

離乳期に散発した黒毛和種子牛の銅中毒

松尾加代子^{1),2),3)†} 宮木乃里子^{1),2)} 青木栄樹¹⁾ 片岡稔雄⁴⁾
 前多昌郎⁵⁾ 澤田 浩⁶⁾ 山中典子⁶⁾

- 1) 岐阜県飛騨家畜保健衛生所 (〒506-8688 高山市上岡本町7-468)
- 2) 岐阜県飛騨食肉衛生検査所 (〒506-0102 高山市清見町三日町305)
- 3) 岐阜大学応用生物科学部 (〒501-1193 岐阜市柳戸1-1)
- 4) 岐阜県中央家畜保健衛生所 (〒501-1193 岐阜市柳戸1-1)
- 5) 岐阜県 開業 (A&M Production Medical Clinic : 〒506-0058 高山市山田町294-1)
- 6) 国研農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門 (〒305-0856 つくば市観音台3-1-5)

(2019年5月7日受付・2019年11月11日受理)

要 約

黄疸，血色素尿を伴う離乳期の黒毛和種子牛の死亡例が数年間にわたって散発している農場があり，病態から銅中毒が疑われた．この農場では，複数の飼料を組み合わせる給餌しており，飼料の銅濃度測定の結果，ほとんどの飼料に銅が含まれていた．子牛給餌飼料中の銅濃度は，飼育全期間を通じて日本飼養標準・肉用牛に示された要求量を超えていた．同農場で飼育されている子牛の血中銅濃度を測定したところ，群全体の血中銅濃度は月齢が進むにつれて上昇しており，持続的な銅の過給が推察された．発症例の血清，死亡例の血清及び肝臓から高濃度の銅が検出され，この群において，過剰な銅を含む飼料を多く摂取した個体や基礎疾患のあった個体が，慢性銅中毒を発症していたものと考えられた．——キーワード：子牛，銅中毒，黒毛和種．

-----日獣会誌 73, 305～309 (2020)

銅は生体に不可欠な微量ミネラルの一つであるが，中毒量に種差があり，家畜では，銅排泄能の低い羊 [1] 及び子牛 [2] での銅中毒症例がよく知られている．

近年，黒毛和種子牛での銅中毒症例に関する報告が増加してきた．この背景として，家畜への抗菌薬の慎重使用が推進され，成長促進目的での抗菌薬の飼料添加が規制されるようになったことがあげられる．牛への微量ミネラル給与が，疾病予防や繁殖成績の向上，成長促進に効果があるとの報告があり [3]，抗菌薬に頼らずに基礎的体力を培うものとして，銅，亜鉛，コバルトなどが含まれたさまざまなプレミックス飼料が販売されている．また，これらは複数を同時に用いることもある．

今回，離乳期子牛に銅中毒を疑う症例が散発した黒毛和種飼育農場において，飼料，子牛の血清及び臓器の銅含有量の測定を行ったので報告する．

材料及び方法

発生農場及び経緯：岐阜県内の黒毛和種繁殖雌牛約170頭を飼養する農場で，早期の母子分離，人工哺乳に切り替えた2014年ころより，離乳直後の4～5カ月齢子牛が黄疸や暗赤色尿を主徴として，年1～2頭程度死亡する症例が続いていた (表1)．家畜保健衛生所 (家保) への病性鑑定依頼により血液検査や剖検を行い，症例3, 5ではレプトスピラ等細菌検査も実施していたが有意菌の検出はなく，原因は不明であった．

2018年5月，同農場で4カ月齢の子牛が，突然の食欲不振，黄疸，暗赤色尿の排出を呈し，血液検査において貧血 (RBC : $385 \times 10^4 / \mu\text{l}$, Ht : 14.8%, Hb : 5.2g/dl) 及び高度の肝障害所見 (T-Bil : 13.1mg/dl, AST : 274.0 IU/l, LDH : 4,000 IU/l 以上, GGT : 測定限界

† 連絡責任者 (現所属) : 松尾加代子 (熊本県阿蘇保健所)

〒869-2612 阿蘇市一の宮町宮地2402

☎0967-24-9035 FAX 0967-24-9031

E-mail : alaeuris@violin.ocn.ne.jp

離乳期に散発した黒毛和種子牛の銅中毒

表1 離乳期に銅中毒が疑われた子牛の概要

症例	発症日	発症月齢	性別	稟告等	転帰	剖検, 検査所見	検体保存
1	2014/2/12	4	雌	風邪気味, 血尿	死亡	黄疸, 筋肉の点状出血, 膀胱内血色素尿貯溜, 心表面及び心室内に針頭大状出血	無
2	2015/5/27	4	雄	発汗, 体温低下	死亡	心臓点状出血, 胃粘膜剝離, 胆嚢腫大, 肝臓黄色化	無
3	2015/9/23	5	雌	発汗, 黄疸, 褐色尿	死亡	胆嚢腫大, 肝臓粗造・脆弱, 皮下織, 脂肪等黄変化(黄疸), レプトスピラ陰性	有(血清)
4	2016/8/15	4	雄	鼻汁, 発咳	死亡	心臓点状出血, 肝臓黄変	無
5	2017/2/2	4	雌	黄疸, 血尿, 脱水	死亡	レプトスピラ陰性	無
6	2018/5/1	4	雄	食欲廃絶, 暗赤色血尿(食欲旺盛で, 群の中で最も発育の良い個体)	生存	貧血, 白血球増加, 肝酵素上昇	有(血清)
7	2018/6/15	4	雌	食欲低下, 脱水(生時より小格, 肺炎症状を繰り返す虚弱個体)	死亡	脱水, 肝酵素上昇, 肝臓黄変, 胆嚢腫大, 腎臓点状出血	有(血清, 肝臓, 腎臓)

以上)が認められた(症例6). 急激な黄疸, 暗赤色尿の排出, T-BilやGGTの顕著な上昇などの所見から銅中毒を疑い, キレート剤EDTA-Ca, 肝臓保護剤を含む補液療法を行った. 本症例は治療に反応し, その後回復した. また, 2018年6月にも子牛の死亡例(症例7)があり, 血液検査で肝酵素の上昇, 剖検で肝臓の黄変, 腎臓の黒変が認められた.

供試検体: 2018年6月, 同農場で使用しているすべての飼料27種を採材し, 子牛の発育ステージごとの各飼料の給餌量を聞き取った. また, 同農場で飼育されている5~148日齢の子牛27頭(雄13頭, 雌14頭, 1カ月齢未満3頭, 1カ月齢5頭, 2カ月齢5頭, 3カ月齢5頭, 4カ月齢5頭, 5カ月齢4頭)から血液材料(全血(キレート剤の影響を受けないよう, 採取時にヘパリン管を用いた)及び血清)を採取するとともに, 冷凍保存されていた症例3, 6及び7の血清, 生臓器についても検査に供した.

血液学的検査及び生化学的検査: 全血については, 多項目自動血球計数装置(pocH®-80i, シスメックス株, 神戸)を用いて白血球, 赤血球数, Ht, Hb値の血液学的検査を実施した. 血清については, 一般生化学検査として, 自動分析装置(スポットケム SP-4410, アークレイ株, 京都)を用いて, TP, Alb, T-Bil, AST, ALT, LDH, GGTを測定した.

銅濃度測定: すべての血清, 臓器及び飼料中の銅濃度は, 原子吸光度計(AA-7000, 株島津製作所, 京都)を用いてフレイム法で定量した. 前処理は, 試料の種類によって以下のとおり行った. 血清については, 1N塩酸を添加して加温することでセルロプラスミン等の結合蛋白から遊離させた後トリクロル酢酸で除蛋白した. 肝臓は, 細切の後, マイクロ波処理(Multiwave GO, Anton Paar GmbH, Austria)により湿式灰化した.

飼料については, 飼料分析基準に従って試料を乾燥後, 細切してマイクロ波処理により湿式灰化した.

成 績

表2に示すように, 27検体中22検体の飼料に銅が含まれており, 子牛用飼料では乾物中濃度4,205.2ppmと非常に高い銅含量を示すものがあった. 給餌量から計算した各ステージの飼料中銅濃度は3カ月齢までは16.2~21.0ppm, 3~4カ月齢で10.7ppmとやや下がっていたが, 離乳期に至るまで日本飼養標準・肉用牛(2002)に示される要求適正量8ppmより高い濃度で維持されていた(表3). 生存子牛血清中の銅濃度は, 月齢が進むにつれ, 上昇していた(図1, $R^2=0.5009$). 多くの月齢群(1, 4, 5カ月齢)で銅濃度が $90\mu\text{g}/\text{dl}$ を超える個体がみられ, また各群を通じてGGTが正常範囲(39 IU/l以下)[4]を超える個体が多かった(生後1週間以内の3頭は初乳の影響があるため除外)(図2). 銅中毒が疑われた個体について, 症例3及び6では, 血清中銅濃度が中毒量といわれる $150\mu\text{g}/\text{dl}$ を超えており, 症例7では, 血中銅濃度は正常範囲であったものの, 肝臓に $354\mu\text{g}/\text{g}$ の銅が蓄積していたことから(表4), いずれも銅中毒と診断された. これら3例の血液検査結果では, 症例3及び6において白血球数の上昇がみられ, 唯一の生存例である症例6については, 発症時, 高値を示した白血球数やT-Bil, GGTの値が経時的に回復した. また, 銅中毒と考えられた症例6及び死亡子牛(症例3及び7)の経過血清のうち, 銅濃度が $100\mu\text{g}/\text{dl}$ を超える血清5検体で, GGT値との相関傾向がみられた(図3, $R^2=0.7176$).

考 察

銅中毒は, 感受性の高い羊や子牛に銅含量の多い飼料

表2 飼料中銅濃度

飼料番号	種類	銅濃度 (乾物中 ppm)
1	初乳粉末混合飼料	27.7
2	代用乳 A	不検出
3	代用乳 B	不検出
4	代用乳 C	17.3
5	代用乳 D	15.4
6	代用乳 E	11.9
7	人工乳 A	37.7
8	人工乳 B	14.6
9	人工乳 C	8.6
10	育成用配合飼料 A	22.4
11	育成用配合飼料 B	4.1
12	哺乳期添加剤 A	1.5
13	哺乳期添加剤 B	10.1
14	発酵飼料 (哺乳期, 育成期)	不検出
15	混合飼料 (哺乳期, 育成期)	不検出
16	育成期混合飼料 A	4,205.2
17	育成期混合飼料 B	157.8
18	植物質発酵混合飼料 (哺乳期, 育成期)	9.5
19	混合飼料 (下痢, 移動時等のみ給与)	不検出
20	子牛用乾草 A	5.1
21	子牛用乾草 B	6.5
22	子牛及び繁殖牛用乾草	9.4
<hr/>		
23	繁殖牛用配合飼料 A	5.4
24	繁殖牛用配合飼料 B	968.0
25	繁殖牛用配合飼料 C	287.0
26	繁殖牛用粗飼料	6.5
27	牛用混合飼料 (体調不良時給与)	338.8

表3 子牛給与飼料中銅濃度

飼料中銅濃度 (乾物中 ppm)	子牛発育ステージ				
	14日 ~1カ月	1~ 2カ月	2~ 3カ月	3~ 4カ月	離乳期
	16.2	16.3	21.0	19.9	10.7
					14.4

や飼料添加物を多給した場合などに発症する [1, 2]. 銅はセルロプラスミンなどと結合して肝臓に蓄積されるが, 過剰に摂取され, ストレスなどの刺激があると, 血中に放出され, ラジカル生成による肝障害, 血管内溶血, 溶血性貧血, 血色素尿及び黄疸などの銅中毒症状を引き起こす [5].

一方, 亜鉛, マンガン, 銅及びコバルトを含むペプチドミネラル混合製剤の給与が, 牛の増体やストレスによる影響を与えるという報告がある [3]. 国内では, 肉用子牛に吸収のよいペプチドミネラルを飼養標準以上給与することにより, 1日平均増体量の増加や下痢や呼吸器症状の低減などが期待できるとして, 畜産系商業誌などでは3~8カ月齢の育成牛への給与飼料中銅濃度14ppmを推奨している. これらの結果を受け, 肉用子牛価格の高騰する近年, 特に吸収がよいとされるペプチ

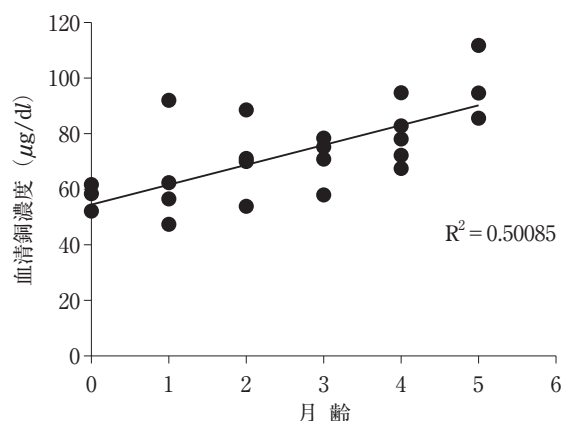


図1 子牛月齢と血清中銅濃度

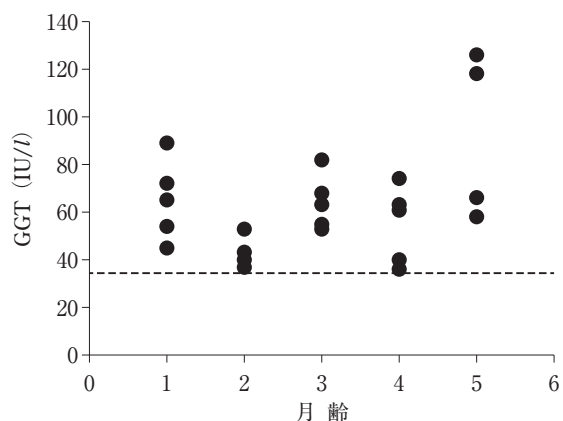


図2 子牛月齢とGGT

1カ月未満の子牛は初乳の影響があるため除外. 破線は正常上限値.

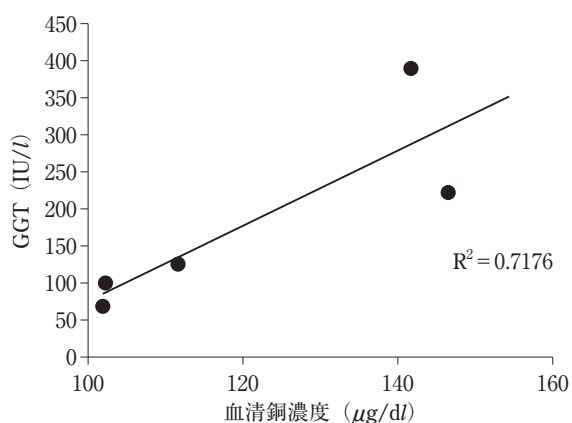


図3 銅中毒発症子牛の血清中銅濃度とGGT
銅濃度100µg/dl以上の5検体のみ.

ドミネラル混合製剤があらかじめ添加された, さまざまな飼料が販売されるようになってきている.

子牛における銅の急性毒性 (LD₅₀) は40~100mg/kgで, 慢性銅中毒は3.5mg/kg/日の摂取で1カ月以内に発症するとされている [5]. 日本飼養標準・肉用牛 (2002) によれば, 飼料中銅濃度の要求量は8ppm (4

離乳期に散発した黒毛和種子牛の銅中毒

表 4 銅中毒症例における血液、臓器検査結果

	発症後経過日数	銅濃度		GGT (IU/l)	T-Bil (mg/dl)	WBC (/ μ l)	RBC ($\times 10^4$ / μ l)	HT (%)	Hb (g/dl)	備考
		血清 (μ g/dl)	臓器 (μ g/g)							
症例 3	2日	403.4		340	15.0	35,300	1,349	49.9	16.8	10 病日死亡
	5日	115.4		over*	22.0	19,900	751	29.4	9.9	
症例 6	0日	154.3		over*	13.1	15,700	385	14.8	5.2	
	7日	141.7		390	4.9	8,000	341	20.1	7.1	
	14日	146.5		222	0.4	7,300	427	23.4	8.4	
	44日	101.9		69	0.3	8,300	967	40.6	13.0	
症例 7	0日	99.0		NT	0.4	2,200	1,141	36.8	13.3	7 病日死亡
	7日	102.0		100	2.6	7,000	1,242	41.2	14.4	
	7日		肝臓	353.6						
	7日		腎臓	2.2						

*測定範囲 10~1,500 IU/l の上限を超過 NT: 検査せず

~10ppm), 摂取許容限界は 100ppm とされ, 病性鑑定マニュアル第 4 版 (2016) では, 25ppm 以上で銅中毒が疑われるとされている。

今回の農場では, 基礎飼料に加えて発育ステージによって複数のプレミックス飼料を組み合わせて給与していたが, それぞれの子牛用飼料中の銅濃度は育成期飼料で高値を示すものがあった。また, 27 種類中 22 種類に銅が含まれており, 特に高い値を示した飼料には, ペプチド銅が使われていた。成牛用飼料でも銅濃度の高いものがあったが, 当該農場では子牛が完全に分離されており, 銅濃度が高い成牛用飼料の盗食等による摂取の可能性はなかった。

本農場における子牛の給餌飼料中の銅濃度は, 3 カ月齢までは 16.2~21.0ppm と, 飼養標準要求適正量 8ppm よりかなり高い濃度で維持され, 3~4 カ月齢で 10.7ppm とやや下がるものの, 血中銅濃度は発育に伴って上昇傾向にあり, 離乳までの過程で肝臓に銅が蓄積されたものと考えられた。飼料の使用方法には, 子牛 1 頭当たりの給与量が示されているが, 黒毛和種とホルスタイン種などの乳牛では体格も体重も異なり, 雌雄でも差異が生じる。さらに, 黒毛和種では血統によっても体格, 体重の差が激しい。

この農場では, 症例 6 のような食欲旺盛な発育のよい子牛での発症とは逆に, 虚弱で風邪や下痢を繰り返す子牛 (症例 7) での発症があった。前者は旺盛な食欲による飼料中に含まれる銅の過剰摂取, 後者は虚弱による低体重からの体重当たり銅摂取量過剰と銅排泄能の低下があったのではないかと推察された。群の中で中毒限界量まで肝臓に銅を蓄積した子牛が, 離乳と牛房の移動というストレスに曝された結果, 発症した可能性が考えられた。血清中銅濃度の測定は, 臨床現場で簡便に行うことは難しい。今回, 5 検体での検証ではあるが, 銅濃度が 100 μ g/dl を超える血清で, GGT との相関が示唆された

ことから, 銅中毒を疑う症例の診断の一つの指標として GGT の測定が有効であると考えられた。

海外では以前より, 飼料や銅含有製剤に由来する牛の銅の過剰摂取や中毒が問題となっており [6-11], 英国の Advisory Committee on Animal Feedingstuffs (ACAF) では, 2011 年に牛への銅給与のためのガイダンスノートを開示している (<https://acaf.food.gov.uk/sites/default/files/multimedia/pdfs/committee/guidancesuppcopperbovines.pdf>)。このガイダンスノートには, 各々の飼料中に含まれる銅は個別には過剰でなくとも, 複数用いることで中毒を起こす可能性があること, 子牛では感受性が高いことが示されている。また, 日本飼養標準・肉用牛 (2002) においても, 子牛は銅への感受性は高いとされている。

微量ミネラルは, 適正に与えれば子牛の発育を促進し健康状態に良い影響を与えるが, 過剰に与えると中毒につながることを理解しておく必要がある。飼料を製造・販売する業者, 指導する獣医師, 使用する農場それぞれが, 十分な知識と責任を持って使用すべきである。成分表示に銅, 特に吸収性のよい形態の銅が入っている飼料については, 過剰給与にならないよう, 特に注意が必要である。

最後に, 調査にご協力いただいた農場, 飼料製造・販売関係者各位, 英文にご助言をいただいた金子志乃生氏に深謝する。

引用文献

- [1] 松本裕一, 木野内久美, 壁谷昌彦, 原 恵, 大西英高, 森澤道明, 澤田 浩, 宮本 亨: 周産期に多発したサフォーク種繁殖羊の慢性銅中毒, 日獣会誌, 67, 587-592 (2014)
- [2] Todd JR: Chronic copper toxicity of ruminants, P Nutr Soc, 28, 189-198 (1969)
- [3] Kegley EB, Pass MR, Moore JC, Larson CK: Supplemental trace minerals (zinc, copper, manganese, and

- cobalt) as Availa-4 or inorganic sources for shipping-stressed beef cattle, *Professional Anim Sci*, 28, 313-318 (2012)
- [4] 佐藤 繁：臨床検査項目の基準範囲，*獣医内科学日本獣医内科アカデミー編*，第2版，387，文永堂出版，東京（2014）
- [5] 浜名克己：銅中毒，新版主要症状を基礎にした牛の臨床，前出吉光，小岩政照 監修，387-388，*デーリイマン*，北海道（2002）
- [6] Bidewell CA, Drew JR, Payne JH, Sayers AR, Higgins RJ, Livesey CT : Case study of copper poisoning in a British dairy herd, *Vet Rec*, 170, 464 (2012)
- [7] Bradley, CH : Copper poisoning in a dairy herd fed a mineral supplement, *Can Vet J*, 34, 287-292 (1993)
- [8] Hunter AG, Suttle N, Martineau HM, Spence MA, Thomson JR, Macrae AI, Brown S : Mortality, hepatopathy and liver copper concentrations in artificially reared Jersey calves before and after reductions in copper supplementation, *Vet Rec*, 172, 46 (2013)
- [9] Johnston H, Beasley L, MacPherson N : Copper toxicity in a New Zealand dairy herd, *Irish Vet J*, 67, 20 (2014)
- [10] Perrin DJ, Schiefer HB, Blakley BR : Chronic copper toxicity in a dairy herd, *Can Vet J*, 31, 629-632 (1990)
- [11] Sullivan JM, Janovitz EB, Robinson FR : Copper toxicosis in veal calves, *J Vet Diagn Invest*, 3, 161-164 (1991)

Sporadic Copper Poisoning of Japanese Black Beef Calves During the Weaning Period

Kayoko MATSUO^{1), 2), 3) †}, Noriko MIYAKI^{1), 2)}, Eiki AOKI¹⁾, Toshio KATAOKA⁴⁾, Masao MAEDA⁵⁾, Hiroshi SAWADA⁶⁾ and Noriko YAMANAKA⁶⁾

- 1) *Hida Regional Livestock Hygiene Service Center, 7-468 Kamiokamoto-machi, Takayama, 506-8688, Japan*
- 2) *Hida Regional Meat Inspection Office, 305 Mikkamachi, Kiyomi-cho, Takayama, 506-0102, Japan*
- 3) *Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu, 501-1193, Japan*
- 4) *Chuo Livestock Hygiene Service Center, 1-1 Yanagido, Gifu, 501-1193, Japan*
- 5) *A&M Production Medical Clinic, 294-1 Yamada-machi, Takayama, 506-0058, Japan*
- 6) *National Institute of Animal Health, National Agriculture and Food Research Organization, 3-1-5 Kannondai, Tsukuba, 305-0856, Japan*

SUMMARY

Japanese Black calves on a farm died sporadically with jaundice and hemoglobinuria over a period of several years. Their symptoms suggested copper poisoning. The calves were fed multiple combined feeds. Most feeds contained copper, and the estimated copper levels in the combined feeds exceeded the required levels of the Japanese Feeding Standard for Beef Cattle. The calves might have been fed excessive copper continuously because the serum copper levels of the calves on the farm increased with age. We detected a high concentration of copper in the sera of the affected calves and in the liver of a dead calf. Under this high copper concentration, the calves ingested a large amount of feed and the calves that were in poor condition might have had severe poisoning. — Key words : calf, copper poisoning, Japanese Black cattle.

† *Correspondence to (Present address) : Kayoko MATSUO (Kumamoto Prefectural Aso Public Health Center)*

2402 Miyaji Ichinomiya-machi, Aso City, 869-2612, Japan

TEL 0967-24-9035 FAX 0967-24-9031 E-mail : alaeuris@violin.ocn.ne.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 73, 305 ~ 309 (2020)