

ブロイラー種鶏ヒナに発生したナイカルバジン中毒

誌名	鶏病研究会報
ISSN	0285709X
著者	柴谷, 増博 鈴木, 忠 井本, 浩嗣
巻/号	24巻3号
掲載ページ	p. 128-132
発行年月	1988年9月

ブロイラー種鶏ヒナに発生したナイカルバジン中毒

Intoxication Due to High Dosage of Nicarbazin
in a Broiler Breeder Chicken Flock

柴谷増博・鈴木 忠¹⁾・井本浩嗣²⁾

兵庫県姫路家畜保健衛生所神戸分室, 〒673-03 兵庫県神戸市西区神出町小東町 30

¹⁾兵庫県洲本家畜保健衛生所, 〒656 兵庫県洲本市炬口 1-2-1

²⁾兵庫県和田山家畜保健衛生所, 〒669-52 兵庫県朝来郡和田山町高田 666

Masuhiko SHIBATANI, Tadashi SUZUKI¹⁾ and Hirotougu IMOTO²⁾

Kobe Branch Office of Hyogo Prefecture Himeji Livestock Hygiene
Service Center, 30 Kosoku, Kande, Nishi-ku, Kobe 673-03

¹⁾Hyogo Prefecture Sumoto Livestock Hygiene Service Center,
1-2-1 Takenokuchi, Sumoto 656

²⁾Hyogo Prefecture Wadayama Livestock Hygiene Service Center,
666 Takada, Wadayama, Asako 669-52

要 約

ブロイラー種鶏場の雌 6,336 羽からなる 1 群に、ナイカルバジン 1,250 ppm 添加した飼料を 53 日齢から 2 日間給与したところ、71 羽 (1.12%) が死亡した。発病鶏の病理学的検査では、肝の脂肪変性、腎尿細管上皮の顆粒変性、卵胞の変性、大脳の水腫性変化などが所見された。また、病鶏の肝と血清中のナイカルバジン濃度を測定したところ、肝は血清におけるよりも高い値、すなわち、測定した 3 羽の平均値が 90.6 ± 21.0 ppm を示した。

緒 言

ナイカルバジン (NCZ) は、抗コクシジウム剤として若雛用の飼料に、一般的には 125 ppm 添加されて使用されている。LUCAS⁴⁾ は、その飼料中への添加濃度が 125 ppm であれば、発育や性成熟に悪影響はないと述べている。NCZ の毒性については、大量投与した実験例が数編報告されているが^{1,5,6)}、野外での大量投与による事故例の発生報告は見られない。我々は、NCZ を通常の 10 倍量飼料に添加し、ヒナに給与した事例に遭遇したので、その臨床、病理について報告する。

材 料 と 方 法

検査材料：55 日齢のブロイラー種鶏の発病鶏 6 羽

1988 年 6 月 8 日受付

鶏病研報, 24 巻 3 号, 128-132 (1988)

(Nos. 1-6) と死亡鶏 4 羽 (Nos. 7-10) を検査に供した。これらの例は 53 と 54 日齢時に NCZ 1,250 ppm 添加飼料を給与された。本鶏群は制限給餌期間中で、毎朝 8 時に給餌され、昼頃には飼料は食べ終えていた。しかし、54 日齢時に問題の飼料が給与され、食べ終えてから、翌朝の検査開始までの経過時間は不明であった。

病理学的検査：症例 Nos. 1-6 は、臨床症状を観察の後放血殺した。そして、解剖室へ輸送途中に死亡した 1 発病例 (No. 7) と共に病理解剖した。病理組織学的検査は、採材した各臓器を 10% 緩衝ホルマリン液で固定、パラフィン包埋の後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を施して行った。脂肪染色はズダンⅢ染色法により行った。

血液生化学的検査：Nos. 1-6 は翼の静脈から採血し、ヘマトクリット値は毛細管法、ヘモグロビン濃度はシアンメトヘモグロビン法で測定した。肝と血清中の NCZ

濃度の測定は、次の比色法³⁾で行った：試料から酢酸エチルで抽出し、アルミナカラムを用いてクリーンアップし、10%メチルアルコール含有クロロホルム溶液で溶出し、アルカリ性アセトン溶液を加えて呈色させ、分光測光法で測定した。肝は、発病鶏3羽 (Nos. 4-6) と死亡鶏4羽 (Nos. 7-10) について分析し、血清は Nos. 1-3 と 4-6 をそれぞれ混合して測定した。

微生物学的検査：菌分離は、Nos. 1-6 の肝を10%鶏血液加トリプトソーヤ寒天培地に塗抹し好氣的に培養して行った。ウイルス分離は、Nos. 1-3 の肝乳剤を鶏腎細胞 (CK) に接種して行った。血清反応は、伝染性ファブリキウス嚢病 (IBD) ウイルスの寒天ゲル内沈降抗体を Nos. 1-6 と、同一群で生残していた65日齢の10羽について検査した。

成 績

1. 発生状況

このブロイラー種鶏場では、雌6,336羽を無窓鶏舎で自家配合飼料 (表1) を給与し、平飼い飼育していた。本鶏群に対し、53と54日齢の2日間 NCZ 1,250 ppm

表 1. 給与飼料成分の構成比

トウモロコシ	58.19%
フスマ	15.0
米ヌカ (生米ヌカ)	11.0
魚粉 (CP 60%)	5.33
大豆粕	4.0
アルファルファミール (デハイ)	3.0
カキ殻	1.33
炭酸カルシウム	0.75
第三リン酸カルシウム (Ca ₃ (PO ₄) ₂)	0.67
混合ビタミン製剤	0.40
食塩	0.33

添加飼料を1日1羽当たり約45g給与した。投与開始翌日から多くのヒナが沈うつ、うづくまり、ふらつき、貧血などの症状を示し、首頸部を後方へ伸長したり、あるいは旋回する神経症状を呈する例 (No. 7) もあった。死亡鶏は、54日齢時の朝に3羽、翌朝68羽見出しされ、合計71羽 (1.12%) となった。したがって、55日齢以降は飼料への NCZ 添加を止め、抗生物質と混合ビタミン剤を配合した家禽用保健栄養剤を添加した飼料を3日間給与した。

2. 病理学的検査成績

(1) 病理解剖学的所見

肝は黄色 (Nos. 1, 4), あるいは暗赤色または胆汁色を帯び (Nos. 2, 3, 5-7), 軽度に腫大し脆弱であった。全例において、胸腺とファブリキウス嚢 (BF) は萎縮していた。大腿骨骨髓は黄色味を帯びていた (Nos. 1, 3, 5, 7)。大脳は硬度軟 (No. 6) で、小脳割面に出血巣を認める例 (No. 7) もあった。

(2) 病理組織所見

各例の主所見を表2に示す。

肝：肝細胞の脂肪変性が軽度 (写真1, Nos. 2, 5, 7) ないし重度 (写真2, Nos. 1, 4) に認められた。なお、脂肪変性はズダンⅢ染色でも確認された。また、肝細胞に壊死が散見された (No. 5)。細網内皮系 (RES) 細胞は活性化し、類洞内皮にはヘモジデリンが沈着していた。

腎：多くの例の尿細管上皮に顆粒変性が認められた (写真3, Nos. 1-6)。

脾：赤脾髄にヘモジデリン沈着の顕著な例 (No. 5) があった。

胸腺：皮質のリンパ球が減少し、小葉は萎縮していた。髄質の細網細胞は、腫大・増数していた。

BF：リンパ濾胞は萎縮し、リンパ球が減少・消失していたのに対し、ここの上皮性細網細胞は増殖していた。

表 2. 主な病理組織所見

各臓器の病変	症例 (Nos.)							
	1	2	3	4	5	6	7	
肝	脂肪変性	++ ¹⁾	+	-	++	+	-	+
腎	尿細管上皮の顆粒変性	+	+	+	+	+	+	-
胸腺	リンパ球減少	++	+	+	++	++	+	+
ファブリキウス嚢	リンパ球減少	++	++	++	++	++	++	++
卵巣	卵胞の変性	+	+	+	+	+	+	+
大腿骨骨髓	低形成	+	+	+	-	+	-	+
脳	水腫性変性	-	-	-	+	++	++	+

¹⁾ 病変程度 - ; 無変化 + ; 軽度 ++ ; 重度

濾胞間結合組織は増殖し、小円形細胞の浸潤を伴っていた。

卵巣：卵胞液が濃縮し、卵胞上皮が腫大して配列が乱

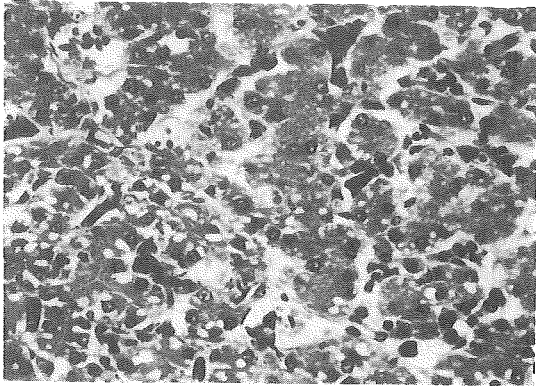


写真 1. 肝細胞の軽度の脂肪変性 (No. 7)。HE 染色, ×456

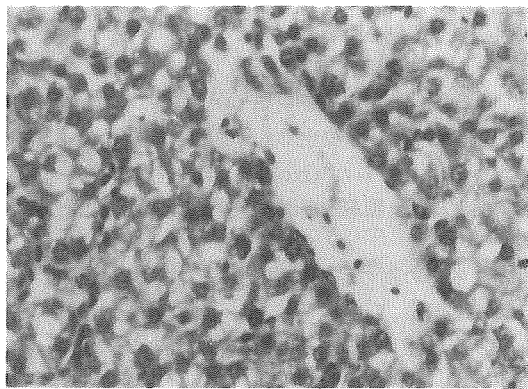


写真 2. 肝細胞の重度の脂肪変性 (No. 1)。HE 染色, ×456

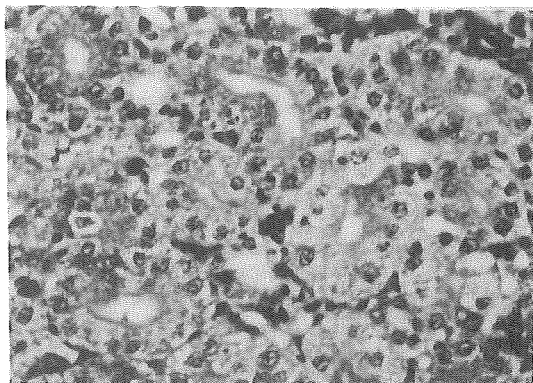


写真 3. 尿細管上皮の顆粒変性 (No. 5)。HE 染色, ×456

れる卵胞が散見された (写真 4, Nos. 1, 3-7)。

大腿骨髄：赤血球系及び顆粒球系細胞が減少し、脂肪細胞が増数していた (Nos. 1-3, 5, 7)。

脳：大脳では、神経細胞周囲や血管周囲腔は著しく拡大し、さらに基質にも空胞形成が見られ海綿状を呈していた。この部位における神経細胞は核、胞体とも萎縮して好酸性化していた。また、これらの部位に分布する小血管の内皮細胞はいずれも著しく腫大し、まれに小円形細胞の囲管性浸潤を伴うものもあった。このような変化を示す領域は境界不明瞭に、び慢性あるいは巣状性に認められた (Nos. 4-7)。視葉においても、基質の海綿状化や神経細胞の萎縮が認められた (Nos. 4, 5)。小脳髄質から皮質表層に及んで出血巣を示す例 (No. 7) もあった。

3. 血液生化学的検査成績

血液検査では、Nos. 1, 3 と 5 (特に No. 5 に顕著) が赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度のいずれも低い値を示した (表 3)。

肝と血清中の NCZ 濃度は、表 4 に示す。発病鶏 3 羽 (Nos. 4-6) の肝 NCZ 濃度平均値は 90.6 ± 21.0 ppm, 死亡鶏 3 羽 (Nos. 8-10) は 25.9 ± 15.0 ppm であっ

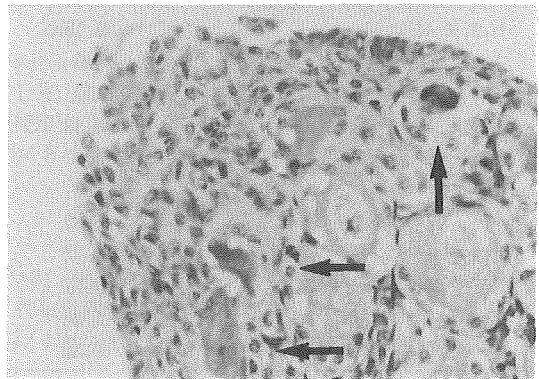


写真 4. 卵胞の変性 (矢印) (No. 6)。HE 染色, ×456

表 3. 血液学的検査成績

検査項目	症 例 (Nos.)					
	1	2	3	4	5	6
赤 血 球 数 ($10^4/\text{mm}^3$)	210	290	227	280	184	275
ヘマトクリット値 (%)	24	31	27	31	19	30
ヘモグロビン濃度 (g/dl)	5.5	8.1	6.5	7.1	4.7	7.4

表 4. 肝及び血清中のナイカルバジン濃度 (ppm)

被検材料	症 例 (Nos.)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
肝	・ ¹⁾	・	・	68.9	110.9	92.0	81.0	41.0	25.6	11.1
血 清	12.6			10.9			・	・	・	・

¹⁾ : 検査せず。

た。血清は、Nos. 1-3 を一括して測定した濃度が 12.6 ppm, Nos. 4-6 が 10.9 ppm で、肝に比べて低い濃度であった。65 日齢時の 10 羽の血清についても一括して測定したが、用いた NCZ 検出法による検出濃度 (0.08 ppm) 以下であった。

4. 微生物学的検査成績

Nos. 1-6 の肝から細菌分離を試みたが、細菌は分離されなかった。Nos. 1-3 の肝を乳剤にして CK 細胞に接種したが、ウイルスは分離されなかった。血清を用いた IBD ウイルスの寒天ゲル内沈降抗体は、Nos. 1-6 と 65 日齢の 10 羽全例が陽性であった。

考 察

CUCKLER ら¹⁾ は、2 週齢のヒナに次のような濃度で NCZ の 1 回経口投与を行った結果を報告している：400 と 800 ppm の区は全例生残したが、1,600 ppm の区では 90% のヒナが生残し、3,200 ppm の区では 20% のヒナが生残した。この成績から、彼らは、LD 50 は 2,400 ppm に近いと推察している。

NEWBERNE と Buck⁶⁾ は、NCZ の毒性に関して次の実験成績を報告している：飼料に添加する NCZ 濃度を変え (A 区, 0 ppm; B 区, 125 ppm; C 区, 250 ppm; D 区, 500 ppm; E 区, 1,000 ppm), 6 週または 11 週間投与した。その組織検査成績では、C-E 区のヒナに、肝細胞の腫大、索状配列の錯乱、細胞質の空胞形成、さらに障害が増すと、空胞化が顕著になり、細胞質はほぼ膜様物のみ認めて網状構造を呈した。また、C-E 区のヒナの腎は、尿管上皮の混濁腫脹、核の萎縮と細胞崩壊が所見された。今回の事例の肝ならびに腎における組織所見は、彼ら⁶⁾ の報告とほぼ一致していた。

NCZ 高濃度給与が生殖器に影響を及ぼすことは MUSHETT ら⁵⁾ も指摘している。すなわち、彼らは、精巢は萎縮し、精子の活力や精子形成が停止していたと述べている。雌については、SHERWOOD ら⁷⁾ が、NCZ を 125 ppm 飼料に添加することにより、産卵低下が生じ、ふ化率も低下すると述べている。以上より、NCZ は生殖器に鋭敏に影響を及ぼすことが示唆される。

NEWBERNE と Buck⁶⁾ は、NCZ を高濃度で給与すると、BF は成鶏で認められるように変化すると述べている。今回の症例ではリンパ球が減少、RES 細胞の腫大・増殖、そして間質では、結合織の増殖と細胞浸潤が観察された。この所見は、IBD ウイルス感染によって生じたものと思われる。

我々の症例は神経症状を呈し、7 羽中 4 羽の脳に水腫性変化を認めた。NCZ 高濃度添加した飼料を給与したヒナの脳に、変化を認めたという報告は見られない。今回の NCZ 多給と脳に見られた病変との関係については、正確には不明であり、今後の検討課題である。

MUSHETT ら⁵⁾ は、NCZ 投与試験において、800 と 1,600 ppm の濃度で給与し、給与開始後 6 週目のヒナに、わずかに赤血球数の減少を認めている。しかし、ヘモグロビン濃度とヘマトクリット値は、対照群と比較しても減少傾向を認めていない。さらに、組織学的にも、骨髄には NCZ によると思われる変化は認めていない。同様の投与試験を実施した CUCKLER ら¹⁾ や NEWBERNE と Buck⁶⁾ の報告においても、血液のヘモグロビン濃度や骨髄の病理組織所見に、貧血を示唆する変化は見当たらない。今回の症例では、骨髄は低形成を呈し、血液検査で Nos. 1, 3, 5 は貧血傾向を示していた。これについては、感受性ヒナに、骨髄の低形成とリンパ系組織の萎縮を伴った貧血を起こす Chicken anemia agent^{8,9)}、あるいは他の因子を考えるべきであるかも知れない。

終わりに、本稿のご指導を賜った北海道大学獣医学部比較病理学講座板倉智敏教授、並びに、疫学調査にご協力いただいた兵庫県農林水産部畜産課金子史郎博士に深甚なる深謝を表します。

文 献

- 1) CUCKLER, A.C., MALANGA, C.M. & OTT, W.H.: The Antiparasitic activity of nicarbazin. *Poul. Sci.*, 35, 98-109 (1956)
- 2) 御領政信：鶏貧血因子に起因した貧血症の自然例及び実験例の病理・超微形態学的変化について。鶏病研報, 23

- (増刊号), 13-26 (1987)
- 3) 厚生省環境衛生局乳肉衛生課: 畜産物中の残留物質検査法, 第2集の2, 23-30 (1978)
 - 4) LUCAS, J.M.S.: The effect of nicarbazin on growth rate, sexual maturity, egg production, fertility and hatchability. *J. Comp. Pathol.*, **68**, 300-307 (1958)
 - 5) MUSHETT, C.W. *et al.*: A hematologic pathologic study in chickens fed graded levels of nicarbazin. *Poul. Sci.*, **37**, 580-586 (1958)
 - 6) NEWBERNE, P.M. & BUCK, W.B.: Studies on drug toxicity in chicks. 3. The influence of various levels of nicarbazin on growth and development of chicks. *Poul. Sci.*, **36**, 304-312 (1957)
 - 7) SHERWOOD, D.H., MILBY, T.T. & HIGGINS, W.A.: The effect of nicarbazin on reproduction in White Rock breeder hens. *Poul. Sci.*, **35**, 1014-1019 (1956)
 - 8) YUASA, N., TANIGUCHI, T. & YOSHIDA, I.: Isolation and some characteristics of an agent inducing anemia in chicks. *Avian Dis.*, **23**, 366-385 (1979)
 - 9) YUASA, N. *et al.*: Effect of infectious bursal disease virus infection on incidence of anemia by chicken anemia agent. *Avian Dis.*, **24**, 202-209 (1980)
-