

平成18年11月16日

アマメシバ粉末のラットを用いた反復投与毒性試験調査などの報告について

1 経緯

平成15年8月29日付で厚生労働省から依頼のあった「サウロパス・アンドロジナス（いわゆるアマメシバ）を大量長期に摂取させることが可能な粉末、錠剤等の形態の加工食品」として供されている物についての販売を禁止することに係る食品健康影響評価について、平成15年9月4日第9回食品安全委員会会合において、食品健康影響評価を実施し、同日付けで評価結果を厚生労働大臣宛、結果を通知した（別紙1）。

2 アマメシバに関する調査・分析の実施状況

1の食品健康影響評価において、健康被害の発生状況の把握と原因物質等の特定のための調査・分析研究を進めて行く必要があるとされたため、食品安全委員会及び厚生労働省が協力し、以下の調査・分析を進めてきたところである（別紙2）。

(1) 食品安全委員会

① アマメシバ粉末中の毒性成分分析調査（平成15年度食品安全確保総合調査事業）：平成16年7月15日 第54回食品安全委員会会合において報告済み

② アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による52週間反復投与毒性試験（平成15～17年度食品安全確保総合調査事業）

(2) 厚生労働省

① アマメシバのマウスにおける32週間反復経口投与毒性試験：平成16年7月15日 第54回食品安全委員会会合において報告済み

② 「アマメシバ」に関連した肺傷害の全国疫学調査研究（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 平成16年度報告書）：平成16年7月15日 第54回食品安全委員会会合において、調査の開始について報告

3 アマメシバ粉末のラットを用いた反復投与毒性試験調査などの報告

今般、食品安全確保総合調査事業で行ってきた「アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による52週間反復投与毒性試験」が本年3月に終了し、報告書がとりまとめられたので報告するものである（別紙3）。

また、平成16年7月15日第54回食品安全委員会会合において調査の開始を報告した「「アマメシバ」に関連した肺傷害の全国疫学調査研究」についての結果についても併せて報告するものである（別紙4）。

府 食 第 8 3 号
平成15年9月4日

厚生労働大臣
坂 口 力 殿

食品安全委員会
委員長代理 寺 尾 允 男

厚生労働省発食安第0829001号に係る食品健康影響評価の結果の
通知について

厚生労働省発食安第0829001号（平成15年8月29日付）で貴省より当委員会に対し意見を求められた食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので通知します。

記

「サウロパス・アンドロジナス（いわゆるアマメシバ）を大量長期に摂取させることが可能な粉末、錠剤等の形態の加工食品」として供されている物についての販売を禁止することに係る食品健康影響評価については、現在得られている知見・情報等から判断すると、閉塞性細気管支炎を引き起こす原因物質やその作用機序は特定されていないものの、これまで、アマメシバの粉末の長期摂取が原因と疑われる閉塞性細気管支炎の発症事例が報告されていること等から、アマメシバ粉末（これを錠剤にしたものを含む）の長期摂取と閉塞性細気管支炎との因果関係は否定できない。

なお、引き続き、アマメシバの粉末、錠剤等の形態の加工食品による健康被害事例の積極的な把握に努めるべきである。さらに、食品健康影響評価を適切に行うためには、原因物質等の特定のための調査・分析を進めることが重要であると考えてるので、これを申し添える。

いわゆるアマメシバ粉末による閉塞性細気管支炎の原因究明のための調査研究

成分分析等

アマメシバ粉末について、推定される未知の有害物質の定性分析を実施し、有害成分をリストアップ。さらに、必要に応じて、フラクションごとに採取し、これを検体として、有害成分の物質の構造等の成分検索を実施。

また、トウダイグサ科に含有される可能性がある有害成分であるシアン配糖体、リシン、ホルボールエステル、リシニン等について、アマメシバ粉末等中の定量分析を実施。

動物試験

- ① BALB/C及びC57BL/6の2系統のマウスを用いて、アマメシバ粉末の投与(32週)試験を行い、呼吸器(肺)の病理学的検索を実施。
- ② SDラットを用いて、アマメシバ粉末(①と同じ検体)の投与(52週間)試験を行い、一般の毒性試験検査に加え、肺を中心とした病理学的検査、血液ガス分析及びメトヘモグロビン濃度分析を実施。

閉塞性細気管支炎の疫学調査

厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査において、「アマメシバ」に関連した肺傷害の全国疫学調査研究(平成16年度)を実施。

具体的には、医療機関に対し一次調査を実施し、アマメシバに関連した肺傷害の症例数を確認。回答があった症例に対し二次調査を行い、臨床像の解析を実施。

内閣府食品安全委員会
食品安全確保総合調査

最終報告書

アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による 52週間反復投与毒性試験

—アマメシバ粉末のラットを用いた反復投与毒性試験調査—
(試験番号：B040030)

平成18年3月

株式会社三菱化学安全科学研究所

1. 要約

アマメシバ粉末の大量長期投与による安全性を調査する目的でラットを用いた52週間反復投与毒性試験を計画した。

投与量は雌雄とも最高用量を1000 mg/kg, 以下500および250 mg/kgとし, 対照群を含めた4用量を設定した。動物は雌雄とも1群60匹とし, 投与13および26週経過後に雌雄各群20匹を中間解剖用, 52週経過後に雌雄各群20匹を最終解剖用と設定した。検査項目はアマメシバ粉末の肺への影響を調査する目的から特に肺を中心とした病理学的検査(器官重量・病理解剖検査・病理組織学的検査), 血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度分析としたが, その他に被験物質の全身への影響を調査するため毒性試験で通常実施される動物の一般状態, 体重, 摂餌量, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査および眼科学的検査を検査項目に加えた。

肺については病理解剖検査および病理組織学的検査の結果, 被験物質投与に起因した変化は雌雄とも認められなかった。また, 肺の器官重量ならびに血液中の酸素分圧およびメトヘモグロビン濃度においても被験物質投与との関連を示唆する変化は認められなかった。

一方, 血液生化学的検査においてトリグリセライドの高値が1000 mg/kg群の雌で26および52週間投与後に認められた。また, 尿検査において尿量の高値が1000 mg/kg群の雄で第26および52週検査時に認められた。

その他, 動物の一般状態, 体重, 摂餌量, 血液学的検査, 眼科学的検査および器官重量に被験物質投与による変化は認められなかった。

以上のように本試験条件下において, 被験物質投与による肺への影響は認められなかった。なお, 1000 mg/kg群で被験物質投与に起因したと考えられる変化が血液生化学的検査および尿検査において認められたが, 500 mg/kg以下の群では被験物質投与の影響は認められなかった。

「アマメシバ」に関連した肺傷害の全国疫学調査研究

大中原研一¹ 松山 航¹ 東元 一晃¹ 納 光弘^{1*}
長谷川好規² 下方 薫^{2*}

閉塞性細気管支炎 (Bronchiolitis obliterans: BO) は終末及び呼吸細気管支を病変の首座とし閉塞性換気障害を呈する疾患である。我々は平成 15 年 8 月に「アマメシバ」に関連した BO の本邦初発例を緊急報告した。我々は「アマメシバ」BO に関する全国調査研究を 2004 年 7 月より 12 月にわたり、1,823 施設を対象に実施した。904 施設より回答を得られ、8 例の BO 患者が報告された。すべての症例は女性であり、親子例が 2 家系みられた。アマメシバ摂取量、症状、画像などは、台湾症例と同様で、ステロイドを含む治療への反応も乏しかったが、肺機能上、FVC は台湾症例に比しても高かった。今後、さらに臨床像などの解析をすすめ、アマメシバ BO の病態解明や治療法の確立が必要である。

The nation-wide case search for the cases of *Sauropus androgynus*-associated bronchiolitis obliterans (SA-associated BO) in Japan

Kenichi Oonakahara¹, Wataru Matsuyama¹, Ikkou Higashimoto¹, Mitsuhiro Osame¹,
Yoshinori Hasegawa², and Kaoru Shimokata²

¹Third Department of Internal Medicine, Kagoshima University Faculty of Medicine, Kagoshima, Japan

²Department of Medicine, Division of Respiratory Diseases, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

We reported the first Japanese cases of SA-associated BO in August 2003. Subsequently we started the nation-wide search of SA-associated BO. The survey was performed from June 2004 through December 2004 at 1,823 hospitals that have more than 200 beds in each hospital. So far, 8 patients has been reported to have SA associated BO in 904 hospitals. All cases are female, but there were 2 family cases. The total amount of SA intake, symptoms and chest computed tomography appearance were similar with those of Taiwanese cases reported at 1996. All cases did not respond to treatment including corticosteroid therapy. The forced vital capacity (FVC) was significantly higher than that of Taiwanese cases. Now we are gathering detailed clinical information of those cases. Our next goal is to clarify the pathogenesis of SA associated BO.

はじめに

閉塞性細気管支炎 (Bronchiolitis obliterans: BO) は終末及び呼吸細気管支を病変の首座とし閉塞性換気障害を呈する疾患である。肺移植等の臓器移植の主要な予後増悪因子であり、又各種自己免疫疾患でも合併が見られる。症例数が増加しており、本研究班でも2003年から長谷川・下方により全国調査研究を施行中である¹⁾。我々は平成15年8月に健康食品「アマメシバ」摂取に関連したBOの本邦初発例を緊急報告した²⁾。その後4例の同様の症例が報告されたが、全国規模の被害の実態は明らかでない。我々は「アマメシバ」摂取に関連したBOを含めた肺傷害の発症頻度や発症要因の解明のために全国調査研究を実施した。

対象と方法

全国の医療機関名簿より、施設ベッド数が200床以上で呼吸器内科及び呼吸器外科を標榜する医療機関1,823施設を選択した。まず、各施設担当医宛に症例数を尋ねる一次アンケートを依頼し(調査期間2004年4月より10月)、「アマメシバ」摂取に関連した肺傷害の症例数を質問した。

<一次調査票>

貴施設/診療科でのアマメシバに関連した健康障害(疑いも含む)の患者数についてお答え下さい。

1. アマメシバの服用歴があり、何らかの肺障害が診断された症例について

ある () 人 なし

2. アマメシバの服用歴があり、肺以外の健康障害が診断された症例について

ある () 人 なし

次に、一次調査票で、回答があった症例に関して二次調査票にて臨床像の更なる解析を行っている(調査期間は2004年10月より2005年3月を予定)。二次

調査の調査項目を以下に示す(実際の二次調査票を表1に示す)。

- ・現時点での臨床的診断名
- ・患者の性別、発症時の年齢
- ・既往歴、家族歴
- ・喫煙歴、職業、ペット飼育などの生活歴
- ・発症から受診までの期間
- ・主症状
- ・「アマメシバ」の摂取方法と総摂取量および剤型
- ・胸部レントゲン、CT上の画像所見
- ・呼吸機能検査、肺換気血流シンチ、血液ガス分析などの検査値
- ・病理検査結果
- ・治療経過(使用薬剤とその効果)

結 果

平成16年12月9日現在で全国1,823施設中、904施設から回答を得た。このうち一次調査にて当科報告例を含め8施設から総計10例、その内二次調査にて8施設計9例の肺傷害の報告を得ている。

肺傷害の臨床診断名はBOが8例、気管支炎(軽度)が1例であり、組織学的に診断確定しているのは当科報告の1例のみである。

BO 8例の内入院中の症例が1例であり、全例が女性である。気管支炎例は男性であった。これまでのところ、死亡例は報告されていない。(BO例の詳細を表2に示す。)

考案・結論

本邦での「アマメシバ」摂取に関連した肺傷害は9例中8例(88.9%)がBOであり、全例女性(親子例が4例)であった。

BOの組織学的診断が得られたのは当科報告の部分生体肺移植例のみである。他7例は慢性呼吸器疾患の既往がなく、気管支拡張剤に反応しない閉塞性換気障害及びHRCTでのモザイクパターンを呈しておりBOと臨床的に診断されている。

本邦報告例と台湾での報告例³⁾との比較を表3に示す。BO発症例は、台湾での報告と同様に全例女性であった。体重コントロールを目的として女性が主に服用したことも一因と考えられるが詳細は不明である。

¹ 鹿児島大学呼吸器ストレスケアセンター 呼吸器内科

² 名古屋大学大学院医学系研究科 機能調節内科学

* びまん性肺疾患調査研究班 研究協力者

表1

医療機関名() 診療科()	摂取期間() 1日摂取量(g)
先生のお名前() 記入年月日()年()月()日	総摂取量(g)
当該患者のカルテ番号() きりとり	9)胸部レントゲン上の画像所見
1)患者さんの臨床的診断名は?	☐ 異常有り(異常陰影:) ☐ 異常なし
☐ 閉塞性細気管支炎 ☐ 間質性肺炎 ☐ 気管支喘息	10)胸部 CT 上の画像所見
☐ 慢性閉塞性肺疾患 ☐ 肺炎 ☐ その他()	☐ 異常有り(異常陰影:) ☐ 異常なし
2)患者さんの性別、発症時の年齢。	11)呼吸機能検査
年齢()歳 ☐ 男性 ☐ 女性	VC _____L %VC _____%
初診年月日()年()月()日	FEV1.0 _____L FEV1.0%(1秒率) _____%
3)患者さんの既往歴は。	12)肺換気血流シンチ検査の結果をお教えてください。
アレルギー疾患の既往 ☐ 有り(病名) ☐ 無し	肺血流シンチの異常 ☐ 有り ☐ 無し ☐ 未検
その他の既往疾患()	肺換気シンチの異常 ☐ 有り ☐ 無し ☐ 未検
4)患者さんの家族歴	13)血液ガス分析(出来れば経時的に)
家族にアマメシバ肺障害の方は、 ☐ 有り ☐ 無し	(/ /) (/ /) (/ /) (/ /)
その他、家族が罹患している疾患()	pH
5)患者さんの喫煙歴は。	PO2
☐ 有り(本/日 × 年) ☐ 無し	PCO2
6)患者さんの生活歴	14)末梢血、生化学検査の異常(おもな項目、異常値、検査日を記載してください)
発症時の職業()	15)病理検査結果
飲酒歴 ☐ 有り(種類・量) ☐ 無し	肺生検の有無 ☐ 有り(病理所見:) ☐ 無し
ペットの飼育歴 ☐ 有り ☐ 無し	16)治療経過
7)現病歴	使用した薬剤 ☐ ステロイド(種類・量)効果()
発症時の年齢()歳 発症から受診までの期間()ヶ月	とその効果 ☐ 免疫抑制剤(種類・量)効果()
症状 ☐ 咳 ☐ 痰 ☐ 呼吸困難 ☐ 発熱 ☐ その他()	☐ 気管支拡張剤(種類・量)効果()
8)「アマメシバ」の摂取方法と総摂取量	☐ その他()効果()
「アマメシバ」の商品名()	17)経過中、呼吸器以外の臓器障害の合併の可能性があれば、記載してください。
「アマメシバ」の材型 ☐ 粉末 ☐ 錠剤 ☐ 薬 ☐ その他()	
摂取方法()	

表2 本邦でのアマメシバ関連閉塞性細気管支炎

症例	症例1 (40歳代, 女性)	症例2 (50歳代, 女性)	症例3 (20歳代, 症例2の娘)	症例4 (70歳代, 女性)	症例5 (50歳代, 症例4の娘)	症例6 (60歳代, 女性)	症例7 (50歳代, 女性)	症例8 (50歳代, 女性)
アマメシバ 総摂取量 (g)	1,000	1,440	1,200	300	360	4,380		900
アマメシバ 摂取期間 (日)	130	360	300	300	120	730	360	120
摂取開始から 発症までの期 間 (月)	3	4	6	10	7	3		4
喫煙歴	なし	なし	4本/日×3ヶ月 (9年前)	なし	なし	なし	なし	なし
症状	咳嗽, 呼吸困難	咳嗽, 呼吸困難, 喘鳴	呼吸困難	呼吸困難, 喘鳴	咳嗽, 呼吸困難	呼吸困難, 喘鳴	咳嗽, 呼吸困難	呼吸困難, 喀痰
一秒量 (L)	0.64	0.62	1.00	0.45	0.53	0.99	0.91	0.85
一秒率 (%)	36.3	40.3	54.3	40.2	23.0	38.67	43.3	34.7
PaO ₂ (mmHg)	60.1	55.0		76.6	64.2 (O ₂ 3 L/min)	70.4 (O ₂ 2 L/min)		74.6
胸部 CT	モザイクパターン	モザイクパターン	モザイクパターン	モザイクパターン		モザイクパターン		異常なし
治療経過	ステロイド及び気管支拡張剤投与にて改善なし 肺移植施行	ステロイド及び気管支拡張剤投与にて改善なし	ステロイド及び気管支拡張剤投与にてピークフローが150から280 L/分に改善	ステロイド投与にて改善なし	ステロイド投与にて改善なし	ステロイド投与にて改善なし	ステロイド投与にて改善なし	ステロイド投与にて改善なし

表3 「アマメシバ」関連閉塞性細気管支炎の台湾での報告例との比較

	本邦例	Lai ら (Lancet 1996; 348: 83-85)	P 値
例数	8	23	
年齢	平均 52 (29-73)	39 (21-52)	
性別	全例女性	全例女性	
喫煙者	1/8	0/23	N.S.
生鮮アマメシバ摂取量 (kg)	平均 13.69 (3-43.8)*	8.16 (2-13)	
発症までの摂取期間 (週)	平均 21 (12-40)	10 (2-13)	
呼吸困難	8/8	23/23	
咳嗽	5/8	21/23	
PaCO ₂ (mmHg)	平均 40.45 (標準偏差 (SD) 4.00)	39 (SD 6.75)	N.S.
PaO ₂ (mmHg)	66.8 (SD 8.5)	72 (SD 12)	N.S.
FEV1 (L)	0.75 (SD 0.21)	0.66 (SD 0.2)	N.S.
FVC (L)	1.96 (SD 0.49)	1.52 (SD 0.36)	0.01

本邦にて「アマメシバ」は年間約 300 トンが生産され広く全国に流通しており BO 例の大量発生も危惧されたが、現在 8 例が報告されたのみである。今後、発症率などを解析していくためには、「アマメシバ」服用者の全体像 (数・男女比など) の調査も必要である。

「アマメシバ」の摂取量及び摂取期間に関しては報告によれば、総摂取量が多いほど発症頻度が高く、摂取開始から発症までの期間が 7 ヶ月以内であった。今

回集された 9 例はこれらの報告に摂取量・期間ともにほぼ合致する。また、我々の調査では親子例が 4 例 (2 家系) 見られている。BO 発症例の半数が親子例であることから、その発症には「アマメシバ」摂取量だけでなく遺伝による何らかの宿主免疫反応が関与している可能性も考えられる。

今回の集積症例では、台湾での報告例より平均年齢及び努力肺活量が高いのが特徴的であった。努力肺活

量が高いのは「アマメシバ」の摂取中止が早く、末梢気道閉塞が進行しなかった可能性も示唆される。

台湾では治療はステロイド等を投与されているが改善に乏しく⁵⁾肺移植も試みられており、患者数は約270人で少なくとも9人が死亡し8人が肺移植を受けている^{3),4),6),7),8)}。本邦では我々の症例だけが部分生体肺移植を受けており、移植後約1年間良好に経過している。台湾では死体肺移植後1年以内の死亡例も報告されており⁹⁾、「アマメシバ」関連BOの重症例では部分生体肺移植が有望な治療である可能性も考えられた。

現時点での本邦での「アマメシバ」関連BOは台湾での報告例と臨床的特徴が良く一致していた。今後、更なる症例の蓄積のうえ、臨床症状、検査所見、治療法、予後の情報収集、解析を行い、発症要因の解明や治療法の確立が必要と考えられる。

参考文献

- 1) 長谷川好規, 下方 薫. 閉塞性細気管支炎の全国調査研究. 厚生労働科学研究費補助金 2003 年度びまん性肺疾患調査研究 平成 15 年度報告書. 31-33, 2004.
- 2) 大中原研一, 東元一晃, 納光 弘, 他. 「アマメシバ」摂取によると思われる閉塞性細気管支炎の本邦での発症. 日本医事新報 2003; 4141: 27-30.
- 3) Lai RS, et al. Outbreak of bronchiolitis obliterans associated with consumption of Sauropus androgynus in Taiwan. Lancet 1996; 348: 83-85.
- 4) Hsiue TR, et al. Dose-response relationship and irreversible obstructive ventilatory defect in patients with consumption of Sauropus androgynus. Chest 1998; 113: 71-76.
- 5) Wu CL, et al. The effect of large-dose prednisolone on patients with obstructive lung disease associated with consuming sauropus androgynus. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 1998; 61: 34-8.
- 6) Luh SP, et al. Lung transplantation for patients with end-stage Sauropus androgynus-induced bronchiolitis obliterans (SABO) syndrome. Clin Transplant 1999; 13: 496-503.
- 7) Kao CH, et al. Using 99mTc-DTPA radioaerosol inhalation lung scintigraphies to detect the lung injury induced by consuming Sauropus androgynus vegetable and comparison with conventional pulmonary function tests. Respiration 1999; 66: 46-51.
- 8) Lai RS, et al. Lung transplantation in bronchiolitis obliterans associated with vegetable consumption. Lancet 1996; 348: 83-85.