

オオアザミ

(*Milk thistle*)



学 名：*Silybum marianum* (L.) Gaertn

科 名：キク科

別 名：マリアアザミ

オオヒレアザミ

ミルクシスル

レディーシスル

ホーリーシスル

原 産 地：地中海沿岸

ヨーロッパ全土、北アフリカ、アジア

使用部位：種子

作 用：肝機能改善

流通品規格：フラボノリグナン 70%以上

推 奨 量：種子換算で1日に12～15g

silymarinとして1日に200～400mg (silybin換算) (COMMISSION E)

上記流通品を1日に420mgを3回に分け服用、これを6～8週間にわたり続ける。

安 全 性：COMMISSION E：approved herbとして収載されている。

LD₅₀ (マウス) = 1010mg/kg (シリビン静脈内投与)

(ラット) = 873mg/kg

(ウサギ) = 300mg/kg

ラットに対しシリマリン1 g/kg/day 15日間の経口投与で副作用はみられなかった。長期の場合ではラットに対し、100mg/kg/dayを15～22週間経口投与したが副作用はなかった。

ただし人によっては使用開始から、数日は胆汁分泌が促進されることにより軟便になることもある。

妊娠中の母体と胎児への影響はラット、ウサギにおいて調べられたが影響はなかった^{1) 2)}。

～オオアザミは肝臓の味方～

■概要

オオアザミの種子は、ヨーロッパにおいて2000年以上前から民間薬として肝臓、胆嚢、脾臓、消化管、母乳不足などに使われてきた。名前は「食用のアザミ」という意味に由来しており、かつては野菜として栽培されていたこともある。別名であるマリアアザミ・ミルクシスルという名は、聖母マリアにささげるミルクをもっていた娘が、オオアザミのトゲにふれた時、激しい痛み思わずミルクを葉の上にこぼし、その滴が乳白色の斑点になってしまったという伝説に由来している。

ローマ時代の学者はこの植物のジュースに蜂蜜を加えたものが瘡の虫によいと記している。中世の文献ではこの植物の種子には肝臓に良いとされる記述が多くみられる。南ヨーロッパではこの植物の名が16世紀の終わり頃に登場する。

以上のように、オオアザミはヨーロッパにおいて伝統的生薬として広く利用されていた。

今日では、様々な動物実験と臨床試験により、オオアザミの肝機能改善に関する効果が多数報告され、その安全性も確認されている。現在製造されているオオアザミの抽出物は、種子から抽出・精製され、ドイツでは既に医薬品として認可されている。

■植物

南ヨーロッパ、北アフリカ、アジアに広く分布している。一般的に道ばたや様々な場所で野生のものをみることができる。草丈は1～2m、光沢のあるトゲのついた葉は大きく、白色の斑点があらわれる。花期は夏で、淡紅紫色の花が咲く。耐寒性があり日当たりと水はけの良い環境の土地を好む。種蒔は春(1年生)と夏または秋(2年生)に行う。熟れた種子は2、3日乾燥して利用する。葉は食用としてサラダなどにする。観賞用として栽培されることもある。

■成分

●フラボノリグナン(図1)

silybin
silychrystin
silydianin

上記3成分を主として含む抽出精製物をシリマリン(silymarin)と呼ぶ。

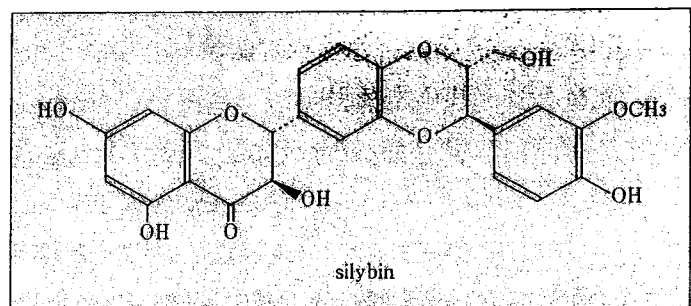


図1 オオアザミ含有成分

■生理活性機能

1. 抗酸化作用による肝毒性保護

種々の毒性物質により生じる活性酸素・フリーラジカルは様々な肝臓病の一因である。シリマリンは細胞内で抗酸化物質として働き、生体内の主要な活性酸素除去物質であるグルタ

チオンを増加させる作用がある。

マウスの肝ミクロソームを用いた実験で、四塩化炭素投与前にあらかじめsilybinまたはsilymarinの投与を行うと、四塩化炭素と肝脂質またはタンパク質との結合が40%抑制された(表1)。さらに肝機能低下の指標となるGPT (glutamic pyruvic transaminase) の上昇が抑制された(図2)。

また、四塩化炭素によって活性化される様々なモノオキシゲナーゼ活性が、silymarinまたはsilybinの投与により50~70%抑制された。またsilymarinはNADPHを介する脂質過酸化に対しても87%の抑制効果を示し、四塩化炭素を同時に添加した場合でもsilybinでは32%、silymarinでは72%の抑制効果が報告された³⁾。

この他にもsilymarinの抗酸化作用関連の報告は数多い^{4)~9)}。

表1 silymarin等の投与による肝脂質またはタンパク質と四塩化炭素結合生成物の減少

	四塩化炭素結合生成物	
	脂質	タンパク質 (nmol/2 hr/mg 脂質又はタンパク質)
四塩化炭素(18 μ L/kg)	0.31 $\pm$ 0.04	0.13 $\pm$ 0.01
silybin(800mg/kg)+四塩化炭素	0.27 $\pm$ 0.03	0.12 $\pm$ 0.01
silymarin(800mg/kg)+四塩化炭素	0.19 $\pm$ 0.02*	0.10 $\pm$ 0.01

マウスに四塩化炭素(18 μ L/kg) 経口投与30分前にsilymarin、silybin (800mg/kg)の投与を行った。

* P < 0.05

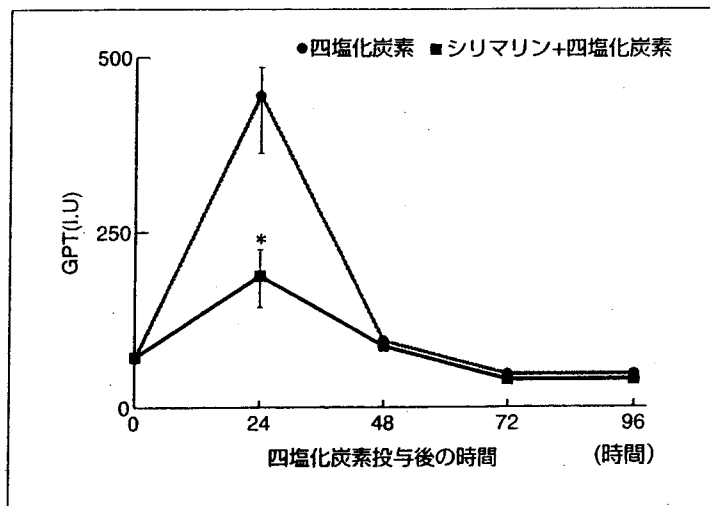


図2 四塩化炭素経口投与後のGPT活性

マウスに四塩化炭素(18 μ L/kg) 経口投与30分前にsilymarin、silybin (800mg/kg)の投与を行った。

* P < 0.01

2. 肝細胞再生効果

silymarinは、タンパクの合成を促進し、肝細胞を再生する。

ラットの摘出肝臓で肝細胞の再生効果が認められており¹⁰⁾、タンパク合成に関わるRNAポ

リメラーゼ I とリボソームRNAの合成を活性化することが報告されている¹¹⁾。リボソームRNAの合成促進に於けるメカニズムとして、silybinとステロイドホルモンの構造類似が推察されている¹²⁾。

3. 解毒作用

silymarinはタマゴテングダケ *Amanita phalloides* のアマニチンという毒成分の毒性を阻止する効果がある¹³⁾。

■臨床試験

silymarinの臨床試験に関する報告は多数あるが、そのほとんどは肝臓に対しての機能改善効果である。また肝臓病に対しての応用範囲も肝炎、肝硬変、アルコールによる障害、その他毒性物質による障害など多岐にわたる。このことでsilymarinは他の植物抽出物製剤と較べ、高く支持されている。

1. アルコール肝臓障害に対する効果

200名のアルコール肝臓障害患者に対し、1日にsilymarin 420mgを4週間投与する二重盲検が行われた。silymarin投与群ではコントロール群と比較していち早く、肝臓障害の指標となるGOT、GPT、 γ -GTP等の血清酵素活性の低下がみられた。またビリルビンやBSP試験の測定値は標準を示し、肝臓機能の改善効果が示された^{14)~16)}。

2. 慢性肝炎・肝硬変に対する効果

慢性肝炎患者36名を対象として二重盲検が行なわれた。1日にsilymarin 420mg、6ヶ月間の投与を行ったところ、silymarinを投与した患者は測定開始時の値より偽薬投与患者と比較して、GOT、GPT、血清トランスアミラーゼや γ -GTP活性の測定値が明らかに低下した¹⁷⁾。

様々な原因による肝硬変患者170名を対象として、4年間にわたる長期のsilymarin投与による二重盲検が行われた。その結果、silymarin投与患者には症状悪化を遅らせる効果がみられた。延命率は偽薬投与患者は38%であったのに対してsilymarin投与患者は58%であった。これはアルコールが原因による患者ではより顕著であった¹⁸⁾。

また、肝硬変、脂肪肝、その他を含む慢性肝臓病患者277名を対照として行った研究で、silymarin投与を行うと効果的に肝線維化を抑制した。silymarin投与4週間後には肝線維化の指標である血清プロコラーゲンⅢペプチドレベルの明らかな低下が見られた¹⁹⁾。

3. 薬物性肝臓障害に対する効果

向精神薬を長期投与する場合、薬物の肝臓中における代謝過程で発生する活性酸素により、

肝臓障害を受けることがある。このような場合におけるシリマリンの効果を二重盲検によって試験した。患者60名を4つのグループに分け、グループⅠは向精神薬と併用してシリマリン(A)または偽薬(B)を投与し、グループⅡは向精神薬の投薬を中止してシリマリン(A)または偽薬(B)を投与し、以上4群のMDA(マロンジアルデヒド)レベルの比較を行った(図3)。その結果、投薬を中止したⅡ群ではシリマリンと偽薬のMDAレベルは同じく低下したが、治療薬を併用していたⅠ群ではシリマリンと偽薬間の差が開始30日目を過ぎてから現れ始め、90日目には確実な有意差となって現れた。以上の結果より、シリマリンは薬物の長期投与による肝臓障害保護に有効であることが示唆された²⁰⁾。

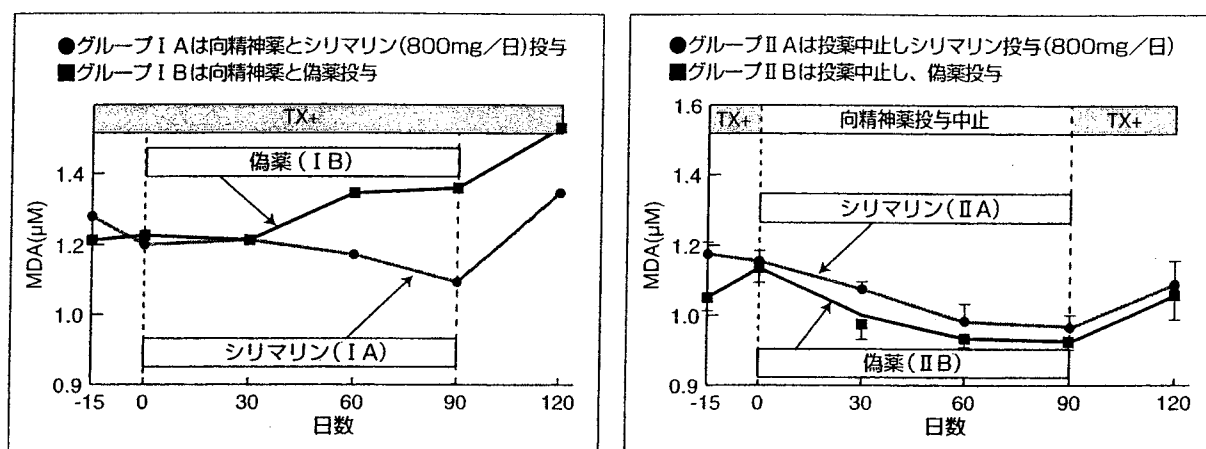


図3 向精神薬の長期投与患者におけるMDA(マロンジアルデヒド)の血清レベル

Tx: 向精神薬投与

手術中に麻酔を用いるとやはり肝臓障害を受けることがある。このような場合silymarinは有効である。麻酔を用いた手術の前後にsilymarin 420mgの経口投与をおこなった。その結果、手術中の肝臓損傷の指標となる血清酵素活性の上昇が抑制された^{21) 22)}。

トルエンやキシレンに数年間暴露され続けた肝臓障害患者にsilymarin 420mg、30日間の投与を行ったところ、コントロール群と比較して血清トランスアミナーゼやγ-GTP活性の測定値の明らかな低下がみられた²³⁾。

参考文献

- 1) G. Hahn et al. *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, 18, 698 (1968)
- 2) J. Desplace et al. *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, 25, 89 (1975)
- 3) P. Letteron et al. *Biochem. Pharmacol.*, 39, 2027 (1990)