

熱帯性魚類食中毒シガテラのリスク評価のための研究

大城 直雅（おおしろ なおまさ）

国立医薬品食品衛生研究所 食品衛生管理部 第二室長



1992年3月 琉球大学理学部化学科卒業
1994年3月 琉球大学大学院理学研究科海洋学専攻 修士課程修了
1994年4月 沖縄県衛生環境研究所 衛生科学部 微生物室 研究員
1998年4月 衛生動物室 研究員
2002年4月 環境生活部 保健化学室 研究員
(' 05～主任研究員)
2009年9月 東京海洋大学大学院 海洋科学技術研究科
応用環境システム学専攻 博士後期課程 修了 博士(海洋科学)
2010年4月 沖縄県文化環境部 環境保全課 主任技師
2012年10月 国立医薬品食品衛生研究所 食品衛生管理部 第二室 室長（現職）
2013年1月 国立保健医療科学院 併任（併任講師）
2014年5月 明治薬科大学非常勤講師

<研究成果概要>

シガテラはシガトキシン類を原因物質とする世界最大規模の魚類による自然毒食中毒で、主に熱帯・亜熱帯の海域で採取された魚類を喫食することで発生する。シガトキシン類（CTXs）は *Gambierdiscus* 属の渦鞭毛藻（微細な藻類）が産生し、食物連鎖によって渦鞭毛藻から藻食動物、肉食魚へと伝搬される。そのため、魚類の毒性は、魚種、生息海域によって大きく異なり、さらには個体間の差も著しい。シガテラの多発地域は南太平洋の島嶼国で、日本では沖縄・奄美地方から毎年発生報告があるが、近年本州から九州にかけての太平洋沿岸域で採取された魚類による事例の報告も散見される。本研究では、シガテラのリスク評価に必要な科学的情報を収集するために、以下の項目について取り組んだ。

1) シガテラ発生実態の解析

シガテラに特化した食中毒調査票を作成し、沖縄県で発生した食中毒等事例において調査した。その結果、本調査票がシガテラの食中毒調査実施時に有益であることが示され、沖縄県において併用されることになった。本調査票はシガテラ以外の自然毒による食中毒調査票を作成する際のプロトタイプとなるものである。さらに、国内で発生したシガテラについて症状及び原因魚等の傾向に関して有用な知見を得ることができた。

2) シガトキシン類の解析手法開発

沖縄で漁獲されたシガテラの原因魚であるバラフェダイ、バラハタ等の魚肉をLC-MS/MS分析した結果、CTXsの含量や組成と生物学的データ（魚種、採取地、体長、体重、年齢）との関係性が見いだされた。またCTXs含量の多い試料は、入手が極めて困難なCTXs標準品調製用として使用した。

3) 沿岸海域の生物における汚染実態の解明

本州沿岸域で採取した魚類、藻類、藻食動物についてLC-MS/MSによるCTXs分析を実施したが、いずれの試料からもCTXsは検出されなかった。海外試料としてトリニダード・トバゴ、台湾、タイ、フィリピン及びフィジーの市場で入手した魚類試料についてもCTXs分析した結果、フィジー産の3試料のみからCTXsが検出された。

4) シガトキシン類の毒性評価

天然試料から調製されたCTX1BとCTX3Cについて、マウスへの腹腔内投与と経口投与での毒性を検討した。両物質とも投与経路による毒性に大きな違いはないのが特徴であった。CTX1Bを投与したマウスの致死時間は24時間以内であったが、CTX3Cは数日後に死亡するものもあった。そのためCTX3Cを含む試料の毒性を評価する際には、過小評価を防ぐために24時間以上の経過観察が必要と考えられた。

5) シガトキシン類のリスク評価、リスク管理アプローチの検討

シガテラのリスク評価に関する情報をFAO、EFSA及びフランスから収集した。FAO及びEFSAではデータ不足が指摘されており、フランスの評価は地域限定的データに基づくため、日本への適用は慎重に検討する必要がある。沖縄県で発生した疫学データを基に暫定的ARfD（急性参照用量）を推定した。また、リスク管理に関する情報をFAO、EU、米国及び豪州から入手し、日本への適用の可能性を検討した。

2年間という期間であったが、シガテラのリスク評価に必要な科学的情報を得ることができた。また、食中毒調査票など、今後も継続的に科学的データを収集するシステムを構築することができた。さらに、シガテラのリスク評価に必要な課題等についても提案した。このように評価に必要なデータを収集し、枠組みを作ることができたが、評価の際の不確実性を少なくするために、継続的な疫学データの収集が必要と思われる。なお、本課題で実施した手法や結果、課題は、将来必要となる他の自然毒のリスク評価にも応用できるものである。

熱帯性魚類食中毒シガテラの リスク評価のための研究

研究代表者
国立医薬品食品衛生研究所
大城 直雅

シガテラ (Ciguatera Fish Poisoning: CFP)

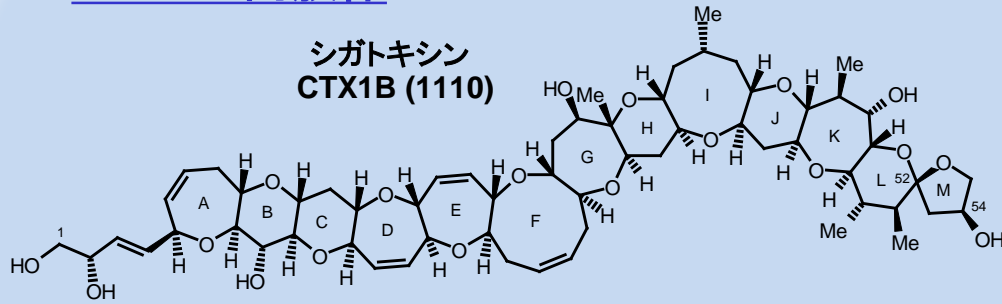
- 主に熱帯・亜熱帯のサンゴ礁域に生息する魚に起因する食中毒
- 自然毒によるものとしては**世界最大規模**で、**毎年2～6万人**が罹患
- 原因物質は**渦鞭毛藻** (*Gambierdiscus* spp.) が産生する**シガトキシン**類
- 日本では南西諸島を中心に**毎年発生**
- 症 状
 - 消化器系： 嘔吐、下痢、吐き気、腹痛など
 - 神経系： **温度感覚異常***、知覚異常、関節痛、筋肉痛、搔痒など
 - 循環器系： **徐脈、低血圧**など
- 死亡例は極めてまれ
- 3日程度で回復するが、倦怠感、温度感覚異常などは**数週間～数年間継続**することもある。

* ドライアイスセンセーション

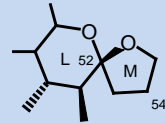
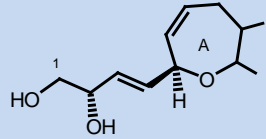
太平洋域における主要なCTXs

CTX1B 同族体

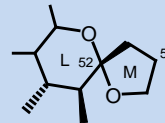
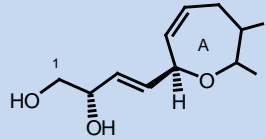
シガトキシン
CTX1B (1110)



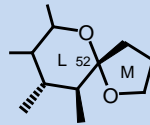
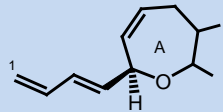
54-deoxyCTX1B
(1094)



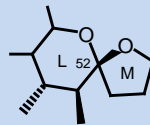
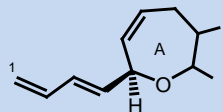
52-*epi*-54-deoxyCTX1B
(1094)



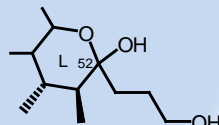
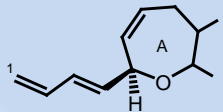
CTX4A
(1060)



CTX4B
(1060)

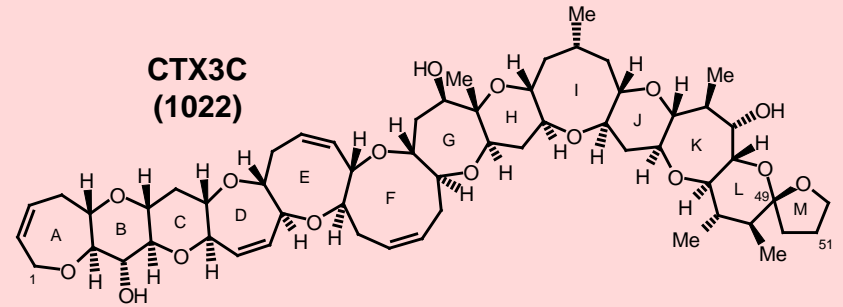


M-*seco*-CTX4A/B
(1078)

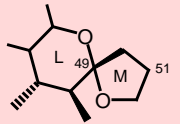
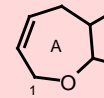


CTX3C 同族体

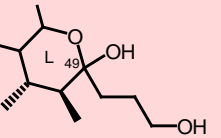
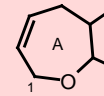
CTX3C
(1022)



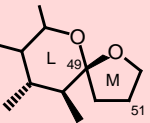
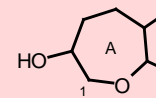
49-*epi*CTX3C
(1022)



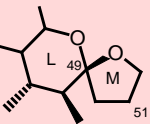
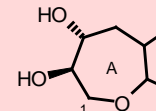
M-*seco*-CTX3C
(1040)



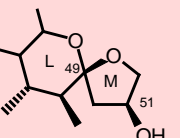
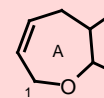
2-hydroxyCTX3C
(1040)



2,3-dihydroxyCTX3C
(1056)



51-hydroxyCTX3C
(1038)



食物連鎖による

シガトキシンの伝搬・蓄積



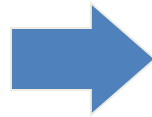
渦鞭毛藻

G. toxicus

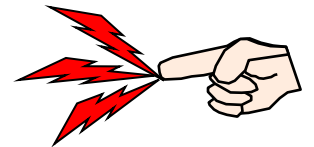
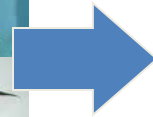
写真提供：安元健博士



藻食動物

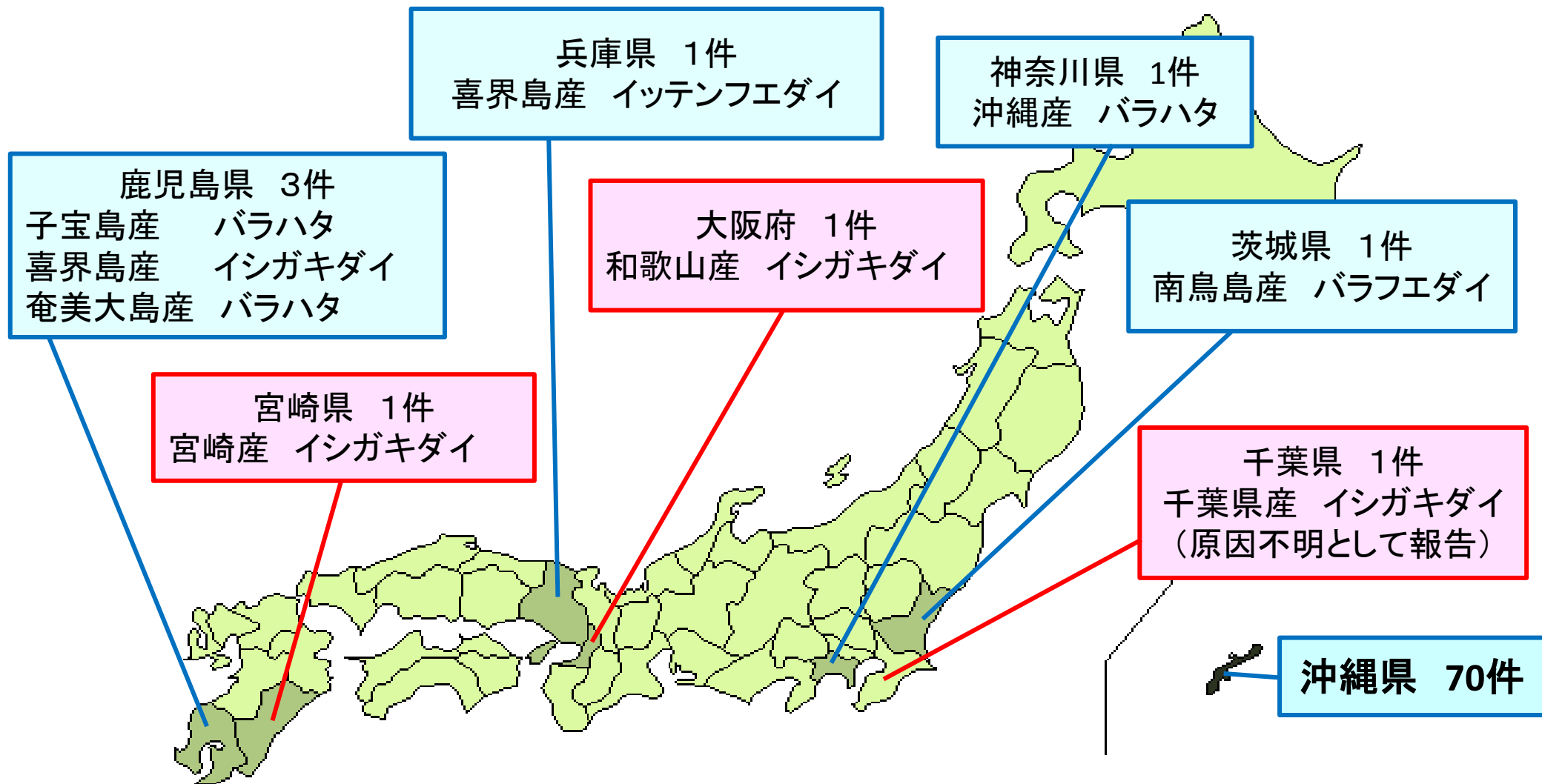


肉食魚

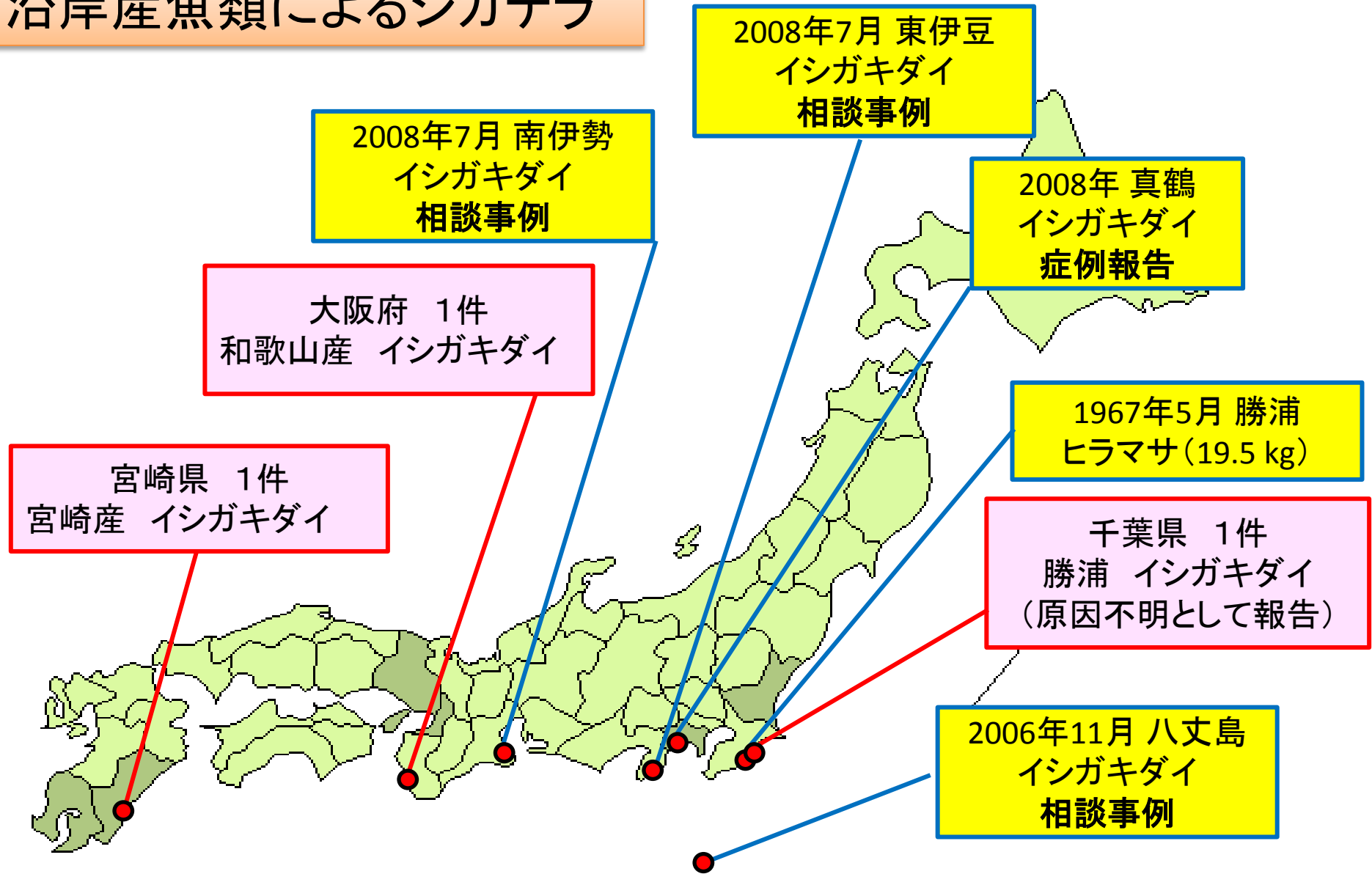


ドライアイス
センセーション

シガテラの食中毒事件発生状況(1988~2010年): 計78件(原因不明1件)



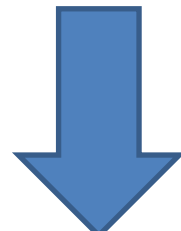
本州沿岸産魚類によるシガテラ



本州にもシガテラが潜在する!?

シガトキシン対策の課題

- シガトキシン類 (CTXs) **標準品の入手が困難**
(ドクウツボ 4t の内蔵 350 kg から 350 μg)
 - **国立衛研は所有** (天然物および合成品)
- **極微量成分** ($\sim 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 程度で食中毒)
- LC-MS/MS法による**微量分析法を開発**



- **分析が可能となった事で、リスク評価に必要なデータ取得が期待できる !!**

研究分担者と役割

臨床疫学班 『シガテラ発生実態の解析』

登田美桜(国立医薬品食品衛生研究所)

- 食中毒事件、届出外事例、臨床像の解析

分析班 『シガトキシンの解析手法開発』

大城直雅(国立医薬品食品衛生研究所)

- LC-MS/MS分析、細胞毒性試験、免疫学的試験

生物班 『沿岸海域の生物における汚染実態の解明』

石川 輝(三重大学大学院)

- シガトキシン類の産生生物(渦鞭毛藻)と、ベクター(魚類、底生生物)

毒性班 『シガトキシン類の毒性評価』

鈴木穂高(国立医薬品食品衛生研究所)

- CTXs類縁体ごとの毒性評価、投与経路による毒性評価

リスク評価班 『シガトキシン類のリスク評価、リスク管理アプローチの検討』

豊福 肇(山口大学)

- リスク推定、データギャップの特定、海外のリスク評価およびリスク管理措置の情報収集

研究分担者と役割

臨床疫学班 『シガテラ発生実態の解析』

登田美桜(国立医薬品食品衛生研究所)

- 食中毒事件、届出外事例、臨床像の解析

分析班 『シガトキシンの解析手法開発』

大城直雅(国立医薬品食品衛生研究所)

- LC-MS/MS分析、細胞毒性試験、免疫学的試験

生物班 『沿岸海域の生物における汚染実態の解明』

石川 輝(三重大学大学院)

- シガトキシン類の産生生物(渦鞭毛藻)と、ベクター(魚類、底生生物)

毒性班 『シガトキシン類の毒性評価』

鈴木穂高(国立医薬品食品衛生研究所)

- CTXs類縁体ごとの毒性評価、投与経路による毒性評価

リスク評価班 『シガトキシン類のリスク評価、リスク管理アプローチの検討』

豊福 肇(山口大学)

- リスク推定、データギャップの特定、海外のリスク評価およびリスク管理措置の情報収集

1 過去の食中毒事例のまとめ (協力: 沖縄県衛生環境研究所)

期間: 昭和62年～平成25年

事例: ① 沖縄県衛生環境研究所に検査依頼されたシガテラ事例
② 保健所作成の食中毒調査票等

事例29件、有症者113名、無症者27名、不明1名

方法: ① 全患者の症状のまとめ

② シガトキシン類の摂取量推定

(刺身摂食数量の記録がある患者22名)

①症状と発症率

症状	件数	発症率 ^{※1}
神経系	216	-
ドライアイスセンセーション ^{※2}	74	65.5%
関節痛	40	35.4%
しびれ	29	25.7%
かゆみ	26	23.0%
麻痺 ^{※3}	18	15.9%
痛み	14	12.4%
筋肉痛	12	10.6%
知覚異常	2	1.8%
けいれん ^{※3}	1	0.9%
消化器系	216	-
下痢 ^{※3}	71	62.8%
吐き気 ^{※3}	47	41.6%
腹痛 ^{※3}	42	37.2%
嘔吐 ^{※3}	39	34.5%
しぶりばら ^{※3}	12	10.6%
げっぷ ^{※3}	3	2.7%
悪心、吐血	各1	0.9%
循環器系	12	-
血圧低下	5	4.4%
徐脈	5	4.4%
脈拍低下	2	1.8%

循環系症状の発症率は低い？

症状	件数	発症率 ^{※1}
その他	232	-
倦怠感 ^{※3}	56	49.6%
脱力感 ^{※3}	49	43.4%
臥床 ^{※3}	33	29.2%
悪寒 ^{※3}	25	22.1%
だるさ	15	13.3%
頭痛	14	12.4%
ふるえ ^{※3}	10	8.8%
発熱 ^{※3}	6	5.3%
発汗	6	5.3%
気分不良	3	2.7%
腹痛 ^{※3}	2	1.8%
めまい、運動失調	各2	1.8%
胸痛、歩行困難、瞳孔散乱、 体のほてり、目のかすみ、発 疹によるかゆみ、不眠症、ふ らつき、身動きできないほど の痛み	各1	各0.9%

※1 発症率は有症者113名に対する割合とした。

※2 口唇から喉のかゆみ、しびれ等はドライアイスセンセーションとして計上。

※3 食中毒調査票に予め項目化されている症状

②初発症状

症状	件数	割合
消化器系	41	52.6%
水様性下痢	17	21.8%
腹痛	13	16.7%
下痢	6	7.7%
吐き気	3	3.8%
しぶりばら、粘液下痢	各1	1.3%
神経系	16	20.5%
麻痺	5	6.4%
ドライアイスセンセーション	4	5.1%
しびれ	3	3.8%
かゆみ、痛み、筋肉痛、関節痛	各1	各1.3%
その他	21	26.9%
倦怠感	5	6.4%
脱力感、頭痛	各4	各5.1%
頭痛	4	5.1%
悪寒	3	3.8%
気分不良	2	2.6%
ふるえ、だるさ、ふらつき	各1	各1.3%
総計	78	

症状の経過がわかる(順番が記載)有症者 78名

③原因魚種別の患者数と症状(1)

原因魚の種類※1	患者数	症状の件数※2				計
		神経系	消化器系	循環器系	その他	
フェダイ科						
イッテンフェダイ	28	32 20.1%	64 40.3%	4 2.5%	59 37.1%	159
バラフェダイ	12	17 19.8%	34 39.5%	3 3.5%	32 37.2%	86
ゴマフェダイ	7	15 39.5%	13 34.2%	1 2.6%	9 23.7%	38
ヤマトビー※3	3	3 33.3%	6 66.7%			9
小計	50	67 22.9%	117 40.1%	8 2.7%	100 34.2%	292
ハタ科						
バラハタ	17	53 47.7%	22 19.8%	4 3.6%	31 27.9%	110
アーラミーバイ※4	9	16 44.4%	9 25.0%		11 30.6%	36
マダラハタ	7	25 30.5%	23 28.0%		34 41.5%	82
アズキハタ	4	8 53.3%	6 40.0%		1 6.7%	15
バラハタまたはオジロバラハタ	3	1 20.0%	3 60.0%		1 20.0%	5
オジロバラハタ	2	8 42.1%	1 5.3%		10 52.6%	19
小計	42	111 41.6%	64 24.0%	4 1.5%	88 33.0%	267



フェダイ科
 神経系 22.9%
 消化器系 40.1%

ハタ科
 神経系 41.6%
 消化器系 24.0%



③原因魚種別の患者数と症状(2)

原因魚の種類※1	患者数	症状の件数※2			
		神経系	消化器系	循環器系	その他
イシダイ科					
イシガキダ	8	15 23.8%	20 31.7%	28 44.4%	63
ウツボ科					
ウツボ類	7	15 44.1%	11 32.4%	8 23.5%	34
ブダイ科					
イラブチャー	2	4 40.0%	2 20.0%	4 40.0%	10
ニザダイ科					
トカジャー※	1	1 20.0%	2 40.0%	2 40.0%	5
魚種不明	3	3 75.0%		1 25.0%	4

食中毒症状等調査票の例

潜伏時間	症 状														転帰 (治癒・死亡) 日時	備 考 服薬の有無 渡航歴 加療入院 医療機関名 既往症(病名)								
	下痢		発熱		はいき あいき (げっぷ)	おう吐	頭痛	悪感 (さむけ)	戦りつ (ふるえ)	腹痛		けん怠感 (だるさ)	脱力感	裏急後重 (しぶりばら)			けいれん	まひ	眼症	が	関節痛			
	有無	所見回数	有無	有無						回数	有無											部位 軽激	有無	
8:00	①	水様 10回								②	D 軽・激	④		③						⑤	⑥			
8:00										①	D 軽・激	③		②							⑤	④		

食中毒症状等調査票の例

潜伏時間	症 状																		転帰 (治癒・死亡) 日時	備 考 服薬の有無 渡航歴 加療入院 医療機関名 既往症(病名)																																				
	下痢		発熱		あいきき (げっぶ)	はき 気	おう吐		頭痛	悪感 (さむけ)	戦り (ふるえ)	腹痛		けん怠感 (だるさ)	脱力感	裏急後重 (しぶりばら)	けいれん	まひ			眼症	かた																																		
	有無	所見回数	有無	℃			有無	回数				有無	部位 軽激										有無	部位 軽激																																
8:00	①	水様 10回																																																						
8:00																																																								

関節痛
ドライアイ
スセッセ

温度感覚異常、関節痛、筋肉痛、徐脈、血圧低下など
特徴的な症状は追加記載が必要

↓
バイアスがかかり見落とす可能性

正確な臨床像が見えない

↓
診断基準があいまい

シガテラ調査票

①調査記録が1枚で可能。

②項目の明記(取りこぼしが無い)

・ **症状**(ドライアイスセンセーション、
 血圧、心拍、症状の継続性など)

・ **シガテラの認識と経験**

・ **原因食品摂取量の数値の記入**

刺身(枚数)

煮付(魚肉の大きさを提示)

汁物(飲食容器の大きさを提示)

・ **患者の身長、体重**

・ **摂食時の飲酒の有無**

調査担当者、患者本人も記入しやすい。

シガテラ調査票										
都道府県 市町村						調査票番号				
性別	<input type="checkbox"/> 男	<input type="checkbox"/> 女	年齢(歳)			調査日	年	月	日	
喫食日時	年	月	日	時	分	身長(cm)	体重(kg)			
発症日時	年	月	日	時	分	喫食時の飲酒 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無				
初発症状						現病歴	<input type="checkbox"/> 糖尿病	<input type="checkbox"/> 高血圧	<input type="checkbox"/> 心疾患	
入院	<input type="checkbox"/> 有	日数:	日	<input type="checkbox"/> 無						
症状の継続期間	日数:	日			シガテラを 知っていたか	<input type="checkbox"/> 知っていた <input type="checkbox"/> 知らなかった				
継続症状						シガテラ罹患歴	<input type="checkbox"/> 有 回数: 回			
心拍数			瞳孔			<input type="checkbox"/> 無				
血圧	/									
● 症状について										
症状						発症の有無		発症の順番		
1. 水に触れた時に焼けるような感じや痛み						<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし			
2. 水を口に含んだ時に刺すような感じ						<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし			
3. 四肢のチクチクする感じやしびれ						<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし			
4. 味覚異常						<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし			
5. 排尿困難や排尿痛						<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし			
6. 皮膚のかゆみや発赤						<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし			
7. 呼吸困難						<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし			
8. 歩行困難						<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし			
9. 言語障害						<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし			
10. 眼症状						<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし			
11. 唾液分泌過剰						<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし			
12. 発汗						<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし			
13. 腹痛						<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし			
14. 下痢						「あり」と答えた場合:		<input type="checkbox"/> 水様	<input type="checkbox"/> 粘液	<input type="checkbox"/> 混血
15. 吐気						<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし			
16. 嘔吐						「あり」と答えた場合:		1日	回	
17. 発熱						「あり」と答えた場合:		最大	℃	
18. 頭痛						<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし			
19. 関節痛						<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし			
20. 筋けいれん						<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし			
21. その他「あり」と答えた場合:						()		<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
● 原因食品について										
食品	(種類)	<input type="checkbox"/> 魚 ()	<input type="checkbox"/> エビ・カニ ()							
		<input type="checkbox"/> 巻貝 ()	<input type="checkbox"/> イカ・タコ ()							
	(大きさ)	<input type="checkbox"/> 二枚貝 ()	<input type="checkbox"/> その他 ()	<input type="checkbox"/> 不明						
	(大きさ)	体長	cm	体重	g					
捕獲場所	伊平屋一文字									
入手方法	<input type="checkbox"/> 購入 <input type="checkbox"/> 自ら釣った <input type="checkbox"/> 知人が釣った魚をもらった <input type="checkbox"/> 知人が買った魚をもらった									
喫食場所										
喫食量 (g、数量等)	g	刺身の場合			煮付等の肉		汁物の場合			
		切れ			親指大 個	半身の1枚の		汁碗	杯	
残品	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無									
喫食部位 (複数可)	<input type="checkbox"/> 頭部 <input type="checkbox"/> 身 <input type="checkbox"/> 皮 <input type="checkbox"/> 肝臓 <input type="checkbox"/> 卵 <input type="checkbox"/> その他 () <input type="checkbox"/> 不明									
原材料の保存方法 (複数可)	<input type="checkbox"/> 生 <input type="checkbox"/> 冷凍 <input type="checkbox"/> 塩蔵 <input type="checkbox"/> 乾物 <input type="checkbox"/> 燻製 <input type="checkbox"/> 酢漬け <input type="checkbox"/> その他 () <input type="checkbox"/> 不明									
喫食方法 (複数可)	生	<input type="checkbox"/> 刺身	<input type="checkbox"/> マリネ	<input type="checkbox"/> その他 ()						
	加熱	<input type="checkbox"/> 焼	<input type="checkbox"/> 煮	<input type="checkbox"/> 茹	<input type="checkbox"/> 蒸	<input type="checkbox"/> 揚	<input type="checkbox"/> その他 ()			

シガテラ調査票

- ①調査記録が1枚で可能。
- ②項目の明記(取りこぼしが無い)

- ・ **症状**(ドライアイスセンセーション、
血圧、心拍、症状の継続性など)
- ・ **シガテラの認識と経験**

シガテラ調査票									
都道府県 市町村					調査票番号				
性別	<input type="checkbox"/> 男	<input type="checkbox"/> 女	年齢(歳)		調査日	年	月	日	
喫食日時	年	月	日	時	分	身長(cm)		体重(kg)	
発症日時	年	月	日	時	分	喫食時の飲酒		<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
初発症状					現病歴	<input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> 高血圧 <input type="checkbox"/> 心疾患 <input type="checkbox"/> その他 ()			
入院	<input type="checkbox"/> 有		日数:	日	<input type="checkbox"/> 無		シガテラを 知っていたか		<input type="checkbox"/> 知っていた <input type="checkbox"/> 知らなかった
症状の継続期間	日数:		日		シガテラ罹患歴		回数: 回		
継続症状					心拍数		瞳孔		<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
心拍数					血圧		/		
● 症状について									
症状							発症の有無		発症の順番
1. 水に触れた時に焼けるような感じや痛み							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
2. 水を口に含んだ時に刺すような感じ							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
3. 四肢のチクチクする感じやしびれ							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
4. 味覚異常							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
5. 排尿困難や排尿痛							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
6. 皮膚のかゆみや発赤							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	

沖縄県で食中毒調査票として併用

煮付(魚肉の大きさを提示)

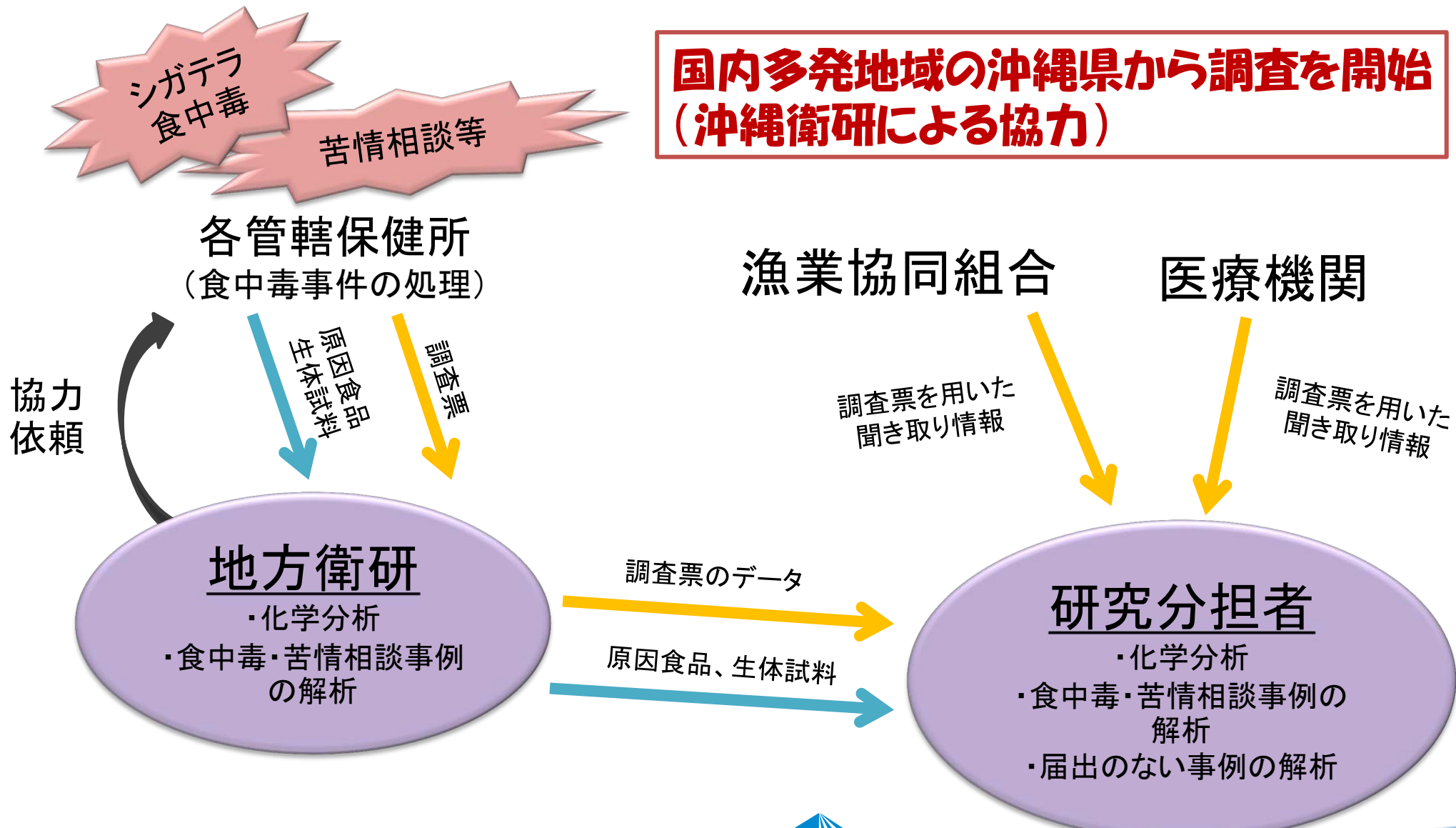
汁物(飲食容器の大きさを提示)

- ・ **患者の身長、体重**
- ・ **摂食時の飲酒の有無**

15. 吐気	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし		
16. 嘔吐	「あり」と答えた場合: 1日 _____ 回			
17. 発熱	「あり」と答えた場合: 最大 _____ °C			
18. 頭痛	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし		
19. 関節痛	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし		
20. 筋けいれん	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし		
21. その他	「あり」と答えた場合: ()			
● 原因食品について				
食品	(種類)	<input type="checkbox"/> 魚 () <input type="checkbox"/> エビ・カニ () <input type="checkbox"/> 巻貝 () <input type="checkbox"/> イカ・タコ () <input type="checkbox"/> 二枚貝 () <input type="checkbox"/> その他 () <input type="checkbox"/> 不明		
	(大きさ)	体長 _____ cm 体重 _____ g		
	捕獲場所	伊平屋一文字		
入手方法	<input type="checkbox"/> 購入 <input type="checkbox"/> 自ら釣った <input type="checkbox"/> 知人が釣った魚をもらった <input type="checkbox"/> 知人が買った魚をもらった			
喫食場所				
喫食量 (g、数量等)	g	刺身の場合	煮付等の肉	汁物の場合
		切れ	親指大 個 半身の1枚の	汁碗 杯 井 杯
残品	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無			
喫食部位 (複数可)	<input type="checkbox"/> 頭部 <input type="checkbox"/> 身 <input type="checkbox"/> 皮 <input type="checkbox"/> 肝臓 <input type="checkbox"/> 卵 <input type="checkbox"/> その他 () <input type="checkbox"/> 不明			
原材料の保存方法 (複数可)	<input type="checkbox"/> 生 <input type="checkbox"/> 冷凍 <input type="checkbox"/> 塩蔵 <input type="checkbox"/> 乾物 <input type="checkbox"/> 燻製 <input type="checkbox"/> 酢漬け <input type="checkbox"/> その他 () <input type="checkbox"/> 不明			
喫食方法 (複数可)	生	<input type="checkbox"/> 刺身 <input type="checkbox"/> マリネ <input type="checkbox"/> その他 ()		
	加熱	<input type="checkbox"/> 焼 <input type="checkbox"/> 煮 <input type="checkbox"/> 茹 <input type="checkbox"/> 蒸 <input type="checkbox"/> 揚 <input type="checkbox"/> その他 ()		

調査担当者、患者本人も記入しやすい。

2) シガテラ事例の調査：概要図



3. 平成26年～平成27年の食中毒事例

食中毒事例① 発生日：平成26年7月20日

原因食品 バラハタ(7月19日～20日、患者甥が伊江島で釣った魚。
魚種は、図鑑確認と半身の皮の色、斑点などから推定。)
2尾(体長60cm、体長80cm)の刺身と魚汁

摂食者数11名、患者数5名

7月20日の夜に、親戚との会食で喫食した。1名は22日夕食で食べた。

検体：半身



マウス毒性試験	0.05 MU/g
LC-MS/MS結果換算	0.12 MU/g

検体：魚汁残飯



マウス毒性試験	0.2 MU/g
LC-MS/MS結果換算	0.13 MU/g

研究分担者と役割

臨床疫学班 『シガテラ発生実態の解析』

登田美桜(国立医薬品食品衛生研究所)

- 食中毒事件、届出外事例、臨床像の解析

分析班 『シガトキシンの解析手法開発』

大城直雅(国立医薬品食品衛生研究所)

- LC-MS/MS分析、細胞毒性試験、免疫学的試験

生物班 『沿岸海域の生物における汚染実態の解明』

石川 輝(三重大学大学院)

- シガトキシン類の産生生物(渦鞭毛藻)と、ベクター(魚類、底生生物)

毒性班 『シガトキシン類の毒性評価』

鈴木穂高(国立医薬品食品衛生研究所)

- CTXs類縁体ごとの毒性評価、投与経路による毒性評価

リスク評価班 『シガトキシン類のリスク評価、リスク管理アプローチの検討』

豊福 肇(山口大学)

- リスク推定、データギャップの特定、海外のリスク評価およびリスク管理措置の情報収集

シガトキシン類の解析手法開発

国立医薬品食品衛生研究所 大城直雅

個別課題1:シガトキシン分析法の検討

- LC-MS/MS法、細胞毒性試験法、ELISA法等について検討し、各分析法を比較検討。
- 妥当性評価に向けて、各種試料における抽出法・前処理法の検討。

個別課題2:シガトキシン類の標準試料等の調製

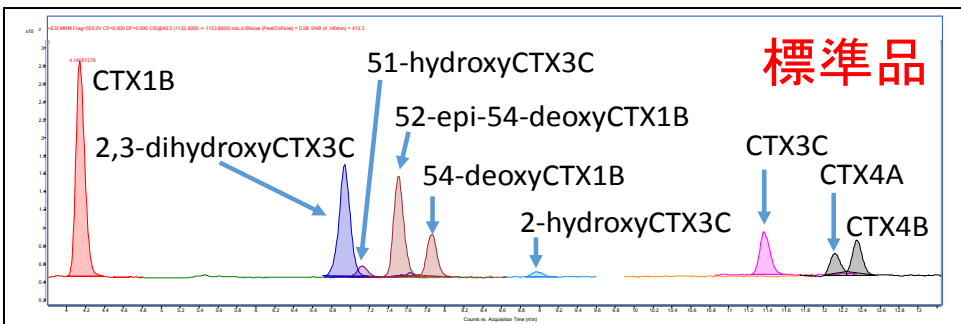
- 有毒試料等を探索し、標準品及び標準試料調製のための材料確保。
- これらの材料を基にした標準品の調製法等について検討。

個別課題3:シガトキシン類の汚染度調査

- 食中毒原因食品や各種海産生物試料について汚染度調査の手法を確立。

個別課題1： シガトキシン分析法の検討

LC-MS/MS法



定量限界：

~0.025 ng/mL ⇒ ~0.005 ng/g

検出限界：

~0.01 ng/mL ⇒ ~0.005 ng/g

EUおよび、FDAのガイドライン値：

0.01 ppb CTX1B当量

抽出物

Florisil (500mg)

酢酸エチル：メタノール(9:1) 7mL

溶媒除去 (N₂吹付、40°C)

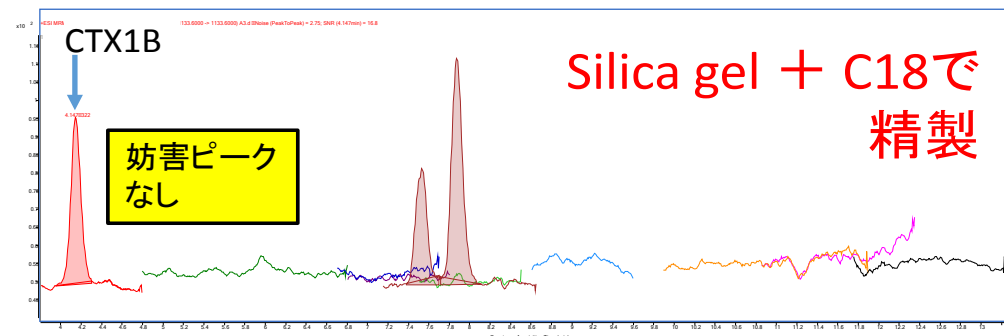
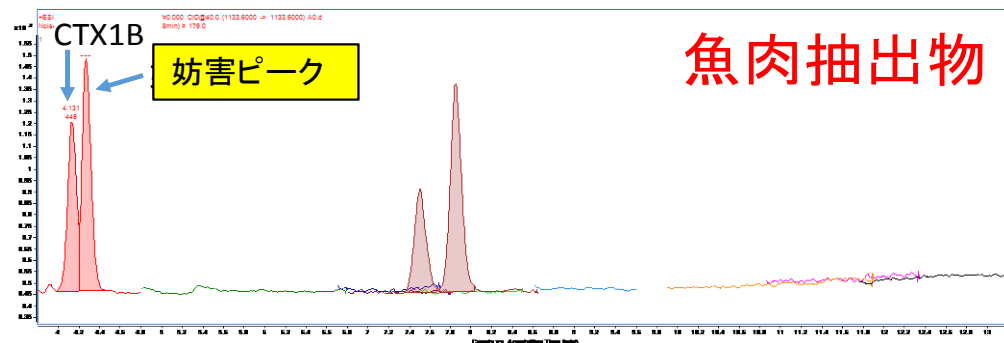
PSA (200mg)

アセトニトリル 7mL

メタノール 3mL

LC-MS/MS

精製の追加



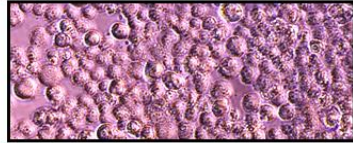
添加標準品を調製後に妥当性を確認

医薬品食品衛生研究所

個別課題1:シガトキシン分析法の検討

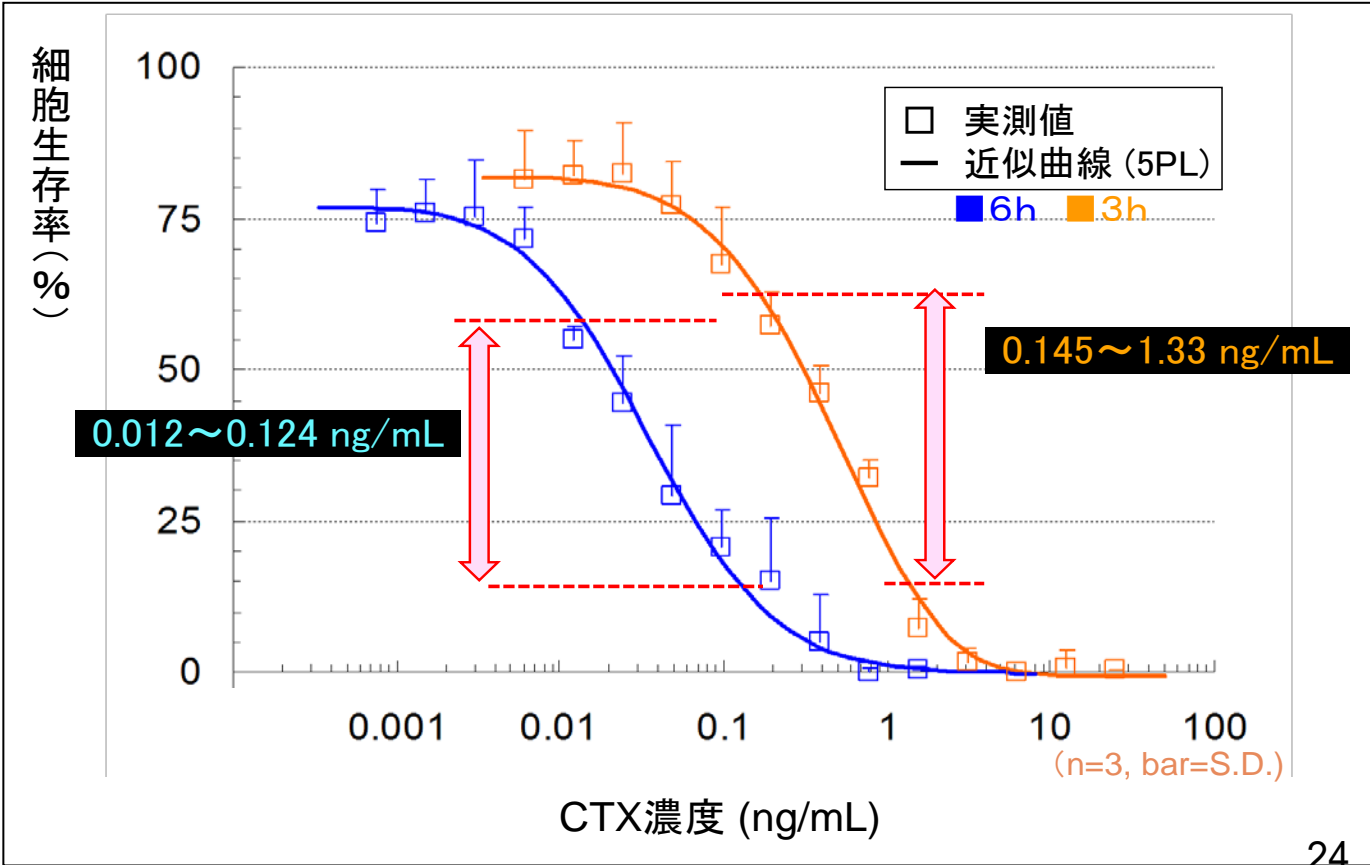
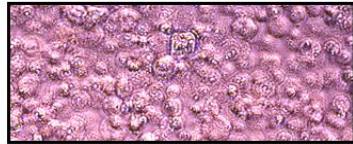
ウアバイン(O)+ベラトリジン(V)

O+V → 細胞内Na⁺濃度

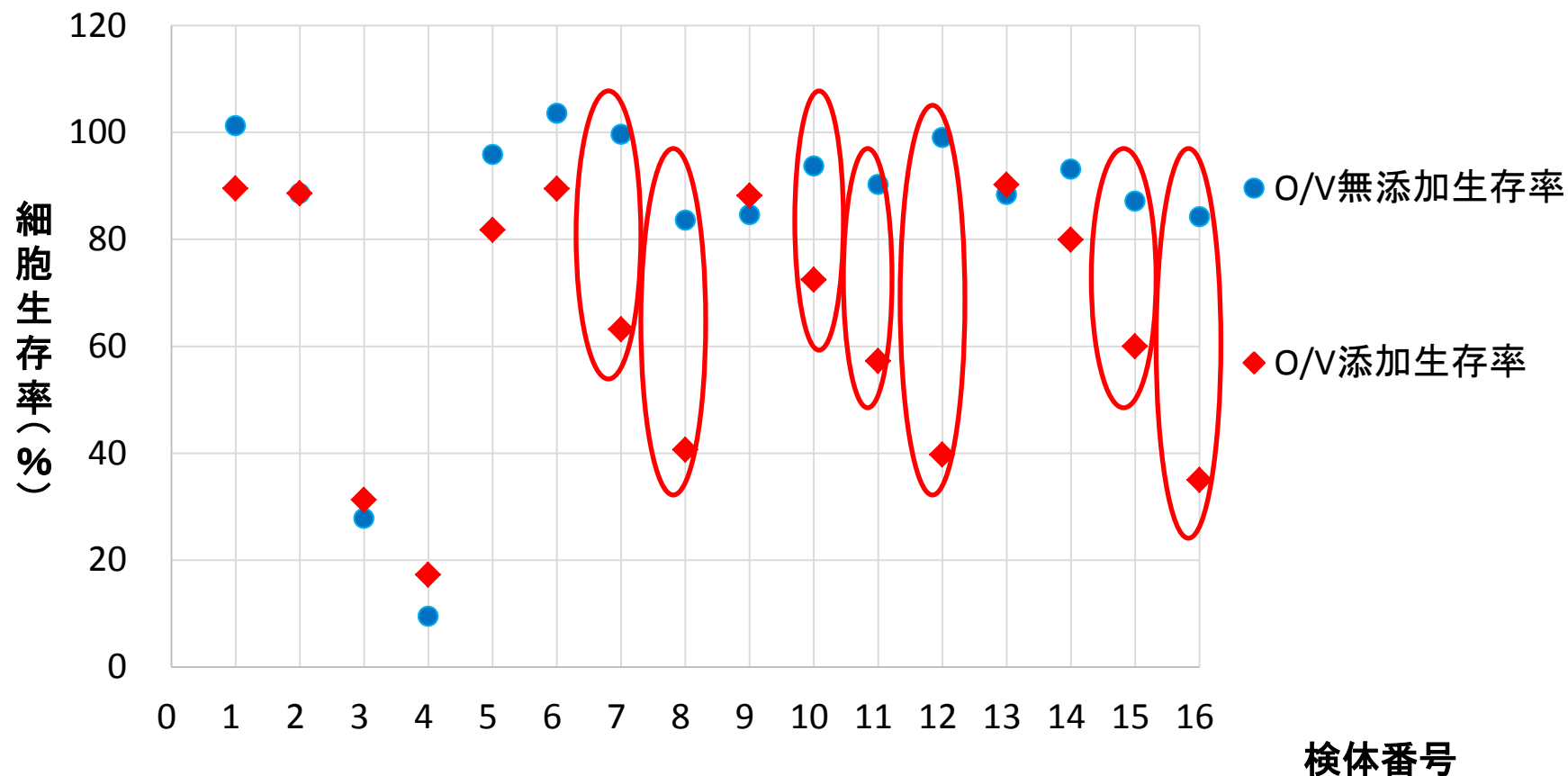


(O) + (V) + CTX

+CTX → 細胞内Na⁺濃度

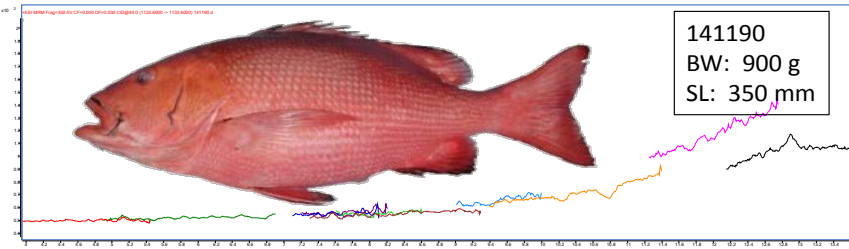


検体細胞毒性試験

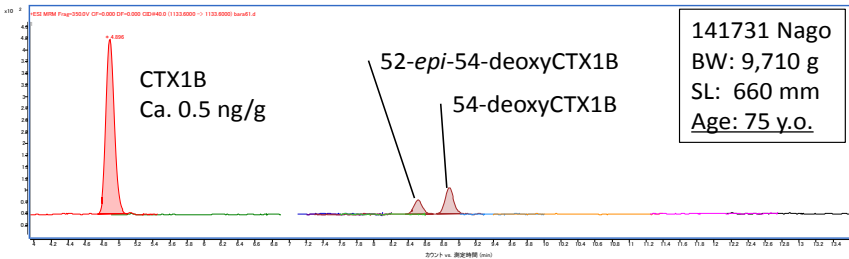
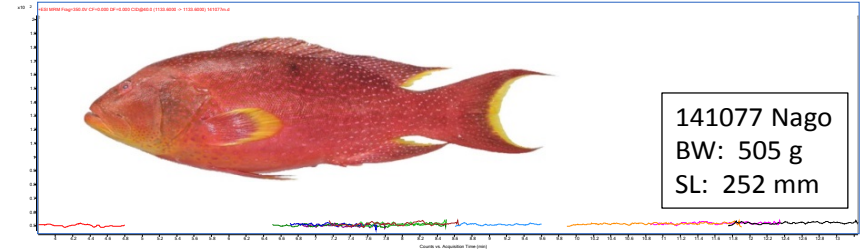


O/V無添加で生存率が高く、O/V添加で生存率が低い検体は
CTX含有の可能性 …………… LC-MS/MSでは検出されず

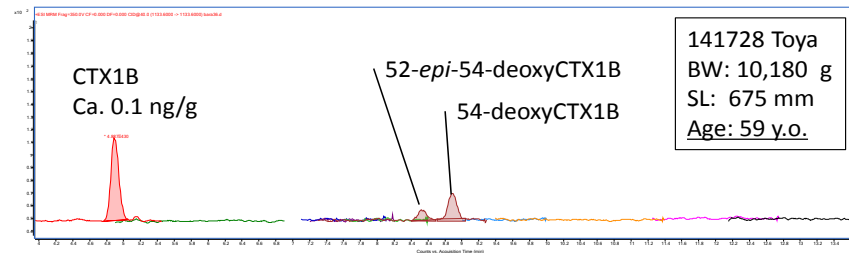
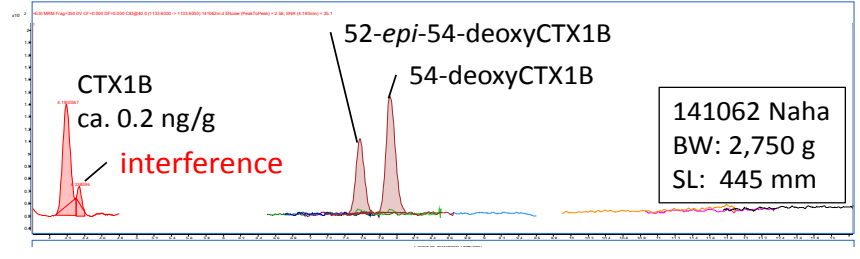
個別課題2: シガトキシン類の標準試料等の調製



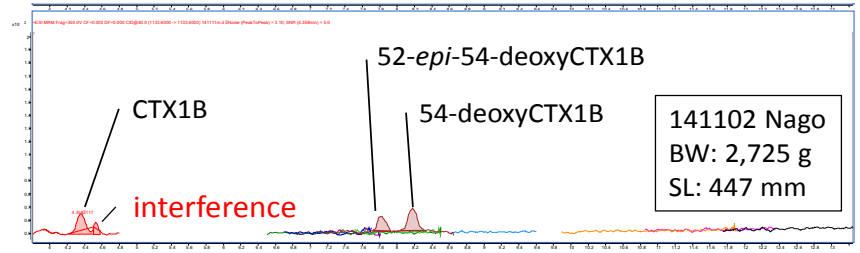
ブランク試料



CTXs 精製用



魚肉標準試料



CTXs 精製例

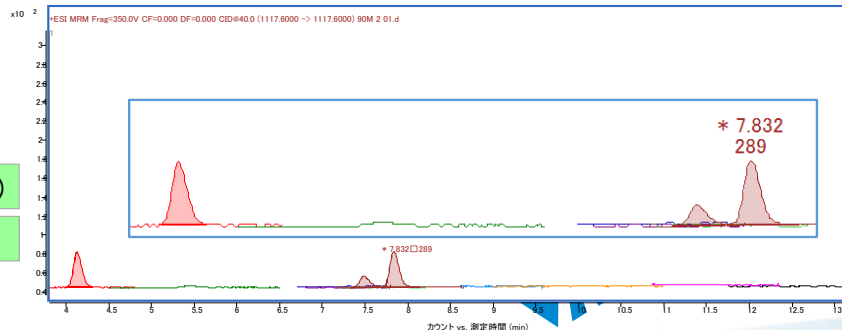
魚肉 120g

粗抽出物

SPE- Florisil (10 g)

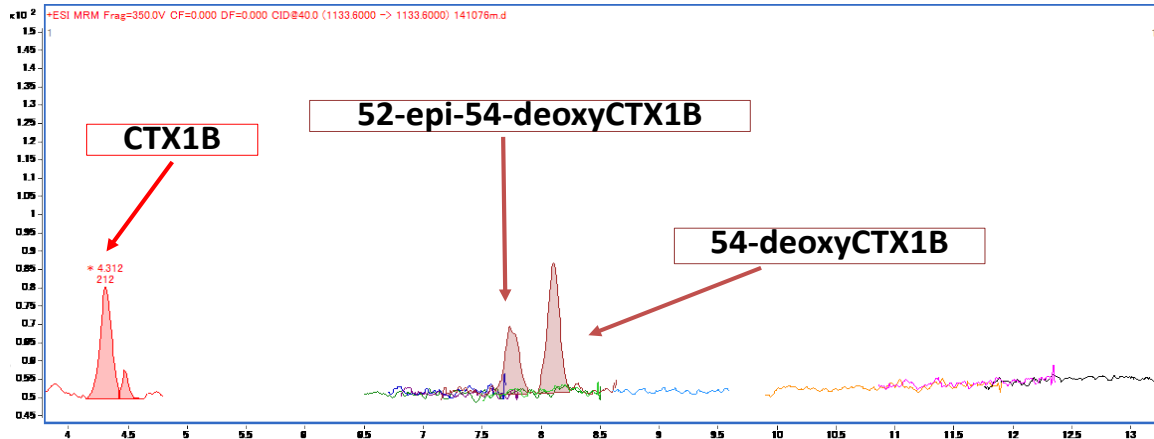
SPE- C₁₈ (500 mg)

Fr. 1 ~ 4



試料収集
精製法の検討を継続

CTX類精製の操作



予備試験液残品

HPLC分取①

ODSカラム (3.5 μ m 4.6 \times 100mm)

40%MeOH \rightarrow 75%MeOH \rightarrow 90%MeOH (グラジエント)

LC-MS/MSで測定

CTX1B

HPLC分取②

ODSカラム (3.5 μ m 4.6 \times 100mm)

80%MeOH

LC-MS/MSで測定

I

54-deoxyCTX1B
52-epi-54-deoxyCTX1B

HPLC分取③

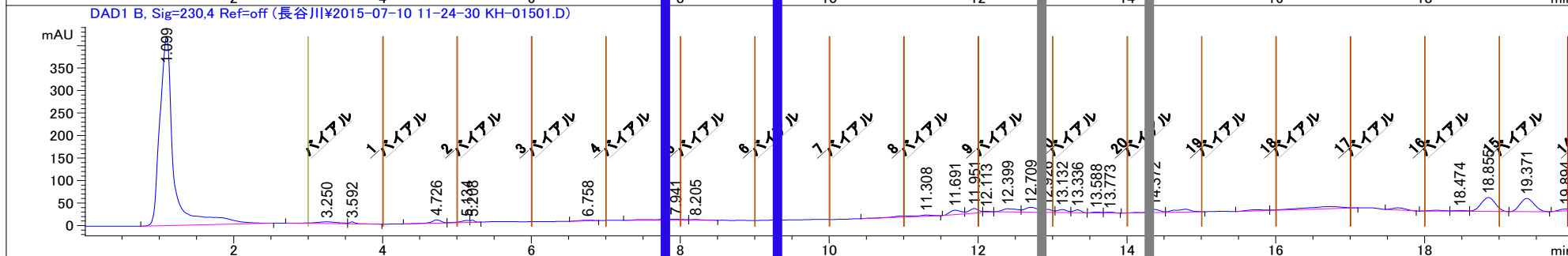
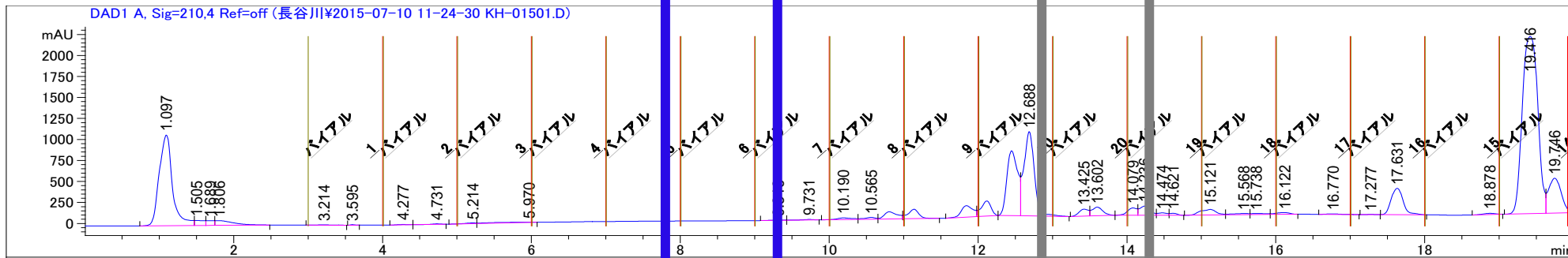
ODSカラム (3.5 μ m 4.6 \times 100mm)

80%MeOH

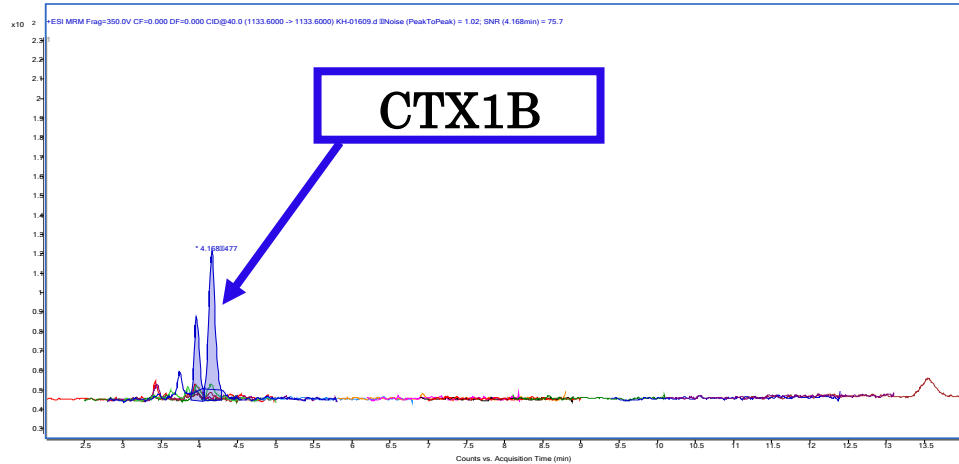
LC-MS/MSで測定

II

III



KH-01609

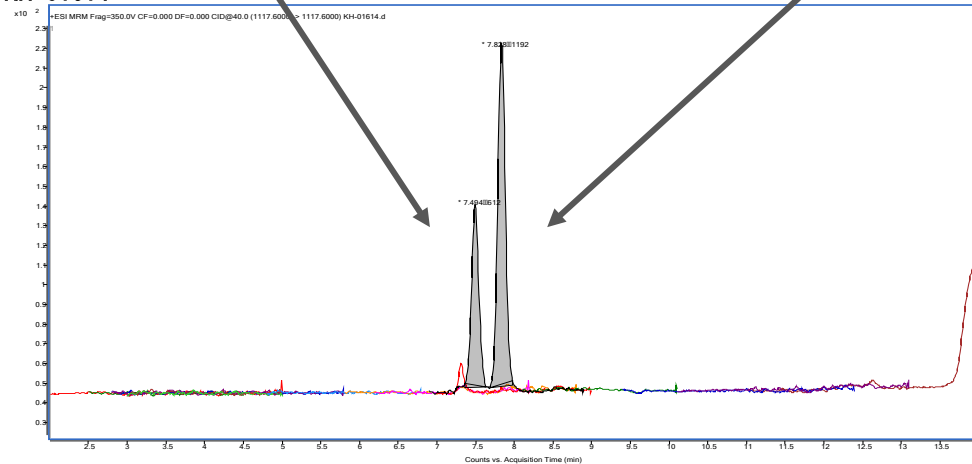


RT	3.96	4.168
Area	215	477
SNR	42.4	75.7

52-epi-54-deoxyCTX1B

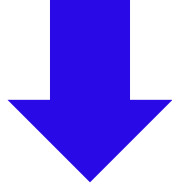
54-deoxyCTX1B

KH-01614

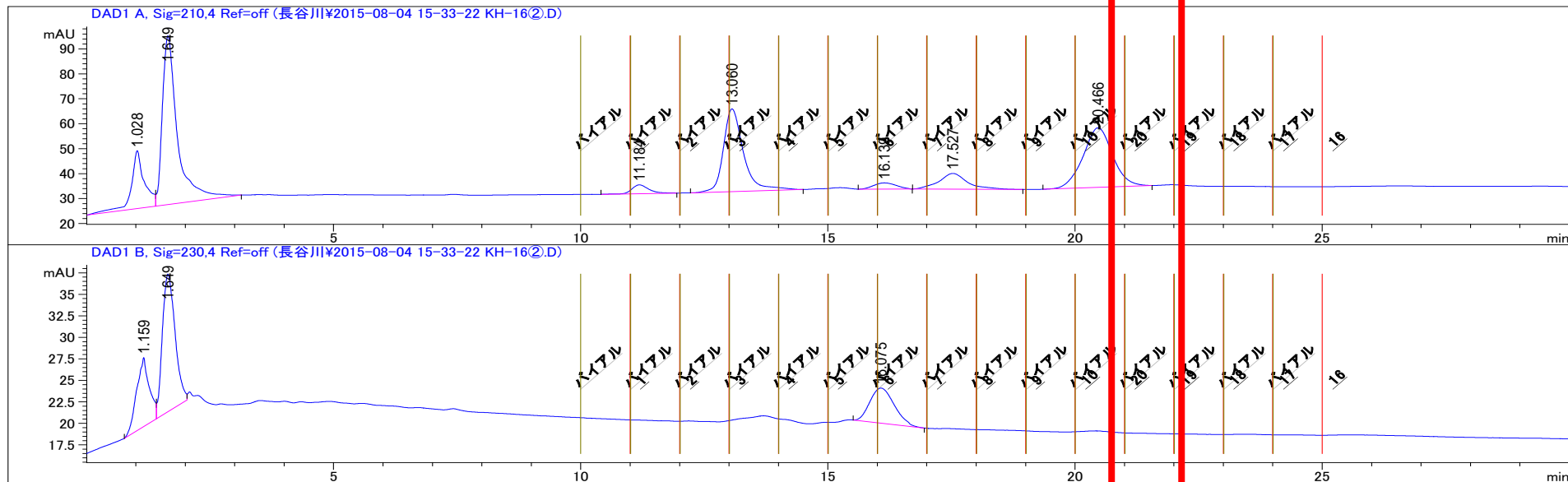


RT	7.494	7.828
Area	612	1192
SNR	116.3	218.5

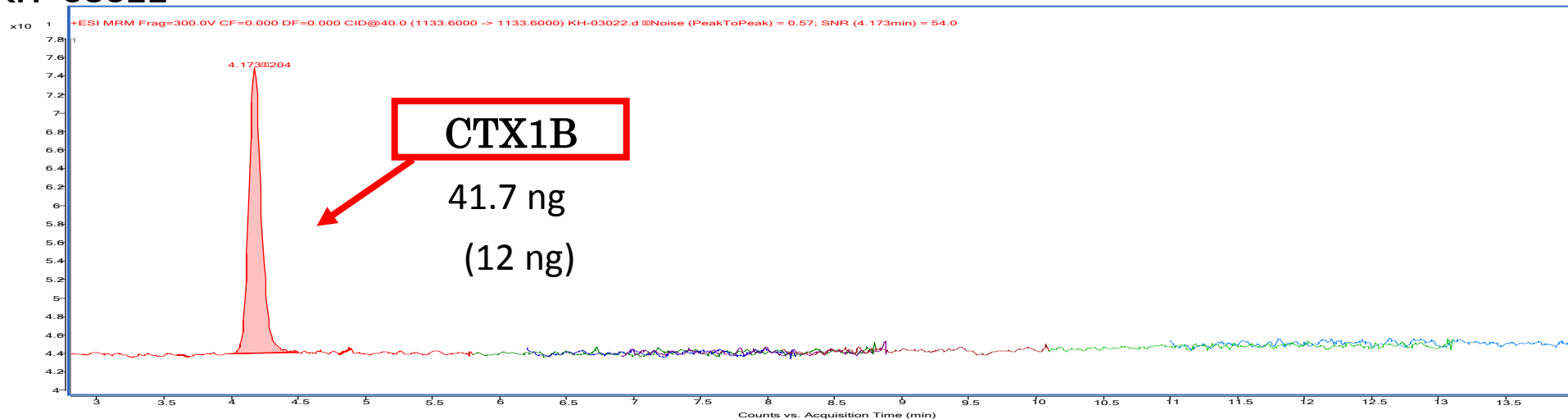
CTX1Bの精製



HPLCで分取



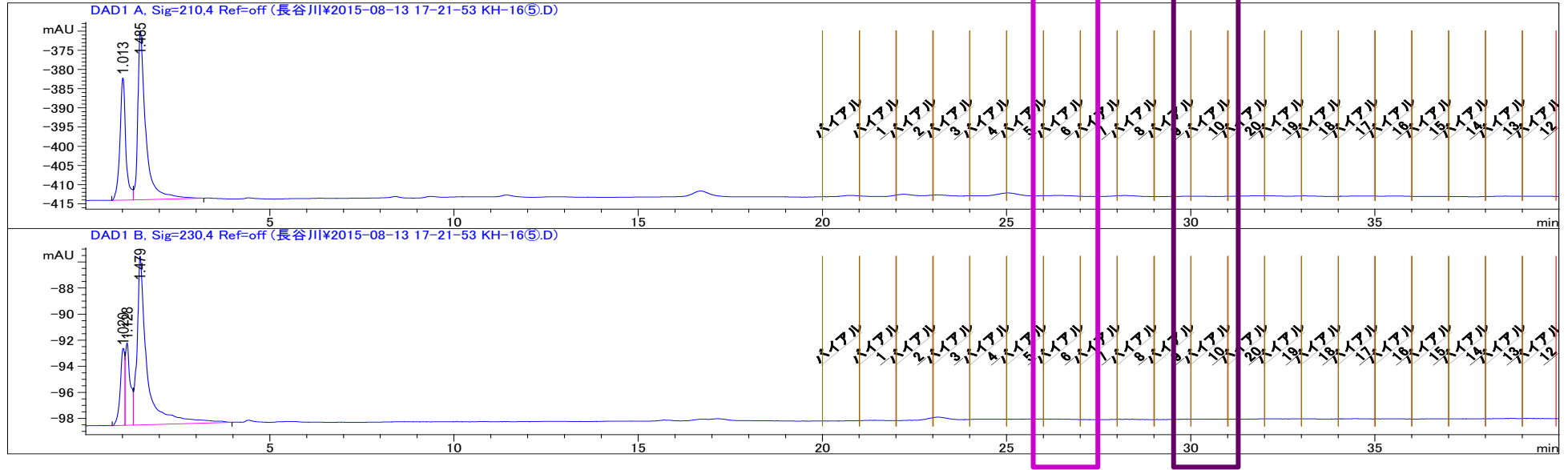
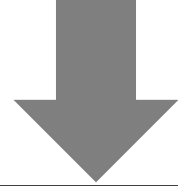
KH-03022



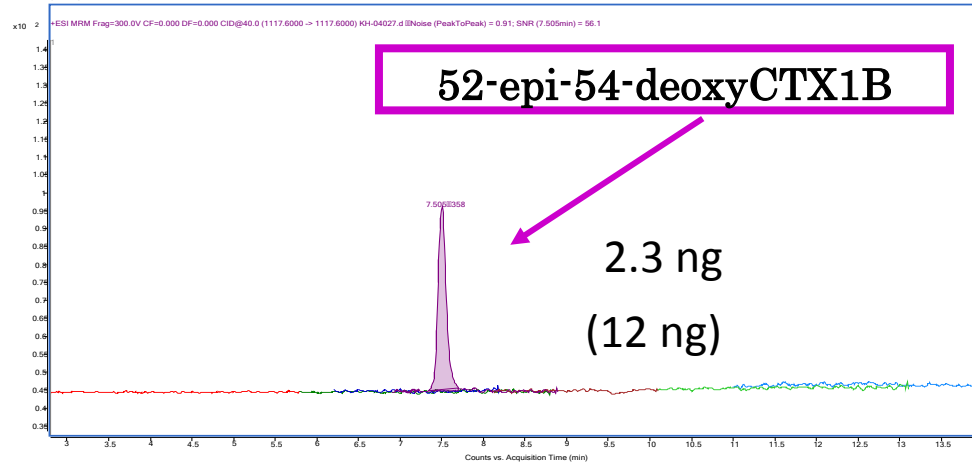
RT 4.17
Area 204
SNR 54

deoxy CTX1Bの精製

HPLCで分取



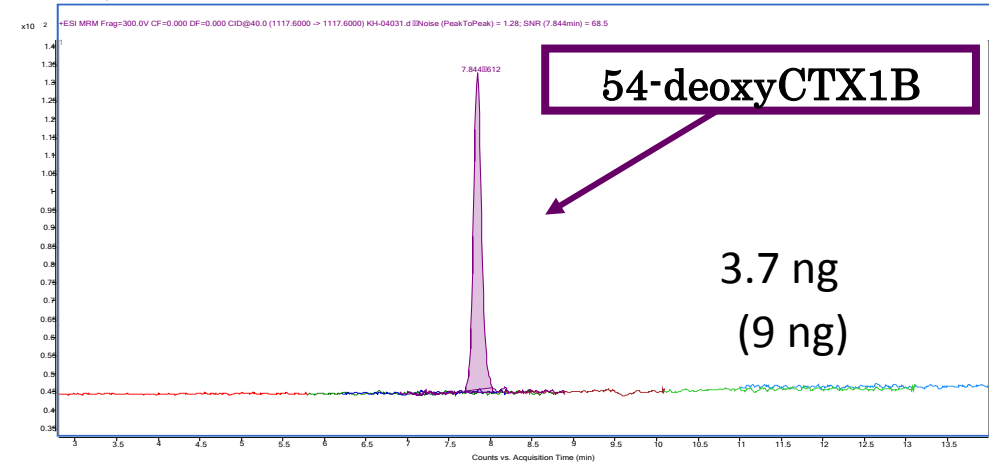
KH-040 27



RT
Area
SNR

7.505
358
56.1

KH-040 31



RT
Area
SNR

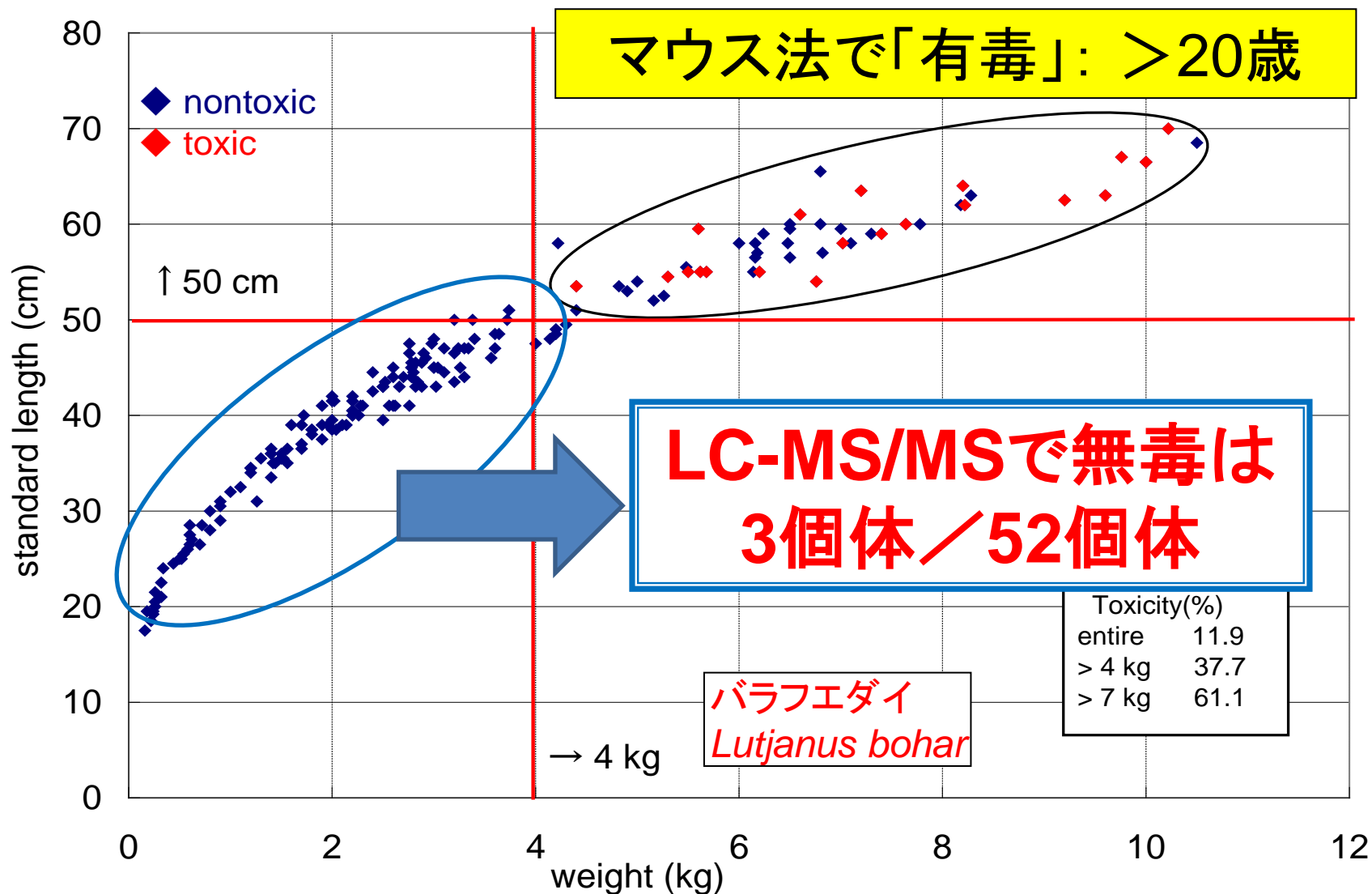
7.84
612
68.5

Reference Material

(一財)日本食品分析センターが、**世界で初めて**
Ciguatoxin-1B (CTX1B) および Ciguatoxin-3C (CTX3C) を
調製した

これを使って二次標品を値付けし、使用することが可能

個別課題3: シガトキシン類の汚染度調査



試料採集の継続

妥当性確認



適応性確認

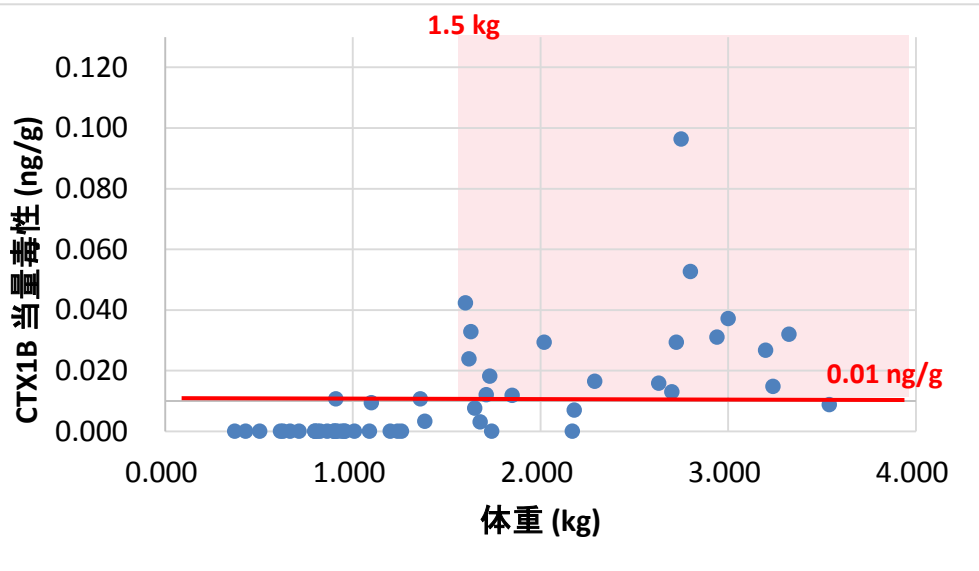


試料分析

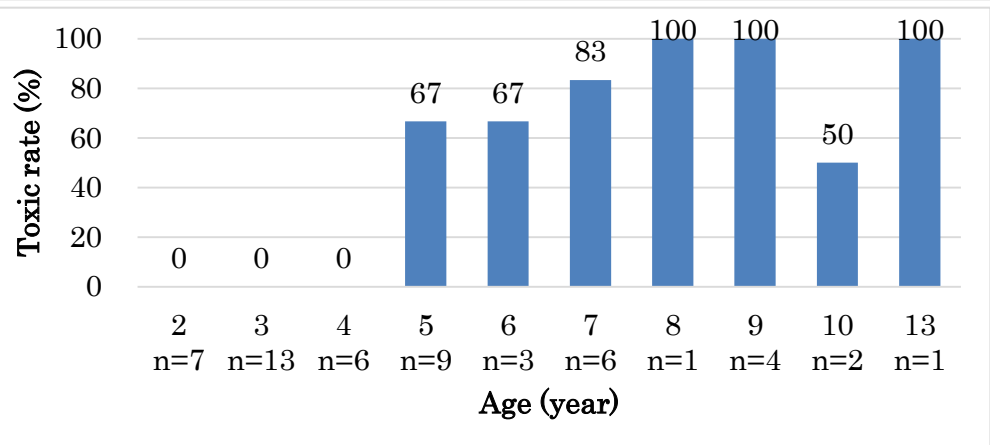
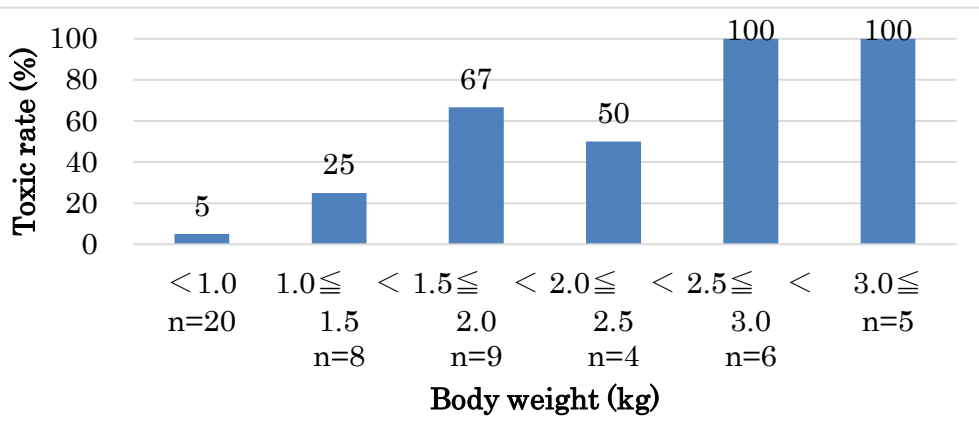
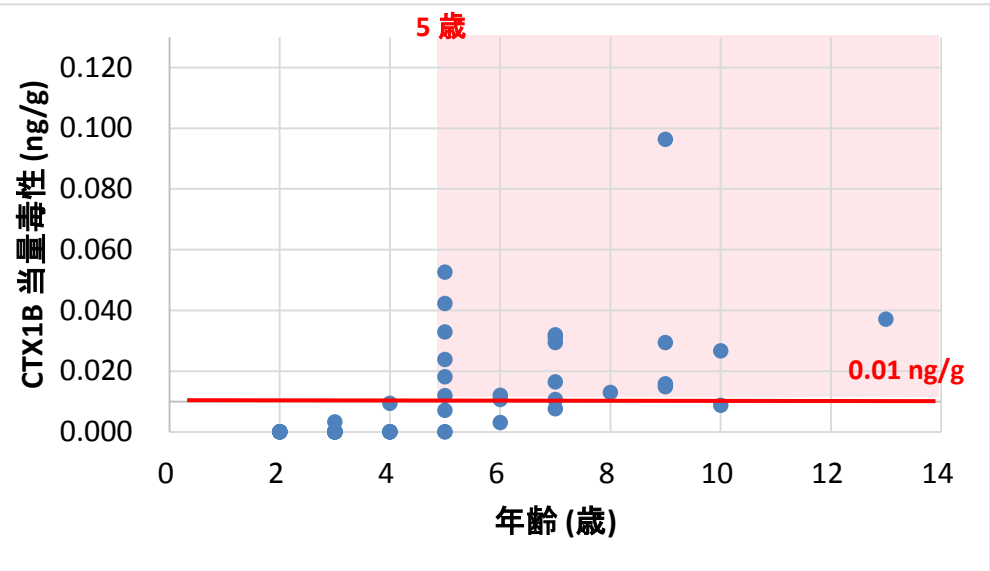
生物学的データを加味した解析

生態学的データと毒性の関係性

体重と毒性 n = 52



年齢と毒性 n = 52



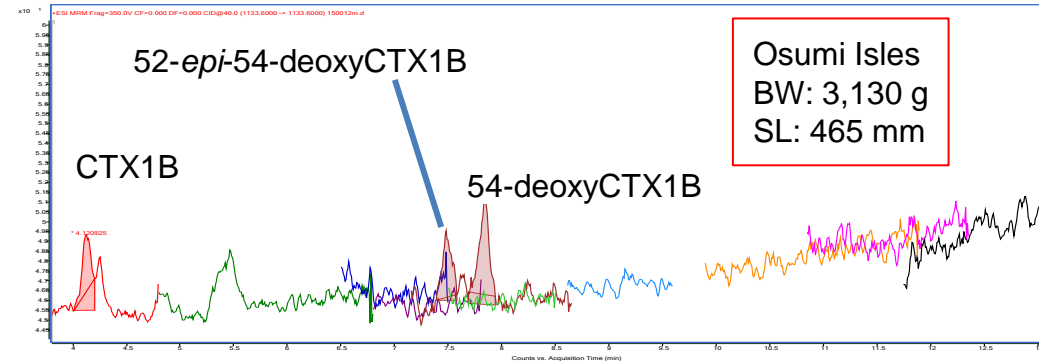
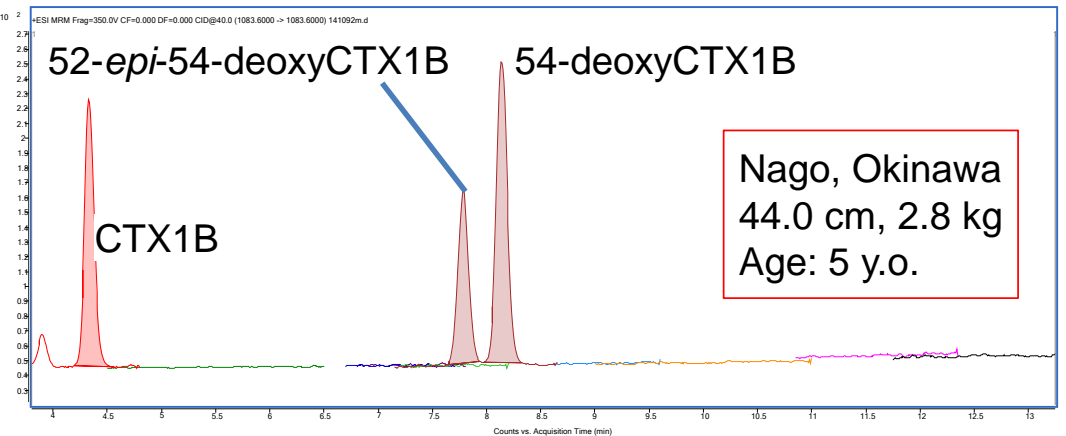
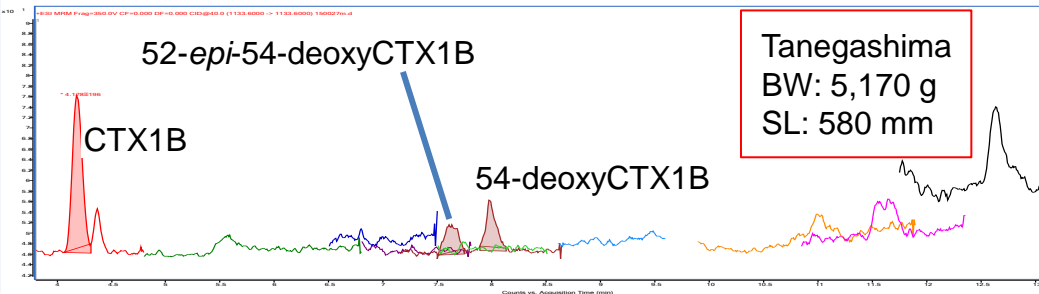
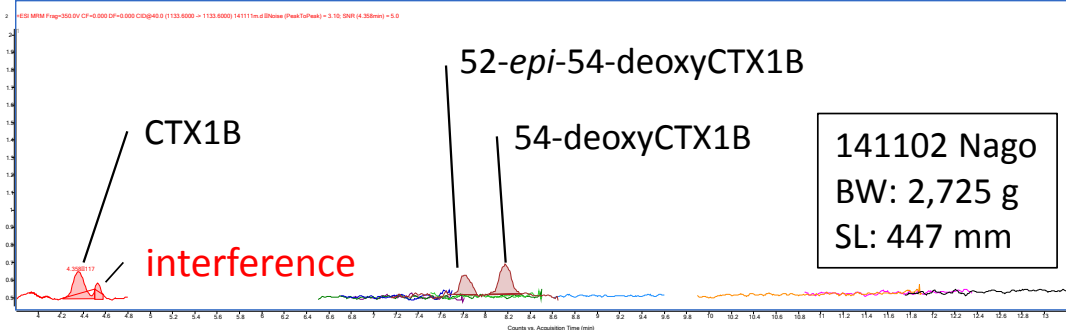
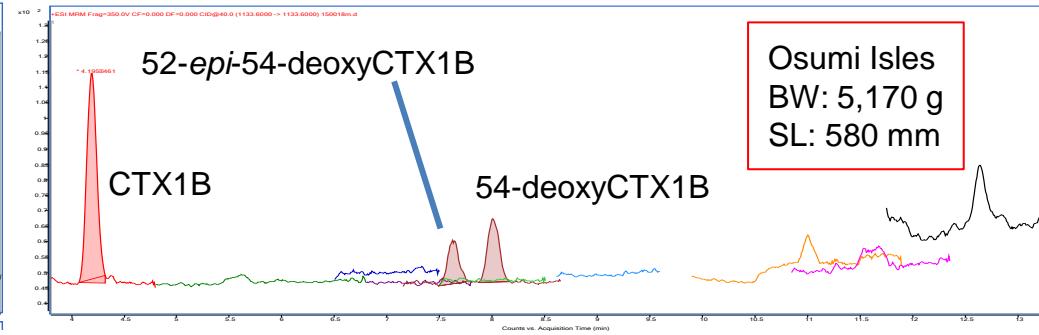
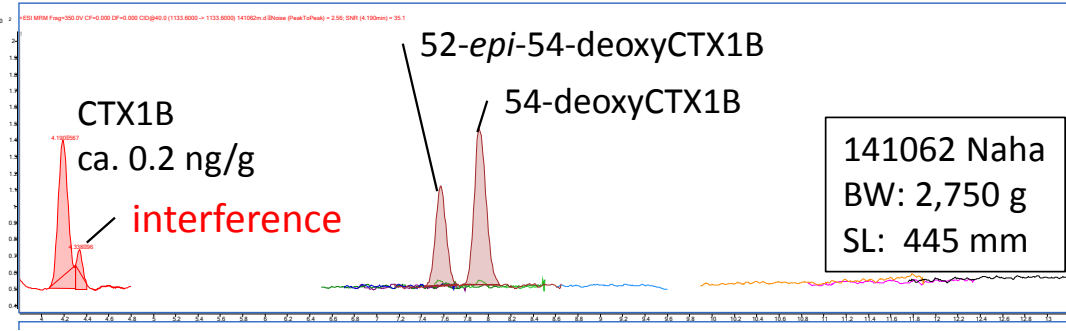
体重、標準体長、年齢が増加すると毒性も増加する傾向が見られた

↳ リスク評価を行う際の重要な知見となる



Okinawa

Kagoshima



No low polar nor CTX3C congeners were detect.

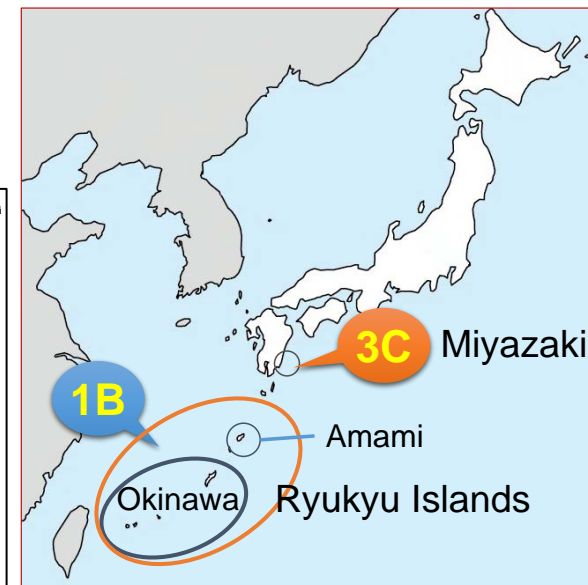
CTXs Profiles of Islands in Kagoshima are similar

Toxicity of *V. louti* collected from Okinawa and Kagoshima.



Toxicity (CTX1B eq./g)	Okinawa	Kagoshima	Remarks
0.2 ng/g ~	0 (0%)	0 (0%)	MBA Positive
0.01 ~ 0.2 ng/g	17 (31%)	2 (29%)	
~0.01 ng/g	23 (43%)	1 (14%)	FAD Action Level
<LOD	14 (26%)	4 (57%)	
total	54	7	

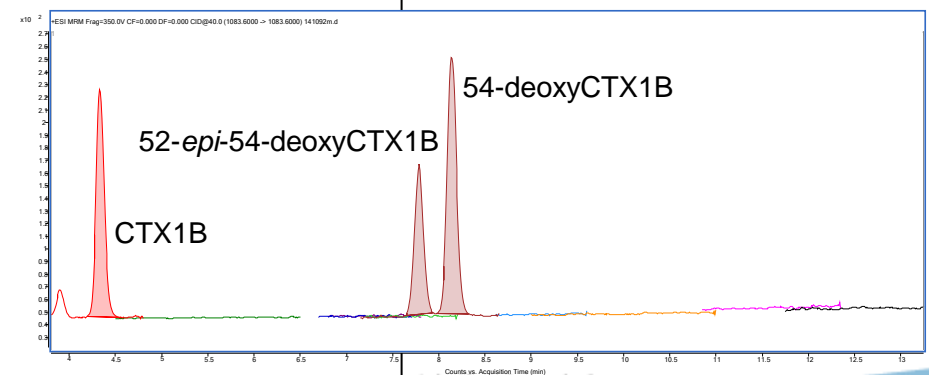
Variola louti



1B

Kagoshima Tanegashima
Yakushima

Okinawa



研究分担者と役割

臨床疫学班 『シガテラ発生実態の解析』

登田美桜(国立医薬品食品衛生研究所)

- 食中毒事件、届出外事例、臨床像の解析

分析班 『シガトキシンの解析手法開発』

大城直雅(国立医薬品食品衛生研究所)

- LC-MS/MS分析、細胞毒性試験、免疫学的試験

生物班 『沿岸海域の生物における汚染実態の解明』

石川 輝(三重大学大学院)

- シガトキシン類の産生生物(渦鞭毛藻)と、ベクター(魚類、底生生物)

毒性班 『シガトキシン類の毒性評価』

鈴木穂高(国立医薬品食品衛生研究所)

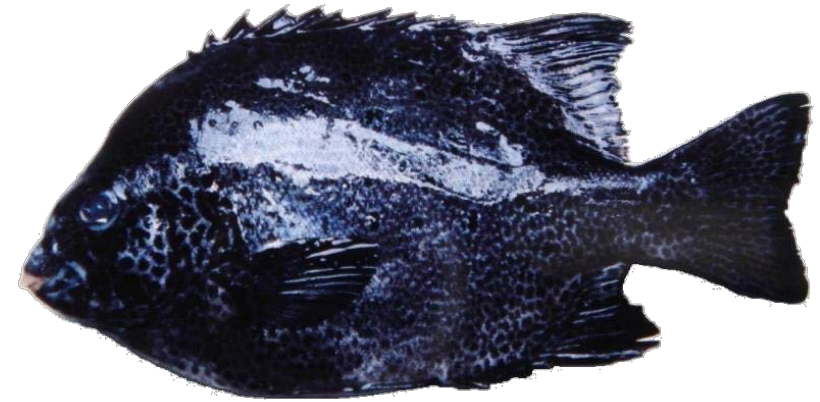
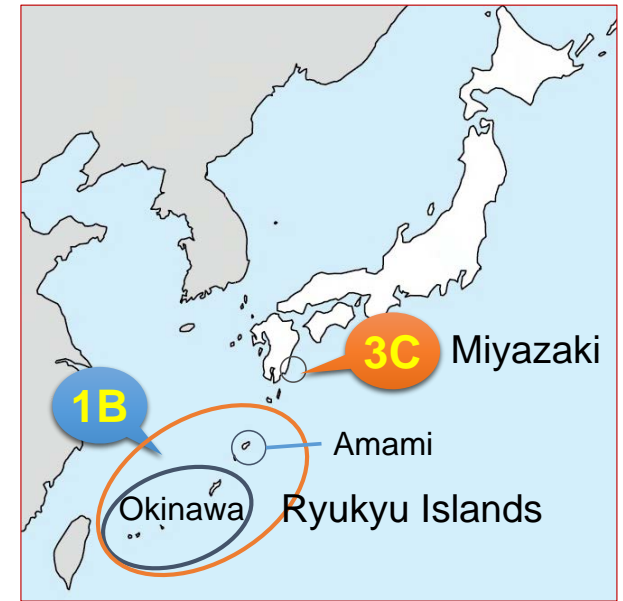
- CTXs類縁体ごとの毒性評価、投与経路による毒性評価

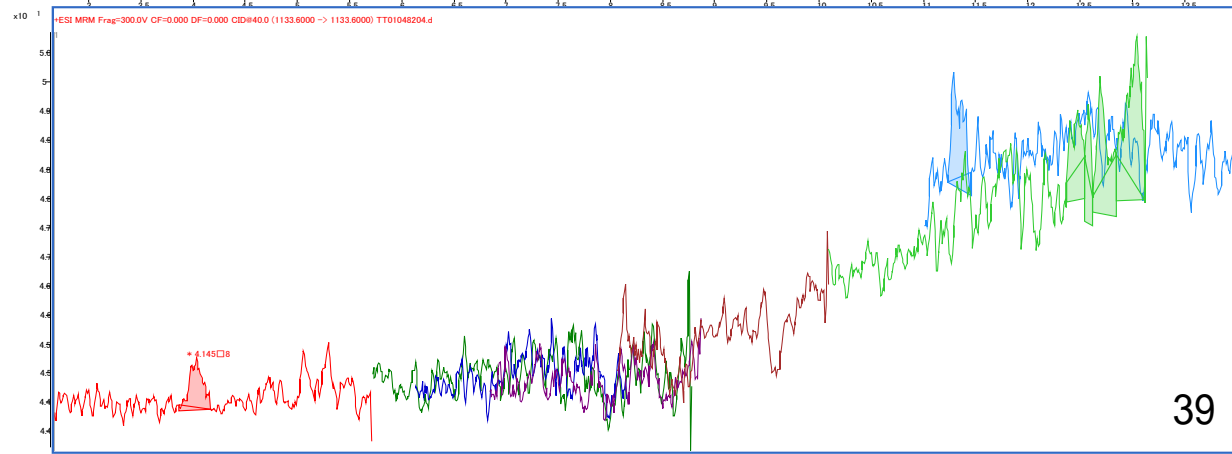
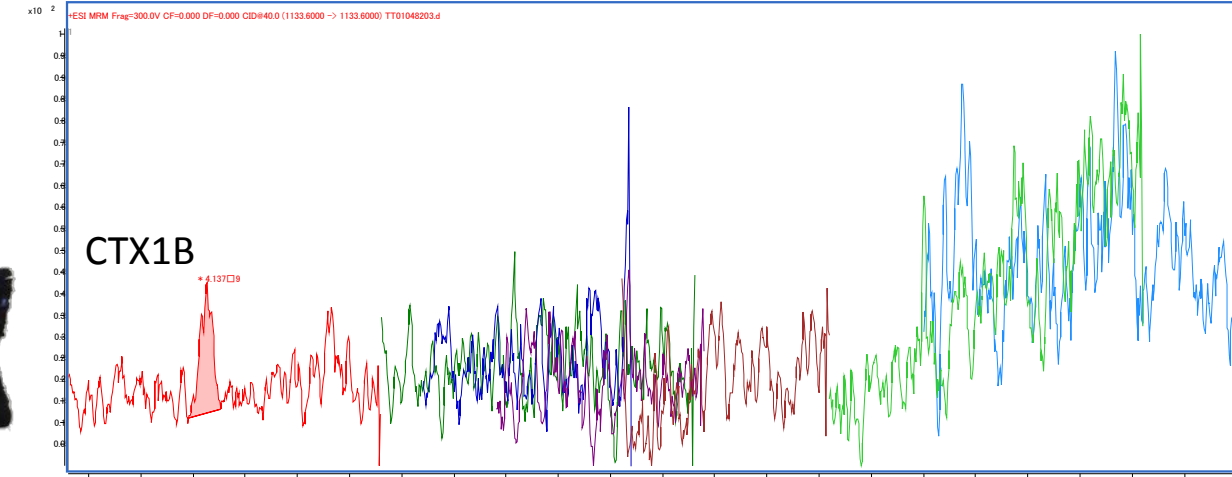
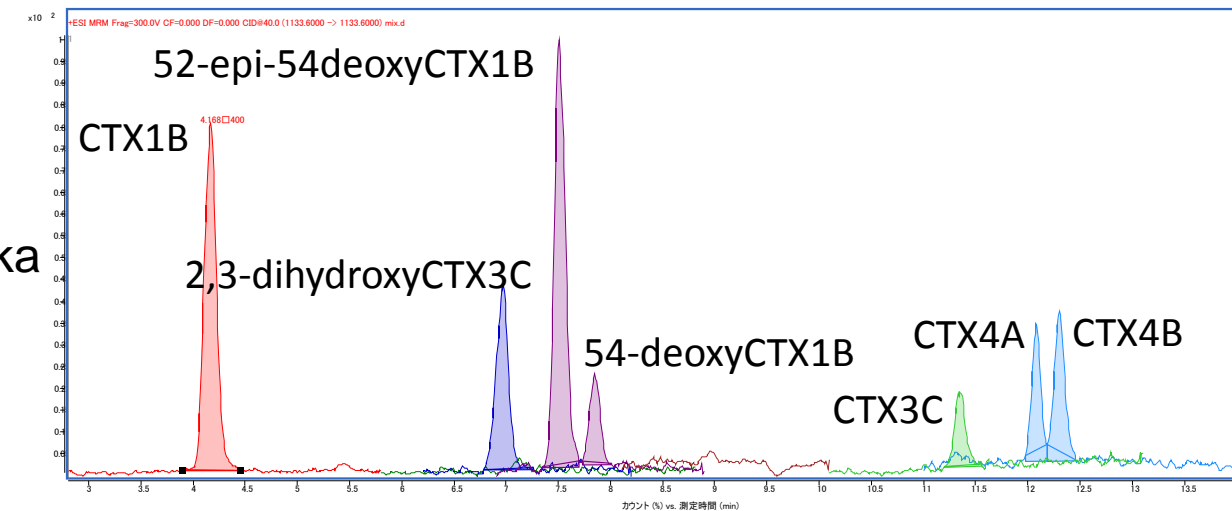
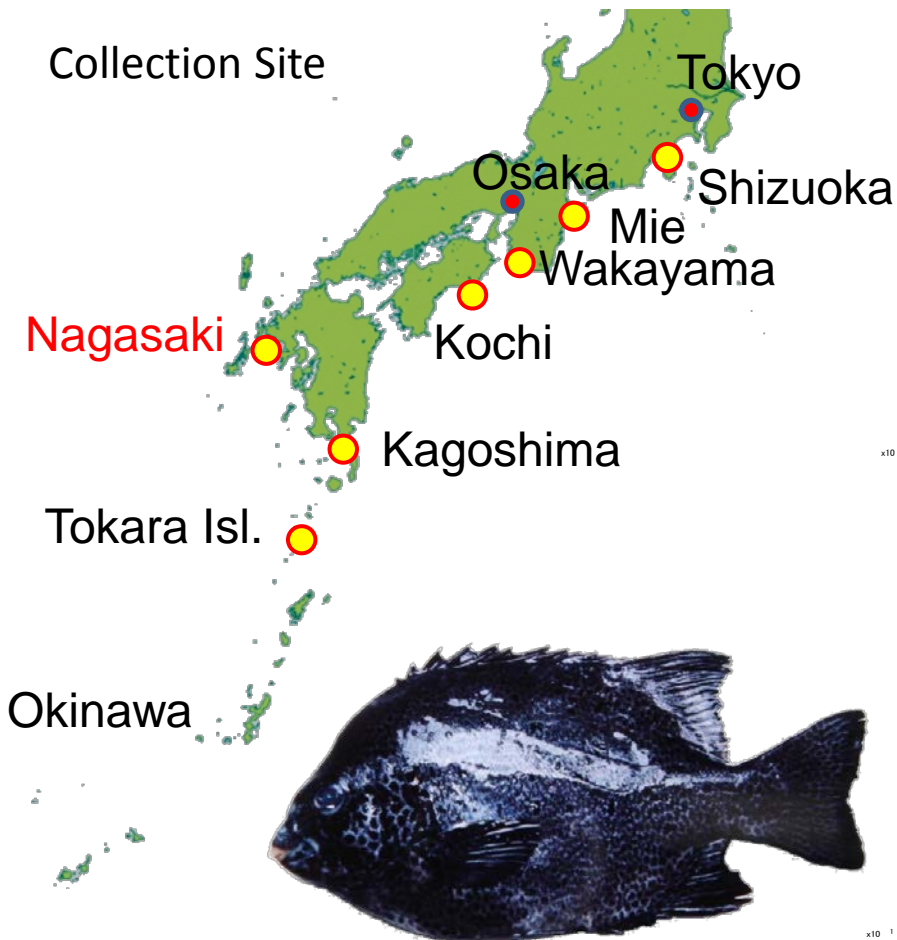
リスク評価班 『シガトキシン類のリスク評価、リスク管理アプローチの検討』

豊福 肇(山口大学)

- リスク推定、データギャップの特定、海外のリスク評価およびリスク管理措置の情報収集

Oplegnathus punctatus





シガテラに関するデータを集積するために

- 諸外国との連携
- シガテラ多発地帯からの検体入手
- シガテラ多発地帯からの症例入手

海外からの検体等の入手は容易ではないが、
委託期間にこだわらず長期的視野で進める

試料の採取地



No.	種	採取地
151001	カマス属	フィリピン
151002	シモフリフェフキ	フィリピン
151003	ミゾレブダイ	フィリピン
151004	ヒメアイゴ	フィリピン
151005	ヒメアイゴ	フィリピン
151006	モヨウハタ	フィリピン
151007	オジロバラハタ	フィリピン
151008	クラカケヒラアジ	トリニダードトバゴ
151009	アオハタモドキ	トリニダードトバゴ
151010	オオサワラ	トリニダードトバゴ
151011	海産ナマズの種類	トリニダードトバゴ
151012	バラハタ	台湾

No.	種	採取地
151013	バラハタ	台湾
151014	オジロバラハタ	台湾
151015	オジロバラハタ	台湾
151016	アカマダラハタ	台湾
151017	クロホシフエダイ	タイ
151018	クロホシフエダイ	タイ
151019	コクテンヒレハタ	タイ
151020	オオモンハタ	タイ
151021	コクテンヒレハタ	タイ
151022	ミナミフエダイ	タイ
151023	チャイロマルハタor アオハタ	タイ
151024	ヨコシマサワラ	タイ

No.	種	採取地
151025	ヨコシマサワラ	タイ
151026	ミナミフエダイ	タイ
151027	フエダイor ナミフエダイ	台湾
151028	ゴマフエダイ	フィジー
151029	イッテンフエダイ	フィジー
151030	スジアラ	フィジー
151031	スジアラ	フィジー
151032	スジアラ	フィジー
151033	ヨコフエダイor ヒメフエダイ	フィジー
151034	アズキハタ	フィジー
151035	バラハタ	フィジー

No.	種	採取地
151036	コハクヒメジor ミナミヒメジ	フィジー
151037	チョウチョウコショウダイ	フィジー
151038	スジアラ	フィジー
151039	スジアラ	フィジー
151040	バラハタ	フィジー
151041	ニセクロホシフエダイ	フィジー
151042	ニセクロホシフエダイ	フィジー
151043	ニセクロホシフエダイ	フィジー
151044	バラフエダイ	フィジー
151045	アカマダラハタ	フィジー
151046	ドクウツボ	フィジー



2) シガテラ原因魚採捕海域における生物汚染調査

採集・購入した藻食動物
(志摩市、南伊勢町、尾鷲市)
季節的に試料確保

- ガンガゼ
- ウニ
- アワビ
- サザエ

いずれの試料からも
検出されなかった。



環境が渦鞭毛藻の生育に
適していない？

研究分担者と役割

臨床疫学班 『シガテラ発生実態の解析』

登田美桜(国立医薬品食品衛生研究所)

- 食中毒事件、届出外事例、臨床像の解析

分析班 『シガトキシンの解析手法開発』

大城直雅(国立医薬品食品衛生研究所)

- LC-MS/MS分析、細胞毒性試験、免疫学的試験

生物班 『沿岸海域の生物における汚染実態の解明』

石川 輝(三重大学大学院)

- シガトキシン類の産生生物(渦鞭毛藻)と、ベクター(魚類、底生生物)

毒性班 『シガトキシン類の毒性評価』

鈴木穂高(国立医薬品食品衛生研究所)

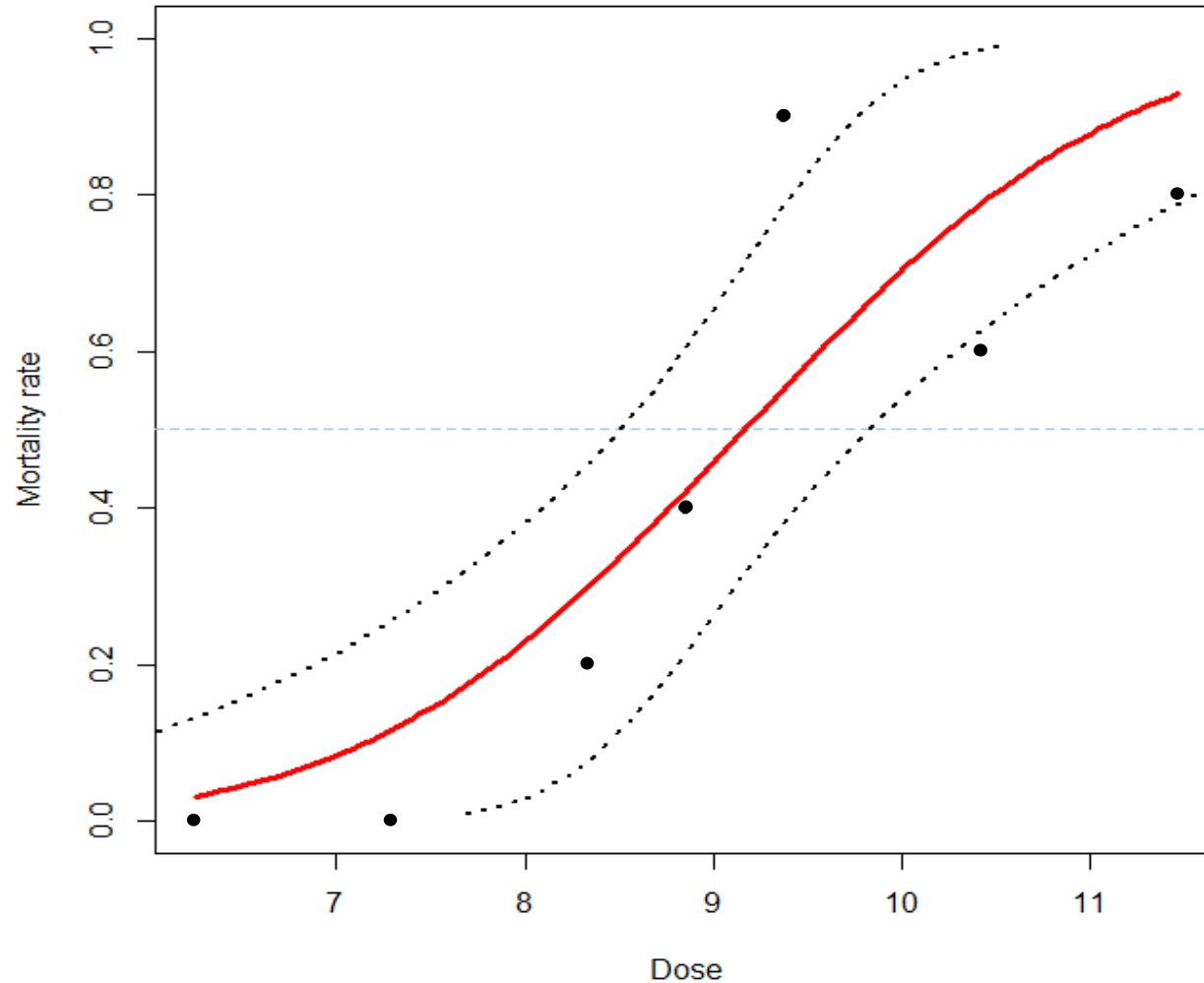
- CTXs類縁体ごとの毒性評価、投与経路による毒性評価

リスク評価班 『シガトキシン類のリスク評価、リスク管理アプローチの検討』

豊福 肇(山口大学)

- リスク推定、データギャップの特定、海外のリスク評価およびリスク管理措置の情報収集

CTX1Bのi.p.投与のLD₅₀値



CTX3Cの腹腔内投与によるLD₅₀ (24時間後と1週間後の比較)

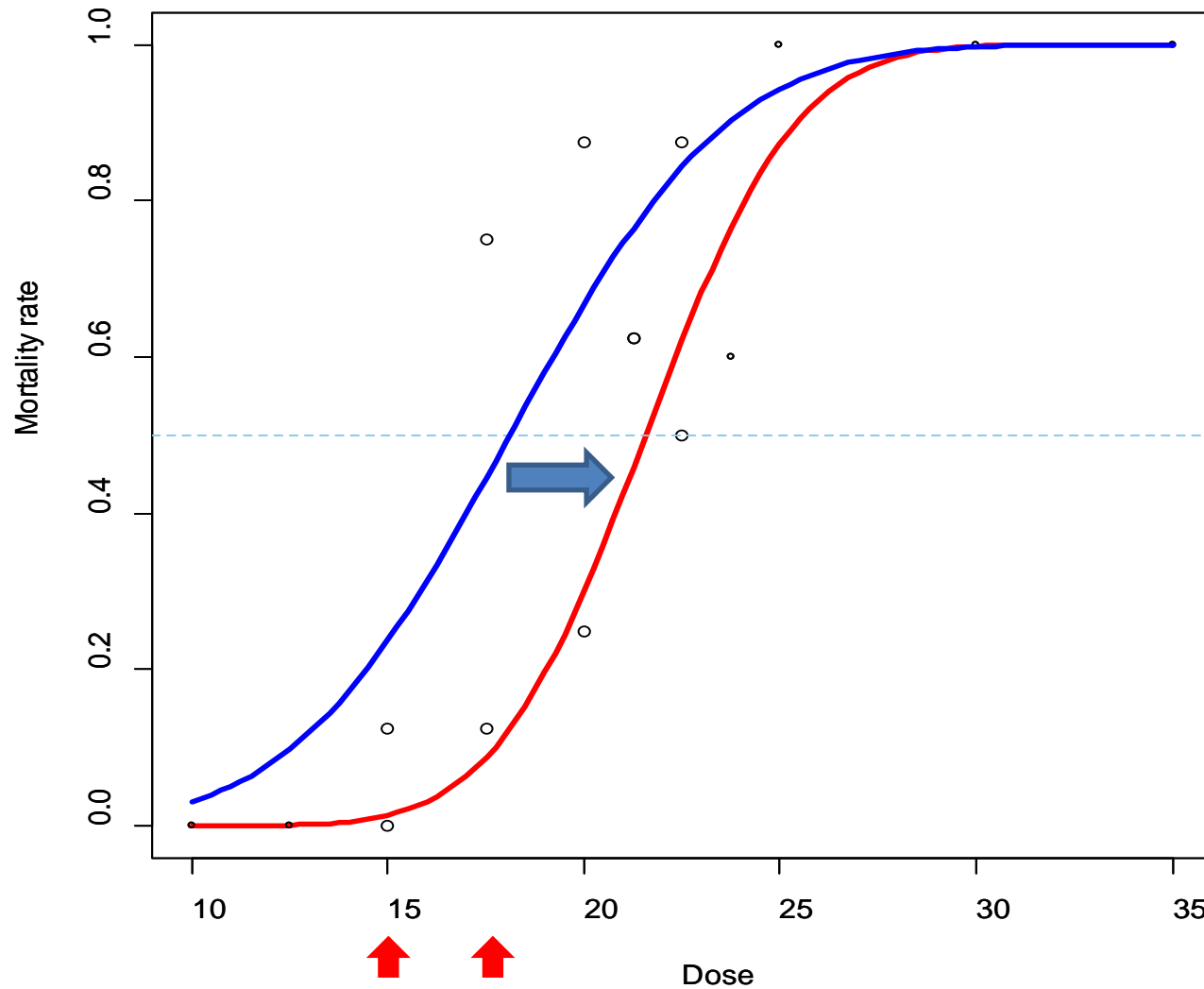
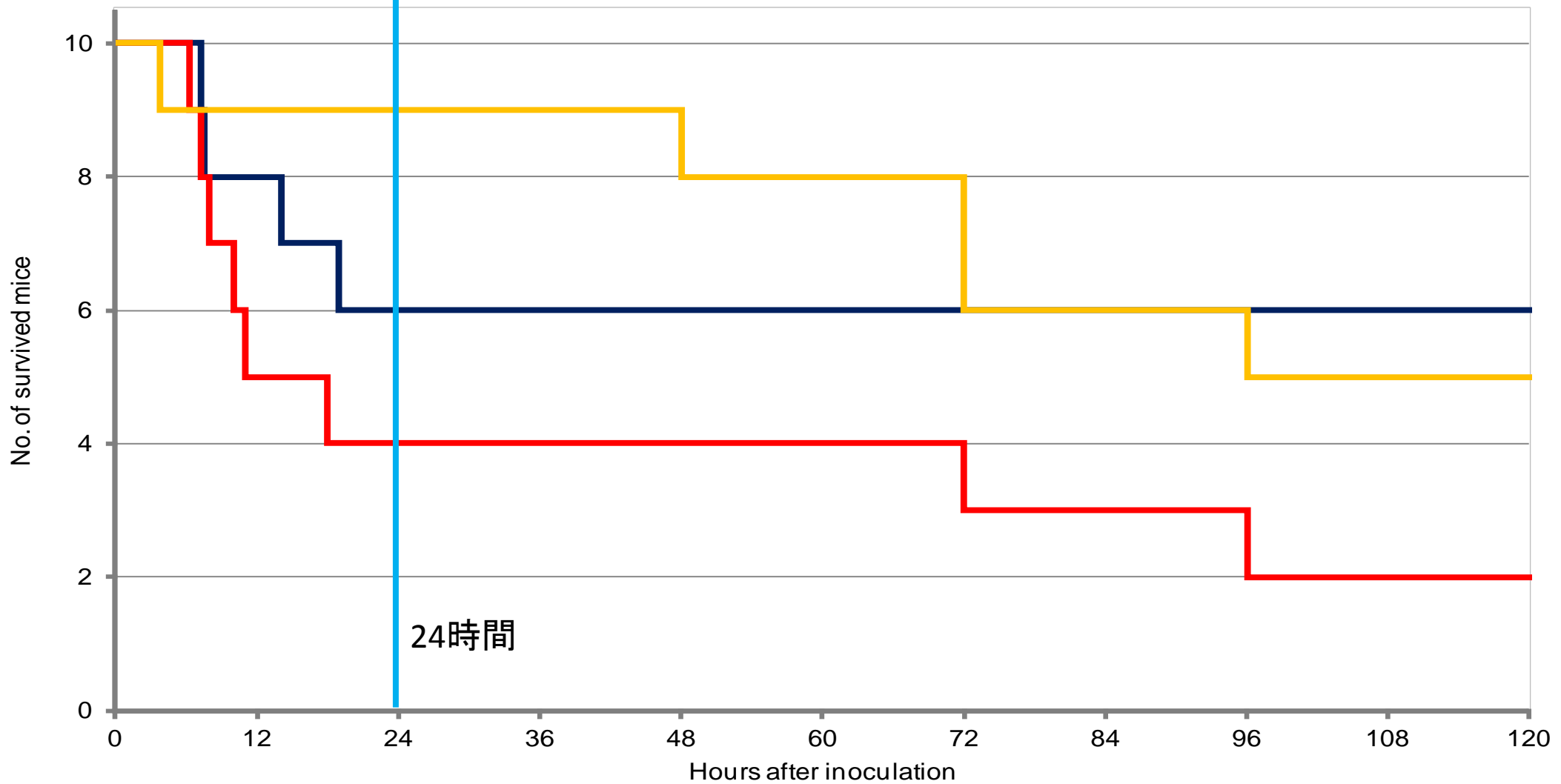


Fig. 1 Survival curves of CTX i.p.



CTX3Cでは、投与後24時間以降もマウスが死亡する。

研究分担者と役割

臨床疫学班 『シガテラ発生実態の解析』

登田美桜(国立医薬品食品衛生研究所)

- 食中毒事件、届出外事例、臨床像の解析

分析班 『シガトキシンの解析手法開発』

大城直雅(国立医薬品食品衛生研究所)

- LC-MS/MS分析、細胞毒性試験、免疫学的試験

生物班 『沿岸海域の生物における汚染実態の解明』

石川 輝(三重大学大学院)

- シガトキシン類の産生生物(渦鞭毛藻)と、ベクター(魚類、底生生物)

毒性班 『シガトキシン類の毒性評価』

鈴木穂高(国立医薬品食品衛生研究所)

- CTXs類縁体ごとの毒性評価、投与経路による毒性評価

リスク評価班 『シガトキシン類のリスク評価、リスク管理アプローチの検討』

豊福 肇(山口大学)

- リスク推定、データギャップの特定、海外のリスク評価およびリスク管理措置の情報収集

EFSA (2010)

- CTXsの毒性学的データベースは限られている, ほとんどが急性毒性試験
- CTXsの急性参照用量(ARfD)の設定を検討(CONTAM Panel)データが非常に限られているため設定は不可能
- 数か月経過後の再びく露で蓄積効果がありえる
⇒ ARfD では適切にヒトの健康を守るとは限らない
- 魚料理を1回摂取したときの、感受性のある人に影響を及ぼさないと予測される濃度は、 $0.01\mu\text{gP-CTX-1}$ 当量/kg魚類とみられる。(中毒症例に基づく)

米国食品医薬品庁 (FDA)

シガトキシンの対策レベル (Action Level)

- 太平洋産魚類 : 0.01ppb P-CTX-1当量
(注 P-CTX-1:CTX1B)
- カリブ海産魚類 : 0.1ppb C-CTX-1当量
(注 C-CTX-1:カリビアンシガトキシン-1)

主なリスク管理措置の例

FDA

- 管理基準: シガテラ毒に関して州から警告が出されている地域及び科学的知見によってシガテラ毒に関して問題があると指摘されている地域で漁獲された魚類でないこと。
- モニタリング: 受領した従業員が、漁獲地域をロットごとに漁獲した漁師に尋ねる。
- 改善措置: 漁獲地域を変更したことの証拠を得るまで、(管理基準を満たしていない魚を)供給した業者の供給品の使用を拒否する。

EU

- 現在、EUにはCTXsに対する規格基準は存在しない。
- EU 規則のもとで、シガトキシンまたは筋肉を麻痺させる毒素等を含む魚の製品を市場で販売は禁止されている。(Regulation 853/2004/EC; Regulation 854/2004/EC).

フランス領ポリネシア

以下の魚類の販売は違法。

- ・ハタ科: スジアラ、マダラハタ
- ・フエダイ科: バラフエダイ、イッテンフエダイ、ナミフエダイ
- ・ベラ科: メガネモチノウオ
- ・カマス科: オニカマス(ドクカマス)
- ・ニザダイ科: サザナミハギ
- ・ウツボ科: 全てのウツボ
- ・モンガラカワハギ科 全てのモンガラカワハギ

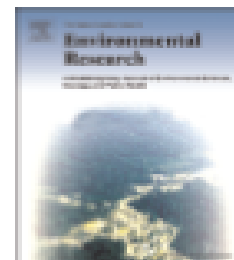
フランスチームの評価



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Environmental Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envres



Contribution to the risk characterization of ciguatoxins: LOAEL estimated from eight ciguatera fish poisoning events in Guadeloupe (French West Indies)

Virginie Hossen^a, Lucia Soliño^b, Patricia Leroy^a, Eric David^c, Pierre Velge^d, Sylviane Dragacci^{a,*}, Sophie Krys^a, Harold Flores Quintana^e, Jorge Diogène^b

^a Université Paris-Est, ANSES-Laboratory for Food Safety, National Reference Laboratory for the Control of Marine biotoxins, 14 rue Pierre et Marie Curie, 94701 Maisons-Alfort, France

^b Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries (IRTA), Ctra. Poble Nou km 5.5, Sant Carles de la Rapita, Spain

^c Ministry of Agriculture, Direction de l'Alimentation de l'Agriculture et de la Forêt de Guadeloupe, Abymes, France

^d Ministry of Agriculture, General Directorate for Food, Paris, France

^e U.S. Food and Drug Administration (FDA), Division of Seafood Science and Technology, Gulf Coast Seafood Laboratory, 1 Iberville Drive, Dauphin Island, AL 36528, USA



疫学情報

- すべてグルドグループ海域で採れた魚を喫食
- 詳細な調査ができたのは12中毒、41名の患者 (Table1)
- 患者年齢: 3から71歳
- 症状: 感覚異常 (72%)、四肢の知覚異常 (64%)、下痢 (67%)、腹部痙攣 (64%)、嘔吐 (56%)、脱力感 (44%)、吐き気 (22%)、腫脹 (28%)、掻痒 (19%)。
- 喫食量: 患者の50%は100~200 gを喫食
- 魚種: Lutjanus (8 例), Caranx (3 例), Mycteroperca (1 例)。
- 潜伏期間: 魚喫食後 2~9.5 時間。
- 調査を強化: 魚の喫食量、残品の分析
- 質問票: 患者数、発症日、特定された症状、症状の重篤性、回復するまでの時間、可能なら喫食魚量、患者の個人情報 (年齢、性別、体重)

LOAEL

LOAEL: 48.4pgP-CTX-1eq/.kg 体重
4.2 ng P-CTX-1 eq./人

52歳 (男性)

体 重 : 87 kg

喫食量 : 100 g

CTXs濃度 : 0.0421 μ g P-CTX-1eq/kg

64.2 pg P-CTX-1eq./kg bwで発症

LOAELは、FDA guidance levels

(0.01 mg P-CTX-1eq/kg fishとも整合性あり)

沖縄の症例からのLOAEL計算

期間: 昭和62年～平成25年

事例: 沖縄県衛生環境研究所に検査依頼されたシガテラ事例
保健所作成の食中毒調査票等

事例29件、有症者113名、無症者27名、不明1名

- 原因食品中のCTXs毒力(MU/g)が判明している
- 原因食品の摂取量推定が可能な症例
- 1MU = 7 ng CTX1B 当量として算出
- 文科省H21年度体力・運動能力調査結果の平均体重を適用

最少発症量

12 MU/人 (84 ng CTX1B当量/人).....事例2症例2

1.6 ng CTX1B 当量/kg体重.....事例2症例1

管理措置として可能性のあるもの

- 魚種指定による禁止
 - バラフエダイ、イッテンフエダイ、バラハタ、イシガキダイ
 - これらの禁止した場合の影響は？
- 魚の大きさによる規制
 - 疫学データに基づく体長または体重規制
- 魚種と大きさの組合せ

ま と め

- 本課題については、2年間という短期間ではあったが、シガテラに関する課題と新知見を得ることができた
- 海外試料の入手や連携体制を構築することができた
- 本州におけるイシガキダイによるシガテラは環境的要因によりホットスポットが存在することが示唆される
- 本課題のアプローチや成果は、貝毒やフグ毒など
他の自然毒のリスク評価に応用できるプロトタイプ

「二枚貝中のオカダ酸群」の食品健康影響評価について

食品安全委員会は、厚生労働省からの要請を受け、「二枚貝中のオカダ酸群」について食品健康影響評価（リスク評価）を行いました。

COLUMN

本評価の今後の課題

自然毒リスク評価に必要なこと

共に考えよう、食の科学。

食品安全

食品安全委員会季刊誌

2014

40

平成26年10月発行
(年4回発行)

特集
「二枚貝中のオカダ酸群」の食品健康影響評価

ホットピックス
第41回
日本毒性学会学術年会
平成26年度
食品健康影響評価
技術研究成果発表会

リスクコミュニケーション
第9回
食育推進全国大会
「訪問学習」
食の安心・安全フォーラム

キッズボックス
季節の伝統食（秋・冬）

内閣府 食品安全委員会

本評価を行うにあたり、利用可能な毒性データ及び疫学データが限られていました。今後、次のような知見、データが収集されることにより、より詳細な食品健康影響評価が可能になると考えています。

- 長期毒性試験を含む各種毒性試験のデータ
- 下痢性貝中毒発症者の体重、二枚貝の喫食量及び貝毒摂取量等の詳細な疫学データ
- 貝種ごとの二枚貝の喫食量及び喫食頻度に関するデータ
- 国内流通二枚貝全体におけるオカダ酸群の濃度分布を推計するための実態調査データ

食中毒発生時の

- 発症者の体重
- 喫食量
- 原因物質の摂取量

食品中の

- 自然毒含有量調査