

A. 研究目的

現在日局に掲載されている生薬は、その各条において性状の項に記載される「味」が適否の判定基準とされている。従って生薬や生薬から調製される漢方処方における味の表現は、化学的合成医薬品と比べてより重要であり、客観的であることが望まれる。しかし現段階では、統一された試験法や評価基準は設定されておらず、試験者の主観に基づいて評価されしているため、客観性のある評価基準の設定が必要であると考えられる。我々は漢方処方の品質評価研究の一環として味認識装置を用いた漢方処方の味の客観的な評価を試みており、これまでに漢方処方の味の数値化が可能であり、数種類の漢方処方に関して特徴的な味要素を捉え得ること等を明らかにして来た¹⁴⁾。本研究では、薬用植物総合データベースへ掲載するデータのの一つとして、生薬それぞれに適した測定条件の検討も含め、各種生薬の熱水抽出エキスの味の評価に関する検討を行った。

B. 研究方法

1. 実験材料

生薬関連業界の協力の元、(独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターによって収集、抽出、凍結乾燥された生薬エキスを検討対象として用いた。初年度である今年度は、コア5品目として、収集された生薬のうちのオウゴン(15検体)、カンゾウ(16検体)、ショウキョウ(10検体)、ソウジュツ(8検体)、ニンジン(16検体)について検討した。今回の検討に用いた生薬エキスを表1に示す。

2. 装置

味測定には味認識装置 SA402B (株式会社

インテリジェントセンサーテクノロジー)を用いた。各味要素を検出するための脂質膜センサーは C00, AE1, AN0, AAE, CT0 の5種類のセンサーである。各センサーが検出する味要素を表2に示す。

3. 試薬・試液

水は、超純水製造装置(野村マイクロ・サイエンス株式会社、型式 TW-250)で製した超純水を使用した。味センサーの洗浄用並びに安定確認用の溶液に用いた塩化カリウム(特級)、塩酸(容量分析用 1 mol/L)、水酸化カリウム(容量分析用 1 mol/L)は和光純薬工業株式会社より、L(+)-酒石酸(特級)、エタノール(電子工業用 99.5)は関東化学株式会社より入手した。

尚、本研究において動物由来試料を用いた実験は行わず、倫理面で大きな支障となる問題は無いと考えられる。

4. 試料の調製

5種類の生薬エキスそれぞれについて、数段階の濃度条件で測定を行い、各生薬サンプルの至適測定濃度を検討し、以下の様に決定した。即ち、オウゴン: 1 mg/mL、カンゾウ: 2 mg/mL、ショウキョウ: 2 mg/mL、ソウジュツ: 5 mg/mL 及びニンジン: 5 mg/mL である。その後、全生薬エキスサンプルについて下記のように調製し、味測定に供した。

精密に秤量した生薬エキスを水 180 mL へ懸濁し、マグネチックスターラー(HS-30D: アズワン株式会社)を用いて室温、約 600 rpm で 10 分間攪拌した後、あらかじめ塩化カリウム(1 M) 2 mL 並びに酒石酸(100 mM) 0.2 mL を添加した 200 mL メスフラスコへ移し、水で 200 mL にメスアップした。

室温、1,660 x gにて遠心分離後（卓上遠心機 H-27F: 株式会社コクサン）、分取した上清を味測定に供した。また、塩化カリウムと酒石酸を各 10 mM と 0.1 mM になるように添加した水溶液をブランクコントロールとした。

5. 測定方法

味認識装置を用いて既報⁴⁾と同様に味の測定を行った。塩化カリウム (10 mM) と酒石酸 (0.1 mM) を溶解した水溶液を出力値コントロールとした。試料液の出力値について、ヒトが感じる味強度の違いを推定し、得られた推定値を各味要素の数値とした。今回、本装置を用いて推定した味の要素は、酸性苦味、酸性苦味後味、渋味、渋味後味、塩基性苦味後味、旨味及び塩味である。尚、塩味を検出するセンサ (CT0) はクエン酸などの有機酸類にも応答する。

C. 研究結果及び考察

本研究に用いた 5 品目の生薬それぞれについて得られた味要素の数値を表 3 から表 7 に、それぞれの平均値から作製した各品目生薬の味のパターンを図 1 から図 5 に示す。

各品目の生薬はすべて、それぞれの味の要素について一定の範囲の数値を示し、突出して異なる数値を示したサンプルは無かったことから、図 1—図 5 は各品目の生薬それぞれの味のパターンを表していると考えられる。また、各生薬は品目毎に異なるパターンを示しており、今回実施した条件による測定で、それぞれの品目の生薬熱水抽出エキスが示す独自の味のパターンを表現可能と考えられる。

品目それぞれの特徴としては、オウゴンで

は、酸性及び塩基性の苦味に関する味の要素の値が大きく得られた。カンゾウは塩基性苦味後味が大きく得られるのと同時に、酸性苦味及び渋味の値も大きかった。ショウキョウは酸性苦味の値が大きく得られ、ソウジュツでは塩基性苦味後味が特徴的に大きかった。また、ニンジンも塩基性苦味後味に大きな値が得られた他、旨味の値がその他の味要素より大きく得られたところが特徴的であった。

本研究に用いた各種生薬は、同一品目でも産地や加工法の異なるサンプルが混在していた。加工法が明記されていたニンジンのサンプルについて、生干しニンジンと湯通しニンジンを比較すると、生干しニンジンの方が酸性苦味値が大きく、一方で湯通しニンジンの方が塩基性苦味後味値が大きい傾向が見られたことから、加工法により、ニンジンが示す苦味の質が異なる可能性が示唆された。

今回検討した 5 品目の生薬は、それぞれに味の違いだけでなく、色やにおいにも違いがあり、今後、産地や加工法の違いとこれらの各要因との関連を更に詳しく検討する予定である。

D. 結論

薬用植物総合データベースへ収載するデータの一つとして、コア 5 品目（オウゴン 15 検体、カンゾウ 16 検体、ショウキョウ 10 検体、ソウジュツ 8 検体、ニンジン 16 検体）の熱水抽出エキスの味に関する検討を行った。主観的で曖昧な表現になりがちな「味」に客観性を持たせるため、味認識装置を用いて測定を行い、数種類の味の要素を数値で表現した。

各品目の生薬エキスサンプルはすべて、それぞれの味の要素について一定の範囲の数

値を示し、突出して異なる数値を示したサンプルは無く、平均値を用いて各品目の生薬それぞれの味のパターンを示すことが可能であった。また、各生薬は品目毎に異なるパターンを示し、今回実施した条件による測定で、それぞれの品目の生薬熱水抽出エキスが示す独自の味のパターンを表現可能と考えられた。

尚、現行で使用可能な甘味検出用のセンサは渋味を呈する物質には適さないという性質があるため、本研究では甘味の評価を行わなかったが、甘味は生薬が呈する様々な味の要素の中でも特に重要である。そのため、今後、サンプルから渋味を除去するなど、生薬の甘味を評価するための測定系の構築を試みる予定である。

E. 引用文献

- 1) Anjiki, N., Kawahara, N., Goda, Y., *Natural Medicines*, **59**, 164-170 (2005).
- 2) Anjiki, N., Suzuki A., Kawahara, N., Goda, Y., *Shoyakugakuzasshi*, **60**, 21-27 (2006).

- 3) Anjiki, N., Yoshino, C., Kawahara, N., Goda, Y., *Shoyakugakuzasshi*, **61**, 6-13 (2007).

- 4) Anjiki, N., Hosoe, J., Fuchino, H., Kiuchi, F., Sekita, S., Ikezaki, H., Mikage, M., Kawahara, N., Goda, Y., *Journal of Natural Medicines*, **65**, 293-300 (2011).

F. 研究発表

1. 誌上発表
なし
2. 学会発表等
なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1 今回の研究事業で味測定に用いた市場品生薬

管理番号	生薬名	産地	形態	提供者	入手年	備考(栽培・野生・等級)
NIB-001	オウゴン-1	中国河北省	原形	H	2010年	栽培
NIB-002	オウゴン-2	中国河北省	原形	H	2009年	野生
NIB-035	オウゴン-3	中国河北省	原形	I	2010年	
NIB-036	オウゴン-4	中国河北省	原形	I	2009年	尖
NIB-057	オウゴン-5	中国山東省	原形	E	2009年	
NIB-059	オウゴン-6	中国河北省	刻み	D	2010年	栽培品
NIB-073	オウゴン-7	中国河北省	刻み	L	2008年	野生品「主に使用」
NIB-089	オウゴン-8	中国河北省	原形	B	2009年	河北省産
NIB-105	オウゴン-9	中国河北省	刻み	K	2009年	栽培品(主に使用)
NIB-106	オウゴン-10	中国内蒙古自治区	刻み	K	2008年	野生品(尖ゴン)
NIB-142	オウゴン-11	中国河北省	原形	A	2001年	片ゴン
NIB-145	オウゴン-12	中国河北省	原形	G	2010年	
NIB-167	オウゴン-13	中国陝西省	原形	C	2009年	栽培品(主に使用)
NIB-174	オウゴン-14	中国河北省	小刻	F	2010年	野生品(尖)
NIB-175	オウゴン-15	中国陝西省	原形	F	2009年	栽培品(3年生)
NIB-003	カンゾウ-1	中国内蒙古	原形	H	2009年	西北丁級
NIB-004	カンゾウ-2	中国寧夏省	原形	H	2008年	西北丁級
NIB-005	カンゾウ-3	中国内蒙古	原形	H	2008年	東北1号
NIB-006	カンゾウ-4	中国内蒙古	原形	H	2008年	東北2号
NIB-007	カンゾウ-5	中国内蒙古	原形	H	2008年	東北3号, NIB-7①
NIB-037	カンゾウ-6	中国内蒙古自治区	原形	I	2010年	東北3号
NIB-038	カンゾウ-7	中国甘肅省	原形	I	2010年	西北丁級
NIB-054	カンゾウ-8	中国吉林省	原形	E	2010年	
NIB-074	カンゾウ-9	中国甘肅省	刻み	L	2008年	野生品西北「主に使用」
NIB-090	カンゾウ-10	中国寧夏省	刻み	B	2008年	西北甘草
NIB-107	カンゾウ-11	中国寧夏省	刻み	K	2010年	野生品・西北甘草・丙(主に使用)
NIB-108	カンゾウ-12	中国寧夏省	刻み	K	2009年	野生品・西北甘草・乙
NIB-109	カンゾウ-13	中国内蒙古自治区	刻み	K	2010年	野生品・東北甘草・丙
NIB-146	カンゾウ-14	中国甘肅省	刻み	G	2006年	西北
NIB-168	カンゾウ-15	中国内蒙古自治区	原形	C	2009年	野生品(主に使用)
NIB-176	カンゾウ-16	中国内蒙古自治区	原形	F	2010年	野生品(東北甘草・2号)
NIB-008	ショウキョウ-1	中国雲南省	原形	H	2010年	無硫片, NIB-8②-1
NIB-039	ショウキョウ-2	中国雲南省	原形	I	2009年	NIB-39②
NIB-055	ショウキョウ-3	中国雲南省	原形	E	2010年	NIB-55②
NIB-060	ショウキョウ-4	中国雲南省	刻み	D	2008年	NIB-60③
NIB-075	ショウキョウ-5	中国雲南省	刻み	L	2006年	栽培品「主に使用」, NIB-75③
NIB-091	ショウキョウ-6	中国雲南省	スライス	B	2009年	NIB-179②
NIB-110	ショウキョウ-7	中国雲南省	刻み	K	2010年	栽培品, NIB-110②
NIB-147	ショウキョウ-8	中国雲南省	原形	G	2010年	NIB-147②
NIB-169	ショウキョウ-9	中国雲南省	原形	C	2009年	栽培品(主に使用), NIB-169②
NIB-179	ショウキョウ-10	中国雲南省	原形	F	2010年	NIB-179②
NIB-009	ソウジュツ-1	中国湖北省	原形	H	2008年	古立
NIB-010	ソウジュツ-2	中国内蒙古	原形	H	2010年	津
NIB-058	ソウジュツ-3	中国湖北省	原形	E	2010年	
NIB-092	ソウジュツ-4	中国湖北省	原形	B	2008年	

NIB-111	ソウジュツ-5	中国湖北省	原形	K	2009年	野生品
NIB-148	ソウジュツ-6	中国湖北省	原形	G	2009年	
NIB-181	ソウジュツ-7	中国湖北省	原形	F	2010年	古立蒼朮
NIB-182	ソウジュツ-8	中国陝西省	原形	F	2010年	
NIB-011	ニンジン-1	中国吉林省	原形	H	2009年	生干
NIB-012	ニンジン-2	中国吉林省	原形	H	2008年	湯通
NIB-040	ニンジン-3	中国吉林省	原形	I	2007年	5-6年根
NIB-056	ニンジン-4	中国吉林省	原形	E	2009年	
NIB-061	ニンジン-5	中国吉林省	刻み	D	2009年	湯通し
NIB-067	ニンジン-6	中国吉林省	原形	J	2009年	栽培品
NIB-076	ニンジン-7	中国吉林省	刻み	L	2009年	栽培品・生干し「主に使用」, NIB-76①
NIB-077	ニンジン-8	中国吉林省	刻み	L	2009年	栽培品 湯通し
NIB-093	ニンジン-9	中国遼寧省	原形	B	2009年	
NIB-112	ニンジン-10	中国吉林省	原形	K	2010年	栽培品・湯通し人参
NIB-113	ニンジン-11	中国吉林省	原形	K	2009年	栽培品・紅参
NIB-114	ニンジン-12	中国吉林省	刻	K	2007年	栽培品・生干(主に使用)
NIB-149	ニンジン-13	中国吉林省	原形	G	2008年	
NIB-170	ニンジン-14	中国吉林省	原形	C	2009年	栽培品(主に使用)
NIB-183	ニンジン-15	中国吉林省	原形	F	2010年	生干人参
NIB-184	ニンジン-16	日本福島県	原形	F	2009年	湯通人参

表2 味測定に用いたセンサと各センサが検出する味要素

センサ名	センサが検出する味要素
C00	酸性苦味
	酸性苦味後味
AE1	渋味
	渋味後味
AN0	塩基性苦味後味
AAE	旨味
CT0	塩味

表3 オウゴンサンプルの各味要素の数値

管理番号	酸性苦味	酸性苦味後味	渋味	渋味後味	塩基性苦味後味	旨味	塩味
NIB-001	15.70	9.74	6.92	1.33	11.20	3.75	2.81
NIB-002	13.43	6.83	5.21	1.04	8.94	3.44	1.73
NIB-035	15.61	8.09	6.38	1.21	11.36	3.87	2.47
NIB-036	13.22	6.18	4.61	0.96	10.49	3.69	1.48
NIB-057	12.47	5.80	4.03	0.75	9.54	3.64	1.34
NIB-059	10.90	4.64	2.85	0.65	10.38	3.22	0.89
NIB-073	13.14	6.46	4.91	0.98	10.44	3.50	1.81
NIB-089	13.45	6.21	3.40	0.92	12.42	3.14	1.08
NIB-105	12.96	7.07	5.77	1.00	8.33	3.76	2.32
NIB-106	13.49	6.28	3.81	1.02	13.13	3.06	1.20
NIB-142	14.39	7.19	4.88	1.38	15.75	3.18	1.69
NIB-145	14.99	8.42	6.95	1.44	13.23	3.91	3.46
NIB-167	14.38	7.18	5.23	1.24	14.26	3.45	1.99
NIB-174	14.97	8.06	6.17	1.34	13.14	3.69	2.63
NIB-175	16.06	9.13	6.83	1.52	13.11	3.79	3.06
平均値	13.94	7.15	5.20	1.12	11.71	3.54	2.00
標準偏差	1.39	1.34	1.31	0.26	2.08	0.28	0.77

表4 カンゾウサンプルの各味要素の数値

管理番号	酸性苦味	酸性苦味後味	渋味	渋味後味	塩基性苦味後味	旨味	塩味
NIB-003	14.58	5.63	10.69	2.55	22.80	6.84	8.99
NIB-004	8.68	1.96	7.67	1.54	15.71	5.89	5.04
NIB-005	8.76	2.47	7.72	1.59	16.55	5.98	5.53
NIB-006	9.78	2.38	10.02	2.04	18.56	6.42	8.10
NIB-007	12.19	5.09	10.20	2.29	15.07	7.04	8.00
NIB-037	8.52	3.31	9.01	2.02	11.94	6.58	5.76
NIB-038	11.70	5.55	11.72	2.90	16.06	7.69	11.05
NIB-054	9.74	3.48	8.80	2.03	15.23	6.12	6.03
NIB-074	7.90	2.13	7.22	1.63	12.63	5.87	4.45
NIB-090	10.37	3.07	7.77	1.73	17.51	5.81	5.36
NIB-107	10.95	4.09	9.79	2.38	15.92	6.64	7.55
NIB-108	7.61	1.98	7.43	1.79	11.76	5.48	4.77
NIB-109	10.52	3.84	9.48	2.32	14.49	6.29	7.44
NIB-146	15.76	6.16	11.09	3.20	20.37	6.63	10.37
NIB-168	9.42	3.30	8.67	1.96	13.81	6.04	6.99
NIB-176	6.46	2.02	8.13	1.89	11.87	5.67	5.53
平均値	10.18	3.53	9.09	2.12	15.64	6.31	6.94
標準偏差	2.47	1.42	1.40	0.47	3.10	0.57	1.99

表 5 ショウキョウサンプルの各味要素の数値

管理番号	酸性苦味	酸性苦味後味	渋味	渋味後味	塩基性苦味後味	旨味	塩味
NIB-008	6.96	0.16	5.30	0.50	2.38	6.19	2.73
NIB-039	8.87	1.51	4.91	0.84	2.65	3.23	2.34
NIB-055	9.96	1.35	5.85	0.84	3.35	4.30	2.99
NIB-060	11.68	2.06	2.32	0.59	9.16	4.18	1.00
NIB-075	12.67	2.50	4.21	1.04	4.51	4.56	1.72
NIB-091	7.63	0.23	5.81	0.57	2.00	6.15	3.51
NIB-110	7.20	0.28	4.95	0.52	2.59	6.07	2.88
NIB-147	9.63	1.39	6.53	0.89	2.56	2.96	3.69
NIB-169	10.83	1.81	5.00	1.01	2.44	3.56	2.57
NIB-179	8.90	0.95	5.17	0.74	2.83	5.67	2.97
平均値	9.43	1.22	5.01	0.75	3.45	4.69	2.64
標準偏差	1.91	0.81	1.14	0.20	2.12	1.25	0.80

表 6 ソウジュツサンプルの各味要素の数値

管理番号	酸性苦味	酸性苦味後味	渋味	渋味後味	塩基性苦味後味	旨味	塩味
NIB-009	5.52	0.83	2.45	0.63	41.00	3.05	1.93
NIB-010	4.26	0.92	1.81	0.50	26.58	3.13	1.35
NIB-058	3.73	0.22	1.68	0.30	20.57	4.13	1.34
NIB-092	5.91	1.34	2.48	0.71	32.89	3.62	1.77
NIB-111	5.75	0.85	3.67	0.76	27.62	2.90	2.17
NIB-148	4.42	0.72	2.06	0.66	20.38	3.06	1.25
NIB-181	4.21	0.61	2.56	0.69	28.26	3.94	1.99
NIB-182	5.00	1.05	2.73	0.84	23.74	3.78	1.76
平均値	4.85	0.82	2.43	0.64	27.63	3.45	1.70
標準偏差	0.81	0.33	0.62	0.17	6.82	0.47	0.34

表7 ニンジンサンプルの各味要素の数値

管理番号	酸性苦味	酸性苦味後味	渋味	渋味後味	塩基性苦味後味	旨味	塩味
NIB-011	1.86	-0.08	1.00	0.07	10.27	6.36	1.56
NIB-012	1.61	-0.09	1.06	0.06	22.29	6.09	1.78
NIB-040	2.08	-0.10	1.03	0.09	9.52	6.41	1.53
NIB-056	1.87	-0.14	1.16	0.12	11.07	6.20	1.70
NIB-061	1.27	-0.17	0.76	0.03	18.92	6.25	1.56
NIB-067	1.70	-0.17	0.74	0.06	6.62	6.31	1.35
NIB-076	2.22	-0.07	1.24	0.13	11.42	6.36	1.63
NIB-077	1.38	-0.16	0.74	0.03	13.77	6.04	1.53
NIB-093	2.41	-0.10	1.57	0.14	7.41	5.23	1.71
NIB-112	1.17	-0.21	0.67	0.00	13.61	5.81	1.45
NIB-113	2.30	-0.09	1.23	0.10	13.81	6.11	1.76
NIB-114	2.18	-0.14	1.23	0.11	8.39	6.32	1.74
NIB-149	3.02	-0.09	1.57	0.14	8.23	6.68	1.95
NIB-170	2.25	-0.12	1.15	0.10	6.63	6.54	1.74
NIB-183	1.78	-0.19	1.24	0.11	8.93	6.58	1.95
NIB-184	1.34	-0.10	0.88	0.06	12.28	6.68	1.82
平均値	1.90	-0.13	1.08	0.08	11.45	6.25	1.67
標準偏差	0.49	0.04	0.28	0.04	4.35	0.36	0.17

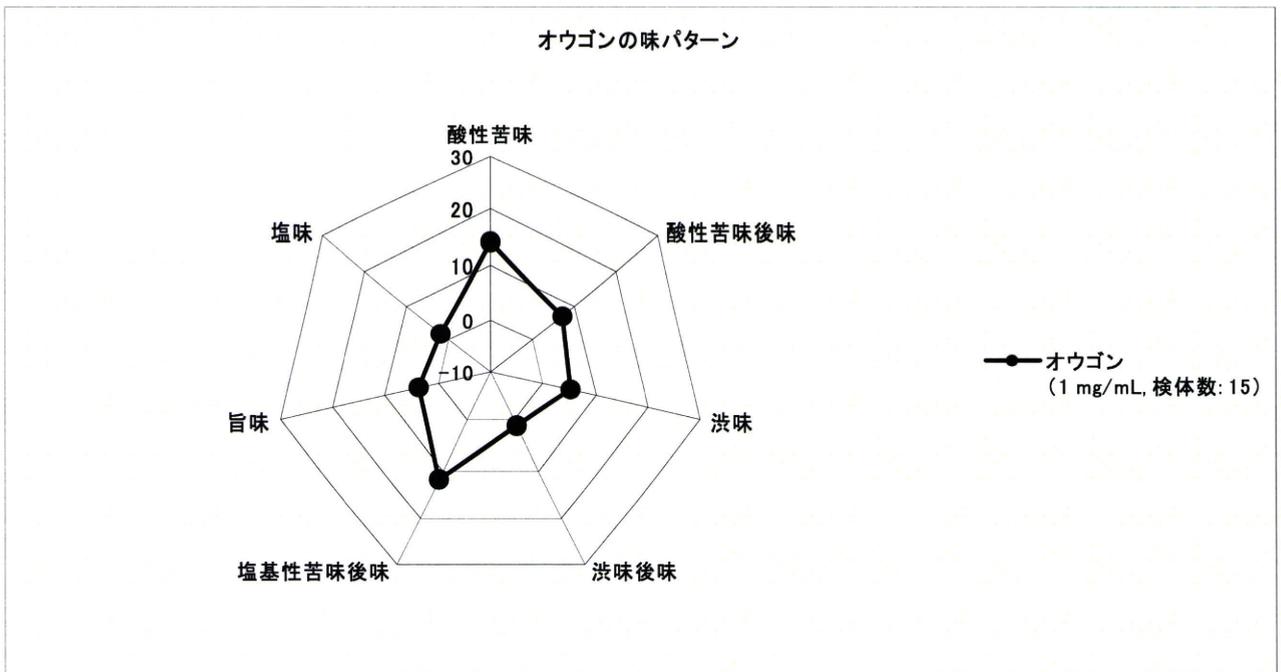


図1 味認識装置による測定で得られたオウゴンの味のパターン
測定試料濃度: 1 mg/mL、オウゴン 15 検体の平均値

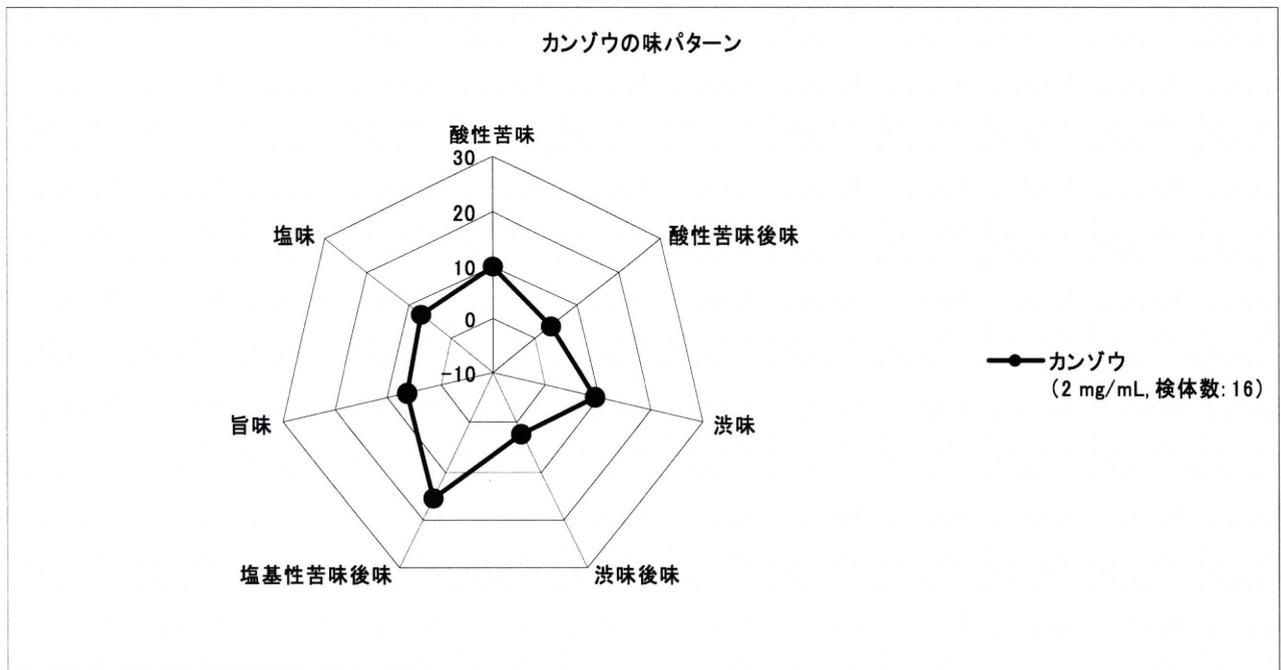


図2 味認識装置による測定で得られたカンゾウの味のパターン
測定試料濃度 2 mg/mL、カンゾウ 16 検体の平均値

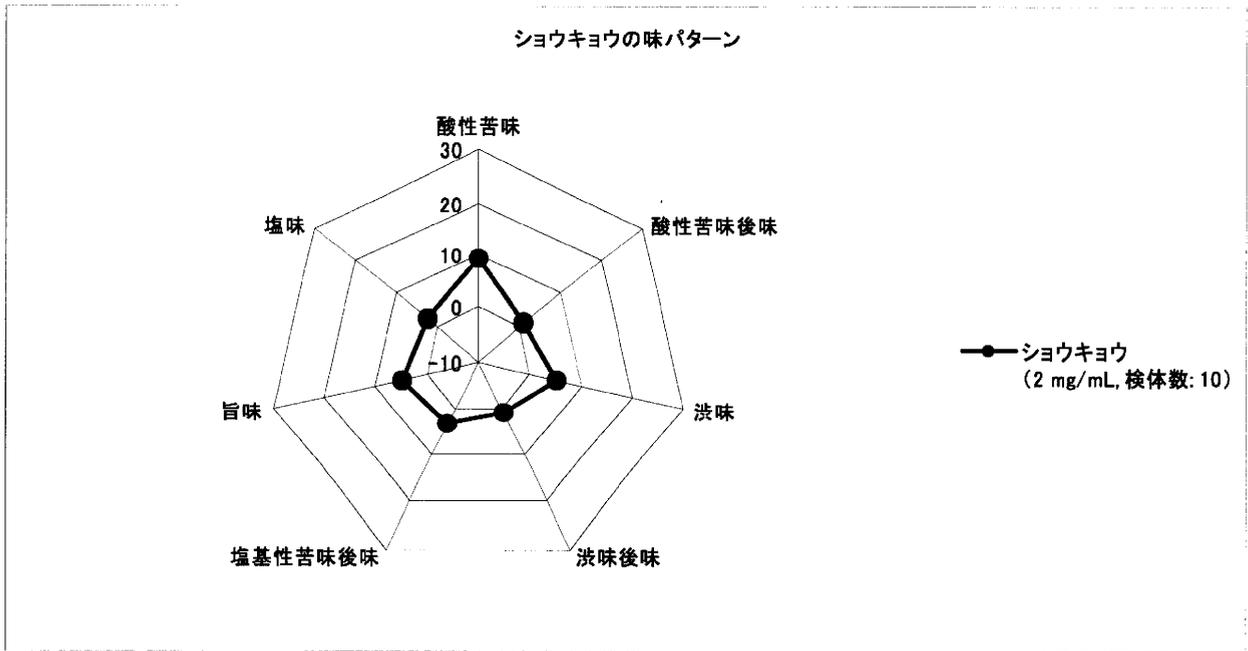


図3 味認識装置による測定得られた、シヨウキョウの味のパターン
測定試料濃度 2 mg/mL、シヨウキョウ 10 検体の平均値

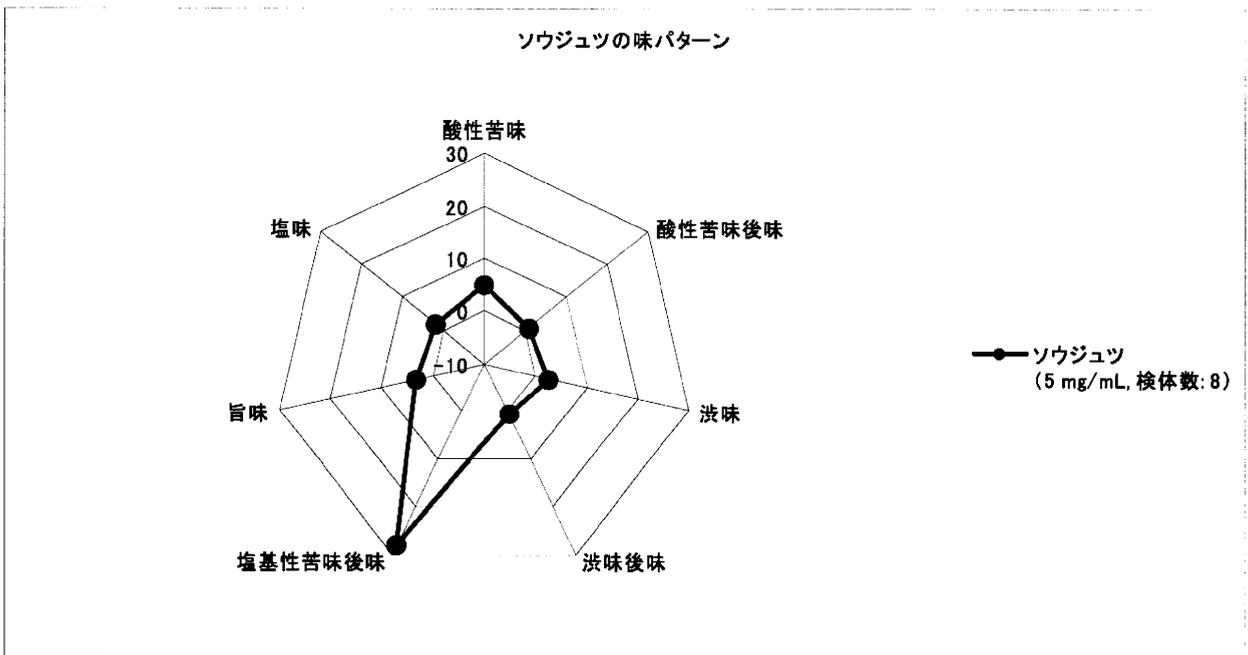


図4 味認識装置による測定で得られた、ソウジュツの味のパターン
測定試料濃度 5 mg/mL、ソウジュツ 8 検体の平均値

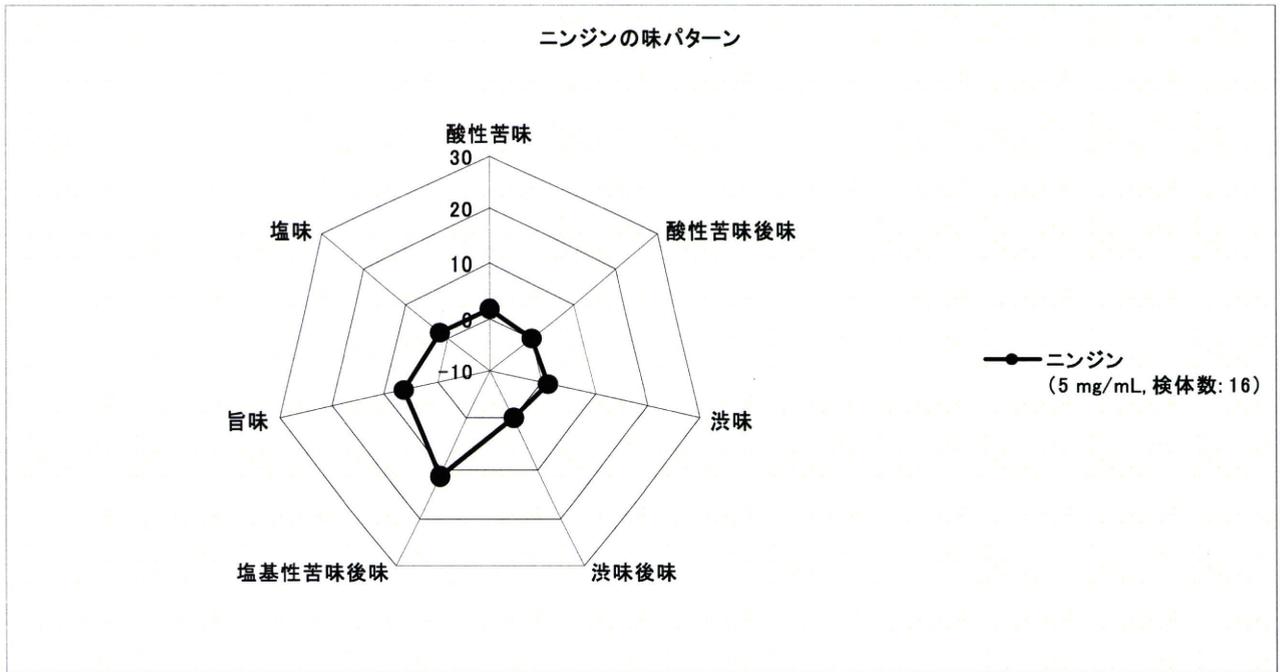


図 5 味認識装置による測定で得られた、ニンジンの味のパターン
測定試料濃度 5 mg/mL、ニンジン 16 検体の平均値

平成22年度厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）
漢方薬に使用される薬用植物の総合情報データベース構築のための
基盤整備に関する研究（H22-創薬総合-一般-013）
分担研究報告書

分担研究課題 漢方薬に用いられる薬用植物の生物活性情報並びに
副作用情報に関する研究

研究分担者 （独）医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター長 川原 信夫
研究協力者 名古屋市立大学薬学部 准教授 牧野 利明

本年度のコア生薬として選択されているオウゴン、カンゾウ、ショウキョウ、ソウジュツ、ニンジンと、それらが配合される漢方処方代表として小柴胡湯、芍薬甘草湯、六君子湯、補中益気湯について、「臨床に応用出来る生物活性」、「禁忌」、「副作用」、「好ましくない薬物相互作用」について、190の書籍または文献を引用してまとめた。「禁忌」、「副作用」については漢方医学的な内容も含め、『臨床中薬解説』や『実用中医禁忌学』による中医学的な記述も引用した。

A. 研究目的

本研究は、「漢方薬に使用される薬用植物の総合情報データベース」構築のための基盤整備に関する研究の一部として、生物活性および副作用情報に関する文献の集積により、生薬の遺伝子鑑別に関する情報の整備を目的とする。

B. 研究方法

1. 文献調査方針

薬用植物、生薬、漢方薬に関する生物活性ならびに副作用情報については、数多くの文献が出版されているが、すべての情報を網羅するにはあまりにも膨大になるため、実際に医療現場で利用・応用できるものを取捨選択する必要があると考えられる。

そこで、「臨床に応用出来る生物活性」では、ヒトを利用した臨床試験については、漢方薬の治験例でよく見られる一例報告はもとより、症例数が9例以下のものは採用せず、10例以上の

もののみを採用した。また、ランダム化比較試験による二重盲検と、プラセボを用いていないものとを区別して記述した。動物実験においては、摘出臓器や培養細胞の培養液中に生薬エキスや漢方処方を直接溶解させることによって得られた活性（いわゆるふりかけ薬理）についても採用せず、あくまで動物に経口的にそれらを投与したことによって得られた活性のみをまとめた。例外的に、摘出消化管を利用した試験、消化管上皮細胞を利用した「ふりかけ実験」については、経口投与の動物実験結果を反映すると考えられるために採用した。

「禁忌」、「副作用」、「好ましくない薬物相互作用」については、安全性の観点から科学的なエビデンスとは言えない古典に記載されている事項、理論的に予想される事項についても引用文献で示せる限りは採用した。

C. 研究結果

黄芩

シソ科コガネバナ *Scutellaria baicalensis* の周りの皮を除いた根

臨床に応用が可能な生物活性

抗炎症、抗アレルギー作用が明らかになっている (1,2)。また、アセトアミノフェンや四塩化炭素による肝障害改善作用 (3,4)、ジクロフェナクによる小腸粘膜障害促進作用 (5)、担癌マウスにおける生存率延長作用 (6)、インフルエンザ感染予防作用 (7)、脳虚血再灌流障害改善作用 (8,9)、プロモクリプチンにより誘導した流産防止作用 (10)、マウスやラットでの記憶障害改善作用 (11,12)、歯周炎予防作用 (13)、リトナビルや抗ガン剤による嘔吐や異食症などの消化器系副作用の改善作用 (14)、デキストラン硫酸による潰瘍性大腸炎改善作用 (15)、高脂肪食による高脂血症改善作用 (16)などが認められている。

禁忌

脾胃陽虚証の下痢 (17)。

中焦虚寒の者、血虚胎動不安の者、肺寒咳喘痰嗽の者 (18)。

脾胃虚寒 (19-21)。

副作用

薬剤疫学による解析方法により、生薬・漢方薬が引き起こす薬物性肝障害、間質性肺炎の原因として疑われている (22)。複数の医療施設において、肝障害を発症した患者には黄芩を含む漢方処方投薬されていたり、黄芩を漢方処方から抜くことで肝機能が回復した例などが報告されている (23)。その発症メカニズムについてはまったく明らかになっておらず、黄芩に比較的多量に含まれているバイカリンがアルブ

ミンと結合してハプテンとなり感作が成立してしまうという機序が予測されている。

また、欧米でハーブティーの原料として使用されているSkulcupには、肝機能障害の副作用が知られている (24)。

好ましくない薬物相互作用

特に報告はない。

甘草

マメ科 (Leguminosae) の *Glycyrrhiza uralensis* Fischer 又は *Glycyrrhiza glabra* Linne の根及びストロン

臨床に応用が可能な生物活性

さまざまな動物モデルにおける抗炎症作用 (25)、抗アレルギー作用 (26,27) が報告されている。その他、鎮咳作用 (28)、免疫賦活作用 (29) と担癌マウスに対するガン組織増大抑制作用 (30)、抗がん剤シスプラチンの副作用予防作用 (31,32)、拘束推進ストレスおよびNSAIDsによるラット胃潰瘍モデルに対する抗潰瘍作用 (33)、カドミウムやエンドトキシンによる肝機能障害改善作用 (34-36)、アドリアマイシンによるラット腎障害改善作用 (37)、オフラトキシンによる腎障害と睾丸障害の改善作用 (38,39)、精巣摘出ラットにおけるアンドロゲンレセプター現象に対する改善作用 (40)、慢性ストレス負荷ラットにおける行動薬理試験やマウス強制遊泳試験法による抗うつ作用 (41,42) と記憶改善作用 (43)、自然発症糖尿病マウスにおける血糖値と血中脂質濃度低下作用 (44)、ヒトにおける血中コレステロール値低下作用 (45)。が認められている。なお、抗アレルギー作用は甘草を修治して炙甘草にすることにより増強する (46)。

禁忌

湿旺盛、吐き気また嘔吐(17)。

湿盛脹満の者、浮腫のある者(18)。

腹部膨満・嘔吐・浮腫のある湿盛の者(19,47)。

実証中満腹脹の者(20)。

慢性肝障害、胆汁鬱滞型肝障害、肝硬変、重篤な腎不全、糖尿病、高血圧、筋緊張性亢進症、低カリウム血症の者(48)。

副作用

甘草含有化粧品により、接触性皮膚炎の症例が報告されている(49)。慢性的に摂取すると、高血圧、浮腫、高カリウム血症と低カリウム血症などの偽アルドステロン症を引き起こす。重症例では、筋緊張亢進症、横紋筋融解症、筋無力症、弛緩性まひ、ミオグロブリン尿などの症状を起こす。その原因として、甘草含有成分グリチルリチンの代謝物である3-モノグルクロニルグリチルレチン酸が腎尿細管上皮細胞内の2型11βヒドロキシステロイド脱水素酵素を阻害することによることが指摘されている(50,51)。

好ましくない薬物相互作用

理論的に降圧薬と拮抗することが指摘されている(48)。

低カリウム血症の副作用が重複するため、理論上、ループ利尿薬またはチアジド系利尿薬との併用は避けたほうがよい(52)。

生姜

ショウガ科(Zingiberaceae)のショウガ*Zingiber officinale* Roscoeの根茎

臨床に应用が可能な生物活性

ラットにおける抗潰瘍作用(53,54)、制吐作用

(55)、モルモットにおける胃内容物排出促進・消化管運動促進作用(56)が知られており、健胃薬としての実験的な根拠が認められるほか、抗炎症作用(57,58)、担癌ラットにおける抗ガン作用(59)も認められている。生姜のエタノールエキスにはラットでの抗不安作用が認められている(60)。生姜の水エキスには急性腎および肝障害予防作用(61,62)が認められている。ショウキョウ末には高コレステロール食ラットにおける血清コレステロール値低下作用が報告されている(63)。

禁忌

肺熱、胃熱、陰虚熱、暑証(17)。

陰虚火旺の者、温熱内盛の者(18)。

陰虚内熱・血熱妄行の者(20,64)。

出血傾向のある者(48)。

陰虚内熱・表虚自汗・胃陰虚の者(21)。

副作用

消化器症状(ガスの充満、腹部膨満感)をまれに起こすことがある(48)。

ごくまれに過敏性皮膚炎を起こすことがある(22)。

好ましくない薬物相互作用

理論的に生姜は血小板凝集抑制作用を起こす可能性があるため、具体的な症例があるわけではないが、抗凝固薬、抗血小板薬との併用は避けたほうがよい(22,48)。

蒼朮

ホソバオケラ*Atractylodes lancea* De Candolle又は*Atractylodes chinensis* Koidzumiの根茎

臨床に応用が可能な生物活性

白朮と蒼朮には、利尿作用があるとされているが、結果には報告間で差異があり、詳細は不明である(65)。酢酸ライジングによる抗炎症作用は、白朮は抗炎症作用を示すものの、蒼朮は弱いことが報告されている。また、白朮、蒼朮はともに抗潰瘍作用(66)、利胆作用(67)が認められ、健脾作用との関連が推察される。白朮、蒼朮エキスをマウスに経口投与したとき、小腸上皮リンパ球に対するサイトカイン産生能が異なることから、両者の特徴を述べる報告がある(68)。蒼朮にはエタノールエキスであるが血糖降下作用が認められている(69)。

禁忌

- 多尿の者(17)。
- 陰虚津少の者(64)。
- 陰虚で咯血・鼻出血のある者(47)。
- 陰虚内熱・気虚多汗の者(19-21)。

好ましくない薬物相互作用

特に報告はない。

人参

ウコギ科(Araliaceae)のオタネニンジン*Panax ginseng* C.A.Meyer (*Panax schinseng* Nees)の細根を除いた根

臨床に応用が可能な生物活性

エタノールエキスには血流増大作用(70)、血液凝固抑制作用と血栓形成抑制作用(71)が認められ、いわゆる血液サラサラ作用が動物実験で認められている。人参エキスには、抗潰瘍作用(72,73)、血糖降下作用(74,75)、肝保護作用(76,77)、抗炎症作用(78)、抗リウマチ作用(79)が認められている。また、免疫賦活作用による抗腫

瘍作用が認められている(80,81)。また、老齢動物の学習・運動能力の改善作用も報告され(82,83)、臨床試験でアルツハイマー病患者における認知能の改善作用(84,85)が報告されている。糖尿病患者に関する臨床試験では、血糖降下作用が認められたという報告(86,87)と、認められなかったという報告(88)があり、一致していない。

禁忌

虚熱証、湿熱証、肝陽上亢による高血圧、表証(17)。

肝陽上亢の者、肺熱咳痰の者、陽虚内熱・陰不制陽の者、血熱上逆吐衄の者、脾胃実邪・熱邪停滞の者、外感初起表証の者(18)。

実証・熱証の者(21,64)。

肝陽上亢による高血圧、湿熱による浮腫。実証で不眠・煩躁のある者(47)。

陰虚陽亢の骨蒸潮熱、肺熱で痰の多い咳嗽、肝陽上亢の頭眩目赤、火鬱内熱の者(19)。

肝陽亢盛及び湿阻熱盛の者(20)。

副作用

不眠症、鼻血、頭痛、神経過敏症、嘔吐などが知られている(48)。

まれに乳房痛、性器出血、月経不全、頻脈、高血圧、低血圧、浮腫、食欲減退、嘔吐、高熱、痒痒症、頭痛、めまい、陶酔感、躁病を引き起こす(22)。

好ましくない薬物相互作用

人参に実験的な抗凝固作用があることから、ワルファリンとの併用時に活性化部分トロンボプラスチン時間とトロンビン時間を延長させることが予想され、併用は注意したほうがよいとされている(22)が、ラットおよびヒトを用いた試験では、人参はワルファリンの薬物動態

には影響しない(89,90)。なお、類縁植物であるアメリカ人参では、ヒトにおいてワルファリンの抗凝固作用を増強する作用が報告されている(91)。同様に、興奮性薬物(アルコール、カフェイン、MAO阻害剤など)の作用を増強する可能性が指摘されている(22)。ジゴキシンの血中濃度を測定する際に、酵素免疫法により測定するときに、ジゴキシンの競合する可能性が指摘されている(22,48)。

小柴胡湯

臨床に応用が可能な生物活性

ヒトを用いた試験

多施設二重盲検試験により、慢性肝炎への有効性が明らかになっている(92,93)。その他、症例報告であるが、気管支炎(94)、喘息(95)、間質性肺炎(96)に対する有用性に関する臨床報告がある。

動物実験

動物実験において、各種抗炎症作用(97,98)、LPSによる発熱に対する解熱作用(99)、肝障害に対する改善作用(100,101)、胆管結紮による肝線維症に対する改善作用(102)、ジメチルメトロサミンによる肝障害に対する改善作用(103)、腸虚血再灌流障害における肝微小循環障害に対する改善作用(104)、高脂血症および動脈硬化改善作用(105,106)、肝マクロファージ活性化作用(107)、糸球体腎炎改善作用(108)、大腸がんの親展抑制作用(109)などが報告されている。

禁忌

間質性肺炎が起り、死亡等の重篤な転帰に至る可能性があるため、インターフェロン製剤を投与中の患者には原則的に禁忌である。また、肝硬変、肝癌の患者、肝硬変が疑われる慢性肝

炎における肝機能障害で血小板数が $10\text{万}/\text{mm}^3$ 以下の患者には、禁忌である(110)。

悪寒発熱があり、表実証で汗のない者。両脇の脹痛や目眩、口渇のある肝血虚証の者。目眩と胃痛のある血虚証の者あるいは陰虚証の者(18)。

肝火があり歯茎から出血のある者(111)。

副作用

間質性肺炎(0.1%未満)。偽アルドステロン症(0.1%未満)。ミオパシー(頻度不明)。肝機能障害、黄疸(頻度不明)。その他、発疹、そう痒、蕁麻疹、悪心、腹痛、頻尿、排尿痛(0.1%未満)、食欲不振、胃部不快感、嘔吐、下痢(0.1~5%未満)、便秘、血尿、残尿感、膀胱炎(頻度不明)(110)。

長期に服用すると気を損傷し、頭痛や倦怠感、歯茎出血などを引き起こす(111)。

好ましくない薬物相互作用

間質性肺炎が起きやすくなるため、インターフェロン製剤(インターフェロン α 、インターフェロン β)との併用は禁忌。偽アルドステロン症を発症する可能性が高くなるため、甘草含有製剤、グリチルリチン酸及びその塩類を含有する製剤、ループ系利尿剤(フロセミド、エタクリン酸など)、チアジド系利尿剤、トリクロルメチアジドとの併用は避けるべきである(110)。

芍薬甘草湯

臨床に応用が可能な生物活性

ヒトを用いた試験

いわゆる「こむら返り」に対する有効症例が報告されている(112,113)。その他、消化管内視

鏡検査に伴う苦痛の軽減作用 (114, 115)、小児の腹痛に対する改善作用 (116) など、痛みに対する有効症例が多く報告されている。内視鏡的逆行性胆管膵管造影施行時において、十二指腸壁に芍薬甘草湯を直接散布することにより消化管蠕動運動抑制効果が認められている (117)。芍薬甘草湯の予防投与により、パクリタキセルによる筋肉痛と関節痛の改善が認められている (118)。

動物実験

足底筋及びヒラメ筋に対する坐骨神経頻回刺激による筋痙縮モデルラットに経口投与し、筋疲労耐性能の亢進傾向が認められている (119)。糖尿病マウスにおける痛覚閾値改善作用が報告されている (120)。パクリタキセルによるマウスのアロディニアと痛覚過敏に対する改善作用が報告されている (121)。ラットに投与したときに血清カリウム値の低下が認められた (122)。

禁忌

アルドステロン症、ミオパシーのある患者、低カリウム血症のある患者には、それぞれの症状を悪化させる可能性があるために禁忌である (110)。

副作用

本方剤は、甘草の処方量が多いので、偽アルドステロン症の発症頻度が高いと考えられる。偽アルドステロン症 (低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、体重増加等) と、低カリウム血症の結果として、うっ血性心不全、心室細動、心室頻拍 (Torsades de Pointes を含む)、ミオパシー、横紋筋融解症 (脱力感、筋力低下、筋肉痛、四肢痙攣・麻痺、CK (CPK)

上昇と血中及び尿中のミオグロビン上昇)。肝機能障害、黄疸 (110)。

好ましくない薬物相互作用

偽アルドステロン症を発症する可能性が高くなるため、甘草含有製剤、グリチルリチン酸及びその塩類を含有する製剤、ループ系利尿剤 (フロセミド、エタクリン酸など)、チアジド系利尿剤、トリクロルメチアジドとの併用は避けるべきである (110)。

六君子湯

臨床に応用が可能な生物活性

ヒトを用いた試験

二重盲検法により、運動不全型の上腹部愁訴 (dysmotility-like dyspepsia) に対する有用性が明らかになっている (123)。機能性ディスペプシア患者に対する臨床試験において、六君子湯投与による近位胃膨張率の増大、胃内容物排泄時間の延長、運動スコアの増大が認められた (124)。健康人に六君子湯を 2 週間投与した後の血漿中アシル化グレリンの濃度が有意に増加し、インターロイキン 4、インターフェロン γ 、顆粒球コロニー刺激因子濃度が有意に低下していた (125)。

腹腔鏡手術を受ける患者に六君子湯を投与したランダム化比較試験において、手術後における悪心嘔吐の程度には有意な差は認めなかったものの、排尿症状スコアの改善傾向と、経口的な食事摂取への回復を早める作用が認められた (126)。

早期胃癌のために幽門保存胃切除術を受ける患者に六君子湯を投与したランダム化比較試験において、うっ血関連症状、固形食胃排泄時間の有意な改善が認められたが、流動食排泄

時間には変化はなかった(127)。

フルボキサミンが投与されているうつ病患者を用いたランダム化比較試験において、六君子湯はフルボキサミンによる嘔気、胃部不快感などの副作用を、うつ症状およびフルボキサミンの薬物動態に影響を及ぼすことなく、有意に改善させた(128, 129)。

胃炎患者における胃粘膜血流量の増加(130)と、胃粘膜電位差の低下の抑制(131)、健常人に仮想現実ストレスを負荷したとき心拍数、胃体積の増加、痛覚域値の現象の改善(132)が、臨床試験においてそれぞれ明らかになっている。

動物実験

シスプラチンを投与したラットにおいて減少した視床下部からのグレリン分泌を改善する事により摂食障害を改善することが報告されている(133-135)。正常マウスに六君子湯を投与したとき、血漿中のグレリン濃度の増加と、胃におけるグレリンmRNA発現が増加していた(125)。75週齢の老齢マウスに六君子湯を投与することで、食餌摂取量の増加が認められた(136)。ラット食道炎モデルにおいて消化管随意運動の低下を改善させ、食道粘膜上皮細胞のバリア機能を向上させた(137)。セロトニンおよびNO阻害剤によるラットの胃内容物排出時間の低下を改善させた(138, 139)。イヌにおける消化管運動促進作用(140)、ラットにおける胃粘膜病変形成抑制作用(141-143)、加齢マウスにおける小腸絨毛の正常化作用(144)。

エンプロスチルによる摘出ラット胃底腺輪状平滑筋収縮に対する弛緩作用が認められている(145)。モルモットから摘出された胃標本において、六君子湯は弛緩作用を示して胃体積を増大させ、それにはNO産生誘導を介することが示されている(146)。

ストレプトゾトシンによるラット糖尿病モデルにおいて、六君子湯は胃平滑筋におけるジアシルグリセロールキナーゼ活性の増加と内因性のホスファチジン酸の産生を血糖値に影響することなく回復させた(147)。

ラットにおいて、六君子湯はシトクロムやP糖タンパク質阻害作用は認められず、それらを介する薬物相互作用を起こす可能性は低いことが示唆された(148)。

禁忌

外感諸症の者。熱証のために実証となっている者(18)。

副作用

頻度は不明であるが、間質性肺炎、偽アルドステロン症(低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、体重増加、ミオパシー)、肝機能障害、黄疸、発疹、蕁麻疹、悪心、腹部膨満感、下痢等が起こる事がある(110)。

過剰に使用したときは、口渇、興奮などが起こる(111)。

好ましくない薬物相互作用

偽アルドステロン症を発症する可能性が高くなるため、甘草含有製剤、グリチルリチン酸及びその塩類を含有する製剤、ループ系利尿剤(フロセミド、エタクリン酸など)、チアジド系利尿剤、トリクロルメチアジドとの併用は避けるべきである(110)。

補中益気湯

臨床に應用が可能な生物活性

ヒトを用いた試験

ステロイドを使用していた12歳以下のアト

ピー性皮膚炎患者に補中益気湯を投与し、ステロイド薬を減量できるとの報告がある(149)。アトピー性皮膚炎の難治例で気虚を伴う群に対する補中益気湯併用の有用性がプラセボを用いた多施設共同無作為化二重盲検比較試験により明らかになっている(150)。

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象にしたランダム化比較試験で、鼻症状スコアの改善、血清IgE濃度の低下、IL-4刺激末梢血単核球からのプロスタグランジンE₂、ロイコトリエンC₄産生抑制作用が認められた(151)。

特発性造精機能障害患者において精子運動率の改善が認められている(152)。

胃腸悪性腫瘍患者の外科的手術のストレスによる免疫抑制において血中NK細胞数およびNK細胞活性の改善が認められた(153)。ランダム化比較試験により、胃癌・大腸癌の手術侵襲に対する生体反応を緩和し、術後の全身性炎症反応症候群を抑制することが明らかになっている(154)。ランダム化比較試験により、ガン患者にみられる疲労スコア(VAS-F、FACT-F、TOI-F)の有意な改善が認められ、生活の質(QOL)を改善させることが示唆されている(155)。

無症候性MRSA細菌尿を有する患者において細菌数の減少が認められた(156)。

50名の高齢者に対する二重盲検法により、補中益気湯が生活の質に関するスコア(PMOS法)と末梢血中リンパ球におけるCD3陽性細胞およびCD3CD4両陽性の増加が認められ、免疫学的な状態を改善させることが報告されている(157)。

高齢者に4ヶ月以上投与することにより、末梢血のNK活性、血清中のインターフェロン γ 濃度の増加が認められた(158)。

二重盲検により、インフルエンザワクチンを接種した患者におけるヘマグルチニン値およ

びNK活性はプラセボ投与群との間に差は認められず、アジュバント活性は認められなかった(159)。

動物実験

自然発症アトピー性皮膚炎モデルマウス(160, 161)、ハプテン反復塗布によるマウス接触性皮膚炎モデル(162)、食物アレルギーモデルマウス(163-165)、卵白アルブミン(OVA)吸入による喘息モデルマウス(166)に対する改善作用、脾臓におけるTh1細胞応答性を増強することが推測されている(167)。

インフルエンザワクチンを鼻腔内に感作したマウスに投与したところ、鼻腔洗浄液中および血清中ウイルス特異的IgAおよびIgG抗体濃度の増加することが報告されている(168)。

OVAを吸入させた喘息モデルマウスに投与することにより、小腸および鼻腔浄液中のIgA濃度が増加し、腸パイエル板細胞からのインターフェロン γ の分泌亢進、L-セレクチン陽性B細胞数の増加が確認されている(169)。

LPS鼻腔内投与によるマウス急性肺障害の改善、血清中のケモカイン濃度の低下が認められた(170)。

マウスに補中益気湯を32週間投与したときには、脾臓細胞におけるNK活性とCD4/CD8比、抗利尿ホルモンの増加が認められたが、1週間の投与では変化はなかった(171)。

コラーゲン誘発性関節炎マウスにおける改善作用(172, 173)と、ラット自己免疫性脳脊髄炎に対する有効性が報告されている(174)。

ストレスやマイトマイシンによる免疫不全動物に対する免疫機能低下改善作用(175, 176)、

マラリアに感染させたマウスにおける死亡率の有意な低下が認められている(177)。

マウスに経口投与したときに腸上皮細胞か

らの成長因子分泌促進作用が報告されている(178)。

担癌マウスに対する抗ガン作用(179)。ニトロソ化合物を投与したハムスターに対する抗ガン作用(180)が報告されている。また、ニトロソ化合物を投与した卵巣摘出マウスに補中益気湯を投与して、子宮における c-jun、TNF- α 、エストロゲンレセプター α および β の発現を減少させ、子宮体がんを予防したという報告がある(181)。ガンマ線を照射したマウスにおける空腸腺窩細胞および脾臓細胞の障害を保護する作用を示した(182)。

新生児マウスにおけるリステリア菌に対する感染を防御し、CD4陽性T細胞からのインターフェロン γ 産生の増加が認められた(183)。ヘリコバクターピロリ菌感染マウスにおける抗菌作用が認められた(184)。プレオマイシンによるマウス胚線維化障害を改善した(185)。

豚血清をラットに注射する事による肝線維化に対する改善作用が認められている(186)。

ウシ流産菌抗原をマウスに反復投与することによる慢性疲労症候群モデルにおいて、補中益気湯の投与は脳の神経栄養因子の発現を変化させることなく、運動持続力を改善させた(187,188)。

マウスに無重力を負荷することにより起こる血清カルシウム/リン比、アルカリホスファターゼの増加とエストラジオールの現象を、補中益気湯が回復させた(189,190)。

禁忌

慢性病のために気が虚して、胃中多寒し腸鳴脹痛の者。上焦に痰湿阻滯があり、中焦に湿熱のある者。上焦に邪実があり痰飲がとどまり、肺気上逆による咳喘のある者。食べ過ぎによる発熱があり、腹脹満の者。陰虚熱性で、津液不

足により火旺となっている諸症もの者。命門火衰で、清陽不昇の者(18)。

陰虚から来る熱のある者(111)。

副作用

頻度は不明であるが、間質性肺炎、偽アルドステロン症(低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、体重増加、ミオパシー)、肝機能障害、黄疸、発疹、蕁麻疹、食欲不振、胃部不快感、悪心、下痢等が起こる事がある(110)。

好ましくない薬物相互作用

偽アルドステロン症を発症する可能性が高くなるため、甘草含有製剤、グリチルリチン酸及びその塩類を含有する製剤、ループ系利尿剤(フロセミド、エタクリン酸など)、チアジド系利尿剤、トリクロルメチアジドとの併用は避けるべきである(110)。

D. 考察

「禁忌」、「副作用」については漢方医学的な内容も含めたが、日本漢方の立場での情報は多くはなく、『臨床中薬解説』(医歯薬出版、1996)や、中国で利用されている教科書『実用中医禁忌学』(人民衛生出版社、2009)など、中医学のほうの情報が情報収集が進んでいるものと考えられた。

E. 結論

各生薬及び処方における、「臨床に應用出来る生物活性」、「禁忌」、「副作用」、「好ましくない薬物相互作用」について、190の書籍または文献を引用してまとめた。