



府食第515号  
平成26年7月8日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成25年8月27日付け厚生労働省発食安0827第1号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた二枚貝中の下痢性貝毒に係る食品健康影響評価の結果は別添1のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添2のとおり寄せられましたので、お伝えします。

# 自然毒評価書

## 二枚貝中のオカダ酸群

2014年7月

食品安全委員会

## 目 次

	頁
目 次.....	1
<審議の経緯>.....	3
<食品安全委員会委員名簿>.....	3
<食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿>.....	3
要約.....	4
I 背景.....	6
1. 経緯.....	6
2. リスク管理措置等の概要.....	6
(1) 日本の規制状況.....	6
(2) 諸外国等の規制状況.....	7
(3) 検査法.....	8
3. 国際機関等の評価.....	10
(1) FAO/IOC/WHO.....	10
(2) 欧州食品安全機関 (EFSA).....	11
II. 評価対象.....	13
III. 評価対象物質の概要.....	14
1. 名称、分子式、分子量、構造式.....	14
(1) OA.....	14
(2) DTX1.....	15
(3) DTX2.....	15
(4) DTX3.....	16
2. 物理化学的性質.....	17
3. 起源・産生生物等.....	17
4. 発見の経緯.....	18
IV. 安全性に係る知見の概要.....	20
1. DSP の疫学的知見.....	20
(1) 貝毒摂取量と DSP の関係が調べられている主な知見.....	20
(2) 各国におけるその他の主な知見.....	27
(3) まとめ.....	29
2. 吸収、代謝、分布、排泄.....	29
3. 実験動物等における毒性.....	30
(1) 急性毒性.....	30
(2) 亜急性毒性.....	35
(3) 慢性毒性・発がん性.....	36
(4) 生殖発生毒性.....	37
(5) 遺伝毒性.....	37

(6) 毒性のメカニズム	38
(7) 毒性のまとめ	39
4. 暴露状況	40
(1) 貝の生産量・輸入量・流通量等	40
(2) 日本における二枚貝喫食者の1日当たりの喫食量の推計	42
(3) 貝の汚染実態等	43
(4) 暴露状況のまとめ	47
5. 加工・調理による減衰	48
V. 食品健康影響評価	49
VI. 今後の課題	52
<略語一覧>	53
<参考資料1>	54
<参考資料2>	56
<参照文献>	58
<別添>	68
I. PTX 群について	68
1. PTX の概要	68
2. 安全性に係る知見の概要	69
(1) 急性毒性	69
(2) 亜急性毒性、慢性毒性・発がん性、生殖発生毒性、遺伝毒性及びその他（神経毒性、免疫毒性）	71
(3) 人における暴露	71
II. YTX 群	72
1. YTX 群の概要	72
2. 安全性に係る知見の概要	73
<別添参照文献>	74

＜審議の経緯＞

2013年	8月	27日	厚生労働大臣から二枚貝中の下痢性貝毒に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受	
2013年	9月	2日	第487回食品安全委員会（要請事項説明）	
2013年	10月	15日	第29回かび毒・自然毒等専門調査会	
2013年	12月	19日	第30回かび毒・自然毒等専門調査会	
2014年	2月	6日	第31回かび毒・自然毒等専門調査会	
2014年	3月	26日	第32回かび毒・自然毒等専門調査会	
2014年	4月	24日	第33回かび毒・自然毒等専門調査会	
2014年	5月	27日	第515回食品安全委員会（報告）	
2014年	5月	28日	国民からの御意見・情報の募集	
	～	6月	26日	
2014年	7月	3日	かび毒・自然毒等専門調査会座長より食品安全委員会委員長に報告	
2014年	7月	8日	第521回食品安全委員会（報告・審議） （同日付で厚生労働大臣へ通知）	

＜食品安全委員会委員名簿＞

熊谷 進（委員長）  
佐藤 洋（委員長代理）  
山添 康（委員長代理）  
三森国敏（委員長代理）  
石井克枝  
上安平冽子  
村田容常

＜食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿＞

宮崎 茂（座長）	杉山圭一
合田幸広（座長代理）	鈴木敏之
荒川 修	豊福 肇
川原信夫	長島裕二
久米田裕子	矢部希見子
小西良子	山崎寛治
渋谷 淳	渡辺麻衣子

## 要約

食品安全委員会は、二枚貝中のオカダ酸（以下「OA」という。）群について、FAO/IOC/WHO、EFSA等の資料を用いて食品健康影響評価を実施した。評価に用いた試験成績は、ヒトにおける下痢性貝中毒（以下「DSP」という。）の疫学的知見、急性毒性試験、亜急性毒性試験、遺伝毒性試験等である。

OA群は、有毒プランクトンを捕食して毒化した二枚貝に検出される貝毒であり、OA群を含む貝をヒトが摂取することによりDSPを発症した事例が1970年代から報告されている。ヒトへの下痢原性が認められているOA群にはOA及びその誘導体であるジノフィストキシン（以下「DTX」という。）群であるDTX1、DTX2及びDTX3が含まれ、これらを本評価の対象とした。

日本、ヨーロッパ、北米等の各国で多くのDSP事例が報告されているが、原因貝毒の種類、発症者の貝喫食量、摂取した貝毒量等の疫学データが報告されている事例は限られている。その中で、2009年にフランスで発生したDSP事例については、疫学調査対象となった発症者の貝喫食量及び体重が報告されており、この事例の疫学データから、LOAELは0.8 µg OA当量/kg体重と推計された。

げっ歯類を用いたOA群の急性毒性試験により、下痢を含む消化管障害及び肝臓への影響が認められた。投与経路により毒性の程度が異なり、経口投与では腹腔内投与と比較して毒性の程度が低いことが示されている。長期の慢性毒性試験・発がん性試験のデータはないが、げっ歯類を用いた二段階発がん試験において、OA及びDTX1には発がんプロモーション作用があることが示されている。遺伝毒性試験において、染色体異常試験等、一部の試験で陽性の結果が得られているが、OAを用いた復帰突然変異試験（Ames試験）、前進突然変異試験（HPRT試験）及び*in vitro*不定期DNA合成試験の結果が陰性であったことから、OAは遺伝毒性発がん物質ではないと判断した。

OA群については、慢性毒性試験のデータがないこと、二枚貝が捕食する有毒プランクトンの発生及び密度には季節性があり、年間を通じて二枚貝に貝毒が蓄積されるわけではないこと、及びヒトに認められている健康影響は急性毒性であり、貝毒が蓄積した二枚貝をヒトが毎日喫食する可能性は低いことから、TDIは設定せず、ヒトにおける疫学的知見を基に急性参照用量（ARfD）を設定することとした。

先に述べたフランスの事例より、本専門調査会では、OA群のLOAELを0.8 µg OA当量/kg体重とした。この値がLOAELであること、様々な国及び幅広い年齢の男女を含む事例のデータに基づくこと、及びヒトにおける症状は下痢を主とする消化器症

状であって、数日で回復することから、不確実係数 3 を適用した。この結果、OA 群の ARfD を 0.3  $\mu\text{g}$  OA 当量/kg 体重と設定した。

## I 背景

### 1. 経緯

オカダ酸（以下「OA」という。）群は、有毒プランクトンを捕食して毒化した二枚貝に検出される貝毒であり、OA群を含む貝をヒトが摂取することにより下痢を起こした事例（下痢性貝中毒（Diarrhoeic Shellfish Poisoning：以下「DSP」という。))が1970年代から報告されている。

貝毒の検出には、マウス毒性試験（Mouse Bioassay：以下「MBA」という。）が広く用いられてきた。MBAは、OA群の他にペクテノトキシン（以下「PTX」という。）群及びイエソトキシン（以下「YTX」という。）群の検出も可能な方法であるが、OA群、PTX群及びYTX群の各毒群を区別して測定できるものではない。また、MBAでは、遊離脂肪酸等の貝成分も検出されてしまうため、偽陽性となる可能性もある。このように検出感度及び測定精度の低さ、結果のばらつき等を理由に、国際的にはMBAよりも高精度かつ高感度な液体クロマトグラフ質量分析計（LC-MS）法等の機器分析法の導入・検討が進められている。米国では機器分析法が導入されており（参照1,2）、EUでも2015年に機器分析法への完全移行が予定されている（参照3）。また、コーデックス委員会（CAC）においては、各毒群の毒性の違いを踏まえ、2008年にOA群の基準値が設定され、諸外国でも毒群ごとに基準値を設定している。

現在、日本においては、マウスを用いた下痢性貝毒の検査法（以下「MBA通知法」という。）に基づいて1980年7月より下痢性貝毒の規制が行われており、1995年以降、市販されている貝類によるDSPは報告されていない。しかしながら、一般の国際動向を踏まえて、厚生労働省では2013年8月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品部会において、日本における機器分析法への移行の必要性及びそれに対応した基準値の設定について審議を行い、OA群についてコーデックス基準の導入を検討することとされた。これを受けて、食品安全委員会は、厚生労働省から、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、二枚貝中の下痢性貝毒に係る基準を設定することについて意見を求められた。

### 2. リスク管理措置等の概要

#### (1) 日本の規制状況

日本の現行の下痢性貝毒規制状況としては、1980年7月の厚生省通知に基づき、MBA通知法による下痢性貝毒の検査法及び規制値（貝可食部1g当たり0.05 MU<sup>注1)</sup>（参照4)）が通知されている。規制値を超える貝類は、食品衛生法第6条

<sup>注1)</sup> 体重16~20gのddY系又はICR系の雄マウスに貝可食部20g相当の抽出物を腹腔内投与後、マウス3匹中2匹以上が24時間以内に死亡する毒量とされている。



第2号の規定に基づいて販売等が禁止されている。ただし、有毒部分の除去等の処理により、その可食部1g当たりの毒量が規制値以下になることが明らかに認められるものであって、当該処理のため処理施設へ搬送されるものについては、取り扱って差し支えないこととされている。また、農林水産省の通知等により、都道府県等において原因プランクトンや貝類中の毒量のモニタリングが行われており、規制値を超えた場合には生産者による出荷の自主規制が実施されている。このような状況下において、1995年以降、市販されている貝類によるDSP事例は報告されていない。

表1 日本における現行規制

貝毒	規制値	検査法
下痢性貝毒	0.05 MU/g 貝可食部	MBA 通知法

(2) 諸外国等の規制状況

コーデックス及び諸外国における貝可食部当たりの基準値は以下の表2から表4までのとおりである。現行のMBAによる食品衛生法違反の判断基準は、0.05 MU/g 貝可食部としている。この規制値はMBA通知法において24時間以内に3匹中2匹以上が死亡する毒量である。このような貝可食部には、OA群がOA当量として0.16 mg/kg 貝可食部を超えて存在していると推定されるとしている。(参照5)

表2 コーデックス委員会

	基準値
OA群 (OA及びDTX群)	0.16 mg OA 当量/kg 貝可食部

(CODEX STAN 292-2008)

表3 EU

	基準値
OA群 (OA及びDTX群) 及びPTX群 (PTX1、PTX2)	160 µg OA 当量/kg 貝可食部

(COMMISSION REGULATION (EC) No 853/2004, No 2074/2005)

表4 米国

	基準値
OA群 (OA、DTX群、OA及びDTX群のエステル)	0.16 ppm OA 当量 (貝可食部当たり)

(FDA Fish and Fishery Products Hazards and Controls Guidance :Chapter 6 :Natural Toxins. 2011/10/19 )

コーデックス委員会において、毒性等価係数 (Toxicity Equivalent Factor: TEF) については科学的知見の蓄積が必要であり、二枚貝の規格には含まれないこととし、FAO において新しい知見を適宜更新することとなっている。現在、OA=1.0、DTX1=1.0 及び DTX2=0.5 又は 0.6 と提案されている。(参照 6, 7)

EU において、TEF については、OA=1、DTX1=1 及び DTX2=0.6 と設定されている。DTX3 については、それぞれの非エステル化状態 (OA、DTX1 又は DTX2) と同等であるとされている。(参照 8)

### (3) 検査法

#### ①MBA

MBA 通知法は、厚生省環境衛生局乳肉衛生課長通知 (昭和 56 年 5 月 19 日環乳第 37 号) に定められた検査法であり、それ以降本法を用いて下痢性貝毒の規制が行われてきた。具体的には、貝可食部 20 g 相当のアセトン抽出物を減圧濃縮後、水、エーテル分配によりエーテル層に分配された脂溶性物質を 1% Tween 60 生理食塩水に懸濁させた調製液をマウスに腹腔内投与し、マウスの死亡により貝毒を検出する<sup>34)</sup>。本検査法では、OA 群のみならず、PTX 群及び YTX 群も検出できるが、各毒群を区別して検出する方法ではない(参照 4)。

MBA は EFSA の意見書(参照 8)において表 5 のような利点及び欠点が指摘されている。

表 5 MBA の利点と欠点

利点	<ul style="list-style-type: none"> <li>・マウスに対する複数の毒性成分を一括で検出できる。</li> <li>・複雑な分析機器が不要である。</li> <li>・マウスの生死により判定するため、結果がわかりやすい。</li> </ul>
欠点	<ul style="list-style-type: none"> <li>・検査機関により結果にばらつきがある。(使用する動物の系統、性別、週齢、体重、健康状態等により、結果にばらつきが大きい。)</li> <li>・遊離脂肪酸等の干渉物質の存在により、偽陽性の結果が起こり得る。</li> <li>・マウスへの投与量が 1 ml であれば、これはマウスへのストレスを最小限にすることを意図するガイドラインの値 (0.5 ml) を超えている。</li> <li>・腹腔内投与は消化管での加水分解を必要とする DTX3 のような OA 群関連貝毒の検出に適さない。</li> <li>・使用する溶媒 (溶剤) の種類に結果が依存する。</li> <li>・特別な動物管理施設及び習熟した技術を要する。</li> <li>・定量的な測定ができない。</li> <li>・実験作業が自動化できない。</li> <li>・偽陰性の結果が起こり得る。</li> <li>・検査法にマウスを用いることは、多くの国において倫理的な理由で許容できないと考えられている。</li> </ul>

(参照 8)より引用、作成。

EUでは、他国に先んじて2011年に脂溶性貝毒（OA群、PTX群、YTX群及びアザスピロ酸群）を測定するための公定法としてマウスを使用しない代替法へ変更しており<sup>注2)</sup>、国際的な動向に基づくと、日本でも貝毒試験の機器分析への移行が今後必要になると考えられている(参照 9)。また、貝毒による被害を未然に防ぐためには、毒化した貝を早期に発見することが必要である。MBAは、貝の検査に時間がかかり、短時間かつ高感度に下痢性貝毒であるOA及びDTX群化合物を測定する方法の開発が望まれていた(参照 10, 11)。

## ② 機器分析法

近年、液体クロマトグラフ(LC)と質量分析計(MS)を連結させたLC-MS法を用いた貝毒成分の微量分析技術が確立し、従来の高速液体クロマトグラフ(HPLC)法による貝毒成分分析に比べて微量なサンプル量でも定量的かつ高感度に分析できるようになった。日本国内の主要生産海域から二枚貝を数百検体収集し、LC-MSによる貝毒の精密分析法とMBAで毒力を測定し比較した結果、LC-MS法はMBAの代替検査法として実用可能であるだけでなく、YTX群やPTX群を多く含む試料の検査法として、MBAよりも検出感度と精度の観点から優れていることが明らかになっている(参照 12, 13)。

LC-MS法についてはEFSAの意見書において、表6のような利点及び欠点があげられている。

表6 LC-MS法の利点と欠点

利点	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 特異性及び検出感度が高い。</li> <li>・ DTX3のように、加水分解を必要とするOA群の測定が可能。</li> <li>・ 個々の貝毒についてスクリーニング及び測定が可能。</li> <li>・ 作業の自動化が可能。</li> </ul>
欠点	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高価な分析機器と高度な技術が必要。</li> <li>・ 貝毒成分の同定、定量には貝毒標準品が必要。</li> </ul>

(参照 8)より作成。

<sup>注2)</sup> COMMISSION REGULATION (EU) No 15/2011 of 10 January 2011 amending Regulation (EC) No 2074/2005 as regards recognized testing methods for detecting marine biotoxins in live bivalve molluscs

### 3. 国際機関等の評価

#### (1) FAO/IOC/WHO

国際連合食糧農業機関 (FAO)、ユネスコ政府間海洋学委員会 (IOC) 及び世界保健機関 (WHO) は、コーデックス魚類・水産製品部会からの科学的助言の要請に応えるため、2004年に二枚貝における生物毒に係る合同専門家会合を開催した。専門家会合の勧告の大部分は、活二枚貝及び生鮮二枚貝に係るコーデックス基準における汚染物質の項の起草に反映され(参照 5)、同基準は2008年開催のコーデックス委員会 (CAC) で採択された(参照 14)。FAO/IOC/WHOにおける評価対象の貝毒は、化学構造に基づいて8つのグループに分類され、リスク評価は、個々の毒群に対し、ハザードの同定 (hazard identification)、ハザードの特性 (hazard characterization)、暴露評価 (exposure assessment) 及びリスク特性 (risk characterization) について段階を踏んで実施された。毒化した貝を摂取する場合、貝を喫食する頻度が少なくても、一度に一定量以上の貝毒を含む貝を摂取することがあれば、貝毒によるヒトの健康影響が起り得るものである。また、貝毒による毒性データのほとんどが、急性毒性又は短期間の研究であることから、FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 (JMPR) の基準に基づいた急性参照用量 (Acute Reference Dose : ARfD)<sup>注3)</sup>を優先することとされた。関連する毒性データの不足により、耐容一日摂取量 (Tolerable Daily Intake (TDI)) を設定することはできなかった。短期の摂取による暴露評価については、1日当たり又は1食当たりの貝毒の摂取により評価すべきであるとされた。なお、貝の汚染は季節的な変動が大きいため、喫食頻度及び喫食者数については、1年間のデータを収集して決定すべきであるとされた(参照 5)。

OA群についての評価では、貝の摂取によりヒトに下痢を起こす用量よりも多い用量を動物に暴露した場合、二段階発がん試験によりOA及びDTX1には発がんプロモーション作用が認められたが、ヒトへの発がんリスクは考えられないと結論された。(参照 5)

ヒトの発症事例に基づいて最小毒性量 (Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL)) を  $1.0 \mu\text{g OA/kg}$  体重とし、40人以上のヒトの事例を含み、症状が可逆的であることから不確実係数を3とし、暫定的なARfDを  $0.33 \mu\text{g OA 当量/kg 体重}$  と設定した。(参照 5)

FAO/IOC/WHOでは、成人における貝1食当たりの一般的な喫食量として、100g、データが得られたほとんどの国における喫食量の97.5パーセントイルである

<sup>注3)</sup> 食品や飲料水を介して特定の農薬など化学物質のヒトへの急性影響を考慮するために設定されている。ARfDは、ヒトの24時間又はそれより短時間の経口摂取により健康に悪影響を示さないと推定される一日当たりの摂取量であらわされる。 (「食品の安全性に関する用語集」第4版 食品安全委員会2008年より)

250 g 及びデータが得られた国の中で喫食量の 97.5 パーセントの最大量であった 380 g に基づいて許容値案が推計された。その結果、成人の体重を 60 kg と仮定すると、それぞれの喫食量における OA 群の許容値は、0.2、0.08 及び 0.05 mg OA 当量/kg 貝可食部と推計された。(参照 5, 10)

なお、FAO/IOC/WHO の評価では、PTX 群に関連したヒトの有害影響を示すデータはないとしている。カナダ及びノルウェーの報告によると、PTX 群のヒトにおける急性の摂取量として、それぞれ 0.61 µg/kg 体重及び 1.63 µg/kg 体重との試算もあるとされ、これらの試算結果は、マウス経口投与による LD<sub>50</sub> の値より、およそ 8,000~3,000 倍低い値となるということについても考慮された。しかし、PTX 群についてのデータは十分ではなかったとして TDI 及び ARfD は設定されなかった。

また、FAO/IOC/WHO の評価では、YTX 群によるヒトの中毒事例はないとしている。さらに、YTX 群による慢性毒性データが充分ではないため TDI は設定せず、マウス経口投与試験の無毒性量 (NOAEL) であった 5 mg YTX/kg 体重に、不確実係数 100 を適用し、ARfD を 50 µg YTX 当量/kg 体重とした(参照 5, 10)。

## (2) 欧州食品安全機関 (EFSA)

EFSA においては、動物又はヒトにおける OA の毒性データは限られているため、TDI は設定できなかつたとされ、OA 群による急性毒性を考慮し、入手可能なヒトのデータに基づいて ARfD が設定された。様々なヒトの症例報告における推定暴露量の不確実性が考慮され、ヒトの LOAEL を成人で約 50 µg OA 当量/ヒト、即ち体重 60 kg として 0.8 µg OA 当量/kg 体重と推計した。LOAEL からの NOAEL の推定に不確実係数として 3 が適用された。これは、様々な国における比較的大人数から得られたデータであり、感受性の高い摂取者が対象となっていると考えられることより、不確実係数への追加は必要ないとされた。この結果、ARfD は 0.3 µg OA 当量/kg 体重と推計された。

発がん性については、OA 及び DTX1 は、発がんプロモーション作用を示すが、DNA への直接的な作用を有する遺伝毒性発がん物質ではないと考えられた。OA が染色体異常を誘導し、*in vitro* では異数体形成を誘導することについては、OA の細胞障害性が関与している可能性も指摘された。

OA 群の急性毒性を予防するために、健康影響評価には二枚貝の摂取量として、一度に大量に摂取する場合の摂取量を採用することが重要であるとされた。5 つの加盟国が提出した二枚貝の喫食量に基づき、95 パーセント値の 400 g を高喫食量として評価に用いることが適切であると考えられた。現行の EU 規制値である 160 µg OA 当量/kg 貝可食部の OA 群を含有する貝類を一食当たり 400 g 喫食すると 64 µg OA 当量/ヒトの貝毒に暴露されると推計され、体重 60 kg の成人の場合約 1 µg OA 当量/kg 体重に相当する。この値は ARfD の約 3 倍となり、LOAEL の値とほぼ同等となることから、感受性の高い摂取者に影響が出る可能性があると考えられた。また、一回の喫食量と DSP 発症のデータから、現在 EU の市場で入手可能な

貝類を摂取した場合、0.3  $\mu\text{g}$  OA 当量/kg 体重の ARfD を超過する確率が 20% であることが示された。したがって、体重 60 kg の成人が ARfD を超過しないためには、400 g の貝に含まれる貝毒は 18  $\mu\text{g}$  以下、つまり 45  $\mu\text{g}$  OA 当量/kg 貝可食部以下である必要があると結論付けられた。

OA 群それぞれの毒性についての知見は限られており、ほとんどの研究が急性毒性に関するものであり、TEF はマウスの腹腔内投与での LD<sub>50</sub> 値をもとに、OA=1、DTX1=1、DTX2=0.6 と設定された。DTX3 においては、それぞれの非エステル化毒群 (OA、DTX 1 及び DTX2) の TEF と同じであるとされた。(参照 8)

なお、PTX 群が OA 群の基準値に含まれていることについては、PTX 群は OA 群と共に生じる場合が多いが、OA 群の基準値に含むべきではないと言及している。経口投与後の PTX 群の全身吸収性は低く、報告された毒性は主に腸管毒性に限定されている。また、動物における PTX 群の慢性影響に関するデータがないため、TDI は設定されず、PTX 群の急性毒性を考慮し、ヒトにおける観察結果がないことから、入手可能な動物の急性毒性に関するデータに基づいて ARfD を 0.8  $\mu\text{g}$  PTX2 当量/kg 体重と設定した(参照 15)。

YTX 群についても動物における YTX の慢性影響に関するデータがないことから、TDI は設定されず、YTX 群の急性毒性を考慮して、ヒトにおける観察結果がないことから、入手可能な動物の急性毒性に関するデータに基づいて ARfD を 25  $\mu\text{g}$  YTX 当量/kg 体重と設定した(参照 16)。

## II. 評価対象

有毒プランクトンを捕食するのは二枚貝であり、貝毒が蓄積した二枚貝を原因食品として、DSP 事例が報告されていることから、本評価書では厚生労働省からの諮問のとおり評価対象の食品を二枚貝とした。

日本における現行の下痢性貝毒の試験法は、公定法として MBA が採用（MBA 通知法）されている。この試験法で検出される貝毒は、OA 群、PTX 群及び YTX 群の 3 種類であるが、それぞれの毒群を区別して測定はできない。

OA 群に含まれる OA 及び DTX1~3 は、脂溶性であり、主に貝の中腸腺に蓄積して、喫食したヒトに下痢を引き起こす(参照 8, 10)。DTX4 及び DTX5 など OA ジオールエステル類については、*Dinophysis* 属プランクトンから検出された報告があり、また、人工培養した *Prorocentrum lima* より OA のエステル誘導体として DTX6 が単離されたとの報告もあるが、現在までに二枚貝からの検出例は報告されていない(参照 17, 18, 19, 20)。

PTX 群及び YTX 群は、ホタテガイに多く含まれる貝毒で、マウスに致死性を示すため MBA では検出されるが、下痢原性はみられず、ヒトの健康に対する影響を示唆する報告はない(参照 15, 16)。

以上のことから、本専門調査会における評価対象物質は、ヒトにおける下痢原性が報告されている OA 群（OA 及び DTX1~3）とする。PTX 群及び YTX 群については、ヒトの健康に対する影響を示唆するデータがないことから、評価の対象とはせず、現時点における毒性知見等を別にとりまとめた（別添参照）。

### Ⅲ. 評価対象物質の概要

#### 1. 名称、分子式、分子量、構造式

OA 並びにその誘導体である DTX1、DTX2 及び DTX3 は OA 群と呼ばれ、構造上、OA と DTX2 ではメチル基の位置が 1 ヶ所異なるだけだが、DTX1 はメチル基が OA よりさらに 1 つ多い。また、DTX3 は OA、DTX1 及び DTX2 が飽和脂肪酸や不飽和脂肪酸でエステル化された多様な誘導体を総称するものである(参照 8, 10)。単離されている DTX3 は、DTX1 の 7 位水酸基に脂肪酸がエステル結合した構造を有し(参照 21)、結合脂肪酸は、炭素数 14~22 で、主な結合脂肪酸はパルミチン酸 (C16:0)、パルミトイン酸 (C16:1) 等である (参照 22)。

##### (1) OA

###### a 化学名

CAS (No.78111-17-8)

和名：オカダ酸

英名：Okadaic Acid

IUPAC 名称

9, 10-deepithio-9, 10-didehydroacanthifolicin

*(R)*-2-hydroxy-3-((*2S,5R,6R,8S*)-5-hydroxy-8-((*R,E*)-4-((*2R,4a'R,5R,6'S,8'R,8a'S*)-8'-hydroxy-6'-((*1S,3S*)-1-hydroxy-3-((*2S,3R,6S*)-3-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-2-yl)butyl)-7'-methyleneoctahydro-3*H,3'H*-spiro[furan-2,2'-pyrano[3,2-b]pyran]-5-yl)but-3-en-2-yl)-10-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undec-10-en-2-yl)-2-methylpropanoic acid

b 分子式：C<sub>44</sub>H<sub>68</sub>O<sub>13</sub>

c 分子量：805.015<sup>注4)</sup>

###### d 構造式

OA 及び DTX1、2、3 の化学構造については、まとめて以下に示す。

<sup>注4)</sup> 日本化学物質辞書 ([http://nikkajiweb.jst.go.jp/nikkaji\\_web/pages/top.jsp](http://nikkajiweb.jst.go.jp/nikkaji_web/pages/top.jsp)) 2014 年 3 月



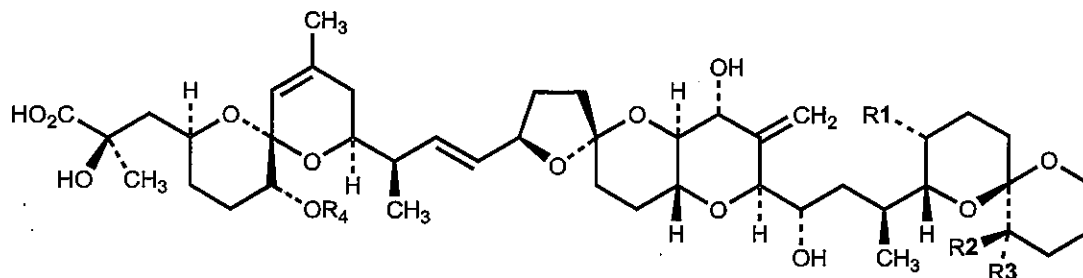


図 1 OA 及び DTX1、2、3 の化学構造

表 7 OA 群の化学構造式

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
OA	CH <sub>3</sub>	H	H	H
DTX1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
DTX2	H	H	CH <sub>3</sub>	H
DTX3 (acylated forms of OA, DTX1 and DTX2)	H/ CH <sub>3</sub>	H/ CH <sub>3</sub>	H/ CH <sub>3</sub>	Fatty acid

化学構造式については The Merck Index より、化学構造については (参照 8, 23) より引用、作成。

(2) DTX1

a 化学名

CAS (No.81720-10-7)

和名：ジノフィシストキシン-1

英名：Dinophysistoxin-1

IUPAC 名称

(35*R*)-9, 10-deepithio-9,10-didehydro-35-methylacanthifolicin

b 分子式：C<sub>45</sub>H<sub>70</sub>O<sub>13</sub>

c 分子量：819.042<sup>注4)</sup>

(3) DTX2

a 化学名

CAS (No.139933-46-3)

和名：ジノフィシストキシン-2

英名：Dinophysistoxin-2

IUPAC 名称

(35*R*)-9, 10-deepithio-9,10-didehydro-35-methyl-39-noracanthifolicin

b 分子式 :  $C_{44}H_{68}O_{13}$

c 分子量 : 805.015 <sup>注4)</sup>

(4) DTX3

a 化学名

CAS 該当なし

和名 : ジノフィシストキシン-3

英名 : Dinophysistoxin-3

IUPAC 名称

(35*R*)-9, 10-deepithio-9,10-didehydro-35-methylacanthifolicin 7-palmitate

(35*R*)-7-*O*-palmitoyl-9, 10-deepithio-9,10-didehydro-35-methylacanthifolicin

(35*R*)-7-*O*-hexadecanoyl-9, 10-deepithio-9,10-didehydro-35-methylacanthifolicin

b 分子式 :  $C_{61}H_{100}O_{14}$  <sup>注4)</sup>

c 分子量 : 1,057.46 <sup>注4)</sup>

## 2. 物理化学的性質

表 8 OA 群の物理化学的性質

物質名	OA	DTX1	DTX2	DTX3
形状	白色の固体	白色の無定形の 固体	無色の固体	無色の固体
融点 (°C)	164-166°C	134°C	128-130°C	—
溶解性	OA 及びその類縁体は脂溶性化合物であり、メタノール、アセトン、クロロホルム、ジクロロメタンのような有機溶媒に高い溶解性を示す。それらの誘導体は異なる極性を持つため、それらの有機溶媒への溶解性は極めて多様である。			アシル誘導体 DTX3 は、OA、 DTX1 又は DTX2 よりも 極性が低い。

(参照 24, 25, 26, 27)及び The Merck Index (2001) より引用、作成。

## 3. 起源・産生生物等

OA 群を産生する生物は、*Dinophysis* 属及び *Prorocentrum* 属の渦鞭毛藻であり、それらを捕食した貝が毒化するとされている(参照 10)。ホタテガイでは中腸腺にほとんどの貝毒が蓄積し、イガイでは中腸腺、えらの順に貝毒が蓄積することが報告されている(参照 28)。二枚貝は、OA、DTX1 又は DTX2 を取りこんだ後、脂肪酸を付加して DTX3 に変換していると考えられている。(参照 29)

貝毒を産生する主な微細藻類等について表 9 に示した。日本では *Dinophysis fortii* (*D. fortii*) 及び *Dinophysis acuminata* (*D. acuminata*) が主要な有毒種であるが、欧州では *D. acuminata* 及び *Dinophysis acuta* (*D. acuta*) が原因種となることが多いとされている(参照 1, 10, 18, 21, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44)。

表 9 貝毒を産生する主な微細藻類

主な微細藻類	確認された主な貝毒	貝毒の産生が確認された主な国	貝毒が検出された主な貝
<i>Dinophysis fortii</i>	OA、DTX1、DTX3、PTX2	イタリア、中国、日本、オーストラリア、ブラジル	イガイ、ムラサキイガイ、ホタテガイ、アサリ、コタマガイ
<i>Dinophysis acuminata</i>	OA、DTX1、DTX2、DTX3、PTX2	ヨーロッパ(ベルギー、ギリシア、デンマーク、フランス、ドイツ、アイルランド、イタリア、オランダ、ポルトガル、スペイン、英国、スコットランド)、米国、カナダ、韓国、日本、中国、オーストラリア、ニュージーランド、チリ、ブラジル、南アフリカ	イガイ、ホタテガイ
<i>Dinophysis acuta</i>	OA、DTX1、DTX2、PTX2	アイルランド、スペイン、ポルトガル、スウェーデン、ノルウェー、ニュージーランド、米国、チリ、中国	イガイ、ミドリイガイ、ムラサキイガイ
<i>Dinophysis caudata</i>	OA、DTX1、DTX2、PTX2	アイルランド、イタリア、スペイン、フィリピン、シンガポール、中国、ウルグアイ、アルゼンチン、ブラジル	イガイ
<i>Dinophysis mitra</i>	DTX1	日本、ブラジル	ホタテガイ
<i>Dinophysis rotundata</i>	DTX1	イタリア、日本、中国、ブラジル	ホタテガイ
<i>Dinophysis tripos</i>	DTX1、PTX2	スペイン、イタリア、日本、ブラジル	ホタテガイ
<i>Dinophysis cf ovum</i>	OA	ブラジル	イガイ
<i>Dinophysis miles</i>	DTX1	フィリピン	ミドリイガイ
<i>Dinophysis sacculus</i>	OA、DTX1	クロアチア、イタリア、ポルトガル、スペイン、フランス	イガイ
<i>Dinophysis norvegica</i>	OA、DTX1	スウェーデン、ノルウェー、カナダ、米国、日本	イガイ、ホタテガイ

#### 4. 発見の経緯

1961年にオランダでイガイ喫食後におう吐及び下痢を呈した事例(参照 26, 45)、1971年のオランダで100人に上るヒトが影響を受けた事例及び1976年にオランダでイガイを喫食した25人におう吐と腹痛等の消化器症状等がみられた事例(参照 46)が報告されていたが、それらの原因物質は同定されなかった。また、1968年のノルウェーにおけるイガイを喫食した事例(参照 45)、1970年のチリのフィヨルドの住民の事例については、大規模なジノフィシス属の発生との関連が示唆されていた(参照 26)が、それらの原因物質は同定されなかった。

1977年に宮城県で発生したムラサキイガイ喫食による中毒事例では、下痢症が、細菌汚染ではなく自然毒によることが明らかにされ(参照 28)、1982年にこの中毒の原因となった主要な貝毒としてDTX1が同定された(参照 25)。DTX1は、クロイ

ソカイメンから単離されて OA と呼ばれていた化合物(参照 47) の誘導体であり、その後、OA も二枚貝より検出された。

日本のホタテガイの主要貝毒である DTX3 はホタテガイから単離され、DTX1 の 7 位に脂肪酸がエステル結合した構造を有している。このうち唯一単離に成功したのはパルミチン酸エステルであった(参照 21)。DTX2 は、アイルランドの DSP 事例において貝から分離同定され、*D. acuta* からも単離されている(参照 10)。

#### IV. 安全性に係る知見の概要

##### 1. DSP の疫学的知見

DSP 事例は日本を含む世界各国で報告されている。DSP は、急性の消化器障害を起こし、主な症状は、下痢、腹痛、おう吐、吐き気、頭痛及び悪寒である。貝毒を含んだ食品を喫食後、30分から4時間のうちに発症し、ほとんどが72時間のうちに回復する。激しい下痢がこの中毒の主な症状として挙げられるが、症状は一過性で、死に至った報告はない。(参照 1, 8, 10)

##### (1) 貝毒摂取量と DSP の関係が調べられている主な知見

DSP 事例の報告は多いが、ヒトが摂取した貝の貝毒含有量及び貝摂取量、DSP を呈したヒトの貝毒暴露量推計等が報告されている疫学的知見は限られている。貝毒摂取量と DSP の関係について、喫食量、貝毒摂取量推計等の詳細が報告されている事例を表 10 にまとめた。

表 10 貝毒摂取量との関係が調べられている主な DSP 事例

DSP 発 生国、発 生年	貝 毒 の 種 類	喫食された 貝の種類*	(a)喫食人 数 (b)発症者 数 (c)疫学調 査の対象 となった 人の詳細	(d)貝毒の測 定に用いら れた試料 (e)方法	報告された OA 群の濃度	推計された貝の 喫食量等	貝毒の推定摂取量
①日本 (宮城県 等) 1976 年及び 1977 年 6月～7 月	DTX1	Mussels ( <i>Mytilus edulis</i> )、 Scallops ( <i>Patinopect en yessoensis</i> 及 び <i>Chlamys nipponensis akazara</i> )	(a)記載な し (b)164名 (c)10～68 歳の男女、 計8名	(d)2 件 の DSP の原因 となった貝3 ロット (e)MBA	中腸腺 1 g 当たり 5.0 MU ～ 8.5 MU	3～10個(8名) 喫食された貝の 中腸腺平均重量 は貝1個あたり 約 0.8 g であ った。	軽い症状:3個の貝を摂取 し、一人 12 MU の貝毒を 摂取したと推計された。 重い症状:5～10個の貝 を摂取し、それぞれ一人 19～70 MU の貝毒を摂取 したと推計された。
②日本 (北海 道) 1982 年 6月20日 ～22日	不明	イ ガ イ ( <i>Mytilus coruscum</i> )、 コタマガイ ( <i>Gomphina (Maeridiscu s melanaegis</i> ) ホタテガイ ( <i>Pecten (Patinopect en yessoensis</i> )	(a)35名 (b)21名 (c)2～38歳 の男女、計 6名、うち 1名は無症 状。	(d)家庭に残 存したゆで たイガイ( <i>M. coruscum</i> ) (e)MBA通知 法	記載なし。	5～20個(6名) イガイ( <i>M. coruscum</i> ) の中腸腺平均 重量は貝1個 当たり約 3.8 g であった。	推定 8.6 MU 摂取した 37 歳女性は発症し、推定 5.4 ～6.5 MU 喫食した 10 歳 女兒は無症状であった。

DSP 発 生国、発 生年	貝 毒 の 種 類	喫食された 貝の種類*	(a)喫食人 数 (b)発症者 数 (c)疫学調 査の対象 となった 人の詳細	(d)貝毒の測 定に用いら れた試料 (e)方法	報告された OA 群の濃度	推計された貝の 喫食量等	貝毒の推定摂取量
③ 日本 (岐卓 県) 1982 年 7 月 7 日 ~12 日	DTX3	ホタテガイ	(a)48 名 (b)16 家族 又はグル ープ 44 名 (c)20 名	(d)中毒の原 因となった 貝を 3 業者 から回収 (3 ロット)。 (e)MBA 通知 法	中腸腺 1 g 当たり 7.0 MU ~ 13.5 MU。 中腸腺重量 は 1.19 g ~ 1.36 g。 むき身換算 毒量は 0.8 MU/g ~ 1.6 MU/g。	1~9 個 (6 名)	推定 18 MU 摂取した 6 歳 男児が最も少ない喫食量 で発症した。
④ ノルウ ェー、 2001 年 (不詳)	OA 群	mussels	(a)77 名 (b)39 名 (c)72 名	(d)残った貝 (e)蛍光 HPLC	貝の可食部 100 g 当たり OA 当量とし て 55-56 µg	ノルウェーにお ける平均的な blue mussels 摂 取量	推計 1~1.5 µg OA 当量 /kg 体重で発症した。
⑤ ポルト ガル、 2001 年 7 月 1 日	DTX3	Razor clams ( <i>Solen marginatus</i> )	(a)6 名 (b)5 名 (c)9~61 歳 の 6 名	(d)翌日 (7 月 2 日) に原因 となった貝 の採取場所 で採取した 貝。 (e)LC-MS	加水分解後 に OA 当量 として 50 µg/100 g 可 食部。	「多い」ヒトは 貝可食部を 350 g、 「少ない」ヒト は貝可食部を 150 g、 「わずか」なヒ トは貝可食部を 50 g 喫食したと 仮定。	「多い」: OA 当量として 一人 175 µg 「少ない」: OA 当量とし て一人 75 µg 「わずか」: OA 当量とし て 25 µg 摂取したと推 計された。
⑥ 英国、 2006 年 6 月 1 日	DTX3	mussels	(a)記載な し (b)159 名 (c)記載な し	(d)レストラ ンに出荷さ れていた 3 試料 (3 ロッ ト)。 (e)LC-MS	可食部 100 g 当たり、 30.2、26.5 及び 25.8 µg OA 当量。可 食部重量の 割合は 28~ 30% (貝販売 業者より)	殻つきの貝 500 g 又は 1 kg がレストラン で提供されて いた一人分。	貝可食部の割合を 29%、 OA/DTX 含有割合を平均 27.5 µg/100 g 可食部と すると、OA 当量として約 40 µg 以上摂取したと推 計された。
⑦ フラン ス、2009 年 6 月 3 ~9 日	OA DTX3	mussels	(a)11 件の DSP 中毒 (少なく とも 49 名) (b)18 名 (c)11 歳 ~ 65 歳の男 女 13 名	(d)レストラ ンに残って いた 10 kg の貝。 (e)MBA 及び LC-MS/MS	OA 換算して 1,261 µg/kg 可食部。10 kg の貝の可 食部は 2.4 kg であっ た。	殻つきの貝一食 分が約 150 ~ 900 g であり、 貝可食部はその 24%として、36 ~216 g と推計 された。	約 150 g の殻つき貝 (貝 可食部約 36 g) を喫食し た 2 名は OA 当量として 約 45 µg 摂取したと推計 された。体重は 38 kg 及 び 58 kg であったことよ り、それぞれ OA 当量と して 1.2 及び 0.8 µg/kg 体重の貝毒を摂取したと 推計された。

DSP 発 生国、発 生年	貝 毒 種 類	喫食された 貝の種類*	(a)喫食人 数 (b)発症者 数 (c)疫学調 査の対象 となった 人の詳細	(d)貝毒の測 定に用いら れた試料 (e)方法	報告された OA 群の濃度	推計された貝の 喫食量等	貝毒の推定摂取量
⑧ポルト ガル、 2001年7 月13日	DTX3	Green crabs ( <i>Carcinus maenas</i> ) *	(a)記載な し (b)1名 (c)1名	(d)残ったゆ でた Green crabs ( <i>C. maenas</i> ) は 冷凍され、8 月29日に分 析された。 (e)LC-MS	Green crabs ( <i>C. maenas</i> ) の可食部 100g当たり OA当量とし て32.2 µg。	—	Green crabs ( <i>C. maenas</i> ) の可食部を約 140g、OA当量として約 45 µg摂取したと推計さ れた。

\*貝の名称は、参照とした文献に記載されていた名称に準じて記載した。

#### ①宮城県等 (1976~1977年)

1976~1977年に日本の東北地方三陸産ムラサキイガイ (mussels (*Mytilus edulis*))<sup>註5)</sup> 及び2種のホタテガイ (scallops (*Patinopecten yessoensis* 及び *Chlamys nipponensis akazara*)) を原因とした急性に下痢を起こす中毒事例が、DSPの最初の疫学的報告である(参照28)。1976年及び1977年の6月下旬に岩手県、宮城県、神奈川県及び東京都で、三陸産ムラサキイガイ及びホタテガイの喫食による食中毒が多発し、約800人の患者が報告された(参照25)。中毒患者164名の主な症状とその発症率は、下痢(92%)、吐き気(80%)、おう吐(79%)及び腹痛(53%)であった。発症は喫食30分後から数時間後に始まり、3日後には回復した。1977年6月30日及び7月1日に宮城県で計25名の患者が報告された2件のDSP事例について、食中毒の原因となったムラサキイガイ3ロットを用いてヒトの中毒症状とMBAの結果の関係が調べられた。貝を5~10個喫食した6名に、下痢、腹痛等の胃腸疾患がみられた。貝を3個食べた2名は軽症で、一人は、喫食2時間後に吐き気及び弱い下痢がみられ、もう一人は、おう吐のみの症状であった。貝から抽出した貝毒をマウスに腹腔内投与し、投与48時間後にマウスを観察する毒性試験が実施された。このMBAの結果は、中腸腺1g当たり5.0MUであった。貝の中腸腺平均重量は一個当たり0.8gであったことより、貝毒を12MU摂取すると人に軽い症状を起こすと考えられた(参照28)。その後、この中毒事例の原因となったムラサキイガイの中腸腺に含まれていたのは、主に渦鞭毛藻類の *D. fortii* が産生

<sup>註5)</sup> この事例の原因食品として原著に記載されている mussels (*Mytilus edulis*) については、後に公表された著者らによる日本語の文献において、和名としてムラサキイガイ (通称ムール貝) として記載されている。(参考: 村田道雄、安元健「下痢性貝毒の構造解析と微量分析」油化学 第38巻、第10号、1989年)



した DTX1 であることが明らかとなった。この症例では、患者それぞれの貝喫食量と症状が明らかであったことより、摂取した推計貝毒量とともに表 11 に示した(参照 25, 48)。

表 11 ヒトの症状と摂取した貝毒との関係

患者(年齢、性別)	喫食した貝の数(個)	貝毒の強さ(MU) *		症状の強さ
		中腸腺 1g 当たり	摂取した 合計**	
40、女性	3	5.0	12	軽い。(喫食 2 時間後に吐き気及び弱い下痢。)
15、男性	3	5.0	12	軽い。(おう吐。下痢はなし。)
45、男性	5	5.0	20	強い
10、男性	5	5.0	20	強い
56、男性	10	5.0	40	強い
52、女性	5	8.5	35	強い
53、男性	10	8.5	70	強い
68、男性	6	4.0	19	強い

\*1 MU: マウスに貝抽出物を腹腔内投与後、48 時間内に死亡した最小投与量。

\*\*貝一個あたりの中腸腺の平均重量約 0.8 g としてそれぞれの患者の摂取量を算出。(参照 28)より作成

### ②北海道(1982年)

1982年6月20日～22日に北海道日本海側の浜益村で採取した貝を喫食した35名中21名に、食後1時間30分から19時間のうちに下痢、腹痛、おう吐、吐き気、頭痛、眠気等の症状がみられた。原因と考えられる貝の種類はイガイ(*Mytilus coruscum*)、コタマガイ(*Gomphina (Maeridiscus) melanaegis*)又はホタテガイ(*Pecten (Patinopecten yessoensis)*)であった。ゆでたイガイを喫食した2歳～38歳の男女6名(1家庭)のうち5名が発症した事例では、原因と推定されるゆでたイガイの残品が入手でき、イガイを喫食したヒトの貝毒摂取量が推計された。発症した37歳女性はイガイを8個喫食し、推定貝毒摂取量はMBA通知法の結果、8.6 MUであった。無症状の10歳女兒は5～6個のイガイを喫食し、推定貝毒摂取量は5.4～6.5 MUであった。(参照 49)

### ③岐阜県(1982年)

1982年7月7日、岐阜県で、青森県陸奥湾産のホタテガイを喫食した44名のDSP事例が報告されている。下痢(100%)、おう吐・腹痛(ほぼ50%)が主な症状で、発熱はみられなかった。原因と考えられた中腸腺付むき身ホタテガイが小売店から回収された。このホタテガイ及び患者の便を用いた微生物検査では、食中毒

の原因となる菌は検出されなかった。小売店から回収されたホタテガイを試料としたMBA通知法による分析の結果、貝毒の毒量は、むき身1g当たり0.8~1.6 MUであった。聞き取り調査により詳細が明らかとなった6歳から73歳までの男女20名の患者の喫食量は一人当たり80~180gで、最も少ない人の推定貝毒摂取量は18 MUであった。このホタテガイの貝毒をケイ酸カラムクロマトグラフィーにより分離し、ゲル濾過した結果、全体の約90%がDTX3であると推定された。(参照 50)

#### ④ノルウェー (2001年 (不詳))

ノルウェーで、イガイ (mussel) 養殖場のオープニングセレモニーに参加した77名にムラサキイガイ (blue mussels) を含むメニューが提供され、喫食したヒトにDSPが発生した。翌日、参加者のうち72名について調査され、39名が吐き気、おう吐、胃痛、下痢及び頭痛を訴えたことが報告された。残っていたイガイを加水分解せずにHPLCにより解析した結果、貝の可食部100g当たりOA当量として55~65 µgの貝毒が検出された。一人あたりの摂取量は不明であったが、ノルウェー人の平均的なムラサキイガイ摂取量に基づき、OA換算すると1~1.5 µg/kg体重の貝毒を摂取したと推計された。(参照 51)

#### ⑤ポルトガル (2001年)

2001年7月にポルトガルでDTX3が原因と考えられるDSP事例が発生した。Razor clams (マテガイ類の一種、*Solen marginatus*) を2kg及びその他の貝を採取し、採取した貝を喫食した5名の症状は、貝の喫食量に依存していた。重症者は回復に3日を要した。残った貝はなかったため、DSP発生直後に、DSPの原因となった貝と同じ場所で採取した貝を試料としてLC-MSで分析した結果、OA濃度は可食部100g当たり1 µgであったが、試料をアルカリ加水分解後に分析するとOA濃度は可食部100g当たり50 µgであった。殻つき貝の可食部の割合を60%とすると、採取した2kgの貝の可食部は1.2kgであり、「多い」、「少ない」又は「わずか」に喫食したヒトの貝喫食量は、それぞれ350g、150g又は50gになると著者らは推測した。この喫食量を基に、OAとしての一人当たり摂取量を推計すると、それぞれ175、75又は25 µgとなった。(参照 51, 52)

#### ⑥英国 (2006年)

2006年6月、ロンドンのチェーンレストランでイガイ (mussels) を喫食した159名がDSPを発症した。ほとんどのヒトは、喫食後2~12時間以内に発症した。あるレストランでは、イガイが6月17、18、19、20及び21日にそれぞれ407、242、265、239及び297人分注文され、DSPを発症した人数 (発症率: %) はそれぞれ16名 (4%)、25名 (10%)、2名 (1%)、4名 (2%) 及び25名 (8%) であった。レストランに出荷されたイガイは、6月14、15及び19日に採取されたもので、MBAの結果、6月14日に採取されたイガイは陰性であり、6月15日及び19

日に採取されたイガイは陽性であったが、EU 規制値である可食部試料 100 g 当たり 16 µg OA 当量より低いと判断された。一方、LC-MS による分析では、これら 3 試料から OA 及び OA エステル (DTX3) が検出され、うち 1 試料からは DTX1 及び DTX1 エステル (DTX3) も検出された。試料をアルカリ加水分解することにより、DTX3 は OA として、DTX1 エステルは DTX1 として測定し、3 試料における OA 及び DTX 合計量を算出すると、6 月 14、15 及び 19 日に採取された試料 100 g 当たり、それぞれ 25.8、26.5 及び 30.2 µg であった。発症したヒトの貝摂取量についての情報はなかったが、レストランで提供されていたのは殻つきの貝 500 g 又は 1 kg が一人分であった。これら出荷した貝の全重量に対する可食部重量の割合は 28~30% であった。貝可食部の割合を 29%、OA 又は DTX の含有割合を平均 27.5 µg/100 g 可食部と仮定すると、500 g の殻つき貝を喫食したヒトは 145 g の貝を食べたこととなり、OA 等量として約 40 µg の貝毒を摂取したと推計された。同様に 1 kg の殻つき貝を喫食したヒトは、OA 等量として約 80 µg の貝毒を摂取したと推計された。レストランで提供された貝に含まれていた PTX がこの中毒の発症に影響を及ぼしていたか否かは不明であった。(参照 51)

#### ⑦フランス (2009 年)

2009 年 6 月 3 日から 6 月 9 日の間にフランスで 11 歳~65 歳の 45 人を含む 11 件の DSP が報告された。原因となった貝は、ビレーヌ湾で採取されていた。症状は主に下痢、腹痛、吐き気及びおう吐であった。発症したほとんどのヒトが貝を喫食して、3~15 時間後に症状がみられ、1 日~4 日後に回復した。2009 年の 5 月中旬から *Dinophysis* 属が検出されていたが、5 月 25 日にサンプリングされた貝については MBA の結果は陰性であった。一方、6 月 1 日にサンプリングされた貝については陽性であった。報告された 11 件中のうち 3 件の DSP の原因となったイガイ (mussels) は 6 月 1 日に採取されたものであった。6 月 1 日には 210 kg のイガイが採取され、レストラン、市場等に流通していた。このうち 10 kg のイガイがレストランから回収されて解析された。10 kg のイガイの可食部は 2.4 kg (殻つき貝重量に対する可食部の割合: 24%) であった。この可食部を用いた MBA の結果は陽性であり、マウスは投与 47、49 及び 56 分後に死亡した。LC-MS/MS による解析の結果、可食部 1 kg 当たり OA が 681 µg、DTX3 が 580 µg 検出され、DTX3 の加水分解物はすべて OA であった。したがって、イガイの可食部 1 kg 当たりとして OA 換算すると 1,261 µg の貝毒が含まれていたと考えられた。患者 11 名について、それぞれの体重、貝喫食量、中毒症状等が明らかであったことから、事例の詳細を表 12 に示した。このデータを基に、以下のように推計された。レストランで提供されたのは殻つきの貝一人分が約 150~900 g であり、貝可食部は殻つき貝の 24% として、36~216 g と推計された。最も少ない摂取量で発症したのは約 150 g の殻つき貝を喫食して喫食後約 6~7 時間で発症した 2 名であった。この二人はイガイ可食部 36 g、OA として約 45 µg 摂取したと考えられた。二人の体重は 38 kg 及び 58

kgであったことより、それぞれ 1.2 及び 0.8  $\mu\text{g}$  OA 当量/kg 体重の貝毒を摂取したと推計された。したがって、最も感受性の高いヒトは 0.8  $\mu\text{g}$  OA 当量/kg 体重の貝毒を摂取すると発症すると考えられた。この値より、平均体重を 60 kg とすると、LOAEL は OA に換算して一人当たり約 50  $\mu\text{g}$  と推計された。(参照 53)

表 12 フランスで 2009 年 6 月に発生した DSP 事例の詳細

発生事例	摂取日	発症人数/摂取人数 (年齢)	体重 (kg)	喫食した殻つき貝の重量 (g)	症状	摂取後発症までの期間/回復に要した期間
1	6月1日	3/3 (32、35、55)	59	400	腹痛、下痢	15時間/1日
			64	400	腹痛、下痢	12時間/3日間
			70	400	腹痛、下痢	12時間/3日間
2	6月1日	7/7 (11、17、18、39、40、63、65)	90	400	吐き気、おう吐、腹痛、下痢	6時間/3日間
			58	600-700	吐き気、おう吐、腹痛、下痢	6時間/3日間
			67	約 900	吐き気、おう吐、腹痛、下痢	6時間/4日間
			58	約 150	吐き気、おう吐、腹痛、下痢	6~7時間/2日間
			48	約 400	腹痛、下痢	6~10時間/不明
			61	約 900	吐き気、おう吐、腹痛、下痢、発熱	6~7時間/3日間
			38	約 150	吐き気、腹痛、下痢	6~7時間/不明
3	6月2日	3家族中少なくとも8名	58	約 900	吐き気、腹痛、下痢	3時間/1日

(参照 53)より作成。

#### ⑧ポルトガル (2001年)

ヨーロッパミドリガニ (Green Crabs (*Carcinus maenas*)) を喫食したことによる DSP 事例が報告されている。2001年7月にポルトガル北西部で、貝の喫食による DSP 事例が報告されていたが(参照 52)、同地方で7月13日にヨーロッパミドリガニを採取して喫食したヒトが、喫食2~3時間後に DSP の症状を呈し、回復するのに3日以上かかった。喫食した残りのヨーロッパミドリガニは冷凍保存され、1.5か月後に LC-MS により分析された。可食部 100 g 当たり OA が 1.3  $\mu\text{g}$  であったが、アルカリ加水分解された試料より、可食部 100 g 当たり 32.2  $\mu\text{g}$  OA 当量の