【原 著】

ウコンによるアレルギー性肝障害の *in vitro* 診断試験
(DLST/LMT) における至適反応抗原濃度の検討The Optimum Working Concentration of Antigen in DLST/LMT
(*in vitro* Diagnostic Testing) of Allergic Liver Damage
Induced by Turmeric齊藤幹央^{1,*}, 阿部 学¹, 古川智康²
Mikio SAITO^{1,*}, Manabu ABE¹, Tomoyasu FURUKAWA²¹ 新潟薬科大学薬学部臨床薬学研究室² 新潟医療センター病院薬剤部

【要 旨】

ウコンによる肝障害は、健康食品の中で最も多いことが報告されており、特にアレルギー性機序による事例が多い。その診断の根拠がDLST陽性判定である。しかし、体内での血中濃度等が明確でないウコンのDLST結果には偽陽性の可能性があり、試験の信憑性が問われている。その最大の原因として試験過程における抗原活性のControl studyが不十分であることが考えられる。そこで、LMTを用いてウコンの至適反応抗原濃度の検討解析を試みた。ボランティア健康人9名を対象に実施した結果、抗原濃度0.1 µg/mL以上の濃度での反応はmitogen活性の影響により偽陽性を生じる可能性が示唆された。したがって、ウコンでDLSTやLMTなどの試験を実施する場合、10 ng/mL以下での抗原反応が求められると考えられた。なお、クルクミンについても、同様に試験を実施した結果、同レベルでの濃度が妥当であることも併せて示唆された。

【キーワード】

ウコン、クルクミン、薬剤添加リンパ球刺激試験(DLST)、白血球遊走試験(LMT)、至適反応抗原濃度

はじめに

近年の健康ブームにより、日本でも多くの健康食品・サプリメント（以下、健康食品）が汎用されており、ウコン商品もそのひとつである。健康食品による健康被害報告は2000年から増加傾向を示し¹⁾、本邦ではダイエット食品による重篤な肝障害例（死亡例を含む）が多発した。これらの報告をきっかけに健康食品の安全性に対する問題がクローズアップされ、多くの専門機関で調査研究に至った経緯がある。日本肝臓学会が行った全国調査では1997～2006年での薬物性肝障害の起因薬の10%に医薬品でない健康食品が占めていることが報告されている^{2,3)}。なかでもウコンによる肝障害が最も多く報告されており⁴⁾、特にアレルギー性機序に基づく有害作用の関与も高いことが明らかになっている。

本邦では薬物性肝障害診断スコアリングシステム(DDW-J2004)が多用化され⁵⁾、*in vitro*の薬物アレルギー起因薬同定試験である薬剤添加リンパ球刺激試験(Drug-induced Lymphocyte Stimulation Test; DLST)結果が診断基準に含まれており、健康食品の試験実施率も高い傾向にある。特にウコンに関しては陽性率が高いため⁶⁾、アレルギー性肝障害の診断の根拠となっている現状がある。

しかしながら、漢方薬によるアレルギーなどと同様に生薬成分の体内での血中濃度等が明確に推移できないようなウコンについても、DLST結果には偽陽性や偽陰性の可能性が以前から多く指摘されている。そのため、DLST結果の信憑性が問われており、特に偽陽性を生じるリスクが高い。その最大の要因として試験過程にお

ける抗原活性の Control study が不十分であることが考えられる。

著者らは、既に同様の *in vitro* 試験法において DLST より白血球遊走試験 (Leukocyte Migration Test ; LMT) のほうが高感度であり臨床的有用性が高いことを報告している⁷⁾。抗原濃度の調製方法については、LMT と DLST は基本的に同じである。そこで、これらの試験における偽陽性のリスクを可能な限り軽減するために、ウコンの適正な反応抗原濃度について LMT を用いて検討を試みた。さらに、ウコンの主要成分であるクルクミンについても併せて検討を行った。

材料・方法

1. 被験者

過去に薬物もしくは食物アレルギー既往歴がなく、アレルギー疾患を有していないボランティア健康人を対象とし、ウコンでは 21 歳から 60 歳までの 9 名 (男性 7 名, 女性 2 名, 平均年齢 35.8 ± 12.4 歳), クルクミンでは 25 歳から 43 歳までの男性 6 名 (平均年齢 36.3 ± 7.8 歳) とした。

なお、本研究は被験者に対して、事前に本試験の意義について十分説明し、同意を得て実施した。インフォームド・コンセントは厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」を満たすものである。また、LMT を行う本研究においては医療法人社団健進会新津医療センター病院の倫理委員会で承認を得て実施した。

2. 試料・試薬

ウコンは日本薬局方の鬱金 (株式会社ウチダ和漢薬, Lot No. AAR0006), クルクミンは日本薬局方生薬試験用 (和光純薬工業株式会社, Lot No. TLF1278) を用いた。

3. 検査方法 (LMT)

ウコンおよびクルクミンの抗原調製と被験者の末梢血から単核球分離, 反応培養, 遊走試験などの LMT の手順の概略を Fig.1 に示した。

1) 試薬 (ウコンおよびクルクミン) の抗原調製

各原末を Hanks' balanced salt solution (Gibco, HBSS) に溶解し, HBSS で希釈して試薬の最終抗原濃度 (単核球との反応濃度) をウコンでは $1 \mu\text{g/mL}$, $0.1 \mu\text{g/mL}$, 10 ng/mL , 1 ng/mL の 4 濃度, クルクミンでは $10 \mu\text{g/mL}$, $1 \mu\text{g/mL}$, $0.1 \mu\text{g/mL}$, 10 ng/mL , 1 ng/mL , 100 pg/mL , 10 pg/mL , 1 pg/mL の 8 濃度に調製した。また, positive control として mitogen である phytohemagglutinin (PHA) を用い, 試薬の抗原調製と同様に HBSS にて溶解希釈して最終試験濃度を $1 \mu\text{g/mL}$ で調製し, 試験の反応性を確認した。なお, 抗原調製は LMT 実施日に行った。

2) 単核球の分離調製と反応培養

被験者単核球と試薬の反応では, 患者のヘパリン加末梢血から Ficoll-Paque 液 (Pharmacia) を用いた比重遠心法により単核球 (中間層) を採取し, HBSS で洗浄後培養液に細胞数が $1.25 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ になるように浮遊した。この単核球浮遊液 $800 \mu\text{L}$ を試薬の抗原調製液 $200 \mu\text{L}$ に加え, 5% $-\text{CO}_2$ インキュベーター (BNA-111, ESPEC) で 37°C , 72 時間反応培養し, 上清液を分離保存 (-20°C) した。

3) 遊走試験

遊走試験は, chemotaxis chamber 法⁸⁾を用いた。正常人のヘパリン加末梢血を 1/4 容の 5% デキストラン生理食塩水と混合し, 37°C , 40 ~ 60 分間放置後白血球層 (上清液) を採取し, この上清液から Ficoll-Paque 液による比重遠心法で顆粒球 (沈殿層) を採取し, 混入した赤血球を lysing

Fig.1 The process of Leukocyte Migration Test (LMT) in chemotaxis chamber method

Table 1 Migration index (M.I.)* by LMT** broken down into the reactive antigen concentration of Turmeric in 9 cases

Case No.	Antigen Concentration				
	<i>Turmeric (Curcuma Rhizoma)</i>				PHA***
	1μg/mL	0.1μg/mL	10ng/mL	1ng/mL	1μg/mL
1	193.7	125.4	117.6	115.5	223.6
2	220.5	153.6	114.3	76.8	1031.3
3	103.7	110.8	116.1	82.4	146.9
4	141.7	107.0	77.4	102.6	146.0
5	156.2	146.8	134.0	86.3	200.0
6	169.2	146.2	110.3	128.2	515.4
7	181.7	120.0	123.3	120.0	478.3
8	92.4	75.0	104.3	119.6	216.3
9	154.8	140.3	127.4	106.5	243.5
Positive rate (%)	7/9 (77.8)	4/9 (44.4)	0/9	0/9	9/9

*M.I. value: Migration indices value. **LMT: Leukocyte migration test, this test was regarded as positive if the M.I. of the subjects (study volunteers) or the control subjects were above 140 or below 60 and had a significant difference from the M.I. of 4 negative controls ($p<0.05$, Student's t-test). ***PHA: Phytohemagglutinin (Positive control in LMT)

Fig.2 The dispersion diagram for Migration index (M.I.) broken down into the reactive antigen concentration of Turmeric

shock 法で溶血させ、生理食塩水で洗浄後、細胞数を 1×10^7 cells/mL に調製して遊走用白血球とした。

次に chemotaxis chamber の下層 well に培養液を 34 μL ずつ入れ、上層にメンブランフィルター (Polycarbonate Filters PDF5, Neuro Probe) を貼り付けて下層と上層を装着後、遊走用白血球を細胞数 1×10^4 cells/μL に調製して反応上清液に浮遊し、上層に 50 μL ずつ 1 検体 4well

に分注後、37°C、5% -CO₂ インキュベーターで 90 分間遊走後、中間のメンブランフィルターに付着した白血球を Diff-Quik 固定液 (Sysmex) で固定後、Diff-Quik 染色液 (Sysmex) で染色し、イムノリーダー (Immuno Mini NJ-2300, Intermed Japan) を用いて、吸光度 490 nm で測定した^{8,9)}。

Table 2 Migration index (M.I.)* by LMT** broken down into the reactive antigen concentration of Curcumin in 6 cases

Case No.	Antigen Concentration							
	Curcumin							PHA***
	10μg/mL	1μg/mL	0.1μg/mL	10ng/mL	1ng/mL	100pg/mL	10pg/mL	1pg/mL
1	141.5	154.6	—	—	—	—	—	374.3
2	—	—	140.8	120.6	110.8	118.6	91.5	85.4
3	—	—	191	90.9	101.4	91.9	101.4	110.4
4	—	—	102.3	85.5	114.5	108.2	96.5	85.9
5	—	—	94.4	104	118.2	108.1	95.5	134.7
6	—	—	122.1	88.2	134.2	106.5	87.9	92.9
Positive rate (%)	1/1	1/1	2/5 (40.0)	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

*M.I. value: Migration indices value. **LMT: Leukocyte migration test, this test was regarded as positive if the M.I. of the subjects (study volunteers) or the control subjects were above 140 or below 60 and had a significant difference from the M.I. of 4 negative controls ($p < 0.05$, Student's t-test). ***PHA: Phytohemagglutinin (Positive control in LMT)

Fig.3 The dispersion diagram for Migration index (M.I.) broken down into the reactive antigen concentration of Curcumin

4) 判定

遊走指数 (Migration index ; MI) 値 = (試薬添加群の単核球反応上清液における吸光度の平均 / 試薬無添加群の単核球反応上清液における吸光度の平均) × 100 を求め、MI 値 が 60 以下 (Leukocyte migration inhibitory factor ; LMIF) および 140 以上 (Leukocyte migration activating factor ; LMAF) で、且つ対照群に対して t-test で $p < 0.05$ の有意差を認めた場合を陽性とした⁸⁾。

4. 統計解析

試験結果の MI 値は平均値 ± 標準偏差で示した。有意差検定は student's t-test を用い、有意水準を $p < 0.05$ とした。

結 果

ウコンにおける抗原濃度別 MI 値は、Table 1 に示すように抗原濃度 1 μg/mL では 7 例 (77.8%) が陽性、0.1 μg/mL では 4 例 (44.4%) に陽性反応が認められた。しかし、それらより低濃度である 10 ng/mL および 1 ng/mL では 9 例全例が陰性を呈した。また、これらの MI 値を反応抗原濃度別に平均値とともに分散図で示した (Fig.2)。それぞれの抗原濃度における MI 値の平均は 1 μg/mL で 157.1、0.1 μg/mL で 125.0、10 ng/mL で 113.9、1 ng/mL で 104.2 であった。4 濃度中、最も高率に陽性反応が確認された 1

μg/mL と他の濃度との比較統計解析では、vs 0.1 μg/mL で $p=0.031$ 、vs 10 ng/mL で $p=0.005$ 、vs 1 ng/mL で $p=0.001$ といずれの濃度においても有意差を認め、さらに低濃度になるほど、より差異が強い傾向を認めた。

さらに、クルクミンにおける抗原濃度別 MI 値は、Table 2 に示すように抗原濃度 10 μg/mL および 1 μg/mL の 2 濃度のみについて先ず 1 例に実施したところ、両濃度に陽性反応が認められた。この結果を踏まえ、残りの被験者（5 例）についてはより低濃度となる 0.1 μg/mL ~ 1 pg/mL の 6 濃度で実施した。その結果、0.1 μg/mL では 5 例中 2 例に陽性反応が認められた。しかし、10 ng/mL 以下の低濃度では、いずれの濃度においても 5 例全例が陰性を呈した。これらの MI 値はウコンと同様に反応抗原濃度別に平均値とともに分散図で示した (Fig.3)。それぞれの抗原濃度における MI 値の平均は 0.1 μg/mL で 130.1、10 ng/mL で 97.8、1 ng/mL で 115.8、100 pg/mL で 106.7、10 pg/mL で 94.6、1 pg/mL で 101.9 であった。6 濃度中、最も高率に陽性反応が確認された 0.1 μg/mL と他の濃度との比較統計解析では、vs 10 pg/mL において有意 ($p=0.048$) な差を認めた。

なお、positive control である PHA はウコンおよびクルクミンの両試験において全例が陽性反応を呈し、リンパ球を主とする単核球の分離や培養など試験過程に問題はなく、適正に実施されたことが確認された。

考 察

1. ウコンおよびクルクミンの LMT における至適反応抗原濃度

ウコンによる有害症状には、皮膚障害や肝障害が主に報告されており、アレルギー反応の関与が高い発疹などの皮膚障害の場合は DLST を用いることもあるが、大半がプリックテストやパッチテストなどの皮膚試験を並行して実施し診断が行われている¹⁰⁻¹³⁾。一方、肝障害の場合は中毒型と特異体質型に大別され、さらに特異体質型は代謝障害性とアレルギー性に分類される。重篤な肝疾患を有さない場合は、稀ではあるがアレルギー性に起因する肝障害発現の可能性が知られている。そのため、ウコンによる肝障害の疑診患者には、薬物性肝障害の診断指針となる DDW-J2004 に含まれる DLST を実施するケースが多い。

特にウコンは健康食品のなかでも、突出して肝障害の報告例数が多く、日本肝臓学会が 1994 年から 2003 年まで調査した結果、全体の 25%（第 1 位）を占め、ウコンを含む民間薬および健康食品の DLST 実施率は 92% と極めて高い状況であったことが報告されている⁴⁾。さらに、健康食品による肝障害について全国調査を 2001 年から 2003 年に実施した報告では 95 例中 36 例の 38%（第 1 位）であったことも報告されている¹⁴⁾。また、DLST の陽性率に関しては、他の医薬品より高値であることが多く、滝川⁶⁾の報告では 3 年間の解析において 71% であり、これはあらゆる医薬品を含めたなかでも第 3 位となる高陽性率

であったことが示されている。この陽性反応を呈した症例のなかには、生薬自体が有する免疫賦活作用を伴う漢方薬アレルギーの診断と同様に DLST 偽陽性問題が含まれている可能性がある。その問題点となるのは、分離した被験者の単核球と反応させる薬剤抗原濃度が高濃度であったことが懸念される。通常、薬剤の反応抗原濃度は各薬物の最高血中濃度 (Cmax) を基準に調製を行うが、天然由来の生薬などの場合は Cmax が不明であるため、検査機関によってもその希釈調製はさまざまであることから、不適正に高濃度の調製が行われていた可能性が否定できない。

著者らのこれまでの生薬・漢方薬での適正抗原濃度の検討^{15,16)}を踏まえ、本研究ではウコンおよびクルクミンについて検証した結果、ウコンでは 0.1 μg/mL 以上の濃度での反応は偽陽性を呈する可能性が高いことが認められた。また、クルクミンについても同様に 0.1 μg/mL 以上の濃度での反応は偽陽性を呈するリスクがあることが示唆された。すなわち、ウコンおよびクルクミンは 10 ng/mL 以下の低濃度での抗原反応が必要であると考えられる。本研究では LMT を用いて実施したが、DLST と LMT の違いは抗原刺激による反応性を測定する検出過程が異なる。DLST は薬物に感作されたリンパ球が試験管内で抗原提示細胞から抗原の指示に基づき活性化した場合の分離・増殖能を捉えようとする試験である。一方、LMT は抗原刺激により活性化した場合に産生される種々のサイトカインやケモカインにより白血球の遊走能を測定する試験法である。両者の試験において反応性を測定する検出は異なるが、被験者の単核球と反応させる前の被疑薬剤（本研究ではウコンおよびクルクミン）の反応濃度の抗原調製は基本的に同一である。したがって、本研究結果は DLST にも応用できる可能性が高く、より正確性を有する試験実施の発展につながると考えている。

アレルギー性機序による薬物性肝障害の診断には、臨床経過や好酸球増多の有無以外には再投与試験（チャレンジテスト）もしくは DLST の施行が求められているが、チャレンジテストは医の倫理に反する観点からも余程の条件下でなければ実施は困難である。そのため、アレルギー性機序での診断には臨床に汎用されている DLST 結果が重要な比重を占めることになる。本研究においては、試験例数が少ないことから、被験者数を増やした今後の更なる継続研究が必要である。すなわち、よりの確かな抗原濃度設定に伴う DLST / LMT の実施により、アレルギー機序の有無を明確にすべく試験の信憑性の向上が求められるところである。また、ウコン中にはクルクミン以外にも精油成分やミネラルが含まれており、それら他の成分における抗原活性の関与の可能性についても詳細に追究していく必要があると考えている。

2. ウコンのアレルギー機序に基づく肝障害発現の可能性と診断

本研究結果から、これまでの多くのウコンにおける DLST 陽性例のなかには偽陽性が含まれていた可能性が懸

念される。ウコンに含まれるクルクミンには抗酸化作用¹⁷⁾があると言われ、基礎研究ではラットやマウスなどの動物実験で肝障害に対する保護作用¹⁸⁾や肝臓がんの発がん防止作用¹⁹⁾などが報告されているが、肝疾患治療への有用な臨床研究は乏しい²⁰⁾。一方で、動物実験において肝毒性があることも報告されている²¹⁾。また、ウコンには鉄が高用量含まれていること^{22,23)}もあり、長期間の摂取により鉄の蓄積に伴う慢性肝炎を増悪することも考えられている。このような食品を仮に摂取した場合においては、免疫学的な機序とは別に肝障害を誘発する可能性が考えられる。これらの問題点を踏まえて考慮すると、現在、本邦では肝臓のケアを主とした多くのウコン関連の健康食品が市場に出回っており、当然ながら既に何らかの肝障害の罹患者はもとより、肝機能異常であっても自覚症状の無い状況下で摂取したケースにおいては、多くの非アレルギー機序に伴う肝障害例が生じている可能性が考えられる。したがって、ウコンによる肝障害の場合、現状のDLST陽性に伴う安易なアレルギー性肝障害の診断は不適切であり、ウコン摂取前後の臨床経過や患者背景を慎重に調査解析することが必要である。

いずれにしても、「ウコン」と称される健康食品にはクルクミンを含有する秋ウコン以外にも春ウコンや紫ウコンなども併せて、多様性を増して多くの製剤が商品化されている。それに伴って、今後も摂取する消費者は増加することが予想され、健康被害が発生することも危惧されるところである。これらの有害作用に備えて個々の成分に応じたより詳細な発症機序に関する研究が必要であり、とりわけアレルギー性機序に関しては適正な反応抗原濃度に基づく*in vitro*試験の実施が重要であると考えている。

結 論

ウコンによる肝障害の診断には、DLSTやLMTなどの*in vitro*試験が有用であるが偽陽性反応を示す可能性が危惧されている。本研究結果からは、健常人において、100 ng/mL以上の反応抗原濃度で偽陽性を呈することが確認され、この問題を回避するためには、DLSTおよびLMT試験行程中のウコンもしくは主成分のクルクミンの反応抗原濃度を10 ng/mL以下で実施することが望ましいと推察された。

助成元

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業：「薬」「食」融合研究による次世代型機能性食品開発基盤の確立とその医療・健康指導への応用のための実践拠点形成

利益相反

特になし

謝 辞

本研究の実施にあたり、ご指導を賜りました新潟薬科大学薬学部臨床薬学研究室の影向範昭 元教授に深謝申し上げます。

参考文献

- 1) 小池麻由, 大津史子, 榊原仁作ら. 健康食品・サプリメントによる健康被害の現状と患者背景の特徴. 医薬品情報学. 2013;14(4):134-143.
- 2) 相磯光彦, 滝川一. 薬物性肝障害の起因薬の変遷. 医学のあゆみ. 2014;248(1):19-24.
- 3) Takikawa H, Murata Y, Horiike N, et al. Drug-induced liver injury in Japan: An analysis of 1676 cases between 1997 and 2006. Hepatol Res. 2009;39(5):427-431.
- 4) 恩地森一, 滝川一, 村田洋介ら. 民間薬および健康食品による薬物性肝障害の調査. 肝臓. 2005;46(3):142-148.
- 5) 渡辺真彰, 渋谷明隆, 三浦有紀子ら. DDW-J2004 薬物性肝障害ワークショップのスコアリングに関する validity study. 肝臓. 2007;48(5):219-226.
- 6) 滝川一. 薬物による健康被害の早期発見とその対策 薬物性肝障害の分類と診断基準. 日本内科学会雑誌. 2007;96(9):1876-1882.
- 7) Saito M, Yagi M, Uno K, et al. Comparative study of the usefulness of the drug-induced lymphocyte stimulation test and the leukocyte migration test in drug allergies. Biol Pharm Bull. 2008;31(2):299-304.
- 8) 齊藤幹央, 八木元広, 宇野勝次. 薬物アレルギー起因薬検出における白血球遊走試験 - アガロース・プレート法とケモタキシス・チャンパー法の比較解析 -. 医療薬学. 2009;35(2):103-112.
- 9) 塚本芳雄, 福谷幸子, 大浦清. 96 穴ケモタキシスチャンパーを用いた白血球走化性試験 - マイクロプレートリーダーによる走化性の定量的評価 -. 炎症. 1993;13(1):51-54.
- 10) 西尾大介, 戸倉新樹. ウコンによる多発性固定薬疹. 皮膚病診療. 2005;27(10):1149-1152.
- 11) 伊藤絵里子, 市川竜太郎, 寺尾浩. ウコンによる薬疹の1例. 西日皮膚. 2006;68(5):519-522.
- 12) 若旅功二, 横倉英人, 山田朋子ら. ウコンによる多形紅斑型薬疹が疑われた1例. 日皮会誌. 2006;116(5):780.
- 13) 高田紗奈美, 外川八英, 若林正一郎ら. ウコンで誘発され, エフェナム酸でも誘発された多発性固定薬疹の1例. J Environ Dermatol Cutan Allergol. 2012;6(3):277.
- 14) 石川哲也, 綾田稔. 健康食品による薬物性肝障害. 治療. 2007;89(12):3198-3203.
- 15) 齊藤幹央, 阿部学, 朝倉俊成ら. 漢方・生薬製剤によるアレルギー疑診患者の検討. アレルギー・免疫. 2012;19(9):1444-1456.
- 16) 宇野勝次, 阿部学, 高中紘一郎. 小柴胡湯のヒトリンパ球に対する免疫薬理作用 薬剤添加リンパ球刺激試験と白血

- 球遊走阻止試験における小柴胡湯の抗原調製の検討. 医療薬学. 2001;27(4):307-316.
- 17) Rukkumani R, Balasubashini MS, Menon VP. Protective effects of curcumin and photo-irradiated curcumin on circulatory lipids and lipid peroxidation products in alcohol and polyunsaturated fatty acid-induced toxicity. *Phytother Res.* 2003;17(8):925-929.
- 18) Deshpande UR, Gadre SG, Raste AS, et al. Protective effect of turmeric (*Curcuma longa* L.) extract on carbon tetrachloride-induced liver damage in rats. *Indian J Exp Biol.* 1998;36(6):573-577.
- 19) Kandarkar SV, Sawant SS, Ingle AD, et al. Subchronic oral hepatotoxicity of turmeric in mice-histopathological and ultrastructural studies. *Indian J Exp Biol.* 1998;36(7):675-679.
- 20) 寺田総一郎, 永橋正一, 日比紀文. 健康食品と肝障害 ウコン. 栄養—評価と治療. 2004;21(3):269-272.
- 21) Deshpande SS, Lalitha VS, Ingle AD, et al. Subchronic oral toxicity of turmeric and ethanolic turmeric extract in female mice and rats. *Toxicology Letters.* 1998;95(3):183-193.
- 22) 岩田加寿子, 垣内雅彦, 生駒次朗ら. C 型慢性肝炎に対する鉄摂取制限食の効果. *JJPEN.* 2001;23(3):165-171.
- 23) 石田聡, 小島裕治, 大山田純ら. 健康食品による薬物性肝障害. 肝胆膵. 2004;48(6):747-755.

ABSTRACT

The Optimum Working Concentration of Antigen in DLST/LMT (*in vitro* Diagnostic Testing) of Allergic Liver Damage Induced by Turmeric

Mikio SAITO¹, Manabu ABE¹, Tomoyasu FURUKAWA²

¹*Laboratory of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Niigata University of Pharmacy and Life Sciences*

²*Department of Pharmacy, Niitsu Medical Center Hospital*

Turmeric-induced liver damage, which is driven mostly by allergic mechanisms, is the most common disease related to health food intake. A positive drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST) is considered evidence in the diagnosis of this condition. However, a false positive result may occur with the DLST as the blood concentration of turmeric in the body is unclear, which casts doubt on the reliability of the test. This reliability problem is mainly due to insufficient control data about antigen activity during the testing process. Given these circumstances, this study examined the optimal antigen concentration of turmeric using the leukocyte migration test (LMT).

The results of nine volunteer healthy individuals suggested that a reaction at antigen levels of 0.1 µg/mL or higher could produce false positive reactions through the effects of mitogen activation. Therefore, when DLST, LMT, or any other similar test is performed for turmeric, an antigen response of 10 ng/mL or lower is necessary. The results of these tests for curcumin also suggested that the same level of concentration is suitable.

Key words: Turmeric, Curcumin, Drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST), Leukocyte migration test (LMT), Optimum working concentration of antigen