副腎皮質ホルモン薬投与により高カリウム血症性 周期性四肢麻痺発作をおこした1症例

東京医科歯科大学医学部第三内科教室（指導 島本多喜雄教授）

沼野 藤夫 久保田昌良 橘田 鉄也
石岡 忠夫 前沢 秀憲

A CASE OF HYPERKALEMIC PERIODIC PARALYSIS INDUCED BY ADMINISTRATION OF SYNTHETIC CORTICOSTEROIDS

Fujio NUMANO, Akiyoshi KUBOTA, Tetsuya KITTA,
Tadao ISHIOKA and Hidenori MAEZAWA

The Third Department of Internal Medicine
Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine
(Director: Prof. Takio Shimamoto)

概要 発作時に低カリウム血症を伴った周期性四肢麻痺例の報告は必ずしも稀れてはいない。一方逆に高カリウム血症を伴う症例もTylerらの報告以来adynamia episodica hereditariaとして発表されているが、その頻度は少なく、ことに遺伝的関係のない症例は著しく稀れとされる。最近副腎皮質不全症また甲状腺機能亢進症で、遺伝的関係がないにもかかわらず高カリウム血症性周期性四肢麻痺発作をみたとの報告があり注目されている。われわれは家族歴、既往歴に四肢麻痺発作を認めない慢性腎炎の患者にdexamethasone 2 mgを筋注し、そのつど弛緩性麻痺が四肢末端より出現し、極期には四肢の完全な弛緩性麻痺、軽度呼吸困難、眼瞼下垂を来とし、血清カリウム値が9.8mEq/lの高値に達する症例を経験した。副腎皮質ホルモン薬投与により、かゝる高カリウム血症性周期性四肢麻痺発作が誘発された報告は未だみあたらないので報告する。

緒 言

副腎皮質ホルモン薬が臨床上広範囲に応用されるようになって以来、長期かつ大量の投与はしばしば種々の副作用を誘発することが明らかとなり、その病態および対策についての関心も高まっている。

近年副腎皮質ホルモン薬投与により筋力の低下とやせを特徴とする筋障害が多く報告され“Steroid Myopathy”^{1)~3)}として注目されているが、副腎皮質ホルモン薬の投与により高カリウム血症性周期性四肢麻痺発作が誘発されたとの報告はな

い。最近著者らは慢性腎炎末期の患者において、副腎皮質ホルモン薬投与により四肢および眼瞼筋の麻痺発作が誘発され呼吸困難をも伴った症例を経験した。しかも本例では麻痺の進行とともに高カリウム血症などが興味ある経過を示した。

症 例

患者： ○村○三子、女、21才、化粧品工場工員。

家族歴： 特記すべき家族的ないし遺伝的疾患はない。

既往歴： 特記すべきことはない。

現病歴： 昭和40年2月22日勤務中突然悪心、

昭和41年10月8日 第179回関東地方会推薦

表1. 臨床検査成績

		A) 入院時 (28/June1965)	B) 重症時 (15/Sep. 1965)	C) 発作時 (6/June1966)
体 重	(kg)	42.5	52.0	36.5
血 圧	(mmHg)			
	30' (mm)	71	53	18
赤 沈	1°	122	95	44
	2°	143	136	78
血 液 検 査	Hb (%)	52	56	46
	Ht (%)		18	28
	RBC ($\times 10^4$)	250	353	218
	Cl	1.0	0.7	0.8
	WBC	7500	14000	6800
	Neutro. Band (%)	8		7
	Segment	53		48
	Eosino.	1		2
	Baso.	0		0
	Mono.	11		10
	Lympho.	25		34
	One Stage Proth. T	(82%)		
	Ca-clotting T	136		
	PTT	41.6		
	Meulengracht	6		
肝機能検査	TTT	3.7	0.7	5.9
	ZnTT	2.3	8.4	9.9
	GOT (unit)	11	5	15
	GPT (unit)	7	14	11
	Al-P-ase (KA unit)	10.6		7.8
	T. Cholesterol (mg/dl)	280	465	192
	TP(g/dl)	5.0	5.0	7.7
血 清 蛋 白	A/G ratio	0.5	0.3	0.5
	Albumin (%)	24.3	22.8	45.2
	Globulin α (%)	22.2	25.3	18.7
	β (%)	26.2	17.5	8.3
	γ (%)	27.1	34.4	27.8
血 清 電 解 質	Na (mEq/l)	139	139	138
	K (mEq/l)	3.9	6.2	7.2
	Cl (mEq/l)	108	115	110

嘔吐を伴う上腹部痛発作がおり、某病院に救急入院、腸閉塞の疑いにて緊急開腹術をうけ約20日間の経過で退院した。

同年3月27日再び悪心、嘔吐、上腹部痛発作とともに吐血し前記病院に再入院、対症療法をうけ約2日間で前記症状は軽快した。しかし第3病日より血尿が出現し、以後種々の治療に抗して漸次

増悪、ついには尿はほとんど真赤というほどにもなり、顔面および下肢に浮腫が生じ、血圧が上昇して来たため同年6月26日に当内科に転科した。

入院時所見： 体格、栄養ともに中等度、体温36.6°C、脈拍60/分整、緊張良、血圧150/80mmHg、顔面蒼白、顔面および下肢に浮腫かなり著明、眼瞼および口腔粘膜は貧血状、全身の表在性リンパ

表 1. 臨床検査成績 (つづき)

		A) 入院時 (28/June1965)	B) 重症時 (15Sep. 1965)	C) 発作時 (6/June1966)
腎機能検査	Urea N (mg/dl)	36.0	115	78.5
	PSP test (%)			計 5 %以下
尿 検 査	Volume (ml/day)	950	1100	2200
	SG	1018	1014	1009
	Color	reddish	thin yellow	yellow
	Reaction	acid	acid	acid
	Protein (g/day)	6.0	4.4	3.9
	Sugar	(-)	(-)	(-)
	Urobilinogen	(+)	(+)	(+)
	Sediment RBC	numerous	15~20/1 S F	2~5/1 S F
	WBC	10/1 S F	5~10/1 S F	5~6/1 S F
	Epithelial Cell	(+)	(+)	(+)
	Crystals	(+)	(+)	(+)
糞 便 検 査	Ova	(-)	(-)	(-)
	Occult	(-)	(-)	(-)
尿 中 ホ ル モ ン 定 量	17-OHCS (mg/day)		0.9	0.8
	17-KS (mg/day)		0.7	0.5

節は触れなかつた。心雑音界は左が左鎖骨中線より1横指外方のほかは正、心雑音なし。胸部の聴診所見に異常なく、腹部は平坦、軟、肝、脾、腎は触知されなかつた。四肢腱反射はすべて正常、病的反射なく、知覚障害、運動障害は認められなかつた。

入院時検査成績：表1に示すごとく、正色素性貧血(血色素 52%，赤血球 250万)を示したが白血球百分率には変化なく、凝固系にも異常は認められなかつた。肝機能検査成績は正常範囲内にあつたが血清総蛋白は著明に低下し、分画ではアルブミンの減少、 γ -グロブリンの増加傾向がみられた。尿は全く血液そのものといつてよいほどの血尿を呈し、蛋白尿も高度で1日蛋白量6~8gであつた。腎機能検査では尿素窒素は36.0mg/dlと軽度上昇した。膀胱鏡検査で両側尿管口からの出血が確かめられたが、インジゴカルミン排泄時間はほぼ正常、逆行性腎盂撮影でとくに異常は認められなかつた。心電図検査、胸部X線所見、胃腸管X線検査で特記すべき異常は認められなかつた。

入院後の経過：強度の血尿および蛋白尿、貧血、腎機能障害に対し、各種利尿薬、副腎皮質ホルモン薬(prednisolone 30~50mg/day)、抗生物質、

止血薬などを投与したところ血尿は入院後約1カ月半にて1視野($\times 400$)10個程度にまで改善された。しかし5~7g/dayの尿蛋白が続き、全身の浮腫の増強、貧血も徐々に高度となり、血圧も漸次上昇、血清尿素窒素値、血清総コレステロールの漸増、腹水の出現と一般状態はむしろ悪化を示した。

入院3カ月後の9月末ごろにおいては一般状態は極度に悪化し、全身の浮腫、腹水貯留きわめて高度であり、血圧も210~190/130~110mmHgと上昇し、たびたび全身性の強直性痙攣発作をみた。このころの臨床検査成績は表1のB項にみるように、血清総コレステロール値(465mg/dl)、血清尿素窒素値(115mg/dl)と上昇が著明であつた。これに対し、副腎皮質ホルモン薬、抗生物質、利尿薬、降圧薬に強心薬、また赤血球浮遊液、新鮮血輸血、腹膜穿刺等の対症療法を行なつたところ、このころを頂点として一般状態は逐次改善され、昭和41年春ごろよりは離床、元気に病室内を歩きまわることができるようになつた。表1のC項にみるように血清蛋白、血清総コレステロール値等は改善されて来ていたが、依然尿蛋白は3~4g/dayであり、血清カリウム値は6~7mEq/lと上昇し、貧血は血色素46%であり、蛋白尿性網膜

表 2

炎の出現をみた。PSP試験では2時間の全排泄量は5%以下であった。浮腫の消退につれ筋肉萎縮が目立つてきたが、このころでは全身とくに四肢および腰部の筋萎縮は著明なものがあつた。

周期性四肢麻痺発作：入院当初より副腎皮質ホルモン薬としてprednisolone 30～50mgを症状に応じて増減しながら使用していたが、12月初旬より、激しい強直性痙攣、高熱(40.2℃)、心衰弱の重症時にdexamethasone 4～8mgの点滴投与をこれに加えた。それ以後副腎皮質ホルモン薬としてdexamethasoneを使用し2～4mgを経口または筋注にて投与していたが、一般症状の好転とともに経口投与のみに切りかえ4月以降6月までは利尿薬hydrochlorothiazide 100mgとともに2mg(朝夕2回)経口投与が行なわれていた。

6月上旬患者が胃腸障害を訴えたのでdexamethasone 2mgを筋注に切り換えたところ、注射後3時間目ころより頭痛、全身倦怠感とともに四肢の脱力感につづいて四肢末端部に弛緩性四肢麻痺発作がおこり急速に上行した。この際血清カリウム値はとくに採血、測定上過誤はないと思われるのに14mEq/lと著しい高値であつた。しかし麻痺は約3時間の経過で何ら処置をほどこすことなくに緩解した。

この麻痺発作と副腎皮質ホルモン薬との関係を確かめるために、翌日1日副腎皮質ホルモン薬を投与しないで観察、四肢になんらの異常も特別な主訴もないことを確かめた後、その翌朝再びdexamethasone 2mgを筋注したところ再び同様な麻痺の誘発されるのを観察した。すなわち、

午前9時； dexamethasone 2mg筋注。筋注前の血清電解質はNa 138mEq/l, K 7.2mEq/l, Cl 116mEq/l, 血圧180/130mmHg。

午前12時； 全身の倦怠感、頭痛を訴えた。両側腱反射正常。

午後1時； 倦怠感はますます増強、ことに四肢に著しい。膝蓋腱反射(PTR)はほぼ正常であつたがアキレス腱反射(ATR)は両側とも減弱、尺骨、橈骨反射もやや減弱していた。

午後1時30分； 膝関節以下の自発運動不能、上肢は未だ動かしえた。腱反射すべて減弱、ATR(—)。

午後2時； 四肢は完全な弛緩性麻痺に陥り腱反射は全て消失した。声が著しく力弱く言葉が聞きとり難かつた。眼瞼は下垂し咬筋反射も著しく減弱していた。軽い呼吸困難の出現もみられた。血圧160/120mmHg, 血清カリウム値は9.2mEq/lであつた。

表 3. 午後 2 時 30 分の時の心電図

注: PQ 時間 0.24~0.28 秒, QRS 時間 0.38 秒と極端に延長し, 房室および心室内伝導障害が高度なことを示す。四肢誘導撮影時に心室自動を思わせる不整脈および種々変形した QRS 群も出現している。

午後 2 時 30 分; 頭痛は多少改善されてきたが四肢の弛緩性麻痺, 発声障害, 軽度呼吸困難は依然として続いていた。脈拍に 2~3/分の結滞を初めて認めた。血圧 162/124 mmHg, 表 3 はこの時の心電図であり PQ 時間は 0.24~0.28 秒, QRS 時間は 0.38 秒と極端に延長し高度の房室および心室内伝導障害の存在を示し, 時に心室自動を思わせる不整脈および種々変形した QRS 群の出現の特徴が認められる。

午後 3 時; 大分語調がしつかりしてきたが未だ下顎部に疲労感を訴えていた。このころより足指が動かせるようになった。血清カリウム値は 9.1 mEq/l と高値がつづいていたが 120 mEq/l と血清ナトリウム値の低下が目された。血清クロール値は 96 mEq/l, 脈拍結滞は消失していた (表 4)。

午後 3 時 30 分; 足関節以下は自由に動かせるようになったが, 膝関節は力一杯努力して辛うじて動かし得る程度であった。血圧 166/128 mmHg, 呼吸困難, 頭痛も消失した。

午後 4 時; 膝関節の動きは自由になったが多少重苦しい感じが残っていた。肘関節, 手関節は自由に動かしえた。ATR, PTR (+), 血清カリウム値 9.8 mEq/l, ナトリウム値 133 mEq/l, クロール値 119 mEq/l, 血圧 180/126 mmHg。

表 4. 四肢麻痺発作経過中の心電図

(上段はⅡ誘導, 下段はⅤ₃誘導を示す)

- 1) 午前 9 時; Dexamethasone 2 ㏍筋注前 (Serum K: 7.2 mEq/l)
- 2) 午後 2 時; PQ 時間 0.22 秒, QRS 時間 0.24 秒, 右脚ブロック様の QRS 群, T 波の増高と尖鋭化著明 (Serum K: 9.1 mEq/l)
- 3) 午後 3 時; 2) における特徴が持続している。 (Serum K: 9.1 mEq/l)
- 4) 午後 4 時; QRS 群の変形は次第に改善されて来たが胸部誘導の T 波はいつそう尖鋭化し, 幅のせまいいわゆる典型的なテント状 T を呈した。 (Serum K: 9.8 mEq/l)
- 5) 午後 6 時; (Serum K: 8.8 mEq/l)
- 6) 翌朝午前 8 時; PQ 時間 0.16 秒, QRS 時間 0.08 秒と正常範囲に復した。 (Serum K: 7.2 mEq/l)

午後 5 時; 下肢では軽い倦怠感あるのみで運動はほとんど正常, 上肢も肩関節に重い感じを残すのみであった。

午後 6 時; 筋力は dexamethasone 注射前と全く同じ状態に回復, 離床して病室内を歩くこともでき, 食餌も自由に摂取した。心電図においても QRS 群の変形はしだいに改善されて来たが, 胸部誘導における T 波は一そう尖鋭化し, 幅もせまいいわゆるテント状 T の曲型的な像を呈していた。血清カリウム値は 8.8 mEq/l と未だ高値を示していた (表 2, 表 3)。

血清カリウム値は午前 9 時には 7.9 mEq/l, 翌朝 8 時には 7.2 mEq/l と元の値にまで回復し, 心電図も負荷前と差がほとんどないまでに改善された (表 3)。

S-GOT, S-GPT も経過をおつて測定したが, 変

動は認められなかった。

血清総蛋白量はdexamethasone注射前 7.7g/dlであつたが、麻痺の進行とともに上昇傾向を示し最高 8.4mg/dl(午後3時)に達したが麻痺の回復とともに再び低下した。

われわれはその後さらにdexamethasone 1 mg筋注投与では倦怠感のみにて麻痺は発生しなかったことを確かめた。

考 案

1937年Aitken, Alott⁴⁾らにより周期性四肢麻痺発作と低カリウム血症との関係が初めて注目されて以来、一般に低カリウム血症は本発作の特徴の一つとさえされている⁵⁾。

しかしその後本発作は家族的に発生するのみならずいくつかの疾患に合併することが観察され⁶⁾ ⁷⁾、さらにはTyler, Stevensらにより麻痺発作中逆に高カリウム血症を示す症例も報告されるようになった。GamstorpおよびMjones⁸⁾ ⁹⁾らは初めてこれにadynamia episodica hereditariaと命名して従来の周期性四肢麻痺と区別し、以後Eganら, Mc-Ardle, Armstrongらによる発表がある。そのほとんどすべてで遺伝的關係が認められ、本症における特徴ともされていた⁹⁾。しかし1962年Faw¹⁰⁾はとくに遺伝的な関係もなくして高カリウム血症性周期性四肢麻痺発作をくり返した慢性副腎機能不全症の1症例を報告し、わが国においても大菅ら¹¹⁾は甲状腺機能亢進症に合併した周期性四肢麻痺で、発作中に血清カリウム値が上昇した症例を報告している。また、Poskanzer¹²⁾は四肢麻痺発作中血清カリウム値に変化をみない症例を報告した。

麻痺発作の発生機序にかんしてDanowski¹³⁾は麻痺発作時細胞外カリウムが細胞内に移行することを証明し、Grob¹⁴⁾はこの細胞内外カリウム濃度比の上昇による筋肉の静止膜電位の上昇が麻痺を生ずるとするhyper-polarization blockを提唱した。しかしCreutzfeld¹⁵⁾は周期性四肢麻痺患者において非発作時には筋静止膜電位は健康人の値(-87.4 ± 8.9 mV)とほぼ同じ値(-85.6 ± 6.1 mV)を示しているが、四肢麻痺発作時には -77.1

± 8.2 mVと約 -10 mV前後の低下を示していることを実証し、さらにはadynamia episodica hereditariaにおいても非発作時すでにわずかの低下を示しているのにすぎないのが(-68.5 ± 5.9 mV)、発作時には -46.3 ± 6.6 mVといつそうの低下を示していることを明らかにし、高カリウム血症時、低カリウム血症時をとわず、麻痺は筋静止膜電位の低下depolarization blockによることを報告した。里吉ら¹⁶⁾も同様な実験成績を報告し、かかる静止膜電位の低下はおそらく細胞内外のイオン濃度差にのみよるのではなく、各イオンの細胞膜透過性亢進によつて生じたものであらうと述べている¹⁷⁾ ¹⁸⁾。

本症例は家族歴、既往歴に周期性四肢麻痺発作の認められない慢性腎炎の患者であり、長期間prednisoloneおよびdexamethasoneにて治療中、dexamethasoneの筋注により上行性の四肢麻痺発作が出現し、その際血清カリウム値は9.8mEq/lにも達し、しかも何らの処置をほどこすことなくして麻痺は自然に緩解し、血清カリウム値もまた自然に低下を示した。

MarkおよびFeit¹⁹⁾はAddison病の患者について発症時(crisis)に高カリウム血症による四肢麻痺発作を報告し、以後数例の報告が記載されている²⁰⁾。

これらはすべて腎不全症に伴なう高カリウム血症時には、しばしばみられる四肢麻痺と同じく非回復性のものであつた。

しかしFaw¹⁰⁾は慢性副腎不全の患者で周期性四肢麻痺が反復し、自然回復をくり返した症例を報告している。われわれの報告例においては長期間副腎皮質ホルモン薬が投与され、そのための副腎機能不全により麻痺が発生した可能性を考慮する必要がある。本症例は昭和40年6月入院以来、しばしば同量のdexamethasoneを筋注しても、四肢麻痺発作は誘発されなかつたのに昭和41年6月同量の筋注で確実に発作が誘発された。発作時とそれ以前の患者の病態の差異については明らかでない。副腎皮質機能と四肢麻痺との因果関係につ

いては定説をえないが、少なくともこれに加わる他の要因を考慮する必要がある。

本症例では発作誘発時には著しい筋肉萎縮がみられ、この所見はそれ以前のdexamethasone筋注時と明らかに区別された。したがってかかる筋肉に一時に大量の副腎皮質ホルモンが作用したことによる細胞膜透過性の一過性異常が四肢麻痺発生の原因とも考えられる。本症例にみられた筋萎縮の成因は明らかでない。長期の腎機能不全による栄養障害も考慮せねばならない。しかし近年副腎皮質ホルモン薬の長期投与による“Steroid Myopathy”の報告が少なくなく、一般にdexamethasoneなどC₉-F-compoundによる発生が重視されている¹⁾²⁾。本症例もprednisolone30~50mg/dayにて約4カ月、その後dexamethasone2~4mg/dayにて3カ月治療を続けているのでいわゆる“Steroid Myopathy”をも考慮すべきであろう。

結 論

Prednisoloneおよびdexamethasoneにて長期間治療を続けていた慢性腎炎の患者にdexamethasone2mgを筋注したところ倦怠感、頭痛にひきつづき3時間後より四肢末端に始まる弛緩性麻痺発作が生じ、極期には四肢の完全な弛緩性麻痺、発声障害、軽度呼吸困難、眼瞼下垂を示した。その際血清カリウム値は9.8mEq/lに達し、心電図ではPQ時間およびQRS時間の延長、不整脈の出現、Tの増高をみた。麻痺はその後徐々に四肢末端部より消退し、麻痺発生後6時間で全く回復した。その翌々日dexamethasone2mgを再び筋注し全く同じような麻痺発作の出現をみた。

なおこの発作は経口投与では誘発されなかった。家族歴、既往歴に麻痺発作をみない本症例において観察された高カリウム血症性周期性四肢麻

痺であり、その発生機序については明らかでないが、麻痺誘発時に高度の筋萎縮がみられたことに注目し若干の考察を試みた。

附記：なお本患者はその後麻痺性腸閉塞症を合併し死亡、目下病理学的検索が行なわれている。

参考文献

- 1) Golding, D.N. & Begg, T.B.: Brit. M.J., 1: 1129, 1960. —2) Faludi, G., Mills, L.C. & Chayes, Z.W.: Acta Endocr., 45: 68, 1964. —3) Perkoff, G.T., Silber, R., Tyler, F.H.: Cartwright G.E. & Wintrobe, M.M.: Amer. J. Med., 26: 891, 1959. —4) Aitken, R.S., Alott, E.N., Castleden L.I.M. & Walker, M.: Clin. Sci., 3: 47, 1937. —5) 沼野藤夫, 伊藤幸郎, 佐川農夫, 前沢秀憲: 内科, 15: 370, 1965. —6) 鎮目和夫: 代謝, 2: 558, 1965. —7) 紫芝良昌, 佐久間真樹, 鎮目和夫: 日本臨床, 22: 2502, 1964. —8) Gamstorp, L., Hauge, M., Helweg-Larsen, H.F., Mjones, H. & Sagild, U.: Amer. J. Med., 23: 358, 1957. —9) Stanburg, J.B., Wyngaarden, J.B. & Fredrickson, D.S.: The Metabolic Basis of Inherited Disease: Chap. 28, 1960 (McGraw-Hill New York/Toronto/London, 1960). —10) Faw, M.L. & Ewer, R.W.: Ann. intern. Med., 57: 455, 1962. —11) 大菅俊明, 牛尾耕一: 日内会誌, 52: 954, 1963. —12) Poskanzer, D.: Amer. J. Med. 31: 328, 1961. —13) Danowski, T.S., Elkinton, J.R., Burrow, B.A. & Winkler, A.W.: J. clin. Invest., 27: 65, 1948. —14) Grob, D., Johns, R.J. & Lilystrand, A.: Amer. J. Med., 23: 356, 1957. —15) Creutzfeld, O.D., Abott, B.C., Fowler, W.M. & Pearson, C.M.: Electroenceph. clin. Neurophysiol., 15: 508, 1963. —16) 里吉營二郎: 臨床脳波, 5: 136, 1953. —17) 里吉營二郎: 日内会誌, 53: 1277, 1965. —18) 樺忠雄, 里吉營二郎: 臨床神経病学最近の進歩, 医歯薬出版, 1965. —19) Mark, L.J. & Feit, E.: Arch. intern. Med., 91: 56, 1953. —20) Pollen, R.H. & Williams, R.H.: New Engl. J. Med., 263: 273, 1960.