

## 総説

# 臨床栄養と亜鉛 栄養管理において注意すべき微量元素

筑波大学医学医療系小児外科学 増本幸二

## 要約

最近の臨床栄養学の進歩、普及により、栄養管理の重要性が再認識されるようになってきた。また、様々な静脈用、経腸用の栄養剤の開発により、きめ細やかな栄養管理が可能となっている。現在使用されている各種栄養剤はヒトの栄養管理にとって完全なものではないため、特に長期使用にあたっては栄養剤の特徴を踏まえ、不足する微量栄養素が存在することを認識する必要がある。

微量栄養素の中でも、特に微量元素は忘れられがちな栄養素である。そこで栄養管理において、静脈、経腸栄養を問わず、特に気を付けるべき微量元素Zn, Cu, Seについて、その欠乏症と投与の必要性について説明し、栄養管理中の微量元素製剤やサプリメントの使用と注意点などを中心に解説する。

KEY WORDS 栄養管理, 亜鉛, 銅, セレン, 欠乏症

## はじめに

国内における臨床栄養への関心は、1990年代後半の栄養サポートチーム (nutritional support team; NST) の急速な普及に伴い増加してきている。それを後押しするかのようになり、様々な食品を中心にした経腸栄養剤が開発され、経腸栄養 (enteral nutrition: EN) 中心の栄養法が頻繁に使用されるようになった。一方、栄養療法の両輪である、静脈栄養、特に中心静脈からの静脈栄養 (parenteral nutrition; PN) においても、糖、アミノ酸、脂溶性を含むビタミン類、さらには微量元素を含む高カロリー輸液用 one-bag 製剤などの普及により、容易に PN が行なえるようになった。すべての製剤が安易に使われがちで、経腸栄養剤や高カロリー用製剤の組成内容について、使用する側が注意することが少なくなった印象がある。以前その欠乏症が重大な問題となったビタミン

B1 については、ビタミン類を含んだ高カロリー輸液用 one-bag 製剤の普及により、PN 時の欠乏症の危険性は軽減しているものと考えられる。一方、ビタミンと並ぶ微量栄養素である微量元素は、微量元素製剤を含まない one-bag 製剤や通常の高カロリー輸液製剤には少量の亜鉛 (Zn; 製剤 1,000mL に対し 15-20  $\mu$  mol 程度) が含まれているのみである<sup>1)</sup>。また、最近開発された微量元素製剤を含む高カロリー輸液製剤では、2,000mL に対して微量元素製剤 1A が添加されている形であり、その投与量によっては他の栄養素と同様に、一部の微量元素が過剰投与となったり、少量投与となったりすることとなる。また、短期の PN では欠乏症出現の報告がほとんどないことから、実際に微量元素に関心がもたれていないことすらある<sup>1)</sup>。

微量元素は、通常、体内に必要な量を、毎日食事から補充している<sup>1)</sup>。PN のみで管理されてい

る症例では、微量元素製剤での補充を行わなければ欠乏症を引き起こす危険性が高い<sup>2,3)</sup>。EN であれば安全と思われがちだが、薬品食品を問わず、製剤により微量元素の添加が十分でないものがある<sup>4)</sup>。そのため、経腸栄養剤単独での投与を継続するとやはり欠乏症を生じる危険性は高い。特に本研究会で議論される Zn は、病態によっては消費量も多く欠乏状態になりやすいものと考えられる。そこで、本稿では、臨床栄養管理において、ぜひ知っておきたい Zn, 銅 (Cu), セレン (Se) について重要性と欠乏症、現在の臨床栄養管理における微量元素投与の問題点について解説する。

## 1. 微量元素の重要性と欠乏症

国内では1992年に鉄、Zn, Cu, マンガン (Mn), ヨウ素 (I) の5元素を含有した微量元素製剤が市販されるようになった。この微量元素製剤では、発売後、Mnの含有量が多く過剰症の問題が生じたが、2001年に含有量の減量されたあるいは含有しない製剤が市販され、現在その使用に関してMnに関する安全性に問題はない<sup>5)</sup>。微量元素製剤は、総合ビタミン製剤と同様、連日投与することが推奨されている<sup>1)</sup>が、微量元素の重要性について、指示する医師にもあまり認識されていない<sup>1,5)</sup>。そのため、ZnやCuの欠乏症が生じることがある。さらに微量元素製剤にはSeは含有されておらず、長期PN管理でのSe欠乏症が問題になることも多い<sup>6)</sup>。また、ENについては、Cuの含有量の少ない食品の製剤があり欠乏症を生じる危険性がある。さらに薬品で市販されている経腸栄養剤には

Seが含有されていないものが多い<sup>4)</sup>。そのため、長期使用で欠乏症を生じる危険性は高い。そこでまず、PN, ENで問題となる微量元素の中で、特に欠乏症の報告が多いZn, Cu, Seについて、その代謝と欠乏症を中心に記載する。

## 1. Znの代謝と欠乏症

ZnはFeに次いで体内多く存在する微量元素であり、通常、十二指腸や空腸において吸収されている。その吸収には亜鉛トランスポーターであるZIP4が関与し、骨や骨格筋、肝臓を中心に体内に広く分布する。過剰なZnは胆汁を通して糞便中に大部分が排泄され、一部は尿中や汗中に排泄される。

Znは体内では、300以上の金属酵素の活性中心となっているばかりでなく、蛋白質の構造維持にも関与している<sup>4,6)</sup>。その生理的機能は多々存在するが、特に蛋白代謝、糖代謝、脂質代謝、骨代謝に重要である。その他にも生殖機能、成長発達、味覚、遺伝子情報伝達を含む、生体機能の大部分にも関与している<sup>4,6)</sup>。そのため、不足なくZn投与が行なわれることが、正常な生体機能維持に必要であり、生体にとって極めて重要な微量元素である。

このZnが生体内で欠乏すると、種々の欠乏症を呈することとなる。栄養管理中に認められる欠乏症状は、皮膚症状、免疫能の低下、消化器症状や味覚障害、小児であればさらに成長障害などである。特に皮膚症状は本欠乏症の所見として重要で、口周囲や会陰部を中心にした皮疹が認められる (図1)。また口内炎や舌炎、爪の変形なども認



図1 亜鉛欠乏症により脱毛と口角炎、口唇炎を認める

められることもある。Zn 欠乏症と診断するには、このような所見に加えて、血清 Zn 濃度の低下、Zn 関連酵素の1つである血清アルカリフォスファターゼ濃度の低下を確認する必要がある。

これらの症状は PN への微量元素製剤投与が行なわれていない場合だけに生じるわけではない。異化反応の亢進した状態（需要量の増加）、炎症性腸疾患（下痢などによる喪失）、長期消化吸収障害のある症例（蓄積量の低下）など<sup>7)</sup>では、PN や EN 中にそれぞれの病態が加わり、Zn 欠乏症を生じる危険性があり注意を要する。

## 2. Cu の代謝と欠乏症

Cu は主に上部消化管で吸収され、胆汁を介して糞便中に排泄される。体内での輸送経路はまだ十分な解明はされていないが、肝や腎に多く分布し、必要に応じて血中に放出されている。なお、Cu の小腸における吸収では、Zn との競合的吸収が生じている。腸管上皮に存在する、Cu、Zn 結合蛋白メタロチオネインは、Zn により誘導され、Cu と強い親和性を示す。上皮細胞中の遊離 Zn、Cu のみが門脈に入るため、メタロチオネイン結合した Cu は上皮細胞とともに脱落する。そのため、Zn 過剰投与では、Cu を十分に吸収されない (Zn:Cu は 10～15:1 程度が理想的とされている)<sup>8)</sup>。また Cu はセルロプラスミン、モノアミン酸化酵素、スーパーオキシド・ディスムターゼなどの Cu が構成成分となる蛋白や酵素に関与しており、造血機能や骨代謝、結合織代謝などに重要な役割を果たしている<sup>6)</sup>。

Cu の欠乏に関連した臨床症状では、造血系の障害として銅性貧血（低色素性貧血であることが多く、鉄剤投与に反応しない）や好中球減少、赤血球の生存期間の短縮が、骨代謝障害として、病的な骨折や骨粗鬆症などを呈することが知られている<sup>6)</sup>。また、皮膚症状として、毛髪の色素脱失や脱毛も知られており、これらは貧血などの造血系障害よりも早期に生じることがあり、早期診断に役立つとされている。診断は、臨床症状から Cu 欠乏症を疑い、血清 Cu 濃度の低下を確認することで診断される。

PN 中に生じる Cu 欠乏症は、微量元素製剤非投与時以外に、炎症性腸疾患症例（下痢による喪失）、PN 前より消化吸収障害のある症例（蓄積量の低下）などでは、PN 中にそれぞれの病態のために Cu 欠乏症を生じやすい<sup>7)</sup>。また、EN 中では、Cu の含有量の少ない製剤の長期単独使用で欠乏症が生じ危険性が高い<sup>8)</sup>。さらに、Zn 欠乏症の治療時の Zn 含有製剤の多量投与により生じる Cu の吸収障害によっても欠乏症を生じることがある<sup>8)</sup>。

## 3. Se の代謝と欠乏症

Se は欠乏症において不整脈や心筋症を生じることで知られた微量元素である。肉類、海産物、ニンニク、穀類に多く含まれ、通常は食物から摂取されている。十二指腸および上部空腸から吸収され、血中ではアルブミンなどの蛋白と結合し、尿中、便中および呼気中に排泄される<sup>9)</sup>。

この Se は、体内ではいくつかの酵素に関係しており、酵素活性中心にセレノシステインの型で存在し、特に抗酸化作用や甲状腺ホルモンの調節などを行っている<sup>9)</sup>。抗酸化作用を有するものとしては、リン脂質、有機物、過酸化水素などに代表される過酸化物を代謝する Se 依存性グルタチオンペルオキシダーゼ (glutathione peroxidase: GSH-Px) がある<sup>10,11)</sup>。一方、甲状腺ホルモンの調節酵素として、チロキシン (T4) をより強い活性型のヨードチロニン (T3) へと脱ヨード化する、2,5'-iodothyronine deiodinase (5'-ID) が Se 関連酵素として知られている<sup>10,11)</sup>。

Se 欠乏症の症状は、軽度な症状としては、爪の白色化 (図 2) や変形、下肢の筋肉痛、筋力低下などが、高度な症状として不整脈や頻脈を引き起こす心筋症などが知られている<sup>9)</sup>。特に心筋症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。小児における報告では、重篤化した報告も多く<sup>12)</sup>、心臓に関連した所見以外の軽度な所見の報告は少ない<sup>13,14)</sup>。これらの症状の多くは、GSH-Px の機能障害による抗酸化障害のため生じると考えられている<sup>10,11)</sup>。これらの症状の中で、爪の白色化や下肢の筋力低下などは可逆性である



セレン投与前

セレン投与後

図 2 セレン欠乏症による爪の変化<sup>14)</sup>

が、重症の症状である心筋症を生じている場合、不可逆性となっている可能性が高い<sup>12)</sup>。診断は、臨床症状から Se 欠乏症を疑う。赤血球の大球化や大球性貧血、クレアチニンキナーゼ値の上昇、GSH-Px 値の低下などの所見が参考になることもある。最終的には血清 Se 濃度の低下を確認することで診断される。

栄養管理に関係している Se 欠乏症の多くは、長期 PN 管理や成分栄養剤 (ED) による長期 EN 管理を施行されている症例である<sup>9~14)</sup>。PN では Se 投与を長期にわたり行わなかった症例に、また経腸栄養剤を用いた長期 EN 管理では、薬品での管理での報告が多く、特に ED には Se の含有量が少ないため、Se 欠乏症が発生したとの報告が多い。

## 2. 微量元素の必要量と製剤の使用法

### 1. PN による栄養管理

微量元素の PN 管理下での 1 日あたりの必要量については、海外からその推奨量の報告がある。表 1 に米国内科学会 (AMA) や米国静脈経腸栄養学会 (ASPEN)<sup>15)</sup> から報告された、成人における推奨投与量を示す。また、小児に関しては

ASPEN<sup>15)</sup> や欧州栄養消化器肝臓学会 (ESPGHAN)<sup>16)</sup> から報告された 1 日あたりの推奨投与量を示す (表 2)。特に欠乏症を起こす危険性のある Zn、Cu に関しては、成人については、国内で市販されている微量元素製剤の含有量はその 1 日あたりの推奨量を十分に満たしている。一方、小児に関しては、投与推奨量を考慮したうえで、成人用微量元素製剤を年齢にあわせて調節する必要がある。

静脈内投与用の微量元素製剤使用に関しては、成人の場合、PN 管理中は 1A(2mL) の連日投与が推奨されている<sup>13)</sup>。しかし、医師によっては、Mn 減量前の本剤において後述する Mn 過剰による症状が問題になったこともあり<sup>17)</sup>、2～3日に 1 回 1A を投与する方がよいと考えている。あるいは微量元素製剤非添加の高カロリー輸液製剤には製剤 1,000mL あたり Zn が 15～20 μmol 程度含有されているため必要ないと考えている場合がある。現在の製剤では Mn 含有量が減量、もしくはフリーとなっており、連日投与で問題なくなっている。また微量元素製剤非添加の高カロリー輸液製剤に含有される Zn 量は低量であり、推奨される投与量を十分に満たしていない。さらに、本来健常な状態では、微量元素は 1 日体内消費量を毎日の食事にて過不足なく補充されてい

表 1 PN 時の微量元素の 1 日の推奨投与量 (成人)

	AMA (1995)	ASPEN (2004)	エレメンミックエルネオパ (2,000mL)
Fe	-	-	35 $\mu$ mol(2mg)
Zn	0.77 ~ 76.9 $\mu$ mol(0.05 ~ 5.0mg)	38.5 ~ 76.9 $\mu$ mol(2.5 ~ 5.0mg)	60 $\mu$ mol(3.9mg)
Cu	0.3 ~ 5 $\mu$ mol(0.02 ~ 0.3mg)	4.7 ~ 7.8 $\mu$ mol(0.3 ~ 0.5mg)	5 $\mu$ mol(0.3mg)
Mn	0.18 ~ 0.91 $\mu$ mol(0.01 ~ 0.05mg)	1.1 ~ 1.8 $\mu$ mol(0.06 ~ 0.1mg)	1 $\mu$ mol(0.05mg)
I	0.094 ~ 0.55 $\mu$ mol(0.012 ~ 0.07mg)	-	1 $\mu$ mol(0.13mg)

表 2 PN 時の微量元素の 1 日推奨投与量 (小児)

	ASPEN(2004)				ESPGHAN(2005)		
	BW < 3kg	3kg $\leq$ BW < 10kg	10kg $\leq$ BW < 40kg	BW > 40kg	低出生体重児	成熟新生児	小児
Fe( $\mu$ g/kg/day)	-	-	-	-	< 200	50 ~ 100	50 ~ 100
Zn( $\mu$ g/kg/day)	400	50 ~ 250	50 ~ 125	2 ~ 5mg/day	450 ~ 500	250 (< 3m) 100 (> 3m)	50
Cu( $\mu$ g/kg/day)	20	20	5 ~ 20	200 ~ 500	-	20	20
Mn( $\mu$ g/kg/day)	1	1	1	40 ~ 100 $\mu$ g/day	-	1	1
Se( $\mu$ g/kg/day)	1.5 ~ 2	2	1 ~ 2	1 ~ 2*	2 ~ 3	-	-

\* 最大 60 $\mu$ g

る。PN 中も微量元素を、年齢に関係なく、1 日必要量補充する必要があるのは当然である<sup>1,3)</sup>。そのため、微量元素製剤の投与は PN 管理中では必須であり、連日、年齢や体重に加味して投与を行なうべきであると考えられる。

一方、最近開発された微量元素製剤を添加した高カロリー輸液製剤では、含有量に注意が必要である。本製剤では 2,000mL 投与で微量元素製剤 1A が投与されるように設定されている<sup>5)</sup>。そのため、年齢や体重等を加味して、適切な微量元素量が投与されているかを使用者が確認する必要がある。

一般的に PN における Zn や Cu の欠乏症状は、数ヶ月単位の長期にわたり微量元素製剤投与が行なわれない場合に生じると考えられている。事実、Zn や Cu の欠乏症の報告からは、PN 期間が 1 ヶ月以上ある場合に欠乏症を生じたとされていることが多い。しかし、高木らは、Zn および Cu に関して、成人例で Zn や Cu 非投与を行なった場合、Zn で 2 週間、Cu で 6 週間経過すると、各々の微量元素血漿値が健常人における血漿濃度を大きく下回ることを報告している<sup>1,18)</sup>。そのため、PN 中に少なくとも 2 週間以上の微量元素製剤非投与があれば、Zn の欠乏状態になる危険性が考えられる。補充により血中濃度が正常域に戻る期間を考

慮すると、成人では、PN を 1 週間以上行なう場合には本剤投与を行なうことが望ましいと考えられる。小児に関しては、消化器外科手術症例での検討で、PN 管理下本剤投与を行なわない場合、図 3 に示すように経過とともに血清 Zn 値や血清 Cu 値はともに減少していた。そのため、1 週間以上の PN 管理を要する場合、体内蓄積量が少ないことも考慮すると、少なくとも PN 開始後からの微量元素製剤投与が必要と考えている。

さらに、PN 前に栄養状態の悪いような、炎症性腸疾患や消化吸収が障害されている症例、異化反応の亢進した状態の症例では、微量元素の体内蓄積が減少していることが予測される<sup>7)</sup>。このような症例では、微量元素製剤の使用は PN 開始後早期から行なう方が望ましく、早期からの投与により欠乏状態の危険性を回避できるものと考えられる。

一方、微量元素製剤に含まれる微量元素のうち、Cu と Mn は胆汁を介して体内過剰分が体外へ排泄される。そのため、閉塞性黄疸をきたす病態では、体外への排泄が障害され、体内で過剰状態が生じる危険性がある。Cu の毒性は比較的少ないとされるが、中毒症のような肝障害や神経症状を呈する危険性もある<sup>6,17)</sup>。Mn については以前の Mn 含有量が多かった製剤 (Mn 20  $\mu$  mol 含有)

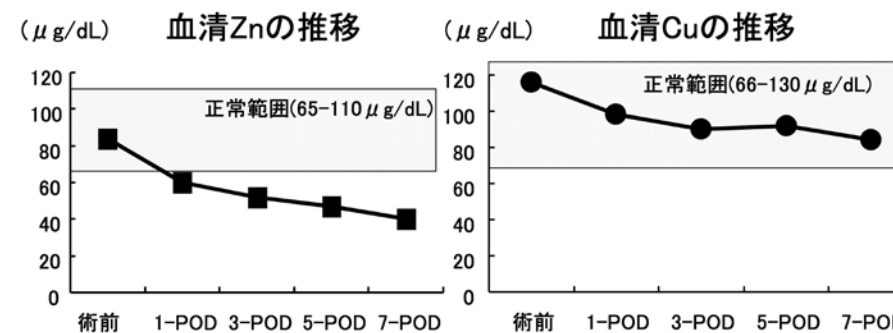


図 3 術後の血中微量元素濃度の推移<sup>7)</sup>

において、過剰症として頭痛や脱力感が生じることや、パーキンソン様の錐体外路症状を呈する報告があった<sup>17)</sup>。また症状を呈さない症例でも、頭部 MRI の T1 強調画像において、Mn 蓄積による考えられる大脳基底核を中心に高信号域を認めることがあった<sup>6,17)</sup>。現在は Mn 含有量が 1  $\mu$  mol、もしくはフリーとなっているため、以前のような危険性はない。それでも、閉塞性黄疸例ではこのようリスクを考え、血中 Cu や Mn 濃度を測定し、本剤の使用量を調節しながら使用する必要があると考えられる。

Se については、PN 中に使用できる静脈投与用の市販製剤は現時点ではない。われわれの過去の検討や文献から考察すると、PN を 2 ~ 3 か月以上行なう場合、欠乏状態に陥る危険性がある<sup>9,13)</sup>。少なくとも長期 PN に関して Se 製剤投与は必須と考えられるが、現時点で使用できる市販製剤がないため、各施設において院内製剤を作成し使用するしかない。院内製剤に用いられる Se は、亜セレン酸、セレン酸、セレノメチオニンが良く使用されている。亜セレン酸は、化学的にやや不安定であるが、生体内での反応性がよく、GSH-Px への移行も良好であり、使用頻度が高い。一方、セレン酸は化学的に安定性が高いが、十分な検討がされておらず、静脈投与では排泄が速いことが知られている。また、セレノメチオニンも安定性は高いが、メチオニンの代わりに組織に取り込まれ蓄積する危険性がある。そのため、現時点では、亜セレン酸投与がもっとも適切と考えられる。

Se 投与量については、静脈投与の場合、Se 欠

乏時には 7 ~ 10  $\mu$ g/kg/day とする報告がある<sup>11)</sup>。一方、PN 中の欠乏予防に関しては、一般的には年齢に合わせた食事摂取基準<sup>19)</sup>やいくつかのガイドライン<sup>15,16)</sup>などを参考に投与されている。PN では、体重が 40kg 未満では 1 ~ 3  $\mu$ g/kg/day が、それ以上では最低 40 ~ 60  $\mu$ g/day の投与が推奨されている<sup>15,16)</sup>。また、Se は安全域が狭いため、過剰投与にも注意が必要であり、投与にあたっては特に定期的モニタリングを行う必要があると考えられている。

## 2. EN による栄養管理

EN 管理下における 1 日あたりの微量元素投与量については、日本人の食事摂取基準 2010 年版<sup>19)</sup>を参考にすることが勧められている。成人でも小児でもこの基準を参考にして微量元素の投与量を考えるが、投与する経腸栄養剤の含有量の確認を行わず長期投与を行うと微量元素欠乏症を生じることがある。注意が必要な製剤は、処方により投与される成分栄養剤や消化態栄養剤である。表 3 ~ 5 に各種薬品経腸栄養剤の Zn, Cu, Se の含有量を示しているが、それぞれの製剤で投与量などを考慮すると、年齢に合わせた推奨量に対して十分な投与ができない微量元素が存在する。そのため、これらの経腸栄養剤を長期投与する場合、医師は不足する微量元素があり、欠乏症を生じる危険性が高くなることを理解しておく必要がある。特に単剤の長期投与における Se 欠乏症は報告が増加しており注意が必要である<sup>12) ~ 14)</sup>。以下に、著者が以前に経験した長期栄養管理時の Se

表 3 経腸栄養剤 (薬品) の亜鉛含有量

経腸栄養剤	亜鉛含有量 (mg/100kcal)
エレンタール®	0.6
エレンタール P	0.58
ツインライン	1.03
ラコール	0.64
エンシュアリキッド	1.5
幼児・学童 (男児)	6 ~ 11mg (1 日)

表 4 経腸栄養剤 (薬品) の銅含有量

経腸栄養剤	銅含有量 (mg/100kcal)
エレンタール®	0.05
エレンタール P	0.09
ツインライン	0.02
ラコール	0.08
エンシュアリキッド	0.08
幼児・学童 (男児)	0.3 ~ 0.8mg (1 日)

表 5 経腸栄養剤 (薬品) の Se 含有量

経腸栄養剤	Se 含有量 (mg/100kcal)
エレンタール®	ND
エレンタール P	ND
ツインライン	ND
ラコール	2.5
エンシュアリキッド	ND
幼児・学童 (男児)	15 ~ 30mg (1 日)

欠乏症の検討を示す<sup>13)</sup>。

検討した症例は、静脈栄養管理中の空腸瘻を伴った Hypogenesis 1 例、成分栄養剤のみで管理している肺低形成合併の臍帯ヘルニア、GER を合併した両大血管右室起始症、肝門部空腸吻合後に消化管穿孔をきたし空腸瘻を造設した胆道閉鎖症が各 1 例、SBS(残存小腸 10cm と 58cm) 2 例の計 6 例である。これらの症例では、栄養管理中であった 4 生月から 15 生月の間に毛髪の色調変化、脱毛、体重増加不良を強く認めるようになった(図 4)。血中 Se 濃度を検討したところ、Se 濃度の低下を認め、Se 欠乏症と診断した。全例に経腸または経静脈的に、亜セレン酸投与を開始した(2 ~ 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )とて、全例投与後 1 ~ 2 ヶ月で、血中セレン濃度の増加とともに毛髪の色調変化、脱毛が改善し、その後徐々に体重増加を認めている。これらの症例は定期的 Se 測定を行っていたが、低下傾向があるものの、一般的に言われている症状は呈していなかった。しかし、長期経腸栄養管理中にこのように薬品である経腸栄養剤を単独使用した場合、Se は欠乏状態に陥りやすいことが判明した。これらの経験から、定期的

血中濃度測定は可能であれば行うべきと考えているが、保険診療では認められていないため、すべての施設で行うことは難しいかもしれない。そのため、長期経腸栄養を、特に単独の薬品により行う場合は、予防的な Se 投与を心がけるべきと考えている。

経腸での各種微量元素投与や欠乏時の補充には、Zn を投与するのであればボラプレジンク® を、Cu であれば食品でココアなどを与えるなどで行われることが多い。Zn 単独投与の注意点としては、前述したが、Cu との競合的吸収に注意を払わないと、Zn 投与による Cu 欠乏を生じることがある。そのため、これらの配合比を考慮した食品で販売されている微量元素サプリメント(テズン®, ブイクレス®) を年齢や体重にあわせて投与するのも 1 つの方法である。Se の経腸投与は、亜セレン酸水溶液を院内で製剤化する方法と、前述した微量元素サプリメントで補充する。なお、著者は薬品による単独経腸栄養剤での栄養管理を行うのであれば、現時点では、微量元素欠乏症予防のため、微量元素サプリメントを予防的に併用することが望ましいと考えている。

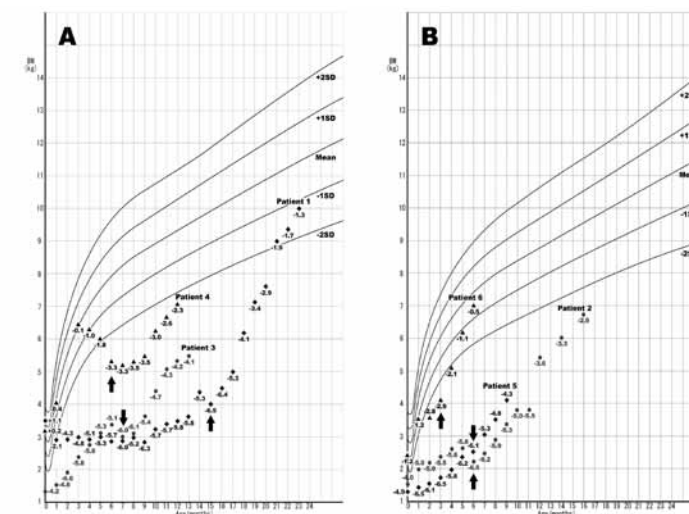


図 4 セレン欠乏症

男児 3 例 (A) と女児 3 例 (B) のセレン欠乏症患者の体重曲線。全例で体重増加不良を認め、セレン投与開始後(矢印)、順調な体重増加を認めた。

### 3. 静脈投与用微量元素製剤の問題点

静脈投与用微量元素製剤には、前述したように、5(4)種類の微量元素(Fe, Zn, Cu, (Mn), I)が含有されており、日本人の食事摂取基準 2010 年版<sup>19)</sup>やガイドライン<sup>15)16)</sup>等を参考に年齢や体重などにあわせて使用していれば、それらの微量元素の欠乏症を生じることが通常はないものと思われる。ただし、症例の病態などにより過不足の状態が生じる危険性もあるため、投与量が適切かどうかの判断には定期的モニタリングが必要である<sup>18)</sup>。そのため、長期使用に際し 2 ~ 3 ヶ月に 1 回は血清値を検討する必要がある。また、長期 PN では微量元素製剤を使用している場合、含有する微量元素以外の微量元素に欠乏症を引き起こす危険性がある。代表的な微量元素は前述している Se である<sup>9)</sup>。現在、静脈投与用の Se 製剤が開発中であり、1 ~ 2 年後には使用可能となるものと思われる。それまでは院内製剤もしくは微量元素サプリメントなどで対処することが必要である。

他の微量元素製剤の長期投与で注意すべき点として、Fe の過剰投与の問題と肝障害時の本剤の使用がある。Fe は微量元素製剤 1 A に 2 mg 含

まれており、最近過剰症を招く危険性が報告されている<sup>20)</sup>。Fe についても、小児はもちろんであるが成人であっても、年齢や体重を考慮し投与量を決定することが肝要である。そのため、Fe についても血清鉄やフェリチンなどのマーカーの定期的なモニタリングを行い、投与量を調節することを心がけるべきである<sup>21)</sup>。また、前述したように Cu や Mn は胆汁排泄性の微量元素である。従って、肝障害の生じている症例では、長期に本剤を使用すると Cu や Mn の体内蓄積を起こす危険性がある<sup>17,22)</sup>。そのため、定期的なモニタリングを行い、投与量を調節するあるいは Mn フリーの製剤への変更を行なう必要がある。

### まとめ

微量元素に関する代表的欠乏症である Zn, Cu, Se 欠乏症について解説し、それらの微量元素の必要性、微量元素製剤やサプリメントの使用、微量元素製剤の現在の問題点について解説した。栄養管理を行なう場合、微量元素は毎日補給されているものであり、欠乏症の危険性も考慮し、微量元素欠乏状態にならないような管理を心がけるべきである。

## ◆文 献

- 1) 高木洋治, 井上善文, 増本幸二ほか: 静脈経腸栄養における微量元素の意義: 栄養評価と治療24: 394-399, 2007
- 2) Berger MM, Shenkin A: Vitamins and trace elements: Practical aspects of supplementation. *Nutrition* 22: 952-955, 2006
- 3) Vanek VW, Borum P, Buchman A, et al: Recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract* 27: 440-491, 2012
- 4) 児玉浩子: 稀でない子どもの微量元素欠乏症 - 亜鉛を中心に考える - 亜鉛栄養治療3: 4-13, 2012
- 5) 永濱 忍, 乗松岳雄, 真木俊雄ほか: 高カロリー輸液用微量元素製剤(亜鉛, 鉄, 銅, マンガン, ヨウ素)の特別調査 長期使用に関する調査. 診療と新薬 44: 3-12, 2007
- 6) 高木洋治: 微量元素の欠乏・過剰. 新臨床栄養学. 岡田 正, 馬場忠雄, 山城雄一郎編. 東京, 医学書院: 63-88, 2007
- 7) 増本幸二, 甲斐裕樹, 岡陽一郎ほか: 中心静脈栄養法施行時の微量元素製剤使用の必要性和問題点. 栄養・評価と治療26: 331-334, 2009
- 8) 湧上 聖: 長期経腸栄養管理における微量元素投与量と摂取基準との相違. *Biomed Res Trace Elements* 19: 13-21, 2008
- 9) 増本幸二, 中村晶俊, 岡陽一郎ほか: 短腸症候群セレン投与の必要性. *小児外科*43: 375-379, 2011
- 10) Rayman MP: The importance of selenium to human health. *Lancet* 356: 233-241, 2000
- 11) 山東勤弥: 2,3ヵ月以上の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* 209: 265-272, 2004
- 12) Saito Y, Hashimoto T, Sasaki M, et al: Effect of selenium deficiency on cardiac function of individuals with severe disabilities under long-term tube feeding. *Dev Med Child Neurol* 40: 743-748, 1998
- 13) Masumoto K, Nagata K, Higashi M, et al: Clinical features of selenium deficiency in infants receiving long-term nutritional support. *Nutrition* 23: 782-787, 2007
- 14) 増本幸二, 永田公二, 上杉 達ほか: 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*22: 195-199, 2007
- 15) Mirtallo J, Canada T, Johnson D, et al: A.S.P.E.N. Board of Directors and Task Force for the Revision of Safe Practices for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 28: S39-S70, 2004
- 16) Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, and Shamir R for the Parenteral Nutrition Guidelines Working Group: Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR), *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 41: S1-S87, 2005
- 17) Masumoto K, Suita S, Taguchi T, et al: Manganese intoxication during intermittent parenteral nutrition: Report of two cases. *J Parenter Enteral Nutr* 25: 95-99, 2001
- 18) 高木洋治: 微量元素. *静脈経腸栄養*18: 70-78, 2003
- 19) 厚生労働省ホームページ: 日本人の食事摂取基準 2010年版
- 20) 加藤治樹, 鈴木史朗, 日野尚子ほか: 高齢者の長期中心静脈栄養療法中の微量元素製剤投与による鉄過剰について. *日本臨床栄養学会雑誌*34: 29-37, 2012
- 21) 上原秀一郎: 小児の中心静脈栄養と微量元素. *静脈経腸栄養*27: 1223-1227, 2012
- 22) 高木洋治: 微量元素製剤の種類と特徴. 中心静脈栄養(TPN). NST栄養サポートチーム完全ガイド. 経腸栄養・静脈栄養の基礎と実践: 照林社: 東京: 221-224, 2009