

フモニシンのウマ及びブタへの影響（案）

飼料用トウモロコシのフモニシン汚染を原因とするウマの白質脳軟化症（Equine leukoencephalomalacia : ELEM）及びブタの肺水腫（Porcine pulmonary edema : PPE）が報告されている。以下にこれらの知見をまとめた。

1 ウマの ELEM

ウマでは、飼料中のフモニシン自然汚染トウモロコシを原因として、致死性の ELEM が報告されている。ウマの ELEM は、アルゼンチン、ブラジル、中国、エジプト、メキシコ、南アフリカ、スペイン等、世界中で発生が報告されている(参照 1. M DP, et al. (2007) #473)。初期症状として、無関心、食欲不振、衰弱、筋肉の震え等がみられ、症状が進むと死に至る。組織学的には、脳にマクロファージの浸潤を伴う巣状の細胞壊死、浮腫及び出血がみられる(参照 2. WF Marasas (2001) #17, 3. RT Riley, et al. (1997) #295, 4. EHC (2000) #337, 5. KA Voss, et al. (2007) #67)。

(1) 疫学的知見

1989年の秋及び1990年の冬に ELEM の発生事例が米国各地で報告された。これら ELEM を発症したウマのほとんどに、1989年に収穫されたトウモロコシが給与されていた。米国各地から収集された飼料中の FB1 濃度と ELEM 発生事例の関係を調べた結果、ELEM 発生地域の飼料中の FB1 濃度は <1~126 mg/kg 飼料であり、ほとんどの ELEM 発生事例に関係した飼料中 FB1 濃度は 10 mg/kg 以上であった。ELEM が報告されていない地域のウマが摂取した飼料中 FB1 濃度は 9 mg/kg 飼料以下であった。FB1 が検出された飼料からは、FB2 も検出されており、FB2 の濃度は FB1 の 20%~40%であった。(参照 6. TM Wilson, et al. (1990) #272, 7. PF Ross, et al. (1991) #462)。

(2) 精製フモニシン又は培養物の経口投与試験

F.vericilloides に自然汚染されたトウモロコシをウマに給与すると血清中のスフィンガニン (Sa) 及びスフィンゴシン (So) 濃度並びに Sa/So が上昇する。これらの上昇は可逆的であるが、肝障害を示す血清中総ビリルビン濃度、胆汁酸濃度、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性、γグルタミルトランスフェラーゼ (γGTP) 活性、アルカリフォスファターゼ (ALP) 活性等が上昇する前及びウマに ELEM の神経症状がみられる前

1 には Sa 及び So 濃度並びに Sa/So の値が高値となったことが報告されてい
2 る。(参照 8. E Wang, et al. (1992) #300)

3 ウマ (一群 1 頭) に精製 FB1¹ を 1.00~4.00 mg/kg 体重/日の用量で 30
4 日間に 20 回、FB1 の総量として 8,417 mg をカテーテルを介して胃内投与
5 した。投与開始を 0 日目とすると、20 日目~30 日目に血清中の γ GTP 活性
6 が明らかに高値となった。投与開始 24 日目から神経症状がみられ、33 日目
7 の剖検の結果、ELEM が認められた(参照 9. TS Kellerman, et al. (1990)
8 #459)。ELEM 発症の最小用量を調べる目的で、ウマ (雌雄、一群 4 頭) に
9 自然汚染トウモロコシを用いて 15mg/kg 飼料の FB1 を含む飼料を 130 日
10 間給与し、更に 22 mg/kg 飼料の FB1 を含む飼料を 196 日間に 159 回給与
11 した。4 頭中の 1 頭が試験開始 225 日目に ELEM で死亡した。このウマは、
12 FB1 の総量として 4,519 mg 摂取し、22 mg/kg 飼料の FB1 を含む飼料を給
13 与されている期間には 0.18 mg/kg 体重/日の FB1 を摂取したと推計された。
14 試験中に実施されたこのウマの血液検査の結果、死亡する 9 日前まで正常範
15 囲内であったが、血中総ビリルビン値、胆汁酸濃度、ALP 活性、 γ GTP 活
16 性等が明らかに高値となり、肝障害を示していた。また、自然汚染されたト
17 ウモロコシを用いて、ウマ (一群 5 頭) に 8 mg/kg 飼料の濃度で FB1 を 180
18 日間給与すると、ELEM による死亡はみられなかったが、すべてのウマに一
19 過性の軽度な神経症状がみられた。これらのウマの組織学的検査により、肝
20 臓、腎臓及び脳に軽度な損傷がみられた(参照 8. E Wang, et al. (1992) #300,
21 10. TM Wilson, et al. (1992) #133)。

22 ウマ (一群 3 頭、培養物を添加しない飼料を給与した対照群は 2 頭) に、
23 主に FB2 を多く含む *F. proliferatum* 培養物又は主に FB3 を多く含む *F.*
24 *proliferatum* 培養物を添加し、75 mg/kg 飼料の FB2 を投与した群 (FB2 投
25 与群 : FB1 は 3 mg/kg 飼料、FB3 は <1mg/kg 飼料) 又は 75 mg/kg 飼料の
26 FB3 を投与した群 (FB3 投与群 : FB1 及び FB2 は <1mg/kg 飼料) を含む
27 飼料を給与した。FB2 投与群の 1 頭は、給与開始 34 日目に肝障害を示す血
28 液化学検査の値が高値となり、48 日目に神経症状がみられた。給与開始 136
29 日目の組織学検査により ELEM が認められた。別の 1 頭は、給与開始 48 日
30 目に肝障害を示す血液化学検査の値が高値となり、148 日目に神経症状がみ
31 られた。給与開始 223 日目の組織化学検査の結果、軽度な肝障害と脳に軽度
32 な巣状液化壊死部位が認められたが、ELEM の兆候は認められなかった。
33 FB3 投与群では、投与開始 57 日目及び 65 日目に剖検が行われたが、FB3
34 投与による影響は認められなかった。FB2 投与群及び FB3 投与群の血清、
35 肝臓及び腎臓中の Sa/So 比は、対照群に比べて上昇した。Sa/So 比への影響
36 は、FB2 投与群の方が大きかった(参照 3. RT Riley, et al. (1997) #295, 11.

¹ *F. verticillioides* の培養抽出物。純度 95~98%。

1 PF Ross, et al. (1994) #265)。

2

3 (3) 精製フモニシンの静脈内投与試験

4 ウマ1頭に精製FB1を0.125 mg/kg 体重/日の用量で5日間、その後1日
5 おきに2回、計7回静脈内投与すると、投与開始日を0日目として8~10日
6 目にAST活性及びγGTP活性が上昇し、8日目には神経症状がみられた。
7 投与開始10日目の剖検の結果、ELEMが認められた(参照 12. WF Marasas,
8 et al. (1988) #438)。

9 ウマ(一群3~4頭)に精製FB1を0、0.01又は0.2 mg/kg 体重/日の用
10 量で7~28日間静脈内投与した。0.2 mg/kg 体重/日のFB1を7~9日間投
11 与した4頭全てにELEMの神経症状がみられた。心拍数、心拍出量及び右
12 心室収縮性の低下と共に動脈脈圧の低下、全身末梢血管抵抗の低下がみられ、
13 これらの低下は心血管疾患を示していた。0.01 mg/kg 体重/日のFB1を28
14 日間投与した3頭にはELEMの神経症状はみられなかった。血漿中及び右
15 心室心筋のSa及びSo濃度並びにSa/Soは0.01 mg/kg 体重/日のFB1投与
16 群から用量依存的に上昇した(参照 13. GW Smith, et al. (2002) #100)。

17 ウマ(一群3又は4頭)に0、0.01、0.05、0.1又は0.2 mg/kg 体重/日の
18 精製FB1を静脈内投与すると、0.01 mg/kg 体重/日以上FB1投与群で血
19 清中及び右心室のSa、So濃度の上昇がみられ、0.2 mg/kg 体重/日の投与群
20 では、4~10日間のFB1投与でELEMの神経症状が認められた。神経症状
21 を示したウマでは、FB1を投与しない対照群と比べて、脳せき髄液中のタン
22 パク質、アルブミン及びIgG濃度が高く、アルブミン比²が対照群と比べて
23 有意に増加し、血液脳関門の透過性が亢進したことを示唆していた。0.01
24 mg/kg 体重/日の静脈内FB1投与群にELEMを示す神経症状は認められな
25 かった(参照 13. GW Smith, et al. (2002) #100, 14. JH Foreman, et al.
26 (2004) #240)。(参照 15. JECFA (2001) #465)

27

28 2 ブタのPPE

29 ブタでは、フモニシンの毒性として、心機能不全、免疫抑制、肝障害及び
30 致死性のPPEとともに、スフィンゴ脂質の代謝阻害、増体量の低下が報告
31 されている。PPEは胸腔に多量の透明な胸水貯留を主症状とし、急性の呼吸
32 困難、虚弱(weakness)、チアノーゼ、流産、死亡等がみられる(参照 16. NP
33 Kriek, et al. (1981) #131, 17. G Smith, et al. (1996) #269, 18. A Desjardins
34 (2006) #51, 19. LR Harrison, et al. (1990) #170, 20. WM Haschek, et al.
35 (2001) #489)。

36

² 髄液アルブミン濃度/血中アルブミン濃度

1 (1) 疫学的知見

2 1988～1989年に、主に *F. verticilloides* に汚染されたトウモロコシ飼料を
3 原因として、米国各地でブタに PPE が発生した(参照 16. NP Kriek, et al.
4 (1981) #131, 21. PF Ross, et al. (1991) #267)。 PEE が発生した地域では
5 ELEM の発生もみられ、これらの地域から収集した飼料サンプルの FB1 濃
6 度は 20～330 mg/kg 飼料であった(参照 22. M Segvic, et al. (2001) #474,
7 23. PF Ross, et al. (1990) #266)。

8 1989年の秋から冬にかけてアイオワ州及びイリノイ州で発生した PPE の
9 うち、16匹に給与されていた飼料中の FB1 濃度を調べた結果、ほとんどの
10 飼料で FB1 濃度が 20 mg/kg 飼料以上であった。(参照 24. GD Osweiler, et
11 al. (1992) #470)。1989年の秋及び1990年の冬に米国各地で発生した PPE
12 の事例と飼料中の FB1 濃度の関係が調べられた。PEE と関連したとされる
13 飼料 83 検体及び PEE と関連していないとされた飼料 51 検体が収集され
14 た。PPE と関連したとされる飼料の FB1 濃度は <1～330 mg/kg で、そのほ
15 とんどが、10 mg/kg 以上であった。PPE と関連していないとされた飼料の
16 FB1 濃度は、8 mg/kg 以下であった(参照 21. PF Ross, et al. (1991) #267)。

17

18 (2) 培養物の経口投与試験

19 離乳雄ブタ(一群2～5頭)に自然汚染トウモロコシを用いて総フモニシ
20 ンを <1、5、23、39、101 又は 175 mg/kg 飼料の濃度で14日間混餌投与す
21 ると、23 mg/kg 飼料以上の投与群の肝臓に、肝細胞索の乱れ、単細胞壊死
22 及び好酸性細胞質がみられた。101 mg/kg 飼料以上の投与群で血清中ビリル
23 ビン及びコレステロール濃度が高値となり、 γ GTP 活性、ALP 活性、アラ
24 ニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性、AST 活性及びアルギナーゼ活
25 性が有意に高くなった。(参照 16. NP Kriek, et al. (1981) #131, 25. GK
26 Motelin, et al. (1994) #132)。

27

28 予備試験として、*F. verticillioides* 培養物を飼料に混ぜて離乳子ブタに4
29 週間給与すると 10 mg/kg 飼料以上の FB1 濃度で PPE がみられた。このた
30 め、低用量でのフモニシンの毒性をみるため、*F. verticillioides* 培養物を用
31 いて 0、1、5 又は 10 mg/kg 飼料の FB1 を 8 週間、去勢離乳ブタ(一群5
32 頭)に投与した。その結果、一般所見に変化はみられなかったが、10 mg/kg
33 飼料投与群の肺重量が有意に増加し、全ての FB1 投与群で血清中の γ GTP
34 活性及び AST 活性が用量依存的に増加した(参照 26. M Zomborszky-
35 Kovacs, et al. (2002) #164)。また、*F. verticillioides* 培養物を飼料に混ぜて
36 0、1、5 又は 10 mg/kg 飼料の FB1 を 20 週間、離乳雄ブタ(一群5頭)に
37 投与する別の試験では、5 mg/kg 飼料以上の FB1 投与群で肺重量が用量依

1 存的に増加し、10 mg/kg 飼料の FB1 投与群に、投与 4 週目から PPE がみ
2 られた。全ての用量で血清中の AST 活性、ALT 活性、 γ GTP 活性及びクレ
3 アチニン濃度の用量依存的な上昇がみられた。Sa/So は 5 mg/kg 飼料以上
4 の FB1 投与群で用量依存的に増加した(参照 27. KF Zomborszky-Kovacs M,
5 Horn P, Vetesi F, Repa I, Tornyo G, Toth A (2002) #163)

6 去勢ブタ (雄、1 群 5 頭) に、FB1 及び FB2 を含む培養物を添加した飼
7 料を 7 日間給与した。総フモニシン (FB1 及び FB2) の濃度は、20 mg/kg
8 飼料以下であった。培養物を添加しない対照群と比べると、フモニシン投与
9 群では、投与 8 日目に平均肺動脈圧の亢進並びに心拍数、心拍出量及び混
10 合静脈血酸素分圧が有意に減少した。これらのブタは、心電図は正常で、肺
11 に PPE であることを示す組織学的な変化はみられず、肺の湿重量及び乾燥
12 重量の変化もみられなかった (参照 17. G Smith, et al. (1996) #269)。去勢
13 ブタ (雄、一群 7 頭) に、*F. moniliforme* 培養物を添加した飼料を 20 mg/kg
14 体重/日の FB1 用量で 3 日間給与した試験の結果、培養物を添加しない飼料
15 を給与した対照群と比べると、FB1 投与群では心拍出量及び心拍数が低値と
16 なり、心収縮力も減少した。著者らは、これらの変化は左心室の機能不全に
17 よると考えた(参照 28. GW Smith, et al. (1999) #270)。

1 < 参考文献 >

- 2
- 3 1 M. DP and R. RT. An historical overview of field disease outbreaks known or
4 suspected to be caused by consumption of feeds contaminated with *Fusarium*
5 toxins. *Animal Feed Science and Technology*. 2007; 137: 201-212 #473
- 6 2 W. F. Marasas. Discovery and occurrence of the fumonisins: a historical
7 perspective. *Environ Health Perspect*. 2001; 109 Suppl 2: 239-43 #17
- 8 3 R. T. Riley, J. L. Showker, D. L. Owens and P. F. Ross. Disruption of sphingolipid
9 metabolism and induction of equine leukoencephalomalacia by *Fusarium*
10 *proliferatum* culture material containing fumonisin B(2) or B(3). *Environ*
11 *Toxicol Pharmacol*. 1997; 3: 221-228 #295
- 12 4 EHC. Environmental Health Criteria 219: fumonisin B1, International
13 Programme on Chemical Safety (IPCS; UNEP, ILO and WHO). Eds.
14 W.H.O.Marasas, J.D. Miller, Riley, R.T. and A. Visconti. WHO, Geneva. 2000;
15 #337
- 16 5 K. A. Voss, G. W. Smith and W. M. Haschek. Fumonisins: toxicokinetics,
17 mechanism of action and toxicity. *Anim. Feed Sci. Technol*. 2007; 137: 299-325
18 #67
- 19 6 T. M. Wilson, P. F. Ross, L. G. Rice, G. D. Osweiler, H. A. Nelson, D. L. Owens,
20 R. D. Plattner, C. Reggiardo, T. H. Noon and J. W. Pickrell. Fumonisin B1 levels
21 associated with an epizootic of equine leukoencephalomalacia. *J Vet Diagn*
22 *Invest*. 1990; 2: 213-216 #272
- 23 7 P. F. Ross, L. G. Rice, J. C. Reagor, G. D. Osweiler, T. M. Wilson, H. A. Nelson,
24 D. L. Owens, R. D. Plattner, K. A. Harlin, J. L. Richard and et al. Fumonisin
25 B1 concentrations in feeds from 45 confirmed equine leukoencephalomalacia
26 cases. *J Vet Diagn Invest*. 1991; 3: 238-241 #462
- 27 8 E. Wang, P. F. Ross, T. M. Wilson, R. T. Riley and A. H. Merrill, Jr. Increases in
28 serum sphingosine and sphinganine and decreases in complex sphingolipids in
29 ponies given feed containing fumonisins, mycotoxins produced by *Fusarium*
30 *moniliforme*. *J Nutr*. 1992; 122: 1706-1716 #300
- 31 9 T. S. Kellerman, W. F. Marasas, P. G. Thiel, W. C. Gelderblom, M. Cawood and
32 J. A. Coetzer. Leukoencephalomalacia in two horses induced by oral dosing of
33 fumonisin B1. *Onderstepoort J Vet Res*. 1990; 57: 269-275 #459
- 34 10 T. M. Wilson, P. F. Ross, D. L. Owens, L. G. Rice, S. A. Green, S. J. Jenkins and
35 H. A. Nelson. Experimental reproduction of ELEM. A study to determine the
36 minimum toxic dose in ponies. *Mycopathologia*. 1992; 117: 115-120 #133
- 37 11 P. F. Ross, P. E. Nelson, D. L. Owens, L. G. Rice, H. A. Nelson and T. M. Wilson.

- 1 Fumonisin B2 in cultured *Fusarium proliferatum*, M-6104, causes equine
2 leukoencephalomalacia. *J Vet Diagn Invest.* 1994; 6: 263-265 #265
- 3 12 W. F. Marasas, T. S. Kellerman, W. C. Gelderblom, J. A. Coetzer, P. G. Thiel and
4 J. J. van der Lugt. Leukoencephalomalacia in a horse induced by fumonisin B1
5 isolated from *Fusarium moniliforme*. *Onderstepoort J Vet Res.* 1988; 55: 197-
6 203 #438
- 7 13 G. W. Smith, P. D. Constable, J. H. Foreman, R. M. Eppley, A. L. Waggoner, M.
8 E. Tumbleson and W. M. Haschek. Cardiovascular changes associated with
9 intravenous administration of fumonisin B1 in horses. *Am J Vet Res.* 2002; 63:
10 538-545 #100
- 11 14 J. H. Foreman, P. D. Constable, A. L. Waggoner, M. Levy, R. M. Eppley, G. W.
12 Smith, M. E. Tumbleson and W. M. Haschek. Neurologic abnormalities and
13 cerebrospinal fluid changes in horses administered fumonisin B1 intravenously.
14 *J Vet Intern Med.* 2004; 18: 223-230 #240
- 15 15 JECFA. Fumonisin.
16 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v47je03.htm>. 2001; #465
- 17 16 N. P. Kriek, T. S. Kellerman and W. F. Marasas. A comparative study of the
18 toxicity of *Fusarium verticillioides* (= *F. moniliforme*) to horses, primates, pigs,
19 sheep and rats. *Onderstepoort J Vet Res.* 1981; 48: 129-131 #131
- 20 17 G. Smith, P. Constable, C. Bacon, F. Meredith and W. Haschek. Cardiovascular
21 effects of fumonisins in swine. *Fundam Appl Toxicol.* 1996; 31: 169-172 #269
- 22 18 A. Desjardins. Chapter 3. Fumonisin. In *Fusarium mycotoxins: chemistry,*
23 *genetics, and biology.* The American Phytopathological Society, U.S.A. 2006; #51
- 24 19 L. R. Harrison, B. M. Colvin, J. T. Greene, L. E. Newman and J. R. Cole, Jr.
25 Pulmonary edema and hydrothorax in swine produced by fumonisin B1, a toxic
26 metabolite of *Fusarium moniliforme*. *J Vet Diagn Invest.* 1990; 2: 217-221 #170
- 27 20 W. M. Haschek, L. A. Gumprecht, G. Smith, M. E. Tumbleson and P. D.
28 Constable. Fumonisin toxicosis in swine: an overview of porcine pulmonary
29 edema and current perspectives. *Environ Health Perspect.* 2001; 109 Suppl 2:
30 251-7 #489
- 31 21 P. F. Ross, L. G. Rice, R. D. Plattner, G. D. Osweiler, T. M. Wilson, s. D. L. Owen,
32 H. A. Nelson and J. L. Richard. Concentrations of fumonisin B1 in feeds
33 associated with animal health problems. *Mycopathologia.* 1991; 114: 129-135
34 #267
- 35 22 M. Segvic and S. Pepeljnjak. Fumonisin and their effects on animal health - a
36 brief review. *Vet. arhiv.* 2001; 71: 299-323 #474
- 37 23 P. F. Ross, P. E. Nelson, J. L. Richard, G. D. Osweiler, L. G. Rice, R. D. Plattner

- 1 and T. M. Wilson. Production of fumonisins by *Fusarium moniliforme* and
2 *Fusarium proliferatum* isolates associated with equine leukoencephalomalacia
3 and a pulmonary edema syndrome in swine. *Appl Environ Microbiol.* 1990; 56:
4 3225-6 #266
- 5 24 G. D. Osweiler, P. F. Ross, T. M. Wilson, P. E. Nelson, S. T. Witte, T. L. Carson,
6 L. G. Rice and H. A. Nelson. Characterization of an epizootic of pulmonary
7 edema in swine associated with fumonisin in corn screenings. *J Vet Diagn*
8 *Invest.* 1992; 4: 53-9 #470
- 9 25 G. K. Motelin, W. M. Haschek, D. K. Ness, W. F. Hall, K. S. Harlin, D. J.
10 Schaeffer and V. R. Beasley. Temporal and dose-response features in swine fed
11 corn screenings contaminated with fumonisin mycotoxins. *Mycopathologia.*
12 1994; 126: 27-40 #132
- 13 26 M. Zomborszky-Kovacs, F. Vetesi, P. Horn, I. Repa and F. Kovacs. Effects of
14 prolonged exposure to low-dose fumonisin B1 in pigs. *J Vet Med B Infect Dis*
15 *Vet Public Health.* 2002; 49: 197-201 #164
- 16 27 K. F. Zomborszky-Kovacs M, Horn P, Vetesi F, Repa I, Tornyo G, Toth A
17 Investigations into the time- and dose-dependent effect of fumonisin B1 in
18 order to determine tolerable limit values in pigs. *Livestock Production Science.*
19 2002; 76: 251-256 #163
- 20 28 G. W. Smith, P. D. Constable, M. E. Tumbleson, G. E. Rottinghaus and W. M.
21 Haschek. Sequence of cardiovascular changes leading to pulmonary edema in
22 swine fed culture material containing fumonisin. *Am J Vet Res.* 1999; 60: 1292-
23 300 #270
- 24