

図2 トラフグ、カラスおよびマフグにおける ATAG 反復パターン
 1-3 : トラフグ、4-9 : カラス、10 : マフグ

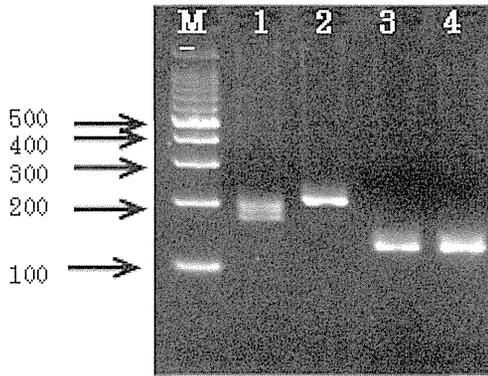


図3 トラフグおよびマフグにおける GAAAG 反復パターン
 1-2 : トラフグ、3-4 : マフグ

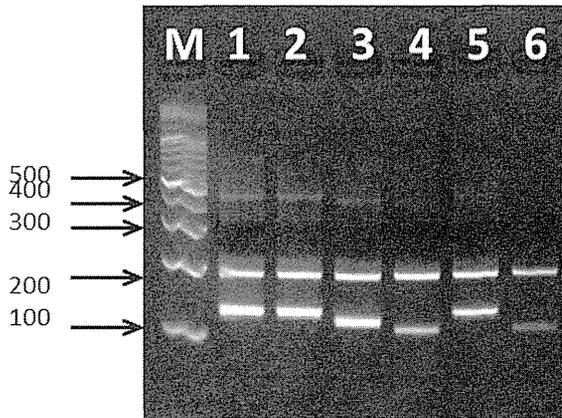


図4 人工交配フグ種における GAAAG 反復パターン
 1-3 : トラフグ (♀) × マフグ (♂)
 4-6 : トラフグ (♂) × マフグ (♀)

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|--------------------|-----------------------------|----------|--|--------------|-----|------|---------|
| 長島裕二, 松本拓也 | フグ毒 | | 別冊日本臨牀 新領域別症候群 シリーズ No. 30 神経症候群(第2 版) V | 日本臨牀 社 | 大阪 | 2014 | 680-683 |
| 大城直雅, 仲里信彦 | シガテラ魚 類食中毒 | | 別冊日本臨牀 新領域別症候群 シリーズ No. 30 神経症候群(第2 版) V | 日本臨牀 社 | 大阪 | 2014 | 684-687 |
| 大城直雅 | パリトキシ ン様毒とパ リトキシ ン | | 別冊日本臨牀 新領域別症候群 シリーズ No. 30 神経症候群(第2 版) V | 日本臨牀 社 | 大阪 | 2014 | 688-691 |
| 佐藤 繁 | 貝毒 | | 別冊日本臨牀 新領域別症候群 シリーズ No. 30 神経症候群(第2 版) V | 日本臨牀 社 | 大阪 | 2014 | 692-695 |
| 佐藤 繁, 児玉正昭 | フグ毒 | | 食品衛生検査指 針・理化学編 | 日本食品 衛生協会 | 東京 | 2015 | 813-820 |
| 大城直雅 | 下痢性貝毒 | | 食品衛生検査指 針・理化学編 | 日本食品 衛生協会 | 東京 | 2015 | 835-841 |
| 大城直雅 | シガテラ毒 | | 食品衛生検査指 針・理化学編 | 日本食品 衛生協会 | 東京 | 2015 | 842-848 |
| 松浦啓一, 長島裕二 編 | | | 毒魚の自然史— 毒の謎を追う | 北海道大 学出版会 | 札幌 | 2015 | 312 pp. |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|-------------------|------|---------|------|
| S. Sato, Y. Takata, S. Kondo, A. Kotoda, N. Hongo, M. Kodama | Quantitative ELISA kit for paralytic shellfish toxins coupled with sample pretreatment | J. AOAC Int. | 97 巻 | 339-344 | 2014 |
| T. Matsumoto, H. Feroudj, R. Kikuchi, Y. Kawana, H. Kondo, I. Hirono, T. Mochizuki, Y. Nagashima, G. Kaneko, H. Ushio, M. Kodama, S. Watabe | DNA microarray analysis on the genes differentially expressed in the liver of the pufferfish <i>Takifugu rubripes</i> , following an intramuscular administration of tetrodotoxin | Microarrays | 3 巻 | 226-244 | 2014 |
| 辰野竜平, 反町 太樹, 谷山茂人, 大城直雅, 久保 弘文, 高谷智裕, 荒川 修 | 腐肉食性小型巻貝 2 種に対するフグ 毒給餌実験 | 食品衛生学 雑誌 | 55 巻 | 152-156 | 2014 |
| K. Matsuura | Taxonomy and systematics of tetraodontiform fishes: a review focusing primarily on progress in the period from 1980 to 2014 | Ichthyol. Res. | 62 巻 | 72-113 | 2015 |
| K. Matsuura | A new pufferfish of the genus <i>Torquigener</i> that builds “mystery circles” on sandy bottoms in the Ryukyu Islands, Japan (Actinopterygiii: Tetraodontiformes: Tetraodontidae) | Ichthyol. Res. | 62 巻 | 207-212 | 2015 |
| T. Matsumoto, A. Kiriake, | Biliary excretion of tetrodotoxin in the cultured pufferfish <i>Takifugu</i> | Toxicon | 93 巻 | 98-102 | 2015 |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| S. Ishizaki, S. Watabe, Y. Nagashima | <i>rubripes</i> juvenile after intramuscular administration | | | | |
|--|--|--|--|--|--|

XII 医薬品副作用, 中毒性疾患

金属, 薬品・化学物質による中毒性疾患

自然毒

フグ毒

Pufferfish toxin-tetrodotoxin

Key words: フグ毒, テトロドトキシン, フグ, 食中毒, Na⁺チャネル長島裕二¹
松本拓也²

1. フグとフグ毒

フグは無形文化遺産に登録された‘和食’のシンボルで、洗練された味と調理技術は芸術的といえる。一方、フグは猛毒のフグ毒をもち、ヒトが誤って有毒部位を食べた場合、致死するほどの毒魚でもある。フグ毒の正体はテトロドトキシン(tetrodotoxin)と呼ばれる神経麻痺毒であり、フグ毒の研究は日本人研究者による功績が大きい。1909年にフグ毒が分離され、毒素はフグ科の英名Tetraodontidaeからテトロドトキシンと命名された。1950年にテトロドトキシンが結晶として単離され、1964年に構造決定、1972年に有機合成、そして、2003年に不斉全合成に成功した。現在、30以上のテトロドトキシン誘導体がフグやイモリなどから単離精製され、それらの構造が明らかにされている¹⁾。

テトロドトキシンの構造を図1に示す。テトロドトキシンは分子式C₁₁H₁₇O₈N₂、分子量319.27、分子内にグアニジン基と多数の水酸基をもつヘミラクタール化合物である。テトロドトキシンの結晶は有機溶媒や水には不溶だが、含水アルコールや酸性溶液中に可溶である。市販されているテトロドトキシン試薬の多くは、塩として凍結乾燥されているため水によく溶解する。テトロドトキシンは中性付近の水溶液中で双生イオンとしてふるまい、弱酸性溶液中では加熱に対して安定だが、中性溶液中での加熱ならびにアルカリや強酸性溶液中では不安定で毒性

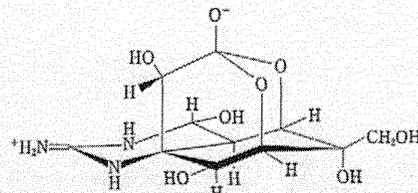


図1 テトロドトキシンの構造

を著しく減少させる²⁾。

日本沿岸に生息するフグ科魚類の多くはテトロドトキシンをもち、一般に肝臓、卵巣、皮の毒性が強い。日本国内で消費される主なトラフグ属魚類の組織別毒力を表1に示す。魚種および組織によって毒力が異なるうえ、同一種であっても毒力に著しい地域差、季節差、個体差がある³⁾。

テトロドトキシンはフグ以外の動物にも広く分布しており、両生類のカエル(*Atelopus*属、ミズカキヤドクガエルなど)とイモリ(*Taricha*属、*Cynops*属、*Triturus*属など)、無脊椎動物ではモミジガイ科のヒトデ、オウギガニ科のカニ、マダコ科のヒョウモンダコ、巻貝、ヒラムシ、ヒモムシなどからテトロドトキシンが検出されている³⁾。我が国では、肉食性巻貝のボウシュウボラとバイ、小型腐肉食性巻貝のキンシバイの摂食でフグ毒中毒が発生した。また、中南米では有毒カエルのテトロドトキシンが矢毒の原料に用いられ、オーストラリアではヒョウモンダ

表1 日本で食用されるトラフグ属の組織別毒力

| 種別 | 卵巣 | 精巣 | 肝臓 | 胆嚢 | 皮 | 腸 | 筋肉 | 血液 |
|---------|----|----|----|----|---|---|----|----|
| メフグ | ● | × | ○ | — | ○ | ○ | × | — |
| シマフグ | ○ | × | ○ | — | × | ○ | × | — |
| トラフグ | ○ | × | ○ | — | × | ○ | × | × |
| カラス | ● | — | ● | — | — | — | — | — |
| クサフグ | ● | ○ | ● | — | ○ | ● | ○ | — |
| ゴマフグ | ● | ○ | ● | ○ | ○ | × | ○ | — |
| シヨウサイフグ | ● | ○ | ○ | — | ○ | ○ | ○ | — |
| ナシフグ | ● | ○ | ○ | — | ● | ○ | ○ | — |
| マフグ | ● | × | ● | — | ○ | ○ | × | — |
| コモンフグ | ● | ○ | ● | — | ○ | ○ | ○ | — |
| ヒガンフグ | ● | ○ | ● | ● | ○ | ○ | ○ | × |
| アカメフグ | ● | × | ○ | — | ○ | ○ | × | × |
| サンサイフグ | ○ | × | ○ | — | ○ | ○ | × | — |

●: 猛毒。組織1gあたり1,000MU(マウスユニット)以上の毒力。

◎: 強毒。組織1gあたり100-999MUの毒力。

○: 弱毒。組織1gあたり10-99MUの毒力。

×: 無毒。組織1gあたり10MU未満の毒力。

—: 測定データなし。

谷の‘日本産フグの毒力表’³⁾にその後の知見を加えた。

マウスユニットとは、フグ毒の毒力を表す単位で、フグ毒の毒性試験はマウスに対する致死毒性で評価するため、マウスユニットが用いられている。1マウスユニットとは、検液1mLを体重20gのマウスに腹腔内投与したときマウスを30分間で死亡させる毒量と定義され、テトロドトキシン約0.2μgに相当する。

コで咬毒事故が起こった。ゾンビ伝説にテトロドトキシンが関与しているという話もあった⁴⁾。

2. 疫学

フグ科魚類は、高濃度のテトロドトキシンを肝臓、卵巣、皮などに蓄積しているため、ヒトがこれら有毒部位を誤って食べた場合に食中毒を起こす。1965(昭和40)年頃までは、毎年100人近くがフグ食中毒で死亡しており、我が国における食中毒死亡者のほとんどを占めていた。その後、フグ食中毒を防ぐため、フグの取扱いに免許や資格を導入し、厚生労働省通知⁵⁾によって食用可能なフグの漁獲海域、種類および部位を定めた結果、営業者によるフグ食中毒は大幅に減少したが、家庭や無資格者による誤った調理や不注意による事故は絶えず、現在でも毎年約30件のフグ食中毒が発生し、約50人が中毒し死者も出ている⁶⁾。

フグ食中毒はフグの旬である秋~春に多いが、年間を通して発生している。地域別でみると、

広島県、兵庫県、山口県、福岡県など西日本で多く、主な原因施設は家庭である⁶⁾。すなわち、フグ食中毒は、釣り人や家庭による素人料理で毒性の高い内臓や皮を食べて、少人数規模で起こっている。

3. 薬理作用と病態

テトロドトキシンは強力な神経毒で、神経や骨格筋の電位依存性Na⁺チャネルの開口部のレセプターサイト1に特異的に作用して、細胞外からのNaイオンの透過を妨げ、活動電位を抑制し興奮伝達を阻害する。このため、骨格筋の末梢神経および中枢神経を麻痺させる。テトロドトキシンのマウスに対する半数致死量(LD₅₀)は静脈投与で8.7μg/kg、腹腔内投与で10μg/kgである。

フグ毒による中毒症状は、摂取した毒量にもよるが食後20分~3時間程度と短時間で現れる。中毒症状は臨床的に4段階に分けられ、第1段階は口唇部および舌端に軽いしびれが現れ、

¹⁾Yuji Nagashima, ²⁾Takuya Matsumoto: ³⁾Tokyo University of Marine Science and Technology 東京海洋大学
⁴⁾Prefectural University of Hiroshima 県立広島大学

指先にしびれが起り、歩行はおぼつかなくなる。第2段階は不完全運動麻痺が起り、嘔吐後まもなく運動不能になり、知覚麻痺、言語障害も顕著になる。呼吸困難を感じるようになり、血圧降下が起る。つづく第3段階は全身の完全麻痺が現れ、骨格筋は弛緩し、発声はできるが言葉にならない。血圧が著しく低下し、呼吸困難となる。フグ毒中毒では意識は最後まで明瞭といわれるが、第4段階では意識消失がみられ、呼吸が停止する。呼吸停止後心臓はしばらく拍動を続けるが、やがて停止し死亡する。

フグ毒中毒の最小発症量は不明だが、ヒトの致死量はテトロドトキシン換算で約1-2mgと推定されている²⁾。ヒトにおけるテトロドトキシンの体内動態は十分に解明されていないが、腸管から吸収され、尿中に排泄される⁷⁾。この代謝は比較的短時間で行われるが、排泄障害をもつ腎不全患者では重症化と回復の遅延が懸念される⁸⁾。

テトロドトキシンはK⁺チャンネルには作用せず、Na⁺チャンネルを低濃度で選択的に阻害することから、薬理および神経生理の研究に不可欠の生化学試薬として重用されている。また、テトロドトキシンを癌の痛みに対する鎮痛剤や麻薬中毒に対する治療薬として検討した例が報告されている^{10,11)}。

4. 診断と鑑別診断

フグまたはフグ毒で汚染、毒化された魚介類（これまでは巻貝による中毒事例が多い）を数時間以内に摂食し、口唇部のしびれ、四肢の麻痺、全身の弛緩麻痺、呼吸困難などの中毒症状がみられた場合には、フグ毒中毒が疑われる。しかし、麻痺性貝毒中毒でも、フグ毒中毒と同様の中毒症状が引き起こされるので、症状だけでは判断は難しい。フグの中には、毒成分としてフグ毒の代わりに麻痺性貝毒をもつものがあり、実際に、東南アジアや北米で麻痺性貝毒によるフグ食中毒、いい換えれば、フグによる麻痺性貝毒中毒が発生した。フグ食中毒イコールフグ毒中毒とはかぎらないのである。

したがって、中毒原因を特定するには、原因

食品と患者の両方からテトロドトキシンを検出することが重要である。テトロドトキシンの検出には、液体クロマトグラフィー質量分析法(LC-MSまたはLC-MS/MS)が有効で、テトロドトキシン0.01ngで十分分析同定できる。このため、フグ毒中毒患者の血清や尿からテトロドトキシンの検出が可能になった¹²⁾。定量には不向きだが、簡便迅速なイムノクロマト法が開発され、臨床検査などでテトロドトキシンの存否確認に役立つであろう。また、中毒原因食品の特定に関しては、ミトコンドリアDNAのシトクロムbや16S rRNA領域によるフグの魚種判別が実施されている^{13,14)}。

5. 治療と予後

治療は、呼吸麻痺と血圧低下に対する対症療法が中心である⁷⁾。テトロドトキシンの代謝は速いので、初期症状の段階から呼吸を確保することが有効で、中毒症状を呈しても8時間程度生命を維持できれば中毒死の危険性は下がり、回復に向かう。催吐や胃洗浄による胃内容物の除去は、中毒の初期段階では有効だが、中毒が進行した場合には誤嚥の原因となる。中毒による後遺症はないが、フグ毒中毒にかかってもフグ毒に対して免疫や抵抗力をもつことはない。フグ毒中毒は、中毒量と致死量が近く、摂食から中毒するまでの時間が短く、中毒症状の展開が速い急性の致死性中毒であるが、早期に適切な救急治療が施されれば、必ず救命できる疾患であることを指摘しておきたい。

現在のところ、フグ毒中毒に対する効果的な解毒剤はないが、テトロドトキシンに対するモノクローナル抗体が作製され、動物実験においてテトロドトキシンの致死作用を中和することから、今後解毒剤への応用が期待される。これとは別に、イソガニの体液にはテトロドトキシンを特異的に結合するタンパク質が存在し、テトロドトキシンの毒性を中和することも見いだされている²⁾。

6. 予 防 法

フグ毒中毒の予防は、厚生労働省通知⁹⁾で定

めた‘処理等により人の健康を損うおそれがないと認められるフグの種類および部位’で許可されたフグの、決められた部位(筋肉、皮、精巣)以外は決して食べないことである。都道府県条例で定めたフグの取扱い資格を有した専門店でフグを購入または摂食することが確実な予防法である。肉食性巻貝では、テトロドトキシンは主に中腸腺に濃縮、蓄積されるので、中腸腺を除去することでフグ毒中毒のリスクを軽減できる。

文 献

- 1) Yotsu-Yamashita M: Chemistry of puffer fish toxin. *J Toxicol Toxin Reviews* 20: 51-60, 2001.
- 2) 長島裕二: フグ毒。食中毒予防必携, 第2版, p431-438, 日本食品衛生協会, 2007.
- 3) 塩見一雄, 長島裕二: 新・海洋動物の毒, p1-16, p119-128, 成山堂書店, 2013.
- 4) Kao CY, Yasumoto T: Tetrodotoxin in "zombie powder". *Toxicol* 28: 129-132, 1990.
- 5) 厚生省環境衛生局長通知: フグの衛生確保について(環乳第59号昭和58年12月2日, 生衛発1821号平成12年12月19日).
- 6) 登田美桜ほか: わが国における自然毒による食中毒事例傾向(平成元年~22年). *食品衛生学雑誌* 53: 105-120, 2012.
- 7) 上條吉人: フグ。臨床中毒学(相馬一玄監), p475-480, 医学書院, 2009.
- 8) 中島龍馬ほか: 非定形的な症状経過をとった透析期腎不全患者のフグ中毒の1例. *中毒研究* 20: 141-145, 2007.
- 9) Oh J, et al: Serial electrophysiological changes in uraemic patients with tetrodotoxin intoxication. *Clin Neurophysiol* 122: 2310-2311, 2011.
- 10) Hagen NA, et al: An open-label, multi-dose efficacy and safety study of intramuscular tetrodotoxin in patients with severe cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 34: 171-182, 2007.
- 11) Song H, et al: Tetrodotoxin alleviates acute heroin withdrawal syndrome: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 38: 510-514, 2011.
- 12) Leung KSY, et al: Analytical challenges: determination of tetrodotoxin in human urine and plasma by LC-MS/MS. *Mar Drugs* 9: 2291-2303, 2011.
- 13) Heih YW, et al: Identification of toxin and fish species in cooked fish liver implicated in food poisoning. *J Food Sci* 67: 948-952, 2002.
- 14) Ishizaki S, et al: Molecular identification of pufferfish species using PCR amplification and restriction analysis of a segment of the 16S rRNA gene. *Comp Biochem Physiol Part D Genomics Proteomics* 1: 139-144, 2006.
- 15) 谷 巖: 日本産フグの中毒学的研究, p1-103, 帝國図書, 1945.

XII 医薬品副作用, 中毒性疾患

金属, 薬品・化学物質による中毒性疾患

自然毒

シガテラ魚類食中毒

Ciguatera fish poisoning

Key words: シガテラ, シガトキシン, 温度感覚異常, ドライアイスセンセーション

1. 概念・定義

シガテラ(ciguatera)は, 熱帯・亜熱帯域を中心に毎年2-6万人の患者発生が推定される世界最大規模の自然毒食中毒である。シガテラの語源は, カリブ海でciguaと称される巻貝であり, 当初はこの巻貝による食中毒の呼称であったが, 次第に熱帯・亜熱帯域の魚介類による致死性の低い食中毒の総称として使用されるようになった。その後研究が進み, 原因物質としてシガトキシン(ciguatoxin)が確認されたこともあり, 現在ではシガトキシンによる食中毒とされるのが一般になりつつある。また, 食中毒は主に魚類によるため, シガテラ魚類食中毒(ciguatera fish poisoning)と称されることが多い¹⁾。

2. 疫学

日本で1988-2010年に食中毒として届出のあったのは78件で, そのうち70件が沖縄県で発生したものである。鹿児島県が3件で, 宮崎県, 兵庫県, 大阪府, 神奈川県および, 茨城県で各1件の報告があった²⁾。これらのほとんどが南西諸島で採取された魚によるものであるが, 大阪府および宮崎県の事例, そして食中毒事件としては「原因不明」と報告された千葉県の実例では, 本州~九州の太平洋沿岸域で採取された大型のイシガキダイによるものであった。

シガテラの発生頻度は, 地域によって大きく異なる(表1)³⁾。沖縄は0.024件/1万人/年と頻

大城直雅¹⁾
仲里信彦²⁾

表1 主な地域におけるシガテラの発生頻度 (件/1万人/年)

| 地域名 | 発生頻度 |
|--------------------|-------|
| 仏領ポリネシア | 36 |
| Austral | 197 |
| Marquesas | 251 |
| Tuamotu | 165 |
| Society | 10 |
| 仏領レユニオン島 | 0.78 |
| オーストラリアクイーンズランド沿岸 | 3.6 |
| 米領バージン諸島 | 7.6 |
| 米国フロリダ州Dade County | 5 |
| ハワイ | 0.87 |
| 沖縄* | 0.024 |
| 鹿児島県加計呂麻島** | 10 |

*食中毒として届出があったもの。

**2005-08年に医療機関を受診したもの。

度が低い。鹿児島県の加計呂麻島では10件/1万人/年と比較的高い。沖縄県の発生頻度は食中毒として届出のあったもので, 加計呂麻島では医療機関での記録に基づくものであり食中毒としての届出はなかった。このことから未報告の事例が多く存在すると考えられる。特にタンパク源を近海魚に依存する離島地域では注意が必要である。

3. 病因

シガテラの原因物質はシガトキシン類(ciguatoxins: CTXs)で, 赤痢菌の産生するshiga toxin(志賀毒素)とは異なり, 分子量が1,000程

度の天然有機化合物である。CTXsはGambier-discus属の付着性渦鞭毛藻が産生し, 食物連鎖によって藻食動物から肉食魚へと伝搬蓄積される。その過程で, 代謝により20以上の同族体に変換されるとともに, 毒性が増強される。太平洋からはCTX1BおよびCTX3Cタイプ, カリブ海からはC-CTXタイプの基本構造が異なる3タイプが確認されている³⁾。

CTXsは電位依存性Na⁺チャンネルに結合し, チャンネルを活性化することで, 神経伝達に支障をもたらす。また, 匂いや味もなく, 熱に安定である。

シガテラの原因魚種も海域により異なり, 沖縄での食中毒は肉食魚によるものがほとんどで, 漁食魚による中毒は極めてまれである。

4. 病態

1) 症状

シガテラの症状は, 消化器系, 循環器系, 神経系と多岐にわたるが, 死亡例はまれである¹⁾。通常は数日で軽快するが, 重症例では数カ月~年単位で継続する。

消化器系の症状としては, 下痢や嘔吐, 腹痛などが挙げられ, 食後数時間から24時間程度で発症し, 通常は数日で軽快するが, 重症例では1カ月以上も不調が継続することもある。また, 軽症例では消化器症状が認められない例もある。

循環器系症状としては, 徐脈や低血圧が挙げられる。疫学調査における症状の発現率としては低い⁴⁾。救急診療を受診する患者の主要な動機であり, ショック状態や高度房室ブロックによる失神例もあるため注意が必要である⁵⁾。

神経系症状には, 温度感覚異常(ドライアイスセンセーション), そう痒, 四肢の痛み, 関節痛などがある。ドライアイスセンセーションはシガテラに特徴的な症状で, 冷たいものに触れたときに電氣的刺激のような痛みや, 冷水を飲む際に口の中が「ピリピリ」として炭酸水のように感じる。冷たいものに触れるまでは気づかないことが多い。また, 疲労感や倦怠感を伴うこともあり, 日常生活に支障をきたすこともある。

シガテラに繰り返し罹患した者は, 感受性が高くなるといわれている。

2) 症例

a. 症例1(57歳, 女性)

主訴: 舌のしびれ感, 手足先のしびれ, 全身倦怠感。

現病歴: 来院前日の夕食時に友人から送ってもらったバラフエダイのあら汁を患者は母親と息子の嫁とともに3人で食した。来院当日の朝から喉の渇きを感じ, 冷蔵庫の水を摂取したところ舌のピリピリとしたしびれ感と強い痛みを感じた。また, 同時に両手足先のしびれが出現した。様子をみていたが, 次第に腹痛と下痢もみられるようになり, しばらく我慢していたが, 全身倦怠感が強くなり, 労作時にはふらつきも出現し救急室受診。母親と嫁も手足先のしびれ感がみられたが, 全身状態良好のために来院せず。

来院時身体所見: 血圧80/40mmHg, 脈拍45/分, 呼吸数20/分, 体温37℃。

全身状態は倦怠感強く, ベッド上で臥位。呼吸音は清・左右差なし, 心音は整・徐脈で雑音なし, 腹部は腸蠕動音亢進・圧痛なし, 神経学的所見: 瞳孔3mm, 舌と口唇付近の知覚過敏, 徒手筋力検査では異常なし, 手指先の軽度の知覚過敏を認める, 深部腱反射の亢進や減弱なし, 異常反射なし。

来院時検査所見: 心電図では洞性徐脈, 血算や生化学検査に異常を認めなかった。

入院後の経過: 病歴上からシガテラと診断し, 血圧低下に対してドーパミン少量維持投与, 徐脈に関しては硫酸アトロピン投与による対症療法を行った。口唇と舌のしびれ感は軽減したが, 入院後2日目から体幹のかゆみが出現し, その症状の軽減に約2カ月を要した。経過中で神経症状に対してマンニトールの使用は行わなかった。体幹のかゆみに対して抗ヒスタミン軟膏の使用やプレガバリンを使用し, 症状は落ち着いた。

b. 症例2(17歳, 女性)

主訴: 下痢を伴った腹痛, 気分不良。

現病歴: 来院前日の深夜に家族が釣ってきた

XII

医薬品副作用, 中毒性疾患

¹⁾Naomasa Oshiro, ²⁾Nobuhiko Nakazato: 'National Institute of Health Sciences 国立医薬品食品衛生研究所 ³⁾Okinawa Prefectural Nanbu Medical Center and Children's Medical Center 沖縄県立南部医療センター・子ども医療センター

10mm/mV 25mm/s filter: (H60 d) 100Hz

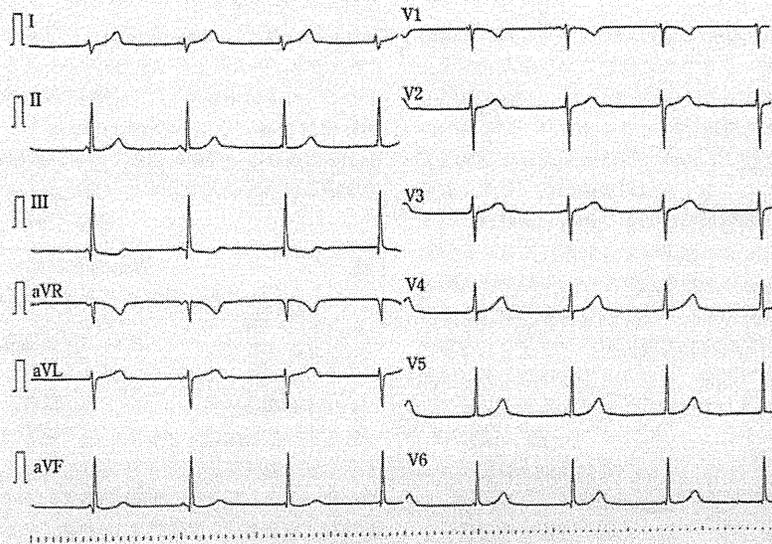


図1 症例2の心電図
洞性徐脈と接合部補充調律による房室解離がみられる。

イッテンフエダイの刺し身を食べた。その1時間後から咽頭違和感があり、2時間後より胸部不快感もみられ、さらに腹痛と水様性下痢も頻回に出現した。顔面蒼白で気分不良も著明であったため、救急車で救急室へ搬送された。同じ魚を食した両親も腹痛と下痢がみられたが、自製内であった。

来院時身体所見：全身状態はやや窮迫状態、血圧80/46mmHg、心拍数48/分、呼吸数14/分、体温36.5℃。呼吸音は左右差なく、清、心音は整・徐脈で雑音なし、腸蠕動音の亢進がみられ心窩部に軽度圧痛あり。神経学的所見では深部腱反射や徒手筋力テストに異常を認めないが、左前腕と右大腿の知覚過敏を認めた。心電図：洞性徐脈と房室解離を認める(図1)。

入院後の経過：シガテラ中毒と診断し、全身管理と対症療法を行った。入院後に冷水を口に含んだ際のしびれ感や歯痛が出現し、来院時に知覚過敏を認めた部位の疼痛が増強した。入院3日後にはすべての症状が軽快し、退院となった。

5. 診断と鑑別診断

シガテラに特有なバイオマーカーは確認されていないため、魚の摂取歴と典型的な症状を基に診断される。比嘉らはシガテラの疑いがある患者に対し、冷水や水を口に含ませて、早期にドライアイスセンセーションの有無を確認することを推奨している⁵⁾。

原因食品や魚の残品があれば、マウス毒性試験⁶⁾でCTXsの有無を確認できるが、少なくとも120gを必要とするため試料確保が困難な場合が多い。最近、LC-MS/MS法による分析法が開発され、CTXsの分析が可能となったが、標準品の入手が極めて困難なため、ごく限られた機関のみが所有している⁷⁾。

下痢・徐脈・末梢神経症状から‘有機リン中毒’、魚を食べた後の消化器症状からは‘いわゆる食中毒’、血圧低下からは‘アナフィラキシーやヒスタミン中毒’、末梢の感覚異常と自律神経症状から‘Guillain-Barré症候群’などが鑑別

に挙がる。しかし、病歴や病状の経過を含めた全体像から鑑別する必要がある。

6. 治療と予後

シガテラの治療に関して治療法は確立されておらず、各症状に対する対症療法が基本的な治療方針となる¹⁰⁾。神経障害やその他で呼吸器系が障害されることはまれである¹⁾。下痢や嘔吐に伴う脱水症状があれば細胞外液による補液を行う。その際、輸液の温度が低いと痛みを感じるため、体温程度に温めるとよい。消化器症状はシガテラ毒を摂取後、数時間で発症するが数日で一般的には軽快する。嘔吐に対しては制吐剤で対応するが、下痢に関しては毒素の排泄のために抑える必要はない。症候性の循環器症状は少ないとされるが、徐脈と低血圧を呈して紹介される症例が時にみられる。徐脈に対しては硫酸アトロピンの投与を対症的に行うが¹⁾、一時的な心臓ペースメーカーが必要になることはま

れである。低血圧に対しては基本的には補液で対応するが、必要時はカテコールアミン製剤の投与も必要となることがある。これら循環器症状もCTXs摂取後数時間で発症する。経験的には徐脈が低血圧よりも持続する症例が多い。末梢神経領域の感覚異常を伴う神経症状に対しては発症24-48時間以内に20%マンニトール(1g/kg:50gを超えない)を30分で急速静注することで症状の改善がみられるとされる¹⁰⁾が、最近の生理食塩液負荷との比較試験では差はみられていないという報告もある¹¹⁾。感覚異常やそう痒感に対してガバペンチン¹²⁾やアミトリプチリン¹⁾による対症療法も行われる。

ところで、激しい運動、脱水、アルコールやカフェイン摂取により症状が増悪する報告があり、シガテラ中毒の神経症状が持続している場合には、これらの摂取を避けるようにした方がよい¹⁾。

参考文献

- 1) Friedman MA, et al: Ciguatera fish poisoning: treatment, prevention and management. *Mar Drugs* 6(3): 456-479, 2008.
- 2) 登田美枝ほか：わが国における自然毒による食中毒事例の傾向(平成元年～22年). *食品衛生学雑誌* 53(2): 105-120, 2012.
- 3) 大城直雅：マリントキシンをめぐる動向 8魚類の毒(4): シガテラ毒. *食品衛生研究* 60(1): 37-45, 2010.
- 4) 徳田安春, 雨田立憲：シガテラ中毒により失神をきたした1例. *日総合診療医会誌* 4: 24-26, 1999.
- 5) 比嘉秀正ほか：シガテラ中毒の11例. *沖縄医学会誌* 35: 66-69, 1996.
- 6) 佐竹真幸：シガテラ. *食品衛生検査指針理化学編(厚生労働省監)*, p691-695, 日本食品衛生協会, 2005.
- 7) 興儀健太郎ほか：奄美大島・加計呂麻島におけるシガテラ原因魚の毒組成解析. *食品衛生学雑誌* 54(6): 385-391, 2013.
- 8) Yogi K, et al: Determination of toxins involved in ciguatera fish poisoning in the Pacific by LC/MS. *J AOAC Int* 97(2): 398-402, 2014.
- 9) Goodman DM, et al: JAMA patient page. Ciguatera fish poisoning. *JAMA* 309(24): 2608, 2013.
- 10) Palafox NA, et al: Successful treatment of ciguatera fish poisoning with intravenous mannitol. *JAMA* 259: 2740-2742, 1988.
- 11) Schnorf H, et al: Ciguatera fish poisoning: A double-blind randomized trial of mannitol therapy. *Neurology* 58: 873-880, 2002.
- 12) Perez CM, et al: Treatment of ciguatera poisoning with gabapentin. *N Engl J Med* 344(9): 692-693, 2001.

XII 医薬品副作用, 中毒性疾患

金属, 薬品・化学物質による中毒性疾患

自然毒

パリトキシン様毒とパリトキシン

Palytoxin like toxin and palytoxin

Key words: 横紋筋融解症, ミオグロビン尿, Haff disease, クルベオトキシズム

大城直雅

はじめに

横紋筋融解症を特徴とするブダイやハコフグ類などの海水魚による食中毒は, 原因食品の抽出物の化学的挙動がパリトキシン(palytoxin)に類似していること, 遅延性の溶血活性を示し, これが抗パリトキシン抗体により抑制されることなどからパリトキシン様中毒と称されている¹⁾。

また, 欧米や中国などでは, 淡水~汽水産の魚類および甲殻類による, 類似した食中毒が発生し, Haff disease と称されている²⁾。

一方で, 熱帯域では, イワシやニシンの仲間によるクルベオトキシズム(clupeatoxism)³⁾や, オウギガニ科のカニに起因⁴⁾する重篤で致死率の高い食中毒が散発的に発生している。さらに, パリトキシン類縁体を産生する渦鞭毛藻の大量発生により, 沿岸域の人々に呼吸器疾患をもたらした事例⁵⁾や, パリトキシンを保有するイワシナギンチャク類との接触で中毒症状を呈した例も報告されている⁶⁾。

1. パリトキシン様毒中毒
(横紋筋融解症)

1) 概念・定義

アオブダイやハコフグなどの海水魚を摂食後, 6-24時間程度で, 突然の激しい全身筋肉痛を発症し, 身動きがとれなくなる。横紋筋融解症(rhabdomyolysis)による血清中のクレアチンホスホキナーゼ(CPKまたはクレアチンキナーゼ: CK)の著しい上昇とミオグロビン尿が認められ

る。消化器系の症状はほとんど認められない⁷⁾。

2) 疫学

谷山らによると, 1953-2009年の間に35事例115症例が確認されており, そのうち6症例が死亡事例であった⁸⁾。一方で, 1989-2010年の間に食中毒事件として届出があったのは19事例であった⁹⁾。原因魚種としては, アオブダイとハコフグ類が中心であるが, カンパチやクエなどによる食中毒事件も発生している。発生地域としては, 長崎県, 高知県, 宮崎県, 三重県など西日本が中心であるが, 近年は関東など発生地域の拡大が認められる。その要因としては, 原因魚の分布拡大も考えられるが, 魚類による横紋筋融解症の認識が高まった可能性もある。いずれにしても原因物質を特定し, 魚類のリスク評価が必要である。

3) 病因

これまで食用とされてきた地域において, 突発的に食中毒が発生しており, 個体により毒性が異なることから, 自然毒などの外因性の物質によるものと考えられてきた。食中毒の残品や未調理品の抽出物が遅延性の溶血活性を示し, 抗パリトキシン抗体で活性が阻害されること, また, 腹腔内投与時にマウス致死活性を示すことなどから, 原因物質はパリトキシン様物質によるものとされている¹⁰⁾。しかし, 消化器症状がないこと, パリトキシンに比較してマウス致死活性が低く, 投与量-致死時間の関係式がパリトキシンのそれとは異なることなどから, 原因物質はパリトキシンとは異なる物質であると

表1 パリトキシン様毒とパリトキシンおよび関連食中毒の比較

| | パリトキシン様毒中毒 | Haff disease | クルベオトキシズム | カニ中毒 |
|-------|--|--|--|------------------------------------|
| 原因生物 | アオブダイ, ハコフグなどの海水魚 | 淡水~汽水の魚類, 甲殻類 | ニシシ科, カタクチイワシ科などの海水魚 | オウギガニ科のカニ |
| 症状など | | | | |
| 発症時間 | 6-24時間 | 4-24時間 | 数分~数時間 | 数分~数時間 |
| 味 | 特に異常なし | 特に異常なし | 苦味や金属味 | 苦味や金属味 |
| 消化器症状 | なし | なし | 激しい下痢, 嘔吐 | 激しい下痢, 嘔吐 |
| その他 | 突然の激しい筋肉痛, 胸部圧迫感, 呼吸困難, 急性腎不全, ミオグロビン尿, CPK・CKの著しい高値 | 突然の激しい筋肉痛, 胸部圧迫感, 呼吸困難, 急性腎不全, ミオグロビン尿, CPK・CKの著しい高値 | 微弱脈拍, 頻脈, 悪寒, めまい, 低血圧, チアノーゼ, 硬直, 瞳孔拡大, 過流涎, 痙攣, 呼吸困難, 麻痺など, 高死亡率 | 全身の筋肉痛, 嘔吐, 下痢, 四肢の刺痛, 筋痙攣など, 高死亡率 |
| 原因物質 | パリトキシン様物質(特定には至っていない) | 未解明 | パリトキシン類 | パリトキシン類 |

の意見もある¹¹⁾。また, 食中毒残品のLC-MS/MS分析でもパリトキシンおよび既知の関連物質は確認されておらず, 原因物質の探索が続けられている¹⁰⁾。

4) 病態

アオブダイやハコフグ類などの海産魚摂食後, 6-24時間で横紋筋融解症による激しい筋肉痛が発症する。血中のCPK(CK)値が異常な高値を示し, ミオグロビン尿が認められる。全身の筋肉痛は痛みで身動きがとれないほどで, 胸部圧迫感, 呼吸困難, 急性腎不全などを伴うこともある¹¹⁻¹³⁾。

5) 診断

原因物質が明らかになっておらず, 臨床検体または食品残品の検査ができないため, 横紋筋融解に伴う諸症状と発症前数日間の魚(特にアオブダイやハコフグ類など)の摂食歴による, 薬物中毒や薬剤の服用, 毒キノコ(ニセクロハツ)の摂食歴, 過重な筋疲労や脱水など横紋筋融解症の原因の除外が必要である。

6) 治療

解毒剤がないため, 補液を中心とした対症療法による治療が主体となる。急性腎不全に対しては, 血液濾過透析が有効とされている。

2. Haff disease

1) 概念・定義

淡水や汽水産の魚類および甲殻類を摂食後, 突然の激しい筋肉痛や筋硬直, 褐色尿などの症状を呈する。発熱や, 神経系および, 消化器系の症状は認められず, 致死率は低く, 比較的短期間で完治する。Haff diseaseの由来は, 1924年以降, 集団発生があった, バルト海沿岸の汽水域Königsberg Haff(Haffはドイツ語でラグーンの意)に由来する¹⁴⁾。

2) 疫学

バルト海沿岸の汽水域では, 1924年以降夏から秋にかけて, カワメンタイ, ウナギ, カワカマスなどの魚類を摂食後に発症する患者が相つぎ, 9年間で1,000人の患者が発生した¹⁴⁾。また, 同地域では魚類を摂食したと思われる海鳥や猫などの斃死事例も確認されている。

1934-84年にはスウェーデンや旧ソビエトで同様な集団発生が確認された。アメリカでは1984-2001年にかけて23症例が報告されている。原因生物はミシシッピー川で漁獲された淡水魚(Buffalo fish)やザリガニ(ルイジアナ州)などで, これらのうち21症例は5-10月に発生した¹⁵⁾。

2008年にはブラジルのマナウス(淡水魚)¹⁶⁾, 2009年には中国広東省(淡水魚), 2010年には

中国南京(ザリガニ)で同様な集団発生が報告されている¹⁰⁾。

3) 病 因

ヒ素などの重金属や農薬、既知の自然毒などについて検討がなされたが、原因物質の特定には至っていない。中毒の発生に季節性や地域性があり、原因食品は調理済みであることから、熱に安定な自然毒によるものと考えられている。

4) 病 態

毒化した淡水産の魚やザリガニなどの摂食後、18時間程度で、横紋筋融解症による突然の筋圧痛、硬直、褐色尿などの症状とCPK(CK)値の異常な上昇が認められ、電解質平衡異常、腎不全、DICなどを伴うこともある。通常は2-3日で症状は改善され、致死率は低い。

5) 診 断

原因物質が明らかにならず、臨床検体または食品残品の検査ができないため、原因不明の横紋筋融解に伴う諸症状と、淡水魚やザリガニなどの摂食歴による。

Haff disease(疑い)の患者が発生した場合、原因生物が採捕された水域に生息する別の生物も毒化している可能性があるため、患者の集団発生を防止する観点から地域の保健所など、保健行政機関へ相談し、被害拡大の防止をとる必要がある。

6) 治 療

解毒剤がないため、対症療法が中心となる。ミオグロビンによる尿細管への影響を防ぐために、初期段階から大量の補液を行う。乏尿や無尿には血液透析の適用を考慮する⁹⁾。

3. クルベオトキシズム (clupeotoxism)

1) 概念・定義

ニシン科やカタクチイワシ科に属する clupeoid と呼ばれる海産魚が突然毒化し、それを摂食することにより中毒になる。摂食時に異常な苦みや金属味を呈し、倦怠感、嘔吐、下痢、全身の筋肉痛などの症状が現れるが、症状が急激に悪化するのが特徴で、ひどい場合には15分程度で死に至るといわれている⁹⁾。

2) 疫 学

発生頻度は極めて低い致死率が高いのが特徴で、ドミニカ共和国、バーズン諸島、ハワイ、フィリピン、フィジー、マダガスカル、台湾など、主に熱帯域で、ほとんどが散発的、単発的に発生している²⁰⁾。2011年にマダガスカルでイワシ類を摂食した120人が重篤な症状を呈し、少なくとも14人が死亡する集団発生が報道されたが、学術的な報告はない。

3) 病 因

パリトキシンまたは関連物質で、海産微細藻類が産生するものと考えられている¹⁰⁾。

4) 病 態

魚を口に入れた瞬間、鋭い金属味や異常な苦みを感じるのが特徴である。その後まもなく、吐き気、口渇、嘔吐、不快感、腹痛、下痢などが発現する。循環器系の症状は微弱脈拍、頻脈、悪寒、めまい、低血圧、チアノーゼなどの血管虚脱による症状を伴い、短時間のうちに硬直、瞳孔散大、過流涎、痙攣、呼吸困難、麻痺などが発現し、昏睡に陥り、ひどい場合には15分程度で死に至ることがある²⁰⁾。

5) 診 断

イワシやミズンなどの魚を摂食時に異味を感じることに、急激に重篤化する諸症状などから診断する。食品の残品や患者の吐物などがあれば、機器分析(LC-MS/MS)でパリトキシンの検査が可能である。

6) 治 療

対症療法が主体となるが、血管拡張作用のあるパバペリンや二硝酸イソソルビドなどが、効果があると考えられている⁹⁾。

4. オウギガニ科による中毒

1) 概念・定義

ヒロハオウギガニ(*Lophozozymus pictor*)、ウロコオウギガニ(*Demania alcalai*や*Demania reynaudii*)が毒化することが知られており、クルベオトキシズムに類似した食中毒をもたらす。金属味を呈するのが特徴で、嘔吐、下痢、全身の筋肉痛などの症状が発現し、死亡率が高い⁹⁾。

2) 疫 学

発生頻度は極めて低い致死率が高いのが特徴で、ドミニカ共和国、バーズン諸島、ハワイ、フィリピン、フィジー、マダガスカル、台湾など、主に熱帯域で散発的、単発的に発生している⁹⁾。

3) 病 因

パリトキシンまたは関連物質で、海産微細藻類が産生し、食物連鎖によって伝搬・蓄積するものと考えられている⁹⁾。

4) 病 態

クルベオトキシズムと類似しており、毒化したカニを口に含んだ瞬間に異味を感じる。食べ始めて間もなく、めまい、吐き気、倦怠感、冷汗、下痢などの症状が発現し、四肢の麻痺、嘔吐、筋痙攣などが続き、ひどい場合は十数時間

で死に至る⁹⁾。

5) 診 断

クルベオトキシズムと同様、オウギガニ科の摂食歴、口に含んだ際の金属味、急激に重篤化する諸症状などから診断する。食品の残品や患者の吐物などがあれば、機器分析(LC-MS/MS)でパリトキシンの検査が可能である。

なお、オウギガニ科はフグ毒のテトロドトキシンや、麻痺性貝毒のサキトキシンを含有することでも知られており、診断の際には考慮が必要である。

6) 治 療

対症療法が主体となるが、血管拡張作用のあるパバペリンや二硝酸イソソルビドなどが、効果があると考えられている⁹⁾。

圖 文 献

- 1) 谷山茂人, 高谷智裕: マリントキシンをめぐる動向 3 魚類の毒(2): パリトキシン様毒, 食品衛生研究 59: 45-51, 2009.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Haff disease associated with eating buffalo fish—United States, 1997. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 47: 1091-1093, 1998.
- 3) Randall JE, et al: Review of clupeotoxism, an often fatal illness from the consumption of clupeoid fishes. Pacific Science 59(1): 73-77, 2005.
- 4) Alcalá AC, et al: Human fatality due to ingestion of the crab *Demania reynaudii* that contained a palytoxin-like toxin. Toxicon 26(1): 105-107, 1988.
- 5) Gallitelli M, et al: Respiratory illness as a reaction to tropical algal blooms occurring in a temperate climate. JAMA 293(21): 2599-2600, 2005.
- 6) Nordt SP, et al: Palytoxin poisoning after dermal contact with zoanthid coral. J Emerg Med 40(1): 397-399, 2011.
- 7) 登田美桜ほか: わが国における自然毒による食中毒事例の傾向(平成元年~22年), 食衛誌 53: 105-120, 2012.
- 8) 谷山茂人ほか: ハコフグ類の喫食による食中毒の実態と同魚類の毒性調査, 食衛誌 50: 270-277, 2009.
- 9) 安元 健: 海産自然毒中毒の最近の傾向, マイコトキシン 63: 73-84, 2013.
- 10) Suzuki T, et al: LC-MS/MS analysis of palytoxin analogues in blue humphead parrotfish *Scarus oviifrons* causing human poisoning in Japan. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess 30: 1358-1364, 2013.
- 11) 吉嶺厚生ほか: アオブダイによる食中毒の2例, 日内会誌 90: 1339-1341, 2001.
- 12) Shinzato T, et al: Cowfish (*Umisuzume, Lactoria diaphana*) poisoning with rhabdomyolysis. Intern Med 47: 853-856, 2008.
- 13) 山崎浩史ほか: パリトキシン様物質による集団中毒, 日救急医学会誌 14: 211-214, 2003.
- 14) Buchholz U, et al: Haff disease: from the Baltic Sea to the U.S. shore. Emerg Infect Dis 6: 192-195, 2000.
- 15) dos Santos MC, et al: Outbreak of Haff disease in the Brazilian Amazon. Rev Panam Salud Publica 26: 469-470, 2009.
- 16) Huang X, et al: A past Haff disease outbreak associated with eating freshwater pomfret in South China. BMC Public Health 13: 447, 2013.
- 17) Zhang B, et al: Haff disease after eating crayfish in east China. Intern Med 51: 487-489, 2012.
- 18) Onuma Y, et al: Identification of putative palytoxin as the cause of clupeotoxism. Toxicon 37(1): 55-65, 1999.