

原 著

大量カリウム塩投与と血中カリウムイオン濃度のファーマコカインेटィクス

中川美穂* 田中義文* 橋本 悟*
藤原昭宏* 平田 誉* 宮崎正夫*

要 旨

大量カリウム塩の誤投与により心停止に至った2症例を経験した。この2症例の血清カリウム値の実際の変化と、従来の Sterns らの提唱する2コンパートメントモデル¹⁾(細胞外液と細胞内液)および我々の提唱する3コンパートメントモデル²⁾(血漿、間質血管周囲自由層、間質ゲル層)の二つのモデルによるシミュレーション結果を比較した。カリウム急速負荷による心停止後の血清カリウム濃度の変化は3コンパートメントモデルでより正確に予測できた。すなわち急速投与されたカリウムは速やかに間質血管周囲自由層へ拡散し血清カリウムイオン濃度は急速に低下すること、また細胞内へのカリウムイオンの移行は急性期には僅かであり、カリウムイオンの血中からの消退にはほとんど関与しないことが示された。

はじめに

開心術症例ではしばしば血清カリウム値が変動しその補正が必要となる。投与されたカリウムの血清濃度は心筋保護液の投与、利尿剤の投与によるカリウムの尿中への排泄など種々の要因によって修飾されるため、モデルを使ったカリウム値変動のシミュレーションは難しいと言われている。Sterns らはカリウム負荷後の血清カリウム値変化を腎不全患者について研究し、細胞内液と細胞

外液からなる2コンパートメントモデルによって解析可能としている。本研究では大量カリウム塩投与により心停止をきたした2症例を対象として、Sterns らのモデル及び我々の考案した新しいシミュレーションモデルによる解析を行いその比較を行ったので報告する。

方 法

1. 症例呈示

症例1:13ヶ月の女兒。体重 6.2 kg。心房中隔欠損症。体外循環離脱直前から 0.6 mEq/kg/hr の速度で KCl 負荷を行った。ところが手術終了直前に 4.62 mEq のカリウムが誤って一度に投与されたため心質細動となり心停止に至った。すぐに再開胸し心マッサージ、DC カウンターショック、アドレナリン、炭酸水素ナトリウム、フロセミドの投与などを行い5分後に洞調律に回復した。血清カリウム値は心停止直前 3.3 mEq/l、心停止後8分で9.5、18分後で6.2、32分後で4.3 mEq/l であった。なお尿排泄は心停止後10分まで認められなかったが、その後20分の間に 110 ml 排泄された。

症例2:7才の男児。体重 18.5 kg。心房中隔欠損症。開胸操作中より GIK 投与を行ったが開始後15分で心房粗動を経て心停止となった。この間、15分間で 10 mEq のカリウムが投与されていた。直ちに開胸心マッサージを行い約40分で蘇生に成功した。血清カリウム値は GIK 投与前 4.65 mEq/l、心停止後13分で8.98、28分で6.98、

*京都府立医科大学麻酔学教室

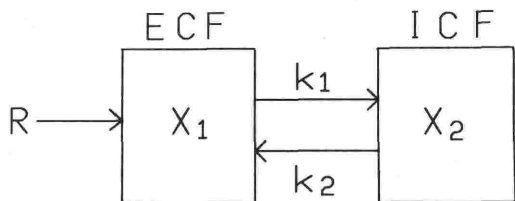


図1 Sterns らの2コンパートメントモデル

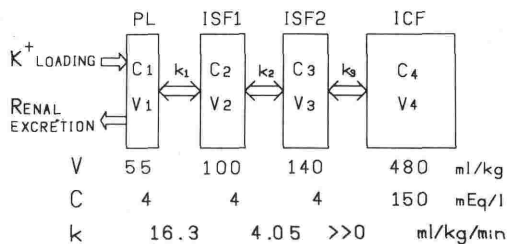


図2 3コンパートメントモデル

48分で 4.41 mEq/l であった。なおこの間の尿排泄はなかった。

2. シミュレーションモデル

① Sterns の2コンパートメントモデル

体液を図1に示すように細胞内液と外液との2つのコンパートメントに分割し各々に含まれるカリウム量をそれぞれ X_1 , X_2 とする。細胞外液に移行したカリウムはすみやかにコンパートメント内に均一に拡散する。細胞外液と内液の間のカリウムの移動は拡散によるものである。単位時間当りの各々のコンパートメントへのカリウムの移行量は次式で表される。

$$dX_1/dt = k_2 X_2 - k_1 X_1 + R$$

$$dX_2/dt = k_1 X_1 - k_2 X_2$$

ただし

X_1 : 細胞外液中のカリウム量

X_2 : 細胞内液中のカリウム量

k_1 : 細胞外液から内液へのカリウムの移行係数

k_2 : 細胞内液から外液へのカリウムの移行係数

R : 投与されたカリウム量

平衡状態において

$$k_1 X_1 = k_2 X_2$$

と仮定するため平衡状態における X_2 は

$$X_2 = k_1 X_1 / k_2$$

と定義される。

シミュレーションプログラムは Gauss の積分法を用いて Turbo-Pascal で行った。細胞外液量は体重の20%、細胞内液量は体重の60%とした。移行係数は k_1 , k_2 は Sterns らが測定した値、 $k_1 = 0.3$, $k_2 = 0.1/min$ を用いた。

② 3コンパートメントモデル

体液は図2に示すように4つのコンパートメント、すなわち血漿、間質血管周囲自由層、間質ゲル層、細胞内液からなるとする。隣合う2つのコンパートメント間で、カリウムはその濃度勾配に

したがって移動すると考えると単位時間当りの移動量は移行係数 k と濃度差の積となる。ただし各コンパートメントに移動したカリウムは瞬時にしてそのコンパートメント内に均一に拡散すると仮定した。また細胞内へのカリウムの移動は他のコンパートメント間にくらべると無視できるほど遅いと考え、血漿、間質血管周囲自由層、間質ゲル層のみからなる3コンパートメントモデルとすると次式が成り立つ²⁾。

$$\frac{V_1 \cdot dC_1}{dt} = -k_1 \cdot (C_1 - C_2)$$

$$\frac{V_2 \cdot dC_2}{dt} = -k_2 \cdot (C_2 - C_3) + k_1 \cdot (C_1 - C_2)$$

$$\frac{V_3 \cdot dC_3}{dt} = -k_2 \cdot (C_2 - C_3)$$

ただし

V_1 : 血漿量

V_2 : 間質血管周囲層の体積

V_3 : 間質ゲル層の体積

C_1 : 血漿カリウム濃度

C_2 : 間質血管周囲層カリウム濃度

C_3 : 間質ゲル層カリウム濃度

k_1 : 血漿・間質血管周囲層間の移行係数

k_2 : 間質血管周囲層・間質ゲル層間の移行係数

症例はいずれも幼児であることを考慮し、血漿量を55、間質血管周囲層の体積を100、間質ゲル層の体積を140、細胞内液量を 480 ml/kg とした。移行係数 k の値は正常の循環動態で測定したナトリウムの透過係数をもちいた。またこれらの移行係数 k は毛細血管における溶質の透過係数を現しているため心拍出量に比例すると考えた。

シミュレーションプログラムは Gauss の積分法を用いて Turbo-Pascal で計算した。

心停止時あるいは心機能悪化時の心拍出量の低下を考慮し血漿・間質血管周囲層間の移行係数を様々に変化させシミュレーションした。心停止直

後は尿排泄が一時的に停止するとしてカリウムの尿中排泄を無視した。

次に症例1においては尿データが存在するため尿中へのカリウム排泄を考慮した。すなわち、心停止後10分から30分までの尿排泄速度を一定と仮定し、尿中カリウム濃度をその時点における血清濃度と等張、その2倍～5倍として血清カリウム濃度のシミュレーションを行った。

結 果

1) 症例1および2の Sterns の2コンパートメントモデルによる解析の結果を図3に示す。

症例1 (図3上図) では投与直後の血清カリウムの上昇を説明しえずその値は 6 mEq/l と実測値を大きく下回っている。またその後の血清カリウム値の低下も非常にゆっくりであり実際のデータとかけ離れている。症例2 (図3下図) においても同様で、15分で 10 mEq のカリウムを投与しても血清カリウム値はほとんど変わらないと予測

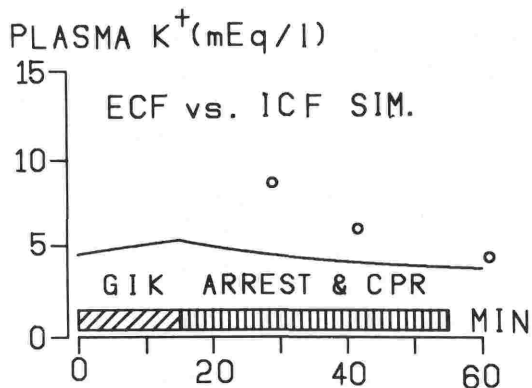
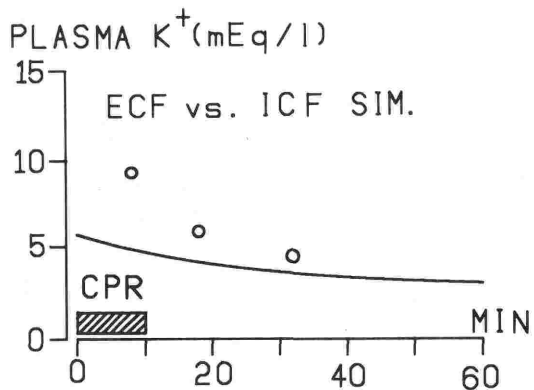


図3 2コンパートメントモデルによる症例1および2のシミュレーション
上図; 症例1
下図; 症例2

しており心停止直前でも 6 mEq/l 程度にしか上昇していない。

2) 症例1及び2の3コンパートメントモデルによる解析。

症例1のシミュレーションを図4上図に示す。心拍出量が正常と考えた場合、血清カリウム値は非常に早い速度で低下し、尿排泄が全くなくても心停止後8分の時の値はおよそ 8 mEq/l となり、ほぼ30分でプラトー値に達する。心拍出量が変化すると血清カリウム値の低下速度は変わるがプラトー値は変わらない。心拍出量が正常の1/2と仮定したときの8分後の血清カリウム値は約 9 mEq/l で、この値は実測値とほぼ同じとなった。

そこで心停止後の心拍出量を正常の1/2と仮定し、さらに尿排泄も考慮してシミュレートすると図4下図の通りとなった。尿中カリウム値が血清値の2倍としたときのカリウム消退曲線は実測値とほぼ一致した。

症例2のシミュレーションを図5に示す。心拍

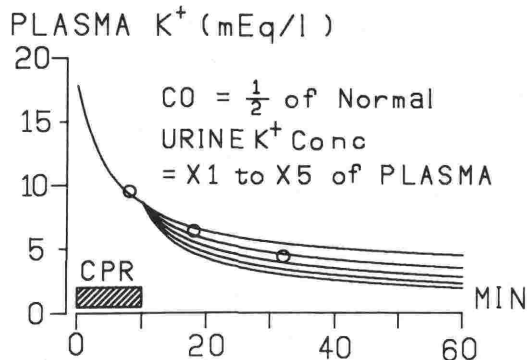
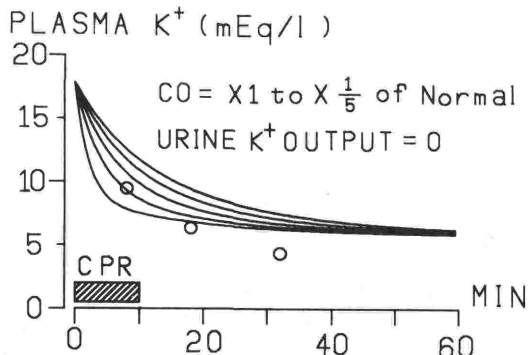


図4 3コンパートメントモデルによる症例1のシミュレーション

上図; 心拍出量正常 (最も下の曲線) ~ 正常の1/5 (最も上の曲線)

下図; 心拍出量1/2と仮定、尿中カリウム濃度血清の1~5倍と仮定

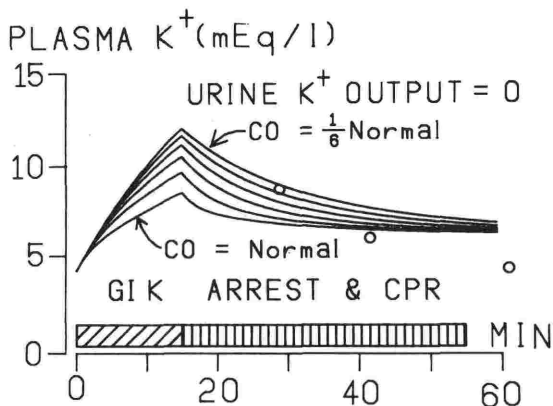


図5 3コンパートメントモデルによる症例2のシミュレーション、心拍量正常(最も下の曲線)～正常の1/6(最も上の曲線)

出量が正常とした場合血清カリウム値はそれほど上昇せず心停止直前で 8.5 mEq/l にしかならない。これは心停止後13分の実測値 8.98 mEq/l より低い。一方、心拍量を正常の1/6と仮定した場合、13分後のカリウム値は約 9 mEq/l 、28分後で 7.5 、48分後 6.5 mEq/l で、13分後の値は他の心拍量の時に比べて実測値に最も近い値となった。

考 察

Sterns らの2コンパートメントモデルでは投与したカリウムが、まず細胞外液全体に拡散すると仮定するため投与直後の血清カリウムの高値及びその後の血清カリウム値の速やかな低下の説明をつけにくい。その点、我々が今回提示した3コンパートメントモデルでは最初にカリウムが拡散するコンパートメントを血漿という、より小さなコンパートメントに求めているため投与直後の血清カリウムの高値が説明できる。また3コンパートメントモデルでは、その後の血清カリウム値の速やかな低下を、いったん血漿中に広がったカリウムがその後さらに間質血管周囲自由層、間質ゲル層に拡散するためとしているため、血清カリウム値の速やかな低下の説明も可能である。血漿から間質への拡散量を決定する因子の一つは血清と間質のカリウム濃度の差である。症例1ではカリウムが bolus で投与されたため間質のカリウム濃度が低く投与後のカリウム濃度は速やかに低下したが、症例2では持続投与により間質カリウム濃

度がすでにかかなり上昇していたため投与中止後のカリウム濃度の低下は1に比較すると遅かったと考えられる。

血漿・間質血管周囲自由層間の移行係数も血漿より間質へのカリウム拡散量に影響する。この移行係数は心拍出量に比例する³⁾。各々の症例で心拍出量のかんりの低下が予想され、症例1では心拍出量1/2のときのシミュレーションが、症例2では心拍出量1/6のときが最も実測値に近かった。

カリウムの細胞内への移行も考慮する必要があるが、それを調節するのはカリウムの上昇によるインスリンの上昇、さらにそれによる Na-K ポンプを介する細胞内へのカリウム移行であるといわれている。しかし、その移行にはかなりの時間を要するといわれている⁴⁾。また、3コンパートメントモデルでシミュレートした結果と実測値がよく一致するという事実から、カリウム大量投与後早い時期に於けるカリウムの細胞内への移行は間質への移行量に比べて無視できるほど微量であることが考えられる。Sterns らのモデルが彼らの報告の中で実測値とよく合致した理由は彼らが腎不全患者を対象とし比較的ゆっくりしたカリウムの変動をみたため細胞内外でのカリウムの移行だけで説明がついたものと思われる。しかしながら今回のような急速投与の場合は当てはまらないことが判明した。

以上の事実より、大量カリウム塩投与後の血清カリウム値の速やかな低下は主にカリウムの間質への移行によるものであり、カリウムの間質への移行量は血漿と間質のカリウム濃度差によって決定されるため、間質のカリウム濃度が十分低ければ間質へのカリウムの拡散により血清カリウム濃度は低下することが明らかになった。

ま と め

- 1) 大量カリウム塩投与により心停止に至った2症例を経験した。
- 2) これらの症例における血清カリウムのファーマコカインेटィクスは我々の提唱する修正3コンパートメントモデルによって解析可能であった。

参 考 文 献

- 1) Sterns, R. H., Feig, P. U., Pring, M., et al.: Disposition of intravenous potassium in anuric

- man: A kinetic analysis. *Kidney Int.* 15:651-660, 1979.
- 2) 田中義文, 橋本 悟, 重見研司: ^{22}Na と ^{125}I Iothalamate の同時測定による間質液の水分移行過程. *循環制御* 9:195-200, 1988.
- 3) Renkin, E. M.; Some consequences of capillary permeability to macromolecules: starling's hypothesis reconsidered. *Am. J. Physiol.* 250:H706-H710, 1986.
- 4) DeFronzo, R. A. et al.: Influence of basal insulin and glucagon secretion on potassium and sodium metabolism, *J. Clin Invest.* 61:472-479, 1978.

Pharmacokinetics of plasma potassium after the administration of large amount of potassium chloride

Miho Nakagawa, Yoshifumi Tanaka, Satoru Hashimoto
Akihiro Fujiwara, Takashi Hirata and Masao Miyazaki

Department of Anesthesiology, Kyoto Prefectural University of Medicine,
465 Kajii-cho, kawaramachi-Hirokoji, kamigyō-ku, Kyoto 602

We experienced two cases of cardiac arrest caused by the administration of large amount of potassium chloride.

Changes of plasma potassium concentration after the cardiac arrest were analyzed with two simulation models. One is two-compartment kinetic model (extracellular fluid and intracellular fluid) proposed by Sterns et al. in 1979, and the other is our three-compartment kinetic model (plasma, interstitial perivascular free fluid space

and interstitial non-mobil fluid space).

The result of this study showed that the changes in plasma potassium concentration were successfully analyzed with the three-compartment kinetic model. The diffusion of infused potassium ion to the interstitial fluid caused rapid decrease of plasma potassium concentration. Cellular uptake of the potassium ion, at the early stage, was less and had little influence on the changes of plasma potassium concentration.