

## 黒毛和種肥育牛におけるマイコトキシン中毒を併発した好酸球性腸炎を疑う 1 例

佐藤 健太郎 小泉 源也<sup>†</sup>

北薩農業共済組合（〒 895-1813 薩摩郡さつま町轟町 13-1）

（2016 年 4 月 11 日受付・2017 年 3 月 22 日受理）

### 要 約

24 カ月齢の黒毛和種肥育雌牛が慢性的な下痢を呈し、充実性組織塊が混在する水様性下痢、血液検査で栄養状態の低下と好酸球増多症を認めた。糞便より有意菌や寄生虫卵等是不検出であった。組織塊の細胞診で好酸球性炎による腸粘膜が剥離したものと推定し、好酸球性腸炎と診断した。また、当該牛は慢性的に高 GGT 血症を示し、16 病日と 47 病日に下痢が再発した。粗飼料中のマイコトキシン検査では残飼稲ワラにおいて総アフラトキシンとして 60 病日に 0.152mg/kg、120 病日に 0.300mg/kg が検出され、アフラトキシン中毒が示唆されたが、副腎皮質ホルモンを中心とした治療やマイコトキシン吸着剤の飼料添加後、栄養状態の改善が認められ、50 病日以降の下痢の再発や好酸球数の増加は認められなかった。以上より、本例はアフラトキシン中毒を併発した好酸球性腸炎と考えられた。

——キーワード：好酸球性腸炎，黒毛和種肥育牛，マイコトキシン。

-----日獣会誌 70, 370～374 (2017)

牛において好酸球増多症を伴う慢性腸炎は、慢性寄生虫感染 [1] や好酸球性腸炎 [2] において認められることがある。特に好酸球性腸炎は再発を繰り返す間欠的もしくは慢性的な下痢を主徴とし、人 [3]、馬 [4] などさまざまな動物で発生が報告されている。牛の報告は、極めてまれであるが、被毛失沢や栄養不良などの生産性の低下が認められ、予後不良となる場合もある [2, 5]。病理学的には回腸パイエル板が肥厚し、回腸、盲腸及び腸管膜リンパ節の好酸球浸潤を伴う慢性炎症が引き起こされる [2, 5, 6]。治療は副腎皮質ホルモンの投与であり、約 1 カ月の長期連用により治癒したとの報告 [5] がある一方で、デキサメサゾン投与後数日しか便秘状が改善しないとの報告もある [6]。馬では真菌の一種であるビシウム属菌が原因と判明した例 [4] もあるが、牛では原因が特定された例はなく、食餌性アレルギー [5] や寄生虫感染 [2] との関連が指摘されている。

一方、真菌の産生する毒素であるマイコトキシン (MT) も下痢を引き起こし、特にアフラトキシン (AFL) は慢性的な肝機能障害や栄養吸収障害による低体重及び被毛失沢などをもたらすことが知られている [7, 8]。また医学研究においてマイコトキシンがアレルギー疾患

のような好酸球性炎の憎悪因子となることが知られている。*Penicillium* 属菌や *Aspergillus* 属菌より産生されるパツリンや *Aspergillus fumigatus* より産生されるグリオトキシンは呼吸器粘膜障害と細胞性免疫の抑制によりアレルギー性気管支肺アスペルギルス症のようなアレルギー性呼吸器疾患の憎悪因子となり [9]、デオキシニパレノール (DON) は胃腸粘膜障害に伴い、粘膜上皮において好酸球遊走に深く関与する interleukin-33 の発現を刺激することが報告されている [10]。

今回、黒毛和種肥育牛に発生した好酸球の増加を伴い再発を繰り返す下痢症を好酸球性腸炎と診断したが、マイコトキシン中毒症の併発も認められたので、その概要を報告する。

**症例牛の概要と臨床症状：**症例は 24 カ月齢の黒毛和種肥育雌牛、給与飼料は同地域で収穫された稲ワラ乾草と市販の肥育用配合飼料であった。10 カ月齢で当該農場に導入された後、18 カ月齢～19 カ月齢の間に肺炎とこれに続発した食欲減退を伴う腸炎のため、他の診療所にて 43 日間加療し、呼吸器症状と食欲の改善を認めたが泥状～水様性下痢が再発した。その後、数回診療しても改善しないため、当組合が平成 25 年 4 月 16 日にセ

<sup>†</sup> 連絡責任者(現所属)：小泉源也（北薩農業共済組合 出水診療所）

〒 899-0405 出水市高尾野町下水流 2759-8

☎ 0996-82-2561 FAX 0996-82-2730

E-mail : k.motoya@nosai-hokusatu.jp

カンドオピニオンとして診療依頼を受けた。

初診時（0病日）所見は活力低下，食欲減退及び脱水は認められなかったが，外見上発育停滞と被毛失沢を認め，充実性組織塊が混在する酸臭のある黄白色水様便の排出を示した（図1）。便性状は0～7病日の治療によりいったん回復したが，再発により16～17病日と47～50病日にも治療を行った。その後，便性状の異常は認められなかった。

**検査概要及び成績：**0，16及び47病日の糞便において，寄生虫卵検査をウイスコンシン変法と時計皿法により行い，細菌検査をDHL寒天培地により好気定量培養，カナマイシン添加CW卵黄寒天培地を用いてガスバック法により嫌気定量培養を行ったが，寄生虫卵，原虫及び有意菌の増殖は認められなかった。0病日の糞便に混在した組織塊を滅菌生理食塩水で洗浄後，切開を加え滑面をスライドガラスに押印し，Diff-Quick染色後鏡検したところ，少量の杯細胞，円柱上皮細胞，線維性結合織及び好酸球の混在または単独での出現を認め，上皮細胞の一部は変性・壊死を伴っていた。よって組織塊は好酸球性炎による腸管の粘膜上皮と粘膜固有層が剥離したものと推定された。

血球数計測及び血液生化学検査は0，7，16，47，60，90，120及び150病日に行った（表1）。なお既報[11，12]を基準値とし検査値の評価を行った。0，7及び47病日には好酸球増多症が認められた。よって，組織塊の細胞所見も考慮し，好酸球性腸炎と診断した。血清総蛋白量，ALB値，TCHO値及びCa値は初診時より低栄養状態を反映し低値を示した。低栄養状態は長期にわたり，TCHO値は90病日，Ca値及び血清総蛋白量は120病日，ALB値は150病日に基準値内に回復した。また，GGT値は慢性的に高値を示し，特に16病日からは基準値を超える高値を示した。

病因検索として，粗飼料中のMT検査を行った。60病日と120病日において貯蔵庫内稲ワラと当該牛居住パドック飼槽内残飼の稲ワラより無作為に5カ所採取し混合したものを検体とし，既報[13]に準じて，イムノアフィニティカラム（Afla Test, Zea Test, Don Test, Fum Test, VICAM, U.S.A.）で前処理し，液体クロマトグラフトリプル四重極型質量分析計（Agilent 6410トリプル四重極LC/MSシステム，Agilent Technology, U.S.A.）により総アフラトキシン（TAFL），ゼアラレノン（ZEN），DON及び総フモニシン（TFUN）濃度の測定を行った。結果を表2に示す。TAFLは60病日に貯蔵庫内稲ワラで定量下限未満であったが，残飼稲ワラ中には0.152mg/kg認められた。120病日には貯蔵庫内稲ワラで0.072mg/kg，残飼稲ワラで0.300mg/kg認められた。ZEN並びにDONは，60病日では定量下限未満であったが，120病日にはZENが貯蔵庫内稲

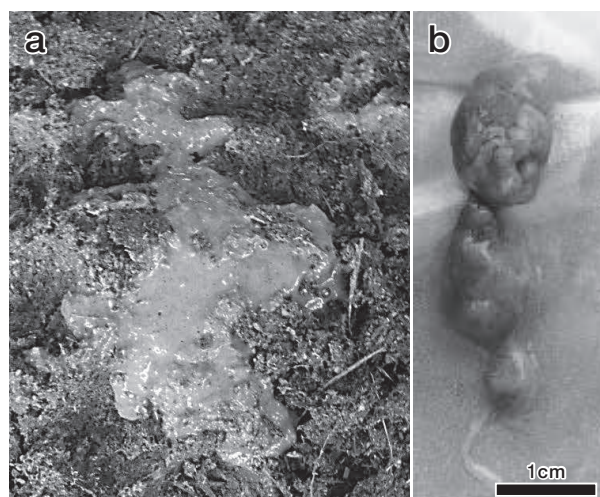


図1 症例牛における下痢便の性状

a：初診時（0病日）に観察された黄白色水様便  
b：aに混在していた組織塊（Bar=1cm）

ワラで0.800mg/kg，残飼稲ワラでは0.550mg/kg認められ，DONは貯蔵庫内稲ワラで0.300mg/kg，残飼稲ワラで0.050mg/kg認められた。TFUNはいずれの検体も定量下限未満だった。

**治療概要と経過：**初診～7病日においてグリチルリチン酸製剤，抗菌剤や利胆剤などを使用し，一時正常便に回復した。16～17病日と47～50病日の再発時には副腎皮質ホルモンであるデキサメサゾンと抗菌剤の投与により便性状の改善を認めた。グリチルリチン酸が薬効成分の甘草末を配合した経口漢方薬（新中森獣医散Z，中森製薬(株)，宮崎）は初診～46病日に再発防止として継続投与をしていたが，下痢が再発したため，50病日よりカルシウムモンモリロナイトを主成分とするMT吸着剤（カリプリンZ，日本イーライリリー(株)，兵庫）の飼料添加（20g/day）のみを出荷直前まで行ったところ，その後出荷まで下痢の再発は認められなかった。

当該牛は最終的に37カ月齢まで肥育し，出荷成績は生時体重652kg，枝肉重量410kg，バラ厚8cm，脂肪交雑（BMS）No. 7，ロース芯面積67cm<sup>2</sup>，枝肉単価2,086円/kg，及び格付等級A-4であった。

## 考 察

本例では，末梢血好酸球数の増加，充実性組織塊の混在する慢性下痢に加え，血液検査から慢性下痢に伴う吸収不良と考えられる低栄養状態が示された。牛の好酸球性腸炎の報告は少なく，腸粘膜の好酸球性炎に伴う慢性下痢は既報の各症例に共通であるが，それ以外の症状や予後は症例によりさまざまである。本例では慢性下痢に加え，下痢便に混在した組織塊の排出[6]や栄養不良[2，5]などは既報と一致したが，本例のように高GGT血症が示された報告例や飼料中にMTが検出された症

表1 血液検査所見

			0 病日 4月16日	7 病日 4月23日	16 病日 5月2日	47 病日 6月2日	60 病日 6月15日	90 病日 7月15日	120 病日 8月14日	150 病日 9月13日
血液数計測										
赤血球数	5~8*	( $10^4/\mu\text{l}$ )	7.80	8.29	7.25	6.71	6.64	7.79	7.09	8.42
血球容積	32~40*	(%)	36.8	33.4	32.1	34.9	35.7	36.6	32.7	44.0
総白血球数	5,000~12,000*	( $/\mu\text{l}$ )	8,800	9,100	6,700	9,000	7,800	7,700	5,500	6,600
好中球数	800~5,400*	( $/\mu\text{l}$ )	2,112	2,912	2,278	2,700	3,588	3,157	1,980	2,178
リンパ球数	2,300~9,000*	( $/\mu\text{l}$ )	3,784	3,731	3,551	4,770	3,120	3,850	2,860	3,102
好酸球数	100~1,400*	( $/\mu\text{l}$ )	2,904	2,457	737	1,440	858	616	550	1,122
単球数	100~800*	( $/\mu\text{l}$ )	0	0	134	90	234	77	110	198
血液生化学検査										
AST	66±20*	(U/l)	70	74	74	75	85	70	67	78
GGT	27±9*	(U/l)	36	32	39	43	89	40	154	53
TCHO	145±29*	(mg/dl)	36	52	53	62	90	121	132	149
sTP	6.2~7.5*	(g/dl)	4.9	5.0	5.0	5.6	5.6	6.0	6.4	6.6
ALB	3.4±0.2*	(g/dl)	2.3	2.3	2.3	2.7	2.8	2.6	3.1	3.4
BUN	16.6±3.3*	(mg/dl)	17.0	13.7	14.1	15.8	14.3	15.2	11.1	11.3
Ca	8.7~12.0*	(mg/dl)	7.7	7.7	—	—	—	8.1	9.2	9.0
iP	3.7~7.0*	(mg/dl)	6.7	7.6	—	—	—	7.4	7.0	7.1

※：参考基準値は引用文献 [11] より抜粋 \*：参考基準値は引用文献 [12] より抜粋

表2 稲ワラのマイコトキシン検査成績

病日 (Day)		T AFL (mg/kg)	Z EN (mg/kg)	D ON (mg/kg)	T FUN (mg/kg)
60	貯蔵庫内	<定量 下限	<定量 下限	<定量 下限	<定量 下限
	飼槽内 残飼	0.152	<定量 下限	<定量 下限	<定量 下限
120	貯蔵庫内	0.072	0.800	0.300	<定量 下限
	飼槽内 残飼	0.300	0.550	0.050	<定量 下限

T AFL：総アフラトキシン Z EN：ゼアラレノン  
D ON：デオキシニバレノール T FUN：総フモニシン

例は見当たらない。

肝毒性を持ち、栄養吸収障害をもたらす AFL は、高温多湿条件下で真菌体の急速な生育に伴い短期間で多量に産生される [14]。本例では夏季に採材しており、さらに 60 と 120 病日で飼槽内残飼中の AFL 濃度が高い傾向にあったことから、日中の高温多湿条件に加え採食、飲水及び唾液により水分が供給されることで、飼槽内で AFL の汚染が進行していた可能性が考えられた。また、AFL などに汚染した飼料の摂取で血中 GGT が増加した場合、その後汚染していない飼料を 12 週間摂取しても GGT 値が回復しないことが報告されている [17]。さらに好酸球性腸炎による長期の下痢は粘膜バリアの破損を招き、AFL の感作を増大させたことが考えられ、当該牛が AFL のような毒性物質に対し易感状態にあり、かつ恒常的に AFL に汚染した飼料の摂取や、AFL の長期的影響により当該牛で高 GGT 血症が持続したことが考えられた。

また、本例では MT と好酸球腸炎との関係性を考慮すべきものと考えられたが、現在のところ AFL と好酸球性腸炎との関係性に言及する報告は見当らず、好酸球性腸炎との関係性を断定できる根拠とはなり得ないものと考えられた。また胃腸粘膜の傷害を引き起こし、好酸球遊走を間接的に刺激する DON は 120 病日の検査で低濃度に認められたのみであり、好酸球性腸炎と MT との関係性を類推する根拠は得られなかった。よって本例で行った各種検査成績からも原因の特定には至らなかった。

本例の内科療法では特に副腎皮質ホルモンが有効だったものと考えられた。好酸球性腸炎の抑制により下痢の改善を認め、さらに 47 病日より認められた ALB 値の増加は栄養吸収能の回復徴候と考えられたが、47 病日にはふたたび下痢及び好酸球数の増加を認めた。既報 [8] においても、短期間の副腎皮質ホルモン投与は数日間の便性状の改善を認めるのみだったと報告しており、副腎皮質ホルモンの投与効果は限定的であることが示唆された。

一方で MT 吸着剤添加後は下痢や好酸球数の基準値以上の増加が認められなかった。このことから、検査日以外で飼料中に DON の汚染があったと仮定すると、MT 吸着剤が下痢の再発防止や好酸球数増加を低減させたかもしれない。また、血液検査より MT 吸着剤添加後も栄養状態の改善傾向が持続していたことから、MT 吸着剤はある一定量の MT の暴露を低減させ、栄養状態の改善に寄与したものと考えられた。

以上より、本例は AFL 中毒による肝障害を併発した好酸球性腸炎と考えられた。その原因は特定できなかつ

たが、今後MTの関与や真菌アレルギーとの関係性を検討していく必要があるものと考えられた。

最後に、本症例報告あたり、マイコトキシン検査に協力いただいた日本イーライリリー(株)の厚意に深謝する。

### 引用文献

- [1] Saad AM, Hussein MF, Dargie JD, Taylor MG, Nelson GS : Schistosoma bovis in calves: the development and clinical pathology of primary infections, Res Vet Sci, 28, 105-111 (1980)
- [2] 小笠原剛士, 井上真寛, 岡田綾子 : 牛の好酸球性腸炎を疑う2症例, 家畜診療, 55, 741-746 (2008)
- [3] Simoniuk U, McManus C, Kiire C : Eosinophilic gastroenteritis--a diagnostic enigma, BMJ Case Rep, 13 (2012), (online), (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3433516/pdf/bcr.12.2011.5436.pdf>), (accessed 2013-07-17)
- [4] Morton LD, Morton DG, Baker GJ, Gelberg HB : Chronic eosinophilic enteritis attributed to *Pythium* sp. in a horse, Vet Pathol, 28, 542-544 (1991)
- [5] Cebra ML, Cebra CK, Garry FB, Gould DH : Idiopathic eosinophilic enteritis in four cattle, J Am Vet Med Assoc, 21, 258-261 (1998)
- [6] Fushimi Y, Takagi M, Kawaguchi H, Miyoshi N, Tsuka T, Deguchi E : Three cases of idiopathic eosinophilic enteritis with chronic obstinate diarrhea in Japanese Black fattening cattle, J Vet Med Sci, 77, 337-340 (2015)
- [7] Van Halderen A, Green JR, Marasas WF, Thiel PG, Stockenström S : A field outbreak of chronic aflatoxicosis in dairy calves in the western Cape Province, J S Afr Vet Assoc, 60, 210-211 (1989)
- [8] Robens JF, Richard JL : Aflatoxins in animal and human health, Rev Environ Contam Toxicol, 127, 69-94 (1992)
- [9] Schütze N, Lehmann I, Bönisch U, Simon JC, Polte T : Exposure to mycotoxins increases the allergic immune response in a murine asthma model, Am J Respir Crit Care Med, 181, 1188-1199 (2010)
- [10] Bol-Schoenmakers M, Braber S, Akbari P, de Graaff P, van Roest M, Kruijssen L, Smit JJ, van Esch BC, Jeurink PV, Garssen J, Fink-Gremmels J, Pieters RH : The mycotoxin deoxynivalenol facilitates allergic sensitization to whey in mice, Mucosal Immunol, Feb 17 (2016), (online), (<https://www.researchgate.net/publication/294871595>), (accessed 2016-03-14)
- [11] 佐藤 繁 : 臨床検査項目の基準範囲, 獣医内科学大動物編, 日本内科学アカデミー編, 739-741, 文永堂出版, 東京 (2002)
- [12] 渡辺大作, 安藤貴朗, 浅井沙央理, 大塚浩通, 高岸聖彦, 大橋修一, 熊田昇二, 芝 文彦, 及川正明 : 黒毛和種肥育牛の血漿 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) と月齢及び血液成分との関連, 産業動物臨床医学雑誌, 1, 177-183 (2010)
- [13] Nakajima M : Mycotoxin Analysis Using Immunoaffinity Columns, JSM Mycotoxins, Suppl2, 172-179 (1999)
- [14] Mousa W, Ghazali FM, Jinap S, Ghazali HM, Radu S : Modeling growth rate and assessing aflatoxins production by *Aspergillus flavus* as a function of water activity and temperature on polished and brown rice, J Food Sci, 78, 56-63 (2013)
- [15] Abeni F, Migliorati L, Terzano GM, Capelletti M, Gallo A, Masoero F, Pirlo G : Effects of two different blends of naturally-mycotoxin contaminated maize meal on growth and metabolic profile in replacement heifers, Animal, 8, 1667-1676 (2014)

Case of Suspected Eosinophilic Enteritis with Mycotoxicosis  
in a Japanese Black Fattening Cow

Kentarou SATO and Motoya KOIZUMI<sup>†</sup>

*\*Hokusatsu Agricultural Mutual Aid Association, 13-1 Todoromachi, Satsuma-cho, Satsuma-gun, 895-1813, Japan*

SUMMARY

A 24-month-old Japanese black female fattening cow presented with chronic diarrhea. Watery diarrhea was observed that included a mass of solid tissue, and a blood examination revealed poor nutritional status and eosinophilia. A bacterial culture of the feces revealed no bacterial activity, and a microscopic examination did not detect parasite ova. Moreover, a cytological examination suggested that the mass of solid tissue was the intestinal mucosa, which had detached due to eosinophilic inflammation. Eosinophilic enteritis was therefore diagnosed. However, we also detected chronically high levels of  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, and the recurrence of diarrhea was observed on days 16 and 47. The mycotoxin concentration was measured on days 60 and 120. The total aflatoxin level was 0.152 mg/kg on day 60 and 0.300 mg/kg on day 120 based on the leftover rice straw. The cow was therefore considered to have an outbreak of symptoms related to complications of aflatoxicosis. After the administration of adrenocorticosteroid and supplementation with a mycotoxin adsorbent, the nutritional status of the cow improved, and neither diarrhea nor eosinophilia have been observed since day 50. Accordingly, the present case was considered to be an incidence of eosinophilic enteritis accompanied by aflatoxicosis.

— Key words : eosinophilic enteritis, Japanese black fattening cow, mycotoxin.

<sup>†</sup> *Correspondence to (Present address) : Motoya KOIZUMI (Izumi Livestock, Hokusatsu Agricultural Mutual Aid Association)  
2759-8 Takaonomachi Shimozuru, Izumi, 899-0405, Japan*

*TEL 0996-82-2561 FAX 0996-82-2730 E-mail : k.motoya@nosai-hokusatu.jp*

*J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 70, 370 ~ 374 (2017)*