

腎臓ネットマニュアル第2弾

低ナトリウム血症の診断と治療 v1.2

執筆：IMS 板橋中央総合病院腎臓内科 塚本雄介（腎臓ネット代表）

近刊「東京医学社：専門医のための水電解質異常症の診断と治療（仮題）」より一部掲載

目次

1. 低 Na 血症の診断アルゴリズム
2. 低 Na 血症の治療

腎臓ネットマニュアルシリーズの使用について：

本原稿は末尾に引用した文献を基に筆者の臨床経験に照らし合わせてまとめたものである。これらの原稿は筆者の東京医学社から近日発刊予定の「専門医のための水電解質異常症の診断と治療（仮題）」からごく一部を診療への一助として公開したもので、あくまで読者の個人的な学習のために使用してほしい。商業的なコピーや一部転載は発刊後に許諾を取って下さい。2018.8.3

1. 低 Na 血症の診断アルゴリズム

低 Na 血症($S_{Na} < 135$ mEq/L)の多くが体液過剰を伴う心不全などの浮腫性疾患、または体液変化を伴わない SIADH だが、利尿薬も含めて体液減少を伴う Na 喪失性も鑑別する必要がある。というのはそれぞれ補正方法が異なるからで、特に Na 喪失を伴う病態に急速に生食を付加すると脱髄症候群の危険があり、また SIADH とすれば生食投与で却って悪化してしまう。とくに緊急かつ緩徐(< 8 mEq/L/24 時間)に補正しなければならぬのは、急性に進行した低 Na 血症($S_{Na} < 120$ mEq/L)で、意識障害などの症状を呈する場合である。以下のアルゴリズムで診断を行う。

【Step 1】偽性低 Na 血症の除外

まず正しい意味での低 Na 血症であるかを知るために低張性であるかを確認する(血漿浸透圧 $Posm < 280$ mOsm/L)。Posm が低くなく高脂血症、異常蛋白の存在(骨髄腫、他)がある場合は測定上の偽性低 Na 血症の可能性が高いのでそれを補正した測定系で依頼する。そして浸透圧は必ずしも張力と等しいとは限らないので、無効浸透圧物質の多い高窒素血症の場合は

以下の式で $Posm$ を、また高血糖では見かけの血清 Na 濃度(S_{Na})は低く出るので補正する。

- BUN が高い時の補正 $Posm$ (有効血漿浸透圧)は;

$$\text{補正 } Posm \text{ (mOsm/L)} = \text{測定 } Posm - \text{BUN(mg/dL)} / 2.8$$

- 血糖値が高い時の補正 $Posm$ は;

$$\text{補正 } Posm \text{ (mOsm/L)} = 2 \times S_{Ni} + BS \text{ (mg/dL)} / 18$$

- 血糖値が高い時の補正 Na 濃度は、

$$\text{補正 Na 濃度 (mEq/L)} = [1.6 \times BS \text{ (mg/dL)} - 100] / 100 + S_{Ni} \text{ (S}_{Ni}: \text{測定 Na 濃度(mEq/L))}$$

【Step 2】尿中 Na 排泄量 (U_{Na} (mEq/L)) と体液量増減で大まかな鑑別診断を行う。(Table 1)

体液量は SIADH 単独では減少することがなく、減少している場合は水・NaCl の体外への喪失(腎性または腎外性)を考え、増加していて浮腫や胸水、腹水を伴う場合は心不全、腎不全、肝硬変の可能性が高い。利尿薬の連用や常習嘔吐などは初期であれば尿中 Na^+

体液量		U_{Na} (mEq/L)	疾患
減少	腎性 Na 喪失	>20	最近のループ/サイアザイド利尿薬投与、Na 喪失性腎症 (Bartter/Gitelman 症候群、Fanconi 症候群、dRTA、薬剤性、高 Ca 血症、低 K 血症、低 Mg 血症)、アルドステロン作用欠乏、一次性副腎不全、脳性 Na 喪失症候群(くも膜下出血他)、浸透圧利尿、異所性 ANP 分泌(肺小細胞癌)
	腎外性 Na 喪失	<20	火傷、消化管性喪失(急性膵炎、腹膜炎、閉塞性イレウス)、失血
過剰		>20	末期腎不全
		<20	循環不全(心不全)、肝硬変、ネフローゼ
変化(一)		>20~30	SIADH、重症甲状腺機能低下症、二次性副腎不全(体液減少の場合は一次性副腎不全)
		<20	塩類摂取不足+多飲(精神的多飲症、ビール多飲、アルコール依存症)

は増加しているが、慢性化して Na 欠乏に陥っていると必ずしも尿中 Na⁺、Cl⁻、K⁺の増加がないことに注意する。ただし、体液量の変化はあくまで相対的な指標と考える。

【Step 3-1】体液量に変化がなく乏尿を伴わない場合。

- 1) Uosm と UNa の組み合わせで SIADH 以外の鑑別を行う。

体液変化がなく乏尿を伴わない低 Na 血症は SIADH の他にも精神的多飲症やアルコール依存症などの鑑別が必要である。腎の濃縮希釈能に異常がなければ低 Na 血症では Uosm は 100mOsm/L 以下になる。このため、精神的多飲症、C 型 SIADH の Rest Osmostat (水分負荷時のみ)、利尿薬依存症などでは Uosm < 100mOsm/L となり、SIADH では Uosm > 100 mOsm/L となる。ただし SIADH では腎における Na 排泄調節には異常がないので、塩分摂取量が低いか欠乏している場合は UNa < 20 mEq/L にもなる。

- 2) SIADH を診断する。

診断基準を参考にして確定診断をしていく。必須なのは、Posm < 270 mOsm/L であって、かつ Uosm > 100 mOsm/L (C 型で水分負荷時を除く) であること、そして低 Na であるにも関わらず不適切に尿中 Na 排泄が保たれている (通常は UNa > 30 mEq/L) ことにある。等体液量は有名だが、以下に述べるように体液減少を合併することもある。血漿 ADH 濃度が低浸透圧なのに抑制されていない (正常上限以上である必要はない) ことが診断を確かにする。

- 3) SIADH 類似症候群を除外する。

(ア) 重症甲状腺機能低下症：甲状腺機能低下症は上記の SIADH の基準を満たす低 Na 血症の原因となりうるが、その機序はよくわかっていない。しかしながら、直接的な原因となるのは粘液水腫などの重症例に限られると考えられる。

高齢の入院患者に甲状腺機能低下症が多く認められるので甲状腺機能低下だけで SIADH を除外しない。

- (イ) 二次性副腎不全：ACTH 低下による二次性副腎不全も SIADH の基準を満たすことが多い。一方、一次性副腎不全による低 Na 血症は体液減少を伴う。

【Step 3-2】体液量が低下している場合。

SIADH でも Na 喪失による体液量減少が起きていることがある。

- 1) 乏尿を伴う場合には FENa (%) と FEUN (%) を測定する (Table 2)。

SIADH 単独では乏尿が伴わないが、SIADH の存在下でも体液減少や Na 摂取不足が合併している病態も多く存在する。これらを鑑別するのに FENa (%) と

Table 2: SIADH (非乏尿性、乏尿性) と体液減少性低 Na 血症の鑑別方法		
	FENa (%)	FEUN (%)
それぞれの意義	適切な Na 排泄量見る	EABV 低下を否定する
非乏尿 SIADH の場合	>0.5	>55
乏尿性 SIADH (UCr/PCr 比 >140)	>0.15	>45
EABV 減少を伴う低 Na 血症	<1.0	<35
(Ref. Decaux G, Musch W. Clinical Laboratory Evaluation of the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. Clin J Am Soc Nephrol 3: 1175, 2008)		

FEUN (%)の測定が有用である。脱水(有効循環血液量 EABV 低下)があると近位尿細管での尿素再吸収が増加するため FEUN は低下する。FEUN < 35%の場合は SIADH ではなく EABV 減少を伴う低 Na 血症を強く疑う。加えて尿中 Na 排泄量は Na 摂取量にも依存して増えるので UNa > 30 mEq/L (SIADH の診断基準) でない場合も FENa を計算して確認する。EABV 減少を伴う SIADH では通常の SIADH より尿中 Na は排泄量が少ない。

- 2) SIADH と Na 喪失症の鑑別が困難な場合は 2L 生食負荷試験を行う。(Table 3)

FEUN > 55% + FENa > 0.5% であっても診断が難しく、緊急性がない場合は生理食塩水を 24 時間かけて 2L 点滴静注し、SNa と FENa を測定することで鑑別する。この場合頻回の採血で急激な SNa の上昇に十分注意する。もし 6 時間以内に SNa 上昇 > 3 mEq/L

Table 3. 2L 生食水負荷試験による鑑別診断		
生食水負荷試験による反応	SNa 上昇 > 5 mEq/L	FENa 上昇 > 0.5%
SIADH	ない type B では増加することあり type A では低下する。	急速な上昇あり
Na 喪失性	あり (増加しない場合もある)	やや上昇程度 < 0.5%/24 時間後)
Na 喪失 + SIADH	あり	上昇する

Ref. Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. Am J Med 2006;119: Suppl 1:S36-S42.

になればその時点で評価する。この結果 SNa が低下すれば SIADH である。

【Step 4】原因診断を確定する。

- 1) 薬剤性低 Na 血症は意外に多いのでそれを否定する (Table 6)。

特に SSRI の服用はセロトニンにより ADH 分泌が直接刺激され起き、投与開始後 2-3 週間で起きることが多く、高齢者で起きやすい。

- 2) 血清 K 値および酸塩基異常をともなう低 Na 血症の鑑別診断。

SIADH とは異なり血清 K 異常を伴う場合は代謝性アルカローシスかアシドーシスを示すので診断は容易である。代謝性アルカローシスでは低 K 血症を起こすが、代謝性アシドーシスでは水 Na 喪失を伴う病態では血清 K 濃度は低下し、ミネラルコルチコイドの作用低下を伴う場合は血清 K 濃度が増加する。

2. 低Na血症の治療

【Step 1】浸透圧性脱髄症候群(ODS)のハイリスク患者を予測する。

SIADH ではなく生食の投与で急速に血清 Na が上昇し、中心部橋脱髄症を起こすリスクの高い疾患を鑑別する。

- ビール多飲に見られるような、低タンパク、低塩分に加え大量の水分をとる栄養不良状態で起きる場合では、長期にわたる低 Na 血症が疑われ、生食による急速な補正は脱髄症候群のリスクが高い。利尿薬依存症ではこうした栄養不良が同時に見られることが多く、同様に高いリスクを有している。

- ADH 分泌の原因が除かれて間もなくは尿が希釈された状態になっており、ここに生食を投与すると急速に SNa が上昇することがある。補正前の SNa < 120 mEq/L では脱髄症候群になるリスクが高い。(例：薬剤性 SIADH の原因となっている薬剤の中止、副腎不全に対するステロイド補充、手術による原因除去、など)

【Step 2】補正を緊急で行う必要があるかを判断する。

SNa < 120 (125) mEq/L であり症状がある場合は緊急性がある。

【Step 3】補正を開始する。

低 Na 血症の補正にはコンセンサスがないが、これまでの文献で以下にほぼ集約される。症状の有無で以下のように緊急性をトリアージする。逆に症状がなければ急ぐ必要はなくなるべく緩徐に補正する (Δ SNa < 8 mEq/L/24 時間)。

A. 緊急時の補正法 (ER/ICU での方法) :

SNa < 120 mEq/L で症状がある場合。

- 1) 脳圧亢進症状がある場合：3%NaCl を 100ml 静注し、SNa を 2~3mEq/L 上昇させる。それで意識状態の回復、またはけいれんの消失がなければ、30 分間隔でそれを 3 回まで繰り返す。それでも症状が改善しない場合は他の原因を考える。数時間以内に SNa を 4~6mEq/L あげたのちは急速補正を停止し、24 時間以内に 8mEq/L を超えないように以下の方法で補正を継続する。
- 2) 溢水がなく脳圧亢進症状がない場合：SNa < 120 mEq/L で軽度の症状が見られる場合：3%NaCl を 15~30 mL/時間で静注する。これによって水利尿が起きさらに体液減少が想定される場合は、デスマプレシン (dDAVP) を 8 時間毎に 1~2 μ g 皮下注もしくは静注する。

B. 緊急性がない場合または緊急時を脱したのちの

補正法。

- 1) 体液減少 (-) + 溢水 (-) :

SIADH と考えられ SNa > 120 mEq/L で無症状な場合は飲水制限を施行する。

SIADH は水負荷試験による ADH の分泌様式により 4 型に分類されるが、それにより必要な飲水制限量が異なる。病型の分類のための水負荷試験は有害な場合が多く、 $\text{CH}_2\text{O}(e)$ および Uosm により飲水制限の程度を推定することが可能である (Table 4)。

(UNa+UK)/SNa	Uosm	飲水制限量
>1	>600 mOsm/L	<500 mL/日
=1	300~500 mOsm/L	500~700 mL/日
<1	<300 mOsm/L	<1000 mL/日

UNa：尿中 Na 濃度 mEq/L、UK：尿中 K 濃度 mEq/L、SNa：血清 Na 濃度 mEq/L

Ref) Ellison DH, Berl T. N Engl J Med 2007;356:2064

- 2) 体液減少? + 溢水 (-) :

体液減少またはそれとの鑑別が難しく、脱髄症候群のリスクが低い場合は、2L 生食負荷を 24 時間で行い診断的治療を行う。SIADH であれば SNa は不変もしくは減少し、Na 喪失であれば増加する。

- 3) 溢水 (+) :

3%NaCl 1~2 mL/Kg 体重/時間で点滴静注を開始し、フロセミド 20mg を静注する。毎時間 SNa をチェックして SNa 上昇が 2mEq/L/時

間になるよう速度を調節し症状が改善したところで中止する。24 時間以内に 8mEq/L を超えないように注意。

4) 体液減少 (+) :

補正する場合は、輸液中 Na⁺濃度により以下の計算式を用いて ΔSNa を 5mEq/L/24 時間を目指して投与する。(この式は高 Na 血症にも使用でき、輸液剤を選択して iOS アプリの MedCalX で自動計算できる)

<1Lの輸液により予想される血清 Na 変化量>

- $\Delta Na \text{ (mEq/L)}/1L \text{ 輸液} = [\text{輸液中 Na}^+ \text{濃度} - SNa_i] / [TBW + 1]$
- $\Delta Na \text{ (mEq/L)}/1L \text{ 輸液} = [\text{輸液中}(\text{Na}^+ \text{濃度} + \text{K}^+ \text{濃度}) - SNa_i] / [TBW + 1]$

SNa_i:補正前の血清 Na 濃度、TBW (総体液量) =
男性 : 0.6X 体重、女性 : 0.5X 体重 ; 高齢または重症脱水症の男性 : 0.5X 体重、女性 : X0.4

参考文献

1. Stern RH, Silver SM, Hix K. Chapter 44. Hyponatremia. In Seldin and Giebisch's The Kidney, Fifth Edition. 2016
2. Verbalis J. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and other hypo-osmolar disorders. In: Schrier R, ed. Diseases of the Kidney and Urinary Tract. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013: 2012-2054.
2. Decaux G, Musch W. Clinical Laboratory Evaluation of the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. Clin J Am Soc Nephrol 3: 1175, 2008
3. Guber HA, Farag F. Ch. 24. Evaluation of Endocrine Function. In Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, Twenty Third Edition (2017) 362-399.e5
4. Ellison DH, Berl T..The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 2007;356:2064.)
5. Brenner and Rector's The Kidney. Verbalis, Joseph G.. Disorders of Water Balance. 2016. pp.460
6. Disorders of Water Metabolism. Comprehensive Clinical Nephrology. Berl, T & Parikh, C. Published January 1, 2015. Pages 94-110. © 2015.
7. Disorders of Sodium and Water Homeostasis Goldman-Cecil Medicine.Slotki, Itzhak; Skorecki, Karl. Published January 1, 2016. Pages 741-755.e1. ©