原 著

維持透析患者における唾液 Na/K 比

熊谷 裕通 古谷 隆一 菱田 明 金子 栄蔵

丸山 行孝* 坂尾 正**

浜松医科大学第1内科 丸山病院* 浜名クリニック**

key words : salivary Na/K, aldosterone, hyperkalemia, hemodialysis, fludrocortisone

〈要旨〉

維持透析患者において、唾液 Na/K 比が腎外K調節の指標として有用か否かを調べる目的で、無尿の血液透析患者 24 名につき 3 か月おきに 3 回、透析開始直前に唾液 Na, K, 血清 K 値、唾液および血漿アルドステロンを測定した。維持透析患者の唾液 Na, K 濃度はそれぞれ 21.3 ± 2.2 , 30.2 ± 3.2 mEq/l で、健常人の唾液 Na, K 濃度、 11.5 ± 6.4 ($p < 0.05$) 22.5 ± 1.7 ($p < 0.05$) mEq/l に比し有意に高値であった。維持透析患者で、唾液 K 濃度と血清 K 値との間には相関がみられなかったが、唾液 Na/K 比と血清 K 値との間には有意な負の相関が認められた ($r = -0.43$, $p < 0.01$)。維持透析患者の唾液アルドステロン濃度は 23.8 ± 9.0 ng/dl と高値を示し、血漿アルドステロン値 11 ng/dl 以上の症例で血漿アルドステロン値と有意な正の相関を示した ($r = 0.78$, $p < 0.01$)。また、唾液アルドステロン濃度と唾液 Na/K 比とは有意な負の相関を示した ($r = -0.47$, $p < 0.01$)。Fludrocortisone 投与により、血清 K 値の有意な低下とともに、唾液 Na/K 比は有意に低下し、その低下は投与量に依存する傾向がみられた。以上の結果は、1) 維持透析患者の唾液 Na/K 比が、血清 K 値の上昇に伴って低下すること、2) その機序の少なくとも一部はアルドステロンを介することを示唆している。したがって、唾液 Na/K 比は腎外K調節の指標として有用であると考えられる。

Salivary Na/K ratio in hemodialyzed patients

Hiromichi Kumagai, Ryuichi Furuya, Akira Hishida, Eizo Kaneko, Yukitaka Maruyama*, Tadashi Sakao**
First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine; Maruyama Hospital*; Hamana Clinic**

Studies were performed to examine whether salivary Na/K ratio is a useful indicator of extrarenal potassium adaptation. Concentrations of salivary Na, K and aldosterone, serum Na and K, and plasma aldosterone were measured three times in 24 hemodialyzed patients and 10 healthy controls. Samples were taken just before starting hemodialysis. Salivary Na and K concentrations were significantly higher in the hemodialyzed patients (21.3 ± 2.2 and 30.2 ± 3.2 mEq/l) than in the healthy controls (11.5 ± 6.4 , $p < 0.05$, and 22.5 ± 1.7 , $p < 0.05$ mEq/l). Salivary Na/K ratio correlated significantly with serum K concentration ($r = -0.43$, $p < 0.01$). In contrast, there was no correlation between salivary K and serum K concentrations. Salivary aldosterone concentration was 23.8 ± 9.0 ng/dl in the hemodialyzed patients. A significant positive correlation was found between salivary and plasma aldosterone concentrations in patients with plasma aldosterone levels above 11 ng/dl ($r = 0.78$, $p < 0.01$). Further, there was a significant negative correlation between salivary aldosterone concentration and salivary Na/K ratio ($r = -0.47$, $p < 0.01$). Fludrocortisone administration decreased serum K concomitant with salivary Na/K ratio in a dose-dependent manner. These results suggest that salivary Na/K ratio decreased in response to an increase in serum K, and that the change in salivary Na/K ratio might be mediated, at least in part, by aldosterone.

緒言

透析技術が進歩した今日においても、高カリウム(K)血症を含む突然死は透析患者の全死亡の3.2%を占めることが報告されており¹⁾、高K血症の対策は重要な課題である。慢性腎不全の患者では、尿中K排泄の減少に伴い、代償性に便中へのK排泄が増加することが知られており、Hayes ら²⁾は、便中へのK排泄は正常人の約3倍に達すると報告している。この便中へのK排泄作用は主に、大腸におけるK分泌の亢進による³⁾が、その少なくとも一部は、アルドステロンを介するといわれている⁴⁾。アルドステロンは、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) や renin による刺激のほかKの上昇によっても刺激され⁵⁾、無尿の透析患者で血清K値が上昇した場合には、アルドステロン分泌が亢進し便中のK排泄が増加すると考えられる。このため、維持透析患者のK代謝の詳細を調べるためには、血清K値の上昇に対するアルドステロンの反応性や、便中K排泄の増加を調べるのが重要である。しかし、便中のKを測定することは困難であり実際的でない。そこで今回我々は、唾液が腎外K調節の指標として使用し得るか検討する目的で、唾液中のNa, Kを測定し、血清K値、唾液および血漿アルドステロンとの関連、さらには、ミネラルコルチコイド投与による唾液Na/K比の変化を測定した。

対象ならびに方法

対象として維持透析施行中の患者24名(男9名、女15名)を用いた。年齢は43歳から79歳、平均 59.4 ± 1.9 歳で、透析歴は3年から16年、平均 9.5 ± 1.0 年であった。また、対照群として健常人11名(男9名、女2名、平均年齢 31.1 ± 1.1 歳)を用いた。透析患者の原疾患は、慢性糸球体腎炎19名、糖尿病性腎症3名、嚢胞腎1名、SLE1名であった。1日尿量は1名を除いて200 ml以下であった。すべての患者で血液透析が行われており、膜面積 0.8 m^2 から 2.4 m^2 の透析器を用いて週3回、1回4～5時間の透析が行われた。これらの患者への食事指導としては、食塩制限、K制限が行われていたが、今回の検討に当たって特に摂取量の調査は行わなかった。中二日の透析間の体重増加は0.6 kgから5.1 kg、平均 2.4 ± 0.2 kgであった。投薬内容は特に変更されず、アンギオテンシン転換酵素阻害薬、 β ブロッカーなどK代謝に影響を与える薬剤を投与されている者は対象から除外した。唾液は3か月おきに3回、食事、喫煙直後を避け、透析前に精製水にて口腔内を洗浄したのち1～5 ml採取した。同時に血液も採取し、唾液のNa, K, アルドステロン濃度、血清K値、血漿アルドステロン濃度を測定した。この3回の結果は平均値を求めず別個に扱った。

また、高K血症を呈した患者16名に対し、fludrocort-

tisone acetate (Florinef) を0.05, 0.10, 0.15, 0.20 mg/日の投与量で4週間ずつ経時的に漸増し、唾液Na, K比、血清K値の変化を調べた。

Na, Kは炎光光度計で、アルドステロン濃度はCoat-A-Count Aldosterone キット (DPC, 東京)を用いて測定した。アルドステロン濃度の測定限界は2 ng/dlで、それ以下のものは統計解析から除外した。

結果は、平均値±標準誤差で表し、平均値の差の検定はStudent's t testを用いた。

結果

健常人における唾液Na, K濃度はそれぞれ 11.5 ± 6.4 , $22.5 \pm 1.7 \text{ mEq/l}$ であり、同時に測定した血清Na, K濃度はそれぞれ 140.8 ± 0.4 , $4.2 \pm 0.1 \text{ mEq/l}$ であった。維持透析患者における唾液Na, K濃度はそれぞれ 21.3 ± 2.2 , $30.2 \pm 3.2 \text{ mEq/l}$ 、その際の血清Na, K濃度はそれぞれ 138.0 ± 0.6 , $5.14 \pm 0.1 \text{ mEq/l}$ であり、維持透析患者の唾液Na濃度 ($p < 0.01$)、唾液K濃度 ($p < 0.05$)、血清K値 ($p < 0.01$)は健常人に比し有意に高値であった。

維持透析患者において、唾液K濃度と血清K値との間には有意な相関はなかった($r = 0.13$, NS)が、唾液Na/K比は、血清K値と有意な負の相関を示した($r = -0.43$, $p < 0.01$, 図1)。

維持透析患者における唾液アルドステロン濃度は2 ng/dl以下から最高300 ng/dlと広く分布し、平均 $23.8 \pm 9.0 \text{ ng/dl}$ と高値を示した。唾液アルドステロン濃度は、血漿アルドステロン値11 ng/dl以上の患者で血漿アルドステロン値と有意な正の相関を示した($r = 0.78$, $p < 0.01$, 図2)。また、唾液アルドステロン濃度と唾液Na/K比とは、有意な負の相関を示した($r = -0.47$, $p < 0.01$, 図3)。しかし、血清K値と唾液アルドステロンとの間には相関がみられなかった。

Fludrocortisone acetate 投与により、血清K値は有意な低下を示した。同時に、唾液Na/K比も有意に低下したが、その低下は投与量に依存する傾向がみられた(図4)。

考察

尿中K排泄が障害されている透析患者では、腎外のK調節機序が血清K調節の重要な役割を担っている⁶⁾。腎外K調節機構では、細胞内外のK分布の調節とともに消化管、なかでも大腸でのK分泌機構が重要であると考えられている³⁾。また、大腸でのK分泌調節にアルドステロンが重要な役割を果たしていることが知られている⁴⁾。

唾液は、唾液腺腺房細胞で等張性の原唾液として生成されるが、原唾液のNa, K濃度は血清Na, K濃度とほぼ同じであるとされている。原唾液は介在部導管を通

図1 維持透析患者における血清K値と唾液Na/K比の相関

図3 維持透析患者における唾液アルドステロン濃度と唾液Na/K比

図2 維持透析患者における血漿アルドステロン濃度と唾液アルドステロン濃度

図4 維持透析患者におけるfludrocortisone acetate投与の血清K値と唾液Na/K比に及ぼす効果

じて線状部導管に入り、そこでNaの再吸収とKの分泌が行われるが、線状部導管の基底側の細胞膜にはNa, K-ATPaseが存在しておりNa再吸収とK分泌に関わっていると考えられている⁶⁾。原発性アルドステロン症の患者では唾液Na/K比が0.6以下と著しく低下していることが報告されており⁷⁾、アルドステロンはNa, K-ATPaseを刺激して、唾液Na/K比を低下させる可能性がある。

今回の検討では、維持透析患者の唾液K濃度は平均で健常人の136%と有意な高値を示し、この結果は、Shashaら⁸⁾と一致した。Burgenは、イヌを用いた検討で、唾液K値は血清K値と有意な正相関を示し、唾液K値は血清K値を反映することを報告し⁹⁾、またShashaらも維持透析患者で同様の結果を示しているが、我々の検討では唾液K値と血清K値の間には直接の相関がみられなかった。これらの結果の違いの理由は、両者とも唾液K濃度のみ測定し、唾液の流出量を考慮に入れていないことがその可能性の一つと考えられる。唾液K値と唾液量との関係について、唾液K濃度が、唾液量によって変化するという報告¹⁰⁾とともに、腎不全の患者では唾液量は

体液量の影響を受け、それにより唾液 Na, K 濃度も変化するという報告¹¹⁾もあることを考えると、今回の結果と Shasha, Burgen らの報告との違いは、こうした体液量、唾液量の差を反映した可能性がある。

唾液の電解質組成と血清K値との関係をみると、唾液 Na/K 比は血清K値と有意な負の相関を示した。また、唾液 Na/K 比と唾液アルドステロン濃度との関係を調べると、両者の間にも負の相関がみられ、唾液アルドステロン濃度は、健康人における報告¹²⁾のごとく、血漿アルドステロン濃度と、血漿アルドステロン 11 ng/dl 以上の症例で良い相関を示した。さらにアルドステロンと唾液中のKとの関係をみる目的で、ミネラルコルチコイドである fludrocortisone を投与して血清K値、唾液 Na/K 比の変化を検討したところ、血清K値の有意な低下がみられたが、この際、唾液中の Na/K 比の低下を伴った。これらの結果は、維持透析施行中の患者では、血清K値の上昇に伴って唾液 Na/K 比が低下すること、その機序の一部が、アルドステロン分泌亢進を介している可能性があることを示唆している。

アルドステロン分泌は血清K値の上昇によって刺激されるといわれているのに、今回は血清K値と唾液アルドステロン濃度との間には直接の相関はみられなかった。このことから、血清K値が上昇した際の唾液 Na/K 比の低下には、アルドステロン以外の機序が関与している可能性も考えられる。

結論

今回の結果は、1) 維持透析患者の唾液K値が健康人に比し有意な高値を示すこと、2) 血清K値と唾液 Na/K 比が有意な負の相関を示すこと、3) 血清K値上昇時に唾液 Na/K 比が低下する機序の少なくとも一部は血漿アルドステロン値の上昇によること、などを示した。これらの事実は、唾液 Na/K 比がKの腎外調節の指標として有効であることを示唆するものである。また今回の結果は、維持透析患者では腎外K排泄が高K血症の防止に一役を担っていることを推定させるものである。しかし、このような腎外性K排泄機序が働いているにもかかわらず依然として高K血症を示す患者は多く、食事の中のK制限や十分な透析によるKの除去が重要である。

本論文の要旨は、第36回日本透析療法学会(神戸)で発表した。

文献

- 1) 日本透析療法学会編：わが国の慢性透析療法の現況. p 22, 1991
- 2) Hayes CP Jr, McLeod MI, Robinson R : An extrarenal mechanism for the maintenance of potassium balance in severe chronic renal failure. *Trans Assoc Am Physicians* 80 : 207-216, 1967
- 3) Martin RS, Panese S, Virginillo M, Gimenez M, Litardo M, Arrizurieta E, Hayslett JP : Increased secretion of potassium in the rectum of humans with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 8 : 105-110, 1986
- 4) Edmonds CJ, Godfrey RC : Measurement of electrical potentials of the human rectum and pelvic colon in normal and aldosterone-treated patients. *Gut* 11 : 330-337, 1970
- 5) Hayslett JP, Binder JH : Mechanisms of potassium adaptation. *Am J Physiol* 243 : F103-112, 1985
- 6) Schneyer LH, Young JA, Schneyer CA : Salivary secretion of electrolytes. *Physiological reviews*. 52 : 720-777, 1972
- 7) Lauler DP, Hickler RB, Thorn GW : The salivary sodium-potassium ratio. *N Engl J Med* 29 : 1136-1137, 1962
- 8) Shasha SM, Ben Aryeh H, Angel A, Gutman D : Salivary content in hemodialysed patients. *J Oral Med* 38 : 67-70, 1983
- 9) Burgen AS : The secretion of potassium in saliva. *J Physiol* 132 : 20-39, 1956
- 10) Gregerson MI, Ingalls EN : The influence of rate of secretion on the concentrations of potassium and sodium in dog's submaxillary saliva. *Am J Physiol* 98 : 441-446, 1931
- 11) Holmes JH, Crandall JI, Dwyer WC, Short WF : The relation of salivary flow to the state of hydration in patients with uremia and renal failure. *Trans Am Soc Artificial Internal Organs* 6 : 152-162, 1960
- 12) Few JD, Wallis JW, James VHT : The relationship between salivary aldosterone and plasma free aldosterone concentrations. *Clin Endocrinol* 24 : 119-126, 1986