

特集：水電解質と輸液

水代謝(ナトリウム濃度)異常の考え方

柴垣有吾

水とナトリウムの生理

1. 水の分布

水は体重の約 60% を占め、その 2/3(体重の約 40%) は細胞内に細胞内液(intracellular fluid : ICF)として、1/3(体重の約 20%) は細胞外に細胞外液(extracellular fluid : ECF)として存在する。さらに、細胞外液の 1/4(体重の約 5%) は血管内に血漿として、残りは細胞間質に間質液として存在している。

これらの各コンパートメントの水分量を決定しているのが各コンパートメントに存在する浸透圧物質であり、細胞内液ではカリウムが、細胞外液ではナトリウムがその中心的存在である。ここで、水分量を規定する浸透圧物質の条件として各コンパートメントからの自由な移動が制限される物質であることが必要であり、この条件を満たす浸透圧物質によって形成される浸透圧を有効浸透圧(effective osmolality)あるいは張度(tonicity)(図 1)と呼ぶ。この点についてもう少し詳しく解説する。

2. 浸透圧(osmolality)と張度(tonicity)の違い

体液中のすべての溶質濃度を反映する浸透圧(osmolality)に対して、張度(tonicity=あるいは有効浸透圧 effective osmolality)は細胞内外での移動が制限される溶質(effective osmoles)の濃度のみを反映する。この effective osmoles が、細胞膜を介した水の移動を起こす物質である。細胞内では主にカリウム、細胞外では主に Na やブドウ糖が(細胞膜を自由に通過できないので)effective osmoles となる。一方、尿素は細胞膜を比較的自由に移動できるので、effective osmole とならない。例えば、図 2 に示したように、細胞外液に尿素や Na を入れると、尿素は体液の主要な浸透圧物質ではあるが、自由に細胞膜を通過できるので、尿素自体

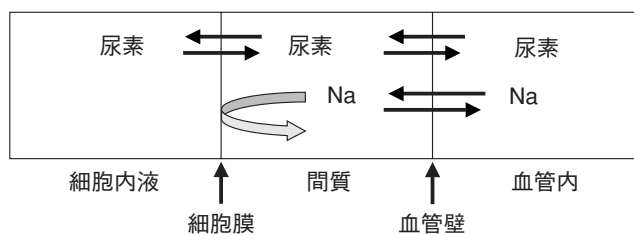


図 1 Tonicity(張度)の概念

が細胞内外を移動してしまつて細胞膜両側の尿素濃度を等しくするため、浸透圧差が生じない。よつて、細胞内外の水の移動が起こらない。一方、Na は細胞膜を自由に通過できないので、浸透圧(張度)格差を生じ、水が移動する。

つまり、浸透圧(osmolality)は細胞内外の水の移動に無関係であるが、張度(tonicity)は細胞内外の水の移動に直結する溶質の濃度を表現している。

血漿浸透圧・張度の計算式を表 1 に示す。Na 濃度を 2 倍するのは同量の陰イオン(Cl⁻イオンや重炭酸イオン)を effective osmoles として、常に伴うからである。K など他の陽イオンの濃度は無視できるほど低いので、一般には計算式から省くことが多い。

細胞外液のナトリウムを中心とする effective osmoles と細胞内液のカリウムを中心とする effective osmoles は約 1:2 の割合で分布しており、このため、細胞外液と内液の水分量は各コンパートメントの張度が釣り合うように、約 1:2 で分布しているのである。

3. 水バランスの調節機構(抗利尿ホルモンと口渇は車の両輪)

体内の水分の分布は前述した通り、それぞれの体液コンパートメントの有効浸透圧物質の量によって規定されるわけであるが、水の過不足はどのように調節されるのであろうか。

水の量の調節は水の摂取と排泄のバランスによって決まるが、前者は口渇感によって、後者は抗利尿ホルモン

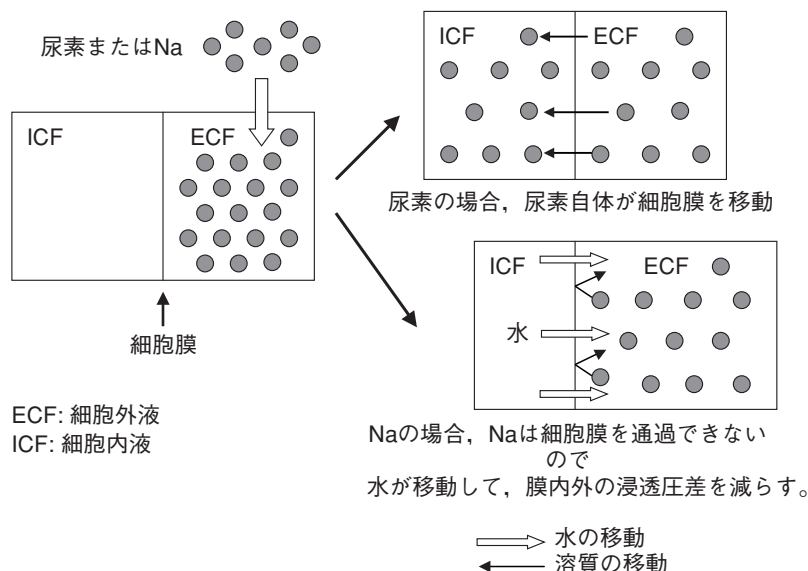


図 2 浸透圧と張度の違いの概念図(尿素と Na の違い)

表 1 浸透圧・張度の計算式

● 血漿浸透圧 (plasma osmolality) (mOsm/kgH ₂ O)
= 2 × [Na ⁺] + Glucose (mg/dL) / 18 + BUN (mg/dL) / 2.8
● 血漿張度 (plasma tonicity) (mOsm/kgH ₂ O)
= 2 × [Na ⁺] + Glucose (mg/dL) / 18

(antidiuretic hormone : ADH) によって調節されている。例えば、水が不足すると、血液の張度が上昇するとともに、循環血漿量の低下をもたらす。これらはともに口渇感と ADH 分泌を促して、水の摂取の促進と排泄の抑制に寄与する(図 3)。

重要な点は、水バランスの異常はこの 2 つの調節機構である口渇感と ADH がともに異常でないと起こらないということである。例えば、口渇感によらない水分摂取(低張輸液や心因性の多飲など)があっても、ADH が十分に抑制されれば十分量の水が排泄されるため、数十リットルの水分摂取があったとしても低ナトリウム血症は生じない。逆に、ADH がいくら過剰であっても、口渇感によらない水分摂取がなければ、薄めるものがないので、低ナトリウム血症は生じないのである。よって、低ナトリウム血症の発症には、ADH 分泌の上昇(あるいは尿希釈障害の存在)と口渇感によらない水分摂取の両方の存在が必要である。

入院患者のように ADH 分泌刺激の要因(痛み、ストレス、吐気・嘔吐、体液量減少など)が多く、口渇感によらない水分摂取が頻発する(低張輸液の濫用)環境では、低ナトリウム血症のリスクが高いことを示唆している。

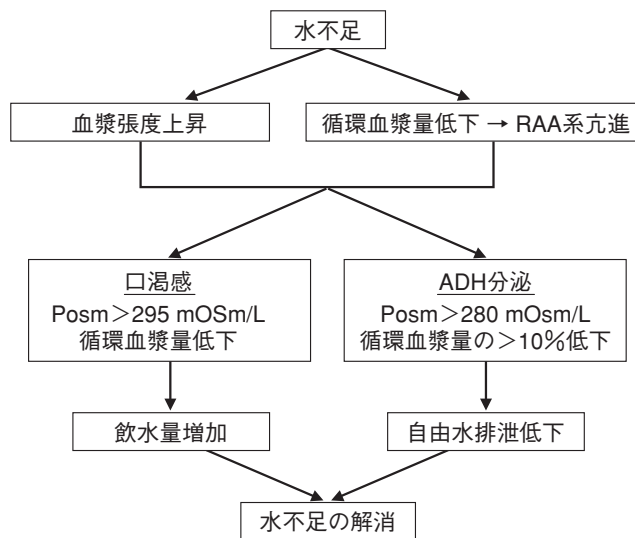


図 3 水バランスの調節機構

血清 Na 濃度とは何か

1. 血清 Na 濃度とは Na 量 ÷ 水分量か

血清 Na 濃度は血液中の Na 総量をその溶液(正確には固形成分と凝固因子を除いた血清)の量で割ったものである。後者の主成分は水であるため、血液中の Na を血液の水で割ったものとほぼ同義である。さらに、血管壁を水や Na はほぼ自由に通過できるので、血液と血管外の間質液は平衡状態にあり、血清 Na 濃度は細胞外 Na 総量を細胞外液量で割ったものという言い方もできる。

では、同じ論法で、血清 Na 濃度は体内の総 Na 量を総

体液量で割ったものと言えるかといえば、それは非なりである。これは、細胞膜を Na は自由に通過できず、細胞内外の Na 濃度は実際にはかなり違っているからである。

$$\text{血清 Na 濃度} \div \frac{\text{血液中 Na 量}}{\text{血液中水分量}} \div \frac{\text{細胞外液 Na 量}}{\text{細胞外液量}} \neq \frac{\text{体内総 Na 量}}{\text{総体液量}}$$

2. 血清 Na 濃度は張度を反映し、体内総(Na+K)量÷総体液量である

細胞外液の張度構成成分、つまり effective osmoles はほぼ Na とそれに付随して同量存在する陰イオン(Cl イオンおよび重炭酸イオン)のみと考えてよい(他の effective osmoles は Na に比較して、無視できるほど濃度が低い)。よって、血清張度は血清 Na 濃度に比例し、その2倍(同量の陰イオンが effective osmoles として存在するため)となる。

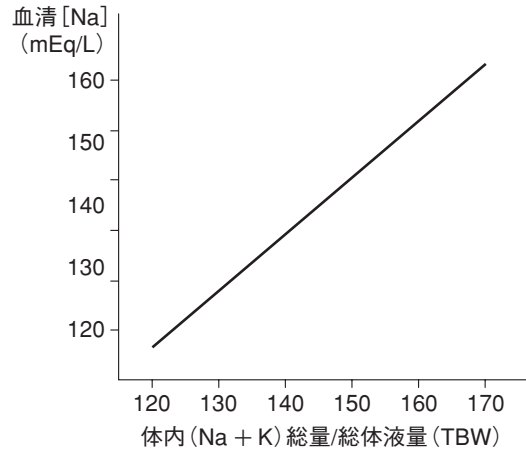
細胞内液と細胞外液の張度は必ず等しく保たれるので、全体液の張度構成物質である Na と K の総量を総体液量で割ったものが、体液の張度の1/2あるいは血清 Na 濃度に等しい(図4)。

3. 細胞内液量・外液量と血清 Na 濃度・体内 Na 量の関係

血清 Na 濃度は血清の張度を反映し、張度の変化は細胞内外の水の移動を引き起こすことは前述の通りである。血清 Na 濃度ひいては血清張度が低下することは、細胞外液の張度の低下を意味し、細胞外液の張度が内液に比較して低下すると、細胞内外の張度が等しくなるまで、水が細胞外から細胞内へ移動する。よって、細胞内の張度形成物質の量に変化(減少)がない限り、血清 Na 濃度の低下は細胞内液量の増大を意味する。

また、この張度を形成する物質の量によって、水の細胞内外への分布が規定されていること、さらに、Na のほとんどが細胞外に存在し、有効浸透圧物質のほとんど(随伴する陰イオンを含め)を占めることは、細胞外液量は体内に存在する Na 量によって規定されることを意味している。Na の主要な役割は細胞外液量を維持することにあるという言い方もできる。

- * 細胞内液量は多くの場合、血清 Na 濃度によって規定されている。(例：低ナトリウム血症では細胞内液量は増大する。)
- * 細胞外液量は多くの場合、体内 Na 総量によって規定されている。(例：ナトリウム欠乏症では細胞外液量は減少する)



$$\begin{aligned} \text{血清張度} &\div 2 \times [\text{全 Na 量} + \text{全 K 量}] / \text{総体液量 (TBW)} \\ &\div 2 \times \text{血清 [Na]} \\ \text{血清 Na} &\div [\text{全 Na 量} + \text{全 K 量}] / \text{総体液量 (TBW)} \end{aligned}$$

図4 血清 Na 濃度と総溶質濃度[(Na+K)/TBW]との関係

4. 低ナトリウム血症は張度構成物質の欠乏か水の過剰を示唆している

2. の結論から、血清 Na 濃度が低くなるには、張度構成物質 effective osmoles である Na と K の体内総量の和が少ないか、総体液量が多ければよいので、低ナトリウム血症の原因となる主要な病態は以下の2つである：

- (1) 体内 effective osmole (Na または K) の欠乏
- (2) 体内水分の過剰

同様に、血清 Na 濃度が高くなるには、張度構成物質 effective osmoles である Na と K の体内総量の和が多いか、総体液量が少なければよいので、高ナトリウム血症の原因となる主要な病態は以下の2つである：

- (1) 体内 effective osmole (Na または K) の過剰
- (2) 体内水分の欠乏

血清 Na 濃度の変化は何によって起こるか

1. 体内への Na+K および水の出入りが血清 Na 濃度を変化させる

これまでの議論でわかるように、体内への水の出入りはもちろんであるが、Na+K の出入りも血清 Na 濃度に影響を与える。Na だけでなく、Na+K というように K の出入りも検討することが重要である。入ってくる水電解質は輸液や食事であり、出ていくものは(多量の発汗、不感蒸散、下痢、ドレーン排液などがなければ)通常は尿であり、輸液(食

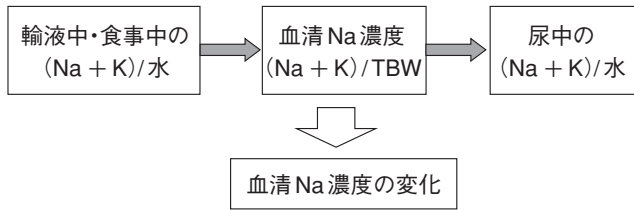


図 5 体内への Na+K および水の出入り

事)中や、尿中の $(\text{Na}+\text{K})/\text{水} = (\text{Na}+\text{K})$ 濃度が血清 Na 濃度の変化を起こす(図 5)。

これは、取りも直さず以下のように表現を変えることができる。

尿などからの排泄を考えなければ、

輸液(食事)中 $(\text{Na}+\text{K})$ 濃度 $>$ 血清 Na 濃度 \rightarrow 血清 Na 濃度が上昇する。

輸液(食事)中 $(\text{Na}+\text{K})$ 濃度 $<$ 血清 Na 濃度 \rightarrow 血清 Na 濃度が低下する。

輸液や食事を考えなければ、

尿 $(\text{Na}+\text{K})$ 濃度 $>$ 血清 Na 濃度 \rightarrow 血清 Na 濃度が低下する。

尿 $(\text{Na}+\text{K})$ 濃度 $<$ 血清 Na 濃度 \rightarrow 血清 Na 濃度が上昇する。

したがって、低ナトリウム血症においては、血清 Na 濃度だけでなく、尿 $(\text{Na}+\text{K})$ 濃度よりも濃い輸液を入れないと、低ナトリウム血症が進行する可能性がある。

2. 不適切な輸液が血清 Na 濃度異常の原因として最も重要である

上記したことから、尿中の Na+K が高い状態で、それよりも低い張度の水電解質が負荷されると、低ナトリウム血症が進行することが理解されたと思う。低ナトリウム血症によって低張になると、ADH 分泌と口渇感が抑制され、低張な尿が出て、低張液の負荷(飲水)が減少することで Na 濃度が正常化するが、ADH が過剰に分泌される病態や不適切な(口渇によらない)低張液摂取(経口あるいは輸液)があると、低ナトリウム血症が持続、あるいは悪化することとなる。

ADH が過剰な状態とは、いわゆる肺疾患、神経疾患、腫瘍などによる ADH 不適切症候群(SIADH)だけでなく、入院患者では非常に頻度の高い病態である血管内脱水や嘔気・嘔吐、手術や疼痛・炎症などによるストレスや薬剤(特に向精神薬など)も頻度として大きな原因になることは重要な知識である。実際に、病棟患者には脱水や嘔気のある患者、術後・感染などによるストレスのある患者は多く、このような患者に尿 $(\text{Na}+\text{K})$ よりも低張な輸液を行うことが低ナトリウム血症の原因として頻発している。また、腎機能の低下している患者では自由水排泄能が低下している(低張尿を十分な量作れない)ため、この傾向がさらに強く

なる。このような病態における“ルーチン”の低張液の使用は控えなければ、“医原性”低ナトリウム血症は減少することはないであろう。

高ナトリウム血症においても、十分な低張液を使用せず、相対的に高張な液(3号液など)を使っていることをよく見かける。脱水による高ナトリウム血症であっても、バイタルサインが安定していれば(高ナトリウム血症では体液が減少していても、細胞内から細胞外への水のシフトにより、血管内は保たれていることが多い)、5%ブドウ糖液などをまず使用すべきである。

血清 Na 濃度異常の治療総論

1. そもそも血清 Na 濃度異常は治療すべきなのか

例えば、血清 Na 濃度が 110 mEq/L であれば、治療したほうがよいという感覚は多くの人が共有していると思われるが、125 mEq/L や 130 mEq/L という軽度の低ナトリウム血症を積極的に治療する意義を理解している人は少ないのではないだろうか。

実際、無症候性の低ナトリウム血症を治療することの意義を十分説明できるエビデンスは少ない。軽度の低ナトリウム血症は心不全、虚血性心疾患、肝不全、腎不全などの病態の予後悪化因子として知られているが、その治療が予後を改善するかどうかはわかっていない。しかし最近の報告では、NYHA4 度の心不全患者において、積極的な Na 濃度の改善策が患者の予後を改善したという前向きランダム化比較試験が報告されている¹⁾。さらに、ケースコントロール研究で、低ナトリウム血症患者では有意に歩行障害や注意力低下による転倒が増加することも示され、軽度であっても中枢神経系への影響を起していることが示唆されている²⁾。

いずれにしても、血清 Na 濃度異常が医原性であることが多い状況で、このような病態を看過することは患者に対して失礼な態度であると思われる。ワシントン大学名誉教授であり、腎臓病の大家である Scribner も、このような電解質異常の是正や予防は、基礎疾患を患者が克服できる最も良い環境を整える意味で、例えば、肺炎の治療の一環として、排痰を良くしたり、換気を補助することとならば変わりない行為であると話している。患者に対する良心として、真摯に対応すべき病態であると考えられる。

2. 血清 Na 濃度異常の治療を始める前に

ナトリウム濃度異常症の治療においては、まず次の3つのことを念頭に早急に検討する。

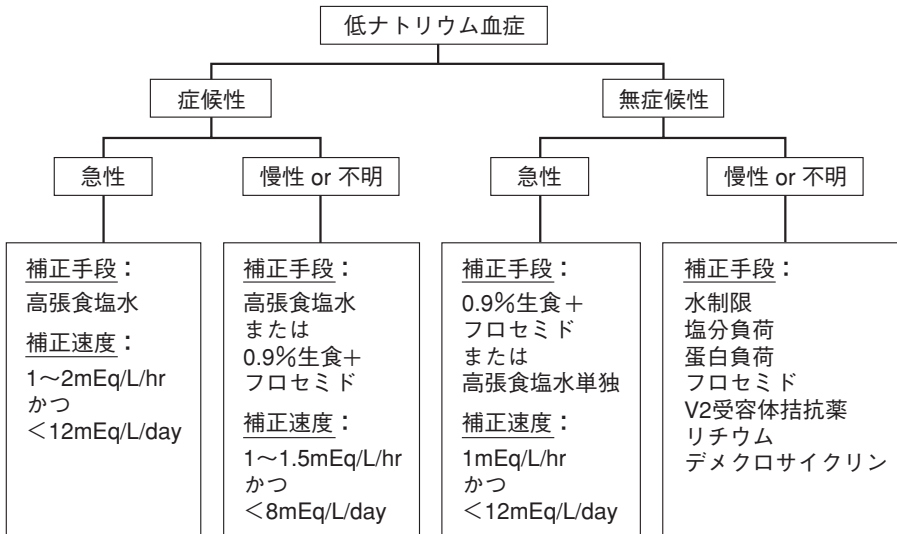


図 6 低ナトリウム血症治療のアルゴリズム

副腎不全が強く疑われれば、迅速 ACTH 負荷試験で除外しつつ、ステロイド薬投与を検討する。

表 2 低ナトリウム血症治療のポイント

- ①前記のアルゴリズム、尿自由水排泄 (尿 Na+K と血清 Na の比較)さらには脳浮腫・CPM のリスクファクターなどにより、補正手段・速度・程度を決める。
- ②輸液 1 L 投与による Na 濃度の上昇を以下の式で予測する。

$$\Delta Na = (\text{輸液中} (Na+K) - \text{血清} Na) \div (\text{総体液量} + 1)$$
- ③ 3%食塩水の投与開始量の目安
 痙攣・昏睡あり→体重 kg 当たり 2 mL/hr で開始
 1 時間毎に血清 Na チェック
 痙攣・昏睡なし→体重 kg 当たり 0.5 mL/hr で開始
- ④ 副腎不全の可能性があれば迅速 ACTH 負荷試験で除外しつつ、疑いが強ければステロイド薬投与を検討する。

- 1) 血清 Na 濃度異常に伴う症状があるか？
[症候性 (symptomatic) か無症候性 (asymptomatic) か？]
- 2) 発症してからどの位経過しているのか？
[急性 (2 日以内) か慢性か？ わからなければ慢性として対処]
- 3) 血清 Na 濃度異常は現在も進行しているのか？
 尿 (Na+K) 濃度 > 血清 Na 濃度 → Na 濃度低下
 尿 (Na+K) 濃度 < 血清 Na 濃度 → Na 濃度上昇

- 1) 血清 Na 濃度異常に伴う症状があるか？
[症候性 (Symptomatic) か無症候性 (Asymptomatic) か？]

症候性低ナトリウム血症、高ナトリウム血症はそれが急性であろうと慢性であろうと、脳細胞への障害を意味しており早急な治療の対象となる。一方で、慢性に経過している低ナトリウム血症では脳細胞から浸透圧物質 (osmolyte) が排出される防御機構が働くため、血清 Na 濃度が 110 mEq/L 近くまで無症候性であることもありうる。高ナトリウム血症でも同様のことが言える。

- 2) 発症してからどの位経過しているのか？
[急性 (2 日以内) か慢性か？ わからなければ慢性として対処]

慢性の低ナトリウム血症では低浸透圧 (低張) に対する防御機構が働き、脳細胞内部の張度を細胞外と同じく低くするため、急激な治療による外部の張度の急激な変化により

脳細胞内の水が一気に細胞外に出て、橋中心脱髄症候群 (central pontine myelinolysis : CPM) が発症する。低ナトリウム血症の急速な是正が CPM を起こす可能性があるように、慢性高ナトリウム血症の急速な是正は逆に脳浮腫に至る可能性がある。慢性と急性の判断は難しい場合も多く、その場合は慢性のものとして治療するのが鉄則である。

- 3) 血清 Na 濃度異常は現在も進行しているのか？

尿 (Na+K) > 血清 Na 濃度 → Na 濃度低下 (低ナトリウム血症なら悪化傾向にある！)

尿 (Na+K) < 血清 Na 濃度 → Na 濃度上昇 (低ナトリウム血症なら改善傾向にある！)

上記したように、尿の (Na+K) 濃度 (Na 濃度と K 濃度の和) が血清 Na 濃度より高いか低いかをみることにより、今後の Na 濃度の行方を予測することが可能である。

血清 Na 濃度異常症の治療の実際

低ナトリウム血症および高ナトリウム血症の治療のアルゴリズムを以下に示す。

1. 低ナトリウム血症治療のアルゴリズムとその実際

図 6 に低ナトリウム血症治療のアルゴリズム、表 2 に治療のポイントを示す。

1) 補正手段・速度・程度の決定

前述したように、1) 症候性か、2) 急性か、3) 進行性か (尿 (Na+K) 濃度と血清 Na 濃度の比較) を総合的に判断して、アルゴリズムに沿って判断する。

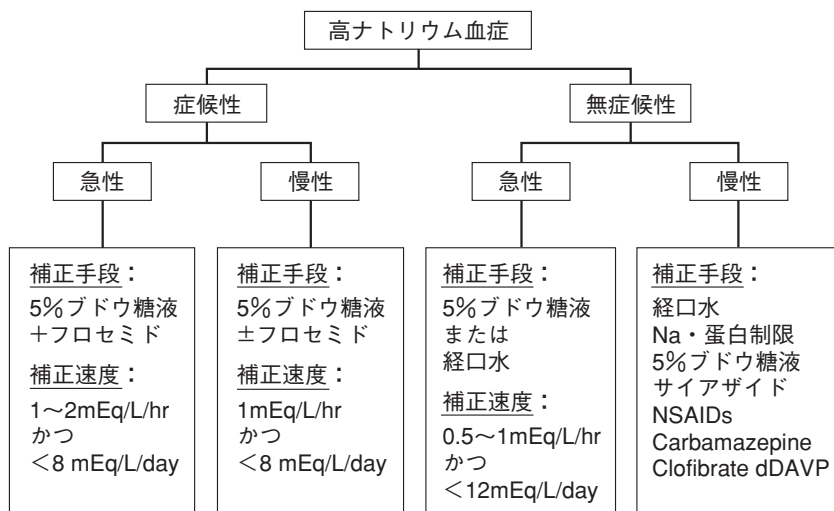


図 7 高ナトリウム血症治療のアルゴリズム

表 3 高ナトリウム血症治療のポイント

高ナトリウム血症は現在も進行しているのか？

尿 (Na+K) 濃度 > 血清 Na 濃度 → 高ナトリウム血症は改善傾向

尿 (Na+K) 濃度 < 血清 Na 濃度 → 高ナトリウム血症は悪化傾向

輸液 1 L 投与後の血清 Na の変化の予測 (Adroque-Madias 式)

$$\Delta Na = \frac{\text{輸液 (Na+K)} - \text{血清 Na}}{\text{現在の体重} \times 0.6 + 1}$$

水欠乏量の推定

$$\text{Water Deficit} = \text{現在の体重} \times 0.6 \times [(\text{現在の Na} \div 140) - 1]$$

2) 補正による低ナトリウム血症改善の予測
 輸液補正による低ナトリウム血症の改善度を予測する便利な式 (Adroque-Madias 式) が報告されている¹⁾。ある輸液 1 L 投与後の血清 Na 変化 (ΔNa) は以下の通りである。

$$\Delta Na = \frac{\text{輸液中 (Na+K)} - \text{血清 Na}}{\text{TBW} + 1}$$

例えば、3% 生理食塩水 (Na 513 mEq/L) 1 L を血清 Na 濃度 110 mEq/L の体重 60 kg (total body water : TBW 36 L) の症候性低ナトリウム血症の患者に投与すると Na 濃度変化 = $\{(513+0) - 110\} \div (36+1) = 10.9 \text{ mEq/L}$ となる。よって、Na 濃度が 2 mEq/L/hr で上がるようにしたい場合、 $2 \div 10.9 = 0.18 \text{ L/hr} = 180 \text{ mL/hr}$ で投与すればよい。

3) 高張食塩水の実際の作り方と使い方

高張食塩水は必ずしも 3% でなくてもよいが、経験値が高いという意味でよく用いられる濃度である。

作り方の 1 例を示す。

3% 食塩水の作り方の例

0.9% 生理食塩水 400 mL (500 mL ボトルから注射器で 100 mL だけ捨てる。) に 10% 食塩水 6 アンプル (= 120 mL) を加える。

3% 食塩水 1 mL/kgBW/hr の投与で ΔNa は約 0.7 mEq/L/hr 増加する。

4) 副腎不全の除外

ステロイド薬長期服用者や重症疾患など、副腎不全のハイリスクで、病歴や身体所見上、副腎不全が疑われる場合、迅速 ACTH (コートロシン®) 負荷試験を行い、また、疑いが強ければ、その結果を待たずに、ステロイド薬投与を開始する。この場合、急激な水利尿による血清 Na 濃度の急激

な上昇を起こすことがあり、尿量や血清、尿の (Na+K) 濃度のモニターが重要である。

2. 高ナトリウム血症治療のアルゴリズムとその実際

高ナトリウム血症の治療は低ナトリウム血症とほぼ同様の考え方が適応できる。つまり、治療の前に 1) 症候性か、2) 急性か慢性 (あるいは不明) か、3) 高ナトリウム血症は進行性か、の 3 つのポイントを検討し、図 7 のアルゴリズムに沿って治療方針を決定する (表 3)。治療に使用する輸液 (多くは 5% ブドウ糖液) が血清 Na 濃度をどの程度補正するかは輸液中の (Na+K) 濃度 (5% ブドウ糖なら 0) を用いて、Adroque-Madias 式で計算可能である。

3. 無症候性慢性低ナトリウム血症の治療

慢性 (および経過不明 = 慢性の可能性のある) の無症候性低ナトリウム血症は治療のリスクがその利益を上回る可能性のある病態であり、治療には慎重を要する。逆に、治療時間には余裕があるので、十分な鑑別診断を行って、治療を決定すべきである。図 8 に示したように、低ナトリウム血症の鑑別は細胞外液量によって行う。

1) 脱水を伴う低ナトリウム血症 (hypovolemic hyponatremia)

図 8 の鑑別診断にあるように、細胞外液量の低下している低ナトリウム血症の原因は、腸管、皮膚、腎臓からの体液ロスによるものであり、基本的に、0.9% 生理食塩水を投与することにより、低ナトリウム血症は改善する。低ナトリウム血症の原因としての K 欠乏は見逃しやすいので注意が必要であり、この場合、適宜 K の補充が必要となる。また、病態に応じ、例えば副腎不全にはステロイド薬の併用を考慮する必要がある。

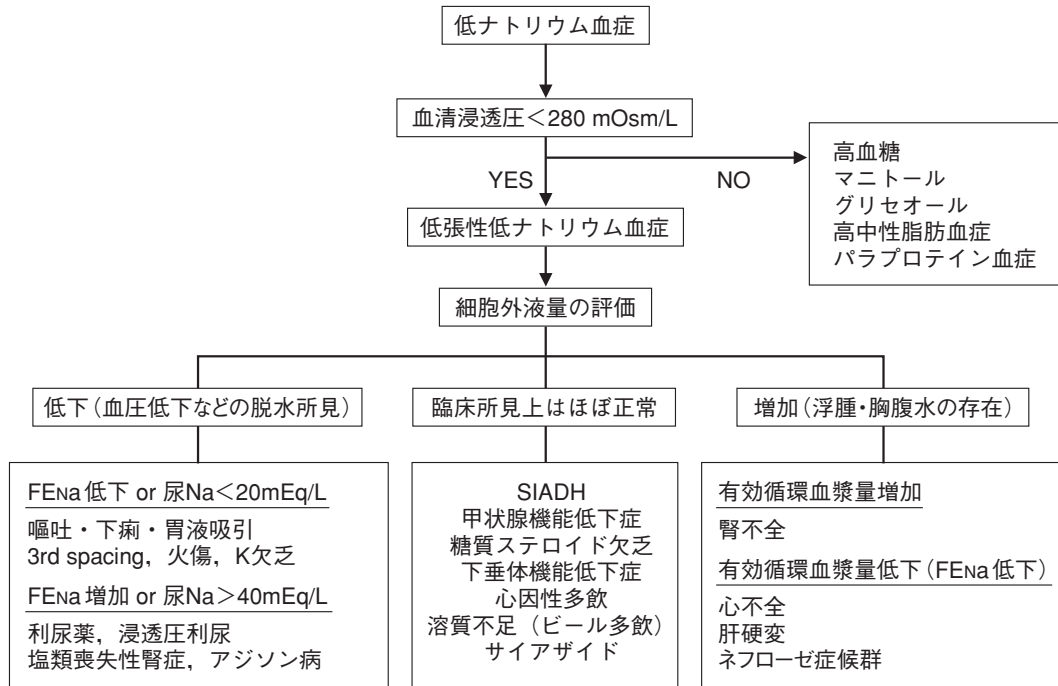


図 8 低ナトリウム血症の鑑別診断

2) 溢水を伴う低ナトリウム血症 (hypervolemic hyponatremia)

これはいわゆる浮腫性疾患の治療であり、利尿薬による低張尿(自由水)の排泄が低ナトリウム血症の治療のすべてである。また、飲水制限(実質的には 1 L/day 弱程度)や低張輸液の中止など、自由水の摂取制限も必要となる(その目安を以下に示す)。

1 日の水制限量の目安 = [体重(kg) × 10(mOsm)] ÷ 尿浸透圧(mOsm/kg)

3) 体液量正常の低ナトリウム血症 (euvolemic hyponatremia)

それぞれの病態に応じた特異的な治療(例: ホルモン異常の治療など)を行う。SIADH の治療は、0.9%生理食塩水は逆に低ナトリウム血症を悪化させる可能性がある。軽いものでは水制限で十分である。水制限のみでは有効でない場合は、塩分摂取量を増やし、場合によってフロセミドを併用すると、溶質の蓄積、自由水の排泄により張度が改善する。ただし、この場合は患者の体重に気をつける必要がある。心機能の悪い患者では Na の過剰摂取は心不全のリスクがあり、高齢者などではフロセミドによる脱水が問題となるためである。そのほか、高塩分食(常食に食塩 3~9 g の追加)なども検討される。経口摂取ができない患者では、経管栄養や IVH などが考慮されることもある。そのほか、リチウム(900~1,200 mg/day)やデメクロサイクリン

(300~900 mg/day)の使用も行われることがあるが、副作用もあり、実際の臨床には使いにくい薬剤である。現在、ADH V2 受容体の拮抗薬が臨床治験中であり、低ナトリウム血症に対する有望な薬剤として注目を集めている。SIADH や心不全、肝硬変による低ナトリウム血症における V2 受容体拮抗薬の効果に関しては、最近、N Engl J Med 誌に掲載された tolvaptan を含め、良好な成績が報告されている³⁾。V2 受容体拮抗薬の使用に関しては、慢性低ナトリウム血症で過剰なスピードあるいは程度での是正が懸念されたが、治験で使用された量では、Na 濃度の上昇は初日に約 5 mEq/L の上昇を認め(薬剤の中止で速やかに元の Na 濃度に戻る)、その後はほぼプラトーに達するというもので、脱髄症候群のリスクは低いと考えられる。よって、体液量が正常あるいは過剰な低ナトリウム血症の治療には非常に有望な薬剤となっている。また、V1a 受容体と V2 受容体の両方を阻害する conivaptan は V1a 受容体を介した刺激が心血管系の負荷となることから、心不全の患者に特に適応が期待されている⁴⁾。

文献

1. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Follone G, Argano C, Tuttolomondo A, Paterna S. 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 (3) : 459-466.

2. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006 ; 119(1) : 71. e1-8.
3. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C ; SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006 ; 355(20) : 2099-2112.
4. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006 ; 69(12) : 2124-2130.

参考文献

- a) Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1581-1589.
- b) Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1493-1499.
- c) Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med* 1986 ; 81 : 1033-1040.
- d) Halperin ML, Goldstein MB. *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Physiology : A Problem-Based Approach*. 2nd Edition. WB Saunders, 1994.