

小児の血圧と電解質に関する研究

第2編 新生児早期の血圧と赤血球膜ナトリウム輸送の関連

新潟大学医学部小児科学教室（主任：塚 薫教授）

須田昌司

Blood Pressure and Electrolytes in Children
Part 2 Relevance of Blood Pressure to Sodium Transport in
Erythrocytes in Early Neonatal Period

Masashi SUDA

*Department of Pediatrics,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Kaoru SAKAI)*

Systolic and diastolic blood pressures, erythrocyte sodium (Na) and plasma Na concentrations, plasma Na/erythrocyte Na ratio, plasma magnesium (Mg^{2+}) and ionized calcium (Ca^{2+}) concentrations and plasma Ca^{2+}/Mg^{2+} ratio were measured according to hours after birth during first week in 21 healthy term infants.

Erythrocyte Na concentrations gradually increased to plateau levels 48 hours after birth. Plasma Na/erythrocyte Na ratio decreased 48 hours after birth since erythrocyte Na increased. Both systolic and diastolic blood pressures began to increase 72 hours after birth in contrast with plasma Na/erythrocyte Na ratio. Plasma Ca^{2+} concentrations and Ca^{2+}/Mg^{2+} ratio decreased at the bottom 24 hours after birth, when blood pressures were low.

The rate of variance of blood pressure [(BP at each hour - BP at 3 hours after birth)/BP at 3 hours after birth] was inversely correlated with that of plasma Na/erythrocyte Na ratio (systolic BP: $n=126$, $P<0.001$; diastolic BP: $n=126$, $P<0.001$), and erythrocyte Na concentration was correlated with plasma Ca^{2+} concentration ($P<0.001$) and was inversely correlated with plasma Mg^{2+} concentration and potassium concentration ($P<0.001$).

The sodium efflux rate constant at 1st day was more than that at 5th day after

Reprint requests to: Masashi SUDA,
Department of Pediatrics, Niigata
University School of Medicine,
Asahimachi-dori 1, Niigata City, 951,
JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部小児科学教室
須田昌司

birth when both systolic blood pressure and diastolic blood pressure were raised.

These findings suggest that the Na transport in cell membrane may have some significant roles in regulating blood pressure in early neonatal period, and that the extracellular Ca^{2+} , Mg^{2+} and K may have influence on the Na transport in cell membrane.

Key words: Neonate, Blood Pressure, Sodium Transport, Erythrocyte Sodium Concentration, Sodium Efflux Rate Constant

新生児, 血圧, ナトリウム輸送, 赤血球内ナトリウム濃度, ナトリウム流出率

I. 緒 論

1960年, Losse¹⁾らは本態性(原発性)高血圧症患者において細胞内ナトリウム(Na)濃度が増加していることを発見した。以来, 本症の細胞膜Na輸送に関して多くの研究がなされており²⁾³⁾, 最近では細胞膜Na輸送異常は本態性高血圧症の発症機序の一つと考えられ始めている。すなわち細胞内Na濃度増加により細胞内カルシウム(Ca)濃度が増加し, その結果血管平滑筋が攣縮して末梢血管抵抗が増大することにより血圧が上昇するとする考えである⁴⁾。

細胞膜Na輸送異常の原因として, 先天的な細胞膜異常^{1)~3)}や血中にNaポンプ阻害物質が存在する可能性⁵⁾あるいはマグネシウム(Mg)の欠乏⁶⁾などが指摘されている。小児期においても, 原発性高血圧小児に高血圧成人と同様の膜異常が存在することが報告され⁷⁾, 血圧と細胞膜Na輸送が関連していると考えられている。

新生児早期では, 特に在胎週数が小さい程, 電解質代謝の変動が大きい⁸⁾。血圧はそれほど大きな変動はないが, 出生直後に低下した後, 2~3日で安定し徐々に高く推移する⁹⁾。新生児の血圧調節については未だ検討は少なく^{10)~12)}, 特にメカニズムの研究は極めて少ない。そこで, 筆者は新生児早期の血圧調節の研究の一環として細胞膜のNa輸送の面から, 血圧との関連について検討した。

II. 対象と方法

1. 毛細管による赤血球内Na, K濃度, 血漿Na, K濃度の測定法の検討

新生児を対象とするため検体量が少量で済むよう, ヘマトクリット毛細管法(以下, 毛細管法)¹³⁾で赤血球内Na, K濃度を測定した。

まず, 予備実験としてこれまでに筆者らが用いてきた

塩化コリンによる洗浄法(以下, 塩化コリン法)¹⁴⁾との比較検討を行った。

89名のボランティアを対象とした。肘静脈よりヘパリン・リチウムを含む氷冷試験管に採血し, 以下に示す毛細管法と塩化コリン法による赤血球内Na, K濃度を測定し, 比較した。

また試料の溶血の影響を検討するため10サンプルについて機械的に溶血させた前後で, 毛細管法による赤血球内Na, K濃度を測定し比較した。

毛細管法による測定(図1)

静脈血を50 μ lずつ分注したヘマトリット毛細管2本を11,000回転で5分間遠心後, buffy coatを境に切断し, packed red blood cellと血漿に分離した。

packed red blood cell 1本を赤血球内Na濃度測定用に100ppm(0.01%)のリチウム溶液1.0ml中

2 samples of 50 μ l blood in capillary tubes

↓

Centrifuge at 11,000rpm for 5 min.

↓

Cut at the layer of buffy coat

↓

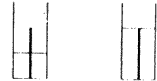
Dilution of 2 segments of packed RBC

one is in 1ml Li solution

the other is in 5ml Li solution

↓

Measure the hemolysates by flame photometer



Erythrocyte Na (RNA) and K (RK) concentrations are calculated as follows.

RNA or $RK = ANa$ or $AK \times d/D$

Corrected RNA or $RK = \frac{RNA \text{ or } RK \times 100 - \text{plasma Na or K} \times T}{100 - T}$

ANa or AK : the values of hemolysates measured by flame photometer

d : dilution ratio of hemolysates

D : dilution ratio of standard Na or K solution

T : trapped plasma (2.5% in this method)

図1 毛細管法による赤血球内Na, K濃度の測定

で完全溶血させ、他方を赤血球内K濃度測定用に5.0 mlの100 ppm リチウム溶液中で完全溶血させた。また血漿 Na, K 濃度測定用に、血漿 25 μ l を100 ppm リチウム溶液 5.0 ml に混和した。

この溶血溶液と血漿溶液を、775型日立炎光光度計でそれぞれ測定し、赤血球内 Na, K 濃度は図1に示した様に、ヘマトクリット値と trapped plasma 値で補正した。trapped plasma 値は2.5%とした¹⁵⁾。

塩化コリン法による測定

約1 mlの静脈血を採血後ただちに、3,000回転で5分間遠心し、血漿、白血球層および赤血球層上部を吸引除去後、赤血球層は10倍量の155 mmol/lの塩化コリン溶液で洗浄した。これを2回繰り返して3回目は11,000回転で遠心し、得られた packed red blood cell 凍結解凍し完全溶血させ、炎光光度計で測定した。

2. 新生児の赤血球内 Na, K 濃度, 血漿 Na, K, Ca イオン (Ca^{2+}), Mg イオン (Mg^{2+}) 濃度と血圧の関連

妊娠、分娩経過に特に問題のなかった母親から出生した胎37週以上、出生体重 2,500 g 以上の成熟児21名(在胎週数 39.7 ± 0.8 週, 出生体重 $3,281 \pm 321$ g)を対象とした。21名それぞれについて、出生3, 6, 12, 24, 48, 72, 120時間後の7ポイントで採血した147サンプルについて検討した。

採血はヘパリン処理ヘマトクリット毛細管で足底より行い、採血量は50 μ l \times 3本とした。採血後、直ちに11,000回転で5分間遠心し、buffy coat を境に切断し、packed red blood cell および血漿を採取した。

packed red blood cell および血漿 25 μ l をそれぞれリチウム溶液に溶解し、毛細管法により赤血球内 Na, K 濃度, 血漿 Na, K 濃度を測定した。また、血漿 25 μ l 中の Ca^{2+} , Mg^{2+} 濃度を、それぞれ自動 Ca^{2+} /pH アナライザー (CIBA・CORNING 社), キシリジルブルー法キット (Magnesium B-Test Wako) により測定した。

採血前の安静睡眠時に、新生児用ダイナマップ型自動血圧計 (マンシェット幅: 3.8 cm) を用いて収縮期血圧, 拡張期血圧を測定した。血圧測定は一回の計測につき5回以上行い、その平均値を測定値とした。啼泣や体動時の値は除外した。

3. 新生児の赤血球膜 Na 流出率と血圧の関連

前述の成熟児21名のうち10名(在胎週数 39.6 ± 1.1 週, 出生体重 $3,220 \pm 448$ g)を対象にして、出生後24時間(第1生日)および120時間(第5生日)に赤血球膜 Na

流出率を測定し、血圧との関連を検討した。

赤血球膜 Na 流出率は、Cumberbatch ら¹⁶⁾の方法により測定した。すなわち足底よりヘパリン処理毛細管 (Caraway Capillary Tubes) で350 μ l 採血後、直ちに 10^{-2} mol/l のウアバインを10 μ l 添加し混和後、50 μ l ずつヘマトクリット毛細管6本に分注した。2本は直ちに毛細管法で赤血球内 Na 濃度 (RNA_0) を測定し、残り4本は37°C恒温槽でインキュベートし、それぞれインキュベート2時間後、4時間後の赤血球内 Na 濃度 (RNA_2 および RNA_4) を測定した。

赤血球内 Na 濃度と時間との相関係数が、0.90以上のものを採用し、単位時間当たりの赤血球内 Na 濃度変化率 [$\Delta \text{RNA} = (\text{RNA}_2 - \text{RNA}_0) / 2$ 時間] をインキュベート前の赤血球内 Na 濃度で除し、赤血球膜 Na 流出率 (Na efflux rate constant: $\text{ERCNa} = \Delta \text{RNA} / \text{RNA}_0$) を求めた。

測定値は平均値 \pm 標準偏差で表し、平均値の比較は paired t test で検定し、また各変数の相関は単相関係数を算出して統計学的に検討した。

III. 成 績

1. 毛細管による赤血球内 Na, K 濃度, 血漿 Na, K 濃度の測定法の検討 (表1, 2, 図2)

2つの異なる方法で測定した89サンプルの赤血球内 Na, K 濃度測定値と互いの相関係数を表1に示した。

毛細管法による赤血球内 Na 濃度 (以下, RNA-cap) は、塩化コリン法による赤血球内 Na 濃度 (以下, RNA-cho) と差は認められなかった。一方、毛細管法による赤血球内 K 濃度 (以下, RK-cap) は、塩化コリン法による赤血球内 K 濃度 (以下, RK-cho) より有意に高値を示した ($p < 0.001$)。

図2に RNA-cap と RNA-cho および RK-cap と RK-cho の相関関係を示した。 RNA-cap は RNA-cho と有意の相関が認められた ($p < 0.001$)。また RK-cap も RK-cho と有意の相関が認められた ($p < 0.001$)。

表2に溶血の前後の毛細管法による測定値を示した。赤血球内 Na 濃度, K 濃度ともに溶血の前後で測定値に差は認められなかった。

毛細管法による赤血球内 Na および K 濃度測定の測定内変動係数はそれぞれ4.5%および2.0%, 測定間変動係数はそれぞれ2.5%および2.0%で良好な再現性を示した。

2. 新生児の赤血球内 Na, K 濃度, 血漿 Na, K, Ca イオン (Ca^{2+}), Mg イオン (Mg^{2+})

表1 毛細管法と塩化コリン法による赤血球内 Na 濃度, K 濃度の比較 (N=89)

		RNa-cho	RNa-cap	statistical significance	RK-cho	RK-cap	statistical significance
Group data	Mean (mEq/l)	11.7	12.0	N.S.	84.7	110.9	p<0.001
	S.D.	3.13	2.61		4.28	4.88	
	S.E.	0.33	0.28		0.45	0.51	
Corelation	r	—	0.8397	—	0.5485		
Regression	Slope	—	0.696	—	0.622		
	Intercept	—	3.82	—	58.19		

表2 毛細管法における溶血の影響 (N=10)

Hemolyzation		Erythrocyte Na Concentration			Erythrocyte K Concentration		
		(-)	(+)	statistical significance	(-)	(+)	statistical significance
Group data	Mean (mEq/l)	10.3	10.0	N.S.	112.9	111.3	N.S.
	S.D.	0.60	0.51		3.70	1.82	
	S.E.	0.19	0.16		1.17	0.57	

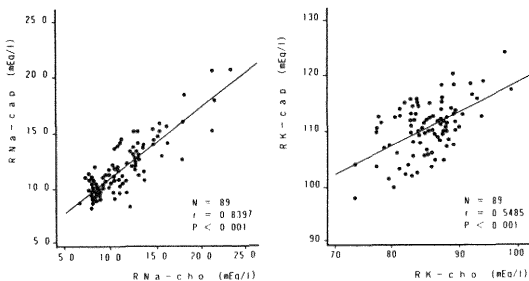


図2 毛細管法による測定値と塩化コリン法による測定値の関係

(左) 赤血球内 Na 濃度
(右) 赤血球内 K 濃度

濃度と血圧との関連

① 新生児早期の血圧, 赤血球内 Na, K 濃度, 血漿 Na, K, Ca^{2+} , Mg^{2+} 濃度の経時的変動 (表 3, 図 3)

収縮期血圧, 拡張期血圧, 赤血球内 Na 濃度 (RNa), 赤血球内 K 濃度 (RK), 血漿 Na 濃度 (PNa), 血漿 K 濃度 (PK), 血漿 Ca^{2+} 濃度 (PCa^{2+}), 血漿 Mg^{2+} 濃度 (PMg^{2+}) および RNa/RK 比, PNa/RNa 比, PCa^{2+}/PMg^{2+} 比の測定値を表 3, 図 3 に示した。

収縮期血圧は出生後72時間より, また拡張期血圧は出生後48時間から有意に上昇し始めた。

RNa は出生後24時間より, また RK は出生後12時間で有意に上昇しプラトーに達した。

RNa/RK 比は出生後48時間のみ有意の上昇が認められたが, 新生児早期を通じ殆ど変化は認められなかった。

PNa は出生後24時間をピークとし12時間から48時間まで有意に上昇した。また出生後24時間より PK が有意に低下するために PNa/PK 比は有意に上昇した。

PNa/RNa 比は RNa の上昇にともない出生後48時間より有意に低下した。

PCa^{2+} は出生後6時間より低下し24時間で最低値を示し以後上昇した。 PMg^{2+} は漸増する傾向が認められた。 PCa^{2+}/PMg^{2+} 比は PCa^{2+} が低下するため出生後24時間で有意に低値を示した。

② 血圧と赤血球 Na, K 濃度および血漿電解質との相関関係 (表 4, 図 4)

収縮期血圧は, RNa, RK, RNa/RK 比, PNa, PK, PNa/RNa 比, PCa^{2+} , PMg^{2+} , PCa^{2+}/PMg^{2+} 比のいずれとも相関は認められなかった。

拡張期血圧は PK とのみ有意の負の相関関係が認められた。

RNa は PK, PMg^{2+} と有意の負の相関を示し, また

表 3 血圧, 赤血球内 Na, K 濃度, 血漿 Na, K, Ca²⁺, Mg²⁺ 濃度の経時的変動 (N=21) Mean (S.D.)

	3 hours	6 hours	12 hours	24 hours	48 hours	72 hours	120 hours
Systolic BP (mmHg)	70 (6.4)	70 (7.3)	72 (7.6)	71 (7.1)	72 (6.1)	75 *** (8.4)	77 *** (7.6)
Diastolic BP (mmHg)	39 (5.2)	39 (7.3)	41 * (6.6)	41 (6.2)	44 *** (5.3)	47 *** (7.8)	46 *** (6.4)
RNa (mEq/l)	13.0 (1.71)	12.8 (1.44)	13.1 (1.28)	13.8 * (1.76)	14.3 ** (2.06)	14.4 ** (2.17)	14.2 ** (1.97)
RK (mEq/l)	102.2 (4.34)	102.7 (3.89)	105.0 ** (3.38)	107.0 *** (2.70)	106.3 *** (3.85)	107.5 *** (2.53)	107.0 *** (3.32)
RNa/RK	0.127 (0.018)	0.125 (0.014)	0.125 (0.013)	0.130 (0.017)	0.135 * (0.021)	0.134 (0.020)	0.133 (0.019)
PNa (mEq/l)	142.9 (3.82)	143.3 (3.28)	145.5 * (3.86)	145.8 * (4.14)	144.9 * (3.40)	144.1 (3.28)	143.1 (3.16)
PK (mEq/l)	5.41 (0.42)	5.29 (0.31)	5.22 * (0.34)	5.01 *** (0.35)	4.93 *** (0.37)	4.87 *** (0.24)	4.96 *** (0.32)
PNa/RNa	11.18 (1.46)	11.34 (1.35)	11.17 (1.07)	10.69 (1.41)	10.32 ** (1.43)	10.26 * (1.58)	10.27 * (1.53)
PCa ²⁺ (mmol/l)	1.08 (0.12)	0.97 *** (0.13)	0.96 *** (0.11)	0.93 *** (0.12)	0.98 *** (0.13)	1.02 * (0.13)	1.04 (0.11)
PMg ²⁺ (mEq/l)	1.55 (0.22)	1.56 (0.22)	1.56 (0.21)	1.56 (0.19)	1.58 (0.23)	1.64 * (0.22)	1.63 (0.22)
PCa ²⁺ /PMg ²⁺ (mmol/mEq)	0.713 (0.135)	0.636 ** (0.132)	0.626 *** (0.125)	0.607 *** (0.124)	0.634 ** (0.138)	0.633 *** (0.134)	0.654 * (0.121)

Asterisks indicate significant differences from the values at 3 hours :

* p<0.05 ; **p<0.01 ; *** p<0.001

表 4 血圧と赤血球内 Na, K 濃度および血漿電解質の相関関係

Diastolic BP	0.7317 ***		
RNa	0.0448	0.0644	
PNa	0.0063	-0.0324	0.0008
PNa/RNa	-0.0426	-0.0621	-0.9710 ***
RK	-0.0399	0.0848	0.1254
PK	-0.1209	-0.1746 *	-0.3554 ***
RNa/RK	-0.0566	0.0451	0.9600 ***
PCa ²⁺	-0.1503	-0.0922	0.3378 ***
PMg ²⁺	-0.1511	0.0595	-0.3395 ***
PCa ²⁺ /PMg ²⁺	0.0072	-0.0806	0.4140 ***
	Systolic BP	Diastolic BP	RNa

* p<0.05 ; ** p<0.01 ; *** p<0.001

PCa²⁺, PCa²⁺/PMg²⁺ と有意の正の相関を示した。

③ 変化率の相関関係 (表 5, 図 5)

出生後 3 時間値を基準とする変化率を以下の方法で算出し, 各測定値の変化率の相関関係を検討した。

変化率 (%) =

(各時間の測定値 - 出生後 3 時間の測定値)

÷ (出生後 3 時間の測定値) × 100

収縮期血圧および拡張期血圧の変化率と PNa/RNa 比

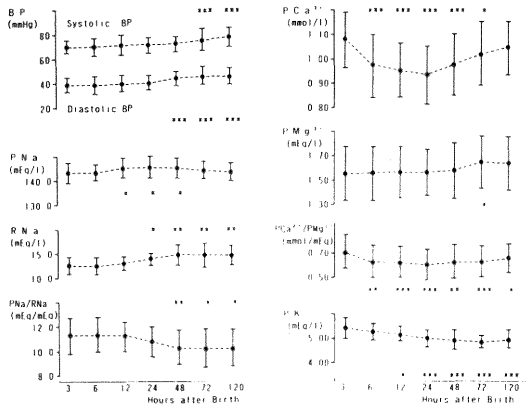


図3 新生児早期の血圧、赤血球内Na濃度(RNa)、K濃度(RK)、血漿Na濃度(PNa)、K濃度(PK)、Ca²⁺濃度(PCa²⁺)、Mg²⁺濃度(PMg²⁺)の経時的変動
* P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001 (3時間値との比較)

の変化率は有意の負の相関を示した(収縮期血圧:p<0.001; 拡張期血圧:p<0.001)。

また収縮期血圧および拡張期血圧の変化率とRK/PK比の変化率は有意の正の相関を示した(収縮期血圧:p<0.05; 拡張期血圧:p<0.05)。

3. 新生児の赤血球膜Na流出率と血圧との関連

① 第1生日で第5生日の比較(表6, 図6)

赤血球膜Na流出率(ERCNa)は、第5生日で有意に低値を示し(p<0.02), 収縮期血圧および拡張期血圧は第5生日で有意に高値を示した(p<0.002)。

② 赤血球膜Na流出率と赤血球内Na, K濃度, および血漿K濃度との関係(図7)

赤血球膜Na流出率は血漿K濃度と有意の正の相関関係が認められた(p<0.01)。

また赤血球内Na/赤血球内K濃度比と有意の負の相関関係が認められた(p<0.001)。

③ 赤血球膜Na流出率の変化量と収縮期血圧の変化量の関係(図8)

第5生日本における変化量を以下のように算出し, 赤血球膜Na流出率の変化量と収縮期血圧の変化量の関係を図8に示した。

変化量=

(第5生日の測定値)-(第1生日の測定値)

赤血球膜Na流出率の低下が大きいほど, 収縮期血

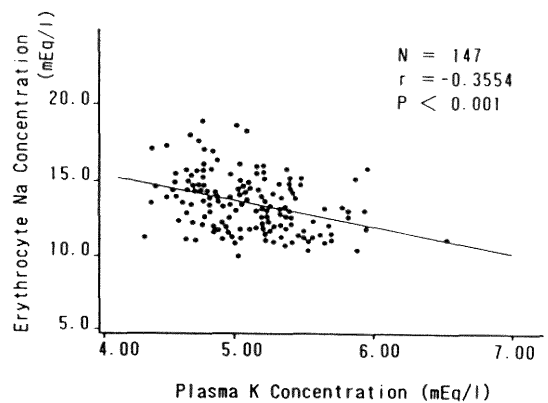
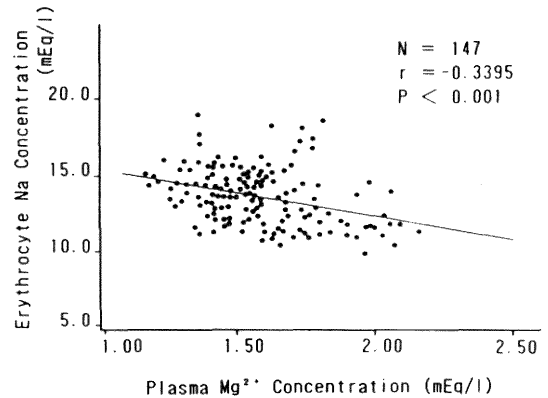
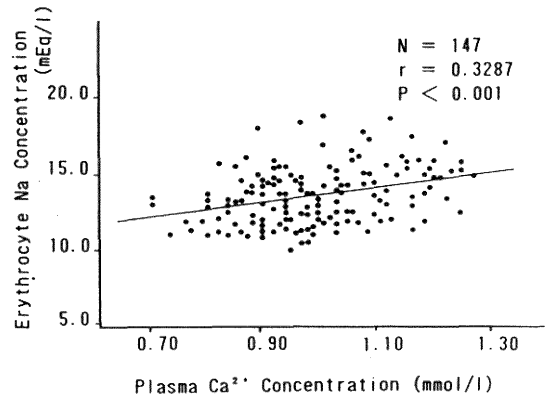


図4 赤血球内Na濃度と血漿Ca²⁺濃度, Mg²⁺濃度, K濃度との関係

圧の上昇が大きい傾向が認められた。しかし, 統計学的に有意とはいえなかった。

表 5 血圧の変化率と赤血球 Na, K 濃度の変化率との相関関係

Δ Diastolic BP	0.5882 ***	
Δ RNa	0.4610 ***	0.3960 ***
Δ PNa/RNa	-0.4358 ***	-0.3858 ***
Δ RK	0.1158	0.2364 **
Δ RK/PK	0.1878 *	0.2212 *
Δ RNa/RK	0.4443 ***	0.3403 ***
	Δ Systolic BP	Δ Diastolic BP

* $p < 0.05$: ** $p < 0.01$: *** $p < 0.001$

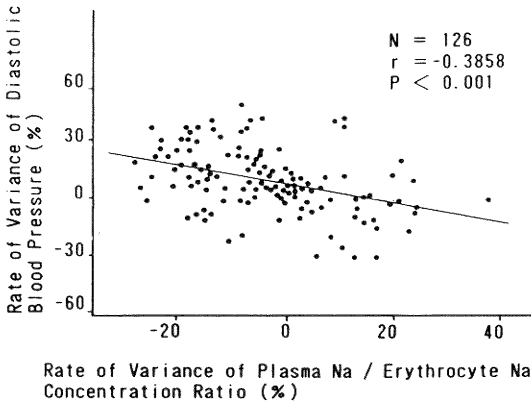
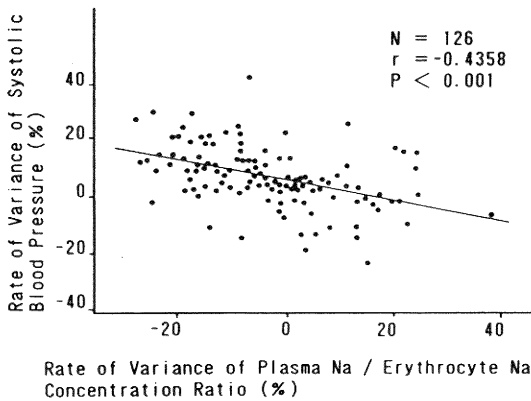


図 5 血漿 Na/赤血球内 Na 濃度比の変化率と血圧の変化率との関係

IV. 考 案

血圧調節と細胞膜電解質輸送は密接に関連しており、本態性(原発性)高血圧症では赤血球膜の Na 輸送能の低下が指摘されている¹⁾⁻³⁾⁷⁾。赤血球膜の Na 輸送

異常が、赤血球膜以外の細胞膜の異常を反映するか否かに関して、高血圧自然発症ラットなどの実験動物においては両者の異常はほぼ一致したと報告されている¹⁷⁾。筆者らは赤血球内 Na 濃度が、赤血球膜 Na 輸送、特にウアバイン感受性赤血球膜 Na 輸送 (Na ポンプ) の動態を反映し、赤血球膜 Na 輸送機能のスクリーニング検査として有用なことを報告した¹⁸⁾。

したがって赤血球内 Na 濃度は簡単に測定し得る細胞膜の Na 輸送機能の 1 指標といえる。

筆者らはこれまで赤血球内 Na 濃度の測定方法として、血漿成分を分離し赤血球を塩化コリン溶液で洗浄する方法¹⁴⁾を用いてきたが、採血量が 0.5 ml~1.0 ml 必要で新生児を対象とする今回の研究では有用ではない。そこでより少量の採血量で測定が可能なヘマトクリット毛細管法¹³⁾を用いることとし、予備実験として塩化コリン法と毛細管法の比較を行った。

図 2 に示した様に毛細管法による赤血球内 Na 濃度は塩化コリン法によるものと良好な相関関係が認められた。またその測定値は塩化コリン法による測定値とよく一致し(表 1)、観察したすべての範囲で毛細管法による測定値から塩化コリン法による赤血球内 Na 濃度を推計することが可能であった。

同様に赤血球内 K 濃度についても毛細管法によるものと塩化コリン法によるものとは良好な相関関係が認められたが(図 2)、毛細管法による赤血球内 K 濃度測定値は塩化コリン法によるものよりも高値を示した。これは本方法を考案した萱らも指摘している¹⁹⁾。それは、ヒトの赤血球の K 濃度は Na 濃度の約 10 倍量もあり、塩化コリン溶液で赤血球を洗浄する間、および遠心する間に赤血球から K の流出量が Na の流出量よりも多いためと考えられている。毛細管法では赤血球を洗浄せず、また遠心操作も 5 分間と短時間のため、赤血球内 K 濃度測定値は塩化コリン法によるものよりも高値を示したも

表 6 1 生日と 5 生日の血圧, 赤血球膜 Na 流出率の比較 (N=10)

	1 day after birth	5 days after birth	
Systolic BP (mmHg)	71 ± 6.0	79 ± 7.0	P=0.0017
Diastolic BP (mmHg)	39 ± 7.2	51 ± 8.0	P=0.0010
ERCNa (hr ⁻¹)	0.115 ± 0.040	0.086 ± 0.027	P=0.0157
RNa (mEq/l)	13.7 ± 2.1	14.7 ± 2.1	N.S.
RK (mEq/l)	105.5 ± 6.9	106.9 ± 3.0	N.S.
RNa/RK (mEq/mEq)	0.130 ± 0.019	0.138 ± 0.020	N.S.
PNa/RNa (mEq/mEq)	10.82 ± 1.59	9.93 ± 1.63	P=0.0754
PK (mEq/l)	5.06 ± 0.34	4.93 ± 0.39	N.S.

ERCNa : Sodium Efflux Rate Constant

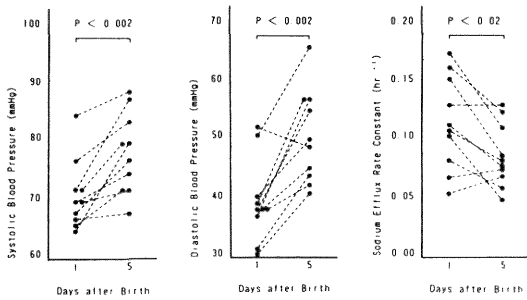


図 6 1 生日と 5 生日における血圧と赤血球膜 Na 流出率の変化

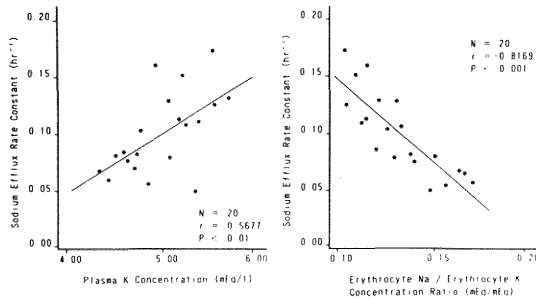


図 7 赤血球膜 Na 流出率と血漿 K 濃度の関係 (左) および赤血球膜 Na 流出率と赤血球内 Na/赤血球内 K 濃度比の関係 (右)

のと考えられた。

次に試料の溶血の問題であるが、表 2 に示したように、毛細管法による測定で溶血の前後における赤血球内 Na 濃度、K 濃度いずれも差は認められず、試料の溶血による影響はないものと思われた。これは毛細管法では

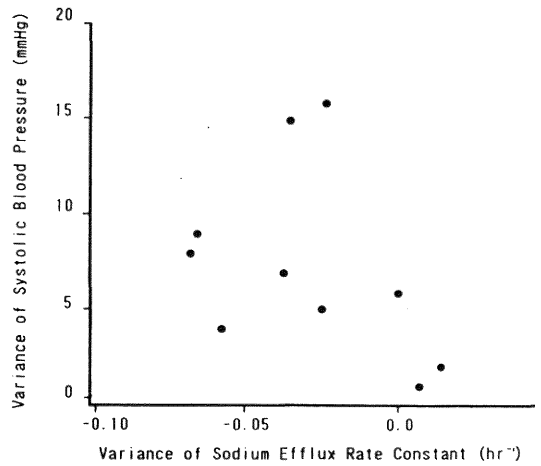


図 8 赤血球膜 Na 流出率の変化量と収縮期血圧の変化量の関係

溶血があっても、血球部の赤血球ゴーストはヘマトクリット値で補正されることと、また trapped plasma 補正を行うため溶血血漿の影響は無視できるためである。

また再現性については測定内変動係数、測定間変動係数とも低く、良好な再現性が得られた。

以上のように塩化コリン法と良好な相関関係が認められたこと、また再現性が良好なことより、赤血球内 Na、K 濃度の測定法として毛細管法は適当であることが認められた。さらに塩化コリン法が血液量が 0.5~1.0 ml 必要なことに対して毛細管法では 100 μ l で測定可能なこと、また溶血の影響を受けないことは新生児、特に 1,500 g 未満の極小未熟児を対象とする測定法として、毛細管法は有用であることが示された。

新生児期には生日による血圧変動が認められ、生日と

ともに上昇することが指摘されている⁹⁾²⁰⁾。それは、プロスタグランジン (PGs) 系¹⁰⁾ やレニン-アンギオテンシン系¹¹⁾ などの内分泌因子が血圧と関連があるためである。

例えばプロスタグランジン系に関しては血管収縮作用のある $\text{PGF}_{2\alpha}$ と血管拡張作用のある PGE_2 の比 ($\text{PGE}_2/\text{PGF}_{2\alpha}$) が血圧と逆相関したという報告¹⁰⁾ や血管拡張作用の強い prostacyclin の尿中排泄量と血圧が逆相関したという報告²¹⁾ がある。またアンギオテンシン II と血圧が逆相関するという報告¹¹⁾ もあり、血圧が低下すると腎糸球体ろ過量 (GFR) が少なくなりレニン-アンギオテンシン系を賦活するためと推察されている。

しかし生日による血圧変動についてその生理的意義や機序に関して検討した報告は多くはない。筆者は毛細管法を用いて新生児の赤血球内 Na 濃度および赤血球膜 Na 流出率を測定し、細胞膜 Na 輸送の面から新生児早期の血圧調節を考案した。

細胞膜 Na 輸送と昇圧機序の関連について Blaustein⁴⁾ は、血管平滑筋細胞膜の Na ポンプ機能が低下すると細胞内 Na^+ が上昇し、細胞外液 Na^+ /細胞内 Na^+ 濃度比が減少することにより、 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交換系を介して、平滑筋細胞内の Ca^{2+} が増加し、血管緊張が増強されると述べている。

今回の筆者らの成績では、血漿 Na/赤血球 Na 濃度比が減少する程、いかにすれば赤血球内 Na 濃度が上昇する程、血圧は上昇する傾向を示した。これは新生児早期の血圧の変動における細胞膜 Na 輸送の関与を示唆するものと推察された。

また第1生日より第5生日で血圧が上昇し赤血球膜 Na 流出率が低下していたこと、また赤血球膜 Na 流出率の低下が著しいもの程収縮期血圧の上昇が著しい傾向が認められたことから、第5生日の血圧の上昇は、細胞膜 Na 輸送の低下に起因する細胞内 Na の増加によることが関連していると推察された。

しかしながら今回の成績で、赤血球内 Na 濃度それ自体には血圧と相関が認められなかったことは、細胞内外の Na 電位勾配の差に起因する細胞内 Ca^{2+} の増加の程度と、それに対する昇圧の程度に個人により差があるためか、あるいは心拍出力が未だ脆弱なためと考えられた。

細胞膜 Na 輸送に関与する因子として、まず血漿 K 濃度の影響があげられる。細胞外液の K 濃度が増加すると細胞膜のウアバイン感受性 Na 流出率 (Na ポンプ機能) が増加し、また細胞外液の K 濃度が減少すると Na

流出率が減少することなどが証明されている²²⁾。筆者の成績でも、赤血球内 Na 濃度は血漿 K 濃度と有意の負の相関を示し、また赤血球膜 Na 流出率は血漿 K 濃度と有意の正の相関が認められ、in vivo においても血漿 K 濃度と赤血球膜 Na 輸送との関連が認められた。

新生児早期は電解質代謝の変動が激しく、殊に未熟児程その変化は大きい⁸⁾。超未熟児では出生後24時間以内に高 K 血症が出現することが指摘されており²³⁾²⁴⁾、異化の昂進にともなう細胞内からの K の遊離²³⁾ や腎の遠位尿細管の未熟性²³⁾²⁴⁾ が原因と解釈されている。板橋ら²⁵⁾ は高 K 血症を来した超未熟児の赤血球内 Na、K 濃度を測定し、高 K 血症時の赤血球内 Na/赤血球内 K 濃度比が著しく低値を示すことから赤血球膜 Na ポンプ機能が代償的に昂進している可能性を指摘している。

筆者の成績は成熟新生児を対象としたため、未熟児の様に著明ではないが、出生後24時間以内で血漿 K 濃度が高値を示す時に赤血球内 Na 濃度は低値を示した。また第1生日の赤血球 Na 流出率は第5生日より高値を示し、赤血球膜 Na 流出率と赤血球内 Na/赤血球内 K 濃度比は良好な負の相関関係が認められた。このことは赤血球膜 Na 輸送が昂進したため、赤血球内 Na 濃度が低くなったことを示しており、成熟新生児においても未熟児と同様に新生児早期の血漿 K 濃度上昇に対する代償機転として細胞膜 Na ポンプ機能が昂進していることを示唆するものと考えられた。

血漿 K 濃度の他に細胞膜 Na 輸送に関係するものとして、血漿 Ca^{2+} 濃度と Mg^{2+} 濃度の影響があげられる。新生児期には Ca^{2+} 濃度も大きく変化し、筆者の成績は出生後低下し、生後24時間で最低値を示した後上昇する傾向が認められた。同様の傾向を須永²⁶⁾ も述べている。この新生児早期低 Ca 血症は、胎児期における相対的高 Ca 血症が胎児副甲状腺機能を抑制し、この状態が出生後も2~3日間続くために生ずると考えられている²⁷⁾。

細胞外 Ca^{2+} 濃度の増加は K の透過性を変化させ非特異的に Na-K・ATPase を阻害するという²⁸⁾。一方、 Mg^{2+} は Na-K・ATPase の補酵素としての機能ならびに天然の生理的 Ca 拮抗剤としての機能を持ち、直接あるいは間接に細胞膜 Na 輸送に関与していることも述べられている⁶⁾。実際、Mg 欠乏により赤血球膜 Na 流出率が低下し、Mg を補充することにより回復する²⁹⁾。

今回の筆者の成績でも血漿 Ca^{2+} 濃度と赤血球内 Na 濃度は正の相関関係が認められ、また血漿 Mg^{2+} 濃度と赤血球内 Na 濃度は負の相関関係が認められた。ま

た血漿 Ca^{2+} /血漿 Mg^{2+} 濃度比が低値を示す第1生日の赤血球膜 Na 流出率は第5生日に比較し高値を示した。このことから細胞外液の Ca^{2+} 濃度および Mg^{2+} 濃度の変化が新生児期の細胞膜 Na 輸送に影響を及ぼしていることが示唆された。

以上の成績を基に、新生児早期の血圧調節について細胞膜 Na 輸送の面から考案すると、新生児早期には異化の昂進による細胞内からのKの遊離などによる高K血症や、一過性副甲状腺機能低下による低Ca血症が背景にあり、細胞膜 Na 輸送は昂進状態にあるが、やがて血漿K濃度の低下と Ca^{2+} 濃度の上昇にともない細胞膜 Na 輸送が低下し、細胞内 Na 濃度が上昇する結果、血圧の上昇がもたらされるものと考えられる。

V. ま と め

成熟新生児21名の収縮期血圧、拡張期血圧、赤血球内 Na, K 濃度、血漿 Na, K, Ca^{2+} , Mg^{2+} 濃度を出生後3時間から120時間まで経時的に測定した。また10名の赤血球膜 Na 流出率を第1生日および第5生日で測定し血圧との関連を検討し、以下の結果を得た。

1. 赤血球内 Na 濃度は出生後次第に増加し、出生後48時間でプラトーに達した。
2. 血漿 Na 濃度/赤血球内 Na 濃度比は、赤血球内 Na 濃度が増加するにつれて出生後48時間で低下した。
3. 収縮期血圧および拡張期血圧は出生後72時間で上昇した。
4. 出生後3時間を基準とした血圧の変化率は、血漿 Na 濃度/赤血球内 Na 濃度比の変化率と有意な負の相関関係が認められた。
5. 血漿 Ca^{2+} 濃度および血漿 Ca^{2+} 濃度/血漿 Mg^{2+} 濃度比は出生後24時間で最低値を示しその後上昇した。
6. 赤血球内 Na 濃度は血漿K濃度および血漿 Mg^{2+} 濃度と有意の負の相関関係が認められ、また赤血球内 Na 濃度と血漿 Ca^{2+} 濃度は有意の正の相関関係が認められた。
7. 第1生日と第5生日を比較すると第5生日で収縮期血圧および拡張期血圧は高く、一方赤血球膜 Na 流出率は低下していた。

以上の成績より新生児早期の血圧の調節に細胞膜 Na 輸送が関与しており、また細胞膜の Na 輸送に細胞外液のK濃度、 Ca^{2+} 濃度および Mg^{2+} 濃度が影響を及ぼしていると考えられる。

稿を終えるにあたり直接御指導、御校閲を賜りました堺 薫教授に深謝致します。また常に貴重な御助言をして戴きました内山 聖先生（現大分医科大学小児科学教室助教授）に深謝致します。

本論文の要旨は第19回国際小児科学会、第24回日本小児腎臓病学会で発表した。

参 考 文 献

- 1) Losse, H., Wehmeyer, H. and Wessels, F.: Wasser und Elektrolytgehalt von Erythrozyten bei arterieller Hypertonie, *Klin. Wschr.*, **38**: 393~395, 1960.
- 2) Canessa, M., Adragna, N., Solomon, H.S., Connolly, T.M. and Tosteson, D.C.: Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension, *N. Engl. J. Med.*, **302**: 772~776, 1980.
- 3) Garay, R.P., Elghozi, J.L., Dagher, G. and Meyer, P.: Laboratory distinction between essential and secondary hypertension by measurement of erythrocyte cation fluxes, *N. Engl. J. Med.*, **302**: 769~771, 1980.
- 4) Blaustein, M.P.: Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation, and a hypothesis, *Am. J. Physiol.*, **232**: C165~C173, 1977.
- 5) Hamlyn, J.M., Ringel, R., Shaeffer, J., Levinson, P.D., Hamilton, B.P., Korwarski, A.A. and Blaustein, M.P.: A circulating inhibitor of Na, K-ATPase associated with essential hypertension, *Nature*, **300**: 650~652, 1982.
- 6) Iseri, L.T. and French, J.H.: Magnesium: Nature's physiologic calcium blocker, *Am. Heart J.*, **108**: 188~193, 1984.
- 7) Uchiyama, M., Satokata, I., Sakai, K., Dillon, M.J., Shah, V. and Willems, C.E.D.: Membrane electrolyte transport in children with primary hypertension, *Recent advances in pediatric nephrology* (Murakami, K., et al. eds), *Excerpta Medica*, Amsterdam: 133~138, 1987.
- 8) 仁志田博司: 未熟児、特に超未熟児の体液管理の実際, *小児内科*, **23**: 187~194, 1991.
- 9) 玉井 晋, 吉岡靖史, 多木秀雄, 島田誠一, 船戸正久: 極小未熟児の血圧(観血的末梢動脈測定法).

- 新生児誌, 24: 547~551, 1988.
- 10) **Joppich, R., Scherer, B. and Weber, P.C.:** Renal prostaglandins: Relationship to the development of blood pressure and concentrating capacity in pre-term and full term healthy infants, *Eur. J. Pediatrics*, 132: 253~259, 1979.
 - 11) **Pipkin, F.B. and Smales, O.R.C.:** A study of factors affecting blood pressure and angiotensin II in newborn infants, *J. Pediatrics*, 91: 113~119, 1977.
 - 12) 赤木禎治, 木下昇平, 伊藤雄平, 永山清高: 低出生体重児の血圧と関連因子—特に腎機能との関連について—, *新生児誌*, 24: 397~401, 1988.
 - 13) 萱 春美, 鈴木幸一郎, 田伏久之, 小濱啓次: 赤血球内 Na, K の測定に関する研究 (第1報) —ヘマトクリット毛細管を使用した測定方法について—, *臨床病理*, 27: 41~45, 1979.
 - 14) 内山 聖, 里方一郎, 相川 務, **Dillon, M.J., 堀 薫:** 小児各種高血圧症における赤血球内ナトリウム濃度について, *小児科*, 27: 1337~1340, 1986.
 - 15) 萱 春美, 鈴木幸一郎, 田伏久之, 小濱啓次: 赤血球内 Na, K の測定に関する研究 (第3報) —RISA^R-(¹³¹I) による trapped plasma の測定について—, *臨床病理*, 27: 541~545, 1979.
 - 16) **Cumberbatch, M. and Morgan, B.:** A simple technique for the measurement of ouabain-sensitive sodium transport in red cells, *Clinica Chimica Acta*, 89: 221~230, 1978.
 - 17) 家森幸男: 高血圧の遺伝, *医学のあゆみ*, 130: 862~865, 1984.
 - 18) 内山 聖, 里方一郎, 相川 務, 須田昌司, 早川広史, 堀 薫: 健常小児におけるウアイン感受性および非感受性赤血球膜ナトリウム流出率と赤血球内ナトリウム濃度の関連, *日児誌*, 92: 1095~1099, 1988.
 - 19) 萱 春美, 鈴木幸一郎, 田伏久之, 小濱啓次: 赤血球内 Na, K の測定に関する研究 (第2報) —各種測定方法の比較検討について—, *臨床病理*, 27: 136~142, 1979.
 - 20) 武石 卓, 伊藤雄平, 永山清高: 成熟新生児の血圧—オシロメトリック法による測定—, *新生児誌*, 22: 155~158, 1986.
 - 21) **Joppich, R. and Häuser, I.:** Urinary prostacyclin and thromboxane A₂ metabolites in preterm and full-term infants in relation to plasma renin activity and blood pressure, *Biol. Neonate*, 42: 179~184, 1982.
 - 22) **Hilton, P.J., Edmondson, R.P.S., Thomas, R.D. and Patrick, J.:** The effect of external potassium concentration on leucocyte cation transport in vitro, *Clinical Science and Molecular Medicine*, 49: 385~390, 1975.
 - 23) 板橋家頭夫, 遠藤洋臣, 真砂野仁, 津越智子, 梅田陽, 神長昌子, 川口 茂, 鈴鹿隆久: 超未熟児の早期高カリウム血症, *新生児誌*, 22: 62~69, 1986.
 - 24) **Gruskay, J., Costarino, A.T., Polin, R.A. and Baumgart, S.B.:** Nonoliguric hyperkalemia in the premature infant weighing less than 1000 grams, *J. Pediatrics*, 113: 381~386, 1988.
 - 25) 板橋家頭夫, 呉有 晃, 今井由美子, 木口雅尋, 須永 進, 滝田誠司, 奥山和男: 新生児・未熟児の生後早期の赤血球中 Na, K 濃度の検討, *新生児誌*, 26: 534~541, 1990.
 - 26) 須永 進: 新生児期における血清総 Ca 値と限外濾過性 Ca 値の変動, *新生児誌*, 15: 356~370, 1979.
 - 27) 野口明彦: 周産期に於ける, 糖, 脂質, カルシウム代謝系の適応, *新生児誌*, 25: 738~744, 1989.
 - 28) **Benjamin, A.M. and Quastel, D.M.J.:** Modulation of Ca²⁺-mediated K⁺-gating of erythrocyte ghosts by external Ca-EGTA, *Journal of Cellular Physiology*, 121: 508~516, 1984.
 - 29) **Saito, K., Hattori, K., Omatsu, T., Hirouchi, H., Sano, H. and Fukuzaki, H.:** Effects of oral magnesium on blood pressure and red cell sodium transport in patients receiving long-term thiazide diuretics for hypertension, *Am. J. Hypertension*, 1: 71S~74S, 1988.

(平成3年12月17日受付)