

医源性低 Na 血症と脱塩 (Desalination) 現象

小松康宏

聖路加国際病院 腎臓内科
群馬大学大学院医学系研究科 医療の質・安全学

1. はじめに

輸液処方、電解質や血液ガス分析の解釈とその異常への初期対処はすべての臨床医に求められる必須知識・技能である。病棟の医師は輸液の指示をだし、病棟では毎日膨大な数の検査結果が担当医のもとに届けられ、重症患者では時々刻々と電解質・血液ガスの結果が変動していく。

輸液療法は薬物療法の一つであり、不適切な処方によって生じる電解質異常は薬物有害事象と考えられる。英国国立診療ガイドラインセンター (NICE) による輸液療法のガイドライン (2013 年) は、多くの入院患者が輸液過剰ないし過小のために死亡し、5 名に 1 名は不適切な輸液処方のために合併症を生じていることを報告し、輸液処方は薬剤処方と同様に考えられるべきであることを提言している⁽¹⁾⁽²⁾。近年、医源性低ナトリウム血症の危険性が注目されているが、医源性低 Na 血症の本質を理解するには「脱塩現象 (desalination)」の理解が鍵となる。本稿では、脱塩現象を通じて、医源性低 Na 血症の発症機序をまとめたい。

2. 低ナトリウム血症の疫学と臨床的意義

低 Na 血症は血清 Na 濃度が 135 mEq/L 未満と定義されるが、小児で最も多くみられる電解質異常である。頻度は患者背景や医療環境によって異なるが、軽度のものを含めると入院患者の 25% に、重症例は約 1% にみられると報告されている⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾。図 1 に聖路加国際病院小児

病棟入院患者を対象に、入院時の血清 Na 濃度の分布と入院中の最低血清 Na 濃度の分布を示したものだが、入院中に低 Na 血症が進行する傾向を認めている。入院患者では低 Na 血症の頻度が高くなることは多数の報告があり、その一因として不適切な輸液療や定期的な検査を怠ったために生じることが指摘されている⁽⁶⁾。

低 Na 血症は特異的な症状に乏しいため、検査で偶然に発見されることが多い。高度、急性の低 Na 血症は脳細胞の腫脹や脳ヘルニアを起こすため致命的となるが、慢性の中等度低 Na 血症も成人では入院期間、人工呼吸器使用、入院死亡の独立した危険因子であると同時に、集中力欠如と歩行障害による、転倒の危険も増すことが知られている⁽⁷⁾。

3. 体液恒常性の維持と低ナトリウム血症

体液恒常性は主に自律神経系や内分泌系の働きを介して調節されている。細胞外液量を規定する主因子は水とナトリウムであるが、ナトリウムバランスの異常は細胞外液量の変化に反映され、水バランスの異常は血漿浸透圧ならびに血漿ナトリウム濃度の変化に反映される。

ナトリウムが過剰にあるから高ナトリウム血症になるのではないし、ナトリウム不足だけで低ナトリウム血症になるわけではない。これを示す興味深い実験がある。1979 年の Circulation 誌 (米国心臓協会の機関誌) に報告されているものだが、14 名の健常ボランティア (医師や病院職員) に 1 日 Na 摂取量を 10mEq (食

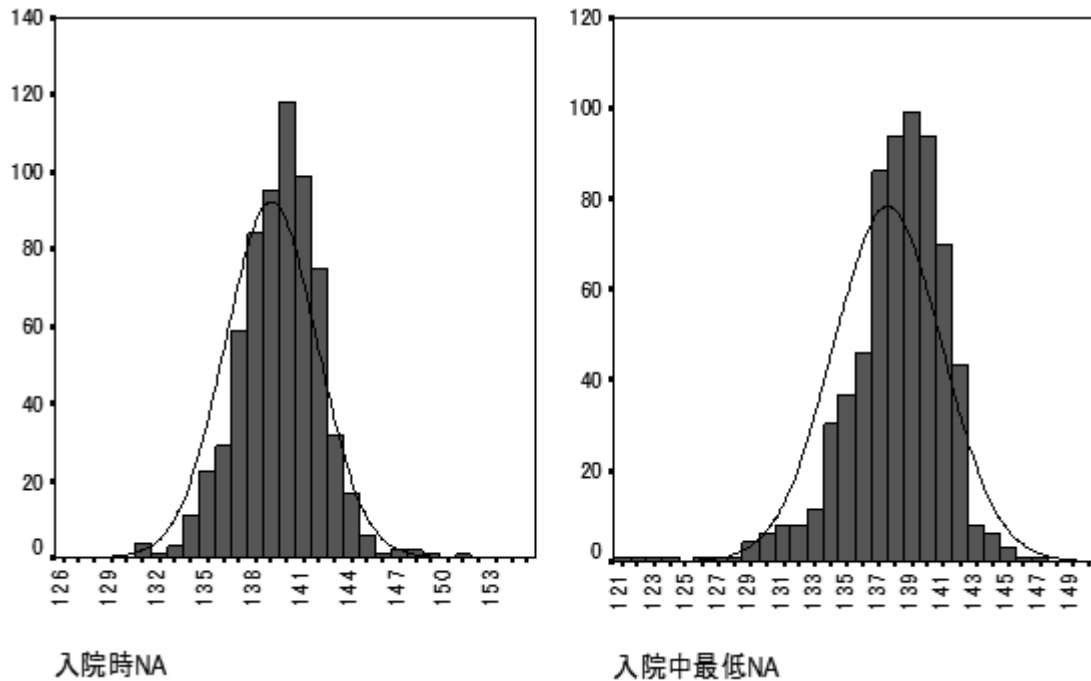


図1 小児病棟入院患者の血清 Na 濃度の分布

塩 0.6g 相当)、300、600、800、1200、1500mEq (食塩 88g 相当) と徐々に増加させ、血圧、血漿 Na 濃度、尿 Na 濃度の排泄量を測定している。Na 10mEq/日摂取時には血圧 113/69mmHg、血漿 Na 濃度 $137 \pm 0.36\text{mEq/L}$ 、尿 Na 排泄量 $15 \pm 4\text{mEq/L}$ だったが、Na 摂取量を 1500 mEq/日、食塩にして 88g/日に増加させると、血圧は 131/85mmHg に増加、尿 Na 排泄量も $1443 \pm 36\text{mEq/L}$ に増加したが、血漿 Na 濃度は $135 \pm 1.6\text{mEq/L}$ と正常範囲である⁸⁾。

Na⁺ は細胞外液の主要な陽イオンであり、その量は陰イオンである Cl⁻ とともに細胞外液量を規定する。細胞外液量 (すなわちナトリウム量) 調節の主な受容器は頸動脈洞、大動脈弓、心房、腎傍糸球体装置などにある圧受容器で、有効循環血漿量の変化を圧の変化として感知し、交感神経系、レニンアンジオテンシン系、心房性 Na 利尿ペプチド (ANP)、抗利尿ホルモン (ADH) などを介して効果器である腎臓と血管に伝える。腎尿細管では Na 再吸収亢進によって Na を保持し、心血管系では血管収縮ならびに心拍出量増加などで血圧を維持する。

水バランスの受容器、センサーは中枢神経にある浸透圧受容器で、血漿浸透圧の変化を感知

し、情報を主に抗利尿ホルモン (ADH) である AVP (Arginine vasopressin) を介して効果器である腎臓の集合管ならびに視床下部の口渴中枢につたえ、飲水量と尿濃縮によって水保持を調整する。

自由水を負荷した場合、血漿浸透圧と血漿ナトリウム濃度は低下し、ADH 分泌は抑制される。尿は濃縮されないので大量の自由水が排泄される結果、水バランスが維持され、血漿浸透圧、血漿ナトリウム濃度は正常に近づく。血漿ナトリウム濃度が低いにも関わらずなんらかの原因によって ADH 分泌があれば、尿が濃縮される結果、過剰な自由水を排泄することができず、低ナトリウム血症となる。血漿浸透圧が低くても、疼痛、嘔気、ストレス、薬物、悪性腫瘍や肺・中枢神経疾患の一部などは ADH 分泌を刺激するので自由水が貯留し、低ナトリウム血症の原因となる。

4. 血清 Na 濃度の規定因子をしめす Edelman の式

血漿 Na 濃度の変化を理解する基本は Edelman の式である。カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) の Edelman が 1958

年に Journal of Clinical Investigation 誌に報告したもので、血漿 Na 濃度、体内の交換可能な Na 量、K 量、体水分量には次の関係があることを示した⁽⁹⁾。

$$\begin{aligned} & \text{血漿浸透圧 (mOsm/kg)} \\ &= \frac{\text{体内総 (陽イオン+陰イオン)}}{\text{体水分量}} = \frac{\text{体内総 (Na + K)} \times 2}{\text{体水分量}} \\ &= \text{血漿 Na 濃度} \times 2 \end{aligned}$$

$$\text{血漿 Na 濃度 (mEq/L)} = \frac{\text{体内総 (Na + K)}}{\text{体水分量}}$$

上記式での Na や K は骨などの組織に固定されたものではなく、細胞内液、細胞外液に移動できるイオンとして「交換可能 (exchangeable)」な Na と K を指している。

教科書に記載されている低 Na 血症、高 Na 血症に関する各種公式 (表 1) もすべて Edelman 式から導きだされたものである。

Edelman 式は血漿 Na 濃度は体内総 (Na + K) 量と体水分量の比率で決まること、低 Na 血症は分子が少ないか、分母が多いかであることを示している。分子が少ない場合でも、分母が大きい場合でも、低ナトリウム血症では血漿浸透圧が低下しており ADH 分泌は抑制されているはずである。その結果、希釈尿が排泄され、血漿浸透圧、血漿 Na 濃度は正常化に向かうのが血漿浸透圧の調整機構である。低 Na 血症は、高自由水血症ないし自由水過剰症といえることができ、主な発症機序は、前述した調整機構障害、すなわち自由水排泄障害があるか、自由水負荷があるかと考えられる。

自由水排泄が障害される原因には、(1) 希釈尿が産生されない (2) 集合管で自由水が再吸収されてしまう場合がある。希釈尿が産生されない原因としては、腎不全がある場合や近位尿細管での再吸収が亢進している場合があり、後者は有効循環血漿量減少、溶質摂取不足で生じる。ADH の産生・作用亢進があれば集合管で自由水が再吸収される結果、自由水が貯留する。自由水負荷は低張輸液や経口水分の過剰負

荷がある場合であるが、ADH 作用亢進は、自由水排泄障害の原因であると同時に、自由水再吸収によって新たに体内で自由水産生を招くとも考えることもできる。生理食塩液を投与した場合、ADH 作用亢進があれば尿が濃縮され、投与した水分の一部は自由水となって体内に貯留するわけである。

5. 脱塩 (Desalination) 現象

トロント大学の Steele、Halperin らは、手術後に低 Na 血症で死亡した 5 症例の診療録を調査し、低張輸液を投与されていないのに、自由水過剰となっているという不思議な現象に気づいた。そこで、全身麻酔科で婦人科手術が予定されている 22 名の患者を対象に、術後の血液・尿電解質の変化を測定した⁽¹⁰⁾。術後に投与された輸液は生理食塩液 (Na 154mEq/L) ないし乳酸リンゲル液 (Na 130mEq/L, K 4mEq/L) である。血清 Na 濃度は術前の 140 ± 1 から術後の 136 ± 0.5 mEq/L に低下し、22 名中 21 名で血清 Na 濃度が低下し、術後の血清 Na 濃度の最低値は 2 名で 131mEq/L であった。輸液の総量は 5.3 ± 0.2 L (術中 3 L, 術後 100 ~ 125mL/時間)、尿量は 2.5 ± 0.3 L なので、正味の水分出納は 2.9 ± 0.3 L 増加である。一方、全例で尿 Na + K 濃度は 294 ± 9 mmol/L と高値を示していた。

細胞外液製剤を投与したにもかかわらず、結果として自由水が蓄積し、低 Na 血症が発生した原因は、抗利尿ホルモンの作用と考えられた。手術に伴う疼痛、薬剤、ストレス、嘔気などによって抗利尿ホルモンの分泌が亢進し、尿が濃縮されたため、自由水の排泄が障害され、自由水貯留、希釈性低 Na 血症が生じたのである。

脱塩現象とは、濃縮尿産生によって体内に自由水が貯留する状態ということができる。図 2、3 に脱塩現象の機序を示した。わかりやすくするために、生理食塩液の Na 濃度を 154mEq/L ではなく 140mEq/L とし、体重 40kg の女性の体水分量を 20L とする。生理食塩液は自由水 0.66L と Na 濃度 420mEq/L の 0.33L の 2 種類の輸液製剤から構成されていると考えることも

表 1 血漿 Na 濃度異常に関する各種公式

- A) 低 Na 血症を補正するのに必要な Na 量

$$\text{Na 欠乏量} = (140 - \text{PNa}) \times \text{体水分量}$$
- B) SIADH による低 Na 血症

$$\text{自由水過剰量} = \frac{140 - \text{PNa}}{140} \times \text{体水分量}$$
- C) 高 Na 血症での自由水欠乏量

$$\text{自由水欠乏量} = \frac{\text{PNa} - 140}{140} \times \text{体水分量}$$
- D) Adroque-Madias 式 (輸液 1L 投与後の血漿 Na 濃度の変化)

$$\Delta \text{PNa} = \frac{\text{輸液製剤 (Na+K)} - \text{PNa}}{\text{体水分量} + 1}$$

注: PNa: 血漿ナトリウム濃度

上記の式を Edelman 式から導き出す方法は以下の通り

- A) 低 Na 血症を補正するのに必要な Na 量
 Na 欠乏 (喪失) によって血漿 Na 濃度が 140 mEq/L から PNa (mEq/L) に低下した場合の Na 欠乏量は以下のようにして計算できる。
 血漿 Na 濃度が 140 mEq/L である場合、すなわち本来の体内総 (交換可能な) Na + K 量は、

$$140 = \frac{\text{体内総 (Na + K)}}{\text{体水分量}}$$
 の関係から、
 体内総 Na + K 量 = 140 × 体水分量

Na 喪失の結果、新たな血漿 Na 濃度が PNa となった場合に、

$$\text{PNa} = \frac{\text{新たな体内総 (Na + K)}}{\text{体水分量}}$$

新たな体内総 (Na + K) 量 = PNa × 体水分量

Na 欠乏は [本来の体内総 (Na + K) 量] - [新たな総 (Na + K) 量] であるから、

$$\begin{aligned} \text{Na 欠乏量} &= (140 \times \text{体水分量}) - (\text{PNa} \times \text{体水分量}) \\ &= (140 - \text{PNa}) \times \text{体水分量} \\ &= (140 - \text{PNa}) \times \text{体重} \times 0.6 \end{aligned}$$

低 Na 血症の補正に必要な Na 量は、

$$\text{Na 欠乏量} = (\text{目標血漿 Na 濃度} - \text{現在の血漿 Na 濃度}) \times \text{体重} \times 0.6$$

となる。

目標血漿 Na 濃度を 140mEq/L としないで、現在の血漿 Na 濃度よりも 1mEq/L だけ上昇させようとする場合は、Na 補充量 = 1 × 体重 × 0.6 mEq となる。

3%NaCl 液の Na 濃度は約 0.5mEq/L なので、3%NaCl 液を 1mL/kg 投与すれば血漿 Na 濃度は約 1mEq/L 上昇することが予想される。

B) SIADH 患者の自由水過剰量を推測する

$$\text{Edelman 式} \quad \text{PNa} = \frac{\text{体内総 (Na + K)}}{\text{体水分量}}$$

低 Na 血症が水分貯留のみで生じたならば、

現在の体内総 (Na + K) 量 = 正常時の体内総 (Na + K) 量 = 体水分量 × PNa
の関係がある。

正常の PNa を 140 とすれば、

現在の体水分量 × PNa × 2 = 正常時の体水分量 × 140 × 2
式を整理すると、

$$\text{正常時の体水分量} = \text{現在の体水分量} \times \frac{\text{PNa}}{140} \quad (1)$$

$$\text{水分貯留量} = \text{現在の体水分量} - \text{正常時の体水分量} \quad (2)$$

なので (1) (2) から、

$$\text{水分貯留量} = \text{現在の体水分量} - \left[\text{現在の体水分量} \times \frac{\text{PNa}}{140} \right]$$

$$= \text{現在の体水分量} \times \left(1 - \frac{\text{PNa}}{140} \right)$$

$$= \text{現在の体重} \times 0.6 \times \left(1 - \frac{\text{PNa}}{140} \right)$$

$$= \text{現在の体重} \times 0.6 \times \left(\frac{140 - \text{PNa}}{140} \right)$$

C) 高 Na 血症での自由水欠乏量

$$\text{PNa} = \frac{\text{体内総 (Na + K)}}{\text{体水分量}}$$

高 Na 血症の原因が純粋な水欠乏ならば体内の総 (Na + K) 量は不変である。

現在の体内総 (Na + K) 量 = 正常時の体内総 (Na + K) 量 = PNa × 体水分量
正常時の血清 Na 濃度を 140 mEq/L とすれば、

$$\text{現在の体水分量} \times \text{PNa} = \text{正常時の体水分量} \times 140$$

$$\text{正常時の体水分量} = \text{現在の体水分量} \times \frac{\text{PNa}}{140}$$

水分欠乏量は正常時と現在の体水分量の差となるので、

$$\text{水分欠乏量} = \text{正常時体水分量} - \text{現在の体水分量}$$

$$= \left(\text{現在の体水分量} \times \frac{\text{PNa}}{140} \right) - \text{現在の体水分量}$$

$$= \text{現在の体水分量} \times \left(\frac{\text{PNa}}{140} - 1 \right) = \frac{\text{PNa} - 140}{140} \times \text{体水分量}$$

となる。

D) Adroque-Madias 式 (輸液 1L 投与後の血漿 Na 濃度の変化)

$$\text{輸液前の体内総溶質量} = \text{PNa} \times 2 \times \text{TBW}$$

$$\text{輸液 1L 後の体内総溶質量} = [(\text{輸液 Na} + \text{輸液 K}) \times 2] + \text{PNa} \times 2 \times \text{TBW}$$

$$\text{輸液 1L 後の血漿浸透圧} = \frac{[(\text{輸液 Na} + \text{輸液 K}) \times 2] + \text{PNa} \times 2 \times \text{TBW}}{\text{体水分量} + 1}$$

$$\text{血漿 Na 濃度の変化量} = \frac{[(\text{輸液 Na} + \text{輸液 K}) \times 2] + \text{PNa} \times 2 \times \text{TBW}}{\text{体水分量} + 1} - \text{PNa} = \frac{[(\text{輸液 Na} + \text{輸液 K}) - \text{PNa}]}{\text{TBW} + 1}$$

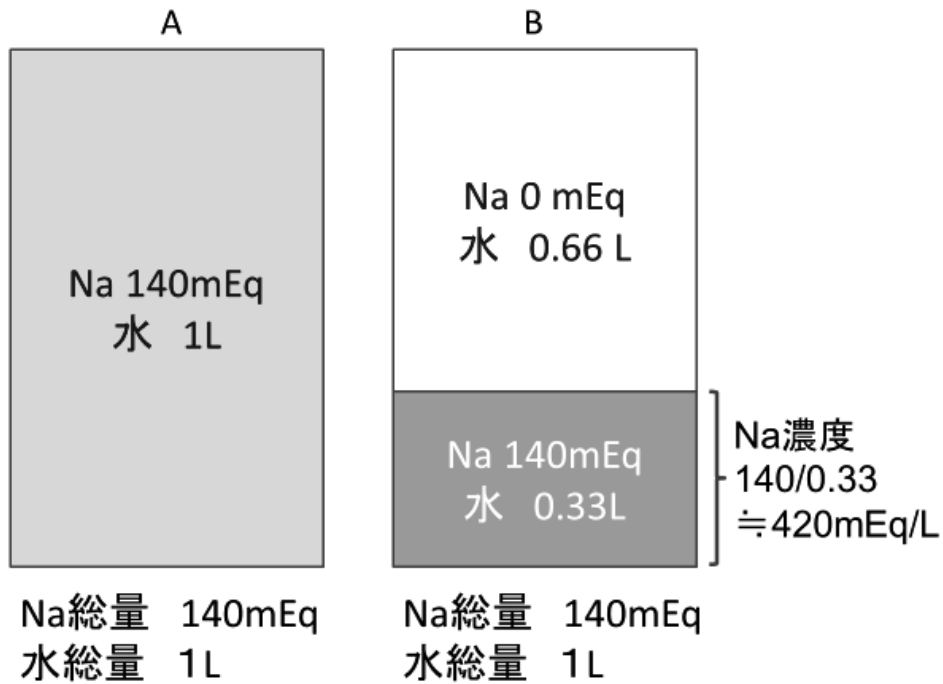


図2 生理食塩液の組成

生理食塩液は自由水と高張性 Na 液の合剤と考えることができる。
 A も B も 1L 中の Na 総量、水総量は等しく、B の自由水部分と高張食塩液部分を混和すれば A の生理食塩液となる。
 わかりやすくするために、生理食塩液の Na 濃度は 154mEq/L ではなく 140mEq/L とした。

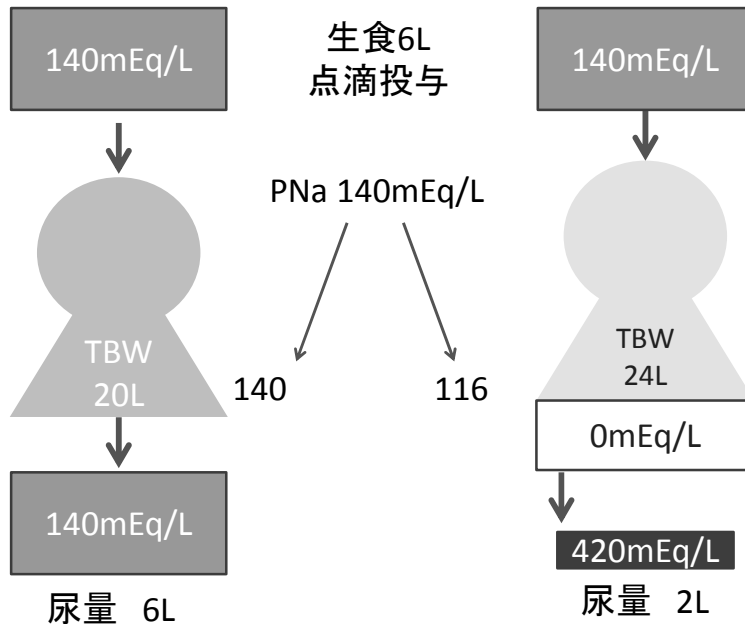


図3 脱塩現象：生食を投与しても低 Na 血症になる

理解しやすくするため生理食塩液の Na 濃度を 140mEq/L として示した。
 Na 濃度 140mEq/L の生理食塩液を 6L 投与した後、Na 濃度 140mEq/L の尿が 6L 排泄されれば体内の Na 量も水の量も変わらないので血漿 Na 濃度は変化しない。しかし、投与された生理食塩液中の NaCl が 3 倍に濃縮された尿として 2L だけ排泄された場合、体内の総 Na 量は変わらないが、自由水が 4L 負荷されることになる。血漿は希釈され低 Na 血症となる。投与された生理食塩液が腎臓で濃縮され、自由水が負荷 (産生) されたと考えることができる。塩分のはいった点滴から塩分を除去し、自由水が産生されることを脱塩現象 (Desalination Phenomenon) という。

できる (図 2)。Na 濃度が 140mEq/L の輸液製剤を 6L 投与した場合、Na 濃度 140mEq/L の等張尿が 6L 排泄されれば、輸液前後の水、Na のバランスは±0 であり、血清 Na 濃度は変わらない。一方、等張液を 6L 投与した後、抗利尿ホルモンの作用下で尿が濃縮されれば、自由水が貯留する。図に示したように生理食塩液 6L 投与後に、Na 濃度が 420mEq/L の尿が 2L 排泄された場合、Na の出納は±0 であるが、水の出納は+4L となるので、血清 Na 濃度は 116mEq/L に低下する (図 3)。

6. 整形外科術後に重症低 Na 血症を発症した 5 歳女児

蔵谷らは整形外科術後に、低 Na 血症によるけいれんを発症した 5 歳女児例を報告している⁽¹⁾。術中、術後に投与された輸液製剤の Na 濃度は 113mEq/L であり、けっして低張輸液製剤ではなく、脱塩現象によって説明できる。

5 歳女児が、左股関節臼蓋形成不全に対する骨盤骨切り術をうけた。術中に約 300g の出血があったが、300g の自己血が輸血された。手術中の輸液は 1,400ml の生理食塩液、400ml の乳酸リンゲル液である。手術終了時の Ht は輸液によって希釈され 26.2% (前日 32.2%) に低下しているが、PNa は 140mEq/L と正常である。術後の経口摂取は少なく、嘔吐が数回みられた。輸液は”3 号液”を 65ml/hr の量で補充されている。術中の尿量は 90mL、ドレーンからの排液は 6 時間で 86ml、術後の尿量は 3ml/kg/hr 以上みられていた。術後 18 時間で強直性間代性痙攣がみられたため頭部 CT を撮影したが、異常は認められなかった。血清 Na 濃度は 120mEq/L と低 Na 血症がみられたため輸液制限をしたところ、その後、血清 Na 濃度は改善し、神経学的な後遺症も認められなかった。

輸液処方を振り返ると、術中輸液は細胞外液製剤が 1,800ml、術後は 3 号液で輸液総量 65ml/hr × 18hr=1,170 ml であり、合計 2970mL である。術中、術後の輸液を合計すると、Na 濃度は約 113mEq/L となる。Na 濃度 113mEq/L の輸液投与で、けいれんをきたすよ

うな低 Na 血症になるのだろうか。

そこで、Edelman の式を用いて考察してみたい。Output は尿量 3ml/kg/hr × 18=930ml、ドレーン排液 86ml の合計 1016mL である。術前後の水バランスは 1,800+1,170-IWL-1,000=1,700ml のプラスとなっている。

Edelman の式を書き換えると、
体内総 Na+K=PNa × 体水分量
の関係がある。

術前の体水分量は、17.2kg × 0.6 = 10.3L であるが、術前後で体内の Na + K 量が変わっていないければ、

体内総 Na+K 量 = 140 × 10.3mEq
となる。

術後の体水分量は、術前の 10.3L に輸液による 1.7L が加わり 10.47L となる。

よって

血漿 Na 濃度 (mEq/L)

$$= \frac{\text{体内総 (Na + K)}}{\text{体水分量}} = \frac{140 \times 10.3}{10.3+1.7} = 120\text{mEq/L}$$

となり、実際の血清 Na 濃度に一致する。

術後の疼痛などで抗利尿ホルモンの分泌が刺激された状態では、低張輸液製剤でなくても低 Na 血症が生じることを示す貴重な症例である。

7. まとめ

医源性低 Na 血症の主要な発症機序は脱塩現象である。低張輸液の危険性が指摘されているが、抗利尿ホルモンの作用下では、生理食塩液といえども安全とはいえない。低 Na 血症の発生を防ぐには輸液製剤の組成だけではなく、輸液総量、尿張度にも注意を払い、血清 Na 濃度を定期的にモニターすることが重要である。

文献

- 1) NICE. Intravenous fluid therapy for adult hospital inpatients. CG174. 2013
- 2) NICE. Intravenous fluid therapy in children and younger people in hospital. NG29. 2015
- 3) Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: do we have the

- answers? *Pediatrics* 2001; 128:980-3.
- 4) Patel GP, Balk RA. Recognition and treatment of hyponatremia in acutely ill hospitalised patients. *Clin Ther* 2007; 29: 211-29.
 - 5) Hasegawa H, Okubo S, Ikezumi Y, Uchiyama K, Hirokawa T, Hirano H, Uchiyama M. Hyponatremia due to an excess of arginine vasopressin is common in children with febrile disease. *Pediatr Nephrol* 2009;24:507-511
 - 6) Wang J, Xu E, Xiao Y. Isotonic versus hypotonic maintenance IV fluids in hospitalized children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014 Jan;133 (1) :105-13.
 - 7) Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: Expert panel recommendations. *Am J Med* 2013;126:S5-S41
 - 8) Luft FC. Cardiovascular and Humoral Responses to Extremes of Sodium intake in Normal Black and White Men. *Circulation* 60:697, 1979
 - 9) Edelman IS et al. Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolarity and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water. *J Clin Invest* 37 (9) :1236-56, 1958
 - 10) Steele A. Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: a phenomenon of desalination. *Ann Intern Med*. 126:20, 1997
 - 11) 蔵谷紀文。術後に低ナトリウム血症によるとみられる重篤な合併症をきたした小児2症例。 *臨床麻酔* 29:1369-1370、2005