

腎不全患者における高カリウム血症の陽イオン
交換樹脂による治療

(Na サイクル硫酸ポリスチレンの使用経験)

慶応大学腎センター

大	沢	炯	泌尿器科
大	越 正	秋*	〃
樋	口 順	三	内 科
山	吉	亘	〃

TREATMENT OF HYPERKALEMIA IN RENAL INSUFFICIENCY
WITH CATION EXCHANGE RESIN

EXPERIENCE WITH USE OF SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE

Akira Ōsawa, Masaaki Ōkoshi, Jyunzō Higuchi and Wataru Yamayoshi

*From the Renal Center, Keio University Hospital, Tokyo**(Director : Dr. M. Okoshi, M. D.)*

Sodium polystyrene sulfonate was applied to twenty-two cases with hyperkalemia and the following conclusions have been obtained.

- 1) The agent is clinically safe and effective for hyperkalemia.
- 2) Clinical value of the drug is more than that expressed by the serum potassium levels, because of its dramatic effect on the patient's poor prognosis.
- 3) Its effect was observed even in fasting patients, on low-potassium and/or on low-salt diet.
- 4) As to side effects, nothing worthy to mention was observed. Possibility of hypernatremia, hypocalcemia and hypokalemia must be considered as to dosage, duration, method of administration, diet and combined medications. Our attention must be paid especially on hypopotassemia whenever patient is on digitalisation or in the diuretic phase.
- 5) Use of this agent with dialysis should become an indispensable part in the management of acute renal failure.

血清カリウム濃度は過多過少いずれの場合も心停止を惹起するおそれがあり、その危険域の範囲には臨床的、かなりの個人差がある。

大沢はかつて在米中(1957~1966)ヒトの腎移植に関与し、数例の尿毒症症例にNa サイクルの硫酸ポリスチレン(Kayexalate, Winthrop製)を投与する機会を得て、案外服用も容易なものとの感をいだいた。さらに、腎移植前後、

特に腎不全患者に対する両側腎盂尿管形成術または両側腎摘出術などにさいしては、その経口ならびに経直腸投与が卓越した効果を発揮することを自験して、強い印象を受けた。

1930年代から研究開発されつつあったイオン交換樹脂は、まず、食塩制限を必要とする心臓および腎臓疾患の脱ナトリウム療法に使用されるようになり、1965年にいたって脱カリウムのための陽イオン交換樹脂は、すでに実際に普及

* センター運営委員長

しつつある有力な高カリウム血症治療剤であったわけである。

慶応大学泌尿器科教室において、人工腎臓が実用化された1966年末の段階で、透析療法と併用されるべき陽イオン交換樹脂の必要を感じていたところ、Kayexalate を入手することを得て、今日まで使用してきたのでその概況を報告する。なお、この間、慶応大学浅野内科教室と密接な協力のもとに、腎不全の治療を行ない、慶応大学腎センター設立と運営に際しても協同してきたが、Kayexalate も内科患者にも供給使用されたのでまとめて報告する。

使用症例および投与方法の実際

われわれの経験した症例はいずれも血液透析を必要とする重症急性腎不全または末期慢性腎不全で、1966年12月から1968年12月までの23カ月間に本剤を用いて治療した患者実数は約25例に達したが、じゅうぶんに検査などの記録され保存されているものは、延べ15例で、その間総投与回数110回以上、総量 2,000gm を突破している。

投与期間：1例ごとの投与期間は2日ないしは数週間で、慢性腎不全ではむしろ2～3日の短期間か数週間にわたるものに二分されるが、急性腎不全では2週間前後に集中しているように思われる。

投与量：1日量は成人にて30～60gm を基準として上下したが、この量は米国において、経口1回15gm を1日3または4回与え、注腸の場合はこれを50%上まわる量を重症腎不全のカタボリズム期に与えていたものを本邦人一般の体重に比例して軽減したためである。さらに嚴重な腎不全食の処方や人工腎臓の併用といった各因子のため、経口で40～60gm、注腸で60～90gm という米国のたいたいの基準よりは少ない。しかし実際は両腎摘出および腎移植同時施行患者では、術中から使用し始めて12時間以内に経胃チューブと注腸の合計して70gm を投与するという場合もあり、単なるカタボリズムのほかには広範な major surgery が加わった場合には、基準量とは比較にならぬ2～3倍の大量投与が必要となることに留意すべきであろう。

1回の通常投与量は成人で経口の場合で10～15gm であり、経直腸の場合23～30gm であるが、平均は28.5gm であった。実際の投与量は急性腎不全では慢性腎不全の予防的投与に比べて平均約50%高く、例えば経口では15gm と10gm の1回量の相違となつて

現われている。

小児の1回投与量は本剤の乾燥重量1gm 当り最高1mEq の K^+ を吸着する能力を考慮したうえ、体重比で決定しているが、14才28kg で尿量600ml の慢性腎不全例では経口1回5～10gm でカタボリック期間に1日20gm、そのご使用停止まで血液透析を行ないつつ、10gm の1日量に落ち着いていた。7才18kg の例では小手術後など必要な場合にのみ10～15gm を1回与えている。

投与方法：経口的には必要量の Kayexalate を40～80ml の20%果糖またはブドウ糖液にじゅうぶん混和して与え、経直腸的には本剤20～30gm を100～200ml の20%果糖またはブドウ糖液に混和注腸後、大型バルーン付きカテーテルにより4～6時間停留せしめて用いた。

急性重症の高カリウム血症においては患者をその危険から早急に脱せしめるため、しばしば20gm のブドウ糖につき、レギュラーインシュリン4単位程度を1回量としたインシュリンブドウ糖静注療法を one shot または点滴静注により投与した。

適応と投与期間：適応としては検査室の能力上いちおう早期血清カリウム値が6.0mEq/L を示した日の午後から投与を開始することをめやすとした。一方、心電図その他の客観的臨床所見や数日間の無尿メレナの合併等の場合は、検査結果を待たずに即時開始することも少なくない。その後の投与量は血清値の動向、臨床症状（メレナなど）、手術、ジギタリス投与、食事の性質、透析の頻度と効率などの因子を勘案しつつ、1日量あるいは1回量を増減する。実例をいうと一般に電解質制限にのっとりた食餌管理のよいときは、投与開始後数日にして減量の必要をみることも多いように思われる。また、長期間透析患者では透析後48時間目から透析前夜まで与え透析直前血清K値を6.9mEq/L 以下に保ちうるが、この際の用量は dry weight 53kg の男子で半日ごと10gm で足りている。

症 例

症例 1. K.A. 33才。♀。体重42kg

主訴：無尿

経過概要：1967年8月子宮外妊娠の手術後、排尿なく3日目に真性無尿と診断されて、慶応大学病院泌尿器科に転院、Kayexalate 投与を開始するとともに人工腎臓による透析を開始2日または3日目ごとに合計5回の透析を施行、その間最初の5日間は30g の Kayexalate を1日量として投与、次の6日間は15g の投与に切りかえて、それぞれ急性カタボリック期と

安定した無尿期の状態に適応せしめた。この間の血清K値は入院当日を除いて4.73から3.17までの間に安定し、本剤投与に対し、平均1日 -0.25mEq/L という血清 K^+ 値の低下を示した。この間の尿量は平均1日55mlであったが、無カリウム、無食塩食と相ま

って Na^+ 値はむしろ低下を示すことのほうが多かった。また検査成績は血液透析の影響を除くため、術後48時間の値をすべて除外した。尿量は無尿13日目より100mlをわずかに越えるようになり、発病後4週間にて正常に復し退院した(Fig. 1)。

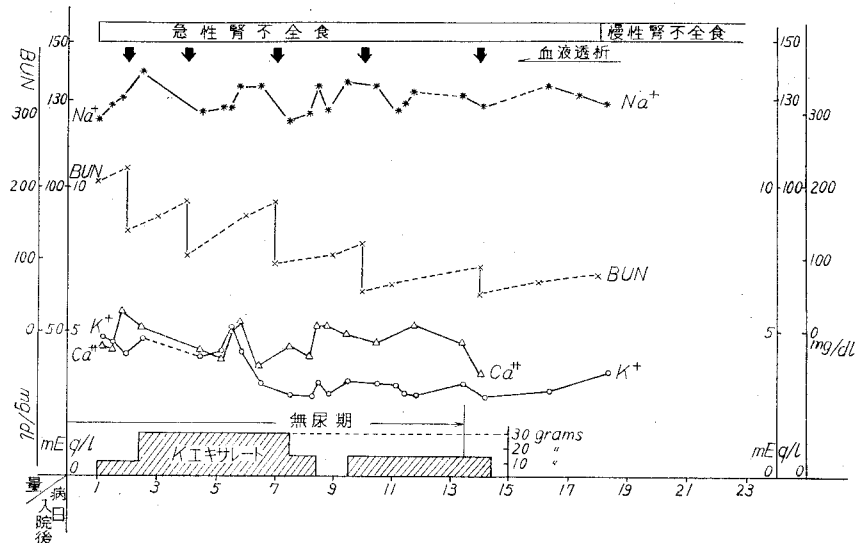


Fig. 1 症例1 (K.A.) の経過

症例 2. R. T. 44才. ♂, 体重約 50kg.

主訴：術後無尿

経過概要：1967年9月某日、消化性潰瘍のために胃切除を受け、手術経過は良好で低血圧もなかったが、カナマイシンを術直後より投与したところ、術後2日目すでに無尿の症状に陥った。輸血量その他にもその原因を見ず、膀胱および両側尿管にも異常を認めず急性腎不全と確定、直ちに警察のバトカーによってKayexalateを急送、翌日より慶応大学泌尿器科より出張して血液透析を始めることができた。患者は5回の透析とKayexalateの注腸および服用で、2週間後に利尿を見、無事全快退院したが、第1例と同様の安定した K^+ 値を全経過中にわたって示した。

症例 3. W. T. 39才. ♂.

主訴：無尿

経過概況：1968年6月7日胆石症のため、胆嚢摘除術を行ない、術後 plasma-expander としてアルギニン製剤（スーパミン・プラス）1日500ml点滴静注を3日間行なったところ、2日後より無尿となり、全身状態は急速に悪化した。腹膜灌流によるも全身状態は改善せず、6月15日（無尿第7日）に至り、手術創縫合部が離開し、直ちに再縫合を行なった。悪心のため経口摂取は不能で、カタボリズムは強く、さらに縫

合部離開による再手術のためのストレスによって、全身状態は急激に悪化し、血清 K 値は 6.9mEq/L にまで上昇し、心電図でも高 K 血症を示したので、高張糖、インシュリンの静注を行なうも効果なく慶応大学腎センターより人工腎臓をはこび、Kolff 型二重コイルにて6時間の透析を行ない、血清 K 値は 5.2mEq/L と正常化し、心電図も正常となった。同夜、 K 上昇を防ぐためにKayexalateの投与を行なったが、手持ちがわずか20gしかなく、また悪心がついいため、人工腎終了後の午後11時よりKayexalate 20gをバルーンカテーテルによって直腸内に注入した。翌16日午前4時痙攣発作あり、午前6時より第2回の人工腎透析の準備をはじめ、午前7時30分準備を終えて患者のV-Vシャントに接続しようとした直前、嘔吐とともに突然心停止をきたし死亡した。本例に対して大量投与を行なっておれば、第1回人工腎透析後の8時間を本剤の投与により K の排泄をはかることによって、第2回人工腎透析までの K 上昇を抑制しえたものと思われ、本剤の投与量不足が本例の心停止を招いたものと考えられる(Fig. 2)。

症例 4. Y. S. 34才. ♀.

経過概要：1957年貧血あり、某大学にて発作性夜間血色素尿症と診断された。以後、洗浄赤血球の輸血を

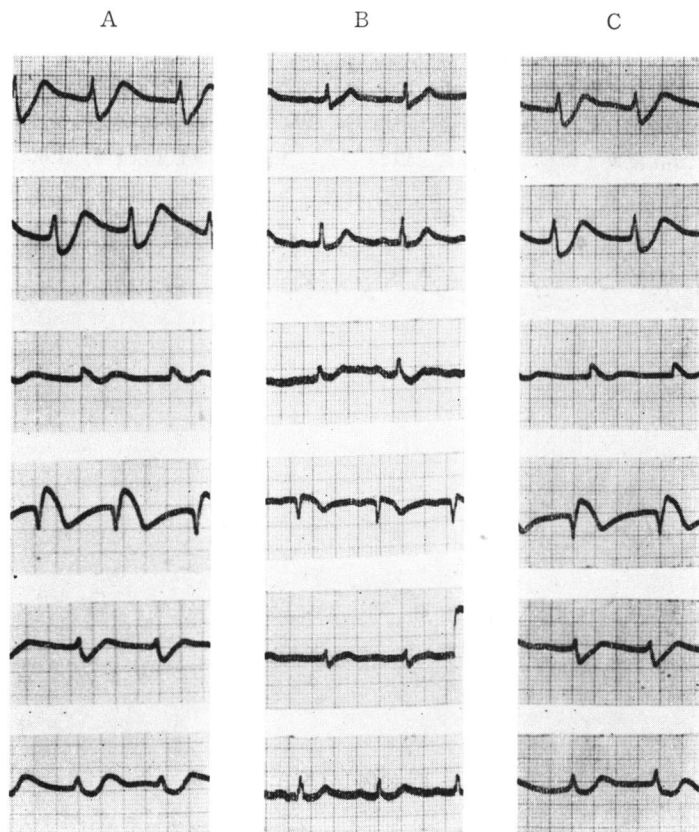


Fig. 2 症例3 (W.T. 39才) の心電図

- A 人工腎透析前 (血清 K 6.9mEq/L)
 B 人工腎透析3時間後 (血清 K 4.9mEq/L)
 C 翌朝人工腎透析直前 (心停止直前) (血清 K 7.1mEq/L)

つづけた。1967年12月20日双胎妊娠32週にて高血圧、蛋白尿あり、妊娠中毒症のため当院産科に入院、1968年1月21日帝王切開にて男女未熟児を分娩した。分娩後より無尿となり、はげしい産褥子癇の痙攣発作あり、全身状態は急速に悪化し、心電図にも高K血症の所見を呈した。直ちに人工腎臓による血液透析の準備を進めるとともに、Kayexalate 40g をバルンカテーテルにて直腸内に注入した。Kolff 型二重コイルによる透析を開始したが、高K血症と乏血のため血液ポンプをまわすと直ちに期外収縮頻発し、心停止の危険を感じた。5分透析して5分中止するというように慎重に透析を続けた結果1時間後には、心電図は正常化の傾向に向かい、6時間の透析により血清Kは4.5mEq/Lとなった。このとき、灌流液K⁺は4.0mEq/Lであった。透析終了後、ふたたび Kayexalate 40g の注腸を8時間つづけた。翌朝ふたたび血清K値は6.5mEq/Lと上昇したが、第2回の人工透析は前回に比べて順調に施行することができ、以後 Kayexalate

20g の内服をつづけることにより、無尿がつづいたにもかかわらず、血清K値は上昇せず、第14病日より利尿が開始し、危機を脱することができた。

成 績

投与前後の血清電解質等の測定されているもののうち透析の効果を除外するため透析後48時間を除くと効果判定可能な投与日数は約1/3の30日あまりとなるが、投与後24時間の血清K⁺値の平均値をとると、平均経口投与量28.5gに対して-0.42mEq/Lで、カタボリズムの激しい急性腎不全がその大部分であったことと考えあわせ、また、毎回の上昇を皆無または軽度にとどめるような少量投与も行なっていることを考慮に入れると、じゅうぶんに有効であったことがわかる。

実際の効果については、症例報告においても明らかであるが、本剤の供給がまにあわなかった1例を除いては、本剤を適応に応じて投与した場合で死亡例が1

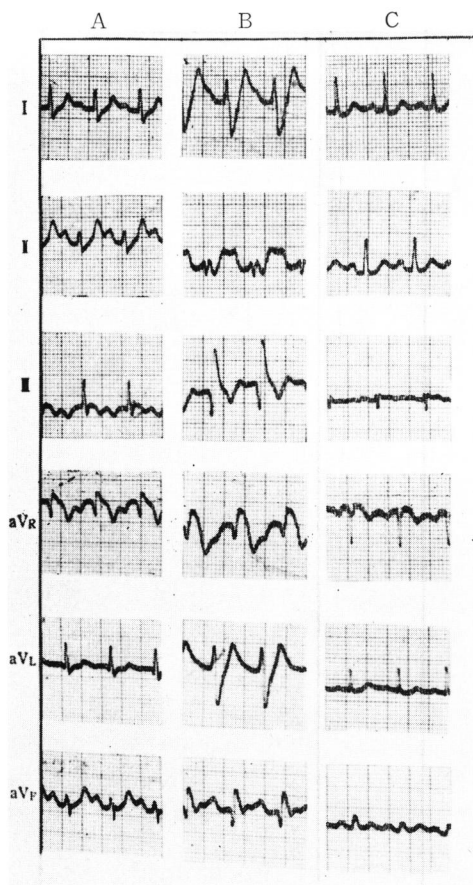


Fig. 3 症例4 (Y.S. 34才) の心電図
 A 透析前 (午前10時)
 B " (午後1時)
 C Kayexalate 投与とともに人工腎臓透析1時間後 (午後6時)

例もなかったことは、血清 K^+ の数値上の成績よりも、むしろ高く評価されるべき臨床的重要な成績と考える。これは急性腎不全に伴う高カリウムのための死亡率を明らかに減少したということのほか、腎不全患者の手術や胃腸管内出血などのカタボリック状態にさいして、人工腎臓を頻回に用いなくても高カリウム血症を処理することができるという効果をもたらしている。

副作用

いずれの場合も服用にさいして多少不味であるという訴えを除いては、直接の副作用を伴わなかった。主訴としての黒色便、潜血反応強陽性の大量の下血などを示した例もあるが、いずれも慢性尿毒症または術後等の下血を好発する条件下に限られていたので、本剤に関連を求めるのは無理であろうと思われる。

Na^+ の貯留、 Ca^{++} の減少に関しては、われわれの成績では統計上、有意の差を認めていないが、これはわれわれの投与量や、用いている無蛋白、無 K^+ 、無 Na^+ の急性腎不全食に多少の関係があるとも考えられる。ただし、長期間にわたる本剤の連用や大量投与によっては、多少の変動は起こりうると思われる。

3mEq/L 以下の低 K 血症としては、最低値 2.7mEq/L、2.9mEq/L の各1例1回ずつであったが、臨床的なんらの異常を認めなかった。このさいジギタリスは使用していなかった。

また、副作用ではないが、用いられる水分が患者の水分摂取制限内に収まるかという点では、1日 100ml 内外に抑えることが可能であり、その含有する糖の熱

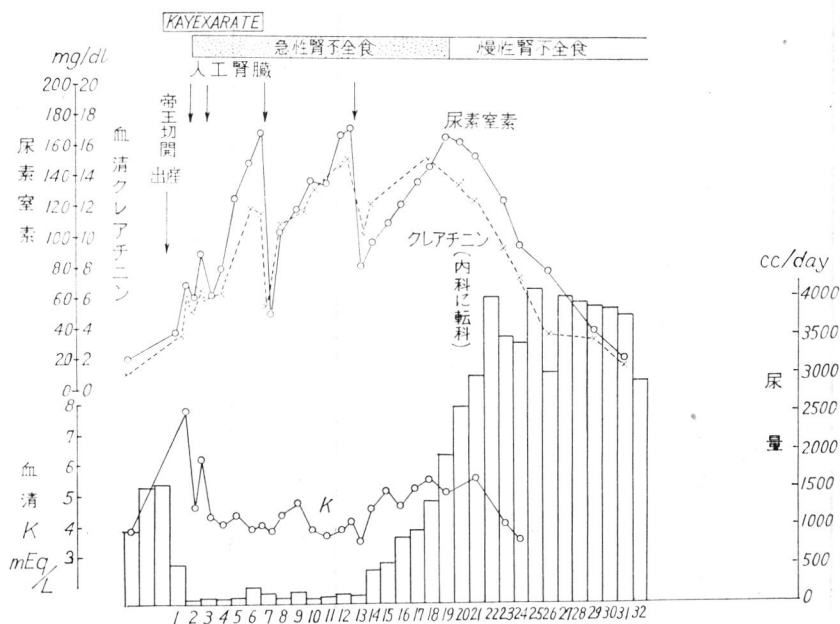


Fig. 4 症例4 Y.S. 34才女 急性腎不全 (妊娠中毒症+発作性夜間血色素尿症)

Na⁺ サイクル硫酸ポリスチレン (Kayexalate) の投与成績

経口または経胃腸内チューブ (P.O.)

										血 清 K ⁺ 値								1 日 当 り
症 例		年令 性別	体重 (kg)	病 名	投与 期間	1 日投与量 (gm)			併 用 薬 剤	投 与 前			投 与 後			1 日当りの 減少		平均 BUN 増加
番号	氏 名					最高	最低	平均		最高	最低	平均	最高	最低	平均	最高	平均	
1	小○谷○子	34♀	51	急性腎不全	2 日	45	30	37.5	インシュリン+ グルコース	5.30	5.17	5.24	4.50	4.42	4.46	-0.88	-0.78	27.20
2	小○原○雄	37♂	49	慢性腎炎	4 日	20	10	10.5		5.73	4.78	5.19	4.95	4.70	4.79	-0.95	-0.38	10.97
3	阿○き○い	33♀	42	急性腎不全	9 日	30	15	26.3	インシュリン+ グルコース	4.73	3.25	3.98	4.59	2.98	3.13	-0.43	-0.25	18.55
4	安○ 正	28♂	55	慢性腎炎	3 日	90	20	55		8.5	6.08	7.29	7.12	4.44	5.78	-1.64	-1.51	25.25
5	福○ 勇	34♂	50	慢性腎不全	4 日	30	10	20	インシュリン+ グルコース	7.32	4.07	5.69	4.19	3.04	3.62	-3.13	-2.08	15.75
6	大○ 一○	13♂	28	慢性腎炎	1 日	10	10	10				5.0			4.1	-0.9	-0.9	23.00
7	大○ 一○	13♂	28	慢性腎炎	10日	10	10	10		5.9	4.8	5.35	5.0	4.5	4.75	-1.09	-0.6	7.00
8	堀○ 文○	43♀	38	急性腎不全	15日	30	10	12.9		5.0	3.23	4.13	4.96	3.12	4.09	-0.44	-0.03	19.80
9	深○ 栄○	18♂	44	慢性腎炎	10日	20	10	15		5.78	5.6	5.69	5.39	4.11	4.70	-1.49	-0.94	

経直腸停留 (P.R.)

1	吉○ 長○	59 ♀	52	急性腎不全 火傷	5 日	60	30	50	インシュリン+ グルコース	5.15	3.51	4.22	4.65	3.51	3.84	-1.07	-0.387	9.5
2	吉○ よ○	48 ♀	42	急性腎不全	2 日	20	20	20				5.89			5.11	-0.78	-0.78	-12.90
3	林○ 次	40 ♂	61	急性腎不全	1 日	30	30	30		7.52	6.08	6.80	5.30	5.25	5.28	-2.27	-0.53	15.30
4	宗 ○江	37 ♀	45	急性腎不全 { 急性腎不全 発作性血色素尿 症	2 日	30	30	30	インシュリン+ グルコース	7.56	6.19	6.83	6.19	4.04	5.12	-2.15	-1.76	9.00
5	安 ○正	28 ♂	55	慢性腎不全	5 日	90	90	90				8.5			7.12	-1.38	-1.38	21.30
6	深○ 栄○	18 ♂	44	慢性腎炎 腸内出血	25 日	50	50	50		5.42	4.61	5.02	5.07	4.32	4.70	-0.35	-2.95	36.80

ただし併用薬剤は原則として治療開始時の 1 回のみ投与

量源としての価値も考慮してよいと思う。さらに果糖の代りにブドウ糖を用いた例が多かったが、そのために便秘した例は1例もなく、じゅうぶんにその目的を達したと思われるが、この点については1968年日本腎臓学会および今後の発表にゆずる。

結 語

われわれは、比較的早期より延べ22例の高カリウム血症に対して、Na サイクル硫酸ポリスチレンを使用してきたが、さきに発表した動物実験の結果をも加味して次のことがいえると思う。

1. 本剤は、臨床上安全にして有効な高カリウム血症治療剤である。
2. その救命率や臨床効果は血清カリウム値で表現される数値以上の重要な臨床価値を持つと思われる。
3. その効果は空腹時や無カリウム無塩食処方時にも認められる。
4. 副作用については、われわれの観察する限り、明確なものは見られなかったが、投与量、投与方法、食餌、併用薬剤等によっては、 Na^+ 上昇、 Ca^{++} 減少、 K^+ の減少の可能性が考えられる。特にデギタリス投与時や利尿期には低K血症の危険を重視する必要がある。
5. 本剤の各種人工透析療法との併用は、腎不全とくに急性腎不全患者の管理に不可欠のものといえてよい。

参 考 文 献

- 1) Winthrop Laboratories, KAYEXALATE Brand of SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE, U.S.P., Revised in 1966.
- 2) SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE, The Pharmacopia of The United States of America, XVII.
- 3) Pharmacy Manufacturing Laboratories and Center for Health Science, UCLA, Bulk Compounding Technology.
- 4) Humphreys, C. F. : Effect of diet and RESIN AND SORBITOL, cation exchange resins upon survival of nephrectomized dogs. J. Urol., 82 : 208, 1959.
- 5) Flinn, R. B. Merrill, J. P. & Welzant, W. R. : Treatment of the oliguric patient with a new sodium-exchange resin and sorbitol-A Preliminary Report, New Eng. J. Medicine, 264 : 111, 1961.
- 6) Spencer, A. G., Ross and Lloyd-Thomas : Cation exchange in the Gastrointestinal Tract. Brit. Med. J., p. 603, March 13, 1954.
- 7) Evans W. McChesney : Studies of Cation Exchange Resins ; Their Optional Potassium Content For Clinical Use. J. Lab. & Clin. Med., 38 : 199, 1951.

(1969年6月2日特別掲載受付)