

中国及び日本における「ブシ」の品質評価

滝昌則*, 寺林進, 松葉知浩, 佐々木博, 福地幹男, 岡田稔
ツムラ研究本部

Quality Investigation of Aconiti Tuber in China and Japan

Masanori Taki*, Susumu Terabayashi, Tomohiro Matsuba, Hiroshi Sasaki, Mikio Fukuchi
and Minoru Okada

*Tsumura Research Institute, Tsumura & Co., 3586 Yoshiwara, Ami-machi,
Inashiki-gun, Ibaraki 300-1192, Japan*

(Received June 4, 2002)

To investigate the quality of Aconiti tubers which were widely distributed in nature wild, cultivated in pure line and commercially available in Japan and China, the quantitative analysis of aconitine diester alkaloids (i.e., mesaconitine, hypaconitine, aconitine and jesaconitine) was carried out using high performance chromatography (HPLC). The dispersion of the alkaloids contents in uncultivated tubers was more remarkable than that of cultivated ones. The contents of the total-alkaloids in Chinese processed aconiti tubers, Pao-fuzi, Bai-fupian, Hei-fupian, Huang-fupian, Yan-fuzi, were lower than those of the Japanese tubers, Kakou-bushi, Shuchi-bushi, because of the difference of their processing methods. But the content of hypaconitine in these Chinese processed tubers was higher than those of the Japanese ones. Especially, Huang-fupian and Yan-fuzi contained the highest amount of these diester alkaloids among the processed aconiti tubers.

Keywords : aconitine diester alkaloids, mesaconitine, hypaconitine, aconitine, jesaconitine, total-alkaloid

キンポウゲ科 (*Ranunculaceae*) トリカブト属 (*Aconitum*) 植物は約 300 種が北半球の温帯～寒帯に分布する^{1),2)}。漢方薬の原料生薬には主に塊根部の子根が「ブシ」として使われるが、そのままでは猛毒であるために種々の減毒処理を行い、安全に治療効果を発揮させる製法が古来より用いられてきた。

「ブシ」は鎮痛、新陳代謝賦活、利尿、強心を目標として、八味地黄丸、桂枝加朮附湯、真武湯、大防風湯、麻黄附子細辛湯、牛車腎気丸等に配合される重要な生薬であり、さらに現代の漢方治療では相乗的な鎮痛効果を期待し、修治ブシ末や加工ブシ末などの生薬製剤を漢方エキス製剤に併用する治療例も

も増え、さまざまな疼痛疾患に応用されている。

『中華人民共和国薬典』³⁾には原料として川烏頭(栽培品: *Aconitum carmichaeli* DEB.) 及び草烏頭(野生品: *Aconitum kusnezoffii* REICHB. 等) が収載され、主な市場流通品には減毒した塩附子、炮附子、白附片、黒附片、黄附片等がある^{4),5)}。日本では『国民医薬品集』に *Aconitum sinense* SIEBOLD 又はその近縁植物を基原とする「ブシ」が収載され⁶⁾、その後『第7改正日本薬局方』に引き継がれた経緯があるが、昭和41年4月厚生省告示第163号の大改定により、それ以降の薬局方には未収載となった。その他の「ブシ」に関する規定は、昭和40年1月11日

厚生省令第2号に【アコニチンを含有する注射剤以外の製剤であって、1個中アコニチンとして0.01mg以下を含有するものは劇薬から除外される】とあり、製剤が劇薬か否かを判別するに過ぎない。現在では漢方製剤の需要拡大によって、中国からの輸入品に加え北海道、群馬県、岩手県等でハナトリカブト (*Aconitum carmichaeli* DEBX.) を中心とする栽培が行われるようになり⁸⁾⁻¹¹⁾、各メーカーの自社規格によって製造された烏頭、附子、炮附子、加工ブシ、修治ブシ等が利用されている¹²⁾⁻¹⁶⁾。西本¹⁷⁾やヒキノ¹⁸⁾は、「ブシ」の毒性がアコニチン残存量による規制では十分とは言えず、ヒパコニチンやメサコニチンにも着目した品質評価を行うべきであると言及している。さらに『医薬品製造指針2001』¹⁹⁾に【純度試験として、アコニチン系アルカロイド(ジエステルアルカロイド:メサコニチン、アコニチン、ヒパコニチン及びエサコニチン)の残存量を規定すること】と記載されており、安全性を保証するためにはこれらジエステルアルカロイドを厳密に評価していくことが望まれる。すでに、堀越^{9),10)}、ヒキノ^{20),21)}、北川⁶⁾、佐橋¹²⁾、能勢²²⁾らによってこれら成分に関する定量法が検討されているが、栽培研究や数少ない市場品の分析結果であるため、明確に「ブシ」の品質が規定されず、『第14改正日本薬局方』にも未収載である。

そこで著者らは、中国及び日本を中心に入手した野生、栽培及び市場流通「ブシ」を、生薬としての調製工程によって「原料ブシ」と「減毒ブシ」に分類し、それらのジエステルアルカロイド含量を中心とした分析結果から、「ブシ」の品質規格について考察を試みた。なお、収穫後に乾燥調製した検体を「原料ブシ」、毒性の減弱を目的に加工調製した検体を「減毒ブシ」とした。

実験の部

1. 実験材料

中国野生品: *A. kusnezoffii* REICHB.; 遼寧省(北票市、灯塔県、鳳城葯材公司)、黒竜江省(鶏西市、五常県)、*A. koreanum* R. RAYMUND; 黒竜江省(寧安県、鶏西市)、遼寧省(灯塔県)、*A. brachypodum* DIELS, *A. bullatifolium* var. *dielsianum* FIETCHER et LAUENER

, *A. nagarum* STAPF var. *lasiandrum* W.T. WANG, *A. contortum* FINET et GAGNEP., *A. vilmorinianum* KOM; 雲南省(各昆明植物研究所)、*A. volubile* PALL. ex KOELLE; 黒竜江省(五常市)の乾燥子根。

以上、*A. kusnezoffii*, *A. koreanum* 及び *A. volubile* は黒竜江省科学院自然資源研究所の朱有昌博士、その他基原種は昆明植物研究所によって同定された。

日本野生品: *A. yesoense* NAKAI エゾトリカブト; 北海道(銭函町3検体、弟子屈町3検体、層雲峡2検体、名寄市、足寄市、釧路北峠、定山溪)、*A. japonicum* THUNB ssp. *subcuneatum* (NAKAI) KADOTA オクトリカブト; 新潟県(佐渡島4検体)、山形県(寒河江市)、宮城県(二口溪谷)、北海道(北大薬用植物園)、*A. japonicum* THUNB ssp. *japonicum* ヤマトリカブト; 山梨県(櫛形山)、神奈川県(双子山)、栃木県(那須町)、*A. japonicum* THUNB ssp. *maritimum* (NAKAI ex TAMURA et NAMBA) KADOTA ツクバトリカブト; 福島県(安達太良山)、*A. okuyamae* NAKAI ウゼントリカブト; 山形県(山寺)、*A. senanense* NAKAI ホソバトリカブト; 静岡県(安部峠)の乾燥子根。

以上、基原種は門田¹⁾による分類を参考に、地上部の形態に基づいて著者らが同定した。

日本野生種栽培品(個体間比較): *A. yesoense*; 北海道(弟子屈町41個体及び銭函町52個体)、*A. japonicum* ssp. *subcuneatum*; 山形県(寒河江市21個体)、北海道(北大薬用植物園12個体)を1990~1992年に採集後、各系統を個体別に北海道足寄町で栽培し、1993年10月に収穫した乾燥子根。

中国及び日本栽培品(*A. carmichaeli*): 四川省; 1991~1996年(15ロット)、岩手県; 1990~1996年(21ロット)、群馬県; 1990~1997年(13ロット)の乾燥子根。

中国市場品: 川烏頭; 湖北省恩施市(1)、湖北省竹山県(1)、湖北省(4)、四川省江油県(1)、四川省(1)、陝西省(2)、河北省(1)、中国内流通品(6)、**草烏頭;** 湖北省羅田県(1)、湖北省竹山県(1)、湖北省(4)、四川省成都市荷花池市場(1)、四川省(1)、安徽省黄山市葯材公司(1)、河南省(1)、河北省安国市場(1)、遼寧省鳳城(1)、陝西省(1)、湖南省(1)、中国内流通品(6)、**烏頭;** 四川省峨眉山民間中草葯店(1)、四川省(2)、湖北省(1)、吉林省(1)、雲南省昆明植物研究所(1)、中国内流通品(2)、**附子;** 四川省江油県(2)、四川省成都自由市場(1)、

四川省 (1), 河北省 (4), 雲南省昆明植物研究所 (1), 雲南省昆明自由市場 (1), 中国内流通品 (7), **炮附子**; 四川省成都市荷花池市場 (1), 四川省 (4), 中国内流通品 (7), **黒附片**; 四川省成都市荷花池市場 (2), 四川省江油県 (2), 四川省 (1), 雲南省 (1), 中国内流通品 (4), **白附片**; 四川省成都市荷花池市場 (2), 四川省重慶市生薬自由市場 (1), 四川省江油県 (1), 四川省 (1), 雲南省大理医药公司 (2), 雲南省 (1), 湖北省 (1), 中国内流通品 (1), **黄附片**; 四川省成都市荷花池市場 (2), 四川省菊花市場 (1), **塩附子**; 四川省成都市荷花池市場 (2), 四川省江油県 (1), 四川省 (2), 中国内流通品 (3), **その他**; 制附片, 制草烏, 野角, 百附子, 黄附中, 白附子

日本市場品:《刻み生薬》**烏頭**; A 社 (5), B 社 (1), C 社 (1), **修治附子**; A 社 (2), D 社 (2), **附子**; A 社 (7), E 社 (1), **炮附子**; A 社 (5), B 社 (1), F 社 (1), **白河附子**; 不明 (4), 《生薬製剤》**修治ブシ末**; D 社 (2), G 社 (5), **加工ブシ末**; F 社 (1), H 社 (8), I 社 (2), J 社 (1), **炮附子末**; K 社 (4)

* () 内の数字は検体数を表す。

2. 定量用標準品: メサコニチン, ヒパコニチン, アコニチン及びエサコニチン

〔製法〕トリカブト (*Aconitum*) 属の乾燥塊根を粉末とし, エーテル及びアンモニア水を加え抽出した。エーテルを留去し, 得られたエキスをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン-酢酸エチル-ジエチルアミン系) にてメサコニチン, ヒパコニチン, アコニチン及びエサコニチン分画を得た。ここに得られた各分画をメタノールにて再結晶を数回繰り返して精製した後, デシケーター (減圧・5mmHg 以下, 五酸化リン, 40℃) で 24 時間乾燥したものを定量用標準品とした。

* エサコニチンは *A. japonicum* ssp. *subcuneatum* から, その他メサコニチン, ヒパコニチン及びアコニチンは *A. carmichaeli* から単離し, 盛ら²³⁾の方法に従って比較同定した。

3. アコニチン系アルカロイドの定量

(1) 試料調製法: 試料 0.5g を精密に量り, ヒキノラの方法²⁰⁾に準じ, アンモニア試液 1.0mL 及びエーテル 20mL で 3 回振盪抽出し, 抽出液を 40℃ 以下で減圧乾固後, 残渣にアセトニトリル・0.05M リン酸緩

衝液 <pH2.7> (1:1) を加え試料溶液とした。

(2) HPLC 条件: カラム; TSK-GEL ODS-80TM (4.6φ×150mm, 5μm, 東ソー), 移動相; 0.05M リン酸緩衝液<pH2.7>-テトラヒドロフラン (183:17), 流速; 1.0mL/min, カラム温度; 40℃, 検出器; 紫外吸光光度計 (測定波長: 231nm & 254nm, メサコニチン, ヒパコニチン, アコニチンは極大吸収付近の 231nm, エサコニチンは 254nm で行った。)

(3) 定量法: 上記 2. に従って精製した各標準品を用い, 絶対検量線法にて行った。

4. 総アルカロイドの定量

試料約 2g を精秤し, アンモニア性エーテル 20mL で 3 回振盪抽出し, 抽出液を減圧乾固する。これにエタノール 3mL を加え溶解し, 得られた試料溶液に精製水 30mL を加え, 0.01N 塩酸で紅紫色を呈するまで滴定した。(指示薬: 0.05%w/v メチレンブルー-メチルレッドエタノール溶液, 和光純薬)

0.01N 塩酸 1mL = 6.037mg 総アルカロイド

[ベンゾイルアコニン ($C_{32}H_{45}NO_{10}$: 603.71) として]

5. 乾燥減量, 灰分, 酸不溶性灰分及び希エタノールエキス含量

『第 14 改正日本薬局方』生薬試験法に従う。

結果

1. 中国野生品のアコニチン系アルカロイド及び総アルカロイド含量

A. kusnezoffii はメサコニチン, ヒパコニチン及びアコニチンをそれぞれ 0.0649-0.5442%, 0.0051-0.1792% 及び 0.0372-0.2461% 含有し, 総アルカロイド含量は 0.253-0.950% であった (Table.1)。また, *A. brachypodum*, *A. bullatifolium* 及び *A. nagarum* のアコニチン含量は 0.0898-0.3670% であるが, その他のジエステルアルカロイドは検出されなかった。さらに, *A. koreanum*, *A. contortum*, *A. vilmorinianum* 及び *A. volubile* は総アルカロイドが高含量であるが, ジエステルアルカロイドは検出されなかった (Table.1)。

2. 日本野生品のアコニチン系アルカロイド及び総アルカロイド含量と個体間比較

トリカブト属は個体変異が多く, 種の特性が困難であることが知られている^{1),2)}。今回の調査では日本各地で採集した野生品の中で種が同定された *A.*

yesoense, *A. japonicum* ssp. *subcuneatum*, *A. japonicum* ssp. *japonicum*, *A. japonicum* ssp. *maritimum*, *A. okuyamae* 及び *A. senanense* について分析を行った (Table.2).

エサコニチンは *A. yesoense*, *A. japonicum* ssp. *subcuneatum* 及び *A. japonicum* ssp. *maritimum* の一部に検出されたが、ジエステルアルカロイドが検出されない個体も確認された。また、銭函町や層雲峡のように同一採集地でも成分組成が異なる個体が認められた。そこで、それぞれ個体別に子根を分類し (*A. yesoense*: 弟子屈町, 銭函町; *A. japonicum* ssp. *subcuneatum*: 寒河江市, 北大薬用植物園), 北海道足寄町で栽培を行い, 野生品の同一採集地における各個体間のアルカロイド含量のバラツキを調査した。ただし, ヒパコニチン及びアコニチン含量は両種とも低含量であるため, メサコニチン及びエサコニチン含量で比較した。その結果, 弟子屈町の *A. yesoense* はメサコニチンを主成分とし, その変動率は 67.9%であった (未検出: 4 検体)。一方, エサコニチンの変動率は 102.9%であった (未検出: 9 検体)。また, 4 検体にジエステルアルカロイドが全く検出されず, 未検出率は 9.8%であった (Fig.1-a)。銭函町の *A. yesoense* はエサコニチンを主成分とし, その変動率は 185.3%であった (未検出: 33 検体)。一方, メサコニチンの変動率は 307.2%であった (未検出: 43 検体)。また, 31 検体にジエステルアルカロイドが全く検出されず, 未検出率は 59.6%であった (Fig.1-b)。寒河江市の *A. japonicum* ssp. *subcuneatum* はエサコニチンを主成分とし, その変動率は 33.6%であった。一方, メサコニチンの変動率は 32.1%であった (Fig.1-c)。北大薬用植物園から入手した *A. japonicum* ssp. *subcuneatum* はエサコニチンを主成分とし, その変動率は 9.2%であった。一方, メサコニチンの変動率は 25.0%であった (Fig.1-d)。また, 今回分析したすべての *A. japonicum* ssp. *subcuneatum* にジエステルアルカロイドが認められた。

3. 中国及び日本栽培品 (*A. carmichaeli*) の品質

ジエステルアルカロイド及び総アルカロイド含量に加え, 日局生薬試験 (乾燥減量, 灰分, 酸不溶性灰分, 希エタノールエキス含量) を実施した (Table.3)。その結果, 群馬県産は岩手県産よりアルカロイド含量が高い傾向にあるが, ともにメサコニ

チンを主成分とし, アコニチン及びヒパコニチンがその約 1/3 の含量を示し, 成分組成比が類似していることが確認された。一方, 四川省産はヒパコニチンを主成分とし, メサコニチン, アコニチンの順に低含量であった。また, 個々のアルカロイドのバラツキは, 先に示した野生品に比べて低いことが確認された。乾燥減量, 希エタノールエキス含量は日本産で高い傾向にあるが, 収穫後の乾燥条件によって変動することが予測される。灰分, 酸不溶性灰分に顕著な差は認められなかった。

4. 中国市場流通品のアコニチン系アルカロイド及び総アルカロイド含量

中国市場流通品は, 「原料ブシ」の川烏頭, 草烏頭, 烏頭及び附子, 「減毒ブシ」の炮附子, 白附片, 黒附片, 黄附片及び塩附子に分類し評価した (Fig.2)。

川烏頭はヒパコニチンを主成分とし, すべての検体からジエステルアルカロイドが検出された²⁴⁾。また, 総アルカロイド含量は 0.540-1.036%で, 「原料ブシ」の中で最もバラツキの少ないことが確認された。草烏頭には遼寧省鳳城入手品のようにメサコニチンが 0.878%と高含量な検体がある一方, 湖北省 2 検体, 四川省 1 検体及び湖南省 1 検体にはジエステルアルカロイドが検出されなかった。また, 総アルカロイド含量は 0.396-1.764%で, 川烏頭と比較しバラツキの大きいことが確認された。烏頭は草烏頭に比べジエステルアルカロイドのバラツキは認められなかったが, 四川省峨眉山民間中草薬店で入手した検体にはジエステルアルカロイドが検出されなかった。また, この検体は総アルカロイドが 1.420%と高含量を示したが, それ以外の烏頭は 0.370-0.918%であった。附子には河北省入手品のようにアコニチンが 0.982%と高含量な検体 (メサコニチン及びアコニチンは検出されない) がある一方, 四川省 1 検体にはジエステルアルカロイドが検出されなかった。これら附子の総アルカロイド含量は 0.060-1.998%で, 市場品中最もバラツキが大きく, また 0.1%以下のものが 4 検体確認された。

炮附子 5 検体, 白附片 2 検体にジエステルアルカロイドが検出されなかった。炮附子にはヒパコニチンを 0.0165%含有する検体もあったが, 残りの炮附子及び白附片のジエステルアルカロイドはすべて 0.01%以下であった。また, 総アルカロイド含量は

Table.1 Aconitine Alkaloids and Total-Alkaloid Contents of Various Aconitum Species in China (%)

Species	Province	Locality	THS*	Date	Mes	Hyp	Aco	Jes	TA
<i>A. kusnezoffii</i>	Liaoning (遼寧省)	Beipiao Shi (北票市)	64317	Sep.,1995	0.0649	0.0051	0.0413	N.D.	0.253
	"	Dengta Xian (灯塔県)	65153	Sep.,1996	0.2097	0.1792	0.0410	N.D.	0.610
	"	unknown**	62910	Oct.,1995	0.3827	0.1450	0.0372	N.D.	0.790
	Heilongjiang (黒竜江省)	Jixi Shi (鶏西市)	63645	Sep.,1994	0.5442	0.1016	0.2461	N.D.	0.950
	"	Wuchang Xian (五常県)	65610	Aug.,1996	0.2961	0.0350	0.0660	N.D.	0.499
<i>A. koreanum</i>	Heilongjiang (黒竜江省)	Ning'an Xian (寧安県)	62563	Sep.,1992	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1.115
	"	Jixi Shi (鶏西市)	63646	Sep.,1994	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	2.679
	Liaoning (遼寧省)	Dengta Xian (灯塔県)	65152	Sep.,1996	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	2.394
<i>A. brachypodum</i>	Yunnan (雲南省)	unknown***	62583	Nov.,1992	N.D.	N.D.	0.3670	N.D.	1.785
<i>A. bullatifolium</i> var. <i>dielsianum</i>	"	unknown***	62589	Nov.,1992	N.D.	N.D.	0.0898	N.D.	0.772
<i>A. nagarum</i> var. <i>lasiandrum</i>	"	unknown***	62586	Nov.,1992	N.D.	N.D.	0.1345	N.D.	2.138
<i>A. contortum</i>	"	unknown***	62104	Dec.,1991	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	3.749
<i>A. vilmorinianum</i>	"	unknown***	62584	Nov.,1992	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.770
<i>A. volubile</i>	Heilongjiang (黒竜江省)	Wuchang Xian (五常県)	65151	Aug.,1996	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1.167

THS*:Tsumura Hebarium Specimen

unknown**:Obtained from Fengcheng Yaocai Gongsu (鳳城葯材公司)

unknown***:Obtained from Kunming Institute of Botany (昆明植物研究所)

Abbreviations: Mes, Mesaconitine; Hyp, Hypaconitine; Aco, Aconitine; Jes, Jesaconitine; TA, Total-Alkaloid; N.D., Not detected

Table.2 Aconitine Alkaloids and Total-Alkaloid Contents of Various Aconitum Species in Japan (%)

Species	District	Locality	THS*	Date	Mes	Hya	Aco	Jes	TA
<i>A. yesoense</i> (エゾトリカブト)	Hokkaido (北海道)	Zenibako Town (銭函町)	70251	Sep.,1991	0.0028	N.D.	0.0092	0.0874	1.387
	"	"	70252	Sep.,1992	N.D.	N.D.	0.0040	0.0743	1.307
	"	"	70253	Sep.,1992	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.823
	"	Teshikaga Town (弟子屈町)	70254	Sep.,1992	0.2886	0.0104	0.0377	0.0942	0.979
	"	"	70255	Sep.,1992	0.1803	0.0035	0.0142	0.0365	1.096
	"	"	70256	Sep.,1992	0.2865	0.0081	0.0251	0.0131	0.604
	"	Sounkyo (層雲峡)	70257	Sep.,1991	0.2313	0.0032	0.0283	0.1110	1.022
	"	"	70258	Sep.,1991	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	2.020
	"	Nayoro City (名寄市)	70260	Sep.,1991	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1.209
	"	Ashoro Town (足寄町)	70295	Jul.,1991	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1.162
<i>A. japonicum</i> ssp. <i>subcuneatum</i> (オクトリカブト)	"	Senpoku Pass (釧北峠)	70259	Sep.,1991	0.1783	0.0930	0.0257	0.2118	1.280
	"	Jyozankei (定山溪)	9832	Aug.,1984	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1.223
	Niigata Pref. (新潟県)	Sado Island (佐渡島)	70262	Oct.,1997	0.4240	0.0275	0.0862	N.D.	1.246
	"	"	60570	Jul.,1985	0.1296	0.0022	0.0389	N.D.	1.221
	"	"	58461	Jun.,1978	0.0483	0.0011	0.0050	N.D.	1.152
	"	"	58457	Jun.,1978	0.0287	0.0160	0.0076	N.D.	0.992
	Yamagata Pref. (山形県)	Sagae City (寒河江市)	70263	Nov.,1992	0.0476	0.0124	0.0367	0.2643	1.155
	Miyagi Pref. (宮城県)	Futakuchi Valley (二口溪谷)	70264	Sep.,1992	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1.649
	Hokkaido (北海道)	unknown**	70261	Sep.,1992	0.1554	0.0340	0.0458	0.3254	1.325
	"	"	"	"	"	"	"	"	"
<i>A. japonicum</i> ssp. <i>japonicum</i> (ヤマトリカブト)	Yamanashi Pref. (山梨県)	Mt. Kushigata (櫛形山)	3509	Sep.,1977	0.0184	0.0005	0.0042	N.D.	0.520
	Kanagawa Pref. (神奈川県)	Mt. Futago (双子山)	56570	Oct.,1980	0.0210	0.1038	0.0031	N.D.	1.044
	Tochigi Pref. (栃木県)	Nasu Town (那須町)	58458	Jun.,1979	0.2949	0.0646	0.0769	N.D.	2.733
<i>A. japonicum</i> ssp. <i>maritimum</i> (ソクバトリカブト)	Fukushima Pref. (福島県)	Mt. Adatara (安達太良山)	56179	Sep.,1979	0.0975	0.0022	0.0161	0.0520	1.367
<i>A. okuyamae</i> (ウゼントリカブト)	Yamagata Pref. (山形県)	Yamadera (山寺)	70296	Sep.,1991	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1.248
<i>A. senanense</i> (ホソバトリカブト)	Shizuoka Pref. (静岡県)	Abe Pass (安部峠)	56181	Sep.,1979	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1.094

THS*:Tsumura Hebarium Specimen

unknown**:Obtained from Botanical Garden of Hokkaido University

Abbreviations: Mes, Mesaconitine; Hyp, Hypaconitine; Aco, Aconitine; Jes, Jesaconitine; TA, Total-Alkaloid; N.D., Not detected

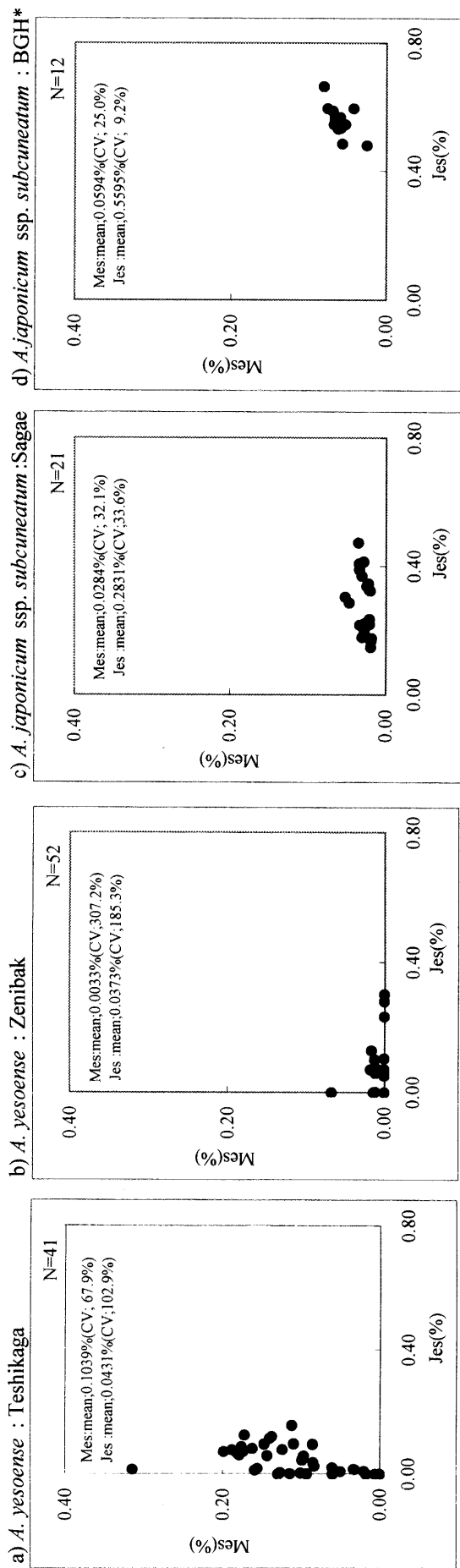


Fig.1 Jesaconitine and Mesaconitine Contents in *A.yesoense* and *A.japonicum ssp. subcuneatum*

BGH*:Botanical Garden of Hokkaido University
Abbreviations:Jes,Jesaconitine; Mes,Mesaconitine

Table.3 Comparison of the Quality Index on *A.carmichaeli* Cultivated in Japan and China

District	Number	Mes	Hyp	Aco	TA	Loss on drying	Ash content	Acid-insoluble ash	Dilute-ethanol-soluble extract
Sichuan Prov.(China)	15	0.0574±0.0324 (56.6)	0.1093±0.0578 (52.9)	0.0083±0.0041 (49.4)	0.812±0.060 (7.4)	11.21±1.09 (9.7)	2.97±0.79 (26.7)	0.35±0.18 (51.1)	28.09±12.55 (44.7)
Iwate Pref.(Japan)	21	0.1258±0.0235 (18.7)	0.0376±0.0197 (52.3)	0.0356±0.0103 (28.9)	0.680±0.089 (13.0)	13.94±1.04 (7.5)	2.68±0.13 (5.0)	0.15±0.05 (36.8)	30.42±5.95 (19.5)
Gunma Pref.(Japan)	13	0.1861±0.0405 (21.7)	0.0592±0.0146 (24.6)	0.0462±0.0098 (21.2)	0.857±0.092 (10.8)	13.76±2.77 (20.1)	3.44±0.34 (9.8)	0.26±0.09 (35.2)	39.46±5.11 (13.0)

The data are expressed as the mean (%)±S.D. Abbreviations:Mes,Mesaconitine; Hyp,Hypaconitine; Aco,Aconitine; TA,Total-Alkaloid (CV)

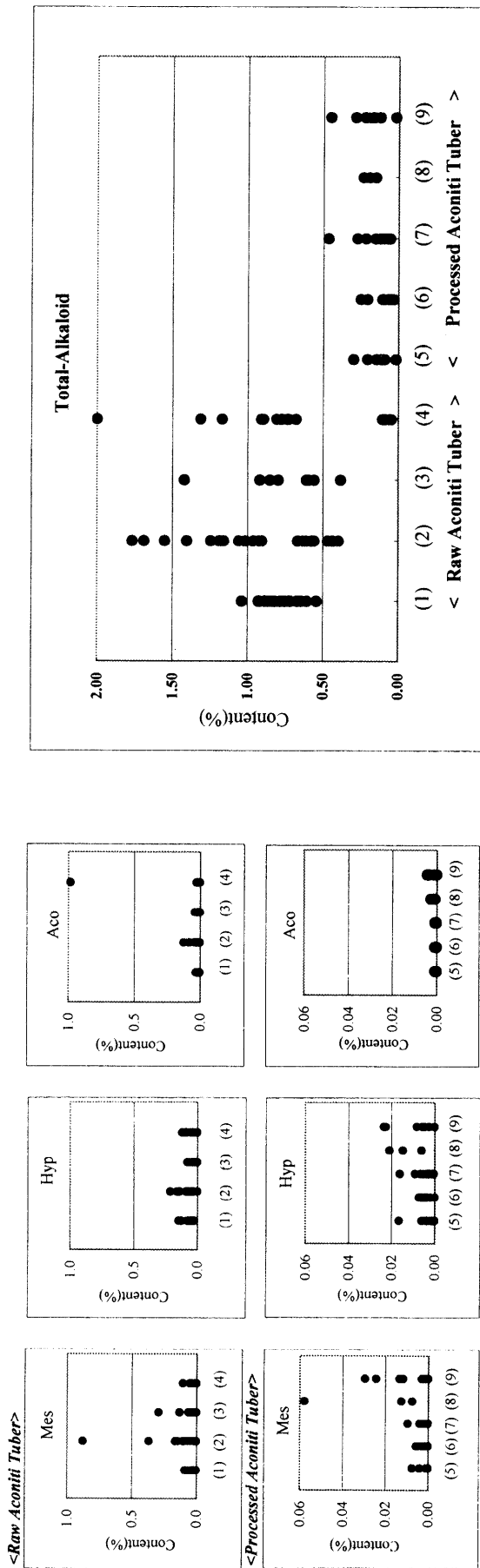


Fig.2 Aconitine Alkaloids and Total-Alkaloid Contents of Commercial Crude Drug in China (Raw and Processed Aconiti Tuber)

Raw Aconiti Tuber : (1) Chuan-wutou(川烏頭), (2) Cao-wutou(草烏頭), (3) Wutou(烏頭), (4) Fuzi(附子)
Processed Aconiti Tuber : (5) Pao-fuzi(炮附子), (6) Bai-fupian(白附片), (7) Hei-fupian(黑附片), (8) Huang-fupian(黃附片), (9) Yan-fuzi(鹽附子)

<Cutting Aconiti Tuber for Decoction>

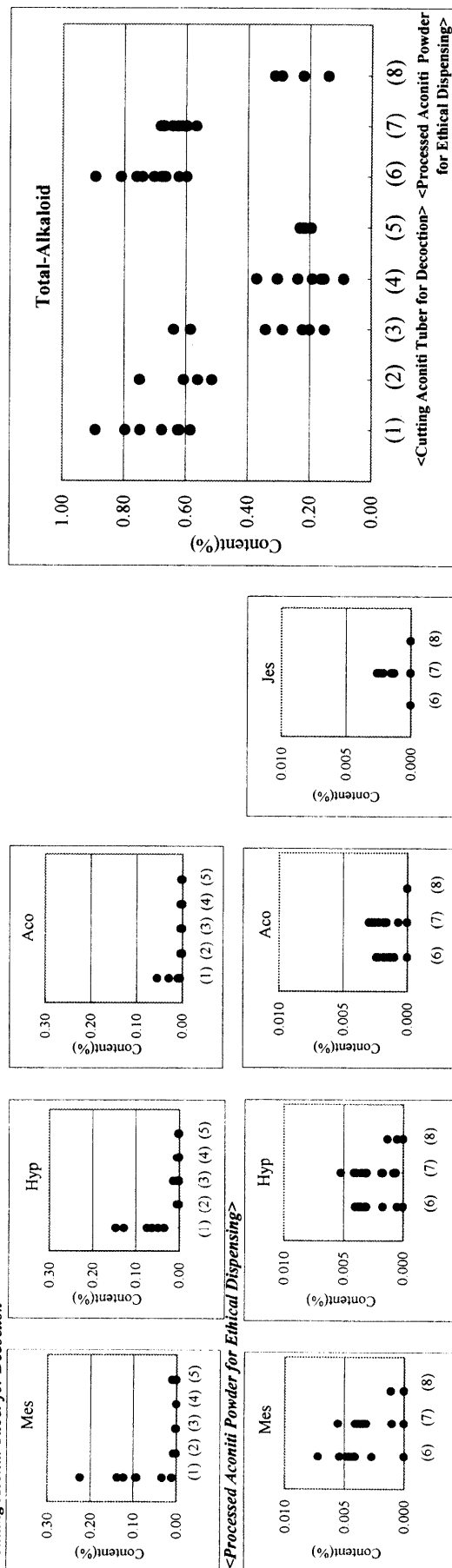


Fig.3 Aconitine Alkaloids and Total-Alkaloid Contents of Commercial Crude Drug in Japan (For Decoction and Ethical Dispensing)

Cutting Aconiti Tuber for Decoction : (1) Wutou(烏頭), (2) Shuchi-Bushi(修治附子), (3) Fuzi(附子), (4) Pao-fuzi(炮附子), (5) Shirakawa-Bushi(白河附子),
Processed Aconiti Powder for Ethical Dispensing : (6) Shuchi-Bushi Powder(修治ブシ末), (7) Kakou-Bushi Powder(加エブシ末), (8) Hou-Bushi Powder(炮附子末)

それぞれ 0.015-0.298%及び 0.030-0.249%であった。黒附片は 0.0004-0.0162%のヒパコニチンを含有し、総アルカロイド含量は 0.079-0.463%であった。黄附片はメサコニチン、ヒパコニチン及びアコニチンをそれぞれ 0.0074-0.0578%、0.0061-0.0209%及び 0.0008-0.0026%含有し、高含量のジエステルアルカロイドの残存が確認された。また、総アルカロイド含量は 0.149-0.232%であった。塩附子は 1 検体にジエステルアルカロイドが検出されなかったが、他の 7 検体はメサコニチン、ヒパコニチン及びアコニチンをそれぞれ 0.0012-0.0296%、0.0026-0.0236%及び N.D.-0.0043%含有し、黄附片と同様に高含量のジエステルアルカロイドが残存していることが確認された。その他、制附片、制草烏、野角、百附子、黄附中、白附子等の名称で入手されたものは、ジエステルアルカロイドがほとんど検出されず、総アルカロイド含量も低いことが確認された。

5. 日本市場流通品のアコニチン系アルカロイド及び総アルカロイド含量

日本市場流通品は、刻み生薬（湯剤用：烏頭、修治附子、附子、炮附子、白河附子）及び生薬製剤（調剤用：修治ブシ末、加工ブシ末、炮附子末）に分類し評価した(Fig.3)。

烏頭は他の製品に比べ顕著にジエステルアルカロイド含量が高く、メサコニチン、ヒパコニチン及びアコニチン含量はそれぞれ 0.010-0.223%、0.034-0.146%及び 0.005-0.055%であった。また、総アルカロイド含量は 0.584-0.892%であった。一方、修治附子、附子、炮附子及び白河附子のジエステルアルカロイド含量は 0.01%以下であった。さらに附子 1 検体、炮附子 4 検体にジエステルアルカロイドが検出されなかった。また、附子の総アルカロイド含量は 0.151-0.639%であり、炮附子及び白河附子は 0.4%以下であった。

生薬製剤としての「減毒ブシ」はその名称から、修治ブシ末、加工ブシ末及び炮附子末に分類される。特に、オートクレーブによって減毒された修治ブシ末¹⁶⁾及び加工ブシ末¹³⁾では、最大でメサコニチンが 0.0076%及び 0.0055%、ヒパコニチンが 0.0040%及び 0.0052%、アコニチンが 0.0024%及び 0.0030%の含量であった。それぞれの総アルカロイド含量は 0.598-0.893%及び 0.566-0.681%とバラツキが少なく、烏頭

とはほぼ同じ含量であることが確認された。しかし、炮附子末は他の生薬製剤に比べ、ジエステルアルカロイド及び総アルカロイドが低含量であり、先に示した刻み生薬の炮附子とはほぼ同等の含量であった。また、エサコニチンは H 社の加工ブシ末から検出され、他の生薬製剤とは異なる基原種を使用していると考えられた²²⁾。

考察

「ブシ」が漢方薬の原料生薬として汎用されるにもかかわらず、品質規格を設定するための検討が進展しないのは（『第 14 改正日本薬局方』未収載）、その毒性面の問題以外に、多様な市場品が未整理のまま流通し、慣習的に使われている名称とその品質の関係が極めて曖昧な状況にあることが原因の一つと考えられる（例えば烏頭と附子）。

そこで著者らは上記課題を整理するために、中国及び日本を中心とした野生、栽培及び市場に流通する「原料ブシ」と「減毒ブシ」のジエステルアルカロイド含量を中心とする品質調査を行った（実験材料は十分に乾燥し、入手順に分析を行った）。

「原料ブシ」として収集した野生品は、中国産及び日本産ともにアルカロイド含量のバラツキが著しく、ジエステルアルカロイドが検出されない個体も数多く認められた（*A. contortum*²³⁾には contortumine, delavaconitine 等の非ジエステルアルカロイドの存在が確認されている）。しかし、草烏頭の主な基原種とされる *A. kusnezoffii* のアルカロイド組成は他の野生品に比べ安定していた。（Table.1,2）。また、日本産の *A. yesoense*, *A. japonicum* ssp. *subcuneatum* 及び *A. japonicum* ssp. *maritimum* の一部で検出されたエサコニチンは、中国産からは検出されなかった。さらに、日本で採集した野生品の多くは、一定面積の群落を形成し、同一自生地 of 個体は植物分類学的に同種のものと判定されたが、銭函町や層雲峡で採集された個体間のアルカロイド組成に大きな変異が認められた（Table.2）。そこで、*A. yesoense*（弟子屈町、銭函町）及び *A. japonicum* ssp. *subcuneatum*（寒河江市、北大薬用植物園）を同一環境下で栽培し、個体間のメサコニチン及びエサコニチン含量について調査したところ、広範囲に自生する銭函町産のバラツキが

大きく、59.6%の個体にジエステルアルカロイドが確認できなかった。一方、*A. japonicum* ssp. *subcuneatum*では個体間の成分変動が小さく、特に種芋が遺伝的に均一であると推定される北大薬用植物園入手品は最も成分のバラツキが少なかった(Fig.1)。以上のことから、広範囲に自生する野生環境下では、アルカロイド含量の均一な原料を確保することは困難であると考えられた。

栽培品の *A. carmichaeli* は種芋による繁殖のため、野生品の個体間調査で認められたような成分組成の変異もなく、アルカロイド含量のバラツキも少ないことが確認された(Table.3)。ただし、同じ基原種でも、中国産はヒパコニチン含量が高く、日本産はメサコニチン含量が高い傾向にあった。その原因は栽培環境や収穫時期による違いが推測されるが、詳細は不明である。

中国市場品の「原料ブシ」の多くは乾燥処理を主体とした調製のため、含有成分への物理的・化学的な影響が少なく、ほぼどの検体にも一定量の総アルカロイドとジエステルアルカロイドが含有されていた。また、その基原種は不明であるが、川烏頭はジエステルアルカロイドの組成比が四川省栽培品 *A. carmichaeli* とほぼ同等であり²⁴⁾、さらに草烏頭の多くは先の *A. kusnezoffii* の分析結果と類似していることが確認された。烏頭は川烏頭と草烏頭の間中間的なアルカロイド含量を示し、両者の混在が推測される。附子には高含量のジエステルアルカロイドを含む検体があることから「原料ブシ」に分類したが、総アルカロイドが低含量の検体もあり、減毒品（水浸処理等）の混在が推測された(Fig.2)。

一般的な中国産「減毒ブシ」は塩水、苦汁水、明礬水等に浸すなどの加工調製を行うため総アルカロイド含量が低下し、さらに加熱処理によってジエステルアルカロイドが加水分解等を受け損失することはよく知られている^{6),26)}。今回分析した炮附子、白附片、黒附片も総アルカロイド含量が低く、ジエステルアルカロイドは検出されないか、されてもわずかな量であったため、上記のような加工調製処理を受けていたことが推測される。しかし、黄附片及び塩附子は総アルカロイド含量が低いにもかかわらず、ジエステルアルカロイドが他の加工品より高含量残存し、さらに加水分解生成物のベンゾイルメサ

コニン等が低含量（HPLC のパターン比較から）であることから、水浸後の加熱処理が他の「減毒ブシ」に比べて緩和であることが推測される。また、中国産「減毒ブシ」にはエサコニチンの加水分解物である 14-アニソイルアコニンは確認されなかった²²⁾。

日本市場品は、刻み生薬（烏頭、附子、炮附子等）及び生薬製剤（修治ブシ末、加工ブシ末、炮附子末）ともに総アルカロイド含量やジエステルアルカロイド含量が規格化され、今回の分析結果からも一定品質の製品が流通していることが証明された。特に、加工ブシ末や先に著者らが報告した修治ブシ末は、基原種や製法（オートクレーブ条件）が明確に規定され、安全性と有効性が保証された品質が確保されていると言える¹⁶⁾。

まとめ

「原料ブシ」

1) *A. kusnezoffii* は他の野生品に比べアルカロイド組成の変異が少なく、ジエステルアルカロイドは高含量であった。

2) エサコニチンは日本産の *A. yessoense*, *A. japonicum* ssp. *subcuneatum* 及び *A. japonicum* ssp. *maritimum* の一部に含有され、中国産には検出されなかった。

3) 広範囲に自生する野生品は各個体間におけるアルカロイド組成及び含量のバラツキが大きく、基原、産地、採集時期及び調製法が一定であっても、均一なアルカロイド含量の「原料ブシ」を確保することは困難であった。

4) *A. carmichaeli* 栽培品のジエステルアルカロイド組成比は中国産と日本産で異なり、それらアルカロイド含量のバラツキは共に少なかった。

5) 川烏頭は草烏頭、烏頭、附子に比べアルカロイド組成及び含量が一定であり、『中国人民共和国薬典』に記載されているように *A. carmichaeli* を基原とした栽培品であると推測された。

6) 日本市場品では、烏頭のジエステルアルカロイドが最も高含量であった。

「減毒ブシ」

1) 炮附子、白附片、黒附片は総アルカロイドが低含量であった。また、炮附子、白附片にジエステル

アルカロイドの検出されないものがあったが、黒附片にはすべてヒパコニチンが確認された。

2) 黄附片及び塩附子は総アルカロイド含量が低いにもかかわらず、比較的高含量のジエステルアルカロイドの残存が確認された。

3) 加工ブシ末及び修治ブシ末はオートクレーブによる安定した製法で加工されているために、中国産「減毒ブシ」のような総アルカロイド含量の低下は認められず、ジエステルアルカロイド含量も厳密に管理されていることが確認された。

4) ベンゾイルメサコニンのはほぼどの検体にも認められた。また、14-アニソイルアコニンは日本市場品の一部から確認されたが、中国市場品には確認されなかった。

以上の結果より、「ブシ」の品質規格を設定するためには、アルカロイド含量の均一な「原料ブシ」を確保することが最も重要な課題となり、基原種を明確に規定し、さらに個体選別を重ねて品種を一定にした系統的栽培を行う必要があると考える。また、季節変動及び乾燥調製等のアルカロイド含量に影響を及ぼす要因の詳細な調査も合わせて行うべきであろう。特に、「減毒ブシ」は加工調製法を規定し、生理活性が強いジエステルアルカロイド類を一定量以下に設定すべきであり、一方で、精度良く再現性のある分析技術を確立するために、バリデードされた分析法を早急に検討する必要があると思われる。

引用文献

- 1) Kadota Y., "A Revision of Aconitum Subgenus Aconitum (Ranunculaceae) of East Asia" Sanwa Shoyaku Company, Ltd., Utsunomiya. 1987, PP1-249.
- 2) Satake Y., Ohwi J., Kitamura S., Watari S., Tominari T., "Wild Flowers of Japan -Herbaceous Plants II-" , Heibonsha Ltd., Tokyo, 1982, PP61-67.
- 3) The Pharmacopocia Commission of People's Republic of China, "Pharmacopoeia People's Republic of China" , Vol.I, Chemical Industry Press, Beijing, 2000, p28 , p189.
- 4) Shanghai Sci.and Tech.House, "Chinese Materia Medica Dictionary" , Shogakukan, Tokyo, 1985, pp1482-1487, pp1556-1559.
- 5) Kimura U., "Wakanyaku no Senpin to Yakukou" , Taniguchi Shoten, Tokyo, 1993, pp1-6.
- 6) Kitagawa I., Z.L. Chen ., Yoshihara M., Yoshikawa M., *Yakugaku Zasshi.*, **104**, 867-872(1984).
- 7) Kodachi M., "Commentary of the National Formulary of Japan Ed.II" , Nankodo Co., Ltd., Tokyo, 1959, PP437-440.
- 8) Kariyone T., "Wakan Shoyaku" , Hirokawa Publishing Co., Tokyo, 1971, P218.
- 9) Horikoshi T., Bando H., Honma N., Ishizaki S., *Bull.Nat.Inst.Health Sci.*, **101**, 115(1983).
- 10) Horikoshi T., Bando H., Honma N., Ishizaki S., *Bull.Nat.Inst.Health Sci.*, **102**, 120(1984).
- 11) Zaidanhoujin Nihontokushyunosanbutu Kyokai, "Yakuyou Sakumotu Kankeishiryō" , 1994, p57.
- 12) Sahashi Y., *Kampo no Rinshyo.*, **39**, 1583-1590(1992).
- 13) Takashi S., Nishino M., *Nihon Toyo Igakukaishi.*, **12**, 51(1961).
- 14) Takahashi S., *Wakan-yaku.*, **125**, 1(1963).
- 15) Takahashi S., *Wakan-yaku.*, **132**, 1(1964).
- 16) Taki M., Omiya Y., Suzuki Y., Ikeda Y., Noguchi M., Matsuba T., Kubo M., Niitu K., Komatsu Y., Okada M., *Nat Med.*, **52**, 343-352(1998).
- 17) Nishimoto K., *Gendai Toyo Igaku.*, Vol.2, 59-64(1981).
- 18) Hikino H., *Pharm Tech Japan.*, Vol.4, 551-555(1988).
- 19) Yakuji shinsa Kenkyukai., "Iyakuhiin Seizou Shishin 2001" , Jihou, Tokyo, 2001, p334.
- 20) Hikino H., Konno C., Watanabe H., Ishikawa O., *J.Chromatogr.*, **211**, 123-128(1981).
- 21) Hikino H., Shiota S., Takahashi M., Murakami M., *Nat.Med.*, **37**, 68-72(1983).
- 22) Nose M., Arai T., Cheng-Qi Zhao., Kojima K., Ogihara Y., Sekita S., Satake M., *Nat Med.*, **55**, 124-133(2001).
- 23) Mori T., Bando H., Kanaiwa Y., Wada K., Amiya T., *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2884-2886(1983).
- 24) Iwasa J., Naruto S., *Yakugaku Zasshi.*, **86**, 585-590(1966).
- 25) Niitsu K., Ikeya Y., Mitsuhashi H., *Heterocycles.*, **31**, 1547-1524(1990).
- 26) Koike M., *Kampo no Rinshyo.*, **26**, 19-26(1979).