

下痢の病態生理

小久江 栄 一

(東京農工大学農学部獣医学科)

I. はじめに

下痢は消化管内容が過剰に脱出する症状と定義されている。腸管内容液は絶えず細胞外液と行き来しているから、腸内は組織間液の部分、腸管内容液は細胞外液と考えられる。腸管内容液と血漿の性状はきわめてよく似ている。ということは、下痢によって起る生体変化は持続性の出血[#]と考えると、その病態生理的特徴がつかみやすい。

つまり脱水ショック (hypovolemic shock) である。その立場に立つと、下痢が起す病態変化は動物種とか、年齢とか、下痢の原因となったバクテリアやウイルスの種類とか、などに関係なく、ただ単に脱水スピードによって決まると考えられる。

([#];出血といっても、血液の有形成分の脱出はない。しかし、血漿水の減少により血液量が減少し、血液の濃縮が起れば、末梢へのヘモグロビン運搬が不十分になる。代謝に必要な酸素の運搬が不足する点での危険性について言えば、下痢は本来の出血と変りない。)

一日で下痢によって体重が10%減少すると臨床症状が現れる、とする意見が一般的のようだ。体重減少率は下痢によって消化管から排泄された内容物量の体重に対する比率と考えられる。30kgの新生ウシで3リットル、体重1kgの新生ブタで100mlで、下痢時に有りうべき量である。下痢発生後の血液性状の変化についての研究は多い。それらの論文で記載されている変化は、ヘマトクリット値、血漿蛋白値の上昇、ヘモグロビン値の上昇、血糖値低下、pHの低下、ナトリウム濃度減少、カリウム・マグネシウム濃度の増加、BUN値の増加、乳酸・アラニン濃度の上昇で大体網羅される。これらの血液性状の変化が起った原因について、以下のように考察した。

II. 脱水ショック時の臓器、組織血流量の変化について

10%の血漿水が体外にでると、各臓器・組織での血流はどう変化するか？脱水ショック時の臓器・組織の循環血液量の変化は均一に起るわけではない。脳、肝臓、心臓への血流はほとんど減少しないが、骨格筋、腎臓、皮膚への血流は極端に減少するとされている。ヒトの場合であるが、各臓器の血流量と血流比率を表1に示した。

表1 ヒトにおける各臓器の血流量と血流比率

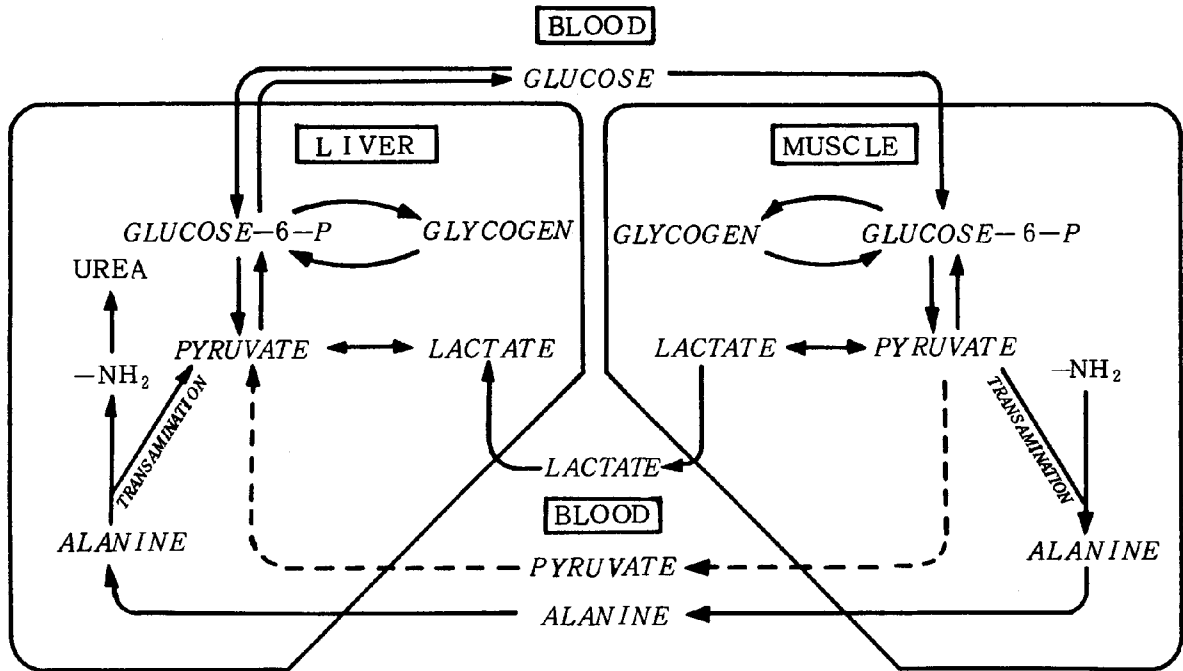
臓器	重量(g)	流量(ml/min)	流量比率(%)
肝臓・門脈	2600	1500	27
腎臓	300	1260	23
脳	1400	750	14
皮膚	3600	460	8.5
骨格筋	31000	840	16
心臓	300	252	4.7
その他	24000	(338)	
合計	63200	5062	
実測合計		5400	

肝臓、脳、心臓への血流量は大体全体の半分にあたる。ショック時に肝臓、脳、心臓への血流量は変わらない、とすると、全体の約50%は変わらないということになり、減少した分はその他の部分で賄わなければならない。

Lewisら(1)は子ウシのコロナウイルスによる実験下痢症状の研究で、10%の体重減少の時、血漿水量は60%に減少していると報告している。この時の肝臓、脳、心臓への血流量が変わらないとすると、これら以外の臓器・組織、具体的には筋肉、腎臓(肝臓について血流が多い)への血流量が、20%に減少することになる。下痢によっておこる血液性状の変化は、筋肉、腎臓への血流量の低下から、かなりの部分説明可能である。

III. 乳酸、アラニン濃度の上昇について

下痢時に乳酸とアラニンが増加する。生体は絶えず大量のグルコースを要求しているが、下痢時には外部(消化管)からの補充が途絶えるため、血糖値は低下する。血中グルコース濃度、ATPの減少を補うのに、筋肉の解糖系が作動する。解糖とは無酸素状態下で、グルコースの



(ピルビン酸から乳酸へは還元反応であり，乳酸からピルビン酸へは酸化反応)

図1 乳酸回路(Cori cycle)とアラニン・グルコース回路の模式図

炭素の配列をかえて，二分子の乳酸をつくり，その間に ATP を合成する系である。酸素供給の十分な場合はグリコーゲンから G-6-P を経グルコースが新生されるが，酸素供給が不足してくると，G-6-P からピルビン酸を経て，乳酸を産生する。このため血中乳酸濃度が高まる。一方，肝臓には比較的十分な酸素供給があるから，血中の乳酸をとりこみ，ピルビン酸を経て糖を新生し，不足したグルコースを補う。乳酸回路または Cori cycle である (図1)。筋肉の血流量が減少して (酸化力不足)，肝臓の血流量があまりかわらない (酸化力あり) ためにおこる，ショック時特有の生体反応である。

下痢時に筋肉での異化作用が盛んになる (その機序については不明) G-6-P と平衡状態にあるピルビン酸は乳酸に還元される一方で，筋肉の異化作用で生じたアミノ基をピルビン酸に供給しアラニン合成する。このため血中アラニン濃度が高まる。アラニンは肝臓に取り込まれて脱アミノされ，ピルビン酸を経てグルコースになる。いわゆるグルコース・アラニン回路である。脱アミノされたアミノ基は肝臓で尿素に変換され，血中に出て BUN になる。筋

肉細胞が自らを犠牲にして，生体に必要なグルコースを産生した結果として，アラニンの血中濃度が高まったと考えられる。

IV. BUN 値の増加について

表2は Kutas ら(2)の新生ブタでの大腸菌感染実験時の臨床症状，血液性状を示したものである。

右端の体重減少率は脱水率と考えられるから，脱水の程度と血液性状の変化を見ることができる。ヘマトクリット，血漿蛋白，ヘモグロビン濃度の上昇は体重減少率，つまり脱水率と大体比例している。これらの3項目は脱水による濃縮と考えられる。BUN 値の異常な上昇は脱水による濃縮だけとは考えられない。一つ考えられるのは，アラニン・グルコース回路の最終産物としての尿素の産生である。さらに，腎の浸透圧勾配を保持するのに使われていた尿素を，血流減少のため保持できなくなった，ということも考えられる。腎臓は尿濃縮のために，尿細管のまわりの組織に凄い浸透圧勾配をつくっている。尿素は浸透圧勾配の材料である。腎臓血流量が減少して浸透圧勾配をつくるためのエネルギー (血流) が不足すると，勾配を維

表2 大腸菌実験感染新生ブタの血液性状および臨床症状

Pig-let No.	Sex	Age days	Time after 1st inoculation* hours	Blood		Plasma		Blood			Plasma	loss of body weight** %	
				Hematocrit value	Hemoglobin	Total protein	Urea	pH	Standard HCO ₃ ⁻	BB	BE		Cl ⁻
				%	g/100ml	mg/100ml			mEq/l				
33	♀	2	0	32	10.3	5.5	20	7.30	16.8	34.4	-8.1	100	-
			18	32	9.6	6.1	28	7.28	22.1	43.2	-1.6	100	0
			38	43	12.6	9.7	132	6.83	6.1	17.9	-28.0	95	20.7
35	♂	2	0	33	9.5	6.7	20	7.35	20.0	42.2	-4.2	95	-
			18	33	10.2	7.2	39	7.21	16.9	36.1	-8.2	100	5.3
			36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36	♂	3	0	28	8.1	5.5	13	7.31	21.4	41.0	-2.8	102	-
			18	36	10.2	8.0	43	7.21	17.0	39.1	-8.7	92	15.6
			30	35	11.0	7.6	117	7.11	11.8	30.2	-15.5	88	16.7
37	♀	3	0	30	9.3	4.6	14	7.40	24.0	45.2	+0.4	105	-
			18	31	8.8	4.2	24	7.40	23.6	46.0	+0.1	97	2.9
			38	30	9.2	4.6	36	7.33	24.3	46.7	+0.8	100	8.5
			66	40	13.2	6.5	134	7.19	11.5	29.6	-15.9	105	24.1
38	♂	3	0	27	8.4	5.9	25	7.39	23.9	46.9	+0.2	100	-
			18	35	10.7	7.6	43	7.35	22.4	43.6	-1.2	98	13.6
			38	38	11.3	9.9	177	7.00	9.2	25.0	-19.8	90	22.3

*Blood sample, designated as time-zero sample, was taken for determination of initial value. After this, the piglets were infected by oral inoculation of infected milk. Piglets were exterminated when they were moribund. At the same time the last blood samples were taken.
Experimental pig No. 35 died at 36 hr.

**Loss of body weight per cent, in hour = $\frac{\text{Body weight}_0 \text{ hour} - \text{Body weight}_n \text{ hour}}{\text{Body weight}_0 \text{ hour}} \times 100$
***At the time of death

持できなくなり、尿素は血中に出ざるを得ない。BUN 値が増加する理由の一つと考えられる。

しかし、BUN 値上昇の最大の原因は糸球体濾過量の減少であろう。BUN 値は一般には腎機能の指標とされているが、尿素はほとんどが糸球体から濾過されて体外に出ることから、糸球体濾過量、あるいは糸球体血流量の指標と考えるほうが適切である。血流減少のため糸球体濾過量が極端に減少し、BUN が排泄されなくなるため BUN 値が上昇した、と考えるのが自然のように思う。

ということは、下痢発生後には腎血流量が脱水の程度に応じて極端に減少することがあり、腎臓に非可逆的損傷が起る可能性がある、と認識しておく必要がある##。

(##;薬理学のテキストにはショック時の腎臓血流量を確保するために、β刺激剤の投与を指示する記載があるが、腎臓にはα、β受容器共に少なく、β刺激剤の効果は期待しがたい。一方、β刺激剤は心拍出量を増加させるから、ショック時にはむしろ危険といえる。最近、ドパミンについての知識が進み、ドパミンは腎動

脈を弛緩させる作用をもつことがわかった。私は授業では、ショック時に腎血流を確保するための療法として、ドパミンの投与とマンニトール加輸液を推奨している。)

V. カリウム、マグネシウム濃度の増加について

細胞内にはカリウム、マグネシウムイオン濃度が高い。下痢により、血漿中カリウム、マグネシウム濃度が上昇すると、細胞内外の電位差が少なくなり、筋活動(心臓も含めて)は不活発になる。必要な静止電位を維持できなくなるためである。さらにマグネシウムイオンは中枢を抑制する。マグネシウムは麻酔薬の成分としてつかわれることもある。動物が下痢を起したときに行動が不活発になるのは、カリウムとマグネシウムイオンのためと考えられる。

カリウムの血漿中濃度の上昇はアシドーシスのためである。消化管からのアルカリ(重曹)脱出によりプロトンアクセプターが減ること、解糖系が盛んになることにより、乳酸が血中にできること###、の二つで血漿 pH は低下する。

腎臓機能が低下しているから、H⁺イオンの腎排泄は期待できない。血漿中ナトリウム濃度は減少する（消化管からの排泄のため）。結果として細胞膜内外の電位差が少なくなる。このような場合、細胞中のカリウムイオンが血漿中に出て浸透圧を補正し、電位差を保とうとする。ただしその細胞レベルでの機序はわかっていない。

（###；乳酸はかなり強い酸である。pKa 3.86、酢酸は pKa 4.76だから、乳酸は酢酸よりプロトン供給能力は高い。）

マグネシウムイオン濃度上昇の理由は不明である。テキストによっては、カリウム、マグネシウム共に腎臓から排泄されるが、ショック時に腎臓機能が極端に低下しているため排泄しきれず、血漿中の濃度が上がる。という説明があるが、下痢時には両イオンともに消化管からの排泄を受ける。腎臓からの排泄不全を補えるのではないかと考えると納得いかない。以下は私の勝手な想像である：1) 正常時には細胞の能動輸送系の働きにより、細胞内のマグネシウム、カリウム濃度は高く維持されている。下痢が起るとイオン勾配を保つだけのエネルギーが確保しきれないために、細胞内のイオンが細胞外液中に出る。あるいは、2) 筋肉細胞が破壊されたためかもしれない。子ウシの下痢発生後の血中アミノ酸組成を調べた Demigne ら(3)は、下痢による脱水の程度に応じて血漿中メチルヒスチジン濃度の上昇を観察している。このアミノ酸はヒト、ラット、マウスでは筋肉蛋白質分解の指標とされている。但し、筋肉蛋白質分解の意味が、単に筋肉蛋白質の異化作用が亢進することを意味するのか、細胞構築の破壊まで含めての意味なのか、生化学者の意見も未だ一致していない。

VI. ま と め

1. 下痢発生後の状態はショックである。下痢の病態生理学的特徴は血漿成分の体外脱出による循環血液量の減少によって、大部分説明できる。
2. 末梢（筋肉など）の血流量が減少するため、乳酸回路、アラニン・グルコース回路

が作動する。血漿中乳酸、アラニン濃度が上昇し、アシドーシスの状態になる。

3. さらに、消化管からのアルカリ脱出による予備アルカリの減少が合わさり、アシドーシスが進行する。結果として細胞外液中のカリウム、マグネシウムイオン濃度が上昇し筋活動が抑制される。
4. 下痢時の BUN 値の上昇は特徴的である。これは腎血流量の減少、つまり糸球体濾過量の減少が主な原因と思われる。アラニン・グルコース回路の作動の結果でもあろう。

参考文献

- 1) Lewis, L.D. et al. : J. Amer. Vet. Med. Assoc., **173**, 636-642, 1978.
- 2) Kutas, F. et al. : Acta. Vet. Hungaricae, **21**, 117-125, 1971.
- 3) Demigne, C. et al. : Ann. Rech. Vet., **11**, 267-272, 1980.

SPF 豚による集団変換について

赤池 洋二
(株式会社 シムコ)

はじめに

SPF 豚による集団変換は、まず、病気の無い健康な SPF 種豚群をつくり、これを疾病に汚染された豚群とおきかえていこうとするものである。しかしながら、SPF という言葉の語義が、他の動物すなわち、マウス、ラット、ニワトリなどの実験動物に用いられる場合と、畜産目的の豚に用いられる場合とではいささか異なっているために、わ国における SPF 豚実用化の初期にはかなりの混乱を招いた。そしてこのことが、SPF 豚による集団変換計画の進行を大きく妨げることになった。

わが国においても SPF 豚実用化の研究がスタートした昭和38年以来十数年間は農家養豚段階への SPF 豚の普及は遅々として進まなかった。ところが、昭和50年の飼料安全法改正や、昭和54年の薬事法改正等を契機として、疾病や食肉の安全性に対する畜産農家の認識が高ま