

総説

低 Na 血症の病態生理

獨協医科大学越谷病院 内分泌代謝・血液・神経内科

石橋 正太 竹林 晃三 麻生 好正 犬飼 敏彦

要旨 日常診療において低 Na 血症は最も頻回に遭遇する電解質異常である。その治療には、ヒトの体液恒常性維持のメカニズムと、低 Na 血症となる病態の正確な理解が必要不可欠である。本稿では低 Na 血症の概説と、その代表的疾患である SIADH について詳しく述べる。最新の知見を紹介しながら SIADH の鑑別診断にも触れる。

Key Words : 低 Na 血症, 水代謝, ADH (antidiuretic hormone), 浸透圧

1. 低 Na 血症の頻度

中等度の慢性低 Na 血症の有病率は一般人口で 2~4% で、高齢外来通院者では 7~11% に及ぶ^{1,2)}。入院患者では 42% に及ぶとの報告があり²⁾、頻度の高い電解質異常である。

2. 低 Na 血症の症状・合併症

低 Na 血症では脳浮腫による中枢神経症状が出現する。血清 Na 濃度が 125~135 mEq/L 程度の場合、無症状である。110~125 mEq/L 程度では、食欲低下、頭痛、病的反射の出現、傾眠傾向などがみられることがある。105~110 mEq/L 程度では悪心、嘔吐、人格変化、昏迷などが出現し、105 mEq/L 未満の場合は痙攣が起きたり、死亡することもある。また症状出現には血清 Na 濃度の低下速度も関係する³⁾。急性低 Na 血症では横紋筋融解症を来すことがある⁴⁾。これは血漿浸透圧の低下により、筋細胞の容量が変化することや、筋細胞の膜電位が関係していると考えられている。近年、慢性低 Na 血症は骨折のリスクを増加させるとの報告がある⁵⁾。これは中枢神経症状である歩行障害や注意欠陥⁶⁾ による機序、低 Na 血症が骨粗鬆症を引き起こす可能性⁷⁾ などが考えられている。

3. Na 濃度異常の考え方

Na について考える時、細胞外液 Na 量と血清 Na 濃度をしっかり区別する必要がある。細胞外液 Na 量は細胞外液の量を規定する。血清 Na 濃度は細胞外液 Na 量のみならず、水の状態により規定される。Na は細胞外液において最も大きな割合を占める電解質であり、血漿浸透圧を形成する。血漿浸透圧は、ほぼ血清 Na 濃度により形成され、細胞外液量 = 細胞外液の容積を規定している。細胞外液は更にその 3/4 を占める間質液と、1/4 を占める血管内 (循環血漿) に分けられる。間質液が増加した状態が浮腫であり、循環血漿が減少した状態が血管内脱水であり、極端に減少した状態がショックである。細胞外液全体が減少した場合は体液量減少 (volume depletion) という。これらは Na の量や分布の異常と言える。では血清 Na 濃度異常はどのような問題が生じるか。低 Na 血症は高張性や等張性などの例外的な場合を除き、血漿浸透圧が低くなる。その結果、水が細胞内に移動し、細胞内浮腫を生じる。脳細胞についても然りで、脳浮腫となるため問題となる。高 Na 血症は血漿浸透圧が高くなり、細胞内から細胞外 (血管内) に水が移動する。いわゆる脱水 (dehydration) である。低 Na 血症の分類は、様々な方法があるが、ここでは細胞外液量と細胞外液中総 Na 量に着目した分類を示す (表 1)⁸⁾。低 Na 血症と謂えど、必ずしも細胞外液中総 Na 量が減少しているとは限らない点を強調したい。

4. Na 濃度異常の理解が難しい理由

低 Na 血症や高 Na 血症といった Na 濃度異常の理解を難しくしているのは、細胞外液における Na 量の多寡

平成 22 年 9 月 9 日受付, 平成 22 年 10 月 18 日受理
別刷請求先: 石橋正太

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷 2-1-50
獨協医科大学越谷病院 内分泌代謝・血液・神経内科

表1 種々の病態における低Na血症と細胞外液中総Na量との関係

| | 血清Na濃度 | 細胞外液量 | 細胞外液量 | 細胞外液 | 総Na量 |
|-------|--------------------|-------|-------|----------|------|
| 正常 | 140 mEq/L | 12 L | 正常 | 1680 mEq | |
| 低張性脱水 | 低Na血症 120 mEq/L | 10 L | 低下 | 1200 mEq | 著減 |
| SIADH | | 12 L | 正常 | 1440 mEq | 減少 |
| 肝硬変 | | 14 L | 増加 | 1680 mEq | 正常 |
| 心不全 | | 16 L | 著増 | 1920 mEq | 増加 |

文献8) より

表2 低Na血症の分類

1. 偽性：骨髄腫, γ -グロブリンの点滴静注, 著しい脂質異常症
2. 高張性：高血糖, グリセオールやマンニトールの点滴静注
3. 等張性：TUR/TCR時の等張性非電解質性灌流液
4. 低張性：
 - 1) 腎での水利尿障害
 - A. 細胞外液量減少
 - a. 腎臓からのNa喪失（利尿薬, 浸透圧利尿, 副腎不全, CSWS \leftrightarrow RSWS, 腎後性腎不全の利尿期, 運動誘発性低Na血症, hyponatremic-hypertensive syndrome など）
 - b. 腎臓以外からのNa喪失（下痢, 嘔吐, 失血, third space への体液移動）
 - B. 細胞外液量増加
 - a. 心不全 b. 肝硬変 c. ネフローゼ d. 腎不全 e. 妊娠
 - C. 細胞外液量ほぼ不変
 - a. サイアザイド b. 甲状腺機能低下症 c. 副腎不全 d. SIADH (NSIAD 含む)
 - e. MRHE f. 下垂体前葉機能低下症 g. 電解質摂取不足 (beer potomania, tea-and toast diet)
 - 2) 水分過剰摂取（細胞外液量ほぼ不変）
 - A. 多飲症, デスマプレシンやオキシトシン投与, スポーツドリンク（運動誘発性低Na血症）やミルクによる水中毒
 - B. 低張液の過剰輸液
 - 3) 細胞内低浸透圧
 - A. 体内K欠乏

※TUR：transurethral resection, TCR：transcervical resection, CSWS：cerebral salt wasting syndrome, RSWS：renal salt wasting syndrome, SIADH：syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, NSIAD：nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis, MRHE：mineralocorticoid-responsive hyponatremia of the elderly

文献9) より改変

に加え、水の代謝や血漿浸透圧について考えなくてはならないからである。他の電解質異常、例えばKやCa, P, Mgなどについて考える場合は、血漿浸透圧についてあまり意識しない。なぜならこれらの電解質は細胞内や骨に圧倒的に多く存在し、細胞外・血清にはわずかしが存在せず、血管内の水の増減や血漿浸透圧の変化が生じて、細胞内または骨と血清との間で電解質の移動が生じ、その影響は緩衝される。ところが、Naは細胞内にはわずかしが存在せず、血管内の水の増減を緩衝できない。そのため水の影響をまともに受ける。また血漿浸透圧は血清NaやK、血糖や血中尿素窒素で決まるが、血清Naが最も大きな影響を及ぼしており、血清Naが血漿浸透圧を形成していると言っても過言ではない。そのため、Naについて考える際、血漿浸透圧とは切り離せない。

Naの代謝調節は主に腎臓で行われ、レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系、Na利尿ペプチド系などを介する。水代謝調節は、口渴中枢を介した飲水行動や、下垂体後葉から分泌されるADHが腎集合管に作用することにより行われる。

5. 低Na血症の分類 (表2)⁹⁾

偽性低Na血症を除外した真の低Na血症は、血漿浸透圧により大まかに高張性、等張性、低張性の3種類に分けられる。高張性および等張性の頻度は少なく、どちらかと言えば例外的事項であるが、病態生理上大切なので、本稿で触れる。日常診療で主に低Na血症というと低張性のことを意味することが多い。臨床的に最も頻度が高いものは細胞外液量が増加するタイプのもので、

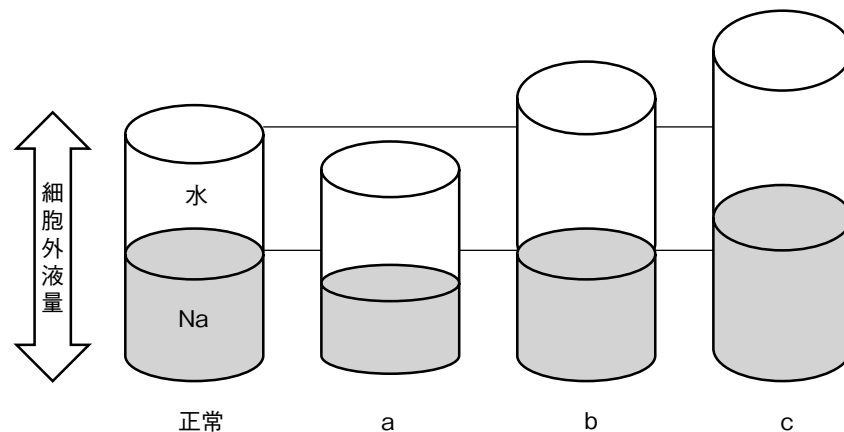


図1 体液量と Na 含量からみた低 Na 血症の病型

- a: 細胞外液量減少型
 b: 細胞外液量ほぼ不変型, 水分過剰摂取型, 細胞内低浸透圧型
 c: 細胞外液量増加型

文献 13) より改変

浮腫を伴う。細胞外液量がほぼ不変のタイプは鑑別が難しい。また beer potomania として電解質摂取不足によるものも水利尿障害に含まれる。

6. 偽性低 Na 血症

多発性骨髄腫などで γ -グロブリンが増加する場合や、著しい脂質異常症の場合、蛋白または脂質が分析用に採取した血漿中で容積を占めるので、見かけ上、低 Na 血症となる。各種疾患で免疫グロブリン静注療法を行った場合にも起きうる¹⁰⁾。これらの状態では、Na が水で薄まるわけではないので、真の低 Na 血症ではなく、偽性低 Na 血症と呼ぶ。

7. 高張性低 Na 血症

通常血清 Na 濃度が低くなれば、血漿浸透圧も低くなる。しかし高血糖の状態や、グリセオールやマンニトールといった細胞膜を通過し難い高張液を投与した場合、高張性低 Na 血症となる。こうした状態では、水が細胞内から血管内に移動することにより Na が希釈される。血糖が 400 mg/dL 未満の場合、血糖が 100 mg/dL 増加すると血清 Na 濃度が 1.6 mEq/L 減少する¹¹⁾。血糖が 400 mg/dL 以上の場合、血糖が 100 mg/dL 増加すると血清 Na 濃度が 2.4 mEq/L 程度減少する¹²⁾。

8. 等張性低 Na 血症

泌尿器科や婦人科の鏡視下手術施行時に、等張に近い非電解質性灌流液を用いた場合、これが体内に吸収されることにより、血液が希釈され、低 Na 血症を引き起こすことがある。

9. 低張性低 Na 血症

低張性低 Na 血症は大きく分けて腎での水利尿障害、水分過剰摂取、細胞内低浸透圧の三つの病型に分けられる(表2)。このうち腎での水利尿障害は更に、細胞外液量により、減少するタイプ、増加するタイプ、ほぼ不変のタイプに分けられる(図1)¹³⁾。ここで強調したいのは腎での水利尿障害の病型のもは、Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis (NSIAD) のような例外を除き、全て ADH が亢進している点である。細胞外液量が減少するタイプは勿論、ほぼ不変のタイプでも SIADH を除いて細胞外液は若干ではあるが減少する。また細胞外液量が増加するタイプでも心不全、肝硬変、ネフローゼでは有効循環血漿量は低下している。そのため ADH 分泌が刺激される。恒常状態では有効循環血漿量の変化は圧受容器から迷走神経求心路を介して、延髄の孤束核に入力後、視床下部の視索上核・室傍核の ADH 産生細胞に伝達される。この系は恒常的に ADH 分泌を抑制しているが、有効循環血漿量が低下すると、この抑制が解除され ADH 分泌が亢進する(図2)¹³⁾。

10. SIADH

低 Na 血症におけるバソプレシン分泌過剰症 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: SIADH) の占める割合は現在のところ不明であるが、入院中に発生する低 Na 血症の原因では最も多いとの報告がある¹⁴⁾。

血清 Na 135 mEq/L 未満、血漿浸透圧 280 mOsm/kg 未満、血漿バソプレシン値が測定感度以上、尿浸透圧

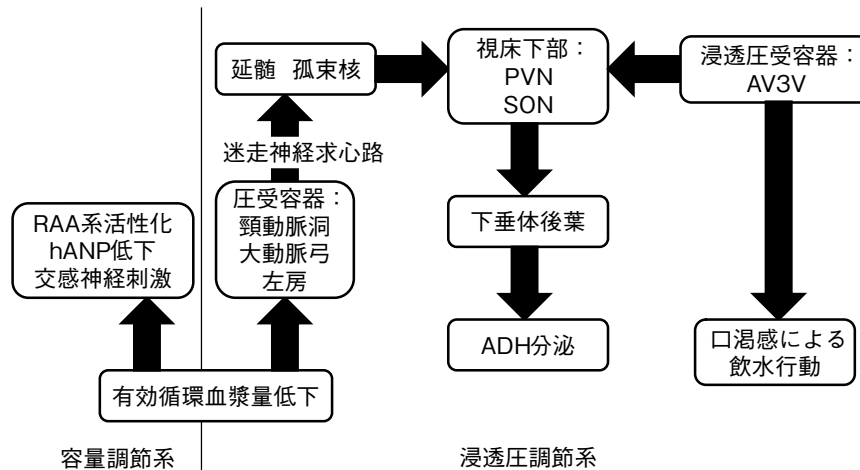


図2 浸透圧調節系および容量調節系

※ RAA : renin-angiotensin-aldosterone, hANP : human atrial natriuretic peptide
 PVN : paraventricular nucleus, SON : supraoptic nucleus
 AV3V : the anteroventral portion of the third ventricle, ADH : antidiuretic hormone
 文献 13) より改変

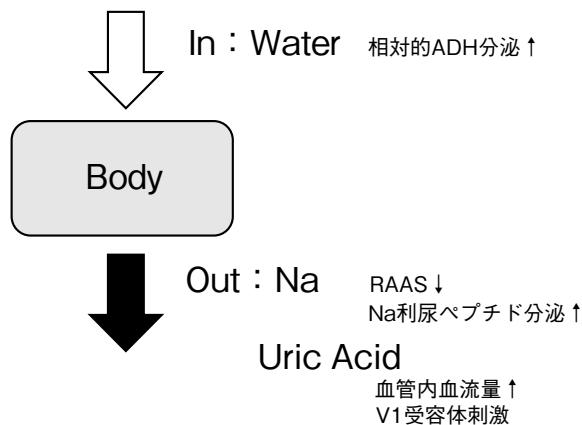


図3 SIADHの病態イメージ

※ RAAS : renin-angiotensin-aldosterone system

300 mOsm/kg 以上, 尿中 Na 20 mEq/L 以上, 血清 Cre 1.2 mg/dL 以下, 早朝空腹時の血清コルチゾール 6 μ g/dL 以上のいずれも満たさかつ, 脱水の所見を認めない場合, SIADH 確実例と診断される¹⁵⁾. 参考所見として血漿レニン活性 5 ng/mL/hr 以下であることが多い, 血清尿酸値 5 mg/dL 以下であることが多い.

SIADH を一言で表現すると「必要以上に腎臓で水が再吸収され, 代わりに Na が出ていく疾患」である (図 3). 前半部分の水の部分については良く知られているが, 後半の Na の部分については意外と認識されていないことが多い. 医学的に言う「水利尿不全が二次性に Na 利尿を来す疾患」と言える. 細胞外液量は不変と表現されることが多いが, 正確には微増している. この点を理解しないと後述する Na 利尿の機序を理解できない.

浮腫を来す程度まで増加しないのは, ADH の escape 現象のためである. これは腎集合管細胞において, 水チャネルであるアクアポリン-2 (AQP-2) の発現が減弱するためと考えられている¹⁶⁾. Na 利尿は亢進するが, これは循環血漿量がわずかではあるが増えることに対し, レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の抑制や Na 利尿ペプチドの分泌亢進などの代償機序が働くためと考えられている^{17,18)}. また血清尿酸値は低値となる. これは希釈によるものと誤解されることが多いが, 尿酸クリアランスの亢進による. 機序としては血管内血流量の増大とバソプレシン V1 受容体の刺激¹⁹⁾, また慢性的な低 Na 血症の結果であると考えられている²⁰⁾. SIADH における低 Na 血症が治療にて改善されれば, 尿酸クリアランスは正常に戻る. 参考までに細胞外液が増加するタイプの低 Na 血症において血清尿酸値は正常～高値となる²¹⁾.

本邦では SIADH は原疾患により 4 つの病型に分けられる. 中枢神経系疾患, 肺疾患, ADH 異所性産生腫瘍, そして薬剤によるものである¹⁵⁾. 一方, 欧米では SIADH は以下の 4 つのサブタイプに分類される. type A は血漿浸透圧と関係なく, ADH 分泌が亢進しており, 本邦の ADH 異所性産生腫瘍に相当するものと考えられる. SIADH の 30% を占める. type B は下垂体茎からの緩徐でかつ持続的な ADH な漏出によるもので, 血漿浸透圧とは無関係である. このタイプも 30% を占める. type C は血漿浸透圧が低い状態に設定された, いわゆる reset osmostat であり, 普段は血漿 ADH や尿浸透圧が抑制されているが, 高張液の点滴静注で ADH が不適

切に分泌される。このタイプも 30% を占める。本邦では reset osmostat という用語はあまり用いられない。残りの 10% は ADH の分泌に関する明らかな浸透圧調節異常が不明である type D である²²⁾。近年、先天的に X 染色体上の V2 受容体遺伝子のミスセンス変異により V2 受容体の機能亢進が低 Na 血症を来す NSIAD という疾患が報告された²³⁾。これは SIADH の Type D に含まれる。

SIADH の治療の基本は水分制限である。しかし血清 Na 濃度が著しく低く、中枢神経症状がある場合は高張食塩水を点滴投与する。高張食塩水の点滴投与にフロセミドを併用する方法もある。血清 Na 濃度が 125 mEq/L 以上に上昇したら、1 日 15~20 mL/kg の水分摂取に制限する。デメクロサイクリンを経口投与する方法もあるが、保険適応外である。特に高齢者で他の治療法にて効果を得られない場合には、血圧に注意しながら、フルドロコルチゾンを経口投与する方法もあるが、保険適応外である。異所性 ADH 産生腫瘍によるもので、他の治療法にて効果を得られない場合には、バソプレシン V2 受容体拮抗薬であるモザバプタンを経口投与する方法がある。

注意したいのは生理食塩水を点滴している場合である。SIADH は前述のように Na 利尿を来している。そのため尿浸透圧が生理食塩水の浸透圧である 300 mOsm/L 以上ある場合は、生理食塩水を点滴することにより、低 Na 血症が増悪していることになる。こうした場合は高張液の投与が必要となる²⁴⁾。

11. SIADH の鑑別診断

SIADH 鑑別診断として、中枢性塩類喪失症候群 (cerebral salt wasting syndrome : CSWS) や高齢者鉍質コルチコイド反応性低 Na 血症 (mineralocorticoid-responsive hyponatremia of the elderly : MRHE) がある。

CSWS は 1950 年に Peters らが初めて報告したが²⁵⁾、1957 年に Schwartz ら²⁶⁾ が SIADH を提唱した以降、SIADH の一部と考えられたり、もしくは存在しないと考えられるようになった²⁷⁾。しかし近年、CSWS の本態は腎尿細管からの Na 喪失であり、renal salt wasting syndrome (RSWS) と考えられるようになってきた²⁸⁾。また中枢神経疾患に罹患していなくとも RSWS を発症した症例が報告され、中枢神経疾患の有無は重視されなくなった²⁹⁾。機序としては、腎への遠心性交感神経刺激の障害、Na 利尿ペプチドによる近位尿細管での Na 再吸収障害が考えられている³⁰⁾。腎への遠心性交感神経刺激の障害はレニンおよびアルドステロン濃度を減少させる³⁰⁾。細胞外液量は減少する。Na のみならず尿酸、リン

酸の再吸収も障害される。尿酸排泄率は SIADH でも上昇するが、Na が正常化すると尿酸排泄率も正常化する。RSWS では Na が正常化しても尿酸排泄率は高値であり、10% 以上が持続する³⁰⁾。リン酸排泄率は SIADH で正常なのに対し、RSWS では高値で 20% 以上となり²⁹⁾、鑑別点となる。治療は Na の経静脈投与、Na やフルドロコルチゾンの経口投与である。SIADH の治療である水分制限は病態を悪化させるため鑑別を要する。

MRHE は本邦の Ishikawa ら³¹⁾ が提唱した概念で、細胞外液量はほぼ不変型の範疇に含まれるものの、正確には数% の細胞外液量減少を伴うとされている。MRHE の機序としては①加齢による腎遠位尿細管におけるアルドステロン反応性の減弱。②Na 摂取の低下。③レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の賦活が不十分。④体液量減少に伴う ADH 分泌増加 (図 2)。等が考えられている³²⁾。石川は従来 CSWS とされていたものの中に MRHE が埋もれていたと述べている³²⁾。CSWS は細胞外液量減少であるのに対し、MRHE のそれは軽度の減少である (表 2)。MRHE は、前述の如く、病態に遠位尿細管が関与していると推測されているものの証明はされていない。MRHE は CSWS の軽度のものを捉えている可能性が否定できない。また Ishikawa らの報告³¹⁾ では MRHE 患者群では血中コルチゾール値が、SIADH 患者群 (518 ± 71.7 nmol/L) と比較して有意に低下している (309 ± 41.4 nmol/L) こと、また有意差ははっきりしないものの、MRHE 群では ACTH 値が高い傾向がある (7.0 ± 0.9 vs 5.1 ± 1.5) ことより潜在的な副腎不全の可能性が否定できないとの指摘もある⁹⁾。また② Na 摂取の低下。については後述する tea-and-toast diet の病態とも考えられる。今後、症例の蓄積により病態の解明が待たれる。

12. tea-and-toast diet

ビールの多飲や、塩類や蛋白の経口摂取量が少ないことにより重篤な低 Na 血症を来することがあり、こうした病態をあるいは Beer potomania と呼ぶ。低張尿であり、尿 Na 濃度は 10 mEq/L 未満となる。NaCl の静注に良好に反応する。腎の生成しうる希釈尿には限界があり、50 mOsm/kg 以下の希釈尿は生成できない。この尿浸透圧を形成する尿の溶質は、摂取した Na、K、Cl などの電解質や蛋白質であるが、この経口摂取量が少ないため、水 (すなわち低張であるビール) の排泄障害を来すため、tea-and-toast diet を来す³³⁾。

13. 体内 K 欠乏による低 Na 血症

細胞外液が循環の維持を司るのに対して、細胞内液は

細胞サイズの維持を司る。細胞内液ではKがそのほとんどを占める。Kは細胞内液の浸透圧を維持しており、欠乏すると細胞内液の浸透圧が低下し、細胞内の水が細胞外液に移動する³⁴⁾。そして細胞外液のNaが希釈され低Na血症となる。このタイプの低Na血症は意外と知られていない。低Na血症の治療を考える際にはK欠乏があれば、その是正も重要である。

12. おわりに

低Na血症の概説と、臨床的に重要な位置にあるSIADHについて解説した。日常臨床において低Na血症に遭遇した場合、病態に基づき適切な鑑別を行い治療法を決定する必要がある。時間経過に従い、選択した治療に対しどのように反応するか観察し、適宜、診断や治療を変更する柔軟性も必要である。

文 献

- 1) Miller M, Hecker MS, Friedlander DA, et al : Apparent idiopathic hyponatremia in an ambulatory geriatric population. *J Am Geriatr Soc* **44** : 404-408, 1996.
- 2) Hawkins RC : Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta* **337** : 169-172, 2003.
- 3) 土井 賢, 平田結喜緒 : 低ナトリウム血症. 内分泌代謝専門医ガイドブック改訂第2版. 診断と治療社, 東京, pp6-9, 2009.
- 4) Trimarchi H, Gonzalez J, Olivero J : Hyponatremia-associated rhabdomyolysis. *Nephron* **82** : 274-277, 1999.
- 5) Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, et al : Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM* **101** : 583-588, 2008.
- 6) Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, et al : Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* **119** : 71-78, 2006.
- 7) Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, et al : Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* **25** : 554-563, 2010.
- 8) 柴垣有吾 : 水・ナトリウム代謝異常. *medicina* **47** : 930-935, 2010.
- 9) 今井裕一 : 低浸透圧性低ナトリウム血症の原因は？ 輸液ができる、好きになる. 羊土社, 東京, pp60, 2010.
- 10) Lawn N, Wiidicks EF, Burritt MF : Intravenous immune globulin and pseudohyponatremia. *N Engl J Med* **339** : 632, 1998.
- 11) Katz MA : Hyperglycemia-induced hyponatremia : Calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med* **289** : 843-844, 1973.
- 12) Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ : Hyponatremia : evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* **106** : 399-403, 1999.
- 13) 石川三衛 : 低ナトリウム血症. *ホルモンと臨床* **54** : 431-435, 2006.
- 14) Hannon MJ, Thompson CJ : The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone : prevalence, causes and consequences. *Eur J Endocrinol* **162** : s5-12, 2010.
- 15) 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 平成21年度 総括・分担研究報告書, 2010.
- 16) Ishikawa SE, Satto T, Kasono K, et al : Pathophysiological role of aquaporin-2 in impaired water excretion. *Prog Brain Res* **170** : 581-588, 2008.
- 17) Leaf A, Bartter FC, Santos RF, et al : Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by Pitressin is a function of water retention. *J Clin Invest* **23** : 868-878, 1953.
- 18) Cogan E, Debieve MF, Pepersack T, et al : Natriuresis and atrial natriuretic factor secretion during inappropriate antidiuresis. *Am J Med* **84** : 409-418, 1988.
- 19) Decaux G, Namias B, Gulbis B, et al : Evidence in hyponatremia related to inappropriate secretion of ADH that V1 receptor stimulation contributes to the increase in renal uric acid clearance. *J Am Soc Nephrol* **7** : 805-810, 1996.
- 20) Decaux G, Prospert F, Soupart A, et al : Evidence that chronicity of hyponatremia contributes to the high urate clearance observed in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Am J Kidney Dis* **36** : 745-751, 2000.
- 21) Decaux G, Musch W : Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin J Am Soc Nephrol* **3** : 1175-1184, 2008.
- 22) Robertson GL : Antidiuretic hormone : normal and disordered function. *Endocrinol Metab Clin North Am* **30** : 671-694, 2001.
- 23) Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, et al : Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *N Engl J Med* **352** : 1150-1156, 2005.
- 24) Steele A, Gowrishankar M, Abrahamson S, et al : Post-operative hyponatremia despite near-isotonic saline

- infusion : a phenomenon of desalination. *Ann Intern Med* **126** : 20-25, 1997.
- 25) Peters JP, Welt LG, Sims EA, et al : A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physicians* **63** : 57-64, 1950.
- 26) Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, et al : A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* **23** : 529-542, 1957.
- 27) Maesaka JK, Gupta S, Fishbane S : Cerebral salt-wasting syndrome : does it exist? *Nephron* **82** : 100-109, 1999.
- 28) Maesaka JK, Imbriano LJ, Ali NM, et al : Is it cerebral or renal salt wasting? *Kidney Int* **76** : 934-938, 2009.
- 29) Bitew S, Imbriano L, Miyawaki N, et al : More on renal salt wasting without cerebral disease : response to saline infusion. *Clin J Am Soc Nephrol* **4** : 309-315, 2009.
- 30) Momi J, Tang CM, Abcar AC, et al : Hyponatremia-what is cerebral salt wasting? *Perm J* **14** : 62-65, 2010.
- 31) Ishikawa S, Saito T, Fukagawa A, et al : Close association of urinary excretion of aquaporin-2 with appropriate and inappropriate vasopressin-dependent antidiuresis in hyponatremia in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **86** : 1665-1671, 2001.
- 32) 石川三衛 : 鉍質コルチコイド反応性低ナトリウム血症 (MRHE). *medicina* **40** : 1918-1919, 2003.
- 33) Fenves AZ, Thomas S, Knochel JP : Beer potomania : two cases and review of the literature. *Clin Nephrol* **45** : 61-64, 1996.
- 34) Nguven MK, Kurtz I : Role of potassium in hypokalemia-induced hyponatremia : lessons learned from the Edelman equation. *Clin Exp Nephrol* **8** : 98-102, 2004.

Pathophysiology of Hyponatremia

Shota Ishibashi, Kohzo Takebayashi, Yoshimasa Aso and Toshihiko Inukai

Department of Internal Medicine, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital

Hyponatremia is a most common electrolyte abnormality in routine practice. It is extremely necessary to understand both the mechanism of maintaining fluid homeostasis of human body and the true pathophysiology of hyponatremia. If you meet a male patient who needs fluid management, you must choose appropriate fluid content or he might cause

iatrogenic hyponatremia, even though he is not a patient with hyponatremia. We tried to summarize hyponatremia and SIADH as a review in this manuscript.

Key Words : hyponatremia, water metabolism, ADH (antidiuretic hormone), osmolality