ISSN 0285-2314

THE JAPANESE JOURNAL OF HISTORY OF PHARMACY

薬史學雜誌

Vol. 29, No. 3. 創立四十周年記念号（続） 1994

—目　　次—

学会特集

薬史学部会シンポジウム「薬学の建設者　田原良純のふぐ毒発見より百年『ふぐ毒研究の薬史学的考察』」

フグ毒研究史100年の所感……津田　恭介… 424

ふぐ毒研究の薬史学的考察……末廣　雅也… 428

一世紀にわたるふぐ毒テトロドトキシンの研究……酒井　浄… 435

テトロドトキシンの薬理および生物化学の研究……中山　仁… 441

総　説

薬学教育百年の史的考察……山川　浩司… 446

原　報

『肥後国球麻郡米良山産物帳』所載の薬用植物の研究……浜田　善利… 463

シーボルトの散瞳点眼薬……宮崎　正夫… 469

仙台藩の医師「高屋家」に伝えられた薬箱について
……那須　務，吉崎　文彦，草野源次郎，奥山　徹… 484

近代病院薬剤師の職業専門化の歴史的過程（第3報）
臨床医学と臨床薬学の誕生……辰野　美紀… 489

（裏に続く）

THE JAPANESE SOCIETY FOR HISTORY OF PHARMACY
c/o CAPJ, 4-16, Yayoi 2-chome,
Bunkyo-ku, Tokyo, 113 Japan

薬史学誌
Jpn. J. History Pharm.

日本薬史学会

史　料

カリクレイン®（カリジノゲナーゼ）開発の軌跡 ……大島　幸助… 498

雑　録

大黄，サルトリイバラ根，人参，もぐさ
—16，17世紀のヨーロッパにおける東アジアの生薬—……ヴォルフガング・ツェザー… 508
宮本　法子　訳

学　会

日本薬学会（第105～114年会）における薬史学部会の記録
1.　薬史学部会の会場一覧表
2.　薬史学部会プログラム　a．一般講演　b．特別講演およびシンポジウム…… 511
薬史学雑誌 Vol. 20～28 総目録…… 515
薬史学会通信 No. 1～19 総目録…… 521
日本薬史学会40年略年表…… 524

入会申込み方法

下記あてに葉書または電話で入会申込用紙を請求し，それに記入し，年会費をそえて，再び下記あてに郵送して下さい．

〒113 東京都文京区弥生 2-4-16
㈱学会誌刊行センター 内　日本薬史学会　事務局
電話：03-3817-5821　Fax：03-3817-5830
郵便振替口座：00120-3-67473，日本薬史学会

日本薬史学会歴代会長

朝比奈泰彦会長（1954～1975）

清水藤太郎会長予定（1975）

木村雄四郎会長（1976～1985）

野上　寿会長（1986～1990）

柴田承二会長（1991～）

日本薬史学会創立 40 周年記念講演会（1994 年 10 月 29 日）

講演会会場
日本薬学会・長井記念ホール

『日本医薬品産業史』執筆に対する表彰状を受ける山田久雄氏

Danksagung

an

Herrn Dr. Wolfgang Götz

Sie haben es verstanden, über viele Jahre mit herausragendem Erfolg, den akademischen Austausch zwischen der Deutschen Gesellschaft für die Geschichte der Pharmazie und der Japanischen Gesellschaft für die Geschichte der Pharmazie zu intensivieren.

Darüber hinaus haben Sie durch Ihren instruktiven Vortrag auf unserer heutigen Vortragsversammlung anläßlich des 40 jährigen Bestehens der Japanischen Gesellschaft für die Geschichte der Pharmazie großen Eindruck auf uns alle gemacht.

Für Ihre Errungenschaften möchten wir hier und heute unseren tiefsten Dank zum Ausdruck bringen.

Tokio, den 29.Oktober 1994

Professor Dr. Shoji Shibata
Präsident der
Japanischen Gesellschaft für die Geschichte der Pharmazie

感謝状

Wolfgang Götz 博士殿

貴方は多年にわたり本会とドイツ薬史学会との交流の緊密化に尽力され優れた業績をあげられました
また本会創立四十周年記念講演会において有益な講演をされ会員に多大の感銘を与えました
ここに貴方の業績を称えて深く感謝の意を表します

1994年10月29日

日本薬史学会

会長 柴田承二

ゲッツ博士への感謝状

THE JAPANESE JOURNAL OF HISTORY
OF PHARMACY, Vol. 29, No. 3 (1994)

CONTENTS

Symposium

Symposium of the Centennial Anniversary of Dr. Yoshizumi TAHARA's Publication of Chemical Study on Globefish Toxin

Kyosuke TSUDA: Memoirs of Historical Review for Research of Tetrodotoxin ····· 424

Masaya SUEHIRO: Historical Review on Chemical and Medical Studies of Globefish Toxin before World War II ····· 428

Kiyoshi SAKAI: Studies on Fugu (Globefish) Tetrodotoxin over One Century ····· 435

Hitoshi NAKAYAMA: Pharmacology of Tetrodotoxin and Molecular Structure of Sodium Channel as Its Target Molecule ····· 441

Review

Koji YAMAKAWA: A History of a Hundred Years of Pharmaceutical Education in Japan ····· 446

Originals

Toshiyuki HAMADA: Studies on the Medicinal Plants in the "Sambutsu-cho" of Merayama, Belonging to Kuma Province, Higo ····· 463

Masao MIYAZAKI: Siebold's Mydriatic Eyedrops ····· 469

Tsutomu NASU, Fumihiko YOSHIZAKI, Genjiro KUSANO and Toru OKUYAMA: The Medicine Chest Handed Down in the Takaya Family, Doctors of Sendai-han ··· 484

Minori TATSUNO: History of Professionalization of Modern Clinical Pharmacist (3) The Birth of Clinical Medicine and Clinical Pharmacy ····· 489

Historical Material

Kosuke OSHIMA: A Review on the Development of Kallikrein® (Kallidinogenase) ····· 498

Miscellaneous

Caesar WOLFGANG: Rhubarb, China Root, Ginseng, Moxa—East Asian Drugs in 16th and 17th Century Europe— ····· 508

Notes of the Society

Research Movements by the Members of the Society between 1985 and 1993 ····· 511

薬史学部会シンポジウム[*1]
薬学の建設者　田原良純のふぐ毒発見より百年
「ふぐ毒研究の薬史学的考察」

Symposium of the Centennial Anniversary of Dr. Yoshizumi TAHARA's Publication of Chemical Study on Globefish Toxin

田原良純先生

[*1] 日本薬学会第114年会，平成6（1994）年3月29日，東京大学教養学部に於て開催．

学会特集

薬史学雑誌
29(3), 424～427 (1994)

フグ毒研究史100年の所感

津田恭介*1

Memoirs of Historical Review for Research of Tetrodotoxin

Kyosuke TSUDA*1

(1994年6月7日受理)

1. はじめに

我が国のフグ毒の研究は食中毒という社会問題を背景に，毒の本態と産生の事情及び毒を受容する側の神経筋肉生理を，我が国の関係分野の学者がよく調べて明らかにした特筆すべき研究である．

日本薬史学会では田原良純のフグ毒化学研究第1報から数えて今年が100年になるので，これを機会に今春の薬学会年会で「フグ毒研究100年」のシンポジウムを開いた．この会で講演した末廣，酒井，中山各氏の演述内容[1abc]が近く出版される薬史学会40周年記念号に載るので私にも一文を草するようにとの依頼があった．

私はフグ毒の研究を30年前に既に終わっているが往時を回想して次の短文を作成した．読者諸賢の参考になれば幸いである．

2. フグ毒100年の研究成果に対する所感

1) 田原良純の化学研究について

日本近海にはマフグ科のフグ類だけでも40種[2]が居り，我々の先祖は有史以前からフグ類を食べていたという証拠もある．トラフグのように高級料理の王様のように言われるフグ以外にも，相当な種類のフグ類が想像以上に多量に食品材料になっている．

フグの素人料理が危険で，往々にして中毒死すること，毒は卵巣，肝にあることなどは江戸時代に既に知れ亘っていたから明治の近代科学の発足とともに薬理学的（松原，明治15年），中毒学的（高橋・猪子，明治25年）な研究報告が相当数あるが，化学的な研究は田原の「河豚有毒成分について」（明治27年(1894)），「河豚卵中に含有するタウリンについて」（明治28年（1895））及び「河豚毒素研究報告」（明治42年（1909））の三報[3]だけで明治，大正時代には他には見当らない．

田原の研究は明治17年（1884）に内務省衛生局東京司薬場（後に東京試験所，東京衛生試験所，国立衛生試験所の順に改名された）において始められた[4]．実験室にまだガスの引かれていない頃の炭火実験の時代である．

この研究は外国留学による休止，帰朝後に再開という経過で明治40年頃まで続けられた．この間，実験室も漸次近代化し，化学も進歩，田原はフグ卵巣水浸液からアルカリ性で酢酸鉛で他の夾雑物とともにフグ毒を沈澱させてH_2Sで脱鉛する精製法を考案して毒の濃縮物を作り，このサンプルをテトロドトキシン（以下，TTXと記す）と命名した．これは前述の第3報の報告である．

当時の化学では，それ以上の毒の精製は不

*1 東京大学名誉教授

可能のように思う．後年，このサンプルが純度0.2%と低いことが分かってきたのであるが，当然のことながら田原の報文にはフグ毒の化学性状についてはそう多くの情報は含まれていない．

しかし，この田原サンプルは生理活性物質としてはTTX以外にはなにも含んでいないので私はフグ毒のTTXの名称を変える必要は無いと考えた．そういう訳で私は純粋なフグ毒の結晶を得て，化学的研究を進めるに当りTTXの名称を踏襲した．これが契機になりTTXの名称が学界に定着するようになったのである．

2) 田原以後100年の成果

私は昭和25年にフグ毒の研究を始め同39年（1964）に化学構造を決定して，同年の春に京都で開かれた国際天然物化学シンポジウムで報告した[5]．その経過の概略は酒井浄氏の総説[1b]にある．このシンポジウムで私どものグループと同じくTTXの化学構造を研究していたウッドワード，平田の両グループからも同じ結論が報告されて[5]，猛毒の本態ということと珍奇な構造を持っていることから学界のトピックになった．また同時に国際的な社会的反響も呼んだ．外国の週刊誌の『タイム』，『ニューズウィーク』の記者も私のところに取材に来た．外国人にとって，卵巣や肝に毒を持つ魚を最高級の料理として賞味すること自体が不思議に思えたようである[6]．

TTXはC_9ベースの生成反応などが未知の頃は，なかなか確認反応の難しいものであって，毒を持つ母体がTTXの注射で中毒するかどうかというような動物試験も有力な確認反応になった例もある．しかし，いろいろな苦労の結果従来知られていた動物毒がTTXに同定された[7]．年代順に言うと米国のカリフォルニアイモリ（1964），沖縄，台湾のツムギハゼ（1973），オーストラリアのヒョウモンダコ（1975），中米コスタリカのアテロープス蛙（1975）の毒である．ヒョウモンダコは小さいタコであるが，子供が手に持って遊んでいるうちに咬まれて子供が死ぬという，咬毒にTTXがある唯一の例である．蛙の場合はTTXが皮腺にあって分泌物が矢毒に昔から使われることで，またイモリやハゼは食べた動物が死ぬことから従来とも毒の存在が知られていたものである．

これらのTTXの動物界における分布はTTXの発生，起源に関心を持たせるのであるが，卵から孵化して育てたフグに毒が無いという，東大水産学科浜名湖実験所における松居氏の発見事実（1980）からTTX起源探索の研究が始まった[8]．

貝類（1982）からのTTXに次いでビブリオ菌など数種の細菌のTTX産生の証明，またその後の清水氏の海底堆積物からのTTXの証明（1988）もあり，少なくともフグ毒についてはその主要ルートの起源はフグの体外にあり，細菌を起源とする食物連鎖説が有力である．フグ以外の動物のTTXの起源についても漸次分かってくるとは思うがこれを実験的に立証することは困難である．

以上のTTXの分布，起源の研究にはTTXの微量分析が不可欠な実験要素であったが，後述のC_9ベースを利用するいろいろな定量方法が確立されてこの問題は解決した．また，C_9ベースを裁判化学的な検定に利用する方法も大塚氏により確立されていて，法廷におけるTTXの立証にも役立っている．

一方，TTXの結晶の供与とともにその生理作用の研究も1950年代の後半から行われてTTXが電位依存性Naチャンネルの特異的な遮断剤であることが明らかになった．TTXの化学構造の決まった後1967年頃，東京で開かれた国際生化学シンポジウムでTTXが再びトピックになったことを覚えている．その詳細は中山仁氏の総説にある[1c]．現在フグは，肉は食用として，また棄てられる卵巣の一部は生化学の試薬のTTXの原料に使われる．

1984年に電位依存性Naチャンネル分子，いいかえればTTX受容蛋白の一次構造が沼氏など我が国の学者によって決定されたことも特筆すべきことで，電位依存性チャンネルの一次構造が決定された最初の例である．

以上のようにTTX 100年の研究史は，化学構造の決定，産生の由来から生理作用の詳細まで我が国の学者が主役として学界に貢献した特筆すべきものである．酒井氏の調査によると，1967年から1992年までの25年間にTTXのキーワードが拾われる学会報告数は6,137件の多きに達するそうである．以て，このTTXが如何に関心を持たれたかを推定できる．

3. 自分の研究の感想

私どものグループの研究経過は酒井氏の総説[1b]にある．これに拠って私の感想の二，三を述べる．

1) 田原TTX及びその精製について

フグ中毒[9]は戦争直後の食料不足の昭和22年頃は年間400位の死亡数を記録したこともあるが，諸事情の改善とともに漸減して昭和50年代の年間死亡数18，現在は10位であろう．かつては70%を越えた死亡率も30%以下になっている．明治，大正時代は年間死亡数150位で世間も関心は高かった．田原は，その報文にも記している如く，中毒学への寄与とともに創薬の考えもあって卵巣からアルカリ性酢酸鉛沈澱法による毒の画分濃縮を行った．このサンプルは末廣氏の総説[1a]にある如く，極めて薄いTTXの一定濃度に仕立てたものが製品化されて戦前に医用薬剤として使われた事がある．私が当初，研究用に使ったのは三共草加工場から譲り受けた固化したアメ状のサンプルで，前述の田原法で毒成分の画分濃縮を試みても大体MLD（最小致死量）5,000 γ/kg（マウス）位しか毒力は上がらない．故に私は協力者故河村正明氏と共にペーパークロマトグラフ法による毒の画分分離に切り変えて，すぐに毒の濾紙上の画分位置を知り，濾紙を500枚重ねた濾紙パイルでも良いが澱粉カラム，更に活性炭カラム吸着の方が毒画分分離に良いことを見出して，TTXの結晶を得た（1952）．TTXの毒力は10 γ/kg（マウス）と非常に強いから，マウスの致死検定による毒の探索法があらゆる探索法に勝るような感じであった．三共品川工場でトン単位のフグ卵巣の水浸液調製，その活性炭カラム吸着，酸性エタノール溶出など一連の結晶TTX調製の作業を行い化学及び生理薬理の研究材料に供した．

2) C_9ベース（base，塩基）

天然物の構造研究は最初に基本骨格を決めるのが常石である．古典的な方法としては対象がテルペン，ステロイド構造を疑う場合はゼレン乾留により脱水素して特有の芳香族炭化水素を生成させる．TTXはアルカリ液に溶けないが加温すると漸次溶けて黄色を呈する．この溶液から私どもはC_9ベースと名づけたキナゾリン誘導体と蓚酸とを定量的に得たのである．TTX，$C_{11}H_{17}O_8N_3$からC_9ベース，$C_9H_9O_2N_3$と蓚酸を捕えたのであるから，TTXの炭素と窒素の全部が，この反応でそのまま捕えられている訳で極めて理想的な反応である．C_9ベースはUV吸収により定量できるからTTXの定量にも使えるし，またキナゾリン環は家屋に例えればTTXの家の土台，基礎コンクリートの形に相当する，基礎骨格の構造を示しているのである．私はC_9ベースの構造を探るのに当時，我が国に初めて輸入された40メガNMRを東海村の原子力研で使わせて頂いた．

3) Hemiketal構造について

前述のTTXの基礎骨格のキナゾリン環に柱を立てて屋根を葺いたのがTTXであって，化合物群名で言えばジオキソアダマンタンの形である．私どものグループは，この屋根構造を，テトロドン酸とアンヒドロテトロドトキシンジアセタートの2種のTTX誘導体を作って，そのX線解析により決定した．テトロドトキシンそのものはX線解析に適当な結晶を作らなかった．この実験はX線解析のまだ初期の頃でIBM 7090という当時の大型コンピューターを使ったがテトロドン酸の解析には8カ月，アンヒドロテトロドトキシンジアセートも6カ月を要した．

この屋根構造はhemiketalであるから化学反応がデリケートで，例えばアセチル化反応の成績体であるヘプタ，ペンタ，ジアセタートアンヒドリドなど，いずれも再現性の極

めて難しいknow-howを伴う化学反応であった．

4. むすび

TTXファミリーとして自然界に現在知られているのは11-CH_2OHのデオキシ，ノル，オキソ，グリシン結合など，いずれも11位の修飾物である．その分布が広範なわりには，ファミリーの数は少ない．またヒョウモンダコ咬毒中のTTXのように存在理由の明確なのは例外的で，他は食べれば死ぬ，或いは存在のシグナルに皮膚からTTX微量を放出する程度である．生物界にはまだよく分からない事が多いから，今後もTTX関連の新知見が得られるであろうことと，まだ細部のよく分からないNaチャンネル構造の解明にTTXが役立つことを願って稿を終わる．

参考文献

1) a) 末廣雅也: 日本薬学会第114年会講演要旨, **4**, 310 (1994); 薬史学雑誌, **29**, 428-434 (1994); b) 酒井　浄: 同, **4**, 312 (1994); 本誌, **29**, 435-440 (1994); c) 中山　仁: 同, **4**, 314 (1994); 本誌, **29**, 441-445 (1994).
2) 益田　一, 尼岡邦夫, 荒賀忠一, 上野輝弥, 吉野哲夫編: 日本産魚類大図鑑, 東海大学出版会, 東京, 図版 p. 328, 解説版 p. 346 (1984).
3) 田原良純: 薬学雑誌, No. 150, 732 (1894); No. 159, 409 (1895); No. 328, 587 (1909).
4) 国立衛生試験所100年史 (1975); 山科摶作: 化学, **18**, 1040-1041 (1963).
5) 津田恭介: 化学の領域, 増刊, 天然物化学, 9-42 (1967); 国際天然物化学会議1964, 日本学術会議 (1965).
6) 小島直記: フグに命をかけた男—川島源蔵, 中央公論, No. 3, 248-255 (1968).
7) 橋本芳郎: 魚貝類の毒, 東大出版会, 東京 (1977); 山崎幹夫, 中島暉躬, 伏谷伸宏: 天然の毒, 講談社, 東京 (1985); 津田恭介: 動物と自然, **14**, 10 (1984).
8) 橋本周久編: フグ毒研究の最近の進歩, 日本水産学会, 東京 (1988); 清水　潮: フグ毒のなぞを追って, 裳華房, 東京 (1989).
9) 谷　　巖: 日本産フグの中毒学的研究, 帝国図書, 東京 (1945); 福田得志: フグ及びフグ中毒の研究, 日本医事新報, 12月号, 1952 (1952).

学会特集

薬史学雑誌
29(3), 428～434 (1994)

ふぐ毒研究の薬史学的考察

末廣雅也*1

Historical Review on Chemical and Medical Studies of Globefish Toxin before World War II

Masaya SUEHIRO*1

(1994年5月24日受理)

1. はじめに

テトロドトキシンの化学構造は1964年[1]に解明され，その毒作用の機作も明らかにされた[2]．いずれも我が国の研究者が主として進めてきたものである．テトロドトキシン研究の源は丁度100年前に田原良純[3]が日本薬学会で発表した「河豚ノ有毒成分ニ就テ」に遡ることができる．

テトロドトキシンが結晶化[4,5]される以前，田原の方法によってつくられたテトロドトキシン（今日では粗毒と考えられる）は医薬品として製造・販売されたことがある．ふぐ毒が医薬として応用された経緯に焦点をあて，ふぐ毒研究の史的考察を行った．

2. 田原良純のプロフィール

田原については既に山科雄作[6]，根本曽代子[7]，山下愛子[8]の諸氏が記している．また衛生試験所沿革史[9]，衛生試験所百年史[10]，日本薬学会百年史[11]にも幅広い業績が記されているが，本稿では特にふぐ毒研究に関連した事項を表1に纏めた．

明治14（1881）年7月に田原は東京大学医学部製薬学科を卒業した．全卒業生の姓名を記載している東京大学年報[12]をみると医学部医学科卒業生中に後にふぐ毒研究史の項でふれる三浦守治，高橋順太郎の名を見出したことは興味深い．

田原は卒業のほぼ半年前の1月25日，内務省衛生局に採用されて東京司薬場勤務を命ぜられた．司薬場にはこの年の5月までエイクマンが勤務していた．短期間に田原はどのような指導を受けたか知る由もないが，最初にエイクマンの監督下に「食料分析」[13]に従事した．エイクマンの満期解職後の7月，東京司薬場の組織，人事の改革に際して田原は食品部門の主任に抜擢されたが，その後衛生化学関係の試験部門の部長となり数々の試験成績を発表した．

明治17年，長井長義がドイツより帰国して東大教授に就任すると同時に東京衛生試験所長を兼務したので田原はその指導下に漢薬成分（牡丹皮[14]，続隋子[15]，福寿草[16]）の研究をする機会を得た．更に3年間のドイツ留学の経験が加わって，後年のふぐ毒研究の推進力がつくられたと考えることができる．

3. ふぐ毒研究の史的考察

1) 田原以前の研究

明治時代の衛生行政[17]は明治8年以来，内務省の管轄下におかれた．明治11年，飲

*1 日本薬史学会 *Japanese Society for History of Pharmacy.*

表 1　田原良純先生の略歴および業績

安政 2 年（1855）	佐賀で出生
明治 4 年（1871）	藩命により上京し南校入学
明治14年（1881）	東京司薬場勤務；東京大学医学部製薬学科卒業
	：食料分析，栄養調査
	東京府下上水，燈用瓦斯，劇場空気の試験など衛生化学試験
	漢薬（植物）成分研究―続随子，牡丹皮，福寿草
明治20年（1887）	東京衛生試験所長
明治23年（1890）	ドイツ留学
明治26年（1893）	帰国
明治27年（1894）	東京衛生試験所長再任
	「河豚ノ有毒成分ニ就テ」報告
明治29年（1896）	「我國ノ工業衛生ニ就テ」を大日本私立衛生会で講演
明治32年（1899）	薬学博士（東京帝国大学総長推薦）
明治42年（1909）	「河豚毒素研究報告」
明治43年（1910）	ベルギーで開催の万国食餌衛生会議に出席するとともにドイツを訪問し翌年帰国
大正 3 年（1914）	第一次欧州大戦勃発．臨時製薬部を設置して，輸入の途絶えた医薬品の製造研究を指導
大正10年（1921）	帝国学士院賞受賞，帝国発明協会より表彰
大正11年（1922）	退官
大正14年（1925）	帝国学士院会員
昭和10年（1935）	逝去（享年80歳）

食物および薬物の誤用による中毒患者および死者について届出すべしと通達が出され，明治 12 年頃より集計結果が発表されている[18]．はじめの頃は通達が徹底しておらなかったのか，やや不完全な憾みがあり，明治の前半は統計としての信頼性は低いが，ふぐ中毒としてはっきりした症例が届けられたので中毒の最低例数を示すものと山本[17]は指摘している．

ふぐ毒研究史の年表を纏めたのが表 2 である．田原以前のふぐ毒に関する研究の記録としては，明治 8（1875）年に横浜在住のドイツ人医師 A. Goertz[19]が経験した 3 例の中毒を記載した報告があり，毒は卵巣にあると記している．

日本人学者による日本語の記載は明治 11（1878）年の東京医事新誌に東大医学部の助教で動物学を教えていた松原新之助[20]が記した「河豚毒説及中毒療法」が最も古い．

日本の医学事情調査の目的で訪れたフランス人 Remy の報告[21]（1883）は，訳者は不明だがその訳文は明治 18（1885）年[21]の中外医事新報に掲載されていることは，当時の医学界でふぐ中毒に対する関心が高かったことをうかがい知ることができる．Remy の報告はどちらかというと博物学的な記載でふぐ毒についてつっこんだ研究ではなかった．

明治 10（1877）年に日本唯一の大学で医学教育を行うべく東京大学医学部が発足したとき 11 名を数えた外人教師（語学その他今日の医学進学課程の教科担当者 4 名を含む）は，帝国大学医科大学となった明治 19（1886）年にはベルツ（内科），ヂッセ（病理），スクリッバ（外科）の 3 人を残すのみとなり，ドイツ留学より帰朝した日本人初代教授が就任する時期であった．既に生理学の教授に就任していた大澤謙二は教頭となり，高橋順太郎は薬物学の教授に就任した．三浦守治はやや遅れてヂッセの任期満了を承けて明治 20（1887）年に病理学の教授となった．興味あることはここに記した基礎医学の三教授が研究課題としてふぐ毒をとりあげていたことで

表 2　ふぐ毒研究史

明治 8 年（1875）：Goertz
明治11年（1878）：松原新之助
明治16年（1883）：Remy
明治22年（1889）：大澤謙二，古川　榮，三浦守治，竹崎季薫，高橋順太郎，猪子吉人
明治27年（1894）：田原良純
明治34年（1901）：林　春雄，武藤喜一郎
明治42年（1909）：田原良純　テトロドトキシン
明治44年（1911）：吉川友之助，山崎三造，櫻根孝之進，井上成美，木下藤一　テトロドトキシンの臨床応用研究
大正 2 年（1913）：テトロドトキシン注射液発売（三共）
昭和17年（1942）：福田得志
昭和20年（1945）：谷　　巖
昭和25年（1950）：横尾　晃　ふぐ毒結晶化（スフェロイディン）
昭和27年（1952）：津田恭介，河村正朗　テトロドトキシン結晶化
昭和32年（1957）：小倉保己
昭和39年（1964）：Tsuda *et al.*, Hirata *et al.*, Woodward　テトロドトキシン構造決定を国際天然物化学会議で同時発表
楯橋敏夫　テトロドトキシンの Na イオンチャンネルの選択的ブロック作用を証明
昭和47年（1972）：岸　義人　テトロドトキシン全合成

＊人名にアンダーラインは化学的研究．

ある．おそらく教授就任前に選ばれてドイツに留学して帰朝し，日本独自の研究をという意気ごみでふぐ毒の研究をとりあげたものと推察する．それぞれ別個に行っていた研究の成果が明治 22（1889）年の東京医学会雑誌に発表された[22]．

大澤らの研究は既に明治 17 年の理医学講談会という学内の会で講演したときとほぼ同じ内容のものが発表されたことが伊藤[22]により記されているが，毒は卵巣，肝臓に分布してその生理作用は「クラーレノ如ク運動神経ノ末梢ヲ麻痺セシムル」と抄録に記されているのみである．

三浦，竹崎[23]の報告では，とらふぐの卵巣抽出液を家兎に皮下注射して中毒症状を観察し，「初メ呼吸運動廃絶シテ而后心動停止之レニ次グ」と記されている．

三研究室の中で最も詳細な研究を行ったのは高橋，猪子[24]であった．毒の強いあかめ，とらふぐ，しょうさいの卵巣をアルコール及び塩酸含有水で抽出したエキスを各種実験動物に注射してその作用を観察している．実験動物にはふぐを含む魚類（鯉，鰌，鰻，鯵），蛙，蛇，鳩，鶏，鼠，兎，猫，犬を用いた．ふぐについては有毒とされている種と無毒とされている種のいずれもふぐ毒エキスによる毒作用は観察されなかったが他の動物では毒作用が現われたと記載している．蛙では呼吸中枢及び血管神経中枢の麻痺が死因であると記している．

温血動物に対する作用としては

「呼吸ハ減少スルガ，其静止スル際痙攣ヲ発セズ」

「心臓ハ直接ノ障害ヲ被ラズ，呼吸静後尚ホ搏動ス」

「脈搏ハ漸次ニ緩慢トナリ血圧ハ沈降ス」

「血管神経中枢ハ麻痺スルガ末梢血管神経ハ然ラズ」

「迷走神経ノ心臓制止作用ハ漸次ニ減退シ，終ニ消失ス」

「呼吸中枢及痙攣中枢ハ麻痺ス」

「運動神経末梢ノ興奮性ハ減少シ又ハ消失スルコトアリ」と結論している．

更に毒本態の化学的研究にも手を染めて，

ふぐ毒は生魚に既に存在していて，死後生ずる腐敗産物ではないこと，水に易溶で耐熱性，透析性を有し，蛋白でもアルカロイドでもないことを記載している[25]．

2) 田原良純のふぐ毒研究

先に内務省衛生局がふぐ中毒の統計を纏めていることを記したが，衛生試験所で食品衛生部門を担当した田原にとって，ふぐ毒は身近に関心を寄せていた問題であったことはその論文[3,26]の冒頭に明治18年より25年までの衛生局の調査結果を引用し，「左レバ河豚毒ノ研究タルヤ我國民ノ衛生上ニ重大ノ關係アルハ勿論，単ニ学術上ノ点ヨリ考フルモ，本件ノ如キ興味多キ研究ハ，蓋シ他ニ比類稀ナルベシ」と記している．

また明治17（1884）年頃よりふぐ毒の試験にはしばしば従事したけれども「毒物ノ検索ハ至難ノ業」であったとも述べているが，高橋，猪子の得た知見を参考にして，10年間に蓄積涵養した実力と旺盛な意欲で，ドイツ留学より帰国した翌年のふぐ産卵期の2月より研究を再開して，7月5日の日本薬学会例会で講演及び動物実験を供覧した．

この時のふぐ毒製法は卵巣から取り出した卵粒を挽臼で挽いた泥状物を牛の膀胱膜に入れて蒸留水に対して透析して得た透析外液を濃縮後，酢酸鉛を加えて生ずる沈澱を除いた濾液に硫化水素を通じて過剰の鉛を除いてから濃縮してアルコールを加えて毒成分を沈澱として取り出し，更に精製してテトロドニン，河豚酸の二成分を得たと報告している．

当時はクロマトグラフィーという技術もなく，田原自身は衛生試験所長という管理職に在り，国家的には日清，日露の両戦役があったので，次の報告が[27]が発表されたのは明治42（1909）年であった．

その序論に於て，「爰ニ所謂毒物ト稱スルモノハ其生理的作用ノ比較的峻烈ナルモノニシテ其少量能ク動物体ヲ斃スニ足ルモノヲ謂フ，現今医療ニ供スル薬品中ニハ往々劇性ヲ有セズシテ然カモ其治療的効果ノ著シキモノナキニアラザレドモ是等ハ寧ロ異例ニシテ医治効能ヲ有スル薬品ハ多クハ劇毒薬ニ属スルモノトス．……」と記されている．

田原自身に意識上の変革があり，毒成分を研究しているが必ずや医薬品としての応用の途が開けることと確信していたように思われる．その背景には高峰によるアドレナリンの発見（1900）などに強く刺激されたことは想像に難くない．

したがって大規模な製造法を考えて，抽出，精製法の改良を検討し，膀胱膜による透析を止めて，ふぐ卵巣の温水抽出液を酢酸酸性で濃縮し，酢酸鉛を加えて除蛋白した後，アンモニア水を加えて毒成分を鉛化合物として沈澱させた後，これに硫化水素を加えて鉛を除き，真空蒸留器で蒸発して無水アルコールで毒素を沈澱させた後，塩化金溶液，エーテル・アルコール処理により得た白色粉末を得たが，先の報告で名付けた河豚酸は穏当ではないので，このものをテトロドトキシンと命名した．前回得た結晶性の「テトロドニンハ河豚固有ノ毒素ニアラズシテ或ル他ノ結晶性物質ニ少許ノ河豚毒素ノ付着セシモノナリシガ如シ」と結論した．

このテトロドトキシン粉末の家兎に対する致死量は4 mg/kgで，その水溶液は還元性を有し，煮沸しても毒力は失われないが，鉱酸類，苛性アルカリで毒性は速やかに消失した．

3) テトロドトキシンの医薬への応用

猛毒であるふぐ毒を医薬に応用する契機がどのようなものであったかを探ることは興味深いことである．田原が学士院賞を授与された大正10（1921）年に授賞理由を説明した大澤謙二が，「河豚毒素研究の回顧」と題する一文を記している[28]．その中に「私の聞及ぶ所では河豚毒の治療上の応用は意外の事が基となって居る．神経癩患者が劇烈な神経痛に堪えかねて，自殺の目的でふぐを食べて，劇烈な中毒症を起したが幸に死を免れたがそれと同時に従来苦んだ神経痛が治ったということで河豚は癩病の薬だということです．」と記されている．

このようなことがテトロドトキシンの発見，創製以前に事実としてあったことは高橋，猪

子両氏の報文[24]の末尾に「人体ニ於ケル作用」として，6例の中毒例の記載の第6例に「弘田氏ヨリ聞知ス，癩病患者アリ河豚末ヲ以テ治療セラル（河豚ハ俗間癩病ニ効アリト唱フ），日々清正公ノ社殿ニ詣リ病ノ平癒ヲ祈ル，一日誤テ該末ノ用量ヲ越ヘシガ為メ歩行困難ヲ来シ社殿前ノ石段ヲ上ルコト能ハザリキ」と記されているが，これはふぐが薬として用いられたことが近代の医学論文にはじめて記されたものであろう．

民間での言い伝えを無視することなく，テトロドトキシンが得られるや癩患者に試用した報告が，大阪高等医学校の吉川，山崎両氏[29]により明治44（1911）年に発表された．

テトロドトキシンを安全に投与するための注意として，患者へ投与する前にテトロドトキシンの100倍液をモルモット及び家兎に静注して致死量および極量を求めた後，極量の1/10より始めて漸次極量まで増量して家兎に12日間静注して蓄積作用のないことを確かめた後，患者には極量の1/30～1/10を皮下注射するという具合に慎重に投与したことが記されている．

8名の癩患者に用いて神経痛の軽快することを知ると同時に癩ではない神経痛にも用い，また破傷風患者の痙攣発作に対しても効果を認めているが[30]，今日のように対照をとっての治療実験は行われていない．

この大阪での発表に続いて東京での臨床的報告[31]がでるや伝染病研究所の細菌学者よりテトロドトキシンは癩菌あるいは破傷風菌に対して直接に作用するものでないことを確かめた成績が発表された[32]．

テトロドトキシン製造に関する特許の実施権を得て三共㈱は大正2（1913）年より医薬品として販売した．皮膚泌尿器科で主に使われてその適応症としては，(1)神経痛，筋肉及関節ロイマチスなどの疼痛（知覚麻痺作用に基づく），(2)破傷風，胃痙攣（運動麻痺の作用に基づく），(3)夜尿症（尿意鎮静による）などが記されている．(4)陰萎などが挙げられている．

大正初期，医学中央雑誌社は特定のテーマを出して東大医学部関係の医師から研究論文を募り，その審査を教授会に依頼し賞金を寄託し授与したことが医事新聞[33]に記録されている．大正5（1916）年には石原房雄[34]，板倉武[35]，岩川克輝[36]の諸氏の「河豚毒の作用に就て」の論文にそれぞれ100円ずつ賞金が授与された．いずれも「テトロドトキシン注射液（三共）」を用いて行われた薬理学的研究である．

医学中央雑誌の索引を検索し，「ふぐ毒」に関する報告件数は第一次世界大戦の終了した大正8（1919）年頃より減少の傾向がみられた．

4） 昭和時代の研究

昭和10年，千葉より九大に赴任した福田[37]は，当時東京ではほとんど無かったふぐ中毒が同地では多かったことから，薬学出身の谷[38]の協力を得てふぐの中毒学的研究，ふぐ毒の薬理の研究を行い，中毒予防の提言をしている．

津田教授の指導下に河村[5]がテトロドトキシンの結晶化に成功してより，結晶標品を用いての薬理作用の研究が小倉[39]により行われた．

殊に楢橋ら[2]の細胞内微小電極法を用いた研究でテトロドトキシンの作用はNaイオンチャンネルを選択的に阻害するのではないかと予想した仮説をその後Voltage clamp法によって証明した．この研究によってテトロドトキシンはイオンチャンネル研究のchemical toolとして位置づけられるようになった．

4. むすび

ふぐ毒成分の化学的研究を田原が日本薬学会に報告してより100年の歳月が経過した．現在の研究環境からは想像できない困難な時代に田原はふぐ毒素の本体をつきとめ，テトロドトキシンと命名し，医薬品として応用すべく製造法を確立した．テトロドトキシン（粗毒）は医療に用いられたが，第二次大戦後，テトロドトキシンの化学構造が解明され，毒作用も分子レベルで解明された．今後，生物界の神秘の一つであるふぐ毒について更に

新しい研究が進められることと思うが，その原点である田原良純は薬学の建設者の一人として科学史に名を留めることであろう．

参考文献

1) 国際天然物化学会議 (1964, 京都), 詳細は 酒井　浄: 薬史学雑誌, **29**, 435 (1994).
2) T. Narahashi, T. Deguchi, N. Urakawa and Y. Ohkubo: *Am J. Physiol.*, **198**, 934 (1960); T. Narahashi, J. W. Moore and W. R. Scott: *J. Gen Physiol.*, **47**, 965 (1964).
3) 田原良純: 薬学雑誌, No. 150, 732 (1894).
4) 横尾　晃: 日本化学雑誌, **71**, 590 (1950).
5) K. Tsuda and M. Kawamura: 薬学雑誌, **72**, 771 (1952).
6) 山科撫作: 正佐久随筆三共茶ばなし，三共㈱, 東京, p. 157 (1952); 化学, **18**, 1040 (1963).
7) 根本曽代子: 日本の薬学—東京大学薬学部前史—, 南山堂, 東京, p. 49, 70, 166, 187 (1981); *Chem. Times*, No. 1, 1458 (1977).
8) 山下愛子: MOL, p. 84 (1967); 科学史研究, II, **7**, 150 (1968).
9) 衛生試験所沿革史, 内務省衛生試験所, 東京 (1937).
10) 国立衛生試験所百年史, 国立衛生試験所, 東京, p. 40 (1975).
11) 日本薬学会百年史, 日本薬学会, 東京, p. 470 (1980).
12) 東京大学年報, 第一回, p. 32 (1881).
13) 衛生試験所彙報, No. 1, 1 (1886); No. 2, 1 (1887).
14) 田原良純: 薬学雑誌, No. 117, 1077 (1891).
15) 田原良純: 薬学雑誌, No. 93, 781 (1889); Y. Tahara: *Ber*, **23**, 3347 (1891).
16) 田原良純: 薬学雑誌, No. 118, 1156 (1891); Y. Tahara: *Ber*, **26**, 2579 (1893).
17) 山本俊一: 日本食品衛生史　上巻, 中央法規出版, 東京, p. 164 (1980).
18) 衛生局第五次年報, p. 140 (1880).
19) A. Goertz: Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für, Natur-u, Völkerkunder Ostasiens in Tokio, VIII, 23 (1875).
20) 松原新之助: 東京医事新誌, **29**, 16 (1878).
21) Remy: *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 263 (1883); 中外医事新報, No. 119, 1; No. 120, 8; No. 122, 6; No. 123, 13 (1885).
22) 伊藤迅一郎: 東京医学会雑誌, **3**, 532, 535 (1889).
23) 三浦守治, 竹崎季薫: 東京医学会雑誌, **3**, 451, 514 (1889).
24) 高橋順太郎, 猪子吉人: 東京医学会雑誌, **3**, 1092, 1152 (1889).
25) 高橋順太郎, 猪子吉人: 東京医学会雑誌, **3**, 1263 (1889).
26) 田原良純: 東京医学会雑誌, **8**, 629 (1894); 国家医学会雑誌, No. 88, 1 (1894); 衛生試験彙報, No. 9 (1895).
27) 田原良純: 薬学雑誌, No. 328, 587 (1909); 衛生試験彙報, No. 10, 1 (1908); Y. Tahara: *Biochem. Z.*, **30**, 225 (1910).
28) 大澤謙二: 医海時報, No. 1411, 1114 (1921).
29) 吉川友之助, 山崎三造: 中外医事新報, No. 753, 1027 (1911).
30) 櫻根孝之進, 吉川友之助, 山崎三造: 中外医事新報, No. 758, 1369 (1911).
31) 井上成美, 木下藤一: 国家医学会雑誌, No. 296, 539 (1911).
32) 鶴見三三, 山口政男: 細菌学雑誌, No. 200, 417 (1912).
33) 医事新聞, No. 967, 216 (1917).
34) 石原房雄: 東京医学会雑誌, **31**, 717 (1917).
35) 板倉　武: 東京医学会雑誌, **31**, 394 (1917).
36) 岩川克輝, 木村茂太郎: 医事新聞, No. 969, 289 (1917).
37) 福田得志: 日本医事新報, No. 1494, 4215; No. 1495, 4299 (1952).
38) 谷　巌: 日本産フグの中毒学的研究, 帝国図書, 東京 (1945).
39) 小倉保己, 堀　宏行, 小林竜男: 日本薬理学雑誌, **53**, 167§ (1957); 小倉保己: 生体の科学, **9**, 281 (1958).

Summary

"Fugu," a species of globefish has eaten by Japanese people for a long time, so globefish poisoning in Japan has been prevalent. Figures are shown in the Annual Food Poisoning Report collected and issued by health service authorities of Japanese Government since 1879. These reports prompted Dr. Yoshizumi Tahara, National

Institute of Hygienic Sciences to conduct a chemical investigation of the toxic substance of globefish in 1884. However, the analysis was very difficult and his report of investigation was delayed.

Before publication of the report of Dr. Tahara, pharmacological and toxicological studies of globefish poisoning were reported by three research groups from the Faculty of Medicine, University of Tokyo in 1889. These reports concluded that globefish poison has curare-like activity and its distribution was limited to specific organs such as the ovaries and the liver.

Dr. Tahara successfully isolated the poison from aqueous extract of ovaries of globefish by precipitation with lead acetate in the presence of ammonia. He presented the results at the monthly meeting of the Pharmaceutical Society of Japan in July 1894. He continued the studies and established an improved method for extraction and purification suitable for large-scale production. Finally, he confirmed that globefish contains only one toxic substance and named it Tetrodotoxin (TTX) in 1909. He elucidated the chemical nature of TTX as follows;

1) TTX is an amorphous hygroscopic powder and its character is neither alkaloid nor protein.

2) The possibility of TTX being a protamine was excluded by chemical analysis.

Before the discovery of TTX, according to folklore, globefish was regarded as medicine for leprosy because flesh of globefish contaminated with a sublethal dose of toxic substance alleviated the neuralgia of patients affected with leprosy.

The clinical effect of TTX prepared by Tahara's method to suppress severe neuralgia due to leprosy and to reduce muscle spasms due to tetanus were reported by dermatologists in 1911. TTX was also given to patients with rheumatoid arthritis due to its analgesic effect.

Thus, injectable TTX was manufactured and distributed by Sankyo Co., Ltd. from 1913.

In terms of purity, the TTX preparation manufactured by Tahara's method seemed to be much more crude than the crystalline TTX obtained by Professor Tsuda and Dr. Kawamura in 1952. According to their report, the LD_{50} of the preparation for clinical use manufactured by Tahara's method was 4-6 mg/kg mouse compared to 4-6 μg/kg mouse of crystalline TTX.

学会特集

薬史学雑誌
29(3), 435～440 (1994)

一世紀にわたるふぐ毒テトロドトキシンの研究

酒井 浄*1

Studies on Fugu (Globefish) Tetrodotoxin over One Century

Kiyoshi SAKAI*1

(1994年6月2日受理)

ふぐ毒研究経過

田原良純先生のふぐ毒に関する最初の報告は1894年（明治27年）にさかのぼるが，これはふぐ毒に関する簡単な紹介記事でありいまの速報に相当する．詳細な報告は1909年（明治42年）の37頁にわたる当時としては大論文である．この論文による毒単離法は概略次のとおり．ふぐ卵巣を温水で浸出，浸出液に酢酸を加えて濃縮，残液に酢酸鉛を加えて夾雑する蛋白部分を除去する．残液にアンモニア水を加えるとふぐ毒は鉛化合物となって沈殿する．これを硫化水素で脱鉛したのち毒成分を濃縮する方法である．このようにして得た毒にマフグ科（テトラオドンチデー）の学名に因んでテトロドトキシンと命名した．

津田グループの研究

1) ふぐ毒テトロドトキシンの単離

津田先生がふぐ毒解明に着手したのは戦後まもない昭和25年（1950年，前年の49年に湯川博士がノーベル賞受賞）で，もちろん物資不足は続いていた．

ふぐ毒研究の最初から津田グループに参加していた故河村氏（三共研究所，構造決定を見届けるようにして病没）は非常な困難を克服しながら見事にこの毒の結晶化に成功した．ときに1952年，研究に着手して僅か2年の歳月であった．

その方法はあくまでも田原良純先生のふぐ毒精製を骨子とするものである．すなわち田原毒（LD 50 4～6 mg/kg）を澱粉とセライトの混合物による分配クロマトにかけフェノールを展開溶媒とし，マウスによる致死量をみながら採集する方法で，この方法で毒力400 μg/kgの毒を得，さらに活性炭-セライトの混合物によるクロマト，濾紙のパイルをつくり90%フェノールで展開する方法を試み，毒力の最も高い10 μg/kg（青酸カリの1,000倍）のテトロドトキシンを結晶として単離する事に成功した．ふぐ毒にテトロドトキシンと命名されて実に45年が経過していた．

この方法ではふぐ卵巣1,000 kgから僅かに100 mg程度しかとれないのでこの方法で構造研究に必要な結晶を確保することは困難であった．河村氏のトキシンの大量生産に関する改良研究は続いた．毒の損失を少なくするため卵巣より抽出する温水温度を80～90℃とし，時間（30～40分）を短くする．そして活性炭・ハイフロスーパーセルのクロマトと組み合わせることにより，酢酸鉛などを使わずに比較的単純な方法で卵巣1,000 kgから約10 gのトキシンの結晶化に成功した．

*1 九州女子大学 *Kyushu Women's University*. 1-1 Jiyugaoka, Yahata-nishi-ku, Kitakyushu 807.

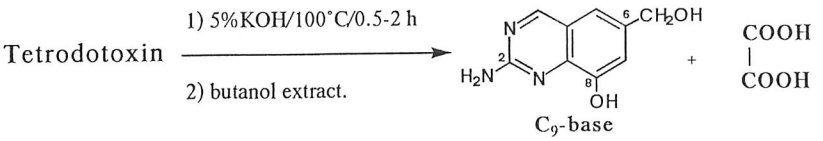
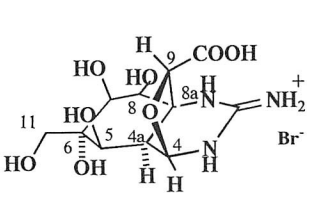
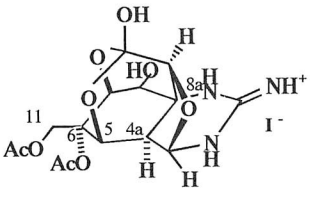


図 1





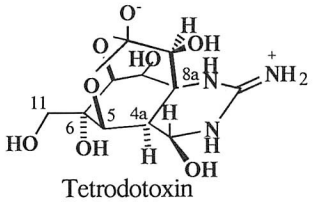


図 2

2) 構造解明のあゆみ

[C_9 塩基の単離]

構造決定の突破口となったのはアルカリ分解である．トキシンを5%苛性カリ中90～100℃に加温すると液は黄色を呈し278 mμに紫外吸収を示す．30分後に極大カーブが得られ100%近い収率でキナゾリン塩基すなわち2-アミノ-6-ハイドロキシメチル-8-ハイドロキシキナゾリン（$C_9H_9O_2N_3$）が得られた．もちろんこの塩基の構造はさらに分解反応，機器分析，そして最終的には全合成により確実に決定された．このキナゾリン塩基は C_9 塩基と仮称された．

平面構造のキナゾリン骨格の容易な生成と殆どの炭素原子が酸素又は窒素原子を有する $C_{11}H_{17}O_8N_3$ のトキシンの分子式（当時トキシンを C_{12} と考えた時期もあった）との間にはあまりにもギャップがありすぎアルカリ分解の際に得られる蓚酸と C_9 塩基を組み合わせてトキシンの構造式を案出するなどとは思いもつかないことであった．

[テトロドン酸の構造]

トキシンの結晶を水中で煮沸することを試みた．もちろん水に難溶だが長時間（15時間以上）加熱還流するとトキシンとは異なった結晶が得られ水から再結晶可能である．トキシンと大きく異なる点は毒性が全くない点である．そして津田先生によりテトロドン酸（ドイツ語 Tetrodonsäure）と命名された．$C_{11}H_{17}O_8N_3$ の分子式を有し，H-NMR（当時60メガ）は8個の明瞭なCHプロトンを示した．C_9 塩基の容易な生成からパーヒドロキナゾリン母核を土台にして上記知見を組み合わせることによりいくつかの可能な構造にしぼることができたが，最終的にはその臭素酸塩のX線解析により確実に決定することができた．

[アンヒドロテトロドトキシンとふぐ毒テトロドトキシンの構造]

トキシンはすべての溶媒に難溶性のため通

常のアセチル化例えばピリジン/無水酢酸の条件では進行しない．そこでまず20%含水酢酸に溶解し減圧下酢酸を除去して得られる油状酢酸塩をピリジン/無水酢酸中0～5℃で2～3日放置するとポリアセテートを得る．非結晶性のこの化合物をメタノール中で放置すると余分のアセチル基がはずれたアンヒドロテトロドトキシンダイアセテートを結晶として得ることができた．このアセテートは稀アルカリで処理するとアンヒドロテトロドトキシンを与えた．

この化合物は弱いながらテトロドトキシンの1/500の毒力を保持しており，しかもギ酸中2時間加熱する方法でも好収率で容易に得られることからトキシンに近い，しかもトキシンから容易に変換されやすい構造（トキシンから1分子の脱水）をもっていると推定した．この化合物はアルカリでC_9塩基を，水と煮沸するとテトロドン酸を収率よく与えた．しかもより重大な知見はこのアンヒドロ体は酸性溶液中でトキシンそれ自体に変換しうるという事実であった．つまりトキシン構造の中に容易に水の出入り可能な官能基があることがわかった．

再び幸運にもダイアセテートヨード水素酸塩の結晶化と，続くX線解析に成功した．アンヒドロ体の構造が決まると同時に得られた誘導体の相互関係からふぐ毒テトロドトキシンの構造は確実に決定された．

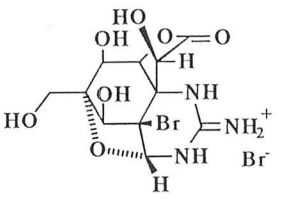
1964年の国際天然物化学会議

1964年4月の第3回国際天然物化学会議（京都）は津田，平田，ウッドワードの各グループがふぐ毒の構造を解明した学会として広く世界に知られているのでこの会議について会議議事録（日本語訳）である国際天然物化学会議1964（1965年4月20日，東京化学同人発行，発行者日本学術会議，国際天然物化学会議組織委員会）をもとに当時の様子を記述しておきたい．この学会の第1回シンポジウムは1960年オーストラリアで，つづく第2回は1962年チェコスロバキア（プラハ）で開催され，天然物分野の国際的機運がようやくもりあがりつつあった．

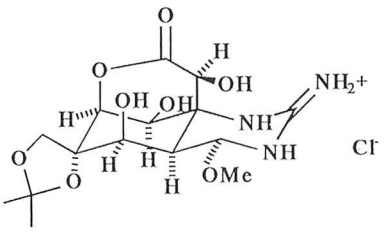
この学会が日本で行われるようになった経緯は上述の議事録に詳しい．理，薬，農の各学部を中心とした代表者の意気込みと綿密な作戦は言葉の使い方一つにも配慮された．例えばシンポジウム（正式名International Symposium on the Chemistry of Natural Products）という言葉ひとつにしても会議という日本語をあてている．津田恭介先生の私信によると文部省や日本学術会議から予算を得る手法として会議という新鮮な言葉をあてられたようである（シンポジウムというカタカナ外来語は既に前年の1963年分子分光学会が使用し文部省予算を取得していた）．討論会という訳語も議論されたようだが結局会議に落ちついたようだ．組織委員会メンバーは次のとおりである．

組織委員長小竹無二雄教授，1）総務；津田恭介（東大），中島　稔（京大），松居宗俊（三共），島村　修（東大），渡辺克巳（学術会議事務局），2）渉外・インフォメーション；柴田承二（東大），高橋武美（東大），松井正直（東大），3）プログラム；中西香爾（東北大），4）会場・接待；上尾庄次郎（京大），武田健一（塩野義製薬），久保田尚志（大阪市大），5）接待；満田久輝（京大），田中正三（京大），湯川泰秀（阪大），立岡末雄（武田薬工），6）展示；三井哲夫（京大），7）会計；米原　弘（東大），当時の日本を代表する最高のスタッフでありこの会議を成功させようとする先輩の意気込みが感ぜられるが既に鬼籍に入られた方もおられここにあらためてご冥福を祈りたい．2年に1回行われるこの会議はその後世界中を駆け巡り24年後の1988年（5月29日～6月3日）再び京都で津田恭介先生をシンポジウムプレジデントとして開催されたことも記憶に新しい．

さてふぐ毒テトロドトキシンの構造に関する発表は大会初日の4月13日午後E会場でH. S. Mosherら（スタンフォード大），I. Nittaら（関西学院大），Y. Hirataら（名大），K. Tsudaら（三共，東大）の順であった．この会議の最大の話題であり，日本の天然物



平田一後藤および仁田教授
Bromoanhydorotetrodoic lactone
HBr salt



Woodward教授
O-Methyl -O',O'-isopropylidenetetrodotoxin
HCl salt (Gougoutas hydrochloride)

図 3

化学分野の世界的評価にもつながるだけに参加者の関心は高く前評判どおり超満員の盛況であった．Mosher 教授はカリフォルニア産のイモリ *Taricha torosa* から得られた Tarichatoxin がテトロドトキシンと同一であることを証明，その構造も推定した．なおこの毒の証明には津田先生よりテトロドトキシンのサンプルやそのアセテートの調製法などいくつかの未発表な実験的事実を Mosher 教授のもとめに応じ私信のかたちで連絡されたことを記憶している．Nitta 教授らは Hirata 教授らがトキシンから誘導したブロモアンヒドロテトロドイックラクトン HBr 塩の構造を X 線解析により解明し，つづく Hirata グループはこのラクトン体を基本にトキシンの構造を提出した．さて Tsuda グループはテトロドン酸 HBr 塩およびダイアセテート HI 塩の X 線解析，さらにアンヒドロテトロドトキシンからトキシンへの変換，さらにいくつかのトキシンからの誘導体を得て，トキシンの構造を解明した．この際テトロドアミノトキシンの重窒素含量をもとに結晶状態ではトキシンが二量体の可能性があることを示唆したが，その後ウッドワード教授はトキシンの X 線解析によりこの説を否定した．さて，以上のように津田，平田らの研究は基本的には完全に一致したわけであるがウッドワード教授の結論がきがかりであった．教授の特別講演はテトロドトキシンの構造と題して翌日 4 月 14 日行われた．同教授はトキシンの誘導体にそれに関係した研究者の名前をつけ，講演のなかで名前をだしその労をねぎらっておられた．たとえば稲山教授（慶応大）はウッドワード研留学中ふぐ毒研究の中心的存在であったが，研究過程で誘導したアセテートは Inayama acetate I と II であり，構造解明上大変重要な手掛かりが得られたこと，Gougoutas hydrochloride は X 線解析に可能な結晶であったこと，その他 Rajappa hydrochloride などを基にトキシンの全体構造を明らかにした．

その結果津田，平田グループと一致するものであり，三者同一の結論に到達した．津田先生がふぐ毒研究に着手されて 15 年，ふぐ毒にテトロドトキシンの名前が与えられて 55 年，毒の解明に約半世紀が費やされたことになる．当時の一般的常識ではこのトキシンを化学的に全合成するにはさらに 50 年は必要であろうと考えられていた．何故ならトキシンの炭素は殆どすべてキラルであり，しかも有機溶媒には全く溶けない難物である．しかしそれから僅か 6 年経った 1970 年，岸教授（現在ハーバード大学）によって見事に合成が達成され，日本の化学的レベルを世界に見せつけることになった．

ふぐ毒のオリジン

1964 年のトキシンの構造解明はふぐ毒研究の新しい時代の幕あけでもあった．しかしこの時点では新時代が到来したとはだれも気づかないでいた．

ふぐ毒テトロドトキシンはふぐ固有のものであり，毒のオリジンをふぐ以外に求めるなどとは思いもつかないことだった．前述のと

おり，スタンフォード大学モシャー教授はカリフォルニアイモリ（*Taricha torosa*）の卵からテトロドトキシンを単離したわけであるが，この時点ではフグとイモリの共通の生合成によるものと判断していた．しかし，この固定概念は次の事実によって変えざるをえなかった．

故橋本教授（東大農学部）は奄美大島手花部の内湾や浅瀬，石垣島の吹通川や西表島の仲間川の浅瀬に棲息しているツムギハゼの毒に注目しこの毒がふぐ毒テトロドトキシンと同一であることを証明した（1973年）．

1975年モシャー教授は南米（コスタリカ）の原住民が矢毒に使用するカエル（*Atelopus*）の毒成分を研究しその皮膚にテトロドトキシンの存在をみとめた．おもしろいことに *Atelopus chiquiensis* では粗毒の約30%はテトロドトキシンであるが他にテトロドトキシンと極めて類似した構造からなるチリキトキシンの存在を確認した．この毒の構造はテトロドトキシンの C_{11} 位に未知の置換基がついている点を除いてトキシンと同じであることが推定されながら16年間も不明であった．1990年にいたり安元教授（東北大）により C_{11} にグリシンが結合していることが高度の機器解析の結果明らかとなった．

オーストラリア沿岸に棲息するヒョウモンダコ（*Hapalochlaena muculosa*）は全長10 cm位の小さなタコだが子供が噛まれると死に至ることがあるらしい．このタコの唾液腺からでる毒がテトロドトキシンであることがわかった（1975年）．

さらにふぐ毒発見の範囲は広がった．バイ貝，ボウシュウボラ貝などの巻貝，トゲモミジガイなどのヒトデの類，海草のヒメモサズキ類，ウモレオオギガニ，スベスベマンジュウガニなどのかに類，ナンヨウブダイ，アオブダイ，サザナミヤッコなどの肝臓などにテトロドトキシンが検出されるようになった．

以上のようにトキシンの発見は広がっていったが，これら個々の種属間には生物学上何の関連もないので，テトロドトキシン生合成に関して大きな疑問がもたれるようになった．さらにこの疑問を支持する決定的ともいえる証拠が松居氏（東大農）らによって得られた．養殖または実験室で孵化，飼育したふぐは無毒だというのである．

テトロドトキシンのなんの脈絡をもたない動物種間の広がりに対し，1983年ごろからこれは細菌に由来するかも知れないという疑問がもたれはじめた．特に細菌説を支持する強い背景はふぐの毒含量に個体差がありすぎること，そして“養殖ふぐには毒がない”という知見と同時にこの無毒な養殖ふぐ群に少数の天然ふぐを加えると無毒なふぐはみな有毒化するという清水千秋教授（東大農）の研究であり，ふぐテトロドトキシンはふぐ自身の生産物でなく外来性の可能性が示唆された．

野口，橋本グループ（東大農）はスベスベマンジュウガニ（静岡県下田産）の腸内細菌を単離・培養し *Vibrio fischeri* にテトロドトキシン，アンヒドロテトロドトキシンの産生能をみとめた．その後 *Vibrio alginolyticus* には培養条件により大幅にかわるが好条件のときには500 mlフラスコの中で3日間で200 MUの毒産出が可能であるという．

また安元教授はウモレオオギガニの消化管内容物に海草ヒメモサズキの存在を認め，この海草からトキシンを検出，この海草に付着する細菌を調べた結果，これらはアルテロモナス・アルガ，アルテロモナス・テトロドナの新種であり，トキシン産生能があることがわかった．現在のところ毒産生菌はビブリオ属，ホトバクテリウム属，エロモナス属，アルテロモナス属，プレシモナス属などに限られている．

清水教授はふぐ毒に関して興味深い食物連鎖の仮説をたてている．

ふぐ毒の研究は田原良純氏以来既に100年経過するが今始まったばかりのようでもある．

参考文献

1) 日本水産学会監修，橋本周久編：ふぐ毒研究の最近の進歩，水産学シリーズ（70），恒星社厚生閣出版，東京（1988）．
2) 清水　潮：フグ毒のなぞを追って，裳華房，

東京 (1989).
3) 津田恭介: 化学の領域, 増刊 80 天然物化学, 9-42 (1967).

Summary

One century has passed since fugu toxin was first named tetrodotoxin by Tahara. Chemical problems such as crystallization of tetrodotoxin, followed by structure determination by the research groups headed by Tsuda, Hirata, Woodward, and Mosher, and its subsequent synthesis by Kishi have been solved. In the last 10 years, research on the distribution of tetrodotoxin in nature has shown that tetrodotoxin is not produced by fugu fish, but rather is formed by sea bacteria such as *Vibrio*, *Alteromonas*, *Photobacterium*, and *Aeomonas*. However, it remains unclear why tetrodotoxin accumulates at a high concentration only in fugu.

学会特集

薬史学雑誌
29(3), 441～445 (1994)

テトロドトキシンの薬理および生物化学の研究

中山 仁*1

Pharmacology of Tetrodotoxin and Molecular Structure of Sodium Channel as Its Target Molecule

Hitoshi NAKAYAMA*1

(1994年6月15日受理)

Naチャンネルは神経・筋肉における興奮の発生と伝播において主要な役割を担う分子であるが，近年の学際的研究によってその分子構造が次第に明らかになってきている．テトロドトキシンはこのNaチャンネル機能を特異的にブロックする，代表的なNaチャンネル毒である．それゆえ，Naチャンネル研究の進歩において，テトロドトキシンの存在が不可欠であったことは論をまたない．ここでは，テトロドトキシン（TTX）の薬理およびTTXの標的分子であるNaチャンネルの分子構造とTTX結合部位について，その歴史をふり返りながら述べる．

1. 膜の興奮とNaチャンネル

神経や筋肉などでは，刺激を受けると一過性の電気パルス（＝活動電流）が発生する．この電気パルスは減衰することなく，細胞膜上を非常な早さ（1～100 m/秒）で伝播していき，神経軸索末端では伝達物質放出の引き金となり，また筋肉細胞では筋原線維を収縮させる．この活動電位発生の機構が，膜を横切るNa^+やK^+など，イオンの流れであり，とくに脱分極をもたらす主要な役割はNa^+に帰せられることが，HodgkinとHuxleyの一連の電気生理学的解析により，1950年代初頭に明らかにされた[1]．

2. テトロドトキシンの薬理作用

TTXの薬理作用は古くから各種の臓器で調べられ，神経系の興奮伝導が著しく阻害されることが知られていた．Furukawaら（1959）はTTXが神経-筋接合部での伝導をブロックするが，シナプス終板のアセチルコリン感受性には何ら影響しないことを見いだしたが[2]，これは神経や筋の活動電位が，シナプス後膜での受容体を介して発生する電位とは明らかに異なったものであることを示す重要な知見であった．これを受けてNarahashiら（1960）は，TTXの作用が脱分極によって起こる速いNa電流を選択的に阻害するもので（図1），静止膜電位，膜抵抗，K電流には影響しないことを証明した[3]．心筋や甲殻類の筋肉ではCaチャンネルも活動電位発生に重要な役割を果たしているが，TTXはこのCa電流を全くブロックしない．TTXは10～100 nMの低濃度でこのような選択性を示すことから，Naチャンネル特異的トキシンとしてユニークな地位を占めるに至った．TTX作用の特徴は，①膜の外側か

*1 熊本大学薬学部 *Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University. 5-1 Ohe-honmachi, Kumamoto 862.*

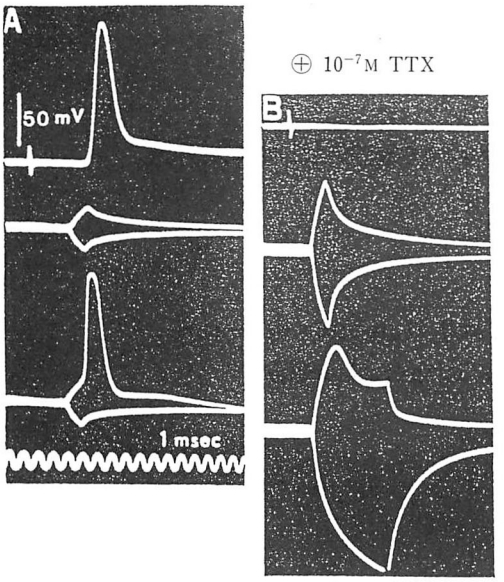


図 1　カエル骨格筋の電気刺激応答に対するテトロドトキシン（TTX）の効果[3]

TTX 処理前（A）の応答が，10^{-7} M の TTX 処理により（B）のように変わる．上，中，下では刺激する電位を変えている．

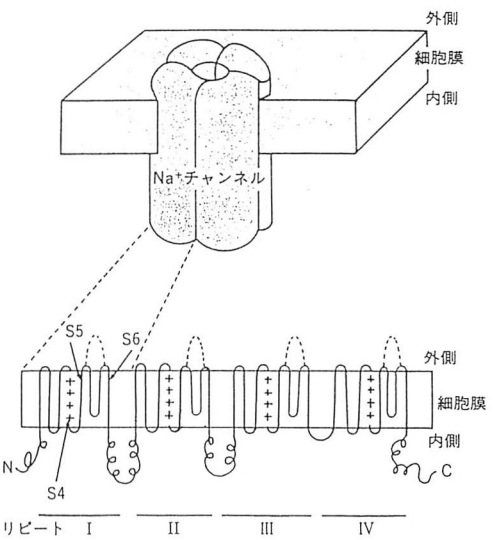


図 2　最近の知見をもとに想定された Na チャンネルの膜配置モデル

4 つのくり返し構造（リピート I～IV）は，それぞれ S1-S5 のセグメントからなる．S5-S6 間のリンカー部は従来，膜の外側（点線）と考えられていたが，現在では大部分が膜の中に入っていることに注意．

らのみ作用し，内側に与えても影響がないこと，②Na^+ の透過をブロックするが，Na チャンネルのゲート電流には全く影響しない，③Na チャンネルと 1：1 で結合して作用する，④結合はチャンネル状態にほとんど依存せず，膜断片や界面活性剤処理した試料にも結合する，ことが挙げられる．

3. Na チャンネルの分子構造

放射標識した TTX の結合が Na チャンネル検出のよい指標になることが確立されると，電気ウナギ発電器官やラット脳，骨格筋などの Na チャンネル含量が高い組織から，チャンネル分子そのものを取り出そうとする生化学的研究が，1970 年代から一勢に始まった．電気ウナギ発電器官から均一に精製されたチャンネルタンパク質を用いて，その中のいくつかのペプチドフラグメントのアミノ酸配列が決定されたが，これと相補う形で遺伝子組み換え技術の参加によって，1984 年我々は Na チャンネル分子の全一次構造を解明した[4]．これは電位作動性イオンチャンネルの中で一次構造が判明した最初の例であり，これを契機にして種々の組織の Na チャンネルのみならず，Ca チャンネルや K チャンネルが次々と明らかになった．その結果，S4 セグメント（複数の塩基性アミノ酸が 3 残基毎に規則正しく並んでいる）が，電位作動性イオンチャンネルに共通する特異的な構造部「膜電位センサー」であることも判明した．Na チャンネルの一次構造をもとにチャンネル分子の細胞膜上でのトポロジーモデルも推定・提唱され（図 2），いくつかの実験結果も基本的にこのモデルが正しいことを裏づけている[5,6]．

4. Na チャンネル上のテトロドトキシン結合部位

まだ推定の部分を残しながらも，Na チャンネルの分子構造をかなり具体的に描きだせるようになってくると，チャンネル上のどこに TTX の結合部位があるのかが，次の課題であった．この答は，遺伝子の部位特異的変

換法 site-directed mutagenesis[7,8] と，TTX 誘導体を用いるチャンネルタンパク質の光アフィニティラベル実験[9] から得られた．TTX には特徴的なグアニジニウム基の正電荷があることから，これと静電気的相互作用をし得るチャンネル中の特定部位の酸性アミノ酸残基が注目され，点変異によって丹念に調べられた結果，みごとにその部分が探し出された（図 3）．またこの遺伝子変換法の結果では説明できなかったリピート III 中の Lys-1422（正電荷）が，他のリピートの酸性アミノ酸残基群と協調して TTX 結合に重要

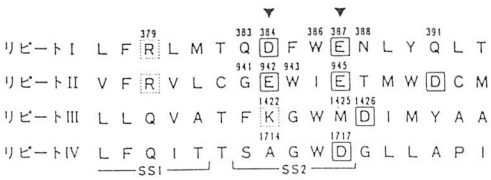


図 3　ラット脳 Na チャンネルの SS2 領域のアミノ酸配列[8]

点変異が行われたアミノ酸には番号が付してあり，負電荷をもつ残基は実線で，正電荷をもつ残基は点線で囲ってある．▼が 2 つの負電荷クラスターを形成する．

な役割を果たしていることが，光アフィニティラベルの結果より指摘できた（図 4）．さらに興味深いことは，これらのアミノ酸残基群が TTX 結合部位構築に本質的役割を果たしているのみならず，「Na^+ 選択的透過性」というイオンチャンネルがもつ基本的特徴の一つにも，密接に関わっていることが最近明らかにされた[10]．

5. TTX 耐性の分子メカニズム

神経や骨格筋に比べ，心筋（とくに哺乳動物）の Na チャンネルでは TTX 感受性が 1,000 倍も低い．この低親和性は，Na チャンネルトキシンとしては TTX と同じグループに属するサキシトキシンや μ-コノトキシンでも同様である．膜の外側から作用するこれらのトキシンが，いずれも心筋に対して実質的に無効であることから，心筋 Na チャンネルは細胞膜の外側に近いところが他の組織のチャンネルとは異なった構造を有していると想定されていた．実際に心筋チャンネルの遺伝子がクローニングされてみると，確かに細胞膜の外側近くにあるとみなされている小

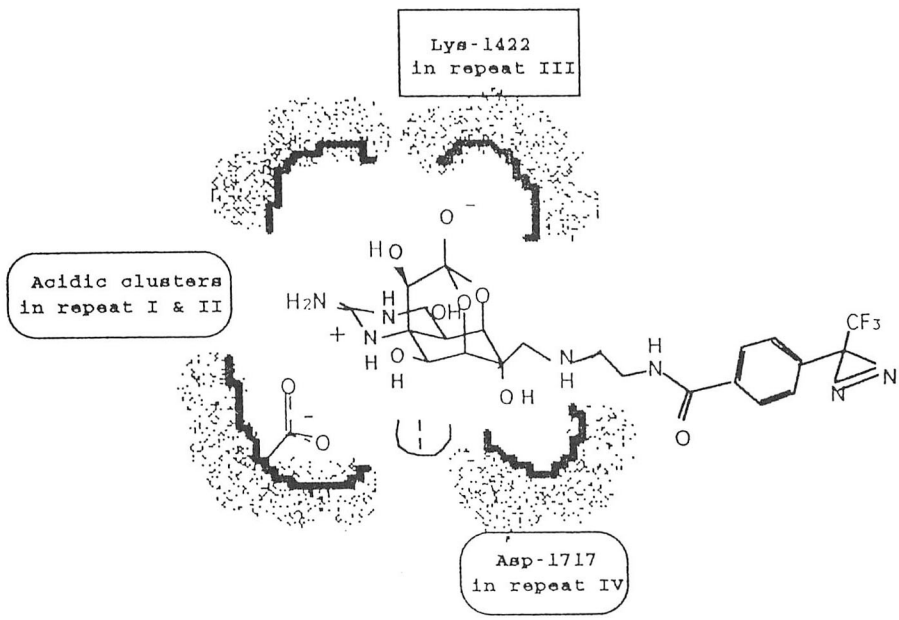


図 4　光反応性テトロドトキシン誘導体と，結合時に相互作用すると推定される Na チャンネル中のアミノ酸残基

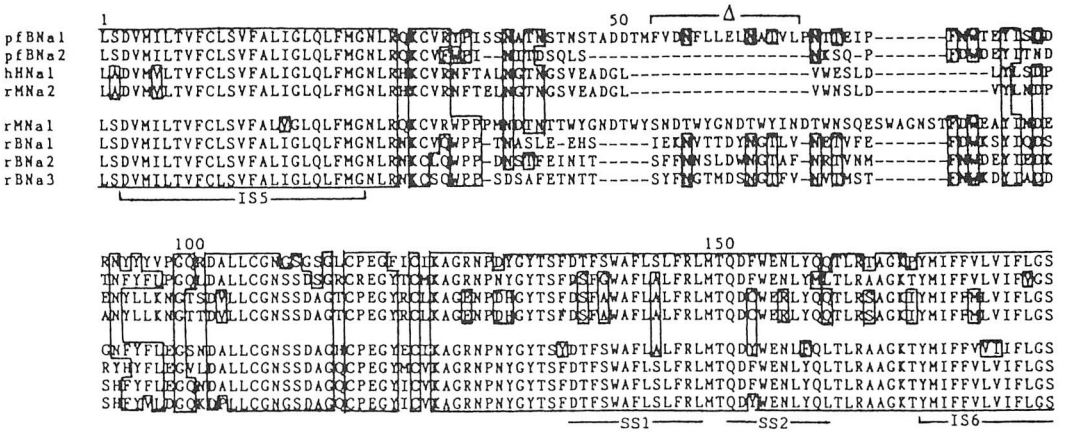


図 5　テトロドトキシン感受性と非感受性 Na チャンネルの IS5-IS6 リンカー部アミノ配列の比較[12]

上段 4 つは非感受性チャンネル（pfBNa1，2：フグ脳 Na チャンネル 1，2；hHNa1：ヒト心筋 Na チャンネル 1；rMNa2：ラット骨格筋 Na チャンネル 2）で，下段 4 つは感受性チャンネル（rMNa1：ラット骨格筋 Na チャンネル 1；rBNa1～3：ラット脳 Na チャンネル 1～3）を示す．

セグメント SS2 中の Tyr-374（図 3 の脳 Na チャンネルでは Phe-385 に対応する）が Cys に変異していることが確認された[11]．また TTX 感受性が低いフグの脳 Na チャンネルには，リピート I の S5-S6 リンカー部の一部を欠いたものが存在することが確認されている[12]．安元ら（東北大・農）はフグの TTX 非感受性とより密接に関係すると考えられるフグ筋肉 Na チャンネルのクローニングをすすめており，間もなくこの興味ある課題に対する答が出るであろう．

フグ毒発見から 100 年，テトロドトキシンの化学構造が発表されてから 30 年，そしてテトロドトキシンの標的分子である Na チャンネルの全一次構造が明らかになってから今年で 10 年目を迎える．いよいよ，テトロドトキシンが Na チャンネル分子のどのような部位に結合し，どのようにして Na チャンネル機能がブロックされるのか，三次元レベルで描き出す時期が到来したといえる．

参考文献

1) A. L. Hodgkin and A. F. Huxley: *J. Physiol.*, **116**, 449-472 (1952); *ibid.*, **116**, 473-496 (1952); *ibid.*, **116**, 497-506 (1952); *ibid.*, **116**, 500-544 (1952).

2) T. Furukawa, T. Sasaoka and Y. Hosoya: *Jpn. J. Physiol.*, **9**, 143-152 (1959).

3) T. Narahashi, T. Deguchi, N. Urakawa and Y. Okubo: *Am. J. Physiol.*, **198**, 934-938 (1960).

4) M. Noda, S. Shimizu, T. Tanabe, T. Takai, T. Kayano, T. Ikeda, T. Takahashi, H. Nakayama, Y. Kanaoka, N. Minamino, K. Kangawa, H. Matsuo, M. A. Raftery, T. Hirose, S. Inayama, H. Hayashida, T. Miyata and S. Numa: *Nature*, **312**, 121-127 (1984).

5) R. D. Gordon, W. E. Fieles, D. L. Shotland, R. Hogue-Angeletti and R. L. Barchi: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 308-312 (1987).

6) H. Nakayama, K. Nakayama, Y. Nonomura, M. Kobayashi, K. Kangawa, H. Matsuo and Y. Kanaoka: *Biochim. Biophys. Acta*, **1145**, 134-140 (1993).

7) M. Noda, H. Suzuki, S. Numa and W. Stuehmer: *FEBS Lett.*, **259**, 213-216 (1989).

8) H. Terlau, S. H. Heinemann, W. Stuehmer, M. Pusch, F. Conti, K. Imoto and S. Numa: *FEBS Lett.*, **293**, 93-96 (1991).

9) H. Nakayama, Y. Hatanaka, E. Yoshida, K. Oka, M. Takanohashi, Y. Amano and Y. Kanaoka: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **184**, 900-907 (1992).

10) S. H. Heinemann, H. Terlau, W. Stuehmer, K. Imoto and S. Numa: *Nature*, **356**, 441-444 (1992).
11) R. B. Rogart, L. L. Cribbs, L. K. Muglia, D. D. Kephart and M. W. Kaiser: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 8170-8174 (1989).
12) M. Sharjahn, M. Yamada, M. Nagaya, M. Kawai and A. Nakazawa: *Ann. NY Acad. Sci.*, **707**, 346-348 (1993).

Summary

Since Dr. Y. Tawara started investigation of the lethal paralytic toxin (tetrodotoxin) from globefish just 100 years ago, Japanese researchers have contributed greatly at every stage of its chemical and pharmacological analysis as well as to the molecular studies which led to the discovery of the sodium channel as its target. On this special occasion, I briefly review the pharmacology of tetrodotoxin and the molecular structure of the sodium channel.

総　説

薬　史　学　雑　誌
29(3),　446～462　(1994)

薬学教育百年の史的考察*1

山　川　浩　司*2

A History of a Hundred Years of Pharmaceutical Education in Japan*1

Koji YAMAKAWA*2

(1994年11月22日受理)

明治のはじめから今日まで，百有余年のわが国の薬学教育の歩みを6期に時代区分して，それらの時代背景に基づいて史的考察を加え論述する．

近代薬学教育以前

本論にはいる前に，近代薬学教育以前について簡潔に概観しておきたい．徳川幕府300年の江戸時代の日本では，漢方医が各派秘伝の漢方医術で病気の診断をし，治療には和漢薬を主体として与薬を行い治療に当たっていた．「くすし」とよばれる医師の仕事は，医と薬とは一体で不可分であった．

和漢薬は薬種問屋や各藩の薬園などより入手し薬の供給，確保を行っていた．しかし漢方処方はこれらは各派秘伝の経験を重んずる伝承医療として行われていた．これらの和漢薬を取扱った人々は薬剤師という職能の専門家であるよりも，商人としてのエートスが本分であった[1]．

中国や日本の中世には練丹術によって不老長寿薬が探し求められた．これには陶磁器製の器具が使用された．このため鉱物，植物など固体や液体は取扱えたが，気体の取扱いには不向きであったために，気体の発見や定量的な実験は不可能であった．

一方，ヨーロッパはアラビアから錬金術が伝えられた．錬金術はガラス製の器具を使用したために，気体の発見や定量的な実験を可能にし，気体の化学の3大法則の発見によって，近代化学が誕生したのと大きな違いになったことについてはすでに本誌に発表した[2]．江戸期に蘭学が入ってきてから，知識としての化学，解剖・生理学を学んだが，錬金術が日本に入ってこなかったことから，化学薬品や化学実験やそれらの操作に不可欠なガラス器具，実験装置などが無かった．そのために知識だけで実証的に学ぶことができなかったことは決定的な差となった．

明治7（1874）年に医制の公布により医薬分業が定められたが，最近まで江戸期の医療慣習のままで医薬分業が完全に実施されない状態で今日に至ったことは，わが国の薬学教育に大きな影響を及ぼしている．以下にこのことについて論じよう．

中世のヨーロッパはアラビアから錬金術が入ってきたために，それまでの動植物・鉱物などの生薬に化学薬品が加わった．そのため

*1 この総説は平成6（1994）年10月29日，日本薬史学会創立40周年記念講演会（日本薬学会，長井記念館ホール）における講演をまとめたものである．

*2 東京理科大学薬学部　*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Science University of Tokyo.* 12, Ichigaya-funagawara-machi, Shinjuku-ku, Tokyo 162.

に化学薬品の知識が不可欠になり，経済的に価値のある香辛料と化学薬品の取扱いを分離することが必要となった．その結果化学薬品を扱う専門職として薬剤師が誕生した．医師の医療行為と薬剤師の化学薬品の調製，管理，供給の仕事から医薬分業が行われるようになった．薬剤師は錬金術技術を基にして，ガラス器具や実験装置を駆使して生薬から有効成分を単離したり，化学薬品を製造・調製する技術を獲得した．これを土台として薬剤師同業者組合（ギルド）をつくり，このギルドのアポテーカーたちは後継者を養成するために学校を建て，教師を招いて実証的な近代薬学と薬剤師職能教育が始められた．

わが国と欧米諸国の薬学教育の基盤の根本的な違いが，このような近代以前に根づいてた薬剤師職能教育にあることを理解することが必要であろう．

1. 薬学教育の創成期

明治新政府は近代国家建設のため，富国強兵と殖産興業をスローガンとした．そのためには西洋医学の導入が不可欠であるとして，明治7（1879）年に医制を公布して西洋医学を修得した者のみを医師として認め，それまでの漢方医を法的に認めない方針に大変革した．これにより治療薬には化学薬品を主体とする洋薬を確保することは急務となった．多くの薬種問屋や貿易商は漢方薬から洋薬の輸入に切り替えて行った．しかし化学的な知識や技能が乏しいために不良薬品や偽薬が輸入される状況が生じた．このために薬品の真偽の鑑別と品質を保証する薬品分析が必要になった．また薬品の価格が不当に高価であったり，必要な量を確保・供給する必要から，西洋薬をわが国で製造することが必要となってきた．このために医薬品製造業を興し，その製薬技術者を養成することが急務になった．

わが国の最初の高等教育機関（現在の東京大学），第一大学区医学部に製薬学科が創設されたのは明治6（1873）年であった．この学校は幕府の西洋医学所を起源としている．製薬学科として創設されたのは，薬品の分析と製薬術など輸入薬品に対応することが使命とされた．明治10（1877）年には東京大学医科大学製薬学科と改称された．この学校はその後もしばしば名称を変えながら現在の東京大学薬学部に至っている．根本曽代子『日本の薬学—東京大学薬学部前史—』[3]は，東大薬学部の創設期からその後の発展をとおして日本の薬学の発展を見た優れた労作である．筆者のこの論考も同書に負う所が大きい．

表1　東京大学医科大学製薬学本科（カリキュラム，明治10（1877）年）

1年：物理学，薬用植物，鉱物学，化学，無機化学，顕微鏡学
2年：物理学，化学，薬品学，製薬学，定性分析，有機化学，薬品学，製薬化学，定量分析
3年：製薬実地演習，薬物試験実地演習，薬局調剤，実地演習

明治10（1887）年，東京大学医科大学製薬学科は，予科2年，製薬本科3年で表1に示すカリキュラムで教育が行われた．

明治初期のわが国の教育はいずれの分野も当初はお雇い外国人教師が主体であった．この東京大学医科大学製薬学科では，Langgaard, Martin, Korschely, Eijkmann などのお雇い外国人教師が教育に当たり，日本人の教員が助手を務めた．この日本人助手たちは精力的に外国語の教科書を日本語に訳出して教科書を作成した．丹波敬三（無機・有機化学），勝山忠雄（調剤学），熊沢善庵（化学分析学），柴田承桂（衛生概論），松原真之助（薬用植物学），飯盛抵造（物理学），大井玄洞（生薬学）などである．この日本語の教科書によって薬学の教育は理解の実を上げた．今日に至っても母国語の教科書のみで教育できる国は世界に7カ国ぐらいしかないといわれている．

明治7（1874）年に医制が公布され，薬舗主（薬剤師）は免許制となった．その後わが国も欧米にならって医薬分業を実現するために，薬剤師を養成することが急務になった．しかし薬剤師が不足していたことと，わが国

の医師は医は仁術であり診察料をとらず，薬礼（薬代）として医療費を徴収する江戸時代からの慣習を変えるのは多くの困難があった．そのために医薬分業は医師たちの反対によって実現しなかった[4]．

2. 薬学教育の建設期

先の東京大学医科大学製薬学科の卒業生たちは，明治11（1878）年に化学会が創立されたのに刺激を受け，明治13（1880）年に薬学会を創立した．明治25年に日本薬学会と改称されている．初代の会頭に長井長義が就任し，ここにわが国薬学で初めて学会活動が始まった．薬学会の創立より13年遅れた明治26（1893）年には薬剤師会が創立された．ヨーロッパの諸国は薬剤師同業者組合が早くから結成され，やがてこのギルドのアポテーカーたちは薬剤師会を設立して職能活動を行い，これらが母体となって薬学会を設立して学会活動に移っている．わが国の実情はこれら諸外国とは逆の順序であったことは注目される．明治19（1886）年には日本薬局方第1版が公布された．東洋最初の国定薬局方になった．

しかし，当時は製薬産業は未発達で，これらの卒業生の就職する職場が無い時代であり，医薬分業も実施されていない状況では，薬学の卒業生の活躍する場は少なかった．そのため，明治20（1887）年に東京大学医科大学製薬学科には入学生がいなくなり廃校されることになった．しかし丹羽藤吉郎の奔走によって東京大学医科大学薬学科として，明治20（1887）年に再建された．初代教授には下山順一郎（生薬学），丹波敬三（衛生化学），長井長義（薬化学）および丹羽藤吉郎（調剤

表2　東京大学医科大学薬学科（カリキュラム，明治20（1887）年）

第1学年					
製薬化学	第1期第2期	毎週各5時			
植物解剖学	第1期	〃	2時		
薬用植物学	第3期	〃	3時		
植物学実習	第3期	〃	5時		
調剤学	第1期	〃	3時		
実地調剤	第1期	〃	12時		
有機体考究法	第2期	〃	2時	第3期	毎週3時
薬局方使用法実習	第2期	〃	18時		
第2学年					
実地調剤	第1期	毎週各6時		第2期	毎週6時
植物学実習	第3期	〃	5時		
薬局方使用法実習	第1期	〃	18時		
生薬学	第1期	〃	3時	第2期	毎週4時
顕微鏡検査	第2期	〃	5時		
裁判化学	第1期	〃	2時	第2期	毎週2時
製薬術実習	第2期	〃	18時	第3期	毎週18時
衛生化学	第3期	〃	3時		
第3学年					
実地調剤	第2期	〃	6時		
顕微鏡検査	第1期	〃	5時		
裁判化学実習	第3期	〃	12時		
衛生化学実習	第3期	〃	12時		
製薬術実習	第1期第2期	〃	18時		
薬用植物分析法実習	第1期第2期	〃	8時		
薬剤師規則	第3期	〃	1時		

表 3　明治期に設置された薬学校とその変遷

1867年（慶応 3 年）	加賀藩養生所舎蜜局-1879金沢医学校・製薬学科-1890金沢高等中等医学校薬学科-1903金沢薬学専門学校-1924金沢大学医学部薬学専門部-1949金沢大学薬学部
1873年（明治 6 年）	第一大学区医学校・製薬学科-1877東京大学医科大学製薬学科-1887帝国大学医科大学薬学科-1919東京帝国大学医学部薬学科-1949東京大学医学部薬学科-1963東京大学薬学部
1881年（明治14年）	東京薬舗学校-東京薬学校-私立薬学校-1917東京薬学専門学校-1949東京薬科大学
	県立福井医学所製薬学科-(廃校)
	神戸医学校薬舗教場-神戸薬学校-(廃校)
1882年（明治15年）	大阪薬舗学校-(廃校)
	広島薬学講習所-広島薬学校-(廃校)
1884年（明治17年）	京都私立独逸学校・薬学講習別科-1919京都薬学専門学校-1949京都薬科大学
	私立名古屋薬学校-1936名古屋薬学専門学校-名古屋市立薬学専門学校-名古屋市立大学薬学部
1885年（明治18年）	私立熊本薬学校-1925熊本薬学専門学校-1949熊本大学薬学部
	大阪理化学校-(廃校)
	新潟医学校付属薬学校-(廃校)
1886年（明治19年）	大阪薬学校-(廃校)
1887年（明治20年）	仙台私立薬学校-(廃校)
	東京濟生学舎薬学校-(廃校)
	私立岡山薬学校-(廃校)
	私立福岡薬学校-(廃校)
1889年（明治22年）	私立札幌薬学校-1905札幌薬学校-(廃校)
1890年（明治23年）	長崎高等中学校医学部薬学科-1923長崎医科大学薬学専門部-1950長崎大学薬学部
	千葉高等中学校医学部薬学科-1901千葉医科大学薬学専門部-1923千葉大学医学部薬学専門部-1949千葉大学薬学部
	岡山，仙台に高等中学校医学部薬学科-(廃校)
	京都・同志社ハリス理化学校薬学科-(廃校)
1891年（明治24年）	日本薬学院-(廃校)
1893年（明治26年）	共立富山薬学校-(廃校)
1902年（明治35年）	大阪道修薬学校-(廃校)
	横浜薬学講習所-(廃校)
1902年（明治35年）	東京薬学専門学校-1903神田薬学校-1907明治薬学校-1923明治薬学専門学校-1949明治薬科大学
1907年（明治40年）	東京女子薬学校-1930東京女子薬学専門学校-1950明治薬科大学へ併合

学）が担当して再発足した．この薬学科は 3 年制で，表 2 のカリキュラムで授業された．

明治 13（1880）年には，最初の薬学校として東京薬舗学校が設立された．この学校はいくつか名称を変えながら現在の東京薬科大学に至っている．明治 17（1884）年には京都私立独逸学校薬学別科（現在の京都薬科大学），私立名古屋薬学校（現在の名古屋市立大学薬学部），翌明治 18（1885）年には私立熊本薬学校（現在の熊本大学薬学部），明治 23（1890）年には千葉高等中学校医学部薬学科（現在の千葉大学薬学部），長崎高等中学校医学部薬学科（現在の長崎大学薬学部），明治 35（1902）年には神田薬学校（現在の明治薬

科大学），明治 40（1907）年には東京女子薬学校（現在の明治薬科大学に合併）が設置された．明治期に設立された国・公・私立の薬学校とその変遷は表 3 に示すように 29 校の多数にのぼる．

明治 22（1889）年に薬品並薬品取扱規則（通称薬律）が制定された時，医療費は薬代に依存していた医師会の反対もあって医師が自ら薬を調剤することが認められたので，医薬分業は実質的に無効となった．このために薬剤師養成の使命は失われ，生徒を確保することは困難であって，明治期に設立された 29 校の薬学校のうち現在まで存続している学校は 9 校に過ぎない．20 校の多数の薬学校は経営は困難で廃校の憂き目を見ている．薬剤師養成のための薬学校の困難な時代であったことが分かる．

これらの薬学校には東京大学医学部薬学科の卒業生が教師となって教育したから，東京大学医学部薬学科の薬学カリキュラムを簡略化したものが日本語の教科書によって行われた．当時は国内の病院薬局，開局薬局なども充分に整備されていなかったから，病院薬局における実務実習は行われていない．ヨーロッパや北欧諸国は学校教育の前後に実社会で実務実習することが行われていたことと大きな違いがある．これは今日の問題でもある．

製薬企業は未発達であったので，これら薬学校の卒業生の大半は開局薬剤師となったが，医薬分業が実施されていなかったので，市販医薬品，化粧品，衛生雑貨などを扱う町の雑貨商とならざるを得なかった．そのために薬学校で学んだ薬学教育の知識と技能は生かすことができず，卒業と同時に学校とは縁のない商人になった．この状況は最近に至るまで続いている．

3. 薬学教育の展開
（明治末期-大正-昭和前期）

明治 26（1893）年，明治政府は大学における研究を奨励するために講座制を施行し，研究費を支出した．これまでの教育中心から研究へ重点を移すことを目的としていた．しかしこの講座制はその後学問の発展という実質より，次第に講座間の壁をつくり既成制度の方が重んぜられ，学問的自由な発展を阻害する弊害を生じた．

明治 41（1908）年，帝国大学令が出て東京大学はわが国唯一の帝国大学となった．帝国大学医科大学薬学科になってから，明治 41（1908）年に 3 年次に生薬学，衛生裁判化学，薬化学，薬品製造学の 4 専修科目が設けられ卒業研究が行われ，ようやく 4 つの部門で薬学の研究が行われるようになった．この当時の帝国大学医科大学薬学科（明治 41（1908）年）の薬学カリキュラムを表 4 に示す．

大正 8（1919）年に東京帝国大学医学部薬学科は，二代目教授として，朝比奈泰彦（生薬学），服部健三（衛生化学），慶松勝左衛門（薬品製造学），近藤平三郎（薬化学），緒方章（臓器薬品）により薬学教育と研究の陣容が整い，本格的な薬学研究が行われるようになった．大正 8（1919）年の東京帝国大学医学部薬学科は次の表 5 の薬学カリキュラムで教育された．

中堅技術者を養成するために，明治 36（1903）年に専門学校令が施行された．これによって薬学校は薬学専門学校になった．大正 5（1916）年から昭和 16（1941）年までに，国立 7 校，公立 3 校，私立 7 校の薬学専門学校が設置され（表 6），薬剤師と関連する諸資格（理科教員免許状など）が得られることもあって，生徒の確保ができるようになり，これらの学校の経営も安定化して今日まで継続され，薬学教育はようやく軌道に乗ってきた．

薬学専門学校は教育機関であって研究機関は長い間東京帝国大学医学部薬学科にしか存在しなかったが，ようやく昭和 14（1939）年に京都帝国大学医学部薬学科が設立された．この大学には，薬品分析学（高木誠司），薬品製造学（高橋酉三），有機薬化学（富田真雄），無機薬化学（石黒武雄），生薬学（刈米達夫）の 5 講座が設けられた．

19 世紀から欧米では細菌学，実験薬理学，生理学，生化学などが著しい進歩を遂げてい

表 4　帝国大学薬学科（カリキュラム，明治41（1908）年）

（時）

科　　目	第1期毎週	第2期毎週	第3期毎週
第　1　年			
無機薬化学	4	4	—
有機薬化学	—	—	4
薬用植物学	2	1	2
植物解剖学	2	1	—
裁判化学	—	3	3
薬品製造学	2	2	2
定性分析実習	32	—	—
定量分析実習	—	16	—
薬局方化学薬品試験法実習	—	12	—
無機薬化学実習	—	—	28
植物学実習並顕微鏡用法	—	3	3
第　2　年			
有機薬化学	4	4	4
生薬学	3	3	4
衛生化学	3	4	—
調剤学	—	2	—
薬品製造学	2	—	—
有機薬化学実習	30	14	9
生薬学顕微鏡的実習	—	3	—
薬局方生薬品試験法実習	—	12	12
裁判化学衛生化学実習	—	—	4
調剤学実習	—	—	9
第　3　年			
生薬学専修科目			
和漢製薬学	—	2	—
粉末生薬学	2	—	—
植物化学	2	—	—
生薬学実習（普通生薬及粉末生薬）	10	10	10
植物化学実習	28	30	32
衛生裁判化学専修科目			
裁判化学	3	—	—
衛生化学	—	3	2
裁判化学実習	39	—	—
衛生化学実習	—	39	40
薬化学専修科目			
動植物成分考究法講義	2	—	—
動植物成分考究法実習	20	—	—
有機体構造研究法実習	—	42	—
新薬合成法実習	—	—	42
元素分析及び分子量測定法実習			
薬品製造学専修科目			
薬品製造学	3	3	3
無機性薬品製造法実習	12	12	—
有機性薬品製造法実習	12	12	—
ガレヌス薬製造法実習	6	—	—
薬品賦形術実習	—	6	9
設計及び製図	9	9	30

た．医薬品を研究開発（創薬）して臨床での患者への適用のためには，薬剤学，薬理学，生理学が必須になるが，しかしわが国では第二次世界大戦が終結するまで，「薬学生のための薬理学」または「薬学生のための微生物学」などの教科書が出版されていたにもかかわらず，一部の薬学専門学校で医学部出身の教員によって教育された程度で，わが国の薬学ではこれらの研究・教育は薬学カリキュラムから見てもほとんど行われていない．僅か

表 5　東京帝国大学医学部薬学科（カリキュラム，大正 8（1919）年）

改正受験科目（講義）	時間数（毎週）		
	1 学期	2 学期	3 学期
薬化学（無機）	3時	3時	時
薬化学（有機）	(二) 3	(三) 3	(一) 3 (四) 3
薬用植物学	2	2	2
薬品分析化学	2	2	2
薬品試験法	2	—	—
生薬学	2	2	2
植物化学	2	2	2
衛生化学	2	2	2
裁判化学	—	2	2
薬品製造学（無機）	3	3	3
薬品製造学（有機）	3	3	3
醱酵化学	1	1	1
膠質化学	1	1	1
臓器薬品化学	2	2	2
放射能作学	1	1	—
製薬機械工学	2	2	2
調剤学	1	1	—
黴菌学	1	1	1

（注）　括弧内の数字は講義の順序を示す．

受験実習科目	学期数
薬品分析化学実習	第 1 学期間
薬品試験法実習	2 学期間
薬用植物学実習	1 学期間（毎週 1 日），2 学期間（同）
衛生及裁判化学実習	3 学期間
薬化学（無機）実習	1 学期間
薬化学（有機）実習	2 学期間
生薬学実習	2 学期間（毎週 1 日）
薬品製造学実習	2 学期間
調剤学実習	3 学期間（毎週 1 日）
特別研究実習	1 学期間，2 学期間，3 学期間

に当時盛んになったホルモン生理化学研究を反映して，薬学では臓器薬品学（ホルモン薬品化学）だけがその後も続いて行われた．

わが国の製薬企業にはそれまで新薬を研究開発した創薬の経験も無く，創薬の基礎づくりが行われていなかった．また医学部薬学科という制約のために細菌学，薬理学や生化学は医学部，理学部の研究教育の領域で，わが国の薬学で実施されなかったことは根本的な欠陥であったと言わざるを得ない．薬剤師の職能を支える科学技術を持つに至らなかったことは，医薬分業が実施されなかった根本的な原因であると考えられる．

しかし第一次世界大戦でドイツよりの医薬品の輸入が途絶したことにより，わが国でようやく製薬産業を起こすことが必要となり国産化による医薬品の製造が始まった．東京帝大医学部薬学科および薬学専門学校の卒業生

表 6　大正～昭和16年の期間に設置された薬学専門学校

1916年（大正 5 年）	私立静岡女子薬学専門学校-1950静岡薬学専門学校-1953静岡薬科大学-県立静岡大学薬学部
1917年（大正 6 年）	大阪薬学専門学校-1951国立移管，大阪大学付属薬学専門部-1955大阪大学薬学部
1920年（大正 9 年）	富山薬学専門学校-1949富山大学薬学部-1976富山医科薬科大学薬学部
1922年（大正11年）	徳島工業専門学校製薬学科-1949徳島大学薬学部
1923年（大正12年）	長崎医科大学薬学専門部-1950長崎大学薬学部
1925年（大正14年）	帝国女子薬学専門学校-1947帝国薬学専門学校-大阪薬科大学
1927年（昭和 2 年）	帝国女子医学薬学専門学校-1947東邦医科大学薬学科-1949東邦大学薬学部
1930年（昭和 5 年）	共立女子薬学専門学校-共立薬科大学
	神戸女子薬学校-1932神戸女子薬学専門学校-神戸女子薬科大学-神戸薬科大学
1931年（昭和 6 年）	岐阜薬学専門学校-岐阜薬科大学
1939年（昭和14年）	京都帝国大学医学部薬学科-京都大学薬学部
	東北薬学専門学校-東北薬科大学
1941年（昭和16年）	星薬学専門学校-星薬科大学

の一部は，これらの製薬企業の製造技術者として活躍する人々も出てきた．

また大学病院，国立病院や民間病院の薬局もようやく整備されるようになり，病院薬局勤務の薬剤師の需要も要請されるようになり，薬学専門学校の卒業生の一部は病院薬局薬剤師となった．しかしその業務は処方せんの調剤業務がほとんどで，臨床医学に対応する臨床薬学を欠いていることは決定的であった．また卒業生の65%は開局薬剤師となった．しかし開局薬剤師は依然として医薬分業が実施されなかったために，相変わらず市販医薬品，化粧品，衛生用品などの雑貨商に甘んじなければならなかった．

4. 戦後の薬学改革と新制大学

昭和 20（1945）年 8 月，日本軍は米軍を主力とする連合軍に降伏して，第二次世界大戦は終結した．戦争の終結で戦時中の欧米の医薬学が大きく進歩し驚異的な変貌を遂げていることが明らかにされた．今までの対症療法としての医薬品から，強力で直接に病原菌を攻撃する医薬品が出現した．魔法の弾丸ともいえるペニシリン，ストレプトマイシンなどの抗生物質の登場であった．またコーチゾンなどの副腎皮質ホルモンの出現で不治の病であったリウマチの治療が可能となり，抗ヒスタミン薬や抗炎症薬など多彩な医薬品の登場など医薬学の世界は想像を超える大変貌であった．

しかし今までの医薬品の専業企業や薬学教育はしばらくはこの急激な変化についていけなかった．抗生物質の製造には製造装置と化学工学的な技術が必要とされ，これら技術的要求に応えられた食品工業，化学工業などの他企業であった．またこれらの新しい科学技術を担えることができたのは，発酵，醸造などを得意とする農学部，生化学，微生物学などに力を入れていた理学部出身の人々であった．このような背景から他企業と他学部出身の人々が医薬品産業に進出し得る要因となった．

アメリカ占領軍の GHQ（連合国最高司令部）は日本の教育制度を改革することを勧告し，昭和 24（1949）年に 6・3・3・4 制の学制改革が行われた．この学制改革によってすべての薬学専門学校を含めて 4 年制の新制大学になった．この新制大学は「良き一般市民を育成する」ことを教育理念とした．新制大学はアメリカにおける教養教育（Liberal Arts）を目指し，教養課程と専門課程よりなるカリキュラムが作成された．そのために薬剤師の

表 7　薬学教育基準の薬学カリキュラム（大学基準協会決定，昭和25（1950）年）

薬学教育基準（抄）		
（一）　教育課程は大学基準による		
但し自然科学系列においては，数学，物理学（実験を含む），化学（同上），生物学（同上）を必修とする		
（二）　専門課程		
必修すべき科目と単位		
1．化学（無機化学，有機化学，理論化学）	実験を含む	8以上
2．生理学及び解剖学	〃	6　〃
3．生化学（醱酵化学を含む）	〃	8　〃
4．薬品分析学	〃	7　〃
5．生薬学（薬用植物を含む）及生薬化学	〃	6　〃
6．薬品化学（無機薬品化学，有機薬品化学，機械工学を含む）	〃	8　〃
7．衛生化学・公衆衛生学（微生物学・免疫学を含む）	〃	8　〃
8．薬剤学（調剤学及製剤学）	〃	8　〃
9．薬剤学（生物検定法を含む）	〃	6　〃
10．薬剤及経営論		1　〃
他に選択科目（以下略）		

養成を目的とする職能教育は謳えなかった．このことはこれ以後の薬剤師を養成するための薬学教育の改善の障壁となった[5]．

昭和24（1949）年にGHQによりアメリカの薬剤師協会使節団が来日して実情を視察して，軍医サムス準将は医薬分業を含めて薬学教育の改善について勧告した．昭和24（1949）年からは薬剤師国家試験（学説および実地）が実施され薬学教育は大きく変わることになった．昭和25（1950）年に大学基準協会は薬学教育基準を制定し，表7に示される薬学教育基準のカリキュラムが公表された．

戦後の医薬学の大変革を反映してこの薬学教育基準の薬学カリキュラムに，日本の薬学教育と研究には今まで行われていなかった発酵化学，微生物学，生化学，免疫学，薬理学，薬剤学，製剤学などの教科目が新しい顔を現わした．

東大，京大の医学部薬学科で行われていた基礎薬学の領域の研究は理学部と大差が無かった．しかし戦後，雨後の竹の子といわれた多数の新制大学の誕生で教育と研究施設・設備は急増され，教員組織の強化および薬学生の教育改革が急速度に展開されていった．当初はこれらの新制薬科大学でも東大，京大の亜流の研究が展開されたが，次第にその成長により多様化した薬学教育と研究が展開されるようになっていった．しかしこれが開花するまでには今しばらくの期間が必要であった．

5．薬学教育の拡充・発展期

先に述べたように，戦後の薬学と医薬品産業界は抗生物質の登場により，製薬工場の発酵技術は農学部出身者により行われた．また製薬企業の研究者・技術者として理学部，農学部，工学部などの人々が多数進出するようになり，半数以上はこれらの多学部の出身者の活躍する場となった．また実際に抗生物質の生産を担ったのはこれらの技術と装置で対応できる化学，食品などの他業種企業であり，薬学はすべて後手に回らざるを得なかった．この遅れを取り戻すのにはこれからかなりの期間を必要とした．

このような薬学の対応の遅れと失地を挽回することと，医学部薬学科から薬学部へと独立するための複数学科を設置するために，昭和33（1958）年に薬学設置基準の改正が東大の伊東四十二教授らが中心となって図られた．この改正で今まで薬系大学は薬学科の一学科構成から，薬剤学科，製薬学科，衛生薬学科

表 8　薬学設置基準改正，三学科制薬学カリキュラム（昭和33（1958）年）

学　科	学　科　目	授　業　科　目
薬剤学科	主要学科目として開設するもの	
	生　薬　学	薬用植物学，生薬学，生薬化学等
	薬　物　学	薬物学，毒物学，臨床薬物学，生物学的試験法等
	薬品化学	薬品化学，薬品試験法等
	衛生化学	衛生化学，公衆衛生学，食品化学，鑑識化学等
	薬　剤　学	調剤学，製剤学，薬局管理学，新薬論等
	薬品商品学	薬品商品学，衛生材料学等
	関連学科目として開設するもの	
		病理学，公定書概論，薬事及び衛生関係法規，商品学概論，生物学的製剤，病態生化学，疫学概論，化学療法剤学，薬局経営学，臨床医学総論，香粧品学，農薬学，放射化学・放射線保健学，薬学ラテン語，薬学史，薬品製造学等
製薬学科	主要学科目として開設するもの	
	薬品物理化学	理論化学，薬品物理化学等
	合成薬品製造学	合成化学，合成薬品製造学等
	天然物薬品製造学	動物薬品製造学，植物薬品製造学，微生物薬品製造学，発酵工学等
	薬品製造工学	化学工学概論，化学機械学，材料学等
	薬剤製造学	製剤学，薬剤物理学，薬剤物理化学，製剤機械学等
	関連学科目として開設するもの	
		公定書概論，放射化学・放射線保健学，無機薬品製造学，病理学，薬事その他関係法規，電気工学，統計学，推計学，品質管理，化学工業経済，工場衛生学，新薬論，図学及び製図，薬学史，薬剤学，衛生化学等
衛生薬学科	主要学科目として開設するもの	
	薬品分析学	定性分析学，定量分析学，機器分析法，工業分析等
	生　化　学	生化学，ビタミン・ホルモン，酵素学，医化学試験法等
	病原微生物学	病原微生物学等
	食品衛生化学	食品化学，食品分析，食品添加物等
	環境衛生化学	環境衛生化学，公衆衛生学等
	鑑識化学	鑑識化学等
	関連学科目として開設するもの	
		栄養学，病理学，公定書概論，薬事及び衛生関係法規，病態生化学，疫学概論，工場衛生学，統計学，推計学，農薬学，香粧品学，食品化工学，水質学，放射化学・放射線保健学，薬学史，薬品製造学，薬剤学等

よりなる三学科構成が制定された．この薬学設置基準の三学科の構成とそのカリキュラムを表8に示す．

この薬剤学科，製薬学科，衛生薬学科で構成する三学科制は，戦後の医薬科学の大変貌に応え薬学の研究者・技術者の養成に重点を置いて再構築を目指したものであったと思われる．製薬学科には化学工学，製剤機械学，製薬工場実習などが置かれた．しかしこの教育改革は効果を上げなかった．薬剤師資格の獲得のための薬剤師国家試験制度という資格試験の関門があるために，それぞれ独立の二または三学科で構成する学科を創設しても，実際に教育する薬学カリキュラムの独自性を実現することは不可能であった．このようなことからこの理想的の三学科制（薬剤学科，製薬学科，衛生薬学科）は，それぞれの学科の教育理念と目的が明確を欠き挫折するに至った．

しかし学部の独立には複数学科構成が必要とされたから，この設置基準の改正で医学部薬学科から薬学部への独立が達成された．また私立の薬科大学にとっては学科増と学生定員を増員できる有力な根拠となったから歓迎された．

戦後の新制大学は旧帝国大学を中心に医学部薬学科が相次いで新設され，また多数の国立大学および私立大学で薬学部および薬科大学は，この三学科制により薬学部および薬科大学の増設と新設に拍車がかかった．大多数の薬科大学（薬学部）は薬学科と製薬学科の二学科で構成されるようになった．この当時から調剤学実習を課していない製薬学科の卒業生に，薬剤師国家試験の受験資格を付与することに疑問の意見が提出されていた．表9に第二次世界大戦以後に新設された新制薬科大学（薬学部）を示す．

昭和29（1954）年から昭和58（1983）年までに薬科大学（薬学部）新設が急増し，国立14校，公立3校，私立21校が設置された．その結果，現在では国立14校，公立3校，私立29校の合計46校の薬科大学（薬学部）を擁し，学生数は戦前の2倍を超える入学定員7,730名，実員約8,000名を超え，世界のどこの国にも見られない多数の薬系大学と学生数をかかえ，確固たる理念も無く日本に設置されたことになった．後に述べるように現在，46大学，毎年8千人を超える卒業生をかかえているために，日本の薬学教育の改善に苦慮する状況を生み出す結果となった．

また当時の状況は，わが国の製薬産業は長く製法特許制度であったために新薬の研究開発（創薬）の体制がなく，そのため日本には創薬の土壌が育っていなかった．これから20年後の昭和51（1976）年になってはじめて特許法の改正で物質特許が認められ，新薬の開発者の利益が保護されるようになってから，はじめて新薬の研究開発（創薬）の体制の強化が図られた．

この時期に㈶大学基準協会は，日本の大学のすべての分野の学部の教育基準の制定または改正に着手した．薬学もこの一環として薬学三学科制の挫折を改善するために新たな薬学教育基準改正に着手した．そのための実質的な検討を薬学教育協議会（会長，高木敬次郎）へ委嘱された．薬学教育協議会は国公私立の薬科大学（薬学部），薬学会，薬剤師会，病院薬剤師会，製薬工業協会および学識経験者など薬学のすべての分野の代表者で構成され，このようなことを協議するには都合の良い任意団体である．実務はワーキング・グループ（委員長，辰野高司）が組織され，随時，各分野からの意見を聴取しつつ検討が進められた．筆者も当初から薬学教育基準の制定までこの仕事を担当した．しかし広範囲に発展した薬学の諸分野を包含したスペシャルな教育と，薬剤師職能を行うプロフェッショナルな教育と実習を大学4年制のなかに包含するには難航を極めた．5年または6年制への修業年限の延長案が提案されたが，修業年限の延長には慎重論，反対論も多くこの時点では無理であった．先に触れたように新制大学では職能教育は行えなかったから，大学学部の4年制では薬学の基礎となる共通授業科目を教育し，職能教育は大学院修士課程で行わざるをえないとの答申となった．

表 9　第二次世界大戦以降に新設された新制薬科大学（薬学部）

1949年（昭和24年）	九州大学医学部薬学科-九州大学薬学部
	昭和女子薬学専門学校-昭和薬科大学
1950年（昭和25年）	大阪薬科大学
1952年（昭和27年）	日本大学理工学部薬学科-日本大学薬学部
1954年（昭和29年）	北海道大学医学部薬学科-北海道大学薬学部
	近畿大学薬学部
	名城大学薬学部
1957年（昭和32年）	東北大学医学部薬学科-東北大学薬学部
1960年（昭和35年）	東京理科大学薬学部
	福岡大学薬学部
	第一薬科大学
1962年（昭和37年）	武庫川女子大学薬学部
1964年（昭和39年）	昭和大学薬学部
	北里大学薬学部
1969年（昭和44年）	岡山大学医学部薬学科-岡山大学薬学部
	広島大学医学部薬学科-広島大学医学部総合薬学科
1972年（昭和47年）	徳島文理大学薬学部
	神戸学院大学薬学部
1973年（昭和48年）	城西大学薬学部
1974年（昭和49年）	北海道薬科大学
	東日本学園大学薬学部-北海道医療大学薬学部
1975年（昭和50年）	北陸大学薬学部
1977年（昭和52年）	帝京大学薬学部
	新潟薬科大学
1982年（昭和57年）	福山大学薬学部
1983年（昭和58年）	摂南大学薬学部

この薬学教育基準では，薬学教育は基礎薬学（有機化学系，物理化学系，生物系）と応用薬学（製薬学系，医療薬学系，衛生薬学系，応用共通系）より成ると規定された．この薬学教育基準になってはじめて医療薬学とその授業科目が提示されたのは画期的なことであった．しかし医療薬学は英語ではどのように表現されるのか不明で，基礎医学と臨床医学とに対応する用語としては基礎薬学と臨床薬学（clinical pharmacy）である．最近の病院では薬剤師も病棟に出て臨床薬剤師として活躍する時代となっている．この薬学教育基準の原案にあった薬学教育の要である薬学概論と，微生物化学はすべての大学で実施できる状況でないとの理由で採択されなかったのは残念なことである．またこの基準では「医療薬学実地研修」は原則として実施すると定められたが，今日に至るまで実施されていない．目下の最大の検討課題になっている．

この4年制の薬学共通授業科目を定めた薬学教育基準改正案は，昭和55（1980）年に大学基準協会（薬学専門分科会委員長，柴田承二）で決定され，昭和57（1982）年に大学基準協会のすべての学部の教育基準とその実施方法が制定された機会に，教育基準とその実施方法を合わせた改正が行われた．表10にこの薬学教育基準改正のカリキュラムを示す．

新制大学の誕生で学部の上に大学院が増設されるようになった[6]．大学院としての独自の教員組織，施設，設備および財政基盤を持たない弱みはあったが，それでも薬学の研究体制は急速度に改善されていた．当初はこれらの中心的な担い手は東大，京大の出身者で占められ，その研究もそれらの亜流であった

表 10　薬学教育基準の薬学カリキュラム（大学基準協会改訂；昭和55（1980）年）

「別表」薬学専門教育科目（注 1）　　（※は薬学共通授業科目）

分野	系	授業科目
基礎薬学	有機化学	有機化学（※），天然物化学，反応有機化学，有機合成化学，構造有機化学，生物有機化学，錯体化学，無機化学等
	物理化学	分析化学（※），物理化学（※），放射化学（※），機器分析学，生物物理化学，量子化学，物性物理化学等
	生物学	生化学（※），機能形態学（※），薬用植物学，微生物学，微生物化学，免疫学，病理学，病態生理学，病態生化学，組織化学等
応用薬学	製薬学	生薬学（※），薬品製造学（医薬品化学を含む）（※注2），化学工学概論，製剤学，品質管理学，生物医薬品学，医薬品試験法，生物学的試験法等
	医療薬学	薬剤学（調剤学・製剤学を含む）（※），薬理学（または薬物学）（※），臨床医学概論，薬物治療学，病院薬学概論，医薬品管理学，薬局管理学，薬物代謝，薬物速度論，放射薬品学，臨床化学等
	衛生薬学	衛生化学（公衆衛生学を含む）（※），毒性学，食品衛生化学，環境科学概論，裁判化学，改正試験法等
	応用共通	日本薬局方（※），薬事関係法規（※），薬学概論，医薬品情報科学，医薬品総論等

（注 1）別表の例示における分野および系は，学科またはコース制あるいは講座制を意味するものではない．

（注 2）医薬品化学を開設しない場合は，薬品製造学に含めて授業を行うものとする．また，医薬品化学をもって，薬品製造学に代えることができるものとする．

表 11　戦前の大学及び薬学専門学校の設置と，戦後の大学および大学院薬学研究科の設置と薬学学生数

1947年まで		1948～1993		
大学	2（東大，京大）	新制大学（1993）		
専門学校		薬科大学数		学生数
国立	6	国立	14	1,135
公立	2	公立	3	340
私立	13（女子7）	私立	29	6,255
計	23	計	46	7,730
		大学院（修士）		学生数
		国立	14	445
		公立	3	109
		私立	28	620
		計	45	1,174

が，各大学の大学院の整備と拡充が進み新たな薬学研究者が育ってくるにつれて，それぞれの独自の新しい研究が進められるようになった．薬学教育と研究もようやく多核化と多様化の望ましい路線を歩むことになった．

大学院薬学研究科の整備が進むのにつれ，大学院へ進学する学生も増えてきた．現在，大学院薬学研究科が設置されているのは，国立14校，公立3校，私立28校の合計45校になっている．大学院の修士課程学生の入

学定員は1,174名，修士在学実員は実に約3,000名になっている（表11）．今やこの大学院生がわが国の薬学研究を推進するマン・パワーとなっている．そのために各大学における教員組織の強化，施設，設備の一層の拡充が望まれている．

わが国の製薬産業では，新薬の研究開発（創薬）の実績と体制づくりが遅れていたが，昭和51（1976）年の特許法改正によって物質特許が認められてから，新薬の自主研究開発が始められた．また昭和54（1979）年の薬事法改正によって，医薬品の有効性と安全性が明記され，薬効評価が求められた．今までの有機合成研究施設が中心であったものに，はじめて有機化合物の薬理活性試験・動物実験施設と理化学的研究施設が整備され，創薬のための分子設計部門などの人材を確保する必要ができた．そのために薬学教育研究にもこれらの人材を養成する体制が望まれるようになった．昭和54（1979）年より創薬研究のためのメディシナルケミストリー・シンポジウムが，日本薬学会の主催で始められた．また日本薬学会に医薬化学部会が平成3（1991）年に創設された．ようやくわが国に創薬研究のための基盤づくりが始められた．

6. 薬学教育改善のための変換期

平成2（1990）年に世界保健機関（WHO）は，この前年インドのニューデリーでの「医療における薬剤師の役割」の会議の報告書を公刊した．このなかで薬学教育について次の3つの分野を均等に教育すべきことが提案された（表12）．

この報告書は日本薬剤師会雑誌に掲載されたが[7]，わが国の薬学教育者には日本の薬学教育には独自の特色と，世界に優れているとの独善的な意見があり，わが国薬学教育界の関心をよばなかった．しかしこのWHOの教育の基本路線は十分に議論される内容を含んでいる．

1993年9月5～10日に世界薬剤師連合（FIP）の国際薬学会議・東京（World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences）が，日薬会長・高木敬次郎を実行委員長としてアジアではじめて東京で開催された．しかし日本薬学会はFIPに加盟していなかったことから，薬学の大学関係者はあまり関心を示さなかった．1994年9月にリスボンの大会で日本薬学会は日本薬剤師会，日本薬剤学会についで3番目の組織として，FIPへの正式加盟が承認されたから，今後は薬系の大学関係者も国際的なハーモナイゼーションへ関心をもたねばならないであろう．

平成3（1991）年に文部省は長年にわたる大学審議会での審議結果を経て，大学設置基準を大幅に改革した．新制大学以後行われてきた一般教育と専門教育の区分を廃止し，大学設置基準の内容を大幅に緩和し大綱化へ改

表12　世界保健機関（WHO）の薬学教育の3つの分野（平成2（1990）年）

1．医薬品の化学的，物理的性質
　構造と性質；立体化学と生物活性；薬物速度論及び熱力学；品質管理
2．医薬品の製薬上の性質
　薬剤の物理化学的性質；薬剤の調製と生産への適用；生物学的利用能；
　製品の品質と安全性の評価：滅菌及び無菌操作；免疫学的製品；
　製品の保存と微生物学；放射性医薬品；医薬品の調剤と保管
3．医薬品の作用と適用
　実験薬理学；生物学的試験法；生理学；生化学；免疫学；微生物学
　臨床薬剤学；疾病の学習；医学用語；医薬品情報
実務薬学（Pharmacy Practice）
　カリキュラムの検討；薬事法規；薬学倫理
　実務実習
大学院教育と研究（略）

表 13　薬剤師国家試験出題基準の改正（平成 6（1994）年改正）
（薬剤師国家試験改善検討委員会，1994）

基本的考え方：医療法の基本理念を実現するための薬剤師の養成を目指す			
現行の試験科目		改正試験科目	
薬　理　学	30問	基礎薬学分野	60問
薬　剤　学	65問	医 療 薬 学	120問
衛生化学・公衆衛生学	45問	衛 生 薬 学	40問
薬事関係法規	15問	薬事関係法・制度	20問
	200問		240問

平成 8 年の薬剤師国家試験より適用．

正された．戦後の新制大学への学制改革以来の一大改革であった．これにより戦後長く続いた教養部は新しい組織へと改組され，各大学とも教育研究の組織改革とカリキュラム改革へ取り組む自己点検と自己評価を行うことになった．

昭和 61（1986）年に国は医療法改正を実施した．この医療法改正により初めて薬剤師，薬局が地域医療に組み込まれ，薬剤師は医師および看護婦とともに医療の担い手になることが明記された．薬学においては医療元年と言われる．厚生省はこの医療法の改正を契機として，地域医療を確立するために医薬分業を積極的に推進する運動を展開している．日本薬剤師会は一世紀を超える医薬分業運動の悲願を達成するために，基準薬局制度を定め医薬分業を強力に推進することに乗り出した．

また，日本薬剤師会，日本病院薬剤師会はかねてより薬剤師の技能の向上を図るために，薬剤師の生涯研修についてその対策に努めていた．厚生省の薬剤師養成検討懇談会は薬剤師の生涯研修機関を設置することを答申した．この答申を受けて平成元（1989）年に㈶日本薬剤師研修センター（理事長，村田敏郎）が設立されて，薬剤師の生涯研修事業が始められた．

この医療法改正により薬剤師が医療担当者の一員となったために，薬剤師の技能の向上は切実のものとなった．医療をめぐる状況は医療費の急増，医療過誤，医の倫理，薬害問題など大きな社会問題であり，医療におけるインフォームド・コンセント，医薬品の副作用問題，患者への服薬指導，薬歴管理問題など，医療における薬剤師の役割問題がクローズ・アップされてきた．今まで医療現場，患者と直接接触する機会の少なかった薬剤師の業務は著しく変わることになった．

医師，歯科医師，看護婦などの医療担当者の養成には従来から臨床実務実習は不可欠なものとして教育されてきた．薬剤師養成の教育では長年病院実習は学生の希望による 1～2 週間程度の任意実習に任されてきた．地域医療の担い手としての薬剤師の養成教育には，医療薬学に重点を置いた薬学教育の改善と医療薬学実務実習の履修が不可欠になった．

このような時期に厚生省の薬剤師国家試験制度改善検討委員会（委員長，村田敏郎）は，薬剤師国家試験制度とガイドラインの改正を検討し，医療薬学に重点を置いたものに変更することを平成 6 年 6 月に決定し，平成 8（1996）年度の薬剤師国家試験からこのガイドライン（表 13）で試験が実施されることになった．薬剤師の養成教育が医療薬学に重点を置くことは決定的になった．これらの施策は薬剤師を養成するための薬学教育の一大維新である[8]．

医療法改正による薬剤師の医療における役割の変化から，この二十年来，議論されてきた薬学教育の修業年限の延長が再び議論されるようになった．平成 6 年 6 月，厚生省の薬剤師養成問題検討委員会（委員長，坂本龍彦）は遅くとも今世紀の終りまでには薬学教育を 6 年制一貫教育にすべきであるとの報告書をまとめた．この報告書のなかで薬剤師養

成のための教育には医療関係機関における6カ月以上の実務薬学実習を履修することが提示されている．日本薬剤師会・薬学教育委員会（委員長，山川浩司）は平成6年3月に6カ月（導入教育および，病院・保険薬局における実務実習）の実務薬学実習要綱を答申した．この要綱を中心として実務薬学実習の履修の検討が現在，厚生省，日本薬剤師会，日本病院薬剤師会，薬学教育協議会などで精力的に進められている[8]．医療を担当する一員を養成するためには是非とも実現しなければならない．しかし実務実習の履修のみでは薬剤師の職能は行き詰まるであろう．薬学技術を支える基礎と応用（臨床）の薬学研究とその展開は欠かすことのできない要素であり，これらをいかに築き上げていくことができるかどうかが鍵になるであろう．

おわりに

日本の薬学教育の百年余りのあゆみを考察してきたが，明治から昭和前期までの80年ほどは，医学教育の基礎と臨床とに対応するものが薬学には不充分であった．特に臨床医学に対応する臨床薬学（clinical pharmacy）が欠落していた．第二次世界大戦以後，最近になるまでこの分野の薬学教育と研究は不充分であった．医薬分業が実施されなかったのは薬剤師を養成するための薬学教育に実務実習が課せられていないこともあるが，薬剤師の職能技能と臨床薬学の科学技術を確立しえなかったことが根本的な理由であると考える．

薬学教育と薬剤師の養成教育には，創薬を担う人材の育成に必要なスペシャルな教育・研究と，医療を担う薬剤師職能を身につけた人材の養成のためのプロフェッショナルな教育・研究が必要なことが，薬学教育百年を眺めてみて明らかになった．すべての薬系人にはこれらの共通認識を深める努力が求められている．

医療法の改正以来，医薬分業の積極的な推進とともに薬学教育の大改革が求められている．患者に志向した医療の確立を目的として，薬学研究者・技術者・薬剤師を養成するための教育には，いままで欠けていた臨床薬学（医療薬学）の教育と研究を堅実に実現し推進して行くほかにはない．この実現に応えるためにすべての薬学関係者は全力をあげて取り組まなくてはならない時であろう．

終わりに言及したいことは，医と薬の倫理，医療の哲学の問題である．最近の医薬品の有効性が高まるほど，いかに厳密な非臨床試験を重ねても大多数の患者に与薬した際には予測できない副作用の発生は避け難い．医師，薬剤師，看護婦の医療チームの協力はもとよりであるが，医薬品はethical drugと言われるように，医療人の医と薬の倫理の確立が求められている．そのために大学設置基準の大綱化は改正されたものの，医療人としての教養教育は一層重視されなくてはならないことになろう．

欧米の大学は18世紀の誕生期から哲学的と神学的要素を持っていた．日本の大学は哲学的要素が稀薄なまま今日の隆盛期を迎えている．大学における医薬学教育の基盤には，21世紀を目前にして大学人および医療人としての哲学を確立することを自覚すべきである．

参考文献

1) 吉岡　信: 近世日本薬業史研究，薬事日報社，東京（1989）．
2) 山川浩司: 薬史学雑誌，**24**，1～8（1989）．
3) 根本曽代子: 日本の薬学—東京大学薬学部前史—，南山堂，東京（1981）．
4) 布施昌一: 医師の歴史，中央公論社，東京（1979）．
5) 永井道雄: 日本の大学，中央公論社，東京（1965）．
6) 宮原将平，川村　亮編: 現代の大学院，早大出版局，東京（1980）．
7) WHO協議委員会報告（日本薬剤師国際委員会訳）: 日本薬剤師会雑誌，**43**，239，385（1991）．
8) 厚生省薬務局監修，日本薬剤師研修センター発行: 薬剤師養成と国家試験出題基準，薬業時報社，東京（1994）．

Summary

The history of a hundred years of pharmaceutical education in Japan is divided into six periods for the purposes of discussion.

1. Founding period of the pharmaceutical education in the Meiji era. (1873-1879)

The Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Tokyo was established in 1873 (now, Faculty of Pharmaceutical Sciences, the University of Tokyo). The purpose of this school was for professional training to accommodate growing imported Western drugs.

2. Building period of the pharmaceutical education in the Meiji era. (1880-1911)

The Pharmaceutical Society of Japan (academic) was established in 1880, and then 13 years later (1893) the Japan Pharmaceutical Association (professional) was established. The order of establishments, first academic and then professional, was opposite of the history in European countries.

Twenty-nine schools of pharmacy were built in the Meiji era, however 20 schools of pharmacy have been closed.

3. Developing period the pharmaceutical education in the Taisho era and half of the Showa era. (1912-1944)

Seventeen pharmaceutical colleges were built in the these periods. Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy, hygenic chemistry, and manufacturing chemistry were mainly taught in these schools of pharmacy, however pharmacology, bacteriology, and biochemistry were not taught in these schools.

4. Reform of pharmaceutical education system after the World War II (1945-1960)

In 1949, the Japanese education system was reformed, and then 46 colleges and universities of pharmacy were built. Then, the number of students doubled to 8,000.

Graduates from pharmaceutical colleges and universities, pharmaceutical departments were eligible to take the national Pharmacists Licence examination which was conducted by the Ministry of Health and Welfare.

The standard of the pharmaceutical education system was revised in 1956, recommending that the single pharmaceutical departments at the colleges of pharmacy by replaced by three departments, pharmacy, manufacturing pharmacy and biological pharmacy.

5. Improvement and developement of pharmaceutical education (1961-1985)

Many universities and colleges were founded, and there are currently 46 universities and colleges.

Every year, some 8,000 people who study pharmacy at 14 national, 3 public and 29 private universities enter the profession on graduation. About 60 percent found jobs in the pharmaceutical industry, and the remainder work as pharmacists in hospitals and pharmacies.

6. Recent movements toward reform in pharmaceutical education (1986-present)

Two amendments to the Medical Services Law in 1986 and 1992 have specified clearly the role to be played by pharmacists and pharmacies within their local medical service and has sharpended the distinction between medicine and pharmacy.

Thus, in 1994, the period required for graduation is proposed by a committee of the Ministry of Health and Welfare, supplementing of the current 4-year undergraduate pharmacy course with a 2-year postgraduate master's degree course or a 6-year new pharmaceutical education system including practical training in a medical institution for a period of at least 6 months.

原　報

薬　史　学　雑　誌
29(3),　463～468　(1994)

『肥後国球麻郡米良山産物帳』所載の薬用植物の研究*1

浜　田　善　利*2

Studies on the Medicinal Plants in the "Sambutsu-cho" of Merayama, Belonging to Kuma Province, Higo*1

Toshiyuki HAMADA*2

(1994年4月11日受理)

これまでに『豊後国之内熊本領産物帳』[1,2]および『肥後国之内熊本領産物帳』[3,4]に収録されている木類と草類の中の薬用植物を調査して，その結果を報告した．本報は，当時肥後国球磨郡の所領と考えられていた米良山の産物帳である『肥後国球麻郡米良山産物帳』および『肥後国球麻郡米良山産物絵図帳』に収載されている野生の木本と草本の中の薬用植物を調査したものである．

1.『肥後国球麻郡米良山産物帳』

『肥後国球麻郡米良山産物帳』は相良遠江守内の森平左衛門の名で作成し提出された．そして，同じ森平左衛門による『肥後国球麻郡米良山産物絵図帳』とともに，国会図書館に保存されている．この2文書は年記を欠いているが，その編序の形式および内容から，享保元文年間の産物帳および絵図帳の一つと見られている．両文書ともに，イギリス人でわが国古文書のコレクターであった，故フランク・ホーレー氏旧蔵（宝玲文庫）のもので，同氏の死後1961年に国会図書館が購入した産物帳9件のうちの2件である．本研究の底本には，科学書院発行の『享保元文諸国産物帳集成』第13巻[5]を用いた．

2.　米良山の範囲

この両文書は産物帳も，産物絵図帳もともに，タイトルの横に米良主膳領とある．江戸時代にはここは人吉藩の付属地として，米良氏が領主として支配していた．

米良山は，西米良，東米良，寒川，中之又の4カ村に分かれていて，次のようであった．

西米良村：小川，越野尾，横野，村所，尾股，竹原，上米良，板谷，八重の9字（現在は西米良村）

東米良村：上揚，銀鏡，八重，中尾，尾八重の5字（西都市）

寒川村：寒川（西都市）

中之又村：中之又（木城町）

生物の生育環境としてみると，この地域は宮崎県の西部で，九州脊梁山地の南端にあたる．ここは市房山系の市房山（1722 m），石堂山（1547 m），天包山（1189 m），牧良山（996 m）などに源を発する一ツ瀬川水系の最上流域にあたり，一ツ瀬川，板谷川，小川川，銀鏡川および前川の流域の山地であって，耕地は僅かに数パーセントにすぎない．

*1 日本薬学会第114年会（1994年3月，東京）にて発表．

*2 熊本工業大学　*Kumamoto Institute of Technology*. 4-22-1, Ikeda, Kumamoto 860.

3. 種類と名称

(1) 木　類

産物帳には木類に，すき，まつから始まって，さくらまで61点の名称が記録されている．このすべての名称から，植物の種類を考定するにあたっては，『大和本草』[6]，『和漢三才図会』[7]，『本草綱目啓蒙』[8]，『牧野日本植物図鑑』[9]，『日本国語大辞典』[10]，『宮崎県植物誌』[11]，『熊本県植物誌』[12]，『泉村の自然』[13]，『五家荘の主要樹木方言』[14]を参考にした．

種類が判明したのは61点の中で56種，57点（1点は重複品）で，不明は4点であった．種類の判明した56種を分類順に整理すると，次のようになる．和名の次の（　）内が原本の表記である．

①合弁花植物

スイカズラ科
- ガマズミ（いせぶ）
- ニワトコ（たづ）

アカネ科
- クチナシ（くちなし）

ゴマノハグサ科
- キリ（きり）

モクセイ科
- ヒイラギ（ひいらぎ）

エゴノキ科
- エゴノキ（こやす）

ツツジ科
- ツクシシャクナゲ（しゃくなん）
- ネジキ（みそうしない，させぼ）
- ヤマツツジ（つゝじ）

②離弁花植物

ミズキ科
- アオキ（やまだけ，あをき）

ミソハギ科
- サルスベリ（ひゃくじつかう）

グミ科
- ナワシログミ（ぐみのき）

ツバキ科
- サカキ（さかき）
- ツバキ（つばき）
- ヒメシャラ（あかき，さるすべり）

シナノキ科
- シナノキ（へらのき）

ムクロジ科
- ムクロジ（むくろう）

カエデ科
- イロハモミジ（かへで，もみぢ）

ミツバウツギ科
- ゴンズイ（だいのき）

モチノキ科
- イヌツゲ（つげ）
- ナナメノキ（なゝめ）
- モチノキ（もちの木）

ウルシ科
- ウルシ（うるし）
- ヌルデ（ふしのき）
- ヤマハゼ（山はぜ）

トウダイグサ科
- アカメガシワ（かしは）

ミカン科
- カラタチ（げず）
- ミヤマシキミ（あしび）

マメ科
- ネムノキ（かうか）

バラ科
- ヤマザクラ（さくら）

ユキノシタ科
- ウツギ（うつぎ）

クスノキ科
- クスノキ（くすのき）
- タブノキ（たぶ）
- ヤブニッケイ（こが）

モクレン科
- シキミ（しきみ）
- ホオノキ（ふうのき）

メギ科
- ナンテン（なんてん）

カツラ科
- カツラ（かつら）

クワ科
- カジノキ（かぢ）
- ヤマグワ（くは）

ニレ科

ケヤキ（けやき，つきのき）
ブナ科
アラカシ（かし）
ツブラジイ（こじゐ）
カバノキ科
アカシデ（そや）
ヤナギ科
ヤマヤナギ（やなぎ）
③単子葉植物
ヤシ科
シュロ（しゅろ）
④裸子植物
ヒノキ科
ヒノキ（ひのき）
サワラ（さわら，おもひば）
スギ科
スギ（すき）
マツ科
アカマツ（まつ）
ツガ（とが）
モミ（もみ）
マキ科
イヌマキ（ひとつば）
＝イヌマキ（もろめき，へぼ）
マキ（まき）
イチイ科
イチイ（いちい）
カヤ（かや）

(2) 草　類

産物帳には草類に，けいとう，せきちくから始まって，いわまつまで76点の名称が記録されている．このすべての名称から，木類と同様に植物の種類を考定した．

種類が判明したものが63種，63点で，不明は13点であった．種類が判明した63種を分類順に整理すると，次のようになる．和名の次の（　）内が原本の表記である．

①合弁花植物
キク科
アキノノゲシ（とりうゐな）
キク（きく）
サンシチソウ（三七草）
ジシバリ（さうず，ぎしばり）
シマカンギク（野ぎく）
ツワブキ（つわ）
ノアザミ（あさみ）
ヨモギ（もちぐさ）
キキョウ科
キキョウ（ききゃう）
オミナエシ科
オミナエシ（ふけな，をみなへし）
スイカズラ科
スイカズラ（にんどう，すゝめかつら）
アカネ科
アカネ（あかねぐさ）
ナス科
ホオズキ（ほうづき）
シソ科
ウツボグサ（うつぼくさ）
②離弁花植物
マタタビ科
サルナシ（しらくち）
ツリフネソウ科
ホウセンカ（とひしゃご，ほうせんくは）
シナノキ科
イチビ（いちび）
ブドウ科
ツタ（つた）
カタバミ科
カタバミ（こかねぐさ）
マメ科
カラスノエンドウ（ゆらゝ，犬ゑんどう）
ハギ（はぎ）
メドハギ（ゑんどうふつ）
ヤマフジ（ふぢ）
レンゲソウ（れんけそう）
バラ科
ヤマブキ（やまぶき）
ユキノシタ科
ユキノシタ（きじんそう，雪の下）
アブラナ科
ナズナ（なづな）
モクレン科

サネカズラ（びんかづら）
ツヅラフジ科
オオツヅラフジ（つゞら）
アケビ科
アケビ（あきふず）
キンポウゲ科
シャクヤク（しゃくやく）
ボタン（ぼたん）
ナデシコ科
セキチク（せきちく）
ハコベ（はこべ）
ヒユ科
イノコズチ（さし）
ケイトウ（けいとう）
アカザ科
ハハキギ（ほうきくさ）
タデ科
イタドリ（さと）
イラクサ科
イラクサ（いらくさ）
カラムシ（からを）
クワ科
アサ（あさ）
カナムグラ（むぐら）
③単子葉植物
ラン科
サイハイラン（はくり）
アヤメ科
アヤメ（あやめ）
カキツバタ（かきつばた）
ヒオウギ（からすあふき）
ユリ科
サルトリイバラ（さるかけ）
サトイモ科
ショウブ（しゃうぶ）
セキショウ（せきしゃうふ）
マムシグサ（へひのしゃくし，てんなんせう）
カヤツリグサ科
カンスゲ（すげ）
ハマスゲ（かうぶし）
イネ科
オガルカヤ（かるかや）
カラスムギ（すぬい，からす麦）
ジュズダマ（すゝだま）
ススキ（すゝき）
チガヤ（まかや）
メヒシバ（ほとくり）
ヨシ（よし）
オモダカ科
オモダカ（おもだか）
④シダ植物
イワヒバ科
イワヒバ（いわまつ，いわひば）
ゼンマイ科
ゼンマイ（ぜんまい）
ウラジロ科
ウラジロ（うらじろ）

4. 薬用植物

種名が判明した木類および草類の中で，薬用植物と考えられる種類を選別した．そのためには，どれが薬用植物であるかを決定しなければならないが，その基準として，本報では，『廣川薬用植物大事典』[15]に名称があげられているものを，薬用植物とした．特殊な民間薬や，中国で薬用に供する種類の中で，この大事典に収録されていないものは，本報では薬用植物の範囲に入っていない．これは統計を取るために便宜上とった処置であって，ここにあげたもの以外は薬用植物ではないということには，必ずしもならないことを断っておく．

(1) 木　類
①合弁花植物
スイカズラ科：ガマズミ，ニワトコ
アカネ科：クチナシ
ゴマノハグサ科：キリ
エゴノキ科：エゴノキ
ツツジ科：ツクシシャクナゲ，ネジキ
②離弁花植物
ミズキ科：アオキ
グミ科：ナワシログミ
ツバキ科：ツバキ
シナノキ科：シナノキ
ムクロジ科：ムクロジ

モチノキ科：イヌツゲ，ナナメノキ，モチノキ
ウルシ科：ウルシ，ヌルデ，ヤマハゼ
トウダイグサ科：アカメガシワ
ミカン科：カラタチ，ミヤマシキミ
マメ科：ネムノキ
クスノキ科：クスノキ，タブノキ，ヤブニッケイ
モクレン科：シキミ，ホオノキ
メギ科：ナンテン
クワ科：カジノキ，ヤマグワ
ブナ科：アラカシ
③単子葉植物
ヤシ科：シュロ
④裸子植物
ヒノキ科：ヒノキ，サワラ
スギ科：スギ
マツ科：アカマツ，ツガ
イチイ科：イチイ，カヤ
(2) 草　類
①合弁花植物
キク科：キク，サンシチソウ，シマカンギク，ツワブキ，ノアザミ，ヨモギ
キキョウ科：キキョウ
オミナエシ科：オミナエシ
スイカズラ科：スイカズラ
アカネ科：アカネ
ナス科：ホオズキ
シソ科：ウツボグサ
②離弁花植物
マタタビ科：サルナシ
ツリフネソウ科：ホウセンカ
シナノキ科：イチビ
カタバミ科：カタバミ
ユキノシタ科：ユキノシタ
アブラナ科：ナズナ
モクレン科：サネカズラ
ツヅラフジ科：オオツヅラフジ
アケビ科：アケビ
キンポウゲ科：シャクヤク，ボタン
ナデシコ科：セキチク，ハコベ
ヒユ科：イノコズチ，ケイトウ
アカザ科：ハハキギ
タデ科：イタドリ
イラクサ科：イラクサ，カラムシ
クワ科：アサ，カナムグラ
③単子葉植物
ラン科：サイハイラン
アヤメ科：ヒオウギ
ユリ科：サルトリイバラ
サトイモ科：ショウブ，セキショウ，マムシグサ
カヤツリグサ科：ハマスゲ
イネ科：オガルカヤ，カラスムギ，ジュズダマ，ススキ，チガヤ，ヨシ
④シダ植物
イワヒバ科：イワヒバ
ゼンマイ科：ゼンマイ

5. 結果および考察

(1) 検討した結果をまとめると，木類では種類が判明した56種の中で，薬用植物は39種であった．これは70%にあたる．また草類では種類が判明した63種の中で，薬用植物は48種であった．これは76%にあたる．

(2) 米良山の産物帳は『豊後国之内熊本領産物帳』および『肥後国之内熊本領産物帳』と比べると，かなり規模が小さくてよくまとまっている．植物名の表記にはほとんど仮名が用いられていて，漢字は三七草，雪の下などごく僅かである．これは領内が狭く各村の間でそれほど差がなくて，植物名も同じ方言名を用いる地域共同体であることによるものであろう．

(3) 『絵図帳』が現存しているのは，極めて重要である．

名称そのものから常識的に判断すると「ゆらら」はカラワケツケイ（マメ科），「あしび」はアセビ（ツツジ科）のことであるが，絵図帳の彩色絵から，米良山では前者はカラスノエンドウ（マメ科），後者はミヤマシキミ（ミカン科）であった．

このような例を見ると，方言名を考えるときその土地の実情をよく知らず，一般論で考えると，思いがけない誤解を生じる可能性が

あることが分かる．

(4) この地域での極めて特殊な方言名の例として「みそうしない」をあげることができる．この植物は，五家荘から球磨地方にかけて広くこの名で呼ばれているもので，「味噌失い」という意味で，種類はネジキ（ツツジ科）である．それはネジキを燃やすとこの灰が黄色になり，その上で味噌を焼くと，同じ色なのでどれが味噌か分からなくなってしまうところからこの名前がついたのだという．

(5) 記録されている種類は，何らかの意味で人々の生活に関係のあるものが多いようである．ごく普通の雑木雑草よりも，有用植物をあげているように思われる．特に薬用植物が全体の7割を越える量に達しているのは，有用植物の中でも一般に薬用に関しての知識が多くを占めていたものと考えられよう．

参考文献および注

1) 浜田善利: 薬史学雑誌, **27**(1), 26-31 (1992).
2) 浜田善利: 薬史学雑誌, **27**(2), 11-124 (1992).
3) 浜田善利: 薬史学雑誌, **28**(1), 6-11 (1993).
4) 浜田善利: 薬史学雑誌, **28**(2), 63-72 (1993).
5) 盛永俊太郎, 安田　健, 浜田善利解題: 享保元文諸国産物帳集成第13巻, 豊後・肥後, 科学書院, 東京 (1989).
6) 貝原益軒, 白井光太郎考証: 大和本草復刻版, 有明書房, 東京 (1975).
7) 寺島良安: 和漢三才図会復刻版, 東京美術, 東京 (1973).
8) 小野蘭山, 杉本つとむ編著: 本草綱目啓蒙, 2版, 早稲田大学出版部, 東京 (1974).
9) 牧野富太郎: 牧野日本植物図鑑, 北隆館, 東京 (1940).
10) 日本大辞典刊行会: 日本国語大辞典, 全20巻, 小学館, 東京 (1972-76).
11) 平田正一: 宮崎県植物誌, 宮崎日日新聞社 (1984).
12) 熊本記念植物採集会: 熊本県植物誌, 長崎書店, 熊本 (1969).
13) 五家荘の会「泉村の自然」編集委員会: 泉村の自然, 泉村 (1994).
14) 野島和利: 五家荘の主要樹木方言, BOTANY, 15号, 熊本記念植物採集会, 熊本 (1965).
15) 刈米達夫, 木村康一監修: 廣川薬用植物大事典, 初版, 廣川書店, 東京 (1963).

Summary

The Sambutsu-cho (産物帳), a list of the natural products, of Merayama, belonging to Kuma Province, Higo was dedicated to the Tokugawa shogunate ca. 1735. This book did not contain so many names, but there were various names of plants, animals and minerals. In the plant kingdom, there were the names of the wild and cultivated plants, such as cereals, vegetables, fruits, trees, bamboos, herbs and mushrooms. The part on trees had 61 names and the other part, on herbs, had 76 names.

In this report, I studied the species of the trees and herbs which were listed by their local and standard names. I identified them and found 56 and 63 species, respectively. Among the 56 species of trees, 39 were medicinal plants. Also, 48 medicinal plants were found among the 63 species of herbs. The ratio of medicinal plants to trees and herbs was 70 and 76%.

This Sambutsu-cho contained color illustrations of the herbs, trees, animals, birds and insects. These pictures were not always accurate but very much useful to identify the local names in the Edo-period to match them with their scientific names. One of the most interesting samples was "Miso-ushinai." This was identified as *Lyonia ovalifolia* var. *elliptica*, Ericaceae.

原　報

薬　史　学　雑　誌
29(3),　469～483　(1994)

シーボルトの散瞳点眼薬*1

宮　崎　正　夫*2

Siebold's Mydriatic Eyedrops*1

Masao MIYAZAKI*2

(1994年7月12日受理)

1. はじめに

1826年（文政9）4月25日，長崎出島のオランダ商館付医師 Philipp Franz Barthazal von Siebold（1796-1866，以下シーボルト．シーボルトに関しては拙稿[1]を参照）は江戸日本橋本石町三丁目にあるオランダ人定宿，長崎屋源右衛門方で将軍家侍医諸氏の訪問を受けた．その時，シーボルトは彼らにベラドンナによって，瞳孔を散大する実験をしてみせ，そのすばらしい薬効に大喝采を博した．

この実験を見学した侍医のなかに眼科医・土生玄碩（はぶげんせき・1762-1848，将軍家奥医師・法眼，シーボルト事件に連座）の養子の玄昌（1797-1865）がいたらしく[2]，彼は玄碩にこの実験の結果を報告した．図1は土生玄碩の肖像[3]である．

玄碩はその散瞳薬の内容を知りたく，シーボルトに拝領の葵の紋服などを贈り，苦心の末，やっと，その薬方を伝授されたが，薬物名がラテン語（Atropa Belladonna）であったために理解できず，「そのものは日本にあるか」とシーボルトに尋ねたところ，彼は手帳を取り出して，しばらくめくっていたが，「ミヤ，ミヤ」と答えたので，彼が江戸参府の途中，尾州（愛知県）宮の駅（名古屋市熱田神宮あたり）の路傍でそれを見たのかと考え，人を遣わして採取させ，伝授された方法にしたがって製したところ，シーボルトから貰ったものよりも薬効が勝っていたということである．

従来より，この土生玄碩がシーボルトより伝授された薬方について，多くの研究がなされてきたが，筆者はその実体らしきものと考えられるシーボルトの処方箋を2枚（1枚は署名なし）見つけることができたので，そのことに関して論考を試みたので報告する．なお，江戸時代の文献と，JPIからJPVまでのJPは，漢字と片仮名で書かれているので，片仮名を平仮名（例外・薬物名等）に，漢数字をアラビア数字（例外もある）とした．また，この報告文中，筆者注を（　）内に加えた．

2. 尾張本草学

19世紀初頭，尾張（愛知県）の本草学者らは水谷豊文（1779-1833，通称・助六）を盟主とする嘗百社という本草学研究の結社をつくった．同人のなかには水谷豊文の門人である伊藤圭介（1803-1901，シーボルトの弟子で本邦初の理学博士）や彼の実兄である大河内存真（1796-1883，尾張藩奥医師）などがいた．

オランダ人の江戸参府とは，通商のお礼を

*1 日本薬学会112年会（1992年3月，福岡市）にて発表．
*2 日本薬史学会　*The Japanese Society for History of Pharmacy.*

図 1　土生玄碩肖像

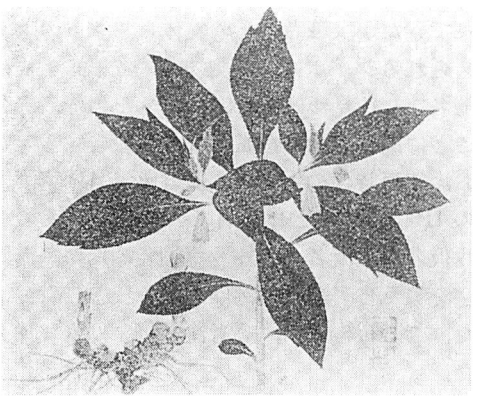


図 2

将軍に申し上げるために江戸へ行くことを言った．シーボルトの頃は 4 年に 1 回の参府であった．時の商館長はデ・スチュルレル（Johan Willem de Sturler, 1776-1855）であった．

1826 年（文政 9）3 月 29 日の正午ごろ，江戸参府の途上にあったシーボルトは東海道の宮（名古屋市）の宿舎に着いた．ここで，彼は尾張本草学の盟主・水谷豊文とその門人である伊藤圭介，大河内存真などに出会った．その時，豊文はめずらしい植物の腊葉標本と彼自身が描いた写生帳を 2 冊持参し，シーボルトにラテン名などを質問した．この腊葉標本か写生帳のなかに美濃国（岐阜県）は根生山[4]に自生していたハシリドコロがあった．図 2 はその水谷豊文が描いたというハシリドコロの写生図[5]である．この写生図[5]か腊葉標本を見たシーボルトは「Atropa Belladonna」と鑑定した．だが，ベラドンナは日本に産してはいない．では，何故，シーボルトはハシリドコロをベラドンナと同定したのであろうか．

3.　莨菪・ベラドンナ・ハシリドコロ

図 3 は『第三改正日本薬局方注解』[6]（以下 JP III）にあるハシリドコロの図である．当然のことながら，図 2 の水谷豊文のハシリドコロの写生図とよく似ている．

図 4 も JP III[6]にあるベラドンナの図である．葉は楕円状卵形で先端はとがり，花は釣鐘状で紫色をしているところなどハシリドコロとよく似ている．このような形態から，シーボルトはハシリドコロをベラドンナと誤って同定したものと考えられる．

図 5 は『遠西医方名物考』[7]にある莨菪の図である．だが，これは漢薬の莨菪ではなく花といい，葉といい，また液果といい，これは図 4 のベラドンナである．

図 6 は『中葯大辞典』[8]にある莨菪（天仙子）の図である．これが中国産ヒヨス即ち，漢薬の莨菪である．

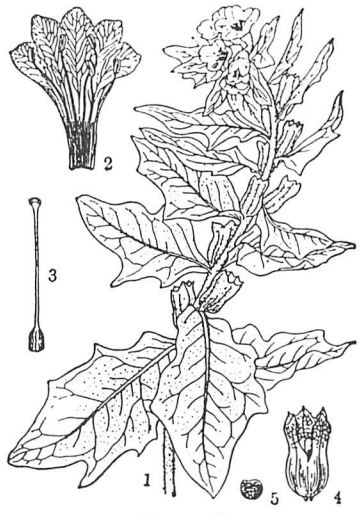
図 7 もまた JP III[6]にあるヒヨスの図である．この図 7 と図 6 を見比べてみると，同じ種の変種であることが分かる．であるから『遠西医方名物考』[7]にベラドンナを莨菪としているのは誤りである．

そのうえ，わが国の本草学者はいつの頃からか，莨菪をハシリドコロと同じものにしている．筆者の調べたところでは，1763 年（宝暦 13）刊行の平賀源内（1728-1779）の『物類品隲』[9]に「莨菪　和名ホメキグサ．東都　ナナツキキョウ．肥後方言ハシリドコロと云．―中略―誤って食ハレ之ヲ狂走して不レ止，故にハシリドコロと云．」とあり，1803

図 3

図 4

図 5



莨　菪

1.花枝　2.花冠剖开后,示雄蕊
3.雌蕊　4.果实　5.种子

図 6

年（享和 3）刊行の小野蘭山（1729-1810）の『本草綱目啓蒙』[10]には「莨菪　ハシリドコロ　肥後」とある．また，1809 年（文化 6）刊行の水谷豊文（前述）の『物品識名』[11]には「乾」の巻に「ハシリドコロ　ヲメキグサ　莨菪」とある．この本草学者らの誤りは現在まで尾を引き JP にその名残りを見る．

呉　秀三（1865-1932）の著作[12]によると，シーボルトが 1826 年（文政 9）江戸で実験した散瞳薬は莨菪となっているが，斎藤　信氏訳の『江戸参府紀行』[13]では，その薬物をベラドンナとしている．はたして，どちらが正しいのであろうか．

御江久夫氏の論文「シーボルト事件に於ける散瞳薬」の脚注[14]に，1826 年（文政 9）4 月 25 日のシーボルトのドイツ文の日記が記されている．この日，シーボルトは長崎屋源右衛門方で散瞳薬の実験をしてみせている．図 8 はシーボルトのその日の日記である．御江氏の論文[14]より引用した．肝心の箇所のみを訳すと，Versuche mit Belladonna zur Erweiterung der Pupille（ベラドンナを用いて，瞳孔を散大する実験をした）となる．こ

図 7

〔25. April.〕 Empfange Besuche von Leibärzten des Sjōguns, unter andern von dem Augenarzte desselben. Ich zeige Werke über Augenheilkunde nebst den betreffenden Instrumenten vor. Mache einige Versuche mit Belladonna zur Erweiterung der Pupille, welche auffallende Erscheinung grossen Beifall erregt.……

図 8

のように，シーボルトは莨菪ではなく，ベラドンナを用いて実験をしたのであって，呉秀三は『遠西医方名物考』[7]と同じ誤りをしている．斎藤　信氏の訳の方が正しいことになる．

表1はナス科植物（莨菪・ベラドンナ・ハシリドコロ）の同定正誤表である．この表を見ると錯綜した多くの誤りがあり，そのために混乱が生じたものと思うが，この錯綜した誤りを端的に記述しているのが『遠西医方名物考』[7]で，その巻26に「附」として莨菪がある．それによると（莨菪 「ベルラドンナ」羅 「ドルマーケンデ・ナクトシカーデ」蘭．和名「ハシリドコロ」）とあり，莨菪・ベラドンナ・ハシリドコロの3植物を同一植物としている．しかし，この3植物は本来別種のものである．当時の蘭法薬物学の権威書であった『遠西医方名物考』[7]のこの記述も，後世

表 1　ナス科植物同定正誤表

	誤	正
シーボルト	ベラドンナ	ハシリドコロ
日本の本草学者	莨　菪（中国産ヒヨス）	ハシリドコロ
遠西医方名物考	莨　菪（中国産ヒヨス）	ベラドンナ
呉　秀三	莨　菪（中国産ヒヨス）	ベラドンナ
日本薬局方	莨　菪（JPⅡ～JPⅣ） ロート（JPⅤ～JPⅫ）	ハシリドコロ

に多くの混乱を生ぜしめた原因の1つではなかったかと考える．以上のように莨菪・ベラドンナ・ハシリドコロの3植物は，それらを翻訳したり，同定したりする過程で，その形態と薬効がよく似ているために混乱が生じ，同一植物のようにされてしまったものと思われる．シーボルトの散瞳薬を論じるときは，こうした経緯を整理しておく必要があると考える．

莨菪（中国産ヒヨス）の学名について気付いたことを述べる．『中薬大辞典』[8]には *Hyoscyamus niger* L. とあり，『牧野新日本植物図鑑』[15]には *Hyoscyamus agrestis* KITAIB とある．JP（JP VII～JP XII）では *Hyoscyamus niger* L. var *chinensis* MAKINO とある．どれが正しいのか．筆者はJP（JP VII～JP XII）に従った．

ハシリドコロの学名についても述べる．上述の御江久夫氏の論文[14]によれば，「*Scopolia japonica* という学名はそれこそロシヤ人のマキシモウィッチ（Carl Johann Maximowicz, 1827-1891）が1872年（明治5）につけたもので―中略―その基になった標本は須田長之助が日光で採ったもので，現在レニーングラードに在る筈である」[16]とある．

ハシリドコロの学名が，シーボルトと関係のある尾張本草学の流れにある伊藤圭介（前述）の命名でないのは不思議である．穿った考えではあるが，シーボルト事件の余波（後述）であろうか．

筆者は寡聞にしてよく分からないが，*Scopolia japonica* の学名を薬学界で初めてみるのは，長井長義（1845-1929）の論文「ヒヨスチアミンとアトロピンの関係」[17]である．

JP V の注解[18]のロート根のところに「明治20年（1887）薬学博士長井長義及 E. Schmid 両氏そのアトロピン及ヒヨスチアミンを含有することを検覈せしより以来ベラドンナ根に代用しても妨げなしとするに至り，日本薬局方は既に第二改正版以来これを収載せり」とある．

長井博士の *Scopolia japonica* の成分発見により，これをベラドンナ根の代用としても差し支えないことが分かり，1892年（明治25）より施行の JP II に莨菪根として収載したのである．筆者が病院に就職した1955年（昭和30）頃，Ex Belladonna 0.06 と書かれた処方箋がくると，なんの抵抗もなく，ロートエキス（ハシリドコロエキス）の10倍散を 0.6 g 秤量していたことを思い出す．

なお，ロートコンという文字は JP II より JP IV までは莨菪根という漢字名で，JP V よりロート根になる．これは莨菪の字画が多いので仮名にしたのである[19]．ロート根は JP V と JP VI で終り，JP VII よりロートコンになり現在の JP XII に至る．

また，JP II より JP VII までのロートコンの規定は「本品（ロートコン）はハシリドコロ *Scopolia japonica* Maximowicz（Solanaceae）の根茎および根である」とあるが，JP VIII よりは「本品（ロートコン）は *Scopolia japonica* Maximowicz（Solanaceae）またはその他同属植物の根茎および根である」と変わり，注として，「近時，邦産のロートコンの産出が減少し，輸入生薬で需要を満たす傾向があるため，その他の同属植物を含めて規定された．この同属植物とは *Scopolia* 属植物でヒヨスチアミン，アトロピン（*dl*-ヒヨスチアミン）およびスコポラミンを含むものをいい，韓国産（*Scopolia parviflora*），中国産（*Scopolia* sp.）およびヨーロッパ産（*Scopolia carniolica*）の生薬が輸入されている」となっている．

以上，ロートコンについてその変遷を記してきたが，JP にロートコンとあるのは中国産本来の莨菪ではなく，ハシリドコロまたはその他の同属植物の根茎および根である．では何故，JP はこれをロートとしたのであろうか．ハシリドコロとかスコポリヤに改称すべきではないか．という意見もあるかと思うが，本草学者以来なじんできた歴史と伝統のあるこの名称は，よく理解したうえで，長く伝えてゆくべきだと考える．

4. シーボルトの処方箋との出会い

1991年（平成3）のある日，以前に読んだことのある久米康生氏の『近代日本の光源』[20]という本を取り出して，何気なく巻頭のグラビアを見ていると，「おやっ」と思う写真があり，目はその写真に釘付けにされた．そこには，長崎市立博物館蔵と書かれたシーボルトの処方箋があった．読める文字を見ると，一番上に，voor de Man oogziekte とある．オランダ語で「眼病の男の人へ」という意味で，その下に，Belladonna Extr. とある．これは周知のようにベラドンナエキスである．それより2行下に，Rooswater of Chamillenwater とあるから，ローズ水またはカミツレ水ということである．筆者がこの処方箋に非常な感動を覚えたのはベラドンナエキスをローズ水かカミツレ水に溶解して，点眼液にしているようであるからである．しかも，主薬はベラドンナエキスで散瞳点眼薬と考えられる．読みにくい文字もあるので，どうしても，長崎のシーボルト記念館[21]を訪ねなければならないと思い，それから4～5月たったある日，シーボルト記念館へ行き，この処方箋を接写させて戴いた．このようにして，筆者はシーボルトの散瞳点眼薬の処方箋に巡り合うことができたのである．

図9は，シーボルト記念館に保管されているシーボルトの散瞳点眼薬の処方箋である．処方箋の寸法は，縦 17.0 cm，横 20.7 cm である．もっとも，この用紙は2つ折の紙にして，表裏に処方が書かれているので，横の方が長いのである．図10はその解読である．図11はそれをグラムに換算したものである．なお，ローズ水，カミツレ水の4オンスは液量を示す記号がないので『薬剤学』[22]の薬用式のオンス（1オンス 31.1 g）に従い，31.1

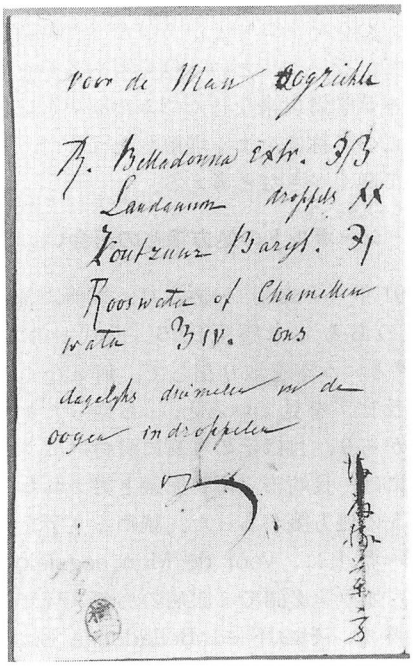


図 9

R. voor de Man oogziekte
Belladonna Extr. ʒ ß
Laudanum droppels XX
Zoutzuur Baryt. ʒ I
Rooswater of Chamillen water ʒ IV. ons
dagelijks drie malen in de oogen indroppelen
von S'd

処方 眼病の男の人へ
ベラドンナエキス ½スクルペル
アヘンチンキ 20滴
塩酸重土 1スクルペル
ローズ水または
カミツレ水 4オンス
1日3回点眼
フォン・シーボルト自署

図 10

眼病の男の人へ

ベラドンナエキス	0.65 g
アヘンチンキ	20 滴
塩酸重土(塩化バリウム)	1.3 g
ローズ水または	
カミツレ水	124.4 g

1日3回点眼

フォン・シーボルト 自署

図 11

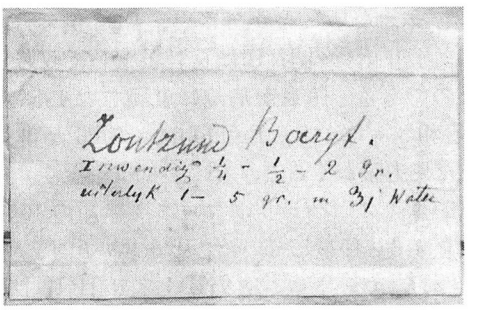


図 12

Zoutzuur Baryt

Inwendig $\frac{1}{4}-\frac{1}{2}-2$gr

uiterlijk 1−5gr・in ʒ1 water

塩酸重土

内 用 $\frac{1}{4}-\frac{1}{2}-2$ゲレン(16.5−32.5−130mg)

外 用 1−5ゲレンを水1オンスに溶解する
(65 −325mg/31.1 mℓ)

図 13

mlとした．図11を計算してみると，ベラドンナエキスの約0.5%溶液になる．ここで，この処方箋にあるアヘンチンキ（拙稿[1]参照），塩酸重土，ローズ水，カミツレ水について解説する．

図12は愛媛県大洲（おおず）市にある大洲市立博物館[23]に保管されている塩酸重土の処方箋で，縦5.0 cm，横8.4 cmである．シーボルトの署名はないが，字体からしてシーボルトの書いたものと考えられる．図13はその解読である．これをグラムに換算すると，塩酸重土，内用には16.5-32.5-130 mgを服用させ，外用には65-325 mgを水31.1 mlに溶解して用いている．

宇田川榕菴（1798-1846）の『舎密開宗』[24]の内篇巻9，第166章に塩酸重土の項がある．これより，塩酸重土の製法[25]を要約して述べると，硫酸重土に塩酸カルキを加えて製している．硫酸重土は『舎密開宗』[24]によると「重晶石ともいい」[26]とある．重晶石はバリウムの硫酸塩鉱物であり，組成は$BaSO_4$である．塩酸カルキは「カルキに塩酸を混ぜてつくる」[27]とあり，カルキ[28]はCaOまたは$CaCO_3$であるから

a）$CaO+2\,HCl=CaCl_2+H_2O$

b）$CaCO_3+2\,HCl=CaCl_2+CO_2+H_2O$

となり，その成分は$CaCl_2$となる．以上のことより，塩酸重土の製法は

$$BaSO_4+CaCl_2=BaCl_2+CaSO_4$$

ということになる．当時は不純物を多く含む製品であったと思うが，塩酸重土は上式のように$BaCl_2$ということになる．『舎密開宗』[24]の時代には，まだ，塩化バリウムという化学名はなかったので，塩酸重土という名称をつけたのであろう．なお，重土とは酸化バリウム（BaO）のことであるが，当時はバリウム塩を総称していたものと考えられる．

また，塩酸重土について次の如き記載もある．「一般に重土塩類は猛毒であるが，塩酸重土だけは毒性がなく，近年，腺の閉塞に用いて奇効があるという」[29]とある．だが，『舎密開宗』[24]の外篇巻2・第26章の重土塩の項では「塩酸重土はその猛毒によって重病を治癒するので，医師はその服用量に特に慎重でなければならない．もし，たまたま粗雑な仕事のために服用量を誤って中毒した者には，硫酸カリまたは硫酸ソーダを与えよ．これによって〔塩酸重土〕の塩酸はカリまたはソーダと化合し，重土（バリウム）は硫酸と化合して不溶性の塩となり，毒性が弱められる」[30]とある．

『舎密開宗』[24]の内篇と外篇では塩酸重土の毒性について矛盾したことを述べているが，塩酸重土が$BaCl_2$であるならば，これは猛毒である．しかし，服用量が非常に少量（16.5-32.5-130 mg）であるから，当時は腺の閉塞に用いられていたのであろう．また，塩酸重土の中毒にK_2SO_4またはNa_2SO_4を投与しているのは当を得た処置であったと考えられる．即ち，塩酸を中和してKCl，NaClとし，重土（Ba）は硫酸と化合させて不溶性の塩（$BaSO_4$）にする．$BaSO_4$は無毒で，現在もX線の造影剤として応用されているのは周知の通りである．外用としての塩酸重土は上述のシーボルト記念館蔵の処方箋にあるように，点眼液などに配伍されていたものと考える．

『遠西医方名物考』[7]の補遺の巻6に「解凝疏腺飲　老利児結児斯水　1オンス　塩酸重土　1銭」という処方がある．解凝とは腺の閉塞などで組織が凝り固まったものを，解きほぐすことを言う．内用には15滴宛を1日3～4回に服用する．外用には瘀腫眼及び眼瞼瘀腫を治す．とある．瘀腫とは腫れて熱をもち痛むことを言う．

余談ではあるが，塩酸重土の内服が腺の閉塞に奇効があると『舎密開宗』[24]に記されているが（上述），この腺という文字を初めて用いたのは，宇田川榕菴（前述）の養父である宇田川玄真（1769-1834，号は榛斎）である．彼はその著書『医範提綱』[31]の題言に新製字として「膵」と「腺」を記している．

ローズ水は薔薇水とも言い，JP IIIからJP VIまでJPに収載されていた．製法はローズ油に微温湯の蒸留水を加えて製している．応用としては点眼水などに配伍されていた．『遠西医方名物考』[7]の薔薇水（「ローセンウァートル」蘭）の製法は「薔薇花（生鮮の花弁）4ポンド〔亜〕6ポンドに作る　水　適宜　右格児弗（コルフ）に入れて蒸留し，大約露水10ポンドを取る　但し　露水の香気減ずれば蒸留を止む」とあり，バラ花を直接蒸留してローズ水を採取している．なお，格児弗は『遠西医方名物考』[7]の巻22の第3図をみれば，コルベンのように思われる．また，〔亜〕とあるのはアムステルダム局方の略である．

カミツレ水はJPにはなく，カミツレ（カミツレ花）としてJP IからJP VIまで収載されていた．JP VIよりカミツレについて記すと，「カミツレはカミツレ*Matricaria chamomilla* Linne（compositae）の小花頭を乾燥したものである」とあり，外用には，その浸剤を洗眼料などに欧州の家庭で賞用される．とある．だが，カミツレ水の記述はない．そこで，『新訂増補和蘭薬鏡』[32]や『遠西医方名物考』[7]を調べてみたところ，『新訂増補和蘭薬鏡』[32]の巻15に「濱瞿麥（ハマナデシコ）」の項があり，そこに「黄石瞿麥飲」という処方がある．そのなかに，加密列

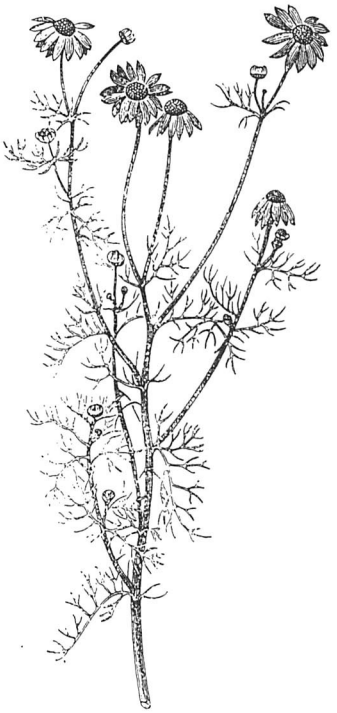


図 14

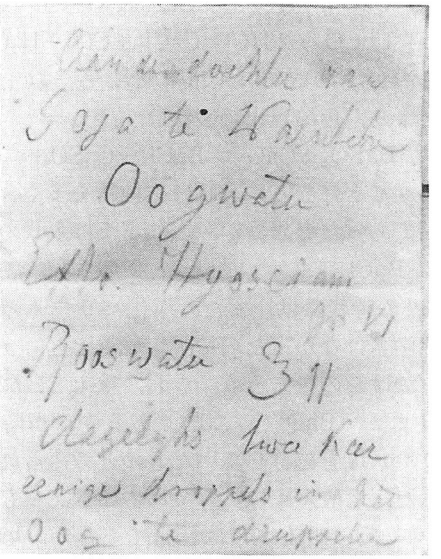


図 15

Aan de dochter van
Soja te Narutaki
Oogwater
Extr. Hyosciam gr VI
Rooswater ʒ II
Dagelijks twee keer eenige droppels
in het Oog te druppelen.

鳴滝のソウヤの娘に
点眼液
ヒヨスシアムエキス 6 ゲレン
ローズ水 2 オンス
1日2回数滴宛点眼

図 16

鳴滝のソウヤの娘に
ヒヨスエキス 0.39 g
ローズ水 62.2 g
1日2回数滴宛点眼

図 17

（カミツレ）水 4オンスとある．しかし，『新訂増補和蘭薬鏡』[32]には，カミツレ水の製法は記載されていない．『遠西医方名物考』[7]をみると，加密列蒸留油（「オレウム・カモミルラ・ヂスチルリ」羅）という製剤がある．その製法は「花を採り，陰乾し，細かに搗き温湯に浸すこと1宿（一晩）にして蒸留す其法．薄荷油の條に説く如し．其油は天藍色なり，但し，油を得ること甚だ少なし，凡そ花1ポンド（約373 g）より油．僅かに3スクルペン（3.9 g）ばかり出ず．多くは加密列煎油を代用す」とある．筆者按ずるに，カミツレ花を蒸留して得た油と水の混ざったカミツレ蒸留油を，さらに，濾過して油を除いて澄明な液にしたものが，カミツレ水ではなかったかと考える．

なお，当時の濾過（油と水を分ける）の方法については『遠西医方名物考』[7]の巻24の「悉契瓦剌斯（シケイガラス）」の項に詳しく記されている．悉契瓦剌斯は現在の分液ロートの原形である．また，洋紙（オランダ紙）を漏斗（ロート）に貼付して濾過をしている．

図14はJP III[6]にあるカミルレ花（カミツレ花）である．

図15は大洲市立博物館蔵の処方箋である．この処方箋にもシーボルトの署名はないが，鳴滝のNやヒヨスシアムエキスのH，ローズ水のRなどの筆跡からして，シーボルトの書いたものではないかと考える．図16はその解読で，図17はそれをグラムに換算したものである．これを計算するとヒヨスエキ

スの約0.6%溶液になる．「鳴滝ソウヤの娘に」とある鳴滝は，シーボルトの鳴滝塾のあった鳴滝で地名であるが，ソウヤ（soja）は地名か人名か迷ったが，庄屋とも考えられないかと思っている．

5. エキス剤の製法

上述の2枚の処方箋から，シーボルトの散瞳点眼薬の主薬はベラドンナエキスとヒヨスエキスであることが分かった．その点眼薬の製法は，まず，散瞳作用を有する植物からエキスを抽出し，ついで，そのエキスにローズ水とかカミツレ水を加え，適当な%の点眼薬を調製することであったと考える．

当時のエキス剤の製法を『遠西医方名物考』[7]の巻26の「失鳩答（シキウタ．後述のシーボルトの処方録にはシキュータともある）エキス」から意訳引用すると，「失鳩答の花の咲く前に茎葉を採り，よく搗いて布袋に入れて絞り，その汁を取って，磁製の鍋に入れ，火にかけて，攪拌しながら水分をとばし，蜜のようになるまで煮つめ放冷し，このもの20オンスに失鳩答の乾燥葉の細末を5オンス加え，丸薬がつくれる粘度とし固封して貯える．あるいはまた，この乾燥葉の細末を加えず，絞汁のみを煮つめて粘稠な液としてもよい」とある．また，「植物の絞汁6ポンドから，おおよそ，1ポンドのエキスを製する」ともあるから，植物の絞汁から水分をとばし，1/6量になるまで煮つめたものが，当時のエキスであったと思う．なお，失鳩答とは『遠西医方名物考』[7]の巻26に，〔失鳩答（シキウタ）羅 「コニウム・マキュラチュウ」羅〕とあるから，*Conium maculatum* L.（Umbelliferae）のことで，つまり，ドクニンジン（Poison hemlock）のことである．シキウタの名称は日本産の毒芹 *Cicuta virosa* L.（Umbelliferae）からきたものと思うが，本来は別種のものである．

図18は『遠西医方名物考』[7]の巻36にある失鳩答（シキウタ）の図である．

ところで，シーボルト記念館蔵の処方箋（上述）はベラドンナエキスの約0.5%液を1日3回，大洲市立博物館蔵の処方箋（上述）はヒヨスエキスの約0.6%液を1日2回，それぞれ点眼するようになっている．この用法を見ると，これらは散瞳を目的としてのみに使用されたものではないようである．一般にナス科植物のアルカロイド（アトロピン・ヒヨスチアミン・スコポラミン）は散瞳とともに，消炎・鎮痛・鎮痙の作用がある．それ故，上述の2処方箋の2人の患者は，角膜や紅彩などに炎症があり，眼痛があったのではなかったかと考える．では，散瞳を目的とし，白内障などの手術に応用されたベラドンナエキス・ヒヨスエキス・ハシリドコロエキスは何%程度の溶液であったのであろうか．

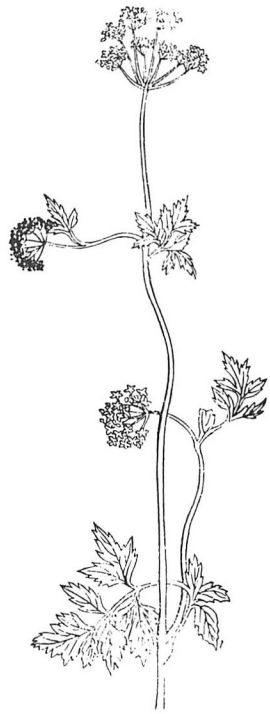


図 18

6. シーボルトの処方録

ここで，散瞳薬の歴史とシーボルトの処方録のなかから，散瞳に関係のある処方を述べることにする．なお，シーボルトの処方録とは彼の文政年間（1823-1829）の弟子の数人が，シーボルトの口授した処方を筆写し，まとめたものであり，何冊か遺っている．これ

らを一括して，筆者が仮に「シーボルトの処方録」とした．

散瞳薬の歴史であるが，富永　孟の『世界医学史』[33]に「瞳孔散大薬たるBelladonna, Hyoscyamus等の製剤が，GöttingenのKarl Himley（1772-1837）により眼科的な応用を見るに至り（1800）」とある．シーボルトの来日は1823年（文政6）であるから，Karl Himleyの散瞳薬の応用から23年後のことである．

今，筆者の手許にあるシーボルトの処方録は4冊（全部コピー）ある．

戸塚静海（1799-1876，シーボルトの弟子）の自筆であり，1827年（文政10）に浄書・収録した『矢勃児督処方録』[34]．

湊　長安〔1786（推定）-1838，シーボルトの弟子〕の『矢乙勃児杜験方録・丹生堂先生方府』[35]（以下，矢乙勃児杜験方録）；『洋学史事典』[36]には「湊　長安の著書として『失以勃児杜験方録』」とある．「矢」と「失」，「乙」と「以」の違いはあるが，読み方は同じである．この2書は同じものと考える．筆者は京都大学医学図書館蔵の『矢乙勃児杜験方録』[35]に従うことにした．

加（賀）来佐之（1800-1855，通称・佐一郎，シーボルトの弟子）輯の『矢乙孛児杜方府・附・方亭藤井先生方府』[37]（以下・矢乙孛児杜方府）．

加来佐一（佐一郎・佐之）筆録・井上有季校写の『斯勃盧篤験方録』[38]．

この4冊のシーボルト処方録の他に，戸塚静海の『矢勃児督処方録』[34]を解説・整理された戸塚武比古氏の同名の『失勃児督処方録』[39]もある．

シーボルトの処方録は4冊とも版元の記載がない．ということは，すべて筆写であったと考えられる．シーボルトはシーボルト事件で日本御構えを申し渡され，1829年（文政12）日本から追放になっている．それ故，書物にシーボルトの名を記して出版するのは，公儀に憚りがあったのであろう．伊藤圭介（前述）も杉山勲氏の『伊藤圭介』[40]によれば（意訳引用・筆者）「1829年（文政12）刊行の『泰西本草名疏』[41]で，シーボルトの説を稚胆（わかい）八郎の説としている．稚胆八郎はシーボルトの仮名である」とある．伊藤圭介もその著書にシーボルトの名を記すのを憚っていたのである．このような事情から，シーボルトの処方録は写本しか伝わっていないのであろう．

上述したように，この4冊のシーボルトの処方録は，彼の文政年間（1823-1829）の弟子達が，彼の口授した処方を筆写したものであるから，当然のことながら，それぞれによく似た処方があり，全く同じものも少なくない．

『矢乙孛児杜方府』[37]に「便瞳孔散大者　亜鉛花　右一味取少許用之如前方　又方　莨菪煎熬　右一味取少許用之如前方　又方　矢鳩答煎熬　右一味用之如前方以上五方欲下針之前用之」とある．煎熬とあるは火にかけて水分を除くことであるから，エキスと考えてよいと思う．瞳孔を散大するには，亜鉛花，ロートエキス（ベラドンナエキス・前述），矢鳩答エキス（前述）を用いるとあり，右一味少許（すこしばかり）取り，之（これ）を用いるに前方の如くせよとあるが，前方を探しても見つからない．それに用量も少許（すこしばかり）では要領を得ない．また，以上五方針（鍼）を下す前に之（これ）を用いるともあるが，方は三方しかない．どうも，すっきりしない記述ではある．それに，散瞳作用のある亜鉛花とは，どんな薬物なのであろうか．

シーボルトの弟子である高　良斎（1799-1846）が1836年（天保7）に著わした『蘭法内用薬能識』[42]には「亜鉛華　フロレス・シンキ，シンキ・ブルメン」とあり，同じくシーボルトの弟子の日高凉台（1797-1868）が1837年（天保8）に著わした『和蘭用薬便覧』[43]にも「亜鉛華　フロレス・シンキ，シンキ・フルメン」とある．Flores Zincはラテン語で亜鉛花，Zink Bloomenはオランダ語で同じく亜鉛花となるが，両著とも亜鉛華と記している．亜鉛華は『蘭法内用薬能識』[42]では金石並製品に分類され，少量鎮痙，過量吐下とあり，用量は4-10ゲレンになってい

る．『和蘭用薬便覧』[43]では，駆虫剤に分類され鎮痙，殺虫（駆虫）に応用されている．用量は『蘭法内用薬能識』[42]と同じく4-10ゲレンである．これら両著はどうも亜鉛華（ZnO）をさしているようである．

『斯勃盧篤験方録』[38]に「洗眼水　亜鉛花半ゲレン　水　1オンス　ラウタニウム（アヘンチンキ）　2滴　右三味混和」とあり，また，「内障眼初起及爛眩風を兼るもの　カロメル　内服　又洗方　亜鉛花　右水に溶化」ともある．この2つの処方は『矢乙勃児杜験方録』[35]と『矢勃児督処方録』[34]にもあるが，戸塚静海は亜鉛花を亜鉛華とも書いている．

上記の2処方より亜鉛花は水に溶解するようである．JPの亜鉛華は水にほとんど溶けない．結局，筆者は，このシーボルトの薬物である亜鉛花はよく分からない．お教えを乞う次第である．

図19は戸塚静海の自筆の処方録である『矢勃児督処方録』[34]より引用した処方である．『矢乙勃児杜験方録』[35]と『斯勃盧篤験方録』[38]にも同じ処方がある．

「内障瞳孔散大の者　ヒヨシヤモス　15ゲレン　ジキターリス　10ゲレン　甘草　少　右三味爲丸三日用尽

凡そ亜鉛花及びジキターリスを点ずるときは瞳子をして広潤ならしめ，烏頭煎を点ずるときは瞳子をして縮収せしむる也．―中略―

針術前に瞳子を開かせ広めん爲に，ビルセンコロイド（ヒヨス）並びにシキュータ及び阿片汁を眼内に点ず．ビルセンコロイド代用莨菪，和蘭甚だ多し，種を下せば生育すと云う」とあり，瞳孔を散大するものとして，内服薬と点眼薬を記している．

内服薬は，ヒヨスエキス　15ゲレン　ジギタリス　10ゲレン　それに少量の甘草を加えて，丸剤3日分としている．1日0.325gというヒヨスエキスの量について述べると，JP IIIからJP Vまでのヒヨスエキスの極量は1回0.1g，1日0.3gであるので，少し多いように思われるが，JP IとJP IIでは1回0.2g，1日1.0gとあるので，当時としては常用量であったのであろう．

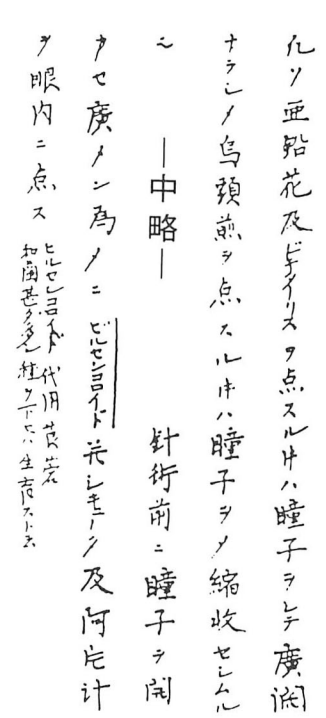

内障瞳孔散大ノ者
ヒヨシヤモス　十五ゝ　ジキターリス　十ゝ　甘草　少
右三味爲丸三日用尽
凡ソ亜鉛花及ビジイリスヲ点スルハ瞳子ヲシテ廣潤
ナラシメ烏頭煎ヲ点スルハ瞳子ヲシテ縮收セシム
ル也　―中略―　針術前ニ瞳子ヲ開
カセ廣メン爲メニ　ビルセンコロイド　并シキュータ及阿片汁
ヲ眼内ニ点ス　ビルセンコロイド代用莨菪
和蘭甚多シ種ヲ下セハ生育スト云

図19

点眼薬は，散瞳薬として亜鉛花，ジギタリスを点眼し，縮瞳薬としては烏頭煎を点眼している．また，白内障などの手術で，瞳孔を散大させて針（鍼）を打ちやすくするためにビルセンコロイド〔Bilznkruid（オランダ語）・ヒヨス〕と阿片汁を点眼している．なお，ビルセンコロイド代用莨菪とある，この莨菪はベラドンナである．当時のオランダではベラドンナは種を下せば生育すと記してあるように多く産していたのである．シーボルトはこのオランダで入手の容易なベラドンナをエキスとして，日本に持参してきたものと思う．また，『矢乙勃児杜験方録』[35]と『斯勃盧篤験方録』[38]の舌疽の飲薬方に「シキュータ（矢鳩答）代用莨菪」ともある．このように莨菪（ベラドンナ）は他の薬物の代用にされるほど，当時はポピュラーな薬物であったと考えられる．

表2は，シーボルトの散瞳薬に関係のある植物を表にしたもので，○印は『矢乙孛児杜方府』[37]を除く，シーボルトの処方録に記されている植物である．

表 2　シーボルトの散瞳薬に関係ある植物

○ベラドンナ	Atropa belladonna Linne
○ヒ　ヨ　ス	Hyoscyanus niger Linne
中国産ヒヨス（ロート）	Hyoscyanus niger L.var. chinensis Makino
ハシリドコロ	Scopolia japonica Maximowicz
○コニウム草（シキュータ）	Conium macultum Linne
○ジキタリス	Digitalis purpurea Linne

戸塚静海の『矢勃児督処方録』[34]に大変興味深い処方を見つけた．『矢乙勃児杜験方録』[35]と『斯勃盧篤験方録』[38]にもある．

図 20 である．

「乾燥眼夜中攣渋　マルハワートル　2 オンス　エキスタラクトヒヨシヤモス　4 ゲレン　右点眼水」とある処方である．マルハワートルとは，『斯勃盧篤験方録』[38]に「角膜翳曇　錦葵（マルハワートル）　2 ゲレン　ラビスヘヒニュス（神効石）　3 ゲレン　ラウダニューム 6 滴」とあり，「乾燥眼夜中攣渋　錦葵煎汁　2 オンス　エキスタラクトヒヨシシヤムス　4 ゲレン　右点眼水」ともあるから，マルハワートル（malvawater）は錦葵煎汁のことであることが分かる．JP III[6]の錦葵花に「本條の錦葵花は本邦に産するゼニアオイ（*Malva Sylvestris* L. var *mauritiana* Boiss）の 1 種 *Malva sylvestris* L. の花を乾燥せるものなり本植物は錦葵科（Malvaceae）に属し広くアジア及び最北部を除く外全欧州に産す」とある．錦葵花は緩和剤として刺戟を有する薬物に配伍して，刺戟を緩和するために用いられていた．

図 21 は，JP III[6]にある錦葵花である．

なお，上述の「角膜翳曇」の処方に錦葵（マルハワートル）　2 ゲレン（0.13 g）とある量は非常に少なく，緩和剤としての意味がなく，薬学的に考えられない量である．この処方を記載していない『矢乙孛児杜方府』[37]を除く，シーボルトの 3 処方録は，ともに，マルハワートル　2 ゲレンという書き誤りをしている．正しくは 2 オンス（62.2 g）であると考える．

また，『矢乙勃児杜験方録』[35]には「乾燥眼夜中攣渋」という病名の箇所が「乾燥眼夜中攣法」となっている．攣法は攣渋の誤りであろう．

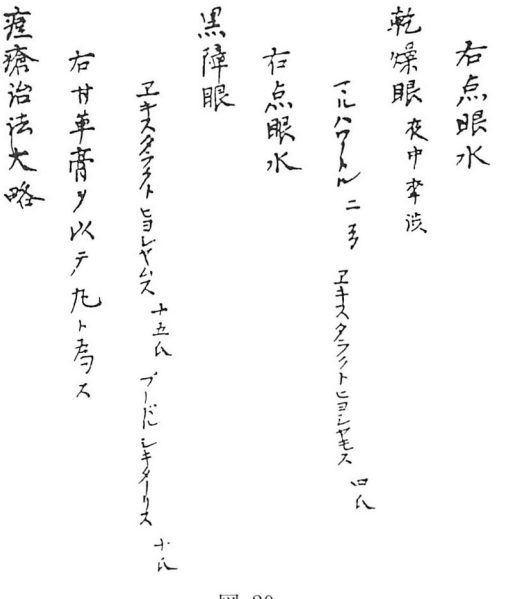


図 20

図 21

さて，この乾燥眼で夜中に眼球が痙攣して痛みの激しい患者に，鎮痛・鎮痙・緩和の目的で投与したものと考えられるこの処方で，注目すべきことは薬物の用量を明記していることである．

マルハワートル　2 オンス（62.2 g）　ヒヨスエキス　4 ゲレン（0.26 g）これを計算してみると，ヒヨスエキスの約 0.4％溶液に

なる．

この処方は，今回，筆者が見出したシーボルトの2枚（1枚署名なし）の処方箋（前述）と内容的に全く同じである．ということは，シーボルトの高弟である戸塚静海や湊長安それに眼科に詳しかった高　良斎などは，シーボルトの散瞳点眼薬の処方を知っていたことになる．とすると，国禁を破ってまでして，その薬方を手に入れた土生玄碩の悲劇はどう解釈したらよいのであろうか．

4冊のシーボルトの処方録について気付いたことを述べる．上述した「乾燥眼夜中攣渋」の処方であるが，『矢乙孛児杜方府』[37]には「治眼目乾燥當夜攣渋者　其方　非天舎（ヒヨス）　4ゲレン　右一味以錦葵煎汁百九十二銭溶解之点眼中日三四次」とある．目が夜，攣渋する患者にヒヨス（ヒヨスエキス）4ゲレン（0.26 g）を錦葵煎汁192銭（約745 g）に溶解して1日3～4回点眼するということである．これを計算するとヒヨスエキスの約0.035%溶液になる．他の3冊のシーボルトの処方録はヒヨスエキスの約0.4%溶液であったが，この処方は桁違いに%が低く，これでは消炎・鎮痛・鎮痙の効果は期待できない．だが，この処方には用法が，はっきりと記されており，1日3～4回点眼するとなっている．これら4冊のシーボルトの処方録を総合すると，この「乾燥眼夜中攣渋」で困っている患者の処方は用法・用量の記載が整ったことになり，処方箋として完成される．

以上のように，この4冊のシーボルトの処方録は比べてみると，それぞれに一長一短があり，同じ誤りをしている箇所もある．それらを取捨選択してゆくと，シーボルトの処方の原点に近いものが見えてくるように思われる．

いままで述べてきた散瞳点眼薬の3処方（シーボルト記念館蔵，大洲市立博物館蔵，シーボルトの処方録）は，その用法から消炎・鎮痛・鎮痙の目的に使用されたものであったが，ここで，白内障の手術などに応用された散瞳点眼薬の%は何%程度のものであったか，筆者の推論を記す．

JP III[6]の莨菪越幾斯に「本品1分を水百分の水に和し濾過して得たる液は瞳孔を散大する効力を有すべし」とある．これは1%のロート（ハシリドコロ）エキスの溶液である．また，JP V[18]のロートエキスには「点眼（0.1～0.5：25.0）」とあるから，ロート（ハシリドコロ）エキスの0.4～2.0%の溶液である．以上のことより散瞳を目的として使用された点眼薬は，ベラドンナエキス・ヒヨスエキス・ハシリドコロエキスの1%前後の溶液ではなかったかと考える．

7. 結　　語

シーボルト記念館と大洲市立博物館（シーボルトの署名なし）に保管されている，シーボルトの散瞳点眼薬の処方箋を中心に論考を進めてきた．この2枚の処方箋の主薬はベラドンナエキス（0.5%）とヒヨスエキス（0.6%）であった．両エキスは散瞳作用を有するとともに，消炎・鎮痛・鎮痙の薬効もある．上述の2枚の処方箋はその濃度と用法（1日3回，1日2回点眼）からみて，眼病患者の消炎・鎮痛・鎮痙の効果を期待して投与したものと考える．同様にシーボルトの処方録にある「乾燥眼夜中攣渋」の患者に与える処方は0.4%ヒヨスエキスであった．これもその濃度と用法（1日3～4回点眼）からみて，消炎・鎮痛・鎮痙のために投与されたものと考えられる．また，白内障などの手術で針（鍼）を下す前に用いる散瞳点眼薬の濃度（%）はJP III[6]とJP V[18]のロートエキスの注解より1%前後のベラドンナエキス・ヒヨスエキス・ハシリドコロエキスの溶液ではなかったかと考える．

論考の結果，1826年（文政9）江戸で，シーボルトが将軍家侍医諸氏に実験して見せた散瞳点眼薬は，1%前後のベラドンナエキスであったと考えられる．また，土生玄碩がシーボルトより伝授された薬方は，1%前後のハシリドコロエキスであったと考えられる．

シーボルトは0.5%前後（0.4～0.6%）のベラドンナエキスまたはヒヨスエキスを眼病患者の治療に投与し，白内障などの手術には，

1%前後のベラドンナエキスかヒヨスエキスを使用していたのではなかったかと推論する次第である.

謝　辞

本稿を作製するにあたり，法政大学・大森實教授，東京大学名誉教授・日蘭学会常務理事・金井　圓先生，順天堂大学・酒井シヅ先生，京都薬科大学図書館事務長・杉山弘幸先生，住友生命総合研究所主任研究員・戸塚圭介先生，シーボルト記念館館長・福井英俊先生，同学芸員・徳長　宏先生，同前館長・鬼塚謹吉先生，大洲市立博物館館長・上杉　潤先生，同学芸員・上野康広先生，同前館長・長谷　厚先生，八幡浜市民図書館・山本数道先生，愛媛県文化財保護指導員・丸山国夫先生，宇和町文化財保護審議委員・門多正志先生，松山市・増原米子先生，大洲市・森本定満先生，同・常盤井忠香先生，大分市・小西定行先生，長崎市・溝田正英先生，松山赤十字病院薬剤部薬事課長・浜田　清先生，同製剤課長・中村美鈴先生，京都大学医学図書館ならびに，日本薬史学会・山田光男博士に大変お世話になりました．厚くお礼申し上げます.

参考文献および注

1) 宮崎正夫: 薬史学雑誌, **26**(1), 12-23 (1991).
2) a) 呉　秀三: シーボルト先生其生涯及功業・乙篇, 名著刊行会, 東京, p. 92 (1979); b) 呉　秀三: 呉　秀三著作集第一巻, 思文閣出版, 京都, p. 357 (1982).
3) 藤浪剛一: 医学先哲肖像集, 国書刊行会, 東京, p. 291 (1982).
4) 吉川芳秋: 尾張郷土文化医科学史攷, 尾張郷土文化医科史攷刊行会, 名古屋, pp. 25-27 (1955).
5) 呉　秀三: 呉　秀三著作集第一巻, 思文閣出版, 京都, p. 358 (1982), 伊藤篤太郎家蔵.
6) 下山順一郎: 第三改正日本薬局方注解, 南山堂, 東京 (1907).
7) 宇田川榛斎譯述・宇田川榕菴校補: 遠西医方名物考・同補遺, 風雲堂版, 本篇は1822年（文政5）から1825年（文政8）にかけて, 補遺は1834年（天保5）に刊行された. 筆者蔵.
8) 中葯大辞典上, 上海人民出版社, 新華書店上海発行所, 上海, p. 322 (1977).
9) 平賀源内: 物類品隲, 解説・杉本つとむ, 八坂書房, 東京, p. 53 (1972).
10) 小野蘭山: 本草綱目啓蒙, 解説・杉本つとむ, 早稲田大学出版部, 東京, p. 293 (1974).
11) 水谷豊文: 物品識名・附・拾遺, 青史社, 東京, p. 13丁 (1980), 丁とは和本の紙数を数える語で, 表裏2頁を1丁という. なお, 物品識名拾遺は1825年（文政8）刊行である.
12) a) 呉　秀三: シーボルト先生其生涯及功業, 名著刊行会, 東京, pp. 180-181 (1979); b) 呉　秀三: シーボルト先生2・その生涯及び功業, 平凡社, 東京, p. 190 (1971).
13) シーボルト著（斎藤　信訳): 江戸参府紀行, 平凡社, 東京, p. 197 (1987).
14) 御江久夫: シーボルト事件に於ける散瞳薬, 宇部短期大学学術報告, 第11号, p. 104 (1974).
15) 牧野富太郎: 牧野新日本植物図鑑, 北隆館, 東京, p. 543 (1974).
16) 14) p. 111.
17) 長井長義: 韮沃斯矢亜蜜涅ト亜篤魯泌涅ノ関係, 薬学雑誌, 第78号, 338-345 (1888).
18) 朝比奈泰彦他3人: 第五改正日本薬局方注解, 南江堂, 東京 (1934).
19) 日本薬局方五十年史: 斎藤喩逸編集兼発行者, 日本薬局方公布五十年記念祝賀会, 東京, p. 55 (1936).
20) 久米康生: 近代日本の光源, 木耳社, 東京, 巻頭グラビア (1974).
21) シーボルト記念館: 長崎市鳴滝2丁目7番40号, 〒850, TEL 0958(23)0707. シーボルトの処方箋は以前は長崎市立博物館に所蔵されていたが, 現在はシーボルト記念館に保管されている.
22) 清水藤太郎: 薬剤学, 南山堂, 東京, p. 33 (1952).
23) 大洲市立博物館: 愛媛県大洲市中村618-1, 〒796, TEL 08993(24)4107.
24) 宇田川榕菴: 舎密開宗（復刻と現代語訳・注), 校注・田中実, 講談社 (1975). 初篇は1837年 （天保8） に刊行. 外篇はおそらく1847年（弘化4）に刊行された.

25) 同上, pp. 218-219.
26) 同上, p. 219.
27) 同上, p. 193.
28) 同上, p. 183.
29) 同上, p. 218.
30) 同上, p. 501.
31) 宇田川玄真（榛斎）: 西説医範提綱・附・拾遺内象図, 青史社, 東京 (1981). 1805年（文化2）の出版であるが, 残存するものは1845年（弘化2）のものが殆んどである.
32) 宇田川榛斎譯述・宇田川榕菴校補: 新訂増補和蘭薬鏡, 風雲堂蔵版, 青藜閣発兌, 1828年（文政11)-1835年（天保6）刊. 京都大学医学図書館蔵.
33) 富永　孟: 世界医学史, カニヤ書店, 京都, p. 452 (1928).
34) 戸塚静海: 矢勃児督処方録, 1827年（文政10）戸塚静海筆写, この処方録のコピーを日蘭学会（東京都港区青山4丁目17-35, デンマークハウス内, 〒107）が蔵している. 同学会の金井圓先生の御厚情により, そのコピーを戴いた. 戸塚静海の御子孫である戸塚圭介先生のお許しを得てからである.
35) 湊　長安: 矢乙勃児社験方録・丹生堂先生方府, 写本 (1823-1827), 京都大学医学図書館蔵.
36) 日蘭学会・新田満夫: 洋学史事典, 雄松堂出版, 東京, p. 688 (1984).
37) 加来佐之輯: 矢乙孛児社方府・附・方亭藤井先生方府, 写本, 京都大学医学図書館蔵.
38) 加来佐一（佐一郎・佐之）筆録・井上有季校写: 斯勃盧篤験方録, 写本, この処方録は加来佐之が筆録（1825-1828）したものを飯沼, 稲沢などの再校・三校を経て, 明石（兵庫県明石市）の医官・井上有季の手に落ち四校浄写したもので, 井上有季は善本と称している. 京都大学医学図書館蔵.
39) 戸塚武比古: 失勃児督処方録, 日本医史学雑誌, **29**(3), 316-339 (1983). なお, 戸塚武比古氏は戸塚圭介〔34)〕先生の父君である.
40) 杉本　勲: 伊藤圭介, 吉川弘文館, 東京, p. 128 (1974).
41) 伊藤圭介: 泰西本草名疏, 1829年（文政12）刊行. リンネの植物分類法を最も早くわが国に紹介した記述書.
42) 高　良斎: 蘭法内用薬能識, 照淵堂蔵版 (1836). 筆者蔵.
43) 日高凉台: 和蘭用薬便覧, 須原屋伊八他2名, 江戸 (1837). 筆者蔵.

Summary

I discovered two prescriptions of mydriatic eye drops that seemed to be written by Von Siebold. One prescription (prescription 1) belongs to the Siebold Memorial Hall in Nagasaki City, and the other (prescription 2) to the Municipal Museum in Ohzu City in Ehime Prefecture. Prescription 2 does not bear Siebold's signature but can be considered to have been written by him based on handwriting analysis. The major drugs in these prescriptions are Ex Belladonna and Ex Hyoscyamus. However, both prescriptions seem to have been written not only for mydriasis but also for antiphlogistic, analgesic, and anticonvulsant effects in patients with eye disease.

Based on the notes of the JP III and JP V, the mydriatics used by Siebold in operations such as for cataract were Ex Belladonna and Ex Hyoscyamus at a concentration of about 1%.

Prescription 1

For a male with eye disease

Ex Belladonna	0.65 g
Laudanum	20 drops
Barium chloride	1.3 g
Rose water or chamomile water	124.4 g

Administer 3 times/day

Von Siebold (signature)

Prescription 2

For Soya's daughter in Narutaki

Ex Hyoscyamus	0.39 g
Rose water	62.2 g

Administer some drops twice/day

原　報

薬　史　学　雑　誌
29(3),　484～488　(1994)

仙台藩の医師「高屋家」に伝えられた薬箱について

那須　務*1，吉崎文彦*1，草野源次郎*2，奥山　徹*3

The Medicine Chest Handed Down in the Takaya Family, Doctors of Sendai-han

Tsutomu Nasu,*1 Fumihiko Yoshizaki,*1 Genjiro Kusano*2 and Toru Okuyama*3

(1994年10月5日受理)

1. はじめに

宮城県登米郡津山町に仙台藩の医師を勤めた高屋家がある．高屋家の子孫である高屋安穂氏は先祖伝来の薬箱を所有している（現在は仙台市博物館に寄託）．この薬箱は，五段引きの蒔絵薬箪笥[1]であり，かつ，その中に紙袋に入った少量の生薬が名称を付して数多く納められている．また，当時使用した薬匙，薬袋，硯，墨，水差しなども残されている．

とくに生薬の薬袋には，それぞれ一字銘が記されており，それらが天・地・人に分類されているという特徴がある．そこで，当時の仙台藩の薬学事情を知る上で重要な手がかりになる，との見地から，生薬の一字銘を解読し，これらの分類や当時使用されていた生薬の概略について考察を試みることにした．

2. 高屋家について

この高屋家には，家祖として伝えられる木村長門守重成が使用したという猪の指小旗が所蔵されており，その家柄が偲ばれる．

『宮城県姓氏家系大辞典』[2]によると，高屋氏には次の三つの家系がある．

(1) 高屋宗潔を祖とするもの
(2) (1)の家系の高屋快庵宗伯の次男宗恬に始まるもの
(3) (1)の一族の高屋松庵宗三を祖とするもの

この中で，今回の調査に係る高屋家は第3番目の家系にあてはまると推察され，その医家としての伝統が窺われる．

また，『伊達世臣家譜』[3]の「巻之十七　醫師之部」の「高屋」の項には，「高屋姓源，不詳其先，以高屋松庵宗三貞山公賜諱字称宗三為祖，其裔世為半井家門人，以醫内科為業，今保二百六十六石六斗七升之禄，其先葛西家臣也，宗三初称木村與市郎，年甫十八，学醫於叔父高屋快庵某，治療行矣，元和三年五月二十日貞山公之時，始仕當家，奉命改高屋松庵，明日為侍食，給裘葛之資若干，寛永三年従駕于上洛，後以田五百石，易裘葛之資，十一年又従駕于上洛，十八年受経界之餘田百石，又開新田六十三石二斗五升，併為六百六十三石二斗五升，嘗為貞山公義山公之奉薬之間，為永代着坐，又奉仕雄山公肯山公，在職凡四

*1 東北薬科大学　*Tohoku College of Pharmacy*. 4-1 Komatsushima 4-chome, Aoba-ku, Sendai 981.
*2 大阪薬科大学　*Osaka University of Pharmaceutical Sciences*. 10-65 Kawai 2-chome, Matsubara, Osaka 580.
*3 明治薬科大学　*Meiji College of Pharmacy*. 35-23 Nozawa 1-chome, Setagaya-ku, Tokyo 154.

十有二年，在職之間所拝賜者一，貞山公自図所造薬箱是也，又有公所裁之病状數通，皆蔵干家云，宗三之子松庵小字與三郎宗順，寛文十年肯山公之初，奉職干江都六年，延寶中爲近侍醫，旦命侍食，貞享元年三月以不動病療，収田三百六十三石二斗五升，爲次醫，元禄八年正月，奉職干奥方，十一年爲番醫，十二年到干品川邸，奉職十五年，會獅山公患痘瘡，征車兼道，三日而到干仙臺，察其吉痘，還干江戸，詳以聞，是以十六年三月，復賜所収田之内百石，爲四百石，其年月坐事，奪永代着坐，宗順養山本芳安某第三男，配女爲嗣，稱之松安安信，享保十二年四月獅山公之時，爲近侍醫，安信亦養高屋喜庵某第三男，爲嗣，稱之松安初稱松元信如，延享二年閏十二月，以不稱其業，減禄三分之一，於是爲今之禄，信如之子松安初稱養安信有，其家嘗置第一世松庵宗三時田宅于本吉郡黄牛邑，去治十八里二十町許」とあり，下線のごとく仙台藩祖貞山公伊達政宗から薬箱が高屋松庵へ下賜されたとの記載がみられる．また，伊達政宗から寛文四年（1627）に賜った「丹斎脈之事，奇妙不思議也．快庵此由可申也．寛永四　七夕（政宗花押）松庵サマ」という書状も当家に伝えられている．なお，黄牛邑は，現在の登米郡津山町に該当する．

3. 薬　　箱

この薬箱は，金梨子地菊蒔絵薬簞笥（縦20.5 cm，横37 cm，高さ26 cm）であり，五段の引き出しが付いている（図1参照）．その装飾する蒔絵の技法から江戸時代初期の成立と推定され[4]，伊達政宗公から拝領したとの伝承とも一致する．

その引き出しの内容は次のとおりである[5]．

第1段目：「文化十年御割目禄十」の紙片，薬袋21品目
第2段目：「宝暦八年御割目禄八」の紙片，薬袋92品目
第3段目：薬袋40品目
第4段目：薬袋28品目
第5段目：硯，水差し，匙，墨

薬袋は，柿の渋で染めたもの[6]であり，それぞれ天・地・人に分類された生薬の一字銘が付されている．その大きさは天に分類されているものが縦7 cm，横6 cm，幅2 cm程度，地に分類されているものが縦6 cm，横4.5 cm，幅1.5 cm程度，そして人に分類されているものが縦7.5 cm，横6 cm，幅2 cm程度である．これらの薬袋の約40%には生薬が比較的良好な状態で収納されている．

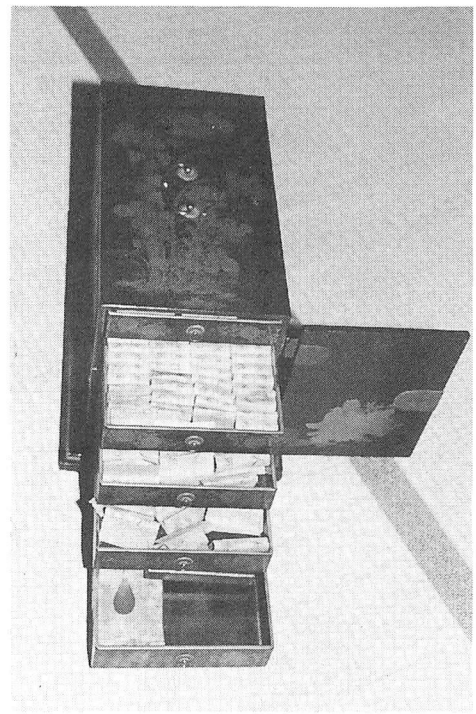


図1　蒔絵薬簞笥

第1段目にある紙片の文化十年は1813年に当たる．当時の仙台藩主は第26代伊達斉宗（文化九年襲封）である．また，第2段目にある紙片の宝暦八年は，1758年に当たる．当時の仙台藩主は第23代伊達重村（宝暦六年襲封）である．薬袋と生薬はこれらの年代に収納されたものであるとも思われるが，両紙片の年代には50年以上の隔たりがある．さらに，仙台市博物館学芸室長の佐藤憲一氏によると，この紙片は，藩主が世襲する度ごとに家臣に与えられる知行宛行状に付属する目録の外装に貼付される付箋紙である可能性が高く，なんらかの理由で薬箱に混入されたと思われ，直接薬袋や生薬の収納時代につい

表 1　薬箱に収められていた生薬

(1)　一段目

名称	生薬名	備　考	名称	生薬名	備　考
天虎[a)]	大黄	下，別下	天越	山梔子	中，別上
天茶	車前子	上，別上	天富[a)]		
天雀[a)]			天堯[a)]	連翹	下
人定[a)]	天麻		天粳[a)]	粳米	下，別中
天猪	猪苓	中	天齋	葛根	中，別中
天麵	神麵		天独[a)]	独活	上，別上
天芽[a)]	麦芽	中	人泉[a)]	沈香	別上
天羽[a)]	五加皮	上，別上	天宿[a)]	縮砂	
天水	紫蘇		人離[a)]	防已	下
天篆[a)]	地骨皮		人蓂	瓜蓂仁	
天淡	厚朴	中，別中			

(2)　二段目

名称	生薬名	備　考	名称	生薬名	備　考
地[illegible][a)]	地楡	中	地蟬	蟬退	
地苡	薏苡仁	上，別上	地斛[a)]	石斛	上，別上
地史[a)]	使君子		地槐[a)]	槐花	
地葡[a)]	葡萄	上	地本[a)]	藁本	中，別中
地酸	酸棗仁		地蝶[a)]	山茱萸	中，別中
地決[a)]	決明子	上，別上	地延	延胡索	
地候[a)]			地旋	旋覆花	下，別下
地連	黄連	上	地練[a)]	川練子	
地兜[a)]	馬兜		地[illegible][a)]	地楡	中
地蘭[a)]	沢蘭	中，別中	地烏	烏梅	
地粟[a)]			地穿	穿山甲[b)]	
地鬱	鬱金		地紙[a)]	破胡紙	
地懐	茴香		地力[a)]		
地柿[a)]	柿蒂		地権[a)]		
地麻[a)]			地葵[a)]	冬葵子	上，別上
地菖	石菖蒲		地薯[a)]	山薬	上
地寄[a)]	寄生		地瞿[a)]	瞿麦	中，別中
地射[a)]	射干	下，別下	地艽	蓁艽	中
地蓄[a)]			地煎[a)]		
地[illegible][a)]			地龍[a)]	龍骨	上，別上
地[illegible][a)]			地□[a)]		
地没[a)]	没薬		地芳[a)]		
地鼈[a)]	鼈甲	中，別中	地鮮[a)]	白鮮皮	
地茴	大茴香		地訶[a)]	訶子	
地密[a)]	木香	上，別上	地方	蘇木	
地硃[a)]	赤石脂		地鼓[a)]	鼓子	
地蔵[a)]	威霊仙		地目		
地[illegible][a)]		中	地遠	遠志	上
地彡[a)]	玄参	中，別中	地漏[a)]	艸豆蔻	
地肝			地賊[a)]	木賊	
地[illegible][a)]			地瑞[a)]	瓜呂根	
地[illegible][a)]	紫河車		地蒲[a)]	蒲黄	上
地若[a)]			地琥[a)]		
地[illegible][a)]	五倍子	別中	地[illegible][a)]		
地鳴[a)]			地栢	黄柏	
地蜀[a)]	蜀椒	下，別下	地喬[a)]	丁字	
地刺[a)]	皂角刺		地[illegible][a)]		
地見[a)]			地[illegible][a)]	白附子	別下
地[illegible][a)]	古黄連		地蠣	牡蠣	上，別上
地反[a)]			地辺[a)]		
地茱	呉茱萸	中	地乳[a)]	乳香	上
地益[a)]	益智		地膚[a)]		
地紫[a)]	紫根		地[illegible][a)]		
地茸[a)]			地釣	釣藤鈎	
地括	栝蔞根	中，別中	地赭	代赭石	下，別下
地桐[a)]			地母[a)]	益母草	上

表 1（つづき）

(3) 三段目

名称	生薬名	備　考	名称	生薬名	備　考
人査	山査子		人萎	烏薬	
人蔓	蔓荊子	上	人銀	金銀花	
人艾[a)]	艾葉	中，別中	人茉[a)]	香薷	別中
人澤[a)]	澤瀉	上，別上	人子	紫蘇子	
人茂	莪述		人雷[a)]	知母	中，別中
人妒	竹如		人永[a)]	乾姜	中
人假	荊芥	中	人徳	杏仁	下
人藪[a)]	葛花	別中	人蠻	木瓜	別中
人芸	防風	上，別上	人倍[a)]	牛膝	上
人洞[a)]	枳実	中	人井[a)]	阿膠	上
人女	菊花	上，別上	人削	三稜[b)]	
人苛	薄荷		人液	滑石	上，別上
人恒[a)]	常山	下	人星	天南星	下
人嬰	桃仁	下	人忍	忍冬	上，別上
人茵[a)]	茵蔯	上	人葉[a)]	草葉	
人皎[a)]	白芥子		人昇	麻黄	中，別中
人寶[a)]	姜黄		人埋		
人洗[a)]	檳榔子	中	人仲[a)]	杜仲	上，別上
人羔	石羔	中	人商	商陸	下，別下
人腹	大腹皮		人奴	枳殻	

(4) 四段目

名称	生薬名	備　考	名称	生薬名	備　考
天婆	藿香		天前	前胡	中
天莞	白芷	中，別中	天雪	桑白皮	中
天周[a)]	升麻	上，別上	天羌[a)]	羌活	
天官[a)]	肉桂	上	天精	蒼朮	上，別上
天薫	柴胡	上	天弓[a)]	川芎	中
天余[a)]	芍薬	中，別中	天芋	沢瀉[b)]	上，別上
天赤[a)]	赤小豆	中	天露	甘草	上
天條			天利	桔梗	下，別下
天芭	黄耆	上，別上	天伽	白朮	上，別上
天貴	陳皮	上	天仃[a)]		
天扁[a)]	白扁豆		天細[a)]	細辛	上
天翁[a)]	木通	中	天童	青皮[b)]	
天匿	茯苓	上，別上	天紅	紅花	
天生[a)]			天田[a)]	半夏	下，別下

表中の上，中及び下は神農本草経の上品，中品及び下品に，また，別上，別中，別下は名醫別録の上品，中品及び下品にそれぞれあたることを示す．なお，両書に重なる生薬については，併記した[11]．
a）は薬袋に生薬が全く含まれないものを示す．
b）は生薬名が疑わしいものを示す．

て言及するものとはいいがたいとのことであった．従って，これらの紙片が薬袋と各生薬の収納年を示すのではなく，それらは最初から収納された状態であった可能性もある．

なお，前述の貞山公伊達政宗は第 17 代であり，天正十二年（1584 年）に襲封していることを付記しておく．

4. 薬袋に記された生薬名

この薬袋には，前述のようにそれぞれ天・地・人の分類と，一字銘が記されている．生薬名の一字銘については調査したが，現在までのところ，参考にできる成書は少ないことがわかった．このような分類，呼称については当時の仙台藩の医師，薬種商達が使っていたと思われ，今後さらに調査を進める予定である．

そこで，次の文献に依拠しながら該当する生薬名の推定を試みた．『漢方診療の実際』[7]，『漢方医語辞典』[8]，『衆方規矩』[9]，『新版衆方

規矩』[10].

さらに，比較的良好な状態で保存されていた64種の生薬を観察した結果も併せ考え，表1のとおり一字銘に該当する生薬名をそれぞれ推定した．今日繁用されている生薬のうち，黄芩，桂皮，大棗，当帰，人参などが見当たらず，逆にほとんど使用されていない生薬もいくつかみられる．一方，動物，鉱物由来の生薬が比較的少ない．また，神農本草経および名医別録中の上・中・下の分類も可能な限り付記し，天・地・人による分類と比較した．しかしながら両者の関連性ははっきりせず，その意味は不明であり，今後の研究を待つ次第である．

5. おわりに

今回の調査において，仙台藩の医家である高屋家において江戸時代に使用された生薬を知る一端が窺われた．

この薬箱は保存状態が良好であり，常時実務に使用されていたとは考え難い．中の薬袋もまた堅牢な作りとなっており，その体裁，収納可能な生薬の分量などからみて見本用あるいは学習用などの標品として存在していた可能性が強いと思われる．虫害，老朽などの理由で補充されることもなく空となっていったものも多かったとも考えると，これらの生薬もまた，そのまま当時伊達政宗公から薬箱と共に拝領した可能性が最も高いと思われる．

また，生薬を天・地・人に分類していることは独創的なものであり，その意味の解明にご意見を頂けることを期待したい．

なお，生薬の一部は現在東北大学附属薬用植物園に保管されており，年代測定を試みる予定であることを付記しておく．

謝　辞

今回の調査を快諾し，先祖伝来の口伝を紹介してくださった高屋よし江氏および高屋安穂氏に衷心から敬意を表します．さらに，仙台市博物館学芸室長の佐藤憲一氏からは多大な御示唆を賜った．併せて深謝いたします．

参考文献および注

1) 佐藤憲一他: 特別展図録　伊達政宗と家臣たち，乱世を生きた男の群像，仙台市博物館，仙台，p. 52 (1989).
2) 渡辺信夫他: 角川日本姓氏歴史人物大辞典4，宮城県姓氏家系大辞典，角川書店，東京，p. 761 (1994).
3) 仙台叢書刊行会: 伊達世臣家譜，宝文堂，仙台，p. 175 (1975).
4) 仙台市博物館学芸室長佐藤憲一氏談による．
5) 現在，この薬箱は仙台市博物館に寄託されており，その引き出しの内容は次のとおり変更されている．
   第1段目：薬匙
   第2段目：天に分類されている生薬
   第3段目：地に分類されている生薬
   第4段目：人に分類されている生薬
   第5段目：墨，硯，水差しなど
6) 高屋よし江氏談による．
7) 大塚敬節: 漢方診療の実際，南山堂，東京，p. 423 (1966).
8) 西山英雄: 漢方医語辞典，創元社，大阪，p. 350 (1981).
9) 曲直瀬道三: 衆方規矩，浪華書林吉文字屋市兵衛版（寛保三癸亥年八月穀旦の奥付あり）.
10) 池尻　勝編: 新版衆方規矩，燎原書店，東京，p. 219 (1985).
11) 宋・唐慎微等: 経史證類大觀本草，國立中國醫藥研究所，台北県（中華民國60年）.

Summary

There is a medicine chest with design of Chrysanthemums in Makie made for Edo-era and handed down in the Takaya family, doctors of Sendai-han. Many kinds of crude drugs, named by one Chinese character, are kept in this chest. They were classified into three types, namely, "天・地・人."

Identification of these crude drugs was carried out and the meaning of the classification was brought up as a question.

原　報

薬　史　学　雑　誌
29(3),　489～497　(1994)

近代病院薬剤師の職業専門化の歴史的過程（第3報）
臨床医学と臨床薬学の誕生*1

辰　野　美　紀*2

History of Professionalization of Modern Clinical Pharmacist (3)
The Birth of Clinical Medicine and Clinical Pharmacy*1

Minori TATSUNO*2

(1994年10月31日受理)

1. はじめに

フランス革命は，当初，旧体制下（アンシャン・レジーム）のすべての教育システムの廃止，カソリック宗教団体の解体，医師・外科医・薬剤師ギルドを含む世俗的団体の解散などによって，啓蒙主義的「自然法」の理想にのっとった，自由で，助け合いによる博愛的，平等な社会が夢想されたが，数年の間に医療の面で多くの混乱が明らかになった．自由経済の破綻によるインフレーションと食料危機．人間や家畜の流行病対策の遅れ．王族や貴族のお抱え侍医や薬局主の処刑や亡命．国民衛兵や共和国軍の傷病兵の増加と実地医（officiers de santé（オフィシィエ・ド・サンテ））の戦死などによる医療従事者の不足．更に，共和暦第2年の戦闘の激化に伴って緊急に養成されたり，あらゆる志願者を採用したために質的に均等ではない実地医が，共和暦第3年（1794年）のフルーリュスの戦勝に至る共和国軍の勝利後は，多数軍隊から解放され，彼らが行う平時の医療行為をめぐって，混乱はより増大することとなった．

テルミドール（Termidor）の反動（1794年7月27日）後，全面的自由という危険な実験に終止符を打つ方法として，病院内での臨床医学・薬学教育が，医療制度再編成の主要なテーマとして着目されてきた．

2. 臨床医学（クリニック）教育の誕生

アントワンヌ・フランソワ・フルクロアは，共和暦第3年霜月（フリメール）7月（1794年11月27日）に，国民公会（la Convention（コンヴァンシオン））に対して，実地医（オフィシィエ・ド・サンテ）を再教育するとともに，新しい学生を全共和国から平等に選出し，実践教育をほどこし，新しい実地医を養成する保健学校（l'Ecole de Santé（エコール・ド・サンテ））の創設について報告書を提出した[1]．保健学校は，技術者養成を原則として同じく1794年に創設された理工科学校あるいは国立工芸院と同様に実務家，つまり，病院や軍病院に必要な実務医師の養成校となることが望まれた．そこでは，古い医科大学のような秘教的な知識伝達法でなく，すべての国民に開かれた自由な観察と討論による教育方法が採用された．フルクロアは，

*1 日本薬学会第112年会薬史学部会（1992年3月，熊本）において発表．

*2 日本薬史学会　*Japanese Society for History of Pharmacy*. 名城大学薬学部臨床生化学教室研究員　*Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Meijo University*. Tempaku-ku, Nagoya 468.

「少なく読み，多く見，多く行なえ」[1] そして，「医術を行うこと，病床で観察すること，つまり，これまで見過されていたことすべてが，今や教育の中心になるだろう」[1] と報告書に記している．

この報告にもとづいて国民公会は，共和暦第3年霜月（フリメール）14日（1794年12月4日），パリとモンペリエ，ストラスブールの3カ所に，衛生学校を設置する法令を発布した．共和国の各管区は，「郷土の学生」（国費学生）を1人ずつ代表として衛生学校に送ることになった．300人の学生がパリ中央衛生学校へ，150人がモンペリエへ，100人はストラスブールへ行くことに決められた[2]．学生は，「操行正しく，品行方正．共和国を愛し，専制君主を憎み，かなり充分な教養を持ち，とくに医学の予備課程となるような，いくつかの科学の知識を持つもの」[3] を選出し，3年間の教育の後は，新しい実地医として認定するというものであった．衛生学校の学長はミシェル・オグスト・トゥーレで，フルクロアも医化学と薬学の教授となった．彼ら2人を含め，12講座の27名の教授のうち9人は，もとの王立医学協会（パリ医科大学に対して反体制の医師のグループ）の会員であり，12人は外科大学の関係者であった[4]．中でも，外科臨床の教授のドソーは，1781年来，オテル・ディユ病院で，修道女の反対をおして，個人的に外科の臨床講義研修を始めており，屍体解剖も自由に行っており，後に病理解剖学を拓いたビシャの師となった人であった．ここに見るように，新しい学校の中では，内科と外科と薬学とが同じ学校で統一的に教えられることが目標とされた．パリでは，外科の臨床医学教育の場として，人類救貧院（Hospice de l'Humanité，オテル・ディユ病院の革命中の名称）を，内科の臨床医学教育としては，統一救貧院（Hospice de l'Unité，シャリテ病院），またその他の病人に関する臨床医学教育として衛生学校病院（l'Hôpital de l'Ecole）が指定された．病院の中で学生は，1年次に「病人たちを見る習慣を身につけ，彼らを治療する一般的方法を修得する」．また2年次には，「患者たちの診療を手伝う」．そして最終学年には4カ月ずつ3病院を廻って，「教授が病棟回診時に，各患者の病床で問診し，病気の診断の決め手となる徴候や重要な症状を学生に示すのにつきそう」．ついで，階段教室で，病棟で観察された諸疾患の一般論が取り上げられ，その疾患の原因として「既知のもの，それらしきもの，隠れたもの」を特定し，その予後が説明され，「生命にとって必要な」指示，「治療的」指示，または「対症療法的」指示を与えられると計画された[5]．新しい臨床医学について，「経験のない医学生，若い医師が病院に配置され，患者を前にして，自学自習をしなければならない．自らの観察をもとに，教授も講義やテキストを自ら作り上げてゆくほかない．示説としての臨床教育が，発見の場としての臨床教育に変わるのである」[6] と中川は解説し，フーコーは，次の様に説明している．「ここでは，すでに出来上っている経験と，これから教えられるべき無知とが，後から出会うというわけではない．ここには前もって存在する構造というものは全然ないのであって，この領域では，経験ある観察者も，まだ素朴な研修生も同じ立場に立ち，この両者のまなざしに対して，真理は同じやり方で，それ自らを教えるのである．どちらの者にとって，ことば（ランガージュ）は1つしかない．そのことばとは病院であって，そこで診察される病人たちの集団が，それ自体，学校なのである[7]（Il ne s'agit pas de la rencontre, après coup, d'une expérience déjà formée et d'une ignorance à informer; il s'agit, en l'absence de toute structure préalable, d'un domaine où la vérité s'enseigne d'elle-même et de la même façon au regard de l'observateur expérimenté et à celui de l'apprenti encore naïf; pour l'un et pour l'autre, il n'y a qu'un seul l'angage: l'hôpital, où la série des malades examinés est, en ellêmême, école.）」[8]．

つまり，後になって保健学校は，様々な改革をくりかえし，1796年には，名称が医学校（l'Ecole de Médecine）となり，臨床教育

と理論教育を受ける医師（le docteur）コースと，管理された実地研修をほどこされる実地医コースとに分かれていったとはいえ，ここで始まった臨床医学教育によって，それ以前とは根本的に異なった実践と理論が生まれてくることになったというのである．これは，オランダのブールハーフェ，ウィーン，エジンバラなどで行われた18世紀の臨床医学の形式を，一見，導入したにすぎないように見える．実は，18世紀の臨床医学講座では，教授が指定した患者について，教授の論理通りの正解を導き出すこと，つまり症状から，病名を解答することに，教育の主眼があったのだが，18世紀末の臨床医学教育では，固定した論理を捨てて，多数の病人を，コンディヤックの哲学にのっとって，あますことなく観察し，詳しく記述する中で，新しい知が生まれ，試され，成長してゆく場をもつことになったことが，根本的な差異と判断できるという．このように，真の臨床医学（clinique）—近代医学の生誕の場としての—とは，「複雑なまなざしの構造を持ち，しかも病床の傍らで，師と弟子とが真理を探求し」[9]，発見するという，教育のかたちを備えたまったく新しいゲシュタルトをもったもののみを指すもので，それが，18世紀末から19世紀初めの数年間に，突然再編成され生れ出たと，ミッシェル・フーコーは規定している．

3. 臨床薬学の誕生

共和暦第4年風月30日（1796年3月20日），パリには，パリ薬剤師自由協会が発足し，協会は，「無償薬学校」を開校し，「化学・植物学・薬物学および薬学の科目が，この学校で講義されることになった」[10]．医学と同様に，自由な薬業や病院での調剤には，少なからざる混乱があったからである．そして臨床医学教育導入と同様に，病院の薬剤師となる学生にも，臨床薬学教育を義務づけることが計画された．共和暦第9年風月5日（1801年2月24日），執政政府（統領政府（le Consulat））は，パリに病院総務委員会（Conseil de général）によって，中央入院事務局，中央薬剤センター，中央製パン所，中央ぶどう酒貯蔵所が統括された[11]．共和暦第10年風月4日（1802年2月23日）には，臨床医学において，初の統一選択試験（コンクール concours）による内科・外科のインターン生（アンテルネ interne）とエクスターン生を設ける法令と，薬学分野において，臨床薬学教育を受ける学生・アンテルネをはじめ病院薬剤師の業務や病院薬局の構造に初めて言及した法令の2種の法令を発布した．1802年の法令は，1810年，1829年，1839年と修正（主として，アンテルネの採用コンクールに関してと，職務に関するもの）が行われたが，「19世紀を通じて，その真髄については，ほとんど修正は加えられていない」[12]ものであり，フランスの病院史，病院薬学史上，重要な法令であるといわれている．

法令の前文は次の様に記されている．

「病院薬局は，病院にとって大層重要であり，これまで秩序や監視を欠き，患者のために使用することなく，莫大な出費のもととなっており，根本的な再編成を必要とした（“Le service de la pharmacie dont l’importance est si grande dans un établissement et qui faut d’ordre et de surveillance était devenu la source de dépenses énormes, sans utilité pour les malades, réclamait une réorganisation radicale.”）[12]」．

法令の本文は3章にわかれており，第1部は病院薬局の人事に関して，第2部は，病院薬局の業務に関して，第3部は，病院薬局の経営と経済に関しての令例を含んでいる．本稿末尾に，この法令の本文第1章と第2章の全文とその訳文を参考資料として載せておく．

これによると，病院の薬局業務は，他の医療の中央集権的再編成と同様に病院総務委員会によって組織化されることとなった．すべての薬局の薬剤を管理し，検査し，製剤する中央機関として，中央薬剤センター（ヌーヴ・ノートルダム通り）が位置づけられる．センター長として主任薬剤師（pharmacien en chef）1名が，内科医・外科医の任命と同

じ方法で任命され，彼は，病院薬学業務や学生の臨床薬学教育の総指揮者であり，総責任者となる．彼の下に，中央薬剤センターで，薬剤の購入，管理，配布をつかさどる薬剤管理室長（業務長 chef de service）と製，調剤をつかさどる室長（業務長）が，1名ずつ勤務する．各病院には業務長（薬局長）が1名薬局の責任者としており，彼ら業務長は，選抜試験（競争試験 concours（コンクール））によって選ばれる．病院薬学の実務教育を受ける学生は，中央薬剤センターに6名（2年任期）（特に薬剤管理室長づけ1名，製・調剤室づけ1名），各病院薬局には，各病院の内科医・外科医の数と同じ数の薬学学生（4年任期）が配属された．中央薬剤センターの研修生の席が空いた時には，各病院で4年間研修を行って，優秀な学生が配属される．オテル・デュイ病院とサン・ルイ病院は薬学生の他に主席学生（premier élève）（6年任期）を置くことができ，彼らも選抜試験（コンクール）で，全研修学生の中から選ばれる．旧制度下と異なって，重要な職につくために，コンクールという公の選抜試験による採用を規定したところは，この法律が発布された当時の時代精神を表わしているといえる．また第2章の第3条に，薬剤を入れる容器のラベルは，ラテン語でもなく，地方で使っている言語でもなく，「フランス語」[13]の表記を定めていることも，この時代のフランスの強力な中央集権的・国家主義的意志の表われと見ることができるのも興味深い．その後の時代の，国家による医療・薬学教育制度また国家免許制度の制定を見ると，教育と同様に，医療や薬事が国家にとってポジティブな意味をもってくる道程が見えてくるといえるであろう．

4. おわりに

医療と薬事の自由放任主義による助け合いや家庭看護の重視の理想と破綻の後に導入された医療・薬事制度の再編成の主題となったのは，学生を医療や薬局実務に従事させながら，つまり，患者に接しながらの教育―臨床医学・臨床薬学―であった．臨床教育は，当初，18世紀のオランダやイギリスなどの臨床教育の形を導入することによって，実務重視の（役に立つ）医療制度を編成することを目的としていた．しかし，すでにたよるべき理論や指導者を欠くフランスの病院の病床における，膨大な数の患者観察と記述から，まったく新しい自由な疾病概念―近代病院医学（臨床医学 clinique（クリニック））を誕生させることとなった．これは，後に病理解剖学と結びつくことにより18世紀までの博物学（植物学）的な疾病分類学から離れた近代医学―疾病の本体 être をつきとめ，それに対処するポジティヴな実践―という強力な術と学を生むこととなったのである．若い薬剤師や薬学生は，病院に寄宿（24時間勤務）し，教育を受け，実務をこなし，内科医・外科医と共に病棟回診し，患者の病床に薬を届けるという業務を通じて，近代医学的概念による「くすり」概念を，やがて新たにつくりあげてゆくことになろう．

謝　辞

文末参考資料は第1回ヨーロッパ医薬史跡を訪ねる旅（1992年5月）において，フランスパリ第V大学薬学部を見学させて下さった professeur Jean Flahaut 元学長の御尽力により，薬学部図書館からコピーさせていただいたものである．また，法律の訳に関して，大阪大学文学部の大久保朝憲氏に御指導いただいた．誌面を借りて御礼申し上げます．

参考文献および注

1) アッカークネヒト（館野之男訳）：パリ病院 1794-1848，思索社，東京，p. 56（1978）；原文：Rapport de Fourcroy à la Convention, au nom des Comités de Salut public et d'Instruction publique (7. frimaire an III).
2) 1) の p. 64.
3) ミッシェル・フーコー（神谷美恵子訳）：臨床医学の誕生，みすず書房，東京，p. 105（1969）；Michel Foucault: Naissance de la clinique, Press Universitaires de France, Paris, p. 70 (1963).
4) 1) の p. 63.

5) 3) のp. 106; 原文: Plan général de l'enseigement dans l'Ecole de Santé de Paris (Paris, an III), p. 11.
6) 中川米造: 医学をみる眼, NHKブックス, 東京, p. 143 (1970).
7) 3) のp. 102. 下線部分は, フーコーの1963年出版の原著の訳. 1972年に著者は, この部分を次のように改訂した.「つまり, 知の対象の新らたな配置が問題なのである.」(辰野訳) (d'une nouvelle disposition des objets du savoir)
8) 3) の原本p. 68.
9) 3) のp. 315.
10) ルネ・ファーブル, ジョルジョ・ディルマン (奥田 潤, 奥田陸子訳): 薬学の歴史, 白水社, 東京, p. 80 (1973).
11) 1) のp. 40. 廃兵院(アンヴァリッド)の薬局長であったアントワーヌ・オーギュスト・パルマンチェ (第1報参照) は, 病院総務委員会 (Conseil de général) のメンバーであり, 中央製パン所を設立し, 当時フランスで家畜の飼料であったジャガイモの成分に関する化学分析を行い, 食糧として普及させることが, 飢饉対策になることを提言し, 更にワインや小麦粉の保存法, 馬肉の食用への普及, 酪農製品の利用法の開発などを行った. また彼は, 初代の陸軍薬剤師や厚生総監に任命され, 天然痘ワクチン接種の導入に尽力した.
12) J. Marchand: La Pharmacie Hospitaliere de 1789 à 1989, フランス病院薬剤師会雑誌, **15** (100), Mars, 17-20 (1990).
13) 田中克彦: ことばと国家, 岩波新書, 東京 (1981).
14) A. Goris: Centenaire de l'internat en pharmacie des hopitaux et hospices civil de Paris, Imprimeriede la Cour D'appel, Paris, p. 835 (1920).

参考資料[14] (辰野訳)

REGLEMENT

SUR LA PHARMACIE DES HOPITAUX ET HOSPICES CIVILS DE PARIS.
4 ventôse an X (22 février 1802).

TITRE PREMIER

Du personnel de la Pharmacie.

1. Il y aura un pharmacien en chef, chargé de la direction et de la surveillance, tant de la Pharmacie centrale que des pharmaciens particuliers des hôpitaux et hospices, et des Comités centraux de bienfaisance.

2. Le service du magasin et du laboratoire de la Pharmacie centrale et celui des hospices seront faits par des chefs de service et par des élèves.

3. Les dépôts de médicaments attachés aux Comités centraux de bienfaisance, pour le service des secours à domicile, seront confiés à des hospitalières sous leur responsabilité.

4. L'Hôtel-Dieu et l'hôpital Saint-Louis seront les seuls établissements qui auront un premier élève en pharmacie.

5. Le service de la pharmacie n'admettra que des élèves internes, dont la répartition sera faite, conformément aux besoins des établissements.

6. Le pharmacien en chef sera placé à la tête de la Pharmacie centrale, dont les opérations se trouveront partagées entre deux chefs de service, l'un pour le magasin, l'autre pour le laboratoire; ils auront chacun un élève.

7. Le pharmacien en chef sera choisi et nommé suivant le mode adopté pour les médecins et les chirurgiens; il devra être membre du Collège de pharmacie de Paris, et âgé au moins de trente ans.

8. Les chefs de service et les premiers élèves seront choisis au concours, parmi les élèves de la Pharmacie centrale et des divers hospices; ce concours sera public, et présidé par un membre de la Commission administrative. Le jury d'examen, pour ce concours, sera composé de trois pharmaciens, d'un médecin et d'un chirurgien, que la Commission nommera d'après l'approbation du Conseil.

9. Pour être employé au service de la pharmacie des hospices, les élèves seront tenus de donner la mesure de leur capacité à la Pharmacie centrale; d'exhiber un certificat qui prouve qu'ils ont fait un cours pratique de trois années, chez les maîtres, ou qu'ils ont été employés, pendant cet espace de temps, dans les hôpitaux militaires; qu'ils sont de bonne conduite, âgés de vingt ans au moins, et de vingt-quatre ans au plus.

10. Les aspirans aux places de chefs de service et de premier élève seront interrogés sur l'histoire naturelle des médicamens, la botanique, la chimie et la pharmacie; les examinateurs indiqueront plusieurs préparations d'usage dans les hospices, que les concurrens seront tenus d'exécuter, sous leurs yeux dans le laboratoire de la Pharmacie centrale.

11. Si une place de chef de service de pharmacie devient vacante par démission, le démissionnaire restera en fonction pendant un mois après la nomination (*sic*) de son successeur; et lorsqu'elle vaquera par mort ou destitution, la Commission y nommera provisoirement en attendant le concours.

12. Quand une place de chef de service viendra à vaquer, elle pourra être accordée sans concours, au pharmacien du même grade, sur la présentation de la Commission.

13. A chaque place vacante d'un élève de la Pharmacie centrale, la Commission administrative, d'après les bons témoignages des chefs de service, pourra accorder la place comme récompense à celui des élèves des hospices qui aurait fini ses quatre ans.

14. Le pharmacien en chef et les chefs de service seront nommés à vie; ils ne pourront être destitués que par le ministre de l'Intérieur, sur la demande de la Commission administrative, approuvée par le Conseil général.

15. Le temps d'exercice pour les premiers élèves de pharmacie sera de six ans; celui des élèves de quatre ans, et de deux ans seulement à la Pharmacie centrale.

16. Les élèves en pharmacie pourront être suspendus dans leurs fonctions, par leur chef immédiat, et révoqués par la Commission, lorsque les plaintes portées contre eux seront itératoires.

17. Le passage des hospices extérieurs, ou hospices de l'intérieur, ou spéciaux quels qu'ils soient, aura lieu pour les élèves en pharmacie, comme pour les élèves en médecine et en chirurgie.

18. Nul pharmacien, quel que soit son grade, ne pourra être employé à la Pharmacie centrale, ni dans les hospices, lorsqu'il aura un établissement de pharmacie ou de droguerie.

19. Les chefs de service des hospices, et ceux du laboratoire et des magasins de la Pharmacie centrale, seront comptables et responsables, chacun en ce qui le concerne.

20. La Commission administrative fera un recensement général de tous les pharmaciens employés actuellement dans les hospices; les élèves qui auront été plus de quatre ans, à l'époque où le règlement sera exécutoire, obtiendront trois mois pour se retirer.

パリ市立病院の薬局に関する法律
—共和暦10年風月10日（1802年2月23日）の法律

第1章　薬局の人事

第1条：主任薬剤師（un pharmacien en chef）を1名置くこと．彼は，中央薬剤センター及び，病院並びに，中央救貧委員会に属するすべての薬剤師達の指導と監督の任を負うものである．

第2条：中央薬剤センターと病院の薬剤管理室並びに製・調剤室の業務は，2人の業務長（chef de service）（室長）と学生達によって運営されること．

第3条：在宅ケアサービスの為に，中央救貧委員会に与えられる薬剤の保管は，修道女たちの責任において，彼女らに委託される．

第4条：オテル・ディユ（市立）病院およびサン・ルイ病院だけには，薬局に主席学生（premier éleve）1名を置くことができる．

第5条：薬局業務は，アンテルネの学生しか，行なうことが許されない．アンテルネの配属については，病院の必要に応じてなされる．

第6条：主任薬剤師とは，中央薬剤センターの責任者（トップ）の地位にあるものである．中央薬剤センターの活動は，2人の業務長が—1人は薬剤管理室を，もう1人は，製・調剤室を—お互に分担して行なう．彼等業務長には，各々1人ずつの学生が所属する．

第7条：主任薬剤師は，内科医や外科医の場合と同様の方法で選出，任命される．彼は，パリ薬局連合会（Collège de pharmacie）の会員で，年齢が30歳以上でなくてはならない．

第8条：業務長と主席学生は，中央薬剤センターや各種病院の学生達の中から，選抜試験（コンクール）によって選出される．その選抜試験（コンクール）は，公的なもので，管理委員会のメンバーによって監督される．選抜試験（コンクール）の試験官は，管理委員会が病院総務委員会の承認に基いて任命した，3名の薬剤師と1名の内科医，1名の外科医から構成される．

第9条：病院の薬局業務に就任する為には，学生達は，中央薬剤センターに，その能力の程度を呈示する義務がある．つまり，師匠（格薬剤師）について，3年間の研修を終了していること．あるいは，軍病院で，3年間勤務したことがあるかの証明書，また行動良好であること．年齢は，20歳以上24歳以下であることの証明書の呈示が必要である．

第10条：業務長や主席学生の地位の志願者は，薬剤の博物学，植物学，化学及び薬学について質問される．試験官が，病院で使用するいくつかの処方を指定し，これら志願者は，中央薬剤センターの製・調剤室において，試験官の眼前で，作ってみせなければならない．

第11条：もし，業務長の席が辞職の為，空席になった場合，辞職者は，後継者任命の後も，1カ月間は，職に留まること．また死亡あるいは解任によって，空位になった時は，管理委員会は，その席に選抜試験までの間，暫定的に，誰か1人を任命する．

第12条：たまたま業務長の席が空席になった時には，その席に，選抜試験なしで，同じ等級の薬剤師を，委員会の推薦によって認めてもよい．

第13条：中央薬剤センターの学生に欠員のあるたびに，管理委員会は，業務長に良い成績証明をもらっている学生で，4年間研修をしている病院の学生の報償として，その席を与えてもよい．

第14条：主任薬剤師と業務長達は，終身にわたってその任にあたれる．彼等は，ただ管理委員会の要請の上，病院総務委員会の同意によって，内務大臣によってのみ罷免され得る．

第15条：薬局の主席学生の研修任期は，6年間であり，普通の学生の任期は4年間で，中央薬剤センターにおける研修は，2年間だけである．

第16条：薬局の研修学生は，直属の上司によって，職務停止をいいわたされることがある．学

生への苦情が，くりかえされる時には，管理委員会によって，解任され得る．

第17条：外勤（extérieur）の病院または内勤（intérieur）の病院，または，どのような特別の病院であれ，その進級については，薬学の学生については，内科や外科の学生と同様に行われる．

第18条：いかなる薬剤師も，自分の等級の如何に関わらず，薬局または薬店を所有している者は，中央薬剤センターにも，病院にも勤務することはできない．

第19条：病院の業務長（薬局長），中央薬剤センターの製・調剤室及び薬品管理室の業務長（室長）は，それぞれ，自分の仕事に関係する範囲の会計と責任を負うこと．

第20条：管理委員会は，現在，病院に勤務する薬剤師全員の名簿を作成すること．この法律が発効する時に，4年以上になる学生は，引退する為に，3ヶ月の猶予が許される．

TITRE II

Du service de la pharmacie.

1. La Pharmacie centrale ne contiendra que les drogues simples et les médicamens composés, indiqués dans le formulaire pharmaceutique à l'usage des hospices et des secours à domicile.

2. Il ne sera fait, dans les pharmacies particulières des hospices, aucune préparation que celles dites magistrales, comme tisannes, apozèmes, potions purgatives, et autres ordonnées sur le champ.

3. Tous les vases, boëtes (*sic*) et bocaux contenant des drogues simples ou des médicamens composés, tant à la Pharmacie centrale, qu'aux hospices, et aux comités centraux de bienfaisance, seront étiquetés en français, tarés et numérotés; ils ne devront renfermer qu'une seule et même espèce de médicament.

4. Les ustensiles affectés au service pharmaceutique ne pourront jamais être employés à aucun usage domestique; l'étamage des vaissaux de cuivre sera renouvelé autant de fois que le chef de service le requerra, et, indépendamment de cette précaution, les pharmaciens auront l'attention de n'y point laisser séjourner les remèdes qu'ils y auront préparés.

5. Le chef de service veillera à ce que les balances et les poids soient parfaitement ajustés et étalonnés; que les médicamens, de quelque espèce qu'ils soient, ne sortent de la pharmacie sans avoir été pesés ou mesurés et étiquetés.

6. Aucun médicament simple et composé n'entrera dans la Pharmacie centrale ni n'en sortira que sur le visa de la Commission.

7. On ne préparera à la Pharmacie centrale que les compositions nécessaires au service des malades des hospices et des secours à domicile.

8. Ces compositions formeront la matière du cours de pharmacie pratique, que le pharmacien en chef sera tenu de faire pour les élèves internes des hospices, et dont les opérations manuelles seront démontrées par le chef de service du laboratoire.

9. Le pharmacien en chef tiendra seul toute la correspondance avec la Commission, les chefs de service du laboratoire et du magasin correspondant avec la Commission par l'intermédiaire du pharmacien en chef.

10. Le service de la Pharmacie centrale sera réglé de la manière suivante:

Le chef du service du laboratoire préparera les médicamens sous l'inspection du pharmacien en chef; les drogues lui seront remises par le chef du service du magasin.

Il tiendra note des déchets ou avaries survenus dans les opérations, ainsi que des différens résidus qui peuvent être encore employés; il les remettra avec les médicamens, aussitôt après leur confection, au chef de service du magasin, qui lui en donnera un reçu, visé par le pharmacien en chef qui en aura reconnu la bonté et le produit.

11. Le chef de service du magasin sera chargé, sous l'inspection du pharmacien en chef, de la conservation des drogues simples et des médicamens composés; il les distribuera aux chefs de service des divers établissements sur les états visés par la Commission administrative; il tiendra note des déchets et avaries des matières survenus dans les magasins.

12. Si par extraordinaire on demande à la Pharmacie centrale un médicament non porté sur le tableau annexé au formulaire pharmaceutique, l'officier de santé qui l'aura prescrit en déclarera par écrit la nécessité, et la demande sera soumise à la Commission pour l'approuver s'il y a lieu.

13. Les pharmaciens ne pourront se permettre, sous quelque prétexte que ce soit, aucune substitution en médicament, dans aucune formule sans le concours de l'officier de santé qui la prescrit.

14. Aucun procédé, aucun traitement, aucun remède nouveau ne seront introduits dans les hospices sans une autorisation du Conseil général.

15. Le pharmacien, chargé d'un service, veillera à ce que les élèves ne s'absentent pas pendant le temps des visites, des préparations et des distributions.

16. Il y aura toujours à la pharmacie un élève de garde qui ne pourra quitter son poste pendant les vingt-quatre heures; dans les petits hospices, le chef et l'élève ne s'absenteront pas ensemble.

17. Les pharmaciens ne délivreront ni vin, ni eau-de-vie, ni lait, ni huile, ni sucre, ni miel, à moins que ces objets soient sous forme de médicamens.

18. Les médicamens demandés pour les pansemens, et qui ne sont pas portés sur les cahiers de visite, ne seront délivrés que sur des bons particuliers, signés par des chirurgiens en chef ou de seconde classe.

19. Lorsque des cas urgents et imprévus forceront de délivrer les médicamens sur les bons des élèves en médecine ou en chirurgie, les chefs de service seront tenus de faire signer ces bons dès le lendemain de leur livraison, par les officiers de santé en chef respectifs.

20. Les officiers de santé visiteront une fois par mois le pharmacien de l'établissement auquel ils seront attachés, et ils enverront la note de leur visite à la Commission administrative lorsqu'ils auront quelques observations utiles à communiquer.

21. Le pharmacien en chef fera, dans chaque hospice, l'inspection des médicamens qui y auront été délivrés; il y imputera aussi la partie du service relatif à sa pharmacie, savoir: la tenue des cahiers de visite, vaissaux et instruments, celle des médicamens, et la manière de procéder aux différentes manipulations.

22. La même inspection aura lieu sur les dépôts de pharmacie des comités centraux de bienfaisance.

Le pharmacien en chef vérifiera si les médicamens ont le caractère qu'ils avaient au sortir de la Pharmacie centrale; s'il n'y a pas eu d'échange pendant le transport; enfin, si les articles sujets à se détériorer par l'influence des saisons et des localités n'ont subi aucune altération.

Dans tous ces cas, il sera tenu de donner les instructions nécessaires pour diriger et éclairer cette partie du service de santé.

23. Toutes les fois que dans ses visites le pharmacien en chef découvrira quelques abus, il dressera, conjointement avec les officiers de santé en chef de l'établissement, procès-verbal qu'il adressera à qui de droit.

24. Indépendamment de la surveillance habituelle, la Commission administrative se rendra au moins une fois par trimestre dans les laboratoires et magasins de la Pharmacie centrale, pour en examiner et inspecter toutes les parties, et à cet effet elle sera accompagnée par trois officiers de santé des hospices, qu'elle nommera au moment où il s'agira de faire l'inspection, en observant de ne point toujours choisir les mêmes personnes.

25. Dans les hospices où il sera possible de mettre un jardin à la disposition de la pharmacie, on y cultivera privatement les plantes propres à faire les sucs d'herbes et tisannes prescrits par le formulaire; enfin toutes les plantes médicales dont le pharmacien en chef fournira la liste à la Commission administrative.

第2章　薬局の業務

第1条：中央薬剤センターは，病院と在宅ケアの使用の為に，処方箋集に指定された生薬単剤と調合薬しか所有してはならない．

第2条：病院のそれぞれの薬局において，浸剤・煎剤・下剤・水薬やその場で調製されたその他のものと同様に，指導者に言われた調剤以外，いかなる調剤も行なってはならない．

第3条：中央薬剤センターや病院や中央救貧委員会においても，生薬単剤又は調合薬を入れた，すべての薬壷・箱・広口ビン・多くの容器には，フランス語の名称をつけ，重さを表示し，番号をつけること．それらには，1種又は同種の薬剤しか入れてはならない．

第4条：薬局業務に用いられる器具は，日常的用途には，決して使用されることがあってはならない．業務長がそうすることを指示する度ごとに，銅容器の錫メッキをやり直す．

また，このような慎重さの他に，薬剤師たちは，調剤した薬を，ため込んだままにしておかないように注意すること．

第 5 条：業務長は，秤や分銅を，常時完璧に調整し，検定されているようにしなければならない．いかなる種類の薬剤も，秤量又は計量せずに，またレッテルを貼らずに，薬局から出せない．

第 6 条：単剤であれ複合剤であれ，いかなる薬剤も，管理委員会の検印のないものは，納入も，搬出もできない．

第 7 条：中央薬剤センターにおいては，病院や在宅ケアの患者へのサービスに必要な調合薬しか，製・調剤しないこと．

第 8 条：このような調合薬は，薬局実務の授業の教材になる．授業は，主任薬剤師が，病院のアンテルネの学生の為に行う義務があるもので，また実際の操作については，製･調剤室の業務長によって，実地教育される．

第 9 条：主任薬剤師は，管理委員会とのあらゆる対応を 1 人で行う．製･調剤室と薬剤管理室の業務長は，主任薬剤師の仲介によって，委員会と対応すること．

第 10 条：中央薬剤センターには，以下の規則が適用される：医薬品の製･調剤は，主任薬剤師の監督のもとに，製･調剤室の業務長が調剤すること．生薬は，薬剤管理室の業務長から提供される．製･調剤室の業務長は，作業中に発生した廃棄物や減損物の他，再使用できる各種の残品を記録し，残品と製･調剤ずみの薬剤と一緒に，薬剤管理室の業務長に届けなければならない．薬剤管理室の業務長は，届けられたものが，良質で，役に立つものであると認めた主任薬剤師の検印付きの受領書を発行する．

第 11 条：薬剤管理室の業務長は，主任薬剤師の監督のもとに，生薬や調合薬の保管を担当する．彼は，これらの薬剤を，管理委員会の検印をうけたリストに基いて，各々の病院の業務長に配達すること．また彼は，倉庫の中に残っている基材の廃棄物と減損物を記録しておくこと．

第 12 条：特別に，中央薬剤センターに，処方箋集に添付された一覧表に記載のない薬剤を要求する場合には，それを処方した実地医は，その薬の必要性について書面によって申請しなければならない．そして，その申請は，必要な場合は，その許可に関して，管理委員会の判断にゆだねる．

第 13 条：薬剤師たちは，いかなる理由があっても，それを処方した実地医の同意なしに，処方箋の中の薬剤の代替は許されない．

第 14 条：どのような処置，治療，新薬も病院総務委員会の承認なしに，病院に導入してはならない．

第 15 条：業務の責任を負っている薬剤師は，病棟回診や調剤や配布の間，学生達が欠席しないよう注意すること．

第 16 条：薬局には，常に 24 時間，自分のポストを離れてはいけない当番の学生を 1 名おくこと．小さな病院においては，上司と学生は，同時に不在になってはならない．

第 17 条：薬剤師は，医薬品の形に整えたものでない限り，葡萄酒・蒸留酒・牛乳・油・砂糖・蜂蜜などを提供することはできない．

第 18 条：傷の手当てに必要な薬剤また病棟回診ノートに記されていない薬剤は，外科医長又は二級外科医のサインのある特別な引替書がある場合以外は，交付されない．

第 19 条：緊急又は予定外の時で，内科学生あるいは外科学生の引替書を持って薬剤を交付せざるを得ない場合には業務長は，その引き渡しの翌日すぐに，各々の実地医長にその引替書にサインをしてもらわねばならない．

第 20 条：実地医は，1 カ月に 1 回，彼らが所属する施設の薬局を巡視する．また，彼らが連絡すべき有益な観察がある時には，彼らは，その巡視ノートを管理委員会に送付する．

第 21 条：主任薬剤師は，各々の病院において，そこに交付された薬剤の検査を行う．同様に，

彼は，各病院に，自分の薬局に関するすべての業務—すなわち，回診ノートや容器・器具の管理，薬剤管理，また様々な操作の処理法など—については責任をもたせる．

第 22 条：同様の検査は，中央救貧委員会の薬局の保管所においても行うこと．
主任薬剤師は，薬剤が，中央薬剤センターから出る時持っていた品質を保持しているかどうか，例えば，配送中に変化していないかどうか，季節や地域の影響によって損傷を受けやすい物質が変質を被っていないかどうか，検査を行なうこと．彼は，すべてのケースについて，これら一連の衛生業務を指揮し，明らかにするのに必要な知識を与える義務がある．

第 23 条：主任薬剤師は巡視中に，何らかの悪習を発見する時はいつも，施設の実地医と協力して，しかるべき筋に向けた調書を作成する．

第 24 条：日常の監督とは別に，管理委員会は，中央薬剤センターの製・調剤室と薬剤管理室を，3 カ月に 1 回以上，そのすべての部門を審査し，点検する為に出向く．またそのために委員会は，病院の実地医 3 名を同行させる．彼等は，委員会は，点検を行うたびに任命し，かつ常に同じ人を選ばないことを守ること．

第 25 条：薬局の自由に使える庭を持つことができる病院においては，処方箋集にのっとって処方された，薬草液と煎剤を作るのに適した植物だけを—すなわち，主任薬剤師が，管理委員会にリストを提出してあるすべての薬用植物であるが—栽培すること．

Summary

At the end of eighteenth century and the beginning of the nineteenth century clinical medical and clinical pharmaceutical teaching was organized according to the reformation of the medical system in French Republic. Michel Foucault said in the book "Naissance de la clinique." —"To all appearance, it was simply reviving, as the only possible way of salvation, the clinical trandition that had been developed in the 18-century. But it was fundamental experience, because, unlike the 18-century clinic, it is not a question of an encounter, after the event, of a previously formed experience and an ignorance to be dissipated. It is a question, in the absence of any previous structure, of a domain in which truth teaches itself, and, in exactly the same way, offers itself to the gaze of both the experienced observer and the naïve apprentice; for both, there is only one language: the hospital, in which the series of patients examined is itself a school."—(M. Foucault, 1963)

Clinical pharmaceutical teaching started in the central pharmacy and in the hospital pharmacies in Paris with the rule of 4. ventose in year X. This was the birth of Clinical Pharmacy Practice as a new fundamental experience in France.

薬　史　学　雑　誌
29(3),　498～507　(1994)

カリクレイン®(カリジノゲナーゼ) 開発の軌跡

大　島　幸　助*1

A Review on the Development of Kallikrein® (Kallidinogenase)

Kosuke Oshima*1

(1994年11月8日受理)

はじめに

アスピリン (Felix Hoffmann, 1899) を創製したドイツのバイエル社は，その30年後にプロントジル (Gerhard Domagk, 1932) を上市している．これはサルファ剤の基を開くとともに，ペニシリン以降の抗菌剤につながる化学療法剤史上の重要な先駆的薬剤である．本稿に述べるカリクレインは，そのプロントジルが世に出る2年前，同じくバイエル社によって開発・市販された．日本にはほどなく輸入されたが，繁用されるに至ったのは昭和30年代以降のことで，後年20社を越す製薬企業で製造・販売され，世界のどの国にも増し我が国で発展してきた．しかし製品化された時代が遠い以前であったことより，現代の医薬品が当然備えるべき基礎研究と有効性･安全性の確認が十分でなく，そのため我が国での医薬品再評価の過程においてデータの整備・再確認を行わねばならなかった．

一方，カリクレインの本体や関連物質の化学・薬理学が国際的に次第に究められ，生体内での役割，高血圧・炎症の病態生理との係り合いなどが解明されつつある．本剤が治療面で貢献するとともに，「カリクレイン-キニン系」の研究分野の発展に寄与した意義は大きいと思われる．

発見の経緯-尿中の血圧降下物質として

カリクレインは1926年，ミュンヘン大学の外科医（教授）Emil Karl Frey（以下Freyと略）らが，外科手術後の無尿の研究中に，ヒトまたはイヌ等の尿を他の麻酔犬に静脈注射すると血圧が下がることを見いだしたことに始まる[1,2]．それよりも以前にJ. E. Abelousら[3]が同様の現象を確認し，urohypotensinと名付けている（1903）．また1920年にはH. Pribramら[4]が本物質は非透析性であることを述べたが，それ以上に研究は進まなかった．Freyの慧眼であり幸運であったことは，自身の知見を発展させるために，当時有機化学の権威でノーベル賞を受賞しているRichard Willstätterに相談をもちかけ，彼の門下生であるHeinrich　Kraut（以下Krautと略）の紹介を得たこと，さらにミュンヘン大学の生化学者Eugen　Werle（以下Werleと略）の協力を得たことである（図1）．このような生物現象の解明に，臨床医，有機化学者，生化学者からなる連携が実現しなかったら，今日の研究成果は得られなかったに相違ない．

1930年には同様な血圧下降物質が，尿のほかにウシ，ブタ，ヒトの膵臓中に多量に含まれていることが分かり，尿由来のものと区

*1 ヤンセン協和株式会社研究開発本部　*Research & Development Division, Janssen-Kyowa Co., Ltd.*

図1　カリクレイン研究トリオ（左よりE. K. Frey, E. Werle, H. Kraut）

別するためギリシャ語で膵臓の意味を持つ“kallikreas”にちなみ，kallikrein（カリクレイン）と命名された（Kraut, Frey & Werle[5]）．当初は膵臓が本物質の生成臓器であると推測され，またホルモンの一種とも考えられた．後年本剤が我が国へKreislaufhormon（循環ホルモン）と紹介されたため，本剤がいまだにホルモンの範疇に加えられる場合がある．

Freyらは発見当初カリクレイン自身が血圧を下げると考えたが，1937年にWerleらはカリクレインは酵素の一種であると推定した[6]．すなわちカリクレイン自身はイヌやモルモットの腸管をほとんど収縮させないが，血清と混ぜると強い収縮力を示すことから，カリクレインは酵素として血清に働き，腸管を収縮させる物質（DK物質＝Darmkontrahierende Substanz）を遊離させると考えた．この推論は後述のとおり基本的に正しかったのである．酵素としてのカリクレインは唾液腺，その他多くの腺組織に少しずつ存在することが判明し，さらに血清蛋白から遊離される物質をWerleらはカリジン（kallidin）と名付け，この物質の前駆物質に相当するものをカリジノーゲンと命名した．当初の研究からこのあたりまでの解明は進んだが，その後は第二次大戦をはさみ研究は中断し，1960年代における周辺分野の飛躍的な研究の進展まで待たねばならなかった．

カリクレイン-キニン系研究の進歩

カリクレインを追究するドイツのグループとは別個に，その頃ブラジルのM. Rocha e Silvaらは，生体の炎症現象の解明に絡みヘビ毒を研究していた．彼らは1949年，毒蛇唾液腺中のトリプシン等の酵素が血漿蛋白から強い腸管収縮や血圧降下などの作用を示す物質を遊離することをつきとめ，これをブラジキニン（bradykinin, brady＝slow, kinesis＝movement）と命名した[7]．これが前述のカリジンと類縁のペプチドであることが推定されるや，双方の研究が合体し急速な発展をみた．その頃，活発になっていたアミノ酸配列決定法の微量化，ペプチド合成化学の進歩に助けられ，1960年（ブラジキニン），1961年（カリジン）と，相次いで両物質の化学構造が決定された．ブラジキニンはアミノ酸9個からなるペプチドであり，その末端にリジンのついたものがカリジン（アミノ酸10個）にほかならなかった．これらのペプチドは後に英国の研究グループによりキニンと総称されるようになった．

その後の急速な研究の進展の経過を逐一述べることは避け，今日知られる「カリクレイン-キニン系」の化学について以下に要約する．

カリクレインは酵素であり，それ自体には生理作用はなく，血漿中のα_2グロブリン分画に存在するキニノーゲン（kininogen）に作用して，キニン（kinin）を生成する．これらのキニンは腸管を収縮したり血圧を下降させるなどの作用を発揮する．カリクレインは現在2種類に大別される．すなわち血漿カリクレイン（plasma kallikrein）と腺性カリクレイン（glandular kallikrein）である．血漿カリクレインは血漿中に，腺性カリクレインは腺組織（腎，膵，唾液腺，汗腺など）に広く分布している．血漿カリクレインは血漿中で不活性のプレカリクレイン（prekallikrein）として存在し，Hageman因子・トリプシン・酸性pHなどで活性化される．カリクレインの基質であるキニノーゲンもまた分子量の異なる2種のものが存在する．高分子キニノーゲン，低分子キニノーゲンと称される．血漿カリクレインは高分子キニノーゲンのみに作用し，ブラジキニンを遊離する．一

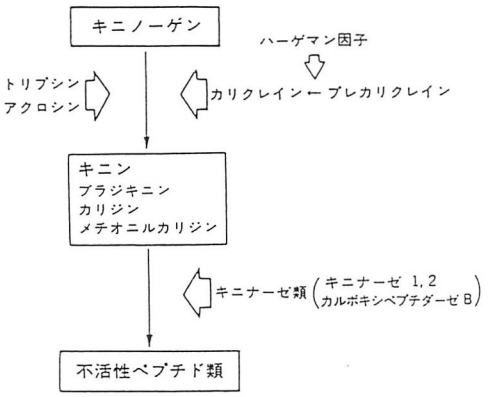


図 2　カリクレイン-キニン系

方腺性カリクレインはいずれのキニノーゲンにも作用し，カリジンを遊離する．生成したブラジキニンやカリジンは極めて強力な血管拡張・血圧降下作用を発揮するが，半減期は短い．それは血液や組織液に存在するキニン破壊酵素（キニナーゼ kininase）によって分解されるからである（図 2，図 3）．

カリクレイン-キニン系の生理的役割

血漿カリクレインと腺性カリクレインの生理的役割は異なると考えられている．前者は血液の凝固や線溶現象に関連するようであり，後者は生体の腺組織に広く存在し，腺分泌に関与していると考えられる．Frey らが尿中に発見したカリクレインは腎に存在していたものが，尿中に放出されたものと今日解されている．したがって腎において生理的な役割を演じていることが想定されよう．

高血圧症患者は尿中カリクレインが減少していることが，A. H. Elliot ら[8]により当初から報告されていたが（1934），後年 H. S. Margolius ら[9,10]が，本態性高血圧患者の尿カリクレイン排泄量が正常対照者の 47%に低下していたことを報告し，また高血圧の疫学調査で高血圧の家族性素因をもつものでは，カリクレイン尿中濃度が低値を示し，高血圧の出現する頻度が高いことを明らかにし注目された．

生体内にはカリクレイン-キニン系の降圧系に対抗する昇圧系レニン-アンジオテンシン系が知られており，カリクレイン同様に長い研究の歴史がある．両系は血圧調節の上で相互に密接に関係していそうでありながら，それらの関係を実証する知見が久しく得られなかった．ところがカリクレイン-キニン系の研究過程で，生体内のキニン分解酵素キニナーゼの一つ（キニナーゼ II）が，レニン-アンジオテンシン系におけるアンジオテンシン I から II に転換するときの酵素と同一であることが判明し，ここに両系の結び付きが証明されるに至った[11]．このことは血圧調節の問題や高血圧症の病態生理の研究をさらに総合的に発展させるところとなった．これらの成果の中から，カプトリル等のアンジオテンシン変換酵素阻害剤が生まれ，高血圧症の治療に寄与している．

製品カリクレインの登場

Frey らがカリクレインを発見してからほどなくミュンヘン大学グループとバイエル社との緊密な共同研究が進められた結果，まず注射剤が開発され，1930 年にパドゥチン（Padutin®）の商品名で市販された．続いて翌年（1931）に経口剤が発売された．主要効能として脳循環障害，末梢血管障害，高血圧，レイノー病，バージャー病等があげられている．主成分は当然ながら尿を原料としていた．

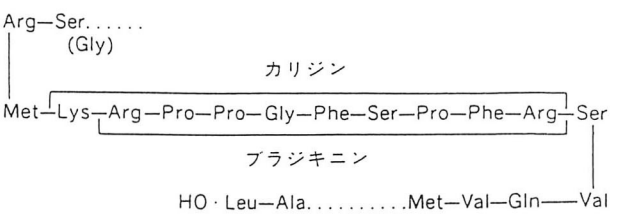


図 3　カリジンとブラジキニンのアミノ酸配列

日本には1933年に錠剤，1934年に注射剤が輸入されたと記録されている．手元の資料（バイエル薬品合名会社のバイエル医家年鑑1936年版）によると，すでに「カリクレイン®」なる製品名で掲載されている．注射液は1 mlで4単位含有しており，内服液は10 ml入りで1 ml中7単位含有するとある．ここに示した単位とは，Freyによって定義されたもので，正常ヒト尿少なくとも50リットル以上をプールして均一化したものを一部透析し，その原尿5 ml相当量を麻酔したイヌの静脈内に注射したときに示す血圧下降度を1単位（Frey unit）とした．1938年版の同社医家年鑑には3単位含有の錠剤が加わっている．その「性状」という項には「末梢血管及び心臓冠状動脈に強度の血管拡張作用を呈し血行を整復す．其結果四肢の激痛発作を緩解し，潰瘍又は壊疽部位に於ける組織の栄養を要せずして疾患を治癒せしむ．」とある．カリクレインがセリンプロテアーゼの一種で糖蛋白酵素であることを思うと，注射剤が凍結乾燥でない水溶液の状態で果たして主成分の安定性を維持できたかどうか，また内服液にいたっては所期の効果がどこまで期待できるか疑問に思える．1943年の製品リストにもその名が見られるところより，第二次大戦中も輸入が継続されていたことが分かる．

我が国における発展

戦後の1951年にバイエル社製医薬品は吉富製薬㈱によって輸入が再開され，鎮痛剤アスピリン，催眠剤アダリンなどとともに，カリクレイン（翌1952年発売）が日本市場に再登場した．戦前のカリクレインは，主に外科領域の循環障害の治療に向けられ，適用範囲は限られていたが，吉富製薬はカリクレインの効能の中から高血圧に着眼し，内科・循環器科方面に拡張する方針を固めた．当時は高血圧治療剤が渇望され，サイアザイド製剤さえまだ市販されていない時代であったから，積極的な宣伝活動と相まって，本剤は着実に医療界に浸透するところとなった．また末梢循環改善薬として眼科や耳鼻科領域での適用が図られた結果，適用範囲が飛躍的に拡大した．この間に帝国臓器製薬㈱は同種の製薬の国産化を目指し，1955年にサークレチン®の商品名で発売した．1965年には㈱三和化学研究所がカルナクリン®を発売し，その後も他社の承認申請が相次ぎ，1975年1月にこの種の製品が再評価を受けるべきことが厚生省によって指定された時点で，実に26社が承認を取得していた．その背景には，本剤が生体に由来する生理物質であるため，効果が緩和であり，また安全性の面でも使いやすい薬剤として臨床医家に受け入れられたからであろう．ピーク時の1982-1983年の年間生産金額は300億円を超え，10億錠を上回る生産量が記録されている．その後，年々薬価基準が下げられたため，生産金額こそ漸減の傾向を示しているが，生産量は依然堅調であった（表1）．

表1　カリジノゲナーゼ製剤の生産統計

年　次	年間生産金額（百万円）	年間生産数量（百万錠）
昭和54(1979)年	25,729	872
昭和55(1980)年	26,742	1,000
昭和56(1981)年	29,207	1,078
昭和57(1982)年	32,266	1,167
昭和58(1983)年	31,887	1,423

厚生省薬事工業生産動態統計調査年報による．

戦後に輸入されたバイエル社のカリクレインは尿から得たものではなく，ブタの膵臓から抽出したブタ膵カリクレインを原料としている．そしてそれ以降わが国で市販された同種の製品もすべて膵臓製循環系作用物質として承認を得ており，いくつかの起源を異にする原薬が用いられていたようである．ブタ膵臓中にはカリクレインの量を1とすると，トリプシンやキモトリプシンが100倍量も含まれており，カリクレインの精製技術が十分でなかったこともあって，現実にはかなり粗悪な原薬が製品に使われていたことが，いくつもの公表比較分析試験成績により明らかにされた[12,13]．

トリプシン様の物質を多量に含んだ製剤で

も，キニンを遊離する作用があるので，類似した薬理作用がある程度期待できるかもしれないが，同時に共存するキニン分解酵素キニナーゼによって，薬理作用が減弱されるであろうし，夾雑物の多い製品はカリクレイン製剤とは言えず，「似て非なる薬」と言わざるを得ない．

しかしどのメーカーも有効成分として膵臓製循環系作用物質を含むとし，なにもカリクレインを含有するとは言っていない．それぞれ各様の原薬規格に基づく製品の承認を厚生省から得ているのだから，必ずしもメーカー側を責めるのも理不尽であった．

1975年1月，厚生省は一連の製品を医薬品再評価品目として指定したが，当時再評価期間中は当該成分を含む医薬品の承認申請は認められなかった．そのため数社がそれまでにいわゆる「駆け込み」の承認申請書を提出した．当局はその時点で「カリクレインの原末の規格」案（1974年11月）を初めて作成し，すでに関連製品の承認を取得しているメーカーに示し意見を求めた．結局再評価に入る直前に承認申請を出したそれらのメーカーはこの規格試験法による製品化を条件に承認を得たようである．従来野放しにされていたこの種の医薬品に関して当局の見解が初めて示されたことは意義深い出来事であった．原薬の精製度の目安になる比活性が1 mg当たり10生物学的単位以上とされていた．この水準は当時のバイエル社製カリクレインの原薬に相当するものであったが，その頃バイエル社の技術陣は1 mg当たり1,000生物学的単位の高純度カリクレインを得ることに成功していたから，その百分の一程度の精製度しかない原薬を使用してカリクレイン製剤と呼称するのは不合理と感じた．それでバイエル社に対しより純度の高い原薬に切り替えることを要請するとともに，わが国で支販される同種製品もまた品質水準を上げなければ医療界の信頼を得られないと，国内関係者や権威の先生方のご意見を聴取して回った．とりわけ鈴木友二（京都大学・大阪大学名誉教授），守屋寛（東京理科大学教授，故人）森脇千秋（東京理科大学教授，故人），川村次良（国立衛生試験所生物化学部長）の諸先生に有益なご助言をいただいた．森脇教授は将来に向けて，50生物学的単位/mgのレベルまで上げるべきだと提言されたが，後年当局より「カリジノゲナーゼ迅速分析法」に絡み，「カリジノゲナーゼ規格試験法」の案が業界側に示されたとき（1983年4月），「1 mg当たりカリジノゲナーゼ100単位以上を含有する」とあり，当惑したメーカーが少なくなかったはずである．それから数年後，再評価の成分指定が公示されてから13年半ぶりに再評価が決着したが（1988年6月），その直後には，関係各社（当初の26社から3社減り23社）がこぞってこのレベルの原薬を使った製品を市場に出すに至った．なお上記のカリジノゲナーゼとはカリクレインの一般的名称であるが，これについては次項で述べる．

カリクレインは登録商標

カリクレイン-キニン系の学問が発展したために，カリクレインという名称が学術論文等で頻繁に用いられるが，実はカリクレイン（Kallikrein）はバイエル社の登録商標である．厚生省が1974年末に初めて業界側に示した規格案にも「カリクレイン」が一般名のように扱われていたのに驚き，当局に相談に行った．担当官は当方の主張を認め，善後策として一般的名称（JAN）の申請をするよう勧められた．さっそく準備にかかった．国際一般名（INN）はkallidinogenaseが登録済みであったが，筆者にはこの名称が適当とは思えなかった．なぜならカリジノーゲンからカリジンが生まれるという考えは過去のものとなり，カリクレインはキニノーゲンを特異的に分解する酵素であるから，むしろキニノゲナーゼとすべきことを提案した．結局名称調査会の「INNが優先する」という基本概念を越えることはできず，死語ともいうべきカリジノゲナーゼが一般的名称に決まってしまった（1975年9月）．しかしながら，それ以降我が国でこの一般名が次第に定着したことは喜ばしいことである．本稿でも医薬品

の一般的名称の意味では，以下カリジノゲナーゼを用いることにする．

カリジノゲナーゼ標準品の制定

カリジノゲナーゼ製剤に絡み，避けて通れない重要なもう一つの問題—力価の基準になる標準品について述べたい．古い話であるが1973年頃，尿カリクレイン製剤の開発を計画していた某企業から比較臨床試験のための検体提供を求められたことがあった．要望に従いカリクレイン錠（10生物学的単位）の糖衣部分を除いた素錠の製造をバイエル社に依頼し，それから予定通り先方に提供した．その後提供先から寄せられた報告は，提供した錠剤の成分含量が2倍も入っていて治験に使えないとの意外な結論であった．その原因を調べるべく，先方に問い合わせたところ，錠剤の力価の測定に必要な標準品として，当時東京理科大学がカリクレイン標準品として限定頒布していた701-Fというロット番号のアンプルを使用したとのこと．バイエル社にこれを送付して測定依頼したところ，バイエル社の測定結果はアンプルに表示された力価の半分した示されなかったそうだ．そこで東京理科大標準品701-Fを直接管理されていた森脇教授（前述）にそのことを報告し，教授自身もバイエル社標準品（ARE-2232）と701-Fを比較検定された結果，両標準品間で大きな差のあることを確認された（1974年2月）．701-Fが調達された1970年の時点では，バイエル社標準品も参考にされているので両者は同等の力価であったはずだが，4年間に力価が減少したことになる．メートル原器や物差しに相当する「標準品」は経時的に大きく変化しては困るのである．しかしながら，市販国産のカリジノゲナーゼ製剤はすべてこの標準品を基礎にしていた．市販カリジノゲナーゼ製剤の力価が一定していないという批判は研究者から寄せられていたが，その混乱の原因でもあった訳だ．解決を見ぬまま1975年9月に751-Mが頒布されたが，これは701-Fの延長上にあるものだった．

1981年，守屋寛（当時理科大学教授，前述）は「治療学」誌[14]において，東京理科大学カリクレイン標準品が生まれた背景とそれが果たした役割，1978年頃にその使命が終了したことを明確に述べているので，該等項を以下に引用する．

「カリクレインの研究が世界的な発展をみるに至り，Websterは1965年，初めて各国代表者による国際委員会を招集し，その議事録ともいうべき“International Recommendation”なるものを作成し，その中で標準品について，国際標準品が現存しない限りは研究者が互いに“home standard”を交換しあって力価を計ろうということを提案した．筆者はこの提案ならびに国内外の情勢をふまえて1970年3月に，いわゆる“東京理科大学カリクレイン標準品”なるものを初めて設定し，数年間にわたって国内外に配布交換し，それなりの貢献をしてきたものと考えている．しかし1970年代後半頃からカリクレインの酵素化学的研究は飛躍的に進展し，多くの性質（安定性，動物種差，ガラス吸着，高純度標品の特性，多様成分間の差異など）についてかなり判明したこともあって，安易な取り扱いによる力価検定ではバラツキがひどく，時によって大きな誤差の原因になり得ることが判明した．かくして，ホルモン類の例にみられるようにいわゆる生物学的標準品として設定されるべきであるという認識が高まった．（中略）

現在，国際的共同作業も進められており，そこで何らかの結論が出された折には，これも長年嘱望されていた国定標準品も準拠して作成されるはこびになるであろう．筆者が作成した前述のいわゆる理科大標準品は1978年頃にはすでにこの使命を終了した．また上記のような私的標準品（と称するもの）は当然その意味を失うことになろう．」

1970年代なかば，このような混乱の中で，国定標準品が設定されるべきで，それにはたとえ時間がかかっても国際標準品がまず確立されねばならないという斯界の権威からの提言が筆者の耳にも頻繁に届いていた．当時臨床薬理学者であり，国際カリクレイン・シン

ポジウムを何度も主催し，斯界の発展に貢献していたバイエル社のG. L. Haberlandに協力依頼の書簡を送るしかすべはなかった．彼は行動力のある人で，すぐに世界の指導的なカリクレイン・キニン研究者に連絡をとり，1977年4月，ドイツのマインツで第4回国際シンポジウムが開催された折，特別会議がもたれるに至った．WHOの標準品の責任者であるD. R. Bangham（National Institute for Biological Standards and Control, London）の司会で世界的なカリクレイン-キニン学者たち（6カ国，17名）によって，活発な議論が交わされた．日本からは前述の鈴木，守屋，森脇が参加し，また関係者の一人として筆者も会議に招かれた．本会議の結論としてカリジノゲナーゼ国際標準品の制定の必要性が決議され，具体的な段取りまで話合われた．一つの国際標準品が生まれるまでにはその後に大変な時間と関係者の努力を要する．バイエル社では国際標準品の候補となる高純度カリジノゲナーゼについて安定性，物性等を十分検討した後，ロンドンのBanghamのもとに原体を提供．同所でさらに基礎的な検討を行い，その結果に基づいてアンプル充填を行った．その後日本の幾つかの研究機関（国立衛生試験所，東京理科大学，明治薬科大学等）を含む世界のカリクレイン研究機関（7カ国，19施設）で共同研究が行われ，その結果に基づき標準品候補検体（ロット番号78/543）が国際標準品であると認定された（1982）．バイエル社が従来確立していた生物学的単位と比較して約4%の差が生じたが，晴れて国際単位が誕生したことになる．

図4　カリジノゲナーゼ標準品
（国立衛生試験所標準品）

この間に国立衛生試験所が並行して日本における標準品の制定に着手し，その要請によりバイエル社にて調達した高純度カリジノゲナーゼ・アンプルを納入した．候補検体は国立衛生試験所及び国内機関（1大学，5社）で共同研究という形で試験され，1983年に国立衛生試験所から共同試験の最終検討結果が報告された[15]．続いて1983年（昭和58年）4月1日付の官報でカリジノゲナーゼ標準品が公示された（図4）．1988年，厚生省からカリジノゲナーゼ再評価の結果を通知して以後，わが国のすべてのカリジノゲナーゼ製剤が標準品に基づく国際単位で含量表示を行うに至った．

カリジノゲナーゼの新知見

バイエル社のC. Kutzbachらにより高純度のブタ膵カリクレインが得られるようになったことで，カリクレインの研究が一段と進展した．まぎらわしい生物活性をもつ夾雑物質を含まない物質で，薬理作用を見直すことも盛んに行われた．その中には従来知られなかった事実も多く発見された．それによってカリジノゲナーゼの薬理学的・生化学的説明を大幅に変更せねばならない面もでてきた．キニンの循環系に対する薬理作用の基本は，従来の観点では血圧を下降させたり，局所の血流量を増加することであった．一方で新しい知見から，キニンが膜透過性に関与し，膜を通過する無機イオンや栄養分子に流速変化をもたらす作用のあることを加える必要がある．K. Meng及びG. L. Haberland[16]は粘膜細胞の細胞膜を通過するグルコースの輸送がカリクレインの投与により著しく増大することを見いだした（1973）．カリクレイン濃度が高すぎると非特異的な蛋白分解が起こり，グルコース輸送が低下する（図5）．R. Dennhardtと F. J. Haberlich[17]はナトリウムやカリウム等の無機イオンの輸送がカリクレイン並びにブラジキニンで影響されることを証明した（1973）．また1977年にC. Moriwaki ら[18]も膵性カリクレインがキニンの平滑筋

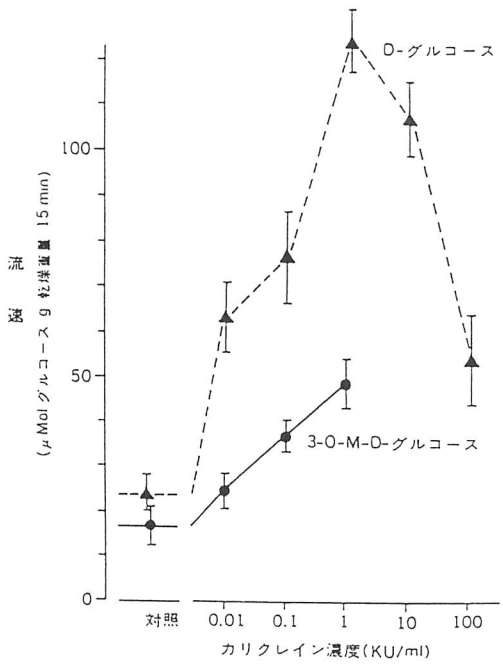


図 5　D-glucose と 3-*O*-methyl-D-glucose のラット剔出腸管粘膜からの輸送に及ぼすカリクレインの影響 (K. Meng & G. L. Haberland)

作用から小腸吸収能に影響を及ぼすのではないかとの作業仮説を設定し，実験の結果バリン，メチオニンなどのアミノ酸やブドウ糖の小腸における吸収が，腸腔内に膵カリクレインを同時に投与すると増加することを確認した．一定の濃度を越すと吸収が低下することも観察した．このように薬剤としてのカリジノゲナーゼの内服が腸管を介してアミノ酸やグルコース等栄養素の吸収を促進し，栄養リッチな血液を患部組織に送りこむことが推測される．つまりカリジノゲナーゼ経口剤については注射剤とは別の作用機序を想定せねばならないのである．

試験管内の精液に高純度カリクレインを添加すると，精子の運動能が著しく増大することが W.-B. Schill ら[19]および他の多くの研究者により観察されている．また Schill の共同研究者である W. Leidle ら[20]によれば精子の運動性の増大に平行し，グルコースならびに酸素消費量が増大することが観察されている．この例はカリクレインの膜透過性の変化を介しての新しい作用を如実に表すものである．

カリジノゲナーゼの薬理効果については，注射の剤形で投与された場合には異論がないが，内服された場合の効果について問題視する人が少なくなかった．それはカリジノゲナーゼが消化器管内の酵素で分解されたり，分子量が大きいため吸収されないといった疑問があるからである．その点ではキモトリプシン，リゾチーム，セラペプターゼ等の消炎酵素製剤にも同様な疑問がよくもたれるところである．しかしカリジノゲナーゼのごとき酵素製剤が内服後吸収されるという実証データは数多い．W. Miska ら[21]はヒトにカリジノゲナーゼ 600 国際単位を内服させた後，精液中に酵素活性を残したまま検出され (0.82 %)，この量は治療上 (この場合男子不妊) 十分な量であると結論している．しかしながら従来のカリジノゲナーゼ腸管吸収に関するデータを総合すると，吸収率は一般に僅かであり投与量の数パーセントを超えることはない．この程度の量のカリジノゲナーゼでは全身性の直接作用を発揮するとは考えがたい．少なくともカリジノゲナーゼ経口投与の場合，前述したような腸管内の特別の作用が重視されるべきであろう．その機序は解明されていないが，局所での作用，例えば腸に対する直接の刺激，腸運動の増強や，物質の膜透過の促進，また何か活性物質等の遊離を介した間接的な作用もあり得るかもしれない．極端だがたとえ吸収されなくても，腸管に対してカリジノゲナーゼが何らかの作用を発揮し，全身的な薬効をもたらすこともあり得ると著者は考えている．内藤俊一 (京都薬科大学教授，現名誉教授) は同様の発想で 24 時間絶食させた家兎の十二指腸にカリクレインを注入すると，投与 6 時間後の血漿，リンパ及び脳脊髄液中に，ペプチド MCA 基質を分解しないが TAME 基質を分解する未知物を検出し得た[22]．このように腸管内でのカリジノゲナーゼの作用はもっと検討する必要があろう．

先年の医薬品再評価の折には，各社で様々な臨床試験データが用意されたが，厚生省か

らこれらのデータとは別に，関係企業が参加するカリジノゲナーゼの二重盲検法による臨床試験を主要効能を対象に実施するよう指示された．そこでシンナリジンを対照薬とした400例に及ぶ関係全社共同の臨床試験を行った．この試験で本剤の有効性は確かめられたが，低用量（1日量30国際単位に相当），中用量（1日量75国際単位に相当），高用量（1日量150国際単位に相当）の3群間に有意差が見られなかった[23]．当局より適正用量確認のため再試験が指示され，高用量（1日量300国際単位に相当）と低用量（1日量30国際単位に相当）についての二重盲検法による比較試験を共同で実施した．その結果いずれの用量群にも相応する治療効果が認められ[24]，現在承認されているカリジノゲナーゼ用法・用量の基礎資料の一つとされた．前述した生体内および試験管内での薬理試験結果をみると，グルコース，無機塩類，アミノ酸など膜透過性促進作用，精子運動性増大作用ともカリジノゲナーゼ濃度が深く関係し，濃厚すぎても，また濃度が低すぎても作用が低下するという共通の現象がみられる．合成化学物質とは生体に対する反応のしかたが明らかに相違している．このような事実を考慮すると，生理物質としてのカリジノゲナーゼの臨床試験において，むしろ自然な結果が示されたのではないかと思えるのである．

おわりに

戦前に開発されたカリジノゲナーゼは，とりわけ第二次大戦後の日本で発展し，循環器系薬剤の一角を担ってきたが，13年半にわたる厚生省による再評価期間を中心に多くの試練を重ねた後，その面目を一新し再登場した．我が国の製剤は今やいずれも一定水準以上の品質をもつ原薬を含み，共通の標準品に基づく国際単位を表示し，引き続き医療の場に提供されている．しかし臨床に使用されて60余年を経過しながら，本剤には幾多の究めねばならない課題が残されている．一方でカリクレイン-キニン系研究の限りない発展が続けられており，カリジノゲナーゼの新たな一面を開く可能性が期待されている．

参考文献

1) Frey, E. K.: *Arch, Klin. Chir.*, **142**, 663-669 (1926).
2) Frey, E. K. and Kraut, H.: *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.*, **157**, 32-61 (1926).
3) Abelous, J. E. and Bardier, E.: *J. Physiol. Pathol. Gen.*, **2**, 777 (1903).
4) Pribram, H. and Herrnheiser, G.: *Biochem. Z.*, **111**, 30 (1920).
5) Kraut, H., Frey, E. K. and Werle, E.: *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.*, **189**, 97-106 (1930).
6) Werle, E., Gotze, W. and Keppler, A.: *Biochem. Z.*, **289**, 217-233 (1937).
7) Rocha e Silva, M., Beraldo, W. T. and Rosenfeld, G.: *Am. J. Physiol.*, **156**, 261-273 (1949).
8) Elliot, A. H. and Nuzum, F. R.: *Endocrinology*, **18**, 462-474 (1934).
9) Margolius, H. S., Geller, R., Pisano, J. J. and Sjoerdsma, A.: *Lancet*, **ii**, 1063-1065 (1971).
10) Margolius, H. S., Horwitz, D. *et al.*: *Circ. Res.*, **35**, 812-819 (1974).
11) Erdös, E. G.: *Circ. Res.*, **36**, 247 (1975).
12) 沢木倬二，服部健蔵他: 愛知医科大学医学雑誌, **2**(2), 91-93 (1974).
13) 藤本幸男: 薬物療法, **10**(3), 483-492 (1977).
14) 守屋　寛: 治療学, **7**(6), 968-970 (1981).
15) 谷本　剛，福田秀男: 衛生試験所報告，第101号，128-131 (1983).
16) Meng, K. and Haberland, G. L.: Influence of kallidin on glucose transport in the isolated rat intestine, In: Kininogenases. Kallikrein. 3rd Symposium on Physical Properties and Pharmacological Rationale, Schattauer, Stuttgart, New York, pp. 75-80 (1973).
17) Dennhardt, R. and Haberlich, F. J.: Effect of kallikrein on the absorption of water, electrolytes, and hexoses in the intestine of rats, In: Kininogenases. Kallikrein. 3rd Symposium on Physiological Properties and Pharmacological Rationale, Schatt-

auer, Stuttgart, New York, pp. 81-88 (1973).
18) Moriwaki, C., Fujimori, H., Moriya, H. and Kizuki, K.: *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 1174 (1977).
19) Schill, W.-B. and Haberland, G. L.: *Klin. Wschr.*, **53**, 73-79 (1975).
20) Leidle, W., Prinzen, R., Schill, W.-B. and Fritz, H.: The effect of Kallikrein motility and metabolism of spermatozoa *in vitro*, In: Kininogenases. Kallikrein. 2nd Symposium on Physiological Properties and Pharmacological Rationale—Reproduction—, Schattauer, Stuttgart, New York (1974).
21) Miska, W. and Schill, W.-B.: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, **41(II)** (10), 1061-1064 (1991).
22) Naito, S., Tanaka, H., Tanaka, S. and Oshima, K.: *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **252**(1), 162 (1981).
23) カリジノゲナーゼ研究会: 薬理と治療, **12** (9), 229-276 (1984).
24) 武内重五郎, 大友英一, 谷口興一, 田中恒男, 渋谷 健: 医学と薬学, **13**(1), 125-142 (1985).

Summary

This article briefly summarizes the historical events particularly these in Japan, in the kallikrein-kinin research and progress of the development of kallidinogenase (INN), enzyme with circulatory action.

In 1926, E. K. Frey observed a drop in blood pressure in dogs following intravenous injection of the urine of human and other mammals into dogs. Intensive research showed that the urine contained a high-molecular active substance which dilated the peripheral arterial vessels. The substance was later called kallikrein after the Greek synonym for pancreas, as it occurred there at such a high concentration (Kraut *et al.*, 1930) that this gland was thought to be its cite of origin. In 1930, kallikrein was commercially available as Padutin® from Bayer, Germany. The product was introduced into Japan a few years later under the trade name of Kallikrein® and was used for the treatment of circulatory disorders even during the Second World War.

Kallikrein was again imported by Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd. in 1952. However, Kallikrein introduced after the War did not contain substance derived from the urine but from porcine pancreatic kallikrein as the active ingredient. It grew rapidly with its active promotion of the product in such fields as internal medicine, ophthalmology, otology etc. Domestic manufacturers increasingly entered this market and the number of the manufacturing license holders of similar products reached 26 in 1975 when kallidinogenase preparations were designated to undergo drug re-evaluation by the health authorities.

Since June 1988 when the re-evaluation for kallidinogenase preparations was completed, all the relevant manufacturers have supplied new formulations containing higher quality substances and labeling their potencies expressed in International Units based on the kallidinogenase reference standards which had since been established.

◆雑　　録

大黄，サルトリイバラ根，人参，もぐさ —16，17世紀のヨーロッパにおける東アジアの生薬—

Rhubarb, China Root, Ginseng, Moxa —East Asian Drugs in 16th and 17th Century Europe—

ヴォルフガング・ツェザー
宮本　法子　訳

本論文の翻訳にあたって

ドイツのヴォルフガング・ツェザー氏は，1993年9月のFIP国際会議の「薬史・History of Pharmacy」において「もぐさと人参」のポスター発表を予定されていた（薬史学雑誌，第29巻第1号p. 90参照）．ところが，当日不参加だったため，発表用紙の送付を依頼したところ，上記の「大黄・サルトリイバラ根，人参，もぐさ」の論文をお送りくださった．ヴォルフガング・ツェザー氏のご厚意に深く感謝申し上げる．また翻訳するにあたっては，東京薬科大学第一生薬学研究室教授　糸川秀治先生，九州大学言語文化部助教授　ヴォルフガング・ミヒェル先生より詳細にわたりご指導ご教示をいただいた．ここに厚く感謝申し上げる．　（訳者）

かつてヨーロッパ人は，南アジアばかりか，東南アジア，東アジアをもまたインドと理解していたのだが，そのインド由来の香辛料と生薬は，すでに古代から中世のヨーロッパでは羨望の的であった．

この高価な品物を直接輸入するという望みは，15世紀以降のヨーロッパ人の探検旅行にとって重要な動機の一つであった．

航海時代以前にすでにヨーロッパで知られていたアジアの香辛料や生薬には，通常，取り違えもないような形状と香りがあった．たとえば，丁字，肉ずく（種子），肉桂（樹皮）が，これらに該当する．

ポルトガル人やその後のオランダ人，海外の貿易帝国を設立した時，新しい生薬も知ることになったが，それらを同定したり，品質を認識することは当時の生薬学の手段ではそれほど容易なことではなかった．これには特に根と根茎，またはもぐさのようにすでに加工されたものが該当する．このような問題のある生薬がすでに早くからヨーロッパに輸入され，そこで医学的に使用されていたことを四例を挙げて示そうと思う．

大黄（*Rheum palmatum*）は，すでに古代における最も重要な薬学書であるDioscorides（1世紀）の『Materia Medica』で言及されているが，ここではその緩下作用についての指示が欠けている．したがって，これは本物の中国産大黄ではないのか，または長い運送期間中にその質が損なわれたのだろう．ようやく16世紀になって大黄はヨーロッパで緩下剤として評価され，海路だけでなくロシアを通る陸路でも輸入された．薬理作用が強いことで，一方では偽物ができず，また一方では薬学的な品質がかなり確実に評価された．このことが主要因となって大黄は，その植物的な研究は何世紀もの間，取り立てていうほどの進歩がなかったにもかかわらず，ヨーロッパで絶えず薬用にされていた[1]．

サルトリイバラ（*Smilax china*）は，ヨーロッパ人にとって，16世紀最大の「新発見」に数えられた．ポルトガルの医師Garcia da Orta（約1500-1568）は，1563年，インドのゴアで出版された画期的な著作『Coloquios dos simples a drogse cousas medicinais da India』の中でサルトリイバラ根は，最初1535年に中国の商人からインドに運ばれ，梅毒の薬として使用されていた，と書いている．すでに1～2年の間には，西南ヨーロッパの生薬の貿易の中心地ポルトガル，アントワープやベニスで知られるようになり，「奇跡の薬」とみなす医師も多かった．

1546年，当時皇帝カール五世の侍医で，著名な解剖学者Andreas Vesal（Vesalius）（1513-1546）は，サルトリイバラ根に関して入念な論文を著わした．20年，30年後に，サルトリイバラ根は梅毒の治療には適さない

ことが明らかになり，そのため，この病気に対しては1600年以降，ほとんど使用されなかったが，痛風の治療と血液浄化剤としては19世紀に至るまで，大きな役割を演じた[2,3]．

サルトリイバラ根およびその起源植物の図は16世紀以降ヨーロッパの専門文献に記載されたにもかかわらず，「*Radix chinae*」（中国からの根）という名称では，当時すでに朝鮮人参（*Panax ginseng*）がヨーロッパに入っており，ウェサルが上述の論文において述べたのはこの朝鮮人参のことではないかという説が立てられた[4]．この説に対して私は異論を唱えたい．というのは，朝鮮人参はサルトリイバラ根よりかなり高価で，そのため商人は二つの生薬を明確に区別したに違いない．当時，日本と中国においてポルトガル人が朝鮮人参を無視していたことについては驚く必要はない．同様に有名だった茶に対しても，彼らは周知のように興味を持たなかったのである．

朝鮮人参が1643年に初めてヨーロッパに紹介されたのは確かであり，しかもオランダ人は当時長崎出島の商館を経由して中国から輸入した．誰がこれをヨーロッパで最初に薬剤として推奨したのか，またどのような理由でそうなったのか，まだ十分に研究されてない．しかし，同時代に，ヨーロッパで茶も市民権を得ていたことは注目に値する．朝鮮人参は当時オランダでは金に匹敵する超豪華な生薬であった．その後も，その価格はサルトリイバラ根のおよそ100倍であった．多くの医者は「その薬効は，高い価格に対応しない」とは思ったけれども，18世紀の間，朝鮮人参はほとんどのヨーロッパの国々で薬用になっていた[5]．

もちろん，人参を買うために大金を支出していたヨーロッパ人は，朝鮮人参を特定し，できればヨーロッパでも栽培しようと試みた．しかし，大黄の場合と同様に成果を得られなかった．これらの困難に特徴的なのは，一方では日本について非常によく知っており[6]，さらに有能な植物学者であり，生薬学者であったEngelbert Kaempfer（1651-1716）の誤謬である．ナツメヤシの論文[7]と並んで，彼の植物に関する最も重要な著作は，日本の植物の記述であった[8]が，ケンペルはそのなかで，本物の朝鮮人参と並べてムカゴの図を載せた．これらが二つの異なった種類の植物であることも知らずに．

大黄あるいはまたサルトリイバラ根と比べて朝鮮人参は，特定の病気の指示が少ないし，むしろ一般的に健康保持によく使われた．不特定の強壮剤としてヨーロッパでは使われ，「*Panax*」（すべてを癒すと言われる）という学名を持つ．それがその時代の薬物に対する考え方に一致していた．というのは，当時たくさんの「万能薬」を組み合わせて使用することが好まれていた．しかし，1800年頃には，これらの薬剤は，朝鮮人参を含めてすたれていった．なぜなら，当時の優勢になった合理的な治療概念に従って，大学医学が特定の病気を治しうるような薬剤のみを使用したからである．

1674年あるいは1683年に，もぐさ（*Artemisia princeps* syn. *Artemisia vulgaris* var.）を使って痛風の治療の成功例を発表した最初のヨーロッパ人は，ジャカルタにいた牧師Hermann Buschof（約1620-1674）と，1674年から1676年まで長崎出島に滞在していた医師であるWillem ten Rhijne（1649-1700）である．二人ともみずから，また患者に行ったもぐさ治療の成功例を経験していた．ヨーロッパでこの東洋の「Moxa」についての報告は大きな興味を呼びおこした．なぜなら，痛風は当時，裕福な国民の間に非常に広まっていた疾病であった．もぐさはすぐに新たな「奇跡の薬」となり，オランダでは非常に高価な価格で売られるようになった．しかし，もぐさ使用の背後にある東洋医学は，17世紀のヨーロッパ人には理解できなかった．彼らは鍼と同様にもぐさも外科的な治療方法だと誤解し，もぐさを使って様々な実験をした．高い輸入品に対して国内の代用品を探す医者もおり，日本のもぐさは，ヨーロッパで成長する*Artemisia*の変種から得られるということを発見した後は特にそうだった．とり

わけ治療の効果がなかったり，それどころか害を引き起こした例が知られた後に，もぐさに対する批判が，多くなった．すでに1690年頃にはもぐさの価格があきらかに下落し，数十年後にはヨーロッパの医師はもはや全く使用しなくなった[9]．

ここに挙げた四種の生薬には共通点がある．これらはヨーロッパで一時的に「奇跡の薬」と呼ばれた．大黄は例外として，これらはすでに採りいれられた後，短期間で批判され，最終的には否定的な判断を下された．これらはケースバイケースで原因は異なっている．サルトリイバラ根の場合は梅毒に適用したが，これは十分に試されたとは思われない．朝鮮人参は，広範囲に広めるためには最初は余りにも高価であった．そして，後には，不特定の強壮剤として医学の合理主義の犠牲となった．もぐさは誤った認識から間違って使われ，そのために不必要なあるいは害があるものと判断を下された．

輸入品の薬剤上の品質がいつも十分であるかどうかということについては疑わなければならない．悪い品質であっても，なにがしかの貢献をするものである．つまり，ヨーロッパにおいてこれらの生薬が最終的にはもはや使われなくなったということである．

参考文献

1) Foust, Clifford M.: Rhubarb—the Wondrous Drug, Princeton University Press, Princeton, N. J. (1992).

2) Schmitz, Rudolf: *Neue Folge*, **22**, 119-131 (1963).
Tan, Freddy Tek Tiong: A. Vesals "Epistola de radicis Chinae usu" in ihrer Bedeutung für die pharmazeutische Verwendung von Smilax China L. Diss, Marburg (1966).
大塚恭男: 日本医史学雑誌, **13**(4), 1-15 (1968).

3) Lindeboom, G. A.: *Pharm. Weekbl.*, **111**, 1169-1177 (1976).

4) Caesar, Wolfgang: *Deutsche Apotheker Zeitung*, **131**, 935-941 (1991).

5) ドイツ・日本研究所編: ドイツ人の見た元禄時代—ケンペル展, 東京 (1990).

6) Kaempfer, Engelbert: Phoenix persicus—Die Geschichte der Dattelpalme, Edited by Wolfgang Muntschick, Basilisken Presse, Marburg (1987).

7) Kaempfer, Engelbert: Flora Japonica (1712), Edited by Wolfgang Muntschick, Franz Steiner Verlag, Wiesbaden (1983).

8) Buschof, Hermann: Erste Abhandlung über die Moxibustion in Europa, Edited by Wolfgang Michel, Kark F. Haug Verlag, Heidelberg (1993).

日本薬史学会創立40周年記念特集

日本薬学会（第105～114年会）における薬史学部会の記録

1. 薬史学部会の会場一覧表

年会	年・月・日	開催地	会　　場
105	1985・4・ 4	金　沢	金沢総合健康センター大研修室
106	1986・4・ 3	千　葉	千葉大学西千葉キャンパス教養部N会場
107	1987・4・ 3	京　都	国立京都国際会館
108	1988・4・ 5	広　島	農協ビル
109	1989・4・ 5	名古屋	名古屋工業大学共通講義室棟4階
110	1990・8・22	札　幌	北海道厚生年金会館
111	1991・3・29	東　京	東京薬科大学教育2号館1F
112	1992・3・30	福　岡	福岡サンパレスパレスルーム
113	1993・3・29	大　阪	大阪工業大学7号館765号室
114	1994・3・29	東　京	東京大学教養学部13号館311教室

2. 薬史学部会プログラム

a. 一般講演，b. 特別講演およびシンポジウム

a. 一般講演

第105年会（1985・金沢）

「熊府薬物会目録」所蔵の薬物の考察　浜田　善利
「熊薬七十五年史抄」補遺　小山　鷹二
日本薬局方（国民医薬品集を含む）収載日本名の変遷―同物異名と同名異物―について　末松　正雄
征露丸の史的意義について　黒沢　嘉幸
山崎文庫「和蘭製薬開業制度」について　川瀬　清
ツュンベリーの来日とその意義（第6報）―日本の医師や通詞らとの交流を中心に―　○高橋　文，川瀬　清
『傷寒明理論』，『註解傷寒論』に見られる薬理説の検討　真柳　誠
賀来佐之・睦之兄弟の遺稿研究―坪井信道訳述『製煉発蒙』を中心に　山下　愛子
薬剤監　石塚左玄　佐藤文比古
柴田承桂と長井長義―明治初期の薬学における先覚者の見解をめぐって―　安江　政一
欧米の薬史学会概況（第2報）　山田　光男
薬科大学教育に薬史（薬の倫理）学の必須化を望む
完全医薬分業ができなかった史的考察(2)　中室　嘉祐
日本における物理薬剤学関連研究の史的考察　渡辺　厚
日本の近代薬学成立の史的考察　根本曽代子

第106年会（1986・千葉）

日本薬局方に見られたヒ素製剤の変遷　○山田光男，松本仁人
日本薬局方の百年間における推移について―主として収載日本名について―　末松　正雄
日本における正式な直営の病院給食の始まり，給食管理規則の始まり（明治6年・大阪）　中室　嘉祐
『金華山道碑』裏面に刻された病気予防食について　○那須　務，久道周次，安藤利夫，吉崎文彦
人吉・相良藩の御薬園について　浜田　善利
ツュンベリーの来日とその意義（第7報）―来日の背景ならびに日本人の病気について―　○高橋　文，川瀬　清

クリニカル・ファーマシーの歴史と思想　第三報
辰野　美紀
近代日本医薬品産業の発展—その1
日本薬局方発布まで　○山田久雄，山田光男
明治期の近代薬学教育機関　第1報　近畿地方編
小山　鷹二
日本の近代薬学成立の史的考察（第2報）
根本曽代子

第107年会（1987・京都）

日本薬局方に見られた酸化亜鉛（亜鉛華）製剤の変遷　松本仁人，○山田光男
日本薬局方各版の収載品目と追加・削除品目の大要について　末松　正雄
病院内医薬分業の始まりと病院薬局男女雇用均等の始まり　中室　嘉祐
日本の近代薬学成立の史的考察（第3報)—京都大学薬学部創設の主意—　根本曽代子
明治期の近代薬学教育機関　第2報　中国地方篇
小山　鷹二
肥後細川藩の茶碗山の御茶園について
浜田　善利
家伝薬『濱田膏』
那須　務，○吉崎文彦，久道周次
近代日本医薬品産業の発展　その2
JP発布（明治19年）よりJP4公布（大正9年）まで　○山田久雄，山田光男
幻想的植物から向精神薬への流れ(1)
○山田健二，永田佳久

第108年会（1988・広島）

薬事法規からみた日本薬局方　末松　正雄
近代日本医薬品産業の発展　その3
JP4公布（大正9年）よりJP5公布（昭和7年）まで　○山田久雄，山田光男
日本薬局方に見られたタンニン酸製剤の変遷
松本仁人，○山田光男
日本における医薬分業の始まり
○中室嘉祐，矢内原千鶴子
「医制」中薬事関係条文の成立について
川瀬　清
栖宮吉郎氏と日立造船安全衛生運動史
菊川　縫子
アヘン戦争の薬学的考察　宮崎　正夫
肥後村井家の叢桂園　浜田　善利
ツュンベリーの来日とその意義（第8報)—続，来日の背景—　○高橋　文，川瀬　清
古代ギリシア薬物誌の一考察—テオフラストス『植物誌』第9巻を中心にして—　月川　和雄

第109年会（1989・名古屋）

日本薬局方に見られたヨウ素製剤の変遷
松本仁人，○山田光男
近代日本医薬品産業の発展　その4
JP5公布（昭和7年）より第二次大戦終結（昭和20年）まで　○山田久雄，山田光男
日本薬局方の各版における根拠法について
末松　正雄
蜘蛛類の民族薬物学的研究
○浜田善利，吉倉　眞
日本の近代薬学成立の史的考察（第4報）—基礎と応用の接点—　根本曽代子
ツベルクリン事始め　小山　鷹二
星一言語録（その1）「親切第一」　三澤　美和
ヒポクラテスを医・薬の祖と呼ぼう　柳浦　才三
明治初期の薬業界に貢献した岸田吟香
○杉浦正泰，斉藤明美，天野　宏
わが国初の様式目薬精錡水とその時代
○天野　宏，斉藤明美，杉浦正泰
薬の携帯とその容器の史的研究
○服部　昭，杉原正泰
医薬分業史に関する文献学的研究（第1報）（書籍に示された医薬分業活動に関する考察）
中村　健，○永喜美和子，井元かおり，平賀三千代，藤井正美
日本調剤学の創刊と発展
敗戦GHQの医薬分業勧告と調剤指針の誕生
中室　嘉祐

第110年会（1990・北海道）

古代ギリシャの医・薬について　柳浦　才三
医薬とヒトとの生態学的視点からの有用性評価法，その歴史的意義　高橋　晟
明治期を中心とした中国産大黄の中国からの輸出に関わる変遷について　○播磨章一，田中康雄
日本の薬学における「生薬学」の受容
川瀬　清
明治期北海道の薬学校　吉沢　逸雄
敗戦GHQ勧告「薬剤師国試，共学，医薬分業（調剤指針創刊）薬学講座拡充，医学部薬学科独立等」戦後45年日本薬学教育の発展と薬剤師試験の低下　中室　嘉祐
薬事に関する法規の変遷について　末松　正雄
Insulin製剤に関する薬局方の史的考察
末廣　雅也
近代日本医薬品産業の発展　その5

第二次大戦終結（昭和20年）よりJP6公布（昭和26年）まで　○山田久雄，山田光男
星一言語録（その2）「星薬科大学建学の精神」　三澤　美和
飯沼慾斎の「サビナ」標本について　○水野瑞夫，田中俊弘，酒井英二，邨　　妍，遠藤正治，邑田　仁
熊本の矢部の薬草園跡　浜田　善利
備中足守藩木下家に伝わる薬草図譜　小山　鷹二
シーボルトの処方箋　宮崎　正夫

第111年会（1991・東京）

日本薬局方（JP）に見られたエタノールの規格・試験法の変遷　松本仁人，○山田光男
Insulinおよびその製剤に関する薬局方の史的考察（その2）分析技術進歩の影響　末廣　雅也
近代日本医薬品産業の発展　その6
JP6公布（昭和26年）よりJP7第1部及び第2部（暫定）公布（昭和36年）まで　○山田久雄，山田光男
大正期，前期における中国産生薬大黄の輸入に関する変遷について　○播磨章一，田中康雄
薬事法と薬剤師法の変遷について　末松　正雄
薬の携帯とその容器の史的研究(4)吸湿の概念と防湿対策（江戸時代）　服部　昭
『農業全書』にみられる薬用植物　浜田　善利
ツュンベリーの来日とその意義（第9報）―来日前の医学研究について―　○高橋　文，川瀬　清
勝山忠雄・略歴および札幌時代の医療活動　吉沢　逸雄
北海道初の薬学研究発表をした竹内途所次郎　本間賢次郎
星一言語録（その3）：「星一の哲学」三澤　美和
岡山県の植物研究家　吉野善介　小山　鷹二
1940年代初期における「薬学新体制」論議について　川瀬　清
第二次大戦後の日本薬学会，日本薬剤師会学術大会の歩み(1)―その分科会を中心に―　金庭　延慶
医薬兼業の西洋医学を伝えた和蘭軍医ポンペと医薬分業の西洋医学を伝えた蘭医エルメレンス（完全医薬分業ができなかった史的考究　第3報）　中室　嘉祐
クリニカル・ファーマシーの歴史と思想　第4報　辰野　美紀
医薬分業はいかなるコンテクストで語られてきたか　松山　圭子

第112年会（1992・福岡）

日本薬局方（JP）に見られた塩酸コカインの規格・試験法の変遷　松本仁人，○山田光男
インスリンおよびその製剤に関する薬局方の史的考察（その3）魚類のインスリンについて　末廣　雅也
第二次大戦後の日・米薬局方の変遷―製剤総則，各条製剤を中心に―　○金庭延慶，鷲見正宏
薬事法と薬剤師法の項目別の新旧比較について　末松　正雄
近代日本医薬品産業の発展　その7
昭和初期における医薬品産業の情況と製薬企業　○山田久雄，山田光男
大正・後期における中国産生薬大黄の輸入に関する変遷について　○播磨章一，田中康雄
シーボルトの散瞳点眼液　宮崎　正夫
薬の携帯とその容器の史的研究(7)密封包装の技術　服部　昭
札幌薬学校（明治38年設立）について　吉沢　逸雄
岡山薬剤師会の創設と明治時代に於ける沿革史　小山　鷹二
星一と野口英世の交友　三澤　美和
医薬教育への薬学の協力(2)　中室　嘉祐
『豊後国之内熊本領産物帳』所載の薬物の研究　浜田　善利
日・英薬学史に見る実学的研究　川瀬　清
クリニカル・ファーマシーの歴史と思想　第5報　辰野　美紀

第113年会（1993・大阪）

星一の南米ペルーに賭けた壮図　三澤　美和
『肥後国之内熊本領産物帳』所載の薬用植物　浜田　善利
江戸中期の木曽谷における薬種に関する一回状について　○後藤尚夫，田中俊弘
薬の携帯とその容器の史的研究(10)売薬と薬の携帯　服部　昭
近代日本医薬品産業の発展　その8
昭和初期における医薬産業の情況と製薬企業(2)　○山田久雄，山田光男
ツュンベリーの来日とその意義（第10報）―水銀水療法について―　高橋　文
日本薬局方に見られた鉄剤の変遷　松本仁人，○山田光男
インスリンおよびその製剤に関する薬局方の史的

考察（その4）亜鉛について　末廣　雅也
明治24年関西で開催の日本薬剤師聯合臨時会
小山　鷹二
薬事法と薬剤師法の項目別の新旧比較について（続報）　末松　正雄
敗戦GHQの軍政・麻薬処方箋の創製：平和日本の現在平和時の麻薬処方箋へ　中室　嘉祐
第二次大戦後の日米薬剤学の比較
○金庭延慶，鷲見正宏
'82年末から'83年に薬業—学界において，社会問題化あるいは刑事事件化した一連の不祥事件の体験　岩城利一郎

第114年会（1994・東京）

「尾張薬園濫觴録」について
○後藤尚夫，山口茂治，田中俊弘
『肥後国球麻郡米良山産物帳』所載の薬用植物
浜田　善利
明治時代の薬物展覧会について　補遺
小山　鷹二
薬剤師免状第1号について
○岩井鉱治郎，青木允夫，田辺源三郎
北海薬学校—設置から閉鎖に至るまで—
吉沢　逸雄
カノコソウの生産（栽培）に関する一考察
○柳沢清久，山田光男，松本仁人
近代日本医薬品産業の発展　その9
昭和初期における医薬品産業の情況と製薬企業(3)　○山田久雄，山田光男
麻薬・向精神薬，覚せい剤及び毒物・劇物などの規制について　末松　正雄
第二次大戦後の日米薬学の比較(3)—医療薬学と臨床薬学—　金庭　延慶
薬学史講義の試論　辰野　高司

b. 特別講演およびシンポジウム

第105年会（1985・金沢）

特別講演

富山売薬業の発展　植村　元覚

第106年会（1986・千葉）

清水藤太郎博士生誕百周年記念シンポジウム

清水先生の人物像と業績　吉井千代田
漢方と漢薬と清水先生　木村雄四郎，○伊藤和洋
調剤学と清水藤太郎先生　○堀岡正義，金枝正己
薬局方と清水先生　江本　龍雄
くすり博物館と清水先生　青木　允夫

第107年会（1987・京都）

シンポジウム，日本近代化期における京都とくすり

R. レーマンと京都の薬学事始　三好卯三郎
京の薬と生活　京極　三郎
京都とサントニン国産化　鈴鹿　紀
くすり博物館収蔵「京都の資料」　青木　允夫

第108年会（1988・広島）

シンポジウム，中国地方と医薬学

明治時代における中国地方の薬学教育
小山　鷹二
医心方婦人門の薬物療法および原爆被爆直後における民間療法について　小川　新

第109年会（1989・名古屋）

シンポジウム，「東海三県の薬業史」

岐阜の薬物史—伊吹と本草家　水野　瑞夫
愛知の薬業史　尾木　茂
三重県の薬業史　青木　允夫

第110年会（1990・札幌）

招待講演

北海道薬学現代史　三橋　博
開拓史・3県1局・北海道庁施政初期の北海道薬業史　本間賢次郎

第111年会（1991・東京）

招待講演

新出の医薬関係史料をめぐって—中国伝統医学の分野から—　小曽戸　洋
中世～近代ルネッサンス移行期における中近東・西欧医療の一断面—ダイエット養生法の絵巻とサレルノ養生訓をめぐって　大槻真一郎

第112年会（1992・福岡）

シンポジウム，近世における筑前の医薬事情

「貝原益軒の博物学研究について」　井上　忠
「先端医療への闘い—種痘の始祖，緒方春朔—」
富田　英壽
「筑前福岡藩政下の須恵目薬と須恵焼」
高山慶太郎

第114年会（1994・東京）

シンポジウム，「薬学の建設者　田原良純のふぐ毒発見より百年」

ふぐ毒研究の薬史学的考察　末廣　雅也
ふぐ毒テトロドトキシンの化学　酒井　浄
テトロドトキシンの薬理および生物化学の研究
中山　仁

日本薬史学会創立40周年記念特集

薬史学雑誌 Vol. 20〜28 総目録

(原　　報)

台湾産生薬資源の開発研究（第2報）藿香の生薬学的研究 (I) 本草学的考察について	林　俊清 難波恒雄	**20**, 2
和漢薬の本草学的研究（第8報）山慈姑について	林　俊清 難波恒雄	**20**, 2
貝類和漢薬の生薬学的研究（第15報）西施舌の本草学的考察	浜田善利 波部忠重	**20**, 2
波奈之丸天井に描かれた植物の検討（補遺）	浜田善利	**20**, 2
『熊府薬物会目録』所載の薬物の研究（第1報）主品三十種について	浜田善利	**20**, 2
日本薬局方に見られた生薬製剤カンゾウ（甘草），ケイヒ（桂皮）の変遷	山田光男	**20**, 2
本草学的図説『佐州図上』について	安江政一	**20**, 2
日本の本草学者は広東人参をどう見ていたか	浅野正義	**21**, 1
「金華山道碑」に刻された病気予防食について	那須　務 吉崎文彦 久道周次	**21**, 1
柴田承桂と長井長義—先覚者たちの薬学振興論をめぐって—	安江政一	**21**, 1
『熊府薬物会目録』所載の薬物の研究（第2報）　藩内客品七十有二種について	浜田善利	**21**, 1
『医心方』巻30の基礎的研究　本草学的価値について	真柳　真	**21**, 1
日本薬局方に見られたヒ素含有製剤の変遷	山田光男 松本仁人	**21**, 1
家伝薬「濱田膏」について	那須　務 吉崎文彦 久道周次	**21**, 2
初代岡山藩主池田忠継廟天井の植物絵について	奥田拓男 土岐隆信 市川俊助	**21**, 2
人吉・相良藩の御薬園について	浜田善利	**21**, 2
日本薬局方に見られたチョウジ，チョウジ油の変遷	松本仁人 山田光男	**21**, 2
飯沼慾齋の『根尾採薬秘笈』収載植物について	田中俊弘 水野瑞夫 川瀬仙吉 吉田国二	**21**, 2
仙台藩における人参栽培について	那須　務 吉崎文彦 久道周次	**21**, 2
海軍薬剤官の変遷	喜谷市郎右衛門	**22**, 1
日本薬局方に見られた酸化亜鉛（亜鉛華）製剤の変遷	松本仁人 山田光男	**22**, 1
『佐渡嶋採薬譜』の研究	安江政一	**22**, 1
C. P. ツュンベリーと日本（第1報）ツュンベリー来日の背景	高橋　文 川瀬　清	**22**, 1
蜆の本草学的研究　貝類和漢薬の生薬学的研究（第17報）	浜田善利 難波恒雄	**22**, 1
肥後細川藩の茶碗山の御薬園について	浜田善利	**22**, 2
日本薬局方に見られたカンフル含有製剤の変遷	山田光男	**22**, 2
田口慶成著「人参作立方尋日記」について	安江政一	**23**, 1
肥後村井家の叢桂園	浜田善利	**23**, 1

明治期を中心とした中国産繁洋生薬の輸入についての考察 1. 特に初期における大黄の輸入量，並びに価格の変遷について	播磨章一	23, 1
日本薬局方に見られたタンニン酸製剤の変遷	松本仁人 山田光男	23, 2
日本への近代薬学導入のいきさつ(1)	安江政一	23, 2
近代日本医薬品産業の発展（その１） 明治以前の医薬品の貿易・薬の流通および売薬の変遷	山田久雄	23, 2
阿蘇坂梨における人参栽培の事蹟	浜田善利	24, 1
生薬蝸牛の研究（第１報）本草学的研究および中国東北地区市場品の検討	浜田善利 高土賢 難波恒雄	24, 1
新発見『小品方』巻 11・本草篇の研究―その旧態と本草学的価値	真柳誠	24, 1
明治初期の薬業界に貢献した岸田吟香	天野宏 斉藤明美 杉原正泰	24, 1
わが国初の様式目薬「精錡水」とその時代	天野宏 斉藤明美 杉原正泰	24, 1
岡山県内の古寺院天井の植物絵について（第２報）西之坊，松連寺本堂の天井絵	土岐隆信 市川俊介 奥田拓男	24, 1
教科書にみる薬剤学の進歩	金庭延慶	24, 1
古代ギリシャ薬物学の一考察―テオフラストス『植物誌』第９巻をめぐって―	月川和雄	24, 1
日本薬局方に見られたヨード製剤の変遷	松本仁人 山田光男	24, 1
明治期を中心とした中国産繁用生薬の輸入についての考察(2) とくに第二期における大黄の輸入量，ならびに価格の変遷について	播磨章一	24, 1
明治期を中心とした中国産繁用生薬の輸入についての考察(3) とくに第三期における大黄の輸入量，ならびに価格の変遷について	播磨章一	24, 1
万病錦袋圓と了翁禅師の生涯	天野宏 斉藤明美 杉原正泰	24, 2
精錡水の広告と売薬論争	天野宏 斉藤明美 杉原正泰	24, 2
ツベルクリン事始め	小山鷹二	24, 2
薬の携帯とその容器の史的研究(1)印籠	服部昭 杉原正泰	24, 2
医薬分業史に関する文献学的研究（第１報）医薬分業活動の歴史的変遷とその考察	中村健 永喜美和子 飯塚桂子 藤井正美	24, 2
医薬分業史に関する文献学的研究（第２報）医薬分業関連書籍の全貌と書籍内容の各種考察	中村健 永喜美和子 飯塚桂子 藤井正美	24, 2
明治期を中心とした中国産繁用生薬の輸入についての考察(4) とくに第４期における大黄の輸入量ならびに価格の変遷について	播磨章一 田中康雄	24, 2
ヘルスケアの視点による大衆薬評価に関する研究（I） 日中医療史からみた薬物の統合的認識について	高橋晟	24, 2
ヘルスケアの視点による大衆薬評価に関する研究（II） 一般用医薬品の評価に際して留意すべき生理学的統合性と薬理学的特異性	高橋晟	24, 2
ヘルスケアの視点による大衆薬評価に関する研究（III） 薬力学的統合性からみた医薬品評価試験法の特異性とその位置づけ	高橋晟	24, 2
生薬蝸牛の研究（第２報）縁桑螺の基源動物について	浜田善利 難波恒雄	25, 1

クモ類の民俗薬物学的研究（第１報）中国の薬用クモ類	浜田善利 吉倉真	**25**, 1
日本薬局方に見られたフェノール製剤の変遷	松本仁人 山田光男	**25**, 1
日本薬局方にみられた向精神薬・神経薬の変遷（その１）JP I～JP V における臭化カリウムの規格・試験法の変遷ならびに米国・英国薬局方との対比について	柳沢清久	**25**, 1
近代日本医薬品産業の発展（その２）明治初期より初版日本薬局方公布の明治 19 年（1886）までの医薬品事情	山田久雄	**25**, 1
明治期を中心とした中国産繁用生薬の輸入についての考察(5) とくに本邦明治前期から後期における中国からの大黄の輸出に関わる変遷について	播磨章一 田中康雄	**25**, 2
薬の携帯とその容器の史的研究(2)印籠の起源	服部昭	**25**, 2
ヘルスケアの視点による大衆薬評価に関する研究（IV） 薬理学的特異性と生理学的反応性に対する統合的演繹法	高橋晟	**25**, 2
ヘルスケアの視点による大衆薬評価に関する研究（V） ヒポクラテス医学の今日的意義―ヒト機能の調節的統合性と環境に対する生態学的適応―	高橋晟	**25**, 2
ヘルスケアの視点による大衆薬評価に関する研究（VI） 薬物の薬理的活性と生体反応性による演繹的評価法	高橋晟	**25**, 2
飯沼慾齋の「未詳一種　サビナ花戸称」の標本について	水野瑞夫 田中俊弘 酒井英二 邨妍治 遠藤正 邑田仁	**25**, 2
日本薬局方に見られた向精神・神経薬の変遷（その２） 日本薬局方における臭化カリウムの規格・試験法の変遷ならびに米国・英国薬局方との対比について	柳沢清久	**25**, 2
Insulin およびその製剤に関する薬局方の史的考察（その１） Biological assay の変遷	末廣雅也	**25**, 2
薬の携帯とその容器の史的研究(3)印籠以外の場合	服部昭	**26**, 1
シーボルトの処方箋	宮崎正夫	**26**, 1
大正期，前期における中国産繁用生薬の輸入についての考察(6) とくに大黄の輸入量ならびに価格の変遷について	播磨章一 田中康雄	**26**, 1
薬の携帯とその容器の史的研究(4)吸湿の概念と防湿対策（江戸時代）	服部昭	**26**, 1
Insulin およびその製剤に関する薬局方の史的考察（その２）分析技術進歩の影響	末廣雅也	**26**, 1
薬の携帯とその容器の史的研究(5)包装材料―紙	服部昭	**26**, 2
日本薬局方に見られたエタノールの規格・試験法の変遷	松本仁人 山田光男	**26**, 2
薬の携帯とその容器の史的研究(6)包装材料―ガラス	服部昭	**26**, 2
日本薬局方に見られた向精神・神経薬の変遷（その３） JP VI～XII における臭化カリウムの規格・試験法の変遷ならびに JP XII と BP XIV の対比について	柳沢清久	**26**, 2
C. P. ツュンベリーと日本（第２報）来日前の医学研究について	高橋文	**26**, 2
C. P. ツュンベリーと日本（第３報）来日前の医学論文について	高橋文	**26**, 2
大正期後期における中国産繁用生薬の輸入についての考察(7) とくに大黄の輸入量ならびに価格の変遷について	播磨章一 田中康雄	**26**, 2
クモ類の民俗薬物学的研究（第２報）日本の薬用クモ類の種類	浜田善利 吉倉真	**27**, 1
日本薬局方に見られた塩酸コカインの規格，試験法の変遷	松本仁人 山田光男	**27**, 1
『豊後国之内熊本領産物帳』所載の薬用植物の研究（第１報）木類に由来する薬用植物の研究	浜田善利	**27**, 1
Insulin およびその製剤に関する薬局方の史的考察（その３）魚類の insulin について	末廣雅也	**27**, 1

日本薬局方に見られた向精神・神経薬の変遷（その4）JP I～Vにおけるカノコソウ（纈草）の規格・試験法の変遷ならびに米国・英国薬局方との対比について	柳沢清久	**27**, 1
薬の携帯とその容器の史的研究(7)包装の技術（江戸時代）	服部昭	**27**, 1
着色料生薬の本草学的研究（第1報）狼把草	清水孝重 井上健夫 水野瑞夫 邨妍	**27**, 2
日本と西洋の薬文化比較	天野宏 川淵美奈子 田中淑子 斉藤明美 杉原正泰	**27**, 2
薬の携帯とその容器の史的研究(8)包装による情報伝達（江戸時代）1　包み紙	服部昭	**27**, 2
薬の携帯とその容器の史的研究(9)包装による情報伝達（江戸時代）2　能書き	服部昭	**27**, 2
近代日本医薬品産業の発展（その3）明治19年（1886）初版日本薬局方（JP I）公布より明治39年（1906）第3改正日本薬局方（JP III）公布までの医薬品事情	山田久雄	**27**, 2
日本薬局方に見られた向精神・神経薬の変遷（その5） JP VI～XIIにおけるカノコソウ（纈草）の規格・試験法の変遷	柳沢清久 山田光男	**27**, 2
『豊後国之内熊本領産物帳』所載の薬用植物の研究（第2報）草類に由来する薬用植物の研究	浜田善利	**27**, 2
『千金方』巻第1，処方第5に引用された『神農本草経』と『薬対』の文章に関する検討	遠藤次郎 中村輝子 八巻英彦 宮本浩和	**28**, 1
『肥後国之内熊本領産物帳』所載の薬用植物の研究（第1報）木類に由来する薬用植物	浜田善利	**28**, 1
日本薬局方に見られた向精神・神経薬の変遷（その6） カノコソウ（纈草）の医薬品としての品種についての知見	柳沢清久 山田光男 松本仁人	**28**, 1
近代病院薬剤師の職業専門化の歴史的過程（第1報）フランスの旧体制下の施療院における調剤	辰野美紀 奥田潤	**28**, 1
薬の携帯とその容器の史的研究(10)江戸時代における売薬と薬の携帯（その1）	服部昭	**28**, 1
薬の携帯とその容器の史的研究(11)江戸時代における売薬と薬の携帯（その2）	服部昭	**28**, 1
福沢諭吉と医薬分業	天野宏 川淵美奈子 田中淑子 斉藤明美 杉原正泰	**28**, 2
『肥後国之内熊本領産物帳』所載の薬用植物の研究（第2報）草類に由来する薬用植物	浜田善利	**28**, 2
近代病院薬剤師の職業専門化の歴史的過程（第2報） フランス革命前後における医療の再編成	辰野美紀 奥田潤	**28**, 2

（ノ　ー　ト）

山崎文庫「和蘭—医務条令・製薬開業制度」とその出典	川瀬清	**20**, 2
アヘン戦争の薬学的考察	宮崎正夫	**23**, 2
Early European Influences on Japanese Pharmacy—As Example, the Reception of a Textbook Written by Joh. Barth. TROMMSDORFF	Wolfgang Götz	**24**, 1

（史　　伝）

「星　一」言語録（その1）	三澤美和	**23**, 2
「星　一」言語録（その2）	三澤美和	**24**, 1

肥後細川藩の御薬園，蕃滋園の扁額について　浜田善利　24, 2
伊吹艾と江戸文化　天野宏・斉藤明美・杉原正泰　25, 2
外郎透頂香と室町・江戸文化　天野宏・斉藤明美・杉原正泰　25, 2
熊本の矢部の薬園遺跡　浜田善利　25, 2
野口英世博士と星一　三澤美和　26, 2
岸田吟香と新聞の薬広告　天野宏・川淵美奈子・田中淑子・斉藤明美・杉原正泰　27, 2
「星　一」言語録（その3）星一の哲学　三澤美和　27, 2

（総　説）

医薬品包装の変遷　杉原正泰・斉藤明美　22, 2
明治時代における中国地方の薬学教育　小山鷹二　23, 1
わが国近世薬学・薬業の問題点—ヨーロッパ薬学受容の基盤—　吉岡信　23, 2
医薬科学技術の近現代史素描(1)　山川浩司　24, 1
昭和時代（1926～1989）調剤学の変遷　堀岡正義　24, 1
医薬科学技術の近現代史素描(2)近世および近代医薬科学技術の日本への導入と展開，その社会的背景　山川浩司　25, 1
わが国の薬学における衛生学の発展(1)明治時代　高畑英伍　25, 2
About History of Pharmacy in Holland: An International Story　Henriëtte A. Bosman-Jelgersma　25, 2
戦後薬務行政の変遷(1)　渡辺徹　26, 1
近代フランスにおける薬学教育　辰野高司　27, 1

（史　料）

オランダ1865年医務関係法規と山崎文庫「和蘭—医務条令・製薬開業制度」（そのI）オランダ1865年法第58号と山崎文庫「医務条令」　川瀬清　22, 2
オランダ1865年医務関係法規と山崎文庫「和蘭—医務条令・製薬開業制度」（そのII）オランダ1865年法第59号と山崎文庫「医師，薬剤師，薬舗師，薬舗生徒及産婆免許ノ条令」　川瀬清　23, 1
オランダ1865年法第60号と山崎文庫「行医ノ条令」　川瀬清　23, 1
オランダ1865年医務関係法規と山崎文庫「和蘭—医務条令・製薬開業制度」（そのIII）オランダ1865年法第61号と山崎文庫「和蘭製薬開業ノ制度」　川瀬清　23, 2
岡山県におけるけし栽培の歴史　土岐隆信・奥田拓男　25, 1
『農業全書』所載の薬用植物（第1報）薬種類について　浜田善利　26, 1
『農業全書』所載の薬用植物（第2報）栽培植物の薬用について　浜田善利　26, 1
ビタカンファー創製の回顧　石館守三　26, 2
ポーランドの薬学の歴史　奥田潤・奥田陸子　28, 1
道修町文書について　小城忠一　28, 1
清州花火小史　岡田登　28, 1
終戦前昭和期，大阪帝国大学病院薬剤部で始まった男女雇用均等　中室嘉祐　28, 2

（雑　録）

創立三十周年記念号・会長あいさつ　木村雄四郎　20, 1

30周年によせて	亀谷哲治	**20**, 1
祝　辞	高木敬次郎	**20**, 1
Greetings from the USA	Glenn Sonnedecker	**20**, 1
Greetings from Austria	Franz Winkler	**20**, 1
Greetings from Canada	Ernst W. Stieb	**20**, 1
Greetings from Germany	Gerald Schröder	**20**, 1
Greetings from France	Henri Bonnemain	**20**, 1
Greetings from Holland	Henriëtte A. Bosman-Jelgersma	**20**, 1
Greetings from Sweden	Stig Ekström	**20**, 1
Greetings from Switzerland	H. R. Fehlmann	**20**, 1
本会の創立に寄与された朝比奈泰彦，山科攂作，清水藤太郎先生の想い出	木村雄四郎	**20**, 1
日本薬史学会三十年の歩み	吉井千代田	**20**, 1
日本薬学会（第96～104年会）における薬史部会の記録		
薬史学部会の会場一覧表		**20**, 1
薬史学部会プログラム　a. 一般講演，b. 特別講演およびシンポジウム		**20**, 1
薬史学部会講演要旨（第96年会以降）　a. 一般講演，b. 特別講演およびシンポジウム		**20**, 1
薬史学集談会の記録		**20**, 1
くすりと史跡巡りと見学抄	根本曽代子	**20**, 1
日本薬史学会30年史年表		**20**, 1
薬史学雑誌 Vol. 1～19 総目録（原報，ノート，史伝，総説，雑録）		**20**, 1
集談会報告：Dr. W. Götz 講演会		**20**, 2
清水藤太郎博士生誕百周年記念シンポジウム「日本薬学会第106年会（千葉）薬史学部会」		
清水先生の人物像と業績	吉井千代田	**21**, 1
漢方と漢薬と清水先生	伊藤和洋	**21**, 1
調剤学と清水藤太郎先生	堀岡正義 金枝正巳	**21**, 1
日本薬局方と清水先生	江本龍雄	**21**, 1
くすり博物館と清水藤太郎先生	青木允夫	**21**, 1
浅野正義氏論文への宗田　一氏のコメント		**21**, 2
中国の薬学史学会より学術交流の申入れ		**21**, 2
シンポジウム―日本近代化期における京都とくすり―		
「日本薬学会第107年会（京都）薬史学部会」		
ルドルフ・レーマンと京都の薬学事始	三好卯三郎	**22**, 1
京の薬と生活	浦田耕作	**22**, 1
京都とサントニン国産化―市野瀬潜を回顧して	鈴鹿紀	**22**, 1
内藤記念くすり博物館収蔵資料に見る京と薬	青木允夫	**22**, 1
京都の医薬史跡一覧	米田該典	**22**, 1
著者より訂正と追加	安江政一	**22**, 2
「船中八策」	安江政一	**24**, 1
日本薬史学会　野上寿会長を偲ぶ		**25**, 2
「『薬史学雑誌』掲載原報に対するコメント」	宗田一	**25**, 2
「伊吹艾と江戸文化」について	織田隆三	**26**, 1
第一回「ヨーロッパ医薬史蹟を訪ねる旅」のアルバムより		**27**, 2
訂正		**28**, 1
第二回「ヨーロッパ医薬史蹟を訪ねる旅」のアルバムより		**28**, 1
第53回 FIP '93 東京・薬史学シンポジウムから		**28**, 2

日本薬史学会創立40周年記念特集

薬史学会通信 No. 1〜19 総目録

発刊のことば	吉井千代田	1	(1985. 10)
発刊のねらいと内容		1	
日本薬学会第106年会（千葉）薬史学部会シンポジウム		1	
—予告—			
薬史学雑誌の編集について		1	
中国の薬史学短報		1	
日本薬史学会総会（金沢）報告		1	
日本薬学会第106年会（千葉）薬史学部会シンポジウム		2	(1986. 1)
清水藤太郎博士誕生百周年記念シンポジウム			
シンポジウムの意義	川瀬清	2	
〔講座〕薬の歴史のとらえ方(1)徐福伝説をめぐって	宗田一	2	
薬業ギルドの紋章		2	
薬史学とわたくし	高橋文	2	
就任ご挨拶	野上寿	3	
パンフレット「清水藤太郎博士の業績を偲ぶ」の配布について		3	
〔講座〕薬の歴史のとらえ方(2)出雲神話の薬物療法	宗田一	3	
〔海外消息〕外国会員 H. R. Fehlmann 氏よりの通信		3	
薛愚（主編）：中国薬学史料の出版		3	
日本薬史学会総会（千葉）報告		3	
〔講座〕薬の歴史のとらえ方(3)タジマモリ伝承物語	宗田一	4	(1986. 12)
日本薬学会第107年会（京都）薬史学部会シンポジウム		4	
—予告—			
根本氏への公開質問状	宗田一	4	
編集委員会公告　宗田　一氏よりの問題提起について	薬史学雑誌編集委員会	4	
薬史学会集談会報告		4	
総会挨拶	野上寿	5	(1987. 10)
日本薬史学会第1回評議員会（1987. 4. 3 京都）討議内容		5	
〔講座〕薬の歴史のとらえ方(4)原始薬物文化の概説	宗田一	5	
「薬史学会文庫」の開設		5	
「日本薬史学会文庫」明治薬科大学（世田谷校舎）に開設		6	(1988. 2)
海外薬史学会事情　・アメリカ薬史学会		6	
・アメリカ薬史学会総会3月開催			
投書より		6	
日本薬学会第108年会（広島）薬史学部会		6	
昭和63年度総会より　会長挨拶	野上寿	7	(1988. 11)
薬史学会集談会のお知らせ		7	
〔講座〕薬の歴史のとらえ方(5)中国薬物文化の伝承	宗田一	7	
薬史学会文庫の充実について（お願い）		7	
〔薬史学博物館めぐり〕千葉県立　房総のむら		7	
「漢方の臨床」目で見る漢方史料館		7	
日本薬学会第109年会（名古屋）薬史学部会ご案内		8	(1989. 3)
アメリカ薬史学研究所通信—1988年11月第34号から—アメリカ薬史学研究所長に Gregory J. Higby 博士が就任		8	
日本薬史学会の旗見付かる		8	
〔講座〕薬の歴史のとらえ方(6)律令制下の受容	宗田一	8	
〔図書紹介〕宗田　一先生監修編著による近刊3書		8	

・医学近代化と来日外国人　・図説日本医療文化史
・医療と神々，医療人類学のすすめ
会員名簿の追補　8
急成長する日本薬史学会—早急な対応必至　9（1989. 12）
〔会務報告〕・'89 年度評議員会　・'89 年度総会
・薬史学会集談会　9
〔講座〕薬の歴史のとらえ方(7)荘園体制下の受容　宗田　一　9
〔資料紹介〕・ビデオ　医学薬学の父ヒポクラテス
・近刊科学史書など　9
日本薬史学会総会（東京）のおしらせ　10（1990. 2）
薬学現代史シンポジウム　歴史の目による薬学教育の検討　10
薬学現代史シンポジウムの「ねらい」と方向　10
海外の薬史学会紹介(1)アメリカ薬史学研究所総会　山田光男　10
薬史学会事務局より　10
日本薬史学会西部支部設立総会ご案内　11（1990. 9）
集談会予告　11
日本薬史学会総会報告　11
〔講座〕薬の歴史のとらえ方(8)ヨーロッパ医薬学の伝来　宗田　一　11
海外の薬史学会紹介(2)ドイツ薬史学会について　山田光男　11
おたずね　11
日本薬史学会総会ご案内—評議員会も同時開催　12（1991. 2）
〔紹介〕薬事日報 7776 号社説　薬史研究に関心を　12
海外の薬史学会紹介(3) H. A. BOSMAN・JELGERSMA 博士について　山田光男　12
〔講座〕薬の歴史のとらえ方(9)実学の興隆　宗田　一　12
日本薬学会第 111 年会薬史学部会　12
日本薬史学会集談会のお知らせ　13（1991. 11）
「ヨーロッパ薬史の旅」へのお誘い　13
日本薬史学会平成 3 年度総会報告　13
〔講座〕薬の歴史のとらえ方(10)幕府の専売制と諸藩の経済政策　宗田　一　13
日本薬史学会総会ご案内　14（1992. 2）
〔日本薬史学会企画〕第 1 回ヨーロッパ医薬史跡を訪ねる旅　14
海外の薬史学紹介(3)世界の薬局の記号と掲示板
—アメリカ薬史学研究誌より—　14
日本薬学会第 112 年会　14
石田純郎氏公開講演　ヨーロッパ医薬史跡散歩—日本とゆかりのある史跡を中心に—（概要）　15（1992. 6）
〔史跡めぐり〕津山洋学資料館を訪ねて　末廣雅也　15
〔講座〕薬の歴史のとらえ方(11)蘭学の勃興—宇田川家と薬物書　宗田　一　15
〔国際薬史学会開催のお知らせ〕　15
日本薬史学会総会報告　15
「近縁学会紹介」日本医史学会　山田光男　15
日本薬史学会集談会のお知らせ　第 1 回ヨーロッパ医薬史跡を訪ねる旅　報告会　16（1992. 10）
日本薬史学会西部支部講演会のお知らせ　16
第 1 回ヨーロッパ医薬史跡を訪ねる旅　報告会
ウェルカム医学史博物館見学記　岩井鑛治郎　16
ウェルカム医学史博物館と東洋医学　庄司良文　16
Chelsea Physic Garden を訪ねて　渡辺謹三　16
Royal Pharmaceutical Society of Great Britain を訪ねて　黒沢嘉幸　16
Pasteur 研究所の博物館　松波紀子　16

パリの Hôtel-Dieu を訪ねて　末廣雅也　16
「パリの病院博物館」印象記　大橋清信　16
パリ大学薬学部を訪ねて　辰野美紀　16
Henri Moissan 教授の記念室　小倉豊　16
英仏の薬学教育と薬剤師の活動について　山川浩司　16
医薬史跡の旅とイギリス児童文学　奥井登美子　16
第 2 回ヨーロッパ医薬史跡を訪ねる旅について　16
日本薬史学会総会ご案内　17（1993. 2）
「第 2 回ヨーロッパ医薬史跡を訪ねる旅」へのお誘い　17
「第 2 回ヨーロッパ医薬史跡を訪ねる旅」関連話題
訪問先と斉藤茂吉の短歌　末廣雅也　17
都市・薬局・薬剤師ギルド　川瀬清　17
日本薬学会第 113 年会（大阪）薬史学部会　17
第 53 回 FIP（国際薬学連合）'93 東京　薬史学シンポジウム開催のお知らせ　18（1993. 8）
日本薬史学会集談会　第 2 回ヨーロッパ医薬史跡を訪ねる旅　報告会ご案内　18
第 2 回ヨーロッパ医薬史跡を訪ねる旅　報告記
第 31 回国際薬史会議に参加して　山田光男　18
ハイデルベルクと国際学会　高橋文　18
Deutsches Apotheken-Museum 拝見　寺澤孝明　18
E. Merck 社の博物館訪問記　大橋清信　18
Kekulé 記念室　末廣雅也　18
リービッヒ博物館を訪ねて　山川浩司　18
夢の国，ローテンブルク　川淵美奈子　18
ドイツの薬局（Apotheke）の印象　宮本法子　18
中世の町，ローテンブルグで　小倉豊　18
ビュルツブルグの印象　斉藤明美　18
ドイツ医学史博物館　岩井鑛治郎　18
München の Deutsches Museum を訪れて　井上維子　18
かつて留学していたミュンヘンを訪れての印象　飯沼宗和　18
日本薬史学会総会等報告　18
日本薬史学会 '94（平成 6）年度総会お知らせ　19（1994. 3）
「会員よりの投稿」米国薬史学研究所（AIHP）見聞記　船越清輔　19
日本薬史学会創立 40 周年記念事業・予告　19
日本薬学会第 114 年会（東京）薬史学部会の内容　19
第 3 会ヨーロッパ医薬史跡を訪ねる旅　日程案　19
「会員著作紹介」杉原正泰・天野宏：横浜のくすり文化―洋薬ことはじめ　19

日本薬史学会４０年略年表

1954（昭和29）4.　日本薬剤師協会（日薬協）第 7回薬学大会（京大）生薬学部会において，薬史学領域の研究報告あり．今後，新たな研究部会開設の必要が認識されるに到った．

10.25.　日本薬史学会創立大会，東京大学医学部耳鼻科講堂，朝比奈泰彦会長に選出

55（昭和30）4.10.　日薬協第 8回薬学大会（東大）初めて薬史学部会開設

56（昭和31）11.18.　くすりの史跡めぐり（日本橋・神田・上野・小石川）

62（昭和37）11. 3.　日薬協第16回薬学大会（静岡薬大）薬史学部会において，シンポジウム『薬科大学における薬史学講義について』

64（昭和39）4. 6.　日薬協第19回薬学大会（東大）薬史学部会パネル討論会『薬史学研究の現状と今後の問題点』

6.20.　第 1回薬史学集談会（東京薬大），三浦三郎『常民文化から見た江戸期の薬（その１）産児制限薬，他

66（昭和41）12.25.　薬史学雑誌創刊，題字；朝比奈泰彦書，B5判

71（昭和46）6.12.　かねてより創設に協賛の『くすり資料館』（岐阜県川島町）開館

6.13.　日本薬史学会主催記念講演会

75（昭和50）4. 5.　薬史学雑誌投稿規定新設

6.30.　朝比奈会長逝去

11. 8.　幹事会，清水藤太郎新会長を申し合わせる

76（昭和51）3. 1.　清水藤太郎幹事逝去

4. 7.　木村雄四郎，会長就任

12.18.　日本医史学会・蘭学資料研究会との合同例会（順天堂大医）

79（昭和54）7.26～7.薬学生のための薬史学セミナー（岐阜・くすり博物館）

1980（昭和55）10.11～2.日本医史学会・日本歯科医史学会との 3史学会合同研究発表会（日大歯学部）

84（昭和59）11.10.　薬史学集談会において外国人学者講演W.ゲッツ『19世紀前半期におけるドイツ薬学；その教育と工業化の発展』（東京薬業会館）

85（昭和60）4. 4.　木村会長健康上の理由で辞意表明，吉井千代田常任幹事，会長代行執務

10.　薬史学会通信　第 1号発行

86（昭和61）4. 3.　野上寿，会長に就任

88（昭和63）4.～ 94(平成 6)3. 日本薬史学会文庫，明治薬科大学内に開設

90（平成 2）10.10.　野上寿会長逝去

10.13.　日本薬史学会西部支部設立総会（大日本製薬㈱本社ホール）

91（平成 3）4.20.　柴田承二，会長に就任

92（平成 4）5.23～31. 第 1回ヨーロッパ医薬史蹟を訪ねる旅挙行（英国・仏国）

94（平成 6）10.29.　日本薬史学会創立40周年記念講演会（日本薬学会・長井記念ホール・東京）

日本薬史学会会則

(1994年4月改訂)

第1条　本会は日本薬史学会 The Japanese Society for History of Pharmacy と名付ける.

第2条　本会は薬学，薬業に関する歴史の調査研究を行い，薬学の進歩発達に寄与することを目的とする.

第3条　本会の目的を達成するために次の事業を行う.

1. 総会.
2. 例会（研究発表会，集談会）.
3. 講演会，シンポジウム，ゼミナール，その他.
4. 機関誌「薬史学雑誌」の発行，年2回を原則とする.
5. 資料の収集，資料目録の作製.
6. 薬史学教育の指導ならびに普及.
7. 海外関連学会との交流.
8. その他必要と認める事業.

第4条　本会の事業目的に賛成し，その目的の達成に協力しようとする人をもって会員とする.

第5条　本会の会員および年額会費は次の通りとする.

通常会員	5,000円
学生会員	2,000円
外国会員	5,000円
賛助会員	30,000円（一口）
名誉会員	随　意

第6条　名誉会員は本会の発展に寄与したもので会長の推せんによって選任し，総会の承認を得るものとし，その資格は終身とする.

第7条　本会に次の役員をおく．会長1名，理事若干名，評議員若干名，役員の任期は2カ年とし重任することを認める.

1. 会長は総会で会員の互選によって選び，本会を代表し会務を総理する.
2. 理事は総会で会員の互選によって選び，会長を補佐して会務を担当する.
3. 理事中若干名を常任理事とし，日常の会務および緊急事項の処理ならびに経理事務を担当する.
4. 評議員は会長の推薦による.

第8条　本会に事務担当者若干名をおく．運営委員会は会長これを委嘱し，常任理事の指示を受けて日常の事務をとる.

第9条　本会の事業目的を達成するため別に臨時委員を委嘱することができる.

第10条　本会は会長の承認により支部又は部会を設けることができる.

第11条　本会の会則を改正するには総会で出席者の過半数以上の決議によるものとする.

第12条　本会の年度は，毎年4月1日に始まり，翌年3月31日に終わる.

第13条　本会の事務所は東京都文京区弥生2-4-16㈶学会誌刊行センター内におく.

編集幹事：川瀬　清，山田光男

平成6年（1994）12月25日　印刷　　平成6年12月30日　発行

発　行　人：日本薬史学会　柴田承二

印　刷　所：東京都文京区小石川 2-25-12　　サンコー印刷株式会社

製　　作：東京都文京区弥生 2-4-16　　(財)学会誌刊行センター

hhc
ヒューマン・ヘルスケア企業
Eisai
エーザイ

くすりの歴史の宝庫です。

医薬の歴史を伝える約四千点の資料を展示しています。例えば看板、人車、江戸期の薬店、往診用薬箱、内景之図、解体新書、製薬道具等をご覧いただくことができます。
医薬に関する四万七千点の資料と二万七千件の蔵書を収蔵、保管し、調査研究に役立てるとともに、後世に伝えていきたいと考えています。ご希望にあわせて、図書の閲覧、貸出、コピーサービスも行っています。
また、博物館前に広がる薬用植物園には約六百種類の薬草、薬木が栽培され自由にご覧いただけます。

●開館時間：9～16時
●休館日：月曜日・年末年始
●入場料：無料

⊙工場見学のご案内……火～金曜日の10:30と13:30には工場見学も行っております。
（所要時間約45分、ご希望の方は事前に電話でお申し込みください。）

内藤記念くすり博物館

エーザイ川島工園内

〒501-61 岐阜県羽島郡川島町
TEL.058689-2101　FAX.2197