

## ◆ ピロリジジナルカロイドについて（「食品安全情報」から抜粋・編集）

「食品安全情報」(<http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/foodinfonews/index.html>)に掲載した記事の中から、ピロリジジナルカロイドについての記事を抜粋・編集したものです。

---

### ○コンフリー及びピロリジジナルカロイドに関する情報

#### 「食品安全情報」 No.20 (2003)

#### コンフリー (Comfrey) について

別名：ヒレハリソウ

科名：ムラサキ (Boraginaceae) 科

属名：ヒレハリソウ属

原産地：ヨーロッパ、西アジア

*Symphytum officinale* : 通常のコンフリー

*Symphytum asperum* : prickly comfrey プリックリーコンフリー

*Symphytum x uplandicum* : ロシアンコンフリー

(コンフリー製品では、これらの種類が区別されていない場合あるいは交雑種を使っている場合がある。)

・花のない時期はジギタリス (毒草、キツネノテブクロ：ゴマノハグサ科) (*Digitalis* spp.)と間違われる。多年草。花期は5～9月で白や藤色の花が咲く。根は秋から冬にかけて掘る。根を乾燥させると保存ができる。

・使用部位：根、根茎、葉

・ヨーロッパでは古くから根や根茎が薬用として用いられている。殺菌、収斂、消炎作用等があるとされ、打ち身ややけどの湿布薬として用いられる。また、下痢止めや貧血予防にも用いられている。方法としては、根の煎じ液やチンキ (経口)、クリームやオイルの外用などがある。日本では、以前に一時、健康食品としてブームになり個人レベルで広く栽培されていたこともある。

#### ピロリジジナルカロイド (*Pyrrolizidine alkaloids*)

参考資料：

・環境保健クライテリア (EHC) 第 80 巻 (1988) / 国際化学物質安全性計画 (IPCS)

<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc080.htm>

・Pyrrolizidine Alkaloids

FDA CFSAN

<http://vm.cfsan.fda.gov/~mow/chap42.html>

・その他の論文 (下に掲載)

1) ピロリジジナルカロイド (PAs) を含む主な植物：

Boraginaceae (ムラサキ科) : *Heliotropium* (キダチルリソウ属、ヘリオトロピウム属)、*Symphytum* (ヒレハリソウ属)、*Trichodesma* 属 等

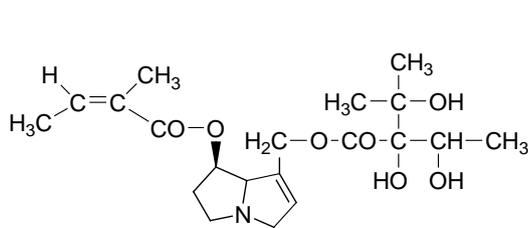
Compositae (キク科) : *Senecio* (セネキオ属)、*Eupatorium* (ヒヨドリバナ属) 等

Leguminosae (マメ科) : *Crotalaria* 属 等

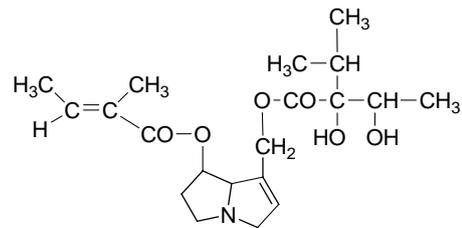
Scrophulariaceae (ゴマノハグサ科) : *Castilleja* 属 等

・PAs 含量は植物の部位によって異なり、葉より根にはるかに多い。また乾燥葉には生の葉より多く含まれる。熟した葉より若葉に多く含まれる。

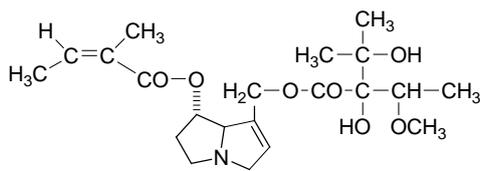
## 2) 主なピロリジジナルカロイド



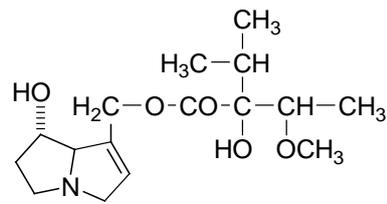
Echimidine



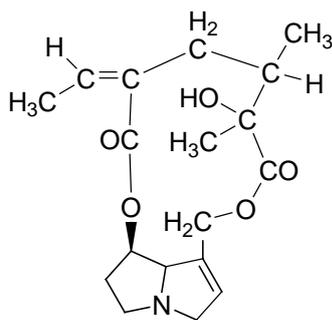
Symphytine



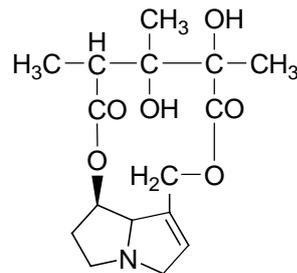
Lasiocarpine



Heliotrine



Senecionine



Monocrotaline

## 3) 主な摂取源 : 食品、薬用、農作物 (穀物やマグサ等) の汚染

PA を含有する雑草が混じった穀物の摂取や、薬用・食用目的での PAs 含有ハーブの摂取がある。その他、低濃度の PAs に汚染された蜂蜜や牛乳の分析に関する論文報告がある。

## 4) 中毒事例 :

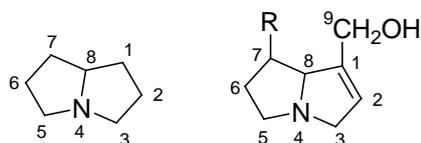
穀物汚染による肝疾患事例は、アフガニスタン、インド、南アフリカ、旧ソ連 (ウズベキスタン) の農村地域で報告されているが、発生時期は非常に古い (20 世紀半ば)。異常乾燥で穀物中の PAs 含有雑草の割合

が非常に多くなってしまったものである。原因となった雑草は、*Heliotropium*, *Trichodesma*, *Senecio*, *Crotalaria* (タヌキマメ) species などである。こうした発生での死亡率は高い。アフガニスタン北西部で起きた最大の発生事例では、総人口 35,000 人のうち 8,000 人が影響を受け、1,600~2,000 人が死亡した。

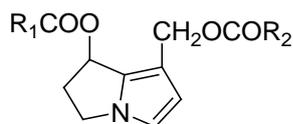
PAs 含有ハーブの薬用目的での使用による中毒は世界中で報告されており、ジャマイカではこの原因による子供の肝疾患が多い。エクアドル、香港、インド、英国、米国などでも報告されている。これらの植物は、*Crotalaria*, *Heliotropium*, *Senecio*, *Symphytum*, *Gynura* である。

#### 5) ピロリジジンアルカロイド (PAs) の毒性のメカニズム

肝毒性がある PAs はピロリジジン環の 1,2 が二重結合になっていて (下記の構造の右側)、側鎖がエステルになっている。



1,2 に二重結合を有するピロリジジンアルカロイドが肝ミクロソーム酸化酵素により活性化され、反応性が高いアルキル化剤である pyrrolic dehydro-alkaloids (下記の構造) になる。この物質が肝細胞の成分 (タンパク質や DNA 等) と反応し、毒性を発現するとされている。



PAs は、遊離塩基及び N-オキシドの 2 つの形で存在する。遊離塩基は上記のように肝で活性化されて毒性を発現するが、N-オキシド体は動物の胃腸管内で微生物の作用により還元されて遊離塩基になるので、経口摂取した場合は遊離塩基と同様の毒性を有する。

動物実験では、PAs は速やかに代謝されて 24 時間以内にほぼ完全に排泄される。したがってこの期間を過ぎると生体試料からは検出されない。

#### 6) 動物での毒性

- ・主な標的器官は肝臓である。
- ・いくつかの PA 誘導体及び関連化合物 :  
染色体異常、小核試験、sister chromatid exchanges : +  
*Salmonella typhimurium* assay : +

Fulvine で VOD になったと思われる子供の血球で染色体異常の報告あり。

- ・ヘリオトリン Heliotrine の用量 50 mg/kg bw 以上を妊娠 2 週目のラットに投与したとき、胎仔に異常が認められた。200 mg/kg bw では胎仔が子宮内で死亡あるいは吸収(resorption) された。heliotrine の metabolic pyrrole derivative である Dehydroheliotridine は、親化合物の 2.5 倍の催奇形作用があった。
- ・比較的低濃度の用量を繰り返しラットに投与すると主に肝臓にがんを引き起こす。いくつかの研究では一回投与でもがんを生じた。

#### 7) 人への影響

・PA 中毒の最初の兆候は、VOD（静脈閉塞性疾患）で、腹部の右上部の重苦しい鈍痛、急速に腹水がたまることによる腹部の著しい膨張、時には尿量減少、多量の胸水などが現れる。これらは、はっきりしない症状や持続的な肝臓腫大を伴う亜急性症状としても現れることがある。肝硬変に進むケースも多い。死亡原因は急性期の肝不全、もしくは肝硬変からの食道静脈瘤破裂による。動物試験等の結果から、肺高血圧症など肺疾患を生じる可能性もある。

#### 8) 人の中毒事例

米国では数は限られているが、世界ではいくつも事例が報告されている。米国での事例は、お茶または薬用のハーブ製品の摂取によるものである。米国で診断された最初の患者は、エクアドルにいる時に6ヶ月間薬用のお茶を飲んだ女性である。彼女の症状は、典型的な肝臓のVODでおびただしい量の腹水があり、肝臓の小葉中心性うっ血、門脈圧亢進症だった。お茶の摂取をやめて1年以内に彼女は完全に回復した。

別のケースでは、無害な植物（*gordolobo yerba* というメキシコのハーブ茶）と *Senecio longilobus* を間違えてハーブの咳止め薬を作ったハーブ茶中毒である。幼児2人がこの薬用ハーブ茶を数日間摂取した。2ヶ月の男児は病院に連れていかれる前2週間具合が悪く、6日後に死亡した。彼は当初、ライ症候群と診断されたが、黄疸、腹水、肝壊死がみられてから診断が変わった。もう一人（6ヶ月女児）は、急性肝細胞疾患、腹水、門脈圧亢進症、右胸水がみられた。治療で改善したが、6ヶ月後の肝生検で、広範な肝線維症から肝硬変への進行がみられた。

別のケースは、肝静脈閉塞性疾患になった（お酒を飲まない）47才の女性のケースで、1年以上、大量のコンフリー（*Symphytum species*）茶とピルを摂取していた。コンフリー摂取をやめたあとも20ヶ月もの間肝障害がみられた。

#### ※関連情報

##### 米国の措置（2001年7月6日）

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 Advises Dietary Supplement Manufacturers to Remove Comfrey Products From the Market (July 6, 2001)

<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/dspltr06.html>

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。

○ハチミツの摂取量に関する消費者への勧告

**Consumers advised to limit consumption of Paterson's Curse / Salvation Jane honey (9 February 2004)**

Food Standards Australia New Zealand (FSANZ)

<http://www.foodstandards.gov.au/mediareleasespublications/factsheets/factsheets2004/consumersadvise dtoli2347.cfm>

**「食品安全情報」 No.4 (2004)**

FSANZ (オーストラリア・ニュージーランド食品基準局) は 2 月 9 日、毎日大さじ 2 杯以上のハチミツを食べる消費者に対して、Paterson's Curse または Salvation Jane のハチミツは食べないようにとの勧告を出した。これらのハチミツに天然の毒素であるピロリジジナルカロイドが高濃度で検出されたためである。オーストラリアでは現在までこれらのハチミツ摂取による健康被害の報告はない。

全国栄養調査によれば 5%の人が 1 日大さじ 2 杯以上のハチミツを食べている。FSANZ はハチミツ加工業者に対して、引き続き当該ハチミツを他のハチミツと混ぜてピロリジジナルカロイドを安全な濃度まで引き下げるように勧告した。ほとんどの市販のハチミツはブレンド品である。

◇食品中のピロリジジナルカロイドの毒性に関する報告書 (FSANZ)

Pyrrolizidine Alkaloids in Food

A Toxicological Review and Risk Assessment

<http://www.foodstandards.gov.au/srcfiles/TR2.pdf>

○動物飼料中の望ましくない物質としてのピロリジジナルカロイドに関する CONTAM パネル (フードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル) の意見

**Opinion of the Scientific Panel CONTAM related to pyrrolizidine alkaloids as undesirable substances in animal feed (25 May 2007)**

欧州食品安全機関 (EFSA)

[http://www.efsa.europa.eu/en/science/contam/contam\\_opinions/ej447\\_pyrrolizidine.html](http://www.efsa.europa.eu/en/science/contam/contam_opinions/ej447_pyrrolizidine.html)

**「食品安全情報」 No.12 (2007)**

ピロリジジナルカロイド (PAs) という用語は、4 つのネシン (necine) 塩基であるプラチネシン (platynecine)、レトロネシン (retronecine)、ヘリオトリジン (heliotridine) またはオトネシン (otonecine) のうちのどれか一つを基本構造として持つ 350 以上の化合物群を指す。PAs は、ムラサキ科 (Boraginaceae)、キク科 (Compositae (Asteraceae)) 及びマメ科 (Leguminosae (Fabaceae)) に属する 6,000 種以上の植物の二次代謝物として産生され、世界中に存在する。植物中の PAs の存在パターンは多様で、品種、気候条件、採取の時期、部位により異なる。塩基性アルカロイドは種子に蓄積する傾向があり、その N-オキシド類は植物の緑の部分に多い。PAs は、野生動物や家畜に影響する天然毒素としては最も広く分布している毒素と考えられている。しかしながら、家畜は他の食糧があるときには PA を含む植物は食べないため、PAs による急性中毒は稀である。ただし、貯蔵牧草や干し草のような保存飼料についてはこの認識はあてはまらない。

PAs による急性毒性は、肝毒性及び出血性肝壊死が特徴である。長期暴露では肝細胞の肥大、肝静脈閉塞 (まれに肺静脈閉塞)、胆管上皮の増殖、脂肪肝、肝硬変が誘発される。臨床症状は遅れて現れることがあり、

肝臓に重大な変化が生じてから暴露に気がつく。進行性の肝毒性は、親アルカロイドのデヒドロピロールアルカロイド（毒性が強く反応性が高いアルキル化剤）への代謝活性化に関連している。一方、N-オキシド体への変換は解毒である。エステル化の程度やそのエステルの性質などの構造的特徴によって、毒性の高いピロールへの活性化の程度が決まる。また、生体変換に関与する酵素の発現の違いが種による感受性の差を説明できるとみられる。現時点では、家畜について得られるデータから飼料中の個々の PAs について許容量を設定することはできない。

PAs は、ヒトでは主に肝静脈閉塞性疾患（VOD）を誘発する。VOD は過去に南米の一部地域で風土病とされたが、発ガン性についての疫学的証拠はない。PAs によるヒトへの毒性影響についての懸念は、齧歯類におけるこのクラスの化合物の発ガン性を示す広範囲な研究の結果、PAs のデヒドロピロール代謝体が DNA 付加体・DNA 架橋・DNA-蛋白架橋を形成することを示した *in vitro* の研究、齧歯類モデルで行われた各種バイオアッセイでの遺伝毒性及び変異原性の結果にもとづいている。飼料中の PAs が家畜の可食部にどの程度移行するかをみた研究によれば、PAs は乳牛（及び乳羊）の乳にごくわずかではあるが摂取量に応じて 0.04～0.08% 分泌される。卵への移行率データはないが、オーストラリアにおける市場調査では、卵中にある種の PAs が検出されている。他の動物組織からは検出されていない。動物由来組織に残留する PAs によるヒト暴露への寄与率は低い。しかしながら常に PAs が検出されているハチミツについては、特に注意が必要である。

※全文は以下より入手可

[http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/contam/contam\\_opinions/ej447\\_pyrrrolizidine.Par.0001.File.dat/contam\\_ej447\\_op\\_pyrrrolizidine%20alkaloids%20in%20feed\\_en.pdf](http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/contam/contam_opinions/ej447_pyrrrolizidine.Par.0001.File.dat/contam_ej447_op_pyrrrolizidine%20alkaloids%20in%20feed_en.pdf)

◇ 関連情報

1. 日本

\*厚生労働省

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取扱いについて（平成 16 年 6 月 14 日）

<http://www.mhlw.go.jp/topics/2004/06/tp0614-2.html>

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取扱いについて（その 2）（平成 16 年 6 月 18 日）

<http://www.mhlw.go.jp/topics/2004/06/tp0618-2.html>

シンフィツム（いわゆるコンフリー）を含有する医薬品、医薬部外品及び化粧品に関する調査について（平成 16 年 6 月 18 日）

<http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/yakumu/keshouhin/tsuchi/200406180618001.pdf>

\*食品安全委員会

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ついての食品健康影響評価

- 通知文書（平成 16 年 6 月 17 日）

<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-bunsyo-44.pdf>

- 評価書

<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-symphytum-hyouka.pdf>

- 第 1 回食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会（平成 16 年 4 月 28 日）

[http://www.fsc.go.jp/senmon/kabi\\_shizen/k-dai1/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/kabi_shizen/k-dai1/index.html)

- 第 2 回食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会（平成 16 年 6 月 14 日）

[http://www.fsc.go.jp/senmon/kabi\\_shizen/k-dai2/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/kabi_shizen/k-dai2/index.html)

- 第 39 回食品安全委員会（平成 16 年 4 月 1 日）

<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai39/index.html>

資料 1：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安全性について

<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai39/dai39kai-siryou1.pdf>

議事録

<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai39/dai39kai-gijiroku.pdf>

- 第 49 回食品安全委員会（平成 16 年 6 月 17 日）

<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai49/index.html>

資料 5：かび毒・自然毒等専門調査会における審議状況について（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ついての意見・情報の募集について）

<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai49/dai49kai-siryou5.pdf>

議事録

<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai49/dai49kai-gijiroku.pdf>

- 第 57 回食品安全委員会（平成 16 年 8 月 5 日）

<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai57/index.html>

資料 2：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ついて

<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai57/dai57kai-siryou2.pdf>

議事録

<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai57/dai57kai-gijiroku.pdf>

\* 国立栄養・健康研究所（「健康食品」の安全性・有効性情報）

<http://hfnet.nih.go.jp/contents/detail172.html>

## 2. 海外

\* 国際化学物質安全性計画（IPCS）

環境保健クライテリア（EHC）Vol.80, 1988

Pyrrolizidine Alkaloids

<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc080.htm>

\* 米国食品医薬品局 (FDA)

**Pyrrolizidine Alkaloids**

<http://vm.cfsan.fda.gov/~mow/chap42.html>

\* 英国医薬品庁 (MHRA)

**CONSULTATION LETTER MLX 296: PROPOSALS TO PROHIBIT THE SALE, SUPPLY OR IMPORTATION OF UNLICENSED HERBAL MEDICINAL PRODUCTS FOR INTERNAL USE WHICH CONTAIN SENECEO SPECIES (2004)**

<http://www.mca.gov.uk/inforesources/publications/mlx296.pdf>

\* オーストラリア・ニュージーランド食品安全局 (ANZFA)

**Pyrrolizidine Alkaloids in Food**

**A Toxicological Review and Risk Assessment**

**Technical Report Series No.2 (November 2001)**

<http://www.foodstandards.gov.au/srcfiles/TR2.pdf>

\*\*\*\*\*

最終更新：2007年8月2日

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

食品安全情報ページ (<http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/index.html>)