

高カリウム血症の現況と新たな治療薬

藤元昭一

宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座

key words : 高カリウム血症, 新規カリウム低下薬, RAAS 阻害薬, 慢性腎臓病, 心不全

要 旨

日常診療での高カリウム (K) 血症の頻度は 5~10 % 程度と少なくはないこと, 特に高齢者, 慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD), 心不全, 糖尿病, レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (renin-angiotensin-aldosterone system; RAAS) 阻害薬服用の患者においてその頻度が有意に高いこと, 血清 K 値の上昇とともに死亡率は急速に高まることなどが, 最近, 大量の診療データベースの解析から明らかにされてきている。外来治療では, 軽症~中等症の高 K 血症に対し, 原因検索とともに, 食事療法による K 制限, アシドーシス補正, K 値を上昇させる薬剤の減量や中止が行われ, それでも高い値が持続する場合はポリマー性陽イオン交換樹脂 K 吸着薬が投与されてきた。最近, 新規の非ポリマー無機陽イオン交換化合物である K 吸着薬「ジルコニウムシクロケイ酸水和物 (sodium zirconium cyclosilicate hydrate; SZC)」が, 高 K 血症を呈する患者 (非透析および透析患者) に対する臨床試験において, 有用な K 低下作用を示すことが報告された。これを受け, 本年, SZC が高 K 血症治療薬としてはわが国では 45 年ぶりに承認され, 日常診療でも使用可能となった。SZC は経口懸濁用の粉末製剤であり, 不溶性・非吸収性の経口投与製剤である。その作用機序は, ナトリウム (Na) イオンと水素イオンを消化管内の K イオンと選択的に交換することで, 糞便中に K を排泄し, 血中 K を低下させる。K の捕捉は上部~下部までの全消化管で行われ, 非ポリ

マー性で消化管内での膨潤がないなどの特徴を有し, 従来のポリマー性陽イオン交換樹脂より早く確実な K 低下作用, 少ない消化管の副作用が期待されている。

はじめに

血清カリウム (K) 値 (以下, カリウムを K と表記) の正常範囲は 3.5~5.0 mEq/L とされ, 高 K 血症は一般的には 5.0 mEq/L を超える場合を指す。日常診療において, 高 K 血症の頻度は 5~10% 程度と少なくはないこと, 基礎疾患によってその頻度に差があること, 血清 K 値の上昇とともに死亡率は急速に高まることなどが, 最近, 大量の診療データベースの解析から示されてきている。重篤な高 K 血症の場合は, 心筋の膜安定化による不整脈予防を目的としてグルコン酸カルシウム静注, K を急速に細胞外から細胞内へシフトさせるグルコース・インスリン療法が行われる。一方, 軽症~中等症の高 K 血症の場合には, 原因の検索とともに, 食事療法による K 制限, アシドーシスの補正, K 値を上昇させる薬剤の減量や中止が行われ, それでも高い値が持続する場合はポリスチレンスルホン酸カルシウムなどの K 吸着薬が投与されている。本年, 45 年ぶりに非ポリマー無機陽イオン交換化合物である新規 K 吸着薬「ジルコニウムシクロケイ酸水和物 (SZC, ロケルマ®)」がわが国でも承認され, 日常診療でも使用可能となった。ここでは, 高 K 血症の現況と SZC の概要について記述する。

1 カリウムのホメオスターシスと高K血症

生体内のKの分布は全体の98%は細胞内に、2%のみが細胞外に存在する(70kgの人では全体で約3,500 mEq) (図1)¹⁾。Kのホメオスターシスから見ると、体内のK分布は細胞内外のKシフトにより急性調節が行われ、慢性の調節としてK排泄の約90%は腎臓から、残りの10%が消化管から分泌されている。なお、腎機能障害時には腸管からのK分泌が増加している。

表1に高K血症の鑑別診断を示している。偽性高K血症の多くは採血時の問題による赤血球溶血が原因である。代謝性アシドーシス、細胞崩壊、インスリン欠乏などでは、細胞内から細胞外へのKシフトにより高K血症を呈す。K排泄障害は腎不全時のほか、高度な心不全などにより有効循環血液量が減少する病態(遠位ネフロンへの水・Na流量の減少)により起こる。アルドステロン分泌障害を起こすスピロノラクトン・エプレレノンやST合剤等はK分泌障害を起こす。糖尿病性腎症ではしばしば低レニン性低アルドス

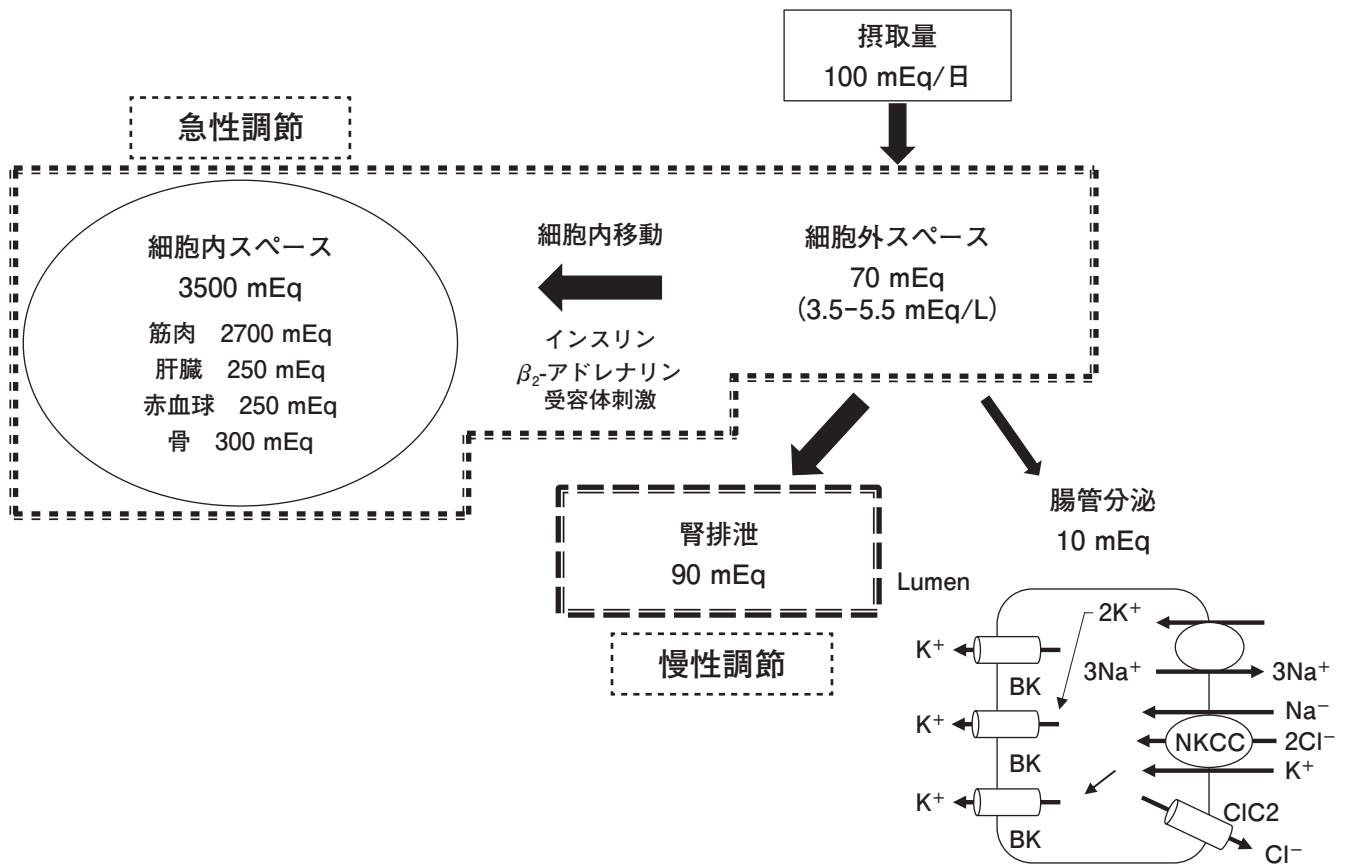


図1 カリウムのホメオスターシス

体内のK分布は、細胞内外のKシフトにより急性調節が行われ、慢性の調節としてK排泄の約90%は腎臓から、残りの10%が消化管から分泌されている。(文献1より引用・改変)

表1 高カリウム血症の鑑別診断

| |
|--|
| 1. 偽性高カリウム血症 |
| 2. 細胞外シフト (細胞内カリウム ⇒ 細胞外へ) |
| 3. 腎外性のカリウム負荷 (消化管出血も含む) |
| 4. 腎性 (カリウム排泄障害) |
| • 腎不全 (集合管へのNa到達量低下や同部位の広範な障害) |
| 重症心不全 |
| • カリウム分泌障害 (尿細管性アシドーシス, 薬剤) |
| • アルドステロン欠乏 (糖尿病性腎症, 高齢者, アルドステロン分泌障害を起こす薬剤) |

テロン症を、高齢者ではレニン分泌抑制を認めるために、アルドステロン欠乏を介して高K血症が見られることがある。高K血症を引き起こす薬剤としてもっともよく遭遇するのは、RAAS阻害薬である。

2 高K血症の現況

高K血症の頻度に関して、スウェーデンにおいて2009～2011年の3年間にわたって収集された約50万人のデータを用いた解析結果が報告されている(図2)²⁾。これらの対象者の中で、少なくとも1回のK値が測定されていた約37万人のデータ解析によると、 $K > 5 \text{ mmol/L}$ の頻度は7.0%、 $K > 5.5 \text{ mmol/L}$ の頻度は2.5%であった。高K血症と各種の因子との関連をロジスティック回帰分析でみると、高K血症の有意なリスク因子として、年齢、CKDステージ、糖尿病、心不全、RAAS阻害薬の使用があげられた。また、RAAS阻害薬のなかでは、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の使用群

が、アンジオテンシン受容体遮断薬(ARB)使用群と比べて、高K血症の頻度が高かったと報告されている。

同様に、約100万人の診療データベースを用いた、日本における高K血症の実態を調査したレトロスペクティブコホート研究(REVEAL-HK試験)においても、6.79%が少なくとも2回の $K \geq 5.1 \text{ mEq/L}$ の高K血症を呈していたことが報告されている³⁾。この研究でもCKD、糖尿病、心不全、高血圧患者で高K血症を呈した頻度が高く、RAAS阻害薬服用群ではさらに高い結果であった(表2)。一方、高K血症後のRAAS阻害薬の中止は54%にも及んでいた。

血清K値は、低くても高くても死亡率が高くなることが知られている。Collinsらの報告をみると、同じ血清Kレベルでも糖尿病、心不全、CKDの順に死亡率は高くなり、この3疾患を複合している群ではきわめて死亡リスクが高いことが示されている(図3)⁴⁾。

高K血症は透析患者管理において重要な問題であり、日本透析医学会の統計調査によると、高K血症

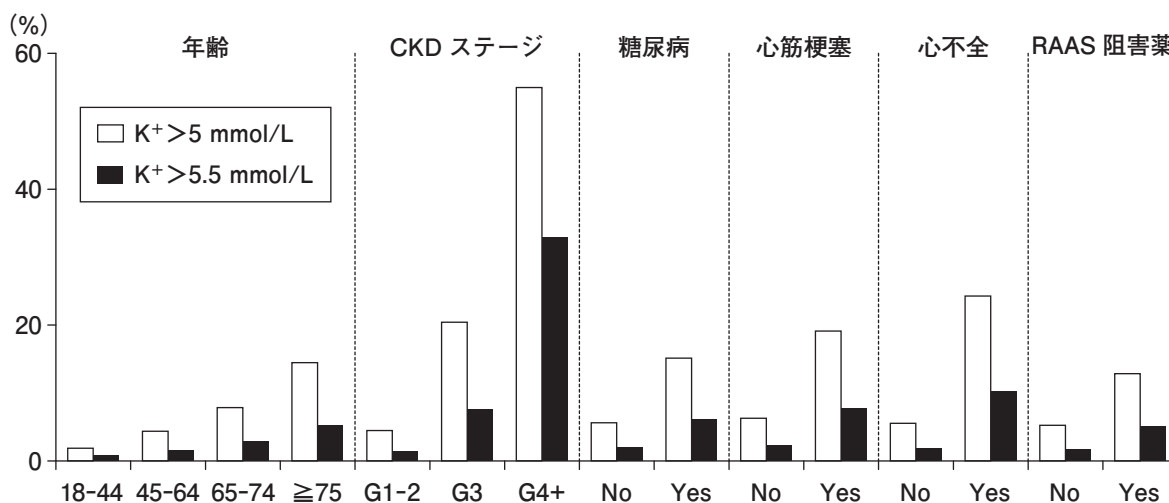


図2 高カリウム血症の頻度(年齢、疾患、RAAS阻害薬との関連)

スウェーデンにおける約37万人のデータ解析。年齢、CKDステージ、糖尿病、心不全、RAAS阻害薬の使用が、高K血症の有意なリスク因子であった。(文献2より引用・改変)

表2 高カリウム血症の頻度と薬剤との関連(REVEAL-HK試験)

| 高K血症の頻度(1,000人当たり) | 薬剤の使用(%) | | | |
|--------------------|----------|----------------------|-------------------------------------|------|
| | 合計 | RAASi [†] 群 | | |
| 全体 | 67.9 | 142.2 | 高K血症発症前のRAASi [†] | 40% |
| CKD | 227.9 | 279.1 | 高K血症発症後の利尿薬 | 19% |
| 糖尿病 | 108.4 | 161.5 | 高K血症発症後のK吸着薬 | 6% |
| 心不全 | 134.0 | 172.7 | 治療後のK上昇($\geq 5.1 \text{ mEq/L}$) | >30% |
| 高血圧 | 108.3 | 136.8 | 高K血症発症後のRAASiの中止 | 54% |

[†] renin/angiotensin/aldosterone inhibitor
文献3より引用。

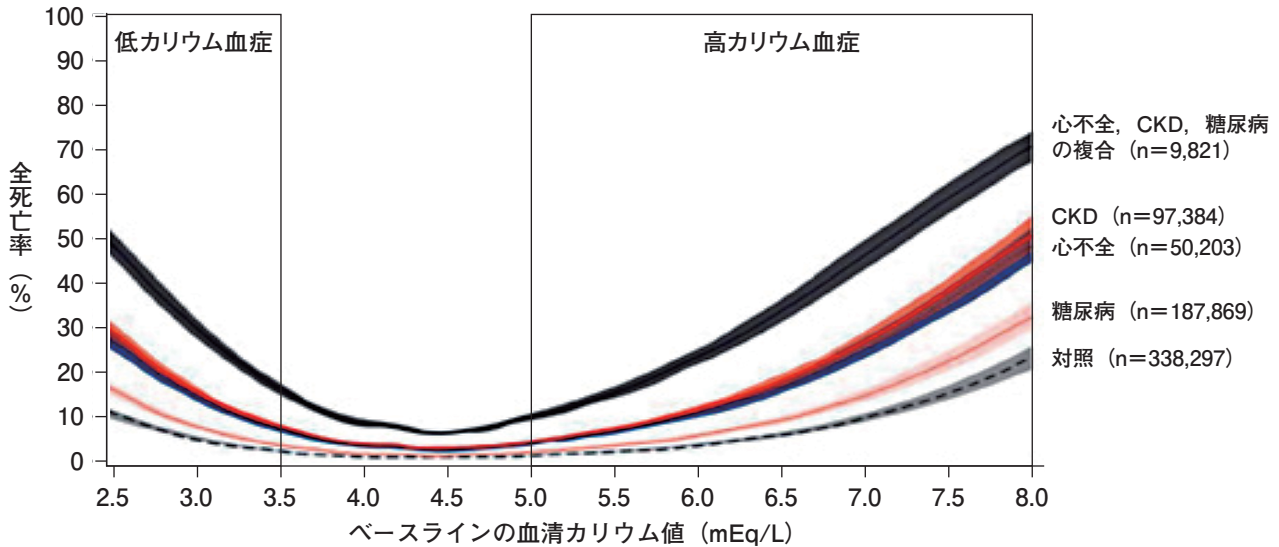


図3 血清カリウム値別にみた全死亡の推定リスク

約90万人の対象者を18カ月以上追跡調査した米国の診療データベースの解析。血清K値4~4.5 mEq/Lをベースとして、血清K値と死亡率との関係はU字型を示している。(文献4より引用・改変)

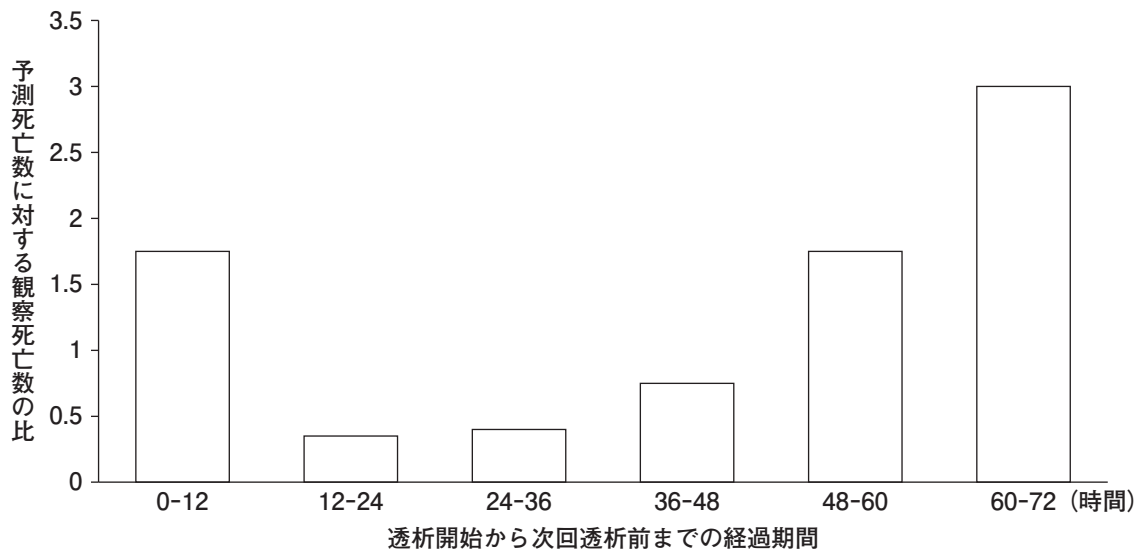


図4 血液透析開始後の時間経過と心臓突然死のリスク

突然死を発生した血液透析患者88例の死亡届をもとに調査した後ろ向き研究。心臓突然死リスクは、透析開始後60~72時間において最も高値であった。(文献5より引用・改変)

(K中毒/頓死)による死亡は1.9%となっている。高K血症による死亡の同定は難しく、統計調査では死亡原因がその他や不明とされている割合が22.6%と多いため、高K血症による死亡の頻度は実際にはもっと多いのかもしれない。

高K血症と突然死の関係から、血液透析中~終了後~次の透析開始のどの時間帯に心臓突然死が多かったかを検討した報告がある⁵⁾。それによると、透析中に多く、終了後12~24時間後が最も低く、その後は時間経過とともに徐々に高くなっている(図4)。

一方、血漿K値と透析施行中~終了後の時間経過との関連をみると、図4と同様に、透析開始後から急速に低下し、透析終了後は時間経過とともに徐々に高くなっていることが報告されている(図5)⁶⁾。

3 高K血症の治療

3-1 重篤な高K血症

高K血症は致死性不整脈を生じる可能性があり、高K血症に心電図異常(P波消失、QRS延長、高度徐脈、心室頻拍など)を伴う場合、およそ $K \geq 6.5$

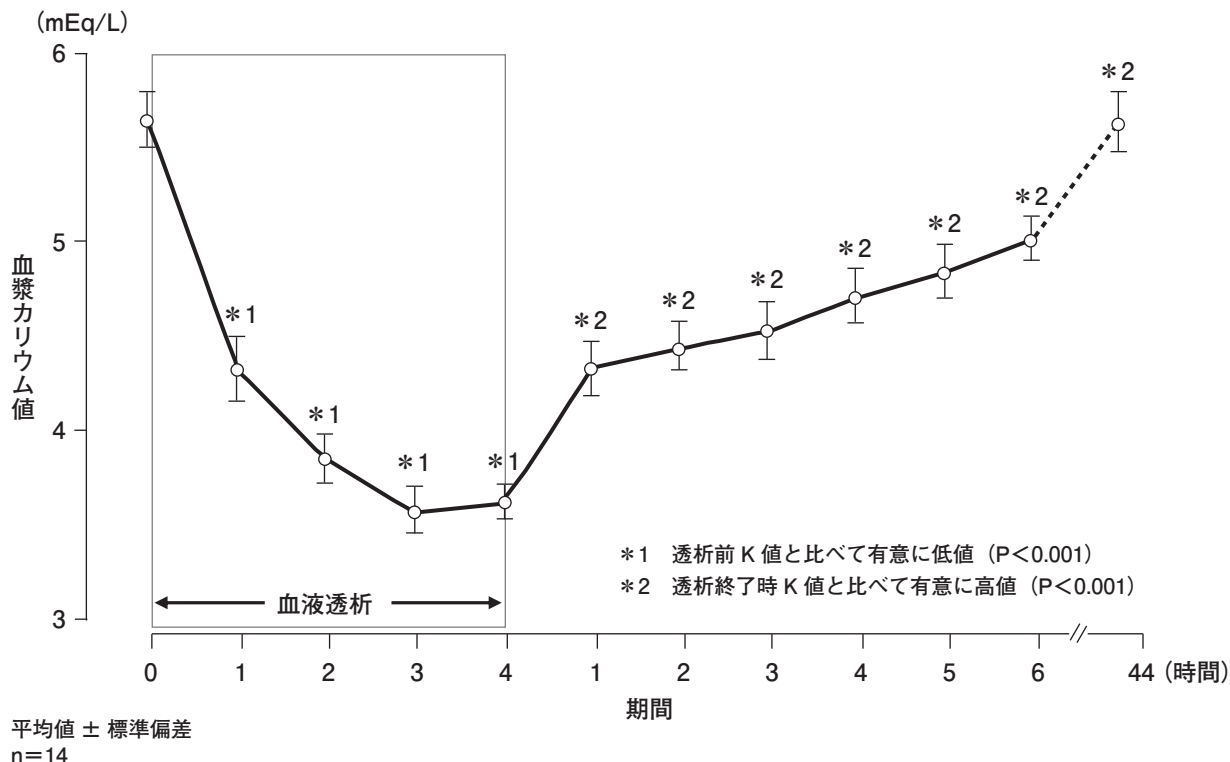


図5 血液透析開始後の血漿カリウム値の推移

血液透析患者 14 例の透析中および終了後の血清 K 値の時間的推移を調査した前向き研究 (透析液 K 濃度は 1 mEq/L)。血液透析後約 6 時間目には、血清 K 値は 5.0 mEq/L まで上昇していた。(文献 6 より引用・改変)

mEq/L の場合には早急に治療を要す。

まずは心筋の膜安定化による不整脈予防を目的としてグルコン酸カルシウム静注, 引き続き K を急速に細胞外から細胞内へシフトさせるグルコース・インスリン療法が行われる。その後, K の便中排泄を目的に、陽イオン交換樹脂であるポリスチレンスルホン酸ナトリウムの注腸, 腎機能低下例では K の体外排泄を目的に血液透析が行われる。

3-2 軽症～中等症の高 K 血症

原因薬剤がある場合には減量, 中止をし, 食事での K 制限をする。状況によっては利尿薬や重曹の併用も考慮する。なお重曹に関しては, 慢性的な高 K 血症に対し有用であるとの明確なエビデンスはないが, CKD の進行抑制に有用とされてきている。おおよそ $K \geq 5.5$ mEq/L の場合には, 陽イオン交換樹脂 (ポリスチレンスルホン酸カルシウム, ポリスチレンスルホン酸ナトリウム: 結腸付近で K イオンが投与された陽イオンと交換され, そのまま糞便中に排泄されることで K が体外に除去される) の内服が行われている。

3-3 新規 K 吸着薬「ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物 (SZC, ロケルマ®)」の登場

(1) SZC の製品概要

2020 年 5 月, 国内初となる非ポリマー無機陽イオン交換化合物の高 K 血症改善薬「ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物 (SZC, ロケルマ®)」が, 国内では 45 年ぶりの新規 K 吸着薬として発売された。経口懸濁用の粉末製剤であり, 不溶性・非吸収性の経口投与製剤である。

SZC の作用機序は, ナトリウムイオンと水素イオンを消化管内の K イオンと選択的に交換することで, 糞便中に K を排泄し, 血中 K を低下させる。K の捕捉は上部～下部消化管までの全消化管で行われるため, 従来のポリマー性陽イオン交換樹脂 (結腸付近で K イオンが投与された陽イオンと交換) より早い K 低下作用が期待される。なお, 本剤自体が消化管から体内に吸収されることはないとされている。

SZC 自体は均一な微細孔構造を呈し, その微孔開口径が K イオンの直径 (2.98 Å) に近い平均約 3 Å であり, 他の陽イオン (Ca^{2+} , Mg^{2+}) とは結合しないことが示されている⁷⁾。従来のポリマー性吸着薬は水

分による膨張のため便秘や腹痛、腹部膨満感がしばしばみられるが、SZCは非ポリマーであるため膨潤しないとされ、消化管由来の副作用が少ないことが期待されている。

(2) SZCの臨床試験

ここでは、高K血症を呈する非透析および透析患者を対象とした、SZCの二つの無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験（日本人患者を含む国際共同試験）の結果を概説する。

① HARMONIZE Global 試験⁸⁾

本試験では、高K血症（血清K値 ≥ 5.1 mmol/L）を有する267人（日本人68人を含む）を対象に、SZC 5g、10gの有効性および安全性をプラセボ群と比較検討している。SZC 10gを1日3回投与し（補正期）、投与3日目の午前中にK値が3.5~5.0 mmol/Lに達した患者をSZC 5g群（n=99）、SZC 10g群（n=99）、プラセボ群（n=50）に2:2:1の比で無作為に割り付けし、1日1回、28日間経口投与し（維持期）、維

持期の投与8~29日目の平均血清K値を主要評価項目としている。補正期における血清K値は、SZC投与前の5.7 mmol/Lから24時間後には4.9 mmol/Lへ（ -0.81 mEq/L, 95% CI [$-0.86, -0.76$]), 48時間後には4.4 mmol/Lへ（ -1.28 mmol/L, 95% CI [$-1.34, -1.22$]) 低下していた。維持期における平均血清K値は、SZC 5g投与群で4.8 mmol/L、10g群で4.4 mmol/Lとプラセボ群の5.3 mmol/Lと比べて有意に低下していた（図6A）。平均血清K値の推移は、SZC 10gを1日3回投与した補正期には3群とも血清K値は急速に低下し、その後の維持期の投与8日目より各群ともに安定した値で経過していた（図6B）。

② DIALIZE 試験⁹⁾

本試験では、高K血症（血液透析2日空きの血清K値 >5.4 mmol/L、あるいは1日空き >5.1 mmol/L）を有する血液透析患者196人（日本人56人を含む）を対象に、SZCの有効性および安全性をプラセボ群と比較検討している。開始時に患者をSZC群（n=97）、プラセボ群（n=99）に1:1の比で無作為に割り付け

A. 主要評価項目の結果（維持期における平均血清K値）

| | SZC 5g 群 (n=95、日本人 n=24) | SZC 10g 群 (n=96、日本人 n=27) | プラセボ群 (n=49、日本人 n=13) |
|---------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|
| 最大の解析対象集団 | 4.8mmol/L* | 4.4mmol/L* | 5.3mmol/L |
| 日本人集団（部分集団解析） | 4.8mmol/L | 4.3mmol/L | 5.3mmol/L |

* vs プラセボ群 <0.001

B. 平均血清カリウム値の推移〔最大の解析対象集団〕

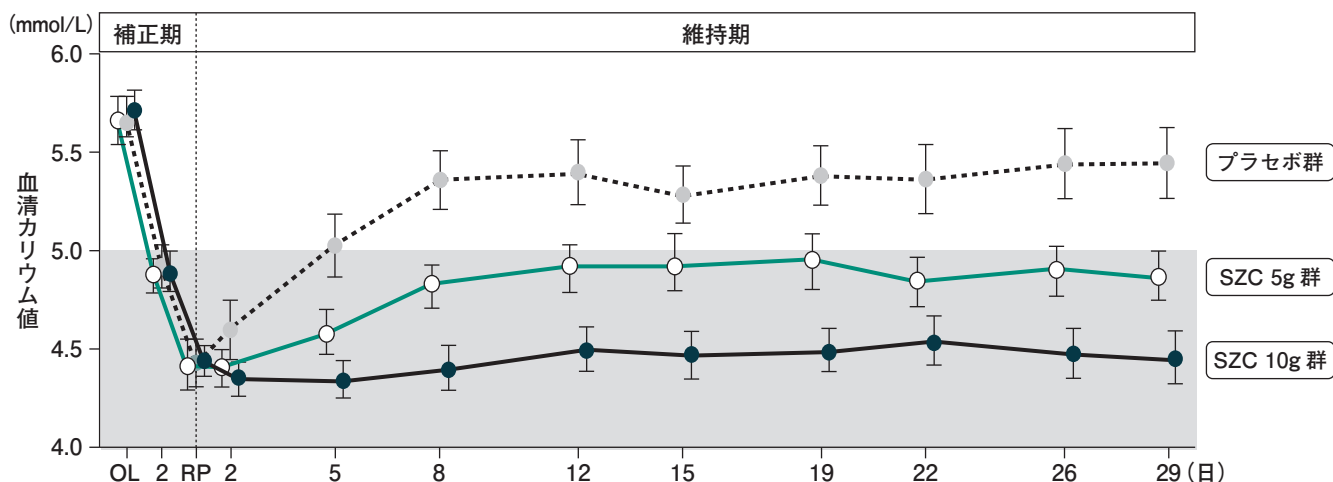


図6 投与8~29日目の平均血清カリウム値

維持期における平均血清K値は用量依存的にプラセボ群と比べて有意に低下しており、その期間におけるK値はプラセボ群と比べて低値のまま維持できていた。（文献8より引用・改変）

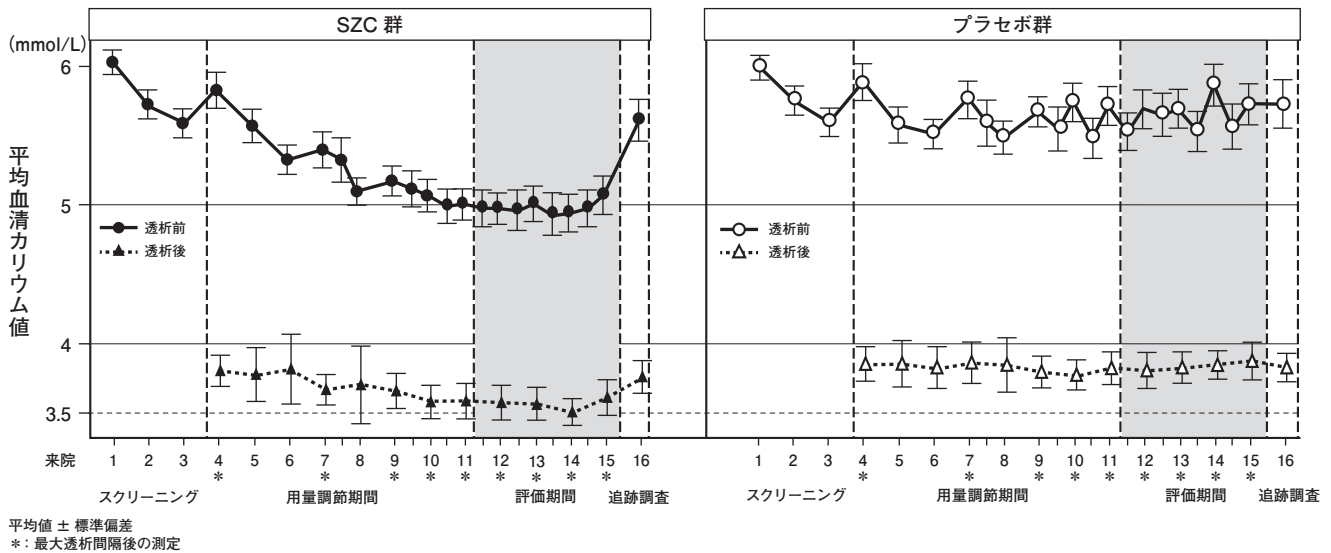


図7 透析前後の血清カリウム値の推移

SZC 群の評価期間の血清 K 値は透析前 5 mmol/L 前後、透析後 3.5~3.6 mmol/L 前後とプラセボ群と比べて低値を維持していた。なお、SZC 群の透析前後の K 変動 (ΔK) がプラセボ群と比べて小さいことも確認される。(文献9より引用・改変)

表3 高カリウム血症患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験 (日本人患者を含む国際共同試験データ)

| | HARMONIZE Global 試験 | DIALIZE 試験 |
|-------|---|---|
| 効果の発現 | 補正期治療: SZC 10g を 1日 3回投与 評価: 正常血清 K 値への到達率 投与後 24 時間 63.3% 投与後 48 時間 89.1% | 開始用量: 非透析日に SZC 5g を 1日 1回 (1 週間に 1回増減) 評価: 透析前目標血清 K 値への到達率 全対象集団 41.2% 日本人集団 71.4% |
| 効果の持続 | 維持期 (投与 8~29 日目) の平均血清 K 値 SZC 5g/日 群 4.8 mmol/L SZC 10g/日 群 4.4 mmol/L | 評価期間 (投与 29~57 日目) の平均血清 K 値 (用量調節期間の投与量を変更せず継続) SZC 群 5.0±0.6 mmol/L コントロール群 5.7±0.7 mmol/L |
| 安全性 | 主な副作用 浮腫, 便秘 (いずれも 10% 未満) 重大な副作用 低カリウム血症 (11.5%) | 主な副作用 胃腸障害 (便秘・下痢) 5% 未満 透析前血清 K 値低値 (<3.5 mmol/L) 5.2% 重大な副作用 治験薬との関連事象なし |

文献 8, 9 より作成.

た。治療期間の 8 週間のうち前半の 4 週間を用量調節期間 (非透析日に 1日 1回を SZC 5g から開始し、血液透析 2 日空きの血清 K 値 (透析前値) が 4.0~5.0 mmol/L を達成・維持するよう 1 週間に 1 回増減 (SZC の最高用量は非透析日に 15g, 1日 1回)), 後半の 4 週間は観察期間として一定用量が継続投与された。評価期間中における最大透析間隔後の 4 回中少なくとも 3 回で透析前血清 K 値が 4.0~5.0 mmol/L を維持し、かつレスキュー治療 (K を低下させるための治療介入) を受けなかった患者 (奏功例) の割合を主要評価項目としている。SZC 群での奏功例は全体で 41.2%,

日本人集団では 71.4% であった (プラセボ群では各々 1%, 0%)。両群の透析前後の血清 K 値の推移をみると、SZC 群の評価期間の血清 K 値は透析前 5 mmol/L 前後、透析後 3.5~3.6 mmol/L 前後とプラセボ群と比べて低値を維持し、また、透析前後の K 変動 (ΔK) は少なかった (図 7)。

上記の二つの試験結果は、SZC が透析患者を含む高 K 血症を呈する患者に対し、有効な K 低下作用を示すことを示している (表 3)。比較的早い効果を示していることに関しては (HARMONIZE Global 試験では、試験開始時 5.7 mmol/L から SZC 10g 服用後 2 時間で

表4 高カリウム血症治療薬の比較

| | ポリスチレンスルホン酸ナトリウム | ジルコニウム酸サイクロン酸ナトリウム |
|--------|--|---|
| 作用機序 | 非特異的 Na-K 交換樹脂 | 非ポリマー無機陽イオン交換化合物 (H ⁺ /Na ⁺ と交換の形で K を捕捉) |
| 捕捉カチオン | カリウム, マグネシウム, カルシウム | カリウム |
| 効果発現時間 | 数時間~数日 | 1~6 時間 |
| 効果持続時間 | 6~24 時間 | 不詳 |
| 副作用 | 消化管系イベント ^{†1} 重症副作用消化管系イベント ^{†2} 電解質異常, 浮腫 | 低カリウム血症 浮腫 消化管系イベント ^{†1} |

†1 吐気, 便秘, 下痢

†2 腸管壊死・穿孔

文献 10 より引用, 改変.

5.2 mmol/L), イオン交換作用が従来の K 吸着薬が結腸付近であるのに対し, SZC では消化管全体で行われることが関係しているのかもしれない. SZC は薬剤内のナトリウムイオンと水素イオンを消化管内の K イオンと選択的に交換しているため, 浮腫, 低 K 血症の副作用がわずかながら見られているが, 重炭酸イオンの低下は見られていない. また, 便秘, 下痢, 吐気の消化器症状もわずかにみられているが, 腸管壊死や穿孔といった重篤な副作用は報告されていない (表 4)¹⁰⁾.

(3) SZC への期待

CKD 診療ガイドライン 2018 では, CKD の管理として, 糖尿病 (diabetes mellitus; DM) 合併 CKD 患者および蛋白尿を伴う DM 非合併 CKD 患者にはアンジオテンシン変換酵素阻害薬と ARB が推奨されている. 急性・慢性心不全診療ガイドライン 2017 年改訂版では, HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction) における治療薬として, アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB, β 遮断薬, ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬がいずれも推奨クラス I で推奨されている.

これらの薬剤は高 K 血症をきたしやすく, 継続投与が困難になっている現状も報告されている³⁾. 一方, SZC などの新規の高 K 血症治療薬を用いることで, これらの CKD, 心不全の治療薬として推奨されている RAAS 阻害薬の継続投与が可能となることも報告されてきている¹¹⁾. 今後の CKD や心不全の管理において, SZC が有用な薬剤となることが期待される.

おわりに

日常診療において, 高 K 血症は透析患者ばかりでなく, 保存期 CKD 患者の管理として重要な問題である. 本年, 45 年ぶりに新規 K 吸着薬 SZC がわが国でも承認され, 日常診療でも使用可能となった. 従来の K 吸着薬と比べ, アドヒアランスの向上が期待される薬剤であり, CKD 診療において重要な RAAS 阻害薬の継続治療にも期待できる可能性がある. さらなる臨床データの蓄積を期待したい.

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

文 献

- Palmer BF, Colbert G, Clegg DJ : Potassium homeostasis, chronic kidney disease, and the plant-enriched diets. *Kidney* 2020; 1 : 65-71.
- Nilsson E, Gasparini A, Ärnlöv AJ, et al. : Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large health-care system. *Int J Cardiol* 2017; 245 : 277-284.
- Kashihara N, Kohsaka S, Kanda E, et al. : Hyperkalemia in real-world patients under continuous medical care in Japan. *Kidney Int Rep* 2019; 4 : 1248-1260.
- Collins AJ, Pitt B, Reaven N, et al. : Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes. *Am J Nephrol* 2017; 46 : 213-221.
- Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, et al. : Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69 : 2268-2273.
- Blumberg A, Roser HW, Zehnder C, et al. : Plasma potassium in patients with terminal renal failure during and after haemodialysis; relationship with dialytic potassium removal and

- total body potassium. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 : 1629-1634.
- 7) Stavros F, Stavros F, Yang A, et al. : Characterization of structure and function of ZS-9, a K⁺ selective ion trap. *PLoS One* 2014; 9 : e114686.
- 8) Zannad F, Hsu BG, Maeda Y, et al. : Efficacy and safety of sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalaemia : the randomized, placebo-controlled HARMONIZE-Global study. *ESC Heart Fail* 2020; 7 : 54-64.
- 9) Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, et al. : A Phase 3b, randomized, double-blind, placebo-controlled study of sodium zirconium cyclosilicate for reducing the incidence of predialysis hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30 : 1723-1733.
- 10) Bridgeman MB, Shah M, Foote E : Potassium-lowering agents for the treatment of nonemergent hyperkalemia : pharmacology, dosing and comparative efficacy. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34 (Suppl 3) : iii45-iii50.
- 11) Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola, et al. : Sodium zirconium cyclosilicate among individuals with hyperkalemia : A 12-month phase 3 study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14 : 798-809.