

大黃の研究から

西 岡 五 夫

Studies on Da Huang, Rhei Rhizoma

Itsuo Nishioka

A short review on the studies of the Chinese drug, Da huang, Rhei Rhizoma, in herbology, botany, chemistry and pharmacology.

Keywords: da huang: Rhei Rhizoma: Rheum: pharmacological activity: sennoside: rheinoside: lindleyin: rhatannin: RG-tannin

はじめに

大黃は、西洋医学においては専ら瀉下薬として単味で用いられている。しかしながら、中国医学においては瀉下作用のみではなく、駆瘀血、止瀉、抗菌、利胆、利水、消炎、鎮静作用など多岐の薬能が知られており、多くの漢方方剤に配合されている。私どもの研究室では、大黃の中国医学的薬能を現代科学的に解明するため、成分の詳細な化学的研究を行なうとともに、薬理学あるいは生化学の研究室と共同で薬能解明の研究を進めた。

本稿では、私どもの研究成果を中心に述べるが、与えられた紙数の関係でその詳細や原報の紹介ができない。参考文献として総説を挙げておくので、それを参照されたい。

1. 基原植物

大黃の基原植物である *Rheum* 属は、中国大陸の高地を中心に約60種 (Index Kewensis, ~1950) が知られているが、薬用の大黃は数種にすぎない。中でも黄河流域産の掌葉大黃 *Rheum palmatum* L., 唐古特大黃 *R. tanguticum* MAXIM. (北大黃; 錦紋, 中吉黄など) と長江流域産の薬用大黃 *R. officinale* BAIL. (南大黃; 雅黄, 馬蹄大黃など) の3種が主であるが、市場には多くの名称の大黃がある。1987年、北京医科大学薬学院の樓之岑教授を訪ねて、大黃の基原植物と市場品について詳しくご教示を願ったところ、*Rheum* 属植物は稔性のある雑種を生じやすいこと、また生育地が僻地の山中であるため十分な調査ができていないこと、更には各生産地で特有の調製、加工がなされているため、市場名から正確な基原植物を知るのは難しいとのことであった。

2. 化学的研究¹⁻⁴⁾

薬用大黃 (錦紋, 雅黄, 馬蹄大黃, 北海大黃, 北鮮大黃) の成分、特にフェノール成分について詳細な検討を行った。大黃にはトリ〜ノナケチドの多彩な代謝により多種のフェノール類が含有されており、新規化合物70種を含む約120種の成分 (除推定構成成分) を単離した。また、薬用大黃40余種の主要フェノール約50種について HPLC で分離定量を行い、化学構造により分類して円グラフを描くと産地により異なり、日本薬局方の大黃は大方が雅黄であることが分かった。

3. 薬理学的研究^{5,6)}

3-1 瀉下作用

1970年代までの大黃の研究は、専ら瀉下作用についてである。1967年〜1977年に大黃から sennoside 類が分離され、マウスを用いた活性試験から大黃の主瀉下成分が sennoside 類 (マウス, $ED_{50} = 14 \sim 16 \text{ mg/kg}$, *p. o.*) であることが証明された。その後、第二の瀉下成分として barbaloin 型の rheinoside 類が分離された。sennoside 類自体には瀉下作用はないが、腸内細菌により相当するアントロン類に変換されて効果を発現するプロドラッグであること、また sennoside 類相互に相乗作用があることなどが証明され、更には rhein anthrone の瀉下作用発現に prostaglandin E_2 が関与することが示唆されている。

3-2 抗菌作用

大黃が古来感染性下痢に効果があったことから、アントラキノン類の赤痢菌、チフス菌、コレラ菌等に対する抗菌作用が調べられ、特に aloe-emodin に強い作用が証明されている。また、腸内で最も優勢な嫌気性菌 *Bacteroides fragilis* に対して rhein に強い抗菌作用が見いだされている。*B. fragilis* は正常人では空腸以下に生息する

嫌気性菌であるが、漢方という宿便の症状などの際は、その生息域が十二指腸付近まで上り、胆嚢炎などを惹き起すことが指摘されており、また胆石患者の患部に多数検出されるなど、肝・胆道系の疾患にこの菌が深く関わっていることはよく知られている。Rhein にこの菌に対する抗菌作用が見出されたことは、茵陳蒿湯、大柴胡湯などの大黄配合方剤が肝・胆系の疾患に広く応用されて効果を挙げていることに科学的根拠を与えたものとして注目される。

3-3 抗腫瘍作用

大黄が中国で腸管の腫瘍に应用されていることは、歴代の本草書、医書に記載されていることから rhein, emodin がマウスの黒色腫, emodin がマウスの乳癌, rhein が Ehrlich 腹水癌に有効であることが証明されている。

3-4 消炎、鎮痛作用

1984年、大黄から lindleyin を単離した。この成分は、始め *Aeonium lindleyi* (カナリー群島産、ベンケイソウ科) から単離されたもので、解熱作用はないが、アスピリンとほぼ同程度の末梢性鎮痛効果やアスピリンに匹敵する抗炎症、抗関節炎効果が証明されている。Lindleyin に化学構造上類縁した成分が各種の大黄に含まれており、これにより大黄の消炎、鎮痛作用が科学的に証明されたものと考えられる。

3-5 窒素代謝改善作用

漢方方剤の効果を生化学的手法で解析する試みとして、65種の方剤について、ラットの血清成分に及ぼす影響(11項目)を調べ、柴胡桂枝乾姜湯、三黄瀉心湯、乙字湯などに尿素窒素量(BUN)の顕著な低下作用と総コレステロール量の有意な増加作用を認めている。更に、これらの方剤の構成生薬について同様の検討を行い、大黄、麻黄、黄連、芍薬などにBUNの著明な低下作用、特に大黄に最も強い作用を認めたことから、これの有効成分の探索を行い、それが rhatannin であることを明らかにした。Rhatannin は分子量 4,000~4,500 の procyanidin oligomer の gallates で、雅黄には特に多く、1~2%含まれている。Rhatannin は 2.5mg/rat (i.p.) で、投与 4~8時間後に血清及び肝組織中の尿素量を顕著に低下する。Rhatannin は尿素サイクルの諸酵素の活性に影響を与えないが、グルタミン合成酵素の活性を顕著に上昇させる。また、絶食ラットでは、BUNの上昇、体蛋白質の分解による 3-methylhistidine の尿への排出が増加するが、rhatannin を投与すると BUN 及び 3-methylguanidine の尿への排泄を著明に低下する。このような諸結果から rhatannin の作用機序は、蛋白質の分解を阻害してアンモニアの生成を低下させ、更には生成したアンモニアをグルタミン生成に利用して、尿素の生成を低下させるという極めて特異な作用機序である。

3-6 実験腎不全改善作用

ラットを 0.75% アデニン添加のカゼイン食で飼育すると、ネフローゼ症候群に見られる大白色腎となり、また血中の尿毒症物質の増加など、ヒトの腎不全によく一致した所見を呈する。このようなアデニン誘発腎不全ラットに水エキスを投与すると、大白色腎化が有意に抑制され、血清中の尿毒症物質尿素有の有意な減少、また低カルシウム、高リン酸血症の改善が認められる。そして、尿中への尿毒症物質素排泄の有意な増加、更には糸球体濾過値、腎血漿流量、腎血流量の著明な改善が認められる。このような大黄の腎不全改善作用は臨床に应用され、更に大黄を主剤とする温脾湯の応用へと発展している。なお、この作用の有効成分は低分子タンニンであるが、未だその何れであるかを特定するには至っていない。

3-7 向精神作用^{7,8)}

明代の医書「寿世保元」(龔廷賢著)、「明医指掌」(皇甫中著)と江戸後期の「方輿輶」(有持桂里著)に大黄一味の將軍湯が、また「傷寒論」の大承気湯の項に精神病様の症状に鎮静作用があることが記述されていることから、行動薬理的並びに神経化学的検討を行なった(実験動物: Wistar 系, Wistar King 系雄性ラット, ddY 系マウス。投与方法: 特記しない限り腹腔内投与)。

1) 探索行動の抑制作用

ラットの探索行動(自発運動量、立ち上がり動作)は、水エキス 20mg/kg で有意な抑制効果が認められ、この有効量の 10倍量を与えても、うずくまって動かなくなってしまうようなことは決して観察されなかった。これは抗精神病薬クロルプロマジンでは有効量(2mg/kg)の5倍量を投与すると運動障害が起り、動けなくなってしまうのとは非常に異なった作用である。

2) 抗メタンフェタミン(MAP)作用

ラットに MAP を投与すると正常時の2倍以上の運動量を示す。水エキスは 50mg/kg で、この運動量の増加を有意に抑制する。この場合も、大量投与による運動失調やカタレプシーの発現はほとんど認められない。抗MAP作用は抗精神病薬の特徴的作用で、抗不安薬では観察されない作用である。

3) 嗅球摘出ラットの攻撃行動に対する作用

両側の嗅球を摘出したラットは異常な攻撃行動を発現する。これらの行動のうち、エキスは特に棒に対する攻撃性や捕獲時の取り扱いに対する抵抗作用が顕著で、水エキス 10~20mg/kg で有意に抑制する。しかし、抗鬱薬の特徴であるラットがマウスを噛み殺す作用(muricide)は抑制しない。

4) テトラヒドロカンナビノール(THC)誘発の異常行動に対する作用

脳内カテコールアミン神経を破壊したラットに、大麻

の幻覚成分 THC を投与して群居させると、被刺激性の顕著な上昇により、激しい鳴声を発し、互いに激しい闘争行動を発現する。この異常行動を水エキ스는 50mg/kg で著明に抑制する。

5) 脳内ドパミン (DA) 神経系に対する作用

片側の黒質 - 線状体 DA 作動性ニューロンを破壊したラットの MAP 誘発の旋回運動に対して、水エキ스는 50mg/kg で有意に抑制するが、apomorphine (AM) 誘発の旋回運動に対しては有意な抑制作用は認められない。このことは、水エキスがシナプス後 DA 受容体の遮断よりは、DA の遊離を抑制することを示している。また、AM 誘発の常同行動に対しては用量依存的でなく、増量により他の常同行動が発現することなどから、大黃の抗 DA 作用は黒質 - 線状体路より、中脳 - 辺縁系路に強く作用すると推定される。水エキスについての検討結果から、大黃の向精神作用は抗精神病作用であり、抗不安効果も抗鬱効果もないものと判断された。

6) 有効成分 RG-tannin とその作用

薬理学的研究と並行して、これらの作用を指標に有効成分の探索を行い、有効成分として RG-tannin を分離した。RG-tannin は分子量的 2,800 で、procyanidin 八量体の gallates と推定している。

RG-tannin について、水エキスと同様の検討を行った結果、探索行動の抑制は 2mg/kg、MAP 誘発運動量増加の抑制は 2mg/kg、嗅球摘出ラットの攻撃行動は 1mg/kg、THC 誘発の異常行動は 5mg/kg の少量で有意な抑制効果を認めた。これらの効力はクロルプロマジンにほぼ匹敵する。また、RG-tannin にはクロルプロマジン、ハロペリドールなどの副作用である錐体外路症状（行動毒性：ロタロッド、カタレブシー、筋弛緩作用など）は 10mg/kg 以上の投与でも認められない。次に、抗精神病薬の臨床効果が、脳内アミン、特に抗 DA 作用と最もよく正の相関を示すことから、正常ラット、嗅球摘出ラット、更には脳内の各部位に MAP を投与したラットに RG-tannin を投与して脳内アミンの動態等について神経化学的検討を行った結果、脳各部位におけるノルアドレナリン量の正常化（低下）、また脳内 DA 作動性ニューロン経路の黒質 - 線状体路よりは中脳 - 辺縁系路により強く作用することが明らかとなった。これら行動薬理学並びに神経化学的研究から、RG-tannin はクロルプロマジン、ハロペリドールなどの抗精神病薬の副作用である運動障害、血圧降下、口渴、排尿障害などを発現しない新しい作用の抗精神病薬物であることが証明された。この RG-tannin は各種の大黃に含まれるが、雅黄に最も多く含まれており、その含量は 2~3% である。

おわりに

古くから知られていた大黃の多岐の薬能が現代科学的手法で解析され、多くの興味深い新知見が得られている。漢方医学は経験の集積によるものであるが、古人の鋭い洞察と叡知には感銘を深くするばかりである。

参考文献

- 1) 西岡五夫, 現代東洋医学, **4** (4), 49 (1983).
- 2) 西岡五夫, 伊藤セミナー札幌講演要旨集, pp. 31-38, (1986), 札幌.
- 3) 西岡五夫, 現代東洋医学, **11** (4), 70 (1990).
- 4) 西岡五夫, 現代東洋医学, **12** (2), 80 (1991).
- 5) 西岡五夫, 日本東洋医学雑誌, **35**, 167 (1985).
- 6) 大浦彦吉, 横澤隆子, 現代東洋医学, **12** (2), 87 (1991).
- 7) 植木昭和, 西岡五夫, 藤原道弘, 野中源一郎, 現代東洋医学, **7** (2), 98 (1986).
- 8) 西岡五夫, 日本東洋医学雑誌, **46**, 631 (1996).

(名誉会員, 九州大学名誉教授)