

腎不全ネコにおける輸液および利尿剤併用療法の効果

出口栄三郎

(家畜病院)

昭和61年7月31日 受理

Effect of Intravenous Fluid Therapy with or without Diuretic on Renal Function in Cats with Renal Failure

Eisaburo DEGUCHI

(Veterinary Hospital)

緒 言

腎不全時には、尿毒性物質と総称される各種の有毒物質が生体内に産生され、種々の代謝異常を起こし、生体の恒常性維持は破綻し、最終的には死に至る^{5,7)}。このため、腎不全の治療は尿毒性物質の体外への排出を目的としたものが多く、この内、輸液療法あるいは輸液と利尿剤との併用療法は日常的には最も繁用されている^{5,7)}。しかし、これらの療法が腎不全ネコの腎機能あるいは各種の生体内物質の動態に、いかなる影響を及ぼしているかについてはよく知られていない。

今回、輸液療法および利尿剤との併用療法を受けている腎不全ネコについて、腎クリアランス試験を実施し、水分、クレアチニン、尿素、Na および K のクリアランス値、単位時間あたりの尿中への排泄量および出納について比較検討した。

材 料 と 方 法

1. 症例

症例は、本学部附属家畜病院に来院した、年齢2～13歳(平均5.6歳)、体重3.7±0.6kg(平均値±SD)の雄ネコ9例である。初診時の血中尿素窒素(Blood Urea Nitrogen:以下BUN)および血清クレアチニン濃度はそれぞれ、139.4±40.8mg/dl および5.07±1.73mg/dl であり、いずれの濃度も著しい高値を示し(高窒素血症)、また、食欲廃絶、嘔吐など重度の尿毒症症状が全症例で認められた。

各症例の詳細な臨床学的所見および生前診断は前報³⁾において報告した。

2. 実験方法

各症例は、無処置時³⁾、乳酸リンゲル液の末梢静脈内への持続点滴時(以下、輸液時)および乳酸リンゲル液持続点滴と利尿剤との併用時(以下、利尿剤併用

時)に、それぞれ、腎クリアランス試験を60分間法(簡便法)により連続して実施し、各処置ごとに血液および尿を採取した。

乳酸リンゲル液(組成: Na⁺ 131 mEq/l, K⁺ 4 mEq/l, Ca²⁺ 3 mEq/l, Cl⁻ 110 mEq/l, Lactate 28 mg/l)の点滴速度は1頭あたり36～48 ml/hrとし、また、利尿剤はフロセミド(ラシックス注:日本ヘキスト)を体重1 kgあたり2 mgを静脈内に投与した。

腎クリアランス試験方法は、前報³⁾と同様である。

3. 測定項目

腎クリアランス試験により採取した血液は遠心分離した後、血清を得た。また、尿は尿量を測定し、分時尿量を算出した。血清および尿は、それぞれ、尿素窒素、クレアチニン、Na および K の各濃度を、ジアセチルモノオキシム・チオセミカルバジド超微量直接比色定量法²⁾、Folin-Wo 変法および電位差法(Na-K Analyzer:常光)により測定した。

クレアチニン、尿素、Na および K の各物質のクリアランス値、クレアチニン・クリアランス値より得られた糸球体濾過量⁴⁾(Glomerular Filtration Rate:以下GFR)、単位時間あたりの糸球体濾過量および尿細管での再吸収率を、前報の算出式³⁾に基づき求めた。また、各物質の出納試験を実施した。

成 績

1. 腎クリアランス試験

無処置時³⁾、輸液時および利尿剤併用時における腎クリアランス試験成績はTable 1に示した。

クレアチニン・クリアランス値(=GFR)は輸液時が最も高く、無処置時と利尿剤併用時との間には有意差は認められなかった。尿素・クリアランス値は輸液時が最も高く、ついで、利尿剤併用時、無処置の順

Table 1. Results of renal clearance test

	I	II	III
Value of clearance, ml/min/kg of BW			
Creatinine	0.85±0.47 ^a	1.51±0.39 ^b	1.00±0.15 ^a
Urea N	0.66±0.60 ^a	1.71±0.88 ^b	1.17±0.35 ^c
Sodium	0.40±0.55 ^a	0.81±0.56 ^a	2.84±1.25 ^b
Potassium	4.08±2.69 ^a	6.19±2.33 ^b	7.31±2.63 ^b
Reabsorption rate, %			
Creatinine	0	0	0
Urea N	57.5±15.0	53.1±19.8	47.6±9.6
Sodium	86.0±16.1 ^a	88.1±8.9 ^a	24.1±8.1 ^b
Potassium	-104.8±65.4 ^b	-105.2±88.3 ^b	-240.4±89.0 ^a

I: No-treatment, II: Fluid therapy alone, III: Combination therapy of fluid and diuretic
^b>^a, ^c(P<0.05) ^c>^a (P<0.05)

に低くなっていた。Na・クリアランス値は利尿剤併用時が最も高く、ついで、輸液時および無処置時の順に低下する傾向がみられたが、後者2処置間には有意差は認められなかった。K・クリアランス値は無処置時に比較して、輸液時および利尿剤併用時が高かった。

つぎに、各物質が糸球体から濾過された量を100%としたときの尿細管での再吸収率をみると、クレアチニンの再吸収率はいずれの場合にも0%であった。一方、尿素の再吸収率は無処置時、輸液時、利尿剤併用時の順に低下する傾向がみられたが、有意な差ではなかった。Naの再吸収率は無処置時および輸液時での86~88%に比較して、利尿剤併用時には24.1%と著しく低下していた。また、Kの再吸収率も無処置時および輸液時の-105%程度に対し、利尿剤併用時には-240.4%まで低下し、尿細管からのK再排泄率の上昇が認められた。

2. 単位時間における物質の尿中排泄量

単位時間における水、クレアチニン、尿素、NaおよびKの尿中への排泄量の成績はTable 2に示した。

水分排泄量(尿量)は利尿剤併用時が最も高く、ついで、輸液時および無処置時の順に低くなっていた。クレアチニンおよび尿素排泄量は、無処置時に比較して輸液時および利尿剤併用時が高かった。しかし、後者2処置間にはともに有意差は認められなかった。一方、NaおよびKの排泄量は無処置時、輸液時および利尿剤併用時の順に高く、とくに、利尿剤併用時におけるNa、Kの排泄量増加は顕著であった。

3. 単位時間における物質の出納

単位時間でみた水、クレアチニン、尿素、NaおよびKの出納成績はTable 3に示した。

本実験における輸液時および利尿剤併用時の乳酸リンゲル液の注入速度はともに、1頭あたり平均40 ml/

Table 2. Results of excreted values into urine (per hour)

	I	II	III
Urine volume, ml	21.6±4.8 ^a	50.4±7.4 ^b	81.6±8.4 ^c
Creatinine, mg	8.6±3.1 ^a	14.5±2.8 ^b	14.3±2.9 ^b
Urea N, mg	110.6±81.9 ^a	253.1±164.3 ^b	298.8±160.5 ^b
Sodium, mEq	3.44±2.41 ^a	15.27±7.62 ^b	37.73±2.52 ^c
Potassium, mEq	3.01±1.77 ^a	5.35±1.40 ^b	7.66±1.72 ^c

^b>^a (P<0.05) ^c>^a, ^b (P<0.05)

Table 3. Results of average, retained values into body

	I	II	III	II-I	III-I
Water, ml	-21.6 ^b	-10.4 ^a	-41.6 ^c	11.2 ^d	-20.0 ^e
Creatinine, mg	-8.6 ^a	-14.5 ^b	-14.3 ^b	-5.9	-5.7
Urea N, mg	-110.6 ^a	-253.1 ^b	-298.8 ^b	-142.5	-188.2
Sodium, mEq	-3.44 ^a	-10.07 ^b	-32.53 ^c	-6.63 ^d	-29.09 ^e
Potassium, mEq	-3.01 ^a	-5.19 ^a	-7.50 ^b	-2.18 ^d	-4.49 ^e

^a>^b, ^c (P<0.05) ^b>^c (P<0.05) ^d>^e (P<0.05)

hrであった。それゆえ、両処置区における乳酸リンゲル液からの水分、NaおよびKの1時間あたりの補給量はそれぞれ40 ml、5.2 mEq および0.16 mEqと見積られた。

出納成績では、水、クレアチニン、尿素、NaおよびKともに、いずれの処置区でも負であった。しかし、水出納では輸液時が最も高く、無処置時に比較して11.2 ml/hrの増加がみられ、水分の生体内への保留が示された。これに対し、利尿剤併用時の水出納は最も低く、無処置時に比べても20 ml/hr減少し、この量だけ水分喪失が起こっていた。クレアチニンおよび尿素は乳酸リンゲル液中には存在しないために、出納試験から得られた成績は、単位時間におけるこれらの両物質の尿中排泄量の成績と同様であった。一方、NaおよびKの出納をみると、利尿剤併用時が最も低く、NaおよびKの尿中への排泄量は他の2処置区に比較しても著しく高かった。

考 察

腎疾患は糸球体疾患と尿細管間質疾患とに大別されている⁹⁾。この内ネコでは、腎盂腎炎および間質性腎炎など尿細管間質疾患が、腎不全症例のほとんどを占めていて、糸球体性腎炎はネコ白血病ウイルス感染時や全身性アミロイドーシスの一分症として認められるにすぎない⁶⁾。このことは、ヒトでの腎不全の原因の大半が糸球体性腎炎(症)による⁹⁾のとは異なる。このため、同じ腎不全でもヒトとネコではその病態に相違が生じる。すなわち、ヒトでは糸球体性腎炎により糸球体濾過機能が低下し、NaおよびKは生体内に蓄積し、浮腫を生じる。これに対し、ネコでは間質性腎炎の結果、尿細管および集合管が障害を受けるために、Naの再吸収機能の低下とKの再排泄機能の亢進が起こり、生体内への水分保持能力は低下し脱水を起こす。

こうした、腎不全ネコにおける明確な病理学的あるいは病態生理学的特徴は、ごく最近になって明らかにされてきたため、これまでも腎不全ネコにはヒトと同様に、輸液単独あるいは輸液と利尿剤との併用療法が主流となっていた^{5,6,7)}。

今回、腎不全ネコの症例を用いて前報で得られた無処置時³⁾、および、輸液時ならびに利尿剤併用時における腎クリアランス試験を実施し、水分、クレアチニン、尿素、NaおよびKのクリアランス値、単位時間あたりの尿中排泄量および出納について比較検討した。

その結果、クレアチニン・クリアランス値(=GFR)および尿素・クリアランス値はいずれも、無処置時に比べて輸液時が高く、明らかな糸球体濾過能の改善がみられ、これに伴いクレアチニンおよび尿素的の尿中への排泄量も増加していた。クレアチニンおよび尿素はguanidino誘導体など尿毒性物質の生成量指標物質とされている¹⁾。それゆえ、腎不全により生体内に蓄積していた種々の尿毒性物質の腎臓からの排出量は、輸液により増大したものと推察された。

しかし、輸液と利尿剤の併用によりGFRは無処置時の値まで低下していた。また、水出納の成績でみるように、輸液時には輸液水分量の約1/2量が生体内に保持されていたが、利尿剤併用時には輸液した水分量の約1.5倍量が逆に尿中に排泄されていた。おそらく輸液により有効血液循環量と腎血流量が増加し、GFRも上昇したが、利尿剤投与による尿量増加により再び腎血流量は減少し、GFRも低下したものと考えられた。

単位時間あたりのクレアチニンおよび尿素的の尿中排泄量は、利尿剤併用時と輸液時との間には差はなく、利尿剤投与による尿毒性物質の体外への排出はそれほど期待できず、尿量増加に尿毒性物質の増加は必ずしも伴っていないことが示された。

間質性腎炎と診断された腎不全ネコでは、水分、NaおよびKの過剰な体外排泄を特徴とし、このため、高窒素血症のほか、脱水、低Na血症、低K血症および尿比重低下が認められる³⁾。それゆえ、フロセミドなど尿細管でのNa再吸収阻害により利尿作用を起こす薬剤⁸⁾の使用は、本疾患の病態をさらに悪化させるものと考えられる。このため、間質性腎炎を原因とした腎不全ネコでの利尿剤の使用には細心の配慮が必要であり、利尿剤の投与はむしろ避け、NaおよびKを含む輸液を用いて脱水改善に努めることが重要であるものと考えられた。

要 約

輸液(乳酸リンゲル液)および利尿剤(フロセミド)併用療法が、腎不全ネコの腎機能および生体内物質の動態に及ぼす影響を知る目的で、腎クリアランス試験を実施し、水分、クレアチニン、尿素、NaおよびKのクリアランス値、単位時間あたりの尿中排泄量および出納について調査し、得られた成績を無処置時の成績³⁾と比較検討した。

得られた成績は、以下の通りであった。

1. 腎クリアランス試験: クレアチニン、尿素、

Na および K の各クリアランス値 (ml 血清/min/kg 体重) は輸液時では, 1.51 ± 0.39 , 1.71 ± 0.88 , 0.81 ± 0.56 , 6.19 ± 2.33 であり, また, 輸液と利尿剤との併用時では, 1.00 ± 0.15 , 1.17 ± 0.35 , 2.84 ± 1.25 , 7.31 ± 2.63 であった. クレアチニン・クリアランス値は補液時が無処置時 (0.85 ± 0.47) および利尿剤併用時に比較して高かったが, 後者 2 処置間には有意差は認められなかった. また, これら物質の糸球体濾過量に対する尿細管での再吸収率 (%) は, クレアチニン 0 に対して輸液時では尿素 53.1 ± 19.8 , Na 88.1 ± 8.9 , K -105.2 ± 83.3 , また, 利尿剤併用時ではそれぞれ 47.6 ± 9.6 , 24.1 ± 8.1 および -240.4 ± 89.0 であった. 利尿剤併用時には, Na および K の再吸収率の低下が著明であった.

2. 単位時間における各物質の尿中排泄量および出納: 単位時間における水分, クレアチニン, 尿素, Na および K の尿中排泄量は, 輸液時では 50.4 ± 7.4 ml/hr/頭, 14.5 ± 2.8 mg/hr/頭, 253.1 ± 164.3 mg/hr/頭, 15.27 ± 7.62 mEq/hr/頭, 5.35 ± 1.40 mEq/hr/頭であった. また, 利尿剤併用時ではそれぞれ, 81.6 ± 8.4 , 14.3 ± 2.9 , 298.8 ± 160.5 , 37.73 ± 10.52 および 7.66 ± 1.72 であった. 利尿剤投与により水分, Na および K の尿中への排泄量は補液時に比較して増加したが, クレア

チニンおよび尿素の尿中排泄量には両者間での差は認められなかった. 出納試験成績でも同様の傾向が認められた.

文 献

- 1) Cohen, B. D., Stein, I. M. and Bonas, J. E. : Guanidino succinic acid in uremia. *Am. J. Med.*, **45**, 63-68 (1968)
- 2) Coulombe, J. J. and Favreau, L. : A new simple semi-micro method for calorimetric determination of urea. *Clin. Chem.*, **9**, 102-108 (1963)
- 3) 出口栄三郎: 高窒素血症ネコのクリアランス試験よりみた腎機能について. 鹿大農学術報告, No. **36**, 157-164 (1986)
- 4) Finco, D. R. and Barsanti, J. A. : Mechanism of urinary excretion of creatinine by the cat. *Am. J. Vet. Res.*, **43**, 2207-2209 (1982)
- 5) Lewis, L. D. and Morris, M. L. : Small animal clinical nutrition. Chapter 8: Renal failure. p. 1-57, Mark Morris Associates, Topeka (1984)
- 6) Menrath, V. H. and Wilkinson, G. T. : Disease of the urinary system. in Wilkinson, G. T. (eds.), *Disease of the cat and their management*. p. 190-241. Blackwell Scientific Publication, Carlton Victoria (1984)
- 7) 仲庭茂樹: 主要症状を基礎にした猫の臨床, 其田三夫監修, p. 487-490, デーリイマン社, 札幌 (1985)
- 8) 折田義正: 利尿薬. *Medicina*, **20**, 758-759 (1983)
- 9) 坂口 弘: 腎疾患の WHO 分類. 総合臨床, **33**, 1659-1664 (1984)

Summary

In nine cats with renal failure, a clearance test was carried out in order to investigate the effect of the intravenous fluid (lacto-Riger's solution) therapy executed with or without diuretic (furosemide) on the renal function.

In the case when the cats were treated only with the fluid therapy, the values fixed at the creatinine, urea, sodium and potassium clearances were 1.51 ± 0.39 (ml/min/kg of body weight), 1.71 ± 0.88 , 0.81 ± 0.56 and 6.19 ± 2.33 , respectively; while in the case when they were treated with the combined therapies, fluid and diuretic; those were 1.00 ± 0.15 , 1.17 ± 0.35 , 2.84 ± 1.25 and 7.31 ± 2.63 , respectively. On the other hand, in the former case, the values of water, creatinine, urea, sodium and potassium excreted into urine per hour were 50.4 ± 7.4 ml, 14.5 ± 2.8 mg, 253.1 ± 164.3 mgN, 15.27 ± 7.62 mEq and 5.35 ± 1.40 mEq; and in the latter case, those were 81.6 ± 8.4 , 14.3 ± 2.9 , 298.8 ± 160.5 , 37.73 ± 10.52 and 7.66 ± 1.72 , respectively.

The retention values of water, sodium and potassium into the body were significantly lower in the latter case than in the former. But concerning the retention values of creatinine and urea, there was no difference between these two therapies.