清セレン値に比例して欠乏症を呈するとは限らないが、いくつかの参考文献および基準値を用いて乳幼児では6.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、6～14歳で7.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、15～18歳で8.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、19歳以上で10.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下と設定した^{14,30)}。

まとめ

セレン欠乏は、臨床症状と血清セレン値で診断される。血清セレン値が低値でも症状がない場合もあるが、致死的な合併症を来す危険もあり、特に長期間TPN、経腸栄養が行われている症例では定期的に血清セレン値をモニタリングするのがましいと考えられる。

VII. セレン欠乏の予防・治療法

1 小児

要旨

- ・セレンを含有していない経腸栄養剤・特殊ミルク・治療用ミルクを使用する場合は、セレンを「日本人の食事摂取基準2020年版」のセレンのめやす量・推奨量を基準に投与する。テゾン[®](セレン20 $\mu\text{g}/125\text{mL}$)やVアクセル[®]などの補助食品(表13)またはセレン内服液を使用する。セレン含量の多い自然食品(例えば鰹節の粉末など)を補給する。
- ・静脈栄養施行時のセレン欠乏症の予防にも経口投与する。経静脈的には、アセレンド[®]を2歳以上の小児で

表 13 セレンの食事摂取基準 ($\mu\text{g}/\text{日}$)

性別	男性				女性			
	推定平均必要量	推奨量	目安量	耐容上限量	推定平均必要量	推奨量	目安量	耐容上限量
0～5 (月)	—	—	15	—	—	—	15	—
6～11 (月)	—	—	15	—	—	—	15	—
1～2 (歳)	10	10	—	100	10	10	—	100
3～5 (歳)	10	15	—	100	10	10	—	100
6～7 (歳)	15	15	—	150	15	15	—	150
8～9 (歳)	15	20	—	200	15	20	—	200
10～11 (歳)	20	25	—	250	20	25	—	250
12～14 (歳)	25	30	—	350	25	30	—	300
15～17 (歳)	30	35	—	400	20	25	—	350
18～29 (歳)	25	30	—	450	20	25	—	350
30～49 (歳)	25	30	—	450	20	25	—	350
50～64 (歳)	25	30	—	450	20	25	—	350
65～74 (歳)	25	30	—	450	20	25	—	350
75以上 (歳)	25	30	—	400	20	25	—	350
妊婦 (付加量)					+5	+5	—	—
授乳婦 (付加量)					+15	+20	—	—

日本人の食事摂取基準 2020 年版¹⁾

は1日100 μg を開始用量とし、静脈栄養輸液等に添加し、静脈栄養輸液等に添加し点滴静注する。1日50～200 μg の間で適宜用量を調整し、300 μg まで増量することができる。12歳未満の小児にはセレンとして1日2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (体重50kg以上の場合100 μg)を開始用量とし、静脈栄養輸液等に添加し点滴静注する。1日1～4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (体重50kg以上の場合50～200 μg)の間で適宜用量を調整し点滴静注する。1日投与量を1日1回で末梢静脈内に点滴静注又は緩徐に静脈内注射することもできる。

- ・長期の静脈栄養に起因したセレン欠乏症の治療はアセレント[®]100 μg (4～5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)を経静脈的に投与する。

表14 微量金属含有栄養補助剤

微量金属	V-アクセル [®] (7g/pack)	テゾン [®] (125ml/pack)
エネルギー (Cal)	27	20
セレン (μg)	50	20
鉄 (mg)	-	2.5
亜鉛 (mg)	5	4
銅 (mg)	-	0.3
クロム (μg)	-	13
マグネシウム (mg)	-	1.4
モリブデン (μg)	-	-

- ・セレンは過剰症があり、セレンの耐容上限量以上を長

表15 食品中のセレン

食品	セレン ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	
魚	まぐろ	110
	かつお	100
	さば	60
肉	牛レバー	50
	牛肉	20
	豚肉	20～30
	鶏肉	17
穀類	ご飯	1
	パン	25
じゃがいも	0	
卵	35	
牛乳	4	
野菜	0～2	

期に投与することは危険である。増量を行う場合は、増量幅をセレンとして1日あたりの用量で12歳以上の患者では50 μg 、12歳未満の患者では1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (体重50kg以上の場合50 μg)までとする。

1. 欠乏症の予防

セレン欠乏を予防するにはセレンを含む経腸栄養剤を用いる。セレンを含有していない経腸栄養剤・特殊ミルク・治療用ミルクを使用する場合は、セレンを「日本人の食事摂取基準2020年版」のセレンのめやす量・推奨量(表13)¹⁾を基準に投与する。補充法としては、テゾン[®](セレン20 $\mu\text{g}/125\text{mL}$)やVアクセル[®]などの補助食品(表14)またはセレン内服液を使用する。表15にあるようにセレン含量の多い自然食品(例えば鰹節の粉末など)を補給する。

静脈栄養施行時のセレン欠乏症の予防にも、静脈的にまたは上記のように経口投与する。我が国では静脈投与のセレン製剤が国内治験を経て2019年3月に製造販売が承認された。用法用量²⁾として成人および12歳以上の小児では1日100 μg を開始用量とし、静脈栄養輸液等に添加し点滴静注する。1日50～200 μg の間で適宜用量を調整し、300 μg まで増量することができる。12歳未満の小児にはセレンとして1日2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (体重50kg以上の場合100 μg)を開始用量とし、静脈栄養輸液等に添加し点滴静注する。1日1～4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (体重50kg以上の場合50～200 μg)の間で適宜用量を調整し点滴静注する。1日投与量を1日1回で末梢静脈内に点滴静注又は緩徐に静脈内注射することもできる。

2. 欠乏症の治療

セレン欠乏症では、セレン100～500 $\mu\text{g}/\text{日}$ を静脈投与または経口投与する。小児では2～5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を目安に投与する。

長期の静脈栄養に起因したセレン欠乏および治療について、山東³⁾の長期静脈栄養施行時のセレン動態に関する研究によると、長期TPN施行中の17歳～66歳の6例に関してセレン100 $\mu\text{g}/\text{日}$ 4週間、さらに46週間200 $\mu\text{g}/\text{日}$ 静脈内投与し、安全性・有効性を前向きに検討した。結果は200 μg 投与で正常域まで血中濃度が上昇した。また中田ら⁴⁾は、4歳と10歳の2小児例に対し

て長期経静脈栄養児のセレン補充療法における検討を行った。両者ともセレン100 μ g(4~5 μ g/kg/日)を経静脈的に11か月と8か月間投与した。セレン投与前は両患児ともに両下肢筋肉痛があったが、セレン投与後速やかに消失し、血中濃度は8.5~11.2 μ g/dLに上昇した。10歳患児の血清セレン値は、セレン投与前の1.9 μ g/dLから9.1 μ g/dLに改善した。畑沢ら⁵⁾は、経静脈栄養施行中にセレン欠乏症で不整脈を呈した乳児にセレンを5 μ g/kgを静脈内投与し、血清セレン値は0.9 μ g/dLから6.8 μ g/dLまで上昇し、不整脈は5日目には消失したと報告している。クローン病では、成分栄養剤を用いた在宅経腸栄養施行中にも低セレン血症患者が高率に認められる⁶⁾ことが報告されている。

3. セレン投与にあたっての注意点

セレンは過剰により、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おり、「日本人の食事摂取基準2020年版」のセレンの耐容上限量以上を長期に投与することは危険である。定期的に血清セレン値を測定し、過剰にならないような注意が必要である。増量を行う場合は、増量幅をセレンとして1日あたりの用量で12歳以上の患者では50 μ g、12歳未満の患者では1 μ g/kg(体重50kg以上の場合は50 μ g)までとする。セレン製剤は、アメリカ、カナダ、オーストラリア、イギリス、フランス、ドイツ、韓国などの添付文章による安全性では、通常容量(100~500 μ g/日)では副作用は報告されていない。

(位田 忍)

2 成人

要旨

- ・心機能に対するセレン補充の有効性は健常者に対する一つのRCTで証明されている。このRCTにおいては200 μ gのセレンをselenized yeastとして、そしてコエンザイムQ10を200mg投与している。
- ・健常高齢者へのRCTで、300 μ g/日の群では死亡率が高かったため高齢者への投与には注意を要する。
- ・腎疾患に対する有効性では、1つのRCTで血液透析患

者に対し、20 μ g/日経口で栄養状態への有効性が報告されている。糖尿病性腎症による血液透析患者に対するRCTでは、200 μ g/日のセレン投与の有効性は限定的であった。高齢者へのセレン200 μ gのselenized yeastとコエンザイムQ10を200mg投与のRCTでは腎機能の改善を認めている。

- ・3つのRCTでは、自己免疫性甲状腺疾患でセレンの補充で抗サイロペルオキシダーゼ抗体の低下を認めている。甲状腺機能亢進症に対するセレン補充の有効性は賛否両論である。
- ・セレン補充が糖尿病患者の血糖コントロールに及ぼす影響についてのRCTは多くの研究が報告されているが、200 μ g/日の効果は証明されていない。
- ・悪性腫瘍に対する予防効果は否定的であるが、子宮頸部上皮内腫瘍の軽度のものに対して、200 μ g/日6か月間投与のRCTではセレンが増殖抑制に効果的であった。
- ・アルツハイマー病患者に200 μ g/日セレンに8 \times 10⁹CFU/日の腸内細菌補充を12か月行い、認知機能の改善が認められている。

2018年のセレン欠乏症の診断基準において、低セレン血症の合併する内科疾患として慢性腎不全、肝硬変、心筋症、神経性食思不振症などがその例として挙げられた¹⁾。そのうち特に透析患者に関しては診療指針が報告されている²⁾。しかしながら、その意義を明らかにするRCTさらにメタアナリシスがこれまで十分になく、エビデンスを有するセレン補充療法は少ない状況であった。その後いくつかの疾患において補充療法のRCTが報告されて、セレン欠乏症の臨床的意義が明らかにされつつある。この項では成人領域でこの10年で行われたセレン補充の主なRCTをまとめ、セレン欠乏症の予防・治療法について論じたい。

1. 心疾患

重篤なセレン欠乏症では拡張型心筋症様の心筋障害(克山病)を認めることより、心機能に対する効果を検証するRCTが健常人を対象に行われている。Johanssonら³⁾は、443名のスウェーデンおよびノルウェーの近郊部の健常高齢者に200 μ gのセレンをselenized yeastとし

て、そしてコエンザイム Q10を200mg投与して、206名の患者に関し48か月間RCTを行った。年齢、性、ベースラインの心機能で一致させた解析で、介入群はコントロール群と比べ入院なしの日数が有意に低く、SF-36やCardiac Health Profile (CHP)で測定される健康関連のQOLは有意に良好であった。4年間のこの研究の中止後、Alehagenら⁴⁾は、443名を観察し10年後の効果を検討したところ介入群では心血管死亡率が有意に低いことが明らかとなった。12年後にもこの観察を継続し、心血管死が依然として介入群で低いことを明らかにするとともに、サブグループ解析を行い、糖尿病、高血圧、虚血性心疾患で有効性が高いことを示した⁵⁾。Alehagenら⁶⁾はさらにこの研究のサブ解析を行い、血中濃度と有効性に関する検討を行った。まずベースラインの血中濃度では、北欧の健常高齢者では血中セレン値は平均67μg/Lであり、セレン血中濃度85μg/L未満の群はセレン血中濃度85μg/Lより高い群より有意に死亡率が高かった。また血中濃度が85μg/L以下の群では補充は有効であったが、85μg/Lより高い群では有効性が認められなかった。デンマークでも同様の研究が行われた。The Denmark PRECISE研究⁷⁾では、491名の60～74歳の健常高齢男女に対し、1日100、200、300μgのセレンをselenium-enriched-yeastとして投与した3群とプラセボ群の4群に分けて5年間投与を行った。その後投与を中止し、10年間観察したところ300μg/日の群では5年後、10年後ともにプラセボよりも死亡率が高かった(5年後は1.62倍、その後10年後で1.59倍)。100μg/日及び200μg/日はともに有意な死亡率の変化は認められなかった。健常高齢者に300μg以上のセレンは投与すべきでないとしている。

心臓血管手術のセレンの前投与に関するRCTも報告されている。Schmidtら⁸⁾は心臓外科手術患者に対し、麻酔導入前に塩化セレン溶液で4000μgのセレンをボラスで投与した後、1日1000μg/日のセレンを投与し、この効果をプラセボ群と比較した。411名の患者について検討し、臓器障害の指数であるSOFAスコアや炎症所見は変化しなかったが、手術後の昇圧薬のサポートの必要量が低下したことを報告している。その一方で近年Stoppeら⁹⁾も心肺バイパス手術直前に塩化セレン溶液でセレン2000μg投与後、術直後も2000μgのセレンをボ-

ラスで投与した後、1000μg/日のセレンを投与し、この効果をプラセボ群と比較した。1416名の患者について検討したが、30日後の死亡率に有意差は認めなかった。

冠動脈疾患後のセレン補充の効果もイランで報告されている。54名の糖尿病で冠動脈疾患を有する患者に対し、200μg/日のセレンと 8×10^9 CFU/日の腸内細菌を補充する補充群27名とプラセボ群27名のRCTが行われ、介入群が血糖、インスリン抵抗性、脂質代謝の改善、炎症の改善とともに、うつ状態の改善が認められた¹⁰⁾。

2. 腎疾患、透析患者

腎不全、透析患者に関しては以前より低セレン血症の合併が指摘されており、補充による臨床効果に関しては2012年のイランでの血液維持透析患者に対するRCTが報告されている。この研究では20mg/日経口で12週間投与し栄養評価のマーカーSGA (subjective global assessment)および炎症のマーカーMIS (Malnutrition-inflammation score)が有意に改善している¹¹⁾。注目すべき心機能への効果については、フランスの1998年の研究でのみ検討されているが、有意な変化は認めなかった¹²⁾。この10年間でも介入試験も少ない。2022年には60名の糖尿病の維持透析患者に対し200μg/日のセレン投与のRCTが報告された。24週の介入後、介入群は脂質代謝、インスリン抵抗性、炎症、酸化ストレスマーカーの改善が認められたが、頸動脈のIMTの肥厚は変化がなかった¹³⁾。その一方で、2020年Alehagenら¹⁴⁾は、スウェーデンおよびノルウェーの近郊部の589名の健常高齢者について横断研究を行い、まず、セレンの血中濃度と腎機能との関連を明らかにした。さらにそのうちのセレン低値の高齢者215名(平均年齢71歳)のうち、117名の200μgのセレンをselenized yeastとして、そしてコエンザイムQ10を200mg投与して、プラセボ群98名を設定し48か月後セレン補充の腎機能に対する効果を検討した。セレン補充群では、CKD-EPIで測定されるeGFR値が有意に改善していることが明らかとなった。透析患者に関しては投与量の調節に関する検討もなされている。セレン50mg/日および75μg/日を90日から180日投与しても血中セレン値は上昇せず、充分量のセレンが必要であることが示されている¹⁵⁾。

3. 甲状腺機能

甲状腺ホルモンの代謝酵素であるヨードチロニン脱ヨウ素化酵素はセレノプロテインであり、セレン欠乏ではその生成産物であるT3は低下することになる。したがって甲状腺機能異常症に対する介入試験が多く行なわれている。3つのRCTでは、橋本病を代表とする甲状腺機能低下症を引き起こす自己免疫性甲状腺疾患でセレンの補充で抗サイロペルオキシダーゼ抗体の低下を認めている¹⁶⁻¹⁸。その一方で甲状腺機能亢進症となるバセドー病に関しては、2つのRCTにおいてメルカゾールへの上乘せ効果を6か月、9か月間行い有効性を検討している。その結果、1つの介入群で自己抗体の有意な低下を認めたと報告しているが¹⁹、もう一方の報告では有効性がないとしている²⁰。

4. 糖尿病

セレン補充が糖尿病患者の血糖コントロールに及ぼす影響についてのRCTは多くの研究が報告されている。血糖コントロールやインスリン抵抗性については200mg/日で改善したという報告があれば²¹⁻²³、悪化させた²⁴、影響なし²⁵という報告もある。地域によるセレン血中濃度の違いによるかもしれず、健常人における血中濃度と死亡率の関係を示したコホート研究のようにU字の関係があると思われる²⁶。

5. そのほか

セレン補充の有効性は地域差、すなわち土壌のセレン含有量に伴う、一般健常人の血清セレン値によるとも考えられる。イランでセレン補充の有効性を示すRCTが多く報告されている。子宮頸部上皮内腫瘍の最も軽度のもの(grade 1)に対して200mg/日6か月間投与のRCTを行い、セレンが増殖抑制に効果的であったと報告している²⁷。ただし、悪性腫瘍に対する増殖抑制効果の有無は他にいくつか報告されているが、有効性を証明したものはない。アルツハイマー病患者に200μg/日セレンに8×10⁹CFU/日の腸内細菌補充を12か月行い、認知機能の改善が認められたことも報告されている²⁸。これら2つの研究では、糖代謝、インスリン抵抗性、酸化ストレス、炎症のマーカーも同時に改善していることも示されている。

VIII. セレン過剰症への注意

要旨

- ・無機セレン化合物は有機セレン化合物よりも毒性が強い。
- ・セレンをより多く摂取すればより健康増進が得られるとの考えで、セレンサプリメントや健康食品を過剰に摂取することによるセレン中毒が懸念される。
- ・セレンサプリメントや健康食品は適量を摂取し、過剰に摂取しないことが重要である。

毒性

セレンは人にとって必要不可欠な必須微量元素であるが、適量を超えると強い毒性を発現する。セレン化合物の中で最も毒性が強いのは、無機セレン化合物である亜セレン酸ナトリウムとセレン酸ナトリウムであり、50%致死量(50% lethal dose, LD₅₀)はメチル水銀とほぼ同等である^{1,2}。一方、セレノメチオニンなどの有機セレン化合物は毒性が低い¹。

過剰症の原因

1. 食品

セレンは魚介類、肉類、卵などの動物性食品に多く含まれる^{1,3}。魚介類では、カツオ、あんこう、たら、かれい、まぐろなどに多く含まれる³。肉類では、牛肉や豚肉の他、腎臓に含有量が多い。卵では、鶏卵、うずら卵、たらこに多く含まれる³。植物性食品としては、小麦、大豆、ヒマワりに多く含有される³が、植物性食品のセレン含有量は土壌中のセレン含有量に強く影響される¹。北米の土壌はセレン含有量が高く、その土壌で作られた穀物、特に小麦は我国を始め世界各国に輸出されているため、重要なセレン供給源となっている¹。また、香辛料類も重要なセレン供給源であり、特にからしに多く含まれる³。近年、適量を超えて、より多く服用すればより健康増進が得られるとの考えでサプリメントを過剰に摂取することにより発生するセレン中毒が懸念されている。

2. 土壌

世界各地には、局所的に血中セレン値の高い地域が存在する。その理由として岩盤の地質的性質、すなわちセレン含有量の多い岩盤地域ではセレンの土壌含有量が多い⁴⁾。代表的な地域として、中国高セレン値地域、ベネズエラ高セレン値地域が知られ、実際にヒトにおいてセレン中毒が発生している²⁾。しかし、米国のサウスダコタ州西部とワイオミング州東部の比較的セレン値の高い大農場地域では、家畜にセレン中毒はみられたが、ヒトにはセレン中毒は認められなかった^{2,5,6)}。これは、土壌中のセレン含有量が中国高セレン値地域やベネズエラ高セレン値地域より低いためと考えられる。

日本人は、魚介類、肉類、卵、小麦などからセレンを摂取しているため、成人の平均セレン摂取量は約100 μg /日であり、セレン摂取の推奨量を十分に上回っている⁶⁾。

耐用上限量と推奨量

日本人の食事摂取基準2020年版では、中国湖北省恩施地域におけるセレン中毒患者5名(平均体重60kg)の血中セレン値からセレンの一日摂取量を推定し、最低健康障害発現量である13.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日に不確実性因子として2を適用した6.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を小児、成人、高齢者(1歳～75歳以上)の耐用上限として定めている。具体的な耐用上限量は、男性：100 $\mu\text{g}/\text{日}$ (小児)～450 $\mu\text{g}/\text{日}$ (成人/高齢者)、女性：100 $\mu\text{g}/\text{日}$ (小児)～350 $\mu\text{g}/\text{日}$ (成人/高齢者)である⁷⁾。

セレンの推奨量は、男性では10 $\mu\text{g}/\text{日}$ (小児)～30 $\mu\text{g}/\text{日}$ (成人/高齢者)、女性では10 $\mu\text{g}/\text{日}$ (小児)～25 $\mu\text{g}/\text{日}$ (成人/高齢者)に設定されている⁷⁾。

過剰症の臨床兆候

ヒトでは、過剰摂取による急性毒性として、顔面蒼白、舌苔、うつ状態、皮膚炎、胃腸障害、呼気のニンニク臭、脱毛、爪の脱落、運動失調、呼吸困難、神経症状がみられる。慢性毒性として、疲労感、焦燥感、脱毛や爪の変形、胃腸障害、末梢神経障害が認められる⁸⁾。

近年、観察研究や介入研究において、サプリメントを常用量以上に意図的に摂取すると糖尿病のリスクが高まる可能性が指摘されている⁶⁾。また、横断研究において、血清セレン値とコレステロール、中性脂肪の間に

はU字型の関連があることが報告されている⁶⁾。

過剰症を防ぐには

日本人は日常的にセレンを十分に摂取しているため、基本的にセレン欠乏症をきたすことはないと考えられる。そのため、無理なダイエットや偏食を行わず、栄養素のバランスのとれた食事をきちんと摂れば生体内のセレン量は適切な範囲に保たれる。従って、サプリメントや健康食品は適量を摂取し、過剰に摂取しないように留意することが重要である。

(柳澤裕之)

IX. 症例提示

1 小児疾患

症例：5歳8か月、男児

基礎疾患：臍帯ヘルニア術後、脊髄髄膜瘤術後、メコニウム病術後、短腸症候群、精神発達遅延、嚥下障害、気管切開状態

主訴：赤血球の大球性化、爪白色化

現病歴：メコニウム病術後の癒着性イレウスのため3歳2か月時に左半腸切除、回盲部分切除で、短腸症候群になる。生後1か月から経鼻胃管によるチューブ栄養であった。5歳8か月時に赤血球の大球性が認められ、その1か月後に四肢の爪白色化と筋力低下(つかまり立ちができなくなる)が認められた。

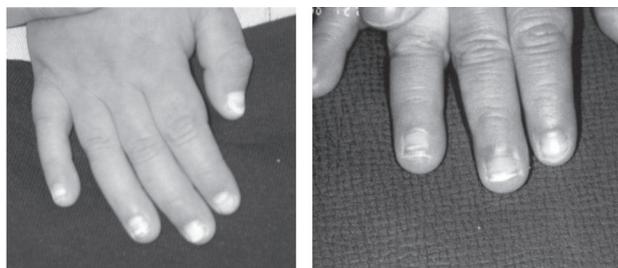
臨床所見：体重12.2kg(-2.7SD)、身長93.8cm(-4.1SD)、爪白色化(図10)、筋力低下が認められた。心機能検査は異常なし。

血液検査：MCV 106.8fL、血清セレン値2.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満であった。

経過：セレン欠乏と診断し、セレン製剤(亜セレン酸2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)を経鼻胃管から投与し、開始1か月後に赤血球形態、爪は正常になった。開始2か月後にはつかまり立ちが出来るようになり筋力が回復した¹⁾。

症例 小児5症例

経腸栄養施行中で血清値2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満の低セレン血症を生じた5例に対して、表16に示すようにVアクセル[®]あるいは魚のスープを用いてセレンの補充を行った。V



セレン投与前

セレン投与後

増本幸二, 他: 静脈経腸栄養 22: 195, 2007
 図10 セレン欠乏による爪の変化

アクセル[®]は1パック/日を週3回から毎日, 使用した. その結果2か月後には血中セレン値が上昇し(図11), 爪の白色化や毛髪の変色・縮れも軽快していった²⁾(図12). (位田 忍)

2 慢性腎臓病

症例1: 27歳, 男性¹⁾

主訴: 動悸, 息切れ, 易疲労感

現病歴: 8歳時ネフローゼ症候群と診断された. 11歳時血液透析導入, その後3か月で連続的携帯式腹膜透析

表16 5症例のセレン補充と臨床症状の変化

症例	性別	年齢(歳)	セレン補充の方法	セレンの補充量	症状の変化		
					心機能低下	爪の白色化	毛髪変色
1	F	5	V-ACCEL [®]	150mg/週	(+) → 改善	(-)	(+) → (-)
2	F	18	魚スープ	50ml×2/日	(-)	(+) → (-)	(+) → (-)
3	M	2	V-ACCEL [®]	150mg/週	(-)	(-)	(+) → (-)
4	M	5	V-ACCEL [®]	175mg/週	(-)	(+) → (-)	(+) → (-)
5	M	20	V-ACCEL [®]	350mg/週	(-)	(+) → (-)	(+) → (-)

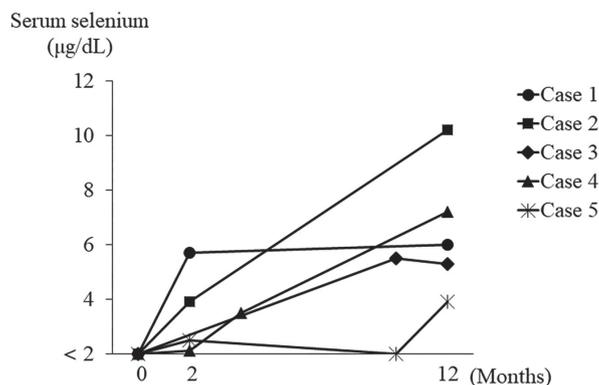


図11 セレン補充による血中セレン値の改善

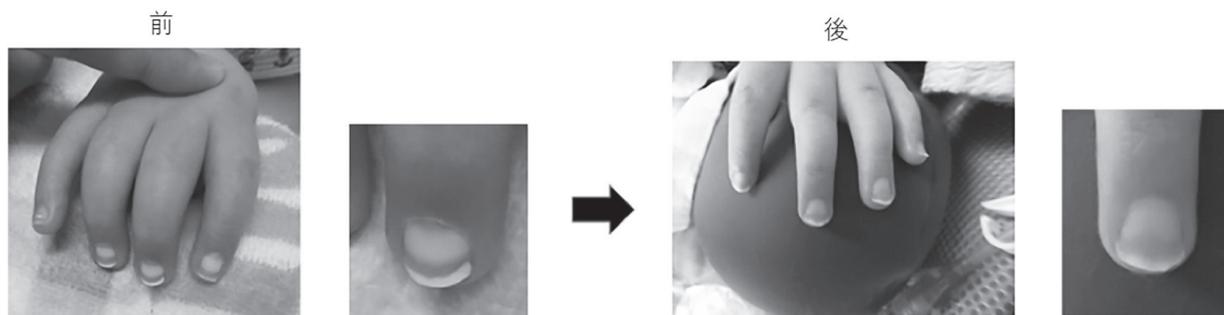
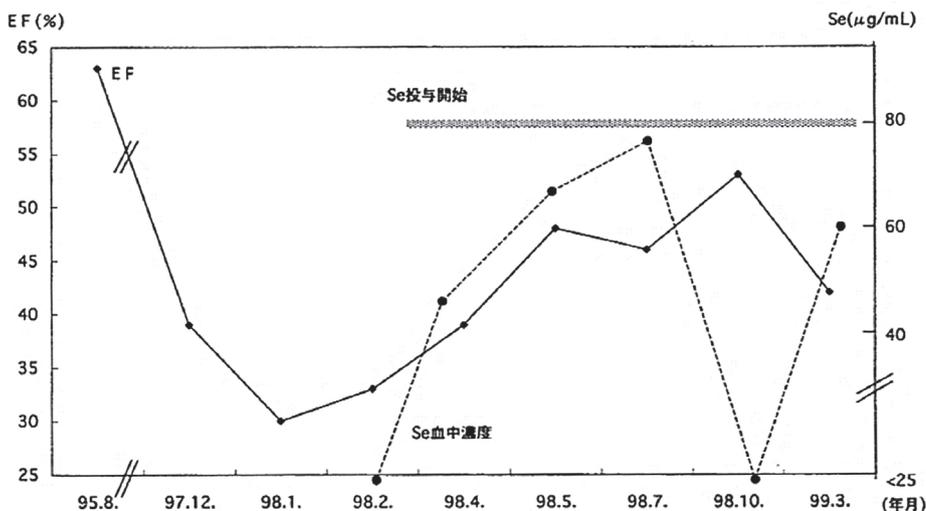


図12 セレン補充による爪の白色化の改善

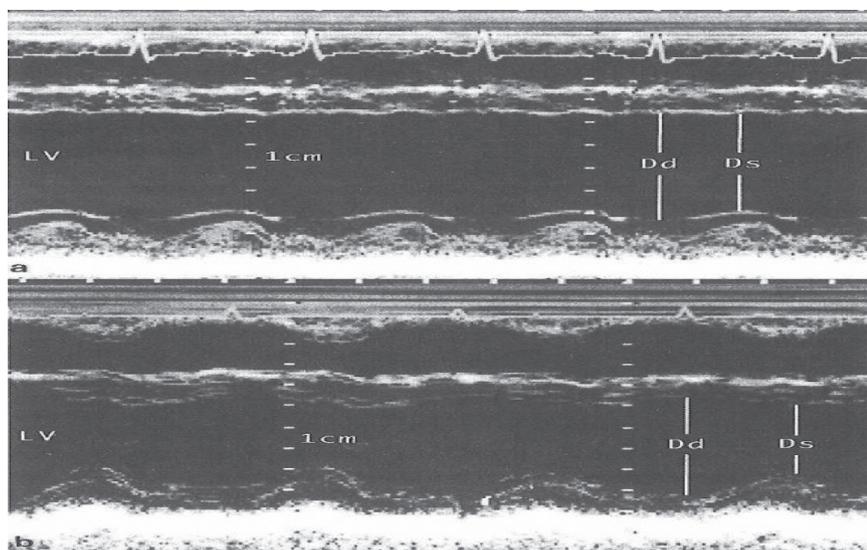
(continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD)に変更となった。16歳時腹膜機能の低下から、CAPD療法に週1回の血液透析療法併用となった。CAPD開始後、約12年目(23歳時)硬化性被包性腹膜炎(sclerosing encapsulating peritonitis, SEP)の診断にてCAPDを中止し、週3回の血液透析に移行した。同年、イレウスで入院、TPNによる栄養管理を行った。25歳時よりTPNカテーテルを留置し、自宅での経腸栄養へと移行した。27歳時(経腸栄養剤開始後2年3か月、TPN開始後8か

月)より、動悸、息切れ、易疲労感を自覚するようになった。年末に労作時の前胸部痛、呼吸困難が出現した。同時期より透析開始直後に急激な血圧低下を認め、透析困難症となり、原因検索のため入院となった。

検査所見：心エコーでは左室拡張末期径(left ventricular internal dimension in diastole, LVDd) = 56mm, 左室収縮末期径(left ventricular internal dimension in systole, LVDs) = 48mm, 左室駆出率(ejection fraction, EF) = 30%であった。中等度の僧帽



望月英樹, 他. 日本透析医学会雑誌, 34:1095-99 (2001) より改変
 図 13 経過中の左室駆出率 (EF) と Se 血中濃度の推移



望月英樹, 他. 日本透析医学会雑誌, 34:1095-99 (2001) より改変
 図 14 心エコー変化 (上段: Se 投与前, 下段: Se 投与後)

弁・三尖弁・大動脈弁・肺動脈弁の逆流を認め、拡張型心筋症が疑われた。

血液検査：セレン血中濃度25 $\mu\text{g/L}$ 未満(測定限度以下)。

経過：セレン欠乏症に伴う拡張型心筋症と診断し、亜セレン製剤を200 $\mu\text{g/日}$ 、2週間を1クールとして経静脈的に投与した。セレン血中濃度は2クール目以降、46～93 $\mu\text{g/L}$ (基準値97～147 $\mu\text{g/L}$)と保たれた(図13)。胸部症状はセレン投与開始後徐々に軽快していき、心臓超音波検査上も左室駆出率の改善を認め(図14)、セレン投与後7か月にLVDd=52mm, LVDs=39mm, EF=53%まで改善した。

症例2: 53歳, 女性²⁾

主訴：左下腹部痛, 嘔気。

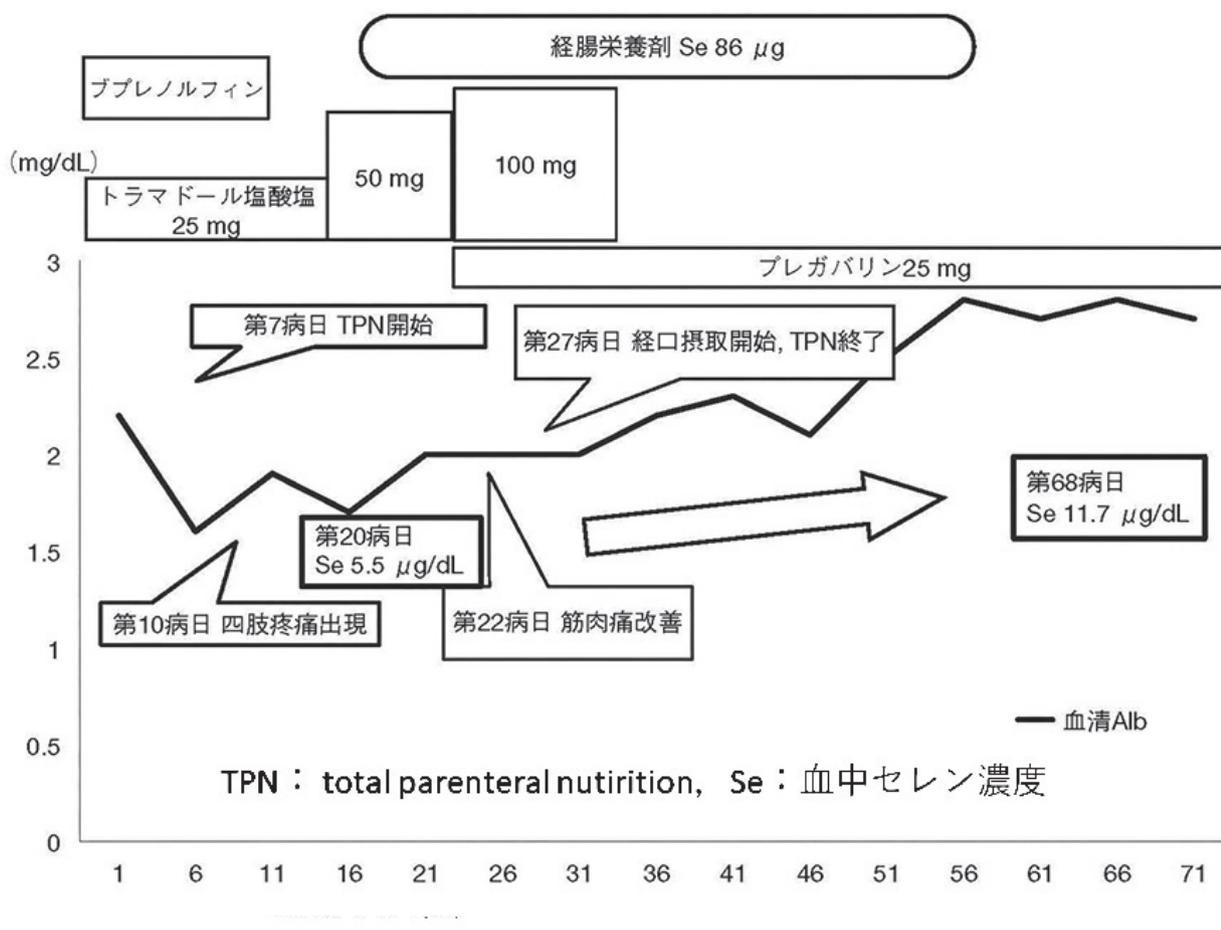
基礎疾患：全身性エリテマトーデス, ネフローゼ症候群(18歳), ループス腎炎/慢性腎臓病(25歳時に透析導

入), 閉塞性動脈硬化症, 骨髄炎(52歳), 筋肉内血腫(53歳), 甲状腺機能低下症, 2型糖尿病, 高血圧症。

現病歴：X-10年6月よりPD療法を開始していた。X年3月朝から嘔気, 右側腹部痛が出現し救急要請となった。腹部単純CT検査にて下行結腸に腸管浮腫を, 採血検査にて炎症反応上昇を認め, 感染性腸炎の診断にて当科入院とした。

身体所見 腹部：平坦で軟, 左側腹部に圧痛を認めるが, 反跳痛や筋性防御は認めない。四肢：四肢に明らかな麻痺なし, 右第5趾は切断後, 右第4趾に潰瘍を認める。PD排液は明らかな混濁なし。

経過：感染性腸炎の診断にて入院とし, 絶食, 抗菌薬投与にて加療開始とした。第5病日に腹痛増強あり, PD腹膜炎の診断となった。絶食の継続が必要であったため第6病日よりTPNを開始した。第7病日には腹膜炎の治癒を確認した。第17病日頃より四肢の左右対称性,



土谷千子, 他. 日本透析医学会雑誌, 54:249-53 (2021) より転載
 図15 セレン欠乏をきたした腹膜透析患者の1例

近位筋優位の筋肉痛を認めた。腹痛に対しトラマドールを使用していたが、筋肉痛には効果がなく、フェンタニル0.01 γ の併用を開始した。

検査所見(第20病日)：Zn 130 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、Cu 57 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、Se 5.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 。

経過：第20病日よりセレン86 $\mu\text{g}/\text{日}$ の経口補助食品を開始した。筋肉痛は速やかに改善を認め、第22病日にフェンタニルを中止した。第27病日から食事も開始し、TPN終了とした。食事開始後もセレン補充のため経口補助食品は併用した。第33病日にはトラマドールも中止可能となった。その後、症状改善後の第68病日に再度血中セレンを測定したところ11.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と血中セレン値の改善を認めた(図15)。

症例3: 79歳, 男性³⁾

主訴：食思不振と低血圧

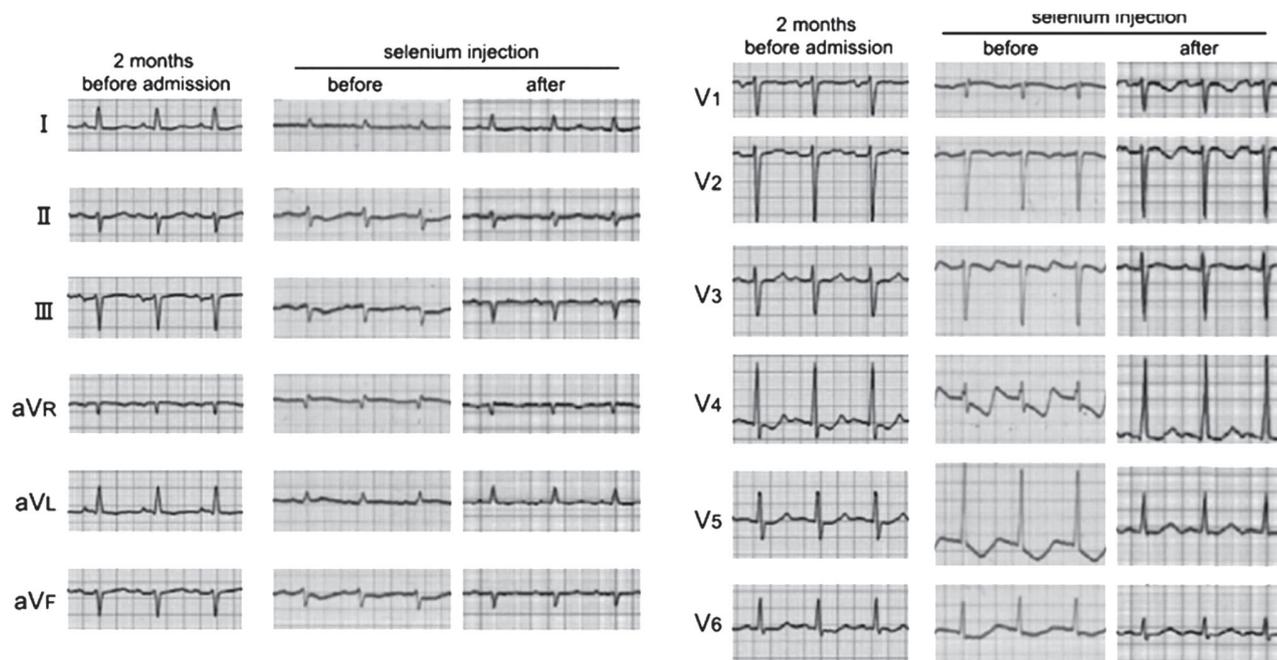
現病歴：8年間腹膜透析を受けていた。左心室機能不全により心不全で繰り返し入院していた。この1週間体力も衰え、食事量も徐々に減ってきたため入院となった。

身体所見：血圧66/42mmHg, 心拍数89/分, 体温37.3 $^{\circ}\text{C}$, SpO₂ 91%(室内空気)。右胸部ラ音聴取。PD

排液は明らかな混濁なし。

検査所見：白血球(WBC)5900/ μL 、BNP 1967.5pg/mL、CRP 10.90mg/dL。胸部X線：右側に浸潤影。心エコー検査：びまん性運動低下、左心室駆出率は40%、以前データ(2014年：68.1%、2015年：75.9%、2017年：75%、2018年：68%、2019年：48%)。

経過：気管支肺炎と心不全と診断され、抗生剤とノルアドレナリンの静脈内投与を開始した。喀痰培養で肺炎桿菌陽性、血液培養は陰性であった。PDメニューは、浄水強化のため、1.5%から2.5%ブドウ糖液に変更された。全身状態は徐々に改善したが体液過剰と低血圧が続いた。異常な心電図(図16)から、セレン欠乏の可能性を考えた。血清セレン値が低値(7.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、基準範囲：10.6～17.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$)であった。亜セレン酸ナトリウム100 $\mu\text{g}/\text{日}$ を静脈内投与した。血圧は徐々に増加し、セレン投与の5日後に中止した。セレン投与後よりPD限外濾過は増加し、肺うっ血と血清BNPレベルも改善した(図17)。血清セレン値を推定することができなかったため、過剰矯正の恐れもあったため、セレン投与は中止された。1週間中止により血清セレン値の低下(9.8～8.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$)となったので、セレンの静脈内投与が再



Ryuge A, et al. Internal Medicine, 60 : 2461-64 (2021)より転載

図16 1週間のセレン投与2か月前, 投与直前, 投与後の心電図

開され、再度血圧が上昇した。投与4日後に血清セレン値を再確認(8.5～10.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$)した。セレン投与後心電図の異常所見も改善された(図16)。

症例4: 62歳, 男性⁴⁾

基礎疾患: Crohn病(56歳に小腸切除術後), 短腸症候群, 慢性腎臓病, 高血圧

主訴: 呼吸困難

現病歴: 慢性腎臓病で経過観察されていた。某年3月にはCr13.8mg/dLであり、透析導入の検討をされていた。同年3月中旬から全身倦怠感, 呼吸困難を自覚し, 急性心不全の診断で入院。2日後より血液透析導入を行い, 心不全は寛解し, 6月より近医にて維持透析開始。約半年間, 安定して経過したが, 11月末から夜間呼吸困難感を自覚し, ドライウエイト(dry weight, DW)を50kgから48.5kgに変更後も, 自覚症状改善を認めず, 12月に精査加療目的で当院入院となった。

入院時身体所見: 血圧185/98mmHg, SpO₂ 96% (室内気)。心音は過剰心音・心雑音聴取せず, 呼吸音は清, 両下腿浮腫を軽度認める。

血液検査所見: TP 6.2g/dL, Alb 3.6g/dL, BUN 35mg/dL, Cr 10.7mg/dL, CRP0.06mg/dL, H-BNP 2374pg/mL。胸部X線検査CTR 54%, 胸水貯留あり入院時心エコー検査所見EF/FS 44/22%, LV wall

motion: generalized hypokinesia, 少量の心嚢液貯留。

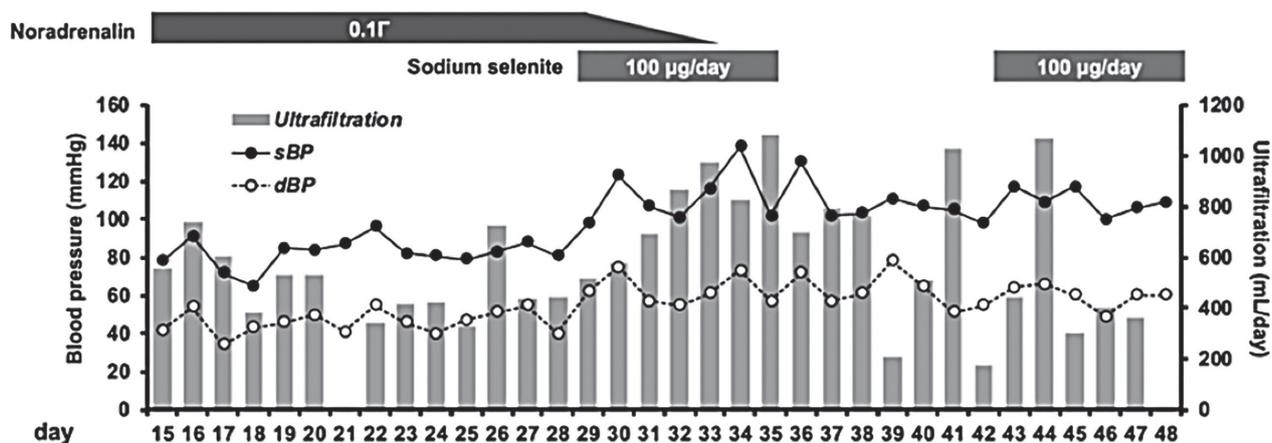
臨床経過: 入院後血液透析を開始し, DWを徐々に下げることによって血は改善した。透析導入前(某年1月)の経胸壁心エコー検査は, 左室駆出率(LVEF)78%であった。しかし, 入院時に人工透析導入前と比較して左室機能障害を認めたため, 原因の検索を進めた。冠動脈に有意狭窄を認めず, エコー上からもアミロイドーシスや肥大型心筋症などは考慮できなかった。短腸症候群や人工透析に伴う心筋症の可能性を疑い, 血液検査を追加した。微量元素と当院で計測可能なアミノ酸39種類を計測したところ, セレン低値(8.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$, 正常値10.6～17.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$)とアルギニン低下(54.6nmol/mL, 正常値53.6～133.6nmol/mL)を認めた。これらが左室機能障害の原因となっている可能性を考え, 人工透析中に高カロリー輸液用総合アミノ酸製剤(モリプロンF[®]200mL)を投与開始し, セレンの補充を経口にて行った(Vクレスゼリー[®])。退院後もアミノ酸補充療法を継続したところ, 3か月後には心エコー所見は改善した(図18)。

(脇野 修)

3 心疾患

症例1: 35歳女性

1984年にクローン病を発症し, 1993年から成分経腸栄養療法が行われていた。



Ryugi A, et al. Internal Medicine, 60:2461-64 (2021) より転載

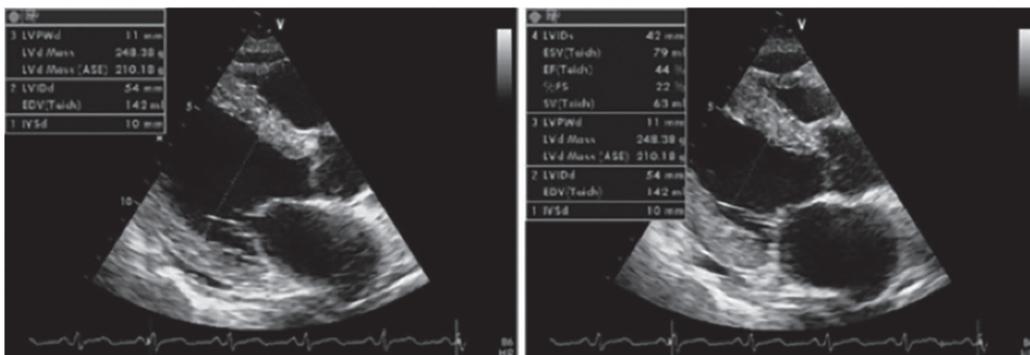
図17 臨床経過

dBP: diastolic blood pressure 拡張期血圧, sBP: systolic blood pressure 収縮期血圧

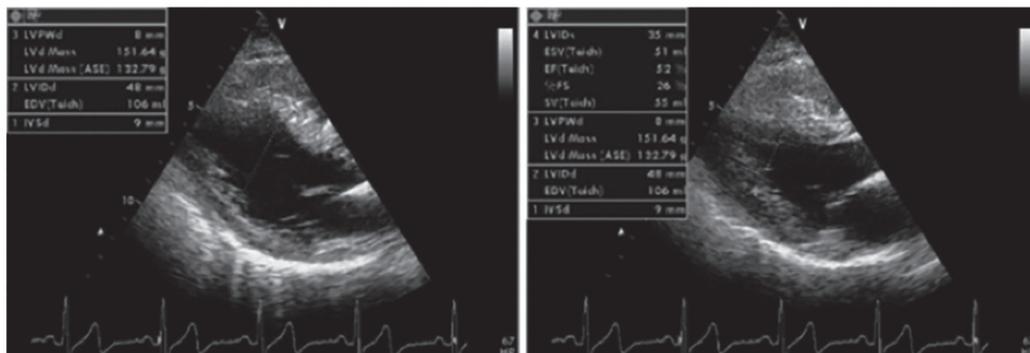
2002年5月に食欲低下、咳漱、下腿浮腫で入院。胸部レントゲン写真にて心拡大(図19)、12誘導心電図では心拍数115/分、洞性頻脈、II, III, aVF, V4-V6で平低T波、QTc延長(0.47sec)を呈し、心エコーでは

左室拡大および左室壁運動のびまん性低下(左室駆出率34%、左室内径短縮率17%図20)、僧帽弁閉鎖不全症(Ⅲ度)が認められた。虚血心、心筋炎等の心不全原因検索では有意な所見は認められず、血清セレン35μg/

経胸壁心エコー検査 (入院時)



経胸壁心エコー検査 (3か月)



西田博毅, 他, 日本内科学雑誌, 106:828-33 (2017) より転載

図 18 胸壁心エコー所見の推移

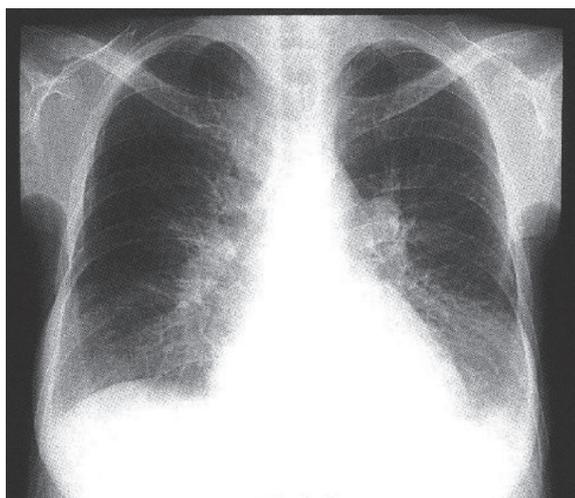


図 19 胸部 X 線像

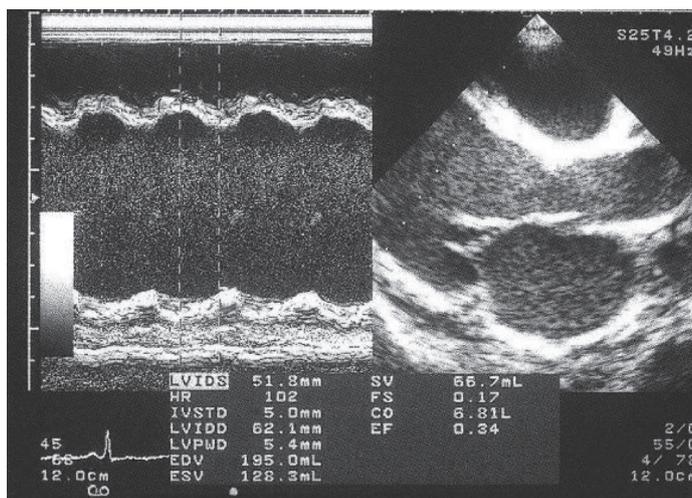


図 20 心エコー所見

Lと低値であったことからセレン欠乏による心不全と診断された。利尿剤等で心不全は軽快し退院となり50-100 μ g/日の市販セレン製剤の内服が開始された。退院7か月後時点での左室駆出率は入院時と比し改善がみられていないが¹⁾、同時期の血清セレン値は60 μ g/Lと正常値に復してはいない¹⁾。

症例2: 23歳, 男性

心疾患の既往は特になし。1995年3月, 80%の全身熱傷を受傷し, 複数回の植皮術と搬痕拘縮形成術を受けた。経過中に脳梗塞を併発し右片麻痺で寝たきり状態であった。栄養管理は少量の経口摂取と経管栄養剤(エンシュアリキッド[®])1800kcal/日の胃管投与で行われ

ていた。11月時点の心電図では洞性頻脈のみでST-Tに異常は指摘されなかった。その後, 搬痕拘縮形成術後の胸部レントゲン写真にて心胸郭比54%と拡大が認められた。心エコー上, 左室はびまん性収縮低下(左室駆出率36%), 左室拡張末期径55mmと拡張型心筋症様の所見を呈していた。銅およびセレンが低値であったことが後日判明した。特にセレンはきわめて低値(1.3 μ g/dL; 正常値9.7~16.0)であり, セレン200 μ g/日が胃管投与された。血清セレン値は, 投与開始から50日後に6.8 μ g/dLと回復傾向を示した。心不全治療および血清セレン値の回復に伴い心機能は徐々に改善し, 治療開始から約1か月で左室駆出率48%, 心胸郭比46%, 安静時心拍数80/分となった²⁾。

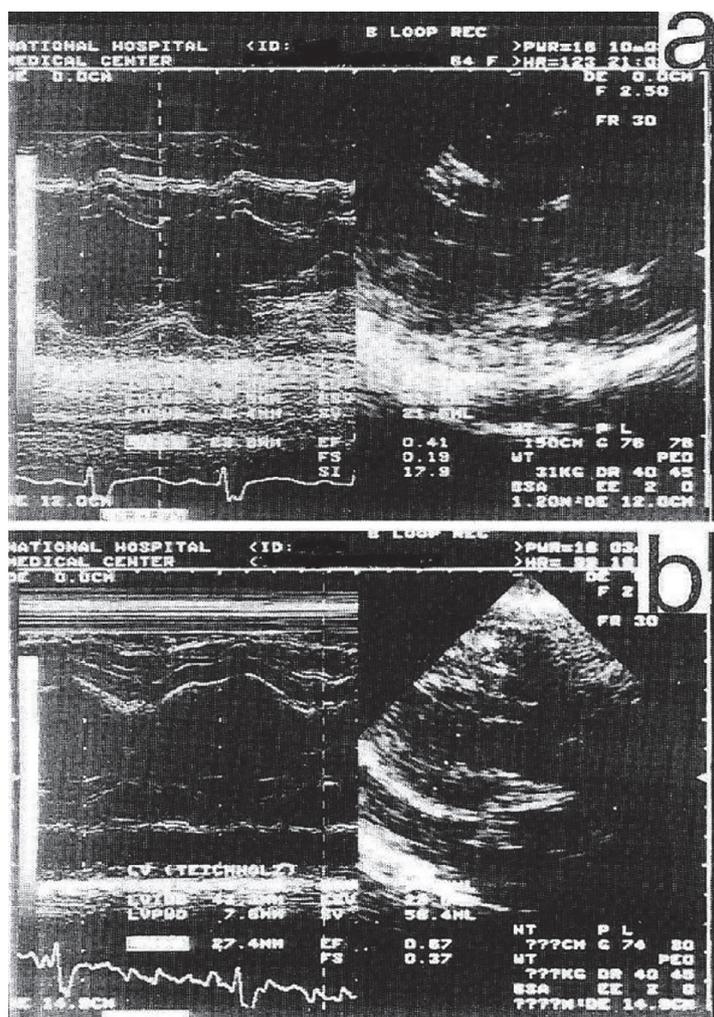


図 21 心エコー変化 (a: セレン投与前, b: セレン投与後)

症例3: 62歳, 女性

基礎疾患: 陳旧性肺結核, 喫煙歴無し. 1994年6月より, 真菌性肺炎にて入院, 気管切開となり約1年間に及ぶ中心静脈栄養管理を受けた. その後経管栄養となっていたが, 下肢, 顔面の浮腫が次第に増強し, 心エコーにて入院時59%であった左室駆出率が入院後1年半には41%にまで低下した(図21a). 血中セレン値を測定したところ $32\mu\text{g/L}$ と著明に低下しており, 補充療法として $100\mu\text{g/日}$ のセレンを経管栄養と共に投与された. 投与後約2か月で, 血中セレン値は $88\mu\text{g/L}$ まで回復した. 浮腫は改善し, 左室駆出率も67%に改善した(図21b)³⁾.

症例4 (ヒルシスブルング病類縁疾患の女児, および機能性消化管通過障害の男児)

症例1: ヒルシスブルング病類縁疾患の女児. 多次手術を経て1歳10か月時空腸S状結腸吻合術を施行した. 中心静脈栄養と成分栄養剤の併用により経過観察中, 3歳10か月時に急性左心不全症状を呈し, 心エコーにて拡張型心筋症と診断された. 発症4か月後の血清セレン値は $0\mu\text{g/dL}$ であり補充療法がおこなわれた.

症例2: 機能性消化管通過障害の診断で成分栄養剤が経口投与されていた男児. 11か月時に突然の左心不全症状を呈した. 血清セレン値 $0\mu\text{g/dL}$ であり, 補充療法と心不全に対する治療が行われたが, 1年1か月後に死亡した.

症例1・2共にセレンの補充により血清セレン値が正常化しても心筋収縮能は改善しなかった. (1996年報 日本小児外科学会雑誌 第32巻5号より引用.)

症例5 16歳, 女性

9才時にクローン病を発症し経腸栄養剤を経口摂取していた. 2007年2月動悸・呼吸困難を訴え当科受診. 心エコーでは左室拡張末期径 62mm , 左室駆出27%と拡張型心筋症様の所見が認められた. セレン血中濃度は $27\mu\text{g/L}$ と低値であった. 同年4月心室細動を発症し入院. 人工呼吸器, CHDF, セレン補充, β 遮断薬やACE阻害薬投与等の投薬が行われたが, 心不全は急速に進行し同年8月に死亡した. (2008年報告 第99回 日本循環器学会北海道より引用)

症例6 日齢18~1歳

生後18日, 啼泣後にチアノーゼが出現し, 心エコー検査で左室短縮率(FS):19%と心機能低下を認めた男児. 著明な乳酸アシドーシス(乳酸値: 315mg/dL)を認めた. 重炭酸塩およびトロメタロール投与により一旦はアシドーシスと心機能が正常化した, 乳粉追加直後に再びアシドーシスを呈した. ミルクアレルギーの可能性が示唆され, 日齢30からセレンを含有していないアミノ酸調整乳エレメンタルフォーミュラ®のみで栄養されていた. しかし, 日齢165に再び心機能低下(FS:14%)を認めた. 心筋炎は否定的であった. 爪白色変化や色素脱失はみられなかったが, セレン値は $2.0\mu\text{g/dL}$ 以下であり, セレン欠乏による二次的心筋症と診断し, セレン投与を日齢205から開始した. セレン投与開始後, 心機能は徐々に改善し, セレン値も1歳時には $9.7\mu\text{g/dL}$ まで上昇した. (2009年報告 日本小児科学会雑誌113巻10号p1582-86.より引用)

症例7 28歳, クローン病患者(性別記載なし)

症例: 28才性別記載なし

15歳時にクローン病を発症し, 近医で内服薬とインフリキシマブで加療されていた. 17歳時の検診で心電図異常を指摘され近医を受診し, 心エコーで左室駆出率30%, 左室拡大(左室拡張末期径/収縮末期径= $58/50\text{mm}$)を認め, 拡張型心筋症の診断でカルベジロールが開始された. 無症状で経過し, 25歳時の左室収縮能・左室径は当初と著変なかった. 28歳時に労作時呼吸困難が出現し, 急性心不全の診断で入院. 心エコーでは左室拡大(左室拡張末期径/収縮末期径= $65/61\text{mm}$, 左室駆出率17%, 重症僧帽弁閉鎖不全症であった. ループ利尿薬・ドブタミン持続静注でのうっ血改善とともに至適薬物療法の導入が行われた. 高度左室機能低下・失神・非持続性心室頻拍に対してCRT-D植え込みも行われた. 血中セレン値が低値(数値不明)でありセレン経口補充も行われた. 退院後2か月時点でNYHA class 1で心不全増悪傾向はない. (2015年報告 第107回 日本循環器学会四国地方会より引用)

症例8 22歳, 男性

6年前にクローン病と診断. X年1月にクローン病の

増悪による極度の低栄養・貧血をきたし、大腸全摘・直腸切断術、回腸人工肛門造設術を施行され4月に退院。退院後より軽労作で呼吸困難が出現し、5月に起坐呼吸となった。胸部X線写真で心陰影拡大・胸水貯留、心エコーで左室駆出率24%、左室拡張末期径67mmと収縮不全、左室拡大が認められた。緊急入院後ドブタミン持続静注下で利尿薬を投与し、心不全加療が行われた。セレン値9.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と低値であった。標準治療に加えセレンの経静脈投与及び栄養剤による補給を行い、左室駆出率の改善を認めた。(2021年報告 日本内科学会関東地方会より引用)

(末富 建, 佐野元昭)

4 肝疾患

症例1 50歳, 男性

【現病歴】小児期の精巣腫瘍術後に後腹膜放射線照射を実施した。X-11年に両側尿管狭窄をきたし、X-10年に回腸尿管吻合術を行い、X-8年時点の血液検査では甲状腺機能に明らかな異常は認めなかった。X-1年12月に後腹膜癒着ヘルニアによる癒着性腸閉塞のため、回腸が切除され、残存小腸は70cm程であった。術後、経口摂取では、短腸症候群による吸収不良・脱水を来し、在宅中心静脈で退院となった。X年2月、肝障害(AST 183 U/L, ALT 200U/L)で当院再入院となり、その際に甲状腺機能異常を認めた。TSH 6.58mIU/L, FT4 1.88ng/dLと高値であったが、FT3は2.6pg/mLと低値であった。腸管術後であったことから微量元素を測定した所、Se低値(7.0 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、年齢別基準値:10.5~17.3)と亜鉛(Zn)低値(69 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、基準値:80~130)を認めた。Se・Zn欠乏に伴う他の症状は認めなかった。FT3/FT4比からSe欠乏を考慮し、亜セレン酸Naの経静脈投与により、TSH 5.23mIU/L, FT4 1.56ng/dL, FT3 2.90pg/mL, AST 127 U/L, ALT 44 U/LとFT3/FT4比、肝障害は改善した。Zn欠乏は甲状腺機能低下症の原因となりうることから、酢酸亜鉛水和物の補充も行っている。【考察】短腸症候群や経腸栄養使用時は早期よりSe・Zn欠乏を発症し得る。SeはT4からT3への変換に関わっており、本症例のように肝障害や甲状腺機能異常ではSeやZnの欠乏症を鑑別に挙げ

ることが肝要である。

(日本内分泌学会雑誌 2022年10月より引用¹⁾)

症例2 3歳1か月, 女児²⁾

在胎26週6日536gで出生しNICUに入院した。日齢11に壊死性腸炎・腸管穿孔により小腸全摘術を行い、退院後近医で中心静脈栄養・経腸栄養管理を行っていた。けいれん重積発作にて当院搬送、頭部MRI所見よりけいれん重積後脳症の診断となった。肝逸脱酵素上昇、凝固異常を認めステロイドやFFPの投与等行ったが、病勢悪化し第4病日に急性肝不全と判断し血液濾過透析を導入したが第11病日に永眠となった。ご家族の同意を得て行ったネクロプシーでは心筋に異常認めず、肝は高度線維化を伴う慢性肝炎像、肝細胞の脱落、胆汁うっ滞を認めた。【考察】第5病日に測定した血清セレン値が6.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と低値であり、輸血中のセレン含有量を加味すると更に低値であった可能性が示唆された。長期の中心静脈栄養による慢性肝障害とセレン欠乏症は致死的となりうる可能性があり、セレンの定期的な測定と適正な補充が重要であると考えられた。(日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 2017年2月より引用²⁾)

(脇野 修)

5 経腸栄養剤・静脈栄養剤の使用

症例1: 40歳, 男性¹⁾

20歳時にクローン病と診断された。22歳時に穿孔性腹膜炎に対して小腸・上行結腸切除術を施行され、35歳時に腸管狭窄に対して小腸・結腸左半切除術が行われた結果、37歳から自宅中心静脈栄養(Home parenteral nutrition, HPN)が開始となった。HPN導入1年後には経口摂取が困難となり、水とお茶のみ摂取していた。HPN管理3年後の40歳時、毛髪形態変化(巻き毛)と視力低下が始まり、その数か月後には構音障害、爪床の白色化、両上下肢のしびれと筋力低下を訴え、他院より紹介入院となった。臨床症状からセレン欠乏症の可能性が高いと判断し、1日1回、セレン注射液100 $\mu\text{g}/2\text{mL}$ を中心静脈栄養に混合し12時間かけて投与を開始した。入院時の血液生化学検査値は、MCV、肝酵素系、FT4、TSHの上昇を認めた。心電図上では

第1度房室ブロックを認めた。両眼の視力低下と求心性視野狭窄があった。神経学的所見は、小脳障害を疑う著明な上下肢機能低下を認めた。呂律がまわらず発語が緩慢といった臨床症状を認めた。その後、血清セレン値は $2.0\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下(基準値 $10.6\sim 17.4$)とセレン欠乏症と診断が確定した。

セレン投与開始後、3週間後には視力、構音障害、歩行障害、手指の運動・感覚障害が徐々に改善し、4週間後には、血清セレン値とMCVは正常化した(図22)。また、心電図上第1度房室ブロックは消失し、正常化した。5週間後には、爪床の白色化が改善し始めた。10週間後には生来の直毛が生え始め、爪は正常化した。一定の症状改善と血清セレン値の上昇を認めたことから、13週間のセレン製剤 $100\mu\text{g}/\text{日}$ 連日投与を中止し、14週目からは週1回 $100\mu\text{g}$ 静脈内投与とセレンサプリメント経口摂取 $50\mu\text{g}/\text{日}$ へ変更した。24週目には、視力障害、構音障害、上下肢機能障害は完全回復には至らなかったが、緩やかな改善傾向を認めることから退院となった(図22)。

セレン投与量と生化学データ(血清セレン値, MCV値), 臨床症状(爪床白色化, 頭髮巻き毛, 視力・構音障害, 上下肢機能障害)の変化を時系列で示した。セレン投与後には臨床的には徐々に改善を認め、生化学データは、セレン値は上昇しMCV値は正常化した。

症例2: 89歳, 女性²⁾

20年前にパーキンソン病を発症し6年前からは寝たきりで意思疎通や経口摂取も困難となり、2年前から慢性2型呼吸不全に対し在宅で人工呼吸器管理をされていた。6年前に汎発性腹膜炎と十二指腸下部狭窄を発症し、胃空腸バイパス術および胃瘻造設術を受けた。しかし胃食道逆流が多いため胃瘻からの経腸栄養は困難で薬剤のみ胃瘻から投与され、左鎖骨下静脈に留置された皮下埋め込み型ポートを用いて、フルカリック3号輸液[®]にエレメンミック[®]とマルタミン[®]を混注した輸液による在宅中心静脈栄養を受けていた。5年前からHb $8.2\text{g}/\text{dL}$, MCV 115fL と大球性貧血を認めるようになった。5年前から認められている大球性貧血の原因として、6

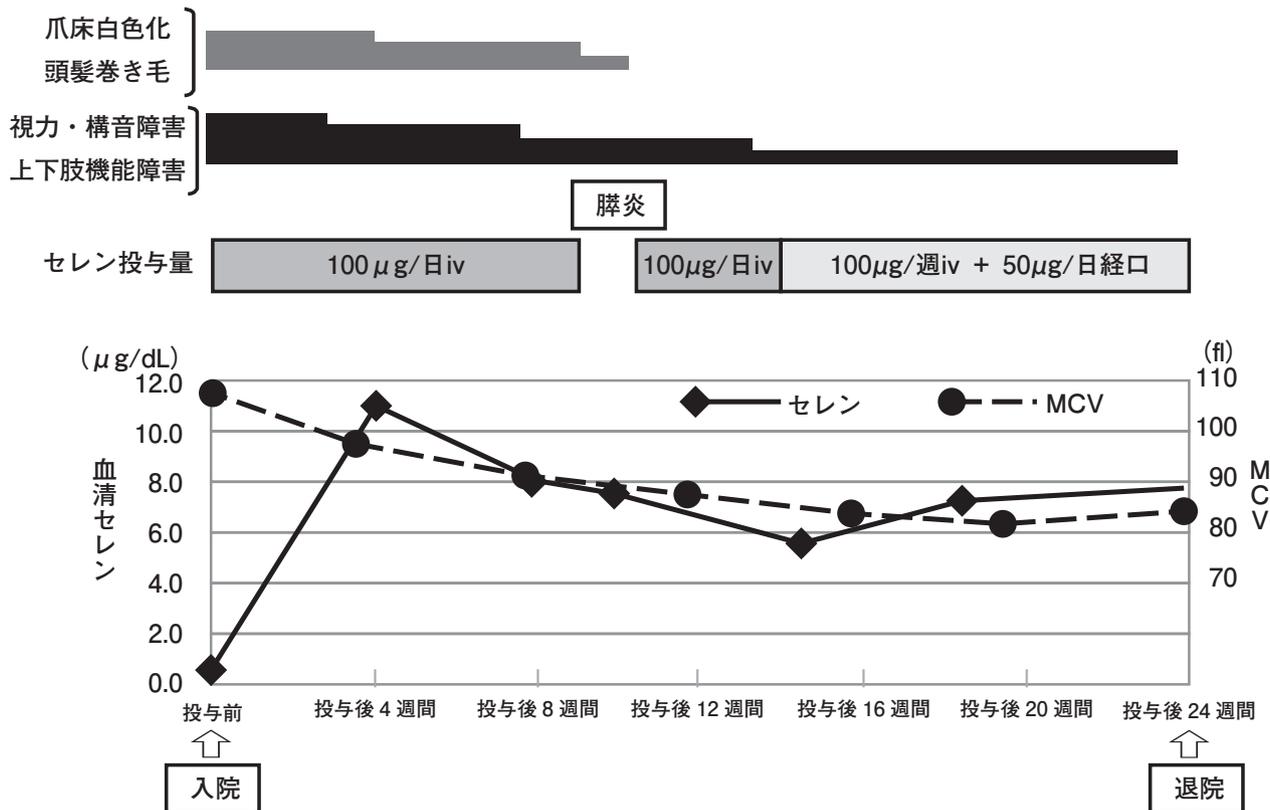


図 22 治療経過

年間中心静脈栄養での栄養管理をうけていたことからセレン欠乏症を疑い、全血セレン濃度を測定したところ3.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (基準値15.5～27.0)と低値だった。一方、ビタミンB₁₂欠乏、葉酸欠乏、銅や亜鉛などの微量元素欠乏は血液検査で認めず、またエレメンミック[®]とマルチタミン[®]を投与していたことから、これらによる貧血は否定的と考えた。当時本邦にはセレンを補充できる市販の製剤がなかったため、当院の倫理委員会承認を得たのち、院内調剤で亜セレン酸ナトリウムを用いたセレン100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の液体製剤を作成し、セレン100 $\mu\text{g}/\text{日}$ を胃瘻から投与したところ、3か月後にHb 9.7 g/dL 、MCV 104 fL 、全血Se5.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ に改善した。その後も院内調剤した液体製剤を用いて100 $\mu\text{g}/\text{日}$ を胃瘻から投与する方針とした。

症例3 72歳、女性³⁾

72歳女性。限局性皮膚硬化型強皮症による偽性腸閉塞を繰り返し、2018年1月より中心静脈栄養(エルネオパNF2号輸液[®])を投与されていた。2021年9月より両側の視力低下が出現し徐々に増悪。10月下旬に当科紹介となり、両側指数弁の所見に加え中心フリッカー値15 Hz と低下しており両側視神経障害が疑われた。頭部MRI検査で視神経や脳に原因となる病変はなく、髄液検査では明らかな異常はみられず。血清抗アクアポリン4抗体は陰性であった。両下肢近位筋の軽度筋力低下、爪白色化、毛髪変化、赤血球大球性変化がみられ、血清セレン値1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下と高度に低下しておりセレン欠乏症による栄養欠乏性視神経症と診断した。亜セレン酸ナトリウム注射液投与でセレン値は上昇し、筋力低下や赤血球大球性変化は改善したが視力回復には至らなかった。

症例4 52歳、女性⁴⁾

52歳女性、非特異性多発性小腸潰瘍症のため18歳時、25歳時に小腸切除の既往があり、20年以上に渡り中心静脈栄養が施行されていた。プレドニン5 $\text{mg}/\text{日}$ を継続して内服していた。2021年9月頃より右眼視力障害の増悪を自覚し同年12月上旬当科受診、右眼矯正視力(0.25)に低下し、右眼中心フリッカー(critical fusion frequency, CFF)値の低下を認めた。同月末には左眼

CFF値も低下し動的視野検査にて両眼の中心暗点を認めた。造影MRIでは視神経の造影効果や視神経周囲の占拠性病変を認めず、血液検査でもビタミンB₁、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂の欠乏は認めなかったが、大球性貧血およびセレンの欠乏を認めた。2022年1月よりセレンを点滴投与し同年2月には両眼共にCFF値が改善した。その後セレン投与開始後5か月時点で右眼矯正視力は(0.9)まで改善し両眼の中心暗点も縮小した。

症例5 徐脈、洞停止を契機に発見されたセレン欠乏症の4症例⁵⁾

長期に経管栄養管理されている重症心身障害児(者)で徐脈、洞停止を来した4症例に対しSe欠乏症を疑い測定したところ、全員血中Se値が低値でありうち3例に対し経管栄養剤を変更しSe値、脈拍数ともに改善した。

- ①2歳女児、経鼻胃チューブより育児用ミルクほほえみ[®]を投与されていた。入院時よりHR50～80/分と徐脈傾向であったがある日、HR30/分台と低下し、ホルターECGにて3.2秒の洞停止を確認した。アイソカルジュニア[®]1.0に変更したところSe値は5.3から8.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ に上昇しHRも60～90/分と改善した。
- ②6歳女児、胃瘻よりラコール[®]を投与されていた。普段より徐脈傾向、心室性期外収縮を認めていたがHR30～40/分台が続きホルターECGにて3.1秒の洞停止を認めた。ACEI、利尿剤の投与量調整に加え、栄養剤をSe含有量の多いメイバランス[®]1.0に変更したところ、Se値は6.2から8.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ に上昇しHRも60台以上をキープできるようになった。
- ③15歳女児、PEG-Jカテーテルよりラコール[®]を投与されていた。普段はHR70～100/分であったが尿路感染症の治療中に徐脈、モニター上HR36/分、心エコーにてLVEF45%と心機能低下も来した。栄養剤をメイバランス[®]1.0に変更したところ、Se値は7.4から11.3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ に上昇し以降徐脈も認めていない。
- ④22歳男性、胃瘻よりラコール[®]投与され在宅療養している。HR40～50台と徐脈傾向あり精査したところ、Se値は8.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と低値であった。

症例6 17歳, 男性⁶⁾

17歳男性. 1歳5か月時のインフルエンザ桿菌による細菌性髄膜炎後遺症のための水頭症, 症候性てんかん, 痙攣性四肢麻痺, 最重度精神発達遅滞にて当科で通院加療中, 16年の長期間に渡り経管栄養で管理していた. 活気が低下し普段の脈拍数80bpmから40bpmに低下したため当科を受診した. 受診時の心電図で完全房室ブロックを認め, CK値が2691U/mLに上昇していたため緊急入院とした. 入院後直ちにイソプロテレノールを開始し, 心筋炎も疑いγグロブリン, デキサメサゾン[®]の静注も行った. 入院4日目でイソプロテレノールを終了したが, 補充調律, junctional rhythm, wide QRSを認め脈拍が40bpmまで低下したためイソプロテレノールを再開した. 爪床蒼白化, 血球性貧血, 高TSH血症を認めていたことからセレン欠乏を疑い微量元素栄養補助剤を開始し, 徐々に一度房室ブロックに改善しイソプロテレノールを終了した. その後入院時のセレンは4.3μg/dLと低下していた. 血中BNPは入院時の749pg/mLから85pg/mLに改善し退院とした.

(協野 修)

6 重症心身障害児 (者)**症例:31歳, 男性¹⁾**

現病歴:出生前後の状況は不明, 脳性麻痺, 精神遅滞, てんかんの診断で, 家庭内養育ができないため11歳3か月より重症児病棟に入院していた. 流動食を摂取していたが, 28歳頃から頻回に誤嚥を起し, 嚥下性肺炎, 膿胸を繰り返し, 28歳時より経管栄養を開始した. 経管栄養によって誤嚥を起さなくなり, 特に問題なく経過していた. 経管栄養が開始され3年4か月経過後から, 元気がなくなり, 顔面蒼白, 冷感を認めるようになった.

身体所見:身長153cm, 体重26kg, 体温36.0℃, 血圧114/75mmHg, 脈拍103/分, 顔面蒼白で全身に発汗を認めた.

検査所見:血清LDH, CK上昇認め, LDHアイソザイムでLDH1, 2, CK-MBの上昇認め, 心筋由来と考えられた.

心電図にて洞性頻脈, 完全右脚ブロック, ST変化,

心室性期外収縮を認めた. ホルター心電図において, 全脈拍の約1.7%に心室性期外収縮を認め, 3段脈, 2連発を数カ所で認めた. なお1年前に施行した心電図検査では不完全右脚ブロックのみが認められていた.

心臓超音波検査では, 右房, 左室の拡大, 心室中隔の奇異性運動, 心房中隔欠損があり, 基礎疾患に心房中隔欠損があると考えられた.

経過:心筋由来の血清酵素上昇, 不整脈の出現より心筋症と診断. 経管栄養施行中であり, 微量元素欠乏を考慮し, 血漿セレン値を測定したところ21μg/L(正常参考値97~160μg/L)と低値であった. セレン欠乏による心筋症と考え, 亜セレン酸ナトリウム200μg/日, ビタミンE 100mg/日の投与を開始し, 直ちに他のセレンを含む経管栄養剤(自然食品を材料にして作った流動食)に代え, さらに亜セレン酸ナトリウムの投与を継続し, 血漿セレン, 血清CK, 不整脈を指標にして経過を観察した. 投与開始2~3日頃から臨床症状に明らかな変化が見られるようになり, 顔色がよくなり, 体動が活発になってきた. 血漿セレンの正常化に伴い投与後50日目頃より血清CKが正常化した. また亜セレン酸ナトリウム投与前, 全脈拍の1.7%に認めていた心室性期外収縮については, 投与後1か月で1日15個まで減少し, 2か月後以降はほとんど認められなかった. 投与後40日目頃に重症肺炎を起し人工呼吸器管理を要したが軽快した. その後の経過は良好である.

(井之上寿美, 小沢 浩)

7 神経性食欲不振症 (思春期やせ症)**症例:18歳, 女性.¹⁾**

現症歴:心療内科病棟入院時, 158.5cm, 27.1kg, BMI 10.8であり, 倦怠感が強く歩行不能であった. 栄養管理(経静脈栄養と経口摂取の促進)によって第60病日までに29.2kgにまで体重が若干増加した. しかし, 第20病日から血液のMCV値が増加し, 大球性貧血を認めた. 赤血球値は1.93(正常値3.86~4.92), Hb値は6.3(11.6~14.8g/dL), MCV値は100.5(83.6~98.2 fL)であった. 大球性貧血の原因となりうるビタミンB₁₂や葉酸の補充が行われたが, MCV値は引き続き悪化していった. 第60病日には赤血球値 2.25×10^6 /mL, Hb 7.6g/

dL, MCV105.8 fLであったが、同日測定した血中セレン値は6.8 μ g/dLであり、セレン欠乏と診断された(正常値10.0～16.0 μ g/dL)、そこでセレンの経静脈投与(100 μ g/日)を20日間行ったところ、第73病日にはセレン値は11.2 μ g/dLまで改善し(赤血球値2.76, Hb 9.4, MCV102.2とそれぞれ改善傾向)、第90病日には赤血球値3.42, Hb 11.5, MCV 96.2と大球性貧血は改善したという。

本指針でも他の著者が述べているように、セレン欠乏は大球性貧血を引き起こすことが知られている²⁾。セレンの抗酸化作用が関連するとされるが、詳しいメカニズムについてはよくわかっていない。

(功刀 浩)

略語一覧

AN	anorexia nervosa	神経性やせ症
apoA-I	apolipoprotein A-I	アポリポタンパク質A-I
ApoER2	apolipoprotein E receptor 2	アポリポタンパク質E 受容体2
ARFID	avoidant/restrictive food intake disorder	回避・制限性食物摂食障害
CAPD	continuous ambulatory peritoneal dialysis	連続的携帯式腹膜透析
CH3SeH	methylselenol	メチルセレノール
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
COX-2	cyclooxygenase-2	シクロオキシゲナーゼ-2
CRRT	continuous renal replacement therapy	持続的腎代替療法
DIO	iodothyronine deiodinase	ヨードチロニン脱ヨード酵素
DW	dry weight	ドライウエイト
EF	ejection fraction	左室駆出率
ER	endoplasmic reticulum	小胞体
GLUT 1	glucose transporter 1	グルコース輸送体1
GPx	glutathione peroxidase	グルタチオンペルオキシダーゼ
GSH	glutathione	グルタチオン(還元型グルタチオン)
GSSeSG	glutathione selenotrisulfide	グルタチオンセレノトリスルフィド
HCC	hepatocellular carcinoma	肝細胞癌
HD	hemodialysis	血液透析
HPN	home parenteral nutrition	在宅静脈栄養
HSe-		セレン化物
IL-1	interleukin-1	インターロイキン1
KO	knock-out	ノックアウト
LD50	50% lethal dose	50%致死量
LOAEL	lowest observed adverse effect level	最低健康被害発現量
LPS	lipopolysaccharide	リポ多糖
LVDd	left ventricular internal dimension in diastole	左室拡張末期径
LVDs	left ventricular internal dimension in diastole	左室収縮末期径
MeSec	methylselenocysteine	メチルセレノシステイン
MsrB1	methionine sulfoxide reductase B1	メチオニンスルフォキシドレダクターゼB1

NAFLD	nonalcoholic fatty liver disease	非アルコール性脂肪性肝疾患
NASH	nonalcoholic steatohepatitis	非アルコール性脂肪肝炎
NF- κ B	nuclear factor-kappaB	核内因子カッパー B
NOAEL	no observed adverse effect level	健康被害非発現量
PBC	primary biliary cholangitis	原発性胆汁性胆管炎
PPAR γ	peroxisome proliferator-activated receptor gamma	ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 γ
Prx	peroxiredoxin	ペルオキシレドキシン
RCT	randomized controlled trial	無作為ランダム化試験
ROS	reactive oxygen species	活性酸素種
Se0		元素状セレン
Sec	selenocysteine	セレノシステイン
Sec-tRNA	selenocysteinyl-tRNA	セレノシステイニル-tRNA
Sel	selenoprotein	セレノプロテイン
SelP	selenoprotein P	セレノプロテインP
SeM	selenomethionine	セレノメチオニン
SEP	sclerosing encapsulating peritonitis	硬化性被包性腹膜炎
SPS	selenophosphate synthetase	セレノリン酸合成酵素
TNF- α	tumor necrosis factor- α	腫瘍壊死因子- α
TPN	total parenteral nutrition	中心静脈栄養(完全静脈栄養)
Trx	thioredoxin	チオレドキシン
Txnrd (TrxR)	thioredoxin reductase	チオレドキシ還元酵素(レダクターゼ)
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子

COI

脇野修：原稿について開示すべきCOIなし

児玉浩子：「帝京平成大学栄養・発育講座」はノーベル
ファーマ株式会社の寄付講座である。

吉田宗弘：原稿について開示すべきCOIなし

姫野誠一郎：原稿について開示すべきCOIなし

小山洋：原稿について開示すべきCOIなし

末富建：原稿について開示すべきCOIなし

佐野元昭：原稿について開示すべきCOIなし

樋本尚志：原稿について開示すべきCOIなし

増本幸二：原稿について開示すべきCOIなし

井之上寿美：原稿について開示すべきCOIなし

小沢浩：原稿について開示すべきCOIなし

功刀浩：原稿について開示すべきCOIなし

浅桐公男：原稿について開示すべきCOIなし

田中芳明：原稿について開示すべきCOIなし

曹英樹：原稿について開示すべきCOIなし

位田忍：原稿について開示すべきCOIなし

柳澤裕之：原稿について開示すべきCOIなし

文献

- I. セレンの体内代謝・推奨量
- 1) Yang GQ, Wang SZ, Zhou RH, et al. : Endemic selenium intoxication of humans in China. *Am J Clin Nutr*, **37** : 872-81(1983)
 - 2) Cubadda F, Aureli F, Ciardullo S, et al. : Changes in selenium speciation associated with increasing tissue concentrations of selenium in wheat grain. *J Agric Food Chem*, **58** : 2295-2301(2010)
 - 3) Yasumoto K, Suzuki T, Yoshida M : Identification of selenomethionine in soybean protein. *J Agric Food Chem*, **36** : 463-67(1988)
 - 4) McSheehy S, Pannier F, Szpunar J, et al. : Speciation of seleno compounds in yeast aqueous extracts by three-dimensional liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometric and electrospray mass spectrometric detection. *Analyst*, **127** : 223-29(2002)
 - 5) Yoshida M, Sugihara S, Suenaga T, et al. : Digestibility and chemical species of selenium contained in high-selenium yeast. *J Nutr Sci Vitaminol*, **48** : 401-4(2002)
 - 6) Ogra Y, Ishiwata K, Iwashita Y, et al. : Simultaneous speciation of selenium and sulfur species in selenized odorless garlic (*Allium sativum* L. Shiro) and shallot (*Allium ascalonicum*) by HPLC-inductively coupled plasma-(octopole reaction system)-mass spectrometry and electrospray ionization-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*, **1093** : 118-25(2005)
 - 7) Grant TD, Montes-Bayón M, LeDucb D, et al. : Identification and characterization of S-methylselenomethionine in Brassica juncea roots. *J Chromatogr A*, **1026** : 159-66(2004)
 - 8) Ogra Y, Kitaguchi T, Ishiwata K, et al. : Identification of selenohomolanthionine in selenium-enriched Japanese pungent radish. *J Anal At Spectrom*, **22** : 1390-96(2007)
 - 9) Yoshida M, Sugihara S, Inoue Y, et al. : Composition of chemical species of selenium contained in selenium-enriched shiitake mushroom and vegetables determined by high performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometry. *J Nutr Sci Vitaminol*, **51** : 194-99(2005)
 - 10) Sugihara S, Kondo M, Chihara Y, et al. : Preparation of selenium-enriched sprouts and identification of their selenium species by high-performance liquid chromatography-inductively coupled plasma mass spectrometry. *Biosci Biotechnol Biochem*. **68** : 193-99(2004)
 - 11) Finley JW : Selenium accumulation in plant foods. *Nutr Rev*, **63** : 196-202(2005)
 - 12) Zhang X, Yoshida M : Identification of molecular species of selenium contained in several animal foods. *Trace Nutr Res*, **37** : 1-6(2020)
 - 13) 吉田宗弘,王婷婷 :一般の食品に含まれるセレンの分子種.微量栄養素研究, **40** : 92-95(2023)
 - 14) Sunde RA : Selenium. Present Knowledge in Nutrition. Bowman BA, Russell RM eds. 9th Ed, ILSI Press, Washington DC, 480-97(2006)
 - 15) Yamashita Y, Yamashita M : Identification of a novel selenium-containing compound, selenoneine, as the predominant chemical form of organic selenium in the blood of bluefin tuna. *J Biol Chem*, **285** : 18134-38(2010)
 - 16) 厚生労働省 :平成27年12月25日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会 :亜セレン酸ナトリウムの食品添加物の指定に関する部会報告書(案). <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000108712.pdf>(2023年11月29日)
 - 17) Vendeland SC, Butler JA, Whanger PD : Intestinal absorption of selenite, selenate, and selenomethionine in the rat. *J Nutr Biochem*, **3** : 359-65(1992)
 - 18) Hsieh HS, Ganther HE : Acid-volatile selenium formation catalyzed by glutathione reductase. *Biochemistry*, **14** : 1632-36(1975)
 - 19) Suzuki KT, Itoh M : Metabolism of selenite labelled with enriched stable isotope in the bloodstream. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, **692** : 15-22(1997)
 - 20) 小椋康光,高橋一聡 :腸内環境におけるセレン摂取の栄養戦略.薬学雑誌, **141** : 689-93(2021)
 - 21) Esaki N, Nakamura T, Tanaka H, et al. : Enzymatic synthesis of selenocysteine in rat liver. *Biochemistry*, **20** : 4492-96(1981)
 - 22) Okuno T, Kubota T, Kuroda T, et al. : Contribution of enzymic alpha, gamma-elimination reaction in detoxification pathway of selenomethionine in mouse liver. *Toxicol Appl Pharmacol*, **176** : 18-23(2001)
 - 23) Esaki N, Nakamura T, Tanaka H, et al. : Selenocysteine lyase, a novel enzyme that specifically acts on selenocysteine. Mammalian distribution and purification and properties of pig liver enzyme. *J Biol Chem*, **257** : 4386-91(1982)
 - 24) Yoshida M, Okada T, Namikawa Y, et al. : Evaluation of nutritional availability and anti-tumor activity of selenium contained in selenium-enriched Kaiware radish sprouts. *Biosci Biotechnol Biochem*, **71** : 2198-2205(2007)
 - 25) Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, et al. : Characterization of mammalian selenoproteomes.

- Science*, **300** : 1439-43(2003)
- 26) Ogra Y, Ishiwata K, Takayama H, et al. : Identification of a novel selenium metabolite, S-methyl-N-acetylselenohexosamine, in rat urine by high-performance liquid chromatography--inductively coupled plasma mass spectrometry and--electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, **767** : 301-12(2002)
- 27) 吉田宗弘,王婷婷,張昕:栄養水準を超える亜セレン酸を投与したラット肝臓におけるセレン付加タンパク質の形成. *Biomed Res Trace Elem Res*, **34**(S1) : 65(2023)
- 28) Anan Y, Kimura M, Hayashi M, et al. : Detoxification of selenite to form selenocyanate in mammalian cells. *Chem Res Toxicol*, **28** :1803-14(2015)
- 29) Yang GQ, Ge KY, Chen JS, et al. : Selenium - related endemic diseases and the daily selenium requirement of humans. *World Rev Nutr Diet*, **55** : 98-152(1988)
- 30) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. : Selenium. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Institute of Medicine ed. National Academy Press, Washington DC, 284-324(2000)
- 31) McKenzie RL, Rea HM, Thomson CD, et al. : Selenium concentration and glutathione peroxidase activity in blood of New Zealand infants and children. *Am J Clin Nutr*, **31** : 1413-18(1978)
- 32) Pyykkö K, Tuimala R, Kroneld R, et al. : Effect of selenium supplementation to fertilizers on the selenium status of the population in different parts of Finland. *Eur J Clin Nutr*, **42** : 571-79(1988)
- 33) Klavec T, Mandić ML, Grgić J, et al. : Daily dietary intake of selenium in eastern Croatia. *Sci Total Environ*, **217** : 127-36(1998)
- 34) WHO/FAO/IAEA. : Selenium. Trace elements in human nutrition and health. WHO, Geneva, 105-22 (1996)
- 35) 厚生労働省:微量ミネラル.日本人の食事摂取基準(2020年版)策定検討会報告書, 313-373 (2019). <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf>(2023年11月29日閲覧)
- 36) Yang GQ, Zhou RH : Further observations on the human maximum safe dietary selenium intake in a seleniferous area of China. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*, **8** : 159-65(1994)
- 37) Longnecker MP, Taylor PR, Levander OA, et al. : Selenium in diet, blood, and toenails in relation to human health in a seleniferous area. *Am J Clin Nutr*, **53** : 1288-94(1991)
- 38) Rayman MP : Selenium and human health. *Lancet*, **379** : 1256-68(2012)
- 39) Kuruppu D, Hendrie HC, Yang L, et al. : Selenium levels and hypertension: a systematic review of the literature. *Public Health Nutr*, **17** : 1342-52(2014)
- 40) Knekt P, Aromaa A, Maatela J, et al. : Serum selenium and subsequent risk of cancer among Finnish men and women. *J Natl Cancer Inst*, **82** : 864-68(1990)
- 41) Brandt PA, Zeegers MPA, Bode P, et al. : Toenail selenium levels and the subsequent risk of prostate cancer: A prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **12** : 866-71(2003)
- 42) Zhuo H, Smith AH, Steinmaus C : Selenium and lung cancer: A quantitative analysis of heterogeneity in the current epidemiological literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **13** : 771-78(2004)
- 43) Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, et al. : Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, **84** : 762-73(2006)
- 44) Rayman MP, Stranges S : Epidemiology of selenium and type 2 diabetes: Can we make sense of it? *Free Radic Biol Med*, **65** : 1557-64(2013)
- 45) Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, et al. : Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*, **147** : 217-23(2007)
- 46) 吉田宗弘:日本人のセレン摂取と血中セレン値. *栄食誌*, **45** : 485-94(1992)
- 47) 食品安全委員会:食品添加物のばく露評価に関する情報収集調査報告書(調査実施責任者:吉田宗弘). (2023), file:///Users/Eiyo/Downloads/cho20230020001_001-1.pdf(2023年11月29日閲覧)
- 48) Yoshida M, Yasumoto K : Selenium contents of rice grown at various sites in Japan. *J Food Com Anal*, **1** : 71-75(1987)

II. セレンの働き

- 1) Bösl MR, Takaku K, Oshima M, et al. : Early embryonic lethality caused by targeted disruption of the mouse selenocysteine tRNA gene (Trsp). *Proc Natl Acad Sci U S A*, **94** : 5531-34(1997)
- 2) Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, et al. : Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*, **300**(5624) : 1439-43(2003)
- 3) Brigelius-Flohé R, Maiorino M : Glutathione peroxidases. *Biochim Biophys Acta*, **1830** : 3289-3303(2013)
- 4) Imai H, Nakagawa Y : Biological significance of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx, GPx4) in mammalian cells. *Free Radic Biol Med*, **34** : 145-69(2003)

- 5) Liu Y, Wan Y, Jiang Y, et al. : GPX4: The hub of lipid oxidation, ferroptosis, disease and treatment. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, **1878** :188890(2023)
- 6) Lu J, Holmgren A : The thioredoxin antioxidant system. *Free Radic Biol Med*, **66** : 75-87(2014)
- 7) Köhrle J : Selenium, iodine and iron-essential trace elements for thyroid hormone synthesis and metabolism. *Int J Mol Sci*, **24** : 3393(2023)
- 8) Burk RF, Hill KE : Regulation of selenium metabolism and transport. *Annu Rev Nutr*, **35** : 109-34(2015)
- 9) Saito Y : Selenoprotein P as a significant regulator of pancreatic β cell function. *J Biochem*, **167**:119-24(2020)
- 10) 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.日本臨床栄養学会雑誌, **40** : 239-83(2018)
- 11) Gladyshev VN, Arnér ES, Berry MJ, et al. : Selenoprotein gene nomenclature. *J Biol Chem*, **291** : 24036-40(2016)
- 12) Dogaru CB, Muscurel C, Duță C, et al. : "Alphabet" selenoproteins: Their characteristics and physiological roles. *Int J Mol Sci*, **24** : 15992(2023)
- 13) Dogaru CB, Duță C, Muscurel C, et al. : "Alphabet" selenoproteins: Implications in pathology. *Int J Mol Sci*, **24** : 15344(2023)
- 14) Gong T, Torres DJ, Berry MJ, et al. : Hypothalamic redox balance and leptin signaling - Emerging role of selenoproteins. *Free Radic Biol Med*, **127**:172-181(2018)
- 15) Anouar Y, Lihmann I, Falluel-Morel A, et al : Selenoprotein T is a key player in ER proteostasis, endocrine homeostasis and neuroprotection. *Free Radic Biol Med*, **127** : 145-52(2018)
- 16) Panee J, Stoytcheva ZR, Liu W, et al. : Selenoprotein H is a redox-sensing high mobility group family DNA-binding protein that up-regulates genes involved in glutathione synthesis and phase II detoxification. *J Biol Chem*, **282** : 23759-65(2007)
- 17) Whanger PD : Selenoprotein expression and function-selenoprotein W. *Biochim Biophys Acta*, **1790** : 1448-52(2009)
- 18) Kim H, Lee K, Kim JM, et al. : Selenoprotein W ensures physiological bone remodeling by preventing hyperactivity of osteoclasts. *Nat Commun*, **12** : 2258(2021)
- 19) Ghelichkhani F, Gonzalez FA, Kapitonova MA, et al. : A versatile disordered protein. *Arch Biochem Biophys*, **731** : 109427(2022).
- 20) Yu SS, Du JL : Current views on selenoprotein S in the pathophysiological processes of diabetes-induced atherosclerosis: potential therapeutics and underlying biomarkers. *Diabetol Metab Syndr*, **16** : 5(2024)
- 21) Nunes LGA, Pitts MW, Hoffmann PR : Selenoprotein I (selenoi) as a critical enzyme in the central nervous system. *Arch Biochem Biophys*, **729** : 109376(2022)
- 22) Ahmed MY, Al-Khayat A, Al-Murshedi F, et al. : A mutation of EPT1 (SELENOI) underlies a new disorder of Kennedy pathway phospholipid biosynthesis. *Brain*, **140** : 547-54(2017)
- 23) Pitts MW, Hoffmann PR : Endoplasmic reticulum-resident selenoproteins as regulators of calcium signaling and homeostasis. *Cell Calcium*, **70**:76-86(2018)
- 24) Lu C, Qiu F, Zhou H, et al. : Identification and characterization of selenoprotein K: an antioxidant in cardiomyocytes. *FEBS Lett*, **580** : 5189-97(2006)
- 25) Mukherjee M, Sreelatha A : Identification of selenoprotein O substrates using a biotinylated ATP analog. *Methods Enzymol*, **662** : 275-96(2022)
- 26) Pozzer D, Varone E, Chernorudskiy A, et al. : A maladaptive ER stress response triggers dysfunction in highly active muscles of mice with SELENOI loss. *Redox Biol*, **20** : 354-66(2019)
- 27) Noda Y, Okada S, Suzuki T : Regulation of A-to-I RNA editing and stop codon recoding to control selenoprotein expression during skeletal myogenesis. *Nat Commun*, **13** : 2503(2022)
- 28) Caggiano S, Khirani S, Dabaj I, et al. : Diaphragmatic dysfunction in SEPN1-related myopathy. *Neuromuscul Disord*, **27** : 747-55(2017)
- 29) Manta B, Makarova NE, Mariotti M : The selenophosphate synthetase family: A review. *Free Radic Biol Med*, **192** : 63-76(2022)
- 30) Tarrago L, Kaya A, Kim HY, et al. : The selenoprotein methionine sulfoxide reductase B1 (MSRB1). *Free Radic Biol Med*, **191** : 228-40(2022)
- 31) Behne D, Hilmert H, Scheid S, et al. : Evidence for specific selenium target tissues and new biologically important selenoproteins. *Biochim Biophys Acta*, **966** : 12-21(1988)
- 32) Whanger PD, Beilstein MA, Thomson CD, et al. : Blood selenium and glutathione peroxidase activity of populations in New Zealand, Oregon, and South Dakota. *FASEB J*, **2** : 2996-3002(1988)
- 33) Rayman MP : Selenium and human health. *Lancet*, **379** : 1256-68(2012)
- 34) Rayman MP : Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Hormones (Athens)*, **19** : 9-14(2020)
- 35) 姫野誠一郎 :微量元素セレンとビタミン E によるがん化学予防の失敗から何を学ぶか.消化と吸収, **39** : 180-90(2017)
- 36) Vinceti M, Filippini T, Del Giovane C, et al. : Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, **1** : CD005195(2018)
- 37) Ip C, Hayes C, Budnick RM, et al. : Chemical

form of selenium, critical metabolites, and cancer prevention. *Cancer Res*, **51** : 595-600(1991)

- 38) Yang GQ, Wang SZ, Zhou RH, et al. : Endemic selenium intoxication of humans in China. *Am J Clin Nutr*, **37** : 872-81(1983)

Ⅲ. セレン欠乏症の病態

- 1) A.S.P.E.N. Clinical Practice Committee Shortage Subcommittee. : A.S.P.E.N. parenteral nutrition trace element product shortage considerations. *Nutr Clin Pract*, **29** : 249-51(2014)
- 2) Shenkin A : Selenium in Intravenous Nutrition. *Gastroenterology*, **137**(5 Suppl) : S61-9(2009)
- 3) Dobrzyńska M, Kaczmarek K, Przysławski J, et al. : Selenium in Infants and Preschool Children Nutrition: A Literature Review. *Nutrients*, **15** : 4668(2023)
- 4) Zhang F, Li X, Wei Y. : Selenium and Selenoproteins in Health. *Biomolecules*, **13** : 799(2023)
- 5) Nettleford SK, Prabhu KS : Selenium and selenoproteins in gut inflammation-A review. *Antioxidants*, **7** : 36(2018)
- 6) Méplan C, Hughes DJ : The role of selenium in health and disease: Emerging and recurring trends. *Nutrients*, **12** : 1049(2020)
- 7) Handa E, Puspitasari IM, Abdulah R, et al. : Recent advances in clinical studies of selenium supplementation in radiotherapy. *J Trace Elem Med Biol*, **62** : 126653(2020)
- 8) Schomburg L : Selenium Deficiency in COVID-19-A Possible Long-Lasting Toxic Relationship. *Nutrients*, **14** : 283(2022)
- 9) Khurana A, Allawadhi P, Singh V, et al. : Antimicrobial and anti-viral effects of selenium nanoparticles and selenoprotein based strategies: COVID-19 and beyond. *J Drug Deliv Sci Technol*, **86** : 104663(2023)
- 10) Mattmiller SA, Carlson BA, Sordillo LM : Regulation of inflammation by selenium and selenoproteins: Impact on eicosanoid biosynthesis. *J Nutr Sci*, **2** : 1-13(2013)
- 11) Abdulah R, Koyama H, Miyazaki K, et al. : Selenium supplementation and blood rheological improvement in Japanese adults. *Biol Trace Elem Res*, **112** : 87-96(2006)
- 12) Abdulah R, Katsuya Y, Kobayashi K, et al. : Effect of sodium selenite supplementation on the levels of Prostacyclin I (2) and Thromboxane A (2) in human. *Thromb Res*, **119** : 305-10(2007)
- 13) Gandhi UH, Kaushal N, Ravindra KC, et al. : Selenoprotein-dependent up-regulation of hematopoietic prostaglandin D2 synthase in macrophages is mediated through the activation of Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR) γ . *Journal of Biological Chemistry*, **286** : 27471-82(2011)
- 14) Fukuoka T, Yashiro M, Kinoshita H, et al. : Prostaglandin d synthase is a potential novel therapeutic agent for the treatment of gastric carcinomas expressing PPAR γ . *Int J Cancer*, **137** : 1235-44(2015)
- 15) Miwa Y, Takahashi-Yanaga F, Morimoto S, et al. : Involvement of clusterin in 15-deoxy- Δ 12,14-prostaglandin J2-induced vascular smooth muscle cell differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*, **319** : 163-68(2004)
- 16) Sengupta R, Holmgren A : Thioredoxin and glutaredoxin-mediated redox regulation of ribonucleotide reductase. *World J Biol Chem*, **5** : 68-74(2014)
- 17) Uthus EO, Yokoi K, Davis CD : Selenium Deficiency in Fisher-344 Rats Decreases Plasma and Tissue Homocysteine Concentrations and Alters Plasma Homocysteine and Cysteine Redox Status. *J Nutr*, **132** : 1122-28(2002)
- 18) Zhang L, Zhu JH, Zhang X, et al. : The Thioredoxin-Like Family of Selenoproteins: Implications in Aging and Age-Related Degeneration. *Biol Trace Elem Res*, **188** : 189-95(2019)
- 19) Koyama H, Abdulah R, Ohkubo T, et al. : Depressed serum selenoprotein P: possible new predictor of increased risk for cerebrovascular events. *NutriRes*, **29** : 94-99(2009)
- 20) Putri M, Yamazaki C, Rizky M, et al. : Effects of Sodium Selenite Supplementation on Pre β -High-Density Lipoprotein Formation-Related Proteins in Human Primary Hepatocytes. *Int J Food Nutr Sci*, **3** : 16-22(2014)
- 21) Misu H, Takamura T, Takayama H, et al. : A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metab*, **12** : 483-95(2010)
- 22) Köhrle J, Gärtner R : Selenium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, **23** : 815-27(2009)
- 23) Huang G, Pan ST : ROS-Mediated Therapeutic Strategy in Chemo-/Radiotherapy of Head and Neck Cancer. *Oxid Med Cell Longev*, **2020** : 5047987(2020)
- 24) Puspitasari IM, Abdulah R, Syamsunarno MRAA, et al. : Effect of different doses of x-ray irradiation on survival of human esophageal cells. In: Advances in Biomolecular Medicine - Proceedings of the 4th BIBMC (Bandung International Biomolecular Medicine Conference) 2016 and the 2nd ACMM (ASEAN Congress on Medical Biotechnology and Molecular

Biosciences) 2016. ; 2017. doi:10.1201/9781315208619-13

- 25) Puspitasari IM, Yamazaki C, Abdulah R, et al. : Protective effects of sodium selenite supplementation against Irradiation-Induced damage in Non-Cancerous human esophageal cells. *Oncol Lett*, **13** :449-54(2017)
- 26) Puspitasari IM, Abdulah R, Yamazaki C, et al. : Updates on clinical studies of selenium supplementation in radiotherapy. *Radiat Oncol*, **9** : 125(2014)
- 27) Abdulah R, Miyazaki K, Nakazawa M, et al. : Low contribution of rice and vegetables to the daily intake of selenium in Japan. *Int J Food Sci Nutr*, **56** : 463-71 (2005)

IV. 我が国におけるセレン欠乏症の要因

1. 小児疾患

- 1) 児玉浩子,清水俊明,瀧谷公隆,他:特殊ミルク・経腸栄養剤使用時のピットホール.日児誌, 116 : 637-54(2012)
- 2) 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.日臨栄誌, 40 : 239-283(2018)
- 3) 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, **22** : 195-199 (2007)
- 4) 母子愛育協会総合母子保健センター 特殊ミルク事務局:先天性代謝異常症の治療に用いられる特殊ミルク使用上の注意—微量栄養素について—先天代謝異常症の治療. [new.pdf\(boshiaiikukai.jp\)](http://new.pdf(boshiaiikukai.jp)) 2023年3月発表
- 5) Standard for Infant Formula and Formulations for Special Medical Purposes Intended for Infants: CODEX STAN 72-1981 (Rev 2007) http://www.codexalimentarius.net/web/more_info.jsp?id_sta=288
- 6) 徳光亜矢:重症心身障害児(者)における経腸栄養の合併症とその対策—自験例を中心に—.日本重症心身障害学会誌, **41** : 87-92(2016)
- 7) Freitas RG, Nogueira RJ, Antonio MA, et al. : Selenium deficiency and the effects of supplementation on preterm infants. *Pediatr*, **32** : 126-35(2014)
- 8) Nassi N, Ponziani V, Becatti M, et al. : Antioxidant enzymes and related elements in term and preterm newborns. *Pediatr Int*, **51** : 183-87(2009)
- 9) Esteban-Figuerola P, Canals J, Fernández-Cao JC, et al. : Differences in food consumption and nutritional intake between children with autism spectrum disorders and typically developing children: A meta-analysis. *Autism*, **23** : 1079-95(2019)
- 10) Varsi K, Bolann B, Torsvik I, et al. : Impact of Maternal Selenium Status on Infant Outcome during

the First 6 Months of Life. *Nutrients*, **9** : 486(2017)

2. 慢性腎臓病

- 1) 平田純生,堀内延昭,山本忠司,他:慢性腎不全患者の血清セレン濃度.透析会誌, **22** : 829-34(1989)
- 2) Dworkin B, Weseley S, Rosenthal WS, et al. : Diminished blood selenium levels in renal failure patients on dialysis: correlations with nutritional status. *Am J Med Sci*, **293** : 6-12(1987)
- 3) Beligaswatta C, Sudusinghe D, De Silva S, et al. : Prevalence and correlates of low plasma selenium concentrations in peritoneal dialysis patients. *J Trace Elem Med Biol*, **69** : 126899(2022).
- 4) 藤島洋介:生体内セレンの臨床・疫学的重要性—透析患者コホートKAREN研究3年追跡調査結果—.岩手公衆衛生学会誌, **21** : 1-17(2010)
- 5) Sonikian M, Dona A, Skarakis J, et al. : The Role of Dialysis Membranes on Intradialytic Selenium Removal and on Selenium Status in Patients Receiving Renal Replacement Therapy. *Blood Purif*, **41** : 94-9(2016)
- 6) Bogye G, Tompos G, Alftan G. : Selenium depletion in hemodialysis patients treated with polysulfone membranes. *Nephron*, **84** : 119-23(2000)
- 7) Dizdar OS, Yıldız A, Gul CB, et al. : The effect of hemodialysis, peritoneal dialysis and renal transplantation on nutritional status and serum micronutrient levels in patients with end-stage renal disease; Multicenter, 6-month period, longitudinal study. *J Trace Elem Med Biol*, **60** : 126498(2020)
- 8) Fah M, Van Althuis LE, Ohnuma T, et al. : Micronutrient deficiencies in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Nutr ESPEN*, **50** : 247-54(2022)
- 9) Ben-Hamouda N, Charrière M, Voirol P, et al. : Massive copper and selenium losses cause life-threatening deficiencies during prolonged continuous renal replacement. *Nutrition*, **34** : 71-75(2017)
- 10) Broman M, Bryland A, Carlsson O : T-Trace Acute Study Group. Trace elements in patients on continuous renal replacement therapy. *Acta Anaesthesiol Scand*, **61** : 650-59(2017)
- 11) Berger MM, Broman M, Forni L, et al. : Nutrients and micronutrients at risk during renal replacement therapy: a scoping review. *Curr Opin Crit Care*, **27** : 367-77(2021)
- 12) Koenig JS, Fischer M, Bulant E, et al. : Antioxidant status in patients on chronic hemodialysis therapy: impact of parenteral selenium supplementation. *Wien Klin Wochenschr*, **109** : 13-19(1997)
- 13) Richard MJ, Ducros V, Forêt M, et al. : Reversal of

- selenium and zinc deficiencies in chronic hemodialysis patients by intravenous sodium selenite and zinc gluconate supplementation. *Biol Trace Elem Res*, **39** : 149-59(1993)
- 14) Roxborough HE, Mercer C, McMaster D, et al. : Plasma glutathione peroxidase activity is reduced in haemodialysis patients. *Nephron*, **81** : 278-83(1999)
 - 15) Richard MJ, Arnaud J, Jurkovitz C, et al.: Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure. *Nephron*, **57** : 10-15(1991)
 - 16) Aziz MA, Majeed GH, Diab KS, et al. : The association of oxidant-antioxidant status in patients with chronic renal failure. *Ren Fail*, **38** : 20-26(2016)
 - 17) Avissar N, Ornt DB, Yagil Y, et al. : Human kidney proximal tubules are the main source of plasma glutathione peroxidase. *Am J Physiol*, **266** (2 Pt 1) : C367-75(1994)
 - 18) Morris-Stiff GJ, Oleesky DA, Smith SC, et al. : Sequential changes in plasma selenium concentration after cadaveric renal transplantation. *Br J Surg*, **91** : 339-43(2004)
 - 19) Pakfetrat M, Malekmakan L, Hasheminasab M : Diminished selenium levels in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Biol Trace Elem Res*, **137** : 335-39(2010)
- ### 3. 心筋症
- 1) Loscalzo J : Keshan disease, selenium deficiency, and the selenoproteome. *N Engl J Med*, **370**:1756-60(2014)
 - 2) Li Q, Liu M, Hou J, et al. : The prevalence of Keshan disease in China. *Int J Cardiol*, **168** : 1121-26(2013)
 - 3) Chen X, Yang G, Chen J, et al. : Studies on the relations of selenium and Keshan disease. *Biol Trace Elem Res*, **2** : 91-107(1980)
 - 4) Al-Mubarak AA, van der Meer P, Bomer N : Selenium, Selenoproteins, and Heart Failure: Current Knowledge and Future Perspective. *Curr Heart Fail Rep*, **18** : 122-31(2021)
 - 5) Borchi E, Bargelli V, Stillitano F, et al. : Enhanced ROS production by NADPH oxidase is correlated to changes in antioxidant enzyme activity in human heart failure. *Biochim Biophys Acta*, **1802**:331-38(2010)
 - 6) Bomer N, Grote Beverborg N, Hoes MF, et al. : Selenium and outcome in heart failure. *Eur J Heart Fail*, **22** : 1415-23(2020)
 - 7) Hu XF, Eccles KM, Chan HM : High selenium exposure lowers the odds ratios for hypertension, stroke, and myocardial infarction associated with mercury exposure among Inuit in Canada. *Environ Int*, **102** : 200-6(2017)
 - 8) Saliba W, El Fakih R, Shaheen W : Heart failure secondary to selenium deficiency, reversible after supplementation. *Int J Cardiol*, **141** : e26-7(2010)
 - 9) Johnson RA, Baker SS, Fallon JT, et al. : An occidental case of cardiomyopathy and selenium deficiency. *N Engl J Med*, **304** : 1210-12(1981)
 - 10) Zhou H, Wang T, Li Q, et al. : Prevention of Keshan Disease by Selenium Supplementation: a Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*, **186** : 98-105(2018)
 - 11) Alehagen U, Johansson P, Björnstedt M, et al. : Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and coenzyme Q10 supplementation: a 5-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. *Int J Cardiol*, **167** : 1860-66(2013)
 - 12) Rees K, Hartley L, Day C, et al. : Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(1) : Cd009671(2013)
- ### 4. 肝疾患
- 1) Ko WS, Guo CH, Yeh MS, et al. : Blood micronutrient, oxidative stress, and viral load in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*, **11** : 4697-4702(2005)
 - 2) Balamtekin N, Kreckci A E, Atay A, et al. : Plasma levels of trace elements have an implication on interferon treatment of children with chronic hepatitis B infection. *Biol Trace Elem Res*, **135** : 153-161(2010)
 - 3) Khan MS, Dilawar S, Ali I, et al. : The possible role of selenium concentration in hepatitis B and C patients. *Saudi J Gastroenterol*, **18** : 106-110(2012)
 - 4) Kim IW, Bae SM, Kim YW, et al. : Serum selenium levels in Korean hepatoma patients. *Biol Trace Elem Res*, **148** : 25-31(2012)
 - 5) Bettinger D, Schultheiss M, Hennecke N, et al : Selenium levels in patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Hepatology*, **57** : 2543-44(2013)
 - 6) Cheng Z, Zhi X, Sun G, et al. : Sodium selenite suppresses hepatitis B virus transcription and replication in human hepatoma cell lines. *J Med Virol*, **88** : 653-663(2016)
 - 7) Himoto T, Yoneyama H, Kurokohchi K, et al. : Selenium deficiency is associated with insulin resistance in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Nutr Res*, **31** : 829-35(2011)

- 8) Ha HL, Shin HJ, Feitelson MA, et al. : Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis. *World J Gastroenterol*, **16** : 6035-43(2010)
- 9) Mansouri A, Gattolliat CH, Asselah T : Mitochondrial dysfunction and signaling in chronic liver diseases. *Gastroenterology*, **155** : 629-47(2018)
- 10) Abediankenari S, Ghasemi M, Nasehi MM, et al. : Determination of trace elements in patients with chronic hepatitis B. *Acta Medica Iranica*, **49** : 667-69(2011)
- 11) Jabłońska-Kaszewska I, Swiatkowska-Stodulska R, Lukasiak J, et al. : Serum selenium levels in alcoholic liver disease. *Med Sci Monit*, **9** Suppl 3 : 15-18(2003)
- 12) Shih CW, Chen YJ, Chen WL : Inverse association between serum selenium level and severity of liver fibrosis: a cross-sectional study. *Nutrients*, **14** : 3625(2022)
- 13) Reja M, Makar M, Visaria A, et al. : Increased serum selenium levels are associated with reduced risk of advanced liver fibrosis and all- cause mortality in NAFLD patients: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Ann Hepatol*, **19** : 635-40(2020)
- 14) Himoto T, Masaki T : Current trends of essential trace elements in patients with chronic liver diseases. *Nutrients*, **12** : 2084(2020)
- 15) Himoto T, Fujita K, Mimura S, et al. : Involvement of essential trace elements in the pathogenesis of hepatitis C virus-related chronic liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Exp Ther Med*, **27** : 19(2023)
- 16) Qiao L, Lin X, Zhao Y, et al. : Short-term dietary selenium deficiency induced liver fibrosis by inhibiting the Akt/mTOR signaling pathway in rats. *Biol Trace Elem Res*, **201** : 3825-33(2023)
- 17) 児玉浩子, 浅桐公男, 恵谷ゆり, 他 : セレン欠乏症の診断指針. 日本臨床栄養学会雑誌, **40** : 239-83(2018)
- 18) Burk RF, Early DS, Hill KE, et al. : Plasma selenium in patients with cirrhosis. *Hepatology*, **27**:794-98(1998)
- 19) Nakahata Y, Hanai T, Miwa T, et al. : Effect of selenium deficiency on the development of overt hepatic encephalopathy in patients with chronic liver disease. *J Clin Med*, **12** : 2869(2023)
- 20) Rohr-Udilova N, Sieghart W, Eferi R, et al. : Antagonistic effects of selenium and lipid peroxides on growth control in early hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, **55** : 1112-21(2012)
- 21) Rohr-Udilova, Bauer E, Timelthaler G, et al. : Impact of glutathione peroxidase 4 on cell proliferation, angiogenesis and cytokine production in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, **9** : 10054-68(2018)
- 22) Hughes DJ, Duarte-Salles T, Hybsier S, et al. : Prediagnostic selenium status and hepatobiliary cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am J Clin Nutr*, **104** : 406-14(2016)
- 23) Gong Y, Dong F, Geng Y, et al. : Selenium concentration, dietary intake and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review with meta-analysis. *Nutr Hosp*, **36** : 1430-37(2019)
- 24) Lin Y, He F, Lian S, et al. : Selenium status in patients with chronic liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, **14** : 952(2022)
- 25) Garcia-Monzon C, Lo Iacono O, Mayoral R, et al. : Hepatic insulin resistance is associated with increased apoptosis and fibrogenesis in nonalcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C. *J Hepatol*, **54** : 142-152(2011)
- 26) Stapleton SR : Selenium: an insulin-mimetic. *Cell Mol Life Sci*, **57** : 1874-79(2000)
- 27) Heart E, Sung CK : Insulin-like and non-insulin-like selenium actions in 3T3-L1 adipocytes. *J Cell Biochem*, **88** : 719-31(2003)
- 28) Thuluvath PJ, Triger DR : Selenium in chronic liver disease. *J Hepatol*, **14** : 176-82(1992)
- 29) Ming M, Potter JJ, Liu X, et al. : Selenium supplementation decreases hepatic fibrosis in mice after chronic carbon tetrachloride administration. *Biol Trace Elem Res*, **133** : 83-97(2010)
- 30) Liu Y, Liu Q, Hesketh J, et al. : Protective effects of selenium-glutathione-enriched probiotics on CCl4-induced liver fibrosis. *J Nutr Biochem*, **58**:139-49(2018)
- 31) Zhang L, Xu JY, Wei Y, et al. : Protective effect of selenium-enriched green tea on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis. *Biol Trace Elem Res*, **200** : 2233-38(2021)
- 32) Mousavi SN, Faghihi A, Motaghinejad M, et al. : Zinc and selenium co-supplementation reduces some lipid peroxidation and angiogenesis markers in a rat model of NAFLD-fed high fat diet. *Biol Trace Elem Res*, **181** : 288-95(2018)
- 33) Part R, Sharma N, Kabeer SW, et al. : Selenium-enriched probiotic alleviates Western diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in rats via modulation of autophagy through AMPK/SIRT-1 pathway. *Biol Trace Elem Res*, **201** : 1344-57(2023)
- 34) Miyata M, Matsushita K, Shindo R, et al. : Selenoneine ameliorates hepatocellular injury and hepatic steatosis in a mouse model of NAFLD. *Nutrients*, **12** : 1898(2020)
- 35) Wang C, Yang S, Zhang N, et al. : Long term

- supranutritional supplementation with selenate decreases hyperglycemia and promotes fatty liver degradation by inducing hyperinsulinemia in diabetic db/db mice. *PLoS ONE*, **9** : e101315(2014)
- 36) Yang Z, Yan C, Liu G, et al : Plasma selenium levels and nonalcoholic fatty liver disease in Chinese adults: a cross-sectional analysis. *Sci Rep*, **6** : 37288(2016)
- 37) Abdulah R, Miyazaki K, Nakazawa M, et al. : Chemical forms of selenium for cancer prevention. *J Trace Elem Med Biol*, **19** : 141-50(2005)
- 38) Cuello S, Ramos S, Mateos R, et al. : Selenium methylselenocysteine protects human hepatoma HepG2 cells against oxidative stress induced by tert-butyl hydroperoxide. *Anal Bioanal Chem*, **389** : 2167-78(2007)
- 39) Fatmi W, Kechrid Z, Naziroglu M, et al.: selenium supplementation modulates zinc levels and antioxidant values in blood and tissues of diabetic rats fed zinc-deficient diet. *Biol Trace Elem Res*, **152** : 243-50(2013)
- 40) Groebaek K, Friis H, Hansen M, et al. : The effect of antioxidant supplementation on hepatitis C viral load, transaminases and oxidative stress: a randomized trial among chronic hepatitis C virus-infected patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, **18** : 985-89(2006)
- 41) Välimäki M, Alfthan G, Vuoristo M, et al.: Effects of selenium supplementation on blood and urine selenium levels and liver function in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Chim Acta*, **196** : 7-16(1991)
- 42) Burk RF, Hill KE, Motley AK, et al. : Selenium deficiency occurs in some patients with moderate-to-severe cirrhosis and can be corrected by administration of selenate but not selenomethionine: a randomized control trial. *Am J Clin Nutr*, **102** : 1126-33(2015)
- 43) Meyer F, Galan P, Douville P, et al. : Antioxidant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in the SU.VI.MAX trial. *Int J Cancer*, **116** : 182-86(2005)
- 44) Abd-Rabou AA, Shalby AB, Ahmed HH : Selenium nanoparticle induce the chemosensitivity of fluorouracil nanoparticles in breast and colon cancer cells. *Biol Trace Elem Res*, **187** : 80-91(2019)
- 45) Varlamova EG, Khabatova VV, Gudkov SV, et al. : Ca²⁺-dependent effects of selenium-sorafenib nanocomplexes on glioblastoma cells and astrocytes of the cerebral cortex: anticancer agent and cytoprotector. *Int J Mol Sci*, **24** : 2411(2023)
- ## 5. 経腸栄養剤・静脈栄養剤の使用
- 1) 津田峰行,伊藤喬広,長屋昌宏,他 :セレンと心筋病変.外科と代謝・栄養, **19** : 110-11(1985)
 - 2) 祐野彰治,橋都浩平,仲西博子,他 :長期 静脈栄養における合併症 セレン欠乏に起因する拡張 型心筋症.小児外科, **28** : 1236-42(1996)
 - 3) 富永恵子,蔵野亘之,松井瑠璃,他 :発熱と呼吸困難で発症,急性心不全で死亡し,剖検にて克山病様心筋症と診断された1症例.日重症心身障害学会誌, **31** : 311-15(2006)
 - 4) 小林朋佳,林雅晴,田沼直之,他 :心筋症を合併した重症心身障害児剖検例 延命の人工呼吸管理に関する考察を含めて.日重症心身障害学会誌, **33** : 377-82(2008)
 - 5) 児玉浩子 : 特殊ミルク・経腸栄養剤使用時のピットホール . 日本小児科学会
 - 6) 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.日本臨床栄養学会雑誌, **40** : 239-83(2018)
 - 7) Rao A, Jericho H, Patton T, et al. : Factors Affecting Selenium Status in Infants on Parenteral Nutrition Therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, **73** : e73-e78(2021)doi : 10.1097/MPG.0000000000003174.
 - 8) Yang T, Lee SY, Park KC, et al. : The Effects of Selenium on Bone Health : From Element to Therapeutics. *Molecules*. 2022 Jan 8;27 (2) : 392. Doi : 10.3390/molecules27020392.
- ## 6. 重症心身障害児(者)
- 1) 全国重症心身障害児(者)を守る会HP : https://www.mamorukai.jp/rikai/rikai-what_is/
 - 2) 大島一良 :重症心身障害の基本的問題.公衆衛生, **35** : 648-55(1971)
 - 3) 倉田清子 :高齢期を迎える重症心身障害児の諸問題.脳と発達, **39** : 121-25(2007)
 - 4) 位田忍 :重症心身障害児(者)の病態と栄養管理.日本重症心身障害学会雑誌, **44** : 141-49(2019)
 - 5) 児玉浩子,清水俊明,瀧谷公隆,他 :特殊ミルク・経腸栄養剤使用時のピットホール.日本小児科学会雑誌, **116** : 637-54(2012).
 - 6) 岡田喜篤 監修,小西 徹,井合瑞江,石井光子,他編 :新版 重症心身障害療育マニュアル.医歯薬出版,東京, 189-91(2015)
 - 7) 徳光亜矢 :重症心身障害児(者)における経腸栄養の合併症とその対策-自験例を中心に-.日本重症心身障害学会誌, **41** : 87-92(2016)
 - 8) 渡邊一礼,津田朱里,中山 環,他 :重症心身障害者における血清セレン値の特徴とセレン補助食品の摂取効果について.日本臨床栄養代謝学会誌, **3** : 228-37(2021)
 - 9) 吉田宗広 :食品中のセレンの分布と栄養有効性. *Biomed Res Trace Elements*, **19** : 290-96(2008)
 - 10) 金光秀子,縄田敬子,富松理恵子,他 :高齢者施設入居者の血清セレン濃度とセレン摂取量.栄養誌, **75** : 29-38(2017)
 - 11) 小沢 浩 :重症心身障害児者における栄養素欠乏症.日本

- 小児科学会雑誌, **119** : 33-37(2015)
- 12) Zenitani M, Nose S, Oue T : Clinical usefulness of blenderized food for selenium deficiency in pediatric patients with severe motor and intellectual disabilities. *Annals Nutrition Metabolism*, **78** : 345-51 (2022)
 - 13) 鈴木継美, 今井秀樹, 小林香苗, 他 : 日本人のセレン摂取量-食材料・料理の実測値および文献値による推定-日本栄養・食糧学会誌, **41** : 91-102(1988)
 - 14) 南 廣子, 鈴木妃左子, 安部公子 : 調理操作による野菜中無機8元素含有量の変化. 調理科学, **20** : 60-67(1987)
 - 15) Saito Y, Hashimoto T, Sasaki M, et al. : Effect of selenium deficiency on cardiac function of individuals with severe disabilities under long-term tube feeding. *Dev Med Child Neurol*, **40** : 743-48(1998)
 - 16) 朴 成愛, 稲葉雄二, 関 千夏, 他 : 経管栄養管理下の重症心身障害児・者におけるセレン欠乏症の実態-栄養形態による差異と心電図変化-脳と発達, **34** : 37-42(2002)
 - 17) Litov RE, Combs GF : Selenium in pediatric nutrition. *Pediatrics*, **87** : 339-51(1991)
 - 18) 東 明正, 藤井淳子 : 微量元素, 亜鉛 (Zn), 銅 (Cu), セレン (Se), リチウム (Li). 小児内科, **30** : 255-58(1998)
 - 19) 木村昭彦, 有園祐子, 前田純子, 他 : 長期経管栄養重症心身障害児 (者) に対するセレン投与の試み. 日本小児科学会雑誌, **107** : 61-64(2003)
- 7. 神経性やせ症 (思春期やせ症)**
- 1) Amemiya N, Takii M, Hata T, et al. : The outcome of Japanese anorexia nervosa patients treated with an inpatient therapy in an internal medicine unit. *Eat Weight Disord*, **17** : e1-8(2012)
 - 2) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition (DSM-5). American Psychiatric Association, Arlington, 2013 (高橋三郎, 大野 裕監訳: DSM-5 精神疾患の分類と診断の手引. 医学書院, 2014)
 - 3) Achamrah N, Coëffier M, Rimbart A, et al. : Micronutrient status in 153 patients with anorexia nervosa. *Nutrients*, **9** : 225(2017)
 - 4) Hanachi M, Dicembre M, Rives-Lange C, et al. : Micronutrients deficiencies in 374 severely malnourished anorexia nervosa inpatients. *Nutrients*, **11** : 792(2019)
 - 5) Strumila R, Lengvenyte A, Olie E, et al. : Selenium deficiency is associated with disease severity, disrupted reward processing, and increased suicide risk in patients with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*, **140** : 105723(2022)
 - 6) Agnello E, Malfi G, Costantino AM, et al. : Tumor necrosis factor alpha and oxidative stress as maintaining factors in the evolution of anorexia nervosa. *Eat Weight Disord*, **17** : e194-e199(2012)
 - 7) Zenger F, Russmann S, Junker E, et al. : Decreased glutathione in patients with anorexia nervosa. Risk factor for toxic liver injury? *Eur J Clin Nutr*, **58** : 238-43(2004)
 - 8) Moyano D, Sierra C, Brandi N, et al. : Antioxidant status in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*, **25** : 99-103(1999)
 - 9) Godart NT, Flament MF, Lecrubier Y, et al. : Anxiety disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Co-morbidity and chronology of appearance. *Eur Psychiatry*, **15** : 38-45(2000)
 - 10) Oliveras-Lopez MJ, Ruiz-Prieto I, Bolanos-Rios P, et al. : Antioxidant activity and nutritional status in anorexia nervosa: Effects of weight recovery. *Nutrients*, **7** : 2193-2208(2015)
 - 11) Solmi M, Veronese N, Luchini C, et al. : Oxidative stress and antioxidant levels in patients with anorexia nervosa after oral re-alimentation: A systematic review and exploratory meta-analysis. *Eur Eat Disord Rev*, **24** : 101-5(2016)
 - 12) Birmingham CL, Goldner EM, Bakan R : *Int J Eat Disord*, **15** : 251-55(1994)
 - 13) Frank GK : Aripiprazole, a partial dopamine agonist to improve adolescent anorexia nervosa-A case series. *Int J Eat Disord*, **9** : 529-533(2016)
 - 14) Attia E, Steinglass JE, Walsh BT, et al. : Olanzapine Versus Placebo in Adult Outpatients With Anorexia Nervosa: A Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry*, **176** : 449-456(2019).
- V. セレン欠乏の所見・症状**
- 1) Keshan Disease Research Groupe of the Chinese Academy of Medical Science : Epidemiological studies on the etiological relationship of selenium and Keshan disease. *Chinese Med J*, **92** : 471-72(1979)
 - 2) 中明賢二, 蔡 世雄 : 克山病とセレン欠乏. 医学のあゆみ, **114** : 346-47(1980)
 - 3) Sokoloff L : Endemic forms of osteoarthritis. *Clin Rheum Dis*, **11** : 187-202(1985)
 - 4) 阪西通夫, 小宮雄一, 手塚尚広, 他 : Kaschin-Beck病合併妊娠の1症例. 産科と婦人科, **60** : 731-34(1993)
 - 5) 張 建軍, 佐々木隆一郎 : 剖検記録から カシンベック病 その疫学的側面. 現代医学, **43** : 609-613(1996)
 - 6) 入江 豊, 松崎昭夫 : Kaschin-Beck病の2例. 整形外科と災害外科, **51** : 672-75(2002)
 - 7) 谷口 真, 大川章裕, 大武修一郎 : Kashin-Beck病と思われた姉妹例. 東日本整形災害外科学会雑誌, **19** : 324(2007)
 - 8) Robinson MF, Godfrey PJ, Thomson CD, et al. : Blood selenium and glutathione peroxidase activity

- in normal subjects and in surgical patients with and without cancer in New Zealand. *Am J Clin Nutr*, **32** : 1477-85(1979)
- 9) van Rij AM, McKenzie JM, Robinson MF, et al. : Selenium and total parenteral nutrition. *JPEN*, **3** : 235-39(1979)
- 10) Johnson RA, Baker SS, Fallon JT, et al. : An occidental case of cardiomyopathy and selenium deficiency. *N Engl J Med*, **304** : 1210-12(1981)
- 11) Collipp PJ, Chen SY : Cardiomyopathy and selenium deficiency in a two-year-old girl. *N Engl J Med*, **304** : 1304-5(1981)
- 12) Stanley JC, Alexander JP, Nesbitt GA : Selenium deficiency during total parenteral nutrition-a case report. *Ulster Med J*, **51** : 130-32(1982)
- 13) Kien CL, Ganther HE : Manifestations of chronic selenium deficiency in a child receiving total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr*, **37** : 319-28(1983)
- 14) 岡田 正 :高カロリー輸液におけるセレン欠乏症.医学のあゆみ, **130** : 261-62(1984)
- 15) 津田峰行,伊藤喬広,長屋昌宏,他 :セレンと心筋病変.外科と代謝・栄養, **19** : 110-11(1985)
- 16) 水谷 昭,津田峰行,長屋昌宏 :長期経静脈栄養の経過で克山病様心筋壊死をきたした1剖検例.病理と臨床, **4** : 981-84(1986)
- 17) 佐藤 真,塚田昭一,豊田精一,他 :高カロリー輸液中重篤な下肢痛を示しセレン欠乏症と思われた難治性腸瘻の1例. *JJPEN*, **9** : 481-82(1987)
- 18) 松末 智,柏原貞夫,友永 轟 :長期高カロリー輸液中に心筋症を来したセレン欠乏症の1例.日本外科学会雑誌, **88** : 483-88(1987)
- 19) 清水智明,芦野和博,長堀 優,他 :長期の完全静脈栄養中にセレン欠乏症を認めた一例. *JJPEN*, **9** : 974-76(1987)
- 20) 宮田憲一,保田静枝,上領尚美,他 :長期高カロリー輸液施行時のセレン欠乏およびその他の諸問題に関する検討. *JJPEN*, **11** : 506-9(1989)
- 21) 畑沢千秋,加藤哲夫,蛇口達造,他 :長期静脈栄養管理中に不整脈を伴うセレン欠乏症を呈した1乳児例.日本小児外科学会雑誌, **27** : 261-65(1991)
- 22) 古本豊和,豊田暢彦,梶谷真司,他 :長期HPN施行中に銅欠乏性貧血とセレン欠乏性筋肉痛をきたした1例.日本静脈・経腸栄養研究会誌, **6** : 160-63(1991)
- 23) Feller AG, Rudman D, Erve PR, et al. : Subnormal concentrations of serum selenium and plasma carnitine in chronically tube-fed patients. *Am J Clin Nutr*, **45** : 476-83(1987)
- 24) 海野 潤,武正勇一,小坂 秀,他 :セレン欠乏によると思われる多彩な症状を呈したクローン氏病の一例.消化と吸収, **14** : 8(1991)
- 25) 北野良博,横森欣司,大倉充久 :長期静脈栄養に伴うセレン欠乏症との関連が疑われる拡張型心筋症の1例.小児外科, **24** : 827-31(1992)
- 26) 祐野彰治,橋都浩平,仲西博子,他 :長期静脈栄養における合併症 セレン欠乏に起因する拡張型心筋症.小児外科, **28** : 1236-42(1996)
- 27) 黨 康夫,越野 健,久保雅子,他 :セレン欠乏症によると思われる心症状を呈した慢性呼吸不全症例の検討.日本胸部疾患学会雑誌, **34** : 1406-10(1996)
- 28) 長野 修,河原英朗,佐名川有美,他 :長期人工栄養施行中にセレン欠乏症をきたした2症例. ICUとCCU, **22** : 603-8(1998)
- 29) 川村欣也,山田正美,岩岡泰志,他 :セレン欠乏によると思われる心不全を来したクローン病の1例.消化と吸収, **21** : 142-44(1998)
- 30) 望月英樹,横田眞二,金子 一也,他 :セレン欠乏症に起因すると思われる拡張型心筋症を合併したSEPの1例.日本透析医学会雑誌, **34** : 1095-99(2001)
- 31) 朴 成愛,稲葉 雄二,関 千夏,他 :経管栄養管理下の重症心身障害児・者におけるセレン欠乏症の実態 栄養形態による差異と心電図変化.脳と発達, **34** : 37-42(2002)
- 32) 富永恵子,蔵野亘之,松井瑠璃,他 :発熱と呼吸困難で発症,急性心不全で死亡し,剖検にて克山病様心筋症と診断された1症例.日本重症心身障害学会誌, **31** : 311-15(2006)
- 33) 小林朋佳,林 雅晴,田沼直之,他 :心筋症を合併した重症心身障害児剖検例 延命の人工呼吸管理に関する考察を含めて.日本重症心身障害学会誌, **33** : 377-82(2008)
- 34) 古川央樹,藤野英俊,野田恭代,他 :アミノ酸調整乳使用中に発症したセレン欠乏による二次性心筋症の1例.日本小児科学会雑誌, **113** : 1582-86(2009)
- 35) 吉田二教,山崎洋次,水野良児,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, **7** : 14-17(1992)
- 36) 岡本和美,吉田 博,細井義行,他 :経過中にセレン欠乏を認めたクローン病の1例.日本静脈・経腸栄養研究会誌, **8** : 130-31(1993)
- 37) 八木雅夫,井上哲也,高村博之,他 :臍切除術後長期経腸栄養実施中にセレン欠乏症を呈した3例.外科と代謝・栄養, **29** : 387-90(1995)
- 38) 中村直樹,二宮信彦,皆澤 肇,他 :上顎骨切除後長期経腸栄養施行患者にみられたセレン欠乏症の1例.日本口腔外科学会雑誌, **42** : 947-49(1996)
- 39) 吉川佐栄子,大森佐与子,高尾哲人,他 :セレン欠乏が考えられた1例の毛髪中元素量と臨床検査値の検討. *Biomed Res Trace Elements*, **7** : 109-10(1996)
- 40) 松本俊彦,中源雅俊,古澤明彦,他 :経管栄養治療中に両下肢痛と歩行障害を伴うセレン欠乏症を呈したクローン病の1症例.消化器科, **24** : 225-29(1997)
- 41) Osaki Y, Nishino I, Murakami N, et al. : Mitochondrial abnormalities in selenium deficient myopathy. *Muscle Nerve*, **21** : 637-39(1998)
- 42) 澤田 隆,林 貴史,清水 哲,他 :長期中心静脈栄養経過中にセレン欠乏をきたした慢性特発性仮性腸閉塞症の1例.

- 鳥取医学雑誌, **27** : 102-5(1999)
- 43) 奥本真史, 要田裕子, 北村智樹, 他 : 微量元素欠乏における問題点の考察 セレン欠乏, 亜鉛欠乏の症例経験から. 日本農村医学会雑誌, **60** : 548-54(2011)
- 44) 水谷智彦, 長谷川律子, 原 元彦, 他 : 長期経管栄養を要する神経疾患患者にみられたセレン欠乏についての研究. *Biomedical Research on Trace Elements*, **5**:35-40(1994)
- 45) Kawakubo K, Iida M, Matsumoto T, et al. : Progressive encephalopathy in a Crohn's disease patient on long-term total parenteral nutrition: possible relationship to selenium deficiency. *Postgrad Med J*, **70** : 215-19(1994)
- 46) 宮村充彦, 北本亜紀, 小野正英, 他 : 長期経管栄養施行中の重症心身障害者に対する亜セレン酸ナトリウム内服液投与の有用性. 医療薬学, **28** : 443-49(2002)
- 47) 稲宮知美, 櫻根純子, 倉知貴志郎 : 低セレン血症患者にみられた爪甲白色変化の1例. 臨床皮膚科, **60** : 999-1001(2006)
- 48) 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, **22** : 195-99(2007)
- 49) 甲谷孝史 : 短腸症候群長期静脈栄養管理中に生じたセレン欠乏症の1例. 日本臨床外科学会雑誌, **70** : 746-50(2009)
- 50) 越智史博, 大森啓充, 海老原知博, 他 : 重症心身障害児におけるセレン欠乏症とその治療. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌, **23** : 141-46(2011)
- 51) 伊藤明美, 水落雄一朗, 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, **26** : 991-95(2011)
- 52) 伊東正道, 武山直治, 山田勝己, 他 : セレン欠乏症の1例. 岐阜県厚生連医学雑誌, **18** : 10-15(1997)
- 53) 嶋田恵子, 植田紀美子, 梶本吉孝, 他 : 長期完全静脈栄養中にセレン欠乏症と考えられる皮膚炎を呈した1乳児例. 日本小児科学会雑誌, **104** : 361-64(2000)
- 54) 諸岡美知子, 林 優子, 二宮伸介, 他 : 長期経管栄養中の重症心身障害児における微量元素欠乏症 特にセレン欠乏症について. 重症心身障害研究会誌, **21** : 8-14(1996)
- 55) 栗原まな, 熊谷公明, 中江陽一郎, 他 : 低セレン血症を伴った非福山型先天性筋ジストロフィーの姉・弟例 経口的セレン投与の治療効果. 脳と発達, **32** : 346-51(2000)
- 56) Fujita K, Furukawa T, Matsuoka T, et al. : Selenium deficiency presenting visual disturbance and myelopathy. *Neurology and Clinical Neuroscience*, **2** : 60-61(2014)
- 57) 野崎章仁, 楠 隆, 余田 篤 : エレンタールの長期使用によりカルニチン・セレン欠乏を認めたクローン病の1例. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌, **29** : 8-12(2015)
- 58) 大川映, 竹森智章, 保坂文雄, 他 : セレン欠乏が主因と考えられる栄養欠乏性視力障害の1例. 岩見沢市立総合病院医誌, **41** : 11-15(2015)
- 59) 根岸麻有子, 東山礼一, 神戸直智, 他 : セレン欠乏による爪の白色変化の1例. 皮膚科の臨床, **57** : 276-79(2015)
- 60) Ryuge A, Kim H, Suzuki Y, et al. : Refractory Hypotension Caused by Selenium Deficiency in a Patient on Peritoneal Dialysis. *Internal Medicine*, **60** : 2461-64(2021)
- 61) 土谷千子, 松尾七重, 嵯峨崎誠, 他 : セレン欠乏をきたした腹膜透析患者の1例. 日本透析医学会雑誌, **54** : 249-53(2021)
- 62) 斎藤健一郎, 前田亜矢, 堀田栄治, 他 : クローン病術後の短腸症候群に対する長期在宅静脈栄養によりセレン欠乏症を認めた一例. 臨床栄養, **143** : 261-64(2023)
- 63) 矢部正浩 : ミオパチーを発症した胃全摘術後吸収不良症候群によるセレン欠乏症の1例. 学会誌JSPEN, **5** : 81-87(2023)
- 64) Hosomi S, Fujimoto K, Fujiwara Y : Curly hair caused by selenium deficiency in an adult woman. *J Dermatol*, **49** : e197-e198(2022)
- 65) Kawai M, Shoji Y, Onuma S, et al. : Thyroid hormone status in patients with severe selenium deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol*, **27** : 67-74(2018)
- 66) 進藤達哉, 西岡弘晶 : 在宅中心静脈栄養をうけている意思疎通困難な高齢者に生じたセレン欠乏症による大球性貧血の1例. 日本プライマリ・ケア連合学会誌, **43** : 4138-41(2020)

VI. セレン欠乏症の診断

- 1) 山東勤弥 : 2, 3 ヶ月以上のTPN管理下でのセレン濃度の検査頻度と補給方法 そのエビデンス. 医学のあゆみ, **209** : 265-72(2004)
- 2) van Rij AM, Thomson CD, McKenzie JM, et al. : Selenium deficiency in total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr*, **32** : 2076-85(1979)
- 3) 児玉浩子, 清水俊明, 瀧谷公隆, 他 : 日本小児科学会栄養委員会. 特殊ミルク・経腸栄養剤使用時のピットホール. 日本小児科学会雑誌, **116** : 637-54(2012)
- 4) 朴 成愛, 稲葉雄二, 関 千夏, 他 : 経管栄養管理下の重症心身障害児・者におけるセレン欠乏症の実態 栄養形態による差異と心電図変化. 脳と発達, **34** : 37-42(2002)
- 5) 越智史博, 大森啓充, 海老原知博, 他 : 重症心身障害児におけるセレン欠乏症とその治療. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌, **23** : 141-46(2010)
- 6) 山東 勤弥 : セレン欠乏症. 臨床医, **13** : 2206-8(1987)
- 7) Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, et al. : Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*, **300** : 1439-43(2003)
- 8) Marinescu V, McCullough PA. : Nutritional and micronutrient determinants of idiopathic dilated cardiomyopathy: diagnostic and therapeutic implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, **9** : 1161-70(2011)
- 9) 北野良博, 横森欣司, 大倉充久 : 長期静脈栄養に伴うセレン欠乏症との関連が疑われる拡張型心筋症の1例. 小児外科, **24** : 827-31(1992)
- 10) Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, et al. : Selenium: biochemical role as a component of glutathione

- peroxidase. *Science*, **179** : 588-90(1973)
- 11) Berry MJ, Banu L, Larsen PR : Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme. *Nature*, **349** : 438-40(1991)
 - 12) 山東勤弥 : 長期静脈栄養施行時のセレン動態に関する研究. *外科と代謝・栄養*, **23** : 225-238(1989)
 - 13) Sando K, Hoki M, Nezu R, et al. : Platelet glutathione peroxidase activity in long-term total parenteral nutrition with and without selenium supplementation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, **16** : 54-58(1992)
 - 14) 飯田暢子 : セレン[Se]. 日本人小児の臨床検査基準値, 小児基準値研究班編, 日本公衆衛生協会, 215-8(1997)
 - 15) 高橋章, 杉浦正彦 : 血清中セレンの測定法. *Biomed Res Trace Elements*, **2** : 267-68(1991)
 - 16) Lipkin E, Schumann L, Young JH, et al. : Prediction of whole blood selenium levels in patients on long-term parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, **10** : 40-44(1986)
 - 17) Fleming CR, McCall JT, O'Brien JF, et al. : Selenium status in patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, **8** : 258-62(1984)
 - 18) 上原秀一郎 : 小児の中心静脈栄養と微量元素. 静脈経腸栄養, **27** : 1223-27(2012)
 - 19) 大割貢, 小角卓也, 中嶋静香, 他 : 長期経腸栄養施行中の重症心身障害児における血中セレン濃度に関する検討. 栄養・評価と治療, **27** : 175-78(2010)
 - 20) Duncan A, Talwar D, McMillan DC, et al. : Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. *Am J Clin Nutr*, **95** : 64-71(2012)
 - 21) Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, et al. : Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*, **26** : 1536-44(1998)
 - 22) Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, et al. : ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr*, **41** : 1357-1424(2022)
 - 23) Ghashut RA, McMillan, John Kinsella J, et al. : The effect of the systemic inflammatory response on plasma zinc and selenium adjusted for albumin. *Clin Nutr*, **35** : 381-87(2016)
 - 24) Kelly DA, Coe AW, Shenkin A, et al. : Symptomatic selenium deficiency in a child on home parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, **7** : 783-86(1988)
 - 25) Skelton JA, Havens PL, Werlin SL : Nutrient deficiencies in tube-fed children. *Clin Pediatr*, **45** : 37-41(2006)
 - 26) 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, **22** : 195-99(2007)
 - 27) Levander OA, Burk RF. : Report on the 1986 A. S. P. E. N. Research Workshop on selenium in clinical nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, **10** : 545-49(1986)
 - 28) Santos CA, Fonseca J, Carolino E, et al. : Selenium in dysphagic patients who underwent endoscopic gastrostomy for long term enteral feeding. *Nutr Hosp*, **32** : 2725-33(2015)
 - 29) Thomson CD : Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *European Journal of Clinical Nutrition*, **58** : 391-402(2004)
 - 30) 児玉浩子 : 経腸栄養, 静脈栄養で注意すべきセレン欠乏. *小児内科*, **44** : 800-802(2012)
- ## Ⅶ. セレン欠乏の予防・治療法
- ### 1. 小児
- 1) 厚生労働省 日本人の食事摂取基準(2020年版)(2019)
 - 2) アセンド注100μgインタビューフォーム. 2023年11月改訂
 - 3) 山東勤弥 : 長期静脈栄養施行時のセレン動態に関する研究. *外科代謝・栄養*, **23** : 225-38(1989)
 - 4) 中田雅弘, 中田幸之介, 保尊正幸, 他 : 長期経静脈栄養児のセレン補充療法における各種セレン指標の経時的変動. *日本小児外科学会雑誌*, **32** : 769-75(1996)
 - 5) 畑沢千秋, 加藤哲夫, 蛇口達造, 他 : 長期静脈栄養管理中に不整脈を伴うセレン欠乏症を呈した1乳児例. *日本小児外科学会雑誌*, **27** : 261-65(1991)
 - 6) Ishihara J, Arai K, Kudo T, et al. : Serum Zinc and Selenium in Children with Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Study in Japan. *Digestive Diseases and Sciences*, **67** : 2485-91(2022)
- ### 2. 成人
- 1) 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. *日本臨床栄養学会雑誌*, **40** : 239-83(2018)
 - 2) 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. *日本臨床栄養学会雑誌*, **41** : 182-205(2019)
 - 3) Johansson P, Dahlström Ö, Dahlström U, et al. : Improved Health-Related Quality of Life, and More Days out of Hospital with Supplementation with Selenium and Coenzyme Q10 Combined. Results from a Double Blind, Placebo-Controlled Prospective Study. *J Nutr Health Aging*. **19** : 870-77(2015)
 - 4) Alehagen U, Aaseth J, Johansson P. : Reduced Cardiovascular Mortality 10 Years after Supplementation with Selenium and Coenzyme Q10 for Four Years: Follow-Up Results of a Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial in Elderly Citizens. *PLoS One*, **10** : e0141641(2015)

- 5) Alehagen U, Aaseth J, Alexander J, et al. : Still reduced cardiovascular mortality 12 years after supplementation with selenium and coenzyme Q10 for four years: A validation of previous 10-year follow-up results of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial in elderly. *PLoS One*, **13** : e0193120(2018)
- 6) Alehagen U, Alexander J, Aaseth J. : Supplementation with Selenium and Coenzyme Q10 Reduces Cardiovascular Mortality in Elderly with Low Selenium Status. A Secondary Analysis of a Randomised Clinical Trial. *PLoS One*, **11** : e0157541 (2016)
- 7) Rayman MP, Winther KH, Pastor-Barriuso R, et al. : Effect of long-term selenium supplementation on mortality: Results from a multiple-dose, randomised controlled trial. *Free Radic Biol Med*, **127** :46-54(2018)
- 8) Schmidt T, Pargger H, Seeberger E, et al. : Effect of high-dose sodium selenite in cardiac surgery patients: A randomized controlled bi-center trial. *Clin Nutr*, **37** : 1172-80(2018)
- 9) Stoppe C, McDonald B, Meybohm P, et al. : SUSTAIN CSX Study Collaborators. Effect of High-Dose Selenium on Postoperative Organ Dysfunction and Mortality in Cardiac Surgery Patients: The SUSTAIN CSX Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*, **158** : 235-44(2023)
- 10) Raygan F, Ostadmohammadi V, Asemi Z : The effects of probiotic and selenium co-supplementation on mental health parameters and metabolic profiles in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*, **38** : 1594-98(2019)
- 11) Salehi M, Sohrabi Z, Ekramzadeh M, et al. : Selenium supplementation improves the nutritional status of hemodialysis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*, **28** : 716-23(2013)
- 12) Saint-Georges MD, Bonnefont DJ, Bourelly BA, et al. : Correction of selenium deficiency in hemodialyzed patients. *Kidney Int Suppl*, **27** :S274-77 (1989)
- 13) Salimian M, Soleimani A, Bahmani F, et al. : The effects of selenium administration on carotid intima-media thickness and metabolic status in diabetic hemodialysis patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr ESPEN*, **47** : 58-62 (2022)
- 14) Alehagen U, Aaseth J, Alexander J, et al. : Selenium and Coenzyme Q10 Supplementation Improves Renal Function in Elderly Deficient in Selenium: Observational Results and Results from a Subgroup Analysis of a Prospective Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, **12** : 3780(2020)
- 15) Tonelli M, Wiebe N, Thompson S, et al. : Alberta Kidney Disease Network. Trace element supplementation in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *BMC Nephrol*, **16**:52(2015)
- 16) Hu Y, Feng W, Chen H, et al. : Effect of selenium on thyroid autoimmunity and regulatory T cells in patients with Hashimoto's thyroiditis: A prospective randomized-controlled trial. *Clin Transl Sci*, **14** : 1390-1402(2021)
- 17) Mantovani G, Isidori AM, Moretti C, et al. : Selenium supplementation in the management of thyroid autoimmunity during pregnancy: results of the "SERENA study", a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocrine*, **66** :542-50(2019)
- 18) de Farias CR, Cardoso BR, de Oliveira GM, et al. : A randomized-controlled, double-blind study of the impact of selenium supplementation on thyroid autoimmunity and inflammation with focus on the GPx1 genotypes. *J Endocrinol Invest*, **38**:1065-74(2015)
- 19) Xu B, Wu D, Ying H, et al. : A pilot study on the beneficial effects of additional selenium supplementation to methimazole for treating patients with Graves' disease. *Turk J Med Sci*, **49** :715-22(2019)
- 20) Kahaly GJ, Riedl M, König J, et al. : Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial of Selenium in Graves Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, **102** : 4333-41(2017)
- 21) Asemi Z, Jamilian M, Mesdaghinia E, et al. : Effects of selenium supplementation on glucose homeostasis, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*, **31** : 1235-42(2015)
- 22) Bahmani F, Kia M, Soleimani A, et al. : Effect of Selenium Supplementation on Glycemic Control and Lipid Profiles in Patients with Diabetic Nephropathy. *Biol Trace Elem Res*, **172** : 282-89(2016)
- 23) Stranges S, Rayman MP, Winther KH, et al. : Effect of selenium supplementation on changes in HbA1c: Results from a multiple-dose, randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, **21** : 541-49(2019)
- 24) Faghihi T, Radfar M, Barmal M, et al. : A randomized, placebo-controlled trial of selenium supplementation in patients with type 2 diabetes: effects on glucose homeostasis, oxidative stress, and lipid profile. *Am J Ther*, **21** : 491-95(2014)
- 25) Jacobs ET, Lance P, Mandarino LJ, et al. : Selenium supplementation and insulin resistance in a randomized, clinical trial. *BMJ Open Diabetes Res*

- Care, 7 : e000613(2019)
- 26) Rayman MP : Selenium and human health. *Lancet*, **379**(9822) : 1256-68(2012)
 - 27) Karamali M, Nourgostar S, Zamani A, et al. : The favourable effects of long-term selenium supplementation on regression of cervical tissues and metabolic profiles of patients with cervical intraepithelial neoplasia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr*, **114** :2039-45(2015)
 - 28) Tamtaji OR, Heidari-Soureshjani R, Mirhosseini N, et al. : Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Nutr*, **38** : 2569-75(2019)
- ### VIII. セレン過剰症への注意
- 1) 桜井 弘編:セレン,生命元素辞典, オーム社,東京, 108-111, (2006)
 - 2) 食品安全委員会編:セレン,清涼飲料水評価書, 1-45, (2012)
 - 3) 日本食品標準成分表(八訂)増補2023年
 - 4) Nature asia: <https://www.natureasia.com/ja-jp/research/highlight/9428> Blazine T, Sun Y, Voegelin A, et al. : Terrestrial selenium distribution in China is potentially linked to monsoonal climate. *Nature Communications*, **5** : 4717(2014)
 - 5) Longnecker MP, Taylor PR, Levander OA, et al. : Selenium in diet, blood, and toenails in relation to human health in a seleniferous area. *Am J Clin Nutr*, **53** : 1288-94(1991)
 - 6) 伊藤貞嘉,佐々木 敏編:セレン,日本人の食事摂取基準2020年度版, 341-345(2020)
 - 7) 伊藤貞嘉,佐々木 敏編:セレン,日本人の食事摂取基準2020年度版, 371(2020)
 - 8) 農林水産消費安全水産センター編:セレン. <http://www.famic.go.jp/ffis/feed/info/profile/selenium.pdf>
- ### IX. 症例提示
1. 小児疾患
 - 1) セレン欠乏症の診療指針2018より引用改変
 - 2) Etani Y, Nishimoto Y, et al. : Selenium deficiency in children and adolescents nourished by parenteral nutrition and/or selenium-deficient enteral formula. *J Trace Elem Med Biol*, **28** : 409-13(2014)
 2. 慢性腎臓病
 - 1) 望月英樹,横田眞二,金子一也,他:セレン欠乏症に起因すると思われる拡張型心筋症を合併したSEPの1例.日本透析医学会雑誌, **34** : 1095-99(2001)
 - 2) 土谷千子,松尾七重,嵯峨崎 誠,他:セレン欠乏をきたした腹膜透析患者の1例.日本透析医学会雑誌, **54** :249-53(2021)
 - 3) Ryuge A, Kim H, Suzuki Y,他:腹膜透析患者においてセレン欠乏により引き起こされた難治性低血圧(Refractory Hypotension Caused by Selenium Deficiency in a Patient on Peritoneal Dialysis). *Internal Medicine*, **60** : 2461-64(2021)
 - 4) 西田博毅,安部晴彦,飯田吉則,他:短腸症候群・人工透析に合併したセレン・アルギニン低下により左室機能低下を認めた1例.日本内科学会雑誌, **106** : 828-33(2017)
- ### 3. 心筋症
- 1) 渡辺和彦,池田晴夫,岩本靖彦,他:セレン欠乏症によると思われる心不全を呈したクローン病の1例.新潟市病医誌, **26** : 53-56(2005)
 - 2) 長野 修,河原英朗,佐名川有美,他:長期人工栄養施行中にセレン欠乏症をきたした2症. ICU と CCU, **22** : 603-8(1998)
 - 3) 黛 康夫,越野健,久保雅子,他:セレン欠乏症によると思われる心症状を呈した慢性呼吸不全症例の検討.日胸疾患会誌, **34** : 1406-10(1996)
- ### 4. 肝疾患
- 1) 永野浩平,本村悠馬,蟹江慶太郎,他:日本内分泌学会雑誌, **98** : 575(2022)
 - 2) 坂本ひかり,堤 範音,西亦繁雄,他:長期中心静脈栄養児においてセレン欠乏が疑われ急激な経過を辿った1 女児例.日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌, **31** : 98(2017)
- ### 5. 経腸栄養剤・静脈栄養剤の使用
- 1) 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, **26** : 991-95(2011)
 - 2) 進藤達哉,西岡弘晶:在宅中心静脈栄養をうけている意思疎通困難な高齢者に生じたセレン欠乏症による大球性貧血の1例.日本プライマリ・ケア連合学会誌, **43** : 138-41(2020)
 - 3) 宮澤実里,足立涼輔,市川 慶,他:中心静脈栄養中に進行する視神経障害で発症し,セレン欠乏症による栄養欠乏性視神経症の診断に至った1例.神経治療学, **40** : S257(2023)
 - 4) 山中 碧,松井淑江,中西悠太,他:中心静脈栄養施行中に発症した両視神経障害の原因にセレン欠乏が疑われた非特異性多発性小腸潰瘍症の1例.神経眼科, **39**巻増補 1 : 88(2022)
 - 5) 丸箸圭子,山田晋也,脇坂晃子,他:徐脈,洞停止を契機に発見されたセレン欠乏症の4 症例.日本重症心身障害学会誌, **39** : 330(2014)
 - 6) 立岡祐司,佐竹宏之, Soebijanto Keiji,他:長期経管栄養中にセレン欠乏による完全房室ブロックをきたした1例.脳と発達, **43** 巻Suppl : S329(2011)
- ### 6. 重症心身障害児(者)
- 1) 小牧宏文,岡田稔久,木下裕俊,他:経管栄養施行中に心筋症を発症し興味ある心電図変化を示したセレン欠乏症の1例. *Biomed Res Trace Elements*, **4** : 77-78(1993)

7. 神経性やせ症(思春期やせ症)

- 1) Nishi R, Sagiya K, Hamada K, et al. : Macrocytic anemia induced by selenium deficiency in the course of anorexia nervosa: A case report. *Medicine (Baltimore)*, **102** : e36740(2023).
- 2) Vinton NE, Dahlstrom KA, Strobel CT, et al. : Macrocytosis and pseudoalbinism: manifestations of selenium deficiency. *J Pediatr*, **111** : 711-17(1987)