

原 著

末梢血造血幹細胞採取時の血中イオン化カルシウム値の動態

岸本 昌浩¹⁾²⁾ 大戸 齊²⁾ 色摩 弥生²⁾ 相楽 浩哉¹⁾
君島 伊造¹⁾ 阿部 力哉¹⁾²⁾

¹⁾福島県立医科大学医学部第2外科

²⁾福島県立医科大学医学部附属病院輸血・移植免疫部

(平成 10 年 6 月 10 日受付)

(平成 11 年 3 月 29 日受理)

IONIZED CALCIUM LEVEL DURING PERIPHERAL BLOOD STEM CELL HARVESTING

Masahiro Kishimoto¹⁾²⁾, Hitoshi Ohto²⁾, Yayoi Shikama²⁾, Hiroya Sagara¹⁾,
Izo Kimijima¹⁾ and Rikiya Abe¹⁾²⁾

¹⁾Second Department of Surgery and ²⁾Division of Blood Transfusion and Transplantation Immunology,
Fukushima Medical University School of Medicine

As the volume of blood processed in harvesting peripheral blood stem cells (PBSCH) for autologous stem cell transplantation increases, clinical symptoms associated with hypocalcemia can occur. In this study, we evaluated several calcium supplementation methods for the prevention of hypocalcemia during PBSCH apheresis.

Ionized calcium (ICa) level in peripheral blood was measured in 35 procedures in 19 patients. ICa in patients with hypocalcemic symptoms was lower than that in those without symptoms, but the difference was significant only at 120 minutes of apheresis. Continuous injection of calcium during the procedure kept ICa almost within the normal range in three patients. In six patients who took an isotonic drink per os at the time symptoms appeared, ICa value increased within 3 minutes after intake.

As hypocalcemia-associated symptoms mostly appeared at 120 minutes after the start of the procedure, prophylactic treatment is not difficult. Further, continuous injection of pharmaceutical calcium into a venous port with measurement of ICa is an excellent method for infants and patients unable to take isotonic drinks orally. Oral administration of an isotonic drink is the most effective way to control ICa level, even though these drinks have a low Ca content.

Key words : ionized calcium, PBSCH, hypocalcemia, supplemental calcium, isotonic drink

はじめに

現在血液悪性腫瘍に限らず抗癌剤に感受性の高いさまざまな固形腫瘍に対して、末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法がおこなわれている。末梢血幹細胞採取 (PBSCH) 時にはクエン酸 Na およびクエン酸を含む ACD-A 液が抗凝固剤として使用される。充分量の造血幹細胞を採取するために、大量の血液が処理されるようになり、クエン酸の副作用として低カルシウム血症が現われや

すくなった。そのために知覚異常やテタニー、重篤になると喉頭痙攣や不整脈が出現し、致命的¹⁾となる場合があり、PBSCH 時にはもっとも注意しなければならない。低カルシウム血症の対処には、クエン酸投与量を減らすよりもむしろカルシウムを補充するべきだとの意見がある²⁾。そこでわれわれは PBSCH 時の血中イオン化カルシウム値 (ICa) の変化を経時的に測定し、低カルシウム症状出現との関連性を検討し、さらに ICa を安定さ

Table 1 Patient profile

No. of patients	19
Male : female ratio	5 : 14
Apheresis	
first	9
second or third	26
Age (median, years)	43 (3—63)
Height (median, cm)	156 (97—179)
Weight (median, kg)	53 (15—77)
Body surface (median, m ²)	1.486 (0.614—1.826)
Blood volume (median, ml)	3,655 (511—5,091)

せるためにいくつかの方法を検討した。

対象と方法

患者 (Table 1) : 1997年5月から1998年3月までに、PBSCHを施行した19例(乳癌11例, 悪性リンパ腫2例, 精巣腫瘍2例, 慢性骨髄性白血病1例, ホジキン病1例, 骨髄異形成症候群1例, 骨肉腫1例)を対象として, のべ35回のアフエレーシス時にICaを測定した。なお末梢血中への造血幹細胞の動員を図る目的で全例Granulocyte-Colony Stimulating Factorを併用した。

PBSCH : continuous flow成分採血装置であるCOBE Spectra (ソフトバージョン6.0)を用い, 二針法にて採取した。血液処理量は3時間で150~200 ml/kg (上限10,000 ml)を目標とし, 小児では200~250 ml/kgを目標とした。全血 : ACDの比はPBSCH開始直後は12 : 1~14 : 1とし, 徐々にその比を下げ, 1時間後には16 : 1~17 : 1, 2時間後には18 : 1を目安とした。

ICaは643 Ca⁺⁺ / pH Analyzer (CIBA-CORNING社)を用いて, pH 7.4における補正值として測定した。検体はACD-A液が合流する直前の採血側ラインから逆流を防いで採取した。検体採取は原則として, PBSCH開始前, 10分後, 20分後, 30分後, 60分後, 90分後および120分後におこない, その他適宜追加した。測定は同一検体を2回測定し, その平均を測定値とした。

カルシウム製剤 (カルチコール ; グルコン酸カルシウム 8.5% (W/V), Ca 0.39 mEq/ml, 大日本製薬)は1回静注では5 mlを約5分かけて, 持続静注では3~7 ml/hrで返血側より注入した。スポーツ飲料 (ポカリスエット, 大塚製薬)は100

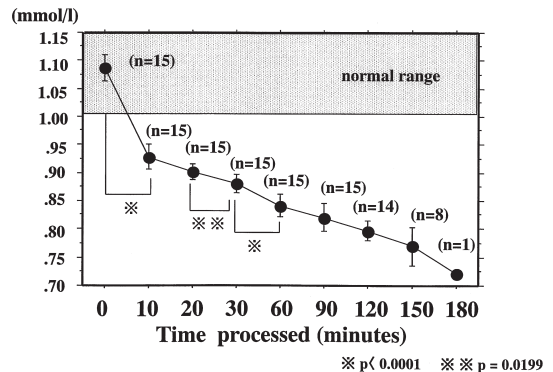


Fig. 1 Ionized calcium level during apheresis among donor-patients without calcium supplementation.

mlあたりエネルギー27 kcal, 糖質6.7 g, Na 49 mg (21 mEq/l), K 20 mg (5 mEq/l), Ca 2 mg (1 mEq/l), Mg 0.6 mg (0.5 mEq/l), Cl⁻ (16.5 mEq/l), citrate 3⁻ (10 mEq/l), lactate⁻ (1 mEq/l)を含有しており, 各患者が自由に適量 (50~245 ml)を摂取して, その都度ICaを測定した。

採取中に患者に対し, 症状の有無について質問した。

統計学的解析にはt検定と分散分析を用いた。

結 果

1) PBSCH開始前のイオン化カルシウム値

開始前にカルシウム製剤を投与しなかった17例のべ28回の, 開始時のICaの平均 (±標準偏差)は1.097 (±0.082) mmol/lであった。そのうち, PBSCHを2日間連続して施行した8例18回で, アフエレーシス開始前のICaを比較した。第1日目1.119±0.042 mmol/l, 第2日目1.078±0.044 mmol/lで2日目にはICaが減少する傾向がみられた (p=0.0778, n=9)。

2) PBSCH中のイオン化カルシウムの動き

終了までに何も投与せずアフエレーシスを行った12例15回のICaの経時変化は, 開始前の1.087±0.094 mmol/lから10分後の0.928±0.085 mmol/lへと急速に低下し (14.6%, p<0.0001), 以後終了時まで徐々に低下していった (Fig. 1)。

3) 低カルシウム症状とイオン化カルシウムレベル

低カルシウム症状は12例19回に認められ, 手,

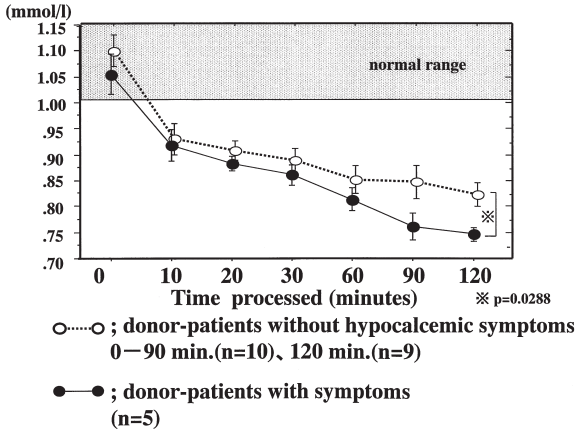


Fig. 2 Ionized calcium level during apheresis ; symptomatic vs. asymptomatic patients.

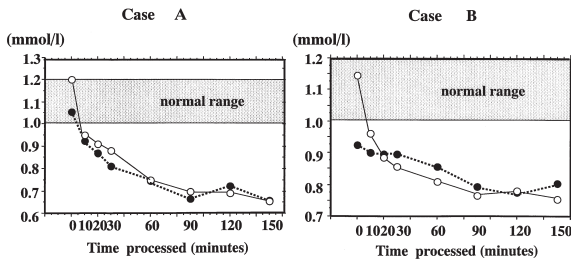


Fig. 3 Two cases supplemented (○—○) and not supplemented (●—●) with intravenous calcium before apheresis.

Despite intravenous calcium injection just before apheresis, ionized calcium level decreased rapidly from 20 to 60 minutes to the same level as in patients not administered calcium.

口唇周囲あるいは顔面全体の知覚異常、痺れが最も多く、11例18回、頭痛が1例に見られた。何も投与していない症例の症状の有無によるICaの経時的変化を見ると、症状出現群で全体に低値で推移したが、その差は開始後90分までは無症状群に比べて有意ではなかった(Fig. 2)。低カルシウム症状がみられた患者の症状出現時のICaと無症例のICaの最低値を比較した。それぞれの平均は 0.844 ± 0.079 mmol/l (0.710~0.955, n=14)と 0.802 ± 0.083 mmol/l (0.700~0.965, n=10)であったが、その差に有意は認められず(p=0.2304)、ICaの変化した範囲では、症状の出現は絶対値とは関係しなかった。

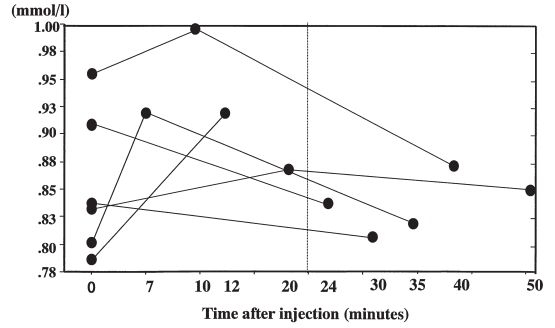


Fig. 4 Ionized calcium level in patients treated with intravenous calcium injection at the time hypocalcemic symptoms occurred.

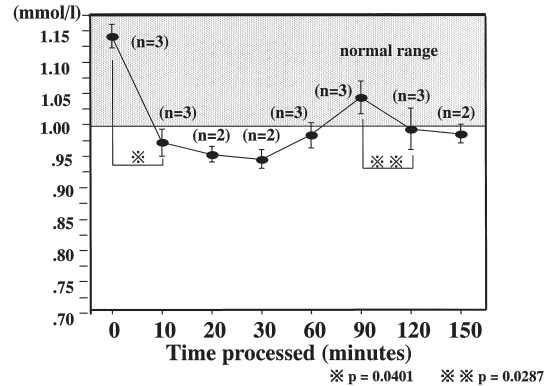


Fig. 5 Ionized calcium level in patients treated with continuous injection of calcium during apheresis.

4) カルシウム製剤投与の効果とイオン化カルシウムレベル

第2日目の開始前にカルシウム製剤を緩徐に静脈内投与した2例では、開始前値は明らかに上昇したものの、効果は20分から60分で消失した(Fig. 3)。症状出現時にカルシウム製剤を静脈内投与した6例では、投与後20分まではICaの上昇を認めたが、投与後24分には使用前値同等あるいはそれ以下に低下していた(Fig. 4)。また、10mlの静脈内投与をおこなった1例で、嘔気、嘔吐、動悸を生じた。

開始時よりカルシウム製剤を持続静注した3例では、未投与例同様にICaは開始後10分で急速に低下したものの、その後は徐々に回復し、正常域に近い値を推移した(Fig. 5)。また、いずれにも

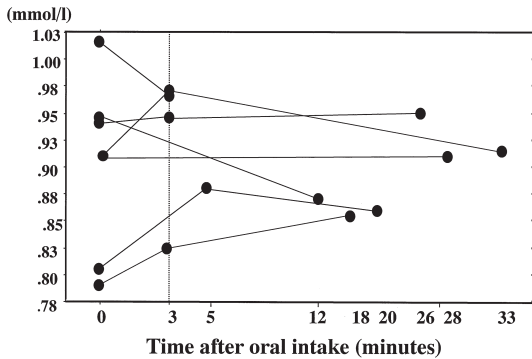


Fig. 6 Ionized calcium level in patients treated with oral calcium supplementation.

低カルシウム血症と思われる症状は認められなかった。

症状出現時にスポーツ飲料を摂取した6例のICaの変化を見ると、摂取後2分には症状が軽快あるいは消失し、摂取後3分にはICaが上昇した(Fig. 6)。

考 察

近年は安全な末梢血幹細胞移植をするために大量の血液を処理して充分量の末梢血幹細胞を採取するようになってきた。かつて小児領域では150~200 ml/kgの血液量が処理されていた³⁾が、現在当院では成人でもそれ以上の血液量(200~250 ml/kg)を処理するようになっている。血小板や末梢血幹細胞の成分採血にはクエン酸ナトリウム、クエン酸およびブドウ糖を含むACD-A液が使用される。主成分であるクエン酸塩は血液中の陽イオンカルシウムをキレートすることによって抗凝固作用を発揮する。近年のアフェレーシスはクエン酸を含む約10 Lの血液を、約3時間で供血者に返すものであり、いわば‘大量の自己血輸血’とみなし得る。血小板アフェレーシス中に投与されたクエン酸塩の65%は生物学的に代謝され、約10%は採取バッグ中に行き、25%は供血者血中に蓄積する⁴⁾という。中桐ら⁵⁾の報告によると、血小板アフェレーシス施行後のアルブミンの低下(約16%)に比して、Ca²⁺の低下は大きく(約30%)、総Caの変動が小さいことから負荷されたクエン酸塩による影響が明らかである。低カルシウム症

状(知覚異常、筋攣縮、痙攣発作、低血圧、心停止など)¹⁾⁶⁾は主にクエン酸の蓄積やCa²⁺の減少によるが、このようなアフェレーシス中での副作用の出現はまれではない。通常のPBSCHではCa²⁺の減少は実際には危険なレベル(約0.4 mmol/l)¹⁾までは達しない。しかしながら、PBSCHの適応範囲がさらに拡大し、また処理量がさらに増加するならば致死的な状態に陥る可能性もある。事実、当施設では最終的には救命されたが、カルシウムを経静脈的に補充しながらも2歳と3歳の2児で心停止を経験している。低カルシウム血症による合併症を最小限にし、また患者にとってできるだけ安全で快適なアフェレーシスをおこなうことが重要である。

今回の解析ではPBSCHを連日施行した場合には1日目のACD-A液の影響が次の日まで残る傾向がみられた。連日に亘ってアフェレーシスを施行する際には潜在的に低カルシウム血症に陥りやすいことを念頭におく必要がある。

ICaは最初の10分で急激な減少をみた。ICaの低下率は健常者群と比較して患者の方が高く、変動の個人差も大きい⁷⁾ので、アフェレーシス開始時から低カルシウム血症の予防に努めることが望ましい。

低カルシウム血症と思われる症状は比較的軽度の知覚異常が最も多く認められたが、大坪ら⁷⁾の報告と同様に、症状出現はICaの絶対値には関係しなかった。むしろICaの絶対値よりもICaの急速な低下が症状を惹起する⁶⁾と言われている。アフェレーシス120分後のICaは症状出現群では有意に無症状群より低値であった。同様な観察は血小板アフェレーシスでも報告されている⁴⁾。

アフェレーシス開始前のカルシウム製剤静脈内投与は、ある程度の効果はみられるが、その効果は20分から60分程度で消失した。またアフェレーシス中に症状が出現した時点で、カルシウム製剤を静脈内に投与した場合においても、その効果は約25分間しか持続しなかった。アフェレーシス開始前あるいは症状出現時にかかわらず、カルシウム製剤の1回投与のみでは低カルシウム血症の予防には不十分である。さらに、嘔気、嘔吐、

動悸などの症状を見た例では、アフエレーシス中に数回カルシウム製剤を緩徐に静注したが、血中のCa²⁺を急激に数回変化させたため、生体恒常性維持に対してかえって悪影響をおよぼした可能性がある。開始前よりカルシウム製剤を持続静注した場合、ほぼ正常域を推移した。低カルシウム血症に対し、比較的安全な対処法と考えられるが、カルシウムの過剰投与になる可能性があるため、投与時には充分注意し、経時的にICaをモニターすることが望ましい。また、手間やコストの面から考えても全例に施行する必要はなく、小児や血液の処理目標に対して小柄な例など、対象を限定して良いであろう。

経口カルシウム製剤投与でクエン酸中毒を防止できるとの報告があるが⁸⁾、今回われわれは、カルシウムを含むスポーツ飲料の経口的摂取による効果について検討した。症状出現時に経口的にスポーツ飲料を50 mlから245 ml摂取すると、摂取後2分には症状が軽快あるいは消失し、3分後にはICaの上昇する例を認めた。腸管のCa吸収には腸上皮絨毛膜からの流入が律速する⁹⁾。単位長さあたりの吸収能は、十二指腸および上部空腸ではそれ以下の部分の9倍¹⁰⁾だが、アフエレーシス時にはさらに吸収能が高まっていると考えられる。上昇率は摂取量に関係すると推測されるが、明らかではない。また、カルシウムの摂取量は一缶すべて飲んでも最大4.9 mgであり、そのみでICa上昇を説明できない。その機序として、摂取したスポーツ飲料が吸収される際に腸管内Ca²⁺も吸収される可能性や腸管内Ca²⁺の吸収には活性化ビタミンDが関与しており¹⁰⁾、さらに骨小腔周囲の骨塩は溶解性が高く、Caのホメオスタシスに重視されている¹⁰⁾ことより、活性化されたビタミンDが骨内のCa²⁺を血中に動員する可能性などが考えられる。今回検討しなかったが、PTHやCa, Ma, Pさらには糖質など他の栄養素との関連も考えられるであろう。いずれにしても、ACD-A液に対する症状出現時のスポーツ飲料摂取の効果は俊敏であり、何度でも追加投与が可能である上に、過剰投与もなく副作用もない。また飲み易さやコストの面からみても、通常のアフエレー

シスにおいてもっとも有効な対処方法である。

また血小板成分採取中に血中イオン化マグネシウム低下現象も報告¹¹⁾されており、この点からのPBSCHの安全性を検討することも必要であろう。

まとめ

今日、アフエレーシスでの血液処理量が増加し、低カルシウム血症が出現しやすくなってきているので、その対処法は重要である。低カルシウム症状はICaの絶対値よりも急速な低下と関連する。また、アフエレーシス処理120分を経過すると、症状が出現しやすい。アフエレーシス当日は朝食を摂取するなどして、低カルシウム血症の予防に努めることが望ましい。

小児や抗癌剤の副作用等で経口摂取がそれほど期待できない症例では、経時的にICaを測定しながらカルシウム製剤を持続投与することが適当と考えられる。

前記以外の症例ではPBSCH中の経口的なスポーツ飲料の投与は、含有するCa成分以上の効果がもたらされ、もっとも優れた方法と考えられた。

文 献

- 1) Kost, G. J., Jammal, M. A. and Ward, R. E., et al. : Monitoring of ionized calcium during human hepatic transplantation, *Am. J. Clin. Pathol.*, 86 : 61—70, 1986.
- 2) Burger, S. R., Fautsch, S. K., Stroncek, D. F., et al. : Concentration of citrate anticoagulant in peripheral blood progenitor cell collections. *Transfusion*, 36 : 798—801, 1996.
- 3) 渡辺 力, 高上洋一, 平尾 敦, 他 : 2歳以下の乳幼児に対する自家末梢血幹細胞採取法の検討. *日見誌*, 93 : 2294—2299, 1989.
- 4) Farrokhi, H. F., Bismuth, C. S. and bDucot, M. C. G., et al. : How to stabilize the level of ionized calcium and citrate during plateletpheresis. *Vox Sang.*, 74 : 7—12, 1998.
- 5) 中桐逸博, 佐藤達郎 : 血小板アフエレーシス施行時におけるイオン化カルシウム濃度の変動. *臨床病理*, 40 : 297, 1992.
- 6) 小椋陽介 : Ca, P, Mg代謝の異常, 編者阿部正和, 尾前照雄, 河合忠一, 電解質異常<内科MOOK No. 27>, 金原出版, 東京, 1985, : 103—115.
- 7) 大坪まゆみ, 小島 聡, 金井ひろみ, 他 : 末梢血

- 幹細胞採取における血中イオン化カルシウムの変動とクエン酸反応について. 血液事業, 第21回日本血液事業学会総会抄録集: 102, 1997.
- 8) Kuriyan, M. and Gamboa, E. : Prevention of citrate reactions during large volume peripheral blood stem cell collection (LVPBSCC) : use of oral calcium. *Transfusion*, 37 : 80, 1997.
- 9) Rasmussen, H., Fontaine, O. and Max, E. et al. : The effect of 1 α -hydroxy vitamin D 3 administration on calcium transport in chick intestinal brush border membrane vesicles. *J. Biol. Chem.*, 254 : 2993—2999, 1979.
- 10) 永田直一 : Ca, P, Mg の代謝調節, 編者阿部正和, 尾前照雄, 河合忠一, 電解質異常<内科 MOOK No. 27>, 金原出版, 東京, 1985, : 92—101.
- 11) Mercan, D., Bastin, G., Lambermont, M., et al. : Importance of ionized magnesium measurement for monitoring of citrate-anticoagulated plateletpheresis. *Transfusion*, 37 : 418—422, 1997.
-