

漢方薬抽出自動包装機を用いた湯液品質の経時変化 (1) —大黃甘草湯について—

堂井 美里^{a,b}, 安食菜穂子^{a,c}, 伊奈小百合^a, 吉光見稚代^{a,b}, 川原 信夫^d,
合田 幸広^e, 垣内 信子^f, 御影 雅幸^{a*}

^a 金沢大学大学院自然科学研究科資源生薬学研究室, ^b 株式会社ウチダ和漢薬, ^c 株式会社インテリジェントセンサーテクノロジー, ^d 独立行政法人医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター, ^e 国立医薬品食品衛生研究所, ^f 九州保健福祉大学薬学部生薬学講座

Temporal Change in Quality of a Kampo Decoction Packed by a Decocting Machine (1) —On Daiokanzoto—

Misato Doui^{a,b}, Naoko Anjiki^{a,c}, Sayuri Ina^a, Michiyo Yoshimitsu^{a,b},
Nobuo Kawahara^d, Yukihiro Goda^e, Nobuko Kakiuchi^f
and Masayuki Mikage^{a*}

^a *Herbal Medicine and Natural Resources, Division of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University, Kakuma-machi, Kanazawa, Ishikawa 920-1192, Japan*

^b *Uchida Wakanyaku Co., Ltd., 4-4-10 Higashi-nippori, Arakawa-ku, Tokyo 116-8571, Japan*

^c *Intelligent Sensor Technology, Inc., 5-1-1 Onna, Atsugi, Kanagawa 243-0032, Japan*

^d *Research Center for Medicinal Plant Resources, National Institute of Biomedical Innovation, 1-2 Hachimandai, Tsukuba, Ibaraki 305-0843, Japan*

^e *National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan*

^f *Department of Pharmacognosy, School of Pharmaceutical Sciences, Kyusyu University of Health and Welfare, 1714-1 Yoshino-cho, Nobeoka, Miyazaki 882-8508, Japan*

(Received November 18, 2010)

In recent years, decocting machines have come into practical use. These machines can provide one month's packages of decoction at one operation. Thus, patients can have their Kampo formula decocted by pharmacists with stable quality. However, it is necessary to clarify the change in quality of decoctions after long storage. Therefore in this report, we preserved Daiokanzoto produced by a decocting machine at 4, 25 or 40°C and elucidated suitable preservation conditions and quality assurance periods on the basis of color, taste, and principal compound contents. The color of Daiokanzoto was maintained for 1 week at 4°C, 2 weeks at 40°C and 2 months at 25°C. However, the color of the decoction changed after preserving for 2 months at 25°C; hence we consider 1 month to be a reasonable period for preservation in terms of color. Sennoside A content after storage for 6 months at 4°C and 2 months at 25°C; glycyrrhizin content, and taste hardly showed any change. Thereby we concluded the packed decoction of Daiokanzoto produced by a decocting machine maintained the color, taste, and principal compound contents for a month at 25°C, i.e., room temperature.

Keywords: Daiokanzoto; a decocting machine; color; taste; sennoside

緒 言

漢方湯液の薬効発現には煎じ時間、水の量など煎じ方が重要な役割を果たしている¹⁻³⁾。中国や韓国では、薬局で薬剤師が煎液を調製して患者に手渡しているが、日本では、煎じる作業を患者に任せることが多く、正しく煎じられていない可能性がある⁴⁾。それ故、近年、漢方薬抽出自動包装機が開発され、実用化が進められている。本装置では、漢方湯液約1ヶ月分を一度に煎じて、1服分ずつアルミパック包装できる。しかし、長期保存による品質変化については十分な検討がされていない。

そこで本研究では、色彩、味、化学成分量を指標として、本装置で調製した湯液の適切な保存条件と品質保証期間を検討する目的で、第15改正日本薬局方⁵⁾に記載される大黃甘草湯について分析した。なお、これまでに湯液の保存による経時変化に関する報告はない。

実験材料及び方法

1. 生薬材料

日本薬局方ダイオウ（雅黄，中国四川省産，ウチダ和漢薬 Lot. US262303）及びカンゾウ（西北甘草，中国寧夏回族自治区産，同 Lot. SU452905）。

2. 試薬

Sennoside A 及び glycyrrhizin は和光純薬工業株式会社から生薬試験用を入手した。HPLC には HPLC 用試薬を、その他は試薬特級を用いた。

3. 大黃甘草湯の調製方法

漢方薬抽出自動包装機（ハニルパートナー EXT-500S，株式会社ウチダ和漢薬）の抽出タンクに生薬45日分（ダイオウ180g，カンゾウ45g）と水道水（金沢市）【45日分（100mL×3回/日×45日）+1.5L（蒸発量）】を加え、30分間煎じて、アルミパック包装135包を得た。

4. 試料の保存方法

アルミパック包装した大黃甘草湯を4℃，25℃，40℃の恒温器内で，2，7，14，30，60，90，120，150，180日間保存した。なお，保存方法は厚生労働省 ICH ガイドライン (http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html) を参考にした。

5. 色彩の測定方法

近藤ら⁶⁾の方法に従い，遠心分離（3000rpm，10分間）した煎液の上清を光路長10mmのガラスセルに入れ，標準C光を照射した透過光を色彩色差計 CT-210（コニカミノルタホールディングス株式会社）で測定した。 L^* 値（明度）， a^* 値（赤み）， b^* 値（黄み）及び ΔE^*ab 値（色差）により評価した。なお， ΔE^*ab 値は L^* 値， a^* 値， b^* 値の色差を元に算出され，値が12以上の時，別の色系に変わると評価される。

6. 味の測定方法

安食ら⁷⁾の方法に従い，遠心分離（3000rpm，10分間）後の煎液の上清を超純水で20倍に希釈し，塩化カリウムと酒石酸をそれぞれ10mM及び0.1mMとなるように添加

した液を試料溶液とした。これを味認識装置 SA402B（株式会社インテリジェントセンサーテクノロジー）で6種類のセンサ（AC0，C00，AE1，AAE，CT0，CA0）を用いて測定し，ウェーバーの法則に基づ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。本法則によると，ヒトが味の変化を認識できるのは味の測定値が20%以上変化したときとされており，この20%の差を推定値1としている。今回は，酸性苦味，酸性苦味後味，塩基性苦味後味，旨味，旨味後味，塩味，酸味，渋味及び渋味後味の強度を推定した。なお，煎液を20倍希釈したのは，センサの安定性を考慮したためである。

7. 成分含量の測定方法

検出器：L-2400，ポンプ：LC-6A，カラムオープン：CTO-6A，レコーダー：C-R6A（島津製作所）を用いて HPLC 法で測定した。

7.1 Sennoside A

7.1.1 試料溶液の調製

Sep Pak Accell Plus QMA カートリッジ（Waters）に水/メタノール混液（1:1）10mL，煎液5mL，50%メタノール約1mL，酢酸（100）/メタノール混液（5.8→1000）約10mLを通した後，0.5Mリン酸二水素ナトリウム/メタノール混液（1:1）で溶出し10mLにメスアップした。これをメンブランフィルター（0.45 μ m）でろ過し，試料溶液とした。

7.1.2 HPLC 分析条件

カラム：RP-18 GP（4.6×250mm，関東化学株式会社），移動相：水：アセトニトリル：リン酸（2520:480:1），流量：0.7mL/min，検出波長：380nm，カラム温度：40℃，注入量：10 μ L。

7.2 Glycyrrhizin

7.2.1 試料溶液の調製

荒木ら⁸⁾の方法に従い，Sep Pak Accell Plus QMA カートリッジに0.5Mリン酸緩衝液（pH 7.5）10mL，煎液5mLを吸着させた後，50%エタノール3mLで洗い，0.5Mリン酸二水素ナトリウム/エタノール（99.5%）混液（1:1）で溶出し10mLにメスアップした。これをメンブランフィルター（0.45 μ m）でろ過し，試料溶液とした。

7.2.2 HPLC 分析条件

カラム：YMC-Pack ODS（6.0×150mm，株式会社ワイエムシィ），移動相：酢酸（1→15）：アセトニトリル（13:7），流量：1.0mL/min，検出波長：254nm，カラム温度：室温，注入量：10 μ L。

実験結果

同様の実験を2回行い，平均値をグラフに示した。なお，各温度における色彩，味，成分含量の変化は2回ともほぼ等しかった。

1. 色彩の経時変化

漢方薬抽出自動包装機で作製し，アルミパック保存した大黃甘草湯は，保存温度に関わらず L^* 値（明度）及び b^*

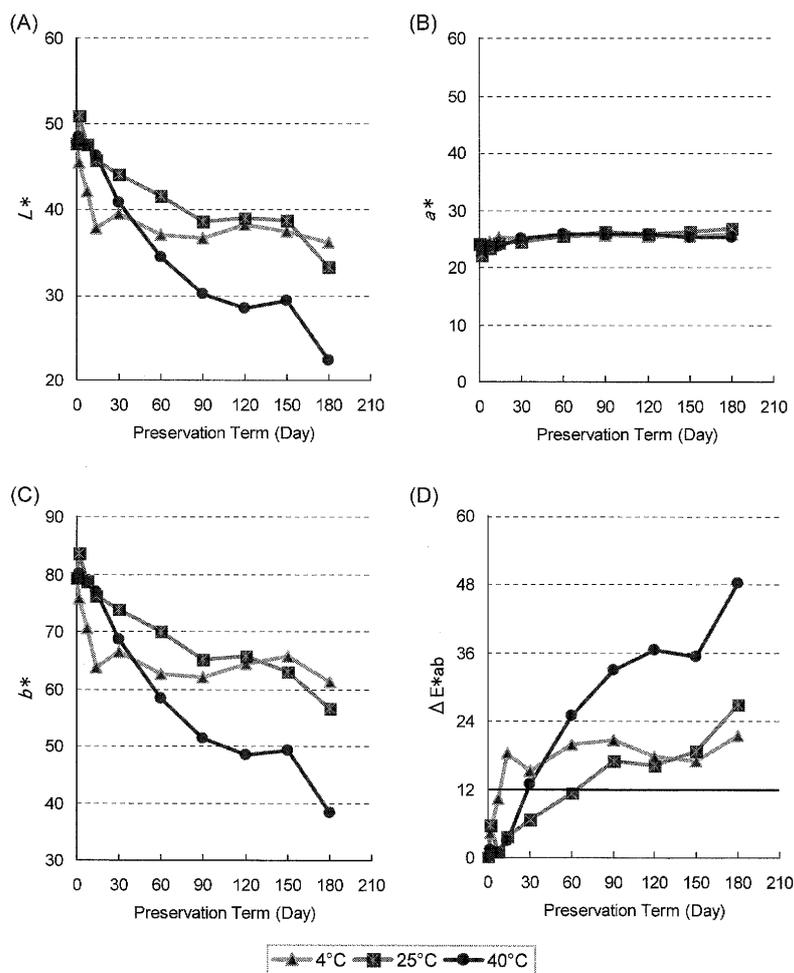


Fig. 1. Temporal change of color value on Daiokanzoto. (A) L^* , (B) a^* , (C) b^* , (D) ΔE^*ab .

値 (黄み) の減少が認められた (Fig. 1-A, C). これらの値は、4°Cでは10日後までに、40°Cでは保存期間の長さに伴って顕著に減少した。一方、 a^* 値 (赤み) は変化なかった (図 1-B)。以上の ΔE^*ab (色差) は保存温度4°Cで10日後、40°Cで1ヶ月後、25°Cで2ヶ月後に値が12となり、それ以降は別の色系統に変わった (Fig. 1-D)。

2. 味の経時変化

大黃甘草湯の煎液を20倍希釈した溶液の味は塩基性苦味後味及び酸性苦味を強く有することが明らかになった (Fig. 2-A)。塩基性苦味後味は温度に関わらず、保存開始から10日目までに増加し、その後減少する傾向が認められたが、味強度1以上の変化はなく、ヒトが感じる程度ではないと考えられる (Fig. 2-B)。一方、酸性苦味はほとんど変化なかった (Fig. 2-C)。なお、その他の味要素 (酸味、渋味、酸性苦味後味、渋味後味、旨味、塩味、旨味後味) は経時変化が認められなかった (データ省略)。

3. 成分の経時変化

Sennoside A含量は40°Cで保存開始直後から、25°Cで60日後以降減少した (Fig. 3-A)。一方、glycyrrhizin含量には顕著な変化は認められなかった (Fig. 3-B)。

考 察

1. 本研究は、色彩、味、成分を指標に漢方薬抽出自動包装機で製した大黃甘草湯湯液の最適保存条件と品質保持期間の検討を目的とした。その結果、色彩は保存温度4°Cで1週間、40°Cで2週間、25°Cで2ヶ月間は同系統の色を維持した。しかし、25°Cでは2ヶ月を超えると別系統の色になることから、維持期間は1ヶ月が適当であると考えられる。また、sennoside A含量は保存温度4°Cで6ヶ月間、25°Cで2ヶ月間はほぼ一定であった。一方、味及びglycyrrhizin含量に顕著な変化はなかった。以上から、漢方薬抽出包装機で製した大黃甘草湯は今回検討した色彩、味、含有化学成分量については、25°Cすなわち室温保存で1ヶ月間、大きな変化なく維持できると判断した。

2. 大黃甘草湯の湯液の色は、保存期間の長さに伴い、明度を表す L^* 値及び黄色を表す b^* 値が減少したことから、暗くくすむ方向に変化した。また、煎液は保存温度が4°C、40°C、25°Cの順に変色した。すなわち、大黃甘草湯は室温と離れた温度で保存することで変色が加速するといえる。

一方、40°Cまたは25°Cで保存した場合、大黃の主成分

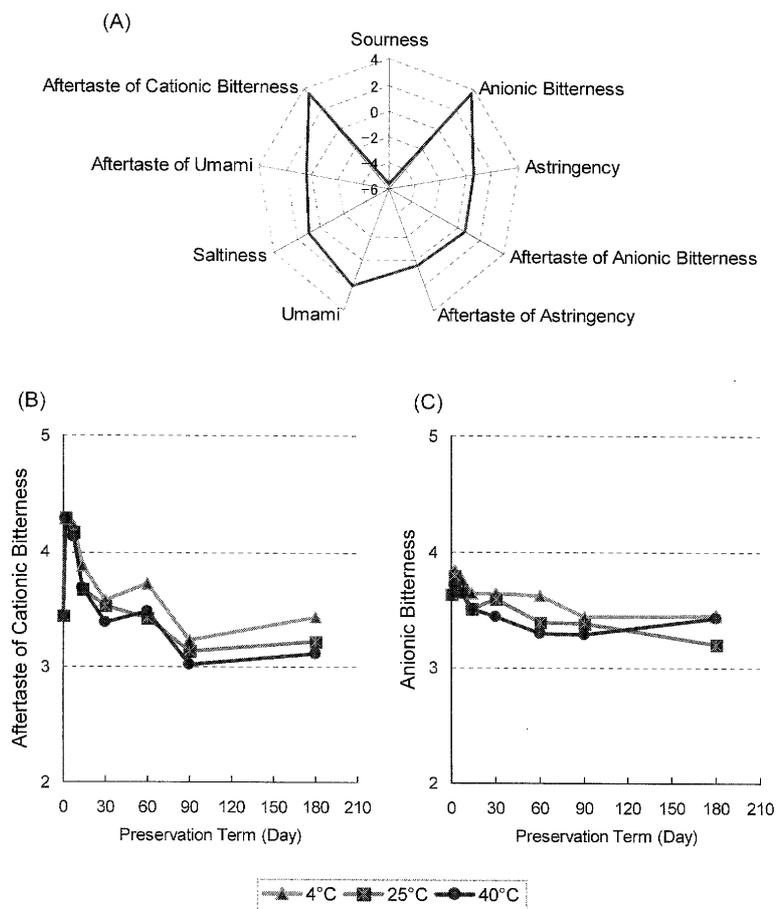


Fig. 2. Estimate taste value of twentyfold diluted decoction on Daiokanzoto.

(A) Taste pattern of unpreserved decoction, (B) Temporal change of aftertaste of cationic bitterness, (C) Temporal change of anionic bitterness.

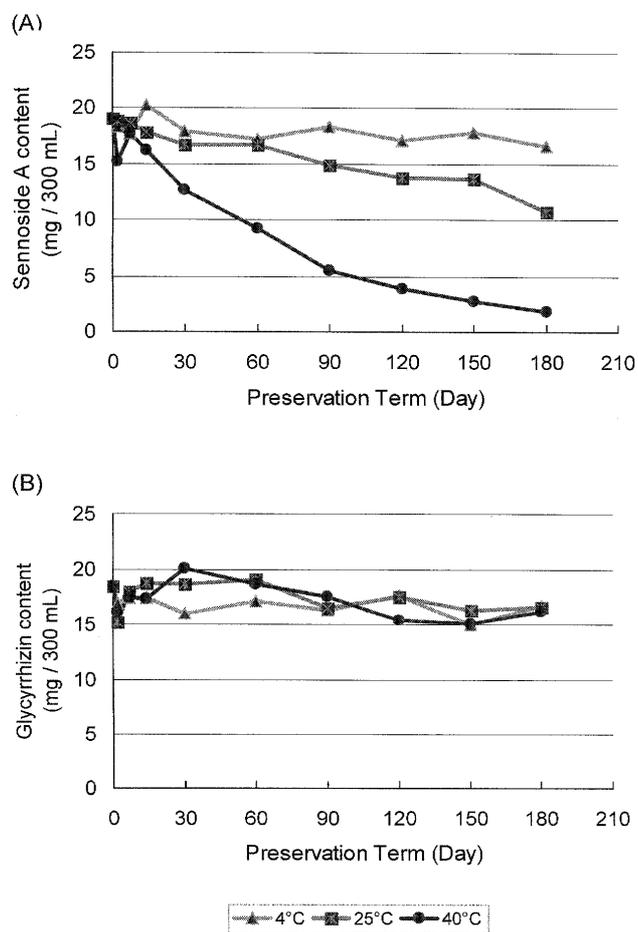


Fig. 3. Temporal change of principal compound contents on Daiokanzoto.

(A) Sennoside A, (B) Glycyrrhizin.

である sennoside A 含量は減少した。大黄を 180°C で加熱した時, sennoside は熱分解され anthraquinone 類が増加することが報告されているが⁹⁾, 本実験での 40°C 及び 25°C でも, 分解が進行すると考えられる。

これらのことから, 大黄甘草湯の場合, 一般に指示されている冷蔵保存では, 含有成分量は維持できるが, 色の変化が認められると患者に適切に説明することが重要である。

3. 冷蔵保存した湯液は通常, 温めてから服用する。アルミパックにて冷蔵保存した大黄甘草湯湯液は, 加温により色が更に変化する可能性もあり, この点についても検討する必要がある。

4. 大黄甘草湯 (20 倍希釈溶液) の塩基性苦味後味は温度に関わらず保存開始後に増加して, その後減少する傾向が認められたが, ウェーバーの法則に基づく推定値 1 以上の変化はなく, ヒトが感じる程度ではなかった。しかし, 味認識装置による測定には 20 倍希釈溶液を用いており, また本装置では甘味及び辛味の測定ができないことから, 今後, 官能試験を行い, 味の変化がないことを確認する必要があると考えられる。

5. 保存温度 25°C 及び 40°C で b^* 値の減少に伴い sennoside A 含量が減少したが, 保存温度 4°C ではこの傾向が認められなかった。一方, 保存に伴い湯液中の沈殿量が増加し, 色彩が変化した可能性もある。これらのことから, b^* 値の減少には, sennoside の減少と共に沈殿量の変化が関連している可能性が考えられる。今後, tannin 類などの沈殿物質についても定量する必要がある。

6. 保存期間 150 日目以降, 色彩及び sennoside A 含量が大きく変化した。このことから, 一定期間保存後に品質が大きく変化することが示唆され, 長期保存した湯液を服用しないように患者に服薬指導する必要がある。

7. 本研究は大黄甘草湯に関するものであるが, 配合される生薬の性質によって, 漢方湯液の品質を維持できる期間が異なることが示唆され, 今後, 処方別での検討が必要である。

文 献

- 1) Takaishi K., Kuwajima H., Tokuda T., Endo M., Orita H., Tsuji E., *Shoyakugaku Zasshi*, **36** (3), 245-249 (1982).
- 2) Luo YY., Tani T., *Wakaniyaku-gakkaishi*, **5** (3), 396-397 (1988).
- 3) Fang Z.Z., Yoshizaki F., Ando T., Hisamichi S., *Shoyakugaku Zasshi*, **45** (2), 142-144 (1991).
- 4) Iwai T., Tani T., Arichi S., *Kampo Med.*, **39** (3), 201-205 (1989).
- 5) The Ministry of Health, Labour and Welfare, The Japanese Pharmacopoeia 15th Edition (2006).
- 6) Kondo S., Mikage M., Takano A., Tsuda Y., *Shoyakugaku Zasshi*, **46** (2), 174-178 (1992).
- 7) Anjiki N., Kawahara N., Goda Y., *Nat. Med.*, **59** (4), 164-170 (2005).
- 8) Araki N., Kanaya T., Yoshikawa Y., Nunoura Y., *Iyakuhin Kenkyu*, **28** (4), 297-300 (1997).
- 9) Yoshida A., Kondo S., Mikage M., *Nat. Med.*, **55** (6), 294-299 (2001).