

付いたり:サモトラケのニケ、いい塩梅、犬の Na 濃度、太古の海は今の 1/3 の Na 濃度、つくば科学万博の宇宙船、萩・湯川家屋敷、松下村塾、森鷗外ドイツ日記、アウエルハッハ、副腎不全のウサマ・ビン・ラディン、ブルース・リー「Be water, my friend」、五輪書。

The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis (Clinical Practice) NEJM, Oct. 19, 2023

著者

Horacio J. Adrogué, M.D.,

Section of Nephrology, Baylor College of Medicine, Houston

Nicolaos E. Madias, M.D.

Division of Nephrology, St. Elizabeth's Medical Center, Boston

NEJM, Oct. 19, 2023 に SIADH (Syndrome of inappropriate secretion of ADH) 総説がありました。低 Na 血症は最もよく遭遇する電解質異常です。しかし SIADH と見当がついても原因がよくわからないことも多いし、いつもモヤモヤしていました。今回やっと全体像を理解できました。小生、今まで低 Na の上っ面しかわかってなかったなあと反省しました。

この数年の進歩は治療に tolvaptan(サムスカ:抗 ADH)や SGLT2 拮抗薬(ジャディアンス、糖利尿)が使用できるようになったことです。ただし tolvaptan は 3% 生食併用は禁忌でまた Na < 120mEq での使用は安全性が確認されていません(14 章)。低 Na を見た時、須藤博先生考案の一枚の表が素晴らしくわかりやすく治療も一目でわかります。

●Dr. 須藤の酸塩基平衡と水・電解質 須藤博 中山書店 2015: 超お勧め、簡単明快深い  
この中の表を自分のアンチョコに貼ることをお勧めします。下記対談の一番最後にあります。

<http://medicina44/3> (igaku-shoin.co.jp)  
(水・Na バランスの病態生理)

【NEJM, Oct. 19, 2023 SIADH 総説要点 15】

- ① 低 Na 診断手順: 高張性? , ECF 高中低で治療異なる。尿 Na で鑑別, NS トライ, CT, SIADH 確認。
- ② ADH 分泌刺激は「浸透圧上昇と容量低下」。後者が大きく、細胞外液 5% 減で急上昇。
- ③ ADH は水再吸収し尿比重 > 1.005、なしで比重 1.001-1.003(40-100mOsm) 希釈尿に。
- ④ 「生食」大量投与で細胞内液増えず間質に貯まり浮腫に。「5%G」では浮腫にならぬ。
- ⑤ 血清 Na と尿 (Na+K) で浸透圧系わかる。両者の比較で低 Na 血症の予後わかる。
- ⑥ 尿 Na で容量調節系が、「血清 Na と尿 (Na+K)」で浸透圧調節系わかる。
- ⑦ 尿 Na < 20mEq/L は「有効」循環血漿量 ↓、> 20 は腎性, 利尿剤, Addison, SIADH。
- ⑧ 低 Na は副腎 ↓, 甲状腺 ↓ を否定。容量判断は尿 Na (20mEq) と浸透圧 (100) 確認。
- ⑨ 軽度低 Na、高 K、低血糖、好酸球増加は副腎不全疑え!
- ⑩ 脱水で Sp 高値は CRT 延長 > 腋窩乾燥 > 舌乾燥 > 口粘膜乾燥。心不全は 3 音、頸静脈 ↑。

- ⑪ 低 Na で高血糖、マンニトール、グリセオールなどの高張性低 Na 血症の否定が必要。
- ⑫ 3%NaCl は NS400ml + 10%NaCl 120ml で 100ml bolus。24h で Na < (6)8-10, 48h で < 18mEq。
- ⑬ SIADH 原因: 小細胞癌、肺疾患、中枢神経疾患、薬剤(SSRI 多い)、運動誘発、特発。
- ⑭ 水制限, 塩分, 高蛋白。塩 + ランックス, サムスカ有用(3%NS 併用禁忌)。SGLT2 も有用か。
- ⑮ NEJM 冒頭症例と解説

1. 低 Na 診断手順: 高張性?, ECF 高中低で治療異なる。尿 Na で鑑別, NS トライ, CT, SIADH 確認。

低 Na 血症の診断手順は次のように行います。

### 【低 Na 血症診断手順】

- i) 高血糖、マンニトール、グリセオール等による高張性低 Na 血症をまず否定
- ii) 低 Na 血症が低容量、正常容量、高容量のいずれかを  
身体所見(腋窩乾燥、CRT 延長、口舌乾燥、頸静脈怒張等)で区別。または尿電解質確認  
(Na, K, 浸透圧)、Na < 20mEq/L なら「有効」血漿容量低下疑う。
- iii) 尿 Na > 30mEq/L、尿浸透圧 100mOsm/kg 水、尿比重 > 1.003 なら ADH による  
のか、つまり副腎不全、重症甲状腺機能低下、SIADH、それとも腎不全、利尿剤によるのか  
を確認。SIADH は除外診断。
- iv) 体液量の過不足不明な時、等張の生食 1-2L 点滴して尿量と血清 Na 再確認。  
低容量による低 Na 血症ならこれで改善するはず。
- v) SIADH を起こす薬剤、原因確認。薬剤疑えば中止。  
頭部 CT、胸部 CT を確認し陰性なら腹部、骨盤 CT を確認。  
原因不明なら SIADH は特発性(idiopathic)となる。

### 【低・中・高容量の低 Na 血症の尿電解質による鑑別: JAMA, July 19, 2022 p280-291】

#### ●低容量の低 Na 血症

尿 Na > 30mEq/L : 腎性喪失(利尿剤、糖尿病で glucosuria)

尿 Na < 30mEq/L : 下痢、出血など非腎性の細胞外液喪失

#### ●中容量(euvolemia)の低 Na 血症

尿 Na > 30mEq/L, 尿比重 > 1.003, 尿浸透圧 > 100mOsm/kg : SIADH、副腎 ↓、甲状腺 ↓

尿 Na < 30mEq/L, 尿比重 < 1.003, 尿浸透圧 < 100mOsm/kg : 水過剰摂取、溶質摂取不良

#### ●高容量(hypervolemia)の低 Na 血症

尿 Na > 30mEq/L : AKD、CKD

尿 Na < 30mEq/L : 心不全、肝硬変、ネフローゼ

低 Na 血症で低・中・高容量の 3 つに分類する必要があるのは治療が異なるからです。

例えば低容量の低 Na 血症で尿 Na < 30mEq/L は下痢で体液が失われ ADH により緊急に真水を

尿から取り込み容量を増やしている状態です。この場合は生食を投与すれば元に戻ります。  
一方、高容量の低 Na 血症で尿 Na < 30mEq/L は心不全、肝硬変などで細胞外液は増えていても「有効」循環血漿量が不足している状態です。この場合、生食を投与したら悪化します。  
ラシックスで低張尿 (half normal saline に近い) を出す必要があります。治療が逆なのです。

この総説の著者の 1 人は Nicolaos でギリシャ人のようです。-os という名前はギリシャ人に多いので、  
どういう意味だろうと調べたところギリシャ人の名前の接尾辞「os」で男性を表わすのだそうです。  
Nicholaos は nike (勝利) と laos (民) で、nike (ニケ、ナイキ) は無論勝利の女神でスポーツ用品の  
社名にもなっています。  
小生ルーブル美術館で初めて階段の踊り場のニケ像を下から見上げた瞬間、感動のあまり涙が  
出てしまいました。そんな経験は生まれて初めてでした。

### [サモトラケのニケ - Wikipedia](#)

まとめますと低 Na 診断手順はまず高張性を否定し、ECF 高・中・低容量を身体所見で判断、  
副腎不全、重症甲状腺機能低下を否定し、尿 Na・K・浸透圧から腎不全、利尿剤、SIADH か  
を確認します。SIADH は除外診断です。容量が判らぬ時は生食 1-2L トライして反応を見、  
頭部 CT、胸部 CT 確認し、分らねば腹部・骨盤 CT を確認します。

2. ADH 分泌刺激は「浸透圧上昇と容量低下」。後者が大きく、細胞外液 5% 減で急上昇。

須藤博先生によると、ADH (Antidiuretic hormone、抗利尿ホルモン) の腎集合管での作用は  
「尿貯留したダムの水門を一気に開いて田畑(ダムの外が体内!)を環流するイメージ」だそう  
です。ADH (真水を体内に取り込む) 分泌刺激は「浸透圧上昇と容量低下の二つ」ですが  
後者が圧倒的に大きいと言うのです。

小生、この NEJM の SIADH 総説だけでは Na 代謝をよく理解できなかったので下記の文献も  
参照しました。

- Dr. 須藤の酸塩基平衡と水・電解質 須藤博 中山書店 2015: 超お勧め、簡単明快深い
- 輸液・水電解質ドリル 長澤将 医学書院 2023
- レジデントのためのこれだけ輸液 佐藤弘明 2022
- 体液電解質異常と輸液 深川雅史、柴垣有吾、中外医学社 2023  
(この本は 250 ページのうち 80 ページが Na 代謝に充てられています)
- 輸液水電解質酸塩基平衡 藤田芳郎、志水英明、富野竜人、野村篤史、中外医学社 2015
- 電解質輸液塾 門川俊明 中外医学社 2023
- Diagnosis and Management of Hyponatremia, A Review, JAMA, July 19, 2022  
NEJM 総説とそんなにかわりません。
- Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 5<sup>th</sup> ed.  
Burton David Rose, McGraw-Hill, 2001 電解質のバイブルです

ADH が体内で一体どのように活躍するかは、須藤博先生の本の次の症例でよくわかります。  
「78 歳女性、発熱、下痢、食事できず、尿減少、BP110/70, P100。Na125, K4.0, Cl 87,  
尿比重 1.020 (1.005 より大きいので ADH は分泌されている)」

これは細胞外液が低下した上で Na に対し相対的に水過剰となっている状態です。  
下痢による ECF の「容量低下刺激」で ADH が集合管のダムから水を一気に体内に取り入れて  
容量を充足し Na 低下しているのです。容量低下刺激では浸透圧を犠牲にしても (低 Na に  
しても) 自由水を増やして容量を確保します！だからこの症例の治療は生食の投与です。  
生食で容量が確保されると ADH 分泌が抑制され過剰水が排泄されて Na 濃度が戻ります。

水不足で血漿が濃縮し血漿浸透圧 > 280mOsm になると ADH 分泌は直線的 (一次関数、linear)  
に増加し 290mOsm/L 以上で口喝を自覚します。逆に血漿浸透圧が 275mOsm/L 以下に  
希釈されると ADH 分泌は停止します。一方、細胞外液量が 5% 以上低下すると ADH 分泌は  
直線的でなく、なんと log 曲線様に急上昇し非常に大きな反応を起こします。  
浸透圧刺激よりも低容量刺激の方が ADH の分泌刺激としては圧倒的に強いのです。  
これによる低 Na は多いのです。なお「容量調節系と浸透圧調節系は別々に機能」します。

繰り返します。「5% 以上の容量低下刺激では浸透圧を犠牲にしても (低 Na にしても)  
自由水を増やして容量を確保する！」」のです。

まとめますと「ADH (真水を体内に取り込む) 分泌刺激は浸透圧上昇と容量低下の二つ」  
ですが後者の方がはるかに大きく細胞外液量が 5% 以上低下すると浸透圧を犠牲にしても  
(低 Na にしても) 自由水を増やして容量を確保します。

3. ADH は水再吸収し尿比重 > 1.005、なしで比重 1.001-1.003 (40-100mOsm) 希釈尿に。

当院では血液、尿の浸透圧なんて院内で測れませんので ADH が今、分泌されているか  
否かは小生尿比重で見当をつけております。  
ADH が分泌されていれば腎集合管からダムのように水を一気に体内に取り入れて、  
残った Na と K を尿に捨てるので尿比重は必ず高いはずです。

尿比重 1.003 が尿浸透圧 100mOsm/L です。もし尿比重 > 1.005 なら「あっ、ADH は  
出ているな」と判断しております。ADH 分泌がないと尿比重 1.001-1.003 (尿浸透圧  
40-100mOsm) の溶質なしの希釈尿になります。  
低 Na 血症ならふつう腎は真水を排出して平衡を戻そうとするはずですから ADH を止めて  
尿は最大希釈 (尿比重 < 1.005) となるはず

まとめますと ADH 分泌で集合管からダムのように水は体内に一気に入り NaCl は尿に  
捨てられ尿比重 > 1.005 と高くなります。  
ADH がないと尿比重 1.001-1.003 (40-100mOsm) の希釈尿になります。  
ADH の有無は尿比重で見当がつきます。

4. 「生食」大量投与で細胞内液増えず間質に貯まり浮腫に。「5%G」では浮腫にならぬ。

梅を塩水に漬けると塩により半透膜の梅の表面から水分が出てきます。

塩梅と言え、家内の妹がカリフォルニアにいて義父母が訪ねました。庭で隣のアメリカ人に「日本語で、こんにちは、は何というのか？」と聞かれて「いい塩梅(あんばい)です」と言うのだと教えたところ、翌朝「いい塩梅です」と言われたとのことでした。

体内の水分布は浸透圧が主決定因子です。浸透圧は溶質(粒子、つぶ)の数に比例し、粒子の種類、力価、重さとは関係がありません。浸透圧  $mOsm/L = (mg/dl \times 10) / \text{分子量}$  で、重さを分子量で割ることにより各分子の粒の数になります。浸透圧を考える時、Na やKは重さ(mg)で考えるより当量(Eq)で考える方がはるかに便利です。電荷が1価の分子1モルが1当量です。Equivalent は「相当する」という意味ですからそれで「当量」の訳になったのでしょ。

生食はグラムで見ると Na3.54g/L、Cl 5.46g/L でイオンのバランスはわかりませんが当量なら Na154mEq、Cl 154mEq で同じと判ります。

正確には血清浸透圧 =  $2 \times Na + \text{血糖}(mg/dl) / 18 + BUN / 2.8$  で概ね  $2 \times Na + 10$  位です。Naを2倍するのは陽イオンは陰イオンとペアで2粒だからです。

膜を粒子が透過できない場合、浸透圧差が生じ水の移動が起こります。これを張力(tonicity:水の移動を起こす力)と言います。尿素(BUN)は細胞膜、血管壁を自由に通過するため細胞内、間質、血管内において浸透圧は有るものの水を移動させる張力はありません。浸透圧差が生じないからです。

一方、Na や K は血管壁と間質間は移動するものの細胞膜を通過するには Na-K ATP ase が必要でそのまま通過できません。ですから Na と K は細胞内外で張力を生じ水の移動を起こします。一方、水は血管壁も細胞壁も自由に通り抜け「全体液に分布」します。

以前、くも膜下出血の患者さんが入院し、獣医の息子さんに「体の中の Na は 140mEq 位なんですけど・・・」と説明したところ「へえっ、犬と同じなんですわねえ！」と言われたのには驚きました。そうか、人も犬も先祖は同じなんだなあと感動しました。隣の犬のハナが急に小生の先祖に思えてきました。このハナは頭が悪くてもう 10 年にもなるというのに小生、いまだに吠えられます。

海の塩分濃度は 3.5% ですが細胞外液は数億年前の、今の海の 1/3 の濃さを残し、それと似た成分であるといわれます。人体が太古の海の組成を保ち続けているのに感動します。小生手元にアンモナイトの化石を置いています。色々悩む時この古生代中期(4 億年前)から中生代末期(6600 万年前)の 1 個体をみると、悩むのがつくづく馬鹿らしくなります。精神的にととても良い御守りです。皆さまも是非どうぞ。

細胞内外で常に溶質濃度の総和は等しく保たれます。つまり水の移動により細胞内と細胞外の浸透圧は常に等しいのです。細胞外液では Na140mEq/L、細胞内液では K150mEq/L なので、主な溶質は細胞外液(血管内+間質)では Na、細胞内液では K です。

この Na と K の電解質濃度差は細胞膜の Na-K ATPase によって保たれ、壊死すると途端にこの濃度差は破綻し細胞内に水が流入し細胞浮腫となり MRI でよくわかります。

等張液である生食 (Na154mEq) は高張液や低調液と異なり、何 L 投与しても細胞内液量に「全く」影響しません。浸透圧が同じだからです。細胞外液が増えて血管から間質に入りこむだけです。これが浮腫です。

一方 5%ブドウ糖は投与すると糖が代謝されてただの水になり、あっというまに細胞内外に均等分布します。

細胞内液;細胞外液(間質+血管)=2:1 で、更に間質:血管=3:1 ですから、細胞内液:間質:血管=8:3:1 なので間質に入る 5%ブドウ糖は 3/12 つまり 1/4 に過ぎません。浮腫が生ずるには間質に 3-4L 位貯まる必要がありますからブドウ糖で浮腫が生ずるには 5%ブドウ糖を 12-16L も入れる必要があります。ところが生食だったら細胞内に入らないので 4L 入れれば間質に 3L 入ります。

というわけで「浮腫があることは生食過剰状態であって、5%ブドウ糖過剰状態ではない」のです。須藤博先生の本に両下腿に生食 8 本 4L をテープでくくりつけた写真がありますが、これが浮腫のイメージです。小生もやってみましたが本当に重かったです。

「浮腫は生食が多いことだ」ということを知るにはとても良いので皆様も是非どうぞ。

ですから脱水といっても細胞外液(生食)が喪失したのか、自由水(5%ブドウ糖)が喪失したのかで意味が全く違います。藤田芳郎先生は「細胞外液減少を脱 NaCl、略して脱Na (volume depletion)」、「細胞内液減少を脱水(dehydration)」と厳密に区別されています。両者を同じ「脱水」と呼ぶと全く訳がわからなくなります。  
生食を投与すると細胞外液(血管と間質)のみに入り、5%G を投与すると細胞内液、細胞外液全てに分布します。

ですから「脱水」が起こった時、「生食 (Na154mEq/L)」が主に失われたのか、「5%G (Na0mEq/L)」が主なのか考えると対策は容易にわかります。

第 1 章の「78 歳女性、発熱、下痢、食事できず、尿減少、BP110/70, P100。Na125, K4.0, Cl 87, 尿比重 1.020 (1.005 より大きいので ADH は分泌されている)」は下痢で食事できないので失われたのは生食に近い細胞外液です。この容量を補うために体は緊急手段として ADH を分泌して尿から「真水」を細胞外液に取り込み低 Na となったのです。だから生食を補えば元の状態に戻ります。

体液の Na 組成はおおかた次の通りです。胃液より小腸・大腸液の方が Na が濃くて生食に近いというのは小生意外でした。胃液ってもっと濃いと思っておりました。嘔吐と下痢では下痢の方が Na 喪失が多いようです。

- 胃液:Na60mEq/L で半等張液で開始液のソタ T1 (half normal saline) に近い。
- 胆汁、膵液、小腸液、大腸液は Na 100-140mEq/L でほぼ等張液(生食)である。
- 汗、唾液は Na40mEq/L、Cl 55mEq/L で維持液のソタ T3 に近い。

まとめますと体液と等張の生食を大量投与しても細胞内液は増えず間質にその 3/4 貯まり浮腫となります。5%Gは体液全体に広がりますので浮腫を起こすには 12-14L の投与が必要です。ECF 減少を見た時、脱水(5%G 喪失)なのか脱 Na(生食喪失)なのか常に意識します。

5. 血清 Na と尿 (Na+K) で浸透圧系わかる。両者の比較で低 Na 血症の予後わかる。

「細胞外液」の浸透圧は主に Na により生じます。K は 4mEq/L 程度で無視できます。一方、「細胞内液」の浸透圧は K により、そして尿には Na+K が排出され、尿の浸透圧は「Na+K」です。尿の K は血清と違って無視できぬほど大きいので尿浸透圧は尿 (Na+K) で K を加える必要があります。尿の浸透圧は簡単には (尿 Na+K) × 2 (280) で近似できます。2 を掛けるのは陽イオンは陰イオンを伴うので粒が倍になるからです。ですから血清 Na とこの尿の (Na+K) を測れば両者の浸透圧がわかり低 Na 血症の患者が今後どうなるか予測でき治療をどうしたらよいかわかります。  
しかしこの総説によると SIADH の患者の 2 割は尿 Na、K を測定されていません。

尿が薄くて尿浸透圧 < 血清浸透圧ならば自由水(5%G)が排泄されているので、低 Na は今後改善に向かうだろうし、尿が濃くて尿浸透圧 > 血清浸透圧ならば Na、K が排出され水が再吸収されているので低 Na は更に悪化するわけです。

というわけで低 Na 血症が今後改善するか否かは血清 Na と尿 (Na+K)、つまり浸透圧差の比較で簡単に可能です。

#### **【低 Na 血症を見た時、今後の予測: 血清と尿の浸透圧を見る】**

- ・血清 Na = 尿 (Na+K) : 血清 Na は不変
- ・血清 Na > 尿 (Na+K) : 真水を排泄しており血清 Na は上昇する → 軽い水制限 (< 1.5L) を。
- ・血清 Na < 尿 (Na+K) : Na と K 排泄しており血清 Na 低下する → 強い水制限 (< 1L/日) を。

ただし尿量が 1.5L/日以下、尿比重 > 1.020 (700mOsm/L)、尿浸透圧 > 500mOsm の場合は水制限に反応せず追加治療が必要です。

なお須藤博先生によると尿比重は比重 0、1.010、1.020、1.030 で浸透圧はそれぞれ 0、350、700、1050 で 350 の倍数で覚えよとのこと。

また低 Na 血症で「NaCl+furosemide 20-40mg/日」で水排泄できます。

なお furosemide(ラシックス)による尿は典型的には half normal saline (生食の半分の濃度) で Na 約 60-70mEq/L と、丁度ワタ T1 (Na90mEq/L) や KN1 号 (Na77mEq/L) に近い低調 (hypotonic) な尿が出ます。血漿浸透圧より低調な尿が出るので血清 Na 上昇が期待できるというわけです。

まとめますと血清 Na と尿 (Na+K) でそれぞれの浸透圧がわかりますので、どちらが大きいか見れば低 Na 血症の予後がわかり治療に役立ちます。血清 Na を上げるには水制限や furosemide で half normal saline に近い低調尿を出します。

## 6. 「尿 Na」で容量調節系が、「血清 Na と尿 (Na+K)」で浸透圧調節系わかる。

前述のように尿 (Na+K) 濃度で尿浸透圧がわかります。正確には (Na+K) ×2 です。

2 倍するのは陽イオンは陰イオンとペアで 2 粒になるからです。

「血清 Na 濃度と尿 (Na+K) 濃度は浸透圧調節系の指標」であり、

一方、「尿 Na 単独は容量調節系 (volume) の指標」で volume 変化がわかります。

須藤博先生によると、ここが初学者が一番わかっていないところだとのこと。

体内外の「Na」の出し入れは容量調節系ですが、体内外の「水」の出し入れは浸透圧調節系でありこの両者は独立しています。「血清 Na と尿 (Na+K) で浸透圧系変化」がわかります。低 Na 血症は体液量の状態を反映しません。Na 濃度が低い状態であって水の過剰であり Na 欠乏とは限りません。血清が正常 Na 濃度のところに水が加わったら低 Na にはなるけど Na の量は変化していません。

「尿 (Na+K) で尿浸透圧」がわかります。正確には尿 (Na+K) の 2 倍です。

一方「尿 Na 単独で容量調節系 (volume) の変化」がわかります。次の章でこの点を更に説明します。

まとめますと「尿 Na」で容量調節系が、「血清 Na と尿 (Na+K)」で浸透圧調節系がわかります。ここが初学者が一番わかっていない点です。尿 Na < 20mEq/L は細胞外液 (生食) の減少、正確には「有効」循環血漿量減少を意味します (細胞外液が減少しているので腎が頑張っって NaCl を再吸収している)。

## 7. 尿 Na < 20mEq/L は「有効」循環血漿量 ↓、> 20 は腎性、利尿剤, Addison, SIADH.

低 Na 血症を見た時、尿電解質は必須です。尿電解質を見ないで輸液を決めるのはサイコロを振って輸液を選ぶようなものです。しかしこの総説によると SIADH の患者の 2 割で尿電解質が測定されていなかったそうです。

昔、つくば科学万博 (1985) があって何の会場だったか忘れましたが、目の前のスクリーンに宇宙船の進路が写しだされ、観衆がボタンを押して多数決で右か左かコースを決めるというのがありました。こんなことはベテランのパイロットが一人で決めればいいことで、民主主義で決めるものじゃないだろうと随分違和感を感じました。ただの博打 (ばくち) です。昔サイパン近くのロタ島に行った時、小型旅客機に乗り上空で興味津々で米国人パイロットの後ろからいろいろ質問をしていたら「操縦してみるか？」と席を替わってくれそうになったのには慌てました。



先ほどの、須藤博先生によると初学者が一番わかっていない「血清 Na 濃度や尿 (Na+K) 濃度で浸透圧調節系」がわかり、「尿 Na 単独は容量調節系 (volume) の指標」で volume 変化がわかるという件ですが、尿 Na 単独について下記の本により説明します。

Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 5<sup>th</sup> ed.

Burton David Rose, McGraw-Hill, 2001

「尿 Na 単独は容量調節系の指標」になります。体内の volume 変化がわかるのです。  
「腎は Na 排出を調節して循環血漿量を保つ」ため「尿 Na 濃度」により患者の容量 (volume) の状態が判ります。

例えば尿 Na < 20mEq/L なら一般に「有効」循環血漿量低下です。細胞外液の腎外喪失 (下痢、嘔吐、肺、熱傷、3rd space: ECF の Na が足りない) による「容量低下のため Na を腎で再吸収するので尿 Na は低下する」のです。腎前性腎不全も腎の血流が低下し腎は Na を再吸収しようとして尿中 Na 低下します。  
つまり循環血漿量低下すると Na を再吸収して尿 Na が減少します。

ただし尿中 Na 低値 = 脱水ではありません。たとえば心不全、肝硬変、ネフローゼでは細胞外液の間質に水が増えていても血管内容量は減っているかもしれません。

「有効循環血漿量が低下していると尿中 Na は低下」します。

これに生食を負荷すると悪化します。

ですから身体所見で細胞外液 (ECF) 過剰なのか不足なのか判断が必要です。

下手に生食を負荷すると悪化するかもしれません。ECF が増えているか否かは血清 Na 濃度ではわからないのです。

BUN、creatinine、尿酸の低値は euvolemia (正常容量) の可能性が高くなります。

先週、両下肢麻痺で施設入所中の 30 代女性が外来に來られ Cratinine が 0.2 代なので「水をよく飲むのですか？」と聞いたところ尿路感染が心配で毎日お茶を 1.5L 以上飲んでいるとのことでした。

身体所見は体重増減、口腔粘膜、舌の乾燥、腋窩が湿潤しているか見ます。

これらが乾燥していれば軽症から中等症の脱水で、胸骨前の皮膚 turgor が低下していれば中等の脱水です。

CRT (capillary refilling time、若人正常 < 2 秒、老人 < 4 秒) も有用です。

また頸静脈怒張があれば sternal notch (胸骨柄上端) からの垂直距離 + 5 cm で大体の CVP (中心静脈圧: 正常 5-10 cmH<sub>2</sub>O) の見当が付きまます。これは寝ても座っても sternal notch から右房までの距離が 5cm だからです。小生いつも白衣のポケットに小型折尺を入れております。

心不全、肝硬変、ネフローゼでは「有効」循環血漿量が減っているため、それを増やすために ADH が出て体内の free water を増やし、その結果低 Na になるのです。

細胞外液自体は増加しています。

「低 Na 血症で多い 2 原因は循環血漿量低下と SIADH」です。前述のように「有効」循環血漿量低下であれば尿 Na は低値ですし、一方 SIADH なら ADH 分泌により自由水を体内に取り入れ Na を尿に捨てていますから  $\text{Na} > 40\text{mEq/L}$  です。だから低 Na 血症で「有効」血漿量低下なのか SIADH なのかは尿 Na でわかります。

ただし、尿  $\text{Na} > 20\text{mEq/L}$  の場合、腎性喪失(腎症、利尿薬、Addison)を否定しなければなりません。急性尿細管壊死だと Na の再吸収が出来ぬため尿  $\text{Na} > 40\text{mEq/L}$  のことが多いそうです。

小生、今まで腎不全だと希釈尿が出るものとばかり思っておりました。腎不全ではなんと等張尿  $300\text{mOsm/L}$  が出るのです。糸球体で濾過された原尿の浸透圧は血漿浸透圧に等しい  $300\text{mOsm/L}$  です。この後でヘンレーループで尿を希釈( $50\text{mOsm}$  まで)したり濃縮( $1200\text{mOsm}$  まで可能)したり自在に加工するのです。

太い近位尿細管では NaCl を再吸収しますが、その後のヘンレ下行脚では水のみ再吸収して浸透圧は  $600\text{--}1200\text{mOsm}$  に上昇し(髄質の浸透圧に等しい)、ヘンレ上行脚で溶質(Na, K, Cl)のみ再吸収(ループ利尿薬はここをブロック、NSAIDs はここを亢進)して尿浸透圧は  $50\text{--}100\text{mOsm}$  まで希釈されます。下行脚で濃縮、上行脚で希釈するのです。ですから腎不全でヘンレーループが機能しなければ、糸球体で濾過されたままの等張尿  $300\text{mOsm/L}$  がそのまま排尿されます。希釈尿  $0\text{mOsm/L}$  ではありません。

ループと言えば山口県萩市を訪れた時、江戸時代の湯川家屋敷を見学しました。川の水をループにして台所、庭に取り込み生活用水としており屋内を川が流れているのです。屋内で大根を洗ったりできます。夏には極めて快適だろうなあと感心しました。

驚いたのは萩の松下村塾の質素さでした。吉田松陰がここで講義したのはわずか 2 年程です。この間に久坂玄瑞、高杉晋作、吉田稔麿、入江九一、伊藤博文、山形有朋、前原一眞、山田顕義、品川弥次郎らの best and brightest を輩出したのです。小さな玄関がありここから彼らは出入りしたのだなあと感動しました。屋根裏がありここで松陰は寝たり、教材の印刷を行いました。

俊英を輩出するにはハードなんて関係ない、ソフトなんだなあと思つづく思いました。松陰の基本姿勢は「飛耳長目(ひじちょうもく)」でした。正しい判断を下すには常に情報の収集と分析が大切でそこから自分のすべきことが見えてくると説いたのです。

ヘンレーループはU字型になっていますがU字の上の方(腎皮質)では  $300\text{mOsm}$ 、U字の下の方(腎髄質)では  $1200\text{mOsm}$  の濃度勾配があり、ここで尿を濃縮も希釈も自在に可能です。

1 日の平均溶質排泄量は  $600\text{--}1000\text{mOsm}$  なので、最大希釈尿 ( $50\text{mOsm}$ ) を出す場合、尿は  $12\text{L}$  ( $600/50$ ) から  $20\text{L}$  ( $1000/50$ ) となりなんと「1 日最大、尿を  $20\text{L}$ 」も出すことができます。

森鷗外の独逸(ドイツ)日記を読むと鷗外は明治 17 年から 21 年(22 歳から 26 歳)までドイツに留学しました。鷗外にはビールは 1.5L が限界でしたが同僚はなんと 12L 位飲み「其量驚く可し」と書いています。大量の水(ビール)が負荷されると腎集合管での ADH が低下して真水を尿に出して血中 Na を保ちます。  
尿は最大 1 時間で 1L、1 日で 20L 出せますがこれを凌ぐ短時間で大量の水負荷を行うと低 Na 血症が起こります。文京区の森鷗外記念館には鷗外が 24 歳の誕生日に上司ヴァルヘルム・ロートがプレゼントしたビールジョッキが展示されています。

2017 年小生、東ドイツのライプツヒを訪れました。  
ここにゲーテのファウストの中で「ライプツヒなるアウエルハハの穴倉」として出てくるビール酒場があり森鷗外はここでファウストの日本語訳を決意しました。  
給仕のフロライン(お姉さん)に「森鷗外の・・・」と言っただけで鷗外と井上、ゲーテ、マイストフェルスと一緒に壁画の前のテーブルに案内してくれました。

正常人では尿 Na 排泄は Na 摂取量に等しく 24 時間尿 Na 排泄量は高血圧で Na 摂取量の確認に使われます。食塩 10g/日摂取で尿中 Na170mEq/日になり、Na 制限により尿中 Na 排泄量は 100mEq/日以下になります。

なお上記の本(Burton David Rose)によると尿 Na20-40mEq/L は循環血漿量の増加、減少どちらの可能性もあるというのです。これを鑑別するには FENa があります。  
FE とは fractional excretion で部分排泄率です。

Na が糸球体で濾過された量を A とします。Na の大部分は尿細管で再吸収され最終的に尿に残る量を B とします。FENa とは B/A です。具体的には下記の式です。

#### 【尿中 Na 排泄率】

$$FENa = 100 \times (\text{尿中 Na} \times \text{血清 Cr}) / (\text{血清 Na} \times \text{尿中 Cr})$$

FENa の基準値は 1%未満です。つまり Na の 99%は再吸収されます。低 Na 血症では Na の腎排泄が低下し 1%未満になります。1%以上の場合は腎が Na を再吸収できていないと考えます。尿細管壊死では FENa 2-3%になります。

まとめますと尿 Na<20mEq/L は容量低下、腎前性腎不全を考えます。

つまり循環血漿量低下すると Na を再吸収して尿 Na が減少します。

尿 Na>20mEq は腎性、利尿剤、Addison、SIADHを考えます。SIADH は除外診断で原因がわからない時です。

8. 低 Na は副腎↓,甲状腺↓を否定。容量判断は尿 Na(20mEq)と浸透圧(100)確認。

血液容量低下あるいは心不全のような hypervolemia で見られる低 Na での水貯留は「有効」血漿量低下に対する ADH(抗利尿ホルモン、arginine vasopressin)増加によります。

ADHにより集合管(collecting duct)でのADHのVasopressin 2受容体活性化により水貯留が起こります。

一方、「SIADH(syndrome of inappropriate secretion of ADH)は血漿容量正常(euvolemic)」であり、浸透圧刺激や容量刺激なしで原因不明にADH分泌が起こっています。だから抗利尿(antidiuresis)が「inappropriate(不適切)」というわけです。

病因が何であれ低Naは水摂取が水利尿を圧倒しなければ起こりません。

低Naは年齢とともに増加し65歳以上の老人では40%にあり25-40%はSIADHに由来します。これは老人になるにつれて癌、肺疾患、中枢性疾患などの合併症が増加し、また薬剤摂取も増加するためです。加えて加齢により糸球体濾過量が減少、腎prostaglandins低下、浸透圧や非浸透圧に対するADH反応が増加します。また老人では塩分摂取減少、蛋白摂取低下も水利尿低下の原因となります。

SIADH診断には低Naが「容量正常(euvolemic)」の低張性低Na(hypotonic hyponatremia)であることを確認しなければなりません。

身体所見は口腔、舌、腋窩の乾燥や胸骨前の皮膚turgor、頸静脈を見ます。

しかし身体所見から低容量か高容量かを鑑別することは意外に難しいのでヨーロッパのガイドラインでは尿浸透圧と尿中Na測定を優先(prioritize)しています。

尿でNa利尿( $Na > 30\text{mEq/L}$ )、尿浸透圧 $> 100\text{mOsm/kg water}$ (尿比重で1.003)であればSIADHを疑います。 $Na < 20\text{mEq/L}$ なら「有効」循環血液量の低下です。

実臨床では必要な尿検査が省略されていることが多く低Na患者登録でSIADH診断された患者の21%でそれらの検査が行われていなかったとのこと。

まとめますと低Naを見たら副腎不全、甲状腺機能低下をまず否定します。容量判断は困難なので尿Naや浸透圧を確認し尿 $Na > 30\text{mEq/L}$ 、尿浸透圧 $> 100\text{mOsm/L}$ ならSIADHを疑います。ただし腎性、利尿剤、Addisonの除外が必要です。

## 9. 軽度低Na、高K、低血糖、好酸球増加は副腎不全疑え！

SIADH診断にはまず副腎不全と重症甲状腺機能低下の除外が必要です。

副腎不全では糖質コルチコイドが欠乏するとADHが亢進し水再吸収が増加して低Na血症をきたします。副腎不全は特に低Na、高K、好酸球増加、低血糖の存在に注意します。

また甲状腺機能低下では心拍出量が低下してADH分泌が増加します。

長澤将先生の「輸液・水電解質ドリル 医学書院、2023」でこんな症例があります。

「30歳代女性、6年前からの倦怠感、時折慢性扁桃炎。受診時BP124/70、P65、SO<sub>2</sub> 96、R18、Na132mEq/L、Cl 105、K5.1、Glu61、Cr0.64、BUN12、W3700(PMN56%、Eo7.2%、Baso0.1%、Ly36%)、尿比重1.015」

これを見て「何かおかしい」と気づかなければならぬと言うのです。

軽度の低血圧、低 Na、高 K、好酸球増加、低血糖があることから副腎不全に思い至らねばならぬのです。小生だったら完全にスルーしてしまいます。感動でした。

副腎不全を疑ったら早朝コルチゾールと ACTH を測定して原発性副腎不全か否か確定します。コルチゾールが低ければ (<5-10  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) 副腎不全疑います。ACTH 正常から高値なら原発性副腎不全を疑います。色素沈着あれば原発性副腎不全です。早朝コルチゾールを測定し ( $N \geq 18 \mu\text{g}/\text{dL}$ )、低値なら ACTH 負荷試験 (コトロン 0.25mg 静注) してコルチゾール低値なら副腎不全確定です

9.11 事件主犯のウサマ・ビン・ラディンは副腎不全でした。下記の 2021 年 the Lancet の副腎不全総説にこのウサマ・ビン・ラディンを直接射殺した米国 Navy SEALs (海軍特殊部隊) 隊長本人、Robert O'Neil 自伝をまとめてあります。この自伝は 2290 個のアマゾン評価でなんと 5 点満点、直接事件に関わった本人の一次情報です。すさまじい迫力です。是非、お読みください。

[conference\\_2021\\_06.pdf \(nishiizu.gr.jp\)](#)

(副腎不全 セミナー、The Lancet, Feb.13, 2021 西伊豆早朝カンファ)

まとめますと低 Na は副腎不全、甲状腺機能低下をまず否定します。とくに軽度の低 Na、高 K、低血糖、好酸球増加は副腎不全を疑います。

10. 脱水で Sp 高値は CRT 延長>腋窩乾燥>舌乾燥>口粘膜乾燥。心不全は 3 音、頸静脈↑。

低 Na 血症の診断には低容量 (hypovolemia)、正常容量 (euvolemia)、高容量 (hypervolemia) の判断が必要で、SIADH は正常容量です。低 Na 血症は体内 Na 低下とは限らないし、高 Na 血症は体内 Na 増加とは限りません。

- 低容量低 Na 血症は、細胞外液が単独で減った (等張) ところに水が加わって Na が低下した状態で例えば、脱水者が ADH により水が加わり代償された状態です。生食点滴で改善します。生食で容量が確保されると ADH 分泌が抑制され過剰水が排泄されて Na 濃度が戻ります。
- 正常容量低 Na 血症は細胞外液正常 (等張) のところに水が加わって Na が低下した状態でこれが SIADH です。
- 高容量低 Na 血症は細胞外液が増加したところ (等張) に水が加わって Na が低下した状態です。「有効」血漿容量が低下しており心不全 (pump failure による)、肝硬変 (血管抵抗低下による)、ネフローゼ (血管内容量低下) などの時です。この溢水を伴う低 Na 血症は利尿薬 (furosemide, ラシックス) による低調尿の排泄が治療の全てです。自由水の摂取制限も必要です。

しかし身体所見からの容量の判断はなかなか難しく、この NEJM 総説では身体所見の診断法は書かれていません。

BUN、creatinine、尿酸の低値は euvoemia の可能性が高くなります。

McGee の論文によると脱水を示唆する有用な所見には下記のようなものがあります。

短期間の「体重減少」はこの中に入っていないが重要な情報で炎天下作業で急な 4 kg の減少なら生食 4L の欠乏と考えます。

### 【脱水(脱 Na、細胞外液低下)を示唆する所見】

- 口腔粘膜乾燥 感度 0.85、特異度 0.58
- 眼球のくぼみ 感度 0.62、特異度 0.82
- 舌乾燥 感度 0.59、特異度 0.73
- 腋窩乾燥 感度 0.50、特異度 0.82
- 毛細血管充満時間延長 感度 0.34、特異度 0.95
- 立位で sBP20 以上低下 感度 0.29、特異度 0.81

McGee の The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic?

JAMA 281 :1022-1029, 1999

感度は SNOUT、特異度は SPPIN です。

つまり Sn(感度)は negative のときルールアウト(除外)でき、Sp(特異度)は positive のときルールイン(確定)できます。

口腔は口を開けて寝ていると乾燥しますから脱水(細胞外液低下)を見るには口腔や舌の乾燥より、腋窩乾燥、毛細血管充満時間延長(CRT : capillary refilling time, 爪を押さえてピンクが戻るに 2 秒以上、老人は 4 秒以上)の特異度が特に高いようです。

粘膜が乾燥していたら中等度脱水(2-4L)というところでしょうか。

皮膚 turgor 低下(皮膚をつまんで離して元に戻るまで 2 秒以上)はデータがありませんがより重症でしょう。

また心不全では溢水(hypervolemia)になっていますが「有効」循環血漿量は少ない状態です。

低 Na を見た時、身体所見から心不全を疑う必要があります。

「心不全の陽性尤度比(大きいほど信頼性が高い)の高い所見」には下記のようなものがあります。

### 【心不全の陽性尤度比(大きいほど信頼性が高い)の高い所見】

- 発作性夜間呼吸困難 2.6(1.5-4.5)
- 起坐呼吸 2.6(1.2-3.9)
- 労作時息切れ 1.3(1.2-1.4)
- III 音 11.0(4.9-25.0)
- 頸静脈怒張 5.1(3.2-7.9)
- 心雑音 2.6(1.7-4.1)
- 下腿浮腫 2.3(1.5-3.7)

(香坂俊:II. 心不全の診断、日内会誌 109:191-198,2020)

心不全診断に III 音(III 音は聴診で「おっかさん」の「さん」に聞こえるのでした。  
IV 音は「おとつあん」の「お」でした)と頸静脈怒張が素晴らしく陽性尤度比が高くて、  
下腿浮腫が意外に低いのには驚きます。下腿浮腫はかなり鬱血が進んで初めて出現するようです。

下腿浮腫は Na の過剰(生食)であって水(5%G)の過剰ではありません。臨床上明らかな  
浮腫は 4-5L の細胞外液(生食)の過剰であり須藤博先生によると両下腿に 4-5L の  
生食ボトルをくくりつけたイメージだとのこと(解りやすい！)。

心不全や肝硬変では有効循環血漿量が足りないと RAA (renin angiotensin aldosterone) 系  
などにより Na の再吸収を増やして「細胞外液」を増加させます。これが「浮腫」になります。  
「生食」が多いのであって「真水、5%G」が多いではありません。

この浮腫(「生食」が多い状態)の改善には furosemide(ランックス)で Na を多く含む尿を出すことが  
必要です。furosemide は前述のように half normal saline、つまり Na 約 60-70mEq/L の低調 Na 尿  
を排出することができます。

一方、水(5%G)過剰の状態が低 Na 血症で Na 濃度は薄まりますが浮腫にはなりません。

まとめますと脱水で Sp 高値は CRT 延長>腋窩乾燥>舌乾燥>口粘膜乾燥。心不全で陽性尤度比が  
高いのは 3 音、頸静脈怒張です。

#### 11. 低 Na で高血糖、マンニトール、グリセオールなどの高張性低 Na 血症の否定が必要。

なお低 Na 血症をみた時、高血糖、マンニトール、グリセオールなどの「高張性低 Na 血症」の否定が必要です。  
高血糖、マンニトール、グリセオールなどは有効浸透圧物質(effective osmoles、細胞膜を自由に  
通過できない)であるため細胞膜を介した水の移動が起こり低 Na 血症になります。

補正 Na = 血清 Na + 2 × (血糖 - 100) / 100 です。

なお尿素(BUN)は血管、細胞膜を自由に移動できるため effective osmoles (有効浸透圧物質)  
ではありません。

また偽性低 Na 血症(pseudohyponatremia)と言って多発性骨髄腫のように高蛋白や、  
高中性脂肪血漿でこれらの固体を含めて Na 濃度を計測すると低めに出てしまいます。

しかし血清で計測すれば Na は正常なので偽性低 Na 血症と言います。

須藤博先生が米国に行った時、カンファで頻回に自分の名前が呼ばれるので怪訝に思った  
のですが「pseudo」だったそうです。

血糖も指先で全血で測る場合と血清で測定する場合で少し違います。

まとめますと低 Na で高血糖、マンニトール、グリセオールなどの高張性低 Na 血症の否定が必要です。  
血清浸透圧が高くなり水の移動が起こり低 Na になるからです。高蛋白、高 TG で固体を  
含めて測定すると偽性低 Na 血症になります。

12. 3%NaCl は NS400ml+10%NaCl 120ml で 100mlbolus。24h で Na<(6)8-10, 48h で<18mEq。

ブルース・リー(李小龍)はカンフー映画のスターでしたが 1973 年に女優の家で頭痛を訴え脳浮腫で死亡しました。「頭痛薬のアスピリンによる脳浮腫」というなんだかよくわからぬ剖検診断でした。

彼は「Be water, my friend」と言って水分が主体の食事で溶質をほとんど取らず死亡 2 か月位前には意識低下、痙攣をおこしており慢性低 Na 血症による脳浮腫ではないかという説があります。

以前ブルース・リーの「燃えよドラゴン」を 100 回位見たという人がいました。

彼の「Be water, my friend」はおそらく宮本武蔵の五輪書、水(すい)の巻、「心を水のようにせよ」の引用でしょう。水の巻は「兵法二天一流の心、水を本(もと)として利方の法をおこなふに  
よって水の巻として・・・」で始まります。五輪書は「The Book of Five Rings」の訳で海外で翻訳されており 1970 年代に米国でベストセラーとなりました。

驚くことに 1 人で多人数を相手に戦う時の極意もこの水の巻に書かれています。京都の詩仙堂のすぐ近くが一乗寺下り松です。ここで武蔵は吉岡一門の数十人と決闘を行います。

本陣に源左衛門とその子の 12 歳の源次郎がいます。武蔵は意表を突いて背後の山から突然現れ背後からやにわに 12 歳の源次郎から切り殺します。

いきなり子供が殺されたのに虚を突かれて吉岡一門は大混乱となるのです。

SIADH による症状はその発現の速さ、重症度、持続期間に依存します。

発症 48 時間以内の急速な低 Na 進展は脳浮腫を起こし、軽症は頭痛、weakness に始まり重症は痙攣や昏睡にいたります。なお、この場合の脳浮腫は下腿のような細胞外液の間質浮腫ではなく細胞内に水が流入することによる細胞内浮腫です。

脳浮腫が起こると脳容量のコントロールが始まるので低 Na が 48 時間以上続いた場合、症状は軽微なことが多いようです。つまり脳容量の適応は 2 日で完了します。

ただし重症の慢性低 Na では嘔気(44%)、嘔吐(30%)、頭痛(27%)、混迷(confusion 30%)、譫妄、まれに痙攣(5%)をおこします。痙攣は特に Na<110mEq、痙攣歴のある時に多いようです。

その他の SIADH の症状、すなわち認知症、歩行障害、転倒、骨粗鬆症、fragility fracture が加齢に帰せられてしまうことがよくあります。

認知症、転倒では低 Na の除外が必要です。

低 Na 血症で緊急治療を要するのはその 5%未満で、普通外来ベースで治療可能です。

緊急治療は Na<120mEq/L だったり低 Na の原因がある時です。そのような患者で重症症状がないのは脳容積の適応が起こっている証拠であり浸透圧性脱髄症(osmotic demyelination)のリスクを避けるため低 Na の十分なモニターが必要です。

低 Na の原因である薬剤や肺炎などが改善すれば数日で低 Na は改善します。

低 Na による重症症状(傾眠、痙攣、心肺障害、昏睡)や中等症状(嘔吐、混迷)、進行リスクの高い時(術後、運動関連)、脳疾患(SAH、脳外傷)の時は脳浮腫悪化で壊滅的(catastrophic)



になりますから緊急治療が必要です。このような患者は急性の低 Na か、acute-on-chronic、極端な長期低 Na が多いようです。家内の知り合いの奥さんは精神病を患い水ばかり飲んでいてベッドで意識低下しているのを発見されました。水中毒だったのでしょ。

3%NaCl の作り方は 500ml の生食から 100ml 捨て、10%NaCl(20ml)を 6A、120ml 加えて(これで3%ぴったりです)30ml/時、あるいは 100ml bolus で開始します。

●従来の治療は 3%NaCl を緩徐持続点滴で 1-2mEq/L ずつ数時間かけて上昇させますが、「改善値上限を 24 時間で 8-10mEq/L まで、48 時間で 18-25mEq/L まで」としています。10mEq/L なら ODS は稀なようです。これ以上改善させると浸透圧性脱髄症(ODS :osmotic demyelination)を起こすことがあり稀ですが壊滅的となります。浸透性脱髄症は慢性低 Na 血症を過矯正した後 1-7 日で起こります。橋部中央が破壊され反射亢進、偽性球麻痺、パーキンソニズム、locked-in syndrome、死亡に至ります。

JAMA, July19,2022 の「Diagnosis and Management of Hyponatremia : Review」によると、スウェーデンの ODS 83 例では平均 Na 値 104mEq/L、69.9%にアルコール過飲がありました。低 Na の原因は thiazide、抗うつ薬、抗癌薬、麻薬(56.9%)で、症状は嘔吐・下痢(41.7%)、多飲(31.9%)。治療は生食(93.1%)で高張生食使用はわずか 1.4%でした。6 人を除く全員で Na 補正は 8mEq 以上、中央値 24 時間で 17.2mEq/l でした。3 カ月時点で 7.2%死亡、9.6%錐体外路症状(rigidity)、39.8%は ADL に要介助、60.2%は機能は自立していました。

●「現在の急速治療(current rapid approach)」は下記の米国・アイルランド'専門家委員会(expert panel)によると急性低 Na 血症の重症例では 3%NaCl を 100ml を 10-20 分で投与、必要に応じて 3 回までです。目標は重症では 1-2 時間で Na を 4-6mEq 上昇させ、これで脳浮腫症状改善には十分です。24 時間で 10mEq、48 時間で 18mEq が限界です。浸透圧性脱髄症の危険が高い時は 24 時間で 8mEq を越えてはなりません。6mEq とする専門家もいます。

[Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hyponatremia:Expert Panel Recommendations\(saintlukeskc.org\)](https://www.saintlukeskc.org/Expert-Panel-Recommendations)  
(Expert Panel Recommendations、40 ページ位ある)

●ブルース・リーのような「慢性低 Na 血症」で Na<110mEq/L、アル中患者、肝疾患、肝移植患者、K 欠乏、低栄養などで浸透圧性脱髄症の発症が高い場合は、「24 時間で 8mEq までを限界とします。どの 24h 内でも 8mEq/L を越えてはなりません。6mEq を限界とする専門家もいます。」もし低 Na が急性(術後など)なら補正閾値制限はこだわらなくてよいですが、しかし低 Na はふつう持続期間が不明なことが多いのです。

ある輸液 1L 投与してのベ-スラインからの Na 変化の計算は次の Adrogue-Madias 式を用いかなり正確に予測できるようです。

TBW とは total body water で体重の 60%です。「+1」は 1L 輸液する意味です。

### 【輸液 1L投与した時の Na 変化予測 Adroque-Madias 式】

$$\Delta \text{Na} = \frac{(\text{輸液中 Na} + \text{K}) - \text{血清 Na}}{\text{TBW} + 1}$$

例えば 3%生理食塩水 (Na513mEq/L) 1L を血清 Na110mEq/L の体重 60 kg (TBW36kg) の患者に投与すると

$$\Delta \text{Na} = \frac{(513 + 0) - 110}{(36 + 1)} = 10.9 \text{mEq/L}$$

よって Na 濃度が 2mEq/L/h で上がるように投与する場合

$$2 \div 10.9 = 0.18 \text{L/h} = 180 \text{ml/h}$$

で投与すればよいことになります。

ただし水利尿 (尿量 > 100ml/h) が始まると過矯正されるリスクがあり水利尿を予測して desmopressin (国内デスマプレシン点鼻: 尿崩症に 1 回 2-4 噴霧を 1 日 1-2 回) を予防的または反応に応じて用いることがあります。

ただしこの desmopressin の RCT (randomized control trial) はありません。

過矯正が起こった場合は直ちに 3%NaCl を中止し 5%ブドウ糖に変更しレスキューとして desmopressin を使用します。K の上昇で Na も上昇するため低 Na 治療では K 補給には要注意です。これがなぜなのか不明ですが、藤田芳郎先生によると細胞内 K 濃度は常に一定に保たれるためではないか、とのことです。K が細胞内に入り、その分の陽イオンとして Na が細胞内から出て Na が上昇します。逆に thiazide で K が低下すると Na も低下します。なおループ利尿薬はめったに低 Na 血症を起こしません。

3%NaCl を急速 bolus で入れた群と 6 時間かけて入れた群との比較では、急速群の方が Na 上昇が速いのですが過剰補正となったのが患者の 4.5% でした。そして再度低 Na としたのが前者で 23%、後者で 0% でした。

まとめますと 3%NaCl は NS400ml + 10%NaCl 120ml で 30ml/h で投与します。

24h で Na(6)8-10mEq 以内、48h で <18mEq 以内とします。4-6mEq 上昇すれば脳浮腫軽減には十分です。

13. SIADH 原因: 小細胞癌、肺疾患、中枢神経疾患、薬剤 (SSRI 多い)、運動誘発、特発。

SIADH は除外診断であり、低 Na 血症が正常容量であって、その原因が浸透圧上昇でも容量低下でもなく不適切に分泌 (inappropriate secretion) されている必要があります。

SIADH の原因は多岐に亘ります。Hyponatremia Registry の登録では 24% が癌、18% 薬剤、11% 肺疾患、中枢疾患 9% でした。その他の原因には運動、疼痛、ストレス、ひどい嘔気、術後、まれに vasopressin 2 受容体を encode する遺伝子の gain-of-function (nephrogenic SIAD) があります。

運動で低 Na が起こるのは、マラソンでは体重増加と低 Na が比例して起こりますがレース中の補給水は低調のことが多くまた激しい運動で代謝水が生じこれらで低 Na となると推定されます。発汗による Na 喪失は少ないようです。汗の Na 濃度はソリタ T3 と同じくらいの Na40mEq/L、Cl 55mEq/L なのでした。

SIADH は原因が1つ以上のことも多いようです。薬剤では抗うつ薬がとくに痩せた老人女性で多く抗うつ薬の中では特に SSRI が多く mirtazapine(リフレックス、レメロン)で少ないようです。薬剤中止により低 Na が改善すればその薬剤が原因と特定できます。

まず CT で脳と胸部を調べ、陰性なら腹部、骨盤 CT を撮影します。SIADH の 17-60%は原因が不明であり特に老人で多いとのこと。

### 【SIADH の原因】

- a) 癌:肺、縦郭、鼻咽頭、消化器、泌尿器  
特に小細胞癌(癌による SIAD の 25%)、頭頸部癌、嗅神経芽細胞腫(olfactory neuroblastoma)、異所性 AVP(arginine vasopressin)産生は小細胞癌とその転移、頭頸部癌、嗅神経芽細胞腫で見られる。腫瘍退縮で SIAD 改善。
- b) 肺疾患:肺炎、喘息、acute respiratory failure  
あらゆる肺炎で起こる。陽圧呼吸でも。
- c) 中枢神経疾患:脳腫瘍、感染、脳卒中、脳外傷、下垂体手術、急性精神疾患  
クモ膜下出血の 56%で起こる。蝶形洞経由下垂体手術の 35%。治療可能な急速進行の認知症の原因(treatable dementia)でもある。辺縁系脳炎(antiLGI1)の 60-90%。
- d) 薬剤性:
  - ADH 放出刺激:麻薬, ifosamide(アルキル化抗悪性腫瘍), MDMA、vincristine(オンコビン)、platinum 製剤、
  - NSAIDs(AVP 効果増強)、
  - thiazide(フルイトラン):30%で低 Na、低 Na 入院患者の 7%。K 欠乏が低 Na を起こす。
  - ADH 類似薬:desmopressin, oxytocin、
  - V2 受容体刺激薬:SSRI(レキサプロ、ジェイゾロフト、パキシル、デプロメール)は 32%で低 Na。haloperidol(セレネース), carbamazepine(テグレートール), cyclophosphamide(エンドキサン), chlorpropamide(クロルプロパミド,糖尿病薬)
- e) その他  
運動誘発性(避けるには口喝時のみ水を飲み体重が増えないようにする)  
疼痛、ストレス、強い嘔気、全身麻酔、手術後、V2R 遺伝子の gain-of-functions variants(腎性 SIAD、X染色体にあり vaptans に反応しない)
- f) 特発性(17-60%):老人に多い。後に腫瘍性とわかることも。

14. 水制限,塩分,高蛋白。塩+ラシックス, サムスカ有用(3%NS 併用禁忌)。SGLT2 も有用か。

低 Na 血症で緊急治療を要するのは患者の 5%未満で、Na<120mEq/L の時で、それ以外は外来ベースで治療可能です。

慢性低 Na 患者で重症症状がないのは脳容積の適応が起こっている証拠であり osmotic demyelination のリスクを避けるため低 Na の十分なモニターが必要です。

低 Na の原因である薬剤や肺炎などが改善すれば数日で低 Na は改善します。

慢性 SIADH で Na が上昇すると骨芽細胞のマーカーが上昇してきますが、その骨折への効果は不明です。しかしこれは低 Na がどんな値であっても是正する必要があるように思われます。

また JAMA、July 19, 2022 の

Diagnosis and Management of Hyponatremia (A Review) によると低 Na 血症の前向き研究で Na 正常者と比べて転倒は 23.8%対 16.4% (p<0.01) で 7.4 年のフォローで骨折は 23.8%対 16.4% (p<0.004) で明らかに転倒、骨折が多くなります。

## 【低 Na 血症の治療】

### ●水制限

水制限(<1L/日)は第 1 選択であり安価安全ですがその効果は限られます。

1 日尿量 1.5L 以下、尿浸透圧 >500mOsm/kg water の場合は水制限は有効でないようです。

長澤将先生によると、白米にも水分は多く、水制限は食事以外の水分量という意図で

「10-15ml/kg/日」とされています。

消極的に見えますが「低 Na 血症の基本戦略」として大事です。「のどが渴いたらうがいを  
するか氷を1つなめて下さい。」と指導するのがお勧めだそうです。

氷キューブ 1 つで 40ml 位ですが満足度が高く長続きするそうです。

小生、家の茶碗の容量を測ってみました。湯飲み茶碗の普通サイズ 8 分目で丁度 150ml、  
大きなカップ 8 分目で丁度 200ml 位でした。

慢性 SIADH 患者 46 人で水制限<1L/日群と、無治療群との RCT で水制限群は軽度(modest) 上昇を認め 4 日目に Na 上昇は 3mEq 対 1mEq、30 日目に 4mEq 対 1mEq でした。

4 日目で Na 上昇 5mEq 以上であったのは 17%対 4%でした。

### ●塩分 2-5g/日 + furosemide(ラシックス)20 mg×2/日

塩分投与 + furosemide は尿中の塩分喪失を補うことにより水利尿 (auaresis) を  
促し血性 Na が上昇するという前提で広く行われています。

低 Na 矯正されなければ塩分(2-5g/日) + furosemide (ラシックス) 20 mg×2/日です。

しかし低K起こすので注意です。ただし高血圧、低K、前立腺肥大、水過剰の時は要注意です。

92 名の SIADH 患者に塩分 + furosemide 投与 + 水分厳格制限を行い水分制限のみの患者と  
比較しました。7 日目に軽度(modest) Na 上昇しましたが 28 日目には差はなかった。

塩分 + furosemide は急性腎障害と低K血症のリスクがあるので注意します。

●塩分、urea(国内未)、蛋白摂取

塩分、urea、蛋白摂取増量を行うことがあります。83例の慢性 SIADH で塩分 5g/日の錠剤内服で Na は 5.2mEq 上昇、内服しなかった場合は 3.1mEq 上昇しました。

Urea 製剤は国内にはありませんので高蛋白、高塩分、水制限とします。

日本だったら梅干しや、ふりかけを毎食付けるのが現実的でしょうか。

Azotemia(BUN↑)は浸透圧性脱髄症に保護的に働くようです。

尿素(urea)のみの投与 12名で血清 Na は 4日間で 6mEq 上昇しました。

Urea は腎性の SIAD 治療では使われています。SIAD 患者では蛋白摂取が低下しており蛋白 1g/kg 投与で尿素投与と同様に低 Na 血症が改善しますがそのデータは不足しています。

●Tolvaptan(サムスカ)(選択的 ADH 拮抗、国内サムスカ OD 錠:7.5mg, 15mg, 30mg)

Tolvaptan(サムスカ)は集合管で vasopressin 2 receptor (ADH)を阻害しますが治療として極めて効果的です。15-60 mg/日を浸透圧性脱髄症のリスクに注意しながら 6-8 時間毎かそれより頻回に投与します。最初は水制限を行わずに至適用量を探ります。

高張生食との併用は禁忌です。また腎性低 Na 血漿では効果がありません。

初期量としては 7.5 mg/日は 15 mg/日と同程度に有効で Na 過矯正が起こりにくいようです。

短期、長期的使用で極めて有効で水利尿と血清 Na 上昇が起こります。多尿と口渇が起こります。

とくに血清 Na < 125 で使用すると 13-15%で Na の過矯正が起こります。

FDA (Food and Drug Association)は 30 日以上の使用を禁止、肝障害も禁忌。

110 人の SIAD 患者で低 Na に tolvaptan を使用しましたが使用群で 4 日目に 5.3mEq、30 日目に 8.1mEq 上昇しました。一方、プラセボ群では 4 日目に 0.5mEq 上昇、30 日目に 1.9mEq の上昇でした。Tolvaptan 投与群では水制限があまり必要なく入院期間が短いですが口渇と口腔内乾燥が多いようです。また Na の過矯正が 5.9%で起こりました。

●Empagliflozin(ジャディアンス,SGLT2 阻害薬)

最近のデータでは empagliflozin(ジャディアンス,SGLT2 阻害薬)は糖を排出することにより浸透圧性利尿を促進しますが SIAD 治療に使えます。

87 人で 1L の水制限に empagliflozin 追加群と、水制限単独群と比べて 5 日目に Na は前者で 10mEq/L、後者で 7mEq/L 上昇しました。

しかし empagliflozin 群では一過性の腎障害が 4 人で、低 Na の過矯正が 2 人で生じましたが、水制限単独群では腎障害 0、低 Na 1 人でした。その後 14 人での crossover trial(介入群と対照群を入れ替える)では介入群で Na 4.1mEq/L の上昇、対照群では上昇はありませんでした。

まとめますと低 Na 治療に水制限、梅干し、高蛋白。塩+ラシックス、サムスカは有用(3%NS 併用禁忌)です。SGLT2 も有用かもしれません。

## 15. NEJM 冒頭症例と解説

この NEJM 総説には冒頭症例があります。総まとめとしてお読みください。

### 【冒頭症例】

85 歳男性、1 年毎のチェックで今回、血中 Na128mEq/L、やや mental slowing と歩行障害あり。既往歴に一次性高血圧と前立腺肥大。内服はアムロジピン、finasteride (プロペシア、勃起不全治療)、tamsulosin (ハルナール、 $\alpha$ 1 拮抗薬)。血圧 136/68 で起立性低血圧なし。

再検にて血清 Na127mEq/L、血清浸透圧 260mOsm/kg water、Cr0.8mg/dl、BUN8 mg/dl、UA4mg/dl、尿浸透圧 645mOsm/kg water、Na95mEq/L。この患者の評価と治療は？

### 筆者の回答

この患者は SIADH による低 Na がある。二次性副腎不全と重症低甲状腺機能低下の除外が必要。SIADH を起こす薬剤は内服していないので頭部、胸部 CT を確認し原因がわからなければ idiopathic とする。

尿浸透圧からは水制限単独では無効の可能性が高い (>500mOsm/L である)。

高血圧と前立腺肥大があるので塩分+furosemide は避ける。

その代わりに尿素 15g を 2 回/日経口投与し水制限(1.5L/日)を行う。ただしこれで有効であるデータはない。

または tolvaptan7.5mg/日 (国内サムスカ 7.5, 15, 30mg、7.5 mg で 429.5 円) を長期間使用する。ただし高価である。Na のモニターを期間中行う。

それでは NEJM 総説「SIADH」最重要点 15 の怒涛の反復です。

### 【NEJM, Oct.19,2023 SIADH 総説要点 15】

- ① 低 Na 診断手順: 高張性? , ECF 高中低で治療異なる。尿 Na で鑑別, NS トライ, CT, SIADH 確認。
- ② ADH 分泌刺激は「浸透圧上昇と容量低下」。後者が大きく、細胞外液 5% 減で急上昇。
- ③ ADH は水再吸収し尿比重 > 1.005、なしで比重 1.001-1.003 (40-100mOsm) 希釈尿に。
- ④ 「生食」大量投与で細胞内液増えず間質に貯まり浮腫に。「5%G」では浮腫にならぬ。
- ⑤ 血清 Na と尿 (Na+K) で浸透圧系わかる。両者の比較で低 Na 血症の予後わかる。
  
- ⑥ 尿 Na で容量調節系が、「血清 Na と尿 (Na+K)」で浸透圧調節系わかる。
- ⑦ 尿 Na < 20mEq/L は「有効」循環血漿量 ↓、>20 は腎性、利尿剤, Addison, SIADH。
- ⑧ 低 Na は副腎 ↓, 甲状腺 ↓ を否定。容量判断は尿 Na (20mEq) と浸透圧 (100) 確認。
- ⑨ 軽度低 Na、高 K、低血糖、好酸球増加は副腎不全疑え！
- ⑩ 脱水で Sp 高値は CRT 延長 > 腋窩乾燥 > 舌乾燥 > 口粘膜乾燥。心不全は 3 音、頸静脈 ↑。
  
- ⑪ 低 Na で高血糖、マンニトール、グリセオールなどの高張性低 Na 血症の否定が必要。
- ⑫ 3%NaCl は NS400ml + 10%NaCl 120ml で 100ml bolus。24h で Na < (6)8-10, 48h で < 18mEq。
- ⑬ SIADH 原因: 小細胞癌、肺疾患、中枢神経疾患、薬剤 (SSRI 多い)、運動誘発、特発。
- ⑭ 水制限, 塩分, 高蛋白。塩 + ランクx, サムスカ有用 (3%NS 併用禁忌)。SGLT2 も有用か。
- ⑮ NEJM 冒頭症例と解説