

総説

## 小児の低ナトリウム血症の予防と治療をめぐる問題

<sup>1)</sup> 那須赤十字病院, <sup>2)</sup> 獨協医科大学医学部小児科学

有阪 治<sup>1,2)</sup>, 宮本 健志<sup>2)</sup>, 今高 城治<sup>2)</sup>, 小山さとみ<sup>2)</sup>

### 要旨

低ナトリウム (Na) 血症は, 小児, 成人を問わず最も頻度の高い電解質異常であり, 重篤な神経学的障害を起しうる病態である。本稿では小児の低 Na 血症の病態や予防, 治療をめぐるこれまでに行われてきた議論の歴史的な経緯, そして小児の低 Na 血症へ対応をするうえで, 今後検討すべき新たな問題点や課題について述べた。

**Key Words** : 低ナトリウム血症, 中枢神経系異常, 医原性低ナトリウム血症, 抗利尿ホルモン不適切分泌症候群, SIADH, 中枢性塩喪失症候群, CSWS

### 1 はじめに

小児科医にとって, 体液量と水電解質異常の評価およびそれに基づいた輸液の選択は小児診療における日常的な課題である<sup>1-3)</sup>。低浸透圧血症の原因である低ナトリウム (Na) 血症は, 血清 Na 濃度が 135 mEq/L 未満と定義されるが, 電解質異常の中で最も頻度が高い。臨床症状としては, 無症候性のものから, 脳細胞の腫脹や脳ヘルニアなどの重篤な中枢神経系異常を伴い生命を脅かすものである<sup>4)</sup>。

低 Na 血症の輸液による補正の方法について, 過去に大きな論争があった<sup>5-7)</sup>。その後, 抗利尿ホルモン不適切分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone : SIADH) に類似した病態として, 疼痛, 悪心, ストレスなどの非浸透圧性刺激による ADH 分泌を背景として発症する医原性低 Na 血症 (hospital-acquired hyponatremia) が注目され, 安全な維持輸液のあり方が問題となった<sup>8,9)</sup>。最近では, 中枢神経系異常, とくに脳外科手術後に, 腎からの Na 喪失により低 Na 血症と細胞外液量減少を呈する中枢性塩喪失症候群 (cerebral salt waste syndrome : CSWS) の小児例の報告が増えているが, その発症機序はまだ確立されていない<sup>10-12)</sup>。

本稿では, 小児の低 Na 血症の病態やその治療をめぐるこれまでに行われてきたさまざまな議論の経緯を振り返るとともに, 低 Na 血症の病因や治療に関する新たな問題点や課題について述べる。

### 2 低 Na 血症の治療に関する論争

血清 Na 濃度と中枢神経系異常との関係について, 1960 年代の新生児医療の現場で, 早産児の呼吸窮迫症候群の治療として用いられる重炭酸ナトリウムの静注により頭蓋内出血で死亡する症例が増加することが明らかになり, 血清 Na 濃度の上昇に伴う血清浸透圧の変化が, 頭蓋内出血の誘引となることが認識された<sup>13)</sup>。

一方, 成人のアルコール依存症や低栄養などの症例で, 四肢麻痺や仮性球麻痺症状を呈して死亡した際の剖検所見において, 橋に特徴的な病変である橋中心髄鞘崩壊症 (central pontine myelinolysis : CPM) が出現することが知られていたが<sup>14)</sup>, 小児例も報告され, その原因として電解質異常との関係が示唆された<sup>15)</sup>。さらに, 低 Na 血症の補正後に CPM が発生した乳児例が報告され, その症例は生後 6 か月の男児で, 先天性胆道閉鎖症術後の腸瘻からの腸液喪失のために血清 Na 濃度が 115 mEq/L と低下し, 3%生理食塩水 (Na 513 mEq/L) を静注して低 Na 血症を是正したところ 45 日後に死亡し, 剖検で脳出血は認められなかったが, 橋に CPM の所見がみられた<sup>16)</sup>。

このような状況から, CPM の原因は低 Na 血症自体にあると考えて速やかに低 Na 血症を改善すべきなのか, それとも血清 Na 濃度の補正速度に問題があるのか

令和 3 年 10 月 24 日受付, 令和 3 年 11 月 18 日受理  
別刷請求先: 有阪 治

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880  
獨協医科大学医学部小児科学  
E-mail : arisaka@dokkyomed.ac.jp

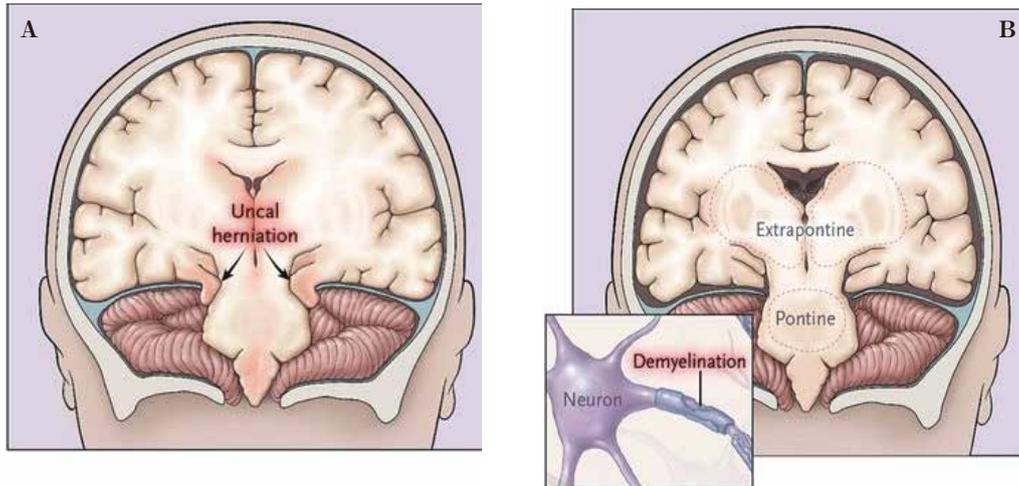


図1 血清 Na 濃度の低下による脳浮腫と、血清 Na 濃度の急激な上昇による髄鞘崩壊<sup>23)</sup>

A: 脳浮腫による鉤ヘルニア。B: 橋および橋外の浸透圧性髄鞘崩壊。

に関して、1986年から1987年にかけて N Engl J Med 誌に主要論文が発表され、correspondence を介して活発な議論が行われた<sup>5,17~19)</sup>。

その結果、低 Na 血症発症後 48 時間以上経過して、脳細胞内の浸透圧物質を細胞外に排出して細胞容積の腫脹 (swelling) を防ぐ防御機構が働いている状態で急激に血清 Na 濃度を上昇させると、脳細胞から水が流出して細胞が萎縮し、浸透圧の変化に最も敏感な橋で CPM が生じると結論された<sup>4,7)</sup>。したがって、低 Na 血症の補正は Na 濃度の上昇速度を 1 時間に 0.5~1 mEq/L、あるいは、けいれん重責や脳ヘルニアの兆候がなければ治療初日は 6 mEq/日までの Na 上昇に留めることにより、小児、成人ともに CPM を予防できるという治療上のコンセンサスが得られた<sup>20,21)</sup>。

なお、1990 年以降の MRI (magnetic resonance imaging) 検査の普及により、浸透圧の変化に伴う髄鞘崩壊症の所見は、橋以外の基底核、視床、外包、皮質下白質、および脳梁膨大部でも認められることから、浸透圧性脱髄症候群 (osmotic demyelination syndrome: ODS) と呼ばれるようになっていく<sup>22)</sup>。

図に血清 Na 濃度の変化に伴って起こる脳浮腫によるヘルニアと、浸透圧性髄鞘崩壊の所見を示した (図 1)<sup>23)</sup>。

### 3 医原性低 Na 血症

輸液療法における維持輸液は、健常児に対する安全な輸液法として 1950 年代に確立し世界的に実践されてきた<sup>24)</sup>。しかし、英国の Judd らが早産児や外科小手術後の維持輸液として電解質を含まない低張性輸液である 5% 糖の輸液を行っている患児に低 Na 血症が発生しやす

いことを報告した<sup>25)</sup>。その後、入院中の小児に対する低張液を用いた維持輸液中に低 Na 血症が進行し、脳浮腫による脳症を呈するような症例が、hospital-acquired hyponatremia として報告されるようになった<sup>8,26)</sup>。

表に輸液製剤に含まれる Na 濃度の比較を示した (表 1)。製剤中の Na 濃度が血清 Na 濃度より低い低張液の輸液により低 Na 血症が起こる機序としては、入院中の小児はしばしば腎臓からの自由水の排泄が低下しているために、希釈性低 Na 血症を生じやすいと考えられる<sup>26~28)</sup>。同様に、乳児下痢症における脱水予防のために、NaCl をほとんど含まない糖飲料を大量に経口摂取させた場合に、低 Na 血症による痙攣が起こることが報告されている<sup>29)</sup>。

病院内の小児において自由水排泄が低下する機序は、いわゆる浸透圧調節系に制御される ADH 分泌とは別に、悪心、疼痛、不安などのストレスによる ADH 分泌が起こるためと想定される<sup>28)</sup>。すなわち、一見、不適切な ADH 分泌が起こっている SIADH のようであるが、病院内での ADH 分泌は、ストレスに反応する適切な生理的な現象と考えられる<sup>8,30,31)</sup>。

このような背景があり、米国小児科学会は維持輸液施行中の低 Na 血症の発症に関する低張液と等張液のランダム化比較試験 (randomized clinical trial: RCT) を実施し、メタ解析において低張液による輸液では有意に低 Na 血症 ( $\text{Na} < 135 \text{ mEq/L}$ )、および重症低 Na 血症 ( $\text{Na} < 130 \text{ mEq/L}$ ) の頻度が高まると結論した。Na 濃度の比較的高い Na 77 mEq/L の輸液を受けた患者群においても、Na 140 mEq/L の輸液 (等張液) を受けた患者群より有意に低 Na 血症の発生頻度が高いことも明らかと

表1 各輸液製剤に含まれる Na 濃度と生理食塩水に対する浸透圧比

張度による分類	輸液製剤の種類 (製品名)	製剤中の Na 濃度 (mEq/L)	0.9%生理食塩水に対する浸透圧比
等張液	0.9%生理食塩水液	154	1 (308 mOsm/kg)
等張液	リンゲル液「オーツカ」 <sup>®</sup>	147	約 1
等張液	ハルトマン液「コバヤシ」 <sup>®</sup>	130.4	0.8~1.0
等張液	ラクテック注 <sup>®</sup>	130	約 0.9
等張液	ヴィーン F 輸液 <sup>®</sup>	130	約 1
等張液	ビカーボン液 <sup>®</sup>	135	0.9~1.0
低張液	0.45%生理食塩水液	77	0.5
低張液	ソリタ T1 号輸液 <sup>®</sup>	90	約 1
低張液	ソリタ T2 号輸液 <sup>®</sup>	84	約 1
低張液	ソリタ T3 号輸液 <sup>®</sup>	35	約 1
低張液	5%ブドウ糖液	0	0.9 (278 mOsm/kg)

輸液製剤協議会の輸液製剤の組成一覧表をもとに作成. <https://www.yueki.com/ask/ask.html> (2021年11月10日アクセス)

輸液製剤中の Na 濃度が血清 Na 濃度より低い場合は、輸液製剤の生理食塩水に対する浸透圧比が 1 であっても低張性液である。

なった<sup>9)</sup>。

これらの解析結果を踏まえて、2018年に米国小児科学会は維持輸液に関するガイドラインを公表し、生後28日から18歳までの小児に対する維持輸液には塩化カリウムとブドウ糖を適切に添加した0.9%生理食塩水 (Na 154 mEq/L, Cl 154 mEq/L) を使用することを推奨している (エビデンスレベル A, 強い推奨)<sup>9)</sup>。

これに対してわが国の小児腎臓の専門家は、等張液と低張液を比較した米国小児科学会のRCTの結果からは、低張液を用いた維持輸液で低 Na 血症のリスクが高まることは示されたものの、重篤な中枢神経系症状が出現するような症候性低 Na 血症あるいは死亡例の頻度が有意に高まることが示されていないこと、また、0.9%生理食塩水の使用により高 Cl 性代謝性アシドーシスが出現する懸念があるなどの問題点を指摘し、すべての維持輸液に生理食水を用いるべきかについては今後の検討課題としている<sup>32)</sup>。

しかし、維持輸液中に重要なことは、ベッドサイドで患児の状態を観察し、ADHの分泌刺激となりうる病態の評価を行い、輸液開始後も適切に血清電解質のモニタリングを行うことである。

#### 4 中枢性塩喪失症候群

中枢性塩喪失症候群 (CSWS) は、脳外科手術後、くも膜下出血、脳出血、頭部外傷、髄膜炎、急性脳症などの中枢神経系への侵襲に伴って、腎性に Na 排泄亢進が起こり、急激に細胞外液量減少と低 Na 血症が惹起される病態である<sup>10~12,33)</sup>。

CSWSは、尿中へのNa喪失が著しく亢進したSIADHのスペクトラムに入る病態とする考えもあったが、現在は、CSWSはSIADHとは異なる機序で起こる異なった病態であるとされている。CSWSは小児から高齢者まで発症し得るが、中枢神経系異常に伴う低Na血症の原因としては、小児ではCSWSのほうがSIADHより発生頻度が高いとされている<sup>12,33)</sup>。

CSWSの発症機序は、Na利尿因子であるNa利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide (ANP) / brain natriuretic peptide (BNP)) の放出や、腎への遠心性交感神経刺激の遮断に起因するレニン-アンジオテンシン系の抑制が原因とされるが、まだ確定的ではない。しかし、副腎不全が存在しない状態で、何らかの中枢神経系異常に伴って急激に脱水徴候を伴う低Na血症が出現し、尿中Na排泄の増加 (>150 mEq/Lとなる場合が多い) を認めた際にはCSWSを疑う<sup>4,12)</sup>。

CSWSの治療の原則は、NaClと水分の補給である。CSWSに対してSIADHの治療である水制限を行うと、脱水が進行して脳虚血が起こり原疾患を悪化させる危険性がある。

SIADHとの鑑別に迷った場合は、診断的治療としてまず0.9%生理食塩水を投与し、血清Naが上昇すればCSWSを考える。細胞外液量の減少を伴う低Na血症の場合には、脱水の改善によって血清Na濃度は上昇する。一方、SIADHの場合には、0.9%生理食塩水の投与による循環血漿量の増加に伴いNa利尿が生じ、血清Na濃度はさらに低下することになる<sup>33,35)</sup>。

CSWSではアルドステロン分泌低下があり、それが

低 Na 血症の原因の1つであるので、鉍質コルチコイドであるフルドロコルチゾン内服が有効である<sup>36)</sup>。

最近、中枢神経系の異常を伴わないで CSWS と同様の病態を呈する症例の報告があることから<sup>11)</sup>、CSWS ではなく腎性ナトリウム喪失症候群 (renal salt wasting syndrome : RSWS) とするほうが適切であるとする意見もある<sup>37)</sup>。

## 5 小児の SIADH の治療

SIADH は下垂体後葉からの ADH の分泌が抑制されるべき低浸透圧状態にもかかわらず ADH 分泌が持続し、稀釈性低 Na 血症を呈する病態である。治療の基本は成人も小児も水制限である。尿からの老廃物などの溶質排泄には 500 mL/m<sup>2</sup>/日の自由水が必要であるので、不感蒸泄による水分喪失量を 500 mL/m<sup>2</sup>/日と仮定して、摂取水分を 1000 mL/m<sup>2</sup>/日に制限すれば血清 Na 濃度は増加することになる<sup>33,35)</sup>。ただし、水制限は行っても、溶質排泄に伴う水利尿を促進するために蛋白質や塩分の摂取制限は行わない (腎性尿崩症の治療は、蛋白質と塩分の摂取を制限して腎への溶質負荷を減らすことにより尿量を減少させる<sup>38)</sup>)。

新しいタイプの SIADH として、腎集合管の ADH 受容体の機能獲得変異により、ADH の作用がなくても尿希釈障害が起こり、乳児期から低 Na 血症によるけいれんや嘔吐で発症する X 連鎖性遺伝性疾患が報告されている<sup>4)</sup>。

SIADH の薬物療法としては、腎集合管に存在する ADH 受容体 (arginine vasopressin (AVP) 受容体タイプ 2) 拮抗薬であるトルバプタン (サムスカ<sup>®</sup>) が SIADH の治療薬として成人では承認され、1 日 1 回 7.5 mg を経口投与することにより 24 時間以内に血清 Na 濃度を 5~7 mEq/L 上昇させることができる。小児は使用が承認されておらず使用経験は限られているが、海外の小児例では、0.14~0.56 mg/kg/日で成人と同様に有効であったと報告されている<sup>35,39)</sup>。トルバプタンの副作用は口渴感と肝機能障害であるが、とくに小児では尿量増加による急激な脱水に注意が必要とされる<sup>35,39)</sup>。

慢性経過をとる SIADH の場合、小児が水制限を長期間続けることは困難であり、とくに乳児の場合は授乳量が減ることにより蛋白摂取が減少して発育障害をきたす。そこで、海外では溶質排泄に伴う利尿を促進する目的で、尿素パウダーの経口摂取が試みられ、乳児でも有効であったと報告されている。尿素の投与は乳幼児の SIADH の治療として期待される<sup>35,40)</sup>。

## 6 おわりに

小児の低 Na 血症の病態、治療をめぐってこれまで行われてきた議論を振り返り、今後検討すべき問題点について述べた。小児医療における輸液療法の点検が求められるとともに、新たな課題への取り組みが望まれる。

## 文 献

- 1) 有阪 治. 小児の水・電解質異常の特徴と管理: 日本内科学会雑誌 **92**: 790-798, 2003.
- 2) 今高城治, 小澤武史, 大和田葉子, 他: 嚴重な水分管理により透析への導入を回避しえたペロ毒素産生性大腸菌 O157 : H7 重症溶血性尿毒症症候群の 1 例. 小児科臨床 **53**: 1995-1999, 2000.
- 3) 藪田敬次郎, 有阪 治, 有阪マドカ: 小児救急における電解質異常とその治療. 小児科臨床 **41**: 257-263, 1988.
- 4) 有阪 治: 低浸透圧血症. 小児内分泌学 改定第 3 版. 日本小児内分泌学会 (編), 診断と治療社, 東京, 278-274, 2022.
- 5) Narins RG: Therapy of hyponatremia: Does haste make worse? N Engl J Med **314**: 1573-1575, 1986.
- 6) Swales JD: Dangers in treating hyponatremia. BMJ **294**: 261-262, 1987.
- 7) 有阪 治, 志村直人, 藪田敬次郎: 低 Na 血症治療の問題点. 小児科 **28**: 811-814, 1987
- 8) Moritz NL, Ayus JC: Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. Pediatrics **111**: 227-230, 2003.
- 9) Feld LG, Neuspiel DR, Foster BA, et al: Clinical Practice Guideline: Maintenance intravenous fluids in children. Pediatrics **142**: e20183083, 2018.
- 10) Gurnurkar S, Villacres S, Warner L, et al: Successful use of fludrocortisone in a child with refractory cerebral salt wasting syndrome: A case report and review of literature. Cureus **10**: e3505, 2018.
- 11) Lin YL, Hung KL, CW Lo, et al: Mycoplasma pneumoniae-associated encephalitis complicated by cerebral salt wasting syndrome. Clin Case Rep **5**: 1830-1833, 2017.
- 12) Bardanzellu F, Marcialis MA, Frassetto R, et al: Differential diagnosis between syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral/renal salt wasting syndrome in children over 1 year: proposal for a simple algorithm. Pediatr Nephrol Sep1. doi: 10.1007/s00467-021-05250-1, 2021.

- 13) Kravath RE, Aharon AS, Abal G, et al : Clinically significant physiologic changes from rapidly administered hypertonic solutions : acute osmol poisoning. *Pediatrics* **46** : 266-275,1970.
- 14) Messert B, Orrison WW, Hawkins MJ, et al : Central pontine myelinolysis. Considerations on etiology, diagnosis, and treatment. *Neurology* **29** : 147-169, 1979.
- 15) Cadman TE, Rorke LB : Central pontine myelinolysis in childhood and adolescence. *Arch Dis Child* **44** : 342-350,1969.
- 16) Chercover DJ, Norman MG : Central pontine myelinolysis in a 6-month-old infant with rapidly corrected hyponatremia. *Ann Neurol* **16** : 261-262, 1984.
- 17) Arieff, AI : Hyponatremia, convulsion, respiratory arrest and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* **314** : 1529-1535, 1986.
- 18) Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr : Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* **314** : 1535-1542,1986.
- 19) Ayus JC, Krothapalli RK, Arieff AI : Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage. A prospective study. *N Engl J Med* **317** : 1190-1195, 1987.
- 20) Adrogue HJ, Madias NE : Hyponatremia. *N Engl J Med* **342** : 1581-1589, 2000.
- 21) 山口秀樹, 中里雅光 : 低ナトリウム血症性脳症. *日本内科学会雑誌* **105** : 667-676, 2016.
- 22) Ho VB, Fitz CR, Yoder CC, et al : Resolving MR features in osmotic myelinolysis (central pontine and extrapontine myelinolysis). *AJNR Am J Neuroradiol* **14** : 163-167, 1993.
- 23) Sterns RH : Disorders of plasma sodium- causes, consequences, and correction. *N Engl J Med* **372** : 55-65, 2015.
- 24) 金子一成 : 小児輸液の実践. *小児内科* **62** : 118-123, 2021.
- 25) Judd BA, Haycock GB, Dalton N, et al : Hyponatraemia in premature babies and following surgery in older children. *Acta Paediatr Scand* **79** : 461-466, 1990.
- 26) Armon K, Ricordan A, Playfor S, et al : Hyponatraemia and hypokalaemia during intravenous fluid administration. *Arch Dis Child* **93** : 285-287, 2008
- 27) Arisaka O, Shimura N, Hosaka A, et al : Water intoxication in asthma assessed by urinary arginine vasopressin. *Eur J Pediatr* **148** : 167-169, 1988.
- 28) Zieg J : Pathophysiology of hyponatremia in children. *Front Pediatr* 2017 Oct 16 ; **5** : 213. doi : 10.3389/fped.2017.00213.
- 29) Miyamoto K, Ichikawa J, Okuya M, et al : Too little water or too much : hyponatremia due to excess fluid intake. *Acta Paediatr.* **101** : e390-391, 2012.
- 30) 横谷 進 : 医原性低Na血症. *小児内科* **53** : 663-667, 2021.
- 31) 小山さとみ : SIADHと医原性低ナトリウム血症. 輸液の問題などを含めて. *小児内科* **44** : 557-562, 2012.
- 32) 三浦健一郎, 服部元史. 小児の水電解質管理. *日本小児腎臓学会誌* **32** : 77-85, 2019.
- 33) Moritz ML. Syndrome of inappropriate antidiuresis. *Pediatr Clin North Am* **66** : 209-226, 2019.
- 34) 有阪 治 : SIADH, CSWS, DIによる水電解質異常. 腎と透析 **71** : 545-548, 2011.
- 35) 有阪 治 : 低浸透圧症候群 抗利尿ホルモン不適切分泌症候群と中枢性塩喪失症候群. *小児内分泌疾患の治療 小児内分泌学会(編), 診断と治療社, 東京, 51-53, 2022.*
- 36) Taplin CE, Cowell CT, Silink M. Fludrocortisone therapy in cerebral salt wasting. *Pediatrics* **118** : e1904-1908, 2006
- 37) Maesaka JK, Imbriano LJ, Miyawaki N : Evolution and evolving resolution of controversy over existence and prevalence of cerebral/renal salt wasting. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **29** : 213-220, 2018.
- 38) 有阪 治 : 小児の多尿 尿崩症を中心に. *日本医事新報* 4295. 57-63, 2006.
- 39) Tuli G, Tessaris D, Einaudi D, et al : Tolvaptan treatment in children with chronic hyponatremia due to inappropriate antidiuretic hormone secretion : A report of three cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* **9** : 288-292, 2017.
- 40) Driano JE, Lteif AN, Creo AL : Vasopressin-dependent disorders : What is new in children ? *Pediatrics* **147** : e2020022848 doi : 10.1542/peds. 2020-022848, 2021.

## Issues Concerning Prevention and Treatment of Hyponatremia in Children

Osamu Arisaka<sup>1,2)</sup>, Kenji Miyamoto<sup>2)</sup>, George Imataka<sup>2)</sup>, Satomi Koyama<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> *Department of Pediatrics, Japan Red Cross Nasu Hospital, Tochigi, Japan*

<sup>2)</sup> *Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University, Tochigi, Japan*

Hyponatremia is the most common electrolyte imbalance in children and adults and is a condition that can cause serious neurological disorders. In this review, we described the historical background of the debate over the patho-

physiology and prevention/treatment of hyponatremia, and the issues to be considered in the future regarding the clinical practice of hyponatremia in children.