

## 特集 Critical Care とビタミン・微量元素

### 【総論】

### 生命維持とビタミン・微量元素—Nutrition Support Team の視点から—

国立精神・神経センター国府台病院、消化器科  
まつ えだ けい あり が はじめ あま の とも ふみ ま さか あきら  
松枝 啓, 有賀 元, 天野 智文, 眞坂 彰

[key words] ビタミン, 微量元素, セレン欠乏症, NST

#### はじめに

栄養療法が, 患者の栄養不良状態を改善するのみならず基礎疾患の予後を改善することが判明して以来, 患者の quality of life の向上を目的に栄養療法が励行されるようになってきた。さらに, この栄養療法を効率良く施行する目的で nutrition support team (NST) が結成され, 多くの成果が得られるようになってきた。とくに, 救急・ICU 患者などでは急性疾患のためカタボリズムが亢進しており, また疾患の性質上, 経口摂取が不能な患者が多いため, total parenteral nutrition (TPN) や経腸栄養療法による栄養状態の改善および維持が必要となる。この TPN や経腸栄養療法は, 高カロリーを簡単に投与できタンパク栄養不良症を改善することが容易であるが, 問題は生命維持に重要な役割を担っているビタミン・微量元素の欠乏症が発生しやすいことである。すなわち, 食物連鎖により摂取されるべきビタミンや微量元素が人工的な栄養療法ではバランス良く摂取し得ないことが原因である。さらに, これらの欠乏症は早期では症状を伴わないことが多く, 症状が出現した時点では重篤な合併症を呈していることも少なくない。したがって, ビタミンや微量元素の欠乏症は早期発見による早期治療が重要であり, NST のメンバーがその発生を念頭においた日常のアプローチが必要である。この項では, 最近の文献を参考に救急・集中治療で重要なビタミン・微量元素の主なものを総論的に解説するが, その詳細については各論の各項を参照されたい。

#### 重篤な患者における至適栄養サポートとは?

重篤な患者における栄養サポートのあり方は時代とともに変遷してきたが, とくに救急・集中治療における新しい栄養療法がその発展に貢献してきた。最近の検討では, 重篤な患者における至適栄養サポートは, 少なくとも必要カロリーの 80 % は供給されるべきで

◆救急・ICU 患者ではカタボリズムが亢進しており, 重篤なビタミン・微量元素欠乏症が急速に発生するためモニターリングによる早期発見・早期治療が重要である。

あり、その投与カロリーの少なくとも70%は炭水化物により、また残りの30%あるいはそれ以下のカロリーは脂肪で投与されるべきと考えられている<sup>1)</sup>。また、必要カロリー量の3%以上は必須脂肪酸で供給されるべきである。しかし、もし成長ホルモンが投与され、脂肪の貯蔵量が充分であれば投与カロリー量は必要カロリー量の50%まで削減することが可能である<sup>2)</sup>。投与タンパク量は1.5 g/kg/day 投与されるべきであるが、火傷患者のようにカタボリズムが亢進している患者では2.0 g/kg/day 投与されるべきである。また、これらのタンパク源にはbacterial translocationを予防するためグルタミンが含有されるべきである<sup>3)</sup>。一方、栄養療法のルートとしては消化管が利用できるかぎり経腸栄養療法を施行すべきである。栄養素は、急性期のcatabolic courseの早期より投与されるべきであり、とくにグルコース、ナトリウム、カリウム、ビタミン類そしてミネラル類は早期より投与することが望ましい。次いで、外傷や感染症などのカタボリズムが発生した7日後頃よりアミノ酸を投与すべきであり、投与カロリーの50%はアミノ酸で投与されるべきである。最終的には、カタボリズムの発生後7~10日後から必要カロリーのすべてを投与する完全な栄養療法を施行すべきである。このようなカタボリズムの亢進した状態では、ビタミンやミネラルの必要量は増加し欠乏状態に陥りやすいことが問題である。とくに、ビタミンではA、C、そしてEの必要量が増加し、またミネラルでは亜鉛、セレンそしてマグネシウムの必要量が増加するため、それらの欠乏が起こらないような治療が必要である。以下、これらのビタミンやミネラルを中心に解説する。

## ビタミン

ビタミンには水溶性ビタミンと脂溶性ビタミンの2つがあり、前者の体内貯蔵量は少なく、後者は脂肪組織や肝臓に貯蔵され、その量は多い。したがって、水溶性ビタミン欠乏症は早期に出現するが、脂溶性ビタミンの欠乏症は発症が遅れるのが通常である。しかし、救急・集中治療における重篤な患者群ではビタミンの必要量が増加し、脂溶性ビタミンの欠乏症の急速な発生も稀ではない。とくに救急・集中治療における重要なビタミンは、上記のようにA、C、そしてEであるが、これらは酸化抑制作用をもつ (antioxidant vitamins) ためであり、患者の予後を左右する因子の一つと考えられている<sup>4)</sup>。実際に、重篤な患者群で、これらの欠乏症が発生することも報告されている<sup>5)</sup>。したがって、救急・集中治療を必要とする患者では、これらのビタミンの欠乏症が発生しないよう

◆重篤な患者では、必要カロリー量の少なくとも80%が供給されるべきである。

◆bacterial translocationの予防にはグルタミンの投与が有効である。

◆重症患者では、ビタミンA、C、Eそして亜鉛、セレン、マグネシウムの必要量が増加する。

に注意することが必要であり、また予防的投与を考慮することが推奨される。最近の randomized, double blinded, placebo-controlled study では、経腸栄養剤にビタミン A (67  $\mu$ g/day)、ビタミン C (13.3 mg/day)、そしてビタミン E (4.94 mg/day) を添加した患者群で抗酸化作用が増強することが証明されており、救急・集中治療の患者群での投与が推奨されている。しかし、これらのビタミンが患者の予後をどう変えるかについては明らかでなく、今後の検討が必要である。一方、長期間にわたり経腸栄養療法を施行した小児患者が死亡した際の解剖により、その患者にウェルニッケ脳症が発症していたことが判明したことより、ビタミン B<sub>1</sub> の欠乏が疑われた。したがって、小児患者におけるビタミン B<sub>1</sub> 欠乏状態を調査した結果、集中治療や化学療法を受けている小児患者には多くの潜在的ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症が存在することが報告されている<sup>6)</sup>。このビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症は致死の合併症であるウェルニッケ脳症を発症させるため臨床的にきわめて重要であり、慢性疾患で治療中の小児に高率に発生する可能性もあり、注意が必要である。また、小児のみならず成人においても発生しうる病態であり、経腸栄養療法を行っていても発症しうることの警鐘と考えるべきであろう。さらに最近注目されていることは、重篤な患者では葉酸欠乏症が急激に発症することが報告されていることである<sup>7,8)</sup>。葉酸の急性欠乏が起こる誘因には、敗血症、外傷、手術そして急性腎不全などにより広範な組織の障害が考えられており、実際に手術後 3~10 日の短期間に発生することが知られている。この急性葉酸欠乏症で特徴的なのは、葉酸の欠乏が骨髄に限定して起こることが示唆されており、そのために急激な血小板減少症、白血球減少症そして大球性貧血が発生すると考えられることである。したがって、集中治療を受けている患者にそのような現象がみられた際には、急性葉酸欠乏症を想定して対処することが重要である。さらに、重篤な患者ではビタミン欠乏症が単独で発生することは稀であり、通常は後述する微量元素欠乏症を相まって発症することが多いが、この両者の欠乏が相乗的に作用することが最近示唆されており注目されている<sup>9)</sup>。すなわち、ラットにおける検討で、セレン欠乏状態ではビタミン E の代謝が高度に亢進することが報告されており、セレンの欠乏がビタミン E の急速な欠乏状態を惹起することにより酸化抑制作用が低下して障害を増悪させることが考えられる。したがって、ビタミンの欠乏症の治療は微量元素の欠乏状態を把握したうえで施行されるべきであり、その観点からのアプローチが推奨される。

- ◆ビタミン A, C, そして E は組織の抗酸化作用を有する。
- ◆ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症では致命的なウェルニッケ脳症が発生する。
- ◆急性葉酸欠乏症では急激な血小板減少症、白血球減少症が発生する。
- ◆セレンの欠乏がビタミン E の急激な欠乏状態を発生させる。

## 微量元素

救急・集中治療の患者は、前述のごとくカタボリズムが亢進する疾患を有するため、亜鉛、セレンそしてマグネシウムの必要量が増加し、それらの欠乏症が発生しやすいため注意が必要である。なかでも、最近になり最も注目されているのがセレン欠乏症であるが、セレンはグルタチオンパーオキシダーゼ系酵素の重要な構造部分を占めており、細胞内酸化抑制機構の重要な役割を担っている。これらセレン系酵素の主な作用は、過酸化反応とくに脂質の過酸化反応を抑制して細胞を保護する作用を有していることである。また、セレンは炎症の発生過程を規制する直接作用を有していることが示唆されている。最近の研究では、集中治療室の患者は入室時にすでに血漿セレンとグルタチオンパーオキシダーゼ活性が低下していることが明らかになっている<sup>9)</sup>。しかしながら、この集中治療室の患者ではセレンの大量の喪失は確認されていない。すなわち、セレンの体内分布状態が外傷により変化して血清セレン濃度が急速に低下すると考えられている<sup>10)</sup>。さらに、最近の prospective study で、血清低セレン値と全身の感染症および敗血症をもつ患者の罹患率および死亡率が逆相関することが明らかにされている。また、セレンの補充療法が全身の炎症性反応、敗血症そして多臓器不全に対して有効であることも最近の検討で示されている<sup>11,12)</sup>。また、血清セレン値の低下と負のセレンバランスは外傷後の第一週目に発生することが明らかにされているが、このような状況下でセレン (500  $\mu\text{g}/\text{day}$ ) を投与することにより外傷により誘発される甲状腺機能低下状態 ( $\text{T}_3$  および  $\text{T}_4$  の低下) が正常化することも報告されている<sup>13)</sup>。したがって、集中治療室の患者には早期のセレンの補充療法が行われるべきであると考ええる。さらに、ビタミンの項で述べたごとく、セレンの欠乏状態はビタミン E の代謝を高度に亢進させ、ビタミン E 欠乏状態を惹起させるなど種々の合併症の連鎖を起こす可能性があり、注意すべきである。以上のように、セレン欠乏症は救急・集中治療で最も重要な問題と位置づけられているため以下に解説する。

### [セレン欠乏症の臨床]

#### a) セレンの供給源

セレンの供給源は通常食物であり、食物連鎖により供給される。セレンの良い供給源は、魚介類、肉類(赤身肉)、内臓(レバーなど)、そして穀類である。しかし、穀類中のセレンは製粉過程で失われるため製粉でないかたちで摂取することが望ましい。野菜や果

◆集中治療室の患者は、入室時にすでに血清セレン濃度が低下していることが多く注意が必要である。

◆血清セレン値と敗血症の罹患率および死亡率は逆相関する。

◆セレンの補充療法は、全身の炎症性反応、敗血症および多臓器不全に対して有効である。

実類のセレン含有量は土壌のセレンの含有量により変化するため、良い供給源とはいえない。また、集中治療を必要とする患者では経口摂取が不能なため、経腸的あるいは経静脈的ルートよりセレンを供給しなければならない。しかし、通常の TPN でもセレン欠乏症が起こる可能性があるが<sup>14)</sup>、集中治療下の患者では上述のように早期から急速にセレン欠乏症が発生するため、積極的なセレンの投与が必要になる。

#### b) セレンの必要量

セレンの一日所要量は国際的には  $50 \sim 200 \mu\text{g/day}$  とされているが、本邦では成人男性  $60 \mu\text{g/day}$ 、そして成人女性  $45 \mu\text{g/day}$  が一日所要量の参考値として提示されている。また、許容上限摂取量は  $250 \mu\text{g/day}$  とされているが、上述のように集中治療下ではセレンの必要量が増加するため、欧米からの報告のごとく  $500 \mu\text{g/day}$  のように大量投与が必要とする考えもある<sup>13)</sup>。血漿セレンとグルタチオンパーオキシダーゼ活性などをモニターしながら至適投与量を決定すべきであろう。

#### c) セレンの代謝および生理作用

セレンは無機塩の形で吸収が悪く、有機型のセレンが最も吸収されやすい。したがって、経腸的にセレンを投与する場合には亜セレン酸が使用される。セレンの吸収率は十二指腸が最も高く、 $62 \sim 80\%$  の範囲で変動する。また、セレンの通常の排泄経路は糞便と尿である。セレンを最も多く含有する臓器は肝臓および腎臓であり、次いで筋肉、皮膚そして爪が高濃度のセレンを貯留している。セレンには多くの生理作用があるが、最もよく知られた機能はグルタチオンパーオキシダーゼの補助因子としての働きであり、このグルタチオンパーオキシダーゼは細胞膜の酸化障害を防ぐ作用を有している。また、重金属と複合体を作り、カドミウムや水銀中毒を防ぐ作用もある。

#### d) セレンのアセスメント

血清セレンの正常値は  $0.1 \sim 0.34 \mu\text{g/ml}$  とされている。しかし、血清セレン値の低下は組織内セレンの低下と必ずしも相関せず、体内貯蔵量を推測することが困難である。また、血清セレンのほとんどがタンパク質に結合するため低タンパク症では見かけ上低下する。一方、赤血球は大量にセレンを含有しているため溶血は血清値を上昇させる。さらに、食事の変化によっても反応するなど多くの問題が存在するため、血清セレン値の解釈は必ずしも容易でない。

#### e) セレン欠乏症の診断のポイント

上記のように、セレンの体内貯蔵量を評価することが困難な

◆集中治療下の患者では早期から急速にセレン欠乏症が発生するため積極的なセレンの投与が必要である。

◆重篤な患者ではセレンの必要量が増加するため大量投与( $500 \mu\text{g/day}$ )が必要とする考えもある。

◆セレン欠乏症は拡張型心筋症を発生させる。

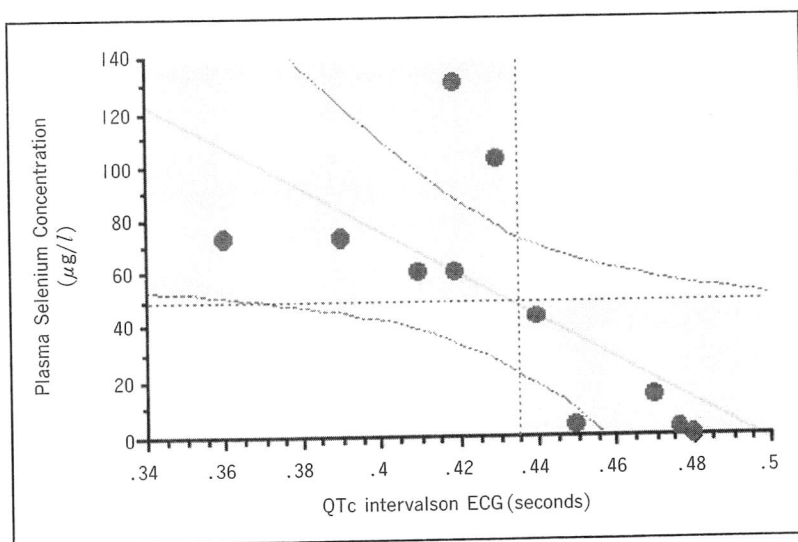


図1 血清セレン濃度と心電図 QTc インターバルの関係

め、臨床経過よりセレン欠乏症を推測することが重要であろう。筆者らの検討では、クローン病患者を長期にわたり TPN または経腸栄養剤のみで治療すると、高率にセレン欠乏症が起こることが明らかになっている。すなわち、クローン病患者でセレン欠乏による拡張型心筋症の発生を経験しており、注意が必要である。また、心筋症の発症前駆症状として頻脈が発生することが多いことが明らかになっており、心拍数をモニターすることがセレン欠乏症の早期発見に有用であろう。さらに、筆者らは図1で示すごとく、血清セレン濃度と心電図での QTc インターバル(補正した QT インターバル)の延長が相関することを見いだしており、心筋症の早期発見に有用であると考ええる。さらに、セレン欠乏症では発育障害、筋肉痛や溶血が発生することも知られており、これらの発生の有無をモニターすることが早期診断のポイントとなる。しかし、上述のごとく集中治療室に入った時点ですでにセレン欠乏症が発生しているとの報告にあるごとく、集中治療下では栄養療法と並行して積極的なセレン投与が必要と考えてモニターすることが重要である。

#### f) セレン欠乏症の治療

亜セレン酸を経口または経静脈的に投与することにより欠乏症の治療が可能である。欠乏状態の程度により、また消化管からの喪失の状態により投与量は異なるが、1日あたり 100~200  $\mu\text{g}$  が目安である。また、消化管が利用できない患者では経静脈的な投与が選択されるが、集中治療下ではその投与量が上述のごとく大量投与(500  $\mu\text{g}/\text{day}$ )が必要との考えもあり<sup>13)</sup>、今後の検討が必要である。

- ◆セレン欠乏症による心筋症発症の前駆症状として頻脈が重要であり心拍数のモニターが推奨される。
- ◆セレン欠乏症では心電図の QTc インターバル(補正した QT インターバル)が延長する。
- ◆セレン欠乏症では発育障害、筋肉痛や溶血が発生する。
- ◆セレン欠乏症の治療には亜セレン酸の投与が有効である。

一方、食事摂取でセレン欠乏症は速やかに解消または予防できるため、出来るかぎり早期より経口摂取に移行させることが重要である。

## おわりに

救急・集中治療を必要とする患者ではカタボリズムが高度に亢進しているため、栄養療法を施行しているにもかかわらず種々の欠乏症が発生する。生命維持に重要なビタミン類や微量元素も例外ではなく、ビタミン類ではA、C、そしてEの欠乏症が発生しやすく、またミネラルでは亜鉛、セレンそしてマグネシウムの欠乏症が発生しやすい。これらの欠乏症は予想以上に急速に、また高度に発生し、患者の予後を悪化させるため早期発見による早期治療が必要である。しかし、血中濃度と組織濃度が必ずしも一致しないことが問題であり、早期診断が必ずしも容易ではない。したがって、NSTのメンバーが種々の角度からこれら欠乏症の有無をモニターすることが必要であり、その手助けとなる事項について総論的に解説した。

◆救急・集中治療を必要とする患者ではカタボリズムが高度に亢進しているためビタミン・微量元素の欠乏症が急速に発生する。

◆ビタミン・微量元素の欠乏症は重篤な合併症を発生させ患者の予後を悪化させる。

◆ビタミン・微量元素の欠乏症は早期発見・早期治療が重要であり、NSTによるモニターリングが望まれる。

## 文 献

- 1) DeBiasse MA, Wilmore DW : What is optimal nutritional support? New Horiz 2(2) : 122-130, 1994 (May)
- 2) Voerman BJ, Strack van Schijndel RJ, Groeneveld AB et al : Related Articles Effects of human growth hormone in critically ill nonseptic patients : results from a prospective, randomized, placebo-controlled trial. Crit Care Med 23(4) : 665-673, 1995 (Apr)
- 3) Andrews F, Griffiths R : Glutamine-enhanced nutrition in the critically ill patient. Hosp Med 63(3) : 144-147, 2002 (Mar)
- 4) Preiser JC, Van Gossum A, Berre J et al : Enteral feeding with a solution enriched with antioxidant vitamins A, C, and E enhances the resistance to oxidative stress. Crit Care Med 28(12) : 3828-3832, 2000 (Dec)
- 5) Story DA, Ronco C, Bellomo R : Trace element and vitamin concentrations and losses in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration. Crit Care Med 27(1) : 220-223, 1999 (Jan)
- 6) Seear M, Lockitch G, Jacobson B et al : Thiamine, riboflavin, and pyridoxine deficiencies in a population of critically ill children. J Pediatr 121(4) : 533-538, 1992 (Oct)
- 7) Geerlings SE, Rommes JH, van Toorn DW et al : Acute folate deficiency in a critically ill patient. Neth J Med 51(1) : 36-38, 1997 (Jul)
- 8) Beard ME, Hatipov CS, Hamer JW : Acute onset of folate deficiency in patients under intensive care. Crit Care Med 8(9) : 500-503, 1980 (Sep)
- 9) Hawker FH, Stewart PM, Snitch PJ : Effects of acute illness on

- selenium homeostasis. Crit Care Med 18(4) : 442-446, 1990 (Apr)
- 10) Berger MM, Lemarchand-Beraud T, Cavadini C et al : Relations between the selenium status and the low T3 syndrome after major trauma. Intensive Care Med 22(6) : 575-581, 1996 (Jun)
  - 11) Gartner R, Angstwurm M : Significance of selenium in intensive care medicine. Clinical studies of patients with SIRS/sepsis syndrome. Med Klin 94 (Suppl 3) : 54-57, 1999 (Oct 15)
  - 12) Forceville X, Vitoux D, Gauzit R et al : Related Articles Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. Crit Care Med 26(9) : 1536-1544, 1998 (Sep)
  - 13) Berger MM, Reymond MJ, Shenkin A et al : Influence of selenium supplements on the post-traumatic alterations of the thyroid axis : a placebo-controlled trial. Intensive Care Med 27(1) : 91-100, 2001 (Jan)
  - 14) van Rij AM et al : Selenium deficiency in total parenteral nutrition. Am J Clin Nutr 32 : 2076, 1979

臨床に役立つ

第2版

好評発売中

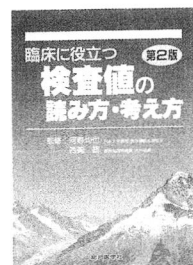
# 検査値の 読み方・考え方

◆A5判

◆320頁

◆定価(本体4,600円+税)

[監修] 河野均也(日本大学教授 臨床病理学) 西崎 統(聖路加国際病院 内科医長)



## 目次

- I. 基準値と正常値
- II. 検体の採取と取扱, 保存
- III. 検査の考え方
- IV. 検査値の読み方
  1. 尿検査 2. 糞便検査 3. 血液一般検査 4. 血液生化学検査 5. 酵素検査
  6. アイソザイム 7. ホルモン検査 8. 腫瘍マーカー 9. 免疫血清学検査
- V. 基準値一覧表

 総合医学社

〒101-0061 東京都千代田区三崎町1-1-4 MK88ビル  
TEL 03(3219)2920 FAX 03(3219)0410 <http://www.sogo-igaku.co.jp>