

セレン欠乏症の診療指針2018

児玉浩子¹⁾ 浅桐公男^{2,3)} 恵谷ゆり⁴⁾ 小山 洋⁵⁾ 曹 英樹⁶⁾
位田 忍⁴⁾ 田中芳明²⁾ 高柳正樹⁷⁾ 船越政史⁸⁾ 吉田宗弘⁹⁾

¹⁾ 帝京平成大学 健康メディカル学部健康栄養学科

²⁾ 久留米大学医学部外科学講座 小児外科部門

³⁾ 社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院 小児外科

⁴⁾ 大阪母子医療センター 消化器内分泌科

⁵⁾ 群馬大学大学院医学系研究科 公衆衛生学

⁶⁾ 大阪母子医療センター 小児外科

⁷⁾ 帝京平成大学 健康医療スポーツ学部看護学科

⁸⁾ 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

⁹⁾ 関西大学 化学生命工学部

編集：一般社団法人 日本臨床栄養学会

はじめに

セレンは必須微量ミネラルの1つで、通常の食生活では欠乏症をきたすことはない。しかし、セレンを殆ど含有していない経腸栄養剤で長期に栄養を補給しているとセレン欠乏になる。また、静脈栄養を行う際に使用する高カロリー輸液用微量元素製剤にもセレンは含有されていない。その結果、静脈栄養患者で、適切にセレンを補充していない場合には、セレン欠乏になる。透析患者、肝硬変や神経性食欲不振症の患者等でもセレン欠乏症が報告されている。セレン欠乏は、心筋症、不整脈、易感染性、貧血、筋力低下などを発症し、時には致命的になる。我が国では、心不全で死亡したセレン欠乏症が報告されている。

一方、セレン過剰も障害をきたす。セレン過剰では、胃腸障害、神経障害、呼吸不全症候群、心筋梗塞、腎障害が報告されており、セレン投与時には過剰にも注意が必要である。

しかし、我が国では2014年の時点でセレン欠乏症の診療指針はなかった。また、セレン欠乏を疑った場合、診断には血清セレン測定は必須であるが、血清セレン測定は保険収載されていなかった。そのため臨床現場ではセレン欠乏に対して対応が難しく、本学会会員からもセレン欠乏の診療指針の策定と血清セレン測定の保険収載に対する要望が強かった。

このような現状を鑑み、本学会ミネラル栄養部会は2014年末に“セレン欠乏症の診療指針”策定委員会を立ち上げ、セレンの栄養・代謝に造詣の深い先生方に委員になっていただき、セレン欠乏症の診療指針を策定する作業を開始した。その成果を「セレン欠乏症の診療指針2015」として本学会誌37(2):182-217、2015にミネラル栄養部会報告として掲載させていただいた。その後に関係各位からいただいたご意見を参考に、「セレン欠乏症の診療指針2015」を改訂し、本学会認定の「セレン欠乏症の診療指針2016」として本学会ホームページに掲載させていただいた。この度、関連論文の追加と本文の修正および欠乏症例をより詳しく記載した「セレン欠乏症の診療指針2018」を発表するにいたった。本診療指針策定および血清セレン測定の保険収載にご協力いただいた皆様に、この場を借りて厚くお礼申し上げたい。

保険収載に関しては、本学会および日本小児栄養消化器肝臓学会、日本先天代謝異常学会等が要望し、平成28年の診療報酬改定で、血清セレン測定が保険収載された。しかし、留意事項として「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)」に限定された。しかし、上記で述べたようにセレン欠乏症は透析患者や神経性食欲不振症患者らにも報告されている。今後、検査での留意事項の削除およびセレン製剤の開発が必要であると思われる。

本診療指針が、セレン栄養の理解に役立ち、日々の診療や研究に活用されることを願っている。

2018年9月
児玉 浩子

目次

要旨	242
I. セレンの栄養・代謝・推奨量	244
II. セレンの働き	247
III. セレン欠乏症の病態	251
IV. 我が国におけるセレン欠乏症の要因	255
V. セレン欠乏症の所見・症状	258
VI. セレン欠乏症の診断	259
VII. セレン欠乏の予防・治療法	270
VIII. セレン欠乏症症例	272
IX. 略語一覧	273

セレン欠乏症の診療指針(要旨)

II. 予防・治療指針

I. 診断基準

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(μg/dL)
0～5歳	≦6.0
6～14歳	≦7.0
15～18歳	≦8.0
19歳～	≦10.0

4. セレンを補充することにより症状が改善する

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

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

参考:

- ・セレン含有量が少ない経腸栄養剤・特殊ミルク・治療用ミルクを単独で使用している場合に, セレン欠乏が生じやすい。栄養剤としては, 成分栄養剤, 牛乳アレルギー除去ミルク, 特殊ミルク(先天性代謝異常症用ミルク等)等がある。完全静脈栄養の患者でもセレン補充を行っていない場合はセレン欠乏になる。
- ・致死的な症状を来す危険があるので, 静脈栄養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(1か月～数か月に1回程度)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, セレン欠乏の予防のために, 「日本人の食事摂取基準2015年版」のセレン推奨量を目安にセレンを投与する。補充法としては, テゾン[®](セレン20 μg/125 ml)またはセレン内服液・注射液を使用する。セレン内服液・注射液の作成方法は, 本文を参照に作成する。
- ・静脈栄養施行時のセレン欠乏の予防にも, 上記の投与量を経口, または静脈的に投与する。しかし, 現在, 我が国では静脈投与のセレン製剤は市販されていない。
- ・セレン欠乏症では, セレンを100～500 μg/日を静脈投与または経口投与する。小児では2～5 μg/kg/日を目安に投与する。
- ・セレン過剰で, 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2015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。
- ・セレン投与の場合は, 定期的に血清セレン値を測定し, 過剰にならないように注意が必要である。

セレンの食事摂取基準(推奨量, 耐容上限量, μg/日)

年齢	男性		女性	
	推奨量	耐容上限量	推奨量	耐容上限量
0～11か月	15★	—	15★	—
1～2(歳)	10	80	10	70
3～5(歳)	15	110	10	110
6～7(歳)	15	150	15	150
8～9(歳)	20	190	20	180
10～11(歳)	25	240	25	240
12～14(歳)	30	330	30	320
15～17(歳)	35	400	25	350
18歳以上	30	420(18～29歳) 460(30～49歳) 440(50～69歳) 400(70歳以上)	25	330(18～29歳) 350(30～69歳) 330(70歳以上)
妊婦(付加量)			+ 5	
授乳婦(付加量)			+ 20	

★: 乳児のみ目安量

「日本人の食事摂取基準 2015 年版」より引用改変

セレン欠乏症の診療指針(本文)

I. セレンの体内代謝・推奨量

要旨

- ・セレンは様々なセレン化合物として存在するが、食品中の多くは、セレノメチオニン、セレノシステインなどの含セレンアミノ酸の形態である。
- ・遊離の含セレンアミノ酸の腸管での吸収率は高く、90%以上である。
- ・セレンの成人推奨量は男性30 μg /日、女性25 μg /日である。
- ・セレンを多く含む食品は、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、中華麺などである。

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(GPx)、ヨードチロニン脱ヨード酵素(DIO)、チオレドキシシン還元酵素(Txnrd)、セレノリン酸合成酵素(SPS)など、セレノシステイン(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、高セレン土壌などにより食品が物理的に汚染される場合¹⁾等を除き、ヒトが摂取する一般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(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.

一般の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に結合した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野菜類では、*Se*-メチルセレノシステイン(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)}。植物は土壤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、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。

一般の動物食品中のセレンの分子種を厳密に同定した研究は少ない。魚を含む高等動物の内臓、筋肉、血液には、Secを有するセレノプロテインの存在が知られていることから¹²⁾、動物食品からのセレン摂取は、Secまたはその酸化物の摂取を意味する。穀物、豆類、牧草などはSeMを含んでおり、これを摂取した家畜に由来する肉や卵にはS-Mを結合したタンパク質が存在するはずであるが、含有量が少ないためか、信頼度の低い同定例しかない¹³⁾。魚には高濃度のセレンが存在しており、特殊な構造のセレン化合物が存在すると考えられてきた。近年、マグロ類の血合肉や内臓から、セレノニンと呼ばれる低分子セレン化合物が同定されている¹⁴⁾。

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。我が国も、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5.5μg添加することが認められている¹⁵⁾。

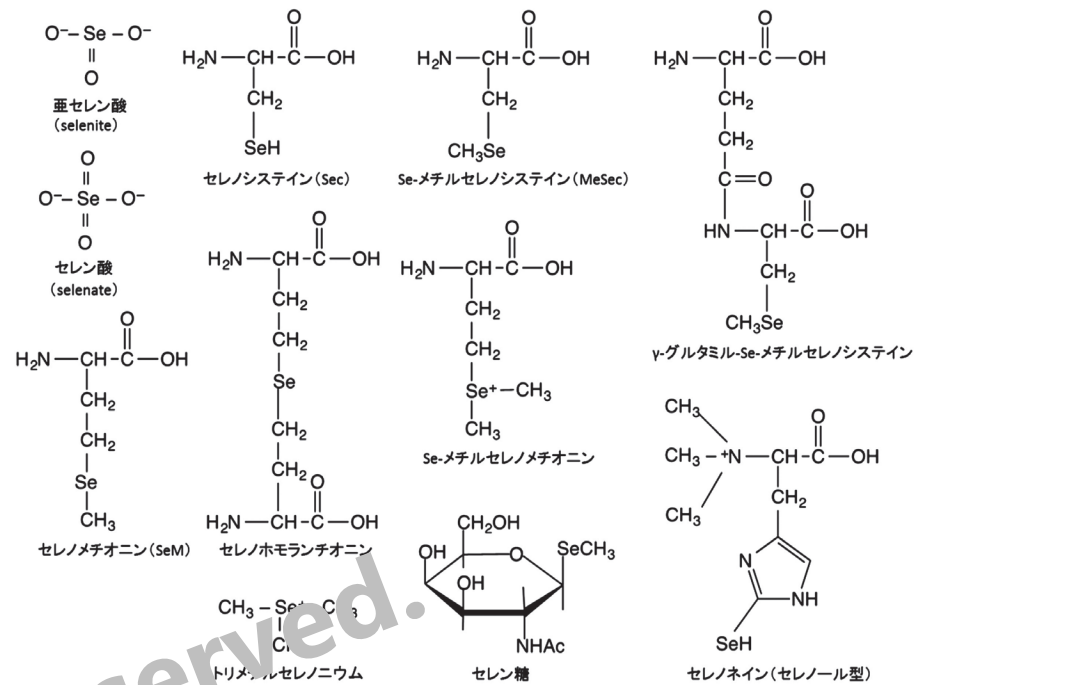


図1 天然に存在する主なセレン化合物

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¹⁶⁾。Se⁰を除き、他のセレン化合物も最終的には90%以上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^{17, 18)}。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(GSH)と反応し、グルタチオンセレノトリスルフィド(GSSeSG)を形成する。GSSeSGは、グルタチオン還元酵素によって、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。

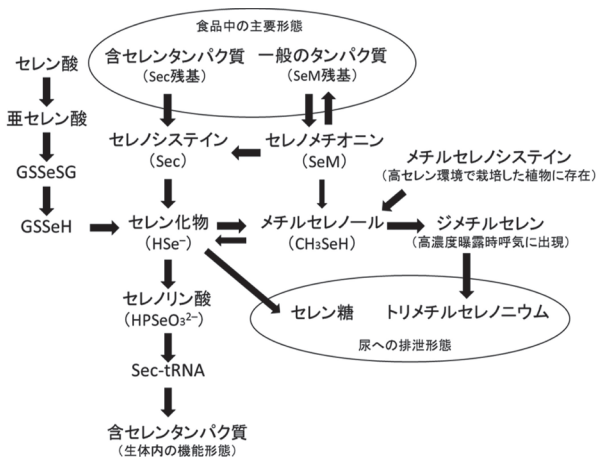


図2 高等動物におけるセレン代謝

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。

¹⁹⁾．また、量的な寄与は不明であるが、一部はシスタチオニン γ -リアーゼによってメチルセレノール(CH₃SeH)を遊離する²⁰⁾．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²¹⁾．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、MeSec中のセレンが効率²²⁾は低いもののセレノプロテインに利用されているので、一部はCH₃SeH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、セレノシステイントランスファー RNA (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からセレノシステイン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¹²⁾．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²³⁾．

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に示す構造のトリメチルセレノニウムまたはセレン糖²⁴⁾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．

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の生成量との間には正の相関関係が成立する．ただし、セレン摂取量が一定値を超えると生成量は飽和する．これらのことより、セレノプロテインの生成量を用いてセレンの必要量を推定できると考えられている．血漿GPx活性はセレン摂取量との関係が最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 μg/日を超えると血漿GPx活性がほぼ飽和

していた²⁵⁾．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 μg/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²⁶⁾．一方、WHOは、セレン欠乏症の予防には血漿GPx活性の飽和値の2/3値で十分としており、この値を与えるセレン摂取量を必要量としている²⁷⁾．少ないセレン摂取量ゆえに一部住民の血漿や赤血球のGPx活性が飽和していない地域があるが²⁸⁻³⁰⁾、それらの地域にセレン欠乏症は出現していない．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られる．WHOは、血漿GPx活性とセレン摂取量との間にY = 2.19X + 13.8の回帰式が成立するとしている²⁷⁾．ここで、Yは血漿GPx活性の飽和値を100としたときの相対値、Xはセレン摂取量(μg/日)である．この式より、Y = 66.7、すなわち活性が飽和値の2/3となるときのセレン摂取量は、24.2 μg/日となる．日本の食事摂取基準では、この値に基づき、成人のセレンの推定平均必要量を20～25 μg/日、摂取の推奨量を25～30 μg/日としている³¹⁾(表1)．

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60 kg)の中毒発症時の最小セレン摂取量を910 μg/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110 μg/日と推定し、毛髪と爪の変化を指標にした場合のセレンの最低健康障害発現量(LOAEL)を910 μg/日(15.2 μg/kg体重/日)、健康障害非発現量(NOAEL)を800 μg/日(13.3 μg/kg体重/日)とみなしている³²⁾．一方、家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 μg/日だったが、セレン中毒はまったく発生していない³³⁾．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 μg/kg/日(成人の場合、330～420 μg/日)としている³¹⁾(表1)．

一方、がん、心血管系疾患、糖尿病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^{34,35)}．低セレン栄養状態ががんおよび心血管系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

表1 セレンの食事摂取基準 (μg/ 日)

性別		男性			女性			
年齢等	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	-	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	-	-

のないヨーロッパ在住者を対象にしたものである³⁶⁻³⁹⁾．ヨーロッパ各国の平均的なセレン摂取量が50 μg/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こと^{34,40)}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 μg/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 μg/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⁴¹⁾．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 μg/日と考えることができる．

セレン含有量の高い食品は、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 μg/日の範囲にあると見積もることができる⁴²⁾．しかし、国産のコメのセレン含有量は低いことから⁴³⁾、極端な偏食を行えばセレン摂取量が摂取基準を下回り欠乏水準になることもあり得と思われる．

Ⅱ．セレンの働き

要旨

- ・セレンはセレノプロテインとして生体内で機能する．
- ・ヒトは25種類のセレノプロテインを有している．
- ・セレノプロテインは様々な組織での発現が確認されており、主に酸化ストレスからの保護効果を発揮する．

はじめに

セレンはヒトをはじめ多くの生物種において正常な生理機能を保つために非常に重要な微量元素である⁴⁴⁾．ヒトにおけるセレン欠乏では、免疫反応、神経変性、心血管系疾患、がんなどに影響することが知られている⁴⁴⁻⁴⁷⁾．その一方で、セレンは、高濃度では有毒であるため⁴⁸⁾、ヒトにおけるセレンの過剰摂取は、神経系の障害や様々な内臓疾患を引き起こすことが知られている⁴⁹⁾．そのため生物は、毒性のあるセレンを安全に使用するための制御機構を備えている．

セレンは、システインのイオウがセレンに置き換わっているセレノシステイン(Sec)を活性中心に持つセレノプロテインの形で機能する²³⁾．セレノシステインの形

でタンパク質に取り込むことによって毒性を緩和している。これまでにヒトでは、25種類のセレノプロテインが特定されており²³⁾、これらは細胞内外の酸化、抗酸化作用、甲状腺ホルモン代謝⁵⁰⁾、グルコース代謝^{51,52)}などに関与する。また、セレノプロテインファミリーは多様なパターンの組織分布を示し、その範囲は全身性から単一組織特異的な発現までである。また、細胞内での局在も多様であり、いくつかのセレノプロテインは膜貫通タンパク質として発現しており、その他は細胞外や血漿中に存在している。

本章では、セレノプロテインの働きに焦点を当ててセレンの働きについて説明する。

1. セレノプロテインの種類とその働き

これまでにヒトでは25種類のセレノプロテインが発見されている(表2)。これらは、グルタチオンペルオキシダーゼ(GPx)、チオレドキシン還元酵素(Txnrd)、ヨードチロニン脱ヨウ素化酵素(DIO)、セレノプロテイン(H-W)(SelH-W)、セレノリン酸合成酵素 2(SPS2)の5つのタイプに分類される。以下にそれぞれについて解説する。

1)グルタチオンペルオキシダーゼ(GPx)

ヒトはGPx1～4と6の5種類を持っており、特にGPx1は最初に特定されたセレノプロテインとして知られている⁵²⁾。In vitro研究では、GPxのすべてがグルタチオン(GSH)を利用して過酸化水素やリン脂質過酸化物の還元を触媒することが示唆されている。一方で、それぞれのGPxの生理学的局在や基質特異性により、広範囲にわたり抗酸化防御を発揮している。

GPx1はセレンの状況の変化に最も感受性が高く、低セレン状況下ではmRNAやタンパク質発現レベルが著しく減少する⁵³⁾。また、酸化ストレスのような他の要因もGPx1の発現に影響している。酸化ストレスはGPx1の発現レベルを減少させることが示されている⁵⁴⁾。一方で、GPx1はストレス下でのタンパク質発現の回復が、他のセレノプロテインと比較して最も速いことが示されている⁵⁵⁾。これらのことから、GPx1は酸化ストレスからの細胞の回復機能に重要な役割を持っていることが示唆される。GPx1はGSHを利用し

ROS(reactive oxygen species)を還元する。この過程でGSSG(glutathione disulfide)が生産される。このGSSGはグルタチオン還元酵素によりGSHに変換される。

GPx2は摂食によるセレンの変化に対してあまり影響を受けない。GPx2の役割は主に酸化ストレスから腸管上皮を保護することである⁵⁶⁾。GPx2はGPx1と類似の基質特異性を示し、過酸化水素、tert-ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシド、リノレン酸ヒドロペルオキシドなどが含まれている⁵⁷⁾。GPx2発現の局在はこのセレノプロテインが食物から摂取した酸化促進物や腸内細菌により誘発される酸化ストレス曝露に対する最初の防衛線として働くことを示唆している。

GPx3は摂食によるセレンの変化に対して影響を受けやすい。主に血漿中に存在しており、主な供給源は腎臓で、近位尿細管上皮やボーマン囊の壁細胞で生産され、血液中に放出される⁵⁸⁾。しかし、いくつかの組織でもGPx3のmRNAやタンパク質の発現が見られており、GPx3は発現臓器で細胞外抗酸化能を発揮していると思われる。この一例が心臓であり、心臓でのGPx3mRNA発現量はセレノプロテインの中で3番目に多く⁵⁹⁾、このことは、通常またはストレス下において細胞外マトリックスを酸化ダメージから保護する役割があることを示唆している。甲状腺でもGPx3発現量が高く、酸化ストレスを減少させる役割を果たしている⁶⁰⁾。in vivoでのGPx3の還元作用ははっきりとわかっていないが、in vitroではGPx3はGSHを利用し過酸化水素やtert-ブチルヒドロペルオキシドを還元することが示されている⁶¹⁾。また、チオレドキシンやグルタレドキシンも還元基質として作用していることが示唆されている⁶²⁾。

過酸化脂質の還元がGPx4の重要な役割である。GPx4の主な基質は細胞膜のリン脂質ヒドロペルオキシドであり⁶³⁾、GSHが少ないときは、チオール基を持つタンパク質群も基質として使用される⁶⁴⁾。しかし、このセレン含有酵素はアラキドン酸やリノレン酸などの脂質代謝にも関与する⁶⁵⁾。また、GPx4は細胞死シグナルの変換器や酸化ストレスのセンサーとしての役割があることが報告されている⁶⁶⁾。GPx4は酸化ストレスや脂質代謝、アポトーシスシグナルと関連していることが示唆されてきている。摂食によるセレンの取り込みの変化に対して比較的影響を受けにくい。

表2 セレノプロテインの機能とセレンの状況による発現調節の要約

セレノプロテイン	略語	機能と重要性	摂食によるセレン効果	細胞内局在
Cytosolic glutathione peroxidase	GPx1	GPx1 欠損は酸化ストレスに対して感受性が高い。GPx1 過剰発現は糖尿病のリスクが減る。	セレンの状況に感受性が高い。セレン欠損はGPx mRNA の減少を導く。	細胞質
Gastrointestinal glutathione peroxidase	GPx2	GPx1/GPx2 欠損マウスは大腸がんのリスクが増大し、GPx2 を1アレル加えると保護効果が得られる。	摂食によるセレンレベルの変化に対して比較的耐性がある。	細胞質
Plasma glutathione peroxidase	GPx3	NO の制御を介して、心血管系の保護に重要。	セレンの状況に感受性がある。	分泌性
Phosholipid hydroperoxide glutathione peroxidase	GPx4	遺伝学的欠失により胚性致死。GPx4 は抗酸化に重要で、酸化ストレス、アポトーシスシグナルのセンサーとして機能する。	摂食によるセレンレベルの変化に対して比較的耐性がある。	細胞質
Olfactory glutathione peroxidase	GPx6			
Thioredoxin reductase Type I	TrxR1	遺伝学的欠失により胚性致死。	セレン増加で活性が上がる。セレン欠損で活性が低下する。	細胞質，核
Thioredoxin reductase Type II	TrxR2	遺伝学的欠失により胚性致死。		
Thioredoxin reductase Type III	TrxR3	精巣特異的に発現している。	摂食によるセレンレベル変化に影響を受ける。	ミトコンドリア
Deiodinase Type I	DIO1	全身性の活性型甲状腺ホルモン維持に重要。		細胞膜
Deiodinase Type II	DIO2	局所的な活性型甲状腺ホルモン維持に重要。	発現レベルは低セレン状況下で安定している。	細胞膜
Deiodinase Type III	DIO3	甲状腺ホルモン不活性化。		細胞質
Selenoprotein H	SelH	核に局在し、転写に関与する。	摂食によるセレンレベルに依存する。	核
Selenoprotein I	SelI	リン脂質合成に関与する。		細胞膜貫通型
Selenoprotein K	SelK			ER 原形質膜
Selenoprotein M, Selenoprotein 15	SelM Sel15	チオールスルフィドオキシドリダクターゼである。		ER
Selenoprotein N	SelN	初期筋肉形成に重要。ER からのRyR 関連性カルシウム動員に関与する。		ER
Selenoprotein O	SelO	Cys-X-X-Sec モチーフを含み、酸化還元機能が示唆される。		
Selenoprotein P	SelP	脳と精巣へのセレン輸送を行う。SelP 欠損は神経性の障害や雄性不妊を導く。	セレン状況のバイオマーカーとして機能する。	分泌性，細胞質
Selenoprotein R	SelR	メチオニンスルフォキシドリダクターゼとして機能する。SelR 欠損は酸化ストレスに対してやや脆弱になる。		細胞質
Selenoprotein S	SelS	原形質膜，ER 膜に存在する。ER ストレスに関与する可能性がある。		ER
Selenoprotein T	SelT	カルシウム動員に関与する ER タンパク質。		ER
Selenoprotein V	SelV	精巣特異的に発現する。		
Selenoprotein W	SelW	筋肉の成長に重要。抗酸化の役割が推定される。	摂食によるセレンレベルに依存性が高い。	細胞質
Selenophosphate synthetase	SPS2	セレノプロテインの合成に関与する。		細胞質

ER：小胞体

GPx6は成長胚や嗅覚上皮で発現していると考えられている²³⁾。しかし、細胞内局在やその機能などについてはまだ明らかになっていない部分が多い。

2)チオレドキシン還元酵素(Txnrd)

チオレドキシン還元酵素(Txnrd)はNADPHを利用し酸化チオレドキシン(Trx)の還元を触媒する酸化還元酵素である⁶⁷⁻⁶⁹⁾。

Txnrd1と2はともにハウスキーピングタンパク質であり、様々な細胞で高レベルに発現しており⁷⁰⁾、非ストレス下でも発現している⁷¹⁾。Trx/Txnrdシステムがユビキタスに発現していることから、Txnrdが様々な細胞プロセスに必要であることは明白である。

セレン摂取の増加は、Txnrd1と2タンパク質の発現を増加させる⁷²⁾。また、酸化ストレスや成長因子などでもそれぞれのタンパク質発現を誘導する⁷³⁻⁷⁶⁾。細胞シグナルのセカンドメッセンジャーとしてROSが利用されることから、Trx/Txnrdシステムは細胞シグナルの調節因子としても働いている。今後、酸化還元を制御するシグナル分子を調節するために利用されるTrxの再生産におけるTxnrd1の役割に関しては、更なる発見があることが予想される。

3)ヨードチロニン脱ヨウ素化酵素(DIO)

セレノプロテインであるヨードチロニン脱ヨウ素化酵素(DIO)はタイプ1(D1)、タイプ2(D2)、タイプ3(D3)

の3つの酵素で構成されている。これらは、メンブレンアンカー酵素であり、かなりの配列相同性と酵素学的特徴を共有している⁷⁷⁾。甲状腺ホルモンの作用はチロキシン(T_4)のトリヨードサイロニン(T_3)への変換による活性化で開始される。この変換はouter ringの脱ヨウ素化反応を触媒するD1またはD2により行われる。 T_4 はD3により触媒されるinner ringの脱ヨウ素化により不可逆的に不活性化される。D1も T_3 のinner ringの脱ヨウ素化を触媒することにより T_3 を不活性型の T_2 へと変換する(図3)。甲状腺ホルモン代謝はこれら3種類のDIOの作用に依存している。これらの酵素は、胎児や大人の様々な組織で発現している。組織や発生過程における発現パターンは、DIOが発生過程における組織や細胞で利用される活性型甲状腺ホルモンの濃度調節を行っていることを示唆している⁷⁸⁾。

4)セレノプロテイン(H-W) (SelH-W)

セレノプロテイン(Sel)は13種類存在していることがわかっている。ここでは血漿中で最も一般的であり、研究が進んでいるセレノプロテインP(SelP)について記述する。Selについては表2の下段13個に記載する。

SelPは摂食によるセレン量に依存しており、セレンのバイオマーカーとして機能することが知られている。Sel群の中でも特異的で、セレノシステイン残基を複数含んでいる。特に、ヒトのマウスのSelPは10個のセレノシステイン残基を持っている⁷⁹⁾。SelPが高モル量のセレ

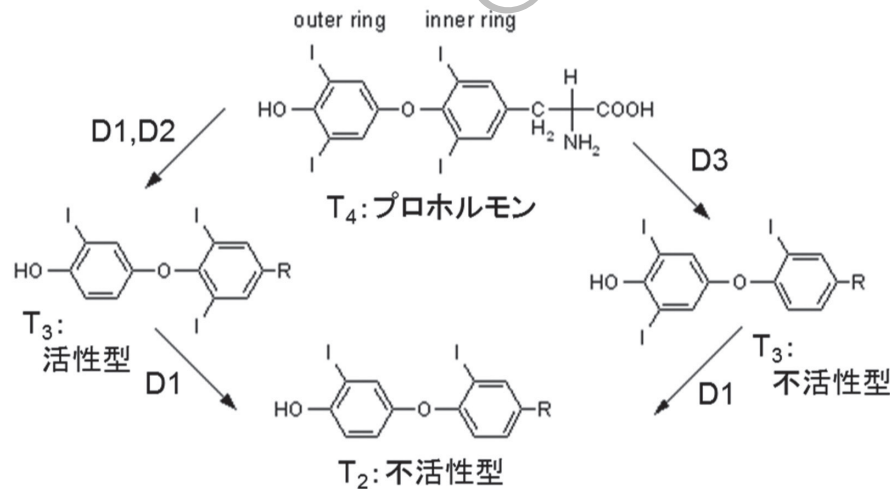


図3 ヨードチロニン脱イオン酵素による甲状腺ホルモンの脱ヨウ素化反応

ンを含んでいることはセレン輸送の役割を示唆しており、この役割に関する最初の証拠は、SelPが枯渇した培地で細胞を培養すると、セレノプロテインのGPxファミリーの活性が減少し、SelPを培地に加えると、活性が回復したことから示された⁸⁰⁾。実際、SelPは血漿中のセレンの40～50%を占め、このタンパク質がセレン輸送体であることを示唆している。SelP欠損マウスの解析により、摂食によるセレンの輸送にSelPが重要な役割を持っていることが示された^{81,82)}。SelP欠損で最も影響を受ける組織は精巣や脳であり、腎臓や心臓はほとんど影響を受けない。SelP欠損マウスにセレン75(⁷⁵Se)を注入すると、脳や精巣は同位体レベルが低く、肝臓では高濃度に蓄積していた。これらの知見から、肝臓はセレンを素早く取り込み、さらにそのセレンをSelPへと取り込み、他の組織にセレンを輸送することにより血漿へと分泌する組織であることが示された。肝臓特異的にセレノシステインtRNAをコードする遺伝子を不活性化すると、血漿や腎臓のGPx活性が減少することが示された⁸³⁾。SelPのセレン輸送に関わるコンポーネントはC末端側9つのセレノシステイン残基を含んでおり、SelPをN末端側1つのセレノシステイン残基を含む短い形のSelPと取り換えると、SelP欠損と同様に神経変性疾患を起こすことから確認された⁸⁴⁾。最近の研究では、アポリポタンパク質E受容体2(ApoER2)が精巣や脳でSelPの取り込みに重要であることが示された。ApoER2の欠損は、精巣や脳でのセレンレベルが減少していた^{84,85)}。腎臓では、リポタンパク質受容体メガリンがSelPの取り込みに重要であることが示された⁸⁶⁾。さらに、SelPはグルタチオンペルオキシダーゼ活性、ヘパリン結合、重金属錯体形成機能を示すことが示唆されている⁸⁰⁾。N末端側の最初のセレノシステイン残基は、細胞に対する抗酸化能に関連することが示唆されている^{87,88)}。最初のセレノシステイン残基を保持するSelPの発現だけで、酸化ダメージからの宿主細胞保護、肝臓マクロファージに対する寄生虫除去能の授与、感染後の宿主生存率の増加に十分であった。また、血漿や脳でSelPレベルが高いことは、水銀や他の重金属に対する保護作用と関連しているかもしれない⁸⁹⁾。

5)セレノホスフェートシンセターゼ 2(PS2)

セレノホスフェートシンセターゼ 2(PS2)はセレノ

プロテインの生合成に関与する酵素である。Ser-tRNA[Ser]SecのSer部位はPSTKによりリン酸化され、P-Ser-tRNA[Ser]Secとなる。その後、これがSec合成酵素(SecS)の基質となり、SecSはP-Serのホスホリル部位を置換し、セレノシステインへと変換される。この時、セレノホスフェート($SePO_3$)がセレン供与体となる。 $SePO_3$ はセレンの活性型であり、セレンがSer-tRNA[Ser]Secに移される。真核生物では、この反応がSPS2により行われる⁹⁰⁾。

2. まとめ

これまでの研究から、セレノプロテインの機能的役割や重要性が示されてきている。表2にはそれらをまとめて記載している。しかし、これまでに分かっていない機能なども多くあることが推測される。また、セレノプロテインは様々な組織に発現しており、その細胞内局在も多様であることが示された。

セレノプロテインの多くは抗酸化酵素として機能することが分かっており、ROSによる障害を緩和するように働く。生物は、毒性の高いセレンをセレノプロテインの形で有効に活用し、その生存に生かしていると考えられる。

Ⅲ. セレン欠乏症の病態

要旨

- ・セレンは、核内受容体PPAR γ を活性化し、また、核内因子NF- κ Bの活性化を抑制する。そのため、セレン欠乏では炎症が惹起される。
- ・セレンは、PPAR γ やNF- κ Bへの作用を介して、アラキドン酸カスケードの統御やapo A-I発現の亢進など幅広い生体内作用を持つ。
- ・セレノプロテインは、抗酸化作用のほか、インスリン分泌や甲状腺ホルモン代謝への作用も有している。

はじめに

セレン欠乏ではどのような健康への影響があるのか。セレンに関する疫学研究では、セレンが様々な疾患のリスクになることが示されている⁹¹⁾。また、完全静脈栄養などに伴うセレン欠乏ではこれらの疾患リスクとは別にセレン欠乏特有の症状が報告されている^{92,93)}。

生体内のセレノプロテインはこれまでに25種類が知られている²³⁾。その中のグルタチオンペルオキシダーゼやチオレドキシン還元酵素などの機能がわかっているセレノプロテインの多くが酸化還元反応に関わっており、セレノプロテインが酸化的ストレスに対する抗酸化系システムの一翼を担っていることが明らかにされている⁹⁴⁾。そのためセレン欠乏に伴う疾患リスクの上昇やセレン欠乏特有の症状発現の病態機序として、セレン欠乏により生体内の抗酸化能が低下し細胞内や膜の酸化還元状態の変化が起きることに伴って、様々な変化が惹起されるものと考えられている⁹⁵⁾。

本章では、セレン欠乏症時における病態のメカニズムについてまとめる。

1. 病態機序

1)核内因子NF- κ Bとの関連

NF- κ Bは炎症反応の際に中心的な役割を果たしている転写因子であり、急性および慢性炎症反応や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対して関連性を有している⁹⁶⁾。NF- κ Bは酸化ストレスによって活性化され、NF- κ Bの活性化を介して炎症反応が惹起される。NF- κ B活性のコントロールが障害されている病態としてクローン病や関節リウマチなどの炎症性疾患をはじめとし、がんや敗血症性ショックなどが挙げられ、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NF- κ Bはサイトメガロウイルス(CMV)やヒト免疫不全ウイルス(HIV)の増殖にも関与している。

NF- κ Bを活性化する因子としてIL-1やTNF- α のほかリポ多糖LPS(Lipopolysaccharide)があり、in vitro研究でLPSによるNF- κ B活性化を亜セレン酸ナトリウムが抑制することが示されている⁹⁷⁾。このin vitro実験は亜セレン酸ナトリウム添加後48時間培養した後に行われており、添加されたセレンによりセレノプロテインであるGPxが生合成されるのに十分な時間であるといえる。

2)アラキドン酸カスケードへの影響

NF- κ Bにより転写が活性化される分子として、シクロオキシゲナーゼ(COX-2, Cyclooxygenase-2)が

ある⁹⁷⁾。COX-2はアラキドン酸を代謝して様々な生理活性物質を生合成していくアラキドン酸カスケードの入り口段階の酵素であり、このためセレン欠乏では、アラキドン酸カスケードへの影響が見られる。アラキドン酸は不飽和脂肪酸の一つであり、細胞膜中ではリン脂質として存在する。遊離されたアラキドン酸を原料としてアラキドン酸カスケードにおいて、さまざまなプロスタグランジン(Prostaglandin, PG)類やトロンボキサン(Thromboxane, TX)類などの脂質メディエーターが作られていく。

セレン欠乏の人では、血液流動度が低下しており、ヒトへのセレン投与によって血液流動度が高まることが報告されており⁹⁸⁾、この現象はセレンのアラキドン酸カスケードへの影響であることが示されている。すなわち、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(PGI2)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が減少することが報告されている⁹⁹⁾。

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合成酵素の発現を促進すること³⁵⁾によって、プロスタグランジン産生を増加させることが示されている。

3)PPARの活性化

上記のセレンによるプロスタグランジンD₂合成酵素の発現は用量依存性であり、作用機序としてセレノプロテインによるPPAR γ の活性化が示唆されている。セレン欠乏下では、プロスタグランジンD₂合成酵素の発現は見られない。しかしながら、セレン欠乏下で、さらに選択的PPAR γ リガンドであるロシグリタゾンを加えることによってセレン添加時と同様にプロスタグランジンD₂合成酵素の発現がみられる。PPAR γ は炎症抑制作用を有する。セレンはPPAR γ の活性化を介してプロスタグランジンD₂産生を増加させるとともに、NF- κ BのDNAへの結合を抑制することにより炎症反応を抑制している¹⁰⁰⁾。

4)リボタンパク質への影響

疫学調査により血清中セレン値と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¹⁰¹⁾。HDLを構成する主要なタンパク質であるアポリポプロテイン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¹⁰²⁾。また、ヒト正常肝細胞においてもセレンの添加量が適切(50nM)である場合、apoA-Iの発現促進が見られている¹⁰³⁾。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、酸化的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¹⁰²⁾。

5)インスリン耐糖能異常およびインスリンとの関係

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)の存在とその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、糖代謝においてセレノプロテインPが低いほうが良いのではないかという仮説が立てられている¹⁰⁴⁾。

セレノプロテインPが糖代謝を悪化させるというこの仮説を裏付ける結果が出されつつある。Misuraら¹⁰⁵⁾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¹⁰⁶⁾、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。

6)甲状腺ホルモンへの影響

25種類のセレノプロテインのうち、3種類が甲状腺ホルモンの代謝に関連した酵素、すなわち、甲状腺ホルモン脱ヨード化酵素1-3である。甲状腺ホルモンを脱ヨード化することにより活性化と不活化を調整している。甲状腺から分泌される甲状腺ホルモンにはヨードを3つ持ったトリヨードサイロニン(T₃)と4つ持ったサイロキシン(T₄)があり、T₄を活性化するためには甲状腺ホルモン脱ヨード化酵素1および2によって脱ヨード化し活性型の3,5,3'-トリヨードサイロニン(T₃)に代謝する必要がある。T₄を不活化する場合には、甲状腺ホルモン脱ヨード化酵素3によって不活性型の3,3',5'-トリヨードサイロニン(リバースT₃, rT₃)に脱ヨード化する。最後にこれらT₃およびrT₃はさらに甲状腺ホルモン脱ヨード化酵素1-3によって脱ヨード化され、不活性のジヨードサイロニン(T₂)となる。新生児や小児におけるセレン欠乏における発育・発達遅延は、こうした脱ヨード化酵素の不足に伴う甲状腺ホルモンの代謝に関連して起こるものと考えられる。

2. セレン欠乏症状の病態

米国のA.S.P.E.N.(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition)が挙げているセレン欠乏症の症状として、心筋症、筋痛症、筋炎、溶血、細胞性免疫障害がある⁹²⁾。この他にも、爪の異常や毛髪の異常、赤血球の犬球性変化や貧血が報告されている⁹³⁾。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¹⁰⁷⁾。セレン欠乏によってどのようなメカニズムでこのような症状が引き起こされるのかについては必ずしも明らかでないが、考えられる病態メカニズムの可能性について紹介する。

1)筋炎

セレン欠乏では心筋および骨格筋において心筋症や筋炎、筋痛症が報告されている⁹²⁾。セレン欠乏に伴い酸化ストレスが増大することによってNF- κ Bが活性化され、NF- κ Bの活性化を介して炎症反応が惹起されることを先述したが、鳥類におけるセレン欠乏症である

筋異栄養症では、セレン欠乏によるNF- κ Bの活性化を介しての筋における炎症反応が原因とされている¹⁰⁸⁾。我々は、完全静脈栄養患児における腓腹筋の把握痛を有する在宅完全静脈栄養患児においてMM型(筋型)優位の血清クレアチニンキナーゼの上昇を経験しているが、同様の機序による筋炎の可能性が考えられる。

2)赤血球の大球性変化

セレン欠乏に伴う赤血球の大球性変化の報告¹⁰⁹⁾は比較的頻度が高く、しかもセレン補充によく反応を示し可逆性である¹¹⁰⁾。セレン欠乏に伴う赤血球の大球性変化の病態は明らかにされていないが、赤血球が大球化する病態メカニズムとしてチオレドキシン還元酵素に関するものがある。酸化されS-S結合となったチオレドキシンを還元する酵素がチオレドキシン還元酵素である。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¹¹¹⁾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の合成阻害が起こり赤血球が大球化してしまうことが考えられる。

赤血球が大球化する疾病としては葉酸欠乏症、ビタミンB₁₂欠乏症、および、ホモシステイン尿症Ⅱ型が知られている。葉酸は生体内で還元され、ジヒドロ葉酸を経てテトラヒドロ葉酸にまで代謝される。テトラヒドロ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、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。メチル化したテトラヒドロ葉酸を触媒的に脱メチルさせるビタミンB₁₂が欠乏しても同様の症状を生じる。

薬物で、副作用として赤血球の大球化がみられるものとして抗がん剤であるペメトレキセドがある¹¹²⁾。ペメトレキセドは葉酸に分子構造が類似しており、葉酸代謝拮抗剤として作用する。ペメトレキセドは、特に、ジヒドロ葉酸をテトラヒドロ葉酸に還元するジヒドロ葉酸還元酵素の活性を低下させる。そのため、葉酸の

還元経路が阻害され、赤血球の大球性変化が起きる。

このように赤血球の大球性変化には葉酸代謝障害が関わっている。また、メチル化したテトラヒドロ葉酸が脱メチルされる際、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。また、ホモシステインへのメチル基転移がうまく行われない場合は、ホモシステインの蓄積が起こる。

ホモシステインが先天的な酵素異常のために大量に余る病態としてホモシスチン尿症がある。これは、ホモシステインがS-S結合しホモシスチンとして尿中に大量に排泄される遺伝病である。本症にはⅠ型、Ⅱ型およびⅢ型があり、このうちテトラヒドロ葉酸回路とは関係がないシスタチオニン合成酵素欠損症であるⅠ型では巨赤芽球性貧血は見られないが、メチルコバラミン合成障害が病因であるⅡ型では巨赤芽球性貧血が見られる¹¹³⁾。

セレン欠乏による赤血球の大球性変化は、セレンが欠乏することにより葉酸の代謝経路の阻害や葉酸代謝関連酵素の不活化や発現抑制、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^{114,115)}。また、in vivoで食餌中のセレンと葉酸の含有量を欠乏と十分量を組み合わせで与えた場合、セレンが補充されている群でホモシステインが高く、セレン補充でさらに葉酸欠乏の群ではホモシステインが著しく増加することが示されている¹¹⁶⁾。葉酸欠乏ではホモシステインへのメチル基供与が行われなためホモシステインが蓄積するものと思われる。セレン欠乏群では葉酸の有無に関わらずホモシステインの値は低値である。セレン欠乏によりなぜホモシステインの減少が起こるかは不明であるが、セレン欠乏がホモシステインの減少を介してテトラヒドロ葉酸によるメチル基転移を阻害している可能性がある。

3)発育遅延

先述したようにセレノプロテインである甲状腺ホルモ

ン脱ヨード化酵素1-3は甲状腺ホルモンの活性化および不活化全般を担っており、セレン欠乏の新生児における発育遅延¹⁰⁷⁾については、こうした脱ヨード化酵素の不足に伴う甲状腺ホルモンの代謝に関連して起こるものと考えられる。

Ⅳ. 我が国におけるセレン欠乏症の要因

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、牛乳アレルゲン除去ミルク、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もセレン補充を行っていた場合はセレン欠乏症になる。
- ・経腸栄養・静脈栄養施行患者(母体疾患としては、重症心身障害児(者)、慢性疾患、短腸症候群、腸管手術後が多い。
- ・セレン欠乏症での男女差はなく、年少児と高齢者に多い傾向がある。
- ・透析療法中の腎不全患者、心臓疾患、摂食障害(非定型神経性無食欲症、神経性食欲不振症など)、C型慢性肝炎でも、少数ではあるがセレン欠乏症が報告されている。

はじめに

近年における各種疾患における完全静脈栄養法(中心静脈栄養法)や経腸栄養法の進歩や普及に伴い、我が国においても微量元素欠乏が一般臨床における臨床的課題となってきた。

その中で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、その要因について検討を行った。

医学中央雑誌刊行会が運営している医学文献情報データベース(医中誌)を利用して文献検索を行った。検索キーワードとして「セレン」「欠乏症」を選択した。検索を「セレン」and「欠乏症」とし、検索期間を2005年－2014年としたところ、257報告が抽出された。これら報告の中から総説、動物に関するもの、明らかな重複を除き、原著論文および会議録を要因別に分けると、

経口栄養剤・特殊ミルクまたは完全静脈栄養法による報告は50件、透析によると思われる報告は7編(原著1、会議録⁶⁾、その他、拡張性心筋症は4編(原著1、会議録³⁾、摂食障害5編(会議録)、C型肝炎・肝硬変に合併したセレン欠乏が2編(会議録)報告されていた。

1. 経腸栄養剤・特殊ミルク使用、完全静脈栄養法によるセレン欠乏症

上記の医中誌の検索では、50編あり、それに福田ら¹¹⁷⁾、根岸ら¹³¹⁾の論文および自験例6例の情報を加えて合計58例に対して詳細な解析を行った。

1)男女比

正確な数字は検討できていないが、明らかな男女比はないものとする。これはセレン欠乏症をきたすような栄養法を行う基礎疾患に大きな男女差がないことによるものと思われる。

2)年齢

年齢は新生児期から高齢者まで広範囲にわたる。最高年齢は68歳の症例報告があった¹²²⁾。

3)基礎疾患

種々の原因による重症心身障害児(者)に対する経管栄養として経腸栄養剤を投与した症例が多く報告されている¹¹⁹⁻¹³¹⁾。先天性代謝異常症に対して特殊ミルクの投与例が2例報告されている。小児期の炎症性腸疾患などの腸管疾患における報告が見られる¹³⁰⁾。成人症例では炎症性腸疾患症例が多く報告されている。短腸症候群、機能的腸閉塞などの小児消化器疾患が完全静脈栄養法施行例として多く報告されている^{128,130)}。成人においても腸管手術後の長期完全静脈栄養法施行例などの報告が見られる^{122,126,127,129)}。

4)栄養法による分類

完全静脈栄養法施行例	17報告
経腸による栄養法	42報告
不明	2報告
併用	3報告

栄養法による分類の結果を円グラフにして図4に示した。

5)経腸による栄養剤による検討

経腸による栄養剤によるセレン欠乏に関する報告数は42報告であった。

・先天代謝異常症に対する治療用アミノ酸調整乳によるもの2例

グルタル酸尿症用ミルク1例，高アンモニア血症・シトルリン血症用ミルク1例

・ミルクアレルギー用ミルクによるもの4例
ミルフィー® 1例¹³²⁾，エレメンタルフォーミュラ® 3例¹²³⁾

・成分栄養剤と明記されているもの10報告

このなかで栄養剤名が記載されているのは，エレンタール® 1例，エレンタールP® 6例である。

残りの26例の栄養剤の詳細は不明であった。自験例ではラコール®の長期投与症例においてセレン欠乏状態を認めた。

栄養剤の種類による分類の結果を円グラフにして図5に示した。

6)治療期間

完全経静脈栄養法施行例においては最短3か月の時点でセレン欠乏症になっていることが報告されている。

ミルクアレルギー用の乳清タンパク質分解ミルクでは6か月の使用でセレン欠乏状態をきたしている。

以上の検討結果から，経腸栄養剤・特殊ミルク使用および完全静脈栄養患者でのセレン欠乏症の特徴を以下に述べる。セレン欠乏症における男女差はない。これはセレン欠乏をきたすような栄養法を行う基礎疾患に大きな男女差がないことによると思われる。

年齢に関しては，年少者の報告が多い。しかし高齢者においても報告がみられ，年齢によってセレン欠乏症の発生に差異があるかは十分には検討できなかった。

基礎疾患としては重症心身障害児(者)に対する経管栄養による報告が多く見られた。重症心身障害児(者)の栄養管理については最近多くの問題が指摘されており，セレンのみならずビオチン欠乏やカルニチン欠乏など

に対しても，現状調査と治療の試みが積極的に行われている^{120,124)}。成人の炎症性腸炎において栄養療法は必須の治療法である。この際成分栄養剤が使用されることが多く，セレン欠乏状態に陥る可能性が極めて高いものと考えられる。拡張型心筋症をきたし心不全症状を示した症例も報告されており¹¹⁸⁾，今後セレン欠乏に対するさらなる注意が必要である。

短腸症候群，機能性腸閉塞などの小児消化器疾患が完全静脈栄養法施行例の基礎疾患である。成人においても腸管手術後の長期完全静脈栄養法施行例などの報告が見られる。小児の完全静脈栄養法施行例においては，わずか3か月の施行期間でセレン欠乏症状の出現が認められており¹²⁵⁾，たとえ短期の完全静脈栄養法施行においても十分な注意が必要である。

血中セレン値が示されている症例において，成分栄養剤やアミノ酸調整乳を使用した場合や完全静脈栄養法施行において， Se が 0.1 以下といった極めて低値が報告されている。これらの栄養方法を行う症例は全症例セレン欠乏値をモニタリングするか，治療開始と同時にセレンの補充を開始する必要があると考えられる。

先天代謝異常用の特殊治療用ミルクやミルクアレルギー用のミルクにおいてもセレン欠乏状態が報告されている。これら特殊な栄養治療法を要する疾患においても十分な注意が必要である。

2. 透析患者でのセレン欠乏症

透析療法中の腎不全患者では低栄養，蛋白制限などの食事制限，吸収低下，消費亢進により，セレンが低下すると考えられており，その結果としてGPxが低下する。腎機能低下患者でGPx活性が低下する理由には，腎近位尿細管上皮細胞における血清グルタチオンペルオキシダーゼ合成の低下も関与している^{133,134)}。また，透析廃液中への排出について，セレンは排出されないとの考えや排出される可能性を否定できないとする報告もある¹³⁵⁾。

3. その他の要因

心臓疾患の1つで予後不良である拡張型心筋症患者では，血清セレン濃度およびグルタチオンペルオキシダーゼ活性の低下とともに，酸化ストレスの亢進が確認さ

れている¹³³⁾。また，心不全患者へのセレンの補充療法は酸化ストレスを軽減し，心機能を改善させる可能性がある¹³³⁾。

非定型神経性無食欲症，神経性食欲不振症などを含む摂食障害では，摂取熱量，蛋白の不足，電解質異常と並んで，種々の微量元素欠乏症が起こる。過度の偏食を継続した結果，セレン欠乏により無症候性の横紋筋融解を来たした例が報告されている¹³⁶⁾。

C型慢性肝炎・肝硬変の患者のセレン値が低下していることが既に知られているが，C型慢性肝疾患患者における血清セレン値が，肝線維化の進展に伴って低下することが示唆されている¹³⁷⁾。

4. 結語

セレン欠乏症の要因とその機序を表3にまとめた。これら患者ではセレン欠乏症になりやすいので，注意が必要である。セレン欠乏症は心筋症や不整脈を引き起こし，生命的な危機をもたらす極めて重篤な病態である。今回の検討からセレン欠乏症が引き起こされる要因は前もって予知されるものであることが判明した。このような要因のある患者に関しては，血中セレン値のモニタリングを定期的に行い，セレンの補充療法を栄養療法と並行して開始する必要があるものと思われる。

表3 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⁾

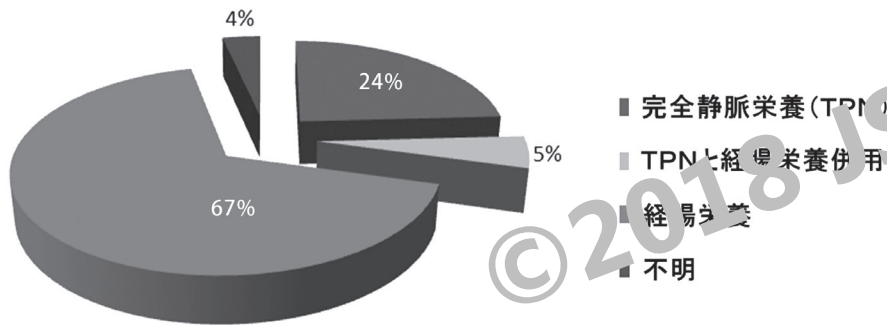


図4 栄養法による分類

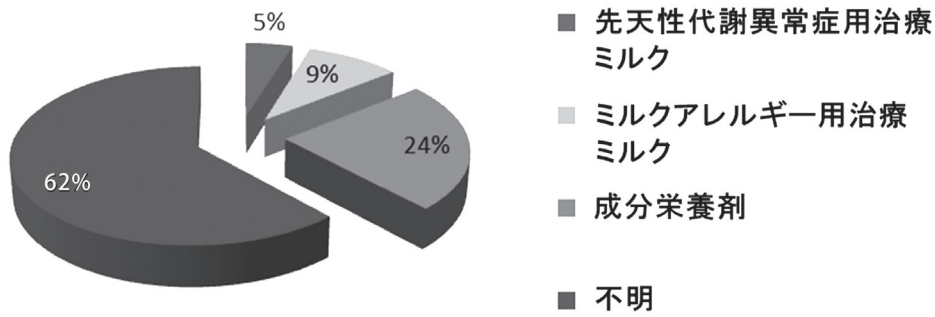


図5 栄養剤別の分類

V. セレン欠乏症の所見・症状

要旨

- ・セレン欠乏症の症状は多彩であり，心筋障害に伴う心不全，四肢の筋肉痛や筋力低下，爪の白色化などの代表的症状の他にも，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，皮膚炎などが認められる．
- ・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，セレン非投与の静脈栄養管理や経腸栄養管理で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．更に，セレン補充療法中も適宜血中セレン値を測定し，適正值を維持する必要がある．

セレン欠乏症は心筋障害を引き起こすKeshan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Keshan病の原因がセレン欠乏であることが1979年にKeshan Disease Research Group¹³⁹⁾により報告され，翌1980年には申明ら¹⁴⁰⁾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¹⁴¹⁻¹⁴⁵⁾．

Keshan Disease Research Groupの報告と同年の1979年には，Robinsonら¹⁴⁶⁾によりニュージーランドのオタゴ地方において，健康住人，担がん患者，非担がん患者のいずれにおいても血中セレン値が低下していることが報告され，この研究グループのvan Rijら¹⁴⁷⁾によって筋肉痛と筋力が認められた完全静脈栄養(TPN)施行中のセレン欠乏症例が初めて報告された．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¹⁴⁸⁻¹⁵¹⁾が散見されるようになり，1984年に

岡田¹⁵²⁾によって邦文で紹介されている．

本邦におけるセレン欠乏症の最初の報告は1985年で，津田ら^{153, 154)}が13か月間の完全静脈栄養管理の後にKeshan病様心筋壊死を来した症例を報告している．この後，本邦においてもTPN管理に伴うセレン欠乏症の報告¹⁵⁵⁻¹⁶⁰⁾が相次ぎなされている．

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，1987年にFellerら¹⁶¹⁾によって報告され，本邦においては1991年に海野ら¹⁶²⁾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．

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，心筋障害に伴う心不全^{123, 163-171)}，四肢の筋肉痛や筋力低下^{127, 172-179)}，爪の白色化^{119, 121, 122, 124, 126, 180-182)}などの代表的症状の他にも，毛髪変化^{126, 182-184)}，赤血球の大球性変化^{121, 122, 124, 126, 170, 181, 183)}，肝機能障害^{121, 122, 164, 185)}，甲状腺機能障害¹²⁴⁾，視力障害や構音障害を伴う脳症^{122, 126, 181, 183)}，男性不妊¹⁸⁶⁻¹⁸⁸⁾，皮膚炎¹⁸⁴⁾などが報告されている．主な症状・所見の報告例を表4-7にまとめた．

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心筋壊死などのKeshan病様病理所見が確認されている．この4症例のうち2症例では心不全発症後に急速な経過で死亡したこともあり，死亡前には血中セレン値の確認ができておらず，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4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少児の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った．しかしながら，死亡症例と同程度の低値症例や，セレン非補充期間がより長期の症例においても可逆性(セレン補充に反応性の生存症例)の心不全症例が存在することから，どのような機序で不可逆性に移行するのか，移行するならその時期がいつなのかは不明である．表5には心拡大，駆出率低下を伴わない不整脈が認められ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．

また，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，他のセレン欠乏症状の合併が報告されていないことは注目すべき点と思われる．

筋肉痛，筋力低下は主要なセレン欠乏症状の一つで，表6に同欠乏症状の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63.5か月である．全症例が可逆性で，セレン補充後4か月以内に症状は消失している．このうち約半数の症例では1か月以内である．他の欠乏症状の合併についてみると，爪の白色化，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¹⁴⁾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．栗原ら¹⁸⁹⁾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を，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症例を表7にまとめた．セレン非補充期間は3か月から156か月，中央値は36か月であった．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，稲宮ら¹¹⁹⁾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6症例^{126, 158, 182-184)}が報告されており，毛髪の色茶褐色化，巻き毛，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．視力低下や求心性視野狭窄¹²⁶⁾，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4症例^{122, 126, 181, 183)}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，伊東ら¹⁸³⁾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ー値の明らかな改善が認められた症例を報告している．

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る．五味ら¹⁹⁰⁾や新井ら¹³⁰⁾は，セレン欠乏が危惧される症例に対して血中セレン値を頻回に測定し，適宜セレン補充を行うことでセレン欠乏症が発症しなかったと報告しており，経時的な血中セレン値モニタリングの重要性が示唆される．

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，血清セレン値は，乳幼児では6.0 µg/dL，6～14歳で7.0 µg/dL，15～18歳で8.0 µg/dL，19歳以上で10.0 µg/dL以下を診断基準と設定した．
- ・長期静脈栄養患者では臨床症状がなくても血清セレン値が標準値よりも低くなることが多い．
- ・致死的な症状を来す危険があるので，長期完全静脈栄養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(1か月～数か月に1回位)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，一般に微量ミネラル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とされている¹⁹¹⁾．

- ・該当微量ミネラルの「欠乏症症状」が存在する．
- ・該当微量ミネラルの指標，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．
- ・該当微量ミネラルの投与により「欠乏症症状」が消失した．

表4 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 期間（月）	発症時 血中値 （μg/dL）	セレン 製剤	院内セレン製剤投与開始基準				用法・用量	投与期間	投与後 血中値 （μg/dL）	用量調節理由					転帰	要回復 期間 （月）	備考
						Se 欠乏 症状	低セレン 血症	予防的投与	その他				増量	減量	休薬	中止	再投与			
1985 ¹⁵³⁾	1y1m	TPN	13	測定限界 以下	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	死亡	回復なし	剖検で Keshan病様 病理所見
1987 ¹⁵⁶⁾	28y	TPN	66	6.2	亜セレン酸 Na （注射薬）	鬱血性 心筋症	○	－	赤血球セレン濃度低値， 赤血球 GPx 活性低値	100μg/日，連日， 中心静脈（6時間 （入院），12時間 （HPN））	5週（論文発表後も継続 投与，11年）	5週：9.6	－	－	－	－	－	可逆性	1	
1992 ¹⁶²⁾	20y	EN→TPN	120	2.5	セレン （注射薬）	拡張型心筋 症，鬱血性 心不全	○	－	－	用量不明， 中心静脈	－	11.6	不明	－	－	－	－	可逆性	不詳	四肢筋神経 障害・背部筋 肉痛を合併
1996 ¹⁶⁴⁾	3y10m	TPN+EN	46	0	亜セレン酸 （注射薬）	拡張型心筋 症，心不全	○	－	－	① 3.2→4μg/kg/日 （40→50μg/日）， 連日，中心静脈 （24時間） →②その後， 400μg/日，1回/週， 末梢静脈内注射 （体重15kg）	① 9か月 （32日→ 8か月） ② 5年	8～10 （正常域 維持）	基準値 下限 未到達	－	－	－	－	可逆性	4	
1996 ¹⁶⁴⁾	11m	TPN	11	0	亜セレン酸 （注射薬）	拡張型心筋 症，心不全	○	－	－	用量不明， 中心静脈	－	－	－	－	－	－	－	死亡	回復なし	軽度肝機能 障害を合併
1996 ¹⁶⁵⁾	64y	TPN→EN	12	<1.0	亜セレン酸 Na （経口薬）	心不全	○	－	－	100μg/日， 連日，経管	2か月	2か月：10.3	－	－	－	－	－	可逆性	2	
1996 ¹⁶⁵⁾	62y	TPN	17	3.2	亜セレン酸 Na （経口薬）	心不全	○	－	－	100μg/日， 連日，経管	2か月	2か月：8.8	－	－	－	－	－	可逆性	2	
1998 ¹⁶⁶⁾	23y	EN	9	1.3	亜セレン酸 Na （経口薬）	心不全	○	－	－	200μg/日， 連日，胃管	50日	50日：6.8	－	－	－	経口摂取に完全移行	－	可逆性	1.5	
1998 ¹⁶⁶⁾	67y	EN	13	2	亜セレン酸 Na （経口薬）	心不全	○	－	－	200→100μg/日， 連日，胃内	2週以上	2週：8.8	－	基準値下限付近まで上昇	－	濃厚流動食に変更	－	可逆性	不詳	
1999 ¹⁶⁷⁾	59y	TPN→EN +食事	14	不詳	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	可逆性	不詳	
2001 ¹⁶⁸⁾	27y	EN or TPN	36	2.5未満	亜セレン酸 （注射薬）	拡張型 心筋症	○	－	－	① 200μg/日，連日， 2週連続/月，中心 静脈（12～24時間） →②酵母加工食品 （セレンウムイースト）， 50μg/日，連日，経 口→③必要に応じ①	① 1年 （休薬期間あり） （一時期， 経口摂取あり） ② 3年以上	4週以降： 4.6～9.3 を維持	基準値下限未到達， セレン濃度低下	慢性腎不全での過剰投与による中毒症の可能性考慮	－	－	－	可逆性	8	
2002 ¹⁶⁹⁾	31y	EN	不詳	0.5	亜セレン酸 Na （経口薬）	不整脈	○	－	－	5μg/kg/日， 連日，経鼻経胃	－	5.7	－	－	－	－	－	可逆性	不詳	
2006 ¹⁷⁰⁾	59y	EN	72	0.5	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	死亡	回復なし	剖検で Keshan病様 病理所見
2008 ¹⁷¹⁾	2y7m	EN	24	不詳	Se含有半消 化態栄養剤 （経口薬）	心不全	－	－	－	用量不明，経管	1年6か月 （図より）	4か月：10.6 （正常）	－	－	－	－	－	死亡	回復なし	剖検で Keshan病様 病理所見
2009 ¹²³⁾	6m	アミノ酸 調整乳	4	<2.0	亜セレン 酸 Na （経口薬）	続発性心 筋症，心 不全	○	－	－	15μg/日， 連日，経口	5か月	5か月：9.7	－	－	－	経口摂取可能	－	可逆性	24	

TPN：完全静脈栄養；EN：経腸栄養

表5 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)	発症時血中値 (μg/dL)	セレン製剤	院内セレン製剤投与開始基準				用法・用量	投与期間	投与後血中値 (μg/dL)	用量調節理由					転帰	要回復期間 (月)
						Se 欠乏症状	低セレン 血症	予防的 投与	その他				増量	減量	休薬	中止	再投与		
1991 ¹⁶⁰⁾	4m	TPN+EN	4	0.9	亜セレン酸 (注射薬)	不整脈	○	－	赤血球セレン 濃度低値	5μg/kg/日，連日，末梢 静脈・点滴 (24 時間)	3 週	5 日：6.0 10 日：6.8	－	－	－	－	－	可逆性	5 日
1992 ¹⁷²⁾	2m	TPN	2	3.1	セレン (注射薬)	不整脈	○	－	－	50μg/日，連日，中心静脈	2 週	2 週：9.6	－	－	－	－	－	原疾患で 死亡	回復 なし
1996 ¹⁶⁵⁾	7ly	TPN	7	1.7	亜セレン酸 Na (経口薬)	不整脈	○	－	－	100μg/日，連日，経管	－	－	－	－	－	－	－	可逆性	1 月
2002 ¹⁶⁹⁾	7y	EN	不詳	0.4	亜セレン酸 Na (経口薬)	不整脈	○	－	－	5 → 2.5μg/kg/日，連日， 経鼻胃管	9 か月 (6 か月→3 か月)	9.8	－	症状 改善	－	－	－	可逆性	2 月

TPN：完全静脈栄養；EN：経腸栄養

表6 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 (μg/dL)	セレン 製剤	院内セレン製剤投与開始基準				用法・用量	投与期間	投与後 血中値 (μg/dl)	用量調節理由					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
						Se 欠乏 症状	低セレン 血症	予防的 投与	その他				増量	減量	休薬	中止	再投与					
1987 ¹⁵⁷⁾	56y	TPN	3	4	セレン (注射薬)	筋力低下	○	－	赤血球セ レン濃度 低値	200μg/ 日， 連日， 経静脈的	約 40 日	9日：7.7 16日：8.8	－	－	－	－	－	可逆性	20 日	四肢	四肢	
1989 ¹⁵⁸⁾	3y	TPN +食事	27	7	亜セレン酸 (注射薬)	下肢筋肉痛・ 毛髪変化	○	－	－	100μg/ 日 (連日→隔日→1 回 / 週)， 中心静脈	約 7 か月 (110 日→不詳) (図より)	4 か月 ：約 10	－	基準値 下限 到達	－	－	－	可逆性	不詳	下肢	下肢	毛髪変化
1991 ¹⁵⁹⁾	68y	TPN +食事	96	3	亜セレン酸 (注射薬)	下肢筋肉痛	○	－	－	200μg / 日， 連日， 中心静脈 (10 時間)	3 週	－	－	－	－	－	可逆性	21 日	下肢	下肢	下肢神経障害	
1992 ¹⁶²⁾	20y	EN →TPN	120	2.5	セレン (注射薬)	拡張型心筋症， 鬱血性心不全	○	－	－	用量不明， 中心静脈	－	11.6	－	－	－	－	－	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	セレン (注射薬)	筋肉痛	○	－	－	100μg/ 日， 連日， 中心静脈	49 日	49 日：3.6	－	－	－	－	－	可逆性	21 日	下肢		
1992 ¹⁷²⁾	56y	TPN +食事	3	2.1	セレン (注射薬)	下肢筋肉痛	○	－	－	50μg/ 日， 連日， 中心静脈	1 か月	1 か月： 正常値に 回復	－	－	－	－	－	可逆性	不詳	肩	下肢	
1993 ¹⁷³⁾	25y	TPN +EN	84	0.1	亜セレン酸 Na (注射薬)	背部筋肉痛， 四肢筋力低下	○	－	－	50μg/ 日， 連日， 中心静脈 (12 時間)	3 か月	3 か月： 4.1 (低値 のまま推 移)	－	－	－	－	－	可逆性	不詳	背部	四肢	
1995 ¹⁷⁴⁾	65y	EN	132	0.9	亜セレン酸 (注射薬)	下肢筋肉痛	○	－	－	① 100μg/ 日， 連日， 末梢静脈・点滴 (8 時 間) →② 220μg/ 日， 連日， 経口	約 50 日 (10 日→ 約 40 日)	1 週：9.1 経口投与 後：10.6	投与 ルート 変更	－	－	－	－	可逆性	1 か月	下肢		
1996 ¹⁷⁵⁾	52y	EN	108	4.3	亜セレン酸 (経口薬)	下肢筋肉痛， 爪白色化	○	心症状 予防	－	50 → 100μg/ 日， 連日， 経口	9 か月 (2 か 月→7 か月)	3 か月： 11.4	基準値 下限 未到達	－	－	－	－	可逆性	3 か月	下肢		爪白色化
1996 ¹⁷⁶⁾	63y	TPN	1	4.9	セレン (注 射薬)	四肢筋力低下	○	－	－	100μg/ 日， 連日， 中心静脈	3 週	1 週：9.0	－	－	－	－	－	可逆性	21 日		四肢	
1997 ¹⁷⁷⁾	19y	EN	82	5.2	亜セレン酸 (経口薬)	四肢筋肉痛	○	－	－	100μg/ 日， 連日， 経口	19 日	5 日：8.6 13 日： 10.4	－	－	－	－	－	可逆性	18 日	四肢	下肢	
1997 ¹⁸³⁾	32y	TPN	60	0.4	セレン (注射薬)	四肢筋力低下， 爪白色化，毛 髪変化，大球性貧 血， 視力障害など	○	－	血清 GPx 活性 低値	200 → 100μg/ 日， 連日， 経静脈投与	5 か月	2 か月： 10 (図か ら)	－	基準値 下限 到達	－	－	－	視力は 不可逆性	2 か月		四肢	爪白色化・毛 髪変化・大球 性貧血・視力 障害

(次頁へつづく)

(前頁からつづく)

報告年	年齢	栄養	セレン 非補充 期間(月)	発症時 血中値 (μg/dL)	セレン 製剤	院内セレン製剤投与開始基準				用法・用量	投与期間	投与後 血中値 (μg/dl)	用量調節理由					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
						Se 欠乏 症状	低セレン 血症	予防的 投与	その他				増量	減量	休薬	中止	再投与					
1998 ¹⁷⁸⁾	37y	TPN	156	0.1	亜セレン酸 Na(注射薬)	四肢筋力低下	○	－	－	100→200μg/日, 連日, 中心静脈(22 時間)	※5 か月 (100 日→ 休薬 21 日 →53 日)	100μg/日 (100 日): 3.9 200μg/日 (50 日): 9.6	基準値 下限未到 達, 外来 から入院 への変更	－	症状改善が 不十分, 外 来から入院 への変更	基準値 下限未到達 時	可逆性	4 か月	四肢	四肢		
1999 ¹⁷⁹⁾	11y	TPN	60	< 1.0	亜セレン酸 (注射薬)	下肢筋肉痛	○	－	－	50μg/ 日, 連日, 中心静脈(24 時間)	1 年	2 か月: 基準値 下限まで 上昇	－	－	－	－	－	可逆性	不詳	下肢		
2007 ¹²¹⁾	5y	EN	67	< 2.0	亜セレン酸 (経口薬)	爪白色化, 下 肢筋力低下, 赤血球大球性 変化	○	－	－	2.5→5.0μg/kg/日, 連日, 経鼻胃管	8 か月 (3 か月→ 5 か月)	8 か月: 10	基準値 下限未到達	－	－	－	－	可逆性	2 か月		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	亜セレン酸 Na (注射薬)	下肢筋肉痛, 爪白色化	○ ※※	－	－	50μg/日, 連日, 中心静脈(24 時間)	3 か月	3 か月: 10	－	－	－	－	－	視力は 不可逆性	3 か月	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	亜セレン酸 Na (注射薬)	四肢筋力低 下, 爪白色化, 毛髪変化(巻 き毛), 大球性 貧血, 視力障害	○	－	－	① 100μg/ 日, 連日, 中心静脈(12 時間) →② 100μg/日, 1 回/ 週, 経口(ブ イアクセルも併用: 50μg/ 日(経口))	6 か月(13 週 (休薬期間含 む)→11 週)	4 週:約 10(1 か月 中)	症状改善, セレン濃 度上昇, 安全性 考慮	－	－	－	－	視力は 不可逆性	2.5 か月		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	亜セレン酸 Na (注射薬)	四肢筋力低下	○	－	－	50μg/ 日, 連日, 中心静脈(24 時間)	3 週	3 週: 10.2	－	－	基準値下限 到達(基準 値下限付近 まで上昇)	－	栄養療 法変更 (TPN →EN)	可逆性	不詳		四肢	

TPN: 完全静脈栄養; EN: 経腸栄養

※: 関連文献(消化管の臨床, 1997; 2: 73-7.)より休薬期間あり ※※: セレン濃度基準値の記載なし

表7 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 (μg/dL)	セレン 製剤	院内セレン製剤投与開始基準				用法・用量	投与期間	投与後血中値 (μg/dL)	用量調節理由					転帰	要回復 期間(月)	その他の セレン欠乏症状
						Se 欠乏症状	低セレン 血症	予防的 投与	その他				増量	減量	休薬	中止	再投与			
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	

(次頁へつづく)

(前頁からつづく)

報告年	年齢	栄養	セレン 非補充 期間(月)	発症時 血中値 (μg/dL)	セレン 製剤	院内セレン製剤投与開始基準				用法・用量	投与期間	投与後血中値 (μg/dL)	用量調節理由					転帰	要回復 期間(月)	その他の セレン欠乏症状
						Se 欠乏症状	低セレン 血症	予防的 投与	その他				増量	減量	休薬	中止	再投与			
1994 ¹⁸¹⁾	38y	EN +TPN	84	3.6	亜セレン酸 Na (注射薬)	爪白色化, 大球性変化	○	—	GPx 活性 低値, T4 高値・T3 低値	200μg/日, 連日, 中心静脈(24 時間)	2 年 (図より)	—	—	—	—	—	—	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	亜セレン酸 (経口薬)	下肢筋肉痛, 爪白色化	○	心症状 予防	—	50→100μg/ 日, 連日, 経口	9 か月 (2 か月 →7 か月)	3 か月: 11.4	基準値下限 未到達	—	—	—	—	可逆性	3	下肢筋肉痛
1997 ¹⁸³⁾	32y	TPN	60	0.4	セレン (注射薬)	四肢筋力低下, 爪白色化, 毛髪変化, 大球性貧血, 視力障害など	○	—	血清 GPx 活性低値	200→100μg/日, 連日, 経静脈投与	5 か月	約 2 か月: 10 (図から)	—	基準値下限 到達時	—	—	—	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	亜セレン酸 Na (経口薬)	爪白色化	○	—	—	3→6→1.5μg/kg/ 日, 連日, 経鼻管	13 週 (1 週→4 週 →8 週)	1 週: 2.5 3 週: 9.8 13 週: 7.5 (正常域内で維持)	基準値下 限未到達・ GPx活性値 改善せず	基準値下限 到達・GPx 活性値改善	—	—	—	可逆性	不詳	
2002 ¹⁸²⁾	16y	EN	36	2.5	亜セレン酸 Na (経口薬)	爪白色化, 毛髪変化 (茶褐色化)	○	—	—	3→6→1.5μg/kg/ 日, 連日, 経鼻管	13 週 (1 週→4 週 →8 週)	1 週: 3.7 3 週後: 11.6 13 週: 9.4 (正常域内で維持)	基準値下 限未到達・ GPx 活性値 改善せず	基準値下限 到達・GPx 活性値改善	—	—	—	可逆性	不詳	毛髪変化
2002 ¹⁸²⁾	23y	EN	144	4	亜セレン酸 Na (経口薬)	爪白色化, 毛髪変化 (茶褐色化)	○	—	—	3→6→1.5μg/kg/ 日, 連日, 経鼻管	13 週 (1 週→4 週 →8 週)	1 週: 2.5 3 週: 11.7 13 週: 9.3 (正常域内で維持)	基準値下 限未到達・ GPx 活性値 改善せず	基準値下限 到達・GPx 活性値改善	—	—	—	可逆性	不詳	毛髪変化
2006 ¹¹⁹⁾	29y	EN	36	<1.0	テゾン (経口薬)	爪白色化	○	—	—	40μg/ 日, 連日, 経口	4 か月	2 か月: 検出限界 以下のまま	—	—	—	—	—	可逆性	2	
2007 ¹²¹⁾	5y	EN	67	<2.0	亜セレン酸 (経口薬)	爪白色化, 下肢筋力低 下, 赤血球 大球性変化	○	—	—	2.5→1.5μg/kg/日, 連日, 経鼻管	8 か月 (3 か月→ 5 か月)	8 か月: 10	基準値下限 未到達	—	—	—	—	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	亜セレン酸 Na (注射薬)	下肢筋肉痛, 爪白色化	○※※	—	—	50μg/ 日, 連日, 中心静脈 (24 時間)	3 か月	3 か月: 10	—	—	—	—	—	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	テゾン (経口薬)	爪白色化	○	—	—	2.0μg/kg/ 日, 連日, 経腸	3 か月	3 か月: 5.8	—	—	—	—	—	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	テゾン (経口薬)	爪白色化	○	—	—	1.2→2.0μg/kg/ 日, 連日, 経腸	—	増量後: 3.1	基準値下限 未到達・症状 改善不十分・ 症状悪化	—	—	—	—	可逆性	不詳	
2010 ¹²⁶⁾	40y	TPN	36	<2.0	亜セレン酸 Na (注射薬)	四肢筋力低下, 爪白色化, 毛 髪変化 (巻き 毛), 大球性 貧血, 視力 障害	○	—	—	① 100μg/ 日, 連日, 中心静脈 (12 時間) →② 100μg/ 日, 1 回 / 週, 中心静脈 (12 時間) (ブイアクセルも併用: 50μg/ 日 (経口))	2 年 (13 週 (休薬 期間含む) →11 週)	4 週: 約 11 (図から)	—	一定の症状 改善, セレ ン濃度上 昇, 安全性 考慮	—	—	—	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

※※: セレン濃度基準値の記載なし

・該当微量ミネラルの指標，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。

1979年のvan Rijら¹⁹²⁾によって両側下肢痛で発症した中心静脈栄養(TPN)施行患者のセレン欠乏症が最初に報告された。その後セレン欠乏症の報告が相次いだ。一般臨床においてはまず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¹⁹³⁾。セレン欠乏の症状は，そういった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²³⁾，CPK値，AST値，ALT値の上昇などの検査所見が参考になることもある¹²⁴⁾。

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^{163,194)}，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。

1. セレン欠乏症の診断

1973年にRotruckら¹⁹⁵⁾が，セレンがグルタチオンペルオキシダーゼ(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，サイロキシシン(T₄)をより活性の強いトリヨードサイロニン(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¹⁹⁶⁾。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。

セレン欠乏症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¹⁹¹⁾。山東らは絶食および中心静脈栄養開始後には，血中セレン値，赤血球内のセレン値および赤血球内のGPx活性を測定し，それぞれが低下することを示した¹⁹⁷⁾。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^{191,197,198)}。

血清セレン値測定は2016年4月に保険収載され，保険診療で測定可能である。血清セレン値の基準値は測定方法により多少異なるが，我が国の基準値の一例を表8に示した^{199,200)}。

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，必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中心静脈栄養を行った場合，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。

Lipkinら²⁰¹⁾も長期間中心静脈栄養施行患者の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²⁰²⁾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セレン値が低値であったと報告している。上原¹²⁸⁾は小児のHPN患者において，

表8 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

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。したがって，これらの長期中心静脈栄養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²⁰³⁾。

一方で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2 μg/dL以下であったと報告されている¹⁶³⁾が，逆に同程度の値でも筋症状のみの症例，無症状の症例もみられ^{121,204,205)}，血清セレン値と臨床症状の重症度や発生頻度との関連は不明である。

このように長期中心静脈栄養施行中，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，セレン欠乏症の所見をみる患者が少ないこと，セレンの欠乏に基づく症状・所見が皮膚・爪の異常，四肢筋肉痛，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年と必ずし

もTPN施行期間の長さに比例していない¹⁹³⁾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^{191,206)}。

2. 血清セレン値のモニタリング

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，中心静脈栄養や経腸栄養を含め，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，長期中心静脈栄養施行患者においては毎月1度の血清セレン測定が臨床的に推奨されることを報告している¹⁹¹⁾。

血清セレン値が低値で，さらに長期間中心静脈栄養もしくは経腸栄養が行われる場合には，症状がなくてもセレンを補充することが望ましい。ただし，現時点では静脈栄養に使用できるセレン製剤が市販されていないため，院内製剤に頼らざるを得ないのが現状である¹²⁸⁾。

表9 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

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

- 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。

3. セレン欠乏症の診断基準

以上によりセレン欠乏症の診断基準を作成した(表9)．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，必ずしも血清セレン値に比例して症状が出るとは限らないが，いくつかの参考文献および基準値を参考に暫定的に5歳までの乳幼児6.0 μg/dL，6～14歳7.0 μg/dL，15～18歳8.0 μg/dL，19歳以上10.0 μg/dL以下を診断基準と設定した^{199, 207)}．

本来ならば，大規模な全国症例調査やメタアナリシスが必要とするが，症例報告が未だ乏しく，今後さらなる検討が必要である．

4. まとめ

セレン欠乏症は，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，特に長期間の完全静脈栄養，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望ましいと考えられる．

Ⅶ. セレン欠乏症の予防・治療法

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，セレン欠乏症の予防のために，セレンを「日本人の食事摂取基準2015年版」のセレン推奨量を目安に投与する．補充法としては，テゾン[®](セレン20 μg/125 mL)またはセレン内服液・注射液を使用する．
- ・静脈栄養施行時のセレン欠乏症の予防にも，上記の投与量を経口，または静脈的に投与する．しかし，現在，我が国では静脈投与のセレン製剤は市販されていない．
- ・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 μg/kg/日を目安に投与する．
- ・セレン過剰で，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2015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．
- ・セレン投与の場合は，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．

1. 欠乏症の予防，治療

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．セレンを含まない経腸栄養剤を使用せざるを得ないときは，セレンを補充する．補充法として，セレン20 μg/125 mL含有するテゾン[®](1パック125 mL)やVアクセル[®](1パック50 μg含有)などを用いる(表10)．または，セレン内服液を用いる．セレン内服液は市販されていないため，各施設で作成する必要がある．作成方法は亜セレン酸ナトリウム(和光純薬工業(株)，特級試薬)を1 mL当たり100 μgになるように蒸留水に溶解させ，0.45 μmの医療用マイレスク(日本ミリポア(株))で濾過後，121℃，20分間の高圧蒸気滅菌を行い，10 mLのセレン内服液とする²⁰⁸⁾．投与量の目安は，「日本人の食事摂取基準2015年版」のセレン摂取の推奨量(表1)を参考にする．

治療の実際：著者らの施設で経腸栄養施行中で，血清値2 μg/dL未満の低セレン血症を呈した5例に対して，表に示すようにVアクセル[®]あるいは魚のスープを用いて(表10, 11)セレンの補充を行った．Vアクセル[®]は1パック/日を2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6)，爪の白色化や毛髪の変色・縮れも軽快していった(図7，表12)¹¹⁰⁾．同様に，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ことが報告されている^{209, 210)}．Vアクセル[®]は，このような在宅成分栄養療法中の低セレン血症の改善にも有用であることが確認されている²¹⁰⁾．

2. 長期TPNに起因したセレン欠乏症および治療についての報告

日本では，山東ら¹⁹⁷⁾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 μg/日4週間，さらに46

表10 微量ミネラル含有栄養補助剤

微量ミネラル	V-アクセル [®] (7 g/pack)	テゾン [®] (125 mL/pack)	アイソカル [®] (125 mL/pack)
エネルギー (Kcal)	27	20	100
セレン (μg)	50	20	50
鉄 (mg)	-	2.5	7
亜鉛 (mg)	5	4	10
銅 (mg)	-	0.3	1
クロム (μg)	-	13	-
マグネシウム (mg)	-	1.4*	-
モリブデン (μg)	-	-	-

*分析値

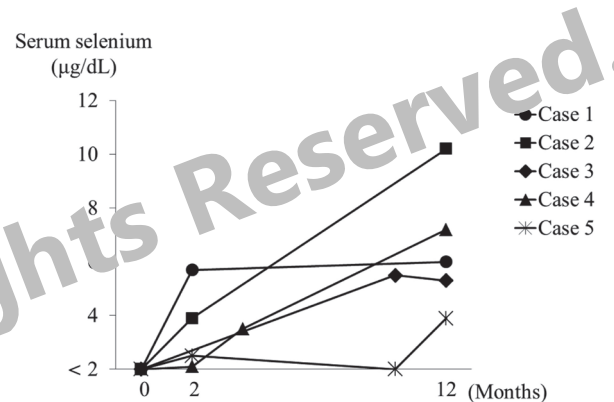


図6 セレン補充による血中セレン値の改善

表11 食品中のセレン

	食品	セレン(μg/100 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

日本食品標準成分表五訂増補，文部科学省科学技術・学術審議会資源調査分科会報告 国立印刷局，2005より抜粋

表12 心拡大，駆出率低下を伴わない不整脈症例

症例	性別 (Y)	年齢 (Y)	セレン補充の方法	症状の変化		
				心機能低下	爪の白色化	毛髪変色
1	F	5	V-アクセル [®]	(+)→改善	(-)	(+)→(-)
2	F	18	魚スープ	(-)	(+)→(-)	(+)→(-)
3	M	2	V-アクセル [®]	(-)	(-)	(+)→(-)
4	M	5	V-アクセル [®]	(-)	(+)→(-)	(+)→(-)
5	M	20	V-アクセル [®]	(-)	(+)→(-)	(+)→(-)

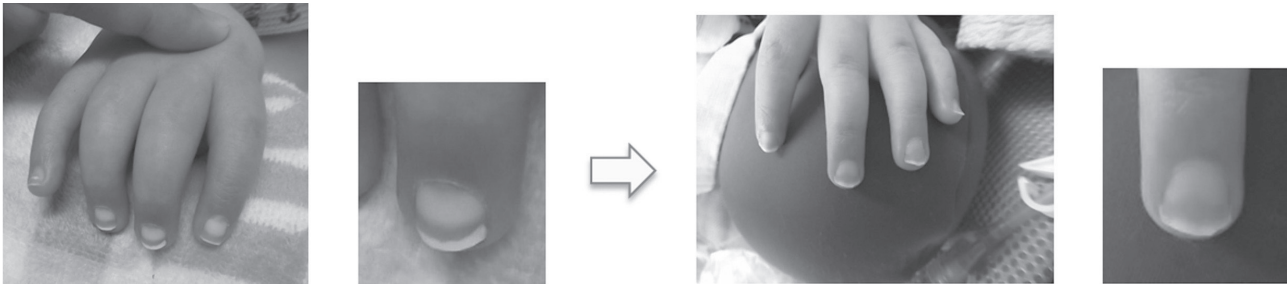


図7 症例 4

週間200 µg/日を静脈内投与し、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値が上昇した。また中田ら²¹¹⁾は4歳と10歳の2小児例の長期経静脈栄養に対して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 µg(4～5 µg/kg/日)を経静脈的に11か月と8か月間連日投与した。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、血中値は8.5～11.2 µg/dLに上昇し、10歳患児の血清セレン値はセレン投与前の1.9 µg/dLから9.1 µg/dLに改善した。

畑沢ら¹⁶⁰⁾は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5 µg/kg/日を静脈内投与した結果、血清セレン値は0.9 µg/dLから6.8 µg/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。

表4～7には、引用文献の再調査を実施した結果も掲載している(再調査は帝京平成大学倫理委員会審査承認(28-092)後に主治医に対して行った)セレン製剤は、日本では現在治験中であるが、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、韓国などでセレン補給を目的に医薬品として承認されている。これらの国の添付文書による安全性では通常の用量(100 µg～500 µg/日)では副作用は報告されていない。

3. 過剰な経口摂取についての報告

セレン欠乏症/中毒症に関する中国での調査結果では、819 µg/日のセレン経口摂取で中毒は認められない。一方では900 µg/日以上ではセレン中毒の発生が認められ、15000～38000 µg/日で集団発生が認められている。11 µg/日以下では欠乏症を認めている。日本における推奨量は性別や年齢により多少異なるが25～30 µg/日に設定されている³¹⁾。セレン中毒患者5名が摂取制限を受けた結果、819±126 µg/日で中毒症状から回復していることから、これが無有害影響量(最大無毒性量)とされた³²⁾。日本ではこの量をもとにセレンの耐容上限量が設定されている(表1)。

自殺や誤飲、製造ミスによる過剰投与などで有害事象が報告されている。23歳女性が亜セレン酸ナトリウム400mgを単回経口摂取し、全血中値13.4 µg/dLで吐き気、嘔吐、腹痛、吐血、急性腎不全、腐食性胃炎、洞頻脈、尿細管壊死を起こした²⁰⁶⁾。15歳女性がセレン酸ナトリウムを推定22.3 mg/kg単回経口摂取し、血清セレン値は1時間後で310 µg/dLと著明に高値で、摂取後3日でも48 µg/dLであり、呼気ニンニク臭、嘔吐、下痢、高ビリルビン血症、心電図でT波平坦化とQT延長を認めたが、すべての症状・所見は2週間以内に正常化したと報告されている²¹³⁾。

Ⅷ. セレン欠乏症症例¹²¹⁾

年齢：5歳8か月
性別：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
栄養法：経鼻胃管による在宅経腸栄養、成分栄養剤を使用
薬剤投与：特記事項なし
診断までの経過：メコニウム病術後の癒着性イレウスのため3歳2か月時に左半結腸切除、回腸部分切除が施行され短腸症候群となる。経口摂取は不良であり、生後1か月から経鼻胃管によるチューブ栄養が継続されていた。5歳8か月頃から一般血液検査にて赤血球の大球化が認められ、その1か月後には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 12.2 kg(-2.7 SD)、身長 93.8 cm(-4.1 SD)で身体発育遅延が認められた。血液検査にてMCV 106.8 fL、身体所見として爪白色変化(症例図1)、筋力低下が認められた。血中セレン値は2.0 µg/dL未満であり、セレン欠乏症と診断された。その他の血液検査や心機能検査には異常は認められなかった。

診断後の治療とセレン欠乏の改善経過：セレン欠乏症の診断後直ちにセレン製剤(亜セレン酸 2.5 µg/kg/日)を経鼻胃管から投与開始し、開始1か月後には赤血球の形態および爪の正常化(症例図2)が認められ、開始2か月後には、つかまり立ちができるようになり筋力回復が認められた。



症例図1 セレン欠乏による爪白色化



症例図2 セレン投与により改善

Ⅸ. 略語一覧

AMP(adenosine monophosphate)：アデノシン三リン酸
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
CH ₃ SeH(methylselenol)：メチルセレンオール
COX2(cyclooxygenase-2)：シクロオキシゲナーゼ2
DIO(iodothyronine deiodinase)：ヨードチロニン脱ヨード酵素
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)
GSSeH(glutathione selenopersulphide)：グルタチオンセレノペルスルフィド
GSSG(glutathione disulfide)：グルタチオンジスルフィド(酸化型グルタチオン)
GSSeSG(glutathione selenotrisulfide)：グルタチオンセレノトリスルフィド
HDL(high density lipoprotein)：高比重リポタンパク質
H ₂ SeO ₃ ²⁻ (selenophosphate)：セレノリン酸
HSe ⁻ ：セレン化物
IL-1(interleukin-1)：インターロイキン1
LPS(lipopolysaccharide)：リポ多糖
LOAEL(lowest observed adverse effect level)：最低健康被害発現量
MeSec(methylselenocysteine)：メチルセレノシステイン
mRNA(messenger RNA)：メッセンジャーRNA
NF-κB(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
PPARγ(peroxisome proliferator-activated receptor gamma)：ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体ガンマ
PSTK(O-phosphoserine transfer RNasec kinase)：O-ホスフォセリルtRNAsecリン酸化酵素
ROS(reactive oxygen species)：活性酸素種
Se ⁰ ：元素状セレン
Sec(selenocysteine)：セレノシステイン
Sec-tRNA(selenocysteine transfer RNA)：セレノシステイントランスファーRNA
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
SPS(selenophosphate synthetase)：セレノリン酸合成酵素
TNF-α(tumor necrosis factor-α)：腫瘍壊死因子アルファ
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
Txnrp(thioredoxin reductase)：チオレドキシン還元酵素

日本臨床栄養学会の定める申告すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Yang GQ, Wang SZ, Zhou RH, Sun SZ:Endemic selenium intoxication of humans in China. *Am J Clin Nutr.* 1983; 37:872-881.
- 2) Cubadda F, Aureli F, Ciardullo S, D'Amato M, Raggi A, Acharya R, Reddy RA, Prakash NT:Changes in selenium speciation associated with increasing tissue concentrations of selenium in wheat grain. *J. Agric. Food Chem.* 2010; 58:2295-2301, doi:10.1021/jf903004a.
- 3) Yasumoto K, Suzuki T, Yoshida M:Identification of selenomethionine in soybean protein. *J Agric Food Chem.* 1988; 36:463-467.
- 4) McSheehy S, Pannier F, Szpunar J, Potin-Gautier M, Lobinski R: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.* 2002; 127:223-229.
- 5) Yoshida M, Sugihara S, Suenaga T, Naito C, Fukunaga K, Tsuchita H:Digestibility and chemical species of selenium contained in high-selenium yeast. *J Nutr Sci Vitaminol. (Tokyo).* 2002; 48:401-404.
- 6) Ogra Y, Ishiwata K, Iwashita Y, Suzuki KT: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.* 2005; 1093:118-125, doi:10.1016/j.chroma.2005.07.081.
- 7) Grant TD, Montes-Bayon M, LeDuc D, Fricke MW, Terry N, Caruso JA:Identification and characterization of Se-methyl selenomethionine in *Brassica juncea* roots. *J Chromatogr A.* 2004; 1026:159-166.
- 8) Ogra Y, Kitaguchi T, Ishiwata K, Suzuki N, Iwashita Y, Suzuki K:Identification of selenohomolanthionine in selenium-enriched Japanese pungent radish. *J Anal At Spectrom.* 2007; 22:1390-1396.
- 9) Yoshida M, Sugihara S, Inoue Y, Chihara Y, Kondo M, Miyamoto S, Sukcharoen B: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 (Tokyo).* 2005; 51:194-199.
- 10) Sugihara S, Kondo M, Chihara Y, Yuji M, Hattori H, Yoshida M:Preparation of selenium-enriched sprouts and identification of their selenium species by high-performance liquid chromatography-inductively coupled plasma mass spectrometry. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2004; 68:193-199.
- 11) Finley JW:Selenium accumulation in plant foods. *Nutr Rev.* 2005; 63:196-202
- 12) Sunde RA:Selenium. Present Knowledge in Nutrition, 9th ed. Bowman BA, Russell RM eds. ILSI Press. Washington DC. 2006; 480-497.
- 13) Michalke B, Schramel P:Application of capillary zone electrophoresis-inductively coupled plasma mass spectrometry and capillary isoelectric focusing-inductively coupled plasma mass spectrometry for selenium speciation. *J Chromatogr A.* 1998; 807:71-80.
- 14) 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.* 2010; 285:18134-18138, doi:10.1074/jbc.C110.106377.
- 15) 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等に関する部会報告書案<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000107123.html>.
- 16) Vendeland SC, Butler JA, Wiersma PF:Intestinal absorption of selenite, selenate, and selenomethionine in the rat. *Nutr Biochem.* 1992; 3:359-365.
- 17) Hsieh FS, Gartner HE:Acid-volatile selenium formation catalyzed by glutathione reductase. *Biochemistry.* 1975; 14:1632-1636.
- 18) Suzuki KT, Itoh M:Metabolism of selenite labelled with enriched stable isotope in the bloodstream. *J Chromatogr B Biomed Sci. Appl.* 1997; 692:15-22.
- 19) Esaki N, Nakamura T, Tanaka H, Suzuki T, Morino Y, Soda K:Enzymatic synthesis of selenocysteine in rat liver. *Biochemistry.* 1981; 20:4492-4496.
- 20) Okuno T, Kubota T, Kuroda T, Ueno H, Nakamuro K:Contribution of enzymic alpha, gamma-elimination reaction in detoxification pathway of selenomethionine in mouse liver. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2001; 176:18-23, doi:10.1006/taap.2001.9260.
- 21) Esaki N, Nakamura T, Tanaka H, Soda K:Selenocysteine lyase, a novel enzyme that specifically acts on selenocysteine. Mammalian distribution and purification and properties of pig liver enzyme. *J Biol Chem.* 1982; 257:4386-4391.
- 22) Yoshida M, Okada T, Namikawa Y, Matsuzaki Y, Nishiyama T, Fukunaga K:Evaluation of nutritional availability and anti-tumor activity of selenium contained in selenium-enriched Kaiware radish sprouts. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2007; 71:2198-2205, doi:10.1271/bbb.70158.
- 23) Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigo R, Gladyshev VN:Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science.* 2003; 300:1439-1443, doi:10.1126/science.1083516.
- 24) Ogra Y, Ishiwata K, Takayama H, Aimi N, Suzuki KT:Identification of a novel selenium metabolite, Se-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.* 2002; 767:301-312.
- 25) Yang GQ, Ge KY, Chen JS, Chen XS:Selenium-related endemic diseases and the daily selenium requirement of humans. *World Rev. Nutr. Diet.* 1980; 55:98-152.
- 26) 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. 2000; 284-324.
- 27) WHO/FAO/IAEA. Selenium:Trace elements in human nutrition and health. WHO. Geneva. 1996; 105-122.
- 28) McKenzie RL, Rea HM, Thomson CD, Robinson MF: Selenium concentration and glutathione peroxidase activity in blood of New Zealand infants and children. *Am J Clin Nutr.* 1978; 31:1413-1418.
- 29) Pyykkö K, Tuimala R, Kroneld R, Roos M, Huuska R:Effect of selenium supplementation to fertilizers on the selenium status of the population in different parts of Finland. *Eur. J Clin Nutr.* 1988; 42:571-579.
- 30) Klapac T, Mandic ML, Grgic J, Primorac L, Ikic M, Lovric T, Grgic Z, Herceg Z:Daily dietary intake of selenium in eastern Croatia. *Sci. Total Environ.* 1998; 217:127-136.
- 31) 厚生労働省:日本人の食事摂取基準—厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書. 2015; 東京, 第一出版.
- 32) Yang G, Zhou R:Further observations on the human maximum safe dietary selenium intake in a seleniferous area of China. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1994; 8:159-165.
- 33) Longnecker MP, Taylor PR, Levander OA, Howe M, Veillon C, McAdam PA, Patterson KY, Holden JM, Stampfer MJ, Morris JS., et al:Selenium in diet, blood, and toenails in relation to human health in a seleniferous area. *Am J Clin Nutr.* 1991; 53:1288-1294.
- 34) Rayman MP:Selenium and human health. *Lancet.* 2012; 379:1256-1268, doi:10.1016/S0140-6736(11)61452-9.
- 35) Kuruppu D, Hendrie HC, Yang L, Gao S:Selenium levels and hypertension:a systematic review of the literature. *Public Health Nutr.* 2014; 17:1342-1352, doi:10.1017/S1368980013000992.
- 36) Knekt P, Aromaa A, Maatela J, Alfthan G, Aaran RK, Hakama M, Hakulinen T, Peto R, Teppo L:Serum selenium and subsequent risk of cancer among Finnish men and women. *J. Natl. Cancer Inst.* 1990; 82:864-868.
- 37) van den Brandt PA, Zeegers MP, Bode P, Goldbohm, RA. Toenail selenium levels and the subsequent risk of prostate cancer:a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2003; 12:866-871.
- 38) Zhuo H, Smith AH, Steinmaus C:Selenium and lung cancer:a quantitative analysis of heterogeneity in the current epidemiological literature. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004; 13:771-778.
- 39) Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E:Selenium and coronary heart disease:a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84:762-773.
- 40) Rayman MP, Stranges S:Epidemiology of selenium and type 2 diabetes:can we make sense of it? *Free Radic Biol Med.* 2013; 65:1557-1564, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.04.003.
- 41) Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, Cappuccio FP, Ceriello A, Reid ME:Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes:a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 147:217-223.
- 42) 吉田宗弘:日本人のセレン摂取と血中セレン濃度. *日栄・食誌.* 1992; 45:485-494.
- 43) Yoshida M, Yasumoto K:Selenium contents of rice grown at various sites in Japan. *J Food Com Anal.* 1987; 1:71-75.
- 44) Rayman MP:The importance of selenium to human health. *Lancet.* 2000; 356:233-241, doi:10.1016/S0140-6736(00)02490-9.
- 45) Hoffmann PR, Berry MJ:The influence of selenium on immune responses. *Mol Nutr Food Res.* 2008; 52:1273-1280, doi:10.1002/mnfr.200700330.
- 46) Gromadzinska J, Reszka E, Bruzelius K, Wasowicz W, Akesson B:Selenium and cancer:biomarkers of selenium status and molecular action of selenium supplements. *Eur. J. Nutr.* 2008; 47 Suppl 2:29-50, doi:10.1007/s00394-008-2005-z.
- 47) Taylor PR, Albanes D:Selenium, vitamin E, and prostate cancer-ready for prime time? *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90:1184-1185.

- 48) Rayman MP: Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. *Br J Nutr.* 2008; 100:254-268, doi: 10.1017/S0007114508939830.
- 49) Holben DH, Smith AM: The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. *J Am Diet Assoc.* 1999; 99:836-843, doi: 10.1016/S0002-8223(99) 00198-4.
- 50) Schomburg L: Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 8:160-171, doi: 10.1038/nrendo.2011.174.
- 51) Mao J, Teng W: The relationship between selenoprotein P and glucose metabolism in experimental studies. *Nutrients.* 2013; 5:1937-1948, doi: 10.3390/nu5061937.
- 52) Flohe L, Gunzler WA, Schock HH: Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. *FEBS Lett.* 1973; 32:132-134.
- 53) Sunde RA, Raines AM, Barnes KM, Evenson JK: Selenium status highly regulates selenoprotein mRNA levels for only a subset of the selenoproteins in the selenoproteome. *Biosci. Rep.* 2009; 29:329-338, doi: 10.1042/BSR20080146.
- 54) Cheng W, Fu YX, Porres JM, Ross DA, Lei XG: Selenium-dependent cellular glutathione peroxidase protects mice against a pro-oxidant-induced oxidation of NADPH, NADH, lipids, and protein. *FASEB J.* 1999; 13:1467-1475.
- 55) Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khanna KK: From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid Redox Signal.* 2007; 9:775-806, doi: 10.1089/ars.2007.1528.
- 56) Chu FF, Esworthy RS, Ho YS, Bermeister M, Swiderek K, Elliott RW: Expression and chromosomal mapping of mouse GPx2 gene encoding the gastrointestinal form of glutathione peroxidase, GPx-GI. *Biomed Environ Sci.* 1997; 10:156-162.
- 57) Chu FF, Doroshow JH, Esworthy RS: Expression, characterization, and tissue distribution of a new cellular selenium-dependent glutathione peroxidase, GSHPx-GI. *J Biol Chem.* 1993; 268:2571-2576.
- 58) Yoshimura S, Watanabe K, Suemizu H, Onozawa T, Mizoguchi J, Tsuda K, Hatta H, Moriuchi T: Tissue specific expression of the plasma glutathione peroxidase gene in rat kidney. *J Biochem.* 1991; 109:918-923.
- 59) Hoffmann PR, Hoge SC, Li PA, Hoffmann FW, Hashimoto AC, Berry MJ: The selenoproteome exhibits widely varying, tissue-specific dependence on selenoprotein P for selenium supply. *Nucleic Acids Res.* 2007; 35:3963-3973, doi: 10.1093/nar/gkm355.
- 60) Schmutzler C, Mentrup B, Schomburg L, Hoang-Vu C, Herzog V, Kohrle J: Selenoproteins of the thyroid gland: expression, localization and possible function of glutathione peroxidase 3. *Biol Chem.* 2007; 388:1053-1059, doi: 10.1515/BC.2007.122.
- 61) Ottaviano FG, Tang SS, Handy DE, Loscalzo J: Regulation of the extracellular antioxidant selenoprotein plasma glutathione peroxidase (GPx-3) in mammalian cells. *Mol Cell Biochem.* 2009; 327:111-126, doi: 10.1007/s11010-009-0049-x.
- 62) Bjornstedt M, Xue J, Huang W, Akesson B, Holmgren A: The thioredoxin and glutaredoxin systems are efficient electron donors to human plasma glutathione peroxidase. *J Biol Chem.* 1994; 269:29382-29384.
- 63) Conrad M, Schneider M, Seiler A, Bornkamm GW: Physiological role of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase in mammals. *Biol Chem.* 2007; 388:1019-1025, doi: 10.1515/BC.2007.130.
- 64) Conrad M, Moreno SG, Sinowatz F, Ursini F, Kolle S, Roveri A, Brielmeier M, Wurst W, Maiorino M, Bornkamm GW: The nuclear form of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase is a protein thiol peroxidase contributing to sperm chromatin stability. *Mol Cell Biol.* 2005; 25:7637-7644, doi: 10.1128/MCB.25.17.7637-7644.2005.
- 65) Chen CJ, Huang HS, Chang WC: Depletion of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase up-regulates arachidonate metabolism by 12S-lipoxygenase and cyclooxygenase 1 in human epidermoid carcinoma A431 cells. *FASEB J.* 2003; 17:1694-1696, doi: 10.1096/fj.02-0847fje.
- 66) Seiler A, Schneider M, Forster H, Rot S, Fink EK, Culmsee C, Plesnila N, Hommer F, Radmark O, Wurst W, Bornkamm GW, Schweizer U, Conrad M: Glutathione peroxidase 4 senses and translates oxidative stress into 12/15-lipoxygenase dependent- and NF- κ B-mediated cell death. *Cell Metab.* 2008; 8:237-248, doi: 10.1016/j.cmet.2008.07.005.
- 67) Holmgren A: Thioredoxin and glutaredoxin systems. *J Biol Chem.* 1989; 264:13963-13966.
- 68) Arner ES, Holmgren A: Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. *Eur J Biochem.* 2000; 267:6102-6109.
- 69) Gilbert HF: Molecular and cellular aspects of thiol-disulfide exchange. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol.* 1990; 63:69-172.
- 70) Crosley LK, Meplan C, Nicol F, Rundlof AK, Arner ES, Hesketh JE, Arthur JR: Differential regulation of expression of cytosolic and mitochondrial thioredoxin reductase in rat liver and kidney. *Arch Biochem Biophys.* 2007; 459:178-188, doi: 10.1016/j.abb.2006.12.029.
- 71) Rundlof AK, Carlsten M, Arner ES: The core promoter of human thioredoxin reductase 1: cloning, transcriptional activity, and Oct-1, Sp1, and Sp3 binding reveal a housekeeping-type promoter for the AU-rich element-regulated gene. *J Biol Chem.* 2001; 276:30542-30551, doi: 10.1074/jbc.M101452200.
- 72) Lu J, Holmgren A: Selenoproteins. *J Biol Chem.* 2009; 284:723-727, doi: 10.1074/jbc.R800045200.
- 73) Geisberger R, Kiermayer C, Homig C, Conrad M, Schmidt J, Zimmer-Strobl U, Brielmeier M: B- and T-cell-specific inactivation of thioredoxin reductase 2 does not impair lymphocyte development and maintenance. *Biol Chem.* 2007; 388:1083-1090, doi: 10.1515/BC.2007.131.
- 74) Gandin V, Nystrom C, Rundlof AK, Jonsson-Videsater K, Schonlau F, Horkko J, Bjornstedt M, Fernandes A: P. Effects of the antioxidant Pycnogenol on cellular redox systems in U1285 human lung carcinoma cells. *FEBS J.* 2009; 276:532-540, doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06800.x.
- 75) Sakurai A, Nishimoto M, Himeno S, Imura I, Tsunamoto M, Kunimoto M, Hara S: Transcriptional regulation of thioredoxin reductase 1 expression by cadmium in vascular endothelial cells: role of NF-E2-related factor-2. *J Cell Physiol.* 2005; 203:529-537, doi: 10.1002/jcp.20246.
- 76) Rundlof AK, Arner ES: Regulation of the mammalian selenoprotein thioredoxin reductase 1 in relation to cellular phenotype, growth, and signaling events. *Antioxid Redox Signal.* 2004; 6:41-52, doi: 10.1089/152308604771978336.
- 77) Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR: Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev.* 2002; 23:38-89, doi: 10.1210/edrv.23.1.0455.
- 78) Hernandez A, St Germain DL: Thyroid hormone deiodinases: physiology and clinical disorders. *Curr Opin Pediatr.* 2003; 15:416-420.
- 79) Burk RF, Hill KE: Selenoprotein P: an extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis. *Annu Rev Nutr.* 2005; 25:215-235, doi: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132120.
- 80) Saito Y, Takahashi K: Characterization of selenoprotein P as a selenium supply protein. *Eur J Biochem.* 2002; 269:5746-5751.
- 81) Hill KE, Zhou J, McMahan WJ, Motley AK, Atkins JF, Gesteland RF, Burk RF: Deletion of selenoprotein P alters distribution of selenium in the mouse. *J Biol Chem.* 2003; 278:13640-13646, doi: 10.1074/jbc.M300755200.
- 82) Schomburg L, Schweizer U, Holtmann B, Flohe L, Sendtner M, Kohrle J: Gene disruption discloses role of selenoprotein P in selenium delivery to target tissues. *Biochem. J.* 2003; 370:397-402, doi: 10.1042/BJ20021853.
- 83) Schweizer U, Streckfuss F, Pelt P, Carlson BA, Hatfield DL, Kohrle J, Schomburg L: Hepatically derived selenoprotein P is a key factor for kidney but not for brain selenium supply. *Biochem J.* 2005; 386:221-226, doi: 10.1042/BJ20041973.
- 84) Valentine WM, Abel TW, Hill KE, Austin LM, Burk RF: Neurodegeneration in mice resulting from loss of functional selenoprotein P or its receptor apolipoprotein E receptor 2. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008; 67:68-77, doi: 10.1097/NEN.0b013e318160f347.
- 85) Olson GE, Winfrey VP, Nagdas SK, Hill KE, Burk RF: Apolipoprotein E receptor-2 (ApoER2) mediates selenium uptake from selenoprotein P by the mouse testis. *J Biol Chem.* 2007; 282:12290-12297, doi: 10.1074/jbc.M611403200.
- 86) Olson GE, Winfrey VP, Hill KE, Burk RF: Megalin mediates selenoprotein P uptake by kidney proximal tubule epithelial cells. *J Biol Chem.* 2008; 283:6854-6860, doi: 10.1074/jbc.M709945200.
- 87) Saito Y, Hayashi T, Tanaka A, Watanabe Y, Suzuki M, Saito E, Takahashi K: Selenoprotein P in human plasma as an extracellular phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. Isolation and enzymatic characterization of human selenoprotein P. *J Biol Chem.* 1999; 274:2866-2871.
- 88) Arteel GE, Mostert V, Oubrahim H, Briviba K, Abel J, Sies H: Protection by selenoprotein P in human plasma against peroxynitrite-mediated oxidation and nitration. *Biol Chem.* 1998; 379:1201-1205.
- 89) Falnoga I, Tusek-Znidaric M: Selenium-mercury interactions in man and animals. *Biol Trace Elem Res.* 2007; 119:212-220, doi: 10.1007/s12011-007-8009-3.
- 90) Turanov AA, Xu XM, Carlson BA, Yoo MH, Gladyshev VN, Hatfield DL: Biosynthesis of selenocysteine, the 21st amino acid in the genetic code, and a novel pathway for cysteine biosynthesis. *Adv Nutr.* 2011; 2:122-128, doi: 10.3945/an.110.000265.
- 91) Rayman MP, Blundell-Pound G, Pastor-Barriuso R, Guallar E, Steinbrenner H, Stranges S: A randomized trial of selenium supplementation and risk of type-2 diabetes, as assessed by plasma adiponectin. *PLoS One.* 2012; 7:e45269, doi: 10.1371/journal.pone.0045269.
- 92) 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.* 2014; 29:249-251, doi: 10.1177/0884533614522497.
- 93) Shenkin A: Selenium in intravenous nutrition.

- Gastroenterology. 2009; 137:S61-69, doi:10.1053/j.gastro.2009.07.071.
- 94) Weeks BS, Hanna MS, Cooperstein D:Dietary selenium and selenoprotein function. Med Sci Monit. 2012; 18:RA127-132.
- 95) Rose AH, Hoffmann PR:Selenoproteins and cardiovascular stress. Thromb Haemost. 2015; 113:494-504, doi:10.1160/TH14-07-0603.
- 96) Gilmore TD, Wolenski FS:NF-kappaB:where did it come from and why? Immunol Rev. 2012; 246:14-35, doi:10.1111/j.1600-065X.2012.01096.x.
- 97) Zhang W, Zhang R, Wang T, Jiang H, Guo M, Zhou E, Sun Y, Yang Z, Xu S, Cao Y, Zhang N:Selenium inhibits LPS-induced pro-inflammatory gene expression by modulating MAPK and NF-kappaB signaling pathways in mouse mammary epithelial cells in primary culture. Inflammation. 2014; 37:478-485, doi:10.1007/s10753-013-9761-5.
- 98) Abdulah R, Koyama H, Miyazaki K, Nara M, Murakami M:Selenium supplementation and blood rheological improvement in Japanese adults. Biol Trace Elem Res. 2006; 112:87-96, doi:10.1385/BTER:112:1:87.
- 99) Abdulah R, Katsuya Y, Kobayashi K, Nakazawa M, Nara M, Murakami M, Koyama H:Effect of sodium selenite supplementation on the levels of prostacyclin I (2) and thromboxane A (2) in human. Thromb Res. 2007; 119:305-310, doi:10.1016/j.thromres.2006.02.005.
- 100) Gandhi UH, Kaushal N, Ravindra KC, Hegde S, Nelson SM, Narayan V, Vunta H, Paulson RF, Prabhu KS:Selenoprotein-dependent up-regulation of hematopoietic prostaglandin D2 synthase in macrophages is mediated through the activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma. J Biol Chem. 2011; 286:27471-27482, doi:10.1074/jbc.M111.260547.
- 101) Salonen JT, Salonen R, Seppanen K, Kantola M, Parviainen M, Alfthan G, Maenpaa PH, Taskinen E, Rauramaa R:Relationship of serum selenium and antioxidants to plasma lipoproteins, platelet aggregability and prevalent ischaemic heart disease in Eastern Finnish men. Atherosclerosis. 1988; 70:155-160.
- 102) Stahle JA, Vunta H, Channa RC, Sandeep PK:Regulation of expression of apolipoprotein A-I by selenium status in human liver hepatoblastoma cells. Eur J Nutr. 2009; 48:283-290, doi:10.1007/s00394-009-0012-3.
- 103) Putri M, Yamazaki C, Rizky M, Syamsunarno PI, Abdulah R, Kameo S, Iso T, Kurabayashi T, Koyama H:Effects of sodium selenite supplementation on pre- β -high-density lipoprotein formation-related proteins in human primary hepatocytes. Int J Food Nutr Sci. 2014; 3:16-22.
- 104) Schoenmakers E, Agostini M, Mitchell C, Schoenmakers N, Papp L, Rajanayagam O, Padidela R, Ceron-Gutierrez L, Doffinger R, Prevosto C, Luan J, Montano S, Lu J, Castanet M, Clemons N, Groeneveld M, Castets P, Karbaschi M, Aitken S, Dixon A, Williams J, Campi I, Blount M, Burton H, Muntoni F, O'Donovan D, Dean A, Warren A, Brierley C, Baguley D, Guicheney P, Fitzgerald R, Coles A, Gaston H, Todd P, Holmgren A, Khanna KK, Cooke M, Semple R, Halsall D, Wareham N, Schwabe J, Grasso L, Beck-Peccoz P, Ogunko A, Dattani M, Gurnell M, Chatterjee K:Mutations in the selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 gene lead to a multisystem selenoprotein deficiency disorder in humans. J Clin Invest. 2010; 120:4220-4235.
- 105) Misu H, Takamura T, Takayama H, Hayashi H, Matsuzawa-Nagata N, Kurita S, Ishikura K, Ando H, Takeshita Y, Ota T, Sakurai M, Yamashita T, Mizukoshi E, Yamashita T, Honda M, Miyamoto K, Kubota T, Kubota N, Kadowaki T, Kim HJ, Lee IK, Minokoshi Y, Saito Y, Takahashi K, Yamada Y, Takakura N, Kaneko S:A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. Cell Metab. 2010; 12:483-495, doi:10.1016/j.cmet.2010.09.015.
- 106) Carling D, Thornton C, Woods A, Sanders MJ:AMP-activated protein kinase:new regulation, new roles? Biochem J. 2012; 445:11-27.
- 107) Burjonrappa SC, Miller M:Role of trace elements in parenteral nutrition support of the surgical neonate. J Pediatr Surg. 2012; 47:760-71, doi:10.1016/j.jpedsurg.2012.01.015.
- 108) Huang JQ, Jiang Y, Xia C, Chen FZ, Lei XG:Selenoprotein protect against avian nutritional muscular dystrophy by metabolizing peroxides and regulating redox/apoptotic signaling. Free radical biology & medicine. 2015; doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.01.033.
- 109) Vinton NE, Dahlstrom KA, Strobel CT, Ament ME:Macrocytosis and pseudoalbinism:manifestations of selenium deficiency. J Pediatr. 1987; 111:711-717.
- 110) Etani Y, Nishimoto Y, Kawamoto K, Yamada H, Shouji Y, Kawahara H, Ida S:Selenium deficiency in children and adolescents nourished by parenteral nutrition and/or selenium-deficient enteral formula. J Trace Elem Med Biol. 2014; 28:409-413, doi:10.1016/j.jtemb.2014.09.001.
- 111) Sengupta R, Holmgren A:Thioredoxin and glutaredoxin-mediated redox regulation of ribonucleotide reductase. World J Biol Chem. 2014; 5:68-74, doi:10.4331/wjbc.v5.i1.68.
- 112) Buti S, Bordi P, Tiseo M, Bria E, Sperduti I, Di Maio M, Panni S, Novello S, Rapetti SG, Pilotto S, Genestreti G, Rossi A, Pezzuolo D, Camisa R, Tortora G, Ardizzoni A:Predictive role of erythrocyte macrocytosis during treatment with pemetrexed in advanced non-small cell lung cancer patients. Lung Cancer. 2015; doi:10.1016/j.lungcan.2015.03.016.
- 113) Rosenblatt DS, Thomas IT, Watkins D, Cooper BA, Erbe RW:Vitamin B12 responsive homocystinuria and megaloblastic anemia:heterogeneity in methylcobalamin deficiency. Am J Med Genet. 1987; 26:377-383, doi:10.1002/ajmg.1320260216.
- 114) Davis CD, Uthus EO, Finley JW:Dietary selenium and arsenic affect DNA methylation in vitro in Caco-2 cells and in vivo in rat liver and colon. J Nutr. 2000; 130:2903-2909.
- 115) 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. 2002; 132:1122-1128.
- 116) Uthus EO, Ross SA, Davis CD:Differential effects of dietary selenium (selenofolate) on methyl metabolism in liver and colon of rats. Biol Trace Elem Res. 2006; 107:201-214, doi:10.1385/BTER:109:3:201.
- 117) 伊藤 吉子, 馬場正道, 木村敏郎, 全活, 名生論史, 坂本健一郎, 辻川知之, 佐々木雅也, 吉岡うた子, 井上久行, 藤山佳秀, 馬場忠雄:栄養療法施行中のクローン病患者における血清セレン値. 日本消化吸収学会雑誌. 1995; 18:88-91.
- 118) 渡辺和彦, 池田晴夫, 岩本靖彦, 相場恒男, 米山靖, 和栗暢生, 古川浩一, 五十嵐健太郎, 月岡恵: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. 2005; 26:53-56.
- 119) 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. 2006; 60:999-1001.
- 120) 佐藤周子, 梶原真清恵, 紫英人, 竹内元浩, 塚原宏一, 出口洋二, 眞弓光文:重症心身障害者における血清中セレンおよびチオレドキシンの計測. 小児臨. 2006; 59:1147-1151.
- 121) 増本幸二, 永田公二, 上杉達, 中島和博, 中嶋一恵, 大石了三, 田口智章:在宅成分栄養管理中にセレン欠乏症を生じた1小児例. 静脈経腸栄養. 2007; 22:195-199.
- 122) 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. 日臨外科誌. 2009; 70:746-750.
- 123) 古川央樹, 藤野英俊, 野田恭代, 藤戸敬士, 丸尾良浩, 中川雅生, 竹内義博: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. 日児誌. 2009; 113:1582-1586.
- 124) 越智史博, 大森啓充, 海老原知博, 元木崇裕, 濱田淳平, 米澤早知子, 中野威史, 徳田桐子, 福田光成, 石井榮一:重症心身障害児におけるセレン欠乏症とその治療. 日児栄養肝誌. 2010; 23:141-146.
- 125) 照井慶太, 小松秀吾, 篠塚俊介, 平本龍吾:完全静脈栄養管理中に心不全を呈し, カルニチン・セレン投与にて改善した1例. 日児外誌. 2011; 47:1026-1032.
- 126) 伊藤明美, 水落雄一朗, 嘉村由美子, 太田美穂, 竹山廣光, 祖父江和哉:在宅中心静脈栄養導入3年でセレン欠乏により多様な臨床症状を呈した1例. 静脈経腸栄養. 2011; 26:991-995.
- 127) 奥本真史, 要田裕子, 北村智樹, 近森正和, 中西紀男: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. 日農村医学会誌. 2011; 60:548-554.
- 128) 上原秀一郎:【NSTのための小児の栄養管理】小児の中心静脈栄養と微量元素. 静脈経腸栄養. 2012; 27:1223-1227.
- 129) 鷲澤尚宏, 小園幸輝, 長沼広和, 木村友紀, 佐藤行彦, 酒井正博, 千野賢一, 下田正人, 鈴木隆, 大嶋陽幸, 金子弘真:亜セレン酸院内製剤投与の増量中に血中および毛髪中セレン濃度が測定し得た長期HPNの2例. 癌と化療. 2013; 40:227-229.
- 130) 新井勝大, 船山理恵, 清水泰岳, 箕輪圭, 伊藤玲子, 野村伊知郎, 松井陽:セレン欠乏を認めた小児消化器疾患患者におけるセレン投与量の検討. 日児誌. 2014; 118:623-629.
- 131) 根岸麻有子, 東山礼一, 神戸直智, 松江弘之, 村山圭, 市本景子:【代謝異常症・沈着症・黄色腫】セレン欠乏による爪の白色変化の1例. 皮膚臨床. 2015; 57:276-279.
- 132) 野崎章仁, 楠隆:乳清たんぱく質加水分解乳の長期使用によりビオチン・カルニチン・セレン欠乏を認めた1例. 日児栄養肝誌. 2014; 28:69-76.
- 133) 平岡勇二, 林篤志, 三栗樹子, 池田裕之, 山本和彦, 福山香詠, 松本英成, 高橋伸基, 山崎武俊, 田邊昌人, 上田欽造, 條時麻希, 重野恭子, 森幸幸:微量元素欠乏と心臓疾患. 洛和会病院医学雑誌. 2009; 20:36-42.
- 134) 鈴木徹, 加藤香廉, 旗福文彦, 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. 2004; 37(7):1487-1492.
- 135) 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. 2010; 21(2):1-17.
- 136) 藤田基, 藤田観喜, 高橋元恵:神経性無食欲症における微量元素欠乏症とその管理. 日本児童青年精神医学会総会抄録集. 2008; 49:238.
- 137) 樋本尚志, 谷丈二, 三好久昭, 米山弘人, 出口章広, 正木勉:C型慢性肝炎患者におけるセレン欠乏と肝線維化またはインスリン抵抗性との関連について. 肝臓. 2011; 52(Suppl.1):A203.
- 138) 坪内博仁, 大重彰彦, 宇都浩文:肝と酸化ストレス. 肝臓. 2015; 56(7):313-323.
- 139) 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. 1979; 92:471-472.
- 140) 中明賢二, 蔡世雄:克山病とセレン欠乏. 医のあゆみ. 1980; 114:346-347.
- 141) Sokoloff L:Endemic forms of osteoarthritis. Clin.

- Rheum. Dis. 1985; 11:187-202.
- 142) 阪西通夫, 小宮雄一, 手塚尚広, 佐藤聡, 千村哲郎: Kaschin-Beck 病合併妊娠の 1 症例. 産と婦. 1993; 60:731-734.
- 143) 入江豊, 松崎昭夫: Kaschin-Beck 病の 2 例. 整外と災外. 2002; 51:672-675.
- 144) 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. 1996; 43:609-613.
- 145) 谷口真, 大川章裕, 大武修一郎: Kashin-Beck 病と思われた姉妹例. 東日整災外会誌. 2007; 19:324.
- 146) Robinson MF, Godfrey PJ, Thomson CD, Rea HM, van Rij AM: Blood selenium and glutathione peroxidase activity in normal subjects and in surgical patients with and without cancer in New Zealand. Am J Clin Nutr. 1979; 32:1477-1485.
- 147) van Rij AM, McKenzie JM, Robinson MF, Thomson CD: Selenium and total parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1979; 3:235-239
- 148) Johnson RA, Baker SS, Fallon JT, Maynard EP, 3rd Ruskin JN, Wen Z, Ge K, Cohen HJ: An occidental case of cardiomyopathy and selenium deficiency. N Engl J Med. 1981; 304:1210-1212, doi:10.1056/NEJM198105143042005.
- 149) Collipp PJ, Chen SY: Cardiomyopathy and selenium deficiency in a two-year-old girl. N Engl J Med. 1981; 304:1304-1305, doi:10.1056/NEJM198105213042120.
- 150) Stanley JC, Alexander JP, Nesbitt GA: Selenium deficiency during total parenteral nutrition--a case report. Ulster Med J. 1982; 51:130-132.
- 151) Kien CL, Ganther HE: Manifestations of chronic selenium deficiency in a child receiving total parenteral nutrition. Am J Clin Nutr. 1983; 37:319-328.
- 152) 岡田正: 高カロリー輸液におけるセレン欠乏症. 医のあゆみ. 1984; 130:261-262.
- 153) 津田峰行, 伊藤喬広, 長屋昌宏, 山田昂, 石黒士雄, 飯尾賢治, 梅田隆治: セレンと心筋病変. 外科と代謝・栄養. 1985; 19:110-111.
- 154) 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. 1986; 4:981-984
- 155) 佐藤真, 塚田昭一, 豊田精一: 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痙の 1 例. JJPEN. 1987; 9:481-482.
- 156) 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. 日外科誌. 1987; 88:483-488.
- 157) 清水智明, 芦野和博, 長堀優, 山崎安信, 杉田昭: 長期の完全静脈栄養中にセレン欠乏症を認めた一例. JJPEN. 1987; 9:974-976.
- 158) 宮田憲一, 保田静枝, 上領尚美, 浜田秀子, 多木秀雄: 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. 1989; 11:506-509.
- 159) 古本豊和, 豊田暢彦, 梶谷真司: 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. 日静脈経腸学会誌. 1991; 6:160-163.
- 160) 畑沢千秋, 加藤哲夫, 蛇口達造, 小山研二: 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. 1991; 27:261-265.
- 161) Feller AG, Rudman D, Erve PR, Johnson RC, Boswell J, Jackson DL, Mattson DE: Subnormal concentrations of serum selenium and plasma carnitine in chronically tube-fed patients. Am J Clin Nutr. 1987; 45:476-483.
- 162) 海野潤, 武正勇一, 小坂秀: 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. 1992;14:8.
- 163) 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. 1992; 24:827-831.
- 164) 祐野彰治, 橋都浩平, 仲西博子, 土屋恵司, 大川澄男: 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. 1996; 28:1236-1242.
- 165) 黨康夫, 越野健, 久保雅子, 吉沢篤人, 工藤宏一郎: 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. 1996; 34:1406-1410.
- 166) 長野修, 河原英朗, 佐名川有美, 平川方久, 上枝万純, 荒川謙三: 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. 1998; 22:603-608.
- 167) 川村欣也, 山田正美, 岩岡泰志, 住吉信一, 高木正博, 平沢弘毅, 中村俊文, 菅沼登, 玉腰勝敏, 竹平安則, 北川陸生: 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. 1999; 21:142-144.
- 168) 望月英樹, 横田真二, 金子一, 長瀬正, 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 SLE の 1 例. 日透析医学会誌. 2001; 34:1093-1099.
- 169) 木成智, 稲葉雄二, 関千夏, 原洋治, 山崎宗廣, 塚田昌滋: 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. 2002; 34:37-42.
- 170) 富永恵子, 蔵野亘之, 松井瑠璃, 内山晃, 熊田聡子, 倉田清子, 新井信隆, 林雅晴, 河合祥雄: 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. 日重症心身障害会誌. 2006; 31:311-315.
- 171) 小林朋佳, 林雅晴, 田沼直之, 八谷靖夫, 内山晃, 倉田清子: 心筋症を合併した重症心身障害児剖検例 延命的人工呼吸管理に関する考察を含めて. 日重症心身障害会誌. 2008; 33:377-382.
- 172) 吉田二教, 山崎洋次, 水野良児: 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. 日静脈経腸学会誌. 1992; 7:14-17.
- 173) 岡本和美, 吉田博, 細井義行, 斉藤和好: 経過中にセレン欠乏を認めたクローン病の 1 例. 日静脈経腸学会誌. 1993; 8:130-131.
- 174) 八木雅夫, 井上哲也, 高村博之: 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. 1995; 29:387-390.
- 175) 中村直樹, 二宮信彦, 皆澤肇, 内田秀彰, 上滝俊彦: 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. 日口腔外会誌. 1996; 42:947-949.
- 176) 吉川佐栄子, 大森佐与子, 高尾哲人, 本多正治: 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. 1996; 7:209-210.
- 177) 松本俊彦, 中源雅俊, 古澤明彦, 山川治, 加藤真人: 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. 1997; 24:225-229.
- 178) Osaki Y, Nishino I, Murakami N, Matsubayashi K, Tsuda K, Yokoyama Y, Morita M, Onishi S, Goto YI, Nonaka I: Mitochondrial abnormalities in selenium-deficient myopathy. Muscle Nerve. 1998; 21:637-639.
- 179) 澤田隆, 林貴史, 清水哲, 河村良寛, 岸清志, 星加忠孝: 長期中心静脈栄養経過中にセレン欠乏をきたした急性特発性仮性腸閉塞症の 1 例. 鳥取医誌. 1999; 22:102-103.
- 180) 水谷智彦, 長谷川律子, 原元彦, 本吉孝, 深田伸秀: 長期経管栄養を要する神経疾患児にみられたセレン欠乏についての研究. Biomed Res Trace Elements. 1994; 5:35-40.
- 181) Karamah K, Ueda M, Matsumoto T, Mochizuki Y, Doi A, Aoyagi K, Fujishima M: Progressive encephalopathy in a Crohn's disease patient on long-term total parenteral nutrition: possible relationship to selenium deficiency. Postgrad. Med J. 1994; 70:215-219.
- 182) 宮村充彦, 北本重紀, 小野正英, 楠瀬正彦, 吉岡三郎, 服部晩昌, 田中照夫, 前田明彦, 久川浩章, 藤枝幹也, 脇口宏, 西岡豊: 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. 2002; 28:443-449.
- 183) 伊東正道, 武山直治, 山田勝己, 毛利喜洋, 大沼俊和: セレン欠乏症の 1 例. 岐阜厚生連医誌. 1997; 18:10-15.
- 184) 嶋田恵子, 植田紀美子, 梶本吉孝, 松本裕子, 吉川真紀子, 山岡完次, 馬場美子, 納谷保子, 松尾吉庸: 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. 日児誌. 2000; 104:361-364.
- 185) 諸岡美知子, 林優子, 二宮伸介, 堀内伊作, 末光茂: 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. 重症心身障害研会誌. 1996; 21:8-14.
- 186) Foresta C, Flohe L, Garolla A, Roveri A, Ursini F, Maiorino M: Male fertility is linked to the selenoprotein phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. Biol Reprod. 2002; 67:967-971.
- 187) Diaconu M, Tangat Y, Bohm D, Kuhn H, Michelmann HW, Schreiber G, Haidl G, Glander HJ, Engel W, Nayernia K: Failure of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase expression in oligoasthenozoospermia and mutations in the PHGPx gene. Andrologia. 2006; 38:152-157, doi:10.1111/j.1439-0272.2006.00729.x.
- 188) 今井浩孝: 【セレン研究の最前線】セレン酵素 PHGPx 欠損と男性不妊症との関連. Biomed Res Trace Elements. 2009; 20:232-239.
- 189) 栗原まな, 熊谷公明, 中江陽一郎, 西野一三, 桢中征哉: 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. 2000; 32:346-351.
- 190) 五味明, 岡松孝男, 八塚正四, 村松光芳, 鈴木淳一: 短腸症候群長期静脈栄養でみられたセレン欠乏症. 小児外科. 1996; 28:1230-1235.
- 191) 山東勤弥: 【輸液・栄養療法 EVIDENCE & CONTROL VERSY】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. 2004; 209:265-272.
- 192) van Rij AM, Thomson CD, McKenzie JM, Robinson MF: Selenium deficiency in total parenteral nutrition. Am.J.Clin.Nutr. 1979; 32:2076-2085.
- 193) 山東勤弥: [栄養輸液] セレン欠乏症. 臨床医. 1987; 13:2206-2208.
- 194) Marinescu V, McCullough PA.: Nutritional and micronutrient determinants of idiopathic dilated cardiomyopathy: diagnostic and therapeutic implications. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2011; 9:1161-1170, doi:10.1586/erc.11.95.
- 195) Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG: Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. Science. 1973; 179:588-590.
- 196) Berry MJ, Banu L, Larsen PR: Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme. Nature. 1991; 349:438-440, doi:10.1038/349438a0.
- 197) 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. 1989; 23:225-238.
- 198) Sando K, Hoki M, Nezu R, Takagi Y, Okada A: Platelet glutathione peroxidase activity in long-term total parenteral nutrition with and without selenium supplementation. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1992; 16:54-58.
- 199) 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.
- 200) 高橋章, 杉浦正彦: 血清中セレンの測定法. Biomed Res Trace Elements. 1991; 2:267-268.
- 201) Lipkin E, Schumann L, Young JH, Ivey M: Prediction of whole blood selenium levels in patients on long-term parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1986; 10:40-44.
- 202) Fleming CR, McCall JT, O'Brien JF, Forsman RW, Ilstrup DM, Petz J: Selenium status in patients receiving home parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1984; 8:258-262

203)大割貢, 小角卓也, 中嶋静香, 曹英樹, 米倉竹夫, 福澤正洋: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. 2010; 27:175-178.

204)Kelly DA, Coe AW, Shenkin A, Lake BD, Walker-Smith, J.A.Symptomatic selenium deficiency in a child on home parenteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1988; 7:783-786.

205)Skelton JA, Havens PL, Werlin SL:Nutrient deficiencies in tube-fed children. Clin Pediatr. (Phila.) 2006; 45:37-41.

206)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. 1986; 10:545-549.

207)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. 2012; 44:800-802.

208)児玉浩子, 清水俊明, 瀧谷公隆, 玉井浩, 高柳正樹, 位田忍, 井ノ口美香子, 南里清一郎, 永田智, 大関武彦:特殊ミルク・経腸栄養剤使用時のピットホール. 日児誌. 2012; 116(4):637-654.

209)Andoh A, Hirahima M, Maeda H, Hata K, Inatomi O,

Tsujikawa T, Sasaki M et al. Serum selenoprotei-P in patients with inflammatory bowel disease. Nutrition. 2005; 21:574-579.

210)Johtatsu T, Andoh A, Kurihara M, Iwakawa H, Tsujikawa T, Kashiwagi A, Fujiyama Y, Sasaki M: Serum concentration of trace elements in patients with Crohn's disease receiving enteral nutrition.J Clin Biochem Nutr. 2007; 41:197-201.

211)中田雅弘, 中田幸之介, 保尊正幸, 寺田淳, 串田一樹: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. 1996; 32:769-775.

212)Kamble P, Mohsin N, Jha A, Date A, Upadhaya A, Mohammd E, Khalil M, Pakkyara A, Budruddin M. Selenium intoxication with selenite broth resulting in acute renal failure and severe gastritis. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2009;20:106-11.

213)Civil ID, McDonald MJ:Acute selenium poisoning: case report.NZ Med J. 1978; 87:354-356.

Diagnosis and Treatment of Selenium Deficiency

Hiroko KODAMA^{1,8)}, Kimio ASAGIRI²⁾, Shinobu IDA³⁾, Yuri ETANI³⁾, Hiroshi KOYAMA⁴⁾, Hideki SOH⁵⁾, Yoshiaki TANAKA^{2,6)}, Masaki TAKAYANAGI⁷⁾, Masabumi FUNAKOSHI⁸⁾, Munehiro YOSHIDA⁹⁾

¹⁾School of Health Nutrition, Faculty of Health Medical Department, Teikyo Heisei University

²⁾Department of Pediatric Surgery, Kurume University School of Medicine

³⁾Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Gastrointestinal endocrinology

⁴⁾Gunma University, Graduated School of Medical, Public Health,

⁵⁾Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Pediatric Surgery

⁶⁾Division of Medical Safety Management, Kurume University Hospital

⁷⁾School of Nursing, Faculty of Regional Health Therapy, Teikyo Heisei University

⁸⁾School of Medicine, Department of Pediatrics, Teikyo University

⁹⁾Faculty of Chemistry, Materials and Bioengineering, Kansai University

In Japan, selenium deficiency has been reported in the patients who were treated with some enteral formulas and special formulas for medical reasons, including those with milk allergy and congenital metabolic diseases, because these formulas contain little selenium. This report provides a data-supported approach to the diagnosis and treatment of patients with selenium deficiency, referring two hundreds and six reports.

Selenium deficiency can be diagnosed on the basis of at least one of the symptoms of selenium deficiency and the serum selenium level of less than normal ranges.

For the treatment with selenium deficiency, it is recommended to give selenium of 100-500 µg/day in adults and 5 µg/kg/day in children. In order to prevent selenium deficiency, it is recommended to give the adequate level of selenium reported in Dietary Intakes for Japanese(2015). It is also recommended to give the adequate level of selenium to the patients who were treated with formulas without selenium.