

麻黄湯坐剤の調製・製剤学的評価及び小児有熱患者への臨床応用

西村信弘,^a 土井教雄,^a 上村智哉,^a 竹谷 健,^b 林 丈二,^c
葛西武司,^c 金井理恵,^c 山口清次,^c 岩本喜久生,^d 直良浩司^{*,a}

**Pharmaceutical Analysis and Clinical Efficacy of Kampo Medicine, Maoto,
Extract Suppository Against Pediatric Febrile Symptoms**

Nobuhiro NISHIMURA,^a Norio DOI,^a Tomochika UEMURA,^a Takeshi TAKETANI,^b
George HAYASHI,^c Takeshi KASAI,^c Rie KANAI,^c Seiji YAMAGUCHI,^c
Kikuo IWAMOTO,^d and Kohji NAORA^{*,a}

^aDepartment of Pharmacy, ^bDivision of Blood Transfusion, Shimane University Hospital, ^cDepartment of Pediatrics, Shimane University Faculty of Medicine, 89-1 Enya-cho, Izumo 693-8501, Japan, and ^dDepartment of Clinical Pharmacokinetics, School of Pharmacy, Aichi Gakuin University, 1-100 Kusumoto-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-6764, Japan

(Received January 15, 2009; Accepted March 20, 2009; Published online March 30, 2009)

A traditional Chinese herbal medicine, Kampo medicine, maoto, has been widely used in the treatment of febrile symptoms caused by viral infection. This herbal extract granule for oral use, however, is not well accepted by infants or young children due to its unpleasant taste and odor. Therefore, we prepared Kampo medicine, maoto, suppository and investigated the pharmaceutical and clinical efficacy of the suppository. Kampo medicine, maoto, granules were micro-pulverized and homogeneously dispersed into Hosco-H15 to prepare suppositories containing 0.25 to 1.0 g herbal extract by the conventional fusion method. Content of l-ephedrine, an index compound of Kampo medicine, maoto, in the extract granules and suppositories was determined by using a high performance liquid chromatographic method. Physicochemical experiments revealed that the suppository containing 0.5 g herbal extract had the most suitable melting point of 34°C. Contents of l-ephedrine in the suppository were constant, 93–96% of those in the same amount of the extract granules in different three lots. Upper and lower portions of the suppository had the same content of l-ephedrine. The suppository maintained more than 95% of l-ephedrine content through 6 months at 4°C, room temperature and 40°C, although maldistribution of the extract constituent was observed after storage at 40°C. The suppository was administered to 21 pediatric febrile patients at a dose of 1/3 to 2 full pieces depending on their body weight and physical status. Significant reduction ($p < 0.001$) of body temperature from 39.5 to 37.5°C without serious adverse effects was observed in 17 patients who were monitored the clinical effects on the febrile symptoms. In conclusion, Kampo medicine, maoto, suppository was found to satisfy the physicochemical quality and quantity standards as well as to be clinically applicable to neonates, infants and children with viral febrile symptoms without any adverse effects.

Key words—Kampo medicine; maoto; influenza; suppository; pediatric patients; infection

緒 言

日本で承認されているインフルエンザ治療薬は、インフルエンザウイルスに存在する膜タンパク質 (M2 タンパク) 阻害薬であるアマンタジンと、ノイラミニダーゼ阻害薬であるザナミビル、オセルタミビルの 3 剤である。一方、アマンタジンは B 型インフルエンザには無効であり、小児に対しては適

応がない。また、CDC (米国疾病管理・予防センター) 及び ACIP (米国予防接種勧告委員会) は、「米国においては、アマンタジンに対する A 型インフルエンザウイルスの耐性の広がりを最近のデータが示していることから、アマンタジンは A 型インフルエンザの治療・予防に使用してはいけない」と勧告を出している。¹⁾ ザナミビル、オセルタミビルはともに 2001 年 2 月に薬価収載されたが、当時はオセルタミビルのみ小児への投与が認められていた。2006 年 3 月にザナミビルの 5 歳以上の小児への適応が認められたが、吸入できる年齢でなければ使用

^a島根大学医学部附属病院薬剤部, ^b同・輸血部, ^c島根大学医学部小児科, ^d愛知学院大学薬学部
*e-mail: knaora@med.shimane.u.ac.jp

できず、オセルタミビルも1歳以上の小児でなければ適応がない。さらに、オセルタミビルは、厚生労働省の発表では薬剤との因果関係は明らかではないとされているが、10歳代の小児では、異常行動などの副作用が起り得る危険があることから原則使用禁忌となっており、²⁾ 小児へ投与の安全性が社会問題となっている。近年、オセルタミビルに耐性を有するウイルスの出現、^{3,4)} 新型インフルエンザウイルス発生・感染の危険性⁵⁾も危惧され、インフルエンザ治療薬の使用は慎重にならざるを得ない。しかし、乳幼児を含む小児がインフルエンザに罹患した場合、脳症を引き起こす危険性もあり、速やかに治療を施すことが望まれるが、本邦で使用可能な抗インフルエンザウイルス薬は、乳幼児に対して、安心して安全に使用できる状況ではない。そのため、インフルエンザに罹患した乳幼児に対して、これらの薬剤に代わる治療薬が必要となっている。

近年、小児インフルエンザに対して、漢方薬である麻黄湯が有効であることが報告されている。⁶⁻⁸⁾ 麻黄湯は主にウイルス性の有熱疾患の解熱及び全身状態の改善を目的として処方され、インフルエンザにおいてはオセルタミビルと麻黄湯を併用することにより、有熱時間の短縮に加えて頭痛や筋肉痛、全身状態の改善に有効であるとの報告もある。⁹⁾ しかし、小児にとっては特有の味と臭いのため服用しづらいことが多く、特に乳幼児においては確実な服用ができないことがある。このような服用の問題を解決し乳幼児にも漢方薬が使用できるように、五苓散¹⁰⁾や辛夷清肺湯¹¹⁾について漢方方剤から坐剤の調製及び臨床使用が試みられ成果が報告されている。

以上のような背景から、筆者らは乳幼児におけるコンプライアンスの改善目的で麻黄湯エキス顆粒を用いて坐剤の調製を試みた。本研究では、麻黄湯の主成分の1つである1-エフェドリン(エフェドリン)を指標として坐剤の製剤学的評価を行い、臨床使用可能であるか検証した。また、当院小児科において、麻黄湯坐剤を臨床使用したウイルス性の有熱疾患の患児について、坐剤の使用状況、臨床効果、副作用発現の後方視的調査を行った。

方 法

1. 試料 麻黄湯エキス顆粒はツムラ(東京)、ホスコ H-15 は丸石製薬(大阪)、ラウリル硫酸ナ

トリウムはナカライテスク(京都)、日本薬局方エフェドリン塩酸塩注射液は大日本住友製薬(大阪)より入手した。アセトニトリルは高速クロマトグラフ用(和光純薬、大阪)を用い、他の試薬はすべて分析用を用いた。

2. 麻黄湯坐剤の調製 坐剤の調製法は、既に多くの施設で調製・臨床使用されている五苓散坐剤の調製法を参考にした。^{10,12)} まず、麻黄湯エキス顆粒を錠剤粉碎器で微粉化し、100メッシュ篩で篩過したものを0.25 g, 0.5 g, 0.75 g 及び1.0 g/1.5 mlとなるようにあらかじめ50-60°Cで融解した基剤(ホスコ H-15)に加えた。20分間かく拌し、1.5 mlを坐薬コンテナに分注した。そのまま1時間程度自然冷却したのち、4°Cで冷所保存した。

3. 麻黄湯坐剤の製剤学的評価

3-1. 融融温度試験 第15改正日本薬局方(日局15)の融点測定法第2法に従い、調製した麻黄湯坐剤の融融温度を測定した。また、アンヒバ坐剤小児用100 mg(アボットジャパン、東京)及び島根大学医学部附属病院院内製剤である五苓散エキス顆粒0.5 g含有坐剤¹³⁾の融融温度を測定し比較した。

3-2. 麻黄湯含有エフェドリンの定量 日局15の葛根湯エキス中の総アルカロイド定量法に準じHPLC法を用いて測定した。

3-2-1. 麻黄湯坐剤からのエフェドリン抽出 坐剤1個にメタノール-水混液(1:1)40 mlを加え、50°Cで10分間緩やかに振とうし、基剤を溶融させたのち、直ちに15分間激しく振とうした。氷上で冷却後、3500 rpmで5分間遠心し、上清を0.45 µmメンブランフィルター(ADVANTEC MSF, INC. 東京)でろ過したものをHPLC注入試料とした。検量線はエフェドリン塩酸塩注射液(40 mg/ml)を用いて、エフェドリンとして0.04, 0.4, 1.0, 2.0, 4.0 mgを抽出溶媒に添加し作成した。本定量法におけるエフェドリンの回収率を調べるために、試料として麻黄湯エキス顆粒0.5 g並びにエフェドリン塩酸塩注射液(エフェドリンとして1.6 mg)を添加したホスコ H-15を用いて、上記の方法でエフェドリンの抽出を行った。ツムラより提供を受けた製品管理データ(麻黄湯エキス顆粒0.5 g中のエフェドリン量:1.6 mg)を基準値としてエフェドリン回収率を次式により算出した。

$$\text{回収率(\%)} = \frac{\text{測定値(mg)}}{\text{管理データ値(mg)}} \times 100$$

3-2-2. HPLC 装置及び測定条件 装置は、ポンプ LC-10AT, インジェクタ 10AXL, カラム恒温槽 CTO-10AV, データ処理装置 CLASS-LC10 (いずれも島津製作所, 京都) を用いた。移動相はラウリル硫酸ナトリウム (17.3 mM) を含有するアセトニトリル-水-リン酸混液 (650 : 350 : 1) を使用し, 流速を 1.0 ml/min とした。固定相には ODS 逆相カラム Wakosil-5 μ mC18 (内径 4.6 mm \times 長さ 150 mm, 和光純薬, 大阪) を用い, カラム温度は 40°C, 試料の注入量は 10 μ l とした。エフェドリンは紫外可視分光光度型 SPD-10AV (島津製作所, 京都) を用い, 210 nm にて検出した。定量はピーク面積を用いた絶対検量線法により行った。

3-3. 含量均一性試験 日局 15 精製均一性試験法の含量均一性試験に準じて行った。調製した坐剤 10 個用い, 各坐剤中の含有エフェドリン量を HPLC 法により測定した。均一性は日局 15 の判定基準に従い評価した。

3-4. ロット間における麻黄湯中のエフェドリン含量比較 3 種類の製造ロットが異なった麻黄湯エキス顆粒を用いて坐剤を調製した。エキス顆粒 0.5 g 及び調製した坐剤 (エキス顆粒 0.5 g 含有) 中のエフェドリン含量を測定し, ツムラより提供を受けた麻黄湯エキス顆粒の製品管理データと比較した。

3-5. 坐剤の上部・下部における含量偏差試験 坐剤を半分に分割し, その上部・下部のエフェドリン含有率 (%) を次式より算出した。

$$\text{含有率(\%)} = \frac{\text{各部のエフェドリン含量}}{\text{顆粒中エフェドリン含量} \times \frac{\text{各部の重量}}{\text{坐剤全体の重量}}} \times 100$$

3-6. 安定性試験 調製した坐剤を冷所 (4°C), 室温 (25°C), 高温 (40°C) の各条件下で保存し, 1 ヶ月後, 3 ヶ月後及び 6 ヶ月後の坐剤中エフェドリン残存量を測定した。

4. 麻黄湯坐剤の臨床使用状況調査 麻黄湯坐剤の院内製剤として調製, 使用するに当たり, 院内審査委員会において承認を受けた。また, 当院の院内製剤使用基準に従い, 臨床使用の際は患者 (小児の場合は親権者) へ説明を行い, 同意が得られた場合のみ使用することとした。

2006 年 6 月-2007 年 4 月の間に当院小児科 (入院

及び外来) において, 麻黄湯坐剤が投与された患児を調査対象とした。患者の診療録より患者情報として, 年齢, 病名, 麻黄湯坐剤の投与量・投与回数, 投与前後の体温を調査した。また, 副作用発現の有無は診療録及び臨床検査データより調査した。

5. 統計解析 統計解析は一元配置分散分析 (One-Way ANOVA), 対応のある *t*-検定 (paired *t*-test) を用いて検定し, 危険率 5% 未満を統計学的に有意とした。

結 果

1. 製剤学的評価 麻黄湯エキス顆粒を 0.25 g, 0.5 g, 0.75 g, 1.0 g 含有する麻黄湯坐剤を調製し, 溶融温度試験を行った結果を Table 1 に示す。低含量の 0.25 g, 0.5 g の製剤は 34-35°C で溶融が観察され, アンヒバ坐剤 (34.1°C) あるいは五苓散坐剤 (34.8°C) の溶融温度と同等であったが, 0.75 g, 1 g 含有製剤は, 溶融しても泥状となり正確な溶融温度は測定できなかった。この結果から, 0.5 g 含有坐剤を臨床使用することとして製剤学的検討を実施した。

まず, 日局 15 の葛根湯エキス中の総アルカロイド定量法に準じて, 麻黄湯エキス顆粒及び坐剤中のエフェドリン定量法の確立を試みた。その結果, 顆粒剤, 坐剤から抽出して得られたクロマトグラムから, いずれの試料からもエフェドリンを単一ピークとして分離・検出することができ, 他の麻黄湯含有成分との分離も良好であった。既知量のエフェドリンを添加することにより作成した検量線は, ほぼ原点を通る直線 ($r^2=0.999$) となった。さらに, 麻黄湯エキス顆粒及び基剤にエフェドリンを添加した試料から得られたエフェドリン定量値を基に回収率を算出した結果, Table 2 に示すように, 本条件に

Table 1. Melting Points of Kampo Medicine, Maoto, Goreisan and Acetaminophen Suppositories

Suppository	Content (g)	<i>n</i>	Melting point (°C)
maoto	0.25	3	33.9 \pm 0.07
maoto	0.50	3	34.1 \pm 0.17
maoto	0.75	3	37.4 \pm 0.47
maoto	1.00	3	36.4 \pm 2.12
goreisan	0.50	6	34.8 \pm 0.06
Acetaminophen	0.10	6	34.1 \pm 0.15

Each value represents mean \pm S.D. of 3 or 6 experiments.

Table 2. Recovery of l-ephedrine from Kampo Medicine, Maoto, Granules and Hosco H-15

	Ephedrine content (mg)	Recovery (%) [*]	C.V. (%)
Maoto granules (0.5 g)	1.61±0.02	100.4±1.2	1.20
Ephedrine 1.6 mg+Hosco H-15	1.63±0.02	102.0±1.3	1.27

Each value represents mean±S.D. of 10 determinations. ^{*} Recovery was estimated by using the product control data (offered by TSUMURA Co. Ltd.). Kampo medicine, maoto, granules include 1.6 mg of l-ephedrine in 0.5 g of granules. C.V.: coefficient of variance.

Table 3. Content of l-ephedrine in the Preparation of Kampo Medicine, Maoto, Granules and Suppositories

Lots	Content of l-ephedrine		Rate of content (%) [*]
	Granules	Suppositories	
A	1.61±0.02	1.53±0.01	95.6±0.9
B	1.67±0.02	1.55±0.05	92.9±2.7
C	1.70±0.01	1.61±0.09	94.8±5.2

Each value represents mean±S.D. of 3-6 preparations. ^{*} Rate of content (%)=(l-ephedrine content in a suppository/l-ephedrine content in granules)×100.

よるエフェドリンの回収率はいずれの試料においても 100%であった。また、回収率の変動も小さかった。

異なる 3 ロットの麻黄湯エキス顆粒製剤及びそれぞれのロットのエキス顆粒を用いて調製した坐剤中の各エフェドリン含量を測定した結果を Table 3 に示す。麻黄湯坐剤の平均含量は原料として使用した同一ロットの顆粒中エフェドリンの約 93-96%であり、日局 15 の含量均一性試験の規定に従い判定値を算出した結果、基準に適合した。また、それぞれのロットの顆粒中及び坐剤中のエフェドリン含量変動は小さくほぼ一定であった。

坐剤中で含有成分が均一に分布していることを確認するために、調製した坐剤 1 個を半分に分割し、その上部・下部におけるエフェドリン含有率を測定・比較した。その結果、エフェドリン含量は上部 93.8±4.7% (n=6)、下部 92.0±1.6% (n=6) で有意な差は観察されなかった。

調製した麻黄湯坐剤の安定性を調べるために、冷所 (4°C)、室温 (25°C) 及び高温 (40°C) で保存後、エフェドリン含量を調製時と比較した結果を Fig. 1 に示す。冷所及び室温保存では、6 ヶ月まで 98.8-100.2%のエフェドリン含量が保持され、保存によ

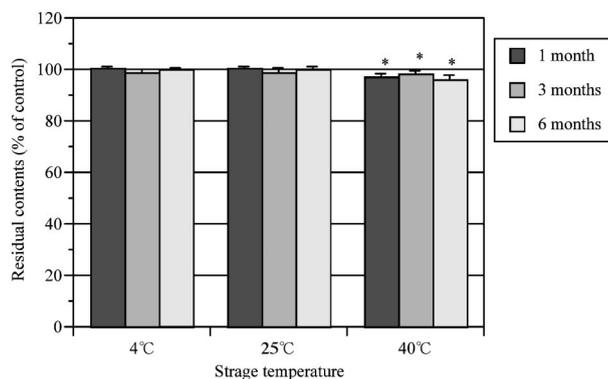


Fig. 1. Stabilities of Kampo Medicine, Maoto, Suppository under the Several Storage Conditions

Stability of maoto suppositories was evaluated by measurement of residual content of l-ephedrine. Each column represents mean and S.D. of 4-6 preparations. ^{*}Significant difference of control ($p<0.05$, one-way ANOVA).

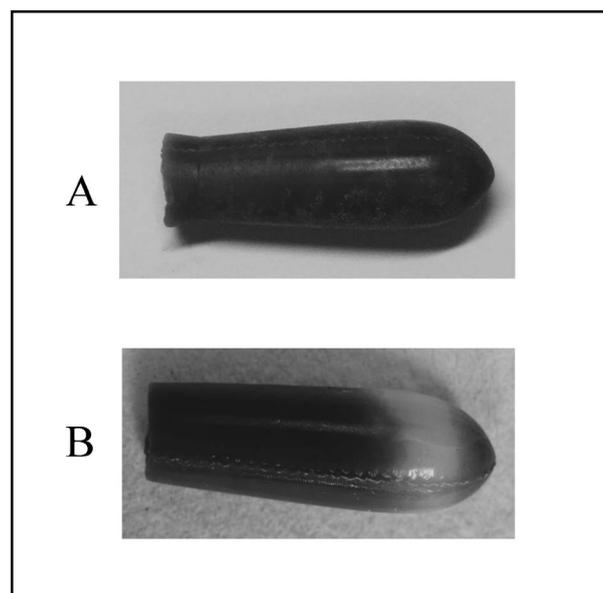


Fig. 2. Visual Comparison of Two Suppositories after Storage at Different Temperatures

A: stored at 4°C, B: re-solidified after storage at 40°C.

る含量低下は観察されず、形状、色調等の外観変化も認められなかった。一方、高温保存ではエフェドリン含量が調製時の 95.7-98.0%となり、わずかであるが有意に低下した。また、高温での保存時は容器内での坐剤の溶融が生じ、再固化後にはエキス顆粒と基剤の混合が不均一となった (Fig. 2)。

2. 臨床効果 調査期間中、当院において麻黄湯坐剤が使用されたのは、生後 10 日-9 歳 9 ヶ月までの 38.9°C 以上の有熱患児 21 名であった。ウイルス感染によると考えられた疾患に対して、それぞれ

1 回量 1/3-2 個ずつ麻黄湯坐剤が投与されていた (Table 4). そのうちインフルエンザと診断された 4 名に対しては, オセルタミビル (1 回 2 mg/kg, 1 日 2 回) が投与されたが, いずれの患児においても解熱薬の投与は行われていなかった. 体温の追跡調査が可能であった 17 名の患児では, 麻黄湯坐剤投与前の体温は約 39.5°C であったが, 坐剤を 1-3 回使用された結果, 初回の投与約 24 時間後の平均体温は約 37.5°C となり, 有意な体温低下が観察された (Fig. 3).

また, 麻黄の構成生薬である甘草には副作用として偽アルドステロン症の発現が報告されているため, 麻黄湯坐剤の投与を受けた患児の臨床検査データより血清カリウム濃度を調査した. 投与前後での血清カリウム値が確認できた 5 名の患児において, 血清カリウム濃度には大きな変動は観察されず, 偽アルドステロン血症を来した症例は認められなかった. その他の患児についても, 麻黄湯坐剤投与後に出現した副作用は報告されなかった.

考 察

近年, インフルエンザの罹患率は上昇し, 高齢者施設での集団感染¹⁴⁾や, 小児におけるインフルエン

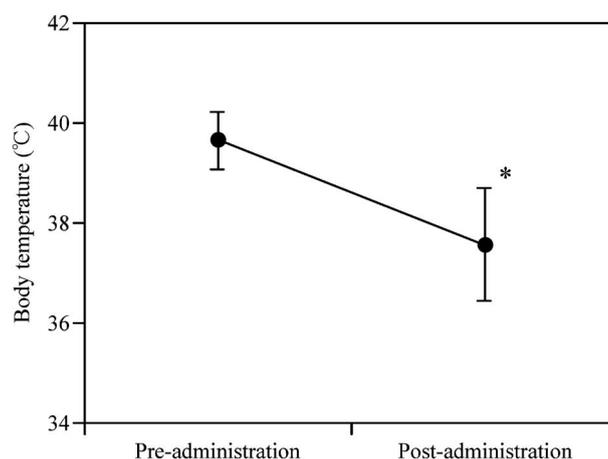


Fig. 3. Change of Body Temperature at 24 h after Administration of Kampo Medicine, Maoto, Suppositories

* $p < 0.001$, paired t -test., Each symbol represents mean \pm S.D. of 17 patients.

Table 4. Clinical Use of Kampo Medicine, Maoto, Suppository

Patient	Age*	Diagnosis	Pathogen	Dose piece (s)	No. of use	Body temp. (°C)	
						Before	After**
1	10 d	Neonatal infection	Unknown	1/3	1	39.2	38.1
2	4 m	AURI	Flu A	1	3	38.9	37.6
3	5 m	AURI	Unknown	2/3	—	38.9	—
4	8 m	AURI	RS virus	1	1	38.9	36.8
5	11 m	Herpangina	Unknown	1	1	40.4	37.0
6	11 m	AGE	Rota virus	1	1	39.6	37.2
7	1 y	AURI	Unknown	1	1	39.9	35.8
8	1 y 1 m	AURI	RS virus	1	1	39.7	37.4
9	1 y 3 m	AGE	Unknown	1	3	40.0	40.0
10	1 y 4 m	AURI	Unknown	1	2	38.9	37.7
11	1 y 5 m	AURI	EB virus	1	1	39.3	36.6
12	1 y 7 m	AURI	RS virus	1	3	40.4	38.1
13	1 y 11 m	Herpangina	Unknown	1	—	39.3	—
14	2 y 1 m	Herpangina	Unknown	1	—	38.9	—
15	2 y 8 m	AURI	Unknown	1	3	39.3	36.7
16	3 y 11 m	AURI	Unknown	1	3	40.7	40.1
17	4 y 9 m	AURI	Unknown	1	—	39.2	—
18	5 y 9 m	Pneumonia	Unknown	1	3	39.4	37.5
19	6 y 3 m	AURI	Flu A	2	2	39.2	36.6
20	8 y 11 m	AURI	Flu A	2	1	40.1	38.4
21	9 y 9 m	AURI	Flu A	1	1	40.1	36.9

A Kampo medicine, maoto, suppository contains 0.5 g of maoto granules. Investigation term: From June 2006 to April 2007. *d: day (s), m: month (s), y: year (s). ** Body temperature was measured at 24 h after an initial dose. AURI: acute upper respiratory infection. AGE: acute gastroenteritis. Flu A: influenza type A. —: Body temperatures of patient were not determined.

ザ脳症での死亡例,¹⁵⁾ オセルタミビル服用後の異常行動の発現²⁾などが社会問題となっている。さらに、鳥インフルエンザ (H5N1) の人への感染により新型インフルエンザが大流行することによる大きな健康被害と社会的影響が懸念され、世界中でその封じ込め対策の構築が進められている。¹⁶⁾ 既に筆者らは、インフルエンザに対する麻黄湯の有用性を報告したが、¹⁷⁾ 本研究では、インフルエンザを含む有熱性ウイルス感染症治療において、小児、特に乳幼児の麻黄湯服薬のコンプライアンスを改善するため、麻黄湯エキス顆粒から坐剤を調製し製剤学的評価を行った。

利用範囲が広く、最も一般的に使用される坐剤基剤であるホスコは、C₁₂-C₁₈ までの飽和脂肪酸のモノ、ジ、トリグリセリドの混合物であり、体温で溶解する融点 (33.5-35.5°C) を有する。この基剤を用いて麻黄湯エキス顆粒を含有する坐剤を調製した。含量設定に当たっては、臨床使用の対象年齢を有熱疾患で来院するケースが最も多い 1-2 歳とし、平均体重が 10 kg の場合の用量である麻黄湯エキス顆粒 0.5 g 含有製剤を基準とした。溶解試験により、投与時の溶解温度を評価した結果、34-35°C で溶解が観察され、アンヒバ坐剤あるいは調製法を参考とした五苓散坐剤の溶解温度とほぼ同等であった (Table 1)。坐薬の大きさは全長約 30 mm であり、乳幼児への投与には支障がないことが報告されている五苓散坐剤¹²⁾ と同一である。したがって、今回報告した麻黄湯エキス顆粒 0.5 g を含有する坐剤は乳幼児にも投与可能であり、直腸内投与後には患児の体温により速やかに溶解し、吸収が期待される坐剤として臨床使用することが可能であると考えられた。

日局 15 に記載されている葛根湯中の総アルカロイド定量法を参考に、麻黄湯エキス顆粒及び坐剤中のエフェドリン定量法を確立した。この方法により麻黄湯エキス顆粒より約 100% のエフェドリン (製品管理データを基準とした場合) が抽出され、また、エフェドリン回収率に基剤の影響は認められなかった (Table 2)。このことから、本法は麻黄湯エキス顆粒及び坐剤中のエフェドリン濃度を測定するための簡便で測定精度の高い定量法であることが示された。この定量法を用いて、調製した麻黄湯坐剤の製剤学的検討を行った。その結果、麻黄湯坐剤中のエフェドリンの平均含量は 93-96% であり、日局

15 の含量均一性試験の判定基準に適合し、均一に麻黄湯エキス顆粒が含有されている坐剤の調製が可能であることが示唆された。また、製品ロット間におけるエフェドリン含量の変動も観察されなかった (Table 3)。さらに、分割投与可能であるか確認するために含量偏差試験を行った結果、坐剤の上部・下部におけるエフェドリン含有率に有意な差は観察されなかった。以上のことから、本研究で用いた調製法により、指標成分エフェドリンが均一に含有され、含量の分布も良好であり、分割投与可能な坐剤の製造が可能であることが示唆された。したがって、1 回量が 0.5 個あるいは 1.5 個となる体重の患児に対しても、正確な投与量の麻黄湯坐剤が投与可能であることが示唆された。さらに、調製した麻黄湯坐剤の保存条件を設定するために、異なる温度での安定性試験を実施した。その結果、冷所 (4°C) 及び室温保存 (25°C) では、6 ヶ月までエフェドリン含量低下は全く観察されなかったが、高温 (40°C) での保存時は坐剤が溶解するため、再固化後にはエキス顆粒と基剤の混合が不均一となり (Fig. 2)、エフェドリン含量が有意に低下した (Fig. 1)。以上のことから、麻黄湯坐剤は高温での保存は不適切であることが示唆され、室温あるいは冷所で保存することとし、坐剤の使用期限は調製後 6 ヶ月間とした。これらの結果から、本法で調製した麻黄湯エキス顆粒 0.5 g を含有する坐剤は臨床使用することが可能であることが示唆された。

以上のような製剤学的試験の結果を踏まえ、小児科医師との製剤情報の確認、臨床使用の協議を行った結果、麻黄湯坐剤の直腸吸収は実験動物において確認されていること、¹⁸⁾ また、麻黄湯の小児への使用経験が既報⁶⁻⁹⁾ により報告されていることを考慮して、小児のウイルス性有熱疾患を有して、当院小児科を受診した患児に臨床使用を試みた。本研究において、麻黄湯坐剤の適応となったウイルス感染によると考えられた 10 歳未満の有熱疾患患児 (21 名) であり、患児の体重に合わせて 1 回 1/3-2 個ずつが投与された (Table 4)。そのうち、麻黄湯坐剤投与前後の体温が測定できた患児について解熱効果を評価した。その結果、麻黄湯坐剤投与前の平均体温は約 39.5°C であったが、1 回目の坐剤投与約 24 時間後には約 37.5°C となり、明らかな解熱効果が認められた (Fig. 3)。麻黄湯の有熱疾患に対する

有効性は抗ウイルス効果¹⁹⁾によるものと、エフェドリンによる解熱作用²⁰⁾であると報告されている。本研究では、個々の患者における麻黄湯による抗ウイルス作用の発現を確認していないが、麻黄湯が有する薬理作用により、今回投与対象となったウイルス性有熱疾患の患児において解熱効果が認められたものと推察される。一般に、インフルエンザに伴う発熱に対し、ノイラミニダーゼ阻害薬の投与で解熱が不十分であれば、アセトアミノフェンが併用される。しかし、1歳未満の乳児やインフルエンザ脳症に対して不安が強い場合、あるいは地域での流行株がインフルエンザオセタミビル耐性株(H1N1)でザナミビルの適応でない4歳以下の患児に対しては、ノイラミニダーゼ阻害薬に代わって麻黄湯坐剤が適応できるものと考えられる。

麻黄の構成生薬である甘草の副作用として最も発現率が高く注意が必要な偽アルドステロン症について、患児の臨床検査データより血清カリウム濃度を調査した結果、測定できた5名の患児において、血清カリウム濃度には大きな変動は観察されず、偽アルドステロン血症を疑う症例はなかった。いずれの患児についても、麻黄湯坐剤投与は3回以内であり、坐剤投与後に偽アルドステロン血症が出現する可能性は低いと考えられる。また、偽アルドステロン症は甘草の主要成分であるグリチルリチンによるものであるが、グリチルリチンは直腸投与後の吸収率が低いことが報告されていることから、²¹⁾ 急激な血中濃度上昇はないと考えられる。さらに、麻黄湯坐剤使用後の経過観察からも、投与された21名の患児には特に副作用の報告もなく安全に使用可能であった。

以上の結果から、麻黄湯坐剤は製剤学的に小児・乳幼児に対する臨床応用が可能な製剤であることが示唆された。さらに、小児・乳幼児への臨床使用経験から良好な解熱効果が得られ、有害事象の発生も認められなかったことから、麻黄湯坐剤はウイルス感染による有熱患児に対し、解熱効果が期待でき、かつ安全に使用可能な製剤であることが示唆された。

謝辞 麻黄湯顆粒の製剤管理データを提供頂いた株式会社ツムラに深謝いたします。本研究の一部は平成19年度島根大学医学教育研究財団の研究助成によって実施された。

REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention., CDC HEALTH ALERT, January 14 (2006).
- Doctor Letter, March, No. 06-01 (2007).
- Whitley R. J., Hayden F. G., Reisinger K. S., Young N., Dutkowski R., Ipe D., Mills R. G., Ward P. M., *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **20**, 127-133 (2001).
- Kiso M., Mitamura K., Sakai-Tagawa Y., Shiraishi K., Kawakami C., Kimura K., Hayden F. G., Sugaya N., Kawaoka Y., *Lancet*, **364**, 759-765 (2004).
- Fiore A. E., Shay D. K., Haber P., Iskander J. K., Uyeki T. M., Mootrey G., Bresee J. S., Cox N. J., *MMWR Recomm. Rep.*, **56**, 1-54 (2007).
- Fukutomi O., Fukao T., Matukuma E., Kawamoto N., Omoya K., Kondo M., Tatebayashi K., Kimura T., Imai N., Iwakoshi H., Orii T., *Kampo Igaku*, **29**, 228-230 (2005).
- Sakaeyama Y., Sakiyama T., *Pediatr. Jpn.*, **48**, 1989-1997 (2007).
- Kawamura K., *Nihon Rinsho Naikaikai Kaishi*, **22**: 435-438 (2007).
- Kimoto H., Kuroki H., *Kampo Igaku*, **29**, 166-169 (2005).
- Nishi K., Takata K., Asano H., Tanaka O., Matsui H., Oshima M., Matsuda Y., Okada N., Sakurai M., Kanamoto I., Kurose K., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **34**, 1173-1176 (1998).
- Fujita H., *Toyoigaku*, **28**, 34-36 (2000).
- Jingami S., Fukunaga E., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **41**, 1543-1546 (2005).
- “Byouin Yakkyoku Seizai,” 6th ed., ed. by Japanese Society of Hospital Pharmacist, Yakuji Nippo Ltd., Tokyo, 2008, p. 208.
- Matsumoto K., Arisada Y., Higashikata M., Sugiura M., Kasahara C., *Ann. Rep. Fukui Pref. Inst. Public Health*, **39**, 52-54 (2001).
- Ihara T., Ochiai H., Katoh T., Inoue M., Shibata T., Nishi H., *J. Jpn. Pediatr. Assoc.*, **22**, 127-131 (2001).
- Ferguson N. M., Cummings D. A., Fraser C., Cajka J. C., Cooley P. C., Burke D. S., *Nature*, **27**, 448-452 (2006).
- Taketani T., Hayashi J., Kasai T., Kanai R.,

- Yamaguchi S., Nishimura N., Doi N., Uemura T., Naora K., Iwamoto K., *Child Health*, **11**, 114–118 (2008).
- 18) Fujito H., Nakano Y., Hayashi Y., Nara N, Saita T., Mori M., Matsumoto M., *Yakuzai-gaku*, **54**, 261–267 (1994).
- 19) Mantani N., Andoh T., Kawamata H., Terasawa K., Ochiai H., *Antiviral Res.*, **31**, 193–200 (1999).
- 20) Yuan D., Komatsu K., Cui Z., Kano Y., *Biol. Pharm. Bull.*, **22**, 165–171 (1999).
- 21) Koga K., Kawashima S., Shibata N., Takada K., Murakami M., *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 1299–1305 (2003).