

ヒドロゲナーゼに反応する患者も報告されている (濱田 2010)。甲殻類では、筋原繊維タンパク質のトロポミオシンが主要なアレルゲンである。それ以外に、アルギニンキナーゼ、筋形質カルシウム結合タンパク質、ミオシン軽鎖が同定されている (嶋倉・塩見 2010)。貝類や頭足類を含む軟体動物でも、主要なアレルゲンは甲殻類と同じトロポミオシンである。それ以外にはパラミオシンが同定されているが、ミダノアワビの分子量 49k のタンパク質など同定されていないものも多い (佐伯 2010)。さらに、いくらなどの魚卵では、 β' -コンポーネントやリポピテリンなどの卵黄に含まれるタンパク質がアレルゲンとして確認されている (清水・佐伯 2010)。

これらのアレルゲンは、それぞれに高い抗原交差性があることが特徴の一つである。たとえば、エビのトロポミオシンをアレルゲンとする抗体をもった患者の多くは、同じ甲殻類のカニや軟体動物の貝類、イカ、タコのトロポミオシンでも反応がみられる (Ishikawa *et al.* 1999)。これは、これらのトロポミオシンのアミノ酸配列が互いによく似ている (相同性が高い) ためである。魚類でも同様に、硬骨魚類同士のパルブアルブミンのアミノ酸配列は相同性が高いため、抗原交差性が高い。

一方で、魚介類アレルギー患者のなかには、特定の魚介類にしか反応しない患者や上記のアレルゲンには全く反応しない、すなわちアレルゲンが不明な患者もあり、魚介類アレルギーの診断や治療を困難にしている。特殊な例として、魚介類アレルギーと誤診されやすい魚介類に寄生するアニサキス由来のタンパク質をアレルゲンとする患者も報告されており、さらに複雑である (小林 2010)。魚介類アレルギーがどうして起こるのか、その謎を解き明かすにはまだ時間がかかりそうである。

ボックス 3

アレルギー様食中毒 (ヒスタミン中毒)

魚介類、とくにサバのような赤身魚*を食べて、じんま疹や嘔吐などの症状が現れることがある。ほとんどは多量のヒスタミンを筋肉に蓄積した魚を食べて起こるアレルギー様食中毒が原因である。赤身魚は白身魚より

筋肉にうまみ成分があり、ヒトの必須アミノ酸でもあるヒスチジンという遊離アミノ酸を多くもっている。しかし魚の死後、このヒスチジンが微生物の脱炭酸酵素によりヒスタミンに変化してしまうことがある。この魚肉中に多量に蓄積されたヒスタミンを私たちが食べることで、アレルギーのような症状が起こるのである。ヒスタミンはうまみ成分の多い干物、塩辛、魚醤油といった水産加工品中にも存在するが、通常、食中毒を起こす量には達していないため安全である。しかし不衛生な環境で製造および保存されていた加工品では、食中毒を起こすことも報告されている。さらにヒスタミンは熱で分解されないため除去が難しいといった問題からも、製造者および消費者は衛生管理を徹底する必要がある。このアレルギー様食中毒による死亡例はなく、6時間から1日で治る。これまでの中毒例から発症に必要なヒスタミン濃度は 100 mg/100 g 以上と推定されている。

*カツオ、マグロ、サバなど、血合筋が多く、ヘモグロビンやミオグロビンが多量に (10 mg/g 以上) 含まれているため筋肉全体が赤くみえる魚を赤身魚という。これとは別に、外観が青もしくは銀色の魚 (アジやサバなど) を青魚という。

6. 日本における食中毒の発生状況

(1) 概観

厚生労働省の統計によれば、2001～2010年の10年間に、日本では1年当たりおおむね1500件の食中毒事件が発生し、約2万8千人が罹患、6名が死亡している (表1)。事件数や患者数では、細菌もしくはウイルス性のものが圧倒的に多く、両者を併せると、それぞれ全体の85%および92%を占める。一方、死者数をみると、自然毒 (植物性および動物性) 起源の食中毒が細菌性のものを大きく上回り、全体の7割近くを占める。とくに、動物性自然毒 (魚介毒) による食中毒は、事件数では全体の3%、患者数では0.3%に過ぎないが、死者数では細菌や植物性自然毒 (おもにキノコ) を凌ぎ、全体の4割を占める。すなわち致死率がきわめて高いという特徴をもつ。以下、病因物質毎に簡単に述べる。

表1 病因物質別食中毒発生状況(厚生労働省統計 2001～2010年における1年当たりの平均値)

病因物質	事件数	患者数	死者数
細菌	957	12793	1.8
ウイルス	322	13103	0
化学物質	13	239	0
植物性自然毒	78	287	1.6
動物性自然毒	43	78	2.3
その他	9	18	0
不明	79	1576	0
計	1502	28094	5.7

事件数や患者数では、細菌もしくはウイルス性のものが圧倒的に多いが、死者数では動物性自然毒によるものが最も多い。

(2) 微生物性食中毒

微生物性食中毒のうち、細菌性食中毒は、毒素型、感染型、および生体内毒素型(中間型)に分けられる。毒素型では、細菌が食品中で増殖する際に作る毒素を食品とともに摂取することで、嘔吐、下痢、神経症状などを呈する。細菌が死んでいても毒素が残っていれば発症する。代表的な原因菌として、1984年に辛子蓮根による中毒を起こしたボツリヌス菌、2000年に加工乳による大規模な中毒事件を起こした黄色ブドウ球菌などがある。ボツリヌス菌が作るタンパク質毒素は、神経筋接合部のアセチルコリン分泌を抑制し、筋肉の麻痺を起こす神経毒で、地球上で最強の毒素といわれている。一方、感染型の場合、食品とともに多量に摂取された細菌が腸管内で増殖し、粘膜を冒すことで下痢、腹痛、発熱などの胃腸炎症状を起こす。菌が腸管に到達し、さらに増殖する必要があるため、多くの場合8～24時間程度の潜伏期間を要する。夏場の海産魚介類による食中毒の主原因である腸炎ピブリオ、家畜の腸管内に広く分布し、しばしば食肉、乳、卵やそれらの加工品による食中毒を起こすサルモネラやカンピロバクター、病原性大腸菌などがこのカテゴリーに入る。病原性大腸菌の中では、1996年に関西地方を中心に多くの食中

毒を招来した腸管出血性大腸菌 O157 がよく知られている。また、2011年には富山県の焼肉店で O111 が死者を含む重篤な食中毒を起こして問題となった。生体内毒素型では、食品とともに摂取された細菌が腸管内で毒素を産生し、その毒素によって下痢、嘔吐などの症状が起こる。主な原因菌はウェルシュ菌とセレウス菌であるが、腸炎ピブリオや腸管出血性大腸菌をこの型に分類する場合もある。

ウイルス性食中毒は、日本では1997年より行政的に微生物性食中毒として扱われることとなった。ノロウイルス〔当初は SRSV (小型球形ウイルス) と記載〕やロタウイルス、A型肝炎ウイルスによるものなどがある。冬季に起こる非細菌性食中毒の大部分、とくに生のカキによる中毒のほとんどはノロウイルスによるもので、潜伏期間は24～48時間、激しい下痢と嘔吐、腹痛を発症する。ノロウイルスは感染性が非常に強く、ヒトからヒトに直接感染することもある。一方、ロタウイルスは、冬季に乳幼児の下痢症を引き起こす。低年齢では重症になりやすいので注意を要する。

(3) 化学物質による食中毒

食品あるいはその原料に本来は含まれていないはずの化学物質を、食品とともに摂取することによって起こる食中毒を化学性食中毒という。主な原因物質として、有害食品添加物、農薬、ポリ塩化ビフェニル(PCB)、ヒスタミンなどの有害化学物質、水銀、カドミウム、ヒ素などの有害金属がある。近年、発生件数は減少しており、事件数、患者数ともに自然毒中毒に比べても少なく、死者はいない(表1)。そのほとんどがヒスタミンによるアレルギー様食中毒(ボックス3参照)である。しかしながら、ヒ素ミルク中毒事件、水俣病(原因物質メチル水銀)、イタイイタイ病(同カドミウム)、カネミ油症事件(同PCBないしその誘導体)といった過去の事例にみられるように、大規模で悲惨な事件に発展し、生涯にわたる後遺症や多くの死者をもたらすことがあり、軽視できない。

(4) 植物性自然毒による食中毒

植物性自然毒による食中毒は、大部分(8割程度)がキノコによるも

ので、動物性自然毒に次いで致死率が高い。事件数や患者数ではツキヨタケ、次いでクサウラベニタケ、イッポンシメジによる中毒が多い。これらはいずれも摂食後15分～1時間で腹痛、嘔吐、下痢などの胃腸炎症状を呈する。一方、死亡例が多いのは、コレラタケ、ドクツルタケ、シロタマゴテングタケで、これらは摂食後6～12時間でコレラ様の激しい胃腸炎症状や肝・腎機能障害を発症する。2005年～2006年にかけ、スギヒラタケの喫食が原因と思われる急性脳症事例が発生し、大きな問題となった。一連の中毒では、計59名が罹患、うち19名が死亡した。スギヒラタケはそれまで野生の食用種として広く親しまれてきたキノコであり、原因物質や毒化機構については未だに不明の部分が多い。

一方、高等植物による食中毒は、チョウセンアサガオ類、トリカブト類、ヤマゴボウ類によるものが多く、トリカブト、ドクウツギ、ジギタリスなどでは死亡例もある。また、ジャガイモは発芽部と緑変部に有毒成分（ソラニンとチャコニン）を含み、この部分を取り除かないで調理・摂食すると、嘔吐、下痢、腹痛などの胃腸障害やめまい、けいれん、意識障害などの神経障害を起こす。2009年と2010年にはアマチャ（甘茶）による中毒が発生し、計73名が嘔吐や悪心を呈した。嘔吐性アルカロイド、フェブリフジンが原因とされるが、薄く入れた甘茶では問題はない。

(5) 動物性自然毒（魚介毒）による食中毒

魚介毒による食中毒の内訳を10年間の総数で見ると、事件数、患者数、死者数のいずれもフグ毒テトロドトキシン（TTX）によるものが際立って多く、これにシガテラ毒、テトラミン、パリトキシン（PTX）様毒を加えると、原因が判明している事件数のほぼ99%を占める（表2）。以前は麻痺性貝毒や下痢性貝毒による中毒も多かったが、近年、貝毒監視体制が整備され、二枚貝毒化時には出荷の自主規制が行われているので、これらによる中毒の発生は希となった。2001年以降、日本で食中毒の主原因となっているTTX、シガテラ毒、テトラミン、PTX様毒のうち、テトラミン以外はいずれも外因性で、元来、細菌や微細藻類が産生し、食物連鎖を介して上位の生物に移行・蓄積することから、温暖

表2 動物性自然毒による食中毒発生状況（厚生労働省統計 2001～2010年の合計値）

原因食品	原因物質	事件数	患者数	死者数
フグ	テトロドトキシン	301	434	19
シガテラ毒魚	シガテラ毒	41	160	0
エゾバイ科巻貝	テトラミン	41	91	0
ハコフグ	パリトキシン様毒	6	10	1
アオブダイ	パリトキシン様毒	4	7	0
二枚貝	麻痺性/下痢性貝毒	2	4	0
キンシバイ	テトロドトキシン	2	2	0
イシナギ	ビタミンA	1	14	0
ナガヅカ	ジノグネリン	1	4	0
ウミガメ	不明	1	1	0
不明		34	57	3
計		434	787	23

太字は主要4毒による食中毒を表す。

化等海洋環境の変化による有毒魚介類の多様化・分布広域化が危惧されている。以下、TTXを中心に、これら4毒について順次解説する。なお、微生物、化学物質、植物性自然毒による中毒の詳細については、本稿では触れないので他の成書（食品衛生学に関する一般的な教本）を参照されたい。

7. 食中毒を起こす主要な魚介毒—フグ毒テトロドトキシン（TTX）

(1) TTXの性状

フグ毒テトロドトキシン（TTX）は特異な化学構造をもつ低分子の自然毒で、種々の誘導体の存在が知られている（Yotsu-Yamashita 2001）。高純度のTTXは各種の有機溶媒だけでなく水にも不溶であるが、酸を加えると水に溶ける。中性ないし弱酸性溶液中では安定で、通常の加熱調理では分解しない。この毒はごく低濃度で神経や筋細胞の膜表面にあるナトリウムチャンネルを選択的に塞ぎ、活動電位の伝導を阻害

する (Narahashi 2001). 毒力は 5000 ~ 6000 MU/mg [1 MU (マウスユニット) は腹腔内投与により体重 20 g のマウスを 30 分で死亡させる毒量] で、ヒト (体重 50 kg) の最小致死量 (被投与個体を死亡させるのに必要な化学物質の最小量; MLD) は 10000 MU (約 2 mg) 程度と推定されている。

ヒトが中毒すると、唇や舌の先のしびれが食後 20 分から 3 時間程度であられる。さらに四肢のしびれ、知覚麻痺、言語障害、呼吸困難などを呈し、重篤な場合は呼吸麻痺で死亡する。致死時間は 4 ~ 6 時間が最も多く、長くても約 8 時間で、それを持ちこたえたと急速に回復した後遺症は残らない (Noguchi and Ebesu 2001). 中毒した場合は直ちに設備の整った病院に運ぶことが肝要である。いまのところ TTX に対する解毒剤や特効薬はなく、体外への毒の排出を促進し、人工呼吸器の使用により呼吸循環系を適切に管理する以外に根本的な治療法はない。

(2) 水生生物における TTX の分布

日本近海に生息する海産フグの中では、トラフグ、マフグ、クサフグなど、少なくとも 22 種が有毒種とされている (Noguchi and Arakawa 2008). いずれもフグ科に属しており、ハリセンボン科およびハコフグ科のフグは TTX をもたない。通常、フグの毒性にはきわめて大きな個体差や地域差、季節変動がみられ、有毒種とされるフグでも常に高毒性とは限らない。このことがかえって油断を招き、フグ中毒が多発する一因ともなっている。

フグ体内における TTX の分布は種によって異なる。通常、海産フグでは、肝臓と卵巣が強毒 (100 ~ 999 MU/g) ないし猛毒 (1000 MU/g 以上) である場合が多く、腸と皮の毒性がそれに次ぐ。筋肉と精巣は、ドクサバフグなど一部の例外を除き無毒 (10 MU/g 未満) または弱毒 (10 ~ 100 MU/g) で、有毒種であっても多くのフグで食用が認められている。これに対し、沖縄や奄美の沿岸域ないし汽水域に生息するオキナワフグや東南アジア産の汽水フグおよび淡水フグは、皮が高毒性を示す。

TTX はフグのみがもつ毒と思われていたが、1964 年にカリフォルニ

アイモリの毒が TTX と同定されて以来、ツムギハゼ、アテロバス属のカエル、ヒョウモンダコ、肉食性巻貝ボウシュウボラ、腐肉食性小型巻貝類、モミジガイ属のヒトデ、オウギガニ科有毒ガニ、カブトガニ、ヒラムシ、ヒモムシなど、多様な生物に TTX が見出されてきた (Noguchi and Arakawa 2008). さらに、1980 年代にはフグ毒保有生物から分離された数種の海洋細菌に相次いで TTX 産生能が見出され、フグ毒の起源は海洋細菌と考えられるようになった。

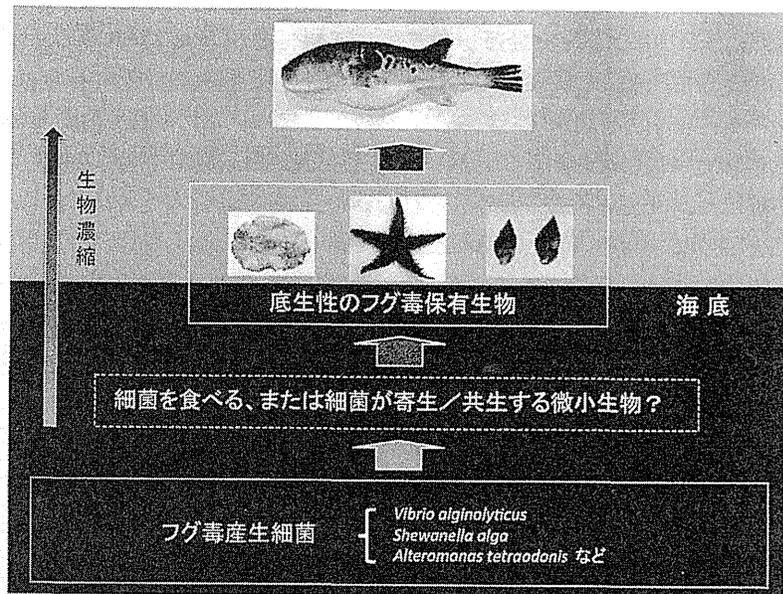
(3) フグにおける TTX の蓄積と生理機能

前述のように、フグの毒性には著しい個体差や地域差がみられること、TTX はフグの餌生物にも広く分布すること、ボウシュウボラについては、有毒ヒトデを食べることにより TTX を蓄積すること、フグはふ化時から無毒の餌を用いて人工飼育すると無毒になるが、そのような無毒個体に TTX を経口投与すると毒化すること、元来、海洋細菌が TTX を産生していること、などが順次明らかとなり、フグの毒化は細菌起源の食物連鎖を介する外因性のものと考えられるようになった (Noguchi and Arakawa 2008). すなわち、細菌から上位の生物に移行するにしたがって生物濃縮された TTX を、フグはヒトデ、小型巻貝、ヒラムシなどの有毒餌生物から摂取・蓄積していると推察される (図 3).

一方、有毒餌生物を介してフグ体内に取り込まれた後の TTX の存在形態や動態に関しては、未だに不明な部分が少なくない。トラフグやクサフグなどの無毒養殖個体に TTX を経口投与または筋肉内投与すると、TTX は血液を介して速やかに肝臓や皮、卵巣に移行する (Arakawa *et al.* 2010; Wang *et al.* 2011). 一方、海産フグ肝臓の培養組織が *in vitro* で著量の TTX を取り込むとの報告もある。無毒の一般魚ではこのような現象はみられず、明らかにフグの肝臓や皮、卵巣には、特異な TTX 蓄積機構が存在する。海産フグの血漿中には TTX 結合性タンパク質の存在が見出されており、このような高分子物質が TTX の輸送や蓄積に深く関わっているものと推察される。

海産フグやヒラムシは、卵の毒量が非常に高い。また、フグやイモリ

図3 フグの毒化機構



62

は皮に腺組織または分泌細胞をもち、外的刺激により TTX を分泌することから、彼らは卵や自身を外敵の捕食から守る防御物質として TTX を保有している可能性がある (Arakawa *et al.* 2010)。一方、ヒョウモンドコは後部唾液腺に、ヒモムシは口吻に TTX をもち、餌生物の捕獲にそれを利用していると考えられる。また、メカニズムは不明であるが、養殖フグにフグ毒添加飼料を与えて飼育すると、免疫機能が活性化する。

TTX を保有する有毒海産フグ、ツムギハゼ、オウギガニ科有毒ガニ、およびニホンイモリは、TTX の投与に対してきわめて高い抵抗性を示す (Noguchi and Arakawa 2008)。これに対し、無毒の海産フグは中程度、一般魚はマウスと同程度の低い抵抗性を示す。有毒フグやイモリの TTX 抵抗性発現メカニズムの一つとして、彼らが TTX 耐性型の

ナトリウムチャンネルを保有していることが挙げられる。他方、無毒トラフグ人工種苗に TTX を投与すると、行動生態が天然魚に近くなり、捕食魚による食害を受けにくくなるという。TTX はフグの中枢神経系において情報伝達の制御 (行動の制御) に関わっている可能性がある (Arakawa *et al.* 2010)。

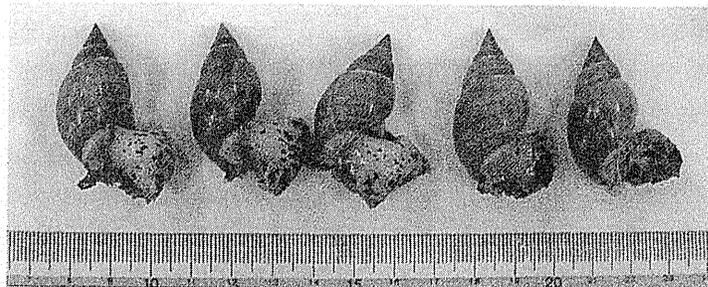
(4) TTX によるヒトの中毒事例

厚生労働省の統計によれば、2001～2010年の10年間においてフグによる TTX 中毒の患者数は434名で、うち19名が死亡している (表2)。素人が自分で釣ったフグや知人から譲り受けたフグを自ら調理し、肝臓などの有毒部位を食べて中毒する事例がほとんどであり、専門店での事故は少ない。中国や台湾では日本ほど頻繁にはフグを食べないが、天然フグの喫食により多くの食中毒事例が発生している (Noguchi and Arakawa 2008)。日本の事情とは異なる例、すなわち、からすみ (ボラ卵巣の塩蔵品) の模造品として売られていたフグの卵巣、あるいはカワハギの肉として販売されていた有毒フグの乾燥魚肉を食べて中毒した例などもみられる。一方、東アジア地域以外の国では、一般にフグを食べる習慣がなく、中毒事例はそれほど多くない。

一方、中国や台湾では昔からアラレガイ、ハナムシロガイ類縁種などの腐肉食性小型巻貝類を食べる習慣があり、これによる食中毒が頻発している (荒川・塩見 2010; Noguchi *et al.* 2011)。公式記録として残っているだけでも中国本土で28件、台湾で9件の事例があり、両者を合わせると患者総数は233名、うち死者は24名にのぼる。日本ではこれまで腐肉食性巻貝による食中毒は‘対岸の火事’であったが、2007年7月に長崎市で腐肉食性巻貝キンシバイ (図4) による食中毒事件が発生した。事件直後に患者 (60歳女性) の食べ残しの貝を入手して調べたところ、筋肉や中腸腺から最高4290 MU/g の TTX が検出された。2008年7月には熊本県天草市でもキンシバイの喫食による TTX 中毒が発生している。

その他、日本では肉食性大型巻貝ボウシュウボラ、台湾ではツムギハゼによる TTX 中毒の事例がある。前者は1979～1987年に静岡、和歌

図4 腐肉食性巻貝キンシバイ



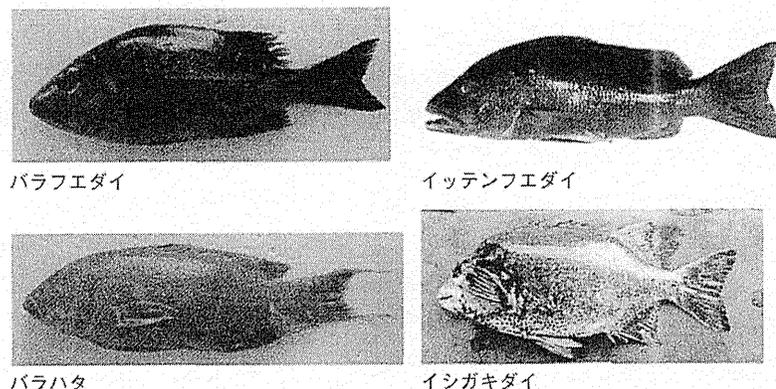
山，宮崎の各県で1例ずつ発生しているが，ボウシュウボラの場合 TTX は中腸腺に局在しており，いずれも筋肉だけでなくこの部位を喫食したのが原因となった。一方，タイやカンボジアなど東南アジアの一部の国ではカブトガニの卵を食材として利用しており，それによる食中毒が希に発生する。他方，ヒョウモンダコは後部唾液腺に TTX をもっており，オーストラリアではダイバーなどがこのタコに咬まれて中毒死することがあるという。

8. 食中毒を起こすフグ毒以外の主要な魚介毒

(1) シガテラ毒

シガテラとは，熱帯ないし亜熱帯海域におけるおもにサンゴ礁の周辺に生息する毒魚によって起こる死亡率の低い食中毒を総称したものである（大城・稲福 2009）。主要な原因毒シガトキシン（CTX）は，分子量 1110 のポリエーテル化合物で，Na⁺ イオンの細胞内流入を顕著に増加させる働きがあり，神経伝達に異常をきたす。この作用は TTX と拮抗する。シガテラの潜伏時間（摂食後発症までの時間）は，ときに2日以上のこともあるが，通常は1～8時間程度と比較的短い。回復は一般に非常に遅く，完全回復には数ヶ月以上を要することもある。症状は多様で，下痢，吐気，嘔吐，腹痛などの消化器系，徐脈，血圧低下などの循

図5 シガテラ毒魚



環器系，温度感覚異常，関節痛，筋肉痛，^{もうよう}痒疹，しびれなどの神経系に大別される。シガテラの最も特徴的な症状である温度感覚異常はドライアイスセンセーションと呼ばれ，冷たいものに触れたときに電気刺激のような痛みを感じたり，冷水を口に含んだときにサイダーを飲んだような「ビリビリ感」を感じたりする。

シガテラ毒魚は世界中で400種以上ともいわれているが，中毒を起こすのは数十種で，このうちいくつかは食用種として一般に食べられている。太平洋域で最も中毒例が多いのはバラフェダイ（図5）とドクウツボで，バラハタ（図5），マダラハタ（またはアカマダラハタ），オニカマス，草食性のサザナミハギなどがこれに次ぐ。シガテラ毒は，元来，^{せつかいそう}石灰藻に付着する底生性渦鞭毛藻 ^{うずべんもうそう}*Gambierdiscus toxicus* が産生し，TTX 同様，食物連鎖を介して生物濃縮されながら上位の生物に移行する。

現在，世界的には年間5万人がシガテラ中毒に罹っているといわれているが，実状は明らかでない。日本では，ほとんどが沖縄県で発生している。主要な原因魚は，バラフェダイ，イッテンフェダイ（図5），およびバラハタで，その他，アカマダラハタ，オオアオノメアラ，アズキハタ，オニカマス，ドクウツボ，ヒラマサなどでも中毒が起こっている。

表3 イシガキダイによるシガテラ

発生年月	発生場所	事件数	患者数	死者数
1988年3月	沖縄県	1	3	0
1992年3月	沖縄県	1	5	0
1998年4月	宮崎県	1	10	0
1998年8月	鹿児島県	1	19	0
1999年8月	千葉県	1	12	0
2007年4月	神奈川県	1	7	0
2007年6月	大阪府	1	9	0
2008年7月	三重県	1	3	0

グラデーションで示すように、沖縄から、九州、本州へと発生場所が移行している。

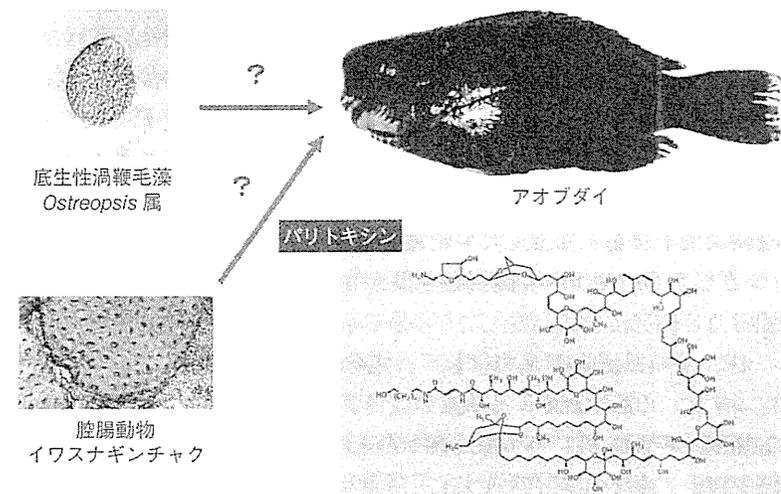
る。1998年以降、九州や本州でイシガキダイ(図5)を原因とする事例が6件発生しており(表3)、地球温暖化等の海洋環境の変化による*G. toxicus*の分布域拡大、これに伴うシガテラ毒魚の多様化/分布広域化が危惧される。

(2) テトラミン

寒海で採取され、通称ツブあるいはツブ貝として流通するエゾバイ科の肉食性巻貝は、唾液腺に多量のテトラミンを保有する。地方自治体はこの部位を除去して販売するよう指導しているが、必ずしもそれが徹底されておらず、しばしば食中毒が発生する(荒川・塩見 2010)。主な症状は頭痛、めまい、船酔感、足のふらつき、視覚異常、吐気などで、眠気を催したり、酒に酔ったような症状が出ることから、原因巻貝をネムリツブ、酔い貝などとよぶ地方もある。テトラミンは体外への排泄が早く、通常数時間で回復し、死亡することはない。テトラミン中毒は、以前はおもに北海道や東北地方に限られた問題であったが、流通の広域化に伴い全国各地で発生するようになった。

テトラミンは、テトラメチルアンモニウム $[(CH_3)_4N^+]$ の俗称で、唾液腺に局在・常在する内因性の毒である。エゾバイ科の巻貝は、この毒を二枚貝やカニなどの餌生物を麻痺させるために利用していると考えられている。テトラミンは水溶性で、凍結・解凍や加熱調理により唾液

図6 アオブダイの毒化機構



腺から他の部位に移行する。ヒトの最小中毒量は50mg程度と推定されており、高毒量の種では3~4個の摂取で中毒する可能性がある。中毒原因となるのは、おもにエゾボラモドキ、ヒメエゾボラ、チヂミエゾボラなど、エゾバイ科エゾボラ属の巻貝であるが、近年、本属以外の巻貝、すなわちエゾバイ科エゾバイ属のスルガバイ、フジツガイ科のアヤボラ、テングニシ科のテングニシにも多量のテトラミンを保有する種が存在することがわかってきた。アヤボラでは、実際に中毒例もある。

(3) パリトキシシン (PTX) 様毒

アオブダイ(図6)は時として肝臓や筋肉に強毒をもち、フグ中毒やシガテラとは異なる特異な中毒を起こしてきた(荒川ほか 1992)。中毒患者は横紋筋融解症を発症して激しい筋肉痛や黒褐色の排尿(ミオグロビン尿症)、血清クレアチンホスホキナーゼ(CPK)値の異常な上昇を呈し、重篤な場合は死にいたることもある。アオブダイによる中毒は、1953年以来、長崎県、高知県、兵庫県、三重県など、西日本を中心に

少なくとも24件発生しており、患者総数は90名を数え、うち6名が死亡している。中毒原因物質は未だに構造不明であるが、生化学的/薬理的性状がパリトキシン (PTX) に類似していることから、PTX 様毒と称されている。PTX は腔腸動物イワスナギンチャク (軟体サンゴの一種) やその近縁種から分離された猛毒で、熱帯ないし亜熱帯性の付着性渦鞭毛藻 *Ostreopsis siamensis* も PTX 誘導体を産生することが知られている。1997年に食中毒を招来した有毒アオブダイは、この渦鞭毛藻を海藻とともに多量に混食していた可能性があり、PTX 様毒の起源生物の一つとして *Ostreopsis* 属渦鞭毛藻が疑われている (谷山ほか 2003) (図6)。

一方、長崎県五島列島では長年、名物郷土料理として‘カットッポ (ハコフグ) の味噌焼き’が食されてきた。内臓を取り除いた腹の部分に、筋肉と味噌、酒、小ネギ、みりんを練り合わせたものを入れて焼いたもので、内臓を混ぜ合わせることも多いようである。2001年11月から2008年10月にかけて、三重、宮崎、長崎の各県で本料理の喫食による中毒がたてつづけに6件発生し、計10名が中毒、うち1名が死亡した (谷山・高谷 2009)。主症状は、横紋筋融解に伴う激しい筋肉痛やミオグロビン尿症、血清CPK値の異常な上昇で、アオブダイ中毒に酷似する。アオブダイ中毒は、以前はアオブダイのみが引き起こす特殊な中毒であり、この魚を食用としないことで防止できるものと考えられていたが、2000年以降、アオブダイとは異なる海産魚類、すなわち前述のハコフグ類やハタ科魚類、ブダイにより、アオブダイ中毒に酷似する中毒がたてつづけに発生した (谷山ほか 2003)。さらに、これらの中毒はハフ病 (Haff disease: 1924年にバルト海沿岸で初めて発生した原因不明の食中毒) にも酷似しており、両者の関連究明が急がれる。

9. おわりに

われわれが毎日摂取する食品の安全性は、われわれの健康に直結しており、いかに安全な食品を健康的に食するかという問題は、すべての人

が最大の関心をもつ事柄である。農学の分野でも、さまざまな研究を通して食の安全を追求してきた。本章前半部では生産・流通・加工・消費における安全性の課題を述べたが、さらに重要なことは、われわれがこのような食品に関する情報を的確に判断し、われわれの生活に取り入れることである。

われわれは、個人それぞれの判断に基づいて食品を選択している。食生活における判断は、伝統や経験による部分も大きい。提供された情報に対して正しい判断ができるよう、食の安全に対する科学的根拠を正しく理解するための教育の取り組みも重要である。

一方、本章後半部では、魚介毒を中心に、食品衛生上問題となる危害因子について述べた。これらを選び、食の安全を確保するためには、各因子に関する根本的な理解が不可欠である。一例として、フグ毒 TTX に関していえば、フグの毒性調査に始まり、TTX の性状や作用機序、TTX 中毒の疫学的特性、水生生物における TTX の分布や蓄積機構、生理機能などに関して長年の研究が行われ、食用可能なフグの種類、部位、生息海域や有毒部位の処理方法、万一中毒した場合の処置方法が明確となり、この数十年間、日本ではフグ中毒、あるいはそれによる死者が激減した。すなわち、科学的な知見に基づき、毒があり本来は食品にならないものを安全に食するという希有な食文化が成立している。さらに、フグ以外の生物による TTX 中毒、あるいは海洋環境の変化による TTX 保有生物の多様化・分布広域化にも適切に対応できる下地が整いつつある。

フグの毒化は有毒餌生物由来であるので、それらを完全に排除した環境下で無毒の餌を与えて飼育すれば内臓も無毒の養殖フグを生産することができる。現在は、法律上、無毒であってもフグの肝を食べることはできないが、佐賀県では前述のように生産した無毒養殖トラフグの肝につき、全個体毒性検査を実施しながら食品として提供することを検討しはじめた。食の安全を追求する科学により、近い将来、さらに一段進歩した食文化が確立されるかもしれない。

●参考・引用文献

- 荒川 修・塩見一雄 (2010) 巻貝の毒：テトラミンおよびテトロドトキシン. 食品衛生研究, 60 : 15-25.
- 荒川 修・野口玉雄・橋本周久 (1992) アオブダイ中毒. ニューフードインダストリー, 34 : 6-10.
- Arakawa, O., Hwang, D.F., Taniyama, S., and Takatani, T. (2010) Toxins of pufferfish that cause human intoxications. In Ishimatsu, A. and Lie, H.-J. (eds.), Coastal Environmental and Ecosystem Issues of the East China Sea, pp. 227-244, Nagasaki University/TERRAPUB, Tokyo, Japan.
- 濱田友貴 (2010) 魚類アレルギーの本体と性状:魚介類アレルギーの本体と性状. 『魚介類アレルギーの科学』(塩見一雄・佐伯宏樹編) pp. 9-20 恒星社厚生閣, 東京
- Ishikawa, M., Nagashima, Y., and Shiomi, K. (1999) Immunological comparison of shellfish allergens by competitive enzyme-linked immunosorbent assay. Fisheries Science, 65 : 592-595.
- 小林征洋 (2010) アニサキスアレルギーの本体と性状:魚介類アレルギーの本体と性状. 『魚介類アレルギーの科学』(塩見一雄・佐伯宏樹編) pp. 60-71 恒星社厚生閣, 東京
- Narahashi, T. (2001) Pharmacology of tetrodotoxin. Journal of Toxicology-Toxin Reviews, 20 : 67-84.
- 日本分析科学会表示・起源分析技術研究懇談会編 (2010) 『食品表示を裏付ける分析技術』東京電機大学出版局, 東京
- Noguchi, T. and Arakawa, O. (2008) Tetrodotoxin - distribution and accumulation in aquatic organisms, and cases of human intoxication. Marine Drugs, 6 : 220-242.
- Noguchi, T. and Ebesu, J.S.M. (2001) Puffer poisoning: epidemiology and treatment. Journal of Toxicology-Toxin Reviews, 20 : 1-10.
- Noguchi, T., Onuki, K., and Arakawa, O. (2011) Tetrodotoxin poisoning due to pufferfish and gastropods, and their intoxication mechanism. ISRN Toxicology, 2011 : Article ID 276939, 10 pages.
- 農林水産省農林水産技術会議事務局 (2004) 農林水産研究開発レポート No.10 『食品の品質保証のための研究開発』(〈URL〉 <http://www.saffrc.go.jp/docs/report/report.htm>)
- 大城直雅・稲福恭雄 (2009) マリントキシンによる食中毒 (シガテラ). 公衆衛生, 73 : 333-336.
- 佐伯宏樹 (2010) 軟体動物アレルギーの本体と性状:魚介類アレルギーの本体と性状. 『魚介類アレルギーの科学』(塩見一雄・佐伯宏樹編) pp. 36-46 恒星社厚生閣, 東京
- 嶋倉邦嘉・塩見一雄 (2010) 甲殻類アレルギーの本体と性状:魚介類アレルギーの本体と性状. 『魚介類アレルギーの科学』(塩見一雄・佐伯宏樹編) pp. 21-35 恒星社厚生閣, 東京
- 清水裕・佐伯宏樹 (2010) 魚卵アレルギーの本体と性状:魚介類アレルギーの本体と性状. 『魚介類アレルギーの科学』(塩見一雄・佐伯宏樹編) pp. 47-59 恒星社厚生閣, 東京
- 谷山茂人・荒川 修・高谷智裕・野口玉雄 (2003) アオブダイ中毒様食中毒. ニューフードインダストリー, 45 : 55-61.
- 谷山茂人・高谷智裕 (2009) 魚類の毒 (2):パリトキシン様毒. 食品衛生研究, 59 : 45-51.
- Wang, J., Araki, T., Tatsuno, R., Nina, S., Ikeda, K., Hamasaki, M., Sakakura, Y., Takatani, T., and Arakawa, O. (2011) Transfer profile of intramuscularly administered tetrodotoxin to artificial hybrid specimens of pufferfish, *Takifugu rubripes* and *Takifugu niphobles*. Toxicon, 58 : 565-569.
- Yotsu-Yamashita, M. (2001) Chemistry of puffer fish toxin. Journal of Toxicology-Toxin Reviews, 20 : 51-66.

魚介毒の化学成分と薬理作用

長島 裕二

1. 食中毒を起こす魚類の毒

わが国で最も問題になるのはフグ毒である。フグ毒の主成分はテトロドトキシンで、骨格筋や神経の膜電位依存性ナトリウムチャンネルに結合して、チャンネル内へのナトリウムイオンの流入を阻害して神経伝達を遮断する。このため、痺れや呼吸困難などの中毒症状が起こる。今のところ有効な治療法や解毒剤はないが、速やかに人工呼吸を行い、呼吸を確保して適切な処置を施せば確実に延命できることを付記しておきたい。

熱帯・亜熱帯海域を中心に、世界中で毎年数万人規模の食中毒を起こしているのがシガテラである。日本では沖縄奄美地方で散発的に発生していたが、近年、温暖化の影響からか本州沿岸でも毒化した魚が漁獲されることがある。原因毒素はシガトキシンで、電位依存性ナトリウムチャンネルに結合して、フグ毒とは反対に、チャンネルを活性化することで神経伝達に異常をきたし、温度感覚異常、関節痛、筋肉痛、搔痒、痺れなどの中毒症状を起こす。中毒症状は長期間続くことが多いが、幸いなことに致死率は低い。

魚を食べて激しい筋肉痛や全身痛、黒褐色の排尿（ミオグロビン尿症）を伴う変わった食中毒症状を起こすことがある。これはパリトキシンによるもので、骨格筋横紋筋の融解で説明される。この他、パリトキシンは電位依存性ナトリウムチャンネルに作用してナトリウムイオン透過性の上昇や赤血球の破壊（溶血性）を示し、致死率が高い点に注意を要する。

2. 食中毒を起こす貝類の毒

貝類の毒は、中毒症状により分けられる。神経麻痺症状を起こす麻痺性貝毒、下痢を起こす下痢性貝毒、記憶喪失を起

こす記憶喪失性貝毒が三大貝毒といえる。これらの毒素は二枚貝類から見つけられたため貝毒といわれるが、毒素を作っているのはプランクトン類である。有毒プランクトンが発生する海域および時期にそこで生息した場合、貝が毒化するので、汚染海域から毒化原因プランクトンが消失すれば貝類の毒も減少する。

麻痺性貝毒はサキシトキシンを基本骨格とする 30 以上の類縁体が存在する。これらの薬理作用は、フグ毒テトロドトキシンとほぼ同様で、ナトリウムチャンネルに結合して、ナトリウムイオンの流入をブロックし神経の麻痺を引き起こす。中毒症状や対処法はフグ毒と同じである。

下痢性貝毒はオカダ酸とその類縁体ジノフィシトキシンからなり、下痢以外に、吐気、嘔吐、腹痛を伴うが、回復は早く死亡例はない。オカダ酸群はタンパク質脱リン酸化酵素を特異的に阻害するため、強い下痢原性だけでなく、強力な発がん促進作用をもつ点が注目される。

記憶喪失性貝毒の原因毒素はドウモイ酸である。これは中枢神経伝達物質 L-グルタミン酸に化学構造が似ているため、神経細胞のイオンチャンネル型グルタミン酸受容体に結合し、脳に侵入した場合、海馬、視床、扁桃体細胞を壊死させる。

ツブあるいはツブ貝とよばれる肉食性巻貝の唾液腺には高濃度のテトラミン（テトラメチルアンモニウムイオン）が含まれ、食後 30 分ほどで頭痛、めまい、酩酊感を起こすことがあるが回復は早い。

この他にも様々な種類の毒素があるので、詳細は巻末の参考資料や厚生労働省 HP「自然毒のリスクプロファイル」等を参照していただきたい。

動物界におけるフグ毒の分布

荒川 修

日本で発生する食中毒の中で、死者数ではフグ毒テトロドトキシン (TTX) によるフグ中毒が最も多い。また、中国や台湾では巻貝による TTX 中毒が頻発して問題になっている。ここでは、TTX 保有生物とそれらによる食中毒について簡単に紹介したい。

1. フグにおける TTX の分布

日本近海に生息するフグの中では、トラフグ、マフグ、シマフグなど少なくともフグ科の 22 種が有毒種とされている。一方、ハリセンボン科とハコフグ科のフグは TTX をもたない。有毒部位は種によって異なるが、一般に肝臓と卵巣は猛毒 (10 g の摂取で致命的) ないし強毒 (100 g の摂取で致命的) で、腸や皮の毒性がそれに次ぐ。筋肉と精巣は、ドクサバフグなど一部の例外を除き無毒または弱毒で、多くのフグで食用が認められている。フグの毒性には大きな個体差や地域差、季節変動がみられ、有毒種のフグでも常に高毒性とは限らない。このことがかえって油断を招き、フグ中毒が多発する一因となっている。各地の沿岸で簡単に釣れるクサフグやヒガンフグ、コモンフグ、ショウサイフグは猛毒の個体が多く、しばしば致死的中毒の原因となる。

2. フグ以外の生物における TTX の分布

TTX はフグのみがもつ毒と考えられていたが、1964 年にカリフォルニアイモリの毒が TTX と同定されて以来、ツムギハゼ、アテロバス属のカエル、ヒョウモンダコ、肉食性巻貝ボウシュウボラ、モミジガイ属のヒトデ、スベスベマンジュウガニ、カブトガニ、ヒラムシ類、ヒモムシ類、腐肉食性巻貝類、ウミウシなど、多様な生物に TTX が見出されてきた。日本各地の

田んぼや水路にみられるニホンイモリ (アカハライモリ) も TTX を保有する。フグやイモリは皮に腺組織ないし分泌細胞を持ち、外的刺激により TTX を分泌することから、彼らは外敵の捕食から身を守る防衛物質として TTX を保有している可能性がある。一方、1980 年代にはフグ毒保有生物から分離された数種の海洋細菌に相次いで TTX 産生能が見出され、フグ毒の起源は海洋細菌と考えられるようになった。

3. フグ以外の生物による TTX 中毒

日本では、1979 ~ 1987 年にボウシュウボラによる TTX 中毒が計 3 件発生している。本種の場合、TTX が中腸腺に局在しており、この部位の喫食が中毒の原因となった。その後、2007 年と 2008 年には腐肉食性巻貝キンシバイによる中毒が九州で各 1 件発生しているが、この貝は中腸腺のみならず筋肉にも多量の毒をもつ。同様の小型巻貝類による TTX 中毒は、中国や台湾でも頻発している。一方、タイやカンボジアではカブトガニの卵を食用にしており、時折それによる中毒が発生する。有毒種は尾の断面が丸い。他方、オーストラリアでは、ダイバーなどが TTX を保有するヒョウモンダコに咬まれて中毒死することがあるという。

最近、ニュージーランドでウミウシによる犬の TTX 中毒が突然発生した。一方、日本沿岸では、本来南方の海域に生息するドクサバフグが頻繁に出現して問題になっている。温暖化などの海洋環境の変化により、TTX 保有生物の多様化、分布広域化が起きているのかもしれない。

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C₁₁H₁₇O₈N₅、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トール化合物である。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

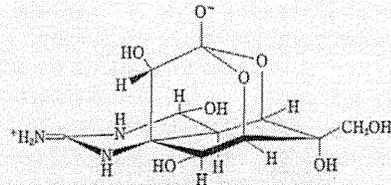


図1 テトロドトキシンの構造

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性を表1に示す。魚種および組織によって毒性が異なるうえ、同一種であっても毒性に著しい地域差、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、マガ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性

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	●	○	●	○	○	×	○	—
ショウサイフグ	●	○	●	—	○	○	○	—
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1,000 MU(マウスユニット)以上の毒性。

◎: 強毒。組織1gあたり100-999 MUの毒性。

○: 弱毒。組織1gあたり10-99 MUの毒性。

×: 無毒。組織1gあたり10 MU未満の毒性。

—: 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、フグ毒の毒性を表す単位で、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

指先にしびれが起こり、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こり、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、血圧降下が起こる。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²⁾。この代謝は比較的短時間で終わるが、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³⁾。

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⁴⁾。

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)を数時間以内に摂取し、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ざらないのである。

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⁵⁾。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⁶⁾。

5. 治療と予後

治療は、呼吸麻痺と血圧降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⁸⁾。

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、精巢)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) Heieh 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, 帝国図書, 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

大城直雅¹
仲里信彦²

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事例では, 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

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 Society	165
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
米領バーズン諸島	7.6
米領フロリダ州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播蓄積される。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⁴⁾。

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, 深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, 重症例では数ヶ月~1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ヶ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¹⁾。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⁴⁾。

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「ビリビリ」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ビリビ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ヶ月を要した。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

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

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

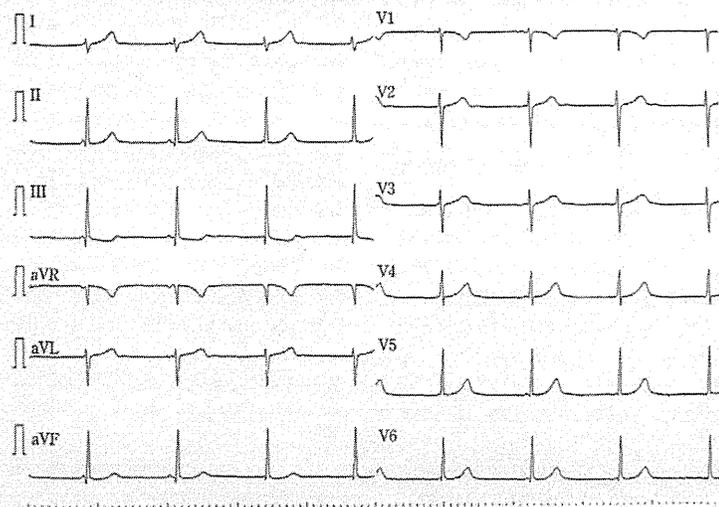


図1 症例2の心電図
洞性徐脈と接合部補充調律による房室解離がみられる。

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、救急車にて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、自刺内であった。

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、冷水や氷を口に含ませて、早期にドライアイスセンサーの有用性を確認することを推奨している⁹⁾。

原因食品や魚の残品があれば、マウス毒性試験法⁹⁾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^{7,8)}。

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¹¹⁾。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¹²⁾。感覚異常やそう痒感に対してガバペンチン¹³⁾やアミトリプチリン¹⁴⁾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)。食品衛生学雑誌 53(2): 105-120, 2012.
- 3) 大城直雅：マリ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。日総合診療医学会誌 4: 24-26, 1999.
- 5) 比嘉秀正ほか：シガテラ中毒の11例。神純医学会誌 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(clupeotoxism)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ス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	ニシ科, カ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, 瞳孔散大, 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⁹⁾。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て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¹¹⁻¹⁴⁾。

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, 比較的短時間で完治する。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²¹⁾。

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²¹⁾。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²¹⁾。

2008年にはブラジルのマナウス(淡水魚)¹⁵⁾, 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¹⁸⁾。

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、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。泛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¹⁾。

2) 疫 学

発生頻度は極めて低いが致死率が高いのが特徴で、ドミニカ共和国、バージン諸島、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、ほとんどもが散発的、単発的に発生している²¹⁰⁾。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

バ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¹⁹⁾。

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²¹⁰⁾。

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で、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)でバ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ババベ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¹⁰⁾。

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 alcaiai*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⁴⁾。

2) 疫 学

発生頻度は極めて低いが致死率が高いのが特徴で、ドミニカ共和国、バージン諸島、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⁴⁾。

3) 病 因

バ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播・蓄積するものと考えられている⁴⁾。

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⁴⁾。

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)でバ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、麻痺性貝毒のサキシ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ババベ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⁴⁾。

■ 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)：バリトキシン様毒。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：バ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.

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

貝 毒

Shellfish poisons

Key words: 麻痺性貝毒, 下痢性貝毒, 記憶喪失性貝毒, 二枚貝, サキシトキシン

佐藤 繁

1. 概念・定義

二枚貝類は, 水中に浮遊する植物プランクトン, すなわち微細藻を餌として成長する. 二枚貝の生育水域に有毒な微細藻が発生すると, 二枚貝が微細藻の生産する自然毒を蓄積して毒化する. 毒化した貝をヒトが食べると中毒が発生する. ホヤ類などの濾過食性生物も二枚貝と同様に有毒微細藻の発生により毒化し, ヒトの食中毒を起こす. このような現象は貝毒と呼ばれ, 毒成分の特徴や中毒症状から複数のものが知られている(表1)¹⁾. 貝毒という用語は毒成分(poison)を意味すると同時に, 有毒微細藻による貝類の毒化現象とそれによる食中毒などの被害も意味する. 有毒微細藻の発生とこれに伴う貝類の毒化は自然現象であり, これを制御する

ことは困難である. 本稿では, 中毒症状が急性で致死率が高く, 我が国沿岸で頻発している麻痺性貝毒を中心に, その概要を紹介する.

2. 麻痺性貝毒

1) 疫 学

北米沿岸部では古くから, 二枚貝が時に麻痺を主症状とする致死的な食中毒を引き起こすことが知られていた²⁾. 麻痺性貝毒と名づけられたこの貝毒の発生海域は拡大傾向にあり, 現在では世界各地から報告されている³⁾. 我が国では岩手県大船渡市でチリ地震津波の翌1961年に, 大船渡湾産のアカザラガイを食べて死者1人を含む20人の食中毒が発生し, 麻痺性貝毒と確認された最初の事例となった. 現在我が国

表1 代表的な貝毒とその特徴(文献¹⁾より改変)

名 称	原因微細藻	毒成分	薬理作用	中毒症状*
麻痺性貝毒	渦鞭毛藻	サキシトキシンおよびその誘導体	ナトリウムチャンネルをブロック タンパク質阻害, 発がん促進	N, V, D, P, R
下痢性貝毒	渦鞭毛藻	オカグ酸およびその誘導体	酵素を阻害, 発がん促進	D, N, V
記憶喪失性貝毒	羽状目珪藻	ドモイ酸	グルタミン酸受容体のアゴニスト	N, V, D, A, P, R
神経性貝毒	渦鞭毛藻	ブレーブトキシンおよびその誘導体	ナトリウムチャンネルを活性化	N, V, D, B, T, P

*A: 記憶喪失, B: 気管支収縮, D: 下痢, N: 吐き気, P: 感覚異常, R: 呼吸困難, T: 温度感覚の逆転, V: おう吐.

Shigeru Sato, School of Marinebiosciences, Kitasato University 北里大学海洋生命科学部

では, 麻痺性貝毒の発生が疑われる貝類の養殖海域で, 対象となる数種の貝類の毒性と原因微細藻の出現密度を定期的に調べる貝毒モニタリングが実施されている. 貝類の毒性がむき身で4MU(マウス単位)/gを超えた場合には出荷が規制され, 毒性が規制値未満となるまで対象となる貝類などを売買することはできなくなる. この監視システムは有効に機能し, 市場に流通する貝類の麻痺性貝毒による食中毒は抑制されている. 中毒事故の大部分は, 個人が毒化貝であることを知らずに採取して食べたことにより発生している.

我が国沿岸では例年, *Alexandrium tamarense*, *A. catenella* および *Gymnodinium catenatum* などの有毒渦鞭毛藻の発生に伴う貝類の毒化が報告されている⁴⁾. 熱帯・亜熱帯海域では *Pyrodinium bahamense* var. *compressum* が発生し貝類の大規模な毒化を引き起こす. これら微細藻は, 海水1Lあたり数十細胞という低密度で発生した場合でも, 貝類の毒化を引き起こすことがある. 貝の種類によっては原因微細藻の消失後も, かなり長期間にわたり高い毒性を維持し続ける. 濾過食性生物ではないウモレオウギガニ科のカニヤカブトガニ, フグ科魚類の中にも, 高濃度で麻痺性貝毒を蓄積するものが確認されている^{5,6)}. 興味あることに, これらの生物はしばしば, フグ毒テトロドトキシンをあわせ持つ. 東南アジアの淡水域に生息する *Tetraodon* 属のフグ類は, しばしば高濃度の麻痺性貝毒を蓄積する. 原核生物であるラン藻類に麻痺性貝毒を生産するものが数種類報告されており, その中には淡水域に発生するものもあるが, ラン藻類による貝類などの濾過食性生物の毒化は確認されておらず, 淡水フグの麻痺性貝毒との関係は不明である.

2) 病因(原因毒の薬理作用)

麻痺性貝毒は, 3環性の還元型プリン化合物であるサキシトキシン(STX)⁷⁾とその類縁体の総称である. これまでに20を超える関連成分が原因藻や毒化貝から分離され, 構造が決定されている⁸⁾. 通常, 原因藻や毒化貝にはこれら類縁体のうちの複数の成分が含まれる. 麻痺性

貝毒は, フグ毒テトロドトキシンと同様の薬理作用を有し, 電位依存性のナトリウムチャンネルに特異的に結合してナトリウムイオンの細胞内への流入を抑制する⁹⁾. この結合は可逆的であるが, 多量の毒が短時間で体内に取り込まれた場合には中毒が重症化する. 成人の致死量は研究者によって異なるものの, 代表的な成分であるサキシトキシン2塩酸塩換算で2mg弱, マウス毒性では10,000MU前後と推定されている. 麻痺性貝毒の場合, 1MUは体重20gの実験用雄マウス1尾に腹腔内投与した場合に, マウスが15分で死亡する最小致死量に相当する. 貝類の種類によっては, むき身1gあたり1,000MUを超える毒を蓄積することがあり, 少量を食べただけで致死量に達しうる. 毒は水溶性で弱酸性および中性付近では加熱に対して安定であり, 毒化貝をスープに調理した場合には, 汁を飲んだだけでも中毒が発生する.

3) 病態(中毒症状)

中毒症状は食後数分から1時間程度で顕在化する. 口唇周辺の上げれから始まり, 四肢末端に広がる. 頭痛や嘔吐を伴うことがある. 重症になると腕, 足, 首に麻痺が拡大し, 運動失調や言語障害が起きる. さらに重症になると呼吸麻痺により死亡する.

4) 治療と予後

中毒そのものに対する特效薬は, 今のところ知られておらず, 重症例に対しては人工呼吸を主体とする対症療法を施すことになる¹⁾. 抗クラーレ薬やコリンエステラーゼ阻害薬の使用は推奨できない. 麻痺性貝毒は水溶性の低分子化合物であり, 口腔内や胃壁からも体内に吸収されるので, 気道を確保しつつ嘔吐や胃洗浄によって早期に胃内容物を除去してしまいうことが望ましい. 毒は中性水溶液中で活性炭に吸着されるので, 活性炭と重曹水を組み合わせて服用させることで, ある程度の効果は期待できる. ただし重曹水程度の弱塩基性水溶液中では, 毒はほとんど分解しない. 輸液療法は毒の排出を促す意味で有効であろう. 通常, 中毒患者が半日以上生存した場合には回復し, 後遺症はほとんどみられない.

5) 診断と鑑別診断(毒の分析法)

発症前に毒化している疑いのある貝類などを食べたかどうかを判断の基準となる。

貝の毒性は現在、マウスを用いる公定法で測定されている¹⁰⁾。同法は特異性や感度、コスト、倫理的問題など動物試験に伴う様々な短所が指摘されており、これに代わる麻痺性貝毒の分析法の開発が急務となっている。ELISA法はその第1候補である。著者らは最近、毒化貝に含まれる麻痺性貝毒成分を一括して検出できる、感度と定量精度に優れた高感度のELISAキットの開発に成功している¹¹⁾。貝毒の分析法としては上記以外にも、ポストカラムHPLC蛍光法⁸⁾などの化学的機器分析法が利用できる。

3. 下痢性貝毒^{12,13)}

1970年代に、我が国の東北太平洋沿岸部で最初に発生が確認された貝毒である。下痢性貝毒による食中毒は現在、世界各地から報告されており、魚介類のもつ自然毒中毒の中でシガテラについて発生件数が多いものとされている。中毒は発熱を伴わず、激しい下痢、腹痛、嘔吐などの消化器障害が数日間続くことがある。中毒による死亡例はない。中毒原因成分は脂溶性ポリエーテル化合物であるオカダ酸(OA)とその類縁体のディノフィシトキシン(DTX)群であり、いずれもタンパク質脂リン酸化酵素であるPP1, PP2Aの活性を阻害する。OA類縁体には発がん促進作用が認められている。貝類の下痢性貝毒含量はマウスを用いる公定法、およびLC-MSなどで定量される¹⁰⁾。マウスに腹腔内投与した場合のLD₅₀値はOAで200 μg/kg、DTX-1で160 μg/kgとそれほど強力ではないものの、毒成分2mg程度を取り込んだだけでヒトの中毒が起ころう。毒は*Dinophysis*属渦鞭毛藻の

発生に伴って貝類の中腸腺(肝臓)に蓄積される。*Dinophysis*属はほかに脂溶性マクロライドのベクテノトキシン群を生産する。ベクテノトキシン群はOAやDTX群とは作用機序が異なり、現在は下痢性貝毒とは異なる脂溶性貝毒として扱われている。

4. 記憶喪失性貝毒

カナダ東岸のプリンスエドワード島で1987年、養殖イガイによる死亡例を含む大規模な食中毒が発生した。中毒症状は下痢や嘔吐のほか、方向感覚の異常や記憶喪失などの後遺症を伴う特徴的なものであった。本中毒事故の原因成分として、もともと紅藻ハヤナギから分離されていたドウモイ酸が同定された¹⁴⁾。ドウモイ酸は駆虫作用をもつ強力な興奮性アミノ酸であり、脳内シナプスのグルタミン酸受容体のアゴニストとして作用する。*Pseudo-nitzschia*属などの羽状珪藻がドウモイ酸を生産し、これが貝類を毒化させることが確認されている。前述のカナダの事例以降、我が国を含めてヒトの食中毒事故は報告されていない。二枚貝は通常、餌から取り込んだドウモイ酸を比較的速やかに排出してしまうが、熱帯・亜熱帯海域に生息する*Spondylus*属の二枚貝は、高濃度のドウモイ酸を長期間にわたって蓄積し続けることが明らかにされている¹⁵⁾。

5. その他の貝毒

上記の貝毒のほか、アザスピロ酸群¹⁶⁾やブレベトキシン群¹⁷⁾などのポリエーテル化合物を原因とする貝毒が知られているが、記憶喪失性貝毒と同様に我が国での発生は報告されていない。これら貝毒はLC-MSなどの機器分析で検出・定量されている。

参考文献

- 1) Baden DG, et al: Marine toxins. In: Handbook of Clinical Neurology, Vol 21(65). Intoxications of the Nervous System, Part II(ed by Wolff FA), p141-154, Elsevier, Amsterdam, 1995.
- 2) Halstead BW: Poisonous and Venomous Marine Animals of the World, Vol 1, US Government Printing Office, Washington DC, 1965.
- 3) 橋本芳郎: 魚貝類の毒, 東京大学出版会, 1977.
- 4) 福代康夫: 貝毒プランクトンの生物学, 分類と分布, 水産学シリーズ56(福代康夫編), p19-30,

恒星社厚生閣, 1985.

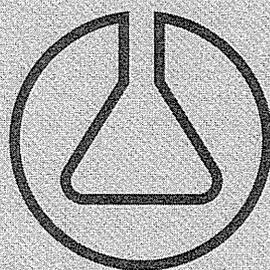
- 5) Sato S, et al: Saxitoxin as a toxic principle of a freshwater puffer, *Tetraodon fangi*, in Thailand. *Toxicon* 35: 137-140, 1997.
- 6) Sato S, et al: Frequent occurrence of paralytic shellfish poisoning toxins as dominant toxins in marine puffer from tropical water. *Toxicon* 38: 1101-1109, 2000.
- 7) Schantz EJ, et al: Structure of saxitoxin. *J Am Chem Soc* 97: 1238-1239, 1975.
- 8) Oshima Y: Post-column derivatization liquid chromatographic method for paralytic shellfish toxins. *J AOAC Int* 78: 528-532, 1995.
- 9) Kao CY: Paralytic shellfish poisoning. In: *Algal Toxins in Seafood and Drinking Water* (ed by Falconer IR), p75-86, Academic Press, London, 1993.
- 10) 厚生労働省(監): 自然毒(食品衛生検査指針理化学編), p659-763, 日本食品衛生協会, 2005.
- 11) Sato S, et al: Quantitative ELISA kit for paralytic shellfish toxins coupled with sample pretreatment. *J AOAC Int* 97: 339-344, 2014.
- 12) Yasumoto T, et al: Occurrence of a new type of shellfish poisoning in the Tohoku district. *Bull Jpn Soc Sci Fish* 44: 1249-1255, 1978.
- 13) Murata M, et al: Isolation and structural elucidation of the causative toxin of the diarrhetic shellfish poisoning. *Bull Jpn Soc Sci Fish* 48: 549-552, 1982.
- 14) Wright JLC, et al: Identification of domoic acid, a neuroexcitatory amino acid, in toxic mussels from eastern Prince Edward Island. *Can J Chem* 67: 481-490, 1989.
- 15) Dao VH, et al: Domoic acid in a bivalve *Spondylus cruentus* in Nha Trang Bay, Khanh Hoa Province, Vietnam. *Coast Mar Sci* 30: 130-132, 2006.

食品衛生検査指針

Standard Methods of Analysis
in Food Safety Regulation

理化学編

2015



公益社団法人日本食品衛生協会