

特集：水電解質と輸液

カルシウム，マグネシウム代謝の考え方

志水英明*1 藤田芳郎*2 伊藤恭彦*3 松尾清一

カルシウム (Ca)

正常値：9.0~10.4 mg/dL

単位の変換： $X \text{ mmol/L} = 2X \text{ mEq/L} = 4X \text{ mg/dL}$

血清 Ca の 40% はアルブミン (Alb) などの蛋白と結合し、約 10% はリン酸、クエン酸、炭酸イオンと結合し、50% が Ca イオンとして存在している。生体ではイオン化 Ca (iCa) が重要であり、副甲状腺ホルモン (PTH)、カルシトリオール (1,25(OH)₂D₃) の骨、腸管、腎臓への作用によって調節されている (表 1)。PTH には骨形成と骨吸収と両方の作用があり、骨粗鬆症に外因性 PTH を投与する治療も報告されている。

1. イオン化 Ca とアルブミンの関係

iCa を測定することが望ましいが、通常の生化学検査では多検体処理可能な総 Ca で測定されている。血清総 Ca と iCa は連動しているが、Alb 濃度異常がある場合には補正を行う。

$$\text{補正 Ca 値 (mg/dL)} = \text{実測 Ca (mg/dL)} + 0.8 \times (4 - \text{血清アルブミン (g/dL)})$$

また、Alb 以外でも総 Ca と iCa が連動していない病態があり、iCa を測定することが必要となる (表 2)。そのため、集中治療室では iCa 測定可能な血液ガス測定装置が設置されていることが多い。また、臨床症状や心電図から推測することも重要である。

2. 腎臓での Ca 代謝

腎臓での再吸収は、①近位尿細管やヘンレープ上行脚膨大部での受動的吸収と、②遠位曲尿細管や接合部尿細管での PTH 依存性の能動的吸収の 2 つの仕組みに分けられる。近位尿細管では濾過された 50~60%、ヘンレープで

表 1 各種カルシウム代謝調節因子の作用の違い

	活性型 ビタミン D	PTH	PTHrP	カルシ トニン
血清 Ca	上昇	上昇	上昇	低下
血清 P	上昇	低下	低下	低下
腎 Ca 再吸収	亢進	亢進	亢進	
腎 P 再吸収	亢進	低下	低下	
腎 HCO ₃ ⁻ 再吸収		低下	不変	
活性型ビタミン D	—	上昇	不変~低下	上昇
PTH	低下	—	低下	上昇
骨吸収亢進		あり	あり	骨吸収 低下
骨形成亢進		あり	なし	

(文献 2 より引用)

表 2 総 Ca とイオン化 Ca (iCa)

病態	機序
総 Ca 正常・iCa 低下 血漿交換、大量輸血	保存液に含まれるクエン酸との結合
乳酸アシドーシス (ショックなど)	乳酸との結合
サイトメガロ感染治療薬 (ホスカルネット)	ホスカルネットとの結合
過換気症候群	アルカローシスによる Alb との結合増加 (pH 0.1 ごとに 0.04 mmol/L の低下)
総 Ca 正常・iCa 上昇 正 Ca 性副甲状腺機能亢進症	PTH による iCa と Alb の結合抑制
総 Ca 低下・iCa 正常 低アルブミン血症	Alb と iCa との結合低下 (Alb 補正式で補正)
ガドリニウム (オムニスキャン®)	測定系干渉による (直後では 6 mg/dL 低下する場合もある。)
総 Ca 上昇・iCa 正常 多発性骨髄腫	γグロブリンと iCa の結合
高アルブミン血症	Alb と iCa との結合増加 (Alb 補正式で補正)

Disorders of calcium and magnesium metabolism : A diagnostic approach

*1 中部労災病院腎臓内科, *2 トヨタ記念病院腎臓膠原病内科,

*3 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科

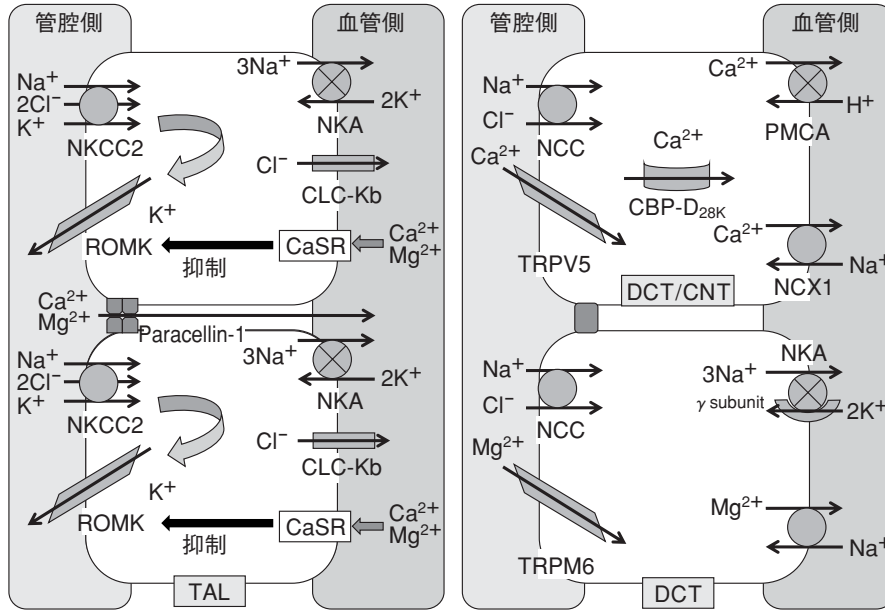


図 尿細管での Ca, Mg の吸収
 TAL：ヘンレーループ上行脚膨大部, DCT：遠位曲尿細管, CNT：接合部尿細管
 (文献 5 より引用, 改変)

は 15%，遠位尿細管・接合部では 10～15%が吸収されている。また、近位尿細管では PTH と低リン血症によりカルシジオール (25 (OH) D₃) からカルシトリオール (1,25 (OH)₂D₃)への変換が亢進する。

3. 利尿薬と Ca, Mg

ヘンレーループでは管腔側が陽性に荷電することにより、陽イオンの Ca²⁺や Mg²⁺が受動的に細胞間の paracellular 経路を通じて吸収される。ループ利尿薬は、Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter (NKCC2) を阻害することにより、renal outer medullary potassium (ROMK) による管腔側の陽性荷電がなくなり、Ca, Mg の再吸収も低下する。高カルシウム血症ではカルシウム感知受容体 calcium sensing receptor (CaSR) が活性化されることにより ROMK の抑制が起こる。それに伴い、NKCC2 も抑制され NaCl 再吸収が低下する。集合管でも抗利尿ホルモン (ADH) 依存性の自由水の再吸収が抑制される (腎性尿崩症)。これらの機序により、中等度以上の高カルシウム血症では細胞外液量が欠乏していることが多い。Ca よりも弱い Mg も CaSR を活性化する作用がある (図)。

サイアザイド利尿薬では尿中 Ca 排泄低下が起こる。近位尿細管での Na の吸収に伴う受動的 Ca 吸収亢進と遠位曲尿細管での Ca 吸収亢進による。尿中の Ca 排泄を抑制させることにより、腎結石の予防や高齢者の大腿骨骨折を抑制した報告もある (表 3)。

表 3 各病態と Ca・Mg の尿中排泄

病態	尿中 Ca 排泄	尿中 Mg 排泄	機序
サイアザイド利尿薬	低下	急性期 低下 慢性期 上昇	NCC を抑制
Gitelman 症候群 ループ利尿薬	低下 上昇	上昇 上昇	NCC 異常 NKCC2 を抑制
Bartter 症候群 (Type III)	上昇	上昇	ClC-Kb 異常
FHH	低下	低下	CaSR 異常 (活性低下)
ADH	上昇	上昇	CaSR 異常 (活性亢進)
FHHNC	上昇	上昇	Paracellin-1 異常
HSH	上昇	上昇	TRPM6 異常

FHH : familial hypocalciuric hypercalcemia
 ADH : autosomal dominant hypocalcemia
 FHHNC : familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis
 HSH : hypomagnesemia with hypocalcemia

A. 低カルシウム血症

肝疾患や慢性腎臓病で見られるビタミン D (VitD) 代謝障害は低カルシウム血症の原因となるが、マグネシウム (Mg) 欠乏も重要な原因である。診断の考え方として、

表 4 低 Ca の身体所見(低 Mg でもみられる。)

Chvostek sign : 顔面神経を外耳道の直前でたたくと眼輪筋と口輪筋の痙攣を起こす。正常 Ca の 10 % にもみられることがある。
Trousseau sign : 収縮期血圧より 3 mmHg 高くマンシェットを加圧し 3 分以上経過すると手首の痙攣(助産師の手)を起こす。Chvostek sign より特異度が高い。

①アルブミンの補正もしくは iCa の測定により隠れた低カルシウム血症や偽性低 Ca の除外を行う。重症患者や術後患者ではアルブミン補正では適切に評価できないため iCa を測定する。低カルシウム血症の主な症状は神経筋組織の興奮性増大によるものであり、身体所見(表 4)は低カルシウム血症の有無を判断するのに有用である。

②病歴で慢性腎不全の有無や副甲状腺による副甲状腺手術歴を確認する。

③Mg 欠乏の有無を確認, Mg をすぐに測定できない場合には, Mg 欠乏が疑われる病態で腎機能障害がなければ投与を試みてもよい。稀に高度の高マグネシウム血症(6 mg/dL)でも低 Ca が起こる。

④血清 P の測定, PTH, ビタミン D(カルシジオール, カルシトリオール)を測定し鑑別を行う(表 5)。

●低 Mg・高 Mg による低カルシウム血症の機序

高度の低マグネシウム血症(通常 1.2 mg/dL 未満)で見られる。骨の PTH に対する反応性の低下や PTH の分泌低下による。Ca や VitD を投与しても低カルシウム血症は改善しない。高マグネシウム血症では CaSR に結合することにより PTH の分泌が抑制され低カルシウム血症をきたす。子癇の治療でマグネシウム製剤を静注した際などにみられる。

B. 高カルシウム血症

腸管と骨からの吸収が腎臓での排泄を超えたときに高カルシウム血症が起こる。腎臓機能低下があると高カルシウム血症を起こしやすく, 高 Ca 自体が腎動脈収縮や利尿作用, 腎性尿崩症を起こす。高カルシウム血症の原因は数多くあるが, 外来患者の主な原因は原発性副甲状腺機能亢進症であるが, 最近では骨粗鬆症や慢性腎不全の高リン血症に対する炭酸 Ca や VitD 製剤からの高カルシウム血症も多い。したがって, 内服歴を確認することは重要である。入院患者の主な原因は悪性腫瘍によるものである。

●高カルシウム血症の診断

①血清 Ca 濃度 : 原発性副甲状腺機能亢進症では高 Ca の程度は軽度(11.0 mg/dL 前後)で無症状のことが多い。

表 5 低カルシウム血症の原因

副甲状腺機能低下
家族性低カルシウム血症(常染色体優性遺伝, CaSR の活性化による。)
副甲状腺遺伝子欠損
頸部手術後
浸潤性疾患(ヘモクロマトーシス, Wilson 病)
高マグネシウム・低マグネシウム
多腺性自己免疫症候群(I 型) : 副甲状腺機能低下, 原発性副腎機能低下, 粘膜皮膚カンジダ, CaSR に対する抗体が約半数で検出
副甲状腺ホルモン抵抗性
偽性副甲状腺機能低下(I 型, II 型)
低マグネシウム血症
VitD 代謝異常
慢性腎不全, ネフローゼ症候群, 肝疾患
吸収不良(胃切除後, 炎症性腸疾患, 腸切除後)
VitD 依存性クル病(I 型 : VitD 活性化障害, 1,25(OH) ₂ D ₃ に反応。II 型 : VitD 受容体不活性, 1,25(OH) ₂ D ₃ に反応乏しい。)
薬剤(フェニトイン, フェノバルビタール)
その他
急性膀胱炎, トキシックショック症候群, 敗血症, 飢餓骨症候群(hungry bone syndrome)
悪性腫瘍(骨転移 : 前立腺癌, 乳癌), 腫瘍崩壊症候群, 薬剤

13 mg/dL 以上では, 明らかな原因がなければ悪性腫瘍によるものを考える。

②内服歴や既往歴, 家族歴, 現病歴〔VitD 中毒(活性型 VitD), Ca 過剰摂取, サイアザイド, テオフィリン, リチウム, VitA 中毒, 不動〕: サイアザイドは腎臓での再吸収亢進による軽度の高カルシウム血症をきたす。中止しても高カルシウムが続く場合には他の原因を検索する必要がある。

③検査結果からの推測 : 表 6 に呈示する。

●原発性副甲状腺機能亢進症

高 Ca の程度は軽度で, ほとんど無症状, 血液検査で偶然発見されることが多い。40~60 歳に発症のピークがあり, 女性は男性の 2~3 倍以上, 大多数は閉経後の女性である。10~20 %でカルシウム正常の原発性副甲状腺機能亢進症がみられる。骨粗鬆症のスクリーニングで骨塩量の低下から診断されることもある。原発性副甲状腺機能亢進症では海綿骨(脊椎や股関節)より皮質骨に病変が認められるため, 骨密度は特に橈骨遠位端において減少する。80~90 %が弧発性腺腫, 10~20 %はびまん性過形成, 1 %が癌である。多発性内分泌腺腫(multiple endocrine neoplasia : MEN)の合併もある。

表 6 高カルシウム血症の検査結果による診断

血清 P	
低下	原発性副甲状腺機能亢進症, 悪性腫瘍(PTH-related protein : PTHrP)
正常もしくは上昇	肉芽腫性疾患, VitD 中毒, 不動, 甲状腺機能亢進症, ミルク・アルカリ症候群, 骨転移
不定	家族性低Ca 尿性高カルシウム血症 (familial hypocalciuric hypercalcemia : FHH)
尿中 Ca 排泄(スポット尿で代用することが多い。)	
上昇もしくは軽度上昇	原発性副甲状腺機能亢進症, 悪性腫瘍
低下 (100 mg/day 以下)	原発性副甲状腺機能亢進症+VitD 欠乏 ミルク・アルカリ症候群, サイアザイド利尿薬, FHH(FHH では家族歴あり, 高カルシウム血症の症状がほとんどない。) 75%は 100 mg/day 以下となる。
HCO ₃ ⁻	
上昇	ミルク・アルカリ症候群
低下	原発性副甲状腺機能亢進症
PTH(腎機能に影響されないI-PTHを測定)	
上昇～正常	原発性副甲状腺機能亢進症(高カルシウム血症があるにも関わらず抑制されない。) FHH, リチウム
低下	悪性腫瘍

●家族性低 Ca 尿性高カルシウム血症(familial hypocalciuric hypercalcemia : FHH)

常染色体優性遺伝による CaSR の活性低下より高 Ca が起こる。PTH は正常～軽度上昇しているため、稀な疾患ではあるが原発性副甲状腺機能亢進症との鑑別が重要である。副甲状腺切除しても高カルシウム血症は改善しない。尿中 Ca 排泄低下(Ca/Cr クリアランス比 0.01 以下)が特徴である。しかし、原発性副甲状腺機能亢進症でも 25%が Ca/Cr クリアランス比 0.01 以下を示すことが報告されている。

●悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症

悪性腫瘍の高カルシウム血症には、腫瘍が分泌するホルモンによるもの(humoral hypercalcemia of malignancy : HHM)と腫瘍の骨浸潤によるもの(local osteolytic hypercalcemia : LOH)がある。HHM には parathyroid hormone-related protein(PTHrP)を分泌する扁平上皮癌、腺癌、腎細胞癌、成人 T 細胞白血病や VitD を分泌する B 細胞リンパ腫などがあり、LOH には乳癌、リンパ腫、多発性骨髄腫などがある。PTHrP 測定は腎排泄に影響されない PTHrP 測定が望ましい。わが国では PTHrP IRMA「ミツビシ®」がよく用いられている。PTHrP は血中の蛋白分解酵素で分解されやすいため、専用スピッツと速やかな検体処理が必要である。多発性骨髄腫は約 30%が高カルシウム血症を呈す

る。融解性骨病変では新骨の形成を伴わない骨吸収増加のため、ALP の上昇も認めず骨シンチでは集積しない。乳癌や前立腺癌では骨融解周囲での骨形成を伴うため、骨シンチで集積が認められる。

マグネシウム(Mg)

正常値：1.8～2.6 mg/dL

単位の変換： $X \text{ mmol/L} = 2X \text{ mEq/L} = 2.4X \text{ mg/dL}$

A. 低マグネシウム血症

低カリウム血症、低カルシウム血症、代謝性アルカローシスをみたら Mg 欠乏を考える必要がある(表 7)。Mg 欠乏を起こす原因としては大きく①腎排泄の亢進と②腎外性の 2つの原因があげられる。アルコールは最もよくみられる原因の一つで、摂取不足によるものと腎排泄の亢進との両方が原因である。また、集中管理室(ICU)の患者にはかなりの割合で Mg 欠乏がみられ、それがない患者と比べ致死率が高いといわれている。そのような患者に Mg 補給をしたときの効果は明確には示されていない。

腎排泄亢進の原因としては、先天性のものにおいては遺伝子レベルで原因が判明してきた。その主な部位は、(1)ヘンレループの太い上行脚の異常と(2)遠位曲尿細管の異常である(表 3)。

表 7 低マグネシウム血症の原因

腎外性
栄養欠乏：アルコール、経静脈栄養、リフィーディング症候群
消化管吸収障害：セリアック病、ウィップル病、炎症性腸疾患、遠位小腸切除、下痢、胃腸管吻合
皮膚からの喪失：マラソンランナー、火傷
再分布：飢餓骨症候群(hungry bone syndrome)、急性膀胱結石：遊離脂肪酸(術後)、フォスカルネット、クエン酸(大量輸血)
腎性
多尿：浸透圧利尿(糖尿病性ケトアシドーシスなど)、急性腎不全の回復期、腎後性腎不全の解除後、腎移植時虚血回復期
細胞外液輸液：Mg の含まれていない輸液の投与
遠位側ネフロン Na 吸収障害：フロセミド、サイアザイド(サイアザイドは機序不明だが臨床的にはあまり問題にならない。)
高カルシウム血症：骨転移
薬剤：シスプラチン(投与中止後 4~5 カ月持続、何年も持続することあり、カルボプラチンは稀)、アミノグリコシド(2 週間以上投与後、アミノグリコシド誘発性尿細管壊死とは無関係、数カ月間持続、1 日 1 回投与法では 3~4 日後、中止後すぐに回復)、ペントミジン静注、アムホテリン B、シクロスポリン
尿細管間質障害
遺伝性 Mg 喪失疾患

(1)フロセミドの作用部位であるヘンレループの太い上行脚の部位での主な異常は以下の 3 つである。

- ①細胞間の接合蛋白, paracellin-1 (Claudin-16) の異常 (高カルシウム尿症と腎石灰化症を伴う家族性低マグネシウム血症 (familial hypomagnesemia with hypercalciuria/nephrocalcinosis))
- ②同様に太い上行脚の細胞の血管側にある CaSR の異常 (常染色体優性遺伝の副甲状腺機能低下症 (autosomal-dominant hypoparathyroidism))
- ③Bartter 症候群の一部

(2)遠位曲尿細管の異常は以下の 3 つである。

- ①尿細管側のイオンチャネル, TRPM6 の異常(これは腸管にも存在)で常染色体劣性遺伝(低カルシウム血症を伴う低マグネシウム血症 hypomagnesemia with hypocalcemia)
- ②血管側の $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}-\gamma$ サブユニットの異常で常染色体優性遺伝(単独性優性低マグネシウム血症 isolated familial hypomagnesemia)
- ③Gitelman 症候群

これら(1)①~③、(2)①~③のなかで腎不全が前面に出

るのは高カルシウム尿症と腎石灰化症を伴う家族性低マグネシウム血症である。その他重要な腎排泄性低マグネシウム血症の原因には、浸透圧利尿、フロセミド、慢性のサイアザイド利尿薬使用、アムホテリン B、アミノグリコシド、シスプラチンなどの服用がある。

体内 Mg 量と必ずしも血清 Mg 値は相関せず、血清 Mg 値が正常でも Mg 欠乏のあることがある。血清 Mg が正常でも Mg 欠乏が疑われるときには(腎臓機能が正常な場合)負荷試験を行い、尿中 Mg が正常に排泄されるか否かをみる。経静脈的に 2.4 mg/kg を 4 時間かけて投与。Mg 欠乏がなく腎臓が正常であれば、Mg 排泄は投与量の 80% が 24 時間以内に排泄される。40%未満であれば、Mg 欠乏ありと判断される(24 時間の尿排泄は正常約 100 mg/日)。

●Mg 欠乏による低カリウム血症の機序

Mg 欠乏の 40~60% に認められる。下痢や利尿薬の服用は低カリウム血症と同時に低マグネシウム血症をきたしやすい病態である。また細胞内 Mg は K チャネル(ROMK)の抑制因子であるため、Mg 欠乏に陥るとその抑制がとれ K 排泄が亢進する状態となる。したがって Mg に気づかないと低カリウム血症は持続することになる。

B. 高マグネシウム血症

高マグネシウム血症の原因としては慢性腎不全が最も多い。Mg 含有の下剤を投与した際によくみられる。腎不全で GFR が 30 mL/min になるまでは Mg バランスは保たれる。腎不全以外の原因としてリチウム中毒、家族性低 Ca 尿性高カルシウム血症、子癇に対する Mg の投与などがある。高齢者では、腎機能低下と腸管からの Mg 吸収が増大するため高 Mg をきたしやすく注意が必要である。

文 献

1. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. N Engl J Med 2007 ; 357 : 905-916.
2. 柴垣有吾. カルシウム・リン・マグネシウム代謝異常の診断と治療, 深川雅史(監): より理解を深める! 体液電解質異常と輸液, 東京: 中外医学社, 2005 : 147-177.
3. Agus ZS. Diagnostic approach to hypercalcemia. In : UpToDate. 2007.
4. Agus ZS. Relation between total and ionized plasma calcium concentration. In : UpToDate. 2007.
5. Mount DB, Yu AS, Martin RP. Transport of inorganic solutes : sodium, chloride, potassium, magnesium calcium, and phosphate. In Brenner's & Rector's Barry MB. The Kidney, 8th ed. WB Saunders, Philadelphia, 2007 : 156-213.
6. Pollak MR, Yu AS, Taylor EN. Disorders of calcium, magnesi-

- um, and phosphate balance. In : Brenner's & Rector's Barry MB. The Kidney, 8th ed. WB Saunders, Philadelphia, 2007 : 588-611.
7. Reilly RF Jr. 血清カルシウム異常. 30日で学ぶ水電解質と腎臓病. 東京:メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2007:139-157.
 8. Reilly RF Jr. 血清マグネシウム異常. 30日で学ぶ水電解質と腎臓病. 東京:メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2007:174-188.
 9. Burton DR. Diuretics and calcium balance. In : UpToDate. 2007
 10. David AB. Disorders of calcium and phosphorus homeostasis. In Arthur KG. Primer of Kidney Diseases 4th ed. NY : National Kidney Foundation, 2005 : 120-130.
 11. Agus ZS. Diuretics and magnesium balance. In : UpToDate. 2007
 12. Huang CL, Ku OE. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 2649-2652.