

## セロトニン神経と羅布麻—紅麻 (Apocynum Venetum)

羅布麻—ラフマ(学名 : Apocynum venetum ) 紅麻、野麻とも呼ばれる。キョウチクトウ科植物トウバシクルモンの全草或は葉である。中国からヨーロッパ、アジアの温帯にかけて自生する宿根草で、直立性灌木である。樹高 1.5~4m で、春に若葉を芽吹き、初夏に薄紅色の花を咲かせる。

ラフマ茶の原料として使われているのは、ほとんどラフマの代用品白麻(Poacynum pictum (Sschrenk)Baill.)或は大葉白麻(P. hendersonii (Hook.f.)Woodson)である。

ラフマは繊維質に富んで麻のように用いられてきたことと、原産地が「ロブノール(羅布泊)」であることから『羅布麻』と命名され、中国新疆地区産のラフマは最高級品といわれている。

中国では古くから、特に西北地区、ラフマを生薬として処方され、病気の治療に使われ、また葉は茶としても飲用され、日常的に親しまれてきた—『陝西中草薬』。

1970年代にラフマの薬理作用が各研究機関により確認され、『中華人民共和国薬典』—(日本薬局方に相当)に掲載されて医薬品として認められた。

『陝西中草薬』の記載によるとラフマの効能は平肝降圧、強心、利尿である。言い換えれば、下記に改善作用があるということである。

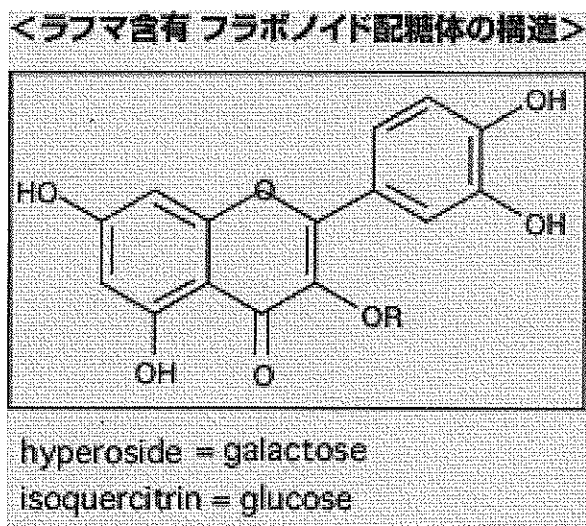
- ① 高血圧による眩暈、頭痛、不眠、多夢
- ② 精神不安定
- ③ 急・慢性心不全、うっ血性心不全
- ④ 心臓・肝臓・腎臓性浮腫など。



## 一. ラフマの有効成分と構造

ラフマの葉の抽出物には、フラボノイド配糖体(ヒペロシド: hyperoside、イソクエルシトリン: isoquercitrin)、カテキン類、アポシニン類などが豊富に含まれることが明らかになっている。

特異成分としてヒペロシド(hyperoside)、イソクエルシトリン(isoquercitrin)などが認められた。



## 二. ラフマ葉の生理作用(漢方医学大辞典により)

1. 鎮静作用(抗ストレス作用)
2. 睡眠改善
3. 利尿作用
4. 血圧降下
5. 心臓病改善
6. 腎炎浮腫改善
7. 肝臓保護

## 三. 薬理作用

ラフマ錠剤名: 和漢爽爽。(60錠/瓶)

服用法: 1~2錠/回、2回/日。

一錠中の主な成分: ラフマ葉エキス 35mg、甘草エキス 25mg、イチョウ葉エキス 25mg など。

### 1. 抗ストレス作用:

#### 1). 急性投与

SDラットみにラフマ錠剤を1日目に3回経口投与、強制水泳法\*による抗ストレス作用を検討し、24時間前、後の強制水泳法試験結果を比較する。ラフマ錠剤投与組はイミプラミン(Imipramine—臨床でよく使われている精神安定、抗ストレス、抗うつ薬)投与組と同様に対照組に比べ、動き休止時間は短縮し、抗ストレス活性が確認された(図1)。

\* 強制水泳試験 FST (Forced Swimming Test)

マウスやラットを逃避不可能な水槽に投じると、はじめは激しく逃げようとするが、やがて逃げ出すことを諦めて動作休止状態になる。この強制水泳試験は Porsolt らによって開発され、抗ストレス、抗 Depression 試験として現在最もよく使われている試験方法の一つである。休止状態の時間が、抗 Depression 薬を投与することによって特異的に短縮されることを利用した評価法である。

当製品の抗ストレス作用は信頼性の高い強制水泳試験を用いて証明されたものである。

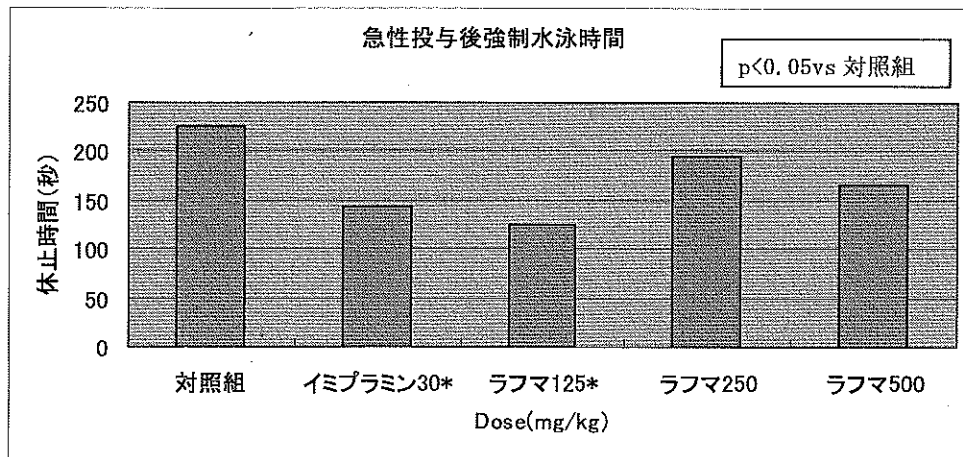


図 1. 急性投与後の強制水泳試験結果 (n=8、平均値±標準偏差値)

2). 連続投与

SD ラットにラフマ錠剤を 1 日 1 回 14 日間連続経口投与し、強制水泳試験法で抗ストレス作用を検討した。ラフマ錠剤投与組は急性投与の時と同様に、明らかな抗ストレス作用を示した(図 2)。

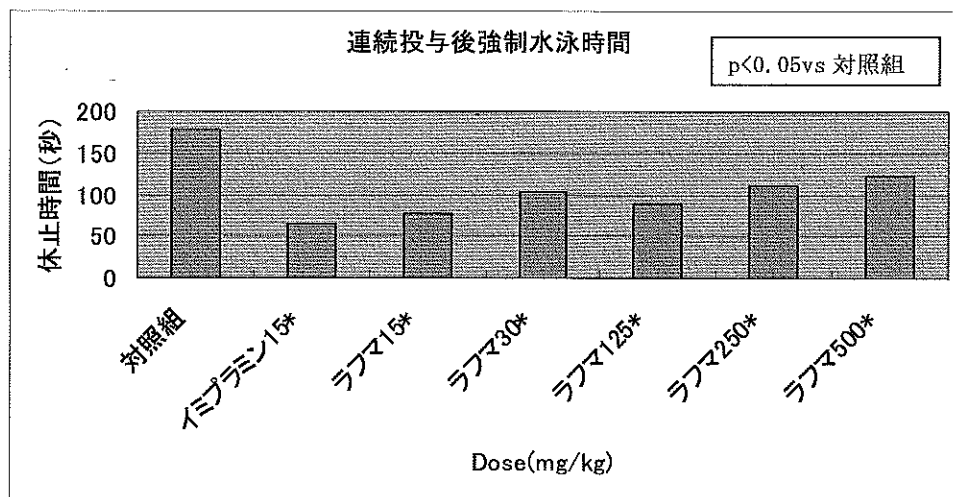


図 2. 連続投与の強制水泳試験 (n=8、平均値±標準偏差値)

イミプラミンを有効組として比較、ラフマ錠剤と St.John's wort 抽出物 (以下 SJW エキス) の強制水泳試験の結果、ラフマ錠剤は SJW エキスの 10 分の 1 以下の量で同等の効用を示した(表 1)。

|         | 投与量     | 動作休止時間 |
|---------|---------|--------|
| 組分け     | (mg/kg) | 秒      |
| 対照組     | -       | 175    |
| イミプラミン  | 15      | 61     |
| ラフマ     | 15      | 77     |
| SJW エキス | 250     | 90     |

※ Butterweck et al., (1997) Pharmacopsychiatr. 30: 117-12

表 1. イミプラミン、ラフマ錠剤、セントジョンズワートの作用強度の比較

## 2. ラット中枢神経(視床下部、海馬など)への作用

### 1). 脳内アミンレベルに対する作用

ストレスや Depression 状態に伴い脳内神経伝達物質の量に変動することが知られている。そこでラット脳内モノアミン(セロトニン、ノルアドレナリン、ドーパミンの3つを総称してモノアミン神経伝達物質と呼ぶ、アドレナリン、ノルアドレナリンの前駆体でもある。)に対するラフマ錠剤の作用を検討した。

ラフマ錠剤(15、60 及び 250mg/kg) 及びイミプラミン(15mg/kg 経口投与)を、恐怖条件付けストレス試験(Conditioned fear test)かけられているラットに 8 週間連続経口投与して、脳内の神経伝達物質であるモノアミンの変化をコントロール組と比較した。

①NE・DO 神経伝達物質への影響(表 2-1、表 2-2)。

|          | 対照組     |         | イミプラミン 15mg/kg |          |
|----------|---------|---------|----------------|----------|
|          | 2weeks  | 8weeks  | 2weeks         | 8weeks   |
| ドーパミン    | 237±23  | 314±30  | 274±17         | 240±28*  |
| DOPAC    | 827±26  | 1025±41 | 904±71         | 698±63*  |
| ノルアドレナリン | 1314±22 | 1636±51 | 1148±100       | 936±69** |

表 2-1 対照組及びイミプラミン組の短期/長期投与による DO、NE の変化(ng/g)

\*p<0.05、\*\*p<0.01vs 対照組

|          | ラフマ 15mg/kg |          | ラフマ 60mg/kg |           | ラフマ 250mg/kg |         |
|----------|-------------|----------|-------------|-----------|--------------|---------|
|          | 2weeks      | 8weeks   | 2weeks      | 8weeks    | 2weeks       | 8weeks  |
| ドーパミン    | 261±14      | 209±15*  | 253±15      | 317±16    | 247±12       | 306±24  |
| DOPAC    | 857±60      | 808±70*  | 839±29      | 535±62*   | 869±57       | 771±87* |
| ノルアドレナリン | 1268±85     | 919±66** | 1320±36     | 1147±25** | 1424±68      | 1505±68 |

表 2-2 ラフマ錠剤組の短期/長期投与による DO、NE の変化(ng/g)

\*p<0.05、\*\*p<0.01vs 対照組

DOPAC(3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸)は、ドーパおよびドーパミンが、中枢あるいは交感神経終末のミトコンドリア内において、モノアミン酸化酵素によって酸化されて生じる中間代謝産物である。髄液、尿液の中で検出できる。

ドーパミン(DO)量はイミプラミン組とラフマ低用量組(15mg/kg)で減少した。ノルアドレナリン(NE)量はラフマ低、中用量組(15mg/kg、60mg/kg)の8週間はイミプラミン組と同程度の低下を示した。しかし、ラフマ高用量組(250mg/kg)は有意的な低下を示さなかった。

②5-HT 神経伝達物質への影響(表 2-3、表 2-4)

|        | 対照組    |        | イミプラミン 15mg/kg |         |
|--------|--------|--------|----------------|---------|
|        | 2weeks | 8weeks | 2weeks         | 8weeks  |
| 5-HT   | 422±28 | 405±22 | 437±12         | 515±17* |
| 5-HIAA | 57±5   | 72±3   | 56±2           | 87±5*   |

表 2-3 対照組及びイミプラミン組の短期/長期投与による 5-HT 伝達物質の変化 (ng/g)

\*p<0.05 vs 対照組

|        | ラフマ 15mg/kg |         | ラフマ 60mg/kg |         | ラフマ 250mg/kg |        |
|--------|-------------|---------|-------------|---------|--------------|--------|
|        | 2weeks      | 8weeks  | 2weeks      | 8weeks  | 2weeks       | 8weeks |
| 5-HT   | 403±7       | 477±21* | 408±28      | 492±21* | 394±23       | 462±14 |
| 5-HIAA | 50±3        | 78±3*   | 58±4        | 103±8*  | 103±8        | 116±8  |

表 2-4 ラフマ錠剤組の短期/長期投与による 5-HT の変化 (ng/g)

\*p<0.05 vs 対照組

5-HIAA: セロトニンの代謝物、血漿或は尿液中に検出できる。

セロトニン(5-HT)はイミプラミン組とラフマ低、中用量組の8週目に増加の結果が見られた。

以上の実験により、ラフマは脳内カテコールアミン(DOPA、NE)及びその代謝物(DOPAC)に影響し、その強さはイミプラミンとほぼ変わらない位であり、短期間でも作用が見られた。用量について、低ラフマ用量組は2週間で作用し、高用量組より作用の強いことが判明された。

一方、5-HT 及びその代謝物(5-HIAA)に対して、イミプラミンと同様に低、中用量のラフマは増加作用を有することが確認された。

2). 長期投与時のラット脳内β-アドレナリン受容体に対する影響

これまでの研究で抗 Depression 作用を示す薬剤により脳内神経のβ-アドレナリン受容体数が減少することが報告されている。そこでラフマのβ-アドレナリン受容体に対する影響を実験し、検討した。

ラフマ(15、60、250mg/kg)、イミプラミン(15mg/kg)を8週間連続経口投与した結果、イミプラミンはβ-アドレナリン受容体数(Bmax)を有意に減少させたことに対して、ラフマはβ-アドレナリン受容体への影響はなかったことが明らかになった(図3)。

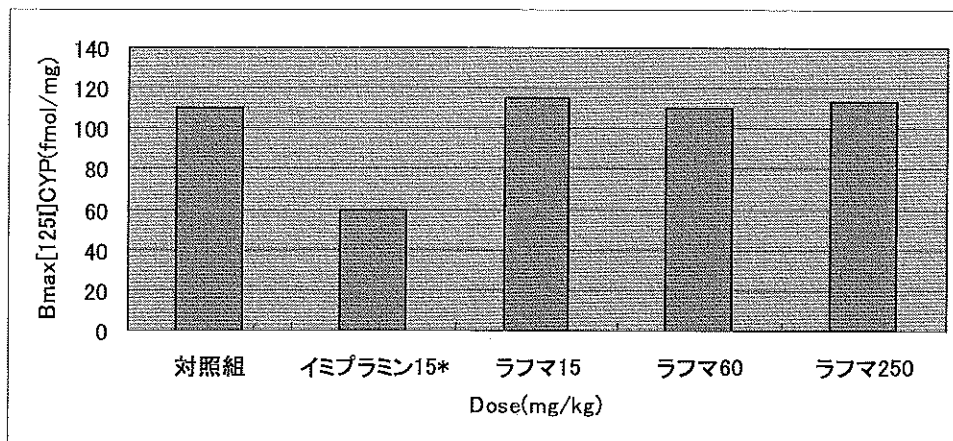


図3 各組のβ-アドレナリン受容体数の変動 \*p<0.05 vs 対照組

β-アドレナリン受容体を減少する薬はβブロッカーである。よく知られている副作用は:

うつ血性心不全、末梢動脈血行不全、洞性徐脈、AVブロック、起立性低血圧、喘息発作誘発

禁忌:喘息、心ブロック、末梢循環不全など。

以上の試験結果から、ラフマによる抗ストレス作用はセロトニン系神経伝達物質セロトニンの増加、アドレナリン系神経のNEレベルを低下させることによるものと考えられる。NEレベル低下に関しては、NEの代謝促進或は、NEの異常放出を阻害した結果NEレベルを低下させた可能性が考えられる。

#### 四. 薬物との相互作用

各種薬剤の中で血圧降下剤であるニフェジピン(Nifedipine)の代謝は肝臓代謝酵素の影響を受けることがよく知られているため、薬物相互作用の研究ではよく使われている。

##### 1. ラフマの単回同時投与によるニフェジピン血中濃度に対する影響

ラフマを検体とし、ニフェジピンと同時に一回摂取した時の薬物の吸収及び代謝に及ぼす影響を検討する。ラットにニフェジピン(0.4mg/kg)を経口投与と同時にラフマ15mg/kgを投与し、ニフェジピンの血中濃度の変化を比較した。ラフマを併用時の最高濃度は単独投与と同じであり、ラフマのほかの薬物への影響はなかったことが確認された(図4)。

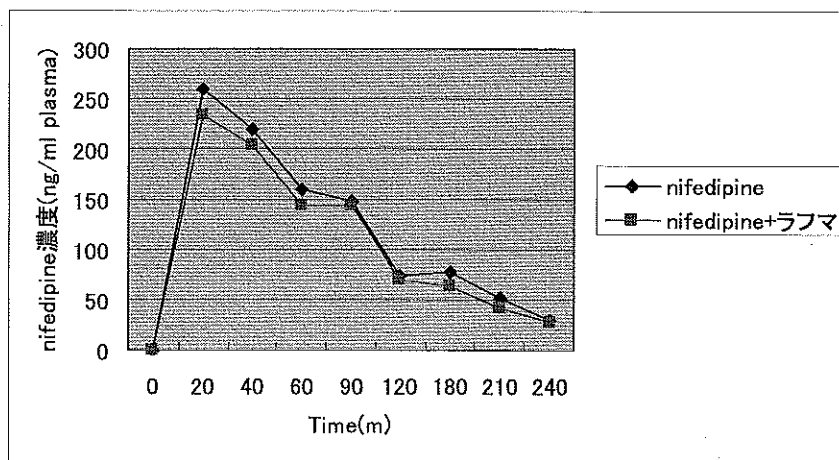


図4. ラフマ同時投与によるニフェジピン血中濃度の変化 n=10、平均値±標準偏差

## 2. ラフマの長期間同時投与によるニフェジピン血中濃度に対する影響

ラフマ(15mg/kg)を連続投与(2週間)によるニフェジピン(0.4mg/kg)血中濃度への影響を検討すると同時に SJW Ex.(15mg/kg)組も設け、測定した。

SJW Ex.を2週間投与した組は最後回投与後20分から90分の間にニフェジピン血中濃度は著しく低下した(図5)。

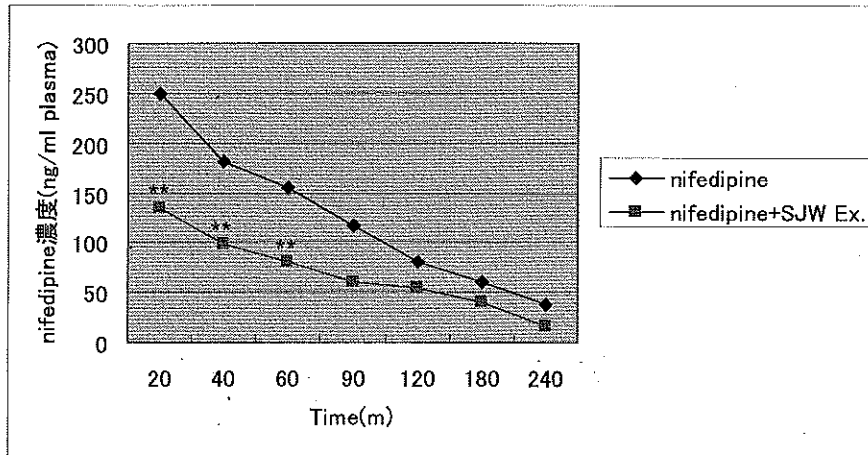


図5. SJW Ex.長期同時投与によるニフェジピン血中濃度の変化 n=10、平均値±標準偏差

\*\*p<0.05、\*p<0.1 vs ニフェジピン組

ラフマ組では20分のニフェジピン血中濃度低下のように見えたが、統計学処理をしたところ有意な差はなかった(図6)。

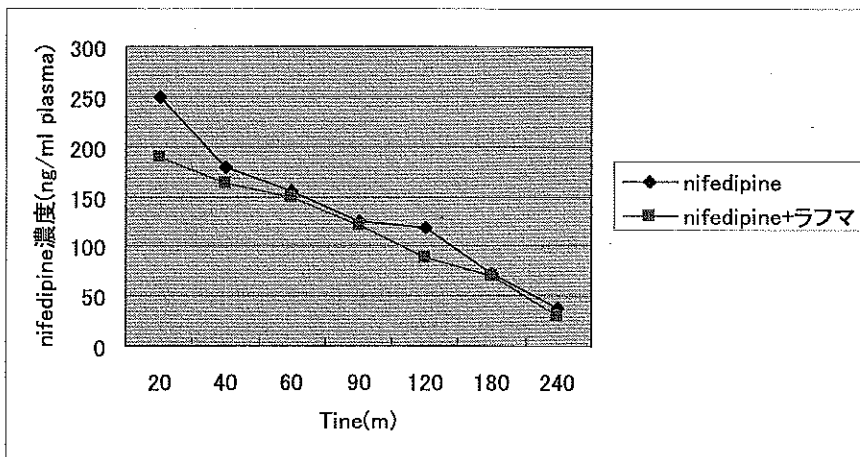


図6. ラフマ長期同時投与によるニフェジピン血中濃度の変化 n=10、平均値±標準偏差

## 3. P-糖タンパク質に対する影響

P-糖タンパク質は薬剤の細胞輸送に関わり、薬剤の吸収性に重要な役割を有するタンパク質であり、腸管での薬物排泄を高める働きを有する。ラフマの連続投与の P-糖タンパク質に及ぼす影響を調べるために、P-糖タンパク質の基質である Methylprednisolone (MPS) の腸管通過性を調べた。

ラットにラフマ(15mg/kg)または SJW Ex.(15mg/kg)を2週間連続経口投与後、ラットの反転腸管モデルをつくり、腸管ループ内の MPS 濃度を測定した。

この結果、マフラを2週間連続投与されたマウスの腸管は、MPSの排出に影響しないことが明らかになった。一方、SJW Ex.組は30分後に腸管からのMPS排出量は著しく増加し、SJW Ex.を連続投与した時、ニフェジピンの血中濃度が低下する原因として、SJW Ex.による腸管のP-糖タンパク質の誘導が一つの要因と考えられる(図7)。

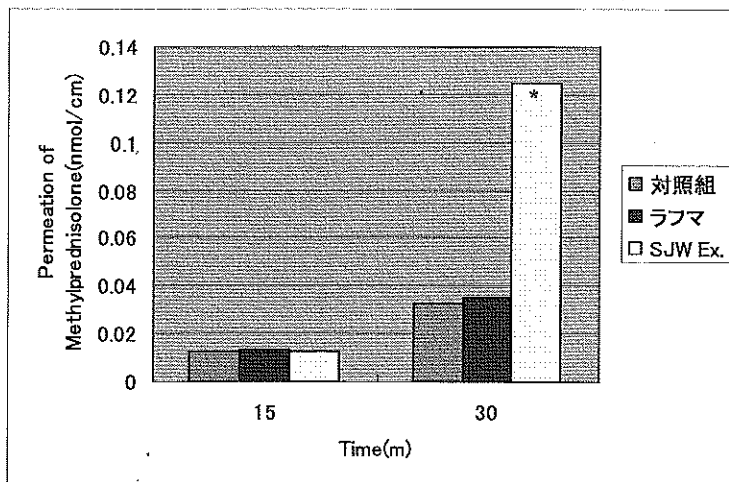


図7. ラフマまたは SJW Ex.の2週間投与による Methylprednisolone 腸管透過性の変化  
 平均値±標準偏差 n=4、\*P<0.05 vs 対照組

## 六. 錠剤配合成分の効用

### 1. 甘草エキス(グリチルリチン)

臨床応用: 動悸、ヒステリー、咽喉炎症、咳、中毒(食物、薬物)治療、腹痛、肝臓保護、副腎皮質機能低下、皮膚炎症、薬物の調和などに使われている。

### 2. イチョウ葉エキス

臨床応用: 脳血管障害後遺症、痴呆補助治療、気管支炎、鎮静などに使われている。

## 七. 応用の勧め:

1. 男性更年期障害—精神不安定、ED、不眠など
2. 老人性不眠
3. 子供の切れやすい状態
4. 女性更年期障害
5. 女性の生理前後の不安感と産後不安症
6. 自律神経失調症
7. 慢性病、重病患者
8. 不眠症
9. 睡眠時無呼吸症候群

## 八. 服用法と服用量

1~2錠/回、2~3回/日。必要に応じて、頓服も可。