

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?

肝硬変患者の場合

梶野 超生 KAJINO, Tatsu
奈良県総合医療センター 救急・集中治療センター

はじめに 色ベタ 色ベタ 色ベタ

後送 40W x 6L 以内

キーワード
肝移植
肝副腎症候群
アルドステロン拮抗薬
トルバプタン
アルブミン製剤疫学
肝硬変患者 色ベタ 色ベタ 色ベタ

肝硬変患者においても低ナトリウム血症は頻度の高い疾患である。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)。

肝硬変をきたしている入院・外来患者492/995例(49.4%)に低ナトリウム血症を認めた¹⁾。さらに、低ナトリウム血症と合併症との関連も報告しており、SNaが正常の患者と比較し、131~135mmol/Lの患者では肝性脳症〔オッズ比(OR) 1.69, 95%信頼区間(CI) 1.16~2.45〕, 肝腎症候群(OR 1.75, 95% CI 1.00~3.05), 特発性細菌性腹膜炎(OR 1.44, 95% CI 0.85~2.43)の発症リスクが高く、<130mmol/Lの患者ではさらに高い傾向にあった。また、134例の肝硬変患者を対象にした前向き観察研究²⁾では、Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)とSF-36^{*1}で評価された健康関連QOLが低ナトリウム血症患者で有意に低かった。ICU患者においても同様に予後不良と関連しており、ICUに入室した肝硬変患者(126例)のうち低ナトリウム血症患者の院内死亡率は高く(73.1% vs. 55.9%, $p = 0.043$), 多変量解析で、入室時の低ナトリウム血症は6か月後の死亡率と関連を認めた〔ハザード比(HR) 0.83, 95% CI 0.73~0.95, $p = 0.008$ 〕³⁾。

以上の報告が示すように、肝硬変における低ナトリウム血症の頻度は高く、合併症だけでなく死亡率との関連も示唆される。

*1
SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey脚注
9.5a ロダンM
13H
12w 詰

メモ1 肝移植患者における周術期のNa変動 → 80% + 15% (以下同)

肝移植患者は、周術期に赤血球 red blood cell (RBC) や新鮮凍結血漿 fresh frozen plasma (FFP) など、Na 濃度の高い製剤の大量輸血が行われる。また、代謝性アシドーシスに対する補正目的の炭酸水素ナトリウム使用や高血糖による浸透圧利尿により、SNa は大きく変動する可能性がある。5.5% OR 1.24, p = 0.0001) や PACU/ICU 滞在期間の延長 (SNa 1mmol/L 当たり OR 1.16, p = 0.0024) との関連が報告されている。

変動が負の相関を示していた ($r = -0.69$, $p < 0.0001$)。術前の低ナトリウム血症があると周術期に SNa の上昇が大きくなり、ODS の発症リスクが高くなる可能性がある。また、同研究では、SNa の変動と、人工呼吸期間 (SNa 1mmol/L 当たり OR 1.24, $p = 0.0001$) や PACU/ICU 滞在期間の延長 (SNa 1mmol/L 当たり OR 1.16, $p = 0.0024$) との関連が報告されている。

さらに、臓器移植ネットワークに登録された肝移植待機患者を対象とした観察研究⁴⁾では、Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score に加えて SNa も考慮した MELDNa スコアは、MELD スコア単独と比較して予後予測能に優れていた。低ナトリウム血症は、重症化や予後予測における重要な項目であろう。

肝移植患者

肝移植後の予後を調べた研究⁵⁾では、移植前の低ナトリウム血症 (SNa < 130mmol/L) 患者では、SNa が正常な患者と比較して、腎不全 (OR 3.4, 95% CI 1.3 ~ 9.4), 神経学的異常 (OR 4.6, 95% CI 1.6 ~ 13.0), 感染合併症 (OR 2.7, 95% CI 1.0 ~ 7.4) が多く、90 日生存率も低かった (84% vs. 95%, $p < 0.05$)。また、術前の低ナトリウム血症と周術期の浸透圧性脱髄症候群 osmotic demyelination syndrome (ODS) 発生との関連⁶⁾も指摘されている (メモ1)。⁷⁾

低ナトリウム血症の種類を鑑別する際の注意

肝硬変患者の低ナトリウム血症においても、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2つの病態が起り得る。鑑別に関しては、大部分は心不全と同様のため前稿^{*2}を参照されたい。その他の原因として、まれではあるが内分

泌異常も原因となることがある。肝硬変患者では副腎の機能低下 (肝副腎症候群) をきたしている可能性があり⁸⁾。また、肝臓は T4 から T3 への変換にかかわっており、肝硬変患者では変換障害が起きるため甲状腺機能低下症のリスクとなる。日本では未承認であるが、静脈瘤出血や肝腎症候群に対して使用されるテルリプレシン (V_1 受容体作動薬) は腎臓の V_2 受容体にも作用するため、低ナトリウム血症をきたし得る (メモ2)。

治療

血液量減少性低ナトリウム血症と症候性の希釈性血液量増加性低ナトリウム血症に関しては、心不全患者におけるマネジメントと大きく相違はないため、ここでは無症候性の希釈性血液量増加性低ナトリウム血症に対する治療について述べる。

利尿薬 → 20% (以下同)

肝硬変患者には、腹水や下肢浮腫への治療として、しばしばアルドステロン拮抗薬、ループ利尿薬を使用しているが、これらは Na 排泄を亢進させ、低ナトリウム血症を惹起する。欧州肝臓学会 (EASL) のガイドライン⁹⁾では、SNa < 120mmol/L では利尿薬の中止を検討すべきとしている。しかし、体液管理の重要度が高い重症患者管理では、中止による利益 (低ナトリウム血症の改善) と害 (うっ血や腹水増加) のバランスを考慮して判断する

メモ2 肝硬変患者の低ナトリウム血症を鑑別する際、注意すべきボリュウムの解釈

肝硬変患者では希釈性血液量増加性低ナトリウム血症の患者であっても、末梢血管の拡張により stressed volume は減少する。血管内容量が増えても末梢血管への分布が増えるため、中心静脈圧やその径は必ずしもうっ血を呈するわけではなく、過小となり、呼吸性変動を認めることもある。

以上のように、心不全患者と異なり、血管内容量を示すパラメータから低ナトリウム血症を鑑別することは困難である。したがって、浮腫や胸腹水の有無などの体液量の指標、尿検査の所見、病歴などを鑑別のために使用するのがよいと考えられる。

べきである。低血圧の患者では、 β 受容体遮断薬の中止やミドドリンの内服、ノルアドレナリンの持続静注などを用いることで腎灌流圧を上げることが考慮される。下痢や利尿薬により低カリウム血症を呈する患者では、その補正を行う。

アルブミン製剤 → 20% (以下同)

データベースを使用した低ナトリウム血症を伴う末期肝不全患者 1126 例を対象とした後向き観察研究¹⁰⁾では、アルブミン投与群で低ナトリウム血症の改善率が高く (69.4% vs. 61.4%, $p = 0.008$)、多変量解析で低ナトリウム血症の改善は 30 日生存率と関連していた (OR 1.50, 95% CI 1.02 ~ 2.22)¹⁰⁾。

難治性腹水を合併した肝硬変患者に対する標準治療 (フロセミド ≥ 25 mg/dL, アルダクトン ≥ 200 mg/dL) と標準治療 + アルブミン製剤 (アルブミン 40g を週 2 回投与) を比較した RCT¹¹⁾では、後者で 18 か月後の死亡率が低かった (HR 0.62, 95% CI 0.40 ~ 0.95)。ただし、アルブミン製剤の長期投与はコスト面への配慮や患者のコンプライアンスも必要となる。

トルバプタン → 20% (以下同)

肝硬変患者 97 例に対する短期トルバプタン投与 (中央値 6.3 日) の効果に関する多施設前向き研究¹²⁾では、トルバプタン投与群で投与 1 週間後の SNa が有意に上昇したが (+5 \pm 6mmol/L vs. +2 \pm 5mmol/L, $p = 0.0062$),

死亡率に差はなかった。また、低ナトリウム血症 (SNa < 130mmol/L) を伴う肝硬変患者 17 例にトルバプタンを投与したあと、SNa は有意に上昇し (126 \pm 2 vs. 132 \pm 3mmol/L, $p = 0.001$)、さらに頭部 MRI で脳浮腫の改善と脳容積の縮小 ($-0.82 \pm 0.3\%$, 四分位範囲 $-1.99\% \sim -1.48\%$)、CLDQ の改善 (3.4 \pm 1.1 vs. 3.8 \pm 1.2, $p = 0.04$) を認めたという報告¹³⁾もある。

一方で、多発性嚢胞腎に対するトルバプタン投与により急性肝障害が報告されており、長期投与する場合、定期的な肝機能のフォローが推奨されている¹⁴⁾。

補正の必要性は?

希釈性血液量増加性低ナトリウム血症に関して、治療を開始すべき SNa のカットオフ値は現状明確ではないが、肝硬変患者の低ナトリウム血症に関するレビュー¹⁵⁾では、図1のように対応することを提案している。

トルバプタン → 20% (以下同)

SNa 120mmol/L 以下の場合、水分制限に加えて利尿薬の中止が考慮とされているが、筆者は低ナトリウム血症が経時的に進行しないかぎりは体液管理を優先している。また、トルバプタンにより SNa 上昇が期待できるが、死亡率の改善は示されておらず、その他のアウトカムの改善効果も結論が出ていないことから、ループ利尿薬やアルドステロン拮抗薬

*2 「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」(●ページ参照)。

54x 図1 肝硬変患者の低ナトリウム血症に対する鑑別と対応
MAP: 平均動脈圧, SNa: 血清Na
※1 本邦では肝硬変患者に保険適応はない。

図中 ネム
・基本 1/a ロダンM
・太するネム
1/a ロダンDB

図版は 0.12リットル
色ベタで囲む

(±) ミリ
105 ↑
179 ミリ

18 24 2 外内
で体液管理に難渋する場合など、トルバプタンを使用する状況は限定的となるだろう。
色50%
●アルブミン製剤 270%
アルブミン製剤の長期投与に関しては、死亡率改善効果を報告したRCTがあるが、費用の観点からも一般的な治療とは言い難く、急性期の短期使用による予後改善効果は不明である。低アルブミン血症がある場合の水分管理の目的には考慮されるが、低ナトリウム血症の是正目的でアルブミン製剤を投与する根拠はない。
また、肝移植前の低ナトリウム血症は移植後の生存率およびODSの発生と関連する⁶⁾と報告されており、周術期の大きな変動を避けるため、術前にSNa ≥ 125mmol/Lを目標に補正を検討したほうがよいのかもしれない¹⁵⁾。
... 色ベタ

最後に、心不全患者と肝硬変患者での希釈性血液量増加性低ナトリウム血症に対するマネジメントを表1にまとめる。

文 献 色ベタ 20H
1. Angeli P, Wong F, Watson H, et al. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. Hepatology 2006; 44: 1535-42. PMID: 17133458
2. Wunsch E, Naprawa G, Koziarska D, et al. Serum sodium affects health-related quality of life in patients with liver cirrhosis: a prospective, single centre study. Ann Hepatol 2013; 12: 448-55. PMID: 23619262
3. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, et al. Serum sodium predicts prognosis in critically ill cirrhotic patients. J Clin Gastroenterol 2010; 44: 220-6. PMID: 19636261
4. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. N Engl J Med 2008; 359: 1018-26. PMID: 18768945
5. Londoño MC, Guevara M, Rimola A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation Gastroenterology 2006; 130: 1135-43. PMID: 16618408

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？

表2 心不全患者と肝硬変患者での希釈性血液量増加性低ナトリウム血症に対するマネジメントの相違

		心不全	肝硬変
異なる management	利尿薬	・サイアザイド系、(MRA の中止) ・ループ利尿薬中心の体液管理	・SNa < 120mmol/L では利尿薬中止を考慮 ・利尿薬中止の際には腹水増加の有無を確認 (MRA は肝硬変患者の腹水管理においてkey drug)
	組織灌流	・HFrEF, 心索性ショック患者への強心薬の使用 ・HFrEF 患者への血管拡張薬の使用 (後負荷軽減により組織灌流量を増加させる)	・MAP ≤ 70mmHg ではβ受容体遮断薬の中止、ミドドリンを考慮
	その他	・ACE 阻害薬, SGLT-2 阻害薬使用を考慮 (有用性は確立していない)	・アルブミン製剤の使用を考慮 (介入 48 時間後も改善を認めない場合) ・難治性低ナトリウム血症に対する肝移植

ACE: アンギオテンシン変換酵素, HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction, MAP: 平均動脈圧, MRA: mineralocorticoid receptor antagonist, SGLT: sodium glucose cotransporter

6. Yun BC, Kim WR, Benson JT, et al. Impact of pre-transplant hyponatremia on outcome following liver transplantation. Hepatology 2009; 49: 1610-15. PMID: 19402063
7. Hudcova J, Ruthazer R, Bonney I, et al. Sodium homeostasis during liver transplantation and correlation with outcomes. Anesth Analg 2014; 119: 1420-8. PMID: 25211389
8. Marik PE, Gayowski T, Starzl TE, et al. The hepatorenal syndrome: a common yet unrecognized clinical condition. Crit Care Med 2005; 33: 1254-59. PMID: 15942340
9. Ginès P, Angeli P, Lenz K, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010; 53: 397-417. PMID: 20633946
10. Bajaj JS, Tandon P, O'Leary JG et al. The Impact of Albumin Use on Resolution of Hyponatremia in Hospitalized Patients With Cirrhosis. Am J Gastroenterol 2018; 113: 1339. PMID: 29880972
11. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. Lancet 2018; 391: 2417-29. PMID: 29861076
12. Jia JD, Xie W, Ding HG, et al. Utility and safety of tolvaptan in cirrhotic patients with hyponatremia: A prospective cohort study. Ann Hepatol 2017; 16: 123-32. PMID: 28051801
13. Ahluwalia V, Heuman DM, Feldman G, et al. Correction of hyponatraemia improves cognition, quality of life, and brain oedema in cirrhosis. J Hepatol 2015; 62: 75-82. PMID: 25111174
14. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2012; 367: 2407-18. PMID: 23121377
15. Praharaj DL, Anand AC. Clinical Implications, Evaluation, and Management of Hyponatremia in Cirrhosis. J Clin Exp Hepatol 2022; 12: 575-94. PMID: 35535075

利益相反 (COI): ■ ■ 13a 27% 明報 3