

シャクナゲ葉による中毒事例

A Case Report of Poisoning by Rhododendron

姉帯 正樹 佐藤 正幸 倉本倫之介*

Masaki ANETAI, Masayuki SATO and Rinnosuke KURAMOTO

Key words : rhododendron (シャクナゲ) ; *Rhododendron brachycarpum* (ハクサンシャクナゲ) ; decoction (煎液) ; poisoning (中毒) ; grayanotoxin I (グラヤノトキシン I)

平成 20 年 5 月, シャクナゲの葉を煎じたお茶を飲んでショック症状を呈した食中毒と思われる患者 1 名が岩見沢市立総合病院内科を受診, 入院した。患者は道央在住の 50 歳代の女性で, 知人からもらったシャクナゲの葉を乾燥させ, 自宅で煎じて冷却した煎液を 500 mL 飲んだところ, 30 分後にクシャミ・鼻水等の症状が始まり, 次第に手足が冷たくなって血圧が下がり, ショック症状を呈していた¹⁾。

北海道岩見沢保健所の食品衛生監視員が煎じた後の葉を目視したところ, その形態からシャクナゲの一種であると推察された。そこで, 北海道立衛生研究所においてシャクナゲの種類を特定し, さらに煎液から葉の有毒成分とされるグラヤノトキシン I の検出を試みた。

方 法

1. 植物の鑑定

送付された検体 (煎じた後の湿り気を帯びた葉, 写真 1) と和名の明らかなハクサンシャクナゲ, ツクシシャクナゲ, ホソバシャクナゲ, セイヨウシャクナゲ, キバナシャクナゲの生葉²⁻⁴⁾ を形態的に比較した。

2. 標準物質

1) グラヤノトキシン I 及び II の混合物

静岡県立大学菅教授より提供されたグラヤノトキシン I 及び II の混合物 (II を多く含む合成品⁵⁾) を用いた。

2) グラヤノトキシン I 及び II 各々の単離

上記の混合物 705 mg をメタノール/水 (7 : 3) 12 mL に溶解し, 以下の HPLC の条件で分取した。

機器 : 日立 L-6200 型高速液体クロマトグラフ, カラム : Senshu Pak. ODS-5251-SH (20 φ × 250 mm) + Senshu Pak. ODS-5061-S (20 φ × 60 mm), 移動相 : メタノール/水 (7 : 3), 流速 : 5 mL/分, カラム温度 : 室温,

検出器 : 示差屈折計 ERC-7522, 注入量 : 500~550 μL.

保持時間約 16~18 分の画分を集め, 溶媒を減圧下で除去し, グラヤノトキシン I の粗結晶約 150 mg を得た。これを酢酸エチルから再結晶し, 無色針状結晶 93 mg を得た。融点 263~264°C (文献値 : 249°C⁶⁾, 259~260°C⁷⁾, 267~270°C⁸⁾)。HRFAB-MS m/z : 435.2348 ($[M+Na]^+$, $C_{22}H_{36}O_7Na$ の計算値 : 435.2359)。

保持時間約 21~24 分の画分を集め, 減圧下で濃縮すると結晶が析出した。この水溶液を冷蔵庫中に放置し, グラヤノトキシン II を無色結晶として 367 mg 得た。これを酢酸エチルから再結晶し, 無色板状結晶 269 mg を得た。融点 202~203°C (文献値 : 190~191°C⁶⁾, 197~198°C⁸⁾)。HRFAB-MS m/z : 353.2314 ($[M+H]^+$, $C_{20}H_{33}O_5$ の計算値 : 353.2328)。

3) 標準溶液の調製

グラヤノトキシン I 及び II の混合物 2.49 mg をメタノール 2.0 mL に溶解した。

グラヤノトキシン I の標準溶液は, 3.44 mg をメタノール 2.0 mL に溶解して調製した。この溶液をメタノールで 2, 4, 8 及び 16 倍に希釈して, 検量線作成用溶液とした。

グラヤノトキシン II の標準溶液は, 3.23 mg をメタノール 2.0 mL に溶解して調製した。

3. 試験溶液の調製

1) 試験溶液

送付された煎液 50 mL のうち 49 mL を Sep-Pak C18 カートリッジ (360 mg, 0.85 mL, Waters 社, あらかじめメタノール, メタノール/水 (1 : 9) 各 5 mL で洗浄) に注入した。メタノール/水 (1 : 9) 10 mL で洗浄後, メタノール/水 (1 : 1) 10 mL で溶出した。溶出液を減圧乾固後, メタノール 0.5 mL に溶解して試験溶液とした。

2) ハクサンシャクナゲ試験溶液の調製

ハクサンシャクナゲの枝葉を 50°C の温風で乾燥した。乾燥葉 10.2 g を蒸留水 300 mL で 1 時間煎じた (㈱ウチ

*岩見沢市立総合病院内科

ダ和漢薬製自動煎じ器「煎治」使用)後、ろ紙(東洋濾紙(株), 5 A, 185 mm)を用いてろ過した。煎液を200 mLにメスアップした後、50 mLを上記と同様にSep-Pak C18処理し、メタノール1.0 mLに溶解して試験溶液とした。

4. TLCによる定性分析

グラヤノトキシンI~IIIを分析した宮崎⁹⁾の報告を参考にして、以下の条件で分析した。

固定相: Silica gel 60 F₂₅₄ アルミニウムプレート(Merck社), 移動相: 酢酸エチル/2-プロパノール/水(65:24:11), 検出法: 1%バニリンのエタノール溶液/3%過塩素酸水溶液(1:1)を噴霧後、ホットプレート上で加熱。

5. HPLCによるグラヤノトキシンIの定量

グラヤノトキシンI~IIIを分析した廻ら¹⁰⁾の報告を参考にして、以下の条件を用いて定量した。

機器: 日立L-6200型高速液体クロマトグラフ, カラム: LiChrospher 100 RP-18 (5 μm) endcapped 250-4, 移動相: メタノール/水(1:1), 流速: 0.7 mL/分, カラム温度: 40°C, 検出器: 示差屈折計ERC-7522, 注入量: 20 μL。

結果及び考察

1. 形態による同定

送付された検体は、写真1に示すように葉身はすべて横に二分割されており、葉柄は途中で切断されているものが多かった。葉柄付の葉身数は29、葉身先端部数は24であった。

葉は革質で、葉柄は0.4~2.1 cmであった。葉身は長楕円形で長さ7~9 cm(推定値)、幅3.5~5 cm、全縁で裏面に強く巻き込んでいた。先は鈍くて先端に突起があり、基部は円形または浅心形で葉柄との境は明瞭。表面は無毛、裏面には淡褐色の柔らかい毛が密生していた。

これらの葉の形態上の特徴がハクサンシャクナゲの生葉及び文献²⁻⁴⁾と一致したことから、送付された検体をハクサンシャクナゲ *Rhododendron brachycarpum* G. Don (ツ

ツジ科)の葉と同定した。

2. グラヤノトキシンIの検出と定量

試験溶液をTLCで分析すると、写真2に示すクロマトグラムが得られ、試験溶液にはグラヤノトキシンI標準品と同一のRf値を示し紫から深緑に変色するスポットが確認された。また、試験溶液とハクサンシャクナゲ試験溶液のクロマトパターンは、グラヤノトキシンIよりRf値の小さな領域でほぼ一致した。Rf値の大きな領域で一致しない理由として、乾燥方法の違いが考えられる。

試験溶液をHPLCで分析すると、図1-Bに示すクロマトグラムが得られ、試験溶液の保持時間5.4分のピークはグラヤノトキシンI標準品のピーク(図1-AのRt 5.4分)と保持時間が一致した。一方、グラヤノトキシンII標準品のピーク(図1-AのRt 10.4分)と保持時間が一致するピークは観察されなかった。

送付された煎液中のグラヤノトキシンI含量は3.6 μg/mLであった。従って、500 mLを一度に飲んだ患者は約1.8 mgのグラヤノトキシンIを摂取したことになる。

なお、グラヤノトキシンIの検量線は0.11~1.72 mg/mLの範囲で良好な直線性を示し、その相関係数(r)は0.999であった。試験溶液中のグラヤノトキシンI及びIIの検出限界は、それぞれ7, 8 μg/mLであった。

ハクサンシャクナゲ試験溶液のクロマトグラムには、試験溶液と同じく保持時間4.4, 5.4及び6.4分のピーク3本が認められた(図1-C)。

3. シャクナゲとその毒性

ハクサンシャクナゲ(エゾシャクナゲ)は北海道、本州中部以北、四国(石鎚山)の亜高山帯から低山帯の針葉樹林下に自生する常緑樹で、高さ2~4 mになる。北海道でシャクナゲと言えばハクサンシャクナゲを指すほど、道内の家庭や公園において普通に栽培されている²⁻⁴⁾。

わが国の江戸時代の本草書『本草綱目啓蒙』などでは石南にシャクナゲ類を充て^{11,12)}、アズマシャクナゲ、ハクサンシャクナゲ、ツクシシャクナゲ、ホンシャクナゲなどの乾燥した葉を石南葉と称してきた^{11,13)}。民間で利尿薬としてリウマチ、痛風などに用いられるが、飲み過ぎると痙攣



写真1 患者宅から回収されたシャクナゲの葉

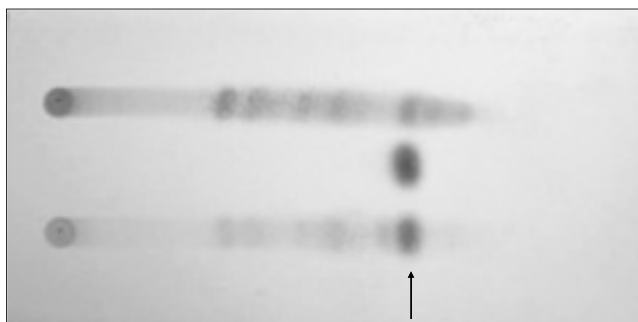


写真2 グラヤノトキシンのTLCクロマトグラム
上段: ハクサンシャクナゲ葉の試験溶液, 中段: グラヤノトキシンI, 下段: 試験溶液
左から右に展開(右端が溶媒先端)

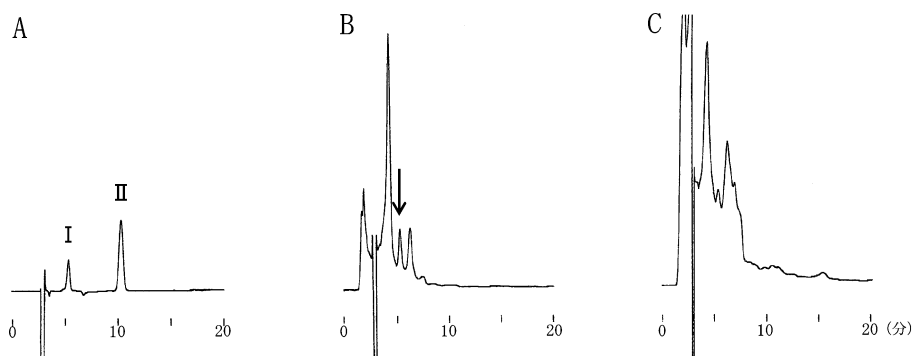


図1 グラヤノトキシンのHPLCクロマトグラム

A：グラヤノトキシシI及びII，B：試験溶液，
C：ハクサンシャクナゲ葉の試験溶液

を起こすので、服用量には注意が必要とある¹⁴⁾。また、健康飲料としてお茶がわりに飲むのはあまり勧められないとされている¹³⁾。

一方、中国ではオオカナメモチ（バラ科）の乾燥した葉を石南葉と称し、筋骨を強め、痛みを止める薬物とするが、香港市場にはシャクナゲ類の葉も石南葉として市販されている¹¹⁾。

シャクナゲ類の葉には痙攣性の毒性を有するジテルペン系化合物のグラヤノトキシシI（アンドロメドトキシシ、ロードトキシシ、アセボトキシシとも称される）のほか、ロードデンドリン、ウルソール酸、オレアノール酸などを含有することが知られている。グラヤノトキシシIには顕著な催吐、開口運動惹起作用のほか、血圧降下作用がある。最小致死量はウサギ、ネコに対し、0.35 mg/kg（皮下注射）、0.18 mg/kg（静脈注射）で、運動麻痺、呼吸困難、四肢痙攣を起こす^{11,14)}。動物実験において、ハクサンシャクナゲの煎液は強い血圧降下、催吐、腸運動亢進作用などを示し、少量では他に及ぼす影響が少なく血圧降下作用が主であることから、血圧降下薬としての利用が期待された¹⁵⁾。

ハクサンシャクナゲの葉の煎液による急性中毒は、昭和36年（1961）に岩手県において1例報告されている。すなわち、慢性腎炎と高血圧症で治療を受けていた64歳の女性が、医師に無断で煎液70 mLを治療の目的で飲み、急性中毒症状を呈したものである¹⁶⁾。

今回の患者は知人から、「シャクナゲの葉を乾燥して煎じて飲むと、血圧を下げる効果がある」との説明を受けて半分萎れた葉をもらい受け、煎じて服用することにより、嘔気、高度な血圧低下と徐脈を呈していた¹⁾。本件は一度に500 mLの煎液を飲んだため、催吐や血圧降下作用が顕著に現れた稀な事例と考えられる。

当所ホームページの健康広場「身近な植物の意外な素顔」でも注意を促している¹⁷⁾ように、シャクナゲ類は有毒植物に分類されており、中毒を起こす可能性がある。従って、専門的な知識を有しない素人が、シャクナゲ類を薬用として安易に利用することは控えるべきである。

稿を終えるに当たり、グラヤノトキシシの合成品をご恵与下さった静岡県立大学薬学部菅 敏幸教授及び質量スペクトルの測定をして頂いた北海道大学大学院先端生命科学研究院次世代ポストゲノム研究センター門出健次准教授に深謝します。

また、今回の事例に携わった以下の関係者に深謝します。北海道岩見沢保健所前田勝美生活衛生課長、山田英清食品保健係長、菅原まさ子専門員、渡辺ゆり専門員、厚木理彩専門員、岩田 了専門員及び北海道保健福祉部保健医療局食品衛生課食品安全グループ八木健太主査（食品衛生）、根本卓弥専門員、北村（旧姓橋倉）さやか専門員。

文 献

- 1) 倉本倫之介，會澤佳昭，後藤知紗，原 豊道，吉村治彦，鈴木章彦，牧野裕樹，姉帯正樹：岩見沢市立総合病院医誌，35(1)，7-11（2009）
- 2) 佐藤孝夫：北海道樹木図鑑，亜璃西社，札幌，1990，pp.244-245
- 3) 佐竹義輔，原 寛，亘理俊次，富成忠夫編：日本の野生植物 木本II，平凡社，東京，1989，pp.127-145
- 4) ガーデンライフ編：シャクナゲ その種類と栽培，誠文堂新光社，東京，1977
- 5) Kan T, Hosokawa S, Nara S, Oikawa M, Ito S, Matsuda F, Shirahama H：J. Org. Chem., 59(19), 5532-5534 (1994)
- 6) 宮島式郎，武居三吉：日農化誌，10(10)，1093-1103（1934）
- 7) 竹本常松，西本喜重，廻 治雄，片川和子：薬誌，78(2)，110-112，112-114（1958）
- 8) Glasby JS：Encyclopaedia of the Terpenoids, John Wiley & Sons, New York, 1982, pp.1127-1128
- 9) 宮崎 茂：畜産技術，2002年9月号，15-18（2002）
- 10) 廻 治雄，片川純一，鐵見雅弘，内田秀治，角 正夫，形井雅昭，寺井忠正，福本紘一：生薬，47(4)，429-433（1993）
- 11) 難波恒雄：原色和漢薬図鑑（下），保育社，大阪，1980，pp.84-86
- 12) 杉本つとむ編著：小野蘭山 本草綱目啓蒙一本文・研究・索引一，早稲田大学出版部，東京，1986，pp.498-499
- 13) 伊澤一男：薬草カラー大事典，主婦の友社，東京，1998，pp.525-526
- 14) 岡田 稔監修：新訂原色牧野和漢薬草大圖鑑，北隆館，東

- 京, 2002, pp.380-381
- 15) 伊藤忠信: 岩手医誌, 15(2), 79-84 (1963)
- 16) 伊藤忠信: 岩手医誌, 13(6), 1464-1469 (1961)
- 17) 北海道立衛生研究所ホームページ「健康広場」
[http://www.iph.pref.hokkaido.jp/Kenko-Hiroba/
Kiken-na-shokubutsu/sub/syakunage.htm](http://www.iph.pref.hokkaido.jp/Kenko-Hiroba/Kiken-na-shokubutsu/sub/syakunage.htm)