

《部会報告：ミネラル栄養部会》

透析患者におけるセレン欠乏症に関する診療指針

脇野 修¹⁾ 川合 徹²⁾ 菅野義彦³⁾ 熊谷裕生⁴⁾
児玉浩子⁵⁾ 藤島洋介⁶⁾ 松永智仁⁷⁾ 水口 斉⁸⁾ 吉田 博⁹⁾

共同執筆者

大島直紀⁴⁾ 今給黎敏彦⁴⁾ 伊藤誓悟⁴⁾ 山形 瑛⁴⁾

目次

I 微量元素セレンとセレン欠乏症について

— オーバービュー —

1. セレン欠乏症の診断指針

帝京平成大学 健康メディカル学部健康栄養科 児玉浩子

2. セレンの体内代謝, 働き, 欠乏症の病態

東京慈恵会医科大学附属柏病院 吉田 博

II 末期腎不全患者におけるセレン欠乏

1. 末期腎不全患者におけるセレン欠乏症の疫学と血中濃度

東京医科大学 腎臓内科 菅野義彦

2. 末期腎不全患者におけるセレン欠乏症の原因

防衛医科大学校 腎臓 内分泌内科

熊谷裕生, 大島直紀, 今給黎敏彦, 伊藤誓悟, 山形 瑛

3. 末期腎不全患者におけるセレン欠乏症の臨床症状

防衛医科大学校 腎臓 内分泌内科

熊谷裕生, 大島直紀, 今給黎敏彦, 伊藤誓悟, 山形 瑛

医療法人永仁会永仁会病院 松永智仁

慶應義塾大学血液浄化透析センター 水口 斉

4. 末期腎不全患者におけるセレン欠乏症の予後(前向きコホート研究)

岩手県立中部病院 藤島洋介

5. 末期腎不全患者におけるセレン欠乏症の治療(介入試験)

医療法人 中央内科クリニック 川合 徹

慶應義塾大学 腎臓内分泌代謝内科 脇野 修

III 今後の展望

医療法人 中央内科クリニック 川合 徹

慶應義塾大学 腎臓内分泌代謝内科 脇野 修

¹⁾慶應義塾大学 腎臓内分泌代謝内科

²⁾医療法人 中央内科クリニック

³⁾東京医科大学 腎臓内科

⁴⁾防衛医科大学校 腎臓 内分泌内科

⁵⁾帝京平成大学 健康メディカル学部 健康栄養科

⁶⁾岩手県立中部病院

⁷⁾医療法人永仁会永仁会病院

⁸⁾慶應義塾大学 血液浄化透析センター

⁹⁾東京慈恵会医科大学附属柏病院

I. 微量元素セレンとセレン欠乏症について
— オーバービュー —

1. セレン欠乏症の診断指針

はじめに

静脈栄養・経腸栄養剤・治療乳等を使用している患者でのセレン欠乏症は1980年代後半から報告があり増加している。セレン欠乏症による死亡例も報告されている。しかしながら、臨床医にとってセレン欠乏症は十分周知されているとは言いがたい。このような状況を受けて、日本臨床栄養学会のミネラル栄養部会が部会報告として「セレン欠乏症の診療指針2015」を発表した¹⁾。その後、パブリックコメントなどを参考に、改定し、日本臨床栄養学会編集の「セレン欠乏症の診療指針2018」を発表した²⁾。本指針は日本臨床栄養学会のホームページでも全文を見ることが出来る。ここでは「セレン欠乏症の診療指針2018」から診断指針に関連する内容の要約を紹介する。

1) セレンの必要量

セレンは体内では合成されない必須微量元素であり、摂取量が不足すると欠乏症を発症する。一方、投与量が多すぎると過剰症が発症する。厚生労働省は5年ごと

に「日本人の食事摂取基準」を発表している。これは、国民の健康の保持・増進・生活習慣病の予防のために参照とするエネルギー及び栄養素の摂取量の基準を示すもので、現在、最も新しいのは2015年版である³⁾。セレンに関しては、推定平均必要量、推奨量、耐容上限量が年齢別性別で示されている(表1)。推定平均必要量とはある集団において測定された必要量の分布に基づきその平均値を示すもので、50%の人は必要量を満たすが50%の人は必要量を満たさない値である。推奨量とは、推定平均必要量から個人間変動などを考慮して算出された値で、殆どの者(97~98%)が充足している値である。したがって推奨量を摂取していると通常は欠乏することはない。耐容上限量とは健康障害をもたらすリスクがないとみなされる習慣的な摂取量の上限度である。習慣的にこれを超えて摂取すると潜在的あるいは顕在的な健康障害のリスクが高まる。通常の食事を摂取している場合は、欠乏や過剰をきたす心配はない。

2) セレン欠乏の要因

セレン欠乏の要因とその機序を表2に示す。セレンを含有していない経腸栄養剤等の使用、セレン補充がない静脈栄養患者、透析患者、拡張型心筋症、C型慢性肝

表1 セレンの食事摂取基準(μg/日)

年齢	男性				女性			
	推定平均必要量	推奨量	目安量	耐用上限量	推定平均必要量	推奨量	目安量	耐用上限量
0~5(月)	-	-	15	-	-	-	15	-
6~11(月)	-	-	15	-	-	-	15	-
1~2(歳)	10	10	-	80	10	10	-	70
3~5(歳)	10	15	-	110	10	10	-	110
6~7(歳)	15	15	-	150	15	15	-	150
8~9(歳)	15	20	-	190	15	20	-	180
10~11(歳)	20	25	-	240	20	25	-	240
12~14(歳)	25	30	-	330	25	30	-	320
15~17(歳)	30	35	-	400	20	25	-	350
18~29(歳)	25	30	-	420	20	25	-	330
30~49(歳)	25	30	-	460	20	25	-	350
50~69(歳)	25	30	-	440	20	25	-	350
70以上(歳)	25	30	-	400	20	25	-	330
妊婦(付加量)					+5	+5	-	-
授乳婦(付加量)					+15	+20	-	-

厚生労働省「日本人の食事摂取基準 2015年版」³⁾より引用

炎・肝硬変などでは血清セレン値が低下しており、セレン欠乏状態になっている場合が多い。

3) セレン欠乏症の症状・所見

セレンが欠乏すると、爪の白色化(図1)、皮膚炎、皮膚の乾燥と薄片化、脱毛、心筋症、不整脈、筋肉痛、筋力低下、歩行障害、大球性貧血、甲状腺ホルモンT₃低値などの症状・所見が出現する。セレン欠乏症の診断には、セレン含有酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼ(GPx)活性の低下や甲状腺ホルモンT₄をT₃に変換するヨードチロニン脱ヨウ素化酵素(DIO)活性の低下を証明することが最も確かであるが、これら酵素活性を臨床で容易に測定することは困難である。山東らは、血漿

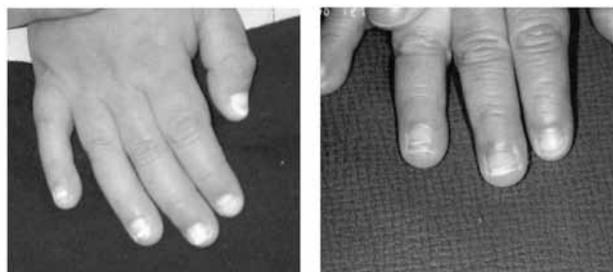
GPx活性と血清セレン値が有意に相関することを示し、セレン欠乏のためのモニタリングとして血清セレン値を測定することが有用であることを示している⁴⁾。血清セレン値は原子吸光光度計で測定可能で、臨床検査機関で測定されている。このような状況を鑑みて、「セレン欠乏症の診療指針」では、検査項目として血清セレン値を採用している。

しかし、静脈栄養施行患者やセレンを含有しない経腸栄養剤長期使用者の中には、血清セレン値が低くてもセレン欠乏の症状が見られない例も多い。一方、心不全を発症するも他のセレン欠乏症状の合併が報告されていない症例もあり、血清セレン値と臨床症状の重症度や発症頻度の関連に関してはさらなる研究が必要である。

表2 セレン欠乏を起こす主な要因とその機序

要因	機序
・セレンを含有していない経腸栄養剤、特殊ミルク、治療用ミルク ・完全静脈栄養の患者でセレン補充を行っていない場合	摂取不足
透析	低栄養、蛋白制限などの食事制限、吸収低下、消費亢進、透析廃液中への排出
拡張性心筋症	酸化ストレスの亢進
神経性食欲不振症	栄養不良、蛋白の摂取不足
C型慢性肝炎・肝硬変	肝線維化の進展、酸化ストレスの亢進 ¹³⁸⁾

児玉浩子他²⁾より引用



セレン投与前

セレン投与後

セレン投与前は爪が白色化している。セレン投与後は白色化は改善している

図1 セレン欠乏による爪の変化

増本幸二ら：静脈経腸栄養 22:195, 2007

4) 血清セレン値の基準

日本人の血清セレン値の基準を表3に示す。測定値の年齢推移では年齢が若いほど、血清セレン値は低い傾向がある。高齢者に関しては信頼できる基準値が報告

表3 血清セレン値(ug/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

児玉浩子 他²⁾より引用

されていない。高齢者は若年者と基準値が多少異なる可能性がある。今後、高齢者の基準値を明らかにする必要があると思われる。

5) セレン欠乏症の診断基準

上記のことから、「セレン欠乏症の診療指針2018」では、診断指針として表4が示された。セレン欠乏の要因があり、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、他の原因疾患が否定され、血清セレン値が低値であり、セレンの補充により改善するものをセレン欠乏症としている。基準値については前述の通り、血清セレン値が低くても必ずしも症状がでるとは限らないが、いくつかの参考文献を参考にして表4に示す血清セレン値を診断基準値とした^{5,6)}。今後、研究の発展により、本指針が改正される可能性もある。

表4 セレン欠乏症の診断基準

1. 下記の症状/検査所見のうち1項目以上を満たす	
1) 爪・皮膚	爪白色化・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	赤血球の球形変化、大球性貧血
5) 検査所見	T ₃ 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(μg/dL)
0～5歳	≤6.0
6～14歳	≤7.0
15～18歳	≤8.0
19歳～	≤10.0
4. セレンを補充することにより症状が改善する	

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

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

児玉浩子 他²⁾より引用

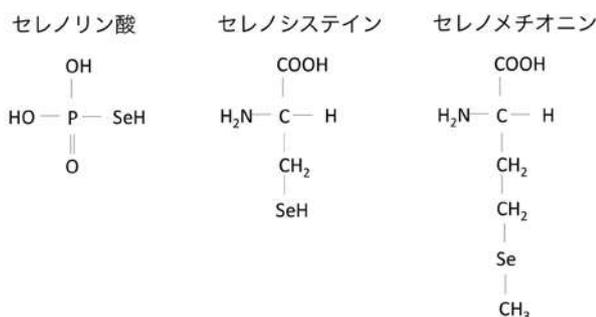


図2 生体中存在する主なセレン

2. セレンの体内代謝、働き、セレン欠乏症の病態

1) セレンの体内代謝

生体内含有量が体重kgあたり100mg以下あるいは鉄および鉄より少ない含有量のミネラルを微量元素(マイクロミネラル)といい、そのなかで鉄(Fe)、亜鉛(Zn)など9種類は体内成分の0.7%程度にすぎないが、生命活動に必須である。この9種のなかで1mg/kg体重以下または1日の必要量がμgレベルのミネラルを微量元素といい、セレン(Se)を含めて5種に及ぶ。

生体においてセレンの多くは、アミノ酸成分としてたんぱく質に存在している。セレンはマクロミネラルの一つである硫黄(S)と化学的に類似していて、セレノシステイン、セレノメチオニンなどのアミノ酸が存在する(図2)。セレノリン酸キナーゼの作用で産生されるセレノリン酸はセレノシステインの合成に用いられる。

セレンは食事摂取により体内に取り込まれるが、動物性からはセレノシステイン、植物性からセレノメチオニンとして摂取される。セレノシステインでは、多くはセレン酸塩または亜セレン酸塩として小腸で吸収され、吸収率は50%以上である。分子中にセレノシステインを10分子含むたんぱく質であるセレノプロテインPは、ヒトではSEPP1遺伝子にコードされている。このセレノプロテインPと細胞外のGPx、とくにGPx3は血漿中で主に確認されるセレノシステイン含有たんぱく質である。セレノプロテインPの特異的受容体としてアポリポ蛋白E受容体(ApoER2)が同定されていて、脳および精巣に発現している⁷⁾。小腸吸収後のセレンの主な動態は図3のとおりである。

一方、腎臓ではLDL受容体ファミリーの一つでありマルチリガンドレセプターであるメガリン受容体がセレノプロテインPの取り込みに寄与している⁷⁾。メガリン受容体は腎臓の主に近位尿細管に発現していて、本来は腎毒性物質の制御、β2-ミクログロブリンの代謝などに貢献していることから慢性腎臓病(CKD)の進行を抑える働きがあるとされている。体内のセレンは主に排泄によってホメオスタシスがコントロールされている。すなわち食事によるセレン摂取が多くなれば、セレンの尿排泄も増加する。またセレンの揮発性成分

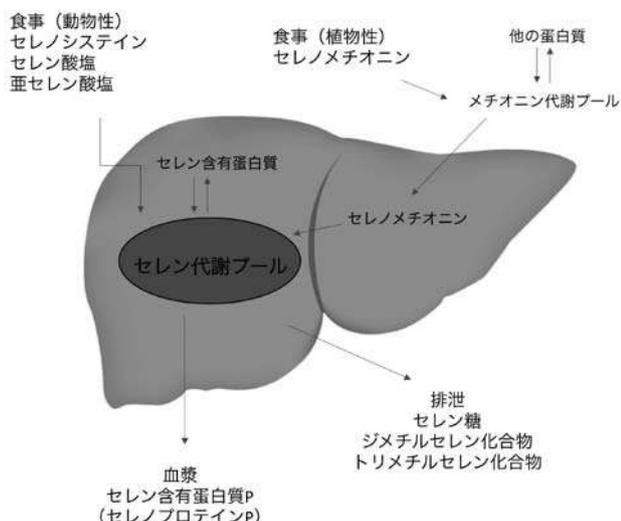


図3 セレン小腸吸収後の主な動態

が呼気中出现するが、これはセレンの多量摂取の際に重要な排泄経路となる。メチル化されたセレンは尿または呼気に排泄される。しかしながら便中へのセレン排泄については明らかでない。尿中の主なセレンはメチル化セレン糖であり、その代表が1-β-メチルセレン-N-アセチル-D-ガラクトサミンであり、主に肝臓で合成される。さらに尿排泄の一部はトリメチルセレンである。一方、呼気中にはジメチルセレンがみられる。

セレンは以上のような生体での代謝を示すが、生体内においてヒトには25種類のセレン含有たんぱく質遺伝子が同定されている(表5)⁸⁾。これらの遺伝子から合成されるセレン含有たんぱく質にはセレンシステイン対、セリン対、あるいはスレオニン対

表5 ヒトのセレン含有蛋白質の種類

遺伝子名	Selenoprotein	Chromosomal location (number of exons)	Sec location in protein (length of protein)	Selenoprotein structure	
セレン含有蛋白質15	SEP15	15kDa	1p22.3 (5)	93 (162)	
1型ヨードチロニン脱ヨウ素酵素	DIO1	DIO1	1p32.3 (4)	126 (249)	
2型ヨードチロニン脱ヨウ素酵素	DIO2	DIO2	14q31.1 (2)	133 (265)	
3型ヨードチロニン脱ヨウ素酵素	DIO3	DIO3	14q32	144 (278)	
細胞GPX	GPX1	GPX1	3p21.31 (2)	47 (201)	
胃腸GPX	GPX2	GPX2	14q23.3 (2)	40 (190)	
細胞外GPX	GPX3	GPX3	5q33.1 (5)	73 (226)	
リン脂質ペルオキシドGPX	GPX4	GPX4	19p13.3 (7)	73 (197)	
臭気物質代謝GPX	GPX6	GPX6	6p22.1 (5)	73 (221)	
セレン含有蛋白質H	SELH	H	11q12.1 (4)	44 (122)	
セレン含有蛋白質I	SELI	I	2p23.3 (10)	387 (397)	
セレン含有蛋白質K	SELK	K	3p21.31 (5)	92 (94)	
セレン含有蛋白質M	SELM	M	22q12.2 (5)	48 (145)	
セレン含有蛋白質N	SEPN1	N	1p36.11 (12)	428 (556)	
セレン含有蛋白質O	SELO	O	22q13.33 (9)	667 (669)	
セレン含有蛋白質P	SEPP1	P	5p12 (4)	59, 300, 318, 330, 345, 352, 367, 369, 376, 378 (381)	
メチオニンR/Sルオキシリダクターゼ	SELR	R	16p13.3 (4)	95 (116)	
セレン含有蛋白質S	SELS	S	15q26.3 (6)	188 (189)	
セレンリン酸合成酵素	SEPHS2	SPS2	-	60 (448)	
セレン含有蛋白質T	SELT	T	3q24 (6)	36 (182)	
細胞質チオレドキンリダクターゼ	TXNRD1	TR1	12q23.3 (15)	498 (499)	
チオレドキン/グルタチオンリダクターゼ	TXNRD2	TR2	3q21.2 (16)	655 (656)	
ミトコンドリアチオレドキンリダクターゼ	TXNRD3	TR3	22q11.21 (18)	522 (523)	
セレン含有蛋白質V	SELV	V	19q13.13 (6)	273 (346)	
セレン含有蛋白質W	SEPWI	W	19q13.32 (6)	13 (87)	

文献 8 より改変引用

として存在していて、酸化還元酵素として作用する。このなかの7種が小胞体に局在していて、たんぱく質のフォールディングや分解に関与していることが示唆される。これらのセレン含有たんぱく質は大きく6グループに分類される。チオール還元反応関連セレン含有たんぱく質としてGPxにはGPX1, GPX2, GPX3, GPX4, GPX6, チオレドキシニンリダクターゼ(TR)にはTXNRD1, TXNRD2, TXNRD3とその他のU-Cモチーフ酸化還元酵素(SEP15, SELH, SELM, SELO, SELT, SELV)などがある。細胞膜セレン含有たんぱく質には、SELI, SELK, SELSがある。甲状腺ホルモン代謝関連酵素には、DIOとしてDIO1, DIO2, DIO3がある。筋セレン含有たんぱく質はSEPN1とSEPW1である。その他は、SEPHS2がセレノシステイン合成酵素、セレノプロテインPが輸送セレン含有たんぱく質である。

2) セレンの働きと欠乏症の病態

GPxは過酸化水素や脂肪酸由来などのヒドロペルオキシドを異化し、これらの酸化ストレスから細胞を保護する。セレンの欠乏によりGPx活性が低下するが、脳のGPxはセレン不足の状態でも比較的維持される。一方、肝臓や血漿のGPx活性はセレンの供給量に鋭敏であり、必要なセレン摂取量の設定のためのマーカーとして有用である。DIOは全てセレン含有たんぱく質であり、活性型甲状腺ホルモンであるトリヨードサイロニンの濃度調節に関わることが示唆される。TRは種々の酵素蛋白に還元供与することから酸化防御酵素として働く。肝臓でのTR活性はセレン欠乏で低下する。セレン含有たんぱく質Pおよびセレン含有たんぱく質Wの濃度もセレン欠乏で低下する。セレン含有たんぱく質Nの遺伝子SEPN1の変異は先天性筋ジストロフィの原因となる。

3) ヒトにおけるセレン欠乏と過剰による特徴的な病態

セレンは抗酸化作用や抗炎症作用から活性型甲状腺ホルモンの合成にいたるまで多様な作用に関与する。セレンの摂取不足は免疫力の低下や認知障害を含め、死亡率を高めるとされている⁹⁾。セレン摂取の増加は男性の抗ウイルス能や女性の生殖能の保持さらには自己免疫性の甲状腺疾患のリスク低下に寄与するとされてい

る。しかしながら、がんや2型糖尿病などの死亡率等へのセレン摂取量の影響は明らかなU字型の関係にある。総じて、セレン等の栄養摂取不良な場合にはセレンの補充が健康的利益をもたらすが、セレンの摂取が恵まれている場合はセレンの追加補充は悪影響のリスクがある(図4)。

(1) カシンベック病(Kashin-Beck病)

カシンベック病はセレン摂取不足がもたらす中華人民共和国の風土病の一つであり、チベット自治区東部を中心にみられる。主に思春期・青年期に発症する骨関節炎で、軟骨細胞の壊死等により低身長と関節変形および運動機能障害がみられる。しかしながらセレン投与による症状改善がみられないことから、穀物中マイコトキシン(カビの二次性代謝産物、カビ毒)、その他のミネラルの不均衡など、別の成因がセレンの異常と同時に関与している可能性も推察される。

(2) 克山病(ケシャン病, Keshan病)

克山病は心筋障害を主徴とする中国の風土病の一つで、1935年に中国黒竜江省克山県で初めて発見された疾患である。比較的貧困な山岳部や農村で発生し、小児や妊産婦・若年女性での発生率が高い。急性心不全、あるいは慢性に経過して中等度以上の心不全を呈する。セレンの補充(亜セレン酸の週1回、0.5~1mg経口による予防的投与)は克山病の予防に有用であるが、心不全発症後ではセレン補充の効果は少ない。克山病の発症地域では、ビタミンEの摂取量が少なく、たんぱく質

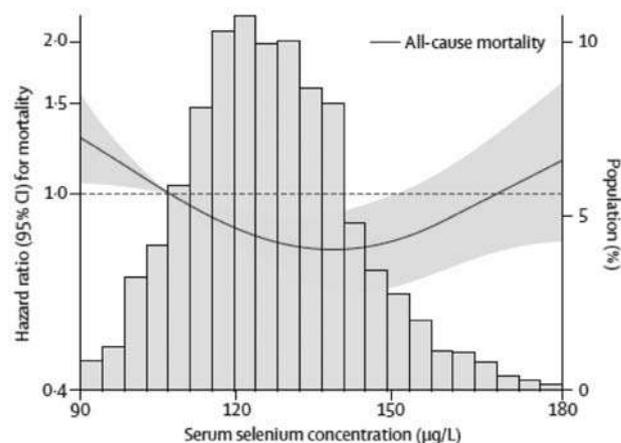


図4 成人のセレン血清濃度と全死亡率との関係 (US Third National Health and Nutrition Examination Survey)

文献8より改変引用

の摂取など他の栄養摂取も不足しているため、複数の栄養不足が重なって症状が出現している可能性がある。セレンやビタミンEの摂取不足による免疫力低下がコクサッキーウイルス感染を発症させ、その結果心筋症さらには心不全の悪化を引き起こしている可能性も示唆されている。

(3)糖尿病

セレンは、インスリンの細胞内情報を伝達し、血糖を低下させる働きがある。糖尿病患者にセレンを補給すると、細胞内でのインスリンの情報は順調に伝達され、血糖値およびHbA1c値が低下する。セレンが不足している人にとっては追加摂取が有益だが、逆に食事からセレンを十分に摂取している人にはセレンサプリメントの摂取が有害となる可能性があり、2型糖尿病発症リスクを高める恐れがある。

(4)高血圧・脂質異常症

セレンと高血圧症に関する疫学的観察研究をまとめた論文では、セレン状態と高血圧発症頻度との間に関連はないと結論されている。一方、大規模な横断研究は、血清セレン値と血清コレステロール値と中性脂肪値の関連がU字型であることを示している。

(5)動脈硬化・心血管疾患

先に示したように、セレンはGPxに必要であることから、セレンは抗酸化作用を発揮する。このため、セレンが不足すると動脈硬化の原因になる可能性があるが、糖尿病、脂質異常症、高血圧などへのセレンの影響に不確定要素が多く、セレンの摂取が心血管疾患の予防に役立つかは不明である。

(6)がん

セレンの抗酸化作用が余分な活性酸素を分解し、がん細胞の発生や増殖を抑制すると考えられている。活性酸素や過酸化脂質は細胞を傷つけるため、セレンの不足はがんのリスクを高める可能性がある。疫学研究では、セレンの摂取量が、大腸がん、前立腺がん、肺がん、膀胱がん、皮膚がん、食道がん、胃がんのリスクを減らす結果が報告されている。さらには、セレン含有パン酵母で200 μg /日のセレンを6年間摂取すると、前立腺がんリスクが52～65%低下することが知られている。しかしながら、これらの利益は元々セレン摂取量が少ない対象者、さらには栄養不良の傾向にある対象

者に認められており、栄養が十分な対象者では効果がないことも確認されている。

以上のなかで(3)～(6)は代表的な高頻度の疾患について概説したが、Raymanのレビュー⁹⁾によるところでは、セレンの追加摂取はセレンが不足している場合にのみ有益であり、血中セレン濃度が低い人たちを対象にセレンの補充を検討していく必要がある。血清セレン値が12.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上の場合にはセレンサプリメントを摂取すべきではないことが示されている。一方、12.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満の場合にはセレンの補充がリスクなく多様な健康的利益をもたらす。そのためにも、必要に応じて血清セレン値を測定することは予防医学または臨床栄養学的に、あるいは治療学的に重要である。

Ⅱ. 末期腎不全患者におけるセレン欠乏症

1. 末期腎不全患者におけるセレン欠乏症の疫学

保存期腎不全患者および透析患者における血清セレン値が健常人に比べて低下していることは1960年代から数多く報告されている¹⁰⁾。2009年にTonelliらが行ったメタアナリシスでは、46のコホート研究、2,939名の患者を対象とした解析で、慢性腎臓病(CKD)患者において血清セレン値が明らかに低下していることが示された¹¹⁾。カナダの198名の血液透析(HD)患者において正常値未満の患者は1.8%以下であったという報告もあるものの¹²⁾、血清セレン値が低下していることを報告した研究が多数あり、透析患者を含むCKD患者において血清セレン値が低下していることは明らかである。しかしながら低下の程度は報告によって異なり、日本臨床栄養学会の定めた成人の診断基準である10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を下回る報告や¹³⁾、それ以上ではあるが健常人より低いとする報告¹⁴⁾が混在している。また低下に関連する因子としても、それを認めないという報告¹⁵⁾から、年齢、透析歴^{14,16)}が関連する報告までさまざまであり、詳細な部分については母集団によって異なるものと考えられる。

2. 末期腎不全患者におけるセレン欠乏の原因

1) たんぱく質制限食

これまで報告された透析患者のセレン欠乏症の原因を表6にまとめた。透析患者および慢性腎臓病(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。たんぱく質を過剰に食べると、CKDおよび透析患者では糸球体の輸入細動脈が拡張して糸球体内の細い血管の内圧が上昇し、蛋白尿、腎機能障害を引き起こす¹⁷⁾。それゆえ臨床現場では、CKD患者に対してたんぱく質摂取量を1日40gに減らすこと、透析患者には1日60gに制限することが指導されている。たんぱく質摂取量の減少によってセレン摂取量が減ることが示されている。また高リン血症は低カルシウム血症と相まって副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone, PTH)を過剰に分泌させる二次性副甲状腺機能亢進症を引き起こす¹⁸⁾。PTHは骨や靭帯に沈着しているカルシウムを分離させることによって血清カルシウム濃度を上昇させる。その結果、透析患者は骨折しやすく靭帯が切れやすくなる。これをmineral and bone disorder (MBD)または線維性骨炎、腎性骨異常栄養症と呼ぶ。また高リン血症によってPTHが上昇することにより血管壁にカルシウム沈着が起こりやすくなり、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、脳出血をきたす。それゆえ臨床現場ではCKD患者および透析患者は食事のリンの摂取量も減らすように指導されている。リンを含む食品はセレンも多く含むので、以上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、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、上腕三頭筋の周囲長、筋肉量とが正の相関をしていることを報告している¹⁹⁾。平田らは腎機能正常者(25人)、CKD患者(血清クレアチニン 3.0 mg/dL以上で透析に至っていない患者、13人)、HD患

者(53人)、腹膜透析(PD)患者(25人)の血清セレン値を比較した。正常者と比較して、3種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²⁰⁾。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、傷害された糸球体基底膜を通過して除去されることが推測された。

2) 透析のダイアライザーからセレンは喪失するか

藤島ら²¹⁾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。これにより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。このようにHDのダイアライザーからセレンが喪失するという報告が世界の主流となったが、その一方でダイアライザーから喪失しなかったという研究もある。Koenigら²²⁾の研究では、HD中の患者においてダイアライザーの入口と出口で測定したセレン濃度は全く同じであることが示された。それゆえダイアライザーの膜への吸着や、ダイアライザーからの濾過が関与するという機序はこの研究からは否定的である。

3) セレンの体内分布の変化

先述のKoenigら²²⁾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となった。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ヵ月間投与した。その結果、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週目からだった。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

表6 透析患者のセレン欠乏の原因

食事たんぱく質の摂取減少に伴うセレン摂取低下
貧血
セレン結合蛋白の減少
セレン必要量の増加
尿への排泄が増加 (糸球体基底膜の透過性が高くなるため)
透析ダイアライザーの膜からの喪失 (賛否両論ある)

生体内のセレン分布の変化

文献 20, 21, 24 を改変引用

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いるため血清セレン値が低値になっていると考えられた²²⁾。Richardら²³⁾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。血漿中の亜鉛濃度とZn-Cu superoxide dismutaseも低かった。脂質過酸化を示す血漿中のTBARS濃度は正常値よりも高かった。HD患者にセレンを週3回20週間点滴すると、血漿セレン濃度は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週からだった。しかし増加したとはいえ20週でも血漿GPxは正常値の半分であった。血漿セレン濃度が正常化したのに血漿GPxが正常より低かった理由は不明である。さらに血漿中セレン濃度とGPx濃度とが正相関し、GPxと酸化ストレスのマーカー、2-Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)とは負の相関を示した。以上の結果から、血漿中のGPxの動態は、赤血球中のGPxと異なることが明確に示された。セレノプロテインの多くが腎臓で合成される^{24,25)}。血清GPxは近位尿細管の上皮細胞で合成され、DIOは尿細管の血管側で合成される。それゆえCKD患者や透析患者ではセレノプロテインが低下する。

表7にHD患者において血漿セレン濃度が正常化した

表7 HD患者においてセレン補充により血漿セレン濃度が正常化したのに、血漿GPx活性は正常化しなかった理由

GPxが透析膜に吸着した透析液に漏れた透析で除去されない尿毒症物質が、血漿GPx活性を低下させた
活性化した好中球が産生する物質が、GPx活性を低下させた

文献 23 を改変引用

のに、血漿GPx活性が正常者より低かった理由をまとめた。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する。これらセレンの体内分布異常の原因として、急性炎症反応、サイトカイン、代謝性アシドーシス、電解質異常、副甲状腺機能亢進症があげられる。またセレンの体内分布の変化や抗酸化作用の低下は、HDという治療のせいではなく、腎不全という病態によるものだとも考えられる。

3. 末期腎不全患者におけるセレン欠乏症の臨床症状

1) 透析患者におけるセレン欠乏症の背景

セレン欠乏症に一般的に認められるとされる症状は、心疾患、感染症、甲状腺機能障害、悪性疾患、皮膚症状、筋肉症状などである。これらは透析患者にも広く認められる症状である。すなわち透析患者においては、炎症、酸化ストレスが著明であるために低栄養、動脈硬化、感染症、がんの発症が多く認められるが、その原因としてセレン欠乏症が考えられる。Saleiら²⁶⁾は、低栄養の指標であるsubjective global assessment (SGA) スコアや、低栄養と炎症の指標であるmalnutrition-inflammation score (MIS)がセレン補充によりどう変化するかを評価した。HD患者29人に200 μ gのセレン(セレンの豊富な酵母)を毎日12週間経口投与したところ、SGAスコアとMISはプラセボ群と比較して有意に低下し、栄養状態が改善したことが示された。セレン補充群のMDA濃度とインターロイキン-6は、プラセボ群よりも低かった。血清アルブミン、ヘモグロビン、高感度CRP、LDLコレステロールはプラセボ群と差がなかった。このように透析患者のセレン欠乏症の臨床研究は

表8 透析患者のセレン欠乏症(症例報告)

報告年	年齢	透析法	栄養	発症時 血清セレン値	転帰	要回復期間 (月)	症状
2001年	27y	腹膜透析	EN+TNP (27ヶ月)	2.5 μ g/dL 以下	回復	3	心筋症 (皮膚症状なし, 筋症状なし)
2016年	62y	血液透析	通常食, 短腸症候 群あり	8.1 μ g/dL	回復	3~4	心筋症 (皮膚症状なし, 筋症状なし)

児玉浩子 他²⁾より引用

比較的多数認められるが、その一方で症例報告は現在までに表8に示される症例が認められるのみであり、いずれもセレン欠乏症に伴う心疾患の報告である。下記に各症状の詳細を記すが、一部はセレン欠乏症の診療指針2018年を参考とした²⁾。

2) 心疾患

セレノプロテインであるGPxは、過酸化水素やリン脂質過酸化物をグルタチオンの存在下で還元することで抗酸化作用を示すことで、広範囲にわたり酸化ストレスに対する防衛因子として心筋保護に作用すると考えられている²⁾。動物実験において、GPx遺伝子過剰発現マウスに心筋梗塞を作成すると梗塞後リモデリングや心不全が抑制され生存率が改善したとの報告がある²⁷⁾。

透析患者への心疾患に対するセレン補充療法の有用性については、鈴木ら²⁸⁾は透析患者へのセレン投与の有用性に関しては一定の見解が得られておらず、心血管系障害の進行程度によりその効果が異なってくる可能性があるとして述べている。有効性を認めた症例報告を2症例示す。1例目はPD導入後、硬化性腹膜炎を合併したため血液透析に移行、栄養管理は中心静脈栄養(TPN)あるいは経腸栄養剤のみで行われていた症例²⁹⁾である。心不全症状が出現、血清セレン値 $2.5 \mu\text{g/dL}$ 未満によりセレン欠乏による拡張型心筋症と診断され、その後セレン投与により心不全症状、左室駆出率の改善が認められた。2例目はクローン病による小腸切除術後に短腸症候群となり、さらに腎不全から維持血液透析導入後、左室心機能障害が認められた症例³⁰⁾である。血清セレン低値($8.1 \mu\text{g/dL}$)とアルギニン値低下(54.6nmol/ml)によりセレンとアルギニンの補充が行われ、心機能の改善に至った。

わが国の慢性透析療法の現況によると³¹⁾、維持透析患者における死因の第一位は心不全であり、その割合は男性23.2%、女性25.6%となっている。CKD保存期の段階より心血管疾患の合併率は高く、様々な要因の関与が推定される。セレン欠乏がその要因の一つであり、セレン投与が心血管疾患合併に有効に働き、透析患者の生命予後改善につながる可能性がある。今後更なる検討が必要と考える。

3) 動脈硬化

セレン欠乏症における抗酸化作用の低下すなわち酸化ストレス亢進は、透析患者における動脈硬化の重要な原因の一つであり、冠動脈疾患やそのための死亡につながる。1万500人を対象としたアメリカの大規模栄養調査NHANES研究(Third National Health and Nutrition Examination Survey)では、腎不全患者は冠動脈疾患による死亡のハザード比が1.64と有意に高く、血清セレン低値ではそのハザード比は1.26と高い傾向にあった。さらに、血清セレン低値と腎不全が両方ある患者では、冠動脈疾患による死亡のハザード比が2.06(95%信頼区間=1.13-3.75)と有意に高かった²⁰⁾。

4) 感染症

セレンと感染症の罹患率に関する大規模な検討はこれまで行われていないが、セレンとウイルス感染・真菌感染・寄生虫感染との関連を示す報告が散見される³²⁾。一例としてヒト免疫不全ウイルス(HIV-1)感染者でセレンとの関連が報告されている。また克山病患者からコクサッキーウイルスが検出されたとの報告もある。一方これまでの研究でセレンの抗酸化作用・免疫機能への関与が示されており、適切なセレン摂取が細胞性免疫・液性免疫の維持機能に必要であるとされている³³⁾。その機序として①免疫反応において中心的な役割を果たす転写因子の一つであるNF κ Bの活性化調節、②T細胞活性調節などが報告されている。田中らは³⁴⁾透析患者において、免疫反応を抑制するインドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼと血清セレン値に負の相関を認め、NK細胞活性との関連を報告している。透析患者を対象とした報告に岩手県の血液透析患者を対象としたコホート研究、KAREN研究(Kaleidoscopic Approaches to Patients with End-stage Renal Disease Study)では血清セレン低値が総死亡率、特に感染症死亡のリスク要因となる可能性が示唆されている³²⁾。

維持透析患者における死因の第二位は感染症であり、その割合は男性21.8%、女性19.6%となっている³⁰⁾。透析患者では、以前より尿毒症症状の一つとして易感染性・免疫力の低下がいわれており、様々な要因の関与が考えられる。セレン欠乏がその要因の一つとなっている可能性は高く、先のKAREN研究では血清セレン

値が高い程、感染症死亡の危険が低いという結果を踏まえると、透析患者においてセレン値を測定し、低値の透析患者に対し適切なセレン補充を行うことが、透析患者の感染症死亡のリスクを減らす可能性があると思われる。

5) 甲状腺機能障害

甲状腺ホルモンの代謝はセレノプロテインであるDIOの作用に依存しており、DIOはタイプ1, 2, 3(D1, D2, D3)の3つの酵素で構成されている。プロホルモンであるチロキシン(T_4)は、それ自身も活性を持つが、活性型のトリヨードサイロニン(T_3)への変換は脱ヨウ素化反応を触媒するD1またはD2により行われる。また T_4 はD3により触媒される脱ヨード化により不活性化(reverse T_3)される。更に、 T_3 及びreverse T_3 はD1によって不活性型のジヨードサイロニン(T_2)となる。新生児や小児におけるセレン欠乏における発育・発達遅滞はこれら甲状腺ホルモンの代謝異常に関連して起こるものと考えられている²⁾。

透析患者における甲状腺ホルモン値については、すでに多くの報告がされている。 T_3 , free T_3 濃度は低値を、 T_4 , free T_4 は正常から軽度低値を呈することが多い。一方甲状腺刺激ホルモン(TSH)はほぼ正常の値を示す。これらの変動は、消耗性疾患や慢性腎不全で認められる生体反応(異化作用抑制)と考えられている。低 T_3 症候群(non-thyroid illness, euthyroid sick syndrome)と呼ばれる病態であり通常ホルモン補充治療の対象とならない。TSH値が明らかに上昇している場合($10 \mu U/ml$ 以上など)は甲状腺ホルモンの補充が必要となる。

少数例であるが($n=10$)透析患者におけるセレン投与前と投与2, 6ヵ月後の甲状腺ホルモンの変化をみた報告³⁵⁾では、セレン投与によりTSH濃度は有意な低下、free T_3 値は有意な上昇を認めている。この結果は低 T_3 症候群を呈する透析患者にセレンを投与することでホルモン濃度の改善を期待できる反面、異化亢進を助長する可能性も考えられ今後の検討が必要と思われる。

6) 悪性腫瘍

セレン欠乏が悪性腫瘍と関連するメカニズムとして、セレンの抗酸化作用が余分な活性酸素を分解し、がん

細胞の発生や増殖を抑制すると考えられている。またセレン欠乏に伴う免疫力低下も悪性腫瘍のリスクを高める原因となると想定される。腎不全患者のがんの有病率は高いという報告がある³⁶⁾。透析患者において血球のDNA損傷はがんの原因になると報告されている。Zacharaら³⁷⁾の研究では、30人のHD患者において血漿セレン濃度とGPxの血漿中含有量は腎機能正常者よりも低かった。そして白血球中のDNA損傷度は腎機能正常者よりも3倍高かった。22人のHD患者に $200 \mu g$ のセレン(セレンの豊富な酵母)を3ヵ月間毎日、経口で補充し、20人のHD患者にはプラセボを補充した。セレン補充の1ヵ月後から、血漿セレン濃度はプラセボ群よりも高くなった。セレン補充3ヵ月後に、HD患者の白血球中のDNA損傷度は有意に減少し、正常腎機能者よりも低下した。セレン欠乏はGPx活性低下を招き、DNA損傷からがんの発症につながる。HD患者においてセレン補充で白血球のDNA損傷が低下したことから、がん発症を予防できる可能性がある。本邦での透析患者の血清セレン値の報告はおおよそ $10.0-13.3 \mu g/dL$ の範囲^{15, 38, 39)}であり我々が血液透析患者231名に行った調査では血中セレン濃度は平均 $8.95 \mu g/dL$ であった。今後透析患者において血清セレン値低値の対象に関する大規模な前向き研究・介入研究が行われれば、透析患者の血清セレン値と悪性腫瘍との関連が明らかとなる可能性は十分考えられる。

7) 皮膚症状

一般的に頻度が高いセレン欠乏症の皮膚症状として、爪の白色化が知られている。現在までの症例報告をまとめたものをセレン欠乏症の診断指針2018²⁾から抜粋した(表9)。全ての指趾で症状が認められるが、全症例セレンの補充にて症状の改善が得られている。爪白色化について、稲宮ら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⁴⁰⁾。その他、毛髪変化(茶褐色化、巻き毛、脱毛)が6例報告されており、いずれの症例もセレン補充にて症状が改善している。小児の症例では口囲、陰部に皮膚炎が認められたとの報告もある。透析患者におけるセレン欠

表9 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 血中値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	転帰	要回復 期間(月)	その他のセレン欠乏症状
1994 ¹⁸⁰⁾	55y	EN	50	0.6	可逆性	不詳	
1994 ¹⁸⁰⁾	62y	EN	36	1.1	可逆性	不詳	
1994 ¹⁸⁰⁾	77y	EN	23	1.8	可逆性	不詳	
1994 ¹⁸⁰⁾	78y	EN	19	0.6	可逆性	不詳	
1994 ¹⁸⁰⁾	82y	EN	18	測定限界 以下	可逆性	不詳	
1994 ¹⁸⁰⁾	74y	EN	14	測定限界 以下	可逆性	不詳	
1994 ¹⁸⁰⁾	61y	EN	9	3	可逆性	不詳	
1994 ¹⁸⁰⁾	56y	EN	7	2.7	可逆性	不詳	
1994 ¹⁸⁰⁾	62y	EN	5	3.9	可逆性	不詳	
1994 ¹⁸⁰⁾	61y	EN	4	5.1	可逆性	不詳	
1994 ¹⁸⁰⁾	53y	EN	3	5.2	可逆性	不詳	
1994 ¹⁸¹⁾	38y	EN+TPN	84	3.6	視力は 不可逆性	不詳	大球性変化・視力障害
1996 ¹⁷⁵⁾	52y	EN	108	4.3	可逆性	3	下肢筋肉痛
1997 ¹⁸³⁾	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 ¹⁸²⁾	13y	EN	156	2.5	可逆性	不詳	
2002 ¹⁸²⁾	16y	EN	36	2.5	可逆性	不詳	毛髪変化
2002 ¹⁸²⁾	23y	EN	144	4	可逆性	不詳	毛髪変化
2006 ¹¹⁹⁾	29y	EN	36	<1.0	可逆性	2	
2007 ¹²¹⁾	5y	EN	67	<2.0	可逆性	1	下肢筋力低下・赤血球大球性変化・肝機能障害
2009 ¹²²⁾	68y	TPN+食事	96	2	視力は 不可逆性	1	下肢筋力低下・大球性貧血・肝機能障害・視力障害
2010 ¹²⁴⁾	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
2010 ¹²⁴⁾	1y6m	EN	6	2.3	可逆性	不詳	
2010 ¹²⁶⁾	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

TPN: 完全静脈栄養; EN: 経腸栄養

児玉浩子 他²⁾より引用

乏に伴う皮膚症状の報告は認められないが、その理由として皮膚症状を呈している症例では血清セレン値が、測定感度以下～ $5.2 \mu\text{g}/\text{dL}$ (平均 $2.33 \mu\text{g}/\text{dL}$)であり、現在まで本邦で報告されている透析患者の血清セレン値の平均値 $10.0 \sim 13.3 \mu\text{g}/\text{dL}$ と大きく懸け離れていることが考えられる。経口から栄養を摂取し透析を行っている場合には、皮膚症状を生じる程の重度のセレン欠乏は起こりにくいものと考えられる。ただし、透析患者でセレンが欠乏していることが多いことを考えると上記のような皮膚症状が認められた際には血清セレン値のチェックを行う必要があると考えられる。

8) 筋症状

セレン欠乏症では、その症状として筋肉痛や筋力低下が多数報告されている。現在までの症例報告をまとめたものをセレン欠乏症の診断指針2018²⁾から抜粋した(表10)。筋肉症状は上肢下肢のいずれでも認められ、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。全症例が可逆的で、セレン補充後4ヵ月以内に症状は消失している⁴¹⁾。透析患者においては、セレン欠乏症によるものと思われる筋症状の報告症例は認められない。透析患者では様々な訴えを起こすことが多く、症状がマスクされている可能性、

表10 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 血中値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	転帰	要回復 期間	筋肉痛	筋力低下	その他のセレン欠乏症状
1987 ¹⁵⁷⁾	56y	TPN	3	4	可逆性	20日	四肢	四肢	
1989 ¹⁵⁸⁾	3y	TPN +食事	27	7	可逆性	不詳	下肢	下肢	毛髪変化
1991 ¹⁵⁹⁾	68y	TPN +食事	96	3	可逆性	21日	下肢	下肢	下肢神経障害
1992 ¹⁶²⁾	20y	EN →TPN	120	2.5	可逆性	不詳	四肢 ・ 背部	下肢	四肢神経障害・心不全
1992 ¹⁷²⁾	52y	TPN	24	0.8	可逆性	21日	下肢		
1992 ¹⁷²⁾	56y	TPN +食事	3	2.1	可逆性	不詳	肩	下肢	
1993 ¹⁷³⁾	25y	TPN +EN	84	0.1	可逆性	不詳	背部	四肢	
1995 ¹⁷⁴⁾	65y	EN	132	0.9	可逆性	1ヵ月	下肢		
1996 ¹⁷⁵⁾	52y	EN	108	4.3	可逆性	3ヵ月	下肢		爪白色化
1996 ¹⁷⁶⁾	63y	TPN	1	4.9	可逆性	21日		四肢	
1997 ¹⁷⁷⁾	19y	EN	82	5.2	可逆性	18日	四肢	下肢	
1997 ¹⁸³⁾	32y	TPN	60	0.4	視力は 不可逆性	2ヵ月		四肢	爪白色化・毛髪変化・大球性貧血・ 視力障害
1998 ¹⁷⁸⁾	37y	TPN	156	0.1	可逆性	4ヵ月	四肢	四肢	
1999 ¹⁷⁹⁾	11y	TPN	60	< 1.0	可逆性	不詳	下肢		
2007 ¹²¹⁾	5y	EN	67	< 2.0	可逆性	2ヵ月		下肢	爪白色化・赤血球大球性変化・ 肝機能障害
2009 ¹²²⁾	68y	TPN +食事	96	2	視力は 不可逆性	3ヵ月	下肢	下肢	爪白色化・大球性貧血・肝機能 障害・視力障害
2011 ¹²⁶⁾	40y	TPN	36	< 2.0	視力は 不可逆性	2.5ヵ月		下肢	爪白色化・毛髪変化・大球性貧血・ 視力障害
2011 ¹²⁷⁾	78y	TPN	3	8.3	可逆性	不詳		四肢	

TPN: 完全静脈栄養; EN: 経腸栄養

児玉浩子 他²⁾より引用

また筋症状が出るほどのセレン欠乏症は通常の透析患者では稀であることが考えられる。筋症状が出ている患者の血清セレン値は、測定感度以下 $\sim 8.3 \mu\text{g}/\text{dL}$ (平均 $2.81 \mu\text{g}/\text{dL}$)であるのに対して本邦の透析患者の血清セレン値の平均値は $10.0 \sim 13.3 \mu\text{g}/\text{dL}$ と報告されている。ただし、透析患者で血清セレン値が正常より低いことを考えると、原因不明の筋肉痛が認められた際には血清セレン値のチェックを行う必要があると考えられる。

4. 末期腎不全患者におけるセレン欠乏症の予後(前向きコホート研究)

透析患者はセレン欠乏症の高リスク集団の一つであり、これまでセレン欠乏の機序や疾患発症リスクについて横断的検討が報告されている。近年ではセレン欠乏症が透析患者の予後へ与える影響を縦断的に解析した報告もされている。透析患者のセレン欠乏症が入院リスクや感染症死亡リスクを引き上げ、予後の悪化や医療費増大に繋がっている可能性がある。透析患者の予後改善にむけて、セレン欠乏症に対する適切な対処方法の確立が透析臨床における新たな課題の一つとなると考えられる。

透析患者のセレン欠乏症に関して、医学文献情報

データベースを利用して文献検索を行い、その予後への影響について検討を行った。文献検索は医学中央雑誌(医中誌)およびPubMedを用いた。検索キーワードとして各々「セレン」and「血液透析」, 「selenium」and「hemodialysis」とした。医中誌では72件、PubMedでは173件が抽出され、これらの報告のうち(原著論文および会議録を含む)観察研究による予後の検討に限定すると、7編(原著4, 会議録3)が抽出された。

1) 日本人透析患者におけるセレン欠乏症の予後への影響

我が国の環境中セレンは比較的豊富とされているが、セレン非含栄養剤投与患者や透析患者等ではセレン欠乏症がみられる²⁾。日本人透析患者を対象としたセレン欠乏症の予後観察研究は、大規模コホート研究4編と小規模観察研究2編の報告があり、そのうち大規模コホートは同集団を対象としたものであり、経時的な追跡調査報告、セレン欠乏症単独と予後を解析した報告、銅や亜鉛とセレンとの比率と予後を解析した報告がある。

大澤⁴²⁾、板井ら⁴³⁾、藤島ら^{20,38)}は岩手県北部地域の1,214名の透析患者を対象とした悉皆性大規模コホートであるKAREN研究で血清微量元素濃度を測定し、3・4・5年間の追跡調査を行っている。透析患者と健常対照群において多変量調整された血清セレン値($\mu\text{g/dL}$ (95%信頼区間))の比較検討が行われており、血液透析患者のセレン濃度は有意に低く(10.3(10.1-10.5) vs. 11.7(11.4-12.1))、メタアナリシスで証明された結果¹¹⁾と矛盾しないことが確認されている¹⁴⁾。KAREN研究では最終的に5年間で1,041人の追跡調査を行い、登録調査時の血清セレン値から4分位に分けグループ間で多変量調整した総死亡数、粗死亡率、循環器死亡率、感染症死亡率、悪性新生物死亡率を比較した(表11)。死因別に見ると65%が循環器疾患死亡で、感染症死亡が25%であった。5年間の追跡データよりセレンが最も低い群は高い群より全死亡と感染症死亡が多かった(図5)。コックス回帰分析による死因別多変量調整死亡相対危険度の解析では、感染症死亡においてセレン濃度が高い群ほど死亡相対危険度は低下し($p=0.003$)、Q1と比較してQ2(HR 0.53)・Q4(HR 0.40)で有意に死亡相対危険度が低かった(図6)。これら全死亡リスクと感染症死亡が有意に高かった4分位最低値群の血清セレン値は1.84

~8.53 $\mu\text{g/dL}$ であり、セレン欠乏症の診療指針¹⁾による血清セレンの成人基準値である10.5~17.3 $\mu\text{g/dL}$ より低値であり、さらに19歳以上のセレン欠乏症診断基準(<10 $\mu\text{g/dL}$)を満たしていた。これにより、セレン欠乏症は欠乏症状のみならず生命予後悪化に関わっていたことが示唆された。板井ら⁴³⁾はKAREN研究の血液透析患者を対象に血清中銅セレン値比(Cu/Se)と死亡率との関係进行分析した。この検討ではCu/Seでの4分位で4群に分け、死亡率について性年齢調整ハザード比と多変量調整ハザード比を解析し、Cu/Seが高いほど有意に死亡率が上昇していた(trend $p < 0.05$)。

菅ら⁴⁴⁾は92名の透析患者を対象として血清セレン値と栄養指標であるGeriatric nutritional risk index (GNRI)、日常生活動作指標であるFunctional Independence Measure (FIM)、心血管疾患発症率について分析し、6ヵ月間後の変化を調査した。血清セレン値の4分位で4群に分け各群を比較した結果、Q1, Q2群(4.9-8.0 $\mu\text{g/dL}$)はQ3, Q4群(8.1-14.1 $\mu\text{g/dL}$)と比較して平均GNRIが有意に低値で、平均FIMはQ1群(4.9-6.8 $\mu\text{g/L}$)で有意に低値であった。6ヵ月後の調査ではQ2群(6.8-8.0 $\mu\text{g/L}$)でGNRIの低下が有意に大きかった。心血管疾患発症率はセレン濃度が低いほど有意に増加していた。

山谷ら⁴⁵⁾は340名の透析患者を対象とした6年間の死亡群と生存群の血清セレン値(Se)及び亜鉛値(Zn)との関連、およびSeとZnの両者低値群、一方低値群、両者普通群に分けて死亡率を分析した。その結果、観察期間中のSeとZnは死亡群で生存群より有意に低値であった。また、一方低値群は2年間で19%が死亡し、両者低値群は27%死亡していた。透析患者の血中セレンおよび亜鉛の低/下は短期の生命予後を悪化させていた。

2) 海外の透析患者におけるセレン欠乏症の予後への影響

海外での末期腎不全患者のセレン欠乏の予後への影響はカナダから1編の報告がある。

Tonelliら⁴⁶⁾はアルバータ州にて行われた透析患者前向きコホート研究で、1,278人を対象に調査開始時に血中微量元素測定を行い、6ヵ月、1年、2年の追跡調査を元に全死亡、心血管疾患罹患、全身性感染症入院、全入院事象との関連を検討した。ロジスティック回帰分析の結果、10分位に分けたトレンド解析で血清セレン

表11 血清セレン濃度で4分位に分類した各群の患者背景

Quartile groups (n)	Q1 (260)	Q2 (261)	Q3 (259)	Q4 (261)
血清セレン値 (μ g/dL)	1.84 - 8.53	8.54 - 9.99	10.00 - 11.40	11.42 - 22.62
男性, n (%)	160(63.0)	165 (65.6)	160 (63.6)	159(63.0)
年齢 (years)	65.8(12.7)*	62.0 (12.4)	61.3 (12.4)	55.6(13.0)
透析歴 (year)	6.8(6.7)	6.2 (6.0)	6.2 (5.9)	6.7(6.4)
性年齢調整平均 (95% CI)				
BMI (kg/m ²)	20.4(20.0-20.7)	20.8 (20.5-21.2)	21.1 (20.8-21.5) †	21.1(20.7-21.5) †
収縮期血圧 (mmHg)	155.0(152-158)	156.0 (153-159)	156.0 (153-159)	154.0(151-158)
血清アルブミン (g/dL)	3.7(3.6-3.7)	3.7 (3.7-3.8)	3.8 (3.7-3.8) †	3.9(3.8-3.9) †
Hb (g/dL)	10.1(10.0-10.3)	10.2 (10.1-10.4)	9.9 (9.8-10.1)	10.2(10.0-10.4)
Ht (%)	31.1(30.6-31.6)	31.6 (31.1-32.1)	30.6 (30.1-31.1)	31.4(30.9-31.9)
高感度 CRP	1.81 (1.52-2.16) †	1.13 (0.95-1.35)	1.14 (0.95-1.35)	0.94(0.78-1.12)
合併症と腎不全原疾患の性年齢調整割合				
高血圧 (%)	87.7	88.3	88.4	93.4‡
糖尿病 (%)	29.1	33.9	32.2	29.0
慢性糸球体腎炎 (%)	28.3	28.9	29.4	27.5
糖尿病性腎症 (%)	24.4	28.2	28.9	27.2
脳卒中既往 (%)	19.3	15.8	14.0	14.0
心筋梗塞既往 (%)	3.9	5.5	5.8	3.4
喫煙者 (%)	31.7	43.0‡	31.9	40.9
過去喫煙 (%)	36.0	31.5	43.2	33.8
常用飲酒者 (%)	9.0	5.5	10.3	13.4

連続変数は平均値 (標準偏差) または共分散分析による調整平均値 (95% 信頼区間) で示している。多重比較は Bonferroni 法で解析した。割合の比較は性年齢調整後にロジスティック回帰分析で解析した。* $p < 0.05$ by 1 way-ANOVA. † $p < 0.05$ by ANCOVA. ‡ $p < 0.05$ by logistic regression.

略語: BMI, body mass index; Hb, hemoglobin; Ht, hematocrit

文献 38 より改変引用

値は2年死亡 ($p < 0.001$), また全入院事象 ($p = 0.001$) と逆相関していた。また, 10分位最低値群と他群を比較した結果, 最低値群の2年死亡オッズ比は3.43 ($p < 0.001$) と高値であった。これによりセレン欠乏症は透析患者において全死亡と入院事象の独立危険因子であることが示唆された。

European Best Practice Guidelines (EBPG) が2007年に発表したEBPG guideline on nutrition⁴⁷⁾では, 介入研究を根拠としてすでに血液透析患者へのセレン欠乏の有症状患者に対するセレン摂取を推奨している。一方, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) が発表したClinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy:2015 Update⁴⁸⁾では, セレン欠乏への介入推

奨はまだない。この様にガイドライン間でセレンの扱いが異なるのは, 人種差は元より, セレン環境や透析環境, 透析患者予後が異なる地域間でセレン欠乏の対策は異なることが影響している可能性がある。

2編の大規模コホート研究により透析患者のセレン欠乏が全死亡リスクを上昇させることが示唆された。また, 日本人透析患者の検討ではセレン欠乏が死因第2位である感染症死亡リスクを上昇させており, セレン欠乏の是正が透析患者予後改善へつながる可能性が考えられた。透析患者におけるセレン欠乏症が生命予後に与える影響の検討は国内外を見渡してもまだ少ないため, 今後も更なる検討が期待される。

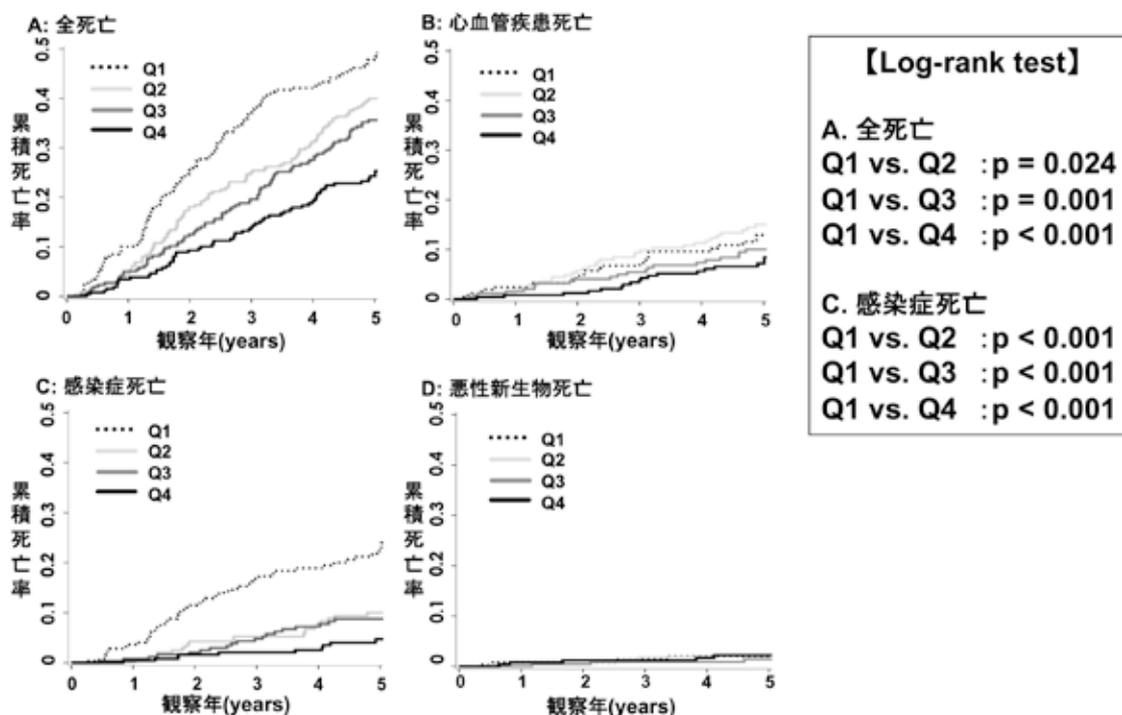


図5 死因別累積死亡率の各群での比較

文献 38 より改変引用

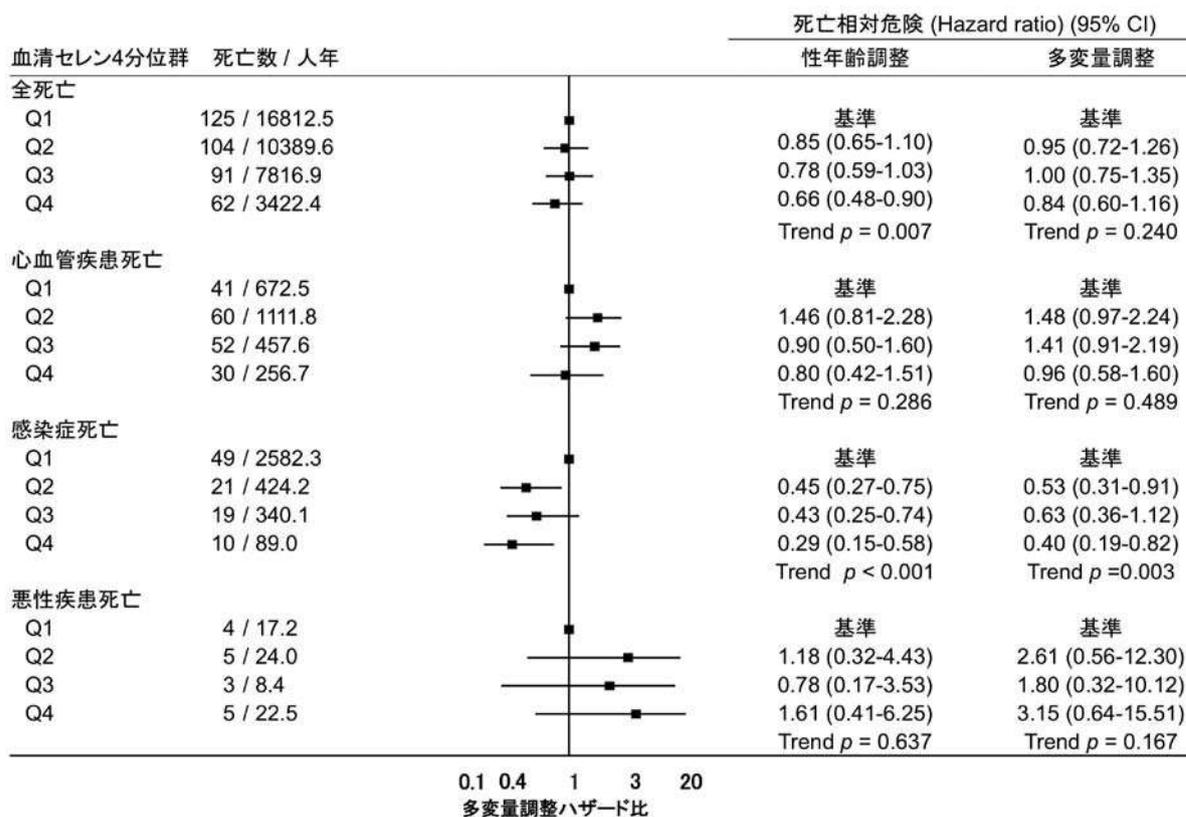


図6 死因別多変量調整死亡相対危険度

文献 38 より改変引用

5. 末期腎不全患者におけるセレン欠乏症の治療(介入試験)

セレンは生体にとって必須の微量元素で、セレノプロテインの構成成分として生理作用を発揮する。日本人のセレン推奨量(食事摂取基準2015年版)は、18歳以上では、男性30 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、女性25 $\mu\text{g}/\text{日}$ である一方、食事からの平均摂取量は約100 $\mu\text{g}/\text{日}$ である。セレンは藻類、魚介類、肉類、卵黄等に豊富に含まれ、日本では通常の食事をしていれば不足することはない。その一方で、海外ではセレン欠乏症に高い注目が注がれている。本邦では上記地域的な事情よりあまり注目を浴びてこなかったが、完全静脈・経腸栄養施行の患者の増加とともにその欠乏の病的意義が注目され、近年日本臨床栄養学会主導でセレン欠乏症の診断指針が発表された。またセレン欠乏症の存在は腎不全、特に末期腎不全、維持透析患者に認められることは本邦においても報告されていたが、その対応に関しては全く未解決である。そこで本稿ではこれまでの介入試験の経緯を述べる。

1) セレン欠乏症に対する注目

10年前よりセレン欠乏に対し注目が集まり、適切に生体内のセレン濃度を保てば、健康を維持できるという考えが高まってきた⁹⁾。その大きな要因となったのは3つの大規模な観察研究で血清セレン高値が低死亡率にかかわるといふものである⁴⁹⁻⁵¹⁾。1988年から12年間、13,887名の健常米国人を2000年まで観察した3次NHANES研究では2006年末までの延長で血清13.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ までが死亡率の低下が認められ、それ以上では逆に死亡率の上昇が認められた⁴⁹⁾。2005年に発表された9年間の前向き観察研究であるEVA study (Epidemiology of Vascular Ageing study)では1,389名のフランスの高齢者のコホートを観察し、血清セレン値低値の群(平均8.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$)では全死亡及び悪性新生物による死亡と有意に関連が認められた⁵⁰⁾。2006年にはボルチモア在住の女性高齢者において血清セレン値が5年後の死亡の予測となることも報告された⁵¹⁾。これらの結果により、血清セレン値を適正に保つことが寿命にとって重要と考えられ、特に米国ではセレンのサプリメントが普及した。

2) 末期腎不全患者以外のセレン臨床研究の概要

(1) 心血管疾患

セレン欠乏症で最も有名なものは中国の地方病である克山病(Kashan disease)である。この拡張型心筋症に似た心疾患はセレン補充により一部回復する。またセレンは抗酸化作用を有するが故、動脈硬化や虚血性心疾患の発症予防に有効であることが考えられる。25の観察研究のメタアナリシスでは、心血管病の発症および心血管死に血清セレン低値がリスクであることが証明されている⁵²⁾。さらにUK PRECISE研究(United Kingdom PREvention of Cancer by Intervention with Selenium)では501名の血清セレン低値の老人に対し、セレン100 μg および200 μg をhigh-selenium yeastとして6ヵ月にわたり補充をしたところ総コレステロール値、non-HDLコレステロール値が有意に低下したことが報告され、心血管病予防に有効である可能性が示唆された⁵³⁾。しかしながら1983年から1996年に施行されたNPC研究(Nutritional Prevention of Cancer Trial)の患者の中から心血管合併症を有しない患者を無作為抽出し、200 $\mu\text{g}/\text{日}$ のセレンの補充が心血管事故の1次予防に有効であるかが検討されたが、有意な効果は認められなかった⁵²⁾。2次予防或いはハイリスク症例で血清セレン低値が顕著な患者がセレン補充の候補になるのかもしれない。

(2) 抗腫瘍効果

セレンで最も研究され、期待されているのが抗腫瘍効果である。前向きのコホート研究では血清セレン高値が肺、膀胱、直腸、結腸、肝臓、食道、胃、甲状腺、前立腺の各がんに対し、リスク低下をもたらしているという結果が報告されている⁹⁾。米国でのNPC研究はメラノーマ以外の皮膚がんの既往のある1,312名の健常人に対し、200 $\mu\text{g}/\text{日}$ のセレン(yeast)の4-5年の補充が皮膚がんの再発を抑制するかどうかを検討した大規模な介入研究である。皮膚がんの再発に有効性は認められなかったが、がんによる死亡、それ以外のがんの発症は有意に抑制した。しかしながら、その後の解析では血清セレンの基礎値が10.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満の被験者では有意差が認められないという結果が報告された。その一方で血清セレン値が12.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上の群では有意

ではないが、前立腺がんの発症が増加していることも明らかとなった⁵⁴⁾。その他、前立腺がんの発症に関する大規模介入試験SELECT研究(Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial)でも同様に有効性が認められなかった⁵⁵⁾。こうした研究で現在ではセレン補充の対象患者は限定したものにすべきという考え方となっている。

(3) 免疫機能

セレンには免疫担当細胞特にT細胞の刺激効果があることが知られている。その効果を期待して先述のがんに対する栄養療法として補充療法が試みられている。

アリゾナ州の高齢者に400 μ g/日のセレンを酵母として毎日内服させると、T細胞の数が27%増加することが報告されている⁵⁶⁾。ベルギーの高齢者に対し、100 μ g/日のセレンを酵母として6ヵ月内服させると、抗原刺激に対する抗体産生が亢進することも報告されている⁵⁷⁾。

3) 末期腎不全患者におけるセレン補充

保存期腎不全、末期腎不全患者のセレン欠乏症に関しては1980年後半から30年近く関心が集まっている。末期腎不全におけるセレン欠乏症の存在が注目され、い

表12 透析患者におけるセレン介入試験(その1)

論文	Kidney Int Suppl. 1989 Nov; 27:S274-7.	Biol Trace Elem Res. 1993 Nov-Dec; 39 (2-3) :149-59.	Biol Trace Elem Res. 1996 Dec; 55 (3) :221-30.	Wien Klin Wochenschr. 1997 Jan 17; 109 (1) :13-9.	J Ren Nutr. 2000 Jan; 10(1) :16-23.
年代	1989年	1993年	1996年	1997年	2000年
場所	フランス	フランス	イタリア	オーストリア	米国, オハイオ州
対象	血液透析	血液透析患者	血液透析患者	血液透析患者	血液透析患者
被験者数	Se群 39名 control群 15名 (placebo投与なし)	投与群 6名	Se群 10名 placebo control群 5名	12名の 投与前後のデータ	79名を3群に分ける3施設でのprospective randomized single-blind study
投与方法	最初の3ヵ月は500 μ g経口, 次の3ヵ月200 μ g経口	最初の5週間は50 μ g点滴静注, 次の15週間は100 μ g点滴静注	最初の3ヵ月は500 μ g経口, 次の200 μ g経口	セレン投与群のみの経過観察 投与開始8週までの2週間ごとの採血, 投与中止後4週間(12週目)での採血	selenite Se28 μ g, selenate Se28 μ g, 非補充 Se7 μ g 液体による 経口補充 14日間
併用法	なし	Zn グルコン酸 20週間静注	なし	sodium selenite 400mg 点滴 毎HD後, 8週間	カロリーは 35kcal/kg/日に統一
評価項目	血清 GPX, 赤血球 GPX, 筋肉量, 心エコーにおける IVS 肥厚	血清 GPX, 赤血球 GPX, 血清 TBARs, 血清 Zn	Se 濃度, fT3 濃度, TSH 濃度	血清 Se, α -トコフェロール 赤血球 Se, α -トコフェロール, 血清アスコルビン酸, レチノール, 血清グルタチオン, 赤血球 GPx, SOD, CAT 活性, 血清 MDA	血清 GPx 赤血球 GPx 赤血球 Se
血中濃度	3.83 μ g/dL から 9.0-8.0 μ g/dL へ上昇	0.45 μ mol/L から 0.89 μ mol/L へ上昇	Se 群: 7.68 μ g/dL Placebo 群: 5.30 μ g/L	血清 Se は4週後から上昇最高 8.37 μ g/dL, 赤血球 Se は4週後に上昇最高 15.9 μ g/dL	selenite 群 1.4 μ mol/L, selenate 群 1.5 μ mol/L (有意差あり), 非補充 1.2 μ mol/L
結果	血清 GPX 上昇, 赤血球 GPX 上昇, 筋肉量有意ではないが増加, 心エコーにおける IVS 肥厚有意ではないが低下	血清 GPX 上昇, 赤血球 GPX 上昇, TBARs 低下, 血清 Zn 変化なし	Se 濃度の上昇, fT3 濃度の上昇, TSH 濃度の低下	GPx 活性は血清中では上昇するが, 赤血球は変化なし. MDA は低下するが, 他の抗酸化システム CAT, SOD 変化なし. ただし CAT 赤血球は投与後に上昇している.	血清 GPx 赤血球 GPx 赤血球 Se すべて変化なし
文献	58	23	35	22	59

表12 透析患者におけるセレン介入試験(その2)

論文	Biol Trace Elem Res. 2004 Jan;97 (1) :15-30.	Nephrol Dial Transplant. 2013 Mar;28 (3) :716-23.	BMC Nephrol. 2015 Apr 11;16:52.
年代	2001年	2013年	2015年
場所	ポーランド	イラン	カナダ
対象	血液透析患者	血液透析患者	血液透析患者
被験者数	4群, 各群15名	80名をrandomized double-blind placebo-control studyへ. Se群29名, placebo群36名	150名を3群に分けて, randomized, double-blind active-control study
投与方法	EPO 2000X3/week Se rich yeast 300 μ g X 3/week	200 μ g/日 経口 12週間	3種の同型のカプセル 1. 標準補充群 (各種ビタミン群) 2. 少量補充群 標準補充+ビタミン E250Iu+Zn 25mg+Se 50 μ g 3. 中等量補充群 標準補充+ビタミン E250Iu+Zn 50mg+Se 75 μ g
併用法	1.placebo 2.EPO 3.Se-rich yeast 4.EPO+Se-rich yeast	なし	標準補充はビオチン 300 μ g, 葉酸 1mg, ニコチナマイド 20mg, チアミン 1.5mg, シアノコバラミン 6 μ g, リボフラビン 1.7mg, ピリドキシン 10mg, アスコルビン酸 100mg
評価項目	血清中および赤血球中の GSH-Px	primary; SGA Secondary; リポ蛋白, MDA, IL-6, 高感度CRP, ホモシステイン, トランスフェリン, フェリチン, MIS, Hb	主要評価項目: 90日後の低 Zn および低 Se 血症の割合 副次評価項目: 180日後の低 Zn および低 Se 血症の割合 低 Zn 血症の定義は <815 μ g/L および低 Se 血症の定義は <121 μ g/L
血中濃度	全血, 血清, 赤血球中の SE 濃度は1ヵ月後に上昇し, それぞれ 120, 110, 150ng/mLとなる. その後プラトーに達するが, 赤血球中の Se のみが200 から 250ng/mL まで上昇する	測定せず (limitation としている)	90日後: 標準 Zn93.2 μ g/dL, 中等量 103.2 μ g/dL, 少量 97.0 μ g/dL (中等量のみ有意差あり). 90日後: 標準 Se13.1 μ g/dL, 中等量 14.6 μ g/dL, 少量 14.0 μ g/dL (有意差あり). 180日後: 標準 Zn97.2 μ g/dL, 中等量 103.6 μ g/dL, 少量 92.7 μ g/dL (中等量のみ有意差あり). 180日後: 標準 Se13.5 μ g/dL, 中等量 13.9 μ g/dL, 少量 13.5 μ g/dL (中等量のみ有意差あり).
結果	赤血球中の GSH-Px の活性は 3.Se-rich yeast 4.EPO+Se-rich yeast で上昇するも血清中の活性は変化なし	SGA および MIS は有意に低下した. MDA, IL-6 は有意に低下した. IL-6, 高感度 CRP, ホモシステイン, トランスフェリン, フェリチン, MIS, Hb に変化はなかった.	90日後の低 Zn および低 Se 血症の割合に差はない. 80日後の低 Zn および低 Se 血症の割合にも差はなし. 塩分感受性, 透析間体重増加に差はなし
文献	37	26	60

くつかのセレン介入試験が報告された^{21, 22, 25, 35, 37, 58, 59, 60}. 表12にこれまでの研究報告をまとめた. 投与量も投与方法もまだ試行錯誤の状態であり, 経口が50 μ gから300 μ gまで, 経静脈もHD後sodium selenite 400mg点滴から最初の5週間は50 μ g点滴静注, 次の15週間は100 μ g点滴静注といったものが報告されている. 期間も短いもので2週間, 長いもので6ヵ月が報告されている. 評価項目は多くは血清セレン値の上昇であり,

すべての研究で上昇が認められている. GPxの活性の上昇, 酸化ストレスマーカーの低下, DNA損傷の保護も報告されているが, 臨床効果に関しては2012年のイランでの研究でのみ報告されている. この研究では200 μ g/日経口で12週間投与し栄養評価のマーカー SGA および炎症のマーカー MISが有意に改善している. 注目すべき心機能については, フランスの1998年の研究でのみ検索されているが, 有意な変化は認めなかった.

Ⅲ. 今後の展望

セレンはセレノプロテインの機能である抗酸化作用、甲状腺ホルモン活性化作用を介し人体に必須の微量元素である。その欠乏であるセレン欠乏症に認められるとされる症状は、心疾患、感染症、甲状腺機能障害、悪性疾患、皮膚症状、筋肉症状などである。これらはセレン欠乏症のリスク患者である透析患者を含む末期腎不全にも広く認められる症状である。この一致は透析患者を含む末期腎不全の合併症の原因の根本にセレン欠乏症が潜在する可能性があることが充分考えられる。しかも近年の大規模な前向きコホート研究やこれまでのセレン介入試験から末期腎不全患者、透析患者におけるセレン欠乏症の意義は益々明らかになってきている。本稿ではこれまでの各章での記述をふまえ、セレン欠乏症の診断と治療法確立へのステップを考えてみたい。

1. セレン欠乏症診断の複雑性

これまでの記述でセレン欠乏症の診断における留意点がいくつか考えられる。以下にその点を列挙したい。

1) 至適血清セレン値の存在

血清セレン値やセレン補充には閾値があると考えられる。ある程度の血清濃度に到達すれば、それ以上は有効な効果を示さない。すなわち、効果にU-効果現象を認めるといふものである。例えばある研究のセレン補充においてはGPx1活性は被験者の半数にのみ上昇が認められ、その半数に血中コレステロール値低下作用が認められるが、その一方で、ほとんどのセレノプロテインがすでに正常域である被験者を対象とした研究では補充療法は心血管疾患に関し有効性が認められなかった⁶¹⁾。したがって、したがって血清セレン低値の患者におけるその後の4-7年の冠動脈疾患発症の予測に、GPxの基礎値が有効であるという報告も存在する⁶²⁾。因みにその予測可能であるGPx活性に対応する血清セレン値は7.4 μg/dLである。その一方で極めて低い患者ではがん予防効果は認められないことも明らかになっており、有効性にU-効果現象が認められる。

2) セレンの体内分布の変化

血清セレン値と血清GPx濃度の組織中GPxの動態は異なることが示されている。セレノプロテインの多くが腎臓で生合成されるゆえCKD患者や透析患者ではセレノプロテインは低下する。その一方で食事などの理由で実際血清濃度も低下している。そして血清濃度、組織濃度と組織のGPxなどのセレノプロテインの活性に関しては乖離も認められる。血清セレン低値はセレン欠乏症リスクであるのは明らかなのではあるが、症状との乖離も指摘される。血清濃度の異常は注意深く評価する必要がある。

3) セレノプロテインの遺伝子多型

いくつかのセレノプロテインにおいて、遺伝子異常やSNPが報告されている。GPx-1 198Leuの変異、TR2のSNPは胃がん発症のリスクとなることも報告されている。こうした遺伝子異常がある患者にはセレン補充は意味がない可能性がある。

4) セレンの特殊性

セレンはイオウの同位元素であり、イオウ元素の代わりにアミノ酸、たんぱく質に組みこまれていく。すなわちセレンは含イオウアミノ酸に組み込まれ、セレノプロテインとして機能する。しかもセレノアミノ酸には特別な遺伝子コードが存在し、セレノプロテインは一定割合生体内に存在する。微量元素のなかでもたんぱく質内に組み込まれていることがセレンのユニークさと考えられる。

セレン欠乏症は透析患者を含む末期腎不全患者の予後に深くかかわる。したがってセレン欠乏症を適切に診断することが重要であるが、それと同時に血清濃度を用いた診断に際しては上記の点を充分加味する必要がある。

2. 血液透析患者におけるセレン補充療法の未来

セレンの抗酸化力は強力と考えられるので、過量投与による、酸化ストレスの消失に注意すべきである。ある程度の酸化ストレスは細胞内シグナル伝達のために必須であるという考えがあるので、至適血清セレン値

に注意した投与方法を考えるべきである。こうした点も鑑み、血液透析患者セレン補充の留意点を考えた。

- ① 血清濃度と生存率の関連に関するU-効果現象を考えると、鉄補充のように数回投与など期間限定で投与して、血中濃度が至適濃度を超えれば終了という一時的な補充療法がよいと考えられる。その至適濃度は正常者のデータも鑑みると13.5 $\mu\text{g/dL}$ であるが、透析患者特有の至適濃度を考えなければならない。これまでの前向きコホートの結果を鑑みると8.0 $\mu\text{g/dL}$ が考えられる。
- ② 血清セレン値を年数回測定し、透析患者特有の至適濃度を下回り、何らかの心血管、易感染、担がん、認知症などの合併症を有する透析患者のみを補充の対象とする。
- ③ 臨床試験で治療効果を判定する場合は、まず症例

を限定して介入試験を行うべきと考える。すなわち透析患者至適血清セレン値未満の患者で1次予防よりは2次予防に焦点を置いた試験をすべきと思われる。例えば心血管事故既往症例や感染症既往症例などを選んで行うべきと考える。最終的にはハードエンドポイントとして死亡率、心血管合併症罹患率、感染罹患率などの予防効果を検討してもよいかもしれない。

セレンは機能たんぱく質に組み込まれるがゆえに多彩な機能を発揮する。したがって投与方法に注意すれば心血管機能、感染予防、抗がん作用などに有効に作用し、死亡率に好影響を与えると。そのためにはまずセレンの特性踏まえ、セレン欠乏症を診断することと有効性が期待できる患者を焦点に治療することである。その結果腎不全・透析患者において合併症の少ない、健康寿命の達成が可能となる。

IV. 略語一覧

GPx; グルタチオンペルオキシダーゼ
 DIO; ヨードチロニン脱ヨウ素化酵素
 SEPP1; セレノプロテイン P
 ApoER2; アポリポ蛋白 E受容体
 TR; チオレドキシニンリダクターゼ
 CKD; 慢性腎臓病
 HD; 血液透析
 PD; 腹膜透析
 PTH; parathyroid hormone, 副甲状腺ホルモン
 MBD; mineral and bone disorder
 MDA; malondialdehyde
 TBARS; 2-Thiobarbituric acid reactive substances
 SGA; subjective global assessment
 MIS; malnutrition-inflammation score
 TPN; 中心静脈栄養
 NHANES研究; Third National Health and Nutrition Examination Survey

HIV-1; ヒト免疫不全ウイルス
 KAREN研究; Kaleidoscopic Approaches to Patients with End-stage Renal Disease Study
 GNRI; Geriatric nutritional risk index
 FIM; Functional Independence Measure
 EBPB; European Best Practice Guidelines
 KDOQI; Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
 EVA study; Epidemiology of Vascular Ageing study
 UK PRECISE研究; United Kingdom PREvention of Cancer by Intervention with Selenium
 NPC研究; Nutritional Prevention of Cancer study
 SELECT研究; Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial
 BNP; brain natriuretic peptide

文 献

- 1) 児玉浩子, 浅桐公男, 位田忍, 恵谷ゆり, 小山洋, 曹英樹, 田中芳明, 高柳正樹, 船越政史, 吉田宗弘. セレン欠乏症の診療指針 2015. 日本臨床栄養学会誌 37: 182-217(2015)
- 2) 児玉浩子, 浅桐公男, 位田忍, 恵谷ゆり, 小山洋, 曹英樹, 田中芳明, 高柳正樹, 船越政史, 吉田宗弘. セレン欠乏症の診療指針 2018. 日本臨床栄養学会誌 40: 239-283(2018)
- 3) 厚生労働省: 日本人の食事摂取基準 2015年版 <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000041824.html>
- 4) 山東勤弥. 輸液・栄養法 EVIDENCE & CONTROVERSY, 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充方法. 医学のあゆみ 209: 265-272(2004).

- 5) 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 (1997)
- 6) 高橋章, 杉浦正彦. 血清中セレンの測定法. *Biomed Res Trace Elements*. 2: 267-268(1991)
- 7) Burk RF, Hill KE. Regulation of Selenium Metabolism and Transport. *Annu Rev Nutr*. 35: 109-134(2015)
- 8) Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigó R, Gladyshev VN. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*. 300: 1439-1443(2003)
- 9) Rayman NP. Selenium and human health. *Lancet*. 379: 1256-1268(2012)
- 10) Brune D, Samsahl K, Wester PO. A comparison between the amounts of As, Au, Br, Cu, Fe, Mo, Se and Zn in normal and uraemic human whole blood by means of neutron activation analysis. *Clin Chim Acta*. 13: 285-291(1966)
- 11) Tonelli M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Field C, Manns B, Thadhani R, Gill J. Alberta Kidney Disease Network. *BMC Med*. 7: 25(2009)
- 12) Tonelli M, Wiebe N, Bello A, Field CJ, Gill JS, Hemmelgarn BR, Holmes DT, Jindal K, Klarenbach SW, Manns BJ, Thadhani R, Kinniburgh D; Alberta Kidney Disease Network. Concentrations of Trace Elements in Hemodialysis Patients: A Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 70: 696-704(2017)
- 13) Atakan A, Macunluoglu B, Kaya Y, Ari E, Demir H, Asicioglu E, Kaspar C. Decreased serum selenium levels are correlated with diminished coronary flow reserve among hemodialysis patients. *Biol Trace Elem Res*. 155: 333-338(2013)
- 14) Fujishima Y, Ohsawa M, Itai K, Kato K, Tanno K, Turin TC, Onoda T, Endo S, Okayama A, Fujioka T. Serum selenium levels in hemodialysis patients are significantly lower than those in healthy controls. *Blood Purif*. 32: 43-47(2011)
- 15) 鈴木徹, 加藤香廉, 箕福文彦, 近田龍一郎, 藤岡知昭, 板井一好, 岡山明, 後藤康樹, 後藤康文, 秋澤忠男. 血液透析患者における血清セレン濃度の検討. 日本透析医学会雑誌. 37: 1487-1492(2004)
- 16) 武政睦子, 市川和子. 血液透析患者における血清セレン濃度とセレン摂取量. 栄養学雑誌. 70: 1-6(2012)
- 17) Ko GJ, Obi Y, Tortorici AR, Kalantar-Zadeh K. Dietary protein intake and chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 20: 77-85(2017)
- 18) 秋澤忠男, 平方秀樹, 友雅司, 深川雅史, 横山啓太郎, 安藤亮一, 角田隆俊, 谷口正智, 藤井直彦, 藤井秀毅, 風間順一郎, 駒場大峰, 庄司哲雄, 服部元史, 芦田明, 中山昌明, 小岩文彦, 柴垣有吾, 福本誠二: 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. 日本透析医学会雑誌. 45: 301-356(2012)
- 19) Dworkin B, Weseley S, Rosenthal WS, Schwartz EM, Weiss L. Diminished blood selenium levels in renal failure patients on dialysis: correlations with nutritional status. *Am J Med Sci*. 293: 6-12(1987)
- 20) 平田純生, 堀内延昭, 山本忠司, 趙秀憲, 今城保定, 姜宗憲, 橋中保男, 山川 眞, 岸本武利, 前川正信. 慢性腎不全患者の血清セレン濃度. 透析会誌. 22: 829-834(1989)
- 21) 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)
- 22) Koenig JS, Fischer M, Bulant E, Tiran B, Elmadfa I, Druml W. Antioxidant status in patients on chronic hemodialysis therapy: impact of parenteral selenium supplementation. *Wien Klin Wochenschr*. 109: 13-19(1997)
- 23) Richard MJ, Ducros V, Forêt M, Arnaud J, Coudray C, Fusselier M, Favier A. Reversal of selenium and zinc deficiencies in chronic hemodialysis patients by intravenous sodium selenite and zinc gluconate supplementation. *Biol Trace Elem Res*. 39: 149-159(1993)
- 24) Iglesias P, Selgas R, Romero S, Díez JJ. Selenium and kidney disease. *J Nephrol* 26: 266-272(2013)
- 25) 大竹剛靖, 小林修三. 微量金属の臓器障害. 腎と透析. 80: 362-368(2016).
- 26) Salehi M, Sohrabi Z, Ekramzadeh M, Fallahzadeh MK, Ayatollahi M, Geramizadeh B, Hassanzadeh J, Sagheb MM. Selenium supplementation improves the nutritional status of hemodialysis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 28: 716-721(2013)
- 27) Shiomi T, Tsutsui H, Matsusaka H, Murakami K, Hayashidani S, Ikeuchi M, Wen J, Kubota T, Utsumi H, Takeshita A. Overexpression of Glutathione Peroxidase Prevents Left Ventricular Remodeling and Failure After Myocardial Infarction in Mice. *Circulation*. 109: 544-549(2004)
- 28) 鈴木徹, 加藤香廉, 野澤立, 箕福文彦, 近田龍一郎, 藤岡知昭. セレンと心筋障害. 臨床透析. 20: 1163-1166(2004)
- 29) 望月英樹, 横田真二, 金子一也, 黄英茂, 石井純一郎, 勝田真行. 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. 透析会誌. 34: 1095-1099(2001)
- 30) 西田博毅, 安部晴彦, 飯田吉則, 鳥山智恵子, 安村かおり, 依藤弘紀, 井手本明子, 加藤大志, 篠内和也, 三嶋剛, 横井研介, 伊達基郎, 上田恭敬, 是恒之宏. 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. 日本内科学会誌. 106: 828-833(2016)

- 31) わが国の慢性透析療法の現況(2017年12月31日現在). 透析会誌. 51: 699-766(2018)
- 32) Eaton CB, Abdul Baki AR, Waring ME, Roberts MB, Lu B. The association of low selenium and renal insufficiency with coronary heart disease and all-cause mortality: NHANES III follow-up study. *Atherosclerosis*. **212**: 689-694(2010)
- 33) Peter R. Hoffmann and Marla J. Berry. The influence of selenium on immune responses. *Mol Nutr Food Res*. **52**: 1273-1280(2008)
- 34) Tanaka A, Kato A, Suzuki Y, Suzuki M, Ohmori H, Sumimoto R, Ohdan H. Association of Increased Indoleamine 2, 3-Dioxygenase With Impaired Natural Killer Cell Activity in Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial*. **18**: 19-23(2014)
- 35) Napolitano G, Bonomini M, Bomba G, Bucci I, Todisco V, Albertazzi A, Monaco F. Thyroid function and plasma selenium in chronic uremic patients on hemodialysis treatment. *Biol Trace Elem Res*. **55**: 221-230(1996)
- 36) Iliustratos G, Evangelou A, Seferiadis K, Vezyraki P, Barboutis K. Selenium and haemodialysis: serum selenium levels in healthy persons, non-cancer and cancer patients with chronic renal failure. *Nephron*. **41**: 217-222(1985)
- 37) Zachara BA, Gromadzinska J, Palus J, Zbrog Z, Swiech R, Twardowska E, Wasowicz W. The effect of selenium supplementation in the prevention of DNA damage in white blood cells of hemodialyzed patients: A pilot study. *Biol Trace Elem Res*. **142**: 274-283(2011)
- 38) Fujishima Y, Ohsawa M, Itai K, Kato K, Tanno K, Turin TC, Onoda T, Endo S, Okayama A, Fujioka T. Serum selenium levels are inversely associated with death risk among hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. **26**: 3331-3338(2011)
- 39) 平田純生, 堀内延昭, 山本忠司. 血液透析患者の血清中セレン濃度についての検討. JJPEN: The Japanese Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. **10**: 356-358(1988)
- 40) 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)
- 41) Osaki Y, Nishino I, Murakami N, Matsubayashi K, Tsuda K, Yokoyama YI, Morita M, Onishi S, Goto YI, Nonaka I. Mitochondrial abnormalities in selenium deficient myopathy. *Muscle Nerve*. **21**: 637-663(1998)
- 42) 大澤正樹. 成人血液透析患者の血清微量元素濃度と循環器疾患罹患率・死亡率との関連. 上原記念生命科学財団研究報告集. **23**: 1-4(2009)
- 43) 板井一好, 大澤正樹, 丹野高三, 小野田敏行, 坂田清美, 岡山明. 血清中銅セレン濃度比高値は血液透析患者の死亡率増加と関連する. 日本公衆衛生学会総会抄録集. **70**: 145(2011)
- 44) 菅敏郎, 吉田祐一, 佐藤浩樹, 佐藤忠直. 血清セレン濃度からの栄養状態, 生活活動度, イベント発生に関する検討. 日本透析医学会雑誌. **49 Suppl 1**: 908(2016)
- 45) 山谷金光, 蔦谷知佳子, 齋藤久夫, 畠山真吾, 世良耕一郎, 後藤祥子, 大山力, 鈴木唯司. 血液透析患者(HDP)の生命予後に血中亜鉛およびセレン濃度が強く影響する. 日本透析医学会雑誌. **51 Suppl.1**: 603(2018)
- 46) Tonelli M, Wiebe N, Bello A, Field CJ, Gill JS, Hemmelgarn BR, Holmes DT, Jindal K, Klarenbach SW, Manns BJ, Thadhani R, Kinniburgh D. Alberta Kidney Disease Network. Concentrations of Trace Elements and Clinical Outcomes in Hemodialysis Patients: A Prospective Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. **13**: 907-915(2018)
- 47) Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, Wanner C, Basci A, Canaud B, Haage P, Konner K, Kooman J, Martin-Malo A, Pedrini L, Pizzarelli F, Tattersall J, Tordoir J, Vanholder R. EBPG Guideline on Nutrition. *Nephrol Dial Transplant*. **22 Suppl 2**: 45-87(2007)
- 48) National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis*. **66**: 884-930(2015)
- 49) Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults. *Arch Intern Med*. **168**: 404-410(2008)
- 50) Akbaraly NT, Arnaud J, Hininger-Favier I, Gourlet V, Roussel AM, Berr C. Selenium and mortality in the elderly: results from the EVA study. *Clin Chem*. **51**: 2117-2123(2005)
- 51) Ray AL, Semba RD, Walston J, Ferrucci L, Cappola AR, Ricks MO, Xue QL, Fried LP. Low serum selenium and total carotenoids predict mortality among older women living in the community: the women's health and aging studies. *J Nutr*. **136**: 172-176(2006)
- 52) Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. **84**: 762-773(2006)
- 53) Rayman MP, Stranges S, Griffin BA, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Effect of supplementation with high-selenium yeast on plasma lipids: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. **154**: 656-665(2011)
- 54) Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, Davis LS, Glover RA, Graham GF, Gross EG, Krongrad A, Leshner JL Jr, Park HK, Sanders BB Jr, Smith CL, Taylor JR. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in

- patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA*. **276** : 1957-1963(1996)
- 55) Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, Parnes HL, Minasian LM, Gaziano JM, Hartline JA, Parsons JK, Bearden JD 3rd, Crawford ED, Goodman GE, Claudio J, Winkquist E, Cook ED, Karp DD, Walther P, Lieber MM, Kristal AR, Darke AK, Arnold KB, Ganz PA, Santella RM, Albanes D, Taylor PR, Probstfield JL, Jagpal TJ, Crowley JJ, Meyskens FL Jr, Baker LH, Coltman CA Jr. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers:the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. **301** : 39-51(2009)
- 56) Wood SM, Beckham C, Yosioka A, Darban H, Watson RR. β -Carotene and selenium supplementation enhances immune response in aged humans. *Integr Med*. **2** : 85-92(2000)
- 57) Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* **356** : 233-241(2000).
- 58) Saint-Georges MD, Bonnefont DJ, Bourely BA, Jaudon MC, Cereze P, Chaumeil P, Gard C, D'Auzac CL. Correction of selenium deficiency in hemodialyzed patients. *Kidney Int Suppl*. **27** : S274-277(1989)
- 59) Temple KA, Smith AM, Cockram DB. Selenate-supplemented nutritional formula increases plasma selenium in hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. **10** : 16-23(2000)
- 60) Tonelli M, Wiebe N, Thompson S3, Kinniburgh D, Klarenbach SW, Walsh M, Bello AK, Faruque L, Field C, Manns BJ, Hemmelgarn BR. Alberta Kidney Disease Network. Trace element supplementation in hemodialysis patients:a randomized controlled trial. *BMC Nephrol*. **16** : 52(2015)
- 61) Hurst R, Armah CN, Dainty JR, Hart DJ, Teucher B, Goldson AJ, Broadley MR, Motley AK, Fairweather-Tait SJ. Establishing optimal selenium status:results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. **91** : 923-931(2010)
- 62) Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Torzewski M, Hafner G, Tiret L, Smieja M, Cambien F, Meyer J, Lackner KJ; AtheroGene Investigators. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. **349** : 1605-1613(2003)