

誤解された「木クレオソート製剤」

米国で発がん性試験、臨床 塩素イオンチャネル・セロトニン阻害剤として

本誌10月号、11月号で大幸薬品副社長・柴田高氏が『OTC 医薬品 再活性化への提言』を行った。同氏は、わが国における OTC 医薬品市場衰退の原因が、リスク回避理論の拡大による風評被害にあることを解き明かし、エビデンスに基づいた OTC 医薬品服薬指導ガイドライン策定を核とした、再活性化のためのマイルストーンを提示している。同氏がそうした提言を行ったバックボーンとして、『正露丸』が辿ってきた歴史がある。

今回は、『正露丸』が受けた誤解の歴史と信頼獲得のために苦闘した大幸薬品の取り組みを、OTC 再活性化の一例としてまとめていただいた。
(編集部)

森鷗外らがドイツから移入、 軍薬から伝統薬に変質

『正露丸』はこの100年間、自己主張することはなかった。それは、ドイツ生薬として日本へ森鷗外らにより持ち込まれ、軍薬として活用されたものの、森鷗外の期待に応えることができず、伝統薬にされたからである。

『正露丸』の主用薬効成分はクレオソートと呼ばれる。クレオソートは石炭クレオソートと、木から

蒸留されるクレオソートと、同じ名称として表現されるという悲劇が存在した。木から作られるクレオソートは1832年、ドイツ人のカ

日露戦争時は『征露丸』として 戦意高揚の象徴に

当時の医薬品は生薬などの伝統薬しかなく、1929年にフレミングがペニシリンを開発し、抗生物質が世に出現すると、感染症の治療はすべて抗生物質に置き換わっていった。しかし、クレオソートの抗菌効果は試験管内では認められても、生体内での効果を証明することはできなかった。

ールライヘンバッハ¹により開発され、食肉の防腐剤として使用された後、化膿症の治療薬として外用消毒剤として用いられた。その後、殺菌作用が高濃度で認められることから、抗菌剤として欧米を中心に赤痢、結核などあらゆる感染症の特効薬として、全世界で使用されるようになった。1861年から始まったアメリカの南北戦争では、疫病による消化器症状の改善でクレオソートは高く評価された。

1880年代、ドイツに留学した森鷗外らにより日本に持ち込まれ、日本でも経口の抗菌剤として使用され、未だに一般用医薬品製造承認基準では、殺菌剤に分類されている。

また作用機序が明らかでない薬剤は欧米では受け入れがたく、時代とともに消える運命となってしまった。

一方、森鷗外らが持ち込み、日本軍ではクレオソート丸の研究が盛んに行われ、胃腸薬として市場が広がっていった。大幸薬品の前身・中島佐一薬房は1902年に売薬免許を大阪府から取得し、『忠勇征露丸』として製造販売を開始した(写真1)。その後、日本軍はクレオソート丸を軍薬として製造を開

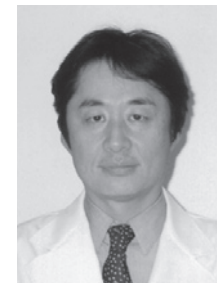


写真1 日露戦争当時の『征露丸』の看板

—100年に及ぶ『正露丸』の苦闘—

治験を実施 世界の研究者が注目

大幸薬品 代表取締役副社長 柴田 高(医師)



始し(写真2)、1904年、日露戦争時は『征露丸』として戦意高揚の象徴として利用された(写真3)。

確かに飲みづらい薬であるが、強制的に多くの兵隊さんに飲まされた。その結果、下痢、腹痛が劇的にとまり、妙薬として日本人の信頼を勝ち取っていった。

しかし、日本でも欧米と同様、抗生物質がセンセーショナルを呼び、日本軍でも製造をやめ、軍薬からはずされた。その背景は当時、クレオソート内服による消化器症状の改善が、殺菌効果によるものと決め付けられたからである。

当時、コッホや志賀潔、北里柴

三郎らの結核菌や赤痢菌の発見により、多くの病気が細菌感染によると考えられた時代、当然、脚気も「脚気菌」による感染症と当時は考えられた。森鷗外らはクレオソートが「脚気菌」に効果があると期待し、多くの症例にクレオソート丸を使用した。効果が全く認められず、ましてや抗生物質の渡来により、日本の医学会はクレオソートに興味を持たなくなっていった。

それでも『征露丸』は存在し続け、大幸薬品が継承した後も、『正露丸』として日本をはじめ香港、中国、台湾で市場を広げていった。

発がん性物質含有の 石炭クレオソートと混同

クレオソートは、発がん性物質が含まれる石炭クレオソートとよく誤解された。ブナ、マツなどを

加熱蒸留して製造されるクレオソートは、複合物質である。キノホルムという下痢止め薬でスモン病

写真2 日露戦争当時、陸軍衛生材料廠での『征露丸』の製造現場



写真3 日露戦争当時の『征露丸』

薬害事件が1970年に発生し、当然のことながらクレオソートの安全性も問われるに至った。

1971年当時、薬剤の再評価が始まり、クレオソート製剤は医療用と一般用に認められていたが、大幸薬品は一般用のみを発売していたので、行政の指示のもと急性毒性、亜急性毒性²そして発がん性^{3,4}を含めた長期毒性試験を実施し、データを行政に提出した。

しかし医療用医薬品メーカーからは十分なデータが提出されず、安全性はあるものの抗生物質にまさる有用性がないという理由から、医科向け薬剤から内服用のみはずされ、歯科用と一般向け製造販売のみ認められることとなった。

当時、クレオソートは石炭クレオソートと同類の物質と認識され、一部の学者から「発がん性があるに違いない。日本人に胃がんが多いのは『正露丸』を飲むからだ」という内容が、しばしば報じられた。当時、大幸薬品は長期安全性データのみで反論はするものの、対抗する術はなかった。この問題は結局、日本人は欧米人より乳製品の摂取量が少なく、また衛生環境も比較して悪かったことによるピロリ菌保有率が高いため、日本人に胃癌が多かったと考えられている。

しかも、誤解はこれだけでは止まらず、2000年、米国国家毒性プログラム(National Toxicology Program = NTP)で石炭クレオ

ソートと天然木から作るクレオソートを誤認し、日局クレオソートが、発がん性物質として掲載されてしまった。

木クレオソートは腸内の水分分泌を抑制し大腸の過剰運動のみ正常に戻す

大幸薬品は25年前より、クレオソート製剤をアメリカのFDAに登録すべく、有用性と安全性を自社基準で検証するとともにGLP基準のもと、アメリカの第三者機関での検証も進めていた。そしてアメリカで行った発がん性を含めた動物実験における長期服用実験⁵と、有用性を明らかにするための人における臨床治験⁶を実施していた。

NTPに関しては、メルクインデックスで石炭クレオソートと天然木からつくられるクレオソートの物質の違いを説明するとともに、GLP基準の発がん性試験、日本での発がん性試験結果の内容を添付し、異議を申し立てた。その後、NTPはその間違いを認め訂正し、EPAは次回改定版で訂正するという内容の書面を2006年、大幸薬品に送付してきた。

大幸薬品は、『正露丸』を主に製造するメーカーとして、安心して服用いただくために、これらの自己矛盾への取り組みを積極的に開始した。日本薬局方については、

それを米国環境保護庁（EPA）が引用したこともあり、週刊誌でもセンセーショナルな記事として掲載された。

クレオソートと記載されている名称を木クレオソートと名称変更、また日本薬局方解説書では、「殺菌剤」と記載されている内容を「外用殺菌剤」、「内服止しゃ剤」と訂正されるに至った。また、木クレオソートの安全性と品質確保のため、原料から最終製品まで一貫した自社管理を行っている。

ただ、今でも「買ってはいけない薬」、とか「飲んではいけない薬」と呼ばれる書物に悪者として登場することが多く、誤解は完全には払拭されてはいない。これらに対しても大幸薬品は、安全性の科学的根拠を当社ウェブサイトで説明し、あらゆる疑問に真摯に対応する姿勢を堅持している。

有用性に関しては以前から「海外で『正露丸』はコレラに効くので、その理由が知りたい」と国際支援で活躍されている医師から問い合わせが少なくなかった。確かに戦前、赤痢に効果があるということで使用されていたが、以後、クレオソート製剤として販売を続ける上で、殺菌効果ではない本当

の作用メカニズムを解明する必要があった。

そして大幸薬品は四半世紀をかけた木クレオソートの基礎研究および臨床研究により、安全性とともに薬理メカニズムを解明し、多くの論文を発表した。その結果、木クレオソートが世界中の多くの研究者に注目されるに至った。

1、木クレオソートを内服しても腸内の細菌を殺す濃度には到達しない、すなわち腸内細菌の殺菌効果はない⁷

2、塩素イオンチャネルを阻害し、腸管上皮からの水分分泌を抑える。コレラ、赤痢、O-157、ノロウイルス胃腸炎、旅行者下痢症やアルコール多飲などによる分泌型の下痢に有用性が高い^{8, 9}

3、セロトニンレセプターの阻害により、小腸の運動は全く止めず、おなかの差し込むような腹痛の原因となる大腸の痙攣や過剰運動のみ正常な運動に戻す¹⁰

4、ストレス誘発下痢モデルで著明な大腸運動の改善効果が認められる。過敏性腸症候群の特効薬になる可能性がある¹¹

5、塩酸ロペラミドと木クレオソート製剤の非特異性下痢患者の臨床治験で有意に腹痛改善効果が木クレオソートに認められる⁶

以上により、薬理的には木クレオソートは腸管運動を抑制せず、腸内の水分分泌を抑制し、大

腸の過剰運動を正常に戻す効果が明らかとなった。

海外で下痢止め薬としてシェアを独占している塩酸ロペラミドは、腸管運動抑制作用により、細菌性下痢には使用が禁じられている。また、アトロピンやスコポ

ラミン、ロートエキスを代表とする副交感神経遮断剤は、緑内障や

木クレオソート製剤『セイロガン糖衣A』が自衛隊の正式採用品に

『正露丸』は使用制限がない下痢止め薬である。それは販売実績によっても垣間見ることができる。日露戦争以来、日本軍がかつて駐屯した日本およびその周辺国だけが塩酸ロペラミドの進出を阻み、一般薬下痢止め市場の過半数のシェアを『正露丸』が維持しているという驚くべき事実がある。

『正露丸』はもともと西洋生薬である。この100年間に100億回以上飲みつけられ、日本から中国へ輸出される一般用医薬品の中では数量、金額ともに第1位である。

自殺目的に大量服用した人も数人おられ、いずれの方も死に至らず、また100億回以上内服された方の中で、重大な副作用の報告はない。『正露丸』には歴史が示す明確な安全性と有用性が存在する。

確かに、『セイロガン糖衣A』でなく『正露丸』を、舌の上に置くとピリピリする。また毒々しい色をして見掛けが悪く、古臭い印象から一部に悪者扱いされてきた『正露丸』も、日本人に信頼され、支持され、あらゆる課題に直面しながらも、100年以上過ぎた。

「正露丸のなぞ」を解き明かした大幸薬品は、その謎解きとなる科

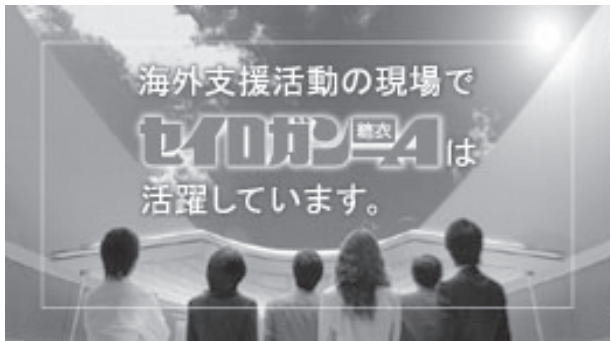


写真4 海外支援活動に採用された『セイロガン糖衣A』CMの一コマ

心臓病、前立腺肥大等で使用上の注意が記載されている。

学的根拠をいろいろな所で説明する機会を得ている。

防衛省ではこんな話を伺った。サマワに派遣された隊員さんが、最初の1週間で80%の方が下痢症状を示した。現場では水や食器を持参している。しかし、砂漠の砂に糞尿が混ざっている恐れもあるし、一律に精神的ストレスもある。現場では細菌性やノロウイルスなど感染性の下痢も否定できない。

木クレオソートの説明により、

腸管運動を止めず、感染による分泌性の下痢に効果が期待でき、ましてやストレスによる下痢に効果が確認されていることから、2007年度海外派遣隊の装備品に採用され、また陸上自衛隊の救急箱にも装備されることが決定された。日露戦争後、不採用となってから約100年の年月を経て、木クレオソート製剤である『セイロガン糖衣A』が、自衛隊の正式採用を獲得することとなった（写真4）。

生誕の地、ドイツではクレオソート製剤は過去の薬である。いまだに、大腸に選択的に効果を示す医療用医薬品に特効薬は存在しない。今後は、生薬として作用メカニズムが明らかとなったおなかの特効薬、『正露丸』を日本の小学校や人が集う場所の常備薬として安心して使用いただきたい。さらに、ヨーロッパやアメリカをはじめとする全世界の人々に対し、天然成分から抽出される塩素イオンチャネル、セロトニン阻害剤として生誕の地へ里帰りできる日もそう遠くはない。特に、ロシアの方に『正露丸』を飲んでいただけることを、夢見たい。

引用文献

- 1) Reichenbach, K. : De la créosote et de ses propriétés thérapeutiques, Bulletin Général de Thérapeutique, 5, 205-216 (1832)
- 2) Miyazato T., Matsumoto M., Uenishi C., Suzuki A., Yamanaka K. : Studies on the toxicity of beechwood creosote 1. Acute and subacute toxicity, Oyo Yakuri 21, 899-919 (1981).
- 3) Miyazato T., Suzuki A., Nohno M., Yamanaka K. : Studies on the toxicity of beechwood creosote (2) Chronic toxicity and carcinogenicity in mice, Oyo Yakuri 28, 909-924 (1984).
- 4) Miyazato T., Suzuki A., Uenishi C., Yamanaka K. : Studies on the toxicity of beechwood creosote (3) Chronic toxicity and carcinogenicity in rats, Oyo Yakuri 28, 925-947 (1984).
- 5) Kuge T., Shibata T., Willett M. S., Turck P., Traul K. A. : Lack of oncogenicity of wood creosote, the principal active ingredient of Seirogan, an herbal antidiarrheal medication, in Sprague-Dawley rats, Int J Toxicol 20, 297-305 (2001).
- 6) Kuge T., Shibata T., Willett M. S. : Multicenter, double-blind, randomized comparison of wood creosote, the principal active ingredient of Seirogan, an herbal antidiarrheal medication, and loperamide in adults with acute nonspecific diarrhea, Clin Ther 26, 1644-51 (2004).
- 7) Ataka K., Ito M., Shibata T. : New views on antidiarrheal effect of wood creosote : Is wood creosote really a gastrointestinal antiseptic, YAKUGAKU ZASSHI 125, 937-950 (2005).
- 8) Ogata N., Shibata T. : Inhibition of rat intestinal Cl⁻ secretion by 4, 5-dimethylresorcinol, Pharmacology 72, 247-253 (2004).
- 9) Ataka K., Kuge T., Venkova K., Greenwood-Van Meerveld B. : Seirogan (wood creosote) inhibits stress-induced ion secretion in rat intestinal epithelium, Dig Dis Sci 48, 1303-1309 (2003).
- 10) Ogata N., Ataka K., Morino H., Shibata T. : Effect of wood creosote and loperamide on propulsive motility of mouse colon and small intestine, Pharmacology 59, 212-220 (1999).
- 11) Ataka K., Kuge T., Fujino K., Takahashi T., Fujimiya M. : Wood creosote prevents CRF-induced motility via 5-HT₃ receptors in proximal and 5-HT₄ receptors in distal colon in rats, Auton Neurosci 133, 136-145 (2007).