

10 哺乳子牛におけるサルファ剤中毒

県北家畜保健衛生所

寺山 好美・浦川 明久

中央家畜保健衛生所

二ノ宮 奈緒子

サルファ剤は、葉酸合成阻害によって微生物の増殖を抑制する合成抗菌剤であり、コクシジウム病、肺炎、細菌性下痢症の治療に使用されている。牛におけるサルファ剤の代謝経路は、主に尿排泄によるものであり、その代謝物であるアセチル化スルホンアミドは難溶性であることが知られている。

牛におけるサルファ剤中毒としては、サルファ剤の連続的または過剰投与によって、腎臓にスルファミン結晶が析出し、尿路結石や腎障害を呈することが報告されている。

今回、下痢を主徴として急死した哺乳子牛において、尿路結石が認められ、サルファ剤投与歴、生化学的検査から、サルファ剤中毒と診断された事例について報告する。

1 発生状況

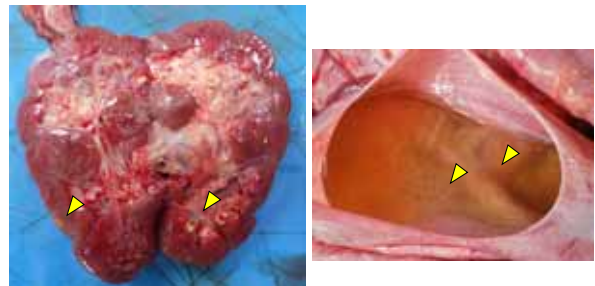
黒毛和種繁殖牛 37 頭、子牛 15 頭が飼養されている肉用牛繁殖農場において、平成 26 年 6 月 15 日、8 日齢の哺乳子牛が、血液を混じた水様便の排泄、発熱（39.8）を呈したことから、診療獣医師が加療し、サルファ剤 3g（スルファモノメトキシ、75mg/kg/日）を 1 回経口投与した。翌朝、一時症状改善するも、再度水様性下痢を呈し、17 日の朝に死亡したため、病性鑑定を実施した。なお、当該農場では、1 週齢で血便、下痢を呈する子牛が散見されていたことから、獣医師の指示の下、予防的なサルファ剤投与を実施しており、死亡子牛についても、3～5 日齢までの 3 日間、サルファ剤（100～125mg/kg/日）が投与されていた。

2 病性鑑定成績

10 日齢、雄、体重 40kg の死亡子牛 1 頭につい

て、病性鑑定に供した。

（1）剖検所見：眼球陥凹、腎杯、腎乳頭および膀胱内に淡黄色の顆粒状結石が多数確認された（写真 - 1）。そのほか、第四胃粘膜の不潔感、肝臓の退色、胆汁の貯留を認めた（写真 - 2）。



<腎臓、膀胱内に淡黄色の顆粒状結石>

写真 - 1 剖検所見



<第四胃粘膜の不潔感>

<肝臓の退色、胆汁の貯留>

写真 - 2 剖検所見

（2）寄生虫検査：空回腸および結腸内容物の虫卵、オーシスト陰性であった。

（3）病理組織学的検査：第一胃から第三胃粘膜の角化層において、層状またはび慢性に好中球が浸潤していたほか、著変は認められなかった。

（4）細菌学的検査：空回腸内大腸菌数の増加、サルモネラは認められなかった。

（5）ウイルス学的検査：空回腸内容物で、口タウイルス簡易検査陽性であった。

(6) 生化学的検査：膀胱内の尿を用いて、尿試験紙による尿検査を実施した結果、潜血反応陽性、タンパク 100mg/dL、pH6.0、比重 1.024、その他の項目は陰性であった。また、尿沈渣の直接鏡検でスルファミン結晶と考えられる針状構造物が多数確認された(写真-3)。

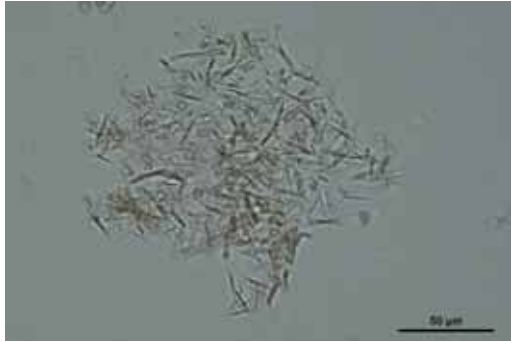


写真-3 膀胱内のスルファミン結晶

腎臓および膀胱で確認された結石については、Hawk-Oser-Summerson 法の斎藤変法による簡易鑑別(表-1)に基づき、白金耳上で加熱すると、黒色融解し、タール状の変化を呈したことからスルファミンと判定された。また、ジアゾカップリング反応により、赤紫色に呈色したことから、スルファ剤由来であることが確認された。

表-1 尿石簡易鑑別表 (Hawk-Oser-Summerson法の斎藤変法)

結石の性状	長く燃え、尖は鮮紅色	樹脂の燃えるにおい	アトコル-エ-トに溶ける	脂肪性尿結石
	瞬間的に燃え、尖は黄白色	腐敗臭	アトコル-エ-トに溶けない	カクソリン システイン
結石の性状	尖の呈色なし	無臭	粉末で少し熱試験(濃硝酸を加えるだけで可)	尿酸 尿酸
	融解黒化(タール状)	泡立って溶ける	粉末を徐々に溶かす(強い熱を以て溶ける)	キウチン スルファミン 尿酸塩
結石の性状	約熱しない粉にゆすり3N塩酸2-3滴を加える	泡立ないで溶ける	粉末を徐々に溶かす(強い熱を以て溶ける)	シュウ酸 シュウ酸塩
		粉末に10%NaOH 2-3滴を加えて煮沸	粉末に10%NaOH 2-3滴を加えて煮沸	アミノアール (- - -) アミノアール (+ + + + +) リソ酸アミノアール (+ + + + +)

尿中のアセチル化スルホンアミド濃度について、スルファモノメトキシンを標準物質としたジアゾカップリング反応を利用した比色定量法(図-1)により定量した結果、262 µg/mLであった。

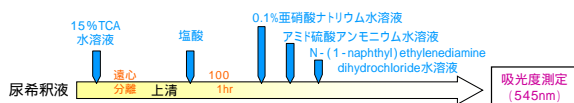


図-1 尿中アセチル化スルホンアミド濃度測定方法

3 まとめおよび考察

以上の検査成績から、本症例はサルファ剤中毒および牛口タウウイルス病と診断された。今回、規定量の約2倍のサルファ剤が連日投与されていたことに加え、牛口タウウイルス病発症による重度の脱水状態、再度の規定量以上のサルファ剤を投与により、腎臓にスルファミン結晶、結石が形成され、死亡に至ったものと考えられた。畠山らは、下痢等の重度の脱水状態時に過剰のサルファ剤を投与したことによる中毒事例¹⁾を報告しており、今回の事例についても同様に、牛口タウウイルス病の発症が死亡原因に大きく関与したと考えられた。

これまで報告されている尿中アセチル化スルホンアミド濃度については、Stoweらによる健康子牛における体重あたり6倍量のサルファ剤を投与して測定した尿中濃度 47 µg/ml³⁾や、石井によるサルファ剤中毒が否定された事例で得られた尿中濃度 4.74 µg/ml²⁾がある。いずれの事例と比較しても、今回得られた尿中アセチル化スルホンアミド濃度 262 µg/mL は有意に高い濃度であり、サルファ剤による結晶、結石形成のリスクが高い濃度であると考えられた。

表-2 尿中アセチル化スルホンアミド濃度報告事例

	当該牛	石井らの報告 ¹⁾	Stoweらの報告 ²⁾
投与対象	黒毛和種10日齢下痢発症子牛	黒毛和種53日齢下痢発症子牛	ホルスタイン種健康子牛
サルファ剤	スルファモノメトキシ	スルファジメトキシ	スルファジメトキシ
投与量	4-5g(経口)×3回 3g(経口)×1回	2g(静注)×1回	13.4g(静注)×1回
体重当たり投与量	100-125mg/kg 75mg/kg (1.2-約2倍量)	35.3mg/kg (適正量)	214mg/kg (6倍量)
尿路結石	あり	なし	-
診断	サルファ剤中毒	サルファ剤中毒を否定	-
尿中濃度(最終投与からの経過日数)	262 µg/mL (2日後)	4.74 µg/mL (7日後)	47 µg/mL (2日後)

1: 鹿兒島県業績発表 発表事例 (2013)
2: Stowe et al. AM. J. VET. RES (1963)

疾病発生後、診療獣医師に対し、サルファ剤投与の中止、規定量の厳守、下痢発症子牛へは脱水症状改善後のサルファ剤使用を指導した。また、発生農家に対しては、薬剤投与量の厳守を指導した。農場では、その後も下痢の発生がみられ、再度病性鑑定を実施した結果、牛口タウウイルス病と診断され、農場における継続的な下痢は、口タウウイルスによるものと考えられた。

そこで、牛口ウイルス病対策として、発症牛房の消毒、手指消毒、作業動線の改善等の、飼養衛生管理を中心とした対策を指導した。その結果、以後の発生はみられていない。

今後も、本事例を周知し、薬剤の不適正な使用による事故がないよう指導していきたい。

4 参考文献

- 1) 畠山直一郎, 伊豆 肇, 高橋修二, 与齋和博, 鈴木敏規: サルファ剤の過剰投与による黒毛和種哺乳子牛の腎症の 3 例, 東北家畜臨床研誌, 20(1), 7-9 (1997)
- 2) 石井択径: 牛の腎臓及び尿中スルファジメトキシン濃度測定の有用性, 鹿児島県家畜保健衛生業績発表会 (2013)
- 3) Stowe, C.M. *et al*: The Pharmacologic Properties of Sulfadimethoxine in Dairy Cattle, *AM. J. VET. RES*, 525-535 (1963)