

アルドステロン分泌に及ぼす血液 pH の影響について

山内武巳*, 原田 健*, 松村嘉則*, 松井信夫**, 末田香里***

Effect of Blood pH on Aldosterone Secretion

Takeshi YAMAUCHI, Takeshi HARADA, Yoshinori MATSUMURA,
Nobuo MATSUI and Kaori SUEDA

Abstract

The present investigation was carried out to elucidate whether changes in blood pH induced by administrations of alkalinizing or acidifying agents influence aldosterone secretion. Since aldosterone secretion is known to be regulated by various factors such as the renin-angiotensin system, adrenocorticotropin (ACTH) and serum potassium level, these indices were simultaneously measured during manipulation. Oral administration of NaHCO_3 (alkalinization) of $0.3 \text{ g} \cdot \text{body weight}^{-1}$ resulted in a fall of serum aldosterone with an increase in blood pH, whereas serum cortisol and plasma renin activity remained unchanged. NH_4Cl ingestion (acidification) caused an elevation of aldosterone though the increase was not significant statistically, whereas CaCO_3 ingestion (control) resulted in a significant fall in serum aldosterone. In the experiment of NH_4Cl ingestion, both serum cortisol and plasma renin activity decreased significantly. These results suggest that the fall of aldosterone by alkalinization and the rise of aldosterone by acidification are not induced by either renin angiotensin system or ACTH. On the other hand, serum potassium level fell or rose during alkalinization or acidification. The pattern of the change was similar to the change in proton concentration. From these results, it is concluded that changes in blood pH seem to influence aldosterone secretion independent of renin angiotensin system and ACTH, however, possible involvement of serum potassium concentration on aldosterone secretion can not be denied.

目 的

生体に運動を負荷すると様々な反応が起こるが、高強度の運動の負荷によっては乳酸産生にもとづく代謝性アシドーシスがひきおこされる。代謝性アシドーシス即ちプロトン濃度の上昇はエネルギー供給系、筋興奮収縮連関系に直

接影響を及ぼすため、筋疲労と密接に関連することが報告されている。従って運動生理学の研究分野においてプロトン緩衝能力に関する研究は競技力向上のための重要な研究課題とされている。

生体は幾重もの緩衝機構を用いてプロトン濃度のある範囲内に保っているが、その中で腎は

*大学院生, **教授, ***名古屋女子大学

唯一緩衝物質と結合しないままプロトンを排泄させることが可能である。その排泄量を調節しているのが副腎皮質から分泌されるステロイドホルモンのアルドステロンであり、その生理作用は腎においてナトリウムとの交換によりカリウムとプロトンを競合的に排泄させることである。アルドステロン分泌は ACTH, レニン-アンギオテンシン系, 血漿カリウムにより調節されているが, アルドステロンは逆に血漿カリウム濃度を調節していることからアルドステロン分泌と血漿カリウム濃度の間にはネガティブフィードバック調節が成り立っている。

ところでカリウムと競合的に排泄されるプロトンの排泄量はアルドステロンによって調節されているが, プロトンが逆にアルドステロン分泌を調節しているか, 即ちネガティブフィードバック調節がプロトンとアルドステロン分泌の間に成り立っているか否かは十分に明らかにされていない。

プロトン濃度の上昇を引き起こす刺激として高強度運動負荷試験, アシドーシス化剤の投与, 高二酸化炭素ガス混入ガスの吸入などが知られているが, 運動時は安静時と比較してより多くの調節因子が相互作用してアルドステロン分泌を調節していると思われる。そこで運動時のプロトン濃度の上昇がアルドステロン分泌に影響を及ぼすか否かを検討する前に, まずその基礎的資料となる安静時のアルドステロン分泌にプロトン濃度変化が影響を及ぼすか否かを検討する必要があると思われる。そこで本研究は NH_4Cl を代謝性アシドーシスを, NaHCO_3 を代謝性アルカローシスを引き起こすためにヒトに経口投与し, ヒトのアルドステロン分泌に及ぼすプロトン濃度の影響について検討することを目的とした。

方 法

被 検 者

年齢: 21.0 ± 2.5 歳 (平均値 \pm 標準偏差), 身長: 167.8 ± 9.9 cm, 体重: 62.9 ± 11.4 kg の健康な男子学生 7 名, 女子学生 2 名, 計 9 名を被

検者とした。全ての被検者に対して実験を行う前に, 実験の趣旨, 手順, 実験に伴う危険性, 実験から得られる利益について詳細に説明し, 実験参加の同意を得た。

手 順

被検者 5 名には代謝性アルカローシスを引き起こすための NaHCO_3 投与実験及びコントロール実験として CaCO_3 投与実験を行った。残り 4 名は代謝性アシドーシスを引き起こすための NH_4Cl 投与実験を行った。被検者は一夜の絶食後, 早朝実験室に来させ, 体重 1 kg あたり 0.3 g の薬剤 (NaHCO_3 , CaCO_3 , NH_4Cl) を 4 つのゼラチンカプセルに分けて 30 分毎に 1 カプセル服用させた。採血は 21 G のテフロンカテーテルを手背部表在静脈に留置し, 薬剤投与前, 投与 120 分後に行った。血液 pH を測定するため, 採血前に Forster らの方法に基づいて前腕を温湯により 10 分間以上加温し手背部表在静脈を動脈化した。10 ml 採血した後サンプル 0.5 ml を直ちに血液ガス自動分析器 (チバコーニング 170) に注入し血液 pH を測定した。残りの血液はレニン活性測定用に氷冷しておいた EDTA-2Na 入りチューブとアルドステロン, コルチゾル, 血清 K 測定用の血清用チューブに分注した。EDTA-2Na 入りチューブは 4°C で, 血清用チューブは常温でそれぞれ 3000 回転で遠心し, 血漿, 血清を得た。レニン活性, アルドステロン, コルチゾルはラジオイムノアッセイにて, 血清 K はイオン選択電極法 (チバコーニング 644) にて分析した。尚, 分析までの間サンプルは -80°C にて凍結保存した。

統 計

薬剤投与効果を調べるため投与前後の値を対応のある t 検定を用いて検討した。統計学的有意水準は 5% 以下とした。

Table 1. Effect of CaCO₃, NaHCO₃ and NH₄Cl ingestion on acid-base parameters and hormones.

	before ingestion	p values	after ingestion
Blood pH			
control	7.374 ± 0.015	NS	7.394 ± 0.017
NaHCO ₃	7.388 ± 0.005	<0.01	7.446 ± 0.023
NH ₄ Cl	7.359 ± 0.037	<0.05	7.279 ± 0.033
Serum K (mmol·l ⁻¹)			
control	3.93 ± 0.35	NS	3.80 ± 0.37
NaHCO ₃	3.80 ± 0.20	=0.06	3.42 ± 0.33
NH ₄ Cl	3.93 ± 0.34	<0.01	4.16 ± 0.36
PC (μg·dl ⁻¹)			
control	14.2 ± 3.8	NS	12.3 ± 5.3
NaHCO ₃	12.9 ± 8.4	NS	14.4 ± 5.3
NH ₄ Cl	13.9 ± 4.7	<0.05	6.7 ± 1.2
PRA (ng·ml ⁻¹ ·hr ⁻¹)			
control	0.96 ± 0.33	NS	1.35 ± 0.71
NaHCO ₃	1.40 ± 0.52	NS	0.95 ± 0.57
NH ₄ Cl	1.57 ± 0.89	<0.05	1.00 ± 0.73
PA (pg·ml ⁻¹)			
control	117 ± 12	<0.05	100 ± 14
NaHCO ₃	149 ± 34	<0.05	89 ± 17
NH ₄ Cl	155 ± 66	=0.07	203 ± 97

Values are means ± S.D.

結 果

表 1 は薬剤投与後の血液 pH の変化を示したものである。表 1 から明らかなように NaHCO₃ 投与後、血液 pH は 7.388±0.005 から 7.446±0.023 に有意に上昇し代謝性アルカローシスを呈していた。NH₄Cl 投与後は逆に 7.359±0.037 から 7.279±0.033 に有意に低下し、代謝性アシドーシスを呈していた。

薬剤投与により血液プロトン濃度と血清アルドステロン濃度がどのように変化したのか示したのが図 1 である。NaHCO₃ 及び CaCO₃ 投与後、アルドステロンは有意に低下し、NH₄Cl 投与後は逆に統計的に有意ではないが上昇傾向を示した (P=0.07)。

アルドステロンの調節因子として知られている血清カリウムの変化は表 1 に示した。NaHCO₃ 投与後、血清カリウムは統計的に有意ではないが 3.80±0.20 mmol·l⁻¹ から 3.42±0.33 mmol·l⁻¹ へ低下傾向を示し (P=0.06),

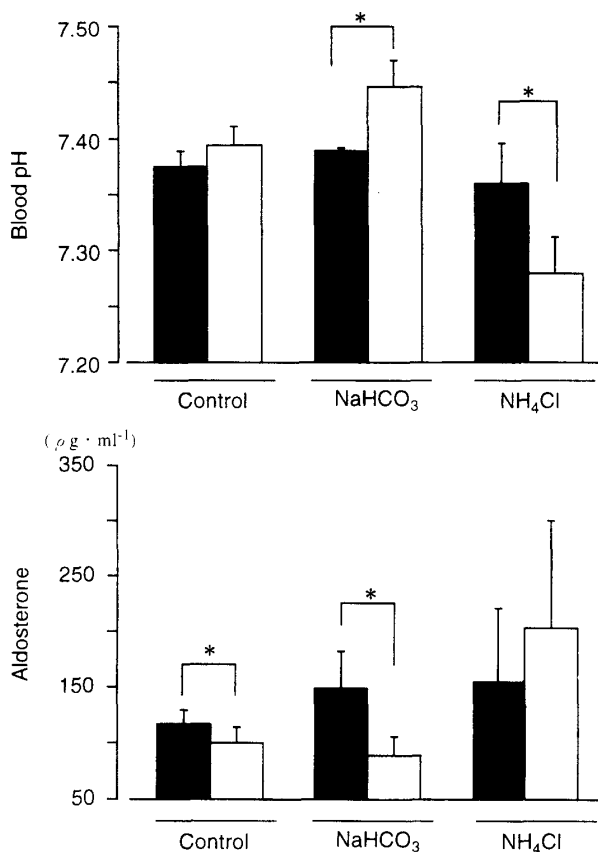


Fig. 1. Effect of CaCO₃, NaHCO₃ and NH₄Cl administrations on blood pH and plasma aldosterone concentration. Filled bars : before administration. Unfilled bars : after administration. * : p<0.05

NH₄Cl 投与後は 3.93±0.34 mmol·l⁻¹ から 4.16±0.36 mmol·l⁻¹ へ有意に上昇していた。

レニン活性、副腎皮質刺激ホルモン ACTH 分泌のマーカーであるコルチゾルの変化を表 1 に示した。NaHCO₃ 及び CaCO₃ 投与後、レニン活性は有意な変化を示さなかったが、NH₄Cl 投与後には 1.57±0.89 ng·ml⁻¹·hr⁻¹ から 1.00±0.73 ng·ml⁻¹·hr⁻¹ へ有意に低下した。コルチゾルもレニン活性と同様な変化を示し、NH₄Cl 投与後のみ、13.9±4.7 μg·dl⁻¹ から 6.7±1.2 μg·dl⁻¹ へ有意な低下がみられた。

考 察

高強度の運動を負荷すると筋、血中に乳酸が多量に蓄積される。このとき緩衝物質、緩衝機構が存在しなければ筋の pH は 1.5 付近まで低

下してしまうといわれているが、実際には6.8前後を保っている。これは生体に幾つもの緩衝機構があり、プロトン濃度のある狭い範囲内に保つことができるためである。その中で腎は唯一緩衝物質と結合しないまま余分なプロトンを排泄することが可能であり、そのプロトン排泄量を調節しているのが副腎皮質ホルモンのアルドステロンである。アルドステロンはまた尿中へのカリウム排泄量を調節しており、血清カリウム濃度はアルドステロンの調節因子であることから血清カリウム濃度とアルドステロン分泌の間には負のフィードバックを介して両者の調節が行われている。一方プロトン濃度がアルドステロン分泌に影響を及ぼすか否かについては明らかにされていない。本研究はアルカリ化剤として NaHCO_3 、アシドーシス化剤として NH_4Cl の経口投与を行い、対照実験として血液pHに影響のない CaCO_3 を投与してその効果を比較検討した。

NaHCO_3 投与後血液pHは有意に上昇をし、アルドステロンは有意な低下を示した。アルドステロン調節因子であるレニン活性、コルチゾルは有意な変化は示さなかった。もう一つの主要なアルドステロン調節因子である血清カリウムには NaHCO_3 投与後統計学的に有意でない低下傾向がみられた。これらのことから NaHCO_3 投与によるプロトン濃度の低下がアルドステロン濃度を低下させたと考えられる。しかし血清カリウムの変化は有意差はみられなかったがその棄却率は6%であり、被検者数が少ないことを考慮すると血清カリウム変化の統計学的結論は第二種の過誤であった可能性がある。従って、アルドステロン分泌に及ぼす血清カリウムの影響は本研究結果からは完全に否定できないと思われる。Julian BAら⁴⁾は本実験と同様にヒトに NaHCO_3 を経口投与させ、その際アルドステロンの低下を観察しているが、血清カリウムも低下していたことからプロトンとカリウムのどちらがアルドステロンに作用したかは明確にできなかった。 NaHCO_3 を投与することによりプロトン濃度を低下させプロトンがアルドステロン分泌に影響を及ぼすか検

討する際、プロトン濃度の低下に伴いカリウムが同時に低下するため⁴⁾、プロトン濃度が独立因子としてアルドステロンに作用するか明確にすることは困難と思われる。このことについてAugustinssonらはヒトではないがヤギにカリウム濃度は低下させずにプロトン濃度のみ低下させるアルカリ化剤hypertonic tris aminomet hane (THAM)を投与し検討している³⁾。彼らはカリウムの変化を伴わない状態において血液pHを7.42から7.49まで上昇させ、アルドステロンの有意な低下を観察しプロトン濃度が独立要素としてアルドステロン分泌に影響を及ぼすことを示している。この実験はヤギに麻酔を用いず意識下のもとで行われているが、ヒトにおいて同様な反応がみられるか否かは不明である。彼らは血液pHを0.07単位上昇させており、この上昇の程度はヒトにおいても変化させることは十分に可能と考えられる。今後THAMをヒトに投与する追試実験が必要と思われる。

コントロール実験では薬剤投与後レニン活性、カリウム濃度には有意な変化がみられなかったが、アルドステロン、ACTH分泌マーカーのコルチゾルは有意に低下していた。本実験は午前9時から12時にかけて行われ、アルドステロン調節因子のACTHは早朝から午前中にかけて分泌量が減少する概日変動を示す。このことからコントロール実験でみられたアルドステロンの有意な低下はコルチゾルの変化から推定するとACTHの概日リズムに影響されたと思われる。

Augustinssonらはヤギに NH_4Cl に投与し酸血症を引き起こした際のアルドステロンの有意な上昇を観察している^{1),2)}。Augustinssonらはまた NH_4Cl 投与時に合成コルチコイドのデキサメサゾン投与も行っており、そのときのアルドステロン濃度の上昇はデキサメサゾンを投与しない実験と比較して減弱していた²⁾。このことから NH_4Cl 投与実験においてみられたアルドステロン濃度の上昇はプロトン濃度の上昇が直接アルドステロン分泌細胞に作用したのではなくACTHを介して調節されたのではない

かと推察している。Perez らは麻酔下の犬に乳酸投与及び乳酸、デキサメサゾン、プロプラノロール投与実験を行っており、アルドステロンとプロトンの関係について検討している⁵⁾。彼らは乳酸投与時にアルドステロン、コルチゾル、レニン活性の上昇を観察しており、また乳酸、デキサメサゾン、プロプラノロールを同時に投与した際にはアルドステロン、コルチゾル、レニン活性の上昇がみられなかった。このことから Augustinsson らと同様にプロトンが直接アルドステロン分泌細胞に作用したのではなく ACTH またはレニン-アンギオテンシン系を介して調節されたのではないかと推察している。

本研究において NH_4Cl 投与後血液 pH は平均値で 7.279 まで有意に低下しアルドステロンは統計的には有意な差ではないが上昇傾向を示した。その棄却率は 7% であり、 NaHCO_3 投与後のカリウムの変化と同じようにアルドステロンの変化の統計学的結論は第二種の過誤であった可能性がある。レニン活性は Perez らの実験⁵⁾ と異なり NH_4Cl 投与後有意に低下していた。Perez らは代謝性アシドーシスを乳酸投与により引き起こしたが、本実験は NH_4Cl 投与により引き起こした。レニン活性は血清 Cl の増加により抑制されることが報告されており²⁾、また NH_4Cl 投与は血清 Cl の上昇がみられる。このことが Perez らの報告と異なった原因かもしれない。本研究において NH_4Cl 投与後コルチゾルは Augustinsson らや Perez らの実験と異なり有意に低下していた。これは ACTH 分泌細胞への NH_4Cl 投与効果よりも ACTH 分泌の概日リズムの影響のほうが相対的に強かったためと思われる。これらのことから NH_4Cl 投与後のアルドステロンの上昇は ACTH、レニン-アンギオテンシン系を介した調節ではなく、プロトン濃度の上昇に影響されていたことが推察される。しかし、血清カリウムは NH_4Cl 投与後有意に上昇していたことからアルドステロン濃度上昇にカリウムが関与していた可能性は否定できないと思われる。

NaHCO_3 、 CaCO_3 、 NH_4Cl を経口投与した際

のアルドステロン濃度の変化を検討したところ、ACTH、レニン-アンギオテンシン系からの変化とは無関係にアルドステロンは変化した。この変化にプロトン濃度が影響していることが示唆されたが、カリウムの関与については否定できなかった。本実験に用いた薬剤 NaHCO_3 、 NH_4Cl はプロトン濃度の低下、上昇にともないカリウム濃度をプロトン濃度の変化と同一方向に変化させる。しかし、例えば、アルカリ化剤の THAM、乳酸、酢酸など有機酸を投与するとカリウム濃度の変化がみられず、プロトン濃度が変化すると言われている。今後、カリウム濃度の変化を伴わない環境下においてアルドステロン分泌とプロトン濃度の影響について検討する必要性があると思われる。

謝 辞

本研究の一部は中京大学特定研究補助金により行われた。

参考文献

- 1) Augustinsson O, Johansson K. Ammonium chloride induced acidosis and aldosterone secretion in the goat. *Acta Physiol Scand* 128 : 535-540, 1986.
- 2) Augustinsson O, Forslid A. Aldosterone secretion during acute respiratory acidosis and NH_4Cl -induced metabolic acidosis in the goat. *Acta Physiol Scand* 136 : 339-345, 1989
- 3) Augustinsson O, Jonasson H, Junkergard J. Aldosterone secretion during acute metabolic and respiratory alkalosis in the goat. *Acta Physiol Scand* 137 : 143-149, 1989
- 4) Julian BA, Galla JH, Guthrie GP Jr, Kotchen TA. Renin and aldosterone responses to short-term NaCl or NaHCO_3 loading in man. *J Clin Endocrinol Metab* 100 : 261-268, 1982

5) Perez GO, Ken DC, Oster JR, and Vaamonde CA. Effect of acute metabolic acidosis on the renin-aldosterone system. J Lab Clin Med 96 : 371-378, 1980

6) Raff H, Roarty TP. Renin, ACTH, and aldosterone during acute hypercapnia and hypoxia in conscious rats. Am J Physiol 254 : R431-R435, 1988