山羊の実験的尿毒症における酸・塩基平衡 と血液理化学的变化について

小笠原俊実¹⁾ ・ 石川理弥¹⁾ ・ 内田達男¹⁾

大森重寿¹⁾ ・ 大沼秀男¹⁾ ・ 小笠原成郎²⁾

北里大学獣医学部附属家畜病院¹⁾ 同獣医外科教室²⁾

要 約 5頭の雄山羊の尿道を人為的に閉塞し、全頭が死亡するまで、おおよそ12時間毎に臨床所見、酸・塩基平衡諸量および血液理化学的性状を観察・測定した。

その結果、尿道閉塞1日後より背弯姿勢と震顫がみられた。その後食欲廃絶、起立困難を呈したが、この時点では全頭においてBUN値は 80 mg/dl 以上を示した。次いで腹部膨満、眼球振盪、昏睡の尿毒症の末期症状を示し、尿道閉塞2日後から6.5日後の間に全頭が死亡した。腹部膨満がみられた3頭に、腹水の貯留と膀胱穿孔が確認された。体温と脈拍数は症状が悪化するにつれて低下し、呼吸数は大きな変化を示さなかったが、浅表性呼吸を呈した。

動脈血のpHと HCO_3^- 値は上昇し、 PCO_2 には変化なく、さらに低Cl血症を示したことから、本実験における酸・塩基平衡の変化として低Cl性代謝性アルカローシスを呈していた。また、K値は死亡するまで進行性に増加した。

He、Na、血漿蛋白値は、尿道閉塞2日後まで減少し、血液の希釈が起ったものと推察された。その後は逆に血液の濃縮傾向がみられた。

BUN、クレアチニン、血糖値は、進行性に増加し、このことに起因すると思われる浸透圧の著しい上昇がみられた。

以上のことより、反芻獣の尿毒症においては、酸・塩基平衡、電解質ならびに血液性状に著しい異常がみられることが明らかとなった。したがって、反芻獣における尿毒症の補助治療に際しては、これらの異常に対して十分に考慮する必要があると思われる。

結 論

牛の尿石症は、特に肉用牛の育成期から肥育後期の去勢牛に発症し、一旦発症するとその多くの牛は重症に移行し、排尿不能、膀胱破裂、尿道穿孔をおこし、遂には腎後性の尿毒症に陥る。これら重症の尿石症罹患牛は、尿毒症のために食用に供することができず全廃棄され、飼養農家に及ぼす経済的損

Alterations of acid-base status and hematological-biochemical findings following experimental uremia in goats.

Ogasawara, T.,^{*}) Ishikawa, M., Uchida, T., Ohmori, S., Onuma, H. and Ogasawara, S. (* Veterinary Teaching Hospital, School of Veterinary Medicine and Animal Sciences, Kitasato University, Towada-shi, Aomori 034.)

Tohoku J. Vet. Clin. No. 9. 60 ~ 71 (1986)

1) 〒034 青森県十和田市三本木字前谷地 149 の2

失はきわめて大きいものとなる。

一方、尿石症に対する外科的処置法は盛んに考案・検討され、それぞれ一応の成果を得ている。特に伊豆ら⁷⁾は膀胱破裂前の尿石症に対して坐骨直腸窩膀胱瘻設置術による手術方法を考察し、良い成績をあげている。

しかし、尿石症が膀胱破裂や尿道穿孔へと進行し、尿石症罹患牛が重度の尿毒症に陥った場合には、外科的処置のみでは好成績を得ることが少ない。このことに対処するためには、尿毒症における牛の病態を理解し、十分な補助治療も合わせて実施することが必要とされる。

今回、著者らは牛に代わる反芻獣として山羊を用い、尿毒症における病態の解明と重症尿石症の診断・治療の一助に供するために、尿道を結紮・閉塞して腎後性の尿毒症を人工的に作出し、一般臨床所見・酸・塩基平衡諸量ならびに血液性状について観察・検討したので報告する。

材 料 お よ び 方 法

1. 供試山羊

一般臨床所見より健康と思われた体重30～50kgの雄の成山羊5頭を供試した。また、動脈血の採血を容易にするために、実験開始の少なくとも10日前にキシラジンと塩酸プロカインを用いて頸動脈を迷走交感神経幹から分離し、頸溝部の皮膚で被い動脈ループを作製した。

2. 尿道閉塞方法

尿道閉塞前における諸検査を実施したのち、キシラジン0.2mg/kgを筋肉注射し、山羊を鎮静横臥させた。次いで、包皮切開により陰茎を露出し、尿道周囲の2ヶ所をナイロン糸で閉塞した。

3. 検査項目および方法

本実験における検査とその方法あるいは使用機器は表1に示す。外貌を含む一般臨床所見、酸・塩

表1. 検査項目および方法

項 目	方 法	項 目	方 法
臨床所見		白血球数	電気抵抗法
外 貌	視診による	Ht 値	毛細管法
体 温	直腸温の測定	BUN	ウレアーゼインドフェーノール法
脈拍数	心電図のR-R間隔より算出	クレアチニン	Jaffe 反応
呼吸数	胸壁の動きより算出	血 糖	ムタロターゼGOD法
酸・塩基平衡諸量（温度補正実施）		血漿蛋白	屈折法
pH	血液ガス分析装置	電解質	
PCO ₂	〃	浸透圧	氷点降下法
PO ₂	〃	Na	イオン電極法
HCO ₃	Siggard-Andersonアライメント ノモグラフより算出	K	〃
血液理化学的検査		Cl	クロライドメーター法
赤血球数	電気抵抗		

塩基平衡諸量（動脈血による測定）ならびに血液理化学的所見について観察、測定した。これらの測定は尿道閉塞後おおよそ12時間毎に、全頭が死亡するまで実施した。

4. 統計処理方法

検査項目毎に個々に得られた結果から、各測定時の平均と標準偏差を求めた。さらに尿道閉塞前値の平均値をもとにし、それぞれの測定時間毎の平均値との間でも検定を実施し、有意差を求めた。ただし、この検定をは頭中4頭が生存している間まで実施し、2頭以下の場合は平均値のみで表した。

成 績

1. 臨床所見

尿道閉塞後、1日から2日目までは食欲、第一胃運動はあったが、頻繁な努責を伴った背弯姿勢と震顫がみられた。その後死亡する1日及至2日前には元気沈衰、食欲廃絶がみられ、次いで起立困難を呈した。また死亡前日には起立不能に陥り、その後3頭で腹部膨満、眼球震盪、昏睡を経て死亡した（表2）。ただし、排便は起立困難を呈するまで正常であり、眼球の陥没はみられなかった。

表2. 尿道閉塞後の外貌所見

症 状	発 現 日
背 弯 姿 勢	閉塞後1日～2日まで
震 顫	〃
食 欲 廃 絶	死亡1日～2日前より
起 立 困 難	〃
起 立 不 能	死亡前日より
腹 部 膨 満	〃
眼 球 振 盪	〃
昏 睡	〃

尿道閉塞後、山羊が死亡するまでの日数にはバラツキがあり、それぞれ2日から6.5日目の検査後に死亡した（表3）。死亡後の解剖では全頭に腹水が観察され、比較的多量（約2ℓ）の腹水がみられた3頭では膀胱の穿孔が確認された。

表3. 尿道閉塞後、死亡するまでの日数

No.	死 亡 日
1	4.5日目の検査後に死亡
2	6.5日目 〃
3	4.0日目 〃
4	4.0日目 〃
5	2.0日目 〃

体温は臨床症状の悪化とともに漸次低下し、脈拍数は尿道閉塞後より増加を続けたが死亡前には減少した。呼吸数には一定の変化はみられなかったが浅表性呼吸を呈した(図1)。

図1. 山羊における尿道閉塞後の体温、脈拍数、呼吸数の変化

2. 酸・塩基平衡諸量

血液 pH は尿道閉塞後全例において著明に上昇し、死亡するまで高値を持続した（図 2）。一方、 PCO_2 は実験経過中大きな変化がみられなかった（図 2）。また HCO_3^- は上昇を示したが（図 2）、 PO_2 は閉塞 2 日後まで低下傾向を示した（図 2）。

図 2. 山羊における尿道閉塞後の pH、 PCO_2 、 HCO_3^- 、 PO_2 の変化

3. 血液理化学的症狀

赤血球数は実験経過中に大きな変化はみられなかったが、Ht 値と白血球数は尿道閉塞後2日目まで減少の傾向を示した(図3)。尿道閉塞後におけるBUN値の変化を個体毎に表4に示した。

図3. 山羊の尿道閉塞後における赤血球数、Ht、白血球数の変化

表 4. 尿道閉塞後におけるBUN (mg/dL) の変化

No. \ 閉塞前	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5 日
1	19.5	25.3	32.5	51.0	67.9	95.6	97.2	100.7	120.1	122.0			
2	24.0	28.2	38.5	62.7	71.0	82.2	93.2	127.0	133.1	157.6	167.4	172.8	189.4
3	27.5	40.0	62.0	84.3	107.0	125.8	134.0	136.4	143.3				
4	25.0	35.3	72.5	119.8	139.7	134.9	138.8	159.0	153.8				
5	25.3	52.9	84.1	123.5	110.8

図 4. 山羊の尿道閉塞後におけるBUN、クレアチニン、浸透圧の変化

全体的な変化としては尿道閉塞 1 2 時間後より連続的に増加し（図 4）、死亡前の値は $110.8 \sim 190.2 \text{ mg/dl}$ を示した。血清クレアチニン値と浸透圧は BUN 値と同様に著明な増加を示した（図 4）。血清 Na・Cl 値は尿道閉塞後、漸次激少し、特に Cl 値の減少が著しかった。ただし、長期生存した例では死亡前に一時 Na が増加した（図 5）。血清 K は Na・Cl 値の変化とは逆に、連続的に増加した。

図 5. 山羊における尿道閉塞後の Na、K、Cl の変化

(図5)。血糖は尿道閉塞後、除々に増加し、特に死亡前には著しく増加した(図6)。血漿蛋白は尿道閉塞後2日目まで減少傾向を示した(図6)。

図6. 山羊における尿道閉塞後の血糖、血漿蛋白の変化

考 察

本実験における尿道閉塞後の臨床症状は一連の経過を辿って現れた。すなわち、初期には頻繁な背弯姿勢と震顫がみられた。これは、多量の尿が膀胱内に貯留し膀胱壁が過度に膨満したために、山羊が怒責を伴った排尿姿勢をとったことと疝痛の一つの徴候として震顫を呈したものと思われる⁶⁾。その後、元氣沈衰、食欲不振、起立困難がみられた。これらの症状は早い山羊では尿道閉塞1日後にみられ、遅い山羊でも3日後に出現した。症状が現れた時点でのBUN値は全頭の山羊において 80 mg/dL 以上を示し、既に尿毒症に陥ったものと考えられる¹⁰⁾。死亡前日には起立不能、眼球震盪、昏睡、体温の低下、心拍数の減少がみられ、重篤なショック状態に陥り、尿毒症の末期の徴候と推察された¹⁰⁾。呼吸数には大きな変化はみられなかったが浅表性を呈し、分時換気量は減少したものと思われた。Sharma¹³⁾によると尿道閉塞による牛の実験的尿毒症における死亡原因は、代謝性アルカローシスに起因する呼吸停止であったと報告している。本実験においても後述する酸・塩基平衡障害に伴う代償機転にもとずいた軽度の呼吸抑制がおこったものと推察される。

腹部膨満が観察された3頭の山羊では、解剖時に比較的多量の腹水と膀胱壁の穿孔が確認された。腹水の増量は、膀胱壁の穿孔部から尿が腹腔内に流出したことで体液に比較して、高い浸透圧を示す尿のために、体液が漿膜より腹腔内に漏出したことに起因したものと考えられる。

土屋¹⁶⁾は、著者らと同様に山羊を用いた尿毒症発症試験について報告している。それによると血液のNaとClの減少とKの増加を観察したが、血液pHを測定しないにもかかわらず山羊の尿毒症時にはアシドーシスを呈すると判断した。一方、Brobstら²⁾は牛における各種疾病に伴う高窒素血症を呈した時の酸・塩基平衡について検討しているが、その多くは正常あるいはアルカローシスを呈したと報告している。またSharmaら¹³⁾は牛の実験的尿毒症においてpH、 HCO_3^- 、Base-Excessが有意に上昇し、代謝性アルカローシスを呈したとし、さらには呼吸抑制のために PO_2 が下降するとともに PCO_2 が上昇して代謝性アルカローシスを代償したとしている。本実験における酸・塩基平衡諸量の動態はpHが著しく上昇し、さらに HCO_3^- も増加し、 PCO_2 は殆んど変化を示さなかったことから、代謝性アルカローシスを呈したことが明らかである。また PO_2 は尿道閉塞後2日まで減少傾向を示したことから、本実験においても代謝性アルカローシスに対してわずかながら呼吸性の代償機転が働いたものと推察される。

Ht・血漿蛋白値は尿道閉塞後に一時減少傾向を示したが、この点に関しては、一時的な血液の希釈が考えられる。その原因として尿の排泄が不能に陥っていることにより、少しでも水が摂取されると体内では水過剰となり²⁾ また尿毒症時には脂肪や蛋白の異化作用が亢進し、燃焼水の増加がおけるとされている³⁾。さらに、血漿浸透圧が上昇したことにより、間質液あるいは細胞内液が血管内に移動して血液を希釈したことも考えられる。その後Ht値と血漿蛋白値は増加傾向を示したが、このことについては血漿を含む細胞外液が腹腔に漏出・貯留したことによる血液濃縮が起こったものと推察される。しかしHt値の低下にもかかわらず赤血球数には大きな変化がみられなかったが、この理由として尿毒症時における脾臓の退縮が可能性として考えられる¹¹⁾。また、血漿浸透圧が上昇したことにより、赤血球内の水分が細胞膜を通して血漿中に漏出し、結果的には赤血球細胞そのものが小さくなったことも予想されるが、本実験ではそれを確認していない。血糖は尿毒症末期にはインシュリンによる血糖の取り込みに対して組織の低抗性が増すとの報告がある¹⁾。

血漿浸透圧は、BUN・アクレチニン値の変化と同様に尿道閉塞後進行性に増加した。血漿浸透圧は血漿中の電解質、主にNaとそれに随伴する陰イオンの濃度によって調節されている。しかし本実験ではNaは一時減少しその後やや増加を示し、Clは進行性に減少を示した。このことから尿毒症における浸透圧は尿素、ブドウ糖、アクレチニンなどの有機質の増加によって上昇したものと推察される¹⁵⁾。

Brobstら²⁾は高窒素血症を呈した牛においてはNa値が減少あるいは正常であったことを観察した。また土屋¹⁶⁾は山羊の実験的尿毒症においてNa値が減少したと報告している。本実験においてはHt・血漿蛋白値の変化と同様に一時減少し、その後回復傾向を示した。このNa値の減少の要因として先述した血漿水分の増量に伴う希釈が考えられる。また尿毒症時には細胞膜の透過性が変化し、特に末期では細胞外Naが細胞内に移行する傾向があるとする報告もある¹²⁾。しかしWattsら¹⁷⁾は牛の両側腎を摘出した実験においてNa値とK値が正常範囲内にあったとし、それは腸管におけるNaの吸収とKの排泄が同時に起こったことを原因として挙げている。このことは少なくとも尿毒症時には、NaとKの吸収、排泄が腎外ルートにおいても行なわれることを示したものと注目される。本実験においては、Kは進行性に増加し土屋¹⁶⁾も同様の成績を得た。しかしBrobstら²⁾は腎性あるいは腎後性の高窒素血症罹患牛においてK値がそれぞれ減少、正常、増加を示したことを観察した。このように高窒素血症あるいは尿毒症においてはKの変化は増加あるいは減少の二面性を有していると思われる。すなわち排尿不能に起因してKの排泄が行わなくなって生ずる高K血症¹²⁾と、著明なアルカローシスに伴う低K血症⁴⁾の2つである。本実験においては前者の方が強く出現したものと推察される。

C1は実験の経過とともに著しい低下を示した。Brobstら²⁾によると高窒素血症を呈した21頭の牛において、全頭に低C1血症が認められたという。Wattsら¹⁾は両側腎の摘出後に著者らと同様の成績を得ているが、その原因として、先述したKの消化管内への移行に際し、C1が随伴したとしている。血漿中の総陰イオンの大部分はC1と HCO_3^- が占める。この両者は血漿中の電気的中性を維持するために相互に代償している。すなわち血漿 HCO_3^- 濃度が増加すると代償的にC1濃度が減少し、逆に HCO_3^- 濃度が減少するとC1濃度が増加するという関係にあり、これらはいずれが初期変化であっても代償・補正される⁸⁾。これらのことより、本実験におけるアルカローシスは、C1の減少と HCO_3^- の増加を呈したことから低C1性代謝性アルカローシスと結論づけられる⁵⁾。

今回、著者らは牛に代わる反芻獣として山羊を用いて本実験を行ったが、以上の結果より、山羊における尿毒症時にはBUN値とクレアチニン値は尿毒症の指標に成り得るが、さらには酸・塩基平衡諸量電解質ならびに血液性状にも大きな変化が現れることが明らかとなった。このことより反芻獣、特に去勢肉用牛において比較的発生の多い尿石症に対する補助治療あるいは外科的処置後の治療に際しては、その薬剤の選択、投与法等について十分に吟味しなければならないことを強く感じた。

引用文献

- 1) Bagdade, J. D. (1975). Disorder of carbohydrate and lipid metabolism in uremia. *Nephron*, 14, 153 ~ 162.
- 2) Brobst, D. F., Parish, S. M., Jorbeck, R. L., Frost, O. L., Frost, O. L., and Bracken, F. K. (1978). Azotemia in cattle. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 173, 481 ~ 485.
- 3) Brun, C., Hilden, T., Iversen, P., and Raaschou, F. (1956). Diseases of the kidney. *Ann. Rev. Med.* 7, 245.
- 4) 福井俊夫 (1980). 酸塩基平衡の基礎と臨床—内科篇, 181 ~ 183. 真興交易医書出版部, 東京.
- 5) 福井俊夫 (1980). 酸塩基平衡の基礎と臨床—内科篇, 249 ~ 263. 真興交易医書出版部, 東京.
- 6) 一条 茂 (1983). 尿石症. 其田三夫編, 主要症状を基礎にした牛の臨床, 335 ~ 338. デーリイマン社, 札幌.
- 7) 伊豆英夫・畠山直一郎 (1984). 坐骨直腸窩膀胱瘻設置術による去勢牛尿石症の治療法について, 家畜診療No. 250, 7 ~ 10.
- 8) 北岡建樹・越川昭三 (1985). 血清 HCO_3^- 、C1、陰イオンギャップの異常. 越川昭三編, 内科MOOK 27、電解質異常, 123 ~ 133, 金原出版, 東京.
- 9) 越川昭三 (1983). 輸液, 279 ~ 280. 中外医学社, 東京.
- 10) 村上大蔵 (1983). 尿毒症, 其田三夫編, 主要症状を基礎とした牛の臨床, 453 ~ 455, デーリイマン社, 札幌.
- 11) Nelson, A. W. (1986). Hypovolemic shock. *Vet. Clin. North. Am.* 6, 187 ~ 192.
- 12) Rush, B. F., and Randall, H. T. (1957). Intra and extracellular changes of fluid and electrolytes in experimental uremia. *Surg. Forum*, 7, 109.
- 13) Sharma, S. N., Singh, J., Kumar, R., Prasand, B., and Kohli, N. (1981). Acid - base status and blood gas alteration following uremia in cattle. *Am. J. Vet. Res.* 42, 333 ~ 335.
- 14) 下条文武・荒川正昭 (1985). 腎疾患における電解質異常. 越川昭三編, 内科MOOK 27、電解質異常,

161～173. 金原出版, 東京.

15) 高須照夫 (1974). 水電解質の基礎. 加藤暎一・越川昭三編, 水電解質の基礎と臨床, 12～14. 真興交易医書出版部, 東京.

16) 土屋 亮・高木正明・佐藤守俊・有賀良次・金井真佐三 (1983). 牛尿石症対策に関する実験“山羊を用いての尿毒症発症および外科的排尿試験”. 昭和57年度日本獣医師会学会年次総会講演要旨集, 220～221.

17) Watts, C., and Campbell. J. R. (1971). Further studies on the effect of total nephrectomy in the bovine. Res. Vet. Sci. 12. 234～245.