

八味地黄丸が丸薬である理由

東京女子医科大学 東洋医学研究所 (東京都) 伊藤 隆

薬価収載されている148の漢方製剤のうち、ウチダの八味丸Mは唯一の丸剤であり、古典「金匱要略」に記載のものよりも進化している。本稿は、この八味地黄丸の剤型の意義や作用機序、主成分である地黄の違い、製剤技術等に関する考察である。

Keywords 丸薬、乾燥技術、八味地黄丸、DHEA

はじめに

保険薬価に収載された漢方製剤は148種あるが、ウチダの八味丸Mは唯一の丸剤である。そして、実は金匱要略の記載よりも進化した丸薬なのである。

八味地黄丸の丸薬としての意義について述べてみたい。

剤型の意義

漢方薬の名称には剤型が示されている。生薬を煎じた湯(とう)、生薬を末にした散(さん)、そして末にした生薬を蜂蜜などで固めた丸などである。本来散あるいは丸とされる方剤を煎じた場合を料(りょう)と呼ぶ。たとえば八味地黄丸を煎じた場合の名称は、八味地黄丸料と呼ぶのが正しい。

湯と散と丸、これら剤型の違いは個々の方剤の目的に由来している。

煎じることの特徴を考えてみる。まず、湯において治療効果が期待されるのは水性成分のはずである。そして煎じることにより複数の生薬成分の相加作用、相乗作用、あるいは副作用などの相殺作用が発現している。揮発性の成分の減少は、欠点でもあるが、逆に薬が服用しやすくなる利点ともなりうる。

揮発性の成分に治療効果を期待する場合は煎じない。欧州のハーブは水に浸すだけである。漢方薬でも、香蘇散、加味逍遙散など煎じない散の方剤には、揮発成分の多い気剤が多い。桂枝茯苓丸は体を温める作用を有するCinnamaldehyde等が揮発しやすいため、丸薬では煎じ薬の2倍の含有量を維持できることが明らかにされている¹⁾。

さて八味地黄丸の丸薬としての意義は何か。構成生薬でみると、最も多いのは地黄、次いで山薬、山茱萸であり、この3味だけで全重量の2/3を占める。いずれも高齢者に対する滋養強壮が主な作用の生薬である。桂皮は、少量であり気を巡らすことが目的であろう。牡丹皮は瘀血を駆逐

し、茯苓、沢瀉は水滯を利し、少量の附子は強壯と補気(補陽)の役割がある。すなわち、この丸薬は、気血水を巡らしつつ、加齢に伴って低下しがちな活力を補うことを目的としている。本方剤の丸薬としてのポイントは地黄、山薬の油性成分にあるのではなかろうか。

八味地黄丸の作用機序

八味地黄丸の適応は腎虚とされ、加齢にともなう症状を改善する。その作用は微小循環改善、糖尿病に対する血糖降下、同腎症の予防効果、ラジカルの減少など広範に亘っている。研究の大半はエキス製剤(丸料)による検討であり、丸薬としての研究は稀である。

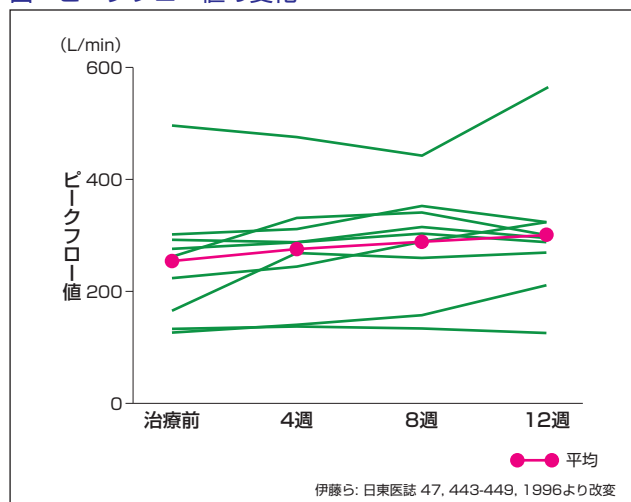
筆者は丸薬として最も重要な作用としてDehydroepiandrosterone (DHEA) 系に対する賦活作用を重視している。DHEAおよびDehydroepiandrosterone Sulfate (DHEAS) は副腎性のandrogenであるが、性ホルモンとしての作用はなく、ストレスにより障害された組織の修復と回復に働く抗ストレスホルモンと理解されている。

平均年齢43.5歳の成人男性8名に熟地黄入りの自家製八味地黄丸を4週間服用させるクロスオーバー試験を行なったところ、投与4週時において血中DHEAS値が非投与時に比較して、推計学的に有意に上昇した²⁾。各種ステロイドホルモンはコレステロールを元にした代謝経路で作られるが、このとき中間物質であるpregnenoloneの低下が認められたことで、八味地黄丸がDHEA系への反応を進める作用を有することが示唆された。

八味地黄丸の適応疾患は整形外科、循環器科、眼科、泌尿器科、老年科など広く亘っている。筆者の呼吸器内科領域における良い適応としては、慢性喘息患者が挙げられる。同自家製丸薬を平生より肺機能が低下した9症例に対して12週間投与したところ、気道の閉塞障害を反映するピークフロー値が253.7L/minから301.7L/minへ上昇し、

臨床症状の改善を認めた³⁾(図)。この作用機序は長年不明であったが、近年DHEA自体に喘息症状を直接改善する作用のあることが報告されている。

図 ピークフロー値の変化



乾地黄と熟地黄と酒による修治

服用にあたっては酒服が勧められている。酒服とは、爛れまし、すなわち酒気の抜けた状態の酒を、お猪口一杯分、口に含んで丸薬を服用するのである。その目的は、地黄による胃腸障害の予防とアルコールによる吸収促進とされている。地黄を含む炙甘草湯は酒と水で煎じることが、傷寒論で指示されてもいる。

地黄には生地黄、乾地黄、熟地黄の3種ある。生地黄、乾地黄は2世紀の傷寒論、金匱要略に記載されている。八味地黄丸には乾地黄が指示されている。熟地黄は宋代の和剤局方(1078年)に初めて登場する。生地黄は、生のままであり、実際には入手困難であり、通常は乾燥した乾地黄を用いる。熟地黄は乾地黄を水あるいは少量の酒で蒸して乾燥したものである。清熱作用は、生地黄で強く、乾地黄はこれに次ぐ。熟地黄にはみられない。補益作用は逆に熟地黄が強く、次いで乾地黄、生地黄の順とされている。後世方の四物湯では熟地黄を、六味丸は病態に応じて乾地黄か熟地黄を用いているが、ともに煎薬に酒は用いられていない。

補剤としての役割が期待されることを思えば、八味地黄丸にも熟地黄を選択すべきである。しかし熟地黄入りの丸薬の製作は容易ではない。熟地黄はとても軟らかく、まるでお菓子のグミのような弾力性と粘つきがあるため、粉末

化が難しかった。乾地黄は硬いが、カッターで切断できないほど硬くはない。このために多くの文献は丸薬には乾地黄を選択していた。

乾燥技術が丸薬作りを変えた

丸薬を作るには先ず生薬の末を作成しなければならない。荒本性次は乾地黄ですら吸湿性が高いため、焦がさぬように加熱してできるだけ乾燥させてから粉末化した。時期は冬季11月から2月の日中で、3月ではやや遅いと苦勞を述べている⁴⁾。熟地黄を用いた作成方法として、熟地黄を搗いて砕いて膏の状態にして他の末と混ぜる方法が万病回春に記載されている⁵⁾。微妙なさじ加減を要することが予想され、大量生産には向かない方法なのではなかろうか。

ウチダの八味丸Mが熟地黄を採用していることは知られていない。技術者たちはどのようにしてこのことを実現させたのか。製造上の技術情報であるため、詳細を説明することは出来ないが、製造設備・条件等を工夫することにより粉末化に成功したのである。漢代にはありえなかった技術を駆使して作られた八味地黄丸を張仲景が見たらさぞかし驚いたことであろう。現代の技術が酒服を要さない、理想の丸薬を誕生させたのである。

熟地黄と乾地黄の違い

生地黄から熟地黄への修治により地黄の成分に変化が生じることが明らかにされている。薬理でみると乾地黄には全体として血糖降下作用があり、カタルポールには利尿作用、そしてレーマイオノサイドは膀胱尿道平滑筋の収縮作用、アンジオテンシンIによる血管収縮抑制作用などがある。これらの成分は乾地黄に多く、熟地黄では減少している。一方、熟地黄には線溶系亢進、血流促進作用がある。カタルポールなどのイリドイド配糖体が減少し、フェネチルアルコール配糖体のアセトサイド、セレブロサイドが生成され、スタキオースが分解して果糖、オリゴ糖などの単糖類が増加する⁶⁾。有効成分だけみると、血糖降下、頻尿

表 八味地黄丸の内容

	熟地黄	山藥	山茱萸	桂皮	牡丹皮	茯苓	沢瀉	炮附子
八味地黄丸	1.5	0.8	0.8	0.2	0.6	0.6	0.6	0.2

量はg/日を示す。ウチダ八味丸Mの内容

に対する作用としては乾地黄が優れ、栄養剤としては熟地黄が優れている印象がある。

地黄の次に多い山薬はヤマイモであり、多量のデンプン、粘液質のマンナン、糖類、アミノ酸、コリン、アラントイン、グルコサミンを含む。脂肪成分はステロイド剤の原料になっており、天然のステロイドといえる。これらの油性成分の摂取が主となってDHEA系ステロイドを賦活させていることが推測される。煎じ薬、あるいはエキス製剤の場合にはこれらの量は当然減少しているはずである。

さいごに

八味地黄丸によって、加齢に伴い低下した活力の回復をはかり、DHEA系の賦活を期待するときは、熟地黄入りの丸薬を用いるべきであろう。

八味地黄丸は胃腸機能の低下していない患者が対象である。食欲低下、やせ、呼吸機能低下の進んだ重症例は適応ではない。熟地黄入りの丸薬でも、胃もたれの副作用は、頻度は減じても消失したわけではない。筆者は胃腸の弱い人には慎重に用いているが、それでも処方例の約1割にこの副作用を経験している。胃腸の弱さが心配されるケースには1日1回1～2週間程度から処方することをお勧めする。

謝 辞

本稿執筆にあたって、ご協力頂きました、福島県立医科大学・会津医療センター・漢方医学講座の佐橋佳郎先生に深謝いたします。

【参考文献】

- 1) 鳥居塚和生 ほか: 桂枝茯苓丸の製剤学的検討 ―煎剤および丸剤の成分比較―、日東医誌 35: 185-189, 1985
- 2) Itoh T, et al.: Effect of Hachimi-jio-gan on adrenal corticosteroids. J. Trad. Med. 15: 155-160, 1998
- 3) 伊藤 隆 ほか: 八味地黄丸の慢性喘息に対する効果, 日東医誌 47: 443-449, 1996
- 4) 荒本性次: 新古方薬囊, p.387, 方術信和会, 千葉県, 1972
- 5) 松田邦夫訳: 万病回春解説, p.401, 創元社, 大阪市, 1989
- 6) 鳥居塚和生: モノグラフ生薬の薬効・薬理, p.197, 医歯薬出版, 東京, 2003