症例報告

半固型経腸栄養剤の投与により 高度の代謝性アルカローシスと高カリウム血症を呈した 維持血液透析患者の1例

花村 菊乃¹ 柴垣 有吾² 木戸 亮¹ 里中 弘志³
土井 研人³ 花房 規男³ 野入 英世³ 藤田 敏郎¹
東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科¹ 聖マリアンナ医科大学病院腎臓・高血圧内科²
東京大学医学部附属病院血液浄化療法部³

キーワード：経腸栄養剤，血液透析，アルカローシス，アルカレミア，高カリウム血症
〈要旨〉

症例は4年前より軽度腎機能障害を認めていた72歳，男性。'07年7月精巣上体炎に伴う感染後糸球体腎炎により血液透析導入となった。透析導入後，解離性大動脈瘤の破裂に対し緊急手術が施行され，維持透析に移行した。術後の経口摂取不能に対しリーナレン[®]，K-4S[®]による経腸栄養を開始。11月に胃瘻造設し，誤嚥防止のため経腸栄養剤を半固型製剤であるメディエフ[®]ブッシュケアに変更したところ，高カリウム血症と代謝性アルカローシスの進行を認めた（pH 7.60，HCO₃⁻ 36.8 mEq/L，K 6.5 mEq/L）。経腸栄養剤の変更による影響を疑い，メディエフ[®]ブッシュケアを中止し，テルミール[®]PGソフトを開始したところ速やかに改善傾向を認めた。経腸栄養剤の成分を検討した結果，メディエフ[®]ブッシュケアでは他の製剤にくらべ，Clに対するNa含有量が多く，アルカリ性の組成を有することがアルカローシス発症の要因と考えられた。また，本剤ではカリウム含有量も他の製剤にくらべ多いことがわかった。本症例は，良好な透析コントロール下では極度の酸塩基平衡異常をきたすことは少ないと考えられる維持透析患者が，経腸栄養剤の投与により重度の代謝性アルカローシスを発症した稀な例であるが，透析患者における栄養剤の選択に際しては酸塩基平衡や電解質異常にも十分な注意が必要と考えられた。

A case of severe metabolic alkalosis caused by an enteral feeding product in a dialysis patient

Kikuno Hanamura¹, Yugo Shibagaki², Ryo Kido¹, Hiroshi Satonaka³, Kent Doi³, Norio Hanafusa³, Eisei Noiri³ and Toshiro Fujita¹

Division of Nephrology and Endocrinology, University of Tokyo Hospital¹; Division of Nephrology and Hypertension, St. Marianna University School of Medicine Hospital²; Department of Hemodialysis and Apheresis, University of Tokyo Hospital³

Key words : enteral feeding product, hemodialysis, alkalosis, alkalemia, hyperkalemia
〈Abstract〉

In July 2007, a 72-year-old man with a 4-year history of renal insufficiency started hemodialysis due to post-infectious glomerulonephritis. The patient underwent surgery for rupture of chronic aortic dissection in early August and hemodialysis was continued. Due to prolonged postoperative consciousness disturbance, enteral feeding was started and PEG was inserted in late November. To prevent repeated aspiration, the enteral products were changed from Renalen[®] and Q. P K-4S[®] to Medief[®] Pushcare, a gel-type formula. However, the patient subsequently developed severe metabolic alkalosis and hyperkalemia (pH 7.60, HCO₃⁻ 36.8 mEq/L, K 6.5 mEq/L). Discontinuation of this product and feeding with Terumeal[®] PG soft rapidly improved both metabolic alkalosis and hyperkalemia. We speculated that the higher concentration of sodium compared to chloride in Medief[®]

花村 菊乃 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

Kikuno Hanamura Tel : 03-3815-5411 Fax : 03-3814-0021

〔受付日：2009年6月18日，受理日：2009年9月26日〕

Pushcare contributed to its alkaline property and caused severe alkalemia in this case. The concentration of potassium was also higher in this product. Since the need for enteral feeding in dialysis patients is steadily increasing in accordance with diversification of the medical backgrounds of these patients, we must continue to pay careful attention in choosing the most suitable products for each patient.

緒 言

近年、維持血液透析患者の高齢化や重症疾患の合併に伴い、透析患者における経腸栄養剤の適応も増加している。体液の恒常性を維持できない透析患者では、自己摂取または、医学的に投与される成分により、維持透析下にあっても酸塩基平衡・電解質の異常をきたす可能性があり注意が必要である。

今回われわれは、維持透析患者が半固型経腸栄養剤の投与後に高カリウム血症を伴う高度の代謝性アルカローシスを呈した一例を経験したため、文献的考察を交えて報告する。

I. 症 例

症例：72歳，男性。

主訴：発熱。

既往歴：62歳 急性大動脈解離（上行大動脈人工血管置換術施行），68歳 Bentall手術（機械弁置換），71歳 前立腺肥大症に対し間歇的自己導尿を開始。

家族歴：特記すべきことなし。

嗜好：飲酒歴なし，喫煙歴 15本/日。

現病歴：2003年頃より血清Cr 1.1~1.2 mg/dLと、軽度の腎機能障害および肉眼的血尿を認めていた。2007年7月30日、精巣上体炎による発熱のため当院泌尿器科に入院。尿培養にてMRSAが検出され、Minocycline 100 mg/日にて加療が行われたが、感染後糸球体腎炎による急性腎機能障害を発症し、8月9日、血液透析導入となった。腎機能障害の原因精査および加療のため、8月15日当科に転科となった。

転入時の現症：身長 164.5 cm，体重 56.0 kg，血圧 140/80 mmHg，体温 36.6℃，脈拍 98 回/分，整，SpO₂ 96%（room air）。意識清明，貧血，黄疸なし，呼吸音清，心音 I 音異常なし，II 音亢進（機械弁），III 音，IV 音聴取せず，心雑音聴取せず。腹部平坦，軟，下腹部にやや圧痛を認めるが反跳痛なし，下肢浮腫なし，神経学的異常所見なし。血液ガス分析では（以下すべて透析前静脈血），pH 7.42，PCO₂ 45 mmHg，HCO₃⁻ 28.2 mEq/L，BE 3.2。血液生化学検査では，Hb 11.0 g/dL，Ht 32.7%，PLT 22.2 万/ μ L，PT-INR 3.18

（ワーファリン内服中），TP 5.1 g/dL，Alb 2.4 g/dL，BUN 44.9 mg/dL，Cr 9.96 mg/dL，GOT 20 IU/L，GPT 14 IU/L，Na 128 mmol/L，K 3.9 mmol/L，Cl 95 mmol/L，Ca 7.6 mg/dL，P 4.3 mg/dL，CRP 4.83 mg/dL。尿検査は，潜血 3+，蛋白 1.87 g/日，沈渣では RBC 21~50/HPF（均一赤血球），WBC 多数，硝子円柱，顆粒円柱，蠟様円柱。胸部 X 線検査では心胸郭比 50.3%，左第 2 弓突出を認めた。透析条件は，透析時間：3hr×週 3 回，バスキュラーアクセス：右内頸静脈カテーテル，ダイアライザー：EK16，透析液：キンダリー®AF-2 号，透析液流量 500 mL/min，血流量 80 mL/min，抗凝固剤はナファモスタット 30 mg/hr であった。

転入後の経過（図 1）：転入後もほぼ無尿の状態が持続し，腎機能改善を認めず維持透析に移行した。9月7日左前腕内シャント作成。その後，9月10日に解離性大動脈瘤の破裂をきたし人工血管置換術が施行され，同日より心臓血管外科転科となった。術後，意識障害が遷延し経口摂取不能であったため，10日目よりリーナレン®，K-4S®による経腸栄養が開始された。経過中，誤嚥性肺炎のため一時的に経静脈栄養による管理を経たが，11月12日より経腸栄養を再開し，同27日には胃瘻が造設された。12月4日より誤嚥防止を目的として，経腸栄養製剤を K-4S®より半固型製剤メディエフ®プッシュケアに変更したところ，同時期より高カリウム血症および代謝性アルカローシスが進行し，12月12日 pH 7.60，HCO₃⁻ 36.8 mEq/L，12月14日 K 6.5 mEq/L と増悪した。この時点での身体・検査所見を以下に示す。

アルカローシス発症時の所見 12月12日（メディエフ®開始後9日目）：透析後体重 50.2 kg，血圧 118/48 mmHg，脈拍 110 回/分，整，SpO₂ 97%（room air：10月6日気管切開後，スピーチカニューレ使用）。意識レベル JCS1 桁，その他身体所見には著変を認めず。血液ガス分析（透析前シャント採血）では，pH 7.60，PCO₂ 38.1 mmHg，HCO₃⁻ 36.8 mEq/L，BE 14.2。血液生化学検査は，Hb 11.8 g/dL，Ht 36.1%，PLT 19.6 万/ μ L，TP 6.5 g/dL，Alb 3.4 g/dL，BUN 48.7 mg/dL，Cr 4.32 mg/dL，GOT 22 IU/L，GPT 4 IU/L，Na 141 mmol/L，K 6.2 mmol/L，Cl 96 mmol/L，Ca 9.2 mg/dL，P 3.1 mg/dL，CRP 1.02 mg/dL で

図 1 Clinical course of patient developing severe metabolic alkalosis caused by the enteral feeding product under intermittent hemodialysis. Samples were measured with pre-dialysis venous or arteriovenous fistula blood.

Abbreviations : IVH, Intravenous hyperalimentation ; PEG, Percutaneous endoscopic gastrostomy ; CTRX, ceftriaxone ; MEPM, meropenem ; VCM, vancomycin ; CEZ ; cefazolin.

あった。透析条件は、透析時間：3.5hr×週3回、バスキュラーアクセス：右前腕内シャント、ダイアライザー：EK16、透析液：キンダリー®AF-2号、透析液流量500 mL/min、血流量180 mL/min、抗凝固剤はナファモスタット30 mg/hrであった。

投与薬剤などを確認したところ、経腸栄養剤の変更後に代謝性アルカローシスと高カリウム血症が発症した経過から、メディエフ®プッシュケアの投与が発症に関与した可能性が考えられた。12月17日に同剤を中止し、テルミール®PGソフトに変更したところ、酸塩基・電解質平衡異常の改善傾向を認めた（12月24日 pH 7.48, HCO_3^- 31.3 mEq/L, K 4.7 mEq/L）。

II. 考 察

本症例は、良好な透析コントロール下であれば極度の酸塩基平衡異常をきたすことは少ないと考えられる維持透析患者が、入院下で重度の代謝性アルカローシスを発症した症例である。

これまで維持透析患者において重度の代謝性アルカローシスが報告された例としては、調理用重曹の異食症¹⁾、テタニー症状を高カリウム症状と自己判断した患者による重曹（1,500 mEq/日）の自己摂取、摂食障害による自己嘔吐²⁾、過度の嘔吐と胃液ドレナージ³⁾、

血漿交換に使用した新鮮凍結血漿（FFP）内のクエン酸⁴⁻⁷⁾、局所抗凝固法に用いたクエン酸の体内移行⁸⁾によるものなどがある。いずれも原因同定後に血液透析により速やかに改善しているが、本例は血液透析下で発症、増悪し、医原性の代謝性アルカローシスを呈した稀な症例と考えられる。

一般に、アルカリの過剰摂取または、体内での過剰な産生が行われないかぎり、 HCO_3^- が35 mEq/Lを超えるような高度のアルカレミアを呈することはないとされ、特に腎機能障害のない場合は外因性のアルカリ摂取で HCO_3^- 33~36 mEq/L程度のアルカレミアとなるには16~20 mEq/kg/日の重曹を摂取する必要がある⁹⁾。

自身で過剰な重曹を効率的に代謝および排出することができない無尿透析患者で代謝性アルカローシスを認めた場合の原因として、①アルカリの過剰投与（アルカリ製剤、水酸化アルミニウムゲルなどの胃薬、輸血など）、もしくは②酸の喪失（嘔吐や胃液吸引）が考えられる。本症例では、アルカローシス出現時にフマル酸ビスプロロール（メインテート®）5 mg 非透析日、ランソプラゾール（タケプロン OD®）15 mg、ビフィズス菌製剤（ラックビー®）3 g、また、時期により中心静脈栄養として高カロリー輸液製剤（ハイカリック RF®）、腎不全用アミノ酸注射液（キドミン®）、総合

表1 Nutrition data for the enteral products
(per 100 kcal)

	Q. P. K-4S	Medief® Pushcare	Terumeal® PG Soft
Protein	4.5 g	4.66 g	4.0 g
Sodium (As table salt)	180 mg (0.46 g)	200 mg (0.51 g)	136 mg (0.33 g)
Chlorine	200 mg	70 mg	150 mg
Potassium	110 mg	168 mg	129 mg
[Na] mEq	7.82	8.69	5.91
[Cl] mEq	5.63	1.97	4.22
[K] mEq	2.82	4.3	3.3
[Na]-[Cl]	2.19	6.72	1.69

ビタミン剤 (M. V. I.®) が投与されていたが、発症の後で投与量の変更はなく、アルカリ製剤も含まれていなかった。嘔吐はなく、過度の経鼻吸引も行われていないことから、経腸栄養製剤をメディエフ®プッシュケアに変更したことが酸塩基・電解質異常の原因と考えられた。

では、なぜ本症例はメディエフ®プッシュケアにより代謝性アルカローシスを発症したのだろうか。表1に、本症例で使用した経腸栄養剤 100 kcal あたりの組成を示す。メディエフ®プッシュケアは Na 含有量が 200 mg で他剤より多く、Na が Cl より多く含まれている。当量 (mEq) で表記するといずれの製剤も [Na] が [Cl] より多いが、その差の値を比較するとメディエフ®プッシュケアで 6.72 mEq と最も大きい。

ここで、[Na] と [Cl] の差を、カチオンギャップすなわち $[Cl] - [Na]$ の値でみると、いずれの製剤もカチオンギャップは負であり、中でもメディエフ®プッシュケアは負のカチオンギャップが 6.72 mEq/100 kcal と最も大きいことがわかる。負のカチオンギャップは Cl 以外の何らかの陰イオンの存在を示唆し、その値が大きいほど Cl 以外の陰イオンを数多く含むことを意味している。今回、メディエフ®プッシュケアに含まれる陰イオンの種類を詳細に特定することは困難であったが、例えば、メディエフ®プッシュケアでは 100 kcal あたりのグルタミン酸ナトリウム含有量が 1.17 g で、同製剤を中止後に使用したテルミール®PG ソフトの 0.73 g にくらべると多く含まれている。グルタミン酸など弱酸の酸性アミノ酸や、添加される脂肪酸などの組成の違いが、負のカチオンギャップ形成に関与した可能性が推測される。負のカチオンギャップの大きな製剤では、Na (強塩基の塩) が Cl (強酸の塩) より多くアルカリ性の組成を有するため、ギャップの値を塩基供給量と考え 1 日量を概算するこ

とにより、アルカローシスの説明が可能となる。

本症例では経腸栄養剤を 1 日 900~1,500 kcal 投与していたので、ここでは 1,500 kcal 摂取した場合を考える。メディエフ®プッシュケアの負のカチオンギャップは 6.72 mEq/100 kcal より、1 日では 6.72 mEq/100 kcal $\times$ 1,500 kcal = 100.8 mEq の塩基が供給される。一方、同量のテルミール®PG ソフトでは 1.69 mEq/100 kcal $\times$ 1,500 kcal = 25.3 mEq となり、製剤により供給される塩基の量にかなり違いのあることがわかる。

体内では栄養の代謝により 1 日あたり約 1 mEq/kg の不揮発酸が産生される。発症時の体重が 50 kg の本症例では約 50 mEq/日の不揮発酸が産生されるので、メディエフ®プッシュケアの投与により 100.8 mEq/日の塩基が供給されると相殺され、50.8 mEq/日の塩基が過剰となる。仮に、これらが全て細胞外液に分布し、緩衝作用が全く働かない場合を考えると、体重から細胞外液量は約 10 L となるので、50.8 mEq/10 L/日 $\approx$ 5.0 mEq/L/日の過剰な塩基が体内に蓄積し、アルカローシスの進行が説明される。一方、テルミール®PG ソフトでは供給される塩基量が不揮発酸産生量を下回るため、塩基はむしろ消費され、本症例でアルカローシスが改善した経過が説明される。今回、実際には $[HCO_3^-]$ は約 1.8 mEq/L/日ずつ上昇し、上記で得た 5.0 mEq/L/日ほど速いペースではアルカローシスは進行しなかった。これは主に血液透析により $[HCO_3^-]$ が除去されていたことに加え、アルカローシス発症時 PCO_2 が最大 46.6 mmHg (12 月 17 日、透析前シャント血) と上昇し、呼吸性代償が働いていたため、また、製剤の投与量が 1,500 kcal より少ない日があったためと考えられる。しかし、定期的な血液透析によってもアルカローシスの進行を阻止し得なかったことは重大に受けとめられる。本症例では、幸い明らかな臨床症状の増悪を認めなかったが、高度の代謝性アルカローシスでは意識障害や低カルシウム血症など重篤な症状をきたす可能性があり、注意が必要である。

最後に、本症例では重度のアルカレミアであるにもかかわらず、高カリウム血症を呈した。透析によるアルカローシスの是正が、カリウムの除去による低下を打ち消す方向に働いた可能性も否定できないが、メディエフ®プッシュケアでは 100 kcal あたりのカリウム含有量が 4.3 mEq と他剤より多く (表 1)、1 日 1,500 kcal の投与では 64.5 mEq/日の摂取となり、無尿維持透析患者への投与量としては過剰と考えられた。今回、誤嚥防止を目的として半固型という特長を

有する本製剤が選択されたが、これは対象が腎不全患者のみに特定されない汎用の製剤であった。本剤の投与ではこれまで、腎機能障害のある高齢患者で高カリウム血症1例¹⁰⁾、別の症例で高ナトリウム血症1例¹¹⁾の報告が確認されており、特に透析患者への投与においては、製剤の電解質組成や投与量などに細心の注意を払うことの重要性が改めて認識された。

結 語

経口摂取不能な無尿維持透析患者に対する半固型経腸栄養剤（メディエフ®プッシュケア）の投与により、医原性の高カリウム血症および重度の代謝性アルカローシスを呈した一例を経験した。今後、透析患者における経腸栄養剤の適応は増加すると考えられ、特に新規の製剤を使用する際は、酸塩基平衡や電解質異常への十分な注意が必要と考えられた。

文献

- 1) Bleyer AJ, Appel RG : Metabolic alkalosis due to pica in a hemodialysis patient. *Nephron* 79 : 483-484, 1998
- 2) Kirsch BM, Sunder-Plassmann G, Schwarz C : Metabolic alkalosis in a hemodialysis patient--successful treatment with a proton pump inhibitor. *Clin Nephrol* 66 : 391-394, 2006
- 3) Hsu SC, Wang MC, Liu HL, Tsai MC, Huang JJ : Extreme metabolic alkalosis treated with normal bicarbonate hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 37 : E31, 2001
- 4) von Vietinghoff S, Luft FC, Kettritz R : A 77 year-old haemodialysis patient with unexpected alkalosis. *Nephrol Dial Transplant* 20 : 2569-2570, 2005
- 5) Pearl RG, Rosenthal MH : Metabolic alkalosis due to plasmapheresis. *Am J Med* 79 : 391-393, 1985
- 6) Nagai Y, Itabashi M, Mizutani M, Ogawa T, Yumura W, Tsuchiya K, Nitta K : A case report of uncompensated alkalosis induced by daily plasmapheresis in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ther Apher Dial* 12 : 86-90, 2008
- 7) Buturović-Ponikvar J, Pernat AM, Ponikvar R : Citrate anticoagulation during plasma exchange in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura : short heparin-free hemodialysis helps to attenuate citrate load. *Ther Apher Dial* 9 : 258-261, 2005
- 8) Kelleher SP, Sculman G : Severe metabolic alkalosis complicating regional citrate hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 9 : 235-236, 1987
- 9) Van Goidsenhoven GM, Gray OV, Price AV, Sanderson PH : The effect of prolonged administration of large doses of sodium bicarbonate in man. *Clin Sci (Lond)* 13 : 383-401, 1954
- 10) 渡辺好胤, 大屋道洋, 矢部大介, 黒江 彰, 黒瀬 健, 谷口 中, 塩谷知子, 辻とも子, 北谷直美, 清野 裕 : メディエフプッシュケアにより高カリウム血症をきたした糖尿病の一例. *日本病態栄養学会誌* 10 : 528, 2007
- 11) 島崎 信, 福生政子, 奥田容子, 杉山昌子, 樋口葉子 : ゲル化栄養剤メディエフプッシュケア®により電解質異常を呈した1例. *静脈経腸栄養* 23 (増刊) : 355, 2008