

奨励研究報告：総説

カルシウム輸液剤の投与法を再考する

加藤敏英

NOSAI 山形 中央家畜診療所

〒990-2171 山形市大字七浦 286-1

(2003年11月29日受領・2003年12月31日受理)

要 約

ホルスタイン種成乳牛における分娩後の血中総カルシウム (tCa) およびイオン化カルシウム (iCa) 濃度は起立の可否にかかわらず正常牛よりも低く、特に起立不能牛 (n=8) の iCa の割合は可能牛 (n=15) に比べ有意に低かった。多くの分娩牛では、カルシウム輸液剤投与や起立の有無にかかわらず、分娩後 7 日までは iCa 濃度が低値を示していた。また、分娩牛 9 頭に対してカルシウム輸液剤を異なる 3 つの経路から投与し、カルシウム濃度の経時的変化について調査した。その結果、静脈内投与および静脈内・皮下併用では投与直後に著しく上昇したが、4 時間後には投与前のレベルに戻っており、両者の間に有意な差は認められなかった。皮下投与では 4 時間後にやや上昇していた。よって、今回の成績からは静脈内・皮下併用投与の有用性を確認することができなかった。

獣医輸液会誌 4, 1~4. (2004)

低カルシウム血症は、乳牛の乳熱や起立不能症のみならず、その後の周産期疾患との関連において最も重要な電解質異常と考えられている。そのため、分娩前の酸性化飼料給与など分娩直後の低カルシウム血症を予防するための試みが臨床獣医師のみならず多くの研究者によって検討されている。また、分娩直後に本症が発症した場合でも、血中カルシウム濃度の速やかな上昇を目的としたカルシウム輸液剤の静脈内投与が日常的に行われており、その臨床効果についても多くの臨床獣医師が認めているところである。しかし、自然発症例に対してカルシウム輸液剤を静脈内またはその他の投与経路を併用した場合のカルシウム動態について、詳細に検討した報告は少ない。今回、より効果的なカルシウム輸液剤投与方法を検討する一環として、はじめに生体内総カルシウム (tCa) およびイオン化カルシウム (iCa) 濃度の関係について述べた後、分娩後のホルスタイン種乳牛 23 頭についてそれぞれの血中濃度の検査成績を示す。次に、分娩後 1~3 日目の正常牛 9 頭に対して、カルシウム輸液剤を静脈内、皮下およびその併用といった 3 つの異なる経路から投与したときの血中 tCa および iCa 濃度の経時的変化について調査した成績について述べる。

1. 生体内 tCa 濃度と iCa 濃度の関係

これまで、tCa 濃度は「mg/dl」で標記されることがほとんどであったが、近年 iCa が臨床現場でも測定できるようになったため、iCa とのバランスを重要視し「mmol/L または mM」で標記することが多い。両者の変換方法に関する説明は省略するが、実際には「mg/dl」の値を 4 で除した数字がそのまま「mmol/L」の値となる [5]。

生体内において、血液中には約 2.6 mmol/L のカルシウムが分布しているが、このうち 50% がアルブミンなどの血漿タンパク質と結合した状態であり、45~48% がイオン化した状態 (iCa) で存在している。残りの 2~5% は、クエン酸やリン酸などの有機酸塩として存在している。また、間質液中には血漿中と同じ濃度 (1.2 mmol/L) の iCa が存在しているが、細胞内液中には 0.004 mmol/L とわずかである [2]。ウシの血中 iCa 濃度の正常値は、1.05~1.30 mmol/L が正常値とされており、0.90 mmol/L 以下であれば潜在性低カルシウム血症と診断されている [5]。

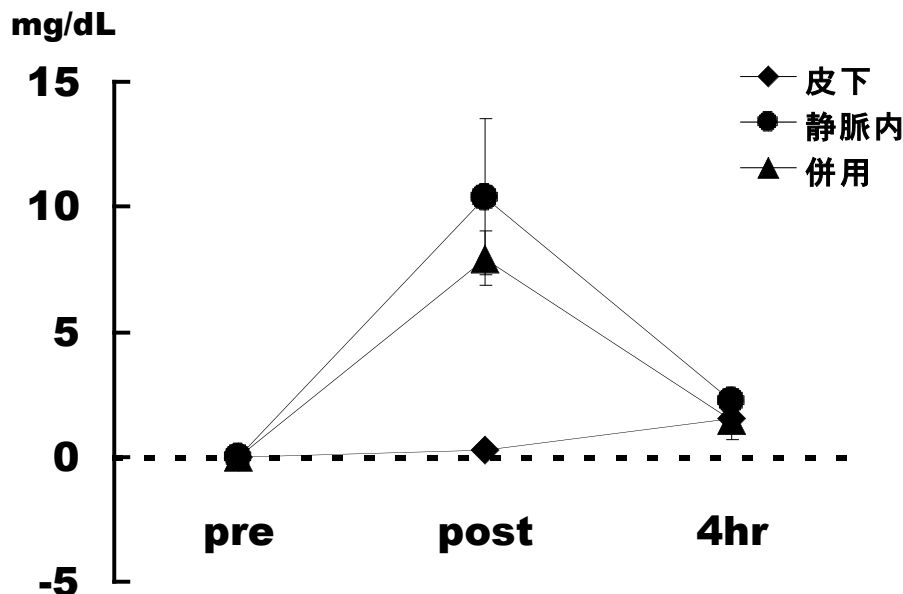


図 1. 投与ルートの違いによる血液中 tCa 濃度の比較

2. 分娩牛の血中 tCa 濃度、iCa 濃度および無機リン濃度

ホルスタイン種成乳牛 23 頭を用いて、分娩当日または翌日の血中 tCa、iCa および無機リン (IP) 濃度を比較した。供試牛のうち、15 頭 (産歴 2~6) は起立可能であり、8 頭 (同 3~7) は起立不能であった。検査項目のうち、iCa 濃度はポータブル血液分析器 (i-STAT200: カートリッジ EC6+, 販売元: 扶桑薬品工業) により測定し、tCa および IP は血液自動分析器 (OLYMPUS, Au640) により測定した。分娩直後の起立の可否による tCa、iCa および IP の比較を表 1 にまとめた。起立不能群の血中 tCa 濃度は、起立可能群の 1.97 ± 0.44 mmol/L に対して、 1.32 ± 0.33 mmol/L と低値を示した ($p < 0.01$)。起立不能群の iCa 濃度も tCa と同様に、起立可能群の 0.76 ± 0.14 mmol/L に対し、 0.39 ± 0.08 mmol/L と有意に低値を示した ($p < 0.01$)。さらに、起立不能群の IP 濃度も起立可能群の 4.34 ± 1.52 mg/dL に対して、 1.87 ± 0.85 mg/dL と有意に低値であった ($p < 0.01$)。また、tCa 濃度に対する iCa の割合 (イオン化率) は、起立可能および不能群でそれぞれ $38.6 \pm 8.2\%$ および $29.5 \pm 9.1\%$ であり、起立不能群のそれは可能群と比較して有意に低値であった ($p < 0.05$)。乳牛の tCa および iCa 濃度の参照範囲はそれぞれ $2.1 \sim 2.6$ mmol/L および $1.05 \sim 1.30$ mmol/L であることから

[5]、分娩牛は起立の可否にかかわらず正常牛と比べ低カルシウム状態であった。また、起立の可否にかかわらずイオン化率も正常牛の 46.2% と比較して明らかに低値を示した。以上の成績から、分娩直後の牛の tCa および iCa は参照範囲よりも低値を示すだけでなく、イオン化率も低下していることが明らかになった。また、起立の可否には tCa よりも iCa 濃度が大きく関与していることが示唆された。

3. カルシウム輸液剤の投与経路に関する検討

分娩後 1~3 日目のホルスタイン種成乳牛 (産歴 2~5) 9 頭に対して、カルシウム輸液剤を静脈内、皮下またはその併用投与し、血中 tCa および iCa 濃度の経時的变化を調べた。供試牛は、500 mL の 25% ボログルコン酸カルシウム (製品名: ニューグロン, デンカ製薬) を 1) 静脈内に投与 (IV 群, $n=3$)、2) 皮下投与 (SC 群, $n=3$) または 3) 250 mL ずつ静脈内および皮下投与 (併用群, $n=3$) した。静脈内には 500 mL を 20 分で、皮下投与は 1 カ所に 50 mL ずつ分割投与した。投与前、投与直後および投与開始後 4 時間目の血中 tCa、iCa 濃度を前述の方法で測定し、比較検討した。カルシウム輸液剤投与による血液中 tCa および iCa 濃度の経時的变化を図 1 および 2 に示した。IV 群および併用群の tCa 濃度は投与前の 2.48 ± 0.04 およ

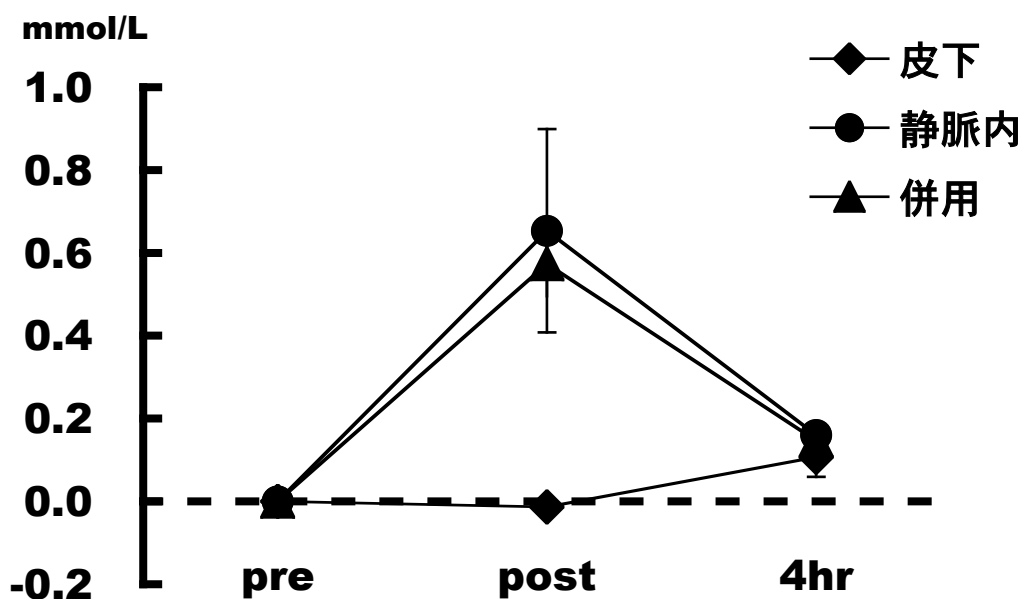


図 2. 投与ルートの違いによる血液中 iCa 濃度の比較

び 2.15 ± 0.28 mmol/L に対して、投与直後にはそれぞれ 5.08 ± 0.76 および 4.13 ± 0.52 mmol/L と有意に増加した。このとき、IV 群および併用群の投与前値に対する tCa の増加量はそれぞれ 2.60 および 1.98 mmol/L であった。しかし、両群ともに投与後 4 時間目にはそれぞれ 3.03 ± 0.08 および 2.52 ± 0.17 mmol/L であり、投与前値に復した。一方、SC 群における投与直後の tCa 濃度は、投与前の 2.35 ± 0.03 mmol/L とほとんど変わらない 2.41 ± 0.05 mmol/L であり、投与後 4 時間目において 2.73 ± 0.10 mmol/L とわずかに上昇したにすぎなかった。

IV 群および併用群の iCa 濃度は tCa と同様に、投与前の 1.18 ± 0.03 および 1.05 ± 0.06 mmol/L に比較してそれぞれ 1.83 ± 0.24 および 1.62 ± 0.12 mmol/L と有意に増加したが、投与後 4 時間目には投与前値まで復した。一方、SC 群では投与直後の iCa 値が 1.15 ± 0.07 mmol/L と投与前 1.16 ± 0.07 mmol/L と有意な差が認められなかったが、投与後 4 時間目には 1.27 ± 0.05 mmol/L と増加する傾向を示した。以上の成績より、静脈内および併用投与では、投与直後に tCa および iCa 濃度の急激な上昇が期待できることが示唆された。しかし、静脈内および併用投与をしても投与開始後 4 時間目には投与前値まで tCa および iCa レベルが復すことから、tCa および iCa レベルを高値に維持するためには初回投与後 4 時間目に再投与が必要で

あることが示唆された。実際の臨床現場においては、血中 tCa および iCa 濃度の速やかな上昇とその後の維持を目的に併用投与が幅広く行われているが、今回の成績からはこの投与方法がその目的にあっているか否かを明らかにするには至らなかった。また、皮下投与群では血中 tCa と iCa 濃度は 4 時間後に若干上昇する傾向が認められたが、その後の推移については調査しておらず、今後の検討課題である。

4. まとめ

Little と Mattick[3]が、重度の低カルシウム血症の治療に 10%塩化カルシウム製剤を静脈内に投与し、その有効性を報告したのは 1933 年であった。今日では、塩化カルシウムに換わりボログルコン酸カルシウム製剤が主に用いられている。カルシウム輸液剤による低カルシウム血症の補正効果は顕著であり、臨床的にも重要な役割を果たしている。Goff[2]によれば、分娩後 24 時間以内の牛の多くが 1.8 mmol/L 以下の低カルシウムレベルの潜在的な低カルシウム血症である。今回の調査でも Goff の報告を裏付ける成績が得られた。また、分娩直後の起立不能牛は起立可能牛と比較して血中カルシウムに占めるイオン化カルシウムの割合が低値であった。このことは、起立の可否にイオン化カルシウムが大きく関与していること

を示している。したがって、分娩直後の牛にイオン化カルシウムを速やかに補充できるカルシウム輸液剤は、まだ起立不能を示していない分娩直後の牛に起立不能症を予防する意味においても価値が高いものと考えられる。

今回の調査における最も大きな目的は、カルシウム輸液剤の効果的な投与経路を探ることであった。Goff[2]は、6頭の健康なジャージー牛に対し、カルシウムを10.5g含むボログルコン酸カルシウム液500mLを10カ所の皮下に分割投与したところ、血中tCa濃度はその後4~5時間高値を維持したと報告している。しかし、カルシウム輸液剤の皮下投与について、Goffは皮下組織の循環血漿量が減少している重度の低カルシウム血症牛に対しては効果的ではないことも併せて示している。今回の成績においても、起立不能牛に対するカルシウム輸液剤の静脈内投与では血中tCaおよびiCa濃度が速やかに上昇したが、皮下投与ではそれが得られなかった。従って、分娩後の起立不能牛では末梢循環が低下していることも想定して選択すべきカルシウム輸液剤の投与経路は静脈内であることが示唆された。次に、高tCaおよびiCaレベルをいかに維持するかという観点で投与経路を検討する。併用投与は、静脈内投与による血中tCaおよびiCa濃度の速やかな上昇に加え、皮下投与によるカルシウムの安全な補給を目的に実際の臨床現場では行われているが、その臨床効果を裏付ける成績は得られなかった。

実際の臨床では、起立不能牛に500mLのボログルコン酸カルシウム製剤を単回投与しただけでは臨床改善が認められない重度の低カルシウム血症牛に遭遇することも少なくはない。Goff[2]は、カルシウム輸液剤を追加投与するタイミングとして初回投与後8~12時間目が妥当であるとしている。しかし、今回の成績では静脈内および併用投与しても投与後4時目で投与前値に復していたことから、追加投与はGoff[2]の提唱よりも早いタイミング、すなわち初回投与後4時間目に行う必要性が示唆された。

Littledikeら[4]は、血中tCa濃度が28~32mg/dL以上になると、致死的な不整脈が生じることを報告した。また、Alankoら[1]は低カルシウム血症の治療として体重100kgあたり2gのカルシウムを補充することが望ましいとしている。副作用を避けるためにも、投与量や投与速度の設定は重要である。今日、成牛に対して推奨されているカルシウム輸液剤の投与方法は、25%ボログルコン酸カルシウム製剤の場合、1.0ml/kgの投与量を20分以上かけて行うことである[5,6]。実際の診療では、症例の血中カルシウム濃度を確認することなくカルシウム輸液剤を投与しているのがほとんどである。したがって、今後は低カルシウム血症、特に起立不能牛の検査データを集積し、カルシウム輸液剤の投与量、投与時間および投与経路などについて検討する必要がある。

引用文献

1. Alanko, M., Cederquist, B., Jonsgard, K., et al. The effect of different calcium doses in milk fever therapy: A comparative inter-Nordic field study. *Nor. Vet. Med.* 27:616-626. 1975
2. Goff, J. P. Treatment of calcium, phosphorus, and magnesium balance disorders. *Vet. Clin. Nor. Am. Food Anim. Pract.* 15:619-639. 1999
3. Little, W. L., Mattick, E. C. V. The calcium content of cow's blood. II. *Vet Rec.* 43:1091-1095. 1993
4. Littledike, E. T., Glazier, D., Cook, H. M. Electrocardiographic changes after induced hypercalcemia and hypocalcemia in cattle: Reversal of the induced arrhythmia with Atropine. *Am. J. Vet. Res.* 37: 383-388. 1976
5. 鈴木一由, 浅野隆司. 牛の補液・輸液療法: カルシウム輸液剤1. *臨床獣医.* 7:78-81. 2001
6. 鈴木一由, 浅野隆司. 牛の補液・輸液療法: カルシウム輸液剤2. *臨床獣医.* 8:69-73. 2001