

カルシウム代謝

カルシウムは、細胞内のシグナル伝達や筋肉の収縮に関わる重要な電解質です。細胞内外のカルシウムイオン濃度は緻密に調節されており、血中カルシウム濃度は pH と並んで最も精密に調節されていると言っても良いと思います。カルシウム代謝の生理的な状態、病態を読み解く際には、ほとんど正常値内の血中カルシウム濃度での判断をします。血中のカルシウムは、半分はアルブミンと結合し、血清アルブミンが低値の際には補正カルシウム値を計算します。アルブミンが高値の際には補正は行いません。イオン化カルシウム測定は pH に影響されるため不安定なので、臨床現場での評価にはほとんど総カルシウム濃度が測定されます。カルシウムイオンとアルブミンの結合は pH が高いほど多くなるので、アルカローシスではカルシウムイオン濃度が低下し、アシドーシスではその逆になることは重要です。また、多発性骨髄腫など、ガンマグロブリンが著しく高い場合も、カルシウムイオンとグロブリンが結合するので、総カルシウム濃度の評価が難しくなります。体の内外出納では、カルシウムとビタミン D は、乳製品摂取の少ない日本人では数少ない普通に食事をしていても不足状態になりやすい栄養素です。

血中カルシウムは水中で暮らす生き物では、体外にカルシウムが豊富にあるために血中カルシウム濃度を下げるカルシトニンが中心に血中カルシウムを調節しています。それに対して、体の周囲にカルシウムがない陸上で生活する生き物では、PTH が骨に蓄えられているカルシウムを取り出すことにより血中カルシウムを調節するようになっています。つまり、PTH は血中カルシウム調節の中心となり、カルシウムイオンそのものが PTH を作って分泌する副甲状腺細胞のカルシウム感知受容体に働いて、PTH 分泌を厳密に調節しています。活性型ビタミン D は PTH を補助するように、分泌調節、作用、吸収過程いずれにおいてもカルシウムの調節に補助的に関わっています。副甲状腺細胞が過剰に刺激された状態が続く場合や、腫瘍化して調節が効かなくなってくると PTH の過剰分泌が起こり、血中カルシウムが相対的に高めになります。軽度の異常であれば、多くは、血中カルシウム濃度は正常範囲で PTH に対して相対的に PTH がどの程度なのかで判断します。カルシウムも PTH も両方精密という意味では、甲状腺や副腎とは少し判断の基準が異なるとともに、カルシウム、PTH のいずれも正常範囲内でのバランスを判断しての病態把握が必要ということになります。

PTH の作用機構では、Gs タンパク、cAMP 系を介すること、骨吸収促進作用以外に、遠位尿細管のカルシウム再吸収促進、近位尿細管リン再吸収抑制とビタミン D 活性化促進のいずれも副甲状腺機能異常と病態分析に関わってきます。例えば、副甲状腺機能低下症やビタミン D 欠乏で治療による補正を行う際には、

PTH やビタミン D 欠乏状態を考慮に入れた尿中カルシウム量の評価を目安にします。また、PTH は骨形成、骨吸収両方に促進作用があるため、PTH の骨における作用機構として、持続過剰の際の骨吸収促進作用と間欠投与の際の骨形成促進作用の 2 面性があり、PTH 関連製剤が骨粗鬆症の骨形成促進剤として使用されていることから重要となります。

カルシトニンは、ヒトでは生理的な血中カルシウム調節には関わっていないと考えられています。血中カルシウムが高い際には、骨吸収抑制によりカルシウムを下げる作用がありますが、受容体脱感作により、慢性的にカルシトニンが週単位で働く場合は、効果が減弱します。したがって、カルシトニン産生腫瘍では、血中カルシウムは正常です。

活性型ビタミン D は腸管でのカルシウム吸収促進作用と石灰化作用が最も重要な作用ですが、合成過程は腎臓で活性型になること、定常状態では多くは 25 水酸化ビタミン D として存在するために、ビタミン D の欠乏状態の評価には 25 水酸化ビタミン D を測定する必要がある、活性型ビタミン D 濃度はむしろ PTH の状態や腎機能を反映している要素が強いことに注意が必要です。さらに、合成過程でビタミン D は紫外線暴露の影響が強いことも重要です。ビタミン D 欠乏症では、まず副甲状腺の負のフィードバックが解除されて PTH 分泌が亢進し、カルシウムの負バランスにより骨粗鬆症リスクが増加します。その次に石灰化障害が出てきます。この時点でのくる病・骨軟化症を発症しますが、それがさらに進行すると血中リン濃度の低下、最終的に低カルシウム血症に進みます。

PTHrP は PTH と同じ機序で働きますが、生理的には血中カルシウムの調節に関わりません。一部の悪性腫瘍から PTHrP が過剰産生され、高カルシウム血症を起こした際に、PTH 過剰と類似した病態となります。

FGF23 は血中リン濃度を調節する生理的な因子です。近位尿細管に働いて、リン再吸収抑制、ビタミン D 活性化阻害により血中リンを生理的に下げます。過剰な場合に低リン血症から、くる病・骨軟化症を起こしますが、遺伝的に低すぎる場合は過剰な石灰化症を起こします。FGF23 の分泌細胞は骨細胞とされていますが、その調節機構はまだまだ不明な点が多いです。