桂枝茯苓丸の製剤学的検討

——煎剤および丸剤の成分比較——

鳥居塚 和生*, 寺澤 捷年**, 本間 精一*
足立 伊左雄*, 中川 輝昭*, 堀越 勇*

Galenical Studies of "Kuej-chih-fu-ling-wan"
——Comparison on the Constituent of Decoction with Pill——

Kazuo TORIIZUKA*, Katsutoshi TERASAWA**, Seichi HONMA*,
Isao ADACHI*, Teruaki NAKAGAWA* and Isamu HORIKOSHI*

要旨 駆瘀血剤の一処方である桂枝茯苓丸について、同一生薬から丸剤および煎剤を調整し、その成分含量定量、成分比較を高速液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、薄層クロマトスキャナーによって検討した。その結果、煎剤は丸剤に比べて揮発性成分桂アルデヒドの散逸が多いことが明らかとなった。またn-ヘキサン、クロロホルムで抽出を行った場合、それらの抽出エキスを成分の相違が認められた。古典における剤型選択にも何らかの意義があることが考えられ、剤型の違いに基づく各成分の量的変化等を認識した上で臨床的研究を推進しなくてはならないことが示唆された。

桂枝茯苓丸は『金匱要略』¹⁾ 婦人妊娠病脈症并治第二十に記載されている処方で、「桂枝、茯苓、牡丹去心、桃仁去皮尖熬、芍薬各等分右五味末之煉蜜和丸如兔屎大」とあり本来は丸剤で用いられたものであるが、江戸期²⁾ より日常臨床の場では広く煎剤（丸料）の形で用いられてきた。今日、丸剤と煎剤の薬効は一般には同一視される傾向にあり、著者らも最近まで両者にはほぼ同等の薬効を期待してきた。しかしながら先に報告³⁾ したように、両者に明らかな薬効の相違を認める症例を経験した。そこで、この両者の成分的な異同を明らかにするため、桂枝茯苓丸を“丸剤”とした場合と“煎剤”とした場合の特定成分の定量、含有物質の薄層クロマトパターンについて比較検討し、2, 3の知見を得たので報告する。

実験の部

試料 生薬は、桂枝（ベトナム桂皮）、茯苓（韓国産）、牡丹皮（日本）、桃仁（北朝産）、芍薬（大和産）を栃本天海堂⁴⁾より入手して用いた。“煎剤”の調整：桂枝、茯苓、牡丹皮、桃仁（去皮）、芍薬各4.0gを土瓶に入れ、蒸留水600mlを入れ電気コンロ（600W）を用い約40分煮沸して300ml弱とし、温時綿栓濾過後、蒸留水で正確に300mlとしたものを1日量の煎剤とした。“丸剤”の調整：桃仁以外の4種の生薬を100gずつハンマーミル（不二パウダル社製サンプルミルKⅡ-1型）を用いて粉碎し、200メッシュ程度の微末として攪拌混合した。桃仁100gは生のものから皮尖を去り軽くこげめのつく程度にフライパンで炒り、これを錠剤粉碎機で粉碎

*薬, **医, *富山医科薬科大学附属病院薬剤部, **同・和漢診療部, 富山。

*Department of Hospital Pharmacy, **Section of Oriental Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, TOYAMA.

後、すり鉢を用いて粉末とした。この桃仁末と先の4種類の生薬末を処方準拠して混合し、桂枝茯苓丸の“散剤”を作製した。“丸剤”とする場合は、あらかじめ加熱攪拌し、1～2分間沸騰した蜂蜜と、先の散剤とを各等量、十分練合し、1丸2g⁴⁾の“丸剤”を製するという方法を用いた。

試薬 桂アルデヒドは東京化成製、ベオニフロリンは広島大学田中治教授よりの供与品、イソブチル-*n*-カプリレートは東京化成製、*p*-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルは半井化学製を用いた。その他の試薬は和光純薬特級品である。

測定装置 ガスクロマトグラフ装置：島津ガスクロマトグラフィー GC-7A (FID 検出器)・クロマトスキャナー装置：島津二波長ジグザグクロマトスキャナー CS-710・高速液体クロマトグラフ装置：WATERS社ポンプ6000A型と相馬光学 S-310AUV 検出器を組合せて使用した。

含有成分の定量

桂アルデヒドの定量 赤堀、香川ら⁵⁾の方法に準じた。煎剤100mlに蒸留水50mlを加え、これに終濃度10% (W/V) となるように塩化ナトリウムを加えた。エーテル各80mlで3回抽出を行い、エーテル層を合わせて蒸留水各100mlで2回洗浄後、無水芒硝で脱水し、溶媒を留去した。残渣をメタノール-ジクロロメタン混液3mlに溶解し、その1mlに内部標準物質としてイソブチル-*n*-カプリレートのクロロホルム溶液 (4.36mg/ml) 1mlを加えてガスクロマトグラフィー (以下GLC) にて桂アルデヒドを定量した。丸剤中の桂アルデヒドの定量には、蜂蜜を添加していない散剤について行った。散剤3.0gにエーテル120mlを加え、60分間還流する。エーテル層を分取し、残渣はエーテル各120mlで2回同様の抽出操作を繰り返した。抽出したエーテル層は合わせて、無水芒硝で脱水後、溶媒を留去した。残渣をメタノール-ジクロロメタン混液3mlに溶解し、その1mlに内部標準溶液1mlを加えGLCの検液とした。定量は記録された桂アルデヒドと内部標準物質のピーク面積を半値幅法で求め、その両者の比から予め作製した検量線より桂アルデヒドの含量を定量する方法によった。

GLC条件：カラムは5% Silicone OV-1 (Gas Chrom Q, 100—200mesh) の3mmφ×2mのガラスカラムを使用した、カラム温度；110℃, N₂流量；35ml/min, 水素圧；0.7kg/cm², 空気圧；1.2kg/cm²。

ベオニフロリンの定量 浅川ら⁶⁾の方法に準じた。煎剤は凍結乾燥し、その0.8gに50%エタノール5mlを正確に加え30分間超音波抽出を行った。遠沈 (3000rpm×15分) 後、上澄液3mlをとり内部標準物質として*p*-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルの50%エタノール溶液 (15mg/ml) 1mlを加えて高速液体クロマトグラフィー (以下HPLC) の検液とした。丸剤中のベオニフロリンの定量には、蜂蜜を添加していない散剤について行った。散剤10gに50%エタノール30mlを加え30分間超音波抽出を行い、遠沈 (3000rpm×15分) 後、上澄液3mlをとり内部標準物質1mlを加えHPLCの検液とした。定量は記録されたベオニフロリンと内部標準物質のピーク面積を半値幅法で求め、その両者の比から予め作製した検量線よりベオニフロリン含量を定量する方法によった。

HPLC条件：カラムはμ-Bondapak C₁₈ (WATERS社) 4mmφ×30cm, カラム温度は室温, 移動相としてアセトニトリル-水-酢酸 (15:85:1) を用い、UV254nmで測定した。

クロマトスキャナーによるパターン分析 平賀ら⁷⁾の方法に準じた、煎剤は凍結乾燥した1日量 (1.8g, 煎剤300ml相当量) を、また丸剤は散剤として1日量 (3g) をそれぞれソックスレー抽出器を用い、*n*-ヘキサン, クロロホルム, メタノールの各150mlで、順次各5時間抽出した。抽出溶媒は減圧で濃縮後、濃度が3% (W/V) になるように溶媒を加えて試液を調整した。これらの試液をシリカゲル薄層板 (プレコートシリカゲル60GF²⁵⁴, マルク社) に各5μlスポットした後展開した。展開溶媒は*n*-ヘキサン抽出物はベンゼン-アセトン (4:1), クロロホルム抽出物はベンゼン-アセトン (1:1), メタノール抽出物は*n*-ブタノール-アセトン-水 (12:3:5) の各溶媒を用いた。シリカゲル薄層板は約12cm展開したのち風乾し、クロマトスキャナーを用いスリット幅は0.25mm×0.25mmで

反射ジグザグスキャナーにて測定した。

結果および考察

成分含量 煎剤および丸剤1日量中に含まれる桂皮由来の桂アルデヒド、芍薬・牡丹皮由来のペオニフロリンの定量結果を表1に示す。

1日量で比較した場合、丸剤と煎剤の桂アルデヒドの含量比はほぼ2:1、ペオニフロリンのそれはほぼ1:6であった。これを原料生薬1g当りに換算した値が括弧内であるが、桂アルデヒドは煎剤とすることによって減少していることが明らかである。一方、ペオニフロリンはその差はほとんど認められない。これは赤堀らもすでに報告しているように、桂アルデヒドは煎じる間に散逸するためによる。

含有成分の薄層クロマトパターン 丸剤および煎剤の紫外部における薄層クロマトプロファイルを図1に示す。

煎剤(D)と丸剤(P)とでは n -ヘキササンエキス(図1の1および2)、クロロホルムエキス(図1の3および4)において異なるパターンが観察されるが、メタノールエキスパターンは類似している。ピークaは桂アルデヒドに相当し、両剤で顕著な差異が認められるが、ピークbのペオニフロリンでは相違は認められない。

このように煎剤とした場合と生薬末を蜂蜜で丸剤とした場合とでは成分含量が異なることが明らかとなった。ここで示した有機溶媒可溶部の結果や桂アルデヒド、ペオニフロリン含有量からのみすべてを論じることは早計であるが、前報³⁾の末梢循環の改

善という側面からは丸剤の方がより有効であったことから、桂枝茯苓丸においては原典に忠実に作製した丸剤のほうが有意な薬効を発現するものと推定される。本研究において丸剤と煎剤とでは含有成分が異なることが明らかとなり、このことは漢方処方を解析する上で示唆に富む結果であろう。近年、赤堀⁸⁾らは桃仁、杏仁に含まれるアミグダリンに着目し、その酵素加水分解について報告している。そのなかで桂枝茯苓丸を例にとり、蜂蜜で和した丸剤のほうが煎剤よりアミグダリン残存率が高いという結果を得、煎剤中ではアミグダリンは酵素分解されてしまうこと、そしてアミグダリンに関する限りでは古典記載の桃仁を炒るとか蜂蜜で練るという指示は有意であるということを指摘している。“煉蜜”により丸剤とすることには、蜂蜜の薬効は別に考えても剤形上から散剤に比べ、①空気との接触面積を最小にできるため桃仁などに含まれる脂肪酸等の空気酸化を防止できること、②桂アルデヒドなどの揮発性成分の散逸を抑制できること、③防湿により酵素加水分解を防止できること等の利点があると考えられる。

古典に記載されている処方の煎じ方や、生薬の修治などについての指示の意義の多くは現在明らかとなっていない。また、古典における剤形の選択についても十分解明されていない。しかしながら、それらの指示は長年の経験の積み重ねに基づいた結果であり、いたずらに剤形や修治等を変えることについては慎重であるべきと考えられる。一方、桂枝茯苓丸に関する多くの臨床報告⁹⁾¹⁰⁾や、著者らの臨床経験では丸剤という剤形の場合も著効が認められるケ

表1 Contents of Cinnamaldehyde and Paeoniflorin in Pills and Decoctions of “Kuei-chih-fu-ling-wan”

	Cinnamaldehyde (mg)	Paeoniflorin (mg)
Pill	6.2* (10.3)	17.1* (28.5)
Decoction	2.9* (0.8)	100.8* (25.0)

*per daily dose (pill 6g, decoction 300ml)

() per weight of herb

図1 TLC-Profiles of Pill and Decoction of "Kuei-chih-fu-ling-wan"

1. *n*-Hexane extract, $\lambda_S = 200\text{nm}$, $\lambda_R = 380\text{nm}$ 2. *n*-Hexane extract, $\lambda_S = 285\text{nm}$, $\lambda_R = 380\text{nm}$ 3. CHCl_3 extract, $\lambda_S = 235\text{nm}$, $\lambda_R = 380\text{nm}$ 4. CHCl_3 extract, $\lambda_S = 285\text{nm}$, $\lambda_R = 380\text{nm}$ 5. MeOH extract, $\lambda_S = 235\text{nm}$, $\lambda_R = 380\text{nm}$
P: Pill D: Decoction a: cinnamaldehyde b: paeoniflorin

ースも多くあることもまた事実である。今後は、これらの成分的相違を認識して、臨床研究を推進していく必要があろうと考えられる。

本研究の要旨は、日本東洋医学会北陸支部学術報告会、富山、1982年10月、日本薬学会第103年年会、東京、1983年4月で発表した。

謝辞 桂枝茯苓丸作製の御指導をいただいた熊本大学薬学部浜田善利先生ならびにペオニフロリンを御供与くださいました広島大学医学部総合薬学科田中治先生に感謝いたします。

文 献

- 1) 金匱要略, 明刊歿子木本影印本, 燎原, 東京, 1977
- 2) 多紀元簡: 金匱要略輯義, 復刻版, 出版科学総合研究所, 東京, 1979, p.714
- 3) 寺澤捷年, 他: 日本東洋医学雑誌, 35, 131 (1984)
- 4) 日薬連漢方専門委員会編: 一般用漢方処方の手引き, 薬業時報社, 東京, 1976, p.73~75
- 5) 赤堀昭, 香川清水: 生薬, 32, 24 (1978)
- 6) 浅川直樹, 服部禎一, 上山政悟, 篠田愛信, 三宅康夫: 薬誌, 99, 598 (1979)
- 7) 平賀敬夫, 細山恵子, 高橋邦夫, 柴田承二: 生薬, 33, 38 (1979)
- 8) 赤堀昭, 香川清水: 生薬, 37, 241 (1983)
- 9) 矢数道明: 日本東洋医学会誌, 12, 55 (1961)
- 10) 寺師睦斉: 日本東洋医学会誌, 22, 40 (1971)

(1984年3月12日受付)