東京健安研セ年報 *Ann. Rep. Tokyo Metr. Inst.P.H.,* **56**, 353-357, 2005

健康食品中に混入を想定した下剤ピコスルファートナトリウムのマウスにおける生体作用の検討

福森信隆*, 安藤弘*, 久保喜一*, 湯澤勝廣*, 長澤明道*,
高橋博*, 矢野範男*, 小縣昭夫*, 上村尚**

Examination of Biological Effects on Mice Administrated Sodium Picosulfate Supposed Containing in Dietary Supplements

Nobutaka FUKUMORI*, Hiroshi ANDO*, Yoshikazu KUBO*, Katsuhiro YUZAWA*, Akemichi NAGASAWA*, Hiroshi TAKAHASHI*, Norio YANO*, Akio OGATA*and Hisashi KAMIMURA**

Keywords: ピコスルファートナトリウム sodium picosulfate, 健康食品 dietary supplement, 生体作用 biological effects, マウス mouse

はじめに

近年，いわゆる健康食品の摂取で被害を起こす事例が多数報告されている．特にダイエット効果を期待した中国製健康食品では，死亡事例を含め 800 名にも及ぶ健康被害[1)]が発生した．この時，既存の医薬品成分ではなく化学構造の一部を変えた新規の化合物である N-ニトロソフェンフルラミンが混入しており，この物質が原因と考えられる重篤な肝障害を引き起こしている．意図的に医薬品の構造の一部を変えた無許可医薬品は，毒性や有効性等の生体作用及び作用機序が明らかでなく，ヒトが摂取した時，有害作用を推測することが困難な場合が多い．

また最近では，ダイエット健康食品「天天素」による健康被害が報道され，添付されている効能書に記載されていない医薬品成分のマジンドールや未承認医薬品のシブトラミンの含有が確認されている[2)]．ダイエットを標榜するいわゆる健康食品は，薬局等での正規な購入ではなく，インターネットを用いて個人で購入する機会が多い．そのため含有成分の確認ができず，被害が発生してから気づくことが多い．いわゆる健康食品は，医薬品と同様な効果を期待して健康の増進や維持の目的で，または飽食の時代を反映しダイエット効果を求めて，今後も多種の製品が市場に出回ると考えられる．健康志向の向上により，インターネットを通して効果に科学的な根拠が少なく，安全性にも疑義のある健康食品が容易に購入できるという問題がある．このことは，今後も医薬品成分やこれと類似の化合物の混入によって，ヒトの健康被害を引き起こす可能性が推察される．

今回，いわゆる健康食品がヒトに対して有害な生体作用を含んでいるかについて，実験動物で作用を短期間で判定できる試験法を検討した．一例として，ダイエット健康食品に混入が予想される下剤のピコスルファートナトリウムをマウスに投与した時，どのような生体作用がみられるかを調べて，ヒトへの影響を推察することが可能であるか検討した．

実験方法

１．被験物質

ピコスルファートナトリウムを 1 mL 当たり 7.5 mg を含有する滴剤型緩下剤ラキソベロン液（帝人ファーマ、No 2245）を使用した．

２．実験動物

日本チャールス・リバー（株）の Crlj:CD1(ICR)雄マウスを４週齢で購入し，１週間の予備飼育を行い，体重約 25 g の異常のない動物を実験に用いた．

３．飼育方法

動物は，室温 23-25℃，湿度 45-55%，照明時間午前６時から午後６時のマウス飼育室で日本クレア製固形飼料 CE-2 を与え，水を自由に摂取させた．マウスは，チップ床敷きのプラスチックケージに１匹飼いとした．症状観察を行う時には，ポリエチレンでコーティングされたろ紙を床敷きとしてケージに敷いた．

４．試験方法

ピコスルファートナトリウムは，ヒトにおける通常の常用量 (0.15 mg/kg) 及びその 10 倍量 (1.5 mg/kg)，100 倍量 (15 mg/kg) を 5 日間，経口ゾンデで強制投与した．動物は１群 5 匹とし，5 日間の連続投与の他に 100 倍量で 1 回投与のみの単回投与群を設定し，5 群で試験を行った．対照

＊ 東京都健康安全研究センター環境保健部病理研究科　169-0073　東京都新宿区百人町 3-24-1
＊ Tokyo Metropolitan Institute of Public Health
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjyuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan
＊＊ 東京都健康安全研究センター環境保健部

動物には蒸留水を同様な方法で与え，投与終了から3日後に解剖した．

５．検査項目

試験期間中，毎日体重測定を行うと共に飼料の総摂餌量から1日摂餌量を求めた．一般症状及び行動の観察は，Irwinの方法[3]を簡略化した判定基準を作成して，便の状態，運動及び動作の異常，被毛の状態に項目を限定して調べた．以下に観察項目と判定基準を示した．

便量：	－	少ない，	±普通，	＋多い
軟便・下痢：	－	なし，	＋軟便，	＋＋下痢
自発運動：	－	少ない，	±普通，	＋多い
異常動作：	－	なし，	＋ある	
立毛：	－	なし，	＋ある	

解剖時にはエーテル麻酔を行い，大腿部から採血して血清を分離し，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アルカリホスファターゼ（ALP），総ビリルビン（T-BIL），総コレステロール（T-CHO），クレアチニン（CRE），総タンパク（TP），アルブミン（ALB）の生化学的酵素をオートアナライザー（日立，7150型）で測定した．解剖は，剖検により肉眼的異常の有無を確認し，脳，肝臓，肺，腎臓，心臓，脾臓，副腎，精巣の主要臓器の重量を測定し，また体重比当たりの相対重量を計算した．秤量臓器に胃，小腸，大腸を加えて10%緩衝ホルマリン液で固定し，パラフィン切片を作製した．肝臓及び腎臓の一部は，グルタールアルデヒドで固定して電子顕微鏡用にエポン樹脂に包埋した．

結果及び考察

１．一般症状及び行動観察

ピコスルファートナトリウムを強制経口投与したマウスの主要症状を表1に示した．常用量 (0.15 mg/kg) では投与1時間後まで対照群と変わりがないが，2時間後で便量の増加がみられた．10倍量 (1.5 mg/kg) では便量が1時間後から増加し，2時間後では軟便の症状がみられた．100倍量 (15 mg/kg) では，30分後から便量が増加して，軟便や下痢の症状が顕著に観察された．連続投与の場合，これらの症状はほとんど毎日みられたが，翌日には回復していた．単回投与の100倍量では，連続の100倍量投与と同様な症状が投与当日にみられるのみであった．

ピコスルファートナトリウムは，ジフェノール誘導体のビサコジルと同じ作用機序を持つ大腸刺激性の下剤で腸管内において活性化され，腸粘膜に直接刺激を与えると共に神経終末の刺激により反射を亢進させて，蠕動運動を増加させ，水分の吸収阻害作用[4]をすることが知られている．この薬効機序は，栄養損失を引き起こす小腸性下剤と異なり[5]，小腸内で加水分解を受けずに大腸へ移行して大腸細菌叢由来で分解される[6]．そのため慢性便秘症や造影剤排泄促進，術後排便補助，モルヒネ投与による便秘症候群等に広く適用されている医薬品である．今後，ダイエット健康食品に排泄効果を期待するなら，違法な医薬品成分が混入される可能性は大きいと考える．

写真1は下剤を与えていない対照動物の便で，約5 mmの大きさの硬い形状が特徴であるのに対して，100倍量を与えた感受性の高いマウスでは，1時間後から著しい下痢症状を引き起こしていた（写真2）．2時間では，更に顕著な水様性の下痢を呈して，その後6時間に到っても下痢症状を継続している動物がいた．

他の症状は，100倍量に限りみられた．自発運動の抑制が30分の短時間で観察され，ケージの隅で背を丸めた状態であった．その後，動き出すと下痢症状が現れた．また，異常動作として下痢を起こす前に，頻繁に肛門周囲を舐め回していた．全体に立毛を呈する動物が多くみられた．

便量の観察では，量の把握に大まかな判断で多少を決めざるを得なかったが，これからは経時的に便の個数を数えることが大切であると思われる．

今回，症状及び行動の観察から，実験動物のマウスを用いた時，ヒトでみられる症状を検出するためには，10倍量では症状の相違を区別することが極めて困難であり，医薬品等の混入の有無を判定するには，通常の常用量の100倍量が実験動物で生体作用を検出するために必要であることが分かった．

２．体重及び摂餌量

毎日の体重の推移と体重増加率，摂餌量を表2に示した．体重は上段に5匹の平均体重を，下段に0日を基準とした体重増加率を表した．体重及び体重増加率とも，対照群と比べ7日間での有意な差は認められなかった．摂餌量は，総摂餌量，1日摂餌量で対照群に対してやや減少傾向がみられたが，有意ではなかった．100倍量の下痢がみられた高濃度群においても，対照群と差がなかったことは，投与後の下痢症状が一過性であるため，夜行性の齧歯類では，習性として夜間に多く摂餌することが原因とも考えられる．夜間に摂餌した栄養分は，大腸性の下剤効果が現れる前に小腸で吸収されてしまう可能性がある．そのため下痢症状がみられても，体重には影響を及ぼさなかったと思われる．

３．臓器重量

表3に絶対重量及び体重100 g当たりの相対重量を示した．5日間の連続投与群では，肝臓の相対重量が対照群と比較して有意な減少を示した．常用量と10倍量では，同程度の減少であったが，100倍量では更に顕著な減少がみられた．絶対重量においても有意ではないが，減少傾向を認めた．単回投与群では，著しい減少はみられなかった．ピコスルファートナトリウムの肝臓重量の減少について，肝機能の低下が考えられるが，短期間で重量変化を起こすような要因は認められなかった．将来的には，病理組織所見と比較することが重要であると思われる．他の脳，肺，腎臓，心臓，脾臓，副腎，精巣の臓器重量では，有意な変

写真１．対照マウスの正常便（約5 mmの長径）

写真２．15 mg/kg 投与後 1時間でみられた下痢便

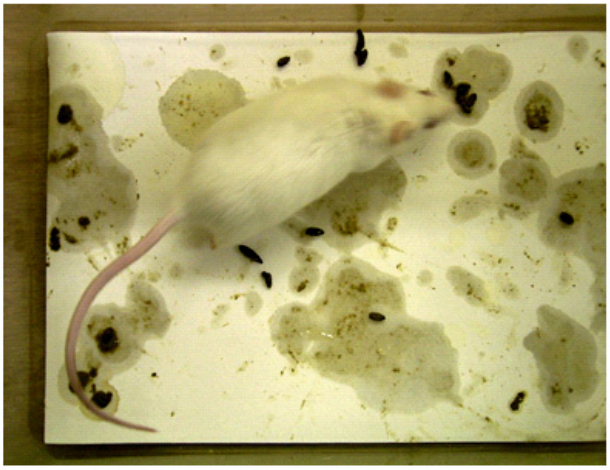

写真３．15 mg/kg 投与後 2時間でみられた水様下痢便

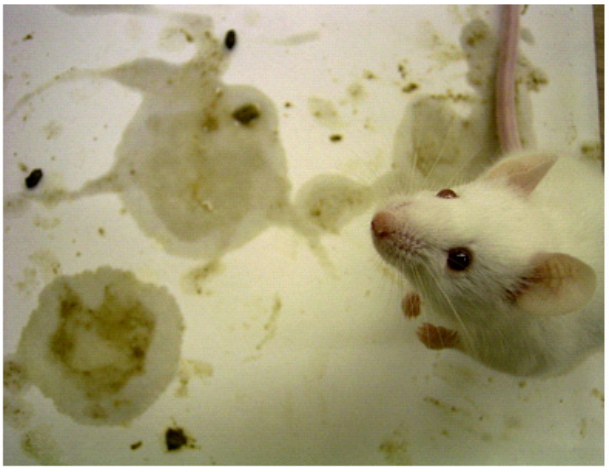

写真４．15 mg/kg 投与後 2時間でみられた下痢便の拡大

表１．ピコスルファートナトリウム投与後みられた主要症状

群	時間	観察項目 便量	軟便・下痢	自発運動	異常動作	立毛
対照	0.5h	±	−	±	−	−
	1	±	−	±	−	−
	2	±	−	±	−	−
0.15	0.5h	±	−	±	−	−
mg/kg	1	±	−	±	−	−
	2	＋	−	±	−	−
1.5	0.5h	±	−	±	−	−
mg/kg	1	＋	−	±	−	−
	2	＋	＋	±	−	−
15	0.5h	＋	＋	−	−	＋
mg/kg	1	＋	＋＋	±	＋	＋
	2	＋	＋＋	±	＋	＋
15	0.5h	＋	＋	−	−	＋
mg/kg	1	＋	＋＋	±	＋	＋
単回投与	2	＋	＋＋	±	＋	＋

化はみられなかった．

４．血清生化学検査

血清生化学的酵素の変動を表４に示した．100 倍量の連続及び単回投与でクレアチニンの低下がみられ，また常用量では逆に上昇が認められた．血清クレアチニンは，糸球体ろ過の異常を表していることから，腎障害の指標とされる．腎臓の臓器重量と対比させると，今回のこのような変化が腎機能に及ぼす異常値とは考察できない．また若干，アルカリフォスファターゼの活性が高濃度で上昇傾向を示すが，バラツキが大きいため差を認めなかった．肝臓の臓器重量で減少傾向がみられたことから，肝障害の指標であるアミノトランスフェラーゼや総ビリルビンの検査値の変動を調べたところ，対照群と比較しいずれの投与群でも差が認められなかった．このことは，肝障害と断定するには困難であり，病理組織的な検索が必要と推察される．

ま と め

いわゆる健康食品に混入されているヒトに対する有害な物質の生体作用を検出するために，実験動物を用いてヒト

表２．体重及び摂餌量

群	投与後 0日	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	摂餌量
対照	28.7±1.34[a)]	28.3±1.52	28.7±1.35	29.2±1.66	28.7±1.84	29.0±1.66	29.4±1.68	29.6±1.96	34.4±3.39[c)]
	100[b)]	98.7±2.16	100.3±2.44	101.8±3.10	100.0±2.52	101.2±2.00	102.4±1.62	103.4±2.61	4.91±0.484[d)]
0.15	28.8±1.34	29.3±2.05	28.7±2.08	29.1±1.97	28.8±1.86	29.2±2.05	29.6±1.72	29.8±2.05	32.9±3.38
mg/kg	100	101.7±3.32	99.6±3.45	101.1±3.36	100.2±2.36	101.5±3.47	103.0±2.64	103.4±3.45	4.70±0.483
1.5	28.7±1.31	28.5±1.08	29.0±0.99	29.0±1.12	29.0±0.71	29.3±0.91	29.4±1.05	29.5±1.21	33.5±2.23
mg/kg	100	99.3±1.88	100.9±2.44	101.0±3.27	101.1±2.50	102.0±2.49	102.4±2.13	102.9±2.70	4.78±0.318
15	28.8±1.29	28.2±1.23	28.9±1.14	29.2±1.45	29.5±1.06	29.9±1.32	29.6±1.54	29.5±1.32	32.9±2.48
mg/kg	100	97.9±2.39	100.6±2.27	101.5±2.42	102.6±2.84	103.9±2.77	102.9±3.08	102.6±1.63	4.70±0.354
15	28.8±1.23	29.0±1.09	29.1±0.59	29.0±0.86	28.9±0.97	29.1±1.19	29.3±1.12	29.8±0.78	32.6±1.70
mg/kg	100	100.8±1.46	101.2±2.57	100.7±3.03	100.5±3.41	101.1±2.92	101.9±3.34	103.4±3.55	4.65±0.243
単回投与									

a)平均体重（ｇ）±標準偏差　ｂ）体重増加率(%)　ｃ）総摂餌量（ｇ）　ｄ）１日摂餌量（ｇ）

表３．臓　器　重　量

群		体重 g	副腎（左） mg mg/100g	副腎（右） mg mg/100g	脾臓 mg mg/100g	精巣（左） mg mg/100g	精巣（右） mg mg/100g
対照	絶対重量	29.65 ± 1.96	2.44 ± 0.15	2.08 ± 0.16	104.22 ± 22.59	88.56 ± 20.99	91.36 ± 19.96
	相対重量		8.24 ± 0.52	7.03 ± 0.63	354.38 ± 93.70	296.60 ± 51.81	306.25 ± 48.53
0.15mg/kg		29.75 ± 2.05	2.24 ± 0.45	2.02 ± 0.45	93.60 ± 12.24	75.20 ± 34.92	97.40 ± 11.60
			7.51 ± 1.26	6.79 ± 1.47	314.45 ± 33.04	255.68 ±121.67	328.36 ± 41.09
1.5mg/kg		29.54 ± 1.21	2.32 ± 0.20	2.12 ± 0.36	89.72 ± 9.88	92.46 ± 5.34	97.48 ± 6.15
			7.87 ± 0.78	7.17 ± 1.11	303.24 ± 24.02	313.10 ± 15.23	330.14 ± 19.23
15mg/kg		29.53 ± 1.32	2.24 ± 0.11	2.02 ± 0.19	96.74 ± 18.39	91.80 ± 17.95	99.16 ± 19.04
			7.60 ± 0.61	6.83 ± 0.49	326.45 ± 54.05	310.49 ± 55.33	335.29 ± 58.19
15mg/kg		29.76 ± 0.77	2.10 ± 0.37	1.98 ± 0.20	94.48 ± 10.64	89.34 ± 4.79	93.10 ± 8.19
単回投与			7.07 ± 1.29	6.65 ± 0.59	317.06 ± 29.08	300.61 ± 22.17	313.44 ± 33.67

群	腎臓（左） mg mg/100g	腎臓（右） mg mg/100g	心臓 mg mg/100g	肺 mg mg/100g	脳 mg mg/100g	肝臓 g g/100g
対照	263.1 ± 19.24	268.4 ± 28.36	142.10 ± 13.91	179.00 ± 21.61	479.9 ± 10.73	2.016 ± 0.206
	888.63 ± 58.51	905.24 ± 74.47	479.64 ± 41.03	605.29 ± 80.61	1623.87 ±107.97	6.792 ± 0.377
0.15mg/kg	254.3 ± 22.19	266.3 ± 21.27	145.14 ± 13.61	176.72 ± 12.86	485.5 ± 13.54	1.894 ± 0.197
	855.68 ± 59.68	896.26 ± 60.51	487.96 ± 33.85	594.94 ± 40.60	1639.27 ±140.55	6.360 ± 0.394 *
1.5mg/kg	243.4 ± 30.31	251.9 ± 31.37	142.16 ± 16.07	171.68 ± 13.93	495.6 ± 15.75	1.869 ± 0.117
	822.70 ± 83.95	851.33 ± 79.08	481.06 ± 47.85	580.55 ± 25.44	1680.31 ± 95.76	6.327 ± 0.258 *
15mg/kg	268.1 ± 31.37	269.9 ± 33.47	136.56 ± 7.23	180.34 ± 12.91	483.8 ± 33.14	1.807 ± 0.110
	906.47 ± 78.01	912.02 ± 83.00	463.20 ± 34.04	611.61 ± 52.48	1642.26 ±153.48	6.117 ± 0.135 **
15mg/kg	265.6 ± 18.70	276.1 ± 26.65	139.30 ± 12.95	171.74 ± 8.80	501.3 ± 15.41	1.915 ± 0.054
単回投与	892.36 ± 58.34	928.69 ± 98.17	468.25 ± 44.55	577.14 ± 27.38	1685.61 ± 78.13	6.436 ± 0.127

＊＜0.05　　＊＊＜0.01

表4. 血清生化学的検査

	検査項目							
	AST	ALT	ALP	T-BIL	T-CHO	CRE	TP	ALB
	U/L	U/L	IU/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	g/dL	g/dL
対照	78.0±15.92[a)]	26.0±2.73	259.8±55.36	0.07±0.014	114.4±13.69	0.36±0.005	4.7±0.21	1.5±0.06
0.15mg/kg	70.6± 7.09	26.4±4.50	241.0±54.71	0.07±0.014	115.0±10.00	0.39±0.016*	4.7±0.13	1.6±0.07
1.5mg/kg	83.8±29.25	26.2±4.71	267.8±51.12	0.07±0.016	131.0±13.60	0.33±0.019	4.6±0.19	1.5±0.06
15mg/kg	75.6±16.47	23.0±4.42	283.6±96.45	0.07±0.013	134.2±32.02	0.29±0.021**	4.5±0.20	1.5±0.08
15mg/kg 単回投与	77.4±21.26	25.0±2.55	252.8±58.27	0.07±0.013	116.6±10.02	0.29±0.030**	4.6±0.11	1.6±0.06

a) 平均値±標準偏差 *<0.05 **<0.01

への影響を類推することが可能か検討した．ダイエット健康食品に下剤として混入が予想されるピコスルファートナトリウムをマウスに経口投与して，生体作用を調べた．機能障害の検出として動物の症状や行動の観察を行い，試験期間中の体重及び摂餌量を測定した.臓器障害に関しては，剖検から肉眼的所見や臓器重量測定，血清生化学的検査を行い,比較的短期間で結果が得られる検査項目を選定した．投与量は，ヒトでの常用量あるいはその 10 倍量，100 倍量を設定して，1 群 5 匹の動物に与えた．その結果，10 倍量で軽度に，100 倍量では顕著に下痢症状や行動の異常が観察された．それに対して，臓器重量と血清生化学的検査では生体作用を明確に関連づけるには困難であった.今後，病理組織学的所見と比較して検討する必要がある．しかし今回の結果から，実験動物を用いて迅速に生体影響を評価するには，ヒトでの常用量の 100 倍量を最高濃度として設定し，症状や行動の観察をも重要視することによりダイエット健康食品に混入が想定される医薬品成分や無許可医薬品のヒトへの生体作用を推測することができると考える．

文 献

1) 厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課報道発表資料：中国製ダイエット用健康食品による健康被害事例等, 2003 年 5 月 30 日.

2) 厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課報道発表資料：ダイエット用食品「天天素（天天素清脂こう嚢）」（マジンドール等を含有する無承認無許可医薬品）によると疑われる健康被害について,2005 年 5 月 27 日.

3) Irwin,S.: *Psychopharmacologia*, **13**, 222-257, 1968.

4) Forth, W., Nell, G., Rummel, W., *et al .*: *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, **274**, 46-53, 1972.

5) 田中千賀子，加藤隆一，他：ＮＥＷ薬理学, 改訂第４版, 460-461, 2003, 南江堂, 東京.

6) Jauch, R., Hammer, R., Busch, U., *et al.*: *Arzneimittelforschung*, **27**, 1045-1050, 1977.