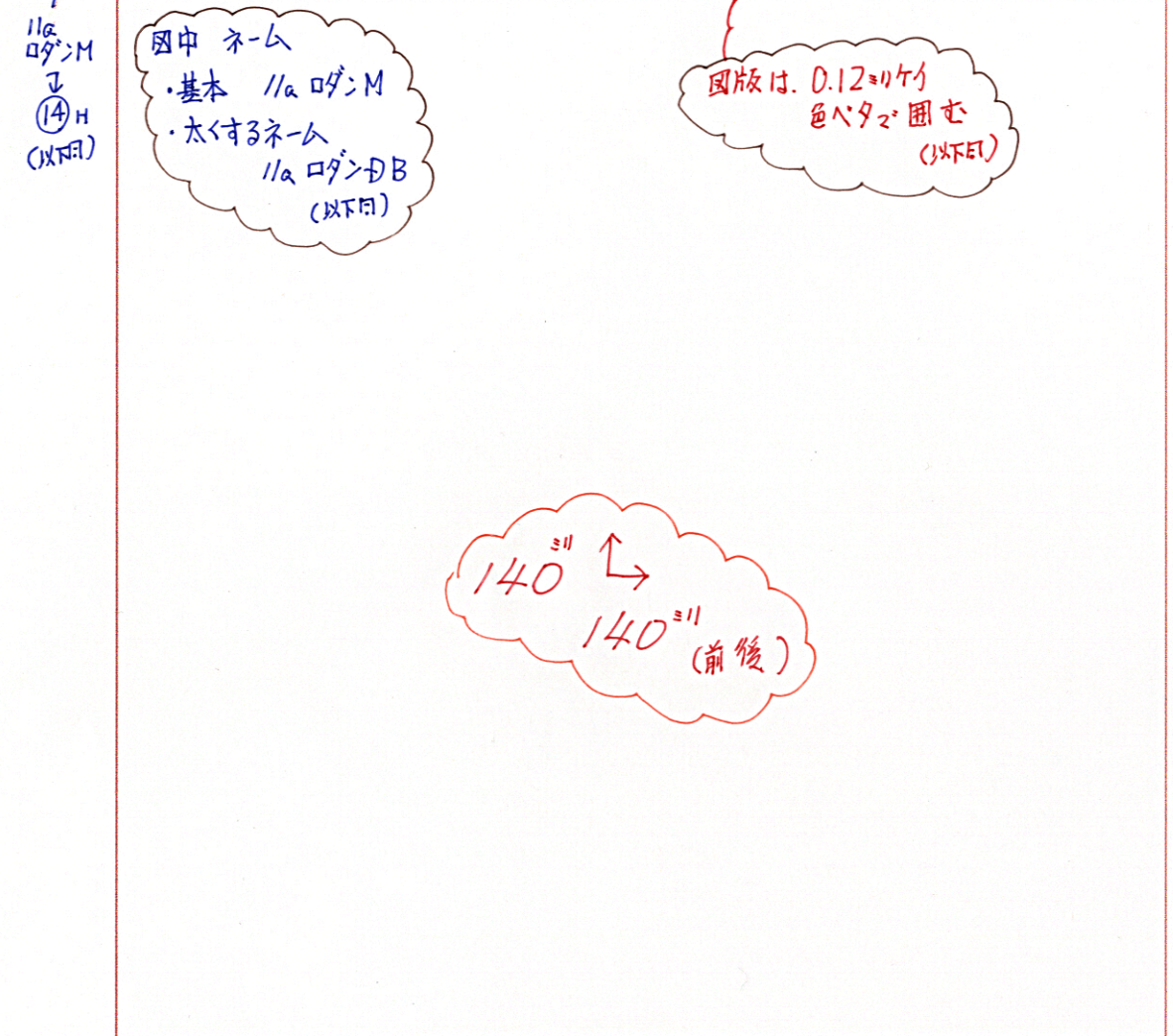


図1 低ナトリウム血症の診断アルゴリズム
CSWS: 中枢性塩類喪失症候群, MRHE: mineralocorticoid-responsive hyponatremia of the elderly, SIAD: 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (文献4を参考に作成)



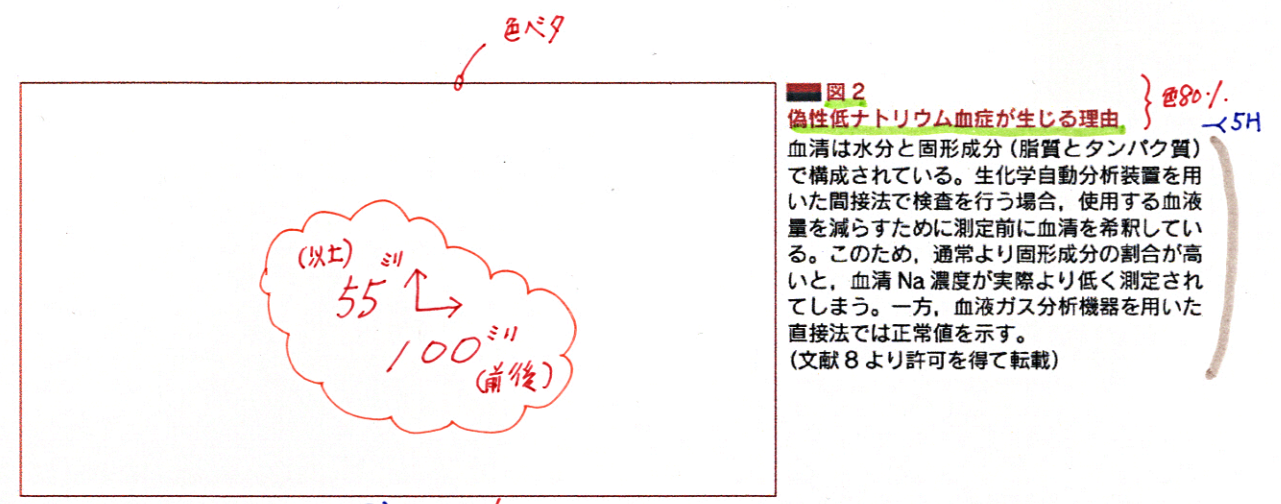
メモ1 血清浸透圧と張度⁶⁾ 色80% + 色15% (以下同)

血清中の主な浸透圧物質はNa, ブドウ糖およびBUNで、これらの濃度が高いほど血清浸透圧も高くなる。細胞内外の浸透圧較差が生じると、細胞膜を通じて浸透圧の低い側から高い側へ水が移動する。BUNなどの非有効性浸透圧物質は細胞内外を自由に移動できるため浸透圧較差が生じず、細胞内外で非有効性浸透圧物質の濃度が変化しても水の移動は起こらない。一方、有効性浸透圧物質 (Na, ブドウ糖, マンニトール, グリセロール, 高浸透圧性造影剤など) は自由に移動できないため、これらの濃度変化が起こった場合は水の移動が生じる。細胞内外の水の移動に有効な浸透圧を張度と呼ぶ。実測の血清浸透圧が高値であったとしても、有効浸透圧物質ではないBUNやアルコール濃度が高い場合には必ずしも張度が高いとは限らない。一方、血清浸透圧が低い場合には必ずしも張度も低いといえる。

危険性がないため、低張性低ナトリウム血症の診断が重要となる。通常、血清浸透圧は280~295mOsm/kg H₂Oであり、280mOsm/kg H₂O未満であれば判断する³⁾。血清浸透圧は氷点降下法などの浸透圧計で実測するか、血清中のNa, ブドウ糖, 尿素窒素 (BUN) の濃度から予測式で求めることができる⁵⁾ (メモ1)⁶⁾。

血清浸透圧 (mOsm/kg) = $2 \times \text{血清Na濃度 (mEq/L)} + \text{グルコース (mg/dL)} / 18 + \text{BUN (mg/dL)} / 2.8$

低ナトリウム血症、実際どうやって補正する? 色ベタ 色80% 色70% (以下同)



偽性および希釈性低ナトリウム血症を疑う
次に偽性低ナトリウム血症または希釈性低ナトリウム血症 (translocational hyponatremia) の可能性を考える (メモ2)⁷⁾。偽性低ナトリウム血症は血液中の脂質やタンパク質の濃度が異常に高く、血清Naの正確な測定が妨げられて起こる検査上のアーチファクトであり⁴⁾、高トリグリセリド血症やパラプロテイン血症などで生じる (図2)⁸⁾。希釈性低ナトリウム血症では有効浸透圧物質の増加を考える。特に、高血糖は非低張性低ナトリウム血症で最も頻度の高い原因であり⁴⁾、真の血清Na濃度を確認するためには補正が必要となる。補正後の血清Na濃度を推定するための換算式がいくつか提唱されており、補正值にばらつきがあるが、筆者は換算係数1.6 (血糖が100mg/dL上昇するごとに血清Na値が1.6mEq/L低下する) を用いている^{9, 10)}。

メモ2 translocational hyponatremia⁷⁾

低ナトリウム血症にもかかわらず血清浸透圧が正常な病態を等張性低ナトリウム血症と呼ぶが「等張性低ナトリウム血症」=「偽性低ナトリウム血症」と誤認されることが多い。張度を上昇させる有効性浸透圧物質が血清中で増加すると、細胞内から細胞外へ水が移動し、血清Na濃度が低下する。この場合、血清浸透圧が等張性となることもある。さらに有効浸透圧性物質の血清濃度が高くなると、高張性 (高浸透圧性) となる。細胞内外の水の移動に伴う低ナトリウム血症を「translocational hyponatremia」と呼ぶ。

尿浸透圧測定から尿中Na濃度測定へ

低張性低ナトリウム血症と診断したら、次に尿浸透圧を測定する。
尿浸透圧 ≤ 100mOsm/kg H₂O の場合は、運動や精神疾患患者、違法薬物患者による水多飲に伴う水中毒や溶質摂取不足による beer potomania (tea and toast syndrome) が鑑別に挙がる。腎臓には、希釈尿 (腎機能が正常であれば最大50mOsm/L) を生成し大量に排泄する機能があるため、人間は大量の

水を摂取することが可能であるが、限界値を超えると体内に水が貯留し低ナトリウム血症を発症する。低ナトリウム血症をきたさない最大摂取水量は尿浸透圧の計算から推定することができる。尿浸透圧 > 100mOsm/kg の場合は、尿中Na濃度を測定する。
尿中Na ≤ 30mmol/Lであれば有効循環血漿量減少が考えられるため、病歴聴取や身体診察を行い、有効循環血漿量を評価する。細胞外液量が増加している場合は心不全や肝硬変、ネフローゼ症候群を、細胞外液量が減少している場合は下痢や嘔吐、サードスペースへの漏出、隠れた利尿薬使用歴などを考える。一方、尿中Na > 30mmol/Lであれば腎臓でのNa排泄亢進や再吸収低下が考えられる。まずは利尿薬の使用や腎疾患の有無を確認し、それらが否定的であれば、細胞外液量を評価する。細胞外液量が正常の場合は抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD) や二次性副腎

表中 44 指定外
0.25 44 白ヌキ
(以下同)

27 1 63

50% + スミ20%
スミ・白ヌキ
(以下同)

10a
ロゲンB
(以下同)

0.5 11

50% + スミ15%
10a
M46g BBB
(以下同)

80% + スミ15%
51 1 45

表3 低ナトリウム血症の診断に
有用な検査項目一覧

血液検査
・TP, Alb, TG, AST, ALT, Bil, Na, K, Cl, Ca, IP, Glu, BUN, Cr, UA, HCO₃
・CBC
・血漿浸透圧
・TSH, free T4
・BNP
・(必要に応じて) コルチゾール, 血中バソプレシン, 血中アルコール

尿検査
・尿定性+沈渣
・尿糖, 尿 UN, 尿 Cr, 尿 Na・K・Cl, 尿 UA, 尿 Ca, 尿 IP, 尿浸透圧

表1 低ナトリウム血症の持続時間による分類

低ナトリウム血症の持続時間	分類
< 48 時間	急性
≥ 48 時間	慢性
発症時期不明	慢性として対応

文献 4 を参考に作成

表2 低ナトリウム血症の
重症度および症状

重症度	症状
中等度	嘔吐を伴わない嘔気 錯乱 頭痛
重症	嘔吐 循環や呼吸の障害 異常で深い傾眠 痙攣 昏睡 (GCS ≤ 8)

GCS: Glasgow Coma Scale
文献 4 より許可を得て転載

不全, 甲状腺機能低下症, mineralocorticoid-responsive hyponatremia of the elderly (MRHE) を考える。一方, 細胞外液量が低下している場合は嘔吐や原発性副腎不全, 塩分喪失性腎症や中枢性塩類喪失症候群 cerebral salt wasting syndrome (CSWS), 隠れた利尿薬使用歴などを考える。

診断のポイント

低ナトリウム血症の診断には 図 1 に示した診断アルゴリズムを用いるが, 複数の原因が重なっている場合はアルゴリズムのみでは診断困難であり, 病歴聴取や身体診察などから推測することが重要である。

病歴聴取では, 食事・水分摂取状況 (食事内容, 水分量, 嘔吐, 下痢など) や薬物歴, 飲酒歴, 低ナトリウム血症をきたし得る既往歴 (心不全や肝硬変, 副腎不全, 甲状腺機能低下症, 精神疾患, 悪性腫瘍, 手術歴など) などを詳細に確認する¹¹⁾。入院中であれば

入院中に投与された輸液組成を確認する。身体診察では, 頸静脈虚脱/怒張やツルゴール低下の有無, 胸水/腹水の増加や浮腫の有無, 手術痕などをくまなく診察する。

さらに, 低ナトリウム血症の発症時期や症状の重症度も併せて評価する (表 1, 2)⁴⁾。体液量を正確に判断することはしばしば困難であり, アルゴリズムにより導き出された診断が臨床状況とそぐわない場合は, “unresolving hyponatremia” として再評価を行う必要がある⁶⁾。

低ナトリウム血症の鑑別で行うべき検査項目を表 3¹²⁾, 低張性低ナトリウム血症の鑑別一覧を表 4¹³⁾ にまとめたので参考にしたい。

**急速補正:
3%高張食塩液**

適応

表 2 に示した中等度から重度の神経症状を有する症候性低ナトリウム血症では, 脳腫脹や頭蓋内圧 (ICP) 上昇により生命が脅される危険性があるため, 直ちに 3%高張食塩液による急速補正を行う必要がある。

作成方法

2024 年 9 月現在, 3%高張食塩液製剤は市販されていないため, 作成する必要がある。作成には時間がかかることや緊急時はミスが

低ナトリウム血症, 実際どうやって補正する?

50% + スミ20%

238 1 178

80%

スミ60%
スミ・白ヌキ
10a
ロゲンB
(以下同)

表4 低張性低ナトリウム血症の原因

細胞外液量低下を伴う低ナトリウム血症	腎臓からの喪失	腎臓以外からの喪失
・利尿剤 ・浸透圧利尿 (血糖, BUN, マンニトール) ・塩分喪失性腎症 ・副腎機能不全 ・尿細管性アシドーシス ・ケトン尿症 ・CSWS		・嘔吐 ・下痢 ・出血 ・過度の発汗 ・サードスペースへの体液貯留 ・肺炎 ・腸閉塞 ・腹膜炎 ・熱傷 ・多発外傷

細胞外液量増加を伴う低ナトリウム血症

- ・心不全
- ・肝硬変
- ・ネフローゼ症候群
- ・腎不全 (急性または慢性)
- ・妊娠

細胞外液量正常の低ナトリウム血症

- ・サイアサイド系利尿薬
- ・重症甲状腺機能低下症
- ・グルココルチコイド欠乏症
- ・溶質摂取不足
 - ・tea and toast syndrome
 - ・beer potomania
 - ・希釈した乳児用粉ミルク
- ・SIAD
 - ・悪性腫瘍
 - ・肺
 - ・上咽頭
 - ・消化管
 - ・泌尿器
 - ・薬物
 - ・アルギニン・バソプレシンの合成または放出の刺激薬: ニコチン, 三環系抗うつ薬, フェノチアジン
 - ・抗悪性腫瘍薬 (メトトレキサート, イホスファミド, シスプラチン, カルボプラチン, ビンクリスチン, インターフェロン), 麻薬
 - ・アルギニン・バソプレシン様化合物とその作用増強剤: デスモプレシン, オキシトシン, プロスタグランジン合成酵素阻害剤
 - ・その他薬物: シクロホスファミド, クロロプロバミド, ACE 阻害薬, クロフィブラート, SSRI, エクスタシー, NSAIDs など
 - ・肺病変
 - ・感染: 細菌性またはウイルス性肺炎, 肺膿瘍, 結核, アスペルギルス
 - ・気管支喘息
 - ・嚢胞性線維症
 - ・急性呼吸不全
 - ・慢性閉塞性肺疾患 (COPD)
 - ・陽圧換気
 - ・その他
 - ・運動関連
 - ・疼痛
 - ・重度の悪心
 - ・全身麻酔
 - ・局麻薬
 - ・HIV/AIDS
 - ・AVR2 遺伝子における機能獲得型変異
- ・過剰な水分摂取
 - ・原発性多飲症
 - ・複数回の水道水を使用した浣腸
 - ・湖や川での溺水
 - ・希釈した乳児用粉ミルク
 - ・運動関連
 - ・ナトリウムフリーの灌流液 (子宮鏡検査, 腹腔鏡検査, 経尿道的前立腺切除術など)

ACE: アンジオテンシン変換酵素, AIDS: 後天性免疫不全症候群, AVR: 非病理性遺伝子, BUN: 尿素窒素, CSWS: 中枢性塩類喪失症候群, HIV: ヒト免疫不全ウイルス, NSAIDs: ノンステロイド性抗炎症薬, SIAD: 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群, SSRI: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬

文献 13 を参考に作成

表5 3%高張食塩液の作り方

- ①生理食塩液 500 mL のボトルから 100mL を捨て、残りの 400mL に 10% 食塩液 20mL 6A (120mL) を混注する (計 520mL)。輸液全体の NaCl 含有量は $400 \times 0.009 + 120 \times 0.1 = 3.6 + 12 = 15.6\text{g}$ であり、 $15.6 \div 520 = 0.03$ (3%) となる
- ②生理食塩液 100 mL に 10 % 食塩液 20mL 1.5A (30mL) を混注する (計 130mL)。輸液全体の NaCl 含有量は $100 \times 0.009 + 30 \times 0.1 = 0.9 + 3 = 3.9\text{g}$ であり、 $3.9 \div 130 = 0.03$ (3%) となる

生じやすいことから、欧州のガイドラインでは医療機関が院内薬局で 3% 高張食塩液を容易に入手できるよう努めることを推奨している⁴⁾。

日本の現状を鑑みると、院内薬局であらかじめ作成するのが現実的でない施設も数多く存在すると予想される。飯塚病院 (以下、当院) では緊急時に使用できるようにセットメニューを作成している (表 5)。

投与経路

血管外漏出や血栓性静脈炎、組織壊死などの infusion-related reactions を避けるため、米国静脈経腸栄養学会 (APSEN) ガイドラインでは末梢静脈カテーテル (PIC) から投与する輸液の最大浸透圧濃度を 900mOsm/L H₂O までにとどめるように推奨している¹⁴⁾。これらは経静脈栄養におけるアミノ酸を含む輸液の安全性を検討した研究で示された数値であるが、生理食塩液を含むほかの輸液にも適用されている¹⁵⁾。浸透圧 1026mOsm/L H₂O の 3% 高張食塩液はこの限界値を超えているため、理論的な安全性の観点から、歴史的に多くの施設で中心静脈カテーテル (CVC) から投与されてきた。しかし、症候性の重症低ナトリウム血症は非常に危険な状態であり、放置すると致命的な脳障害や死を引き起こす可能性があるため、できるかぎり早く治療を開始する必要がある。

投与経路に関する研究 Jones ら¹⁶⁾ は神経集中治療患者 (n = 213) に対する PIC を用いた 3% 高張食塩液持続投

与 (投与速度中央値 30mL/hr) の安全性を検討した。infusion-related reactions は 15 例 (7.0%，うち静脈炎が 9 例、血管外漏出が 6 例) のみであった。56 例 (26.3%) が治療途中で CVC 投与へ変更されたが、infusion-related reactions が原因であったのはわずか 5 例のみであった。残りの 157 例 (73.7%) は PIC で治療を完遂し、平均投与時間は 44 時間 43 分であった。詳細な解析はないが、留置部位は肘前部と前腕が 81.2%，留置径は 18G および 20G が 93.9% であった。

また PIC 投与に関する系統的レビューとメタ解析 (n = 1200) では、血管外漏出が 3.3%，静脈炎が 6.2%，発赤が 2.3%，浮腫が 1.8% であったと報告している¹⁷⁾。

一方、重症患者における PIC 関連の静脈炎および合併症を調査した多施設コホート研究では、静脈炎の発生率は 7.5% で、Grade 1 (軽症) が 72.6% と最も多く、Grade 4 (最重症) はわずか 1.5% であったと報告している¹⁸⁾。

これらの結果は、輸液の浸透圧濃度に対する末梢血管の耐性にはカテーテル径や投与時間、速度など複数の因子が関連するためと考えられる。これらを考慮すると、末梢静脈は 1200 ~ 1700mOsm/L までの経静脈栄養の浸透圧負荷に耐えることができると報告されている¹⁹⁾。

また、CVC は生命を脅かす合併症が起こる可能性が PIC と比べ格段に高く、5 ~ 19% に機械的合併症、5 ~ 26% に感染合併症、2 ~ 26% に血栓合併症を生じたと報告されている²⁰⁾。

上記をふまえ、PIC から 3% 高張食塩液を投与するリスクと CVC 留置に伴う合併症を天秤にかけると、PIC から 3% 高張食塩液を投与することは許容され则认为。PIC を使用する場合、ほかの高浸透圧濃度の薬物の影響を避けるため、可能なかぎり単独ルートとして使用することが望ましいだろう。

ボラス投与がよいのか？ 持続投与がよいのか？

1938 年に世界ではじめて症候性重症低ナトリウム血症に対し高張食塩液のボラス投与が有効であったと報告されて以降²¹⁾、数十年にわたり高張食塩液のボラス投与が標準的な治療であったが、治療後に非可逆性の脳神経障害や死亡がしばしば発生していた。

その後、1982 年に症候性重症低ナトリウム血症患者に対して高張食塩液の持続投与を行い、合併症なく治療が可能であったと報告されたことから²²⁾、高張食塩液の持続投与が行われるようになった。しかし、持続投与が行われるようになったあとも浸透圧性脱髄症候群 osmotic demyelination syndrome (ODS) と呼ばれる重篤な神経障害を発症する患者が数多く報告されたことから¹⁵⁾、どのような治療が最適なのか再度議論されるようになった。

症候性重症低ナトリウム血症患者は、脳浮腫のリスクが ODS のリスクを上回ること⁴⁾や脳浮腫を伴う脳外科患者において高張食塩液投与後 1 時間以内の血清 Na 5mEq/L の上昇が差し迫った脳ヘルニアの臨床症状を改善させ、ICP を約 50% 低下させたと報告されたことなどをふまえ²³⁾、現在の米国および欧州ガイドライン^{3,4)}では、重篤な神経症状を呈する低ナトリウム血症の患者に対し、治療開始後 1 ~ 2 時間以内に血清 Na 値を 4 ~ 6mEq/L 上昇させるために 3% 高張食塩液を 100 ~ 150mL ボラス投与する (必要であれば繰り返す) ことが推奨されている。

ガイドライン発表以降の研究

ガイドラインで示された高張食塩液の投与方法に関するエビデンスは限定的であり、ガイドライン発表後もさまざまな研究が行われている。

ボラス投与 vs. 持続投与

Garrahy ら²⁴⁾ は、SIAD で重症な神経症状を呈する患者 (平均血清 Na 120mEq/L) に対し高張食塩液投与を行った。彼らは標準的な高張食塩液投与プロトコルを持続投与 (20mL/hr から開始し 24 時間で 8 ~ 12mEq/L 補正されるように 2 時間ごとに投与量を調整する) からボラス投与 (6 時間で 4 ~ 6mEq/L 補正されるように 15 分以上かけて 100mL 投与を最大 3 回繰り返す) へ変更したところ、ボラス群で 6 時間後の血清 Na 値が有意に上昇し、同時に 6 時間後の Glasgow Coma Scale も有意に改善した。また 24 時間後の血清 Na の中央値は同等であったが、ボラス群では過剰補正を防ぐために頻回な採血と慎重な介入が必要であったと報告している。

ボラス投与と持続投与を比較した唯一の RCT である SALSA trial (n = 145 例、平均血清 Na 118mEq/L) が行われた²⁵⁾。痙攣や昏迷など米国ガイドラインの 3% 高張食塩液ボラス基準を満たしているのはわずか 7 例で、軽症患者が多く含まれていた。また、高張食塩液は、ガイドラインで推奨されるように血清 Na 値が 4 ~ 6mEq/L 上昇したら中止するのではなく、症状が消失または試験で定義された過剰補正 (24 時間以内に血清 Na 12mEq/L 以上上昇または 48 時間以内に血清 Na 18mEq/L 以上上昇) に近い血清 Na 値上昇を示すまで 48 時間まで継続された。過剰補正は、ボラス群で 17.2%，持続投与群で 24.2% 発生したが、有意差は認めなかった。5% ブドウ糖液 ± DDAVP による逆補正治療がボラス群で 41.4%，持続投与群で 57.1% と頻回に必要となったが、これは欧米のガイドラインと比べ持続投与群の治療目標が高く、高張性食塩液を投与している時間が長いことや治療開始 6 時間以降は採血間隔が 6 時間ごとであったことが影響した可能性が考えられた。ボラス群のほ

80% { 脳浮腫と脳細胞適応までの機序

5H) ODS: 浸透圧性脱髄症候群
(文献 30 を参考に作成)

表6 ODS の高リスク患者

- ・血清ナトリウム $\leq 105\text{mEq/l}$
- ・低栄養
- ・アルコール使用障害
- ・慢性肝障害および肝移植後
- ・低カリウム血症

文献 3 を参考に作成

うが逆補正の割合が低く、1時間後の血清Na濃度上昇がより高かったが、それ以外の時間では、過剰補正の割合も含め、有意差は認められなかった。

これらの研究結果から、ボラス投与は持続投与と比較し血清 Na 値の補正目標に対する達成速度が早く、症候性低ナトリウム血症の症状をより早く緩和させると言えるだろう。よって、2024 年 9 月時点では、ガイドライン同様、症候性急性低ナトリウム血症患者の初期治療として、3%高張食塩液ボラス投与が有効と考える。

● ボーラス量 $\approx 70\%$
それではボーラス量についてはどうだろうか。

前述の Garrahy ら²⁴⁾の研究では、3回の高張食塩液投与(300mL)は5%ブドウ糖液±DDAVPによる逆補正の必要性が有意に増加した〔オッズ比(OR) 24〕。

高張食塩液を1回以上ポラス投与(1回100～150mL)した患者に関する後向きコ

ホート研究²⁶⁾では、体重 60kg 以下が過剰補正と独立して関連していた〔リスク比(RR) 3.03〕と報告されている。

韓国で行われた SALSA trial でも言及されているように、日本人は欧米人と比較し小柄な傾向にあり、欧米のガイドラインで推奨されている 150mL の反復投与は過剰となる可能性が考えられる²⁵⁾。欧州ガイドラインにも体組成が明らかに異常な場合（ボディビルダーや極端な肥満など）、150mL の固定量ではなく、2mL/kg の高濃食塩液の使用を考慮するよう記載されている⁴⁾。

このように1回100mLまたは150mLとあらかじめ決められた用量は便利で時間を節約でき、計算ミスも少なくなるが、過剰補正となるリスクがあるため、体格に応じた投与量を検討すべきだろう。ただし、臨床現場で体重を正確に把握することが難しいことや、現時点では実測体重を用いるべきか体組成を考慮した体重を用いるべきかについては明確な指針が確立されていない。

ガイドラインでの 補正速度制限は過剰なのか？

48時間以内に発症したと考えられる急性低ナトリウム血症では脳腫脹やICP上昇により生命が脅される可能性があるため、血清Na値を急速に補正する必要がある^{27, 28)}。一方、発症から48時間以上経過した慢性低ナトリウム血症では脳細胞内(アストロサイト)からミオイオシトールやグルタミン、タウリンなどの浸透圧活性のある有機溶質を喪失することで脳浮腫を予防している。これらの患者に対し急速に補正を行うと、脳細胞内に迅速に有機溶質を補うことができず、ODSを引き起こす可能性があるため補正速度には注意する^{29, 30)} (図3)。ODSの発症には主に治療開始時の血清Na濃度や補正速度が関与するとされ、血清Na $\leq 105\text{mEq/L}$ 、低栄養、アルコール使用障害、慢性肝障害および肝移植後、低カリウム血症が高リスクとされている (表6)³⁾。欧州ガイドラインに引用されているODSのケースレポートでは、54例のうち47例(87%)の補正速度が治療開始後24時間で 12mEq/L 以上、治療開始後48時間以内に 20mEq/L 以上であった⁴⁾ これをふまえ現在のガイドラインでは、ODSのリスクが高くない場合は治療開始後24時間で 10mEq/L 以内、48時間以内に 18mEq/L 、ODS高リスク患者に対しては治療中いずれの24時間以内も 8mEq/L 以内の補正にとどめるよう推奨されている。

補正速度と ODS 研究の現状

一方、最近行われた多施設コホート研究では ODS の発症率は 0.05% と非常にまれであり、急速補正は ODS の発症と関連しないと報告されている³¹⁾。この研究の結果に基づいて、現在推奨されている補正目標は過剰と判断してよいのだろうか。

この研究では、22858 例と非常に多くの

患者が対象となっているが、組み入れ基準が治療開始時の血清 Na 濃度 130mEq/L 未満と介入閾値が非常に低く、血清 Na110～119mEq/L の患者はわずか 11.9%，血清 Na110mEq/L 未満の患者に至っては 1.2%であり、多くが軽症患者であった。対象患者を治療開始時血清 Na 濃度 120mEq/L 以下に限定すると、ODS 発症率は 0.3%と、同程度の患者を対象とした研究と変わりなかった³²⁾。また ODS を発症した患者の治療開始時の血清 Na 濃度中央値は 110mEq/L と非常に低値であり、補正速度は治療開始 24 時間以内で平均 7 ± 5 mEq/L (中央値 8, 四分位範囲 (IQR) 4～9)、治療開始 48 時間以内で 11 ± 6 mEq/L (中央値 12, IQR 8～14) とガイドラインの推奨補正速度を順守していたにもかかわらず ODS を発症した。同様に、ODS 高リスク患者では現行のガイドライン補正範囲内でも ODS を発症するケースが散見されており^{32～35)}、ガイドラインの推奨はむしろ過小である可能性が指摘されている。一方で、ODS 高リスク群を含むコホート研究において治療開始 24 時間以内で 5mEq/L 以下の補正は ODS と関連しなかったと報告されている³⁶⁾。

これらをふまえ、一部の専門家は ODS 高リスク以外の場合は 24 時間以内は 8mEq/L 以内、ODS 高リスク群の場合は治療開始後 24 時間以内は 6mEq/L 以内の補正を推奨している¹³⁾。最近の米国の多施設 ICU データベースを用いた後向きコホート研究では、治療開始後 24 時間以内で 8mEq/L を超える補正は 8mEq/L 以下の補正と比較し神経学的合併症を増加させることなく院内死亡率の低下や ICU 非滞在日数および病院非滞在日数を増加させたと報告されており³⁷⁾、厳格な目標値を設定する十分なエビデンスは不足している。

筆者は、現時点では治療開始後に神経学的

症状が軽快した患者において、ガイドライン上限まで積極的に血清 Na 濃度を上昇させるメリットは乏しいと考える。

過剰補正

低ナトリウム血症の過剰補正は 24 時間以内に血清 Na 値が 8～10mEq/L 以上上昇することと定義される³⁸⁾。臨床現場では、高張食塩液投与後に血清 Na 値がしばしば予想以上に上昇することを経験する²⁶⁾。推定の血清 Na 補正值は輸液中の Na および K 含有量、血清 Na 濃度、体水分率を用いて算出することができる³⁰⁾。しかし、輸液以外の in/out が無いと仮定しているため、治療開始後に電解質を含まない水利尿（尿量＞100mL/hr）が生じると、実際の補正值が推定値を大幅に超えてしまうことが散見される。低ナトリウム血症の多くの原因は可逆性であり、いったん原因（血管内脱水や薬物、可逆性の SIAD、コルチゾール欠乏など）が解決すると、しばしばアクアレシスと呼ばれる水利尿が出現し、血清 Na を 1 時間当たり 2mEq/L 以上上昇し、数時間以内に補正上限を超えてしまうことがある^{15, 39)}。このため、血清 Na 濃度 ≤ 120 mEq/L の患者では治療中に頻回に血清 Na 濃度を測定し、尿量を注意深く観察する必要がある。また、低カリウム血症を併発する低ナトリウム患者に K 補正を行う場合、Na-K-ATPase による細胞内外の Na-K 交換によって血清 Na 濃度が急速に上昇する可能性があることに留意する⁴⁰⁾。

逆補正の対象

米国および欧州ガイドラインでは補正目標を超えた場合には逆補正を行うことが推奨されているが、すべての患者で行うのではなく、過剰補正により障害を発症するリスクを考慮する⁴¹⁾。ODS を予防するために逆補正を行うことが最も推奨されるのは、発症リスクが

非常に高い患者である。動物実験では、血清 Na 値を目標範囲に逆補正することで ODS 発生率の低下や神経所見を改善させる可能性があると示されており^{13, 42)}、このような ODS 高リスク患者において血清 Na 値が 24 時間以内に 8mEq/L 以上上昇した場合は逆補正を行うべきである⁴¹⁾。また ODS の徴候が出現した場合も、直ちに逆補正を開始するべきである⁴³⁾。

逆補正不要な患者への対応

一方、精神疾患やマラソンに関連した自己誘発性水中毒のために急速に低ナトリウム血症になった患者は、しばしば自発的利尿を起こし、急速に血清 Na 値が正常化することがある。しかし、これらの患者は ODS のリスクが極めて低いため、米国のガイドラインでは過剰補正の予防や逆補正は不要とされている³⁾。

治療に伴う過剰補正は、尿中の水分喪失を 5% ブドウ糖液で補うか、DDAVP で利尿を抑えることで治療できる。5% ブドウ糖液は 3mL/kg/hr 程度から開始し、尿量や採血を確認しながら適宜調整する。5% ブドウ糖液は体内に入るとすみやかに代謝され自由水として働くが、投与速度が 200mL/hr を超えると、浸透圧利尿が生じる可能性がある。DDAVP を使用する際は 2～4 μg を 6～8 時間ごとに非経口投与する。

海外では静注または皮下注で使用するが、国内では静注製剤が低ナトリウム血症に対して適応がないため、当院では慣習的に点鼻スプレーを使用している*1。デスモプレシン点鼻スプレー 10 μg の抗利尿効果は、1 μg 未満の静注と同様であると報告されている⁴⁴⁾。重症低ナトリウム血症の過剰補正患者に対しデスモプレシン点鼻スプレーを使用した患者の後向き傾向スコア単施設コホート研究では、24 時間の安全な補正率（いずれの 24 時間も Δ 血清 Na ≤ 8mEq/L）は通常治療群と比較し DDAVP 群（血清 Na ≥ 130mEq/L にな

るまで点鼻スプレー 1 回 10 μg を 8～12 時間ごとに投与）で有意に高かったと報告されている⁴⁵⁾。

当院では点鼻スプレー 2 プッシュ（5 μg）から開始し、尿量や採血結果を確認しながら適宜増減している。点鼻スプレーを使用する際は、鼻閉の有無や投与する前に空プッシュを行い薬物が確実に噴射されることを確認することをおすすめる。

採血間隔については、治療開始時は状況に応じて 1～3 時間ごとに行い、補正速度が安定したら変更するとよいだろう。また低張性低ナトリウム血症では、直接法と間接法では 5～10% の誤差が生じることが報告されており^{46, 47)}、治療中の採血は同一の方法で行うことが推奨されている¹⁰⁾。

12a ログ M
症例（つづき）→ 280% + 28% 30%
ICU 入室時の採血で血清 Na 115mEq/L と改善し、従命も確認できるようになった。本人に病歴を聴取すると、1 日 10L 以上大量の水を摂取していた。飲水制限を行ったところ、200～300mL/hr の尿排泄が持続し、3 時間後のフォロー採血で Na 120mEq/L と著明な上昇を認めた。経過から水中毒が疑われるが、急性か慢性か判断できないことやアルコール使用障害や低カリウム血症など ODS 高リスクであることから 5% ブドウ糖液による逆補正を開始した。持続投与開始後も血清 Na 濃度が上昇したため、DDAVP 5μg 経鼻投与を併用したところ、尿量が 40～60mL/hr 前後となり、血清 Na 濃度も 24 時間で 5mEq/L と目標補正範囲内となった。その後も採血や尿量を確認しながら 5% ブドウ糖液および DDAVP 経鼻投与量を調整した。第 6 病日に Na 132mEq/L まで改善したため、同日 ICU 退室となった。

文 献 → 12a 見出し MB 31 ↓
1. Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, et al. Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia? Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 960-5. PMID: 21441132
2. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe

- hyponatremia. Am J Med 2009; 122: 857-65. PMID: 19699382
3. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. Am J Med 2013; 126 (10 Suppl 1): S1-42. PMID: 24074529
4. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Eur J Endocrinol 2014; 170: G1-47. PMID: 24569125
5. Oster JR, Singer I. Hyponatremia, hyposmolality, and hypotonicity: tables and fables. Arch Intern Med 1999; 159: 333-6. PMID: 10030305
6. 植西憲達. 低ナトリウム血症の生理学: 体はどのように Na と水のバランスを調節しているか? Intensivist; 2022; 14: 409-20.
7. 角 浩史, 富永直人. 低ナトリウム血症: その病態に基づいた鑑別診断. 日内会誌; 2022; 111: 902-11.
8. Turchin A, Seifert JL, Seely EW. Clinical problem-solving. Mind the gap. N Engl J Med 2003; 349: 1465-9. PMID: 14534340
9. Katz MA. Hyperglycemia-induced hyponatremia—calculation of expected serum sodium depression. N Engl J Med 1973; 289: 843-4. PMID: 4763428
10. Workeneh BT, Meena P, Christ-Crain M, et al. Hyponatremia demystified: integrating physiology to shape clinical practice. Adv Kidney Dis Health 2023; 30: 85-101. PMID: 36868737
11. 筒泉貴彦, 山田悠史, 小坂鎮太郎編. 総合内科病棟マニュアル 疾患ごとの管理 (青本). 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2021.
12. 藤田芳郎, 志水英明, 富野竜人ほか. 研修医のための輸液・水電解質・酸塩基平衡 改訂 2 版. 東京: 中外医学社, 2024.
13. Adrogue HJ, Tucker BM, Madias NE. Diagnosis and management of hyponatremia: a review. JAMA 2022; 328: 280-91. PMID: 35852524
14. Boullata JJ, Gilbert K, Sacks G, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labeling, and dispensing. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2014; 38: 334-77. PMID: 24531708
15. Rondon-Berrios H, Sterns RH. Hypertonic saline for hyponatremia: meeting goals and avoiding harm. Am J Kidney Dis 2022; 79: 890-6. PMID: 34508830
16. Jones GM, Bode L, Riha H, et al. Safety of continuous peripheral infusion of 3 % sodium chloride solution in neurocritical care patients. Am J Crit Care 2016; 26: 37-42. PMID: 27965228
17. Madieh J, Hasan B, Khamayseh I, et al. The safety of intravenous peripheral administration of 3 % hypertonic saline: a systematic review and meta-analysis. Am J Med Sci 2023; 366: 135-42. PMID: 37192695
18. Yasuda H, Yamamoto R, Hayashi Y, et al. Occurrence and incidence rate of peripheral intravascular catheter-related phlebitis and complications in critically ill patients: a prospective cohort study (AMOR-VENUS stud). J Intensive Care 2021; 9: 3. PMID: 33407891
19. Gura KM. Is there still a role for peripheral parenteral nutrition? Nutr Clin Pract 2009; 24: 709-17. PMID: 19955548
20. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. N Engl J Med 2003; 348: 1123-33. PMID: 12646670

9.5a ログ B
*1
点鼻スプレーも低ナトリウム血症に対し保険適用外。
9.5a ログ M
↓ ペ
⑬ H 12w 詰

40
2
以内

21. Helwig FC, Schutz CB, Kuhn HP. Water intoxication : moribund patient cured by administration of hypertonic salt solution. JAMA 1938 ; 110 : 644-5.
22. Ayus JC, Olivero JJ, Frommer JP. Rapid correction of severe hyponatremia with intravenous hypertonic saline solution. Am J Med 1982 ; 72 : 43-8. PMID : 7058821
23. Koenig MA, Bryan M, Lewin JL 3rd, et al. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. Neurology 2008 ; 70 : 1023-9. PMID : 18272864
24. Garrahy A, Dineen R, Hannon AM, et al. Continuous versus bolus infusion of hypertonic saline in the treatment of symptomatic hyponatremia caused by SIAD. J Clin Endocrinol Metab 2019 ; 104 : 3595-602. PMID : 30882872
25. Baek SH, Jo YH, Ahn S, et al. Risk of overcorrection in rapid intermittent bolus vs. slow continuous infusion therapies of hypertonic saline for patients with symptomatic hyponatremia : the SALSA randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2021 ; 181 : 81-92. PMID : 33104189
26. Pelouto A, Refardt JC, Christ-Crain M, et al. Overcorrection and undercorrection with fixed dosing of bolus hypertonic saline for symptomatic hyponatremia. Eur J Endocrinol 2023 ; 188 : 322-30. PMID : 36881992
27. Adrogue HJ, Madias NE. The challenge of hyponatremia. J Am Soc Nephrol 2012 ; 23 : 1140-8. PMID : 22626822
28. Berl T. Treating hyponatremia : damned if we do and damned if we don't. Kidney Int 1990 ; 37 : 1006-18. PMID : 2179612
29. Lien YH, Shapiro JI, Chan L. Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. J Clin Invest 1991 ; 88 : 303-9. PMID : 2056123
30. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med 2000 ; 342 : 1581-9. PMID : 10824078
31. Ayus JC, Moritz ML. Hyponatremia treatment guidelines—have they gone too far? NEJM Evid 2023 ; 2 : EVIDe2300014. PMID : 38320016
32. MacMillan TE, Cavalcanti RB. Outcomes in severe hyponatremia treated with and without desmopressin. Am J Med 2018 ; 131 : 317.e1-317e10. PMID : 29061503
33. George JC, Zafar W, Bucaloiu ID, et al. Risk factors and outcomes of rapid correction of severe hyponatremia. Clin J Am Soc Nephrol 2018 ; 13 : 984-92. PMID : 29871886
34. Koul PA, Khan UH, Jan RA, et al. Osmotic demyelination syndrome following slow correction of hyponatremia : possible role of hypokalemia. Indian J Crit Care Med 2013 ; 17 : 231-3. PMID : 24133331
35. Tandukar S, Sterns RH, Rondon-Berrios H. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia by ≤ 10 mEq/l per day. Kidney 2021 ; 2 : 1415-23. PMID : 35373113
36. Geoghegan P, Harrison AM, Thongprayoon C, et al. Sodium correction practice and clinical outcomes in profound hyponatremia. Mayo Clin Proc 2015 ; 90 : 1348-55. PMID : 26434962
37. Kinoshita T, Mlodzinski E, Xiao Q, et al. Effects of correction rate for severe hyponatremia in the intensive care unit on patient outcomes. J Crit Care 2023 ; 77 : 154325. PMID : 37187000
38. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrol Dial Transplant 2014 ; 40 : 924. PMID : 24569496
39. Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. Semin Nephrol 2009 ; 29 : 282-99. PMID : 19523575
40. Yang H, Yoon S, Kim EJ, et al. Risk factors for overcorrection of severe hyponatremia : a post hoc analysis of the SALSA trial. Kidney Res Clin Pract 2022 ; 41 : 298-309. PMID : 35286796
41. Sterns RH, Rondon-Berrios H, Adrogue HJ, et al. Treatment guidelines for hyponatremia : stay the course. Clin J Am Soc Nephrol 2024 ; 19 : 129-35. PMID : 37379081
42. Soupart A, Penninckx R, Stenuit A, et al. Reinduction of hyponatremia improves survival in rats with myelinolysis-related neurologic symptoms. J Neuropathol Exp Neurol 1996 ; 55 : 594-601. PMID : 8627349
43. MacMillan TE, Tang T, Cavalcanti RB. Desmopressin to prevent rapid sodium correction in severe hyponatremia : a systematic review. Am J Med 2015 ; 128 : 1362.e15-24. PMID : 26031887
44. Oiso Y, Robertson GL, Nørgaard JP, et al. Clinical review : treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus. J Clin Endocrinol Metab 2013 ; 98 : 3958-67. PMID : 23884783
45. Jingushi N, Tsuzuki S, Fujii K, et al. Association of intranasal desmopressin therapy with overcorrection of severe hyponatremia : a retrospective, propensity score-based, single-center cohort study. J Crit Care 2021 ; 64 : 53-61. PMID : 33794467
46. Ladenson JH, Apple FS, Aguanno JJ, et al. Sodium measurements in multiple myeloma : two techniques compared. Clin Chem 1982 ; 28 : 2383-6. PMID : 6814789
47. Loughrey CM, Hanna EV, McDonnell M, et al. Sodium measurement : effects of differing sampling and analytical methods. Ann Clin Biochem 2006 ; 43 : 488-93. PMID : 17132280

12>

利益相反 (COI) : ■■ 13a 274/明報 w3