

総説

子牛の下痢における経口輸液療法の基礎と臨床

山田 裕

小岩井農場酪農部診療所

(所在地：〒020-0507 岩手県岩手郡雫石町丸谷地36-1)

要約

経口輸液剤の条件は、細胞外液を正常にするのに十分なナトリウム、腸からのナトリウム吸収を促進する物質、および代謝性アシドーシスを是正するアルカリ化物質を含みエネルギーを供給できることである。電解質濃度は、ナトリウム90~130mmol/L、塩素40~80mmol/L、カリウム10~30mmol/Lが推奨される。ナトリウムの吸収を促進させる物質として、ブドウ糖、グリシン、酢酸などがある。酢酸はアルカリ化物質としても用いられる。重炭酸は第四胃 pH を上昇させるなどの問題がある。エネルギー補給を目的として、ブドウ糖濃度を高めた高張経口輸液剤があるが必ずしも十分ではない。

キーワード：経口輸液、電解質、アルカリ化物質、エネルギー補給

緒言

輸液は、子牛の下痢の治療法として重要である。輸液をするときには、何(輸液剤)をどこから(ルート)どれだけ(量)どのくらいかけて(速度)投与するかを考えなくてはならない。輸液ルートとして、静脈、皮下、腹腔内および経口の四つがあげられる。このうち、経口で行われるのが経口輸液療法である。このルートは生理的な水分電解質の吸収経路であり、その他のルートは治療においてのみ使用されるルートである。そして、静脈注射では水分・電解質が直接血液中に投与され、皮下注射および腹腔内注射では細胞外液中に投与される。これに対し、経口投与の場合は消化管から吸収される。つまり消化管の粘膜における水分電解質の吸収機構の仲立ちを受けて水分電解質が吸収されてその効果が発揮される。したがって、経口輸液剤が体液に及ぼす影響は間接的である。このことから、経口輸液療法は生理的で安全な治療法といえるが、投与する溶液の組成が水分や電解質の吸収機構に沿っていなければその効果を十分に発揮できない。そこで、拙稿では経口輸液療法の原理、特徴および臨床応用について考察する。

1. 経口輸液剤の条件

子牛の下痢の病態は脱水、電解質の不均衡およ

びアシドーシスである。したがって、経口輸液には失われた水分と電解質を補給し、アシドーシスに対しても改善効果があることが望まれる。しかし、経口輸液は静脈輸液に比較してこれらの症状を改善する効果は弱く、症状が重度のものは経口輸液の対象ではない(経口輸液療法の対象となる病態については後述する)。

経口輸液治療の臨床効果は、人のコレラ患者において最初に確認された。Nalinら[4]は、コレラ患者に対してa)電解質のみ、b)電解質+グリシンおよびc)電解質+グリシン+ブドウ糖の3種類の液を経口的に投与し、c)を投与されたグループにおいて治療に要した静脈輸液量、経口輸液量および排泄した下痢便の量が最も少なく効果的だったことを報告した(図1)。経口輸液剤は、Oral Rehydration SolutionやOral Electrolyteなどと記載されるが、以前よく用いられたGGES(Glucose-Glycine-Electrolyte-Solution:ブドウ糖-グリシン-電解質液)という表記が、経口輸液の原理を端的に表している。つまり、経口輸液剤に必要な条件は、①細胞外液を正常にするに十分なナトリウムを含み、②腸からのNa吸収を促進する物質を含み、③代謝性アシドーシスを是正するアルカリ化物質を含み、④エネルギー源(ブドウ糖など)を供給できることである。これらの①、②および④の条件を満たすとGGESとなり、さらにアルカリ化作用のある酢酸、クエン

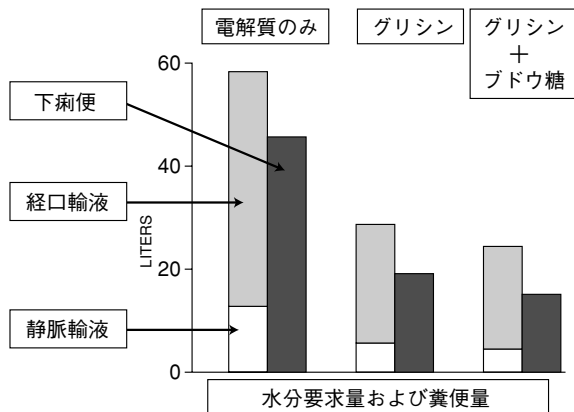


図1 3種類の経口電解質をコレラ患者に投与したときの水分要求量と糞便量 [4]

酸および重曹などを加えて全体が構成されるのが一般的である。

2. 電解質濃度

経口輸液剤に含まれるナトリウムは、下痢による喪失を補うとともに体液の浸透圧を維持し水分を吸収させるために重要な役割を演じる。水分だけを吸収させるのであれば水を投与すれば浸透圧勾配によって速やかに吸収されるが、同時に血漿浸透圧が低下して投与が大量であれば溶血が生じ、いわゆる水中毒となる。したがって、細胞外液の浸透圧を維持しつつ水分を供給するにはある程度の濃度以上のナトリウムが必要である。現在のところナトリウム濃度は90~130mmol/Lが目安とされている [2, 10]。他方、高濃度のナトリウムは消化管内浸透圧を高めるため、消化管障害が発生しやすくなる危険性がある [9, 10]。

塩素濃度は40~80mmol/Lが推奨されている [2, 10]。代謝性アシドーシスにおいて、血中の重炭酸イオン濃度が低下し塩素濃度が高くなり強いイオン較差(SID)が低下する。したがって、代謝性アシドーシスを是正するためには、塩素イオン濃度をこの範囲内でできるだけ低くしてSIDを大きくするべきである。この場合、ナトリウムイオン濃度に対して塩素イオン濃度が不足することとなるが、この不足する陰イオンを何で補うのかということがその経口電解質液の特徴の一つとなる。

カリウムは他の電解質同様下痢便中に失われるが、アシドーシスの程度によっては細胞外液緩衝などによって、見かけ上の高カリウム血症となる場合があるので注意しなければならない。ただし、

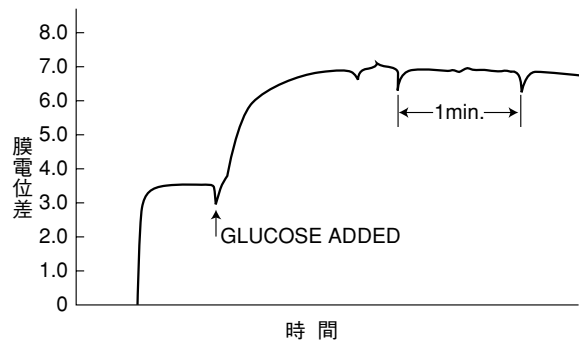


図2 ブドウ糖を含まない溶液にブドウ糖を添加(最終濃度=10mM)した後の膜電位差の経時変化。縦のスパイクはそれぞれのタイミングを示す。 [8]

見かけ上の高カリウム血症に陥った状態は経口輸液単独での治療対象ではなく、静脈輸液を主体とした治療が必要である。また、下痢による脱水とアシドーシスが静脈輸液によって改善された後に低カリウム血症となるケースもあるので、注意が必要である。一般的な推奨値は10~20mmol/L [2]あるいは10~30mmol/L [10]とされている。

3. ナトリウム吸収の促進

経口輸液におけるナトリウムの重要性は先に記したとおりであり、ナトリウムがどれだけ効率的に吸収されるかということが経口輸液の効果と密接に関連する。この点で、ナトリウムの吸収を促進させる物質の果たす役割は大きい。

ナトリウムの吸収を促進させる物質として最初に注目されたのは、ブドウ糖とアミノ酸である。半透膜を挟んだナトリウム溶液の一方にブドウ糖を加えると、ブドウ糖の輸送が促進される(図2) [8]。また、能動輸送を受けるアミノ酸はin vitroで空腸と回腸の粘膜から漿膜へ、in vivoで管腔から血漿へのブドウ糖の流れを増加させる。さらに、ナトリウムの吸収は能動輸送を受ける糖とアミノ酸を配合すると、in vitroにおいてもin vivoにおいてもそれぞれ単独の時より大きくなること [4]から、ほとんどの経口輸液剤にはブドウ糖とアミノ酸が加えられている。

揮発性脂肪酸(酢酸、プロピオン酸)も糖やアミノ酸とは別のメカニズムでNa吸収を促進する。Demigneら [1]は子牛を用いた腸管ループ試験によって、酢酸が水と電解質の吸収を促進することを報告した(図3)。したがって、これ

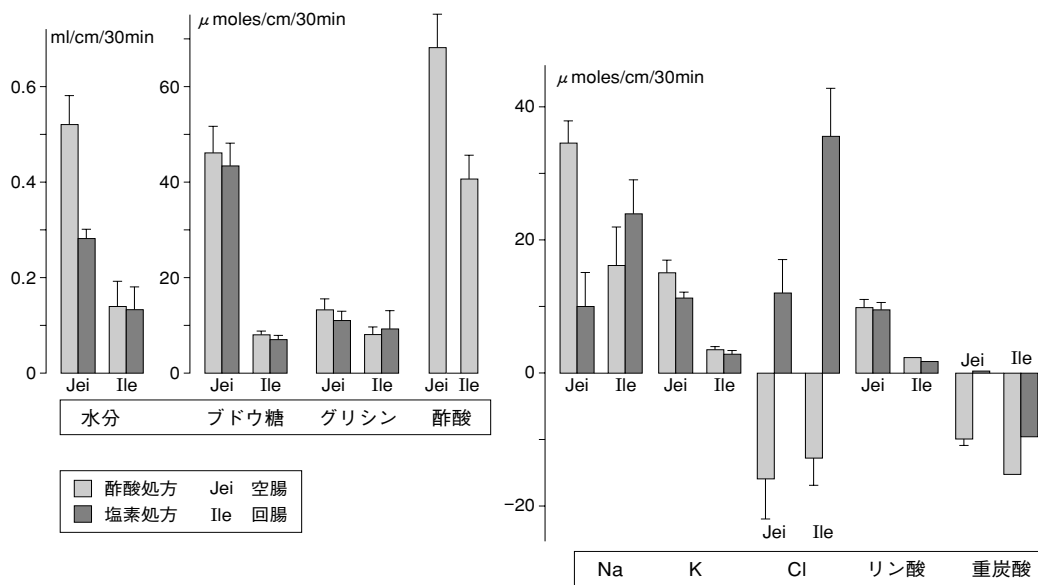


図3 麻酔下の子牛の空腸および回腸のループ試験における水分と溶質の吸収 (Demigne ら [1] を一部改変)。

らの物質をナトリウムのモル濃度とバランスをとりながら配合することでナトリウムの吸収を促進させる。

そして、これらの中には水溶液中でマイナスに荷電し、血液のアルカリ化に寄与するものもあり、塩素だけでは不足する陰イオン濃度を補うことと合わせて、何をどれだけ配合するかは、経口輸液剤の組成を考える上で大変興味深い。

4. 浸透圧

現在国内で市販されている製品の浸透圧はほぼ等張であるが、海外では高張な製品も市販されている [10]。高張な輸液剤として高張食塩液 (HSS) があるが、HSS は直接血管内に投与されて血漿浸透圧を上昇させ、血管内に水分を引き込んで循環血漿量を増加させる効果を有する。これに対し、経口輸液剤は消化管に入るため消化管内の浸透圧を上昇させる。その結果、消化管の機能に影響を及ぼす可能性があり [9]、HSS と同様の効果は期待できない。また、消化管は体内に存在しているが生理的には体外とみなされるため、高張液が経口的に投与されると消化管内浸透圧が上昇してそこに水分が吸引され、生体は高張性脱水に陥る [3]。筆者がラットを用いた腸管灌流試験において精製水で灌流すると血管内溶血がおこり、高張食塩液で灌流した場合はヘマトクリット値が上昇した。

これまで検討された高張な経口輸液剤の目的は、大量のブドウ糖を投与することで負のエネルギーバランスを少しでも解消することである。そのため大量に含まれたブドウ糖によって浸透圧が上昇している。しかし、高張液は第四胃疾患の危険因子として記載されており、700mOsm/L 以上の非常に高張な液は避けるべきである [10]。

5. アルカリ化能, アルカリ化物質と第四胃pH

下痢子牛の病態を考えた場合、代謝性アシドーシス対策が必要なのは明らかである。アルカリ化には、アルカリ化物質を用いる方法と SID を大きくするという二つの方法がある。代表的なアルカリ化物質に重曹、酢酸およびプロピオン酸がある。重曹は血中に入って直接的にアルカリ化するのではない。重曹投与によって第四胃 pH が上昇する。それを抑えるために血中から水素イオンが第四胃内に分泌された結果、血中の重炭酸濃度が上昇するのであり (図4) [6]、直接影響を受けるのは第四胃 pH である。

第四胃の強い酸性は細菌感染に対する自然のバリアである [2]。前述の通り、重曹を投与すると第四胃 pH が上昇し、このバリア機能が低下する。また、重曹は第四胃における乳の凝固を妨げる。ただし、近年低濃度 (25mmol/L) であれば凝固を妨げないという報告もある [10]。

これに対して酢酸およびプロピオン酸イオン

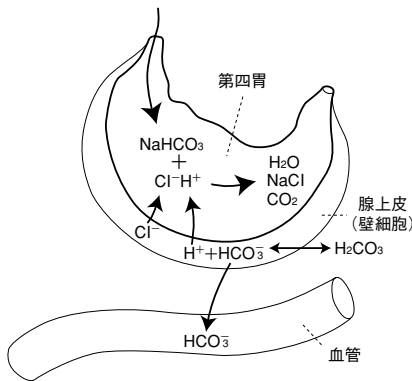


図4 重炭酸塩の経口投与による全身性アシドーシスの補正 [6]

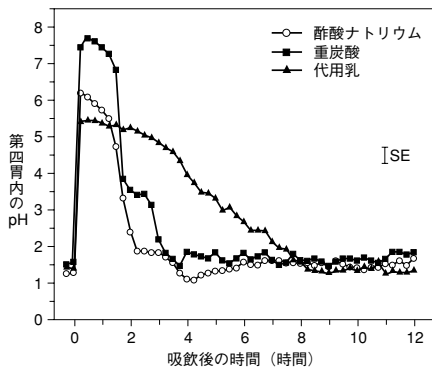


図5 ホルスタイン子牛において150mmol/Lの酢酸ナトリウムまたは重炭酸含有溶液を2L投与した後の第四胃pHの推移[10]

は、吸収されてから代謝を受けて重炭酸イオンに代謝されるので第四胃のpHおよび凝固に対しては影響を及ぼさない(図5) [2,5].

また、SIDもアルカリ化に大きく貢献する。

総合的に見ると、50mmol/Lのアルカリ化物質(酢酸およびプロピオン酸イオンが好ましい)を含み、60~80mmol/LのSIDを有することが望ましい。

6. 給与方法と適応症

脱水が重度となると全身循環血量が減少し、腸への血流量も減少するため投与しても十分に吸収されず効果は期待できない。また、吸乳反射の低下あるいは喪失はアシドーシスが重度である場合も多く、経口輸液剤のアルカリ化能では是正できない。下腹部が膨満し、第四胃に内容物が貯留している場合も投与を避けるべきである。吸乳反射が見られないなど強制投与しなければならないような状態では、基本的に投与すべきではない[2]。さらに、ブドウ糖濃度を高めた高張液は等張液よ

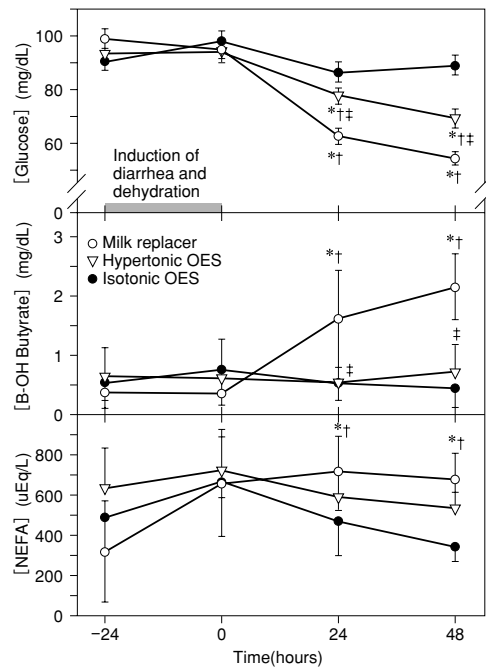


図6 実験的下痢および脱水新生子牛に代用乳、高張経口剤および等張経口電解質液を投与した後の血漿ブドウ糖、βヒドロキシ酪酸およびNEFAの推移 [10]

り血糖値が上昇しβ-OHCおよびFFAが低値であるが(図6) [10], 代用乳には及ばずエネルギーを十分には供給できないことから、経口輸液投与時においてもミルクの給与は継続すべきである。ただし、同時に給与する場合はアルカリ化物質の種類と濃度に注意しなければならない。ミルクを中断することのメリットを裏付ける報告は見あたらないが、ミルク給与を継続するメリットは報告されている [10].

また、低張液は高張液よりも血漿量の増加が速いが(図7)、高張液は第四胃からの排出が遅れ腸からの吸収も遅くなる [9]。他方、血糖値の上昇は高張液の方が大きいこと(図8)から、病態による使い分けや糖の添加などの応用も検討すべきであろう。

7. 今後の展望

経口輸液療法は重度の脱水状態は対象とせず、下痢の発症初期あるいは非経口的輸液により脱水がある程度回復した患者が対象である。したがって、水分、電解質を補給する能力とアルカリ化能(少なくとも酸血症を防げる)があればよく、この点現在市販されている製品は一定程度の効果を

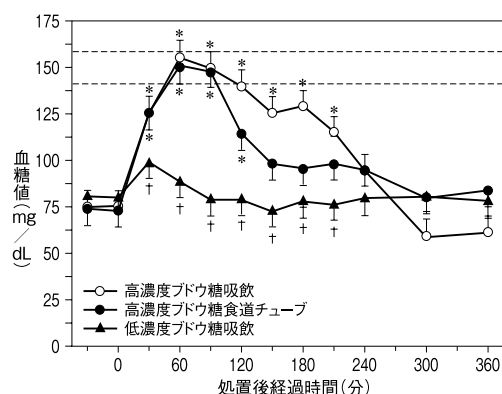


図7 2Lの高または低ブドウ糖濃度の経口電解質を吸飲または食道チューブによって投与した後の血糖値の推移 [7]

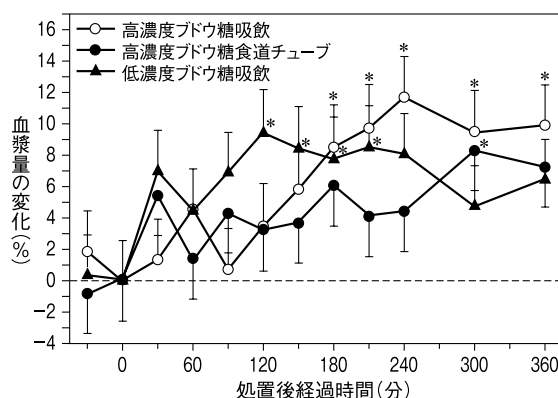


図8 2Lの高または低ブドウ糖濃度の経口電解質を吸飲または食道チューブによって投与した後の血漿量の推移。*は開始時と有意差有り [7]

発揮できると考えられる。しかし、栄養面から考えるとエネルギーが完全に不足している。これを補うため海外ではブドウ糖濃度を高めた高張電解質液が市販されているが、その効果は十分とは言えずミルクとの併用が推奨されている。経口輸液療法が知られ始めた頃、コンソメスープに食塩を加える方法が紹介されていたが、栄養補給面から再検討の価値はないだろう。

また、グルタミンは粘膜再生における制限アミノ酸で粘膜は優先的にグルタミンを利用するという多くの報告がある。そして、様々な疾病のステージにおいてグルタミンの補給が腸の回復を早めること [7] が示唆されている。現時点では子牛の下痢についての効果は認められていないが、今後も腸粘膜の保護あるいは回復促進させる可能性について検討すべきであろう。

参考文献

- 1) Demigne C., Remesy C., Chartier F., Le-Faivre J. Effect of acetate or chloride anions on intestinal absorption of water and solutes in the calf. *Am J Vet Res.* 42 : 1356-1359. 1981
- 2) Marshall TS., Constable PD., Crochik SS., Wittek T., Freeman DE., and Horin DE. Effect of suckling an isotonic solution of sodium acetate, sodium bicarbonate, or sodium chloride on abomasal emptying rate and luminal pH in calves. *Am J Vet Res.* 69 : 824-831. 2008
- 3) Mohammad N., Constable PD. Comparison of two oral electrolyte solutions and route of

administration on the abomasal emptying rate of Holstein-Friesian calves. *J. Vet. Intern. Med.* 20 : 620-626. 2006

- 4) Nalin DR., Cash PA., Rahman M., and Yunus MD. Effect of glycine and glucose on sodium and water absorption in patients with cholera. *Gut.* 11 : 768-772. 1970
- 5) Naylor JN. Effect of electrolyte solutions for oral administration on clotting of milk. *JAVMA.* 21 : 1026-1029. 1992
- 6) Naylor JM. 経口電解質輸液療法. ウシの輸液. 獣医輸液研究会誌. 51-75. 獣医輸液研究会. 2003
- 7) Naylor JM., Leibel T., and Middlenton DM. Effects of glutamine or glycine containing oral electrolyte solutions on mucosal morphology, clinical and biochemical findings, in calves with viral induced diarrhea. *Can J Vet Res.* 61 : 43-48. 1997
- 8) Schultz SG. Zalusky R. Ion transport in isolated rabbit ileum. II. The interaction between active sodium and active sugar transport. *J Gen Physiol.* 47 : 1043-1059. 1964
- 9) Sen I., Constable PD., and Marshall TS. Effect of suckling isotonic or hypertonic solutions of sodium bicarbonate or glucose on abomasal emptying rate in calves. *Am J Vet Res.* 67 : 1027-1029. 2006
- 10) Smith GW. Treatment of calf diarrhea : Oral fluid therapy. *Vet Clin North Am Food Anim.* 25 : 55-72. 2009