

低Na血症

SIADパターンのPlus Ultra



plus ultra : もっと先へ、更なる前進

施設名 東京ベイ・浦安市川医療センター

作成者 初期研修医2年目

監修 腎臓・内分泌・糖尿病内科

加藤 久貴

坂井 正弘 / 遠藤 慶太/
北村 浩一 / 鈴木 利彦

症例

【コンサルテーション理由】

低Na血症の治療依頼

【現病歴】

心房細動（AF）、洞不全症候群（SSS）、左室駆出率の低下した心不全（HFrEF）、
陳旧性脳梗塞の既往がある、ADLが自立している76歳男性。

X 日 食事・飲酒後、妻から**失語**を指摘され救急要請。
頭部CTで**左皮質下出血**を認め、**開頭血腫除去術**を施行。

術後5日目 **Na 133**と低値。

術後7日目 **Na 127**とさらに低値となり、内科にコンサルテーション。

症例

【既往歴】

AF、SSS、HFrEF、左内頸動脈狭窄症、陳旧性脳梗塞

【コンサルテーション前内服歴】

ビソプロロール	2.5mg	2錠分1	朝食後	カンデサルタン	4mg	2錠分1	朝食後
アムロジピン	5mg	1錠分1	朝食後	アスピリン	100mg	1錠分1	朝食後
ロスバスタチン	2.5mg	1錠分1	朝食後	ランソプラゾール	15mg	1錠分1	朝食後
ラメルテオン	8mg	1錠分1	就寝前				

【生活歴】

ADL 自立

仕事 営業職

飲酒 焼酎お湯割り コップ3杯/日

喫煙 20本×40年（10年前に禁煙）

症例

【身体診察】

意識 GCS E4V4M6

血圧 125/78mmHg, 脈拍 80/min,
呼吸数 16/min, SpO₂ 96%(室内気),
体温 37.5℃

瞳孔 2.5/2.5mm 対光反射+ / +

MMT 上下肢 5/5

【画像検査】

頭部CT (術後7日目)

左皮質下出血術後

胸部X線写真 (術後7日目)

心拡大あり、costophrenic angle dull

【採血】 (術後7日目)

血算		生化学			
WBC	5,200 / μ L	BUN	12.5 mg/dL	Glu	106 mg/dL
RBC	42.6万 / μ L	Cre	0.86 mg/dL	CRP	1.75 mg/dL
Hb	12.8 g/dL	UA	1.7 mg/dL	BNP	58.7 pg/mL
Ht	36.5 %	AST	37 U/L	TSH	1.109 μ IU/mL
MCV	85.7 fL	ALT	30 U/L	fT3	<1.50 pg/mL
Plt	36.6万 / μ L	ALP	116 U/L	fT4	0.96 ng/dL
尿生化学		γ -GTP	101 U/L	ACTH	8 pg/mL
U-Na	232 mEq/L	T-Bil	0.37 mg/dL	コルチゾール	11.6 μ g/dL
U-K	37.1 mEq/L	Na	127 mEq/L	TG	182 mg/dL
U-Cl	248 mEq/L	K	4.8 mEq/L	血清浸透圧 267.2 mOsm/L	
U-UN	521.5 mEq/L	Cl	96 mEq/L		
U-UA	49.0 mEq/L				
U-Cre	132.15 mEq/L				
尿浸透圧	791 mOsm/L	Na・UA・血清浸透圧低値 腎・甲状腺・副腎機能正常 尿中浸透圧上昇 尿中Na上昇			

Na・UA・血清浸透圧低値
腎・甲状腺・副腎機能正常
尿中浸透圧上昇 尿中Na上昇

症例

Problem list

1. 低張性低Na血症

2. 左側頭葉皮質下出血（開頭血腫除去術 術後7日目）

低Na血症の考え方

低Na血症

Eur J Endocrinol 2014;171:X1 (一部改変) PMID:24569125

血清浸透圧

【等張性】275~290mOsm/kg

非低浸透圧性低Na血症

低浸透圧性低Na血症

病態	浸透圧	原因
効果的浸透圧物質の増加	正常~上昇	高血糖、マンニトール、高浸透圧製造影剤
非効果的浸透圧物質の増加	正常~上昇	尿素、アルコール、エチレングリコール
偽性低Na血症	正常	高TG血症、多発性骨髄腫、免疫グロブリン製剤

Arch Pathol Lab Med 2011;135:516 PMID:21466372

急性 or 慢性 重症 or 軽症

急性 <48時間 or 慢性 >48時間。発症時期不明は慢性として扱う。

重篤な神経症状（意識障害、痙攣、心・呼吸不全症状）があれば重症。

急性・重症

3%NaCl 2mL/kgをボラス → 1~3時間毎にフォローし、ΔNa 5mEq/Lになるまで繰り返す。

慢性・軽症

□低Na血症が進行 or 悪化しているか？

尿中Na + 尿中K / 血清Na >1 自由水排泄 ↓ = 低Na血症進行
<1 自由水排泄 ↑ = 低Na血症改善

日腎会誌 2008;50:76 PMID:18421962

□Na補正の目安

24時間で4~8mEq/L以内。
その後は8mEq/L/日以内。

Clin J Am Soc Nephrol 2018;13:641 PMID:29295830

□Na過剰補正となってしまった場合

・5%ブドウ糖 10mL/kgを1時間で投与
・デスマプレシン 1~2μg 6~8時間毎 静脈投与
or デスマプレシン点鼻 初回2噴霧 (5μg)

J Am Soc Nephrol 2012;23:1140 PMID:22626822

尿浸透圧

≤100mOsm/kg

心因性多飲症、溶質摂取不足、beer potomania

>100mOsm/kg

尿中Na

SIADパターン

	尿Na ≤ 30mEq/L	尿Na > 30mEq/L
Hypovolemia	下痢、サードスペースング、過去の利尿薬	嘔吐、利尿薬、副腎不全、CSW、RSW、MRHE
Euvolemia		SIAD、続発性副腎不全、甲状腺機能低下症
Hypervolemia	心不全、肝硬変、ネフローゼ症候群	腎不全

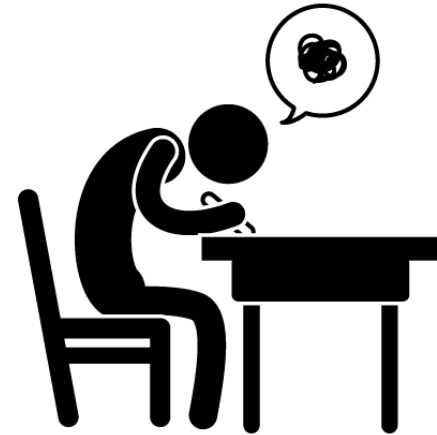
初療時は
体液量の明確な識別が難しく、
診断に迷うことがある。

SIAD Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone
CSW Cerebral Salt Wasting
RSW Renal Salt Wasting
MRHE mineralocorticoid-responsive hyponatremia of the elderly

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
中枢性塩類喪失症候群
腎性塩類喪失症候群
鉱質コルチコイド反応性低ナトリウム血症

Clinical question

SIADパターンで迷いやすい、SIAD、CSW/RSW、MRHEを
どのように鑑別し、アプローチをすればいいのだろうか？



Clinical question

SIADパターンで迷いやすい、SIAD、CSW/RSW、MRHEを
どのように鑑別し、アプローチをすればいいのだろうか？



まずはそれぞれの疾患の概念を理解しよう！

各疾患の概念

SIAD

ADH分泌 ↑
自由水増加



CSW

中枢神経損傷により
腎反応性 ↓



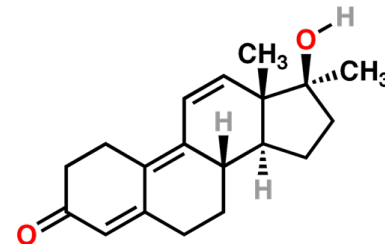
RSW

尿細管障害によりNa再吸収 ↓

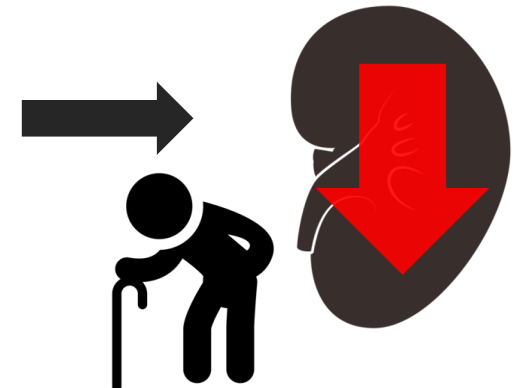


MRHE

加齢に伴う、
アルドステロン受容体の反応低下



アルドステロン



各疾患の概念

SIAD

ADH分泌 ↑
自由水増加



Euvolemia

CSW

中枢神経損傷により
腎反応性 ↓



Hypovolemia



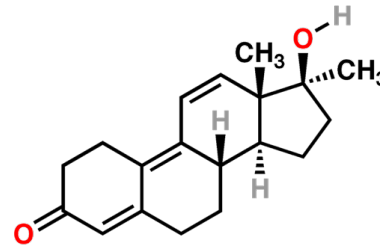
RSW

尿細管障害によりNa再吸収 ↓

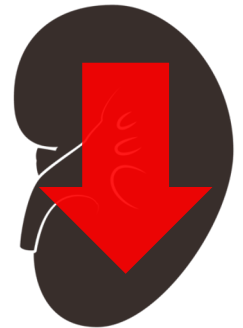


MRHE

加齢に伴う、
アルドステロン受容体の反応低下



アルドステロン



アプローチの方法

低Na血症のフォロー

血漿浸透圧・尿中浸透圧
血中Na、尿中Na・K

低Na血症の鑑別

血中・尿中尿酸・ FE_{UA}
血中・尿中リン酸（IP）・ $FE_{phosphate}$
レニン・アルドステロン

をフォローアップすべし。

SIAD

SIAD vs SIADH Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone
必ずしもホルモン異常ではなく、結果としてADH異常となるため、最近は**SIADと表記**することが多い。

【病態】

血漿浸透圧 < 280mOsm/kg、血清Na < 135mEq/Lでも
ADHが分泌され自由水が増加する病態。

通常、ADHは血漿浸透圧が上昇すると分泌される。

血漿浸透圧 < 280mOsm/kg、血清Na < 135mEq/Lでは分泌されない。

【タイプ】

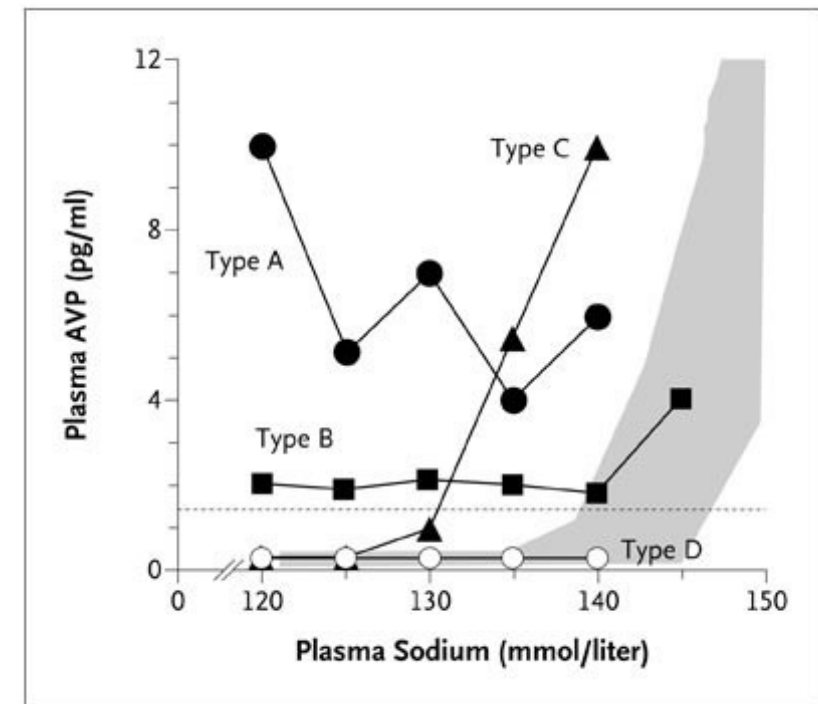
Type A : 血漿浸透圧と関係なくADH分泌が亢進

Type B : 下垂体後葉から緩徐にADHが漏出

Type C : ADH分泌閾値が血漿浸透圧の低い値で設定
(reset osmostat)

Type D : ADH分泌不能（受容体異常）

正常ならグレーの領域でADHが分泌



SIAD

【原因】

Am J kidney Dis 2008;52:144 PMID:18468754
N Engl J Med 2007;356:2064 PMID:17507705

悪性腫瘍	肺、中咽頭、消化管（胃、十二指腸、膵臓）、泌尿器系（尿管、膀胱、前立腺、子宮）、内分泌系胸腺腫、リンパ腫、Ewing's 肉腫、嗅覚神経芽細胞腫
肺疾患	感染症（細菌性肺炎、ウイルス性肺炎、肺膿瘍、結核、アスペルギルス症）、気管支喘息、嚢胞性線維症、出血に伴う呼吸不全
中枢神経疾患	感染症（脳炎、髄膜炎、脳膿瘍、ロッキーマウンテン熱、AIDS、マラリア）、硬膜下血腫、クモ膜下出血（SAH）、脳卒中、脳腫瘍、頭部外傷、水頭症、海綿状静脈洞血栓症、多発性硬化症、Guillain-Barré症候群、Shy-Drager症候群、アルコール離脱に伴う振戦せん妄、急性間欠性ポルフィリン症
薬剤性	アセトアミノフェン、NSAIDs、プロスタグランジン合成阻害薬、オピオイド 抗うつ薬（SSRI、三環系抗うつ薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、ベンラファキシン） 抗けいれん薬（カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、バルプロ酸、ラモトリギン） 抗精神病薬（バルビツレート、フェノチアジン系、ブロモクリプチン） 抗がん剤（ビンカアルカロイド系、Pt製剤、イホスファミド、メルファラン、シクロホスファミド、MTX） バソプレシン受容体作動薬（デスモプレシン、オキシトシン、テルリプレシン、バソプレシン） SU薬（クロルプロパミド、トルブタミド） その他（ニコチン、インターフェロン、クロフィブラート、アミオダロン、PPI、モノクローナル抗体）
その他	遺伝性（バソプレシンV2受容体異常）、特発性、一過性（運動、全身麻酔）、嘔気、疼痛、ストレス

SIAD

【診断】

Endocrinol Metab Clin North Am 2003;32:459 PMID:12800541

必須項目		補助項目
血漿浸透圧	< 275mOsm/kg	尿酸値 < 4mg/dL
尿浸透圧	> 100mOsm/kg	BUN < 21.6mg/dL
尿中Na	> 30mEq/L	FE _{Na} > 0.5%
甲状腺・副腎・下垂体機能正常		FE _{UN} > 55%
最近の利尿薬の使用なし		FE _{UA} > 12%
		生理食塩水投与後もNa補正困難
		飲水制限によりNa値改善あり

必須項目をすべて満たす場合SIADと診断される。補助項目も参考にする。

$$\text{FE}_{\bullet} \text{の求め方} \quad \text{FE}_{\bullet} = \frac{\text{尿中}\bullet}{\text{血中}\bullet} \div \frac{\text{尿中Cre}}{\text{血中Cre}} \times 100$$

SIAD

【治療】

- ・原疾患のコントロール

- ・飲水制限

- 目標摂取量 **800mL/日未満（15～20mL/kg）**

N Engl J Med 2000;342:1581 PMID:10824078

- （尿中Na + 尿中K） / 血清Na

> 1	血清Na 低下	< 500mL/日
= 1	血清Na ±0	500～700mL/日
< 1	血清Na 上昇	< 1000mL/日

Verbalis JG. Am J Med 2013;126:S1 PMID:24074529

- ・塩分負荷

- 食塩3～6g 分3（食事の中の塩分量と合わせて評価）

- ・バソプレシン受容体拮抗薬

- トルバプタン 7.5mg 1日1回経口投与（最高用量 60mg/日）

UpToDate 「Treatment of hyponatremia: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) and reset osmostat」

間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き（平成30年度改訂）

CSW/RSW

【病態】

CSW

狭義

典型例であり、RSW/MRHEとオーバーラップすることもある。



頭部外傷、脳外科手術、SAH後に

交感神経に対する腎の反応障害→**RAA系低下**→腎でのNa・尿酸再吸収低下
ANP・BNP上昇に伴い水利尿増加 (RAA系：レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系)

により、**低Na血症、細胞外液減少**をきたす。

Neurosurg Clin N Am 2010;21:339 PMID:20380974

RSW

狭義

典型例であり、CSW/MRHEとオーバーラップすることもある。



尿細管障害により**Naの再吸収が障害**

→尿中へのNaと水の排泄が亢進し、**低Na血症と細胞外液減少**をきたす。

→**RAA系亢進**

Curr Opin Nephrol Hypertens 2020;29:213 PMID:31904619

MRHE

【病態】

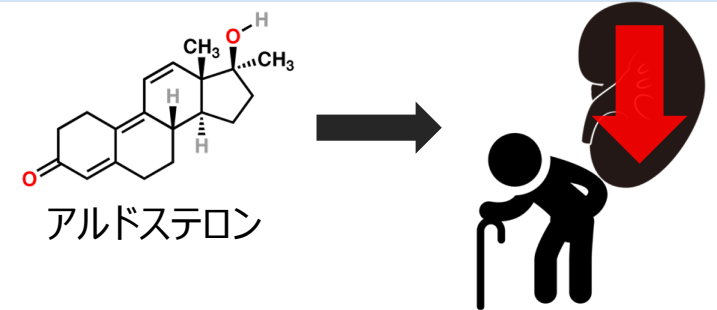
加齢に伴い

- ・ 近位尿細管での**Na 再吸収が低下**
- ・ **RAA系の活性低下**
- ・ 遠位尿細管～集合管での**アルドステロン受容体の反応低下**

が起こり、持続的に**尿中Na の排泄が増加**。

→**体液量が減少**し、反応性にADH の分泌が亢進。

→**低Na血症**をきたす。



CSW/RSW、MRHEの治療

【治療】

- ・ 生理食塩水（Hypovolemiaの是正目的）
- ・ 鉱質コルチコイド
フルドロコルチゾン 0.05～0.3mg/日 経口投与

治療期間について、

連日投与だけでなく、週1～3回投与も検討。

CSWは1週間以内に病態改善することも多く、病勢に応じて漸減中止。

SIAD、CSW/RSW、MRHEの鑑別

	SIAD	CSW	RSW	MRHE
発症頻度	高い	低い	不明	不明
体液量	正常	低下		
生食点滴後のNa変化	不変～悪化	不変～改善		
水制限後のNa変化	改善	悪化		
FE _{UA}	上昇↑	上昇↑↑		不明
血清Na補正後のFE _{UA}	改善	高値が持続		不明
FE _{phosphate}	正常	高値 (20%以上となることもある)		不明
レニン・アルドステロン	低下	低下	上昇	正常～低下
治療	水制限・塩分負荷・トルバプタン	生理食塩水・鉍質コルチコイド		

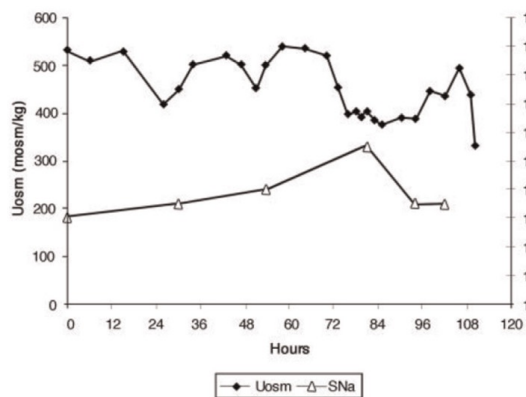
ワンポイントだけで診断するのではなく、治療開始後の経時的なフォローアップが重要。

Kidney International 2009;76:934 PMID:19641485
 Medicine (Baltimore) 2017;96:e7154 PMID:28682868

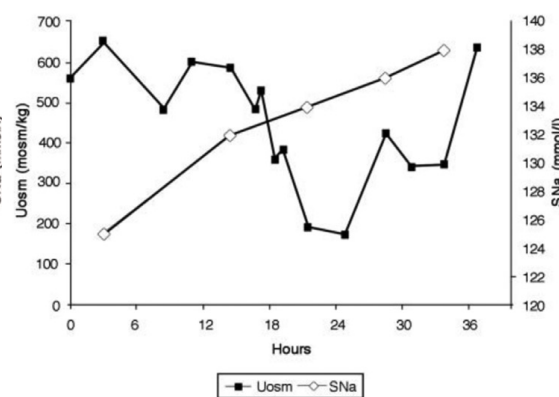
SIADパターンをどのようにフォローアップするか？

- ・ **時間・日単位でフォローアップ**していく。
- ・ **SIAD**らしければ原疾患を加療し**飲水制限**と**塩分負荷**の反応をみて、必要ならば**トルバプタン**を検討する。
CSW/RSW、**MRHE**らしければ、**生理食塩水**の反応を観察し、必要ならば**ヒドロコルチゾン**を検討する。
- ・ 経過が予想されていた疾患と**合致しなければ、他の鑑別を考えその加療を行う。**

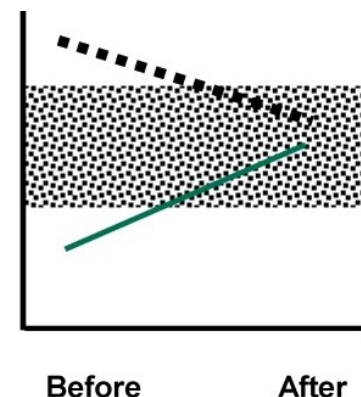
SIAD



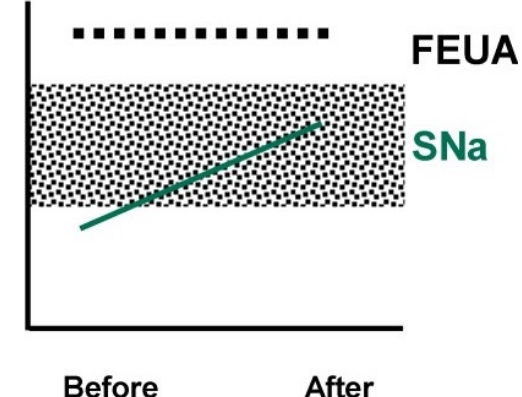
RSW



SIAD



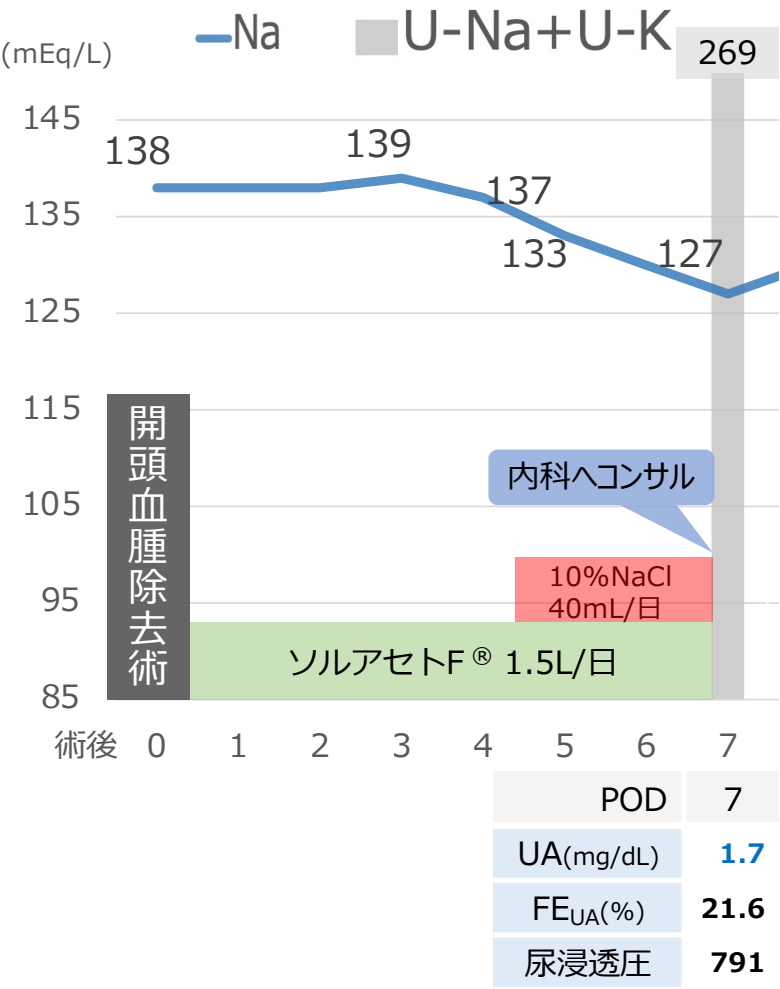
CSW/RSW



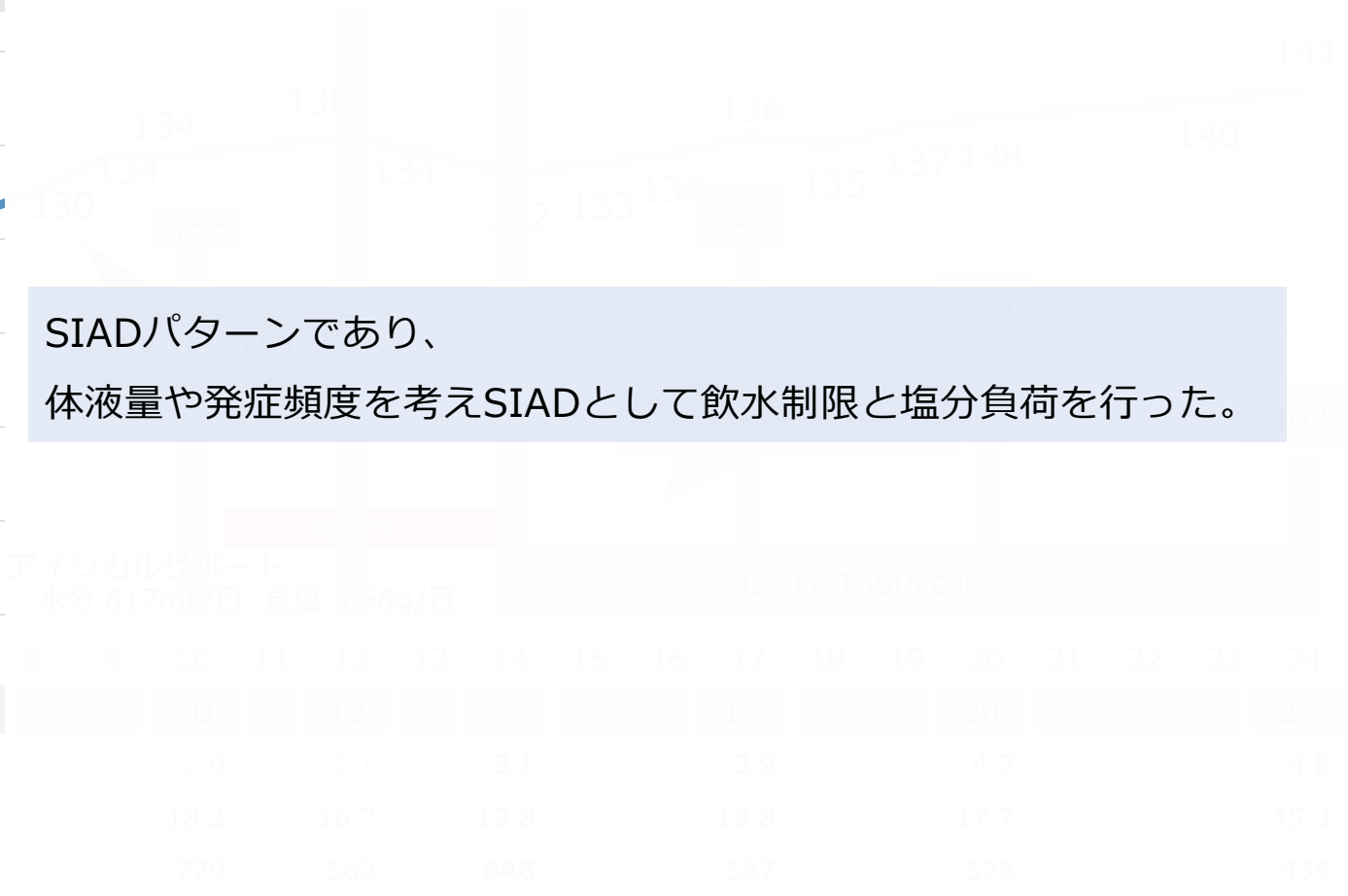
75mL/hの生理食塩水投与すると、
SIADでは濃縮尿を、RSWでは希釈尿を起こす。

低Na補正後、 FE_{UA} は、
SIADで**低下**傾向、CSW/RSWで**高値**に推移。
SIADは FE_{UA} **4~11%**へ、CSW/RSWは FE_{UA} **11%**のまま。

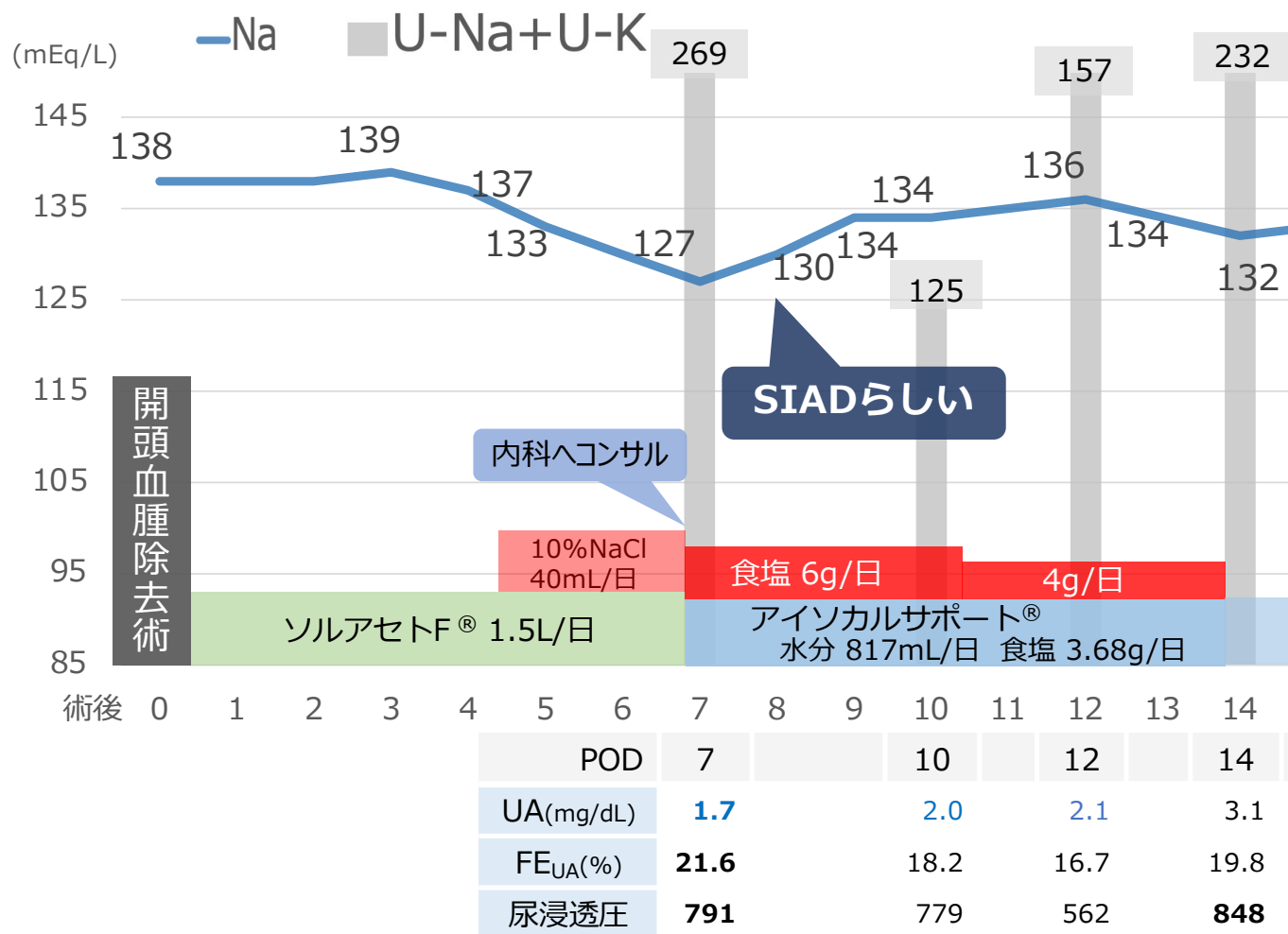
症例の経過



SIADパターンであり、
体液量や発症頻度を考えSIADとして飲水制限と塩分負荷を行った。



症例の経過

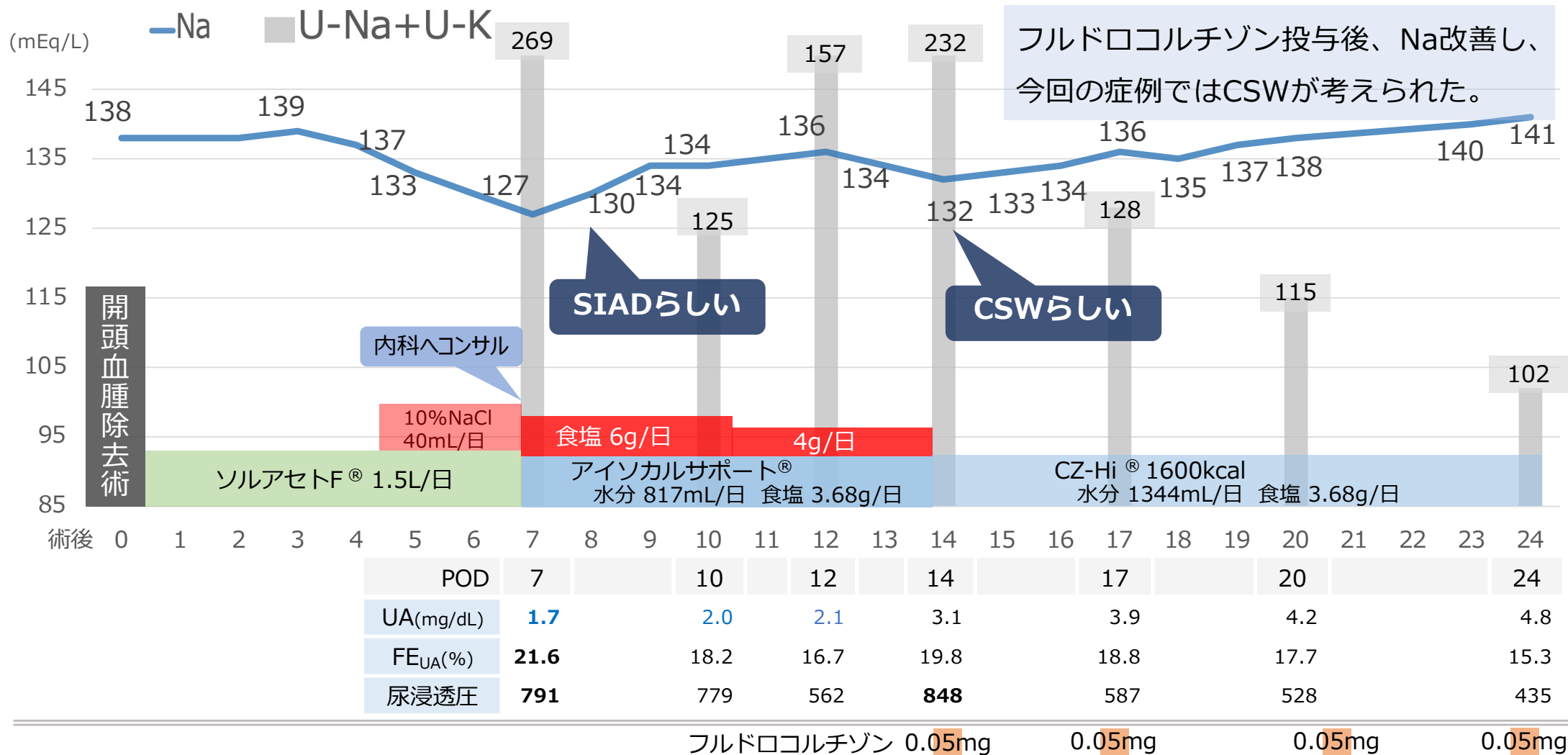


SIADとして加療しNaは補正するも、
FE_{UA}は高値のままであった。
術後14日目には再度Na低下傾向。
尿量低下や腎機能低下も重なり、
SIADよりCSWが疑わしくなった。

術後14日目より、
フルドロコルチゾン 0.05mg 週2回投与。

フルドロコルチゾン 0.05mg

症例の経過



Take Home Message

- ・低Na血症の鑑別の際、体液量からアプローチするのは難しい。

特に、SIADパターンの場合は鑑別に苦慮を伴うことが多い。



- ・血中・尿中のNa・K・UA・IP・浸透圧、レニン・アルドステロンが鑑別の手助けになる。

- ・SIAD、CSW/RSW、MRHEの病態を理解しよう。



- ・治療開始後の尿量・尿検査も含めたフォローアップが重要！

予想とかけ離れた結果になれば、他の鑑別を考え加療する。

