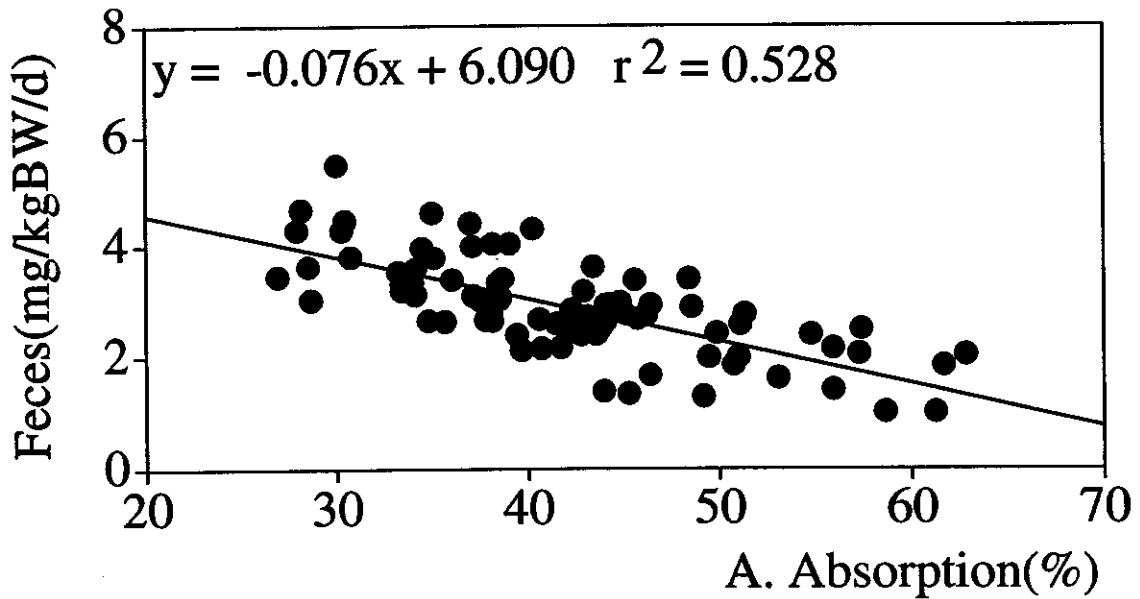


図3. マグネシウムの出納と有意な相関を示した指標(n=86)
 マグネシウムの出納と(1)見かけの吸収量、および、
 (2)見かけの吸収率は有意な正の相関を示した。Mgの
 出納は摂取量そのものより、吸収量に依存し、見かけの吸
 収率が貢献すると示唆される。

(1) Relation between feces and absorption(%)



(2) Relation between absorption and urine

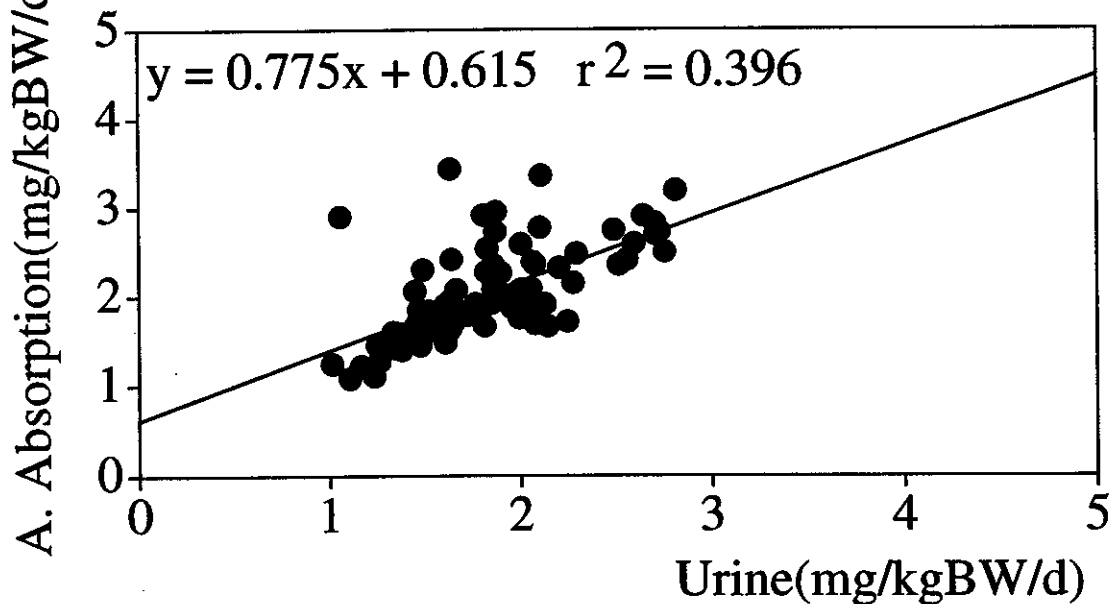


図5. 他の指標の相関

- (1) 糞中排泄量と見かけの吸収率 (%)
- (2) 見かけの吸収量と尿中排泄量

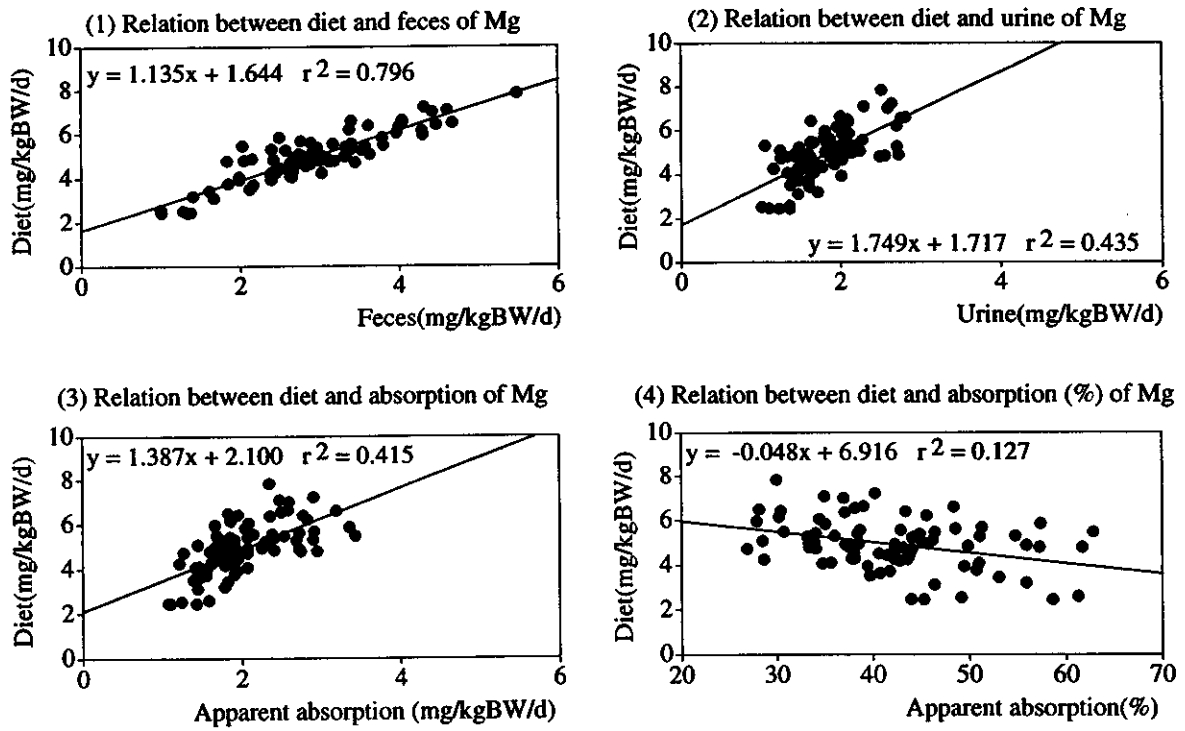


図4. 食事によるMgの摂取量と他の出納因子との関係(n=86)

平成 12 年度厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

生活習慣に起因する疾病の、生活習慣改善による
一次予防確立のための運動・栄養・疲労回復の相互作用に関する総合的研究

カリウム摂取と生活習慣病改善

鈴木 裕一 静岡県立大学食品栄養科学部栄養学科教授

研究要旨

【目的】私たちは食事によって、1 日約 70mmol のカリウムを摂取している。これは細胞外液中に存在するカリウムとほぼ同量であり、生体は食後にカリウムの濃度が上昇しないように速やかに処理しなければならない。摂取したカリウムは小腸で吸収され、門脈、肝臓を経て、体循環に入る。その結果、血中カリウム濃度が上昇し遠位尿細管が刺激され、カリウムの排泄が促進される。また、血中にアルドステロンが分泌され、尿細管に作用してカリウムが排泄される。しかし、肝門脈領域にカリウムセンサーがあり、血中カリウム濃度が上昇せずに尿中へのカリウム排泄が促進される「予測制御」が存在することも考えられている。そこで、投与量、投与方法を変えてカリウムを投与し、それらの結果を比較することで「予測制御」機序が存在するか否か検討した。

【方法】被験者にカリウムを経口もしくは静脈投与し、血清中カリウム濃度およびナトリウム濃度、尿中カリウム、ナトリウムおよび塩素排泄量、尿中クレアチニン排泄量を経時的に測定した。また、カリウム代謝に関わるホルモンを測定した。

【結果】カリウム投与によって、血中カリウム濃度が上昇した。血中アルドステロン濃度はカリウム投与後有意に上昇したが、血中インスリン、カテコールアミン（アドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミン）濃度、尿中 cGMP 排泄量は明らかな変化を示さなかった。尿中カリウム排泄量は、カリウム投与後速やかに増加した。このカリウム排泄増加量はカリウム投与量に応じて大きくなった。またカリウム排泄増加と同時にナトリウム排泄量、塩素排泄量も増加した。静脈および経口からのカリウム投与の比較においては、投与後の血中カリウム濃度上昇、尿中カリウム、ナトリウムおよび塩素の排泄に増加に関して、両者に大きな差がなかった。

【結論】低量のカリウム投与でも速やかに血中カリウム濃度が上昇し、尿中へのカリウム、ナトリウムおよび塩素排泄が同時に亢進されることがわかった。この研究では、血中カリウム濃度が上昇せずに尿中へのカリウムが排泄される現象はみられず、またカリウム摂取後の速やかなカリウム排泄において、消化管が何らかの役割をはたしているという証拠も得られなかった。

A. 研究目的

日本では、カリウムの一日所要量を 2,000 mg (50 mmol) としているが、高血圧予防の観点から 3,500 mg (90 mmol)

の摂取が推奨されている¹⁾。カリウムの摂取不足が高血圧を引き起こし、カリウムの高摂取が血圧を低下させることが、

これまで多くの研究で示されてきた^{2~11)}。その機序を明らかにし、より効果的なカリウム摂取法を見いだすことは重要な課題である。

カリウムはあらゆる食品、特に果物や野菜に多く含まれている。私たちは1日約70 mmol のカリウムイオンを食事から摂取している¹⁾。仮に、1回の食事で40 mmol のカリウムを摂取し、全量を吸収して体液中に均一に分散したとすれば、体重60 kgのヒトならば体液中のカリウム濃度が1 mEq/L 以上上昇してしまうことになる。つまり、生体では食後にカリウムイオンの濃度が上昇しないように速やかに処理されなければならないのである。

摂取したカリウムは、主に小腸で吸収され、門脈、肝臓を経て、体循環に入る¹²⁾。その結果、血中カリウム濃度が上昇し、これが遠位尿細管を直接刺激して、尿中へのカリウム排泄が促進される。また、アルドステロンが分泌され、これが腎臓からのカリウム排泄を促し、急激な血中カリウム濃度上昇は起こらないようになっている^{13,14)}。

ところが、カリウムを投与しても血中カリウム濃度およびアルドステロン濃度に変化せず、尿中へのカリウム排泄が促されたという報告が、ヒト、ラット、イヌ、ヒツジであった^{15~19)}。そのカリウム排泄の機序として、消化管、門脈もしくは肝臓にカリウムを察知するセンサーが存在し、体循環へカリウムが移行する前に、何らかの反射を介してカリウム利尿が促進されるという、「予測制御」と呼ばれるような機序の存在が示唆されている²⁰⁾。

本研究の目的は、カリウム投与後の血液中および尿中の電解質変化を測定することにより、カリウム摂取後の電解質代謝変化を詳細に検討し、高血圧予防への根拠を与えようとするものである。

はじめに、「カリウム経口投与における血中および尿中の電解質変化とホルモンレベルの変化」で、カリウム経口投与

後の生体の変化を観察する実験を行った。この実験では、カリウム投与後に血中カリウム濃度がどのように変化するのか、また尿中へのカリウム排泄はどのくらい速やかに起こるのか、ナトリウム、塩素の排泄量は変化するのか、検討した。さらに、カリウム代謝に関わるホルモン(カテコールアミン、インスリン、アドレナリン)を測定し、これらの反応がどのような機序で起こるのか検討した。また、カリウム投与による酸塩基平衡の変化をみるために血液pHを測定した。

次に、「様々な用量のカリウム経口投与における比較」では、投与するカリウムの量を4種類設け、比較した。また、クエン酸カリウムの形でカリウム投与を行っているのでクエン酸の影響をみるためのクエン酸ナトリウム投与処理区も設けた。

最後に、「静脈および経口からのカリウム投与の比較」では、消化管がカリウム代謝に及ぼす影響を検討するために、血中に直接カリウムを投与する場合(静脈投与)と消化管を経て投与する場合(経口投与)の2処理区を設け、比較検討した。

B. 実験方法

カリウム投与による反応をみるための実験として「カリウム経口投与における血中および尿中の電解質変化とホルモンレベルの変化」、カリウム投与量における反応の差異とクエン酸の影響をみるための実験として「様々な用量のカリウム経口投与における比較」、血中に直接カリウムを投与する場合(静脈投与)と消化管を経て投与する場合(経口投与)の差異を検討する実験として「静脈および経口からのカリウム投与の比較」、の3実験を行った。

1. カリウム経口投与における血中および尿中の電解質変化とホルモンレベ

ルの変化

1.1. 被験者

健康な女性 5 人を対象に、実験を行った (Table. 1-1)。

Table. 1-1 被験者の年齢、体重、身長および体表面積

	平均±標準誤差	範囲
年齢 (歳)	22.6±0.75	21-25
体重 (kg)	50.1±4.23	34.5-57
身長 (cm)	159.0±1.99	151.4-160.9
体表面積 (m ²) ¹	1.46±0.06	1.26-1.57

$$^1 \text{体表面積 (m}^2\text{)} = \text{体重 (kg)}^{0.427} \times \text{身長 (m)}^{0.718} \times 0.007249$$

1.2. 実験方法

被験者は実験前夜の 9 時以降絶食し、自由飲水とした。

実験は翌朝の 9 時から開始した。実験開始前に、採血のために前腕の静脈内に留置針を挿入し、凝血しないようヘパリン (ヘパリンナトリウム N 「シミズ」：清水製薬) 10 単位 / ml の生理食塩水 (大塚生食注：大塚製薬) が入ったシリンジを取り付け、留置針の先までその溶液で満たした。排尿後、予備期間 30 分を設け、その後実験を開始した。実験は 4 時間半行った。

1.2.1. 飲水と採尿について

尿量を保つために、30 分毎に飲水した。

体表面積 (m²) あたり 100 ml の蒸留水を飲み、その 30 分後に尿を全量採取した。その後直ちに、体表面積 (m²) あたり 100 ml の蒸留水を飲んだ。これを実験終了まで行った。

1.2.2. 採血および血圧測定について

ヘパリン入りのシリンジを用いて、採血をした。はじめの採血は、実験開始から 15 分後に行った。その後は、実験開始後 105 分まで 30 分毎に採血した。実験開始後 105 分から 225 分後までは、15 分毎に採血した。それ以降は、30 分毎に採血した。採血量は、一回につき 5 ml で

あるが、ホルモンと血液 pH を測定した 3 点 (実験開始後 75 分、150 分、210 分) はさらに 7 ml 採血した。

また、血圧測定は採血の直前に行った。

1.2.3. カリウム投与

カリウム投与は、実験開始から 100 分後に行った。カリウムは体表面積 (m²) あたり、15 mmol 投与した (Table. 1-2)。投与カリウムは、クエン酸 3 カリウム 1 水和物を使用した。クエン酸 3 カリウム 1 水和物は蒸留水で溶解し、カリウム濃度で 1.15 M となるようにした。この水溶液は、アルカリ性であるから中和するためにクエン酸 1M を用いて中和した。また、カリウム特有の味を緩和するため、サッカリンを添加した。

Table. 1-2 体表面積 (m²) あたりのカリウム投与溶液

カリウム用量	15 mmol
カリウム濃度	1.15 M
蒸留水	13.0 ml
0.25 M サッカリン	0.26 ml
1M クエン酸	0.09 ml

2. 様々な用量のカリウム経口投与における比較

2.1. 被検者

健康な成人 5 人 (男性 3 人、女性 2 人) で、実験を行った (Table. 2-1)。

Table. 2-1 被験者の年齢、体重、身長および体表面積

	平均±標準誤差	範囲
年齢 (歳)	29.2±6.21	22-54
体重 (kg)	64.4±8.20	45-86
身長 (cm)	163.8±4.33	152-174
体表面積 (m ²) ²	1.65±0.12	1.36-1.96

$$^2 \text{体表面積 (m}^2\text{)} = \text{体重 (kg)}^{0.444} \times \text{身長 (m)}^{0.663} \times 0.008883$$

2.2. 実験方法

同一人で 4 処理区以上の実験に参加し、次の実験まで 1 週間以上の間隔をあけた。被験者は実験前夜の 9 時以降絶食し、

自由飲水とした。

実験は翌朝 9 時に開始した。実験開始前に、採血のために前腕の静脈内に留置針を挿入し、凝血しないようヘパリン（ヘパリンナトリウム N 「シミズ」：清水製薬）10 単位 / ml の生理食塩水（大塚生食注：大塚製薬）が入ったシリンジを取り付け、留置針の先までその溶液で満たした。排尿後、実験を開始した。実験は、6 時間行った。

2.2.1. 飲水と採尿について

尿量を保つために、30 分毎に飲水した。

体表面積 (m²) あたり 100 ml の蒸留水を飲み、その 30 分後に尿を全量採取した。その後直ちに、体表面積 (m²) あたり 100 ml の蒸留水を飲んだ。これを実験終了まで行った。

実験開始後 90 分のカリウム投与時のみ、カリウム溶液またはナトリウム溶液を投与し、蒸留水の飲水は行わなかった。

2.2.2. 採血について

ヘパリン入りのシリンジを用いて、採血をした。はじめの採血は、実験開始から 15 分後に行った。その後は、30 分毎に採血した。採血量は、一回につき 5 ml 採血した。

2.2.3. カリウム投与

カリウム投与は、実験開始から 90 分後に行った。投与カリウムは、クエン酸 3 カリウムを使用した。クエン酸 3 カリウムは蒸留水で溶解し、投与した。また、カリウム特有の味を緩和するため、サッカリンを添加した。

カリウムは体表面積 (m²) あたり、4、7.5、15、25 mmol 投与した。クエン酸の影響を考慮して、クエン酸ナトリウムを投与する対照区を設けた。対照区は、体表面積 (m²) あたり 25 mmol のナトリウムを、クエン酸 3 ナトリウム 2 水和物を蒸留水に溶解し、投与した。(Table. 2-2)。

Table. 2-2 各処理区の体表面積 (m²) あたりの投与溶液組成および被験者数

	4 mmol	7.5 mmol	15 mmol	25 mmol	対照区
カリウム (mmol)	4	7.5	15	25	0
ナトリウム (mmol)	0	0	0	0	25
蒸留水 (ml)	100	100	100	100	100
0.25 M サッカリン (ml)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
被験者数 (男/女)	2 (1/1)	5 (2/3)	5 (2/3)	5 (2/3)	4 (2/2)

3. 静脈および経口からのカリウム投与の比較

3.1. 被験者

健康な女性 5 人で、実験を行った (Table. 3-1)。

Table. 3-1 被験者の年齢、体重、身長および体表面積

	平均±標準誤差	範囲
年齢 (歳)	22.2±0.58	21-24
体重 (kg)	48.6±2.64	40.5-57
身長 (cm)	155.3±2.21	151.4-162.0
体表面積 (m ²) ^{*)}	1.42±0.05	1.29-1.57

^{*)}体表面積 (m²) =

$$\text{体重 (kg)}^{0.427} \times \text{身長 (m)}^{0.718} \times 0.007249$$

3.2. 実験方法

各被験者ともカリウム静脈投与、カリウム経口投与の2処理を行った。

被験者は実験前夜の9時以降絶食し、自由飲水とした。

実験は翌朝9時に開始した。実験開始前に、採血および点滴のために両前腕の静脈内に留置針を挿入し、凝血しないようヘパリン（ヘパリンナトリウムN「シミズ」；清水製薬）10単位/mlの生理食塩水（大塚生食注；大塚製薬）が入ったシリンジを取り付け、留置針の先までその溶液で満たした。排尿後、予備期間30分を設け、その後実験を開始した。実験は5時間行った。

3.2.1. 飲水と採尿について

尿量を保つために、30分毎に飲水した。

体表面積 (m²) あたり 100 ml の蒸留水を飲み、その30分後に尿を全量採取した。その後直ちに、体表面積 (m²) あたり 100 ml の蒸留水を飲んだ。これを実験終了まで行った。

ただし、カリウム投与期間は静脈投与および経口投与の溶液を飲み、蒸留水は飲まなかった。

3.2.2. 採血について

ヘパリン入りのシリンジを用いて、採血をした。はじめの採血は、実験開始から15分後に行った。その後は、30分毎に実験開始後90分まで採血した。実験開始後105分後から225分後までは、15分毎に採血した。それ以降は、30分毎に

採血した。採血量は、一回につき5ml採血した。

3.2.3. カリウム投与

カリウム投与は、実験開始から90分後に開始して60分続けた。

カリウムは体表面積 (m²) あたり、総量で15 mmol 投与した (Table. 3-2)。また、臨床で規定されている静脈投与液のカリウム濃度の上限 (40 mEq/L) およびカリウム投与速度の上限 (20 mEq/hr) 以下で、実験は行われた。

静脈投与処理区では、塩化カリウム (1モル塩化カリウム液「シミズ」；武田薬品) と生理食塩水 (生理食塩液「シミズ」；武田薬品) の混合し、それを輸液ポンプ (トップ輸液ポンプ: TOP-2200；トップ) を用い、前腕の静脈に60分かけて投与した。また、経口投与処理区と比較するために、サッカリンを加えた水溶液 (Table. 3-2) を10等分し、6分毎に飲んだ。

経口投与処理区では、塩化カリウム (1モル塩化カリウム液「シミズ」；武田薬品) を純水に溶解し、カリウム特有の味を緩和するためにサッカリンを添加した溶液を10等分し、6分毎に飲んだ。カリウム溶液の経口投与は、静脈投与速度に合わせて行った。また、静脈投与処理区と比較するために、生理食塩水を輸液ポンプ (トップ輸液ポンプ: TOP-2200；トップ) を用い、前腕の静脈に60分かけて投与した。

Table. 3-2 各処理区の体表面積 (m²) あたりの投与液組成

		静脈投与	経口投与
点滴	生理食塩水	240 ml	240 ml
	1M KCl	10 ml	0 ml
経口投与液	純水	200 ml	200 ml
	1M KCl	0 ml	10 ml
	0.25M サッカリン	1 ml	1 ml

4. 測定

4.1. 血清中ナトリウムおよびカリウム濃度

採血した血液は、室温、2500 rpm で遠心分離し、フィブリンを除いて、血清を分離した。血清は測定まで-20℃で凍結保存した。血清を 15 mM LiCl 溶液で 200 倍に希釈し、炎光光度計 (flame photometer : CORNING 455 ; CIBA-CORNING) にてナトリウムとカリウムの濃度を測定した。

4.2. 尿中ナトリウム、カリウムおよびクロライド排泄量

尿は、測定まで-20℃で凍結保存した。尿中ナトリウムおよびカリウム濃度は、尿を 15 mM LiCl 溶液で 200 倍に希釈し、炎光光度計 (flame photometer : CORNING 455 ; CIBA-CORNING) にて測定した。

尿中クロライド濃度は、イオン電極 (CL-555 ; 東亜) にて測定し、イオンメーター (IM-5S ; 東亜) で検出した。

それぞれの排泄量は、測定で得た濃度と尿量から算出し、体表面積 (m²) あたり 1 分間の排泄量で表した。

4.3. ホルモンなど

4.3.1. 血漿中カテコールアミン濃度

採血後、速やかに血液を EDTA-2Na 入りのスピッツに分注し、4℃、3000 rpm、10 分で遠心分離し、血漿を得た。分離した血漿は測定まで-20℃で凍結保存した。

血漿中のカテコールアミン濃度は、アドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミンの 3 分画を HPLC (東ソー、日立製作所、カラム: TSK Procolumn CA1, TSK Procolumn CA2 ; 東ソー、Wakosil-II5C18 RS 4.6φ×150 mm ; 和光純薬、蛍光強度 (DPE 反応) を測定) を用い、測定した。

4.3.2. 血清中インスリン濃度

採血後、25℃、2500 rpm で遠心分離し、血清を得た。分離した血清は測定まで-20℃で保存した。

血清中のインスリン濃度は、2 ステップサンドイッチエンザイムイムノアッセイ法 (LS 試薬 '栄研' インスリン ; 栄研化学) を用い、化学発光免疫測定装置 (全自動化学発光免疫測定装置 : BCS600 ; コロナ電気) で測定した。

4.3.3. 血漿中アルドステロン濃度

採血後、速やかに血液を EDTA-2Na 入りのスピッツに分注し、4℃に冷やした遠心分離器を用い、3000 rpm、10 分で血漿を分離した。分離した血漿は測定まで-20℃で凍結保存した。

血漿中のアルドステロン濃度は、ラジオイムノアッセイ固相法 (スパック-S アルドステロンキット ; テイエフビー) を用い、γ-カウンター (ARC-950 ; アロカ、WALLAC 1460SRL ; ファルマシア) で測定した。

4.3.4. 尿中 cGMP 排泄量

尿は、測定まで-20℃で保存した。

尿中の cGMP 濃度は、ラジオイムノアッセイ DCC 法 (YAMASA Cyclic GMP Assay Kit ; ヤマサ醤油) を用い、γ-カウンター (ARC-950 ; アロカ) で測定した。

尿中への cGMP 排泄量は、測定で得た濃度と尿量から算出し、体表面積 (m²) あたり 1 分間の排泄量で表した。

4.4. 血圧

血圧は、手首式自動血圧計 (オムロン デジタル自動血圧計 : HEM-609 ファジイ ; オムロン) を用いて測定した。

5. 統計解析

値は平均値 (Mean) ± 標準誤差 (SE)、被験者数は n で表した。統計学的検定には分散分析 (Post-hoc test, Dunnett) を用い、カリウム投与前の値 (投与前の 2 回の平均値) とカリウム投与後の値を比較した。P<0.05 を有意差とし、* で示した。

6. 被験者への倫理的配慮

被験者に対しては十分な倫理的配慮を行い、問題ないと考えられる。即ち、全ての実験はヘルシンキ宣言の精神に則り行った。実験の前に、被験者に対してカリウムの生理作用、安全性と危険性および実験の目的と方法について説明した。また、実験への参加および実験途中での中止が本人の自由意思であることを説明し、その上で同意書の提出を得た。実験は医師の監視下のもとに実施した。

C. 研究結果

1. カリウム経口投与における血中および尿中の電解質変化とホルモンレベルの変化

この実験では、カリウムを経口投与することによって血液中的カリウム濃度がどのように変化するのか、また尿中へのカリウム排泄は経口投与からどのくらいで起こるのか、それは血液中的カリウム濃度と関係があるのか検討した。そして、カリウム代謝に関わる主要なホルモン濃度を測定し、この実験で見られた反応がどのような機序によって起こるのか、検討した。

1.1. 血清中ナトリウム (Na^+) およびカリウム (K^+) 濃度

血清中 Na^+ 濃度は、投与前後で大きな差は見られなかった。

血清中 K^+ 濃度は、投与後速やかに上昇しはじめ、投与から 20 分で有意に高くなった (Fig. 1)。また、投与後 35 分で最大となり、その後は低下し続け、投与後 80 分でおおよそ投与前の値まで低下した。

1.2. 尿中ナトリウム (Na^+)、カリウム (K^+) および塩素 (Cl^-) 排泄量

尿中への Na^+ 排泄量は、カリウム投与後上昇しはじめ、投与後 35 分で最大となった (Fig. 2)。その後は速やかに低下し、投与後 95 分でおおよそ投与前の値に

戻った。

尿中への K^+ 排泄量は、カリウム投与後上昇しはじめ、投与後 35 分で最大となった。その後は徐々に低下し、投与後 155 分でおおよそカリウム投与前の値に戻った。

尿中への Cl^- 排泄量は、カリウム投与後上昇しはじめ、投与後 35 分で最大となった。その後は低下し、投与後 125 分でおおよそ投与前の値に戻った。

即ち、尿中の Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- の排泄量は同時に上昇したが、その後 K^+ 排泄量は Na^+ および Cl^- 排泄量よりも緩やかに低下した。

1.3. ホルモンなど

1.3.1. 血漿中カテコールアミン

血漿中カテコールアミン濃度 (アドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミン) は、カリウム投与前後で大きな変化は見られなかった。

1.3.2. 血清中インシュリン

血清中インシュリン濃度は、カリウム投与前と比べ、投与後 50 分ではほとんど変化が見られなかったが、投与後 110 分で有意に低下した。

1.3.3. 血漿中アルドステロン

血漿中アルドステロン濃度は、カリウム投与前と比べ、投与後 50 分で有意に上昇したが、投与後 110 分にはおおよそ投与前の値に戻った。

1.3.4. 尿中 cGMP 排泄量

尿中への cGMP 排泄量は、カリウム投与前後で大きな変化は見られなかった。

1.4. 血圧

血圧は、最大血圧、最小血圧ともにカリウム投与前後で変化は見られなかった。

2. 様々な用量のカリウム経口投与における比較

この実験では、カリウムの投与量の多

少によって、血中カリウム濃度変化に差が見られるかどうか、また尿中へのカリウム、ナトリウム、塩素排泄量と排泄されるまでの時間に違いが生じるかどうかを検討した。そして、クエン酸ナトリウムを投与する対照区を加え、クエン酸投与の影響およびナトリウム投与の影響を検討した。

2.1. 血清中ナトリウム (Na^+) およびカリウム (K^+) 濃度

血清中 Na^+ 濃度は、カリウム投与前後でほとんど変化が見られなかった。また、対照区のナトリウム投与でも投与前後でほとんど変化が見られなかった。

血清中 K^+ 濃度は、いずれもカリウム投与後 15 分で上昇しはじめ、投与後 45 分でピークになった。その後は低下し、徐々にカリウム投与前の値にもどった。また、血清中 K^+ 濃度のピーク値と投与前の値に戻るまでの時間は、カリウム投与量が大きいほど高くなる傾向がみられた。一方、対照区のナトリウム投与では、血清中 K^+ 濃度はほとんど変化が見られなかった。

2.2. 尿中ナトリウム (Na^+)、カリウム (K^+) および塩素 (Cl^-) 排泄量

尿中 K^+ 排泄量は、カリウム投与後上昇し、カリウム投与後 45 分には最大になった。その後は徐々に低下し、実験終了までにはカリウム投与前の値に戻った。カリウム投与量が大きいほど、尿中 K^+ 排泄量が投与前の値に戻るまで時間がかかった。また、尿中 Na^+ および Cl^- 排泄量も、 K^+ 排泄量と同様に上昇し、そして徐々に低下していった。尿中 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 排泄量のピーク値は、カリウム投与量が大きいほど高くなる傾向が見られた。

対照区のナトリウム投与では、尿中 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 排泄量ともに投与の前後で明確な変化は見られなかった。

2.3. 血清中カリウム濃度上昇量と尿中カリウム排泄上昇量の関係

低用量のカリウム摂取後に、血中のカ

リウム濃度上昇なしに尿中 K^+ 排泄が起こっているか否か、上記の結果をもとに検討した。

カリウム投与前 2 点の血清中カリウム濃度および尿中カリウム排泄量を平均し (基線)、投与後の血清中カリウム濃度、尿中カリウム排泄量の最大値から基線を引いたものをグラフに示した (Fig. 3)。

血清中カリウム濃度が高いほど、尿中カリウム排泄量が増加する傾向がみられた。血清中カリウム濃度の上昇なしに、尿中カリウム排泄が増大することはなかった。

3. 静脈および経口からのカリウム投与の比較

この実験では、直接血中にカリウムを投与する「カリウム静脈投与」と消化管を経て投与する「カリウム経口投与」の 2 処理区を設け、カリウム代謝が消化管によってどのように制御されているかを検討した。

3.1. 血清中ナトリウムおよびカリウム濃度

血清中ナトリウム濃度は、カリウム投与開始後一時的に上昇し、その上昇は静脈投与が経口投与よりも速かった。

血清中カリウム濃度は、カリウム投与後上昇した (Fig. 4)。静脈投与では、カリウム投与開始後 15 分で有意に上昇し、カリウム投与終了後は大きく低下したが有意な上昇はカリウム投与終了後 60 分まで続いた。経口投与では、カリウム投与開始後 60 分で有意に上昇してカリウム投与終了後 60 分まで続き、その後緩やかに低下した。

3.2. 尿中ナトリウム (Na^+)、カリウム (K^+) および塩素 (Cl^-) 排泄量

尿中 Na^+ 、 K^+ および Cl^- 排泄量は、カリウム投与開始後上昇した (Fig. 5, Fig. 6, Fig. 7)。

尿中 Na^+ 排泄量は、静脈投与が経口投

与と比べカリウム投与開始後速やかに上昇し、カリウム投与開始後 15 分で有意な上昇を示した。そして、カリウム投与終了後速やかに低下した。経口投与は静脈投与より遅く増加し、カリウム投与開始後 45 分で有意に上昇し、カリウム投与終了後 45 分まで続いた。

尿中 K^+ 排泄量は、各処理区ともにカリウム投与開始から 45 分で有意に上昇し、それは上昇はカリウム投与終了後 45 分まで続いた。静脈投与と比べ経口投与では、尿中 K^+ 排泄量が緩やかに低下した。

尿中 Cl^- 排泄量は、静脈投与が経口投与と比べカリウム投与開始後速やかに上昇し、カリウム投与開始後 15 分で有意な上昇を示した。この上昇は、カリウム投与後 45 分まで続いた。経口投与は静脈投与より遅く増加し、カリウム投与開始後 45 分で有意な上昇を示し、カリウム投与終了後 45 分まで続いた。

経口投与では、各イオン排泄量とも静脈投与より遅く増加し、遅く低下した。

D. 考察

この研究では、カリウムを投与することによって起こる血中カリウム濃度の变化、尿中へのナトリウム、カリウム、塩素排泄量の変化、カリウム代謝に働くホルモンレベルの変化を検討した。また、投与方法および投与量を変えてカリウムを投与することにより、カリウム代謝に消化管が与える影響を検討した。

カリウム投与における血清中および尿中電解質変化について

本研究では、カリウムを投与することによって血清中カリウム濃度は有意に上昇した。様々な量、濃度、投与経路でカリウムを投与したが、いずれも血中カリウム濃度の上昇にともなったカリウム利尿が起こった。血中のカリウム濃度が上昇せずに、尿中へのカリウム排泄が促進されることはなかった。

カリウム排泄に消化管が及ぼす影響について

カリウムを静脈投与した場合と経口投与した場合を比較した実験では、血清中カリウム濃度の上昇、および尿中へのカリウム、ナトリウムおよび塩素排泄量の増加が静脈投与した場合でより速くみられた。しかし、それらの上昇量や時間経過に大きな差がみられなかった。

静脈へ直接カリウムを投与した場合と、消化管を経てカリウムを投与した場合に大きな差がみられなかったことから、カリウム排泄が消化管に影響を受けていることは考えられない。

血中カリウム濃度の上昇がみられずに尿中カリウム排泄量が増加する、「予測制御」はこの実験からは観察されなかった。しかし、ラットを用いた実験で門脈に存在する神経が「予測制御」に関わっていることを示唆する報告もある²⁰⁾。ヒトでも、カリウム投与後に血中カリウム濃度の上昇がみられずに尿中カリウム排泄量が増加したという報告がされている¹⁹⁾。この点に関しては、さらなる検討が必要であると思われる。

カリウム排泄のメカニズムについて

カリウム投与後、血中カリウム濃度は有意に上昇した。このことから、本研究でみられたカリウム投与後のカリウム利尿は、血中（体循環血液中）カリウム濃度上昇によるものであると考えられる。血中カリウム濃度の上昇が直接刺激になって、遠位尿細管からのカリウム分泌を引き起こすことは知られている²²⁾。

カリウムの代謝に関わるホルモンレベルの変化について

カテコールアミンは、はじめに α 受容体を介して肝臓からカリウムを放出し、その後 β 受容体を介して筋肉・肝臓・心筋へカリウムを取り込む。また、ドーパミンは糸球体ろ過量、腎臓の血流を増加し、カリウムおよびナトリウムの排泄を促す¹⁴⁾。

各人の血漿中アドレナリン濃度をみると、カリウム投与後 5 人中 4 人で上昇がみられたが、ノルアドレナリン濃度の上昇は 1 人のみにみられた。ドーパミンについては、カリウム投与後上昇がみられたのは 3 人であった。しかし総合してみると血漿中カテコールアミン濃度はカリウムの投与前後で有意な変化がみられなかった。

インスリンは筋肉・肝臓・赤血球などの細胞に作用して、細胞膜に存在する Na-K ATPase の活性を直接刺激して、細胞内へのカリウムの取り込みを促進する。血中カリウム濃度が 1.0~1.5 mEq/L 以上上昇すると、血中インスリンの濃度は 2~3 倍になるといわれている²³⁾。

各人の血清中インスリン濃度をみると、カリウム投与後に一時的な上昇がみられたのは 5 人中 2 人であった。しかし、今回の実験ではカリウム投与から 110 分には血清中インスリン濃度が全ての被検者で低下しており、カリウム投与前と比べると有意な低下になった。この実験では、血清中カリウム濃度が 1 mEq/L 以上上昇することがなかったので、カリウム投与後にインスリンが分泌されなかったことが考えられる。また、血清中インスリン濃度の有意な低下は、実験前夜からの絶食の影響も考えられる。

アルドステロンは、血中カリウム濃度が約 0.1meq/L 上昇しただけで分泌され、尿細管に直接作用して尿中へのカリウム排泄を促進する^{24~27)}。

血漿中アルドステロン濃度は、各人もカリウム投与後 50 分に上昇し、カリウム投与前の値と比べ有意な上昇を示した。そして、カリウム投与後 110 分には投与前の値に戻った。

この結果より、カリウム投与後のカリウム利尿はアルドステロンの影響が考えられる。しかし実験では、カリウム投与後尿中へカリウムおよびナトリウムが速やかに排泄されている。アルドステロンはカリウム排泄を促す一方、尿細管での

ナトリウム再吸収を促進するホルモンであり、アルドステロンが分泌されてからカリウム排泄に働きかけるまで、数時間を要するといわれている。アルドステロンの特性を考えると、この実験でみられた尿中へのカリウム排泄はアルドステロンだけでは説明できない²⁷⁾。

なお、カリウム投与から 1 時間以上経過すると、尿中カリウム排泄量に対する尿中ナトリウム排泄量の割合が低下してきた。これはアルドステロンの働きにより、尿細管でカリウム分泌とナトリウム再吸収が促されたためだと考えられる。

以上のことから、カリウム投与後すぐに起こるカリウム利尿については、アルドステロンとは別の機序を検討しなければならない。

ウログアニリン、グアニリンは尿量、カリウム、ナトリウムおよび塩素排泄量を増加させる。このペプチドは、受容体に結合すると cGMP が合成され、尿中へ cGMP が排泄される^{28~30)}。

各人の尿中 cGMP 排泄量の変化をみると、カリウム投与後に上昇したのは 5 人中 2 人であり、有意な上昇ではなかった。しかし、測定したのは cGMP であり、ウログアニリン、グアニリンの血中濃度および尿中排泄量を測定して検討しなければ、これらのペプチドがここで見られたカリウム利尿に関与している可能性を否定できない。

今回行ったホルモンの測定は、カリウム投与前、カリウム投与後 50 分、カリウム投与後 110 分の 3 点しか行っていない。この 3 点は、カリウム前の基線、血中カリウム濃度上昇が最大となる時点、血中カリウム濃度が低下してくる時点、を考えて選んだ。しかし、カリウム投与後 50 分では血中カリウム濃度が最大値を示した時点より後ろにずれている場合が多かった。

カリウム排泄とホルモンの関係を考察するには、さらに多くの時点でホルモン濃度を測定し、検討する必要があると思

われる。

尿中ナトリウムおよび塩素排泄増大

また、尿中カリウム排泄量増加と同時にナトリウム排泄量および塩素排泄量が増加した。これらのことは既に知られていることではあるが、この機序については今後検討しなければならない³¹⁾。なお、このナトリウムおよび塩素利尿は、ウログアニリンの影響も考えられる²⁹⁾。

食事に伴うカリウム摂取

本研究ではカリウム塩のみを投与したが、通常の食事としてカリウムが摂取された場合はどうであろうか？

ここに示した実験のうち、一番少ないカリウム投与量（体表面積（m²）あたり 7.5 mmol 投与）でも血清中カリウム濃度は有意に上昇し、それにともない尿中カリウム排泄量も有意に上昇した。この投与量は、体重 60 kg のヒトがトマトジュースを一本（200 ml）摂取するよりも少ないカリウム量であり、食事でこれ以上のカリウムを摂取することは常である。しかし、食事ではカリウムと同時に糖質が吸収され、インスリンの分泌が促されることが考えられる。インスリンは Na-K ATPase を活性化し、細胞内にカリウムを取り込む働きをする²⁸⁾。本研究のように水溶液のかたちでカリウム投与したときと比べ、血清中カリウム濃度の上昇は起こっていないのかもしれない。食事としてカリウムを摂取したとき、多量のカリウムの処理がどのように行われているのか、興味深い問題である。

カリウムと血圧の関係について

日本では、カリウムの一日所要量を 2,000 mg（50 mmol）としているが、高血圧予防の観点から 3,500 mg（90 mmol）の摂取が推奨されている¹⁾。カリウムの摂取不足が高血圧を引き起こし、カリウムの高摂取が血圧を低下させることが、これまで多くの研究で示されてきた^{2~11)}。

本研究では、カリウムの投与前後で血圧の変化がみられず、一時的なカリウム

摂取では血圧低下の効果がみられないことが分かった。カリウムの高血圧抑制効果は、持続的なカリウム錠剤投与や高カリウム食品の摂取でみられている^{2,3)}。

カリウムがどのようにして高血圧抑制効果を示すのか、具体的なメカニズムはまだ知られていない。しかし、カリウム投与後に尿中へのナトリウム排泄量が増加したことから、カリウム摂取がナトリウム代謝へ何らかの影響を与えていることが示唆される。このことは、カリウム摂取量が高血圧に関わっている原因の一つだと考えられる。

E. 結論

低量のカリウム投与でも速やかに血中カリウム濃度が上昇し、尿中へのカリウム、ナトリウムおよび塩素排泄が同時に亢進されることがわかった。この研究では、血中カリウム濃度が上昇せずに尿中へのカリウムが排泄される現象はみられず、またカリウム摂取後の速やかなカリウム排泄において、消化管が何らかの役割をはたしているという証拠も得られなかった。

F. 健康危険情報

カリウムと血圧の関係について

日本では、カリウムの一日所要量を 2,000 mg（50 mmol）としているが、高血圧予防の観点から 3,500 mg（90 mmol）の摂取が推奨されている¹⁾。カリウムの摂取不足が高血圧を引き起こし、カリウムの高摂取が血圧を低下させることが、これまで多くの研究で示されてきた^{2~11)}。

本研究では、カリウムの投与前後で血圧の変化がみられず、一時的なカリウム摂取では血圧低下の効果がみられないことが分かった。カリウムの高血圧抑制効果は、持続的なカリウム錠剤投与や高カリウム食品の摂取でみられている^{2,3)}。

効果を示すのか、具体的なメカニズムはまだ知られていない。しかし、カリウム投与後に尿中へのナトリウム排泄量が増加したことから、カリウム摂取がナトリウム代謝へ何らかの影響を与えていることが示唆される。このことは、カリウム摂取量が高血圧に関わっている原因の一つだと考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第 54 回日本栄養・食糧学会大会

2000 年 5 月 12 日～14 日

講演要旨集 pp108

「K 摂取後の血清中および尿中の電解質変化」

引用文献

- 1) 第六次改訂 日本人の栄養所要量 食事摂取基準, 健康・栄養情報研究会編, 第一出版, 東京, pp148-52, 2000.
- 2) Krishna GG, Miller E, Kapoor S.: Increased blood pressure during potassium depletion in normotensive men. *N Engl J Med.* 320(18): 1177-82. 1989.
- 3) Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N.: A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 336(16): 1117-24. 1997.
- 4) Tobian L.: Dietary sodium chloride and potassium have effects on the pathophysiology of hypertension in humans and animals. *Am J Clin Nutr.* 65(2 Suppl): 606S-611S. 1997.
- 5) Sacks FM, Willett WC, Smith A, Brown LE, Rosner B, Moore TJ.: Effect on blood pressure of potassium, calcium, and magnesium in women with low habitual intake. *Hypertension.* 31(1): 131-8. 1998.
- 6) Khaw KT, Barrett-Connor E.: The association between blood pressure, age, and dietary sodium and potassium: a population study. *Circulation.* 77(1): 53-61. 1988.
- 7) Cappuccio FP, MacGregor GA.: Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. *J Hypertens.* 9(5): 465-73. 1991.
- 8) Intersalt Cooperative Research Group.: Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ.* 297(6644): 319-28. 1988.
- 9) Tannen RL.: Effects of potassium on blood pressure control. *Ann Intern Med.* 98(5 Pt 2): 773-80. 1983.
- 10) Suter PM.: Potassium and hypertension. *Nutr Rev.* 56(5 Pt 1): 151-3. 1998.
- 11) The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med.* 157(21): 2413-46. 1997.
- 12) Agarwal R, Afzalpurkar R, Fordtran JS.: Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine. *Gastroenterology.* 107(2): 548-71, 1994.
- 13) Rabelink TJ, Koomans HA, Hene RJ, Dorhout Mees EJ.: Early and late adjustment to potassium loading in humans. *Kidney Int.* 38(5): 942-7. 1990.
- 14) Rosa RM, Epstein FH.: Extrarenal potassium metabolism. In: The Kidney. Third Edition, ed. Donald SW. Gerhard G., Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, sect. 57, Vol 2, pp1551-73, 2000.
- 15) Calo L, Borsatti A, Favaro S, Rabinowitz L.: Kaliuresis in normal subjects following oral potassium citrate intake without increased plasma potassium concentration. *Nephron.* 69(3): 253-8, 1995.
- 16) Rabinowitz L, Green DM, Sarason RL, Yamauchi H.: Homeostatic potassium excretion in fed and fasted sheep. *Am J Physiol.* 254(2 Pt 2): R357-80, 1988.
- 17) Rabinowitz L, Sarason RL, Yamauchi H, Yamanaka KK, Tzendzalian PA.: Time course of adaptation to altered K intake in rats and sheep. *Am J Physiol.* 247(4 Pt 2): F607-17. 1984.
- 18) Rabinowitz L, Berlin R, Yamauchi H.: Plasma potassium and diurnal cyclic potassium excretion in the rat. *Am J Physiol.* 253(6 Pt 2): F1178-81. 1987.
- 19) Rabinowitz L. Homeostatic regulation of potassium excretion. *J Hypertens.* 7(6): 433-42. 1989.

- 20) Rabinowitz L, Aizman RI: The central nervous system in potassium homeostasis. *Front Neuroendocrinol.* 14(1): 1-26. 1993.
- 21) Morita H, Fujiki N, Miyahara T, Lee K, Tanaka K.: Hepatoportal bumetanide-sensitive K⁺-sensor mechanism controls urinary K⁺excretion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 278(5): R1134-9. 2000.
- 22) Muto S.: Potassium Transport in the Mammalian Collecting Duct.; *Physiol Rev.* 81(1): 85-116. 2001.
- 23) Pablo PE, Ralph DA.: Clinical disorders of hyperkalemia. *In: The Kidney.* Third Edition, ed. Donald SW, Gerhard G., Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, sect. 60, Vol 2, pp1648-700, 2000.
- 24) 木山茂, 野々口博史, 富田公夫.: K, 酸塩基平衡の臨床. 丸茂文昭監修, 北岡健樹編集, 診断と治療社. 東京, pp1-14, 1998.
- 25) Rabinowitz L.: Aldosterone and renal potassium excretion. *Renal Physiol.* Basel 2: 229-243. 1979/80.
- 26) Spital A, Sterns RH.: Extrarenal potassium adaptation: the role of aldosterone. *Clin Sci.* 76(2):213-9. 1989.
- 27) Rabinowitz L.: Aldosterone and potassium homeostasis. *Kidney Int.* 49(6): 1738-42. 1996.
- 28) Forte LR, London RM, Krause WJ, Freeman RH.: Mechanisms of guanylin action via cyclic GMP in the kidney. *Annu Rev Physiol.* 62: 673-95. 2000.
- 29) Fonteles MC, Greenberg RN, Monteiro HS, Currie MG, Forte LR.: Natriuretic and kaliuretic activities of guanylin and uroguanylin in the isolated perfused rat kidney. *Am J Physiol.* 275(2 Pt 2): F191-7. 1998.
- 30) Forte LR, London RM, Freeman RH, Krause WJ.: Guanylin peptides: renal actions mediated by cyclic GMP. *Am J Physiol Renal Physiol.* 278(2): F180-91. 2000.
- 31) van Buren M, Rabelink AJ, Bijlsma JA, Koomans HA.: Natriuretic and kaliuretic response to potassium load: modulation by sodium intake. *Nephrol Dial Transplant.* 8(6): 495-500. 1993.

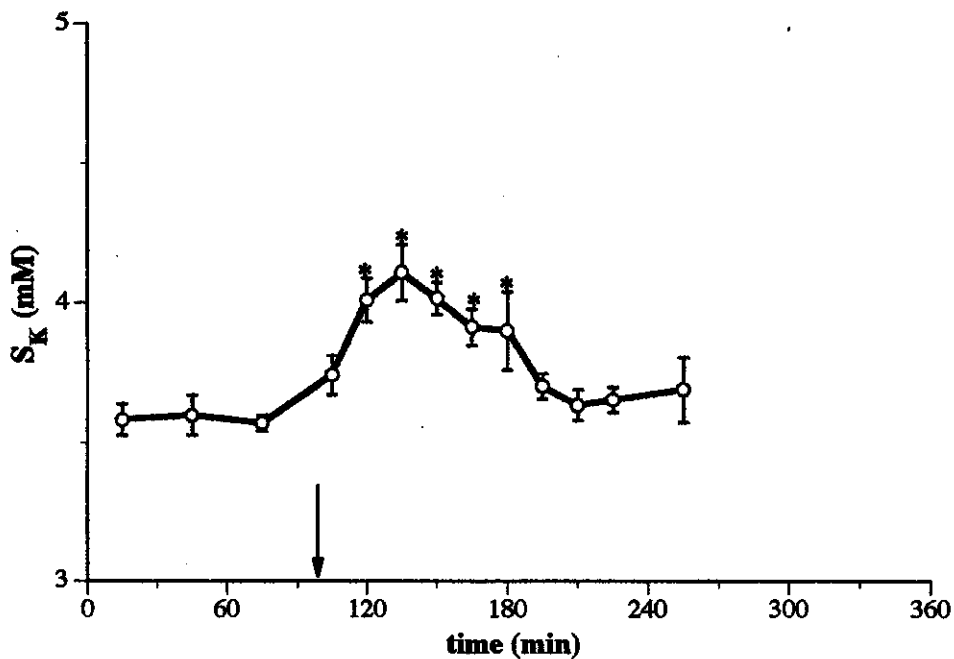


Fig.1 血清中カリウム濃度の経時的変化

血清中カリウム濃度の変化。値は、平均値±標準誤差。矢印は、カリウム投与時間を示す。
*は、投与前2点の平均と比較して有意であることを表す (p<0.05)。n=5

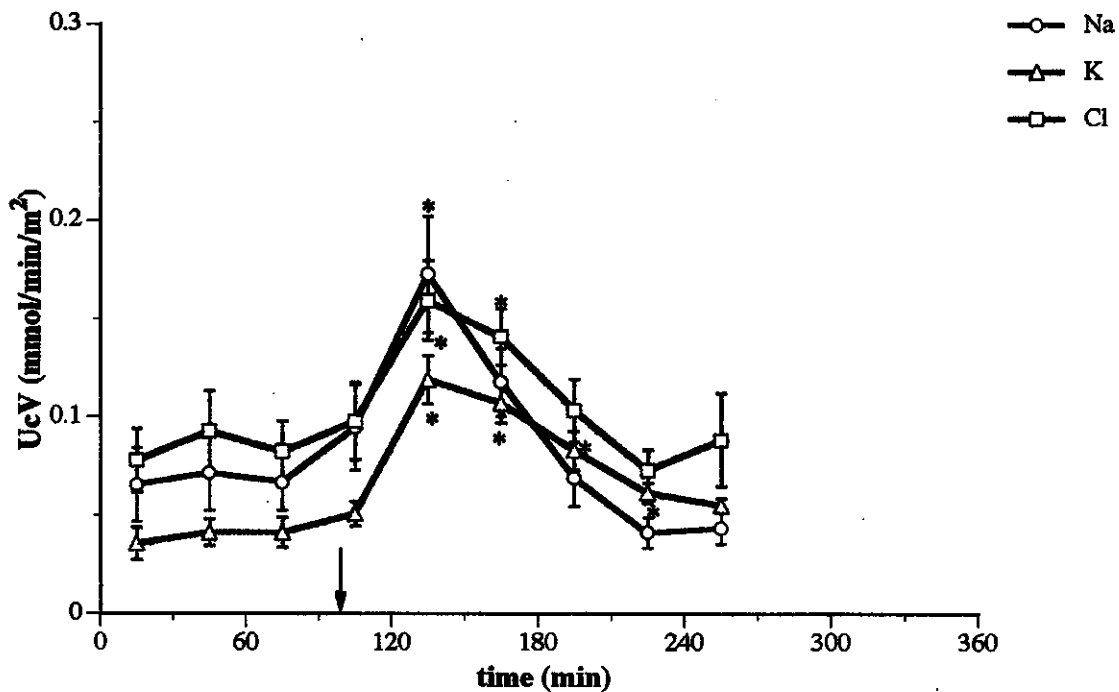


Fig.2 尿中ナトリウム、カリウム、塩素排泄量の経時的変化

体表面積 (m²) あたり1分間の尿中ナトリウム、カリウム、塩素排泄量の変化。
値は、平均値±標準誤差。矢印は、カリウム投与時間を示す。
*は、投与前2点の平均と比較して有意であることを表す (p<0.05)。n=5

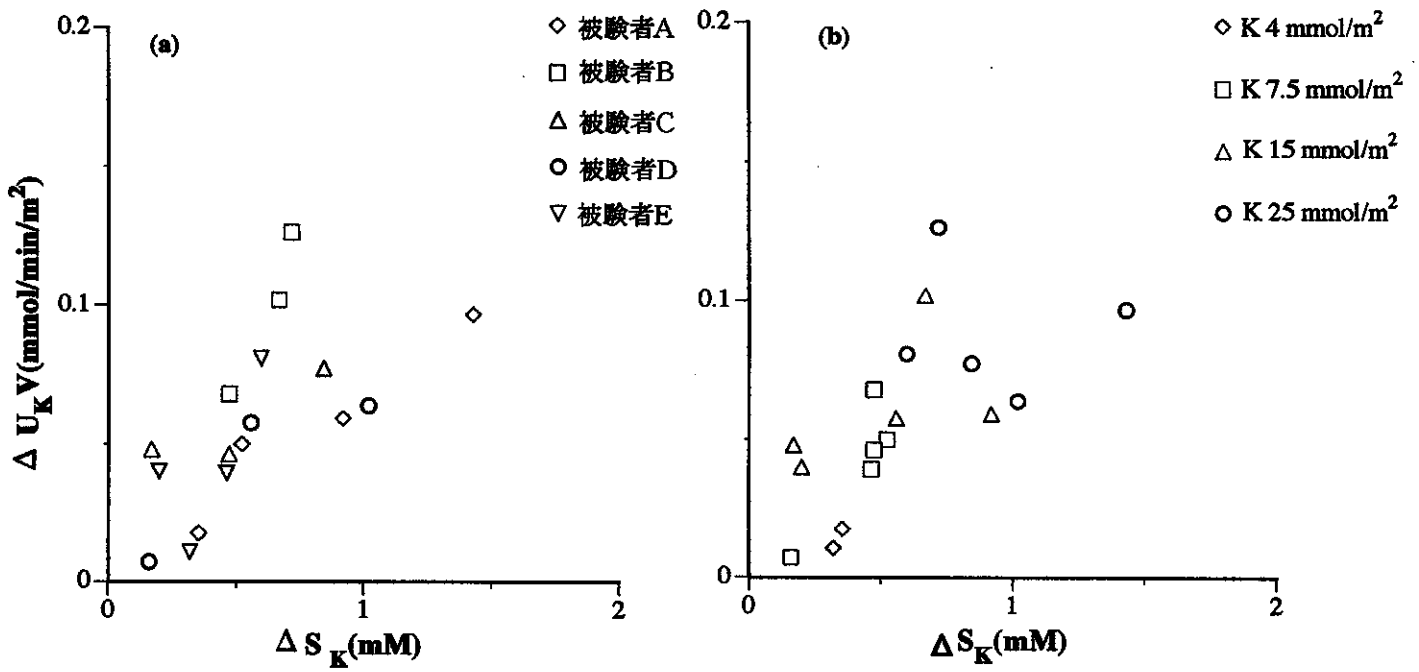


Fig.3 血清中カリウム濃度上昇量(ΔS_K)と尿中カリウム排泄上昇量(ΔU_{K_V})

X 軸は血清中カリウム濃度のピーク値から基線の血清中カリウム濃度を差し引き、 ΔS_K とした。
 Y 軸は尿中カリウム排泄量のピーク値から基線の尿中カリウム排泄量を差し引き、 ΔU_{K_V} とした。
 (a) は被験者各人について、(b) はカリウム投与量について示した。

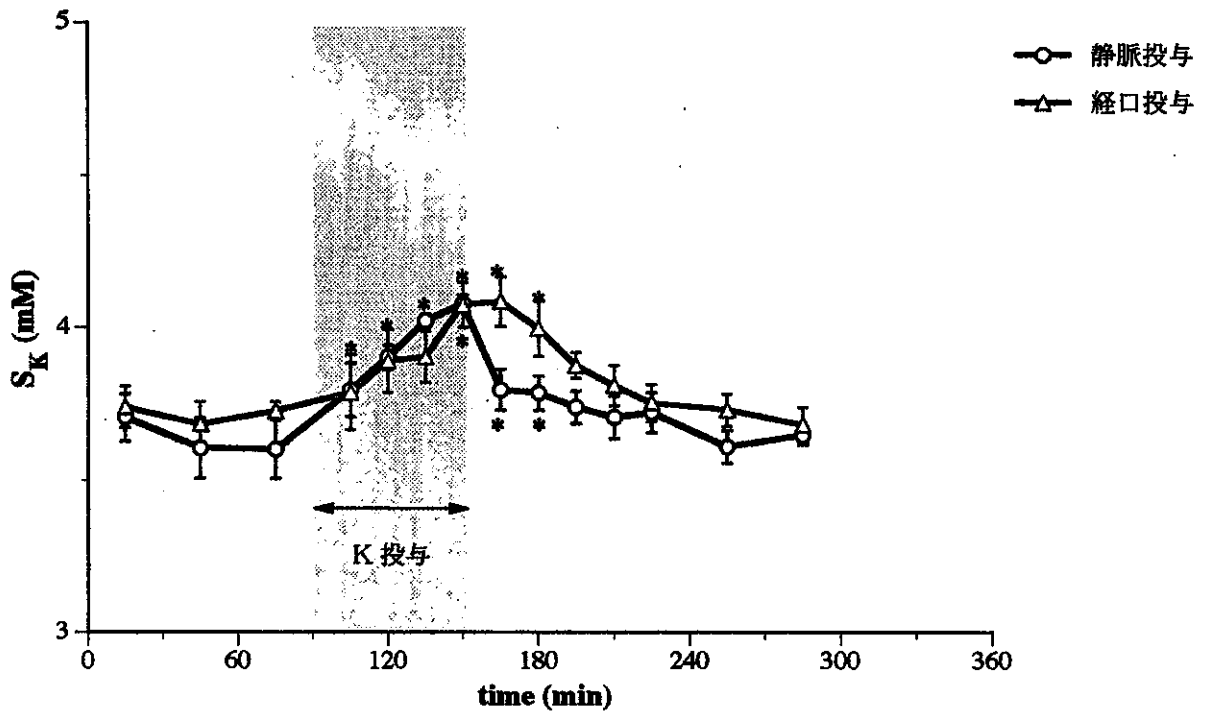


Fig.4 血清中カリウム濃度の経時的変化

血清中カリウム濃度の変化。値は、平均値±標準誤差。矢印は、カリウム投与時間を示す。
*は、投与前2点の平均と比較して有意であることを表す (p<0.05)。n=5

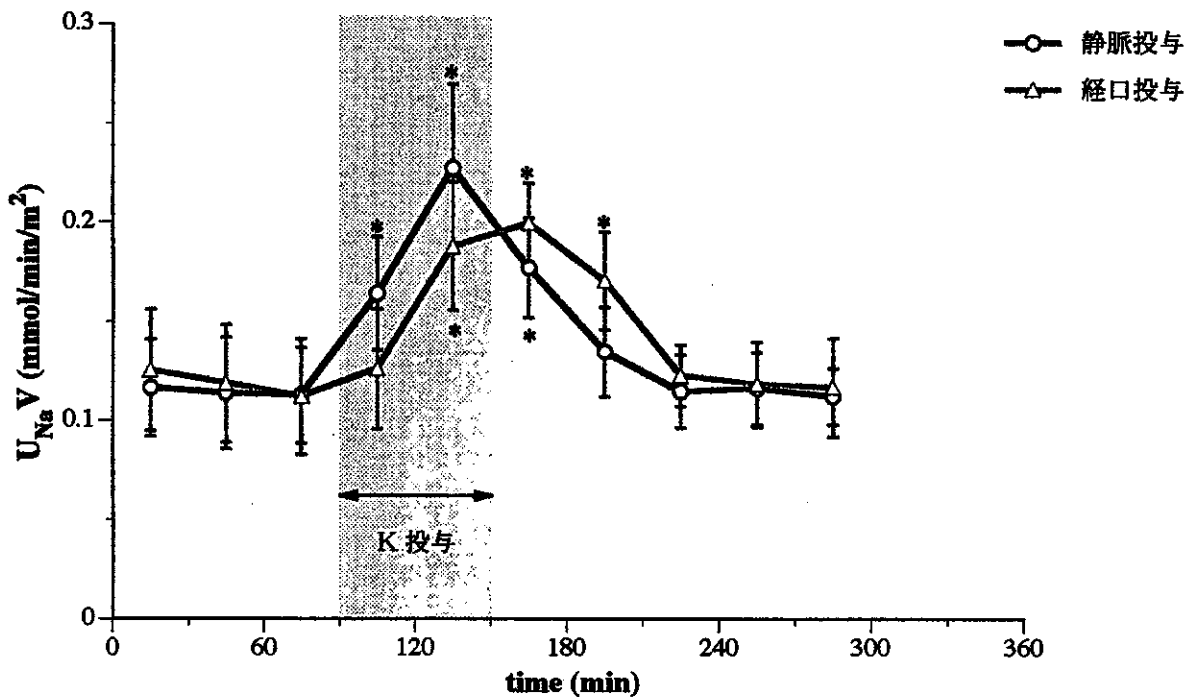


Fig.5 尿中ナトリウム排泄量の経時的変化

体表面積 (m²) あたり1分間の尿中ナトリウム排泄量の変化。
値は、平均値±標準誤差。矢印は、カリウム投与時間を示す。
*は、投与前2点の平均と比較して有意であることを表す (p<0.05)。n=5

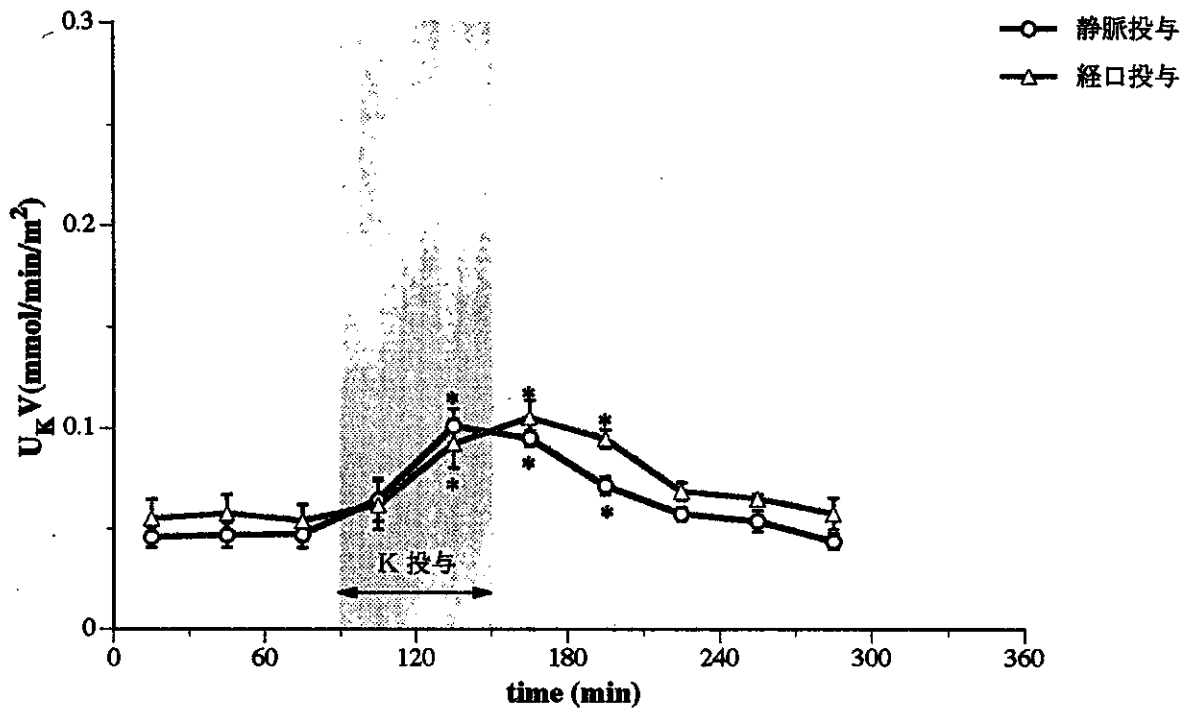


Fig.6 尿中カリウム排泄量の経時的変化

体表面積 (m²) あたり1分間の尿中カリウム排泄量の変化。

値は、平均値±標準誤差。矢印は、カリウム投与時間を示す。

*は、投与前2点の平均と比較して有意であることを表す (p<0.05)。n=5

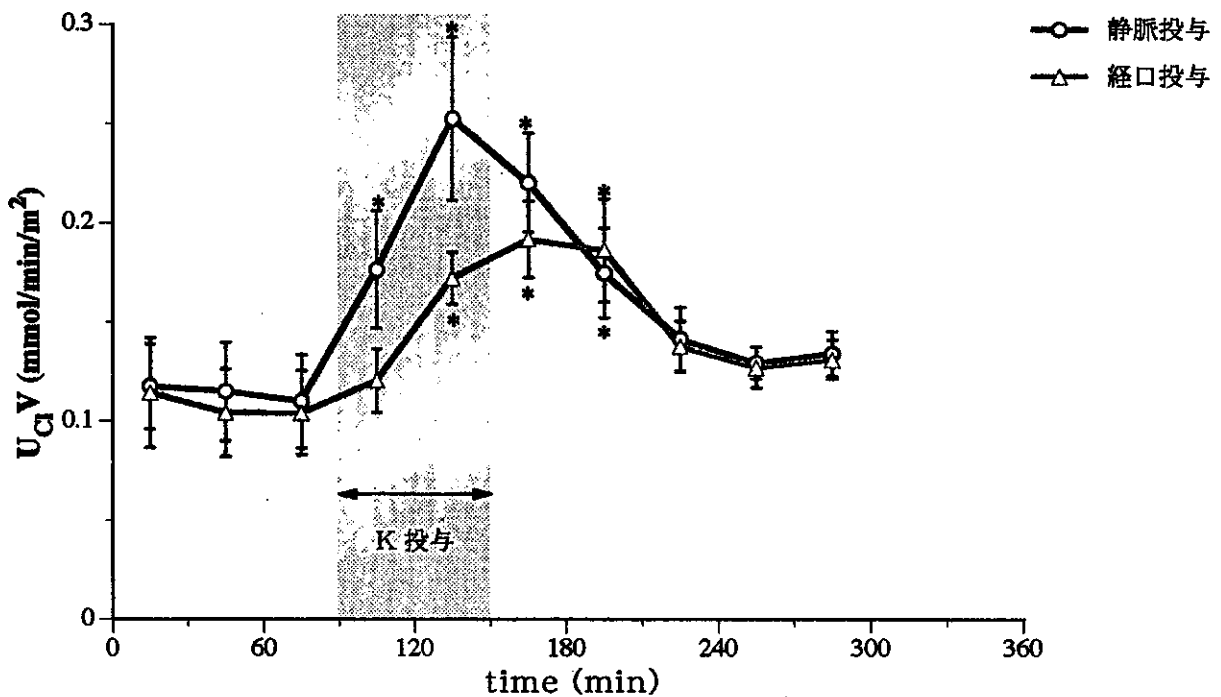


Fig.7 尿中塩素排泄量の経時的変化

体表面積 (m²) あたり1分間の尿中塩素排泄量の変化。

値は、平均値±標準誤差。矢印は、カリウム投与時間を示す。

*は、投与前2点の平均と比較して有意であることを表す (p<0.05)。n=5