小児における汗電解質に関する研究

第 1 編 汗電解質 (Na, Cl, K) の正常値について

日本医科大学付属第一病院小児科学教室 (主任：村上勝美教授)

宇 野 嘉 一 郎

Kaichiro Uno

I. 緒 言

1953 年に Darling, Di Sant'Agnese ら^{1),2)}が始めて膵嚢胞性線維症 (Cystic fibrosis of the pancreas) 患者の汗中 Na, Cl 濃度が異常に高いことを発表して以来、これら汗電解質の測定が本症の診断に最も価値があり、信憑性の多いテストとして広く用いられるようになり、本症が開花期に達する以前に、早期に診断しうるとともに潜在型ないし不全型 (“formes frustes”) の摘発が可能となつた。

従来、膵嚢胞性線維症の発生頻度には著しい人種差、地域差があるとされ、欧米ことにアメリカでは現今決して稀な疾患と考えられていない。人種的には白人に多く、黒人に少なく、東洋人には極めて稀とされている。しかし、本症がわが国に存在しない疾患とは考えられず、既にわずかではあるが症例の報告 (浜本³⁾、小林⁴⁾、岡田⁵⁾)があり、ことにその Carrier や不全型ないし潜在型を含めるならば、相当数が探し出されるのではないかと推測される。

私は上記の観点から健康な本邦小児における汗電解質を測定して正常値を求め、更にその値に影響を与える諸因子の解明を企図し、まず個体側の因子として、年齢・性・人種 (混血児) について、また発汗の誘発および汗採集の際の因子として、気温・気湿などの気象条件や皮膚温について検討したので報告する。

II. 検査対象ならびに方法

1) 検査対象

すべて健康なものをえらび、生後 5 日から 14 才までの小児 193 例、15 才から 19 才までの思春期 7 例、20 才から 40 才までの成人 16 例の計 216 例である。

なお、未熟児・新生児は主として賛育会病院、幼児は主として都立養育院および都内某幼稚園、学童は主として都内某小学校の各健常小児である。

2) 方 法

a) 発汗刺激および採取：Gibson & Cooke⁶⁾ によ

る pilocarpine-iontophoretic method に準じた。すなわち、陽極 (心電計用電極板) にそれよりやや大きい 0.1% 硝酸ピロカルピン液に充分浸した濾紙をおき、一方ガーゼで覆った陰極 (心電計用電極板) には 0.07% 重炭酸ソーダを充分に浸みこませ、次いで、陽極を前膊の屈側に、陰極を同じく伸側にあて、これらの電極を心電計の電極バンドで固定した。この際特にピロカルピンを飽和した濾紙が陽極板を完全に覆うように、又陽極板と皮膚の接触抵抗が大きくなるように充分注意した。次いで、これを電源につなぎ、徐々に 4 mA の電流を 15 分間流した。Iontophoresis 終了後は両電極をとり、皮膚を蒸留水で清拭し、乾燥後、前に陽極においたのと同じ大きさの濾紙 (東洋 No. 7) を秤量の上 Iontophoresis を行なつた皮膚面 (陽極部) におき、プラスチックあるいはビニールで覆い、その周辺を絆創膏で固定し、約 30 分後に汗の採取を行なつた。

なお、生後 1 ヶ月以前の新生児および乳児には陽極として直径 2.5 cm の金属円盤を用い、0.2% 硝酸ピロカルピンで、2 mA の電流を 5 分間流した。

b) 汗電解質の測定：Na および K の測定は、焰光光度計により、Cl の測定は Gerlach および Frazier⁷⁾ に従い Mercury-diphenyl-carbazone complex を用いる急速分光光度計法によつた。

III. 成 績

まず、年齢的変移であるが、各年齢グループにおける汗 Na, Cl および K 値の測定例数と、それぞれの平均値および動揺範囲は表 1 に示すごとくである。

汗 Na 値の年齢的推移は、図 1 のごとく、1 才以下では例数は少なかつたが、未熟児・成熟児を問わず、生後 1 ヶ月前後までは一般にばらつきは大きい、その平均値は高く、2 ヶ月前後で、最低値となり、以後 1 才前後まで漸増の傾向を示し、その後はばらつきは大きい、平均値の上では 14 才迄の各年齢グループ

表1 Sweat electrolyte levels in normal subjects
(193 children, 7 adolescents and 16 adults)

Age		0-1 mos	1 mos- 4 yrs	5-14 yrs	15-19 yrs	Adults
Na mEq/L	No. of Cases	11	30	152	7	16
	Range	9.4-45.0	9.7-54.8	4.8-52.8	7.8-57.2	20.8-58.7
	Mean	27.9	22.5	26.8	34.1	43.7
Cl mEq/L	No. of Cases	7	25	151	6	16
	Range	4.2-37.0	3.3-45.0	6.9-52.0	8.1-39.5	9.4-53.9
	Mean	24.2	20.4	18.4	17.5	30.7
K mEq/L	No. of Cases	11	30	152	7	16
	Range	7.5-44.2	10.5-58.5	4.7-34.0	6.4-10.7	5.4-10.0
	Mean	21.4	22.2	12.7	8.6	8.0

図1 Comparison of sweat sodium levels in normal children, adolescents and adults

の間にはほとんど差がなく、15～19才の思春期で急に高くなり、その差は推計学的に1%の危険率で有意であった。成人は更に幾分高い値を示した。なお、成人においては男子は女子に比して高く、推計学的に有意の差(危険率5%)が認められた。しかし、全年令を通じ60 mEq/L以上の値を示すものはなかった。

汗 Cl 値については、図2に示すごとく、1才以下

図2 Comparison of sweat chloride levels in normal children, adolescents and adults

図3 Comparison of sweat potassium levels in normal children, adolescents and adults

では Na 値のそれとほぼ同様の傾向を示したが、1才以上の小児の各年齢グループでは、その平均値の上であまり差異はみられなかった。しかし、成人の平均値は小児、思春期のそれより推計学的に有意の差（危険率5%）をもつて高かった。

図4 Correlation of sweat sodium, chloride and potassium

汗K値については、図3のごとく、1才以下では Na, Cl 値のそれと類似しているが、1才以上では年齢の長ずるにしたがつてその平均値は低下の傾向を示した。なお、成人では女子は小児におけると同様のレベルにあつたが、男子では小児の平均値より低く、そ

図5 Relationship between rates of sweating and sweat chloride levels

表2 Sweat electrolyte levels in Eurasians(1)

	Father	No. of Cases	Range	Mean
Na	W	9	17.7—43.0	30.0
	N	8	10.5—53.0	31.3
	?	2	40.8—55.8	48.3
	Total	19	10.5—55.8	36.5
Cl	W	9	8.2—16.5	12.7
	N	8	3.4—28.2	13.3
	?	2	14.8—20.3	17.6
	Total	19	3.4—28.2	14.5
K	W	9	1.3—20.4	9.2
	N	8	4.5—9.4	7.2
	?	2	7.0—9.1	8.1
	Total	19	1.3—20.4	8.2

W: White, N: Negro

表2 Sweat electrolyte levels in Eurasians(2)

Age		0-1 mos	1 mos-4 yrs	5-14 yrs	15-19 yrs
Na	No. of Cases	0	2	16	1
	Range	—	17.7—46.0	10.5—55.8	43.0
	Mean	—	31.9	31.6	43.0
Cl	No. of Cases	0	2	16	1
	Range	—	14.8—15.7	3.4—28.2	16.5
	Mean	—	15.3	13.6	16.5
K	No. of Cases	0	2	16	1
	Range	—	12.8—20.4	1.3—11.7	8.5
	Mean	—	16.6	7.8	8.5

の男女差は推計学的に5%の危険率で有意であつた。

次に汗 Na, Cl およびK値のそれぞれの間の相関で

あるが、図 4 に示すごとく、Na 値と Cl 値の間には正相関が認められるようであるが、Na と K 値および Cl と K 値の間にはあまり相関がないようであった。

採集された汗量と汗 Na, Cl および K 値との相関については、汗量と汗 Cl 値の間には図 5 のごとく逆相関の傾向がみられたが、Na および K 値との間にはあまり関係がないようであった。

また、汗 Na, Cl および K 値と気温、気湿などの気象条件や皮膚温との関係につき、多数の実験結果を検討したけれども、これらの間には明らかな相関は認められなかった（図表略）。

次に人種については、日本婦人との間の混血児について検討した（表 2）。

表中の W は父親が白人、N は父親が黒人で、不明は捨子であつて父の人種がわからないものである。

W と N の Na, Cl および K 平均値の間にはほとんど差が認められなかったが、年令が 11 カ月から 16 才で、16 才の 1 例を除き他の 18 例はすべて 14 才以下なので、これを前記の 14 才以下の健常日本人小児と比較すると、汗 Na 平均値はより高値を示した。しかし、異常高値を示すものはなかった。

IV. 考 按

腓囊胞性線維症の診断に最も特異的とされている汗表 3 The Sweat test : 汗電解質に影響を及ぼす諸因子 (Schwachman & Antonowitz 1962)

I. 患 者

- 1) 腓囊胞性線維症 (C.F)
- 2) C.F の heterozygotes や遺伝子の保有者
- 3) 副腎不全、外胚葉性異形成、栄養失調、アレルギー性疾患 円柱状気管支拡張症、糖尿病
- 4) 年 令
- 5) 患者の条件—脱水、循環不全、低血糖症、呼吸障害 甲状腺機能低下症、栄養失調、浮腫その他
- 6) 日差、季節
- 7) 食餌—特に食塩摂取、食塩負荷
- 8) 性
- 9) 汗腺の疲労
- 10) 順応
- 11) 患者の活動性
- 12) 不明

II. 発汗の誘発及び採集

- 1) 発汗刺激が heat によるものか chemical drugs によるものか
- 2) 気温、体温
- 3) 発汗量
- 4) 発汗の持続期間
- 5) 湿度および蒸散の効果
- 6) 体表面積
- 7) 体全体からの汗か局所からの汗か

III. 使用薬剤

IV. サンプル分析時の因子

Na, Cl 値の上昇は、一般に、汗電解質濃度に影響を与えるであろう他の諸因子（表 3）の影響を無視出来る程大きいのであるが、その諸因子についての分析、検討は発汗生理の解明のためにはもちろん、汗電解質値の正常上限界、異常高値を決定する上で必要なことは論をまたない。

その 1 例としての汗電解質の年令的変移については Anderson and Freeman⁸⁾ が 1960 年に始めて局所発汗刺激による方法で汗 Na 値を検して以来、相次いで Crønbaek⁹⁾ (1960), McKendrick¹⁰⁾ (1962), Lobeck and Huebner¹¹⁾ (1962) および Shwachman and Antonowicz¹²⁾ (1962) 等によつて報告されている。

汗 Na 値については、いずれも小児期では年令の長ずるとともに軽度の上昇を認め、思春期およびそれ以後では著明な増加があると述べており、また小児期では正常上限界を 60 mEq/L としているが、成人については Anderson and Freeman⁸⁾ はそれ以上を示すものがあるので、60 mEq/L を正常上限界となしえないとしている。私の成績では、その年令的変移については上記の諸報告と同様であつたが、正常上限界については成人でも（例数は少なかったが）60 mEq/L をこえるものはなかった。思春期以後の平均値の増加について、Kuno¹³⁾ (1956) は思春期前後において Control Mechanism にある生理的変動がおこるのであり、これはおそらく内分泌性因子によるものであらうと推測している。

また汗 K 濃度について Shwachman and Antonowicz¹²⁾ は年令とともに軽度の上昇があると述べ、Lobeck and Huebner¹¹⁾ は成人女子は小児と同じような値を示し、成人男子では小児のそれよりも低い傾向にあつたと報告しているが、私の成績もこれと同様であつた。

上記の年令的変移における汗 Na と K 値の差異と、Na, K 各濃度間に相関が認められなかったことを考えあわせると、汗 Na, K の高値は汗腺における単なる水分の再吸収によるものでないことを示唆するものと思われる。

なお、生後約 2 カ月以前において、汗 Na, Cl の各値のばらつきが大きく、その各平均値がそれ以後の小児期に比して高いことは、この時期における腎機能、とくに濃縮力のひくいこと、および汗採集量のより少なかったことによるものではないかと推測される。

発汗量と汗電解質濃度との関係については、成人では Schwartz and Thaysen¹⁴⁾ (1956), Locke¹⁵⁾ 等

表4 Sweat electrolyte levels in normal subjects (pilocarpine-iontophoretic method)

	Author	Subjects	No. of Cases	Range mEq/L	Mean mEq/L
Na	Kulczycki (1961)	Children	39	9—44	24.2
		Adults	26	17—60	32.7
	Author (1964)	Children	193	5—55	26.2
		Adults	16	21—59	43.7
Cl	Gibson & Cook (1959)	Children	39	7—49	21.1
	Kulczycki et al. (1961)	Children	8	11—60	45.4
		Children	39	10—49	21.6
	Andrews et al. (1962)	Children	16	5—33	16.7
		Adults	32	9—46	26.6
	Author (1964)	Children	183	3—52	18.9
		Adults	16	9—54	30.7
K	Kulczycki et al. (1961)	Children	39	4—21	10.2
		Adults	25	2—23	9.4
	Author (1964)	Children	193	5—59	11.6
		Adults	16	5—10	8.0

(1951) および Lobeck and Huebner¹¹⁾(1962) などは発汗量の増加に伴って汗 Na, Cl 濃度の増加が起こると述べているが、私の小児についての成績では汗採集量と汗 Cl 値の間に逆相関の傾向がみられた以外は明らかな相関関係は認められなかった。なお、発汗量は一般に g/square meter/min であらわされるが、本実験は局所刺激法で汗を採集しており、しかも小児が主であるので誤解をさけるため mg/min であらわした。

汗電解質濃度の上昇をきたす因子としては表3に示すごとく、以上の他に気温、気湿などの気象条件・皮膚温・食塩摂取・低 Na 血症・血液供給の間歇的閉鎖副腎皮質機能低下・汎発性下垂体機能低下・腎性尿崩症などがあげられるが、そのうち気温・気湿および皮膚温との関係をみた私の成績ではこれらが明らかな影響をおよぼすとは考えられなかった。

腠嚢胞性線維症の頻度には著しい人種差・地域差があるとされていることは前に述べた通りで、白人に多く、黒人に少なく、東洋人にはほとんどないとされており、例えば北米においては Schmid¹⁶⁾(1957) は 100 ないし 10,000 人に 1 人と述べ、Anderson¹⁷⁾(1952) によると New York の Babies' Hospital で乳児および幼児の剖検例の 3 % に本症がみられており、これ

を基にして同市の人口統計から推定すれば、1,000 の出生に対し 1.7, すなわち 600 の出生に対し 1 人の割合で発生するといっている。一方東洋人には極めて稀とされ、Salam¹⁸⁾(1958) はアラブ人の第 1 例として 5 ヶ月の男子の症例を紹介し、日本においても極めて稀で、Bossert¹⁹⁾(1956) は日本の権威ある大クリニックにおいても “Ganzlich Unbekannt” であると述べ、数例

表5 Sweat stimulation

1. Thermal Stimulation
 - A) plastic bag method (SHWACHMAN et al. 1955)²²⁾
 - B) isolate incubator
2. Cholinergic Chemical Stimulation
 - A) furtrethonium iodide, bethanechol (MAUER & WEST 1956)²³⁾
 - B) mecholyl hydrochloride (ANDERSON & FREEMAN 1958)²⁴⁾
 - C) pilocarpine-iontophoretic method (GIBSON & COOKE 1959)⁹⁾

の報告をみるにすぎないと述べている。そこで私は以上の人種差の観点から、19 例の混血児について汗電解質値の測定を試みたところ、汗 Na 平均値は日本人健常対照児に比してやや高いようであった。しかし Na, Cl および K のいずれの値にも異常高値を見出すことは出来なかった。

発汗刺激の方法は現在までのところ、表5に示すとおりであるが、plastic bag method は Misch and Holden²¹⁾(1958) による乳児における致命的な熱射病の症例が報告されて以来あまり推奨されておらず、現今では新生児・乳児においても熱性ショックの危険もなく、注射による方法のように痛みがなく、しかも簡便で、迅速・連続的に検査出来る点から Gibson and Cooke⁹⁾(1959) による iontophoretic method を用いた報告が多いようである。

Andrews ら²⁰⁾(1962) は iontophoretic method により得られた Cl 値と plastic bag method により得られたそれとの間に密接な相関が認められたと報告しているが、前者による Na, Cl 値が後者によるものより健常対照小児・腠嚢胞性線維症患児いずれの場合にも、低いと述べている報告¹²⁾もある。

なお、汗電解質値は同一個体でも反復採集によりまた発汗刺激の方法により異なるとされている。すなわち Anderson and Freeman⁸⁾(1960) によれば mecholyl hydrochloride の皮下注射によって得られた汗 Na, Cl は往々 heat stimulation によって得られたそれよりも幾分高い値を示し、約 20 mEq/L 高いこともある

と述べている。

V. 結 語

小児 193 例・思春期 7 例・成人 16 例計 216 例の健康人および混血児 19 例について pilocarpine-iontophoresis を用いて、汗電解質 (Na, Cl および K) 値を測定し次の成績を得た。

1. 汗 Na, Cl 値は生後 2 ヶ月前後まではばらつきは大きい、その平均値はそれ以後の小児期に比して高く、思春期および成人のそれよりやや低値を示した。

これに反し汗 K 値の年令の変移は生後 2 ヶ月前後までは Na, Cl 値の場合とほとんど同様であつたが、それ以後は年令の長ずるとともに減少の傾向を示した。性差は、小児では認められなかつたが、成人では Na 値は男子は女子に比して高く、K 値は逆に男子が女子よりも低かつた。健康小児においては汗 Na, Cl および K 値ともに 60 mEq/L を超えるものはなかつた。

2. 汗 Na 値と Cl 値の間には正相関が認められるようであるが、Na と K 値および Cl と K 値の間にはあまり相関はなかつた。

3. 汗採集量と汗 Cl 値の間には逆相関の傾向があつたが、汗量と Na および K 値との間には相関は認めなかつた。

4. 汗 Na, Cl および K 値と気温、気湿などの気象条件や皮膚温との間には明らかな関係は認められなかつた。

5. 混血児では白人と黒人（共に父親）との間に汗電解質濃度の差は認められなかつた。Na 平均値は同年令の日本人健康児のそれよりやや高値であつたが、Na, Cl および K 値ともに異常高値を認めるものはなかつた。

稿を終るにあたり、懇切なる御指導と御校閲を賜つた恩師村上勝美教授に深甚の謝意を表するとともに、終始多大の御助言と御援助を賜つた植田稔助教授、平山恒夫講師および城田夙男学士、症例の便宜を計つていただいた貸育会病院小児科中村仁吉博士、養育院小児科松見富士夫博士に心から感謝の意を表します。

なお本論文の要旨は昭和 38 年 10 月東日本小児科学会シンポジウムで平山講師により、昭和 39 年 8 月第 2 回アジア・アフリカ小児科学会で村上教授により講演された。

文 献

1) Darling, R.C., Di Sant'Agnese, P.A., Perera, G.A. and Anderson, D.H.: Electrolyte abnormalities of the sweat in fibrocystic disease of the pancreas, *Amer. J. Med. Sci.*, **225**, 67-70 (1953)

2) Di Sant'Agnese, P.A., Darling, R.C., Perera, G.A., and Shea, E.: Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas, *Pediatr.*, **12**, 549-563 (1953)

3) 浜本英次他：腭嚢胞性線維症の一例 日児誌, **65**, 502-509 (1961)

4) 小林好文他：腭嚢胞性線維症の一部検例 日児誌, **65**, 597-604 (1961)

5) 岡田宏一：腭嚢胞性線維症の一部検例 小児科, **4**, 56-63 (1963)

6) Gibson, L.E., and Cooke, R.E.: A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis, *Pediatr.*, **23**, 545-549 (1959).

7) Gerlach, J.L. and Frazier, R. G.: Spectrophotometric determination of chloride in sweat and serum with diphenyl-carbazone, *Analytical Chemistry*, **30**, 1142-1146 (1958)

8) Anderson, C.M. and Freeman, M.: 'Sweat test' results in normal person of different ages compared with families with fibrocystic disease of the pancreas, *Arch. Dis. Childh.*, **35**, 581-587 (1960)

9) Crønbæk, P.: The sodium/potassium ratio in thermal sweat in patients with rheumatoid arthritis, *Acta. Rheum. Scand.*, **6**, 102-110 (1960)

10) McKendrick, T.: Sweat sodium levels in normal subjects, in fibrocystic patients and their relatives, and in chronic patients, *Lancet*, **1**: No. **7222**, 183-190 (1962)

11) Lobeck, C.C., and Huebner, D.: Effect of age, sex and cystic fibrosis on the sodium and potassium content of human sweat, *Pediatr.*, **30**, 172-179 (1962)

12) Shwachman, H., and Antonowicz, I.: The sweat test in cystic fibrosis, *Am. N.Y. Acad. Sci.*, **93**, 12, 600-620 (1962)

13) Kuno, Y.: Human perspiration, Charles C. Thomas, Springfield, Illinois (1956)

14) Schwartz, I.L., and Thaysen, J.H.: Excretion of sodium and potassium in human sweat, *J. Clin. Invest.*, **35**, 114-120 (1956)

15) Locke, W., et al.: Studies on combined use of measurements of sweat electrolyte composition and rate of sweating as an index of adrenal cortical activity, *J. Clin. Invest.*, **30**, 325-337 (1951)

16) Schmid, F.: in Opitz-De Rudder's Lehrbuch der Pädiat. Springer, Berlin, 762 (1957)

17) Anderson, D.H.: in Holt's Pediatrics, Appleton New York, 509 (1952)

18) Salam, M.: "Cystic fibrosis of the pancreas in an oriental child." *Ann. Pediatr.*, **190**, 252 (1958)

19) Bossert, O.: Was ich als Arzt in Japan sah? *Msschr. Kinderh.*, **104**, 28 (1956)

20) Billy F. Anderews, Ogden C. Bruton, Edward C.K.: Sweat chloride concentration in children with allergy and with cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatr.*, **29**, 204-298 (1962)

21) Misch, K.A., and Holden, H.M.: Sweat test for the diagnosis of fibrocystic disease of the pancreas, report of fatality. *Arch. Dis. Childh.*, **33**, 179 (1958)

- 22) Shwachman, H., Leubner, H., and Catzel, P. :
Mucoviscidosis. *Advances Pediat.*, **7**, 249 (1955)
Year Book Publishers. Chicago, 111
- 23) Mauer, A.M., and West, C.D. : A simple meth-
od for collection and analysis of sweat for chlor-
ide. *Am. J. Dis. Child.*, **92**, 160—163 (1956)
- 24) Anderson, C.M., and Freeman, M. : A simple me-
thod of sweat collection with analysis of electr-
olytes in patients with fibrocystic disease of the
pancreas, and their families, *Med. J.Aust.*, **1**, 419
(1958)
- 25) Kulczycki, L.L., Mueller, H., and Shwachman,
H. : Respiratory allergy in patients with cystic
fibrosis, *J.A.M.A.*, **175**, 358—364 (1961)

(受付 : 1965 年 9 月 11 日)