漢方エキス製剤の品質評価について (第6報¹⁾) 呉茱萸の修治による
アルカロイド成分含量変化について

鹿野美弘,* 縦 青, 小松健一
北海道薬科大学

On the Evaluation of the Preparation of Chinese Medicinal Prescriptions. VI.¹⁾
The Changes of the Alkaloid Contents by Processing of Evodia Fruit

Yoshihiro KANO,* Zong QINE and Ken-ichi KOMATSU

Hokkaido Institute of Pharmaceutical Sciences,
7-1 Katuraoka-cho, Otaru 047-02, Japan

(Received July 26, 1990)

A crude drug, Evodia fruit (goshuyu) was processed to detoxicate and reduce the bitter taste. Following the procedure described in Shokanron (傷寒論), Evodia fruit was washed in hot water, and then dried. The alkaloid contents of processed Evodia fruit was analyzed by high performance liquid chromatography. The result shows that the content of hydroxyevodiamine decreased to 0.55 times, while the content of rutaecarpine and evodiamine hardly change in the final processed material. However, evocarpine content increased to 1.3 times comparing with the untreated Evodia fruit. The phenomena was ascribed to the flowing-out of the water-soluble portion, and also the weight of extract and the intense of bitterness in the processed fruit were reduced to about 1/3 times.

Keywords—Evodia fruit; *Evodia officinalis*; Rutaceae; hydroxyevodiamine; evodiamine; rutaecarpine; evocarpine; processing

生薬呉茱萸は *Evodia officinalis* DODE 等の未熟果実を乾燥したものである。本品は代謝機能の低下に伴う四肢の冷えや吐き気等の消化器障害, 偏頭痛を目標に投与される漢方処方, 呉茱萸湯等に配合される。漢方薬物については減毒や有効性の向上, あるいは服用し易さのために, 更には保存等の点から生薬を加工(修治)することがある²⁾(Table I)。呉茱萸については Table I に示したほかに切制, 炮炙と称される修治も知られているが, これらは洗浄後に行うという記載が多い。また, 現在においても中国では呉茱萸を洗浄して使うのが一般的であり,³⁾ 洗浄は呉茱萸の基本的な修治であると考えられる。そこで今回は傷寒論の記載に従って修治を行った。

呉茱萸には特徴的な成分として hydroxyevodiamine (I),⁴⁾ evodiamine (II),⁵⁾ rutaecarpine (III)⁶⁾などのインドールキナズリン型や evocarpine (IV)⁷⁾などのキノロン型のアルカロイドが報告されている (Chart 1)。我々は呉茱萸のメタノールエキスをラットに経口投与すれば evocarpine が他の共存アルカロイドに比して, 血中に特異的に検出されることを報告した。⁸⁾ そこで今回, 呉茱萸の修治過程における生薬中及び漢方処方呉茱萸湯中の

TABLE I. Processing Methods of Evodia Fruit in Chinese Medical Books

Shokanron	Washing 7 times with a hot water
Raikohosharon	Mixing with a salt and washing 100 times to obtain the high effect
Hiiron	Washing with a hot water to remove the bitterness
Jinjutsubinran	Washing 5 times with a boiling salt water to remove the poison
Honzotsugen	Washing with a boiling salt water to remove the poison, old crude drug has a good quality

Shokanron, 傷寒論; Raikohosharon, 雷公炮炙論; Hiiron, 脾胃論.
Jinjutsubinran, 仁術便覧; Honzotsugen, 本草通玄.

Chart 1

各種アルカロイドの含量変化について検討した。また、修治により呉茱萸の苦味が減じ飲み易くなるということに注目し、呉茱萸煎液のエキス収量と苦味についても検討した。

実験の部

実験材料 生薬呉茱萸を大阪市場で入手した (局方品, 1988)。本品の基原植物はその性状等から *Evodia officinalis* DODE と推定される。^{9,10)}

修治方法 呉茱萸を 70°C, 30 倍量の熱湯中 15 分間ゆるやかに攪拌した後、ガーゼで呉茱萸をろ別した。この操作を 0—7 回行い、各修治段階で得られた呉茱萸を凍結乾燥法により乾燥したのち保存した。

呉茱萸中アルカロイドの定量 定量用試料の調製は前報¹⁰⁾に準じ、修治処理し、凍結乾燥した各段階の呉茱萸を中末 (300 μm 以下) とし、その約 100 mg を精秤し 100 ml のメタノールで 30 分間加熱還流抽出した。この抽出液をろ過し、ロータリーエバポレーターを用いて減圧下で濃縮した。濃縮残渣にメタノールを加えて溶解し正確に 10 ml とした。本溶液を 0.45 μm のフィルターでろ過後、10 μl を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) に注入した。

呉茱萸湯中アルカロイドの定量 呉茱萸湯 1 日量 (呉茱萸 3 g, 人参 2 g, 干生姜 2 g, 大棗 4 g) に 20 倍量の精製水を加え、30 分間でほぼ半量になるまで煎じた後、5 重のガーゼでろ過した。冷後、このろ液にメタノールを加え正確に 200 ml とし、0.45 μm のフィルターでろ過後、この内 50 μl を HPLC に注入した。

HPLC による分析条件 前報¹⁰⁾に準じて行った。

エキス重量の測定 修治し恒量となった呉茱萸 3 g に約 20 倍量の精製水を加え、30 分間で半量になるように加熱煎出し、ろ過した。その後残渣の呉茱萸を凍結乾燥し重量を測定した。煎出前後の呉茱萸の重量差をもってエキス量とした。

呉茱萸煎液の苦味の変化 未修治あるいは修治後の呉茱萸煎液を水で倍数希釈し、人間の味覚による苦味の判定を行った。

結 果

呉茱萸中アルカロイド含量

修治前のアルカロイド含量は I: 0.98%, II: 1.13%, III: 1.34%, IV: 1.65% であったのに対して、修治後 (7 回処理) では I: 0.52%, II: 1.30%, III: 1.24%, IV: 2.33% であった (Table II)。修治により水溶性成分が流失した結果、水溶性が低い evocarpine の生薬単位重量当たりの含量が増加する結果となった。逆に, hydroxyevodiamine (I) の含量は著しい減少が認められ約 40% が消失している。これは hydroxyevodiamine の水に対する溶解性が大きいこと、修治による流失の割合が他の成分に比して大きいことによる。一方, rutaecarpine と

TABLE II. Alkaloid Contents in Processed Goshuyu

Alkaloid (mg/g)	Processing times				
	0	1	3	5	7
HEV	9.8±0.3	9.3±0.5	7.3±0.1	6.4±0.5	5.2±0.4
EVD	11.3±0.7	12.3±0.7	13.2±0.1	13.3±0.1	13.0±0.1
RTC	13.4±0.9	14.3±1.0	13.5±0.6	13.1±0.2	12.4±0.4
EVC	16.5±0.3	19.3±0.2	22.6±0.2	23.1±0.1	23.3±0.2

HEV, hydroxyevodiamine; EVD, evodiamine; RTC, rutaecarpine; EVC, evocarpine. Mean±S.D., n=4.

Fig. 1. Alkaloid Contents of Goshuyu-to (Daily Dose)

●, evocarpine; ▲, evodiamine; ○, rutaecarpine; △, hydroxyevodiamine.

Fig. 2. Water-Extract Weight of Processed Goshuyu (3 g)

evodiamine の場合は、修治過程での溶出による含量低下率と修治した呉茱萸全体の重量減少率とがほぼ同等となったため、相殺されて結果的には大きな変化は見られない結果となっている。

呉茱萸湯中アルカロイド含量

修治前の呉茱萸 3 g を用い煎じた呉茱萸湯中には I: 5.61 mg, II: 0.87 mg, III: 0.84 mg, IV: 0.98 mg であったのに対して、修治後では I: 3.08 mg, II: 1.03 mg, III: 1.11 mg, IV: 1.19 mg であり (Fig. 1), 呉茱萸湯中のアルカロイド含量においても、やはり生薬中のアルカロイド含量と同様に, hydroxyevodiamine の減少が顕著に認められた。それに対して evocarpine では増加が認められ, rutaecarpine, evodiamine ではほとんど変化は認められなかった。

呉茱萸湯中へのアルカロイドの移行率

移行率は修治による影響はなく、一定でそれぞれ I: 18.0%, II: 2.5%, III: 2.1%, IV: 2.0% であった。しかし、生薬中のアルカロイドの含量が修治によって増減しているため、湯液中へのアルカロイドの溶出量も生薬中の含量に相関して増減した。

エキス重量の変化

呉茱萸の修治後の重量は修治前 3 g について 400—800 mg 減少する。これに従い水で煎じたエキス重量も修治前の 900 mg/3 g に対して、7 回湯洗後では 360 mg/3 g に減少する (Fig. 2)。このことは呉茱萸エキス量が未修治の場合の 40% に減少することを示している。

煎液の苦味の変化

修治前の呉茱萸の煎液では 6 人中 1 人が 32 倍希釈まで、5 人が 64 倍希釈まで苦味を感じたのに対して、修治後の煎液では 6 人中 1 人が 8 倍希釈まで、5 人が 16 倍希釈まで苦味を感じた。

考 察

生薬の修治は、薬効を高め毒性を除きあるいは保存性を高めるため、更には服用を容易にする (呉茱萸の場合は苦味の除去) などの意図で行うものとされている。

今回、呉茱萸エキス経口投与による血中移行成分の研究⁸⁾からアルカロイド成分に注目し、呉茱萸修治との関連を検討するために、修治過程のアルカロイド含量変化を分析した。併せて、味覚上問題にされる呉茱萸の味覚上の変化も検討した。

生薬中のアルカロイド含量は hydroxyevodiamine に約 40% の減少が見られる。修治が薬効上有益な処理であるとすれば、修治により有効成分が著しく減少することはその目的に合致しない。このことは hydroxyevodiamine が呉茱萸の有効成分ではない可能性を示唆している。一方、呉茱萸のメタノールエキスをラットに経口投与したときに、血中に移行するアルカロイドである evocarpine⁹⁾については、他の易水溶性成分の溶出による生薬全体の重量の減少が大きく、結果的には生薬重量比較で 40% 以上の含量の増加が認められた。このことは生

薬の修治の目的が薬効を高めることにあるとすれば、その点で *evocarpine* の含量増加との相関性が考えられ呉茱萸の生理活性成分の検索をすすめる上で興味ある知見といえる。いいかえれば、生薬の薬効成分を検索する上で、修治により極端に減少する成分は生薬の有効成分としては期待されない。一方、増加あるいは新たに化学変化して生成する成分があればその成分と薬効成分との関連は高くなるという推察は、研究を進めて行く上での初期的設定に重要な示唆を与えるものである。

実際、著者らは呉茱萸エキスの経口投与による血中移行成分の検索から *evocarpine* の顕著な血中への移行を確認している。⁸⁾ この結果は従来から呉茱萸については *evodiamine* のみが注目されていることについて疑問を投げるものである。*Evodiamine* については、著者らも強心作用、¹¹⁾ 体温維持作用¹²⁾等について確認しているが、しかし、今回の修治に関する結果及び既に報告した⁸⁾ 血中移行成分の検索結果からは *evodiamine* と同様に *evocarpine* についての検討の重要性が示唆され、興味深い結果となっている。

修治により呉茱萸のエキス重量は約 40% に減少した。さらに苦味も約 1/4 に減少するという味覚上で好ましい結果が得られ、修治の目的を裏付ける結果となった。この苦味の減少は、主として呉茱萸の代表的な苦味成分¹³⁾として知られているトリテルペン類の流出による可能性が大きい。

従来、多くの漢方処方の中では服用しづらい点で代表的な処方である呉茱萸も、修治した呉茱萸を配合することで服用が容易となる。この点で漢方における修治の妥当性が認められる。また、修治呉茱萸の利用により現在の漢方エキス製剤の軽量化に役立つものと考えられる。現在、呉茱萸配合処方の漢方エキス製剤における指標成分として *evodiamine* が用いられている場合があるが、修治により *evodiamine* の減少は確認されなかった。今後、修治呉茱萸を用いて製剤化を行う場合にも、これを指標とすれば製剤規格上で変更なく対応できると考えられる。

以上のように、古典漢方における呉茱萸の修治法の検討により、有効成分の検索を進める上で興味ある知見を得たとともに、修治の目的の1つである服用を容易にするという味覚上の改善の妥当性を明らかにした。

引用文献及び注

- 1) Y. Kano, M. Tanabe, M. Yasuda, *Shoyakugaku Zasshi*, **44**, 55 (1990).
- 2) 王 孝濤, “歴代中薬炮制法匯典,” 江西科学技術出版, 南昌, 1986, p. 271; 木村康一, “新註校定國譯本草綱目,” 春陽堂書店, 東京, 1975, p. 559; 張 賢哲, 蔡 貴花, “中薬炮制及薬材,” 中国医薬学院出版, 台中, 1963, p. 485.
- 3) 成都中医学院編, “中薬炮制学,” 上海科学技術出版, 上海, 1980, p. 124.
- 4) T. Kamikado, S. Murakoshi, S. Tamura, *Agric. Biol. Chem.*, **42**, 1515 (1978).
- 5) 朝比奈泰彦, 太田達男, 薬誌, **530**, 293 (1926).
- 6) 中里辰雄, 浅田昌三, 丸井啓子, 薬誌, **82**, 619 (1962).
- 7) R. Tschesche, W. Werner, *Tetrahedron*, **23**, 1873 (1967).
- 8) Y. Kano, S. Kanemaki, M. Yasuda, K. Saito, K. Komatsu, *Shoyakugaku Zasshi*, **43**, 226 (1989).
- 9) 中国医学科学院薬物研究所等編, “中薬志,” 第三冊, 人民衛生出版社, 北京, 1984, p. 337.
- 10) Y. Kano, M. Yasuda, K. Saito, K. Komatsu, *Shoyakugaku Zasshi*, **43**, 339 (1989).
- 11) 鈴木 潤, 印牧 悟, 百瀬弥寿徳, 小松健一, 鹿野美弘, 日本薬学会第 109 年会講演要旨集, 1989 年 4 月, p. 121.
- 12) Y. Kano, Z. Qine, K. Komatsu, *Chem. Pharm. Bull.*, accepted.
- 13) 藤田 穆, 広瀬良男, 薬誌, **74**, 365 (1954).