

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

臨床水電解質 (1985.08) 4巻2号:174~178.

低K血症をきたす病態  
インスリン

羽田勝計, 吉川隆一, 繁田幸男

〈低K血症をきたす病態〉

# インスリン

羽田勝計

吉川隆一 繁田幸男

滋賀医科大学第三内科

## はじめに

インスリンは他のペプチドホルモンと同様、標的細胞の細胞膜に存在するレセプターに結合し、作用を発現する。インスリンレセプターの一次構造は cDNA の解析からすでに明らかにされており<sup>1,2)</sup>、図1のような構造が推定されている。インスリンはレセプターの  $\alpha$  サブユニットに結合し、その後  $\beta$  サブユニットに存在する tyrosine kinase によりレセプター自身<sup>3)</sup>、およびおそらくは何らかの内因性ペプチドのリン酸化が惹起される。しかし、このリン酸化と次に発現する種々のインスリン作用との関係は今のところ不明である。

さて、インスリン作用のうち糖代謝を含む種々の代謝に及ぼす効果は *in vivo*, *in vitro* にわたってかなり解明されつつあるが、電解質に対する作用は比較的解明が遅れている。しかし、インスリン・グルコースの投与が高K血症の是正に臨床的に広く使用されており、以下に述べるごとく、インスリンは生体内で高K血症に対する腎外性防御機構の1つとして働いていると考えられる。

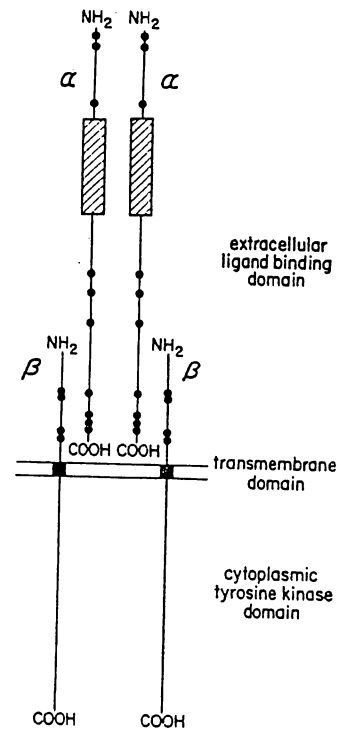


図1 インスリンレセプターの構造。▨: Cys-residueの多い部分。●: cysteine, ここにS-S結合が起こる。インスリンは細胞膜外にある $\alpha$ サブユニットに結合し、 $\beta$ サブユニットの細胞膜内の部位に tyrosine kinase 活性がある<sup>1)</sup>。

Insulin  
Masakazu Haneda, et al.  
The 3rd Department of Internal Medicine, Shiga  
University of Medical Science

## 1. インスリンと K-*in vivo* の成績

イヌを用いた実験では、血清K濃度を約1~

## インスリン

1.5 mEq/l 以上増加させるように KCl を点滴静注すると、末梢血中インスリン濃度は2~3倍に増加する<sup>4-6</sup>。糖尿病イヌで同様の実験を行うと、KCl 注入速度を減少させても健常イヌに比し血清K濃度の上昇度は大きく、またKの血中よりの消失速度も減少している<sup>4,5</sup>。このKの消失速度の減少は、インスリンを同時に投与することにより改善し<sup>4</sup>、同様の現象は腎摘イヌにても観察される<sup>5,6</sup>。したがって、血清Kの急性の高度の増加はインスリン分泌をきたし、増加したインスリンが腎外性機作により血中Kを消失させるように働くと考えられる。またこのような急性のK負荷の成績は、ヒトでも確かめられている<sup>7</sup>。しかし、より生理的な範囲での血清K濃度の変動(0.3~0.7 mEq/l 程度)では通常、末梢血中インスリン値は変化せず<sup>7-9</sup>、生理的範囲内でのK濃度の変動に対するインスリンの効果は明らかではない。DeFronzo ら<sup>10</sup>はソマトスタチンを用いインスリン分泌を抑制した条件で、少量の KCl 注

入の効果を検討している。それによると KCl 単独投与に比し、ソマトスタチンを併用した群では血清K濃度の上昇は大きく、さらにインスリンを少量併用すると血清Kの上昇が抑えられるとしている(図2)。さらに彼ら<sup>11</sup>は、生理的範囲内の高インスリン血症のK代謝に及ぼす影響を Euglycemic clamp と、肝静脈、肘静脈、上腕動脈へのカテーテル挿入を併用し、ヒトで検討している。それによるとインスリン値  $27 \pm 4 \mu\text{U/ml}$  ですぐに血清K濃度は低下し、以後インスリンの容量依存性に低下する(図3)。また、インスリン注入1時間での血清Kの低下は主として splanchnic uptake によるものであり、1時間を過ぎると末梢組織での uptake が主体であった。このKの splanchnic uptake とグルコースの splanchnic uptake には相関を認めていない。尿毒症患者では、インスリンによる糖利用は著明に障害されるが、インスリンによるKの splanchnic および leg uptake はともに健常人と差が認められなかった<sup>12</sup>。

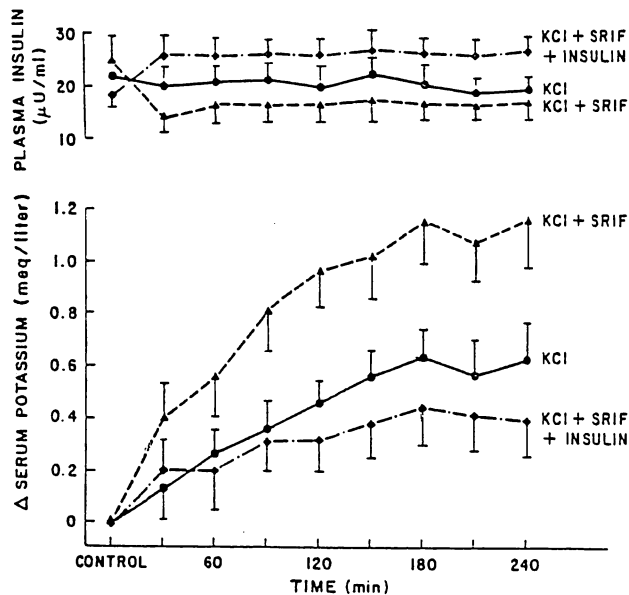


図2 KCl 単独投与(●), ソマトスタチン併用(▲), ソマトスタチン, インスリン併用(◆)の血中インスリン, 血清K濃度に対する影響<sup>10</sup>。

特集 低K血症  
 <低K血症をきたす病態>

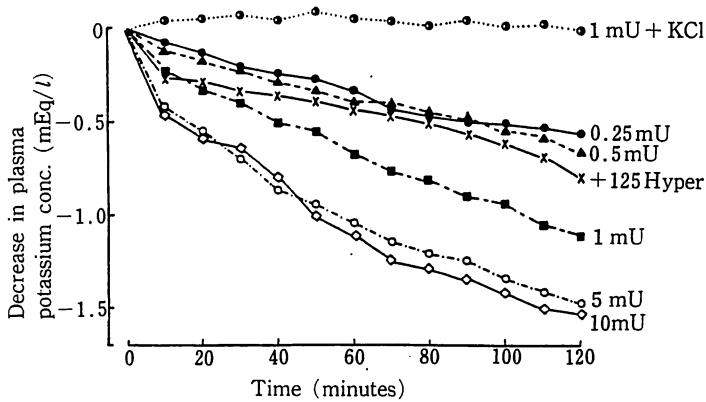


図3 “insulin clamp”中の血清K濃度の変動。グルコースは euglycemia もしくは hyperglycemia (X-X, basal より 125 mg/dl 高値) に clamp してある。血中インスリン濃度はインスリン注入速度 0.25 (●), 0.5 (▲), 1.0 (■), 5 (○), 10 (◇) mU/kg/min でおおの 27 ±4, 51 ±6, 100 ±7, 428 ±37, 1,191 ±12 μU/ml であった<sup>11)</sup>。

以上から、血中インスリンの生理的変動がK代謝に影響を与えることは明らかであり、しかもグルコース代謝とは必ずしも相関しないと考えられる。前述のごとく、生理的範囲内の血清K濃度の変動のインスリン分泌に対する影響はヒトでは直接証明されていないが、イヌでは少量の KCl 投与により duodenal vein 中のインスリンが上昇するとの報告<sup>13)</sup>もあり、末梢血インスリン濃度は変化しなくとも、門脈血インスリン濃度の変化によりK上昇に対応していると考えられる。

## 2. インスリンと K-in vitro の成績-

インスリンの *in vitro* でのK代謝に及ぼす影響は、骨格筋、心筋、肝細胞、脂肪細胞などで広く検討されている。それらによるとインスリンの *in vitro* 効果は、① (Na<sup>+</sup>+K<sup>+</sup>)-ATPase の活性化による Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump の刺激、および②細胞膜の過分極と考えられる。Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump の活性化に関しては、① インスリンが Na<sup>+</sup> の一方

および net efflux を増加させること<sup>14)</sup>、② インスリンが K<sup>+</sup> の一方向および net influx を増加させること<sup>14,15)</sup>、③ 精製された細胞膜でインスリンが (Na<sup>+</sup>+K<sup>+</sup>)-ATPase 活性を上昇させること<sup>16)</sup>、およびこれらの現象が ouabain により抑制されること<sup>14-16)</sup> などにより証明されている。通常これらの実験には生理的濃度 (0.06~0.6 nM) をはるかに超える μM オーダーのインスリンが用いられており、必ずしも生理的濃度のインスリン効果を示すものではない。よく用いられるカエル筋肉では他の動物のインスリンを用いるとインスリン作用発現に高濃度を要すること<sup>15)</sup>、も一因ではあるが、多くの実験系でアルブミンを用いていないことにも理由があると思われる。実際、アルブミンを加えた buffer を用いると、Na<sup>+</sup> efflux を引き起こすのに必要なインスリン濃度が約 1/1,000 に減少するとの報告<sup>14,17)</sup>もあり、Rb<sup>+</sup> (K<sup>+</sup> と同様の動態を示す) uptake, (Na<sup>+</sup>+K<sup>+</sup>)-ATPase 活性もアルブミンを含む buffer を用いた実験では、生理的濃度のインスリンで刺激効果を認め

たとされている<sup>18)</sup>。したがって、生理的濃度のインスリンも上記効果を示すと考えられる。インスリンによる $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - \text{ATPase}$  活性化の機序は、インスリンが $^3\text{H} - \text{ouabain}$  の結合速度を増加させるが、ouabain の binding site の数は増加させない<sup>19)</sup> などの実験から pump の数を増やすのではなく、allosteric 効果により $\text{Na}^+$  に対する細胞内側の transport site の affinity を増加させることにあると考えられている。しかし、糖尿病ラット坐骨神経で $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  pump の数の減少も報告<sup>20)</sup> されており、インスリンの長期効果は明らかではない。インスリンのレセプターへの結合から、 $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - \text{ATPase}$  活性化までの機構は未だ明らかにされていないが、何らかの細胞膜構造、とくに脂肪層の変化が推定されている。

インスリンによる細胞膜の過分極は、骨格筋<sup>21)</sup>、心筋<sup>22)</sup>、上皮細胞<sup>23)</sup> などで確認されている。この機序は細胞膜の $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  に対する透過性の変化、もしくは $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  pump の活性化による膜を通しての外方への電氣的流れの増加によると考

えられている。

最近 Moore ら<sup>24, 25)</sup> は、 $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  pump をエネルギー源とする細胞膜における“insulin transduction system”を提唱している(図4)。それによると、インスリンはまず $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  pump の活性化および $\text{Ca}^{2+}$  pump の抑制を引き起こす。両 pump とも ATP の分解によりエネルギーを得ている active transport system である。これに引き続き、各イオンの勾配の変化などにより他の pump が活性化されると考えられる。グルコースに関しては transporter の translocation 説<sup>26)</sup> が提唱されており、他の pump とは若干異なると考えられている。

### 3. 低K血症と耐糖能障害

サイアザイド系利尿剤により、低K血症および耐糖能障害の起こること<sup>27)</sup> はよく知られている。また、低K血症を引き起こす他の疾患、アルドステロン症<sup>28)</sup>、バーター症候群<sup>29)</sup> やK結合性レジ

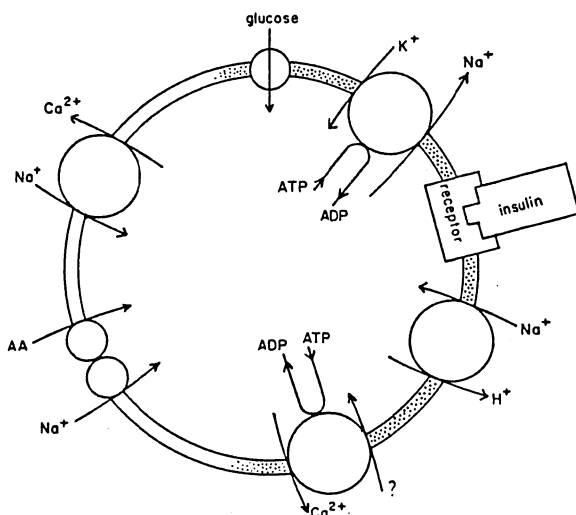


図4 “insulin transduction system”。

図の transport system がインスリンで活性化される。まず $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  pump の活性化、 $\text{Ca}^{2+}$  pump の抑制が起こり、次いで他の pump の活性化が起こる。glucose transporter は translocation により調節されている<sup>25)</sup>。

の投与<sup>30)</sup>によっても耐糖能障害が出現する。現在のところ、これらは低K血症によるグルコースに対するインスリン分泌能の低下に起因すると考えられている<sup>29,31)</sup>。実際、Heldermanら<sup>32)</sup>はグルコースクランプ法を用い、サイアザイドによるインスリン分泌能低下・耐糖能障害がK補充により予防できることを示している。しかし、フロセמידでは *in vitro* で糖輸送を直接阻害するという報告<sup>33)</sup>もあり、薬剤によっては低K血症以外の機序により耐糖能障害が生じる可能性もあると考えられる。

### おわりに

血清K濃度の上昇は膵臓からのインスリン分泌を促進し、インスリンは細胞膜(Na<sup>+</sup>+K<sup>+</sup>)-ATPaseを活性化することにより、細胞内へのKのinfluxを亢進させる。この現象は生理的範囲内でのKおよびインスリン濃度の変化でも認められ、インスリンは高K血症に対する腎外性の防御機構の1つとして働いていると考えられる。

### 文献

- 1) Ullrich, A. et al.: *Nature*. 313: 756, 1985.
- 2) Ebina, Y. et al.: *Cell*. 40: 747, 1985.
- 3) Kasuga, M. et al.: *Science*. 215: 185, 1982.
- 4) Santeusano, F. et al.: *J. Lab. Clin. Med.* 81: 809, 1973.
- 5) Pettit, G.W. et al.: *Am. J. Physiol.* 226: 319, 1974.
- 6) Pettit, G.W. et al.: *Am. J. Physiol.* 228: 107, 1975.
- 7) Dluhy, R.G. et al.: *J. Appl. Physiol.* 33: 22, 1972.
- 8) Rosa, R.M. et al.: *N. Engl. J. Med.* 302: 431, 1980.
- 9) Sterns, R.H. et al.: *Kid. Int.* 15: 651, 1979.
- 10) DeFronzo, R.A. et al.: *J. Clin. Inv.* 61: 472, 1978.
- 11) DeFronzo, R.A. et al.: *Am. J. Physiol.* 238: E 421, 1980.
- 12) Alvestrand, A. et al.: *Am. J. Physiol.* 246: E 174, 1984.
- 13) Hiatt, N. et al.: *Horm. Metab. Res.* 4: 64, 1972.
- 14) Clausen, T. et al.: *J. Physiol.* 265: 19, 1977.
- 15) Manery, J.F. et al.: *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 55: 21, 1977.
- 16) Gavryck, W.A. et al.: *J. Physiol.* 252: 43, 1975.
- 17) Baker, J.O. et al.: *Biophys. J.* 37: 151 a, 1982.
- 18) Resh, M.D. et al.: *J. Biol. Chem.* 255: 10938, 1980.
- 19) Clausen, T. et al.: *J. Physiol.* 270: 415, 1977.
- 20) Das, P.K. et al.: *Exp. Neurology*. 53: 285, 1976.
- 21) Zierler, K. et al.: *Am. J. Physiol.* 241: C 145, 1981.
- 22) La Manna, V.R. et al.: *Am. J. Physiol.* 240: H 636, 1981.
- 23) Miller, J.E. et al.: *Am. J. Ophthalmol.* 50: 855, 1960.
- 24) Moore, R.D.: *Biophys. J.* 33: 203, 1981.
- 25) Moore, R.D.: *Biochem. Biophys. Acta.* 737: 1, 1983.
- 26) Suzuki, K. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 7: 2542, 1980.
- 27) Goldner, M.G. et al.: *N. Engl. J. Med.* 262: 403, 1960.
- 28) Conn, J.W. et al.: *N. Engl. J. Med.* 273: 1135, 1965.
- 29) Gorden, P. et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 34: 235, 1972.
- 30) Segild, U. et al.: *Acta Med. Scand.* 169: 243, 1961.
- 31) Roe, J.W. et al.: *Metabolism.* 29: 498, 1980.
- 32) Helderman, J.H. et al.: *Diabetes.* 32: 106, 1983.
- 33) Jacobs, D.B. et al.: *J. Clin. Inv.* 74: 1679, 1984.

\* \* \*