原著(症例報告)

在宅中心静脈栄養をうけている意思疎通困難な高齢者に生じたセレン欠乏症による大球性貧血の1例

A Case of Macrocytic Anemia Due to Selenium Deficiency in a Bedridden Elderly Patient Receiving Home Parenteral Nutrition

進藤達哉^{1,2)} 西岡弘晶¹⁾

Tatsuya Shindo^{1,2)}, Hiroaki Nishioka¹⁾

要 旨

目的：セレン欠乏症は筋痛や筋力低下などで発見される報告が多いが、大球性貧血をきたすこともある。しかしその症例報告は少ない。在宅中心静脈栄養を受けている高齢者に生じたセレン欠乏症による大球性貧血の症例を報告する。**方法/結果：**20年来のパーキンソン病のため寝たきりの89歳女性で、6年間在宅中心静脈栄養を受けていた。発熱で入院時、Hb 7.5 g/dL, MCV 131 fL と大球性貧血を認め、全血セレン 3.2 µg/dL と低値だった。セレン製剤を院内調剤し、セレン 100 µg/日の補充を行ったところ3ヶ月後にHb 9.7 g/dL, MCV 104 fL, 全血セレン 5.5 µg/dL に改善し、セレン欠乏症による大球性貧血と診断した。**結論：**寝たきり高齢患者や認知症患者では筋痛などの症状を訴えられないことがあり、医療者はセレン欠乏症のリスクと症状に注意し早期発見と治療に努めることが大切である。

Keywords：セレン欠乏症(selenium deficiency), 大球性貧血(macrocytic anemia), 在宅中心静脈栄養(home parenteral nutrition)

はじめに

セレンは人体に必須の微量元素で、肉類、海産物、穀物に多く含まれ、食物からの摂取により補われる¹⁾。普通に食事摂取ができていない場合、セレン欠乏症は殆ど生じない。しかし最近まで我が国には市販されている経静脈栄養輸液製剤にセレンが含有されているものはなく、長期間中心静脈栄養だけを受けている患者でセレン欠乏症がしばしば報告されている²⁾。セレン欠乏症の症状は多彩で、四肢の筋肉痛や筋力低下、心電図異常や不整脈、心筋障害に伴う心不全、爪の白色化、大球性貧血などが知られており、死亡例も複数報告されている³⁾。これまでに報告されたセレン欠乏症の大半は、筋肉痛や心不全などの自覚症状をきっかけに診断に至っているが、寝たきり高齢者や認知症高齢者では自覚症状を適切に訴えることができない可能性がある。今回我々は、在宅で長期間中心静脈栄養を受けて

いた寝たきり高齢患者で、数年間原因不明とされていた大球性貧血からセレン欠乏症を診断し治療できた1例を経験したので報告する。

症 例

89歳、女性

<現病歴>

20年前にパーキンソン病を発症し、近年はかかりつけ医による在宅医療を受けていた。6年前からは寝たきりで意思疎通や経口摂取も困難となり、2年前から慢性2型呼吸不全に対し在宅で人工呼吸器管理をされていた。6年前に汎発性腹膜炎と十二指腸下部狭窄を発症し、胃空腸バイパス術および胃瘻造設術を受けた。しかし胃食道逆流が多いため胃瘻からの経腸栄養は困難で薬剤のみ胃瘻から投与され、左鎖骨下静脈に留置された皮下埋め込み型ポートを用いて、フルカリック

1) 神戸市立医療センター中央市民病院総合内科

2) 亀田ファミリークリニック館山家庭医診療科

著者連絡先：進藤達哉 亀田ファミリークリニック館山家庭医診療科 [〒294-0051 千葉県館山市正木 4304-9]

email: shindo.tatsuya@kameda.jp

(受付日：2020年5月11日、採用日：2020年7月20日)

©2020 日本プライマリ・ケア連合学会

3号輸液[®] (田辺三菱製薬) にエレメンミック[®] (エイワイファーマ) とマルタミン[®] (エイワイファーマ) を混注した輸液による在宅中心静脈栄養を受けていた。中心静脈栄養開始前はHb 11.9 g/dL, MCV 102 fLであったが、5年前からHb 8.2 g/dL, MCV 115 fLと大球性貧血を認めるようになった。この際鉄パネルやビタミンB12などの血液検査や上部消化管内視鏡検査を施行されたが明らかな異常はなく、原因は不明とされていた。1年前にカテーテル関連血流感染症を発症し、皮下埋め込み型ポートを抜去し右上腕に再留置されていた。今回、発熱と右上腕の発赤を認め当院救急外来を受診し入院となった。

<既往歴>

発作性心房細動、出血性胃潰瘍、症候性てんかん。

<内服薬>

レベチラセタム 1回 250 mg 1日 2回、レボドパ 1回 200 mg 1日 3回、カルビドパ 1回 10 mg 1日 3回、ゾニサミド 1回 25 mg 1日 1回、ペルゴリド 1回 250 µg 1日 1回、1回 500 µg 1日 2回、レバミピド 1回 100 mg 1日 3回、ファモチジン 1回 10 mg 1日 1回、ウルソデオキシコール酸 1回 50 mg 1日 3回、酸化マグネシウム 1回 250 mg 1日 3回、センノサイド 1回 24 mg 1日 1回、ルビプロストン 1回 24 µg 1日 2回、大建中湯 1回 2包 1日 3回。

<入院時現症>

体温 36.9℃。血圧 145/114 mmHg。脈拍 78 回/分、不整。呼吸数 24 回/分。SpO₂ (Pressure Support 14 cmH₂O, PEEP 3 cmH₂O, FiO₂ 21%) 96%。意識レベル GCS: E3VTM4。眼瞼結膜は蒼白である。視力評価は困難。心音と呼吸音に異常はない。胃瘻周囲より緑色の排液を認める。右上腕(内側皮静脈ポート留置部)に発赤と熱感を認める。毛髪や爪に異常な変化はない。四肢は拘縮しており筋力評価は困難。下腿浮腫なし。

<検査所見>

・血液検査

白血球 6,100 /µL, Hb 8.7 g/dL, MCV 131 fL, 血小板 17.0 万/µL。血液生化学所見: AST 36 U/L, ALT 20 U/L, CK 55 U/L, LD 241 U/L, TSH 5.17 µIU/mL, FT 4 2.31 ng/mL, 葉酸 ≥20.0 ng/mL, ビタミン B12 ≥1500 pg/mL, 血清 Cu 102 µg/dL, 全血 Mn 1.5 µg/dL, 血清 Zn 115 µg/dL, 全血 Se 3.2 µg/dL, CRP 0.45 mg/dL。

・心電図

心房細動, ST 変化なし, 陰性 T 波なし。

・胸部 X 線

心拡大なし, 胸水なし

・経胸壁心臓超音波検査

心機能は正常で局所壁運動異常なし。

<経過>

右上肢蜂窩織炎と考え、セファゾリン点滴で治療した。発熱や右上腕の発赤や熱感は速やかに消失し、入院 19 日目に自宅へ退院した。5年前から認められている大球性貧血の原因として、6年間中心静脈栄養での栄養管理をうけていたことからセレン欠乏症を疑い、全血セレン濃度を測定したところ 3.2 µg/dL (基準値 15.5 ~ 27.0) と低値だった。一方、ビタミン B12 欠乏、葉酸欠乏、銅や亜鉛などの微量元素欠乏は血液検査で認めず、またエレメンミック[®] (エイワイファーマ) とマルタミン[®] (エイワイファーマ) を投与していたことから、これらによる貧血は否定的と考えた。本邦にはセレンを補充できる市販の製剤がなかったため、当院の倫理委員会で承認を得たのち、院内調剤で亜セレン酸ナトリウムを用いたセレン 100 µg/mL の液体製剤を作成した。セレン 100 µg/日を胃瘻から投与したところ、3ヶ月後に Hb 9.7 g/dL, MCV 104 fL, 全血 Se 5.5 µg/dL に改善した。臨床症状やセレン補充による改善がみられたことでセレン欠乏症の診断基準²⁾ (表 1) を満たし、セレン欠乏症とそれによる大球性貧血と診断した。その後も院内調剤した液体製剤を用いて 100 µg/日を胃瘻から投与する方針とした。

考 察

本邦で中心静脈栄養だけを受けていた成人のセレン欠乏症は、調べ得た限り 12 例報告されている^{3~12)}。セレン欠乏症発症時のセレン非補充期間の中央値は 12 ヶ月 (2-156 ヶ月) で、症状は筋痛や筋力低下、心不全や不整脈、爪床変化などが多く、大球性貧血を示した症例は 2 例^{3,11)} のみだった (表 2)。本症例のように大球性貧血以外にセレン欠乏症の症状を確認できなかった症例はなかった。一般的に MCV 130 fL 以上の大球性貧血のほとんどはビタミン B12 欠乏や葉酸欠乏による巨赤芽球性貧血であるが、セレン欠乏症も原因になることが報告されている^{2,3,11)}。セレン欠乏症では葉酸の代謝経路の障害、葉酸代謝関連酵素の不活性化や発現抑制、ホモシステインの減少のため大球性貧血を来すと考えられており、セレンを 100 ~ 500 µg/日で静脈投与または経口投与することで治療を行うことが推奨されている²⁾。これまで中心静脈栄養だけをうけていた成人のセレン欠乏症例で、セレン補充後のセ

表 1 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.	

表 2 中心静脈栄養のみを受けている成人に生じたセレン欠乏症 (12 例) の症状

筋痛/筋力低下	11 例
心電図異常/不整脈	3 例
爪床変化	3 例
毛髪変化	2 例
大球性貧血	2 例
心不全	1 例

レン濃度と MCV の経時的変化を記載した症例は 1 例のみ³⁾で, 成分栄養剤を併用していた小児例¹³⁾や経口摂取と中心静脈栄養を併用していた成人例¹⁴⁾を含めても 3 例しかなかった。これらの報告ではセレン補充開始 4-8 週間後に MCV は正常化していたが, その際の血清セレン濃度は様々で, Ishida らの報告では投与開始 8 週間後も血清セレン濃度は検出限界未満だった¹⁴⁾。本症例もセレン補充開始 3 ヶ月後に大球性変化は改善していたが, 全血セレン濃度は 5.5 μg/dL と基準値未満のままであり, 血清セレン濃度の基準値は正常な赤血球産生に必要なセレン濃度を必ずしも反映しない可能性が示唆された。本症例では全血セレン値を測定していたが, セレン欠乏症の診断指針 2018²⁾では, セレン欠乏症の診断基準に血清セレン値が用いられている。しかし赤血球には血漿の約 2 倍のセレンが含まれており, 全血セレン値は血清セレン値よりも通常高くなる¹⁵⁾ため, 本症例の血清セレン濃度は 3.2 μg/dL 未満だったと推定される。普通に食事摂取ができる場合セレン欠乏症が生じることは稀とされるが, 中心静脈

養のみを受けている患者はセレン欠乏症のリスクが高く, 中心静脈栄養開始後 3 ヶ月未満で発症した症例も複数報告されている^{8,12)}。本症例のような寝たきりで意思疎通が困難な患者の場合, 筋痛などのセレン欠乏症で多くみられる症状を訴えられない可能性があるため, 中心静脈栄養中は数ヶ月に 1 回程度血清セレン濃度を測定することが望ましいと思われる。しかし実際にセレン濃度が測定されている症例は少なく, これは血中セレン濃度測定が長年保険収載されていなかったことが原因と考えられる。2016 年度から長期静脈栄養管理も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に対し血中セレン濃度測定が保険収載されるようになった。またこれまで我が国には市販のセレン製剤がなく, セレン補充のためには院内調剤が必要で一部の病院でしか治療介入ができない状況が続いていたが, 2019 年に亜セレン酸ナトリウム製剤 (アセレンド[®] (藤本製薬)) が販売され経静脈的なセレン投与が保険医療で可能になった。セレン欠乏症は死亡例も報告されており, 医療者はセレン欠乏症のリスクと症状に注意し, 早期発見と治療に努める必要がある。

結 語

中心静脈栄養管理をうけている患者の大球性貧血では, セレン欠乏症も鑑別に挙げ, 血清セレン濃度を測定し早期に治療を行うことが大切である。

利益相反

開示すべき COI はありません

文 献

- 1) Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*. 2000; 356: 233-241.
- 2) 日本臨床栄養学会編. セレン欠乏症の診療指針 2018.
- 3) 伊藤明美, 水落雄一郎, 嘉村由美子, 他. 在宅中心静脈栄養導入3年でセレン欠乏により多様な臨床症状を呈した1例. *静脈経腸栄養*. 2011; 26: 991-995.
- 4) 奥本真史, 要田裕子, 北村智樹, 他. 微量元素欠乏における問題点の考察. セレン欠乏, 亜鉛欠乏の症例経験から. *日農村医学会誌*. 2011; 60: 548-554.
- 5) 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.
- 6) 清水智明, 芦野和博, 長堀優, 他. 長期の完全静脈栄養中にセレン欠乏症を認めた一例. *JJPEN*. 1987; 9: 974-976.
- 7) 黨康夫, 越野健, 久保雅子, 他. セレン欠乏症によると思われる心症状を呈した慢性呼吸不全症例の検討. *日胸疾患会誌*. 1996; 34: 1406-1410.
- 8) 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. *日静脈経腸栄養会誌*. 1992; 7: 14-17.
- 9) 吉川佐栄子, 大森佐与子, 高尾哲人, 他. セレン欠乏が考えられた1例の毛髪中元素量と臨床検査値の検討. *Bio-med Res Trace Elements*. 1996; 7: 209-210.
- 10) Osaki Y, Nishino I, Murakami N, et al. Mitochondrial abnormalities in seleniumdeficient myopathy. *Muscle Nerve*. 1998; 21: 637-639.
- 11) 伊東正道, 武山直治, 山田勝己, 他. セレン欠乏症の1例. *岐阜厚生連医誌*. 1998; 18: 10-15.
- 12) 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.
- 13) 増本幸二, 永田公二, 上杉達, 他. 在宅成分栄養管理中にセレン欠乏症を生じた1小児例. *静脈経腸栄養*. 2007; 22: 195-199.
- 14) Ishida T, Himeno K, Torigoe Y, et al. Selenium deficiency in a patient with Crohn's disease receiving long-term total parenteral nutrition. *Intern Med*. 2003; 42: 154-157.
- 15) 金光秀子, 縄田敬子, 富松理恵子, 他. 高齢者施設入居者の血清セレン濃度とセレン摂取量. *栄養学雑誌*. 2017; 75: 29-38.