

ネコにおけるエチレングリコール中毒の集団発生

誌名	日本獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association
ISSN	04466454
著者名	佐藤,れえ子 岡田,幸助 佐々木,重荘 内藤,善久 村上,大蔵
発行元	日本獣医師会
巻/号	39巻12号
巻号補足	
掲載ページ	p. 769-773
発行年月	1986年12月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



ネコにおけるエチレングリコール中毒の集団発生

佐藤れえ子* 岡田幸助* 佐々木重荘* 内藤善久* 村上大蔵*

(昭和 61 年 9 月 19 日受理)

Ethylene Glycole Poisoning in Cats

REEKO SATO et al. (Faculty of Agriculture, Iwate University, Morioka, Iwate 020)

SUMMARY

Three of six cats kept in a house near an auto-repair shop died suddenly at December 16, 1983. Two of the other cats collapsed and died on the next day (No. 1 and 2). The other one showed no clinical signs (No. 3). No. 1, 2, and 3 showed azotemia. No. 1 got hypocalcemia. A marked deposition of crystals of calcium oxalate and a severe vacuolar degeneration of tubular epithelium were observed in the renal tubules of No. 1. Therefore, it was suspected that these cats might have been poisoned with ethylene glycole by ingestion of an antifreeze solution.

要 約

1983 年 12 月、自動車修理工場の隣りで飼育されていた 6 匹のネコのうち 3 匹が突然死亡し、残りの 3 匹のうち 2 匹がショック状態を呈し、他の 1 匹のみが無症状で経過した事例に遭遇した。ショック状態にあった 2 例はまもなく死亡したが、無症状であった 1 例を含めて 3 例とも高窒素血症を呈しており、そのうちの 1 例は低 Ca 血症を示していた。これらのことから不凍液誤飲によるエチレングリコール中毒をうたがいが、死亡した 1 例を解剖して病理学的検索を行ったところ、腎臓の尿細管内に高度のシュウ酸カルシウムの結晶沈着と著しい尿細管上皮細胞の空胞変性が観察され、エチレングリコールネフローシスと診断された。

エチレングリコール ($\text{HO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{OH}$; 以下 EG) は 2 価のアルコールで、自動車の不凍液として広く使用されているが、古くからヒトやイヌ、ネコ、ニワトリなどで誤飲による中毒事故が報告されている^{6-8,11,16,17}。ヒトではアルコール飲料の代用品として、またイヌやネコではほろ苦い甘味につられて誤飲し、中枢神経症状や多尿、下痢、嘔吐などの著しい急性中毒症状を呈するとともに急性腎不全を発症する。また EG は、入手が簡単なことから多くの実験動物で中毒実験が行われており^{1,7,9,14,18}、急性腎不全の病態モデルとして使用されている。

EG 中毒の自然発症例については、諸外国において各種動物の報告がみられるが、わが国では冬期に少なからず自然発症があると推察されるものの、その正式な報告例は見当たらない。1983 年 12 月 17 日、日本ネコ 6 匹を同居飼育している畜主より、3 匹が突然死亡し、残りの 3 匹のうち 1 匹は無症状であったが 2 匹がショック症状を呈しているとの訴えで、本学家畜病院に来院した。

3 匹のネコはいずれも高窒素血症を呈しており、そのうちの 1 匹は低 Ca 血症を示したことから、その発症状況ならびに血液所見より EG 中毒が疑われた。ショック症状を呈していた 2 匹はまもなく死亡し、このうちの 1 匹

を解剖し、病理学的検索を行ったところ、既報^{3,8-11,16,18}の EG 中毒性ネフローシスの所見と一致したため、ネコにおける EG 中毒の自然発症例であると診断したので報告する。

1. 症例ならびに発症状況

症例 1: 日本ネコ、雄、5 才、盛岡市にて飼育。1983 年 12 月 16 日、外から帰宅後、突然痙攣発作を起こし、そのまま起立不能となり、体温低下と硬直をきたした。他の同居ネコ 5 匹のうち 3 匹は同日中に死亡した。本症例は 12 月 17 日来院直後に死亡した。

症例 2: 日本ネコ、雌、11 才。症例 1 と同様に 1983 年 12 月 16 日、外から帰宅後突然嘔吐、痙攣発作を起こし起立不能となった。17 日に来院してから、強心剤、副腎皮質ステロイド剤、乳酸リンゲル液などの点滴静注、抗生物質投与などの治療を施したが、同日夜に死亡した。本症例は過去に既往歴はない。

症例 3: 日本ネコ、雌、8 カ月齢。症例 1・2 と同様に 16 日外出して帰宅したが、臨床症状は呈していなかった。本症例は、その後約 1 年間臨床症状を示さないまま生存し、1985 年 1 月に 3 日間行方不明となり、帰宅後突然嘔吐と痙攣を繰り返えし死亡したという。

* 岩手大学農学部 (盛岡市上田 3-18-8)

ネコにおけるエチレングリコール中毒の集団発生

表1 症例の発症状況ならびに臨床所見

症 例	種 類	性 別	年 齢	発 症 状 況	来 院 時 の 現 症	予 後
症 例 1	日本ネコ	オス	5才	1983年12月16日, 外から帰宅後急に起立不能, ケイレンを起こし, 皮温低下	虚脱状態, 心音微弱, 意識消失, 直腸温・皮温低下	来院直後に死亡
症 例 2	日本ネコ	メス	11才	同日より急にケイレン発作を起こし, 嘔吐を繰り返えし17日には起立不能となる	虚脱状態, 心悸亢進, 心音微弱, チューンストーク呼吸	17日夜に死亡
症 例 3	日本ネコ	メス	8カ月	臨床的に変化は認められなかった	T 38.8℃, P 160, その他著変を認めず	その後, 約1年間症状を示さないまま生存. 1985年1月に死亡

以上の3例の間に血縁関係はなく, 飼育されていた家の隣りに自動車修理工場があり, 6匹のネコたちは毎日集団でそこで遊んでいたということであった。

2. 検 索 方 法

血液検査は, 表2に示した方法により行った。

病理学的検索は症例1について行い, 剖検ののち, 腎臓と他の主要臓器を取り出し10%ホルマリン液固定後, 常法のとおりにパラフィン包埋し, 5μの薄片を作製し, ヘマトキシリンエオジン(HE)染色を施して組織学的検索に供した。また, 組織中に出現した結晶については, Pizzolato 法¹⁵⁾によるシュウ酸カルシウム(CaC₂O₄)染色を行った。

3. 成 績

1) 臨 床 所 見

症例1および2では, 来院時すでに虚脱状態を呈しており(表1), 症例1では意識消失, 皮温低下著しく来院後まもなく死亡した。症例2では, チューンストーク呼吸を呈し, 乳酸リンゲル液, 強心剤などによる点滴治療中に嘔吐が観察された。症例3では臨床症状は認められず, 元気・食欲は通常と変わらなかった。この症例は, 12月25日まで入院させ経過を観察したが, 軽度の下痢が一過性に観察されたほかは, とくに異常は認められなかった。

2) 血 液 所 見

3例とも高度の高窒素血症を呈しており(表2), 症例1ではCa値が5.1mg/dlと著しい低値を示した。また, 症例1および2ではWBCの著しい増加が観察され, 白血球百分比においては好中球の増加が著明であったが, 血液の濃縮像は認められなかった。その他, コレステロール値の低下とGPT値の軽度の上昇が認められた。また, 症例2では血糖値が29mg/dlと低値を示していた。経過を観察した症例3では, 臨床症状がないにもかかわらず高窒素血症が持続し, BUNは入院中終始100mg

表2 症例の来院時の血液所見

検査項目	症例1	症例2	症例3	測定方法
RBC (×10 ⁴ /mm ³)	584	690	754	自動血球計算器
Ht (%)	30	31	35	高速遠心法
TP (g/dl)	7.0	6.0	7.6	屈折法
WBC (/mm ³)	59,000	49,800	14,400	自動血球計算器
ヘモグロブリン (%)	Eos.	4.5	0	4.0
	St.	1.0	5.0	0
	Seg.	93.0	83.5	77.0
	Lymp.	0.5	6.5	18.0
	Mon.	1.0	5.0	1.0
BUN(mg/dl)	114.3	114.3	163.2	Urease-Berthot法
クレアチニン(mg/dl)	ND	ND	4.5	Folin 変法
血糖(mg/dl)	110.0	29.0	115.0	Glucose-oxidase 法
コレステロール(mg/dl)	48.0	32.0	102.0	Zurkowski 変法
総ビリルビン(mg/dl)	ND	ND	0.1	Jendrassik 変法
ALP(U/L)	63.0	ND	ND	初速度法
GPT(KU)	59.0	53.0	22.0	紫外部測定初速度法
GOT(KU)	54.0	ND	28.0	同上
Ca(mg/dl)	5.1	ND	ND	原子吸光法

注) ND: not done

/dlを上回り, クレアチニン値も高値を示した。しかし, Ca値はほぼ正常範囲にあった。また, WBCは増加し, 白血球百分比においても炎症像が観察された。その他, GPT値が一過性に上昇し, GOT値も高値を呈した(表3)。

3) 病 理 所 見

(1) 剖検所見: 17日に死亡した症例1を解剖したところ, 全身的な循環不全像が観察された。

すなわち, 心臓は両心室ともに拡張し, とくに右心室

表3 症例3における血液所見の変化

検査項目	1983年12月21日	22日	24日	26日	
RBC($\times 10^4/\text{mm}^3$)	679	915	823	750	
Ht(%)	33	40	34	36	
TP(g/dl)	8.1	9.4	8.8	8.2	
WBC($/\text{mm}^3$)	23,600	46,000	24,800	22,000	
ヘモグロビン (%)	Eos.	8.0	0	0	0
	St.	3.0	4.0	1.0	3.0
	Seg.	77.0	87.5	94.0	89.0
	Lymp.	11.0	6.5	5.0	8.0
	Mon.	1.0	2.0	0	0
BUN(mg/dl)	104.0	125.0	170.0	134.6	
クレアチニン(mg/dl)	5.6	ND	5.5	3.2	
血糖(mg/dl)	132.0	113.0	129.0	247.0	
コレステロール (mg/dl)	125.0	137.0	142.0	129.0	
総ビリルビン(mg/dl)	0.3	0.2	0.1	0.1	
ALP(U/L)	68.0	39.0	139.0	26.0	
GPT(KU)	25.0	322.0	152.0	89.0	
GOT(KU)	ND	285.0	116.0	ND	
Ca(mg/dl)	9.5	9.0	10.7	11.1	

注) ND: not done

の拡張は著しく、左右房室弁は軽度水腫性となり、心筋は混濁していた。全身の実質臓器ならびに間質組織は水腫性となり、胸水ならびに腹水の中等度の増量が認められた。肺および肝臓では、うっ血ならびに水腫が著明であり、その他に脳軟膜や大網においても充血や水腫がみられた。

腎臓においても、周囲脂肪組織はやや水腫性となり、腎臓の表面は乳赤褐色で血管充盈が著しかった。胃には血様粘稠な内容物が認められ、粘膜には軽度の出血がみられた。小腸粘膜は水腫性に肥厚し、線状の出血斑の散発が認められた。

(2) 組織学的所見: 腎臓の HE 染色標本においては、皮髄両質における尿細管内の透明な結晶沈着と、尿細管上皮細胞の空胞変性ならびに剥離が高度に観察され(写真1・2)、エチレングリコールネフローシスと診断された。また、皮質の一部では壊死巣と線維性栓塞像がみられた。Pizzolato 法¹⁵⁾による染色標本では、尿細管内の結晶が黒染して認められた(写真3)。

腎臓以外の全身臓器では、肝臓、肺、脳、消化器を中心として充・うっ血、浮腫などの全身性循環障害像が観察された。その他、肝臓においては肝細胞索の不整と肝細胞の腫大、空胞性ならびに顆粒性変性、脂肪変性、門脈周囲の小出血がみられた(写真4)。また、肺においては細気管支上皮細胞が剥離し、消化管ではリンパ装置が活性化していた。

4. 考 察

従来から EG 中毒については、摂取量や動物種により生体の反応に差がみられると報告されている⁵⁾。大量摂取では経過は急性で、数時間のうちに激しい嘔吐や運動失調、平衡感覚の失調、痙攣などの中枢神経症状を呈し、末期には昏睡に陥って死亡する^{1,8,9)}。その症状は、一部急性アルコール中毒の症状と類似するといわれている⁹⁾。この中枢神経症状と急性死の原因は、EG の直接の化学的毒性効果と循環障害の結果発症する低酸素血症によるものと考えられている^{2,11,16)}。この急性期を耐過したもの、あるいは少量を摂取したものでは比較的経過は長く、腎障害の結果尿毒症となり死亡する^{1,13)}。腎障害の原因は、EG 代謝の結果生じたシュウ酸が血中のカルシウムイオンと結合して CaC_2O_4 となり腎尿細管に沈着するためと、急性期における全身性循環障害の影響のためと考えられる。

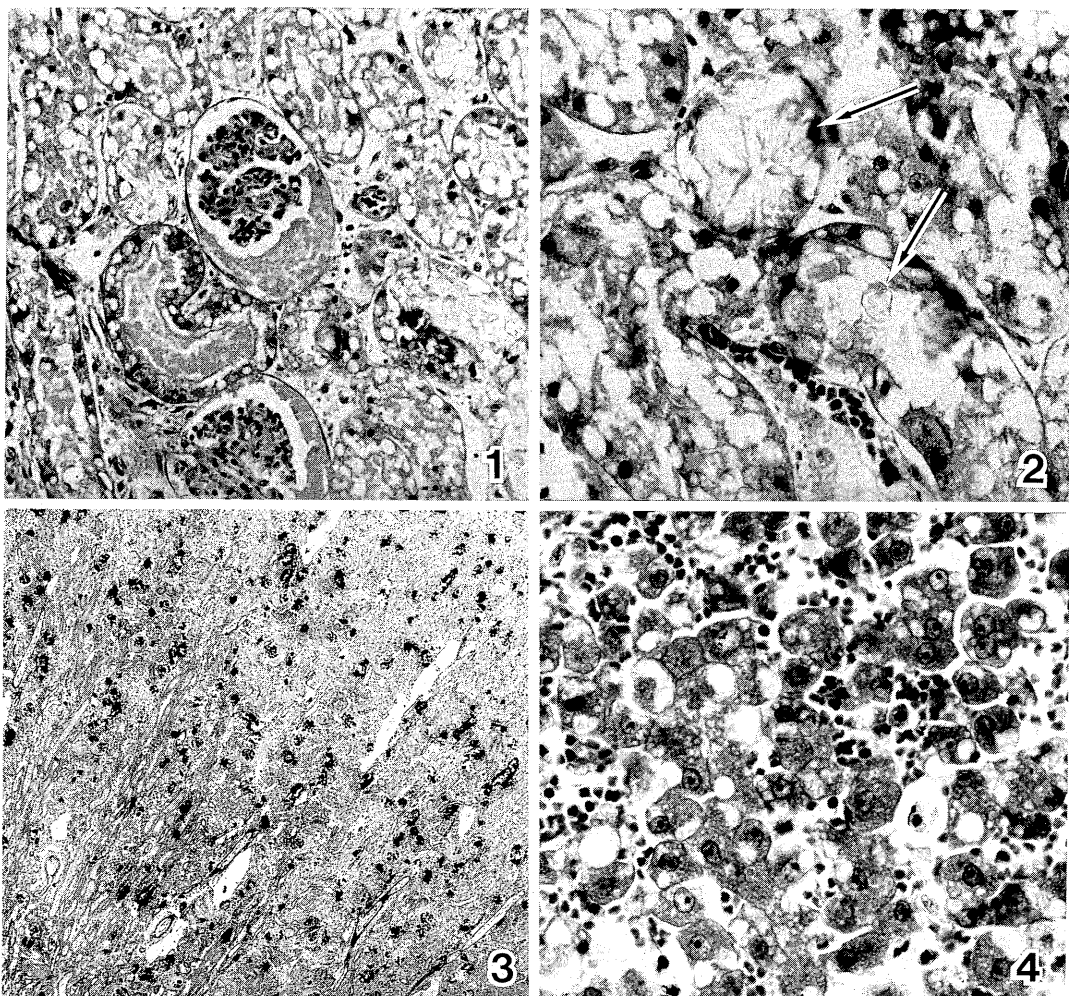
また、動物種によって EG の毒性に対する感受性に差がみられるのは、代謝過程および代謝産物に差があるためである⁵⁾。EG は生体内で大別して次の3つの過程で代謝される¹⁾。

- (1) 肝臓で CO_2 と H_2O に分解される。
- (2) 腎臓より無変化のまま排泄される。
- (3) 肝臓のアルコール脱水素酵素によって、シュウ酸に転化される。

したがって、(1)の過程を経て CO_2 に酸化できる割合の多いウサギやモルモット、ラットでは比較的毒性が弱く、ヒトやイヌ、ネコのように(2)・(3)の過程を経て、無変化の EG と CaC_2O_4 を尿中に排泄する割合の多い動物種では毒性が強い^{4,5)}。イヌにおける最小致死量は 6.6 ml/kg といわれているが⁹⁾、ネコではさらに感受性が高く、その致死量は 1.5 ml/kg である¹³⁾。したがって、ネコの場合はほんのわずかな EG をなめただけでも重篤な症状が現われる可能性がある。

本症例では、臨床症状を示さなかった症例3を除いて、痙攣、嘔吐、ショック状態といった明らかな急性中毒症状を呈しており、血液学的にも BUN の異常高値、血漿 Ca 値の低下、WBC の増加が観察され、従来報告されている EG 中毒の所見^{8,10,16,18)}と一致している。症例3では BUN の上昇が持続していたが、Ca 値の低下や中毒症状はみられず、EG の摂取量が少なかったものと推察される。また、佐藤ら¹⁸⁾のイヌにおける EG 中毒発症試験では、体重 1 kg 当たり 3.5 ml の経口投与において、投与後1日目に、RBC、Ht 値、TP の上昇などの血液濃縮像が観察されているが、本症例では認められなかった。これは、消化器系の症状の強さと EG 摂取後の日数と関連があると考えられる。

腎臓における組織学的検索では、尿細管内の結晶沈着



- 写真1 ボーマン嚢内には蛋白液の貯留が観察され、尿細管上皮細胞は著明な空胞変性を呈し、一部は剝離している (HE 染色 $\times 250$)
- 写真2 腎尿細管内の CaC_2O_4 結晶沈着：尿細管内には無色透明な CaC_2O_4 結晶 (矢印) が多数観察される (HE 染色 $\times 500$)
- 写真3 腎臓における CaC_2O_4 結晶沈着：結晶は Pizzolato 染色により黒染して観察される (Pizzolato 染色 $\times 24$)
- 写真4 肝細胞は腫大し、脂肪変性や顆粒性変性がみられる (HE 染色 $\times 500$)

と、尿細管上皮の空胞変性と剝離が観察された。また、この結晶は Pizzolato 法¹⁵⁾による染色で黒染されたことから、 CaC_2O_4 の結晶であることが証明された。これらの所見は既報^{3,8-11,16,18)}と一致し、EG によるネフロシスと診断された。尿細管上皮細胞の空胞変性は、ジエチレングリコール中毒時にみられる大空胞変性¹²⁾と類似している。いっぽう、剖検時に全身性循環不全像と消化管のカタール性変化が観察されたが、これらの所見は従来の報告^{8-10,18)}と一致している。消化管におけるカタール性病変は、EG による直接的な刺激によるものと考えられる。佐藤ら¹⁹⁾によるイヌの発症試験では、 CaC_2O_4 結

晶が脳の小血管壁やリンパ隙内に観察されたが、本症例では認められなかった。脳脊髄液への CaC_2O_4 の取り込みは非常に緩慢であるが、長時間その濃度は保たれるため経過の長い症例では脳内に結晶沈着がみられるが、本症例のように急性のものでは脳内の結晶化が認められないと考えられる。

EG 中毒における治療法としては、エチルアルコールと重炭酸塩の併用が推奨されている¹⁾。この原理は、EG の肝臓での代謝過程で、エチルアルコールが EG と競合してアルコール脱水素酵素の作用を受けることにより形成されるシュウ酸塩の総量を減らすためと、重炭酸塩

投与によるアシドーシスの補正と, 尿をアルカリ化して CaC_2O_4 形成を減らしてクエン酸カルシウム塩とすることによる¹⁾。BECKETT ら¹⁾は, イヌで EG 投与後 30 分から開始して 6 時間ごとに, 無水エチルアルコール 1.1 ml/kg を 20% エチルアルコール液として, また重炭酸塩 0.44 g/kg を 5% 重炭酸液として投与することにより好成績を得ている。したがって, この治療法は EG 摂取後ただちに行われなければならない, いったんシュウ酸塩が形成されて腎臓に沈着してしまっただけでは無効であると考えられる。本症例では同居ネコがすでに死亡していることと, BUN, クレアチニン値が著しく上昇していることなどを考慮すると, EG 摂取後 24~36 時間は経過しているものと思われ, また症例 1 および 2 はすでに虚脱状態であったことから, エチルアルコール投与は行わず, 抗ショック処置とアシドーシスの補正を行った。

最後に, EG 中毒の臨床診断については, 嘔吐, 下痢を中心とした消化器系の症状と, 運動失調, 痙攣, 沈うつなどの神経症状が本症に特徴的である。また, 初期には浸透圧利尿による多尿が観察されることもある¹⁸⁾。血液所見では, 著しい高窒素血症と血中 Ca 値の低下が特徴的である。これらの症状を呈した患者が来院した場合には, 患者の生活環境内に不凍液の存在がないか, 畜主からの詳しい事情聴取が必要であると思われる。EG は自動車の不凍液としてばかりでなく, 寒冷地では床暖房の不凍液としても使用されているので注意が必要である。

引用文献

- 1) BECKETT, S. D. and SHIELDS, R. F.: *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 158, 472~476 (1971).
- 2) BERG, P., MUNAMAKER, D., AMAND, W., et al.: *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 158, 468~471 (1971).
- 3) BERMAN, L. B., SCHREINER, G. E. and FEYS, J.:

- Ann. Intern. Med.*, 46, 611~619 (1957).
- 4) GESSNER, P. K., PARKE, D. V. and WILLIAMS, P. T.: *Biochem. J.*, 74, 1~5 (1960).
- 5) GESSNER, P. K., PARKE, D. V. and WILLIAMS, P. T.: *Biochem. J.*, 79, 482~489 (1961).
- 6) HADLOW, W. J.: *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 130, 296~297 (1975).
- 7) JÖNSSON, L. and RUBARTH, S.: *Nord. Vet. Med.*, 19, 265~276 (1967).
- 8) KERSTING, E. J. and NIELSEN, S. W.: *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 146, 113~118 (1965).
- 9) KERSTING, E. J. and NIELSEN, S. W.: *Am. J. Vet. Res.*, 27, 547~582 (1966).
- 10) LENNART, J. and RUBARTH, S.: *Nord. Vet. Med.*, 19, 265~276 (1967).
- 11) LEVY, R. I.: *J. Am. Med. Assoc.*, 173, 1210~1213 (1960).
- 12) 宮地 徹編: 臨床組織病理学, 改訂第 12 版, 杏林書院, 東京 (1976).
- 13) OEHRME, F. W.: *Current Veterinary Therapy V*, KIRK, R. W. editor, W. B., Saunders Comp., Philadelphia (1974) [小動物臨床の実際 V, 加藤元監訳, 第 1 版, 153~156, 医歯薬出版, 東京 (1976)].
- 14) PETERSON, D. I., PETERSON, J. E., HARDINGE, M. G., et al.: *J. Am. Med. Assoc.*, 186, 955~957 (1963).
- 15) PIZZOLATO, P.: *J. Histochem.*, 12, 333~336 (1964).
- 16) PONS, C. A. and CUSTER, R. P.: *Am. J. Med. Sci.*, 211, 544~552 (1946).
- 17) RIDDELL, C., NIELSEN, S. W. and KERSTING, E. J.: *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 150, 1531~1535 (1976).
- 18) 佐藤れえ子, 岡田幸助, 原 茂雄, ほか: 岩手大農報, 17, 83~95 (1984).

《海外文献要録》

猫 における 球 状 白 血 球 の 腫 瘍

D. J. HONOR, D. B. DE NICOLA, J. J. TUREK, et al.: *Vet. Pathol.*, 23, 287~292 (1986).

7 歳の飼猫の回盲結腸部, 胸腺および気管支リンパ節に腫瘍がみられた。その腫瘍は円形ないし卵円形で, 密なるシート状配列を示す単核細胞からなり立っていた。その単核細胞は卵円形で切れ込みを有する核を持ち, 中等度の細胞質と, 数は一定しないが球状好酸性顆粒を持っていた。これらの顆粒は, リンタングステン酸ヘマトキシリン染色 (PTAH) で茶ないし黒色に染まり, 過ヨウ素酸シッフ染色 (PAS) ではさまざまに染まった。ま

た, 顆粒の直径は 0.8~1.5 μm , 単層膜で限界され, 電子密度は一定していなかった。これらの細胞の超微構造はもちろん, 光学顕微鏡の細胞形態および染色性の特徴は, 猫の球状白血球の所見と一致していた。本例の腫瘍細胞形態は唯一の既報例である猫の小腸に発生した球状白血球性腫瘍の所見とも一致していた。

(日本獣医師会雑誌編集委員会)