九州人工透析研究会総会
優秀演題口演

原　著

維持血液透析患者におけるセレン欠乏と長期生命予後

古野郁太郎[1)*]，宮本哲[1)]，永井陽一郎[2)]，白水智大[2)]，
石田大史[2)]，中園和利[2)]，長谷川恵美[1)]，片岡雅晴[2)]

1）産業医科大学病院　腎センター
2）産業医科大学　第二内科学

Selenium deficiency and long-term survival prognosis in maintenance hemodialysis patients

Ikutaro Furuno[1)], Tetsu Miyamoto[1)], Yoichiro Nagai[2)], Tomohiro Shirouzu[2)],
Hiroshi Ishida[2)], Kazutoshi Nakazono[2)], Emi Hasegawa[1)], Masaharu Kataoka[2)]

1）Kidney center, Hospital of the University of Occupational and Environmental Health
2）Second department of internal medicine, University of Occupational and Environmental Health

【要旨】
必須微量元素の１つであるセレンは抗酸化作用，抗炎症作用を有するが，慢性腎不全および維持透析患者において欠乏しやすく，低栄養や心血管病のリスク因子となっている可能性が考えられるが，長期生命予後との関連を検討した報告はまだ少なく，モニタリングの手法も確立していない．今回我々は福岡県の維持透析患者 326 名を対象に，10 年間の前向き観察研究を行い，低セレン血症と長期生命予後の関連について検討した．

【Keywords】
血液透析 , セレン欠乏 , 生命予後

Ⅰ. 背景と目的

セレン（Selenium，元素番号 Se，原子番号 34）は人体における必須微量元素の一つであり，セレノシステイン，セレノメチオニンの形で蛋白質に含まれる．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，ヨードチロニン脱ヨウ素酵素など，細胞や生体にとって重要な酵素を構成しており，セレン欠乏に陥ると心筋症，大球性貧血，甲状腺機能障害，皮膚炎，筋炎，爪・毛髪の変性などの多彩な症状が認められる．これらの症状があり，他の原因疾患が除外され，血清セレン濃度の低値を認める場合にセレン欠乏症と診断する．血清セレン濃度の基準値は年齢により異なるが，成人では 10 μg/dl とされている[1)]．セレンは魚介類に多く含まれており，本邦での平均摂取量（100 μg/dl）は推奨摂取量（25～30 μg/dl）を十分上回っている[2)] ことから，一般集団において通常の食生活をしている限り欠乏症に陥る可能性は低い．

一方で，血液透析患者は総じて血清セレン濃度が低いことがメタ解析（Tonelli ら，2009 年）で示されており，食事制限や吸収低下，消費亢進，透析液への喪失などが原因と考えられている[3)]．鉄や銅，亜鉛については主に貧血管理の観点からモニタリングや介入がなされるようになってきているが，セレンについては未だ確立した手

受付日 :2024.10.22/ 受理日 :2025.7.23
* 連絡先 : 〒 807-8555　福岡県北九州市八幡西区医生ケ丘 1-1　産業医科大学病院 腎センター
tel:093-603-1611（代表）fax:093-691-8892　　i_furuno@med.uoeh-u.ac.jp

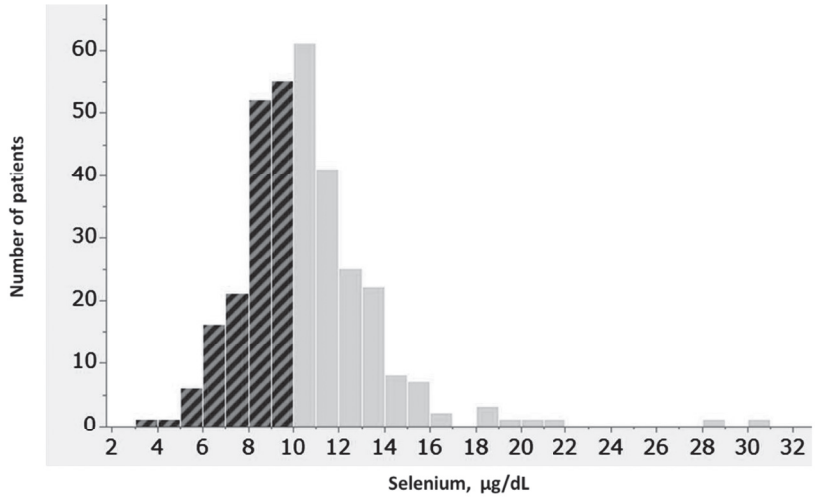

図 1. 血液透析患者における血中セレン濃度の分布

法がない.

セレン欠乏は酸化ストレスへの耐性低下を招き，透析患者の低栄養や心血管病リスクの一因となっている可能性も考えうる[4),5)]．セレン欠乏は透析患者の生命予後不良のリスク因子になりうると考えられており，本邦では藤島らが岩手県の維持透析患者1214名を対象とした5年間の追跡調査[6)]を，山谷らが青森県の維持透析患者340名を対象とした6年間の追跡調査[7)]を行っているが，それ以上の長期間で追跡調査を行った報告は海外を含めまだ乏しい．今回我々は福岡県の維持透析患者326名を対象に，10年間の前向き観察研究を行い，低セレン血症と生命予後の関連について検討した.

Ⅱ. 方法

対象は福岡県内の透析施設2施設において維持血液透析中の患者326例（男性201例，女性125例）で，平均年齢は65 ± 13歳，透析期間の中央値は8年（四分位範囲4〜16年）であった．原疾患の内訳は慢性糸球体腎炎158例（48％），糖尿病性腎症93例（29％），腎硬化症29例（9％），多発嚢胞腎16例（5％），その他30例（9％）であった.

初期調査時に採血を行い，血清セレン濃度およびIL-6濃度を測定した．カルテ閲覧により患者背景（年齢・性別・透析歴・原疾患・糖尿病の合併・心血管病の合併），身体測定値（身長・体重・BMI），血圧（週初め透析前），透析状況（ドライウェイト・透析間体重増加），週初め透析前の臨床検査データ（アルブミン・BUN・クレアチニン・尿酸・ナトリウム・カリウム・カルシウム・リン・総コレステロール・LDLコレステロール・HDLコレステロール・中性脂肪・ヘモグロビンA1c・グリコアルブミン・鉄・フェリチン・TIBC・CRP・ヘモグロビン・インタクトPTH）を評価した．得られた情報からGeriatric Nutritional Risk Index（GNRI）を算出し，栄養リスク評価を行った.

初期調査の1年後（2013年），3年後（2015年），10年後（2022年）に追加調査を行い，カルテ閲覧によって転帰，死亡日，死因を評価した．2019年に発表された新しい栄養評価ツールであるNutritional Risk Index for Japanese Hemodialysis patients（NRI-JH）を用い，初期調査時の栄養リスクを再評価した.

統計解析においては，低セレン群（<8 μg/dl）と対照群でグループ化し，各種評価項目の層別解析を行った．これまでの報告において，3年以上の長期生命予後との関連性が認められた低セレン血症の閾値は6.4〜8.5 μg/dl6, 8-13と，ばらつきはあるものの総じて成人基準値（10 μg/dl）よりも低い値であった．いずれの報告も血清セレン濃度の四分位群でグループ分けをして生存解析を行っている点は同じだが，対象とする患者集団は異なっており，特に6〜7 μg/dlを予後不良の閾値とした報告のほとんどはポーランドにおける検討であった．ポーランドは地理的に平均セレン摂取量の少ない国であり，平均摂取量の多い本邦の患者に適応することは妥当でないと考えた．本邦の透析患者を対象とした検討でFujishimaらが8.5 μg/dlと報告していること[6)]も鑑み，本研究では8 μg/dlを閾値と設定した．10年間の累積死亡率をカプランマイヤー法にて推定し，ログランク検定にて死亡率の群間差を評価した．総死亡について，Cox

表1．血液透析患者におけるセレン濃度別患者背景

	Selenium ≥ 8 μ g/dl N=45	Selenium < 8 μ g/dl N=281	p-value
Age，years	67 ± 14	65 ± 13	0.31
Female，n (%)	18 (40)	107 (38)	0.81
Diabetes mellitus，n (%)	13 (29)	89 (32)	0.71
CVD，n (%)	13 (29)	77 (28)	0.86
Dialysis duration，years	7.8 (3.1-13.9)	8.1 (3.8-16.7)	0.36
Body weight，kg	56.6 ± 12.6	58.8 ± 13.1	0.28
BMI，kg/m^2	22.4 ± 3.7	22.9 ± 3.9	0.42
Albumin，g/dL	3.4 ± 0.4	3.7 ± 0.4	<0.01**
BUN，mg/dL	67 ± 16	68 ± 14	0.84
Creatinine，mg/dL	10.2 (7.8-12.4)	11.2 (9.4-13.1)	0.04*
LDL-cholesterol，mg/dL	82 ± 28	98 ± 30	<0.01**
HDL-cholesterol，mg/dL	50 ± 15	53 ± 17	0.24
Triglyceride，mg/dL	77 (53-109)	97 (71-134)	<0.01**
CRP，mg/dL	0.25 (0.05-0.75)	0.13 (0.05-0.35)	0.09
IL-6，pg/mL	9.9 (5.4-24.1)	4.5 (2.6-8.5)	<0.01**
Hemoglobin，g/dL	10.0 ± 1.1	10.4 ± 0.9	<0.01**
NRI-JH high risk，n (%)	6 (13)	7 (3)	<0.01**

CVD, cardiovascular disease; BMI, body mass index; IL-6, interleukin-6;
NRI-JH, nutritional risk index for Japanese hemodialysis patients

比例ハザードモデルを使用し，年齢，性別，糖尿病の有無，心血管病の有無，NRI-JHカテゴリー，低セレン（<8 μg/dl）の有無をリスク因子とするハザード比の推定を行った．統計解析ソフトウェアはJMP（version 16, JMP Statistical Discovery LLC，米国）を使用した．

Ⅲ．結果

図1に血液透析患者326名の血清セレン濃度の分布を示す．血清セレン濃度は平均10.4 ± 3.0 μg/dl(3.7～30.6)であり，47％が成人の基準値である10 μg/dl未満，14％が8 μg/dl未満であった．平均BMIは22.8 ± 3.9 (9.4～41.1)，血清アルブミン値は3.7 ± 0.4g/dl（1.7～4.6）で，算出されたGNRIは93.7 ± 7.2(43.1～108.9)となり，32％が予後不良リスク群に相当する91.2未満であった．NRI-JHスコアでは11％が中等度リスク群，4％が高リスク群に相当した．血清セレン濃度8 μg/dl未満を低セレン群（45例），それ以外を対照群（281例）とする層別解析では，低セレン群においてアルブミン，ヘモグロビンは有意に低く，中性脂肪，IL-6，NRI-JHによる高リスク群の比率は有意に高かったが，年齢やBMIには群間差を認めなかった（表1）．血中セレン濃度を連続目的変数とする各種評価項目との二変量解析では，血清アルブミン値と有意な正の相関（r=0.32, p<0.0001）を認め，GNRI（r=0.26，p<0.0001）およびNRI-JHスコア（r=−0.16, p=0.0041）との相関の最大要因と思われた．他の項目として総コレステロール値は正の相関傾向（r=0.097, p=0.08）はあるものの有意水準でなく，BMI・血清クレアチニン値については相関を認めなかった．また，血清IL-6濃度と有意な負の相関（r=−0.17, p=0.0025）を認め，炎症性代謝における蛋白消耗と低セレンとの関連性が示唆されたが，CRPとセレンとの相関は認めなかった．その他，年齢，性別，糖尿病の既往との相関は認めなかった（表2）．10年間の累積死亡率は低セレン群（<8 μg/dL）で73％，対照群で49％であり，低セレン群で有意に生命予後不良であった（Log rank χ^2=12.4，p<0.001, 図2）．年齢・性別・糖尿病の既往・心血管病の既往・NRI-JHカテゴリー，低セレンを含むCox比例ハザードモデルにおいて，年齢，糖尿病，栄養リスクに加えて，血中セレン濃度が独立した総死亡のリスク因子であった（表3）．

表 2. 血中セレン濃度と各指標の相関

	Spearman ρ	p-value
Age, years	0.01	0.85
Dialysis duration, years	−0.02	0.72
BMI, kg/m^2	−0.06	0.29
Albumin, g/dL	0.40	<0.01**
Na, mmol/L	0.11	0.04*
K, mmol/L	−0.10	0.07
Corrected Ca, mg/dL	0.21	<0.01**
P, mg/dL	−0.07	0.19
UA, mg/dL	−0.09	0.09
BUN, mg/dL	−0.06	0.26
Creatinine, mg/dL	0.00	0.95
LDL-cholesterol, mg/dL	0.08	0.17
HDL-cholesterol, mg/dL	0.06	0.26
Triglyceride, mg/dL	0.08	0.16
Total cholesterol, mg/dL	0.12	0.03*
CRP, mg/dL	−0.05	0.38
IL-6, pg/mL	−0.37	<0.01**
Hemoglobin, g/dL	0.04	0.47
Intact PTH, pg/mL	−0.03	0.56
NRI-JHscore	−0.20	<0.01**

BMI, body mass index;
IL-6, interleukin-6;
NRI-JH, nutritional risk index for Japanese hemodialysis patients

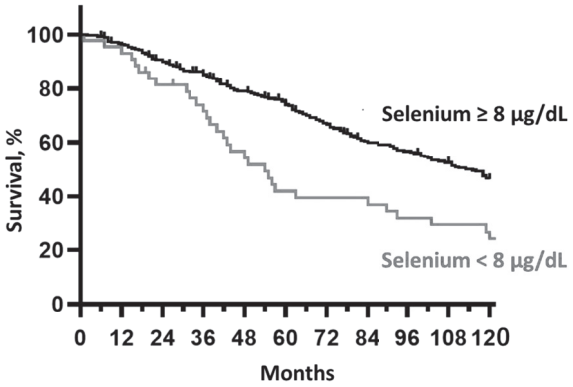

図 2. 血液透析患者におけるセレン濃度別生存曲線

Ⅳ. 考察

維持透析患者の約半数で血清セレン濃度低値（成人基準値 10 μg/dl 未満）を認め，過去の報告[6]と近い結果であった．透析患者のセレン欠乏の一因として，蛋白制限に伴う摂取量低下が考えられる．セレンは魚介類に加え，北米産の肉類，卵，豆類などに豊富に含まれるため，これらの摂取制限がセレン欠乏につながりやすい．また，透析患者は尿毒症や体外循環に伴う酸化ストレスの増大により，セレノプロテインの消費が亢進しているとの指摘もある[14]．透析液への喪失については，肯定的な報告[15]と否定的な報告[16]の両方があり，評価は一定でない．セレン欠乏は透析導入以前から始まっている可能性もある．平田らは維持透析患者と比べ保存期腎不全患者で血清セレン濃度がより低かったことを報告し，厳格な食事制限の影響や，糸球体基底膜からの喪失の関与を指摘している[17]．

血清セレン濃度と IL-6，NRI-JH スコアの間には有意な負の相関が認められた. NRI-JH（nutritional risk index for Japanese hemodialysis patients は日本人透析患者のデータ（JRDR）に基づいて 2019 年に開発された新しい栄養スクリーニングツールであり[18]，血清セレン濃度との関連についての報告はまだ前例がない．IL-6 との関連については報告があり，その機序として，セレンがセレノプロテイン遺伝子発現を介して NF-κB シグナル経路を抑制することで抗炎症作用を発揮するためと考えられている[19]．Salehi らは透析患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験にて，セレン補給群がプラセボ群に比して血清 IL-6 上昇が抑えられたことを報告している[4]．また，同じ研究において栄養評価スコアである SGA（subjective global assessment） や MIS（malnutrition-inflammation score）もセレン補給群で有意な改善を認めている．透析患者の栄養障害において慢性炎症や酸化ストレスは重要な病態機序と考えられている[20]が，もしもセレン欠乏が低栄養の単純な一つの結果としてではなく，低栄養の持続・増悪因子として介在しているのならば，セレン欠乏への介入によって透析患者の生命予後を改善することも期待される．

今回，維持透析患者の 10 年生存率は 47.5 % であり，Tsujikawa らの報告（51.1 %）[21]に比べてやや不良であったが，低セレン群（血清セレン濃度 8 μg/dl 未満）の 10 年生存率は 30 % であり，ログランク検定にて対照群に比し，有意に予後不良であった．Fujishima らは KAREN 研究において透析患者 1041 例を対象に 5 年間の追跡調査を行い，血清セレン濃度の四分位群でグループ分けして生命予後を比較検討した．その結果，もっとも血清セレン濃度が低い 8.53 μg/dL 未満の患者群は 10 μg/dL 以上の群と比較して有意に総死亡が多かった（Log rank 検定の p<0.001）が，Cox 比例ハザードモデルを用いた推定では総死亡の独立したリスク因子とはならなかった（HR Q3：1.0, Q4：0.92，傾向 p=0.705）．今

表 3. 血液透析患者における総死亡リスク因子

	Hazard ratio	95 % CI	p-value
Age/10	1.82	1.56–2.13	<0.01**
Female	1.26	0.91–1.75	0.16
Diabetes Mellitus	1.68	1.20–2.32	<0.01**
CVD	1.25	0.88–1.76	0.20
NRI–JH	1.96	1.45–2.60	<0.01**
Selenium < 8 μg/dL	1.81	1.20–2.65	<0.01**

CVD, cardiovascular disease;
NRI-JH, nutritional risk index for Japanese hemodialysis patients;
CI, confidence interval

回，我々は 10 年間の長期追跡調査を行い，Cox 比例ハザードモデルを用いた推定にて，血清セレン濃度 <8 μg/dl は年齢，糖尿病の既往，NRI–JH スコア不良とともに，10 年生存の独立したリスク因子であることを確認できた（HR 1.81，p=0.006）．

Ⅴ . 結論

今回，我々は維持透析患者を対象に血清セレン濃度を評価し，全体の 47 % に低セレン血症（成人の基準値である 10 μg/dL 未満）を認めた．また 10 年間の追跡調査を行い，血清セレン濃度 8 μg/dL 未満が総死亡の独立したリスク因子であった．透析患者におけるセレン欠乏のモニタリングが長期予後予測に有用である可能性が示された．

【参考文献】
1）日本臨床栄養学会 編 . セレン欠乏症の診療指針 2018. 日臨栄会誌 2018; 40: 239–283.
2）「日本人の食事摂取基準」策定検討会 編 . 日本人の食事摂取基準（2020 年版）
3）Tonelli M, Wiebe N, Hemmelgarn B et al. Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. BMC Med 2009; 7: 25.
4）Salehi M, Sohrabi Z, Ekramzadeh M, et al. Selenium supplementation improves the nutritional status of hemodialysis patients: a randomized, double–blind, placebo–controlled trial. Nephrol Dial Transplant 2013; 28: 716–23.
5）Eaton CB, Abdul Baki AR, Waring ME, Roberts MB, Lu B. The association of low selenium and renal insufficiency with coronary heart disease and all–cause mortality: NHANES III follow–up study. Atherosclerosis 2010; 212: 689–94.
6）Fujishima Y, Ohsawa M, Itai K, et al. Serum selenium levels are inversely associated with death risk among hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 3331–8.
7）山谷金光 , 蔦谷知佳子 , 齋藤久夫 , 他 . 血液透析患者（HDP）の生命予後に血中亜鉛およびセレン濃度が強く影響する . 透析会誌 2018; 51(Suppl 1): 603.
8）J Lubinski, W Marciniak, M Muszynska et al. Serum selenium levels predict survival after breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2018; 167(2): 591–598.
9）S Pietrzak, J Wójcik, RJ Scott et al. Influence of the selenium level on overall survival in lung cancer. J Trace Elem Med Biol 2019; 56: 46–51.
10）N Bomer, NG Beverborg, MF Hoes et al. Selenium and outcome in heart failure. Eur J Heart Fail 2020; 22(8): 1415–1423.
11）S Pietrzak, W Marciniak, R Derkacz et al. Correlation between Selenium and Zinc Levels and Survival among Prostate Cancer Patients. Nutrients 2024; 16(4): 527.
12）E Rogoża-Janiszewska, K Malińska, P Baszuk et al. Serum Selenium Level and 10-Year Survival after Melanoma. Biomedicines 2021; 9(8): 991.
13）M Szwiec, W Marciniak, R Derkacz et al. Serum Selenium Level Predicts 10-Year Survival after Breast Cancer. Nutrients

2021; 13(3): 953.
14）Richard MJ, Ducros V, Forêt M, et al. Reversal of selenium and zinc deficiencies in chronic hemodialysis patients by intravenous sodium selenite and zinc gluconate supplementation. Biol Trace Elem Res 1993; 39: 149–59.
15）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 公衛会誌 2010; 21: 1–17.
16）Koenig JS, Fischer M, Bulant E, Tiran B, Elmadfa I, Druml W. Antioxidant status in patients on chronic hemodialysis therapy: impact of parenteral selenium supplementation. Wien Klin Wochenschr 1997; 109: 13–9.
17）平田純生 , 堀内延昭 , 山本忠司 , 他 . 慢性腎不全患者の血清セレン濃度 . 透析会誌 1989; 22: 829–34.
18）Kanda E, Kato A, Masakane I, Kanno Y. A new nutritional risk index for predicting mortality in hemodialysis patients:Nationwide cohort study. PLoS One 2019; 14(3): e0214524
19）Guo CH, Wang CL, Chen PC et al. Linkage of some trace elements, peripheral blood lymphocytes, inflammation, and oxidative stress in patients undergoing either hemodialysis or peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2011; 31: 583–591.
20）D Fouque, K Kalantar-Zadeh, J Kopple et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. Kidney Int 2008; 73(4): 391–8.
21）Tsujikawa H, Yamada S, Hiyamuta H et al. Sex differences in the 10-year survival of patients undergoing maintenance hemodialysis in the Q-Cohort Study. Sci Rep. 2022 Jan 10;12(1):345.