

小児科外来患者における発熱と血清 Na の関係

草刈 章¹⁾ 西村 龍夫²⁾

1)くさかり小児科/埼玉県所沢市

2)にしむら小児科/大阪府柏原市

・要旨・

【目的】 発熱患者は不感蒸泄の増加で脱水症になりやすいと信じられているが、この場合、高張性脱水症、すなわち高 Na 血症になると予想される。そこで小児科外来の発熱患者を対象に、体温と血清 Na 値の関係について後方視的に検討した。

【対象と方法】 2010 年の 1 年間にくさかり小児科を受診し、診断または病状把握のために血清電解質を検査した 0 歳から 13 歳の 57 例の患者を対象とした。診療録から抽出したデータを用い、血清 Na を目的変数とし、年齢、性別、診断名、検査日病日、検査当日の体温、嘔吐・下痢の回数を説明変数とし、重回帰分析を行った。診断名は疑い例も含めてマイコプラズマ肺炎：14 例、肺炎：13 例、急性胃腸炎：8 例、菌血症：6 例、おたふくかぜ：6 例、他 10 例であった。

【結果】 血清 Na の平均値は 136.4 mEq/l であり、135 mEq/l 以下の低 Na 血症は 20 例、35% に認められた。血清 Na と当日体温は負の相関を示した（相関係数 $R = -0.37$, $p < 0.01$ ）。その他の因子は血清 Na に関係しなかった。

【考察と結論】 入院患者の研究では、発熱患者は SIADH による低 Na 血症の傾向をしめすと報告されている。本調査では外来患者において、高熱児ほど低 Na 血症を起こしやすいことが示された。この病態として ADH 分泌増加が一因と考察した。発熱児への水分摂取の指導は、この点を十分に留意して行うべきと思われた。

Key Words : 発熱, 小児科外来, 低ナトリウム血症, 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)

はじめに

「発熱している子どもは脱水症になりやすいため、水分を多めに与える必要がある」とは、医療者も、また一般の人もおそらくもっとも根強く信じている医療常識の一つと思われる^{1,2)}。この考え方の根拠には、不感蒸泄という現象がある。すなわち、気道

や皮膚から約 12~15 ml/kg/day の水分が蒸発によって間断なく失われており、喪失量は体温が 1℃ 上がるごとに 10~15% 増えるとされている³⁾。体温の上昇に伴い不感蒸泄量が増加すれば、体液は濃縮され高張性脱水症となるはずであるが、実際には肺炎⁴⁾ や熱性痙攣⁵⁾、細菌性髄膜炎⁶⁾、尿路感染症⁷⁾、川崎病⁸⁾ などの急性熱性疾患において、しばしば低

Original Article : Relationship between Fever and Serum Sodium Level in Patients in Pediatric Clinic

Akira Kusakari, et al

著者連絡先：草刈 章（くさかり小児科）

〒 359-0021 埼玉県所沢市東所沢 1-3-13

受付日：2013 年 9 月 24 日 受理日：2014 年 6 月 12 日

Na血症が問題になると報告されている。その発症機序としては、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone : 以下, SIADH) が起きるためと説明されている。これまでの報告はいずれも入院を必要とする重症患者の報告であり, 外来患者の報告はない。そこで, 当院の外来を受診した患者を対象に, 発熱と血清 Na の関係について後方視的に検討することにした。

対象

2010年の1年間において, くさかり小児科で血清電解質を検査した生後3か月から15歳までの患者で, 神経系, 泌尿器, 循環器, 内分泌などの基礎疾患を有していない児で, 診断と病状把握のために血清電解質を含む血液検査した患者を対象とした。対象例の中で, 体温, 嘔吐・下痢の回数の記載が欠落していた28例は除外した。

対象は57例となった。年齢は0~13歳に分布し, 平均は 4.61 ± 3.58 歳 (mean \pm SD) で, 6歳未満が36例 (63%) を占めた。男女比は34:23, 診断名は疑い例も含めてマイコプラズマ肺炎:14例, 肺炎:13例, 急性胃腸炎:8例, 菌血症:6例, おたふくかぜ:6例, 他10例であった (表1)。

方法

血液は静脈から翼状針で採血し, 電解質検査は検査センターに依頼し, イオン電極法で測定した。診療録の記載から血清 Na, 年齢, 性別, 診断名, 発症日 (37.5°C以上の発熱が確認された日) を1病日とした病日, 検査当日の体温, 嘔吐・下痢の回数をデータシート (Microsoft Excel: mac 2011) に入力し統計学的に解析した。血清 Na と各因子との関連

表1 疾患名、男女比、年齢構成、症例数

疾患名 (疑いも含む)	性別		年齢階級 (歳)					計
	男	女	0~<3	3~<6	6~<9	9~<12	12≤	
マイコプラズマ肺炎	5	9	1	5	3	4	1	14
肺炎	7	6	9	1		2	1	13
急性胃腸炎	6	2	4		3	1		8
おたふくかぜ	3	3	1	2	3			6
菌血症	6	0	5	1				6
急性リンパ節炎	1	2		2	1			3
感冒	2	0		1	1			2
伝染性単核症	2	0		2				2
不明熱	2	0	1	1				2
自家中毒症	0	1			1			1
合計	34	23	21	15	12	7	2	57

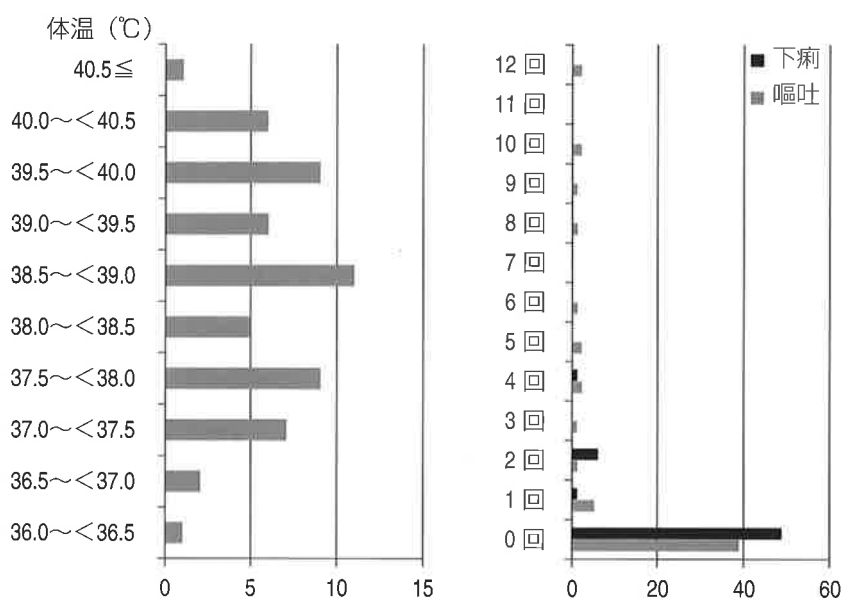


図1 対象患者の当日体温と嘔吐・下痢の回数のヒストグラム

には重回帰分析を用い, 関連因子との間の単相関係数を算定した。統計ソフトはStatFlexバージョン6.0を使用した。

結果

図1に, 対象患者の当日体温, 嘔吐・下痢の回数のヒストグラムを示す。検査した病日は 3.9 ± 2.37 日 (mean \pm SD), 47例 (82%) は37.5°C以上の発熱を有し, 22例 (39%) が39.0°C以上の当日体温を示し, 全例の平均値は 39.0 ± 0.85 °C (mean \pm SD) であった。嘔吐は18例 (32%) に認められ, もっとも多かったのは12回で2例であった。下痢は8例 (14%) の患者に認められ, もっとも多かったのは2回, 6例であった。

重回帰分析では当日体温のみが有意に血清 Na 値

表2 血清 Na を目的変数とした多変量解析；回帰係数とその有意性 (有効データ数：58)

次数	変数名	β	SE(β)	std β	t 値	df	p
0		170.484	13.6851				
1	年齢	0.02064	0.10280	0.0325	0.20072	50	0.84173
2	女	-0.0269	0.71337	-0.0361	0.03766	50	0.97011
3	病日	-0.1105	0.17112	-0.0912	0.64552	50	0.52154
4	当日体温	-0.8695	0.35081	-0.3416	2.47865	50	0.01661
5	嘔吐	-0.0968	0.12242	-0.1718	0.79106	50	0.43265
6	下痢	-0.3235	0.47540	-0.0725	0.68051	50	0.49932

<回帰の適合度指標>

重相関係数 $R=0.41540$ [F=1.73781 (df1=6, df2=50) $p=0.13162$]

決定係数調整後=0.07326

赤池の情報量規準 AIC=273.58376

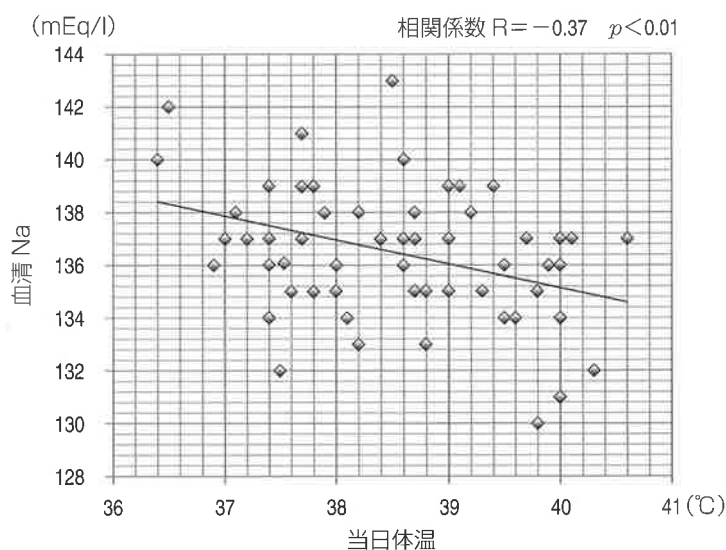


図2 当日体温と血清 Na の散布図

に関連していた (表2)。図2に、血清 Na 値と当日体温の散布図を示す。血清 Na 値と当日体温の間に相関係数 $R=-0.37$ ($p<0.01$) と負の相関を認めた。

考 察

本調査の結果では、発熱している小児では体温が上がれば上がるほど血清 Na 値は下がることが示された。これは先述の医療常識に反し、発熱児においては水分の喪失による高張性脱水症ではなく、むしろ低 Na 血症に留意すべきことを示唆している。低 Na 血症はさまざまな原因で起こることが知られているが、循環器、泌尿器、内分泌などの基礎疾患のない小児に起こった場合、その原因は嘔吐・下痢による塩類の喪失、もしくは SIADH であるとされて

いる⁹⁾。今回の調査では嘔吐・下痢の回数と血清 Na 値の間に関連はなく、当日体温だけが有意に関連していた。

発熱が低 Na 血症をもたらすことは多くの論文で報告されている。Kiviranta ら¹⁰⁾は、発熱と無熱の患者についてけいれんの有無で血清、および脳脊髄液の Na 濃度と浸透圧を比較検討した。発熱は血清 Na を低くする重要な要因であり、体温が高くなればなるほど脳脊髄液の浸透圧は低くなる、すなわち体液は希釈されると報告した。Hasegawa ら¹¹⁾は、2001 年から 5 年間に入院した 5,203 人の 17% に 135 mEq/l 以下の低 Na 血症が認められ、無熱の患者では 2.2% だったのに対し発熱患者では 25.8% と有意に高頻度であり、134 mEq/l 以下の低 Na 血症 73 人については arginine vasopressine (ADH) の高値が認められ、その 30% は SIADH の診断基準を満たしたと報告した。Sharples ら¹²⁾は、10 人の髄膜炎患者を含む発熱児 37 人と 27 人の無熱の小児の血清 Na と血漿 ADH を比較し、前者の 74% が 135 mEq/l 未満の低 Na だったのに対し、後者は 8% だけであり、血漿 ADH の濃度の平均も、前者は 2.92 pmol/l に対し後者は 1.67 pmol/l と

明らかに高かったと報告した。これらの研究はすべて入院患者を対象としたものだが、発熱が ADH の分泌亢進を起し低 Na 血症をもたらすことを強く示唆している。自験例では ADH の測定を行っていないが、外来患者においても同様に、発熱時に ADH の分泌が増加している可能性が高いと思われる。

発熱、すなわち体温の上昇がどのような機序で ADH 分泌亢進を起すかについては、その解明が進んでいる。Swart ら¹³⁾は、急性炎症疾患で中心的な役割を果たすサイトカインの一つ、interleukin-6 (IL-6) が脳弓下器官や終板器官にある受容器を刺激し、視索上核や室傍核に局在するニューロンからのバゾプレシンの分泌を促し、低 Na 血症を起すことと論証している。Sharif-Naeini ら¹⁴⁾は、ラットの視

索上核にあるバゾプレシン分泌ニューロンについて灌流装置を用いて温度変化に対する活動電位を調べると、温度の上昇に対してほぼ直線的に活動電位の放射が増加することを確認した。すなわち、血液の浸透圧の変化や IL-6 の刺激の関与なしに、体温上昇だけで ADH の分泌が増加することを実証した。

一般に、SIADH は入院加療を必要とする悪性腫瘍や呼吸器疾患、中枢神経系疾患、また薬剤の副作用など比較的重症患者に起こる特殊な病態と認識されている¹⁵⁾。しかし、血液中の IL-6 の増加や体温の上昇によって ADH 分泌が増加するとなると、小児科外来を受診するさまざまな発熱性疾患においても、普通に発現するありふれた病態ということになる。今回の調査結果はこれを裏付けるものであり、医療者はこのことをよく理解して、発熱患者に対する水分摂取の指導を行う必要があると思われる。一般には外来患者では、大量の嘔吐・下痢をとまっていなければ低 Na 血症の程度はひどくなく、特別な治療は必要ない。発熱児の保護者に対し「できるだけ水分を多めに与えるように」という指導は正しくなく、「無理に与える必要はないですよ。欲しがらる程度に与えるだけでいいですよ。」という指導が適切と思われる。

結 論

今回の調査では、外来患者においても高熱児ほど低 Na 血症を起こしやすいことが示された。この病態として ADH 分泌増加が一因と考察した。発熱児への水分摂取の指導は、この点を十分に留意して行うべきと思われた。

文 献

- 1) 原田佳明. 小児のかぜ症候群. 今日の治療指針, 医学書院, 2014 : 1236-1237
- 2) 西野郁子. 発熱時のホームケア. 総合小児医療カンパニア「プライマリ・ケアの感染症—身近な疑問に答える Q&A」. 中山書店, 2013 : 211
- 3) 小椋雅夫, 他. 不感蒸泄・代謝水. 小児科学レクチャー「小児の酸塩基平衡」, 2011 : 1(1) : 20-24
- 4) Don M, et al. Hyponatremia in pediatric community-acquired pneumonia. *Pediatr Nephrol* 2008 Dec ; 23(12) : 2247-2253. PMID : 18607640
- 5) Hugen CA, et al. Serum sodium levels and probability of recurrent febrile convulsions. *Eur J Pediatr* 1995 May ; 154 (5) : 403-405. PMID : 7641776
- 6) Shann F, et al. Hyponatremia associated with pneumonia or bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 1985 October ; 60(10) : 963-966
- 7) Park SJ, et al. Hyponatremia may reflect severe inflammation in children with febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2012 ; 27(12) : 2261-2267
- 8) Watanabe T, et al. Hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatr Nephrol* 2006 Jun ; 21(6) : 778-781
- 9) Moritz ML. Disorder of Water Metabolism in Children : Hyponatremia and Hypernatremia. *Pediatrics in Review* 2002 ; 23(11) : 371-380
- 10) Kiviranta T, et al. Osmolality and electrolytes in cerebrospinal fluid and serum of febrile children with and without seizures. *Eur J Pediatr* 1996 Feb ; 155(2) : 120-125. PMID : 8775227
- 11) Hasegawa H, et al. Hyponatremia due to an excess of arginine vasopressin is common in children with febrile disease. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 507-511. PMID : 19048300
- 12) Sharples PM, et al. Plasma and cerebrospinal fluid arginine vasopressin in patients with and without fever. *Arch Dis Child* 1992 Aug ; 67(8) : 998-1002
- 13) Swart RM, et al. Hyponatremia and inflammation : The emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. *Nephron Physiol* 2011 ; 118 : 45-51
- 14) Sharif-Naeini R, et al. TRPV1 gene required for thermosensory transduction and anticipatory secretion from vasopressin neurons during hyperthermia. *Neuron* 2008 ; 58 : 179-185. PMID : 18439403
- 15) 張田豊. ADH 不適切分泌症候群 (SIADH). *小児内科* 2012 ; 44 : 118-9