

乳熱の輸液

○鈴木一由

酪農学園大学獣医学部

(所在地：〒0069-8501 北海道江別市文京台緑町582)

1. はじめに

牛医療において周産期におけるカルシウム異常はよく遭遇する病態であり、ボログルコン酸カルシウム輸液剤の静脈内投与（もしくは皮下投与の併用）は日常的な治療法の一つであろう。しかし、ボログルコン酸カルシウム輸液剤の静脈内投与が低カルシウム血症に対する治療のゴールドスタンダードであったとしても、連用しても成果が得られない、または連用によってケトosisを継発するなどその適応方法については未だ議論の余地がある。本講座は静脈内輸液療法についての基礎および応用を詳述することを目的に、周産期における低カルシウム血症の改善を目的としたボログルコン酸カルシウム輸液剤の臨床応用とその基礎となる低カルシウム血症の病態生理学について紹介する。

2. 総カルシウムではなくイオン化カルシウムを補正する

血漿カルシウム濃度とは、イオン化カルシウム、タンパク結合型カルシウム、有機酸との複合型カルシウムのすべてを指す。血漿カルシウム濃度は2.1~2.6mmol/L(=mM)、または8.5~10.4mg/dLが正常範囲である。ほとんどの乳牛では、分娩24時間以内に潜在性低カルシウム血症(<1.8mM, <7.2mg/dL)を呈し、起立不能など臨床徴候を示す低カルシウム血症では総カルシウム濃度が1.25mMまたは5mg/dL未滿を示す。しかし、血漿総カルシウム濃度がそれほど低値でなくても著しい臨床徴候を示す個体もいれば、血漿総カルシウム濃度が低くても重篤な徴候を示さない個体もいる。これは総カルシウム濃度が生理活性レベルのカルシウム濃度と異なることを意味している。

生理活性を示すカルシウムとは“イオン化カルシウム”であり、イオン化カルシウムは神経筋興奮、血液凝固、分泌過程、膜構築と形質膜輸送、

表1 各種病態における血漿総カルシウム濃度とイオン化カルシウム濃度の乖離

病態	血漿総Ca濃度	イオン化Ca濃度	臨床徴候(テタニー他)
正常	正常(10mg/dL)	正常(5mg/dL)	なし
Vitamin D作用低下	低値	低値	あり
PTH作用低下	低値	低値	あり
低アルブミン血症	低値	正常	なし
アルカローシス	正常	低値	あり
アシドーシス	正常	高値	なし
リン酸製剤の投与	正常	低値	あり

酵素反応、ホルモンおよび神経伝達物質の放出反応、そしてホルモンの細胞内作用などに寄与している。また、細胞外液と骨膜のイオン化カルシウムおよびリン酸が適切な濃度で保持されることによって“骨の無機化”が行われる。これらの諸反応が正常に行われるためには、“細胞外液中のイオン化カルシウム濃度”が厳密な範囲で保持されていなければならない。表1に各種病態における血漿総カルシウム濃度とイオン化カルシウム濃度の乖離について示した。

3. カルシウム注射剤

ボログルコン酸カルシウム注射剤には、(1)単剤、(2)塩酸ピロカルピン配合剤、(3)ブドウ糖配合剤、および(4)グリセロリン酸カルシウム+塩化マグネシウム配合剤の4種類がある。これらは乳熱、産前産後起立不能症に関して用量ありきの設定である。25%ボログルコン酸カルシウム注射剤のグルコン酸カルシウム濃度は20%グルコン酸カルシウム液が含有している20g/100mLを少なくとも担保しているという意味で、基本的には同等品である。標記に従えば、用法用量の「1頭当たり約60~100gのグルコン酸カルシウムを静脈内投与する」というのは、1頭当たり300~500mLの輸液量に相当する。

単剤およびグルコース配合剤よりも後発である塩酸ピロカルピン配合剤は、前者のような曖昧な

標記ではなくグルコン酸カルシウムの濃度を正確に22.5%, すなわち, 22.5 g/100mL と表記している。用法用量に記載された塩酸ピロカルピン配合剤の輸液量である250~500mLの輸液量とは56.25~112.5 gのグルコン酸カルシウム量に相当する。ただし, 単剤, ブドウ糖配合剤も25%ボログルコン酸カルシウム注射剤なので, 実際のカルシウム配合量は塩酸ピロカルピン配合剤と同じである(500mLの単剤, ブドウ糖配合剤, 塩酸ピロカルピン配合剤に含まれるグルコン酸カルシウムの配合量も112.5 gで同じである)。

4. カルシウム輸液剤の血行動態と尿排泄量

25%ボログルコン酸カルシウム注射剤の用量は低カルシウム血症の程度によって250~1,000mLである。これらの輸液量は欠乏量を補正するために算出したものではなく, 極めて大雑把な量である。これはカルシウムのホメオスタシスが狭い範囲内で調整されているため, 外因性のカルシウムのほとんどが直ちに尿中排泄されてしまうことによる。

1971年に Daerr らが分娩直後の22頭の成牛に25.5%または32.7%のボログルコン酸カルシウム注射剤を静脈内注射し, その後の血中および尿中Ca濃度の推移を調査している(図1)。約1mL/kg (1.104mL/kg)のボログルコン酸カルシウム注射剤を30分で静脈内投与している。25.5%および32.7%のボログルコン酸カルシウム注射剤を静脈内投与すると, 投与終了後15分(一投与開始後45分)に血清中Ca濃度はそれぞれ22および28mg/dLまで上昇する。その後, 投与終了後2時間目は両群ともに約15mg/dLまで低下し, その後は正常範囲内を推移している。血中Ca濃度は投与終了後に差は認められるが, 投与終了後4時間目以降は両群間で有意な差は認められなかった。一方, 尿中Caの排泄量は高濃度群で12時間以上高値を維持している。すなわち, 一過性にカルシウムを静脈内投与するとそのほとんどが尿中排泄されること, また投与後数時間で血中動態に差が認められないことから, カルシウム注射剤を一過性に多給するアドバンテージはやはり無いといえる。高濃度のカルシウム注射剤を投与することは臨床的優位性がないだけでなく, 安全性に問題がある。一般的な用量である2g/100kg BWでは血清中Ca濃度が投与前値の約3倍に相当する24.8~26.6

mg/dLまで上昇し, その後4~6時間後には12mg/dLを維持していた。一方, 3g/100kg BWを静脈内投与すると, 不整脈が出現する中毒限界値である32mg/dLに達することを明らかにしている。従って, 用法用量である1回量として500mLは遵守すべきである。ただし, カルシウム注射剤を投与しても十分に血中Ca濃度を補正することができない, もしくは維持できないこともよくある。この場合は, 数回の投与, もしくは皮下投与を併用するなど長期間カルシウムレベルを維持する方法を考慮すべきである。

5. 潜在性低カルシウム血症牛に対する投与経路に関する検討

分娩後2日以内に食欲不振を呈した乳牛の臨床症状の改善を目的としたグルコン酸カルシウム輸液剤の投与方法について, 静脈内単独投与と皮下併用投与のいずれが有効であるかを臨床症状, 血液中総カルシウム(tCa)およびイオン化カルシウム(iCa)濃度を指標に検討したデータがあるので紹介する。500mL/頭の25%ボログルコン酸カルシウム輸液剤を頸静脈内投与したIV群(n=5)または半量の250mL/頭を頸静脈投与した後に残量を皮下投与したSC群(n=5)に区分した。食欲, 第一胃運動および四肢球節の温かさをスコア化して各スコアの合計を総合スコアとし, 全血中iCaおよびtCa濃度を測定した。

カルシウム輸液剤の投与方法の違いによるtCaおよびiCa濃度の経時的変化を図3に示した。IV群ではtCaおよびiCa濃度が投与開始後8時間目に投与前値まで復したのに対して, SC群では正常範囲内の値を維持していた。カルシウム輸液剤投与前後における直腸温度, 心拍数および呼吸数の有意な変化は両群ともに認められなかった。しかし, 分娩後の食欲不振乳牛にグルコン酸カルシウム剤を静脈内および皮下併用投与したところ, 投与後4時間目には第一胃運動および球節温度が改善し, 翌日には食欲が改善した。その結果, 総合スコアは, 4時間目および翌日において有意な改善が見られている。つまり, 静脈内単独および静脈・皮下併用投与において臨床症状の改善は同等であった。

要約すると, 分娩後数日以内の潜在性低カルシウム血症牛に500mL/頭の25%グルコン酸カルシウム輸液剤を投与したところ食欲の改善が認めら

れたことから、分娩後食欲不振牛へのカルシウム輸液剤投与は有効な治療法であること、またその投与方法については臨床症状の改善には大きな差が認められなかったものの静脈内投与に皮下投与を併用した方が tCa および iCa 濃度を長時間維持できることが明らかになった。従って、潜在性低カルシウム血症牛に対しては、静脈内投与だけでカルシウム輸液剤を投与するよりも、有効性および安全性を考慮して皮下投与を併用するほうが良いと思われる。

6. おわりに

低カルシウム血症の治療においてカルシウム補充療法はゴールドスタンダードであるが、難治性の乳熱の場合、その他の電解質異常、たとえばマグネシウム、リンおよびカリウム異常を合併している可能性がある。また、カルシウムホメオスタシスに重要な副甲状腺ホルモン (PTH) や活性型ビタミン D₃ の異常も難治性の乳熱を呈する。従って、カルシウム代謝異常を理解する上で基礎になるカルシウム以外の電解質異常、PTH とビタミン D の調節機能とその異常についても紹介する。

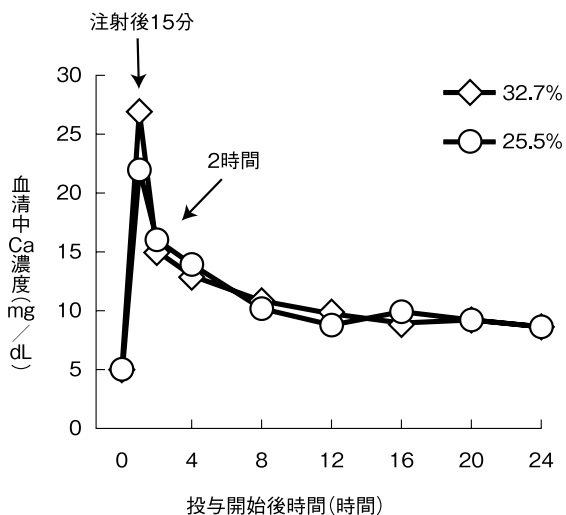


図1 乳熱牛にボログルコン酸カルシウム注射液を静脈内投与した際の血中 Ca 濃度の経時的変化
○：25.5%，◇：32.7%注射液。注射直後には血清中 Ca 濃度に差が認められるが、その後の血行動態は両群間で差は見られない

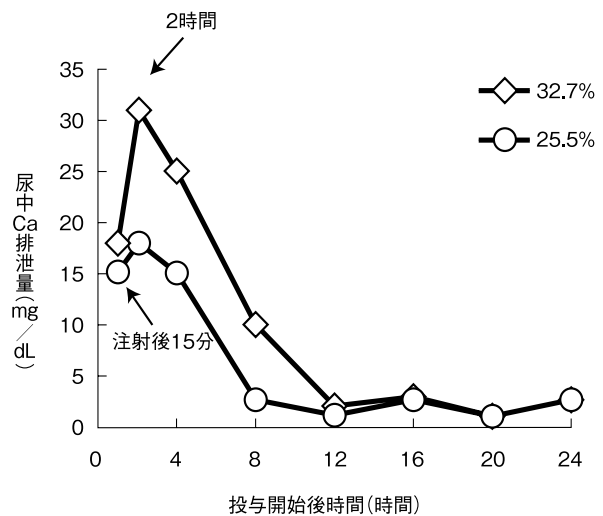


図2 乳熱牛にボログルコン酸カルシウム注射液を静脈内投与した際の尿中 Ca 排泄量の経時的変化
○：25.5%，◇：32.7%注射液。32.7%注射液を静脈内投与した群では投与後12時間目まで尿中 Ca 排泄量が有意に高い

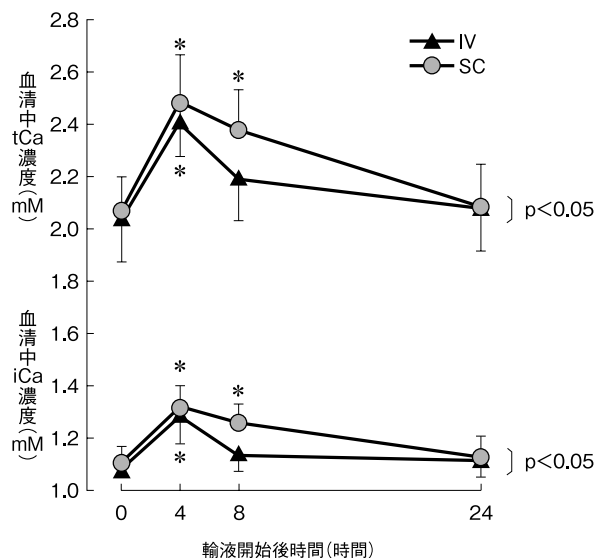


図3 カルシウム輸液剤静脈または皮下併用投与による血液中カルシウム濃度の経時的変化
IV：500mLのボログルコン酸カルシウムを静脈内投与した群 (n=5)，SC：250mLのボログルコン酸カルシウムを静脈内投与した後、残りの250mLを頸部皮下投与した群 (n=5)。
tCa：血清中総カルシウム濃度。iCa：血液中イオン化カルシウム濃度。*：p<0.05，**：p<0.01vs pre (Bonferroni 検定)