健康人における血中セレンの動態と健康に及ぼす影響

第1報 性差および加齢による正常値の変動

Influence of Selenium on Human Health
Part 1 Sex difference and change of normal
values with increasing age

信州大学医学部衛生学教室

関 久 人

Hisato Seki

Department of Hygiene, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto

The selenium (Se) concentrations in adult whole blood were determined for 331 healthy subjects living in Nagano Prefecture. Then the Se concentration, the distribution, the physiological value, the relationships to increasing age and coexistent elements (K, Na, Mg, Ca, Fe, Zn) were studied. The mean $\pm$ standard deviation of Se levels obtained was 157 ± 37 (ng-Se/g-blood) for males, and 156 ± 32 (ng-Se/g-blood) for females. The data showed logarithmic normal distributions in both sexes. The normal range of Se concentration was 100~240 (ng-Se/g-blood). No sex difference in concentration was noticed for any subjects. The concentration for males in their twenties, however, was higher than that for females.

Se concentrations in whole blood decreased with increasing age in the ratio of 0.8 (ng-Se/g-blood) to one age. Significant correlations between Se and K, Fe, Ca, Mg, and Zn were noticed.

Key words: Selenium, Human blood, Decrease with increasing age, Element Correlation, Normal value

セレン, 人間の血液, 加齢減少, 元素相関, 正常値

緒 言

近年, セレンが数多くの生理現象に深く関わっていることを示唆する研究が報告され¹⁾, セレンの必須元素としての役割が証明されつつある。しかし, セレンの生体に対する栄養必要量と中毒量との幅が狭いため²⁾, その生体内の動態を解明することは重要であるが, 現在のところ血中正常値さえ明らかにされていない。

血中セレンの正常値が未だ設定されていない要因としては, 最近まで血中セレン濃度を精度高く測定する方法が確立されていなかったことや血中セレン濃度は生理的および環境的因子の影響を受け易いことなども考えられる。従って, 血中セレンの正常値を求めておくことは, 栄養学, 体力医学, 産業医学, 健康増進医学, 疫学等に

においてセレンと生体との関連性を検討するためにも必要である。

本報告では, 以前血中セレンの定量分析方法について検討した方法を用いて³⁾, 人為的汚染の少ない長野県に居住する健康な成人の血中セレン濃度を測定し, 測定結果に基づいて濃度分布を求めるとともに健康人の正常値の濃度範囲を推定した。また, 血中セレン濃度の正常値について, 性差および加齢との関連性について検討した。

研 究 方 法

1. 研究対象

健康診断の受診者331名(男性174名, 女性157名)を対象とした。被検者は, データ解析を考慮して, 20, 30, 40, 50および60歳代の5つの年代構成からなり, それぞ

れの年代の被検者を男性および女性各々約30名とした。被検者は、長野市周辺に居住している者である。職業種は、男性では勤労者79%，農林業12%，その他9%であった。また、女性は主婦52%，勤労者40%，その他8%であった。さらに、被検者には、現在および過去においても、セレンを取り扱った経験を持つ者は存在しなかった。いずれの被検者も、正常な日常生活を営む健康な成人である。

2. 試料

血液試料の採取は、1981年8月～1982年3月に行った。採血は、正中静脈より行った。採取した血液は、凝固防止剤としてエチレンジアミン4-酢酸ナトリウム (EDTA-2Na) を添加した。採血後、直ちに約4℃の冷暗所に保管して実験室へ持ち帰った。セレンおよび共存元素の定量分析は、採血後速やかに実施した。

3. 定量分析方法

血液中の微量元素濃度を測定する際、低温で揮散しやすい元素に対しては、試料の前処理方法を行う段階から分析操作方法を十分に検討しておく必要がある⁴⁾。

そこで本研究では、元素の揮散防止対策を施した装置を用いて、硝酸-過塩素酸による湿式灰化法によって血液を灰化した。

1) セレン

一般に、血液中のセレン濃度を測定する場合、測定精度が低い主因は、血液試料の前処理方法にあり、湿式灰化によって血液の前処理方法を行う過程で、セレンが揮散して負の誤差を生ずることにある。このセレンの揮散を防止するため、血液の分解槽 (ナス型フラスコ) に、還流冷却器を付属させた分解装置を用いて血液を灰化した (Fig. 1)⁵⁾。血液の灰化には、血液試料 (2 g) に、硝酸 (5 ml) と過塩素酸 (2 ml) を加えて湿式分解を行い、この分解液を定量分析用の試料溶液とした。

Fig. 1 Apparatus used for the decomposition of blood.

セレンの定量分析は、2, 3-ジアミノナフタレンを用いた蛍光光度法⁶⁾によって、セレンの濃度を測定した。ここで用いた血液中のセレン測定法の変動係数は、平行測定で1.0% (n=5)、繰り返し測定で6.3% (n=5) である³⁾。

2) その他の共存元素

カリウム、ナトリウム、マグネシウム、鉄および亜鉛は、試料溶液から原子吸光光度法で直接測定によって定量した。なお、ナトリウムについては、測定値から予め定量分析済みの EDTA-2Na のナトリウムのブランク値を差し引いたものを、血中ナトリウム濃度とした。また、カルシウムについては、担体として酸化ランタンを試料溶液が0.2%になるように添加して調製した後、原子吸光光度法で測定した。

結果と考察

血中のセレン濃度は食事からの影響を受け易いとされている⁷⁾。従って、生体中のセレンの正常値を設定する際には、食物摂取状況について常に考慮しておく必要がある。この食物摂取による血中セレンの変動を少しでも軽減させるため、被検者は採血前の約12時間は絶食状態とした。また、本報告で対象とした地域および被検者は、環境要因によってセレンが曝露されることは極めて少ない、普通の日常生活を送っている健康人である。以上述べてきた母集団を対象として、血中セレンの濃度を測定した。その結果を用いて濃度分布型を作成し、さらにこれを確率紙にプロットして、各種の解析を試みた。

なお、生体に微量に存在する元素は一般に対数正規型分布することが多い。この場合、平均値の取り扱い、幾何平均値を以て解析を進めることとなる。幾何平均値の標準偏差は、正および負の値がそれぞれ異なるため、文章上の表示が複雑になる。しかし、本報告では標準偏差値を主題とする論議は少ないので、便宜上、算術平均から求めた標準偏差値を以て表示した。

1. 血中セレンの濃度分布

健康人の血中セレン濃度の結果を、Table 1 に示した。男性、女性および両者を合計した全体の被検者について、血中セレン濃度の95%信頼区間、中央値および変動係数を以下に示した。

	95%信頼区間	中央値	変動係数(%)	例数
男性	157±6	156	23.6	174
女性	156±5	155	20.5	157
全体	157±4	155	22.3	331

(ng-Se/g-blood)

Table 1 Selenium concentration in human whole blood.

Sex	Male						Female						Total
Age	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	Total	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	Total	
N	35	34	41	31	33	174	32	30	30	30	35	157	331
$\bar{X}$	174	166	155	144	145	157	159	172	150	159	142	156	157
S.D.	30	42	40	33	28	37	31	29	34	31	25	32	35
Max.	238	268	328	222	191	328	214	220	209	241	197	241	328
Min.	97	108	84	84	104	84	89	97	78	97	108	78	78

Unit : ng-Se/g-blood, N : Number of persons, $\bar{X}$: Mean, S.D. : Standard deviation, Max. : Maximum value, Min. : Minimum value.

また実測範囲および算術平均，幾何平均の平均値から標準偏差の2倍の濃度範囲は以下のとおりであった。

	実測範囲	算術平均	幾何平均
男性	84~328	83~231	94~255
女性	78~241	92~220	100~234
全体	78~328	87~227	97~242

(ng-Se/g-blood)

血中セレン濃度の度数分布を対数正規確率紙にプロットしたものを，Fig. 2 に示した。対数正規分布型は，男性が3群性，女性が2群性の直線であった。このことから本報告では，健康人の血中セレン濃度の分布は，二つのブロックに分けて考察を進めた。

Fig. 2 Cumulative curve for selenium concentration in whole blood.

まず Fig. 2 から明らかなように，変曲点は，男性240 ng-Se/g-blood 付近と，男・女100 ng-Se/g-blood 付近に存在する。

さらにこの数値は，前記のように全体の幾何平均値の範囲とほぼ一致している。このようなことから，今回測定対象とした被検者の血中セレン濃度の正常範囲は，100~240 ng-Se/g-blood である。

つぎに，全被検者のうち，高濃度側の平均値240 ng-Se/g-blood 以上の血中セレン濃度を示した者は，男性4.0%，女性0.6%であった。また低濃度側の平均値100 ng-Se/g-blood 未満の血中セレン濃度を示した者は，男性3.4%，女性4.4%であった。この結果から明らかなように，男性は高濃度側および低濃度側にほぼ同数の被検者が存在した。しかし，女性については，高濃度側の被検者は殆ど不在であり，低濃度側は男性とほぼ同率の被検者が存在した。

血中セレンの濃度分布を細分化して解析した場合⁸⁾，高濃度群および低濃度群が存在し，これらの集団は濃度分布を確率紙にプロットした場合，中央の直線の領域には入らず，他の分布に分類され，概ね確率点の95%以上および5%以下に存在した。男性で高濃度群（4.0%）は，35~44歳の壮年期に集中した。この被検者の存在が，この年代における血中セレン濃度がばらついた大きな原因であった。従って，このような高いセレン濃度を示した被検者の健康に関して，さらに追跡調査が必要と考えられる。これらの高濃度群および低濃度群を除いた男女の血中セレン濃度は，それぞれ

男性 157±32 ng-Se/g-blood (N=161)

女性 158±28 ng-Se/g-blood (N=149)

であり，両集団を除かない場合の平均値と比較しても，差は得られなかった。

これら高濃度群および低濃度群は，今回の血中セレン濃度の正常範囲から外れた存在である。

2. 加齢による血中セレン濃度の変化

血中セレン濃度を年代別にして、それぞれの平均値を Table 1 に示した。男性の血中セレン濃度は、20歳代で最高値を示し、以後加齢に伴い60歳代まで減少する傾向を示した。また、女性では30歳代でセレン濃度の最高値を示し、それ以後は加齢とともに減少する傾向にあった。

つぎに、男女それぞれの年代の平均値を対象として、血中セレン濃度と加齢との関連性について差の検定を行った。その結果、男性では加齢に伴い血中セレン濃度が有意に減少し、年代差が大きくなるほど有意差が小さくなる傾向を得た。女性では、セレン濃度の年代による差は、20歳代を含めた場合の有意差については男性ほど顕著な傾向は得られなかった。しかし、女性の30歳代以上については、加齢と血中セレン濃度の関係は、男性と殆ど類似した結果を得た。この結果に基づいて、男女相互の一次回帰式を試算した結果、以下の式を得た。

男性 $y = 196.32 - 0.83x$

女性 $y = 197.45 - 0.86x$

全体 $y = 196.56 - 0.84x$

y : 全血中セレン濃度 (ng-Se/g-blood)

x : 年齢 (男性20~69歳, 女性30~69歳)

この時の相関係数は、

男性 $r = -0.281, p < 0.001, N = 174$

女性 $r = -0.288, p < 0.001, N = 126$

全体 $r = -0.288, p < 0.001, N = 300$

であった。男女いずれも、血中セレン濃度と加齢との間には、負の相関性を示した。また、回帰係数は男女あるいは全体としてみても負の値を示し、1歳の加齢によって血中のセレン濃度は0.8 ng-Se/g-blood 減少する傾向を得た。年齢の増加に伴って、セレンが減少する傾向は、男性と女性と比較して相関係数および回帰係数とも殆ど同じであった。

そこで、男性の血中セレン濃度と加齢について、散布図を Fig. 3 に示した。40歳前後における高濃度群を除外すると加齢に伴って血中セレン濃度が減少していく傾向が、明確である。

以上述べてきたように、加齢に伴い血中セレン濃度が低下する傾向は、男女ともにみられた。

本研究では、生体組織および19歳以下の血液については測定していないが、大部分の生体組織のセレン濃度は幼児より成人が高く⁹⁾、さらに幼児から成人に成長する過程において血中セレン濃度が増加する¹⁰⁾との報告がある。これらの報告と本研究の結果から、人間の血中セレンの動態は、乳幼児から成長期にかけて増加し、その

Fig. 3 Correlation between age and selenium concentration in blood (Male).

後は加齢に従い減少すると推論する。

3. 血中セレン濃度と性差

被検者全体を対象にした場合、血中セレン濃度に性差は認められなかった。しかし、血中セレン濃度の分布図 (Fig. 2) から明らかなように、女性の血中セレン濃度の分布型 (2群性) と比較して、男性の場合 (3群性)、高濃度領域に分布する被検者が多い傾向を得た。

これを変動係数で検討した場合、男性23.6%、女性20.5%であった。したがって、血中セレン濃度の変動は、女性より男性が3.1%大きい結果を得た。

つぎに、男女の同年代間について、血中セレン濃度の差の検定を行った。その結果、20歳代では男性が女性より血中セレン濃度が有意に高い結果を得たが、30歳代以後では、特に有意差は認められなかった。21~30歳の白人男性の血漿および赤血球中セレン濃度は同年代の白人女性より高く、他の年代ではこの様な傾向が少ないとの報告¹¹⁾があるが、これは本研究の結果と類似している。

以上の結果を総合して、血中セレン濃度の平均値に性差は認められなかった。しかし、血中セレン濃度分布を対数確率紙にプロットした時の直線勾配は、女性と比較して男性が小さかった。このことは、血中セレン濃度の分布範囲は女性より男性が広く高濃度領域に分布していることを意味する。性差による濃度勾配の差は、生体機能に対するセレンの影響を示唆しているならば、極めて興味ある問題である。

本報告の対象は、生活環境が類似している健康な住民

(20～69歳)であったが、男女間に分布型の相違が認められた。これは、単に食物の嗜好性の差等の影響によるかもしれない。日本人の血中セレン濃度と性差に関する報告では、これまでに明確な結論は出されていない。これは、血中セレン濃度は、飲食物による影響を受け易いことから、被検者の生活因子を固定して測定して考察することが困難なためとも考えられる。本研究では、血中セレン濃度に性差は認めることは出来なかった。しかし年代別を対象としたとき、20歳代で性差を認めることが出来た。

4. 血中セレンと共存元素の関連性

血液中的カリウム、ナトリウム、マグネシウム、カルシウム、鉄および亜鉛の6元素の濃度について測定した。平均値および標準偏差をTable 2に示した。また、6元素の血中濃度と加齢の相関係数をTable 3に示した。これらの血中金属元素のうち、男性がカリウム、マグネシウム、鉄および亜鉛の4元素が、女性より高い濃度を示した。また、男性より女性が高い濃度を示した元素は、ナトリウムおよびカルシウムの2元素であった。これらの6元素の血中濃度は、いずれも明確な性差を示した。

全血中カリウム、ナトリウム、マグネシウム、カルシウム、鉄および亜鉛のうち、セレンと同様に加齢に伴って血液中の濃度が減少したのは、男性の鉄とマグネシウ

ムのみであった。加齢と共に減少する傾向は、鉄が最も大きく、以下セレン、マグネシウムの順であった。男性の血中ナトリウムと、女性の血中マグネシウムは加齢とともに増加する傾向を示した。その他の元素の血中濃度には何れも加齢に伴う有意な変化は得られなかった。

つぎに、6元素の血中濃度とセレンの濃度との相関係数を求めた(Table 3)。血中ナトリウムとセレンには、有意な相関関係は認められなかった。しかし、血中セレンとカリウム、鉄、カルシウム、マグネシウムおよび亜鉛については、男女とも高い相関性を得た。これらの元素の相関性は、一般に女性より男性が高い傾向を示した。相関性が最も高い男性のセレンと鉄の一次回帰式および相関係数は、

$$y = 2.36x - 1105.04$$

y：セレン濃度 (ng-Se/g-blood)

x：鉄濃度 (μg-Fe/g-blood)

$$r = 0.355 \quad p < 0.001 \quad N = 174$$

であった。著者は既に、貧血と前述の6元素にセレンを含めた微量元素との関係を検討し、鉄に次いでセレンが貧血との関連性が高いことを報告した¹²⁾。生体中ではセレンと鉄が酸素の活用について重要な役割を持ち、かつ、濃度の面からも相互に関連性があり、セレンが生体にとって重要な微量元素であることが推考される。

5. 日本人の血中セレン濃度との比較

Thomsonら¹⁰⁾によると米国、カナダ、スウェーデン、フィンランドおよびニュージーランドの健康な成人の血中セレン濃度の平均値は、60～120 ng-Se/g-bloodであり濃度幅が広いという。日本人を対象にした血中セレン濃度としては、Table 4のような報告がある。著者の測定値と比較して、若干ではあるが濃度差が認められる。この相違が試料採取時の被検者の状態の相違によるものか、地域差を示すものか、あるいは分析方法の相違によるものか明白でない。本研究では、生活環境からのセレンの影響がない被検者を対象にして、食事からの影響を考慮

Table 2 Element concentrations in human whole blood.

Sex	Male X̄ ± S.D.	Female X̄ ± S.D.	Total X̄ ± S.D.
K	1800 ± 160***	1610 ± 140	1710 ± 180
Na	1760 ± 130	1950 ± 120***	1850 ± 160
Mg	35 ± 5***	32 ± 3	33 ± 4
Ca	46 ± 8	53 ± 7***	49 ± 12
Fe	535 ± 49***	458 ± 55	499 ± 62
Zn	6.4 ± 1.0***	5.5 ± 0.8	6.0 ± 1.0

Unit: μg-Element/g-blood, ***: $p < 0.001$.

Table 3 The correlation coefficients between age, selenium and other elements.

Elements		K	Na	Mg	Ca	Fe	Zn
Age	Male	-0.090	0.217**	-0.209**	0.017	-0.295***	0.033
	Female	0.109	-0.017	0.277***	0.122	0.133	0.073
	Total	-0.015	0.103	-0.036	0.101	-0.089	0.037
Selenium	Male	0.304***	0.061	0.270***	0.260***	0.355***	0.247**
	Female	0.323***	0.079	0.204*	0.227**	0.275***	0.198*
	Total	0.302***	0.023	0.249***	0.205**	0.238***	0.227**

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$.

Table 4 Selenium concentrations in blood of Japanese of advanced age.

Reporter	Male	Femal	N	Object	Method
Nisima ¹³⁾	125±54	139±40	46	General person	Radiation analysis
Ishizaki ¹⁴⁾	130±50	110±30	108	Normal person	Atomic absorption
Deguchi ¹⁵⁾	132±29	122±24	693	Rural resident	Fluometric method
Schrauzer ⁴⁾	—	286±21	25	Healthy woman	Fluometric method
Inoue ¹⁶⁾	213±22	197±15	13	Normal person	Gas chromatography
Seki	157±37	156±32	331	Healthy adult	Fluometric method

 $\bar{X} \pm S.D.$, Unit: ng-Se/g-blood.

して血液を採取し、前処理を考慮した分析誤差の小さい分析方法を用いて測定したので、今回の血中セレン濃度の値は日本人の正常値として妥当性があると思われる。

結 語

セレンと健康について検討するため、人為的環境汚染が少なく、生活習慣が類似している長野県下の健康な成人331名を対象として、全血中のセレン濃度を測定し、次の結果を得た。

(1) 成人の血中セレン濃度は、

男性 157±37 ng-Se/g-blood

女性 156±32 ng-Se/g-blood

で、分布は男女とも対数正規型であった。正常な血中セレン濃度の範囲として、

100~240 ng-Se/g-blood

を設定した。

(2) 血中セレン濃度は、加齢によって減少する傾向を認めた。その減少割合は1歳で0.8 ng-Se/g-bloodであった。

(3) 全体では血中セレン濃度の性差は認められなかった。しかし年代間においては20歳代で男性が女性より有意に高かった。

(4) 血液中のセレンとカリウム、鉄、カルシウム、マグネシウムおよび亜鉛との間に正の相関性が認められた。

謝 辞

本研究を遂行するに当たり、多大なご指導を頂いた信州大学医学部村山忍三教授、国立公衆衛生院三島昌夫室長並びに長野県健康センター松沢平吉課長に深く感謝の意を表します。(本論文の要旨は第52回日本衛生学会総会および第41回日本公衆衛生学会総会で発表した。)

文 献

1) Schroeder, H.A., Frost, D.V. and Balassa, J.J.:

Essential trace metals in man: Selenium, J. Chron. Dis., **23**, 227-243 (1970).

2) 和田 攻, 北川泰久, 柳沢祐之: ヒトのセレン欠乏症と過剰症, トキシコロジーフォーラム, **8**, 518-527 (1985).

3) 関 久人: 全血中セレンの蛍光定量, 信州産衛誌, **2**, 35-40 (1983).

4) Schrauzer, G.N., Molenaar, T., Mead, S., Kuehn, K., Yamamoto, H. and Araki, E.: Selenium in the blood of Japanese and American women with and without breast cancer and fibrocystic disease, Jpn. J. Cancer Res. (Gann), **76**, 374-377 (1985).

5) 三島昌夫編: 環境中の微量金属の測定, p. 124, 東京化学同人, 東京 (1985).

6) Watkinson, J.H.: Fluorometric determination of selenium in biological material with 2,3-diaminonaphthalene, Anal. Chem., **38**, 92-97 (1966).

7) Schrauzer, G.N., White, D.A. and Schneider, C.J.: Cancer mortality correlation studies-III: Statistical associations with dietary selenium intakes, Bioinorg. Chem., **7**, 23-34 (1977).

8) 三島昌夫: 血中微量金属の濃度分布に関する一つの解析法, 環境情報科学, **12**, 50-56 (1983).

9) Dickson, R.C. and Tomlinson, R.H.: Selenium in blood and human Tissues, Clin. Chem. Acta, **16**, 311-321 (1967).

10) Thomson, C.D. and Robinson, M.F.: Selenium in human health and disease with emphasis on those aspects peculiar to New Zealand, Am.J. Clin. Nutr., **33**, 303-323 (1980).

11) McAdam, P.A., Smith, D.K., Feldman, E.B. and Hames, C.: Effect of age, sex, and race on

- selenium status of healthy residents of Augusta, Georgia, Biological trace element Research, **6**, 3-9 (1984).
- 12) 関 久人, 松沢平吉, 村山忍三: 血中微量元素の貧血への影響, 信州産衛誌, **2**, 25-33 (1983).
- 13) 二島太一郎, 池田真悟, 多田宇宏: 毛髪及び血液中の水銀量とセレン量について, 東京衛研年報, **29**, 339-342 (1978).
- 14) 石崎睦男, 上野清一, 小山田則孝: 環境汚染物質による環境影響の指標としての血液中微量元素について, 公害と対策, **16**, 257-263 (1980).
- 15) Deguchi, Y.: Relationships between blood selenium concentrations and grasping power, blood pressure, hematocrit and hemoglobin concentrations in Japanese rural residents, Jpn. J. Hyg., **39**, 924-929 (1985).
- 16) Inoue, S., Yonekura, S., Shimoisi, Y. and Tōei, K.: Determination of selenium in human blood by gas chromatography with electron capture detection, Analyst, **105**, 690-695 (1980).
- (受付 1987年3月4日 受理 1987年7月3日)