

低K血症の1例

症例提示者：兵庫医科大学内科学腎・透析科
板花玲子

症例：29歳 男性

主訴：全身脱力

現病歴：

小児期に反復性の肺炎に罹患。平成10年原因不明の肺炎のため近医入院加療時に低K血症を指摘。K製剤の投与をされていたが退院後自己中断していた。

平成13年12月、発熱、咽頭痛出現し、全身脱力も認めため近医受診。低K血症（1.8mEq/L）、高血糖（463mg/dL）、肺炎を指摘され入院加療を受けた。

平成14年1月15日低K血症の原因精査目的のため当院転院となった。

既往歴：小児期より尋常性魚鱗癬、14歳時 肝炎（原因不明）

家族歴：特記すべきことなし

入院時現症：

身長170cm、体重54kg、血圧112/64mmHg、脈拍80/min・整、体温36.2℃、皮膚乾燥粗糙化し落屑を伴う、呼吸音右全肺野に捻髪音聴取、心雑音なし、腹部平坦・軟。圧痛なし。肝・脾・腎触知せず。下肢浮腫なし。

神経学的所見異常なし。

設問1 この症例の低K血症に関して、問診上、更に聴取すべき重要な事項はどれか。

- a 喫煙歴
- b 服薬歴
- c 飲酒歴
- d 過食と嘔吐の既往

解説

低K血症の原因としては、慢性の嘔吐や下痢、利尿剤や下剤の濫用によるものがある。やせ願望の女性などで習慣性の嘔吐や利尿剤、下剤の濫用がある場合、通常の間診では聴取できないことがあり注意を要する。ときには家族や友人から得られる情報が重要となることもある。

解答 bとd

入院時検査所見1

（血液一般）WBC 9800/ μ L, RBC 408万/ μ L, Hb 12.5g/dL, Ht 35.3%, Plt 29.8万/ μ L

（生化学）TP 7.9g/dL, Alb 4.3g/dL, T-Bil 0.6mg/dL, AST 23 IU/L ALT 35 IU/L, LDH 184U/L, ALP 243U/L, γ -GTP 33U/L, AMY 201 U/L, T-cho 126mg/dL, CRP 0.5mg/dL, FBS 137mg/dL, HbA1c 8.2%, BUN 13mg/dL, UA 3.2mg/dL, Cr 0.75mg/dL, Na 138mmol/L, K 2.5 mmol/L, Cl 93mmol/L, Ca 9.3mg/dL, P 4.2mg/dL, Mg 1.2mg/dL, 浸透圧 284mOsm/L

（尿一般）pH 7.0, 糖（-）、蛋白（-）、潜血（-）

（動脈血ガス分析）pH7.495, pCO₂ 41.5mmHg, pO₂ 69.0mmHg, HCO₃⁻ 31.3 mmol/L, BE 7.3mmol/L

設問2 本症例のように低K血症、代謝性アルカローシスがある場合、尿所見で最も重要な項目はどれか。

- a 尿中Na, K
- b 尿中K, Cl
- c 尿中Na, Cl
- d 尿浸透圧
- e 早朝尿pH

解説

まずは尿中のK濃度の測定により腎外喪失か腎性喪失かを区別する。血清Kが3.5mmol/L以下で、スポット尿でK<10mmol/Lであれば腎外喪失、K>10mmol/Lであれば腎性の喪失ということになる。腎性のK喪失があり、代謝性アルカローシスが認められる場合は尿中のCl濃度測定により更に原因を鑑別していく（図1）。

解答 b

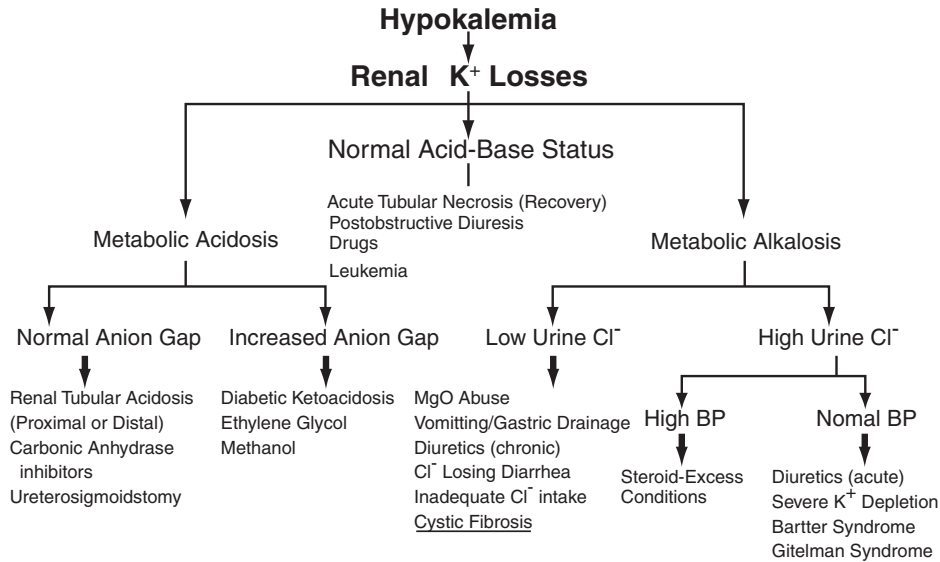


図1 腎性K喪失による低K血症の鑑別診断

入院時検査所見2

(尿生化学) 尿量 1,956mL/day, 糖 0mg/day, 蛋白 117mg/day, UN 182mg/dL, Cr 29.2mg/dL, Na 3.0mmol/L, K 19.9mmol/L, Cl 5.0mmol/L, Ca 2.4mg/dL, P 17.2mg/dL, Mg 2.7mg/dL, Amy 233 IU/L, 浸透圧 345mOsm/L,

(内分泌) PRA 49.5ng/dL/hr, PAC 40.2ng/dL, ACTH 65pg/mL, コルチゾール 12.8 μg/dL, TSH 3.35 μIU/mL, FT3 3.9pg/mL, FT4 1.3ng/dL, 尿17-OHCS 3.1mg/day, 尿17-KS 5.8mg/day, 尿CPR 19.6 μg/day

(免疫) 抗GAD抗体 0.4未満, CH50 45.5U/L, C3 96mg/dL, C4 18mg/dL, P-ANCA 10未満, C-ANCA 10未満, CA19-9 14IU/mL

(75gOGTT) 負荷前 104mg/dL, 負荷2時間後 289mg/dL

(肺機能検査) %VC 110%,

設問3 現時点で最も疑わしい疾患はどれか。

- a 習慣性嘔吐
- b 酸化マグネシウムの濫用
- c Bartter syndrome
- d Gitelman syndrome
- e その他

解説

aからdの状態ではどれも低K血症で代謝性アルカロ

ーシスを示す。Bartter syndrome, Gitelman syndromeでは尿中のCl排泄は増加しているのが特徴であるが、本症例では尿中のCl濃度は5mmol/Lと低く、この2疾患は否定的である。また嘔吐ではHClの喪失に伴い代謝性アルカローシスとなり、尿中のCl濃度は低下するが細胞外液の減少にもかかわらず遠位部ネフロンへのHCO₃の漏出があるため、嘔吐が止まるまでは尿中のNa濃度はそれほど低下しないのが特徴である。酸化マグネシウムの濫用でも同様である。本症例では尿中Na 3mmol/Lと極端に低く、否定的である。

解答 e**経緯**

本症例の低K血症の原因を図1のフローチャートに従って鑑別していくと酸化マグネシウムの濫用、嘔吐、利尿薬の長期服用、不適切なClの摂取、先天性のCl喪失性下痢といった疾患があげられるが詳細な問診や経過よりこれらは否定的であった。そこで肺炎の反復や膣炎の既往、慢性副鼻腔炎の存在が一元性のものと考え残る 胞性線維症 (cystic fibrosis) を疑った。

胞性線維症は白人に多い常染色体劣性遺伝疾患で、全身の外分泌腺機能不全に基づく疾病である。特に肺と膣の病変頻度が高く、膣の末期像は高度の線維化と導管の 胞状拡張が著明で、これが疾患名の由来である。

設問4 胞性線維症 (cystic fibrosis) の確定診断に必要な検査はどれか。

- a 汗の電解質濃度
- b 逆行性膵胆管造影 (ERCP)
- c 経気管支鏡的肺生検 (TBLB)
- d 重炭酸ナトリウム負荷試験

解説

胞性線維症の特徴は、膵と気道の粘液分泌腺に粘調な分泌液が産出され、膵管や気道を閉塞すること、汗中に過剰な電解質が失われることである。汗試験でCl濃度 $>60\text{mmol/L}$ に加え、

- 1) 膵外分泌不全
- 2) 呼吸器症状

3) 生後まもなく胎便性イレウスを起こすかまたは囊胞性線維症の家族歴がある
の3項目のうち2項目以上を満たすものを確診とする。

解答 a

本症例における汗の電解質濃度はNa 107mmol/L , K 41.7mmol/L , Cl 75mmol/L で診断基準であるCl $>60\text{mmol/L}$ を満たしたため、cystic fibrosisと診断した。遺伝子診断に関しては、十分な説明を行ったが本人の同意が得られず、施行していない。

塩化カリウムの経口投与および食塩の十分な摂取により血清Kは 3.0mmol/L まで改善し、それに伴い尿中のNa, Cl排泄も増加した。現在は外来で電解質の補正を行いながら経過観察中である。

胞性線維症 (cystic fibrosis: CF) について

commentator : 兵庫医科大学内科学腎・透析科
和泉雅章

1. 概論

胞性線維症は全身外分泌腺の機能異常をきたす遺伝性疾患である。粘液分泌腺にきわめて粘稠な分泌液が分泌されてそれを閉塞すること、汗に過剰な電解質を喪失することが特徴である。膵臓と肺に病変をきたす頻度が高く、疾患名は膵臓の末期像に由来している。

2. 疫学

常染色体劣性遺伝。白色人種では最も頻度の高い遺伝性疾患の1つで約2,500出生に1例発症(アメリカ合衆国で約30,000症例が存在する)。白人の20~25人に1人はcarrierであり、carrierは全く無症状である。人種差が大きく、アフリカ系アメリカ人では17,000出生に1例、ハワイのアジア系アメリカ人では90,000出生に1例の発症率である。

わが国では1994年までに29人の確診例の報告があるが、今後診断の進歩や認識の広まりによって症例数が増加してくることが予想される。

3. 遺伝子異常

胞性線維症の原因遺伝子は第7染色体長腕上に存在

し、1989年Riordanらによってcloningされた(Science 245: 1066-1073, 1989)。その遺伝子産物は1480個のアミノ酸からなり、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)と呼ばれる(図1)。CFTRはそれ自身がcyclic AMP-regulated Cl⁻ channelとして機能するが、同時に他のion channelのregulatorとして働く。

胞性線維症はこのCFTRに変異が起こり、機能が欠失することによって発症する。変異の種類はきわめて多く、これまでに約300種類の変異が報告されているが、さらに3,000種類程度の変異が予想されている。白人症例の約70%は508番目のフェニルアラニンの欠失によるもので、この変異を $\Delta F508$ と呼ぶ。本邦の例ではこの変異を有する症例は稀である。

4. 病態生理

CFTRは細胞内のrough endoplasmic reticulumで作られ、Golgi装置を経て細胞膜上に出て機能する。CFTRの異常には大きく分けて2つのパターンがみられる(図2)。1つは、異常なCFTRが作られるため、それが細胞膜表面に出てくることができない場合で $\Delta F508$ はこのパターンである。もう1つはCFTRが細胞膜表面まで移動は

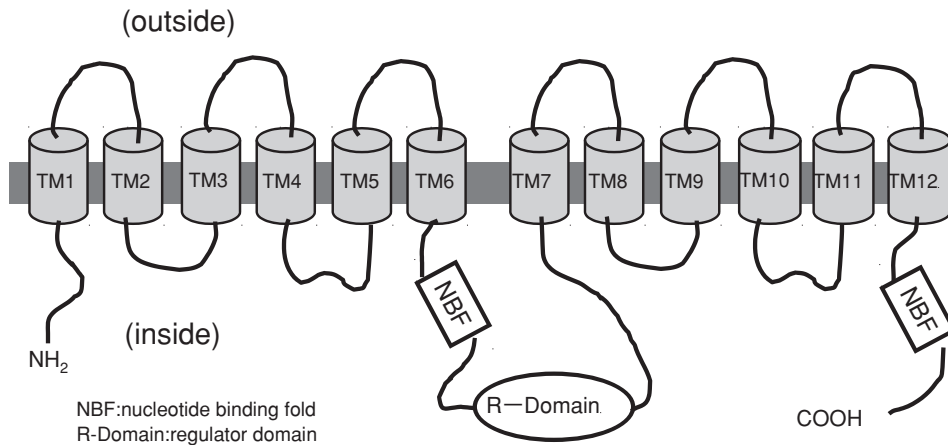


図1 Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)

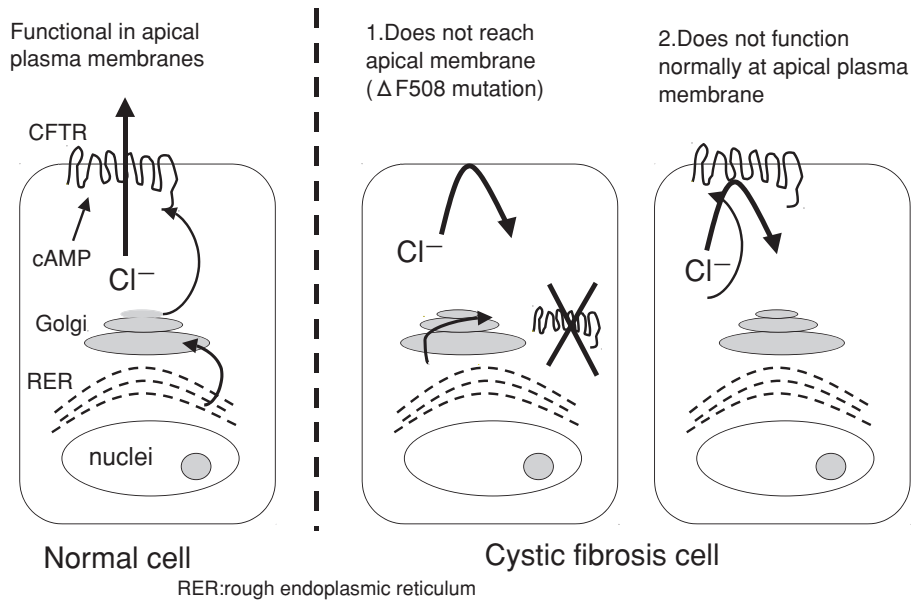


図2 CFTRの異常パターン

できるが、構造上の異常のため、Cl⁻ channelとして機能しない場合である。

気道上皮におけるCFTRの役割を図3に示す。正常な気道上皮細胞の管腔側細胞膜上にはCFTRが存在し、自らがCl⁻ channelとしてCl⁻分泌を行っているだけでなく、同じ細胞膜上に存在する上皮性Na⁺ channelを抑制する作用を有している。嚢胞性線維症の症例では、CFTRの異常のためにこのNa⁺再吸収抑制作用が失われており、気道分泌物からのNa⁺再吸収が増えて、粘液が異常に粘稠になる。このため正常な気道のクリアランス

が維持されず、易感染性を生じ、感染を繰り返すことによって徐々に肺が荒廃し、最終的に呼吸不全にいたる。

興味深いことに、CFTRが上皮性Na⁺ channelに与える影響は臓器によって異なっている。汗腺におけるCFTRの役割を図4に示す。汗は分泌された時はほぼ等張であるが、皮膚表面に達するまでにNa⁺とCl⁻が再吸収されて最終的には低張になる（汗腺のductは水の透過性を有しない）。汗腺においてはCFTRは管腔側と基底側の両方に存在し、Cl⁻の再吸収を行っているが、それ以外に管腔側で上皮性Na⁺ channelに対して促進的に作

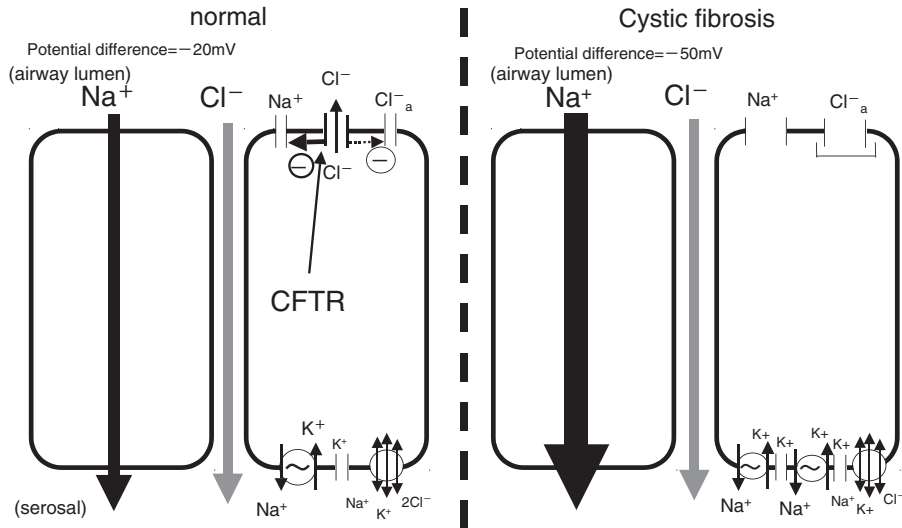


図3 Ion transport of airway epithelia

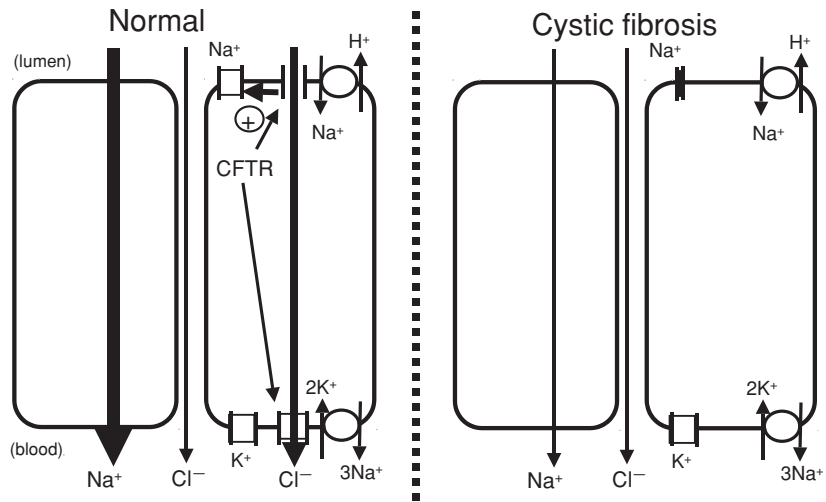


図4 Model of electrolyte reabsorption in the human sweat duct

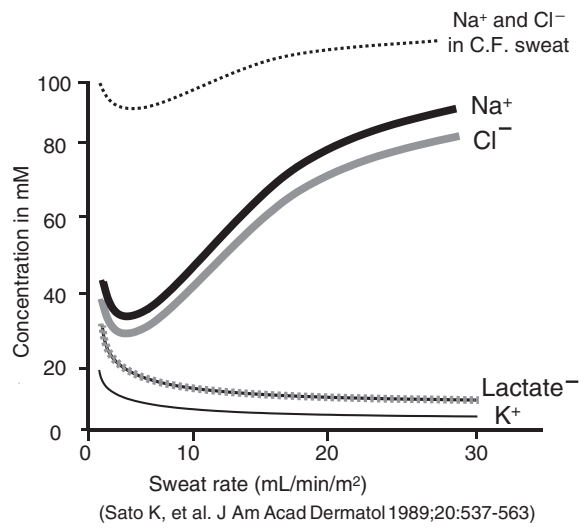


図5 Relationship between sweat solute concentration versus sweat rates

表1 診断基準

a. 発汗試験の異常：ピロカルピンイオン導入法による汗試験で汗中Cl濃度60mEq/L以上が持続する。
b. 腓外分泌不全：大量頻回の悪臭を伴う脂肪便、あるいはPFD試験における尿中PABA排泄率や便中キモトリプシン活性の低下がある。
c. 呼吸器症状：気道外分泌の異常のため、肺炎、気管支炎、無気肺を繰り返し、気管支拡張症、肺性心、骨末端の肥大や樽状胸郭などが出現する。
d. その他：生後まもなく胎便性イレウスを起こすか、または嚢胞性線維症の家族歴がある。
e. 以上のaに加えてb,c,dの3項目中2項目以上を満たすものを嚢胞性線維症と診断する。(厚生省特定疾患対策研究事業難治性腓疾患に関する調査研究班1999年)

表2 Renal /genitourinary manifestations of cystic fibrosis

Structural abnormalities
Unilateral renal agenesis
Absence of vas deferens
Functional disturbance
Decreased renal sodium clearance
Pre-renal azotemia from volume contraction
Hypokalemia
Metabolic alkalosis
Altered clearance of drugs

用している。このため図4に示したごとく、 胞性線維症においては、 Na^+ 、 Cl^- の再吸収が低下し、汗中に大量のNaClを喪失することになる。

図5は汗の電解質濃度と汗の流量の関係を示したものであるが、 胞性線維症の症例では、比較的発汗量が少ない時にも汗の Na^+ 、 Cl^- 濃度が高く、容易に脱水をきたすことが理解できる。

5. 臨床症状

新生児期：小腸の内容物が水分を失って硬くなるため胎便性イレウスを生じる。著明な腹部膨満、胆汁性嘔吐、腹部腫瘤などがみられるときにこれを疑う。

呼吸器：咳漱が初発症状であり、進行とともに緑色の喀痰を伴うようになる。さらに肺炎、気管支炎を繰り返し、無気肺、気胸、気管支拡張症をきたす。最終的には肺性心、呼吸不全に至る。また副鼻腔炎や鼻ポリープの合併もみられる。

膵臓：膵管においてCFTRは膵液のアルカリ化とhydrationに必須であり、 胞性線維症の症例では膵管閉塞のため、膵酵素流出が妨げられて膵炎を発症しやすくなる。また、外分泌障害のため脂肪便、蛋白・脂溶性ビタミンの吸収障害が起こる。膵組織の荒廃のために内分泌能が低下して糖尿病を発症することもある。

肝・胆道系：多くの症例はALPが高値をとる程度であるが、重症例では肝硬変をきたし、黄疸・腹水・食道静脈瘤がみられることもある。

生殖器：男女とも不妊症の原因となる。

6. 診断基準

厚生省の調査研究班による本疾患の診断基準を表1に

示す。

7. 腎臓におけるCFTR

腎臓においては近位尿細管、遠位尿細管、皮質集合管、髓質内層集合管においてCFTRの局在が報告されている。BensらはCFTRのknockout mouseの培養皮質集合管細胞において、d DAVP刺激による基底膜側から管腔側への Cl^- 輸送が障害されていることを報告している。

嚢胞性線維症における腎臓の構造上、機能上の異常については表2に示した。

本症例においても低K血症、代謝性アルカローシスがみられたが、この成因に関しては腎臓のion transportの異常よりも汗へのNaCl喪失が主たる原因と考えられる(図6)。

8. 治療

胎便性イレウスに対しては高浸透圧造影剤の浣腸を行い、胎便を溶解する。改善しない場合は手術が必要である。呼吸器障害に対しては、喀痰の体位ドレナージ、喀痰溶解剤・気管支拡張剤投与、感染症の治療を行う。また、膵酵素製剤の大量投与、各症例の吸収能に応じた栄養補給、ビタミン補充を行う。電解質喪失・代謝性アルカローシスに対しては、NaCl、K製剤の経口投与を行う。血圧低下時など緊急の際には輸液を行う。

最近では正常のCFTR遺伝子をadenovirus vectorやliposome法を用いて吸入投与し、気道粘膜で発現させる遺伝子導入による治療も行われている。呼吸器症状を改善させる効果がみられるが、永続的ではなく、繰り返し施行する必要がある。

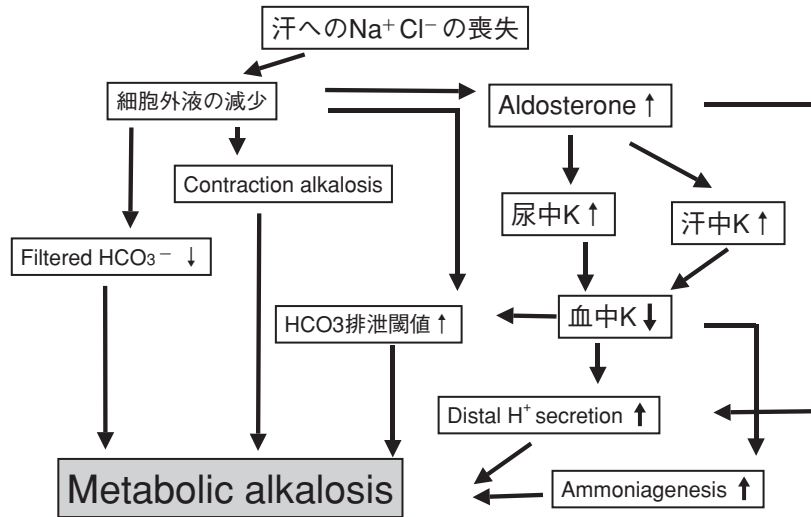


図6 低K血症，代謝性アルカローシスの成因

9. 予後

かつては小児期に死亡する症例が多かったが，現在では抗生物質などの進歩により，36%以上の症例が18歳を超えて生存できるようになった。しかし平均寿命は

男性32歳，女性29歳である。死因の95%以上は呼吸器感染症であり，特に緑膿菌感染が多い。

予後の改善，QOLの向上のため，早期からの永続的，全身的な遺伝子治療の確立が待たれる疾患である。