

追加関連論文  
(カルミン)  
その 1

1. Sugimoto N, Kawasaki Y, Sato K, Aoki H, Ichi T, Koda T et al.:  
Structure of acid-stable carmine. J Food Hyg Soc Japan 2002; 43(1):  
18-23

カルミン酸をアンモニア水溶液中で加熱すると、4-アミノカルミン酸が生成したとする報告がある。

2. コチニール色素. 厚生労働省編, 第 8 版食品添加物公定書, 2007 ; 351-2

添加物「コチニール色素」の成分規格

3. 西山浩司: コチニール色素. 月刊フードケミカル 2000 ; 2 : 36-8

色価のカルミン酸換算例

4. Arimoto-Kobayashi S, Machida M, Okamoto K and Yamaguchi A:  
Evaluation of photo-mutagenicity and photo-cytotoxicity of food  
coloring agents. Mutagenesis 2005; 20(3): 229-33

添加物「コチニール色素」についての細菌 (*S.typhimurium* TA98、TA100 及び TA102) を用いた復帰突然変異試験 (用量 10 mg/mL) では、代謝活性化系の有無にかかわらず、対照群の 2 倍を超える復帰突然変異コロニーの増加は認められていない。また、添加物「コチニール色素」について UVA を 4 時間照射 ( $10 \pm 1.7 \text{ J/cm}^2$ ) した上で細菌 (*S.typhimurium* TA98、TA100 及び TA102) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 10 mg/mL) を実施したところ、代謝活性化系非存在下の TA98 の復帰突然変異コロニーが非照射時よりも増加したが、UVA 照射量との相関性は認められないことから、当該増加について Arimoto-Kobayashi らはアーチファクトであると考察している。

5. 中川寿々子, 小林主一, 入江大祐: カルミン酸アルミニウムの急性毒性.  
東邦医会誌 1968 ; 15(3) : 419-20

体重 18~22 g の dd マウス (各群雄 12 匹) にカルミン酸アルミニウム (50,000、75,000 mg/kg 体重) を単回強制経口投与 (胃内挿管) し、1 週間観察する試験が実施されている。その結果、斃死は 75,000 mg/kg 体重投与群で 2 匹にみられたのみであったとされている。中川らは、本試験における経口 LD<sub>50</sub> について、75,000 mg/kg 体重を超えており算出することができないとしている。

6. Fulton JE Jr, Pay SR and Fulton JE III: Comedogenicity of current therapeutic products, cosmetics, and ingredients in the rabbit ear. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10(1): 96-105

ニュージーランドホワイトウサギ（2匹、性別不詳）の片耳内側表面にカルミンを2週間塗布し、刺激性、角質増殖等をみる試験が実施されている。その結果、カルミンの面皰形成性はないと結論されている。

7. 林新茂, 河部真弓, 土井悠子, 難波江恭子, 今井則夫, 萩原昭裕, 他: コチニール色素のラットにおける90日間混餌投与毒性試験. *日本毒理学学会講演要旨集* 2008; 24: 61

F344ラット（各群雌雄各10匹）にたん白含量を低減した添加物「コチニール色素」（0、0.15、0.5、1.5、5.0%）を90日間混餌投与する試験が実施されている。その結果、投与期間中に死亡は認められなかったとされている。一般状態については、被毛及び糞便の着色がみられたとされている。病理組織学的検査においては、5.0%投与群の雌雄で腎臓髄質外帯の鉍質沈着の増加が認められたとされている。そのほか、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、器官重量及び剖検においては、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。林らは、本試験におけるNOAELを1.5%（雄913 mg/kg 体重/日、雌1,062 mg/kg 体重/日）としている。

8. Hamano-Nagaoka M, Yamazaki T, Nishimura T and Maitani T: Antigenic evaluation of natural food colors (cochineal extract, lac color, and their coloring compounds) using popliteal lymph node assay. *Japanese Journal of Food Chemistry* 2007; 14(2): 51-5

7週齢のBALB/cマウス（各群雌5匹）の右後脚足蹠にコチニール色素（色価465）、高度精製コチニール色素（色価472）又はカルミン酸（色価474）（いずれも0.5 mg/マウス）を50 µL水溶液として、左後脚足蹠に同量の生理食塩水（対照）を12日間おきに2回皮下注投与し、2回目の投与2日後にと殺して膝窩リンパ節のリンパ球をみる膝窩リンパ節試験（PLNA）が実施されている。その結果、高度精製コチニール色素投与群及びカルミン酸投与群ではPLN cellularity indexが $1.1 \pm 0.2$ 及び $1.3 \pm 0.2$ と上昇が認められなかったが、コチニール色素投与群ではPLN cellularity indexが $2.2 \pm 0.6$ と上昇が認められ、他の2群との間に有意差が認められたとされている。

9. 久米昭廣, 藤本美穂, 日野奈保子, 上田清隆, 東禹彦: コチニール色素による即時型アレルギーの1例. *Environ Dermatol* 1997; 4(suppl 1): 126

3年前より「コチニール色素」添加いちご牛乳を飲用後に1回、赤色のカ

クテルを飲用後に2回の計3回、全身性の蕁麻疹とそれに引き続く咽喉の不快感、腹痛、発熱及び下痢を発症していたところ、1997年5月にカルミン添加リキュールのソーダ割りを飲用した1時間後に同様の症状を発症し、救急処置を受けた症例1例（女性28歳）が紹介されている。同じカルミン添加リキュールのソーダ割りを少量摂取させたところ、摂取1時間後より喉頭違和感、2時間後より眼瞼の掻痒感及び浮腫、更に全身性の蕁麻疹とそれに引き続く激しい腹痛及び下痢が認められたとされている。SPTでは、当該症例は「コチニール色素」添加いちご牛乳、カルミン添加リキュール及び添加物「コチニール色素」に対して陽性であったとされている。一方、健康な対照群（人数等不詳）はいずれに対しても陰性であったとされている。

10. 山川有子, 西村百合香, 掛水夏恵, 相原道子, 山川正, 大砂博之, 他 : コチニールによる即時型アレルギー. アレルギー 2004 ; 53(8) : 903

カルミン添加リキュールのカクテル又は「コチニール色素」添加いちごジュースを飲用した直後～30分後に心窩部痛、呼吸困難、顔面腫脹、全身性の紅斑、下痢、悪心、手掌の掻痒、咽喉の不快感等を発症した症例3例（女性35～52歳）が紹介されている。その結果、SPTでは、当該症例3例はいずれもカルミン添加リキュール、カルミン添加リキュールと同一色価とした添加物「コチニール色素」溶液、「コチニール色素」添加いちごジュース及び添加物「コチニール色素」（三栄源 FFI より提供）に対して陽性であったとされている。添加物「コチニール色素」から不純物を除去して精製されたカルミン酸（以下この項において「精製カルミン酸」という。）溶液（カルミン添加リキュールと同一色価とされている。）に対しては弱陽性～陰性であったとされている。一方、カルミンを一旦煮沸させたものに対しては更に強い陽性反応が認められたことから、Yamakawaらは、原因となったアレルゲンは、耐熱性があり、煮沸により濃度が増加するものであると推定している。なお、健康な対照12例はいずれも陰性であったとされている。当該症例3例のうち2例の血清についてELISAを実施したところ、カルミン添加リキュール及び添加物「コチニール色素」に特異的なIgEの存在が認められたが、精製カルミン酸に特異的なIgEの存在は認められなかったとされている。一方、健常者対照12例の血清中にはいずれのIgEも認められなかったとされている。また、当該症例3例の血清を用いて、添加物「コチニール色素」についてウェスタンブロッティングを実施したところ、それぞれ39～44 kDa、40～45 kDa及び39～44 kDaのたん白質を検出したことから、山川は、「コチニール色素」によるアナフィラキシー反応においては、それに含まれる39～45 kDaのたん白質に特異的なIgEが関与している可能性が高いとしている。一方、健常者対照12例の血清中では抗原たん白質は不検出であったとされている。

- 1 1. 壽順久, 小豆澤宏明, 西田陽子, 室田浩之, 大畑千佳, 板見智, 他: コチニール色素による慢性蕁麻疹の 1 例. アレルギー 2005 ; 54(8) : 1096

2000 年頃より全身に搔痒を伴う膨疹が出現するようになり、薬物治療を受けていたところ、2004 年 7 月、食事の 2 時間後に顔面を中心とした膨疹、嘔吐、下痢及び呼吸困難を発症して皮膚科を受診した、花粉症の既往歴のある症例 1 例（女性 33 歳）が紹介されている。当該症例は、問診にて「赤色の食品を多く摂取した後に膨疹がみられるような気がする。」と訴えたことから、当該症例について、「コチニール色素」添加アセロラ飲料（200 mL）の経口負荷試験を実施したところ、負荷 24 時間後においてもアレルギー症状は誘発されず、陰性であったとされている。他方、紅白かまぼこ（1 本 100 g、「コチニール色素」43 mg 含有）の経口負荷試験では、負荷 30 分後に両眼瞼及び口唇の腫脹並びに鼻腔内違和感が認められ、陽性と判定されている。SPT、オープンテスト及びスクラッチテストでは、当該症例は、「コチニール色素」添加アセロラ飲料に対していずれにおいても陰性、「コチニール色素」0.1%水溶液に対して SPT のみ陽性、カルミン酸に対して SPT 及びスクラッチテストで陽性であったとされている。また、当該症例は 0.01%カルミン酸水溶液に対して SPT 及びスクラッチテストで陽性であったが、0.001%以下のカルミン酸水溶液に対しては陰性であったとされている。その後、当該症例は「コチニール色素」添加食品の摂取を回避することで症状は消失しているとされている。

- 1 2. 片田圭宣, 東直人, 原田芳徳, 石井優, 田中敏郎, 佐伯行彦: カルミン色素が原因と考えられた食物アレルギーの 2 例. アレルギー 2006 ; 55(3) : 398

カステラを摂食後 5 分以内に流涙、鼻汁、鼻閉、蕁麻疹及び血管浮腫を発症した症例 1 例（女性 26 歳）並びにイタリア料理レストランに行った後にアナフィラキシーを発症して救急処置を受けたことが 5 回（うち 4 回はカルミン添加リキュールを飲用した後に発症）ある症例 1 例（女性 30 歳）が紹介されている。RAST で前者は擬陽性、後者は陰性であったが、いずれの症例もカルミン含有化粧品によるかぶれの既往歴があったとされている。

- 1 3. 扇谷陽子, 穂山浩, 荒川史博, 酒井信夫, 吉岡靖雄, 山川有子, 他: コチニール色素中の主要アレルゲンタンパク質の解析. アレルギー 2008 ; 57(9) : 1405

「コチニール色素」添加飲料に対してアレルギー症状を発症した症例 3 例（女性、年齢不詳）の血清を用いてコチニール抽出物についてウェスタンブロッティングを実施したところ、約 40~50 kDa の抗原たん白質が

検出されている。別途、コチニール抽出物中の約 40～50 kDa のたん白質を含む画分から 4 種類のたん白質を単離し、これらの N 末端アミノ酸配列等を基に作成したプライマーを用いて、335 アミノ酸（理論分子量 38 kDa）から構成されるたん白質をコードする cDNA が特定されている。当該アミノ酸一次配列については、BLAST-P で相同性検索を行ったところ、ハチのアレルゲンであるホスホリパーゼ類のそれとの相同性がみられたとされている。当該 cDNA を導入した酵母から産生された 38 kDa たん白質は、上記血清を用いたウェスタンブロッティングで検出されたことから、Ohgiya らは当該 38 kDa のたん白質をコチニール抽出物中の主たるアレルゲンの一つであるとしている。

- 1 4. 豊永三恵子, 加藤典子, 上野麻衣, 水野可魚, 是枝哲, 岡本祐之: コチニール色素によるアナフィラキシーの 1 例. *J Environ Dermatol Cutan Allergol* 2010; 4(5): 432

フランスでサラミを摂食後に膨疹の出現を経験し、その半年後にフランス製の赤色のマカロンを摂食した後に全身性の膨疹、嘔吐、下痢、咽頭違和感及び血圧低下といったアナフィラキシー症状を呈したため医療機関を受診した症例 1 例（女性 31 歳）が紹介されている。スクラッチテストで、当該症例はカルミン及びカルミン酸に対して陽性であったとされている。

- 1 5. Yamamoto A, Kono T, Kato A, Hayashi M and Ishii M: Contact dermatitis due to cochineal carmine. *Environ Dermatol* 1999; 6: 185-9

口紅中のカルミンによる接触性皮膚炎症候群（口唇及び口囲の紅斑及び腫脹が著明となり、顔面より体幹四肢に及ぶ掻痒性皮疹が出現した。）を発症した症例 1 例（女性 26 歳）が紹介されている。使用口紅（2 製品）中のカルミン濃度は 4.3%及び 1.7%であったとされている。なお、スクラッチテストで、当該症例はカルミンに対して陰性であり、カルミン含有食品を摂取させても特段の反応は認められなかったとされている。

- 1 6. Endo Y, Onozawa N, Tamura A and Ishikawa O: Positive patch test reaction to carmine in lipstick. *Environ Dermatol* 2003; 10: 75-8

カルミン含有リップスティックを使用した後に唇のあれや掻痒を自覚した症例 10 例（女性 18～46 歳）を対象として、当該リップスティックの各成分（1%含有ワセリンとして）についてのパッチテスト（48 時間閉塞貼付し、貼付 48 及び 72 時間後に判定。）が実施されている。その結果、2 例（32 歳及び 44 歳）がカルミンに対して陽性であったとされている。

- 1 7. Christiansen ML, Ahlbom G, Frank W, Jersild C, Sølvsteen P and Schwartz B: Extrinsic allergic alveolitis caused by occupational

inhalation of carmine. Eur J Respir Dis 1981; 62(suppl.113): 82-3

デンマークの食品工場において、1977年初頭からカルミンの使用を開始したところ、その2~3か月後には多くの作業従事者にアレルギー性肺炎、発熱、不定愁訴、呼吸困難及び咳嗽が認められ、当該症状は、カルミン粉末に暴露された2~6時間後に現れ、12~36時間後におさまったとされている。1980年8月にデンマーク労働当局の立入検査を受け、カルミンを粉末として食品に添加していたのを、温水にいったん溶解してから食品に添加する方法に変更したところ、上記の症状の発症は大幅に減少したとされている。1980年8月までに顕著な症状のみられた作業従事者6例は、1981年2~4月までにはX線検査及び肺機能検査の結果が正常になったとされている。その他、カルミン粉末に直接暴露されたことがない元作業従事者2例にも肺機能低下が認められたとされている。

18. Rodriguez A, de la Cuesta CG, Olaguibel JM, Tabar A and Santos F: Occupational asthma due to inhaled carminic acid dye: case report. Clin Exp Allergy 1990; 20 (suppl.1): 43

カルミン酸製造工場で作業に従事しており、粉末混合部門での作業を開始した6か月後からくしゃみ、咳嗽及び喘鳴といった呼吸器症状を発症した症例1例（男性21歳）が紹介されている。当該症例は、週末や休日になると症状が緩解したとされている。血中IgEの上昇（290 UI/mL）がみられたとされている。SPTでは、当該症例は、一般的な食物及び吸入アレルゲンに対して陰性であったが、「カルミン酸抽出物」（10 mg/mL）に対して陽性であったとされている。ヒスタミン遊離試験を実施したところ陽性（対照8%に対し20%）であったとされている。ピーク呼気流速を測定したところ、作業従事48時間以内にベースライン値の540 L/分から250 L/分に低下したとされている。BPTを実施したところ、喘息反応が2回あり、1秒量が26%低下し、それが12時間継続したとされている。

19. Tabar-Purroy AI, Alvarez-Puebla MJ, Acero-Sainz S, García-Figueroa BE, Echechipía-Madoz S, Olaguibel-Rivera JM et al.: Carmine (E-120)-induced occupational asthma revisited. J Allergy Clin Immunol 2003; 111(2): 415-9

Quirceら（1994）が報告した着色料製造工場において、当時の9例から24例（男性17例及び女性7例、平均年齢24.9歳）に増加した現役作業従事者を対象に調査を実施している。そのうちSPT陽性又は気道過敏性若しくは職業性の呼吸器症状のいずれか2つ以上に当てはまった14例（男性18~40歳、女性26~44歳）については、SPTで、6例（26%）がカルミンに、7例（29%）がコチニール抽出物に、1例（4%）がカルミン酸に対して陽性であったとされている。なお、作業従事者全員とも

にアナトー、クルクミン及びクロロフィルに対して陰性であったとされている。SPT でカルミン又はコチニール抽出物に対して陽性であった 10 例の血清を用いてドットブロットを実施したところ、4 例の血清が反応したとされている。

- 2 0. Lizaso MT, Moneo I, García BE, Acero S, Quirce S and Tabar AI: Identification of allergens involved in occupational asthma due to carmine dye. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 549-52

カルミンによる職業性喘息と診断された、上述の Quirce ら (1994) により報告された症例 1 例 (男性 32 歳) 及び新たな症例 2 例 (女性 27、29 歳) が紹介されている。また、乾燥雌エンジムシを実験室で粉碎し抽出したもの (以下この項において「エンジムシ粗抽出物」という。) の 10(w/v)%生理食塩水溶液 (pH7.3) 及びコチニール抽出物の 10(w/v)%生理食塩水溶液について SDS-PAGE に供したところ、エンジムシ粗抽出物からは 17 kDa、28 kDa 及び 30 kDa のたん白質、エンジムシ粗抽出物をいったん煮沸したものからは 50 kDa のたん白質、コチニール抽出物からは 28 kDa 及び 50 kDa のたん白質に係るバンドが検出されている。上記症例 3 例個々の血清又はそれらのプール血清を用いて、エンジムシ粗抽出物、それをいったん煮沸したもの又はコチニール抽出物についてウェスタンブロッティングを実施したところ、いずれの血清も、エンジムシ粗抽出物中の 17 kDa たん白質、煮沸物中の 50 kDa たん白質及びコチニール抽出物中の 28 kDa たん白質を検出したとされている。アトピーがなく、カルミンに暴露されたことのない病院対照 7 例のプール血清はこれらのたん白質を検出しなかったとされている。

- 2 1. 日本食品添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究グループ (グループリーダー 藤井正美 (元神戸学院大学薬学部)): 生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定, その 2 既存添加物品目の生産量統計: 最終報告. 四方田千佳子 (分担研究者), 厚生労働科学研究費補助金 (食品の安全性高度化推進研究事業「国際的動向を踏まえた食品添加物の規格の向上に関する調査研究 (主任研究者 四方田千佳子)」) 平成 16 年度分担研究報告書「わが国における食品添加物生産量統計とその国際比較」, 2005 年 3 月

生産量ベースでの摂取量調査結果によれば、添加物「コチニール色素」の生産量 (製造量+輸入量) は 2002 年度で 109,932 kg と報告されている。

- 2 2. 日本食品添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究グループ (グループリーダー 藤井正美 (前神戸学院大学薬学部)): 生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定, その 2 既存添加物品目の生産量統計: 最終報告. 佐藤恭子 (分担研究者), 厚生労働科

学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業「国際的動向を踏まえた食品添加物の規格、基準の向上に関する調査研究（主任研究者 佐藤恭子）」）平成 19 年度分担研究報告書「食品添加物の規格基準の向上と摂取量に関する調査研究」, 2008 年 3 月

生産量ベースでの摂取量調査結果によれば、添加物「コチニール色素」の生産量(製造量+輸入量)は 2005 年度で 71,363 kg と報告されている。

23. Food allergies. In WHO (ed.), Technical Report Series 896, Evaluation of certain food additives and contaminants, Fifty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 1-10 June 1999, WHO, Geneva, 2000; pp.8-9 and 124-8.

1999 年の第 53 回会合において、JECFA は、WHO 主催の「食品アレルゲンに関するアドホックパネル」(Ad hoc Panel on Food Allergens) が同年 2 月に報告した 3 つの判断基準が、食品のアレルゲン性に取り組む上での適切な基盤となるものであると結論した。

以上