水産食品の腐敗中毒に関する研究—Ⅳ. 再びアレルギー様食中毒の発生例について

河端俊治・石坂公成・三浦利之

(国立予防衛生研究所)

Studies on the Food Poisoning Associated with Putrefaction of Marine Products—Ⅳ.

Epidemiology and the Causative Agents of the Outbreaks of Allergy-like Food Poisoning Caused by Cooked Frigate-mackerel Meat at Kawasaki and by “Samma Sakuraboshi” at Hamamatsu

Toshiharu KAWABATA, Kimishige ISHIZAKA and Toshiyuki MIURA

An outbreak of allergy-like food poisoning occurred in Kawasaki, Kanagawa Prefecture, on August 19, 1954, in which all of 11 persons who had taken cooked frigate-mackerel meat fell ill. Another outbreak of similar food poisoning was observed on October 16, 1954, in a factory at Hamamatsu, Shizuoka Prefecture, in which 90 developed allergy-like symptoms among 400 persons who had consumed “samma sakuraboshi” in their lunch.

In both outbreaks, similar symptoms of characteristic as observed in the cases previously occurred in 1953 were recorded.

Chemical analyses of the incriminated materials of both outbreaks as well as ordinary market material showed no significant difference in the contents of volatile basic-N or trimethylamine-N between them. However, much amount of histamine and of total vagus-stimulant were observed in the crude methanolic extracts of the causative food. The latter was estimated by Magnus' method using intestine of guinea pig.

The toxic substance other than histamine was successfully isolated and was identified as “saurine”, which is an autonomic nervous toxin like histamine recently isolated by us. The high content and the wide distribution of histamine and “saurine” in each material of incriminated food-stuffs may suggest that these poisons should be the main causative agents in allergy-like food poisoning.

As for the extraction of these toxic substances, histamine was easily extracted according to such ordinary process that with methanol → absolute ethanol → methanol. On the other hand, “saurine” could hardly be extracted by above procedure. Very slight solubility in absolute alcohol of this substance is the one of the marked differences from histamine.

前報¹⁾において、水産食品に多発するアレルギー様食中毒の検体（広島県下のサンマ桜干し及び熊本県下のサバ味付罐詰）より多量の histamine のほか histamine 様の生理作用を有する未知の自律神経毒を見出し、これを便宜上仮に “saurine” と名付けた。その後筆者らの扱った例のアレルギー様食中毒検体及び中毒検体ではないが1例のサンマ干物より histamine 以外に前報に記載した “saurine” と同一物と考えられる毒物を証明することができたので、ここに報告する。

Ⅰ 疫学的調査事項

1. 浜松市におけるサンマ桜干しの事例

発生日時 昭和 29 年 10 月 16 日 12 時 30 分頃。

1955 年 8 月 11 日受理

発生場所 浜松市F精密K.K. 浜松工場。
 攝食者 400名 発病者 90名。
 発病率 22.5% 潜伏期 30分～3時間 30分。
 症状 顔面紅潮、強度の頭痛、ジンマ疹様発疹が主で不快感が少数。悪寒、発熱不明、下痢なし。
 大部分は2～11時間で治癒したが、重症者の6名は翌日まで臥床した。
 検体 福島県小名浜産の桜干しで、築地、静岡、浜松を経て会社で購入、16日の昼食の副食として配給。

攝取量と発病との関係 第1表に示したように、1/2～1枚半が発病率が最も高く、かえって2～3枚の低いのが目立つた。これは恐らく検体のすべてが同じように悪かったのではなく、不良品が不均一に分布していたためであろう。(この際 histamine 等の耐性についても、個人差を考えねばならぬことは勿論であるが)

Table 1. Relation between the amount of responsible food consumed and the morbidity of poisoning.

Amount consumed	Number of person consumed	Victims				Morbidity %
		Total	Serious case	Moderate case	Slight case	
1/2 piece	10	7	2	0	5	70.0
2/3 "	9	4	0	1	3	44.4
1 "	334	68	16	23	29	21.0
1/2 "	20	10	1	4	5	50.0
2 "	14	1	1	0	0	0.07
3 "	3	0	1	0	0	0
Total	390	90	20	28	42	

2. ソウダカツオ煮付による事例

発生日時 昭和 29 年 8 月 19 日。
 発生場所 川崎市小杉町N消防署。
 攝取者 11名 発病者 11名 発病率 100%。
 潜伏期 20～30分。
 症状 摂食後倦怠感を以て始まり、初め顔面及び上半身にジンマ疹様の発疹が現われ、顔面硬直し下部に移行した。頭痛、発熱、下痢、悪寒、腹痛嘔吐は見られなかった。
 原因食品となつたソウダカツオは、署員がレクリエーションのため沼津で購入したものといわれる。
 以上の2例は何れも典型的なアレルギー様食中毒で、原因は他の例と軌を一にして起つたものと思われる。

II 実 験

1. 中毒検体についての分析

(1) 検体は前記2種のほか、中毒原因となつたものではないが、著者の一人河端の入手したサンマ干物(半乾品で一片を口に入れると刺戟味を感じたもの)を併せて分析に供した。

(2) 分析方法 $\text{NH}_3\text{-N}$; 微量拡散法と Nessler 法の併用²⁾ trimethylamine-N (TMA-N) ; 微量拡散、酸アルカリ滴定法³⁾ histamine ; 前報¹⁾記載の粗抽出液について門田法⁴⁾によつた。全迷走神経刺戟物質⁵⁾ ; 粗抽出液についてモルモット摘出腸管を用いる Magnus 法によつて測定。結果は標準 histamine と対比しながら histamine 相当量を以て表わした。

(3) 結 果 得られた結果は第2表に示した。

これより判るように、 $\text{NH}_3\text{-N}$ と TMA-N では正常品にくらべ大差がないと思われたが、histamine は 240～320 mg %検出され、全迷走神経刺戟物は 400～500 mg %に及んだ。この値は広島県のサンマ桜干しの事例にくらべ、著しく小さい値であつた。しかし中毒検体は外見上及び普通の鮮度判定方法では殆んど良品と区別出来ないにかゝらず、多量の中毒原因物質が含まれているという事実は注目される。

Table 2. Analytical data of the incriminated material.

Materials examined	NH-N mg %	TMA-N mg %	Histamine mg %	Total contraction of intestine, mg % (equivalent histamine)
"Samma sakuraboshi" from Hamamatsu (A)	20.6	11.4	107	376
" " (B)	11.9	11.6	97	500
" of Hiroshima episode in 1953	48.8	17.2	460	5,000
" of ordinary market sample	36.2	4.97	0.23	1.3
"Samma hiraki"	11.9	11.6	62.5	250
Cooked frigate-mackerel from Kawasaki	21.9	9.0	128	400

1. Histamine-2 HCl (Merck).
2. "Samma sakuraboshi" from Hamamatsu episode in 1954.
3. " "
4. "Samma hiraki", which had no relation to poisoning but had irritative taste.
5. Cooked frigate mackerel from Kawasaki episode in 1954.
6. "Samma sakuraboshi" from Hiroshima episode in 1953.

Sample; extract with 80 % MeOH, at room temperature, for 24 hrs. Solvent; n-BuOH-HAc-H₂O (4:1:2)

Coloring reagent; ninhydrin in BuOH.

Note: Spots figured with oblique dotted lines coincided with histamine and with oblique lines "saurine".

Fig. 1. One-dimensional paper chromatogram obtained from the responsible food of outbreaks.

2. ペーパークロマトグラフによる毒物の検出

(1) 実験方法 前報¹⁾と同様、検体の80%メタノール室温抽出物(粗毒)についてn-BuOH・AcOH・H₂O(4:1:2)を展開剤とし1次元クロマトを展開し、ninhydrineで発色させる一方、同一条件で展開した濾紙上のスポット対応部分の水抽出液(1スポット1ccにて抽出)についてモルモット腸管収縮作用を調べた。なお、比較のため広島のスamma検体及びhistamine(500γ/cc)を共に展開し腸管収縮を調べた。

Note: The spots of positive contraction with intestine are shaded with oblique lines. The spots shaded with oblique dotted lines were identified as histamine and those with oblique lines were coincident with "saurine". Numerals are indicative the number of extracts, and H means histamine-2 HCl.

Fig. 3. Paper chromatogram of the extracts ① to ⑦ shown in Fig. 2 and the action to contract intestine of the extract from the part corresponding to each spot on the paper.

(2) 実験結果 第1図に示したように、各検体には共通してhistamineが検出されたほか、共通して"saurine"(われわれの分離した一種の未知自律神経毒)が認められた。この事実は"saurine"がhistamineと共にアレルギー様食中毒の原因として重要な役割を演ずるというわれわれの見解をいよいよ裏付けるものといえよう。

3. 粗毒抽出方法の検討

検体中に含まれる有毒成分は検体の種類或は時と所によって当然相違があることを考慮しなければならぬが、宮木氏⁵⁾らは長野県下のスamma桜干し中毒検体よりhistamineのみを毒物として得ている。(こゝでは氏等のいう協因子は除いた)

氏らの方法はアセトンで脱脂脱水した検体をメタノール

Fig. 2 Comparison of the extraction procedures for toxic substances from the causative food.

で連続抽出し、抽出液を更に無水エタノール、メタノールで処理して histamine を得ているので、われわれもこの方法を追試し、特に “saurine” の移行状態を調べることに主眼をおいた。実施した術式は第2図に示した如くで、太線で示したのが宮木氏らの方法である。得られた各分画については、腸管収縮の作用を測定したほか、一次元クロマト ($n\text{-BuOH}\cdot\text{AcOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, 4:1:2) を行い、各スポットの対応部分 (但しスポットの現われなくても) 他の分画のスポット相当位置についても腸管収縮能を調べた。この部分は第3図で点線で囲んである。その結果は第3図に示してある。収縮の陽性に付したスポットは斜線を附してある。この中で④の抽出分画に最も histamine が顕著に現われたことは、宮木氏らの結果と一致している。

しかし④では “saurine” は殆ど得られず、残留部である⑤及び⑦にはつきり認められた。この結果は既に報告Ⅱ中で指摘したように、“saurine” が有機溶媒に溶けにくく、殊に無水アルコールに溶解度の小さいという事実と照して当然といえよう。この点は “saurine” と histamine の相違点の1つと考えられ、従来から用いられて来た無水アルコール、メタノール等による amine 類の抽出法ではこの物質を見落すおそれがある。われわれの用いて来た 80 % メタノールによる抽出区分①では histamine, “saurine” は共によく抽出されている。

Ⅲ 考 察

昔から特異体質として知られている食餌性アレルギー (Food allergy) は、一定の蛋白質に対して過敏になつた人で、その蛋白質を攝取するとじんま疹等のアレルギー症状を呈するもので、その作用機序は抗原抗体反応によるといわれる。一方、三沢氏⁶⁾は食品中に含まれる histamine, choline, ricarine, trimethylamine 等の生体 amine を経口的に攝取しても、喘息・じんま疹等のアレルギー様症状を呈することを見出し、これらの原因物質を仮性アレルゲン (Pseudo-allergen) と名付けた。しかしこの食餌性アレルギーはどこまでも特異体質が基盤をなしており、正常な人では何等異常を起さぬ低濃度の原因物質で発症するのであつて、中毒ということとはできない。われわれのいうアレルギー様食中毒発症の機序は、恐らく同一乃至類似しており、又抗アレルギー剤で拮抗さる点でも一致するが、中毒は正常な人が原因物質を多量に攝取した際に始めて発症するもので、且つ発病率の高い点で食餌性アレルギーとは区別することができる。ところで、アレルギー様食中毒の原因については、検体中に異状に多い histamine の存在、これに対し宮木氏ら⁵⁾のいわゆる腐敗アミンの協力的増強作用 (synergism) によるという説、われわれのヒスタミンに相加的な作用 (additive effect) のある特殊な毒物 (こゝで "saurine" と名付けた) のあるという見解が現在2つ提示されている。また三重六寺田氏⁷⁾らは histamine と histidine の共存平衡が破れて起るという独自の見解を主張している。われわれはさきの広島、熊本の事例に加え、今回の川崎、浜松の例において共通した未知自律神経毒である "saurine" の存在を証明することが出来、従来からの抽出方法では見落される可能性のあることを指摘した。この事実は histamine 様の生理作用を有する "saurine" が中毒原因物質として重要な位置を占めるというわれわれの見解を裏付けるものである。

厚生省⁸⁾でも筆者らの見解を受け入れ、「原因食品の中に有毒物 (histamine+未知毒性物質) ができ、あたかもアレルギーのような症状を呈する食中毒に対し、アレルギー様食中毒という名称を付け」新に食中毒のカテゴリーの中に加えることになつたことを附記する。

Ⅳ 総 括

1. 川崎におけるソウダガツオ煮付、浜松におけるサンマ桜干しによるアレルギー様食中毒の原因食品には多量の histamine に加え、われわれがさきに "saurine" と名付けた未知自律神経毒が共通して検出された。

2. この検体は外観及び普通の鮮度化学判定法では良品と区別することは困難であつた。このような検体から明かに腐敗に関係のあると思われる中毒原因物質が多量に検出されるということは、興味ある事実であるとともに、食品衛生上からの鮮度鑑識法の確立の必要性が痛感される。

3. "saurine" は無水アルコール等に難溶であるので、従来からの amine 類抽出方法では見落されるおそれがある。80 %メタノール抽出法が現在のところ最も都合がよい。

4. この種中毒の原因物質としては、多量に存在する histamine に加え "saurine" と名付けた自律神経毒が重要な役割を演ずるというわれわれの見解を強めるものである。

この研究に種々御教示御鞭達を得た予研食品衛生部長遠山祐三先生、血清学部長中村敬三先生、東海区水戸天野慶之先生に感謝の意を表わす。

文 献

- 1) 河端俊治・石坂公成・三浦利之：日水会誌，21，335；21，341；21，347 (1955).
- 2) 河端俊治・上村正雄：日水会，昭和30年5月例会にて発表。
- 3) Conway E. J.："Micro-diffusion Analysis and Volumetric Error" (1950).
石坂音治訳，微量拡散分析及び誤差論，南江堂 (1952).
- 4) 門田 元・井上淳太郎：日水会誌，19，916 (1953).
- 5) 宮木高明・林 誠：薬学雑誌，74，1145~1147 (1954).
- 6) 三沢敬義：アレルギー，1 (1)，83 (1952)；1 (4)，1 (1952)；日本医事新報，1443. 3 (1952).
- 7) 寺田安一：日水会，昭28，11，5 三重大会特別講演。
- 8) 食品衛生研究，食中毒特集号 5，8 (1955).