投稿論文

原　著

当院における透析患者のカルシウム補正に関する一考察

平　鴻[1)*]，田川孝樹[1)]，伊福康平[1)]，宮崎健一[1)]，大坪俊夫[1)]
西野友哉[2)]

1）光晴会病院　腎臓内科
2）長崎大学病院　腎臓内科

A Comparative Study of Serum Calcium Correction Formulas in Patients Undergoing Hemodialysis

Hiroshi Taira[1)], Koki Tagawa[1)], Kohei Ifuku[1)], Kenichi Miyazaki[1)], Toshio Otsubo[1)], Tomoya Nishino[2)]

1) Department of Nephrology, Kouseikai Hospital
2) Department of Nephrology, Nagasaki University Hospital

【要旨】
血中カルシウムのうち生理的な反応の多くに関与するのはイオン化カルシウム（iCa）であるが，実臨床においては血清総カルシウム（tCa）で iCa を推定される機会が多く，また tCa は血清アルブミン（Alb）濃度によっては補正式が必要となる．そこで当院の血液透析患者において，実測の tCa 値やさまざまな補正式で算出された補正 Ca 値（cCa）を比較し，どの値が iCa の推定に最も有用であるか検証した．検証の結果，実測 iCa と最も強い相関が得られたのは KDOQI-1 式，それに続いて実測 tCa 値と Theoretical Ca が同値であった．また，実測 Ca あるいは各 cCa に基づく推測 iCa と実測 iCa の差が最も小さかったのは実測 tCa であった．以上より，血清 Alb<4 g/dL の血液透析患者の iCa の動態の推定に関して実測 tCa が最適と考えられた．

【Keyword】
血液透析，血清総カルシウム，イオン化カルシウム，血清アルブミン

I. 緒言

体内のカルシウム量は約 20 g/kg（体重）であり，そのうち約 99％は骨にヒドロキシアパタイト［$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$］として存在する．細胞外液に分布するのは総カルシウム量の約 0.1％であり，そのうち約半分がイオン化カルシウム（iCa）として存在し残りはアルブミン（Alb）を主とする蛋白と結合する．生体内の生理作用はこの総カルシウム量の 0.1％にも満たない iCa が発揮している．カルシウム濃度異常の評価にはこの iCa を血液ガス分析装置で測定する必要がある．しかしながら，採血後迅速に測定する必要があり，多数の検体を同時に測定するのが難しい．そのため実臨床では iCa の代用として血清 Alb 濃度で血清総 Ca 濃度（tCa）を補正した補正 Ca 値（cCa）が頻用される．血液透析（Hemodialysis：HD）患者は CKD-MBD（chronic kidney disease-mineral and bone disorder）によるカルシウム濃度異常を認めることが多いが，低栄養や慢性炎症による低 Alb 血症もしばしば認められる．補正式はいくつかあり，日本透析医学会のガイドラインでは Payne の式で補正するよう記載されている．この式は本来肝疾患患者で測定された tCa の分布のばらつきを補正するものであり iCa との関

受付日 :2025.7.5/ 受理日 :2025.7.22
* 連絡先 : 井上病院 腎臓内科　〒 850-0045 長崎県長崎市宝町 6-12
tel:0570-091-014（代表）/fax:095-849-6622　hirosi@krf.biglobe.ne.jp

表 1. Ca 補正式

Payne の式	cCa (mg/dL) = 実測 tCa (mg/dL) + ｛4 - 血清 Alb (g/dL)｝
KDOQI-1 式	cCa (mg/dL) = 実測 tCa (mg/dL) + 0.704 ×｛3.4 - 血清 Alb (g/dL)｝
KDOQI-2 式	cCa (mg/dL) = 実測 tCa (mg/dL) + 0.8 ×｛4 - 血清 Alb (g/dL)｝
Theoretical Ca	cCa (mg/dL) = 実測 tCa (mg/dL) + 0.61 ×｛4 - 血清 Alb (g/dL)｝

cCa：corrected Calcium，tCa：total Calcium，iCa：ionized Calcium，Alb：albumin

表 2. 患者背景

	全症例 (n=167)	Alb < 3.4 g/dL の症例 (n=44)
年齢 (歳)	74.1 ± 10.9	79.6 ± 8.2
男 / 女	98/69	32/12
tCa (mg/dL)	8.9 ± 0.6	8.7 ± 0.7
iCa (mmol/L)	1.03 ± 0.08	1.02 ± 0.09
Alb (g/dL)	3.5 ± 0.4	3.0 ± 0.3
原疾患 (人)		
慢性腎炎	59	12
腎硬化症	23	8
糖尿病性腎症	49	14
ネフローゼ症候群	5	2
膠原病	2	0
その他	29	8

tCa：total Calcium，iCa：ionized Calcium，Alb：albumin

連は十分に検証されていない[1]．

今回我々はさまざまな補正式によって算出された cCa のなかで，いずれの補正式による cCa が最も iCa の動態の推定に有用であるかを検証した．

Ⅱ. 対象と方法

1. 対象

本研究は 2022 年 12 月時点に光晴会病院（当院）で HD を施行している 191 人の患者のうち，除外基準として入院中，血清 Alb 4.0 g/dL 以上の患者は本研究から除外し，血液検査は 2022 年 6 月から 2022 年 8 月の間に行った定時採血の結果を用いた．最終的に対象患者は 167 人となった．Ca 補正式は Payne の式[1]，KDOQI より提唱されているカルシウム補正式[2]（本邦の既報[3),4)]に準じて KDOQI-1 式，KDOQI-2 式と記述する），Theoretical Ca[5)] を用いた（表 1）．なお KDOQI-1 式で検証を実施した患者は血清 Alb 値 <3.4 g/dL の HD 患者 44 症例のみとした．本研究は 1964 年のヘルシンキ宣言（以後の改定を含む）および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針，あるいはそれ以前の該当する倫理指針に基づいて行われており，光晴会病院の倫理委員会の承認を得て実行した（承認番号：2024-16）．

2. 測定方法

tCa の測定は 3000 rpm，4 分間の遠心分離により血清を分離してホスホリパーゼ D を用いた酵素法（アキュラスオート Ca Ⅱ，株式会社シノテスト，日本）で検査を行った．血清 Alb の測定は tCa と同様に遠心分離したうえで BCP 改良法（ピュアオート®S ALB-N，積水メディカル株式会社，日本）で検査を行った．tCa，血清 Alb は Autoanalyzer（JCA-BM6070，日本電子株式会社，日本）により測定した．iCa の測定にはヘパリンリチウム 125 単位 /2.5 mL を充填してある血液ガス測定用採血キット，シュアシールドプレザパック（テルモ株式会社，日本）を用い，静脈血，動脈血のいずれかを採取したうえで電位差測定法（RAPIDPoint®500，SIEMENS Healthineers，ドイツ）により測定した．

3. 統計解析

各補正式の有用性を検討するため以下の解析を行った．（1）実測 tCa あるいはそれぞれの補正式から算出された cCa と実測 iCa の相関を Pearson の方法による回帰分析で解析した．（2）カルシウム Ca の分子量を 40 とすると血清カルシウム濃度（mg/dL）を 40 で除し 10 で乗じると mmol/L に単位を変換でき，さらに tCa に対する iCa

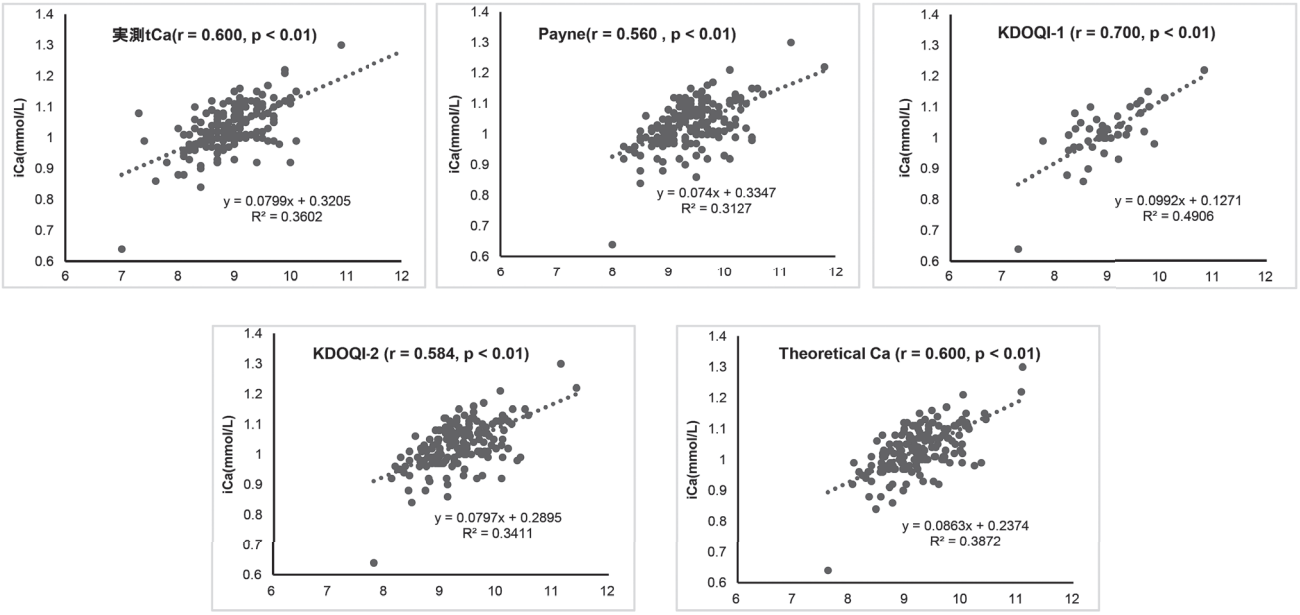

図 1. iCa と各補正式の相関

の割合を 50 % として 2 で除すると iCa が推定できる．これらの計算を纏め，tCa（mg/dL）を 8 で除した値を推定 iCa（mmol/L）とし，実測 tCa や cCa から推定 iCa を算出し，実測 iCa と各補正式による推定 iCa の差を対応のある t 検定で比較した．（3）tCa および cCa の正常値を 8.4–10.0 mg/dL とし正常値より高いものを診断上高 Ca 血症，低いものを診断上低 Ca 血症，また実測 iCa の正常値を 0.94–1.26 mmol/L とし，正常値より高いものを真の高 Ca 血症，低いものを真の低 Ca 血症と定義したうえで各補正式による高 Ca 血症，低 Ca 血症の感度・特異度の算出を行った．統計解析は JMP version 17 Pro software（SAS Institute Inc., 米国）を用いて行った．代表値は平均 ± 標準偏差で示し，統計解析における有意水準は p-value を用い，$p<0.05$ を有意とした．

Ⅲ. 結果

対象となった 167 症例の患者の概要を表 2 に示す．そのうち Alb < 3.4 g/dL の患者は 44 症例であった．患者の原疾患としては慢性腎炎症候群が 59 症例と最も多く，次いで糖尿病性腎症が 49 症例，腎硬化症が 23 症例，ネフローゼ症候群が 5 症例，膠原病が 2 症例，その他原疾患の診断がつかなかった患者が 29 症例であった．まず，

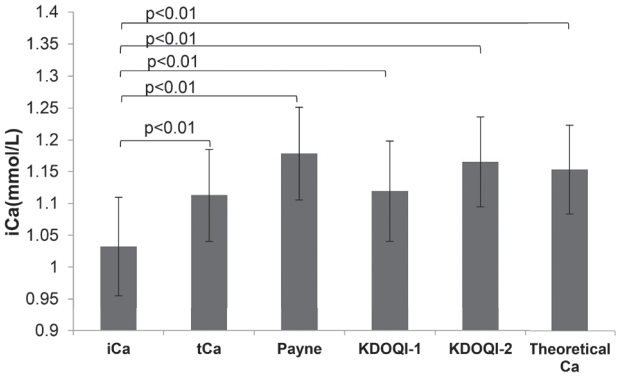

図 2. 推定 iCa と実測 iCa の差

実測 iCa と実測 tCa，あるいはそれぞれの補正式から算出された cCa との相関について回帰分析を行った（図 1）．実測 iCa と最も強い相関が得られたのは KDOQI-1 式（$r=0.700$，$p<0.01$）であり，それに続いて実測 tCa（$r=0.600$，$p<0.01$），Theoretical Ca（$r=0.600$，$p<0.01$），KDOQI-2 式（$r=0.584$，$p<0.01$），そして相関が最も弱かったのは Payne の式の補正値であった（$r=0.560$，$p<0.01$）．続いて血清 Alb 値によって拡大すると考えられる iCa と tCa の差がどの補正式により縮小できているかを確認するため，実測 iCa と各補正式より推測した iCa の差を検証した（図 2）．結果，実測 iCa 1.03 ± 0.08 mmoL と比較して，tCa で 1.11 ± 0.07 mmoL，KDOQI-1 式で 1.12 ± 0.08 mmoL，Theoretical Ca で 1.15 ± 0.07 mmoL，KDOQI-2 式で 1.17 ± 0.07 mmoL，Payne の式で 1.18 ± 0.08 mmoL と tCa より推測した iCa が最も

表 3. 各補正式の高 Ca 血症における感度・特異度

	tCa	Payne	KDOQI-1	KDOQI-2	Theoretical
真＋(人)	1	1	1	1	1
真－(人)	166	166	166	166	166
診＋(人)	3	25	5	21	17
診－(人)	164	142	162	146	150
感度	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
特異度	0.99	0.86	0.98	0.88	0.90

真＋: iCa> 1.26 mmol/L, 真－ : iCa ≦ 1.26 mmol/L, 診＋: cCa> 10.0 mg/dL,
診－ : cCa ≦ 10.0

表 4. 各補正式の低 Ca 血症における感度・特異度

	tCa	Payne	KDOQI-1	KDOQI-2	Theoretical
真＋(人)	15	15	15	15	15
真－(人)	152	152	152	152	152
診＋(人)	27	4	22	7	11
診－(人)	140	163	145	160	156
感度	0.50	0.13	0.33	0.13	0.27
特異度	0.86	0.99	0.89	0.97	0.95

真＋: iCa< 0.94 mmol/L, 真－ : iCa ≧ 0.94 mmol/L, 診＋: cCa< 8.4 mg/dL,
診－ : cCa ≧ 8.4 mg/dL

実測 iCa との差が小さかった．しかしながらいずれの補正式においても実測 iCa と統計学的な有意差を認めた（$p<0.01$）．

さらに各補正式による高 Ca 血症，低 Ca 血症の感度・特異度を算出した（表 3，表 4）．高 Ca 血症に関してはいずれの補正式も感度が 100% であった．特異度は tCa が最も高く 99 %，Payne の式が最も低く 86 % であった．低 Ca 血症に関して感度は tCa が最も高く 50 %，Payne の式と KDOQI-2式が最も低く 13 % であった．特異度は Payne の式が最も高く 99 %，tCa が最も低く 86 % であった．

Ⅳ. 考察

本研究において実測 iCa と最も強い相関が得られたのは KDOQI-1 式であり，実測 iCa と推測 iCa の差が最も小さかったのは実測 tCa から算出した推測 iCa であった．さらに各補正式による高 Ca 血症，低 Ca 血症の感度・特異度は実測 tCa が優れていた．そして Payne の式が最も実測 iCa との相関が弱く，推測 iCa と実測 iCa の差が最も大きかった．

緒言で述べた通り Payne の式は本来肝疾患患者で測定された tCa が正規分布により近く分布するように補正するもの [1] であり，iCa との関連は十分に検証されていない．KDOQI より提唱されている 2 つの式について，そのうち KDOQI-1 式は「cCa より未補正の実測 tCa の方が iCa との一致度が高い」と報告されている [6]．また，KDOQI-2 式は Payne の式よりも古くに立式され [7]，この式が他の式より iCa を正確に反映しているかは明らかでない．Theoretical Ca に関しては，pH 7.4 の状態で iCa が生理的濃度に近い 1.2 mmol/L で iCa と Alb との結合はほぼ 1：1 になることを踏まえて立式された [5]．この式は Payne，KDOQI-2 の 2 式よりは実測 iCa との相関が強く差が小さかったが，実測 tCa には劣っていた．HD 患者における有用性に関しては，KDOQI-1 式による補正が最も iCa と相関係数が高いと報告した研究や [4]，HD 前の Ca 濃度評価は iCa，tCa，KDOQI-1 式による補正 Ca，tCa に対する pH 補正 iCa の割合からの Alb 補正のいずれでも良いと報告した研究がある [8]．本研究においても実測 tCa が最も iCa を反映しているという結果が出ており，血清 Alb＜4g/dL の血液透析患者において iCa の動態を推定するには実測 tCa が最適と考えられた．一方で未補正 tCa や今回検討した補正式における相関係数を二乗し算出した決定係数（R2）は 0.31-0.49 程度であり，推定の精度としてはいずれもそれほど高くない．この結果から血清 Ca の異常を強く疑う場合は iCa での測定が望ましいということも示唆された．日本透析学会のガイドラインでは低 Alb 血症を認める患者は Payne の補

正式で補正するよう記載されている[9]．Payne の式では特に Alb 値が低い時に Ca を過大評価する恐れがあり，すなわち潜在的な低 Ca 血症を見逃すおそれがある[10]．KDIGO のガイドラインでは高 Ca 血症は直ちに補正するよう推奨されているものの，低 Ca 血症は重度でない，あるいは症候性でなければ補正するか否かは個別に検討する[11]，と推奨されており，低 Ca 血症よりも高 Ca 血症の診断・治療を重要視しているようにも読み取れる．そこで異常値の診断精度としてはどの補正式が優れているか感度と特異度を算出したが，高 Ca 血症の感度に関しては tCa もいずれの補正式も差を認めなかった．他に透析患者における血清アルブミンの値が iCa に与える影響を検討した研究では高 Ca 血症の感度は tCa も Payne の式も 33%，特異度はどちらも 100% であり，低 Ca 血症の感度は未補正 tCa が 60% で Payne の式が 40%，特異度は未補正 tCa が 86% で Payne の式が 99% という結果が出ており，高 Ca 血症の感度はどちらも変わらず低 Ca 血症の特異度は Payne の式の方が高いという結果であった[3]．この既報も本研究も母集団の数は 100～200 人と小規模であることに加え，末期腎不全患者は腎臓による Vit-D の活性化の機能が落ちており低 Ca 傾向であることから高 Ca 血症となる末期腎不全患者がそもそも少ないことが予想される．さらに低 Alb 血症ということは低栄養，ひいては食事からのカルシウム負荷が少ないのではという交絡因子などを考慮すると，各補正式の高 Ca 血症・低 Ca 血症の感度，特異度の算出はさらなる検討が必要と思われる．

V．本研究の限界

本研究の限界として，まず単一施設，血液透析患者 167 名と小規模の研究であることが挙げられる．また検査方法に関して血清 Alb は BCP 改良法，血清 Ca は酵素法による測定を行ったが，それ以外の測定アッセイによる補正 Ca の相関の程度や誤差に関しては検討不十分であると考えられる．

Ⅵ．結語

今回の検討から，低 Alb 血症を認める血液透析患者の iCa の動態の推定に関して実測 tCa が最適と考えられた．

著者の利益相反：開示すべき COI 関係にある企業などはない

【参考文献】
1）Payne R B, Little A J, Williams R B. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. Br Med J 4:643–646, 1973.
2）National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 42(4 Suppl 3):1–201, 2003.
3）前田益孝，椎貝達夫．血中イオン化カルシウム分画への血清アルブミン濃度による影響．日腎会誌 47:821–827, 2005.
4）王麗楊，用稲栄，寒川昌平，山田佐知子，桑原隆．血液透析患者における適切な補正カルシウム計算式の検討．透析会誌 51:103–107, 2018.
5）Kragh-Hansen U, Vorum H. Quantitative analyses of the interaction between calcium ions and human serum albumin. Clin Chem 39:202–208, 1993.
6）Clase CM, Norman GL, Beecroft ML, et al. Albumin-corrected calcium and ionized calcium in stable haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 15:1841–1846, 2000.
7）Raman A. The calcium fractions of normal serum. Clin Biochem 4:141–146, 1971.
8）桑原隆，王麗楊，谷野彰子，山田佐知子．イオン化カルシウム濃度，血清総カルシウム濃度，アルブミン補正カルシウムのいずれが透析患者のカルシウム濃度異常の評価に適しているか？―血液透析前後のイオン化カルシウム濃度と血清総カルシウム濃度の関係―．透析会誌 54:457–463, 2021.
9）社団法人 日本透析医学会．慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン．透析会誌 45:301–356, 2012.
10）Yamaguchi S, Hamano T, Doi Y, et al. Hidden Hypocalcemia as a Risk Factor for Cardiovascular Events and All-Cause Mortality among Patients Undergoing Incident Hemodialysis. Sci Rep 10:4418, 2020.
11）Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl 7:1–59, 2017.