

サウナ浴による健常成人脱水モデルを対象とした オーエスワン(OS-1)の水・電解質補給効果の検討 —市販ミネラルウォーターとの比較試験—



Effectiveness of OS-1 for Water and Electrolyte Supplementation in Healthy Adult Men with Sauna-Induced Dehydration

— Controlled Study Using Commercially Available Mineral Water as a Control Solution —



松隈 京子 入江 伸 古家 英寿
村上 眞 石橋 元規 河野 真也
神田 繭子

ABSTRACT

Objectives OS-1[®] is an oral rehydration solution that conforms with the principles of oral rehydration therapy. It contains sodium (50 mEq/L), potassium (20 mEq/L), chloride (50 mEq/L), and glucose (1.8%). In the present study, the effectiveness of OS-1 for water and electrolyte supplementation in healthy adult men with sauna-induced dehydration was investigated using commercially available mineral water (MW) as a control solution.

Methods Twelve healthy men were instructed to remain in a dry sauna for three 10-minute periods. After the three periods were completed, the subjects were instructed to consume OS-1 or MW over a period of 30 minutes, with the volume of fluid consumed comparable to the volume of fluid lost by perspiration in the sauna as calculated by the reduction in body weight. The study was performed using a crossover design. Changes in body weight as well as serum and urine electrolyte concentrations, hematological parameters, and blood chemistry values were assessed over a period of 4 hours after the start of fluid consumption.

Results The average reduction in body weight after the three periods in the sauna was 1.15 kg. The 1-hour cumulative urine volume during a 4-hour period after the start of fluid consumption was statistically significant lower in the OS-1 group than in the MW group. As a result, body weight gain was statistically significant higher in the OS-1 group than in the MW group. With regard to serum and urine electrolyte concentrations and osmolarity, the values were reduced during the assessment period, but the reductions were less pronounced in the OS-1 group than in the MW group. The subjects in the OS-1 group showed positive electrolyte balance, but those in the MW group showed negative electrolyte balance.

Conclusions The cumulative urine volume was increased in the MW group, probably due to

医療法人相生会九州臨床薬理クリニック

Kyoko Matsuguma, Shin Irie, Hidetoshi Furuie, Makoto Murakami, Motoki Ishibashi, Shinya Kono and Mayuko Kanda : Medical Co. LTA
Kyusyu Clinical Pharmacology Research Clinic

suppressed secretion of antidiuretic hormone after the blood osmolarity and serum electrolyte concentrations decreased. On the other hand, the blood osmolarity and serum electrolyte concentrations were relatively well maintained in the OS-1 group, and the cumulative urine volume was also lower than in the MW group, resulting in favorable maintenance of body weight. The findings of the present study indicate that OS-1 is superior to MW for water and electrolyte supplementation in healthy adults with sauna-induced dehydration. (Jpn Pharmacol Ther 2003 ; 31 : 869-84)

KEY WORDS OS-1, Oral rehydration solution, Dry sauna, Dehydration, Body weight gain

はじめに

1970年代以前、発展途上国ではコレラに感染し、繰り返される水様性下痢に起因する脱水状態により、死亡する小児が年間数百万人に上っていた。輸液療法が実施不可能な地域において経口の水・電解質補給により脱水患者を救おうとする、いわゆる経口補水療法 (oral rehydration therapy : ORT) は、1940年代より研究が開始された。その研究成果に基づき、WHOは経口補水塩 (WHO-oral rehydration salt : WHO-ORS) を用いた経口輸液療法を提唱し、コレラなどの急性下痢症を呈した脱水患者に対し大きな成果を上げ、その有効性が広く認識されてきた^{1,2)}。WHO-ORSは、コレラ患者の下痢便中電解質濃度や、腸管内におけるNa⁺/ブドウ糖共輸送機構に基づく、ブドウ糖とナトリウムの至適モル比を考慮して組成が定められている³⁻⁷⁾。

発展途上国でのORSの成果に基づき、先進国においてもORSの研究が行われてきた。先進国ではコレラのように激しい水様性下痢を伴うような感染性疾患はまれで、ロタウイルスに代表されるような感染性下痢が多いことから、WHO-ORSとは異なる濃度のORSガイドラインが策定され実施されている。WHO-ORSは粉末剤であるが、先進国では溶解の必要がない経口補水液 (oral rehydration solution : ORS) を中心に開発された。1985年米国小児科学会⁸⁾は、消化管からの体液喪失を起こしている幼児の水分維持あるいは脱水予防のためには、ナトリウムを40~60mEq/L含む製剤が好ましいとした。また、Na⁺/ブドウ糖共輸送機構を考慮し、糖質とナトリウムのモル比については2を超えないよう勧告している。ヨーロッパにおいても同様なガイ

ドラインが勧告されており⁹⁾ORS組成も米国小児科学会のもものと類似している。オーエスワン[®] (株)大塚製薬工場、以下OS-1)はORSに関する多くの研究成果および輸液組成などを参考にして、下痢、嘔吐、発熱による脱水患者の水・電解質補給を目的として開発された経口補水液である。

OS-1の水・電解質補給効果については、これまでもいくつかの報告がある。ヒマシ油下痢ラットに対し、OS-1を2日間自由摂取させ、脱水の指標に与える影響を水道水、生理食塩液と比較した動物試験¹⁰⁾では、OS-1群において優れた水・電解質補給効果が認められた。同じくヒマシ油投与下痢ラットを用い、OS-1を十二指腸内に強制投与した試験¹¹⁾では、OS-1投与により、電解質輸液を経静脈投与した場合と同様に脱水症状からの速やかな回復が認められた。また、発熱による脱水状態を呈した高齢者¹²⁾、下痢・嘔吐により脱水状態を呈した成人・高齢患者¹³⁾、下痢・嘔吐・発熱により脱水状態を呈した小児患者¹⁴⁾を対象としたいずれのヒト試験でも、OS-1による水・電解質補給効果が報告され、脱水時におけるOS-1摂取の有用性が示唆されている。

一般に、脱水状態の程度は、体重減少量を中心に、血液生化学検査値、患者の意識状態などを観察し、総合的に判断される^{15,16)}。しかし、体重減少は有効な指標であるが、脱水状態について診察時に脱水前の体重を正確に把握することは困難である。脱水の程度が重度の場合は脱水状態からの速やかな回復を目的として、経静脈的に電解質輸液が投与されるが、脱水の程度が軽度~中等度の場合は、経口からの積極的な水分補給により、進行の防止、脱水状態からの回復を図る場合が多い。

表 1 試験食品の組成

項目		単位	OS-1	MW
内容量		mL	500	500
熱量		kcal	50	0
関与する成分	Na ⁺	mEq/L	50	
	K ⁺	mEq/L	20	
	Cl ⁻	mEq/L	50	
	ブドウ糖	%	1.8	
栄養成分表示	タンパク質	g	0	0
	脂質	g	0	0
	炭水化物	g	12.5	0
	ナトリウム	mg	575	5.65
	カリウム	mg	390	0.9
	マグネシウム	mg	12	2.7
	リン	mg	31	—
性状	pH	—	3.9	7.6
	浸透圧	mOsm	約 270	記載なし
原料名			糖類(ブドウ糖, 果糖, コーンシラップ), 塩化 Na, 乳酸 Na, 塩化 K, 乳酸, 硫酸 Mg, リン酸 Na, グルタミン酸 Na, 香料(一部にオレンジ由来の成分を含む), 甘味料(スクラロース)	
				水(湧水)

脱水状態を呈した患者を対象とした試験では、脱水の原因が広範囲にわたり、脱水の程度についてもばらつきが大きい。そこで今回、比較的均一な脱水状態を作製することのできるサウナ浴脱水モデルにて、OS-1の水・電解質補給効果を市販ミネラルウォーターと比較検討したので報告する。

I 対象と方法

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づく倫理的原則を遵守して実施した。試験の実施に先立ち、試験計画書および説明・同意文書等については、試験実施医療機関の臨床試験審査委員会で審議・承認された。

1 試験食品

被験食品であるOS-1は500mLペットボトル入り清涼飲料で、経口補水イオン飲料としてすでに販売中である。対照食品は市販ミネラルウォーターであるクリスタルガイザー®アルパインスプリングウォーター(大塚ペパレジ株, 500mL, ペットボトル入り; 以下MW)を用いた。被験食品ならびに対照食品の組成および使用原料を表1に示す。

2 被験者

被験者は、下記の条件を満たす健康成人男性とし、試験責任医師または試験分担医師により本試験参加に適格と判断された者とした。

- ①年齢20歳以上の男性(ただし、年齢は同意取得日のもの)
 - ②体重が50kg以上で、体脂肪率が25%以下の者(体脂肪率は市販の体脂肪計で測定)
 - ③試験実施医療機関において行われたスクリーニング検査で、異常が認められない者
- また、下記に該当する被験者は対象から除外した。

- ①試験開始前3ヵ月以内に400mLを超える採血(または献血)をした者
- ②試験開始前4ヵ月以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者
- ③その他、試験担当医師が対象として不適格と判断した者

試験担当医師は試験開始に先立ち、対象となる被験者本人に試験の内容について、同意説明文書に基づいて十分に説明し、被験者に同意説明文書を手渡した。被験者が内容をよく理解したことを確認した

表 2 試験のデザイン

群	被験者数	第I期	I期とII期の 実施間隔	第II期
OS-1 先行群	6	OS-1	4日間	MW
MW 先行群	6	MW		OS-1

上で、本試験への参加について被験者本人の自由意思による同意を文書にて得た。

3 試験デザインおよび群構成

無作為に割り付けた2群からなるクロスオーバー試験とした。第I期のサウナ浴実施後、被験者をOS-1先行群、MW先行群の2群に無作為に割り付けた。被験者数は各群6名の合計12名で実施した。第I期と第II期の実施間隔は4日間とした(表2)。第I期、第II期ともに、約10分間×3回のサウナ浴終了後、30分間の安静期間を経て体重を測定し、サウナ浴による体重減少重量と同量の試験食品を30分で摂取させ、摂取開始4時間目までの間、各項目について観察および検査を行った。

4 サウナ浴実施方法

被験者は試験日前日夕方に試験実施医療機関に入院し、入院日(試験日前日)夕食、試験日朝食(午前8:00)および昼食(午前11:00)は院内にて同一の時間帯に同一の食事を摂取した。試験日前日の水分摂取は自由としたが、試験日は朝食時および昼食時におのおの200mLの麦茶または水を摂取する以外は、原則として水分の摂取を禁止した。試験日の午前11:00に昼食を摂取後、午後1:00よりサウナ浴を開始した。室内温度約90℃の乾式サウナに8分~10分間入浴し、入浴後室外で10分間の休憩をとった。この方法でサウナ浴を3回繰り返した。

5 試験食品摂取方法

サウナ浴終了後、30分間の安静期間を設けた。サウナ浴開始前に測定した体重と、安静期間終了後に測定した体重との差(g)を試験食品摂取量とした。被験者は計算された摂取量を、3回に分割し摂取した。1回目は減少した体重に相当する分の50%量ができる限り速やかに摂取した。2回目はその後15分間(摂取開始0~15分)に減少した体重に相当する量の25%量、3回目は2回目の後15分間(摂取開始15分~30分)に減少した体重に相当する量の25%量を摂取した。試験食品摂取方法を図1に示す。な

お、試験食品は室温保存とし、容器に注ぎ分けて提供した。

6 観察・検査項目および被験者の管理(図2)

1) 被験者背景(年齢, 身長)

入院時に調査した。

2) 食事の栄養成分および摂取状況

試験前日の夕食、試験当日の朝食および昼食については基本栄養成分および食塩含有量を算出した。また、食事摂取状況について記録した。

3) 体重

サウナ浴開始前、試験食品摂取開始前、試験食品摂取開始1, 2, 3, 4時間後に体重を測定した。測定時の着衣は下着だけとし、試験期間中常に同じとした。測定はエー・アンド・ディ社製AD-6205型電子体重計を用いた。

4) 医師の診察

入院時、サウナ浴開始前、試験食品摂取開始4時間後に実施した。また試験責任医師および試験担当医師は、サウナ浴開始から試験終了まで、被験者の体調を随時観察した。

5) 一般症状(皮膚症状, 口渇感)

サウナ浴開始前、試験食品摂取開始前、試験食品摂取開始2, 4時間後に実施した。なお皮膚症状は「良い」・「普通」・「悪い」で、口渇感は「あり」・「なし」で判定した。

6) 理学的検査(体温, 血圧, 脈拍数)

体温(腋下)は、入院時、サウナ浴開始前、試験食品摂取開始前、試験食品摂取開始1, 2, 3, 4時間後に測定した。血圧(臥位)、脈拍数(臥位)は、入院時、サウナ浴開始前、試験食品摂取開始前、試験食品摂取開始2, 4時間後に測定した。

7) 血液学検査(ヘマトクリット, ヘモグロビン), 血液生化学検査(ナトリウム, カリウム, クロール, 総タンパク質, アルブミン, 尿素窒素, クレアチニン, グルコース, 血清浸透圧)

サウナ浴開始前、試験食品摂取前、試験食品摂取開始0.5, 1, 2, 3, 4時間後に測定を行った。血液学検査は1回2mLの静脈血を被験者の前腕部静脈より採血した。血液生化学検査は1回7mLの静脈血を被験者の前腕部静脈より採血後、4℃・3000rpmで10分間遠心分離し、血清を分取した。

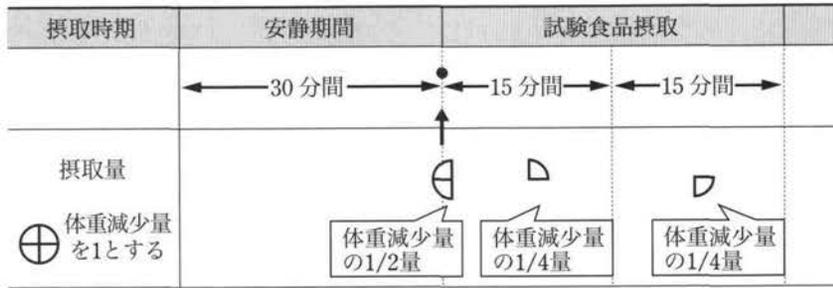


図 1 試験食品摂取方法

スケジュール	前日	試 験 日								
時刻		8:00	11:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	
試験食品摂取後経過時間(時間)					0	0.5	1	2	3	4
サウナ浴			サウナ	サウナ	サウナ					
安静期間				30分間						
試験食品摂取					●●●					
採血			●	●	●	●	●	●	●	●
採尿			●	●	蓄尿	蓄尿	蓄尿	蓄尿		
体温, 体重	●		●	●	●	●	●	●	●	●
血圧, 脈拍数	●		●	●	●	●	●	●	●	●
皮膚症状, 口渴感			●	●			●			●
食事	●	●	●							
背景調査*	●									
自覚症状										
医師の診察	●		●							●
被験者の拘束										

*第I期のみ

図 2 観察・検査スケジュール

被験者1人あたりの総採血量はI期, II期を通して126mLであった。血清浸透圧測定用の検体は、冷蔵下で(株)エスアールエル西日本に送付し測定した。その他の項目は、九州臨床薬理クリニック内臨床検査部で測定した。

8) 尿検査(尿量, 浸透圧, ナトリウム, カリウム, クロール, クレアチニン)

サウナ浴開始前, 試験食品摂取開始直前, 試験食品摂取開始0~1時間, 1~2時間, 2~3時間, 3~4時間の尿について測定を行った。試験食品摂取開始後の尿はそれぞれの時間蓄尿し, 検体を採取した。蓄尿中の尿は遮光して4℃以下に保存した。蓄尿終

了後, 尿量を測定した。尿浸透圧, 尿中電解質測定用の検体は, 冷蔵下で(株)エスアールエル西日本に送付した。その他の項目は, 九州臨床薬理クリニック内臨床検査部で測定した。

9) FENa値

サウナ浴開始前, 試験食品摂取開始前, 試験食品摂取開始1, 2, 3, 4時間後に採血した血中クレアチニン(S-Cre)値および血中ナトリウム(S-Na)値, サウナ浴開始前, 試験食品摂取開始前に行った採尿検体および試験食品摂取開始0~1時間, 1~2時間, 2~3時間, 3~4時間に蓄尿した検体から得られた尿中クレアチニン(U-Cre)値および尿中ナトリウ

表 3 被験者の背景

項目	平均	標準偏差	最低値	最高値
年齢 (year)	23 ± 4		2	34
身長 (cm)	171.0 ± 5.2		161.0	178.2
体重 (kg)	60.47 ± 6.17		52.12	71.88
体脂肪率 (%)	17 ± 4		11	23

n=12

△(U-Na) 値を用いて、下式により FENa 値を計算した。

$$\text{FENa 値 (\%)} = \frac{\text{U-Na (mEq/L)} \times \text{S-Cre (mg/dL)}}{\text{S-Na (mEq/L)} \times \text{U-Cre (mg/dL)}} \times 100$$

10) 電解質出納 (Na, K, Cl) および水分出納

試験期間中の電解質出納について、下式により計算した。

$$\text{電解質出納 (mEq)} = A - B$$

A: 摂取飲料中の電解質濃度 (mEq/L) × 摂取量 (L)

B: 摂取開始 0~1 時間目の蓄尿中の電解質濃度 (mEq/L) × U-Vol (L)
 摂取開始 1~2 時間目の蓄尿中の電解質濃度 (mEq/L) × U-Vol (L)
 摂取開始 2~3 時間目の蓄尿中の電解質濃度 (mEq/L) × U-Vol (L)
 摂取開始 3~4 時間目の蓄尿中の電解質濃度 (mEq/L) × U-Vol (L)

総和

U-Vol: 尿量

試験期間中の水分出納は、試験食品摂取量から尿量を減ずる方法で計算した。

11) 被験者の管理

入院中および I 期終了後から II 期目の入院までの間について、被験者に対し下記項目を遵守させた。

①入院時より退院時まで、食事は所定のものとし、水分の摂取については指示に従うこととした。またアルコール類の摂取は禁止した。

②サウナ浴開始時より検査終了時まで、他の薬剤 (目薬、湿布、トローチ、ドリンク剤等を含む) の服用および喫煙を禁止した。

③入院中は安静を保ち、激しい運動を避け、休養状態とする。

④入院中は試験担当医師の指示に従う。

表 4 試験食品摂取量(体重減少量)

被験者番号	OS-1 摂取量 (g)	MW 摂取量 (g)
11	1940	1700
12	1200	1180
13	1140	1200
14	1040	1040
15	1020	780
16	1000	1040
21	1440	1520
22	1060	1260
23	940	1200
24	800	1120
25	1000	1020
26	1000	1000
平均±標準偏差	1132±298	1172±244
例数	12	12
最小値	800	780
最大値	1940	1700

⑤第 I 期退院後、第 II 期入院までの間、規則正しい生活をする。

7 統計解析

試験食品間の差(対照食品; ミネラルウォーター、被験食品; OS-1)を対応のある t 検定により検討した。検定に際しては、有意水準は両側 5.0% 未満とした。

II 結 果

1 被験者背景および試験食品摂取量

本試験では、試験食品摂取前の検査・診察においても参加の適格性を判断するとしたことから、16 名が試験参加被験者として選定された。試験参加被験者 16 名についてサウナ浴を実施し、予備被験者 4 名を除く 12 名が 2 群に割り付けられた。試験に参加した 12 名の被験者背景を表 3 に示した。サウナ浴実施中の室内温度は 88~90℃であった。サウナ浴による体重減少量(試験食品摂取量)を表 4 に示した。試験食品を摂取した 12 名全例が試験食品を全量摂取し、試験食品摂取量と体重減少量は、すべての期間(I 期, II 期)の全被験者について一致した。中止・脱落例はなく、摂取した全例が試験を終了し

表 5 食事献立および栄養成分

実施時期	内容	飲料 (水または麦茶)
試験日前日 夕食	《上ヒレ, 煮物弁当》 御飯, 小梅, 上ヒレフライ, 生野菜, ポテトサラダ, 煮物 総エネルギー 926 kcal カロリー比 たんぱく質: 17%, 脂質: 25%, 炭水化物: 58% 食塩含量 3.4 g	自由摂取
試験日 朝食	《和朝食》 御飯, 焼き魚, 付け合せ(大根おろし・しそ), きんぴらごぼう, 青菜 とベーコンのソテー, 味噌汁, 漬物 総エネルギー 565 kcal カロリー比 たんぱく質: 14%, 脂質: 16%, 炭水化物: 70% 食塩含量 2.8 g	200 mL
試験日 昼食	《軽食・洋食》 食パン, 苺ジャム, アップルジュース, ツナとコーンサラダ, 果物 総エネルギー 465 kcal カロリー比 たんぱく質: 9%, 脂質: 29%, 炭水化物: 62% 食塩含量 2.2 g	200 mL

I期とII期の献立は同一であった。

表 6 体重変化

	OS-1	MW	p値 ^{a)}
サウナ浴前 (kg)	61.11±5.97	61.04±6.09	0.60
試験食品摂取前 (kg)	59.98±5.83	59.86±5.98	0.44
摂取開始1時間後 (kg)	60.84±5.98	60.76±6.05	0.54
摂取開始2時間後 (kg)	60.68±5.98	60.45±6.05	0.051
摂取開始3時間後 (kg)	60.56±5.97	60.31±6.04	0.023*
摂取開始4時間後 (kg)	60.46±5.97	60.20±6.05	0.020*
体重変化量 ^{b)} (kg)	0.47±0.30	0.33±0.35	0.11

^{a)} OS-1 摂取と MW 摂取間での対応のある t 検定 Mean±SD (n=12)

^{b)} 試験食品摂取開始4時間後-試験食品摂取前

た。また、すべての試験期間において、安全性に問題のある事象は認められなかった。また、サウナ終了から試験食品摂取開始までの時間は約1時間30分であった。

2 食事摂取量および飲水量

試験前日(入院日)の夕食, 試験日の朝食, 昼食の栄養成分を表5に示した。またI期, II期のサウナ浴実施日における朝食, 昼食時に全被験者がそれぞれ200mLずつの水またはお茶を摂取していた。

3 体重の変化

サウナ浴開始前から試験食品開始4時間目までの体重および体重変化量を表6に示した。サウナ浴に

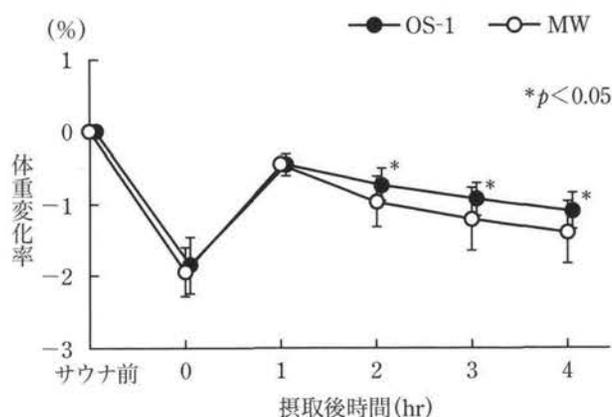


図 3 体重変化率 [Mean±SD, n=12]

より平均して約1.15kgの体重減少が認められ, 試験食品摂取により体重減少分の約75%まで回復, その後試験食品摂取開始4時間目まで漸次減少が認められた。試験食品摂取開始3時間後と4時間後において試験食品間に有意差が認められた。試験食品摂取前から摂取開始4時間後までの体重変化量は, OS-1摂取で0.47±0.30kg, MW摂取で0.33±0.35kgであり, OS-1摂取で高値を示したが両食品間に有意な差は認められなかった (p=0.11)。サウナ浴実施前を基準とした, 体重の変化率を図3に示した。サウナ浴により体重は約2%減少し, 試験食品摂取開始1時間後には-0.5%まで回復, その後

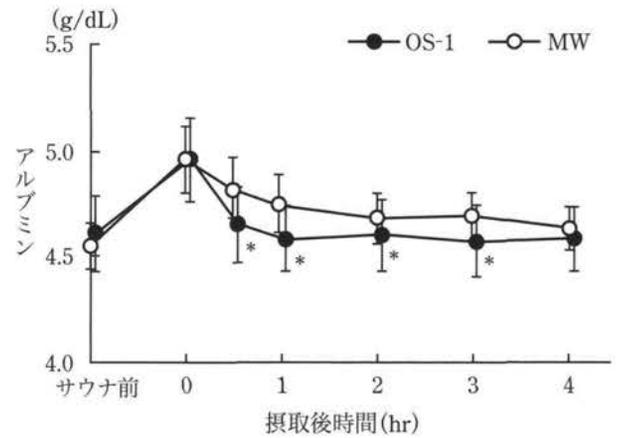
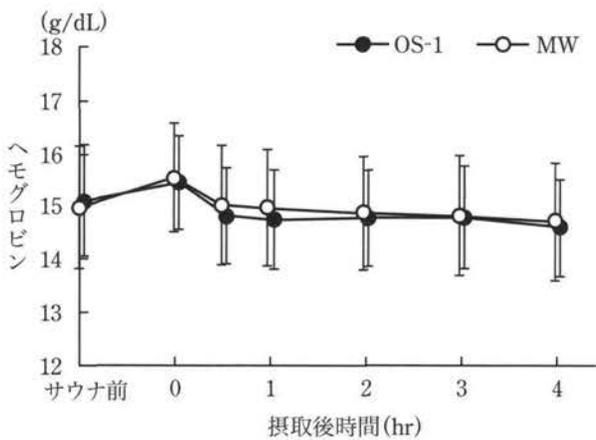
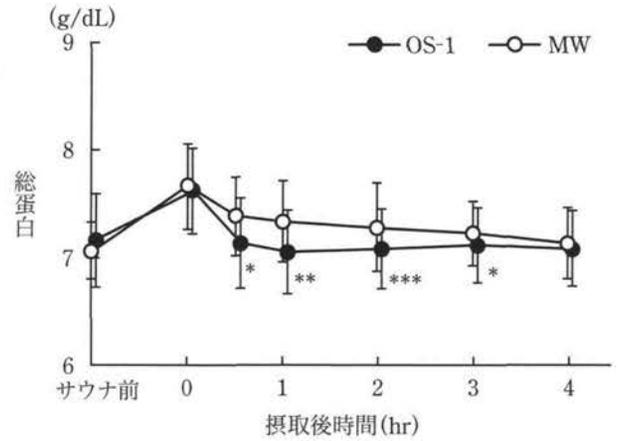
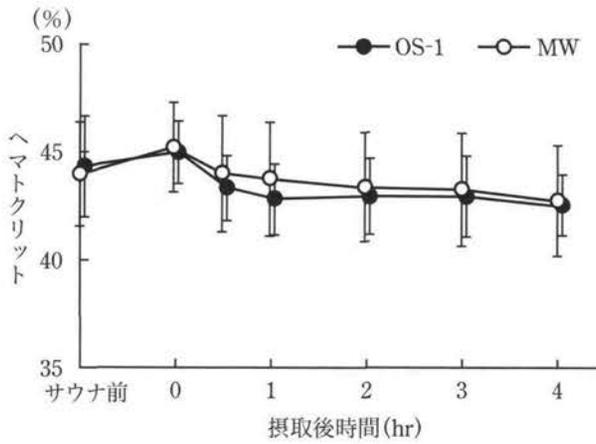


図4 ヘマトクリット, ヘモグロビン [Mean ± SD, n = 12]

図5 血清総蛋白質, アルブミン [Mean ± SD, n = 12]
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

の3時間は漸次減少したが, OS-1摂取において減少の程度がMWに比べて小さく, 摂取開始2, 3, 4時間後では両食品間に有意差が認められた。

4 血液学検査, 血液生化学検査

血液学検査結果を図4に示した。ヘマトクリット, ヘモグロビンともにサウナ浴により数値が若干上昇, 試験食品摂取により前値へ回復する傾向が見られたが, 大きな変化ではなく, また, 試験食品間に有意差は認められなかった。

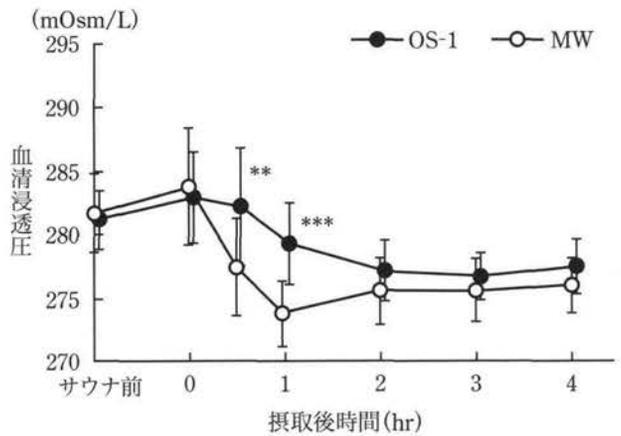
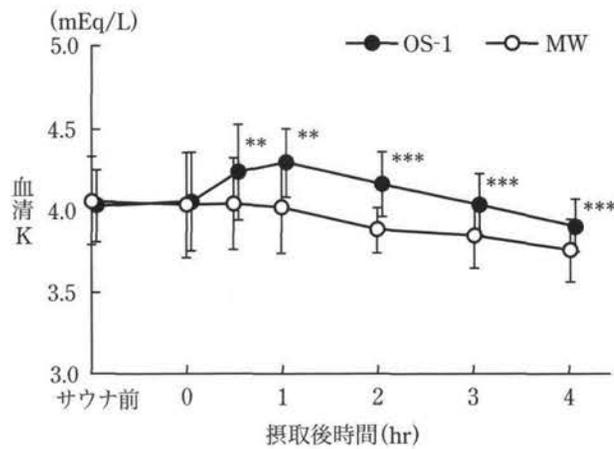
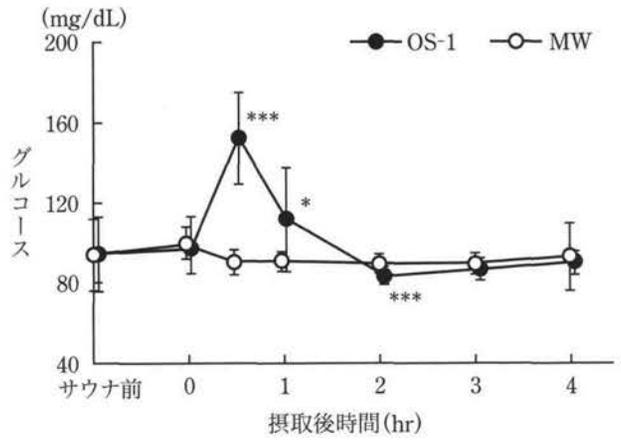
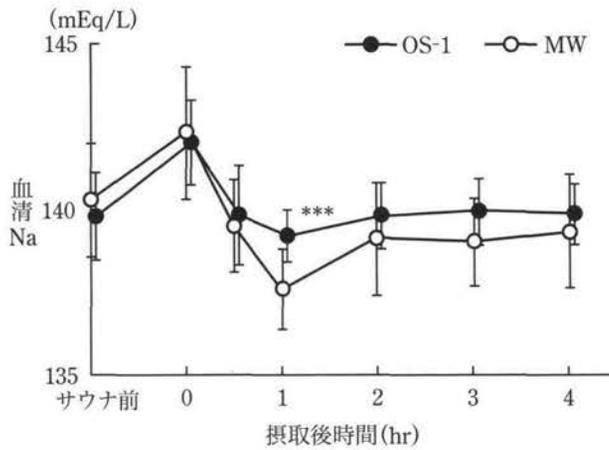
血清総蛋白質およびアルブミン値を図5に示した。

総蛋白質については, サウナ浴により上昇が認められた。しかし, OS-1摂取0.5時間後には 7.1 ± 0.4 g/dLと前値である 7.2 ± 0.4 g/dLとほぼ同じ値にまで回復し, その後大きな変化は認められなかった。一方MW摂取によっても漸次減少したが, 0.5時間後の値は 7.4 ± 0.4 g/dLと前値である $7.1 \pm$

0.3 g/dLに比べて高値を示した。MW摂取により前値付近まで回復したのは摂取開始4時間後であった。試験食品摂取開始0.5, 1, 2, 3時間後において両食品間に有意差が認められた。血清アルブミンもほぼ同様の推移を示した。

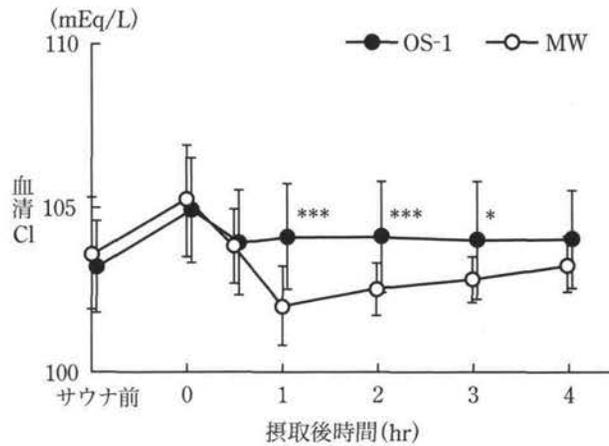
血清Na, K, Cl値の変化について図6に示した。

血清Na濃度は, サウナ浴により上昇を示した。OS-1またはMW摂取により0.5時間後ではともにサウナ浴前の値付近まで回復した。しかし, MW摂取においてはその後さらに低下し, 摂取1時間後には前値である 140 ± 2 mEq/Lを下回り, 138 ± 1 mEq/Lとなり, OS-1の 139 ± 1 mEq/Lに比べて低値を示し, 有意差が認められた。MW摂取においてはその後も低値を維持し, 摂取開始4時間後まで変化は認められなかった。一方, OS-1摂取では摂取開始0.5時間後に前値に回復した後は変化が認められなかった。血清ClについてもNaとほぼ同じ傾



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

図7 血清グルコース, 浸透圧 [Mean ± SD, $n = 12$]



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

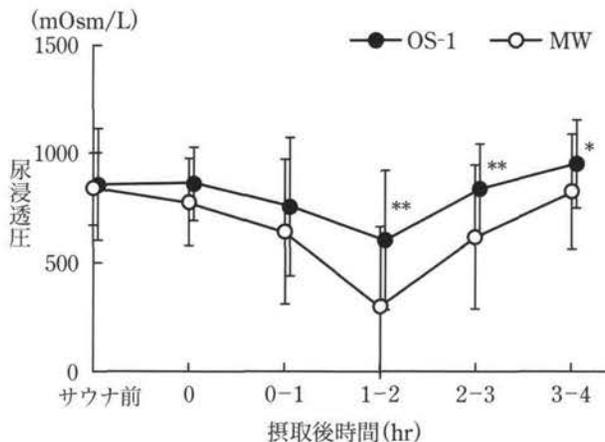
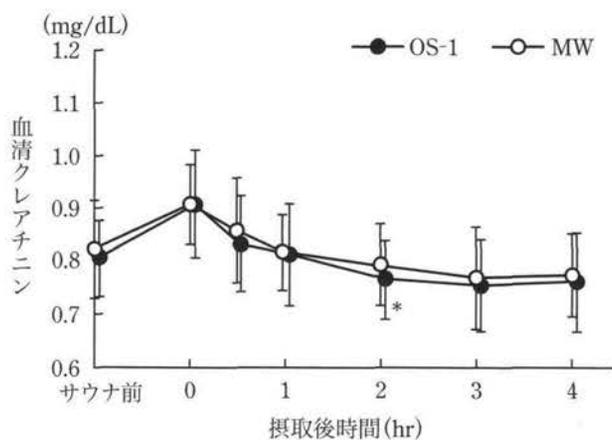
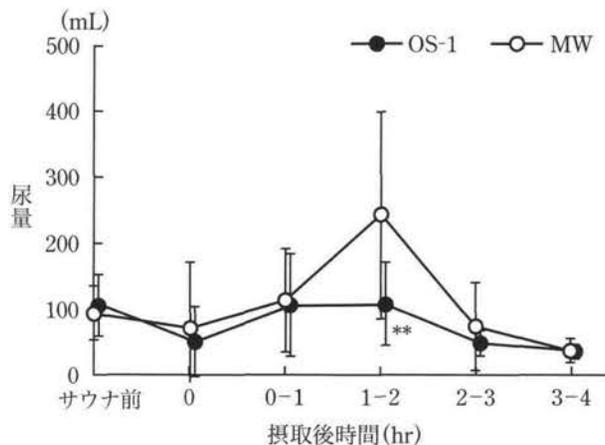
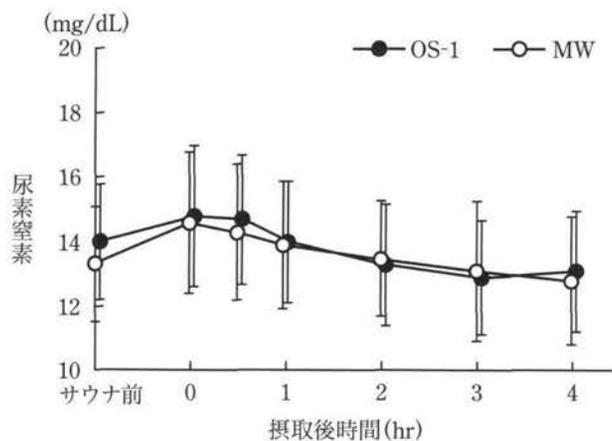
図6 血清Na, K, Cl [Mean ± SD, $n = 12$]

向を認めたが、変動幅がやや小さかった。血清KについてはNa, Clと異なり、サウナ浴実施前後で変化が認められなかったが、OS-1摂取により摂取開始1時間後に有意に上昇、その後漸減し摂取開始

3時間後には前値に回復した。一方MW摂取の場合は、摂取後漸減する傾向が認められたが大きな変動ではなかった。摂取開始0.5時間後以降、OS-1摂取により、MW摂取に比較して有意に高値が認められた。

血清グルコース, 血清浸透圧の変化について図7に示した。

血清グルコースはOS-1摂取開始0.5, 1時間後に高値を示し、MW群と有意差が認められた。摂取開始2時間後では逆にOS-1摂取により低値を示しMW摂取に比較して有意差が認められた。MW摂取では大きな変動は認められず、ほぼ一定で推移した。血清浸透圧は、サウナ浴にて上昇が認められた。OS-1摂取により漸次減少し、摂取開始1時間後以降は前値を下回った。MW摂取では、摂取開始0.5, 1時間後において前値を下回るとともに、OS-1摂取に対して有意差が認められた。MW摂取ではその



* $p < 0.05$

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

図 8 血清尿素窒素, クレアチニン [Mean \pm SD, $n = 12$]

図 9 尿量, 尿浸透圧 [Mean \pm SD, $n = 12$]

後も低値を維持し続けた。

血清尿素窒素, クレアチニンを図8に示した。血清尿素窒素, クレアチニンともにサウナ浴により上昇, その後漸次減少という推移を示した。しかし, OS-1とMWの間に大きな差は認められなかった。

5 尿検査

尿量, 尿浸透圧の推移を図9に示した。

MW摂取後の尿量はOS-1摂取に比べて常に高値を示し, 摂取開始1~2時間後においては 243 ± 157 mLとなり, OS-1摂取の 109 ± 64 mLに対し有意差が認められた。また, 試験食品摂取開始4時間後までの尿量の合計はOS-1摂取で 300 ± 140 mL, MW摂取で 469 ± 272 mLとなり, 有意差が認められた。OS-1摂取において尿浸透圧は摂取1~2時間目において 600 ± 319 mOsm/Lとサウナ浴前のある 856 ± 256 mOsm/Lよりも低下し, その後はサ

ウナ浴前の値とほぼ同じレベルで推移した。これに対しMW摂取開始1~2時間後においては 295 ± 369 mOsm/LとなりOS-1摂取に対して有意差が認められた。摂取開始2~3および3~4時間後についてもMW摂取ではOS-1摂取に比べて低値を示し, 有意差が認められた。

尿中Na, K, Clの推移を図10に示した。

MW摂取により尿中Naは低下, 摂取開始1~2時間後において最も低値を示し, その後増加したが, 前値までは回復しなかった。一方OS-1摂取では, 摂取後もNa濃度はあまり低下せず摂取開始0~1時間後以降, MWとの間に有意差が認められた。尿中ClについてもNaと同様な変化が認められた。尿中Kは, サウナ浴により濃度上昇が認められた。摂取開始0~1時間後では両試験食品摂取において濃度が前値レベル付近まで回復したが, その後OS-1摂取では漸次濃度が上昇し, MWに対して有意差が認

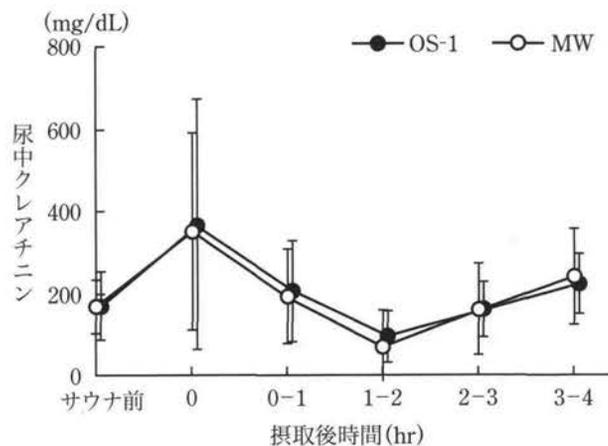
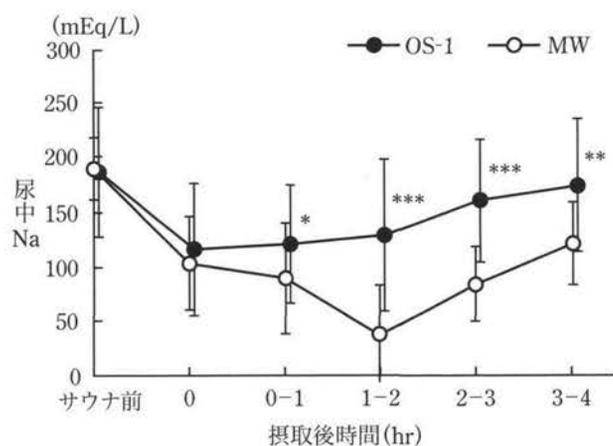
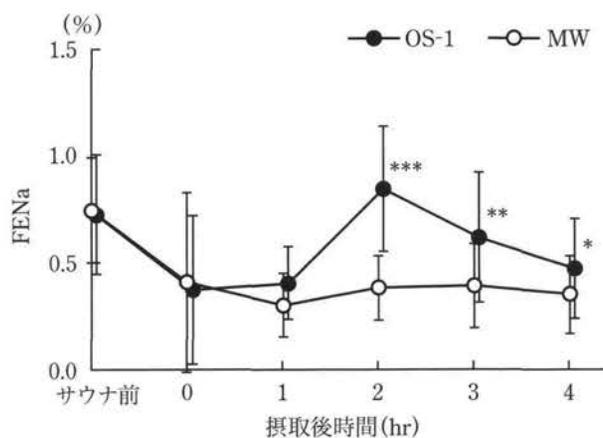
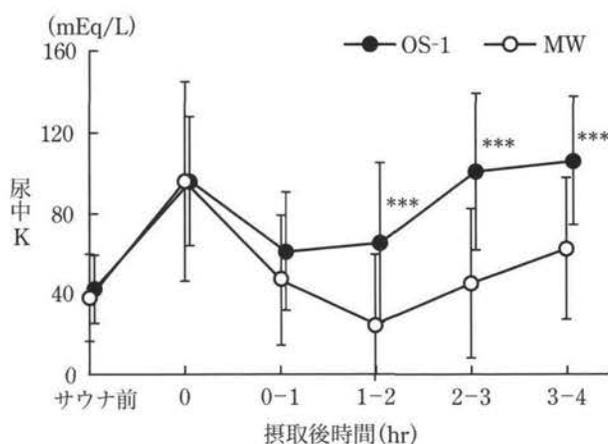
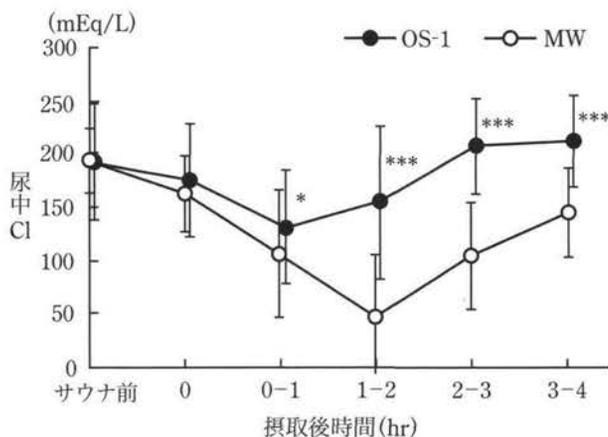


図 11 尿中クレアチニン [Mean ± SD, n = 12]



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

図 12 FENa [Mean ± SD, n = 12]



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

図 10 尿中 Na, K, Cl [Mean ± SD, n = 12]

められた。MW 摂取ではほぼ前値を維持して推移した。

尿中クレアチニン濃度を図 11 に示した。

尿中クレアチニンはサウナ浴により濃度が増加

し、その後試験食品摂取により減少、摂取開始 1~2 時間後において、サウナ開始前よりも低値を示した。OS-1 摂取と MW 摂取の間に有意差は認められなかった。

6 FENa 値

FENa 値の推移を図 12 に示した。サウナ浴実施により FENa 値は低下が認められたが、OS-1 摂取により上昇し、摂取開始 2 時間後において $0.842 \pm 0.291\%$ とサウナ浴前の値である $0.723 \pm 0.279\%$ のレベルまで回復が認められた。しかしその後、摂取開始 3, 4 時間後には再び低下し、4 時間後の値は $0.472 \pm 0.233\%$ となった。一方、MW 摂取では、サウナ浴により低下し、摂取開始 1 時間後の値は $0.300 \pm 0.147\%$ と最低値となり、その後も変動は認められなかった。摂取開始 1, 2, 3, 4 時間後において OS-1 摂取と MW 摂取の間に有意差が認められ

表 7 電解質および水分出納

		摂取量		排泄量				出納
				0~1 時間	1~2 時間	2~3 時間	3~4 時間	0~4 時間
Na (mEq)	OS-1	56.58±14.9	9.96±3.93	10.82±4.00	7.87±4.08	6.18±2.96	21.75±10.07	
	MW	0.58±0.12	7.34±3.49*	4.68±1.95***	4.77±2.29**	4.47±2.27*	-20.69±9.24***	
K (mEq)	OS-1	22.63±5.96	4.71±1.23	5.35±1.66	4.41±1.01	3.47±0.74	4.7±7.13	
	MW	0.05±0.01	3.38±0.75**	2.53±0.72***	1.88±0.46***	1.83±0.42***	-9.57±2.07***	
Cl (mEq)	OS-1	56.58±14.9	11.07±4.32	13.31±4.15	9.81±3.32	7.35±2.53	15.05±12.22	
	MW		8.75±3.52*	6.08±2.25***	5.63±2.33***	5.08±2.00**	-25.54±9.27***	
水分 (mL)	OS-1	1132±298	107±79	109±64	49±18	35±10	832±329	
	MW	1172±244	114±79	243±157**	74±68	37±19	702±397	

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

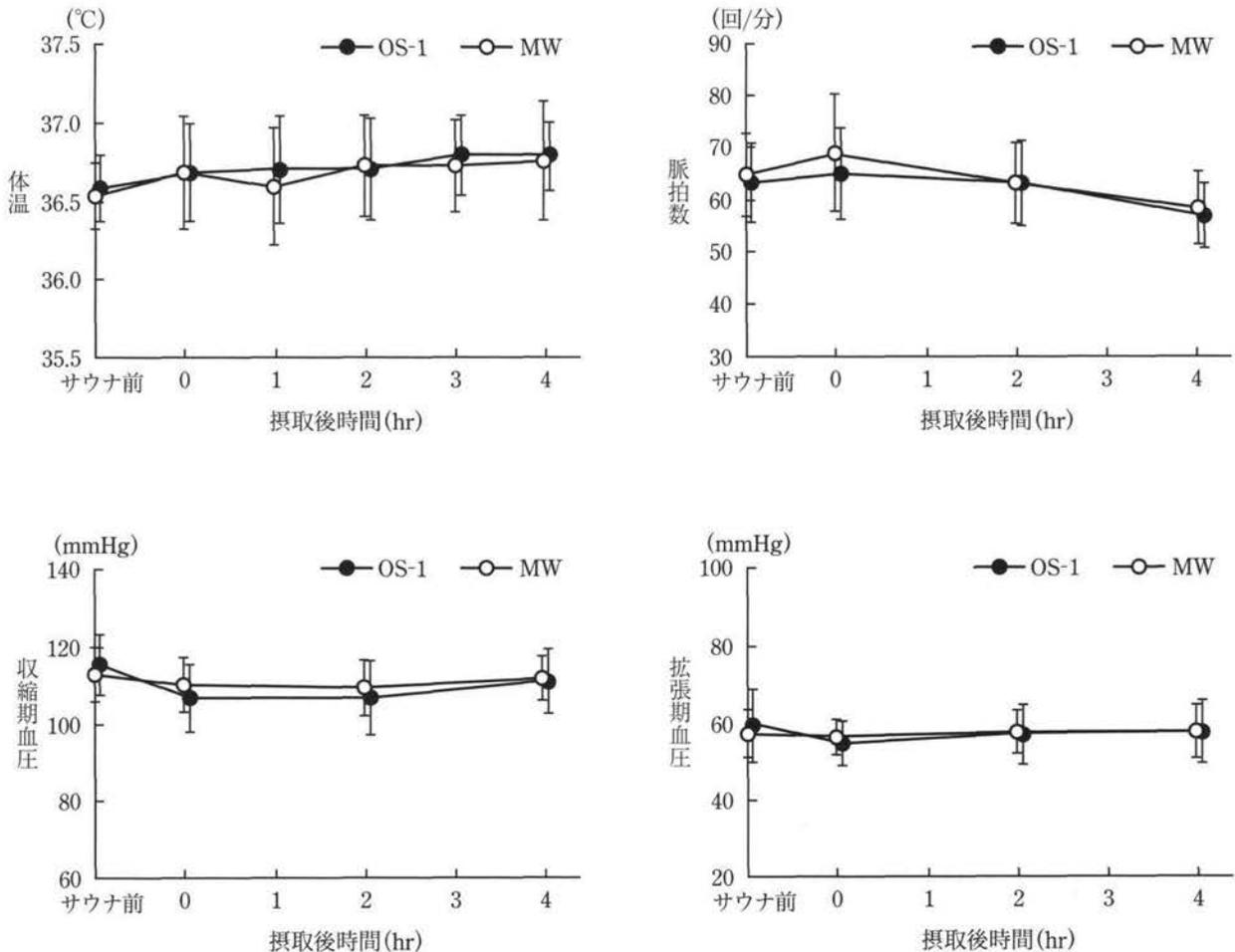


図 13 体温、脈拍数、血圧(収縮期、拡張期) [Mean ± SD, n = 12]

た。

7 電解質出納

表 7 に、OS-1 および MW 摂取による、Na, K, Cl 出納および水分出納を示した。OS-1 摂取ではいずれも電解質出納は正の値を示したが、MW 摂取ではいずれも負となり、両食品間に明らかな相違が認

められた。また、試験食品摂取開始 4 時間後までの水分出納は、OS-1 摂取が 832 ± 329 mL, MW 摂取では 702 ± 397 mL となり、MW 摂取よりも高値を示したが、有意差は認められなかった ($p = 0.16$)。

8 一般症状

皮膚症状は、すべての被験者において試験期間中、

「良い」となり、「普通」、「悪い」は認められなかった。口渇感は全被験者においてサウナ浴後「あり」となったが、試験食品摂取開始2, 4時間後の観察では全被験者が口渇感が「なし」となった。

9 理学的検査

図13に体温(腋下), 収縮期血圧, 拡張期血圧および脈拍数の推移を示した。各測定項目に関して特に問題となる変動は認められず, 試験食品間にも違いは認められなかった。

III 考 察

今回の試験では, 脱水状態モデルを得るために約10分間×3回のサウナ浴負荷を行い, OS-1および市販ミネラルウォーターの水・電解質補給効果を比較検討した。下痢・嘔吐および発熱などにより, 脱水状態を呈した患者または脱水状態が予想される患者を対象とした試験に比べ, サウナ浴の場合, 脱水状態を得る方法が全被験者で同一で, 失われた水分量が容易に算出でき, その程度も比較的均一である。サウナ浴脱水モデルにより, 被験食品の水・電解質補給効果をより正確に評価することが可能と考え, 本試験を実施した。

サウナ浴は温熱効果による末梢循環の改善や代謝亢進, 発汗による老廃物排泄などを目的に北欧を中心に普及し, 近年, 日本でも疲労回復およびストレス解消を目的に普及してきている。一般的なサウナ利用法として, サウナ入浴と休息を繰り返すという方法が推奨されているため¹⁷⁾, 本試験で実施したサウナ浴は, 室温約90℃のドライサウナに約10分間入浴し, その後10分間休息するという組み合わせを3回繰り返す方法とした。

12人の被験者に合計30分間のサウナ浴を実施することによって, 平均約1.15kgの体重減少が認められた。この体重減少は主に発汗によるものであるが, 被験者の平均体重から計算すると, 失われた水分量は体重の2%弱となる。また, 1回10分間のサウナ浴あたり約400mLの発汗となるが, この値は, サウナ浴における発汗量を調べたこれまでの報告^{18~20)}とそれほど相違しない。短期間で体重の2%弱の水分を喪失した結果, 血中電解質濃度, 血清蛋白質および血清浸透圧の上昇が認められたと推察さ

れる。汗中にも電解質が含まれている。汗腺が刺激されると分泌される汗の前駆分泌液は, 導管を移動する際にナトリウム, クロールイオンなどが再吸収されるため, 分泌される汗中のナトリウム濃度は通常5mEq/L程度とされている²¹⁾。しかし, 汗腺が交感神経により強く刺激されると再吸収は不十分となり, 汗中のナトリウム濃度は, 50~60mEq/L程度まで上昇する。ただし, 汗中の電解質濃度はヒトが暑熱馴化した場合には異なった値を示すとされている。

サウナ浴中または高温下で運動をした場合の汗中電解質濃度についての報告では, 温度および運動条件, 測定方法に違いがあるため値はばらついているものの, ナトリウムが約40~60mEq/L, カリウムが約3~10mEq/L, クロールが約40~60mEq/Lとなっている^{20, 22)}。この濃度はOS-1の電解質濃度に比較的類似している。今回は汗中電解質濃度は測定していないが, 参加者が一般健康成人で特に暑熱馴化もされていないと推察されるため, 汗中電解質濃度は上記範囲内に, おおむね納まっていると推察する。汗中に含まれる電解質を失っても, サウナ浴後の血中電解質濃度の上昇が認められていることから, 今回のサウナ浴による脱水のタイプは, 混合性に近い高張性脱水であると考えられる。

OS-1はWHOの提唱する経口補水療法の考え方に従い, 欧米でガイドラインとなっているORS(経口補水液)の組成を有する飲料で, 電解質と水分を補給するとともに, 速やかに吸収されるよう糖質の濃度が調整されている。一方MWは, 湧水のみを原料としており, 電解質濃度はOS-1に比べて極めて少なく, 糖質は含まれていない。このように両試験食品の電解質および糖質濃度の違いが, 試験食品摂取後のデータに影響を与えたと推察される。

試験食品摂取後の電解質出納も試験食品の組成の違いを示している。OS-1を摂取した場合は水とともに電解質も補給され, 血液の濃縮は改善, 摂取開始30分後から1時間後で, 各パラメーターは, ほぼ脱水前のレベルに回復した。この傾向はMW摂取によっても認められたが, MWの場合は電解質補給が行われなかったため, 水のみが吸収されたことにより, 脱水前のレベルを超えて血液の希釈が起こったものと推察される。その結果, 血清電解質濃

度、特にナトリウム濃度が脱水前よりも低下し、血清浸透圧も脱水前に比べて約8mOsm/L低下した。

試験食品摂取前はサウナ浴による過度の発汗によって、有効循環血漿量の低下とともに血清浸透圧が上昇し、抗利尿ホルモン (ADH) の分泌が増加し、尿量が減少して体液保持に傾いていると推察される。しかし、MW 摂取により血清浸透圧が低下したため、ADH の分泌は抑制され、MW 摂取開始1~2時間後の尿量がOS-1 摂取に比べて有意に増加したと考えられる。この尿量の差が、体重変化率に差が認められた理由となった。脱水の程度の指標に用いられる体重に差が認められたことは、摂取開始4時間後までにおいては、OS-1 の水・電解質補給効果がMW に比べて優れていることを示している。血清総蛋白質、アルブミン濃度においてOS-1 摂取では速やかに前値まで回復しているが、MW 摂取の場合、OS-1 摂取のように早期には回復せず、高値を維持していた。このことから循環血液量の回復にはOS-1 がMW よりも優れていると推察される。

OS-1 摂取開始0.5, 1時間後のグルコース濃度が高値を示した。OS-1 にはナトリウムの吸収を促進することを目的として、グルコースが1.8%含まれている。OS-1 に含まれている、グルコースが吸収されたことにより、血清グルコース濃度が上昇したと考えられる。しかし、摂取2時間目では逆にMW 摂取に比べて有意に低値を示した。これは上昇したグルコースによって分泌されたインスリンの影響により、一時的にグルコース濃度が低下したことによると考えられる。また血中グルコース濃度の推移から、OS-1 の吸収は、摂取開始2時間後まででほぼ完了していると推察される。

今回、脱水の指標としてFENa (fractional excretion of Na) を算出した。FENa は腎糸球体でろ過されたナトリウムイオンの何%が最終尿中に排泄されているかを表し、腎機能に問題のない場合には脱水により低下し、通常は1~2%の値を示すといわれている²³⁾。今回、FENa 値はサウナ浴実施後に低下、OS-1 摂取開始2時間後に前値レベルに回復し、MW 摂取に対して有意差が認められた。MW 摂取の場合、サウナ浴により低下したFENa 値は、試験終了まで低値を維持し続けた。この結果から見れば、OS-1 摂取により脱水が一時的に改善し、一方、

MW 摂取の場合は脱水状態が改善されていないことが示唆される。しかし、OS-1 摂取開始3, 4時間後にはFENa 値は再び低下し、脱水状態から十分回復していないことを示している。サウナ浴により減少した体重と同量のOS-1 を摂取しても、サウナ浴後の尿排泄、不感蒸泄、発汗などにより半量以上が失われている。

サウナ浴前の状態に回復するためには、さらに不足量を摂取する必要がある。正常時のFENa 値は1~2%とされているが、本試験の被験者は健康成人で、特に脱水状態ではなかったが、サウナ開始前のFENa 値は約0.7%となっていた。このことからFENa は、絶対値よりもむしろ相対変化が重要なものかもしれない。また、ナトリウム摂取量の異なる2群間での比較の場合、その解釈を慎重にしなければいけない。脱水の程度を示す指標としてのFENa が有用か否かについては、脱水状態を呈している種々の患者についてのデータをさらに検討する必要がある。

OS-1 摂取によって血中および尿中のカリウム濃度が上昇した。これは汗中のカリウム濃度 (約5mEq/L) よりも摂取したOS-1 のカリウム濃度 (20mEq/L) のほうが高いことによると考えられる。摂取したカリウムが余剰となり、血中濃度が上昇、排泄が促進された結果、尿中濃度も上昇したと考えられる。しかし、血中におけるカリウム濃度の上昇は、生理的範囲内の変動であり特に問題はないと考えられる。

サウナ浴が循環動態および体温調節機能に与える影響に関する報告^{18, 19, 24)}では、サウナ浴により収縮期および拡張期血圧は増加、心拍数も上昇する。平均皮膚温は短期間に上昇、45°C前後でプラトーに達する。また、鼓膜温、直腸温は比較的緩やかに上昇し、直腸温については10分間のサウナ浴終了後にピークを示す。皮膚血流量も増加し、発汗はサウナ浴終了後も一定時間持続する。このようにサウナ浴は身体に与える影響が大きく、1回のサウナ浴時間を限定すれば問題はないが、何らかの原因で長時間サウナ浴環境下にさらされると、深刻な事態となる。飲酒後の入浴などでサウナ浴中に倒れ、病院に搬送された報告例が散見される^{25~27)}。いずれも多臓器不全を発症している場合が多く、サウナ浴による

熱中症と診断されている。高温環境によって生じる身体障害を総称して熱中症と呼ぶが³²⁾、体温の上昇を伴わないものと伴うものの二種類に大別されている。サウナ浴により熱中症を呈した例では、いずれも体温の上昇が認められ、集中治療を要している。

本試験において、サウナ浴後の体温、脈拍数および血圧については大きな変動は認められなかった。しかし、これらのデータはサウナ浴中または直後に測定したのではなく、サウナ浴終了後1時間以上が経過して取得したものであるため、サウナ浴による変動を捉えていないと考えられる。本試験でのサウナ浴は室温約90℃のドライサウナであり、今回認められた血液生化学検査値や尿検査値の変動は、熱中症を発症するような暑熱環境下でも同様に起こるものと推察される。激しい発汗を伴う高温環境下での労働など、熱中症の発生しうるような暑熱環境下に短期間さらされた場合の水・電解質補給にもOS-1は有用であると推察された。

結 論

経口補水療法の考えに基づいた、経口補水液(oral rehydration solution)であるOS-1について、サウナ浴健康成人脱水モデルを対象に、水・電解質補給効果を市販ミネラルウォーター(MW)と比較した。ドライサウナを10分間×3回実施した健康成人12名に、サウナによる発汗のために減少した体重と同量のOS-1またはMWをクロスオーバー法にて摂取させ、試験食品摂取開始4時間後までの体重変化、血中、尿中電解質濃度、血液学検査値、血液生化学検査値を測定した。OS-1摂取による体重増加率はMWに比べて有意に高値となった。MW摂取により血中、尿中の電解質濃度および浸透圧の低下が認められたが、OS-1摂取では変動は少なかった。OS-1摂取にて電解質出納は正の値を示したが、MW摂取では出納は負となった。サウナ浴による脱水モデルにおいて、OS-1はMWに比べて優れた水・電解質補給効果を示した。

文 献

1) Hirschhorn N, Kinzie JL, Sachar DB, Northrup RS, Taylor

- JO, Ahmad SZ, et al. Decrease in net stool output in cholera during intestinal perfusion with glucose-containing solutions. *N Eng J Med* 1968; 27: 176-81.
- 2) Farthing MJG. Oral rehydration therapy. *Pharmac Ther* 1994; 64: 477-92.
- 3) Schedl HP, Clifton JA. Solute and water absorption by human small intestine. *Nature* 1963; 199: 1264-7.
- 4) Sladen GE, Dawson AM. Interrelationships between the absorptions of glucose, sodium and water by the normal human intestine. *Clin Sci* 1969; 36: 119-32.
- 5) Read NW, Holdsworth CD, Levin RJ. Electrical measurement of intestinal absorption of glucose in man. *Lancet* 1974; 14: 624-7.
- 6) Pierce NP, Banwell JG, Mitra RC, CaraNasos GJ, Keimowitz RI, Mondal A, et al. Effect of intragastric glucose-electrolyte infusion upon water and electrolyte balance in asiatic cholera. *Gastroenterology* 1968; 55: 333-43.
- 7) Lifshitz F, Wapnir RA. Oral hydration solutions experimental optimization of water and sodium absorption. *J Pediatr* 1985; 106: 383-9.
- 8) AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS Committee on nutrition use of oral fluid therapy and posttreatment feeding following enteritis in children in a developed country. *Pediatrics* 1985; 75: 358-61.
- 9) Report of an ESPGAN Working Group. Recommendations for composition of oral rehydration solutions for the children of Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 113-5.
- 10) 向井浄, 藤原寛, 石井権二. ヒマシ油誘発下痢ラットにおけるOS-1の水・電解質補給効果(第1報): 自由摂取による効果. *JJPEN* 2002; 24: 33-9.
- 11) 向井浄, 藤原寛, 石井権二. ヒマシ油誘発下痢ラットにおけるOS-1の水・電解質補給効果(第2報): 十二指腸内投与による効果. *JJPEN* 2002; 24: 41-7.
- 12) 下田敦. 発熱による脱水状態を呈した高齢者を対象とした経口輸液OS-1の使用経験. *JJPEN* 2002; 24: 25-31.
- 13) 五関謹秀, 中島和美, 高松督, 平田りえ, 神山俊典, 大岡真也ほか. 下痢, 嘔吐に伴った脱水に対する経口輸液療法の試み: 成人および高齢者を対象としたOS-1(食品)の水・電解質補給効果の検討. *JJPEN* 2002; 24: 745-52.
- 14) 溝手博義, 靄知光, 浦部大策, 市岡隆男, 津留徳. 下痢, 嘔吐, 発熱に伴った脱水に対するOS-1(食品)の水・電解質補給効果: 小児を対象とした検討. *JJPEN* 2002; 24: 735-43.
- 15) 竹内意, 木村玄次郎. 脱水症の診断・検査. 治療 1999; 81: 21-5.
- 16) 飯野靖彦. 一目でわかる水電解質. 第2版. メディカル・サイエンスインターナショナル; 2002. p. 65.
- 17) 日本サウナ協会. <http://www.sauNa.or.jp/>

- 18) 渡辺一郎, 阿岸祐幸, 野呂浩史, 藪中宗之, 大塚吉則, 小泉秀雄ほか. 乾式サウナと湿式サウナによる循環動態の差異について. *臨床体温* 1994; 14: 35-42.
- 19) 河原ゆう子, 永田まゆみ, 新美由紀, 美和千尋, 岩瀬敏. ミストサウナとドライサウナが循環動態および体温調節機能に与える影響. *自律神経* 2002; 39: 402-8.
- 20) Hoshi A, Watanabe H, Kobayashi M, Chiba M, Inaba Y, Kimura N, et al. Concentrations of trace elements in sweat during sauna bathing. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2001; 195: 163-9.
- 21) 早川弘一監訳. *ガイドン臨床生理学*. 医学書院; 1999. p. 920-1.
- 22) Verde T, Shephard J, Corey P, Moore R. Sweat composition in exercise and in heat. *J Appl Physiol* 2002; 53: 1540-5.
- 23) 加藤哲夫, 渡辺毅. FENa-脱水. *臨床成人病* 1999; 29: 205-7.
- 24) 松岡緑, 池田京子, 川崎晃一, 橋本恵美子. サウナ浴が血圧に及ぼす影響: 青年期・中年期女性の血圧変動パターンと比較. *日本看護学会 26回集録成人看護 II* 2002; 106: 106-8.
- 25) 水島靖明, 田中裕, 八幡孝平, 吉岡敏治, 杉本侃, 河口直正ほか. 多臓器障害を呈したサウナ熱中症の1例. *救急医学* 1990; 14: 519-23.
- 26) 金子弥樹, 長尾建, 矢崎誠治, 佐藤公典. 自宅サウナで発症した熱中症の1例. *日本救急医学会関東地方会雑誌* 1990; 11: 776-8.
- 27) 藤巻英子, 土田ゆかり, 若松信吾, 佐藤和夫, 樋口良平, 笹本良信ほか. サウナ入浴中に受傷した熱中症の6例. *熱傷* 1986; 12: 145-6.
- 28) 小野寺誠, 藤野靖久, 井上義博. 熱中症. *治療* 2001; 83: 1761-6.

* * *