原 報

イシナギ肝臓を原因食とする中毒症状の観察^{*1}新聞弥一郎^{*2} 田口 脩子^{*2}

A Symptomatic Observation of the Intoxication Caused
by Liver of "Ishinagi" (*Stereolepsis ishinagi*)
Yaichiro SHIMMA, Hisako TAGUCHI
(from the Tokai Regional Fisheries Research Laboratory)

Since old days, many cases of poisoning due to eating liver of "Ishinagi" fish have been reported in this country, which can be featured by early onset of severe headache followed by peeling of skin. In addition, the liver of "Ishinagi" has been well recognized for its surprisingly high vitamin A potency.

- 1) Vitamin A potency and varieties of fatty acid were examined for several lot of liver oil extracted from three different livers of "Ishinagi" (Fig. 1 and Tables 1 and 2).
- 2) In the feeding tests for the first two samples of liver, there was found no toxic effect for rat and even for human subject by those such as cooked liver, oil fraction, and residual portion from oil, so far the amount shown in Table 3.
- 3) In a test conducted for No. III liver, which contained 261×10^3 I.U. of vitamin A in 1 g of the tissue, toxic effect except by hypervitaminosis could be observed for neither oil nor extraction residue, by feeding those two separately for rat and the residue for man.
- 4) The four male volunteers who had eaten each 8 g of cooked liver of No. III, equivalent to $1,500 \times 10^3$ I.U. of vitamin A, suffered from headache and a slight peeling of skin which lasted for about one month. (Fig. 3 to 5).

According to the present examination, liver of young "Ishinagi" (I and II) contained vitamin A less in the quantity and would be scarcely toxic. However, as to the adult liver of No. III fish, it indicated high amount of vitamin A, and furthermore, it seemed to contain any other poison, which supposedly developed peeling of skin as an after-effect of the intoxication.

(Received December 22, 1960)

外国においては、種々の動物肝臓を原因食とする食中毒に関する報告¹⁾が多いが、それらの原因となった肝臓はビタミンA（以下Aとする）含量の高いものに限られていること、またその中毒症状がAの急性過剰症に、きわめて類似していることなどから、このような食中毒はA過剰症によるものであらうと考えられてきた。

わが国において報告されている、このような中毒事件

は、クジラあるいは魚類の肝臓を食した場合であるが、そのうちで、特にイシナギ肝臓はしばしば激しい中毒を起こすので有名であり、古書にも此魚肝に毒あり、イシナギの鰓を食し、その毒にあたり瘡腫を發し皮脱落するとある²⁾。また最近数年間に東京都下に発生したイシナギ肝臓を原因食とする中毒事件については、東京都衛生局の詳細な調査があるが、これによれば、そのおもな症状は次のとおりである³⁾。すなわち潜伏時間は30分~12時間位で1時間、7時間前後をピークとし発病率は100

*1 東海区水産研究所業績 B第344号

*2 東海区水産研究所

%で激しい頭痛、嘔吐、発熱、顔面の浮腫が起る。しかし最も特徴的な症状は、第2病日目頃から始まる皮膚の落屑で、軽症とみられるものでは、顔面、頭部などの限局性紺糠状落屑にとどまるが、重症の場合には落屑はかなり大きく、ある者は顔面の剝離しかかった皮膚がガサガサ音をたてるほどであり、範囲も全身に拡がり、第20～30病日をもって終了する。このように人間における中毒症状については、きわめて詳細な記録があるにもかかわらず、有毒物質の本体についてはほとんど研究がなされず、人間以外の他の動物がイシナギ肝臓を食した場合に中毒症状が発現するか否かも明らかでない。しかしイシナギ肝臓は往々きわめて大量のAを含有することが知られているので、従来は単に肝臓中のAに起因する中毒症状であろうといわれてきた。

最近著者らは、東京都市場衛生検査所のご好意により、築地市場に入荷した3尾のイシナギから、それぞれ

の肝臓を試料として入手し得たので、その毒性についてシロネズミおよび人間について試験を行った。その結果A含量の高い肝臓を食した場合はイシナギ特有の中毒症状が現われ、少量の摂取量にもかかわらず、皮膚落屑は長期にわたり、その症状の激しさは純粹のAによる過剰症のみとは断定し難いように思われた。

本報においては、これら供試肝臓中脂質の分析結果および有毒肝臓を食した場合に、現われる中毒症状について観察した結果を報告する。

実験の部

I 試料

3個の試料のうち、試料IおよびIIは全肝臓を、試料IIIはその一部を入手した (Fig. 1)。各々の魚体、肝臓についての記録および肝臓中油脂成分についての分析結果を Table 1～2 に記した。

Fig. 1. Liver of "Ishinagi" (*Stereolepsis ishinagi*)

A) Liver I Surface view

B) Liver II Reverse side view

Table 1. 試料の性状

Livers of *Stereolepsis ishinagi* (black sea bass)

Sample No.	Landed place and date	Body weight	Liver weight	Liver wt. Body wt.	Liver oil			
					Oil content of livers	Vitamin A potency of liver oil	Unsaponifiables	Sterol content of unsaponifiable
I	Not recorded 26, Jun. 1960	11kg	230 g	2.1%	18.0%	446 × 10 ⁴ IU	9.8%	30.7%
II	Habu, Oshima 31, July 1960	23	370	1.6	28.0	10.2	7.3	34.6
III	Katsuura Chiba 6, Sep. 1960	62	1,000	1.6	22.3	117.0	49.6	20.2

Table 2. 供試肝臓中の脂肪酸の性状
Quality of Fatty Scids of the Liver Oil

Sample No.	Mixed fatty acid		Polyene concentrations of mixed fatty acids g/100g					
	Neutralization value	Iodine value	Hexaene	Pentaene	Tetraene	Triene	Diene	Total polyenes
I	208	135	17.4	5.3	5.4	5.0	6.2	39.7
II	203	114	8.4	3.4	3.4	3.3	3.0	21.5
III	209	68.5	3.6	1.8	1.2	1.6	2.7	10.9

この結果から明らかなように、試料ⅠおよびⅡと試料Ⅲとの間には、著しい相違があり、前2者が若年魚の肝臓でA濃度が低いのに反し、後者は比較的魚体も大きく、肝臓は多量のAを含有していた。またA濃度の高い肝油では、脂肪酸のヨウ素価が低く、高度不飽和酸量が少いことが認められた。

Ⅱ 試料ⅠおよびⅡの動物試験

1. 肝油の分離 試料ⅠおよびⅡについては、まず肝臓50gを細切し、同量の水を加えてミキサーにかけたのち、ビーカーに移す。沸騰浴中で、内容物が90°に達してから、10分間加温したのち、吸引濾別して濾液と残留物とに分離する。残留物は毎回ベンゼン250mlを加えてかきまぜながら、3回加温抽出を繰返し、脂質を抽出する⁴⁾。抽出ベンゼン液を集め、遊離の脂肪酸を除去してから、溶剤を留去し、それぞれ10.2gおよび10.0gの抽出油を得た。最初に分離した濾液には、油滴の浮上が認められるので、同量のベンゼンを加えて一回振り混ぜ油層を回収した後、水浴上で濃縮して肝臓エキスを得た。

2. 毒性試験 試料ⅠおよびⅡから、このようにして得られた抽出油、抽出残留物および肝臓エキスの各部分について、シロネズミを用いて試験した結果、何ら毒性を認めなかったのを、さらに肝臓自体を調理して、人間およびシロネズミに対して、Table 3に記した投与量をもって試験したが、この程度の量では、何ら中毒症状を認めることができなかった。

Ⅲ 試料Ⅲの動物試験

1. 肝油の抽出 肝臓15gを細切し、これにベンゼンを加え加温し、ベンゼンと共に蒸留する水分を可及的に除去しながら、3回抽出を繰返し、抽出油と抽出残留物とを得た。

2. 毒性試験 2匹のシロネズミに、乾燥した抽出残留物を4gずつ投与したが、異常を認めず、人間が1g摂取しても何ら自覚症状はなかった。抽出油はそのA濃度を計算して、2群のシロネズミに体重g当り1日500IUおよび850IUを3日間連続経口投与すると前者は異常なく、後者には軽度の典型的A過剰症を起こすに留まり、その他の毒性は認めなかった。従ってイシナギ肝臓を抽出油と抽出残留物とに分離すれば、そのいずれの部分にも、A以上に毒性の強い物質は存在しないことが明らかとなった。

Ⅳ 試料Ⅲによる食中毒

試料Ⅲ肝臓自体を次のように処理した後、人間について試験した結果、特異の中毒症状が現われることを認めた。

1. 処理方法 各20gの小片3個を切りとり (Fig. 2A)、切り目を入れ、水300mlにひたし、蒸し器に入れ加温する。水温75°に達してから10分間持続すれば、著量の油が浮上する。浮上油は5.2gで油中A濃度は112万IU/gであった。肝臓片をとり出し、再び秤量すると37g

Table 3. 若年魚肝臓の動物試験結果
Amounts* of Samples Used for Animal Tests (Liver I and II)

Sample No.	Animal used	Dried liver after extraction of oil	Liver oil	Water extract	Cooked liver
I	rat	4g	1 ml, 2 ml	Concentrate made from 50g of liver	10g
	man	0.5g	—	—	10g each, to 5 persons
II	rat	5g	1 ml each, 3 days	〃	10g
	man	1g	—	—	5g

*All these parts showed no toxic effect

Fig. 2. Poisonous Liver III

A) Cross view

B) After cut, cooked in 300ml
of hot water for minutes

であった (Fig. 2 B). この肝臓片 8 g とあらかじめ玉ねぎ、しょうが、ひき肉、玉子を砂糖、しょう油、味の素で調理したもの 32 g とを油揚げにつめ、宝ぶくろの形として再び 20 分間加温した。

2. 中毒症状 このようにして作られた宝ぶくろを 4 人の男子 I (45才), K (35才), S (35才) および U (31才) がそれぞれ 1 個ずつを食した結果、全員に次のような経過でイシナギ肝臓中毒特有の症状が現われた。

第 1 日 : 14 時 30 分 試食 (9 月 29 日, 1960)
20 時 30 分 ~ 21 時 00 分 K, S は顔面紅潮, ぎわめて軽いめまいを感じず。

21 時 00 分 ~ 22 時 00 分 I, K, S は軽い頭痛。U はやや激しい頭痛を感じ、鎮痛剤を服用するも効果なし。K, U は僅かに嘔吐あり、全員熟睡する。

第 2 日 : 朝 I は軽い頭痛, S, K は二日酔のような頭痛。U はやや激しい頭痛があるが全員出勤し、軽度の仕事を行い得た。

午後 次第に治り U を除き他の 3 人はテニスを行うことができた。

第 3 日 : 朝 全員唇周辺から皮膚の落屑が始まる。

(Fig. 3). 剃刀負けのような外観を呈す。僅かに疲労感があり舌の触感が鈍い (S)。

第 4 日 : 皮膚落屑は顔全体に広がる。S のみ食欲不振。

第 5 日 : 顔の皮膚は薬品かぶれの感じを残す。頭皮落屑はなはだしい。唇に乾燥感がある。

第 6 日 : 顔面の落屑はほとんど終る。頭皮落屑続く。

第 7 日 : 唇に乾燥感を残す以外ほとんど治癒す。

第 11 日 : I は手の甲に皮膚落屑始まる。

第 19 日 : K は肘の附近に皮膚落屑始まる。

第 23 日 : I の落屑部分は、次第に上部に移り肘に至る。K は手首に, U は手指の間に皮膚落屑を認める (Fig. 4)。

第 29 日 : S は大腿部および腰部に皮膚落屑。I, K, U 治癒す。

第 38 日 : I は足の甲および足首附近に皮膚落屑始まる (Fig. 5)。

第 42 日 : U は同上, K および S は症状なし。

Fig. 3. Peeling of the skin, 45 hours later

I
(45
才) S
(35
才) U
(31
才)

Fig. 4. 23 days later

Fig. 5. 38 days later

V シロネズミによるシロネズミの中毒症状

試料IおよびIIの肝臓においては、相当鮮度の低下したもので砂糖およびしょう油で調理して与えると、シロネズミは好んで食べてしまうが、試料IIIの肝臓ではほとんど食べようとしない。また調理後しばらく放置すると、次第にAの酸化臭が強くなり、ますます摂餌しない。従って試験前には、20時間絶食させた後試料を与えて毒性を観察した。

投与試料

(1)試料A： 人間が試食したものと同一試料すなわち多量の水中で加温した肝臓実質（含油量18.2%，油中ビタミンA濃度は105万IU/g，従って試料1g中A量約19万IU）。

(2)試料B： 肝臓8gを細切し80mlの水を加え、沸騰浴上で80°に達してから10分加熱した後、乳ばちで充分すりつぶし、再び5分間加熱した。これを遠心分離（毎分10,000回転，20分間）し、沈殿物約5gを得た（含油量14.8%，ビタミンA濃度111万IU/g，従って試料1g中A量16.4万IU）。なおこのとき分離した浮上油は0.97g油中A濃度は113万IU/gであった。

試験結果

(1)試料A： 体重170gの早シロネズミに、試料5gを与えたが約0.5gを食べ残した。第2日から激しい下痢および脱毛が始まり、両眼に出血を認め、第6日目に

はほとんど両眼がつぶれたが、第8日目頃から次第に回復した。第15日には眼球の中央部が激しく突出し、また数か所に1cm²程度の完全に、脱毛した部分を残す以外はほとんど治癒した（Fig. 6）。第30日頃から脱毛部分に再び発毛した。

Fig. 6. A poisoned rat by liver III
A) 2 days later

B) 12 days later

C) 23 days later

(2)試料B: 体重59.5gおよび194.5gのシロネズミに、それぞれ2gずつを与えたが、前者は24時間で斃死し、後者は外観的には全く異常を認めなかった。また中毒したシロネズミは18時間後には下痢が始まり、しばしば大きく体をふるわせるのが観察された。

考 察

肝臓中のA量について イシナギ肝臓中には、しばしば高濃度のAが含まれることはよく知られているが、魚体および肝臓とA濃度との関係についての報告例は少く、辻本²⁾は体重100kg前後の10魚体から、それぞれ1~2.6kgの肝臓を得、油中のA濃度* 20~90万IUの肝油7~33%を得ている。その平均肝臓重量は1.53kg、平均含油量21.3%、平均油中のA濃度58.1万IUであった。東³⁾は体重22kgおよび43kgの魚体から肝臓をとり、それぞれ含油量16.3%および19.2%、油中のA濃度10.8万および7.7万IUを測定し、必ずしもイシナギ肝油が、すべてA濃度が高いとは限らないと述べている。

著者らの分析結果もよくこれらの文献値と一致しているが、成魚の肝臓(試料Ⅲ)では、組織1g中に25万IUのAが存在するわけで、市販の肝油剤(150粒150円)1びん中には30万IUあるいはAD滴剤(15g 250円)1びん中には、75万IUのAが含まれていることと比較して考えるならば、まことに貴重な資源である。しかし到底食用とはなり得ず、東京都が本年6月以後食品衛生法によって、その食用を禁じたことは当然であろう。

また辻本は2例について肝油中脂肪酸を分析し、不けん化物量と高度不飽和酸量とが逆比的に増減するであろうと想像したが、著者らは不けん化物量よりは、むしろA濃度と関係があるものと考え、さきにシロネズミにおいて、過剰投与された大量のAがヨウ素価の低い脂肪酸とエステルをなして、肝臓中に蓄積されるのを観察したが(未発表)、イシナギ肝臓においても、同様に大量のAが蓄積されるにつれて、高度不飽和酸の割合が次第に

減少してゆくと考えるべきであろう。

イシナギ肝臓による食中毒について イシナギ肝臓を原因食とする中毒症状は、その中毒期間が長いことを除くならば、Knudson¹⁾の記載する急性A過剰症と全く同様であり、中毒原因が肝臓中に多量に含有されるAに起因することは、ほとんど間違いないように思われる。したがって、試料IあるいはIIのように、A含量の低い肝臓でも、50~200gからAの摂取総量は約140万IUとなり、本実験の中毒例に近い値となるので、危険なものと考えられる。

成人における急性A過剰症は純粹のAでは、一時に何単位を摂取したときに、どのような症状が起こるかは明確でないが、乳幼児では20万IU、成人では100万IU以上は危険であろうとされている。したがって本実験における中毒例は、約150万IUのAを摂取したことになるので、過剰のAによる中毒と考えられるが、その症状がほとんど個人差無く、激しくかつきわめて長期間にわたって現われることが、純粹のAアセテートあるいはパルミテートによる過剰症と全く同一か否か疑問の余地がある。もしイシナギ肝臓による中毒が、純粹のA(オールトランス型)によるよりも激しく現われるとすれば、A濃度の高い肝臓中には、純粹のA以外に何らかの物質が共存して、Aの毒性を強め持続させるのではなからうか。

シロネズミに与えられたA量は、ネズミ体重g当たりそれぞれ(試料A)5,000IU、(試料B)5,500IU、1,700IUとなり、成熟したネズミでは1,700IUで全く異常を現わさず、大量のAに対して人間よりもはるかに抵抗が強い。また組織1g中1万IUのAを含むイシナギ肝臓1kgを中形犬に与えて異常を認めない報告⁴⁾があるが、犬もシロネズミ程度Aに対して抵抗力を有するならば、与えられたA量は中毒量よりはるかに低いものであったろう。このように大量のAに対して抵抗力の強い動物があること、また人間におけるイシナギ中毒の主症状が、頭痛や皮膚落屑にあることから、実験動物による毒性の判定は慎重を要するものと思われる。

摘 要

イシナギ肝臓による食中毒が、単なるA過剰症によるのか、あるいは他の特異な毒物によるのか検討するために、東京築地市場に入荷した3尾のイシナギの肝臓を試料とし、それぞれの脂質を分析したのち、人間およびシロネズミに対して、これら3個の試料から分離した抽出油、抽出残留物、肝臓エキスをおよび調理した肝臓を与えた結果、シロネズミでは抽出残留物および肝臓エキスを

*原報の青価単位に380を掛けて求めた。

全く中毒症状を現わさず、抽出油中にはよりA毒性の強い物質を認めなかった。

人間では3個の試料のうち、含油量22.3%、油中のA濃度117万IUの肝臓を調理して食した場合に、皮膚落屑を伴う特有の中毒症状が現われたが、摂取した肝臓中のA量から予想されたよりも、中毒症状は激しく、かつ長期にわたり、単なるA過剰症とは断定できなかった。

本研究を行なうにあたり、井関重雄、衣巻豊輔、杉井麟三郎の諸氏のご協力を得、試料肝臓は市場検査所から提供された。また東秀雄、平尾秀一の両博士に終始ご懇篤なるご指導を賜ったことを併せて謹んで感謝する。

文 献

- 1) A. G. J. Knudson, P. E. Rothmann : Am. J. Diseases Children, **85**, 316 (1953).
- 2) 辻本満丸 : “肝油の研究” 丸善株式会社 428 (1936).
- 3) 「イシナギ」の肝臓を原因食とする食中毒様疾患について : 東京都衛生局公衆衛生部獣医衛生課(1957).
- 4) 東秀雄, 新聞弥一郎, 田口脩子 : 日水産. **26**, 413 (1960).
- 5) 東秀雄 ; 農化. **17** 801 (1941).
- 6) 海沼勝 ; 食品衛生研究, **10** (11) 95 (1960).

牛乳中に含まれる細菌発育阻止物質 (特に抗生物質)の鑑別検査法について

松井武夫*, 佐野玲子*, 赤尾頼幸*, 神林三男*

T. T. C. Test with Resistant Strains to Antibiotics of Streptococcus thermophilus for the Detection of Germ- Inhibitory Substances (Antibiotics) in Milk

Takeo MATSUI, Reiko SANO, Yoriyuki AKAO, Mitsuo KANBAYASHI

(from the Institute of Public Health)

A method detecting and identifying the variety of antibiotics in milk was completed by T. T. C. test. After the cultivation of resistant strains to various antibiotics (penicillin, streptomycin, chloramphenicol and tetracycline) of *Streptococcus thermophilus* antibiotics in milk were identified by the crossed T. T. C. test using those in comparison with the sensitive normal strain.

Results of basic experiments carried out are as follows :

- 1) Each resistant strain to penicillin, streptomycin, chloromycetin, achromycin or terramycin respectively was obtained by means of raising *streptococcus thermophilus* in succession in each of skim milk culture substrates which were added severally with the gradually increasing amount of antibiotics. These resistant strains gave a coloration at the higher levels of antibiotics content compared with the normal strain.
- 2) *Streptococcus thermophilus* showed different resistances according to the kind of antibiotics, but the resistant strain to terramycin and the one to achromycin showed crossed resistance each other.
- 3) The differences of resistance caused by the variety of antibiotics were stabilized by making use of the limiting dilution method.
- 4) When samples were heated at 85°C for 5 minutes in the T. T. C. test, no antibiotics were affected.

Judging from the results of our basic experiments as mentioned above, we think this method is practically applicable to the identification of antibiotics in milk.

* 国立公衆衛生院衛生獣医学部

(Received January 10, 1961)