

生薬中の Aristolochic acids について

関田節子[#]・鎌倉浩之・安田一郎*・浜野朋子*・佐竹元吉

Aristolochic acids in Herbal Medicines

Setsuko Sekita[#], Hiroyuki Kamakura, Ichiro Yasuda*, Tomoko Hamano* and Motoyoshi Satake

Aristolochic acids are nitrophenanthrenes with a carboxylic acid function which have been found only among the *Aristolochiaceae*. In 1993, rapidly progressive interstitial renal fibrosis has been reported in women have been on a slimming regimen including Chinese herbal medicines in Belgium. In Japan, at the Kansai district, several cases of Chinese herbs nephropathy have been reported quite recently. In both cases, aristolochic acids was detected in the Chinese herbal medicines taken by the patients. We have Asiasarum Root, a species of *Aristolochiaceae*, in Japanese Pharmacopoeia. Therefore, we quantitatively analysed aristolochic acids in these herbal medicines and related plants.

Keywords: Aristolochic Acids, Asiasarum Root, *Aristolochiaceae*

1993年にベルギーで痩身療法に用いられた生薬製剤で、配合生薬の取り違いから重篤な腎障害が発生し、誤用された広防己(*Aristolochia fangchi*)の成分 aristolochic acids が原因化合物と推定され chinese herbs nephropathy として注目を浴びた¹⁾。類似した間質性腎炎の報告が1996年～1997年に関西地区で相次ぎ、それらの内の3例は関木通(*Aristolochia manshuriensis*)を配合した中国製生薬製剤に起因するものとみなされ aristolochic acids 15.1 μg/gram powder が検出され²⁾、自主回収された。その後、個人輸入した関木通を配合した健康食品による同様の間質性腎炎が発生し、77 μg/g と高濃度の aristolochic acids が検出されている³⁾。日本薬局方では「ボウイ：防己」の基原植物は *Sinomenium acutum*, 「モクツウ：木通」は *Akebia quinata* 又は *Akebia trifoliata* と規定しており、*Aristolochia* 属の生薬は用いていない。しかし、生薬全体を見直すと、現在、日本薬局方収載品目の中で1種類ではあるが、*Aristolochiaceae*：ウマノスズクサ科に属する生薬として「サイシン：細辛」ウスバサイシン *Asiasarum sieboldii* F. Maekawa 又はケイリンサイシン *Asiasarum heterotropoides* F. Maekawa var. *mandshuricum* F. Maekawa

が存在し、根及び根茎を用いているため、本生薬中の aristolochic acids の定量が必要となった。そこで、aristolochic acids の作用を解説すると共に定量結果を紹介し、今後の局方上の対応について考察する。

aristolochic acids の構造と作用

aristolochic acids は、天然化合物としては珍しくニトロ基を有するフェナンスレンカルボン酸を骨格とする化合物群である。1956年に Pailer らが初めて *A. clematitidis* から分離し、3,4-methlendioxy-8-methoxy-10-nitrophenanthren-1-carboxylic acid と構造決定して以来14種の化合物と、ニトロ基とカルボン酸がラクタムを形成した12種の aristolactams が報告されている。aristolochic という名称は aristos(大変良い)と locheia(分娩)に由来し、古代から同植物が分娩に際して感染による悪露を伴う症例に用いられていたことによる。1961年、Mose が1:100,000の濃度で白血球の活性を高める作用を明らかにし、有効成分として aristolochic acids を同定すると同時に、数グループにより抗腫瘍活性が報告された。これらを根拠として、ドイツでは Madaus 社を先頭に多くのメーカーが製剤化に取り組み、難治性創傷、下腿潰瘍、骨髄炎に有効な治療薬として広く販売した。当初から、高用量での腎毒性⁴⁾と抗受精作用が報告されていたが、20年後に Madaus 社の Mengs により発ガン性が発表され⁵⁾、連邦政府衛生局は禁止措置をとった。同時期に *in vitro*; *in vivo* での変異原性の報告例もある。急性、亜急性試験により、毒性作用(雄ラット:LD₅₀ 203.4 mg/Kg, p.o., 82.5 mg/Kg, i.v., 雌ラット: LD₅₀

* 東京都立衛生研究所

[#]To whom correspondence should be addressed: Setsuko Sekita; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo 158, Japan; Tel:03-3700-1141 ext.248; Fax:03-3707-6950; E-mail: sekita@nihs.go.jp

本ステートメントは、日本薬学会代118年会レギュラトリーサイエンス討論会(1998. 4. 京都)において発表した内容をまとめたものである。

183.9 mg/kg, p.o., 74.0 mg/kg, i.v., 雄マウス: LD₅₀ 55.9 mg/kg, p.o., 106.1 mg/kg, i.v., 雌マウス: LD₅₀ 38.4 mg/kg, p.o., 70.1 mg/kg, i.v.) の主要な標的器官が腎臓であると認められたことから, より詳細に検討され, 10 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg をラットに単回経口投与することにより, 10 mg/kg で腎臓の細胞分裂と尿中グルコースの増加が, 50 mg/kg で単一の細胞壊死と尿中蛋白の増加が, 100 mg/kg で近位尿細管のほぼ完全な壊死が観察されている⁶⁾.

尚, 中国では減尿を伴う水腫, 湿疹, リューマチ, 高血圧, 痔痛, 湿熱疼痛, 口舌疱疹, 鎮咳等に使用している. また, インドでは同属植物の *Aristolochia indica*, *A. bracteolata* を湿疹, 駆虫, 下剤に用いている.

サイシン及びその関連植物中の aristolochic acids の定量

市販の標品は, aristolochic acid I と aristolochic acid II の混合物(メーカー表示, I : 52%, II : 41%)であるため, 今回の定量分析のために新たに *Aristolochia manshuriensis* から分離精製を行い, それぞれの ¹H-NMR, ¹³C-NMR を測定し構造を確認した. 日本漢方生薬製剤協会技術委員会は, 単離した化合物を規準とするこの標品は I : 40.0%, II : 46.6% であると実測している. 試料は, 市場のウスバサイシン(北朝鮮産, 産地未詳), ケイリンサイシン(吉林省産: 栽培品)の他に富山県, 岐阜県, 石川県, 長野県の野生のウスバサイシン, 北大薬用植物園で栽培したウスバサイシン, 名寄薬用植物栽培試験場で栽培したオクエゾサイシン *Asiasarum heterotoropoides*, 高知県の野生サカワサイシン *Asarum sakawanum*, 種子島薬用植物栽培試験場で栽培した台湾由来のウワミカンアオイ *Asarum epigynum*, 伊豆薬用植物栽培試験場で栽培したフタバアオイ *Asarum caulescens*, 福岡県の野生ウンゼンアオイ, 名寄薬用植物栽培試験場で栽培したカナダサイシン *Asarum canadense*, 伊豆薬用植物栽培試験場で栽培したランヨウアオイ *Heterotropa blumei*, 種子島薬用北物栽培試験場で栽培したクワイバアオイ *Heterotropa kuma-gaeana* の19試料を用いた. 試料は地下部: 根と地上部に分け, 十分な量のあるものについては地上部をさらに葉柄, 葉身, 花の各部分に分離しそれぞれについて測定した.

HPLCによる定量分析の結果, 地下部からは, オクエゾサイシン, ウワミカンアオイの2種類に aristolochic

acid I がそれぞれ0.010 mg/g, 0.021 mg/g 検出されたのみで, 薬用しているウスバサイシン, ケイリンサイシンからは検出されなかった. これに対して地上部はオクエゾサイシン, 葉柄0.030 mg/g, 葉身0.039 mg/g, ウワミカンアオイ葉柄0.012 mg/g, 葉身0.400 mg/g のほかに, ウスバサイシン富山県で採取の葉柄0.032 mg/g, 葉身0.029 mg/g, 北大で栽培の葉柄0.033 mg/g, 葉身0.040 mg/g, 花0.200 mg/g, ケイリンサイシン地上部まとめて0.023 mg/g, サカワサイシン地上部0.040 mg/g, ウンゼンアオイ地上部0.029 mg/g が検出された. 同時期に日本漢方生薬製剤協会技術委員会も市場サイシン4検体の分析を行っており, 中国産2試料から葉柄0.032, 0.018 mg/g, 葉身0.039, 0.039 mg/g, 花, 果実1.200, 1.180 mg/g, 韓国産地上部0.048 mg/g, 北朝鮮産0.031 mg/g を検出しているが, 地下部からはいずれも検出されていない.

一方, 関木通は aristolochic acid I 0.410 mg/g, aristolochic acid II 0.100 mg/g, 広防已 aristolochic acid I 2.980 mg/g, aristolochic acid II 0.150 mg/g と高い含有量を示している.

サイシンの地下部と葉柄は形態上分け難く, 第13改正日本薬局方では純度試験で, 「本品は葉及び葉柄などの地上部10.0%以上を含まない」と規定している. 今後は, 形態的な特徴を勘案しながら, 規定値を検討することが必要と考えている.

文 献

- 1) Jean-Louis Vanherweghem, Michel Depierreux, Christian Tielemans, Daniel Abramowics, Max Dratwa, Michel Jadoul, Claude Richard, Dominique Vandervelde, Dirk Verbeelen, Renee Vanhaeleh-Fastre, Maurice Vanhaeren: *The Lancet*, **341**, 387-391 (1993)
- 2) 田中敬雄, 新開五月, 糟野健司, 前田康司, 村田雅弘, 瀬田公一, 奥田譲治, 菅原 照, 吉田壽幸, 西田律夫, 桑原 隆: *日腎会誌*, **39**, 438-440 (1997)
- 3) 田中敬雄, 西田律夫, 澤井一智, 永江徹也, 新開五月, 石川資章, 前田康司, 村田雅弘, 瀬田公一, 奥田譲治, 吉田壽幸, 菅原 照, 桑原 隆: *日腎会誌*, **39**, 794-797 (1997)
- 4) Martincic A.: *Zentralbl Allg Pathol.*, **94**, 402 (1956)
- 5) Mengers U.: *Arch. Toxicol.*, **52**, 209-220 (1983)
- 6) U. Mengers and C. D. Stotzem: *Arch. Toxicol.*, **67**, 307-311 (1993)