

黒毛和種繁殖牛におけるシキミ中毒

誌名	日本獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association
ISSN	04466454
著者名	小林,弘明 久保田,泰徳 山田,博道 保本,朋宏 沖田,美紀 平田,晴美 金森,久幸 豊田,安基江
発行元	日本獣医師会
巻/号	56巻1号
巻号補足	
掲載ページ	p. 15-20
発行年月	2003年1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



黒毛和種繁殖牛におけるシキミ中毒

小林弘明^{1)†} 久保田泰徳¹⁾ 山田博道²⁾ 保本朋宏²⁾ 沖田美紀³⁾平田晴美³⁾ 金森久幸⁴⁾ 豊田安基江⁴⁾

- 1) 広島県東広島家畜保健衛生所 (〒739-0013 東広島市西条御条町1-15)
 2) 広島県備北家畜保健衛生所 (〒727-0011 庄原市東本町1-4-1)
 3) 広島県農業共済組合連合会広島北部家畜診療所 (〒727-0013 庄原市西本町2-21-20)
 4) 広島県保健環境センター (〒734-0007 広島市南区皆実町1-6-29)

(2002年1月11日受付・2002年8月21日受理)

要 約

平成12年3月、黒毛和種繁殖牛を9頭飼育する農家で、畜主が牛舎近くで枝打ちした木の枝を敷料として使用したところ、約12時間後に5頭が神経症状を示し、そのうち3頭が約60時間以内に死亡した。病性鑑定の結果、第一胃内容からシキミ葉を多数認め、また、シキミ葉から0.5mg/gのアニサチンを検出した。さらにシキミ葉抽出液をマウスに投与したところ、立毛、嘔吐様症状、開脚姿勢、歩様異常等の神経症状を認めたことから、本症例をシキミによる中毒と診断した。——キーワード：アニサチン、シキミ、黒毛和種。

-----日獣会誌 56, 15～20 (2003)

シキミ (*Illicium religiosum*) は中枢神経興奮作用の痙攣毒 (アニサチン) を有する植物で、日本では関東地方以西にも分布し、仏前や墓地で見かける植物である (図1) [3, 4]。アニサチンはシキミの実の部分に多く含まれており、シキミの実を食した人での中毒事例が古くから報告されている [4, 5, 7]。牛でのシキミ中毒事例は報告がないが、今回、黒毛和種繁殖牛におけるシキミ中毒事例に遭遇したので、その概要について報告する。



図1 シキミ。敷料に使用されたシキミ (2000年3月撮影)

発生状況および経過

2000年3月16日から18日にかけて、黒毛和種繁殖牛9頭を飼育する農家で、5頭が強直性痙攣等の症状を呈し、このうち3頭が死亡した。発症牛における特徴的な症状は神経過敏、強直性痙攣、発汗、心音不整、徐脈、胃腸運動停止、泥状便等であり、重篤な例では起立不能となり死亡に至った (表1, 図2)。第1病日には対症療法として強肝剤、補液剤等の投与を行い、第2病日には第1

表1 発症牛における症状

牛No.	9	2	4	1	3
元気消失	+	+	+	+	+
食欲不振	+	+	+	+	+
発汗	+	+	+	+	+
流涎	-	+	+	-	-
胃腸運動減退	+	+	+	+	+
泥状便	-	+	+	+	+
心音不整・徐脈	+	+	+	-	+
神経過敏	+	+	+	+	+
強直性痙攣	-	+	+	-	+
起立不能	+	+	+	-	-
転帰	3/17 死亡	3/17 死亡	3/18 死亡	4/7 治癒	4/7 治癒

+ : 認めたもの

- : 認めなかったもの

† 連絡責任者：小林弘明 (広島県東広島家畜保健衛生所)

東広島市西条御条町1-15 ☎0824-23-2441 FAX 0824-24-1826



図2 死亡牛と発症牛（第2病日）
奥側：神経症状を呈し暴れる発症牛（No. 4）
手前側：死亡牛（No. 9）

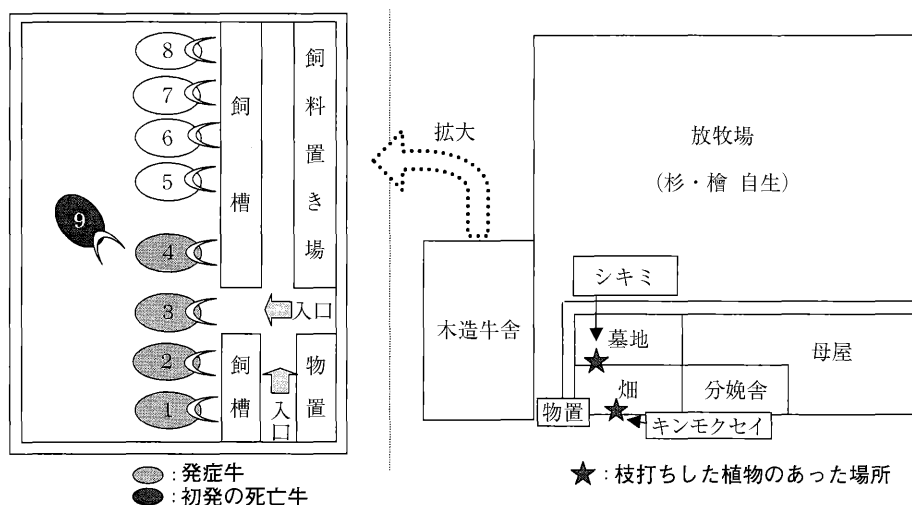


図3 牛舎における発症牛とシキミとの配置関係

病日の内容に加え鎮痙剤，活性炭，チオ硫酸ナトリウムおよびアトロピンを投与した。

飼養形態は杉等を植林している放牧場に昼間放牧し，夜間は木造の牛舎で繋養していた。給与粗飼料は購入および自給イタリアンライグラス乾草と稲ワラであり，これまで当該農家での同様な疾病の発生はなかった。今回の事例では，畜主は発症前日の夕方に牛舎近くに自生したキンモクセイと種類不明の木（後日シキミと鑑定）の2種類の太い枝を牛舎飼槽でさらに細かく枝打ちして，牛舎入口付近の牛の前肢部分に敷いていた。発症牛は牛舎入口周囲に集中しており，発症牛の周囲にはシキミ葉が散乱していた（図3）。シキミを敷料に使用してから発症までの時間は約12時間以内，死亡に至るまでは1頭目が約30時間，2頭目が約50時間，そして3頭目が約60時間であった。

材料および方法

敷料に使用された木の種類が不明であったため，広島県林業技術センターへ鑑定を依頼した。

病理解剖および組織学的検査は，第2病日死亡した牛（No. 9）について実施した。また，同牛の第一胃内容1kgを取り出して4mmメッシュの篩で精査し，肉眼的に異物の混入を確認した。

血液一般生化学および尿検査は，第2病日に採材を行い実施した。血液検査は飼養牛全頭について行い，死亡牛（No. 9）は死後採血したものを材料に用いた。尿検査は発症牛を対象に行い，死亡牛（No. 9）は膀胱内，他の発症牛は自然排尿したものを採取し実施した。

さらに4カ月経過した2000年7月に，3月時点に発症

していたもの，未発症であったもの各2頭について採血を行い，血液一般生化学検査を実査した。

血液一般生化学検査では，赤血球（RBC），白血球（WBC），およびヘモグロビンは自動血球計数装置^{a)}により，またヘマトクリット（Ht）は毛細管法により測定した。血清中の総コレステロール（Tcho），総蛋白質，アルブミン，血液尿素窒素，血糖（BG），総ビリルビン，乳酸脱水素酵素（LDH），クレアチンフォスフォキナーゼ（CPK），クレアチニン（CRE），アミノトランスフェラーゼ（AST）， γ -グルタミルトランスぺプチターゼ（ γ -GTP），カルシウム（Ca），無機リン（P），およびマグネシウム（Mg）濃度はドライケミストリー^{b)}により測定した。また，血清中コリンエステラーゼ濃度はベンゾイルコリン基質法^{c)}により検査した。血清中ナト

a) F-300，東亜医用電子(株)，兵庫。

b) スポットケム SP-4410，アークレイ(株)，京都。

c) コリンエステラーゼBテストワコー，和光純薬工業(株)，大阪。

リウムとカリウム濃度は蛍光光度法により測定し、血清中ビタミンA・Eおよび β カロチン濃度は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法で測定した [8].

尿検査では、ウロビリノーゲン、潜血反応、ケトン体、ブドウ糖、蛋白質、pH および亜硝酸はウロペーパー^{d)}により検査した。尿比重は屈折計^{e)}により測定した。

毒物検査は給与粗飼料の硝酸態窒素濃度をHPLC法で検査した [9]。有機リンおよびカーバメイト系農薬は初発死亡牛の尿および第一、二、三、四胃内容、そして発症牛の尿を材料にチッソキットセーフAT-10^{f)}で検査した。また、有機リン系・塩素系等の農薬については初発死亡牛の第一、二、三、四胃内容を用いてガスクロマトグラフ質量分析法により検査した [6]。シキミに含まれるアニサチン検査は、第一胃内容から得られたシキミ葉を粉碎して100mg採取した後、メタノール5mlを加えて抽出し、この液を試料溶液として液体クロマトグラフ質量分析法により測定した。

次に体重約40gのマウス (std: ddy系) 9匹を用い、シキミ葉粉末および抽出毒素のマウス投与試験を実施した。

投与に用いたシキミは、畜主が牛の敷料に使用した残りを持ち帰り材料に供した。

試験区Ⅰでは雌のマウス2匹を用い、シキミ葉粉剤を蒸留水で希釈し、アニサチンの推定投与量が5と25 μ gとなるように調整して経口投与を行った。試験区Ⅱでは雌のマウス3匹を用い、シキミ葉粉剤にメタノールを加えてアニサチンを抽出し、濾過液を蒸発乾固させ少量のメタノールで溶解した後、溶解液のアニサチン推定量が60 μ gになるよう蒸留水で希釈して経口投与した。試験区Ⅲでは雄のマウス2匹を用い、試験区Ⅱと同様の方法で、投与液中のアニサチン推定量が25と50 μ gとなるよう調整して腹腔投与した。

ボツリヌス毒素は雄のマウス2匹を用い、死亡牛の第一胃内容から池上らの方法 [2] で抽出したものを加熱処理、非加熱処理しておのおの0.5mlを腹腔へ1匹ずつ投与した。

成 績

敷料に使用された種類不明の木の高さは約4~5m、葉の形状は葉身部分が長楕円形、葉先は尖鋭頭、そして葉脚はくさび形であった。葉の長さは約5~9cm、幅は約3~4cm、表面は濃緑色で光沢を持ち、側脈は不明瞭で、葉は独特の臭いを有し、葉身部分をちぎり舌に当てると舌に痺れを感じるものであった。この木は広島県林

業技術センターの鑑定によりシキミと判明した。

初発死亡牛の解剖所見は、全身皮下および筋間に水腫を認め、全身性静脈のうっ血を認めた。各種臓器では、

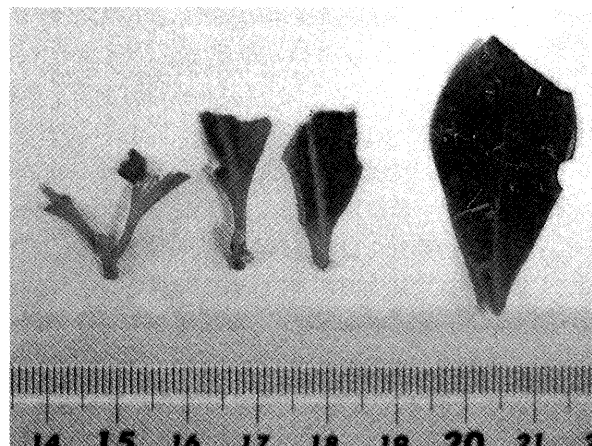


図4 初発死亡牛 (No. 9) の第一胃内から検出されたシキミ葉の残骸

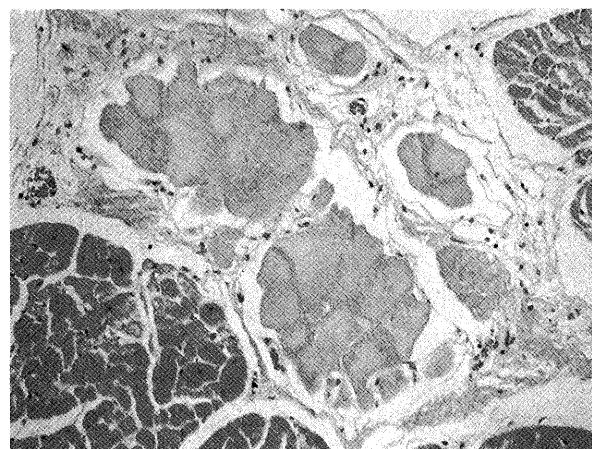


図5 初発死亡牛 (No. 9) の心筋におけるプルキンエ線維の腫脹 (HE染色 ×50)

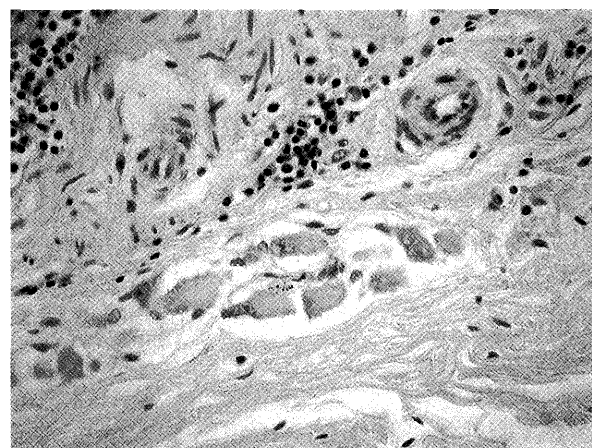


図6 初発死亡牛 (No. 9) の小腸のアウエルパッサ神経叢にける神経細胞の腫大と核の偏在 (HE染色 ×100)

d) ウロペーパーⅡ 栄研, 栄研化学(株), 東京.

e) エルマ臨床屈折計, (株)エルマ, 東京.

f) チッソキットセーフAT-10, チッソ(株), 東京.

黒毛和種繁殖牛におけるシキミ中毒

表2 発症・未発症牛における初発時の血液および尿検査成績

発症有無 および転帰	牛No.	血液検査項目							尿検査項目		
		WBC	BG	AST	γ -GTP	LDH	CPK	CRE	ブドウ糖		
		$\times 100/\mu l$	mg/dl	IU/l	IU/l	IU/l	IU/l	mg/dl	mg/dl	潜血反応	ケトン体
発症 死亡	9	NT	<20	881	130	3,937<	2,000<	1.9	100	+++	+
発症 死亡	2	100	75	138	30	2,410	2,000<	1.6	痕跡	-	-
発症 死亡	4	142	87	219	290	3,937<	2,000<	1.7	250	++	+
発症 治癒	1	124	118	74	59	1,689	<50	1.3	250	+	+
発症 治癒	3	144	95	60	24	1,364	408	2.1	250	+	+
未発症	5	97	41	78	45	1,719	<50	1.5	NT	NT	NT
未発症	6	102	58	55	89	960	<50	0.4	NT	NT	NT
未発症	7	53	47	33	44	1,347	<50	1.8	NT	NT	NT
未発症	8	78	48	49	33	1,324	<50	1.2	NT	NT	NT

*NT 未検査

*牛 No. 9 については死亡後の血液および尿を採取

表3 死亡、発症および未発症牛の血液所見平均値

検査実施年月	区分	牛No.	WBC	BG	AST	γ -GTP	LDH	CPK	CRE
			$\times 100/\mu l$	mg/dl	IU/l	IU/l	IU/l	IU/l	mg/dl
2000.3	死亡	2, 4	121	81	179	160	2,410	2,000<	1.7
	発症	1, 3	134	107	67	42	1,527	229	1.7
	未発症	5, 6, 7, 8	83	49	54	52	1,338	<50	1.2
2000.7	発症後治癒	1, 3	94	38	93	105	1,484	<50	1.5
	未発症	5, 6	88	37	93	75	1,647	65	1.4

心内膜面に梗塞を疑う黄白色病変を認め、心筋外側部に出血ならびにうっ血を認めた。肺や脾臓には点状出血を認め、大網ではうっ血斑の散在、第四胃には粘膜の充血を認めた。肝臓には肝絨寄生と胆管の肥厚を認めた。第一胃内容にはシキミ葉を認め、第一胃内容1kg当たり1.2g(湿重量)のシキミ葉を確認した(図4)。その他に杉やキンモクセイの葉を第一胃内容から認めたが、その量はわずかであった。

病理組織学的所見は、うっ血肺を認め、肝臓、脾臓、腸管膜リンパ節で細網内皮系細胞のヘモジデリン貪食像、腎臓の尿細管上皮細胞質内にヘモジデリンの沈着を認めた。心臓では心筋細胞の壊死をび漫性に認め、プルキンエ細胞の細胞質の腫脹を認めた(図5)。骨格筋では筋肉細胞の空胞形成、硝子様変性、好酸性の増加を認めた。小腸ではアウエルバッハ神経叢の腫大と核の偏在を認めた(図6)。大脳では実質内血管の周囲腔の拡張および壁の肥厚、神経細胞の萎縮を認めた。

血液所見は、発症牛のWBC, BG, CRE値の上昇を認め、第3病日までに死亡した牛2頭(No2・4)のAST, LDH, CPK値が上昇していた。これらの値は4ヵ月後の成績と比較しても有意に上昇していた。そして発症・未発症区別なく、 γ -GTP値の上昇やRBC, Ht, Tcho値の低下を認めた。しかし、その他の項目に異常を認めず、Ca, PおよびMgのミネラル、ビタミンA・

表4 マウスへのシキミ葉およびシキミ葉抽出物の投与試験

試験区	I		II		III	
	経口 (葉)		経口 (抽出液)		腹腔 (抽出液)	
投与個体数	1	1	3		1	1
アニサチン 推定投与量(μ g)	5	25	60		25	50
元気消失	60	10	5		5	8
嘔気	60	10	20		—	—
立毛	—	30	60		—	20
歩様異常	—	—	30		—	5
死亡	—	—	—		—	—

発症までの時間(分)

—: 未発症

Eおよび β カロチン濃度も正常範囲内であった。尿検査成績では発症牛5頭中4頭に潜血反応、ケトン体、そしてブドウ糖の上昇を認めたが、その他の項目に異常は認めなかった(表2, 3)。

毒物検査では、給与粗飼料の乾物中硝酸態窒素濃度はいずれも20ppm以下と低く、胃内容および尿からは農薬などの毒物を検出することはできなかった。しかし、シキミ葉からは約0.5mg/g(乾燥重量)のアニサチンを検出した。

マウス投与試験では、各試験区のシキミ葉およびその

抽出物投与区で元気消失、立毛、嘔吐様症状、開脚姿勢、そして歩様異常等の神経症状を認めた(表4)。また、ボツリヌス毒素抽出法で得た胃内容抽出液を投与したマウスに異常は認めなかった。

考 察

人のシキミ中毒では、シキミ種子を摂取して数時間で嘔気、嘔吐、下痢を発症し、その後、発汗や流涎、上部腹痛、全身痙攣、四肢筋麻痺、意識混濁等が起こり、重症例では呼吸停止、心停止で死に至ることが報告されている。また、マウスへのアニサチンの実験的腹腔内投与では、後肢の強直、全身立毛、拳尾の後に猛烈な間代性痙攣を發し、最後に呼吸停止して死亡したと報告されている[5, 7]。本症例もシキミの枝を敷料を使用してから約12時間以内に発症しており、強直性痙攣、流涎、発汗、泥状便等、人に類似した症状を認めた。また、マウスへの試験的投与でも、死亡には至らなかったが、立毛、嘔気、歩様異常等を認めた。今回、治療内容および各種検査成績からミネラル欠乏やチアミン欠乏、硝酸塩や農薬等による中毒が否定されたこと、そして死亡牛の胃内容からシキミ葉を認め、その葉から約0.5mg/gのアニサチンを検出したことから本症例をシキミによる中毒と診断した。

アニサチンの薬理作用は、その構造式が痙攣発現薬物であるピクロトキシンと類似していることから、中枢神経伝達物質γ-アミノ酪酸(GABA)受容体を拮抗的に阻害することと考えられている[1, 4, 7]。GABA作動性ニューロンは脳脊髄内の興奮伝達系シナプスに対して抑制的に働くとされ、本症例でも中枢性の興奮伝達抑制がアニサチンにより抑制されて痙攣が起きたものと考えられた。

初発死亡牛に認めた脳の神経細胞の萎縮や小腸のアウエルバッハ神経叢、心臓のプルキンエ線維の変性機序については不明であるが、発症牛すべてに胃腸運動停止および減退、心音不整や徐脈を認めたことから、これらの症状ならびに自律神経系の変性にもアニサチンの関与が考えられた。また、初発死亡牛では全身性静脈性うっ血を認めたが、この原因として徐脈による循環不全が考えられ、この結果、各臓器のヘモジデリン貪食像を認めたものと考えられた。

死亡牛において、血清中AST、LDH、CPK値の上昇を認めたが、死亡牛はすべて起立不能に陥っており、痙攣および骨格筋の変性が、これら酵素類値の上昇の原因と考えられた。これに対し、発症しても治癒した牛は、起立不能に陥っておらず、これらの値が上昇しなかったものと考えられた。発症牛に認めた血糖および尿糖の上昇については各種の要因が考えられる。すなわち、これら糖の恒常性については交感神経等の神経因子が深く関

与していることから、これら因子に対するアニサチンの直接作用がひとつの要因として考えられた。また、人のシキミ中毒の場合、代謝性アシドーシスを起こすことが報告されており[1]、本症例も痙攣による筋肉異常に起因した代謝性アシドーシスも血糖上昇の原因として考えられ、血清中CRE値の上昇や尿中ケトン体の上昇からも、その可能性が示唆された。

今回、治療にアトロピンを使用し、徐脈への効果は認めたが、痙攣等の症状の改善には繋がらなかった。シキミ中毒の場合には、GABAの作用を増強させる向神経薬を用いる必要性が考えられ、特に半減期の長いフェノバルビタールが有効と考えられるが、ジアゼパムやフェノバルビタールは家畜診療の場で常備している可能性が少ない。よって、アトロピンの前処置後、塩酸キシラジンによる痙攣への応急処置が現実的で有効かと思われるが、作用時間等の問題も考えられることから、牛への治療法は今後の検討を要する課題である。

有毒植物であるシキミを牛が何故採食したかは不明であるが、畜主はこれまでに他の木の枝を牛舎入口の飼槽で枝打ちして与えており、このことが牛のシキミ葉の採食を容易にさせた原因と考えられた。

今回、発症牛5頭中3頭が死亡したが、回復牛の年齢は約2歳と7歳で死亡牛の9～15歳に比べ若く、年齢が致死の要因になったことも考えられた。アニサチンによる牛の致死量は、これまでに報告がなく不明であるが、今回も死亡牛の体重やルーメン内容重量が測定不可能であったため不明のままであった。死亡牛の体重を450kg、ルーメン内容重量を50kgと仮定すると、約20μg/kgのアニサチンで死亡したことになる。これはマウス(腹腔)のLD50値の約1/35量にあたる。しかし、この20μg/kgという値はあくまで推定値であり、また致死と年齢との関係も推察されたことから、アニサチンによる牛の致死量については今後の検討課題である。

今後、このような植物中毒を防ぐためには、有毒植物に対するなお一層の普及啓発に努める必要があると思われる。

稿を終えるに当たり、ご助言いただいた独立行政法人農業技術研究機構動物衛生研究所 毒性物質制御研究室の宮崎茂先生ならびにアニサチン標準品を分与していただいた長崎大学薬学部天然物化学研究室の河野功教授に深謝します。

引用文献

- [1] 藤井眞行：別冊日本臨牀 領域別症候群，27，682-684 (1999)
- [2] 池上美喜子，中西 晶，幸田知子，長石貞保，榎本卓也：合鴨のボツリヌス症，家畜衛生週報，No. 2566，4-5 (1999)
- [3] 三橋 博監修：原色牧野和漢薬草大図鑑，74，北隆館，東京 (1988)
- [4] 宮崎 茂，宮本 亨，和田正美，藤澤敏夫，濱岡隆文，

- 久保正法, 播谷 亮, 徳久修一, 門田裕一: 写真でみる家畜の有毒植物と中毒, 社団法人畜産技術協会, 東京 (2000)
- [5] 中沢与四郎, 岳中典男, 酒井 潔, 松永行雄, 岡 武, 貞松繁明, 河野信助: 日薬理誌, 55, 524-530 (1959)
- [6] 日本薬学会編: 衛生試験法・注解 2000, 423-435, 金原出版(株), 東京 (2000)
- [7] 新谷 茂, 石沢淳子, 辻川明子, 黒本由美子, 遠藤容子, 磯村千鶴, 島津恵子, 盛智恵子, 窪田愛恵: 中毒研究, 5, 95-99 (1992)
- [8] 野池洋行, 服部浩三: 平成8年度岐阜県業績発表会集録, 59-63 (1996)
- [9] 飼料分析基準研究会編: 飼料分析基準注解 (第三版), 48, 社団法人日本科学飼料協会, 東京 (1998)

Illicium religiosum Poisoning in Japanese Black Cattle

Hiroaki KOBAYASHI^{*†}, Yasunori KUBOTA, Hiromichi YAMADA, Tomohiro YASUMOTO,
Miki OKITA, Harumi HIRATA, Hisayuki KANAMORI and Akie TOYOTA

** Higashi-Hiroshima Livestock Hygiene Service Center, 1-15 Saijogogo-cho,
Higashi-Hiroshima 739-0013, Japan*

SUMMARY

In March 2000, the owners of a farm breeding 9 Japanese Black Cattle cut branches from trees near the cow barn to use as bedding for the animals. About 12 hours after lying on the bedding, 5 of the cattle exhibited neurological symptoms. Three of them died within about 60 hours. Autopsy revealed large numbers of *Illicium religiosum* leaves in the contents of their first stomachs. Furthermore 0.5 mg/g of anisatin was detected in the leaves. Administration of *Illicium religiosum* leaf extract to mice resulted in such neurological symptoms as pilo-erection, something like vomiting, straddling posture, and gait abnormalities. On the basis of these findings, the cattle were diagnosed as having contracted *Illicium religiosum* poisoning.

— Key words : Anisatin, *Illicium religiosum*, Japanese Black cattle.

† Correspondence to : Hiroaki KOBAYASHI (Higashi-Hiroshima Livestock Hygiene Service Center)
1-15 Saijogogo-cho, Higashi-Hiroshima 739-0013, Japan
TEL 0824-23-2441 FAX 0824-24-1826

— J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 56, 15 ~ 20 (2003)

日本産業動物獣医学会誌編集委員会委員

【編集委員】

◎澤田 勉 (大阪府立大学大学院農学生命科学研究科)
○小川 博之 (東京大学大学院農学生命科学研究科)
金田 義宏 (元・東京農工大学農学部)
佐藤 繁 (宮城県農業共済組合連合会家畜診療所)
八木 行雄 (動物衛生研究所北海道支所)
明石 博臣 (東京大学大学院農学生命科学研究科)
今井 壯一 (日本獣医畜産大学獣医畜産学部)

梅村 孝司 (北海道大学大学院獣医学研究科)
月瀬 東 (日本大学生物資源科学部)
中澤 宗生 (動物衛生研究所安全性研究部)
(◎委員長, ○副委員長)

編集人 日本産業動物獣医学会
会長 酒井 健夫

『* 投稿を希望される方は, 学会誌投稿規程 (第55巻第12号に掲載) をご参照ください』