

獣医療域における Hypertonic Saline Solution の応用

－ 産業動物医療における実際 －

日本全業工業株式会社 中央研究所

鈴木一由

要旨：我が国で産業動物（牛）用の循環血漿量の増大に伴う血行動態の改善を目的とした7.2%高張食塩液（Hypertonic Saline Solution: HSS）が市販されたのは平成10年7月であり、HSSの推定症例数は販売統計から2年間で約10万頭となる。我が国の牛の飼養頭数が約400万頭であることを考えると、実に2.5%の牛にHSSが投与されたことになり、その普及率は目覚ましいものである。販売後調査結果によれば、HSSは「血行動態の改善」、「呼吸不全の緩和」および「低塩素性アルカローシスの補正」を目的として、牛の甚急性乳房炎、牛複合性呼吸器疾患および第四胃変位症例に対して主に応用されている。また、調査症例の内85%が著効または有効であったことから、産業動物医療域において十分な知識と理解の上でHSSが応用されているものと思われる。

キーワード：牛、高張食塩液、肺水腫、乳房炎、獣医療

1. 産業動物医療域における高張食塩液の現状

高張食塩液(Hypertonic Saline Solution: HSS)の有効性に関する報告は古く、1909年における血液量減退症の患者および1919年における出血性ショック患者¹⁵⁾に対する応用例が最初の報告であるとされている⁷⁾。しかし、1967年にBaueら²⁾が出血モデル犬にHSS(1,800 mOsm/l, 5ml/kg)を5分で静脈内投与して平均動脈圧が30mmHg上昇することを示したcontrolled studyまでHSSの有効性に関する追試や臨床応用例は行われなかった。Baueらの報告²⁾はHSS投与後の一過性の反応を示したに過ぎないが、心拍出量、一回拍出量、平均血流量および酸素運搬能がHSS投与により有意に増加することを最初に示したcontrolled studyであり、「外傷性および出血性ショックの初期蘇生に対するHSSの有効性」を最初に提唱した報告として価値が高い。その後、1969年にMessmerら¹³⁾が重度の出血性ショック犬にHSS(1,200 mOsm/l, 7.5ml/kg)を静脈内投与することで生存期間が延長することを報告し、そして1971年にMonafaら¹⁴⁾がHSS投与による生存率の向上を示した。しかし、残念ながらこれらの報告は多くの研究者の興味を得ることなく、さらなる調査は1980年

代まで再び行われることはなかった。

1980年にVelascoら²⁸⁾は重度の出血性ショックモデル犬に7.2%のHSS(2,400 mOsm/l, 4 ml/kg)を10分で静脈内投与し、平均動脈圧、心拍出量、一回拍出量および腸間膜の血流量が有意に増加することを示した。Velascoらはこれらの反応について細胞内液が一過性に血管内に移動することで循環血漿量が確保されたためであると考えた。また、HSSの組成効果を維持するためにはBaueら²⁾の用いた1,800 mOsm/lよりも高浸透圧の塩化ナトリウム液を用いるべきであると主張した²⁸⁾。300, 1,600, 2,400 および3,200 mOsm/lのHSSを出血性ショックモデル豚に静脈内投与し、その生存率を比較した成績によれば、3,200 mOsm/lのHSSを投与すると15分以内に高い死亡率を示し、これらは病理学的に心筋消失を呈していた²⁴⁾。この報告とVelascoら²⁸⁾の成績により、7.2%(2,400 mOsm/l)が外傷性および出血性ショックの初期蘇生に用いるHSSの至適濃度であると考えられ、1980年代から今日に至るまでHSSの作用機序や有用性についてこの7.2%が多角的に応用されている。獣医学領域におけるHSSの有用性は1989年にMuirとSally¹⁴⁾がhypovolemic shockのネコの治療試験で報告したのが最初である。子牛^{3,4,6,8,29)}、牛^{12,14,16,18-23,25-27)}、馬¹⁷⁾、豚^{10,11)}、羊

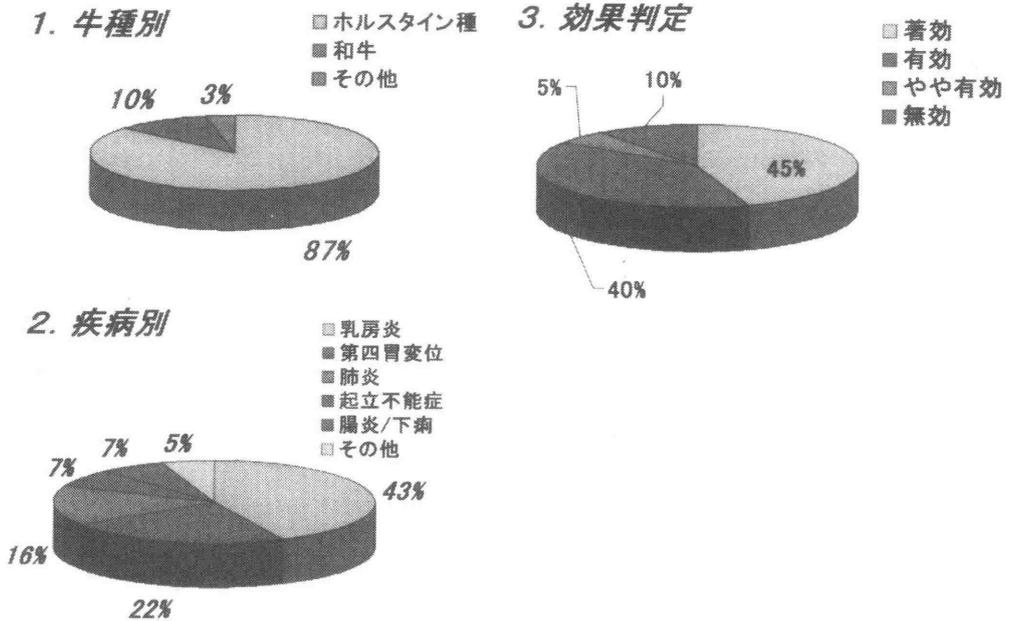


図1 産業動物(牛)用7.2%-高張食塩液(HSS)の販売後使用調査結果

30)、犬^{1,5,8)}および猫⁹⁾など多くの動物種に対して、血行動態の改善を目的とした有用性が確認されている。我が国の産業動物医療域においても橘ら²³⁾が1995年に第四胃捻転手術時での応用例を皮切りに、呼吸器疾患¹⁸⁾や乳房炎¹⁹⁾などの症例報告がなされている。

我が国で産業動物用の7.2%HSS(高張食塩液-V注射液:日本全業工業株)が市販されたのは平成10年7月であり、HSSの推定症例数は販売推計から2年間で約10万頭となる。我が国の牛の飼養頭数が約400万頭であることを考えると、実に2.5%の牛にHSSが投与されたことになり、その普及率は目覚ましいものである。

HSSの販売後使用調査報告書(日本全業工業株社内資料)によると、その対象は黒毛和牛の10%と比較してホルスタイン種(89%)に集中している。黒毛和種は日本在来種(但馬地方原産)で、肉質や脂肪(霜降り)を目的として品種改良した肉用牛である。また、ホルスタイン種とはオランダのホルスタイン地方原産の白黒斑牛であり、産乳能力が高いことから世界各地で乳用目的で飼養されている。HSSの適用症例のほとんどが乳房炎(乳腺炎:43%)、第四胃変位(22%)および呼吸器疾患(16%)に集中し

ている(図1)。乳牛は分娩後から乳生産量がピークを迎える分娩後約2か月目までは血行動態や代謝の生理的变化が著しく、この時期特有の疾患群(周産期疾患)を発症しやすい。なかでも過剰な乳生産と機械による搾乳によって細菌性の乳房炎に罹患する確率が高い。特にグラム陰性菌性乳房炎はエンドトキシンショックを招き死産率が高い疾患であり、生産者への経済的影響が大きい疾病である。また、牛は“胃”が4つある複胃動物であり、ヒトの胃にあたる腺胃は第4番目の胃(第四胃)である。牛で最も重要視されるのが1番目の胃であり、これは食道が嚢状になったもので“ルーメン(rumen)”という。ルーメンに摂取した草や飼料をため、細菌や原虫によって繊維を分解する。ルーメンの容積は600kgの牛で約200リットルと腹腔の大半を占め、ルーメン内には液体(ルーメン・ジュース)が100リットル貯留している。分娩後からの約2か月間は代謝機能の著しい変動のためルーメン内では異常発酵を起こしやすく、そのためルーメンが膨張する(第一胃鼓張症)。膨張したルーメンに第四胃が押されて第四胃は変位し、その結果幽門閉塞を生じて低塩素性アルカローシスを主徴とする病態を示す。これが第四胃変位であり、その治療法

は外科的な整腹術が主流である。

HSSは「血行動態改善」と「低塩素性アルカロシスの補正」効果が期待できる製剤であるため、エンドトキシンショックを生じやすいグラム陰性菌性「乳房炎」や低塩素性アルカロシスを呈した「第四胃変位」に応用が可能である。前述の販売後使用調査報告書では乳房炎と第四胃変位症例にHSSを用いた場合、著効および有効症例は80および92%であり、全体でも85%の症例で好成績を示している(図1)。

2. 乳房炎におけるHSSの有効性

乳房炎は乳腺の炎症性の変化であり、物理的、科学的、微生物学的変化を伴うが、一般には乳房内に侵入した微生物の定着と増殖によって起きる乳管系や乳腺組織の炎症をいう⁹⁾。乳房炎は乳汁分泌細胞の損傷、萎縮ならびに結合組織の増殖などを来たして泌乳量が減少あるいは停止するため、酪農家にとって乳房炎は大きな経済的損失を招く。

乳房炎は臨床症状によって急性症と慢性症に大別される。HSSが適用となるのは急性乳房炎であり、特に経過が著しい“甚急性乳房炎”が重要である。本症の病原菌は *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* が主体であり⁹⁾、エンドトキシンショックによる全身徴候を示し、予後不良となるケースが多い。支持療法として輸液療法は重要であるが、体重が600kg以上の乳牛に必要とされる輸液量は40から60リットルと見積られる。この様に適正量の輸液は非常に困難であり、かつ経済的理由から現実的でない²⁷⁾。Tylerら^{25,26)}や著者ら¹⁹⁾は循環血漿量の確保および心臓における陽性の変力作用を期待して甚急性乳房炎牛に対し7.2% HSSを静脈内投与し、良好な成績を収めているので紹介する。

症例は体重675kgの5歳齢ホルスタイン種乳牛で元気消失、食欲不振および発熱(42.3℃)を主訴とし、乳汁より *Klebsiella pneumoniae* が分離され、18.6lあった搾乳日量(1日あたりの乳量)が1.5lまで激減していた。血行動態の改善を目的として7.2%-HSS(5ml/kg)を15分で静脈内投与した。症例牛は頸部下垂、起立困難を示していたが、HSS投与直後に起立して自発的に飲水行動を呈し、その飲水量は約

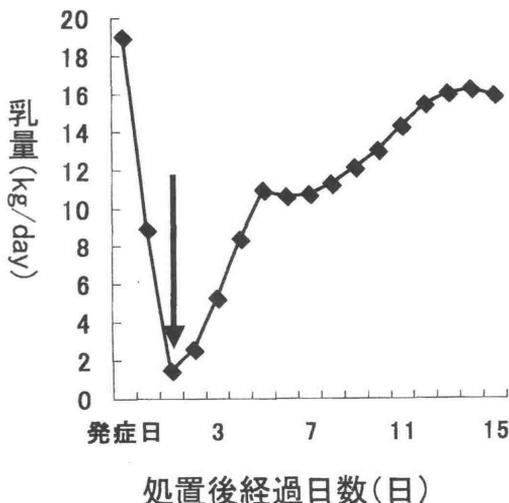


図2 甚急性乳房炎牛における高張食塩液(HSS)投与後の搾乳量改善効果

18.6lあった搾乳日量がエンドトキシン血症にともなう循環不全のため1.5lまで激減した。本症例に血行動態の改善を目的として7.2%-HSS(5ml/kg)の静脈内投与を試みたところ、搾乳日量は治療10日後には約15lまで復した¹⁹⁾。

30lであった。図2は症例牛の搾乳量の変化を図示したものである。搾乳日量は治療10日後には約15lまで回復し、その後もその値を維持し、搾乳牛として経済的貢献が可能となった。乳房炎の治療は抗生物質等の乳房内薬剤注入や輸液療法などの支持療法だけではエンドトキシンショックを呈した症例の経済性を回復することは困難である。しかし、血行動態の改善を目的としたHSSを併用することで乳房炎の治療、特に乳量の回復において有益であることが本症例で示唆された。

HSS投与によって懸念される副反応として高ナトリウム血症が考えられる。5ml/kgの7.5%-HSSの静脈内投与により血清中ナトリウム濃度は20 mEq/l上昇し、飲水を制限すると高ナトリウム血症を生じることが報告されている²⁷⁾。確かに、本症例においても血清中ナトリウム濃度は投与前の139.5に対して投与終了時には154.0 mEq/lまで上昇したが、飲水終了時には144.5 mEq/lまで低下しており、この投与量および投与速度では投与後に自由飲水をさせれば安全性に問題はないと思われる。

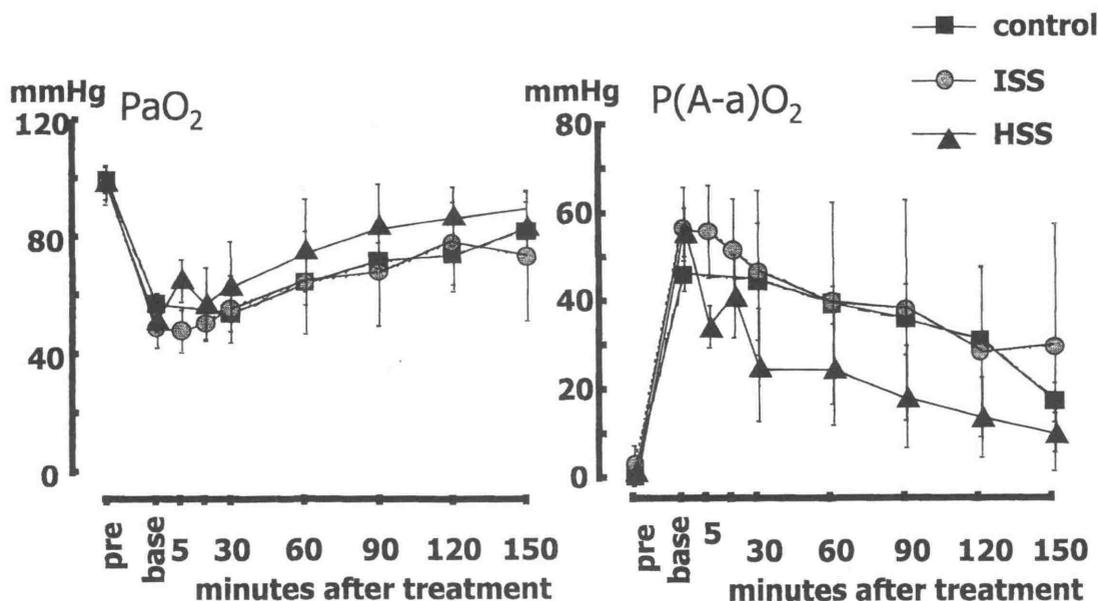


図3 エンドトキシン由来呼吸不全牛に対する高張食塩液(HSS)の酸素分圧(PaO₂)および肺動脈酸素分圧較差(P(A-a)O₂)の経時的変化

エンドトキシン静脈内投与により低酸素血症状態を作出し、5ml/kgの生理食塩液(ISS)または高張食塩液(HSS)で蘇生した。HSS投与群のP(A-a)O₂はISS投与群と比較して有意に減少し(p<0.05, 2way-ANOVA), PaO₂が改善した²⁰⁾。

3. HSSの呼吸器系に及ぼす有効性

牛におけるエンドトキシン血症の臨床徴候は食欲不振、昏睡、流涎、発熱、呼吸困難および初期の白血球減少症であり、新生子牛の敗血症、甚急性乳房炎、そして牛複合性呼吸器疾患(Bovine Respiratory Disease Complex: BRDC)などに発展していく。BRDCによる肺障害において、エンドトキシンは重要な因子であり、肺水腫、血栓症や毛細血管の透過性亢進といったBRDCの臨床徴候および病理学的所見は実験的にエンドトキシンを動物へ投与することにより作出出来る^{3,4)}。Constableら^{3,4)}は、子牛に0.1mg/kgのエンドトキシンを5分で静脈内投与した後、低酸素血症および肺動脈酸素分圧較差(P(A-a)O₂)の有意な上昇が認められ、これがBRDCの病態と類似していることを示している。

多くの研究者^{3,4,8,25-27)}はエンドトキシンショック牛に対するHSSの血行動態の有益な改善効果を報告している。HSSの静脈内投与に対する心臓血管系の基礎的な反応は、たとえば循環血漿量の増大が一過性であったとしても、

平均動脈圧や心拍出量の改善、平均毛細血管充満率の安定または生理的値にまで復させることにある。また、エンドトキシンショック動物にHSSを投与すると等張輸液剤を輸液したときよりも心係数や心筋収縮力が増加し¹⁴⁾、このことにより酸素運搬能の向上が期待できる。さらに、HSSの肺機能に及ぼす特筆すべき有効性は末梢血管抵抗や肺血管抵抗を低下させることである^{3,28)}。それ故に、HSSの静脈内投与が肺機能を改善するのならば、エンドトキシンによるBRDC牛の治療に応用することが可能であると考えられていた。しかし、麻酔下でエンドトキシンショックを誘発した子牛での試験ではHSSの肺機能および血液ガス分圧値における有意な効果を示すことが出来ず^{3,4)}、HSS投与に伴う肺機能の反応を数値化することは困難であるとされていた。著者ら²⁰⁾は低用量のHSSと、それと等量の生理食塩液をエンドトキシンにより低酸素血症を示している非麻酔下の未経産牛に静脈内投与したときの動脈血液ガス分圧に及ぼす影響を検討した。HSS投与による酸素分圧(PaO₂)およびP(A-a)O₂の経時的変化を

図3に示した。9頭の10か月令未経産牛(体重231-271kg)に0.2mg/kgのO111:B4血清型大腸菌由来エンドトキシンを5分で静脈内投与した結果、エンドトキシン投与開始30分後には $P(A-a)O_2$ およびシャント率(Qs:Qt)がそれぞれ 51.8 ± 7.6 mmHg および $24.7 \pm 9.0\%$ まで有意に上昇し、その結果低酸素血症(PaO_2 : 51.6 ± 5.5 mmHg, 酸素飽和度(O_2 sat): $84.2 \pm 4.2\%$)を示した。その後、いずれの輸液剤でも治療しなかった無投与対照群や生理食塩液で治療した牛では、これらの呼吸機能を示す値がエンドトキシン投与前値まで復することはなかった。一方、HSSを投与した牛では治療開始後150分目に $P(A-a)O_2$ およびQs:Qtがそれぞれ 8.5 ± 4.5 mmHg および $3.2 \pm 2.9\%$ まで有意に低下し、その結果 PaO_2 と O_2 satが 89.1 ± 5.6 mmHg および $96.4 \pm 0.8\%$ まで復した。HSSの静脈内投与はエンドトキシン投与によって上昇した $P(A-a)O_2$ を著しく改善した。この改善効果はQs:Qtの有意な減少に起因すると考えられる。生理学的シャント率の有意な減少はエンドトキシンショックを呈した未経産牛の換気-血流不均衡が効果的に改善されたことを示している。HSS投与によって改善した換気-血流不均衡はHSSによる肺動脈圧および肺血管抵抗の低下に由来する。このように、HSSは肺血管抵抗を減少させることで $P(A-a)O_2$ およびQs:Qtを改善し、呼吸不全を緩和することが可能である。それ故に、自然発症したBRDCの治療に対し、投与量5ml/kgのHSSを $20\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ の投与速度で静脈内投与すれば呼吸不全を緩和する効果があるため有効であることが示唆された。実際に肺水腫、エンドトキシンに起因する低酸素血症の改善を目的としたHSSの応用は販売後調査を行った全症例の内16%を占め、乳房炎や第四胃変位に続く適用症例となっている。そして、呼吸不全の緩和を目的としたHSSの応用例の内、89%の症例で著効または有効を示しており、呼吸不全の改善を目的としたHSSの応用¹⁸⁾も我が国の産業動物医療域において定着しつつある。

4. まとめ

HSSの能書には、使用上の注意として1)投与量及び投与速度を厳守すること。2)体表震戦

等の高ナトリウム血症の症状が観察された場合には、投与を中止すること。3)心臓もしくは腎臓に異常がある場合には、慎重に投与し、異常が助長された場合には投与を中止すること。4)重度の第四胃右方変位、子牛の重度の下痢症などにより、著しい心機能の低下が認められる場合には投与しないこと。5)長期にわたり脱水状態にある牛には投与しないこと。6)本剤投与後は十分に飲水させること。また、7)必要に応じて等張輸液剤を静脈内に投与すること、の6点が挙げられている。「十分に飲水をさせること」は産業動物医療域に特徴的な方法かも知れない。産業動物医療域において、HSSは静脈内投与後十分に水を飲ませることは1)脱水の改善、2)高ナトリウム血症の予防において重要であり、十分な自家飲水と投与量の3倍の排尿が投与後2時間以内に確認できれば予後良好と判断している²²⁾。産業動物医療域において、HSSは「血行動態の改善」、「呼吸不全の緩和」および「低塩素性アルカローシスの補正」を目的として、甚急性乳房炎、BRDC等の呼吸器疾患および第四胃変位症例に対して主に応用されている。販売後調査結果によれば調査症例の内85%が著効または有効であり、産業動物医療域において十分な知識と理解の上で応用されているものと思われる。

文献

1. Ajito T, Suzuki K, Iwabuchi S. (1999) Effect of Intravenous Infusion of a 7.2% Hypertonic Saline Solution on Serum Electrolytes and Osmotic Pressure in Healthy Beagles. *J. Vet. Med. Sci.* 61(6): 637-641.
2. Baue AE, Tragus ET, Parkins WM. (1967) A comparison of isotonic and hypertonic solutions on blood flow and oxygen consumption in the initial treatment of hemorrhagic shock. *J Trauma* 7:743-756
3. Constable PD, Schmall LM, Muir WW, et al. (1991) Hemodynamic response of endotoxemic calves to treatment with small-volume hypertonic saline solution. *Am J Vet Res.* 52:981-989.
4. Constable PD, Schmall LM, Muir WW, et al. (1991) Respiratory, renal hematologic, and serum biochemical effects of hypertonic saline

- solution in endotoxemic calves. *Am J Vet Res.* 52:990-998.
5. Constable PD, Muir WW, Binkley PF et al. (1995) Effect of hypertonic saline solution on left ventricular afterload in normovolemic dogs. *Am J Vet Res.* 56:1513-1521.
 6. Constable PD, Gohar HM, Morin DE et al. (1996) Use of hypertonic saline-dextran solution to resuscitate hypovolemic calves with diarrhea. *Am J Vet Res.* 57:97-104.
 7. Constable PD. (1999) Hypertonic Saline. *Vet Clin North Am [Food Anim Prac]* 15(3) : 559-585.
 8. Dupe R, Bywater RJ, Goddard M (1993) A hypertonic infusion in the treatment of experimental shock in calves and clinical shock in dogs and cats. *Vet Rec.* 133: 585-590.
 9. 浜名克己. 乳房炎. 清水高正編. 牛病学 第2版. 東京: 近代出版 1988: 541-548.
 10. Hellyer PW, Meyer RE, Olson NC (1993) Resuscitation of anesthetized endotoxic pigs by use of hypertonic saline solution containing dextran. *Am J Vet Res* 54:280-286
 11. Hellyer PW, Meyer RE (1994) Effect of hypertonic saline on myocardial contractility in anesthetized pigs. *J Vet Pharmacol Ther* 17:211-217
 12. Hines JA (1991) 7% saline IV, a new approach to an old problem. *Bovine Practitioner* 24:142.
 13. Messmer K, Mokry G, Jesch F (1969) The protective effect of hypertonic solution in shock. *Br J Surg* 56: 626
 14. Muir WW, Sally J (1989) Small-volume resuscitation with hypertonic saline solution in hypovolemic cats. *Am J Vet Res* 50: 1883-1888.
 15. Painfield WG. The treatment of severe and progressive hemorrhage by intravenous injections. *Am J Physiol* 1919: 55: 921-927.
 16. Roeder BL, Chun-Lei S, Schaalje GB (1997) Acute effects of intravenously administered hypertonic saline solution on transruminant rehydration in dairy cows. *Am J Vet Res* 58: 549-554.
 17. Schmall LM, Muir WW, Roberts JT (1990) Haemodynamic effects of small volume hypertonic saline in experimentally induced haemorrhagic shock. *Equine Vet J* 22: 273-277.
 18. 鈴木一由, 味戸忠春, 角田映二, 大橋秀一, 竹村直行. (1996) 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.
 19. 鈴木一由, 大塚 誠, 荻野祥樹, 味戸忠春, 角田映二, 岩淵成紘. (1997) 7.2% 高張食塩液が有効であったエンドトキシン血症を伴った急性乳炎の1例. *家畜診療*. 411: 43-47.
 20. Suzuki K, Ajito T, Iwabuchi S. (1998) Effect of Infusion of Hypertonic Saline Solution on Conscious Heifers with Hypoxemia caused by Endotoxin Infusion. *Am. J. Vet. Res.* 59: 452-457.
 21. Suzuki K, Ajito T, Iwabuchi S. (1998) Effect of a 7.2% Hypertonic Saline Solution Infusion on Arterial Blood Pressure, Serum Sodium Concentration and Osmotic Pressure in Normovolemic Heifers. *J. Vet. Med. Sci.* 60(7) : 799-803.
 22. 鈴木一由, 味戸忠春, 安斉秀行, 岩淵成紘. (1999) 未經産牛の尿量ならびに血清中および尿中電解質濃度に及ぼす高張食塩液投与の影響. *日獣会誌*. 52(2): 101-105.
 23. 橘 泰光, 安富一郎, 森康一郎, 渡辺一正, 山保浩之, 佐藤寿之, 池ノ内 存, 宮島良和, 増田悦郎, 西川治彦. (1995) 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.
 24. Traverso LW, Bellamy RF, Hollenbach SJ, et al. (1987) Hypertonic sodium chloride solutions : Effect on hemodynamics and survival after hemorrhage swine. *J Trauma* 27:32-39
 25. Tyler JW, Welles EG, Sorjonen DC, et al. (1993) Cerebrospinal fluid composition of cattle with endotoxin-induced mastitis treated with isotonic (0.9%) or hypertonic (7.5%) sodium chloride. *J Vet Intern Med* 7:91-94.
 26. Tyler JW, Welles EG, Erskine RJ, et al. (1993) Clinical and clinicopathologic changes in cows with endotoxin-induced mastitis treated with small volume of isotonic or hypertonic sodium chloride administered intravenously. *Am J Vet Res* 55:278-287.
 27. Tyler JW, DeGraves FJ, Erskine RJ, et al. (1994) Milk production in cows with endotoxin-induced mastitis treated with treated with small volume of isotonic or hypertonic sodium chloride solution. *J Am Vet Med Assoc* 204:1949-1952.

28. Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M, et al. (1980) Hypertonic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 239:H664-H673.
29. Walker PG, Constable PD, Morin DE, et al (1998) Comparison of hypertonic saline-dextran solution and lactated Ringers solution for resuscitating severe dehydrated calves with diarrhea. *J Am Vet Med Assoc*
30. Ward JL, Smith DF, Fubini SL, et al (1993) 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.

An Application of Hypertonic Saline Solution in the Cattle Practice

Kazuyuki Suzuki, D.V.M. & Ph.D.

Central Research Laboratories, Nippon Zenyaku Kogyo Co., Ltd.

Abstract

In the large animal practice in Japan, Hypertonic solutions of sodium chloride (HSS) have been administered to cattle for 5 years, with Tachibana *et al* reporting in 1995 on the administration of 7.2%-HSS to adult cattle after surgical correction of abomasal volvulus. For treating dehydrated adult ruminants, 5ml/kg of HSS should be administered through the jugular vein over 15 minutes and the cow allowed drinking water. 7.2%-HSS for veterinary use can be commercially purchased since 1998, a hundred thousand cattle, 2.5% of cattle kept in Japan, have been treated used HSS. Small-volume of 7.2%-HSS have been successful in treating more than 85% of cattle with acute mastitis caused by gram negative bacteria, respiratory disease complex syndrome or abomasal displacement.

Key Words: Cattle, Hypertonic Saline Solution, Pulmonary Edema, Mastitis, Veterinary Practice