

かび毒・自然毒等専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められたシンフィットム（いわゆるコンフリー）及びこれを含む食品に係る食品健康影響評価（平成16年3月24日付け厚生労働省発食安第0324001号）については、第1回（平成16年4月28日開催）のかび毒・自然毒等専門調査会（座長：佐竹元吉）を経て、平成16年6月14日に開催された第2回同会合において審議結果（案）がとりまとめられた。

また、審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. シンフィットム（いわゆるコンフリー）及びこれを含む食品についての意見・情報の募集について

第2回かび毒・自然毒等専門調査会のシンフィットム（いわゆるコンフリー）及びこれを含む食品についての審議結果（案）を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成16年6月17日（木）開催の食品安全委員会（第49回会合）終了後、平成16年7月14日（水）までの4週間

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

シンフィツム（いわゆるコンフリー）及びこれを含む食品の 食品健康影響評価について（案）

1．はじめに

食品安全委員会は、食品安全基本法（平成15年法律第48号）に基づき厚生労働省からシンフィツム（いわゆるコンフリー）及びこれを含む食品に係る食品健康影響評価について意見を求められた。（平成16年3月24日付け厚生労働省発食安第0324001号、同日関係書類を接受）

厚生労働省によれば、我が国においてコンフリー及びこれを含む食品による特徴的な肝障害の報告例はないものの、諸外国において、コンフリー又はこれを含む食品等を使用しないこととする勧告若しくはコンフリー等に含まれるピロリジジンアルカロイド（Pyrrolizidine Alkaloids; PAs）の暫定的耐容摂取量が設定されるなどの状況を踏まえ、コンフリーに関する関係論文等の収集を行い、今般、食品安全委員会に食品健康影響評価を求め、食品健康影響評価の結果に基づき、食品衛生法における必要な措置を速やかに講ずることとしている。

2．シンフィツム（いわゆるコンフリー）とは

シンフィツム（学名：*Symphytum spp.*）は、コンフリー、ヒレハリソウともいう。ムラサキ科ヒレハリソウ属の多年草本で、主な種として、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*）などがある。コーカサスを原産地とし、ヨーロッパから西アジアに分布する。草丈は60～90cmで、直立し、全身に粗毛が生え、葉は卵形～長卵形。初夏から夏にかけて花茎を伸ばして釣り鐘状の白～薄紫色の花を咲かせる。我が国には、明治時代に牧草として入り、一時長寿の効果があると宣伝され、広く家庭菜園に普及した。{参考：丸善食品総合辞典（丸善株式会社）他}

今回、厚生労働省より評価が依頼されているコンフリーは、主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*）の3種に代表される *Symphytum spp.*である。

3．食品としての利用状況等

（1）野菜としての利用

若い葉を野菜として、てんぷら、お浸し、炒め物などの調理を行って食される。長寿者の多いロシアのコーカサス地方で常食されているところから、健康野菜として注目され、日本でも昭和40年代にブームとなった。なお、現在も一部の農地及び家庭菜園等による限局的な栽培や消費が推定されるが、その量は把握されていない。

（2）健康食品としての利用

コンフリーの葉・茎・根が、乾燥、粉末状、顆粒状、抽出液（濃縮液を含む）等加工され、健康補助食品や茶葉として販売されている事例がある。我が国の健康食品としての利用については、米国の食品医薬品局（FDA）による関係業界に対するコンフリー等を含む栄養補助食品の自主回収等の勧告を踏まえて、関係業界団体

では、健康食品としての供給を自主的に停止しているとの情報もあり、一般的な販売方法により大量に流通している実態はないと推測される。

一方、インターネット上で、コンフリーを原料に含む健康食品等の販売（輸入を含む）やコンフリーの健康食材としての利用方法が複数確認されていることから、これらの販売を介して消費されていることが推測できるが、その販売量・消費量等は把握されていない。

4．諸外国における規制

(1) ドイツ

1992年、ドイツ連邦健康局はハーブサプリメントからのPAs及びN-オキシド体の最大許容摂取量を0.1 µg/日に定め、1年間に6週間までであれば、1日1 µgまでの摂取は許容されるとしている(1)。

(2) 米国

2001年7月、FDAより関係業界に対し、ある種のコンフリーには人の健康に重大な悪影響（肝毒性、発がん性等）を及ぼすピロリジジナルカイドが含まれることから、コンフリー等を含む栄養補助食品の自主回収等を勧告している。

(3) 豪州・ニュージーランド

2001年11月、両国食品委員会は、コンフリー等に含まれるピロリジジナルカイドについて暫定的耐容摂取量（1 µg/kgbw./day）を設定するとともに、コンフリーを食用に添加することや食用に供することを禁止している。

(4) カナダ

2003年12月、保健省より消費者に対し、コンフリーあるいはこれを含む食品について、肝障害を引き起こすおそれのあるエチミジン（ピロリジジナルカロイドの一種）を含む可能性があることから、これらの食品を使用しないように勧告している。

5．食品健康影響評価について

(1) コンフリーによるヒトの健康危害報告

コンフリーによる主な肝障害は、肝静脈閉塞性疾患（2, 3）で、主に肝の細静脈の非血栓性閉塞による肝硬変又は肝不全である。患者の主症状は急性又は慢性の門脈圧亢進、肝肥大、腹痛である（2）。

米国において、サプリメント（コンフリー根の粉末）を常用していた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認められ、肝生検では小葉中心性の壊死と鬱血が認められた。なお、サプリメントからは、PAsが検出され、患者が6ヶ月間に摂取したPAs量は85mgと算定された（4）。

ニュージーランドにおいて、23歳の男性が肝臓の門脈閉塞性疾患及び門脈高血圧症を発症し、肝不全で死亡した。患者は主に菜食で、病気前にコンフリーを摂取していた。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などから、肝臓の静脈閉塞性疾患とコンフリーとの間に因果關係がある可能性が示唆されている（5）。

1950年～80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。特に

幼児は、PAs に対して感受性が高く、急性暴露後 1 週間以内に肝 VOD を生じるとされ、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、年長の子どもや成人の場合には一般に数ヶ月の暴露が必要とされている。また、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ている(6)。

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。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 人で VOD が報告されている。VOD は、バッド・キアリー症候群に似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、多量摂取は急性肝障害を、長期少量摂取では慢性的肝障害を引き起こす。特に、*Heliotropium*, *Senecio*, *Crotalaria* 種やマテ茶中の PAs 毒性は強い。米国で広く販売されているコンフリー製品(葉・根抽出物)による肝障害も報告されている。実験動物においてもチクローム 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生成され、これらが肝がんを引き起こすと考えられている(3)。

(2) コンフリーとピロリジジンアルカロイド

コンフリーのヒトに対する健康影響は、コンフリーに含まれるピロリジジンアルカロイドの作用によるものと考えられている。

ピロリジジンアルカロイドは、6,000 以上の植物種から 350 以上が単離されており、その大半は有毒とされている。また、その多くが動物にがんを引き起こすことから人に対しても発がん性を示す可能性があると考えられている。PAs を含有する植物は数千種知られているが、主な植物は、*Fabaceae*(マメ科)、*Asteraceae*(キク科)、*Boraginaceae*(ムラサキ科)である。(1, 7)

ミルク、蜂蜜、卵中から PAs が検出された報告があるが、PAs の最大の暴露はいわゆるハーブサプリメントであるとされている(1)。

人でコンフリーの内服が安全でないとの結論は、主にげっ歯類に高濃度の精製 PAs を投与した実験に基づいている。コンフリーの PAs はさほど毒性は高くない。感受性の高いブタや鶏でコンフリーは有害作用を示さない。逆に、ラットは感受性が高いが、PAs への反応メカニズムがヒトと異なるので、良いモデルとはいえないとする報告もある(8)。

収穫やお茶を入れる方法、葉を使うか根を使うかによって PAs 含量は大きく異なる(6)。

コンフリーの抽出液及び固形相の PAs の濃度を測定する方法を開発し、ワシントンで市販されていた 11 種類の健康食品を検査した結果、9 種類の健康食品に 1 種類以上の PAs が含まれることが確認され、その量は 0.1 ~ 400ppm であった。1 種類以上の他の成分と混合したコンフリーの葉を含む製品では、アルカロイドのレベルは最も低い、バルクのコンフリーの根で最も高く、次いでバルクの葉で高かったとする報告がある(9)。

Huxtable の調査では、コンフリーの葉は 40mg/kg のピロリジジン、320mg/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 になると報告されている。

Ridker の報告 (4) では、49 歳の VOD 患者女性は 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の PAs を摂取していた。13 歳の VOD 患者の少年は、コンフリー茶を 2~3 年にわたり摂取していた。さらに、47 歳の VOD 患者の女性はコンフリー茶を毎日 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 歳の男性が VOD で死亡している。

(3) コンフリーの毒性

急性毒性

多量摂取により急性肝障害を引き起こす。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 (3)。即ち、含まれているピロリジジナルカロイド、特にピロリジジン環に 1,2 不飽和結合と側鎖にエステル基を有する構造をもつ acetylintermedine や acetyllycopsamine 等が、生体内のチトクローム P450 により、ピロール構造に変換され、強力なアルキル化剤として、核酸やタンパク質と反応することに由来すると考えられている。

発がん性

ラットを用いた実験でコンフリーが肝細胞がんに関連性があるとする報告 (6) がある。また、ロシアンコンフリーの発がん性について ACI ラットを用いて調べた結果、コンフリーの葉を 480 - 600 日間与えた群、及び種々の期間コンフリーを与えた群で肝細胞腺腫が認められ、まれに血管内皮細胞がんが誘発されたとする報告もある (10)。一方、PAs が実験動物で発がん性を示すことが確認されるが、人では、静脈閉塞や子どもでの肝硬変との関連は確認されるものの、PAs 摂取と発がんとの関連は臨床的には認められておらず、文献等から PAs は人への発がん性はないと考えられるとする報告もある (11)。また、多くの PAs は多数の動物モデルで発がん性が確認されている (1, 12) が、人で発がん性があると結論付けるには十分なデータはないとする報告もあり、PAs 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とされている (1)。

遺伝毒性

コンフリー葉の使用が人での肝毒性やげっ歯類での発がん性が認められるが、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 PAs 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、前述した急性毒性の場合と同様に、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 (2)。ピロリジジナルカロイドの毒性作用メカニズムは、PAs の活性代謝産物中間体が 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 (1)。

催奇形性

コンフリー又は PAs の催奇形性に関する報告はない。

乳幼児に対する影響

特に幼児は PAs に対して感受性が高く、急性暴露後 1 週間以内に肝 VOD を生じる。また、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 (6)。また、死亡した新生児の肝臓から PAs の毒性代謝物が検出するとともに、VOD も観察

され、母親が摂取していたハーブミックスと VOD の因果関係が強く疑われる事例では、母親は PAs 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 2g 摂取）との報告がある（13）。

6. 結論（案）

- (1) シンフィツム（いわゆるコンフリー）が原因と考えられるヒトの肝静脈閉塞性疾患等の健康被害例が海外において多数報告されており、特に幼児については、より感受性が高いとの報告がある。しかしながら、コンフリーそのものの各種毒性試験が十分に実施されていないなど、コンフリーを食することによるリスクの程度について定量的に評価するための情報は現時点において不十分である。ただし、豪州・ニュージーランドにおいてはコンフリー等に含まれるピロリジジナルカロイドについて暫定的耐容摂取量（1 $\mu\text{g}/\text{kgbw.}/\text{day}$ ）が設定されている。
- (2) 日本においてコンフリーを使用した健康食品等がインターネットを使って販売されていることが確認されており、これらの健康食品等を摂食することによって健康被害が生じるおそれがあると考えられる。
- (3) また、日本においてコンフリーが家庭菜園等で栽培されているとの情報もあり、栽培又は自生しているコンフリーを摂食することによる健康被害が生じる可能性も否定できないことから、広く国民一般に対し、コンフリーを摂食することのリスクについて注意喚起するなど適切なリスク管理措置を講じるべきであると考えられる。
- (4) さらに、コンフリー以外のピロリジジナルカロイドを含む食品については、日本において一般的に大量若しくは長期的に摂取する実態はないものと考えられ、これらの食品を摂取することによるリスクはコンフリーに比べて低いと推測されるが、引き続き摂取実態及びピロリジジナルカロイド含量等の関連情報の収集に努め、それらによって得られた知見に基づき適宜リスク評価を行っていくことが適切である。

< 参考文献 >

- 1 Coulombe RA Jr.; Pyrrolizidine alkaloids in foods., *Adv Food Nutr Res.* 45:61-99(2003) (第2回会合参考資料・参考文献一覧の17)
- 2 Stickel F, Seitz HK.; The efficacy and safety of comfrey, *Public Health Nutr.* Dec; 3(4A):501-8(2000) (第2回会合参考資料・参考文献一覧の7)
- 3 Felix Stickel, Gelinde Egerer and Helmut Karl Seitz; Hepatotoxicity of botanicalst, *Public Health Nutrition* 3(2),113-124(Submitted 23 September 1999, Accepted 12 January 2000) (第2回会合参考資料・参考文献一覧の46)
- 4 Ridker PM, Ohkuma S, McDermott WV, Trey C, Huxtable R.J.; Hepatic

venocclusive disease associated with the consumption of pyrrolizidine-containing dietary supplements., *Gastroenterology* Apr; 88(4) :1050-4(1985) (第2回会合参考資料・参考文献一覧の8)

- 5 Yeong ML, Swinburn B, Kennedy M, Nicholson G.; Hepatic veno-occlusive disease associated with comfrey ingestion., *J Gastroenterol Hepatol* Mar-Apr;5(2):211-4(1990) (第2回会合参考資料・参考文献一覧の9)
- 6 Ridker PM, McDermott WV.; Comfrey herb tea and hepatic veno-occlusive disease., *Lancet* Mar 25;1(8639):657-8(1989)(第2回会合参考資料・参考文献一覧の10)
- 7 edited by I. Hirono, ELSEVIER: Naturally Occurring Carcinogenes of Plant Origin, Toxicology, Pathology and Biochemistry 2 Pyrrolizidine Alkaloids, p.25-51 (第2回会合参考資料・参考文献一覧の52)
- 8 Rode D.; Comfrey toxicity revisited, *Trends Pharmacol Sci.* Nov;23(11):497-9(2002) (第2回会合参考資料・参考文献一覧の6)
- 9 Betz JM, Eppley RM, Taylor WC, Andrzejewski D; Determination of pyrrolizidine alkaloids in commercial comfrey products (*Symphytum* sp.), *J Pharm Sci.* May;83(5):649-53(1994) (第2回会合参考資料・参考文献一覧の12)
- 10 Hirono I, Mori H, Haga M.; Carcinogenic activity of *Symphytum officinale*., *J Natl Cancer Inst.* Sep;61(3):865-9(1978) (第2回会合参考資料・参考文献一覧の32)
- 11 Prakash AS, Pereira TN, Reilly PE, Seawright AA; Pyrrolizidine alkaloid in human diet, *Mutat Res.* 15;443(1-2):53-67(1999) (第2回会合参考資料・参考文献一覧の37)
- 12 WHO:IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans."Vol. 82 Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxine, Naphthalene and Styrene",D. Senecio species and riddelliine,p.153-168(2002) (第2回会合参考資料・参考文献一覧の51)
- 13 Rasenack R, Muller C, Kleinschmidt M, Rasenack J, Wiedenfeld H; Venocclusive disease in a fetus caused by pyrrolizidine alkaloids of food origin., *Fetal Diagn Ther.* Jul-Aug;18(4):223-5(2003) (第2回会合参考資料・参考文献一覧の43)