漢方煎液および漢方エキス製剤の成分分析 —オウゴン配合漢方薬中のバイカリンおよびバイカレイン量—

椎 崇¹⁾²⁾ 黒田 明平¹⁾ 社本 典子¹⁾ 三巻 祥浩¹⁾

要 約

目的：生薬・オウゴンを構成生薬とする漢方薬の重大な副作用として、間質性肺炎や肝機能障害が挙げられる。バイカリン (BL) はオウゴンの主要成分であり、これら副作用への関与が強く示唆されている。本研究では、漢方薬を安全に使用するための基礎資料を得ることを目的に、オウゴンが配合される漢方薬中の BL 量を定量した。**方法：**オウゴンが1日量として1.5~4 g 配合される漢方薬 28 処方の煎液と医療用エキス製剤の BL 量を定量した。**結果：**同一の漢方処方では、煎液とエキス製剤間で BL 量に 1.7 倍から 4 倍の差が認められ、いずれも煎液中の BL 量が多かった。さらに、小柴胡湯、乙字湯、大柴胡湯、柴朴湯、黄連解毒湯、柴苓湯の各エキス製剤における製造会社間の BL 量を比較した。その結果、小柴胡湯、乙字湯、大柴胡湯、柴朴湯エキス製剤において、それぞれ最大 2.6 倍、1.6 倍、1.5 倍、1.3 倍の有意な差が認められた。一方、黄連解毒湯と柴苓湯のエキス製剤においては、製造会社間で有意な差は認められなかった。**考察：**医療現場においては、漢方薬の煎液にはエキス剤と比較して 1.7~4 倍の BL が含まれることを認識し、煎じ薬はより効果が期待できる反面、副作用の発症頻度も増える可能性があることを考慮して使用するべきと考える。また、漢方薬の調製に使用したオウゴンの量のほか、製剤中に含まれる BL 量とそのアグリコン (非糖部) であるバイカレイン (BA) 量に関する情報も示すことを提案する。

Key words 漢方薬, オウゴン, バイカリン, バイカレイン, 小柴胡湯

(日老医誌 2020 ; 57 : 72-80)

緒 言

近年、日本の医療は、西洋薬の効果を補完あるいは西洋薬の副作用の軽減を目的として、西洋薬に漢方薬を併用する機会が増えてきている。さらに、機能的疾患や各種不定愁訴に対しては、漢方薬の単独投与も行われている¹⁾。この背景として、漢方薬の EBM 研究の進展が挙げられる。

漢方薬は天然物を基原とする医薬品である生薬を利用しており、西洋薬と比較して一般的に作用は緩和ではあり、副作用も少ないとされている²⁾。しかしながら、漢

方薬の使用頻度が増すに従い、漢方薬が原因の副作用報告も増えてきている。独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA) の「医薬品副作用データベース」(2004 年 9 月から 2013 年 2 月まで) には、医療用漢方製剤を被疑薬とする副作用が 1,958 件報告されている³⁾。また、厚生労働省が公開している重篤副作用疾患別対応マニュアルには、漢方薬による副作用として薬剤性肝障害、間質性肺炎、出血性膀胱炎、偽アルドステロン症が記載されている⁴⁾。これらのうち、間質性肺炎および肝機能障害については、生薬オウゴン (シソ科コガネバナ *Scutellaria*

1) 東京薬科大学薬学部漢方資源応用学教室

2) 北里大学病院薬剤部

連絡責任者：椎 崇 北里大学病院薬剤部 [〒252-0375 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1]

e-mail: shii@kitasato-u.ac.jp

受付日：2019. 9. 6, 採用日：2019. 10. 25

doi: 10.3143/geriatrics.57.72

Fig. 1 Structures of baicalin (BL) and baicalein (BA)

baicalensis Georgi の周皮を除いた根) およびその主要成分であるバイカリン (以下, BL) (Fig. 1) の関与を示唆する報告が複数ある^{3)5)~11)}。日本老年医学会が示した「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」には、「黄芩を含む処方では間質性肺炎を生じることがある。一般的にまれな有害事象であるが, インターフェロンとの併用では発症頻度が増加するため併用は禁忌とされる。」と記載されており¹²⁾、また、厚生労働省における医療保険請求 (2009 年, 約 6,700 万件) に対する調査では, 漢方薬使用量の 59.44% は 60 歳以上の高齢者であることが報告されている¹³⁾。このことから, 漢方薬を服用する機会の多い高齢者において, オウゴン配合漢方薬を服用時の間質性肺炎や肝機能障害の発症が懸念される。

著者らは先に, カンゾウが配合された漢方薬中のグリチルリチン酸量が煎じ薬とエキス剤で大きく異なること, カンゾウと同時に配合された生薬によっては溶出してくるグリチルリチン酸量が減少すること, 同一処方であっても製造会社により製剤中に含まれているグリチルリチン酸量が異なることを見出した¹⁴⁾。すなわち, カンゾウが配合された漢方薬において, 同一処方であっても煎じ薬とエキス剤で, また製造会社によって, 偽アルドステロン症や低カリウム血症の発症に差が出る可能性があることが示唆された。今回は, 間質性肺炎および肝機能障害の発症に関与していることが強く疑われているオウゴンに着目し, オウゴンが 1 日量として 1.5~4 g 配合されている漢方薬 28 処方の煎液と医療用エキス製剤の BL 量, 製造会社が異なる医療用小柴胡湯エキス製剤, 医療用乙字湯エキス製剤, 医療用大柴胡湯エキス製剤, 医療用柴朴湯エキス製剤, 医療用黄連解毒湯エキス製剤, 医療用柴苓湯エキス製剤中の BL 量とそのアグリコンであるバイカレイン量 (以下, BA) (Fig. 1) の定量を行った。

方 法

1. 試料と材料

(1) 生薬: 漢方薬の煎液の調製に用いた生薬はいずれも日本薬局方収載品 (日局) であり, 購入先と製造ロット番号を Table 1 に示す。なお, 無水ボウショウとして (日局) 無水硫酸ナトリウム (関東化学) を用いた。

(2) 医療用漢方エキス製剤: 現在, 国内で製造承認されている 10 社の医療用漢方エキス製剤を用いた。

(3) 溶媒および標準品: バイカリン標準品およびバイカレイン標準品は, 富士フイルム和光純薬社 (大阪) 製を用いた。メタノール, アセトニトリル, リン酸は, 富士フイルム和光純薬社製の高速液体クロマトグラフ (HPLC) 用を用いた。水は超純水 (18.2 MΩ, 蒸留水を PURE LAB flex (ELGA, High Wycomb, UK) で精製) を用いた。

2. 試料溶液の調製

漢方煎液, 漢方エキス製剤の試料溶液の調製は以下のように行った。

(1) 漢方煎液試料溶液の調製: 市販の煎じ器 (文火楽々, 栃本) に, 漢方薬 1 日量と水 600 mL を入れ, 設定「強」で 60 分間煎じた。60 分後, すぐに煎じ液を茶こしでろ過し, 水を加えて全量を 600 mL とした。これを遠心分離 (4,000 rpm, 10 分間) し, 得られた上澄液を漢方煎液試料溶液とした。

(2) 漢方エキス製剤試料溶液の調製: 医療用漢方エキス製剤 1 包分にメタノール-水混液 (7:3, v/v) 40 mL を加えて超音波抽出 (30 分間) し, 遠心分離 (4,000 rpm, 10 分間) したものを漢方エキス製剤試料溶液とした。

3. HPLC の分析条件

試料溶液中の BL および BA の定量は HPLC を用い, 日局における漢方エキス中の BL 定量法の条件に準じて行った。すなわち, カラムは SUPERIOREX ODS column (内径 4.6 mm, 長さ 250 mm, 粒子径 5 μm, 資生堂, 東京) を, 移動相に 0.5% リン酸 (w/w) : アセトニトリル混液 (13:7, v/v) を使用し, 流速 1.0 mL/min, カラム温度 40℃, 検出波長 277 nm (UV-8020, 東ソー, 東京) の分析条件で定量した。BL 標準品をメタノール-水 (7:3) にて溶解し, 18.6 μg/mL, 37.2 μg/mL, 93.0 μg/mL, 186.0 μg/mL の濃度の BL 標準溶液を調製した。

Table 1 The Crude drugs used in this study and their basic data

Crude drugs	Supply source	Lot number	Crude drugs	Supply source	Lot number
イレイセン	ウチダ	E250003	タイソウ	ウチダ	D910328
オウギ	ウチダ	E700014	タクシャ	ウチダ	D6T0304
オウゴン	ウチダ	700015	チクジョ	ウチダ	E940305
オウバク	ウチダ	E720016	チモ	ウチダ	E7E0307
オウレン	ウチダ	A600018	チョウジ	ウチダ	F530309
カッセキ	ウチダ	E9G0109	チョレイ	栃本	46512004
カロコン	ウチダ	EAT0111	チンピ	ウチダ	E220312
カロニン	ウチダ	E940112	テンナンショウ	ウチダ	E260313
カンキョウ	ウチダ	D1D0113	テンモンドウ	ウチダ	D0U0315
カンゾウ	栃本	2008001	トウキ	ウチダ	E260330
キキョウ	ウチダ	E7S0115	トウニン	ウチダ	F1J0320
キジツ	ウチダ	E9F0118	ニンジン	ウチダ	E100407
キョウニン	栃本	2515001	バイモ	ウチダ	B7P0501
クジン	ウチダ	8BN1063	バクモンドウ	ウチダ	DB10503
ケイガイ	ウチダ	F290128	ハッカ	ウチダ	F1T0504
ケイヒ	栃本	2810015	ハマボウフウ	ウチダ	F4E0505
コウブシ	ウチダ	EBK0138	ハンゲ	ウチダ	C250530
コウボク	ウチダ	E2T0155	ビャクゴウ	ウチダ	F440508
ゴボウシ	ウチダ	E7T0145	ビャクシ	ウチダ	F7B0509
ゴミシ	栃本	3908001	ビャクジュツ	ウチダ	E7T0510
サイコ	ウチダ	E2H0248	ビワヨウ	ウチダ	EA50511
サンシシ	ウチダ	D6J0206	ビンロウジ	ウチダ	F4P0512
ジオウ	ウチダ	B0E0254	ブクリョウ	ウチダ	E3A0532
ジコッピ	ウチダ	F710214	ボウフウ	ウチダ	E3T0518
シャクヤク	ウチダ	D330256	ボレイ	ウチダ	E9H0522
シャゼンシ	ウチダ	D910219	マオウ	栃本	11710004
ショウキョウ	ウチダ	E360227	マシニン	ウチダ	EBN0603
ショウマ	ウチダ	E780229	モクツウ	ウチダ	E0D0605
シンイ	ウチダ	F350230	モッコウ	ウチダ	F2G0607
セッコウ	ウチダ	E160260	リュウコツ	ウチダ	E930802
センキュウ	ウチダ	E2H0233	リュウタン	ウチダ	EB50803
ソウジュツ	ウチダ	D600239	レンギョウ	ウチダ	F300805
ソウハクヒ	ウチダ	E1S0240	レンニク	ウチダ	F3T0806
ソヨウ	ウチダ	E6F0242	ワキョウカツ	ウチダ	E8R0901
ダイオウ	ウチダ	E6E0301			

また、BA 標準品をメタノール-水 (7:3) にて溶解し、20.9 $\mu\text{g/mL}$ 、41.8 $\mu\text{g/mL}$ 、104.5 $\mu\text{g/mL}$ 、209.0 $\mu\text{g/mL}$ の濃度の BA 標準溶液を調製した。標準溶液 20 μL を HPLC に注入し、得られたクロマトグラムのピーク面積を Chromato-PRO (ランタイムインスツルメンツ、東京) により求め、検量線を作成した。回帰式は原点を通る回帰直線とみなした (相関係数 $R^2 = 0.999$ 以上)。試料溶液 20 μL を HPLC に注入し、絶対検量線法にて BL 量ならびに BA 量を定量した。試料溶液 (煎液、漢方エキス製剤) 中の BL 濃度あるいは BA 濃度に近い BL 標準溶液あるいは BA 標準溶液を添加し、回収率を求めた。

各試料溶液は 3 回ずつ分析し、定量値は平均値 $\pm$ 標準誤差で表した。

4. 統計処理

多群間の比較には、Tukey-Kramer 検定 (総当たり比較) を適用した。2 群間の比較には、Mann-Whitney の U 検定を適用した。統計ソフトはエクセル統計 [(株) 社会情報サービス、東京] を用い、 $P < 0.05$ の場合を統計的に有意差有りとした。

5. 漢方薬煎液および医療用漢方エキス製剤中のBL量の定量

オウゴンが1日量として1.5~4 g配合されている漢方薬28処方(黄芩湯, 三物黄芩湯, 柴胡桂枝乾姜湯, 清心蓮子飲, 柴陷湯, 竜胆瀉肝湯, 乙字湯, 黄連解毒湯, 五淋散, 辛夷清肺湯, 小柴胡湯, 小柴胡湯加桔梗石膏, 大柴胡湯, 三黄瀉心湯, 柴朴湯, 柴苓湯, 半夏瀉心湯, 柴胡加竜骨牡蠣湯, 清上防風湯, 二朮湯, 女神散, 潤腸湯, 清肺湯, 防風通聖散, 柴胡桂枝湯, 柴胡清肝湯, 荊芥連翹湯, 温清飲)について, 煎液および医療用エキス製剤1日量中のBL量を定量した。医療用エキス製剤は, 黄芩湯はY社, 他はすべてZ社の製剤を用い, 各処方3ロットのBL量を定量し, 平均値を算出した。煎液1日量の調製に用いた生薬とその配合量は, Y社, Z社の医療用漢方エキス製剤の添付文書に記載されている生薬とその量に準じた。

6. 医療用エキス製剤の製造会社間におけるBL量

小柴胡湯エキス製剤(10社:A社~J社), 乙字湯エキス製剤(3社:a社~c社), 大柴胡湯エキス製剤(2社:d社, e社), 柴朴湯エキス製剤(2社:f社, g社), 黄連解毒湯エキス製剤(3社:h社~j社), 柴苓湯エキス製剤(2社:y社, z社)]について, BL量を定量した。実験に用いたA社~J社の小柴胡湯エキス製剤の製造ロットは, 以下に示す1~10)のいずれかに該当する[1) 336B1; 2) W0610M, W0714M, T0752M; 3) 15H68, 19H71; 4) 3631090; 5) YG986; 6) XHX01; 7) 820826; 8) D27092, K30662, L06862; 9) K12506428; 10) 160901B, 160901D]。乙字湯エキス製剤(a社~c社)の製造ロットはそれぞれ以下に示す1~3)のいずれかに該当する[1) 19H6W, 2YH71; 2) YH505; 3) J14661, L17791]。大柴胡湯エキス製剤(d社, e社)の製造ロットはそれぞれ以下に示す1), 2)のどちらかに該当する[1) 1XH6Y; 2) J16922, K30512]。柴朴湯エキス製剤(f社, g社)の製造ロットは以下に示す1), 2)のどちらかに該当する[1) 47H72, 18H73; 2) K08942, L32462]。黄連解毒湯エキス製剤(h社~j社)の製造ロットは以下に示す1~3)のいずれかに該当する[1) 29H6Y, 2YH71; 2) TY403; 3) K08162, J17622]。柴苓湯エキス製剤(y社, z社)の製造ロットは以下に示す1), 2)のどちらかに該当する[1) 58H6X, 29H6Y; 2) J17362, K19572, L41772]。なお, 小柴胡湯エキス製剤(1日量)

は, サイコ(7.0 g), ハンゲ(5.0 g), オウゴン(3.0 g), タイソウ(3.0 g), ニンジン(3.0 g), カンゾウ(2.0 g), ショウキョウ(1.0 g)より調製されている。黄連解毒湯エキス製剤(1日量)は, オウレンとオウバク(各1.5 g, または各2.0 g), オウゴン(3.0 g), サンシシ(2.0 g)より調製されている。乙字湯エキス製剤(1日量)は, トウキ(6.0 g), サイコ(5.0 g), オウゴン(3.0 g), カンゾウ(2.0 g), ショウマとダイオウ(それぞれ1.5 gと1.0 g, または1.0 gと0.5 g)より調製されている。柴朴湯エキス製剤(1日量)は, タイソウ(3.0 g), サイコ(7.0 g), オウゴン(3.0 g), ブクリョウ(5.0 g), ソヨウ(2.0 g), カンゾウ(2.0 g), ショウキョウ(1.0 g), ニンジン(3.0 g), ハンゲ(6.0 gまたは5.0 g), コウボク(3.0 g)より調製されている。柴苓湯エキス製剤(1日量)は, タイソウ(3.0 g), サイコ(7.0 g), オウゴン(3.0 g), ブクリョウ, ビャクジュツ, ケイヒ(それぞれ4.5 g, 4.5 g, 3.0 g)またはブクリョウ, ソウジュツ, ケイヒ(それぞれ3.0 g, 3.0 g, 2.0 g), カンゾウ(2.0 g), ショウキョウ(1.0 g), ニンジン(3.0 g), ハンゲ(5.0 g), タクシャ(6.0 g)より調製されている。大柴胡湯エキス製剤(1日量)は, サイコ(6.0 g), ハンゲ(4.0 g), ショウキョウ(1.0 g), オウゴン(3.0 g), シャクヤク(3.0 g), タイソウ(3.0 g), キジツ(2.0 g), ダイオウ(1.0 g)より調製されている。

結 果

1. 漢方薬煎液と医療用漢方エキス製剤中のBL量

28種の漢方煎液および医療用漢方エキス製剤中のBL量を定量し, 同一処方の煎液とエキス製剤間のBL量を比較した。その結果, 煎液とエキス製剤間でBL量に約1.7倍から4.0倍の差が認められ, いずれも煎液中のBL量が有意($P < 0.01$)に多かった(Fig. 2)。また, 漢方薬中のBL量とオウゴン配合量は概ね正の相関を示した。しかしながら, オウゴンが3 g配合されている漢方薬15種の煎液について, Tukey-Kramerの多重比較検定を行ったところ, 黄連解毒湯のBL量は他のいずれの漢方煎液に対して有意($P < 0.05$)に少なかった(Fig. 3)。各試料溶液について添加回収試験を行ったところ, 回収率は91.6~104.4%であった。

Fig. 2 BL contents in Kampo decoctions (■) and Kampo extract products (□)
Each column represents the mean $\pm$ SE (n = 3). $\blacktriangle$ Scutellaria Radix

Fig. 3 BL contents in Kampo decoctions (■) containing Scutellariae Radix (3 g/day dose)
Each bar represents the mean BL quantity $\pm$ SE (n = 3). Different letters indicate the level of significance as determined via Tukey-Kramer test at $P < 0.05$.

2. 製造会社が異なる医療用漢方エキス製剤中の BL 量および BA 量

10 社 (A~J 社) の医療用小柴胡湯エキス製剤中の BL 量を定量した結果, 製造会社間で最大 2.6 倍 (71.2~183.8

mg/日) の有意な差 ($P < 0.05$) が認められた (Fig. 4).

また, A~J 社製医療用小柴胡湯エキス製剤中の BA 量はそれぞれ 0.9, 3.1, 5.8, 9.8, 2.3, 2.0, 16.2, 6.2, 4.0, 6.1 mg/日であり, 製造会社間で差が認められた. 3 社

Fig. 4 BL (□) and BA (■) contents in Shosaikoto extract products from different pharmaceutical companies A-J

Each bar represents the mean BL or BA quantity $\pm$ SE ($n=3$). Different letters in BL contents indicate the level of significance as determined via Tukey-Kramer test at $P<0.01$.

(a 社～c 社) の医療用乙字湯エキス製剤中の BL 量の定量を行った結果、製造会社間で最大 1.6 倍 (123.2～200.2 mg/日) の有意な差 ($P<0.05$) が認められた (Fig. 5A)。また、a 社～c 社製医療用乙字湯エキス製剤中の BA 量はそれぞれ 2.7, 1.5, 2.3 mg/日であった。2 社 (d 社, e 社) の医療用大柴胡湯エキス製剤中の BL 量の定量を行った結果、製造会社間で 1.5 倍 (128.1, 186.6 mg/日) の有意な差 ($P<0.05$) が認められた (Fig. 5B)。また、d 社, e 社製医療用大柴胡湯エキス製剤中の BA 量はそれぞれ 0.9, 3.1 mg/日であった。2 社 (f 社, g 社) の医療用柴朴湯エキス製剤中の BL 量の定量を行った結果、製造会社間で 1.3 倍 (126.2, 163.4 mg/日) の有意な差 ($P<0.05$) が認められた (Fig. 5C)。また、f 社, g 社製医療用柴朴湯エキス製剤中の BA 量はそれぞれ 1.3, 0.7 mg/日であった。3 社 (h 社～j 社) の医療用黄連解毒湯エキス製剤中の BL 量の定量を行った結果、製造会社間で有意な差は認められなかった (Fig. 5D)。また、h 社～j 社製医療用黄連解毒湯エキス製剤中の BA 量はそれぞれ 1.9, 4.2, 2.8 mg/日であった。2 社 (y 社, z 社) の医療用柴苓湯エキス製剤中の BL 量の定量を行った結果、製造会社間 (129.4, 141.7 mg/日) で有意差は認められなかった (Fig. 5E)。また、y 社, z 社製医療用柴苓湯エキス製剤中の BA 量は、それぞれ 0.5, 2.3 mg/日であった。なお、小柴胡湯エキス製剤 10 種、乙字湯エキス製剤 3 種、大柴胡湯エキス製剤 2 種、柴朴湯エキ

ス製剤 2 種、黄連解毒湯エキス製剤 3 種、および柴苓湯エキス製剤 2 種中の BL 量および BA 量について添加回収試験を行ったところ、回収率はそれぞれ 96.6～105.2%, 99.3～102.3%, 87.0～98.3%, 94.8～98.2%, 99.3～102.3%, 99.6～105.2% であった。

考 察

漢方薬には、湯剤、散剤、丸剤、軟膏剤などの剤形があり、本来は古典に記載された剤形で調製した製剤を投与したほうが、有効性が高いといわれている。実際、漢方薬を煎じ薬として指示して処方する医師もおり、また薬局製剤として漢方煎じ薬を販売している薬局もある。一方、医療現場の多くでは、保存や持ち運び、服用の簡便さから漢方エキス製剤が広く普及している。本研究では、漢方薬を有効かつ安全に使用するための基礎資料を得ることを目的に、オウゴン配合漢方薬の煎液および医療用エキス製剤中の BL 量の定量を行うとともに、各製造会社間における BL 量の比較を行った。

オウゴン (1.5～4 g/日) が配合されている漢方薬 28 種の煎液およびエキス製剤中の BL 量の定量を行った。その結果、煎液はエキス製剤より BL 量が約 1.7～4.0 倍多かった。特に、黄連湯 (4.0 倍)、乙字湯 (3.5 倍)、小柴胡湯 (3.5 倍)、大柴胡湯 (3.3 倍)、小柴胡湯加桔梗湯 (3.5 倍)、柴朴湯 (3.0 倍)、辛夷清肺湯 (3.0 倍)、柴胡

Fig. 5 BL (■) and BA (■) contents in Otsujito (A), Daisaikoto (B), Saibokuto (C), Orengedokuto (D), and Saireito (E) extract products from different pharmaceutical companies (Otsujito: companies a, b, and c. Daisaikoto: companies d and e. Saibokuto: companies f and g. Orengedokuto: companies h, i, and j. Saireito: companies y and z)

Each bar represents the mean BL quantity $\pm$ SE ($n=3$). Different letters indicate the level of significance as determined via Tukey-Kramer test at $P<0.05$ in Otsujito (A) extract products from different pharmaceutical companies. An asterisk (*) means significant difference ($P<0.05$, Mann-Whitney U test) in the BL contents in Daisaikoto (B) and Saibokuto (C) extract products from different pharmaceutical companies.

桂枝湯 (3.2 倍) で大きな差が認められた。また、オウゴンが 3 g 配合されている漢方薬の煎液間において、黄連解毒湯はいずれの煎液に対しても BL 量が有意に少なかった。この結果は、黄連解毒湯の構成生薬であるオウレン、オウバク中のアルカロイド成分 (ベルベリン等) とバイカリンが複合体を形成しているという報告を支持する¹⁵⁾¹⁶⁾。製造会社が異なる医療用小柴胡湯エキス製剤、医療用乙字湯エキス製剤、医療用大柴胡湯エキス製剤、医療用柴朴湯エキス製剤、医療用黄連解毒湯エキス製剤、医療用柴苓湯エキス製剤中の BL 量と BA 量の定量を行った。その結果、BL 量においては小柴胡湯、乙字湯、大柴胡湯、柴朴湯エキス製剤において、製造会社間でそれぞれ最大 2.6 倍 (71.2~183.8 mg/日)、1.6 倍 (123.2~200.2 mg/日)、1.5 倍 (128.1, 186.6 mg/日)、1.3 倍 (126.2, 163.4 mg/日) の有意な差 ($P<0.05$) が認められた。

一方、黄連解毒湯、柴苓湯エキス製剤中の BL 量に有意な差は認められなかった (Fig. 5)。小柴胡湯エキス製剤に含まれる BA 量において、製造会社間で 0.9~16.2 mg/日の差が認められた。オウゴン中に含有される BA 量は寡少であるが¹⁷⁾、オウゴンを 40℃ 前後で水抽出すると、オウゴンに含まれる酵素 (β -グルクロニダーゼ) の作用によって BL が加水分解を受け、BA が生成する¹⁸⁾。したがって、製造会社間で BA 量に差が出た理由は、比較的ゆっくりと昇温させてエキスを調製したか、あるいは早く昇温させてエキスを調製したかの差によるものと考えられる。

富山医科薬科大学 (現・富山大学) 附属病院の寺田らは、1984 年~2000 年に報告された漢方薬が原因と推定される間質性肺炎と肝障害に関する報告を調査している¹⁹⁾。そのうち、間質性肺炎 35 症例中 33 症例が、肝障

害 28 症例中 25 症例が、オウゴン配合漢方薬を服用しており、また、間質性肺炎あるいは肝機能障害のチャレンジテストで陽性となったいずれの漢方薬においても、オウゴンが配合されていた。オウゴンの主要成分である BL がハプテンとしてアレルギー症状を引き起こすことが推定されている^{19)~21)}。医療現場においては、漢方薬の煎液にはエキス剤と比較して 1.7~4 倍の BL が含まれることを認識し、煎じ薬はより高い効果が期待できる反面、間質性肺炎や肝機能障害等の発症頻度も増加する可能性があることを考慮して使用するべきと考える。特に肺炎の年齢階級別死亡者数では全体の 97% 以上を 65 歳以上の高齢者が占めていることから²²⁾、漢方薬を服用している高齢者においては、間質性肺炎の徴候である日常生活における息切れと咳に注意を払うべきであろう。

医療用小柴胡湯、乙字湯、大柴胡湯、柴朴湯エキス製剤中に含有される BL 量は、製造会社間での有意な差があった。したがって、副作用発現の可能性の判断情報の一つとして、漢方薬の調製に使用したオウゴンの量のほか、製剤中に含まれる BL 量および BA 量に関する情報も提示することを提案する。

今後は、医療用漢方エキス製剤の製造会社の市場規模やエキス製剤中の BL 量および BA 量と、副作用の発件数との相関について調査する予定である。

著者の COI (Conflict of Interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 五十嵐信智, 志村彩香, 竹澤 崇, 武藤麻美, 戸田雄大, 伊藤清美ほか：漢方専門外来受診患者における漢方薬服用に関する実態調査 I - 漢方薬と西洋薬の併用 -. 医療薬学 2007; 33: 353-358.
- 伊藤 隆, 菅生昌高, 千々岩武陽, 仙田晶子, 王子 剛, 海老澤茂ほか：当院の随証治療における甘草および黄芩による副作用の臨床的特徴. 日東医誌 2010; 61: 299-307.
- 下平秀夫, 野崎真由, 権 娟大, 上村直樹, 海保房夫：「PMDA 医薬品副作用データベース」を利用した漢方製剤の副作用の解析. 医薬品情報学 2014; 16: 16-22.
- 若杉安希乃：漢方医学に対する誤解を解く. Organ Biology 2016; 23: 46-52.
- 北澤英徳, 寺田真紀子, 川上純一, 足立伊佐雄：漢方薬による間質性肺炎に関する薬剤疫学的検討. 臨床薬理 2001; 32: 197S-198S.
- 矢船明史, 津谷喜一郎：Scutellaria 属の生薬による肝障害ならびに同属のオウゴン含有漢方処方による肝機能障害について. 臨床薬理 1996; 27: 635-645.
- 築山邦規：小柴胡湯による薬剤誘起性肺炎の 1 例. 日胸疾会誌 1989; 27: 1556-1561.
- 畑中延介, 山岸 亨, 亀村裕貴, 中澤一朗, 平野雄介, 保坂公夫ほか：防風通聖散による薬剤性肺炎・肝障害の 1 例. 日呼吸会誌 2006; 44: 335-339.
- Takeshita K, Saisho Y, Kitamura K, Kaburagi N, Funabiki T, Inanura T, et al.: Pneumonitis induced by ougon (scullcap). Intern Med 2001; 40: 764-768.
- 西森文美, 山崎啓一, 神 靖人, 吉村信行, 月本光一, 別府穂積ほか：黄芩によると思われる薬剤性肺炎の 1 例. 日呼吸会誌 1999; 37: 396-400.
- 後藤博三, 嶋田 豊：漢方薬処方の注意点 エッセンシャル・ミニマム. JIM 2007; 17: 954-956.
- 日本老年医学会：高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015, メディカルビュー社, 東京, 2015.
- Katayama K, Yoshino T, Munakata K, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S, et al.: Prescription of Kampo drugs in the Japanese health care insurance program. Evid Based Complement Alternat Med 2013; 2013: 576973.
- 黒田明平, 木下歩美, 椎 崇, 社本典子, 三巻祥浩：漢方薬の煎液およびエキス製剤の成分分析 - カンゾウ配合漢方薬中のグリチルリチン酸量 -. 医療薬学 2017; 43: 619-629.
- Okamura N, Miki H, Ishida S: Simultaneous determination of baicalin, wogonoside, baicalein, wogonin, berberine, coptisine, palmatine, jateorrhizine and glycyrrhizin in Kampo medicines by ion-pair high-performance liquid chromatography. Biol Pharm Bull 1999; 22: 1015-1021.
- Wang J, Tanaka T, Zhang H, Kouno I, Jiang Z-H: Formation and conformation of baicalin-berberine and wogonoside-berberine complexes. Chem Pharm Bull 2012; 60: 706-711.
- 小谷 明, 楠 文代, 袴田秀樹：電気化学検出 HPLC を利用した中薬含有成分および植物由来の生物活性物質の定量分析. Rev Polarography 2016; 62: 85-92.
- Zhang C, Zhang Y, Chena J, Liang X: Purification and characterization of baicalin-β-D-glucuronidase hydrolyzing baicalin to baicalein from fresh roots of *Scutellaria viscidula* Bge. Process Biochem 2005; 40: 1911-1915.
- 寺田真紀子, 北澤英徳, 川上純一, 足立伊佐雄：漢方薬による間質性肺炎と肝障害に関する薬剤疫学的検討. 医療薬学 2002; 28: 425-434.
- Makino T, Hishida A, Goda Y, Mizukami H: Comparison of the major flavonoid content of *S. baicalensis*, *S. lateriflora*, and their commercial products. J Nat Med 2008; 62: 294-299.
- 中沢有紀子, 鈴木重紀, 根岸悦子, 中崎允人, 上野光一, 秋葉哲生ほか：あきば病院における漢方製剤服用患者の ALT 変動要因の検討. 医療薬学 2006; 32: 504-510.
- 厚生労働省：人口動態統計 (平成 30 年).

An analysis of the ingredients in decoctions and extracts of Kampo medicines: Amounts of baicalin and baicalein in Kampo medicines containing *Scutellariae Radix*

Takashi Shii¹⁾²⁾, Minpei Kuroda¹⁾, Noriko Shamoto¹⁾ and Yoshihiro Mimaki¹⁾

Abstract

Aim: Kampo medicines containing *Scutellariae Radix* (the root of *Scutellaria baicalensis* Georgi; SR) sometimes cause serious adverse effects, including interstitial pneumonia and liver dysfunction. Baicalin (BL) is the major active component of SR and is presumed to be responsible for the adverse effects. We analyzed the amounts of BL in Kampo medicines to better understand how they can be used safely.

Methods: We determined the amounts of BL in 28 Kampo decoctions containing SR (recommended daily dose: 1.5-4 g/day) and corresponding Kampo extract products by high-performance liquid chromatography.

Results: The amounts of BL in the Kampo decoctions were 1.7-4.0-fold higher than those of the corresponding Kampo extract products. Inter-product variations in the amounts of BL in Shosaikoto, Otsujito, Daisaikoto, Saibokuto, Orengedokuto, and Saireito Kampo extracts from various companies were also examined. Significant differences in the amounts of BL were observed for Shosaikoto, Otsujito, Daisaikoto, and Saibokuto extract products (up to 2.6, 1.6, 1.5, and 1.3-fold differences, respectively), whereas no significant differences were observed for Orengedokuto and Saireito extract products.

Conclusions: Because the Kampo decoctions containing SR that we examined contained 1.7-4.0 times as much BL as the corresponding Kampo extract products, medical doctors and pharmacists should be aware that Kampo decoctions containing SR might cause more severe side effects than corresponding Kampo extract products. Furthermore, we recommend that the amounts of BL and its aglycone, baicalein (BA), in Kampo extract products be made known to practitioners and patients.

Key words: Kampo medicines, *Scutellariae Radix*, Baicalin, Baicalein, Shosaikoto (Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2020; 57: 72-80)

1) Department of Medicinal Pharmacognosy, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

2) Department of Pharmacy, Kitasato University Hospital