

# 講 演

## ボトリヌス E 型菌中毒について

Type E (Fish-Borne) Botulism

C. E. ドルマン教授

ボトリヌス E 型中毒の最初の報告例は 1932 年晩夏、東部アメリカに起つた。即ちニューヨーク州の Cooperstown において、燻製の鮭を食べた 15 才の少女が死亡し、その両親が発病した。この鮭は Labrador で捕獲され、燻製にされたものである。この魚の一部をとつて実験動物に与えたところ毒性が証明された。しかし初めはボトリヌス菌を分離することが出来なかつた<sup>(1)</sup>。

2 年後同じような発生例がニューヨーク州の Westchester County に起つた。この時はドイツから輸入された鱒の罐詰が原因であつた。罐に残つていた魚から、Albany の New York Department of Health Laboratories の Hazen は 1 株のボトリヌス菌を分離したが、これは A 型でも B 型でも C 型でもなかつた。彼女はこの恐らく新しい型と思われる菌株のおもな性状を 1937 年に記載している<sup>(2)</sup>。

一方 San Francisco のカリフォルニア大学の Gunnison, Cummings & Meyer<sup>(3)</sup> は、1936 年 E 型という命名を提唱した。即ちソ連のウクライナ地方の Dnepropetrovsk にある Bacteriological Institute の Drs. Bier & Kushnir から Dr. Meyer に同定を依頼して来た 6 株のボトリヌス菌に対してこれを E 型と命名したのである。これらはアゾフ海で捕れた鱈鮫 Sturgeons の腸内容及び筋肉の細菌叢を調べていた際に分離されたものである<sup>(4)</sup>。その後 Hazen<sup>(5)</sup> も彼女の分離した Sprat strain 及び後に Labrador の鮭から分離し得た菌株が、ロシアの E 型菌と同じような性状を持つていることを確認した。

その後現在までの 20 年間に、ボトリヌス E 型中毒が魚によつて起り易いという事実は、世界の諸地方における発生例によつて裏書された。また魚と同時に海棲哺乳動物の肉及び魚の加工品も人の E 型中毒の原因として重要であること、そしてこの比較的稀な疾患がある地方に特に多発すること等が明らかにされて来た。そしてこれらの特徴が何によるかということも明らかにされて来た。

現在までに 35 件のボトリヌス E 型中毒が報告されている。患者数は 157 名で、このうち 64 名 (40%) が死亡している。このうちの 28 件については疫学的並びに細菌的調査の結果、生の若しくは調理の不十分な魚肉によつて起つたものであることが確認されており、3 例は魚卵によつて、また 3 例は白鯨或は「あざらし」の肉によつて起つている。地理的に見ると E 型中毒はこれまで北半球にのみ起つている。そして日本とカナダに特に多いのである。カナダにおいては 1944 年以來 6 件の報告があり、20 名の患者のうち 15 名 (75%) が死亡している。このうちの 5 件はブリティッシュ・コロンビア州 (4 件は太平洋沿岸、1 件は約 300 マイル内陸に入つた所) に起つており、1 件は Labrador 沿岸地方に起つている。またこの 6 年間に少なくとも 2 件がアラスカの北西海岸に

起つている。この同じ時期に日本では少くとも 22 例の発生例が報告されており、その 7 例は本州北部に、15 例は日本の最北端にあつて人口密度の最も少ない北海道に発生している。結局既知の発生例のうち 30 例 (6/7) が北太平洋及びこれにつづく海洋の沿岸地方に発生しているのである。以上の歴史的な記載はこの E 型中毒の疫学、病因論及び予防の面における機序を解明し、且ついくつかの未解決の問題を考察するに当つて、その予備知識として役立つものとする。

## 疫 学

この中毒の疫学上最も特異な点は、その原因食品が殆んどすべて魚及び海棲哺乳動物に限られているということである。このことは E 型菌の分布についての知見が数多く得られている今日、大体説明がつくものと考えられる。ここで論じようとする問題点は次の諸点である。

- (1) 毒素産生性の E 型菌がいかにして魚或いは海棲哺乳動物の肉に附着するのであろうか。
- (2) 或る地方—例えば北日本、ブリテイシュ・コロンビアからアラスカにかけての海岸線—に E 型中毒が特に多発するのはどういう理由によるものであろうか。
- (3) E 型菌はハムやソーセージのような保存肉製品 (これはヨーロッパにおける B 型中毒の主要な原因食品となつている)、或いは自家製の野菜や果実の罐詰 (これはアメリカにおける A 型中毒の主要な原因食品である) による中毒の原因となつていない。これは何故であらうか。
- (4) A 型菌や B 型菌は魚によるボトリヌス中毒を起すことは稀である。これは何故であらうか。

先ず第一に E 型菌の由来とその汚染経路の問題である。これについては日本における中村、飯田等<sup>(6)</sup>の研究、コペンハーゲンにおける Pedersen<sup>(7)</sup>の研究、われわれの研究等によつて、それぞれの国のある部分の土壌中には E 型菌の芽胞が存在すること、殊に湖畔の泥とか、海岸の砂とか、海底の泥等にこれが豊富に含まれていることが明らかにされている。日本では E 型菌の分離される率が 0.4% (北海道の各地から集められた 247 の土のサンプルから 1 株) 乃至 4% (オホツク海沿岸の砂のサンプル 40 のうち 2 株) となつている。しかし菌は分離されなくとも E 型毒素の証明されたものをもつて陽性とするならば、E 型芽胞の分布はもつと濃厚であることが示されている。即ちオホツク海沿岸の砂のサンプルの 10% が陽性である。一方コペンハーゲン港及び魚市場の運河からとつた 15 の海底の泥のサンプルはすべて陽性となつている。

E 型菌の芽胞はまた人の住家に近いこのような浅い海や湖の砂や泥の中にだけ見出されるものではない。例えばわれわれは 1955 年から 1957 年にかけて、ブリテイシュ・コロンビアで集めた 47 の海底の泥のサンプル—その大部分は 140~700m の深さの入江から得た—について調べているが、その 6 例に E 型毒素が証明され 3 株の E 型菌が分離されている。この 6 例のうち 2 例は Vancouver から約 100 マイル北の長い入江である Bute Inlet で採集した泥で、共に僅か 4g のサンプルを培養したものである。一方は今夏 380m の深さのところから得たものであり、他方は 2 年前に 700m の深さの処から採取したものである。この地方の人口は非常に稀薄で、また魚類の移動も複雑であり、このような所見をすぐに人のボトリヌス中毒発生と結びつけて考える訳にはゆかないかも知れない。しかし 1944 年には Vancouver から 300 マイル北方のインディアン植民地である Bella Bella に E 型中毒が起つており、生の鮭の卵を食べて 3 名の婦人が発病し、うち 1 名が死亡している<sup>(8)</sup>。この鮭は Smith Inlet で捕獲されたものであるが、ここで深さ 370m の所から 2 年前に採取された

泥のサンプル中に E 型菌の含まれていたことが証明されている。

以上の事実から、この中毒が魚によつて起る場合に、その菌は海洋、湖、河川の底の泥の中に存在していて、それが直接遠海にすむ魚によつて摂取されることもあり得ることが明らかであろう。北海道における中毒例の原因である「いずし」はこのような魚から作られるものようである。浅い所の魚を捕食する例えば鮭のようなものは、小さな海底の餌を食う魚を捕食することによつて菌を保有するのであろう。一方また泥と共に、或いは魚の排泄物と共に芽胞は深い所へ沈んでゆき、プランクトンに取られるが、このプランクトンは多くの海棲生物の餌となるものである。

1950 年われわれは魚の腸管が E 型菌の存在場所として重要であろうということを指摘した。その後の実験もこの見解を確めている<sup>(9, 4)</sup>。ソ連において 5 株の E 型菌の原型 Prototype が恐らく多数の鱈の腸管の中から分離されて以来、この 20 年間にフランスにおいても、日本においても、またブリテイシユ・コロンビアにおいても同様に正常の魚から E 型菌が分離されている。即ち北部フランスでは Prévot & Huet<sup>(10)</sup> が、パリから 100 マイル以内の二つの池でとれた 163 匹の淡水魚と、13 匹の海水魚、計 176 匹について調べたところ、1 匹の淡水魚（ズスキ）の腸管から E 型菌が分離されたことを報告している。北海道では網走湖でとれた魚（数は不明）の腸管からの培養で中村等<sup>(6)</sup> が毒性のあるものを見出している。ブリテイシユ・コロンビアでとれた魚の腸管内から E 型菌の検出されたいきさつについては少し詳しく述べて見よう。

ひと月ほど前のある朝、Vancouver のある市民がドツクへ出かけて行つた。彼はそこなら商店よりも新鮮な魚がより安く買えると思つたからである。船は鮭を積んでいた。しかし大部分は彼の必要とするよりもずつと大きなものであつた。彼は結局ドツクに積まれた鮭の中から 8 ポンド位のを運び出し、薄い褐色の紙にくるんで街を歩きだした。彼は車を止めて置いた所までのかなりの距離を歩いて行きながら、どうせこれだけ苦勞したんだからついでにこの鮭を研究室で洗つてやろうと考えた。そしてたまたま彼が細菌学者であつたところから、その腸管の内容を培養して見たのである。それは 2g にも足らぬ粘々したものにすぎなかつた（産卵する鮭は数日乃至数週間餌をとらない）。翌日 6 人が一 9 ヶ月から 64 才までの一この鮭を焼いて食べた。その後間もなくこの腸内容の培養液には 1 ml 当り 1,000mouse MLD の E 型毒素が含まれていることがわかり、E 型菌の 1 株が分離された。この鮭は Vancouver から数マイルの Georgia 海峡でとれたものである。8 年前にこの地方でとれた鯨を酢漬けにして食べ、2 名が E 型中毒にかかり、そのうち 1 名は死亡したという事件が起つている<sup>(9)</sup>。そこでこの調査を進めるべく計画が立てられた。

腸管内からの汚染 Endogenous contamination という仮説を受入れるとしても、外部からの汚染 Exogenous contamination ということを度外視する訳にはゆかない。1941 年 San Francisco に起つた茸の罐詰による発生例<sup>(11)</sup>及び 1944 年ブリテイシユ・コロンビアの Nanaimo に起つた自家製の鮭の罐詰による最初の発生例<sup>(12)</sup>は、いずれも土からの汚染によるものと推定される。前者は初めから土が附着していたものと考えられるが、後者の場合は汚れた手について菌が入りこんだものと考えられる。このとき、同時に作られた鮭及び鶏肉の罐詰から E 型菌が分離されているのみならず、罐詰を作つたこの家の主人がその少し前に土掘りをした鶏小舎の土からもこの菌が分離されたのである。

このように土自身がしばしば E 型中毒の汚染源になり得るという事実から、第 2 の疫学的な問題が起つてくる。即ち E 型中毒がある限られた地方にのみ多発するのは何故かということである。Meyer & Dubovsky<sup>(13)</sup> は 35 年程前に—E 型菌発見の 10 年以上前である—ポトリヌス菌芽胞の分布に関する広汎な調査を行つているが、その結果 A 型及び B 型菌は多くの国々に存在するが、土壌中のその分布は地理的に、また土壌学的に特徴のあることが明らかにされた。例えば A 型菌は北アメリカの土壌中に多く、B 型菌はヨーロッパの土壌中に多い。また同じアメリカでも A 型菌はロッキーマウンテン及び太平洋沿岸の諸州に多く、これに反して B 型菌は大西洋岸の諸州に多い。またこれらの地方に起つたポトリヌス中毒の原因食品から分離された菌の型も、大体この地理的な分布に一致しているのである。Great Plains 及び Great Lakes 地方では両型とも殆んど見出されないが、この地方では人の中毒例も殆んど起つていない。彼等は結論として A 型菌の芽胞は一般に処女地に多く、B 型菌の芽胞は耕作地に多いといつている。

C 型菌の芽胞も広く分布している。殊にそれは北アメリカの西部平原地方や山地に多く、この地方では鳥のポトリヌス中毒がしばしば起る。この菌は湖畔の泥の中とか、洪水の後の湿地帯等に多く存在し、このような場所に野禽がやつて来て蠅の幼虫やその他の蛆をあさるのである<sup>(14)</sup>。同様に E 型菌の芽胞も北半球の多くの地方の土壌中に分布しており、特に或る地域—例えば北日本とかブリテイシユ・コロンビアの海岸線に多いのではないかと思われる。またアラスカやカナダの極地のエスキモー人達の間にはこの中毒が時々あるものと考えられ—現に生の鯨や「あざらし」の「ひれ」によつて起つた 3 例の E 型中毒が報告されている—このことは E 型菌の芽胞が極地に分布していることを物語つている。もしソ連の細菌学者がもつと多くの業績を伝えてくれるならば、われわれは恐らく彼等の領土の一部、殊に大きな入江のある地方には E 型菌芽胞が濃厚に分布していることを知り得るであろう。地球上のいろいろな部分の土壌について新たに大規模な細菌学的な検索を実施することが必要である。この際、E 型菌の芽胞が一般に熱に弱いことを考慮に入れた上で分離を行うことが大切である。

上述した諸地方の沖積土や沈積した土壌の中に E 型菌芽胞が濃厚に分布しているとすれば、これが風雨に曝されたり、河川に流されたりすることによつて大洋に運ばれることは容易に考えられる。そしてこれらの地方から得られた海の泥の中に E 型菌芽胞が高率に証明されるという事実を説明するには、十分な嫌気性の条件と蛋白源とが存在して芽胞の生存を可能ならしめているばかりでなく、芽胞の発芽、菌の増殖すら可能ならしめていると考えざるを得ないのである。また菌の増殖以外にも E 型菌芽胞の地域的分布に影響するものがある。海流はこの生きた芽胞を濃厚な分布地域から著しく遠隔の地方まで運ぶであろう。われわれは E 型菌芽胞が実験室内で新鮮な水、又は塩水中に 6°C で何カ月も生きていることを明らかにし得た<sup>(4)</sup>。恐らく太平洋の寒流が北日本とブリテイシユ・コロンビア及びアラスカの海岸をつないでいることはこの点で重要な意味を持つといひ得よう。日本の網の切端がカナダの岸辺に打ち上げられることがあるとすれば、オホーツク海の E 型菌芽胞が同様に太平洋を横断する可能性も十分考えられる訳である。北大西洋では、Greenland の西海岸を洗う海流が一転して Labrador の岸辺を洗つている。最近 Pedersen<sup>(7)</sup> は Greenland の南西端の深さ 350~400m の海底の泥をトロール船ですくい上げ、その 4 つのサンプルのうち 1 例から E 型

菌を分離している。Labrador の海底の泥については未だ細菌学的な調査を行っていないが、E 型菌の存在することは推測される。何故ならこの付近で捕れた鮭及び「あざらし」による 2 件の E 型中毒が 24 年を隔てて発生しているからである<sup>(1, 15)</sup>。

海や河の泥の中の E 型菌は魚の排泄物によつてもその数を増し且つ伝播されるであろう。魚の腸管内で芽胞は発芽し、宿主である魚に害を与えることなく菌の増殖することが考えられる。Bengston<sup>(16)</sup> は土壤中の C 型菌が保持され、且つその数を増すのに *Lucilia* その他の蛆が役立つことを報告しており、また A 型菌についてはこの菌が豚や鼠の腸管内に雑菌として存在しており、間歇的に排泄されていることが報告されている。これらはいずれもこの考えを裏書するものといえよう。またこれと類似の現象として Pantid<sup>(17)</sup> は *Hilsa* 種の魚が季節的に河を遡つて *V. cholerae* を運んでくることを明らかにしている。

結局、ボトリヌス E 型中毒の分布は、この菌の芽胞が土壌に由来するものであり、しかも寒冷地域の大洋の底の土に多く存在するという仮設とよく一致している。北半球には陸地の 7/8 が存在しており、芽胞が分布していると考えられる海の占める部分は比較的少ない。そしてここに危険に曝され易い多くの住民が棲んでいる。例えば生の魚を多く摂取する日本人、生の鮭の卵を好むブリテイシユ・コロンビアやユーコンのインディアン、生の海棲哺乳動物でしばしば饗宴をひらくアラスカやカナダの極地のエスキモー等がいる。最近南半球において 2 回のボトリヌス菌の分布調査が行われているが、E 型菌は見出されていない。即ち Knock<sup>(18)</sup> は南アフリカの 102 の土壌のサンプルについて調べたが、B 型が 3 例見出されたのみであるという。また Ohye & Scott<sup>(19)</sup> は Tasmania 及び New South Wales の海岸の泥の 22 のサンプルについて調べた結果、2 例に B 型の毒素が証明されたという。

E 型中毒が殆んど常に魚によつて起る理由は上述の仮設及び事実から理解し得ると思う。しかし第 3 の疫学上の問題、即ち E 型菌は何故その外の食品によつて中毒を起さないのかという問題が残されている。確かにこれは E 型菌の芽胞の耐熱性が弱いためであろうと考えられる。すべての研究者がこの点を強調しているが、その意義は未だ十分に明らかにされていないし、定量的なデータも少ない。

最近 Ohye & Scott<sup>(19)</sup> は A 型及び B 型菌芽胞のあるものは、磷酸緩衝液に浮遊させた場合、E 型 (Nanaimo 株) 菌芽胞よりも 100°C で 1,000 倍以上耐熱性が強いことを見ている。彼等はこの E 型菌の生きた芽胞数は 100°C で僅か 2 秒間に 1/10 に減ずることを見ている。同様の結論は 4 年前 Stumbo & Devlin<sup>(20)</sup> によつても得られている。彼等は Nanaimo 株について thermoresistometer<sup>(21)</sup> という優れた器具を用いて種々の温度における耐熱性を測定したのである。彼等によればこの E 型菌芽胞をマグロの中に浮遊させて 105°C に加熱すると、3 秒間以内に生きた芽胞数は 90% 減少するという。A 型菌芽胞を豌豆のスープに浮遊させた場合はこの値に達するのに 10.2 分間を要する。即ち 220 倍長い時間を必要とすることになる<sup>(22)</sup>。

また Pedersen<sup>(7)</sup> は、土壌又は海の泥の中の E 型芽胞の大部分のものは 80°C 5 分間の加熱で死滅するといっている。これは少し誇張されていると思うが、疑わしい食品を 80°C 30 分間加熱すると E 型菌の芽胞は殆んど完全に死滅してしまう。最近 Labrador のエスキモーにボトリヌス中毒が発

生したが<sup>(15)</sup>、東部カナダの細菌学者はこの原因食品である「あざらし」のひれからE型菌を検出し得なかつた。しかしわれわれは容易にこれから毒素産生株を分離し得た。菌の検出に際して材料を80°C 1/2時間加熱したために診断を誤つたということが十分に考えられる。

知識階級の主婦ならば、瓶詰や罐詰食料を作る場合にE型菌芽胞の耐熱性の限界よりも遙かに強い加熱処置をしないことは先ずないであろう。しかし中には無知や不注意の人々もあつて不幸な結末を招くのである。例えば Nanaimo の中毒例がそれであつて、この例では主婦が働きに行つている間にこの家の主人が鮭の罐詰を作つた。1年後、彼と彼の妻と息子とはこの魚を食べて悉く死亡したのである。このとき同時に作つた鮭罐の中味—それは明らかに調理の不十分なものであつた—から、E型菌が分離されている。この悲劇の起るひと月前にもこの男は罐詰を自分で作つているが、その中には鶏肉の罐詰もあつた。この罐からもE型菌が分離され、且つこの汁の中には1ml 当り500mouse MLD—この家族を斃すに十分以上の毒素—という強いE型毒素が証明された。換言すれば、もしこの家族の致命的な食事の際にあげられた罐詰が鮭のそれではなくて鶏肉の罐詰であつたとすれば、その結果は魚や海棲の哺乳動物のみがE型中毒の原因食品とは限らないということを証明することになつたであろう（この点で San Francisco の茸による中毒例<sup>(11)</sup>は多少不完全である。何故なら疑わしい罐詰の洗滌液中に少量のE型毒素が存在していたというだけで、E型菌は分離されていないからである）。しかしこの中毒例といい、また Hazen<sup>(2)</sup>の報告している鱈の罐詰による中毒例といい、いずれも商業的な罐詰の製造工程でさえもすべてのE型菌芽胞を死滅し得なかつたことを物語つている。

勿論あまり強い加工を受けていない罐詰のハムとか、ある種のソーセージや肉の加工品によつてもボトリヌス中毒の起ることは考えられる<sup>(23)</sup>。多くの国では化学薬品による保存と中等度の加熱の併施が未だに許可されているが、これは芽胞の発芽ということに対しては安全度が甚だ狭いといわなければならない。このような危険はA型及びB型菌芽胞によつて主として起るものと思われる。しかし耐熱性の強いE型菌芽胞があるとすれば、肉製品によるE型中毒も起る可能性はある訳である。恐らく臨床的には確認されないE型中毒が、ソーセージやハムやその他の肉製品を殆んど調理しないで、或いはそのまま食べているヨーロッパの国々では起つているのであろう（日本でも1951年以前にはこの中毒が確認されていなかつた）。更にまたE型菌芽胞の耐熱性が特に弱いことを知らないために—E型菌の存在が長いこと知られないでいたのはこのためであるが—原因食品からの菌の分離が不成功に終つたということもあり得るのであろう。しかし同時にヨーロッパの大部分の地方ではE型菌芽胞の分布が極めて少ないことも考慮に入れる必要がある。

最後の疫学上の問題は、魚によるボトリヌス中毒がA型菌、B型菌で滅多に起らないのは何故かということである。A型又はB型菌で魚によるボトリヌス中毒が頻発するための必須条件は、生の若しくは保存の十分でない魚を多量に摂取すること及びこれらの型の芽胞がその土地ないしは漁獲地に濃厚に分布しているということである。このいずれかの条件が欠けるならば発生例も少ないであろう（この両方の条件が具わつていても、もしこれらの型の菌の芽胞が水中で速かに死滅するものであつたり、或いは魚肉の中で容易に発芽し毒素を作りにくいものであつたりした場合にはやはり発生も少ないであろう。しかし多くの実験の結果からこのようなことのないことがわかつ

ている。われわれの実験では、A型、B型及びE型の芽胞は真水の中でも塩水の中でも同じ位長く生存していることが示されている。またE型菌は魚肉の中で容易に毒素を産生するが、A型菌もまた同様の条件で毒素を産生し得る)。

アメリカ及びカナダにおいては生の魚を食べる人は少ないし、—インディアンやエクスモーは別である—また家庭でこれを保存するということが稀である。それ故A型菌の芽胞は各州、各地方の土の中から検出されてはいるが、このような芽胞で魚が外部から汚染される機会は極めて少ないといつてよい。一例をあげるならば、ブリテイシュ・コロンビア州の数マイル四方の中の一地方で最近自家製の野菜罐詰によるボトリヌス中毒が3例発生している。全例とも原因食品及びそれを栽培した土壌からA型菌が分離された。明らかにこの土壌にはA型菌芽胞が濃厚に分布している。しかしこの辺は農家で野菜は多く保存するが、—その保存法はしばしば極めて原始的である—魚を捕獲したり食べたりすることは滅多にない。またこの地方は300マイルほど内陸にあつて、雨は少なく、且つ海岸との間には多くの山があるので、A型菌の芽胞がこの地方から太平洋へ運ばれることは先ず考えられない。現在までこの地方の海岸から得た海の泥のサンプル中にはA型及びB型菌の芽胞は検出されていない。

日本では事情が全く反対である。多量の生魚が摂取されるが、この国の土壌或は海岸にはA型及びB型菌の芽胞が殆んど存在しないらしい。気候の関係か、海流の関係か、或は何か外の理由かそれはわからないが、とにかく日本の北部の海岸は殆んどE型菌芽胞だけを有しているという点で、ブリテイシュ・コロンビアの海岸と極めてよく似ているのである。

一方ソ連では、A型及びB型菌による魚のボトリヌス中毒が起る必要条件が揃つている。彼等は燻製にしたり、干物にしたり、塩漬にしたりして多量の魚を食べる。40年前、ロシアの細菌学者達は、カスピ海その他の湖水の周辺に多発し、ソ連の医学文献を長く賑わした“ichthyism”<sup>(9)</sup>の原因がボトリヌス菌によるものであろうということを解明すべく研究を始めた。そしてA型菌及びB型菌の芽胞が、土壌の中に、水中に、海の泥の中に、魚の腸管内や表面に存在すること及びボトリヌス中毒を起した魚の肉の中に存在することが明らかにされた<sup>(4)</sup>。魚によるボトリヌス中毒の場合、E型菌芽胞は魚の腸管内にもともと存在するのであろうということを推定してから2、3年後になつて、われわれは既に1928年Rushkovsky<sup>(21)</sup>がロシアの魚によるボトリヌス中毒のおもな原因菌であるA型菌の起原も同じであらうということを指摘しているのを知つた。残念ながら今日ではソ連におけるA、B及びE型ボトリヌス中毒の発生例に関する報告を入手し得ない。

## 病 因 論

魚の腸管内にあるE型菌が、その魚若しくは他の魚の筋肉、卵などを汚染する径路はいろいろあるであろう。魚の大凡の解剖学を知つており、且つこれを調理することに馴れてゐる者なら、この汚染の機会はいろいろあることがよくわかるであろう。勿論、直接腸管内の糞便によつて汚染されるということのみが中毒の原因となる唯一の径路ではない。1953年にわれわれは無傷の内臓を除去していない金魚を、毒素のないE型菌を添加した水の中に数日生かしておいたが、その肉の中に死後E型毒素が産生されたという例を報告した<sup>(4)</sup>。

どのような径路で菌が魚の肉に達するにせよ、条件さえ良ければそれは毒素を産生する。7年以

上前にわれわれは新鮮な鯨の筋肉内に E 型菌 “VH” 株を接種し、23°C に保つと、72 時間以内に菌は増殖して強い毒素の産生されることを報告した。中村、飯田等<sup>(6)</sup>も「岩内」株を新鮮な鰈やうぐいに接種して同様の結果の得られたことを報告している。今になつて見ると Rushkovsky はこの点でわれわれに先んじていたことがわかる。即ち 1928 年に彼は、生きていた鯨に毒素のない A 型菌を接種してやると、これを塩漬や干物にしたときその肉の中に毒素の出来てくることを記載しているのである<sup>(24)</sup>。

最近あちこちの研究室において行われた実験の結果、魚肉内の E 型菌の毒素産生は単に適当な温度とか pH のみによるものではないことがわかつて来た。即ち菌の変異、他の種々の細菌の存在、或は細菌に由来しない種々の酵素の作用といった因子の存在が重要な影響を及ぼすことが知られたのである。

これらの因子について簡単に述べて置かう。先ず E 型菌（これは或る程度他の型についてもいえる）の変異相についてである。これは培地の如何にかかわらず、菌が毒素を産生するか否かを第一に決定するものである。土壌とか、海底の泥とか、或は魚の腸管内とかという自然の条件のもとでは、大部分の E 型菌が芽胞形成相 (“OS”) として存在し、これは実験室での培地とか魚肉の中では毒素を産生しないと考えられる。われわれの考えでは、E 型菌のごく一部のもののみが毒素産生相 (“TOX”) として魚に侵入するか、或は魚に入つたのちこの相に変異する。そして魚を有毒ならしめ得るのはこの相の菌のみである。そして若しこの “TOX” 相の菌が、E 型菌の蛋白分解相 (“TP”) の菌と共に増殖すると、極めて高い毒性の毒素が作り出されることになるのである<sup>(15)</sup>。

第 2 には魚の中の E 型菌毒素が同時に存在する他の細菌によつて増強されるということである。例えば坂口、遠山<sup>(25)</sup>は、Clostridium に属する蛋白分解性の一菌株が、毒素産性の弱い E 型株との混合培養によつて E 型毒素の産生を助長することを報告している。この両方の菌はボトリヌス中毒一数名の死者を出した一の原因となつた川鯛の「いずし」からいずれも分離されたもので、この両者が魚の体内で共に増殖していたということは、この「いずし」の抽出液の中はかなり強い毒素が含まれていたことの説明になるであろう<sup>(26)</sup>。しかし幸なことにこの反対のことも起り得る。30 年前カリフォルニア及びシカゴの大学の細菌学者達は、ボトリヌス A 型菌の毒素産生に及ぼす他の共存菌の影響を調べている。例えば Dack<sup>(27)</sup>は多くの蛋白分解性の Clostridia—殊に Cl. sporogenes の代謝産物が A 型毒素を破壊することを見ている。最近われわれは、Cl. sporogenes の培養濾液が in vitro で E 型毒素を破壊することを確認した。魚肉の中でこのようなことが起るならば、E 型中毒の発生が抑制される訳である。

第 3 には、アメリカの Camp Detrick における Duff 等<sup>(28)</sup>のトリプシンによる E 型毒素の活性化に関する報告である。このことから魚の臓器、或は筋肉に由来する種々の蛋白分解酵素が、摂取される毒素の量を変化せしめるであろうということが予想される。

このトリプシンないし蛋白分解性の細菌酵素による E 型毒素の試験管内における活性化という現象は理論的に極めて興味深いものであり、目下日本で最も活潑に研究されつつある。その機序についての考察はここでは触れない。むしろここでは体内での毒素の活性化について述べて見たい。これは E 型中毒の病因論 Pathogenesis に重要な役割を演ずるからである。かつてトリプシンによる毒



素の活性化が pH 5.5~6.5 位の上部腸管において起り得るのではないかということ述べたことがある<sup>(26, 15)</sup>。この推測は、ブリテイシユ・コロンビアの Prince Rupert に最近起つた鮭の卵による E 型中毒の検索に際して確められた。これは比較的少量（1例では僅か 10g 位）の生の鮭の卵—これは約 3 週間熟成させるために容器に入れて戸外に置かれた—を摂取してから 29~46 時間で 3 名のインディアンの婦人が死亡したという例である。この油状の魚卵には 1g 当り約 250mouse MLD の E 型毒素が含まれていた。この卵及びこの家にあつた魚油のサンプルから E 型菌が分離された。この菌は実験室の培地では 1 ml 当り約 1,000MLD の毒素を産生した。剖見に際して胃を得ることが出来た。これにはいずれも 20~30ml の液状の内容物が含まれており、その pH は 6.2~6.4 で空腸から内容の一部が戻つてきていることを示した。この液はそれぞれ 1 ml 当り 4,000, 8,000, 60,000 mouse MLD の E 型毒素を含んでいた。即ち毒素は一旦摂取されてからほぼ 20~200 倍に強められた訳である。

## 予 防

一時代前、即ち A 型菌や B 型菌がアメリカで商業的に作られた野菜や果実の罐詰でしばしば中毒を起した頃は、罐詰の製造工程で芽胞を死滅させるにはどの位の加熱が必要であるとか、或はこれらの食物の摂取直前にその中の毒素を破壊するにはどの位の加熱が必要かという問題が熱心に研究された。高温加熱による予防は E 型中毒に対しては殊に効果的である。罐詰工場のアウトクラフとか、家庭の圧力釜などは別に必要ではない。食品のすみずみまで 80°C なら 30 分、90°C なら 10 分、100°C なら 5 分の加熱が加えられれば、その食品中には生きた E 型菌芽胞はないと考えてよい。E 型の毒素もまた著しく熱に弱い。Ohye & Scott<sup>(19)</sup> はこれが A 型毒素よりも弱いと報告している。彼等によれば E 型菌の一株の毒素は pH 7.5 又は 3.5 で、60°C 5 分以内に破壊されるという。この中間の pH ではかなり熱に強いようである。

このような性状から推して簡単な予防法が考えられるであろう。しかし生魚を非常に好む国ではこんなことでは完全といえない。他の予防法が考えられなければならないが、例えば魚が捕獲されてから摂取されるまでの間、これを低温に保存するということがそれである。公衆衛生上の取締りとか、衛生教育といったことがこういったことを目的として行われなければならない。無知な地方には徹底した教育宣伝が必要である。しかし低温で予防するということは E 型菌の場合は条件付である。というのは E 型菌は一般に低温でも増殖し、そのある株は 6°C でも毒素を産生することが知られているからである<sup>(9)</sup>。

低温による予防法を一層効果あらしめるためには、E 型菌による魚の汚染を出来るだけ少なくするために、その表面を十分に洗うこと、腸を出来るだけ早期に且つ注意して取除くことが肝要である。このような簡単な方法は衛生教育によつて日本では容易に実行され得るであろう。ブリテイシユ・コロンビアのインディアンやエスキモー等におけるよりは遙かに容易であると思われる。

その他の予防法—実際に用いられるには難点があるが—についても簡単に触れて置かう。商業的にいつて最も有望と思われるのは、クロールテトラサイクリン（オーレオマイシン）を魚の貯蔵、積荷に使う氷に添加することである。カナダの水産研究委員会の Tarr 等の研究によれば、この抗生物質の極めて少量の添加によつて魚の腐敗を起す細菌叢は著しくおさえられるという。また、ク

ロールテトラサイクリンを含んだ魚に接種したE型菌の生菌数は著明な減少を示したという<sup>(29)</sup>、

一般的な予防の方法として特異的な免疫を獲得させるということは実行不可能である。しかしフオルマリンを加えることによつて、E型毒素は抗原的に十分なトキシイドとなる。このようなトキシイドを用いてわれわれは、コンノート医学研究所及びカナダの予防医学研究委員会の協力によつて高い力価を持た抗E毒素馬血清を作つた。これは少量であれば各地の予防衛生機関及び研究所に分与される。人の中毒に対しては精製した製品が用意されている。これは同型の毒素で実験動物を攻撃する場合には高い防禦力を示すが、それが人命を救い得る場合は恐らく少ないであらうと思われる。これに反して特に危険に曝されることの多い人はトキシイドの注射—1価のでも多価のでも—を3~4回受けるならば、流血中にかなりの抗毒素が作られ、安全且つ副作用は殆んどない。

最後にE型中毒を疑われる患者の治療に当つては、胃洗滌と共にアルカリを与えることがよいと思われる。pH 8.0 ではどの型のボトリヌス毒素もこわれ易い。そしてE型毒素の活性化という最近の知見に基いて考えて見ると、pHが7.0以上に保たれているならばこの毒素の活性化が胃の幽門のどちらの側でも行われるものとは考え難いのである。

## 文 献

- 1 MacKenzie, G. M., Three cases of botulism treated with antitoxin, *Clinical Miscellany*, Mary Imogene Barrett Hospital, Cooperstown, N. Y., 1, 53-63, 1934.
- 2 Hazen, E. L., A Strain of *B. botulinus* not classified as A, B or C, *J. Infect. Dis.*, 60, 260-264, 1937.
- 3 Gunnison, J. B., Cummings, J. R., and Meyer, K. F., *Clostridium botulinum* type E, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 35, 278-280, 1936.
- 4 Dolman, C. E., and Chang, H., The epidemiology and pathogenesis of type E fishborne botulism, *Canad. J. Pub. Health*, 44, 231-244, 1953.
- 5 Hazen, E. L., Incitants of human botulism, *Science*, 87, 413-414, 1938.
- 6 Nakamura, Y., Iida, H., Saeki, K., Kanzawa, K., and Karashimada, T., Type E botulism in Hokkaido, Japan, *Jap. J. Med. Sci. and Biol.*, 9, 45-58, 1956.
- 7 Pedersen, H. O., On type E botulism, *J. App. Bact.*, 18, 619-628, 1955.
- 8 Dolman, C. E., Darby, G. E., and Lane, R. F. Type E botulism due to salmon eggs, *Canad. J. Pub. Health*, 46, 135-141, 1955.
- 9 Dolman, C. E., Chang, H., Kerr, D. E., and Shearer, A. R., Fishborne and type E botulism: two cases due to home-pickled herring, *Canad. J. Pub. Health*, 41, 215-229, 1950.
- 10 Prévot, A. R., and Huet, M., Existence en France du botulisme humain d'original pisciaire et de *Cl. botulinum* E, *Bull. Acad. Nat. de Med.*, Nos. 25 and 26, 432-434, 1951.
- 11 Geiger, J. C., An outbreak of botulism, *J. Am. Med. Assoc.*, 117, 22, 1941.
- 12 Dolman, C. E., and Kerr, D. E., Botulism in Canada, with report of a type E outbreak at Nanaimo, B. C., *Canad. J. Pub. Health*, 38, 48-57, 1947.
- 13 Meyer, K. F., and Dubovsky, The distribution of the spores of *B. botulinus* in the United States, *J. Infect. Dis.*, 31, 559-594, 1922.
- 14 Bell, J. F., Seiple, G. W., and Hubert, A. A., A microenvironment concept of the epidemiology of avian botulism, *J. Wildlife Management*, 19, 352-357, 1955.
- 15 Dolman, C. E., Recent observations on type E botulism, *Canad. J. Pub. Health*, 48, 187-198, 1957.
- 16 Bengston, I. A., Preliminary note on a toxin-producing anaerobe isolated from the larvae of *Lucilia caesar*, *Pub. Health rep.*, 37, 164-170, 1922.
- 17 Pandit, C. G., and Hora, S. L., The probable role of the Hilsa fish, *Hilsa Ilisha* (Ham) in maintaining

- cholera endemicity in India, *Indian J. Med. Sci.*, 5, 343-356, 1951.
- 18 Knock, G. G., Survey of soils for spores of *Clostridium botulinum* (Union of South Africa and South West Africa), *J. Sci. Food and Agric.*, No. 2, 86-91, 1952.
  - 19 Ohye, D. F., and Scott, W. J., Studies on the physiology of *Clostridium botulinum* type E, *Austral. J. Biol. Sci.*, 10, 85-94, 1957.
  - 20 Stumbo, C. R., and Devlin, K. A., Personal communication.
  - 21 Stumbo, C. R., A technique for studying resistance of bacterial spores to temperature in the higher range, *Food Technol.*, 2, 228-240, 1948.
  - 22 Stumbo, C. R., Murphy, J. R., and Cochran, J., Nature of thermal death time curves for P. A. 3,679 and *Clostridium botulinum*, *Food Technol.*, 4, 321-326, 1950.
  - 23 Dolman, C. E., The epidemiology of meat-borne diseases, World Health Organization: Monograph Series No. 33, 11-108, Geneva, 1957.
  - 24 Ruchkovsky, S. N., The problem of the mechanism of fish poisoning of the botulism type, *Profilakt, Med.*, 7, 31-43, 1928. (In Russian).
  - 25 Sakaguchi, G., and Tohyama, Y., Studies on the toxin production of *Clostridium botulinum* type E. I. A strain of genus *Clostridium* having the action to promote type E botulinal toxin production in a mixed culture, *Jap. J. Med. Sci. and Biol.*, 8, 247-253, 1955.
  - 26 Sakaguchi, G., Tohyama, Y., Saito, S., Fujisawa, S., and Wada, A., An outbreak of type E botulism in Akita prefecture due to gilthead-izushi, *Jap. J. Med. Sci. and Biol.*, 7, 539-546, 1954.
  - 27 Dack, G. M., Influence of some anaerobic species on toxin of *Cl. botulinum* with special reference to *Cl. sporogenes*, *J. Infect. Dis.* 38, 165-173, 1926.
  - 28 Duff, J. T., Wright, G. C., and Yarinsky, A., Activation of *Clostridium botulinum* type E toxin by trypsin, *J. Bact.*, 72, 455-460, 1956.
  - 29 Boyd, J. W., Bluhm, H. M., Muirhead, C. R., and Tarr, H. L. A., Use of antibiotics for the preservation of fish and sea foods, *Am. J. Pub. Health*, 46, 1,531-1,539, 1956.

本稿は、カナダ・ブリテイシユ・コロンビア大学細菌学教授 C. E. Dolman 博士が、1957 年 11 月 9 日、北大農学部講堂において発表された講演の一部である。