

THE JAPANESE JOURNAL FOR
HISTORY OF PHARMACY

薬史学雑誌

Vol. 48, No. 2.

2013

—目 次—

柴田フォーラム

- 18世紀西洋の医学・薬学を日本へ導入したツェンベリー……………高橋 文………… 99
- 文化財の理化学調査の歩みと正倉院薬物の調査……………米田 該典…………108
- 朝比奈泰彦とその家族……………朝比奈はるか…………114

原 報

- 牡丹・芍薬の名物学的研究(2) 芍薬の訓詁史……………久保 輝幸…………116
- オーファンドラッグ・オーファンデバイスの開発振興20周年を迎えて:最近10年間の成果とこれからの課題……………森本 和滋, 星 順子…………126
- 『緒方洪庵の薬箱(大阪大所蔵)』に収納された生薬資料:現況の可視化……………高橋 京子, 島田佳代子, 中村 勇斗, 近藤小百合, 小栗 一輝, 吉川 文音, 東 由子, 善利 佑記, 須磨 一夫, 伊藤 謙, 大橋 哲郎…………140
- わが国におけるアミノ酸系医薬品開発50年の変遷(Ⅲ) —ペプチド性医薬品(アミノ酸200個以下)—……………荒井裕美子, 小林 榮, 松本 和男…………151

史 伝

- CoQ および関連医薬品の研究開発小史と今後の問題……………今田 伊助, 井上 正康…………160

史 料

- 「乳鉢」の語が見られる中国古典籍とその語の語源に関する一仮説……………五位野政彦…………166
- 明治時代の局方における「錠剤」ラテン名の変遷および「錠」の語源についての一考察……………五位野政彦…………169

ノ ー ト

- 近代医薬包装史 序論 医薬品包装の明治維新……………服部 昭…………175

日本薬史学会年会特別講演・年会講演要旨

- ヒト耳あか型遺伝子の発見とその医学的・薬理学的・人類学的意義……………新川 詔夫…………187
- 日本薬史学会2013(平成25)年会講演要旨……………180

雑 録

- 北海道医史学研究会・日本薬史学会北海道支部 第8回合同学術集会抄録集……………194
- 会務報告……………204

THE JAPANESE SOCIETY FOR HISTORY OF PHARMACY

c/o CAPJ, 4-16, Yayoi 2-chome,
Bunkyo-ku, Tokyo, 113-0032 Japan

薬史学誌
Jpn. J. History Pharm.

Indexed in Medline Since 1980

日本薬史学会

<http://yakushi.umin.jp/>



入会申込み方法

入会のお申し込みは「入会申込書」に必要事項をご記入の上、下記の学会事務局に郵送・FAXもしくはメールに添付し、提出して下さい。「入会申込書」は、学会webからダウンロードするか、学会事務局へお問い合わせ下さい。入会申込書をいただきますしてから、事務局より会費納入郵便振替用紙を送付させていただきます。

〒113-0032 東京都文京区弥生 2-4-16
(財)学会誌刊行センター内 日本薬史学会 事務局
tel : 03-3817-5821 fax : 03-3817-5830
e-mail : yaku-shi@capj.or.jp ホームページ(HP)<http://yakushi.umin.jp/>
郵便振替口座 : 00120-3-67473 日本薬史学会

The JAPANESE JOURNAL FOR HISTORY
OF PHARMACY, Vol. 48, No. 2 (2013)

CONTENTS

Shibata Forum

- Fumi Takahashi** : C.P. Thunberg Introduced Western Medicine and Pharmaceutical Science into Japan in the 18th Century 99
- Kaisuke Yoneda** : Progress in the Development of Research on Cultural Properties and Shosoin Drugs 108
- Haruka Asahina** : Yasuhiko Asahina and His Family 114

Original

- Teruyuki Kubo** : The Etymological Study of *Mudan* and *Shaoyao* in Chinese Herbal Medicine (Part 2) —Historical Exegetics of *Shaoyao*— 116
- Kazushige Morimoto and Junko Hoshi** : On the 20th Anniversary of Promotion for the Development of Orphan Drugs and Orphan Medical Devices in Japan: Results of the Last 10 Years and Future Challenges 126
- Kyoko Takahashi, Kayoko Shimada, Yuto Nakamura, Sayuri Kondo, Kazuki Oguri, Ayane Yoshikawa, Yuko Azuma, Yuki Zenri, Kazuo Suma, Ken Ito and Tetsuro Ohashi** : Visualization for Crude Drugs Inherited from Koan Ogata's Medicine Chest 140
- Yumiko Arai, Shigeru Kobayashi and Kazuo Matsumoto** : Transitions in Development of Amino Acid Based Drugs over 50 Years in Japan (3) —Peptide Drugs— 151

Biography

- Isuke Imada and Masayasu Inoue** : Research History of Coenzyme Q and Related Compounds ... 160

Historical Material

- Masahiko Goino** : The Word “Nyu-Bachi” (Ru-Bo) in Chinese Ancient Books and a Hypothesis of Its Etymon 166
- Masahiko Goino** : A Study of the Changes of Latin Name of “jo-zai” in Pharmacopoeias in Meiji Era and Its Etymon of the Word 169

Note

- Akira Hattori** : History of Modern Pharmaceutical Packaging in Japan—Introduction— 175

18 世紀西洋の医学・薬学を日本へ導入したツェンベリ―^{*1}高 橋 文^{*2}C.P. Thunberg Introduced Western Medicine and Pharmaceutical Science
into Japan in the 18th Century^{*1}Fumi Takahashi^{*2}

(Received September 12, 2013)

スウェーデンの医師・植物学者カール・ペーテル・ツェンベリ― (Carl Peter Thunberg 1743~1828) は、オランダ商館付医師として 1775 (安永 4) 年に来日、約 16 か月滞在、江戸参府の旅に随行し、翌 1776 年 12 月に帰国の途について、十八世紀の偉大な博物学者といわれるカール・フォン・リンネ (Carl von Linné, 1707~1778) の愛弟子でもある彼の来日の主目的は、日本の博物、とくに日本植物の研究であり、1779 年祖国スウェーデンに帰国 5 年後に最初に刊行したのが『日本植物誌』(Flora Japonica) である。これは師リンネの分類方法と命名法によって書かれており、これによって日本植物誌の近代化はなされたとされている。

ツェンベリ―はその研究のために、多くの日本人と学問や文化について積極的に交流を結び、医師として西洋の医学・医術・薬学・薬物を教える一方、植物や日本に関する情報などを得ており、それらを 1788~1793 年刊行の『ヨーロッパ・アフリカ・アジア旅行記』(Resa uti Europa, Africa, Asia, förrättad Åren 1770-1779, 以下、『旅行記』と略) の日本の部分に反映している。『解体新書』刊行 (1773) 直後の日本では蘭学者や蘭方医らは貪欲に西洋の医学・薬学を求めたと思われる。

ここでは医師ツェンベリ―に焦点をあて、彼の 18 世紀西洋医療の日本への導入を中心に述べる。

ウプサラ大学

ツェンベリ―は 1761 年 18 歳で、出生地ヨーンショピン

(Jönköping) の学校からウプサラ大学に入学する。ウプサラは首都ストックホルムの北ほぼ 80 キロに位置し、大学は 1477 年に創立されたスウェーデン最古の名門である。医学部は 1613~1620 年にかけて設立されたが、学部が充実し発展したのは、1640 年にニルス・ロセン・フォン・ロセンステン (Nils Rosén von Rosenstein, 1706~1773)、翌 1641 年にカール・フォン・リンネの 2 教授を迎えてからである。

ロセンステンはドイツ、フランス、オランダ等で学び、オランダのハーデルワイク (Harderwijk) の大学で医学博士の学位を得た。1740 年にルードベック二世 (Olof Rudbeck, 1660~1740) の後を継いでウプサラ大学植物学教授になり、2 年後に植物学の講座をリンネ担当の医学実習と交換して、解剖学、生理学、医学実習を担当した。彼は豊かな臨床経験と鋭い洞察をもった臨床家であり、すぐれた教育者であった。その著書『解剖学便覧』(Compendium anatomicum, 1736~1738) は教科書として良く用いられた。また小児科学の出発点と位置づけられる『小児の疾病とその治療法』(Underrättelser om Barn-Sjukdomar och deras Bote-Medel, 1764) は 8 か国語に翻訳され、スウェーデンでは 1800 年代の半ばまで版を重ねた。日本では宇田川玄真により、オランダ語訳から『小児諸病鑒法治法全書』(1779) として邦訳された。ロセンステインは 1756 年には娘婿のアウリヴィリウス (Samuel Aurivillius, 1721~1767) と職を交換してストックホルムに移り、国王の侍医となったので、その 5 年後に入学したツェンベリ―は彼に

^{*1} 本稿は、2013 (平成 25) 年 8 月 3 日、第 6 回薬史学会・柴田フォーラム (東京大学) で行われた講演の要旨である。

^{*2} 日本薬史学会 The Japanese Society for History of Pharmacy.

教わる機会には恵まれなかった。

1741年、前任教授ローベリー (Lars Roberg, 1664～1742) の後任として教授になったリンネは、学部記録によると1749年の授業は、薬物学、症候学、食養学、植物学、博物学、植物実習である。リンネが好んだ講座は、心身の衛生を説いた食養学であり、他学部からの聴講生も加わって講堂は一杯になるほどの人気であった。これに関する著書はないが、医学関連の著書は植物製剤をまとめた『薬物学』(Materia Medica, 1749) の他に、『疾病の種属』(Genera Morborum, 1763) と『医学の鍵』(Clavis Medicinae, 1766) がある。『薬物学』中の植物製剤に動物薬と鉱物薬を加えた完成版は1772年に、ドイツ人の弟子シュレーベル (J.C.D. Schreber) によって刊行され、1787年まで5版を重ねた。また1775年刊行のスウェーデン薬局方の編纂に携わっていたリンネは、とりわけ旧局方 (ストックホルム薬局方, 1686) 中の相当数の薬剤を廃止し、『薬物学』中の薬剤をあらたに加えた (リンネは晩年、健康がすぐれず1773年に最初の卒中におそわれた。しかし1761年から1770年までの9年間、大学に学んだツェンペリーはリンネには十分に教わる状況にあったと考えられる)。

1756年にロセンステインの後任として教授になったアウリヴィリウスは、解剖学、医学実習を担当したが46歳の若さで発疹チフスのため死去した。その後任は、リンネとロセンステインの弟子であるシドレーン (Jonas Sidrén, 1723～1799) が継いだ。

このように充実してきた医学部に入学したツェンペリーは、リンネ、アウリヴィリウス、シドレーンの三教授に教わっているが、後年その後継者となったリンネとの結びつきが最も強かったのである。

来日前の医学論文

そのリンネの指導により、ツェンペリーが最初にまとめた論文が「再吸収管 (リンパ管) について」(De Venis Resorbentibus) である。1767年6月2日、ウプサラ大学医学部の学位審査にパスした、13章10頁からなるラテン語の学術論文 (図1) である。最初の論文の常として、大学事務局総長ルーダ (Gabriel Ruda) への献辞、次いで義父フォッシベリー (Gabriel Forsberg) ならびに母親スタルクマン (Margareta Starkman) への感謝の言葉をスウェーデン語で載せている。

当時スウェーデンの大学では、指導教授が論文を書き、答弁者の学生がその印刷費を負担するのが慣習であった。従って本論文はリンネが書いたものと理解されるのである。



図1 ツェンペリーの学術論文「再吸収管について」の表紙

が、これをラテン語からスウェーデン語へ翻訳した際のフレッドベリー (Telemak Fredbäri) の付記と注によると、本論文は答弁者であるツェンペリーによって書かれたものであると推論している。生理・解剖的な内容の本論文はリンネの専門ではないというのが主な理由である。また別の調査によれば、本論文は1～4章と5章の一部を除いて、アルブレヒト・フォン・ハラー (Albrecht von Haller, 1708～1777) の『人体生理学原論』1巻中の「リンパ管」(Vasa Lymphatica) の要約であるとしている。解剖学、医学実習の教授アウリヴィリウスは1764～1767年に「人体生理学」を講義しており、ハラーの本が広範囲に使用されていたということである。この本とアウリヴィリウス教授の講義から、ツェンペリーは本論文をまとめたものと理解される。アウリヴィリウス教授は1767年3月24日に死去、そしてシドレーン教授は1767年10月30日に後継者になったので、その空白の7か月間をリンネが代行したものであろうとしている。すなわち、ツェンペリーはこれをまとめる力量を備えていたということである。『旅行記』中第3・4巻でツェンペリーは日本の医療レベルの低いことを述べているが、このような基礎知識に基づいて述べた感想と思われる。

次は、解剖学、医学実習の教授シドレーンの指導により、1770年6月28日に医学部の審査にパスした学位論文「腰痛 (坐骨神経痛) について」(De Ischiade) (図2) で、ラテン語7章16頁からなる、腰痛をもたらす要因やその治療法などをあげている臨床論文である。薬剤は天然物、と

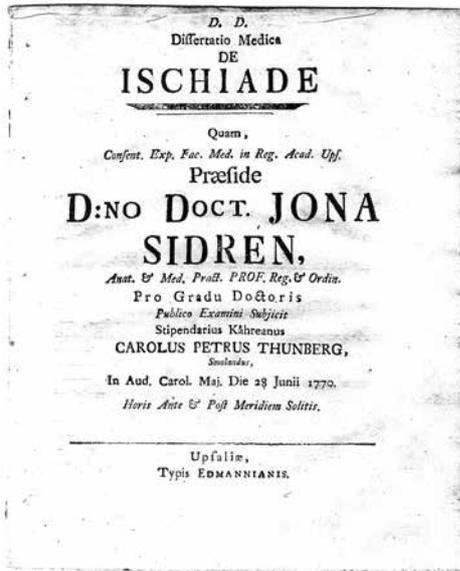


図2 ツェンペリーの学位論文「腰痛(坐骨神経痛)について」(De Ischiade)の表紙

くに植物製剤が多い。そして外科的治療法の一つとして、静脈の切開すなわち瀉血をあげているが、瀉血に関しては来日中に日本人医師や通詞にその知識と手技を教えている。

三番目は、王立科学アカデミー紀要集1773年1・2・3月号に載ったスウェーデン語5頁からなる題名、「誤って食べ物に使用された鉛白による事故」(Händelse, at Blyhwitt af förseende blifvit brukadt i mat)の論文である。ツェンペリーが1771年末に、員外外科医として乗船したオランダのテクセルから南アフリカのケープへ向うオランダ東インド会社船中で、誤って鉛白(炭酸水酸化鉛, $2\text{PbCO}_3 \cdot \text{Pb}(\text{OH})_2$)が半分混入された小麦粉を原料としたパンケーキを食べた結果の急性鉛中毒について記しており、南アフリカから寄稿した論文である。1772年1月4日の夕方焼かれたこのパンケーキは約20人が食べているが、容器の底の鉛含有量の多い原料を使用したパンケーキを食べたツェンペリーと他2人が、最も重篤な中毒症状を呈したのである。これら症状の推移を克明に記しその処置を述べ、最後にまとめとしての考察も付記している。自らの症状を客観的に観察しており、几帳面な自然科学者としての一面が窺われる。

江戸時代、長崎出島に來日したオランダ商館付医師はおよそ100名を数えるが、スウェーデンの大学で9年間学び、さらにパリで研鑽を積んで医学に関する3論文を発表する実力を備え、学位を取得して來日したツェンペリーは、階層が存在した当時の医療職において、最高の地位の医師と

して來日したと言えよう。

ツェンペリーが日本で教えた医療

ツェンペリーが日本で教えた医療に関するオランダ語証明書の写しが、京都大学医学部図書館に保管されている。これに関して、岩生成一先生の訳をほぼそのまま引用させて頂くと、「下に署名する予は、次のことを知らせて證明する。即ち予の当地滞在十五カ月間、予はSige Sesjemon 殿に、快く薬物と外科に関する学問、並びに博物学、薬草学、調剤法、解剖学、内臓疾患と外傷の診断、並びに治療法の授業を行って教育した。1776年8月29日 長崎にて カール・ペーテル・ツェンペリー」とあり、ヨーロッパの医学・薬学に関し、相当に広い範囲にわたって教授したことが窺われる。

同様な証明書は江戸でも認めたとされる。『旅行記』三巻、江戸滞在の章で「ヨーロッパ式医療を実践した私の弟子らが、これまで享受した授業と習得した成果について、私の出発前に何らかの証明を得たいと申し出てきた。そこで私は、オランダ語でそのように証明したものを彼らに渡した。すると彼らは、この上もない喜びと誇りを見せた。それはかつて私自身や若い博士らが、華麗な博士帽や博士の賞状を手にして喜んだ以上のものであった。弟子たちは私の教えた知識やその好意を高く評価するだけでなく、また私を心から慕ってその出発を嘆くほどであった。私は彼らの愛情を得、そして友好の絆を結ぶという幸せに恵まれたのであった。」と述べている。

ここでツェンペリーが「私の弟子ら」と述べているのは、桂川甫周や中川淳庵らを指すものと思われる。ウプサラ大学図書館手稿部門には、桂川および中川らが帰国後のツェンペリーへ宛てた書簡が保管されている。しかし残念ながら日本では現時点で、ツェンペリーが江戸で書いて与えたという西洋の医学・薬学教授の証明書も、桂川・中川らへ送付したであろう書簡も見つかっていない。

ツェンペリーが教えた梅毒の水銀水療法

このようにツェンペリーは日本で医師や通詞らにヨーロッパの医療を教えているが、それらの中で最も注目すべきは当時日本で蔓延していた梅毒に対する水銀水療法であろう。梅毒は16世紀初め、ヨーロッパから中国を経て日本へ侵入して以来、国内で急速な広がりを見せたと言われている。以下、これについて述べる。

「…他国と共通の病気の他に、日本で独特といえる病気は性病であり、非常に蔓延しています。日本の医師はこれまで、血液を浄化する煎じ薬を用いてこの病気を抑えることしか知りませんでした。流涎療法（Salivationscuren）については、オランダ外科医から聞いて知っていたようですが、正しく使うことも患者に施すことも難しかったのです。しかし彼らは水銀水（Aqua mercurialis）を用いて治療する方法を、感謝と喜びをもって受け入れました。私は幸いにもこの方法を最初に彼らに教えたのです。すでに1775年と1776年には、私の指導のもとに何人もの通詞がこの方法を用いて長崎の街内外の大勢の患者を完全に治療しました。国内を旅したときに、しばしば非痛な想いで目撃せざるを得なかった何千人もの人々が、今後この簡単な方法によって、咽喉の癭やこの不浄な疾患によるいまわしい症状から解放されるであろうという明るい希望を私は持っています。…」

〔流涎療法は、17～19世紀半ばまでヨーロッパを中心に行われた性病の治療法で、中毒症状の唾液分泌が増え涎を流すまで水銀剤を投与する方法である。〕

3) 『旅行記』第三巻 江戸滞在の章 (図5)

4) 『旅行記』第四巻 日本および日本人の章、医師の項
これらの章でも水銀水について述べており、上記とほぼ同様のことを記している。

2. 水銀水に関する日本の記録

ツェンベリーから水銀水を教わった長崎の通詞の一人に吉雄耕牛がおりその写本「紅毛秘事記」に、これを詳しく綴っている。

吉雄耕牛（1724～1800）は江戸時代中期のオランダ通詞で吉雄家第五代目にあたる。名は永章、通称は定次郎、幸左衛門、幸作と称し、耕牛は号である。53年間通詞職を務め、また出島の商館付医師から医学・医術を学んだ。彼の塾には各地から多数の門弟が学んで、吉雄流紅毛外科として広まった。江戸の蘭学者との交流も広く、『解体新書』に序文を寄せている。

「紅毛秘事記」には、まず水銀水の由来を述べ、次いで日本への導入と参考にした書籍、主成分水銀剤の製造法、水薬の方とその調製法、処方者による成分の加減方、用薬法と使用上の注意、その他の処方と適応疾患などが記述されている。

メルクリウスワートルの由来から始まる「紅毛秘事記」には、その由来として、「ライデンの医師バロンハンズスイテンという人が、梅毒のために世界で幾千万の人々が廃人になり、いろいろの薬を用いて反って命を損なう人が多

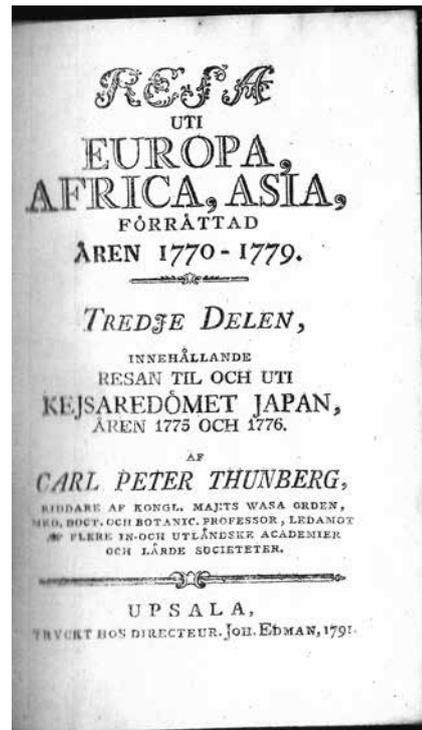


図5 『旅行記』第三巻の扉

いことを憐れんで、歳月を積み工夫を費やして50人程の病人に試用して数年の廢疾が全く治癒したこと、国王に願い出てオランダ中および他の国にも薬を試用し、8年間に4,800人に起死骨肉の効果があったこと、その後幾千万の人々に使用されたこと、ズーイテンがこの薬を用いたのは日本安永5年より20年程以前であること、近年の新書マテリカシユクシというヨーセヒスヤーマーヒスブレッキの著書の中に詳しく載っていること、今カレルヒイトインベルゲという本草に詳しい医師が長崎に来てこの処方の効あることを伝えたこと、それより日本に伝わったこと、通詞吉雄幸作永章〔耕牛〕、吉雄作次郎永純〔耕牛の弟〕、茂吉節右エ門吉勝〔茂節右衛門〕等に教えたこと、これらの人々はトインベルゲの教えと本を参考にして使用したこと等々」という主旨のことが記されている。そこで、ここで述べられている事項について考証してみる。

1) 水薬の方と用薬法

下記のように、その用量を記している。

スイテンの用いた処方

ワートル エーンホーント 九十六錢目ナリ

メリクリウス ケレイン六ツ ゲレイン一ツノ分量

日本一厘六毛六…

メルリス エンコース 一錢目

とあり、これを一銭 = 3.75g としてグラム換算すると以下のようになる。

ワートル	(水)	96 銭	360.0 g
メリクリユス	(水銀)	9.996 厘	0.374 g
メルリス	(密)	1 銭	3.75 g

すなわち、0.1030% 水銀水である。

用薬法として、「一日二三度、一度に四銭 朝昼夕合十二銭、毒去り難キハ一度ニーツ半ニツモ用ユルナリ」とあり、これをグラム換算すると、

主成分水銀の用量：

1回 0.0155g, 1日 0.0309g (2回), 0.0464g (3回)
最高量 1回 0.0309g, 1日 0.0618g (2回), 0.0927g (3回)
となる。

2) ヨーセヒスヤーマーヒスブレンキの著書 (図6)

本書は、Joseph Jakob Plenck, *Materia Chirurgica* (Wien 1771, 1777, 1780) である。

ドイツ語で書かれた本書の364頁に *Mercuris sublimatus corrosives* (昇汞) の項があり、ファン・スウィーテンの処方として次のように述べられている。「…ファン・スウィーテンは昇汞12グレーンを2ポンドの穀物を材料とするブランデーに溶解し、それを匙に一杯朝晩患者に与えるように命じた。だが同様に多量の挽き割りエンバクの粥またはフヨウとカンゾウの煎剤を後から飲ませるようにも命じた。このようにして、われわれの大病院で8年間に4,880人の性病患者を治療したのである。…」



図6 プレンクの *Materia Chirurgica* (外科薬剤集), Wien 1771 の扉

これにより水銀水は昇汞水であることが読みとれる。そして昇汞12グレーン、ブランデー2ポンドをグラム換算すると、本剤は0.1041% 昇汞液であり、昇汞の1回量0.0156g, 1日量0.0312gとなり、「紅毛秘事記」に記載された水銀量とほぼ一致する。

この本のオランダ語訳から日本語への重訳は、1820年から1830年代にかけて4種類の書籍として出版されている。

3) ライデンノスウィーテント云人薬ヲ用シコトハ日本安永五歳ヨリ二十年程以前ニ當タル也

1776(安永5)年より21年前、1755年7月23日付のウィーンのファン・スウィーテンからロッテルダムの医師にあてた書簡(オランダ語)にこの処方が記されている(この手紙は1992年にウィーン大学医史学研究所より、筆者の問いに応じて送付して頂いたものである)。

そこには次のように書かれている。

Rx. Mercur. Sublimat corrosivi gr. xij.

Sp. Frumenti (malt wine) semel rectificata ij.

Sponte solvitut sublimates

朝晩一匙ずつ服用させる。症状が頑固な場合は、2倍量まで用いる。

これを書き直すと(括弧内はグラム換算料)

処方：昇汞 12gr. (0.78g)

モルトワイン 2 pound (746.48g)

昇汞を溶液に溶解する。

グラム換算して計算すると、昇汞の0.104%液となり、

昇汞 1回量 0.0156g 1日量 0.0312g

最高 1回量 0.0312g 1日量 0.0624g

となる。すなわちこの用量が原処方として規定された標準量であり、「紅毛秘事記」に記載された用量がほぼ正確であることが分かる。

ファン・スウィーテンは、『軍営地に良く見られる病気の短い記述とその治療法』(Kurze Beschreibung und Heilungsart der Krankheiten, welche am öftesten in dem Felddager beobachtet werden) Wien 1758 刊行の中で補遺66にこの処方を記している。この書籍は1810~1820年代にかけてオランダ語訳から蘭方医による日本語への重訳が次々に出版されるが、その前から日本の蘭方医らに良く読まれていたということである。吉雄耕牛はスウィーテンの本書や先にあげたプレックの *Materia Chirurgica* (外科薬剤集) の蘭訳本を読んで、水銀水について何らかの知識を得ていたのであろう、ツェンベリーから教わったときは、それを直ちに理解し、「紅毛秘事記」としてまとめることができたものと考えられる。

ファン・スウィーテンと水銀剤

1977年6月8日、インスブルクで開催された国際薬史学会でウィーン大学医学史学研究所所長のErna Lesky氏は「十八世紀における薬剤の臨床研究」という特別講演を行った。その中でスウィーテンと水銀水について述べているので、以下その点に絞って略述する。

ライデン生まれのファン・スウィーテン (Gerard van Swieten, 1700~1772) は1725年にライデン大学を卒業、医学博士になったが、医学専攻以前の4年間は薬剤師見習いをやり、1720年には薬剤師会会員でもあった。彼は師ブルハーフェの許で20年間学んだが、そこで経験科学的薬剤研究を習得する機会を得た。また1725年から34年まで私塾 (private college) をもった。1745年にウィーンへ招かれて、女王マリア・テレジアの侍医となった。1748年ウィーン大学医学部長として医学部を再編成し、観察を基礎とした臨床の授業法を確立、1758年には貴族の称号を与えられた。著書として1742~1776年刊行の『ブルハーフェ箴言注解』 (Commentaria in Hermanni Boerhaave Aforismos de cognoscendis et curandis morbis) がある [本書は版を重ね、また英、独、仏語に翻訳、日本語訳は坪井信道による『万病治準』1826がある]。

スウィーテンは1759年に「簡単で有用なる医術について」という講演を行っており、その中でテリアカのような数十種類もの成分からなる薬剤を批判して、治療用薬剤は実験によって安全性が確立され、最大の効果があり、そして簡単で経済性のあるものとすべきと主張している。この考えは18世紀中央ヨーロッパの薬物治療に大きな影響を与えたのである。このような主張は、彼がブルハーフェのもとで経験科学的な薬剤の研究を十分に行っていたこと、ライデン時代に長期間にわたり個人的に薬剤研究を実践したこと、そして薬剤の臨床研究をウィーンに導入したことなどを背景としたものである。この彼の主張を裏付ける薬剤が水銀水である。彼は1742年ブルハーフェの弟子であるロシアの侍医サンチェ (Riberia Sanchez, 1699~1783) から昇汞を主成分とする性病治療の内用水薬処方入手した。それから12年間、性病患者に試用して観察し、1754年にオー

ストリアのセント・マルクス病院の医師ロッハー (Maximilian Locher) に命じて、院内の128人の患者に試用、流涎などの症状が見られないことを確認して、はじめてこの水銀水を公表、1755年以降ヨーロッパ中に広まったのである。

ファン・スウィーテン水とヨーロッパ薬局方

1754年公表の水銀水の内用療法が急速にヨーロッパ中に広まった理由として、スウィーテンが医師の学術団体とのつながりを存分に利用したことがあげられている。彼はブルハーフェの弟子として、またオーストリア、ハプスブルク王宮の医師長として、医師団体の情報網を通してヨーロッパの指導的な医師と交信し、昇汞水処方を入手、そして同様に英国、オランダ、スペイン、フランス、イタリア等のブルハーフェの弟子たちにこの昇汞水を自由に使用させたのである。

このように1755年以降、ヨーロッパ中に広まり使用された昇汞水は、まもなくモルトワインの代りに蒸留水を使用し、アルコールを添加した0.1%昇汞液がファン・スウィーテン水と呼ばれるようになった。このファン・スウィーテン水は一般に、Hydrargyri Bichloridi 1.0, Spiritus rect. 100.0, Aquae 900.0の処方で各国の薬局方に記載されており、主要医薬品としての地位を占めるようになった。さらに時代がくざるとアルコールが削除され、蒸留水のみで溶解されている場合がある。

表1は1993年に、二次資料からファン・スウィーテン水の名称で薬局方に記載されているという国々の薬史学会へ問合せ、回答を得た国についてまとめたものである。

(英国からは回答を得たが、ファン・スウィーテン水の名称がないので一応割愛した。) 駆梅剤として1830年代から1930年代まで局方に記載されており、砒素剤のサルバルサンにとって代わられるまで広く利用されていたことがわかる。ファン・スウィーテン水の名称なしに薬局方に記載されていたり、局方以外の医薬品集に載っていたり、また民間薬として利用されていたであろうことは十分に考えられるところである。1774年ロンドン刊行の『イギリスの医薬品』 (Domestic Medicine) には梅毒の項に「ファン・

表1 ファン・スウィーテン水の各国薬局方記載状況

フランス	1837	1866	1884*	1908*	1937*
スペイン		1865	1884	1905	1930
ポルトガル	1835		1876		1935
ベルギー		1854	1885	1906	1930*
アルゼンチン				1898	1928

* 昇汞 + 蒸留水

スウィーテン男爵の指示による昇汞(1 grain)をブランデー(2 ounces)に溶解する処方ドイツに導入され次いで英国にもたらされた」として原処方と同一の用法・用量を記している。

日本におけるファン・スウィーテン水の受容

「紅毛秘事記」にメリクリュスワートル(水銀水)として初めて記されたこの処方は、吉雄耕牛がその教えを刊本の形で公にしなかったことから、当時の蘭方医によるいくつかの写本があると言われている。その「紅毛秘事記」には原処方に加えて、吉雄氏加減方・今村氏加減方・強方・又方として用量が異なる四処方が記されており、とりわけ強方は0.342%昇汞水となり、原処方の3倍強の用量である。この強方は1802(享和2)年、杉田玄白が弟子の小林令助にあてた手紙の中に0.32%昇汞水として反映されている。また大槻玄沢『蘭畹摘方』筆録本、巻之八の「和蘭水薬改訳」と題した章には、強方を含めた三処方が踏襲されている。「和蘭水薬改訳」が書かれた時期ははっきりしないが、1800年代の初頭頃まではかなり広く使用されていたことが窺われるのである。1775(安永4)年よりおよそ半世紀を経て、1822年刊行の宇田川玄真・藤井方亭による『増補重訂内科撰要』には「^{スウィーテン}斯微甸薬酒方、升汞一^ツヲ(スクリュペル)・焼酒四十^ツヲ(ポンド)」として0.104%の昇汞液を、また1822~1825年にかけて刊行された宇田川玄真著・宇田川榕菴校補の『^{スウィーテン}遠西医方名物考』にも「^{スウィーテン}斯微甸薬酒方、製法：升汞十二^ツヲ(ゲレイン)、焼酒或ハ麦酒二^ツヲ(ポンド)」として0.104%昇汞液の記載と正確な用法のみを記している。

それらは実学を求める時代の要請に応じて、オランダ医書の必要部分のみを忠実に翻訳した内容になっており、「紅毛秘事記」や「和蘭水薬改訳」に記されている内容とは大

きく変わってきている。半世紀を経て、日本人のオランダ語理解の向上、西洋医書の輸入の増加、それによる西洋医療の理解の進展や本剤のヨーロッパ諸国での位置や普及などを反映していると思われる。

またフランス百科事典の蘭訳書からの和訳は、江戸幕府天文方の事業として1814(文化11)年から1845(弘化2)年ころまでは続けられたようであるが、江戸時代には上梓されず1937(昭和12)年に『厚生新編』として出版された。そこには「バロン、ハン、ズウイーテン梅毒治方 昇汞精製の者 六十分銭の十二、焼酒 百九十二銭」として用量を日本の銭に換算して記した処方0.104%昇汞液を記し、用法は一日二回、一匙宛、として最大用量の記載はない。これはオランダ語訳をそのまま反映したものであろう。

日本薬局方と昇汞

日本薬局方は1886(明治19)年に初版が公布された。これはオランダ薬局方をはじめドイツ、アメリカ薬局方を参照したとされており、ファン・スウィーテン水は収載されていない。しかし丸剤等の剤形で駆梅用昇汞の内用は、薬局方初版から第五改正薬局方まで収載されており、その用量をまとめたのが表2である。常用量は註解書によりばらつきがあるが、局方記載の極量は第三改正版以降は1回0.02g、1日0.06gと規定されており、ファン・スウィーテン原処方の最高用量をそのまま引き継いでいるのである。第二次世界大戦後に刊行された第六改正日本薬局方(1951)以降はすでにペニシリンが市場にあり、昇汞は駆梅剤として収載されることはなく、消毒剤としてのみ収載、利用されている。

おわりに

江戸中期、安永年間にツェンベリーが初めて日本へ導入

表 2 日本薬局方収載の駆梅用内用昇汞の用量

	発行年	常用量 (g)		極量 (g)	
		1回量	1日量	1回量	1日量
スウィーテン処方	1754	0.0156	0.0312	0.0312	0.0624
日本薬局方初版	1886	0.003~0.02	0.006~0.004	0.03	0.01
第二改正日局	1891	0.003~0.02	0.003~0.02 又は0.006~0.004	0.02	0.01
第三改正日局	1906	0.003~0.01	0.003~0.01 又は0.006~0.02	0.02	0.06
第四改正日局	1920	0.005~0.01	0.005~0.01 又は0.01~0.02	0.02	0.06
第五改正日局	1932	0.002~0.01	0.002~0.01 又は0.004~0.02	0.02	0.06

したとされる駆梅剤の水銀水を中心に述べた。植物学者ツェンペリーの日本への貢献に加えて医師ツェンペリーの功績として評価すべきものとするからである。

ツェンペリーが梅毒に対する水銀療法を教えたことに関しては、その内容が明らかにされないままに以前から語られてきたが、吉雄耕牛の「紅毛秘事記」を読み解き、またこれを臨床使用したファン・スウィーテンの処方やそれを綴った著書などを紹介することにより、その内容を明らかにした。これを評価した二十世紀の医史学者は管見の限りでは、アルムクヴィスト氏 (Johan Almkvist, 1869～1904) とレスキー氏 (Erna Lesky) であり、安全性の視点からその有用性を強調している。カロリンスカ研究所元泌尿器科教授アルムクヴィスト氏は「18世紀の駆梅療法の真の進歩は、水銀量を減らして毒性が表れないようにしたことである」と、1923年の「スウェーデン・リンネ協

会年報」の中で述べている。また「ファン・スウィーテンと水銀剤」の項で述べたウィーン大学元医史学研究所所長のレスキー氏は、「薬剤は安全で最大の有効性を示し、かつ単純で経済的なものでなければならないというファン・スウィーテンの主張は、ヨーロッパの医学の各中心地に影響を及ぼした」と述べて、この水銀水を安全性に加えて有効性と経済性を備えた薬剤として積極的に評価している。

日本では安永年間に導入されたファン・スウィーテン水は、メリクリュスワートル、和蘭水薬、^{スウィーテン}ス微甸薬酒方などと名称を変えながら、蘭方医により次々と伝承され、ファン・スウィーテンによる最高用量は昇汞内用の極量として第五改正日本薬局方まで引き継がれているのである。この水銀水を日本に最初に導入したツェンペリーは、医師としてもまた評価されるべきであろう。

Summary

C.P. Thunberg, a Swedish medical doctor and botanist who arrived in Japan in 1775, is the author of *Flora Japonica*, which is highly acclaimed for introducing modernized floristics to Japan. As a medical doctor, he reportedly introduced mercury therapy for syphilis to Japan, but the circumstances have been unclear.

This paper focuses on Thunberg as a medical doctor as well as Uppsala University School of Medicine, Sweden, where Thunberg learned medicine, and three medical papers he wrote before his trip to Japan in order to demonstrate that he possessed the most advanced medical knowledge of his time. We reviewed “Komohijiki” written by Kogyu Yoshio, one of the Japanese-Dutch interpreters who learned about mercury water from Thunberg, and books written by van Swieten, an Austrian doctor who clinically evaluated mercury water, and concluded that the mercury water introduced by Thunberg was a 0.1% solution of mercuric chloride, which was later named van Swieten water and included in Western pharmacopoeias from the 1830s through the 1930s. In Japan, nearly half a century was needed after the introduction of mercury water before books on Western medicines that introduced correct information were published. The highest dose of mercuric chloride established by van Swieten was retained in the Japanese Pharmacopoeia up to its 5th edition.

Thunberg should be regarded highly not only as a botanist but as a medical doctor as well.

文化財の理化学調査の歩みと正倉院薬物の調査^{*1}米 田 該 典^{*2}Progress in the Development of Research on Cultural Properties
and Shosoin Drugs^{*1}Kaisuke Yoneda^{*2}

(Received October 22, 2013)

文化財の理科学調査 (材質調査とは)

文化財を理科学的に調査する対象は有形の財物、標本(いわゆるモノ)である。有形文化財には遺物・伝承物、古文書、絵画などの動産、遺跡・遺構・建造物などの不動産がある。それらを構成する物質(材質)は無機物と有機物の二様に大別できる。その材質の理科学的な調査が始まったのは世界的に見ても1800年代半ばのことで、既に200年近くが経ち多くの報告が積み重ねられているが、ほとんどが無機物からなる財物の調査であって、有機物の視点からの材質調査の事例は多くはない。それは、有機物の化学情報やそれをもたらし化学分析などの機器類の整備が近年まで乏しく、無機化学領域での進展に較べれば遅れていたことに外ならない。

我が国の財物の特徴は多くが有機物からなることにある。有機物は時間と共に変質をし、変色、褪色、脆弱化、崩壊などの変化を常に続けていることは誰しも経験し視認してきた。それだけに、現状のまま伝存する事はできないとするのが常であった。にも関わらず、正倉院薬物の外観を見る限りにおいて、製造当初の姿を彷彿とさせる姿形のまま多くのことを現在に伝えてくれている。それを次の世代に伝えるためには、生活空間での保存に必要な情報の確保が必要であって、財物を保管するためには、変質の有無に始まる理化学情報が必要だがその蓄積はほとんどない。

財物は大小をはじめ、材質、性状、脆弱度など、様々な

性格があり、外観しただけでもわかる事は多い。内部での変化となると直視しても外観からだけでは判らない。財物の調査に既定の方法や手段はない。財物毎に対応を変える必要がある。同時に調査結果を解析、解釈するには様々な立場から総合的に検討しなければならない。関係分野の人材は多くはない。調査を行い検討するのも個人に依存しなければならないことはつらい事である。

その一方で近代における文化財への姿勢の特徴に、公開展示の事がある。展示会、展覧会は財物にとっては環境が急変する過酷な条件になることが多く、近年の特徴は公開の規模が大きくなっていることである。

文化財の科学調査—歴史と現状—

文化財の研究に科学知識や技術を応用した調査の始まりは18世紀末のドイツの化学者クラブロートが行った調査研究で、1795年には古代ローマやギリシャの古代貨幣を、1798年には古代ローマガラスを化学的に分析し、報告したこととされている。しかし、ほぼ時を同じくしてポンペイの遺跡の科学調査も行われていて、壁画の顔料の分析結果が報告されていて、文化財や美術品の化学分析についての関心が急速に広がっていた。それは18世紀末から19世紀にかけてめざましく発展した無機化学の知識や研究技術の進展と軌を一にしている。

我が国での古文化財の理科学的な調査も銅鐸や古貨幣の分析調査に始まっている。時は明治維新後で、いわゆるお

^{*1} 本稿は、2013(平成25)年8月3日、第6回薬史学会・柴田フォーラム(東京大学)で行った講演の概要である。

^{*2} 大阪大学大学院医学系研究科医学史料室 The Room of Medical History, Graduated Medical School of Osaka University, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871.

雇い外国人と称された外国人研究者たちによってであって、その研究成果が発表されたのは国内ではなく、自国に帰ってからのことであった。

H. S. マンローは1875年から2年間にわたって東京で銅鐸の化学分析をおこない、1877年にニューヨークで発表している。その4年後には、E. S. モースも銅鐸の分析結果を発表している。我が国の研究者による研究報告は1900年に辻元謙之助が「青銅製品の成分分析」を、甲賀宣政が自ら蒐集した和同開珎などの古貨幣の分析結果を「古銭貨の実質及分析」（水曜会誌、8巻、1911）、「古銭分析表」（考古学雑誌、9巻、1919）として発表したことにはじまるとしてよいだろう。

正倉院宝物とは

正倉院は校倉造りの高床式建物として知られ、長さ33m、奥行き9.4m、高さ14.2m、床高2.7mで内面積は280㎡にも及ぶヒノキ造りの木造建造物である。天平勝宝8歳（756）5月2日に崩御された聖武太上天皇の49日の忌日に、夫人の光明皇太后によって700点ほどの宝物が盧遮那仏（東大寺・大仏）に献納された。これらの品々は聖武太上天皇の遺愛の品々であると知られている。それを裏付けているのが正倉院に保存されている献物帳で宝物の数量・保管具・状況などを記録したもので、次の五巻が知られている。

- 天平勝宝8歳6月21日 東大寺献物帳
（『国家珍宝帳』と通称）
- 天平勝宝8歳6月21日 奉盧遮那仏種々薬
（『種々薬帳』と通称）
- 天平勝宝8歳7月26日 東大寺献物帳
（『屏風等花氈等帳』と通称）
- 天平宝字2年6月1日 大小王真跡帳
- 天平宝字2年6月1日 藤原公真跡屏風等帳

正倉院は北、中、南倉の三倉に分かれ、それぞれに収納されている宝物類の由来は異なるが、先の献納帳に記される宝物類は北倉に保存することがきまりのようで、薬物は北倉に伝存して来た。中倉にはその他の宮中人関係の品々、南倉には東大寺での祭事などに関係の蔵物や財物などであるようだが、現在では区別することなく正倉院宝物として一括されている。

献物帳に記された宝物の全てが現在に伝え残されているのではない。

以上のことを承知した上で、『種々薬帳』を見たとき、60種の薬物名があり、そのうち38種が現存する。製剤と

おぼしき名の記載はあるが現存しない。宝庫に現存する薬物は全てが生薬であって、その産地は現在にあっても同種の薬物が生産される地域であって、生物地理学上の変動はない。こと現存する薬物に関しては全て海外産としてもよいだろう。

正倉院の宝物は種類、形態、素材、技法等では多種多様としか表現できないほどで、そのことが最も大きな特徴である。それにもまして大きな意味を持つことに以下の二点を挙げておきたい。

- 一、正倉院の宝物の多くは由緒や、献納の時期などが明らかである。
- 二、地上の建物の中で保存されてきたもので、土中などの外界と遮絶され保存されてきた物ではない。

『種々薬帳』について

正倉院宝物は聖武太上天皇の77忌に、光明皇太后は天皇遺愛の品ほぼ650点を東大寺大仏に献納されたが、同日、皇太后は60種の薬物を同じく東大寺大仏に献上されている。そのときの献納品目録を『国家珍宝帳』、『種々薬帳』と呼んでいる。正倉院薬物の調査研究は『種々薬帳』を読むことに始まる。

本文の冒頭には「奉盧舎那仏種々薬」と記し、次いで「合六十種 盛漆櫃廿一合」とあって、麝香を初めとして、60種の薬物を21の辛櫃に収めて奉納したと記している。

第1の櫃には、ちょうど半数の30種の薬物が収められている。ところが、大黄や甘草、桂心、芫花、人参などではそれぞれが3櫃を必要とする量が献納されていて、各々の薬物の量は一定ではない。

ところで、この頃薬物学の知識をいかなる書籍から得、薬生の教育に何をもってテキストとしたか関心がある。江戸時代に仁和寺で発見された『新修本草』の古写本の奥書には「天平三年歳次辛未七月十七日書生田辺史」とあり、正倉院文書の748（天平20）年の「写章疏目録」に「新修本草二秩廿巻」と記されていることから、天平時代には『新修本草』が広く用いられていたとされており、『種々薬帳』に記す薬物名は新修本草に準拠していることが判る。当時日本に輸入されていた中華外からの薬物について『新修本草』は最も数多くを収載していて、それまでの薬物の教科書とされていた陶隱居の『神農本草経集注』に代わる最も参考となる本草書とされていた。

正倉院薬物の調査の歩み

1926（大正15）年11月から翌年の昭和2年秋の開封ま

での間、正倉院では久保田鼎（奈良皇室博物館長）や大宮武麿（同監査官）によって、薬物の重さ、納器の設備、関係記録などの調査が行われている。久保田らのこの時の調査記録は実情を把握する上で貴重な実測データ集であって、戦後に行われた第一次、第二次の薬物調査に際しても常に基本文献であった。その一方で、正倉院の外でも植物、薬物の専門家による正倉院薬物の研究、検討が行われていた。昭和以前の調査の記録としては、以下のような報告があった。

伊藤圭介「奈良正倉院宝庫現存薬名考」

市村 塘「正倉院御物薬品に就いて」

（北辰会雑誌 104 号，大正 14 年・1925）

中尾万三「正倉院御庫の漢薬に就いて」

（満蒙文化協会「満蒙」大正 14 年・1925）

土肥慶蔵「正倉院薬種の史的考察」

（社会医学雑誌 473 号，大正 15 年・1926）

これらの報告書の全てを見ていないが、彼らの調査・研究は、関係者の中には宝庫内でガラス越しに宝物の一部を観察したものもあるが、『種々薬帳』の記名を基に中国の本草書に依拠して文献学的に考証したものである。それだけに薬物についての個人的な経験や知識・情報の多寡によって、報告書の内容に違いが認められる。

ところで、そのような中で、1920（大正 9）年に森鷗外によって楽器の調査が始められている。鷗外は大正 6 年に皇室博物館総長兼図書頭となり、宝庫の曝涼に際して、正倉院の楽器の特性を把握しようと音律の測定可能な楽器を比較する検討調査を行っている。

大正 11 年に鷗外は没したが、大正 13 年から同 15 年には引き続き、実測調査を行っている。

その調査と同じころ、薬物に関する調査が行われている。これが先に記した久保田鼎奈良皇室博物館長や大宮武麿同監査官による調査で、薬物の重さ、納器の設備、関係記録の点検などを行っている。

正倉院宝物の材質について、それまではただ外形からの調査が行われていたが、外部からの観察だけでは宝物の材質を知ることは不可能で、宝物を修理し、保存を確実にすることはできない。

そこで薬学専門家として、中尾万三は 1929、30（昭和 4、5）年の曝涼期間に限って宝庫内で薬物を直接に観察、調査を行い、「正倉院宝庫漢薬調査報告」と題する報告書を昭和 5 年に正倉院へ提出している。それは 67 葉からなる自筆報告書で、1. 薬物の現状、2. 保存への提言からなってい

る。1 は「正倉院御物棚別目録」に記載された薬物個々の各論と総括からなっている。調査結果は内部報告に留まり、特に公表されていないが、その内容を現在の薬物情報に基づいて検討したとき、誤謬は認められるが、詳細な調査が及ばない中では見事な調査報告であると思う。そこには中尾の薬物の専門家としての豊富な経験とそれに基づく幅広い知識があった。

中尾は調査内容について当時東大の生薬学講座（朝比奈泰彦教授）副手であった木村康一と討論を重ね、不明のことなど持ち残しのことは、機会を得て再調査を行いたい、との想いを募らせ確認していた。政府は東方文化事業部を設け、人文科学は日本に、自然科学は中国に、との大方針に従って、1931（昭和 6）年上海自然科学研究所を開き、中尾は木村を帯同して赴任している。程なく中尾は上海で急逝し、木村は現地で薬物調査を続け、1939（昭和 14）年に研究所を辞し帰国したが、正倉院薬物の調査・研究どころではなくなっていた。第二次世界大戦が終結して間もない昭和 22 年には短時日ながら宝庫開扉のうちに、木村康一は正倉院薬物を宝庫内で熟覧している。ガラス越しの調査であったが「正倉院御物中の漢薬」として宮内庁に報告すると同時に、『正倉院文化』（東方学術協会編刊、昭和 23 年、大八洲出版）に同題にて報告しているが、その折、直接的な理科学調査が必要であると伝えていたと自伝に記している。先の中尾の調査から 20 年近くが経っていた。

第一次薬物調査のこと

1948（昭和 23）年 9 月宮内府図書頭から朝比奈泰彦（東京大学名誉教授）に正倉院御物中の薬物調査についての依頼があった。朝比奈は直ちに木村康一に関西方面での協力者を、それも少人数でということで集めることを依頼している。木村は直ちに人選にあたっている。その結果、朝比奈泰彦は代表として十名の薬学専門家からなる正倉院薬物総合調査班が編成された。正倉院薬物の多くは生薬であることから、主題によっては動物学、鉱物学の専門家の協力も仰いでいる。調査内容や地域のこともあって、実際には関東班（代表：朝比奈泰彦）、関西班（代表：木村康一）の東西二班として正倉院薬物の調査を開始している。現在、この時の調査を我々は第一次薬物調査と呼んでいるが、この調査は現在に至るまで連綿と続く正倉院宝物の材質調査の端緒となった。

調査にあたって、正倉院事務所と調査班が確認した調査の基本方針は次の通りである。

薬物の識別に関する従来の疑念の解消

薬効の検査

調査の成果を学界共通のものとする

薬物の保存方法の改善の要否を研究する

この調査は2年間の予定で始まり、さらに2年間を追加調査として1951（昭和26）年に一旦は終了として、調査報告書は昭和27年に宮内庁へ提出されている。しかし、それでも未調査のことが多々あり、その後更に2年間を追加調査として、関西班木島、木村を中心に「薬塵」を主とする追加調査を行っている。2度の追加調査の結果を含めて、第一次薬物調査の成果は『正倉院薬物』（朝比奈泰彦編、昭和30年、植物文献刊行会刊）として刊行し公表している。

なお、第一次調査の報告書は宮内庁にすでに提出されていたが、その後の調査を含めて6年間調査に従事した渡辺武が宮内庁書陵部の機関誌『書陵部紀要』7号に「正倉院宝庫の薬物」として梗概を報告している。報告は第一次調査の問題点や成果を簡潔に述べているが、『正倉院薬物』の域を出るものではない。

このように、第一次調査の主旨は『正倉院薬物』にあるが、ここで概要を記しておこう。

第一次薬物調査時における調査方法は、拡大鏡、顕微鏡などを駆使するも専ら肉眼を頼りとする観察に終始していた。そのことは文化財の調査に限らず、現在もあらゆる調査に先だって行われることである。調査において、まず宝庫内で肉眼観察をし、種々薬帳に記載の37種の薬物の存在を確認している。その現存量には大小があり、1,2点と僅少のものも少なくない。一方、供試可能な量の薬物は出蔵して、調査員の研究室に於て調査をしている。なおこの際、調査員が研究のために宝庫から持ち出した薬物は、それぞれ精密に秤量し記録に留め、調査終了後には、それらの返却を義務づけ、各研究員からはごく微細なものまでも返却され、薬物の出蔵記録に照らして点検し、宝庫に還納している。このような調査法は正倉院宝物の調査としては画期的なことであった由だが、第二次薬物調査においても踏襲された。

第一次調査の際に調査実況の映画（モノクロ）の撮影が行われ、全三巻として調査報告を構成するものとして1950（昭和25）年6月30日に、朝比奈泰彦から宮内庁に提出された（監修：朝比奈泰彦、構成：伊藤純一郎、製作：町田政蔵、撮影：1948（昭和23）年10月）。

さらに、その時の宝庫での調査風景の一端は岩波写真文庫『正倉院（一）』（1951年、岩波書店刊）中にモノクロ写真にて収録されている。

「薬塵」の調査のこと

そんな中で正倉院薬物が貴重なものとして評価されるのは、正倉院という地上の建物に、現在でも70種以上の薬物（香薬）が、時間と共に出所来歴の情報を附して、ある時代の実相を伝える物として保存されてきたことである。その具体例の一つに「薬塵」と称するものがある。正倉院では庫内で生じたものであれば出所不明や正体不明のものさえも保存して残して来た習慣がある。それはがらくたで雑塵であるのかもしれない。庫内で生じた物であれば、庫内の何らかの宝物の一部であったはずだとして、由来などがその時には判らなくても、保存しておくことが大事として集積し保管されて来た。しかし、薬塵の調査にあたってこられた先輩諸賢は繰り返し調査を行い、そのたび毎に新たな発見や見解を生み出して来た。筆者も第二次調査期間に止まらず、その後の追加調査においていくつかの新しい知見を「薬塵」から得た。このように、文化財の材質調査とは塵芥と見なされる物でさえ、貴重な調査資料とする調査である。文化材の材質調査には、資源となる天然物について各方面で蓄積された経験則と共に、各種の知識情報を集積し応用する事が必要である。それは個人の範囲を超えることだが、現在その関係者が極端に少なくなっているように思う。その最たる要因は、経験の蓄積が近代科学の中では敬遠される傾向にあるからだ、としては独善とのそしりを受けるだろうが、そうは外れていないと信じている。

第一次薬物調査の追加調査

第一次調査の主体は顕微鏡など光学機器を主体とした生薬学調査法であった。その結果、多くの薬物の識別が行われ、可能な限りの調査が行われた。それらは前記の調査報告書に盛り込まれている。今その報告書を理化学調査との視点から読むとき、無機薬品の調査成績に較べて、有機薬品の調査はほど遠い事が判る。第一次調査の当時、生薬など有機薬品を調査するには、天然物化学の状況は全く不十分であって、その事を反映しているに過ぎない。その調査から十年を経て柴田は第一次調査試料の再下付を受けて、人參、甘草、大黃について化学的再調査研究を行っている。そして、主成分であるサポニンやその配糖体の諸成分が残存することを確認し、定量分析を行っている。そこには生薬中のサポニンやその配糖体の化学が柴田によって進められたことが裏付けとなっていた。それまで、配糖体は化学的に不安定であるとされていたが、柴田は正倉院薬物の調査からその見解（風説）を覆したのである。しかし、天然

物化学者としては動じる事ではなかったのかもしれない。分析結果は植物学関係誌（柴田承二：植物研究雑誌，66，16，70-75，127-130（1991））に発表され，後に中国での講演録（Advances in Plant Glycosides, 1999, 1-11, Elsevier, Amsterdam）で追加公表された。しかし，薬科学者といえども，今なおこの事実を直ぐには容認しがたいようである。特に海外にあって，正倉院薬物の理科学調査のことを報告するとき，この点で質疑が活発になることはしばしば経験することである。

今日のように薬物史の証言者として伝存する薬物を理化学的に検証する立場が重要度を増す中では，貴重な結果であって，このことは第二次調査にあっても更に精査された。

第二次薬物調査のこと

第一次調査からすでに40年を経ていることから，学問環境も大きく変化していた。正倉院事務所は薬物の第一次調査に続く様々な宝物の調査から，再度，薬物を調査することの必要性を感じていたようで，1994（平成6）年8月宮内庁長官は柴田承二を代表とし他6名に正倉院薬物の第二次特別調査を委嘱している。調査班は以下のように構成された。

代表 東京班 柴田承二
（東京大学名誉教授，日本学士院会員）
相見則郎（千葉大学教授）
奥山 徹（明治薬科大学教授）
顧問 関西班 木島正夫*（京都大学名誉教授）
水野瑞夫（岐阜薬科大学教授）
難波恒雄（富山医科薬科大学教授）
米田該典（大阪大学助教授）

（所属は調査時のもの） *木島正夫氏は調査期間中の平成8年3月に死去した。

調査にあたり，正倉院事務所と薬物調査員は調査に関する基本方針として第一次調査時に確認された4項目が再び提示された。

1番目は，薬物の識別に関する従来の疑念の解消であった。第二次調査の対象は主として植物基源の生薬とすると同時に，前回の調査で未確認なもの，疑問のあるものについて，まず外部形態について再度検討し，ついで，内実については化学分析など理化学的手法に拠って，可能な限りの調査を行った。

2番目の薬効の検査では，先の一次調査の時と同様に，保存薬物を使つての薬効の検証，調査は不可能なことから，

1番目の調査結果を踏まえ，文献資料から類推するに留めた。

3番目には，調査結果の公表の事が確認されている。このことでは「正倉院薬物第二次調査報告」として柴田は代表として概要を報告している（柴田承二，『正倉院紀要』，20号，1998）。さらに監修・柴田承二，宮内庁正倉院事務所編として『図説 正倉院薬物』（中央公論新社，2000年）を発刊した。

薬物は校倉造りの宝庫から1963（昭和38）年に近代的な空調機器を備えた鉄筋コンクリート造りの西宝庫に移している。実地調査は平成6，7年の曝涼期間中の10月に5日間ずつを西宝庫の前室での調査とした。同時に，写真撮影，分取，秤量を行い，それぞれの担当者が分取試料を研究室に持ち帰って調査研究することとした。

その結果得られた成果は多大であるが，先の報告にあった生薬中での主成分の残存の事だけを記せば，紫鑛（ラックのこと），遠志，臘蜜（蜜蠟のこと），冶葛，沈香などで保存が確認され，大黃，甘草，人參についても再試を行い，多くは定量をも行い現世品と比較を行っている。その中でも相見は冶葛からアルカロイド成分の存在を確認し，天然物化学的に詳細に検討しているが，アルカロイド成分の残存は薬物の保存研究の上で大きな発見であったと思う。

その他，第一次調査以来未定であった厚朴の原植物が公定書に規定される種ではなくクルミ科の植物であることを決定している（柴田承二他，正倉院紀要，30巻，2008；指田 豊他，植物研究雑誌，84巻，2009）。

その他各調査員はそれぞれが担当した薬物についての調査の事をそれぞれが関係する学会誌，機関誌等に発表しているが，ここでは割愛する。

なお，第二次調査の推進にあたって，薬物を一品毎にカラー写真に撮影する事が行われた。それは，第一次調査時に薬物の変質を検証するデータとしてカラー写真の撮影が望まれたが，その頃は天然色写真と呼ばれる時期で，手許の研究資料として撮影，作成が出来る状況にはなかった。それ故，第一次調査の調査員であった柴田，木島両先生のカラー写真への思いを調査時にはしばしば伺っていた。そのこともあって，第二次調査時には薬物全品のカラー写真としての撮影を行い，第二次薬物調査の報告書を『図説 正倉院薬物』として少なくとも一点は付した次第である。このように昭和30年代後半になれば薬物研究を取り巻く環境は大きく変わり，理化学研究の環境は激変していた。その結果，第一次調査報告の『正倉院薬物』の記事には追加記述が必要な事が多々あることを確認していた。でも次

の事は念を押しておきたい。一次報告には訂正とすべきこともあるが、多くは第一次調査の時点で不明とか疑問あり、とされていた事である。第二次調査で疑義は解決し、判明したことで、ほとんどのことは追加記述である。それでも第二次調査を終えた今でも不明の事は少なくない。その事については調査員個々の課題として、引き継いでいる。

むすびに代えて

本報告は、正倉院薬物の調査時に示された「薬物の実体調査に向けての理化学調査」の立場からその歩みを記した。

正倉院宝物の調査の目的の一つに、宝物の材質、特質を知ることによって宝物の現状を把握し、その宝物をどのように保存管理するかについて指針を示すことがある。文化財の保存のことは現状でも試行錯誤を免れない。

薬物について、第一次、第二次の調査を行ったのは、薬物の特質を出来るだけ多面的に考察し、将来の宝物管理に備えるという目的があった。それは第一次の薬物調査のときに基本方針を定めたことは前述したが、その第4項目に「薬物の保存方法の改善の要否を研究する」ことが求められ、第二次調査においてもこの基本方針を継続したことにほかならない。

筆者は薬物調査の課題は保存の事として来た。保存のことは中尾の提言以来第一次、第二次調査の課題でもあった。

筆者は第二次薬物調査の本調査の終了後も、追加調査の機会を得て薬塵の調査をやり続けている。その詳細は別に報告する。

ところで、正倉院薬物の調査は1200年前の献納品であって、文化遺産としての価値を求める事は判りやすい。それは、文化財としての調査意義を保存から継承に向けての基礎調査とすることでは納得している。

しかし、正倉院薬物の多くが今日にあっても薬物としての価値を失っていない。現代にあってもその薬物を使用することはあり得ないが、過去の薬物を現代の視点から調査することは、未来に向かって何らかの情報を発信するものとも考えるが、そこにあるべき薬学的意義とは？との問いに答える術を知らない。そこに薬物があるからではなく、なぜそこにあるのか、将来もそこにあるにはどうするか、そしてそれをどのように活用するか…とのことを課題としたとき、薬物調査はその意図に沿ってはいらざるもりだが、今にあっても提言できる事は何？と悩んでいる。しかし、第二次調査時に抱いていた言いしれぬ情熱は、単なる思い入れだけではなかったと思返している。

最後になったが、本講演の機会を与えていただいた柴田フォーラム委員会委員長の見相則郎先生、津谷喜一郎会長に深甚の謝意を表したい。ありがとうございました。

Summary

The treasures housed in the Shōsōin (正倉院) are said to number over 10,000. They were donated to the great Buddha of Todaiji Temple in 756, after the death of Emperor Shomu (聖武天皇). The objects given at that time are noted in a document known as Kokka-Chimpo-Chō (国家珍宝帳) and Shuju-yakucho (Memorandum of Medicines 種々薬帳), which lists 60 kinds of medicaments. Today, many kinds of medicines can be found in the Shōsōin Treasure House.

Scientific investigations of the Shōsōin medicines were conducted on two occasions. From 1948 to 1952, immediately after World War II, the first investigation was conducted by a team consisting of Yasuhiko Asahina, as the chief, and 15 other researchers. After this investigation, 38 medicines listed in the Shuju-yakucho were found in the Shōsōin Treasure House. At that time, chemical studies on the constituents of medicines were not very efficient due to having insufficient knowledge of the chemical principles of traditional drugs, and no techniques or equipment had been developed for chemical analysis. An additional analysis was conducted from 1976 to 1986, at which time some drugs were studied by Shoji Shibata, a member of the first investigation. The results were as follows: Ginseng contains total ginsenosides; licorice contains a high yield of Glycyrrhizin as the sweet agent and some flavonoid glycosides; and rhubarb contain Sennoside A and B, some anthraquinone derivatives and their glycosides.

From 1994 to 1995, 50 years after the initial research, a second investigation of the Shōsōin medicines was conducted. Shoji Shibata was the chief researcher, and worked with an investigation team consisting of six researchers in total. During this investigation, many kinds of plant glycosides were found in Shōsōin medicines. As an interesting fact, four kinds of gelsemium alkaloids were found in Yakatsu (野葛), which is a poisonous drug stored in the Shōsōin since 756.

朝比奈泰彦とその家族^{*1}朝比奈 はるか^{*2}Yasuhiko Asahina and His Family^{*1}Haruka Asahina^{*2}

(Received October 1, 2013)

祖父には7人の子どもがいた。上から3人が男で、下は4人とも女である。わたしの父（菊雄）は3番目である。私が12歳の時、祖父は94歳で亡くなった。わたしの持つ祖父の印象は、常に顕微鏡を覗いていた人というものであるが、今回、機会をいただき、父や叔母達から聞いた話を集め、私の記憶以外の祖父の話をまとめてみた。

“こわいお父さん”

祖父の長男は子どもの頃、しょっちゅう叱られて殴られていたようだ。また、私の父は学生時代、彼の友人に「あれは本当におまえのお父さんか？」と聞かれた事がある。その友人は、わたしの父が祖父泰彦に大学構内のどこかでものすごく怒られているのを見ていて、びっくりしてそう言ったのである。「お父さんが家に帰ってドアの音がすると、みんなお父さんに会わないように逃げ回っていた」と、一番下の叔母が言う。彼はとにかく、周りがかちゃかちゃか体や手を動かして黙々と勉強したり働いたりしていれば機嫌が良かったそうだ。

末の娘の見合い事件

一番下の叔母は、祖父の持ってきたお見合い話がいやになり、とうとう断ると言い出したそうである。そこで祖父は火のように怒り、叔母を怒鳴りつけたという。例えば、夜中にたたき起こして「そこへ座れ！」と言い、「なぜいやなんだ!？」とえんえんと怒る。その頃叔母は父親の隣で寝ていて、何度もこれをやられ、寝るどころではなかった。そうこうするうちに、近藤平三郎先生が見えた時に祖父が

「なぜ、今頃になっていやだと言いだめたんだっ」と言うと、近藤先生は「まあまあ、何回か会った今だからこそ、合わない部分が見えてきたのだらう。」と、とりなしてくださり、祖父の怒りがだんだん収まっていった。暫く後になって、叔母はわたしの父の友人と結婚し、結婚式には祖父も出席した。

祖父と父

末の息子であるわたしの父は、それでも甘やかされていたようだ。どうしてもカメラが欲しかった父は、なんとかして手に入れようと思うが、単にねだっても決して買ってくれるような父親ではない。そこで枕のしたに手紙を入れてみた。一回じゃなく、毎日毎日入れていた。父がいうには、祖父はそれでとうとう根負けして買ってくれたということである。

こんなエピソードもある。戦争が始まって、軍事訓練が日常茶飯事の中、あるときわたしの父はいかなければならない時間、場所に登場しなかったらしい。そんなことをすれば上官は怒り狂い、大変なことになる時代である。ところがその日、なんと心配した祖父が代わりに国防服を着て登場したと言う。周りの人はさぞかし驚いたことだろう。おかげで、父は殴られずに、再び日常に戻れたようだ。

戦時中の祖父

戦争中東京への空襲が大きかったのは、昭和20年3月10日を筆頭に5月にかけての5回とされている。祖父が北海道に嫁いだ次女に宛てて、その5回の合間を縫って書

^{*1} 本稿は、2013（平成25）年8月3日、第6回薬史学会・柴田フォーラム（東京大学）で行われた講演の要旨である。

^{*2} お茶の水女子大学人間文化創成科学研究科研究院 Ochanomizu University, 2-1-1 Otsuka, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8610.



戦前の自宅にて、泰彦夫妻と4人の娘

いた手紙や葉書が沢山残されている。速達の判の残るこれらには、空襲の時の皆の奮闘の様子や、自給のための作物の育ち具合まで、いろいろなことが事細かに淡々と記録されており、科学者としての祖父らしいともとれるが、その裏で家族のこれからを心配したりしている様子を感じられる。

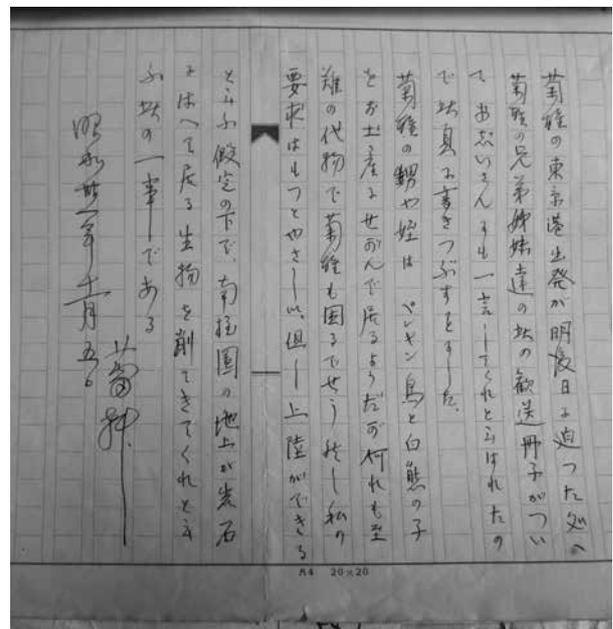
終戦、そしてそれから5年後の16ミリの記録

戦争中に北海道へお嫁にいった叔母の子どもの頃のアルバムを見ると、広い庭が敷石などできれいに整備された写真がある。これは、自宅でお花見会等を催していた頃の写真だそうだ。まだ戦争が始まっていない頃の、祖父、妻の琴そして4人の娘達が映っているめずらしい写真である。

一方、終戦から5年後の私の父が撮影した16ミリの家族記録を見ると、敷地はすでに狭くなっており、大部分に祖父自慢の畑が広がっている。祖父69歳前後のことである。この映画のなかではゴマの実をふるってゴミとわけたり、ジャガイモを収穫したりと、めずらしく祖父の満面の笑顔がでてくる。平和の時代のこの16ミリは楽しい。孫達にかこまれる祖父母が映っている。祖父のところにいらっしゃった柴田承二先生、塚本超夫先生、吉岡一郎先生などの姿も映し出されている。

祖父のおねだり

私の父は、昭和31年、祖父が75歳の時に第一次南極観測隊としてでかけた。その時、送別にと家族や近い親族が文集を作って父に渡していた。最近になりその存在があ



南極みやげに関するリクエスト

きらかになった。そしてその中に、祖父の文があるので最後に紹介したい。

「菊雄の甥や姪はペンギン鳥とシロクマの子をお土産にせがんでいるようだがいずれも至難の代物で菊雄も困るでしょう。しかし私の要求はもっとやさしい。但し上陸ができるという仮定の下で、南極圏の地上の岩石に生えて居る生物を削ってきてくれという事の一言である。奮軒」

私の父がそれを南極から持って帰ったかはもう確かめられないのが残念でならない。

牡丹・芍薬の名物学的研究 (2)

芍薬の訓詁史

久 保 輝 幸^{*1}The Etymological Study of *Mudan* and *Shaoyao* in Chinese Herbal Medicine (Part 2)
—Historical Exegetics of *Shaoyao*—Teruyuki Kubo^{*1}

(Received July 22, 2013 ; Accepted September 6, 2013)

古代ギリシアで *παιωνία* (paionia) と呼ばれた植物は当時、婦人科疾病の重要な薬草として利用されていた¹⁾。紀元前3世紀頃、Theophrastus が既に *παιωνία* について記載しており、それは *γλυκυσίδη* (glykyside) と呼ばれたと記される²⁾。Dioskorides 『薬物誌』には、とくに果実(偽果)や種子の形態的特徴が比較的詳しく記されており、それらは現在のシャクヤク属とよく一致する。また、当『薬物誌』によれば、*παιωνία* は薬とする根部の名称であり、また雄性・雌性の2種類があるという³⁾。*παιωνία* はオリンポス山の神であり医師であった *Παιων* (Paeon) の名に由来する。ギリシア神話の一つに、次の話がある。アポロの母 *Λητώ* (Leto) が *Παιων* に、「オリンポス山に生える或るハーブは出産を容易にする働きがある」と教えた。そのハーブこそ今のシャクヤク属植物の根であり、これに因んでこの植物の根を特に *παιωνία* と呼ぶようになったという⁴⁾。シャクヤク属の根を薬用とすることは中国も同じである。このように、ギリシアやローマで古くから重用されていた。

なお英国王立園芸協会から販売される石鹸には、peonyの香りとしてユリに似た清涼な香りをもつシリーズがあり、仏国ロクシタンにも同様の香水や石鹸がある。このように欧州には比較的強い香りをもつシャクヤク属の種があるが、中国や日本で伝統的に栽培されてきたシャクヤクは、ほとんど香らないという違いがある。

また中国の「芍薬」も『詩経』の恋愛詩に登場し、また

医薬でも婦人科で用いられる。女性を花に喩えることは世界に普遍的にみられる営みだが、殊に中国やギリシア・ローマで共通して、古くから女性と深く関連づけられた植物といえ、シャクヤク属の植物くらいであろう。さらに欧州や東アジアで古くから婦人病の要薬とする点や、二種類あるとする点(雌雄もしくは赤白)も共通しており、張騫以前のギリシアと中国との交流も想起させられ、興味深い。ただし古い文献に記される芍薬が、はたして今のシャクヤクと同一であるのかについては、慎重な検討が必要である。そこで、試みに『漢語大詞典』で牡丹を引くと、

【牡丹】昔、牡丹という名は無く、すべて芍薬と称し、後にボタンを木芍薬と称した。一般に牡丹という呼称は唐以降に現れるといわれるが、唐より前にすでに記載がある⁵⁾。

とあって、やや曖昧な表現ながら古くはボタンも芍薬と呼ばれたと解説されている。『神農本草経』には芍薬とともに牡丹も収載され、両者はすでに区別されていたように見受けられる。しかし「木芍薬」は唐詩などの唐代以降にみえるボタンの異名で、牡丹より新しい。つまり、先に「木芍薬」の名があったようには見えない。

一般に、薬名と実物の対応関係は時代や地域に関わりなく一定であるという先入観をもって語られることは多い。しかし「古典に記載される漢薬名と今日、通用している生薬名が、はたして同一の天然物を指しているのか」と小曾戸洋氏も近年注意を喚起しているように⁶⁾、過去の記載を

^{*1} 茨城大学 *Ibaraki University* 2-1-1 Bunkyo, Mito, Ibaraki 310-8512.

扱う場合、名と物の関係は常に一考すべき課題である。

前稿で論じた牡丹はその好例で、中国の多くの文人が牡丹の様々な事柄について論じてきたにもかかわらず、牡丹の名物関係に疑問を抱く者は狩谷掖斎まで現れなかった⁷⁾。況んや芍薬の名物問題は早くも前漢の儒者達により独自の解釈がなされ、現在に至るまで諸説紛々として定説を得ていない。また前稿で既に検討した王念孫らの説に限らず、南宋の鄭樵や清初の姚際恒などの士大夫学者が古代の芍薬についての論考を残している。とくに、古代の芍薬をボタンとする姚際恒の説は、生薬史においても見過ごせない。近年の生薬史研究では、日中とも赤芍と白芍の弁別に関する論文が比較的多く、芍薬の名物問題を扱った論考は少ない。しかし、このような赤芍と白芍の弁別問題を論じる前に、芍薬がシャクヤクであるという斉一性を確認する必要がある。

そこで本稿は、主に医書以外で議論された芍薬について重点的に論じ、芍薬がシャクヤクであると認めうる時期を探ることを目的としたい。芍薬に関する他の諸問題について本稿で解決へ導くことはもとより困難と言うべく、その多くは後考に俟つほかない。ここに芍薬に関する諸説を整理し、今後の研究の参考に供したい。

なお、芍薬は唐代頃まで「芍薬」と書かれたことが多かった。このことについては、別に詳しく論じる予定である。本稿では原則として現在の表記「芍薬」を用いるが、引用文等では参照元の表記に従って「芍薬」と書き表す場合もある。

1. 詩賦の「芍薬」とその訓詁

牡丹は『神農本草経』などの後漢の医書に初めて現れる植物名であり、本草学はその『神農本草経』を祖として発展した。その後、牡丹は盛唐になって文学でも扱われるようになる。一方、芍薬の初見文献は中国最古の詩集『詩経』である。この紀元前7世紀頃までの詩を集めた『詩経』には、芍薬をはじめ多くの動植物名が登場する。のちに、それら動植物名を考証して、詩意をより正しく理解しようとする訓詁学者が現れた。訓詁学のなかで、動植物や古代の物品などを対象とする分野をとくに名物学と呼ぶ。この名物学には儀礼等に用いる礼服や器物などを研究する、いわば中国の有職故実も含まれる。名物学については青木正児による簡潔な解説があるので⁸⁾、本稿では名物学の歴史的な展開に沿って、名物学における芍薬の議論を紹介したい。

なお周代における体系的な医薬文献は発見されていない。そのため、『詩経』の訓詁研究自体は薬物史において

実際あまり重要ではないかもしれぬ。しかし、その後の綿々と清代考証学に至る訓詁学の伝統のなかで、各時代の学者が動植物について様々な見解や学説をあらわしてきた。そこには本草書から得られない彼らの動植物に対する認識が反映されており、薬物の歴史的研究の一助となりうるものがある。

1.1 詩の「芍薬」とその古注

本節では、『詩経』の芍薬について名物学の歴史に沿って論じる。まず『詩経』の内容は読み下し文でも難解なので、以下に現代語訳を引く。

『詩経』鄭風の「溱洧」

…そこで男と女は、たわむれながら、契りのしるしに芍薬を贈る〔維士与女、伊其相諶、贈之以芍薬〕⁹⁾。

この詩から、周代の鄭国では歌垣の風習があり、その別れに際して「芍薬」を贈る習わしがあったとわかる。『詩経』全305篇には、250語以上の動植物が詠み込まれており、その5~6割が植物である¹⁰⁾。動植物名の豊富さは、『詩経』の特徴として孔子も注目した。

『論語』陽貨篇

子曰く、小子何ぞ夫の詩を学ぶこと莫きか。詩は以て興す可く、…以て怨む可し。…多く鳥獸草木の名を識る〔多識於鳥獸草木之名〕¹¹⁾。

このように孔子は『詩』(のちに『詩経』と名づけられた)を教材として弟子に薦め、その利点の一つとして動植物の名を知ることを挙げた。のちに「多識」は儒学における博識重視の標語となり、博物書等の序文でしばしば言及され、その編纂意義を孔子の言葉に求める例がみられる。江戸時代の博物学に至っても、林羅山が自著に『多識編』と名づけるなど、思想的な影響を与えつづけた。

『詩経』は秦代に焚書坑儒の対象となったが、その危機を乗り越えて前漢に至り、五経の一つとして重視されるようになる。例えば、前漢の著名な儒者である董仲舒が『詩経』の芍薬について問われた故事が今に伝わる(後文4.1を参照)。その董仲舒の建言により、武帝は五経博士の設置を決定した。これにより『詩経』を専門に講じる官職が誕生する。これと前後して、魯詩、齊詩、韓詩の三家詩と毛詩の4学派が相次いで現れ、漢代では『詩経』研究が盛んに行われた。

『韓詩』は韓嬰が『詩経』を再整理して編纂したもので、その韓嬰は芍薬の注に「芍薬、離草なり」と書き加えた¹²⁾。その前後、毛氏(毛萇・毛亨)も同様に『毛詩』を編纂し、「芍薬、香草なり」と注した¹³⁾。このほか清の陳喬樞『魯詩遺説考』によれば、申培公の『魯詩』では芍薬を草の名

とせず、「芍薬を以て調和の名と為す」としたらしい¹⁴⁾。この解釈は後述の司馬相如「子虚賦」と関連する。

後漢末になると、鄭玄が底本に『毛詩』を採用し、さらに注を加えて「其れ別れに則ち女に送るに芍薬を以てし、恩情を結ぶなり¹³⁾」と記した。このように、前漢の学者が『詩経』の芍薬について様々な解釈を行った状況をうかがえる。しかし、これら注家の関心は植物本体の理解よりも、その植物名が隠喩する事物の解明にあった。「可離」や「離草」などは、メタファーとしての芍薬の作用、いわば今日でいう「花言葉」に近いもので説明したにすぎない。

なお前漢の馬王堆出土の帛書『五十二病方』に芍薬がみえる。筆者が知る限りでは、これが芍薬の最古の薬用記録であった¹⁵⁾。また前漢末の劉歆（劉秀）の叙を含む現行本『山海経』には、繡山（北山経）、条谷山、勾欄山、洞庭山（左3つは中山経）に芍薬が多く産すると記載される¹⁶⁾。芍薬が多く産する場所が記録される点から、当書の編纂時に芍薬がすでに消費されたことが窺える。ただし、その用途は薬用に限ったものでなく、むしろ次節で述べるように食品としてより広く知られていたようだ。

1.2 辞賦の芍薬

『詩経』と並び称される『楚辞』にも多くの植物名にも現れるが、芍薬を含む作品はない。しかし、前漢では、その『楚辞』が発展して現れた文学形式である賦に、芍薬が登場している。具体的には、枚乗（～前140年）・司馬相如（前179～前117年）・揚雄（前53～18年）の辞賦に芍薬が散見されるのであるが、その芍薬は薬用でも鑑賞用でもない。

まず、枚乗の「七発」は王族や貴族の奢侈を諫める辞で、その「天下の至美」と評した各種料理に「熊蹯の臠、芍薬の醬」がある¹⁷⁾。枚乗は前漢・梁の孝王のもとで活躍した文人で、のちに若い司馬相如も孝王のもとに加わった。枚乗らと深く交流し、研鑽を積んだ司馬相如は「子虚賦」を著した。この賦は創作で、架空の人物である子虚が自国の楚王と、彼が使者として面会した齊王との狩りの様子を比較して語られる。齊王が獲物の肉をその場で割かせて、それを生食するのに対し、楚王は狩りのあとに車を降り、「雲陽の台」に登ったのち、そこで十分に調理した肉を食したと、司馬相如は子虚に語らせる。この楚王が食事をとる様子を、司馬相如は「芍薬の和、具はりて後に之を御す（召し上がる）」と表現している¹⁸⁾。当賦は武帝に高く評価され、司馬相如を中央官僚へと導いた。

前漢の末、司馬相如と同郷（成都人）の揚雄は、その「子虚賦」などを模倣し、「蜀都賦」を著した。彼は「夫れ味

を調えるに、甘甜的和、芍薬の羹…」と詠み¹⁹⁾、当時の四川料理を賛美した文脈で、芍薬の煮物を挙げる。魯詩注と同様、芍薬は味を調えるために加えるものであったと理解できる。なお勺を「計量する」という動詞の用法で解釈すれば、「芍薬」は「薬味を量る」と解釈できる。司馬相如や揚雄の作品では、このように解釈することも可能であるため、後に文穎の説なども現れている。しかし青木正児が記すように、たとえば枚乗「七発」の「芍薬の醬」をみても、芍薬が「熊蹯（熊の手）」と対になることから、芍薬が料理の素材をさす名称として使われた例が確認できる。

後漢では王充・劉梁・服虔・伏儼・文穎・高誘が芍薬について書き残している。まず、王充の『論衡』譴告篇に「酒を罌に醸し、肉を鼎に烹るは、皆其の気味の調得せられんことを欲するなり。時に或いは鹹苦酸淡、口に応ぜざる者は、人の芍薬、其の和を失へるに猶る」とある²⁰⁾。王充は調和を得ることを芍薬と喩える。つづいて、劉梁の「七拳」は枚乗の「七発」を踏襲した作品で、ここにも「芍薬の調もて、煎り炙り蒸し臠す」とみえ²¹⁾、揚雄の「芍薬の羹」と同様に、依然として加熱する料理の風味を芍薬で調えるとされる。

芍薬を含む賦のうち、とくに司馬相如の「芍薬の和」は後漢期に人口に膾炙したとみえ、『呂氏春秋』高誘注にも「洵訃の楽、芍薬の和あり」とみえる²²⁾。ここでは『詩経』も踏まえ、男女の仲睦まじい様子を芍薬の和と表現している。

しかし、芍薬で味を調える調理法は、後に忘れ去られていったらしい。というのも、後漢以降、司馬相如の「芍薬の和」について様々な注家が自説を述べ始めている。現在、その解釈が三種伝わる。

- ・服虔の説：「芍薬を以て味を調えること²³⁾」
- ・伏儼の説：「木蘭や桂皮によって味を調えること¹⁸⁾」
- ・文穎の説：「五味を調和させること¹⁸⁾」

その後の呉の韋昭（160頃～237）¹⁷⁾や西晋の晋灼¹⁸⁾は文穎説に従ったが、初唐の顔師古は旧説を否定し、こう述べる。

芍薬は薬草の名で、その根は五臓を和らげ、毒気を避ける。だから、それを木蘭・桂皮などの五味に合わせ、さまざまな料理に利用する。それに因み、五味の和を芍薬と呼ぶのである。現今も馬の肝腸を食べる時、やはり芍薬を合せて煮ることにしているのは古の遺法ではなからうか¹⁸⁾。

このように、顔師古は一部に旧説を容れつつ、芍薬に五臓を調える効果があるため、他の調味料と混ぜて使うのだと解釈した。初唐では芍薬をウマ料理に使うことがあった

ようだ。

李善も服虔の説を引きながら、顔師古と同様の説を記す。これに対し、呂延濟らの『文選』五臣注には「芍薬は五味の主」とある²⁴⁾。こうした本草書にはみえない調理法の記録は、薬物の歴史的研究の一助となりうる貴重な記録といえよう。

青木正児は以上の諸説を引いた上で、とくに後漢の劉梁「七拳」および揚雄の「甘甜的和、芍薬の羹」に注目し、「勺薬」は調味のためではなく、香りを調えるために使った植物とみている²⁵⁾。

後漢以降、芍薬の料理について様々な解釈が生まれたところをみると、芍薬を加えた料理を口にすることはほとんどなかったようである。枚乘の「七発」は楚の太子に関する、司馬相如の「子虚賦」は楚王に関する寓話であるが、楚国特有の料理について述べられたものではない。しかし揚雄が「蜀都賦」で四川料理の一例として挙げたことから、芍薬を使う調理法は蜀地方特有の手法であったかもしれない。

ところで、このような背景を踏まえると、『名医別録』²⁶⁾や『呉普本草』²⁷⁾が記す芍薬の別名4つ（餘容・解倉・犁食・鋌(誕)）がいずれも食・農に関連する字である点が注目される。「餘」は食料が充足する様子が原義であり、「容」には収納の意味がある。「倉」は穀物の貯蔵施設で、「犁」や「鋌」は農具の名である。これらも芍薬が食・農と深く関連した頃の名残りであろうか。

2. 魏晋間の諸説

後漢末から魏晋間に至る時期になると、『詩経』の訓詁研究の一環として、前漢の『爾雅』の研究や訓詁書の編纂が盛んとなった。本節では、訓詁書を中心にみてゆこう。

2.1 クログワイ説

まず『爾雅』には「芍、鳧茈なり」とあるが、これは後漢の樊光が「(鳧茈は) 沢草。食うべきなり²⁸⁾」と記す如く、鳧茈は塊茎を食用とするクログワイと考える。径3cm程度の大きい食用オオクログワイは現在、北京の八百屋でも普通に売られている(図1)。その可食部は白いデンプン質で、煮て食すと、シャリシャリとした独特の食感があるが、香りや味はなく、むしろ風味をつけて食すべき食材だ。『詩経』の芍薬がクログワイとする説もあるが、漢代の人々の口吻をみても、この芍と料理の芍薬はともに食品というだけで、それらの用途はまったく異なっており、同一の植物とは言い難い。

加えて、食用のオオクログワイは現在中国で広く栽培さ



図1 クログワイ(北京、2013年3月)

れるものの、野生種は主に福建、広東など温帯から亜熱帯の沿海部に分布する²⁹⁾。つまりクログワイは主に中国南部の植物である。『東觀漢記』にも「王莽の末、南方に飢饉あり。人庶、群して野沢に入り、鳧茈を掘り食い…」とみえ³⁰⁾、北魏の『齊民要術』でも鳧茈は「非中国物産者」に列せられる。このような鳧茈の特徴は現在のクログワイ類とよく一致する。たしかに『詩経』の時代、中原は現在よりやや温暖であり、その植生も大きく違っていたといわれる。しかし、そうであっても内陸の鄭国に果たしてクログワイ類が生育したかは疑わしい。

当時の訓詁学者が『詩経』の「勺薬」について様々な説を出すなかで、クログワイ類とみる説を主張する者はいないのは、南方の救荒植物を贈る風習が鄭国にあったとは考えにくいためであろう。なお、平安時代の字書『新撰字鏡』には「芍」を鳧茈としながら、別項に「夕(勺)薬」が載せられる³¹⁾。日本の平安時代ではあるが、これも芍と勺薬(芍薬)を区別した一例として挙げうる。

2.2 モクレン説

ところで、魏晋間の訓詁学者は『爾雅』の研究にとどまらず、新たな語彙を収集して辞書を編纂し始めた。たとえば魏の張揖は『広雅』を著し、「攀夷、芍薬なり」と記した³²⁾。のちに東晋の郭璞(276~324年)も『山海経』の注で「芍薬、一名辛夷。また香草の属」としたので、魏晋時代に芍薬を攀夷や辛夷とする説があったと分かる。攀夷と辛夷はいずれもモクレン属植物(*Magnolia*)の名と考えられる。すると、芍薬を「木蘭や桂皮によって味を調える」と解釈した後漢伏儼の説に一脈通じる。モクレンはシャクヤクと同じ頃に開花するが、木本植物で、草本のシャクヤクとは形態上大きな違いがあり、ふつう見誤ることはない。

あるいは見方を変えれば、張揖や郭璞がシャクヤクを攀

夷や辛夷とも呼んだという解釈も可能である。このように、互訓式の注釈は実際の植物を推定しにくい嫌いがある。はたして『詩経』の芍薬や料理に使われた芍薬がモクレンであったかは、慎重にならざるを得ない。

一方、三国時代頃の陸璣は自身を知る芍薬を調べたうえで、それが『詩経』の毛注と異なることを『毛詩草木鳥獸虫魚疏』で指摘している。

今の菓草の芍薬、香氣なし。是れに非ざるなり。未だ今の何草か審かならず¹³⁾。

魏や呉は三国鼎立以降、蜀と対峙していた。張揖は魏の人、陸璣（陸機）は呉の人ともいわれる³³⁾。そうであれば、彼らは蜀（四川）の習俗に通じてなかったのであろう。また、陸璣にとってクログワイは身近な植物であったろうから、少なくともクログワイ（梟苳）説は言外に否定されたとみてよからう。張揖と郭璞の説が似るのは、魏で行われた説が西晋に継がれたと考えれば、理解しやすい。

先に述べたように、シャクヤクは清涼な香りがあるが、強い香りは持たない。唐代韓愈の詩「芍薬」に、「浩態狂香、昔未だ逢ず」と詠まれているが、これについて明末清初の蔣之翘が「但狂香二字特奇」と指摘する如く³⁴⁾、文字通り強い芳香を意味するとは考えがたい。「香」には嗅覚で感じる芳香のほか、視覚や味覚による感覚を表す例もあるので、むしろ「狂香」は容姿の美しさを表現したレトリックとみるべきであろう。

2.3 セリ科植物とする説

では、香草の芍薬はシャクヤクでないのだろうか。清の馬瑞辰は「古の芍薬は、今に云う所の芍薬に非ず。蓋し靡蕪の類なり」と述べている³⁵⁾。靡蕪は現在、芍薬や川芍と呼ばれるセリ科植物の一種（*Ligusticum wallichii* Franchet）の名。『博物志』などに「芍薬」の苗（茎部）を「江離（離）」と呼ぶとあり³⁶⁾、董仲舒が芍薬の異名として挙げた「可離」と、この江離という別名が似る。また現今の四川料理では、これを煮物や肉料理で使うことがある。芍薬も芍薬も両字が疊韻をなしており、それらの根を生薬とする共通点があるので、漢魏晋頃の中央官人の間では方言や聞き違い、文化風習の相違から、芍薬と芍薬を同じ植物とみる誤解もあったかもしれぬ。実際にこの頃は方言が強く意識され始めた時代にあたる。「蜀都賦」の作者揚雄は別に『（輪軒使者絶代語釈別国）方言』を著しており、様々な方言について調査した経歴をもつ。このように方言の多様性が十分に認識されていた。しかし一方で、靡蕪は古くから用いられた重要な薬用植物でもあるから、陸璣が述べる所の「今の菓草の芍薬、香氣なし」とは相容れない。また司馬相如「子虚

賦」には芍薬だけでなく、「江離」も列挙されており、同じ植物とは言いがたい。

このようにいずれの説をとっても、『詩経』の芍薬を矛盾なく説明できる候補はなく、本稿でも未詳とするより他ない。

3. 鑑賞用の栽培

このように漢代では料理の素材として重視された芍薬だが、晋代の文人の間で芍薬の花が鑑賞され始める。辛蕭（傳統の妻）に「芍薬花頌」があり、「曄曄たる芍薬。此れを前庭に植う…時を躐えずして、荏苒として繁茂す…媛人はれを採り、以て金翠に厠う…惟だ昔の風人、茲の榮華を抗ぐ…」と詠まれ³⁷⁾、当時の人々が芍薬を鑑賞用に栽培したり、それを摘み取って装飾に用いたりしたことが窺い知れる。また、「時を躐えずして、荏苒として繁茂す」と生長の早さも詠み込まれており、この特徴は今のシャクヤクと一致するといえよう。

劉宋の王徽（421年、廷尉となる）も「芍薬華賦」を作り、「原は夫れ神区の麗草。厚德に憑け挺して授く…」と芍薬を絶賛している³⁷⁾。いずれも芍薬を賛美したものだ。さらに『玉台新詠』の徐陵（507～583）序に「清文の篋を満つるは、惟に芍薬の花のみに非ず」とあって³⁸⁾、六朝では芍薬が文学の素材として重視されたことがわかる。当時このような芍薬賦がたくさん作られたのであろう。史書によれば、王筠が若くして「芍薬賦」と作ったとされるが³⁹⁾、今に伝わらない。

芍薬が重視された背景には、むしろ『詩経』があろう。しかし『詩経』の芍薬は恋愛詩のメタファーという役割を担っており、その詩は芍薬の美しさを主題にしたものではなかった。一方、辛蕭、王徽、徐陵ら六朝文人が描く芍薬は、メタファーでもなく、また料理にも関係なく、その花の美しさが鑑賞に値すること、また鑑賞用に栽培されていたことを示す。この特徴は今のシャクヤクと共通しており、これらの芍薬は今のシャクヤクとみて差し支えない。中唐以降になると、ボタンの流行に伴って、芍薬（シャクヤク）の鑑賞や栽培が一層盛んとなった。白居易・柳宗元・元稹・韓愈・孟郊ら中唐以降の著名な詩人が芍薬を詠んでおり、芍薬が広く鑑賞されたことがわかる。

また医薬文献では、葛洪の『抱朴子』内篇の仙論に「芍薬を煎熬し…」とみえ、至理に「当婦と芍薬は之れ絞痛を止める」と止痛効果が記される⁴⁰⁾。梁の陶弘景は芍薬に赤白の別があることを論じ、白いものは江南の三山に産する上等品で、赤い芍薬は諸山に生える劣品とした。雷敦『雷

公炮灸論』では、芍薬の加工法について「凡そ采り得た後、日中にて晒干し、竹刀を以て粗皮および頭土を刮上す。之を銼^{きざ}み、蜜水を將て拌蒸すること已（の刻）より未（の刻）に至る。晒干して之を用いる²⁶⁾」と解説される。シャクヤクの根には厚い外皮があり、この外皮を除く加工は現在でも行われる。『芍薬花頌』以降の文学作品や『抱朴子』等に現れる芍薬、そして恐らく陸璣が薬用の芍薬とした植物も、今のシャクヤクであろう。こうした変化と呼応するかのように、六朝時代に料理などかつての利用は姿を消し、鑑賞と薬用が中心となる現今の利用状態に移行している。

以上みてきたように、芍薬がどんな植物の名であるかについて、様々な見解があった。いずれの説を是とすべきか結論を導くことは困難だが、現在のように芍薬がシャクヤクの名であると言える記載は六朝時期に確認できる。

4. 草芍薬・金芍薬と木芍薬

4.1 『(中華) 古今注』佚文

なお牡丹や芍薬に関する史的研究では、次の佚文がしばしば引かれ、これが晋代にボタンが記載され、当時すでに鑑賞されていた証拠とみなされることがある。

〔古今注〕芍薬に二種有り。草芍薬、木芍薬有り。木者は花大にして色深し。俗に呼びて牡丹と為すは非なり²⁶⁾。

しかし、この佚文には二つの問題がある。一つは、「牡丹」が「木芍薬」と異なるものと説く点。ここの牡丹をボタンとみれば、その文意は「木芍薬は牡丹（ボタン）の異名でない」と苦しい解釈となる。陶弘景以降、芍薬に赤芍と白芍の別があるとされているため、李時珍は木芍薬と草芍薬の二種がそれぞれ赤芍と白芍に対応するとし、木芍薬さえ草本シャクヤクの一つとみる倒錯した解釈を示した⁴¹⁾。しかし、前稿で示したように牡丹がヤブコウジ属植物の名であれば、当文は「木芍薬（ボタン）は牡丹（ヤブコウジ）でない」と理解できる。

もう一つは、この佚文が現行本『古今注』にみえず、唐代以前の他書に同じ引用も類似した記録もないことである。この佚文の初見は北宋の『図経本草』で、南宋前期の『能改齋漫録』（1141）巻5や『通志』（1161）巻75などにも散見される。実は『古今注』には、ほかに五代の馬縞が著した『中華古今注』があり、その馬縞は自序で「昔、崔豹『古今注』は博識広しと雖ども、殆ど闕文有り。洎び黄初に之を聞見する莫し。今其の注を添え、以て其の義を積す」と述べる⁴²⁾。つまり、五代の馬縞すら崔豹の完本を目にできず、残巻を整理して注を加え、『中華古今注』を著

したという。加えて、『四庫総目提要』によれば、馬縞は本文と自注を明確に区画する書き方を用いなかったため、本文と注文が混淆してしまった⁴³⁾。こうした背景から、現存本『古今注』は後人が馬縞の書から本文を抽出して編集した書とみなされる。さらに余嘉錫は、現存本『古今注』にも馬縞注が混入した例があることを挙げて、この現存本『古今注』も不完全な抜粋に過ぎないと述べる⁴³⁾。

初唐の『芸文類聚』芍薬条には、『古今注』を典拠として「芍薬、一名可離」がある¹⁹⁾。これに相当する逸話は、先に述べた董仲舒が『詩経』の芍薬について論じた故事で、現存本の『古今注』問答積義にも次の一文がある。

牛亨問いて曰う。「將に離れんとして相贈るに芍薬を以てするとは何ぞや」と。〔董仲舒〕答えて曰う、「芍薬は、一名可離。將に別れんとして、故に之を贈る」と⁴⁴⁾。

上掲の文は、前漢の遺風を感じさせる『古今注』問答積義らしい内容だ。かつ、現存する宋代以前の他書にみえない逸事である。他書を参照できなければ、五代の馬縞はこのような逸事を記せない。『中華古今注』にも同文から引かれるが、馬縞に相当する注はない。つまり、これが崔豹の原文であろう。

六朝以前の書誌が明らかな文献に「木芍薬」という名は見えない。牡丹を芍薬と関連づける文も、『新修本草』の「〔牡丹の〕根は芍薬に似る」と言及したのが唯一である。よって「木芍薬」について述べた『古今注』の佚文は、董仲舒の逸事に対して馬縞が加えた注であるとみるが穏当であろう。馬縞は五代の人なので、「俗に呼びて牡丹と為すは非なり」とは、木芍薬（ボタン）が俗に「牡丹」と呼ばれており、それが適当でないことを言ったものと解釈できる。

芍薬に二種あるとする記載は、安期生に仮託した「神仙服芍薬絶穀方」⁴⁵⁾や「服鍊法」²⁶⁾といった方術にもある。安期生は「千歳翁」と称された秦始皇帝期の仙人で、『列仙伝』にも「安期先生」の名で掲載される。『列仙伝』の佚文には「馬明生、安期先生より全液神丹方を授く」という一文あり⁴⁶⁾、安期生に仮託した仙方は古くから存在していた。しかし『列仙伝』に挙げられる多数の仙薬のなかに、芍薬はなく⁴⁷⁾、漢代の方士が芍薬に長生等の効果を認めていたようにはみえない。葛洪『抱朴子』には芍薬が記載されるが、金芍薬や木芍薬への言及はない。金芍薬や木芍薬の二種は、北宋の『太平聖恵方』（992）や『図経本草』（1062）といった北宋の文献に初めて現れる内容である。したがって、この佚文をもとに、唐以前に「木芍薬」と呼ばれた植

物の存在を証明することはできない。

5. 唐以前のボタンについて

以上に示したごとく、芍薬は『詩経』以降の様々な文献に現れ、多くの学者が言及している。そのうち、芍薬をシャクヤクと認める場合を除くと、モクレン類、セリ科植物、クログワイ類など主に三説があった。このほか、芍薬をボタンとする姚際恒の説もある。前稿で筆者は牡丹がボタンと異なり、ヤブコウジ属植物の名であったことを示した。すると、ボタンはどのような名で呼ばれていたのか、芍薬の一種とされていたのか、本節では、唐以前の文献に現れる芍薬がボタンを含んでいたのかについて考える。

まず、北宋の欧陽脩の名著『洛陽牡丹記』からみてみよう。欧陽脩は士大夫の領袖として文人の頂点に立ち、『新唐書』や『新五代史』の編纂に携わった官僚であるが、以下に引用する『洛陽牡丹記』の一文は、彼が西京留守という見習い官僚時代の随筆で、当時彼は三十代になって間もない青年であった。

牡丹は初め文字では記載されることがなかった。ただ薬として本草の書物にのせられた。しかし花の中では上位にはなかった。大体、丹州・延州以西と褒斜道の道中にとくに多かった。そしてそれは荆棘と同じように見なされ、土地の人たちはそれを取って薪としていたのである。唐では則天武后以後、洛陽の牡丹が始めて盛んになった⁴⁸⁾。

欧陽脩は唐より前のボタンについて、薬用や薪に使われた程度であったとし、ボタンそのものがほとんど認識されなかったと考えた。つまり、欧陽脩は芍薬がボタンを含む名であったとは考えていない。一方、南宋の士大夫鄭樵は『(中華)古今注』と安期生『服鍊法』を引証し、ボタンは嘗て「(木)芍薬」の名で呼ばれていたと考えた。

…然らば牡丹はまた木芍薬の名あり。其の花愛すべきこと芍薬の如し。枝を宿すこと木の如し。故に木芍薬の名を得る。芍薬は三代の際に着け、風雅の流詠する所なり。牡丹初め名なく、故に芍薬に依り、以て名を為す。また木芙蓉の芙蓉に依りて以て為すが如きなり。牡丹は晩く出ず。唐に始めて聞あり。貴游趨競し、遂に芍薬をして落譜衰宗せしむ⁴⁹⁾。

鄭樵は、ボタンは芍薬の一種とみなされていたが、牡丹の名が唐代に初めて現れ、のちに有力者がボタンで競うようになると、シャクヤクは衰退したと解釈した。一方、清初の姚際恒は、『詩経』の芍薬はボタンだと主張した。

[毛]注の「芍薬、香草なり」は謬りである。芍薬は

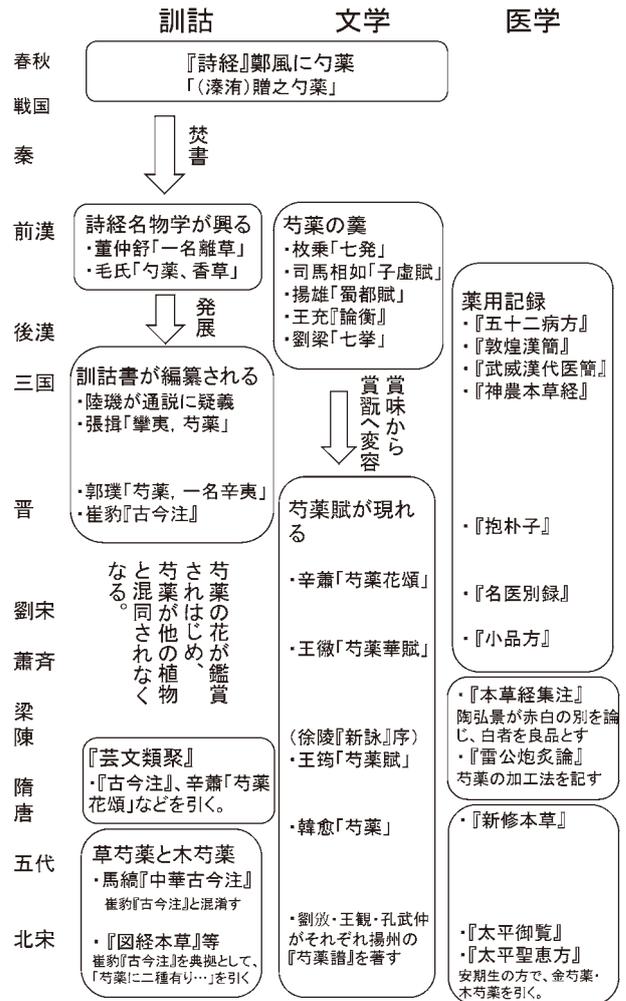


図 2 北宋までの芍薬関連の中国文献

今の牡丹(ボタン)である。[牡丹の]古名は「芍薬」で、唐の玄宗が宮中で始めて木芍薬を得てから、「牡丹」と呼ぶようになった。それについて私は『庸言録』に詳しく記した⁵⁰⁾。

姚際恒が詳述したという『庸言録』は散佚したが、ここに引いた『詩経通論』にも簡単に論じられており、その概要を窺い知ることができる。

牡丹(ボタン)の花は芳しいが、根葉は香らない。それで、どうして「香草」といえるのだろうか。名に薬字をもつ所以は、その根が諸薬の中でも広く使われるため、薬の名を独りほしいままにしているのだ。これは、つまり今にいう白芍である。漢代の医方に白芍はあるが、牡丹皮はない。[牡丹皮]は唐以降の医方に始めて見える。

シャクヤクは善く血を理めると言われるので、婦人にとって必需の薬である。故にこれを贈るのだ。また、鄭は今の河南の地である。今、河南にはボタンがとて

も多い。つまり、昔から多かったのだ。だから、作者は詩中にボタンを登場させたのだ⁵⁰⁾。

姚際恒によれば、「芍薬」と呼ばれていた唐以前のボタンは、薬用として使われておらず、薬用には専らシャクヤクが用いられていたという。また、牡丹（ボタン）の根は香らないと述べたり、牡丹皮が薬用にされるのは唐代以降のこととするなどの誤解が含まれる。牡丹という薬名は唐以前の『神農本草経』や『武威漢代医簡』などに現れるので、牡丹は決して唐代から薬として用いられ始めたのではない。ボタンの根には特有の香りがあるので、好む好まざるに係わらず、何らかの香りがあると書くべきところだ。

『詩経』溱洧は三月の情景を詠んだものであるが、陰暦三月はシャクヤクの開花時期より1月ほど早い。しかし、ボタンの開花はシャクヤクより数週間早いため、ボタンなら花期の差異は少ない。それに加え、芍薬は『名医別録』で中岳（河南の嵩山）に産すとされ、『詩経』でも鄭国詩（鄭国は河南省の辺り）に芍薬が登場する。河南省はむしろ野生ボタンの分布域である。このような季節的、地理的根拠から、姚際恒のように、『詩経』の芍薬をボタンとみる研究者もいる⁵¹⁾。

『詩経』の芍薬をボタンとする説について、さらに幾つかの傍証を挙げよう。たとえば、中唐期にこの地を訪れた白居易は、『詩経』溱洧を受けて作った「溱洧を経」で、むしろ河南（鄭国）にシャクヤクがなく、古代の遺風を懐かしむことができないと嘆いた⁵²⁾。清代の書ではあるが、料理書『養小録』では、ボタンの花卉を肉や魚の料理に加えて、臭みを消すとの調理法がある⁵³⁾。

しかし、これらの傍証のみで、『詩経』の芍薬がボタンであると断定することは困難というべきである。

ボタンが唐朝の宮中で観賞され始めたころ、ボタンを「木芍薬」と呼んでいたとする『松窓雜録』の記録がある一方で⁵⁴⁾、芍薬を「草牡丹」と呼ぶ例は他書にないため、まずシャクヤクが芍薬として広く認知され、その後シャクヤクに類似した植物としてボタンが識別されてきたと考える。さらに『（中華）古今注』や安期生に仮託した方術の佚文といった来歴不詳の文献を除けば、唐より前の文献に「木本の芍薬」について記載がなく、ボタンが古くから認知されていたことを示す史料は見当たらない。このことから、『詩経』の芍薬や料理に用いた芍薬をボタンとする説は根拠薄弱というべきだろう。

これら現存史料を俯瞰すると、中国でボタンの存在が漢代に認知されていたという確固たる記録はなく、この問題について俄に結論を下すことはできない。ただし、六朝期

に牡丹と呼ばれたヤブコウジは、北方で比較的手に入りにくい生薬であったから、北朝の医家がボタンの根で代用し始めていたものと推定できよう。

6. ま と め

中国における芍薬の歴史は、『詩経』鄭風の「之に贈るに芍薬を以てす」から始まる。一般に、この詩をもとにシャクヤクは春秋時代に既に知られており、最も古い鑑賞植物の一つであるとされる。しかし、三国時代以前の芍薬関連の文献を慎重に読むと、それらの芍薬が本当に今のシャクヤクであるか疑わせる記述が多いことに気づく。たとえば、前漢の枚乘は「七発」で、「天下の至美」と称する美食のなかに、「芍薬の醬」を挙げ、また揚雄は「蜀都賦」で「甘甜的和、芍薬の羹」と詠んでいる。漢代の芍薬は主に味を調える一種の薬味として知られており、芍薬の美しさを述べた記録は皆無である。芍薬が漢代から薬草として用いられていたことを除けば、当時の芍薬と現在のシャクヤクに共通点はなく、果たして芍薬がシャクヤクであったかは疑わしい。そこで、本稿では『詩経』を起点とする名物学の展開を中心に、その典型的な例といえる芍薬の問題について、各時代の様々な説を紹介してきた（図2）。

まず、芍薬に対する利用価値の認識が現在と同じになった時期を調べた。晋代の文人の間では芍薬を栽培し、その花を鑑賞し始めており、この頃の芍薬は現在のシャクヤクを指すと考えられた。これには、文人の自然美に対する意識が高まったという背景が一因として考えられるが、それ以上に芍薬が料理の素材として認知されなくなっているという価値の変化も見逃せない。このように晋代にシャクヤクの利用価値が劇的に変化している。このことから、晋代には芍薬がシャクヤクとして固定されていたとみることができる。このほか、陸璣・葛洪・陶弘景・雷斅が薬用の芍薬に言及しており、これらも現在のシャクヤクと同じ植物と考えて差し支えなからう。

一方、晋代より前の芍薬については結論を得られなかった。『詩経』に現れる芍薬について、漢代の儒者はその実体を知ることが重視しなかったため、今となってはその実体を知る術はほとんどない。漢代になると辞賦に芍薬が現れ始める。とくに司馬相如の「芍薬の和」は後世、様々な解釈をもたらすこととなった。たとえば初唐の顔師古は、「馬の肝腸を食べる時、芍薬を合せて煮るのは古の遺法ではなからうか」と書き残している。ただし先に述べたように、現在シャクヤクをこのように料理に利用することはないため、これもどのような植物であったか不明と言わざる

を得ない。

訓詁書の領域では、呉の陸璣が薬用の芍薬に香気がないことを指摘して、両者は別の植物であろうとし、また張揖や郭璞は芍薬を辛夷（攣夷）と混同した。当時、いくつかの植物が芍薬と呼ばれていたことが窺われる。

これら芍薬に対する認識の相違は、地域差や学派の違い、医薬分野か文学分野などの領域による違いに基づくことが多い。また、東西や南北などの植生の違いによっても起こりうるだろう。このほか芍薬に関する説として、清代の馬瑞辰が主張したセリ科植物（芍藟・川芍）の一種とする説や、『詩経』の芍薬をボタンとする姚際恒の説についても考察した。しかし、いずれの説も十分な論拠は得られなかった。

最後に本稿では、芍薬に二種あるとする『(中華)古今注』佚文、および「神仙服芍薬絶秘方」や「服鍊法」について書誌上の観点から論じ、これらを晋代や秦代の文献としてみる事ができないことを示した。すなわち、これらの史料を秦代や晋代にボタンが鑑賞されていた証拠とすることはできない。ボタンの薬用や鑑賞が確認できる時期は初唐以降であり、それ以前の文献に現れる牡丹は現在のボタンと異なる植物をさしている。また、このように中国の漢代にボタンの存在が認知されていたという記録はないため、本稿では『詩経』の芍薬をボタンとする説も根拠に乏しいと結論づけた。

芍薬には本稿では論じられなかった他の問題もある。芍薬の二字の音は豊韻音をなしており、かつ中古音では共に入声であるから、声調も一致していた。また字形について出土資料等を参照してみると、「勺薬」や「夕薬」と書かれた例が多くみられる。赤白の区別についても含め、これらの問題は稿を改めて論じたい。

謝 辞

本研究に際して、京都大学武田時昌教授を班長とする術数学研究会の月例会（平成24年7月）で、本研究の発表する機会を得て、京都大学の宇佐美文理教授、国際基督教大学の古藤友子教授らに適切な助言をいただいた。また、茨城大学大学院人文科学研究科の真柳誠教授および明星中学高等学校図書室のもとで、貴重な文献資料等を閲覧させていただいた。

引用文献

1) Geoffrey E.R. Lloyd : *Science, Folklore and Ideology : Studies in the Life Sciences in Ancient Greece*, Cambridge UK, 127-

128 (1983).

- 2) Arthur Hort Theophrastus : *Enquiry into Plants and Minor Works on Odours and Weather Signs* (II) (The Loeb Classical Library 79), Harvard University Press (Cambridge, US), W. Heinemann LTD. (London), 256-257 (1980).
- 3) 岸本良彦：ディオスコリデス『薬物誌』，明治薬科大学研究紀要人文科学・社会科学，**40**，1-149 (2010) (140 シャクヤク，p. 82). Dioscorides Pedanius : *Der Wiener Dioskurides : Codex medicus graecus 1 der Österreichischen Nationalbibliothek, Akademische Druck- und Verlagsanstalt, Graz/Austria*, 51 (1999).
- 4) Josef J. Halda, James Waddick : *The Genus Paeonia*, Timber Press, Portland, 15-16 (2004).
- 5) 羅竹風（主編）：漢語大詞典（6），上海辞書出版社，上海，239 (1990).
- 6) 小曾戸洋：『日本薬局方』（15改正）収載漢薬の来源，生薬学雑誌，**61**，68-78 (2007).
- 7) 久保輝幸：牡丹・芍薬の名物学的研究（1）牡丹とヤブコウジ属植物の比較，薬史学雑誌，**46**，83-90 (2011).
- 8) 青木正児：中華名物考（青木正児全集8），春秋社，東京，7-26 (1984).
- 9) 加納喜光（訳）：詩経上（中国の古典18），学習研究社，東京，306-307 (1982).
- 10) 加納喜光（訳）：詩経下（中国の古典19），学習研究社，東京，520 (1983).
- 11) 吉田賢抗（著）：論語（新釈漢文大系1），明治書院，東京，382 (1960).
- 12) 陸佃（撰）：埤雅（北京図書館古籍珍本叢刊5），北京図書館出版社，北京，384 (2000).
- 13) 鄭玄（注）・孔穎達（疏）・阮元（刻）：毛詩正義（十三経注疏），中華書局，北京，442-443 (1980).
- 14) 陳喬樞（撰）：魯詩遺說考，卷2-1 31a（統修四庫全書76），上海古籍出版社，上海，124 (2002).
- 15) 小曾戸洋・長谷部英一・町泉寿郎：五十二病方（馬王堆出土文献訳注叢書），東方書店，東京（2007）.
- 16) 郭郛（著）：山海経注証，上海古籍出版社，上海，315; 433; 510-511; 557 (2004).
- 17) 蕭統（撰）・李善ら（註）：文選4（卷34），足利市教育委員会・汲古書院，東京，2101 (1975).
- 18) 班固（撰）・顔師古（注）：漢書，中華書局，北京，2544 (1962).
- 19) 欧陽詢（撰）・汪紹楹（校）：芸文類聚，上海古籍出版社，上海，1096 (1999).
- 20) 王充（撰）・山田勝美（著）：論衡（中）（新釈漢文大系69），明治書院，東京，950 (1979).
- 21) 虞世南（撰）・董治安（主編）：北堂書鈔（唐代四大類書1），清華大学出版社，北京，142 (2003).
- 22) 許維遜（撰）・梁運華（整理）：呂氏春秋集釈，中華書局，北京，18 (2009).
- 23) 高橋忠彦：文選・賦篇中，明治書院，東京，74-87 (1994)；文献17，文選1，509-510 (1974).
- 24) 文献17，文選1，290.
- 25) 文献8，64-66.

- 26) 唐慎微(編)・曹孝忠ら(校)・劉甲(刊): 經史証類備急本草, 東洋医学善本叢書 31, オリエント出版社, 大阪, 368 (1992).
- 27) 李昉ら(撰): 太平御覽, 中華書局, 北京, 4382-4383 (1960).
- 28) 賈思勰(撰)・繆啓愉(校積): 齊民要術校積, 農業出版社, 北京, 654 (1998).
- 29) 傅立国(主編): 中国高等植物第 12 卷, 青島出版者, 青島, 280 (2009).
- 30) 劉珍ら(撰)・吳樹平(校注): 東觀漢記校注, 中華書局, 北京, 260 (2008).
- 31) 京都大学文学部国語学国文学研究室(編): 新撰字鏡(天治本), 臨川書店, 東京, 423 (1987).
- 32) 張揖(撰)・王念孫(疏): 廣雅疏証, 中華書局, 北京, 311. なお、『太平御覽』は『廣雅』を引き, 「黒攀夷, 芍薬なり」とする(文献 27, 4382).
- 33) 加納喜光: 『毛詩草木鳥獸虫魚疏』一詩經名物学の祖, 月刊しにか, 7, 18-23 (1996).
- 34) 久保天隨(翻譯): 韓退之詩集(下)(続国訳漢文大成第 8 卷), 国民文庫刊行会, 東京, 411 (1929).
- 35) 馬瑞辰(撰)・陳金生(点校): 毛詩伝箋通積, 中華書局, 北京, 290 (1989).
- 36) 張華(撰)・范寧(校証): 博物志校証, 中華書局, 47 (1980).
- 37) 文献 19, 1383.
- 38) 内田泉之助(著): 玉台新詠(新釈漢文大系 60), 明治書院, 東京, 24 (1974).
- 39) 姚思廉(撰): 梁書, 中華書局, 北京, 1178 (1987).
- 40) 王明(著): 抱朴子内篇校積(増訂本), 中華書局, 北京, 18, 113 (1985).
- 41) 李時珍(撰): 本草綱目, 科学技術出版社, 北京, 1408-1409 (1993).
- 42) 原田種成(編): 四庫提要 子部五, 汲古書院, 東京, 73-76 (1989).
- 43) 余嘉錫(撰): 四庫提要弁証, 科学出版社, 北京, 853-863 (1958).
- 44) 崔豹(撰): 古今注・中華古今注(馬縞集)・蘇氏演義(蘇鶚纂), 商務印書館, 上海, 26 (1956).
- 45) 王懷隱ら(撰): 太平聖恵方(東洋医学善本叢書 21), オリエント出版社, 大阪, 205 (巻 94-23b) (1991).
- 46) 久保輝幸: 『列仙伝』の亡失した仙伝 2 則について, 人文学論集, 大阪府立大学人文学会, 29, 109-128 (2011).
- 47) 大形 徹: 『列仙伝』にみえる仙薬について, 大阪府立大学人文学論集, 6, 61-79 (1988).
- 48) 佐藤武敏(編訳): 中国の花譜(東洋文庫 622), 平凡社, 東京, 63 (1997).
- 49) 鄭樵(撰), 王樹民(点校): 通志二十略(昆虫草木略), 中華書局, 北京, 1991-1992 (2000).
- 50) 姚際恒(撰): 詩經通論, 中華書局, 北京, 112-113 (1958).
- 51) 戴松成(主編): 国花牡丹檔案, 河南大学出版社, 開封, 1-5 (2008).
- 52) 白居易(撰)・岡村 繁(著): 白氏文集 9 (新釈漢文大系 105), 明治書院, 東京, 74-75 (2005).
- 53) 篠田 統・田中静一(編著): 中国食経叢書(下), 書籍文物流通会, 東京, 358; 372 (1972).
- 54) 李濬(撰): 松窓雜録(王雲五(主編): 叢書集成初編 2743), 中華書局, 北京, 2 (1991).

Summary

Shaoyao, the Chinese name of the herbaceous peony, appeared in the Classic of Poetry or *Shijing*. *Shijing* was compiled much earlier than the third century BC when *παιωνία* (peony) was discussed in the botanical treatise by Theophrastus in ancient Greece. However, several Confucian scholars questioned what *shaoyao* in *Shijing* actually referred to. In addition, *shaoyao* was considered to be a fragrant grass and was often added to food as a spice in the Han dynasty, whereas the peony is hardly ever used in that way today. In the three kingdom dynasty, Lu Ji remarked: "Since the medicinal *shaoyao* does not have a particular scent, *shaoyao* [of *Shijing*] cannot be identified." These old descriptions suggest that they may have used a different plant as *shaoyao* in early China, and accordingly it allows us to reflect on *shaoyao* in the old Chinese medical texts. This paper traces various hypotheses historically with attention paid to regional differences and ages. The results, confirm that *shaoyao* has most certainly been a name of the peony since the six dynasties when *shaoyao* was prized as an ornament plant. Before the six dynasties, four candidates of *shaoyao* can be listed: the peony itself, water chestnuts (*Eleocharis dulcis*), magnolia and Szechuan lovage (*Ligusticum wallichii*), though for all four, sufficient and definitive evidence is lacking.

オーファンドラッグ・オーファンデバイスの開発振興 20 周年を迎えて： 最近 10 年間の成果とこれからの課題

森本和滋^{*1}, 星 順子^{*1}

On the 20th Anniversary of Promotion for the Development of Orphan Drugs and Orphan Medical Devices in Japan : Results of the Last 10 Years and Future Challenges

Kazushige Morimoto^{*1} and Junko Hoshi^{*1}

(Received August 28, 2013 ; Accepted October 1, 2013)

1. はじめに

米国は、2013年1月オーファンドラッグ法 (the Orphan Drug Act) 施行 30 周年を迎えた¹⁾。即ち、1982 年議会を通過して、翌年レーガン大統領のサインにより 1 月 4 日成立し、同制度はスタートした。

一方、我が国では同様の制度が制定されてから、本年 20 周年を迎えることになった。即ち 1993 (平成 5) 年 4 月、「薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基本法の一部を改正する法律」が公布され、同年 10 月 1 日、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 (OPSR: Organization for Pharmaceutical Safety and Research) は、薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構法に基づき、希少疾病用の医薬品及び医療用具の研究・開発を促進するため、希少疾病用医薬品・希少疾病用医療用具研究開発促進制度 (以下「オーファンドラッグ制度」) が創設された^{2,3)}。

難病等を対象とする医薬品や医療機器は、医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少ないこと等により市場性が低く十分に開発が進んでない場合が多い。このような医薬品を希少疾病医薬品 (以下「オーファンドラッグ」)、また医療機器を希少疾病用医療機器 (以下「オーファンデバイス」) というが²⁾、難病患者を救済するためには、上述のオーファンドラッグ制度が有効に機能することが大切である。

20 周年を迎えた本制度の成果についてその歩みを概説する。

平井、浦山⁴⁾ は、オーファン制度発足当時の状況を概説した。1993 年及び 1994 年度のオーファンドラッグ指定品目は、其々 40 品目、29 品目で、2 年間の承認は 12 品目であった。一方オーファンデバイスは、2 年間で指定品目が 2 品目でいずれも 1994 年承認された。

森本、藤原⁵⁾ は、PMDEC 発足当時の状況即ち、1997 年 9 月～1999 年 9 月に承認されたオーファンドラッグ 22 品目に焦点を絞って解析し、その結果エイズに伴う疾患の治療薬が 9 品目と際立って多いことを報告した。

白神、中井⁶⁾ は、1998 年当時開発中の 106 品目のうち、34 品目が承認されたこと、また指定された品目中には、32 品目のバイオ医薬品が含まれていることを紹介した。

高田、森本³⁾ は、オーファン制度が 10 周年を迎えた 2003 年迄の成果として、95 品目の医薬品が承認されたこと、特に HIV (human immunodeficiency virus)/AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) 治療薬が 20 品目、難病治療薬が 18 品目、抗悪性腫瘍薬が 11 品目等大きな貢献をしたことを報告した。一方、医療機器の承認は、4 品目と少なかった。

2004 年 4 月には、国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS: National Institute of Health Sciences)・医薬品医療機器審査センター (PMDEC: Pharmaceuticlas and Medical Devices Evaluation

^{*1} 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)*. Shin-Kasumigaseki Building, 3-3-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013.

Center) と、OPSR, 及び財団法人医療機器センターの一部を統合し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) が新たに設立され、審査関係の部署が統合されたため、オーファンドラッグに関する指導・助言を実施するに当たって、より連携を取り易い環境となった^{2,3)}。

2005年4月にはNIHS大阪支所を主な母体に、国立感染症研究所、PMDAの組織の一部を統合して独立行政法人医薬基盤研究所 (NIBIO: National Institute of Biomedical Innovation) が設立され、オーファンドラッグの開発振興事業を引き継いだ^{2,7,8)}。

上述のように、最初の10年の本制度の歩みは既に総説にされており^{3,7)}、本論文では、その後の10年間の成果に焦点を絞り、その特性解析を行い、更に、欧米における現状を解析し、その中で、我が国の制度への課題と今後の期待についても考察する。

2. 方 法

2.1 情報収集と解析: 難病情報、オーファンドラッグ、オーファンデバイスの承認情報は、文献情報に加えて、下記の方法で調べた。

<解析方法>

難病対策情報は、厚生労働省⁹⁾ や公益財団法人難病医学研究財団/難病情報センターのホームページ (以下HP)¹⁰⁾、及び書籍¹¹⁾ 等から入手した。オーファンドラッグ及びオー

ファンデバイスについての承認情報は、NIBIO・研究振興部開発振興課のHP¹²⁾、PMDAの承認情報/医薬品のHP¹³⁾ 及び同/医療機器のHP¹⁴⁾、及びNIBIO刊行の冊子¹⁵⁾ より収集した。開発状況は、医薬品又は医療機器として製造販売承認に至っているもの、開発途中のもの、指定が取り消されたものに区別され、年度別に示した (表1, 表2)。

なお、指定を受けた後、開発途中で、合併等により指定を受け直した場合は最初の指定年度で集計し、複数の効能・効果で指定を受けたもので、製造販売承認年度が異なる場合など、製造販売承認年度が複数存在する場合は、最初の製造承認年度で集計されている^{12,15)}。

またFDA (Food and Drug Administration)¹⁶⁾ 及びEMA (European Medicines Agency)¹⁷⁾、オーファネット¹⁸⁾ 等の海外情報は、それぞれのHPから入手した。

<分類方法と記載方法>

オーファンドラッグについては、効能・効果に基づいて分類し、承認件数の多い難病治療薬、抗悪性腫瘍関連薬、HIV/AIDS治療薬、多様な医療ニーズへの対応医薬品、バイオ医薬品の追加例については、其々表に纏めた。なお、これらのカテゴリーに含まれない医薬品は、代表的なものを本文に記した。

オーファンデバイスについては、品目が少ないため、一つの表に纏めた。

表には、オーファン指定番号、製造販売承認を受けた年月日、製造販売承認を受けた医薬品の一般名、販売名、申

表 1 20年間のオーファンドラッグの承認取得、開発状況 (Development of Orphan Drugs for 20 Years)

指定された年度 (Designated Fiscal Year ¹⁾)	指定数 (Number of Designated)	現在までの承認数 (Number of Approved ²⁾)	開発中 (In Development ³⁾)	取消 (Revoked)
1993-2002	161	120	6	39
2003	7	6	1	0
2004	11	8	2	1
2005	3	2	1	0
2006	17	14	2	1
2007	8	7	1	0
2008	16	8	7	1
2009	4	3	1	0
2010	15	8	7	0
2011	27	13	14	0
2012	31	3	28	0
Total	300	192	70	42

¹⁾ A Japanese fiscal year (from April to March of next year)

²⁾ From program inception to March 31, 2013.

³⁾ A stage of development or not yet approved.

表 2 20年間のオーファンデバイスの承認取得、開発状況 (Development of Orphan Medical Devices for 20 Years)

指定された年度 (Designated Fiscal Year ¹⁾)	指定数 (Number of Designated)	現在までの承認数 (Number of Approved ²⁾)	開発中 (In Development ³⁾)	取消 (Revoked)
1993-2002	10	7	0	3
2003	0	0	0	0
2004	0	0	0	0
2005	2	1	1	0
2006	0	0	0	0
2007	1	1	0	0
2008	5	1	3	1
2009	3	3	0	0
2010	1	0	1	0
2011	1	0	1	0
2012	0	0	0	0
Total	23	13	6	4

¹⁾ A Japanese fiscal year (from April to March of next year).

²⁾ From program inception to March 31, 2013.

³⁾ A stage of development or not yet approved.

請者名(審議結果報告書に記載されている申請者名)、効能・効果(オーファンデバイスについては、使用目的(審査報告書からの抜粋)を記した。

本文では、指定を受けた医薬品の一般名(アンダーライン)、括弧内には、販売名、製造販売承認を受けた効能・効果、申請者名、製造販売承認を受けた年月日、オーファン指定番号を記した。

3. オーファン制度 20年間の開発成果

オーファンドラッグとオーファンデバイスの指定・承認・取消状況の20年間を要約してそれぞれ表1と表2に示した。

オーファンドラッグの指定数は、最初の10年間(1993年~2003年3月)とその後の10年間(2003年4月~2013年3月)で比較すると、161品目から139品目へと減少傾向があり、一方、オーファンデバイスは、10品目から13品目へと若干の増加傾向を示した。

NIBIO・開発振興課は、2008年3月末迄に承認された医薬品と医療機器は、それぞれ130品目、5品目であったと報告した¹⁸⁾。

したがって、その後2013年3月末までに、更に62品目の医薬品が承認され、8品目の医療機器が承認されたことになる。

医薬品は、最初の10年間は、取消数が39件と多かった

が、その後の10年間には、3件と激減した。なお初期5年目までは、取消数が表中の品目数より4品目多くなっている。指定を受けた後、開発中で、合併等により指定を受け直したり、その後取消されたり¹²⁾、の変動の結果に起因するのではないかと推測される。

4. 最近10年間のオーファンドラッグの成果とその特性解析

最初の10年間の解析は、詳細に総説にて報告されているため^{3,7)}、最近10年間の開発状況に焦点を絞り、その成果と特性解析を行った。

最近10年間に承認されたオーファンドラッグの数を調べてみると、2003年4月以降に指定され承認された72品目(表1)と1993~2002年に指定され、最近10年間に承認された25品目を合わせると合計97品目が承認されたことになった。

一方オーファンデバイスは、同様の計算をすると6品目+3品目で、合計9品目の承認となった。

オーファンドラッグについては、難病治療薬27品目(承認数の27.8%)、抗悪性腫瘍薬17品目(17.6%)、HIV/AIDS治療薬13品目(13.4%)、多様な医療ニーズへの対応した医薬品10品目(10.3%)、バイオ医薬品追加例8品目(8.2%)となり、これらを合計すると77.3%を占めていた。なお、これらのカテゴリーに含まれないもののうち8品目は、本項の最後に疾患別個別事例の紹介として紹介した。

以下これらの特性解析を行った。

4.1 難病治療薬開発への貢献

厚生労働省は、難治性疾患克服研究事業として、臨床調査研究分野の対象疾患として130疾患を指定している^{9,10}。我が国の難病対策に関しては40年を越える歴史を持ち、世界に冠たる制度となっている¹¹。例えば2009年のレポートで、米国NIH難病対策は対象疾患が95疾患、19研究組織で、予算は年間21億円であるが、我が国では130疾患、38研究班となっており、90~100億円の年間経費が投資されている¹⁹。

この10年間で承認された27品目を表3に示した。

4.1.1 特記されるべき事例

4.1.1.1 ライソゾーム病酵素補充療法

ファブリー病、ムコ多糖症、糖原病等のライソゾーム病の酵素補充療法薬が6品目承認されたことは最近10年間の特徴の一つである。

ラロニダーゼ（遺伝子組換え）は、 α -L-イズロニダーゼの遺伝子組換え製剤であり、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞培養を用いた組換えDNA技術により産生される。ムコ多糖症I型は、本酵素の先天性欠損により生じる致死的な進行性疾患である²⁰。

アルグルコシダーゼアルファ（遺伝子組換え）は、糖原病II型の治療を目的に開発された酵素補充療法剤である。本症は、先天性な遺伝子異常により酸性 α -グルコシダーゼが欠損乃至不足している疾患である²¹。

イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）は、我が国におけるムコ多糖症の中で一番多い型であるII型に有効性を有する薬剤である。本症は、ハンター病とも呼ばれるX連鎖性劣性遺伝性の疾患で、我が国における患者数は約150人と推定されており、原則的に男児のみ成長に伴って2~4歳で発症し、精神発達の遅延、舌の肥大、異常顔貌、難聴、拘束性肺疾患、肝脾肥大等ほぼ全器官に様々な症状が発現する²²。

2007年10月本剤は、我が国で初めての本症に対する酵素補充療法製剤として、薬価基準に緊急収載されて発売に至った²³。

ムコ多糖症VI型は、N-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼの欠損または著名減少を特徴とする常染色体劣勢遺伝子性の疾患である。ガルスルファーゼ（遺伝子組換え）は、本症の酵素補充療法剤として承認された²⁴。

ニューマン・ピック病C型のように細胞内脂質輸送の障害を来すが特定の異化酵素の欠損ではないタイプの治療薬も承認された¹³。

4.1.1.2 分子標的治療薬

この10年は、ある特定の分子を標的として、その機能を制御することにより治療する分子標的治療薬も多く登場して来ていることが特徴の一つである。

4.1.1.2.1 国産初の抗体医薬品

トシリズマブ（遺伝子組換え）は、キャッスルマン病（免疫疾患）に効く治療薬として、世界で初めて承認された¹³。同患者の腫脹リンパ節の胚中心に存在する活性化B細胞から大量のインターロイキン6（IL-6）が産生されていたことに注目して、大阪大学と中外製薬（株）の共同研究で、IgG1サブクラスのヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体が創製された。アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸447、448（主成分）又は449個の重鎖2分子からなる糖タンパク質である^{13,25}。世界初のIL-6の阻害剤であり、かつ国産初の抗体医薬品である²⁵。

その後既存治療で効果不十分な関節リウマチや若年性突発性関節炎等の効能・効果も追加承認された¹³。

4.1.1.3 初めての脂肪委縮症医薬品

メトレプレチン（遺伝子組換え）は、脂肪委縮症の治療薬として世界で最初に承認された¹³。脂肪委縮症は、先天性又は後天的な要因により脂肪組織が欠除又は一部消失し、レプレチンを含むアディポサイトカインが不足する。その結果、肝臓及び骨格筋等にトリグリセライドが蓄積して高度な脂肪肝、高トリグリセライド血症、インスリン抵抗性等を呈し、血糖値が上昇するとされている。我が国での有病率は、約130万人に一人と推定されている。本剤は、ヒトレプレチンのN末端がメチオニル化されたヒトレプレチンアナログであるメトレプレチン（遺伝子組換え）を含有する注射剤である。147個のアミノ酸残基から構成される分子量16155.44のホルモンである。京都大学医学部による医師主導治験が実施され、その成績をもとに承認申請された¹³。

4.1.1.4 突発性肺線維症

ピルフェニドンは、米国で発見された低分子化合物であり、抗炎症薬として開発されたが、非臨床試験で抗線維化作用を示すことが見出され、突発性間質性肺炎の中で最も頻度の高い突発性肺線維症を適応症とする治療薬として、世界で初めて我が国で承認された。

4.1.1.5 加齢黄斑変性症

本症は、加齢による慢性的かつ進行性の疾患で、中心視力の低下を来し、失明の危険を伴う疾患である。黄斑部に色素上皮及び脈絡毛細血管板の萎縮病巣が形成される萎縮型と脈絡膜新生血管を伴う浸出型に分けられる。浸出型は、

表 3 最近 10 年間に承認された難病治療薬 (Approved Medicines for Rare Diseases from April 2003 to March 2013)

指定番号	承認日	一般名	販売名	申請者名	効能・効果
(8 薬 A) 第 91 号	2011/8/17	インフリキシマブ (遺伝子組換え)	レミケード点滴静注用 100	田辺三菱製薬(株)	クローン病 (新用量追加)
(10 薬 A) 第 113 号	2008/10/16	ピルフェニドン	ピレスノ錠 200mg	塩野義製薬(株)	突発性肺線維症
(11 薬 A) 第 123 号	2006/7/26	インターフェロン ベータ 1a (遺伝子組換え)	アボネックス筋注用シリンジ 30 μg	ジェンザイム・ジャパン(株)	多発性硬化症の再発予防
(11 薬) 第 127 号	2006/10/20	アガルシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)	リプレガル点滴静注用 3.5mg	大日本住友製薬(株)	ファブリー病
(11 薬) 第 133 号	2006/10/20	ラロニダーゼ (遺伝子組換え)	アウドラザイム点滴静注液 2.9mg	ジェンザイム・ジャパン(株)	ムコ多糖症 I 型
(11 薬) 第 134 号	2004/1/29	アガルシダーゼ ベータ (遺伝子組換え)	ファブラザイム点滴静注用 5mg, 同 35mg	ジェンザイム・ジャパン(株)	ファブリー病
(12 薬) 第 145 号	2005/4/11	トシリズマブ (遺伝子組換え)	アクテムラ点滴静注用 200	中外製薬(株)	キャスルマン病に伴う諸症状及び検査所見 (C 反応性たんぱく高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感) の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。
(14 薬) 第 109 号	2003/10/16	ベルテポルフィン	ビスダイン静注用 15mg	日本チバガイギー (株)	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
(14 薬) 第 156 号	2007/1/26	インフリキシマブ (遺伝子組換え)	レミケード点滴静注用 100	田辺三菱製薬(株)	ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 (既存治療で効果不十分な場合に限る)
(14 薬) 第 157 号	2004/6/22	エボプロステノールナトリウム	注射用フローラン 0.5mg, 同 1.5mg	グラクソ・スミスクライン(株)	肺動脈性肺高血圧症
(15 薬) 第 161 号	2005/4/11	ボセンタン水和物	トラクリア錠 62.3mg	アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン (株)	肺動脈性肺高血圧症 (WHO 機能分類クラス III 及び IV に限る)
(16 薬) 第 170 号	2008/7/16	ベガブタニブナトリウム	マクジェン硝子体内注射用キット 0.3mg	ファイザー(株)	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
(18 薬) 第 181 号	2007/4/18	アルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)	マイオザイム点滴静注用 50mg	ジェンザイム・ジャパン(株)	糖原病 II 型
(18 薬) 第 182 号	2009/1/21	ラニビズマブ (遺伝子組換え)	ルセンチス硝子体内注射液 2.3mg / 0.23mL	ノバルティス ファーマ(株)	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
(18 薬) 第 192 号	2011/1/21	ロミプロスチム (遺伝子組換え)	ロミプレート皮下注 250 μg 調整用	協和発酵キリン(株)	慢性特発性血小板減少性紫斑病
(18 薬) 第 194 号	2007/10/4	イデュルスファーゼ (遺伝子組換え)	エラブレス点滴静注液 6mg	ジェンザイム・ジャパン(株)	ムコ多糖症 II 型
(19 薬) 第 196 号	2008/1/25	シルデナフィルエン酸塩	レバチオ錠 20mg	ファイザー(株)	肺動脈性肺高血圧症
(19 薬) 第 197 号	2010/10/27	エルトロンボパグ オラミン	レボレード錠 12.5mg, 同錠 25mg	グラクソ・スミスクライン(株)	慢性特発性血小板減少性紫斑病
(19 薬) 第 200 号	2010/7/23	アンプリセンタン	ヴェオリブリス錠 2.5mg	グラクソ・スミスクライン(株)	肺動脈性肺高血圧症
(19 薬) 第 201 号	2008/3/28	ガルスルファーゼ (遺伝子組換え)	ナグラザイム点滴静注液 5mg	アンジェス MG(株)	ムコ多糖症 VI 型
(19 薬) 第 203 号	2011/9/26	フィンゴリモド塩酸塩	① イムセラカプセル 0.5mg ② シレニアカプセル 0.5mg	① 田辺三菱製薬(株) ② ノバルティス ファーマ(株)	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
(20 薬) 第 210 号	2009/10/16	タクロリムス水和物	プログラフィカプセル 0.5mg, 同カプセル 1mg, 同顆粒 0.2mg 及び同顆粒 1mg	アステラス製薬(株)	重症筋無力症
(20 薬) 第 218 号	2010/1/20	乾燥スルホ化人免疫グロブリン	献血ベニロン I 静注用 500mg	(財)化学及血清療法研究所	次の疾患における神経障害の改善 (ステロイド剤が効果不十分な場合に限る): チャーグ・ストラウス症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎
(21 薬) 第 226 号	2011/9/26	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	献血ヴェノグロブリン IH5% 静注 0.5g/10mL, 同 IH5% 静注 1g/20mL, 同 IH5% 静注 25g/50mL, 同 IH5% 静注 5g/100mL	(株)ベネシス	全身型重症筋無力症 (ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)
(23 薬) 第 240 号	2012/3/30	アボモルヒネ塩酸塩水和物	アボカイン皮下注 30mg	協和発酵キリン(株)	パーキンソン病におけるオフ症状の改善 (レボドパ含有製剤の頻回投与及び他の抗パーキンソン病薬の増量を行っても十分に効果が得られない場合)
(23 薬) 第 242 号	2012/3/30	ミグルスタット	プレーザバスカプセル 100mg	アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン(株)	ニーマン・ピック病 C 型
(24 薬) 第 277 号	2013/3/25	メトレプレチン (遺伝子組換え)	メトレプレチン皮下注用 11.25mg 「シオノギ」	塩野義製薬(株)	脂肪委縮症

萎縮型より進行が早く、視力予後は不良で、失明に至るケースも少なくない。同疾患に対しては表3に示したベルテポルフイン、ベガブタニブナトリウム、ラニビズマブ（遺伝子組換え）の3品目が承認された¹³⁾。

4.1.1.6 多発性硬化症

中村ら²⁶⁾は、2006年7月に承認されたインターフェロンベータ-1a（遺伝子組換え）の大学病院における採用・管理について、興味ある報告を行った。即ち、多発性硬化症の治療薬アボネックス筋注用シリンジ30μgを実例として、北里大学東病院の製造販売後調査のシステムをどのように確立したかを紹介した。

本剤は、①全症例の使用成績調査、②長期投与の臨床試験の実施の承認条件が付記された。これらの実施のためには、本剤は、登録した医師のみが登録した患者に処方することを可能とした。

製薬企業が確実に処方医および使用症例を把握できるシ

ステムの構築が必要となり、オンラインシステム上、本剤は院内処方限定医薬品とされ、さらに製薬企業への登録が完了した患者のみに処方可能とする制限を設定した。調剤時に処方医師が登録医師であることも確認され、登録等に関する情報収集・提供、作業は薬剤部医薬品情報室で一元管理することになり、適切な使用成績調査が実施できていることが報告された。

このようなシステムの構築により、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置が講じられることが期待される。このような情報システム確立の有用性については、海外に情報提供し、今後の国際協力の一つの道を提供するのではないかと考える。

4.2 抗悪性腫瘍関連薬の開発への貢献

表4に示したように、各種白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、非小細胞肺癌、膵神経内分泌腫瘍等を適応症とする

表4 最近10年間に承認された抗悪性腫瘍関連薬 (Approved Anticancer Related Medicines from April 2003 to March 2013)

指定番号	承認日	一般名	販売名	申請者名	効能・効果
(8薬A)第93号	2008/10/16	ヒトチロトロピンアルファ (遺伝子組換え)	タイロゲン筋注用0.9mg	佐藤製薬(株)	分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された患者における、放射性ヨウ素シンチグラフィと血清サイログロブリン(Tg)試験の併用又はTg試験単独による診断の補助
(10薬A)第116号	2005/4/11	タミバロテン	アムノレイク錠2mg	東光薬品工業(株)	急性前骨髄性白血病
(11薬A)第117号	2005/7/25	ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え)	マイロタグ注射用5mg	ワイス(株)	再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病
(15薬)第167号	2006/10/20	ボルテゾミブ	ベルケイド注射用3mg	ヤンセンファーマ(株)	多発性骨髄腫
(17薬)第178号	2008/10/16	サリドマイド	サレドカプセル50, 同100	藤本製薬(株)	再発又は難治性の多発性骨髄腫
(18薬)第188号	2007/10/19	ネララビン	アラノンジー静注用250mg	グラクノ・スミスクライン(株)	再発又は難治性の下記疾患:T細胞急性リンパ性白血病、T細胞リンパ芽球性リンパ腫
(19薬)第198号	2009/1/21	ニロチニブ塩酸塩水和物	タシグナカプセル200mg	ノバルティスファーマ(株)	イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病又は移行期の慢性骨髄性白血病
(19薬)第199号	2009/1/21	ダサチニブ水和物	スプリセル錠20mg, 同50mg	ブリistol・マイヤーズ(株)	イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病、再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
(20薬)第206号	2010/6/25	レナリドミド水和物	レプラミドカプセル5mg	セルジーン(株)	再発又は難治性の多発性骨髄腫
(21薬)第227号	2010/10/27	ベンダムスチン塩酸塩	トリアキシン点滴静注用100mg	シンバイオ製薬(株)	再発又は難治性の下記疾患:低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マンデル細胞リンパ腫
(22薬)第228号	2011/7/1	ボリノスタット	ゾリンザカプセル100mg	MSD(株)	皮膚T細胞性リンパ腫
(22薬)第232号	2012/3/30	モガリズマブ (遺伝子組換え)	ポテリジオ点滴静注20mg	協和発酵キリン(株)	再発又は難治性のCCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫
(22薬)第238号	2012/3/30	クリゾチニブ	ザーコリカプセル200mg, 同250mg	ファイザー(株)	ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
(23薬)第246号	2012/8/10	スニチニブリンゴ酸塩	スーテントカプセル12.5mg	ファイザー(株)	膵神経内分泌腫瘍
(23薬)第257号	2012/9/28	ババパニブ塩酸塩	ヴェトリエント錠200mg	グラクノ・スミスクライン(株)	悪性軟部腫瘍
(23薬)第258号	2012/11/21	エベロリムス	アフイニートール錠2.5mg, 同5mg ; 分散錠2mg, 同3mg	ノバルティスファーマ(株)	結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫、結節性硬化症に伴う上下大巨細胞性星細胞腫
(23薬)第261号	2012/2/22	イマチニブメシル酸塩	グリバック錠100mg	ノバルティスファーマ(株)	FIP1L1PDGFRα陽性の下記疾患:好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病

17 品目が承認された。

多発性骨髄腫は、治癒が期待出来ない予後不良の造血性腫瘍であり、新たな治療法や薬剤のニーズも高かったが、2006 年プロテアソーム阻害剤のボルテゾミブが承認され²⁷⁾、その後、サリドマイド、レナリドミド水和物と承認された¹³⁾。

レナリドミド水和物は、サリドマイド誘導体であり、主に殺腫瘍作用による造血臓器腫瘍細胞量の減少、免疫調節作用による免疫機能の賦活化及び抗腫瘍効果等の薬理作用を介して効果を発揮すると考えられている²⁸⁾。

分子標的治療薬も多く登場した。特にモノクローナル抗体製剤のモガムリズマブは、我が国で創製された再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL: adult T-cell leukemia-lymphoma) の治療薬である。本邦における年間発症数は、約 1,100 名と推計され、リンパ腫の中でも悪性度が高い疾患である。CC ケモカイン受容体 4 (CCR4: CC chemokine receptor 4) は、白血球の遊走に関与するケモカイン受容体の一つで、CCR4 は ATL においては約 90% の症例で発現していることが認められ、さらに CCR4 の発現の有無が ATL の独立した予後不良因子であることから、ヒト化抗 CCR4 抗体が創製された²⁹⁾。449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 分子及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 分子で構成される分子量約 149,000 の糖タンパク質である¹³⁾。

ダサチニブ水和物は、アミノチアゾール基を有する経口

チロシンキナーゼ阻害薬である。慢性骨髄性白血病は、9 番と 22 番染色体の転座により *bcr-abl* キメラ遺伝子ができ、Bcr-Abl チロシンキナーゼが活性化されることにより、腫瘍性の増殖が起こる。本薬は、イマチニブとは異なる分子構造を有し、多くのイマチニブ抵抗性 Abl キナーゼドメイン変異に対しても有効である^{13,30)}。

またクリゾチニブは、*ALK* (anaplastic lymphoma kinase)/*MET/ROS1* のチロシンキナーゼの阻害作用を有する薬剤として、肺がんの治療薬として承認された³¹⁾。

4.3 HIV/AIDS 治療薬開発への貢献

オーファン制度の発足以降多くのエイズ治療薬が助成金を得て開発されて来た。最初の 10 年間には 20 品目が承認されたが³⁾、最近 10 年間には、13 品目が承認された (表 5)。以下、特記すべきものを紹介する。

ダルナビルエタノール付加物は、多剤耐性 HIV-1 株への構造活性相関を指標とした探索研究から選択された新規プロテアーゼ阻害剤で、既存のプロテアーゼ阻害剤耐性ウイルスに対しても広範な活性を示し、かつ耐性が発現しにくいことが特徴である³²⁾。

ラルテグラビルカリウムは、HIV インテグラーゼ阻害剤で、ウイルスの DNA 末端を宿主 DNA 鎖に組み込む段階を阻害する。組み込まれなかった HIV ゲノムは感染性ウイルス粒子を新たに産生することが出来ないため、ウイルスの感染拡大が阻止される³³⁾。

表 5 最近 10 年間に承認された HIV/AIDS 治療薬 (Approved Medicines for HIV/AIDS from April 2003 to March 2013)

指定番号	承認日	一般名	販売名	申請者名	効能・効果
(15 薬)第 164 号	2003/12/18	硫酸アタザナビル	レイアタツツカプセル 150mg, 同 200mg	ブリistol製薬株式会社	HIV-1 感染症
(15 薬)第 166 号	2004/3/25	フマル酸テノホビル ジノプロキシル	ビリアード錠 300mg	日本たばこ産業(株)	HIV-1 感染症
(16 薬)第 169 号	2004/11/5	バルガンシクロビル	バリキサ錠 450mg	田辺三菱製薬(株)	後天性免疫不全症候群 (エイズ) 患者におけるサイトメガロウイルス網 膜炎の治療
(16 薬)第 172 号	2005/3/23	エムトリシタビン	エムトリバカプセル 200mg	日本たばこ産業(株)	HIV-1 感染症
(16 薬)第 172 号他	2013/3/25	エルビテグラビル/コピ シスタット/エムトリシタ ビン/テノホビルジノプロ キシルフマル酸塩	スタリビルト配合錠	日本たばこ産業(株)	HIV-1 感染症
(16 薬)第 174 号	2004/12/24	ホスアンブレナビル カルシウム水和物	レクシヴァ錠 700	グラクソ・スミスクライン(株)	HIV 感染症
(18 薬)第 183 号	2007/1/4	塩酸ドキシルビシン リボソーム注射剤	ドキシル 20mg	ヤンセンファーマ(株)	エイズ関連カボシ肉腫
(19 薬)第 195 号	2007/11/22	ダルナビル エタノール付 加物	プリジスタ錠 300mg	ヤンセンファーマ(株)	HIV 感染症
(19 薬)第 195 号	2009/10/16	ダルナビル エタノール付 加物	プリジスタナイーブ錠 400mg	ヤンセンファーマ(株)	HIV 感染症
(19 薬)第 204 号	2008/6/24	ラルテグラビルカリウム	アイセントレス錠 400mg	萬有製薬(株)	HIV 感染症
(20 薬)第 213 号	2008/12/25	マラビロク	シーエルセントリ錠 150mg	ファイザー(株)	CCR5 指向性 HIV-1 感染症
(20 薬)第 214 号	2008/12/25	エトラビリン	インテレンス錠 100mg	ヤンセンファーマ(株)	HIV-1 感染症
(23 薬)第 255 号	2012/5/18	リルピビリン塩酸塩	エジュラント錠 25mg	ヤンセンファーマ(株)	HIV-1 感染症

マラビロクは、宿主因子である C-C ケモカイン受容体 5 (CCR5) を標的とする抗ウイルス薬である。HIV-1 は、CD4 分子とケモカイン受容体 (CCR5 又は C-X-C ケモカイン受容体 4 (CXCR4)) の 2 種類の分子と結合したのち標的細胞に侵入するため、この過程をブロックすると増殖ができない。治療開始前に「指向検査」を行い、CCR5 指向性ウイルスであることを確認する必要がある。これまでの薬剤と作用点が全く違うことなどから、大きな期待が寄せられている³⁴⁾。

最近承認されたスタリビルド配合錠は、多剤併用療法に用いる薬剤としては、日本で初めての多剤併用することなく 1 日 1 回の服薬で治療を行うことのできる画期的な薬剤となった。即ち、インテグラーゼ阻害剤のエルビテグラビル、チトクローム P450 阻害剤のコピシスタット、核酸系逆転写酵素阻害剤のエムトリシタビン、及びテノホビルジソプロキシルフマル酸が含まれている¹³⁾。

4.4 多様な医療ニーズへの対応した医薬品開発への貢献

本カテゴリーには、表 6 に示した 10 品目が含まれる。

4.4.1 ワクチン

ワクチンは医療分野に偉大な貢献をなしてきたが³⁵⁾、我が国では過去に重大な予防接種による副作用事件が出たこともあり、国民の間にワクチンに対する拒否反応が蔓延しており、

日本は世界でもまれなワクチン後発国であった。しかし近年は徐々にワクチンラグも解消に向かいつつあり³⁵⁾、新型インフルエンザワクチンも 4 種承認された¹³⁾。

4.4.1.1 沈降新型インフルエンザワクチン (H5N1 株)

沈降新型インフルエンザワクチン (H5N1) は、致死率 60% と言われる H5N1 ウイルストリインフルエンザの大流行に備えるために承認された。大流行の前、もしくは流行のごく初期に接種するワクチンで、こうしたワクチンはプレパンデミックワクチン (prepandemic vaccine) と呼ばれ、大流行に備えるために承認され、備蓄されている³⁵⁾。

4.4.2 新生児医療への貢献

長く待たれていた³⁾、新生児医療分野での治療薬として、一酸化窒素が肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善の治療薬として 2008 年承認された¹³⁾。

またフェノバルビタールナトリウムも、新生児けいれんの治療薬として同年承認された¹³⁾。

4.4.3 臓器移植やハンセン病

造血幹細胞移植の前治療等が 3 種類承認された¹³⁾。

また、らい性結節性紅斑の治療薬も患者に届いた¹³⁾。

4.5 バイオ医薬品の追加例

遺伝子組換えのバイオ医薬品は、難病治療薬に 13 品目 (表 3)、抗悪性腫瘍関連薬に 3 品目 (表 4) 含まれていたが、

表 6 最近 10 年間に承認された多様な医療ニーズへの対応した医薬品 (Some Medicines to meet Multiple Medical Needs from April 2003 to March 2013)

指定番号	承認日	一般名	販売名	申請者名	効能・効果
(7 薬 A) 第 76 号	2003/10/9	シクロホスファミド	注射用エンドキサン 100mg, 同 500mg	塩野義製薬(株)	下記疾患における造血幹細胞移植の前治療: 急性白血病, 慢性骨髄性白血病, 骨髄異形成症候群, 重症再生不良性貧血, 悪性リンパ腫, 遺伝性疾患 (免疫不全, 先天性代謝障害及び先天性血液疾患: Fanconi 貧血, Wiscott-Aldrich 症候群, Hunter 病等)
(7 薬 A) 第 80 号	2003/10/9	メスナ	ウロミテキサン注 100mg, 同 400mg	塩野義製薬(株)	シクロホスファミド (造血幹細胞移植の前治療) 投与に伴う泌尿器系障害 (出血性膀胱炎, 排尿障害等) の発現抑制
(14 薬) 第 158 号	2008/7/16	一酸化窒素	アイノフロー吸入用 800ppm	アイノセラピューティクス エルエルシー	新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善
(15 薬) 第 165 号	2006/7/26	ブスルファン	ブスルフェクス点滴静注用 60mg	麒麟麦酒(株)	同種造血幹細胞移植の前治療
(17 薬) 第 179 号	2008/10/16	フェノバルビタールナトリウム	ノーベルバル静注用 250mg	ノーベルファーマ(株)	新生児けいれん, てんかん重積状態
(18 薬) 第 184 号	2013/3/25	沈降新型インフルエンザワクチン (H5N1 株)	沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 「生研」 1mL	デンカ生研(株)	新型インフルエンザ (H5N1) の予防に使用する
(18 薬) 第 185 号	2007/10/19	同上	沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 「北研」	(社)北里研究所	同上
(18 薬) 第 186 号	2007/10/19	同上	沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 「ビケン」	(財)阪大微生物病研究会	同上
(18 薬) 第 187 号	2010/10/27	同上	沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 「化血研」	(一財)化学及血清療法研究所	同上
(23 薬) 第 260 号	2012/5/25	サリドマイド	サレドカプセル 50, 同カプセル 100	藤本製薬(株)	らい性結節性紅斑

表 7 最近 10 年間に承認されたバイオ医薬品の追加例 (Additional Examples of Approved Biotechnological Products from April 2003 to March 2013)

指定番号	承認日	一般名	販売名	申請者名	効能・効果
(8 薬 A) 第 89 号	2009/10/16	ノナコグアルファ (遺伝子組換え)	ベネフィクス静注用 250, 同 500, 同 1000, 同 2000	ワイス(株)	血友病 B(先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症)患者における出血傾向の抑制
(10 薬 A) 第 112 号	2005/7/25	モンテプラーゼ (遺伝子組換え)	クリアクター注 40 万, 同 80 万, 同 160 万	エーザイ(株)	不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解
(14 薬) 第 119 号	2007/1/26	ペグビノマント (遺伝子組換え)	ソマバート皮下注用 10mg, 同 15mg, 同 20mg	ファイザー(株)	下記疾患における IGF-I (ソマトメジン-C) 分泌過剰状態及び諸症状の改善: 先端巨大症 (外科的処置, 他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合)
(12 薬) 第 142 号	2006/1/23	ホルトリピンアルファ (遺伝子組換え)	ゴナール-エフ皮下注用 75, 同 150	セローノ・ジャパン(株)	低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導
(20 薬) 第 209 号	2010/4/16	インフリキシマブ (遺伝子組換え)	レミケード点滴静注用 100	田辺三菱製薬(株)	既存治療で効果不十分な下記疾患: 硬直性脊椎炎
(20 薬) 第 220 号	2010/4/16	エクリズマブ (遺伝子組換え)	ソリリス点滴静注 300mg	アレクシオン ファーマ (株)	発作性夜間ヘモグロビン尿症による溶血抑制
(22 薬) 第 231 号	2011/9/26	カナキヌマブ (遺伝子組換え)	イラリス皮下注用 150mg	ノバルティス ファーマ (株)	以下のクリオピリン関連周期性症候群: 家族性寒冷自己炎症症候群, マックル・ウエルズ症候群, 新生児期発症多臓器炎症性疾患
(23 薬) 第 244 号	2012/3/30	ドルナーゼアルファ (遺伝子組換え)	ブルモザイム吸入液 25mg	中外製薬(株)	嚢胞性線維症における肺機能の改善

それ以外のバイオ医薬品 8 品目を表 7 に列記した。インフリキシマブ (遺伝子組換え) の硬直性脊椎炎の効能・効果, カナキヌマブ (遺伝子組換え) のクリオピリン関連周期性症候群に効能・効果を示す医薬品等も含まれている¹³⁾。

この 10 年間に 24 品目が承認されたことになり, 全ての承認品目の 24.7% を占めており, バイオ医薬品の占める割合が多いことが, この 10 年間の特徴の一つでもある。

4.6 疾患別個別事例の紹介

上記以外で, 代表的なオーファンドラッグ 8 品目を疾患別に列記した。

4.6.1 血液系疾患

・ アルガトロバン水和物 (①ノバスタン HI 注 10mg/2mL, ②スロンノン HI 注 10mg/2mL: ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II 型における血栓症の発症抑制, ①田辺三菱製薬(株), ②第一三共(株), 2008.7.16, (16 薬) 第 168 号)

4.6.2 神経・筋疾患

・ モダフィニル (モディオダール, モディオダール錠 100mg: ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気, アルフレッサファーマ(株), 2007.1.26, (11 薬) 第 139 号)

・ バクロフェン (ギャバロン髄注 0.005%, 同 0.05%, 同 0.2%: 脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺 (既存治療で効果不十分な場合に限る), 第一製薬(株), 2005.4.11, (13 薬) 第 151 号)

4.6.3 視覚系疾患

・ バンコマイシン塩酸塩 (バンコマイシン眼軟膏 1%:

<適応菌種>バンコマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA), メチシリン耐性表皮ブドウ球菌 (MRSE), <適応症>既存治療で効果不十分な下記疾患: 結膜炎, 眼瞼炎, 瞼板腺炎, 涙嚢炎, 東亜薬品(株), 2009.10.16, (13 薬) 第 152 号)

4.6.4 循環器系疾患

・ 塩酸アミオダロン (アンカロン注: 生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合: 心室細動, 血行動態不安定な心室頻拍, サノフィ・アベンティス(株), 2007.1.26, (15 薬) 第 163 号)

4.6.5 消化器系疾患

・ 酢酸亜鉛水和物 (ノベルジンカプセル 25mg, 同カプセル 50mg: ウイルソン病 (肝レンズ核変性症), ノーベルファーマ(株), 2008.1.25, (16 薬) 第 175 号)

4.6.6 骨・関節系疾患

・ リセドロン酸ナトリウム水和物 (①アクトネル錠 17.5mg ②ベネット錠 17.5mg: 骨ペーজেット病, ①味の素(株), ②武田薬品工業(株), 2008.7.16, (18 薬) 第 190 号)

4.6.7 腎・泌尿器系疾患

ループス腎炎は, 全身性エリマトーデス (以下, SLE) に合併する糸球体腎炎であり, SLE の予後を左右する臓器合併症の一つとされている¹³⁾。

・ タクロリムス水和物 (プログラフカプセル 0.5mg, 同 1mg: ループス腎炎 (ステロイド剤の投与が効果不十分, 又は副作用により困難な場合), アステラス製薬(株), 2007.1.26, (14 薬) 第 160 号)

表 8 最近 10 年間に承認されたオーファンデバイス (Approved Orphan Medical Devices from April 2003 to March 2013)

指定番号	承認日	一般名	販売名	申請者名	使用目的 (審査報告書からの抜粋)
(11 具) 第 6 号	2009/11/18	植込み型補助人工心臓	植込み型補助人工心臓 HeartMate XVE LVAS	ニプロ(株)	本左室補助人工心臓システムは、重症心不全患者で、従来の治療法 (薬物療法や既存の補助循環法) にも関わらず継続した代償不全に陥っており、かつ、心移植以外には救命が困難と考えられる症例に対する循環改善に使用される。
(13 具) 第 9 号	2008/9/2	吸着型血液浄化器	アダカラム	(株)JIMRO	栄養療法及び既存の薬物治療が無効又は適用できない、大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の活動期クローン病患者の緩解促進に使用する。
(13 具) 第 10 号	2005/3/25	その他の医薬品注入器 (植込み型ポンプ)	シンクロメッド EL ポンプ	日本メトロニック(株)	脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺 (既存治療で効果不十分な場合に限り) 患者を対象にギャパロン [®] 髄注を髄腔内投与するために使用する薬液注入用ポンプである。
(17 機) 第 12 号	2010/1/8	中心循環系血管内塞栓促進用補綴材	コッドマン エンタープライズ VRD	ジョンソン・エンド・ジョンソン(株)	コイル塞栓術時のコイル塊の親動脈への突出・逸脱を防ぐために使用される。対象患者：外科的手術 (クリッピング術など) 又は塞栓コイル単独のコイル塞栓術では治療困難なワイドネック型 (ネック部が 4mm 以上又はドーム / ネック比が 2 未満) 脳動脈瘤のうち、25~4mm 径の親動脈に最大径 7mm 以上の未破裂脳動脈瘤を有する患者。
(19 機) 第 13 号	2010/12/8	植込み型補助人工心臓システム	植込み型補助人工心臓 EVAHEART	(株)サンメディカル技術研究所	心臓移植適応の重症心不全患者で、薬物療法や体外式補助人工心臓などの補助循環法によっても継続した代償不全に陥っており、かつ、心臓移植以外には救命が困難と考えられる症例に対して、心臓移植までの循環改善に使用される。
(21 機) 第 18 号	2010/12/8	植込み型補助人工心臓システム	DuraHeart 左心補助人工心臓システム	テルモ(株)	心臓移植適応の重症心不全患者で、薬物療法や体外式補助人工心臓などの補助循環法によっても継続した代償不全に陥っており、かつ、心臓移植以外には救命が困難と考えられる症例に対して、心臓移植までの循環改善に使用される。
(21 機) 第 19 号	2012/6/25	血球細胞除去用浄化器	アダカラム	(株)JIMRO	全身治療における既存内服薬法が無効又は適用できない、中等症以上の膿疱性乾癬の臨床症状の改善に使用する。
(21 機) 第 20 号	2013/1/28	気管支用充填材	気管支充填材 EWS	原田産業(株)	外科手術による治療が困難で、かつ、気管支充填術が適応となる続発性難治性気胸、肺切除後に遅延するエアリーク及びその他の瘻孔を有する患者の気管支に充填し、瘻孔を閉鎖するために用いる。
(22 機) 第 21 号	2011/12/20	胎児胸水排出用シャント	胎児シャント	(株)八光	胎児胸水に対し、胸腔穿刺術が奏効しなかった場合に、胸水を羊水腔に持続的に排出することを目的とする。

5. 医療機器の開発への貢献

最近 10 年間に、9 品目の医療機器が承認された (表 8)。荒井ら³⁶⁾ は、「いま病棟にある医療機器—注意が必要なポイントはどこ」という特集記事を企画し、輸液ポンプ、人工呼吸器、ネブライザー、ベッドサイドモニター、血液浄化装置、体外循環装置、除細動器等について其々の専門家による解説がされた。この特集の中で、立野³⁷⁾ は、血液浄化療法には、大きく血液体外循環法と腹膜灌流法に分けること、それぞれの方法により除去できる物質の範囲や適応病態が異なることを詳細に解説した。

吸着型血液浄化器は、末梢血中の顆粒球を中心とした白血球を吸着除去することで過剰な炎症を抑制し、病態を改善することを目的として体外循環用カラムで、活動型クローン病患者の緩解促進を使用目的で承認された。また、血球細胞除去用浄化器は、嚢胞性乾癬の臨床症状の改善にも承認された¹⁴⁾。

植え込み型補助人工心臓システムは、末期重症心不全で心臓移植が必要な患者に対して、循環改善を目的として承認された¹⁴⁾。本システムは、森、野尻によって世界で初めて臨床応用された磁気浮上技術を用いて羽根車を安定的に浮上させる遠心式血液ポンプを用いており、日本人工臓器学会の技術賞が授与された³⁸⁾。

本年 1 月承認された気管支用充填材 EWS は、外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸、肺切除後に遅延するエアリーク及びその他の瘻孔を有する患者の気管支に充填し、瘻孔を閉鎖するために用いるシリコーン樹脂製の初の気管支充填材である¹⁴⁾。

6. 欧米の制度の現状と我が国との比較

米国 FDA は 2013 年 1 月に、オーファンドラッグ法成り立後 30 周年を迎えた。この間 2,700 品目が指定され、オーファンドラッググラントプログラム (Orphan Products Grants Program) によって 2.9 億ドルの助成金の援助によ

り400品目が承認、市販され、難病患者の治療に重要な役割を担っている¹⁾。

井上³⁹⁾は、最近の米国でのオーファンドラッグをめぐる2つの注目すべき動きとして、FDAの新規成分承認新薬におけるオーファンドラッグの比率が高まっていること、もう一つは、欧米メガファーマが続々と希少疾病分野への参入を表明して、その開発パイプラインを充実させ始めていることを指摘した³⁹⁾。我が国においても、抗悪性腫瘍薬における最近のファイザー、グラクソ・スミスクライン、ノバルティスファーマ社等の承認状況を見ると確かにその傾向が見て取れた(表4)。

高田、森本ら⁷⁾は、我が国のオーファン制度10周年に当たり、米国、豪州、韓国、欧州(EU)の制度比較を詳細に行った。その総説で、我が国は米国とは10年遅れでスタートし世界で2番目に古い歴史を有しており、それなりの成果も出ているが、今後の課題として同制度の啓蒙・情宣活動や患者団体との連携の強化の必要性を指摘した。

欧州の同制度の歴史は、1999年12月15日オーファンドラッグに関するEU(European Union)規則が承認され、2000年1月22日より施行された。即ち、米国に遅れること17年、我が国からも数年の遅れでスタートした。欧州では、オーファンドラッグに対するインセンティブが乏しく、欧州の希少疾病患者には平等な治療機会が与えられて来なかったことへの認識に立っての施行であった⁷⁾。

2011年4月欧州議会と米国NIH(National Institutes of Health)の主導により国際希少疾病研究コンソーシアム(International Rare Diseases Research Consortium: IRDiRC)が組織され⁴⁰⁾、2020年迄に殆どの希少疾病の診断法の確立と患者のために新たに200の治療法が開発されることを目指している。

児玉と富田⁴¹⁾は、難病・希少疾病対策の国際的な動向の総説の中で、EUの動きとして、1999~2003年EU難病・希少疾病対策プログラム(Community action program on rare disease)が「難病に関する知識の蓄積、情報入手手段の確立」を達成したこと、更に2008~2013年に「健康分野における第二次EU対策プログラム」として、研究を推進しつつ情報を共有し、専門家が対応できるようにレファレンスネットワークが形成され、本ネットワークは、オーファネット(Orphanet)のHPで患者の紹介や研究者の情報交換に役立ち、国家間の専門家や難病センターの連携が強化されていることを報告した。

EMA(European Medicines Agency)の希少疾病HPサイト(Medicines for rare diseases)でも、米国FDAと我が国厚

生労働省(MHLW:Ministry for Health, Labour and Welfare)を国際パートナーとして連携を密にしていくことの重要性を強調しており¹⁷⁾、我が国の欧米との協力関係の一層の強化が重要と思われる。

7. おわりに

神原は、我が国の医療と医薬の動きを新刊書にみる10年の視点から纏めた⁴²⁾。話題の本155冊の中に、「新・現代免疫物語」も登場し、ハーセプチン、アバスタチン、リツキサン、レミケード、ヒュミラ、アクテムラ等の抗体医薬の紹介や2007年の世界市場は330億米ドルと推定され、全医薬品市場の4.6%のシェアに急拡大している現状が紹介されている。

即ち、最近まで我が国で承認された抗体医薬品は、アクテムラを除き全て海外発で、我が国は欧米に後れを取っている時期が続いた²⁵⁾。しかし、2012年ポテリジオ点滴静注20mgが承認を受け、二番目の国産抗体医薬品となった^{25,29)}。

メトレプレチン皮下注用11.25mg「シオノギ」は、2013年世界に先駆けて承認されたが、我が国で患者数が100名程度のウルトラオーファンである¹³⁾。

小児医療の分野でも、一酸化窒素、フェノバルビタール、各種のライソゾーム病薬、カナキムナブ(遺伝子組換え)等が承認され新生児・幼児への大きな福音となった。

中村⁴³⁾は、世界に約7,000の希少疾病があるといわれているが、その約65%が重篤かつ回復の見込みのない疾患であり、その3分の2は、2歳までに発症、1歳までにその35%が死亡、1~5歳で更に10%が死亡すると記述した。このような重篤な疾患の中には、まだ診断基準や有効な治療法が十分でないものも存在することを指摘した。今後も本分野でのオーファンドラッグの貢献の重要性を認識させる指摘である。

木村⁴⁴⁾は、難治性疾患における性差の興味ある事例として、慢性血栓栓塞性高血圧は女性に多い難治性動脈炎であり、また末梢動脈の血栓塞栓を来すバージャー病は圧倒的に男性患者に多いこと、全身性エリテマトーデス(SLE:systemic lupus erythematosus)、グレーブス病等の自己免疫疾患は一般に女性が多いこと、このような性差は、今後ゲノムの構築性や発現性における性差の観点からの研究が進展すれば光明が見えてくるかもしれないと指摘した。

Nabel⁴⁵⁾は、HIV感染症ワクチン開発において、エンベロープ糖タンパク質の立体構造の解明と宿主細胞への侵入の研究が進展することにより変貌しつつある現状を解説し、

次世代ワクチン開発の将来展望について述べた。

今後の10年間に新たな発想で医薬品が開発されて、難病患者に喜びの福音が届くことが期待される。

金谷、武村ら⁴⁶⁾は、我が国におけるオーファンドラッグ開発の促進に向けて、開発を迅速かつ着実に推進するための研究体制の整備として、領域別臨床研究分野、同基礎研究分野、そして、ゲノム解析研究、タンパク質解析研究、疫学的研究、患者主体の研究支援体制に係わる研究を進める横断研究分野、実用化研究分野の4分野を設定し相互に連携することで、開発を迅速かつ着実に推進するための研究体制の整備と、患者及びその家族への情報公開が重要になると述べた。

FDAのA. PariserとL. Bauer⁴⁷⁾は、オーファンドラッグの承認には、フレキシビリティ (Flexibility) が大切であること、開発プロセスにおいて、規制当局、開発業者・スポンサー、患者、難病患者団体の協力的な様相 (collaborative dimensions) が大変重要であることを強調した。

フランスをベースに発展したオーファネットは¹⁸⁾、37か国が加盟して活発な動きをしている。

我が国でも、患者団体の活動は活発になりつつある。2009年1月順天堂大学医学部病理・腫瘍学教授の樋野興夫博士は、特定非営利活動法人「がん哲学外来」を立ち上げた⁴⁸⁾。現在31か所でがん患者や家族の安心につながる対話の場が設定されている⁴⁹⁾。また、悪性リンパ腫⁵⁰⁾、小児脳幹部グリオーマ⁵¹⁾、卵巣がん⁵²⁾、前立腺がん⁵³⁾等の患者支援ネットワークもそれぞれ立ち上げられており、患者と医療関係者との連携が図られつつある。

今後の10年を考える時、国の内外でのこのような連携による collaborative dimensions が大変重要な推進キーワードであることが認識された。

なお、本稿は、著者の個人的見解に基づくものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではない。

謝 辞

本稿を纏めるに当たり、貴重なご助言を賜りました昭和薬科大学の山本美智子教授および帝京平成大学・薬学部の齋藤充生准教授に厚く感謝いたします。

また、本研究の機会を与えて下さり、折々に暖かいご助言を賜りましたPMDA審査マネジメント部吉田易範部長及び宇山佳明課長に御礼申し上げます。

引用文献

- 1) Gayatri R.Rao, FDA Commemorates 30th Anniversary of the Orphan Drug Act. : <http://blogs.fda.gov/fdavoic/index.php/2013/01/fda-commemorates-30th-anniversary-of-the-orphan-drug-act/>
- 2) オーファンドラッグ研究会：希少疾病用医薬品ハンドブック 2009・オーファンドラッグ指定制度等の概要，東京，じほう (2009)。
- 3) 高田幸一，森本和滋，谷地 豊，橋本さとみ，矢澤達哉，池田年仁：オーファンドラッグの開発振興10年の歩みと将来展望 —パート1：我が国の10年の歩み—，医薬品研究，**35**, 235-249 (2004)。
- 4) 平井俊樹，浦山隆雄：オーファンドラッグの指定制度と指定の状況，薬局，**46**, 933-941 (1995)。
- 5) 森本和滋，藤原康弘，川原 章：医薬品医療機器審査センター (PMDEC) から医薬品医療機器総合機構 (PMDA) への15年の歩み：設立初期を振り返って，薬史学雑誌，**46**, 38-50 (2011)。
- 6) 白神 誠，中井清人：オーファンドラッグ開発の現状の分析，臨床薬理，**30**, 681-688 (1999)。
- 7) 高田幸一，森本和滋，谷地 豊，橋本さとみ，矢澤達哉，松岡隆介，山崎勝彦，池田年仁，揚松龍治：オーファンドラッグの開発振興10年の歩みと将来展望 —パート2：オーファンドラッグ制度の国際比較と今後の課題—，医薬品研究，**36**, 13-31 (2005)。
- 8) 医薬基盤研究所・研究振興部・開発振興課：オーファンドラッグの開発振興，薬事，**50**, 867-870 (2008)。
- 9) 厚生労働省難病対策：http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/nanbyou/
- 10) 難病医学研究財団/難病情報センター：<http://www.nanbyou.or.jp/>
- 11) 疾病対策研究会：難病の診断と治療指針3改訂版，東京，(株)六法出版社 (2001)。
- 12) 医薬基盤研究所・研究振興部・開発振興課：<http://www.nibio.go.jp/part/>
- 13) PMDA/医薬品承認情報：http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html
- 14) PMDA /医療機器承認情報：<http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/MedicalDeviceSrchInit>
- 15) 医薬基盤研究所：平成24年度 オーファンドラッグ・オーファンデバイスの開発振興について，pp1-39 (2012)。
- 16) FDA：<http://www.fda.gov/>
- 17) EMA：<http://www.ema.europa.eu/ema/>
- 18) オーファネットのHP：<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
- 19) 森 昌朋，柳瀬敏彦，小川佳宏，大磯ユタカ：内分泌系4難治性疾患研究班の研究成果とその展望，最新医学，**67**, 1939-1952 (2012)。
- 20) 金石ゆい：ムコ多糖症I型治療剤ラロニダーゼ，日病薬誌，**43**, 252-253 (2007)。
- 21) 三浦愛子：遺伝子組換え糖原病II型治療剤 アルグルコシダーゼ

- アルファ (遺伝子組換え), 日病薬誌, **43**, 1254-1255 (2007).
- 22) 藤山哲二: ムコ多糖症II型治療薬 イデュルスルファーゼ (遺伝子組換え) (エラプレース点滴静注液 6mg (遺伝子組換え)), 日病薬誌, **44**, 624-625 (2008).
- 23) ジェンザイム・ジャパン(株) バイオ医薬品事業本部マーケティング部: オーフアンドラッグの開発—製薬企業の立場から, 月刊薬事, **50**, 871-873 (2008).
- 24) 木村常行: ムコ多糖症VI治療薬ガルスルファーゼ (遺伝子組換え) (ナグラザイム[®] 点滴静注液 5mg), 日病薬誌, **44**, 1278-1279 (2008).
- 25) 大杉義征: 岩波科学ライブラリー 205 新薬アクテムラの誕生—国産初の抗体医薬品, 岩波書店, 東京 (2013).
- 26) 中村智美, 浅井美由紀, 黒山政一: 大学病院におけるオーフアンドラッグの採用・管理, 月刊薬事, **50**, 875-882 (2008).
- 27) 小林豪太: 多発性骨髄腫の治療薬 抗悪性腫瘍剤(プロテアソーム阻害剤) ボルテゾミブ (ベルケイト[®] 注射用3mg), 日病薬誌, **43**, 246-247 (2007).
- 28) 勝又浩美, 原田雅允: 免疫調節薬 レナリドミド水和物 (レプラミド[®] カプセル 5mg), 日病薬誌, **47**, 114-116 (2011).
- 29) 小畑長英, 天羽正登: 抗悪性腫瘍剤/ヒト化抗CCR4モノクローナル抗体モガムリズマブ (遺伝子組換え) (ポテリジオ[®] 点滴静注 20mg), 日病薬誌, **48**, 1500-1502 (2012).
- 30) 坂巻 壽: グサチニブ, 日病薬誌, **45**, 1387-1391 (2009).
- 31) 光富徹哉: クリゾチニブ, 日病薬誌, **49**, 83-86 (2013).
- 32) 栗村尚子: 抗ウイルス化学療法剤ダルナビル (プリジスタ[®] 錠 300mg), 日病薬誌, **44**, 956-957 (2008).
- 33) 中村憲治: インテグラーゼ阻害剤 ラルテグラビルカリウム (アイセントレス[®] 錠 400mg), 日病薬誌, **44**, 1674-1675 (2008).
- 34) 松下修三: マラビロク, 日病薬誌, **48**, 893-897 (2012).
- 35) 大谷 明, 三瀬勝利, 田中慶司: ワクチンと予防接種の全て—見直されるその威力 改訂第2版, 金原出版, 東京 (2013).
- 36) 荒井有美: いま病棟にある医療機器—注意が必要なポイントはどこ? 特集にあたって, 月刊薬事, **55**, 543 (2013).
- 37) 立野 聡: 血液浄化装置, 月刊薬事, **55**, 585-593 (2013).
- 38) 森 武寿, 野尻知里: DuraHeart LVAS/第46回日本人工臓器学会大会 技術賞受賞レポート, 人工臓器, **38**, 31-32 (2009).
- 39) 井上良一: 米国でのオーフアンドラッグの開発状況とわが国の課題, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **43**, 1086-1096 (2012).
- 40) 米国 NIH: <http://nih.gov/>
- 41) 児玉知子, 富田奈穂子: 難病・希少疾病対策の国際的な動向, 保健医療科学, **60**, 105-111 (2011).
- 42) 神原秋男: 激動する日本の医療と医薬—新刊書にみる10年の動き, 日本評論社, pp150-151, 東京 (2012).
- 43) 中村秀文: 小児用薬開発を巡る国際的現状とわが国の課題, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **44**, 400-402 (2013).
- 44) 木村彰方: 難治性疾患と性差, 細胞工学, **32**, 203-209 (2013).
- 45) G.J. Nabel: Designing Tomorrow' Vaccines, N. Engl. J. Med. **368**, 551-560 (2013).
- 46) 金谷泰宏, 武村真治, 富田奈穂子: わが国におけるオーフアンドラッグ開発の促進に向けて, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **44**, 123-126 (2013).
- 47) A. Pariser, L. Bauer: FDA's Flexibility in the Approval of Orphan Drugs, Drug Information J., **46**, 404 (2012).
- 48) 樋野興夫: がん哲学, EDITEX, 東京 (2011).
- 49) NPO 法人がん哲学外来: <http://www.gantetsugaku.org/>
- 50) グループ・ネクサス・ジャパン (悪性リンパ腫の患者さんのneus会): <http://www.group-nexus.org/nexus/>
- 51) 小児脳幹部グリオーマの会: <http://glioma-net.com/page7>
- 52) 卵巣がん体験者の会スマイリー: <http://ransougan.e-ryouiku.net/>
- 53) 腺友ネット (前立腺がん支援ネットワーク): <http://proscan.net/>

Summary

The Japanese Orphan Drug Development Support Program was established in 1993. During the 20 years after its establishment, the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) has designated 300 medicines and 23 medical devices as orphan. Of these, 192 medicines and 13 medical devices have been approved.

Over the last 10 years from April 2003 to March 2013, 97 medicines were approved including 27 medicines for rare diseases, 17 anticancer therapeutic medicines, 13 medicines for HIV/AIDS and 10 medicines to meet multiple medical needs.

The appreciable outcomes of these medicines are as follows. Tocilizumab (genetic recombination) is a humanized anti-human interleukin-6 receptor monoclonal antibody of the IGG1 subclass. It was discovered by Osaka University and Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., and was approved for improvement of various symptoms associated with Castleman's disease in 2005. Pirfenidone was approved for idiopathic pulmonary fibrosis in 2008. Mogamulizumab (genetic recombination), a humanized anti-CCR4 monoclonal antibody, was approved for relapsed or refractory CCR4-positive adult T-cell leukemia/lymphoma in 2012. The above three medicines first commenced in Japan. Pegaptanib sodium was approved for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related muscular degeneration in 2008. Four alum-adsjuvanted influenza (H5N1) pre-pandemic vaccines were approved for avian influenza pandemic preparedness in 2007, 2010 and 2013.

Regarding medical devices, nine medical devices were approved. For example, an implantable ventricular assist device was approved in 2010. It is used to improve the blood circulation until cardiac transplantation is performed in patients who have severe heart failure for which cardiac transplantation is indicated.

Since rare diseases are a global issue, working with international partners and sharing information on orphan drugs have been recognized as issues. This includes organizations such as the United States Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA).

The network involving patients and members of the rare diseases community has been improved. For example, the Cancer Philosophy Clinic was set up as a non-profit organization in 2011. Recently, 31 sites have been opened to care for terminally ill cancer patients.

Finally, future proposals for the next decade are also outlined.

『緒方洪庵の薬箱（大阪大所蔵）』に収納された生薬資料：現況の可視化

高橋京子^{*1~*3}、島田佳代子^{*2}、中村勇斗^{*2}、近藤小百合^{*2}、小栗一輝^{*2}、吉川文音^{*2}、
東 由子^{*2}、善利佑記^{*2}、須磨一夫^{*2}、伊藤 謙^{*1}、大橋哲郎^{*1}

Visualization for Crude Drugs Inherited from Koan Ogata's Medicine Chest

Kyoko Takahashi^{*1~*3}, Kayoko Shimada^{*2}, Yuto Nakamura^{*2}, Sayuri Kondo^{*2},
Kazuki Oguri^{*2}, Ayane Yoshikawa^{*2}, Yuko Azuma^{*2}, Yuki Zenri^{*2},
Kazuo Suma^{*2}, Ken Ito^{*1} and Tetsuro Ohashi^{*1}

(Received August 29, 2013 ; Accepted October 22, 2013)

1. はじめに

緒方洪庵 (1810~63年, 名:章, 字:公裁, 号:適々斎または華陰)は, 江戸・幕末期の大坂に適塾を開塾(1838年)し, 蘭学の第一人者並びに蘭方医として, 人材の育成や西洋医学の導入に貢献した¹⁻³⁾. 天然痘治療に尽力し, 日本の近代医学の祖といわれる¹⁻³⁾. 適塾と同時に開業した医師としての活動は, 開業2年後で大坂の医師番付に登場していることから, 早期に高い評価を得ていたと推察される¹⁻³⁾. 適塾には, 洪庵が往診に用いたとされる大型の携帯用薬箱が残され, 洪庵から四代目の緒方裁吉氏の手元で保管されていた⁴⁾. 薬箱は多くの文書資料と共に洪庵の知識や治療観を考察できる重要な学術資料である. さらに, 適塾は近世の生薬流通の拠点・道修町に隣接しており, 蘭方医療の実践に用いた薬物の供給・確保などの関連研究は学際的である.

本薬箱に関する研究は, 米田らによる内容薬物の概要と, 6種の生薬の形態学的及び成分分析検討に基づく報告の計7報⁵⁻¹¹⁾ (1994~1998年)のみである. 後に(2001年)出版された「洪庵のくすり箱」⁴⁾にまとめられているが, 生薬の基原生物鑑別の根拠となる調査データや引用文献等の情報は記載されていない. 残存していた生薬の全容はまだまだ不明である. また, 薬箱は長期保存目的でないため, 約150年の時間経過による生薬の劣化は避けられない. 生薬

資料は他の文化財と性質を異にするもので, 恒久的保存管理には薬学背景に基づく対策が必須となる. そこで(1)薬箱全容(箱, 収納物)のデジタル映像によるビジュアル化, (2)資料の形態の数値化, (3)生薬資料に関する劣化状況評価から, 恒久的保存の基盤となる客観的データの蓄積を目的とした.

2. 実験方法及び撮影方法

緒方洪庵の薬箱の現状調査(2011~13年)は, 適塾記念会資料委員会及びその機能を引き継いだ適塾記念センター資料部会の承認のもと実施した. 本報は, 薬箱に残存する薬袋70袋を対象とし, それら現況を美術専門撮影家・大橋の撮影によりデジタル映像化した. 色度・明度, 形状及び重量測定, 外部形態の拡大詳細構造は, 各簡易型分光色差計(NF333; 日本電色工業), デジタルノギス, 電子天秤, デジタルマイクロスコープ(VHX-100; KEYENCE)を用い, 解析した.

薬袋から, 内容物を薬さじで, 注意深く薬包紙を敷いたシャーレに移動し, 重量を測定した. 収納されている生薬の全体像並びに拡大像をスケール・色見本と共に撮影した. 生薬の薬用部位の解析には, デジタルマイクロスコープ(×25~×175)を用い, 特徴的拡大画像を複数カット記録した. 虫害劣化調査は, 薬袋の破損状況を撮影・記録し, 虫

^{*1} 大阪大学総合学術博物館・資料基礎研究系 *The Museum of Osaka University*. 1-13 Machikaneyama-cho, Toyonaka, Osaka 560-0043.

^{*2} 大阪大学大学院薬学研究科・伝統医薬解析学分野 *Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University*. 1-6 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871.

^{*3} 適塾記念センター *Tekijuku Commemoration Center, Osaka University*. 1-13 Machikaneyama-cho, Toyonaka, Osaka 560-0043.

及び虫由来残存物をサンプル瓶に分離・保存した。3段目から5段目に収納されていた薬袋は、内容物を取り出した後、引出し毎に、薬袋数、薬袋重量、縦・横の長さ、高さ、開口時の全長 (mm) を測定した (図1, 表1)。次に、薬袋構成紙の表面の色 (文字が書かれている面) を、簡易型

分光色差計 (光源: D65/10° を使用) により、色度・明度として測定した。色を数値化する方法を表色系と言い、測定は最も汎用されている Lab (L*, a*, b*) 表色系を用いた。

3. 結果

3.1 薬箱の概要

本薬箱は、薬物が収納された内箱と、内箱を上部から被せ覆う外箱から成っている。双方とも、木製の箱に装飾として布が貼り付けられている。外箱では、濃紺色の布に臙脂・山吹・水色の糸で松、及び鳥が刺繍され、内箱では濃茶の布に金糸で鶴と雲の模様が織り込まれている。また、外箱の角には、補強と装飾を兼ねたと思われる革が取り付けられている。大きさは、それぞれ外箱 195 mm (幅) × 315 mm (奥行) × 282 mm (高さ)、内箱 183 mm (幅) × 305 mm (奥行) × 285 mm (高さ) である。

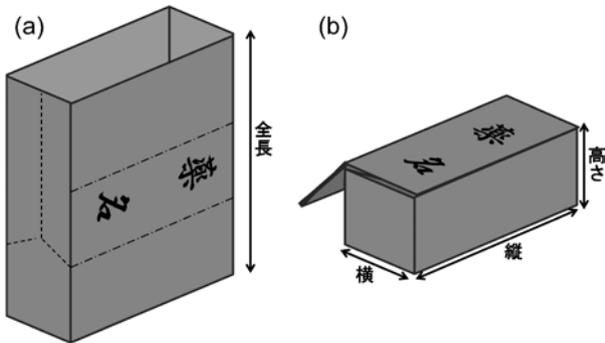


図1 薬袋模式図。(a) 薬袋の概形, (b) 薬箱収納時の形態

表1 薬箱各段における薬袋の形状

段 ¹⁾	薬袋数	薬袋重量 (g)	全長 ²⁾ (mm)	横 ²⁾ (mm)	縦 ²⁾ (mm)	高さ ²⁾ (mm)
2段目	10	0.918 ± 0.0618	38.0 ± 0.475	15.7 ± 0.278	46.8 ± 0.158	13.6 ± 0.517
3段目	24	2.53 ± 0.0987	65.8 ± 0.613	22.3 ± 0.349	79.3 ± 0.353	22.1 ± 0.380
4段目	22	2.91 ± 0.140	73.1 ± 1.08	25.4 ± 0.682	79.4 ± 0.311	25.8 ± 0.477
5段目	14	4.59 ± 0.361	92.3 ± 2.65	39.4 ± 1.67	79.1 ± 0.892	28.2 ± 0.956

¹⁾ 薬箱の上部を1段目とし、下部方向に2~5段と表示した。

²⁾ 薬袋の形状は、模式図 (Fig. 1) の各部位 [(a) 開口時の全長, (b) 折畳み収納時の横, 縦, 高さ] の長さをデジタルノギスで測定し、有効数字3桁で表示した。

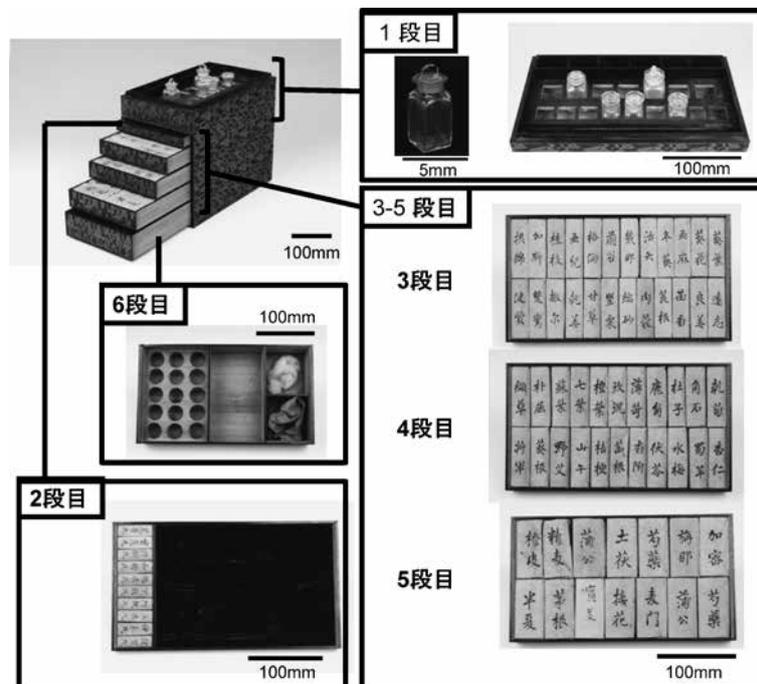


図2 緒方洪庵の薬箱の概要図。緒方洪庵の薬箱の現状調査 (2011~13年) は、適塾記念会資料委員会及びその機能を引き継いだ適塾記念センター資料部会の承認のもと実施した。調査時の薬箱現況を図式化した。

表 2 薬箱 2 段目収納薬物 (丸薬) の概要

No.	表記名	重量 (g)	収納丸剤数 (個)	1 粒当りの重量 ¹⁾ (g)
1	健胃丸	4.85	407	0.0129 ± 0.0027
2	伸氣丸	3.35	312	0.0102 ± 0.0032
3	沃汞丸	—	—	—
4	阿魏丸	4.22	286	0.0147 ± 0.0030
5	下腹丸	0.26	3	0.0857 ± 0.0049
6	鳩汞丸	4.38	328	0.0123 ± 0.0013
7	和胸丸	4.48	297	0.0159 ± 0.0027
8	将鯨丸	4.56	329	0.0141 ± 0.0019
9	實葱丸	—	—	—
10	芫菁丸	—	—	—

¹⁾ 1 粒当りの重量 (g) は平均 ± S.D. で表示した。— は丸薬が残存していない。

内箱及び薬袋の概要を図 2、表 1 に示す。内箱最上部には上蓋があり、蓋を外すと薬瓶収納のマス目状の仕切りが組み立てられ、薬瓶が 5 本残されている。最上部以外の収納スペースは 5 段の引出しとなっている (以下、2~6 段目と表記する)。各引出しは共通して幅 169 mm、奥行き 305 mm であるが、高さが異なっており、それぞれ 2 段目 19 mm、3 段目 30 mm、4 段目 34 mm、5 段目 37 mm、6 段目 50 mm である。2 段目には、縦 468 mm × 横 15.7 mm × 高さ 13.6 mm (平均値) の薬袋が 10 袋収められ、ハサミや薬さじを収めていた痕跡が残る黒色・厚手の布地でおおわれた収納スペースが存在した。3~5 段目には薬袋が収められており、3 段目には 79.3 mm × 22.3 mm × 22.1 mm の薬袋が 24 袋、4 段目には 79.4 mm × 25.4 mm × 25.8 mm の薬袋が 22 袋、5 段目には 79.1 mm × 39.4 mm × 28.2 mm の薬袋が 14 袋存在した (図 2、表 1)。6 段目は、最上段と異なり、円形状の薬瓶収納用と思われるスペース (162 mm × 115 mm、内法) が存在し、直径 28 mm のくぼみが 3 個 × 5 列並んでいる。162 mm × 94 mm (同) の空白部、蓋つきのスペースの 3 区画に仕切られていた。蓋つきの区画 (162 mm × 78 mm、同) には、鉾物様の赤褐色の粉末が包み紙と共に収められていた。収納薬袋のうち、2 段目のものは製剤名 (丸薬: 図 2、表 2) が記載されており、3~5 段目のものは生薬名が記載されていた (図 2)。内容物は、2 段目が 10 袋中 7 袋、3~5 段目では 60 袋中 57 袋残存していた。本調査時、各引出しに収納された薬袋の配列は、1980 年¹⁾ 及び 2001 年⁴⁾ 刊行書籍中に掲載された写真と異なっていた (図 3)。4・5 段目の引出し内における薬袋の配列順序を年代比較した。(A) は 1980 年に適塾記念会による初めての写真データ¹⁾ だが、2011~12 年時調査時 (B) と大きく異なっていた。5 段目の芍薬、蒲公英は 2 袋ずつ存在し、(A) では並べて配置されているが、(B) は離れて配されている。以下、

収納薬物の結果報告は、本調査の配列順 (図 3-B) で表示した。

3.2 薬袋と薬名表記

薬袋は二重に貼り合わせた和紙を袋状にして作られている。図 1 の (a) (b) に模式図を示す。マチ付きの袋状の薬袋に内容物を納め、図 1-(a) 中の点線に沿って折り、(b) のように直方体の形に整えて引出しに収納する。大きさは各段で異なるが、2 段目から 5 段目まで、薬袋は全て同じ構造を呈していた。3 段目から 5 段目の薬袋は引出しに対し縦 2 列に並べられ、縦の長さは近似するが、横の長さは引出しに納められた薬袋数に応じて異なった (図 2)。収納数の減る下段ほど大きな薬袋となり、高さも 22.1 ~ 28.2 mm と微増している (表 1)。薬袋重量は、2~5 段へサイズに伴い 0.918 ± 0.0618 g, 2.53 ± 0.0987 g, 2.91 ± 0.140 g, 4.59 ± 0.361 g, と増加する。同様に、開口時の全長も 38.0 ± 0.475 mm, 65.8 ± 0.613 mm, 73.1 ± 1.08 mm, 92.3 ± 2.65 mm であった (表 1)。各段サイズのバラツキは 10% 以下で、均一性が高い。2 段目の丸薬用の薬袋サイズ (容積) は最小で、3 段目と比較すると約 1/4、5 段目では約 1/9 である (図 2、4)。

次に、薬物名が記載された薬袋の表面状態を分光色差計による L*a*b* 表色系で数値化し、その一部 (4 段、5 段目) を図 3 に再現した。3~5 段目の Lab (L*, a*, b*) 値を表 3 (-A, B, C) にまとめた。現在、分光色差計による L*a*b* 表色系は、人の視覚を近似しているとされ、L*, a* 及び b* は、それぞれ、明度 (: 色の明るさ)、赤味・緑味、及び黄味・青味を表す値となる^{12,13)}。L* は 0~100 を範囲とするが、3 段目: 58.8~64.0, 4 段目: 60.2~65.2, 5 段目: 57.8~64.1 と、いずれも類似した範囲で、段毎の大きな違いは認められなかった。

基本的に、薬袋には 1 種の薬名が記されている (図

1-a,b). 別面にも薬名が表記され、計2種表記の薬袋を3例確認した。4段目の『山午/山午(字の表記方向が逆)』及び5段目の『實苳/茅根』と『半夏/蜀葵』である。また、目視であるが、實苳の筆跡は他と異なっていた(図2)。記載の薬名は、基本的に生薬名を2字で、一部は生薬の略名、または洪庵の便宜上の表記と考えられる。

3.3 薬箱2段目収納薬物(丸薬)の現況

2段目には10袋の薬袋が収められている。引出しには、右側から、健胃丸、伸氣丸、沃禾丸、阿魏丸、下腹丸、鳩禾丸、和胸丸、将驗丸、實葱丸、莞菁丸の順で、製剤名が記載されている(図4-A)。図4-Bに内容物が残存した7種の丸薬の典型的写真を示す。丸薬の総重量、個数、性状は表2にまとめた。丸薬の色は赤褐色、黒褐色、黒灰色など多様で、同一処方でも粒により異なっている。形状は球状または回転楕円体状を呈し、個数は、健胃丸(表2-No.1):407個、伸氣丸(表2-No.2):312個、阿魏丸(表2-No.4):286個、下腹丸(表2-No.5):3個、鳩禾丸(表

2-No.6):328個、和胸丸(表2-No.7):297個、将驗丸(表2-No.8):329個であった。多くの丸薬は長径3mm程度であるのに対し、下腹丸は約5mmと大きく、1個当たりの平均重量は他の丸薬の約5倍であった。

3.4 薬箱3段目収納薬物の現況

3段目の24袋は、平均39.1cm³の容積を有する薬袋のすべてに、4.75~18.3gの内容物が残存していた。薬物は、引出し・上段は右側から、葵葉、葵花、亜麻、冬葵、活矢、幾那、蘭苔、格倫、亜兒、桂枝、加斯、撰綿の順で、同様に下段は、遠志、良姜、茴香、苘根、肉蔻、縮砂、罌粟、甘草、乾姜、撤尔、雙鸞、健質が収められている(表3-A,図2)。いずれも、乾燥した植物体の一部で、重量、薬用部、性状を表3-Aにまとめた。地下部由来が9種、地上部由来は15種で、細かく裁断・破碎した状態であった。薬用部位が目視で明確に判別できる典型的写真を図5に示す。幾那(図5-A-1,2;表3-A-No.6)、亜兒(図5-B;表3-A-No.9)、桂枝(図5-C;表3-A-No.10)、撰

表3 薬箱3~5段目収納薬物(生薬)の概要 表3-A:3段目

No	生薬名 ¹⁾	重量 ²⁾ (g)	用部	性状	虫害状況 ³⁾		薬袋表面色度 ⁴⁾		
					薬袋	中身	L*	a*	b*
1	葵葉	5.95	葉	辺長5~10mm, 茶褐色~緑褐色	-	-	62.5	-4.16	9.89
2	葵花	4.75	花	花卉:辺長5~10mm, 赤褐色, 及び小片:辺長5~10mm, 黄褐色	+	-	60.5	-4.21	10.0
3	亜麻	17.7	種子	腎臓形, 径約1.5mm, 黄褐色	-	-	61.8	-3.86	11.2
4	冬葵	18.3	種子	腎臓形, 径約1.5mm, 黄褐色	-	-	62.8	-4.35	10.6
5	活矢	11.5	材	辺長約5mm, 淡褐色	-	-	62.8	-4.88	9.22
6	幾那	15.6	樹皮	管状, 半管状または板状, 厚さ1mm, 辺長0.5~1.5mm, 暗褐色	-	-	64.0	-4.62	8.65
7	蘭苔	6.30	葉状体	辺長5~10mm, 一面は濃褐色, 一面は淡褐色	-	-	60.6	-4.18	10.7
8	格倫	15.6	根	辺長5~15mm, 断面は淡黄色, 表面は灰褐色	-	-	59.9	-4.07	10.9
9	亜兒	6.85	頭花	毛冠を有する多数の舌状花, 管状花から成る全形及び長さ8~15mmの小花, 褐色	-	-	61.9	-4.61	9.65
10	桂枝	14.5	樹皮	厚さ1mm, 長さ5~15mm, 赤褐色	-	-	60.4	-3.58	12.6
11	加斯	14.1	樹皮	辺長10~20mm, 灰白色	-	-	61.9	-4.20	10.4
12	撰綿	5.33	頭花	長卵形, 長さ2~4mm, 径約1mm, 褐色	+	-	62.3	-3.57	11.6
13	遠志	10.3	根	円柱形, 径2~6mm, 断面は淡褐色, 表面は褐色~灰黄色	++	-	61.8	-3.78	10.3
14	良姜	13.4	根茎	辺長3~13mm, 淡褐色	-	-	61.2	-3.18	12.0
15	茴香	17.8	果実	長円柱形, 長さ4.5~5.5mm, 幅1.5~2mm, 灰黄緑色	+	-	61.0	-3.65	11.2
16	苘根	10.4	根茎	辺長約5mm, 褐色	+	-	61.8	-4.46	9.51
17	肉蔻	13.0	種子	辺長約5mm, 断面は淡黄白色~淡褐色及び暗褐色, 表面は灰褐色	+	-	58.8	-1.55	14.8
18	縮砂	14.4	種子	やや角のある粒状, 径2~3mm, 黒褐色~茶褐色	++	-	62.7	-4.73	8.55
19	罌粟	6.90	果実の殻	辺長5~10mm, 断面は黄白色~淡褐色, 黒褐色の小点あり, 表面は褐色~赤褐色	+	-	61.4	-3.06	12.8
20	甘草	8.34	根/根茎	辺長約5mm, 断面は黄白色~淡褐色, 赤褐色~褐色の周皮あり	+	-	61.0	-2.43	13.1
21	乾姜	16.3	根茎	辺長3~8mm, 黄白色~黄褐色	-	-	62.7	-4.56	9.25
22	撤尔	6.98	根	円柱形, 径2~5mm, 長さ20~50mm, 赤褐色~灰褐色	+	-	62.6	-4.13	10.8
23	雙鸞	13.6	根	辺長約5mm, 断面は淡黄色~淡褐色, 表面は褐色	+	-	60.9	-3.60	11.7
24	健質	8.74	根	筒状, 径3~5mm, 断面は淡褐色の芯のような構造があり, 表面は濃褐色	-	-	59.6	-2.36	14.1

劣化度 11/24 0/24
46% 0%

表3 薬箱3~5段目収納薬物(生薬)の概要(続) 表3-B:4段目

No.	生薬名 ¹⁾	重量 ²⁾ (g)	用部	性状	虫害状況 ³⁾		薬袋表面色度 ⁴⁾			
					薬袋	中身	L*	a*	b*	
1	乾葡	13.7	果実	やや不定形, 辺長5~10mm, 褐色	+	-	61.5	-3.12	10.9	
2	角石	45.8	非植物	粉状~辺長約10mmで不均一, 白色及び淡茶色	+	-	61.0	-3.33	12.1	
3	杜子	11.5	種子	辺長3~7mm, 断面は淡褐色, 表面は濃褐色	+	-	61.3	-3.34	10.8	
4	鹿角	12.1	非植物	辺長1~5mm, 白色~淡褐色, 柔軟性がある	+	-	60.2	-2.83	12.6	
5	薄荷	9.53	葉	葉状または筒状, 辺長5~10mm, 緑褐色及び褐色	+	-	62.2	-3.83	9.63	
6	玫瑰	5.85	花	不定形, 辺長5~10mm, 赤褐色	+	+	65.2	-4.10	9.83	
7	橙葉	14.1	葉	葉状, 辺長2~10mm, 淡緑褐色~濃緑褐色	+	-	63.0	-3.96	9.88	
8	七葉	15.0	樹皮	辺長5~15mm, 茶褐色	+	-	60.0	-2.65	13.0	
9	蘇葉	6.57	葉	葉状, 辺長3~10mm, 褐色	+	-	61.7	-4.20	9.35	
10	朴屈	13.0	樹皮	辺長3~10mm, やや緑がかった淡褐色	+	-	61.5	-3.06	10.5	
11	纈草	15.0	根	不定形, 辺長3~10mm, 黄褐色~淡褐色	++	-	61.5	-3.17	11.5	
12	杏仁	3.61	種子	虫害が酷く, 生薬原型の判断不可	+++	+++	61.5	-3.08	10.7	
13	蜀羊	11.8	茎	不定形, 断面3~5mm, 長さ1.5~5mm, 断面は淡黄褐色, 表面は黄褐色	+	-	61.7	-3.47	10.5	
14	水梅	15.9	全草	細長い小片: 直径約1mm, 小片: 辺長2~5mm, 濃褐色	+	-	62.6	-4.14	10.1	
15	茯苓	27.4	菌核	辺長3~15mm, 淡赤色を帯びた白色	-	-	65.0	-4.19	9.77	
16	香附	21.5	根茎	辺長3~7mm, 断面は黄褐色, 表面は暗褐色	++	-	62.8	-3.46	10.5	
17	茜根	-	-	-	-	-	63.7	-4.83	8.25	
18	桔梗	15.9	根	辺長5~10mm 断面は黄白色, 表面は褐色	-	-	61.7	-3.88	10.4	
19	山午	13.5	根	辺長1~10mm, 断面は淡黄色, 表面は茶褐色	++	+	62.6	-4.01	8.92	
20	野艾	13.3	葉	内部が空洞, 辺長2~3mm, 断面は淡黄色, 表面は褐色	+	-	61.9	-3.14	11.0	
21	葵根	15.2	根	辺長3~5mm 断面は淡黄色, 表面は黄色	++	-	64.0	-3.48	10.1	
22	將軍	10.5	根/根茎	辺長約5mm, 暗褐色	+	-	61.3	-3.69	13.3	
					劣化度	19/22	3/22			
						86%	14%			

表3 薬箱3~5段目収納薬物(生薬)の概要(続) 表3-C:5段目

No.	生薬名 ¹⁾	重量 ²⁾ (g)	用部	性状	虫害状況 ³⁾		薬袋表面色度 ⁴⁾			
					薬袋	中身	L*	a*	b*	
1	加密	-	-	-	+	-	61.9	-3.20	11.3	
2	旃那	12.8	葉	長さ5~10mm, 幅3~7mm, 披針形の葉片は淡灰黄色~暗褐色	++	-	60.5	-2.24	13.5	
3	芍薬	10.5**	根	辺長3~10mm, 茶褐色	+++	+++	60.8	-2.87	11.5	
4	土茯	30.1	塊茎	辺長1~10mm, 断面は淡灰黄色, 表面は暗褐色	+	+	61.7	-3.79	10.5	
5	蒲公英	17.7**	根	長さ15mm未満, 幅2~5mm, 断片は褐色	+++	+++	59.3	-1.94	13.0	
6	精麦	5.23	種子	虫害により損傷が大きく形状不明. 淡褐色~褐色	+++	+++	60.9	-2.90	11.5	
7	橙皮	33.1	果皮	厚さ2~3mm, 長さ2~5mm, 断面は茶褐色, 表面は黒褐色	+	-	60.8	-2.20	13.5	
8	芍薬	6.02**	根	辺長3~10mm, 茶褐色	+++	+++	57.8	-2.61	11.4	
9	蒲公英	2.13**	根	長さ15mm未満, 幅2~5mm, 褐色	+++	+++	58.6	-2.62	11.6	
10	麦門	6.48	根	長さ10~25mm, 径3~5mm, 淡黄色~淡褐色	+++	++	60.7	-2.28	12.9	
11	接花	20.5	花	全形, 径約1.5mm, 黒色帯の黄褐色	+++	+	61.0	-2.61	12.4	
12	實苳/茅根	11.9	葉/茎	不定形, 径1.5~4mm, 長さ約50mmのものあり, 葉は灰緑色~灰黄緑色	+++	-	64.1	-4.78	6.96	
13	茅根	13.4	根	円柱状, 径2.3mm, 長さ3~5mm, 黄白色	+	-	61.2	-3.44	10.4	
14	半夏/蜀葵	-	-	-	++	-	60.4	-3.57	8.98	
					劣化度	14/14	8/14			
						100%	57%			

¹⁾ 生薬名の背景が灰色の生薬は, 緒方公裁(洪庵)訳『和欄局方(写本)』(1835年頃, 適塾記念会蔵)に記載されている。

²⁾ ** 薬袋から内容物を完全には取り出せなかったため, 内容物の総重量ではない。

³⁾ 薬袋の虫害 +: 長径10mm未満の穴が5個以下, ++: 長径10mm以上の穴が1個または長径10mm未満の穴が6個以上15個以下, +++: 長径10mm以上の穴が2個以上または長径10mm未満の穴が16個以上

中身の虫害 +: 内容物に虫の死骸・殻が僅かに混在, ++: 内容物に明らかな虫食い跡, +++: 多数または原型を留めないほどの虫食い跡

⁴⁾ 薬袋表面色度は, 生薬名が記載された面を測定した。

綿(図5-D;表3-A-No.12)及び甘草(図5-E;表3-A-No.20)の葉袋の植物片は、それぞれ樹皮、頭花、樹皮、花、根由来の性状を呈していることが確認できる。部位別に地下部が37.5%(9/24)を占め、残り62.5%の地上部由来15種を用部別に分別すると、葉及び全草部は2種(2/15:13.3%)、花部は3種(3/15:20.0%)、種子・果実は6種(6/15:40.0%)、材・樹皮は4種(4/15:26.7%)であった。桂枝、遠志、茴香、甘草等は、現在の生薬市場に流通する名称と同じで、それらが約半数を占めた。桂枝(図5-C)は、不揃いに碎断された赤褐色の樹皮小片である。断面の検鏡による組織学的形態から、現代の桂皮(Cinnamomi Cortex)と共通の内部構造が確認される¹¹⁾。撰綿(図5-D)は褐色で、長さ2~4mm、径約1mmの長卵形の花蕾5.33gを確認した。1997年⁹⁾に本試料から、2.9%のsantoninが検出され、キク科*Artemisia cina*(シナ花、セメンシナ)と同定されている。現在、世界で広範に使用される甘草(図5-E)についても指標成分であるglycyrrhizin, liquiritinの存在が報告¹⁰⁾されており、マメ科(Leguminosae)の*Glycyrrhizae Radix*とされる。性状は輪切または碎断形で、断面が黄白色~淡褐色を呈し、赤褐色~褐色の周皮が存在する(図5-E)。皮部と木部との境界及び放射状の構造が確認できる。

3.5 薬箱4段目収納薬物の現況

4段目は、茜根の記載袋以外の21袋に内容物を確認した。平均52.0cm³の薬袋に、3.61~45.8gの内容物が残存していた。引出し・上段は右側から、乾葡、角石、杜子、鹿角、薄荷、玫瑰、橙葉、七葉、蘇葉、朴屈、纈草の順で、同様に下段は、杏仁、蜀羊、水梅、伏苓、香附、茜根、桔梗、山午、野艾、葵根、將軍である(表3-B、図2、3)。薬袋の植物片の用部は、それぞれ果実・種子、葉・茎、花、樹皮、全草、菌核、根茎・根由来の性状を呈し、多様である。重量、薬用部、性状を表3-Bにまとめた。杏仁の袋(図6-A)は虫害による3.61gの残留物のみであった。明らかに植物由来ではない薬物として、角石、鹿角(図5-G)を確認した。現在、角石と称する生薬は流通していない。内容物の重量は45.8gで、収納薬物中、最大であった。性状は破砕片で、薄片状を含む不均一な塊(粉末状~辺長約10mm)であり、緻密質及び海綿質構造を有するものが混在する。色は白色及び薄茶色のものが大半を占め、黒、濃紺、青灰色部が一部確認できる。鹿角は白色~薄茶色を帯びた1~5mm幅程度の削片である。削片の厚さは均一でないが、軽く、柔軟性がある。本引出しの33.3%(7/21)は地下部(根・根茎・菌核)由来であった。將軍の記載薬袋には、暗褐色を

呈した根または根茎が約5mmに刻まれた断片が、10.5g存在した(表3-B-No.22)。組織学的形態観察や化学分析により大黃であることは報告されている⁶⁾。今回、微かだが、大黃特有の香りが残存していた。將軍の名称は大黃の別名で、『神農本草経』の下品に収載される。陶弘景は「大黃とはその色である。將軍なる号はその薬効が峻烈、快速であるさまを表したものだ」と述べている⁶⁾。

一方、地上部由来の薬用部は57.1%(12/21)で、葉・茎・全草であった。薄荷、橙葉、蘇葉の植物片には、葉柄や茎様の破片が混在したが、特徴的な形態確認は容易であった。

3.6 薬箱5段目収納薬物の現況

5段目は薬箱中、最大容積(平均86.6cm³)の薬袋が14袋収納されている。内容物が確認できたものは12袋(生薬は10種:重複を省く)である。引出し・上段は右側から、加密、旃那、芍薬、土苻、蒲公英、精麦、橙皮の順で、下段は、芍薬、蒲公英、麦門、接花、實苳、茅根、半夏である(表3-C、図2、3)。加密及び半夏/蜀葵の薬袋は空だった。本引出しは薬袋・内容物の劣化が著しく、2袋ずつ存在する芍薬と蒲公英では、内容物の全摘出ができず、総重量測定が困難であった。蒲公英は蒲公英、蒲公英根、蒲公英と称され、根または全草を薬用部とする¹⁴⁾。薬袋には褐色の根の断片(長さ15mm未満、幅約2~5mm)が存在した。虫害損傷が著しいが、一部資料に根の横断面が観察できた。芍薬は3~10mm程度の大きさで、茶褐色の地下部由来片であった。精麦の袋も虫害劣化が甚大で、大量の淡褐色~褐色の粉末と少量の麦殻様の物質が混在し、性状確認は困難であった。精麦以外の地上部4種は葉、果皮、花の形状が確認できる。特に、旃那(図5-F)は、披針形の葉・葉柄及び細枝の切片で、淡灰黄色~暗褐色を呈する。長さ5~10mm、幅3~7mm程度のものが多いが破片も含む。組織学的及び成分組成の検討から*Sennae Folium*と確認されている⁷⁾。2種の薬名記載がある實苳/茅根の袋には、明らかに地上部由来の植物片が存在し、性状は灰緑色~灰黄緑色で、薄い葉身の細切片からなる。葉身の上面は毛が少なく、葉脈に沿ってくぼみがあり、下面には、毛が密生して葉脈は突出している部分がある等、實苳の可能性がある。茅根は、地下部由来の生薬で、5段目に別の袋が存在する。

3.7 劣化の現況

薬箱は長期保存目的でないため、約150年の時間経過による生薬の劣化は避けられない。本調査では、薬物収納部を詳細に調査・記録した。まず、2段目引出しに収納される10種の丸薬について、薬袋、中身とも顕著な虫害は発

4段目										5段目							
朴屋	蘇葉	七葉	薄荷	鹿角	玫瑰	杜子	乾菊	橙葉	山牛	續茸	橙皮	蜀葵	精麥	麥門	接花	土茯	病那
茯苓	香附	角石	桔梗	將軍	野艾	菖根	茯苓	水梅	杏仁	蜀羊	實芝	茅根	蒲公	蒲公	芍藥	芍藥	加密

4段目										5段目							
續茸	朴屋	蘇葉	七葉	橙葉	玫瑰	薄荷	鹿角	杜子	角石	乾菊	橙皮	精麥	蒲公	土茯	芍藥	病那	加密
將軍	茯苓	野艾	山牛	桔梗	菖根	香附	茯苓	水梅	蜀羊	杏仁	半夏	茅根	實芝	接花	麥門	蒲公	芍藥

図3 薬箱・引出し内の薬袋における袋表面の色度・明度の再現と配列. 薬物名が記載された薬袋の表面状態について分光色差計を用い, L*a*b* 表色系で数値化(表3)した. その一部(4段と5段目)の色度を再現した. 生薬名表記の字体は, 再現していない. (A) 藤野恒三郎監修, 緒方洪庵と適塾, 適塾記念会, 大阪(1980)掲載の写真に基づき, 薬箱4, 5段目の配列を再現した. (B) 著者らによる現状調査(2011-13)結果に基づく配列を再現した.

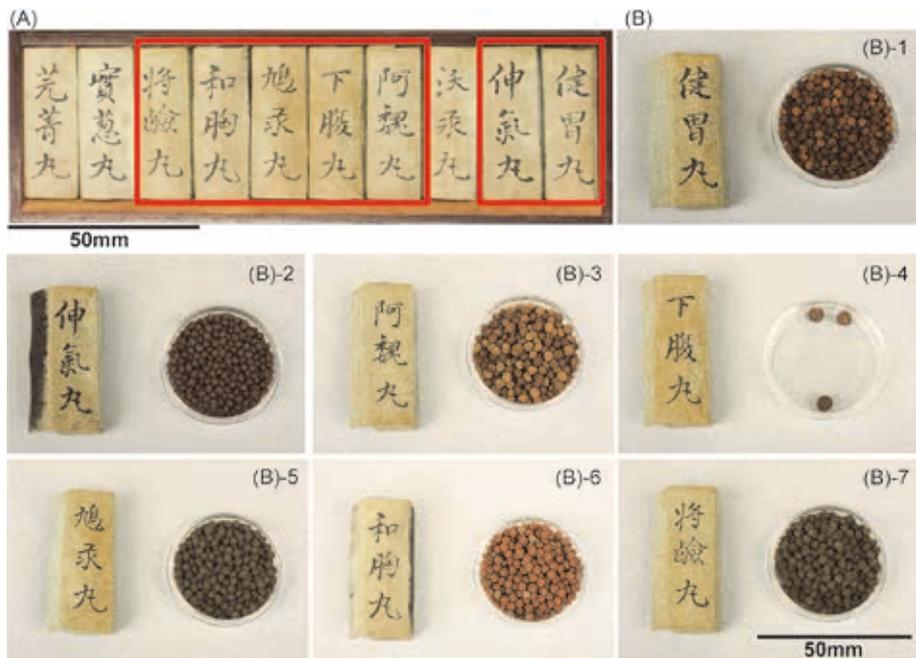


図4 薬箱2段目収納薬物(丸薬)の概要. (A) 本調査時の丸薬配列. 赤色四角枠内は内容物(丸薬)が残存する薬袋である. (B) 1~7は残存する丸薬の全容で, 丸薬名表記の薬袋と内容物である. スケールは50mm.



図5 薬箱3~5段目収納薬物の外部形態(一部)。(A)~(G)は3~5段目に収納される薬物の外部形態の一部である。(A)-1, 2: 幾那; 表3-A-No.6, (B): 垂兒; 表3-A-No.9, (C): 桂枝; 表3-A-No.10, (D): 撰綿; 表3-A-No.12, (E): 甘草; 表3-A-No.20, (F): 旃那; 表3-C-No.2, (G): 鹿角; 表3-B-No.4。スケールは5mm。

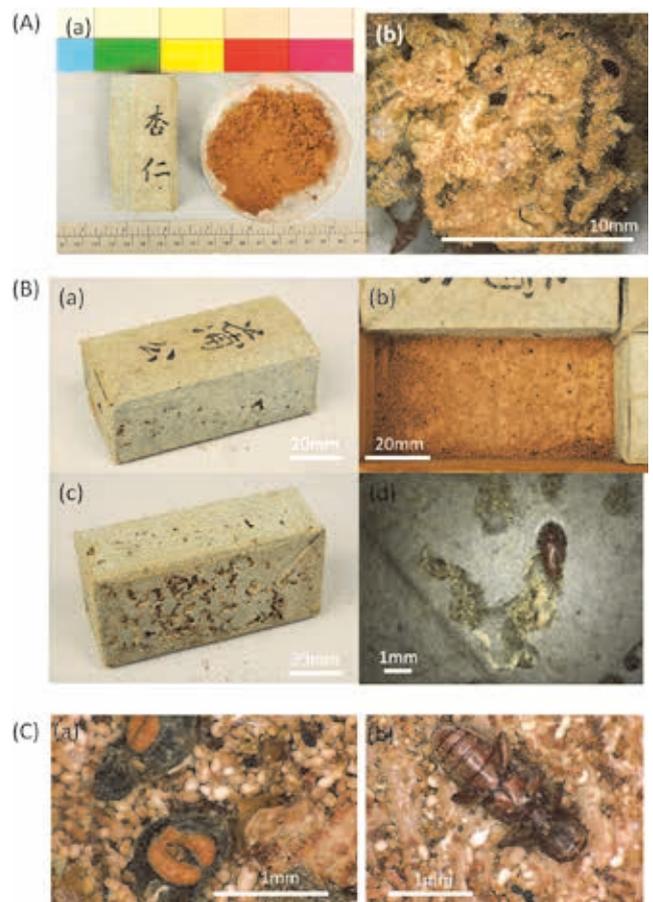


図6 虫害による劣化の現況。(A)~(C)は薬箱内の劣化状況の一部である。(A)-(a), (b): 4段目『杏仁』の全景、及び虫害の一部(デジタルマイクロスコープによる)。(B)-(a)-(d): 5段目『蒲公英』の全景、薬袋裏面、デジタルマイクロスコープによる拡大。(C)-(a), (b): 虫害の原因生物の残骸。各バーはスケールを示す。

表4 収納薬物の基原生物に関する記載

(A)3段目			(B)4段目			(C)5段目		
No.	名称	米田による基原一覧 ¹⁾	No.	名称	米田による基原一覧 ^{1,2)}	No.	名称	米田による基原一覧 ¹⁾
1	菱葉	イチビの葉(か)	1	乾菊	ブドウの果実	1	加密	カミツレの花
2	菱花	イチビの花(か)	2	角石	古代大型哺乳動物の化石化した骨	2	絹那	センナの葉
3	垂麻	本来のアマの種子ではない、内容は冬葵子	3	杜子	コノテガシワの種子	3	芍薬	シャクヤクの根
4	冬葵	イチビの種子	4	鹿角	角質化したシカの角	4	土茯苓	シナサンキライの根
5	活矢	クワツシアまたはニガキの材	5	薄荷	ハッカ類の葉茎	5	蒲公英	タンポポの根
6	幾那	キナの皮	6	玫瑰	バラ類の花	6	精麦	小麦のこと
7	蘭苔	イスランドゴケの菌体	7	橙葉	ダイダイの葉	7	橙皮	ダイダイの果皮
8	格倫	コロポの根	8	七葉	トチまたはシナの材	8	芍薬	シャクヤクの根
9	垂兒	アルニカの根	9	蘇葉	シソの葉	9	蒲公英	タンポポの根
10	桂枝	ニッケイの樹皮	10	朴樹	グアヤクムの樹皮	10	表門	ヤブラン類の根の膨化部
11	加斯	カスカリラ	11	緑草	カノコソウの根	11	接花	セイヨウニフトコの花
12	撰綿	シナの帯	12	杏仁	アンズの種仁	12	賣菱	ジギタリスの葉および茎
13	遠志	イトヒメハギの根	13	蜀羊	ヅルカマラ?	13	茅根	チガヤの根
14	良姜	リョウキョウの根	14	水梅	ダイコンソウの葉茎	14	半夏	蜀葵との併用。蜀葵はトロロアオイの根
15	茴香	ウイキョウの果実	15	茯苓	マツホドの菌核			
16	菝葜	ハシリドコロの地下部	16	香附	ハマスゲの根			
17	肉蓯蓉	ニクズクの種子	17	茜根	セイヨウアカネの根			
18	縮砂	アルビニア属植物の果実	18	桔梗	キキョウの根			
19	罌粟	ケシの果実	19	山午	(不明)			
20	甘草	カンソウの根	20	野艾	アルテミスア属の葉茎			
21	乾姜	ショウガの塊根	21	菱根	イチビの根(か)			
22	嫩尔	サルビアの葉茎(か)	22	葶軍	ダイオウの根または根茎			
23	雙宮	セイヨウトリカブト(か)						
24	健甞	ゲンチアナの根または根茎						

¹⁾ 出典 米田詠典「洪魔のくすり箱」大阪大学出版会

(2001) 『(B)表の表記ズレのみ改編』

凡例

背景が桃色の生葉: 新発見獲得の可能性
があるもの

背景が灰色の生葉: 理化学的分析による
基原同定物

背景が水色の生葉: 内容物なし

見されなかった。次に3~5段目における虫害の有無を表3-A, B, Cにまとめた。3段目の24種中、46% (11/24)の薬袋(葵花, 遠志, 縮砂, 搗綿等)に劣化が認められた。4段目は植物由来生薬に劣化が顕著で、虫害が進行していた。薬袋に86%, 中身に14%の劣化があり、杏仁(図6-A)では袋・中身共に損傷が広範囲に発生しており、生薬形態の痕跡確認も困難であった。5段目の被害はさらに深刻で、薬袋は100%, 中身は57%の劣化が認められた。3種(芍薬2, 蒲公英2, 精麦)5袋は虫害が酷く、内容物は虫の排泄・残骸物と混在して堆積していた。一方、旃那, 橙皮, 實芫, 茅根の中身には、顕著な虫害は発見できなかった。

図6に、杏仁・蒲公英を例として虫害観察の典型的写真を示す。薬袋本体の損傷が著しい場合、虫の死骸や残骸物等が引出しに堆積している。虫害の主な原因生物は、デジタルマイクロスコープ観察(図6-B-d, C-a, b)により、コウチュウ目のヒラタキクイムシ科、シバンムシ科の甲虫と推測されるが、どちらも、木材、漢方薬、動物標本等を加害することで知られている^{15,16)}。

収納容器(薬箱本体)と内容物は、それぞれ異質な素材で構成されているため、同じ環境下で管理することは困難である。医療文化財としての生薬遺産を恒久的に保存管理するには、素材の最適条件設定が必要となる。

4. 考察

薬箱現況の可視化には、資料のサイズ、重量だけでなく、色度・明度を検討した。長期保存や復元を視野に入れた薬袋の色の記録、袋構造の観察から、薬物使用頻度や経緯を考察した。薬袋のサイズ・容積は、引出しにより異なる。生薬の処方量・使用頻度に応じて、収納量を調整するのが合理的である。量や使用頻度が高い薬物として2袋ずつ準備されている蒲公英と芍薬が示唆される。

本調査時において、各引出しに収納された薬袋の配列は、1980年¹⁾及び2001年⁴⁾刊行書籍中に掲載された写真と異なっていた。洪庵が使用した当時の配列を再現することは困難だが、1980年以降、記録なしに配列が変化したのは明白である。

薬袋には合わせ目がある。1薬名のみを記した袋では合わせ目はすべて裏面(薬名なし側)にあるが、『實芫/茅根』では合わせ目が『實芫』の側にある。当初、『茅根』を収納したが、その後『實芫』の袋として再利用したと推察した。さらに内容物の形状から根ではなく、葉、茎など地上部由来植物で、外部形態学的特徴からジギタリスの可能性

が高い。茅根は主に漢方用生薬だが、ジギタリスは強心配糖体含有する欧州原産の生薬¹⁷⁾である。洪庵が漢方治療に加え、西洋の最新薬物・ジギタリスを積極的に治療に取り入れたとの推測も成り立つ。

丸薬は最も容積が小さい薬袋に収納されている。下腹丸の存否は、1996年の報告では「無し」⁵⁾、2001年⁴⁾には「有り」と混乱しているが、現調査で3個残存することを確認した。洪庵が1838年に著した「適々齋薬室膠柱方」(森文庫所蔵の写本)¹⁸⁾を参考に丸薬の原料生薬を検証した。現在、適々齋薬室膠柱方の原本はなく、本書以外に3写本が残っているが、うち本書が最も収載処方数(88剤)が多い。本書から構成生薬の記載があった丸薬は、健胃丸(竜胆又は当薬, 縮砂, 木香), 伸氣丸(亜鉛華, 橙葉, 纈草, 桂枝), 鳩黍丸(甘黍, 失鳩答, 大黃), 和胸丸(海葱, 金硫黄, 甘草), 實葱丸(海葱, ジギタリス, 甘黍, 面粉, 桂枝, 乾姜), 莞菁丸(莞菁, 竜腦, 面粉, 甘草)の6剤のみである。本原料生薬の一部である縮砂, 橙葉, 纈草, 桂枝, 大黃, 甘草, ジギタリス, 乾姜は3~5段目に収納されている。本調査は非破壊的手法の評価に限定されているが、2001年に、丸薬を破碎後、顕微鏡観察すると、粉末の粒度・形状は均一性が高く、その形状から胴搗きによる粉末化がなされたこと記載されている¹⁹⁾。

薬箱(3~5段目)に記載・収納された生薬名(57種)から、洪庵の知識や治療観を検証した。まず、適塾記念会所蔵の緒方公裁(洪庵)訳(写本)和蘭局方(1835年頃)²⁰⁾収載の生薬と比較・解析した。表3(A~C)の生薬名の背景が灰色の生薬(活矢, 幾那, 蘭苔, 桂枝, 加斯, 茴香, 苘根, 肉蔻, 罌粟, 甘草, 乾姜, 撒尔, 雙鸞, 健質, 杜子, 鹿角, 薄芎, 玫瑰, 橙葉, 朴屈, 纈草, 蜀羊, 水梅, 將軍, 加密, 旃那, 蒲公英, 橙皮, 接花, 實芫)30種名が和蘭局方に収載されていた。即ち、使用薬物の52.6%(30/57)が蘭方由来生薬で、蘭方・漢方薬併用治療を実践していたことを数値的に示唆できる。適塾は近世の生薬流通の拠点・道修町に隣接していたが、蘭方医療法で独自に使用する薬物に関する入手先は不明である。

次に、基原生物に関する情報を表4にまとめた。出典は「洪庵のくすり箱」⁴⁾(2001)で、一部改編している。組織学的検討や理化学的分析報告に基いた基原同定は6種(表4-A-No. 10, 12, 16, 20, 表4-B-No. 22, 表4-C-No. 2)のみである。その他51種の基原同定⁴⁾に対する根拠データ・引用文献等の記載はない。今回の現況調査(表3-A~C)に基づく生薬の外部形態から、表4の一覧と矛盾する複数の生薬を確認した。一例として3段目・亜兒の典型的写真

(図5-B)を示す。その形態から薬用部は花(頭花)であることが明白だが、表4-A-No.9にはアルニカの根と記載されている。同様に詳細な形態解析から、新知見報告が示唆できる薬物を計10種発見した(未発表)。しかし、収納薬物に関する基原生物の同定は、医療文化財のため非破壊的解析が原則で、データ蓄積は今後の課題である。

5. まとめ

医療文化財である「緒方洪庵の薬箱」収納薬物の現況を視覚化することは、学際的研究の基盤となる。本研究は、7000カットの画像データと外部形態の実測調査を行い、収納生薬の全容を初めて電子化した。薬箱は長期保存目的でないため、約150年の時間経過による生薬の損傷は顕著であったが、現存物は生薬基原の解明や当時の政治・経済・社会・医療文化を検証できる。洪庵は最先端の蘭方と和漢薬を駆使して、当時未知の感染症であったコレラ治療や天然痘予防に尽力した。その新しい薬物を積極的に導入した治療実践は、収納薬物から考察でき、温故知新の示唆に富む。現況の可視化は、江戸後期の薬物治療の実態解析を可能にする。一方、劣化遅延は重要課題であり、本成果は修復・保存対策の基礎データになると確信する。今後、生薬名と基原植物の異同・変遷には領域横断型の総合的解析研究が重要である。

謝 辞

本研究遂行に当たり、貴重な資料や情報のご提供・ご教示いただいた大阪大学適塾記念センター・所長 江口太郎副学長、同資料部委員長・村田路人教授、廣川和花准教授、大阪大学総合学術博物館・館長 橋爪節也教授に深謝する。本研究は日本学術振興会科学研究費補助金(2010-12年度、基盤研究[B]、課題番号22300310、2013-15年基盤研究[B]、課題番号25282071)による支援を受けた。

引用文献及び註

1) 藤野恒三郎監修:緒方洪庵と適塾, 適塾記念会, 大阪, pp.16-41 (1980).

- 2) 梅溪昇著:緒方洪庵と適塾, 大阪大学出版会, 大阪, pp.7-26, 62-74 (2008).
- 3) 芝 哲夫:適塾の謎, 大阪大学出版会, 大阪, pp.19-58 (2007).
- 4) 米田該典著:洪庵のくすり箱, 大阪大学出版会, 大阪, pp.29-30, 39-67 (2001).
- 5) 米田該典, 前平由紀, 緒方裁吉:緒方洪庵先生の薬箱とその内容物について. 薬史学雑誌, **31**, 171-173 (1996).
- 6) 米田該典, 前平由紀, AHM. Mawjood, 緒方裁吉:緒方洪庵の薬箱とその生薬(1)「將軍」について, 薬史学雑誌, **31**, 174-177 (1996).
- 7) 米田該典, AHM. Mawjood, 前平由紀, 緒方裁吉:緒方洪庵の薬箱とその生薬(2)「旃那」について, 薬史学雑誌, **31**, 178-182 (1996).
- 8) 米田該典, 前平由紀, 橋本公子, 後淳也, 緒方裁吉:緒方洪庵の薬箱とその生薬(3)「苘根」について, 各種トロパンアルカロイド含有生薬の比較および品質評価, 薬史学雑誌, **32**, 178-189 (1997).
- 9) 米田該典, 前平由紀, 後淳也, 緒方裁吉:緒方洪庵の薬箱とその生薬(4)「楨綿」について, 薬史学雑誌, **32**, 190-194 (1997).
- 10) 米田該典, 前平由紀, 王群, 緒方裁吉:緒方洪庵の薬箱とその生薬(5)甘草について, 薬史学雑誌, **33**, 35-38 (1998).
- 11) 米田該典, 前平由紀, 後淳也, 緒方裁吉, 緒方洪庵の薬箱とその生薬(6)「桂枝」について, 薬史学雑誌, **33**, 39-44 (1998).
- 12) <http://www.konicaminolta.jp/instruments/knowledge/color/index.html> コニカミノルタ「色色雑学」, <https://www.nippondenshoku.co.jp/web/japanese/knowledge/index.htm> 日本電色工業「色と光の知識」.
- 13) 財団法人日本色彩研究所編:カラーコーディネーターのための色彩科学入門, 日本色研事業株式会社, 東京, pp.38, 67, (2000).
- 14) 難波恒雄著:原色和漢薬図鑑(下), 蒲公英, 保育社, 大阪, pp.68-71 (1986).
- 15) L.A. ザイコルマン, J.R. シュロック編, 杉山真紀子, 佐藤仁彦訳:博物館の防虫対策手引き, 淡交社, 京都, pp.12-29 (1991).
- 16) 独立行政法人文化財研究所東京文化財研究所編:「文化財害虫事典」クバプロ, 東京, pp.84-97 (2004).
- 17) 御影雅幸, 木村正幸編:伝統医薬学・生薬学, 南江堂, 東京 pp.119-120 (2009).
- 18) 古西義磨:適々齋薬室膠柱方一村上医家史料館藏品を中心に, 日本医史学雑誌, **52**, 130-131 (2006).
- 19) 米田該典著:洪庵のくすり箱, 大阪大学出版会, 大阪, pp.96-97 (2001).
- 20) 緒方公裁(洪庵)訳(写本):和蘭局方, 適塾記念会所蔵(1835年頃).

Summary

Objective : Koan Ogata (K.Ogata : 1810-63), the director of Tekijuku, was a physician who contributed much to the medical profession in the late Edo period resulting from his knowledge of Western medicine. Osaka University inherited various items from his cultural heritage, including a medicine chest with crude drugs stored in six drawers. To make informed decisions regarding suitable preservation strategies, the entire medicine chest, the crude drugs, and the features thereof were noninvasively archived.

Methods : Inspection of the medicine chest was performed in accordance with the procedures authorized by the Tekijuku Commemoration Center. We measured the chromaticity, size and weight using a spectrophotometer, digital caliper and electric balance, respectively. Morphological photographs were taken by an art photographer. Detailed structures were observed and recorded using a digital microscope.

Results and Discussion : We took approximately 7,000 pictures of the chest itself and its components. There were 70 medicaments stored in the chest, with most of them packed in a paper case with the medicine name written on it. K. Ogata used medicinals (crude drugs) consisting of botanical, animal and mineral origins to treat patients. The second drawer from the top of the chest held 10 pharmaceutical pill-type preparations with different names. In the third to fifth drawers, crude drugs (cut-style : 3.5-46 g) were found in 64 of the 70 cases. Half of the medicinal materials originated from leaves, flowers and seeds, and the others were roots, rhizomes and so on. Several drugs were difficult to identify due to serious damage caused by insects. Some medicine names on the paper cases seemed to suggest European drugs such as salvia, chamomile and cascarilla. The analysis of his chest revealed that he used the most advanced medicines from Europe and China in the Edo period.

わが国におけるアミノ酸系医薬品開発 50 年の変遷 (III) *¹

—ペプチド性医薬品 (アミノ酸 200 個以下)—

荒井裕美子*², 小林 榮*³, 松本和男*⁴Transitions in Development of Amino Acid Based Drugs over 50 Years in Japan (3) *¹

—Peptide Drugs—

Yumiko Arai*², Shigeru Kobayashi*³ and Kazuo Matsumoto*⁴

(Received October 2, 2013 ; Accepted November 6, 2013)

はじめに

わが国におけるアミノ酸医薬品および非天然型アミノ酸を含むアミノ酸誘導体の医薬品の開発 (上市) の変遷史については、すでに報告してきた^{1,2)}。続編として、アミノ酸が2個以上縮合したペプチド性医薬品の開発 50 年史について取りあげた。

ペプチド関連研究の歴史は古く、1889 年には糖尿病の発症が膵臓に存在する物質の欠如によること、また 1895 年には脳下垂体に存在する物質が血圧を上昇させることが知られていた³⁾。その後、それらが生理活性ペプチドとして確認され、医薬品の対象として期待されたが、これらを医薬品として開発するには技術的にも問題が多く、ペプチド性医薬品が数多く育ってきたのは 20 世紀後半からであった。

医薬品としての観点から、2 個のアミノ酸から 200 個ぐらまでのアミノ酸が縮合してペプチド結合でつながったものを一般的にペプチド性医薬品と称し、それ以上の数のアミノ酸が繋がった高分子量のもをタンパク医薬品と称することがある[†]。また、天然アミノ酸以外の非天然型アミノ酸 (特殊アミノ酸) を組み込んだ特殊ペプチドもペプチド性医薬品と位置づける場合が多い。一方、天然由来のペプチドをタンパク医薬品と呼び、化学合成によって製するものをペプチド医薬品と呼ぶこともある⁴⁾。ここでは、

アミノ酸の数が 200 個以下からなるペプチドを総称してペプチド性医薬品と呼ぶことにした。

本稿では、わが国におけるペプチド性医薬品の導入、開発および販売の変遷を調べることを目的とした。具体的には、主として JAPIC 医薬品集^{5,6)} (医療用医薬品の添付文書がまとめられている) を中心に、50 年以上の間に実際に医薬品として上市されてきた薬剤について調べた⁷⁻¹³⁾。特に、将来の開発の方向性などの参考になることも期待して、年代順にそれらの品目数や治療薬としての意義などを調べた。製法については割愛したが、品目数は医療用医薬品集^{5,6)} の項目を参考にして算出した。原料が異なった動物種のもはそれぞれ 1 品目とした。同じ成分で複数の規格や剤形があるものはまとめて 1 品目とした。また、同じ主成分で塩が異なるものもまとめて 1 品目とした。

わが国のペプチド性医薬品の開発・上市の変遷

1. 年代順上市状況

わが国において 1923 年から 2010 年までの間に、アミノ酸の数が 200 個以下のペプチド性医薬品が 119 品目上市されてきた。それらを一覧表にまとめた (表 1)。

表 1 では系統別に色分けして示した。これらの中では、1923 年に導入されたインスリン製剤が一番古いものであった。

*¹ 本稿の要旨は 2010 年日本薬史学会年会で発表した。

*² 一般財団法人日本医薬情報センター *Japan Pharmaceutical Information Center*. 2-12-15 Shibuya, Shibuya-ku, Tokyo 150-0002.

*³ 岡山大学ナノバイオ標的医療イノベーションセンター *Okayama University Innovation Center Okayama for Nanobio-targeted Therapy*. 2-5-1 Shikata, Kita-ku, Okayama 700-8558.

*⁴ 京都大学化学研究所 *Institute for Chemical Research, Kyoto University*. Gokasho, Uji, Kyoto 611-0011.

表 1 わが国のペプチド性医薬品（アミノ酸数 200 個以下）（1923 年～2010 年）

発売年	一般名	主な商品名	主なメーカー名	用途など
1923	インシュリン（輸入品）(1)	不明	塩野義	
1925	インシュリン（ブタ膵臓エキス）(2)	不明	帝国臓器	
1926	脳下垂体後葉ホルモン(3)	アトニン	帝国臓器	
1929	オキシトシン(4)	アトニン-O	帝国臓器	
1935	インシュリン（哺乳動物の膵臓）(5)	ミニグリン	帝国臓器	
1938	インシュリン(6)	ミニグリンリタード	帝国臓器	
1941	インシュリン（マグロ由来）(7)	イスジリン	清水製薬	
1951	コリスチン(8)	コリスチン	ライオン菌薬工業	抗生物質
	脳下垂体副腎皮質刺激ホルモン(9)	アクサー	塩野義	
1952	インシュリン（グロビンチンク・インシュリン）(10)	グロビンチンク・インシュリン	中部	
1952 ¹	インシュリン（鯨由来）(11)	不明	不明	
1953	唾液腺ホルモン(12)	パロチン	帝国臓器	変形性関節炎
	脳下垂体前葉製剤(13)	ネオプロセリン	昭和薬品化工	円形脱毛症
1954	バシトラシン(14)	バシトラシン・オノ	小野薬工	変形性関節炎
	コルチコトロピン(15)	コルチコトロピンレオ	三共	
1954 ²	硫酸ポリミキシン B(16)	ポリミキシン B	ファイザー	抗生物質
1955	インシュリン（NPH インシュリン）(17)	NPH インシュリントロントフジ	鳥居	
1956	インシュリン亜鉛水性懸濁液（動物由来）(18)	インシュリン・ノボ・レンテ	小玉商事	
1957	バソプレシン(19)	ピトレシン	三共	尿崩症
1959	オキシトシン（合成）(20)	シントシノン	三共	
1962	プロタミン硫酸塩(21)	ノボ・硫酸プロタミン	小玉	ヘパリン過量投与時の中和
	チトクローム C(22)	チトクロン	三共	脳卒中後遺症
1963	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム(23)	コリマイシン S	科薬	抗生物質
1964	リゾチーム(24)	ノイチーム	サンノーバ	
1965	グルタチオン（還元型）(25)	タチオン	山之内	薬物中毒
1966	パankoレオザイミン(26)	パankoレオザイミン	エーザイ	膵機能検査
	セクレチン(27)	セクレチン	エーザイ	膵機能検査
1967	アプロチニン(28)	トラジロール	吉富	膵臓疾患
1969	アクチノマイシン D(29)	コスメゲン	日本メルク万有	抗腫瘍性抗生物質
1970	テトラコサクチド酢酸塩(30)	コートロシン	第一	副腎皮質機能検査
	テトラガストリン(31)	テトラガストリン-NS	日水	胃液分泌検査
1974	ペンタガストリン(32)	ペンタガストリン	住友化学	胃液分泌刺激
	酢酸ギラクチド(33)	アクソルモン	塩野義	
1975	プロチレリン(34)	TRH ヒルトニン ⁴	田辺 武田	TSH 分泌検査 高次中枢機能調整
	エンピオマイシン硫酸塩(35)	ツベラクチン	東洋醸造	肺結核
	ゴナドレリン酢酸塩(36)	LR-RH	田辺	LH 分泌機能検査
	ヒト成長ホルモン（ヒト）(37)	クレスコルモン	住友化学	下垂体性小人症
1976	セルレイン(38)	セオスニン	協和発酵	胆道・膵機能診断
1977	グルカゴン(39)	グルカゴン・ノボ	小玉	成長ホルモン分泌機能検査

表 1 続き

発売年	一般名	主な商品名	主なメーカー名	用途など
1978	ブタカルシトニン (40)	カルシタール	山之内	高カルシウム血症
	セクレチン (41)	セクレパン	エーザイ	胃・十二指腸潰瘍
	デスマプレシン酢酸塩 (42)	デスマプレシン	協和醗酵	中枢性尿崩症
	アモガストリン (43)	ガストプシン	日本化薬	胃酸分泌刺激
1981	エルカトニン (44)	エルシトニン	東洋醸造	高カルシウム血症
	バンコマイシン塩酸塩 (45)	塩酸バンコマイシン	塩野義	抗生物質
1985 ^{*3}	ブタ精製中性インシュリン (46)	インシュリンノボアクトラピッド	ノボ薬品	
1985	インターフェロン ベータ (47)	フェロン	東レ/第一製薬	
1986	エナラプリル (48)	レニベース	万有	ACE 阻害薬
	シクロスポリン (49)	サンディミュン	サンド薬品	臓器移植拒絶反応抑制
	ヒトインスリン (遺伝子組換え) (50)	ヒューマリン R	塩野義	
	ヒトインスリン (遺伝子組換え) (51)	ヒューマリン N 注	塩野義	
	ソマトレム (遺伝子組換え) (52)	GRF	住友	下垂体成長ホルモン分泌機能検査
1987	インターフェロン アルファ (NAMALWA) (53)	スミフェロン	住友	
1988	インターフェロン アルファ (BALL-1) (54)	オーアイエフ	大塚	
	インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) (55)	キャンフェロン A	武田	
	インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (56)	イントロン A	シェリング・プラウ	
	インスリン亜鉛水性懸濁 (ブタ精製) (57)	インシュリンノボモノタード MC	ノボ薬品	
	インスリン亜鉛水性懸濁 (半合成ヒト) (58)	モノタードヒューマン	ノボ薬品	
	結晶性インスリン亜鉛水性懸濁 (半合成ヒト) (59)	ノボリン U	ノボ薬品	
	テリバラチド酢酸塩 (60)	ヒト PTH	東洋醸造	副甲状腺機能診断
	アラセプリル (61)	セタプリル	大日本	ACE 阻害薬
	ブセレリン酢酸塩 (62)	プレスキュア	ヘキスト	子宮内膜症
	ソマトロピン (遺伝子組換え) (63)	ノイトロピン	住友	下垂体性小人症
1989	デラプリル (64)	アデカット	武田	ACE 阻害薬
	オクトレオチド酢酸塩 (65)	サンドスタチン	サンド薬品	消化管ホルモン産生腫瘍
	ソマトレリン酢酸塩 (66)	GRF	住友	下垂体成長ホルモン分泌機能検査
1990	インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え) (67)	イムノマックス-γ	塩野義	
	エポエチン α (遺伝子組換え) (68)	エスポー	麒麟麦酒	
	エポエチン β (遺伝子組換え) (69)	エボジン	中外	
	サケカルシトニン (70)	カルシトラン	帝国臓器	
1991	ゴセレリン酢酸塩 (71)	ゾラデックス	ICI ファーマ	前立腺癌
	リシノプリル (72)	ゼストリル	アストラゼネカ	ACE 阻害薬
	オキシグルタチオン (73)	ビーエスエスプラス	参天	眼科手術時の眼灌流および洗浄
	フィルグラスチム (遺伝子組換え) (74)	グラン	麒麟麦酒	好中球減少症
	レノグラスチム (遺伝子組換え) (75)	ノイトロジン	中外	好中球減少症
1992	テセロイキン (遺伝子組換え) (76)	イムネース	塩野義	インターロイキン-2
	セルモロイキン (遺伝子組換え) (77)	セロイク	武田	インターロイキン-2
	ヒトインスリン (遺伝子組換え) (78)	ヒューマリン U	日本イーライリリー	

表 1 続き

発売年	一般名	主な商品名	主なメーカー名	用途など
1992	インスリン (遺伝子組換え) (79)	ノボリンR	ノボノルディスク	
	ロムルチド (80)	ノビア	第一	白血球減少症
	リユープロレリン (81)	リユープリン	武田	前立腺癌
1993	イミダプリル (82)	タナトリル	田辺	ACE 阻害薬
1994	ヒトインスリン (遺伝子組換え) (83)	ノボリン 30 R	日本イーライリリー	
	ナルトグラスチム (遺伝子組換え) (84)	ノイアップ	協和発酵	好中球減少症
	テモカプリル (85)	エースコール	三共	ACE 阻害薬
	ジノスタチンスチマラマー (86)	スマンクス	山之内	肝細胞癌
	メルカプトアセチルグリシルグリシルグリシンテクネチウム (87)	MAGシンチ	日本メジフィジックス	放射性腎・尿路疾患診断
1995	メカセルミン (遺伝子組換え) (88)	ソマゾン	藤沢薬品	高血糖
	カルペリチド (遺伝子組換え) (89)	ハンブ	サントリー	急性心不全
	酢酸ナファレリン (90)	ナサニール	ファイザー	子宮内膜症
	キナプリル (91)	コナン	吉富	ACE 阻害薬
	コルチコレリン (92)	ヒト CRH	三菱化学	視床下部等ホルモン分泌機能検査
1996	グルカゴン (遺伝子組換え) (93)	グルカゴン G・ノボ	ノボノルディスク	
	インターフェロン ガンマ-n1 (94)	オーガンマ	大塚	
	トランドラプアル (95)	オドリック	日本ルセル	ACE 阻害薬
1997	アンギオテンシン II (ヒト型) (96)	デリバート	山之内	パーター症候群の診断
1998	ベリンドプリルエルブミン (97)	コバシル	第一	ACE 阻害薬
	テイコプラニン (98)	タゴシッド	アベンティス	抗生物質
2000	タルチレリン水和物 (99)	セレジスト	田辺	脊髄小脳変性症
	インターフェロン ベータ-1b (遺伝子組換え) (100)	バイエル薬品	ベタフェロン	
2001	インターフェロン アルファコン-1 (遺伝子組換え) (101)	アドバフェロン	山之内	
	インスリン アスパルト (遺伝子組換え) (102)	ノボラピッド	ノボノルディスク	
	インスリン リスプロ (遺伝子組換え) (103)	ヒューマログ	日本イーライリリー	
	トリアフルミン (遺伝子組換え) (104)	フィブラスト	科研	褥瘡, 皮膚潰瘍
2003	ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) (105)	ペガシス	中外	
	インスリン グラリギン (遺伝子組換え) (106)	ランタス	アベンティス	
2004	ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (107)	ペグイントロン	シェリング・プラウ	
2005	ブラルモレリン塩酸塩 (108)	GHRP	科研	成長ホルモン分泌不全症の診断
2006	インターフェロン ベータ-1a (遺伝子組換え) (109)	アボネックス	バイオジェン・アイデック・ジャパン	
	酢酸セトロレリクス (110)	セトロタイド	日本化薬	早発排卵の防止
2007	グルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) (111)	ネスプ	キリン	透析施行中の腎性貧血
	インスリン デテムル (遺伝子組換え) (112)	レベミル	ノボノルディスク	
	ペグピソマント (遺伝子組換え) (113)	ソマバート	ファイザー	先端巨大症
2009	インスリン グルリジン (遺伝子組換え) (114)	アビドラ	サノフィ・アベンティス	
	ガニレリクス酢酸塩 (115)	ガニレスト	シェリング・プラウ	早発排卵の防止

表 1 続き

発売年	一般名	主な商品名	主なメーカー名	用途など
2010	リラゲルチド (116)	ビクトーザ	ノボノルディスク	2型糖尿病
	エポエチンカッパ (遺伝子組換え) [エポエチンアルファ後続1] (117)	エポエチンアルファ BS	日本ケミカル	
	テリパラチド (遺伝子組換え) (118)	フォルテオ	日本イーライリリー	骨粗鬆症
	エキセナチド (119)	バイエッタ	日本イーライリリー	2型糖尿病

ホルモン系, インターフェロン類, 代謝系, 循環器系, 抗生物質, 血液, 体液用系
 発売年注: *1 ころ, *2 承認年, *3 以前, *4 ヒルトニンは 1981 年に適応追加

表 2 上市年代別品目数

年代	1920年代	30年代	40年代	50年代	60年代	70年代	80年代	90年代	2000年代	2010年代
品目数	4	2	1	13	9	14	23	32	17	4

注: 2010年代は2010年までの品目数

表 3 構造が確定しているペプチド性医薬品と構成アミノ酸

	品目数
天然型アミノ酸から構成	58
▶使用頻度の多い天然型アミノ酸の種類	
ロイシン	(58品目)
プロリン	(56品目)
チロシン	(54品目)
アルギニン	(54品目)
非天然型アミノ酸から構成	31
D-アミノ酸, L-ピログルタミン酸, L-ホモフェニルアラニン, 複素環含有アミノ酸, L- α , γ -ジアミノ酪酸ほか	

2. 年代別上市 (開発) 状況

わが国で医療用医薬品として使用されてきたペプチド性医薬品を年代別にまとめた (表 2)。1920年代から1940年代までの30年間の累計ではわずか7品目であったが、1950年代から上市品目数が増加した。中でも1980年代の23品目、さらに1990年代の32品目の上市が目立った。2010年代については正確な品目数を予測することができないが、1990年代から2000年代へと品目数の下降が見られた。その中であって、最近、アミノ酸数200個以上ある高分子量の抗体医薬品の増加が見られる。これらの状況から今後のペプチド性医薬品の動向を予測することは困難であるが、高分子量の抗体医薬品やタンパク医薬品については製造コストが高いこと、経口剤にすることが困難であることなどのため、これら高分子タンパクの低分子化の検討が続いており、新たなペプチド性医薬品が市場に参入する可能性は残されていると思われる。

3. ペプチド性医薬品構成アミノ酸とペプチドの大きさ (アミノ酸の数)

今回の調査範囲のペプチド性医薬品 (119品目) の中で、化学構造が確定している薬剤が89品目であった (表 3)。その内、58品目の薬剤は天然型アミノ酸のみから構成されていた。天然型アミノ酸としては、ロイシン、プロリン、チロシンおよびアルギニンの頻度が高く、それらは半数以上のペプチド性医薬品に組み込まれていた。

非天然型アミノ酸 (特殊アミノ酸) 含有ペプチド性医薬品は31品目であった。非天然型アミノ酸としては、D-アミノ酸やアミノ酸から誘導された複素環含有アミノ酸がよく使われていた。中でも、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE阻害薬) の多くに複素環含有アミノ酸が組み込まれていた (構造式は後述)。

アミノ酸200個以下からなるペプチド性医薬品は、どの程度の数のアミノ酸から構成されているかを調べた。構造

表 4 ペプチドの大きさ (アミノ酸の数)

アミノ酸の数	2~10	11~20	21~30	31~40	41~50	51~60	61~70	……	101~110
品目数	40	2	4	8	2	7	1		1
アミノ酸の数	111~120	121~130	131~140	141~150	151~160	161~170	171~180	181~190	191~200
品目数	1	1	2	1	1	12	3	0	3

表 5 用途別品目数

分類	ホルモン系 (インスリンなど)	インター フェロン類	代謝系 (エリスロ ポエチンなど)	循環器系 (ACE阻害薬など)	抗生物質 (バンコマイシンなど)	血液・体液用系 (G-CSF など)	グルタ チオン類	放射性 医薬品
品目数	65	14	12	11	9	5	2	1

が確定している 89 品目 (主成分の構造式が同じものは 1 品目と数えた) のうち, オリゴペプチドと言われる 2~10 個のアミノ酸から構成されている医薬品は 40 品目であり, 圧倒的に多かった (表 4). 次いで, アミノ酸の数が 161~170 個からなっている薬剤は 12 品目であり, これらは全てインターフェロン類であった.

4. 主なペプチド性医薬品の用途変遷

ペプチド性医薬品 (119 品目) を用途別に分類し (表 5), それぞれの変遷を, 以下に記載する.

4.1 ホルモン系医薬品

ホルモン系医薬品 (65 品目) が最も多いことが表 5 からわかる. その主な内訳は膵臓ホルモン系 28 品目, 脳下垂体前葉・中葉・後葉ホルモン系 16 品目 (3, 4, 9, 13, 15, 19, 20, 30, 33, 37, 42, 52, 63, 66, 108, 113), 視床下部ホルモン系 10 品目 (34, 36, 62, 71, 81, 90, 92, 99, 110, 115), 消化管ホルモン系 7 品目 (26, 27, 31, 32, 38, 41, 43) であった.

膵臓ホルモンであるインスリン製剤は 1920 年代から上市され¹⁴⁾, 2000 年以降も上市が続いている. 初期には天然由来の製剤が導入・発売されてきたが, 1980 年代になり遺伝子組換えインスリン製剤が開発されるようになり, それらの品目数が増えてきた. 同系統のペプチド性医薬品は 2000 年代になっても継続的に開発・上市されていることは注目すべきである. 脳下垂体前葉・中葉・後葉ホルモン系には 16 品目の薬剤があるが, その中でオキシトシン (4) の歴史は古く, 1928 年に Kamm らがアセトン乾燥脳下垂体後葉粉末からオキシトシンとバソプレシンを分離したことに始まる. 脳下垂体後葉抽出液由来のオキシトシン (4) が 1929 年に子宮収縮の誘発剤として発売されたが, 1949 年 du Vigneaud らは両者を純品として分離し, さらにそれぞれのアミノ酸配列を決定した¹⁵⁾. その後, オキシ

トシンとバソプレシンは, 化学合成されたペプチド性医薬品として初めて市販された (19, 20). これを契機に生理活性ペプチドの合成研究が本格的に発展した. 甲状腺刺激ホルモン分泌ホルモン (TRH, 34) や性腺刺激ホルモン分泌ホルモン (LH-RH, 36) も化学合成品であり検査薬として開発された. その後, TRH (34) は武田薬品で中枢機能調整薬として開発・販売された. 後年, 田辺製薬は注射薬 TRH (34) のアミノ酸の一つのピログルタミン酸を非天然型アミノ酸ジヒドロオロト酸に変換することにより¹⁶⁾ 生体内安定性を大幅に改善し, 経口脊髄小脳変性症治療薬 (99) として, 2000 年に発売した. LH-RH アゴニストとして開発されたゴセレリン (71) は, 天然型 LH-RH の 6 位, 10 位アミノ酸を他のアミノ酸に置換することにより, 前立腺癌治療薬として開発・販売された. また, LH-RH の 6 番目のアミノ酸を D-ロイシンに変えたリユープロレリン (81) は LH-RH の 80 倍の活性を示し, 前立腺癌や子宮内膜症の治療薬として武田薬品で開発された. 本剤は DDS に工夫をこらして, 4 週に 1 回の注射で効果が得られる徐放性製剤としても注目され¹⁷⁾, ペプチド性医薬品の有用性を世界に知らしめた.

その他のホルモン系製剤として開発されたデスマプレシン (42) は, Zaoral ら (1967) によって合成されたアルギニンバソプレシンの誘導体であり¹⁸⁾, バソプレシン (19) の 1 位のシステインが脱アミノ化され, 8 位の L-アルギニンが D-アルギニンに置換されている. これによって昇圧作用をほとんど示さず強い抗利尿作用を長時間発揮することから中枢性尿崩症の治療薬として広く使用されている. 1989 年に発売されたオクトレオチド (65) はサンドファーマ社で開発・合成されたソマトスタチンアナログである. ソマトスタチンは 14 個のアミノ酸からなるペプチドホルモンであり, 1973 年にヒッジ視床下部抽出物中に存在す

る成長ホルモン（GH）分泌抑制因子として発見され¹⁹⁾、血中半減期改善のためにアナログが開発された。

4.2 インターフェロン類および代謝系医薬品

インターフェロン系製剤も多く（14品目）開発された。この系統の薬剤は1980年代後半から登場し、インターフェロンベータ（47）が1985年に発売された。インターフェロンアルファ（53, 54）は細胞培養によって生産されたが、インターフェロンベータ（100）とガンマー（67）製剤はDNA技術を駆使して製造された。近年ではバイオテクノロジー（分離・精製）の進展により高純度のインターフェロンが製造されるようになった。さらに、プロセスバリデーションにより安全性が保証できるようになり、スミフェロン（53）はその最初の例であった¹⁷⁾。

代謝系製剤は12品目販売されている。純品のエリスロポエチンは、再生不良性貧血の尿から1977年に単離・精製されたが、製品としては1990年代に遺伝子組換えエリスロポエチン（68, 69）が発売となった。本系統では、2010年代にも新たな薬剤（117）が上市されている。カルシトニン誘導体として1981年に国内で発売になったエルカトニン（44）は、ウナギカルシトニンの-S-S結合を-CH₂-CH₂-に変換して安定化を図ったものである²⁰⁾。1990年に発売になったサケカルシトニン（70）は、当初抽出品として開発が試みられたが、原料が確保できないなどの問題から合成品に切り替え、酵素法との組み合わせにより成功²¹⁾、発売となった。

なお、インターフェロン系はタンパク質（一部は糖タンパク質）医薬品に、エリスロポエチンは糖タンパク質医薬品の範疇に属するが、アミノ酸の数が200以下であることから、ここで論じた。

4.3 循環器系医薬品

血圧降下薬としてのACE阻害薬は、循環器系医薬品の発展に多大な貢献をしてきた。その第1号は、1977年Squibb社研究所のOndettiらが蛇毒性ペプチド化合物を小分子化構造変換により見出したD-3-メルカプト-2-メチルプロパノイル-L-プロリン（カプトプリル）であり²²⁾、当時、画期的な医薬品として世界的に評価された。この発見により、カプトプリル（アミノ酸誘導体）の構造変換による研究開発が世界的に活発化し、国際競争になっていた。これにより、多くのアミノ酸誘導体制剤（エナラプリル48：万有、アラセプリル61：大日本、デラプリル64：武田、リシノプリル72：アストラゼネカ、イミダプリル82：田辺、テモカプリル85：三共、キナプリル91：吉富、トランドラプリル95：日本ルセル、ペリンドプリル97：第一）が登場した。これらの薬剤には、非天然型アミノ酸（特殊アミノ酸）が組み込まれ、経口剤の誕生となった。これらは、構造的にはアミノ酸系医薬品として取り扱うべきであるが、発見の経緯と、図1に示したとおり、2個以上のアミノ酸（特殊アミノ酸含む）から構成されていることから、ペプチド様化合物系とみなした。この領域の薬剤は治療上の満足度も高く、成熟期に達したと考えられ、1990年代の終盤で新規開発が停止したように思われる。アミノ酸28個からなるα型ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチド（ANP, 89）は、循環器系製剤の一つとして遺伝子組換え法で製造され、1995年に急性心不全治療ペプチド性製剤カルペリチドとして発売された。

4.4 抗生物質・その他

抗菌ペプチド製剤として9品目が上市されている。中でもコリスチン（8）は福島県伊達郡掛田町の土壌から見出さ

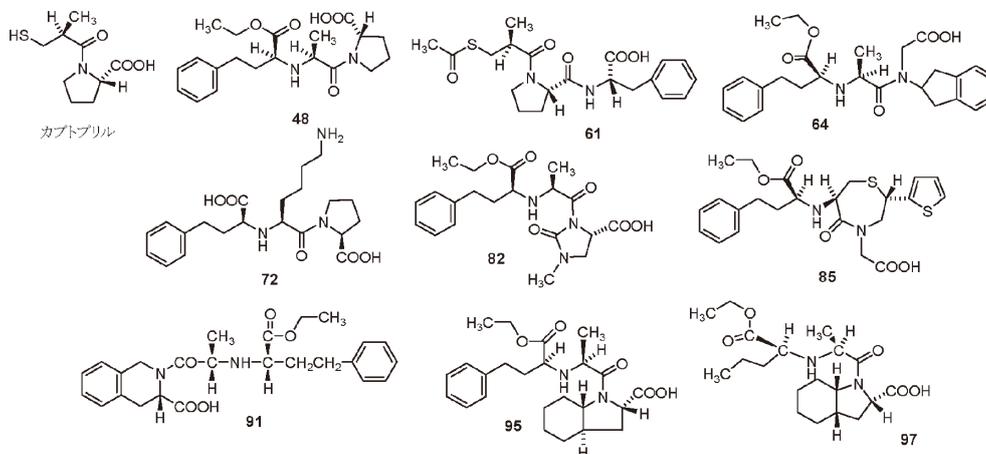


図1 ACE阻害薬の構造式

れた芽胞桿菌の産生する物質で²³⁾、1951年にわが国最初のペプチド性抗生剤として上市された。その後上市されたポリミキシン B (16) は α, γ -ジアミノ酪酸を含有する塩基性ペプチド性抗生剤であり、アクチノマイシン D (29) は *Streptomyces parvullus* によって産生された抗腫瘍性抗生物質である²⁴⁾。

血液・体液用系ペプチド性医薬品では5品目 (21, 74, 75, 80, 84) が上市されている。顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 剤としては、1991年にフィルグラスチム (74) とレノグラスチム (75)、1994年にナルトグラスチム (84) が遺伝子組換え製剤として上市された。この種の医薬品については、現在も研究が継続されている。

まとめ

歴史的にはインスリン製剤がペプチド性医薬品の先鞭となった。その後、遺伝子組換え技術の進歩に伴って、インスリン製剤の開発は現在でも継続され、注目されている。

わが国のペプチド性医薬品は、1970年代から大きな発展がみられた。そのきっかけは ACE 阻害による血圧降下薬 (カプトプリルなどアミノ酸系医薬品) の開発にあった。この系統の薬剤はペプチド由来であったが、低分子化、さらに非ペプチド性化合物の開発に進展し、最終的には経口剤としての開発に至った。これらは、いずれも満足度の高い血圧降下薬であるため、研究開発は2000年までに終了した感があるが、医薬品産業の発展に大きな貢献をした。

また、1990年代に開発された前立腺癌治療薬 (リュープロレリン) もブロックバスターとして、わが国のペプチド性医薬品開発の原動力になった。特に、製剤上の工夫による徐放性製剤の開発は医薬品産業に大きなイノベーションをもたらした。

これらのペプチド性医薬品の発展には、その土台となる天然型アミノ酸 (光学活性) および非天然型アミノ酸 (特殊アミノ酸) の製法、化学合成ならびにバイオテクノロジーによるペプチドの製法および精製技術の進歩が大きく寄与した。これらの過程で、わが国のアミノ酸の光学分割の技術にも目覚ましいものがあった²⁵⁾。

抗体医薬品およびタンパク医薬品については次報に譲るが、ペプチド性医薬品から分子量の大きい抗体医薬品へと移り変わっていることが注目される。

一方、これら高分子タンパクの生物製剤は製造および精製工程が複雑で製造コストが高い。そのため、医療経済学的な見地からも製造コストの大幅なダウンを狙った低分子

化の検討が進んでおり、新たな低分子化ペプチド性医薬品の上市も依然として期待されている。

参考文献等

- [†]アミノ酸の数が200個以下のものを全てペプチド性医薬品に含めることは、生化学・薬理学などの専門的な観点からは必ずしも適切でないが、ペプチド性医薬品を歴史的な大きな流れから俯瞰する場合、糖タンパク質医薬品等も含めておいた方が参考になるのではないかと考えから、本論文ではそれらを含めて論じることとした。
- 1) 荒井裕美子, 上原恵子, 松本和男: 薬史学雑誌, **43**, 162-168 (2008).
 - 2) 荒井裕美子, 松本和男: 薬史学雑誌, **45**, 30-39 (2010).
 - 3) Oliver G. and Schafer E. A.: *J. Physiol.*, **18**, 277-279 (1895).
 - 4) 藤野政彦ほか: 続医薬品の開発 14 巻 ペプチド合成, 廣川書店, 91-110, 365-381 (1991).
 - 5) 財団法人日本医薬情報センター: 医療薬日本医薬品集 1974-2005, 薬業時報社 (1974-2004).
 - 6) 財団法人日本医薬情報センター: JAPIC 医療用医薬品集 2006-2011, 丸善 (2005-2010).
 - 7) 財団法人日本医薬情報センター: 日本の医薬品構造式集 2010, 丸善 (2010).
 - 8) 最近の新薬 1-50, 薬事日報社 (1951-1999).
 - 9) 深井三郎: 近代医薬品の変遷史 薬効・系統・年次別, 新生出版, 322-329 (2008).
 - 10) 日本薬学会編: ファルマシアレビュー No. 3, 生理活性ペプチド, 日本薬学会 (1981).
 - 11) 藤野政彦: 発酵と工業, **43**, 302-309 (1985).
 - 12) 奥村勝彦: 続医薬品の開発 14 巻 ペプチド合成, 廣川書店, 383-391 (1991).
 - 13) 日本新薬株式会社: 常用新薬集 第41版, 日本新薬株式会社, 731-807 (2010).
 - 14) 末廣雅也: 薬史学雑誌, **27**, 32-39 (1992).
 - 15) Livermore A. H. and du Vigneaud V.: *J. Biol. Chem.*, **180**, 365-373 (1949).
 - 16) Suzuki M. et al.: *J. Med. Chem.*, **33**, 2130-2137 (1990).
 - 17) 岩村 俣ほか: 今話題のくすり一開発の背景と薬効, 学会出版センター (1994).
 - 18) Zaoral M. et al.: *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **32**, 1250-1257 (1967).
 - 19) Brazeau P. et al.: *Science*, **179**, 77-79 (1973).
 - 20) Morikawa T. et al.: *Experientia*, **32**, 1104-1106 (1976).
 - 21) Gondo M. et al.: Peptide chemistry volume date 1981 19th 93-98 (1981).
 - 22) Ondetti M. A. et al.: *Science*, **196**, 441-444 (1977).
 - 23) Koyama Y. et al.: *J. Antibiot.*, **3**, 457-458 (1950).
 - 24) Manakeret R. A. et al.: *Antibiotics Ann.*, 853 (1954/1955).
 - 25) 吉岡龍藏, 松前裕明, 荒井裕美子, 榎原統子, 松本和男: 薬史学雑誌, **47**, 55-66 (2012).

Summary

Between 1923 and 2010, there were 119 peptide drugs, including hormonal and interferon drugs, launched in Japan. Of these, insulin is the oldest peptide drug, although in recent years, new insulin drugs have been produced using genetic engineering technology.

A special feature in the history of peptide drugs is the development of ACE inhibitors in the 1970s, which triggered the development of a number of new peptide and blockbuster drugs. Since then, other peptide drugs have also been developed using new methods and purification techniques. A typical example is leuprorelin, which was developed using new formulation techniques.

In recent years, the development of higher-molecular peptide drugs, especially the development of antibody drugs, has become more popular than that of lower-molecular peptide drugs.

The history of antibody drug development will be reported in the next paper.

CoQ および関連医薬品の研究開発小史と今後の問題

今田伊助^{*1}, 井上正康^{*1, *2}

Research History of Coenzyme Q and Related Compounds

Isuke Imada^{*1} and Masayasu Inoue^{*1, *2}

(Received June 3, 2013 ; Accepted July 22, 2013)

1. はじめに

好気性生物の生存に不可欠なミトコンドリアのエネルギー転換系に関する研究は、1970年頃に大きなピークを迎えた。その後、分子生物学の進歩に伴い、ミトコンドリアのDNA (mtDNA) の研究も盛んになり、mtDNAの変異により様々なミトコンドリア病が発症することも明らかにされた。また、ミトコンドリアが生命維持のみならず、細胞死の鍵をも握っていることが明らかになり、生と死の分水嶺を支配する因子として注目され続けている。更に、ミトコンドリアの機能が癌の増殖や生活習慣病の発症とも深く関係していることも明らかにされ、その代謝機能の重要性が再評価されている。Coenzyme Q (CoQ) はミトコンドリアのエネルギー代謝や電子伝達系の重要な因子として古くから注目されてきた (図1)。

特に、その発見当初にはエネルギー代謝改善薬としての可能性が注目された。その後、ミトコンドリアの電子伝達系から活性酸素が産生されることが判明し、その分子機構を解明する研究でもCoQが注目された。さらに、CoQがレドックスサイクルにより電子伝達に関与することから、その抗酸化機能も注目されている。特に近年、活性酸素の毒性を除去することが健康維持や疾患予防に重要であるとの考え方から、抗酸化物をサプリメントとして利用するビジネスが過熱している。その理論的基盤は、体内での抗酸化活性とミトコンドリアにおけるエネルギー代謝の改善を期待したものである。生体成分に限らず、医薬やサプリメ

ントの生理活性を正確に理解するには、その生体内挙動や細胞内分布を知ることが不可欠である。

図2に示すごとく、生体内のCoQは肝臓内で生合成された成分と食物に由来する成分の総和である。ビタミンEのごとく、CoQも脂溶性分子として体内を移動する。そのためCoQは、血中ではリポ蛋白質に結合して循環し、夫々の組織や細胞の膜系に広く分布する。CoQの細胞内分布を調べた結果、細胞膜、ライソゾーム、ゴルジ体などをはじめ、ミトコンドリア以外のオルガネラにも広く分布していることが判明した (表1)。

この事実は、CoQがエネルギー代謝以外にも広範な機能に関与することを示唆する。しかし、ミトコンドリア外のCoQの生理的意義を系統的に解析した研究は見当たらない。筆者の今田は武田薬品(株)に勤務していた時代にCoQ関連化合物の開発に関与し、それ以来一貫してCoQの研究に従事してきた。本稿では、CoQの生化学的特性と生理作用の関係、およびその医薬としての開発小史を紹介し、今後の研究の展望を考察した。

2. CoQ および関連化合物の医薬品研究開発小史

1940年に英国ケンブリッジ大学のT. Moore およびK.R. Rajagopal¹⁾、1953年に同リバプール大学J.S. Loweら²⁾がビタミンA欠乏飼料で飼育したラットの肝細胞内に275nmに吸収極大を示す物質を認め、当初はSubstance A (SA)と命名し、その後 ubiquinone (ユビキノン) と改名した。他方、米国ウイスコンシン大学のF.L. Craneらが、ウシ心筋の

^{*1} 大阪市立大学大学院医学研究科分子病態学講座 *Department of Biochemistry and Molecular Pathology, Osaka City University Medical School, 1-2-7 Asahi-machi, Abeno, Osaka 545-8585.*

^{*2} 健康科学研究所 *Health Science Laboratory, Yotsubashi Kawasaki Bldg, 9F, Kitahorie Nishiku, Osaka 550-0014.*

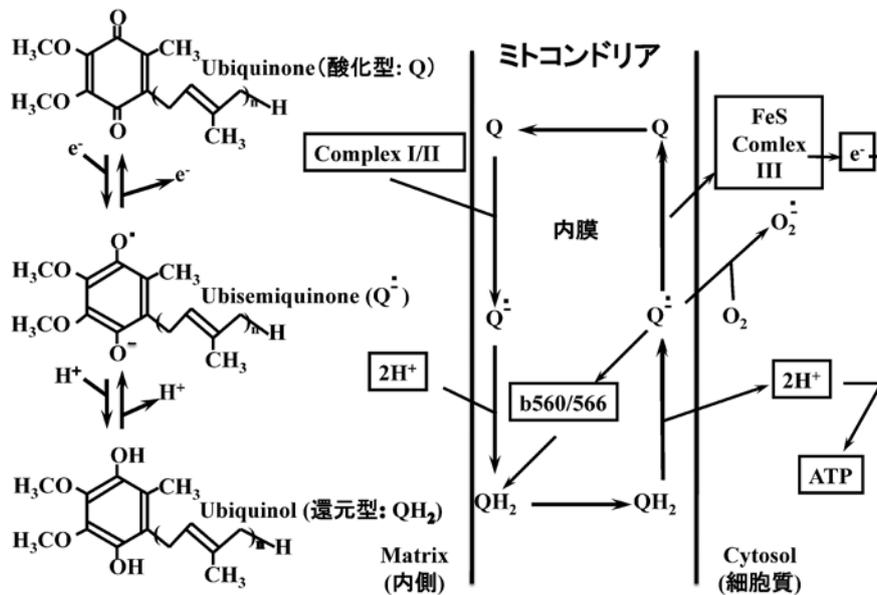


図 1 ミトコンドリア電子伝達と活性酸素産生

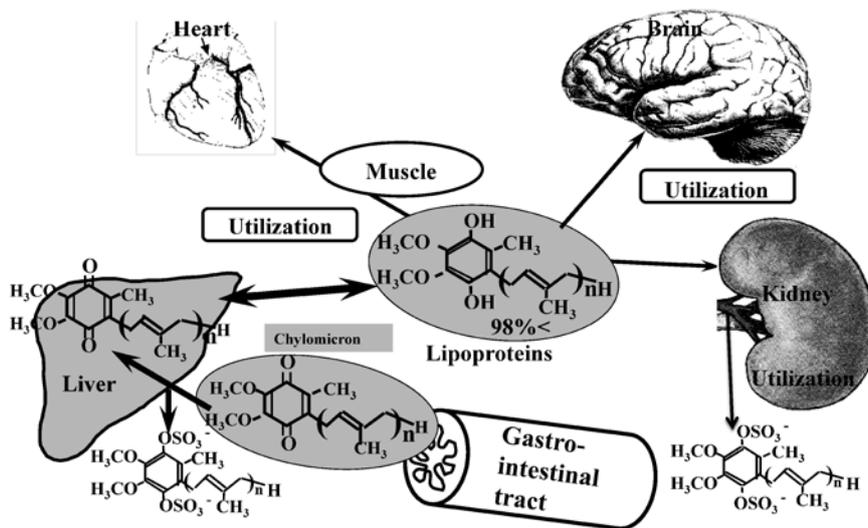


図 2 CoQ の生体内分布

表 1 組織及び細胞内分画における CoQ の分布

Human Tissues			Intracellular	
Organ	($\mu\text{g/g}$)	(% reduced)	Rat Liver Fraction ($\mu\text{g/mg}$ protein)	
Heart	114.5	(61)	Homogenate	0.79
Kidney	66.5	(75)	Golgi	2.62
Liver	54.9	(95)	Lysosome	1.86
Muscle	39.7	(65)	Mitochondria	1.40
Brain	13.4	(23)	Cell membranes	0.74
			Peroxisome	0.29
			Microsome	0.15
			Cytosol	0.02

ヒトでは CoQ₁₀, 齧菌類では CoQ₉

ミトコンドリアから酸化型(275nm)および還元型(290nm)のUV吸収極大を有し、IRスペクトラムなどからキノン化合物と考えられる融点48~49℃の橙黄色結晶を単離してQ₂₇₅と仮称した。ついで、そのミトコンドリア呼吸における意義を明らかにし、coenzyme Qと命名してから数十年が過ぎた^{3,4)}。本化合物を化学的に研究した結果、ミトコンドリアのdehydrogenase complex類⁵⁾とは異なり、化学修飾が可能な低分子の電子伝達体CoQ₁₀(図1, n=10)であることが明らかとなった。ミトコンドリアの呼吸系は、ヒトをはじめとする生物の生存に必須のATP産生に関与するために極めて重要である。これらのユビキノン同族体(CoQ_n, n=1~13)は、グラム陽性菌を除く微生物や原核細胞にも広く存在する^{6,7)}。動植物組織の細胞では、ミトコンドリアに加え、ゴルジ体などの多様な細胞内画分にも局在することが明らかとなった(表1)⁸⁾。そのユビキタな細胞内局在性から、本化合物が生物に普遍的なものであることが明らかとなった。2008年に神戸で開催された第5回国際コエンザイムQ₁₀カンファランスでは、F.L. CraneおよびT. Ramasarmaがその後のCoQ研究史について特別講演を行った^{9,10)}。

2.1 CoQおよび関連化合物の開発

1958年頃、武田薬品の天然物有機化学グループは酵母の成分の化学的および医薬的研究を進めていた。その研究の一環として、核酸をはじめとする水溶性成分を抽出した後の酵母菌体からCoQを効率よく抽出精製し、CoQ₇を結晶化することに成功した¹¹⁾。さらに、多彩な生理作用が期待されていたCoQの化学的および生化学的検討を行った。物質の体内動態を調べるには、その代謝産物の構造を明らかにする必要がある。まず、ラットにおけるCoQ₇の代謝産物を調べ、主要な代謝物としてQ acid-IおよびQ acid-IIが決定された¹²⁾。当時、欧米の研究者たちはラクトン体をCoQの代謝産物と考えていた。しかし、武田薬品では、駆虫剤カイニン酸の有機化学的研究により、 γ 、 δ -不飽和脂肪酸がラクトン化しやすいことが常識だった¹²⁾。ついで、CoQ₇およびCoQ₉をラットに投与し、排泄物中や肝のCoQ同族体およびその代謝産物を調べた。代謝産物およびイソプレン側鎖の短いCoQ₇が興味ある生理活性を示したことから、武田薬品では多数のCoQ関連化合物を合成した¹³⁾。一方、エーザイ(株)および日新化学(株)は、脂溶性ビタミン剤事業の一環として、発酵法で得たdecaprenyl alcoholを用いてベンゾキノン骨格との縮合によりCoQ₁₀(ユビデカレノン)を化学的に合成した¹⁴⁾。他方、カネカ(株)では発酵法により多量のCoQ_nを生産することに成功した¹⁵⁾。

2.2 臨床試験

まず、CoQが生命維持に不可欠なミトコンドリアのエネルギー代謝に関与することが明らかにされた。更に、そのLD₅₀値が極めて高いことが分かり、様々な疾患に対して医薬としての可能性が期待された。1963年にはイスラエルで、巨赤芽球性血症の患者にCoQ₁₀が投与された^{16a)}。

a) 筋ジストロフィー

米国スタンフォード大学のK. Folkersらは、CoQの栄養学的及び治療学的意義を明らかにする目的で動物実験を開始した。まず、ビタミンE欠損飼料で飼育して筋ジストロフィー様症状を呈するウサギに対してビタミンKのphytyl側鎖を結合したhexahydro-CoQ₄を投与し、その治療効果を認めた。しかし、最終的に医薬品の創製にまでは至らなかった^{16b)}。

b) うっ血性心不全

大阪大学の山村雄一教授らは、イヌの心筋から分離したミトコンドリアにCoQ₇を添加して呼吸に及ぼす影響を検討した¹⁷⁾。解析の結果、病的状態の心筋における酸化リン酸化の低下や共役不全がCoQ₇添加により改善される可能性が示唆された。これらの生化学的検討を基に、うっ血性心不全の治療薬としての可能性が検討され、「うっ血性心不全に対するCoQ₁₀およびCoQ₇の有効性」を提唱された¹⁸⁾。CoQが本疾患の治療に有効であることを示したのは山村らが世界で最初であった。1974年には、エーザイ(株)がユビデカレノンを中心疾患治療剤ノイキノン[®]として薬価収載した¹⁹⁾。これはCoQ化合物の医薬品開発として世界に先駆けた研究開発であった。

c) 免疫アジュバント

山村らの研究テーマの一つは腫瘍免疫学であり、マイコバクテリウムの細胞壁(CWS)のミコール酸誘導体(β -acetylmuramyl dipeptide, MDP)が癌免疫療法に有効である可能性を提唱していた。山村らは、リンパ球の抗体産生もエネルギー要求性反応であることから、ユビキノンの欠乏は免疫応答能にも障害を与える可能性があると考えた²⁰⁾。CoQが疎水性の強い物質であることから、著者らはその代謝産物の誘導体であるquinonyl-MDPを合成した²¹⁾。E. Bliznakov²²⁾は、CoQ₁₀がマウスの網内系を賦活化し、感染に対する宿主の抵抗性を増強したり抗腫瘍活性を示すことを見いだした。その当時、著者らはCoQおよび関連化合物の免疫アジュバント活性を調べていた^{23,24)}。解析の結果、CoQ₇がマウスの網内系を賦活化し、ウシ血清アルブミンに対する抗体産生能を増強すること、および細胞性免疫におけるアジュバント作用の重要性などを示した。国立

癌センターの杉村 隆は、CoQ の発見当初からその研究を手がけていた本研究の第 1 人者であった。彼は海外留学から帰国後も腫瘍と CoQ 代謝の関係を調べ、多くの癌組織で CoQ の含量が低下することを報告した²⁵⁾。

d) アレルギー疾患と CoQ

武田薬品は、CoQ 化合物の抗酸化作用に着目し、その活性酸素消去作用を調べた。解析の結果、短鎖同族体の CoQ₁ 及び CoQ₂ に弱ながらも活性酸素消去作用があることが判明した。さらに、CoQ 関連化合物の quinonyl acid (QS-n) および quinonyl alcohol (QSA-n) が低濃度 (10⁻⁷M) でも活性酸素消去作用を示すこと、6 位の側鎖に至適な炭素数が存在すること、および炭素数 10~13 の idebenone などが強い作用を示すことなどを見いだした²⁶⁾。

e) 脳代謝

武田薬品は、京都大学の岡本耕造教授らが確立した自然発症高血圧ラット (spontaneous hypertensive rat, SHR)²⁷⁾ から脳卒中易発症系 SHR (SHRSP) を分離した²⁸⁾。SHRSP に CoQ₇ を投与した結果、降圧作用に加え、脳循環改善作用があることが確認された。これらの研究結果に基づき、CoQ および関連化合物についてスクリーニングした結果、CoQ 関連化合物の中では、idebenone (アバン[®]) も有効であることが示された²⁸⁾。当時、本邦では脳血管障害後遺症の標準治療薬としてホパテン酸カルシウム (ホパテ[®]) が使用されていた。本薬剤は、1978 年に「子供の精神発達遅滞に伴う意欲低下などの治療薬」として厚生省から承認された。更に、1983 年に脳血管障害後遺症改善剤としての効能が追加され、痴呆症患者への使用が激増した。そのような状況下で、アバン[®] とホパテ[®] との比較臨床試験が行われた結果、アバンにも有効性が認められ、1986 年に脳循環改善剤として発売されることになった。このような状況下で、各社で数種の脳代謝改善剤の候補化合物の開発が進められた。これらはホパテ[®] を対照薬として臨床試験が行われ、同等以上の効果を示すとして次々と発売承認された。しかし、その後ホパテ[®] による副作用で 11 人の患者が死亡した。これに加え、厚生省による本邦での医薬品製造許可の基準が欧米並みに厳しくなった。1987 年には、医薬品の評価基準としてプラセボとの比較を求める厚生省指針が出された。これらの理由から、1986~1988 年に承認された 5 種の脳代謝改善剤は有効成分が入っていないプラセボと比較する臨床試験で有効性を検証するように指導された。各社は数百人の患者を対象に臨床試験を実施したが、アルカロイド製剤のサーミオン[®] 以外の 4 種では有効性を確認できなかった。このため、CoQ 製剤 (アバン[®]) や塩

酸ビフェメラン製剤などの 4 種の薬剤は脳血管障害後遺症に対する効能が取り消され、1996 年に保険対象外となった。

3. CoQ の結合蛋白質

ビタミン E などの脂溶性抗酸化物の研究を行っていた東京工科大学の山本順寛教授らは CoQ が脂溶性であることに注目し、その体内動態を検討した。先ず、尿中の CoQ₁₀ が蛋白と結合していることを見だし、このタンパク質を分離精製して解析した。解析の結果、CoQ₁₀ の結合蛋白質と思われる分子が既知の物質サポシン B であることを同定した²⁹⁾。本蛋白質は α -tocopherol に対しても同様な結合性を示し³⁰⁾、その結合強度は Q₁₀>Q₉>Q₇> α -tocopherol の順であった²⁹⁾。今後、本蛋白質のリガンド結合特性や生理的意義の解明が重要な課題である。

4. 今後の問題

脳血管障害や脳代謝障害の進行は意欲低下や情緒障害などを招く。したがって、脳代謝改善剤の適応症は脳血管障害による意欲低下や情緒障害などである。これは高齢化社会では特に重要な問題となっている。したがって、今後も脳機能を改善する CoQ 関連医薬品の研究開発が期待される。先の薬効再評価臨床試験で明確な薬効が認められなかったイデベノン[®]は、その後も欧米で Sovrima としてミトコンドリア標的抗酸化薬としての有用性が検討されている³¹⁾。ミトコンドリア病などを対象にした臨床第 3 相試験などで有効性が認められ、フリードライヒ失調症やデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する効果も検討されている³²⁾。CoQ₁₀ については、現在でもうっ血性心不全の治療に用いられている。さらに、厚生省によりサプリメント(いわゆる健康食品)としての摂取量および接種方法などが指示されている³³⁾。CoQ 関連医薬品は、現在も基礎的及び臨床的有用性の研究開発が進められており、今後も新たな展開が期待される。筆者らは「加齢に伴うミトコンドリア障害とその制御」について基礎的検討を進めている³⁴⁾。東大の北潔教授らは、癌との関係やアフリカでの感染症との関係について研究している³⁵⁾。これらの研究の新展開に関しては別の機会に紹介したい。

5. おわりに

本稿では CoQ とその関連化合物の生化学的および薬理学的特性と医薬開発における小史を紹介した。過剰気味だった CoQ のサプリメントビジネスも鎮静化しつつある

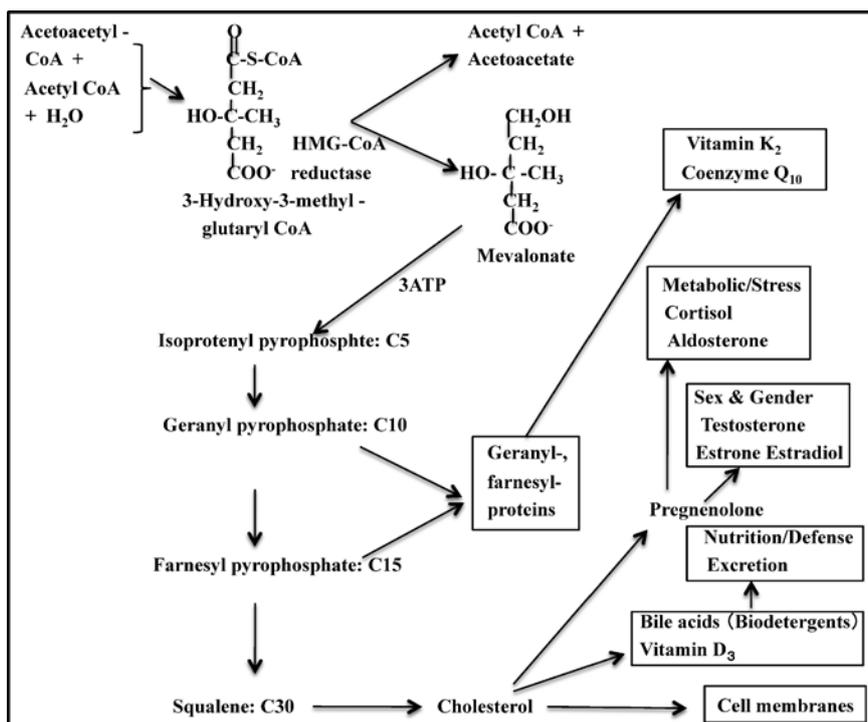


図 3 ヒト、動物生体内で CoQ およびコレステロールの生合成

が、ミトコンドリア以外の細胞内小器官における CoQ の生理機能に関しては未知の問題が多く残されている。これらに関する基礎的な研究は、CoQ の医学的意義を再評価する上でも重要な課題である。「毒でなければ薬ではあり得ない」との名言は、今も医療の常識である。「毒性が極めて少ないユビキタな生体成分 CoQ」を医薬やサプリメントとしてどのように考えるか？この疑問を考える上では、同じく毒性が低い脂溶性のビタミン E の研究史が参考になる。通常、正常動物にビタミン E を大量投与しても目に見える健康増進効果は観察できないが、欠乏動物で発現する様々な病態に対しては著明な改善効果が見られる。CoQ に関しても同様な視点で再評価する必要があると思われる。この際、体内のビタミン E が全て食物由来する「ビタミン」であるのに比べ、CoQ は体内でメバロン酸から生合成される内因性物質でもある点が前者とは大きく異なる（図 3）。メバロン酸は、コレステロール合成のみならず、CoQ やビタミン K の生合成にも不可欠である。先進諸国に蔓延している「コレステロール恐怖症」を追い風に、日本ではスタチン類の安易な過剰投与とも言える現象が見られる。体内でのコレステロール生合成では HMG-Co A reductase がキーエンザイムであり、その活性阻害によるコレステロール抑制効果は体内の CoQ をも低下させる可能性があり³⁶⁾、食物由来のコレステロールを抑制した場合は異なる影響をおよぼしうる。そのため、ス

タチンの過剰投与による副作用としての CoQ 低下を予防する目的で CoQ を摂取することが推奨されている。しかし、このようなマッチポンプの医療介入自体には薬害的として再考する必要がある。メタボローム解析をはじめとする様々なオミックス解析技術が進歩し、現在では薬動学的生体情報を鳥瞰図的に理解することが可能な時代となった。20 世紀の医薬開発やサプリメントビジネスにおける負の遺産を解消し、真に有効な医薬の開発や適正利用により、患者の QOL を向上させる日常診療がより身近になることを願ってやまない。

引用文献

- 1) a) T. Moore, K.R. Rajagopal : *Biopchem. J.*, **34**, 335 (1940) ; b) T. Moore : *Nature*, **184**, 607 (1959).
- 2) J.S. Lowe, R.A. Morton, R.G. Harrison : *Nature (London)*, **172**, 716 (1953).
- 3) F.L. Crane, Y. Hatefi, R.L. Lester, C. Widmaer : *Biochim. Biophys. Acta*, **25**, 220 (1957).
- 4) F.L. Crane, C. Widmer, R.L. Lester, Y. Hatefi : *Biochim. Biophys. Acta*, **31**, 476 (1959).
- 5) G. Lenaz, M.L. Genova : *Exp. Med. Biol.*, **1748**, 107 (2012).
- 6) R.L. Lester, F.L. Crane : *J. Biol. Chem.*, **234**, 2169 (1959).
- 7) S.E. Nyquist, R. Barr, D. J. Morre : *Biochim. Biophys. Acta*, **208**, 532 (1970).
- 8) D.J. Morre, D.M. Morre : *Biofactors*, **37**, 355 (2011).
- 9) F.L. Crane : *Biofactors*, **32**, 1 (2008).
- 10) T. Ramasarma : *Curr. Sci.*, **102**, 1459 (2012).

- 11) 今田伊助, 和田正三, 島菌平雄, 宮田信義, 三輪万治: 農化, **37**, 580 (1963).
- 12) I. Imada, M. Watanabe, H. Morimoto : Biochemistry, **9**, 2870 (1970).
- 13) H. Morimoto : Naturwissenschaften, **76**, 200 (1989).
- 14) Y. Natori, T. Nagasaki, A. Kobayashi, H. Fukawa : Agric. Biol. Chem., **42**, 1799 (1978).
- 15) H. Yoshida, Y. Kotani, K. Ochiai, K. Araki : J. Gen. Microbiol., **44**, 19 (1998).
- 16) a) A.S. Majaj, K. Folkers : Int. J. Vitam. Res., **38**, 182 (1968) ; b) J.L. Smith, J. Scholler, H.W. Moore, T.M. Farley, K. Folkers : Arch. Biochem. Biophys., **116**, 129 (1966).
- 17) 山村雄一, 石山太朗, 森田慶治, 山上 徹: 総合臨床, **16**, 1564 (1967).
- 18) T. Ishiyama, Y. Morita, S. Toyama, T. Yamagami, N. Tsukamoto, N. Wada, M. Ohkubo, Y. Yamamura : Jpn. Heart J., **17**, 32 (1976).
- 19) エーザイ株式会社: 錠 5mg 及び 10mg, 1978 年 4 月薬価収載ノイキノン再評価結果 1988 年 1 月.
- 20) I. Imada, I. Azuma, S. Kishimoto, Y. Yamamura, H. Morimoto : Int. Arch. Allergy, **43**, 898 (1972).
- 21) S. Kobayashi, T. Fukuda, I. Imada, M. Fujino, I. Azuma, Y. Yamaura : Chem. Pharm. Bull., **27**, 3193 (1979).
- 22) E. Bliznakov, A. Casey, E. Premuzic : Experientia, **26**, 953 (1970).
- 23) K. Sugimura, I. Azuma, Y. Yamamura, I. Imada, H. Morimoto : Intern. J. Vit. Nutr., **46**, 464 (1976).
- 24) 東 市郎: ビタミン, **52**, 503 (1978).
- 25) T. Sugimura, K. Okabe, T. Baba : Gann, **53**, 171 (1962).
- 26) Y. Ashida, K. Okamoto, Y. Maki : Folia Pharmacol. Japon, **88**, 189 (1986).
- 27) K. Okamoto, K. Aoki : Jpn. Circ. J., **27**, 282 (1963).
- 28) A. Nagaoka : In : New Cardiovascular Drugs. Editor A. Scriabine. Raven Press, New York, pp. 217-235.
- 29) G. Z. Jin, H. Kubo, M. Kashiba, R. Horinouchi, M. Hasegawa, M. Suzuki, T. Sagawa, M. Oizumi, A. Fujisawa, H. Tsukamoto, S. Yoshimura, Y. Yamamoto : J. Clin. Biochem. Nutr., **42** 167 (2008).
- 30) G. Z. Jin, R. Horinouchi, T. Sugasawa, N. Orimo, H. Kubo, S. Yoshimura, S. Fujisawa, M. Kashiba, Y. Yamamoto : J. Clin. Biochem. Nutr., **43**, 95 (2008).
- 31) 武田薬品: 稀少疾患デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬 (イデベノン) の臨床第 3 相試験開始について, 2009 年 09 月 03 日.
- 32) R.H. Haefeli, M.E.M. Erb, A.C. Gemperli, D. Robay, I.C. Fruh, C. Anklin, R. Dallmann, N. Gueven : PLoS one, **6**, e17963 (2011).
- 33) 厚生労働省 食安新発第 0823001 号
- 34) 今田伊助, 原健二郎, 吉良幸美, 笠原恵美子, 藪中依子, 佐藤英介, 内海耕造, 井上正康: ビタミン, 投稿準備中.
- 35) T. Yamashita, T. Ino, H. Miyoshi, K. Sakamoto, A. Osanai, E. Nakamaru-Ogiso, K. Kita : Biochim. Biophys. Acta, **1608**, 97 (2004).
- 36) G.P. Littarru, L. Tiano : Nutrition, **26**, 250 (2009).

Summary

Several decades have passed since T. Moore (Liverpool, UK) discovered ubiquinone. The compound having maximum UV absorption at 275nm was isolated from beef heart mitochondria by F.L. Crane (Wisconsin, USA) and named as coenzyme Q (CoQ). Subsequently, the role of CoQ in the mitochondrial electron transport system became apparent. Effects of oral administration of CoQn were carried out initially by K. Folkers (USA) and Y. Yamamura (Japan) and later by many others. Clinical studies revealed some beneficial effects of CoQ on cardiovascular diseases. The present work reports the short history of pharmaceutical development of coenzyme Q and related compounds.

「乳鉢」の語が見られる中国古典籍とその語の語源に関する一仮説

五位野政彦^{*1}The Word “Nyu-Bachi” (Ru-Bo) in Chinese Ancient Books
and a Hypothesis of Its EtymonMasahiko Goino^{*1}

(Received July 1, 2013; Accepted July 9, 2013)

はじめに

乳鉢は薬学の重要な器具の一つである。しかしその語源は明確でない。筆者は過去に、1874 (明治7) 年の書籍『小學化学書』に「乳鉢」の語がみられること、また『江戸ハルマ』にこの器具の図が見られることから1796 (寛政8) 年にはこの器具がわが国で認識されていたこと、その時代には「臼」という表現が用いられていたことを報告した¹⁾。

では、この「乳鉢」という語はどこから生まれたものだろうか。

今回いくつかの中国古典籍の調査を行った結果、複数の書籍の中に「乳鉢」の語が登場することを確認したのでここに報告する。またこの調査結果から「乳鉢」の語源について仮説を提起する。

本稿では別記するもののほか、中国の字体の一部 (旧字、繁体字、簡体字) を、わが国の新字体に変更している。

調査方法

下記の資料の「乳」および「乳鉢」の見出し語に記載された用例の中国古典籍を調査した。

・『大漢和辞典』(大修館書店)²⁾

・『漢語大詞典』(上海辞書出版社)³⁾

同時に『本草綱目』中の「乳鉢」の語を調査した。

調査方法は次の手順である。

1. 上記2種類の辞典の用例に記載された文献および『本草綱目』を、インターネット上で予備検索。
2. 予備検索結果を、信頼するに足ると判断されたウエ

ブサイト (大学、公的機関等) の公開資料で再検索。

3. 再検索結果で利用した資料から「乳鉢」の語を検索。
4. 紙媒体の資料が入手できた場合は、上記検索結果を比較。

結果

『漢語大詞典』には「乳鉢」は「乳鉢」と同じ語である旨の記載があり、実際に「乳鉢」の表現をとる古典籍がいくつかみられた。以下本稿では文献引用部分を除きこの2つの語を併せて「乳鉢」と記す。

「乳鉢」の語は具体的には『雷公炮炙論』(5世紀) など9種類の書籍に見ることができた。

以下にその文章を記す。

1. 『雷公炮炙論』雷敦 (5世紀)
(崑山科技大學圖書館ウエブサイト愛閲電子資源網)
序: 「於乳鉢中研作粉」
芒硝: 「方入乳鉢, 研如粉任用」
曾青: 「入乳鉢中研如粉用」
磁石: 「入乳鉢中研細如塵」
2. 『本草綱目』李時珍 (1578年) 陸薫香
(浙江大学図書館蔵 internet archive 公開図書)^{4, 5)}
修治: 「或言以乳鉢坐熱水中乳之, 皆易細」經驗方: 「用乳香, 以五月五日午時, 令一人在壁内奉乳鉢」
3. 『本草綱目』李時珍 (1578年) 桃
(浙江大学図書館蔵 internet archive 公開図書)⁶⁾
「瘡疾寒熱: 桃仁一百枚去皮尖, 鉢内研成膏, 不得犯生水, 入黃丹三錢, 丸梧子大」

^{*1} 東京海道病院薬剤科 Tokyo-Kaido Hospital Department of Pharmacy. 1-4-5 Suehiro-cho, Ome, Tokyo 198-0025.

4. 『宣和書譜』（徽宗朝 12 世紀）卷八 行書二
（浙江大学図書館蔵 internet archive 公開図書）⁷⁾ 所蔵書として「借乳鉢帖」
5. 『容齋四筆 雷公炮炙論』洪邁（宋 12 世紀）
（浙江大学図書館蔵 internet archive 公開図書）⁸⁾ 「症塊者，以礪砂，硝石二味，於乳鉢中研作粉」
6. 『乳餅詩』宋朱熹
（漢語大詞典「乳鉢」用例）³⁾ 「清朝薦疎盤，乳鉢有真味」（筆者：未調査）
7. 『西遊記』（明 16 世紀）六十九回
（桂冠圖書股份有限公司版（台北）1988）⁹⁾ 「即將八百八味每味三斤及藥碾，藥磨，藥羅，藥並乳鉢，乳槌之類都送至館中，一一交付收訖」
8. 『紅樓夢』（清 18 世紀）二十八回
（人民文学出版社（北京），1987）¹⁰⁾ 「我没法兒，把兩枝珠花儿現拆了給他，還要了一塊三尺上用大紅紗去，乳鉢乳了隔面子呢」
9. 『紅樓夢』（清 18 世紀）四十二回
（人民文学出版社（北京），1987）¹¹⁾
「大小乳鉢四個」
注：人民文学出版社版『紅樓夢』解説；乳鉢：「把藥研細叫乳」
調査結果の概略を表 1 に示す。

多くが「乳鉢で細かく砕く」という使用法を記載している。いずれも液体にするというニュアンスではない。ただし『本草綱目』中「陸薫香」では修治の方法として「乳鉢

を温めると細かく出来る」と解釈できる表現があり、これはエマルジョンかゲル（いわば乳状、液状）のようなニュアンスにもとれる。しかし「乳」の語が「乳香」の省略形であれば、単に細かくするという意味になる。ここではこの省略形であると考ええる。

考 察

今回の調査では、もっとも古い資料として 5 世紀の中国医学書である『雷公炮炙論』に「乳鉢」の語を見ることができた。他に複数の医学書、文芸関係書にこの語が見られた。

今回調査した資料からは「乳鉢」の具体的な色や形状は不明であった。しかし『雷公炮炙論』、『本草綱目』にはその使用方法、使用目的が記載されている。そしてその多くが「細かい粉にする」ことを目的とした「臼」としての使用方法である。

これは西欧において使用されていた mortier, mortar がわが国に紹介された際の使用例、すなわち江戸ハルマ（1796：寛政 8 年）¹²⁾、舎密開宗（1837：天保 8 年）¹³⁾ の内容に一致する。1874（明治 7）年に、mortier, mortar の語に「乳鉢」の語をあてた保田東潜は漢学者であった¹⁴⁾。彼は『小學化学書』翻訳の過程において、この語に新しい訳語を創出せず、中国古典籍の中にある「乳鉢」の語を用いた。その理由として、欧州のそれが中国古典籍の中にあるこの語と同じ使用方法の器具であることを知ったためであると考えられる。

表 1 「乳鉢（乳鉢）」の語が見られた中国古典籍

書名	成立年代	著者	「乳鉢（乳鉢）」の語が登場する文章
『雷公炮炙論』序			症塊者，以礪砂，硝石二味，於乳鉢中研作粉
『雷公炮炙論』「芒硝」	劉宋（5 世紀）	雷敦	方入乳鉢，研如粉任用
『雷公炮炙論』「曾青」			入乳鉢中研如粉用
『雷公炮炙論』「磁石」			入乳鉢中研細如塵
『宣和書譜』卷八 行書二	徽宗の宣和年間（1119-1125）	不詳	有處世南行書 借乳鉢一帖目
『乳餅詩』	宋（12 世紀）	朱熹（1130~1200）	清朝薦疎盤，乳鉢有真味。
『容齋四筆 雷公炮炙論』	宋（12 世紀）	洪邁（1123~1202）	症塊者，以礪砂，硝石二味，於乳鉢中研作粉（上記『雷公炮炙論』序と同じ）
『本草綱目』薫陸香	1596 刊行	李時珍（1518~1593）	以乳鉢坐熱水中，在壁內奉乳鉢
『本草綱目』桃			瘡疾寒熱：桃仁一百枚去皮尖乳鉢內成膏，不得犯生水，入黃丹三錢，丸梧子大
『西遊記』第六九回	明（16 世紀）	不詳（吳承恩？）	醫官聽命，即將八百味，每味三斤……並乳鉢，乳槌之類都送至館中
『紅樓夢』第二八回			我没法兒，把兩枝珠花儿現拆了給他，還要了一塊三尺上用大紅紗去，乳鉢乳了隔面子呢
『紅樓夢』第四二回	清（18 世紀中庸）	曹雪芹（異説あり）	注：『紅樓夢』の人民文学出版社版の解説には「把藥研細叫乳」とある。再要頂細絹羅四個，粗絹羅四個，擔筆四支，大小乳鉢四個，大粗碗二十個

以上のことから、「乳鉢」の語の語源について仮説を述べる。

「鉢」という語から、これはつき臼であり、半球状のくぼみを持つ形状であると推察される。この器具の名称は固い固形物を柔らかくする（粉末化する）ことに由来すると仮定した場合、「乳」は液状（エマルジョンを含む）のもの（乳汁等）ではありえない。「粉にする」（雷公炮炙論）、「乳のように細かくする」（紅樓夢解説）の用例から、「乳」の意味を『漢語大詞典』における「乳」の意味のひとつの「柔嫩」（やわらかい、みずみずしい）としてみる。固形物をやわらかくする（細かくする）道具に「乳」の文字があてられているのは、単に「柔らかくする・鉢」という意味の「乳・鉢」というだけではない。現に「柔鉢」ではない。「乳房」という柔らかい半球状の物こそが、その形状、使用目的に適合する代表例であることから命名されたと考えられる。これは儒教に代表される男性中心の古代中国社会にあって、ある種のユーモアを持った命名、あるいは房中術に代表される長寿目的の意味をもたせたものであったとも考えられる。特定の命名者が存在するか否かは不明である。

さいごに

今回は、中国の古典籍のなかに登場する「乳鉢」の語を検索し、その結果を報告した。またその結果から「乳鉢」の語の語源について仮説を述べた。今回調査対象とした文献以外にも乳鉢の語が登場する可能性は大きい。これは中国の薬史学研究者との連携によって解決が可能な問題であると考えられる。今後の国際的な学術研究交流が必要である。

引用文献

- 1) 五位野政彦：『小學化学書』（明治7年）に見られる「乳鉢」の語とその背景、薬史学雑誌、47, 90-93 (2012)。
- 2) 大漢和辞典、大修館書店、東京（1968）。
- 3) 漢語大詞典、漢語大詞典出版社、上海（1993）。
- 4) 欽定四庫全書 子部 本草綱目、卷三十四、50丁裏。
- 5) 欽定四庫全書 子部 本草綱目、卷三十四、52丁裏。
- 6) 欽定四庫全書 子部 本草綱目、卷二十九、21丁表。
- 7) 欽定四庫全書 子部 宣和書譜、卷八、7丁表。
- 8) 欽定四庫全書 子部 雷公炮炙論、卷三、10丁裏。
- 9) 西遊記 下、桂冠圖書股份有限公司版、台北、pp. 860 (1988)。
- 10) 紅樓夢 上：人民文学出版社版、北京、p. 390 (1987)。
- 11) 紅樓夢 中：人民文学出版社版、北京、p. 588 (1987)。
- 12) 稲村三伯訳編大槻玄沢序、江戸ハルマ、第七冊（1796）。
- 13) 宇田川榕庵、舎密開宗、卷八、第二十回（1837）。
- 14) 三田商業研究会、慶応義塾出身名流列傳、實業之世界社、東京、p. 833 (1909)。

Summary

The word “nyu-bachi” (mortar) is seen in “Shogaku-Kagaku-sho,” a book of chemistry in 1874 but its etymon is unknown. The word “ru-bo” (nyu-bachi in Japanese) is seen in several ancient books in medicine, art and literature, from the 5th to 18th century. In these books, the usage of ru-bo is written as “crush the solids.” In 1874, the translator Tosen Hoda did not make a new Japanese word for mortar but used the ancient Chinese word “ru-bo (nyu-bachi).” This was because he found that the usage of European mortar is the same as that of the ancient Chinese ru-bo.

The word “nyu” has several meanings. The etymon of the word “nyu-bachi” comes from the female breast “nyu,” not liquid “nyu.” The reasons are as follows : 1) the usage of ru-bo (nyu-bachi) is for solids, not liquids, and 2) the word “bo (bachi)” means hemisphere bowl. It may stand for a kind of humor in ancient Chinese male society.

明治時代の局方における「錠剤」ラテン名の変遷および 「錠」の語源についての一考察

五位野政彦^{*1}

A Study of the Changes of Latin Name of “jo-zai” in Pharmacopoeias in Meiji Era and Its Etymon of the Word

Masahiko Goino^{*1}

(Received June 11, 2013 ; Accepted August 12, 2013)

はじめに

錠剤は現代のわが国で非常に多く目にする剤形である。2013（平成 25）年 2 月現在、薬価基準収載内用剤 9655 項目中、「錠」の単位で薬価計算する、すなわち内服する錠剤であることをしめす品目が 5876 項目（60.9%）存在する。これは散剤等を示す「g」（2512 項目（26.0%））、「カプセル」（778 項目（8.1%））、「液剤」の「mL」（312 項目（3.2%））、「さらには「注射剤」（4012 項目）、「外用剤」（2509 項目）よりも多く、わが国でもっともポピュラーな剤形であるといつてよい¹⁾。現行の第十六改正日本薬局方製剤総則では、「経口投与する製剤」のなかに「錠剤」が規定されている。他にも「錠」の語を含む剤形として「口腔内に適用する製剤」の項目に「口腔用錠剤」が、「腔に適用する製剤」として「腔錠」がある²⁾。

また明治 19 年公布の『初版日本薬局方』には「吐根錠」など 6 品目の「錠剤」が収載されており、歴史的に見ても錠剤はわが国の医療において重要な剤形であることがわかる³⁾。

過去に、末松が日本薬局方収載品目の一覧を報告している（日本薬学会第 102 年会：薬史学部会：3A1-1：1982 年）。また日本薬局方収載名の変遷の報告が行われている⁴⁾。また三宅は 20 世紀における錠剤の変遷をその名称を含めて報告している⁵⁾。日本薬局方における錠剤の定義の変遷については『日本薬局方百年史』に記載されている⁶⁾。

では初版日本薬局方以前において、わが国では錠剤はど

のような形で存在していたであろうか。

今回初版日本薬局方以前の「錠剤」の存在を知る目的で次の調査を行った。

1. 初版日本薬局方が施行された 1887（明治 20）年以前に発行された「局方」を名のる公的出版物における「錠」「錠剤」の収載の有無。
2. 初版日本薬局方から第六改正日本薬局方までの日本薬局方収載の「錠剤」の定義とラテン名の変遷の再調査。
3. 19 世紀末の欧州の薬局方におけるこの剤形のラテン名の収載の有無。

その結果を報告する。

またその結果に基づく「錠」の語源について考察を述べる。第十六改正日本薬局方では「」(かぎカッコ)内に記載した事項は局方収載品目を表す。本稿ではさらに拡大して、今回調査対象とした薬局方に記載された事項、項目を「」に入れて記載した。また適宜漢字の読み仮名をカッコ内に与えた。なお旧字旧かなの一部を新字新かなに置き換えている。

調査方法

次の手順で史料調査を行った。

a. 日本の史料

下記の史料に記載された「錠」「錠剤」の語とその項目を調査した。

- ・『軍医寮局方』（1871(明治 4)年)⁷⁾（筆者個人蔵）
- ・『官版薬局方 海軍軍医寮』（以下『海軍薬局方』）（1872

^{*1} 東京海道病院薬剤科 Tokyo-Kaido Hospital Department of Pharmacy. 1-4-5 Suehiro-cho, Ome, Tokyo 198-0025.

(明治5年)⁸⁾(国立国会図書館近代デジタルライブラリー公開図書)

- ・『陸軍病院薬局方 第二版』(1878(明治11年))⁹⁾(国立国会図書館近代デジタルライブラリー公開図書)
- ・『日本薬局方』(初版):官報(1886(明治19年))¹⁰⁾(内藤記念くすり博物館 収蔵品デジタルアーカイブ)
- ・『音釋附日本薬局方』小池孫六(1886(明治19年))(国立国会図書館近代デジタルライブラリー公開図書)^{11,12)}
- ・『改正日本薬局方』:英蘭堂(1892(明治25年))¹³⁾(国立国会図書館近代デジタルライブラリー公開図書)
- ・『第三改正 日本薬局方』:内務省衛生局(1906(明治39年))¹⁴⁾(国立国会図書館近代デジタルライブラリー公開図書)
- ・『第四改正 日本薬局方』:朝陽会(1920(大正9年))¹⁵⁾
- ・『第五改正 日本薬局方』:薬業時報社(1932(昭和7年))¹⁶⁾(国立国会図書館近代デジタルライブラリー公開図書)
- ・『第六改正 日本薬局方』:日本薬剤師協会(1951(昭和26年))^{17,18)}(筆者個人蔵)

b. 欧州の史料

前記調査から判明したラテン名に対応する語とその項目を下記の史料から検索した。

- ・ PHARMACOPOEA DANICA (オランダ薬局方) (1826年) (Oxford University 所蔵) (internet archives 公開図書)¹⁹⁾
- ・ BRITISH PHARMACOPCEIA (英国薬局方) (1867年) (Harvard University 所蔵)²⁰⁾ (internet archives 公開図書)
- ・ PHARMACOPEA GERMANICA EDITIO ALTERA (ドイツ薬局方) (1882年) (Francis A. Countway Library of Medicine 所蔵)²¹⁾ (internet archives 公開図書)
- ・ BRITISH PHARMACOPCEIA (英国薬局方) (1885年) (Oxford University 所蔵)²²⁾ (internet archives 公開図書)

結 果

年代順に見た「錠剤」の変遷は次の通りであった。

a. 日本の史料

1. 『軍医寮局方』:「錠剤」の語は収載が無かった。
2. 『海軍薬局方』:大項目として「錠剤之部トロキサイキユス」の収載があった(図1)
3. 『陸軍薬局方 第二版』:「錠剤」の語は収載が無かった。
4. 『日本薬局方』(初版)(以下:1局)本文中に「乳酸鐵錠 Trochisci Ferri Lactatie」等6品目が掲載されていた(図2)。また巻末に「錠剤 Trochisci」の定義を収載していた。ここでは「錠剤」の製造法として「錠子を作り微温を与えて乾燥す」と書かれ

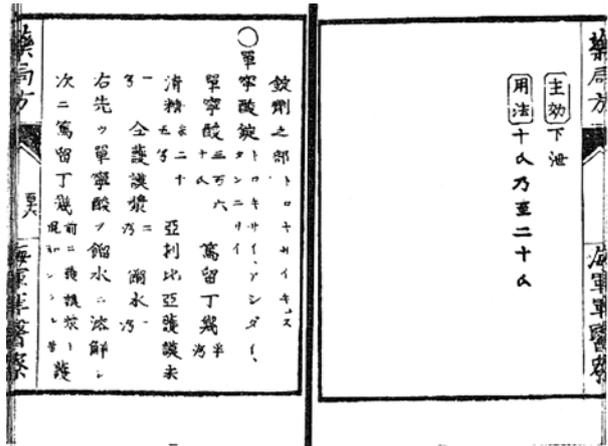


図1 『海軍軍医局方』(1872)「錠剤之部」(国立国会図書館 近代デジタルライブラリー)

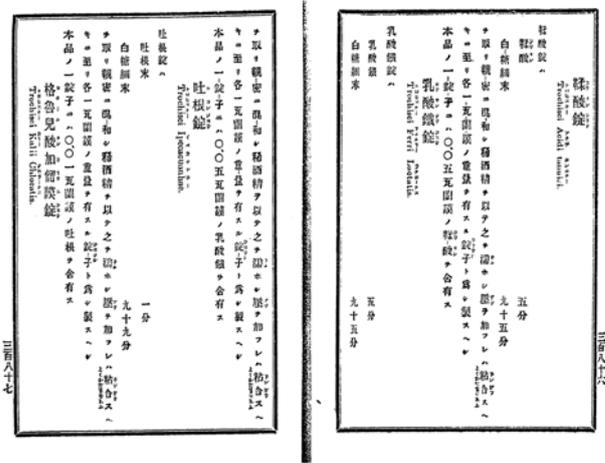


図2 『音釋附日本薬局方』(1886)本文中の錠剤(国立国会図書館 近代デジタルライブラリー)

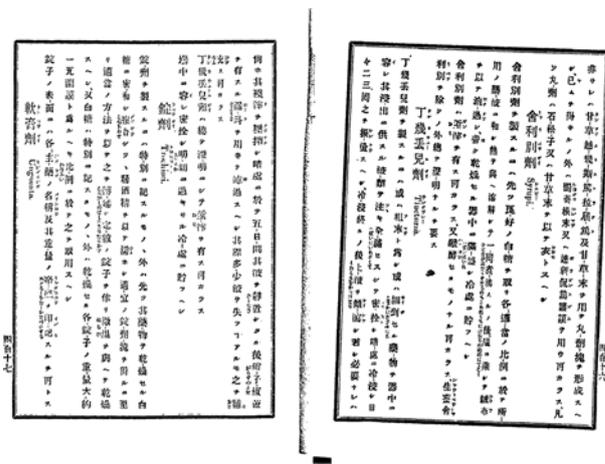


図3 『音釋附日本薬局方』(1886)巻末の「錠剤の定義」(国立国会図書館 近代デジタルライブラリー)

ていた (図3).

5. 『改正日本薬局方』(以下:2局):
本文中に「錠剤 Trochisci」とその定義および6品目の錠剤を記載していた.
6. 『第三改正日本薬局方』(以下:3局):
本文中に「錠剤 Pastilli」とその定義および16品目の錠剤を記載していた.
7. 『第四改正日本薬局方』(以下:4局):
本文中に「錠剤 Pastilli」とその定義および15品目の錠剤を記載していた.
8. 『第五改正日本薬局方』(以下:5局):
本文中に「錠剤 Tabulettae」とその定義および15品目の錠剤を記載していた.
9. 『第六改正日本薬局方』(以下:6局):
製剤総則中に「錠剤 TABELLAE」を記載していた.
また本文中に28品目の錠剤を記載していた.

b. 欧州の史料

1. 『PHARMACOPOEA DANICA』(オランダ薬局方)(1826年):
Trochisci, tablette, pastille のいずれの語も記載がなかった.
2. 『BRITISH PHARMACOPCEA』(英国薬局方)(1867年):
本文中に「TROCHISCI ACIDI TANNICI: TANNIC ACID LOZENGES: Tannic Acid Lozenges」等計10品目の TROCHISCI (LOZENGES) が記載されていた.
3. 『PHARMACOPCEA GERMANICA EDITIO ALTERA』(ドイツ薬局方)(1882年):
本文中に「Trochisci」の解説があった. 品目としては「Trochisci Santonini」(サントニン錠)のみ記載されていた.
4. 『BRITISH PHARMACOPCEA』(英国薬局方)(1885年):
本文中に「TROCHISCI ACIDI BENZOICI: Benzoic Acid Lozenges」等計12品目の TROCHISCI (LOZENGES) が記載されていた.

日本薬局方(1局から6局)における「錠剤」の定義の変遷および『英国薬局方』(1867年)における「タンニン酸錠: TROCHISCI ACIDI TANNICI Tannic Acid Lozenges」の定義の一覧を表1に示す.

考 察

今回の調査で日本の薬局方における「錠剤」のラテン名は6局までに複数回の変更があったこと, またその定義も局方の改訂ごとに変化していることを確認した.

1. 「錠剤」の名称

わが国での「錠」「錠剤」の名称の使用は『海軍薬局方』(1872(明治5)年)に見ることができた. その外国語名はカタカナで書かれた「トロキサキユス」であった. 同時期の『英国薬局方』(1867年, 1885年)にはラテン名として「Trochisci」が存在する. 『海軍薬局方』には巻頭に「英国局方を参照した」旨の事項がある. したがって, このトロキサキユスという名称はこの英国局方記載ラテン名の英語発音のカタカナ読みである.

2. ラテン名の変遷

日本の薬局方におけるラテン名の変遷については次のような変化を遂げている.

『海軍薬局方』では前述のとおりカタカナで記載されていた.

1局から2局までは, 「Trochisci」というラテン文字ラテン名で記載されていた.

前述の通り, 『海軍薬局方』は英国薬局方に範をとったものであるが, 1局はオランダ文, 邦文ならびに別に作成したドイツ文で稿本を起草し編纂したものである²³⁾. 「Trochisci」の記載は『英国薬局方』(1867年), 『ドイツ薬局方』(1885年)ともに見ることができる. 我が国の薬局方が欧州の薬局方を規範としていることに変わりはないが, 『海軍薬局方』と1局ではその原典に変化(英国からドイツ)がみられる.

『英国薬局方』(1867年)では, Trochisciの英語名として lozenge が記載されている. この語は『三省堂新譯英和辞典』(1902年)では“lozenge: 菱形, 錠剤, 一種の菓子”と記載されており²⁴⁾, 英国ではこの剤形がこのような呼ばれてきたことがわかる. 『日本薬局方解説書』によれば, “錠剤の起源は1843年イギリスのWilliam Brockhamが丸剤 lozengeを形成する機械を制したことにさかのぼり(後略)”とされている²⁵⁾. この lozenge という剤形は2013年現在でも, 英国で禁煙用医薬品の名称として“Nicorette® Lozenge”などで使用されている.

医薬品として嚥下するものではあるが, 欧州における「Trochisci」は, 「トローチ」(ここでは砂糖菓子のようにしゃぶるもの, 溶けるもの)あるいは第十六改正日本薬局方の「チュアブル錠」「バツカル錠」という形態でもあったといえる. ただし糖衣錠のようなものではなく, 固形物すべてが甘い剤形である. 2013年現在, わが国でも医療用医薬品において口腔内で崩壊する剤形が多用されており, これは嚥下困難な高齢者や救急時の医薬品内服において有用な剤形となっている. 口腔内で崩壊する剤形である

表 1 日本薬局方における「錠剤」の定義の変遷（初版から第六改正）および英国薬局方（1867）における「TROCHISCI ACIDI TANNICI」の定義

『日本薬局方（初版）』（1887：明治 20）	錠剤	Trochisci	（前略）其藥物ヲ乾燥セル白糖ニ密和シ捏合シツツ稀酒精ヲ以ッテ濡ホシ適宜ノ錠劑塊ヲ得ルニ至リ適當ナ方法ヲ以ッテ之ヲ轉延シ定数ノ錠子ヲ作り微温ヲ與ヘテ乾燥スヘシ（中略）各錠子ノ重量大約一瓦蘭謨ト為ルヘキ比例に於テ之ヲ取用スヘシ（後略）
『改正日本薬局方』（1892：明治 25）	錠剤	Trochisci	錠劑ハ特別に記スモノノ外ハ善ク乾燥セル藥物ノ細末ヒ乳糖又は白糖ノ細末ヲ混和シ、稀酒精ヲ以テ濡ホシ適宜ノ錠劑塊ヲ得ルニ至リ一グラム（1g）ノ錠子トナシ製スヘシ其錠劑塊ノ粘シ難シキ時ハ極メテ少量ノ「アラビアゴム」ヲ加フルコトヲ得
『第三改正日本薬局方』（1906：明治 39）	錠剤	Pastilli	錠劑ハ特別に記スモノノ外ハ善ク乾燥セル藥物ノ細末ヒ乳糖又は白糖ノ細末ヲ混和シ、稀酒精ヲ以テ濡ホシ適宜ノ錠劑塊ヲ得ルニ至リ一グラム（1g）ノ錠子トナシ製スヘシ其錠劑塊ノ粘シ難シキ時ハ極メテ少量ノ「アラビアゴム」ヲ加フルコトヲ得
『第四改正日本薬局方』（1920：大正 9）	錠剤	Pastilli	錠劑ハ藥物ノ細末ヲ或ヒハ之ニ乳糖、澱粉若シクハ適當ノ賦形藥ヲ混和シ錠子トナシ製シタルモノナリ本劑ハ之ヲ約三十七度ノ水中ニ於テ時々揺動シツツ放置スルニ三十分時間以内ニ全ク崩壊セサルヘカラス
『第五改正日本薬局方』（1932：昭和 7）	錠剤	Tabulettae	1. 錠劑ハ藥物ノ細末ヲ單味ニシテ壓縮シ或ヒハ之ニ乳糖、澱粉ソノ他ノ適當ナル賦形藥ヲ混和シ水ハ稀アルコール」ヲモッテ濡ホシ微温ヲ以テ乾燥シタル後必要アラハ尚之ニ成ルヘク少量ノ精製タルク」ヲ混和シテ壓縮シ錠子トナシ製シタルモノナリ 2. 本劑ハ之ヲ水中ニ投シ時々揺動シツツ放置スルニ三十分時間以内ニ全ク崩壊セサルヘカラス 3. 密閉シ貯フヘシ
『第六改正日本薬局方』（1951：昭和 26）	錠剤	TABELLAE	(1) 錠劑は通例藥品をそのまま又は必要あれば賦形劑、結合劑又は崩壊劑を加え均等に混合して粒状とし、滑沢劑を加えて圧縮し制したものである。 (2) 本劑は必要に応じて着色料を加え又は白糖その他の劑皮を施すことができる。 (3) 本劑の形状及び主成分の分布は均等でなければならない。 (4) 本劑の主成分の含量又は原料藥品の含量は、別段の規定のあるものの外、表示量の 5% 以上の差違があつてはならない。 (5) 本劑は別段の規定あるものの外、1 錠を 100cc の三角フラスコにとり、水 50cc を加え、37° に保ちながらときどき揺動するとき、30 分以内に原形を全く失わなければならない。 (6) 密閉容器に貯えなければならない。
『英国薬局方』（1867）	TROCHISCI ACIDI TANNICI		Dissolve the tannic acid in the water ; add, first, the tincture of toln, previously mixed with the mucilage, then, the gum and the sugar, also previously well mixed. Form the whole into a proper mass ; divide it into 720 lozenges, and dry these in a hot-air chamber with a moderate heat. Each lozenge contains half a grain of tannic acid.

という点では、120 年以上前の剤形が現代にもよみがえっているといつてよい。

3 局、4 局でのラテン名は「Pastilli」と変更され、パスタ剤（基剤に粉末を混合する）に類似の名称である。ただし外用の「パスタ剤：Pastae」が局方に収載されるのは 4 局からである。

5 局になり「Tabulettae」という、現在になじみのある名称となった。

6 局では国際式の名称である「TABELLAE」となった²⁶⁾。

1885 年の『英国薬局方』には、「Pastilli」「Tabulettae」いずれの表現も存在しない。

前述のとおり、日本の薬局方における錠剤ラテン名は 3 局と 5 局で大きく変更された。わが国の薬局方は、6 局の編集方式はアメリカ薬局方に準拠するとするまではドイツ

薬局方の編集方式をとっていた²⁷⁾。筆者は 3 局および 5 局発行時の欧州の薬局方の調査を行っていないが、このラテン名の変更は欧州の薬局方の内容変更によるものであると推察される。

3. 錠剤の定義

「錠剤」の定義は 1 局では「其藥物ヲ乾燥セル白糖ニ密和シ捏合シツツ稀酒精ヲ以ッテ濡ホシ適宜ノ錠劑塊ヲ得ルニ至リ適當ナ方法を以ッテ之ヲ轉延シ定数ノ錠子ヲ作り微温ヲ與ヘテ乾燥スヘシ（中略）各錠子ノ重量大約一瓦蘭謨ト為ルヘキ比例に於テ之ヲ取用スヘシ（後略）」であった。現在のような打錠の工程は記載されていなかった。この製造法は丸剤のそれに近いと考えられる。含有量に対して 1 錠 1g の規定を設けており、含有量との関係が散剤における倍散の考え方にならっている。つまりこの錠剤は“oo% 錠”

であるという考え方であった。

2局から定義は本文条文中に書かれた。2局では「1gのものを温所に置き乾燥」させて製する旨の記載がみられた。この条文で初めて「錠剤」の添加物についての規定が薬局方に規定され、またこれ以降の薬局方にも記載されるようになった。条文上はトラガントゴムを規定し、アラビアゴムではなかった。

3局では定義も大きく変わった。2局までは乾燥は最終工程であったが、3局ではあらかじめ乾燥してある原薬を固化するだけの定義であった。ラテン名に表されるようにペーストを思わせる剤形であった。

4局では崩壊試験が定義された。

5局になって「圧縮」の工程が定義された。崩壊試験に加え、保管方法が定義された。

6局では「製剤総則」が設けられその中に「錠剤」が定義された。定義は6項目で構成されており、それぞれ(1)製造方法、(2)着色料及び剤皮、(3)均一性、(4)含量の差違の範囲、(5)崩壊試験および(6)保存方法であった。

4. 「錠剤」の語源

以上の事項をもとに、「錠剤」の語源を考察する。1872(明治5)年に『海軍薬局方』を編纂した奥山虎炳、前田清則はこの英語名の lozenge を翻訳するにあたって、この固形の小さな菱形の名称を「錠」とした。1867年版の英国局方ではタンニン酸錠(TROCHISCI ACIDI TANNICI: Tannic Acid Lozenges.)の製造方法として、「全量を720個の lozenges に分割し、温風容器で乾燥させる」(著者訳)と記されている。この表現および前述の日本薬局方解説書²⁵⁾からは、この時代の医薬品としての lozenge の製造方法は丸剤の製造方法に近いものであることがわかる。この時点での製法は、型に入れて形成するような錠前と鍵の関係のようなものではなかった。したがって“錠前”は語源ではない。中国語において医薬品を意味する tablet に相当する語は“薬片(药片 yàopiàn)”であり、「錠」の語は用いられない。

1局では「錠剤」の製造法として「錠子」を作るとある。「錠子」には銀貨の意味がある^{28,29)}。1872(明治5)年当時、わが国で lozenge に似た形状の重要なものとして定位貨幣(一分銀、二朱銀等)がまだ現存していた。またこの額型の貨幣の名称および古典的な計数方法として“枚”とともに“錠”の語が用いられていた。したがってこの lozenge を錠剤と訳したのものであると筆者は考える。当時貴重な物品である西洋の医薬品を、おなじく重要であり同じ菱形である貨幣と同列に並べ、同じ語を使用したものである。

さいごに

今回は19世紀広範に欧州から伝わった「錠剤」について、そのラテン名の変遷とその背景について考察を行った。また「錠」の語の翻訳事情について考察をおこなった。

当時のわが国にあって未知の学問である薬学、さらに広い範囲としての化学(舎密)関連用語を日本語に翻訳する過程は、従来あまりかえりみられなかったとおもわれる。

明治時代初期の薬学者はわが国の医療の近代化(西欧化)をめざし、その新しい知識の吸収と啓蒙を行った。その普及の中での外国語の日本語への翻訳する過程を調査することは、衛生化学を含む薬学をわが国に根づかせるという高邁な目的に向かった当時の薬学者のこころざしを知ることにつながる。これは現代の日本の薬剤師、薬学関係者が、6年制薬学教育の開始に代表される21世紀の新しい薬学を創り出そうとする心情に近いものであると思われる。

薬史学研究は一次資料に直接あたって調査することが理想である。しかし今回の報告は、公的機関がインターネット上で公開している資料の利用を中心におこなったものである。この手法については異論もあると思われる。しかし2013年現在、複数の公的機関あるいは信頼するに足る団体が国内外の史料をパブリックドメインとして公開している現状がある。したがってこれら公開品を研究資料として積極的に活用していくことは、今後の薬史学研究において重要かつ効率的な研究方法のひとつとなると考えられる。この手法を利用する場合、出典の明示や著作権の確認等の手順の明確化が必要となるであろう。

謝 辞

本稿を作成するにあたり、下記の団体から画像使用の許可をいただいた。ここに謝辞を述べる。

・国立国会図書館

引用文献

- 1) 薬価基準, 2013年2月22日.
- 2) 第十六改正日本薬局方製剤総則.
- 3) 日本薬局方, 官報第894号, 1886年6月25日, 65-66.
- 4) 局方薬品協議会技術委員会: 日本薬局方収載日本名変遷一覧表(1983).
- 5) 三宅康夫: 日本製剤技術史, 初版, じほう, 東京, pp. 3-8 (2001).
- 6) 日本薬局方百年史委員会: 日本薬局方百年史, 東京, pp. 216-218 (1987).
- 7) 石黒忠憲, 軍医寮局方, 島村屋利助, 東京 (1871).
- 8) 奥山虎炳, 前田清則, 官版薬局方海軍軍医寮, 和泉屋市兵衛,

- 東京, 116 丁表 -123 丁裏 (1872).
- 9) 陸軍病院薬局方 第二版, 陸軍文庫 (1878).
 - 10) 日本薬局方, 官報第 894 号, 1886 年 6 月 25 日, 65-66.
 - 11) 音釋附日本薬局方, 小池孫六, 東京, pp. 386-389 (1886).
 - 12) 音釋附日本薬局方, 小池孫六, 東京, p. 417 (1886).
 - 13) 改正日本薬局方, 英蘭堂, 東京, pp. 240-242 (1892).
 - 14) 第三改正日本薬局方, 内務省衛生局, 印刷局, pp. 291-298 (1906).
 - 15) 第四改正日本薬局方, 印刷局内朝陽会, 和光堂, 東京, pp. 217-220 (1920).
 - 16) 第五改正日本薬局方, 藥業時報社, 東京藥業新聞社, 東京, pp. 382-338 (1932).
 - 17) 第六改正日本薬局方, 日本薬剤師協会, 東京, p. 626 (1951).
 - 18) 第六改正日本薬局方, 日本薬剤師協会, 東京, pp. 754-755 (1951).
 - 19) PHARMACOPOEA DANICA Mediorani, Sumptibus Editoris (1826).
 - 20) BRITISH PHARMACOPCEA, SPOTTISWOODE, LONDON, pp. 346-351 (1867).
 - 21) PHARMACOPCEA GERMANICA EDITIO ALTERA, APUD R DE DECKER MAKQUARDT & SCHENCK., BERLIN, pp. 290-291 (1882).
 - 22) BRITISH PHARMACOPCEA, SPOTTISWOODE, LONDON, pp. 437-442 (1885).
 - 23) 日本薬局方沿革略記: 第十六改正日本薬局方, 廣川書店 (2011).
 - 24) 新譯英和辭典, 神田乃武編, 三省堂書店, p. 589 (1902).
 - 25) 第十六改正日本薬局方解説書, A-37, 廣川書店 (2011).
 - 26) 第六改正日本薬局方: 日本薬剤師協会, 東京, p. 14 (1951).
 - 27) 日本薬局方百年史: 日本薬局方百年史委員会, 東京, p. 93 (1987).
 - 28) 漢語大詞典: 漢語大詞典出版社, 上海 (1993).
 - 29) 大漢和辭典: 大修館書店, 東京 (1968).

Summary

“Jo-zai” or tablet is a most popular form of pharmaceutical dosage in modern Japan. The term “jo-zai” first appears in the Japanese Navy Pharmacopoeia, First Edition (1872). Its Latin name was translated as “torikisuki” and was written in Japanese katakana characters. “Jo-zai” translated as “trochischi” can also be found in the Japanese Pharmacopoeia, First Edition (JP1) (1897).

Its Latin name and definition have changed several times : trochisichi ; pastilli, JP3 (1906) ; tablettae, JP5 (1932) ; tabellae : JP6 (1951), etc.

The etymon of the word “jo-zai” is based on the English word, “lozenge”. Its square-shaped form is similar to old Japanese silver coins. During Japan’s Edo era (1603-1868) and in ancient China, silver coins were called “jo”. Therefore the word “lozenge” was translated into Japanese as “jo-zai”, combining the character for “coin” with the one for drug, “zai”.

近代医薬包装史 序論 医薬品包装の明治維新

服 部 昭^{*1}

History of Modern Pharmaceutical Packaging in Japan —Introduction—

Akira Hattori^{*1}

(Received August 2, 2013; Accepted September 19, 2013)

明治の世になって政治の世界だけでなく、文化から、暮らしの隅々まで西欧文物到来の嵐をまともに受けて、江戸時代から近代へと急激な変化が起きた。医療は中国の伝統医学から西洋医学へと移った。蘭学の緩慢な浸透は西洋医学の渡来を抵抗なく受け入れるのに役立ち、医薬品は生薬、植物製剤から化学薬品へと徐々に移行し、いわゆる漢方を追い出す結果になった。

明治維新における中国伝統医学による漢方医学から西洋医学への大転換が、医薬品包装にどのような変化をもたらしたかを本編にて取り上げ、その後、大正、昭和を経て今日至るまで、医薬品包装の展開を記述してゆく予定である。この近代医薬包装史は、1989~1993年にわたり本誌に発表した江戸時代医薬包装史につながるものである¹⁾。

1. 医薬品を取り巻く環境の変化 —江戸時代から明治へ

1868年といえば、医薬品の概念は、まだ江戸にあり、今日とはまったく異なっている。この医薬品・業許認可の制度、法的立場をはじめに明らかにしておく。例えば、「医薬品」という用語すら明治初めには存在しない。「漢方」にしても、「生薬」にしても同じように、用語としては、江戸時代には定着していない。これらの用語を必要としないのが江戸時代であった。「漢方」、「生薬」という用語が一般に普及するのは、非漢方、非生薬の登場による明治以降のことである。ただし、漢方については蘭方の到来で一部には用語の使用はあった。

(1) 医薬品製造販売の制度

当時における医薬品の主力といえば、江戸時代から引き継いできた売薬であった。これは一般薬であり、医療の場で医師が使う医薬品ではなかった。一般用と医療用の区別は、江戸時代には既にあったが、慣習としての存在であった。制度の上で分けられていたのではなく、その必要性もなかった。

一般薬である売薬は生薬の製剤加工品が中心であり、内服では丸剤、散剤、外用では膏剤が多かった。一方、医療用では、江戸時代はもっぱら湯液、いわゆる煎じ薬が主流であったが、蘭学系統では植物製剤ではあるもののエキス、油剤、散剤、水剤などであった。

西洋医学は蘭学の系統を受け継いでいるが、次第にオランダからドイツ、イギリスの医学に移り、医薬品は植物製剤からは徐々に離れてゆく。1870年、札幌の病院ではキニーネ、ヨードカリが使われており、キニーネは品不足であったという話もある²⁾。西周は『百学連環』総論(1870年)のなかで、日本の医者は古来の傷寒論により効能も知らないまま薬種を使い、西洋の医薬、キニーネ、オヒウム、モロヒネなどには確かな効能があると、たまたま耳にして、真理を理解しないで、それを混ぜて使っている医者があると、問題にしている。

医薬品の製造販売は江戸時代には法の規制がなかった。製造、販売、販売品目には何ら拘束はなかった。これらに中央政府の手が入り、許可あるいは届出による制度が

^{*1} 小西製薬株式会社 *Konishi Pharmaceutical Co., Ltd.* 11-33-2 Kamiishikiri-cho, Higashiosaka, Osaka 578-1029.

生まれるのが明治維新の大きな変化のスタートであった。

売薬については、明治早々から、中央政府の取締が始まり、1871年1月に大学東校（東大の前身）に売薬取締局が設置され、同年2月に太政官が売薬取締規則を布達した。これにて、売薬の製造販売は免許制となり、免許の鑑札が交付された。そして、「官許」の文字表示が義務付けられた。この規則による売薬の官許第1号は守田治兵衛の「宝丹」であった³⁾。やがて薬事の業務は1874年11月に文部省医務局に、そして、1876年4月、内務省に衛生行政を担当する衛生局が出来て、ここに移った。内務省にはまた、警察行政を司る警保局もあって衛生行政の取り締まりは警察が担当した。明治の警察法規集1902年には、医薬関係の取締り法規がずらりと並んでいる⁴⁾。

厚生省の出来るまで、医薬行政は内務省が担当し、その間の時代は長かった。厚生省は内務省の衛生局を受け継いで1938年1月に発足する。

新政府が売薬製造販売の規制を強化していったのは、放任されていた売薬の実態を把握し、安全を管理する意図があった。さらに、乱雑であった売薬の品位を向上させ、医薬品を権威付けるのが狙いではなかったかと思われる。品質を政策として取り上げるには時期尚早であり、使用上、効き目よりも危険でないことを許可条件にしたのが精一杯のところであった。一方、売上好調な売薬の製造販売者には高額な税金を負担させた。膨大な財政支出を補い、さらに、西南戦争の戦費負担増などで政府は増税策をとらざるを得ず、売薬業者には過酷な営業税を負担させることとなった。売薬営業の実態を規制強化により把握してゆくことは、徴税のためにも必要であった。しかし、この頃の東京日日新聞（1883.1.6）は「売薬税を課したのは、売薬中には無責任なものもあり、これを押さえる狙いがある」と注記している。

医療用医薬品の製造販売は1889年「薬品営業並び薬品取扱い規則」いわゆる薬律の出るまで、しばらくのあいだ法的には放任に近い状態にあったが、しかし、実際には品目別の製造許可の免許を与えていたが、強制力はなかった。1876年5月内務卿の大久保利通は、舶来品、贗薬の横行する中で、国産の製錬薬品を奨励すると言って、製造品を持って願い出れば製造免許を与える、と通達している。

これが医療用医薬品製造の事実上の許可制度実施と言いうるが、1886年、日本薬局方が制定されるまでの暫定措置であった。局方収載品が医療用医薬品の使用リストでもあり、特別に医療用医薬品とは言わなくても「日本薬局方品」という枠によって使用と製造を規制していた。医薬品

の製造、販売そして医薬品販売者の制度は薬律の制定、すなわち1889年3月の「薬品営業並びに薬品取扱規則」の制定で固まる。この段階でも医療用医薬品は「医薬品」ではなく「薬品」と称されており、ここには「売薬」も含まれていた。このあと、1914年に売薬法が制定されて、明治初年以來の従来法が改正された。売薬は引き続き独自の道を歩む。当時の政府法案段階では、「売薬とは公衆をして医師の指揮によらず、疾病の治療軽減のために使用するもの…」と今の一般薬に通ずる定義が用意されていたが、日の目を見なかった。これにかかわる判例では、法案と同じ文言で1910年大審院の判決文がある⁵⁾。

医療施設については、病院と言う施設が、名称はともあれ、早い時期では、南蛮渡来時に、本格的な施設は幕末に各地に出来ている。たとえば、函館では1868年4月に箱館医学所が箱館府民政病院と改称されている⁶⁾。1869年、横浜病院では半年で148人の患者治療にあったという記録もある。これら病院の開設は国民の福祉を慮ってという意図ではなく、幕末の内乱による軍事上の必要による。

なお、「病院」(ようじょうしょ)、「薬局」(くすりやくしょ、せいやくじょ)と言う施設名は蘭学では、すでに江戸時代にも使われており、『大黒屋光大夫ロシア漂流記』で、蘭学者桂川甫周の編纂による『北槎聞略』(1794年)に出てくる。これらの用語は、医師でもあった桂川甫周が日常使い慣れていたのである。ただし、甫周は「びょういん」、「やっさよく」とはルビを振ってはいない⁷⁾。

(2) 医薬品の概念 品質と規格 一日本薬局方の制定

「品質」という用語は、江戸時代にはなく、明治初期に「農産物の品質均しければ…」とお雇い外国人である東大農学部教師フェスカの『農業改良按』(1888年)という講演に出ているが⁸⁾、演者自らの言葉か、訳者の言葉かは不明である。ほかに品位、良質などの用語もあった。

医薬品では、1889年の薬律26条に「日本薬局方に記載するところの薬品はその性状、品質…」と条文に出てくるし、また、1891年の改正日本薬局方にも「品質」の字句は出てくるので、この頃に品質と言う概念は確立したかと思われる。しかし、1906年、下山順一郎の『第三改正日本薬局方注解』の前文では「日本薬局方は本邦医薬の品性を規定するところの法令なり…」とか、薬品の定質試験とか、「薬品の純雑真贋は形状、性質、実性反応、試験等により判定する…」とあり⁹⁾品質と言う字句は消えてしまう。

明治早々の衛生担当行政は西洋からの輸入医薬品の贗物や、粗悪品対策に追われていた。贗薬追放は品質以前の問

題であり、検査を強化して、試験所を作ったりしたが、1891年に日本薬局方が出るまでは、その場凌ぎの対策であった。

医薬品の規格という考え方は近代の産物であり、江戸時代には、漠然と性状を並べて、鑑別したり、良品の選択ぐらいはなされていた。しかし、それは主観的であり、医薬品の製造者も購入者も客観的に把握できる内容ではなかった。代わりに、良品選択の一つとして産地にこだわる風潮はあった。草木薬の鑑定は五感で判断するのであり、固有の形状を示すものはある程度の判断は出来た。現実に吉益東洞の『薬徴』（1785年刊）は簡潔に草木薬の良品の形状を示している。当時ではこれは画期的な試みであった。ここにおける良品が効能とどのように結びつくかは経験の産物であり、それは科学的な評価の前段階でもあった¹⁰⁾。

これが西洋医薬品の化学物質になると、五感の範囲を脱する。その判断基準として生まれたのが日本薬局方である。規格書制定に合わせて医薬品の試験所の整備が急速に行われた。医薬品販売にあたっては、試験所の試験合格証を添付、あるいは貼付が義務付けられるようになった。試験所は当初は公的なものであったが、次第に製薬者には欠かすことのできない施設となっていった。試験所は広がってゆく。零細企業の多かった売薬にも薬品試験の必要が求められてゆくことになる。

(3) 家伝薬から大量生産の売薬へ 一薬の生産形態

売薬は家伝薬として家内工業で生産を保つことはできた。江戸時代から連続と続いてきた家伝薬の売薬は、剤形もこの時点では丸剤、錠剤、軟剤、散剤、粉末が主流であり、明治早々では、一部の寺社門前町販売の薬を除いて、まだ宣伝手段も限定されていて市場は狭く、生産量は少なかった。大部分は家内産業として技術は非公認にて伝承され、生産、技術の近代化は遅れた。一部で、配置薬の生産をしていた地域の製薬業では、大量に造る必要もあって、一か所に集まって、集団による生産現場も見られた。これは主として包装作業である¹¹⁾。

一方、西洋薬の化学薬品を加味した売薬は宣伝媒体の普及に伴い、膨大な宣伝費を使って販売網を拡大して知名度を挙げた。これにより、大量生産による売薬が明治中期以降に勃興した。この種の売薬には、錠剤と言う剤形が主役を演じた。カタカナ商品名が主流であって、西洋風を売り物にして、当時としては斬新なスタイルにて登場した。

医療用医薬品は原末の製造から製剤まで一貫している場合が多く、そのための装置は大型化してゆく傾向はあったが、それは輸入商品が一段落してからのことであった。幕

末から明治にかけては、薬種卸商が輸入品を小分け包装する作業を受け持ち、薬種卸商が輸入医薬品の普及に貢献した。道修町薬種問屋では、これが、新薬メーカーに転換する機会にもなった。

輸入医薬品の道修町薬種問屋に与えた影響は大きく、医薬品中身のみならず、その包装、資材など商品のデザイン、スタイルには生産者だけでなく、資材業者もこれらの外来商品に関心を抱いた。

(4) 薬学高等教育者の育成

医薬品製造の国産化は衛生行政では急務であったが、研究者、技術者の育成は容易ではなかった。お雇い外人の教育で細々と研究者は生まれてはいたが、どの分野にしても、高等教育の地盤作りは西洋に追いつくためには欠かさない事業であり、明治政府はかなり積極的に留学や外人教師の招聘に金を使った。明治初期に招聘された欧米の教育者の影響は無視できない。むしろ、それが薬学の基本になったといってもいい。

1883年、ゲールツが横浜で死去した時、当時の東京日日新聞(1883.9.18)では「日本の薬学育成に功績」と報じ、深く哀悼の意を表している。ゲールツはオランダ医学校の化学の教員で、1869年長崎に来ている。薬学の高等教育は製薬という名称にて始まった。東京大学に製薬教場が開設されたのは1873年で、このときはじめて薬学の教育が行われるようになった。1873年、製薬学の生徒募集に応じたのは15名で、最終的に卒業したのは1878年3月、9名であった。この人たちには東京大学医学部の卒業証書が授与された¹²⁾。

東京大学としての医学部薬学科が、制度として確立するのは1887年12月であり、製薬学の留学生では1883年に下山順一郎がドイツにゆき、1887年7月に帰朝している。

地方薬学校の創立では、初期の段階では明確な学校という形態ではなかったが、薬舗主養成機関が出来たのは1880年代の京都、大阪で、1882年に大阪薬舗夜学校は道修町で授業を始めた。このとき文部省は薬学校通則を出した¹³⁾。

(5) 西洋技術の到来

明治になって渡来してきた技術は枚挙にいとまがないが、その一つの例として、製紙、印刷技術を取り上げる。

活版印刷技術の発展には西洋紙の導入、製造とが密接につながり、両者は連携して成長してゆく。同時に、紙の需要増は新聞雑誌など印刷媒体の急成長があって、必然的に製紙、印刷の技術を確かなものにした。

わが国の活版印刷の歴史は古く16世紀にさかのぼるが、

実用化されてくるのは出島の阿蘭陀印刷所の新設 1857 年で、これが大きな役割を果たした。特に、1862 年にはポンベの『薬学指針』を印刷し、開校されたばかりの長崎医学所の教科書として使われている。出島では西洋紙も輸入しており、ここで使われた活字は江戸の印刷の発祥地である蕃所調所に伝わっている可能性がある¹⁴⁾。1872 年医師ヘボンが助手岸田吟香を連れて香港に渡り、ここで『和英語林集成』(美華書館、上海)という辞書 1500 部を刊行している。これは海外ではあるが、本格的な印刷書物であった。

明治になって、活版印刷の発展に尽くしたのは本木昌造であり、彼は活字の製造から始めて印刷技術の普及に努め、邦文活字の基礎を作った。1870 年新聞「官許横浜新聞」も創刊した。明治の世、早々に、1869 年から 1870 年にかけて活版印刷が始まり、1878 年ごろから石版、1890 年網目垂鉛版、1900 年に三色印刷が始まる。1878 年には新聞は 7 種出ており、読売新聞は 1 日に 21900 部も発行していた。雑誌は 1887 年「国民之友」、1888 年「都の花」が開始する。このあと、一般向けの雑誌創刊が続いて、薬の広告媒体として広く利用される。

1895 年以降、大衆向け雑誌「太陽」「少年世界」「文芸倶楽部」などが続々発刊され、以後大衆雑誌「キング」講談社の発刊は 1925 年 1 月で、毎回百万部出ていた。

江戸時代には大量の和紙が製造供給されてはいたものの、和紙は柔らかく、裏写りするので、近代印刷機には不向きで使えなかった。そのため、西洋紙の供給に商社は動いたが、いつまでも輸入紙に頼っていることもできず、1871 年に渋沢栄一らが抄紙会社を起こす動きが出て、翌年会社は創業した。1874 年には輸入した抄紙機が稼動した。王子工場の竣工は 1875 年で、この頃から、新聞用、雑誌用の紙需要が高まりだした。医薬品包装に使われる板紙の国産化は 1876 年に始まり、板紙が軌道に乗るのは 1886 年である。その 2 年後、1888 年ともなると、紙の生産は後の王子製紙が注文に応じきれないほどの活況を呈していた。紙の生産が高まるということは文化の発展であり、近代日本の文化の成育ぶりを伺わせる¹⁵⁾。

2. 医薬品包装の何が変わったか

医薬品の製造販売が急速に進展する中であって、近代医薬品の包装も、大きく変わり、江戸時代からの脱出は早かった。包装の激変を次の諸点から、今後、各論として取り上げ、別の場で発表を予定している。ここでは概要にとどめる。

(1) デザインと表示

印刷技術、特に製版技術は木版時代とは比較にならないほどの改革で、細かい線、色彩は、デザインを一変した。洋風化、それは縦書きデザインから横書きデザインへの移行でもあった。アルファベットが当然の如く使用されて、雰囲気を一変した。文字も活字の使用で細かくなって、多量の情報を伝えることが可能となった。また、これまでの墨一色から、次第に色彩は豊かになってゆく。医療用の医薬品は西洋の輸入品の影響を受けて、そのままのスタイルを受け継いでいるものが多かった。

(2) 新しい包装材料の出現

硬質の板紙の出現は箱、ボックスタイプの包装を生んだ。柔らかい紙による包み紙、袋の包装は、一部では使用されたものの、店頭における陳列、家庭での保存にも不便であった。しかも、和紙は近代印刷技術には不適であった。

ガラス瓶は一部では江戸時代にもあったが、あくまでも液体の容器であった。

ガラス瓶は防湿性に優れ、密封性も良かった。家庭での繰り返し使用にも耐え、湿気に不安定な薬剤の容器には最適であった。ただし、重量、破壊が欠点で、輸送には不利であった。

金属容器も、江戸時代に存在はしていたが、それは趣味の域を超えなかった。実用的には缶詰が渡って来て食品に使われ出した。金属缶には中身の保存では紙や俵には見られない優れた性能があった。これが医薬品にも使われる時期が来た。

(3) 医薬品らしさの表現と使用性

江戸時代でも表示量の多いのが医薬品包装デザインの特徴であった。江戸時代の商品は単に品名を大きく書き並べるだけというのが、一般のデザインであった。包装の様式の変化に伴い、あわせて活字、製版技術が導入されて、見栄えも変わった。特に整然として、淡白なスタイルで、医薬品包装が登場した。

一般用の売薬では客が商品を手にとって見る場合が多く、特に出回り始めた新聞雑誌の広告とのつながりで、新しい医薬品像が作られ始めた。

医療用では調剤室での格納性、さらには反復使用に便利な包装が求められて、ポンドによる約 450 g のやや大型のガラス瓶が重宝され、これがその後の医薬品包装の定番になっていった。

売薬の点眼剤あるいは軟膏類は、旧来の貝殻包装から脱して、使用に便利な包装形態が採用され、それが一つのセールスポイントになっていった。

(4) 包装の容量 (販売の単位)

西洋から渡来した医療用医薬品はポンドを主体にしており、それが一つの基本になってゆく。尺貫法は江戸時代の名残で当初にはあったものの、次第にメートル法の採択で500g, 1kg包装になってゆく。これには制定されたばかりの日本薬局方がメートル法を採用したことの影響が大きい。

この500g包装のガラス瓶は調剤する際の、一つの定番になってゆく。

売薬では服用単位もあったが、販売価格の影響が大きく、20錠, 30錠, あるいは100錠などがあった。江戸時代の1服用包装, あるいは一巡りの7回分包装は少なくなった。

引用文献

1) 服部 昭, 杉原正泰: 薬の携帯とその容器の史的研究 (1)

薬史学雑誌, 24, 150-157 (1989).

- 2) 札幌市医師会史: 明治大正編, 札幌市医師会発行, p. 84 (1978).
- 3) 守田宝丹の広告: 郵便報知 (1874).
- 4) 現行警察法規: 修文館 (1902).
- 5) 中野準三郎: 売薬法注解, 薬事公論社, pp. 3-4 (1914).
- 6) 札幌市医師会史: 明治大正編, 札幌市医師会発行, p. 34 (1978).
- 7) 桂川甫周著, 亀井高孝校訂: 北差聞略, 岩波書店, p. 183, p. 187 (1990).
- 8) フェスカ: 農業改良按 (1882年1月), 日本近代科学思想体系「科学と技術」岩波書店 (1989) による。
- 9) 下山順一郎: 第三改正日本薬局方注解, 梅皇書院 (1906).
- 10) 吉益東洞: 薬徴 (1785年刊), 日本思想大系, 洋学下, 岩波書店 (1976).
- 11) 富山県薬業史: 富山県, 丸善, p. 190 (1987).
- 12) 東京大学百年史通史1: 東京大学, p. 382, p. 533, p. 520 (1984).
- 13) 大阪府薬剤師会: 大阪府薬100年史, p. 70, p. 102, p. 134 (1993).
- 14) 川田久長: 活版印刷史, 印刷学会出版部, p. 276, p. 266 (1981).
- 15) 王子製紙(株): 王子製紙社史本編, p. 506 (2001).

Summary

The Meiji Restoration was highly significant, and brought a big change for medical and pharmaceutical products. During the Edo period, for a long time, drug production and sales were neglected under the institution of the law. However, the new Meiji government intensified a crackdown on drug production and sales to ensure drug safety and dignity. Furthermore, the government investigated the actual sales conditions of drugs with the aim of a tax on drug sales.

Medicine as well as drugs rapidly switched from Chinese medicine into Western medicine. In the Edo period, although drug packaging was wrapped in paper and indicated the brand name, dosage and manufacturer, in the new era, drug packaging had various purposes; namely, for protection of the contents, convenience of use and to create product individuality.

日本薬史学会 2013 (平成 25) 年会 プログラム

平成 25 年 10 月 5 日 (土 : 10 : 00 ~ 17 : 20)

北海道医療大学サテライトキャンパス

開会の挨拶 (10 : 00 ~ 10 : 10)

日本薬史学会会長 津谷喜一郎
日本薬史学会 2013 年会会長 吉沢逸雄

午前の部

一般講演 (10 : 15 ~ 11 : 38)

1. ホメオパシーの設立者サミュエル・ハーネマン医師の生涯
2. Gaper について—オランダの薬店の看板
3. 天保飢饉における石見銀山領の救荒・疫病対策について (付 : 救荒植物としての「葛」)
4. 古代インドの薬学 バウアー写本第 2 部におけるハリータキーの記述について
5. 日向薬 (くすり) 薬事始め (その 15) 一日向における種痘の歴史—再考 (Ⅲ)
若山健海著、嘉永酉載「種痘人名録」について (1)

座長 : 島森美光
ミハエラ・シェルブレア
石田純郎
座長 : 本間克明
成田研一
夏目葉子
座長 : 八木直美
山本郁男他

午後の部

一般講演 (13 : 30 ~ 13 : 45)

6. 韓国の薬研の歴史

座長 : 西部三省
奥田 潤他

特別講演 (14 : 00 ~ 15 : 00)

ヒト耳あか型遺伝子の発見とその医学的・薬理的・人類学的意義

座長 : 吉沢逸雄
新川詔夫

一般講演 (15 : 15 ~ 16 : 55)

7. 医薬品の一般名に関する考察 (2) : 受容体関連薬物の名称
8. 医療費の抑制と薬価基準の見直しの経緯—1985~2010 にかけての薬価制度論議の経緯—
9. 「福音書」に基づく病 (やまい) と癒やしについて
10. 英国における The School of Pharmacy の創設とその背景について
11. 大分県近代薬学史年表作成のためのメモ (1) 明治編
12. 後志の薬史 (人物編)「アスパラガスの父」と称えられる薬剤師 : 下田喜久三とその生涯

座長 : 高橋保志
三澤美和
横山亮一他
座長 : 関川 彬
伊藤あゆみ他
柳澤波香
座長 : 富所謙吉
五位野政彦
小松健一他

ホメオパシーの設立者サミュエル・ハーネマン医師の生涯

ミハエラ・シェルブレア

東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学

ホメオパシー(homeopathy)は現在、近代西洋医学の次に使用されている補完・代替医療である。世界保健機関(WHO)によると 5 億人が利用している。日本では 2010 年 7 月の山口県における“ビタミン K 事件”とその後の日本学術会議による談話がメディアで紹介された。

Homeopathy は、元々ギリシャ語由来の言葉で“Homeios”(ホメオス,似た・同種の)と“Pathos”(パソス,苦しみ・病気)の 2 つの言葉からの造語である。この造語の命名者であり、医療システムの概念・原則を設立したのは、ドイツに生まれたサミュエル・クリスティアン・ハーネマン(Samuel Christian Hahnemann, 1755 - 1843)である。彼は医師になったものの、患者に対して厳しい医療に絶望して、一時医師をやめている。その後、マラリアの特効薬キナ皮の効果にヒントを得て、新たな医療システムを考案し、1796 年に「ホメオパシー」(同種療法)を公開した。その時、ホメオパシーがこの世に誕生した。

彼は、ホメオパシーの臨床研究を続け、1810 年には、その基本的な原理をまとめ『医術のオルガノン』(Organon der Heilkunst)として著した。その後、彼は亡くなるまで、ホメオパシーの実践と理論の確立に力を尽くした。彼は、既存の医療の常識には囚われることはなく、自らの目で病の人を診て、その症状の意味を考察し、同時代や過去の確かな文献にだけを根拠に、理想的な治療とは何か?と問い続け、病の本質にまで考えを深めて行った。そして、ついに現在も治療困難と言われている慢性病の治療方法を具体的に見出した。慢性病治療については、12 年間の研究の後、『慢性病論』(Die chronischen Krankheiten)として著した。

最晩年(80 歳)には、ドイツを離れ、フランスの貴夫人メラニー(Melanie d'Hervilly Gohier, 1800 - 1878)と再婚した。パリで妻とホメオパシーの臨床を深めて、ホメオパシーの原理を更に深め、87 歳の時、最後の著作『オルガノン第 6 版』(Organon der Heilkunst, Sechste Auflage)を書き終えた。(第 6 版最終稿は 1842 年に完成したが、出版は 1921 年)。

ドイツ国内には、ハーネマンが在住した町が多く、多くの足跡が残っている。マイセン、ライプツィヒ、トルガウ、ドレスデン、ケーテン、トランシルバニアの町シビウ(ヘルマンシュタット)などを訪れて、彼のレガシーを確認できる。

Gaper について — オランダの薬店の看板

石田純郎（岡山大学医学部非常勤講師）

Gaper(Gaaper)は、オランダ語で、あくびをする人という意味である。薬局ではなく、むしろ、薬店の看板として、道路に面した屋外の玄関上に設置されている。ムーア人（黒人）が多いが、オランダ人を模したものもある。女性は少なく、男性が多い。オランダ人の Gaper では、消防団員や警察官などの制服を着た職業のものが多い。木製、石製である。開口し、舌を出している。舌の上に丸薬が乗っていることがある。

丸薬の飲み方を提示しているようにも思われる。ムーア人が多いのは、外来の薬品が良く効くという民衆の考えを表しているようにも思う。

オランダの都市の商店街で、薬店の看板として、現在も使われている。

それ以外に、下記の場所に展示されている（①～④は演者が確認、⑤～⑦は文献より）。

- ① エンクハウゼン サイデル海博物館(Zuiderzeemuseum) 広大な敷地の屋外博物館であるが、Gapers 館があり、20 体以上が展示されている
- ②、ライデン プールハーヴェ（国立医学史科学史）博物館、数体が展示されている
- ③、アームスフォールト Hof（中心広場）39 番地の Logement de Gaaper Hotel 以前薬店であった建物が現在、小ホテルに改装されている。広場に面して、玄関上に 1 体、屋内に数体、ミニチュアが十数体展示されている
- ④、ハールレム フランス・ハルス美術館前のハールレム歴史博物館の売店で、ミニチュアを販売している
- ⑤、Maarsse の Nederlands Drogisterij Museum に 150 体展示
- ⑥、アムステルダム Prinsenstraat 30 番地の De Vwergulde Gaper、旧薬局を改装した喫茶店
- ⑦、Grijpskerk の Herenstraat44 番地の薬店 Drogisterij de Gaper、現役の薬店



天保飢饉における石見銀山領の救荒・疫病対策について (付：救荒植物としての「葛」)

島根県薬剤師会江津・邑智支部 成田 研一

昨年は享保十七年(1732)の大飢饉時、領民の救済に功績の大きかった第十九代大森代官井戸平左衛門について報告した。井戸平左衛門は救荒対策として年貢の減免、年貢米の放出を断行、サツマイモを救荒作物として導入栽培した等で領内に餓死者を出さなかったことが知られている。一方、対照的に隣接する浜田藩には「享保十八年餓死病死帳・長浜村：新修島根県史」が残されており(享保十七年八月～翌十八年四月：村内で160人死亡、内103人餓死、57人病死)、飢饉による死者は当時の人口(推定800人)の20%程度と推計されている(*)。当地(現・浜田市長沢町)には井戸平左衛門の顕彰碑と太子堂が並んであり、当時の苦勞を偲んで毎年、供養の法事が続けられている。

時代が下がって、天保の大飢饉(1833～39)では東北地方を中心に餓死者を多数出し、米一揆が多発、大塩平八郎の乱が起こるなど幕藩体制を揺るがしたことが知られている。この時期の石見銀山領のお触れ書に見る救荒・防疫対策を、古文書から紹介したい。

島根県太田市五十猛の「林家文書：御用留：天保四癸巳十月日(1833)」にて「北国関東凶作ニ而・・・穀物拂底ニ相成・・・」とし、飢饉翌年は米高騰となるので「菜大根、芋からホ浦邊ニ而ハ若布荒布鹿尾藻(ワカメ、アラメ、ヒジキ)之類・・・山方ニ而ハ葛蕨(クズ、ワラビ)之根を掘取・・・」と、救荒食の備蓄を奨励している。「御用留：天保七丙申十一月日(1836)」では「享保十八辛丑年十二月飢饉之後」の疫病流行時の町奉行所の「板行写」として、飢饉の後に起こる「疫病流行候節」の対処療法が列記紹介されている。「疫ニ者大徒婦なる黒大豆を能い里て壺合甘草老勿水ニ而せんし時々吞て吉：右醫渥ニ出ル」「疫ニて衾つ殊之外強氣違之如くさ王きてくるしむニ者芭蕉の衾ヲ徒く久多き汁ヲ絞て飲てよし：右後備兼方ニ出ル：一切の食物毒ニ阿多り又色々の草木の小魚鳥獸など喰煩ニ用て其死をのかる遍し」等が記録されており、天明の大飢饉(1782～87)に当たる天明四年(1784)にも用いられた薬法であったと記されている。この時期(天保5年：1834～天保11年：1840)の当地、石見国各藩の人口変動は銀山領では5%強減(89,000→84,000)、浜田藩は10%弱減(101,000→91,000)、津和野藩は20%減(75,000→60,000)と推定されている(*)。

今回は上記の「御用留」に記された「葛(クズ)」について触れたい。「葛根」は神農本草經に記載があり、現在も繁用されている重要な漢方生薬である。我が国では延喜式典薬寮(967)に「葛根」「葛花」の献上の記録が残っている。「葛花」は、貝原益軒「大和本草(1713)」にも「葛花ハ酒ヲケス薬ニ入用ユ・・・」とあるように薬用の歴史は古い。また、石見地域に所縁のある柿本人麻呂の歌「大刀の後鞘に入野に葛引く我妹 着せてむとかも夏草刈るも：万葉集 卷七」から「葛布」が古くから用いられていたことが分かる。「葛布」は今も静岡県掛川市において伝統工芸として伝えられている。石見銀山領西田(現・大田市湯里地区西田)には1700年代から商品生産が始まったと伝えられる「葛粉」が後には「西田葛」として将軍家への献上品となり、太田蜀山人「石州鉱山見聞草稿：文化8(1811)年」にも登場、現代も地域の特産となっている。当初は救荒の意味合いが強かったのではないかと推測される。

* 「近世島根地域の人口変動について：原慶三：島根県教育委員会研究紀要 H17-4」

古代インドの薬学 パウアー写本第2部におけるハリータキーの記述について 夏目葉子 名城大学大学院 薬学研究科

古代から、薬物治療の最も基礎となるもののひとつが、個々の薬用植物に関する知識である。インドにおいては、チャラカ・サンヒターとスシュルタ・サンヒターが、古代インド医学の最も基本的な典籍として有名である。両書の成立年代には諸説あるが、おおむね紀元2世紀以降と考えられている。この両典籍と内容的に関連する薬用植物の記述を含み、なおかつ仏教の影響も考えられている医学文献が、パウアー写本である。それについての概要は、薬史学雑誌、第48巻 第1号において論じた。

本発表では、この写本の第2部『ナーヴァニータカ』に収められている、ハリータキーと呼ばれる薬用植物の記述をさらに詳細に取り上げる。

ハリータキーは、現存する基原植物としてはシクンシ科のカリロク(訶梨勒):学名 *Terminalia chebula*, Retz. 英名 *Chebolic myrobalan* に対応すると考えられている。そして現代のアーユル・ヴェーダにおいては、最も効果のある長寿と強壮のための薬用植物として用いられている。

なかでも『ナーヴァニータカ』の第11章は、「ハリータキー論」として、その起源、形態的特徴、薬効、他の植物との組み合わせによる処方形成について論述している。また、「ハリータキー論」以外の部分においては、ハリータキーはトウダイグサ科のアーマラカ(阿摩勒):学名 *Embelica officinalis*, Gaertn. 英名 *Emblic myrobalan* とヴィビータカ(毘醯勒):学名 *Terminalia belerica*, Ronb. 英名 *Belleric myrobalan* と組み合わせたり、サンスクリット語で「3つの果実」を意味するトリパラとして処方を形成していることが判明した。

なお、前述した「ハリータキー論」にはトリパラの記述は見られなかった。そこで『ナーヴァニータカ』全体におけるトリパラの処方、剤型と適応症をまとめ、そこにみられる傾向や特徴について報告する。

現在でもトリパラは、アーユル・ヴェーダにおける3体液質(風質、胆汁質、粘液質)のバランスをとるものとして大変有名である。そして偏頭痛、食慾不振、抗酸化作用、便秘、新陳代謝アップなどに効果があるといわれている。そのため強壮剤、若返り剤として内服、洗眼、塗布と様々な使用方法で幅広く用いられている。

このような事柄を踏まえ、『ナーヴァニータカ』におけるトリパラの記述から、古代インドの薬学におけるトリパラの処方形成過程を解説していきたい。

日向薬(くすり)薬事始め(その15) 一日向における種痘の歴史—再考(Ⅲ)

若山健海著、嘉永西載「種痘人名録」について(1)

○山本郁男¹⁾、岸 信行^{2,3)}、高村徳人^{2,4)}、宇佐見則行⁵⁾

¹⁾ 前、九州保健福祉大学薬学部、²⁾ 九州保健福祉大学薬学部 QOL 研究機構、³⁾

宮崎、日向、富高薬局、⁴⁾ 九州保健福祉大学薬学部、⁵⁾ 奥羽大学薬学部

[はじめに]これまで、我々は、日本薬学会第132年会(札幌)、本会2012(平成24年)年会(東京)において日向の種痘史に空白があることを見出し、偶然にも表題の資料「種痘人名録」(以下「人名録」と略記)の存在に遭遇、若干の知見を報告した。本「人名録」は最初、昭和18(1943)年、大悟法利雄(若山健海の孫、牧水の研究者)によって健海の住居(宮崎県東臼杵郡東郷村坪谷部落)の蔵の二階の反古中から発見された。そして、すでに大悟法利雄⁽¹⁾、黒木晩石⁽²⁾、中野操、伊藤卓雄⁽³⁾らが本「人名録」の信憑性について議論している。前二者は、日本における牛痘接種は通説より約三ヶ月早い、嘉永2(1849)年西3月6日とし、後二者は、種々の判断から嘉永3(1850)年3月6日の誤記であるとの説を主張している。しかし、なお不明の点も多く、我々はさらなる慎重な議論・討議が必要であると考え、今回、本「人名録」の内容、特に統計を行った。この目的のために、各被接種者に1から244と番号を便宜上付することにした。[結果と考察]統計=被接種者総数は244人。年代、地域別に分けると、嘉永年間:嘉永二(1849)年三月六日~五月廿二日、87人<内訳、宮崎(福島退庵の住所)、清武など50人、美々津、別所など37人>。安政年間:安政二(1855)年十一月十八日~十二月廿八日まで12人(坪谷村、健海の住所)、安政三(1856)年一月六日~四月三日まで49人(米良、日の原など)、安政六(1859)年七月一日~七月十七日まで7人(中瀬)、文久三(1863)年八月廿三日~十二月廿三日まで47人(田の川、植野原など)。慶応二(1866)年六月十三日~八月三日の間、42人(山陰、石原、一ノ谷など)。性別は男性69人、女性52人、不明123人(小児、孫、児、子など)。年齢別では、一歳は8人、二歳19人、三歳16人、四歳14人、五歳8人、六歳11人、七歳8人、八歳3人、九歳5人、十歳7人、十二歳1人、十四歳1人、十五歳1人、十六歳1人、十七歳2人、十八歳2人、二十歳1人、二十一歳2人、不明134人(記載なし)。姓名のある者として、福島鯉一郎(福島退庵の粹)、若山立造(健海の長男)、日高善左衛門、黒木宗市、大山宗三郎、由地栗蔵、若山縁司(健海の次男)、新阪久吉など、被接種者の保護者の姓名のある者では、福島退庵、若山健海、岩切亀吉、村川庄右衛門、菅波平右衛門、田村周斎、小城常次、日高弥右衛門、後藤為蔵など。菅波平右衛門は、延岡藩(内藤家七万石)の御陣屋付の武士と考えられる。商屋の屋号には、唐津屋、松屋、紀国屋、伊勢屋、石坂屋、若松屋、京屋、大坂屋、大阪屋、堺屋)など。職業を表すものとして、大工、左官、塗師、木挽、木地師、油屋、髪結い、伯楽。寺院には、仙学院、昌福寺(現存)。藩の出先機関として、宮崎御陣屋(前出)。特別な意味のある事項には、痘価の記載の他、「安政二卯十一月、日州延岡〇〇片寄痘種求自岡城植来」とあり、延岡における種痘の開始は、安政二(1855)年十一月廿八日以降であることが明確となった。なお、片寄なる者は、恐らく片寄元蔵(1811~1863)であり、小石元瑞、頼山陽門人、内藤藩(政義)の侍医であると考えられる⁽⁴⁾。何故、藩の侍医が自ら健海の所に痘種を求めたかなど謎が残る。[謝辞]本「人名録」の複写を頂いた若山牧水記念文学館館長、荒砂正伸氏に深謝する。[文献](1)大悟法利雄、若山牧水伝記篇、東京、二見書房(1944)、(2)黒木晩石、古今宮崎史談、講談社(1985)、(3)伊藤卓雄、沼津市若山牧水記念館報第38号(2008)、(4)山本郁男、日向の医人達—日向医薬事始め、憐ながと(2012)。



韓国の薬研の歴史

○奥田 潤 (名城大・薬)
金 夬 正 (許浚博物館)
李 京 録 (韓独医薬博物館)

東洋独特の製薬器具である薬研(碾)は生薬を粉碎して粉末とする器具である。

宮下三郎氏の論文で*で「中国の唐時代」618～912A.D.)の初期には、医書の処方に薬の粉末をつくるという指示は稀であったこともあって、薬研は使用されなかった。唐時代後期になると、「延喜式」の37処方にも、また「太平聖恵方」97の処方には「研薦末」と明示されており、この頃から石薬(鉱物性薬物)の粉末がつくられるようになり、薬研が使われるようになったと思われる。」と述べている。

韓国の薬研を調査するため①韓国国立歴史博物館、②国立扶餘博物館、③許浚博物館、④韓独医薬博物館、⑤Gachon(嘉泉)博物館、Sanchon(山清)博物館などを訪問し、カタログを集め調査した。韓国の薬研でもっとも古いものは、②が所蔵する鉄製のもので高麗前期10世紀頃のものといわれている。つぎに古いのが李王朝で使用された鉄製の薬研で高麗時代(918～1322A.D.)につくられたもので①に保存されている。朝鮮時代(1392～1910A.D.)につくられたものは美しい独特の形をしたものがある。薬研の製作材料としては調査した18台のうち、木製が8、鉄製が6、石製が4となり木製が多かった。木製はつくりやすいが量産は難しい。鉄製は量産ができ、頑丈であり、多くつくられたと考えられる。石製は重い、周りがかけやすい欠点があるようにみられた。

粉末をつくる器具として別に磨石があり、12～13世紀に、乳鉢も13世紀につくられ、青瓷乳鉢(陶器)が保存されている。

したがって韓国では10世紀頃から薬研がつくられ、日本は16～17世紀頃から作りはじめられたので、日本は6世紀ぐらい遅れて薬研を使用し出したと考えられる。

謝辞

韓国資料の日本語への翻訳で協力いただいた、名城大・経済・修士 崔 皓泉氏の御協力に感謝する。

*宮下三郎：隋、唐時代の医療(藪内 清編中国中医科学技術史の研究)角川書店(1963)

ヒト耳あか型遺伝子の発見とその医学的・薬理的・人類学的意義

北海道医療大学学長・長崎大学名誉教授・日本学術会議連携会員 新川詔夫

ヒト耳あか型には湿性（軟性）と乾性耳あかが知られ、湿性表現型は乾性に対して完全優性を示す遺伝形質である。日本人は両型が高頻度（湿性が 15%、乾性が 85%）に見られる特異な民族集団である。そのことから、我が国の耳鼻咽喉科学の草分けの一人である岸一太（明治 40 年）以来、その遺伝学的研究は我が国で盛んであった。2002 年に筆者らは両型の混在家系を集め、遺伝的連鎖解析で耳あか型座を 16 番染色体着糸点付近にマップし、次いで乾性が 1 人の共通先祖由来（創始者効果）であるとの作業仮説の基に、2006 年に耳あか型決定遺伝子を同定した。まず先のマッピングから得た候補ゲノム領域は DNA 多型に乏しい SNP 砂漠だったため、その数百 Kb 領域をシーケンシングし多数の新規の CA リピート多型および一塩基多型（SNP）を同定し、次いで種々の関連解析、家系解析、連鎖不平衡解析などのゲノム医学解析を行い、*ABCC11* 遺伝子の機能的 SNP (c.538G>A: 538 番目の塩基が A あるいは G) が耳あか型の決定因子であることを突きとめた。つまり乾性耳あか型はアレル A のホモ接合体 (AA) で、湿性は GG ホモ接合体か GA ヘテロ接合体である。

ABCC11 は ABC トランスポーター遺伝子であり、外分泌腺であるアポクリン腺で強く発現する。その遺伝子産物は細胞内→外へ種々の基質を輸送する 12 回貫通型の膜蛋白（多剤耐性蛋白 8、MRP8）である。c.538G>A 部位のアレル G と A は各々 180 番目のアミノ酸がグリシン（湿性、Gly180）あるいはアルギニン（乾性、Arg180）置換 MRP8 をコードする。免疫組織学的解析では湿性耳垢・腋窩腺細胞にはゴルジ野に MRP8 で囲まれた分泌顆粒が存在するが、乾性組織ではみられない。機能解析では Arg180 をもつ乾性 MRP8 の輸送能は湿性に比べて低下するか欠如する。乾性 MRP8 は N 結合型グリコシル化が行われないために異常構造蛋白と認識され直ちにユビキチン化され、プロテオソームで変性・不活化される。これが乾性 MRP8 の輸送（外分泌）機能低下の原因であり、すなわち乾性耳あか型は耳あか分泌不全あるいは耳あかを欠損することを示す。

MRP8 の輸送基質として、胆汁酸、硫酸塩ステロイド、グルクロン酸抱合 E2、ロイコトルエン C4/C5、フルオロピリミジンやフルオロウラシル (5-FU)、メソトレキセート (MTX) などが知られている。野生型 *ABCC11* (湿性) 遺伝子の発現細胞はフルオロピリミジンや 5-FU などに対して多剤耐性を示す。つまりこれらの薬剤代謝は耳あか型遺伝子の SNP で規定されている可能性が高くオーダーメイド医療に貢献すると期待される。

湿性アレル G は腋臭症および産婦の分娩後 24 時間の初乳量と強い関連がある。耳あか型とエストロゲン受容体陽性乳がんとの関連データは得られていない。世界の 33 民族における A アレル頻度は中国北部（山西省）と韓国（大邱市）をピークとし南方（南・東南アジアへ向って）・西方（ヨーロッパへ向って）へ減少する地理的勾配を示し、さら乾性アレル A は南北アメリカの原住民にもみられる。白人や黒人および哺乳類はほぼ全てが湿性耳あか型 (GG 遺伝子型) をもつのでこれがヒト耳あか型の原型だろうと思われる。G→A 突然変異は約 4 万年（2000 世代前）前に東北アジアでたった一人（創始者）に生じ、乾性耳あか型は寒冷適応あるいは遺伝的浮動によって東北アジア人集団に広がり、現在の各地の頻度分布はその後の乾性人類集団の移動・拡散・定住を反映すると考えられる。日本列島では比較的高いアレル A 頻度が九州北部→瀬戸内海沿岸→近畿に分布し、乾性アレルが大陸からの渡来集団（弥生人）に由来することを示唆するものである。逆にアレル G 頻度の高い地域は西南九州や東北地方にみられ、原日本人に由来すると思われる。

医薬品の一般名に関する考察（2）：受容体関連薬物の名称

三澤美和
日本薬科大学

医薬品数は年々その数を増し、新たな作用機序を有する薬物がめまぐるしく登場してきている。医薬品の一般名は、WHO 医薬品国際一般名称委員会によって国際一般名（INN；International Nonproprietary Name）として世界に公表される。1990年代頃から一般名の命名法として、主として薬理活性の特徴をもとに、接尾語などに“stem”を使用するようになっている。Stemsを理解することは、医薬品開発者のみでなく、ジェネリック医薬品の使用頻度が高まってきた医療現場の薬剤師や教育現場の学生などにとっても有用なことである。

本発表では、INN stemsのうち、作用機序が受容体に関連した医薬品の名称に使用されるstemsをとりあげ、検討・考察した。Stemsの変遷から医薬品開発の発達の変遷をたどるとともに、各stemの名称の命名過程の推察も行った。医薬品の薬効の作用機序はきわめて多岐にわたるが、生体内受容体に作用して薬効を発現する薬物は以前からよく知られ、受容体をターゲットにした医薬品には重要なものが多く、現今受容体の解明が急速に伸展する中、関連薬の開発は世界でしのぎを削って行われて来た。

INN stem 総数は1994年には272であったのが、2011年には489と大幅に増えている。そのうち受容体関連INN stem数の比率でも、1994年の11.0%から2011年には17.4%になっており、受容体関連stemsの重要性はますます高まってきていることがわかる。受容体の種類に注目してみると、自律神経系・中枢神経系伝達物質やオータコイド類のアミン系受容体が当初中心的であったのが、経年的変遷として、受容体サブタイプの発見とともにサブタイプ選択的agonistやangatonistが開発されている。その後、待望されていたペプチド系の伝達物質（neurokinin Aなど）、ホルモン（angiotensin II、vasopressinなど）、オータコイド（leukotriene、endothelinなど）の受容体に作用する薬物が続々と登場している。核内受容体（PPAR γ ）、免疫系関連（サイトカインなど）の受容体、遺伝子組換え抗受容体抗体製剤（tocilizumabなど）や、受容体自体が医薬品（etanercept）などの出現も時代を反映していると言えよう。

受容体関連薬物のstems名称の命名過程を推察してみると、-tidine（cimetidineなど）、-lolol（propranololなど）、-azosin（prazosinなど）のように初めに開発された薬物の語尾を使用することもあったが、-sartan（candesartanなど）、-setron（ondansetronなど）、-lukast（pranlukastなど）、-triptan（sumatriptanなど）などのように、初めから薬理学的作用機序を意識してstem名が作成されるケースが多くなっているように読み取れる。

医療費の抑制と薬価基準の見直しの経緯 — 1985～2010 にかけての薬価制度論議の経緯 —

○横山亮一（日本薬史学会）、松本和男（日本薬史学会）

我が国は、世界に優れた健康保険制度により、所得に関係なく一定水準の医療を国民すべてが受けられる医療環境にある。しかし、高齢化、医療の高度化等で、年々、医療費は右肩あがりで見直し、国家財政に大きな影響を与えている。

医療で使われる医薬品の価格は、医療の価格を決める診療報酬の中で「薬価基準」とい形で国家が決められている。

しかし、「薬価基準」は流通経費、医療機関(病院、薬局)での管理経費も含まれた形で流通されているので、医療機関が購入する価格は「薬価基準」より下回る構造を持っている。

「薬価基準」での価格と購入価格との差が、いわゆる薬価差として認識され、薬価差の適正さが診療報酬の改正時に議論されて、薬価ダウンとの形で薬価基準改正が行われて来た。

既に、“医療費の抑制と薬価基準の見直しの経緯”については、『日本医薬品産業現代史（薬史学会創立 40 周年記念号）』の[新薬の自主開発の時代：1971～1984]の章の中でも概説されてきた。今回は、引き続き 1985～2010 年にかけての薬価制度に関する議論を次の点を踏まえて概観したい。

老人保健法、健康保険法等の保険制度改正、医療費高騰と国家財政、病院経営状況、製薬産業育成、米国を中心とする外国企業参入、国際政治等の影響がどのような形で、診療報酬改正を協議する中央社会保険医療協議会（中医協）で議論され、薬価基準改正（薬価基準算定ルール、薬価収載）に反映されたか。また、薬価基準診療報酬は準改正が国内製薬産業にどのような影響をもたらしたかにも触れたい。

「福音書」に基づく病（やまい）と癒やしについて

金城学院大学薬学部

○伊藤あゆみ、野々垣常正

世界で最も多く翻訳され読まれている『聖書』の中の、とくにキリストの言葉や行動、そしてその存在の意味について弟子の視点から記録した「福音書」から、キリストの医療行為と思えるほんの一部を抜き出し、現代の医療につながる精神や行為があったのかについて研究を行った。

今回は数多くある医療行為の中からよく様々な題材に用いられている、①重い皮膚病（マルコによる福音書 1. 40-45）、②中風（マルコによる福音書 2. 1-12）、③盲（マルコによる福音書 10. 46-52）の三つに焦点を絞って考察する。

①重い皮膚病

聖書に記されている重い皮膚病とは、今でいう「ハンセン氏病」とほぼ同義語である。キリストが生まれるよりかなり以前に書かれた「レビ記」などでは、一般の人々の目に触れないように隔離するとまで書かれており、重い皮膚病の者は社会から疎外隔離されていたことが想像される。病気により身体だけでなく精神的にも社会的にも触れられた患者に対し、手を差し伸べ触れるイエス・キリストの行為によって、身体だけでなくその病める精神や社会性を含めた患者のすべてを健康にしていく医療者の真に目指すべき姿が窺える。

②中風（ちゅうぶ）

中風とは現在の脳卒中のことであり、当時の医療では治癒は不可能とされ、命は救えても体に麻痺が残り不自由なままの生活を強いられていた。登場する患者には良い友人がいてキリストの奇跡でこの患者を癒してほしいという一心から、家の屋根をはがしてまで患者をキリストのもとに連れて行った。そこで、キリストもこの友人たちの思いをくみ取り、罪は赦されたと言った。この言葉は表面上の病気を治すだけでなく、患者が抱える問題を根本から取り除くという医療が目指すべき到達点が見える。

③盲

盲人とは単に視力を失った人というだけでなく、自分の生き方を見失った人といった意味合いを持つ。従って、物乞いをしなければ生きていけない人々の助けを求める声にこたえたキリストは目を治したにもかかわらず「行きなさい」という。これは目を治すだけでなく、患者のこれからの人生を考えていく、患者の QOL を考えた医療につながっていく言葉と考えられる。

以上から考えるに、薬物や明確な治療法が確立されていない時代にあっては、精神的な面から救われることで心から治ったと思える患者が多くいた。このように神の行為としての行いを信じることから救いが生まれていると考えられる。「コンピュータをたたいて患者を診ない」といわれる今日、医は仁術の格言を想起させる行為であると考えられる。

英国における The School of Pharmacy の創設とその背景について

柳澤 波香

津田塾大学非常勤講師・青山学院大学兼任講師

英国の社会、産業構造に一大変革をもたらした産業革命は、諸科学の発展を促し、また、人口を増大させ、医療に対するニーズを高めた。薬業の世界においては、アポセカリが医薬品に向かう趨勢を強める一方、chemists and druggists が更なる発展を遂げた。

1802年、chemists and druggists は医薬品に課せられる印紙税の阻止を求めて団結し、権益を保護するため、組合を結成した。この組合は1829年に General Association of Chemists and Druggists へと発展したが、ソーダ水への課税撤廃を実現させると直ちに解散した。こののち、chemists and druggists を代表する団体は無かったため、その社会的地位は不安定であった。また、chemists and druggists は、ライバルであるアポセカリと拮抗しつつ、その統制を免れることに成功したものの、教育上の定式がなかったため、修練の質が低下し、薬に関する知識の不足も散見された。一方、同時代の英国では、多様な科学的知見が現れ始め、製薬業も興隆し、ロンドン薬局方 (the London Pharmacopoeia) の改訂(1836年)には王立内科学会の依頼を受けた化学者が多大な貢献をした。

1841年4月15日、王立協会員の化学者で製薬業者のアレン (William Allen, 1770年－1843年)、アレンとともに製薬会社 Allen & Hambury の経営者であったハンベリー (Daniel Bell Hanbury)、製薬業者ベル父子 (John Bell, 1774年－1849年、Jacob Bell, 1810年－1859年)、外科医であり化学者のユール (Andrew Ure, 1778年－1857年)ら を発起人として、英国薬剤師協会 (The Pharmaceutical Society) が設立された。創設の趣旨は、化学と薬学の進展、chemists and druggists の権益の保護、薬学の統一教育の確立、困窮会員・寡婦・孤児のための救済基金の設立であった。同年12月、協会はロンドン中心部の文教地区ブルームズベリに家を賃借し、翌1842年1月、第一回評議員会を開催した。初代会長にはアレンが就任し、薬学校 (School of Pharmacy) と博物館の設立、学術誌 The Pharmaceutical Journal の創刊を議決した。

1842年2月、the School of Pharmacy の講義が始まった。学校の運営には、学生が支払う授業料のほか、Pharmaceutical Society の会費収入が充てられた。トムスン (A.T.Thomson, 1778年－1849年) が植物学および薬物学を、A. ユールが化学を、レッドウッド (T. Redwood, 1808年－1892年) は薬学を、プレラ (J. Pereira, 1804年－1853年) が薬物学を担当し、フォーンズ (G.Fownes, 1815年－1849年) は有機化学を担当した。創設当時、chemists and druggists のなかには十分な教歴や知識を持つものが少数であったため、薬学校の教授陣のレッドウッドとフォーンズは化学者、トムスンとユールは外科医出身で、プレラはアポセカリ出身の開業医であった。彼らはロンドン市内の医学校や開学まもないロンドン大学で教鞭を執った経験があったため、この薬学校では非常に質の高い講義が行われた。The School of Pharmacy は創設当初より英国の薬学教育をリードする存在となり、現在のロンドン大学薬学部的前身を成した。

大分県近代薬学史年表作成のためのメモ（1）明治編

東京海道病院 薬剤科 五位野 政彦

はじめに

大分県は九州西部の県である。多くの小藩が分立していたこと、また瀬戸内海を通じた中国四国地方との関係が深いことなどから、九州他県とはやや趣がことなる文化を持つ。

過去に山本が宮崎県の医学・薬学史研究をおこなった(薬史学雑誌 46, 29-37 ほか)。今回演者は、将来大分県の薬学史研究が同県の薬学関係者によっておこなわれることを期待し、大分県の近代薬学史年表作成のためのメモ作成を試みたので報告する。

ここでの近代の定義は、明治元年(1868)以降日本国憲法施行の1947年までとした。今回の報告は明治時代における大分県薬学史に関する史料メモである。

ここでの大分県の定義は、現在の「大分県」(廃藩置県当時の限定された「大分県」ではなく県境が確定した1876年以降)に相当する地域とした。

調査方法

下記の資料を利用した。

(1)国立国会図書館近代デジタルアーカイブにおいて、次の単語の組み合わせで行った検索結果の資料

①「大分県」かつ「薬学」「薬剤師」「薬業」「薬舗」の検索語の組み合わせ。②「大分県」検索結果からNDC分類上「自然科学-医学薬学」に分類されたもの。

(2)「大分県医師会史」(1971)

(3)「大分県の医療史」大分合同新聞(1978)

結果

大分県における明治22年(薬律制定時)の薬剤師数は8名であり、これが明治45年には28名に増加している。大分県医学校(明治13年創立)では、その「病院薬剤の事」として内務省衛生局八等試薬師五十川徹夫が任命され、その後薬局長となっている。この医学校病院には「病院規則」(明治15年)として処方箋の規定、院外への処方箋交付、また「薬局規則」として医薬品交付時の患者への説明、毒劇薬の疑義照会規定があった。

この時代、医薬品(薬種)の多くは海上輸送で大阪から大分県へ運ばれてきた。

考察

今回の調査では断片的なデータの収集に留まる結果となった。一般的な郷土史研究同様、県薬学史の研究には地誌史料の解析、オーラルヒストリーの収集や地元新聞社等の資料(記事、広告)などの調査が必要である。郷土史としての薬学史研究は、薬学という化学、産業、流通、衛生など多岐な側面を持つものを対象としているため幅広い分野にわたる調査が必要である。

後志の薬史（人物編）「アスパラガスの父」と 称えられる薬剤師；下田喜久三とその生涯

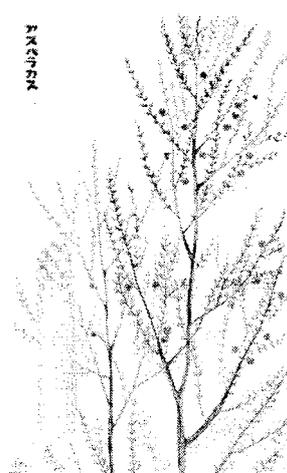
○小松健一¹⁾、島森美光¹⁾、西川 隆²⁾、吉沢逸雄²⁾
(¹⁾北海道薬大、²⁾日本薬史学会)

後志は北海道の南西にある渡島半島の付け根に位置し、その面積は 4300km²で、東京都のほぼ 2 倍の面積を有し、23 万人が暮らす自然豊かな地方である。産業は観光が主で景観に優れ、変化に富んだ日本海の海岸線、雪質の良さで世界有数のスキーリゾートとして知られるニセコ、豊富な湧出量を誇る数多くの温泉、そして新鮮な山海の幸、おいしい水など、多くの観光資源に恵まれている。また、雄大な自然をフィールドにしたラフティング・カヌー、登山、サイクリングなどの各種アウトドアスポーツやハム・ソーセージ作り、果物狩り、ジャガイモ掘り、工芸品作りなど、多種多様な体験型観光も充実している。特に小樽やニセコは外国人観光客も多い。農業は、大消費地である札幌圏に隣接しているなどの地理的条件から、水稲、畑作物・野菜、果樹、畜産など幅広い生産活動が行われており、さながら「北海道農業の縮図」と呼べる特徴がある。

今回は、後志で寒冷地向け農作物の研究に献身し、冷害対策としてアスパラガスの新品種育成に努め成功し、北海道農業に大きな功績を遺した薬剤師、下田喜久三について紹介する。下田は明治 28 年 1 月北海道岩内郡岩内町字宮園に生まれ、明治 43 年に私立東京薬学校（東京薬科大）に入学した。明治 45 年 3 月同校を卒業し岩内に還った下田は両親に説得され実家の肥料・米穀店を手伝う傍ら、肥料を使う者には指導も必要と農芸化学の勉学にも挑戦する。

大正 2 年北海道が冷害に見舞われ惨状を呈したとき、北海道農業は寒地に安定な作物を取り入れなければ成り立たないと悟り、冷害対策の作物の試作を始める。20 年の歳月をかけ、ブランシュワイヒ種（独）とコロッサル種（米）の交配による「瑞洋」なる寒さに強いアスパラガスの新品種を得る。大正 13 年、下田は日本アスパラガス株式会社を岩内に創立したが、これは本道アスパラガス栽培の嚆矢となった。「アスパラガスの父」と慕われている彼は、北海道大学で農学博士の学位も受けている。また、下田式肝油製法を発明、北海道最初の栄養士養成所となる北海道婦女実務学校の私設など、栄養面でも社会へ多大な貢献をした。

本報告では、岩内アスパラガスの成功物語とその裏面の苦難な経緯を述べるが、彼の業績には肝油ビタミンの製造、ザリガニの生化学的研究のような内容の研究もある。夥しい種類の表彰はじめ褒章や叙勲の記録も残し昭和 45 年 2 月 17 日他界。



「アスパラガス全」口絵より（大正 13 年、瑞洋食品研究所発行）

北海道医史学研究会・日本薬史学会北海道支部 第8回合同学術集会抄録集

平成25年10月26日(土:15:00~17:25)

AKKビル

開会挨拶(15:00~15:10)

特別講演(15:15~16:15)

座長:八木直美

1. 男女共同参画社会において女性薬剤師会が果たす役割~北海道女性薬剤師会創立85年からの検証~

山口路子

一般講演I(16:15~16:35)

座長:寺沢浩一

1. 松前藩時代の医術修学について
2. ロシア病院にて従学した日本人医家について

島田保久

島田保久

一般講演II(16:35~16:55)

座長:小寺一

1. 我が国における近代歯科医学教育の発祥と「医歯二元論」
2. 北海道における近代歯科医療の黎明期と北海道歯科医師会の設立

坂田道昭他

河野崇志他

一般講演III(16:55~17:15)

座長:西部三省

1. 後志の薬史(人物編)「アスパラガスの父」と称えられる薬剤師;下田喜久三
2. 明治23年の薬剤師国家試験について

小松健一他

本間克明

男女共同参画社会において女性薬剤師会が果たす役割
～北海道女性薬剤師会創立 85 年からの検証～

北海道女性薬剤師会 会長 山口路子

【はじめに】

(一社)日本女性薬剤師会の創立に先んずること 37 年前の 1929 年 1 月、北海道女性薬剤師会の前身である札幌女子薬剤師会が発会した。当時女性薬剤師の数は極めて少なかった。この日、高田静江初代会長(北大附属病院薬局勤務)以下 12 名が、親睦と職能の向上を目指して札幌の丸井記念館に集まった。「小さいものには小さいままの力があり、希望も理想もある」との当時の先輩諸姉の言葉が、発会の心意気を体現していると言っても過言ではない。太平洋戦争により、活動が途切れることもあったが、1947 年 5 月には活動を再開し、(一社)日本女性薬剤師会¹の正会員として今日に至る。現在は、組織再編を繰り返しながら北海道内に 12 支部をもち、会員 400 名の組織となっている。本講演では、当会の活動の特色とその背景、学生へのアンケート調査結果から窺えた現代薬学生気質をベースに、男女共同参画社会の実現という観点から考察を加えたい。

【組織改革と現在の活動】

2001 年より活動を根幹から見直し、会則とは別に組織運営マニュアルを策定して組織運営の透明化・明確化に着手した。その結果、現在の当会の活動は大きく 3 つに分けられる。以下にその一部を示すが、このほかにアップデート企画も実施される。

なお、2009 年 7 月より、北海道女性薬剤師連盟を政治団体として選挙管理委員会に届け出、組織を正式に分離している。

①学術研修事業

- ・診療ガイドライン通信講座(年 8 回)、集中講座(通信講座スクーリング年 2 回)
- ・「臨床医と行うフィジカルアセスメント実習研修」²、ファシリテータ養成講座(北里大学)への会員派遣

②会員業務支援事業

- ・団体保険「北海道女性薬剤師会薬剤師責任賠償保険」³発効

③調査研究事業

- ・男女共同参画に関する調査～結婚と仕事～

¹ 都道府県女性薬剤師会を正会員とする団体

² 2011 年より札幌、旭川、北見、北空知、函館で開催

³ 2004 年：雇用形態にかかわらず当会会員が加入できる低廉な保険

松前藩時代の医術修学について

元町整形外科 島田 保久

松前藩が成立した天正 18 年（1590）から明治元年（1868）までを松前藩時代と仮称し、現在の北海道、千島列島、カラフトを総称して蝦夷地と呼称する。

松前藩時代の蝦夷地の医家について史料の発掘、調査を行い、昭和 56 年（1981）に『蝦夷地医家人名字彙』を出版した。当時の医家は 200 人であった。その後も調査を続け、現在 500 人に達し、その増補改訂版を執筆中である。

松前藩の医家の師、入門塾についての論文は管見するところ見当たらないようである。そこで 500 人のうち師・入門塾が明らかになった 107 人の医家について調査した。

修学地の 1 つは江戸、京都、大阪、長崎などである。吉益東洞・南涯・北洲、緒方洪庵、伊東玄朴、萩野元凱、佐藤泰然・林洞海、坪井信道、香川修徳、山脇東洋、華岡青洲、竹内玄同、吉田長叔、杉田立郷、原南陽、シーボルトなど有名塾に入門している。

次に蝦夷地に近い東北・北陸地方で、秋田藩の斎藤養庵、南部藩の池田瑞仙、仙台藩の工藤兵助、石川桜所、加賀藩の小柳正意などに入門し修学している。

次は松前藩内の医家、深瀬洋春、田澤春堂、大熊文叔、酒井子順、そして栗本匏庵、塩田順庵、松本良順の門に入り修学した。

松前藩でニセ医者を取締っている文書がある。しかし医家と認める条件とは何か、ニセ医者とは、それに答える史料は見当たらない。さらに史料を発掘、調査したい。

ロシア病院にて従学した日本人医家について

元町整形外科 島田 保久

安政5年(1858)9月箱館に初代ロシア領事のゴシケヴィッチが医師アルブレヒトを随行して着任した。箱館奉行所はロシア領事からロシア病院設立の要請があり、亀田川河口の左岸万年橋近くに賃貸家屋を建て、それに当てた。

最初、奉行所は外国人医師による一般市民への診療を認めなかった。しかし梅毒、眠病の治療は外国医学が優れていることから、安政6年(1859)になると市民が外国人医師の治療をうけたいとの願書嘆願書を奉行所に提出した。

一方箱館在住の医家のうち外国医学を研習する目的で、深瀬洋春、永井玄栄、下山仙庵が奉行の承認をうけアルブレヒトに従学した。文久元年(1861)ロシア病院が焼失、新しい病院を上大工町(現元町)の領事館に隣接して建設した。

文久3年(1863)アルブレヒトは任期を終え歸国、後任として元海軍軍医ザレンスキーが着任した。再び深瀬洋春、永井玄栄、下山仙庵が修学、その後3年間に高橋元済、八角宗積、横山恭哉、下山瑞庵、瀧野衝雲が従学を許された。

奉行所から従学を許された箱館在住の医家の履歴を調査すると、必ずしも蘭方を学んでいるとは限らず、漢方医も従学していることがわかった。史料をもとに従学した医家の履歴について調査した。

我が国における近代歯科医学教育の発祥と

「医歯二元論」

東京歯科大学同窓会北海道地域支部連合会学術部¹⁾

○坂田道昭¹⁾、中野一博¹⁾、戸田徳和¹⁾、佐藤英俊¹⁾

明治元年、新政府は「智識ヲ世界ニ求メ」ることを国是とし、医療は西洋医学に基づいて行うことを宣言した。明治7年には「医制」が布告され、近代医療制度が整備されたが、歯科は普及政策においても専門家養成機関の整備においても国の施策が大きく立ち遅れていた。歯科の発展に貢献したのは高山紀斎をはじめとする進取の気性に富んだ民間の先達であった。米国留学中に米国の歯科医師免許を取得した高山は、明治11年より京橋区銀座で診療所を開業していたが、歯科医養成と歯科衛生の普及発展に熱意をいだき、明治23年芝区伊皿子町に現在の東京歯科大学の前身となる高山歯科医学院を開校した。

明治28年、医科きっての論客、日本医事週報主筆の川上巖華（元次郎）は「医歯一元論」の立場をとり、「医学を一通り修めた後、歯科を専修するのがよい」と論陣を張った。これに対して後に高山歯科医学院を継承する血脇守之助は「米国のように医学全般については概要を学び、歯科は深く修得するのがよい（医歯二元論）」と反論した。

現在、医療の中でなぜ歯科が独立した存在であるのか、そのいきさつを当時の我が国の歯科事情を交えながら解説したい。

北海道における近代歯科医療の黎明期と 北海道歯科医師会の設立

北海道歯科医師会学術部 1)

○河野崇志 1)、 佐々木ミッシェル英介 1)、 後藤 衛 1)、 金井義明 1)、
富野晃 1)

本道の歯科医院は明治 9 年函館における大月亀太郎の開業が草分けと伝えられているが、大月は開業試験をしておらず、道内第 1 号の仮開業免許取得者であった。明治 18 年内務省布告により無医籍者の新規開業が原則禁止されるが、「医師乏シキ地ニオイテハ」仮免許や免許鑑札を与え従来開業しているものを保護することを許した。正規の開業免許を有する歯科の開業は、明治 23 年の函館における高木五三郎がはじめて、以後小樽、札幌とつづいたが、庶民の間では従来の入歯師、口中医との区別は認識されていなかった。

明治 39 年歯科医師法が成立し、歯科医師はその法的基盤を確立したが、同法には歯科医師会に関する条項が設けられており、大日本歯科医会は各地の歯科医に歯科医師会の設立を促した。これを受けて当時道内で開業していた歯科医師 10 数名は高木五三郎を会長とする北海道歯科医師会を発足し、明治 41 年 6 月 5 日北海道庁の認可を受けた。

今回は『北海道歯科医師会 会史』を参考に明治時代における道内の歯科事情について調査し、開拓期の道民の生活を偲んでみたい。

後志の薬史(人物編)「アスパラガスの父」と称えられる薬剤師；

下田喜久三 ○小松健一¹⁾、島森美光¹⁾、西川隆²⁾、吉沢逸雄²⁾

(北海道薬大¹⁾、日本薬史学会²⁾)

【目的】 後志地方で寒冷地向け農作物の研究に献身し、冷害対策としてアスパラガスの新品種育成に努め成功し、北海道農業に大きな功績を遺した薬剤師「下田喜久三」について調査したので報告する。

【アスパラガス】 ユリ科の多年草植物、オランダキジカクシ(マツバウド)、その茎は食用となる。成長すると高さは1.5mに及ぶ。紀元前2-3世紀ごろギリシャからラテン世界に広がった。日本には1781年長崎に伝えられ、主に観賞用として栽培された。大正時代、下田喜久三が栽培と商品化に成功し、全国に広がった。

【経歴】

明治28年：北海道岩内郡岩内町字宮園に生まれる。

明治43年：私立東京薬学校(東京薬科大学)に入学。

明治45年：同校を卒業し、実家の肥料・米穀店を手伝う。肥料を使う者として農芸化学の独学に挑戦。

大正2年：大凶作(冷害)で肥料の多い畑ほど深刻。

大正3年：翌年冷害対策の作物試作開始。

大正8年：ブランシュワイヒ種(独)とコロツサル種(米)による瑞洋種の作成。

大正11年：岩内町の畑に瑞洋種の苗を植えた。

大正12年：北海道庁嘱託として海外のアスパラ産地の調査。

大正13年：岩内町に日本アスパラガス(株)を設立。日本アスパラガス発祥の地。

昭和4年：喜茂別町でも栽培に成功。缶詰工場の建設。

昭和11年：北海道婦女実務学校(岩内町)の建設。

昭和21年：北海道最初の栄養士養成所に指定される。

【まとめ】 薬学校卒業後、薬学の知識を生かし、処方箋を書いて肥料を売るなど、工夫をこらし、農村青年を集めて若者達の指導にも当たった喜久三の勢は、さながら、宮沢賢治の科学教室(羅須地人協会)であった。一方、冷害を経験し、道内各地で耐寒性の高いアスパラガスの育成に努め、栽培の普及に成功した。昭和45年2月17日他界。

明治 23 年の薬剤師国家試験について

本間克明（株式会社ファーマホールディング）

【国立国会図書館の蔵書検索】 国立国会図書館では、明治以降に刊行された書籍のうち、インターネットで閲覧可能なデジタル化資料を公開している。今回はそのデジタル化資料の中より、明治 23 年(1890 年)に刊行された『薬剤師試験問題集』を紹介し、120 年前の薬剤師に求められた知識と技術を検証してみたい。

【問題集の目次より】

[筆記試験]

- 1.物理の部 101 題
- 2.化学の部 90 題
- 3.植物学の部 57 題
- 4.生薬学の部 70 題
- 5.製薬化学の部 83 題

[実地試験]

- 1.分析術
- 2.調剤術
- 3.薬品鑑定
- 4.薬物製錬

【時代背景】

明治 7 年の「医制」の公布により、薬舗及び薬舗主が規定され、薬舗開業試験が実施された。明治 13 年には、修業年限 2 年の私立東京薬舗学校（後の東京薬科大学）が設立され本格的な薬舗主養成が始まった。明治 22 年 3 月に「薬品営業並薬品取扱規則」（薬律）が公布され、薬局及び薬剤師という名称が決まり、翌明治 23 年 3 月から施行され、6 月に東京と大阪で、第 1 回薬剤師試験が実施された。掲題の問題集は、試験から 1 カ月後の 7 月発刊であり、東京と大阪の問題のみの掲載で、解答や解説はない。ただ、過去問題の中に、「薬舗開業試験問題」からの抽出も見られることから、薬舗試験と薬剤師試験の間には大きな不連続性はなかったのではないかと推察される。

「薬史学雑誌」全巻全号電子アーカイブ化に伴う 著作権委譲に関するお願い

2013年2月20日
薬史学雑誌編集委員会
委員長 西川 隆

薬史学雑誌著者各位

「薬史学雑誌」（以下「本誌」）は、第1巻第1号が1966（昭和41）年12月25日に創刊され、現在に至るまで日本薬史学会の学術誌として刊行されてきました。

本誌は、薬史学およびこれらと関連する各種分野の研究の発展に大きく貢献し、この分野の日本の代表的雑誌の一つとして高く評価され、1980年よりMedlineにも収載されています。これまで本誌に総説、原報、史伝等（以下「論文等」）を掲載させていただいた多くの著者様、本誌を支えて下さった会員、読者の皆様に深い感謝と敬意を表します。

近時、当編集委員会に対し、本誌を電子アーカイブ化することによって、是非、閲覧および検索を容易にしてほしいとの要望が国内外から多数寄せられています。

このため日本薬史学会常任理事会および同編集委員会では、本誌がさらに広く世界の学会に貢献できるよう、多くの人々に便宜を図るため、本誌の電子アーカイブ化を実施することといたしました。

本誌の電子アーカイブ化にあたっては、著作権法により、本誌に掲載した論文等の著者から当該論文等の著作権（翻訳権「著作権法27条」および二次著作物利用権「同法28条」を含む、以下同じ）を譲渡していただくことが必要となります。

ただし、1991（平成3）年6月に発行された第26巻第1号以降に掲載しました論文等については、本誌投稿規定（第2項）による著者との合意に基づき、その著作権はすでに日本薬史学会に譲渡されているのはご承知のとおりです。

しかしながら、1990（平成2）年12月に発行しました第25巻第2号以前に掲載した論文等の著作権については、著作権の譲渡の有無が明確ではありません。

そこで、本誌の電子アーカイブ化を実施するにあたり、1966（昭和41）年12月に発行の本誌第1巻第1号から1990（平成2）年12月に発行した第25巻第2号までに掲載しました論文等の著作権を、日本薬史学会に譲渡することを確認させていただきたく、著者の皆様をお願いいたします。

論文等の著作権の譲渡にご了承いただけない場合は、お手数ですが、その旨を2013（平成25）年12月31日までに事務局宛書面または電子メールにてご連絡いただけますようお願いいたします。なお、ご連絡がない場合には、著作権の委譲についてご承いただいたものとさせていただきますので、あわせてお願い申し上げます。

なお、1991（平成3）年発行の第26巻第1号以後の号につきましては現在、pdf化を進めており、今年度中に学会webに収載予定です。

事務局連絡先：

〒113-0032 東京都文京区弥生2-4-16
(財)学会誌刊行センター内
日本薬史学会事務局
tel : 03-3817-5830
e-mail : yaku-shi@capj.or.jp

◆会務報告

日本薬史学会

2013年度第2回理事・評議員会議事録

日時：2013年10月5日（土）12:10-13:10

[日本薬史学会2013年会にて]

場所：アスティ45 12F（札幌市中央区）

議長：津谷喜一郎会長

議事（理事・評議員：16名出席）

1. 日本薬史学会2014年会（福岡）の開催案内

次期年会長の笹栗俊之先生（九州大学医学部教授）から2014年会の開催案内が行われた。同年会は2014年11月22日（土）、九州大学医学部百年講堂で行う。翌23日（日）には「薬史ツアー in Fukuoka & Saga」を企画し、同大学医学歴史館や中富記念くすり博物館などの見学会が予定されている。また、この年會を九州で薬史学を広める機会としたいとの意気込みを示されるとともに、医学歴史館は薬剤関係の資料も展示され、来年夏に完成予定であり、タイミングが絶好。11月の博多は気候もよく、空港や新幹線からのアクセスもよいので会員多数の参加を期待している、との挨拶があった。

2. 2014年度柴田フォーラムの開催案内

津谷喜一郎会長から、第7回柴田フォーラムは会場を従来の東京から金沢に移し、2014年8月2日（土）、御影雅幸先生（金沢大学薬学部教授）を世話人として開催するとの報告が行われた。会場は金沢大学角間キャンパス（石川県金沢市）自然科学研究棟。東京以外での初の企画なので是非盛會裡に開催させたいとの意向が述べられた。

3. 薬史学雑誌投稿規定の改定について

西川 隆編集委員長から、現在編集委員会で検討が進められている「投稿規定の改定」について説明があった。主な改定項目は、①査読制度ありを明示する、②日本文の要旨の新設、③キーワードの新設、④引用文献の記載方法にバンカーパー方式の導入、などであるが、常任理事会での最終決定を経て、第49巻第2号（2014）より実施する予定との報告があった。

4. 中部支部の発足後の状況について

本年2013年4月に東海、北陸、甲信越地区を統合して発足した中部支部の河村典久支部長から、その後の状況として、①支部例会が11月17日（日）に名古屋市の名城大学名駅サテライトで開催される、②第7回柴田フォーラムが2014年8月に金沢市で開催されるので協力する、などの活動状況が報告された。

5. 薬史レターのweb上への掲載について

折原 裕広報委員長から、薬史レター創刊号からの全号全ページ（薬史学会通信を含む）をこのたび日本薬史学会webサイトに掲載したので、薬史学雑誌（webサイトでは現在まだ目次のみ）とともに会員の皆様には是非活用して欲しいとの報告があった。ヤフーからの検索方法について画面を出して具体的に説明が行われた。

6. 国際薬史学会について

津谷会長から、2013年9月11～13日パリ（フランス）で開催された第41回国際薬史学会への出席報告があった。日本からは6名が参加し、3演題が提出された。今回は2015年9月8～15日にイスタンブール（トルコ）で第42回国際薬史学会が開かれる。

なお従来国際薬史学会事務局から機関誌『NEWS LETTER』が送付され、それを日本の会員に配布していた。諸般の事情から今後は先方からの紙媒体での配送は取りやめになり、PDFファイルのかたちで本学会に届くことになる。

上記理事・評議員会議事以外の事項

1. 日本薬史学会2013年会の開催報告

日本薬史学会2013年會が2013年10月5日（土）、札幌市北海道医療大学サテライトキャンパス（アスティ45 12F、札幌市中央区）で開催された。北海道支部の吉沢逸雄支部長代行が年會長を務めた。口頭による一般演題12題、特別講演1題の発表が行われた。特別講演は新川詔夫先生（北海道医療大学学長）による「ヒト耳あか型遺伝子の発見とその医学的・薬理学的・人類学的意義」。学会発表終了後に懇親會が京王プラザホテル札幌で行われた。今回は2005年以来二度目の北海道での年會であった。紅葉が始まる中、北海道支部の尽力により気配りの行き届いた心地よい学会がつつがなく運営された。

2. 六史学会の開催案内

本年2013年従来の五史学会に洋学史学会が加わり六史学会となる。合同例会は、2013年12月14日（土）14時から順天堂大学センチュリータワー（11号館）16階北（東京・文京区本郷）で行われる。その後懇親會も予定されている。なお本年の司會当番は薬史学会が担当する。六史学会担当責任者は平林敏彦企画委員長が務める。今回の薬史学会からの演題は、八木澤守正先生（慶應義塾大学薬学部教授）「我国における抗生物質医薬品の発展」である。会員の皆様どうぞご参加下さい。

3. 評議員の追加

新評議員として2013年9月17日付で指田 豊氏が就任した。

薬史学雑誌投稿規定

(2003年4月改訂)

1. **投稿者の資格**：原則として本会々員であること。会員外の原稿は編集委員会の承認を経て掲載することがある。
2. **著作権**：本誌に掲載された論文の著作権は日本薬史学会に属する。
3. **原稿の種類**：原稿は医薬の歴史、およびそれに関連のある領域のものとする。ただし他の雑誌（国内国外を問わない）に発表したもの、または投稿中のものは掲載しない。
 - a. **原報**：著者が新知見を得たもので和文、英文のいずれでもよい。原則として図版を含む刷上り6ページ（英文も6ページ）を基準とする。
 - b. **ノート**：原報にくらべて簡単なもので、断片的あるいは未定の研究報告でもよい。和文・英文どちらでもよい。図版を含む刷上り2ページを基準とする。
 - c. **史伝**：医薬に関係した人、所、事蹟等に関する論考、刷上り6ページを基準とする。
 - d. **史料**：医薬に関する文献目録、関係外国文献の翻訳など、刷上り6ページを基準とする。
 - e. **総説**：原則として本会から執筆を依頼するが、一般会員各位の寄稿を歓迎する。そのときはあらかじめ連絡していただきたい。刷上り6ページを基準とする。
 - f. **雑録**：見学、紀行、内外ニュースなど会員各位の寄稿を歓迎する。刷上り2ページを基準とする。
4. **原稿の体裁**：薬史学雑誌最近号の体裁を参照すること。和文は楷書で平かな混り横書とし、かなづかいには現代かなづかいを用い、JIS第2水準までの漢字を使用する。それ以外の文字については、作字（有料）可能な場合と別途、著者に相談する場合とに分けて処理する。なお原報およびノートには簡潔な英文要旨を著者において作成添付すること（英文の場合は和文要旨を同様に付すこと）。

和文原稿は400字詰原稿用紙またはワードプロセッサ（A4、横書20字×25行）によるものとする。英文原稿は良質厚手の国際判（21×28cm）の白地タイプ用紙を用い、黒色で1行おきにタイプ印書すること。

英文原稿については、あらかじめ英語を母語とする人、またはこれに準ずる人に校閲を受けておくこと。
5. **原稿の送り先**：本原稿1部、コピー1部を「（郵便番号113-0032）東京都文京区弥生2-4-16、（財）学会誌刊行センター内、日本薬史学会」宛に書留で送ること。封筒の表に「薬史学雑誌原稿」と朱書すること。到着と同時に投稿者にその旨通知する。
6. **原稿の採否**：原稿の採否は編集委員会で決定する。採用が決定された原稿は、原稿到着日を受理日とする。不採用または原稿の一部訂正を必要とするときはその旨通知する。この場合、再提出が、通知を受けてから3カ月以後になったときは、新規投稿受付として扱われる。また、編集技術上必要があるときは原稿の体裁を変更することがある。
7. **特別掲載論文**：投稿者が特に発表を急ぐ場合は、特別掲載論文としての取扱いを申請することができる。この場合は印刷代実費を申し受ける。
8. **投稿料、別刷料および図版料**：特別掲載論文以外の投稿論文は、次の各条項によって個別に計算する。
 - ①原稿の種類が、原報かその他（総説・ノート・史伝・史料・雑録など）の何れか
 - ②原稿の刷り上がりの長さが基準（6ページ）以内か、それを越えているか
 - ③フロッピーディスク（FD）の添付があるか否か

請求金額の基準を表示すれば：

論文の種類	刷上がりページ	1 ページ当たり単価 (円)			
		FD なし		FD あり	
		(和文)	(英文)	(和文)	(英文)
原 報	6 ページまで	3,000	3,500	3,000	3,500
	超過分	5,000	5,500	4,000	4,500
その他	6 ページまで	1,500	2,000	1,500	2,000
	超過分	5,000	5,500	4,000	4,500

版下料，凸版料，写真製版料，別冊印刷・製本料については，別に実費を申し受ける．別冊の希望部数については，投稿の際に申し込むこと．

9. **正誤訂正**：著者校正を1回行う．論文出版後著者が誤植を発見したときは，発行1カ月以内に通知されたい．

10. **発行期日**：原則として年2回，6月30日と12月30日を発行日とし，発行日の時点で未掲載の投稿原稿などが滞積している場合は，その中間の時期に1回限り増刊発行することがある．

この規定は，第38巻第1号（2003）より実施する．

査読者（敬称略）

薬史学雑誌 48 巻 1 号

相見則郎，伊藤美千穂，小清水敏昌，小曾戸洋，指田 豊，塩原仁子，砂金信義，詫間浩樹，西川 隆，播磨章一，伏見裕利，牧野利明，御影雅幸

薬史学雑誌 48 巻 2 号

荒木二夫，河村典久，木村孟淳，小松かつ子，指田 豊，多胡彰郎，中村 健，西川 隆，福島紀子，牧 純，三澤美和，宮本法子，村岡 修，森本和滋，八木澤守正

編集後記

本号では柴田フォーラム（8月東京開催）の演者による3編，原報4編，史伝1編，史料2編，ノート1編を掲載できました．このほかに2013年会（10月札幌開催）の特別講演と演題要旨（口頭発表12題）を収載しました．投稿者ならびに査読者（別項で紹介），さらに年会のお世話を戴い

た北海道支部の諸先生にお礼申し上げます．

次号の第49巻1号は「日本薬史学会60周年記念特集号」を予定しています．前回の50年史に続く10年間について執筆作業が続けられています．ご期待下さい．

（西川 隆）

日本薬史学会編集委員会

委員長：西川 隆

委員：荒木二夫，小清水敏昌，砂金信義，YONGUE Julia

平成25年（2013）12月25日 印刷 平成25年12月31日 発行

編 集 人：日本薬史学会 西川 隆

発 行 人：日本薬史学会 津 谷 喜一郎

製作・学会事務局：東京都文京区弥生2-4-16 一般財団法人学会誌刊行センター

TEL：03-3817-5821 FAX：03-3817-5830

URL：//yakushi.umin.jp/ E-mail：yaku-shi@capj.or.jp

印 刷 所：東京都荒川区西尾久7-12-16 創文印刷工業株式会社