

【産業動物】 原著

代謝性アシドーシスを生じた子牛下痢症における 呼吸性代償反応に関する研究

塚野 健志

道南農業共済組合東部家畜診療センター（〒049-3114 北海道二海郡八雲町三杉町25-16）

（受付2013年6月14日）

要 約

重度の代謝性アシドーシス（静脈血 pH7.25未満、重炭酸イオン濃度（ HCO_3^- ）20 mmol/l 未満）を生じた子牛下痢症39頭において、静脈血二酸化炭素分圧（ PvCO_2 ）が47.9 mmHg 未満であり呼吸性代償反応が行われていると考えられた19頭を代償群、 PvCO_2 が47.9 mmHg 以上で代償不全と考えられた20頭を代償不全群として血液性状と臨床症状の比較を行った。代償不全群では代償群に比べ HCO_3^- に差を認めなかったにもかかわらず、静脈血 pH は有意に低値を（ $p < 0.01$ ）、血液尿素窒素濃度（BUN）は有意に高値を示し（ $p < 0.05$ ）、臨床症状からも重度の脱水症が認められた。代償群の HCO_3^- と PvCO_2 との間に正の相関（ $r = 0.79$ ）が認められた。そこで、 HCO_3^- を独立変数、 PvCO_2 を従属変数とし単回帰分析を行った結果、呼吸性代償反応の予測式は PvCO_2 （mmHg） $= 1.817 [\text{HCO}_3^-] + 15.471$ （ $R^2 = 0.63$ $p < 0.0001$ ）となった。さらに各群6頭を用いて重炭酸ナトリウム液の投与が PvCO_2 に与える影響を調査したところ、代償不全群1頭で輸液24時間後に PvCO_2 が77.9 mmHg にまで増加し、高炭酸ガス血症が認められた。

キーワード：子牛下痢症、代謝性アシドーシス、呼吸性代償反応、高炭酸ガス血症、重炭酸ナトリウム液

-----北獣会誌 57, 508~512 (2013)

アシドーシスまたはアルカローシスは酸塩基平衡の呼吸性または代謝性制御機構の一次的障害のみで発生する。したがって酸塩基平衡障害は、代謝性アシドーシス、代謝性アルカローシス、呼吸性アシドーシス、呼吸性アルカローシスに分類される。さらに各々の障害は非代償性、代償性に細分化される。代謝性アシドーシスを生じた子牛下痢症においては、生体内の恒常性メカニズムは呼吸機能を変化させる傾向にある。すなわち、過換気を起こし血液中の二酸化炭素分圧を減少（呼吸性アルカローシス）させ血液 pH を正常に戻すよう二次的酸塩基平衡異常を生じる^[1]。このような変化を代償という^[2]。重炭酸イオンの増減は主に腎臓で調節され、二酸化炭素分圧は肺で調節されるため、血液 pH は腎臓と肺のバランスにより維持されることになる。

代謝性アシドーシスの補正に多く用いられる重炭酸ナトリウム液は細胞外液中の水素イオンと直接反応して二

酸化炭素と水を生成する。重炭酸ナトリウム液による急激なアルカリ化は、一過性の高炭酸血症を生じること、呼吸抑制のために低酸素血症を増悪させるなど呼吸器系に大きな影響を与える^[3]ことから、呼吸性代償反応の程度を把握することは重要であると考えられる。

人においては代償反応の程度を予測する様々な計算式が知られており^[2]、その結果は治療に反映されている。一方、産業動物獣医療における代償反応についての報告は少ない^[4]。

本研究は子牛下痢症に生じた重度の代謝性アシドーシスの際に起こる呼吸性代償反応を PvCO_2 の値により2群に区分し血液性状と臨床症状の比較を行うとともに、呼吸性代償反応予測式の作成を行った。さらに、重炭酸ナトリウム液の投与が PvCO_2 に与える影響を調査した。

連絡責任者：塚野 健志 道南農業共済組合東部家畜診療センター

TEL : 0137-62-3411 FAX : 0137-63-4356 E-mail : tsukano_kenji@donan-nosai.or.jp

材料および方法

供試牛：2007年から2013年に下痢を主訴として当診療センターに診療依頼があり、初診時における静脈血 pH が7.25未満、 HCO_3^- が20 mmol/l 未満であるものを代謝性アシドーシスと診断し^[5]、さらに明らかな呼吸器系の異常、発熱（39度未満）を認めなかった39頭を供試した。

採血および検査方法：採血は午前中の往診時にヘパリン添加した5.0 ml シリンジにて頸静脈より約2.0 ml 採取し、3時間以内に検査した。i-STAT アナライザーおよび専用カートリッジ EC8⁺（扶桑薬品工業）を用いてナトリウムイオン濃度 (Na^+)、カリウムイオン濃度 (K^+)、クロールイオン濃度 (Cl^-)、BUN、血糖、アニオンギャップ (AnGap)、pH、 HCO_3^- 、 PvCO_2 、欠乏塩基濃度 (BD) を測定した。

群間における血液性状と臨床症状の比較と呼吸性代償反応予測式の作成：i-STAT アナライザーおよび専用カートリッジ EC8⁺を使用し、体温補正を行わなかった条件で求められた PvCO_2 の平均値 \pm 1 標準偏差^[6]である47.9~57.1 mmHg を基準値とし、下限値の47.9 mmHg 未満であり呼吸性代償反応が行われていると考えられた19頭を代償群、47.9 mmHg 以上で代償反応が行われていないと考えられた20頭を代償不全群とした。各群の PvCO_2 の平均値は代償群で 38.7 ± 7.7 mmHg、代償不全群で 57.3 ± 9.9 mmHg であった。そして群間における血漿 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、BUN、血糖、AnGap、pH、 HCO_3^- 、BD を比較した。また、初診時に Kasari の沈鬱スコア^[7]を用い、眼球陥没、口腔内温度、四肢端温度、威嚇反射、触知反射の5項目を0~2の3段階に、吸乳反射は0~3の4段階に、起立能力を0と2の2段階として臨床症状の評価を行った。初診時における体温、

心拍数、呼吸数、出生後日数についても調査を行った。初診時における血液性状および体温、心拍数、呼吸数、出生後日数の群間の比較には Student の t 検定を用いた。沈鬱スコアを用いた臨床症状は U 検定により比較を行った。また、代償群において HCO_3^- を独立変数、 PvCO_2 を従属変数として単回帰分析を実施し、相関性についての評価を行うと共に回帰直線を求めた。それぞれの危険率は5%未満とした。

重炭酸ナトリウム液の投与が各群の PvCO_2 に与える影響：代償群、代償不全群の各6頭ずつに5%ブドウ糖液2000 ml に重炭酸ナトリウム液500 ml を均等に混和し、720 ml/時間の速度で投与した。初診時の輸液前および輸液24時間後に同様に採血、血液検査を行い HCO_3^- 、 PvCO_2 を測定した。

結 果

群間における血液性状と臨床症状の比較：血漿 K^+ 、BUN は代償不全群において有意に高値を示した ($p < 0.05$)。また、代償不全群において pH が有意に低値を示した ($p < 0.01$)。 HCO_3^- は群間で差を認めなかった(表1)。臨床症状では代償不全群において眼球陥没、口腔内温度のスコアが有意に高値を示した ($p < 0.01$) (表2)。体温、心拍数、呼吸数、出生後日数では群間に差を認めなかった(表3)。

呼吸性代償反応の予測式の作成：代償群の HCO_3^- と PvCO_2 との間に正の相関が認められた ($r = 0.79$)。代償群の HCO_3^- を独立変数、 PvCO_2 を従属変数とし単回帰分析を行った結果、得られた回帰式は $\text{PvCO}_2(\text{mmHg}) = 1.817 [\text{HCO}_3^-] + 15.471$ ($R^2 = 0.63$ $p < 0.0001$) となった(図1)。

重炭酸ナトリウム液の投与が各群の PvCO_2 に与える影響：代償群における HCO_3^- は輸液前で4.4~14.4

表1. 初診時の血液性状の比較

	代償群 (n=19)	代償不全群 (n=20)
Na (mmol/l)	132.8 \pm 7.1	128.4 \pm 9.1
K (mmol/l)	5.3 \pm 1.2	6.4 \pm 1.5*
Cl (mmol/l)	105.4 \pm 7.4	102.6 \pm 8.3
BUN (mg/dl)	46.2 \pm 30.3	75.3 \pm 42.1*
血糖 (mg/dl)	81.8 \pm 25.5	80.1 \pm 23.2
AnGap (mmol/l)	20.0 \pm 4.0	17.5 \pm 4.2
pH	7.12 \pm 0.07	7.01 \pm 0.12**
HCO_3^- (mmol/l)	12.8 \pm 3.4	14.5 \pm 3.5
BD	16.5 \pm 4.3	16.5 \pm 5.1
PvCO_2 (mmHg)	38.7 \pm 7.7	57.3 \pm 9.9**

平均 \pm 標準偏差 * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

表 2. 初診時の臨床症状の比較

臨床項目	代償群 (n=19)	代償不全群 (n=20)
眼球陥没	0.8±0.9	1.6±0.8**
口腔内温度	0.5±0.9	1.6±0.8**
四肢端温度	1.8±0.5	2.0
吸乳反射	1.4±1.2	1.8±1.2
威嚇反射	2.0	2.0
触知反射	2.0	2.0
起立能力	1.5±0.9	1.5±0.9

平均±標準偏差 **p<0.01

表 3. 初診時の体温、心拍数、呼吸数および出生後日数の比較

	代償群 (n=19)	代償不全群 (n=20)
体温	38.6±0.3	38.5±0.4
心拍数	107.6±13.5	106.9±20.5
呼吸数	39.2±10.3	33.8±13.7
出生後日数	11.0±5.9	8.8±3.4

平均±標準偏差

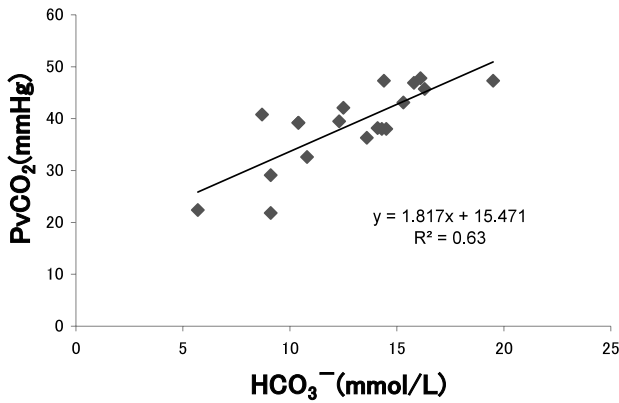


図 1. 代謝性アシドーシスを生じた子牛下痢症における呼吸性代償反応の予測式

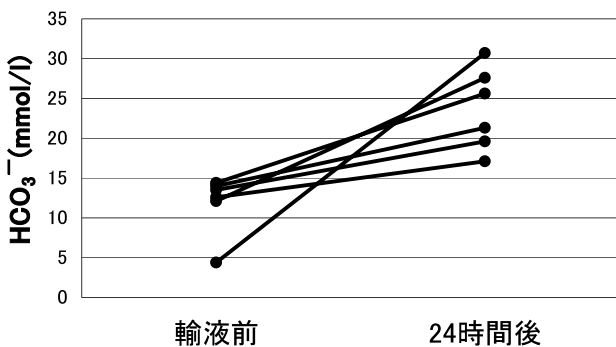


図 2. 代償群における重炭酸ナトリウム液投与後のHCO₃⁻の変化

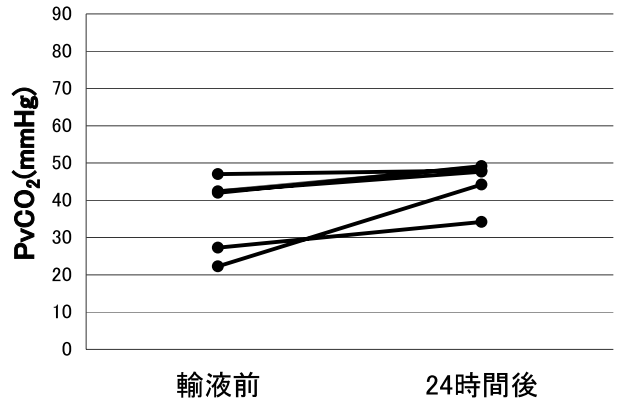


図 3. 代償群における重炭酸ナトリウム液投与後のPvCO₂の変化

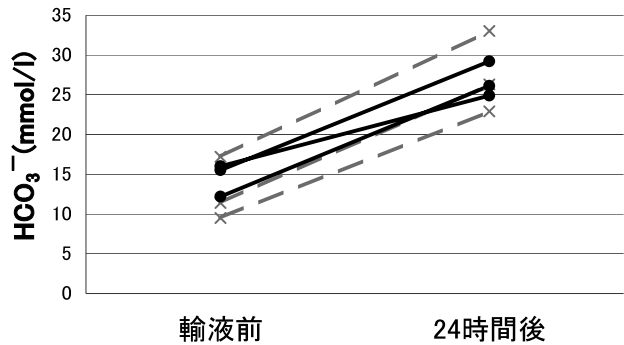


図 4. 代償不全群における重炭酸ナトリウム液投与後のHCO₃⁻の変化

点線：投与24時間後にPvCO₂が増加した3頭

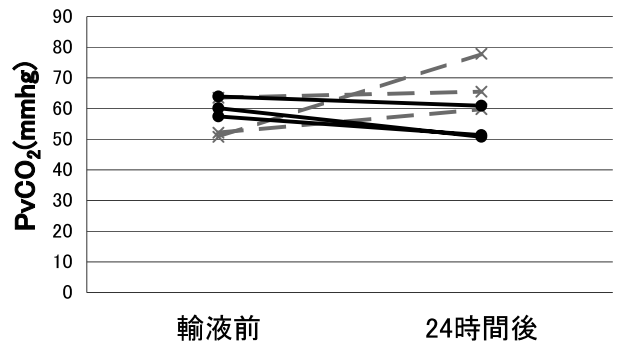


図 5. 代償不全群における重炭酸ナトリウム液投与後のPvCO₂の変化

破線：投与24時間後にPvCO₂が増加した3頭

mmol/l (平均値11.8 mmol/l)、輸液24時間後で17.1~30.7 mmol/l (平均値23.7 mmol/l) となり6頭全てでHCO₃⁻は増加した(図2)。PvCO₂は輸液前で22.3~47.0 mmHg(平均値37.2 mmHg)、輸液24時間後で34.2~49.2 mmHg (平均値45.4 mmHg) となり6頭全てでPvCO₂は増加した(図3)。代償不全群におけるHCO₃⁻は輸液前で9.5~17.2 mmol/l (平均値13.6 mmol/l)、輸液24時間後で22.9~33.0 mmol/l (平均値27.1 mmol/l) となり6頭全てでHCO₃⁻は増加した(図4)。PvCO₂は輸

液前で50.8~63.9 mmHg (平均値58.0 mmHg)、輸液24時間後で50.8~77.9 mmHg (平均値61.0 mmHg)となり3頭でPvCO₂は増加(59.8、65.5、77.9 mmHg)、残りの3頭でPvCO₂は減少(50.8、51.3、60.9 mmHg)した(図5)。また、輸液前のHCO₃⁻が9.5 mmol/l、PvCO₂が50.8 mmHgであった代償不全群の1頭で輸液24時間後にHCO₃⁻が22.9 mmol/l、PvCO₂が77.9 mmHgとなりPvCO₂が明らかに基準値から逸脱した。

考 察

強イオンアプローチにおける血液pHを決定する因子は呼吸性因子、非呼吸性因子であり完全に独立している[8]。よって血液pHの評価を行う際、非呼吸性因子のみでなく呼吸性の因子の評価を行うことは重要なことである。今回の試験において、初診時の血液性状は群間でHCO₃⁻に差は認めなかったものの、代償不全群で有意にpHが低値を示した。これは代償不全群では一次的に発生した代謝性アシドーシスが呼吸性代償不全により増悪した結果と考えられる。一方、代償群ではPvCO₂を低下させることでpHを正常範囲に戻すよう働いており、これは正常な生体の恒常性を保つためのメカニズムであると考えられる。代償不全群では聴診において明らかな呼吸器疾患を認めなかったにもかかわらず呼吸性代償反応が認められなかった。この原因としては潜在的に呼吸器疾患が存在していた可能性があるが、その評価を行うためには動脈血液分析を行う必要があるため今回の試験においては不明であった。

代償不全群は代償群と比較してBUNは有意に高値を示した。また臨床症状においても代償不全群では循環器症状の指標である眼球陥没、口腔内温度のスコアは有意に高値を示し、脱水の程度は重度であったと考えられる。Berchtoldらは呼吸性代償不全に陥る原因の一つとして重度の循環血液量の減少をあげている[4]。本試験においても代償不全群はより重度の脱水症に陥っておりBerchtoldらの報告を支持する結果となった。

また、代償不全群の出生後日数は約8日齢前後であり、代償群と比較してより若齢であった。清水らは下痢症を生じた子牛を8日齢未満群と8日齢以降群に区分し、静脈血を使用し簡易強イオンモデルを用いて酸塩基平衡異常の解析を行った。その結果、8日齢未満の子牛においてPvCO₂は55.9 mmHgと8日齢以降の49.7 mmHgと比較して高値を示し、pHに及ぼす影響として決定係数は0.165と比較的低い割合であるが、測定可能な強イオン差(SIDm)に次ぎ2番目にpHの決定に寄与してい

ると報告している。この原因として8日齢未満の未熟な呼吸、赤血球機能をあげている[9]。

成書によれば代謝性アシドーシスに特有の臨床症状は無いとされているが、呼吸器系では呼吸性代償反応によりKussmaul大呼吸や、過換気による呼吸速迫などの変化が現れる[10]としている。一方、Javaheriらは人における代謝性アシドーシス時の呼吸性代償反応は毎分換気量を増加させるが、これは呼吸頻度でなく1回換気量を増加させることに起因していると報告している[11]。今回の試験では臨床症状として群間における呼吸数の差は認められず、呼吸数も明らかな増加を認めなかった。よって、臨床症状から呼吸性代償反応の程度を知ることは困難であると思われる。しかし、本試験と過去の報告から推察するに、重度の脱水症、8日齢未満のより若齢な下痢症子牛においては呼吸性代償反応が不十分となる傾向にあると考えられた。

本試験では、代償群において静脈血HCO₃⁻とPvCO₂の間に正の相関が認められ、代償反応はPvCO₂(mmHg)=1.817[HCO₃⁻]+15.471と定義された。例えば、HCO₃⁻が9.1 mmol/lの時PvCO₂が29.1 mmHgである個体と、HCO₃⁻が8.5 mmol/lの時PvCO₂が48.7 mmHgである個体について呼吸性代償反応を評価してみる。前者の呼吸性代償はPvCO₂=1.817×9.1+15.471=32.0(mmHg)となる。実際のPvCO₂が29.1 mmHgであるから代償性変化は完全に行われていると考えられる。一方後者では、PvCO₂=1.817×8.5+15.471=30.9(mmHg)となる。しかし実際のPvCO₂は48.7 mmHgであることから、二酸化炭素の排泄が十分行われない病態が存在すること、すなわち呼吸性アシドーシスが合併していることを示している。

血液ガス分析には動脈血が用いられることが多いが、採血は侵襲的であり、繰り返し採血を行うには困難を伴うため臨床現場においては避けられる傾向にある。また、呼吸器疾患のない健康な子牛においては静脈血から動脈血の測定値を予測することは可能であるとの報告[12]もある。よって静脈血より呼吸性代償反応の程度を推測することは利用価値があり診断の一助になるものと考えられた。

代償群、代償不全群に重炭酸ナトリウム液を投与し24時間後のHCO₃⁻、PvCO₂の変化を検討した結果、代償群ではHCO₃⁻の増加に伴いPvCO₂は6頭全てで増加したが基準値以下であった。代償群ではHCO₃⁻が増加したことで一次的に生じた代謝性アシドーシスが補正された結果、呼吸機能が変化し二次的酸塩基平衡異常である

呼吸性アルカローシスが軽減したものと考えられる。代償不全群では HCO_3^- の増加に伴い PvCO_2 は3頭で増加、残りの3頭で減少した。ここで問題となるのは PvCO_2 の増加した3頭である。2頭の増加は軽度であったが、1頭では輸液24時間後に77.9 mmHgと明らかに基準値から逸脱した。これら3頭においては重炭酸ナトリウム液が細胞外液中の水素イオンと反応して生成された二酸化炭素を排出する能力が不十分であった結果、高炭酸ガス血症を生じたものと推察される。

人においては高度の代謝性アシドーシスや代償不全により代謝性アシドーシスが増悪している病態などでは、緊急的な処置としてアルカリ化剤の投与が行われる。しかし、緊急時においてもアルカリ化剤による補正は慎重に、緩徐にすることが重要であるとされている^[13]。子牛においても呼吸性代償不全が認められる際には、アシドーシスが増悪されることが本試験においても確認された。よって、子牛においてもこのような病態の際には、アルカリ化剤の使用が必要であるが、目標 HCO_3^- を低く設定し緩徐な補正を行うことが重要であると考えられる。

呼吸性代償不全の子牛においては、重炭酸ナトリウム液投与24時間後においても高炭酸ガス血症を生じた個体が認められたことから、治療前に呼吸性代償反応の評価を行うことは重要であると思われる。今回の結果より、重度の代謝性アシドーシスに陥った子牛下痢症において、呼吸性代償不全に陥る原因として重度の脱水症、日齢(8日齢未満)があげられた。さらに呼吸性代償反応の予測

式は、より正確な呼吸性代償反応の評価を可能にするものと考えられる。

引用文献

- [1] 田口清、鈴木一由 監訳：ウシの輸液（獣医輸液研究会訳）、33-49（2003）
- [2] 深川雅志：輸液・水電解質異常、専門医にきく最新の臨床、初版、134-161、中外医学社、東京（2005）
- [3] 鈴木一由：臨床獣医、27、36-40（2009）
- [4] Berchtold J, Hartmann H, Hofmann W: Dtsch Tierarztl Wochenschr, 107, 10-16 (2000)
- [5] Kasari TR, Naylor JM.: J. Am. Vet. Med. Assoc, 15; 187, 392-397(1985)
- [6] 橘泰光：家畜診療、59、13-21（2012）
- [7] Kasari TR, Naylor JM.: Can Vet J, 50, 502-508 (1986)
- [8] 鈴木一由：家畜診療、54、147-153（2007）
- [9] 清水大樹、志賀深幸：家畜診療、54、669-675(2007)
- [10] 北岡建樹：楽しくイラストで学ぶ水・電解質の知識、第1版、南山堂、東京（2005）
- [11] Javaheri S, Shore NS, Rose B, Kazemi H : Chest, 81, 296-301(1982)
- [12] Gunes V, Atalan G : Res Vet Sci, 81, 148-151 (2006)
- [13] 北岡建樹：よくわかる輸液療法のすべて、第2版、永井書店、東京（2010）