クモ膜下出血における Na バランス

—症候性脳血管攣縮との関連で—

小笠原邦昭, 木内 博之, 長嶺 義秀
甲州 啓二, 藤原 悟, 溝井 和夫*

Sodium Balance and Symptomatic Vasospasm in Patients with Subarachnoid Hemorrhage

Kuniaki OGASAWARA, M.D., Hiroyuki KINOCHI, M.D., Yoshihide NAGAMINE, M.D.,
Keiji KOSHU, M.D., Satoru FUJIWARA, M.D., and Kazuo MIZOI, M.D.*

*Department of Neurosurgery, Kohnan Hospital, and *Department of Neurosurgery,
Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan*

Summary : Hyponatremia is a common complication after subarachnoid hemorrhage. Although the mechanism of hyponatremia is still controversial, cerebral salt wasting syndrome is currently more favored over the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. To accurately manage body water and electrolytes in the acute stage of subarachnoid hemorrhage, we prospectively studied the relations among the daily sodium balance, serum sodium, central venous pressure, and body weight.

Ten of 30 patients demonstrated hyponatremia (serum sodium <135 mEq/L) during day 7 to 9 after subarachnoid hemorrhage. In these 10 patients hyponatremia was always preceded by a negative sodium balance, a decrease in central venous pressure and a decrease in body weight. Symptomatic vasospasm was coincident with hyponatremia in two patients. In 13 of the 20 patients who did not develop hyponatremia, we found a negative sodium balance; its duration was significantly shorter than with patients with hyponatremia.

These findings indicate that natriuresis develops within the first week after subarachnoid hemorrhage: and when a negative sodium balance due to natriuresis lasts several days, hyponatremia with dehydration develops at the second week. These factors increase the risk of symptomatic vasospasm. We conclude that a greater replacement of water and sodium is required to maintain "normovolemia" within the first week after subarachnoid hemorrhage. This fluid replacement protocol may be helpful for the prevention of vasospasm following subarachnoid hemorrhage.

Key words :

- subarachnoid hemorrhage
- hyponatremia
- sodium balance
- symptomatic vasospasm

はじめに

クモ膜下出血後の低 Na 血症は臨床の場でよく経験される合併症の一つである。この発生機序としては、以前は ADH 分泌異常症候群 (SIADH) が考えられていたが、現在では cerebral salt wasting syndrome の概念を踏まえた Na 利尿による低張性脱水が重要視されている^{3)~7)13)14)}。さらに、この状態下では、症候性脳血管攣縮の発生率が高いことも指摘されている³⁾⁴⁾¹³⁾。今回われわれは、より適切な水・電解質の管理を目的としてクモ膜下出血後急性期の Na バランスに注目し、検討を加えたので報告する。

対象および方法

対象は 1994 年 2 月から 10 月までの期間に当科に入院し、day 2 までに根治術を施行した腎機能の正常な Hunt & Hess Grade 2,3 の連続した SAH 患者 30 例である。年齢は 30~72 歳 (平均 57 歳) で、男女比は 10 対 20 であった。Hunt & Hess grade は 2 が 19 例、3 が 11 例で、Fisher 分類は 2 が 9 例、3 が 21 例であった。

これら 30 例全例において、術直後に鎖骨下より上大静脈に 16F のカテーテルを留置し、中心静脈圧 (以下 CVP) を測定した。さらに、吊り上げ式体重計 (SCALE-TRONIX 2001: SCALE-TRONIX 社製) を用い連日体重測定を行った。術翌日より積極的に経口摂取をすすめ、輸液は基本的には術翌日より 3,000 ml/日とし、術翌々日以降は normovolemia を目標として、CVP (3 回/日の平均値) および前日との体重差を基に Fig. 1 のプロトコルで補液量を増減した。また、膠質浸透圧の維持を目的として術翌日より day 12 まで 20% アルブミン 100 ml/日、day 7 より day 14 まで低分子デキストラン 500 ml/日を投与した。脱水防止のためマンニトール、グリセオールなどの高浸透圧利尿剤は用いず、症候性脳血管攣縮 (以下 SVS) 発生時

はドブタミンによる hyperdynamic therapy を行った。

また術翌日より day 14 まで血清および尿中、さらにドレーンにより排出された髄液中の Na 値を連日測定した。血清 Na 値 135 mEq/L 未満を低 Na 血症と定義し、その出現時には経口あるいは経管で NaCl を 6~12 g/日 (102~204 mEq/日) 投与した。そして、Na in (点滴+経口) - Na out (尿+ドレーン) の計算式で Na バランスを連日算出し、これと血清 Na 値、CVP、体重および SVS の発生の関連性につき検討した。統計学的処理は前日との体重差の検定には paired *t*-test を、その他の 2 群間の検定には unpaired *t*-test を用い、有意水準は 5 % とした。

結 果

1. 血清 Na 値

day 14 までに低 Na 血症を認めたもの (以下低 Na 血症群) は 30 例中 10 例 (33.3%) であった。これら 10 例における低 Na 血症の初発日は day 7~9 (平均 day 8.3) で、持続期間は 1~5 日間 (平均 2.7 日間) であった (Fig. 2)。

2. Na バランス

低 Na 血症群では、10 例全例で経過中 Na バランスが負となった。その出現日は day 3~6 (平均 day 4.3) で、持続期間は 3~5 日間 (平均 3.8 日間) であった (Fig. 3)。また、Na バランスが負となってから低 Na 血症が出現するまでの間隔は 3~6 日 (平均 3.8 日) であった。

一方、経過中一度も低 Na 血症を示さなかった 20 例 (以下正常血清 Na 群) においても、13 例 (65%) で Na バランスは負となった。その出現日は day 3~7 (平均 day 5.0) で、低 Na 血症群と比べ有意差はなかったが、持続期間は 13 例中 11 例が 1 日のみで低 Na 血症群より有意に短かった (Table 1)。

Fig. 1 Protocol of fluid volume replacement based on the daily changes of body weight and central venous pressure (CVP).

Fig. 2 Numbers of patients with hyponatremia after subarachnoid hemorrhage.

Fig. 3 Numbers of patients with negative sodium balance after subarachnoid hemorrhage.

Table 1 Statistical analysis for each parameter between hypo- and normonatremia cases

			Mean $\pm$ SD	<i>p</i> value
Negative Na balance	Date of onset	Hypo. (n=10/10)	day 4.3 $\pm$ 1.1	N.S.
		Normo.	day 5.0 $\pm$ 1.0	
	Duration	Hypo.	3.8 $\pm$ 1.0 days	< 0.001
		Normo.	1.2 $\pm$ 0.6 days	
Low CVP*	Date of onset	Hypo. (n=10/10)	day 4.5 $\pm$ 1.2	N.S.
		Normo. (n=10/20)	day 5.0 $\pm$ 1.2	
	Duration	Hypo.	3.2 $\pm$ 2.5 days	< 0.05
		Normo.	1.3 $\pm$ 0.5 days	

* Central venous pressure < 7 cm H₂O
N.S.: Not statistically significant

Hypo.: Hyponatremia cases
Normo.: Normonatremia cases

3. CVP

低 Na 血症群では、10 例全例で経過中 CVP が異常低値 (7 cmH₂O 未満と定義) を示した。その出現日は day 3 ~ 6 (平均 day 4.5) で、持続期間は 2 ~ 7 日間 (平均 3.2 日間) であった (Fig. 4)。また、CVP が異常低値を示してから低 Na 血症が出現するまでの間隔は 1 ~ 6 日 (平均 3.6 日) であった。さらに、異常 CVP 値の出現日と負 Na バランスの出現日とは 10 例中 8 例で一致していた。

一方、正常血清 Na 群においても、20 例中 10 例 (50%) で CVP は異常低値を示した。その出現日は day 3 ~ 7 (平均 day 5.0) で、低 Na 血症群と比べ有意差はなかったが、持続期間は 1 ~ 3 日間 (平均 1.3 日間) で、低 Na 血症群より有意に短かった (Table 1)。なお、これら 10 例はいずれも CVP が異常低値となると同時に Na バランスも負を示していた。

Fig. 4 Numbers of patients with central venous pressure lower than 7 cmH₂O after subarachnoid hemorrhage.

Fig. 5 Sequential changes of body weight in 10 patients with hyponatremia. #: $p < 0.05$ compared to the previous day. Values are presented as mean $\pm$ standard deviation of the mean.

Fig. 6 Sequential changes of body weight in 20 patients without hyponatremia. #: $p < 0.05$ compared to the previous day. Values are presented as mean $\pm$ standard deviation of the mean.

4. 体 重

Fig. 5 は低 Na 血症群における体重の経時的変化をみたものであるが、day 3 から day 4、day 5、day 6 と経過するにつれ順次有意の体重の低下が認められた。一方、正常血清 Na 群においては、day 13 から 14 にかけて増加が認められた以外は有意の体重変化は認められなかった。しかし、正常血清 Na 群のなかでも、経過中 Na バランスが負を示した群においては、day 5 から 6 にかけて有意の

体重減少が認められた (Fig. 6)。

5. SVS と低 Na 血症

SVS は 2 例 (6.7%) に発症し、その発症日は day 8 および day 9 であった。一方、低 Na 血症も同じく day 8 および day 9 に出現しており、その 3 日前より両者とも異常低値 CVP、1 kg/日以上体重減少を伴う負 Na バランスを示していた。なお、これら 2 例は hyperdynamic ther-

Fig. 7 Sequential changes of plasma volume, sodium balance and serum sodium after subarachnoid hemorrhage.

*: hyper.=hypervolemia, normo.=normovolemia, hypo.=hypovolemia

** : normo.=normonatremia, hypo.=hyponatremia

SVS: symptomatic vasospasm

apyにより症状は消失しており、一過性SVSであった。

考 察

クモ膜下出血後に合併する低Na血症の病態としては、以前はSIADHと考えられ、その治療として水制限が行われた。しかし、こうした症例では低Na血症が改善されないばかりか、逆に著明な脱水状態や低血圧状態となることも少なくなかった¹³⁾。Nelsonらは古典的SIADHの診断基準を満たすクモ膜下出血症例で¹³¹I人血清アルブミンを用い循環血漿量を測定したところ、ほとんどの例で低下していることを報告した⁶⁾。この報告以来、クモ膜下出血後に合併する低Na血症はcerebral salt wasting syndromeの概念を踏まえたNa利尿による低張性脱水ではないかとの考え方に変わりつつある³⁾⁴⁾⁵⁾⁷⁾¹³⁾¹⁴⁾。

本シリーズにおいては、従来の報告と同様1/3の症例でday 7～9に低Na血症が出現した³⁾⁴⁾¹³⁾。これら低Na血症群においては、day 4～5前後にNaバランスが負となると同時にCVPが異常低値となり、この状態が有意の体重減少を伴って3～4日持続した後、低Na血症が出現していた。一方、経過中一度も低Na血症を示さなかった正常血清Na群においても、約2/3の症例で低Na血症群と同じday 5前後に負Naバランス、異常低値CVP、体重減少の出現を見た。しかし、その持続期間はほとんどの症例では1日のみであった。これらの結果より、クモ膜下出

血後1週間以内の急性期にはほとんどの症例でNaを含む体液の急速な喪失が起こっており、この状態が数日間持続した場合、ちょうど発症第2週に脱水を伴う低Na血症が出現するものと考えられる(Fig. 8)。この時期における脱水状態は脳血管攣縮に対する治療という立場からは極めて好ましくない状態であり、事実クモ膜下出血後低Na血症を示した例では、有意に症候性脳血管攣縮の発生率が高いと報告されている³⁾⁴⁾¹³⁾。本シリーズにおいても脳血管攣縮による虚血症状を呈した2例はいずれも脱水を伴う低Na血症をきたしていた。

現在、症候性脳血管攣縮に対する治療として血圧、体液量の種々な調節、いわゆるvolume expansion-hypertension療法が試みられ、ある程度の効果が得られている。しかし、本療法の施行時期および血圧、体液量をいずれに設定するかについては各施設間で異なり、最も効果的な施行方法はいまだに確立されていない。多くの施設では発症1週間以内の急性期にはあまり厳密な輸液管理は行わず、脳血管攣縮による虚血症状が出現してからSwan-Ganz catheterによる循環動態のモニター下に急速なvolume expansionを行っている¹⁾⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾。本療法の恒常性から急速に逸脱させる治療法のため、心不全、肺水腫の合併および脳浮腫の悪化が10～30%の確率で出現すると報告されており¹⁾¹⁰⁾¹¹⁾、実際の患者管理にはかなり苦慮する。また、volume expansionは、一般に症候性脳血管攣縮発生後早

期の不可逆性脳虚血病変の出現する前にすべきで、治療開始の時期が遅れると無効とされている¹⁾¹⁰⁾。さらに、小田らによると、症候性脳血管攣縮例における症状出現時のCVPはほとんどが異常低値を示しており、最大の脳血流を得るとされる体循環動態上の optimal value は hypervolemia であることは少なく normovolemia の範囲内であることが多いと報告している¹⁰⁾。これらの報告と本研究の結果とを考慮すると、従来あまり注目されていなかった発症1週間以内の水・Na喪失期をいかに normovolemia の状態で保持しておくか(言うなれば“prophylactic normovolemia”)がクモ膜下出血における体液管理上最も重要なことと考えられる。

今回のシリーズでは normovolemia を極力保つよう Fig. 1 のプロトコールに基づき 3,000 mℓ/日以上¹⁾の補液を行ったが、それでも発症1週間以内では normovolemia の保持に難渋した。しかし、一方でこれ以上の輸液は手術およびクモ膜下出血そのものの影響による脳浮腫を悪化させる可能性があり、苦慮するところである。森永らは cerebral salt wasting syndrome による低 Na 血症に対し、鉱質コルチコイドである fludrocortisone acetate を投与したところ、尿中 Na 排泄量が有意に減少し、低 Na 血症も改善したと報告している⁵⁾。鉱質コルチコイドは腎尿細管レベルで Na とそれに伴う水の再吸収を促進するとされ⁹⁾、クモ膜下出血後1週間以内の水・Na喪失期に輸液量を増やさず normovolemia を維持できる可能性があり、今後の検討を要する。

今回われわれは、体重の変化を水分出納の指標としたが、本検討で用いた吊り上げ式体重計による体液管理は開心術の術後に応用されており、その有用性がすでに報告されている²⁾¹²⁾。クモ膜下出血術後急性期では発熱が必発し、発汗により大量の水分が喪失される。この発汗による体液の喪失量を把握することは困難であることから、投与した水分量から排出された尿量を引いて求める従来の水分出納の算出方法は、厳重な体液管理を行う際には適さない。一方、前日との体重変化は体内総水分量の変化を示し、体内の水分の過不足を反映すると考えられる。クモ膜下出血の体液管理上重要な循環血漿量を最も正確に知る方法は^{13)I} 人血清アルブミンを用いた測定法であるが⁶⁾¹³⁾¹⁴⁾、ルーチン検査として連日行えるものではなく、実際的ではない。今回われわれが用いた体重の増減が即全循環血漿量の増減を反映するわけではないが、中心静脈圧と併用することにより水分バランスをより適切に評価することが可能と考えられる。

結 論

- 1) クモ膜下出血術後急性期において、より適正な水・電解質の管理を目的として Na バランスに注目し、これと血清 Na 値、中心静脈圧、体重および症候性脳血管攣縮発生の関連性につき検討した。
- 2) クモ膜下出血の発症1週間以内には Na を含む体液の急速な喪失が起こる。この状態が補正されず続くと第2週には脱水を伴う低 Na 血症をきたし、この病態は症候性脳血管攣縮の出現を助長する。従って、発症1週間以内をいかに体液量を維持するかがクモ膜下出血における体液管理上重要なことと考えられる。

文 献

- 1) Kassell NF, Peerless SJ, Durward QJ, *et al*: Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery* **11**: 337-343, 1982
- 2) 岩切 徹, 勝屋弘忠: 呼吸管理の工夫. *人工呼吸* **7**: 43-45, 1990
- 3) 黒川泰任, 上出延治, 本田 修, ほか: クモ膜下出血急性期に経験される低ナトリウム血症の病因. *脳と神経* **44**: 905-911, 1992
- 4) 森永一生, 林 征志, 松本行弘, ほか: くも膜下出血後の低 Na 血症と脳血管攣縮. *脳と神経* **44**: 629-632, 1992
- 5) 森永一生, 林 征志, 松本行弘, ほか: 中枢性低 Na 血症に対する鉱質コルチコイド剤の治療効果. *脳と神経* **46**: 545-548, 1994
- 6) Nelson PB, Seif SM, Maroon JC, *et al*: Hyponatremia in intracranial disease: Perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Neurosurg* **55**: 938-941, 1981
- 7) 小笠原邦昭, 吉本高志: 破裂脳動脈瘤の合併症. *救急医学* **18**: 1537-1539, 1994
- 8) Pritz MB, Giannotta SL, Kindt GW, *et al*: Treatment of patients with neurological deficits associated with cerebral vasospasm by intravascular volume expansion. *Neurosurgery* **3**: 364-368, 1978
- 9) 斎藤寿一: ホルモンと電解質異常; 低 Na 血症を中心に. *臨床水電解質* **7**: 553-561, 1987
- 10) 下田雅美, 小田真理, 日高 充, ほか: 症候性血管攣縮に対する Optimal Hypervolemic 療法. *脳神経外科* **19**: 35-40, 1991
- 11) Shimoda M, Oda S, Tsugane R, *et al*: Intracranial complications of hypervolemic therapy in patients with a delayed ischemic deficit attributed to vasospasm. *J Neurosurg* **78**: 423-429, 1993
- 12) 田尻晃彦, 佐藤俊秀, 岡元和文, ほか: 心臓手術患者における体重測定の意義. *ICU と CCU* **13**: 703-707, 1989
- 13) Wijdicks EFM, Vermeulen M, Hijdra A, *et al*: Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: Is fluid restriction harmful?. *Ann Neurol* **17**: 137-140, 1985
- 14) Wijdicks EFM, Vermeulen M, ten Haaf JA, *et al*: Volume depletion and natriuresis in patients with a ruptured intracranial aneurysm. *Ann Neurol* **18**: 211-216, 1985