

B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 早期に認められる症状

低カリウム血性ミオパチーによる四肢の脱力が主な症状となる。筋力低下の進行により歩行困難、さらには起立不能となり入院となる例が多い。初期症状に気付きながらも受診せず、起立・歩行困難になるなど悪化させてしまう例が多いため、初期症状に気付いたら遠慮せずに速やかに医師、薬剤師に相談し、指示を受けるよう指導することが大切である。本症では、低カリウム血症によるインスリン分泌不全により、糖尿病が悪化することもある。

(2) 副作用の好発時期

原因医薬品を服用後、10日以内の早期に発症したものから、数年以上の使用の後で発症することもあり、一定の傾向は認められない。

(3) 患者側のリスク因子

低身長、低体重など体表面積が小さい者や高齢者に生じやすいとされる。また複数の利尿薬（ループ利尿薬やチアジド系利尿薬）や甘草を含む漢方薬を併用する場合には、低カリウム血症を生じやすく、重篤化しやすいので、注意が必要である。

(4) 推定原因医薬品

推定原因医薬品は、主に利尿薬（ループ利尿薬、チアジド系利尿薬）、甘草を含む漢方薬、グリチルリチン製剤、アミノグリコシド系抗菌薬、シスプラチン、その他ヒドロコルチゾンやプレドニゾロンなどの副腎皮質ステロイドでも低カリウム血症を惹起しうる。細胞内にカリウムを移動させるインスリンや $\beta 2$ 刺激薬も低カリウム血症を起こすことがある。

(5) 医療関係者の対応のポイント

四肢の脱力を認め、推定原因医薬品を使用している場合には本症が疑われる。確定診断には、早急に採尿・採血検査等を行うことが必要である。

以上の症状・検査により本症が疑われる場合は、腎臓内科もしくは内分泌内科とのチーム医療を行う。

「早期発見に必要な検査」

血清カリウム濃度。定期的な血清カリウム値のチェックや心電図測定が必要である。

2. 副作用の概要

(1) 自覚症状

四肢の脱力・筋肉痛、動悸が主症状である。起立・歩行困難、四肢麻痺発作、意識消失発作で発症する場合もある。低カリウム血症による腎尿細管機能障害から多尿になる場合もあるが、まれに神経・筋障害から尿閉になることもある。便秘やイレウスを生じることもある。横紋筋融解を生じた場合、赤褐色の尿が認められる。

(2) 他覚症状

不整脈、心電図異常（T波平低化、U波出現、ST低下、低電位）、起立性低血圧。甘草やグリチルリチン製剤による低カリウム血症では血圧上昇が認められる。

(3) 臨床検査値

尿検査 腎臓からの喪失の場合、尿中カリウム排泄量が20 mEq/日以上となる。

血液検査 血液ガス検査で多くは代謝性アルカローシスを示す。
利尿薬による低カリウム血症では、高レニン活性あるいはレニン濃度、アルドステロン濃度上昇が認められる。
甘草やグリチルリチン製剤による低カリウム血症では、低レニン活性、低アルドステロン濃度が特徴的である。

画像検査所見 特記すべきものを認めない。

(4) 病理組織所見（腎臓）

低カリウム血症が慢性的に持続した場合、近位尿細管細胞やまれに遠位尿細管細胞に空胞変性を生じる。この変化は通常は少なくとも1か月以上の使用で認められ、しかも、カリウムの補充によって速やかに改善する。遷延する低カリウム血症の場合には、間質の線維化、尿細管の萎縮、特に腎髓質に嚢胞が形成されるなど、より重篤な変化を来しうる。

(5) 発生機序

ループ利尿薬は、ヘンレループの太い上行脚に存在する $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ 共輸送体

(NKCC2) を阻害することにより、ナトリウム・カリウム吸収を抑制し、その結果遠位尿細管に到達するナトリウムが増加し同部位でのナトリウム再吸収とカリウム排泄が促進し、尿中カリウム排泄が増加する。チアジド系利尿薬は遠位尿細管管腔側の $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ 共輸送体を阻害することでナトリウム再吸収を抑制し利尿効果をもたらす、同時にカリウム排泄を促進する。チアジド系利尿薬によるカリウム排泄促進は、集合管に到達するナトリウムが増加する結果、同部位でのナトリウム再吸収とカリウム排泄が促進するためと考えられている。アミノグリコシド系抗菌薬、シスプラチンは近位尿細管のカリウム再吸収を抑制するため、低カリウム血症を起こす。甘草あるいはグリチルリチンは 11β -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) 2 を抑制することで、コルチゾールが過剰となり、ミネラルコルチコイド受容体に結合することにより、ミネラルコルチコイド作用を発揮するためカリウム排泄が亢進する。

(6) 医薬品ごとの特徴

利尿薬による低カリウム血症は個人差があるが用量依存的である。

(7) 副作用発現頻度

不明

3. 副作用の判別基準（判別方法）

(1) 主要所見

利尿薬の服用歴および尿中カリウム排泄が 20 mEq/日を超える場合、本症と診断される。高レニン活性高アルドステロン濃度を示すことが多いが、水分貯留状態により必ずしも高レニン活性を示さない。甘草およびグリチルリチン服用による低カリウム血症は低レニン低アルドステロン血症を呈し血圧上昇を伴い、偽アルドステロン症と診断される。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

低カリウム血症の鑑別診断としては、まず、尿中カリウム排泄量を測定する。尿中カリウム排泄量が 20 mEq/日未満に抑制されていれば、腎外性カリウム喪失として扱う。尿中カリウム排泄量が 20 mEq/日以上であれば腎性のカリウム喪失を意味する。次に、血圧上昇の有無によって判別する。血圧が正常もしくは低下の場合は、利尿薬、遺伝性の尿細管機能異常による Gitelman 症候群、Bartter 症候群、アミノグリコシド系抗菌薬、尿細管性アシドーシス、ケトアシドーシスなどが考えられる。これらの鑑別には、血中の HCO_3^- 濃度ならびに pH 測定が有

用である。利尿薬やGitelman症候群、Bartter症候群では血中 HCO_3^- 濃度は高値である。アミノグリコシド系抗菌薬による低カリウム血症では、血中pHは正常である。尿細管性アシドーシスやケトアシドーシスでは血中 HCO_3^- は低値である。血圧が上昇していれば、血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度を測定し、高レニン活性高アルドステロン血症であれば、腎血管性高血圧や悪性高血圧症、レニン産生腫瘍が考えられる。低レニン活性高アルドステロン血症であれば、原発性アルドステロン症やグルココルチコイド反応性アルドステロン症が考えられる。低レニン活性低アルドステロン血症であれば偽アルドステロン症やCushing症候群、Liddle症候群、apparent mineralocorticoid excess (AME)症候群が考えられる。

5. 治療方法

- ① 早期発見で症状がなく、低カリウム血症が軽度なら原因薬の中止のみでよい。
- ② 原因薬の中止でも回復が遷延するときは、カリウム製剤を投与使用する。抗アルドステロン薬であるスピロラクトンも有用である。
- ③ 緊急時には、カリウム製剤の点滴を行うこともある。この場合は、点滴内カリウムの濃度は40 mEq/L以下にし、最大投与速度は20 mEq/時以内にとどめ、1日カリウム投与量も100 mEq以下にするべきである。ただし、心不全・不整脈や腎不全などでこれらの濃度や総投与量を上回る投与が必要な場合は、集中治療室などモニタリングが十分できる体制で投与を行う。

6. 典型的症例概要

症例：80歳代、女性
被疑薬：フロセミド、インダパミド
使用理由：慢性心不全、浮腫
投与期間：約2年間
既往歴：特記事項なし
家族歴：特記事項なし

現病歴：79歳時に高血圧、発作性心房細動、慢性心不全にて近医で加療を受けていた。腎機能悪化（血清Cr 3.27 mg/dl, eGFR 11.0 ml/min/1.73m²）ならびに貧血（Hb 7.1 g/dL）で入院となった。血清K 3.2 mEq/Lとやや低値であり、慢性心不全に対して内服しているフロセミド 80mgのためと考えられた。貧血に対して輸血ならびにダルベポエチン α 120 μ gの月1回投与にて、Hb 11.0

g/dL まで改善した。超音波検査にて両腎とも萎縮し、病歴から動脈硬化性腎硬化症と診断された。退院後、下腿浮腫が増強し、インダパミド 1mg を追加された。昼食後椅子に座っていたところ数分間の意識消失あり、当院救急受診された。血清 K 1.5 mEq/L と低値であり、心電図で一過性 Torsades de Pointes 波形を認め、緊急入院となった。

入院時現症：身長 147 cm、体重 33.6 kg、血圧 125/69 mmHg、脈拍 92 /分、体温 36.9 °C、意識は清明、構音障害なし、瞳孔は正円同大、対光反射は正常。眼瞼結膜に貧血を認める、黄疸なし。心音は不整、I 音 (→)、II 音 (→)、III、IV 音なし。呼吸音正常、腹部異常所見なし、下腿浮腫著明、両上下肢深部腱反射がやや亢進していた。

検査所見：血算では WBC 12400 / μ L (NEUT 88.9%、LYMP 4.6%、MONO 6.3%、EOSI 0.2%)、RBC 314 万/ μ L、Hb 9.3 g/dL、Ht 28.9%、PLT 25.1 万/ μ L であった。血清生化学検査では総蛋白 6.8 g/dL、アルブミン 3.2 g/dL、AST 33 U/L、ALT 21 U/L、LDH 308 U/L、CK 176 U/L、AMY 70 U/L、CRP 1.2 mg/dL、BUN 52 mg/dL、クレアチニン 3.86 mg/dL、尿酸 6.6 mg/dL、総コレステロール 159 mg/dL、中性脂肪 86 mg/dL、空腹時血糖 101 mg/dL、Na 137 mEq/L、K 1.5 mEq/L、Cl 95 mEq/L、Ca 8.6 mg/dL、IP 3.3 mg/dL、Mg 2.1 mg/dL であった。尿検査では比重 1.009、pH 7.5、蛋白 (2+)、糖 (1+)、尿潜血 (1+)、尿中 Na 112 mEq/L、尿中 K 12 mEq/L、尿中クレアチニン 32 mg/dL、クレアチニンクリアランスは 13 mL/min であった。蓄尿検査では、蓄尿 Na 140 mEq/日、蓄尿 K 28 mEq/日であった。内分泌学的検査では、血漿レニン活性 0.1 ng/mL/hr (0.2~2.7)、血漿アルドステロン濃度 66 pg/mL (30~159) であった。胸部レントゲン写真では、心胸比 64%、軽度両肺の肺血管陰影の増強を認めた。心電図では、左室肥大、HR61、QTc 延長 (525 ms)。

入院後経過：CCU に入室し、中心静脈より高濃度のカリウム溶液の投与を行った。モニター管理下にて KCl 20mEq/生理食塩水 50 mL を 50 mL/時で、1 日 100 mEq のカリウム補充を行った。第二病日には血清 K 2.7 mEq/L と上昇し、内服の塩化カリウム徐放剤 3600 mg を開始し、中心静脈のカリウム投与は 40 mEq/L に減量した。また、心不全傾向のため第一病日はフロセミドを継続していたが、第二病日にフロセミドを中止した。第三病日には血清 3.1 mEq/L と上昇したため点滴は中止し、塩化カリウム徐放剤を継続した。