

低マグネシウム血症により治療抵抗性の低カリウム血症および低カルシウム血症を呈した短腸症候群の 1 例

佐藤有紀 米倉由利子 塚本達雄 垣田浩子
立石 悠 古宮俊幸 米本智美 武曾恵理

A case of hypomagnesemia linked to refractory hypokalemia and hypocalcemia with short bowel syndrome

Yuki SATO, Yuriko YONEKURA, Tatsuo TSUKAMOTO, Hiroko KAKITA,
Yuh TATEISHI, Toshiyuki KOMIYA, Satomi YONEMOTO, and Eri MUSO

Division of Nephrology and Dialysis, Kitano Hospital, The Tazuke Kofukai Medical Research Institute, Osaka, Japan

要 旨

短腸症候群による低マグネシウム(Mg)血症を背景に治療抵抗性の著明な低カリウム(K)血症および低カルシウム(Ca)血症を呈した 1 例を報告する。症例は 59 歳女性、2 年前に直腸癌にて腹会陰式直腸切断術・人工肛門造設術が施行された。1 年前絞扼性イレウスにて小腸広汎切除術を余儀なくされ、以後慢性的に下痢が続いていたが腎機能異常は指摘されていなかった。3 週間程前から全身倦怠感およびテタニーを主訴に前医受診し、Hb 7.6 g/dL, K 2.5 mEq/L, Ca 4.3 mg/dL, Cr 3.35 mg/dL であることが判明し、K および Ca を含む輸液療法を行われるも改善得られず、転院となった。低 K 血症(3.3 mEq/L)および低 Ca 血症(補正 Ca 4.6 mg/dL)は持続しており、低マグネシウム(Mg)血症(0.4 mg/dL)も合併していたことから、従来の K および Ca に加え Mg 補充も含めた輸液療法を施行したところ、速やかに電解質異常は改善し症状も軽減された。Mg 欠乏は、慢性的下痢による腸管からの吸収障害あるいは薬剤などの関与する腎での再吸収障害により引き起こされる。Mg は低 Ca 血症時の副甲状腺ホルモン分泌に必須であり、腎での K チャネル活性を抑制して尿中への K 喪失を低下させることが知られている。このため低 K 血症および低 Ca 血症を併発する場合には、Mg 補充をすることによりこれら電解質異常が本症例のように連鎖的に改善することが知られており、短腸症候群におけるこれら病態生理に関して文献的考察を加え報告する。

We report a case of a 59-year old Japanese woman with short bowel syndrome, whose hypokalemia and hypocalcemia were successfully treated with magnesium(Mg) supplementation. Two years previously, she underwent Mile's operation for advanced rectal cancer, which could have been the cause of subsequent extensive resection of the small intestine by strangulation. After serial resection, she gradually developed chronic diarrhea and anorexia. Three weeks before admission, she developed general fatigue and tetany, and was hospitalized at another hospital. On admission, her serum K and Ca were 2.5 mEq/L and 4.3 mg/dL, respectively, hence regular fluid therapy containing potassium(K) and calcium(Ca) was provided following admission. However, her hypokalemia and hypocalcemia persisted, and she also displayed renal dysfunction and thereafter was transferred to our department for further evaluation and treatment. Since the laboratory tests revealed severe hypomagnesemia(0.4 mg/dL), we started intravenous Mg supplementation together with fluid therapy containing K and Ca. After the combination therapy, her clinical symptoms and electrolyte disorders were remarkably improved within a week.

As Mg is essential for PTH secretion in response to hypocalcemia and to inhibit the K channel activity that controls urinary K excretion, hypomagnesemia can cause hypocalcemia and hypokalemia, which is refractory to repletion therapy unless Mg is administered. Therefore, for patients who present with signs of Mg deficiency, early and accurate diagnosis of Mg deficiency should be made and corrected.

Jpn J Nephrol 2012 ; 54 : 1197-1202.

Key words : hypomagnesemia, hypocalcemia, hypokalemia, short bowel syndrome

緒 言

短腸症候群は「腸管切除・残存腸管の機能障害のために小腸からの吸収が低下し、標準的な経口あるいは経腸栄養では水分、電解質、主要栄養素、微量元素、およびビタミンなどの必要量が満たされない状態」と定義されている¹⁾。その原因はさまざまであるが、成人では上腸間膜動脈閉塞症やクローン病、広範囲にわたるイレウスに対する小腸大量切除により発症することが多い。

われわれは、絞扼性イレウスにて小腸広汎切除術施行後に短腸症候群となり、絶対的なマグネシウム(Mg)欠乏症を背景として、経静脈的補充療法に対し治療抵抗性の低カリウム(K)血症および低カルシウム(Ca)血症を呈し、Mg 補充により連鎖的に血清 K 値および Ca 値の正常化が得られた貴重な 1 例を経験したので、その病態生理に関して若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者 : 59 歳, 女性

主 訴 : 手足のしびれ, 慢性下痢, 下腿浮腫, 全身倦怠感, 食思不振

既往歴 :

2 年前; 直腸癌(腹会陰式直腸切断術+人工肛門造設術施行後, 放射線化学療法)

1 年 2 カ月前; 直腸癌肝転移に対し肝部分切除

1 年前; 絞扼性イレウスにて小腸広汎切除(回腸末端より口側へ)。

4 カ月前; 急性胆嚢炎にて胆嚢摘出術施行

1 カ月前; 転移性肝腫瘍に対しラジオ波焼灼療法施行

家族歴 : 特記すべき事項なし

現病歴 : 2 年前直腸癌手術時は尿所見異常なく、腎機能正常であった。1 年前絞扼性イレウスにて広汎小腸切除術施行後より慢性下痢を呈していた。入院 3 週間前全身倦怠感を主訴に前医受診, Hb 7.6 g/dL, K 2.5 mEq/L, Ca 4.3 mg/

dL, Cr 3.35 mg/dL など電解質異常を伴う腎機能障害進行があり入院となった。グルコン酸カルシウム, 塩化カリウムを含む輸液療法を 3 週間行うも改善が得られず, 当科へ紹介された。

内服薬 : ①ロペラミド塩酸塩 9 mg 分 3, ②タンニン酸アルブミン 3 g 1 日 3 回毎食後, ③ケイ酸アルミニウム 3 g 1 日 3 回毎食後, ④アスパラギン酸カルシウム 200 mg 9 錠分 3

入院時現症・検査所見 : 身長 161.4 cm, 体重 42.6 kg, BMI 16.4, 血圧 89/57 mmHg, 脈拍 66/分, 体温 36.6°C。SpO₂ 98 % (room air)。意識清明。眼瞼結膜貧血あり。頸部リンパ節・甲状腺触知せず。心音清・心雑音なし, 胸部ラ音なし。腹部平坦・軟。肝脾触知せず。人工肛門あり。両下腿浮腫あり。Chvostek 徴候および Trousseau 徴候陽性。

入院時検査所見 (Table) : 血液生化学検査では低 K 血症 (3.3 mEq/dL) および低 Ca 血症 (補正 Ca 4.6 mg/dL) に加えて著明な低 Mg 血症 (0.4 mg/dL) を伴っており, 血清 Cr 2.84 mg/dL と腎機能障害も遷延していた。蓄尿検査では尿中 K 排泄量は 8.7 mEq/day と絶対量としては低値であったが, FEK 25.3 % と高値であり, レニン・アルドステロン値は正常範囲内であるものの, 尿細管 K 濃度勾配 (transtubular K gradient : TTKG) は 5.6 と低 K 血症の程度を考慮すると高めであることから, 低 K 血症に見合わない尿中 K 喪失があるものと診断した。さらに, 著明な低 Ca 血症にもかかわらず副甲状腺ホルモン (intact PTH : iPTH) は 46 pg/mL と上昇なく, 少ないながらも尿中 Ca 喪失を認めた。また, 25(OH) ビタミン D (6 ng/mL) および 1,25(OH)₂ ビタミン D (2.8 pg/mL) ともに低値であり, 便検査では脂肪便であるため, 吸収不良症候群に基づくビタミン D 欠乏症も低 Ca 血症に関与している可能性が示唆された。尿中 Mg 排泄量 0.7 mg/day と著明に排泄が低下しており, 絶対的欠乏を支持していた。心電図上低電位および T 波の平坦化を認めるも, 洞調律であり QTc 0.402 秒と QT 時間は基準値範囲内であった。

画像所見 : 腎超音波像では両腎サイズともに 10 cm 程

Table. Laboratory findings

Urinalysis		Blood cell count		cCa	4.6 mg/dL
S. G.	1.005	WBC	4,200/ μ L	P	4.9 mg/dL
pH	5.5	RBC	247×10^4 / μ L	Mg	0.4 mg/dL
Protein	(\pm)	Hb	8.5 g/dL		(1.7~2.2 mg/dL)
Occult blood	(-)	Pit	9.3×10^4 / μ L	Fe	170 μ g/dL
Creatinine	0.29 g/day				(70~180 μ g/dL)
Protein	0.22 g/day	Blood chemistry		Ferritin	891 ng/mL
24hCcr	9 mL/min	AST	26 mg/dL		(7~283 ng/mL)
Na	13 mEq/day	ALT	14 mg/dL	HbA1c	4.1 %
FENa	0.9 %	ChE	110 IU/L	iPTH	46 pg/mL
	(1~2 %)	LDH	350 mg/dL		(10~65 pg/mL)
Cl	21 mEq/day	ALP	290 IU/L	25(OH)VD	6 ng/mL
K	8.7 mEq/day	T-Bil	0.4 mg/dL		(9~34 ng/mL)
FE K	25.3 %	T-Cho	100 mg/dL	1,25(OH) ₂ VD	2.8 pg/mL
	(12.5~25 %)	TG	98 mg/dL		(20~60 pg/mL)
TTKG	5.6	Zn	35.0 μ g/dL	PRA	2.3 ng/mL/hr
Ca	2.9 mg/day		(70~120 μ g/dL)		(0.2~2.7 ng/mL/hr)
FE Ca	1.5 %	TP	5.6 g/dL	PAC	125 pg/mL
	(2~4 %)	Alb	3.2 g/dL		(30~159 pg/mL)
Mg	0.7 mg/day	BUN	40.4 mg/dL	Blood gas analysis	
FEMg	2.47 %	Cr	2.84 mg/dL	pH	7.301
	(2~3 %)	UA	8.4 mg/dL	PaO ₂	108.4 Torr
P	164.5 mg/day	Na	138 mEq/L	PaCO ₂	24.8 Torr
FEP	32.3 %	K	3.3 mEq/L	HCO ₃ ⁻	12.0 mmol/L
	(10~20 %)	Cl	114 mEq/L	AG	7.0 mmEq/L
		Ca	3.8 mg/dL		

() : Normal value

度で水腎症および尿路結石は認めないが皮質輝度は軽度上昇しており、表面不整も認めた。

入院後経過(Fig.) : 入院後の血清 K, Ca, Mg および iPTH 値の推移を Fig. に示す。Mg は経口投与では吸収不良が想定されたことより経静脈的に投与する方針とし、前医で補充された量とほぼ同量のグルコン酸カルシウム 1,275 mg/day および KCl 20 mEq/day にコンクライト Mg[®] 20 mg/day を加えた輸液療法を開始し、Ca, K および Mg 値をモニタリングしながら投与量を調節した。血清 Mg は投与直後に一過性上昇傾向を認めたが、補充を中止すると低下した。入院時には低 Ca 血症にもかかわらず iPTH 46 pg/mL と正常範囲を示したが、治療開始 4 日後には iPTH 391 pg/mL と著明に上昇し、その後血清 Ca 値の正常化とともに iPTH も正常化した。K も徐々に改善傾向を認め、その後正常範囲内で維持された。腎機能も輸液にて徐々に改善し最終的に Cr 1.7 mg/dL 程度まで改善した。電解質異常の改善に伴い本人の自覚症状も軽減され、下痢も軟便となったが、長期的な栄養管理に際し静脈栄養を併用する必要性を認めたため、中心静脈ポートを増設したうえで輸液内容

を調整したところ、経口摂取に加えて週 2 回の Mg 含有の高カロリー輸液を行うことで電解質は保持され、栄養状態も改善傾向を認めることが確認された。在宅高カロリー輸液の準備も整った第 34 病日退院となった。

考 察

Mg は主に細胞内に存在し、細胞内代謝の co-factor として ATP と結合し、エネルギー代謝および産生、細胞内情報伝達などで重要な生理機能を有する。Mg は空腸と回腸で吸収され、主に腎臓から尿中へ排泄される。腎での Mg 調節は糸球体濾過と尿細管での再吸収が主体である。全体の 80 % の Mg が糸球体から限外濾過され、その後に 15 % は近位尿細管、70 % が Henle の太い上行脚、15 % が遠位尿細管で再吸収され、最終的に 3~5 % が尿中に排泄されるとされているが、体内の Mg バランスに応じて排泄量は調節される²⁾。正常では腸管から吸収された Mg とほぼ同等量の Mg が尿中に排泄されることで、血中 Mg 濃度は一定の範囲内に制御されている。一般に低 Mg 血症は、血清 Mg 濃

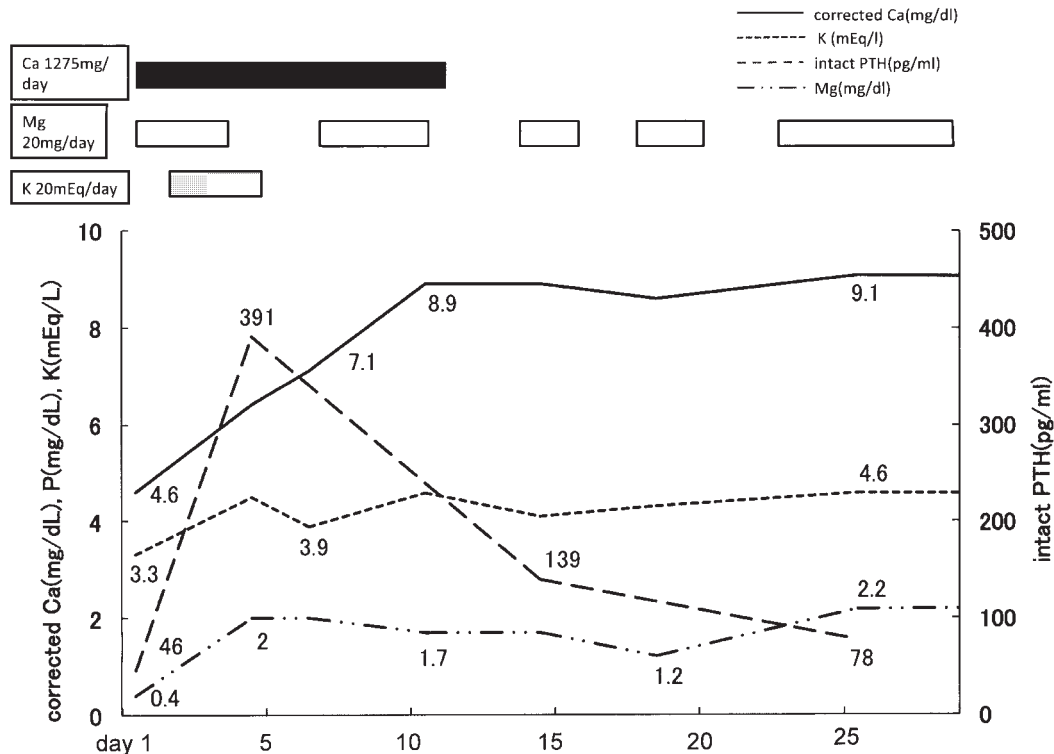


Fig. Clinical course

度が 1.5 mg/dL 以下と定義されており，原因としては，①消化管からの喪失(吸収不良および摂取不足；飢餓，吸収不良症候群など)，②腎からの喪失(ループ利尿薬，アミノグリコシド，シスプラチンなどの薬剤による腎臓での再吸収障害)，③細胞内への移動および組織への沈着，などがあげられる。腎不全時には尿中への Mg 排泄が低下し，高 Mg 血症を呈する可能性があるが，本症例では腎不全にもかかわらず，著明な低 Mg 血症を呈した。Elisaf らは低 Mg 血症症例における尿中 Mg 排泄率(FEMg)を検討し，腎臓外からの Mg 喪失症例では平均 1.4 % (0.5~2.7 %)であったのに対して，腎性 Mg 喪失症例では平均 15 % (4~48 %)であったと報告している³⁾。本症例では FEMg 2.47 % と絶対的な Mg 欠乏を考慮すると，腎臓からの排泄抑制は十分ではないが，小腸広汎切除後のために Mg 吸収部位が減少していること，慢性下痢および脂肪便により消化管から Mg 喪失が起こったこと，などと併せ総合的に判断すると，消化管からの Mg 喪失が低 Mg 血症の主要な要因として考えられた。

小腸疾患症例における低 Mg 血症は古くより報告されている。Booth らは吸収不良症候群 42 例中 15 例で低 Mg 血症を合併していることを報告しており，血清 Mg 濃度と脂肪便(吸収不良)の程度とが相関することを示している⁴⁾。

この原因として，腸管内において Mg と脂肪酸が結合することで適切な Mg 吸収が行われなくなることなどが考えられている。

低 Mg 血症は一般入院患者の 20 % 以上，ICU 患者では 65 % にも達すると報告されているが，日常臨床では測定そのものが行われず，低 Mg 血症が見逃されている場合も多い⁵⁾。また，他の電解質異常と共存している場合も多く，本症例では低 Ca 血症，低 K 血症が認められたが，そのほかにも低 P 血症および低 Na 血症を合併する症例も報告されている⁶⁾。

慢性的な Mg 欠乏を背景とした低 Ca 血症は，Ca 補充のみでは改善せず重篤化する場合があるので注意を要する。この低 Ca 血症を引き起こす機序として，PTH 分泌異常が支持されている。低 Mg 血症の患者に Mg を投与すると急速に PTH が上昇することが報告されており，Mg 欠乏時には PTH 合成は行われているが分泌不全状態に陥っていることが示唆される⁷⁾。PTH の分泌は副甲状腺細胞表面に存在する Ca sensing receptor (CaSR) が直接血清中のイオン化 Ca 濃度を感知し，それをフィードバックすることで行われているが，Mg も CaSR を活性化することが知られており，細胞内 Mg が枯渇した状態では恒常的な CaSR 活性化が起こり，それが PTH 分泌抑制につながると考えられてい

る⁸⁾。また CaSR が活性化した状態では、腎臓における Ca および Mg の再吸収が抑制されることも報告されており^{8,9)}、本症例における FEMg の抑制が軽度であった機序の一端を説明するものと考えられる。そのほかにも臓器の PTH 抵抗性の影響も示唆されており、Mg 欠乏時の低 Ca 血症は複数のメカニズムが関与すると推定される。

一方、Mg 欠乏状態での低 K 血症を呈する機序は、細胞内 Mg がヘンレループ上行脚などに発現する K チャネル (renal outer medullary K⁺ channel : ROMK) の抑制因子として働くため、Mg 欠乏状態ではこの抑制がかからず、集合管での K 分泌が亢進することが報告されている¹⁰⁾。Mg 欠乏時の低 K 血症も Mg が補正されない限り K を補正することは困難であり、こうした状態は“refractory potassium repletion states”と呼ばれている¹¹⁾。しかしながら興味深いことに、Mg 欠乏のみでは必ずしも低 K 血症にはならない。実際、低 Mg 血症で低 K 血症を合併しているのは 40～60%のみと報告されており¹²⁾、小腸および遠位尿細管の Mg チャネルである TRPM6 (transient receptor potential melastatin, subtype 6) の遺伝子異常で発症する二次性低 Ca 血症を伴う家族性低 Mg 血症では、低 Mg 血症を呈するが血清 K および尿中 K 排泄は正常である¹³⁾。低 Mg 血症による低 K 血症が顕在化するかどうかは、アルドステロン上昇あるいは集合管管腔へ至る Na 流量の増加といった付加的な低 K 血症の要因の存在が必要であると推察されている¹⁰⁾。本症例では、輸液にて腎機能の改善を認めたこと、および Mg 補充にて K が正常化したことから、低 Mg 血症による ROMK 活性化に加え、慢性的な腸液喪失から生じる脱水による二次性アルドステロン症が存在していたことが、治療抵抗性の低 K 血症を呈したものと考えられた。

低 Mg 血症の治療は、経静脈あるいは経口による Mg 補充であるが、血清 Mg 濃度は必ずしも体内 Mg 量を反映しないため、Mg 投与量および間隔の設定には注意が必要である。Tong らは、血清 Mg 濃度が正常化しても Mg 欠乏による症状および合併症が存在している場合は Mg 補充を継続すべきであると主張している¹⁴⁾。体内 Mg のうち、血中に存在するのはわずか 1%程度であり、大部分が骨や細胞内に分布しているため体内 Mg 量の正確な評価は難しく、現在のところ簡易で正確な測定方法は存在しない。また、Mg を投与あるいは透析などにより除去した際には、その後の体内での再分布に注意を払うことが重要である。本例では Mg 補充後いったん血清 Mg 濃度は正常化し、その後再度低 Mg 血症を呈したが、これは Mg の血中から組織への再分布を反映したものと考えられた。また腎機能障害の

ある症例に Mg を補充する場合、高 Mg 血症にならぬよう十分注意を払う必要があり、本症例でも血清 Mg をモニタリングしながら追従する形で補充を行った。

近年、上皮細胞成長因子 (epidermal growth factor : EGF) が遠位尿細管での Mg 輸送を司る TRPM6 を活性化する Mg 調節ホルモンであることが報告され¹⁵⁾、実際に、大腸・直腸癌で抗 EGFR (EGF receptor) 抗体であるセツキシマブを投与された症例では腎性 Mg 喪失が認められることが前向き臨床研究にて示されている¹⁶⁾。さらに、日常臨床にて使用頻度の高いプロトンポンプ阻害薬 (PPI) の長期投与による低 Mg 血症の報告も散見されている^{17,18)}。Mg 代謝異常は他の電解質異常と同等に日常臨床において頻繁に生じており、その存在を認識し、化学療法を施行する際や、心不全管理で長期にフロセミドを処方する際など、Mg 欠乏をきたす臨床的背景を有する症例では、積極的に血清 Mg を測定することが治療のうえでも重要であることを強調したい。

結 語

今回われわれは、短腸症候群に起因する低 Mg 血症を背景とした治療抵抗性の低 Ca 血症および低 K 血症を発症した症例に対し、Mg 補充を行うことにより、連鎖的にこれらの電解質異常も是正された 1 例を経験した。低 Mg 血症は他の電解質異常と同等に日常臨床において頻繁に生じており、その存在を認識し、Mg 欠乏をきたす臨床的背景を有する症例では、積極的に血清 Mg を測定することが治療のうえでも重要である。

謝 辞

本論文の要旨は第 40 回日本腎臓学会西部学術大会 (2010 年 10 月) にて発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Scolapio JS, Fleming CR. Short bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 1998 ; 27 : 467-479.
2. Alexander RT, Hoenderop JG, Bindels RJ. Molecular determinants of magnesium homeostasis : insights from human disease. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1451-1458.
3. Elisaf M, Panteli K, Theodorou J, Siamopoulos KC. Fractional excretion of magnesium in normal subjects and in patients with hypomagnesemia. *Magnes Res* 1997 ; 10 : 315-320.
4. Booth CC, Babouris N, Hanna S, Macintyre I. Incidence of

- hypomagnesaemia in intestinal malabsorption. *Br Med J* 1963 ; 2 : 141-144.
5. Noronha JL, Matuschak GM. Magnesium in critical illness : metabolism, assessment, and treatment. *Intensive Care Med* 2002 ; 28 : 667-679.
 6. Skipper A. Refeeding syndrome or refeeding hypophosphatemia : a systematic review of cases. *Nutr Clin Pract* 2012 ; 27 : 34-40.
 7. Mennes P, Rosenbaum R, Martin K, Slatopolsky E. Hypomagnesemia and impaired parathyroid hormone secretion in chronic renal disease. *Ann Intern Med* 1978 ; 88 : 206-209.
 8. Ferre S, Hoenderop JG, Bindels RJ. Sensing mechanisms involved in Ca (2+) and Mg (2+) homeostasis. *Kidney Int* 2012.
 9. Ikari A, Okude C, Sawada H, et al. Activation of a polyvalent cation-sensing receptor decreases magnesium transport via claudin-16. *Biochim Biophys Acta* 2008 ; 1778 : 283-290.
 10. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2649-2652.
 11. Whang R, Flink EB, Dyckner T, Wester PO, Aikawa JK, Ryan MP. Magnesium depletion as a cause of refractory potassium repletion. *Arch Intern Med* 1985 ; 145 : 1686-1689.
 12. Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested vs routine. *JAMA* 1990 ; 263 : 3063-3064.
 13. Walder RY, Landau D, Meyer P, et al. Mutation of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Nat Genet* 2002 ; 31 : 171-174.
 14. Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med* 2005 ; 20 : 3-17.
 15. Groenestegte WM, Thebault S, van der Wijst J, et al. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 2260-2267.
 16. Tejpar S, Piessevaux H, Claes K, et al. Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer : a prospective study. *Lancet Oncol* 2007 ; 8 : 387-394.
 17. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1834-1836.
 18. Regolisti G, Cabassi A, Parenti E, Maggiore U, Fiaccadori E. Severe hypomagnesemia during long-term treatment with a proton pump inhibitor. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 168-174.