

多くのピロリジジンアルカロイドは多数の動物モデルで発がん性が確認されているが、ヒトで発がん性があると結論するには十分なデータはない。ピロリジジンアルカロイドの毒性は種類により異なり、毒性感受性は動物種によっても異なる。種差は主に代謝能の違いによる。また毒性は銅と相乗作用があり、GSHの枯渇により毒性が増強するとされる。

グループとしてはピロリジジンアルカロイドは肝毒性を示すが、肝以外の有害作用も持つ。ピロリジジンアルカロイドで重要な特徴は、それがたとえ単回中程度用量であっても進行性であるということである。最も多い疾患は肝VOD、肺高血圧症、うっ血性心不全である。

VODの急性期は嘔吐、腹痛、門脈圧亢進、尿量減少で、そのまま死亡するか回復する。亜急性期には持続する肝肥大と腹水貯留、慢性期には肝硬変に至る。ピロリジジンの解毒剤はなく、支持療法のみである。大人より子どものほうが感受性が高い。

モノクロタリンなどの一部のピロリジジンアルカロイドは心肺毒性がある。

ピロリジジンアルカロイド中毒の診断はしばしば非常に困難であり、患者や医療従事者両方にとって正確な診断を妨げる条件が多々ある（摂取から発症までの時間がまちまちである、ハーブの使用を申告しない、アルコール中毒と症状は似ている、など）。

VI. ピロリジジンアルカロイドの代謝

ピロリジジンアルカロイドは酵素で代謝されて毒性を発現する。毒性発現に関与すると考えられる酵素反応は加水分解、N-酸化、脱水素化である。ピロール中間体生成機構の現在の仮説は、最初にCYPによるC-8の水酸化が起こりカルビノールアミンが生じ、それが水酸基を失い、プロトンを失ってデヒドロピロリジジンになるというものである。この反応にはCYP 3A4が重要とされる。

解毒反応にはGSH抱合が重要と考えられる。

VII. 毒性作用メカニズム

ピロリジジンアルカロイドの活性代謝中間体がDNAやたんぱく質と結合して毒性を発現すると考えられる。(中略)

VIII. ピロリジジンアルカロイドの制御と将来展望

穀物由来の大規模発症は、雑草の混入を避けるよう除草剤を適切に使うこと、穀物の品質検査を行うことで避けることができる。

ハーブサプリメントの使用による中毒は、このような製品の毒性を一般に知らせることが重要である。たとえばジャマイカではCrotalariaを使わないようにというキャンペーンが功を奏している。米国では残念ながらほとんどの健康食品販売店で与えられる情報は誤解を招くものである。コンフリーやフキタンポポなどピロリジジンアルカロイドを含む植物

については新たな規制が必要である。消費者保護のためには DSHEA のような現行法は改正する必要がある。

18) 発がん性ピロリジジンアルカロイドリデリイン及びその代謝物のラット及びマウスでのトキシコキネティクス

Toxicokinetics of riddelliine, a carcinogenic pyrrolizidine alkaloid, and metabolites in rats and mice.

Williams L, Chou MW, Yan J, Young JF, Chan PC, Doerge DR.

Toxicol Appl Pharmacol. 2002 Jul 15;182(2):98-104.

Riddelliine は代表的なピロリジジンアルカロイドであり、自然毒の一つである。人はハーブサプリメント（コンフリーなど）や家禽製品（牛乳など）を介して摂取する。NTP の2年間発がん性試験では、リデリインは雌雄ラットと雄のマウスで肝血管肉腫を、雌雄ラットで肝細胞腺種及び肝細胞癌を、雌のマウスで肺胞腺種を誘発した。トキシコキネティクス試験では、強制経口投与後に雄・雌ラットおよびマウス血清中の Riddelliine とその代謝物2種（N-oxide と retonecine）の検出を LC-MS を使用して行った。その結果、riddelliine は非常に代謝されやすいこと、排出前にはより極性の高い化合物へと代謝されることが観察された。ラット・マウス雌雄で代謝の違いが認められなかったことから、発がん性の性差・種差には代謝以外の要因が関与していることを示した。

■Hepatic veno-occlusive disease as a result of a traditional remedy: confirmation of toxic pyrrolizidine alkaloids as the cause, using an in vitro technique.

Zuckerman M, Steenkamp V, Stewart MJ.

J Clin Pathol. 2002 Sep;55(9):676-9.

19) ピロリジジン中毒：ヒト毒物学上軽視されてきた分野

Pyrrolizidine poisoning: a neglected area in human toxicology.

Stewart MJ, Steenkamp V.

Ther Drug Monit. 2001 Dec;23(6):698-708

■Toxicity of dietary Heliotropium dolosum seed to mice.

Eroksuz Y, Eroksuz H, Ozer H, Sener B, Tosun F, Akyuz C.

Vet Hum Toxicol. 2001 Jun;43(3):152-5.

(echimidine の記述有り)

20) 卵中へのピロリジジンアルカロイドの移行：食品の安全性との関連

Transfer of Pyrrolizidine Alkaloids into Eggs: Food Safety Implications.

EDGAR J A, SMITH L W,
ACS Symp Ser (Am Chem Soc), 745, 118-128; (2000)

2 1) 南アフリカの伝統的治療によって起こったピロリジジン中毒の臨床および分析法
Clinical and Analytical Aspects of Pyrrolizidine Poisoning Caused by South African
Traditional Medicines.

STEENKAMP V, et al.

Ther Drug Monit

22(3), 302-306 (2000)

2 2) Medicinal plants in China containing pyrrolizidine alkaloids.

Roeder E.

Pharmazie. 2000 Oct;55(10):711-26.

■Unsafe and potentially safe herbal therapies.

Klepser TB, Klepser ME.

Am J Health Syst Pharm. 1999 Jan 15;56(2):125-38; quiz 139-41.

■[Hepatic veno-occlusive disease: report of a case] [Article in Portuguese]

Magnabosco EM, Rivera ML, Prolla IR, Verney YM, Mello ES.

J Pediatr (Rio J). 1997 Mar-Apr;73(2):115-8

2 3) ピロリジジンアルカロイドを含有するヨーロッパの薬用植物

Medicinal plants in Europe containing pyrrolizidine alkaloids.

ROEDER, E.

Pharmazie, 50(2), 83-98 (1995)

2 4) 市販のコンフリー製品中のピロリジジンアルカロイドの定量

Determination of pyrrolizidine alkaloids in commercial comfrey products (*Symphytum*
sp.).

Betz JM, Eppley RM, Taylor WC, Andrzejewski D.

J Pharm Sci. 1994 May;83(5):649-53.

■Hepatocyte membrane injury and bleb formation following low dose comfrey toxicity
in rats.

Yeong ML, Wakefield SJ, Ford HC.
Int J Exp Pathol. 1993 Apr;74(2):211-7.

2 5) 食品中の有毒植物成分

Toxic plant constituents in foods.

CULVENOR, C. C. J.

Food Aust., 44(2), 73-75 (1992)

2 6) Toxicity of comfrey.

Winship KA.

Adverse Drug React Toxicol Rev. 1991 Spring;10(1):47-59.

■ The Budd-Chiari syndrome and hepatic veno-occlusive disease. Recognition and treatment.

McDermott WV, Ridker PM.

Arch Surg. 1990 Apr;125(4):525-7.

(Toxline で検索)

■ [Studies on the effect of an alkaloid extract of *Symphytum officinale* on human lymphocyte cultures]

[Article in German]

Behninger C, Abel G, Roder E, Neuberger V, Goggelmann W.

Planta Med. 1989 Dec;55(6):518-22.

■ Comfrey: assessing the low-dose health risk.

Abbott PJ.

Med J Aust. 1988 Dec 5-19;149(11-12):678-82.

■ Veno-occlusive disease of the liver secondary to ingestion of comfrey.

Weston CF, Cooper BT, Davies JD, Levine DF.

Br Med J (Clin Res Ed). 1987 Jul 18;295(6591):183.

2 7) Toxicity of comfrey-pepsin preparations.

Huxtable RJ, Luthy J, Zweifel U.

N Engl J Med. 1986 Oct 23;315(17):1095.

28) Hepatic venoocclusive disease associated with the consumption of pyrrolizidine-containing dietary supplements.

Ridker PM, Ohkuma S, McDermott WV, Trey C, Huxtable RJ.
Gastroenterology. 1985 Apr;88(4):1050-4.

29) ピロリジジンアルカロイドの摂取 大量の健康被害

Ingestion of pyrrolizidine alkaloids: A health hazard of global proportions.

ROITMAN, J. N.

ACS Symp Ser (Am Chem Soc), 234, 345-378 (1983)

30) Mutagenic effects of aqueous extracts of *Symphytum officinale* L. and of its alkaloidal fractions.

Furmanowa M, Guzewska J, Beldowska B.

J Appl Toxicol. 1983 Jun;3(3):127-30.

■ Consumption of poisonous plants (*Senecio jacobaea*, *Symphytum officinale*, *Pteridium aquilinum*, *Hypericum perforatum*) by rats: chronic toxicity, mineral metabolism, and hepatic drug-metabolizing enzymes.

Garrett BJ, Cheeke PR, Miranda CL, Goeger DE, Buhler DR.

Toxicol Lett. 1982 Feb;10(2-3):183-8.

■ *Symphytum officinale* L (コンフリー) 由来ピロリジジンアルカロイド及びそのラットでの経皮吸収

Pyrrolizidine alkaloids from *Symphytum officinale* L. and their percutaneous absorption in rats.

Brauchli J, Luthy J, Zweifel U, Schlatter C.

Experientia. 1982 Sep 15;38(9):1085-7.

市販のポーランド産 *Symphyti* 根検体を分析したところ、総アルカロイド含量は 0.07% で、7つのピロリジジンアルカロイドN-オキサイドが検出された。それらは7-アセチルインターメジン 7-acetyl intermedine と7-アセチルリコプサミン 7-acetyl lycopsamine が主で、他にリコプサミン lycopsamine, インターメジン intermedine, シンフィチン symphytine 及び他の微量未同定アルカロイド2種であった。また 194 mg アルカロイド・N-オキサイド s/kg b.wt 相当の粗アルコール抽出物を用いてラットで経皮吸収を調べた。N-オキサイドの尿中排泄は二日間で用量の 0.1-0.2% であった。経皮吸収されたアルカロイドは遊離のアルカロイドにほとんどあるいは全く代謝されない。経口投与では尿中 N-オキサ

イド及び遊離アルカロイド排出は経皮の 20-50 倍であった。

3 1) ロシアンコンフリーのアルカロイド

The alkaloids of *Symphytum × uplandicum* (russian comfrey).

CULVENOR C C J, EDGAR J A, FRAHN J L, SMITH L W,

Aust J Chem, 33(5), 1105-1113 (1980)

3 2) *Symphytum officinale* の発がん性

Carcinogenic activity of *Symphytum officinale*.

Hirono I, Mori H, Haga M.

J Natl Cancer Inst. 1978 Sep;61(3):865-9.

緑色野菜または強壯剤として使われているロシアコンフリー *Symphytum officinale* L の発がん性を ACI ラットで調べた。コンフリー葉を 480-600 日間を与えた群、及び種々の期間コンフリー根を与えた群を設定し、対照群には通常の飼料を与えた。コンフリー根及び葉を与えた全ての群で肝細胞腺種が認められ、まれに血管内皮細胞癌が誘発された。

3 3) IPCS INCHEM HOME

International programme on chemical safety

Environmental health criteria 80

Pyrrolizidine alkaloids

3 4) Workshop Overview: Hepatotoxicity Assessment for Botanical Dietary

Supplements

ToxSci Advance Access published February 19, 20

3 5) Pyrrolizidine alkaloids in foods.

Coulombe RA Jr.

Adv Food Nutr Res. 2003;45:61-99

3 6) Honey from plants containing pyrrolizidine alkaloids: a potential threat to health.

Edgar JA, Roeder E, Molyneux RJ.

J Agric Food Chem. 2002 May 8;50(10):2719-30.

蜂蜜の生産に使われる植物及び蜂蜜消費量から蜂蜜中ピロリジジンアルカロイドが健康に脅威を与えると結論した。

蜂蜜を取るのに使われるピロリジジンアルカロイド含有植物は世界中で多数知られている。蜂蜜中に検出されたピロリジジンアルカロイドの最大量は 1g あたり 3.9 μg で、消費者の最も多い蜂蜜消費量 (大人で一日 93g、乳児で 32g) を考えると、急性毒性は起こりそうに

ないが、慢性毒性の危険性のあるドイツの規制値は上回る。特に乳幼児が問題である。
したがって蜂蜜中ピロリジジナルカロイドのモニタリングが必要である。

37) Pyrrolizidine alkaloids in human diet

Prakash AS, Pereira TN, Reilly PE, Seawright AA.

Mutat Res. 1999 Jul 15;443(1-2):53-67.

ピロリジジナルカロイドは食品中に混入したりハーブ医薬品として摂取されたりしてヒトの健康に危害を及ぼす。ある種のピロリジジナルカロイドは動物組織中に保持され、その代謝物が再放出されて投与後暫く経ってから障害を引き起こす。ピロリジジナルカロイドは催奇形性があり妊娠中絶作用もある。また慢性投与により実験動物で発ガン作用があり、ある種の代謝物は *Salmonella typhimurium*/ 哺乳類マイクロソーム系で変異原性がある。しかしながら人での摂取と発ガンとの関連は臨床的には認められていない。現存する文献等から、ピロリジジナルカロイドは静脈閉塞性疾患や子どもの肝硬変の原因にはなるがヒトへの発がん性はないと考えられる。

38) Natural plant toxicants in milk: a review.

Panter KE, James LF.

J Anim Sci. 1990 Mar;68(3):892-904.

39) Simultaneous determination of N-oxides and free bases of pyrrolizidine alkaloids by cation-exchange solid-phase extraction and ion-pair high-performance liquid chromatography.

Mroczek T, Glowniak K, Wlaszczk A.

J Chromatogr A. 2002 Mar 8;949(1-2):249-62.

40) Isolation of Symlandine from the Roots of Common Comfrey (*Symphytum officinale*) Using Countercurrent Chromatography.

Kim, N-C, et al. (Res. Triangle Inst., North Carolina)

J Nat Prod, 2001, 64(2), 251-253

41) Pyrrolizidine Alkaloids from *Echium setosum* and *Echium vulgare*.

El-Shazly, A, et al.

J Nat Prod, 1996, 59(3), 310-313.

42) Determination of pyrrolizidine alkaloids in commercial comfrey products (*Symphytum* sp.).

Betz JM, Eppley RM, Taylor WC, Andrzejewski D.
J Pharm Sci. 1994 May;83(5):649-53.

4 3) Venooclusive disease in a fetus caused by pyrrolizidine alkaloids of food origin.
Rasenack R, Muller C, Kleinschmidt M, Rasenack J, Wiedenfeld H.
Fetal Diagn Ther. 2003 Jul-Aug;18(4):223-5.

母親のピロリジジンアルカロイド摂取により静脈閉塞性疾患 (VOD) を発病した胎児に関するケースレポート。この母親 (当時 28 歳) は妊娠 27 週で胎児の腹水のため入院した。今回は 3 人目の妊娠だったが、1 人目は胎盤剥離の疑いで帝王切開した。この妊娠 2 年前に左腎摘出をしている。2 人目は 8 週目に自然流産した。3 人目の妊娠では、妊娠 27 週目で胎児に腹水が、30 週目で皮膚水腫が観察された。その後、羊水穿刺などを施したが胎児の障害は進み、32 週目に胎盤出血のため帝王切開出産したが、新生児は 12 時間後に死亡した。検死解剖より死亡した新生児の肝臓からピロリジジンアルカロイドの毒性代謝物が検出された。さらにピロリジジンアルカロイド特有の VOD も観察され、母親が摂取していたハーブミックスと VOD との因果関係が強く疑われた。

母親は毒性アルカロイド類 (lycopsamine、acetyl lycopsamine、acetyl intermedine、senkirine) を規制値の 20~30 倍量含んだクッキング用のトルコ産ハーブミックスを日常的に摂取していた (妊娠中も毎日 2 グラム摂取)。

4 4) Pyrrolizidine alkaloids

James R. Liddell

Covering: July 1999 to June 2000. Previous review: Nat. Prod. Rep., 2000, 17, 455.

4 5) Directly Toxic Effects of Plant Chemicals Which May Occur in Human and Animal Foods

Alan A. Seawright

National Research Centre for Environmental Toxicology, Coopers plains, Queensland, Australia

NATURAL TOXINS 3:227-232(1995)

4 6) Hepatotoxicity of botanicals

Felix Stickel, Gerlinde Egerer and Helmut Karl Seitz

Submitted 23 September 1999: Accepted 12 January 2000

Public Health Nutrition: 3(2), 113-124

医薬品による肝毒性はよく知られている。しかしハーブ製品や他の植物性製品による肝毒性に関する認識は薄く、その多くは安全であると信じられ自己治療用として使用されてい

る。そこで、以下のハーブ製品や他の植物性製品が原因と思われる肝毒性の報告についてまとめた。漢方薬 (Jin Bu Huan、麻黄、小柴胡湯)、ピロリジジンアルカロイド類含有植物、ジャーマンダー (*Teucrium cvamaedrys*)、ヤブ (*Larrea tridentata*)、*Atractylis gummifera*、*Callipepsis laureola*、キノコ毒など。

*ピロリジジンアルカロイド類含有植物について

ピロリジジンアルカロイドによる肝障害は、南アフリカにおけるセネシオ被害を最初に70年以上前から報告されている。ピロリジジンアルカロイドによる主な肝障害は静脈閉塞性疾患 (VOD) である。西洋諸国では1970年代から注目されており、*Senecio longilobus* を含むお茶を飲んだ幼児2人 (アリゾナ州) におけるVODが報告されている。VODはバッドキアリー症候群に類似した肝小葉静脈の非血栓性閉塞疾患であり、肝静脈圧の亢進、肝臓の鬱血、壊死を引き起こし、続いて繊維症が認められる。毒性発現は摂取量で異なり、多量摂取では急性肝障害を、長期少量摂取では潜在的肝障害を引き起こす。

特に *Heliotropium*、*Senecio*、*Crotalaria* 種やマテ茶中のピロリジジンアルカロイド毒性は強い。米国で広く販売されているコンフリー (*Symphytum*) 製品 (葉・根抽出物) による肝障害も報告されている (原因物質は少なくとも9種のピロリジジンアルカロイド類)。実験動物においてもチトクローム P450 によるアルカロイドの生体内変換が原因と思われる急性毒性が報告されている。強力なアルキル化剤であるピロール化合物が形成され、これらが肝癌を引き起こすと考えられている。またチトクロームを誘導するフェノバルビタール投与により毒性は増強する。一般的には摂取を中止する以外に治療方法がない。コンフリーはドイツ、カナダで販売禁止されているが米国では現在も自由に入手できる。