トピックス V. 低ナトリウム血症性脳症

低ナトリウム血症性脳症

要 旨

低ナトリウム (Na) 血症の病態把握のポイントは、細胞外液量 (extracellular fluid : ECF) の推定、尿浸透圧と尿中Na排泄量の測定である。ECFはhypovolemic, euvoletic, hypervolemicに区分され、皮膚ツルゴールや血清尿酸値などの指標を用いて判定する。低Na血症性脳症の治療は、原疾患の治療、ECFとNaの補正および不足ホルモンの補充である。浸透圧性脱髄症候群を予防するため、血清Na値を頻回に測定し、低Na血症を緩徐に補正する。

〔日内会誌 105 : 667～675, 2016〕

山口 秀樹

中里 雅光

Key words 低ナトリウム血症, 低浸透圧血症, 細胞外液量 (ECF), バソプレシン (ADH), 3%高張食塩水

はじめに

低ナトリウム (Na) 血症は日常臨床で頻度が高く、特に入院中の高齢者で認められる。高齢者では潜在的に水利尿不全があり、術後や重症肺炎などの急性期に等張液を過剰に輸液することで低Na血症が顕在化しやすい。時に症候性となり、重症では低Na血症性脳症を来し、生命予後に関連する。低Na血症性脳症の治療では、1) 低張であることによる脳浮腫 (細胞膨化) のリスク、2) Na補正後の細胞外の急速な高張化による細胞内脱水のリスクがあり、緩徐なNa補正を要する。低Na血症の急速な改善は、医原性の浸透圧性脱髄症候群を来し、患者および医療者にとって不幸な転帰となる。今回、低Na血症を来す病態とその発症機序、細胞外液量 (extracellular fluid : ECF) を中心とした鑑別診断、治療の要点を、低Na血症性脳症の病因とし

て多い抗利尿ホルモン分泌異常症 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone : SIADH) を中心に概説する。

1. 病態

低Na血症は血清Na値が135 mEq/l未満と定義される。ECFは体内総Na量を反映するが、血清Na値は血管内のNa量と血管内の水分量との相対的比率で決定されるため、血管内のNaに対して水が相対的に過剰であれば、脱水でも溢水でも低Na血症となる (図1)。ECFはhypovolemic, euvoletic, hypervolemicに分類して病態を把握することが鑑別診断や治療に有用である^{1~3)}。ただし、ECFの3/4は間質に、1/4は血管内に分布するため、hypervolemicの1つであるネフローゼ症候群では、ECFは増加するが、血管内の有効循環血漿量は減少している。腎の輸入細動脈

宮崎大学内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野

Endocrine and Metabolic Emergencies ; Points of Initial Management. Topics : V. Hyponatremic encephalopathy.

Hideki Yamaguchi and Masamitsu Nakazato : Division of Neurology, Respiriology, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Japan.

図1 低ナトリウム血症の病態

や頸動脈などに存在する圧受容器が動脈系の有効循環血漿量の低下を感知するため、ECF過剰なネフローゼ症候群では健常な代償機構としてレニンや抗利尿ホルモン（antidiuretic hormone：ADH）の分泌は亢進する（図1）。血中ADH測定値を解釈する際、低Na血症と血中ADH増加からSIADHと診断しないように注意する。

1) ECFが減少したhypovolemic hyponatremiaの病因と病態

体内Na不足に加えて、相対的に体内水分量が多い病態を指す。腎性と腎外性に分けられ、腎性Na喪失として、利尿薬、浸透圧利尿、Addison病、塩類喪失性腎症、中枢性塩類喪失症候群（cerebral salt wasting syndrome：CSWS）、重炭酸尿を伴う尿細管性アシドーシス（renal tubular acidosis：RTA）、腎外性Na喪失として、嘔吐、下痢、イレウス、熱傷、肺炎、横紋筋融解、過剰な発汗がある（図2）。

(1) 腎性Na喪失

利尿薬は直接Na排泄を、浸透圧利尿では間接的に腎Na排泄を促進する。Addison病では、コルチゾールとアルドステロンともに分泌が低下するため、腎でのNa再吸収障害は著明である。

塩類喪失性腎症ではNa再吸収障害によりNa排泄が促進する。CSWSは脳外科術後やくも膜下出血後に起こり、脳性Na利尿ペプチド（brain natriuretic peptide：BNP）の増加と腎交感神経系の亢進により、腎でのNa排泄促進が関与するとされる。頭部外傷などで起こるSIADHとは尿浸透圧高値は同じであるが、ECF減少と尿中Naの異常排泄（40 mEq/l以上）が異なる。重炭酸尿を伴うRTAでは、重炭酸イオンの再吸収障害により尿中重炭酸イオン濃度が上昇し、中和のため、間質から陽イオンである Na^+ や K^+ が分泌された結果、Na喪失によるECFの減少を来す。

(2) 腎外性Na喪失

嘔吐や下痢では消化管から体外に、イレウスでは体内から消化管内に、熱傷や過剰な発汗では皮膚から体外に、肺炎では体内から腹腔内に、横紋筋融解では血管内から筋組織周囲間質にNaと水が移動するため、ECFが減少する。

2) ECFが増加したhypervolemic hyponatremiaの病因と病態

Na、水ともに排泄障害はあるが、相対的に血管内の水分量が多いため、低Na血症となる。腎性Na喪失を伴う腎不全と、腎Na再吸収亢進を来

GC, グルココルチコイド; MC, ミネラルコルチコイド (Harrison's Principles of Internal Medicine より改変)

図2 低ナトリウム血症の鑑別診断

たす心不全, 肝硬変, ネフローゼ症候群に病態は分かれる。

(1) 腎不全 (急性, 慢性)

急性腎不全では, 尿細管障害によりNa再吸収が障害され, 尿中Na排泄は増加するが, 尿量減少による水貯留が上回るため, 低Na血症となる。慢性腎不全では水・Naともに排泄障害があるが, 尿希釈障害による水蓄積で低Na血症となる。

(2) 心不全, 肝硬変, ネフローゼ症候群での

低Na血症の機序

心不全では静脈系容量が増加するも, 心拍出量の低下で有効循環血漿量は減少する。肝硬変, ネフローゼ症候群では, 低アルブミン血症により膠質浸透圧が低下し, 血管内の有効循環血漿量が減少する。圧受容体が有効循環血漿量の減少による腎灌流圧や頸動脈圧の低下を感知し, 代償反応としてレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (renin-angiotensin-aldosterone: RAA) 系, 交感神経系, ADH系が賦活化され, 腎でのNa・水再吸収が増加する。

心不全では, 心房性Na利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide: ANP) 増加で腎Na利尿は促進されるが, 水貯留がNa貯留を上回るため, 希釈性低Na血症となる。これらの疾患では, RAA系賦活により腎Na再吸収が促進されるため, 尿中Na排泄は減少する。

3) ECFがほぼ正常なeuvolemic hyponatremiaの病因と病態

ECFはほぼ正常であるが, 体内のNaよりも水分量が相対的に多い病態を指す。病因として, ECFが軽度増加しているSIADH, 甲状腺機能低下症, 水中毒などの多飲症と, ECFが軽度減少している下垂体性副腎皮質機能低下症, 鉱質コルチコイド反応性低Na血症 (mineralocorticoid-responsive hyponatremia of the elderly: MRHE) がある。

(1) SIADH

ADHの分泌は, ①第三脳室の前視床下部の終板脈管器官 (organum vasculosum lamina termi-

nalis : OVLT) に存在する浸透圧受容体を介する血漿浸透圧の上昇, ②頸動脈洞, 大動脈弓や左房に存在する圧受容器を介する有効循環血漿量の低下で刺激される. SIADHでは, 腫瘍からのADH自律的過剰分泌, 中枢神経系疾患や薬剤による脳内ADH分泌経路への刺激, 肺疾患による抑制的ADH分泌経路の脱抑制により, ADHは低浸透圧血症にもかかわらず不適切に分泌される. ADH分泌の臨界浸透圧である280 mOsm/kg以下で, 非浸透圧刺激によりADH分泌が亢進し, 腎集合尿細管で水のみ再吸収されるため, 希釈性低Na血症, 低浸透圧血症, 高浸透圧尿がみられる. ADH分泌は亢進するも, 乏尿や浮腫を認めない原因として, ①ANPの増加による腎Na排泄促進, ②RAA系抑制による腎でのNa再吸収の低下, ③有効循環血漿量増加による糸球体濾過率増加で腎Na排泄増加, ④慢性的ADH刺激でADHのV2受容体や水チャンネルであるアクアポリン2がダウンレギュレーションするエスケープ現象などの代償機転が考えられている. SIADHは脱水や浮腫がないため, 低Na血症を契機に偶然発見されるが, 潜在的な水利尿不全を有する高齢者への過剰輸液後に低Na血症性脳症となることがある.

(2) 甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症ではECFは軽度増加するが, 心拍出量低下から有効循環血漿量の低下とGFR (glomerular filtration rate) 減少を来し, 二次的にADH分泌が促進されるため低Na血症を来す. 他に, 腎尿細管でのNa/K-ATPase (sodium/potassium-adenosine triphosphatase) 活性低下による腎でのNa再吸収低下も関与する.

(3) 水中毒などの多飲症

腎臓の水利尿最大速度である16 ml/分 (約1 l/時間) を超えて塩類を含まない水を過剰に摂取すれば水中毒となる. ECFが軽度増加し, 血漿浸透圧は低下するため, 血中ADH値は抑制され, 尿浸透圧は100 mOsm/kg未満となる. 水中毒と関連した病態として, 4時間を超える耐

久運動中や運動後24時間以内に起こる低Na血症である運動関連低Na血症 (exercise-associated hyponatremia : EAH) がある. EAHでの低Na血症の要因としてADH分泌亢進と発汗量を超えた飲水過多が関与するため, 喉が渇いてから水分を補給するdrink to thirstが推奨されている⁴⁾.

(4) 下垂体性副腎皮質機能低下症

コルチゾール分泌の減少により, 腎Na再吸収の低下, 食欲不振によるNa摂取不足と下垂体後葉からのコルチゾールによるADH分泌抑制の解除によるADH分泌亢進により, 低Na血症となる. 下垂体性の副腎皮質機能低下症ではコルチゾールのみ低下し, アルドステロン分泌は保持されるため, コルチゾール, アルドステロンともに低下するAddison病よりも, 脱水や低Na血症の程度は軽度である.

(5) MRHE

高齢者ではアルドステロンに対する腎反応性低下からNa保持能が低下し, ECFの軽度な減少を来す. 体液保持のため, 代償的にADH分泌が亢進し, 低Na血症が助長する. 高齢者で頻度が高く, SIADHと誤って診断され, 水制限すると脱水が顕在化する.

2. 診断と治療

低Na血症の鑑別診断の手順 (図2) を示す. 鑑別診断のポイントは, ECF, 血漿浸透圧, 尿浸透圧と尿中Na濃度である. まずは, 測定された数値を鵜呑みにせず, ベッドサイドにて患者の状態と採血方法を確認する. もしルート採血や点滴刺入部近くの静脈採血で輸液の混入が疑われれば, 採血部位を変更し, 静脈から直接採血する. 低Na血症が確認されれば, 血漿浸透圧と尿浸透圧を同時に測定する. 尿中のNa濃度と浸透圧の評価は蓄尿を基本とするが, 随時尿で尿中Na濃度を評価する際はグラムクレアチニン (mEq/gCr) で補正する. 血漿浸透圧と尿浸透圧の結果が直ちに得られない場合に, 推定式

(表1)は参考となるが、正確な測定値で判断する。著しい高血糖，グリセオールやマンニトールの投与では，細胞外液中に細胞膜を透過しない浸透圧物質が増加するため，細胞内から細胞外に水が移動することで相対的水過剰となり，高張性低Na血症を来す。著しい高トリグリセリド血症，異常蛋白血症（paraproteinemia）では，Naが希釈して測定されるため等張性低Na血症（偽性低Na血症）となるが，治療は不要である。治療対象である低浸透圧血症（ <280 mOsm/kg）であれば，溶質（主に食塩と蛋白）不足や水中毒がないか，問診や尿浸透圧（多飲症による水中毒では100 mOsm/kg未満）で確認する。

病態の把握に重要なECFは，問診，臨床症候，検査成績や画像所見などの情報を集めて判断する（表2）。ベッドサイドでのECFの評価に下大静脈（inferior vena cava：IVC）径の測定は有用で，吸気・呼気時ともに10 mm未満であれば脱水，20 mm以上であれば過水と考えられる。明らかに脱水があればECF減少型（hypovolemic），著明な浮腫があればECF増加型（hypervolemic）

と判断できるが，軽度なECFの変化を正確に評価することは難しい。

1) ECFが減少したhypovolemic hyponatremiaの診断と治療

腎性が腎外性かの鑑別に尿中Na濃度は有用で，20 mEq/l以上であれば腎性が考えられる。副腎皮質機能低下の評価として早朝コルチゾール基礎値を測定し，4 μ g/dl未満であれば副腎不全の可能性が高く，18 μ g/dl以上あれば副腎皮質機能は正常であることが推定される。治療は生理食塩水やリンゲル液などで水とNaを投与し，脱水を補正する。Addison病ではヒドロコルチゾン（コートリル®）20～30 mg/日を投薬する。ステロイド投与で利尿不全が急速に改善するため，治療後の血清Na値の急激な上昇に注意する。治療効果判定の指標として，体重や血中尿酸値の推移は参考になる。

2) ECFが増加したhypervolemic hyponatremiaの診断と治療

腎不全，心不全，肝硬変，ネフローゼ症候群は，各疾患の診療ガイドラインに従い診断し，加療する。治療は水分とNaの制限を基本とし，薬物治療としてループ利尿薬，ループ利尿薬抵抗例ではV₂受容体拮抗薬であるトルバパタン（サムスカ®），薬剤抵抗性であれば透析を行う。

表1 血漿浸透圧，尿浸透圧の推定式

血漿浸透圧	$\approx 2 \times \text{血清Na} + \text{血糖}/18 + \text{血中BUN}/2.8$
尿浸透圧	$\approx 2 \times (\text{尿中Na} + \text{尿中K}) + \text{尿中BUN}/2.8$ $\approx \text{尿比重} \times 2 \times 35$

表2 細胞外液量（ECF）を推定する臨床症候と検査所見

	ECF 減少	ECF 増加
臨床症候	体重減少 頸静脈の虚脱 起立性低血圧，頻脈 皮膚ツルゴール低下 口腔粘膜や舌の乾燥 腋窩の乾燥	体重増加 頸静脈の怒張 四肢の浮腫 胸水，腹水
検査所見		
血清尿酸値	上昇	低下
ヘマトクリット値	上昇	低下
血中BUN，Cr値	上昇	低下
血漿レニン活性	上昇	低下
下大静脈径（腹部エコー）	10 mm未満	20 mm以上

表3 バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断の手引き

I. 主症候
1. 脱水の所見を認めない
2. 倦怠感, 食欲低下, 意識障害などの低ナトリウム血症の症状を呈することがある
II. 検査所見
1. 低ナトリウム血症: 血清ナトリウム濃度は135 mEq/lを下回る
2. 血漿ADH値: 低ナトリウム血症, 低浸透圧血症にもかかわらず, 血漿ADH濃度が抑制されていない
3. 低浸透圧血症: 血漿浸透圧は280 mOsm/kgを下回る
4. 高張尿: 尿浸透圧は300 mOsm/kgを上回る
5. ナトリウム利尿の持続: 尿中ナトリウム濃度は20 mEq/l以上である
6. 腎機能正常
7. 副腎皮質機能正常
III. 参考所見
1. 原疾患 (表4) の診断が確定していることが診断上の参考となる
2. 血漿レニン活性は5 ng/ml/h以下であることが多い
3. 血清尿酸値は5 mg/dl以下であることが多い
4. 水分摂取を制限すると脱水が進行することなく低ナトリウム血症が改善する
[診断基準]
確実例: Iの1およびIIの1~7を満たすもの
[鑑別診断]
低ナトリウム血症をきたす次のものを除外する
1. 細胞外液量の過剰な低ナトリウム血症: 心不全, 肝硬変の腹水貯留時, ネフローゼ症候群
2. ナトリウム漏出が著明な低ナトリウム血症: 腎性ナトリウム喪失, 下痢, 嘔吐

(バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断と治療の手引き (平成22年度改訂) より改変)

3) ECFがほぼ正常なeuvoletic hyponatremiaの診断と治療

日常臨床で遭遇する低Na血症で頻度と重症度から重要な疾患は, 副腎皮質機能低下症とSIADHである. 副腎皮質機能低下症に関しては本誌他稿にあるため割愛し, SIADHについて述べる.

(1) SIADHの診断

脱水 (有効循環血漿量の減少) はADH分泌を生理的に促進するため, 浮腫を来とし, ADH分泌が亢進する心不全や腎不全の除外が診断に重要である⁵⁾ (表3). ADHの不適切過剰分泌を証明するために, 低Na血症 (135 mEq/l未満), 低浸透圧血症 (280 mOsm/kg未満) 時に同時採血された血漿ADH値が, 基準値内または高値であれば異常と判断する. SIADHではECF軽度増加により尿酸クリアランスが増加するため, 血中尿酸値は低値 (5 mg/dl以下) となり, 血清尿酸高値となる浮腫性疾患との鑑別に参考となる. 利尿

薬投薬時には尿Na排泄率は修飾されるため, 尿酸排泄率 (基準値は10%以下で, SIADHでは12%以上) はeuvoletic hyponatremiaであるSIADHとhypovolemic hyponatremiaである副腎不全との鑑別に有用とされる⁶⁾. ADHの自律的過剰分泌の証明にADH分泌抑制試験である水負荷試験は有用ではあるが, 低Na血症を助長するため注意を要する.

(2) SIADHの治療

SIADHの治療として, a) 原疾患の治療, b) 水制限と経口による食塩投与, c) 経静脈的な3%高張食塩水の投与, d) その他の薬物治療がある.

a) 原疾患の治療

SIADHの原疾患 (表4) は多彩で原因が1つとは限らないため, SIADHを来す疾患があれば治療を開始し, 治療後の経過で病因を確定する. ADH分泌を惹起する被疑薬があれば, 中止や変更を検討する. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) など新規薬剤によるSIADHの有害事象が

表4 バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の原因

1. 中枢神経系疾患 くも膜下出血, 髄膜炎, 脳炎, 頭部外傷, 脳腫瘍, 脳梗塞, 脳出血, Guillain-Barre症候群		
2. 肺疾患 肺炎 (レジオネラ肺炎など), 肺結核, 肺アスペルギルス症, 気管支喘息, 肺腫瘍 (異所性ADH産生腫瘍を除く), 陽圧呼吸		
3. 異所性バゾプレシン産生腫瘍 肺小細胞癌, 膵癌		
4. 薬剤		
抗うつ薬	SSRI	パロキセチン塩酸塩, フルボキサミンマレイン酸塩など
	SNRI	ミルナシプラン塩酸塩
	NaSSA	ミルタザピン
	三環系	アミトリプチリン塩酸塩, アモキサピンなど
抗てんかん薬		カルバマゼピン, バルプロ酸ナトリウムなど
抗精神病薬	定型	ハロペリドール, クロルプロマジン・プロメタジン配合剤錠
	非定型	リスペリドン
抗不整脈薬		アミオダロン塩酸塩
抗がん薬		ビンクリスチン硫酸塩
骨粗鬆症治療薬		エルカトニン注射液

SSRI: selective serotonin reuptake inhibitors, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬

SNRI: serotonin & norepinephrine reuptake inhibitors, セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

NaSSA: noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬

三環系, 三環系抗うつ薬 tricyclic antidepressants

(バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断と治療の手引き (平成22年度改訂) より改変)

報告されているため, 添付文書や独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) のホームページで確認する。

b) 水制限と経口による食塩投与

軽症例では, 輸液量を含めて15~20 ml/kg体重/日 (1日800 ml以下) とする水制限, 10 g/日以上食塩摂取で治療を開始する。調剤による正確な食塩投与法以外に, 梅干しは食塩を簡単に摂取できる点で有用である。水制限や経口食塩摂取のみでも急速に血清Na値が上昇するため, 1日数回血清Na値を測定する。水制限後に低Na血症に改善なく脱水が進行する場合はCSWSやMRHEを疑い, 診断的治療としてCSWSではNaを大量に投与し, MRHEでは酢酸フルドロコルチゾン (フロリネフ®) 0.05~0.2 mg/日を投薬する。

c) 経静脈的な3%高張食塩水の投与

けいれんや意識障害を伴う低Na血症性脳症例では, 3%高張食塩水の点滴静注やフロセミド静注を行う⁴⁾。3%高張食塩水の投与法は, “6”の法則を用いると治療開始時にわかりやすい。3%高張食塩水 (510 mEq/l) は, 0.9%生理食塩水400 mlに10%NaCl 20 mlを6アンプル (総量120 ml) 加えて作製する。3%高張食塩水は0.6 ml/kg/1時間の速度で開始し, 血清Na値を1~2時間ごとに測定しながら, 6 mEq/6時間以下のスピードで補正する。低Na血症性脳症によるけいれんは血清Na値を6 mEq/l前後上昇させることで止まるとされる。けいれん重積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, 3%高張食塩水の投与は中止する。もし急速に血清Na値が上昇した場合は, 5%ブドウ糖液など低張液に変更し, 血清

図3 浸透圧性脱髄症候群の頭部MRI写真

Na上昇を6 mEq/日前後となるようにする。血清Na値が120 mEq/l以上になれば低Na血症による生命の危機は脱していると考えられるため、血清Na値の補正はさらに緩徐（6 mEq/日前後）とする。

d) その他の薬物治療

薬物療法として、ADH分泌を抑制するフェニトイン（アレビアチン®）、ADH作用を阻害するデメクロサイクリン（レダマイシン®）や炭酸リチウム（リーマス®）が古くから報告されるも、本邦では保険収載されていない。ADHのV₂受容体拮抗薬である塩酸モザバプタン（フィズリン®）の経口投与は異所性ADH産生腫瘍によるSIADHのみで、非腫瘍性SIADHには保険適応がない。また、ADHのV₂受容体拮抗薬であるトルバプタン（サムスカ®）経口薬は、心不全や肝硬変による低Na血症を来した入院症例のみに承認され、SIADHに対する保険収載はまだである。ヨーロッパではSIADHに適応があり、米国では低Na血症改善薬として認可されているため、本邦でのSIADHに対するトルバプタンの保険収載が待たれる。

3. 浸透圧性脱髄症候群

急速な低Na血症の補正は、浸透圧性脱髄症候群（osmotic demyelination syndrome：ODS）を来す。橋などの脱髄で、四肢麻痺、仮性球麻痺、けいれん、意識障害を来し、重症例では死亡する医原性疾患である。ODSの1つである橋中心髄鞘崩壊症（central pontine myelinolysis：CPM）の頭部MRI（magnetic resonance imaging）では、T1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号を来す（図3）。両側方への注視麻痺など閉じ込め症候群を来したCPMに対し、ステロイドパルス療法が有効な症例も報告されている。ODSは脳外科術後など48時間未満に発症した急速な低Na血症よりも、48時間以上経過し発症した慢性的な低Na血症患者でCPMが起りやすいため注意を要する。

おわりに

低Na血症でのECFの把握は病態や病因の把握に有用であるが、治療前に病因を確定することは難しい。循環血漿量減少でADH分泌亢進がある心不全患者がSIADH被疑薬を内服している場

合もあるため、推定される多彩な病因への対応が必要となる。急速なNa補正でODSを来たすことを認識していても予想外に血清Na値が上昇

することもあるため、頻回な血清Na値の測定でODSを回避したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Melmed S, et al : The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed, WB Saunders, Philadelphia, 2011, 304-315.
- 2) Mount DB : Sodium and water, Harrison's Principle of Internal Medicine. 19th ed, The McGraw-Hill, New York, 2015, 295-303.
- 3) Adrogue HJ, Madias NE : Hyponatremia. N Engl J Med 342 : 1581-1589, 2000.
- 4) Spasovski G, et al : Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrol Dial Transplant 29 : ii1-39, 2014.
- 5) 大磯ユタカ, 他 : バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断と治療の手引き (平成22年度改訂). 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 平成22年度総括・分担研究報告書. 2011, 158-159.
- 6) Fenske W, et al : Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. J Clin Endocrinol Metab 93 : 2991-2997, 2008.