

急性的塩化カルシウム高負荷がビーグル犬の血清電解質濃度,心電図,血圧および体温におよぼす影響

誌名	動物の循環器 = Advances in animal cardiology
ISSN	09106537
巻/号	262
掲載ページ	p. 49-64
発行年月	1994年

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



急性的塩化カルシウム高負荷がビーグル犬の血清電解質濃度、
心電図、血圧および体温におよぼす影響

中田義禮・佐村恵治・宮沢英男・近藤秀男・成瀬信次*

木川 孝・鈴木 順・松本浩良・菅野 茂

萬有製薬(株)開発研究所, *東京大学農学部獣医学科

(1993. 12. 24受付, 1994. 3. 7受理)

Effect of a Two-Hour Intravenous Infusion of Calcium Chloride on Serum Electrolyte Concentrations, Electrocardiogram, Blood Pressure and Body Temperature in Dogs

Yoshikata NAKADA, Keiji SAMURA, Hideo MIYAZAWA, Hideo KONDOH, Shinji NARUSE, Takashi KIKAWA, Jun SUZUKI, Hiroyoshi MATSUMOTO and Shigeru SUGANO*

*Development Research Laboratories, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.,
810 Nishijo, Menu-machi, Osato-gun, Saitama 360-02, Japan*

** Department of Comparative Pathophysiology, Faculty of Agriculture,
The University of Tokyo, 1-1-1 Yayoi Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan*

Abstract. In order to investigate the influences of acute hypercalcemia on the canine circulatory system, the changes in serum electrolyte concentration, electrocardiogram, blood pressure, body temperature and hematocrit values in anesthetized beagle dogs were observed for 24 hours from the onset of the intravenous infusion of calcium chloride solution (CaCl_2). Four male beagle dogs (age: 12-19 months, body weight: 9.1-12.3 kg) were anesthetized with pentobarbital sodium and received 0.9% sodium chloride (NaCl) and 60, 120 and 240 mg/kg of CaCl_2 successively at 2-week intervals. The solutions were given by an infusion pump for 2 hours at a rate of 0.7 ml/min. The results obtained were as follows:

1. The serum concentration of Ca increased in a time- and dose-dependent manner during the CaCl_2 administration, and the peak of Ca serum level was found at the end of infusion. In the dogs given 240 mg/kg of CaCl_2 , the highest peak value in Ca serum level reached was 23.1 mg/dl, which was 2.3-fold pretest value (10.5 mg/dl). The Ca concentrations in all dogs decreased promptly after the end of infusion and returned to the pretest level by 24 hours after the infusion. The serum concentration of Na was significantly decreased by CaCl_2 administration, but the concentrations of K and Cl were not affected.
2. QT interval corrected to heart rate of 100 bpm (QTc_{100}) was slightly shorter in CaCl_2 groups

埼玉県大里郡妻沼町大字西城810 〒360-01

* 東京都文京区弥生1-1-1 〒113

than in the NaCl group up to an hour after the infusion. QRS complex duration and PR interval were inclined to be prolonged and ST segment to be elevated in the CaCl₂ groups, but the amplitudes of P, R, S and T waves were not affected by CaCl₂ administration.

3. Heart rate decreased toward the end of CaCl₂ infusion at a dose of 240mg/kg and lasted for an hour after the infusion. Rectal temperature and hematocrit value similarly decreased in both NaCl and CaCl₂ groups during the infusion. These parameters returned to the pretest level soon after the end of infusion in the NaCl group, while recovery in CaCl₂ groups was slower, corresponding to the recovery from anesthesia. There were no significant differences between the two groups in blood pressure changes.
4. Dogs in the NaCl group recovered normally from anesthesia, becoming conscious state 3 hours after the infusion. Recovery from anesthesia in the CaCl₂ groups was slower. Dogs given 60 and 120 mg/kg of CaCl₂ were not yet conscious 3 hours after the infusion, and those given 240 mg/kg of CaCl₂ were deeply anesthetized. All dogs recovered completely 6-8 hours after the infusion.

Key Word : Beagle, Calcium chloride, Concentration of serum electrolyte, ECG, Blood pressure.

体内に存在する電解質は、刺激、興奮或いは代謝に関与する一方で、細胞外体液の pH や浸透圧を規定し、生命維持のための内部環境をつくるための重要な要素である。中でもカルシウムは、骨・歯の構成要素としてばかりでなく、神経・筋肉の興奮に関与し、細胞内の機能維持、各種の酵素活性や血液凝固系などにおいても重要な役割を果たしている。これらがいずれも生命の維持にあたって重要な意味をもつことは、臨床的にみて、血中カルシウム濃度の正常範囲がかなり狭い範囲に保たれていることから判断される。この生体内カルシウム動態に変化が生じると、生体機能の広汎な異常を惹起するので、緊急処置を要する場合が多い¹⁻⁴⁾。

近年、循環器系におけるカルシウムの働きは、血管平滑筋の収縮機構や心臓興奮のメカニズムなどにおいて、細胞レベル、分子レベルで明らかにされてきた。しかし、臨床面においては、むしろそのために難解な分野として、とまどいを招いていることも否定できない。また、カルシウム動態の異常が循環器系機能に関与する疾患としては、心不全、狭心症、高血圧や血栓症などが知られているが、臨床での高・低カルシウム血症とこれらの疾患とを結びつける報告は少ない。

そこで、血清カルシウム代謝異常の中でも、高カルシウム血症における病態生理の一端を明らかにするために、ペントバルビタール麻酔下のビーグル犬に塩化

カルシウムを2時間にわたり持続的に静脈内投与し、投与中から投与後に至るまでの血清電解質濃度や心電図、血圧、体温およびヘマトクリット値に現われる変化を観察した。

実験材料および方法

1. 使用動物

Laboratory Research Enterprise Inc. (USA) より購入した健康な雄のビーグル犬5頭を使用した。実験開始時の動物の年齢は、12~19カ月齢で、体重は9.1~12.3kgであった。動物は環境を制御した飼育室(温度22±2°C, 相対湿度55±10%, 照明時間7:00~19:00)内で、個別の金属ケージで飼育した。

2. 実験手順

投与前の検査を無麻酔下で行った後、ペントバルビタールナトリウム(ネプタール注射剤, ダイナボット社)を25mg/kgの割合で、右前腕橈側皮静脈内に投与し、10分後に塩化カルシウム水溶液(以下CaCl₂)の持続投与を麻酔下で開始した。ペントバルビタールナトリウムの静脈内投与にあたっては、麻酔第Ⅱ期の興奮期を避けるため、投与量の約1/2を急速に注入し、残りは徐々に注入しながら麻酔の深度を調節した。麻酔状態のイヌを、ただちにV字型の木製の保定台に背位にしてのせ、四肢を保定台の横側に包帯で結びつけ

た⁵⁾。なお、ベントバルビタールナトリウムは1回の静脈内投与のみで追加投与は行わなかった。

1頭のイヌを用いた予備実験において、CaCl₂の静脈内持続投与を投与速度0.7 ml/minで120分間(投与液84 ml)にわたり行ったところ、240 mg/kg (2.9% CaCl₂)の投与は可能であったが、360 mg/kg (4.3% CaCl₂)投与では投与中に徐脈がみられ、投与終了直後に死亡した。このことより、CaCl₂の投与量は、60 mg/kg、120 mg/kg および 240 mg/kg とし、1頭当たりの投与液量を一律84 mlとして、投与液の濃度を各イヌの体重に合わせて調製した。したがって、CaCl₂の投与液の濃度は、60 mg/kg 投与で0.7~0.8% CaCl₂、120 mg/kg 投与で1.4~1.8% CaCl₂ および 240 mg/kg 投与で2.8~3.3% CaCl₂ であった。投与は自動注入ポンプ(HARBARD社製、901型)を用いて0.7 ml/minの割合で右後肢伏在静脈内より2時間にわたり行った。投与液には、塩化カルシウム(和光純薬工業製)を注射用水に溶解し、口径が0.22 μmのミリポアフィルターで濾過したものを用いた。また、対照として生理食塩液(0.9%塩化ナトリウム溶液・大塚製薬)84 mlを同様に投与した。

各濃度のCaCl₂を投与するに当り、同じイヌ4頭を繰り返し使用したが、その場合、前回投与の影響を少なくするために、最初に0.9%塩化ナトリウム(以下NaCl)を投与し、その後、投与間隔を14日以上空けた後、CaCl₂ 60 mg/kg、120 mg/kg および 240 mg/kgの順に低い投与量から反復投与した。いずれの場合も、投与前の血清生化学検査および心電図検査の結果が正常であることを確認した。

3. 体温、血圧、ヘマトクリット値および血清電解質濃度の測定

投与前の検査を無麻酔下で行った後(麻酔直前)、持続投与中の20分、40分、60分、80分、100分および120分、投与終了後の15分、30分、1時間、3時間および24時間の時点で体温、血圧の測定および心電図の記録を行った。また、同じ時間帯に血清電解質濃度およびヘマトクリットを測定するため、左前腕橈側皮静脈か

ら採血を行った。

体温はデジタル温度計(動物用、宝工業D-226)を直腸内に挿入することにより、血圧は全自動電子血圧計(CRITIKON社製DINAMAP 1846 SXP型)を用いたオシロメトリック法により、投与中は背位、その他は右側横臥位の左前肢を用いて非観血的に測定した⁶⁾。また、血清電解質濃度はElectrolyte Analyzer(BECKMAN社製、SYNCHRON)を用いて希釈電位差法により、ヘマトクリット値は毛細管遠心法で測定した。

4. 心電図の記録および計測法

心電図の記録は、実験動物用自動計測心電計(フクダME工業製503 FBD型)を用い、標準肢誘導に従って行った。記録速度は50 mm/sec、感度は1 mV=10 mmに設定した。電極には、ワニログリップを用い、70%エタノールで皮膚を湿らせた後に四肢に装着し、投与中は背位、その他は右側横臥位にて記録した。心電図の計測にあたって、心拍数、QRS群持続時間、PR間隔、QT間隔、P波振幅、R波振幅、S波振幅およびT波振幅は自動計測心電計により、第II肢誘導心電図について計測された数値を採用した。また、T波振幅については、イヌの肢誘導ではT波が陽性、陰性、二相性を示すことより、振幅の絶対値の和をもとめた。QT間隔を心拍数で補正したQTcを求めるにあたっては、ビーグル犬の平均心拍数を概ね100 bpmとみなし、心拍数100 bpmを基準にして補正するQTc₁₀₀を算出した⁷⁾。

5. データの解析

得られた測定値の統計学的解析にあたっては、対照群との比較において、対応のある2群の平均値の差について危険率5%の有意水準で検定した⁸⁾。

実験結果

1. 血清電解質の変化

CaCl₂持続投与中の血清カルシウム濃度は、投与量に比例して、持続投与中は徐々に上昇し、投与終了後は緩やかに低下した。投与前の血清カルシウム濃度が

実験的高Ca血症におけるイヌ生理諸元の変化

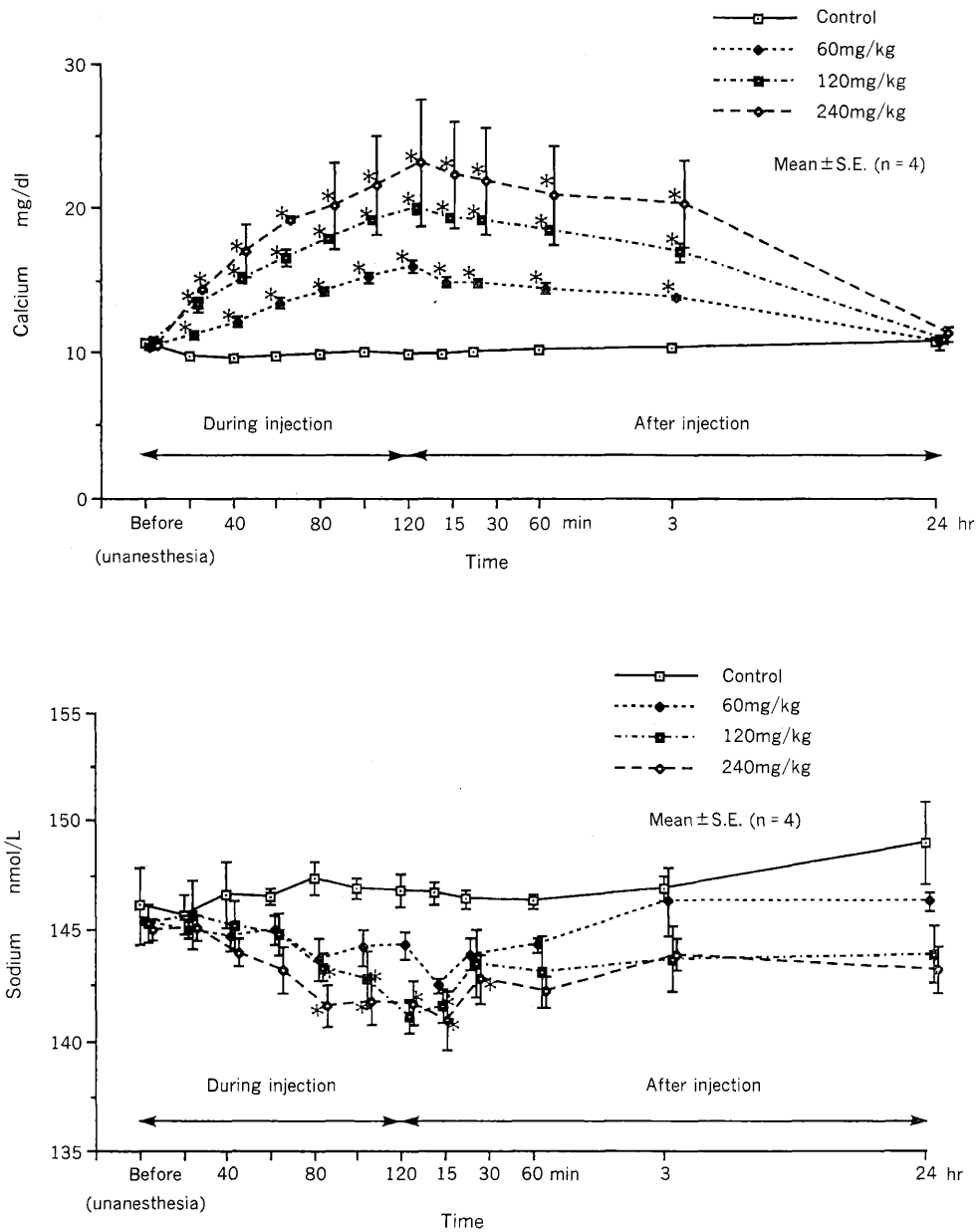


Fig. 1 Changes in serum sodium and calcium concentration during and after the infusion of calcium chloride solution in dogs

* : Significantly different from the value of control group ($p < 0.05$)

10.5 mg/dl であるのに対し、持続投与開始後 20 分においては、60 mg/kg 投与で 11.2 mg/dl、120 mg/kg 投与で 13.3 mg/dl および 240 mg/kg 投与で 14.3 mg/dl まで上昇した。その後も、血清カルシウム濃度は漸次上昇し続け、持続投与終了時点の 2 時間後には 240

mg/kg 投与例では 23.1 mg/dl となり投与前値の 2.2 倍という高濃度を示した。また投与終了後、3 時間経過しても約 2 倍の高い濃度を維持したが、24 時間後には投与前の値まで回復した。一方、対照とした 0.9% NaCl 投与では血清カルシウム濃度は殆ど変化しな

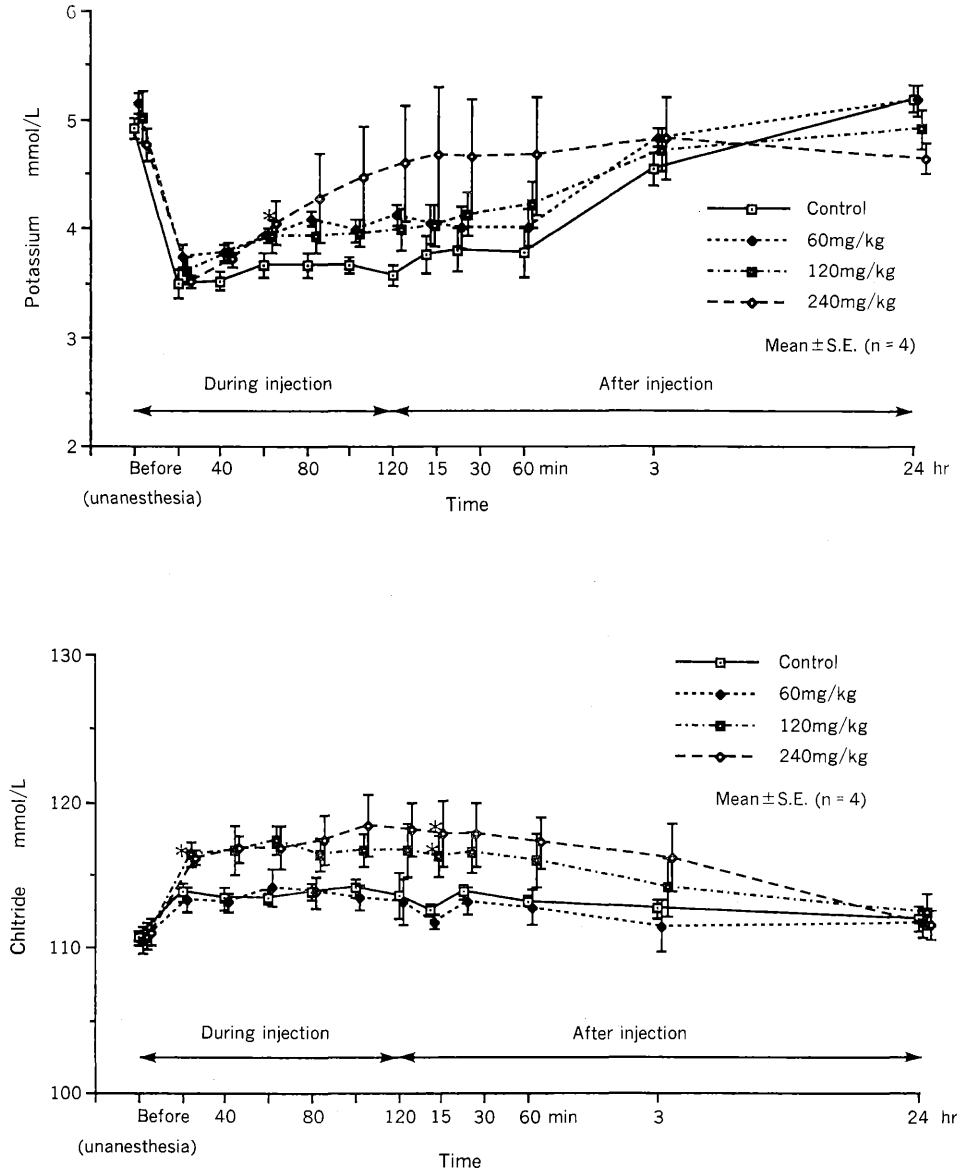


Fig. 2 Changes in serum chloride and potassium concentration during and after infusion of calcium chloride in dogs

* : Significantly different from the value of control group ($p < 0.05$)

った。また、CaCl₂ 持続投与により血清ナトリウム濃度は血清カルシウム濃度とは逆に有意な低下を示した (Fig. 1)。

血清カリウム濃度は、CaCl₂ 投与例ばかりでなく対照の 0.9% NaCl 投与例でも、持続投与開始20分後

は一様に投与前の値に対して約28%の低下を示し、その後次第に回復するという経過を示した。その場合の最小値は、イヌの血清カリウム濃度の正常範囲の下限値に相当していた。その後、血清カリウム値が投与前値に回復していく経過については、対照例に比べて

実験的高Ca血症におけるイヌ生理諸元の変化

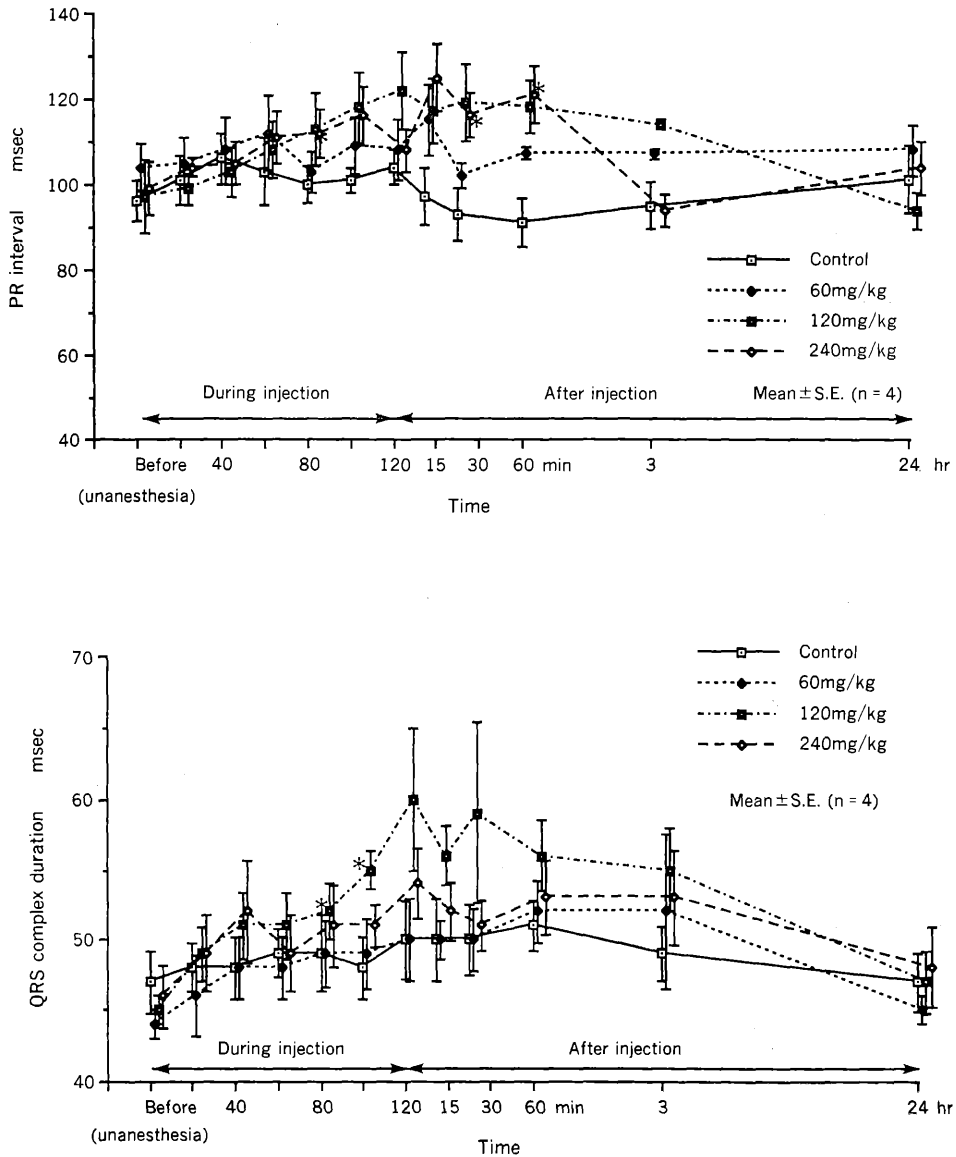


Fig. 3 Changes in QRS complex duration and PR interval in ECG (limb lead II) during and after infusion of calcium chloride in dogs
*: Significantly different from the value of control group ($p < 0.05$)

CaCl₂ 投与例の方が速い傾向がみられたが、有意な差は認められなかった。血清クロライド濃度については、CaCl₂ 120 mg/kg および 240mg/kg 投与例では、0.9 % NaCl 投与例に比べて、持続投与中に上昇する傾向を示したが、いずれも正常範囲内の軽度の変化であ

った (Fig. 2)。

持続投与中および投与終了後のイヌの状態をみると、対照の NaCl 投与例では持続投与が終了する120分頃より麻酔から覚醒し始め、投与終了後3時間ではほぼ投与前と同じ覚醒状態に戻った。これに対して CaCl₂ 投

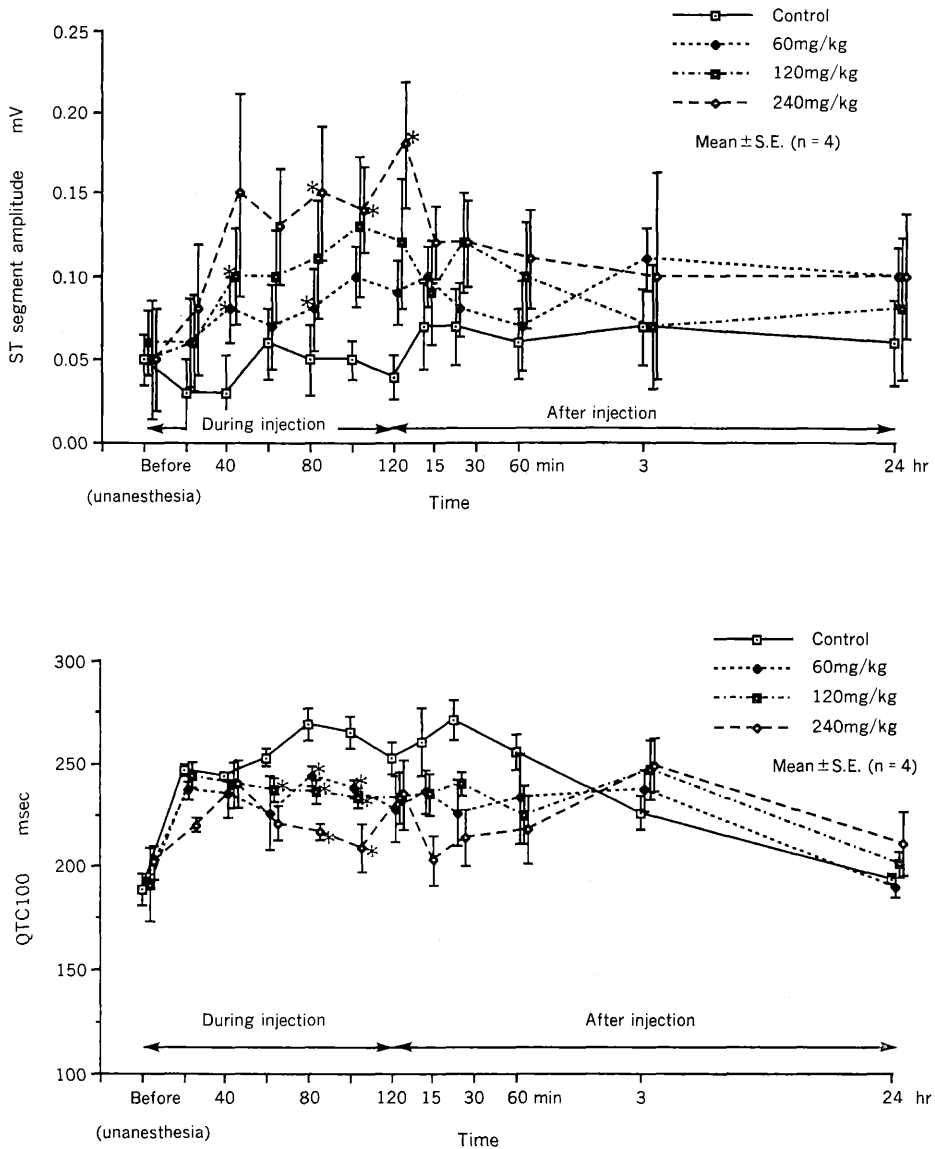


Fig. 4 Changes in QTc100 interval and ST segment amplitude in ECG (limb lead II) during and after infusion of calcium chloride in dogs
 *: Significantly different from the value of control group ($p < 0.05$)

与例のイヌでは麻酔深度が深く、持続投与終了後時間でも CaCl_2 60 および 120mg/kg 投与例では動きが鈍く、240mg/kg 投与ではまだ昏睡しており、投与終了6～8時間後に覚醒状態となった。

2. 心電図の変化

まず興奮伝導時間についてみると、PR 間隔、QRS 群持続時間とも対照例と比較して CaCl_2 投与例では、 CaCl_2 持続投与後半から投与終了後3時間にかけて延長する傾向を示したが、投与量依存적ではなかった (Fig. 3)。

実験的高 Ca 血症におけるイヌ生理諸元の変化

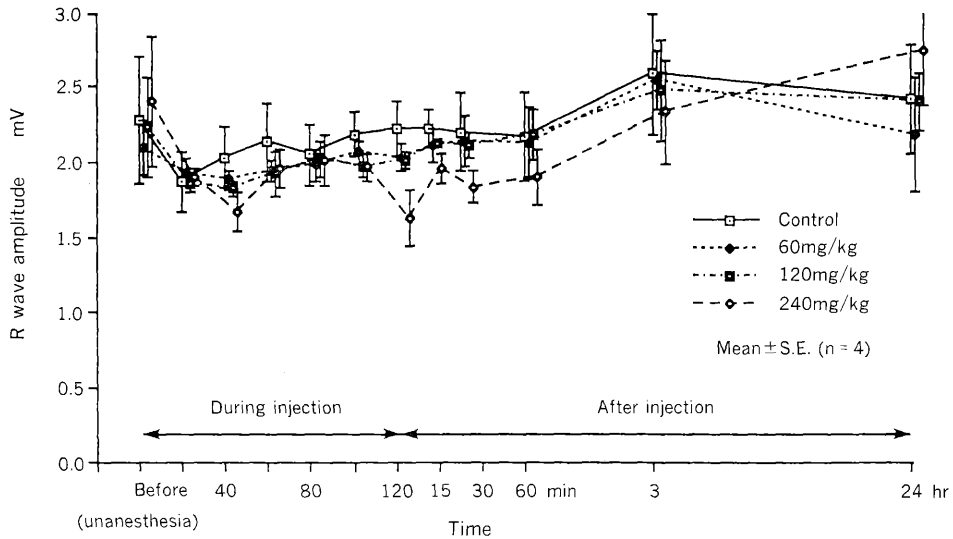
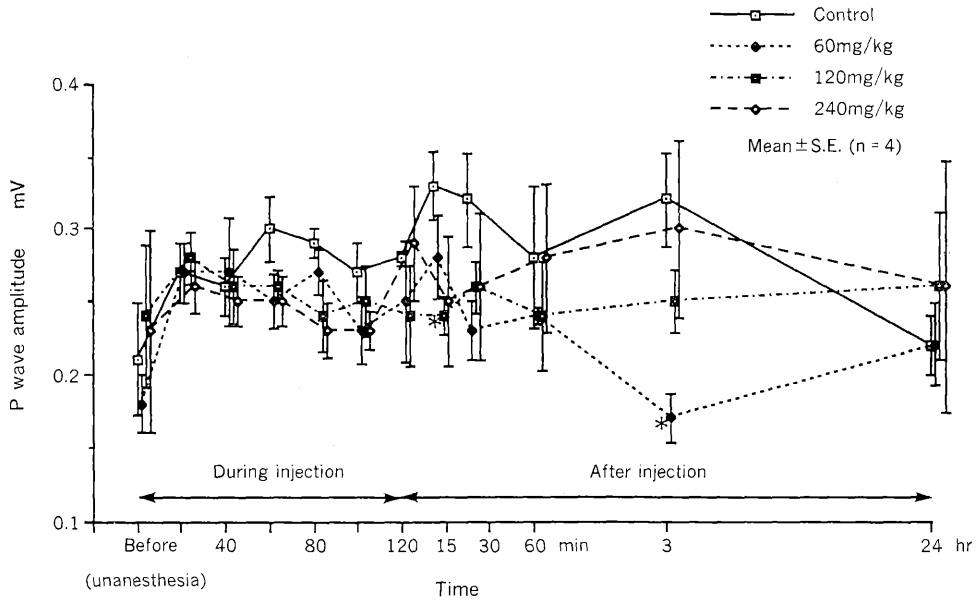


Fig. 5 Changes in P wave and R wave amplitude in ECG (limb lead II) during and after infusion of calcium chloride in dogs

* : Significantly different from the value of control group ($p < 0.05$)

QT 間隔については、心拍数で補正した QT_{c100} を求めてみると、対照例を含めすべての例で $CaCl_2$ 持続投与中、投与終了後にかけて延長しており、投与終了

24時間後に投与前値に戻った。この場合、 $CaCl_2$ 投与例は、投与終了後1時間までは対照例に比べて延長の度合いが小さい、すなわち、対照例と比較して相対的

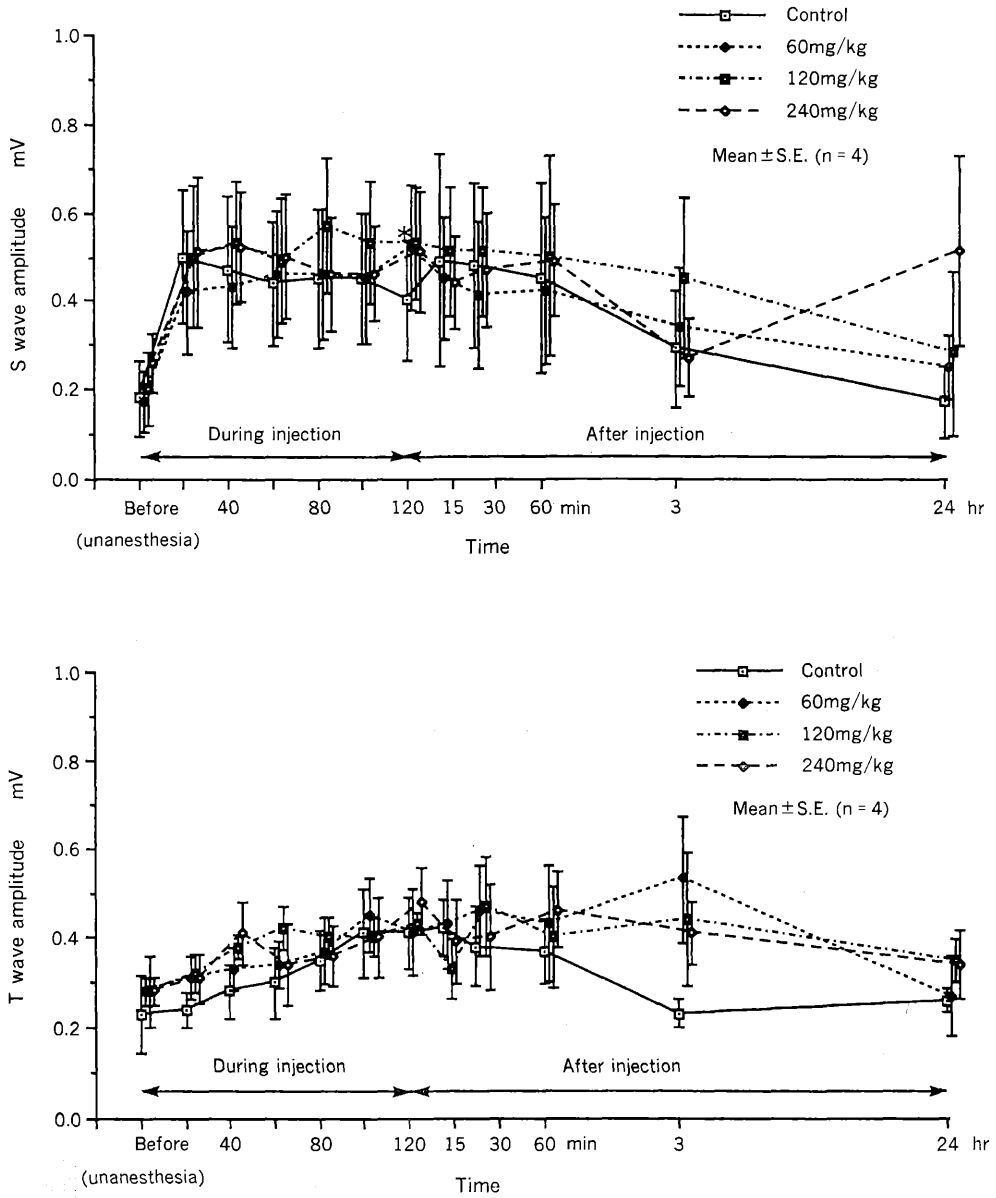


Fig. 6 Changes in S wave and Twave amplitude in ECG (limb lead II) during and after infusion of calcium chloride in dogs

* : Significantly different from the value of control group ($p < 0.05$)

に短縮する傾向を示した。その延長の度合いが最も小さかった CaCl_2 240 mg/kg 投与例では、対照例と比較して、持続投与開始後20分時に11%短縮し、その後 CaCl_2 投与中に最大21%、投与終了後1時間でも15%の短縮を示した (Fig. 4)。

ST 分節は、対照例では不変か、投与中はむしろ下降の傾向にあったのに比べて、 CaCl_2 投与例は用量依存的に明らかな上昇を示した。中でも上昇の度合いが最も大きかったのは、 CaCl_2 240 mg/kg 投与例で、持続投与開始後120分時に対照例と比較して0.14mVの

実験的高Ca血症におけるイヌ生理諸元の変化

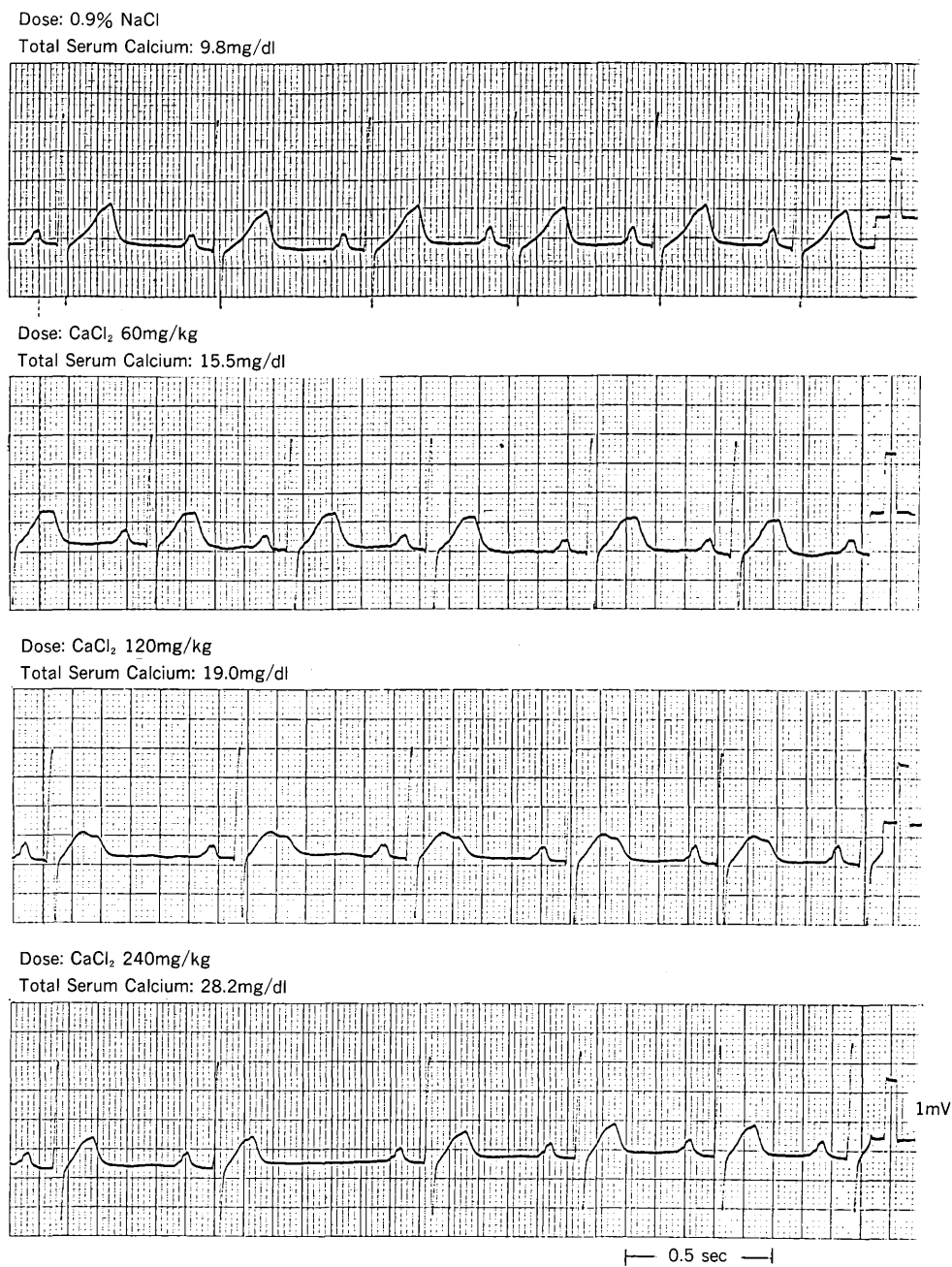


Fig. 7 Typical records of ECGs (limb lead II) 100 min after the onset of infusion of 0.9% sodium chloride or calcium chloride in dog

上昇を示した (Fig. 4)。

一方、波形の振幅についてみると、P波、S波およびT波ではCaCl₂投与により増大傾向が、R波は逆に減少傾向が認められたが、これらの傾向は対照例でも

同様に、CaCl₂投与による影響は明らかではなかった (Fig. 5, 6)。

Fig. 7に、0.9% NaCl および CaCl₂ 60, 120 および240mg/kg 持続投与中100分時における第II肢誘

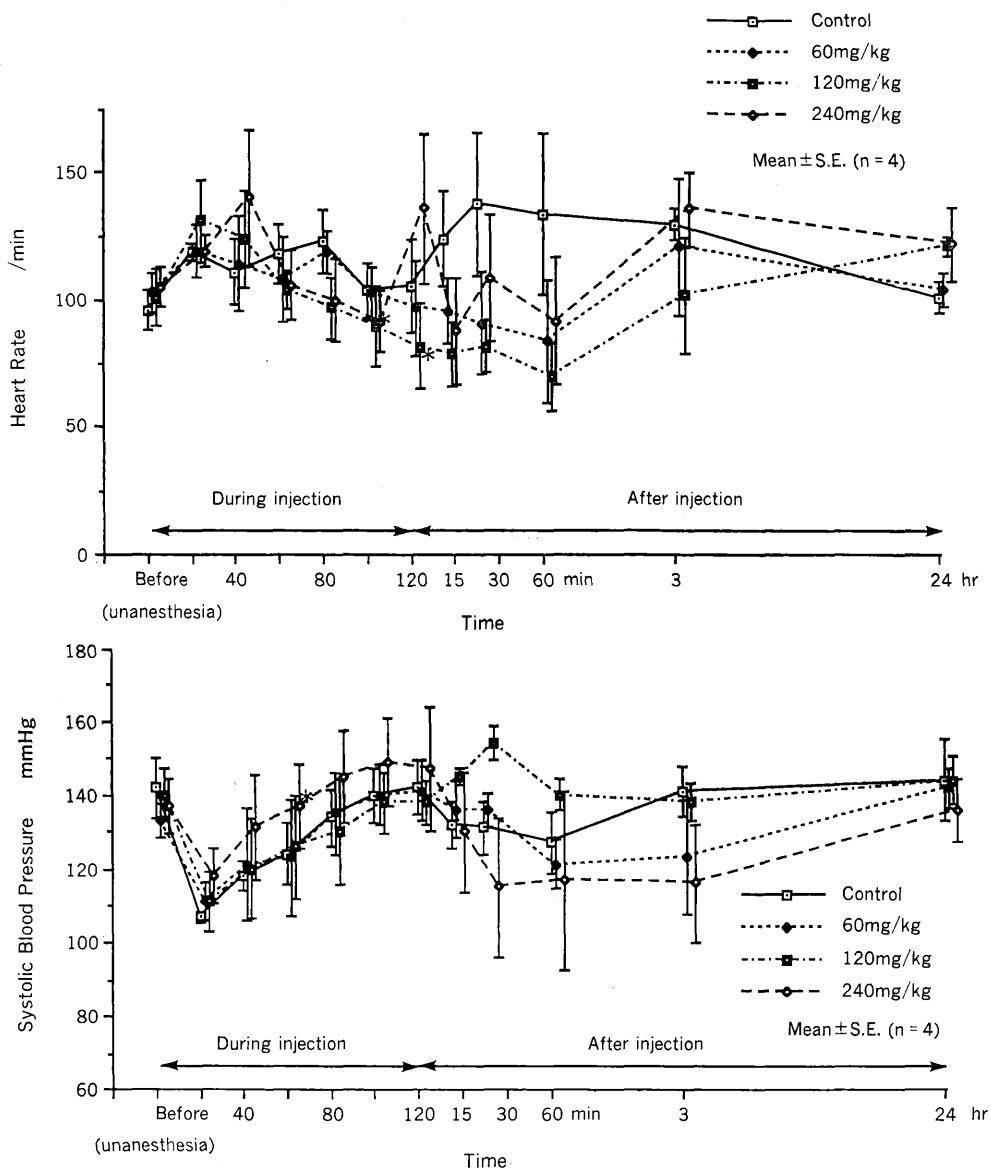


Fig. 8 Changes in heart rate and systolic blood pressure during and after infusion of calcium chloride in dogs

* : Significantly different from the value of control group ($p < 0.05$)

導心電図記録の一例を示した。CaCl₂ 240 mg/kg投与時における血清カルシウム濃度は28.2 mg/dlで、心電図波形上は0.9% NaCl投与時に比し、QT間隔は20%の短縮(QTc₁₀₀では26%の短縮)がみられ、ST分節は0.9% NaCl投与時が0.07 mVであるのに対し0.21 mVまで上昇した。

3. 心拍数、血圧、体温およびヘマトクリット値の変化

心拍数は、いずれの例も持続投与開始後、軽度増加したが、その後は減少する傾向にあり、とくに高用量投与例で持続投与後半から投与終了後約1時間にかけて対照例に比べ減少していた。血圧については、著

実験的高 Ca 血症におけるイヌ生理諸元の変化

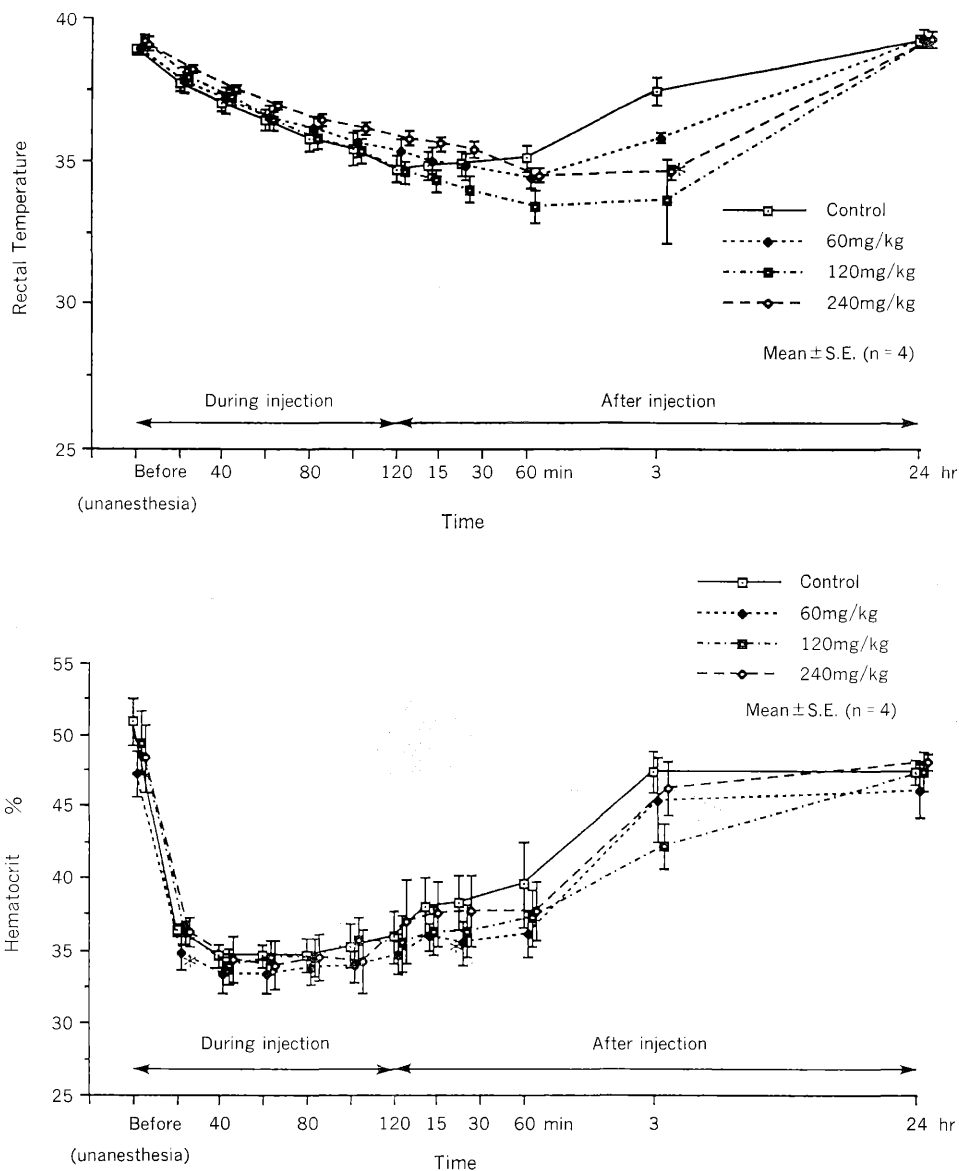


Fig. 9 Changes in body temperature and hematocrit during and after infusion of calcium chloride in dogs

* : Significantly different from the value of control group ($p < 0.05$)

しい高カルシウム血症がみられたにもかかわらず、対照例と比べて、 CaCl_2 投与が原因と考えられる明らかな変化は認められなかった (Fig. 8)。

体温およびヘマトクリット値については、 CaCl_2 投与例ばかりでなく、対照例でも持続投与開始より同様な下降あるいは減少が明らかであった。しかし、その

後投与前値に回復していく経過についてみると、対照例に比べて CaCl_2 投与例は回復が遅い傾向にあった (Fig. 9)。

考 察

生体内にあるカルシウムは、骨や歯の硬組織中にそ

の約99%が含まれ、残り1%弱が血液、細胞内、神経などの軟部組織に含まれている。この分布の割合は、常に一定に保たれるように調節されている。とくに、血液中のカルシウム濃度を一定に保つためには、腸からの吸収と排泄、骨への沈着と再吸収、さらに、腎臓からの排泄と再吸収のすべてにわたってバランスがとれていることが必要である。そのため血液中のカルシウム濃度は、カルシウム調節ホルモン（副甲状腺ホルモン、カルチトニン、ビタミンD）などの働きによって、かなり狭い範囲に保たれている。ヒトにおけるカルシウム代謝異常についてみると、副甲状腺や甲状腺機能の異常、あるいはビタミンDの代謝異常などが主体で、高カルシウム血症では食欲不振や筋力低下、傾眠等の非特異的で多様な臨床症状を示し、低カルシウム血症では神経や筋肉の興奮性を高めるため、著しい低カルシウム血症ではテタニーを生じる⁹⁻¹¹。

イヌの血清カルシウム濃度の正常値は、8.5~11.0 mg/dl といわれ、血清カルシウム値が16 mg/dl 以上或いは6 mg/dl 以下では重篤な臨床徴候を示すとされている¹²。イヌのカルシウム代謝異常でみられる臨床症状としては、ヒトと同様に、高カルシウム血症で、抑うつ症、昏睡、食欲減退、嘔吐、便秘、多飲および多尿などの変化がみられ、低カルシウム血症では、興奮、痙攣、下痢、爪や歯の形成不全などが挙げられている¹²。また、その原因として高カルシウム血症は腫瘍疾患と関連するものが一般的で、低カルシウム血症は蛋白摂取量の低下、蛋白質の合成障害や分解、需要の増加などに伴う低アルブミン血症に起因することが多いとされている。

本実験における血清カルシウム値は、CaCl₂ 投与中から投与後においても持続的に高カルシウム血症を示し、とくに CaCl₂ 120 および 240 mg/kg 投与例の血清カルシウム値は、投与開始後40~60分より投与終了後3時間まで 16 mg/dl 以上を示した。また高用量投与例においては、麻酔からの回復が遅く、昏睡の状態が長く続いた。

しかし、このような臨床症状の変化に対して、カル

シウムは心筋興奮や血管平滑筋の収縮において重要な役割を果たしていると考えながら、血清中のカルシウム濃度異常が、血圧や心電図上にどのような変化を惹起するのか不明な点が少なくない。一般に心筋細胞レベルにおいてカルシウムイオンが高くなると、被刺激性が抑制される(興奮しにくくなる)ことによる心拍数減少と、心筋の活動電位の持続時間短縮にともなうQT間隔の短縮が起こることが知られている¹⁴⁻¹⁶。本実験においても、血清中のカルシウム濃度の増加と共に心拍数の減少とQT間隔を心拍数で補正したQTc₁₀₀の短縮が認められた。一方、Boltonはイヌの高カルシウム血症において、最も一般的な心電図変化はST分節の上昇であるとしている¹⁷。本試験ではCaCl₂の持続投与を円滑に行うため、ペントバルビタール麻酔下で行ったが、対照とした0.9% NaCl 投与例の心電図では、麻酔初期にST分節の下降がみられたのに対し、CaCl₂ 投与例は用量依存的に明らかな上昇を示した。心電図上のST分節は心筋細胞活動電位の第2相(プラトー相)に対応し、この時点では、カルシウムイオンやカリウムイオンの緩徐な細胞内流入が生じている¹⁸。したがって、このST分節の変化には心筋細胞内外におけるイオンバランスが密接に関連しているものと考えられる。

カルシウムイオンと血圧との関係、あるいは高血圧に対するカルシウムイオンの影響については相反するデータが多く、現段階では十分な結論が出されていない¹⁹。すなわち、本態性高血圧症患者に経口的にカルシウム負荷を行った研究では血圧低下が起こるとされている^{20,21}。さらにいくつかの高血圧モデル動物においても経口的カルシウム負荷は血圧を下げる事が示されている。しかし、一方では静脈内カルシウム投与による急性の血中カルシウム濃度の上昇は血圧を上げるなどの報告もある²²。本試験においても、著しい高カルシウム血症がみられたのにもかかわらず、対照例と比べて、CaCl₂ 投与が原因と考えられる明らかな血圧変化を認めることは出来なかった。これには、当然、麻酔の影響も考えられるが、血中カルシウム動態と血

庄との関係についての複雑な側面を表わしているものと推察された。

血清中のカルシウムの中で生理活性と関係しているのはカルシウムイオンであるとされている。血清総カルシウムのうち、約40%はアルブミンなどの血清蛋白と結合し、一部は他の陰イオンとの間で塩を形成している²³⁾。したがって、カルシウムイオンとして存在するのは約50%である。それ故に、血清アルブミン濃度に異常がみられた時は、アルブミン値による補正が必要となってくる。本試験においては、CaCl₂投与前の検査で血清アルブミン濃度には異常がみられなかったのでアルブミン値による補正は行わなかった。CaCl₂持続投与中の血清カルシウム濃度は徐々に上昇し、投与終了後は緩やかに下降した。これは、カルシウムイオンの細胞膜透過性が低いことと、腎臓からの排泄が緩やかであることを示唆するものと考えられた。血清カリウム濃度は、CaCl₂持続投与開始後、一様にかんりの低下を示し、その後次第に回復するという経過を示した。この現象は対照例でも同じ様にみとめられたことから、おそらく麻酔の影響であると考えられた。低カリウム血症によるイヌの心電図変化としては、徐脈やQT間隔の延長、2相性T波の出現などがあげられる¹⁶⁾。しかし、このような変化は血清カリウム値が約3.0 mmol/L以下まで低下した場合に起こるとされているので、本試験では血清カリウム値が約3.5 mmol/L以上であったことより、心電図上に変化が現われなかったものと考えられた。一方、CaCl₂持続投与により血清ナトリウム濃度は有意に減少したが、これは、おそらく血液中のイオンバランスを保つための代償性反応を示しているのであろう。

血清電解質の変化は心電図上に特徴的な波形を示すとされている。われわれはビーグル犬にKClを急性的に静的脈内投与することにより、心電図上にP波の消失、T波の増高・尖鋭化およびST分節の下降など顕著な変化を認めた²⁴⁾。また倉兼ら²⁵⁾は、ウマに10% CaCl₂(約40mg/kg)を急性的に静脈内投与し、房室ブロックや他の不整脈がみられたことを報告している。

しかしながら、本試験においてはCaCl₂の急性持続投与により、血清カルシウム濃度が投与前の2倍以上(23.1 mg/dl)という明らかな高カルシウム血症をひき起こしたにもかかわらず、CaCl₂投与が原因と考えられる心電図上の重篤な変化や、不整脈は認められなかった。ウマでは今回の最高用量の1/6のCaCl₂ 40mg/kgの投与で不整脈を起こしていることから²⁵⁾、イヌの場合はとくに外来性のカルシウム負荷に対する耐性が特異的に大きいという動物種差が存在するものと考えられた。また、われわれも塩化カリウム高負荷ではイヌにおいても重篤な心電図変化を認めているが²⁴⁾、これは無麻酔下の実験成績であることから、直ちに、イヌにおけるカルシウムイオンに対する特異的耐性の存在を結論づけるのは早計であろう。

ところで、われわれは先に、ビーグル犬におけるペントバルビタールナトリウム急性投与による麻酔の影響について検討し、心拍数の一時的増加後の減少、血圧下降、体温下降およびヘマトリット値減少などが観察されたが、それらの変化は覚醒にともない投与8時間後までに回復することを報告した⁵⁾。本実験においても、ペントバルビタールナトリウム投与後に現われるこれら生理諸元の変化はまったく同様に観察された。しかし、0.9% NaCl投与の対照例に比べると心拍数、体温およびヘマトクリット値の回復が遅れる傾向にあったこと、また、とくにCaCl₂高用量投与例では、麻酔からの覚醒が対照例に比べ大幅に遅れたことは注目に値する。このことは投与されたCaCl₂がペントバルビタールナトリウムの代謝を抑制しているか、あるいは何らかの機序で同剤の作用を増強していることを示唆している。

以上のことから、イヌではCaCl₂持続投与により実験的高カルシウム血症を惹起しても、臨床上指摘されるような重篤な症状や心電図、血圧の変化は顕著に現われぬものと推察されるが、今後、無麻酔下においても同様の検討をする必要があると考えられた。

要 約

高カルシウム血症における循環器系の病態生理の一端を明らかにする目的で、ペントバルビタールナトリウム麻酔下のビーグル犬に CaCl_2 を2時間にわたり持続的に静脈内投与し、投与中から投与後に至るまでの血清電解質濃度や心電図、血圧、体温に現われる経時的变化を観察した。

雄のビーグル犬4頭(12~19カ月齢, 体重9.1~12.3 kg)に、2週間以上の間隔をおいて、 CaCl_2 60, 120 および240mg/kg を、infusion pump を用いて0.7ml/min の割合で2時間にわたり静脈内持続投与を行った。なお、対照例として0.9% NaCl を静脈内投与した。

1. CaCl_2 持続投与中の血清カルシウム濃度は、投与量に比例して、持続投与中は徐々に増加した。血清カルシウム濃度が最も高かったのは、240mg/kg 投与例で持続投与終了時に 23.1 mg/dl を示し、投与前値の2.3倍となった。投与終了後、緩やかに減少し、24時間後に投与前値まで回復した。また、 CaCl_2 持続投与により血清ナトリウム濃度は血清カルシウム濃度とは逆に有意な低下を示した。一方、血清カリウムおよび血清クロライド濃度については、 CaCl_2 投与による影響はほとんど認められなかった。
2. QT 間隔について心拍数100を基準にして補正した QT_{c100} で比較すると、対照例に比べて投与終了後1時間まで軽度の短縮がみられた。QRS 群持続時間およびPR間隔は逆に延長する傾向にあった。また、ST分節は、用量依存的に上昇する傾向がみられた。一方、P波振幅、R波振幅、S波振幅およびT波振幅には、 CaCl_2 投与による影響はほとんど認められなかった。
3. CaCl_2 投与により心拍数は高用量例で持続投与後半および投与終了後約1時間まで対照例に比べて減少する傾向にあった。血圧は、対照群と比べて明らかな相違を示さなかった。体温およびヘマトクリット値については、 CaCl_2 溶液投与により対照群と比

べて投与終了後の回復が遅い傾向にあった。

4. 対照のNaCl投与例では、投与終了3時間後にはほぼ投与前と同じ覚醒状態に戻ったが、 CaCl_2 投与群は、投与終了3時間後でも CaCl_2 60および120 mg/kg 投与例の動きが鈍く、240 mg/kg 投与例ではまだ昏睡状態にあり、投与終了6~8時間後になって覚醒状態となった。

本研究に御協力戴いた萬有製薬開発研究所安全性研究部臨床病理研究室の諸氏およびつくば研究所の渡辺計子氏に心から感謝の意を表します。

キーワード ビーグル犬、塩化カルシウム、血液電解質濃度、心電図、血圧

文 献

- 1) 岡崎 亮, 松本俊夫 (1990): カルシウム (Ca), 臨床検査, **34**, 1301-1307.
- 2) 北岡建樹 (1988): カルシウム代謝調節機構とその異常, 電解質の知識, pp. 194-259, 南山堂, 東京.
- 3) 稲葉雅章, 森井浩世 (1992): Ca・P代謝調節とホルモン, ホルモンと臨床, **40**, 1009-1014.
- 4) 岡野一年 (1992): 生体内におけるカルシウム・骨代謝調節, ホルモンと臨床, **40**, 555-561.
- 5) 中田義禮, 宮沢英男, 近藤秀男, 鈴木 順, 白居敏仁, 菅野 茂 (1990): ペントバルビタールナトリウム麻酔がビーグル犬の生理諸元に及ぼす影響. 動物の循環器, **23**, 9-22.
- 6) 中田義禮, 錦辺 優, 宮沢英男, 近藤秀男, 成瀬信次, 木川 孝, 鈴木 順, 佐村恵治, 白居敏仁, 菅野 茂 (1990): イヌの非観血的血圧測定に関する基礎的検討. 動物の循環器, **23**, 1-8.
- 7) NAKADA, Y., MIYAZAWA, H., SUZUKI, J., KIKAWA, T., SAMURA, K., MATSUMOTO, H., USUI, T., SUGANO, S. (1992): Methodological aspects of QTc interval determination in dogs. *Advances in Animal Cardiology*, **25**, 1-8.
- 8) 吉村 功 (1987): 毒性薬効データの統計解析, 35-37頁, サイエンス社, 東京.
- 9) 久貝信夫 (1987): 高Ca血症と低Ca血症の緊急処置, *Medical Practice*, **4**, 1294-1299.
- 10) 木村 哲 (1990): 代謝異常の診断と治療・カルシウム, *Medical Practice*, **7**, 61-66.
- 11) 倉持衛夫, 阿部 仁 (1985): 低カルシウム・高カルシウム血症, 総合臨床, **34**, 987-989.
- 12) GRANT H. TURNWARD, M. D., WILLARD (1990): Endocrine, Metabolic, and Lipid Disorders, Small animal clinical diagnosis by laboratory methods, pp. 154-158, W. B. Saunders, Philadelphia.
- 13) KANEKO, J. J. (久保田周一郎, 友田 勇監訳) (1991): 高カルシウム血症, 獣医臨床生化学, 第

- 4 版, pp. 706-720, 近代出版, 東京.
- 14) SCHEIDEGGER, D. and DROP L. J. (1979): The relationship between duration of Q-T interval and plasma ionized calcium concentration, *Anesthesiology*, **51**, 143-148,
 - 15) 菅野盛夫, 西 勝英, 橋本敬太郎 (1987): 血清電解質の異常, 不整脈のしくみと治療薬の働き, pp. 166-169, 金原出版, 東京.
 - 16) 仲尾 隆, 菊地健次郎, 老松 寛, 吉田茂夫, 中田智明, 飯村 攻 (1984): 心電図の読み方・電解質異常と心電図, *総合臨床*, **33**, 1011-1021.
 - 17) BOLTON, G. R. (1975): Effect of electrolyte disturbances on the electrocardiogram, handbook of Canine Electrocardiography, pp. 65-71, W. B. Saunders, Philadelphia.
 - 18) 辻 信介, 松尾修三 (1993): 心電図の読み方 (V)・ST の異常(2)虚血以外の ST の変化, *総合臨床*, **42**, 764-770.
 - 19) 安東克之, 藤田敏郎 (1991): カルシウムと高血圧, *代謝*, **28**, 99-105.
 - 20) 矢崎義雄 (1992): 高血圧症と動脈硬化症, ホルモンと臨床, **40**, 625-629.
 - 21) SAITO, K. SANO, H. FURUTA, Y. and Fukuzaki, H. (1989): Effect of oral calcium on blood pressure response in salt-loaded borderline hypertensive patients, *Hypertension*, **13**, 219-226.
 - 22) SUSAN, K. FELLNER, ROBERTO M. LANG, ALEX NEUMANN, KIRK, T. SPENCER, DAVID A. BUSHINSKY and KENNETH M. BOROW (1989): Physiological mechanisms for calcium-induced changes in systemic arterial pressure in stable dialysis patients, *Hypertension*, **13**, 213-218.
 - 23) 竹内靖博, 松本俊夫 (1987): 高 Ca 血症へのアプローチ, *Medical Practice*, **4**, 1242-1246.
 - 24) 中田義禮, 鈴木 順, 木川 孝, 宮沢英男, 近藤秀男, 臼居敏仁, 菅野 茂 (1989): ペニシリン G カリウム塩およびナトリウム塩の静脈内投与による血清電解質濃度および心電図の変化. 動物の循環器, **22**, 7-15.
 - 25) 倉兼英二, 天田明男 (1979): カルシウム剤の静脈内投与がウマの心臓機能に及ぼす影響について, *家畜の心電図*, **12**, 1-7.