

特集 酸塩基平衡, 電解質異常に挑む

ICUでの電解質異常に挑む

さあ困った。 特殊な状況でのナトリウム異常、 どう対処する？

心不全患者の場合

梶野 超生 KAJINO, Tatsu 10a 見出し MA31
奈良県総合医療センター 救急・集中治療センター 9a 新IR

はじめに \sim 色 $60\% + 2 \approx 20\%$. $(Y113^{34})$

↓
後送

症例 2a ロダニ B (以下同)

80 歳代の男性。陳旧性心筋梗塞による慢性心不全にて近医で外来フォローされていた。1 週間前から呼吸困難感が出現し、受診当日朝から呼吸困難感の増悪を認め、救急要請された。

Japan Coma Scale (JCS) I -3, 血圧 140/68mmHg, 心拍数 108/min, 呼吸回数 32回/min, SpO₂ 90% (O₂ 8L/min 投与下), 胸部聴診で湿性ラ音を聴取し, 末梢はやや冷たく, capillary refill time (CRT) は3秒と延長していた。四肢・体幹に著明な浮腫を認め, 口腔内, 舌, 腋窩は湿潤しており, 皮膚の turgor の低下はなかった。

12誘導心電図で新規の心筋虚血を示唆する所見はなかった。経胸壁心エコー検査では以前から指摘されている前壁・側壁の severe hypokinesis を認め、visual EF 20% 程度、僧帽弁逆流軽度、LVOT-VTI 10cm/sec、下大静脈径 24mm、呼吸性変動 20% 以下であった。胸部 CT で両側胸水および両側中枢側優位のすりガラス陰影と小葉間隔壁の肥厚を認めた。

血液検査で乳酸値 3.0mmol/L, BUN 60 mg/dL, Cr 2.24mg/dL, Na 115mmol/L, K 3.0mmol/L, Mg 1.5mmol/L, TSH 2.00 μ U/mL, FT3 3.00pg/mL, FT4 1.20ng/dL, ランダムコルチゾール 20 μ g/dL であった。

一、流甲（以下同）

疫学 \sim Ba 叮油B (以下同)

心不全は、医療の進歩にもかかわらず、入院原因として依然として頻度の高い疾患¹⁾の1つであり、低ナトリウム血症は心不全患者の11～27%に合併する²⁾とされている。低ナトリウム血症は135mmol/L以下と定義している研究が多く、本稿でもserum Na (SNa) < 135mmol/Lとする(それ以外の閾値を用いている研究はその値を記載する)。

European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry に登録された

8298例の急性心不全による入院患者を対象にした後向き観察研究³⁾では、入院時および退院時に低ナトリウム血症をきたしている患者は、SNa正常患者と比較して12か月後死亡率が高く〔オッズ比 (OR) 1.60, 95%信頼区間 (CI) 1.35 ~ 1.89〕、死亡と心不全による再入院の複合アウトカムの発生率も高い (OR 1.38, 95% CI 1.21 ~ 1.58) ことが示されている。

さらに、低ナトリウム血症のある心不全による入院患者4295例を対象とした後向き観察研究⁴⁾では、退院時にも低ナトリウム血症が残存している患者は、正常化した患者と比較して30日以内の死亡または再入院率が高い (OR 1.45, 95% CI 1.27 ~ 1.67) ことが示されている。

以上のように、心不全患者における低ナトリウム血症は予後不良との関連が示唆されており、Metabolic Exercise Cardiac Kidney Indexes⁵⁾やSeattle Heart Failure Model Calculator⁶⁾といった心不全患者の予後予測スコアの項目にもSNaが含まれている。

発症機序と鑑別

心不全患者が低ナトリウム血症をきたす機序として、希釈性血液量増加性低ナトリウム血症と血液量減少性低ナトリウム血症という相反する病態が考えられる。これら2つの病態に対する介入はまったく異なるため、鑑別が重要となる。

心不全患者の希釈性血液量増加性低ナトリウム血症では、主に①アルギニンバソプレシン (AVP) の活性化、②低心拍出やアンギオテンシンIIによる口渴刺激、③糸球体濾過量 (GFR) の著明な減少によって過剰な自由水の貯留が起こっている。

一方で、血液量減少性低ナトリウム血症の主な原因は、厳格な塩分制限や利尿薬使用に

よるの喪失であり、volume depletionをきたしている。塩分制限のみで血液量減少性低ナトリウム血症をきたすことはまれではあるが、嘔吐、下痢、胃管からの吸引、サードスペースへの漏出を合併した場合、収支がマイナスに傾き低血症をきたしやすい。

●利尿薬 → 13a ロダ B (以下同)
サイアザイド系利尿薬を内服している患者では4 ~ 14%に低ナトリウム血症が発生するとされており、低ナトリウム血症の原因として最も頻度が高い利尿薬である⁷⁾。ループ利尿薬は、一般的に低張尿の生成を助長するが、循環血液量が低下した場合、GFRの低下や血中AVP濃度の上昇を生じるため低ナトリウム血症を生じ得る。また、ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬使用による低カリウム血症、低マグネシウム血症は細胞内シフトにより低ナトリウム血症を惹起する^{8,9)}ため、Na以外の電解質評価も併せて行う必要がある。

以上のように、2つの病態は体液量の観点から鑑別が可能である。そのため病歴や内服歴、身体所見、尿所見を参考に鑑別を進める。ただし、尿浸透圧や尿Na濃度に関しては、利尿薬の使用がある場合に解釈が困難となる。2つの病態の特徴を表1に示す。

治療

いずれの機序による低ナトリウム血症に対しても、低カリウム血症や低マグネシウム血症の補正と、使用していればサイアザイド系利尿薬の中止を行う¹⁰⁾。また心原性ショックを合併している場合、ドブタミンなどの強心薬を使用し、腎灌流量を増加させることで自由水排泄を促すことが期待される²⁾。ドブタミンは不整脈を惹起し、さらに心筋の酸素需要を増加させることで死亡率を上げる可能性があるため、ガイドライン¹¹⁾では短期間の使用にとどめるよう推奨されている。

注甲

表1 心不全患者における低ナトリウム血症の鑑別と対応

	血液量減少性低ナトリウム血症	希釈性血液量増加性低ナトリウム血症
病態	・Naのマイナスバランス・KやMgの枯渇	・自由水の排泄障害/再吸収増加
臨床所見	・腋窩、口腔内、舌の乾燥・ツゴール低下・体重減少・CRT > 3秒	・四肢、体幹の浮腫 ・胸水、腹水 ・体重増加 ・CRT: 正常も延長もあり得る
原因	・サイアザイド系 (±ループ) 利尿薬の使用・塩分制限・嘔吐、下痢、サードスペースへの喪失	・心拍出量減少によるAVPの分泌増加・遠位ネフロンを通過する尿細管流量の低下
検査	・Uosm < 100mOsm/L ・UNa < 50mOsm/L ^{※1)}	・Uosm > 100mOsm/L
治療	・サイアザイド系、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の中止 ・K ⁺ およびMg ²⁺ 欠乏の是正 ・生理食塩液による補正 (組織低灌流所見がないなら経過観察を考慮)	・飲水制限 ・遠位ネフロンを通過する尿細管流量の改善 ・ループ利尿薬 (±高張食塩液) ・強心薬、血管拡張薬 ・トルバタム ・ (ACE阻害薬、アセタゾラミド)

※1 利尿薬使用がある場合はこのかぎりではない。
ACE: アンギオテンシン変換酵素, CRT: 毛細血管再充満時間

血液量減少性低ナトリウム血症に対する治療

主な治療は生理食塩液投与となるが、心不全患者に対する輸液負荷は循環血液量を評価しながら慎重に行う。組織低灌流所見があるならば、肺うっ血に注意しながら生理食塩液による循環血液量の適正化をはかる。サイアザイド系利尿薬を含めた利尿薬を中止し、さらに一時的に強心薬を使用して腎灌流量を増加させることも考慮する。

希釈性血液量増加性低ナトリウム血症に対する治療

主に水分制限、ループ利尿薬、バソプレシン受容体拮抗薬が治療戦略となる。

慢性心不全の増悪にて入院したSNa ≤ 137mmol/Lの患者を対象とし、水分制限 (1L/日) と標準治療を比較した無作為化比較試験 (RCT)¹²⁾では、水分制限を行った患者のほうが60日後の生活の質 (QOL) が高かった。一方で、心不全患者は口渴を感じやすく、厳格な水分制限を長期的に継続す

ることは困難な可能性がある。また、水分制限によるSNaの上昇効果は示されておらず、さらなる研究が必要である。

ループ利尿薬 → 23 70%

ループ利尿薬は、体液量過剰と希釈性体液量増加性低ナトリウム血症を伴う急性心不全の治療の第一選択である²⁾。

低ナトリウム血症を伴う急性非代償性心不全で入院した患者はSNaが正常な患者と比較し、うっ血の程度が重篤で、フロセミドの必要量が多かった¹³⁾と報告されている。駆出率 (EF) 35%未満の非代償性心不全で入院したループ利尿薬にスピロラクトンやサイアザイド系利尿薬を併用しても十分な利尿が得られない患者に対して、高用量フロセミド (500 ~ 1000mg/日) + 高張食塩液併用群と高用量フロセミド単独群の予後を比較したRCT (107例)¹⁴⁾では、併用群で退院時のSNa上昇を認め (介入前135.8 ± 7 vs. 介入後142.3 ± 3.9 mEq/L)、生存率も高かった (54.7% vs. 12.9%, p = 0.001)。

さあ困った。特殊な状況でのナトリウム異常、どう対処する？

メモ1 心不全患者における Worsening Renal Function (WRF) と うっ血解除の重要性

心不全患者において利尿薬によるうっ血解除の過程で生じる腎機能障害は Worsening Renal Function (WRF) と呼ばれており、メタ解析²⁰⁾でも心不全患者における WRF は死亡率と関連が示されている (HR 1.95, 95% CI 1.45 ~ 2.62, $p < 0.001$)。一方で、急性非代償性心不全患者のうっ血解除の効果を調査した RCT では、退院時もしくは7日目時点でうっ血が残存している患者では、180日後の死亡率が上昇した (HR 1.54, 95% CI 1.16 ~ 2.04)²¹⁾。さらに、急性心不全患者におけるメタ解析²²⁾において、うっ血が残存している患者では

WRF と死亡率の間に関連を認めたものの (OR 2.30, 95% CI 1.79 ~ 2.94, $p < 0.00001$, $I^2 = 37\%$)、うっ血が解除された患者では WRF と死亡率の間に関連はなかった (OR 1.15, 95% CI 0.89 ~ 1.49, $p = 0.30$, $I^2 = 28\%$)。これらの結果を考慮すると、希釈性体液量増加性低ナトリウム血症に対する介入は、SNa の補正よりもうっ血を解除することが重要であり、低ナトリウム血症のために利尿薬を控えるよりもトルバプタンを使用するほうが理にかなっている可能性はある。

15a ロダシDB (16H) 0.12~0.44 (スミ60%) 地スミ15% 色80%+スミ15% 1/a ロダシM (17H) 23w誌

トルバプタン スミ70%
日本では、バソプレシン受容体拮抗薬であるトルバプタンがしばしば用いられるが、適応疾患が日本と海外で異なっている。海外では低ナトリウム血症、常染色体優性多発性嚢胞腎 autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) であり、日本では ADPKD のほかにも「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全、肝硬変における体液貯留」であり、2020年には「抗利尿ホルモン不適分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) における低ナトリウム血症」も追加されている。

心不全で入院した 4133 例を対象として、利尿薬や心保護薬などの標準治療を行ったうえで、トルバプタン 30mg/day を 60 日間以上投与した群とプラセボ群を比較した多施設二重盲検 RCT¹⁵⁾では、24 か月間の観察期間において再入院率や死亡率は低下しなかったが [ハザード比 (HR) 1.04, 95% CI 0.95 ~ 1.14, $p = 0.55$]、トルバプタン群で SNa の上昇 (5.49mmol/L vs. 1.85mmol/L, $p < 0.001$)、下腿浮腫の改善 (edema score2 以上の改善: 73.8% vs. 70.5%, $p = 0.003$)、呼吸困難の改善 (介入後1日目に呼吸困難感が残存する: 68.0% vs. 74.3%, $p < 0.001$) を認めた。

また、トルバプタン 30mg/day, 3 日間の短期投与とプラセボを比較した同様の RCT¹⁶⁾でも、介入群で有意に体重減少したものの長期予後は改善しなかった。

ICU 患者に限定した RCT はこれまで報告されていないが、ICU に入室した低ナトリウム血症のある心不全患者を対象とした観察研究¹⁷⁾では、トルバプタン 15mg 以下の低用量投与 (ICU 退室後も継続) を受けた患者は、観察期間中 (中央値 461 日) のループ利尿薬の使用量が少なく [incidence rate ratio (IRR) 2.9, 95% CI 1.5 ~ 5.7]、腎機能の悪化が少なかったと報告されている。

補正の必要性は？

昏睡や痙攣など重篤な症状を呈している場合は、Na の過補正に注意しながら、症状が改善するまで高張食塩液による加療を行う¹⁸⁾。慢性低ナトリウム血症患者の場合、血清 Na 濃度が1日に10mmol/L以上上昇しないよう調整する¹⁰⁾。

前述のように、高張食塩液+ループ利尿薬による介入が予後を改善したという RCT はあるものの、サンプルサイズが小さい単施設一重盲検 RCT であり、さらなる検討が必要である。日本の心不全ガイドライン¹⁹⁾においても、低ナトリウム血症患者への高張食塩

液+ループ利尿薬に関するクリニカルエッセイは記載されていない。したがって、現段階では一般的な治療とは言えず、施行するとしても体液量の増加に注意しながら慎重に行うべきと考えられる。

一方で、日本の心不全ガイドライン¹⁹⁾において、トルバプタンの使用は、ループ利尿薬をはじめとする他の利尿薬に抵抗性の場合や低ナトリウム血症を伴う体液貯留に対して推奨されている。ただし、これらの推奨はうっ血解除を目的としていると考えられ、低ナトリウム血症の補正を目的とした使用の推奨に関しては記載がない。

また、心不全患者を対象に高張食塩液+ループ利尿薬やトルバプタンの効果を評価したこれらの RCT は、組み入れ基準に SNa が含まれていないことに注意して解釈する必要がある。実際の組み入れ患者の SNa はおよそ 135 mmol/L であり、半数程度は低ナトリウム血症の基準を満たしていなかったかもしれない。心不全患者の無症候性低ナトリウム血症は予後不良との関連が示されているが、まずは積極的な Na 補正が予後を改善するかどうかについて明らかにする必要がある (メモ1)。

症例 (つづき) 色80%+スミ30%

来院時のポリウム評価では、末梢冷感や CRT の延長を認め、LVOT-VTI 10cm/sec と低値であり、有効循環血液量は不足していると判断された。一方、IVC 径 24mm、呼吸性変動 20%以下の所見から静脈系の血液量は多く、同様に両側胸水や四肢体幹の著明な浮腫の所見からは体液量過多であることが予想され、慢性心不全の増悪が疑われた。また、これらのポリウム評価を考慮するに、低ナトリウム血症の原因としては希釈性体液量増加性低ナトリウム血症が疑われ、それに伴う意識障害があり、迅速な補正が必要と判断された。

慢性心不全の増悪への介入に関しては、非侵襲的陽圧換気 (NPPV) を装着し、CPAP モード CPAP 6cmH₂O, FiO₂ 50%で開始して、SBP < 120 mmHg, MAP > 70mm

Hg 以上を目標にニトログリセリンで後負荷管理を行ったところ、SpO₂ 96%, 呼吸数 20 回/min まで改善した。

末梢冷感が残存しており、生理食塩液 250mL によるポリウムチャレンジを行ったが、末梢は依然やや冷たく、LVOT-VTI 10cm/sec と上昇は認めず、乳酸値も横ばいであった。ドブタミン 3μg/kg/min を開始後、末梢は温くなり、LVOT-VTI 16cm/sec と改善を認め、乳酸値も正常化し、尿量も 1mL/kg/hr を維持できるようになった。

希釈性体液量増加性低ナトリウム血症への介入に関しては、低ナトリウム血症による意識障害が疑われたため、3%食塩液 100mL を 20 分で 2 回投与し、加えて急性期は K > 4.5mEq/L, Mg > 2.5mg/dL を目標に補正を行うことで、入室後 6 時間で SNa 120mmol/L まで上昇し、意識は清明となったため、高張食塩液による補正は終了とした。サイアザイド系利尿薬の内服歴があり、低ナトリウム血症を助長することが予想されたため、入室後はいったん中止とした。

Day 2 より腎機能の改善を確認して、フロセミド 40mg/dL による利尿介入を開始し、Day 3 からスピロラクトン 25mg、トルバプタン 7.5mg の内服を開始した。その後も順調に尿量が得られ、入室後から 3000mL/day 程度のマイナスバランスとなり、呼吸状態も改善してきたため、ドブタミンは漸減終了し、NPPV から離脱した。

トルバプタン開始後から SNa は 1 日に 5mmol/L 前後の緩徐な上昇を認め、Day 5 には 135mmol/L まで上昇を認めた。体重は入室以降 - 6kg、四肢の浮腫も改善し、酸素投与の必要性がなくなったことを確認した。ビソプロロール 0.625mg/dL を開始した。また、食事摂取開始に伴いフォシーガ 10mg/dL を開始し、ICU を退室した。退室後も SNa 135mmol/L 以上を維持できており、トルバプタンは中止した。

12a 見出し MB 31J 文 献 色ベタ (20H)

1. Akintoye E, Briassoulis A, Egbe A, et al. National Trends in Admission and In-Hospital Mortality of Patients With Heart Failure in the United States (2001-2014). J Am Heart Assoc 2017; 6: e006955. PMID: 29187385
2. Rodriguez M, Hernandez M, Cheungpasitporn M, et al. Hyponatremia in Heart Failure: Pathogenesis and Management. Curr Cardiol Rev 2019; 15:

40
2
以内

- 252-61. PMID : 30843491
3. Cieřlicka AK, Benson L, Chioncel O, et al. Hyponatraemia and changes in natraemia during hospitalization for acute heart failure and associations with in-hospital and long-term outcomes - from the ESC-HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2023 ; 25 : 1571-83. PMID : 37114294
 4. Donzé JD, Beeler PE, Bates DW. Impact of Hyponatremia Correction on the Risk for 30-Day Readmission and Death in Patients with Congestive Heart Failure. *Am J Med* 2016 ; 129 : 836-42. PMID : 27019042
 5. Agostoni P, Corrà U, Cattadori G, et al. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: a multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int J Cardiol* 2013 ; 167 : 2710-8. PMID : 22795401
 6. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006 ; 113 : 1424-33. PMID : 16534009
 7. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: What the clinician needs to know. *J Geriatr Cardiol* 2016 ; 13 : 175-82. PMID : 27168745
 8. Cooke RE, Segar WE, Cheek DB, et al. The extrarenal correction of alkalosis associated with potassium deficiency. *J Clin Invest* 1952 ; 31 : 798-805. PMID: 14955532
 9. Dyckner T, Wester PO. Effects of magnesium infusions in diuretic induced hyponatraemia. *Lancet* 1981 ; 1 : 585-6. PMID : 6110822
 10. Verbrugge FH, Steels P, Grieten L, et al. Hyponatremia in acute decompensated heart failure: depletion versus dilution. *J Am Coll Cardiol* 2015 ; 65 : 480-92. PMID : 25660927
 11. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022 ; 145 : e895-1032. PMID : 35363499
 12. Albert NM, Nutter B, Fomey J, et al. A randomized controlled pilot study of outcomes of strict allowance of fluid therapy in hyponatremic heart failure (SALT-HF). *J Cardiac Fail* 2013 ; 19 : 1-9. PMID : 23273588
 13. Omar HR, Guglin M. Higher diuretic requirements in acute heart failure with admission hyponatraemia versus normonatremia. *Heart Lung Circ* 2020 ; 29 :233-41. PMID : 30745014
 14. Licata G, Pasquale PD, Parrinello G. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure : long-term effects. *Am Heart J* 2003 ; 145 : 459-66. PMID : 12660669
 15. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Jr., et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: The everest outcome trial. *JAMA* 2007 ; 297 : 1319-31. PMID : 17384437
 16. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, et al. Efficacy and safety of tolvaptan in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017 ; 69 : 1399-406. PMID : 27654854
 17. Oka T, Hamano T, Ohtani T, et al. Renoprotection by long-term low-dose tolvaptan in patients with heart failure and hyponatremia. *ESC Heart Fail* 2021 ; 8 : 4904-14. PMID : 34554640
 18. Adrogué HJ, Tucker BM, Madias NE. Diagnosis and Management of Hyponatremia: A Review. *JAMA* 2022 ; 328 : 280-91. PMID : 35852524
 19. Tsutsui H, Isobe M, Ito M, et al. JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure - Digest Version. *Circ J* 2019 ; 83 : 2084-184. PMID : 31511439
 20. Damman K, Valente MAE, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014 ; 35 : 455-69. PMID : 24164864
 21. Gracia JR, Demissei BG, Maaten JMT, et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 2018 ; 258 : 185-91. PMID : 29544928
 22. Yamada T, Ueyama H, Chopra N, et al. Systematic Review of the Association Between Worsening Renal Function and Mortality in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Kidney Int Rep* 2020 ; 5 : 1486-94. PMID : 32954072

127

利益相反 (COI) : ■■ 13a
 トラゴ/明報 (W3)