

臨床における生薬の品質評価及び加工に関する研究

Studies on Quality Evaluation and Processing of Crude Drugs in Clinical Practice

令和4年度 論文博士申請者 坂田幸治 (Sakata, Koji)

人々は健康維持、病気の治療のために、古来より伝承されてきた漢方薬を広く用いてきた。漢方薬は中国漢代に成立したとされる医学書『傷寒論』^{ショウカンロン}等の古典をルーツとしており、西洋医学の発達した現代においても、治療薬として高いニーズを誇っている。古典には漢方薬の使用目標だけでなく、調製法や生薬の良否や加工法が記述されている。これは漢方薬における適正使用のための指示と考えられている。本研究では、生薬選択のための評価法確立や加工目的を解明し、臨床に役立てることを主眼としている。

刻み生薬における成分含量の実態調査 1)2)

漢方治療に用いる薬剤はエキス剤が主流であるが、病態に合わせた生薬の加減や選択が可能などの利点が大い生薬を用いた煎じ薬も使用される。生薬は『日本薬局方』準拠が医薬品認可の必須となっている。現状、市場流通品は『日本薬局方』準拠の生薬としながらも、その品質は様々である。医療施設のなかで生薬を医薬品として利用するためには、治療継続性の観点から品質の安定した生薬確保が望ましい。そこで、主に生薬による漢方治療を実践してきた北里大学東洋医学総合研究所(以下、東医研)において、製薬企業から提供された刻み生薬の検査試験成績書(以

下、成績書)を用い、成分含量の実態を調査した。

2002年～2006年、東医研に納入された刻み生薬を対象とし、調査期間適用の『第14改正日本薬局方』(以下、局方)に成分含量が規定された生薬について、その製品ロットの成績書に記載された局方規定の成分含量値(以下、試験値)を調査した。対象となる生薬は、^{マオウ}麻黄、^{オウレン}黄連、^{ダイオウ}大黄、^{オウゴン}黄芩、^{シャクヤク}芍薬、^{コウボク}厚朴、^{ボタンピ}牡丹皮、^{オウバク}黄柏とした。その生薬は、現在公布されている『第18改正日本薬局方』においても同成分が規定されているが、牡丹皮ペオノールの規定値のみが1.0%以上から0.9%以上に変更となっている。

各生薬の製品ロット間における試験値の変動を調査した。またその試験値の平均及びその標準偏差から、 $(\text{標準偏差}) \div (\text{平均値}) \times 100$ を求め、これを変動係数(CV値)(%)とし、ばらつきの度合いを評価した。

大黄(Figure 1)や牡丹皮(Figure 2)のように、各生薬の試験値に変動があることが分かった。また麻黄における総アルカロイドのCV値は2.8%、黄連のベルベリンが5.2%、大黄のセンノシドAが5.6%、黄芩のバイカリンが5.9%、芍薬のペオニフロリンが6.7%を示していた。5つの生薬がCV値10.0%であった。厚朴マグノロールのCV値は11.0%、黄柏

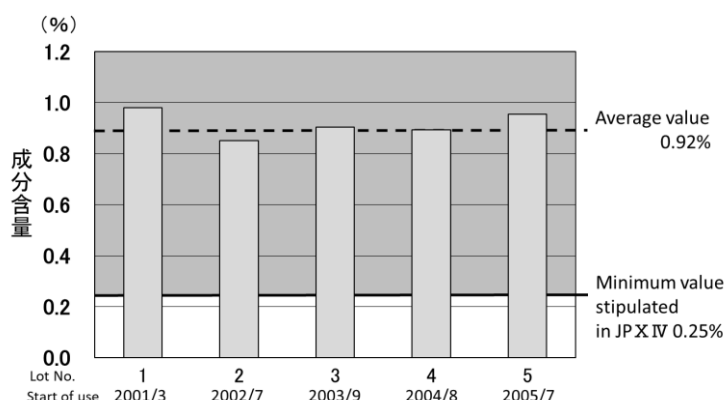


Figure 1. 大黄におけるセンノシド A 含量の変動

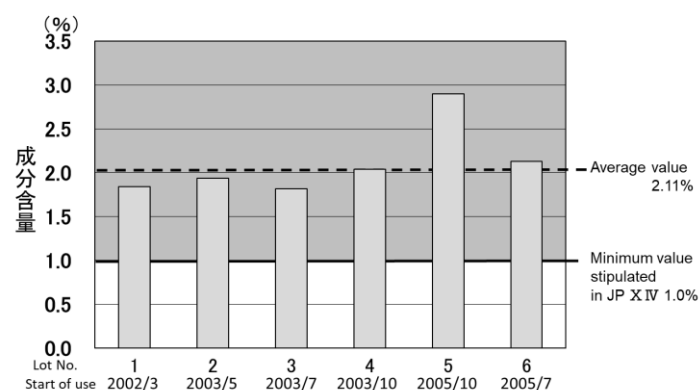


Figure 2. 牡丹皮におけるペオノール含量の変動

ベルベリンが17.0%、牡丹皮ペオノールが19.1%を示していた。このように、製品ロットの試験値は局方規定内であるものの、試験値が高い製品ロット

の混在により CV 値が大きくなる生薬もあった。成分含量が高値のものは治療上有用とも考えられるが、治療継続性の点において安定した品質の生薬確保が臨床上必要である。また、臨床において同じ生薬を継続的に使用する場合、成分含量高値を有する生薬の使用は、副作用の誘発も懸念されるため、試験値の変動を注視することが求められる。そのため、各生薬の評価基準を作成する意義が生じた。

臨床における刻み生薬の品質評価基準の検討²⁾

東医研における実態調査で得られた各生薬の CV 値は、論文や製薬会社が公開している生薬の成分含量から得られる CV 値より比較的 low 値であることが確認された。このことは、実態調査結果に合わせた生薬選択のための基準作りが重要であることを示唆している。

前項の結果を受け、各生薬含有成分の製品ロットにおける平均試験値に CV 値 10.0% を乗じたもの（以下、基準値）をばらつきの許容範囲とした。

Table 1. 製品ロット間における生薬含有成分の平均試験値及び基準幅

生薬	成分	規定値 (%)	平均試験値 (%)	基準幅 (最小～最大) (%)
麻黄 (マオウ)	総アルカロイド	0.7 % 以上を含む	1.24	1.12 ~ 1.36
黄连 (オウレン)	ベルベリン	4.2 % 以上を含む	6.09	5.48 ~ 6.70
大黄 (ダイオウ)	センノシド A	0.25% 以上を含む	0.92	0.83 ~ 1.01
黄芩 (オウゴン)	バイカリン	10.0% 以上を含む	17.51	15.76 ~ 19.26
芍薬 (シャクヤク)	ペオニフロリン	2.0 % 以上を含む	3.27	2.94 ~ 3.60
厚朴 (コウボク)	マグノロール	0.8 % 以上を含む	3.02	2.72 ~ 3.32
黄柏 (オウバク)	ベルベリン	1.2 % 以上を含む	3.84	3.46 ~ 4.22
牡丹皮 (ポタンピ)	ペオノール	1.0 % 以上を含む	1.95	1.76 ~ 2.15

さらに、平均試験値に対して、その基準値を加減することにより、東医研における刻み生薬採用のための基準幅とした (Table 1)。

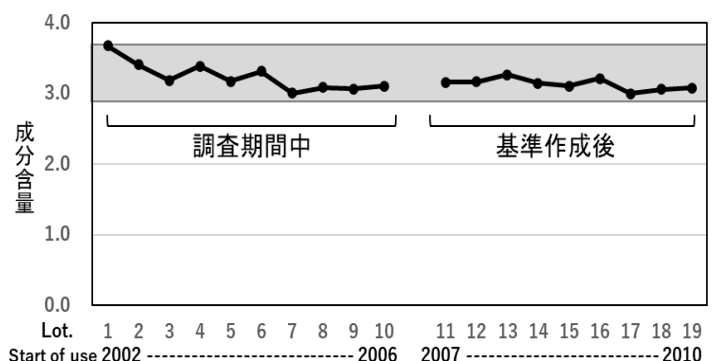


Figure 3. 芍薬におけるペオニフロリン含量の変動

本基準をもとに、調査期間後の製品ロットについてプロスペクティブに検証した結果、その成分含量は概ね基準範囲内であることが認められた（Figure 3）。また本基準作成により、基準外の製品ロットに関しては不採用等の対応を行い、漢方治療の継続性を担保することが可能となった。

また、各医療施設においても刻み生薬の採用状況に合わせ、CV値を用いた基準作成により、品質の安定した生薬の使用が可能となることが示唆された。『日本薬局方』における生薬の成分含量規定は下限値のみがほとんどであるため、本研究結果に準じた局方レベルでの基準幅の規定によって臨床利用における薬効の安定性が担保されることが推察された。

生薬修治の意義³⁾

漢方薬や生薬の調製・加工法は古典の記述を拠り所としている。特に生薬に対する加工は“^{シュウチ}修治”とも呼ばれ、漢方薬の効果が十分発揮されるための必要な調製であるとされてきた。しかしながら、『傷寒論』等に記述された^{マオウ}麻黄の「^{キョセツ}去節」指示の意義は詳細に明らかにされていない。麻黄は医療用漢方製剤 148 処方中 16 処方に^{ゲヒョウ}発汗解表、鎮痛等を目的として配剤される主要な生薬の一つである。そこで、麻黄の節の有無によるエフェドリン類抽出への影響等を検討し、麻黄に対する修治の臨床的意義について検討した。

1980 年代にウチダ和漢薬より購入した麻黄（以下、古マオウ）、2018 年 9 月に本学薬用植物園で植栽展示されたシナマオウの地上茎の乾燥品を新マオウとして、実験に供した。いずれもおよそ 5～6 cm 間隔で節が存在したため、節の手前で切断し、一端に節のある 5～6 cm としたものを**節有り 2 寸**とし、その節を切り取ったものを**節無し 2 寸**とした。これを約半分²に切断したもの（2～3 cm）で一端に節があるものを**節有り 1 寸**とし、節がないも

のを**節無し1寸**、節の部分のみを**節**とした。また、**節有り1寸**を長軸方法に割いたものを**〔縦割り〕節有り1寸**とし、このほか、**節有り2寸**、**節無し2寸**、**節有り1寸の粉末**も用意した。麻黄の抽出方法及びエフェドリン類の分析は、『第17改正日本薬局方』（以下、局方）に準じ、HPLCで定量した。

各形状それぞれのエフェドリン類の抽出率は、(熱水抽出によるエフェドリン類の抽出量) ÷ (局方に準じた方法で抽出・定量したエフェドリン類含有量) × 100 により算出した。

新マオウ、古マオウの各形状それぞれの熱水抽出におけるエフェドリン類の抽出率は、**節有り2寸**に比べ**節無し2寸**のほうが有意ではないものの抽出率が上昇する傾向にあった (Figure 4)。また、古マオウの節を去って煎じた**節無し1寸**と取り去った節を節無しに加えて同時に煎じた**節無し1寸+節**で抽出率の比較を行ったところ、節へのエフェドリン類の吸着による抽出率の低下は確認されなかった (Figure 5)。一方、**〔縦割り〕節有り1寸**と**節有り1寸**を比較したところ、抽出率は大幅に上昇し、

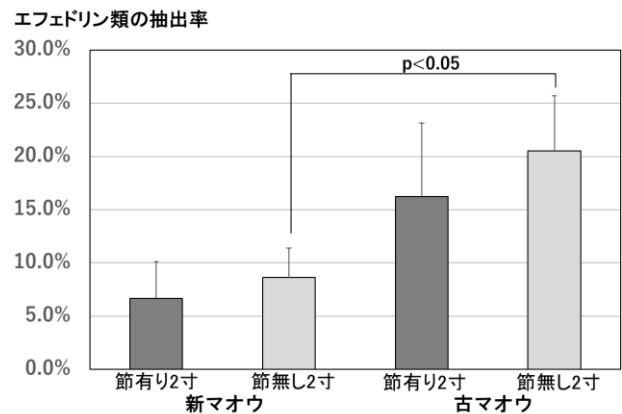


Figure 4. 2寸マオウの節の有無によるエフェドリン類抽出率の比較

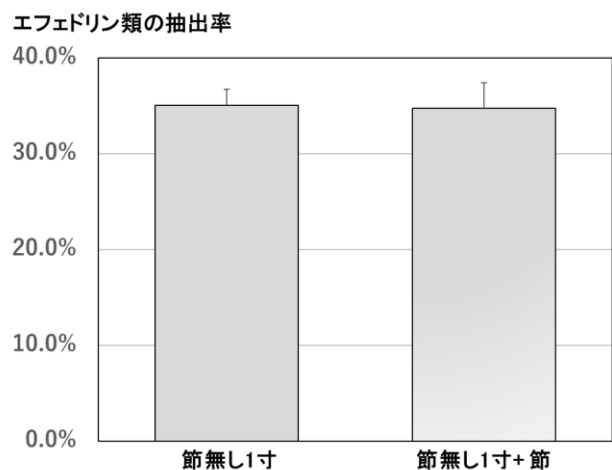


Figure 5. 1寸マオウにおける節によるエフェドリン類吸着の可能性

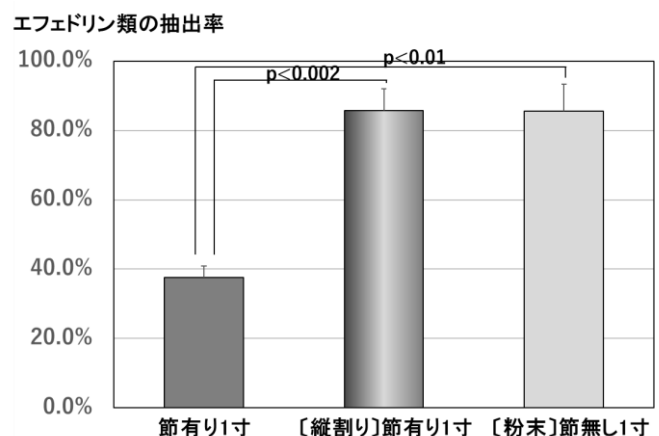


Figure 6. 節有りと縦割り、粉末化した1寸マオウにおけるエフェドリン類抽出率の相違

〔縦割り〕節有り 1 寸は粉末化したものとほぼ同等の値を示した(Figure 6)。

このことから、節が溶媒の浸透を物理的に阻害していることが示唆され、エフエドリン類の抽出量を上げることが節を去る意義の一つと考えられた。現在市販のマオウはおよそ 1 cm 以下であることから、特に節を去らなくても節がないものも多く、『傷寒論』などがまとめられた時代に比べれば成分の抽出率は大いに改善していると考えられた。

総括

本研究では臨床で使用していた生薬製品ロットについて、製薬会社から提供される検査試験成績書から得られる成分含量の実態調査を行うことにより、各生薬の CV 値が得られた。これを用いて生薬採用のための基準を作成し、臨床で活用したところ、品質が安定した生薬を患者に提供することが可能となった。このような手法は、医療施設における生薬の品質評価及び管理に貢献できることが推察された。

また、古典に基づく生薬の加工は臨床上意義があることが示唆された。

本研究の成果は、日常診療における標準的な生薬とは何かを意識するための鎬矢となると考えられた。

《参考文献》

- 1) Sakata K., Baba M., Odaguchi H., Hanawa T., Yakubo S., *IMJ.*, **29**, 342-344 (2022).
- 2) Sakata K., Baba M., Odaguchi H., Hanawa T., Yakubo S., *IMJ.*, **30**, 21-25 (2023).
- 3) 坂田幸治, 中村佑, 柳成寛, 福田枝里子, 馬場正樹, 矢久保修嗣, 小暮晃子, 小暮孝明, 赤瀬朋秀, 漢方と最新治療, **32**, 49-54 (2023)