

5

CKD患者における
カリウム管理

Point

- 「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018」では、CKD患者の血清カリウム(K)濃度を4.0mEq/L以上5.5mEq/L未満に管理することが提案されている。
- 低カリウム血症の症例では、単にK補充を行うのではなく、尿中K排泄・高血圧の有無・酸塩基平衡などの情報から原因を正しく評価し、対応することが重要である。
- CKD患者ではレニン-アンジオテンシン(RA)系阻害薬など高カリウム血症の原因となりうる薬を内服していることが多く、体液量減少や心不全とともに高カリウム血症が惹起される場合があることに注意が必要である。
- 近年、新規のK吸着薬に関する臨床試験結果が報告されており、その治療応用が期待されている。

1 CQの解説

エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018

第3章 栄養

CQ3 総死亡、CVDの発症を抑制するためにCKD患者の血清K値を管理することは推奨されるか？

推奨 総死亡、CVDの発症を抑制するためにCKD患者の血清K値を管理するよう提案する。具体的な管理目標としては、血清K値4.0mEq/L以上、5.5mEq/L未満でリスクが低下する [c2]。

健常人においては、血清K濃度は細胞内外のKイオンの移動および腎からの排泄によって恒常性が厳密に維持されているが、CKD患者においては、様々な理由により血清K濃度異常が起こりうる。特に、進行したCKDでは尿中K排泄低下に関連して高カリウム血症が起こり、場合によっては致死的不整脈を呈することがあり、突然死

の原因となりうる。また、低カリウム血症も心伝導障害や不整脈、筋力低下などの様々な異常の原因となる。K濃度異常をきたしやすいCKD患者において、K濃度を管理することは実際にどの程度重要であるかを検討するためにこのCQが設定されている。

このCQに関するシステマティックレビューを行った結果、血清K値を規準として群分けされた観察研究が計7報検出されている(うち前向き研究2報)。これらのいずれもが、血清K値は総死亡・心血管疾患のリスクにU字カーブを描くという結果であった。すなわち、高すぎても低すぎてもこれらのリスクが上昇するということである。複数の研究で血清K値4.0mEq/L未満および5.5mEq/L以上で総死亡リスクが有意に上昇したことを報告していることから、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018」では上記のような推奨がなされている。ただし、いずれも観察研究から得られた結論であって因果関係までは証明できない。また、エビデンス総体の質を検討した結果、エビデンスグレードC(効果の推定値に対する確信は限定的である)・推奨レベル2(弱く推奨する・提案する)となっている。

2 ガイドライン通りにいかない症例

上記ガイドラインでは、CKD患者の血清K値を管理する必要性と管理目標値について記載されている。しかし、この目標値を外れる低カリウム血症および高カリウム血症の原因には様々なものがあり、それによって治療方針も異なる。日常臨床においては、原因を評価した上で適切な対応を行う必要がある。

症 例

52歳, 男性

主訴 高血圧

現病歴と経過 30歳代後半から健診等で高血圧を指摘されていたが、42歳まで放置していた。その後前医を受診し、薬物療法が開始されたが、反応性は不良であった。昨年から推算糸球体濾過量(eGFR)の低下が認められるようになったため当科紹介となった

既往歴 特記すべきものなし

家族歴 高血圧を含め特記すべき家族歴なし

嗜好歴 喫煙:なし, アルコール:機会飲酒

身体所見 身長 172cm, 体重 63kg, 血圧 162/100mmHg, 脈拍 84/分・整。意識清明。胸部聴診: 胸骨右縁第2肋間でLevine I度の収縮期駆出性雑音を聴取する。呼吸音清

検査所見	ナトリウム (Na) 138mEq/L, K 2.8mEq/L, クロール 96mEq/L, AST 28 IU/L, ALT 26 IU/L, LDH コレステロール 240 IU/L, ALP 248 IU/L, γ-GTP 48 IU/L, 尿素窒素 20mg/dL, クレアチニン 1.4mg/dL, eGFR 37.3mL/分/1.73m² 動脈血ガス所見 (室内気下): pH 7.450, PaCO₂ 42Torr, PaO₂ 94Torr, HCO₃⁻ 28mmol/L, SaO₂ 98% 内分泌検査: 血漿レニン活性 0.1ng/mL/時 (基準値:0.3~3.0), 血漿アルドステロン濃度 361pg/mL (基準値:36~240) 腹部CT検査: 右副腎に径2cmの腫瘍を認める
-------------	---

症例の解説

若年発症かつ治療抵抗性の高血圧患者である。未受療期間を含め血圧コントロールが不良な時期が長く、徐々に臓器障害として腎機能障害が認められるようになっていく。本症例の検査所見で特徴的なのは、低カリウム血症・代謝性アルカローシスが認められることであるが、精査により血漿レニン活性低値、血漿アルドステロン濃度高値、副腎腫瘍が判明し、原発性アルドステロン症が強く疑われた。本症は全高血圧例のうち5~15%を占めるとされる。さらに心血管疾患や脳卒中など血管疾患の合併率が10~15%、CKDの合併も本態性高血圧患者に比べて高いため、積極的に疑い、スクリーニングを行う必要がある。低カリウム血症がみられるのは本症の半数程度とされるが重要な所見であり、日本高血圧学会のガイドライン¹⁾において、低カリウム血症合併高血圧ではスクリーニング検査が推奨されている。低カリウム血症に関連する症状としては、周期性四肢麻痺が過労などを誘引として出現することがあり、特に下肢に強く出る傾向がある。また、バソプレシン感受性が低下することによる多尿がみられることもある。

本症例では低カリウム血症が目立っているものの、盲目的に補正するのではなく、高血圧および低カリウム血症に対する治療方針を立てる必要がある。本症に対する一般的な治療として、片側病変に対しては腹腔鏡下副腎摘出術が、両側病変に対してはミネラルコルチコイド受容体拮抗薬による薬物療法が行われる。

本症のほかにも、低カリウム血症を合併する疾患には様々なものがあり、その鑑別診断法のアルゴリズムを図に示すが、正しく診断するには尿中K排泄・血圧・酸塩基平衡の状態・血漿アルドステロン濃度などの臨床情報が有用であることがわかる。CKD患者に投与される機会の多いループ利尿薬やサイアザイド利尿薬が低カリウム血症の原因となることは、日常診療で高頻度に見られるため、よく認識しておく必要がある。慢性アルコール中毒患者における低カリウム血症やGitelman症候群における低カリウム血症では、低マグネシウム (Mg) 血症による尿中K排泄促進によりK補充に対して抵抗性となることが多く、先にMg補充を必要とする場合がある。また、本症やBartter/Gitelman症候群のように代謝性アルカローシスを合併するタイプの

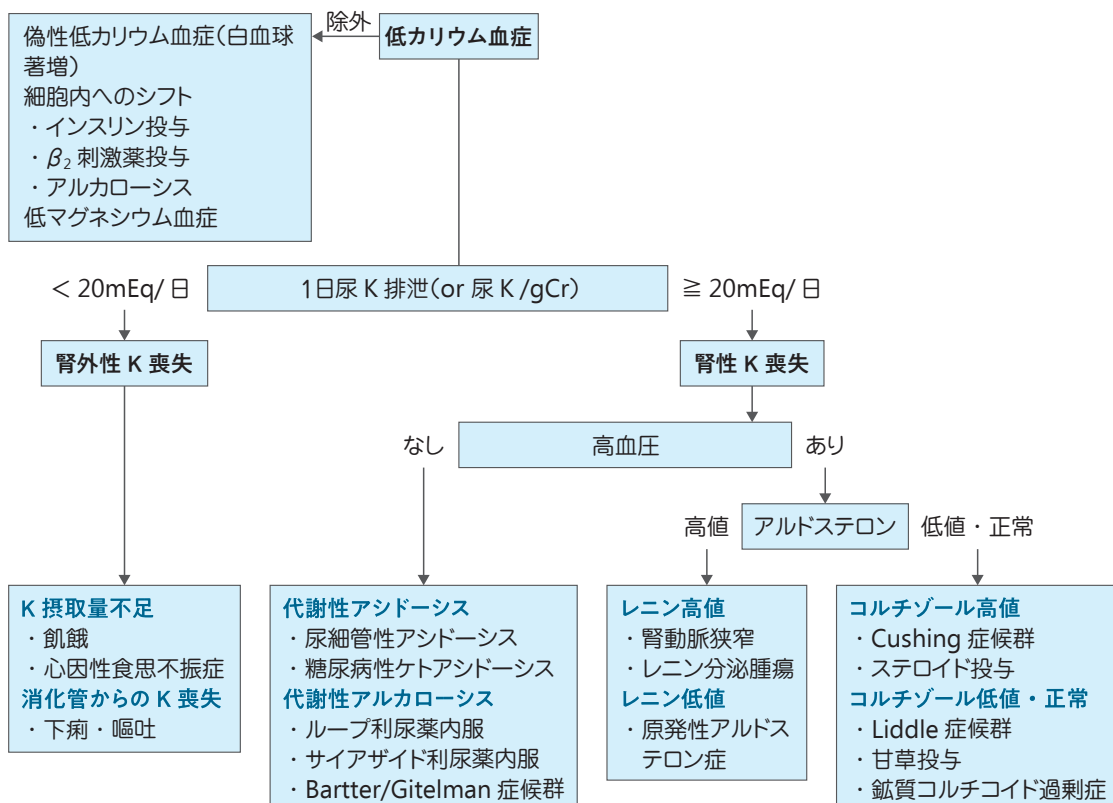


図 低カリウム血症を合併する疾患の鑑別診断アルゴリズム

症例ではK補充に塩化カリウム製剤(K.C.L.[®]，スローケー[®]など)を用い，尿細管性アシドーシスなどのように代謝性アシドーシスに合併する低カリウム血症におけるK補充ではアスパラギン酸カリウム(アスパラ[®]カリウムなど)のようなアルカリ性のカリウム製剤を用いるとよい。このように，特に低カリウム血症においては背景の病態を正しく評価することが患者のアウトカムを改善する上で重要である。

3 課題と今後の展望

低カリウム血症の鑑別について記してきたが，CKD患者では高カリウム血症が問題となることも多く，高度の高カリウム血症は致死性不整脈を誘発することから，非常に重要である。その原因を表に示す²⁾。CKD患者では尿中K排泄の低下が主因となるが，その機序を考える際に，単に腎不全で尿細管機能が低下しているというだけで思考停止に陥ってはならない。心不全でみられるような有効循環血漿量の減少があると，遠位ネフロンに到達する水・Naの量が減少し，遠位ネフロンにおけるK分泌

18 小児CKDと降圧療法

Point

- 小児CKDの原因として頻度が高い先天性腎尿路異常 (congenital anomaly of kidney and urinary tract: CAKUT) に伴う高血圧に対して、降圧療法の有効性を示す明確なエビデンスは確立されていない。
- わが国の小児高血圧に対して保険適用を有する降圧薬は限定されており、特に乳幼児への使用の際には注意を要する。
- レニン-アンジオテンシン (RA) 系阻害薬を用いた降圧療法は、CKD進行の予防のみならず心血管合併症の予防にも有用である。

1 CQの解説

エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018

第11章 小児CKD

CQ7 高血圧を伴う小児CKDに降圧療法は推奨されるか？

推奨 高血圧を伴う小児CKDにおいて、年齢や症例に応じて生活指導や薬物 (RA系阻害薬やCa拮抗薬など) により降圧療法を行うよう提案する [c2]。

小児CKDに対する降圧療法の効果を示すエビデンスは限られており、現存するランダム化比較試験 (RCT) としては2009年に発表されたESCAPE (The Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE Inhibition on the Progression of CRF in Pediatric Patients) 試験が唯一である。本試験では、高血圧を有するCKDステージ2~4の小児 (3~18歳) 385名の全例に対してアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬 (ラミプリル 6mg/m²) を投与した上で、さらに降圧目標を従来の50~90パーセンタイルまたは50パーセンタイル以下の厳しい目標を設定した2群に無作為に分けて、RA系に関与しない降圧薬を加えて治療を行い、CKD進行予防効果

を比較検討したものである。この試験の結果、血圧を年齢と身長による血圧基準値の50パーセンタイル以下に厳しく設定した群で有意に腎機能障害の進行を遅らせることが示された¹⁾。

このほか、小児CKDに伴う高血圧が成人例と同様に、CKDの進行や心血管系合併症発症の危険因子であることが多くのコホート研究で示されており^{2,3)}、海外のCKD診療ガイドラインでは、小児CKDに対して降圧療法を行うことを推奨している。

一方、ESCAPE試験で用いられたACE阻害薬であるラミプリルがわが国では使用されないことや、わが国では糸球体疾患として頻度の高い慢性糸球体腎炎の多くは学校検尿で発見され、早期に治療介入されるため、CKD進行例やそれに伴う高血圧合併の頻度はごく稀であることなど、わが国の小児CKDに対する降圧療法の有効性を示す明確なエビデンスがないのが現状である。こうした小児CKDを取り巻く背景の違いを鑑み、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018」では「小児CKDにおいて降圧療法を行うよう提案する【c2】」というやや弱い推奨にとどめている。

2 ガイドライン通りにいかない症例

国内外の疫学調査により、小児CKDの原疾患として最も頻度が高いのはCAKUTであることが明らかにされており、ステージ3以上の小児CKDの原疾患の70%前後を占める^{4,5)}。このうちESCAPE試験にも含まれる両側性の低異形成腎は小児CKDの原因として最も頻度が高く、このことはわが国と海外のCKD小児の間に大差はない。しかし、CAKUT症例のみを対象に降圧効果を検討した報告は限られており、さらに閉塞性腎尿路障害など低異形成腎以外のCAKUTに起因するCKDに対する降圧療法の効果を検討した報告は皆無である。

症 例

6カ月（ガイドライン治療開始時）、男児

診断 両側水腎尿管症

経過 胎児超音波検査で著明な水腎、尿管が指摘されていたが、在胎35週頃から羊水過少を認め、在胎36週1日で緊急帝王切開にて出生した。出生後も腎形態の描出が困難な両側性の著明な尿管を認め（図）、徐々に血清クレアチニン（Cr）値の上昇を認めたため、3生日時に尿管皮膚瘻を造設した。血清Cr値の上昇傾向は止まったが、1.5mg/dL前後を横ばいで推移した。尿量は保たれていたが、生後3カ月頃より血圧の上昇が認められるようになり、腎機能障害に伴う溢水と考えフロセミドによる降圧療法を開始した。しかし、5カ月頃より徐々に血圧は上昇し、生後6カ月頃にはしばしば収縮期血圧が120mmHgを

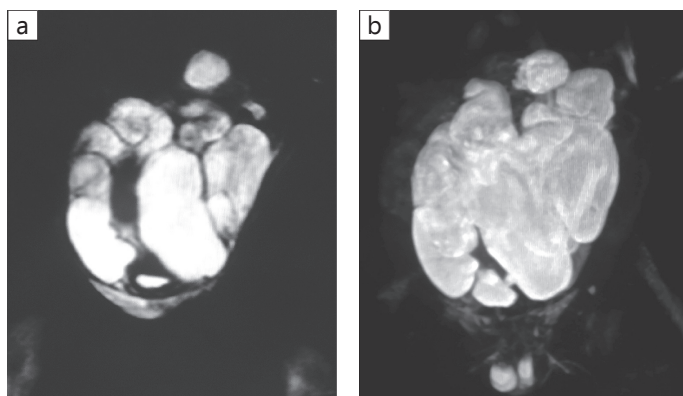


図 生後3生日時に行ったMRU (MR urography) 所見
a:MRU正面矢状断画像 b:再構築立体画像

超えるようになった。さらに、胸部X線写真上の心拡大や心エコー検査上の心室壁の肥厚や駆出率の低下を伴うようになったため、カルシウム (Ca) 拮抗薬 (ニフェジピン) による降圧を開始し、心機能保護の目的を兼ねACE阻害薬 (エナラプリル0.04mg/kg/日) を併用したところ、ようやく収縮期血圧は100mmHg前後にコントロール可能となった

一方、降圧薬開始後も血清Crは徐々に増加し、6カ月時にはシスタチンC (CysC) を用いた推算GFR (eGFR) は30mL/分/1.73m²前後と腎機能障害の進行を認め、さらに尿量の低下による溢水と血圧のコントロールが困難となったため、9カ月時に腹膜透析 (PD) を導入した。その後はPDによる除水が可能となり、血圧は80~90mmHg程度に安定、利尿薬の中止とCa拮抗薬の減量が可能となった。認められていた心拡大、心拍出量の低下などの心不全所見も約1カ月で正常化した

身体所見	身長 61.5cm, 体重 6.9kg, 血圧 128/88mmHg, 心拍数 126/分。眼瞼、下腿に浮腫を認める。心音:ギャロップ調律, 肺野は正常肺胞音
検査所見	末梢血 赤血球数 386万/μL, ヘモグロビン 9.7g/dL, 血清Cr 1.8mg/dL, 尿酸 33.8mg/dL, カリウム 4.2mEq/L, ナトリウム 138mEq/L, Ca 9.4mg/dL, リン 4.7mg/dL, CysC 2.8mg/L, CysC-eGFR 29.3mL/分/1.73m ² 胸部X線検査:心拡大あり(心胸比62%)

症例の解説

本症例は、小児末期腎不全の原因として最も頻度の高いCAKUT症例であり、閉塞性腎尿路障害に起因する腎機能障害から溢水、血圧のコントロールがつかないためにPDを導入した1例である。本症例は両側性の尿路閉塞に対して3生日に尿管皮膚瘻を造設し、閉塞の解除を行ったにもかかわらず腎機能障害が進行しており、原因は明らかではないが、画像検査にて腎実質の描出が困難なことから低異形成腎を合併していた可能性がある。

表 小児高血圧に対する代表的な経口降圧薬

一般名	種類	使用量	最大量
ニフェジピン	Ca拮抗薬	0.25～0.5mg/kg, 1日1～2回	3mg/kg/日, 60mg/日
アムロジピン*	Ca拮抗薬	6歳以上 2.5mg, 1日1回, 適宜増減	5mg/日
エナラプリル*	ACE阻害薬	生後1カ月以上 0.08mg/kg/日, 1日1回	10mg/日
リシノプリル*	ACE阻害薬	6歳以上 0.07mg/kg, 1日1回	20mg/日
カプトプリル	ACE阻害薬	0.3～0.5mg/kg/回, 1日3回	6mg/kg/日, 150mg/日
バルサルタン*	ARB	6歳以上 体重35kg未満 20mg, 1日1回 体重35kg以上 40mg, 1日1回	160mg/日** (35kg未満は40mg/日)
カンデサルタン*	ARB	1歳以上 6歳未満 0.05～0.3mg/kg, 1日1回 6歳以上 2～8mg, 1日1回	12mg/日***
ロサルタン	ARB	0.7～1.4mg/kg, 1日1回	1.4mg/kg/日, 100mg/日

ARB: アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

*: わが国で小児高血圧症に対して保険適用を有する薬剤

**: 国内においては小児に対して, 1日80mgを超える使用経験がない

***: 腎障害を伴う場合は, 低用量から開始し最大量は8mgとする

「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018」のステートメントの根拠となったCKD症例はいずれも海外症例で, 慢性糸球体腎炎等の非CAKUT症例を含むコホートを対照とした臨床研究結果に基づくものであり, また, 対象年齢の多くは3歳以上である。しかし, 実際は本症例のように生後間もなくから腎機能障害をきたし, やがてAKIからCKDへと移行して早期に末期腎不全へと進行する症例も少なくない。このような乳児例における問題として, 腎機能障害や溢水に起因する高血圧やそれに伴う心血管障害をきたしやすいことが挙げられる。また, 新生児や乳児に安全かつ有効に使用できる降圧薬に限られることも重要な問題と言える(表)。

本症例においては, 溢水に伴う高血圧との判断のもと, 利尿薬に併用してCa拮抗薬やRA系阻害薬による降圧を図り, 血圧の改善を得たものの腎機能障害の進行を防ぐことはできなかった。これは原疾患に起因する何らかの理由のほか, 降圧療法による適切な腎血流量の維持が困難であったことも原因として考えられ, CKD乳児例の診療に際しては, 年長児や非CAKUT症例より綿密な管理が必要と言える。一方, PD導入後の心不全所見は比較的速やかに改善しており, RA系阻害薬による効果の可能性が示唆された。本症例のように溢水とこれによる血圧のコントロールが困難な例では, 重篤な心血管系合併症の発症を防ぐためにも腎代替療法の導入をためらうべきではないと考えられた。