

特集：水電解質と輸液

カリウム代謝の考え方

武藤重明 草野英二

はじめに

水・電解質異常のなかで、日常診療上最も遭遇する機会が多いのがカリウム(K)代謝異常である。本稿ではこうした K 代謝異常の診断のアプローチを中心に解説する。

K の体内分布(図 1)¹⁻³⁾

体内総 K 量は 50~55 mEq/kg 体重で、その 98%以上が細胞内(K含有量の多い臓器は骨格筋、赤血球、肝臓)に、残りのわずか 1~2%が細胞外液中に存在する。この細胞内外の K の濃度勾配は、細胞内負の細胞膜電位を形成し、神経・筋細胞では興奮・収縮に、上皮細胞では細胞膜を介したイオン輸送に大きな役割を担っている。

成人が 1 日に摂取する K 量は 50~100 mEq で、小腸から吸収され血管内(細胞外液)に入った後、速やかに起電性 Na ポンプを介して能動的に細胞内に移行するので、高カリウム血症が出現することなく細胞外液の K 濃度は 3.5~5.0 mEq/L の範囲内に保持されている。また、細胞内の K の一部は K チャネルを介して受動的に細胞外液に移行する。Na ポンプを介して細胞内への K の移行に参与するのが、インスリン、 β_2 交感神経刺激、アルドステロン、アルカローシスで、これらは腎外性 K 調節因子として重要である。アルドステロンは主に大腸からの K の排泄に関与している。

腎臓における K 輸送の概略(図 2)¹⁻³⁾

糸球体で濾過された K の 70~80%が近位尿管から、残りはヘンレの太い上行脚(TAL)で再吸収される。尿中に

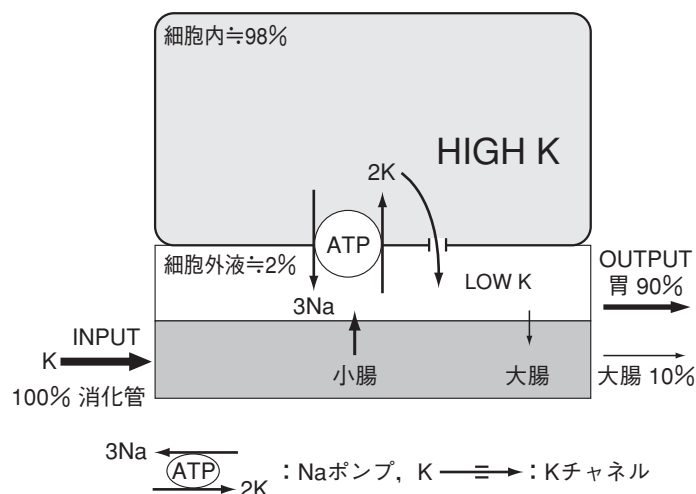


図 1 K の体内動態と分布(文献 1 を引用、一部改変)

存在する K の多くは、遠位尿管(DCT)や皮質集合管(CCD)など遠位側ネフロンより分泌されたもので、集合管起始部と CCD に存在する集合管細胞(CD cell , 主細胞とも呼ぶ)がその機能を中心的に行っている。 CD cell における K 分泌は Na 再吸収と連動して起こり、基底側膜の起電性 Na ポンプを介した Na と K の能動輸送と、管腔側膜に存在する K チャネルと Na チャネル、基底側膜の K チャネルを介した受動輸送の協調によってなされる。 CD cell の Na, K 輸送体に働き K 分泌を調節する因子として、 CCD 管腔内への Na 到達量、管腔内 Na 濃度、流速(尿量)、管腔内負電位、 K 摂取量、血中 K 濃度、アルドステロン濃度、血中 pH などがある。これらが増減することによって各々 K 分泌の亢進または抑制が起こり、 K 代謝異常を生じることがある。一方、 K 欠乏時には髓質集合管(MCD)に多く分布している α -間在細胞(α -IC cell)の管腔側膜に存在する H-K ポンプが活性化され、 K 再吸収を促進することによって K 保持に働く。 α -IC cell の管腔側膜には H ポンプも存在し、最終尿の pH を調節している。

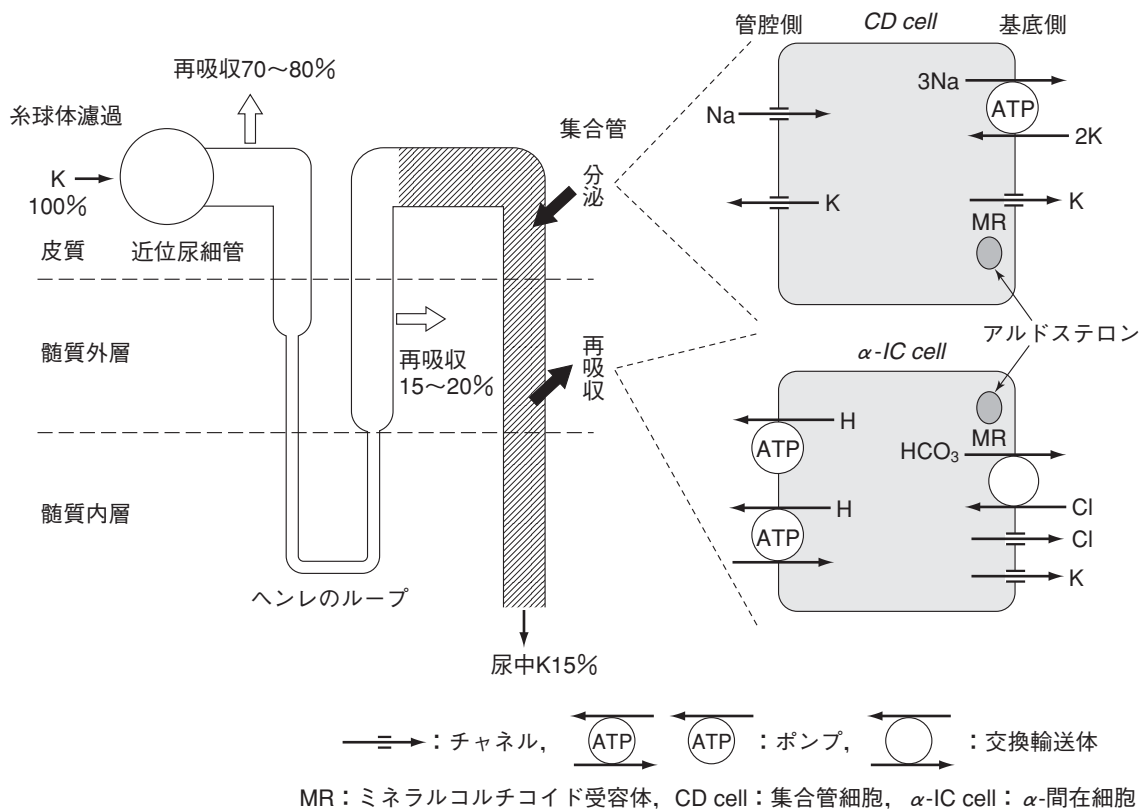


図 2 腎臓における K 輸送の概略と集合管での K 分泌および K 再吸収機序 (文献 3 を引用, 一部改変)

アルドステロンはミネラルコルチコイド受容体(MR)に結合後, CD cell では管腔側膜の K チャネルと Na チャネル, 基底側膜の起電性 Na ポンプと K チャネルを活性化し, K 分泌と Na 再吸収を促進するとともに, α-IC cell では管腔側膜の H ポンプと基底側膜の Cl/HCO₃交換輸送体を活性化し H 分泌を促進する。

低カリウム血症の原因と鑑別(図 3)³⁾

低カリウム血症とは血清 K 濃度が 3.5 mEq/L 以下の場合をいう。原因は, ①偽性低カリウム血症, ②細胞内への K の移動, ③ K 欠乏(K 摂取不足, K の消化管または腎臓からの喪失)に大別される。K が欠乏すると, 脱力, 筋力低下・テタニーなどの骨格筋症状, 嘔吐, 便秘, 麻痺性イレウスなどの消化器症状, 糖代謝異常, 腎肥大, 多尿, そして T 波の平低化または陰性化, U 波の増高などの心電図異常が出現する。

1. 偽性低カリウム血症

白血球増加症で, 採血した血液を室温に放置しておくとも K が血清から白血球に取り込まれることがある。

2. 細胞内への K の移動

アルカローシスでは, 細胞外液 H 濃度の低下に対し骨格筋などの細胞膜に存在する Na/H 交換輸送体が活性化され, 細胞内からの H の放出とともに細胞内への Na の流入が起こる。この Na の流入が二次的に Na ポンプを活性化し, K を細胞内に取り込むことによって低カリウム血症が生じる。インスリンはブドウ糖とは無関係に骨格筋細胞や肝細胞の Na/H 交換輸送体を刺激し, これが二次的に Na ポンプの活性化を介して低カリウム血症を引き起こす。これらは高カリウム血症の緊急治療法として日常臨床で頻用されている。交感神経 β₂刺激薬は β₂受容体・cAMP を介して, また, テオフィリンは cAMP を 5'-AMP に変換するホスホジエステラーゼ活性を阻害することによって, 細胞内 cAMP の増加を介して Na ポンプを活性化し, K の細胞内への取り込みを促進し低カリウム血症を生じる。これらは気管支拡張作用を有し, 気管支喘息治療薬として使用されている。バリウム中毒や急性クロロキン中毒では K チャネル活性が阻害され低カリウム血症が出現する。

3. K の摂取不足

飢餓や神経性食思不振症では K の摂取不足により低カリウム血症をきたす。

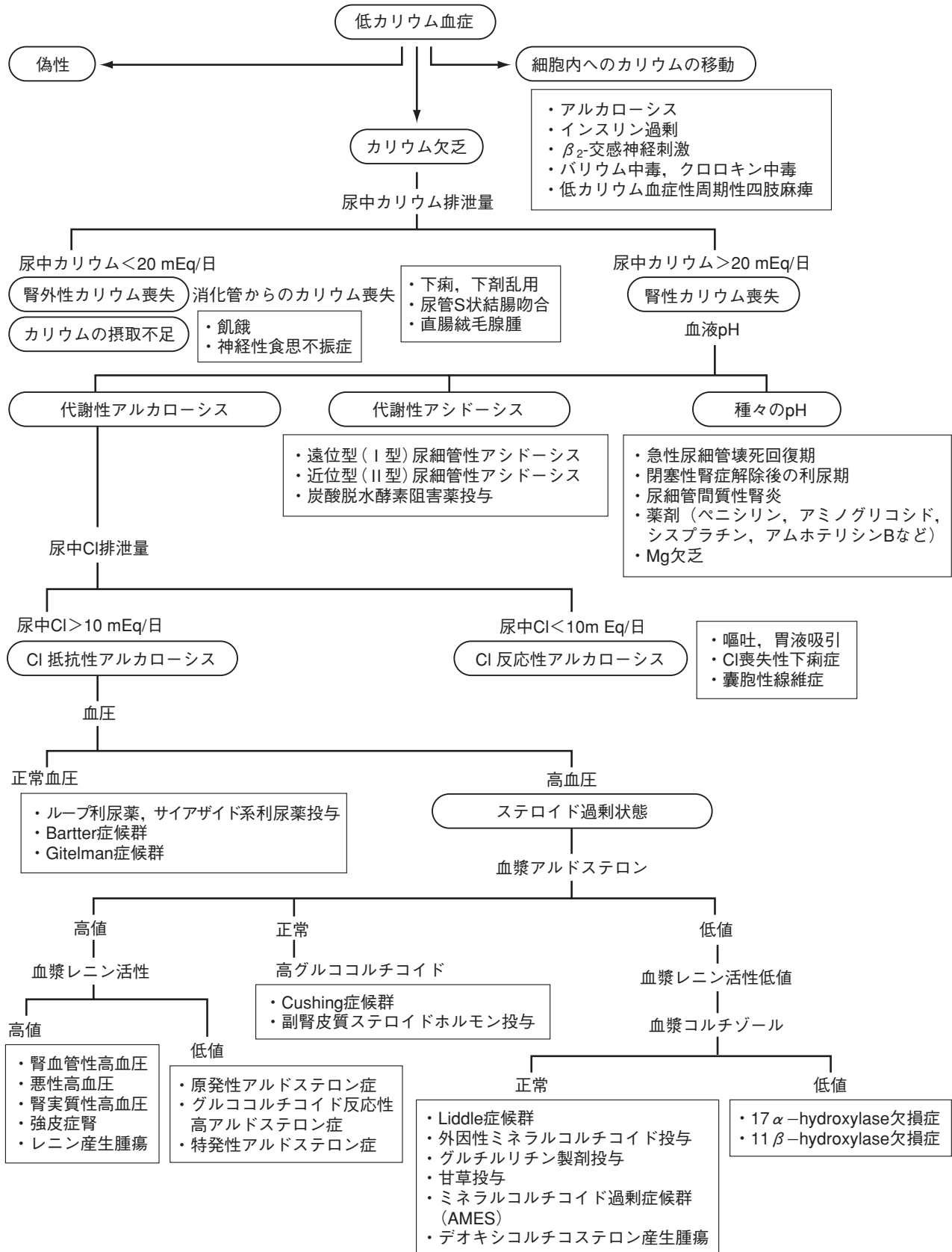


図 3 低カリウム血症の原因と鑑別(文献 3 を引用, 一部改変)

4. 消化管からの K の喪失

下痢が持続すると大腸からの K 分泌量が増加し低カリウム血症となる。尿管 S 状結腸吻合では、尿中に排泄された Na と Cl が大腸粘膜より吸収され、代わりに K と HCO_3 が分泌されるため、代謝性アシドーシスを伴った低カリウム血症が生じる。

5. 腎臓からの K の喪失

1) 代謝性アシドーシスを示す病態

遠位型 (I 型) 尿細管性アシドーシス (RTA) は、MCD に多く分布する α -IC cell からの H 分泌が障害される病態で、腎髄質が主に障害される疾患 (Sjögren 症候群など) や、 α -IC cell の H 分泌に関与する輸送体 (H ポンプ, Cl/ HCO_3 交換輸送体) と炭酸脱水酵素の異常で起こる。I 型 RTA では、CCD での Na 再吸収障害 (原因不明) により尿中への Na の喪失が増加するため、二次性高アルドステロン症となり低カリウム血症を呈する。近位型 (II 型) RTA は、近位尿細管での HCO_3 再吸収閾値の低下により HCO_3 再吸収が障害される病態で、近位尿細管が広範に障害される病態 (Fanconi 症候群) や、近位尿細管細胞の HCO_3 再吸収に関与する輸送体 (Na/H 交換輸送体, H ポンプ, Na/ HCO_3 共輸送体など) と炭酸脱水酵素の異常で起こる。近位尿細管での HCO_3 再吸収が抑制されると、 HCO_3 再吸収と連動している Na 再吸収も二次的に障害されるので、CCD 管腔内への Na と HCO_3 の到達量や流速の増加により、K 分泌が促進され低カリウム血症になる。

2) 代謝性アルカローシスを示す病態

代謝性アルカローシスには、①細胞外液量が減少し、生理食塩液投与によってアルカローシスが改善する Cl 反応性アルカローシスと、②細胞外液量が正常または増加し、生理食塩液を投与してもアルカローシスが改善しない Cl 抵抗性アルカローシスがある。前者では細胞外液量減少を補正すべく腎臓からの Cl 再吸収が亢進するため尿中 Cl 排泄量は減少するが、後者では正常となるので、二者の鑑別が容易にできる (図 3)。

Cl 反応性アルカローシスは、嘔吐、胃液吸引などでみられ、細胞外液量減少による二次性高アルドステロン症と、代謝性アルカローシスによる CD cell からの直接の K 分泌増加によって、低カリウム血症が出現する。

Cl 抵抗性アルカローシスを示す病態は、正常血圧か高血圧かによって 2 群に分類される (図 3)。前者のなかで、Bartter 症候群やループ利尿薬投与時では TAL での Na/Cl 再吸収障害によって、また Gitelman 症候群やサイアザイド系利尿薬投与時では DCT での Na/Cl 再吸収障害によって、

CCD 管腔内に到達する Na 濃度と流速の増加をもたらし、Na 再吸収と連動した K 分泌も増加し低カリウム血症となる。

高血圧を示す病態は血漿アルドステロン濃度によって 3 つの病態に分けられる。高アルドステロン血症を示す病態は血漿レニン活性高値を示す病態 (腎血管性高血圧, 悪性高血圧など) と低値を示す病態 (原発性アルドステロン症など) に細分される。正アルドステロン血症を示し、グルココルチコイドが過剰のため低カリウム血症を示す病態は、Cushing 症候群や副腎皮質ステロイドホルモンの長期投与時などにみられ、過剰のグルココルチコイドが糸球体濾過量 (GFR) の増加を介して CCD 管腔内の流速や Na 到達量増加をもたらす。K 分泌促進により低カリウム血症をきたす。低アルドステロン血症を示し、血漿コルチゾール濃度が正常値を示す病態は、グリチルリチン製剤や甘草投与時にみられる。これらの薬剤にはグリチルリチン酸が多く含まれ、大量長期投与するとコルチゾールをコルチゾンに不活性化しアルドステロンを MR に選択的に結合する作用をもった 11β -hydroxysteroid dehydrogenase (11β -HSD) type 2 活性が阻害され、CD cell 内で増加したコルチゾールが MR に結合し、アルドステロンと同様、K 分泌亢進による低カリウム血症と、Na 再吸収亢進による細胞外液量増加 (高血圧, 浮腫) が出現する (偽性アルドステロン症または偽性高アルドステロン症という)。ミネラルコルチコイド過剰症候群 (AMES) は 11β -HSD2 遺伝子の変異による loss-of-function で起こり、グリチルリチン酸と同様の臨床所見を示す。

3) 種々の pH を示す病態

急性尿細管壊死の回復期や閉塞性腎症解除後の利尿期などにみられ、CCD 管腔内への流速や Na 到達量の増加による K 分泌亢進が想定されている。また、ペニシリン、カルベニシリン、スルベニシリンなどの抗生物質は、CCD 管腔内で非吸収性の陰イオンとして働き、管腔内負電位を増加させることによって K の分泌を促進し低カリウム血症を引き起こす。アムホテリン B は主に遠位側ネフロンで Na イオノホアとして働き、Na 透過性を亢進させ、二次的に K 分泌を促進することによって低カリウム血症を引き起こす。

高カリウム血症の原因と鑑別 (図 4)³⁾

高カリウム血症とは血清 K 濃度が 5.5 mEq/L 以上の場合をいう。原因は、①偽性高カリウム血症、②細胞外液へ

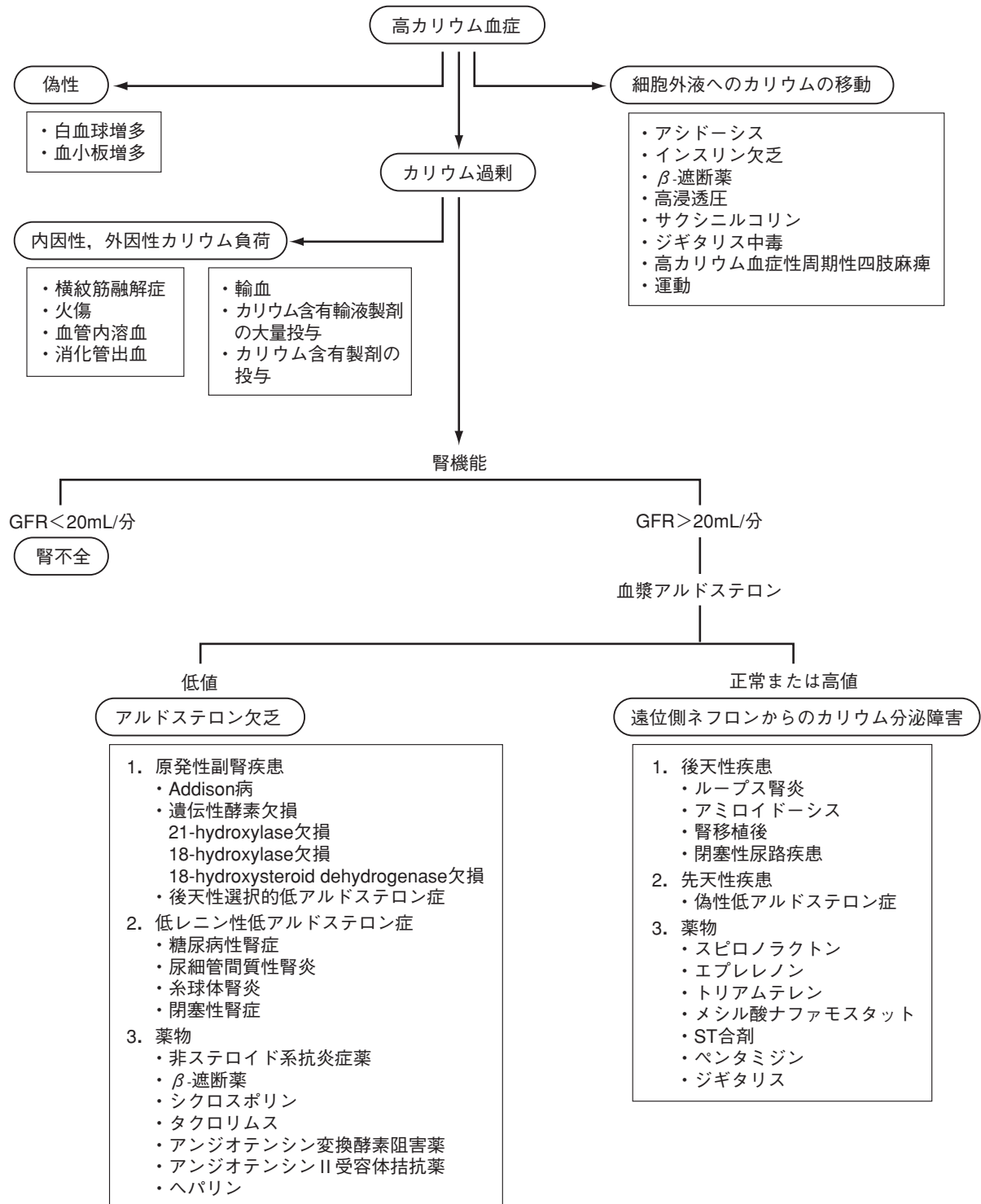


図 4 高カリウム血症の原因と鑑別(文献 3 を引用, 一部改変)

の K の移動, ③K 過剰(内因性・外因性 K 負荷, 腎臓からの K 排泄障害)に大別される。心電図では, K 濃度の上昇が軽度のとき, テント状 T 波, さらに上昇すると P 波の減高, PQ 間隔の延長, QRS 幅の増大, K 濃度が 8.0 mEq/L を超えると P 波が消失し, 正弦波様の QRS 波に変化し心

停止となる。神経・筋症状では, K 濃度の上昇が軽度のときは被刺激性が亢進し筋肉の攣縮やビリビリ感などの異常感覚が, 一方 K 濃度の上昇が著しいときは逆に被刺激性が低下し脱力や四肢麻痺などが出現する。

1. 偽性高カリウム血症

採血した血液に溶血があると赤血球内より K が放出し高カリウム血症となる。駆血帯の緊迫が強いとその部位の筋肉から K が遊出することによって、また、白血球では血液が凝固する間に増加した白血球や血小板から K が細胞外に移行することによって偽性高カリウム血症となることがある。偽性高カリウム血症では心電図は正常となるので、真の高カリウム血症と容易に鑑別できる。

2. 細胞外液への K の移動

アシドーシスでは、アルカローシスとは逆の機序で Na ポンプ活性が阻害され高カリウム血症となる。インスリン欠乏や β 遮断薬、ジギタリス中毒ではいずれも Na ポンプ活性が抑制され高カリウム血症をきたす。特に、腎臓からの K の排泄が停止した無尿の血液透析患者では、透析終了後に血清 K 濃度の急激な上昇と内因性インスリン濃度の低下がみられ、この血清 K 濃度のリバウンドに一致して細胞(赤血球)内 K 濃度の低下を認めること⁴⁾、また、無尿の非糖尿病血液透析患者では内因性インスリンが濃度依存性に血清 K 濃度を低下させること⁵⁾が観察され、こうした血液透析患者の高カリウム血症に空腹時のインスリン濃度の低下が深く関与していることが示唆されている。血漿浸透圧が上昇すると、細胞内から細胞外液への水の移動に伴い溶媒牽引(solvent drag)によって細胞内から K が移動し高カリウム血症となる。

3. 内因性・外因性 K 負荷

内因性 K 負荷は、細胞の破壊(横紋筋融解症など)に伴い細胞内の K が血液中に流出して起こる。外因性 K 負荷は、保存血輸血、K 補給用製剤や、ペニシリン G などの K 含有製剤の過剰投与が原因となる。

4. 腎臓からの K 排泄障害

腎臓からの K 排泄障害の原因は、①腎不全、②CCD を含めた遠位側ネフロンからの K 分泌障害、③アルドステロン欠乏に大別される。

1) 腎不全

GFR が 20 mL/分以下に低下した腎不全では、急性、慢性を問わず、CCD 管腔内流量や管腔内への Na 到達量の低下、集合管の広範な障害などによって K 分泌が抑制され、高カリウム血症が出現する。

2) K 分泌障害

CCD を含む遠位側ネフロンからの K 分泌障害を引き起こす病態として、遠位型(IV型、高カリウム血症型とも呼ぶ)RTA や偽性低アルドステロン症がある。IV型 RTA は、H 分泌を行う α -IC cell と K 分泌を行う CD cell の両者が障害

された病態で、各々腎髄質部と皮質部に豊富に分布し、いずれもアルドステロンによってイオン輸送が調節されているので、髄質と皮質が広範に障害される疾患(ループス腎炎など)や、アルドステロン産生障害が原因となる。K 分泌障害を起こす薬物のなかで、スピロラクトンやエプレレノン⁶⁾は MR を占拠することによってアルドステロン作用を抑制し、また、トリアムテレン、メシル酸ナファモスタット⁶⁾、ST 合剤(sulfamethoxazole と trimethoprim の合剤)の trimethoprim⁷⁾は、いずれも管腔側膜に存在する Na チャネル活性の直接の障害によって二次的に K 分泌も抑制され、高カリウム血症をきたす。

3) アルドステロン欠乏

アルドステロン欠乏は、副腎皮質の一次的な障害(Addison 病など)か、副腎外の原因による二次的な産生障害によって起こる。後者の病態は低レニン性低アルドステロン症と呼ばれ、レニン産生障害が一次的な原因である。GFR が軽度から中等度低下(30~90 mL/分)した糖尿病性腎症に伴うものが最も多い。そのほか、レニン産生を障害する薬物として、インドメタシンなどの非ステロイド性抗炎症薬、 β 遮断薬、シクロスポリンやタクロリムスといった免疫抑制薬がある⁸⁾。また、加齢に伴い、レニン分泌が抑制される⁸⁾ことも覚えておきたい。副腎皮質のアルドステロン産生を障害する薬物として、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬などがある。最近、腎保護薬として、こうしたレニン・アンジオテンシン系阻害薬を使用する頻度が多くなっており、高カリウム血症の出現頻度も増加している^{8,9)}。特に、「これらの阻害薬」と「腎不全」、「糖尿病性腎症」、「高齢」などの組み合わせで高カリウム血症の発症リスクが増強する^{8,9)}ので、頻回の血清 K 値の測定や心電図検査が不可欠である。

おわりに

K 代謝異常の原因鑑別には K の体内動態と、腎性および腎外性の K 調節機序を理解することが最も重要である。

文献

1. Malnic G, Muto S, Giebisch G. Regulation of potassium excretion. In: Alpern RJ, Hebert SC (eds). Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology, fourth ed. San Diego: Elsevier, 2007: 1301-1348.
2. Muto S. Potassium transport in the mammalian collecting duct. *Physiol Rev* 2001; 81: 85-116.
3. 武藤重明. 血清 K 値の異常をどう読むか. 診断と治療

- 2005 ; 93 : 883-890.
4. Muto S, Sebata K, Ohashi M, Yamada T, Matsumoto H, Mukouyama T, Namiki S, Kusano E, Asano Y. Serum potassium handling at pre- and posthemodialysis in patients with end-stage renal disease. *ASAIO J* 2003 ; 49 : 660-666.
 5. Muto S, Sebata K, Watanabe H, Shoji F, Yamamoto Y, Ohashi M, Yamada T, Matsumoto H, Mukouyama T, Yonekura T, Namiki S, Kusano E. Effect of oral glucose administration on serum potassium concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 697-705.
 6. Muto S, Imai M, Asano Y. Effect of nafamostat mesilate on Na^+ and K^+ transport properties in the rabbit cortical collecting duct. *Brit J Pharmacol* 1993 ; 109 : 673-678.
 7. Muto S, Tsuruoka S, Miyata Y, Fujimura A, Kusano E. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on Na^+ and K^+ transport properties in the rabbit cortical collecting duct perfused *in vitro*. *Nephron Physiol* 2006 ; 102 : 51-60.
 8. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 585-592.
 9. Ahuja TS, Freema D, Mahnken JD, Agrahakar M, Siddiqui M, Memon A. Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Nephrol* 2000 ; 20 : 268-272.