

表 1. メラミン及びメラミン関連化合物

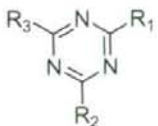
基本構造	和名	英名	CAS 番号	R1	R2	R3
	メラミン	melamine	108-78-1	NH ₂	NH ₂	NH ₂
	アンメリン	ammeline	645-92-1	OH	NH ₂	NH ₂
	アンメリド	ammelide	645-93-2	OH	OH	NH ₂
	シアヌル酸	cyanuric acid	108-80-5	OH	OH	OH

表 2. 主な食品等から検出されたメラミン濃度

食品及び原材料	濃度 (ppm)
乳児用粉ミルク、他の粉ミルク、液体ミルク、コーヒークリーマー	0.09～6,197
パン、菓子類（キャンディ、チョコレート、ビスケット等）、氷菓、加工食品	0.5～946
乳を原料としないクリーマー（non-dairy creamer）	0.1～6,694
ラクトフェリン	1～3.3
鶏卵、乾燥鶏卵	0.1～4.7
炭酸水素アンモニウム	70～2,470
ピロリン酸第 2 鉄	6.4～43

別添1. FDA 暫定安全性/リスク評価の要約(仮訳)

1. 食品中のメラミン及び類似化合物に関する暫定安全性/リスク評価 (本文)

Interim Safety and Risk Assessment of Melamine and its Analogues in Food for Humans
(October 3, 2008)

<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/melamra3.html>

背景

2008年9月11日、FDAは、中国の会社で製造された乳児用ミルクにメラミンが含まれている可能性があるとの連絡を受けた。9月21日の時点で、汚染された乳児用粉ミルクに関連する腎臓結石が52,857症例（一部腎不全）になっていると報告された。約13,000人が入院し、この時点までに少なくとも3人の死亡が確認された。被害者の大多数は3才以下の子どもであった（82%：2才未満、17%：2～3才、0.8%：3才以上、成人の症例はなし）。中国が行った調査の結果、これらの疾病には中国製の乳児用粉ミルクが関係していた。液体乳児用ミルクに関連する症例はなかった。AQSIQ（中国国家質量監督検閲検疫総局；質検総局）の調査の結果、汚染された乳児用粉ミルクは22の会社が製造していたものであった。分析では、さまざまな濃度のメラミンが検出された（0.1～2,500 ppm以上）。他の国でも、菓子や飲料など他の種類の製品にメラミンが検出されたとの報告があった。

この疾病はさまざまな地方で報告された。9月11日の甘粛省保健局の報道発表によれば、2008年の上半期に、甘粛省のある病院が腎臓結石になった16人の乳児（5～11ヶ月）を診察した。2006年から現在までの記録によれば、甘粛省の病院では乳児の腎臓結石を59症例確認しており、うち1人は死亡した。これらの症例のすべては2008年に発生し、2006年と2007年は確認されていない。中国の医療当局は、14症例について腎臓結石の組成についての情報が得られているとしている。このうち12例については、dihydrate uric acid and urine ammonium から成る石（尿酸アンモニウム結石？）がみつかったと伝えられている。この組成の石は超音波やCTスキャンで視覚化されるが、ルーチンのX線検査では見ることができず、このことから診断されていない症例もあるとみられる。

メラミンについては、食品と接触する物質への使用に由来する食品からの暴露は非常に限定的である。これらの使用によるメラミンの推定暴露レベルは、15 µg/kg (0.015 ppm) 以下である。この他、トリクロロメラミンが、食品の加工などに用いられる道具（乳用の容器や器具を除く）の殺菌剤として認可されており、この物質は殺菌剤としての使用中に容易にメラミンに分解する。この使用に由来する食品からのメラミン暴露レベルはきわめて低い。米国では、人や動物の食品用に直接メラミンを添加することは認められておらず、また肥料としての使用も認められていない。

毒性学的研究の結果

・動物におけるメラミン単独の毒性影響は、高用量投与でのみ観察されている。これまでの研究では、メラミンは代謝的に不活性とみられる。このことは、いずれの動物種においても経口

投与された元の物質（メラミン、あるいはその類似物質）が排泄され、代謝物質は排泄されないという合理的な蓋然性を支持する。動物の中には、他の動物種に比べてメラミンの排泄速度が遅いものがある。例えば、魚は齧歯類よりメラミンの排泄速度が遅い。また、ある動物では有害影響がみられ別の動物ではみられないという状況は、暴露レベルやどのメラミン類似化合物が存在するかによって異なる。これらの物質の毒性の差に関しては、種一種間の排泄速度の違いも理由のひとつである。

- ・メラミン及びその類似化合物（シアヌル酸、アンメリド、アンメリン）は、毒性の程度が同じであると仮定し、メラミン及び類似化合物としてまとめて引用される。メラミンに比べて類似化合物の毒性や病理学に関する情報は限られているため、これらの類似化合物は同等の影響を有すると仮定するのが賢明と考えられる。現在では、これらのメラミン類似化合物、特にシアヌル酸が腎臓に共存する場合、メラミンと結合して腎臓の病変を生じるとの証拠が得られている。

- ・予備的研究で、メラミンとシアヌル酸（他の物質でも可能）から成る格子状の結晶が腎臓に生成することが示唆されている。これはさまざまな用量でみられ、閾値があり濃度依存的な現象で、低用量のメラミンタイプの物質 1 種類だけに暴露した場合には生じない。メラミンとシアヌル酸の組み合わせは、ネコやイヌにみられた急性腎不全と関係していた。メラミンとシアヌル酸を含むペットフードで死亡したネコから得られた結晶は、メラミンとシアヌル酸が結合したものであった。メラミン-シアヌル酸結晶（Melamine-cyanurate crystals）は、マウス、ブタ、ネコ、魚にメラミンとシアヌル酸を同時投与した時に腎臓に生成することが示されている。ブタや魚でみられた結晶は、ネコでみられたものと同じであった。結晶は、6 分子から成る格子状で、メラミン 3 分子とシアヌル酸 3 分子が水素結合で結合していた。

- ・ほ乳動物では、メラミン単独の毒性は低く、半減期は約 3～4 時間である。公表データにおける最小の LD50（ラット、経口）は、3,161 mg/kg bw/日である。最も新しい NOAEL は、63 mg/kg bw/日（13 週間、混餌投与、ラット）、240 mg/kg bw/日（28 日間混餌投与、ラット）、417 mg/kg bw/日（14 日間、混餌投与、ラット）、1,600 mg/kg bw/日（13 週間、混餌投与、マウス）である。また、ラットの生殖及び発生毒性についての最小の NOAEL（計算値）は、400 mg/kg bw/日（母獣）及び 1,060 mg/kg bw/日（胎仔）であった。動物試験でメラミンを経口投与した場合に最も一般的に観察される毒性影響は、食餌摂取量の減少、体重減少、膀胱結石、結晶尿、膀胱上皮過形成、生存率低下などである。しかし、これらの試験やイヌの試験において、腎不全もしくは腎不全の臨床症状はみられていない。

- ・その他の知見：省略

乳児用ミルクについての安全性/リスク評価

2007 年のペットフード汚染事例の時、FDA は他の関連省庁・機関と協力し、メラミン及び類似化合物の TDI（0.63 mg/kg bw/日）を設定した。これは、メラミン及びシアヌル酸それぞれ単独で投与した時の動物試験の結果にもとづいたものである。

2007 年のメラミン化合物を含む飼料を与えられた動物由来食品についての暫定安全性/リスク評価においては、この TDI を用いた。今回の暴露事案における、メラミン及び類似化合物に

汚染された乳児用ミルクの摂取による毒性のリスクは、昨年の汚染飼料を与えられた動物の摂取による人のリスクに比べてはるかに大きい。

2007 年のペットフード事案に関する評価で FDA が行った仮定 (assumption) は、今回の状況には適用できない。その理由は、多くの乳児において汚染製品が摂取する総カロリーの大半を占めること、暴露が数ヶ月にわたる慢性的なものであること、汚染製品を摂取した対象集団が腎臓機能が十分に発達していない乳幼児であること、暴露量が (ペットフード事案の時のように) 動物の消化器系を介して低減されていないことなどである。さらに、乳児におけるメラミンや類似化合物の毒性に関する科学的知識に、以下のようないくつかの重要な部分が不足している：

1. 汚染された乳児用ミルクの毒性を高める可能性がある 2 つ以上のメラミン類似化合物の存在の影響
2. 唯一の栄養源として乳児用ミルクを連続的に使用した場合の結果
3. 腎臓機能が未熟な早産児では、乳児用ミルクを唯一の栄養源として与えられる可能性があり、通常の場合に比べてこうした乳児用ミルクの摂取は、より長期間、より多くの摂取量 (体重ベースからみて) になることが考えられる。

したがって FDA は、公衆衛生上の懸念を高めないメラミン及び類似化合物の食品中のレベルを設定することができない。

乳児用ミルク以外の食品及び食品成分についての安全性/リスク評価

2007 年の TDI の推定を、今回のリスク評価の出発点とした。TDI は 0.63 mg/kg bw/日であり、これは、NOAEL (63 mg/kg bw/日) と安全係数 100 倍から導出されたものである。最近の研究で、メラミンとシアヌル酸と一緒に暴露させた場合の毒性の増加が示されており、これは安全性/リスクの決定における不確実性を大きく高めることから、FDA は今回の評価において、さらに追加で 10 倍の安全係数を適用した。すなわち、TDI (0.63 mg/kg bw/日) を追加の安全係数 10 で割った “0.063 mg/kg bw/日” を評価に用いた。この値を、成人 (60kg) が 1 日に摂取するメラミン及び類似化合物の量に換算すると、“3.78 mg/人/日” になる。

公衆衛生上の懸念を高めないメラミン及び類似化合物レベルを推定するために、FDA は、最悪ケースの暴露シナリオを用いた。これは、1 日に摂取する食事量 (3kg) の半分がこれらの物質に汚染されていると想定するものである。したがって、公衆衛生上の懸念を高めないメラミン及び類似化合物レベルは、 $3.78/1.5=2.5$ mg/kg food、すなわち、食品中のメラミン及び類似化合物濃度 2.5 mg/kg (2.5 ppm) となる。(食事の 50% が 2.5 ppm のメラミン及び類似化合物で汚染されている場合、成人の 1 日の摂取量は 0.063 mg/kg bw/日となる。)

今回の事案では、メラミン汚染は中国産の乳及び乳由来成分に集中している。もし米国の主要な乳由来成分すべてが 2.5ppm のメラミンで汚染されていると仮定した場合、米国の消費者のメラミン暴露量は、メラミンの TDI/10 (0.063 mg/kg bw/日) のわずか 1.1% にしかならない。

(これらの乳由来成分と推定摂取量の内訳が表として掲載されている。)

まとめると、乳児用ミルクを除くその他の食品については、食品中のメラミン及び類似化合物の濃度が 2.5 ppm 以下であれば、公衆衛生上の懸念を高めることはない。

2. 更新—食品中のメラミン及び類似化合物に関するヒトの暫定安全性/リスク評価

Update—Interim Safety and Risk Assessment of Melamine and its Analogues in Food for Humans (November 28, 2008)

<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/melamra4.html>

2008 年 10 月 3 日、FDA は食品中のメラミン及び類似化合物について、ヒトにおける暫定安全性/リスク評価を発表した(*1)。この暫定評価では、食品と接触する物質(食器、プラスチック樹脂、紙、板紙など)の製造に使用されるメラミンや、食品加工器具の殺菌剤として使用されるトリクロロメラミンに由来する食品中のメラミン濃度は 15 µg/kg (0.015 ppm) 未満と推定した。これは認可されている使用方法に由来する食品中のメラミン平均濃度の推定値であって、個々の食品におけるメラミンの最大許容濃度を意味するものではない。認可された使用方法に由来するメラミンであっても、食品の種類や状況により 0.015 ppm より多い場合も少ない場合もある。

2008 年 10 月の暫定安全性/リスク評価では、メラミン及びその類似化合物(シアヌル酸、アンメリン、アンメリド)が同時に含まれる場合の公衆衛生上の懸念について、現時点の知見にもとづき検討した。この評価では、まず出発点として TDI 0.63 mg/kg 体重/日 (FDA, 2007) を用いた。この TDI は、メラミンを単独で投与したラットの 13 週間試験から導いたもので、メラミンと類似化合物の毒性は同等と推定した。しかしながら評価では、メラミンとシアヌル酸が同時に存在した場合に毒性が強くなるとした研究を考慮し、2 つ以上のメラミン関連化合物に暴露した場合の不確実性に対応するため、さらに 10 倍の安全係数を適用することとした。この追加の安全係数及び TDI をもとに、評価では「乳児用ミルク以外の食品については 2.5 ppm 以下のメラミン及びその類似化合物は公衆衛生上の懸念とはならない」と結論した。また乳児用ミルクについては、現時点の情報から、公衆衛生上の懸念を生じないレベルを設定できないとした。これは、乳児用ミルクが複数のメラミン関連化合物に汚染されていた場合の乳児への暴露が何ヶ月にもわたる慢性的なものであり、また乳幼児の腎機能が未熟なことなどを考慮したためである。

先の評価は、単独のメラミンまたは類似化合物が含まれている場合の公衆衛生上の懸念について検討したものではない。FDA の検査で乳児用ミルク中にメラミンのみ、またはシアヌル酸のみが検出されたため、FDA は安全性/リスク評価を更新する。FDA の検査では、米国内で製造された乳児用ミルクにきわめて微量のメラミンまたはシアヌル酸が検出された。検出された濃度(ある 1 製品にメラミン 0.137、0.140 ppm、別の 1 製品にシアヌル酸 0.247、0.245、0.249 ppm)は中国産乳児用ミルクについて報告された量と比較し、最大 1 万倍も少なかった。

2007 年に FDA が設定した TDI (0.63 mg/kg 体重/日) は、ラットの 13 週間試験の結果に安

全係数 100 を適用したものである。FDA は、乳児の栄養源が専らミルクのみであり、この暴露が最大 12 ヶ月間続くこと、乳児の腎機能が成人に比べて未熟な可能性があることなどを考慮してさらに追加で 10 倍の安全係数を適用し、 $TDI/10 = 0.063 \text{ mg/kg/日}$ を評価に用いた。次に、この量を乳児の体重を 3kg として換算すると、

$0.063 \text{ mg/kg 体重/日} \times 3 \text{ kg} = 0.189 \text{ mg メラミン/乳児/日}$ となる。

FDA は、すべての乳児が毎日摂取する食事（典型的には乳児用粉ミルク 0.15kg）がメラミンに汚染されているという最悪のシナリオを想定し、公衆衛生上の懸念を生じないメラミン濃度を推定した。0.189 mg メラミン/乳児/日 を 0.15 kg 食品で除すると、1.26 mg メラミン/kg 食品となる。すなわち、乳児が毎日摂取する粉ミルク（摂取量 0.15kg として）が 1.26 ppm (mg/kg) のメラミンで汚染されている場合、メラミンの摂取量はほぼ 0.063 mg/kg 体重/日に等しくなる。さらに追加の安全マージンをとって 1.26 ppm の端数を切り捨て、1.0 ppm とする。安全性/リスク評価では、メラミンと類似化合物の影響は同等と仮定している。したがって、乳児用ミルクにメラミンまたはその類似化合物がそれぞれ単独で含まれている場合は、それらの濃度が 1.0 ppm 以下であれば公衆衛生上の懸念はない。

別添2. WHO 主催の専門家会合(オタワ)の報告書の要約(仮約)

◇メラミン及びシアヌル酸に関する専門家会合 (2008 年 12 月 1~4 日、カナダ、オタワ)

Expert Meeting to review toxicological aspects of melamine and cyanuric acid

In collaboration with FAO, Supported by Health Canada

(Ottawa Canada, 1 - 4 December 2008)

i. 要約

Executive Summary

http://www.who.int/entity/foodsafety/fs_management/Exec_Summary_melamine.pdf

中国保健省の報告によれば、2008 年 11 月末までに、メラミンに汚染された乳児用ミルクで 294,000 人の乳児が被害を受けた。5 万人以上の乳児が入院し、6 人の死亡が確認された。健康影響の大きさから、WHO と FAO は専門家会合を招集した。

メラミンは、濃度が閾値を超えると尿に結晶を生成する。中国の被害を受けた乳児の多くは、腎臓、尿管、膀胱に結石 (stone, or calculi) ができた。これらの結石は、尿酸 (ヒトの尿からの通常の廃棄物) とメラミンから構成されていた。

本報告書では、食品中のメラミンをその由来によって「ベースライン」レベル (“baseline” levels) と「混入」レベル (“adulteration” levels) に分けた。「ベースライン」レベルは、混入や誤使用に由来しないメラミンの濃度である。一方、「混入」レベルは、メラミンの食品への意図的添加や、メラミンまたはメラミンを生成する物質の未承認使用または誤使用に由来するメラミンの濃度である。

メラミンを混入する理由は、ひとつには、蛋白質分析に通常用いている方法が蛋白質の窒素と蛋白質でない物質の窒素を識別できないことにある。このことが、経済的動機などからメラミンのような窒素源を不正に使用することにつながった。こうした混入を防ぐために、新しく簡便で特異性の高い迅速な、かつ費用効果のある蛋白質の定量法を開発する必要がある。

WHO や各国の (限られた) データをもとに、ベースラインレベルの暴露量が評価された。しかし、ベースラインレベルの存在量に関する企業のデータは一般に公表されておらず、こうしたデータは多数あるにもかかわらず WHO や FAO は入手できなかった。専門家会合での暴露評価では、こうしたデータがきわめて限られていたのが障害となった。食品や飼料業界はデータ共有の促進に努め、FAO と WHO はコンフィデンシャルなデータ共有が可能なより良いシステムを構築する必要がある。

(以下、TDI の設定や摂取量の推定等に関しては以下の報告書要約参照)

ii. 全体的結論と勧告

Overall Conclusion and Recommendation

http://www.who.int/entity/foodsafety/fs_management/conclusions_recommendations.pdf

1. メラミン及びメラミン類似体の化学

メラミンは、主にメラミン・ホルムアルデヒド樹脂の合成用として大量に製造されている

(2007 年は 120 万トン)。類似体(シアヌル酸、アンメルン、アンメリド)は、メラミンの製造工程で不純物として生成するが、メラミンの微生物代謝によっても生成することがある(メラミンがアンモニアと二酸化炭素に完全に代謝されない場合)。

メラミンは、シアヌル酸などの類似体、尿酸、その他環状イミドを含む物質との水素結合や $\pi\cdots\pi$ 芳香環スタッキング(芳香環が積み重なること)相互作用によって高分子量の複合体を生成することがある。2008 年に腎障害を引き起こした中国製乳児用ミルクの少なくとも一部に混入されたメラミンは、比較的純度が高かったとみられている。中国製乳児用ミルクに含まれたシアヌル酸、アンメルン、アンメリドはメラミン濃度のわずか約 0.1%と報告されており、この値は 2007 年に起きた米国、カナダ、南アフリカ共和国のメラミン汚染ペットフード事件における汚染小麦グルテンや米蛋白質濃縮物中の濃度よりはるかに低い。

勧告

被害を受けた中国の乳児の腎臓結石についてメラミン、尿酸、類似体を測定すること。また入手できれば、被害者が摂取したミルクについても測定すること。*in vivo* 及び *in vitro* においてメラミン、オキシトリアジン化合物(シアヌル酸、アンメルン、アンメリド)、尿酸から生成した複合体(complexes)の溶解性(析出の閾値も含め)を解明すること。

2. 食品や飼料中のメラミン及び類似化合物の分析法

省略

3. 存在量に関するデータ

本報告書では、食品中のメラミン濃度をその由来によって「ベースライン」レベル(“baseline” levels)と「混入」レベル(“adulteration” levels)に分けた。「ベースライン」レベルは、混入や誤使用に由来しないメラミンの濃度である。一方、「混入」レベルは、メラミンの食品への意図的添加や、メラミンまたはメラミンを生成する物質の未承認使用または誤使用に由来するメラミンの濃度である。メラミン含有物質の広範な使用により、環境やフードチェーン中にベースラインレベルのメラミンが存在する。食器からの溶出などに由来するメラミンのベースラインレベルのデータは入手できるが、農薬のシロマジンや肥料などその他のメラミン源に由来するデータは、限定的かもしくは入手できない。

中国のメラミン混入事件により各国で関連製品の分析が行われているが、現在入手可能なデータからは、ベースラインレベルと混入レベルのメラミンの識別は難しい。

動物飼料では、使用が認可されている農薬や動物用医薬品、飼料添加物を適正に使用してもベースラインレベルのメラミンやシアヌル酸が存在する可能性がある。動物飼料中のベースラインレベルを超えるメラミンは、誤使用や混入によるものと考えられる。動物組織(魚も含む)、乳、卵中のメラミンの存在は、飼料からのキャリーオーバーを示している。しかし現時点では、データが不十分のため飼料から組織(乳、卵)への移行率についての正確な推定はできない。

勧告

・INFOSAN の利用、各国政府による試験結果の公表、メラミンだけでなく類似体の検査結果も合わせて報告など。

・今後の研究については、農薬や動物用医薬品として使用されるシロマジンやその他のトリアジン化合物に由来するメラミン濃度、ベースラインレベルを予測するために各国におけるメラミン関連化合物の認可されている使用状況、動物飼料から動物由来食品へのキャリーオーバー、食器からの移行や殺菌剤等に由来する食品中のメラミンのバックグラウンド値、飲料水中のメラミンやシアヌル酸のバックグラウンド値、重炭酸アンモニウムや非乳クリームなど乳製品を含まない食品に存在する高濃度のメラミンなど。

4. 暴露評価

現在得られているメラミンの存在量に関するデータは範囲が広く、食事からの暴露評価に用いる適切な値を選択するのが困難である。

食品中のベースラインレベルのメラミンに由来するメラミンの推定摂取量は、 $0.0019 \sim 13 \mu\text{g/kg}$ 体重/日である。シアヌル酸については、飲料水の殺菌に用いられるジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの使用に関連する非常に保守的仮定にもとづき、推定暴露量は $70 \mu\text{g/kg}$ 体重/日とされた。

メラミンが混入された三鹿製乳児用ミルクからの摂取量(メラミン濃度の中央値にもとづく)は、 $8.6 \sim 23.4 \text{ mg/kg}$ 体重/日である。また、報告された最高濃度のメラミンがすべての食品群に含まれていたと仮定し欧州の摂取量データを用いた場合、メラミンが混入された粉乳を含む食品(乳児用ミルクを除く)からの成人の推定摂取量は $0.16 \sim 0.7 \text{ mg/kg}$ 体重/日である。

勧告

存在量に関するさらなるデータが得られた場合は、上記の暴露評価を更新する、各国政府は可能であれば食事からの暴露評価情報を公表するなど。

5. 毒性学的データ及び疫学データ

メラミンとシアヌル酸は速やかに吸収され、代謝されないまま単胃動物の尿中に排泄される。ヒト及び動物でのメラミンとシアヌル酸の毒性は、泌尿器系に対する影響である。実験動物で一貫して観察されているメラミンの影響は膀胱結石であり、尿に微細な結晶がみられることもある。シアヌル酸による膀胱結石の報告もある。メラミンでみられた発がん影響は、結石による刺激で二次的に生じたものと考えられている。メラミンとシアヌル酸に同時に暴露した場合、メラミン・シアヌレート結晶による急性の腎症になり、それぞれ単独の場合よりはるかに低い濃度で腎不全を引き起こす可能性がある。シアヌル酸以外の類似体についてはほとんどデータがない。

2008年の中国の事案に関するデータで、メラミンの濃度が十分に高ければ、主にメラミンに汚染された乳児用ミルクで結石が生成する可能性があることがわかった。データは限定的であるが、結石の組成が尿酸とメラミン(比率は $1.2:1 \sim 2.1:1$)であることが示されており、シアヌル酸やその他の類似体が存在しているという証拠はない。被害を受けた乳児が摂取した乳児用ミルク中のメラミンその他の物質の濃度について限られたデータはあるものの、現実的で意味のある暴露推定を行うには不十分である。

結石がある子どもの多くは臨床的兆候がみられないが、腎不全など重症例ではみられる。治

療は対症療法や支持療法であるが、治療を受けた乳児の予後は良好である。

今回のヒトのデータは、2004年及び2007年のベットのアウトブレイクとは異なっている。これまで報告されているすべてのデータによれば、乳児は主としてメラミン単独か、もしくはメラミンが非常に高濃度存在する場合ごく低濃度のシアヌル酸に暴露した。一方、ベットの場合は、メラミン及びシアヌル酸に暴露した（さらにアンメルリンやアンメルドに暴露した可能性もある）。被害を受けた乳児は尿路に結石を生じたが、ベットは尿細管に結晶ができて閉塞性腎障害を起こした。ベットは重症の場合は暴露後2日以内に急性腎不全を生じたが、結石ができた乳児の多くは明らかな臨床症状を呈さなかった。

勧告

研究グループは互いに情報を共有し協力し合うこと。WHOとFAOは情報共有に有用な場を提供できる。

今後の研究については、メラミン単独、もしくはシアヌル酸などと共存した場合の腎臓や尿中での結晶生成の閾値やタイムコース、メラミン由来の結石の溶解度に対するpHの影響、低濃度のメラミンによる亜慢性暴露や高濃度の断続的暴露による影響、幼児期暴露の長期影響をみるバイオマーカーについての研究、結石を生じた乳児の長期にわたるフォローアップなど。

6. TDIの導出

影響を受けた乳児の疫学調査からは、最も長期間、最も高濃度のメラミンに暴露した乳児で腎臓結石を生じるリスクが最も高かったが、詳細な用量・反応評価をできるだけデータは得られなかった。したがってリスク評価は、実験動物での適切な毒性試験データをベースに行う必要がある。

メラミンを混餌投与したラットの13週間試験が評価に最も適切な試験として選ばれた。計算から求めたBMDL₁₀ 35 mg/kg 体重/日と安全係数200から、TDIを0.2 mg/kg 体重と設定した。

このTDIは、メラミン単独の場合に適用できる。アンメルリンやアンメルドなどの化合物についてはTDIを設定できるだけのデータがないが、以前にWHOがシアヌル酸のTDIを1.5 mg/kg 体重としており、これらの類似体はメラミンより毒性が低いと考えられる。メラミンがシアヌル酸と共存する場合は、それぞれ単独に暴露した場合より毒性が高いとみられているが、これらの2つの物質に同時に暴露した場合の健康ベースのガイダンス値を導くにはデータが不十分である。これらの物質に同時に暴露した場合の用量・反応データがさらに入手できれば、WHOは再評価する。

7. リスクキャラクターゼーション

メラミンが混入された乳児用ミルクを摂取した中国の乳児で、最も汚染濃度が高いブランドのミルクを摂取した場合（摂取量は中央値）の摂取量は8.6～23.4 mg/kg 体重/日と推定される（中国CDCから提供されたデータにもとづく）。これは、TDI（0.2 mg/kg 体重）の約40～120倍にもなり、中国の乳児でみられた重篤な健康影響を説明できる。メラミン汚染乳製品を含む食品を摂取した成人の場合は、保守的推定でTDIの0.8～3.5倍になる。すべてのメラミン源

に由来するベースラインレベルの推定摂取量（ $\sim 13 \mu\text{g/kg}$ 体重/日）は TDI を十分に下回る。

専門家会合では TDI を設定するにあたり、特に乳児の感受性を考慮した。TDI は離乳ラットでの毒性試験から導いており、不確実係数を追加している。したがってこの TDI は乳児を含めすべての人に適用できる。

TDI は慢性暴露に関する値であり、個人を生涯にわたって保護することが目的である。一時的に TDI をいくらか超過しても（occasional modest exceedance of the TDI）、健康上の懸念はないと考えられる。超過した状態が長期間続くと、健康への懸念が生じる可能性がある。悪影響を及ぼさないとみられる超過の量と期間は、化合物の種類や暴露状況に依る。

8 リスク管理

多くの国で乳児用ミルク及びその他の食品にメラミンの基準を採用している。これらの基準（乳児用粉ミルクで 1 ppm、その他の食品で 2.5 ppm）は、この TDI からみて十分な安全マージンがある。

国際機関及び各国の食品化学物質情報の効率的活用に関する研究

（Ⅱ）国内外のヒスタミン食中毒に関する情報

研究分担者 登田美桜 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部第三室主任研究官

研究協力者 山本 都 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部第三室長

畝山智香子 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部第三室主任研究官

研究要旨：ヒスタミン食中毒は、鮮度の低下等によりヒスタミンを多く含む食品を喫食した場合に生じるアレルギー様の食中毒である。わが国の全国食中毒事件録によれば、例年 8～10 件のヒスタミン食中毒が報告され、特に近年は保育所や学校が関係する給食施設を原因施設とする大規模な食中毒の発生が目立ったことから、早急に何らかの対策が必要と考えられた。そのようなことから、食品の安全確保のため重要と考えられる課題（食品中化学物質）課題の 1 つとして、「国内外のヒスタミン食中毒に関する情報」を選択した。本研究では、ヒスタミン食中毒の対策に必要な基礎データとして、規制、食品中のヒスタミン中毒濃度、国内外における魚及び魚製品によるヒスタミン食中毒の事例をまとめた。

食品の安全確保に直接関わる関係機関や行政機関等にとって、食品安全上重要と考えられる課題（食品中化学物質）に関する国際機関及び各国の食品安全担当機関の動向や情報を把握することが重要である。しかしながら、食品安全の問題として前例のない課題や情報が散在している課題は全体的な把握が困難である。そのような課題に関して、問題の背景など今後の行政施策に有用と思われる事項も含めた詳細な調査・検討を行うことを目的とし、本年度は、（Ⅰ）中国における乳および乳製品のメラミン汚染に関する情報、（Ⅱ）国内外のヒスタミン食中毒に関する情報の 2 つを課題として選択した。

ここでは、（Ⅱ）国内外のヒスタミン食中毒に関する情報について報告する。

A. 研究目的

ヒスタミン食中毒は、鮮度の低下等によりヒスタミンが多く蓄積された魚介類やその加工品を喫食した場合に生じるアレルギー様の食中毒であり、全国食中毒事件録では化学性食中毒として分類される。ヒスタミン食中毒は従来より恒常的に報告されているものの、食中毒の中でも症状が比較的軽く短時間で回復することから軽視される傾向がある。しかしながら、わが国の化学性食中毒の事例ではヒスタミン食中毒が最も多く、2008 年は 13 件（患者数 251 人）が届けられた。しかも、最近は保育所や学校が関係する給食施設を原因施設とする大規模な食中毒の発生が目立っており、2009 年 1 月には札幌市の小学校で患者数 259 人の大規模な食中毒が発生している。このようなことから、ヒスタミン食中毒に関して何らかの対策が必要だと考

えられ、本研究は、ヒスタミン食中毒への対策に必要な基礎データとして、規制、食品中のヒスタミン中毒濃度、国内外における魚及び魚製品によるヒスタミン食中毒の事例をまとめることを目的とした。

B. 研究方法

コーデックス及び各国の食品中のヒスタミンに関する規制状況を調査した。収集した関連文献の情報にもとづき、食中毒を起こすと考えられる食品中ヒスタミン濃度をまとめ、中毒症状との関係について検討した。

国内のヒスタミン食中毒事例は 1998～2008 年の発生事例を対象にし、厚生労働省監修の全国食中毒事件録、食品衛生学雑誌及び各都道府県の衛生研究所等の年報を参考として、食中毒発生件数、残品及び検食（保存食）中のヒスタミン濃度について調査及び検討した。海外情報については、1980 年以降の発生事例を中心に、各国関係機関の公表資料及び文献情報を参考にして調査及び検討した。さらに、EU 加盟国内で報告された食品中のヒスタミン超過事例について EU の食品及び飼料に関する緊急警告システム（RASFF）のデータを参考に調査・検討した。

C. 研究結果及び考察

i : ヒスタミン食中毒の概要

ヒスタミンは、魚肉中に含まれるアミノ酸の遊離ヒスチジンを原料としてヒスチジン脱炭酸酵素を有する細菌により生成される。原因菌としては、*Morganella morganii* などの腸内細菌及び *Photobacterium damsela* などの海洋由来菌が知られている（藤井, 2006）。魚の中でマグロやサバなどのサバ科（*Scombridae*）の魚はヒスチジンを多く含み、腐敗したサバ科の魚を喫食するとヒスタミン食中毒を起こすことから、海外では魚及びその加工製品によるヒスタミン食中毒を“Scombroid fish poisoning”と呼ぶ

ことが多い。ヒスタミンによる食中毒は主に魚による場合が多いが、魚以外では、チーズ、鶏及びザワークラウトなどによるヒスタミン食中毒が報告されている（Taylor, 1983; Taylor, 1986）。この他、ワイン及びビール等のアルコール類、ソーセージ及びサラミ、味噌及び醤油、納豆、トウチ及びキムチ等の発酵食品からもヒスタミンが検出されており、食中毒への関与の可能性が示唆されている（Rauscher-Gabernig, 2009; 井部, 2004; Tsai 2005; Tsai 2007）。

ii : 食品中ヒスタミンの中毒濃度

文献情報をもとに、中毒を起こすだろうと考えられている食品中のヒスタミン濃度を表 2（Gilbert, 1980; Lehane, 2000; Brink, 1990; Ienistea, 1973; Bartholomew, 1987）、摂取量を表 3 に示した（Shalaby, 1996; Ienistea, 1973）。摂取量については、食事 1 回分の魚の喫食量を 80～150 g と仮定した場合の魚中ヒスタミン濃度を算出した。これらの値を総合的に検討した結果、中毒症状と魚中のヒスタミン濃度の関係について次のように考えられた。

- 5 mg/100 g 以下：安全域である
- 5～10 mg/100 g：感受性が高いグループでは食中毒を生じる可能性がある
- 10～50 mg/100 g：食中毒を生じる可能性があるが、症状は軽い
- 50～100 mg/100 g：高い確率で食中毒を引き起こす
- 100 mg/100 g 以上：食中毒を生じ、症状は重い

ただし、ヒスタミンへの個人の感受性の違いや 1 回分の喫食量の違いにより食中毒の発生及び症状は大きく左右されることから、前記の濃度は、筆者が文献情報より検討した参考値であることに注意して頂きたい。わが国のヒスタミン食中毒事例をもとに、食品（魚）中のヒスタミン濃度及びおおよその喫食量にもとづいたヒスタミンの中毒量は 22～370 mg/100 g と報告

されている(井部, 2001)。

しかしながら、ヒスタミンの正確な中毒量及びdose-responseは現在も明らかではない。ボランティアによる経口投与試験で中毒の発症や症状にばらつきが見られたと報告されているように(Taylor, 1986; Van Gelderen, 1992)、外来のヒスタミンに対する応答には個人差があると考えられている。今回調査したわが国のヒスタミン食中毒事例のうち、保育園で発生した事例において園児は複数発症したが職員(成人)は発症しなかったと報告されていたことから、成人よりも子どもの方が影響を受けやすい可能性が考えられた。さらに、食品中のヒスタミンとしてではなく単独でヒトに経口投与した場合に、中毒を生じなかった或いは同量のヒスタミンを含む魚を摂取するよりも中毒症状が軽かったとの研究結果が報告されている(Taylor, 1986)。しかし単独で経口投与した場合に何故中毒を起こしにくいのかは明確にされていない。

外来のヒスタミンによる中毒では、いくつかの影響因子の存在も指摘されている。例えば、ヒスタミン代謝酵素の阻害物質である。ヒトには、外から摂取したヒスタミンに対する代謝機構があり、小腸に存在するジアミンオキシダーゼやヒスタミンメチルトランスフェラーゼなどが関与している。これらの代謝酵素を阻害する化学物質はヒスタミン食中毒を増強すると考えられている。阻害物質としては、ヒスタミンと同様にアミノ酸を原料として腐敗した魚から検出される他のアミン類(カダベリン等)、抗結核薬であるイソニアジド、抗マラリア薬(クロロキン)などが知られている。この他、アルコール及び酸(レモン、酢など)と一緒に摂取すると、ヒスタミンの吸収が促進され、中毒症状が増強される可能性が指摘されている(Lehane, 2000; Taylor, 1986)。

iii: 各国の規制

コーデックス及び各国における食品中のヒス

タミン濃度に関する基準を表1にまとめた。国際的指標となるコーデックス規格では、ヒスチジン含量が高い魚種を対象に腐敗基準として10 mg/100 g、衛生及び取扱基準として20 mg/100 gと設定されていた。各国の基準では米国の基準が最も厳しく、腐敗基準はマグロ及びマヒマヒは5 mg/100 g、それ以外の魚は5~50 mg/100 g、健康への有害影響は50 mg/100 gであり、実質的には5 mg/100 gを超えた場合に何らかの対応が取られるようであった。EU及びカナダでは、鮮魚(冷凍含む)と魚の発酵製品(魚醤、アンチョビ等)で別けて設定しており、鮮魚は10 mg/100 g、発酵製品は20 mg/100 gを基準としていた。オーストラリア・ニュージーランド食品基準局(FSANZ)は、魚又は魚製品について20 mg/100 gを超えてはならないとしていた。

現在、わが国では食品中のヒスタミン濃度について基準は設定されていない。ただし、厚生労働省が各検疫所長に対して通知した食安輸発第1203001号(平成20年12月3日)「インドネシア産切り身魚類の取扱いについて」では、「検査の結果、コーデックス基準における安全性指標である200 ppm(20 mg/100g)を超えてヒスタミンが検出された場合、輸入者に対し当該貨物の積み戻し等を指導すること」と記載された(注: この通知は、特定の製造者の輸入品に関してヒスタミンの自主検査の実施を指導するよう求めたもの)。

ii及びiiiに示したことにもとづき、わが国においても、鮮魚については10 mg/100 g、魚の発酵製品については20 mg/100 gが、食品中のヒスタミン濃度に関して食品衛生上のおおよその目安になるのではないかと考えられた。

iv: 国内のヒスタミン食中毒発生状況

国内における1998~2008年(過去11年間)のヒスタミン食中毒事例を表4に示し、届出件数と患者数を図1にまとめた。調査対象とした

11 年間で、ヒスタミン食中毒の総届出件数は 89 件、患者数は 1,577 人、死亡者は 0 人であった。平均すると、例年、8 件前後の届出数があり、2006 年及び 2008 年は他年より多く 10 件以上の届出があった。2006 年は他年に比べてサバによる事例が多かった。2003 年及び 2008 年は年間の患者数が特に多かったが、2003 年は、和歌山市において鉄火丼（マグロ）の喫食者数 171 人に対し患者数 113 人という大規模な食中毒が発生したためであった。2008 年は、患者数 40 人以上の事例が 2 件、77 人の事例が 1 件と大規模な発生が 3 件確認された。

過去 11 年間のヒスタミン食中毒事例 89 件のうち、各都道府県の公表資料等で残品及び検食（保存食）中のヒスタミン濃度が確認できた事例 65 件について、検出濃度の分布を図 2 に示した。1 件の事例で複数の検体を測定している場合には最低濃度から最高濃度の濃度範囲を示した。その結果、残品及び検食中の濃度は不検出～1,267 mg/100 g であり、全体の 9%は検出濃度（最高濃度）が 10 mg/100 g 以下、15%は 20 mg/100 g 以下であった。

発症時間は喫食直後（約 5 分）～3 時間で、大部分は 1 時間以内に発症した。症状は、発疹、顔面紅潮、頭痛、吐き気、嘔吐が多く、他に下痢、動悸、眼充血及び腹痛などであった。

次に、総届出 89 件について原因の魚種別件数を図 3 に示し、汚染濃度が確認できた事例について魚種別の検出濃度の範囲を図 4 に示した。最も事例数が多かったのはマグロ（45%）であり、次いでカジキ（25%）、サバ（18%）が多かった。食品中のヒスタミンは、必須アミノ酸であるヒスチジンに細菌の酵素（脱炭酸酵素）が作用することで生成されるため、食品中のヒスタミン量はヒスチジン含量に大きく左右される。一般的に、ヒスチジンの含量は白身魚に比べてマグロやサバ等の赤身魚で高く、細菌が利用できる遊離型も同様に赤身魚で高いとされている（井部, 2001）。

魚種別に検出濃度を比較すると、最高濃度（サバのみりん焼き：1,267 mg/100 g）が測定されたサバに加えて、マグロ、カジキ及びアジで高く、食中毒の事例数が多い魚種とほぼ一致した。

国内の食中毒事例の原因施設（図 5, a）は、飲食店及び給食施設（事業場、学校、病院）などの一度に多量の原材料を取り扱う施設が多かった。調理方法（図 5, b）では、生食は 7%にすぎなかった。生食用の鮮魚については、わが国の「食品、添加物等の規格基準」において、“生食用鮮魚介類は清潔で衛生的な容器包装に入れ、10℃以下で保存しなければならない”とされており、生食用以外の製品よりも保管や流通工程における衛生管理が徹底していることが食中毒事例数が比較的少ない理由の 1 つとして考えられた。一方、焼き物及び揚げ物の事例が多く、特に焼き物のうち照焼や漬焼などの加熱前に調味液への漬け置き作業が行われた事例が全体の約 1/3 を占めた。また焼き物では干した魚製品による事例も多かった。ヒスタミンは熱に安定であることから、微生物による食中毒とは異なり、焼き物や揚げ物などの加熱済みの食品でも食中毒が発生する。

報告された汚染原因によれば、多くの場合は調理場へ納品される前に汚染されており、ヒスタミン産生菌に汚染された魚が水揚げ後の流通工程で適切な温度（冷蔵・冷凍）で保管されなかったなどの管理不備の可能性が考えられた。加工施設や調理施設が原因とされた事例では調味液に漬け込む作業を工程に含む場合が多く、解凍・冷凍が繰り返された、常温下で切り身や骨抜き等の下処理に時間がかかった、室温解凍した、常温で漬け置いた、漬け置きの残りを翌日或いは数日後に調理したなどが原因として報告された。

食中毒としては届けられず、各都道府県の公表資料で苦情として報告された 32 件について魚種別の事例件数を図 6 に示した。苦情件数はイワシ（検出濃度：6.1～670 mg/100 g）が最

も多く、次いでマグロ (6~1,300 mg/100 g) が多かった。特にイワシは丸干しの製品、マグロは生の製品に関する苦情が多かった。

v: 海外のヒスタミン食中毒発生状況

2000年~2006年に米国疾病予防管理センター (CDC) に報告されたヒスタミン食中毒の件数及び魚種別の件数を表5及び表6に示した。米国における過去7年間のヒスタミン食中毒の件数は187件、患者数は752人であり、毎年20~30件のヒスタミン食中毒が報告された。魚種別の事例数を比較した結果ではわが国と同様にマグロが最も多かったが、わが国ではほとんど報告されないマヒマヒ及びアブラソコムツ・バラムツの事例が上位であり、これは米国に特異的な特徴であった。アブラソコムツ・バラムツはワックスを含むため、わが国では食用の販売が禁止されている。

2001年~2006年に豪州のOzFoodNetに報告されたヒスタミン食中毒の件数及び魚種別の件数を表7及び表8に示した。豪州はわが国や米国に比べて各年の事例件数は少なく、過去6年間の総件数は14件、患者数は57人であった。魚種別ではわが国や米国と同様にマグロの事例数が最も多かった。

主に1980年以降に各国関係機関の報告書及び文献へ公表され、ヒスタミン濃度が確認できたヒスタミン食中毒事例を表9にまとめ、魚種別の検出濃度の範囲を図7に示した。ヒスタミン濃度 (最高値) が最も高かったのはマグロ (2,000 mg/100 g) で、次いでカウアイ (800 mg/100g)、アブラソコムツ (767 mg/100 g)、キングフィッシュ (758 mg/100 g) であった。国別にみると、豪州及びニュージーランドの事例では近海でよく捕れるカウアイ及びキングフィッシュ、カナダ及び米国ではマヒマヒ及びマグロ、欧州諸国ではマグロ、サバ、イワシ及びニシン、台湾ではカジキとサバの報告事例が多かった。わが国と大きく違うのは、マグロ及び

イワシの事例において缶詰製品が多数見られたこと、サバの事例で缶詰及び燻製品が多いことであった。

vi: 食品と飼料に関する迅速警報システム (RASFF) への報告状況

EUには、食品と飼料に関する迅速警報システム (RASFF) がある。本研究では、2007年第1週~2009年第6週に報告された魚及びその加工製品のヒスタミン超過事例99件について検討した (表10)。ただし、濃度については2007年第16週より公表されるようになったため、2007年第16週以降のデータを使用し、表10では単位は原文のまま (ppm) 記載した。

RASFFへ報告された魚及びその加工製品の事例について、魚種別の報告件数を図8に示した。最も件数が多かったのはマグロ (57%) で、次いでアンチョビ (17%)、サバ (7%) であった。この他、韓国産 (ドイツ経由) の魚醤が2件確認された。報告件数が多かった3種の魚種について、報告された濃度を形態別に図9に示した。報告された濃度は、マグロ>アンチョビ>サバの順に高かった。マグロは生 (冷蔵含む) の製品についても報告されていたが、サバ及びアンチョビの製品は乾燥品、缶詰、油漬の製品であった。これら3種の魚種について、原産国別に報告件数を表11に示した。マグロでは、スリランカ産が特に多く、次いでインドネシア産及びスペイン産が多かった。スリランカ産のマグロは缶詰や瓶詰め等の加工はされておらず、冷蔵、真空パック (切り身など) 又は冷凍の製品であった。スリランカ産のマグロについては、英国で大規模なヒスタミン食中毒が1995~1997年頃に発生しており、1994年にはカナダでも食中毒の発生が確認された。RASFFへ報告されたマグロの原産国のうちインドネシア、タイ及びフィリピンは、日本貿易振興機構 (JETRO) の2007年版貿易統計データベースによるとわが国のマグロ (加工製品含む) 輸入

先の上位を占めることから、注意が必要であると考えられた（ただし取扱業者にもよる）。アンチョビ及びサバでは油漬・塩漬製品と乾燥品において原産国が異なり、アンチョビの油漬又は塩漬製品はモロッコ及びクロアチア産であったのに対し、乾燥品はマレーシア、ミャンマー及びベトナムといった東南アジア産であった。サバの缶詰又は油漬製品はタイ産、乾燥品はマレーシア産であった。以上のように、RASFF へ報告されたヒスタミン超過事例の多くは東南アジアやインド洋海域などの気温が高い地域が原産国であり、わが国でも同様の地域からの輸入製品の中には高濃度のヒスタミンを含む可能性があることが示唆された。

D. 結論

ヒスタミン食中毒は、各国で従前より発生しており、世界的に見ても食品の安全上重要な課題であると考えられた。わが国でも年間約 8～10 件のヒスタミン食中毒が恒常的に報告されており、特に最近は大規模な発生が見られることから何らかの対応策が必要であると考えられた。しかしながら、わが国では食品中のヒスタミンに関する規制がないため、現在は食中毒が発生してから対応が取られる状況である。そのような状況において、ヒスタミン食中毒の主な原因食品である魚及び魚製品中のヒスタミン濃度に関して、コーデックス規格や各国の基準値より、鮮魚は 10 mg/100 g、魚の発酵製品については 20 mg/100 g が食品衛生上のおおよその目安になるのではないかと考えられた。ヒスタミン食中毒の原因魚種は、世界的にもマグロの場合が多く、次いでサバ、イワシ（アンチョビ）などであった。RASFF のヒスタミン超過報告によれば、マグロの原産国の中にはわが国でも輸入している国が数ヶ国あり、注意が必要であると考えられた。国内の事例では、原因施設が加工及び調理施設とされた事例が複数件あり常温での放置や冷凍と解凍の繰り返しが原因とされて

いた。しかしながら、多くの場合は調理施設への納入時に既に汚染されており、水揚げ直後の漁船上での保管及びその後の流過程での温度管理の徹底が重要と考えられた。

ヒスタミン食中毒のメカニズムは少しずつ明らかになってきてはいるが、依然として不明な点が多く残されており、今後さらに研究されることが望まれる。特にヒスタミンの毒性を増強させる食品中成分や医薬品、個人の感受性の違い、生成菌の種類とその特徴、国内で市販される魚及び魚製品中ヒスタミンのバックグラウンド濃度、加工による影響（燻製、一夜干し、真空パック等）、流通及び加工工程における温度管理状況などの情報が必要であると考えられた。今回は規制、中毒濃度及び国内外のヒスタミン食中毒発生状況を中心に検討したが、今後これらの情報についても検討したい。

E. 健康危険情報

特になし

F. 知的財産権の出願。登録状況

特になし

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) Miou Toda, Chikako Uneyama, Miyako Yamamoto and Kaoru Morikawa, "Trends on monitoring results of pesticides residue in foods in Japan", 4th Pan Pacific Conference On Pesticides Science. (Jan. 2008)
- 2) 登田美桜、畝山智香子、山本都、森川馨：わが国の輸入食品中の残留農薬違反の傾向について：2004～2007 年、日本薬学会第 129 年会（2009.3）

H. 謝辞

食中毒調査データの提供にご協力頂いた、全

国の食品衛生担当課のみなさまに感謝致します。

I. 参考資料

i. 本文中の参考資料

- Bartholomew BA, Berry PR, Rodhouse JC, Gilbert RJ, Murray CK. Scombrotoxic fish poisoning in Britain: Features of over 250 suspected incidents from 1976 to 1986. *Epidemiology and Infection.* 1987; **99**(3): 775-782.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Outbreak Surveillance Data. http://www.cdc.gov/foodborneoutbreaks/outbreak_data.htm
- Gilbert RJ, Hobbs G, Murray CK, Cruickshank JG, Young SE. Scombrotoxic fish poisoning: features of the first 50 incidents to be reported in Britain (1976-9). *British Medical Journal.* 1980; **281**(6232): 71-72.
- Ienistea C. Significance and detection of histamine in food. The Microbiological Safety of Foods (Academic Press New York) Hobbs, BC. and Christian, JHB., Editors, 1973.
- Lehane L, Olley J. Histamine fish poisoning revisited. *International Journal of Food Microbiology.* 2000; **58**(1-2): 1-37.
- OzFoodNet Annual Reports <http://www.ozfoodnet.org.au/internet/ozfoodnet/publishing.nsf/Content/reports-1>
- Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF) http://ec.europa.eu/food/food/rapidalert/index_en.htm
- Rauscher-Gaberniga E, Grossguta R, Bauer F, Paulsen P. Assessment of alimentary histamine exposure of consumers in Austria and development of tolerable levels in typical foods. *Food Control.* 2009; **20**(4):423-429.
- Shalaby AR. Significance of biogenic amines to food safety and human health. *Food Research International.* 1996; **29**(7): 675-690.
- Taylor SL. Histamine food poisoning: toxicology and clinical aspects. *Crit Rev Toxicol.* 1986; **17**(2): 91-128.
- Taylor SL. Monograph on Histamine Poisoning. Codex Committee on Food Hygiene, 19th, Washinton, D.C., 26-30 September 1983. 1983/CX/FH 83/11.
- Tsai YH, Kung HF, Chang SC, Lee TM, Wei CI. Histamine formation by histamine-forming bacteria in douchi, a Chinese traditional fermented soybean product. *Food Chemistry.*

2007; **103**(4): 1305-1311.

- Tsai YH, Kung HF, Lin QL, et al. Occurrence of histamine and histamine-forming bacteria in kimchi products in Taiwan. *Food Chemistry.* 2005; **90**(4): 635-641.
- Van Gelderen CE, Savelkoul TJ, van Ginkel LA, van Dokkum W. The effects of histamine administered in fish samples to healthy volunteers. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1992; **30**(4): 585-596.
- 井部明広, アレルギー様食中毒: 食中毒 (食品安全性セミナー), 細貝祐太郎, 松本昌雄編, 中央法規出版, 2001
- 井部明広. 発酵食品に含まれるアミン類. 東京都健康安全研究センター研究年報. 2004; **55**: 13-21.
- 藤井建夫. アレルギー様食中毒. 日本食品微生物学会雑誌. 2006; **23**(2): 61-71.
- 日本貿易振興機構 (JETRO): 2007 年版貿易統計データベース, http://www.jetro.go.jp/cgi-bin/nats/cgi-bin/top.cgi?PGID=000&REP_CNT=0
- ### ii. 表 9 の参考資料
- 1) Foo LY. The content of histamine and fish food poisoning. *New Zealand Medical Journal.* 1975; **82**(553): 381-383.
 - 2) Limited NZIFCFR. Scombrotoxin in seafood. New Zealand Institute for Crop & Food Research Limited. 2003.
 - 3) NZFSA. Scombrotoxin (Histamine) Poisoning / data-sheets. Microbial Pathogen Data Sheets 2001.
 - 4) Murray CK, Hobbs G. Scombrotoxin and scombrotoxin-like poisoning from canned fish. *Journal of Hygiene.* 1982; **88**(2): 215-220.
 - 5) Communicable disease report. *CDR weekly.* 1991; **1**(4).
 - 6) Communicable disease report. *CDR weekly.* 1992; **2**(16).
 - 7) Communicable disease report. *CDR weekly.* 1995; **5**(28).
 - 8) Communicable disease report. *CDR weekly.* 1997; **7**(15).
 - 9) Communicable disease report. *CDR weekly.* 2000; **10**(19).
 - 10) Communicable disease report. *CDR weekly.* 1992; **2**(36).
 - 11) Stell IM. Trouble with tuna: two cases of

- scombrototoxin poisoning. *J. Accid Emerg Med.* 1997; **14**: 110-117.
- 12) Brink B, Damink C, Joosten HM, Huis in 't Veld JH. Occurrence and formation of biologically active amines in foods. *Int J Food Microbiol.* 1990; **11**(1): 73-84.
- 13) Todd EC. Seafood-associated diseases and control in Canada. *Revue scientifique et technique/International Office of Epizootics.* 1997; **16**(2): 661-672.
- 14) Todd EC, Brown DJ, Rutherford M, et al. Scombroid poisoning--an outbreak in two Ontario communities. *Canada communicable disease report.* 1992; **18**(3): 17-19.
- 15) Predy G, Honish L, Hohn W, Jones S. Was it something she ate? Case report and discussion of scombroid poisoning. *Canadian Medical Association Journal.* 2003; **168**(5): 587-588.
- 16) Smart DR. Scombroid poisoning: A report of seven cases involving the Western Australian salmon, *Arripis truttaceus*. *Medical Journal of Australia.* 1992; **157**(11-12): 748-751.
- 17) Leask A, Yankos P, Ferson MJ. Fish, so foul! Foodborne illness caused by combined fish histamine and wax ester poisoning. *Communicable diseases intelligence.* 2004; **28**(1): 83-85.
- 18) Sánchez-Guerrero IM, Vidal JB, Escudero AI. Scombroid fish poisoning: A potentially life-threatening allergic-like reaction. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1997; **100**(3): 433-434.
- 19) China Ro. Outbreak of Scombroid Fish Poisoning-Kaohsiung City. *Epidemiology Bulletin.* 1986; **2**(8): 61.
- 20) Kow-Tong C, Malison MD. Outbreak of scombroid fish poisoning, Taiwan. *American Journal of Public Health.* 1987; **77**(10): 1335-1336.
- 21) China Ro. Scombroid Poisoning in An Electronic Company in the Kaohsiung Export Processing Zone. *Epidemiology Bulletin.* 1989; **5**(9).
- 22) Hwang D, Chang S, Shiau C, Cheng C. Biogenic amines in the flesh of Sailfish (*Istiophorus platypterus*) responsible for Scombroid Poisoning. *Journal of Food Science.* **60**(5): 926-928.
- 23) Wu ML, Yang CC, Yang GY, Cer J, Deng JF. Scombroid fish poisoning: An overlooked marine food poisoning. *Veterinary and Human Toxicology.* 1997; **39**(4): 236-241.
- 24) Wu SF, Chen W. An Outbreak of Scombroid Fish Poisoning in a Kindergarten. *Acta Paediatrica Taiwanica.* 2003; **44**(5): 297-299.
- 25) Tsai YH, Kung HF, Lee TM, et al. Determination of histamine in canned mackerel implicated in a food borne poisoning. *Food Control.* 2005; **16**(7): 579-585.
- 26) 行政院國家科學委員會: 魚類組織胺中毒. 科學發展 2008 年 3 月 423 期, 48-52. http://www.nsc.gov.tw/NewFiles/popular_science.asp?add_year=2008&popsc_aid=39
- 27) Tsai YH, Hsieh HS, Chen HC, Cheng SH, Chai TJ, Hwang DF. Histamine level and species identification of billfish meats implicated in two food-borne poisonings. *Food Chemistry.* 2007; **104**(4): 1366-1371.
- 28) Chen HC, Kung HF, Chen WC, et al. Determination of histamine and histamine-forming bacteria in tuna dumpling implicated in a food-borne poisoning. *Food Chemistry.* 2008; **106**(2): 612-618.
- 29) Hubner D, Meyer RA, Schneider J, Pietsch HP, Holl G, Hoffmann B. Histamine food poisoning after consumption of fried fish. *Zeitschrift für die gesamte Hygiene und ihre Grenzgebiete.* 1990; **36**(3): 173-175.
- 30) Merson MH, Baine WB, Gangarosa EJ, Swanson RC. Scombroid fish poisoning. Outbreak traced to commercially canned tuna fish. *JAMA.* 1974; **228**(10): 1268-1269.
- 31) Kim R. Flushing syndrome due to mahimahi (scombroid fish) poisoning. *Archives of Dermatology.* 1979; **115**(8): 963-965.
- 32) Lerke PA, Werner SB, Taylor SL, Guthertz LS. Scombroid poisoning. Report of an outbreak. *Western Journal of Medicine.* 1978; **129**(5): 381-386.
- 33) Restaurant-associated scombroid fish poisoning--Alabama, Tennessee. *Morbidity and mortality weekly report (MMWR).* 1986; **35**(16): 264-265.
- 34) Etkind P, Wilson ME, Gallagher K, Cournoyer J. Bluefish-associated scombroid poisoning. An example of the expanding spectrum of food poisoning from seafood. *JAMA.* 1987; **258**(23): 3409-3410.
- 35) Alaska So. Scombroid Fish Poisoning in an

- Anchorage Restaurant. *Bulletin, State of Alaska Epidemiology*. 1986; 5.
- 36) Scombroid fish poisoning--New Mexico, 1987. *Morbidity and mortality weekly report (MMWR)*. 1988; 37(29): 451.
 - 37) Scombroid fish poisoning--Illinois, South Carolina. *Morbidity and mortality weekly report (MMWR)*. 1989; 38(9): 140-142, 147.
 - 38) Morrow JD, Margolies GR, Rowland J, Jackson Roberts II L. Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid-fish poisoning. *N Engl J Med*. 1991; 324(11):716-720.
 - 39) Eckstein M, Serna M, Delacruz P, Mallon WK. Out-of-hospital and emergency department management of epidemic scombroid poisoning. *Academic Emergency Medicine*. 1999; 6(9):916-920.
 - 40) Scombroid fish poisoning--Pennsylvania, 1998. *Morbidity and mortality weekly report (MMWR)*. 2000; 49: 398-400.
 - 41) Becker K, Southwick K, Reardon J, Berg R, MacCormack JN. Histamine poisoning associated with eating tuna burgers. *JAMA*. 2001; 285(10): 1327-1330.
 - 42) Feldman KA, Werner SB, Cronan S, et al. A large outbreak of scombroid fish poisoning associated with eating escolar fish (*Lepidocybium flavobrunneum*). *Epidemiology and Infection*. 2005; 133(1): 29-33.
 - 43) Davis J, Henry SA, Rowland J, et al. Scombroid fish poisoning associated with tuna steaks - Louisiana and Tennessee, 2006. *Morbidity and mortality weekly report (MMWR)*. 2007; 56(32): 817-819.
 - 44) Alaska So. Outbreak of Scombroid Poisoning--Anchorage, 2008. *Bulletin, State of Alaska Epidemiology*. 2008;11.
 - 45) Scombrototoxin food poisoning. *Environ Health*. 1984; 92(7): 184.
 - 46) Nosanchuk JS, Bilder BM, Henion JD. Scombroid fish poisoning. In central New York State. *New York State Journal of Medicine*. 1982; 82(2): 202-203.
 - 47) Center for Health Protection (in Hong Kong). A case of scombroid fish poisoning. (25 January 2008)
http://sc.info.gov.hk/gb/www.chp.gov.hk/view_content.asp?lang=en&info_id=11320
 - 48) Muller GJ, Lamprecht JH, Barnes JM, De Villiers RVP, Honeth BR, Hoffman BA. Scombroid poisoning. Case series of 10 incidents involving 22 patients. *South African Medical Journal*. 1992; 81(8): 427-430.
 - 49) Russell FE, Maretic Z. Scombroid poisoning: Mini-review with case histories. *Toxicon*. 1986; 24(10): 967-973.

(URL アクセス : 2009 年 2 月 末時点)