

奨励研究報告

第四胃変位牛に対する高張食塩液の内科的治療法の有効性

上片野一博, 酒見蓉子

NOSAI かごしま南

〒897-0215 鹿児島県川辺郡川辺町平山 6140

(2002年8月31日受付・2002年11月9日受理)

要 約

HSS はショック動物だけではなく、脱水および代謝性アルカローシスを主徴とする第四胃変位(DA)および第四胃捻転に対して整復手術後の脱水および低クロール血症の改善を目的とした術後管理として応用されている。仮に DA および第四胃捻転に対してもショック動物と同様に HSS の内科的治療が有効であるのならば、従来の方よりも経済的かつ省力的であると考えられる。従って、我々は HSS の内科的処置が有効となる DA の病態生理およびその予後判定方法を明らかにすることを目的として 16 頭の DA 症例に HSS の内科的処置を実施した。その結果、HSS の内科的処置により DA 牛の 50%において治癒させることが出来たことから、DA に対して HSS の適用方法は術後輸液療法だけではなく内科療法としても省力的かつ経済的にも有意義な治療方法であると思われた。また、HSS の内科的処置が有効であるか否かについては、投与翌日の pinging test によって予後判断することが可能であることが示唆された。

キーワード：第四胃変位，高張食塩液，低クロール血症，循環血漿量指数，代謝性アルカローシス
 獣医輸液会誌，3，7～12. (2003)

4～5 ml/kg の高張食塩液 (HSS; 7.2%-NaCl, 2,400 mOsm/l) を静脈内に急速投与すると血漿浸透圧が 25～30 mOsm/l 上昇し、浸透圧勾配によって細胞内、間質および胃腸領域から血管内へ体液が流入して循環血漿量が迅速に増加する[5]。循環血漿量の増加、すなわち前負荷が上昇することで副次的に心拍出量、平均血圧、酸素運搬能、および糸球体濾過率が増加するため、HSS はショック動物に対して救命効果を示す[5]。産業動物獣医療分野において、低用量の HSS はエンドトキシンショック牛[1,2,6,10,15]、血液減少性ショックおよび脱水子牛[4,19]などのショック動物に対して実験的または臨床的にその有用性が確認されており、今日ではこれらの病態に対して広く臨床応用されている。

HSS は循環器系への作用だけでなく、1) 1,232 mM の Cl⁻を含むため低クロール血症の補正が期待できること、2) 投与直後に血清中 Na⁺濃度が著しく上昇することで渴中枢を刺激し、大量の水

を自発的に飲むため[15,16]、脱水の改善が期待できること、3) 肺動脈壁に存在する圧受容体を介した迷走神経性反射[17,18]により胃腸の蠕動運動が亢進すること、および 4) 循環血漿量の増加に伴い腹腔内循環が改善すること[1,2,5]が知られている。したがって、HSS はショック動物だけではなく、低クロール性低カリウム性代謝性アルカローシスおよび脱水を主徴とする第四胃変位(DA)および第四胃捻転に対しても臨床応用されている[9,14,20]。しかし、DA および第四胃捻転における HSS の適用方法は整復手術後の脱水および低クロール血症の改善を目的とした術後管理がほとんどであり [14,20]、HSS の内科的治療が有効であるのならば、従来の方よりも経済的かつ省力的であると思われる。

したがって、我々は HSS の内科的処置が有効となる DA の病態生理およびその予後判定方法を明らかにすることを目的に 16 頭の DA 症例に HSS の内科的処置を実施し、HSS の内科的処置が有効

表1 第四胃変位牛に対するHSSの内科的治療の結果

群	項目	LDA	RDA	捻転	計	備考
有効群	HSSの内科療法で治癒	4*	2		6	*1頭淘汰
	ローリング処置後, HSSの内科療法で治癒	2			2	
	再発のため外科的処置	1			1	
	計	7	2		9	
無効群	その他の内科的治療により治癒	1	1		2	
	再発のため外科的処置	3	1	1	4	
	計	4	2	1	7	

*1頭淘汰：泌乳量の回復がみられなかったために淘汰した。

LDA：左方変位, RDA：右方変位

であった症例の臨床徴候および血液生化学値を無効症例と比較検討した。

材料および方法

供試牛は、平成11年9月～平成13年2月において、元気消失および食欲不振を主訴とし、pinging test 陽性のためDAまたは第四胃捻転と診断されたホルスタイン種乳牛16頭である。これらの症例の内訳は、左方変位11頭、右方変位4頭および捻転1頭であった。全ての症例において前述の臨床徴候に加え眼球が著しく陥没しており、中程度から重度の脱水が認められた。

初診時に、5 ml/kg の7.2%-HSS（高張食塩液-V注射液：日本全薬工業、福島）を200 ml/minの投与速度で静脈内投与した[18]。ただし、初診時にローリング処置を行った2症例については処置直後にHSSを投与した。また、HSS投与前（pre）の血液生化学検査において低Ca血症(<1.0 mM)の臨床徴候が認められた3症例については、HSSの投与終了後に500 mlのボログルコン酸カルシウム（ボロカール：日本全薬工業、福島）を等張リンゲル糖液1lに混じ、これを10～15分で静脈内投与した。その他の13症例においては、輸液剤の追加投与は実施しなかった。

HSS投与前（pre）、投与終了後30分目（post）および投与翌日（2D）において頸静脈より採血を行い、ヘマトクリット値（Ht）、血色素濃度（Hb）、血液pH、二酸化炭素分圧（PCO₂）、および血液中Na⁺、K⁺およびCa²⁺濃度を測定した（全自動ポータブ

ル血液分析器：i-STAT 200A、扶桑薬品工業、大阪）。また、遠心分離後（3,000 rpm, 10分）に得られた血清試料を用いて血清中Cl⁻濃度を電極法により測定した（model 644、バイエルメディカル、東京）。各測定時点のHtおよびHb値を用いてpre値を100%とする循環血漿量の変化の割合（rPV）をGreenleafら[8]の式から、血液pHおよびPCO₂値から重炭酸イオン（HCO₃⁻）および過剰塩基濃度（BE）を算出した。

投与翌日の臨床観察においてpinging testが陰転したものを有効、陽性であったものを無効とした。予後判定のためHSS投与後の外科手術およびその他の内科的処置の実施状況を調査した。

得られたデータは平均値±標準偏差で示した。また、群間の平均値の差はF-検定で分散を検討した後にStudent's またはWelche's t-検定により検討した。また、HSS投与による各測定項目の経時的変化は、pre値に対する対応のあるt-検定を用いて検討した。全ての統計学的解析は危険率5%未満を有意とした。

結 果

HSS投与直後よりすべての症例で大量の水を自発的に飲水し、その結果として投与直前に認められた眼球陥没はその程度に差が認められるものの全ての症例において軽減した。また、HSS投与前において高ナトリウム血症で見られる体表震戦、輸液過剰による頸静脈の怒張は全ての症例において認められなかった。表1にHSSによる内科的

表 2 第四胃変位牛に対する HSS の内科的治療における血液生化学項目の経時的変化

項目	群	投与前値	投与後値	投与翌日
循環血漿量指数 (%)	有効群	100	134.1 ± 13.6	112.0 ± 10.8
	無効群	100	123.8 ± 14.0	103.9 ± 23.0
pH	有効群	7.48 ± 0.06	7.43 ± 0.05*	7.40 ± 0.08*
	無効群	7.44 ± 0.06	7.40 ± 0.05*	7.41 ± 0.07
HCO ₃ ⁻ (mM)	有効群	35.1 ± 12.9	31.1 ± 7.6	25.9 ± 5.8*
	無効群	31.3 ± 6.9	28.7 ± 5.6	28.9 ± 6.5
Base Excess (mM)	有効群	10.4 ± 10.9	6.9 ± 8.6	0.7 ± 7.0*
	無効群	7.1 ± 7.6	4.0 ± 6.1	4.1 ± 6.8
Na ⁺ (mM)	有効群	137.8 ± 3.8	151.0 ± 3.6*	138.7 ± 2.4
	無効群	139.0 ± 5.0	151.0 ± 4.9*	140.5 ± 2.7
K ⁺ (mM)	有効群	3.48 ± 0.63	3.04 ± 0.50*	4.02 ± 0.85*
	無効群	3.52 ± 0.55	3.14 ± 0.38*	3.45 ± 0.58
Ca ²⁺ (mM)	有効群	1.10 ± 0.13	1.05 ± 0.11	1.14 ± 0.22
	無効群	1.17 ± 0.14	1.12 ± 0.11	1.31 ± 0.22
Cl ⁻ (mM)	有効群	97.1 ± 8.0	111.6 ± 7.0*	104.0 ± 3.9*
	無効群	98.6 ± 2.2	112.4 ± 3.6*	102.7 ± 5.2
Anion Gap (mM)	有効群	9.9 ± 8.0	10.6 ± 0.8	13.2 ± 1.6
	無効群	12.7 ± 2.2	12.6 ± 1.6	12.4 ± 1.9

* $p < 0.05$ vs pre value by paired t -test

処置の効果判定結果とその内訳をまとめた。16頭の DA 症例において、HSS の内科的処置により 2D の pinging test が陰転した有効群は 9 症例 (56.3%) であり、左方および右方変位がそれぞれ 7 および 2 症例、「HSS の内科的処置で治癒」が 6 症例、「ローリング処置後に HSS を投与して治癒」が 2 症例であった。

有効群 9 症例のうち 1 症例については、処置後 30 日目に DA が再発したため、整復手術を実施した。したがって、2D で pinging test が陰転した DA 牛の 88.9%(8/9) が HSS の内科的処置で治癒した。一方、2D の検査において pinging test が陰転しなかった無効群は 7 症例 (43.7%) であった。無効群において、「その他の内科的処置によって治癒した」が 1 症例、「外科的処置が必要であっ

た」が 6 症例であり、いずれの症例においても HSS の内科的処置だけでは治癒に至らなかった。また、無効群のうち、「その他の内科的処置」とは消化酵素と生菌剤の混合製剤 (ルーメンバックプラス グラニューラー: Trans AqRA International Inc. USA および BioPea: 東亜薬品, 東京) の経鼻投薬および塩酸メトクロプラミド (テルペラン: イセイ, 山形) の皮下投与を行った。以上の結果から、HSS の内科的処置による DA の治癒率は 50.0%(8/16) であり、外科的処置を必要としたのは 43.8%(7/16) の症例であった。また、HSS の内科的処置前の血液一般および血液生化学検査値において、有効および無効群間で有意な差は認められなかった。

表 2 に HSS の内科的処置による血液一般およ

び血液生化学検査値の経時的変化を示した。投与直後の rPV は有効群および無効群でそれぞれ 134.1 ± 13.6 および $123.8 \pm 14.0\%$ であり, pre 値と比較して著しく増加した ($p < 0.05$)。また, 有効群における 2D の rPV は $112.0 \pm 10.8\%$ と pre 値よりも 10% 以上高値を維持したが, 無効群では $103.9 \pm 23.0\%$ と投与前値に復した。有効群および無効群の血液 pH は, pre 値の 7.46 ± 0.02 に対して, それぞれ 7.43 ± 0.05 および 7.40 ± 0.05 と有意に減少した ($p < 0.05$)。HSS の内科的処置により有効群の血液中 HCO_3^- 濃度は, pre 値の 35.1 ± 12.9 mM に対して post および 2D ではそれぞれ 31.1 ± 7.6 および 25.9 ± 5.8 mM まで有意に減少した ($p < 0.05$)。また, 有効群の BE は pre 値の 10.4 ± 10.9 mM に対して, post および 2D ではそれぞれ 6.9 ± 8.6 および 0.7 ± 7.0 mM まで有意に減少した ($p < 0.05$)。しかし, 無効群では有意な代謝性アルカローシスの改善は認められなかった。

Pre 値の血液中 Na^+ , K^+ , Ca^{2+} および Cl^- 濃度はそれぞれ 138.3 ± 1.06 , 3.50 ± 0.14 , 1.14 ± 0.04 および 97.8 ± 1.52 mM であった。有効群および無効群における post の血液中 Na^+ 濃度はそれぞれ 151.0 ± 3.6 および 150.6 ± 4.9 mM と pre 値と比較して有意に増加したが ($p < 0.05$)、2D には両群ともに pre 値まで復した。HSS の内科的処置により, 有効群および無効群の血液中 K^+ 濃度は pre 値の 3.50 ± 0.14 mM と比較してそれぞれ 3.04 ± 0.50 および 3.14 ± 0.38 mM まで有意に減少した ($p < 0.05$)。しかし, 有効群の血液中 K^+ 濃度は 2D において 4.02 ± 0.85 mM まで有意に増加し, 低カリウム血症の改善が認められた ($p < 0.05$)。pre 値の血液中 Cl^- 濃度は 97.8 ± 1.52 mM であり, DA によく見られる低クロール血症 (< 95 mM [3]) は有効群の 3 症例 ($\text{Cl}^- = 85, 89$ および 90 mM) で認められた。HSS の静脈内投与により, post における有効群および無効群の血液中 Cl^- 濃度はそれぞれ 111.6 ± 7.0 および 111.9 ± 3.6 mM であり, pre 値と比較して有意に増加した ($p < 0.05$)。また, 低クロール血症を示していた 3 症例の血液中 Cl^- 濃度はそれぞれ, $111, 106$ および 106 mM まで増加した。血液中 Ca^{2+} 濃度において, HSS 投与による有意な変化は認められなかった。

考 察

HSS は Na^+ および Cl^- をそれぞれ $1,232$ mM 配

合した浸透圧比 8 倍の高張輸液剤であるため静脈内投与直後に一過性の高ナトリウム状態を生じ, その結果動物は渴中枢を刺激されて大量の水を自発的に飲水することから脱水の改善が期待できる [15,16]。したがって, 等張輸液剤では $40 \sim 60$ l の輸液量が必要である成牛の輸液療法に対して, HSS は短時間で経済的かつ省力的に脱水を補正することができることから, HSS は産業動物医療において新たな診療の可能性を与えた。今日, 産業動物医療分野において, HSS は甚急性乳房炎 [12], DA [7,9] および呼吸器疾患 [11] など幅広い疾患に応用されている [13]。特に本研究で報告した DA において, HSS は循環血漿量および脱水の改善だけではなく, 肺動脈壁に存在する圧受容体を介した迷走神経性反射 [17,18] により胃腸の蠕動運動を亢進させ, また Cl^- の補給により低クロール血症性代謝性アルカローシスの改善が期待される。また, 変位や捻転によりうっ滞した腹腔内循環および第四胃から腸管への消化液流出障害によって, 胃腸領域, 特に第四胃で生じた浮腫を HSS が浸透圧勾配によって血管内に引き込むことが期待できる。従って, DA 症例に対して術後輸液療法だけではなく積極的に脱水, 酸塩基平衡および電解質異常の補正, および浮腫の軽減を目的とした HSS の内科的利用は有用であると思われる。

本検討において, HSS の内科的処置により 50% の DA 牛を治癒させることが出来たことから, DA に対する HSS の適用方法は術後輸液療法だけではなく内科的処置も有効であることが示唆された。この結果は HSS による DA の内科的治療のみで 63.6% の症例が治癒したとする酒見ら [9] の報告を裏付けるものである。しかし, 本検討においても HSS の内科的処置が有効であった症例に対して, 処置後に整復手術が必要となった症例が 33.3% 存在したことから, HSS の内科的処置が適応となる DA の病態生理を明らかにすること, そして予後診断基準を明確にする必要があると考えられた。

本検討では, 2D の pinging test の結果に基づき HSS の内科的処置が有効または無効群に分け, 両群の血液一般および血液生化学検査値を比較したが両群間で有意な差が認められた測定項目は存在しなかった。したがって, 処置前に HSS の内科的処置が有効であるか否かを血液生化学値で判断することは困難であると思われる。しかし, 処置後翌日の身体一般検査で pinging test が陰転した 88.9% の症例ではその後の追跡調査において予

後が良好であったこと、一方、pinging test が陰転しなかった無効群の全ての症例で更なる内科的あるいは外科的処置が必要であったことから、処置翌日の pinging test によって予後を判断することが可能であると思われた。処置翌日の血液一般および生化学検査において、無効群の循環血漿量は処置前値に復していたのに対して、有効群では10%以上も高値を維持していた。また、有効群では DA に特徴的な低クロール性代謝性アルカローシスが改善されていたにもかかわらず、無効群では HCO₃⁻および BE の有意な変化は認められなかった。したがって、処置翌日における pinging test の判定結果は、HSS によって循環血漿量の改善および低クロール性代謝性アルカローシスの補正が成功したか否かにつながるところが大きいと思われた。

HSS の内科的処置によって DA の臨床症状が改善する理由として、1)循環血漿量の増加に伴う全身および腹腔内循環の改善、2)Cl⁻の補給に伴う低クロール血症および代謝性アルカローシスの改善、3)迷走神経性反射による胃腸運動の亢進、4)非機能細胞外液の血管内取り込みに基づく第四胃水腫の改善などの総合作用によって第四胃アトニーが改善されるために DA に対して治療効果が得られるものと思われる。本検討でも 50%の DA 症例に対して良好な治療成績が得られたことも併せて、HSS の DA に対する内科的治療は理にかなった治療方法である。また、HSS の内科的処置が有効であるか否かについては、投与翌日の pinging test によって予後判断することが可能である。つまり、投与翌日の身体一般検査において pinging test が陰転していれば予後良好と判断し、金属音が聴取されれば整復手術またはその他の内科的処置を早急に検討するべきである。今後は、DA に併発する疾病との関係、その他の内科的処置と HSS を併用した治療方法の検討および pinging test だけでなくより正確な、または pinging test の結果を補足する予後判定基準について検討する必要があると思われる。

引用文献

- 1) Constable PD, Schmall LM, Muir WW., et al. Hemodynamic response of endotoxemic calves to treatment with small-volume hypertonic saline solution. *Am. J. Vet. Res.* **52**: 981-989. 1991.
- 2) Constable PD, Schmall LM, Muir WW, et al. Respiratory, renal, hematologic, and serum biochemical effects of hypertonic saline solution in endotoxemic calves. *Am. J. Vet. Res.* **52**: 990-998. 1991.
- 3) Conatable PD, St Jean G, Hull BL, et al. Prognostic value of surgical and postoperative findings in cattle with abomasal volvulus. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **199**: 892-898. 1991.
- 4) Constable PD, Gohar HM, Morin DE. et al. Use of hypertonic saline-dextran solution to resuscitate hypovolemic calves with diarrhea. *Am. J. Vet. Res.* **57**: 97-104. 1996.
- 5) Constable PD. Hypertonic Saline. *Vet. Clin. North Am. [Food Anim. Prac.]* **15**(3): 559-585. 1999
- 6) Dupe R, Bywater RJ, Goddard M. A hypertonic infusion in the treatment of experimental shock in calves and clinical shock in dog and cat. *Vet. Rec.* **133**: 585-590. 1993.
- 7) 藤井 多加治ら, :平成 12 年学会年次大会発表抄録, 211 (2000)
- 8) Greenleaf JE, Convertino VA, Mangeseth GR. Plasma volume during stress in man: osmolality and red cell volume. *J. Appl. Physiol.* **47**: 1031-1038. 1979.
- 9) 酒見 蓉子, 隈元 剛, 芝原徹史他. 乳牛の第四胃変位における 7.2% 高張食塩液の臨床効果. *家畜診療.* **48**: 369-378. 2001.
- 10) Suzuki K, Ajito T, Iwabuchi S. Effect of infusion of hypertonic saline solution on conscious heifers with hypoxemia caused by endotoxin infusion. *Am. J. Vet. Res.* **59**: 451957. 1998.
- 11) 鈴木一由, 味戸忠春, 角田映二他. 7.2%高張食塩液治療が有効であった牛慢性呼吸器疾患の 1 例. *家畜診療.* **399**:23-26. 1996
- 12) 鈴木一由, 大塚 誠, 荻野祥樹他. 7.2%高張食塩液が有効であったエンドトキシン血漿を伴った急性乳房炎の 1 例. *家畜診療.* **411**:43-47.1997
- 13) 鈴木一由, 浅野隆司, 岩淵成敏. 輸液療法の実際 27. 高張食塩液 1—産業動物医療分野での現状. *臨床獣医.* **20**(4) 48-51.
- 14) 橘 泰光, 安富一郎, 森 康一郎他. 乳牛の第四胃捻転手術時の高張食塩液輸液による治療効果. *家畜診療.* **389**: 15-21. 1995
- 15) Tyler JW, Welles EG, Erskine RJ, et al. Clinical and clinicopathologic changes in cow with endotoxin-induced mastitis treated with small volumes of isotonic or hypertonic sodium chloride administered intravenously. *Am. J. Vet. Res.* **55**: 278-287. 1993
- 16) Tyler JW, Welles EG, Erskine RJ, et al. Milk production in cows with endotoxin-induced mastitis treated with isotonic or hypertonic sodium chloride solution. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **204**: 1949-1952. 1994
- 17) Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M, et al. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am. J. Physiol.* **239**: H664-H673. 1980.
- 18) Velasco IT, Rocha e Silva M, Oliveira MA, et al. Hyperosmotic and hyperoncotic resuscitation from severe hemorrhagic shock in

- dogs: A comparative study. *Crit. Care. Med.* **17**: 261-264. 1989.
- 19) Walker PG, Constable PD, Morin DE, et al. Comparison of hypertonic saline-dextran solution and lactated Ringers solution for resuscitating severe dehydrated calves with diarrhea. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **213**: 113-121. 1998.
- 20) Ward JL, Smith DF, Fubini SL, et al. Comparison of 0.9, 3.6 and 7.2% NaCl for correction of experimentally induced hypochloremic, hypokalemic metabolic alkalosis in sheep. *Am. J. Vet. Res.* **54**: 1160-1169. 1993.