

「大黄」の研究 (II)¹⁾ — 大黄を加熱乾燥する意義 —

吉田あい^{a)} 近藤誠三^{b)} 御影雅幸^{a)}
金沢大学薬学部^{a)}, 小太郎漢方製薬研究所^{b)}

Studies of Rhei Rhizoma (Da-huang ; Dai-o) (II) — The reason Da-huang is processed by heating —

Ai YOSHIDA^{a)}, Seizo KONDO^{b)} and Masayuki MIKAGE^{a)}

a) Herbal Garden, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University,
13-1, Takara-machi, Kanazawa, Ishikawa 920-0934, Japan

b) Central Research Laboratory, Kotaro Pharmaceutical Co.Ltd.,
47-3, Suga-cho, Takatsuki, Osaka 569-0022, Japan

(Received July 9, 2001)

The ancient processing method for Da-huang is "fire-drying" (「火乾」, 「燻」). "Fire-drying" means heat-drying at a high temperature. The main advantage of heat-drying was said to be the prevention of damage by vermin in old Chinese herbals. However, today some Da-huang is not heat-dried. To study another effect of heat-drying, the fresh underground part (root and rhizome) of *Rheum palmatum* var. *tanguticum* were processed using various methods, and anthraquinones, sennoside A, B and polyphenol (gallic acid, (+)-catechin, (-)-epicatechin gallate) contents were determined after processing by absorptiometry and HPLC. The results showed that the sennosides decreased, but that the anthraquinones and gallic acid increased, when heat-drying was performed at 180°C. Our findings indicate that heat-drying means reducing purgative compound sennosides and increasing other properties of the medicine.

Keywords: Da-huang (大黄); heat-drying; sennoside A, B ; anthraquinones; polyphenol

前報²⁾では本草考証学的検討により、大黄の古来の薬効は駆瘀血や健胃であったが宋代には瀉下薬としても使用されるようになったこと、清代までは *Rheum palmatum* L. をはじめとする大型のタデ科ダイオウ属植物の根茎を薬用部位とし自然乾燥品と加熱乾燥品があったこと、などを明らかにし報告した。また、大黄原植物の採集後に加熱乾燥を行う目的として、梁代の『神農本草經集注』^{3a)}や唐代の『新修本草』⁴⁾には虫害忌避が記されている。一方、唐代の『本草拾遺』^{5a)}には「大黄用之当分別其力

若取和厚深沈能攻病者可用蜀中似牛舌片緊硬者若取瀉洩駿快推陳去熱当取河西錦紋者“若し和厚深沈し能く病を攻めるを取るならば蜀中の牛舌片に似た緊って硬い者を用いるべし、若し瀉洩駿快し陳きを推し熱を去るを取るならば河西の錦紋を取るべし”と、性状と薬効が異なる二種の大黄について記されており、この記載について前者は加熱乾燥された重質系大黄、後者は自然乾燥された軽質系大黄であることを考証した。さらに同書では「凡有蒸有生有熟不得一概用之“凡そ之を用いるには蒸す場合、生(そ

のまま乾燥させる) の場合、熟する場合は有り、一概ではない”と記されていることから、加熱乾燥は虫害忌避と同時に薬性の変化をも目的としていたことが窺える。仮に虫害忌避のみが目的であるならば、『神農本草經集注』に記載されている人参^{3c)}に対する「易蛀虫唯内器中密封頭可經年不壞」、沢瀉^{3d)}に対する「此物易朽蠹常須密藏之」、独活^{3e)}に対する「易蛀宜密器藏之」などの、密封容器に保存するなどの手法がとられても良かったのではないかという疑問が残る。

また、「火乾」で乾燥する他の生薬として梅実があり、『名医別録』^{3b)}に大黄と同様に「火乾」と記されているが、『神農本草經集注』^{3b)}に「此亦是今烏梅也用当去核微熬」、唐代の『四声本草』^{5b)}に「今人多用煙熏為烏梅」、宋代の『図經本草』^{5b)}に「五月採其黄實火熏乾作烏梅」と記されているごとく、梅実における「火乾」は燻蒸を意味しており、大黄の「火乾」とは性質を異にする。従って大黄のごとく加熱乾燥する生薬は他に例がなく、大黄に特異な方法であると判断され、「火乾」や「燻」など大黄に対する加熱乾燥には虫害忌避以外に特別な理由があるものと推察された。

大黄の乾燥方法の違いによる化学成分への影響に関して、米田ら⁶⁾はセンノシド類含量について *R. palmatum* の種間雑種 2 株の根茎を供し、自然乾燥（陰乾、陽乾）と加熱乾燥 60℃を比較した場合、加熱することによって SA 含量が減少する傾向が認められ、乾燥温度 90℃においてこの傾向は顕著であると報告しており、さらに遊離アントラキノン類（レイン、エモジン、クリソファノール）含量については収穫時期が異なる *R. palmatum* 5 株の根茎を供し、自然乾燥条件と加熱乾燥条件を比較した場合センノシド類含量とは逆に乾燥温度が高くなるにつれて各成分とも含量が増加する傾向がみられ、加熱乾燥条件 60℃と 90℃を比較すると高温加熱調製ほど含量が増加すると報告している。

一方『新修本草』に記された「燻」は漢字の意味^{7)~8)}から 100℃を超えるかなりの高温であることが推察されるが、これまで、このような高温乾燥における成分含量の変化については検討されていない。そこで本研究では、高温加熱乾燥「燻」による大黄の薬性の変化を検討する目的で、*R. palmatum* var.

tanguticum の新鮮な地下部を種々加工調製し、anthraquinone 類 (AQ), sennoside A, B (SA, SB), polyphenol 類 [gallic acid (GA), (+)-catechin (CA), (-)-epicatechin gallate (ECG)] の含有率の変化を測定した。

実験の部

1. 実験材料

長野県菅平薬草栽培試験地にて栽培された *R. palmatum* var. *tanguticum* 6 株. M.Mikage *et al.* 97100301~97100306 (以下, 1~6), 1997 年 10 月 3 日採集。

2. 実験材料の加工調製方法

各株を水洗し根茎と根に分別した後、それぞれを厚さ 1~1.5cm の輪切りにし、それらを放射状に切って 16 等分し、無作為に 1 片ずつ取って合することにより根茎と根のそれぞれ 16 群を得た。次に群単位で凍結乾燥、恒温器による 100℃および 180℃での乾燥を行った。凍結乾燥は自然乾燥、100℃加熱乾燥は「紅参」のように蒸して虫害忌避を行う温度のモデルとした。「燻」のモデルは 180℃加熱乾燥とした。乾燥は歩留まり 35%以下で恒量となるまでとした。

実験に供した試料は、金沢大学薬学部附属薬用植物園に保管されている。

3. 機器および試薬

分光光度計（島津製作所, UV-1600）、セル（ガラス製、層長：1cm）、HPLC（検出器：Waters, Lambda-Max Model 481；ポンプ：日立, 655 Liquid Chromatograph；記録器：Waters, QA-1™ Data system）、ただし、polyphenol 類の測定は L-6200 シリーズ（日立）を使用。恒温器（Yamato, DV41）。標準品：1,8-dihydroxyanthraquinone は試薬特級の再結晶品（小太郎漢方製薬研究所にて再結晶）；SA, SB は生薬分析用高純度試薬（和光純薬株式会社）；GA, CA, ECG（フナコシ株式会社）。HPLC には HPLC 用試薬を用い、その他はすべて試薬特級を用いた。

4. 成分測定用試料原液の調製方法

試料末約 500mg を精密に量り、70%メタノール溶液 40mL を加え、超音波抽出（20min）後、遠心分離（3000 rpm, 10 min）。上澄液をメスフラスコに移

TABLE I-1. Contents of sennoside A,B (SA,SB), anthraquinones (AQ), catechin (CA), gallic acid (GA) and epicatechin gallate (ECG) after freeze-drying

Sample	Individual No.	Part	SA(%)	SB(%)	SA+SB(%)	AQ(%)	CA(%)	GA(%)	ECG(%)
98*1	97100301	Root	0.458	0.264	0.722	0.249	2.059	0.034	0.514
98*2	97100302	〃	0.167	0.095	0.262	0.156	1.522	0.035	0.257
98*3	97100303	〃	0.780	0.411	1.191	0.330	1.953	N.D.	0.297
98*4	97100304	〃	0.612	0.350	0.962	0.642	2.550	N.D.	1.181
98*5	97100305	〃	1.133	0.563	1.696	0.278	2.670	N.D.	0.903
98*6	97100306	〃	0.837	0.391	1.228	0.352	2.697	0.034	0.389
98*7	97100301	Rhizome	0.250	0.138	0.388	0.256	1.944	0.039	0.471
98*8	97100302	〃	0.110	0.069	0.179	0.186	1.461	0.023	0.367
98*9	97100303	〃	0.927	0.426	1.353	0.391	1.724	0.041	0.296
98*10	97100304	〃	0.507	0.261	0.768	0.398	2.921	0.028	1.501
98*11	97100305	〃	0.535	0.277	0.812	0.299	2.431	0.022	0.977
98*12	97100306	〃	0.389	0.201	0.590	0.272	2.400	0.037	0.550

TABLE I-2. Contents of sennoside A,B (SA,SB), anthraquinones (AQ), catechin (CA), gallic acid (GA) and epicatechin gallate (ECG) after drying at 100°

Sample	Individual No.	Part	SA(%)	SB(%)	SA+SB(%)	AQ(%)	CA(%)	GA(%)	ECG(%)
98*97	97100301	Root	0.528	0.302	0.830	0.224	2.500	0.091	0.483
98*98	97100302	〃	0.230	0.126	0.356	0.133	1.170	0.010	0.207
98*99	97100303	〃	0.713	0.354	1.067	0.217	1.327	0.030	1.161
98*100	97100304	〃	0.545	0.307	0.852	0.730	—	—	—
98*101	97100305	〃	1.125	0.625	1.750	0.272	—	—	—
98*102	97100306	〃	0.742	0.376	1.118	0.262	—	—	—
98*103	97100301	Rhizome	0.298	0.181	0.479	0.273	1.709	0.099	0.405
98*104	97100302	〃	0.161	0.097	0.258	0.172	1.163	0.088	0.273
98*105	97100303	〃	0.693	0.368	1.061	0.189	1.457	0.036	0.223
98*106	97100304	〃	0.434	0.292	0.726	0.282	—	—	—
98*107	97100305	〃	0.544	0.327	0.871	0.236	—	—	—
98*108	97100306	〃	0.346	0.218	0.564	0.220	—	—	—

TABLE I-3. Contents of sennoside A,B (SA,SB), anthraquinones (AQ), catechin (CA), gallic acid (GA) and epicatechin gallate (ECG) after drying at 180°

Sample	Individual No.	Part	SA(%)	SB(%)	SA+SB(%)	AQ(%)	CA(%)	GA(%)	ECG(%)
98*109	97100301	Root	0.044	0.018	0.062	1.702	0.348	0.629	0.086
98*110	97100302	〃	0.032	0.014	0.046	0.724	0.289	0.420	0.152
98*111	97100303	〃	0.273	0.094	0.367	0.727	0.772	0.229	0.246
98*112	97100304	〃	0.027	0.015	0.042	2.011	—	—	—
98*113	97100305	〃	0.039	0.017	0.056	1.869	—	—	—
98*114	97100306	〃	0.259	0.103	0.362	1.005	—	—	—
98*115	97100301	Rhizome	0.055	0.050	0.105	0.840	0.826	0.585	0.246
98*116	97100302	〃	0.012	N.D.	0.012	0.698	0.133	0.371	0.059
98*117	97100303	〃	0.322	0.149	0.471	0.804	1.152	0.257	0.199
98*118	97100304	〃	0.322	0.149	0.471	1.521	—	—	—
98*119	97100305	〃	0.028	0.013	0.041	1.462	—	—	—
98*120	97100306	〃	0.072	0.039	0.111	1.163	—	—	—

し、残渣にはさらに70%メタノール40mLを加え、先と同様に操作。上澄み液を合して70%メタノールで正確に100mLとし、成分測定用試料原液とした。

1) AQ類の定量

成分測定用試料原液2.0mLをとり、水20mLを加えた後、ジエチルエーテル(以下、エーテル)50mLを加え分配抽出した。水層はさらにエーテル

と同様に抽出した。エーテル層を合わせ、水洗、乾燥後、ろ過し減圧留去した。残留物に5%酢酸マグネシウムメタノール溶液を加えよく振り混ぜ溶解し、5%酢酸マグネシウムメタノール溶液で正確に25mLとした後、その溶液について515nmでの吸光度を測定した。

AQ類は1,8-dihydroxyanthraquinoneを標準品とし

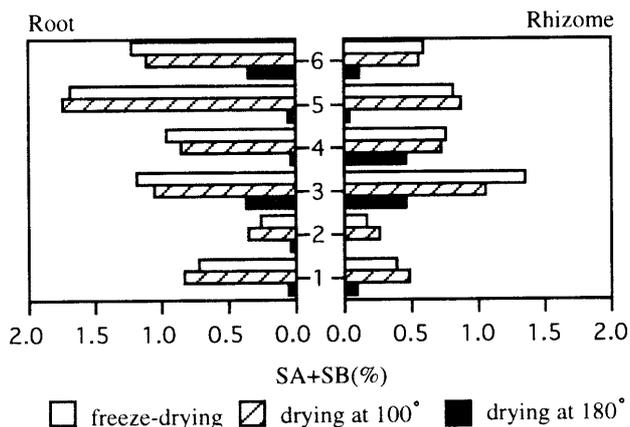


Fig.1 Difference of sennoside A+B (SA+SB) content after drying

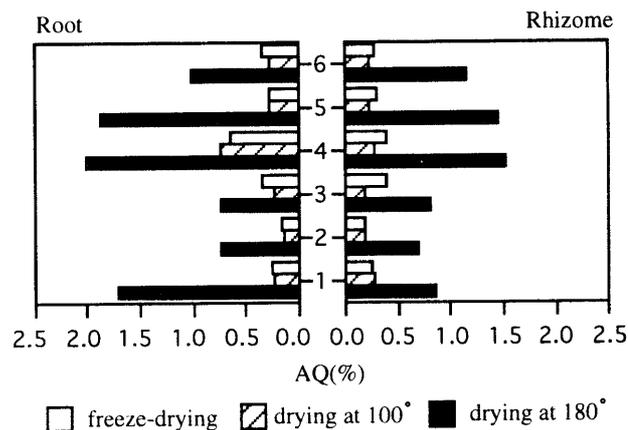


Fig.2 Difference of anthraquinones (AQ) content after drying

て吸光度を比較し、含量を算出した。

2) SA, SBの定量

成分測定用試料原液をメンブランフィルター(0.45 μ m)でろ過し、HPLC用試料溶液とした。HPLC条件は、カラム：L-Column- ODS 4.6 \times 250mm(化学品検査協会)；カラム温度：室温；検出波長：380nm；移動相：水・アセトニトリル・リン酸(2460:540:1)；流速：SAの保持時間が21分となるように調節(0.7mL/min前後)；面積法にて定量。

3) GA, CA, ECGの定量

(i) 試料末約100mgを共栓付遠心沈澱管に精密に量りとり、80%メタノール50mLを正確に加え、超音波抽出(20分間)後、遠心分離(3000rpm, 10min)。上澄液をメンブランフィルター(0.45 μ m)でろ過し、HPLC用試料溶液とした。HPLC条件は、カラム：CAPCELL PAK C18 SG-120(5 μ m) 4.6 \times 250mm(Shiseido)；カラム温度：40 $^{\circ}$ C；移動相：A液は0.05mol/Lリン酸・アセトニトリル(19:1)；B液は0.05mol/Lリン酸・アセトニトリル(1:1)；グラジエント条件：0 \rightarrow 5分は移動相A液100%，流速0.6mL/分，5 \rightarrow 10分は移動相A液100%，流速0.6 \rightarrow 1.0mL/分，10 \rightarrow 120分は移動相A液：移動相B液(100:0) \rightarrow (70:30)，リニアグラジエント流速1.0mL/分；検出波長：280nm。

(ii) 試料末約100mgを精密に量りとり、80%アセトン50mLを正確に加え、超音波抽出(20分間)後、遠心分離(3000rpm, 10min)。得られた上澄液を減圧濃縮し、残留物に70%メタノールを加え正確に50mLとし、メンブランフィルター(0.45 μ m)

でろ過し、HPLC用試料溶液とした。HPLC条件は、カラム：CAPCELL PAK C18 SG-120(5 μ m) 4.6 \times 250mm(Shiseido)；カラム温度：35 $^{\circ}$ C；移動相：0.05mol/Lリン酸・アセトニトリル混液(95:5)から(50:50)までのリニアグラジエント。リニアグラジエント流速0.7mL/分；検出波長：280nm。

5. 加熱温度条件の違いによるSA, SBの変化のTLC法での確認

SA, SB各1mgを褐色サンプル管に入れ、100 $^{\circ}$ C及び180 $^{\circ}$ C恒温器内に2時間静置後、テトラヒドロフラン/水(7:3)4mLに溶かし、TLC用試料溶液とした。別にSA, SB各1mgを同様に溶かし、TLC用標準溶液とした。TLC条件は、「日局13」⁹⁾に従った。

結果及び考察

1. 根茎と根の成分含量の相違

凍結乾燥品について根茎と根のSA+SB含量を比較すると、株によりバラツキがあり、根茎に多い株と根に多い株が認められ、有意な差¹⁰⁾はなかった。AQ含量、polyphenol類も同様であった(Table I-1)。今回検討した成分では根茎と根の薬効的な違いを明らかにすることはできなかった。根茎と根の成分含量の相違について Kroeber¹¹⁾は*R. palmatum*と*R. officinale*の両種ともにアントラキノン誘導体は根の方が根茎よりも多いとし、実用的生薬を供給する意味では根も使用すべきであると報告している。また、近年、根も根茎と同様に使用されるようになって

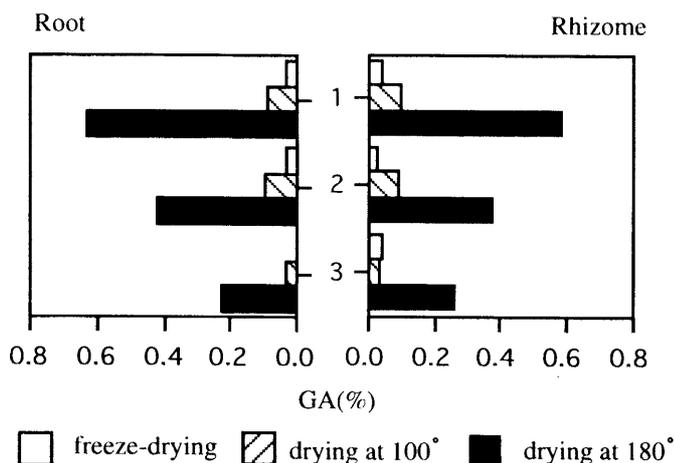


Fig.3 Difference of gallic acid (GA) content after drying

ており¹²⁾、瀉下薬としては根も使用することは可能である。

2. 加熱温度条件の違いによる SA, SB 含量の差異

SA+SB 含量について 180°C 加熱乾燥品と凍結乾燥品を比較すると、加熱によりいずれの株においても根茎及び根ともに著しく減少した ($p < 0.05$)¹³⁾

(Table I-1, Table I-3, Fig.1). また、SA 含量と SB 含量を比較すると、とくに SB 含量が著しく減少した ($p < 0.01$)¹³⁾. SB 含量が著しく減少した理由として、SB の分解点 (分解融点) が 180~186°C¹⁴⁾ であることが考えられる。TLC の結果からも、180°C で加熱した SB は分解していることが確認された。

一方、100°C 加熱乾燥品と凍結乾燥品を比較すると、SA+SB 含量は根茎及び根においても有意な増減は認められなかった (Table I-2, Fig.1). すなわち、SA+SB 含量が増加した株 (根茎、根ともに増加) と減少した株 (根茎、根ともに減少) の両者が認められた。TLC 法での確認において、100°C で加熱した SA, SB に変化はなかった。

以上の結果から、大黄を「火乾」や「焙」など、高い温度で加熱乾燥させる意義として、センノシド類を減少させて大黄の瀉下活性を下げる目的があったものと考えられる。このことは大黄の古来の薬効が瀉下薬ではなかったことを示唆しており、先に報告した本草考証結果を支持するものである。

3. 加熱温度条件の違いによる他の成分含量の差異

180°C 加熱乾燥品は凍結乾燥品に比して、AQ 含量はいずれの株においても根茎及び根ともに著しく増加した ($p < 0.01$)¹³⁾. 一方、100°C 加熱乾燥品は凍結乾燥品に比して、根茎及び根において AQ 含量に有意な増減はなかった (Table I, Fig.2).

また、polyphenol 類について加熱乾燥品と凍結乾燥品を比較すると、GA 含量が増加した。とくに 180°C 加熱乾燥品は凍結乾燥品に比していずれの株においても根茎及び根ともに 6~18 倍増加した (Table I-3, Fig.3). この理由としては、より高分子のタンニンが分解したことで生成されたことが考えられる。一方、CA 含量及び ECG 含量は加熱により減少する傾向にあった。

以上、大黄を強く加熱乾燥させる目的として、抗菌作用を有する aloe-emodin や rhein を含む AQ 含量¹⁵⁾ や、抗凝血作用を有する GA 含量¹⁶⁾ を増加させることによって、他の薬効をも引き出すことがあったことが考えられる。

今回の結果は、米田らが加熱乾燥 (90°C) によりセンノシド類含量は減少し、遊離アントラキノン類含量は増加する傾向にあるとした報告に一致するが、この傾向を示した加熱温度は異なった。この点については供した原料植物の違い、調製した試料の大きさの違いなどが考えられる。

謝辞 実験材料の入手には長野県庁薬務課、長野県菅平薬草栽培試験地に種々御協力を賜った。TLC 法は日野薬品株式会社の川原一仁氏に行って頂いた。関係諸氏に深謝する。

References

- 1) Presented at the 119th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan (Tokushima, Mar. 1999), The second series, p.164.
- 2) Mikage M., Yoshida A., *Japanese Journal of Oriental Medicine*, **47**(3), 411-418 (1996).
- 3) Tao Hong-jing, reprinted by Kojima N., Mori T. and Okanishi T., 『Shen-nong-ben-cao-jing-ji-zhu (神農本草経集注)』, Minami Osaka Printing Center, Osaka, 1972. a) Daio (大黄): p.76; b) Baijitsu

- (梅実) : pp.121-122 ; c) Ninjin (人参) : p.43 ;
d) Takusha (沢瀉) : p.42 ; e) Dokkatsu (独活) :
p.46.
- 4) Su Jing *et al.* ed., Okanishi T. reprint, 『Xin-xiu-ben-cao (新修本草)』, National Chinese Medicine Laboratory, Taipei, 1983, pp. 233-234.
- 5) Tang Chen-wei ed., Ai Sheng, Kimura K. and Yoshizaki M. reprint, 『Jing-shi-zheng-lei Da-guan-ben-cao (經史証類大觀本草)』, Hirokawa Publishing Co., Tokyo, 1970. a) Daio (大黃) : p.280 ; b) Baijitsu (梅実) : p.515.
- 6) Yoneda K., Mayehira Y., Matsumoto Y., Yoshida N., *Natural Medicines*, **49** (1), 6-10 (1995).
- 7) Morohashi T., 『Dai-Kan-Wa-Jiten (大漢和辞典)』, Vol. 7, Taishukan Shoten, Tokyo, 1989, pp. 494, 554.
- 8) Isshiki N. ed., Namba T. reprint, 『Wakan-Yaku no Ryouhi kanbetsuho oyobi Chouseiho (和漢薬の良否鑑別法及調製方)』, reprinted edition, Taniguchi Shoten, Tokyo, 1989, p.28.
- 9) Ministry of Health and Welfare, 『The Japanese Pharmacopoeia Thirteenth Edition』, p.1253.
- 10) Wilcoxon signed-ranks test.
- 11) Kroeber L., *Sueddeutsche Apothekerzeitung*, **43**, 442 (1921).
- 12) Compiled by The Pharmacopoeia Commission of PRC, "Pharmacopoeia of the People's Republic of China, Edition 1977", Volume I, People Health Press, Beijing, 1977, pp.35-34 ; Ministry of Health and Welfare, "The Japanese Pharmacopoeia Tenth Edition", p.1078.
- 13) Mann-Whitney's U test.
- 14) 『THE MERCK INDEX』, Eleventh Edition, Merck & Co., Inc., U.S.A., 1989, pp.1340-1341.
- 15) Nishioka I., *Japanese Journal of Oriental Medicine*, **35** (3), 167-184 (1985) ; Arakawa K., Cyong J., Hanabusa K., Endoh M., *Proc. Symp. WAKAN-YAKU*, **13**, 85-89 (1980); Haruta Y., Cyong J., Arakawa K., Otsuka Y., *Proc. Symp. WAKAN-YAKU*, **16**, 1-5 (1983); Matsumoto T., Kiyohara H., Yamada Y., Arakawa K., Cyong J., Otsuka Y., *Proceeding of The 104th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan* (Sendai, Mar. 1984), p.137.
- 16) Wang H.-L., Jiao D.-H., *Combine Traditional Chinese and Western Medicine*, **5** (9), 555-557 (1985).