

難治性低Na血症を来した心不全の1症例

A Case of Chronic Heart Failure with Refractory Hyponatremia

奥原 祥貴^{1,*} 廣谷 信一¹ 澤田 悠¹ 江口 明世¹ 岩破 俊博¹ 内藤 由朗¹ 庄司 拓仁² 山本 徹也²
増山 理¹

Yoshitaka OKUHARA, MD¹, Shinichi HIROTANI, MD, PhD¹, Hisashi SAWADA, MD¹, Akiyo EGUCHI, MD¹,
Toshihiro IWASAKU, MD¹, Yoshirou NAITO, MD, PhD¹, Takuhito SHOJI, MD, PhD², Tetsuya YAMAMOTO, MD, PhD²,
Tohru MASUYAMA, MD, PhD, FJCC¹

¹兵庫医科大学内科学循環器内科, ²兵庫医科大学内科学内分泌・代謝科

要約

症例は88歳男性。陳旧性心筋梗塞による慢性心不全にて当科外来加療となっていた。2011年5月初旬より息切れが増強し、12日に心不全増悪にて入院加療となった。血管拡張薬、利尿剤にて加療を行うも利尿は緩慢であった。入院時より血清Naは120 mmol/l台と低値であったが、尿中Na排泄122 mmol/lと亢進し、血清K 6.1 mmol/lと高K血症も伴い心不全治療後も改善を認めなかった。内分泌検査では血清浸透圧247 mOsm/lと低値にもかかわらず抗利尿ホルモン（ADH）は抑制されておらず、尿浸透圧388 mOsm/l、ACTH 39.3 pg/ml、コルチゾール5.8 μg/dlと低値であった。よって副腎不全を疑いCRH負荷試験を施行し、下垂体性副腎不全と診断された。心不全にはしばしば低Na血症を合併し、これは予後不良因子として知られている。ADHの分泌亢進による希釈性低Na血症と考えられているが、V2受容体拮抗薬であるトルバプタンは明らかな予後改善効果を認めていない。心不全に合併した低Na血症では、副腎不全や抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、甲状腺機能低下症などの合併も鑑別する必要があると思われた。

<Keywords> ナトリウム
ホルモン

バソプレッシン

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 96 – 101

はじめに

心不全は、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAA）系、交感神経系、アルギニン・バソプレッシン（arginine vasopressin: AVP）系などの神経体液性因子の悪循環や利尿剤使用によりしばしば低Na血症を合併し、短期的予後の規定因子であるとされている¹⁾。今回我々は、心不全に合併した低Na血症の原因が副腎不全である症例を経験した。心不全による低Na血症にはさまざまな原因が考えられ、本来であれば細胞外液量の増加を伴わないとされる低Na血症の原因である副腎不全や抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: SIADH）、甲状腺機能低下症などの合併も鑑別し、治療する必要があると考えられたので報告する。

症例

症例 88歳、男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：2002年陳旧性脳梗塞（後遺症なし）、2008年陳旧性前壁心筋梗塞（左前下行枝近位にステント留置）。

現病歴：2008年、前壁心筋梗塞発症後より当科外来にて内服加療されていた。外来ではNYHA IIで経過するも胸部症状なく落ち着いていた。2011年5月7日より軽労作で呼吸苦が出現し、食思不振となっていた。10日より安静時にも呼吸苦が出現するようになり、同日、発作性夜間呼吸困難が出現したために、救急要請し当院へ搬送となった。

入院時現症：意識は清明であり、起座呼吸を認めた。血圧198/112 mmHg、脈拍90回/min、整、SpO₂ 90%（room air）であった。四肢冷感あり頸静脈怒張、肝腫大、下腿浮腫を認めた。聴診にてIII音を聴取し、下肺を中心に湿性ラ音を聴取した。身長154 cm、体重32 kgと、るいそを認め、皮膚は白く色素沈着は認めなかった。

入院時血液検査所見（表1）：軽度の肝酵素の上昇、腎機

* 兵庫医科大学内科学循環器内科
663-8501 西宮市武庫川町1-1
E-mail: acoustic_yoshi@yahoo.co.jp
2011年11月21日受付、2011年12月6日受理

表1 入院時検査所見.

TP	7.2 g/dl	WBC	8,190/ μ l	血清 OSM	247 mOsm/ ℓ
ALB	4.1 g/dl	RBC	393 \times 10 ⁴ / μ l	随時尿 CRE	88.7 mg/dl
T-Bil	1.5 mg/dl	Hb	11.9 g/dl	随時尿 Na	122 mmol/ ℓ
AST	43 IU/ ℓ	Ht	34.7 %	随時尿 K	37.8 mmol/ ℓ
ALT	27 IU/ ℓ	PLT	16.5/ μ l	随時尿 Cl	125 mmol/ ℓ
LDH	248 IU/ ℓ	TC	227 mg/dl	随時尿 OSM	644 mOsm/ ℓ
ALP	232 IU/ ℓ	HDL-C	61 mg/dl		
CK	90 IU/ ℓ	LDL-C	151 mg/dl		
BUN	28 mg/dl	TG	107 mg/dl		
UA	6.1 mg/dl	(動脈血ガス所見) O ₂ 3 ℓ 下			
CRE	1.49 mg/dl	pH	7.409	BNP	1,050 pg/ml
GLU	81 mg/dl	PCO ₂	26.7 mmHg	NTProBNP	4,810 pg/ml
Na	122 mmol/ ℓ	PO ₂	82.2 mmHg		
K	6.1 mmol/ ℓ	HCO ₃ act	16.5 mmol/ ℓ		
CL	89 mmol/ ℓ	BE	-6.7 mmol/ ℓ		
CRP	0.2 mg/dl	sO ₂	96.7 %		

能障害を認めた。血清 Na は 122 mmol/ ℓ と低下、血清 K は 6.1 mmol/ ℓ と増加していた。血液ガス所見では代謝性アシデミアを認めた。血清浸透圧は 247 mOsm と低値であるが、尿浸透圧は 644 mOsm であった。随時尿ではあるが、尿中 Na は 122 mmol/ ℓ と Na 排泄は増加していた。

心電図：V1-4 で qs パターンを認めた。

入院時胸部 X 線写真：CTR (心胸郭比) 62% と拡大、著明な肺うっ血を認めた。

心エコー：左室壁運動は、前壁中隔基部～心尖部に無収縮、後壁中部に高度収縮低下を認めた。左室拡張末期径 49 mm と拡大なく、EF は Simpson 法にて 42% と低下していた。中等度の僧房弁逆流、軽度の三尖弁逆流を認め、圧較差は 41 mmHg と亢進していた。経僧帽弁血流波形は E/A 83/32 cm/s, DcT 126 ms と拘束型であった。

入院後経過：身体所見、胸部 X 線写真、心エコーより wet & cold の高血圧性心不全と診断した。CCU に入室として、ただちにニトログリセリン噴霧剤を 0.6 mg 舌下投与し、ニトログリセリンを経静脈的に 0.5 μ g/kg/min から開始した。速やかに呼吸苦は改善したが、血圧のコントロール不良のために

ニトログリセリンは 5 μ g/kg/min まで増量した。尿流出は緩慢で 0.8 ml/kg/h 程度であり、利尿が必要と考え第 2 病日よりカルペリチド 0.025 μ g/kg/min を開始した。

ところが、尿中 Na 排泄は亢進しており、心不全による希釈性低 Na 血症では説明できないと判断し、内分泌疾患の検索を進めた。低 Na 血症に対しては生理食塩液を負荷し Na 補正しながら、心不全治療を並行して行った。

徐々に利尿は得られ、第 2 病日よりバルサルタン 40 mg/日、カルベジロール 5 mg/日を再開し、第 4 病日にはニトログリセリンの投与を中止した。NYHA III であったが、呼吸苦なく食事摂取もできていたため、第 10 病日には一般病棟へ転棟となった。

転棟時の胸部 X 線写真では肺うっ血は消失していたが、胸水は残存しており、同日に施行した心エコーでも E/A 78/36 cm/s, DcT は 133 ms と拘束型を呈しており、三尖弁逆流の圧較差は 37 mmHg と肺高血圧を認めた。血液所見では血清 Na/K/Cl は 119/5.2/85 mmol/ ℓ と低 Na 血症、高 K 血症の進行を認め、食思不振、嘔気、嘔吐を訴えた。また、傾眠傾向にあったために血糖値を測定したところ、30 mg/dl と低

表2 内分泌検査.

ACTH	39.3 pg/ml	(7.2 ~ 63.3)
コルチゾール	5.8 μg/dl	(4 ~ 18.3)
ADH	2 pg/ml	(0.3 ~ 3.5)
TSH	10.16 μIU/ml	(0.5 ~ 5.0)
free T3	2.21 pg/ml	(2.3 ~ 4)
free T4	1.38 ng/dl	(0.9 ~ 1.7)
LH	3.5 mIU/ml	
FSH	7 mIU/ml	
GH	1.67 ng/ml	(0 ~ 0.17)
プロラクチン	46.4 ng/ml	(4.29 ~ 13.69)
レニン活性	0.3 ng/ml/h	(0.2 ~ 2.7)
アルドステロン	31.9 pg/ml	
OSM	247 mOsm/ℓ	
蓄尿CRE	37.1 mg/dl	
蓄尿Na	116 mmol/ℓ	
蓄尿K	19.5 mmol/ℓ	
蓄尿Cl	98 mmol/ℓ	
蓄尿OSM	388 mOsm/ℓ	

く50%ブドウ糖を投与し血糖値を補正したが、低Na血症によると思われる嘔気は残存した。バルサルタンは低Na、高K血症を助長させる可能性があり中止とした。また、体液量過剰を認めたが、利尿剤は低Na血症を増悪させる可能性が強いため、1日500 mlの飲水制限のみを行った。スクリーニングで施行した内分泌検査結果を示す(表2)。

内分泌検査結果としては、尿浸透圧は血清浸透圧よりも高く、血清は低浸透圧にもかかわらず抗利尿ホルモン(ADH)は抑制されておらず、SIADH様の病態の可能性を考えた。また、早朝採血にてACTH、コルチゾールの代償性上昇を認めなかったため、続発性副腎不全の存在が疑われ、内分泌科にコンサルトし負荷試験を施行する方針となった。

しかし、第21病日には悪心、嘔吐の増悪、39.5℃の発熱がみられ、Na 119 mmol/ℓ、K 6.1 mmol/ℓと悪化を認めた。また、WBC 13,500/μl、CRP 0.5 mg/dlと上昇しており、明らかな感染源は認めないものの感染症によるクリーゼ発症の可能性もあり、ピペラシリンナトリウム(piperacillin sodium:

表3 4者負荷試験.

	Time (min)				
	0	30	60	90	120
ACTH (pg/ml)	20.6	23.4	23.3	17.4	26.7
Cortisol (μg/dl)	10.9	10.1	9.4	7.9	8.8
TSH (μIU/ml)	6.97	37.67	32.64	26.02	22.5
PRL (ng/ml)	45.23	68.13	61.15	57.31	56.56
GH (ng/ml)	2.92	6.2	4.1	3.7	3.36
LH (mIU/ml)	4.93	9.98	12.4	11.61	12.79
FSH (mIU/ml)	7.48	8.88	9.59	9.6	10.65

CRH 100 μg, GHRH 50 μg, TRH 200 μg, LHRH 100 μg 静脈注射.

PIPC) 2 g/日、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム100 mgを投与した。第22病日には発熱、炎症反応ともに改善し、25病日より負荷試験に影響を与えないデキサメタゾン0.25 mg/日に切り替えた。そのうえで第26病日corticotropin-releasing hormone (CRH), growth hormone-releasing hormone (GHRH), TSH-releasing hormone (TRH), luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) の視床下部ホルモン4者負荷試験を施行した(表3, 図1)。結果としては、TSHの反応は保たれていたが、コルチゾールは無反応でありACTH, GH, LH, FSH, PRLは低反応であった。よって下垂体性副腎不全と診断した。なお、頭部MRIを施行したが占拠性病変を認めなかった。

第28病日の血液所見ではステロイド投与により血清Na/K/Clは131/4.3/96 mmol/ℓにまで改善を認めた。嘔気、嘔吐は消失し、水制限のみで心不全症状も改善しNYHA IIまで改善した。

第30病日よりヒドロコルチゾン10 mg/日に変更し、発熱時等のストレス時にはヒドロコルチゾン30 mgを内服するように指導した。リハビリ施行し第35病日退院の運びとなった。

考 察

心不全における低Na血症について検討した報告によると、低Na血症は重症心不全に多く、心不全の短期的予後の規定因子であるとされている¹⁾。

心不全患者では交感神経の活性化から、腎傍系球体装置からのレニン放出を刺激し、RAA系を亢進させる。アンジオ

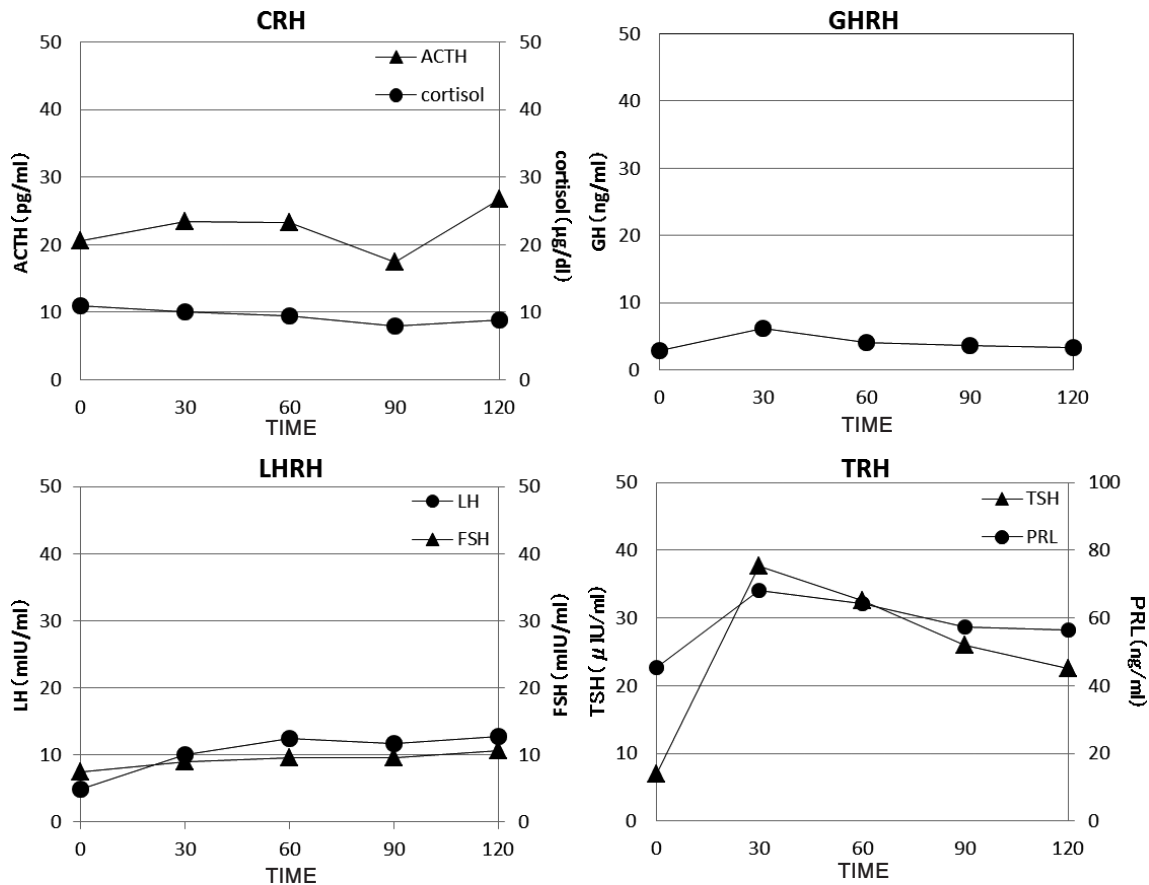


図1 視床下部ホルモン4者負荷試験。
TSHの反応は保たれていたが、コルチゾールは無反応でありACTH、GH、LH、FSH、PRLは低反応であった。

テンシンIIの上昇は、血管収縮や心血管系のリモデリングを増強する²⁾。Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)のサブ解析では無症候性急性心不全においてADHの上昇が報告されているが³⁾、心不全における低Na血症は、ADHの分泌亢進による水利尿不全により体液貯留に至る希釈性低Na血症と考えられている。さらに心不全に対して頻用されるループ利尿剤は低Na血症を助長する。

低Na血症の原因は、細胞外液量と尿中Na濃度によって表4のように分類される⁴⁾。心不全では細胞外液量は多いが、心拍出量の低下によって有効循環血液量の減少により、腎還流圧や頸動脈圧が低下しているため、概して尿中Na排泄量は低下する。

本症例でも、心不全のために細胞外液量が増加していた。よって合併した低Na血症は希釈性低Na血症と当初は考えた。しかし、尿中Na排泄は亢進しており、高K血症、低血

糖があり、さらに心不全増悪という強いストレス下にあるにもかかわらず、内分泌検査にて早朝のACTH、コルチゾールの代償性亢進を認めなかった。よって続発性副腎不全を疑い、視床下部ホルモン4者負荷試験にて下垂体性副腎不全と診断した。甲状腺機能も軽度の低下を認めた。

ACTH、コルチゾールや甲状腺ホルモンにはADH産生・分泌抑制作用がある^{5,6)}。それらが低下するとSIADH様の病態となり、腎集合尿細管におけるアクアポリン2の発現増加により、腎における水再吸収が亢進し、水利尿不全をきたす⁷⁾。この場合、体液バランスはやや過剰となるが、通常の心機能であれば溢水所見を認めることはない。しかし、本症例のように心機能に問題がある場合には、わずかな体液バランスの増加により心不全増悪の原因となる可能性がある。一般的に低Na血症では、低血清浸透圧のため、ADHは抑制されるが、本症例では抑制されていなかった。心不全や、コルチゾール

表4 細胞外液量と尿中Na濃度からみた低Na血症の原因分類 (Smithら⁴⁾より引用).

	臨床症状	尿中ナトリウム排泄量	
		< 20 mmol/ℓ	> 40 mmol/ℓ
細胞外液量低下	舌乾燥	胃腸からの喪失	嘔吐, 下痢
	皮膚ツルゴール低下	粘膜からの喪失	熱傷
	頻拍, 低血圧	膵炎	利尿剤
	BUN上昇, レニン上昇	利尿剤使用によるナトリウム喪失	CSWS (cerebral salt wasting syndrome)
基礎疾患による症状			
細胞外液量正常	基礎疾患による症状	甲状腺機能低下症	SIADH
		SIADH, 水分制限	下垂体機能低下症
細胞外液量増加	四肢末端, 仙骨部浮腫	肝硬変	腎不全
	腹水, 肺うっ血	心不全	心不全に対する利尿剤使用
	頸静脈怒張	心因性多飲症	
	基礎疾患による症状		

甲状腺ホルモン不足によるSIADH様病態と考えられるが、心不全に合併した低Na血症においてはこれらの内分泌疾患を念頭において鑑別を進めていく必要があると考えられる。

Schneider⁸⁾らは、下垂体機能低下症の発症率は4.2人/10万人/年で、加齢とともに罹患率は増加すると報告している。下垂体腫瘍が原因の6割を占めるとされるが、本症例は頭部MRIにて占拠性病変を認めずはっきりとした原因は不明であった。

また、副腎不全では低Na血症の他に、コルチコイド不足による低血糖、高K血症、低血圧などを認める。本症例では低血糖、低Na血症を認めたが、続発性副腎不全においてはこれらが早期に起こり、かつ頻度も高いといわれている。一方、本症例は低血圧を認めなかったが、続発性副腎不全は原発性副腎不全と異なりRAA系は保たれており、血圧が低下することはまれである⁹⁾。本症例ではレニン、アルドステロンともに上昇を認めていないが、心不全に対してアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) やβ-blockerを使用した後の内分泌検査であるために解釈が難しい。続発性副腎不全においては、コルチゾールが不足している分、RAA系が優位となり心不全において悪循環を形成している可能性もある。

前述のように、心不全における低Na血症の存在は予後不良を示唆する報告が散見され、最近V2受容体拮抗薬であるトルバプタンが低Na血症や心不全症状の短期的な改善効果

を証明している。V2受容体拮抗薬は自由水のみ排泄を促進し、電解質の排泄をもたさないため、RAA系のさらなる亢進を刺激しない点が期待されている¹⁰⁾。本症例では低Na血症を合併した心不全症例であるために、トルバプタンの投与も検討される場所だが、各種精査にて副腎不全であることが判明しグルココルチコイド補充を行い、低Na血症は改善した。

つまり、心不全患者における低Na血症は単に細胞外液量の増加のみならず、本来であれば細胞外液量の増加を伴わないとされる、低Na血症の原因である副腎不全やSIADH、甲状腺機能低下症などの合併も鑑別し、治療する必要があると我々は考えている。また、それらの疾患が心不全に合併することが、低Na血症を伴った心不全が予後不良である原因になっている可能性も考えられる。

文 献

- 1) Klein L, O' Connor CM, Leimberger JD, Gattis-Stough W, Piña IL, Felker GM, Adams KF Jr, Califf RM, Gheorghide M; OPTIME-CHF Investigators. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation* 2005; 111: 2454-2460.

- 2) Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-585.
- 3) Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, Kubo SH, Rudin-Toretsky E, Yusuf S. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 1724-1729.
- 4) Smith DM, McKenna K, Thompson CJ. Hyponatraemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 667-678.
- 5) Ishikawa S, Schrier RW. Effect of arginine vasopressin antagonist on renal water excretion in glucocorticoid and mineralocorticoid deficient rats. *Kidney Int* 1982; 22: 587-593.
- 6) Oelkers W. Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med* 1989; 321: 492-496.
- 7) Kamoi K, Tamura T, Tanaka K, Ishibashi M, Yamaji T. Hyponatremia and osmoregulation of thirst and vasopressin secretion in patients with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1584-1588.
- 8) Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla G, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet* 2007; 369: 1461-1470.
- 9) Burke CW. Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol Metab* 1985; 14: 947.
- 10) Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C; Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial. *JAMA* 2007; 297: 1319-1331.