原著

『宋板傷寒論』の未修治附子配合処方 の煎煮時間と煎液に含まれる アコニチン型ジエステルアルカロイド量

—処方中の乾姜と甘草が与える影響—

笛木 司^{ab} 谷村 陽平^c 田中耕一郎^b
千葉 浩輝^b 松岡 尚則^{bd} 並木 隆雄^e
藤田 康介^f 須永 隆夫^g 別府 正志^h
牧野 利明^c

a マツヤ薬局, 新潟, 〒953-0041 新潟市西蒲区巻甲2927-5

b 東邦大学医学部東洋医学研究室, 東京, 〒143-8540 大田区大森西5-21-16

c 名古屋市立大学大学院薬学研究科生薬学分野, 愛知, 〒467-8603 名古屋市瑞穂区田辺通3-1

d 公益財団法人研医会, 東京, 〒104-0061 中央区銀座5-3-8

e 千葉大学大学院医学研究院和漢診療学, 千葉, 〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1

f 上海東和クリニック中医科, 上海, 201103 中国上海市長寧区榮華東道88号 4 F

g 木戸クリニック, 新潟, 〒950-0891 新潟市東区上木戸5-3-8

h 国立大学法人東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科血流制御内科学分野, 東京, 〒113-8510 文京区湯島1-5-45

The Decocting Time and the Contents of the Aconitine-type Diester Alkaloids in the Decoctions of the Formula Containing Unprocessed Aconite Root in “Songban Shanghanlun”

—Influence of Dried Ginger and Glycyrrhiza in the Formula—

Tsukasa FUEKI^{ab} Yohei TANIMURA^c Koichiro TANAKA^b
Koki CHIBA^b Takanori MATSUOKA^{bd} Takao NAMIKI^e
Kosuke FUJITA^f Takao SUNAGA^g Masashi BEPPU^h
Toshiaki MAKINO^c

a Matsuya Pharmacy, 2927-5 Maki-kou Nishikan-ku, Niigata, Niigata 953-0041, Japan

b Department of Traditional Medicine, Toho University School of Medicine, 5-21-16 Omori Nishi, Ota-ku, Tokyo 143-8540, Japan

c Department of Pharmacognosy, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University, 3-1 Tanabe-Dori, Mizuho-ku, Nagoya, Aichi 467-8603, Japan

d Public Interest Corporation Kenikai, 5-3-8 Ginza, Chuo-ku, Tokyo 104-0061, Japan

e Department of Japanese-Oriental (Kampo) Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba, Chiba 260-8670, Japan

f Towa BUND Medical Center, 88 Ronghua Dongdao, Changning Dist., Shanghai 201103, P.R. China

g Kido Clinic, 5-3-8 Kamikido, Higashi-ku, Niigata, Niigata 950-0891, Japan

h Department of Geriatrics and Vascular Medicine, Graduate School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8510, Japan

Abstract

We investigated the decocting time to prepare the formulas containing unprocessed aconite root, such as shigyakuto, tsumyaku shigyakuto, and kankyobushito, which had been registered in “Shanghanlun” edited in Song Dynasty, using the weights and measures in Houhan Dynasty when the original “Shanghanlun” was regarded to have been established. Also the contents of aconitine-type diester alkaloids (ADA) eluted from unprocessed aconite root in the decoction were analyzed in time-dependent manners. As regards the modified formula for the “physically strong patients” in the texts of tsumyakushigyakuto in “Shanghanlun”, adding

dried ginger was found to lead the decocting time to be shorter and the sum of ADA content in the decoction of the modified formula to increase about 20%. It was also found that the compositions of diterpene alkaloids derived from aconite root in kankyobushito decoction were highly different from those in shigyakuto decoction, containing less ADA and more aconine and hypaconine, due to the high pH of the decoction, which was the consequence of lacking glycyrrhiza in kankyobushito formula. It is suggested that the doctors in the era of “Shanghanlun” establishment may have carefully adjusted the contents of ADA in the decoctions using unprocessed aconite root by choosing co-decocted crude drugs.

Key words : Shanghanlun, decoction, unprocessed aconite root, aconitine-type diester alkaloids, co-decocted crude drugs

要旨

『宋板傷寒論』に収載される未修治ブシ配合処方：四逆湯，通脈四逆湯，乾姜附子湯について，傷寒論成立期とされる後漢代の量衡に基づいた検討から往時想定されていた煎じ上がりまでの煎煮時間を推定し，また実際に煎液を調製して，アコニチン型ジエステルアルカロイド（ADA）をはじめとする附子由来ジテルペンアルカロイドの煎煮中濃度の経時変化を分析した。通脈四逆湯の条文にある「強人」を対象とする加減方では，乾姜の増量がもたらす煎煮時間の短縮により，未修治ブシから溶出した煎液中の ADA 量が約20%増加することが示された。また，甘草が配合されない乾姜附子湯煎液は四逆湯煎液に比べて pH が高値で，ブシ由来ジテルペンアルカロイドの構成が大きく異なり，低 ADA，高アコニン・ヒパコニンとなっていた。往時の医師が共煎生薬の工夫によって未修治附子配合処方煎液中の ADA 量を注意深く調節していた可能性が示唆された。

キーワード：傷寒論，煎液，ウズ，アコニチン型ジエステルアルカロイド，共煎生薬

緒言

日本薬局方のブシ¹⁾は，ハナトリカブト *Aconitum carmichaeli* Debeaux 又はオクトリカブト *A. japonicum* Thunberg の塊根に加熱などの減毒修治をおこなって調製される生薬であり，鎮痛，強心，利尿，新陳代謝の亢進などを目的に，主として虚寒性の疾患に広く用いられている。ブシには，ヒゲナミン，サルソリノール，ベンゾイルメサコニン，ネオリンなど多くの生理活性物質が含有されており^{2)~4)}，近年，特にネオリンなどの低毒性成分の有用効果が注目されている⁵⁾。これに対し，減毒修治を行わずに乾燥したトリカブト塊根は，現在の日本の生薬市場で「ウズ」の名称で流通し，ブシと比べて鎮痛作用に優れるとの報告⁶⁾⁷⁾のほか，ブシで改善しなかった冷え症状が「ウズ」によって改善した例⁸⁾も報告されている。「ウズ」はアコニチン型ジエステルアルカロイド（以下 ADA）と総称されるアコニチン，メサコニチン，ヒパコニチン，ジェサコニチンを，ブシに比べて多量に含有することを特徴とし，ADA の強い毒性に起因する多くの有害事象が報告されている⁹⁾。このため，「ウズ」を煎薬で用いる際には，安全性の確保のために特に長時間の煎煮を行うよう注意喚起がなされているが¹⁰⁾，長時間の煎煮は ADA の加水分解という点で，加熱修治と近似した意味合いを持つこととなり，「ウズ」の臨床効果に対する

ADA の寄与，すなわち ADA の臨床的有用性については未だ十分な検討が行われていない。

さて，ADA の臨床的有用性を示唆してきた資料の一つとして『宋板傷寒論』¹¹⁾があげられる。『宋板傷寒論』には，桂枝加附子湯など，修治（加熱加工）したトリカブト塊根である「炮附子」を配合する処方群と，四逆湯など，加熱加工を施さずに乾燥したトリカブト塊根である「生附子」（現在の「ウズ」に相当）を配合する処方群とが収載されており，「証」によるトリカブト塊根の修治・未修治の使い分けが観察される。四逆湯類にあえて未修治の「生附子」の配合が指定されていることは，傷寒論成立期の医師たちが四逆湯類の臨床効果に対して ADA の一定の寄与を期待したものであるとこれまで考えられてきたが，往時の四逆湯類の煎煮時間や煎液中の ADA 濃度変化について詳細に検討した報告はなく，煎煮中に進行する加水分解により，実際には煎じ上がりの四逆湯類煎液には ADA がほとんど残存していなかった可能性も否定できないと考えられる。

そこで我々は，『宋板傷寒論』収載の未修治附子配合処方：四逆湯（表1，S），通脈四逆湯（表1，T），通脈四逆湯乾姜增量方（表1，TKZ），乾姜附子湯（表1，K）について，往時の医師たちが想定していた煎じ上がりまでの煎煮時間の推定を試み，次いで調剤したこれらの処方を実際に煎煮して，煎

表1 『宋板傷寒論』に記載された各未修治附子配合処方の生薬組成と調製法

記号	処方名	生薬組成と調製法
S	四逆湯	甘草【二兩炙】 乾姜【一兩半】 附子【一枚生用去皮破八片】 右三味以水三升煮取一升二合去滓分温再服。 <u>強人可大附子一枚乾姜三兩</u>
T, TKZ*	通脈四逆湯	甘草【二兩炙】 附子【大者一枚生用去皮破八片】 乾姜【三兩 <u>強人可四兩</u> 】 右三味以水三升煮取一升二合去滓分温再服。
K	乾姜附子湯	乾姜【一兩】 附子【一枚生用去皮切八片】 右二味以水三升煮取一升去滓頓服。

* TKZ は強人向けの通脈四逆湯乾姜増量方（乾姜四兩）

液中の ADA をはじめとする附子由来ジテルペンアルカロイド濃度の経時的变化を分析した。これらの検討から、『宋板傷寒論』収載の未修治附子配合処方煎液に含まれるアコニチン型ジエステルアルカロイド量と、処方に配合される乾姜、甘草の影響について、若干の知見を得ることができたので報告する。

材料と方法

1. 生薬

本研究に用いた生薬は以下の通りである：ウズ（中国産：lot. #0032017001, 栃本天海堂, 大阪）、日局カンゾウ（中国産, 原形：lot. #1506C002007, 栃本天海堂）、日局ショウキョウ（中国産：lot. #005816007, 栃本天海堂）。

生薬はあらかじめ篩を通して細末を除いたものを用いた。また、カンゾウは、原形生薬（棒甘草）をガス火で軽く焦げ目がつく程度に炙って「シャカンゾウ」とし、その後、大豆大に刻んだものを用いた。

2. 水

本研究で煎煮に使用した水は、中国上海市長寧区古北エリアで採水した上水道水である。採水後約48時間室温の後、4℃で保存し、採水から4日後に実験に用いた。厚生労働省告示第261号に基づいて行った水質分析の結果、硬度130 mg/mL, 塩化物イオン25 mg/L, ナトリウムイオン18 mg/mL, 炭酸水素イオン110 mg/L であった。また、pH は Stick pH tester (HI 98113, Hanna instruments, Woonsocket, RI, USA) を用いて測定し、7.7であった。

3. 量衡の換算と附子の重量換算

前報¹²⁾に基づき、本研究の対象とした『宋板傷寒論』収載処方の生薬重量、水量の換算は、『漢書』律曆志¹³⁾および新莽嘉量の計測値¹⁴⁾¹⁵⁾から、1 兩 = 14.2 g, 1 升 = 200 mL で行った。附子の重量換算

については、『本草経集注』序録の記述（附子，烏頭如干枚者，去皮竟，以半兩準一枚）¹⁶⁾に従って、附子1枚を半兩に換算し、大1枚については標準品の2倍の1兩を仮定した。

4. 生薬残渣（煎じカス）の吸着水量の定量と各処方の煎じカスの吸着水量の算出

「シャカンゾウ」，ショウキョウ，またはウズ10.0 g に、約200 ml の水を加え、上部をアルミ箔で覆ったビーカー中で20分間煮沸した。熱源から下ろし、沸騰がおさまると同時に、ステンレス製茶漉しを用いて濾過し、煎じカスの重量を正確に秤量した (x)。その後、煎じカスを約60℃で約24時間かけて乾燥させ、1時間での重量の減少が0.1 g 未満になったことを確認して再び正確に秤量 (y) し、 $(x-y) / 10.0$ (g) を以て、生薬1 g あたりの吸着水量とした。

上記結果で得られた値を、各処方に含まれる各生薬の重量に乗じて合計し、T, TKZ, S, K の各処方1剤分の煎じカスが、煎じあがりに吸着している水量 (V_{ab}) を求めた。また対照として用いるために、かつての検討¹²⁾でケイヒ、シャクヤク、タイソウについて得られた値を用い、『宋板傷寒論』収載の桂枝湯1剤分の煎じカスが、煎じあがりに吸着している水量 (V_{ab}) を同様に求めた。

5. 煎液サンプルの調製

通脈四逆湯 (T), 通脈四逆湯乾姜増量方 (TKZ), 四逆湯 (S), 乾姜附子湯 (K) の4種の処方について、ビーカーに1剤分の生薬と、室温の水500 ml を加え、アルミ箔を用いてビーカーの上部形状に合わせてしっかりと覆った後（総重量：Xg）、加熱、沸騰後は火力を弱めた電熱器を用いて穏やかな沸騰を保ちながら、T, TKZ, S については、沸騰後

表2 各生薬の吸着水量

生薬	x: 煎出後重量 (g)	y: 再乾燥後重量 (g)	z: 吸着水量 (g) / 生薬 1 g
「シャカンゾウ」	26.0±0.1	7.0±0.0	1.9
ショウキョウ	41.1±0.4	7.4±0.1	3.4
ウズ	28.7±0.5	7.3±0.0	2.1

各生薬 10.0 g を約 200 ml の水で 20 分間煎じた時の煎じカスに含まれる吸着水量を測定した。

$z = (x - y) / 10$ である。データは、平均±標準誤差 ($n = 3$) で示した。

表3 通脈四逆湯 (T), 通脈四逆湯乾姜増量方 (TKZ), 四逆湯 (S), 乾姜附子湯 (K) の各生薬配合量における生薬残渣の吸着水量

	T				TKZ			S			K		
	A	B	C	D	B	C	D	B	C	D	B	C	D
「シャカンゾウ」	1.9	2 両	28.4	54.0	2 両	28.4	54.0	2 両	28.4	54.0	—	—	—
ショウキョウ	3.4	3 両	42.6	145	4 両	56.8	193	1 両半	21.3	72.4	1 両	14.2	48.3
ウズ	2.1	大 1 枚	14.2*	29.8	大 1 枚	14.2	29.8	1 枚	7.1*	14.9	1 枚	7.1	14.9
合計 V _{ab} (g)			229			277				141			63.2

A, 生薬 1 g あたりの吸着水量 (g); B, 『宋板傷寒論』に記載された 1 剤あたりの生薬量; C, B を『漢書』の「常秤」(1 両 = 14.2 g) で換算した値 (g); D, 各生薬残渣の吸着水量 V_{ab} (A × C) (g)。

※『本草経集注』序録の記述 (附子, 烏頭 如干枚者, 去皮竟, 以半兩準一枚) に従って, 附子 1 枚を半両に換算し, 大 1 枚については標準品の 2 倍の 1 両を仮定した。

3, 6, 9, 12, 15, 18, 23, 28 分後の 8 回, K については沸騰後 12, 18, 28, 40 分後の 4 回, 各 2 ml ずつ煎液を採取した。サンプルは採取後直ちに氷冷し, その後分析まで -20℃ で凍結保存した。また, サンプルングの都度, 電子天秤でビーカーごと煎液を秤量し (Yg), $500 - (X - Y)$ を以て各サンプルング時の煎液量とした。また, 各処方について 3 サンプルを調製した。

6. ブシアルカロイドの定量

前報¹⁷⁾と同様に行った。前報では分析しなかったネオリン, ヒパコニン, ベンゾイルメサコニンの標準品は, 成都曼思特生物科技有限公司 (成都, 中国) より購入し, 検出条件は以下の通りである。溶出時間, parent MS (m/z), daughter MS (m/z), cone 電圧, collision 電圧は, それぞれ, ネオリン 3.0 分, 438.3, 420.3, 40 eV, 30 eV; ヒパコニン 2.9 分, 470.3, 438.6, 65 eV, 30 eV; ベンゾイルメサコニン 3.3 分, 590.3, 104.9, 65 eV, 55 eV。

7. 統計処理

4 種の処方では煎煮時間が共通する 12 分, 18 分, 28 分時のサンプルについて, 一元配置分散分析後, Turkey の多重検定を行った。危険率 (p) が 0.05 未満

を統計学的に有意とし, 特にウズ配合量が等しい T と TKZ 間または S と K 間で差があるかどうかを結果に表記した。

結果

1. 「シャカンゾウ」, ショウキョウ, ウズの煎じカスが吸着している水量

「シャカンゾウ」, ショウキョウ, ウズについて, 実測から求めた生薬 1.0 g あたりの煎じカスの吸着水量を表 2 に示す。三者のうちではショウキョウの吸着水量が特に多く, 自重の約 3 倍を吸着していた。

2. 通脈四逆湯 (T), 通脈四逆湯乾姜増量方 (TKZ), 四逆湯 (S), 乾姜附子湯 (K) および桂枝湯 1 剤分の煎じカスが吸着している水量

T, TKZ, S, K の 1 剤分の煎じカスが, 煎じあがりに吸着している水量 (V_{ab}) の計算値を表 3 に示す。また対照の桂枝湯 1 剤分の V_{ab} の計算値を表 4 に示す。TKZ は, T に比べてショウキョウ 1 両のみの増量でありながら, 煎じカスの吸着水量は 48.3 g 増加して 277 g と計算された。一方「シャカンゾウ」を配合せず, ショウキョウの量も少ない K の煎じカスの吸着水量は, T の 3 分の 1 以下の 63.2 g と計算された。なお, 生薬単独を煎じた場合と,

表4 桂枝湯における生薬残渣の吸着水量

	A	桂枝湯		
		B	C	D
ケイヒ	1.1 [*]	3 両	42.6	46.9
シャクヤク	1.5 [*]	3 両	42.6	63.9
「シャカンゾウ」	1.9	3 両	42.6	80.9
ひねしょうが	0 [*]	3 両	42.6	0
タイソウ	3.4 [*]	12 枚	34 [*]	116
合計 V _{ab} (g)				307

A-D は、表 3 と同じ。

※先報¹²⁾より。

表5 各処方の蒸発水量

処方名	V _{ini}	V _{fn} (mL)	V _{ab} (mL)	V _{ev} (mL)	Ratio
桂枝湯	1.40 L	600	307	493	100
T	600 mL	240	229	131	26.7
TKZ	600 mL	240	277	83.1	16.9
S	600 mL	240	141	219	44.4
K	600 mL	200	63.2	337	68.4

V_{ini}, 『宋板傷寒論』で指定されている煎じはじめの水量 (1 升=200 ml で換算)

V_{fn}, 『宋板傷寒論』で指定されている煎じあがりの水量 (1 升=200 ml で換算)

V_{ab}, 各処方の生薬残渣の合計吸着水量 (表 3, 4 より)

V_{ev}, 煎じはじめから煎じあがりまでに蒸発する水量 (V_{ev} = V_{ini} - (V_{ab} + V_{fn}) で算出)

Ratio, 桂枝湯の V_{ev} を 100 としたときの各処方の V_{ev} の比

それらを混合し処方として煎じた場合とで、煎じカスの吸着水量に差異が生じないことを確認するため、今回調製した T および TKZ の 1 剤分の煎じカスについて、煎煮28分後の V_{ab} を実測したところ、計算値229, 277 (g) に対し、それぞれ223 ± 1, 275 ± 2 (g) (平均±標準誤差, n = 3) の実測値が得られ、計算値と実測値はよく一致していた。

3. T, TKZ, S, K および桂枝湯の煎じはじめから煎じ上がりまでに蒸発する水量

一般に煎液を調製する時、煎じはじめに加える水の量を V_{ini}, 煎じあがりの煎液量を V_{fn}, 煎じ上がり時に煎じカスが吸着して廃棄される水量を V_{ab}, 加熱開始から煎じあがりまでに蒸発する水量を V_{ev} とすると、V_{fn} = V_{ini} - (V_{ev} + V_{ab}) の関係式が成り立つ¹²⁾。式を変形して V_{ev} = V_{ini} - (V_{fn} + V_{ab}) とし、『宋

板傷寒論』で処方ごとに指定されている V_{ini}, V_{fn} と、結果2で求めた V_{ab} の値を用いて各々の処方の V_{ev} を計算し、『宋板傷寒論』収載の桂枝湯の V_{ev} と比較した (表 5)。桂枝湯には先煎、再煎などの複雑な煎じ方が指定されておらず、また現在も頻用されている処方であるところから対照として好適と考えた。この結果、T の V_{ev} は桂枝湯の V_{ev} に対し 26.7%であったのに対し、TKZ の V_{ev} は16.9%であった。V_{ab} の値が小さい S, K の V_{ev} については、同様の比較で各々44.4%, 68.4%の計算値が得られた。

4. T, TKZ, S, K の各煎液の加熱開始から沸騰開始までに要した時間と pH

T, TKZ, S, K の煎液を実際に調製した。1 剤中の生薬量は表 3 で C に示した量とした。今回の

表6 各処方煎煮時に沸騰までに要した時間と煎煮後の pH

処方	煎煮後 pH	沸騰までの時間 (秒)
T	5.4 ± 0.0	372 ± 1
TKZ	5.4 ± 0.0	365 ± 3
S	5.4 ± 0.0	364 ± 8
K	6.2 ± 0.0	359 ± 7

データは、平均 ± 標準誤差 ($n=3$) で示した。

煎煮条件では、各処方煎液とも加熱開始から沸騰までに要した時間はほぼ一定で、約6分間であった。最終サンプリング時の pH は T, TKZ, S は等しく 5.4 であったのに対し、K のみは 6.2 とやや高い値であった (表6)。

5. T, TKZ, S, K の各ジテルペンアルカロイド検出量の煎煮中経時的变化

T, TKZ, S, K 各煎液中の各ジテルペンアルカロイド量を、沸騰開始を 0 分とした煎煮時間に対してプロットしたグラフを図 1a-i に示す。

アコニチン (a), メサコニチン (b) は、いずれの煎液でも、煎液中の含量が煎煮時間に対して指数関数的に減少し、T, TKZ, S については 12-15 分の煎煮で初回サンプリング時 (沸騰開始から 3 分後) のほぼ半量となった。ヒパコニチン (c) は、アコニチン, メサコニチンに比較すると減少の傾向が緩やかで、煎煮 28 分後でようやく初回サンプリング時のほぼ半量となった。これら 3 種の ADA 含量の合計値 (d) は、初回サンプリング時を最高値として単調に減少し、T, TKZ, S の各煎液においては、煎煮 18 分後に初回サンプリング時のほぼ半量となった。T と TKZ の各煎液の間では、ADA 含量とその変化の傾向に有意な差異は認められなかった。S 煎液中の ADA 含量はいずれのサンプリング時においても、T 煎液中含量のほぼ半量で、処方に配合されたウズの量の比に近かった。一方、K の煎液中の ADA 含量は、いずれのサンプリング時においても、同量のウズが配合されている S 煎液中より少ない傾向が認められ、特にアコニチンでは 12 分、メサコニチンでは 12 分と 18 分、ヒパコニチンでは 28 分、これら 3 種の ADA 合計量では 28 分後で有意な ($p < 0.05$) 低値であった。ジェサコニチンはいずれの場合も検出限度以下であった。

ベンゾイルアコニチン (e), ベンゾイルメサコニチン (f) の各煎液中含量は、いずれの場合もサンプリング開始時を最低値として、煎煮時間に対して増加する傾向が観察された。T と TKZ の各煎液を比較すると、ベンゾイルアコニチン, ベンゾイルメサコニチン共に、T 煎液にやや多く含有される傾向が認められた。S 煎液においては、ADA 同様、ベンゾイルアコニチン, ベンゾイルメサコニチン共に、T 煎液中の約半量が含まれていた。一方 K 煎液中の量は ADA の場合と傾向を異にし、ベンゾイルアコニチン, ベンゾイルメサコニチン共に S 煎液中量に比べて顕著に多い量が検出され、その量は T, TKZ 煎液中の量に近接していた。

アコニチン (g), ヒパコニチン (h) の含量は T, TKZ および S の各煎液においては、サンプリング開始時を最低値として煎煮時間に対して非常に緩やかな増加が観察されたのに対し、K 煎液では増加傾向が顕著であり、その検出量は特に沸騰開始 18 分後以降、ウズが K に比べて 2 倍量配合されている T と TKZ の各煎液中の含量を大きく上回った。

ネオリンの含量については、T, TKZ および S の各煎液中においてサンプリング開始直後にわずかな上昇が見られたが、沸騰開始後 9 分以降ははっきりした増加あるいは減少の傾向は見られなかった (i)。

6. 桂枝湯の煎じ時間に対応する T, TKZ, S, K の予想煎じ時間と煎液中 ADA 量

結果 3 に示した V_{ev} の比を用い、現在漢方薬の標準的な煎煮時間とされることが多い 30 分、45 分、60 分で桂枝湯を煎じあげる熱量、煎煮器具を仮定して、T, TKZ, S, K を煎煮したときの、煎じあがりまでの予想煎煮時間を推定した (表7)。この結果、T については 8 分から 16 分、TKZ については 5 分から 10 分の値が得られた一方で、K については 21 分

図1 通脈四逆湯 (T), 通脈四逆湯乾姜増量方 (TKZ), 四逆湯 (S), 乾姜附子湯 (K) 各煎液中の各ジテルペンアルカロイド量

表3Cに示した生薬量のT, TKZ, S, Kを、水500 mlで煎煮し、沸騰開始時の時間を0分として経時的に煎液を採取し、LC-MS/MSによりアコニチン(a), メサコニチン(b), ヒパコニチン(c), ベンゾイルアコニン(e), ベンゾイルメサコニン(f), アコニン(g), ヒパコニン(h), ネオリン(i)の濃度を定量、煎液の体積を乗ずることにより煎液中に存在する量をモル数で表記(平均±標準誤差, $n=3$)した。また、毒性の高いADA(a, b, c)の合計値(d)を別に表記した。ジェサコニチンはいずれの場合も検出限度以下であった。

表7 桂枝湯の各煎煮時間に対応する生附子配合処方 of 予想煎煮時間及び各予想煎煮時間における煎液中 ADA 量の推定値

①	30				45				60			
②	T	TKZ	S	K	T	TKZ	S	K	T	TKZ	S	K
③	8.0	5.0	13.3	20.5	12.0	7.6	20.0	30.8	16.0	10.0	26.6	41.0
④	538	675	23.0	88.8	460	600	168	54.2	394	539	127	33.2
⑤	0.51	0.46	0.63	0.76	0.51	0.46	0.63	0.76	0.51	0.46	0.63	0.76
⑥	274	311	140	67.5	235	276	106	41.2	201	248	80.3	25.2
⑦	137	156	70.0	67.5	118	138	53.0	41.2	101	124	40.2	25.2
⑧	100	113	51	49	100	118	45	35	100	123	40	25

①対照として設定する桂枝湯の煎煮時間 (min)。

②各未修治附子配合処方の名称。

③桂枝湯の V_{ev} に対する各々の V_{ev} の比から求めた各未修治附子配合処方の推定煎煮時間 (①× (表5 : Ratio / 100)) (min)。

④図1dから推定した各処方の煎じ上がり全煎液量 (煎じカスに吸着されている煎液も含む) 中の ADA 量 (nmol)。

⑤煎じ上がり全煎液量に対する液体として回収される煎液 (できあがり煎液) の回収率 $V_{fn}/(V_{ab}+V_{fn})$ 。

⑥回収煎液中の ADA 量 (④×⑤) (nmol)。

⑦各処方の1回服用量中の ADA 量 (nmol)。T, TKZ, S は2分服なので⑥×1/2。K は頓服なので⑥に等しい。

⑧各煎煮条件において、T の1回服用量中 ADA 量を100としたときの、TKZ, S, K の1回服用量中 ADA 量の比率。

から41分と長い煎煮時間が予想された (表7③)。続いて図1dのグラフを用いて、各予想煎煮時間における全煎液中の ADA 合計量を推定した (表7④)。表7④の ADA 合計量は煎じカスに吸着されて廃棄される量と、煎じカスを去った後のできあがり煎液中の量の和であるため、これに処方毎の煎液の回収率 $V_{fn}/(V_{fn}+V_{ab})$ (表7⑤) を乗じて、服用される正味の ADA 合計量を推定した (表7⑥)。T, TKZ, S が煎じた1剤を2分服するのに対し、K は1剤の全量を頓服する指示であるので (表1)、1回服用量中の各処方の ADA 量は表7⑦に示す値となった。各処方煎液1回服用量中の推定 ADA 合計量を、T を基準にして比較すると、例えば桂枝湯を45分で煎じあげる条件で煎じた場合、TKZ 煎液は T 煎液の1.18倍の値であった。S 煎液、K 煎液については各々 T 煎液の0.45倍と0.35倍の値が得られた (表7⑧)。

考察

1. 検討に用いた水と生薬

今回の検討は『宋板傷寒論』成立期の「生附子」配合処方煎液中の ADA 量について考察することを目的としているため、実験に使用した水と生薬は、入手可能な範囲内で往時の中国大陸での状況にできるだけ近づくべく選択を行った。先に行った検討¹⁷⁾で、中国大陸の水 (硬水) を用いた場合には日本の水 (軟水) を用いた場合に比べ「ウズ」煎液中の ADA 量が大きく減少すること、またこの原因が

中国大陸の水に多く含有される炭酸水素イオンの緩衝作用にあることが明らかになった。このため、今回の検討の煎煮には日本国内の軟水ではなく前報¹⁷⁾と同じ中国上海市の上水道水 (中硬水) を用いた。また、乾姜としては、蒸煮を経て調製されている日本薬局方カンキョウを避け、『傷寒論』に成書年代が近い『本草経集注』の乾姜の製法 (流水に晒して皮を剥いた生鮮生姜を加熱せずに曝干)¹⁶⁾により近い、日本薬局方ショウキョウ (干生姜) を選択して用いた。「生附子」については、トリカブト塊根を加熱加工を経ずに乾燥した、市販の「ウズ」を以て代用した。また甘草は『宋板傷寒論』の記述に従って「シャカンゾウ」を用い、その修治法は荒木性次の『新古方薬囊』¹⁸⁾にしたがった。

2. 『宋板傷寒論』未修治附子配合処方の煎煮時間

『宋板傷寒論』の処方では、煎じはじめに加える水量と煎じあがりの水量 (煎液量) が指定されており、それらは常に一定ではない (例えば桂枝湯は7升から3升、四逆湯は3升から1升2合)。揮発性、あるいは加熱に不安定な成分を含む煎薬について、煎煮時間の長短はその品質に大きな影響を与える因子であると考えられる。往時、既に漏刻 (水時計) は発明されていたが、分の単位を正確に計測可能な時計が広く普及していたとは考えにくく、また、一定熱量 (微火) で煎薬を加熱・煮沸したときの蒸発

水量は加熱時間に比例すると考えられる。そこで、各処方煎じはじめの水量と煎じ上がりの液量を以て『宋板傷寒論』収載処方の煎煮時間の目安が与えられており、同一書籍での煎薬を煎じる火力（火加減）については、ある程度一定であったと仮定した。さて、煎煮完了時の蒸発水量（ V_{ev} ）は、 $V_{ini} - (V_{fin} + V_{ab})$ とあらわされ、各処方では V_{ini} と V_{fin} が等しい場合には V_{ab} の増大に伴って減少する。通脈四逆湯（T）と通脈四逆湯乾姜増量方（TKZ）を比較したときには、両者の V_{ini} と V_{fin} は共通であるが、乾姜1両（14.2 g）の吸着水量分だけTKZの V_{ab} が増大し V_{ev} が減少すると考えられる。表5に見られるとおり、T、TKZ、S、Kの4処方は、各々の V_{ini} 、 V_{fin} がほぼ等しく、構成生薬が類似しているにも関わらず、これらの処方を一定熱量を仮定して煎じた場合の煎じ上がりまでの煎煮時間には、表7③に見られるように V_{ab} に起因する大きな差異があることが示唆された。

3. 煎煮中の ADA 量の変化

煎液中のアコニチン、メサコニチン、ヒパコニチン量は、生薬から煎液への移行（増加）過程と、加水分解（減少）過程の二つの要因によって決定されると考えられる。本検討においては、3種のADAのいずれの検出量についても、沸騰開始3分後のサンプリング開始時を最大値として、ほぼ単調に減少が認められた。さて、ネオリンは加熱修治によって含量が変化しないブシアルカロイド（未発表データ）であり、煎液中のネオリン量はジテルペンアルカロイドの移行量の目安となる。煎液中のネオリン量の変化の傾向より、今回検討に用いた系では、ADAの煎液への移行は加熱開始からサンプリング開始までの約9分の間にほぼ終了しており、サンプリング開始時以降については、ほぼ加水分解による減少のみが進行していたと考えられた。また、アコニチン、メサコニチンと比較してヒパコニチンは半減までの煎煮時間が長く（図1c）、煎液の煎煮時間が長くなるにつれて、ADA合計量に占めるヒパコニチンの割合が高くなることが考えられた。

煎液中のアルカロイド量に対する配合生薬の影響に目を移すと、図1a-dにおけるTとTKZの比較から、今回の配合量の範囲内では、ショウキョウの増量がADAの加水分解に与えた影響は大きくないと考えられた。ただし、ベンゾイルアコニン、ベ

ンゾイルメサコニンについてはショウキョウの増量によって煎液中の量が減少する傾向が認められたことから（図1e, f）、ショウキョウがアコニチン型モノエステルアルカロイド（AMA）の生成もしくは分解に何らかの影響を与える可能性が示唆された。アコニチン、メサコニチンの煎煮に伴う減少量に比較して、ベンゾイルアコニン、ベンゾイルメサコニンの増加量は非常に大きいことが、これはリポ型アルカロイドの加水分解から生成するAMA量が反映されており、ショウキョウがリポ型アルカロイドの加水分解に影響を与える可能性も考えられた。S煎液中のADA量がいずれのサンプリング時においてもTの煎液中のほぼ半量であること、またADA量の半減までの煎煮時間がTとほぼ等しかったことから、ウズ配合量の多寡は煎液中のADA量に直接的に反映されるのみで、ADAの分解速度に与える影響は小さいと考えられた。一方、ウズ配合量の等しいSとKの比較から、甘草配合の有無はADAの加水分解速度に大きく影響を与えることが示唆された。先に我々は、煎煮に用いる水と配合生薬成分の緩衝作用の組み合わせによって定まる煎液のpHが、ADAの加水分解速度に大きく影響することを報告した¹⁷⁾。K煎液の煎煮後pHが6.2であったのに対し、T、TKZおよびSの各煎液の煎煮後pHは等しく5.4であったが、これは四逆湯類に配合される炙甘草のためであると考えられた。K煎液中のADA量がS煎液に対して常に明らかな低値となったのは、K煎液のpHがS煎液に比べて、高値であったためであると考えられた。

4. 傷寒論成立期の四逆湯及び通脈四逆湯煎液中の ADA 量

トリカブト塊根に含有されるADA量には、同一種のうちでも産地の違いなどによる大きなバラツキがあることが知られており¹⁹⁾、今回市販のウズを用いた検討で得られた煎液中のADA量の値を以て、直接に傷寒論成立期のADA量を議論することは適当ではない。そこで我々は四逆湯と通脈四逆湯の条文にある「強人」向けの加減方に注目した。四逆湯条文（表1S下線）は「強人」に対して乾姜一両半の増量と附子の大附子への変更を許容しており、加減の結果は通脈四逆湯方に等しい処方となる。また通脈四逆湯条文（表1T下線）は「強人」に対し乾姜一両のみの増量を許容している。対象が体質の強

健なものに限られていることから、これらの加減方が原方に比べて効果が高い反面、病者の身体に何らかの負担を与えるものと当時の医師達に認識されていたことが示唆される。

四逆湯、通脈四逆湯の「強人」用加減方には、ともに乾姜の増量が含まれているが、特に通脈四逆湯の乾姜増量加減は四逆湯加減とは異なり附子の増量を伴っていない。乾姜は食用のショウガ (*Zingiber officinale*) の根茎を乾燥した生薬であって経験的に有害事象を惹起しやすいとは考えにくく、乾姜の増量が「強人」に限定される理由については、これまで説明されていなかったが、本検討の結果、乾姜の増量によって処方煎じ上がりまでの煎煮時間が短縮され、この結果 ADA の加水分解量が減少、煎液中の ADA が増加することが示唆された。

四逆湯の「強人」加減は附子の大附子への変更を伴うため、往時の医師が懸念した有害事象の発生が、ADA 以外の附子由来成分によるものであった可能性は排除できない。しかし、通脈四逆湯の乾姜増量による有害事象懸念の増大については、本検討からその原因物質は煎煮に伴って減衰していく性質を有していると考えられ、原因物質が煎煮に不安定な ADA であった可能性がより強く示唆されるものと考えられた。乾姜増量によって生じる ADA の増加は、もともと生附子に含まれている ADA の加水分解量が抑えられるために発生するものであり、往時の桂枝湯を45分で煎じ上げる熱量、器具で煎じられたと仮定すると、実験から求めた乾姜の増量による ADA の増加率は、原方に対して18%の値であった。このことから「強人以外に対しては有害事象が発生する」と往時の医師が懸念する程度の ADA 量の増加がおこるためには、通脈四逆湯原方に、ある程度以上の ADA が含有されていなくてはならないと考えられ、傷寒論成立時の通脈四逆湯に相当量の ADA が含有されていた可能性を強く示唆していると考ええる。また、通脈四逆湯の生附子量は重量ではなく個数（大者一枚）で指定されており、配合量の微調整は難しかったと思われることから、ADA の過量による有害事象を避けるためにも、乾姜の増量で ADA 量を微調整することは合理的であると考えられた。

参考値として、今回の煎煮条件で通脈四逆湯を12分間煎煮した場合（桂枝湯45分煎煮に対応）の1回服用量中 ADA 量は約0.07 mg (118 nmol) と推測さ

れ、中国で報告されているアコニチンの成人中毒発現量0.2 mg (経口)²⁰⁾に比較しておよそ1/3の値であった。

5. 傷寒論成立期の乾姜附子湯煎液中の ADA 量
乾姜附子湯は四逆湯と同じく『宋板傷寒論』に記載される未修治ブシ配合処方であり、甘草が配合されない点で四逆湯と大きく異なっている。従来乾姜附子湯と四逆湯の使い分けについては、甘草の薬能の観点から考察されることが多かったが、今回の検討により、これら2つの薬方の間で、トリカブト塊根由来ジテルペンアルカロイドの組成が大きく異なっていることが明らかになった。すなわち、乾姜附子湯は同量の生附子が配合された四逆湯に比べて ADA 濃度が顕著に低く、ADA の最終加水分解産物であるアコニン、ヒパコニン含量が顕著に高いことが示された（今回の検討では標品が入手できずメサコニンの定量は行わなかった）。アコニン、ヒパコニンの生理活性については、現在までにほとんど報告がないが、アコニン、ヒパコニンと類縁の、エステル基をもたないジテルペンアルカロイドであるネオリンについては、神経障害性疼痛緩和作用が報告されており⁵⁾、ADA の最終加水分解物についても今後なんらかの薬理作用が発見されることが期待される。また、乾姜附子湯煎液中の ADA 濃度は四逆湯に比べて顕著に低くなるものの、四逆湯が2分服であるのに対し、乾姜附子湯は全量頓服であるために、桂枝湯を45分で煎じ上げる条件で煎煮した場合には、結果的に1回服用量あたりの ADA 量は四逆湯の約8割の値となっていた（表7⑦）。すなわち乾姜附子湯は生附子を配合し、四逆湯に比べて中性に近い条件でやや長時間煎煮して、頓服することにより、高アコニン・ヒパコニン量と一定の ADA 量を両立させた処方となっており、往時の医師が共煎生薬や煎煮条件を工夫して、慎重に1回服用量中の ADA 量を調節していた可能性が示唆される。

結語

- ・処方の煎じ上がりまでに蒸発する水量の検討・比較から、傷寒論成立期の桂枝湯の煎煮時間を45分と仮定したとき、四逆湯、通脈四逆湯、乾姜附子湯の煎じ上がりまでの煎煮時間は、各々約20分、12分、31分と推測された。
- ・通脈四逆湯の「強人」を対象とした加減方において、乾姜の増量によって煎じ上がりまでの煎煮時

間が約4分短縮されることが推測された。この結果、煎液中のADA量が約20%増大し、ADAの毒性に耐えられる「強人」ならではの加減調製方法となっていたことが示唆された。

- ・甘草が配合されない乾姜附子湯は四逆湯に比べて煎煮時間が長く、また炭酸水素イオン含量の多い硬水で煎じたときには、四逆湯の煎液に比べてpHが高くなった。これらの原因により、乾姜附子湯では四逆湯とは異なるジテルペンアルカロイド組成（低ADA・高アコニン・ヒパコニン）となることが示唆された。
- ・往時の医師が共煎生薬の種類や量を工夫して、慎重に未修治附子配合処方中のADA量を調節していた可能性が示唆された。

謝辞 本研究に際し、多くの助言を頂いた森立之研究会の頼建守先生、山口秀敏先生、中田英之先生、岡田研吉先生、岩井祐泉先生、牧角和宏先生に深く感謝する。

利益相反（COI）に関して開示すべきものなし。

文献

- 1) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団. 第十七改正日本薬局方. じほう, 東京 2016. 1785-1786.
- 2) 小菅卓夫, 横田正実, 長沢道男. トリカブト根中の強心成分に関する研究（第1報）Higenamineの単離およびその構造. 薬誌 1978; 98: 1370-1375.
- 3) 鳥居塚和生, 伊田喜光, 寺澤捷年. モノグラフ 生薬の薬効・薬理. 医歯薬出版, 東京 2003. 402-413.
- 4) Chen DH, Liang XT. Studies on the constituents of lateral root of *Aconitum carmichaeli* Debx. (Fu-Zi). I. Isolation and structural determination of salsolinol. Acta Pharm. Sin 1982; 17: 792-794.
- 5) Suzuki T, Miyamoto K, Yokoyama N, et al. Processed aconite root and its active ingredient neoline may alleviate oxaliplatin-induced peripheral neuropathic pain. J. Ethnopharmacol 2016; 186: 44-52.
- 6) Makino T, Kato K, Mizukami H. Processed aconite root prevents cold-stress-induced hypothermia and immunosuppression in mice. Biol. Pharm. Bull 2009; 32: 1741-1748.
- 7) 伊関千書, 藤田友嗣, 佐橋佳郎, 他. 難治性疼痛に対して大烏頭煎を使用した3症例, および煎液中と血清中のアコニチン類濃度の検討. 日東医誌 2016; 67: 376-382.
- 8) 村井政史, 矢野博美, 大竹実, 他. 通脈四逆湯の附子を烏頭に変更し奏功した2例. 日東医誌 2010; 61: 906-911.
- 9) Chan TY. Aconite poisoning. Clin. Toxicol. 2009; 47: 279-285.
- 10) 長坂和彦, 巽武司, 引網宏彰, 他. 附子中毒33症例の検討. 和漢医薬誌 1999; 16: 168-174.
- 11) 日本東洋医学会傷寒金匱編刊小委員会. 善本翻刻 傷寒論・金匱要略. 日本東洋医学会, 東京 2009. 43-237.
- 12) 笛木司, 松岡尚則, 牧野利明, 他. 『宋板傷寒論』の権衡の検討～生薬カスの吸着水量とマオウアルカロイドの煎出効率に着目して～. 日東医誌 2014; 65: 61-72.
- 13) 班固. 漢書. 中華書局, 北京 1962; 4: 955-989.
- 14) 呉洛. 中国度量衡史. 台湾商務印書館, 台北 1981. 157-170.
- 15) 劉復. 新嘉量之校量及推算. 輔仁學志, 台北 1928; 1 (1): 1-29.
- 16) 唐慎微. 証類本草. 華夏出版社, 北京 1993. 213.
- 17) 笛木司, 吉田理人, 田中耕一郎, 他. 水質がウズ煎液中のアコニチン型ジエステルアルカロイド量に及ぼす影響. 日東医誌 2018; 69: 336-345.
- 18) 荒木性次. 新古方薬囊. 方術信和会, 東京 1972. 86.
- 19) 滝昌則, 寺林進, 松葉知浩, 他. 中国及び日本における「ブシ」の品質評価. Natural Medicines 2002; 56: 163-172.
- 20) 劉青雲 主編. 中薬薬理学. 人民衛生出版社, 北京 1997. 95.