

## コンフリーと人への健康影響に関する論文（要約）

- 1 ) FDA advises dietary supplement manufacturers to remove comfrey products from the market.  
U.S. Food and Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition, July 6, 2001  
2001年7月6日、米食品医薬品局（FDA）は関連業界宛に、ハーブの一種であるコンフリー（和名ヒレハリソウ）が発がん性と肝臓障害を起こす可能性があるとして、栄養補助食品への添加を中止するようにレターを送付した。  
FDAは関連業界に対して、コンフリー（*Symphytum officinale* (common comfrey), *S. asperum* (prickly comfrey), *S. x uplandicum* (Russian comfrey)）を含む栄養補助食品の販売について注意を促した。これらのコンフリーは、経口摂取で重篤な健康障害を起こす可能性があるピロリジジナルカロイドを含む。ピロリジジナルカロイドは動物試験で肝毒性があることが確認されている。また動物でコンフリー及びピロリジジナルカロイドの経口摂取により静脈閉塞性疾患(VOD)を生じることが科学論文で報告されている。過去に他の国でこの物質による肝 VOD の発生が報告されており、人への毒性があることも一般に認識されている。  
FDAは、コンフリー及び他のピロリジジナルカロイド含有植物を含む製品を販売している企業に対し、これらの製品を市場から回収すると共に顧客に製品使用をすぐにやめるように警告するように強くもとめた。
- 2 ) PYRROLIZIDINE ALKALOIDS IN FOOD, A toxicological review and risk assessment,  
Australia New Zealand Food Authority, November 2001  
オーストラリアの食品中に見いだされるピロリジジナルカロイド(PAs)は、主に *Heliotropium europaeum*, *Echium plantagineum*, *Symphytum* spp., *Crotalaria retusa* に由来する。*Symphytum* spp. (コンフリー) は故意に摂取されるが、残りの種は様々な穀物作物の雑草である。PAを含む植物を食べることで家畜での毒性の長い歴史がある。汚染された穀物摂取の結果としてヒトに悪影響を与えることで多くのアウトブレイクもあった。同様にPAを含むハーブ医薬品の内服が原因の毒性の報告もある。(PTDIは1µg/kg bw/day、PTWIは1µg/kg/dayである。)
- 3 ) Health Canada advises consumers not to use the herb comfrey or health products that contain comfrey. Health Canada, December 12, 2003  
カナダ保健省は12月12日、肝臓障害を起こすおそれがあるエチミジン(echimidine)を含む可能性があるとして、消費者に対しハーブのコンフリーあるいはコンフリーを含む健康食品を使用しないように勧告した。コンフリーは消化器系や呼吸器系の問題、関節炎、傷などの治療用やスキンケア製品用に販売されている。  
コンフリーには数種類あり、このうち2種類 *S. asperum* (prickly comfrey、プリックリーコンフリー) 及び *S. x uplandicum* (Russian comfrey、ロシアンコンフリー) は、エチミジンを含んでいるとしてカナダでは既に治療用製品としての販売が禁止されている。すべてのコンフリー製品がエチミジンを含むわけではないが、製品によってはコンフリーの種類を常に特定することができないので、今回コンフリーを含むすべての製品を使用しないように勧告したものである。コンフリーの摂取(茶、カプセル、葉)と肝障害の関係に関する報告はいくつかあるが、カナダではこれまで報告されていない。  
カナダ保健省は、どの健康食品にコンフリー、エチミジン、既に禁止されている2種のコンフリーが含まれているか市場調査中である。製造業者に対し、許可済み(DIN番号があるもの)のコンフリー含有健康食品にエチミジン及び2種の禁止コンフリー種が入っていないことの証明をもとめると

共に、DIN がない製品の製造・輸入・流通業者は速やかに市場から回収するように求めた。この措置は化粧品には適用されない。

調査が完了すればさらに措置を講じる可能性があるが、それまでは予防的措置としてコンフリーを含むすべての製品の使用を避けるように求めている。

## 6) 再びコンフリーの毒性について

Comfrey toxicity revisited.

Rode D.

Trends Pharmacol Sci. 2002 Nov;23(11):497-9.

コンフリーはこれまで 2000 年以上もハーブ治療薬として一般に広く使用されてきた。しかし肝毒性のあるピロリジジナルカロイド (PAs) が含まれているため、多くの国でその使用が制限されている。例えばカナダでは流通が制限され、ドイツでは外用 (PAs 1 日 100  $\mu$ g 未満) に限られている。米国 FDA (食品医薬品局) ではコンフリー含有製品の撤去に自主的に応じるように関連業界にもとめている。英国 MCA (医薬品庁) は最近、医師の処方でのみ使用可とすることを検討中のハーブリストにコンフリーを加えた。

コンフリーの毒性に関する最も新しい論文の多くは 1990 年代はじめに出されている。もっと最近の研究はコンフリーの治療作用に関するもので、確かに抗炎症作用や傷を治すなどの作用を支持する証拠はきわめて少ない。

人への毒性に関しては、コンフリーの有害作用に関する最近の報告が 10 年ほどないにも拘わらず、コンフリー摂取による肝臓の静脈閉塞性疾患 (VOD) 症例についての報告が出されている (2 の文献)。しかしコンフリー使用者の肝機能検査では AST、GGT、ビリルビン、AFP 等の値が、コンフリー葉の長期摂取 (1~30 年間、0.5~25g/日) でも正常だったとの報告もある。人でコンフリーの内服が安全でないとの結論は主にげっし動物に高濃度の精製 PAs を投与した実験に基づいている。全身毒性試験や臨床試験は行われていない。人で PA 中毒が起こったことがあるが、通常その多くはコンフリー以外の植物によるものである。

PAs は肝臓で酸化酵素によりピロール化合物に変換されて細胞内のタンパク質や DNA とアダクトを生成し、それが VOD や細静脈線維症など急性毒性を生じるとされている。またあるいは PAs やその代謝物は水溶性化合物になって尿から排泄される。肝毒性の最も強い PAs は環状のジエステル化合物であり、コンフリーの PAs はさほど毒性は高くない。PAs に対する感受性は動物によって大きく異なるが、感受性の高いブタやニワトリでコンフリーは有害作用を示さない。逆にラットはコンフリー中の PAs に感受性が高い。しかし肝臓の PAs への反応メカニズムがヒトとラットでは異なるので、ラットはヒトの中毒での良いモデルとはいえない。またコンフリーの種類によって含まれる PAs の組成は異なる。

コンフリーについての系統的毒性試験が行われておらず十分なデータがないことなどからコンフリーのリスク及び治療上のベネフィットについて正確に評価するには、現在の情報は不十分としている。したがって、コンフリーは現行の規制ほどにはヒトにとって危険ではないかもしれないと示唆している。

## 7) コンフリーの有効性と安全性 (総説)

The efficacy and safety of comfrey.

Stickel F, Seitz HK.

Public Health Nutr. 2000 Dec;3(4A):501-8.

近年ハーブ治療が代替療法及び健康へのハザードの両面で注目されるようになってきた。ピロリジジナルカロイドはお茶としての摂取や穀物への混入によりジャマイカ、インド、アフガニスタンで風土病の発生源になったことがある。西ヨーロッパでは、コンフリーは関節炎や静脈炎、痛風などの

炎症性疾患や下痢の治療薬として使われている。近年になってコンフリー葉の使用がヒトでの肝毒性や齧歯類での発がん性から健康への危険性があると認識されるようになってきた。これらの有害作用はラシオカルピン (lasiocarpine) やシンフィチン (symphytine) などの種々の肝障害性ピロリジジンアルカロイド及びそれらの関連 N - オキサイドによると考えられる。毒性及び変異原性のメカニズムは完全には解明されていないが、アルカロイドの肝ミクロソーム酵素による代謝が関与すると考えられている。代謝により強力なアルキル化剤である高活性ピロール化合物ができるためである。コンフリー (*Symphytum officinale*) による主な肝障害は肝静脈閉塞性疾患で、に肝の細静脈の非血栓性閉塞による肝硬変または肝不全である。患者の主症状は急性または慢性の門脈圧亢進、肝肥大、腹痛である。治療法としては摂取の中止と、肝障害が重篤な場合には肝移植である。こうした重大な危険性と、ドイツ及びカナダでのコンフリー使用禁止を考えると、米国で未だにコンフリーが流通しているのは理解しがたい。

#### 8) ピロリジジン含有ダイエタリーサプリメントの摂取による肝静脈閉塞性疾患

Hepatic veno-occlusive 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.

49 歳の女性がバッド・キアリ症候群タイプの VOD (静脈閉塞性疾患) と診断された。患者は肝細静脈閉塞を伴う門脈圧亢進がみとめられ、肝生検では小葉中心性の壊死と鬱血が認められた。この女性が常用していたサプリメントからピロリジジンアルカロイドが検出された。これの主な起源はコンフリー根 (*Symphytum sp*) を砕いたとされる粉末だった。

この女性の入院以前の 6 ヶ月間に摂取した量を計算すると、ピロリジジンアルカロイド 85mg (15 µg/kg 体重 × 日数) となった。臨床所見及び分析結果から慢性ピロリジジンアルカロイド中毒と診断され、このアルカロイドの低濃度慢性暴露は VOD を生じる可能性があることが示唆された。

#### 9) コンフリー摂取による肝臓静脈閉塞性疾患

Hepatic veno-occlusive disease associated with comfrey ingestion.

Yeong ML, Swinburn B, Kennedy M, Nicholson G.

J Gastroenterol Hepatol. 1990 Mar-Apr;5(2):211-4.

23 歳の男性が、肝臓の VOD (静脈閉塞性疾患) 及び重症の門脈高血圧症を発症し、肝不全で死亡した。光学顕微鏡検査及び肝臓の血管造影で、広範な肝細胞の出血性壊死を伴う肝の小葉下静脈及び小静脈小根閉塞がみとめられた。患者は主に菜食で、病気になる前は、肝毒性があるピロリジジンアルカロイドを含むことで知られているコンフリーを摂取していた。コンフリーはハーブ療法に広く用いられているが、これまで人の肝臓 VOD に関係したとされている症例は 2 例のみである。この患者の発症とコンフリー摂取の時間的關係、肝臓の組織学的病変、他の病因の除外などから、この患者の VOD とコンフリーとの間に因果関係がある可能性が示唆された。

#### 10) コンフリー茶と肝臓の静脈閉塞性疾患 (VOD)

Comfrey herb tea and hepatic veno-occlusive disease.

Ridker PM, McDermott WV.

Lancet. 1989 Mar 25;1(8639):657-8.

肝臓の静脈閉塞性疾患 (VOD) は門脈の高血圧症が進行した形態で、組織学的には肝中心静脈拡張と線維症がみられる。VOD は肝毒性を有するピロリジジンアルカロイド (Pyrrolizidine alkaloids, PAs) 含有植物への暴露が通常の原因とされている。1950 年 ~ 1980 年にはジャマイカ、インド、アフガニスタンで、PAs に汚染された穀物や PAs を含むお茶を飲んだことによる中毒事例がいくつも報

告されている。これに対し、植物関連の肝 VOD に関する報告は北米や欧州ではまれである。しかし、米国、英国、スイス(8-12)の報告は、先進国では PAs が入手できないとの一般概念を打ち破っている。少なくとも 2 人の患者で市販ハーブ製品のコンフリーが肝毒性がある PAs の源になっている。コンフリー製品はハーブ茶、ハーブ根粉末、カプセルなどとして市販されており、こうした形で入手できることには疑問がある。

PA s には世界中で 180 種類以上もの化合物がある。少なくとも 8 この科 (families) あるが、その中の 4 種類の属 (genera) - *Heliotropium* (ヘリオトロピウム属またはキダチルリソウ属)、*Crotalaria* (タヌキマメ属)、*Senecio* (セネシオ属)、*Symphytum* (ヒレハリソウ属) - が最も有毒とされている。最後のヒレハリソウ属に、通常のコンフリー (*Symphytum officinale*)、プリックリーコンフリー (*Symphytum asperum*)、ロシアンコンフリー (*Symphytum x uplandicum*) が含まれており、コンフリーから単離されている有毒アルカロイドとしては、symphytine, echimidine, symglandine, lycopsamine などがある。

PAs の肝毒性は、ピロリジジン環の不飽和結合が肝臓内でのピロール型代謝物生成に必須と考えられているが詳細なメカニズムはわかっていない。幼児は PAs に特に弱く、急性暴露後 1 週間以内に肝 VOD を生じる。ハーブ茶を飲んだ女性から生まれた新生児が VOD を起こしたことから経胎盤ピロリジジン中毒の可能性も示唆されている。一方、年長の子供や成人の場合は一般に数ヶ月暴露する必要があるとされている。収穫やお茶を入れる方法、あるいは葉を使うか根を使うかなどによってアルカロイド含量は大きく異なるので、用量に関する情報は難しい。

PAs の毒性は VOD だけに限らず、ラットでは肺の内皮過形成が認められた。PAs 含有物質、特にコンフリーについて、ラットで肝細胞がんに関連しているとの報告がある。これは主に symphytine によるものである。他にも動物で、腎系球体、膵臓、胃腸管損傷がみられた。

結論：有毒アルカロイドを含むことが知られているにもかかわらず、コンフリーのハーブやお茶は使用され続けている。これは、コンフリーが「ナチュラル製品」で、関節炎、痛風、血尿、静脈炎などの治療に有効との一般認識があるのかもしれない。コンフリーの毒性に関する以前の警告 (1981 年の Lancet 論文など。末尾参照) は無視されてきている。カナダの健康担当部署は最近、コンフリー製品のいくつかの販売を禁止しようとしている。

生体試料中のピロリジジン代謝物の測定法はないので、ピロリジジンアルカロイド中毒の診断には、肝不全患者の VOD 除外、肝生検試料の組織学的変化、患者が摂取したハーブ製品からの PAs 検出などが必要である。ハーブの毒性に関する医師や消費者の認識は非常に乏しく、VOD 発生率やピロリジジン中毒数は非常に少なく見積もられていると考えられる。

## 12) 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.

市販されているコンフリー製品のピロリジジンアルカロイドの同定、アルカロイド及び N-オキシドの GC 及び GC-MS 分析

## 16) ハーブ治療薬の使用による異常な実験結果と毒性影響

Review of abnormal laboratory test results and toxic effects due to use of herbal medicines.  
Dasgupta A.

Am J Clin Pathol. 2003 Jul;120(1):127-37.

ハーブ薬品は米国で広く使用されている。近年の調査によると、その使用者の多くが使用していることをかかりつけの医師に伝えていない。ハーブ薬品の使用は正常でない検査結果を示し、誤診をま

ねく可能性もある。免疫学的検査では直接支障をもたらす可能性もある。また、予期せぬ濃度で薬同士の Drugherb 相互作用を生じる可能性ももつ。例として、数種類の医薬品 (cyclosporine, theophylline, digoxin) とセント・ジョーンズワート (St John's wort) など。ハーブ薬品は生理機能を変化させ、その結果、異常な検査値がだされる。例として、カバカバ (kavakava) は肝障害を引き起こし、肝臓酵素の予期せぬほどの濃度上昇を示した。ma huang( エフェドラを含む製品)、Chan Su、コンフリーなどの毒性をもつハーブ製品は死亡被害を引き起こすかもしれない。その他、心臓血管毒性、血管毒性、神経毒性、腎毒性、発ガン性、アレルギー性などの毒性障害も考えられる。

### 17) 食品中のピロリジジンアルカロイド

Pyrrolizidine alkaloids in foods.

Coulombe RA Jr.

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

#### I. 序

植物は自身を昆虫や動物などの捕食者から守るために「自然農薬」と呼ばれる毒物を作り出す。これらの物質はしばしばヒトに対しても毒性を示すが、ほぼ全ての食品に存在し、PCB や残留農薬のような微量成分ほど注目されないものの、ヒトの食品中には合成農薬等の 1 万倍は含まれると考えられる。一般的に「自然なもの」は「安全」とみなされているが、実際には合成化学品より天然毒素の方が遙かに大きな健康リスクを持つ。

自然毒のなかでも有名なものがピロリジジンアルカロイドと呼ばれる群である。6000 以上の植物種から 350 以上のピロリジジンアルカロイド類が単離されており、その大半は有毒である。またその多くが動物にがんを引き起こすことから、ヒトにも発がん性を示す可能性がある。

ピロリジジンアルカロイド中毒は、汚染された穀物を食べたりダイエタリーサプリメントや伝統的治療薬の使用、卵・肉・ミルク・蜂蜜への残留によって起こっている。

ピロリジジンアルカロイドによるヒトの中毒の報告は実際に発生している件数よりはるかに少ないと考えられ、表に出るのはほんの一部という意味で「氷山病」と呼ばれる。その原因はいくつかあり、長い潜伏期間があつて原因を特定しにくいこと、慢性アルコール中毒症など他の慢性疾患と症状が類似していること、天然のものは安全だという思いこみから原因として想定されにくいことなどがある。

ピロリジジンアルカロイドの網羅的総説としては Robin Mattock の本「Chemistry and Toxicology of Pyrrolizidine Alkaloids(1986)」をお勧めする。

#### II. 起源植物

ピロリジジンアルカロイドを産生する植物は数千知られているが、主な中毒源となる植物は Fabaceae(マメ科)、Asteraceae (キク科)、Boraginaceae (ムラサキ科) である。表 1。

ピロリジジンアルカロイドを産生する植物は世界中に存在し、世界中の花が咲く植物の 3% と推定されている。またその含量は種や実が多いが他の部分にも存在し、Senecio riddellii の乾燥葉重量の 18% がピロリジジンアルカロイドだったという報告がある。

#### III. ピロリジジンアルカロイドの化学構造 (図 1 及び図 2 参照)

主なピロリジジンアルカロイドは飽和又は 1,2 位二重結合八員環ネシン (necine) 塩基を含む。この二重結合がピロリジジンアルカロイドの肝毒性に重要な意味を持つ。ネシン塩基はネシン酸と呼ばれる部分とエステルになっていることが多い。Retronecine のようにネシン酸部分がないものもあるが、ネシン酸とエステル化している構造のものではネシン酸部分が環状になっているものと開いているものがある。環状ジエステル構造を持つピロリジジンアルカロイドは通常毒性がより高く、DNA 架橋を形成しやすい。また植物中には通常、共存物質としてピロリジジンアルカロイドの N - オキシ

ド体が含まれ、その量はピロリジジンアルカロイドよりも多いことがたびたびある。N - オキシド体は通常、抽出工程で還元されて元のアルカロイドになる。

#### IV. 食品及びハーブ医療薬中のピロリジジンアルカロイド

##### A. 食品中ピロリジジンアルカロイド

多数のピロリジジンアルカロイド中毒散発例が報告されている。主に *Senecio*, *Heliotropium*, *Crotalaria* 等の植物が主要穀物に混入したことが原因とされている。

規制に関しては、1992年、ドイツ連邦健康局 German Federal Health Agency はハーブサプリメントからのピロリジジンアルカロイド及びN - オキシド体の最大許容摂取量を 0.1 µg/日に定め、年に6週までであれば1日1µgの摂取は許容されるとした。米国にはそのような規制は存在しない。ピロリジジンアルカロイドの食物への混入は多様なルートがありしばしばドイツの規制値を超えるため、食品中ピロリジジンアルカロイドのヒト健康へのリスクは大きいと言える。

食品での事故事例としては

##### 1. 主要穀物

- ・1918年南アフリカ Cape Province の George District で報告されたものが最初である。

この場合 *Senecio* 属の種子が混入した穀物を分別をきっちりしない「オールドファッション」な方法で脱穀したことが事態を悪化させた。10年以上にわたり80症例を発生しその多くが子どもであった。症状はむかつき、吐き気、急性胃腸痛、腹水症、肝肥大でしばしば致死적であり、2週間から2年後に発症している。これらの症状は、*Senecio* でおこる家畜病である南アフリカの Moltendo 病、ニュージーランドの Winton 病、Nova Scotia の Picton 病の検死例に似ていると研究者は指摘している。

ケープタウンで小麦が汚染されておきた *Senecio* 中毒事例では12症例中6例が死亡している。症状は腹痛と腹部肥大で急速に腹水が貯留して肝肥大がおこっている。生存者によれば、原因となったパンは異常な味がしたという。研究者によれば、症状は肝静脈閉塞を主症状とする Budd-Chiari 症候群に類似している。

*Crotalaria* 種の種子の混入による静脈閉塞性疾患 (VOD) がインド Sarguja 地方で1975年11-12月に発生している。67人の発症者のうち42%が死亡している。検死によればピロリジジンアルカロイドに特徴的な小葉中心性の急性出血性壊死、非門脈への進行性肝硬変、末期には末梢静脈の閉塞といった所見が得られている。

さらにアフガニスタンで1976年、*Heliotropium* (ヘリオトロープ) が原因で約7800人が中毒になった大発生例がある。一部は数ヶ月の入院の後回復している。

また *Heliotropium popvooii* に汚染したパンで1992年、タジキスタンで中毒が起こった。この事例では政治的不安定要因で小麦の収穫が2ヶ月遅れたため、*Heliotropium* の種子が小麦を汚染し状況が悪化した。3906例のVODが報告され、致死率は1.3%と推定された。小さい子どもと高齢者に患者が多く、死亡率は高齢になるにつれて上がっている。

##### 2. ミルク中のピロリジジンアルカロイド

ピロリジジンアルカロイドを含む植物を摂取した動物のミルクからもヒトの食中毒が起こり得る。*Senecio jacobaea* を与えられた雌牛の乳中にはピロリジジンアルカロイドが検出され、その牛には白血球数の減少などの症状が見られたが、授乳された仔牛には症状は見られていない。またピロリジジンアルカロイドを含む *tansy ragwort* (ヨモギギク) を餌に与えた山羊のミルクを与えたラットで肝細胞肥大等が見られている。

##### 3. 蜂蜜中ピロリジジンアルカロイド

蜂蜜にもピロリジジンアルカロイドが混入する。当初の研究では0.3~3.9 ppmの比較的低濃度が報告されている。オーストラリアの研究では *Echium plantagineum* (Patterson's

Curse あるいは Salvation Jane)から作られた蜂蜜には 0.27 ~ 0.95 ppm のピロリジジンアルカロイドが混入していた。通常の蜂蜜消費では、あったとしても僅かなりリスクしかないだろうと考えられる。

#### 4 . 卵中ピロリジジンアルカロイド

家禽の餌がピロリジジンアルカロイドに汚染されて卵を介してヒトが摂取する可能性がある。重量で 0.6%の汚染がある飼料を摂取したトリの卵のピロリジジンアルカロイドは卵一個あたり 1.2 ~ 9.7 µg であった。

#### 5 . 食肉中ピロリジジンアルカロイド

ピロリジジンアルカロイドを含む飼料を摂取した動物の肉からはピロリジジンアルカロイドは検出されていない。

### B. 伝統的治療薬及び医薬品中のピロリジジンアルカロイド

北米のように穀物生産が殺虫剤や除草剤で管理され定期的に検査が行われている地域ではピロリジジンアルカロイドの最大の暴露源はいわゆるハーブ治療薬である。

こうしたサプリメントによる重大な健康リスクを予防するため、German Federal Health Bureau は摂取を制限する規制を設定している。しかし米国では現在の規制動向は逆方向であり 1994 年の DSHEA では民間治療薬やお茶など「自然な」食品を規制から除外している。この法律ではハーブサプリメントの製造業者や販売業者は成分や有効性や有害作用情報を提供する必要がない。さらに植物製剤の場合、その植物がどこでどうやって栽培されたかの情報がないのが普通である。自然は安全で健康にいいという一般的信頼のもと、ダイエタリーサプリメントの使用は先進国で劇的に増加している。

ピロリジジンアルカロイドを含むハーブティーによる肝疾患はしばしば報告されている。ジャマイカや西インドでは医療用ハーブとして使われてきた。1950 年代にジャマイカで VOD の大発生があり、主に子どもの患者の肝生検ではピロリジジンアルカロイドに特徴的な静脈閉塞を示していた。50%以上の患者はナトリウムと液体の制限により回復した。

西インドでは *Crotalaria* 種から作った伝統的医薬 (風邪や痛み、腹痛などに効くとされる) により主に子どもたちが急性の VOD を発症した(1970)。

またピロリジジンアルカロイドを含むハーブの短期及び長期使用による肝障害が多数報告されている。最も広く使われているのはコンフリーで、ギリシャ・ローマ時代からこのハーブは公的治療薬で万能薬であった。コンフリーはヨーロッパ・北米・オーストラリアで栽培され、健康増進薬として、あるいは怪我の治療、消化薬として使われる。

Huxtable の調査ではコンフリーの葉は 40mg/kg のピロリジジン、320 mg/kg のピロリジジン N - オキシドを含み、コンフリーの根は総含量 2900mg/kg になる。

Ridker の報告では 49 歳の VOD 患者女性は 15 µg/kg/日のピロリジジンアルカロイドを摂取していた。13 歳の VOD 患者の少年は、ホメオパスにより指定されたコンフリーティーを 2 ~ 3 年にわたり摂取していた。さらに 47 歳の VOD 女性は腹痛や疲労を治療するためホメオパシーの医者から指定されたコンフリーティーを毎日 10 杯と手のひらいっぱいコンフリー - ペプシンカプセルを飲んでいて、またコンフリー茶を 1 ~ 2 週間飲んだ 23 歳男性が VOD で死亡している。

また咳止めとして使われる *Tussilago farfara* というハーブに含まれるピロリジジンアルカロイドが胎児に毒性を示した例がある。

また自宅の庭のハーブを子どもの健康な成長のため飲ませて中毒になった 18 ヶ月の子どもの例もある。さらに *Senecio longilobus*, *Pedicularis*, *Castellija*, *Liatris* 等での中毒事例もある。

## V. ピロリジジンアルカロイドの毒性

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、こ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。

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 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 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  $\mu$ g 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ンアルカロイドのモニタリングが必要である。

### 3 7 ) Pyrrolizidine alkaloids in human diet

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

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

ピロリジジンア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ンア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。ピロリジジンア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*/ 哺乳類ミ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、ピロリジジンア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。

43) Veno-occlusive 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)。

46) 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。