



Hyponatremia

運動中に意識障害と痙攣を生じる

セミナー：運動誘発性低Na血症の臨床像



内科と救急総合診療科の医師、研修医が合同で、ERを受診した症例の診断や治療方針を検討する。

湘南鎌倉総合病院 内科・ER合同カンファレンス
(2012年10月26日に開催)

【司会】

菅波 由有 (湘南鎌倉総合病院総合内科部長)

【症例提示】

稲田 悠 (同病院総合内科初期研修医) / 堤 大夢 (同病院腎免疫血液内科) / 守矢 英和 (同病院腎免疫血液内科部長) / 小林 修三 (同病院副院長・内科統括部長)

【主な出席者】

大竹 剛靖 (同病院腎免疫血管内科主任部長) / 北川 泉 (同病院総合内科主任部長) / 今村 太一 (同病院救急総合診療科) / 十川 満 (同病院総合内科後期研修医)

運動中に意識障害と痙攣を来した45歳女性。家族が水分を補給させて様子を見ていたが、症状が改善せず湘南鎌倉総合病院に救急搬送された。血清Na濃度の低下と脳浮腫を認め、運動誘発性低Na血症と診断。バソプレシンV₂受容体拮抗薬を用いてNa量を補正したところ回復し、7病日後に退院した。

症例

血清Na濃度低下と脳浮腫を認める

45歳女性。自宅の浴槽内で運動をしていたところ、約1時間後に嘔吐と全身性の硬直が生じ、さらに1時間後に意識障害と痙攣を来した。家族は脱水症状と判断し、水分を経口摂取させて様子を見ていた。発症から7時間後、呼び掛けに応答せず、症状が改善しないため家族が救急要請し、ERに搬送された。既往歴は特にない。

司会 現病歴で確認したいことはありますか。

会場 運動中に水分は取っていましたか。

稲田 家族に確認したところ、水分は摂取していたようです。

会場 痙攣があったにもかかわらず、家族は脱水症状と判断し、様子を見ていたのですね。痙攣の状態はどうだったのでしょうか。意識はあったのか、間代性が強直性か、これまでに似た症状を起こしたことがあるかどうかなどは確認しましたか。

稲田 家族からは、痙攣が起きたときの様子までは聞いていませんが、入浴中に脱水症状のようになることが時折あったそうです。家族は大丈夫だろうと判断し、水を飲ませていたようです。

会場 意識障害はどの程度だったのでしょうか。

稲田 発症時は少し朦朧としていた程度で、徐々に体が硬直したと家族は説明しています。

表1 血液検査所見

血算	白血球数	2万1600/ μ L	生化学	eGFR	79.7mL/分/1.75m ²
	赤血球数	441 \times 10 ⁴ / μ L		UA	3mg/dL
	Hb	10.5g/dL		Na	113mEq/L
	Ht	33.7%		K	3.5mEq/L
	血小板数	28.8 \times 10 ⁴ / μ L		Cl	78mEq/L
凝固系	PT-INR	1.17		Ca	8.6mg/dL
	APTT	27.3秒		IP	4.6mg/dL
生化学	CPK	955 IU/L		GLU	233mg/dL
	T-BIL	1.2mg/dL		T-Cho	194mg/dL
	AST	37 IU/L		HDL-C	91.8mg/dL
	ALT	14 IU/L		LDL-C	86mg/dL
	LDH	380 IU/L		CRP	0.078mg/dL
	γ GTP	12 IU/L		BNP	87.9pg/mL
	TP	8.1g/dL		浸透圧	244mOSM/kg
	Alb	4.6g/dL		TSH	2.178 μ IU/mL
	BUN	17.3mg/dL	FreeT3	1.8pg/mL	
	Cre	0.63mg/dL	FreeT4	0.85ng/dL	

表2 尿検査所見

色調	麦藁色	尿生化学	BUN	638.8mg/dL	
pH	5		Cre	73.1mg/dL	
比重	1.03		Na	76mEq/L	
蛋白	(2+)		K	51.7mEq/L	
糖	(4+)		Cl	41mEq/L	
ビリルビン	(-)		浸透圧-尿	719mOSM/kg	
ケトン体	(-)		FENa	0.59%	
潜血反応	(3+)		FEUN	32.63%	
尿沈渣	赤血球		5-9/HPF		
	白血球		1未満/HPF		
	細菌	(-)			

会場 体重の増減はありましたか。

稲田 ありません。

司会 既往歴はないのですね。

稲田 はい。ただ、ご主人は患者本人に統合失調症があると話していました。精神科の受診歴は特になさそうです。家族歴もなく、飲酒、喫煙、内服薬もありません。専業主婦ですが、時々派遣の仕事をしていました。家族構成は、夫と娘2人、息子1人がいます。

会場 1日の水分摂取量と、排尿量の変化が最近あつ

たかを教えてください。

稲田 家族からの説明では普段の水分摂取量は正常ですが、運動するときにはお鍋1杯ほどの水分を飲んでいました。

司会 では、入院時の身体所見を説明してください。

稲田 はい。入院時の身体所見は、身長160cm、体重55kg、意識レベルはJCS (Japan coma scale) でⅢ-100でした。血圧は113/68mmHg、心拍数は52回/分、呼吸数は20回/分、SpO₂ (酸素マスク6L/分投与) は100%です。体温は35.5℃で四肢の浮腫はありません。瞳孔は3mmで対光反射ははっきりとは分からず、左共同偏視が認められました。バビンスキー反射は陰性で、上肢の除脳硬直様の痙攣があります。

司会 身体所見に関する質問はありますか。

会場 顔貌と皮膚に異常はありましたか。

稲田 特にありません。ただ、尿失禁がありました。

会場 痙攣に左右差は？

稲田 両方に症状はありましたが、左が優位で痙攣がずっと続いていました。

会場 尿失禁と痙攣が続いていたことから、代謝疾患が疑われますね。

司会 では、検査所見をお願いします。

稲田 はい。酸素マスク6L/分投与下の検査所見です。血液ガスは静脈血からで、pHは6.8、PCO₂が97.4mmHg、PO₂が27.7mmHg、HCO₃が16.2mEq/Lと混合性のアシドーシスが認められました。

稲田 血液検査では、白血球が2万1600/ μ Lと高値でした(表1)。電解質に関しては、血清Naが113mEq/Lと低Na血症が疑われ、血漿浸透圧は244mOSM/kgでした。甲状腺の値に異常が見られました。尿検査では、定性で蛋白尿と潜血反応がありました(表2)。細菌感染は陰性です。

挿管下で撮影した胸部X線の所見です(写真1)。明らかな心陰影の拡大や肺炎像はありません。心電図にも、明らかな異常所見は認められませんでした。頭部CTでは、脳溝と脳槽が狭小化しており、脳浮腫が疑われます(写真2)。脳実質の吸収値異常は認め

ず、この時点では明らかな低酸素脳症の所見は得られませんでした。

ここでプロブレムリストを提示します。低Na血症、意識障害と痙攣。あとは明確ではありませんが低酸素血症の可能性があり。そして、脳浮腫と混合性のアシドーシス、白血球の高値。さらには血清浸透圧が低値で、尿浸透圧が高くなっています。

会場 利尿薬は飲んでいたのでしょ。やや腎前性の腎不全か、水を飲まなかったことによる腎前性のhypovolemia(循環血液量の低下)を合併した低Na血症だと思うのですが。

稲田 利尿薬は飲んでいないそうです。

稲垣 頭部CTを確認すると、白質を中心に低吸収域がびまん性に認められていて、白質脳症に近い脳症があると思います。むくみ始めてから時間が経過している印象があります。画像から判断すると、白質脳症に近い状態なので、随所に傷みが生じているのではないかと考えられます。BBB(血液脳関門)も傷害されている可能性がありますね。

会場 CK-MBの結果はどうでしたか。

稲田 CK-MBは特に上がっていませんでした。

司会 鑑別疾患は何を考えましたか。

稲田 尿検査の結果や多飲のエピソードがあったので、水中毒を疑いました。尿浸透圧と血漿浸透圧の数値を確認しましたが、尿の浸透圧はそこまで薄まっていなかったため、否定されました。

司会 他の鑑別診断はどうでしょうか。

会場 高血圧の既往はありましたか。

稲田 既往がなく、測ったことがなかったそうです。

堤 当初は、HbA1cも取っていたのですが、高血糖の割にはHbA1cは正常でした。急激に起こる糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)や劇症型の1型糖尿病の可能性もありますが、その後の血糖は正常でした。DKAは否定的です。

司会 アンモニアは？

稲田 測っていませんでした。

司会 肝硬変はなくても、シャントができて肝性脳症のような意識障害であれば、念のため測っておいた方がよいでしょう。代謝性アシドーシスがある患者で忘れてはいけない確認事項は薬物の使用歴です。

稲田 症状のうち、意識障害と痙攣の原因が低Na血症にあると判断し、それに伴う症状が急激に起こった

写真1 来院時の胸部X線所見

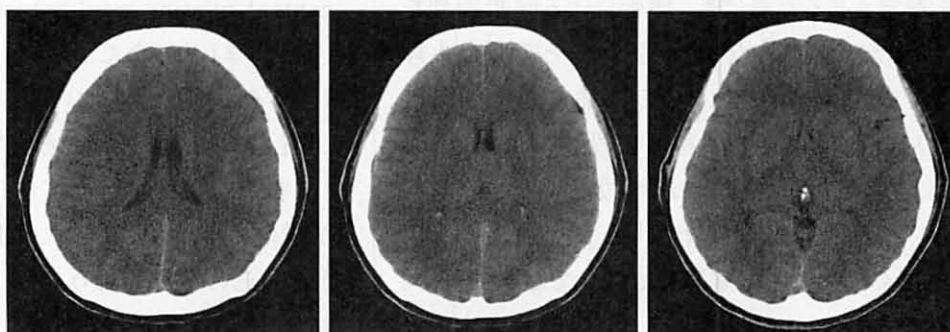
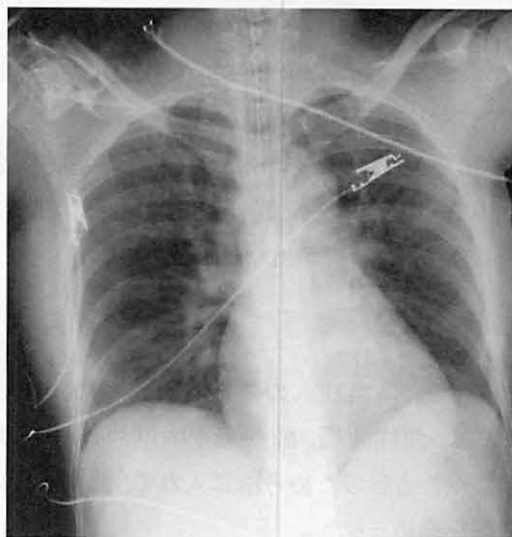


写真2 頭部CT所見

脳溝と脳槽が狭小化していたことから、脳浮腫が疑われた。

ことで脳浮腫を来したと考察しました。そのため、低Na血症に注目して、鑑別を進めました。まず、JCSでⅢ-100の意識障害があり、血清の浸透圧が低値、高血糖や脂質異常症を認めていないことから、高張性の低Na血症は否定的であると判断しました。

そして、明らかな浮腫やX線でのCTR（心胸郭比）の拡大などはなかったため、細胞外液量の増大による低Na血症も否定的と考えました。細胞外液量が低下しているかどうかは、来院時のバイタルが正常で頰脈もなく、身体所見上に明らかな脱水を疑う所見はなかったため、正常であると判断しました。

心因性の症状ではないと推測されたため、甲状腺機能の低下や腎不全などの内分泌系の疾患のどれかが原因ではないかと考えました。また、(1) 低Na血症による意識障害がある、(2) 明らかな脱水所見がない、(3) 血漿浸透圧が低値で尿浸透圧が高値など、検査所見や参考所見がほぼ一致している——ことから、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）を生じている可能性が高いと考えました。

そこで、暫定診断としてSIADHなどの基礎疾患があった上で、運動後の水分負荷により急激に低Na血症が起り、意識障害が出たと診断しました。

バソプレシンV₂受容体拮抗薬を投与

治療は、低Na血症への処置を行いつつ、SIADHに関しては、悪性腫瘍、肺疾患や中枢神経系の障害、あとは薬剤性も念のため考慮に入れて、鑑別を行いながら治療を進めました。

搬送後も意識障害と痙攣発作が続いており、呼吸状態を安定させるためにも、挿管による呼吸管理を開始しました。その時点で、3% NaClと高張な生理食塩水での補正を始めました。投薬スピードは1時間あたり1mEq/L上昇する程度の投与スピードです。ERで生理食塩水を合計4時間半投与したところ、約3mEq/L程度の上昇が得られました。

ただ、この時点でも痙攣発作は続いており、腎臓内科にコンサルテーションしてからは、生理食塩水では

なくバソプレシンV₂受容体拮抗薬のトルバプタン（商品名サムスカ）を使用した治療に切り替えました。

司会 4時間半投与というのは何ccぐらいですか。

稲田 60cc/時で投与したので、240cc程度です。投与スピードと体重を考慮すると、約1mEq/Lの勢いで上昇するはずで

司会 トルバプタンについて、解説をお願いします。

稲田 トルバプタンは、腎臓の集合管での水の再吸収を抑制し、電解水の移動を伴わずに自由水の排泄のみで利尿を進める水利尿薬です。今回の症例では、抗利尿ホルモン（antidiuretic hormone：ADH）が過剰に分泌されたことで、腎臓の集合管における自由水の再吸収が亢進し、尿の希釈障害が生じて低Na血症を来していると考えました。そのため、トルバプタンを用いてADHがバソプレシン受容体に働くのを防ぎ、水の再吸収を低下させることで自由水の排泄を促して低Na血症を改善する目的で投与しました。

トルバプタンは、用量依存性に尿量を増加させて、尿浸透圧を低下させます。臨床試験の結果によると、健康成人にトルバプタン1錠（15mg）を投与した場合、自由水の尿排泄速度は最大で1時間当たり300mLとなり、効果が8時間ほど続くとされるため、最大で約2L排泄されると予測されます。

本症例の数値を血清Na量の予測式に当てはめたところ（図1）、トルバプタン投与後の血清Na量は123mEq/Lとなり、投与前の116mEq/Lから8時間で7mEq/L上昇する計算となります。これを1時間当たりに計算すると、0.8mEq/Lとなり、この程度の上昇速度では急激な補正に伴う橋中心髄鞘崩壊症（central pontine myelinolysis：CPM）は起こらないと推測しました。ただ、トルバプタン自体が低Na血症に対する保険適用はないため、本症例では念のため0.5錠（7.5mg）の投与を考慮しました。

トルバプタンを投与してからの2時間ごとの尿量とNa量の24時間推移です（図2）。投与から約2時間で570mLの排尿があり、その後8時間まではだいたい1L/時の排尿が得られました。4～6時間での尿量

図1 血清Na予測式

$$\text{予測血清Na} = \frac{\{\text{血清[Na]} \times \text{総体液量} - (\text{尿[Na]} + [\text{K}]) \times \text{尿量}\}}{\text{総体液量} - \text{尿量}}$$

$$\text{本症例の予測血清Na} = \frac{(116 \times 33 - 0 \times 2)}{(33 - 2)} = 123 \text{mEq/L}$$

図2 尿量と補液の2時間ごとの投与量とNa濃度の24時間の推移

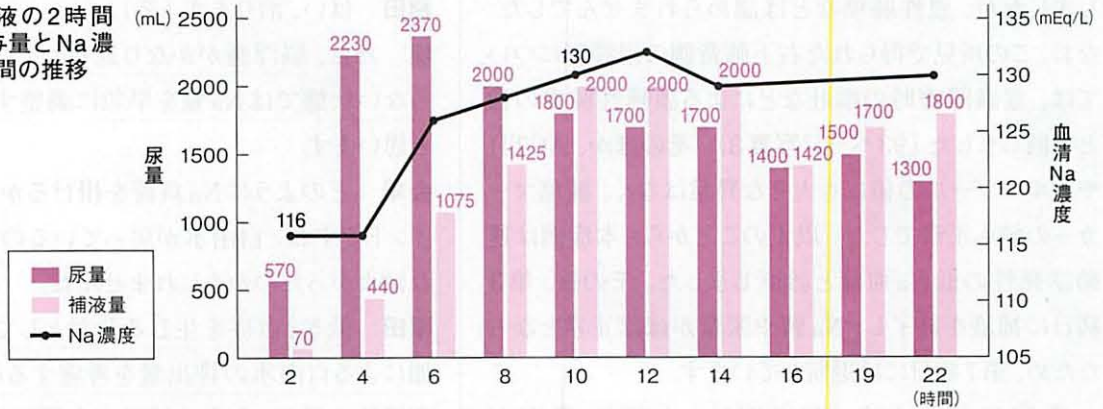
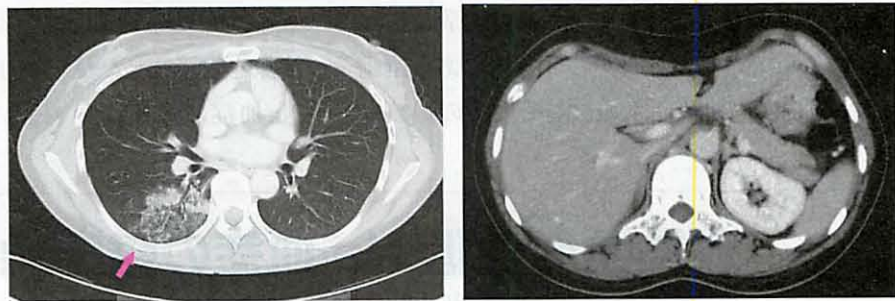


写真3 胸腹部CT画像

右下肺背側の浸潤影 (→) は、意識障害時の嘔吐などによる誤嚥性肺炎の像と判断した。



が多く、過剰に補正されそうになったので、1時間ごとの排尿速度を見つつ補液の量を適宜調節しました。

会場 通常、トルバプタンはどのような疾患に使われていますか。

堤 わが国では、ループ利尿薬などの他の利尿薬で効果不十分な、心不全における体液貯留などが適用になります。米国ではSIADH、うっ血性心不全、肝硬変に使われています。

会場 治療の適応としてはよいのではないのでしょうか。ただ、4時間の補正で3mEq/L上昇していたため、3% NaClでの補正を継続すべきと考えます。痙攣は続いていたと思いますが、トルバプタン内服後24時間換算をすると約18mEq/Lの上昇となるため、過度の補正と思われます。この症例は腎不全などの既往もな

く、NaClでの治療に耐えられない循環状態の患者ではありません。3% NaClで補正するのも一つの選択肢ではないでしょうか。

司会 2時間で尿量が2200mLとなり、420mLの補液を2時間で一気に入れるとは、結構な量の水分を出し入れするのですね。

堤 はい。計算上では、15mg投与すると8時間で2L排泄されるというのが目安の量とされています。それでは排泄量が多過ぎると判断し、7.5mgに加減して使い始めたものの、予想以上に尿が出てしまい、5%グルコースで補正をしてNa量を調節したという次第です。

稲田 その後、24時間自由水の排泄を促したところ、脳浮腫が軽減されるとともに、来院時の頭部CT所見で認められていた脳溝の狭小化が改善し、脳溝が確

認できる状態まで改善していきました。それに伴い第2病日には意識が戻り、第3病日には意識鮮明、会話も可能となり、歩行できるようになりました。その後、特に意識状態に異常はありません。

SIADHの原疾患を探る目的で、胸腹部CTを撮影しましたが、悪性腫瘍などは認められませんでした。なお、この所見で得られた右下肺背側の浸潤影については、意識障害時の嘔吐などによる誤嚥性肺炎の像と判断しました(93ページ写真3)。そのほか、ACTHやコルチゾールの値にも大きな異常はなく、腫瘍マーカーの値も正常でした。以上のことから、本症例は運動誘発性の低Na血症と診断しました。その後、第3病日に補液を終了し、Na値や尿量がほぼ正常となったため、第7病日には退院しています。

考察に移ります。本症例は、血清Na濃度が135mEq/L以下となることで致死的な脳浮腫を伴い、低浸透圧性の脳症に進展する可能性のある運動誘発性低Na血症と診断しました。浴槽内での過剰な

運動でADHが多量に分泌され、さらに水分を一気に摂取したことで自由水の排泄が阻害されて低Na血症を来したと考察されます。

会場 自由水が投与されていて、ADHが供給亢進しているとする、そのままにしても治るのでは？

稲田 はい、治ります(笑)。

堤 ただ、脳浮腫がかなり進行していて、痙攣が止まらない状態ではNa量を早急に調整すべきではないかと思います。

会場 どのようにNa負荷を掛けるかも考慮すべきポイントですね。自由水が戻っている、Naを追加すればよかったのかもしれないね。

稲田 低Na血症を生じる背景としてはADH分泌増加による自由水の排出量を考慮する必要があります。症候性の低Na血症は補正が必要となりますが、急過ぎる補正は禁忌です。今回、トルバプタンを使用して治療を進めましたが、自由水排泄量は不明なため、高Na血症に注意しつつ投与する必要があると思います。

セミナー

運動誘発性低Na血症の臨床像

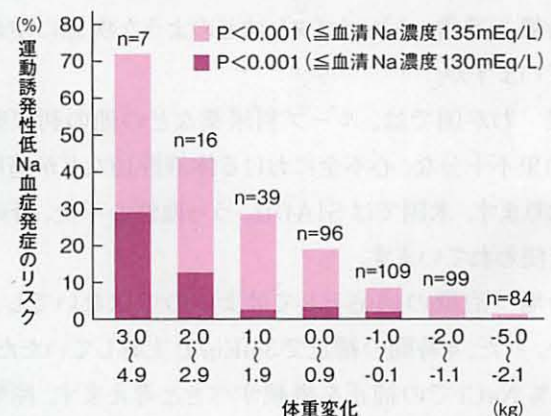
(湘南鎌倉総合病院腎臓内科の稲田悠氏による)

運動誘発性低Na血症とは、血清Na濃度が135mEq/L未満となり、脳浮腫を伴う致死的な低浸透圧性の脳症に進展する可能性がある疾患を示す。運動中の発汗によるNa喪失と、多量の飲水などによる体重増加が発症と相関している(図A)。

マラソンランナーがレース後に低Na血症を来すことで知られるようになり、2002年ボストンマラソンのランナー488人への調査では、13%は135mEq/L以下、0.6%は120mEq/L以下の重篤な低Na血症を来していたという報告もある。

最近では、運動誘発性低Na血症と抗利尿ホルモン(ADH)の関与が示唆され始めている。血清Na値が正常なランナーはADHの優位な増加は認められないが、運動誘発性低Na血症を来したランナーの43%で、血清Na濃度が低下しているにもかかわらず、ADHが0.5pg/mLまで上昇していた。さらに、この運動誘発性低Na血症を発症したランナーのうち、脳浮腫を来すほどの重症例では、最大希釈不能尿(>100mmol/kg/H₂O)で尿中Naは25mEq/Lより高い値となっていた。

図A 体重変化と低Na血症発症の関係



出典: Hyponatremia among Runners in the Boston Marathon
NEJM.2005;352:1550-6.