

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

# 四逆散の漢方医学理論および基礎科学的解析

東邦大学大学院薬学研究科 医薬品分子設計学分野 田中まち子

漢方は、古代中国医学が5~6世紀ごろ日本に伝えられて、その後日本の風土・気候や日本人の体質にあわせて独自の発展を遂げた日本の伝統医学である。漢方は総合的な視点で体全体のバランスを見直し整えていく治療方法であることから、西洋医学の補完医療として期待されている。しかし漢方は黄帝内経、傷寒論、金匱要略などの古典に基づく医学理論で治療を行うため、西洋医学では理解が難しく使いづらい治療方法という短所がある。一方、漢方医学の基本理論を無視して漢方薬が投薬された場合、良い治療効果が得られないばかりではなく、重大な副作用に繋がることもあるため、漢方医学理論の理解や見直しを基本とした上での漢方薬の現代的な解釈が必要である。漢方が漢方医学理論および基礎科学的解析により解りやすいものとなる事は、西洋医学と漢方医学の相互理解を進め、医療の発展の一助となると考えられる。

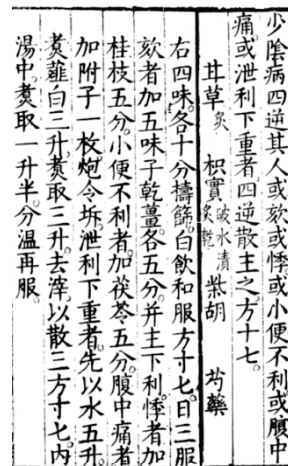


図1 傷寒論の四逆散の条文

本研究の対象である四逆散は、柴胡、芍薬、枳実、甘草の4種類の生薬で構成され、剤形は散剤で、傷寒論では六病位における少陰病の方剤として記載されているが、現在の日本の漢方では、病位を変え少陽病の方剤として扱われている。しかし傷寒論に記載されている112方剤の中で、病位が変化したのは四逆散のみであり、同時に剤形、生薬の分量比、使用目的も大きく変化してきた方剤である。四逆散はこれまで条文の様々な解釈が行われて来たが、少陰病の方剤としての四逆散は理解されにくいまま現在に至っている(図1)。

そこで、本研究の目的は、四逆散について、条文、剤形、構成生薬、分量比などを漢方医学理論により解析し、それに基づく基礎科学的な解析を行うことにより、その全体像を明らかにし、現代医療の中での四逆散の臨床応用を明解にすることである。

## 1 四逆散の漢方医学理論による解析

### 1) 六病位における傷寒論の四逆散と漢方の四逆散

六病位とは漢方基礎理論の一つで、病気の進行状態を表し、病毒より体力優勢の時期と病毒優勢の時期をそれぞれ三つにわけ六病位としている。傷寒論の「四逆散」は、病毒優勢で全ての働きが衰え内外共に陰寒の深刻な病態の少陰病の方剤であり、条文の主証は手足厥冷を現す「少陰病、四逆」の短い文字だけである。客証は欬、悸、小便不利、腹中痛、泄利下重などであるが、少陰病のどの様な病態に使う方剤であったかについての解釈はなされていない。少陰病の方剤は内外共に陰寒の病態を治すものであるが、傷寒論の四逆散の方剤は陰寒を治すものでないことから、少陰病の病態において熱性感染症に伴う急性の変証であり、激しい気滞と、気滞による手足厥冷、消化器症状に対して使われた方剤であることを明らかにした。

漢方における「四逆散」は、体力優勢の少陽病の方剤であり、少陽病の柴胡剤として扱われて主薬は柴胡となった。柴胡剤は腹候として胸脇苦満が特徴であり、その程度から四逆散は大柴胡湯と小柴胡湯の中間証として位置づけられている。柴胡剤としての四逆散は、柴胡剤の組み合わせである柴胡・黄芩が無く柴胡・枳実の組み合わせであることにより熱性疾患に使用される事は殆どなく、胸脇部周辺を中心とした臓器の機能異常に使用されている。基本的な病態は気滞であり、枳実を有する非典型的な柴胡剤であることが四逆散の特徴となっている。しかし気滞や緊張に対する効果は傷寒論の四逆散と比較するとゆるやかなものとなっている。気滞により起こる全身症状は西洋医学の精神疾患が現す身体症状と近く、近年は不安症状の補完薬として応用されている。

傷寒論の四逆散と漢方の四逆散との間には病位の変化があり、病態は陰証から陽証へと変化し、急性疾患から慢性疾患へと使われ方が違う方剤となったと結論した。

## 2) 剤形と生薬の分量比の変更から見た2つの四逆散

傷寒論の四逆散は、急性の変症や消化器疾患に対応する方剤として、頓服として用いられていた可能性が高く、調剤の時間が短い、等量であり簡単に増量できる、携帯できることなどの理由で散剤としての剤形が必要であった。また構成生薬の枳実が理気薬であり、五感に訴える香りが薬効の上で重要で、散剤が香りを失わない最適な剤形であることを経験的に知っていたと考えられる。柴胡、芍薬、枳実、甘草が等量である事は胸脇部や腹直筋の緊張が強く、さらに甘草が多く使われているのは裏虚が在ると共に急迫症状に対応するためであり、理気作用の強い枳実も等量であるので、急性の強い気滞を伴う病変に対する方剤であったと考える。

現代の漢方の四逆散は、ほとんどがエキス顆粒剤として用いられており、製剤工程で香りは失われている。剤形の変化により構成生薬の分量比も柴胡 5.0、芍薬 4.0、枳実 2.0、甘草 1.5 となった。分量比の変化は、芍薬・甘草が等量である芍薬甘草湯の方意や、甘草の急迫を治す作用を失っている。柴胡・枳実が柴胡が胸脇苦満に、枳実が心下痞鞭を治すことにより胸脇部周辺の各臓器の機能異常を改善する方剤へと変化した。漢方の四逆散は、傷寒論の四逆散が剤形や生薬の分量比を変えた結果少陽病の柴胡剤となったものであり、大柴胡湯の変方ではなく独立した柴胡剤であることを明らかにした(図2)。

四逆散の剤形が、散剤からエキス剤に変化するに伴い、少陰病の方剤から少陽病の方剤である柴胡剤となり、病位が変わった。四逆散の基本的な病態である気滞に対する薬効は保たれているが、枳実の分量や香りの変化から気滞に対する効果はゆるやかになっている。さらに、方剤の薬効は急性のものから慢性のものへと変化し、漢方の四逆散は慢性疾患に使用されるようになった。四逆散は、日本の漢方理論の中で病位と方剤の対する病態が変化した事が今回の漢方医学解析から明らかとなった。

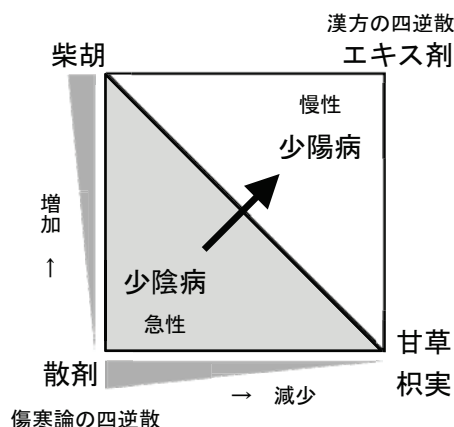


図2 四逆散の病位、剤形、生薬の分量比の変遷

## 2 四逆散の化学成分分析

複数の生薬を組み合わせた漢方薬の最大の特徴は、複雑な多成分系である。化学成分の一斉分析により漢方薬の化学成分プロファイルを得ることは漢方薬の品質評価や化学的特性を理解するには重要である。今回、剤形や構成生薬の分量比の異なる四逆散と各構成生薬について、高速液体クロマトグラフ・フォトダイオードアレイ質量分析装置(LC-PDA-MS)およびヘッドスペース・ガスクロマトグラフ質量分析装置(HS-GC-MS)を用いて詳細な成分解析を行った。

### 1) LC-PDA-MS 分析法による四逆散の化学成分分析

四逆散について LC-PDA-MS を用いて分析後、得られた各ピークを構成生薬の分析データとの比較により帰属し、さらに UV スペクトルおよび MS スペクトル解析により化学構造の同定を行った。その結果、四逆散中に計 25 種の化学成分を同定でき、その中の主成分として枳実由来のフラボノイド配糖体 naringin (5)、neohesperidin (7)、およびプレニルクマリン meranzin hydrate (8)が最も多く含まれていることが明らかとなった(図3)。さらに、傷寒論の四逆散と漢方の四逆散を比較したところ、上記主成分の含量はほぼ各構成生薬の分量に比例したが、微量成分においては散剤からエキス剤にした場合、柴胡由来のサポニン (20, 23)、甘草由来のプレニルフラボノイド (21, 24, 25) の減少を明らかにした。

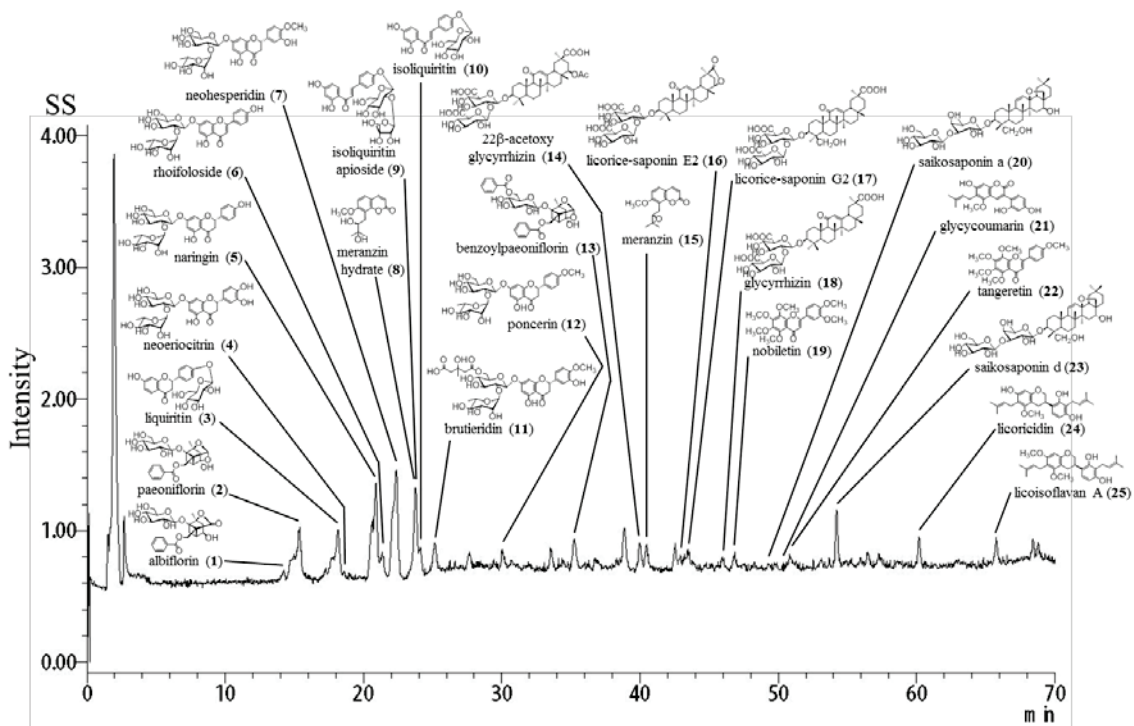


図3 四逆散の LC-PDA-MS 分析クロマトグラムおよび化学成分

## 2) HS-GC-MS 分析法による四逆散の揮発性成分分析

四逆散の揮発性成分について HS-GC-MS 分析法を用いて分析を行った。その結果、四逆散の散剤において 7 種の揮発性成分が検出されたことに対し、エキス剤および医療用エキス顆粒剤からは揮発性成分が殆ど検出されなかった。四逆散の散剤中の揮発性成分は各構成生薬の分析データとの比較により、構成生薬の枳実由来であることを明らかにした。一方、四逆散の散剤中の揮発性成分の化学構造は各ピークの MS スペクトルの解析と保持指標(Retention Index)の比較により決定した。これらの中に (+)-limonene (4) は揮発性成分の 9 割を占めていることを明らかにした (図 4)。

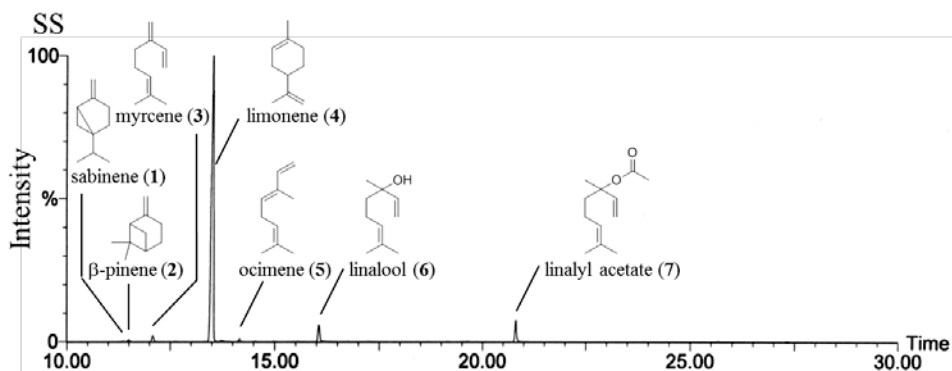


図4 四逆散散剤の HS-GC-MS 分析クロマトグラムおよび揮発性成分

LC-PDA-MS と HS-GC-MS 法による剤形や分量比の異なる四逆散の成分分析の結果、四逆散中の化学成分を明らかにした。さらに、散剤とエキス剤を比較したところ、最も成分量の変化が著しいのは枳実由来の揮発性成分(+)-limonene であることが明らかとなった。この(+)-limonene が、四逆散の散剤からエキス剤へ変化の解明において重要な手掛かりであることを示唆した。

## 3 四逆散の抗不安様作用

四逆散は剤形および構成生薬の分量の変化に伴い病位が変化した。その際、四逆散の基本的な病態である気滞に対する薬効が保たれているのか、さらに香りの変化が薬効にどのように影響を及ぼしているのかを明らかにする目的で、四逆散エキス剤と香り成分の(+)-limonene についてマウスを使用した行動薬理試験法を用いて抗不安様作用を調べた。

## 1) 四逆散エキス剤の抗不安様作用

漢方の四逆散のエキス剤をマウスに 10 日間経口投与し、最終日の 3 日間で明暗箱試験、オープンフィールド試験、高架式十字迷路試験により抗不安様作用を調べた。その結果、高架式十字迷路試験において、四逆散エキス剤は 0.30 - 0.45 g/kg の高用量群は有意な抗不安様作用を示した (図 5 A)。更に、オープンフィールド試験においては、四逆散エキス剤は各試験用量において対照薬ジアゼパムのような自発運動量の低下が認められなかった。これらの結果により、漢方の四逆散エキス剤の抗不安様作用を初めて動物モデルにおいて証明した。

## 2) 四逆散散剤の主要な揮発性成分(+)-limonene の抗不安様作用

四逆散散剤の主要な揮発性成分(+)-limonene をマウスに単回吸入投与した後、高架式十字迷路試験により抗不安様作用を評価した。その結果、(+)-limonene は有意な抗不安様作用を示し (図 5 B)、すなわち、四逆散散剤の揮発性成分が急性の精神疾患に対して重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

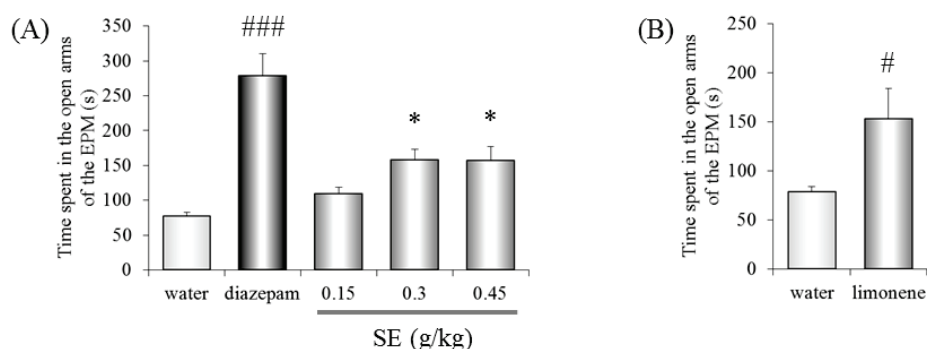


図 5 高架式十字迷路試験における漢方の四逆散のエキス剤 (SE) 及び diazepam の抗不安様作用 (A) と揮発性成分(+)-limonene の抗不安様作用 (B)

値は平均値±SE で表示 (n=5)。#P<0.05 及び###P<0.001 vs water (Student's t test)、\*P<0.05 vs water (Dunnett's test)。

漢方の四逆散エキス剤が行動薬理試験において有意な抗不安様作用を示し、四逆散は剤形が変化しても気滞に対する薬効を保持していることを明らかにした。さらに、傷寒論の四逆散散剤の香り成分の(+)-limonene に即効性の抗不安様作用が認められ、傷寒論の四逆散散剤が急性の気滞を伴う病変に有効であったことを明らかにした。

## 4 結論

傷寒論の四逆散は日本に伝来した後日本独自の発展を遂げて現代漢方の四逆散となった。本研究は漢方医学的解析によって、傷寒論の四逆散と漢方の四逆散は、剤形の変化に伴う構成生薬の分量比、使用目的、主たる効果の変化から病位が変化したものと明らかにした。傷寒論の四逆散は少陰病期に起きた急性的な変証に投薬される方剤であり、漢方の四逆散は少陽病期の柴胡剤として主に気滞を伴った慢性疾患に投薬される方剤であると結論し、四逆散の全体像を明らかにした。

さらに基礎科学的な解析における四逆散の化学成分分析によって、四逆散中の化学成分を明らかにしたことで、傷寒論の四逆散と漢方の四逆散において最も化学成分量に変化が認められたのは揮発性成分の(+)-limonene であることを明らかにした。この結果を踏まえて、現代漢方に柴胡剤として使用される四逆散エキス剤について行動薬理試験を用いてその抗不安様作用を証明した。一方、四逆散散剤の香り成分(+)-limonene に即効性の抗不安様作用が認められることから、四逆散の散剤が急性の気滞を伴う病変に有効であったことを科学的な側面から明確にした。

今後、薬剤師として、現代医療の中で使用方法が明確でなかった四逆散エキス製剤の西洋医学の補完薬としての使用を正しく提案できると考える。

### 【対象論文】

1. 田中まち子, 佐藤忠章, 小池 一男: 四逆散 (その 1). 漢方の臨床, **59** (8), 1407-1423 (2012).
2. Tanaka M, Satou T, Koike K: Anxiolytic-like effect of Shigyakusan extract with low side effects in mice. *J. Nat. Med.*, **67**(4), 862-866 (2013).

学位論文審査講評

東邦大学薬学部生薬学教室

小池 一男

田中まち子氏より提出された学位論文「四逆散の漢方医学理論および基礎科学的解析」の審査結果について述べる。

臨床で用いられ健康保険が適用される漢方医療製剤は148種類である。それらは日本の高度な製剤技術によって製造され、均一で効能が担保されたエキス製剤として上市されている。そして現在用いられている漢方製剤の大半は、「傷寒論」、「金匱要略」（いずれも紀元200年頃成立）、「和剂局方」（1100年頃成立）、「万病回春」（1587年）などにその出典が求められる。それらは長い年月の間に有効性がくり返し確認された処方だけが、現在まで伝えられているのである。なかでも、日本の漢方医学の聖典ともされる傷寒論において、「四逆散」は病位を少陰病篇に分類されているが、現代医療の中での漢方での病位は少陽病として分類される。この四逆散の古典の傷寒論の病位と現代の漢方における病位の違いは、これまでさまざま解釈がなされてきたが明解な答えは出されていない。

田中まち子氏は、薬剤師として日常業務の中で、抑うつ状態の漢方治療でよく使用される柴胡剤のなかでも特異な存在である四逆散の病位について疑問を持ち、その病位とその作用の違いを明らかにするために、3つの観点、すなわち漢方医学理論、化学的成分、抗不安作用について検討を行った。以下、論文の概要と共に合わせて評価を行った。

## 1. 漢方医学理論的解析

精神神経科領域の漢方治療の中で、抑うつ状態は比較的多い適応であると考えられている。抑うつ症状の原因は、気滞、瘀血、水毒が考えられるが、症状からこれらの要因が推測できることは困難であることが多く、実際は症状を主に考えて現代医療の中では漢方治療が行われている。抑うつ気分が強いものでは、初期に気滞として考えられることが多く気剤を用い、遷延化している場合には柴胡剤の適応が多い。

田中まち子氏は、この点に着目し傷寒論と現代漢方において、病位、剤形、構成生薬の3つを比較検討した。なかでも傷寒論では四逆散は名称にあるごとく散剤として使われていたが、現代医療では主として漢方エキス製剤として使われている。この剤形の変化と構成生薬である柴胡、枳実、芍薬、甘草の分量の増減が重要な点であること示唆した。傷寒論における四逆散は散剤として、気滞からくる消化器症状に使うと記載されており、これは現代医療の中での抑うつ症状の初期の症状に合致している。一方、漢方エキス製剤は、製剤工程で香りの成分が消失し、急性的な気剤としての働きも消失していると判断した。したがって現代医療における少陽病の柴胡剤に特有な胸脇苦満があり、神経症状や不眠等が適応である薬効が強調されたといってもよい。しかし、傷寒論での各生薬の分量比は等量であり、柴胡の分量が他の生薬に比べて少ない。そこで柴胡の分量を増加し、他の生薬の分量を減少し、柴胡が主薬となり少陰病から少陽病へ病位が移り変わるとともに急性疾患から慢性疾患への適応症が広がったとを見出した。

## 2. 基礎化学的解析における化学成分分析

傷寒論に記載されている四逆散は剤形が散剤であり、現在臨床では漢方の四逆散はエキス剤が主として使われている。漢方医学論的な検討で浮き上がった剤形に着目した。すなわち、剤形が変わることにより、構成生薬の分量比や病位に違いがみられる。剤形が変わることによってどのような違いが生じているのかを基礎科学的な解釈として、高速液体クロマトグラフ・フォトダイオードアレイ質量分析法とヘッドスペース・ガスクロマトグラフ質量分析法を用いた成分分析から四逆散の主要成分を同定し、漢方医学理論によって推察された働きを考証している。

高速液体クロマトグラフ・フォトダイオードアレイ質量分析において、四逆散中に25種類の主要成分を同定でき、なかでも枳実由来のフラボノイド配糖体ならびにプレニルクマリンがもっとも多く含まれていることを明らかにした。また傷寒論の四逆散と漢方のエキス剤の比較では、不揮発性成分である枳実由来のフラボノイド配糖体には違いが認められない。一方、ヘッドスペース・ガスクロマトグラフ質量分析から、散剤中で同定された(+)-limoneneなどの7種類の揮発成分がエキス剤には観察されなかった。したがって、枳実由来の(+)-limoneneに四逆散が散剤から現代漢方における違いを推察するうえで重要な手掛かりになることが示唆された。

## 3. 四逆散の抗不安作用

化学成分分析の結果、傷寒論の散剤である四逆散の特徴は揮発性成分にあることが明らかとなり、さらに散剤としての特徴として急性的な気の突発的な上昇や急性の消化器症状に簡便で、頓用としての使用が可能であることや、また散剤としての四逆散が気滞に対して使用された方剤であったと推察が一致した。そこで散剤の主要成分である(+)-limoneneの作用と揮発性成分が消失したエキス剤が抗不安作用を示すかをマウスの行動薬理実験により検討した。

その結果、四逆散は剤形が変わっても気滞に対する薬効を保持していることを見出した。さらに四逆散の散剤では、香りの成分の(+)-limoneneに速効性の抗不安作用が認められ、散剤が急性の気滞を伴う症状に有効であることが示唆された。

以上、漢方医学理論的考察ならび基礎科学的解析では化学成分分析と行動薬理的な抗不安作用の考察から、傷寒論における四逆散は枳実由来の(+)-limoneneが、気滞からくる不安と消化器の不調を速効的に改善することに寄与していることを見出した。また、急性的な気滞は手足の冷えを誘発することからも少陰病での分類の妥当性を示唆した。一方、(+)-limoneneなど揮発性成分が消失した現代漢方における四逆散のエキス剤においても抗不安作用が認められたことから、傷寒論と現代漢方の両方に共通して少陽病に分類されている大柴胡湯、小柴胡湯などの柴胡剤など同様に四逆散が精神神経科領域の抑うつ状態において不安神経症や不眠などに使用されている根拠の一端を明らかにしたといえる

以上、田中まち子氏より提出された論文は、漢方薬の有用性を古典的な解釈に加えて、基礎科学的な面から考える上で有用な知見を含み、学術論文としても公表しており博士(薬学)に値すると判断する。

(以上)