

血清カルシウム

川崎医科大学放射線(核医学) 麻酔科^a 内分泌外科^b

福永 仁夫, 高折 益彦^a, 片桐 誠^b

I はじめに

カルシウム (Ca) は、①細胞の生存、増殖と分化、②神経細胞の情報伝達、③ホルモン合成や分泌の情報伝達に必須のものであり、その動向は生体機能の維持に重要である。そこで、今回手術・麻酔時に、(1)血清 Ca 濃度はどのように反応するか、(2)反応がみられた場合、如何に対処すべきかについて検討した。なお、Ca は血中では、蛋白結合(46.3%)、遊離イオン(47.2%)、リン酸 Ca やクエン酸 Ca など(6.5%) の形で存在するが、生物学的活性を示すのは遊離のイオン化 Ca (iCa) であるので、今回の研究では iCa 濃度の変動を中心に検討した。

II 対象と方法

(1) 二次性副甲状腺機能亢進症に対する副甲状腺別出術例

人工透析中の慢性腎不全症で、二次性副甲状腺機能亢進症 (SHP) を呈した12例について、腫大した副甲状腺の別出術 (PTX) の術前、術後10、30分目、1、3、6時間目、1、3、5、7日目を中心に採血し、血清 iCa 濃度の術後の変動を観察した。なお、1例の SHP 例については、血清 iCa 濃度のほかに、副甲状腺ホルモン (PTH)、骨吸収のマーカーである I 型コラーゲン C 端 telopeptide (ICTP) と骨形成のマーカーである I 型プロコラーゲン C 端ペプチド (PICP) 濃度を併せて測定した。

(2) 甲状腺疾患に対する手術例

甲状腺疾患10例について、術前、術後6、12、24時間目および3日目に採血し、血清 iCa 濃度の変動を検討した。

(3) 術後テタニーを示した症例

副甲状腺または甲状腺の手術例のうち、術後テタニーを呈した6例について、発症時の血清 iCa 濃度および術前の iCa 濃度との差 (Δ iCa) を検討した。

(4) 副甲状腺および甲状腺以外の手術例

対象は、女性例10例 (52±9歳 (平均±SD)、41—68歳) と男性例7例 (44±15歳、19—61歳) の計17例で Ca 代謝に影響を与えない疾患例である。対象例の内訳は、乳癌4例、椎間板ヘルニア3例、手指欠損2例、網膜剝離2例、中耳炎、リンパ浮腫、舌癌、顔面神経麻痺、側頸のう胞、腕神経叢損傷各1例であり、それぞれの疾患に対応する手術がなされた。

実験のプロトコールを表1に示す。手術前日午

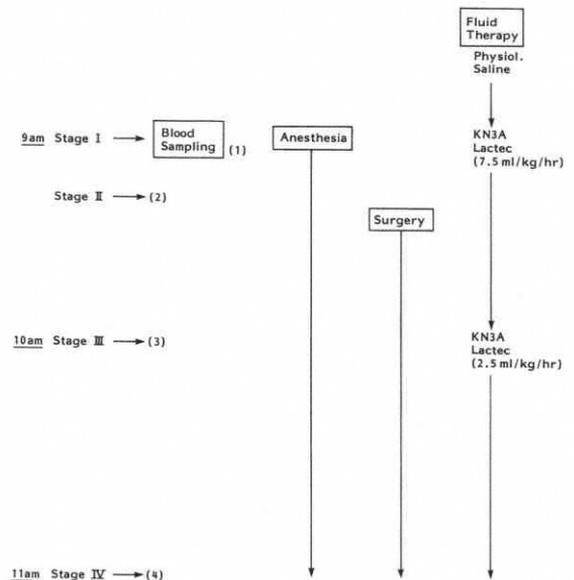


表1 副甲状腺および甲状腺以外の手術例における採血、麻酔、手術と輸液のプロトコール

後9時から絶食にし、翌日午前9時から麻酔を開始した。麻酔は、diazepam, pentazocine と N₂O (70—75%) で行い、筋弛緩には pancuronium を、挿管には vecuronium が使用された。採血は、麻酔導入直後 (stage I), 手術開始直前 (stage II), 輸液開始後1時間目 (stage III) と2時間目 (stage IV) の計4回行った。なお、輸液は麻酔直前に開始し、開始後1時間は KN3A と Lactec をそれぞれ7.5ml/kg/hrの速度で、その後1時間は2.5 ml/kg/hrの速度で輸液した。

得られた検体は、10例については血清 iCa, PTH, リン (P) とカルシトニン (CT) 濃度を測定し、他の7例については血清 iCa, 総カルシウム (T-Ca), アルブミン (Alb) とアルカリ・フォスファターゼ (AIP) 濃度を測定した。なお、全17例について動脈血中 pH とヘマトクリット (Ht) を測定した。

なお、血清 iCa 濃度は Sera 250にて測定した (正常値: 1.20—1.35mmol/l)。血清 PTH 濃

度は (1—84)PTH を認識する immunoradiometric assay¹⁾により、血清 ICTP と PICP 濃度はそれぞれ radioimmunoassay により測定した^{2,3)} (正常値: PTH は10—50pg/ml, ICTP は1.6—3.8ng/ml, PICP は30—182ng/ml)。

III 結 果

(1) SHP に対する PTX 例

SHP の PTX 後の血清 iCa 濃度の変動を図1に示す。術直後から血清 iCa 濃度の低下を呈する症例もみられるが、術後3時間目からは大多数の症例が低下し始め、6時間目まではほぼ同様のレベルで推移した。血清 iCa 濃度は術後2—3日目以最も低値を示す症例が多く、その後7日目までは術前値に復する症例、ほぼ同様の血清 iCa 濃度を示す例、さらに低下する例に分類された。

PTX 後、血清 iCa 濃度とともに PTH, ICTP と PICP 濃度の経時的な測定が可能であった SHP

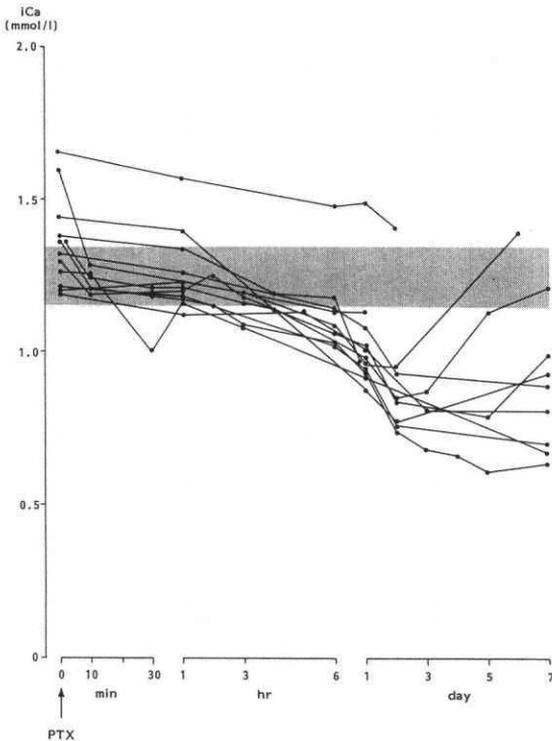


図1 SHP における術後の血清 iCa 濃度の変動

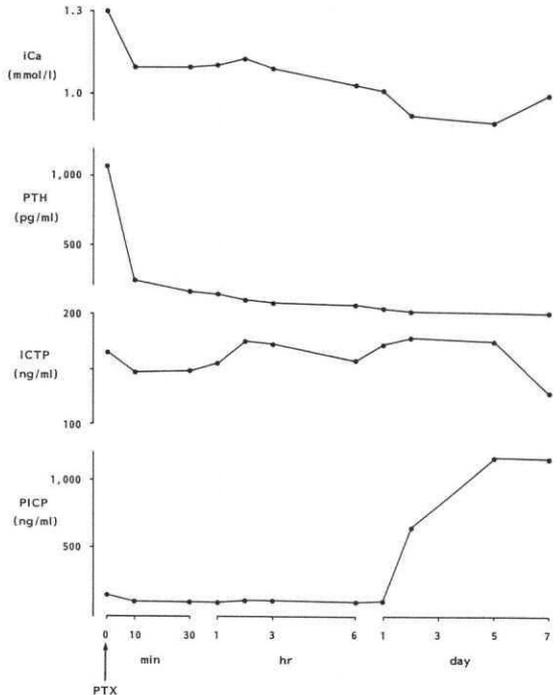


図2 SHP 例における術後の血清 iCa, PTH, ICTP および PICP 濃度の変動

の1例を図2に示す。血清 iCa 濃度は術直後に低下したが、その後はほぼ同様の値をとり、術後2日目に最も低値を示し、以後上昇する傾向を示した。血清 PTH 濃度は術後早期に急激に低下し、以後さらに低下し、術後1日目を以降は正常値以下であった。血清 ICTP 濃度は術直後には一過性に低下したが、術後2時間目には前値に復した後、6時間目には再度軽度低下した。1日目を以降は再び上昇し、やや高値を保った後、7日目には低下した。血清 PICP 濃度については、術後2日目から増加し、5日目にピークを示した。

(2) 甲状腺疾患に対する手術例

甲状腺疾患例の手術による血中 iCa 濃度の変動を図3に示す。術後6時間目に一過性の低下を示した後、以後前値に復する傾向が認められた。

(3) 術後テタニーを示した症例

副甲状腺または甲状腺の手術例のうち、術後テタニーを呈した症例の発症時の血清 iCa 濃度および Δ iCa 値を図4に示す。血清 iCa 濃度は0.98 mmol/lから1.67mmol/lまで分布し、 Δ iCa 値は0.14mmol/lから0.81mmol/lを示した。なお、発症時の血清 iCa 濃度が高い2例では、術前のそれ

もそれぞれ1.79mmol/lと2.16mmol/lと高値であった。

(4) 副甲状腺および甲状腺以外の手術例

副甲状腺および甲状腺以外の手術例10例における麻酔、手術と輸液時の血清 iCa, PTH, Pと CT 濃度の変動を図5に示す。血清 iCa 濃度は経時的に低下傾向を示し、stage IVでは stage Iに比して有意 ($p < 0.02$) に低下した。一方、血清 PTH 濃度は stage II以降増加する傾向が認められた。血清 P 濃度は全経過において明らかな変化を認めなかった。血清 CT 濃度については、stage IVでやや低下する傾向が認められた。

副甲状腺および甲状腺以外の手術例7例におけ

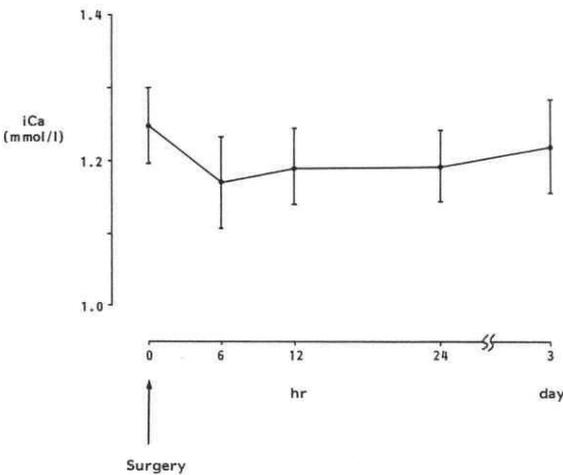


図3 甲状腺手術例における術後の血清 iCa 濃度の変動

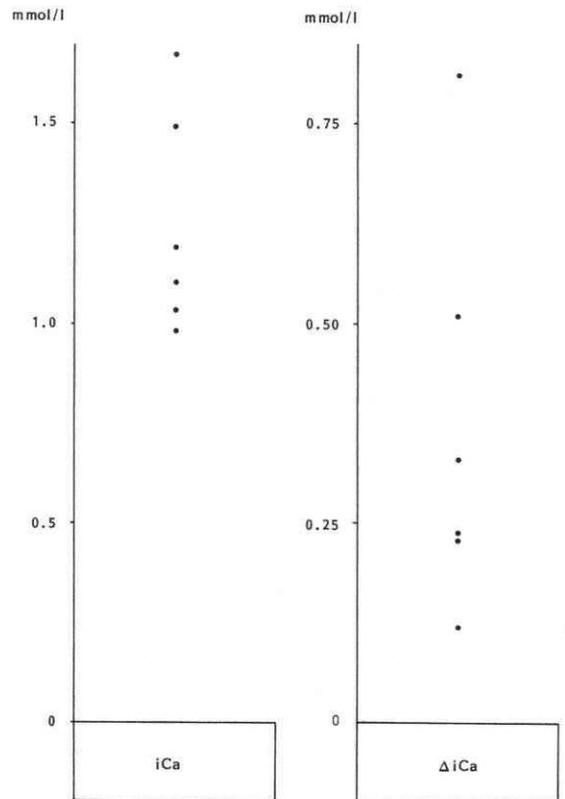


図4 術後テタニー例における血清 iCa 濃度と Δ iCa 値

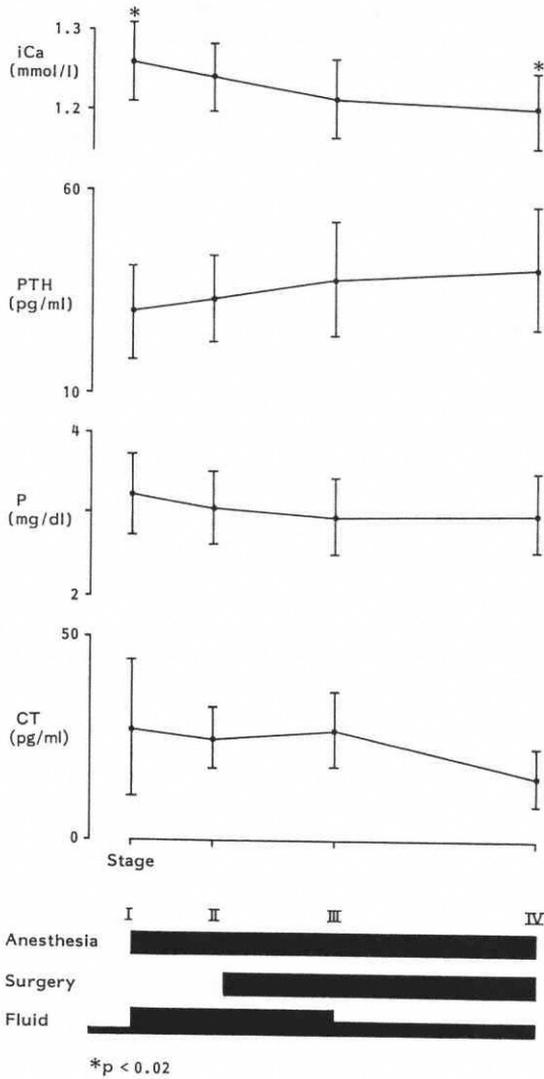


図5 副甲状腺および甲状腺以外の手術例における麻酔、手術、輸液と血清 iCa, PTH, P および CT 濃度との関係

る血清 iCa, T-Ca, Alb および AIP 濃度の変動を図6に示す。血清 iCa 濃度は stage III以後低下を示し、血清 T-Ca と Alb 濃度は stage II以後低下し、stage IVでは上昇する傾向が認められた。なお、stage IIIの血清 Alb 濃度は術前値に比して有意 ($p < 0.01$) に低下を示した。血清 AIP 濃度については殆ど変動を認めなかった。

副甲状腺および甲状腺以外の手術例17例におけ

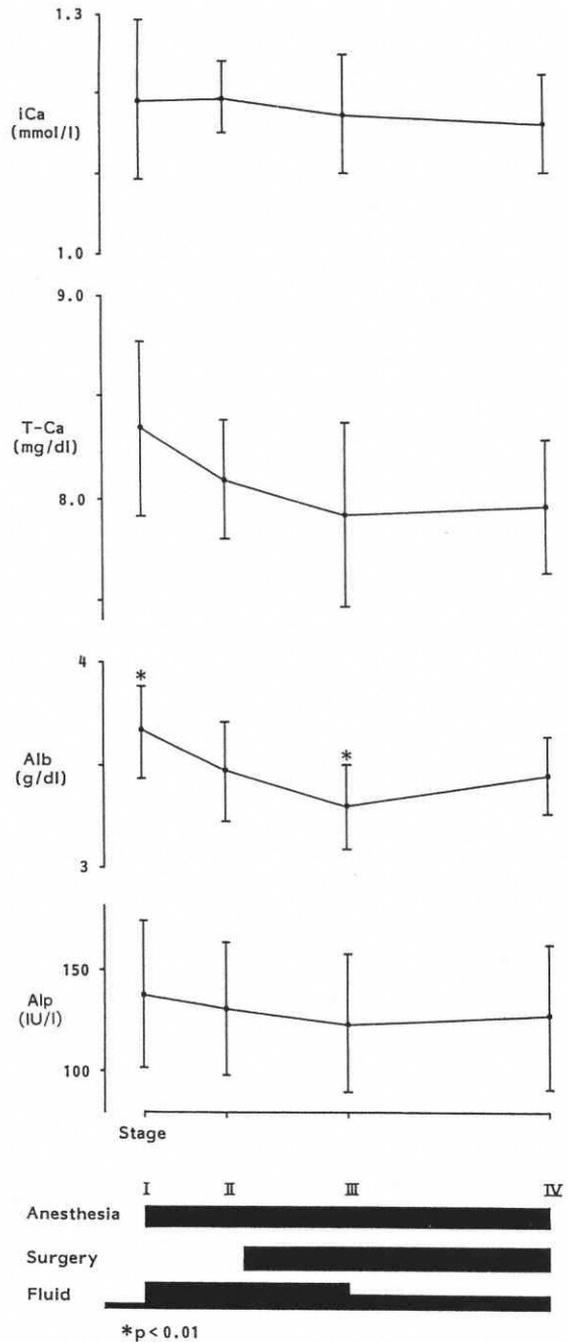


図6 副甲状腺および甲状腺以外の手術例における麻酔、手術、輸液と血清 iCa, T-Ca, Alb および AIP 濃度との関係

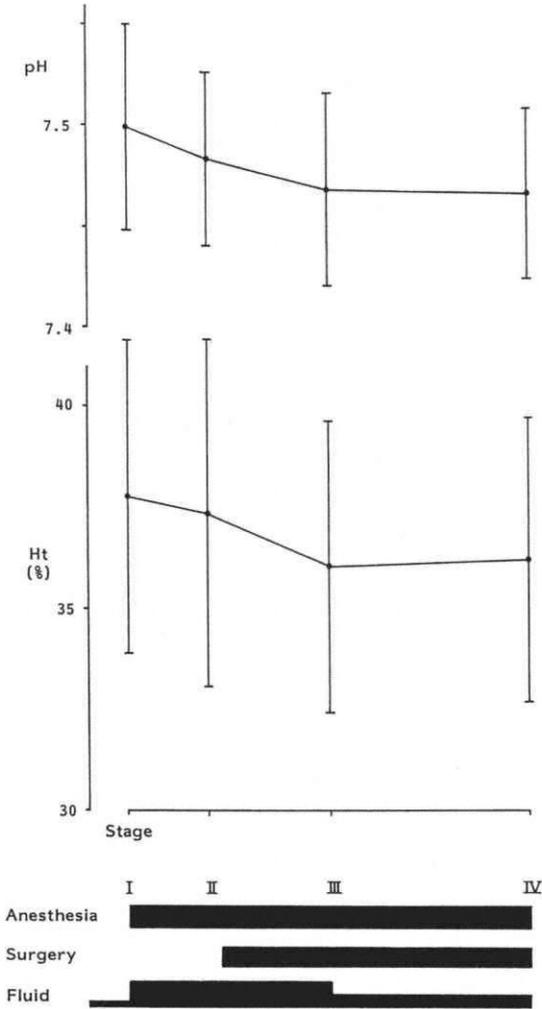


図7 副甲状腺および甲状腺以外の手術例における麻酔、手術、輸液と動脈血中 pH および Ht 値との関係

る動脈血中 pH と Ht 値の変動を図 7 に示す。pH, Ht はともに, stage II, III で低下し, stage IV ではその値が維持されることが観察された。

IV 考 察

周知のごとく, Ca は生体機能の維持に必須であるので, 血清 iCa 濃度は PTH, CT や活性型ビタミン D の Ca 調節ホルモンにより厳密に調節されている。PTH は血清 iCa 濃度が低下すると,

副甲状腺から分泌され, 骨に作用して骨吸収を惹起し, 骨から血中へ Ca 塩を溶出させると同時に腎尿細管に働いて Ca の再吸収を起し, 血中 Ca 濃度が上昇するように働く。さらに, PTH は 25 OHD₃ から 1, 25(OH)₂D₃ への変換を促進する。CT は, 血中 Ca 濃度が上昇した場合, 甲状腺 C 細胞から分泌され骨吸収を抑制することにより血中 Ca 濃度を低下させる。活性型ビタミン D である 1, 25(OH)₂D₃ は, 腸管の Ca 吸収を促進し, 血中 Ca 濃度を上昇させる。このように, 血中 Ca, 厳密に言えば iCa 濃度の変化は標的器管にシグナルとして認識され, Ca 調節ホルモンの作用を介して正常化される。

PTH は Ca 調節ホルモンのうち, 最も重要なものであり, その分泌障害は血中 iCa 濃度に大きな影響を与える。PTH の分泌状態は *in vitro* の radioassay による血中濃度から知ることができるが, PTH の測定に関しては従来から種々の問題点が指摘されている。つまり, ①PTH は血中では intact な (1-84)PTH のほかに, N 端 PTH や不活性な C 端 PTH などが存在し, 多様性であること, ②生物学的活性をもつ (1-84)PTH や N 端 PTH は, 血中半減期が短く, 血中濃度も低く, 検出が困難であることなどである。しかし, 近年(1-84)PTH の測定系が開発され, 臨床に供されている¹⁾。本測定系の特徴は, ①血中 Ca 濃度の急激な変化に反応して, PTH が分泌される状態を感度良く知るのに適していること, ②その血中 PTH 濃度は腎機能の影響を受けないことなどである。今回, 手術・麻酔による血清 Ca 濃度の変動を検討するに際して, 生物学的活性を有する iCa と PTH 濃度の動向を中心に検討を試みた。

PTH の過剰分泌状態である SHP では, 術後早期に血中 PTH 濃度は急激に低下するが, 血中 iCa 濃度の著明な低下は術後 1 日目以降に生じることが明らかにされた。この原因は, 同時に測定された骨形成マーカーである PICP が術後 2 日目以後に増加することが関与しているものと思われる。つまり, 術前の PTH の過剰分泌状態では骨吸収の亢進が著明であり, 骨はいわゆる "hungry bone" の状態にある。そのため, PTX 後には骨吸

収は低下するが、骨形成が相対的に優位となり、iCa は血中から骨に移行するためと解される。骨吸収のマーカーである ICTP は、PTX 後、PTH 分泌の低下を反映して一過性に低下した後、前値に復した。その後、骨形成と連動して上昇を示し、骨形成がピークに達すると再び低下する傾向を示した。術後3日目を以降の血清 iCa 濃度を決定するものは、PTX と同時に施行された切除副甲状腺の前腕部への移植が生着したか否かが関与していると思われる。

PTX 後の血中 iCa 濃度の低下は、①術後2—3日目で生じること、②術前の骨吸収が著明な、換言すれば術後骨形成が亢進する例で強く発現することが示唆された。なお、血清 iCa 濃度の低下が長期間続く例では前記に加えて移植副甲状腺の生着不良が関与しているものと推測される。

甲状腺の手術の場合、血清 iCa 濃度は①副甲状腺の栄養血管への損傷の有無や、②CT を分泌する甲状腺C細胞の切除の範囲などに影響される可能性がある。今回の検討の結果、術後6時間目に血清 iCa 濃度は一過性に低下(0.08mmol/l程度)を示したが、以後術前に復する傾向が認められ、甲状腺手術が Ca 代謝に与える影響は少ないことが示された。

副甲状腺および甲状腺の手術による血中 iCa 濃度の低下と術後のテタニーとの関係を見ると、発症時の血清 iCa 濃度が正常値以上の例も認められた。これらの症例では、全例術前の血清 iCa 濃度は高値であり、生体機能の維持に血清 iCa 濃度が高位に設定されている可能性がある。テタニー時の Δ iCa 値は0.14mmol/lから0.81mmol/lまで幅広い分布を示し、個体差が大きいことを示唆している。

副甲状腺や甲状腺以外の手術例における血清 iCa 濃度の変動を検討することは、麻酔、手術や輸液による影響を知る上で興味深い。今回の検討の結果、麻酔、手術および輸液により、血清 iCa 濃度は経時的に低下することが示された。この血清 iCa 濃度の低下の原因として、①副甲状腺機能不全、②CT の分泌亢進、③ "hungry bone" の存在、④アルカローシス、⑤絶食の影響、⑥輸液に

よる hemodilution、⑦手術侵襲によるストレスのため、分泌された副腎皮質ステロイドホルモンの影響や⑧麻酔の影響などが考えられる。これらの原因のうち、副甲状腺機能不全は血清 iCa 濃度の低下に反応して PTH の分泌がみられるため否定できる。CT に関しては、経過中増加はみられず、同様に否定できる。さらに、骨代謝を表すとされる AIP 濃度は、術前、術中を通じて変化がみられず、hungry bone の存在も否定できる。動脈血中の pH は、経過中低下し、アルカローシスはみられない。血清 iCa 濃度は食後増加し、早朝に最も低い値をとるといわれる。今回の手術例は12時間以上の絶食の状態にあるので、その影響を否定できない。輸液による影響については、①Ht が低下することや、②Lactec には iCa が 3 mEq/l含まれているが、KN3A には iCa が含まれていないことから、血清 iCa 濃度の低下に関与している可能性が考えられる。副腎皮質ステロイド・ホルモンは、骨吸収を促進するとともに、腸管からの Ca 吸収を抑制する作用をもっている。絶食下での採血であるので、後者の可能性は少なく、骨吸収の促進は逆に血清 iCa 濃度の上昇に導くので、手術のストレスによる影響は全体として少ないものといえる。麻酔の影響については、麻酔導入直後と手術直前との間には血清 iCa 濃度に差がみられないことから可能性が少ない。これらを総合的に考えると、副甲状腺および甲状腺以外の手術例における血清 iCa 濃度の低下は、輸液による hemodilution と絶食の影響が関与している可能性が考えられた。なお、stage IV の Δ iCa 値は0.055mmol/lと比較的小さく、しかも PTH の分泌も血清 iCa 濃度に反映して増加しており、テタニーが発症する可能性は少ないものと思われる。

V 結 論

手術・麻酔と血清 iCa 濃度との関係を検討した。SHP における副甲状腺の手術では術後2—3日目を以降に著明な低下が生じることが示され、その原因として術後に生じる骨形成の亢進が関与していることが示唆された。甲状腺の手術については、術後6時間目に一過性の血清 iCa 濃度の低下が観

察された。副甲状腺および甲状腺以外の手術に関しては、手術、麻酔と輸液中に血清 iCa 濃度の低下 (0.055mmol/l) が観察されたが、輸液による hemodilution や絶食の影響が考えられた。この血清 iCa 濃度の低下は軽度であり、それに反応して PTH が分泌されていることから、テタニーが発症する可能性は少ないものと思われた。

文 献

- 1) 福永仁夫, 森田陸司: アレグロ intact PTH キットの基礎的および臨床的検討. ホルモンと臨床 (1989), 139.
- 2) Risteli J, Niemi S, Elomaa I, et al.: Bone resorption assay based on a peptide liberated during type I collagen degradation. J Bone Miner Res (1991) 6 (Suppl), S 251.
- 3) Melkko J, Niemi S, Risteli L, et al.: Radioimmunoassay of carboxyterminal propeptide of human type I procollagen. Clin Chem (1990) 36, 1328.