

平成9年12月8日
北里研究所東洋医学総合研究所
勉強会

参考資料

木通・防己・木香

〈最近の話題から〉

アリストロキア酸を含有する疑いのある生薬について

上記につき、厚生省から日本製薬団体連合会（日薬連）及び日本漢方生薬製剤協会（日漢協）を通じて調査依頼がありました。

1. 経緯

日腎会誌,39(4)438-440(1997)に「漢方薬により腎機能障害（間質性腎炎）が発症し、原因物質として漢方薬中のウマノスズクサ科に含まれるアリストロキア酸が疑われている」との論文が発表されました。具体的には当帰四逆加呉茱萸生姜湯のエキスにより発症し、配合生薬中の“関木通”が疑われています。

また、この件で新聞報道（資料参照）があり、「関木通」が取り上げられました。

2. 調査内容

アリストロキア酸を含有する疑いのある生薬として、以下の生薬が対象です。

木香 防已 木通

また、疑いのもたれているウマノスズクサ科（Aristolochiaceae）は、7属600種
この科の植物は、

Asarum kooyanum M., var. *nipponicum* (F.M.,)KITAM. カンアオイ 杜衡

Asiasarum heterotropoides F.MAEKAWA

var. *mandshuricum* F.M., ケイリンサイシン 細辛

Asiasarum sieboldii F.M., ウスバサイシン 細辛

Aristolochia kaempferi WILLD. オオバウマノスズクサ 青木香・馬兜鈴

Aristolochia contorta BUNGE マルバウマノスズクサ 青木香・馬兜鈴

Aristolochia debilis SIEB.et ZUCC ウマノスズクサ 青木香・馬兜鈴

Aristolochia mandshriensis, Kom. キダチウマノスズクサ 木通馬兜鈴（関木通）

Aristolochia mouquinensis FRANCH. 木香馬兜鈴

Aristolochia fangchi WU. 広防已

Aristolochia heterophylla HEMSL 漢中防已

Aristolochia debilis SIEB.et ZUCC 馬兜鈴

他が知られている。¹⁾

3. 国内市場品生薬に関してはいずれも日本薬局方に規定されるものを使用しているので、疑いのもたれている「関木通」とは関係ない（後述）。

生薬解説

1) 木通

『神農本草経』中品に「通草」の名で収載されている。陶弘景は「樹に絡まり、藤になって生える。」といており、古来の「通草」が蔓性の植物であった事は確かである。蘇敬は「節ごとに二、三本の枝があつて、枝の先に五枚の葉がある。果実の長さは三、四寸で、核（種子）は黒く、果肉は白く、食べるとおいしい」としている。これらのことから明らかにアケビ *Akebia quinata* (THUNB.) DECNE. を指したものである。²⁾

〈基源〉

日本薬局方³⁾：

アケビ *Akebia quinata* Decaisne 又はミツバアケビ *Akebia trifoliata* Koidzumi (Lardizabalaceae) のつる性の茎を、通例、横切したものである。

中国産の木通は種類が多く、

- 1 大通草：ウコギ科(Araliaceae)のカミヤツデ通脱木 *Tetrapanax papyrifera* (HOOK.) KOCH の茎髓
(中国西南、華南地方に産す。通草と称するものはこのものである。)
- ② 関木通：ウマノスズクサ科キダチウマノスズクサ *Aristolochia mandshriensis*, (東北木通) Kom. の茎
- 3 淮通：ウマノスズクサ科 *Aristolochia kaempferi* WILLD. および同属植物の茎
- 4 川木通：キンポウゲ科 *Clematis armandii* FRANCH. その他同属植物の茎
- 5 木通：アケビ科アケビ *Akebia quinata* Decne. の茎
- 6 白木通：*Akebia trifoliata* Koidz. var. *australis* REHD の茎
- 7 三葉木通：(ミツバアケビ)：*Akebia trifoliata* KOIDZ の茎
- 8 繡球藤：(シロバナハンショウズル)：*Clematis montana* BUCH.-HAM. の茎
- 9 大齒
鉄線連：*Clematis apiifolia* DC. var. *obtusidentata* REHD. et WILS. の茎
などが知られている。

韓国産は、

木通：アケビ科アケビ *Akebia quinata* Decne. の茎 と思われる⁴⁾。

〈産地〉

日本：徳島、香川、滋賀、長野など

中国：大通草（華南地方）、関木通（東北諸省）、淮通（四川・陝西省など）、川木通（四川・広西・湖北・貴州省など）、木通（山東・江蘇省）⁴⁾

報告
北京

山東省

〈成分〉

Akebia quinata Decne. にはカルシウム塩のほか、hederagenin, olenolic acid をゲニンとする多種の triterpenoid saponin を含有する。それらは次の通りである。

akebioside Stb (=hederagenin+arabinose)

akebioside Stc (=hederagenin+arabinose+rhamnose)

akebioside Std (=hederagenin+arabinose+glucose)

akebioside Ste (=oleanolic acid+arabinose+glucose+rhamnose)

akebioside Stf (=hederagenin+arabinose+glucose+rhamnose)

akebioside Sth (=hederagenin+arabinose+glucose+rhamnose)

akebioside Stj (=oleanolic acid+arabinose+glucose+rhamnose)

akebioside Stk (=hederagenin+arabinose+glucose+rhamnose)

また

Aristolochia manshuriensis には aristolochic acid A (C₁₇H₁₁O₇N) が含まれる⁴⁾。

関木通

〈性味〉

神農本草経：苦・微寒²⁾

〈効能主治〉

木通の性味は苦寒で、上は能く心を清め、竅を宣し、下は能く水を利し熱を泄するもので、清熱利水の薬物であり、あわせて通乳作用がある。『神農本草経』には血脈関節を通すとあり、『本草綱目』には全身の拘通を治すとある。およそ臨床上、湿熱を下注し、溺赤淋瀝、関節腫通のものに配合して試用してみる価値がある。木通と通草は共に滑利の薬物であるが、木通は味苦であるので、泄利の効に長じ、通草は味淡であるので、淡滲に勝っている⁴⁾。

消炎性利尿、鎮痛薬として、湿熱を除き、小便を通じ、関節を利す効があり、小便不利、関節リウマチ、神経痛、月経ふつうなどの症状に応用する⁴⁾。

2) 防已

『神農本草經』の中品に収載

名医別録に「漢中に（陝西省西南部）に生じ、断面に車輻解（菊花紋）がみられるのが良い。」とあり、陶弘景は「今は宣都（湖北省西南部）や建平（四川省東南部）に出、大きくて青白色で虚弱なものは木防已であって使用に堪えない。弘景がそれでよいというのは漢中のものを見たことがないからだ。」としている。²⁾ これから“漢防已”と“木防已”の二つの名前が現れた。²⁾

日本薬局方に定める「防已」は、オオツツラフジを指すが、中国で「防已」というと種類も多く、複雑である。

〈基源〉

日本薬局方³⁾：

オオツツラフジ *Sinomenium acutum* REHDER et WILSON (Menispermaceae) のつる性の茎および根茎である。

中国では

1. ツツラフジ科 シマハスノハカズラ（粉防已） *Stephania tetrandra* S. MOORE. の根
『古方薬品考』に、「舶来漢防已と称するもの、形蕃蔗（サツマイモ）の如くにして、皮淡赤色、肉白く堅実にして細孔無し、」⁴⁾ とあるもので、既に江戸時代から輸入があったことが窺える。が、今は輸入されない。
2. ツツラフジ科 アオツツラフジ（木防已） *Cocculus trilobus* DC. の根
3. ウマノスズクサ科（広防已） *Aristolochia fangchi* WU. の根 ⁵⁾
4. ウマノスズクサ科（漢中防已） *Aristolochia heterophylla* HEMSLE. の根
5. ツツラフジ科 オオツツラフジ（青風藤） *Sinomenium acutum* REHDER et Wilson の茎及び根茎⁶⁾

中国で防已の正条品としているツツラフジ科 *Stephania* 属の粉防已は、ウマノスズクサ科 *Aristolochia* 広防已とは原植物が異なり、中国の文献においても区別している⁴⁾。

〈成分〉

1. 漢防已 オオツツラフジ *Sinomenium acutum* Rehder et Wilson にはアルカロイド sinomenine (約2%) , didinomenine, isosinomenine, sinactine, tuduranine, acutumidine, sinoacutine, magnoflorine などを含みその他ステロール類として β -sitosterol, stigmasterol を含む。
2. 粉防已 シマハスノハカズラ *Stephania tetrandra* S. MOORE には tetrandrine, dimethyltetrandrine, fanchimoline などのアルカロイドが知られている。
(同属のタマザキツツラフジ *S. cepharantha* HAYATA (台湾産) には cepharanthine が含まれ、このアルカロイドは製剤化され結核症状の改善、百日咳、糖尿病、胃酸過多症、胃潰瘍などに用いられている。)
3. 広防已 *Aristolochia fangchi* WU. は成分未詳。
4. 木防已 アオツツラフジ *Cocculus trilobus* DC. には第3級ビスコクラウリン型アルカロイドとして trilobine, isotrilobine, homotrilobine, trilobamine, normenisarine, を含む。

中国ではもっぱら粉防已

シメニン

〈性味〉

神農本草経：辛苦。寒²⁾

〈効能主治〉

防已は膀胱経に入り、利水、去風の要薬である。利水・滲湿・去風止痛の効能がある。湿熱が壅塞して通らない症状の脚気、水腫、関節の疼痛にも応用される²⁾。

3) 木香

『神農本草経』の上品に「蜜香」の名で、収載されている⁴⁾。

現在市場には唐木香、青木香、川木香の3種類があるが、それぞれ基源植物が異なっている⁴⁾。『名医別録』には「木香は永昌からは貢じてこない。皆外国から船で輸入され、大秦（ローマ）に産するものだといっている。」と記している²⁾。

蘇敬は「このものには二種あって、崑崙から来るものは佳品で、西胡から来るものはよくない。葉は羊蹄に似て長く、花は菊花のようで、黄黒の実を結ぶ」ともいい、蘇頌も「今はただ広州から船舶で来るだけで、他に産するところはない。根はいかにも茄子に似たもので、葉は羊蹄に似て長く、また山薬のようで根が太く、紫の花を開くものもある。」といっている²⁾。また、天竺（インド）に産するものもあり、これらの記事からインド産の *Aucklandia lappa* DCNE.(=*Saussurea lappa* Clark) が正品の木香で、それは古代には「青木香」と称されていたのであろう⁴⁾。

〈基源〉

日本薬局方³⁾：

Saussurea lappa Clark (Compositae) の根である。

ネパール産はフランソワの産物と云われる。
栽培種はほつれる。

中国では

唐木香：キク科の *Aucklandia lappa* DCNE.(=*Saussurea lappa* Clark) の乾燥根

川木香：キク科 *Vladimiria souliei* (FRANCH.)LING. の乾燥根

土木香：キク科オオグルマ *Inula helenium* L. の乾燥根

青木香：ウマノスズクサ科ウマノスズクサ *Aristolochia debilis* SIEB.et ZUCC

マルバウマノスズクサ *Aristolochia contorta* BUNGE

〈産地〉

唐木香：中国（雲南省）^{北里}

川木香：中国（四川省）

土木香：中国（河北省）

青木香：中国（浙江省、江蘇省、安徽省など）

マルバウマノスズクサ *Aristolochia contorta* BUNGE は、中国東北諸省産⁴⁾

〈成分〉

唐木香：*Saussurea lappa* Clark には、精油 0.3～3%。その主成分は aplotaxene, α -salinene, costuslactone, dehydrocostuslactone, saussurealactone, costunolide, 他

青木香：*Aristolochia debilis* SIEB.et ZUCC には、精油を含み、その主成分は aristolone, aristoic acid, など⁴⁾。

〈性味〉

神農本草經：辛・温²⁾

〈効能主治〉

邪気を主る、毒疫を辟ける、志を強める淋露を主る²⁾。

芳香性理気の薬物で、気の滞りを行らし、脾胃の消化不良、腸胃の気の塞がり、通利不良などに用い、腹満、腹痛、泄利後重などを治す。張元素は「滞気を散じ、諸気を調え、胃気を和し、肺気を泄す」といっている⁴⁾。

<引用文献>

- 1) 西岡五夫 著，“薬用植物学”，(株)廣川書店，東京，1989年，
- 2) 宋・唐慎微 撰，“重修政和經史証類備用本草”，人民衛生出版社，北京，1982，卷六，草部上品之上，p160. p200，p223
- 3) 日本薬局方解説書委員会編，“第十三改正日本薬局方解説書（学生版）”（株）廣川書店，東京，1996，p1058-1060，p1061-1063，p975-978
- 4) 難波恒雄 著，“原色和漢薬図鑑”，保育社，大阪，1993年，p40.p78，p165
- 5) 上海科学技術出版社編，“中薬大辞典”，(株)小学館，東京，1985，p396，p1185，p2134，p2156，p2365-p2368，p2815
- 6) 大塚敬節，矢数道明編著，“近世漢方医学書集成56 内藤尚賢（古方薬品考）”，(株)名著出版，東京，1980，p204

生薬「関木通」で腎障害 アトピー患者ら被害

冷え性やアトピー性皮膚

区)の桑原隆医師によると、

て服用していたが、貧血や

検出されるほか、尿酸やリ

炎に効果があるとして調査

これまでに報告された症

吐き気などの症状に悩まさ

ンなどが排せつされるの

された生薬「関木通」を合

例は全国で十数例。原因物

れるようになったという。

が特徴的な症状といい、桑

む漢方薬を飲んだ患者に腎

質はウマノスズクサから取

今年五月に極度の貧血状

原医師は「たんぱくが出た

機能障害の副作用が発生、

れる「関木通」に含有され

態と腎不全で緊急入院し、

り、血尿といった腎臓病の

厚生省が認可した製剤はす

る有毒苦味物質アリストロ

精密検査で、毒素により腎

一般的な症状とは異なるの

でに自主回収されている

キア酸と考えられるとい

臓の尿細管が破壊されてい

で注意が必要」と話してい

が、民間療法で服用した患

う。

ることがわかった。服用中

る。

者にも症例が出ていること

新たに民間療法で発症し

止後も腎障害は進行し、現

在も入院治療中。

が二十九日までにはわかっ

たのは大阪府内の短大生

十数例中五例は、中国で

製造された「天津当帰四

た。被害がさらに広がる恐

(二九)。「アトピー性皮膚炎

が治る」と知人に勧められ、

逆加呉茱萸生姜湯」の

れがあるとして日本腎臓学

中国から個人輸入された漢

方薬を五年ほど前から飲ん

エキス顆粒製剤「KM」の

会(黒川清理事長、七千人)

方薬を五年ほど前から飲ん

でいた。「関木通」のほか

服用者で、輸入会社側は七

は学会誌で注意を呼びかけ

ていた。「関木通」のほか

月に製品を自主回収した。

尿量が増え、尿中に糖が

ている。

複数の症例を診察した済

生会中津病院(大阪市北

区)の桑原隆医師によると、

生会中津病院(大阪市北

区)の桑原隆医師によると、

区)の桑原隆医師によると、

区)の桑原隆医師によると、

11/30

ハイノ読売です
 ご購読申し込みは
 その日からお届け
 0120-000-081
 転居先への配達申し
 込みも上記のフリー
 ダイヤルでどうぞ

関西地方における Chinese herbs nephropathy の多発状況について

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

Chinese herbs nephropathy in the Kansai area : A warning report

Atsuo TANAKA, Satsuki SHINKAI, Kenji KASUNO, Koji MAEDA, Masahiro MURATA, Koichi SETA, Jyoji OKUDA, Akira SUGAWARA, Toshiyuki YOSHIDA, Ritsuo NISHIDA*, and Takashi KUWAHARA

Department of Nephrology, Saiseikai Nakatsu Hospital, Osaka, Japan

*Pesticide Research Institute, Faculty of Agriculture, Kyoto University, Kyoto, Japan

In 1993, Vanherweghem and his associates reported cases of rapidly progressive renal interstitial fibrosis in young women who were administered a slimming regimen including Chinese herbs. Subsequently, similar cases have been reported. In Japan, especially in the Kansai area, several cases of Chinese herbs nephropathy have already been reported. We experienced a patient suffering from Chinese herbs nephropathy (CHN), and further detected aristolochic acids from the Chinese herbs taken by the patient. Aristolochic acids are known to be causative agents of CHN. The danger of CHN should be noted as soon as possible and drugs containing aristolochic acids should be prohibited.

Jpn J Nephrol 39 : 438-440, 1997

Key words : Chinese herbs nephropathy, aristolochic acids, adult-onset Fanconi syndrome

はじめに

1993年、ベルギーにおいて、肥満治療のため漢方薬服用による腎機能障害が多数発症し、Chinese herbs nephropathy と呼ばれている。原因物質として漢方薬中の、ウマノスズクサ科に含まれるアリストロキア酸が疑われている。

今回、われわれは、成人発症 Fanconi 症候群の症例を経験し、服用漢方薬よりアリストロキア酸を同定した。Chinese herbs nephropathy は、日本においても、特に関西地方に多発しているのので、ここに warning report として報告する。

症 例

患者：60歳、男性

主訴：全身倦怠感、多尿

既往歴：53歳；高血圧、54歳；心筋梗塞

現病歴：1995年8月より全身倦怠感、多尿出現。9月になっても改善がみられないため当院受診。尿糖 (+) にて精査目的にて入院となる。入院時の尿、血液検査にて、Cre 2.0 mg/dl, UA 1.7 mg/dl, K 2.8 mEq/l, P 1.7 mg/dl, 尿蛋白 (+), 尿糖 (+), 尿中 β_2 MG 38,122 μ g/l, 汎アミノ酸尿を認め、Fanconi 症候群と診断した。尿中 Bence Jones 蛋白は認めなかった。第25病日に腎生検を施行し、間質の線維化と近位尿管上皮細胞の著明な変性・脱落を認めたが、

糸球体、遠位尿細管には明らかな病変を認めなかった。内服薬は、1992年から硝酸イソソルビド、ワーファリンカリウム、アセチルサリチル酸、ニルバジピン、プラバスタチンナトリウム、塩酸プロカインアミドを更迭なく内服しており、1994年5月より手足のしびれに対して、当帰四逆加呉茱萸生姜湯を内服していた。この漢方薬のみの中止により、2ヵ月後、Cre 1.6 mg/dl, UA 2.9 mg/dl, K 4.0 mEq/l, P 2.8 mg/dl, 尿蛋白 (-), 尿糖 (-) と改善がみられたため、退院となった。1997年3月現在、Cre 2.2 mg/dl, UA 6.4 mg/dl, K 4.2 mEq/l, P 2.6 mg/dl, 尿蛋白 (-), 尿糖 (-), 尿潜血 (-) と、やや腎機能悪化するも、安定している。

なお、この当帰四逆加呉茱萸生姜湯より、アリストロキア酸が 15.1 µg/gram powder 検出された。

50% 検出

考 察

Chinese herbs nephropathy は 1993 年、Vanherweghem ら¹⁾ が報告して以来、その原因、腎組織所見についてさまざまな報告がなされて、現在、世界で注目されている新しい疾患概念である。その臨床的特徴は、急速に腎機能が障害され、多くの例で最終的には血液透析に至ることであり、病理学的には、広汎な間質の線維化、尿細管の変性、萎縮がみられるも糸球体には著明な変化がみられないこととされている。

原因物質として、Balkan endemic nephropathy との類似性から、アリストロキア酸があげられており、Vanhaelen ら²⁾ は 1994 年、ベルギーの Chinese herbs nephropathy 患者が服用していたカプセルのサンプルよりアリストロキア酸を検出したと報告している。腎毒性物質としてのアリストロキア酸について、Menges ら³⁾ はラットにさまざまな分量のアリストロキア酸を投与し、その結果生じた腎病変、検査データについて述べている。それによれば、尿細管上皮の壊死および、尿中の糖、蛋白、NAG の増加、血液中の BUN、クレアチニンの上昇を認めたとのことである。われわれの症例も、程度の違いはあれ、検査データ、腎組織とも同様の所見を認めており、アリストロキア酸が原因物質となり、腎病変をひきおこしたと考えられる。

日本においても最近、漢方薬による腎障害が増加している。当院でも、提示した症例以外に、さらに手足の冷えに対して処方された、当帰四逆加呉茱萸生姜湯の服用による 1 例を経験している。そしてその内服薬よりアリストロキア酸を検出している。文献的には大阪市立大学第 2 内科の

Izumotani ら⁴⁾ が本邦における漢方薬による Fanconi 症候群の第 1 例を 1993 年に報告している。第 25 回日本腎臓学会西部学術大会にて、厚生連広島総合病院の平林ら⁵⁾、および和歌山県立医科大学第 3 内科の坂頭ら⁶⁾ が Chinese herbs nephropathy 各 1 例を報告し、さらに第 26 回大会にてわれわれの症例⁷⁾ 以外にも、京都大学第 2 内科の石橋ら⁸⁾、関西医科大学第 2 内科の永田ら⁹⁾ も同様の症例報告を行っている。平林ら、坂頭ら、石橋らの症例では、原因となる薬が同定できていないが、永田らの症例には、当院と同じ当帰四逆加呉茱萸生姜湯が、便秘に対して処方されて⁵⁾ いた。Izumotani らの症例は、肥満の治療のための、防己黄耆湯である。防己は、粉防己、広防己、漢中防己、木防己、漢防己と数種類存在し、日本で使われているのは、ツヅラフジ科の木防己、漢防己であり¹⁰⁾、アリストロキア酸は含まれていないが、広防己と漢中防己はウマノスズクサ科であり、これらが使用された可能性がある。

このように、西日本、特に関西地方において Chinese herbs nephropathy と思われる漢方薬による腎障害例が最近続出しており、厚生省、日本腎臓学会、製薬会社は早急に対策をとるべきと考える。

文 献

1. Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, Abramovicz D, Draitwa M, Jadoul M, Richard C, Vandervelde D, Verbeelen D, Vanhaelen-Fastre R, Vanhaelen M. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 1993; 341: 387-391.
2. Vanhaelen M, Vanhaelen-Fastre R, But P, Vanherweghem JL. Identification of aristolochic acid in Chinese herbs. *Lancet* 1994; 343: 174.
3. Mengs U, Stotzem CD. Renal toxicity of aristolochic acid in rats as an example of nephrotoxicity testing in routine toxicology. *Arch Toxicol* 1993; 67: 307-311.
4. Izumotani T, Ishimura E, Tsumura K, Goto K, Nishizawa Y, Morii H. An adult case of Fanconi syndrome due to a mixture of chinese crude drugs. *Nephron* 1993; 65: 137-140.
5. 平林 晃, 関口善孝, 高科成良. 漢方薬による腎障害の 1 例. 第 25 回日本腎臓学会西部学術大会抄録集 1995: 138.
6. 坂頭美智子, 山田陽一, 川口雅功, 溝端理恵, 広田かおり, 宗 正敏, 湯川 進. ファンコニ症候群を呈した間質性腎炎の 1 例. 第 25 回日本腎臓学会西部学術大会抄録集 1995: 139.
7. 鷺見宜彦, 糟野健司, 木島洋一, 前田康司, 村田雅弘, 瀬田公一, 八幡兼成, 田中敬雄, 菅原 照, 桑原 隆. 漢方薬によるとと思われる成人発症 Fanconi 症候群を呈した 1 例. 第 26 回日本腎臓学会西部学術大会抄録集 1996: 105.
8. 石橋里江子, 菅 真一, 向山政志, 田中一成, 中川眞代,

後藤昌久, 笠原正登, 菅原 照, 中尾一和. 漢方薬内服中に尿細管間質障害を来たし腎不全に至った一例. 第 26 回日本腎臓学会西部学術大会抄録集 1996 : 105.

9. 永田登志子, 梅田幸久, 稲田満夫. Fanconi 症候群を呈した

Chinese Herbs Nephropathy の 1 例. 第 26 回日本腎臓学会西部学術大会抄録集 1996 : 106.

10. 難波恒夫. 原色和漢図鑑 (上). 大阪, 保育社, 1980 : 79-82.