

## 食塩制限時の高 K 血症

奈良県立医科大学第 1 内科学教室

藤井謙裕, 土肥和紘, 石川兵衛

### HYPERKALEMIA DURING SALT RESTRICTION

YOSHIHIRO FUJII, KAZUHIRO DOHI and HYOE ISHIKAWA

*The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received January 16, 1992

*Summary*: Hyperkalemia ( $\geq 5$  mEq/l) is an electrolyte imbalance that is sometimes encountered even in patients who have normal renal function. We report two patients with acute myocardial infarction who exhibited hyperkalemia during salt restriction and discuss the pathophysiology of hyperkalemia in these patients.

The first patient, a 62-year-old woman, showed normal PRA(plasma renin activity)and PAC(plasma aldosterone concentration)responses to a furosemide-standing test, and a renal biopsy specimen revealed a tubulo-interstitial lesion. Therefore, the hyperkalemia in this case seemed to be due to hyporeaction of the distal tubules to aldosterone. In contrast, the second patient, a 65-year-old woman, had poor PRA and PAC responses to the furosemide-standing test, and renal histology revealed a small tubulo-interstitial lesion. The hyperkalemia in the second case was thought to be due to hyporeninemic hypoaldosteronism.

Based on these findings, PRA, PAC and tubulo-interstitial lesions should be studied in more detail in patients with hyperkalemia during salt restriction.

#### Index Terms

hyperkalemia, plasma aldosterone concentration, plasma renin activity, salt restriction, tubulo-interstitial lesion

#### はじめに

血清カリウム(K)異常は臨床で最も高頻度にみられる電解質異常である。電解質異常の出現頻度を入院患者 2,433 例で検討した著者らの成績<sup>1)</sup>では、血清 K 異常の出現頻度は 5.0% に達しており、その内訳は高 K 血症が 2.6%、低 K 血症が 2.4% であった。また高 K 血症は、血清電解質異常の中でも出現頻度の高い低 Na 血症の 3.7% に次ぐものであった。つまり、高 K 血症は、日常臨床において遭遇する機会の多い電解質異常といえる。

高 K 血症の原因疾患として最も頻度の高いものは腎不全であるが、腎機能正常例においても高 K 血症のみられることが少なくない。今回は、腎不全に由来しない高

K 血症の中で、発症の誘因が食塩制限と考えられる症例について検討を加えたので報告する。

#### 対 象

対象は、1982 年 1 月から 1989 年 12 月までの 7 年間に奈良県立医科大学第 1 内科に入院した患者の中、血清クレアチニン(Scr)濃度が正常範囲内、しかも尿中電解質排泄量を測定し得た 384 例である。対象の性別は男性 162 例、女性 222 例であり、年齢は男性 13~90(平均 51±17)歳、女性 13~79(平均 50±17)歳であった。

測定項目は、血清 Na・K・Cl・Scr 濃度、1 日尿中 Na・K・Cl・cr 排泄量である。なお、高 K 血症は、異なる測定日の血清 K 濃度が 2 回以上連続して 5.0 mEq/l 以上

を示した場合と定義した。食塩制限は、食塩摂取量を7~8 g/日以下にした。

### 成績

#### 1. 高K血症の出現頻度

対象384例における高K血症の出現頻度は29例(7.6%)であり、その基礎疾患は表1に示すとおりであった。これらの高K血症の原因は薬物の副作用によるものが29例中9例(31.0%)であり、これが最も高頻度であった。原因薬物の内訳は、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬4例、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)3例、抗アルドステロン薬2例であった(Table 1)。

薬物に次いで頻度の高い原因は食塩制限であり、7例(24.1%)であった。その性別は男性2例、女性5例、年齢は50~84(平均63±5)歳、基礎疾患は急性心筋梗塞(AMI)4例、心臓弁膜症2例、本態性高血圧症1例であった。

#### 2. 食塩制限時の高K血症

食塩制限時に高K血症を呈した代表例の2例を呈示

する(Fig. 1, Fig. 2)。

呈示した2例はともにAMIの女性であり、年齢は症例1が62歳、症例2が65歳であった。症例2はインスリン非依存性糖尿病を合併していた。両例はいずれもAMI発症後の食塩制限時に高K血症を呈した。そこで高K血症の誘因が食塩制限によることを確認するため

Table 1. Underlying disease of hyperkalemia

| Disease                     | No of cases |
|-----------------------------|-------------|
| acute myocardial infarction | 7           |
| diabetes mellitus           | 5           |
| congestive heart failure    | 2           |
| mitral stenosis             | 2           |
| essential hypertension      | 2           |
| malignant neoplasma         | 2           |
| osteoarthritis              | 2           |
| Sjögren's syndrome          | 2           |
| aortic aneurysm             | 1           |
| subarachnoidal hemorrhage   | 1           |
| hypopituitarism             | 1           |
| hypothyroidism              | 1           |
| rheumatoid arthritis        | 1           |

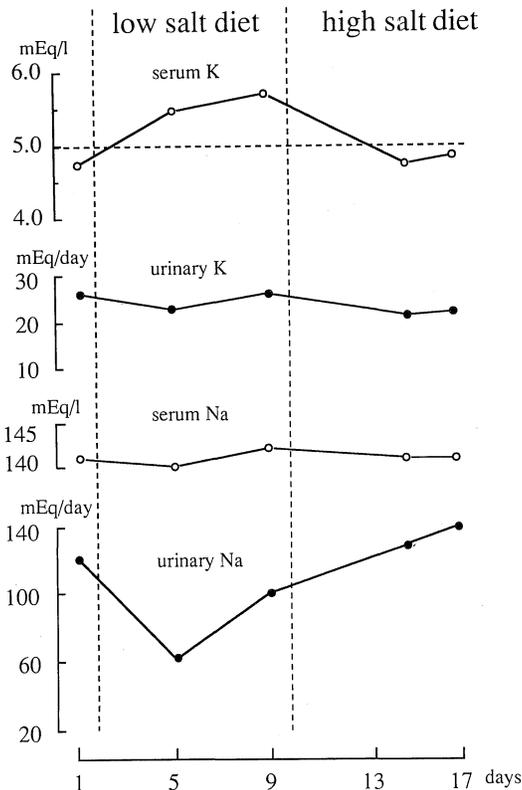


Fig. 1. Changes in serum Na and K concentration during salt diet in case 1.

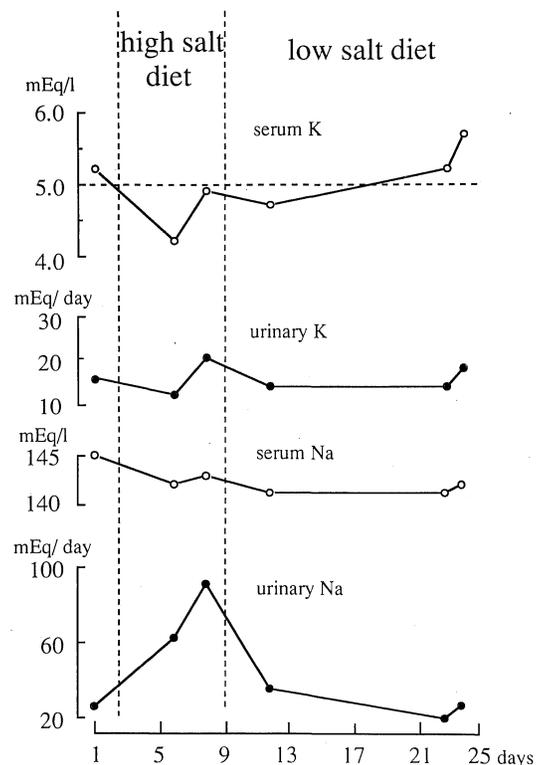


Fig. 2. Changes in serum Na and K concentration during salt diet in case 2.

Table 2. Furosemide-standing test

| Item                                     | Case 1 |       | Case 2 |       |
|--|--------|-------|--------|-------|
|  | before | after | before | after |
| plasma renin activity (ng/ml/h)          | 1.17   | 5.93  | 1.10   | 1.88  |
| plasma aldosterone concentration (pg/ml) | 60.0   | 134.3 | 92.0   | 104.0 |

に、普通食摂取時と食塩制限食摂取時における血清 Na・K 濃度、1 日尿中 Na・K 排泄量を測定した。血清 Na 濃度は食塩制限時にも有意の変動を示さなかった。一方、血清 K 濃度は、尿中 Na 排泄量低下とともに上昇し、食塩制限の中止により正常域に低下した。

つぎに高 K 血症の出現に対するレニン・アルドステロン系の関与を検討するために、両例にフロセミド立位負荷試験を実施した。症例 1 における血漿レニン活性および血漿アルドステロン濃度はフロセミド立位負荷によって有意に上昇したが、症例 2 においては血漿レニン活性および血漿アルドステロン濃度は軽度の上昇を示したにすぎない。つまり、症例 2 では低レニン低アルドステロン症が高 K 血症の発症に関与しているものと考えられた (Table 2)。

一方では、高 K 血症の発生機序に尿細管・間質病変に由来する尿細管のアルドステロン反応性低下による機序も推測されたので、両例に腎生検を実施した。症例 1 の腎生検組織では、間質の線維化、尿細管の萎縮および高度の単核球浸潤を伴う比較的境界の明瞭な尿細管・間質病変が観察され、内腔に円柱を容れる尿細管も散見された。一部の糸球体には硝子化やボウマン嚢周囲の線維化も認められた。これらの所見は尿細管・間質病変による尿細管機能障害の存在を支持するものであった (Fig. 3)。症例 2 の腎生検組織は、糸球体は微小変化を示すのみで、間質には軽度ではあるが、尿細管の萎縮、間質の浮腫、線維化、巣状の単核球浸潤、さらには細動脈の硝子化を呈していた。つまり、本例の腎病変は腎細動脈硬化に由来する尿細管・間質病変と考えられた (Fig. 4)。

## 考 察

### 1. 正常域の Scr を示す症例における高 K 血症

血清 K 濃度は主として腎で調節されている。通常、10 ml/分以上のクレアチンクリアランスを有する症例は高 K 血症を呈さないとされている。今回対象とした 384 例は、正常域の Scr を示しており、少なくともクレアチンクリアランスは 10 ml/分以下でないと判断される。つまり、今回の対象における高 K 血症は、糸球体濾過量 (GFR) の低下に起因するものと考えられない。

かかる症例における高 K 血症発症の原因は薬物が最

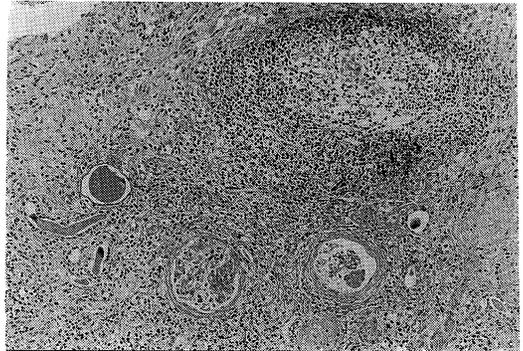


Fig. 3. Light microscopic findings of renal biopsy in case 1.

Note prominent mononuclear cell infiltration, tubular atrophy and fibrosis in the interstitium.

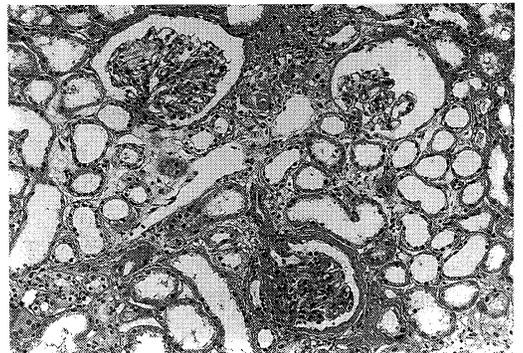


Fig. 4. Light microscopic findings of renal biopsy in case 2.

Mild interstitial fibrosis and hyaline deposits in arteriolar walls are observed.

も高頻度であり、その主要な薬物は ACE 阻害薬、抗アルドステロン薬と NSAID であった。つまり、薬物起因性の高 K 血症は、ACE 阻害薬のアルドステロン分泌抑制作用、抗アルドステロン薬のアルドステロン拮抗作用、NSAID のプロスタグランジン合成阻害作用によるレニン分泌抑制を介して惹起されるものと考えられる。これらの薬物起因性の高 K 血症に次いで出現頻度が高かったのは食塩制限に起因する高 K 血症であった。

2. 食塩制限時の高K血症

食塩制限は体内総Na量を減少させる。体内総Na量の減少は、細胞外液量の減少のみならず循環血液量も減少させるので、血圧を低下させる。さらに血圧低下に付随してGFRも低下するので、遠位尿細管に達する尿細管流量が減少することになる。また食塩制限による体内総Na量の減少は遠位尿細管腔内Na量を低下させる。遠位尿細管に達する尿細管流量とNa量の減少は、遠位尿細管および皮質集合管におけるNa・Kの再吸収・分泌を低下させることになる<sup>2)</sup>。これらの機序を介して食塩制限時には血清K濃度が上昇する。一方、生体では、血清K濃度の恒常性を保持するために、尿細管におけるK分泌抑制に拮抗してK分泌を亢進させる機序が存在している<sup>3)</sup>。そのなかでも、腎からのレニン分泌は水・電解質バランスの維持に重要な働きをすると考えられている。食塩制限時の腎からのレニン分泌に関与する因子として、尿細管糸球体フィードバック(tubulo-glomerular feedback; TGF)機構<sup>4)</sup>、圧受容体(baroreceptor)機構、交感神経系などが想定される。つまり、食塩制限によって遠位尿細管腔内のNaCl濃度が低下すると、傍糸球体装置(juxtaglomerular apparatus; JGA)を構成する緻密斑(macula densa)からのシグナルが輸入細胞の顆粒細胞に伝わって同細胞からレニン分泌が増加する<sup>5,6,7)</sup>。ま

た食塩制限によって腎灌流圧が低下すると、JGAの圧受容体機構を介して顆粒細胞からのレニン分泌が増加する<sup>8)</sup>。さらに食塩制限時には交感神経が緊張して顆粒細胞からのレニン分泌が増加する。以上の条件下におけるレニン分泌増加が原因となってレニン・アンジオテンシン系を介してアルドステロン分泌が増加し、皮質集合管におけるNa再吸収とK分泌が亢進することになる(Fig. 5)。

今回の2症例における高K血症発症の機序として、症例1ではフロセミド立位負荷時にレニン・アルドステロン分泌が認められたので、尿細管自体のアルドステロン反応性低下が考えられた。そこで、アルドステロン反応性低下を示唆する尿細管の器質的病変が存在することを確認するために、腎生検を施行した。症例1の腎生検組織は明らかな尿細管・間質病変を示しており、高K血症発症の機序には尿細管・間質病変に起因する尿細管自体のアルドステロン反応性低下が考えられた。

症例2ではフロセミド立位負荷試験でのレニン・アルドステロン分泌が低反応を示しており、本例における高K血症発症機序は低レニン低アルドステロン症の合併によるものと推測された。つまり、本例においては、TGF機構、圧受容体機構および交感神経系を介してもレニン・アルドステロン分泌は増加しない。その結果、皮質

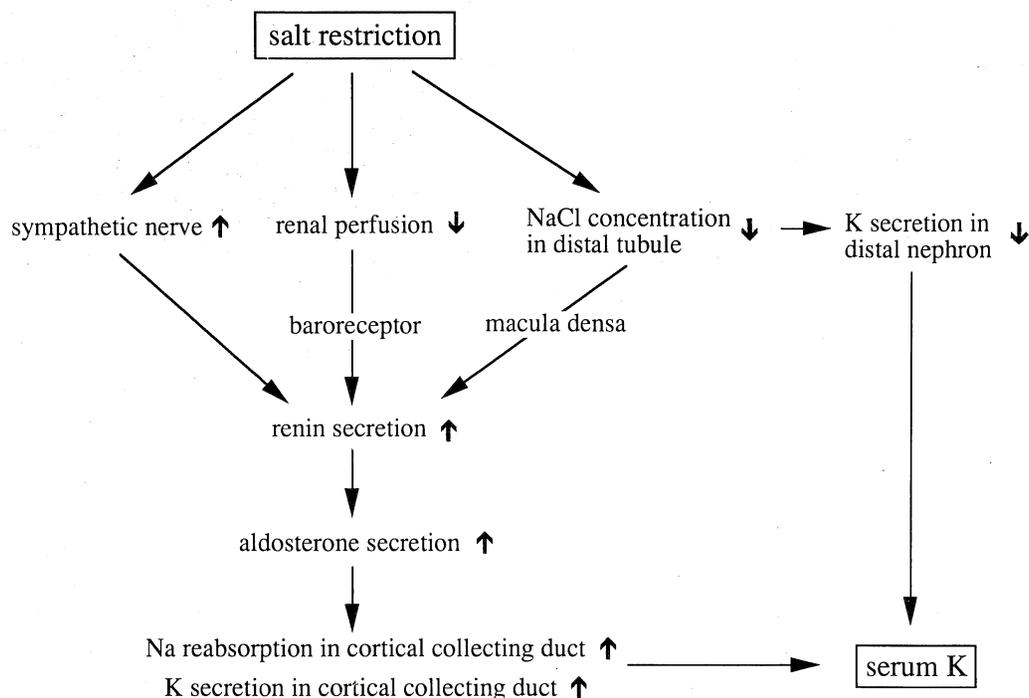


Fig. 5. Renal controlling mechanism of serum K during salt restriction.

集合管におけるK分泌が亢進しないことになり、高K血症が出現したものと考えられる。本例にも腎生検を施行したが、症例1に比して尿細管・間質病変は軽度であった。つまり、症例2での高K血症の発症機序は、皮質集合管におけるアルドステロン反応性低下によるものではないと思われた。

以上の2症例の経験から、GFRが正常と考えられる症例のなかには食塩制限を契機に高K血症を発症するものがあるが、その場合はレニン・アルドステロン分泌の反応性を検討して尿細管・間質病変の存在を確認する必要がある。

### ま と め

糸球体濾過量が正常の症例に発症した高K血症の原因を検討した。

1) 高K血症の原因は薬物によるものが最も高頻度であった。

2) 食塩制限時に出現する高K血症は、低レニン低アルドステロン症、あるいは尿細管萎縮や間質細胞浸潤などの尿細管・間質病変の合併に起因することも念頭におく必要がある。

### 文 献

- 1) 石川兵衛, 土肥和紘, 藤井謙裕, 金内雅夫, 椎木英夫, 杉本和夫, : 電解質異常の臨床. 第23回日本医学学会総会誌 [III] : 162-163, 1991.
- 2) Young, D. B., Jackson, T. E., Tipayamontri, U. and Scott, R. C. : Effects of sodium intake on steady-state potassium excretion. *Am. J. Physiol.* **241** : F 772-778, 1984.
- 3) Young, D. B., McCaa, R. E., Pan, Y. J. and Guyton, A. C. : Effectiveness of the aldosterone-sodium and-potassium feedback control system. *Am. J. Physiol.* **231** : 945-953, 1976.
- 4) Moore, L. C. and Mason, J. : Tubuloglomerular feedback control of distal fluid delivery : effect of extracellular volume. *Am. J. Physiol.* **250** : F 1024-1032, 1986.
- 5) Schnermann, J., Ploth, D. and Hermle, M. : Activation of tubulo-glomerular feedback by chloride transport. *Pfluegers Arch.* **362** : 229-240, 1976.
- 6) Skott, O., Briggs, J. P., Lorenz, J. N. and Weihprecht, H. : On the intrarenal regulation of renin release from the juxtaglomerular apparatus. *Kidney Int.* **38**(Suppl. 30) : S-38-42, 1990.
- 7) Skott, O. and Briggs, J. P. : Direct demonstration of macula densa-mediated renin secretion. *Science* **217** : 1618-1620, 1987.
- 8) Tobian, L. : Relationships of juxtaglomerular apparatus to renin and angiotensin. *Circulation* **25** : 189-192, 1962.