

低セレン血症を 知っていただくために

監修

筑波大学 医学医療系 小児外科 教授

増本 幸二 先生

はじめに

“低セレン血症”は必須微量元素の1つであるセレンが生体内で欠乏した状態であり、血清セレン濃度を測定することにより診断されます。低セレン血症が原因で生じる“セレン欠乏症”の症状としては、爪の白色化や変形、筋肉痛、筋力低下、不整脈や頻脈を引き起こす心筋障害などが知られています。これらの症状の中でも、セレン欠乏による心筋障害に伴う心不全は死に至る可能性があることから、早期に低セレン血症を診断し治療することが重要とされています。しかしながら、低セレン血症はほとんどの場合に臨床症状が見られないため、積極的に血清セレン濃度を測定しなければ発見が難しいとされています。

1979年に中心静脈栄養施行時に発症したセレン欠乏症が海外において初めて報告されたのち、国内でもセレン欠乏症症例が報告され、セレン補充の重要性が注目されるようになりました。しかし、当初は国内において、セレン欠乏症の予防や治療の標準化には至らず、セレン濃度測定が保険適用やセレン製剤が承認されていなかったことから診療は困難な状態でした。このような現状から診療指針策定の要望が多く、2015年に日本臨床栄養学会ミネラル栄養部会より「セレン欠乏症の診療指針」が報告され、その後2016年にはセレン濃度測定が保険適用*となり、2019年3月、国内初の低セレン血症治療剤が承認されました。このように低セレン血症の診療における環境は、近年大きく進歩しております。

本冊子は、セレンの基礎的な情報、低セレン血症の要因と機序、セレン欠乏症の臨床症状、血清セレン濃度測定的重要性、低セレン血症の治療について記載しています。セレン及び低セレン血症に対する理解を深めていただき、日常診療においてお役立ていただければ幸いです。

※患者条件あり(P.6 表3参照)

Contents

1. セレンとは	1
2. セレンの体内動態	1
3. 生体内でのセレンの働き	2
1) グルタチオンペルオキシダーゼ (GSH-Px)	
2) チオレドキシン還元酵素 (Txnrd)	
3) ヨードチロニン脱ヨウ素化酵素 (DIO)	
4. 低セレン血症の要因と機序	4
1) 静脈栄養剤・経腸栄養剤及び特殊ミルクの使用	
2) 腎不全・透析	
3) その他の要因	
5. セレン欠乏症について	4
1) 低セレン血症が原因で生じる症状	
2) セレン欠乏症の診断基準	
6. 血清セレン濃度測定的重要性について	6
1) 低セレン血症の診断	
2) セレン過剰摂取への注意	
7. 低セレン血症の治療	6
8. (参考) 血清セレン濃度の年齢別基準値	7

1. セレンとは

セレン(Se)は、1817年にスウェーデンの化学者イェンス・ベルセリウスにより発見され、ギリシャ神話の月の女神セレネから命名された元素です¹⁾。ヒトでは、鉄、亜鉛、銅、マンガン、ヨウ素、コバルト、クロム、モリブデンと同様に必須微量元素の1つとして、生体内における抗酸化作用や甲状腺ホルモン代謝調節などの重要な役割を果たしています²⁾。セレンは体内で合成することができないため、外部から摂取する必要があります。しかし、セレンは必要量と中毒域の幅が比較的狭く、食事などからの摂取量が不足すれば低セレン血症やセレン欠乏症に至る場合があります³⁾、過剰摂取ではセレン中毒症を引き起こす場合があります。

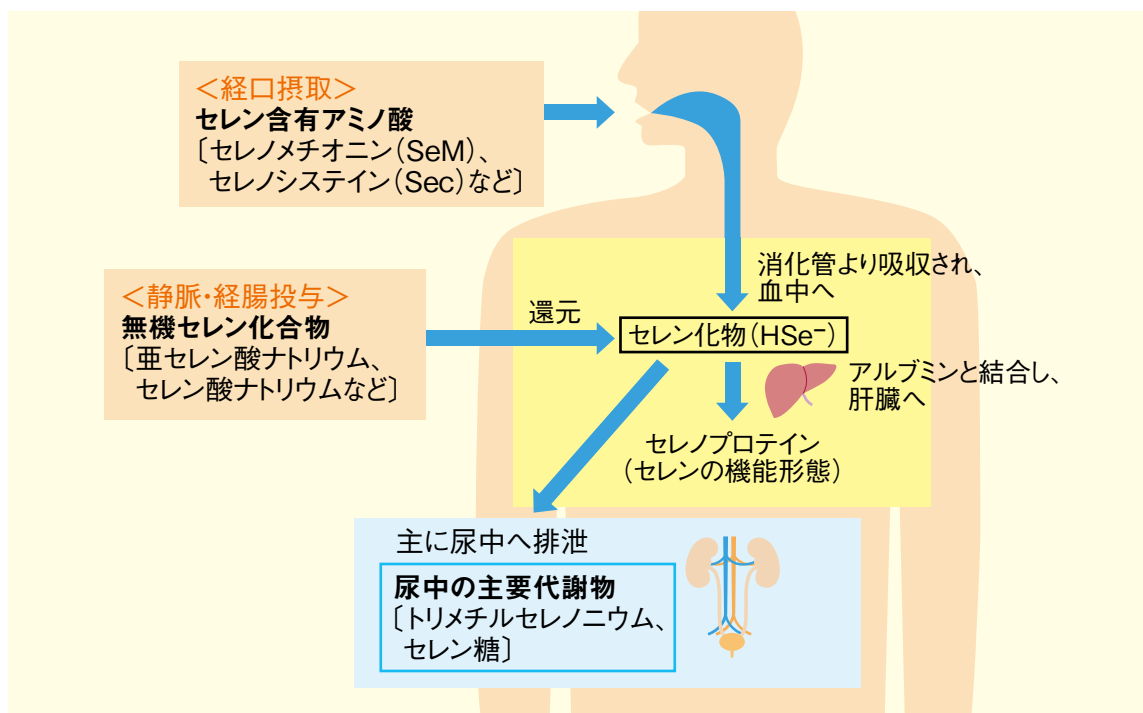
セレンは食物中では魚介類、肉類、穀類に多く含まれており、有機セレン化合物として、主にセレンメチオニン(SeM)やセレンシステイン(Sec)などのセレン含有アミノ酸の形態でタンパク質中に存在しています¹⁾。一方、栄養剤や治療剤に含まれるセレンには、亜セレン酸ナトリウムやセレン酸ナトリウムなどの無機セレン化合物が用いられています^{3,4)}。

2. セレンの体内動態

経口摂取した食物中のセレン含有アミノ酸(SeM、Secなど)は消化管で90%以上が吸収され、セレン化物(HSe^-)へ変換されます^{1,4,5)}。静脈又は経腸投与された無機セレン化合物(亜セレン酸ナトリウム、セレン酸ナトリウムなど)は、グルタチオンと反応し、セレン含有アミノ酸と同様に HSe^- へ還元されます^{4,5)}。生成した HSe^- は、アルブミンと結合して肝臓へ移行しセレンプロテインの生合成に利用されます(図1)。

セレンは生体内においてセレンプロテインの形態で機能します⁴⁾。セレンプロテインの生合成に利用されない HSe^- はメチル化されトリメチルセレンニウムとなるか、もしくは糖と結合したセレン糖として速やかに尿中に排泄されます。中毒水準のセレンを摂取した場合は、ジメチルセレンニドの形態で呼気にも排泄されます^{4,6)}。

図1. セレンの体内動態



〈文献1,4~6より作図〉

3. 生体内でのセレンの働き

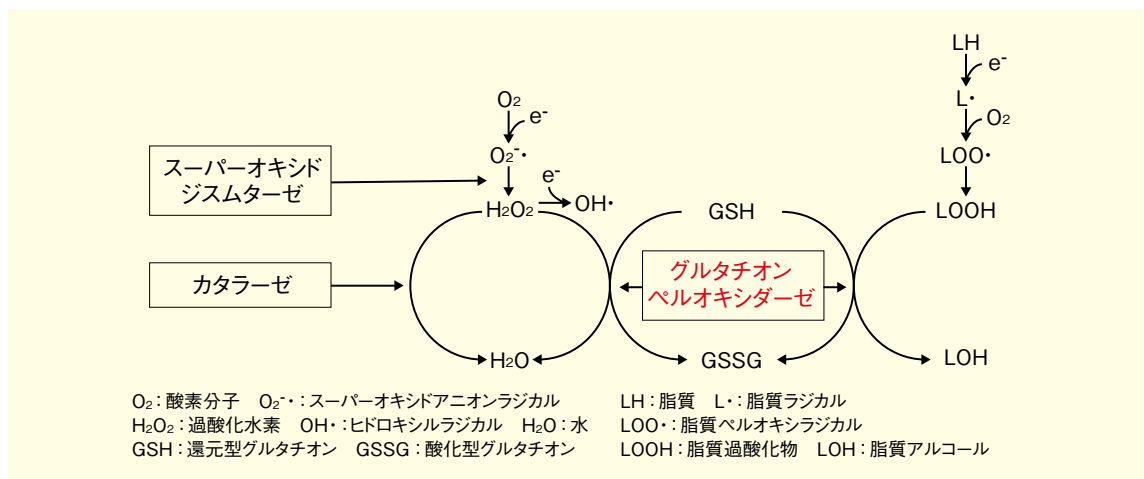
生体内において、セレンはSecを酵素活性中心として持つセレンプロテインの形態で機能しています。これまでにヒトでは25種類のセレンプロテインが特定されており、代表的なセレンプロテインに、**1) グルタチオンペルオキシダーゼ、2) チオレドキシ還元酵素、3) ヨードチロニン脱ヨウ素化酵素**があります。これらは、抗酸化作用や甲状腺ホルモンの代謝などに関与し、正常な生理機能を保つために重要な役割を果たしています⁴⁾。

1) グルタチオンペルオキシダーゼ (GSH-Px)

酵素は生命活動におけるエネルギー産生に重要な役割を果たしていますが、その代謝過程において有害な種々の活性酸素を生じます⁷⁾。活性酸素に対する分解酵素の1つがセレンプロテインであるグルタチオンペルオキシダーゼ (GSH-Px) であり、セレンプロテイン以外の酵素にはスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) やカタラーゼなどがあります^{8,9)}。

GSH-Pxによる活性酸素の除去機構を**図2**に示します。体内に取り込まれた酸素分子 (O_2) から変換されたスーパーオキシドアニオンラジカル ($O_2^{\cdot-}$) はSODによって中和され、その結果、過酸化水素 (H_2O_2) が発生します。さらに、 H_2O_2 はヒドロキシルラジカル (OH^{\cdot}) へと容易に変化します⁸⁾。活性酸素の一種である H_2O_2 や OH^{\cdot} が発生すると細胞が傷害され臓器障害の要因になりますが、GSH-Pxは H_2O_2 を分解し、これらの活性酸素を抑制する働きがあります¹⁰⁾。また、GSH-Pxは動脈硬化や心筋梗塞などの様々な疾病の原因になるといわれている脂質過酸化物 (LOOH) も分解します^{9,11)}。

図2. グルタチオンペルオキシダーゼによる活性酸素の除去機構



(本文より作図)

2) チオレドキシ還元酵素 (Txnrd)¹²⁾

生体は常に多くの酸化ストレスにさらされていますが、酸化ストレスに対する様々な制御機構を働かせることで適応し、恒常性を維持しています。酸化ストレスに対する制御機構の1つにチオレドキシンの酸化還元反応があります。チオレドキシンは活性部位に2つのシステイン (Cys) 残基を持ち、このCys残基の酸化還元反応によって活性酸素の除去などを行っていると考えられています。このチオレドキシンの酸化還元反応に大きく関わっているのが、セレンプロテインであるチオレドキシ還元酵素 (Txnrd) です。

図3のとおり、①Txnrd及びニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) により、酸化型チオレドキシニン (酸化型TRX) は還元型チオレドキシニン (還元型TRX) に還元されます。②基質タンパク質のジスルフィド結合 (S-S) の還元、又は、③チオレドキシ依存性ペルオキシダーゼであるペルオキシレドキシニンが

4. 低セレン血症の要因と機序

「低セレン血症」は血清セレン濃度基準値下限未満をいいます。基準値については測定方法により各検査会社において基準値が設定されています。低セレン血症については以下の要因が報告されています。

1) 静脈栄養剤・経腸栄養剤及び特殊ミルクの使用⁴⁾

セレンを補充していない静脈栄養療法を行っている患者、もしくは、十分量の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(牛乳アレルギー除去ミルク、先天性代謝異常症用ミルクなど)を使用している患者は、セレンの摂取不足から低セレン血症になりやすいといわれています。

静脈栄養・経腸栄養施行患者の基礎疾患として、重症心身障害、短腸症候群、機能的腸閉塞、炎症性腸疾患(クローン病など)、ヒルシュスプルング病類縁疾患などがあげられます。

2) 腎不全・透析

腎不全患者では低栄養、タンパク質制限などの食事制限、セレンの吸収低下や消費亢進により、血中セレン濃度が低下すると考えられています^{4,14)}。また、透析患者における血中セレン濃度低下の要因の一つとして、透析廃液中へのセレン排出が考えられますが、廃液中への排出が確認された報告¹⁵⁾と確認されなかった報告¹⁶⁾があります。

3) その他の要因

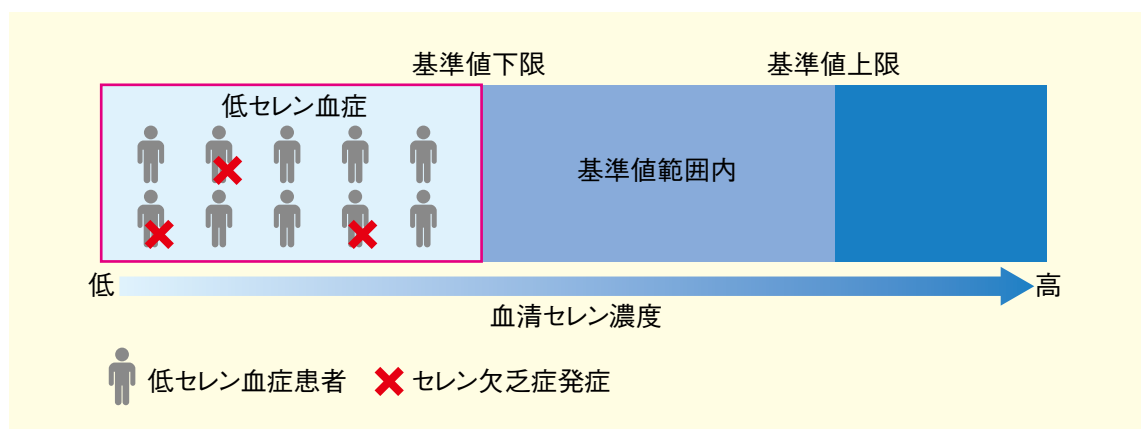
摂食障害患者(非定型神経性無食欲症、神経性食欲不振症など)では、摂取エネルギー及びタンパク質の不足、電解質異常と並んで、種々の微量元素欠乏症が起こるといわれています⁴⁾。また、急性心筋梗塞や拡張型心筋症患者、C型慢性肝炎や肝硬変の患者で、血中セレン濃度の低下が認められたとの報告があります^{4,17)}。

5. セレン欠乏症について

1) 低セレン血症が原因で生じる症状

低セレン血症患者の中には、セレン欠乏の臨床症状を認めない患者と、血清セレン濃度の低下が原因で臨床症状を生じる「セレン欠乏症」を発症する患者がいます(図5)。

図5. 低セレン血症とセレン欠乏症の概念図



セレン欠乏症の1つとして、古くは中国東北部の克山^{けしん}地帯(土壤中のセレン含有量が著しく低い地域といわれている)で報告されたセレン欠乏を主原因とする心筋障害である「克山病」が知られています¹⁸⁾。国内では、静脈栄養や経腸栄養などの栄養療法を受けている患者でしばしばセレン欠乏症が報告されています。

セレン欠乏症の軽度な症状としては、爪の白色化(図6)や変形、筋肉痛、筋力低下など、重度な症状としては、不整脈や頻脈を引き起こす心筋障害などが知られています。また、爪の白色化や筋力低下などは可逆性ですが、心筋障害を生じた場合、不可逆性となる可能性が高いといわれています。特に心筋障害は拡張型心筋症を呈し、重症化すると心不全へと進行します。これらの症状の多くは、GSH-Pxなどの活性低下による抗酸化障害のため生じると考えられています¹⁾。セレン欠乏による心筋障害に伴う心不全は死に至る可能性があり、国内でも少なくとも4例の死亡が報告されています⁴⁾。国内において報告されたセレン欠乏症の症状を表1に示します。

セレン欠乏症が発症するまでのセレン非補充期間は1カ月～13年と様々であり、血清セレン濃度と臨床症状の重症度や発症頻度との関連は見出されていません。また、セレン欠乏症の発現に明らかな性差はなく、年齢も新生児期から高齢者まで広範囲にわたることが報告されています⁴⁾。

表1. 国内において報告されたセレン欠乏症の症状

代表的な症状	爪の白色化(図6)、四肢の筋肉痛や筋力低下、心筋障害に伴う心不全
その他の症状	毛髪変化、赤血球の大球性変化、肝機能障害、甲状腺機能障害、視力障害や構音障害を伴う脳症、男性不妊、皮膚炎など

(文献3,4より作表)

図6. セレン欠乏により生じた爪の白色化



A: セレン欠乏による爪の白色化
B: セレン投与により改善

(文献3より引用)

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

2) セレン欠乏症の診断基準

日本臨床栄養学会が発行する『セレン欠乏症の診療指針2018』におけるセレン欠乏症の診断基準を表2に示します。

本診療指針では、セレン欠乏症は、中心静脈栄養もしくは経腸栄養を長期にわたり施行されている症例において、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、症状について他の原因疾患が否定され、血清セレン濃度が低値であり、セレンの補充によって症状が改善するものと定義しています⁴⁾。

また、同診断基準の血清セレン濃度の基準値については、いくつかの文献内の基準値を参考に暫定的に設定しています。

表2. セレン欠乏症の診断基準

- 下記の症状/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 T₃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
- 血清セレン濃度

年齢	血清セレン濃度(μg/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。

(文献4より改変)

6. 血清セレン濃度測定的重要性について

1) 低セレン血症の診断

低セレン血症となっても、全ての患者がセレン欠乏症を発症するわけではないため、診断がなされず、セレンの補充が行われていない症例が多く存在している可能性があります。

セレン欠乏症の中には不整脈や頻脈、心筋障害などを来す場合があり、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ため、セレン欠乏症に陥る前に低セレン血症を診断し、セレン欠乏症状の発症を予防することが臨床

上必要です⁴⁾。低セレン血症を診断するためには血清セレン濃度を測定する必要があります。特に、長期中心静脈栄養もしくは経腸栄養を行っている患者は低セレン血症になりやすいため、症状がない場合でも血清セレン濃度を測定し、定期的(1カ月～数カ月に1回程度)にモニタリングすることが望ましいとされています⁴⁾。セレン濃度測定は2016年4月に保険収載され、保険診療による測定が可能です(患者条件あり)(表3)¹⁹⁾。

表3. 診療報酬点数[セレン濃度測定](2019年度)

セレン濃度測定 [診療報酬点数 144点]
(生化学的検査I D007血液化学検査)

<備考>

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)に対して、診察及び他の検査の結果からセレン欠乏症が疑われる場合の診断及び診断後の経過観察を目的として実施した場合に限り算定する。

(文献19より作表)

2) セレン過剰摂取への注意

セレンは必要量と中毒域の幅が比較的狭いため、セレンを投与されている患者では安全性の面から定期的な血清セレン濃度のモニタリングを行い、過剰摂取とならないように注意が必要です。

セレン中毒症に関する中国の疫学調査では、819 μg /日のセレン経口摂取でセレン中毒は認められず、900 μg /日以上ではセレン中毒の発生が認められたと報告されています⁴⁾。

セレン中毒症の症状としては、慢性中毒では慢性皮膚炎、脱毛、毛髪の色素脱失、爪の脆弱化や脱落などが高頻度で起こることが報告されており、急性中毒では消化器障害、神経障害、呼吸不全、腎障害などが知られています¹⁾。

7. 低セレン血症の治療

血清セレン濃度が基準値下限未満であることが確認された患者には、低セレン血症の治療が考慮されます。静脈投与においては「低セレン血症治療剤」が用いられ、経腸投与においては「セレンを含む経腸栄養剤や栄養補助食品」が用いられます。

セレン補充を行うことで低セレン血症の改善が期待できます。また、セレン欠乏症に対してもセレン補充治療が行われます⁴⁾。

8. (参考) 血清セレン濃度の年齢別基準値

血清セレン値の基準値は測定方法により多少異なりますが、我が国の基準値の一例を下記の表に示しました。

($\mu\text{g}/\text{dL}$)

年齢 (歳)	男性		女性	
	下限	上限	下限	上限
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 \leq	10.5	17.3	10.5	17.3

引用文献一覧

- 1) 増本幸二：外科と代謝・栄養, 50, 377-80, 2016
- 2) 荒川泰昭：日本臨牀, 74, 1058-65, 2016
- 3) 増本幸二ほか：静脈経腸栄養, 22, 195-9, 2007
- 4) 児玉浩子ほか：日本臨床栄養学会雑誌, 40, 239-83, 2018
- 5) 江崎信芳：Biomed Res Trace Elements, 19, 308-16, 2008
- 6) Lobinski R. et al.：Pure Appl Chem., 72, 447-61, 2000
- 7) 江口裕伸ほか：生物試料分析, 32, 247-56, 2009
- 8) 田中芳明ほか：日本静脈経腸栄養学会雑誌, 31, 3-12, 2016
- 9) 本郷哲郎：JJPEN., 22, 147-52, 2000
- 10) 藤田直：YAKUGAKU ZASSHI, 122, 203-18, 2002
- 11) 中村成夫：日本医科大学医学会雑誌, 9, 164-9, 2013
- 12) 榮長裕晴ほか：生物試料分析, 32, 265-72, 2009
- 13) 鈴木悟：信州医学雑誌, 59, 403-10, 2011
- 14) Aziz MA. et al.：Ren Fail., 38, 20-6, 2016
- 15) 藤島洋介：岩手公衆衛生学会誌, 21, 1-17, 2010
- 16) Milly K. et al.：Nephron, 61, 139-44, 1992
- 17) Bor MV. et al.：Acta Cardiol., 54, 271-6, 1999
- 18) 姫野誠一郎：日本臨牀, 62, 315-8, 2004
- 19) 診療点数早見表 2019年4月増補版



藤本製薬グループ

製造販売元

藤本製薬株式会社

〒580-8503 大阪府松原市西大塚1丁目3番40号

【資料請求先】

藤本製薬株式会社 医薬学術部

TEL: 0120-225-591 FAX: 0120-116-026

受付時間: 月～金 9:00～17:00 (土日・祝日・弊社休業日を除く)