

トピック

豚の亜鉛中毒の病態と診断—愛知県における中毒事例の紹介—

小松徹也¹⁾、杉江建之介¹⁾、犬養尚子¹⁾、小山田敏文²⁾、澤田浩³⁾、山中典子³⁾、芝原友幸^{3,4)}(¹⁾愛知県中央家畜保健衛生所、²⁾北里大学・獣医、³⁾農研機構・動物衛生研究部門・病態研究領域、⁴⁾大阪府大・大学院・生命環境科学研究科)

Komatsu, T., Sugie, K., Inukai, N., Oyamada, T., Sawada, H., Yamanaka, N. and Shibahara, T. (2020).

The pathophysiology and diagnosis of zinc poisoning in pigs.

- Zinc poisoning in farmed pigs in Aichi prefecture, Japan -

Proc. Jpn. Pig Vet. Soc. 76, 24-31.

キーワード：亜鉛中毒、酸化亜鉛、下痢、発育不良

【はじめに】

近年、養豚場において、離乳後の下痢症の予防のために、高濃度亜鉛が飼料添加されている^{17,34)}。一方で、酸化亜鉛の大量投与が起因となった豚の亜鉛中毒も発生している²²⁾。

本稿では、2018年7月1日より硫酸コリスチンの飼料添加が禁止となり²⁸⁾、その代替として使用頻度が高まりつつある亜鉛化合物の作用、使用方法、そして大量投与がもたらす亜鉛中毒をはじめとする亜鉛の悪影響について紹介する。

【亜鉛の生体内での働き】

亜鉛は生体に重要な微量元素であり、300以上の酵素反応に、触媒や補酵素として働く²⁶⁾。例えば、酸化酵素であるスーパーオキシドジムスターゼの反応やアポトーシスの調整にも関与する^{21,36)}。亜鉛は小腸より吸収され、筋肉、肝臓、腎臓のほか脾臓に多く分布する。脾臓ではインスリンやグルカゴンの合成、貯蔵及び分布に関与する^{10,25)}。細胞内では大部分がメタロチオネインと結合しており、腎管を通して排出される⁹⁾。

【飼料添加物としての亜鉛とその種類】

現在、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律に基づき¹¹⁾、複数の亜鉛化合物を飼料添加することができる（表1）。一般に可溶性の亜鉛化合物の方が、不溶性よりも体内に吸収されやすい。これらの飼料添加は、栄養成分や、その他の有効成分の補給を目的としており、その添加量は豚の亜鉛の要求量から、日本飼養標準¹⁸⁾により50～100ppmと定められている。

【亜鉛と治療・予防的な効果】

亜鉛化合物は、栄養成分としての補給のほかに、離乳後下痢症（Post weaning diarrhea; PWD）^{24,39)}の改善を目的として世界中で投与されている。PWD 予防・治療を目的とする場合、主に酸化亜鉛や炭酸亜鉛¹⁷⁾が用いられる。これは離乳後の一定期間に、本来の要求量を大きく超える量の亜鉛を投与することで、離乳後下痢を防止し、増体量を上げる方法である。過去の研究による亜鉛の大量投与の方法と効果について、表2に示した^{3,4,12,14,22,32,34,35)}。実際の使用法は国や地域で異なる。日本飼養標準では亜鉛の中毒量は2,000ppmとされており¹⁸⁾、現在日本では2,000ppm以下の濃度で飼料添加していることが多いと考えられる。PWDの改善を目的とする場合は、本来の亜鉛要求量を大きく超えるため、その投与方法は獣医師の処方に従うべ

表1. 飼料添加可能な亜鉛化合物の特徴

名称	可溶性/不溶性	有機/無機	亜鉛要求量 (豚)	中毒量 (豚)	推奨飼料添加量	上限飼料添加量
2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛	可溶	有機				
ペプチド亜鉛	可溶	有機				
硫酸亜鉛	可溶	無機	50-100 ppm (亜鉛として)	2,000 ppm (亜鉛として)	20-40 ppm (亜鉛として)	150 ppm (亜鉛として)
硫酸亜鉛メチオニン	可溶	有機				
炭酸亜鉛	わずかに可溶	無機				

表2. 亜鉛化合物の濃度、投与期間と効果

亜鉛化合物	投与濃度	投与期間	効果	毒性効果	参考文献
酸化亜鉛	2,500 mg/kg (ppm)	1～3週間	離乳後下痢抑制・ 増体量増加	－	32)
酸化亜鉛	3,000 mg/kg (ppm)	1～2週間	増体量増加	－	4)
酸化亜鉛	3,000 mg/kg (ppm)	4週間	大腸菌症抑制・ 増体量増加	－	34)
酸化亜鉛*1	① 3,000 mg/kg (ppm) ② 2,000 mg/kg (ppm)	① 1週間 ② 2週間	－	－	35)*2
酸化亜鉛	3,000 mg/kg (ppm)	3週間	増体量増加	－	14)
	5,000 mg/kg (ppm)	3週間			
	3,000 mg/kg (ppm)	3週間			
	5,000 mg/kg (ppm)	3週間	－		
酸化亜鉛*1	① 3,000 mg/kg (ppm) ② 0 mg/kg (ppm)	① 2週間 ② 1週間	群間で 差なし	－ 脾臓で 空胞変性や アポトーシス	3)
	① 3,000 mg/kg (ppm) ② 2,000 mg/kg (ppm)	① 2週間 ② 1週間			
	① 6,000 mg/kg (ppm) ② 4,000 mg/kg (ppm)	① 2週間 ② 1週間			
	① 6,000 mg/kg (ppm) ② 6,000 mg/kg (ppm)	① 2週間 ② 1週間			
酸化亜鉛	50 µg/mL 静脈内投与 (投与量: 440 mL/day)	4週間	変化なし	元気消失・脾炎	12)
酸化亜鉛	8,000 mg/kg (ppm)	6～7カ月	－	下痢・強い発育不良 慢性脾炎	22)

*1: ①の投与後、②を投与する

*2: アメリカでの標準的な投与方法とされている

きである。

【離乳後の疾病と亜鉛による予防効果】

豚の代表的な PWD の原因として、腸管毒素原性大腸菌 (*Enterotoxigenic Escherichia coli*; ETEC) やサルモネラ症が挙げられる。また離乳後、時に甚大な被害をもたらす疾病として、浮腫病がある。これらの疾病は今なお世界中の養豚経営において問題となっている。

前述の離乳後の亜鉛の大量投与は、ETEC の予防に効果があるとされている^{17,34)}。また、酸化亜鉛には志賀毒素 2e 型を産生する志賀毒素産生性大腸菌の溶血毒の効果を下げる働きも報告されている³⁷⁾。

【亜鉛と薬剤耐性】

亜鉛の大量投与は、抗生物質使用の代替法として用いられている。一方で、亜鉛の大量投与が薬剤耐性菌を増やす可能性が指摘されている⁶⁾。例えば、亜鉛の投与により、大腸菌がアミノグリコシド、テトラサイクリン、スルファメトキサゾール系の薬物をはじめとした多剤耐性を獲得する報告や^{6,20)}、多剤耐性サルモネラが出現する報告がある²⁷⁾。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*; MRSA) の亜鉛耐性が、抗生物質耐性遺伝子の選択を促進する可能性も指摘される一方で³⁸⁾、養豚場における亜鉛の使用と MRSA の出現に関係がない報告もあり、今後も継続的な調査が必要である¹⁶⁾。

【各種動物における亜鉛中毒】

高濃度亜鉛による中毒事例が、人や水禽類、牛、羊、犬などで報告されている^{1,5,15,29,33)}。人の例では、誤って塩化亜鉛を飲み込んで発症し、嘔吐や腹痛がみられている。この症例では低カルシウム血症や高アミラーゼ血症がみられ、急性脾炎と診断されている⁵⁾。また長期的に牡蠣を摂食した事例では、亜鉛誘発性銅欠乏による、歩行障害がみられている²⁹⁾。水禽類は、鉛やカドミウム及び亜鉛に汚染されている地域で捕獲されたもので、衰弱、体重減少や脾炎が確認されている³³⁾。牛では脱水、下痢、衰弱、黄疸などがみられ、羊では貧血がみられている¹⁾。犬の症例では嘔吐や沈鬱、拒食症の症状や、溶血性貧血、肝機能、腎機能、脾臓機能の障害がみられている¹⁵⁾。

【豚における亜鉛中毒】

<実験的短期的な亜鉛中毒>

実験レベルでは、高濃度亜鉛投与が、4,000ppm～6,000ppm の酸化亜鉛を 3 週間投与した豚群で脾臓の腺房細胞にアポトーシスが起きている³⁾。また 50µg/ml の亜鉛を 440mL/day、4 週間、静脈投与された豚群では、脾炎がみられたほか、元気消失や無気力といった症状もみられている¹²⁾ (表 2 参照)。

<養豚場における亜鉛中毒：長期的な毒性>

愛知県の養豚場において、誤って 8,000ppm の酸化亜鉛を離乳後から出荷前まで長期間投与 (約 6～7 カ

月)された結果、大規模な豚の下痢や発育不良が発生している²²⁾。この農場では、誤投与から2カ月後に、白色下痢や軟便が広がり、4カ月後には農場全体の9割の豚に発育不良(出荷日齢以降で体重40~60kg程度)がみられている。剖検や組織所見の詳細は、後述【豚の亜鉛中毒の病理学的特徴】に示す。酸化亜鉛の投与量を2,000ppmに戻したところ、大規模な発育不良は終息している。

【亜鉛中毒の診断】

亜鉛中毒の診断は、疫学情報として「亜鉛の投与」があり、脾臓に「急性脾炎又は慢性脾炎」がみられ、かつ肝臓や脾臓、腎臓に「亜鉛の蓄積」を確認することで診断可能であるが、中毒を引き起こす亜鉛の定量的なデータは未だ分かっていない。脾炎は、犬に高脂肪食が原因でみられることがあるものの、他の動物種ではまれである。よって豚で脾炎がみられる場合は、積極的に亜鉛中毒を疑う必要があると考えられる。

【類症鑑別】

類症鑑別として下痢や発育不良を起こす疾病の検査を実施すべきである。大規模な発生がみられる場合は、豚流行性下痢、伝染性胃腸炎、豚大腸菌症、サルモネラ症、豚繁殖・呼吸障害症候群及び豚サーコウイルス関連疾病等を否定する必要がある。

【生化学的検査手法】

血清、臓器をケルダール分解装置又はマイクロ波試料前処理装置(図1)を用いて硝酸/塩酸混合液で湿式灰化し、原子吸光光度法により濃度を測定する³⁰⁾。



図1 マイクロ波試料前処理装置(左)と専用容器(右)。フッ素樹脂製の分解容器に試料と溶媒を入れて、マイクロ波を照射し、加熱分解させ固体試料を溶液化する。

【豚の亜鉛中毒の病理学的特徴】

<臨床的特徴>

亜鉛中毒による臨床症状は、亜鉛の投与濃度や期間によって異なる。初期では、症状は観察されない¹²⁾。しかし高濃度で長期的な暴露があると、白色下痢、軟便や強い発育不良がみられる²²⁾。水鳥で発生した亜鉛中毒の事例³³⁾では、体重減少が認められているが、亜鉛の種類や濃度、暴露期間は不明である。

<肉眼的特徴>

病変は脾臓を主座とする。初期では所見はないが、脾炎が長期化すると慢性脾炎となり、脾臓は高度に萎縮する(図2)²²⁾。

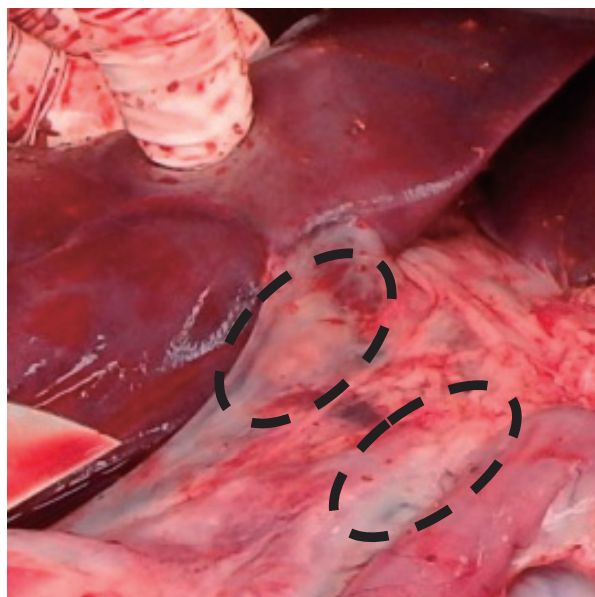


図2 亜鉛中毒(愛知県症例豚)の脾臓。通常の脾臓(点線)の約5分の1の大きさに高度に萎縮している。

<病理組織学的特徴>

投与濃度や投与期間により病態は異なる。4,000~6,000ppm、3週間の酸化亜鉛の投与で、脾臓腺房細胞のアポトーシスが起こる³⁾。その後、腺房細胞の壊死が起き、急性脾炎になると考えられる。持続的な高濃度亜鉛の投与により、急性脾炎が長期化すると、慢性脾炎に移行すると考えられ、再生能力のある導管上皮様細胞が顕著に増加し、腺房細胞は著減する^{12,22)}。腺房細胞内のチモーゲン顆粒は減少する場合もある¹²⁾。リンパ球浸潤を伴う膠原線維の増加に伴い、これらの細胞は分断される(図3,4)。

脾島細胞にも異常がみられる場合がある(図4)。免疫組織学的検索から脾島細胞の減少や、 β 細胞や抗

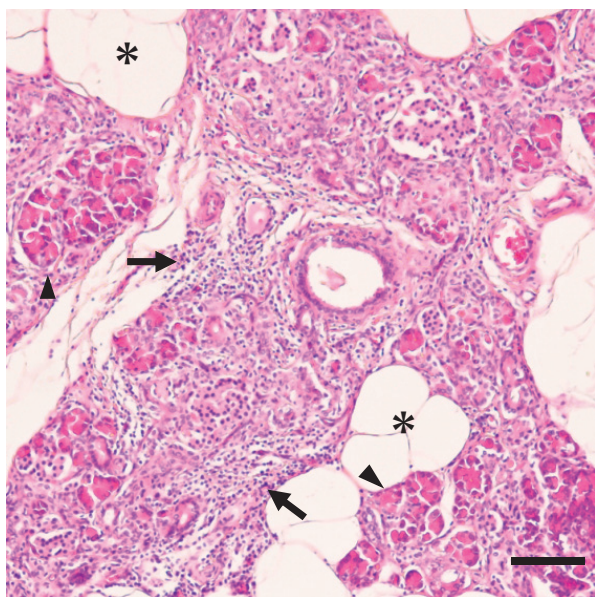


図3 亜鉛中毒（愛知県症例豚）の膵臓。腺房細胞（矢頭）はリンパ球浸潤を伴う膠原線維（矢印）により分断されている。実質は脂肪組織（アスタリスク）に置換されている。（Bar = 200 μ m）

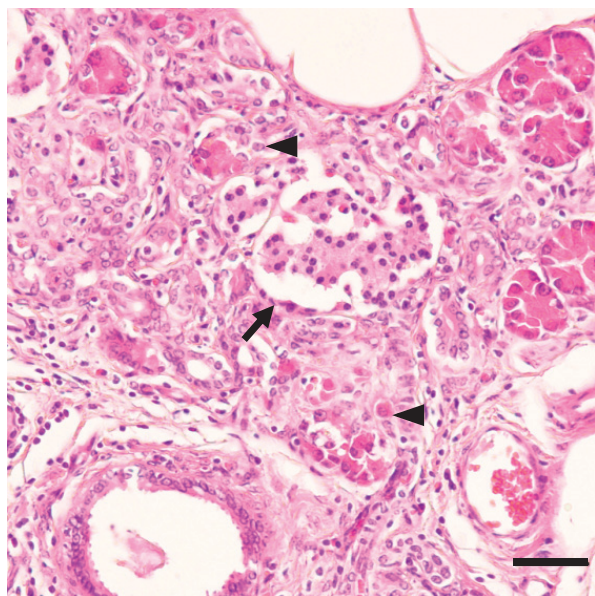


図4 亜鉛中毒（愛知県症例豚）の膵臓。導管様細胞は腺房細胞に隣接して存在している（矢頭）。膵島の細胞は減少、変形している（矢印）。（Bar = 50 μ m）

Somatostatin 抗体に陽性を示す δ 細胞の膵島外での発現といった分布異常がみられるが（図5）、これらの変化は高濃度の酸化亜鉛の長期的な投与をされていた、愛知県の症例のみである²²⁾。慢性膵炎例では、ジチゾン染色で亜鉛を検出することができない²²⁾。これは亜鉛の大量投与が組織内のメタロチオネインの増加をも

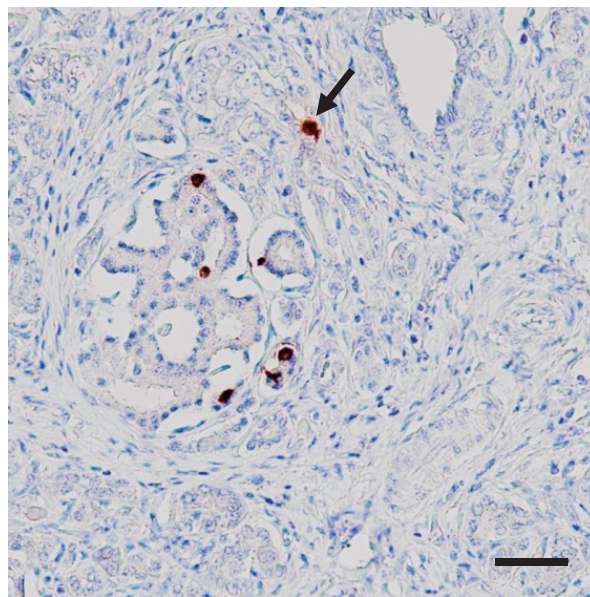


図5 亜鉛中毒（愛知県症例豚）の膵臓。抗 Somatostatin 抗体に陽性を示す δ 細胞が膵島内に少数存在する。膵島外にも陽性反応がみられる（矢印）。免疫染色。（Bar = 50 μ m）

たらすため^{13,31,40)}、ジチゾン染色で検出可能なフリーの亜鉛が少ないためと考えられる。

【豚の亜鉛中毒の生化学的特徴】

亜鉛は特に肝臓と腎臓に高度に蓄積される。さらに銅は亜鉛に拮抗的に吸収されるため、一般的に亜鉛を大量摂取すると銅欠乏（亜鉛誘発性銅欠乏）となる。例として、愛知県の酸化亜鉛を投与された症例²²⁾（Group 1）と、炭酸亜鉛を投与された愛知県内の別農場の豚群（Group 2）と、亜鉛の投与がない実験豚群（Group 3）の亜鉛（表3）、銅（表4）及び鉄（表5）の測定値を示す。

測定値より、Group 1 の肝臓と腎臓には、他の Group に比べ、亜鉛が非常に高度に蓄積している。

Group 1 の銅の含有量は腎臓で非常に高度に蓄積されていたが、その他の臓器では低値である。高濃度亜鉛投与豚群による腎臓への銅蓄積は、メタロチオネインや銅を取り込むトランスポーターである copper transport 1 (*Ctr 1*) の遺伝子発現増加や、銅代謝酵素である antioxidant 1 copper chaperone (*Atox 1*) 発現が減少するためと考えられている⁴⁰⁾。Group 1 ではこれらの遺伝子発現量は調べていないものの、腎臓で銅顆粒は確認されておらず、銅中毒事例でみられるような尿細管細胞の壊死もみられていないことから²²⁾、組織内でのメタロチオネインの増加と結合が示唆され

表3. 臓器別の亜鉛化合物投与群と非投与群の亜鉛濃度

	Group 1 8,000 mg/kg (ppm), 5～6カ月間, 酸化亜鉛投与群 200～240日齢						Group 2 1,500 mg/kg (ppm), 4週間, 炭酸亜鉛投与群 60日齢					Group 3 亜鉛非投与群 60日齢					
	肝臓	腎臓	脾臓	心臓	肺	十二指腸	肝臓	腎臓	脾臓	心臓	肺	肝臓	腎臓	脾臓	心臓	肺	脾臓
No. 1	691.3	476.6	24.5	18.7	18.8	—	159.4	20.8	19.3	14.0	13.9	79.0	23.0	21.4	21.3	17.8	42.1
No. 2	456.4	304.1	15.9	14.4	11.6	—	115.9	20.9	21.0	18.4	12.4	70.0	19.9	23.0	18.8	17.9	45.9
No. 3	1184.4	793.0	24.6	14.1	19.2	266.1	197.3	25.8	20.7	14.7	10.5	44.0	23.0	19.4	20.1	18.8	34.4
No. 4	819.0	879.8	21.0	16.9	21.7	201.2	159.2	29.6	17.5	16.2	10.5	52.0	23.8	19.2	21.7	20.6	45.5
No. 5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	43.0	19.5	21.0	18.8	18.5	30.9
No. 6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	50.0	20.6	22.1	18.7	18.6	38.7
平均	787.8	613.4	21.5	16.0	17.8	233.7	158.0	24.3	19.6	15.8	11.8	56.3	21.6	21.0	19.9	18.7	39.6
標準誤差	131.7	116.6	1.8	0.9	1.9	16.2	14.4	1.8	0.7	0.8	0.7	5.5	0.7	0.6	0.5	0.4	2.3

単位：μg/g

—: データなし

表4. 臓器別の亜鉛化合物投与群と非投与群の銅濃度

	Group 1 8,000 mg/kg (ppm), 5～6カ月間, 酸化亜鉛投与群 200～240日齢						Group 2 1,500 mg/kg (ppm), 4週間, 炭酸亜鉛投与群 60日齢					Group 3 亜鉛非投与群 60日齢					
	肝臓	腎臓	脾臓	心臓	肺	十二指腸	肝臓	腎臓	脾臓	心臓	肺	肝臓	腎臓	脾臓	心臓	肺	脾臓
No. 1	4.1	164.0	N/D	2.6	N/D	—	5.2	4.6	N/D	0.0	N/D	5.6	2.9	N/D	0.5	N/D	N/D
No. 2	1.7	116.3	N/D	1.5	N/D	—	5.6	1.9	N/D	0.3	N/D	16.8	3.2	N/D	0.6	N/D	N/D
No. 3	9.6	184.0	N/D	2.5	N/D	0.4	4.5	5.1	N/D	2.0	N/D	6.8	4.1	N/D	0.1	N/D	N/D
No. 4	6.9	198.6	N/D	2.6	N/D	0.1	5.2	10.9	N/D	1.5	N/D	6.9	5.1	N/D	0.7	N/D	N/D
No. 5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8.9	0.8	N/D	0.01	N/D	N/D
No. 6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10.9	3.0	N/D	N/D	N/D	N/D
平均	5.6	165.7	—	2.3	—	0.2	5.1	5.6	—	1.0	—	9.3	3.2	—	0.4	—	—
標準誤差	1.5	15.5	—	0.2	—	0.1	0.2	1.6	—	0.3	—	1.5	0.5	—	0.1	—	—

単位：μg/g

—: データなし

表5. 臓器別の亜鉛化合物投与群と非投与群の鉄濃度

	Group 1 8,000 mg/kg (ppm), 5～6カ月間, 酸化亜鉛投与群 200～240日齢						Group 2 1,500 mg/kg (ppm), 4週間, 炭酸亜鉛投与群 60日齢					Group 3 亜鉛非投与群 60日齢					
	肝臓	腎臓	脾臓	心臓	肺	十二指腸	肝臓	腎臓	脾臓	心臓	肺	肝臓	腎臓	脾臓	心臓	肺	脾臓
No. 1	508.0	81.4	2901.7	68.9	105.5	—	189.3	75.6	427.1	42.1	57.9	123.0	40.6	185.8	47.7	50.7	28.3
No. 2	276.8	55.6	1376.6	64.5	78.9	—	315.3	90.7	851.0	47.7	93.8	94.7	41.0	167.3	49.3	40.4	19.3
No. 3	307.6	76.3	638.2	65.9	132.8	59.4	151.0	56.0	714.9	57.2	93.4	123.9	37.0	97.7	51.0	44.6	16.1
No. 4	324.2	91.6	607.2	68.6	114.1	68.0	96.5	58.7	264.3	55.1	62.5	191.0	56.2	188.9	134.1	60.0	17.4
No. 5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	127.8	44.5	128.9	46.7	54.8	15.3
No. 6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	121.3	53.4	161.0	54.1	55.8	14.7
平均	354.1	76.2	1380.9	66.9	107.8	63.7	188.0	70.2	564.3	50.5	76.9	130.3	45.5	154.9	63.8	51.0	18.5
標準誤差	45.2	6.568	465.2	0.9	9.7	2.2	40.3	7.0	115.6	3.0	8.4	11.9	2.9	13.2	12.9	2.7	1.9

単位：μg/g

—: データなし

る。

また Group 1 の脾臓と肝臓で鉄が多く蓄積している。銅欠乏になると赤血球のスーパーオキシドジスムターゼの活性が低くなり²⁾、活性酸素が増加し、細胞膜が不

安定となり寿命の低下や溶血を引き起こし²³⁾、これらの赤血球は脾臓や肝臓で処理される。このため脾臓や肝臓での鉄が増加したと考えられている²²⁾。以上の変化は亜鉛、銅及び鉄の生体内でのアンバランスが原因

と考えられるが、まだ不明点も多く、今後高濃度投与の影響を詳しく調べる必要がある。

Group 2 の変化も注目すべきである。投与量、投与期間は Group 1 よりも少ないものの、亜鉛の蓄積と銅欠乏が起きている。このような変化は過去の文献から短期間であれば問題ないと思われるが、長期にわたると亜鉛中毒にならずとも銅欠乏による弊害が出る可能性がある。

【亜鉛による土壤汚染】

EU では亜鉛化合物は抗生物質の代替品として使用されてきているが、近年高濃度の亜鉛による土壤汚染が指摘されている^{7,8,19)}。特に高濃度の亜鉛の長期的な投与は、土壤に大きな影響を与える可能性がある。

【今後の課題】

亜鉛は一般的に安全域の広い金属と考えられてきたが、近年高濃度亜鉛を投与する事例が増えている。一方で豚における 4 週間を超えるような亜鉛の長期的暴露の影響を調べた研究は皆無である。今後、長期投与が及ぼす影響を調べる実験が望まれる。

【おわりに】

離乳後の高濃度亜鉛の短期的な投与は農場経営に一定の利益をもたらす一方で、長期的な投与は不利益を与える可能性がある。特に亜鉛化合物のような飼料添加物は、農場ごとに投与量や投与方法が異なり、家畜保健衛生所や臨床獣医師が把握していない場合もある。さらに出荷日齢における投与は、食肉への大量蓄積の可能性も考えられる。今後、中毒事例を防ぎ、土壤汚染や耐性菌の出現を抑え、さらに安定した農場経営や安全な食肉の供給のためにも、亜鉛化合物の適切な利用を広める必要がある。

【謝辞】

本報告をまとめるにあたり、ご助言いただいた農研機構・動物衛生研究部門の生澤充隆博士に深謝いたします。

【利益相反状態の有無】

著者は開示すべき利益相反はない。

【引用文献】

1) Allen JG, et al. (1983) Zinc toxicity in ruminants. J

Comp Pathol, 93: 363-377.

- 2) Bertinato J, et al. (2003) Copper deficiency induces the upregulation of the copper chaperone for Cu/Zn superoxide dismutase in weanling male rats. J Nutr, 133: 28-31.
- 3) Burrough ER, et al. (2019) Zinc overload in weaned pigs: tissue accumulation, pathology, and growth impacts. J Vet Diagn Invest, 31: 537-545.
- 4) Carlson MS, et al. (1999) Early- and traditionally weaned nursery pigs benefit from phase-feeding pharmacological concentrations of zinc oxide: effect on metallothionein and mineral concentrations. J Anim Sci, 77: 1199-1207.
- 5) Chobanian SJ, (1981) Accidental ingestion of liquid zinc chloride: local and systemic effects. Ann Emerg Med, 10: 91-93.
- 6) Ciesinski L, et al. (2018) High dietary zinc feeding promotes persistence of multi-resistant *E. coli* in the swine gut. PLoS One, 13: e0191660.
- 7) Comas J, et al. (2014) Input and leaching potential of copper, zinc, and selenium in agricultural soil from swine slurry. Arch Environ Contam Toxicol, 66: 277-286.
- 8) Dębski B (2016) Supplementation of pigs diet with zinc and copper as alternative to conventional antimicrobials. Pol J Vet Sci, 19: 917-924.
- 9) De Lisle RC, et al. (1996) Metallothionein is a component of exocrine pancreas secretion: implications for zinc homeostasis. Am J Physiol, 271: 1103-1110.
- 10) Dodson G, et al. (1998) The role of assembly in insulin's biosynthesis. Curr Opin Struct Biol, 8: 189-194.
- 11) Food and Agricultural Materials Inspection Center (FAMIC) ホームページ 飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律. http://www.famic.go.jp/ffis/feed/hourei/sub1_houritu.htm
- 12) Gabrielson KL, et al. (1996) Zinc toxicity with pancreatic acinar necrosis in piglets receiving total parenteral nutrition. Vet Pathol, 33: 692-696.
- 13) Garla R, et al. (2017) Induction of metallothionein in rat liver by zinc exposure: A dose and time dependent study. Protein J, 36: 433-442.
- 14) Hahn JD, et al. (1993) Growth and plasma zinc re-

- sponses of young pigs fed pharmacologic levels of zinc. *J Anim Sci*, 71: 3020-3024.
- 15) Hammond GM, et al. (2004) Diagnosis and treatment of zinc poisoning in a dog. *Vet Hum Toxicol*, 46: 272-275.
- 16) Hau SJ, et al. (2017) Zinc resistance within swine-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in the United States is associated with multilocus sequence type lineage. *Appl Environ Microbiol*, 83: e00756-17.
- 17) 石関紗代子ら (2015) 臨床獣医師が遭遇している離乳舎の疾病. 豚病研報, 66: 16-21.
- 18) Japan Livestock Industry Association. (2013) 3章 養分要求量(Ⅱ), 独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 編 日本飼養標準 豚 2013版, p20-30.
- 19) Jensen J, et al. (2016) National monitoring study in Denmark finds increased and critical levels of copper and zinc in arable soils fertilized with pig slurry. *Environ Pollut*, 214: 334-340.
- 20) Johanns VC, et al. (2019) Effects of a four-week high-dosage zinc oxide supplemented diet on commensal *Escherichia coli* of weaned pigs. *Front Microbiol*, 10: 2734.
- 21) Kim YM, et al. (2006) Cu, Zn-superoxide dismutase is an intracellular catalyst for the H₂O₂-dependent oxidation of dichlorodihydrofluorescein. *Mol Cells*, 21: 161-165.
- 22) Komatsu T, et al. (2020) Chronic pancreatitis in farmed pigs fed excessive zinc oxide. *J Vet Diagn Invest*, In press.
- 23) Lenartowicz M, et al. (2014) Haemolysis and perturbations in the systemic iron metabolism of suckling, copper-deficient mosaic mutant mice - an animal model of Menkes disease. *PLoS One*, 9: e107641.
- 24) Madec F, et al. (2000) Experimental models of porcine post-weaning colibacillosis and their relationship to post-weaning diarrhoea and digestive disorders as encountered in the field. *Vet Microbiol*, 72: 295-310.
- 25) Maret W (2017) Zinc in pancreatic islet biology, insulin sensitivity, and diabetes. *Prev Nutr Food Sci*, 22: 1-8.
- 26) McCall KA, et al. (2000) Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *J Nutr*, 130: 1437-1446.
- 27) Medardus JJ, et al. (2014) In-feed use of heavy metal micronutrients in U.S. swine production systems and its role in persistence of multidrug-resistant salmonellae. *Appl Environ Microbiol*, 80: 2317-2325.
- 28) Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries ホームページ (2018) 飼料添加物「硫酸コリスチン」の指定取消しについて. <https://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/siryo/index.html>
- 29) 本岡里英子ら (2016) 偏食による亜鉛過剰摂取が原因と考えられた銅欠乏性ミエロパチーの1例. 臨床神経, 56: 690-693.
- 30) National Institute of Animal Health, NARO ホームページ (2018) 「家畜における生化学病性鑑定のための臨床生化学的検査マニュアル」. <http://www.naro.affrc.go.jp/laboratory/niah/disease/biochem/index.html>
- 31) Pieper R, et al. (2015) Impact of high dietary zinc on zinc accumulation, enzyme activity and proteomic profiles in the pancreas of piglets. *J Trace Elem Med Biol*, 30: 30-36.
- 32) Poulsen HD (1995) Zinc oxide for weanling piglets. *Acta Agric Scand A Anim Sci*, 45: 159-167.
- 33) Sileo L, et al. (2003) Pancreatitis in wild zinc-poisoned waterfowl. *Avian Pathol*, 32: 655-660.
- 34) Slade RD, et al. (2011) Effect of rearing environment and dietary zinc oxide on the response of Group-housed weaned pigs to enterotoxigenic *Escherichia coli* O149 challenge. *Animal*, 5: 1170-1178.
- 35) Smith JWII, et al. (1995) The effects of dietary mineral regimen on starter pig growth performance and blood and immune parameters. *Proc Kansas State University Swine Day, Report of Progress* 746. <https://krex.k-state.edu/dspace/handle/2097/3135>
- 36) Truong-Tran AQ, et al. (2000) Cellular zinc fluxes and the regulation of apoptosis/gene-directed cell death. *J Nutr*, 130: 1459-1466.
- 37) Uemura R, et al. (2017) Effects of zinc supplementation on Shiga toxin 2e-producing *Escherichia coli* in vitro. *J Vet Med Sci*, 79: 1637-1643.

-
- 38) van Alen S, et al. (2018) Increase of zinc resistance in German human derived livestock-associated MRSA between 2000 and 2014. *Vet Microbiol*, 214: 7-12.
 - 39) Wellock IJ, et al. (2008) Effects of dietary protein supply, weaning age and experimental enterotoxigenic *Escherichia coli* infection on newly weaned pigs: health *Animal*, 2: 834-842.
 - 40) Zetzsche A, et al. (2016) Accumulation of copper in the kidney of pigs fed high dietary zinc is due to metallothionein expression with minor effects on genes involved in copper metabolism. *J Trace Elem Med Biol*, 35: 1-6.