

THE JAPANESE JOURNAL FOR  
HISTORY OF PHARMACY

薬史学雑誌

Vol. 54, No. 2.

2019

—目 次—

柴田フォーラム

- 煙硝づくりの歴史的経緯と古土法による再現実験の検証—江戸時代の火薬原料製造の実験的検証—  
野澤 直美…… 77
- 日本におけるリンパ系フィラリア症の根絶……小林 照幸…… 83

新薬開発小史 (1)

- 塩酸バンコマイシン注射用製剤の開発……荒木 二夫, 吉田 博之…… 89

原 著

- 煙硝づくり『古土法』の史学調査と実験的検証について  
野澤 直美, 高木 翔太, 渡邊 哲司, 風間竜之介,  
小沼 (中村) 実香, 村橋 毅, 高野 文英…… 94

研究ノート

- 日本薬局方に見られた向精神・神経薬の変遷 (その 22) 当帰の成分研究経緯に関する史的考察  
柳沢 清久……104

資 料

- 中富記念くすり博物館の設立と収集品……正山 征洋, 中富 貴代, 斉藤 正勝……112
- 長井長義の父, 長井琳章が所有した和刻本「本草綱目」……木村 孟淳, 船山 信次, 磯田 道史……120

記 事

- 高田三丁目の薬の歴史: 雑司が谷地域文化創造館での区民講座……森本 和滋……126

雑 録

- 会務報告…… 131

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.

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. 54, No. 2 (2019)

CONTENTS

Shibata Forum

- Naomi Nozawa** : The History of Making “Ensho” and Verification of a Reproduction Experiment Using an Aged-soil Method—Experimental Verification of Producing Gunpowder’s Raw Material in the Edo Period— ..... 77
- Teruyuki Kobayashi** : The Control of Lymphatic Filariasis in Japan ..... 83

The Development History of New Medicines

- Tsugio Araki and Hiroyuki Yoshida** : The Development History of MRSA Treatment Antibiotics (Vancomycin Hydrochloride Injection) ..... 89

Original

- Naomi Nozawa, Shota Takaki, Tetsushi Watanabe, Ryunosuke Kazama, Mika (Nakamura) Konuma, Tsuyoshi Murahashi and Fumihide Takano** : Historical and Experimental Approaches for “Ensho” Using the “Aged-soil Method” ..... 94

Research Note

- Kiyohisa Yanagisawa** : Transition of Psychotropic/Neurological Drugs in Japanese Pharmacopoeia (JP) (Part 22) A Historical Study on the Background of Angelica Acutiloba Root Component Research ..... 104

Historical Material

- Yukihiro Shoyama, Takayo Nakatomi and Masakatsu Saito** : Establishment of Nakatomi Memorial Medicine Museum and Items Collected ..... 112
- Takeatsu Kimura, Shinji Funayama and Michifumi Isoda** : Reprinted “Chinese Materia Medica, Bencao Gangmu” Deduced to be Possessed by Rinsho Nagai, the Father of Nagayoshi Nagai ..... 120

Report

- Kazushige Morimoto** : Public Lecture entitled “History of Medicine’s Town Takada 3 Choume” at Zoshigaya Cultural Souzoukan ..... 126

## 煙硝づくりの歴史的経緯と古土法による再現実験の検証

—江戸時代の火薬原料製造の実験的検証—<sup>\*1</sup>野 澤 直 美<sup>\*2</sup>The History of Making “Ensho” and Verification of  
a Reproduction Experiment Using an Aged-soil Method  
—Experimental Verification of Producing Gunpowder’s  
Raw Material in the Edo Period—<sup>\*1</sup>Naomi Nozawa<sup>\*2</sup>

(Received September 2, 2019)

## 1. はじめに

秩父地方は、江戸時代、武蔵国忍藩に属し、また、山間部の大滝村（現秩父市）や両神村（現小鹿野町）等森林資源豊かな地は幕府の直轄地（天領）であった。江戸の大火で木材が必要になれば、荒川の急流を利用して筏を組み、たったの4日で木場まで送ったという。秩父は直轄地を含め江戸を支える重要な地であった。秩父と江戸は近いこともあり秩父札所巡礼、三峰神社の三峰講も盛んで、早くから秩父という地は江戸町民たちにも知られているところとなっていた。

その秩父は煙硝づくりの盛んな地でもあった<sup>1)</sup>。煙硝は硝石（硝酸カリウム  $\text{KNO}_3$ ）のことであり、黒色火薬の主要な原料であり、わが国のように湿潤で雨の多い地では鉍脈もなく、専ら中国や東南アジアからの輸入に頼るしかなかった。高価な硝石は戦国時代、江戸時代そう簡単に手に入るものではなかった。硝石を多く持つことは火薬を多く持つことであり、藩の安寧を意味することでもあった。多くの藩が秘密裏に作硝（硝石をつくること）に携わっていた。

火薬の伝来は1543年の鉄砲伝来のときといわれ、種子島氏第14代島主種子島時堯は、この時、家来に火薬の調合の方法を学ばせた<sup>2)</sup>。しかし、ここで硝石づくりの方法が伝授されたという記録は残っていない。硝石づくりの方法がどのようにして国内に入ったかあるいは発展していったかは明らかではない。多くの藩で取り入れた方法は「古土法」という方法であり、加賀藩のみは後に唯一「培養法」へと変わっていった<sup>3)</sup>。その硝石づくりの歴史的経緯を含めて、秩父の祭りや煙硝づくりの関係および「古土法」による煙硝の再現実験について報告する。

## 2. 火の薬は何故生れたか

秦の始皇帝（紀元前259年～紀元前210年）は、中国を統一すると不老不死の靈薬をこよなく求め続けた。それは、司馬遷（紀元前145年～紀元前87年）の『史記』に記されている<sup>4,5)</sup>（図1）。朱色の辰砂（硫化水銀  $\text{HgS}$ ）を過熱し続けると水銀になり、水銀は過熱し続けると酸化水銀の朱になり、さらに過熱すると分解して水銀に戻る。人間も輪廻転生という流れの中で、水銀同様に生まれ変われることができると信じていた。

<sup>\*1</sup> 本稿は2019（令和元）年8月3日、第12回日本薬史学会柴田フォーラム（東京大学大学院薬学系研究科南講義室）における講演の要旨を加筆、訂正したものである。

<sup>\*2</sup> 日本薬科大学 *Nihon Pharmaceutical University*, Komuro 10281, Ina-machi, Kita-Adachi Gun, Saitama 362-0806.



表 1 鉄砲需要の流れ

1543	種子島にポルトガル人漂着，領主種子島時堯に鉄砲を伝える。2丁，金2,000両，火薬の調合を学ぶ。 45年頃，国産数十丁ができる。
1545	種子島時堯，島津貴久の仲介で將軍足利義輝に鉄砲献上。 和泉（大坂）の堺，紀伊（和歌山）の雑賀・根来，近江（滋賀）の国友が鉄砲の大量生産に入る。
1549	国友鍛冶，織田信長に鉄砲500丁を納入。 *いくさは「鉄砲いくさ」が常道となる。 *城の形態も変わる（壁，堀，櫓，狭間）
1575	長篠の戦い，信長・家康連合軍鉄砲3,000丁，武田軍を破る。 *鉄砲と火薬の需要が急速に増加する。

溶けやすい硝石は鉍脈としては存在していなかった。硝石は中国や東南アジアに頼るしかなかった。しかし，そう簡単には手に入るものではなく，やがて国内での生産が始まった。その手法は民家の床下土から硝石を作る「古土法」という方法であり，「古土法」は戦国時代に全国に伝搬していった。加賀藩の流刑の地であった五箇山では，土地柄かまたは質と生産性の向上を求めてやがて「培養法」という方法に変わっていった。その方法は山を越えた天領の地である白川郷にも伝わり，密かに山中で生産されていた。「培養法」は，合掌造りの構造を活かして，主要産業であった養蚕の蚕の糞とヨモギやサクといった草木を囲炉裏下の穴に詰めて培養する方法であり<sup>10)</sup>，「古土法」より生産の効率がよく，収量・質とも高かった。

煙硝づくりは，各藩にとっては「秘中の秘」であり，その製法は多くは経験に基づいた口述で伝えられていった。

徳川幕府が始まり大坂冬の陣・夏の陣が終わると，戦がなくなったことから火薬の生産は衰退期を迎えた。徳川幕府は地方の藩の火薬製造の生産を抑え，藩の力を現状維持以下とさせるために家康の知遇を得ていた林羅山（1583～1657年）等の学者を使って，鉄砲は武士道に反するという思想宣伝を行った<sup>11)</sup>。こうしたことから「古土法」による硝石づくりは，次第に藩の重要な施策でなくなり，技術の伝承も廃れていったものと思われる。18世紀中頃からは，花火の火薬として道をひらくことにはなったが量的には少ないものであった。

幕末期になると各地での外国船の出現やペルーの来航などで，江戸湾防備がにわかには叫ばれ，幕命から多くの地ではにわかには硝石づくりの増産を強いられることとなった。五箇山の資料から推定すると江戸の太平の時代の量と比べると約9倍量の増産となっている<sup>12)</sup>。大砲を海岸に並べたが

火薬がないという懸念からか，武家屋敷でも作硝をすすめる状況であったという。

秩父も例外ではなかった。秩父領を統括する忍藩は幕府から品川の第三砲台の防備を命ぜられ，硝石づくりは秩父が担うこととなった。その中心は横瀬村（現秩父郡横瀬町），影森村・山田村（いずれも現秩父市）であった。そのころは秩父では2年間で60t 360kgを生産したとされている。当時，床下土は貴重であり，「土買いが来ても勝手に土の売買はご法度」という高札が藩から出されたという<sup>7)</sup>。

生産効率の高い方法も求める動きもあった。幕末期には西洋から伝わった「硝石丘」という方法も一部取り入れられた。これは「培養法」の延長であり，家畜等の糞尿を使ったといわれる。薩摩藩では，領内各地の民家から便所付近の土を採取し，これを煮詰めて造った灰汁煮を集め硝石を製造していた<sup>15)</sup>。

そのような世情のなかで火術を精研する者が次第に多くなった。また，硝石の買い貯えが起るなかで硝石が高騰したり，塩交じりの品質の悪い硝石が出回る懸念すべき状況になっていた。そのため，硝石づくりは誰でもでき，その普及を目的とするため，幕末期には，「硝石製煉法」や「硝石製造弁」の類の書物が多く出されるようになった<sup>13)</sup>。

主なものをあげてみる。

- ・佐藤 信淵 1769（明和6）年～1850（嘉永3）年。硝石製造弁
- ・平野 元亮 幕末。硝石製煉法
- ・伊藤 圭介 1803（享和3）年～1901（明治34）年。万宝叢書硝石篇

#### 4. 幕末期の書物に見る「古土法」

幕末期に見る書物の内容は共通している点が多いが「古土法」の詳細が記述されている。

そのなかで最も重要視されているのが「古土法」の土を撰ぶ方法としての「土論」である。次のような内容が記されている<sup>13)</sup>。

佐藤信淵の『硝石製造弁』には，「山などの大石の下雨露の年久しくあたらざる処には自ぜんとこれあり，まず常に取るは古家の床下にこれあり，鼠土と申して農家にて肥やしによくきくという土にて……」とある。

また，平野元亮の『硝石製煉法』には，「樹木生繁りたる邊り近く建てられたる家の床下土には土目善く見ゆる地にて硝石得ること至って少なきは……外より雨水の流れ入るなきところを選べし 家居は必ず古きを善しとすれども かかる地にては家を建ててより二十年にも至るとき

にはかならず硝石を生ずるなり……」とある。

当時は経験的に土を嘗めて調べる方法も確立していたようである。

平野元亮の『硝石製煉法』には、「この硝石を嘗め試むるは硝石掘りの最初の秘伝なるを……」とある。相当の経験が必要であったものと思われる。筆者も嘗めてみたがコメントできるまでには至らなかった。

その内容は「土を指にて摘み舌の上ののせてしばらく置きて試むるに初めに甘き味わいを覚ゆ、甘しといえばとて砂糖等の甘きとは異にして……粳米を甘しという類の甘味と心得べし……」また、佐藤信淵の『硝石製造弁』には、「その土を少し摘みて舌の上に置きひりひりと舌にしみる土にあり、一向舌にしみざる土には焰硝なきものなり」とある。

さらに土を採る深さにも言及している。これらの書物には、「土を二三寸ほどずつこそげ取る座板をまくるに及ばず腹ばいて搔きだし床の下に入るなり……土も四五寸下はなきものなり」とかく土は薄く四五寸下は取らぬがよきなり」また、「硝石の生ずるは上土の柔らかなる処を搔取る……、多くあるところは二寸あまりを起こすことなれど……大方は五六寸を限りとし掘ることなり……」とある。さらに床下土が「地上に霜柱の如く白きものあるは必ず硝あり……窺（へら）を以て土中に挿しいるべしその土柔らかなる処は必ず硝多し……」とほとんど同様の内容が記されている。いわば、硝石づくりのまさに指南書であった。

他の資料も含めまとめてみると、江戸の後期には次のような土論が確立していたものと思われる。

- ・家を建ててから20年以上経過した床下土とする。
- ・近くに樹木があったり竹の根が張っている床下土は避ける。
- ・雨露のあたるところや湿潤なところ、さらには雨水が流れ込む床下土は避ける。
- ・土を採るには柔らかい土であり、表面から2~3寸(6~9cm)の深さの土が適しており、5~6寸(15~18cm)下の土は避ける。

これらのことは、硝化細菌が好気性であること、さらには硝酸イオン化合物が水に溶けやすいことから考えれば当然のことであるが、当時として経験を重ねてこまめ確立するまでは、鉄砲伝来から250~300年を要していることになる。

## 5. 古土法の再現実験の検証

今回、再現実験として用いたのが全国に普及していた「古土法」である。「古土法」は古民家の床下土と草木灰から

硝石を作る方法であり至って原理は単純である。有機態窒素は無機化されアンモニア態窒素となり、土中の好気性バクテリアである硝化細菌により、亜硝酸イオンを経て硝酸イオンに変化する<sup>14)</sup>。これが土中で硝酸カルシウムCa(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>で存在している。

有機態窒素→アンモニウム態窒素 NH<sub>4</sub><sup>+</sup>→

亜硝酸イオン NO<sub>2</sub><sup>-</sup>→ 硝酸イオン NO<sub>3</sub><sup>-</sup>

古土法の欠点は、土中の有機態窒素量が少ないことと硝化細菌による酸化速度が遅いことから、硝石生産に耐えられる量に至るまで15年から20年かかることである。このことから、民家の床下土を一端採り出すと再び15年から20年を待たなければならなかった。

この床下土から抽出した抽出水に、草木灰を加えると草木灰中のカリウムイオンと硝酸イオンが反応して硝酸カリウムを生成することができる。

Ca(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(床下土)+K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(草木灰)→2KNO<sub>3</sub>(硝石)+CaCO<sub>3</sub>

「古土法」の実際は土採りの困難さにある。床下土の採取は都市部では当然不可能であるが、地方でも困難を極める。家の新築や床下に動物等が入らないようにするために床下の側面がコンクリートで固められ、風のみ通す造りが多くなっている。筆者の住む秩父地方の古民家2件と寺1件の床下土を採集することができた。2017年3月に寺の床下土の準備実験で硝石が出たことから、再び、2018年12月に寺の床下土の成分分析を踏まえて、「古土法」による再現実験を実施した。次に硝石づくりの手順を示す。

- ①床下土を採る。これをフルイにかけて小石や枯れ枝等を取り除き4kgの床下土を量り取る(図4)。
- ②これを水に入れ抽出水を取る。残渣をさらに水と混ぜて、できるだけ多くの抽出水を取る。
- ③この抽出水を釜に入れて煮立てる。
- ④草木灰をフルイにかけて炭や燃え残りの木片を取り除き0.7kgの草木灰を量り取る。
- ⑤この草木灰を煮た釜の中に入れて抽出水と混ぜる(図5)。
- ⑥これを布袋に入れて硝石水を取る。残渣をさらに水と混ぜて硝石水を採り出す。
- ⑦この硝石水を体積が約百分の一になるまで煮詰める。
- ⑧これを一晩放置する。
- ⑨硝石水を濾過し析出した針状結晶(芒:のぎ)を集める(図6)。
- ⑩硝酸イオンを確実に硝石に変えるために、残った口液に水と再び少量の草木灰を加えて煮立てた後、硝石水



図 4 床下土採り



図 5 草木灰を入れる



図 6 硝石の結晶 (芒ののぎ)

をとり煮詰め結晶化する。

こうして採り出した硝石は約 21 g であり、用いた床下土 4 kg の量に対し収率は 0.5% であった。このことから 1 貫目 (3.75 kg) の硝石の抛出にはこの場合、土約 725 kg、灰 127 kg が必要となり、相当量の床下土が用いられた計算になる。灰をつくる薪や硝石水を煮詰めるための薪を併せると相当量の薪も必要であったことがわかる。この再現実験により当時の苦労がうかがえる。

床下土の土壌の深さによる硝酸イオン  $\text{NO}_3^-$  の濃度 (ppm) は、深さが 5 cm になるとほぼ半減し、15 cm になると十分の一となる (表 2)。当時の「土を二三寸ほどずつこそげ取る……とかく土は薄く四五寸下は取らぬがよきなり」のとおりである<sup>12)</sup>。当時は年月を経て経験を通してこのことを確立していった。

## 6. 煙硝づくりの終焉

火縄銃は雨に弱く黒色火薬が湿って実用にならなかった。幕末にはこれを改善するために、西洋から起爆薬としての雷管が導入されるようになった。特に中国との深い関係にあった琉球王国を介して薩摩藩は、西洋からの近代科学をいち早く取り入れられる位置にもあった。特に藩主島津斉彬は集成館事業を起し西欧の科学技術の導入に努めた。水銀を硝酸で溶かしアルコールと反応させてつくる雷管の雷酸水銀の製法を確立していた。雷管製造に用いるアルコールを米からではなく安価なサツマイモからつくる方法を成功させていた<sup>15,16)</sup>。これが、今の鹿児島の名産の焼酎として現在に生き続けている。鹿児島には、113 の蔵元、2,000 を超える焼酎の銘柄があるという。

明治に入ると鎖国から解き放たれて、外国から安価な硝石 (チリ硝石) が入ってくるようになった。また、19 世紀の末になると、黒色火薬はやがて西洋から入ってきた無煙火薬に代わって行った。戦国時代の中頃から始まり、約

表 2 深さと硝酸イオン ( $\text{NO}_3^-$ ) の濃度変化

深さ	$\text{NO}_3^-$ の濃度比
表面 (0 cm)	1
5 cm	0.55
10 cm	0.25
15 cm	0.20
25 cm	0.10

300 年間にわたって、日本の民俗学的にも貴重な経験的手法で確立されてきた硝石づくりは終焉を迎えた。現在、この「古土法」を具体的に展示している施設はない。加賀藩の流刑の地 (武士が流された) であった五箇山の菅沼集落にある「焰硝の館」や道の駅和紙の里に付随施設としてある「たいら郷土館」には「培養法」が詳細に展示されている。特に「たいら郷土館」では「古土法」について一部触れられている。

## 7. 秩父の祭りと火薬

忍藩の支配下にあった秩父領は、幕末期、横瀬村、山田村、影森村を中心に硝石づくりが盛んであった。幕末期の硝石の大量の生産のときには、これらの村から、当時の秩父領内の村々に技術者が派遣され、硝石づくりの指導をしていた。秩父産煙硝の名が見えるのは、18 世紀中頃にまとめられた伊藤貞文の『安斎隨筆』にあるが、そこには「白煙硝出所、奥州相馬極上々ノ品、加州極上、河内極上次、丹波極上次、武州秩父下但シ多ク出ヅ、上州中上」とある。煙硝づくりが盛んであったことがうかがえる<sup>1)</sup>。

秩父には秩父神社、三峰神社、宝登山神社いわゆる秩父三社が鎮座し、それらの末社も多く、沢山の大小の神社が存在する。祭りには必ずといって花火が奉納される。小さな祭りや運動会等でも必ず花火を打ち上げる。秩父には

400 近くの祭りがあり、毎週ごとに花火の音が盆地に鳴り響いている。火薬が豊富であった名残りでもある<sup>17)</sup>。

特に 12 月に開催される秩父神社の例大祭は日本三大曳山祭りの一つであり、ユネスコ無形文化遺産に登録されている「秩父夜祭り」として全国的にも知られている。10 月に開催される秩父市吉田(旧吉田町)の「龍勢祭り」は、吉田棕神社の例大祭であり、農民ロケットともいわれている龍勢を打ち上げる。国の重要無形民俗文化財に指定されている。龍勢は 27 の流派があるといわれ、集落ごとに 16~20m のマダケの竹竿に、丸太を二つ割りにし内側をくり抜き合わせた筒に、火薬を詰め竹で作った籠(たが)で括り付け<sup>1)</sup>、大空に飛ばす祭りである。まさに火薬祭りといっても過言ではない。また、12 月に小鹿野町で開催される飯田の八幡神社の例大祭である「鉄砲祭り」も奇祭であり、これも火薬の匂いが強い祭りである。

秩父には煙火工場が最近まで 5 軒あった。現在の職業と過去の比較では 2 軒が不明であったが、1 軒が硝石づくり、1 軒が鉄砲鍛冶であり、また 1 軒は曳家であった。曳家は、常に家の床下土とその礎石を見ていた職業でもあった。明らかに江戸から現在まで、何らかの形で硝石に関わっていた職業であり、引き継がれていたことがうかがえる。

## 謝 辞

今回のフォーラムの講演の機会をいただき、実証実験からの硝石づくりをご理解いただきましたこと大変光栄に存じます。この機会をいただきました日本薬科大学の船山信次教授、また、実証実験にご助言いただきました日本薬科

大学の高野文英教授に御礼申し上げます。

## 引用文献

- 1) 棕神社の龍勢 総合調査報告書。秩父市教育委員会, 2018. p. 69-70 ; p. 80-2
- 2) 宇田川武久. 真説 鉄砲伝来. 平凡社, 2006. p. 35-7
- 3) 板垣英治. 硝石の舎密学と技術史. 金沢大学文化財学研究会 8 号, 2006. p. 19-29 ; p. 37-8
- 4) 司馬遷. 國學基本叢書 原版影印 史記. 文化圖書, 中華民國 61 年. 史記卷六本紀. p. 55-6
- 5) 司馬遷. 野口定男他訳. 史記上 中国古典シリーズ 1. 平凡社, 1972. p. 78-80
- 6) クライヴ・ポンティング. 伊藤綺訳. 世界を変えた火薬の歴史. 原書房, 2013. p. 20 ; p. 24 ; p. 26-2 ; p. 26-7 ; p. 53-5
- 7) 文化財研究発表報告書. 秩父火薬と横瀬の水車. 横瀬村教育委員会, 1984. p. 43 ; p. 49-50
- 8) 伊藤仙太郎. 中国と日本. 世界社, 1949. p. 86-93
- 9) 宇田川武久. 鉄砲伝来. 中央公論社, 1990. p. 2
- 10) 板垣英治. 加賀藩の火薬. 塩硝及び硫黄の生産. 日本海域研究 第 33 号, 2002. p. 111-5
- 11) 奥村正二. 火縄銃から黒船まで—江戸時代技術史—. 岩波書店, 1970. p. 33-4
- 12) 板垣英治. 五箇山の塩硝. 大学教育開放センター紀要 第 18 号, 1998. p. 31 ; p. 34 ; p. 39
- 13) 江戸科学古典叢書 12. 硝石製煉法・硝石製造弁・硝石編. 解説. 大矢真一. 恒和出版, 1978. p. 33-8 ; p. 44-5 ; p. 111-2
- 14) 新井重光, 杉原 進. 水質汚濁研究 10. 土壌中における窒素・リンの挙動, 1987. p. 16-7
- 15) 集成館事業 島津斉彬の挑戦. 尚古集成館, 2003. p. 29-30 ; p. 103-4
- 16) 海洋国家薩摩—海が育んだ薩摩の文化—. 尚古集成館, 2010. p. 6-9 ; p. 47-8
- 17) 平成秩父の祭りと行事. 秩父交友会, 2019

## Summary

Gunpowder happened to be produced while seeking the elixir of life. Saltpeter (i.e., potassium nitrate) is an essential substance required to produce gunpowder. There are no saltpeter lodes in Japan. So an aged-soil method called “Kodo-hou”, which was developed to make saltpeter using the soil from underfloors of houses, was used after guns were introduced. It is not clear where and how this method was invented. The only culture-related method, called “Baiyou-hou”, was adopted in the Gokayama region of “Kaga-han”, now Ishikawa. The Edo period was so peaceful that the demand for making saltpeter subsided, and the production technology fell into decline. The Chichibu area, now Saitama, thrived in the production of gunpowder when under the control of “Oshi-han”. Especially, at the end of the Edo period, much gunpowder was required to defend Edo Bay following the arrival of Admiral Perry. Oshi-han was ordered to defend Edo Bay and bought the gunpowder used from the Chichibu territory. By that time, the materials used for the Kodo-hou method became more available, leading to a familiarized way to make saltpeter. The author succeeded in producing saltpeter applying the Kodo-hou method and using the same material as in the Edo period, confirming the correctness of that material. It was personally experienced how hard it was to make saltpeter in those days. In Chichibu, nearly 400 festivals are held each year, and people set off fireworks as a sign of dedication to not only big shrines, but also small shrines. This suggests that there used to be abundant gunpowder in this area.

日本におけるリンパ系フィラリア症の根絶\*<sup>1</sup>小林 照 幸\*<sup>2</sup>The Control of Lymphatic Filariasis in Japan\*<sup>1</sup>Teruyuki Kobayashi\*<sup>2</sup>

(Received September 9, 2019)

## 1. はじめに

熱帯地域の貧困層を中心に蔓延している感染症を中心とした疾病をWHO (世界保健機関) は現在、「NTDs (Neglected Tropical Disease)」と名付けており、日本では「顧みられない熱帯病」という和訳があてはめられている。

グローバルな官民一体での協力でコントロールを目指すNTDsにおいて、イエカ類 (日本ではアカイエカ *Culex pipiens pallens*) が媒介するリンパ系フィラリア症 (以下、フィラリアと略) は最重要課題ともいべき位置に置かれている。

日本は世界で初めてフィラリアをコントロールし、1988 (昭和63) 年の沖縄県での根絶宣言をもって、「日本は世界で初めてフィラリアを根絶した国」という輝かしい成果を手にした。日本の薬学、医学において世界に誇るべき偉業の一つである。

僻地と言われていた地域の風土病のために「苦しんでいる人々を救いたい」という情熱と使命感に基づくヒューマニズムを抱き、治療薬や予防法を見つけ出し、そして、世界初の根絶をなし得た先人たちの努力を語り継いでいかなばならない、と考えた筆者は日本におけるフィラリア根絶史を『フィラリア 難病根絶に賭けた人間の記録』(TBSブリタニカ 1994年) というノンフィクションにまとめた。

刊行時はNTDsという言葉もなく、「フィラリア、マラリア、天然痘は世界三大感染症」という呼称が、天然痘が

1981年に地球上から根絶されていても、まだ聞かれていた時代だった。取材経験などをもとに、以下、略記する。

## 2. 陰嚢水腫と象皮病

1940年代半ば、終戦直後の日本においてフィラリアは東京・八丈小島 (八丈島の隣 現在は無人)、愛媛、鹿児島、そして、米国の施政権下に置かれた沖縄などで猛威を奮い、沖縄を含め日本だけで少なくとも100万人の患者がいるのではないかと、言われていた。中でも、南西諸島の奄美諸島、沖縄諸島は世界的にも稀とされる大流行地であった。

亜熱帯の奄美、沖縄ではフィラリア、ハブ咬症、ハンセン氏病、結核、腸管内寄生虫疾患 (加えて沖縄ではマラリアも含む) などの感染症を含む風土病が跳梁跋扈し、健やかに生きることすら困難な地域だった。沖縄ではこうした宿命を「島痛み (しまちゃび)」と呼んだ。

フィラリアは、犬や猫などペットが罹患するフィラリアとは別種である。犬猫の場合は無治療であれば心臓にフィラリアが巣食い、死の転帰を辿ることになるが、人間のリンパ系フィラリア症は、マラリアや結核、日本住血吸虫症など多くの致命的な感染症と異なり、生命の危機に直結する感染症ではない。

だが、貧血や発熱発作が労働や学習の時間を大きく損ない、慢性重症患者における陰嚢水腫 (testicular hydrocele)、手足などが巨大化する象皮病 (elephantiasis) の症状は残酷というしかない。排尿、排便の困難さを生じさせるばか

\*<sup>1</sup> 本稿は2019 (令和元) 年8月3日に東京大学大学院薬学系研究科南講義室で開催された第12回日本薬史学会柴田フォーラムにおける「薬学と医学とヒューマニズム」と題した講演に補筆したものである。

\*<sup>2</sup> 作家・明治薬科大学非常勤講師 Meiji Pharmaceutical University. 2-522-1 Noshio, Kiyose, Tokyo 204-8588.

りか、ズボンや下着が履けない、移動に重大な支障をきたすなど心身に与える苦痛が人生を大きく左右してきた。必然的に多くの偏見や誤解を多々生み、それらも患者を苦しめた。また、流行地の住民は寄生虫病、感染症とは思わず、農村部、漁村などを中心に患者が見られたことから長年月、「貧乏病」「遺伝病」と受け止め、民間治療もない不治の病と信じられていた。

外見的な醜さゆえに、家族が患者を山小屋に隔離する無慈悲なことも行われた。親族内の縁談に差し支える、ご近所に恥をさらしたくない、といった理由からである。

フィラリアは、いわば、クオリティ・オブ・ライフ（人生の質）の点から看過できない感染症と考えてもいい。

陰囊水腫と象皮病の図を掲載する。図はどちらも尾辻義人先生（1926～2015年 鹿児島県民総合保健センター所長などを歴任）より筆者が「宿命とされた、この風土病との闘いについて、医療関係者を問わず、多くの人に知らしめて欲しい。その資料として使って欲しい」と言われて、提供を受けたものである。拙著『フィラリア』でも掲載させて頂いた。鹿児島大学医学部在学中からフィラリア患者に接し、郷里の鹿児島でフィラリアの治療、根絶に医師としての闘志を燃やした尾辻先生に敬意を表し、本稿でも使わせて頂くものである。陰囊水腫の患者の図は米国施政権下の1954（昭和29）年、若き日の尾辻氏も参加された鹿児島大学医学部による沖縄での無料巡回診療の際に撮影されたもの、とうかがった。

### 3. 陰囊水腫や象皮病はどうして起こるか？

なぜ、陰囊水腫や象皮病が起こるのか？ リンパ系フィラリア症とリンパ系と名付けられていることに意を見出すことができる。

フィラリアはアカイエカが媒介する。血液を吸ったとき、人体内に体長0.3ミリメートルほどのミクロフィラリア（仔虫）が入る。アカイエカすべてがミクロフィラリアを保持するのではない。1000匹いれば5匹前後が感染媒介蚊であった、と言われている。

ミクロフィラリアは血液を貪食し、人体内で成長してゆく。生活環境により蚊に刺される回数は異なるが、10年、20年その地で過ごしていると、蚊に刺される回数は数えられないほどになり、複数回にわたりミクロフィラリアが入る場合となる。

3センチ、5センチと成長したミクロフィラリアは、交尾してミクロフィラリアを多数産む。それが何回も繰り返される。多い人では血液1ccに1000匹もいると言われた。

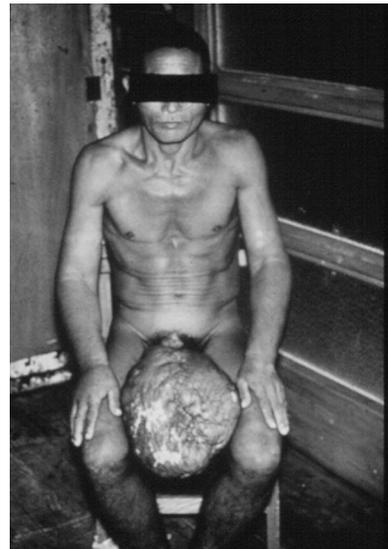


図1 陰囊水腫（1950年代 沖縄）



図2 象皮病（1950年代 鹿児島県で）

体重60キロ（血液はおよそ4.6リットル）の人にこれを当てはめれば、500万匹がいる計算になる。

前述のとおり、マラリアや結核などに比すれば、フィラリアは死因となることはないが、体内にミクロフィラリアが増えれば、血液をそれだけミクロフィラリアが貪食するわけで、外見上は健康体に見えても貧血に苦しめられる。労働や遊ぶのも苦しくなる。そして、貧血が続いて数年後にクサブリイという発熱発作を繰り返す。

このとき、ミクロフィラリアは10センチにも成長し、体内の股関節や陰囊などのリンパ管にとぐろを巻き、リンパ液の循環を滞らせ、重力の作用で下肢、陰囊などにリンパ液が「下に、下に」と滞留し、陰囊水腫や象皮病が進行

してゆくことになる。

リンパ液がたまり、陰囊や手足の皮膚はむくみを起こして、厚く硬くなる。ただ、非常に痒くもなり、かきむしることになる。爪先でかくと、毛も抜け、雑菌が入り、化膿してより肥大化を生じさせることにもなった、と容易に推測できる。

#### 4. 貧乏病ではないことを裏付けた「夜遊び」

西南戦争で当時50歳だった西郷隆盛が馬に乗れず、駕籠に乗らざるを得なかった要因は、フィラリアによる人頭大の陰囊水腫のためだった。「大きな金玉」は西南戦争の政府軍の検死で「間違いなく西郷は死んだ。影武者ではない」という決定打となったが、西郷は明治維新の前、32歳から延べ4年7か月、奄美諸島の奄美大島と沖永良部島で流謫生活（徳之島にも一時滞在）を送っている。この期間にアカイエカに恒常的に刺されていたことが原因だったかもしれない。

フィラリア患者と確定診断するにあたっては、血液検査によるマイクロフィラリアの有無の必要があるが、厄介にも、マイクロフィラリアはいつでも血液中にいるのではなく、夜間のみ現れるという奇異な性質がある。

マイクロフィラリアは昼間、肺の中に隠れており、午後6時頃から血管内に現れ始め、午前零時にピークになる。このため血液検査は夜しかできない。

これを夜間定期出現性という。研究者が「夜遊び」と揶揄する特徴である。

昼に寝て、夜に働く人であっても、マイクロフィラリアは夜に出る。なぜ、夜に出るかは今もって不明である。移民として外国に移っても、マイクロフィラリアはその土地の夜に出現を合わせる。

これらの研究は19世紀半ばに各国の学者により発見されて、貧乏病、遺伝病ではないことを裏付けたわけであるが、フィラリアの治療方法は1940年代まで見つからず、不治の病として放置せざるを得なかった。だが、日本人の医学者はあきらめなかった。

#### 5. 治療薬の発見

1950（昭和25）年5月、東京大学伝染病研究所（現・東京大学医科学研究所）の佐々学氏（1916～2006年 東京大学医科学研究所所長、国立衛生研究所所長、富山医科薬科大学学長などを歴任）が、アメリカで動物実験中だったDEC（クエン酸ジエチルカルバマジン）という薬が人間のフィラリアにも有効ではないか、と考えた。国内で製造

されていない薬品であったが、東大薬学部にあることがわかり、譲渡してもらい、八丈小島での試験投薬で有効と発見した。一日0.3グラム、12日間連続でDECを服用（合計3.6グラム）すれば、マイクロフィラリアは死滅し、フィラリアは治療できる、と世界に先駆けて治療法を確立したのであった。ちなみに、DECを投薬すると体内でマイクロフィラリアが一度に死ぬため、アレルギー反応を起こし一旦発熱する。クサブルイと間違え、患者らは「フィラリアを起こす薬だ！」と誤解したが、発熱があれば治った証拠と啓蒙活動にも力を入れる課題も発見したのであった。前述の尾辻氏の師匠にあたる鹿児島大学医学部の佐藤八郎氏（1910～1993年 鹿児島大学医学部第二内科教授などを歴任）も同年12月に、鹿児島市でDECの有効性を確認した。

DECは翌1951（昭和26）年に田辺製薬（現・田辺三菱製薬）からスパトニンという名前で商品化された。当時のスパトニンのチラシには「文化の敵 フィラリア病をなくそう！」というキャッチコピーが大きく入れられた。

#### 6. 国家予算による対策へ

そして、佐々氏や佐藤氏らを中心に愛媛県や鹿児島県の各流行地で患者にDECの投薬が試みられた。DECを服用すれば、体内にいるフィラリアを駆逐はできるが、肥大した陰囊や手足は元通りに戻るわけではない。外科処置、または、患部の衛生状態を保ち、リンパ液の循環を円滑にすることを意識した運動で肥大化の進行を止め、縮小する努力が求められる。

また、蚊の駆除対策は薬品を散布、川や水たまりにメダカを放しボウフラを食べさせるなどの成果をあげた。現代であれば環境破壊と外来種の問題となるが、フィラリアのコントロールに必要なことと当時は認識されていたの言うまでもない。ボウフラを食べさせる手法はマラリアのコントロールでも行われているものだった。

DECの投薬を行うためには、血液検査でマイクロフィラリアの有無を調べる必要がある。

採血場所は学校の体育館や公民館であった。子どもも採血対象であるため、子どもと一緒に家族一同がやって来る。子ども向けの映画とフィラリアの啓蒙の映画を上映し、午後8時から採血開始し、集落の規模によっては採血終了が午前の時間帯も多かった。

貧乏病、遺伝病の迷信も強かったのは、蚊が媒介する寄生虫病の認識がなかったためである。各地でDECの治療効果が確認されて「フィラリアは貧乏病ではなく、蚊が媒介する寄生虫病。薬を飲めば治る」と多くの人々に実感さ

せ、それを新聞、テレビ、ラジオなどのマスメディアで広報する必要も見出された。

これらの努力により、1962（昭和37）年、厚生省のもと国家予算によるフィラリア対策が開始されることになる。

だが、沖縄は米国の施政権下で USCAR（琉球列島米国民政府 U.S. Civil Administration of the Ryukyu Islands 住民はユースカーと呼んだ）の管理下であって対象外。薬価基準も本土と異なるため DEC の適用も不可。しばし、沖縄は何もできない苦しさを味わった。

## 7. 「新聞が病気を治す」

そんな苦境でも、沖縄の関係者は独自でフィラリア対策の前提となる血液検査を行っていた。国家予算によるフィラリア対策がいずれ沖縄でも開始されると期待され、本土でのフィラリア対策の開始1年前となる1961（昭和36）年、琉球政府の厚生局は東大の佐々氏や長崎大学の研究調査団を招き、宮古諸島と八重山諸島でデータを集めた。沖縄本島よりも濃厚な流行が見られるとされていたからである。

結果、宮古島は25%、石垣島は20%の高い陽性率で、沖縄は稀に見る流行地だと再確認された。私は取材で佐々氏に話をうかがったとき、印象深かったのは次の言葉だった。「宮古島では本当に驚きました。中学生が昼休みや放課後のグラウンドで遊んでいなかったのですよ。静かでした。はじめは、その理由がわからなかった。12の中学で採血して、学校別の感染率では最高が40%、最低で17%。平均25%と恐ろしく高かった。そうか、とわかりました。フィラリアによる貧血が原因で、とても遊ぶ気力が起こらなかったのですね」

外で遊ぶだけでなく、貧血は学習するときは無論、家庭での家事の手伝いにも支障を来す。学習、労働力の低下を招く病、と言えた。大人の貧血はクサブリイを伴うことが多く、農業や漁業の作業に差し支えが出ていたのは言うまでもない。それだけに日常活動を大きく妨げるフィラリアの存在は大きかった。

周到な準備がされ、本土に遅れること3年の1965（昭和40）年1月、沖縄ではフィラリア防圧対策が宮古島からまず開始された。琉球政府、日本政府と共に USCAR も加わった防圧対策の実施であった。

沖縄の二大紙のひとつの琉球新報は「新聞が病気を治す」とおおいに意気込んだ。フィラリアは貧乏病ではなく、薬を飲めば治る寄生虫病という意識改革を地域に普及すべく、報道と広報の先頭に立ち、官民による「文化の敵」への根絶のキャンペーン運動が沖縄で大きく展開される流れ

が生まれていった。

## 8. 「寄生虫ゼロ作戦」も展開されて

住民が待ち望んでいただけにフィラリア対策が開始されると非常に協力的だった。宮古保健所所長が陣頭指揮に立ち、血液検査では住民の受検率は99.6%を達成。陽性者は6万6333人中1万2607人（19%）だった。早速、DECが投薬され、9137人が治療を終えた。

翌年、宮古の全住民における陽性者は4.9%と激減し、確実な成果が立証された。集落間で「患者ゼロ」を目指す競争も起こるなど、関係者も住民も0%は夢ではないと自信を得た。同時に、保健婦が各地で「家から帰ったら、食事の前には手を洗いましょう」や石鹸の使用を励行する指導を展開し、衛生教育を施していった。

1967（昭和42）年に八重山、1969（昭和43）年に沖縄本島でも対策が開始される。

宮古島から始まった沖縄のフィラリア防圧対策であるが、フィラリア以外の寄生虫疾患対策も進められたことも触れておかなばならない。財団法人沖縄寄生虫協会（現・沖縄県総合保健協会）、琉球新報、沖縄テレビ、ラジオ沖縄の民間四者によって1965（昭和40）年の4月から沖縄本島で「寄生虫ゼロ作戦」が開始された。効果の高い回虫駆除薬が世に出た頃で、マスコミが寄生虫疾患の恐ろしさと治療を繰り返して呼びかけたのである。沖縄本島では実施から3年ほどで重要とされる寄生虫疾患はほぼ駆逐され、宮古、八重山でも寄生虫ゼロ作戦が展開されていった。

フィラリアを筆頭に寄生虫疾患が続々と沖縄から消える中、沖縄は27年間にわたる米国の施政権下から解かれ、1972（昭和47）年5月15日、本土復帰を果たし、沖縄県に戻った。

## 9. 世界初の根絶を達成

1978（昭和53）年、ついに沖縄県ではマイクロフィラリア陽性者がゼロ。翌1979（昭和54）年もゼロ。2年連続の陽性者ゼロで沖縄県では1980（昭和55）年、フィラリア防圧対策は宮古の対策開始から15年で終了した。

DECの治療効果が確認されたことで、「フィラリアは貧乏病ではなく、蚊が媒介する寄生虫病。薬を飲めば治る」と多くの人々が科学面から実感して根絶への好ましい流れができた、と言っている。

日本人のまじめさ、他者へのやさしさ、勤勉さは着実に実を結び、愛媛県、鹿児島県など各地で既に根絶宣言が出された中、沖縄県では再発生の有無を見守り、1988（昭和

63) 年 11 月 25 日、宮古島で行われた第 20 回沖縄県公衆衛生大会において「フィラリア根絶宣言」が宣言された。

日本におけるフィラリアの根絶宣言でもあり、フィラリア流行がある地では世界初の根絶となった。公衆衛生の発展、マスメディアの協力、そして、地域住民の協力が根絶を成しえる原動力となった。まさに「産官学」による成果だった。

「フィラリア根絶宣言」が宣言された当日、宮古保健所の前庭に建立された「フィラリア防圧記念碑」の除幕式も



図 3 宮古保健所の前庭に建立された「フィラリア防圧記念碑」

執り行われた。

根絶碑の裏面には趣意が刻まれた。以下に全文を記す。  
「昭和 40 年 1 月から宮古で始められたフィラリア防圧事業は宮古群島全住民の献身的な活動によって理想的な形で進められそれはやがて模範となって八重山群島及び沖縄群島でも展開されて風土病フィラリアは昭和 53 年ついに沖縄県から消滅しました。

科学と行政を信頼し健康社会を開拓する自らの責任に目覚めて立ち上がった群島住民のアララガマ精神があったればこそ先祖代々苦しめられた風土病フィラリアを根絶することができたのであり、その恩恵は莫大であります。またその英知とエネルギーは必ずやまた次の健康運動に生かされることでありましょう。

よってフィラリア防圧 10 周年記念・第 20 回沖縄県公衆衛生大会を開催するに当たり宮古群島全住民および沖縄県民の功績を讃え、ここに記念碑を建立します。

昭和 63 年 11 月 25 日 フィラリア防圧記念事業期成会」

宮古群島で始まったフィラリア防圧が、沖縄の根絶における一歩となったと住民の奮闘ぶりを讃えている。アララガマ精神とはファイティングスピリットの意だ。

除幕式に佐々氏も参加し、滞在中の光景を目にして感極まった、という。

「中学校のグラウンドで元気よく児童らが遊んでいた。私をはじめ宮古島を訪れた 1961 (昭和 36) 年当時、誰も遊んでいなかった。胸に込み上げてくるものがありました。フィラリア根絶の意義を改めて感じましたよ」

フィラリア根絶は、一つの病気をなくすことの貴さを教えている。沖縄県が観光立県として飛躍できたのは、フィ



図 4 「フィラリア防圧記念碑」の裏面

ラリアが根絶された賜物という見方もできよう。

#### 10. 2020年に新規感染者はゼロに

日本のエーザイは2012（平成24）年に、WHO（世界保健機関）とリンパ系フィラリア症治療薬であるDECの無償提供に関する共同声明文に調印した。

製薬企業がWHOとパートナーシップを組んで、熱帯病のための薬剤の無償提供を行うのは日本企業としては初のことという。日本のフィラリア根絶の軌跡がこのプロジェクトの土台となっていることは想像がつくところである。

エーザイはWHOが求める高品質のDEC（クエン酸ジエチルカルバマジン）の錠剤を自社で開発・製造し、2013～2020年までに22億錠製造し、WHOに無償提供を行うことに合意し、現在、展開中である。

また、途上国の衛生思想も高まる中、肥大した陰嚢や手

足を、水道水を用いて石鹸で洗えば細くなってくる、という報告も聞かれるようになってきた。

東京五輪・パラリンピック開催の2020（令和2）年には、世界からフィラリアの新規感染者はいなくなり、数年間の経過報告を受けて根絶の見通しである。有史以来人類を苦しめてきたフィラリアの根絶の暁にはエーザイの広告はもとより、各メディアの大きな注目を集めるはずである。

#### おわりに

フィラリアの根絶は日本が世界に誇る薬学、医学の英知であり、かつ、ヒューマニズムに富むドラマである。発表の機会を与えて下さった船山信次先生、奥山徹先生、小清水敏昌先生、そして、発表後に貴重な関連資料をご提供下さった森本和滋先生、儀我久美子先生、森田宏先生らに厚く御礼を申し上げる次第である。

#### Summary

Lymphatic filariasis, commonly known as testicular hydrocele and elephantiasis, is one of the neglected tropical disease (NTDs). This infectious disease occurs when filarial parasites are transmitted to humans through mosquitoes (in Japan *Culex pipiens pallens*).

Japan is the first country to control lymphatic filariasis and eradicate it. Controlling and eradicating it was mainly based on blood examination and chemotherapy with diethylcarbamazine (DEC).

In 1962, the government of Japan initiated the National Filariasis Control Program in some areas of Kyushu (e.g., Kagoshima Prefecture including the highly endemic Amami Islands), Shikoku (Ehime Prefecture) and Tokyo (Hachijō-kojima Island in the southern Izu archipelago). The program was extremely successful, and the number of microfilaria carriers decreased quickly.

In the highly endemic area of Okinawa, formerly called Ryukyu, which was under U.S. occupation from 1945 to 1972, the eradication program was started in 1965 with the assistance of the Japanese government and the U.S. Civil Administration of the Ryukyu Islands (USCAR).

In January 1965, a filariasis control campaign was started on the Miyako Islands based on the dedication of the community inhabitants. This control activity then encouraged campaigns on other islands (Yaeyama and the main island of Okinawa).

Lymphatic filariasis was finally eliminated from all Okinawa Islands in 1978. A stone monument commemorating the eradication of filariasis was built in the front garden of the Miyako Health Center on November 25, 1988. The unveiling ceremony also celebrated the completion of filariasis control on Okinawa Islands and throughout all of Japan.

Controlling and eradicating lymphatic filariasis in Japan is the result of Japan's world-class pharmacy and medical wisdom, as well as the efforts of industry, government and academia. It is a great drama full of humanism.

## 塩酸バンコマイシン注射用製剤の開発

荒木二夫\*<sup>1</sup>, 吉田博之\*<sup>2</sup>

### The Development History of MRSA Treatment Antibiotics (Vancomycin Hydrochloride Injection)

Tsugio Araki\*<sup>1</sup> and Hiroyuki Yoshida\*<sup>2</sup>

(Received August 26, 2019)

#### 1. MRSA 感染症の脅威

MRSAとは、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)の略である。黄色ブドウ球菌は、人体の皮膚や鼻孔にもよく認められる常在菌であり、切り傷の膿等の原因菌となることはあるものの、本人の健康状態に問題のない場合には大きな害はもたらさない。しかし、大手術の術後や抗悪性腫瘍薬の使用中等で体力・免疫能が低下している場合や乳幼児、寝たきり状態になった高齢者等の場合には、肺炎や敗血症等の致死的な全身感染症を引き起こす原因菌となり得る。MRSAは、メチシリン感性の黄色ブドウ球菌 (MSSA; methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*) に比較して病原性・毒力が強いものではないが、MRSA 感染症に罹患した場合は、ペニシリン系、セフェム系、マクロライド系等各種の抗生物質あるいはニューキノロン系抗菌薬による治療はほとんど無効で、治療は難渋する。

わが国では、1980年代前半に各地の医療機関の臨床検査室で分離される黄色ブドウ球菌の中で、MRSAの頻度が少しずつ増加し、専門家の間では注目されるようになったが、臨床例の報告は多くはなかった。しかし、1980年代後半から1990年代にかけて多くの主に大規模な病院でMRSAが増加し、院内感染が発生するようになった。たとえば、佐賀医科大学の報告では、全黄色ブドウ球菌のう

ちMRSAが占める割合は、1988年は23%であったが、1989年37%、1990年30%、1991年には60%と増加しており、特に外科系病棟に著しいとされている<sup>1)</sup>。全国の国立大学での1990年8月の調査でも黄色ブドウ球菌430株の58.6%はMRSAであった<sup>2)</sup>。当時は、MRSA感染症の治療には、ホスホマイシン、ミノサイクリン、イミペネム等の抗生物質の2剤、3剤併用投与が行われていた。1983～1991年のデータとして報告された黄色ブドウ球菌性敗血症の治療成績では、MSSAの治療率が52.1%に対しMRSAの治療率は26.1%であった<sup>3)</sup>。敗血症は、重篤な感染症でありその治療が有効でない場合には、予後は即ち死亡と考えられる。このように当時のMRSA敗血症は、致死率が70%以上と高く恐るべき疾病であった。

その頃、胃潰瘍の開腹手術を受けた患者の手術は成功したものの術後のMRSA感染症で死亡した例や、糖尿病等の病気で入院した患者が同室患者からの院内感染でMRSA肺炎に罹患し死亡した例など、死亡例の報告が増加するようになった。また、MRSA感染症により死亡した患者の家族から、医療機関の院内感染防御体制の不備や不適切な治療に対する医療過誤訴訟が各地でおこされた<sup>4)</sup>。このため、医療従事者に対して鼻腔の細菌検査を行い、MRSA陽性と判定された医師や看護師には陰性となるまで業務停止とする病院が現れた。さらに、入院希望の患者に対して、事前細菌検査のMRSA陽性であることを

キーワード：MRSA, 院内感染, 塩酸バンコマイシン注, 申請資料, 開発経緯

\*<sup>1</sup> 元塩野義製薬株式会社 企画部 Former affiliation : New Product Planning and Development Department, SHIONOGI & CO., LTD. 12-4, 5-chome, Sagisu, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan.

\*<sup>2</sup> 塩野義製薬株式会社 CSR推進部 Corporate Social Responsibility Department, SHIONOGI & CO., LTD. 1-8-2 Marunouchi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0005, Japan.

理由として入院を拒否したり、MRSA 保菌者が老人ホーム、特別養護老人ホームから退去を求められる等かつのハンセン病の差別問題と同様の過剰反応が多発した。このような MRSA 感染症に関する問題がテレビや新聞、雑誌で取り上げられ、大きな社会問題となった。

日本中が一種のパニック状態になる程、MRSA 院内感染が蔓延した原因としては、当時の医療機関、臨床医に MRSA 感染症治療の経験が少なく、院内感染対策システム、消毒法等が確立されていなかったことに加えて有効な MRSA 治療薬が日本では認可されていなかったことがあげられる。

## 2. 注射用塩酸バンコマイシンの開発経緯

1989年9月、厚生省（当時）の新薬審査課から呼び出しを受けた。そして“昨今、国内では MRSA 感染症による死亡例が多発し、マスコミで大きく報道されており我々担当者も困っている。外国で抗 MRSA 薬として汎用されている注射用塩酸バンコマイシンについて資料を整え至急申請して貰いたい”と要請された。

そこで問題なのは、既に経口用製剤「塩酸バンコマイシン散」を販売しているものの、“ガイドラインに則した毒性試験等の基礎資料が存在しない”ことであった。そもそも、動物試験が新薬の申請用資料として必須とされるようになったのは、サリドマイドによる胎児毒性が契機となり「新薬の申請資料に必要な資料」が局長通知として具体的に提示された1967（昭和42）年以降のことである。1958年に米国で承認された塩酸バンコマイシンについて実施された毒性試験は、使用動物数や投与期間、検査項目等多くの点で局長通知の“毒性試験のガイドライン”のレベルに合致していなかったのである。したがって、日本で申請する場合には、改めて動物試験を実施する必要がある。

Eli Lilly 社の見解は“新しく開発する新薬については、動物試験を実施し薬効や副作用を想定する必要がある。しかし、本剤はこれまでの資料をもとに世界各国で承認されており、発売以来30年にわたって100万人以上のヒトに使用され、多くの副作用情報が得られている。今さらなぜ動物試験が必要なのか。不必要な試験で多くの動物を犠牲にすることの方が動物愛護の点で問題ではないか。”であり、これは正論と思われた。

これに対し、規制当局からは、“ガイドラインに準じた動物試験がまったく提出されないのでは、日本の「申請書に添付すべき資料」を満たしていないことになり、新薬調査会（当時）に上程できない。フルコースとはいわないが

少なくとも「急性、亜急性毒性」、「催奇形性試験」を実施し、安全性の担保は必要である”と打開策が出された。また、製剤の内容は同じであることから“すでに市販されている経口用製剤と新しく開発する注射用製剤は、医師、薬剤師や看護師等が医療現場で間違わないように外観的に明確に区別できるようにすること”との指摘も受けた。一方、我々から申し入れた“対象疾患が重篤であり適切な対照薬がないので、二重盲検比較試験は実施できない”ことが了承された。

規制当局との折り合いがついた翌10月25日に米国インディアナポリスに飛んでEli Lilly 本社と折衝した。我々の“日本での申請に動物試験が必須であり急を要する”との説得が効を奏して、最終的に規制当局から指示のあった静脈内投与でのラット単回投与試験（急性毒性）、ラット、イヌの1か月反復投与試験（亜急性毒性）、ラット、ウサギの催奇形性試験（胎児器官形成期投与試験・Seg II）の実施が了承された。さらに、副作用に関連する腎毒性試験（ラット）、聴覚毒性試験（モルモット）、ヒスタミン試験（イヌ）の動物試験を上記の試験と共に日本での申請のために米国のEli Lilly 社研究所で実施することが合意された。また治験用の製剤として、キャップの色を市販中の経口用製剤と別の色に変えた注射用製剤10,000バイアルの生産、提供を依頼し、了承を得た。その治験用製剤のラベルは日本国内で作成して「点滴静注用塩酸バンコマイシン」と使用方法を明記し、一見して経口用製剤と区別できるように手配した。

動物試験、治験用製剤の目途がついたのち、1989年12月にボランティアを募り、翌1990年1月から第I相試験を実施し、日本の健常人における体内動態、聴覚、腎機能に対する忍容性の検討および血中ヒスタミン濃度の測定を行い、特に問題のないことを確認した<sup>5)</sup>。

一方、東大医科研・感染症研究部の島田馨教授に旧GCP（1989（平成元年）年10月2日薬発第874号厚生省薬務局長通知；Good Clinical Practice）下での“治験総括医師”を、都内の感染症専門医に委員就任を依頼し「注射用バンコマイシン臨床評価委員会」を設立した。同年3月8日に第1回の委員会を開催し、治験の実施計画書、症例報告書（CRF；Case Report Form）の記載内容等についてアドバイスを頂き、全例のCRFについて、客観的な統一判定を行うことが了承された。

1997年の新GCP（平成9年3月27日厚生省令第28号）施行後には、国内で治験を開始する際、治験責任医師および実施医療機関の選定、治験審査委員会（IRB；Institu-

tional Review Board) の審査, 医療機関の長との治験契約の締結といった治験開始前の一連の手続きが必要とされているが, 1990年当時は, 旧GCPが施行されて間もない時期であり, 総括医師の指導に従って治験を進めるのが常であった。また, 新しい抗生物質, 抗菌薬を開発する場合は, 全国の主な医療機関の化学療法・感染症の専門医に依頼し, 研究会を立ち上げて治験を実施するのが通常の手順であった。しかし, 本剤の臨床データの収集は緊急を要したので, 現在では考えられないが, 塩野義製薬の主な地方分室に, 薬剤師(社員)を管理者として上記の治験用製剤をあらかじめ配置しておき, 分室の担当施設でMRSA感染症が発生したという情報を得た場合, 直ちにMR(学術担当者: Medical Representative)がその製剤を届け, 使用終了後にそのデータをCRFに記載して頂き入手するという体制を整えた。さらに, 治験用製剤の提供が間に合わず, 医療機関で採用されているバンコマイシン散を注射用に転用, 使用せざるを得なかった症例のCRFも入手することとした。

1990年6月23日に第2回, 10月31日に第3回の評価委員会を開催して, 集積されたCRFを一例ずつ検討し不明点は主治医に再確認して統一効果判定を実施した。国内ではMRSA感染がさらに拡大しているため迅速に申請する必要性があったことから, 当初の予定を早め10月までの7か月間に集積した約200余例の臨床データを基に申請資料をまとめ, 12月19日に規制当局へ提出した。翌1991年2月14日, 申請資料の適否を規制当局の担当者レベルで検討するヒアリングを受けたところ, “臨床データは, 治験用製剤を使用した症例のみとすること”と指示された。したがって, バンコマイシン散を使用した100余例は参考資料に格下げとなり, 申請データから除外された。

再集計し申請資料となったのは, 治験用製剤を投与された123例であった。このうち, 評価委員会の症例検討で, 多臓器不全, 悪性腫瘍の終末期など患者の状態が重篤で, 医薬品の薬効評価の対象とするのは不適切と判断された症例および複数菌感染でMRSA以外の菌種による感染症と判断された症例等30例が評価対象外と判断され, 93例を有効性の評価対象としてCRFを再集計した。症例は, 小児は28例, 成人65例で, 大部分は免疫不全状態, 約40%がカテーテル留置例で, 軽症例は1例もなかった。発熱, 白血球数等の臨床所見の改善度およびMRSAが消失したか否かの細菌学的効果を勘案した統一効果判定では, 著効30例(32.3%), 有効53例(57.0%), 無効10例(10.8%)で有効率は89.2%であった。最も症例数の多かつ

た敗血症(30例)では96.3%が著効・有効で無効は1例のみであった<sup>6)</sup>。また副作用は, 評価対象107例のうち12例(11.2%)に発現し, その内の8例は発疹, 顔面紅潮等の皮膚症状でいずれも投与終了後に軽快しており, 重篤なものではなかった。

連休前の1991年4月25日, 修正した上記の臨床データを基に当局によるヒアリングを受け, 動物試験データを含む申請資料には特に問題のないことが確認され, 6月の新薬調査会で審査される運びとなった。この後の審査は順調に進み, 6月3日調査会, 7月30日特別部会, 9月12日の常任部会を問題なくパスした。そして, 10月4日には承認書が交付され, 25日には薬価収載された。

承認された適応症は, 「メチシリン・セフェム耐性の黄色ブドウ球菌のうち, 本剤感性菌による敗血症, 感染性心内膜炎, 骨髄炎, 関節炎, 熱傷・手術創等の表在性二次感染, 肺炎, 肺化膿症, 膿胸, 腹膜炎, 髄膜炎」であり, 各診療科における重症感染症をカバーしていた<sup>7)</sup>。

1990年12月の申請から10か月間という短期間で承認され, その3週間後には薬価収載と想定外のスピードで進行したため, 生産工場の準備が追いつかず発売は1か月後になった。発売と同時に毎月7,000~15,000人の患者に使用され年間200万本以上の販売となった。

### 3. 塩酸バンコマイシンとは

塩酸バンコマイシンは, 米国大手製薬企業のEli Lilly社が1956年にボルネオの土壌から採集した放線菌*Amycolatopsis* (旧*Streptomyces*) *orientalis*の発酵液中にグラム陽性菌に対し殺菌作用を有する抗生物質を見出し, vanquish (打ち勝つ, 征服する)に因み, vancomycinと命名, 開発したものであり, 化学構造上から, グリコペプチド系抗生物質と分類されている。米国では, 1958年に「グラム陽性菌による感染症」を適応症として注射用製剤が承認された。その後, 経口用製剤について, 1960年に「黄色ブドウ球菌性大腸炎」が, 1980年に「クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎」が承認されている。米国以外でも, カナダ, EU諸国, ロシア, 中国など, 世界中の100か国以上で承認されていた。バンコマイシンは, グラム陽性菌に対して, 細胞壁阻害による殺菌的な作用を示し, 耐性菌が発現し難い特徴があるので, 特にMRSA感染症に対する第一次選択薬として現在も国際的に汎用されている。なお, 注射用製剤と経口用製剤は, 塩酸バンコマイシンの原末を無菌バイアルに封入した同じ剤形である。

わが国では, Eli Lilly社から導入した塩野義製薬が1980

(昭和 55) 年 3 月に経口用製剤「バンコマイシン散」を申請し、1981 年に「骨髓移植時の消化管内殺菌」について承認され、さらに 1986 年に「クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎」の効能が追加承認されていた。経口投与した塩酸バンコマイシンは、腸管から吸収されずそのまま糞便中に排泄されるので、腸管内の感染症には経口投与で奏功するが、それ以外の全身感染症に対しては、静脈内に投与する必要がある。静脈内投与の場合は、ほとんどが代謝されず、腎臓から尿中に排泄される。

初期に生産された製剤は、精製技術が未完成で「ミシシッピ河の汚泥」と揶揄されているような帯黄褐色の粉末で不純物が完全に除去されていなかった（現在は“白色の粉末”）。また、米国では大量投与や急速静脈内投与が行われていて、腎障害、聴覚障害や発疹（レッドネック症候群）等の副作用が高頻度で発生し安全性に問題ありと認識されていたこと、また、わが国（塩野義製薬）ではグラム陽性菌に有効で、より安全性が高いとされるセフェム系抗生物質の開発が優先されていたこと等の理由から、塩酸バンコマイシンの注射用製剤の開発は、1980 年代においても未着手の状態であった。

本剤は、有効性の評価は高いが、使用方法を誤ると副作用が発現する可能性もある。そこで、市販後調査を重視し、有効性と安全性のデータをまとめ、その成績を年度ごとに学会で報告した<sup>8,9)</sup>。その成績から、高齢者では 1 日 1 グラム投与で有効かつ安全性の確保が可能となるデータが得られたことから、高齢者の用法・用量を 1 日 1 グラムに減量することを申請し、副作用の軽減、防止に対応した。また、治療薬物モニタリング (TDM; Therapeutic Drug Monitoring) を専門とする病院薬剤師を中心に“注射用塩酸バンコマイシン TDM 研究会”を組織して、注射用塩酸バンコマイシンの用量と点滴時間、血中濃度と有効性、副作用のデータを収集し、本剤使用時の情報提供を行った<sup>10)</sup>。

本剤の発売後には、東大第 2 外科出月康夫教授に治験総括医師を依頼して研究会を立ち上げ、全国 27 施設の外科感染症専門医から症例を収集して、1993 年 7 月に「MRSA 腸炎」の効能追加を申請した。有効性の評価対象症例数は 34 例、臨床効果は、著効 27 例 (79.4%)、有効 7 例 (20.6%)、無効 0 例の成績であった。臨床検査値異常変動が 51 例中 8 例 (15.7%) に認められたが、いずれも軽～中等度、一過性であり、副作用症状は全例に認められなかった<sup>11)</sup>。申請後、10 月には申請資料の信頼性調査があり、調査会、特別部会、常任部会と審議を経て、1994 年

10 月に承認された。経口製剤である「塩酸バンコマイシン散 0.5g」の効能追加により、消化器外科医を悩ませた MRSA 腸炎の問題は一掃された。

#### 4. ま と め

ニューキノロン薬を 1988 年 10 月に申請した筆者（荒木）は、次は導入品の新規抗グラム陽性菌用抗生物質を担当するよう命じられて、米・Eli Lilly 本社へ出張し、開発方針を打ち合わせ、日本での第 II 相試験の開始前に安全性の再確認のための時間が必要といわれて帰国したところであった。そこで厚生省からの呼び出しがあり、上司から“開発担当部門にはバンコマイシンの担当者は居ないので、悪いけどちょっと顔を出してくれ”と言われたのであった。そこで、にわか勉強して新薬審査課に出向いたのが先述のやりとりである。その後の 2 年間は、本剤の申請のため、医療機関の訪問、社内の研究所、製造部等との打ち合わせ、さらに規制当局および Eli Lilly 社との折衝で東奔西走の日々であった。加えて、申請済のキノロン薬の調査会、特別部会、常任部会など規制当局への提出資料の作成、承認取得、発売に関する提携先との協議等、諸々の業務が重なって過労死にならなかったのが不思議なくらいであった。

本剤の場合は、着手から申請までに 1 年、申請から承認まで 1 年とスタート時の予定よりずいぶん早く仕上げたので、社長から“迅速な承認取得である”と感心された。それは、担当者の奮励努力もあるが、MRSA 対策が国民の保健衛生上、緊急かつ重要な問題であり最優先で処理しなければならぬという産、官、学の使命感が一致していたため、格段のご協力を頂いたからと考えている。

ともあれ、「塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g」の発売により、MRSA 感染症による死亡は激減し、さしものマスコミ報道も沈静化した。建設業界には“地図に残る仕事をしよう”という魅力的なキャッチフレーズがある。我々は、“人々の生命、健康に奉仕する”という医薬業界のテーマを MRSA 感染症に対する本剤の承認取得の業務を遂行して実感した。現役を退いた今でも新医薬品の開発担当者であったことを誇りにしている次第である。

#### 引用文献

- 1) 永沢善三, 草場耕二, 田辺一郎, 田島 裕, 只野壽太郎, 藤澤伸光, 他. 佐賀医科大学病院におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症について. 感染症学雑誌. 1993; 67 (1): 45-52

- 2) 木村昭夫, 五十嵐英夫, 潮田 弘, 奥住捷子, 小林寛伊, 大塚敏文. 全国国立大学病院より分離された黄色ブドウ球菌のコアグララーゼ型別及びエンテロトキシン並びに Toxic Shock Syndrome Toxin 1 産生性に関する疫学的研究. 感染症学雑誌. 1992 ; 66 (11) 1543-8
- 3) カレッド・レシャード, 田中文啓, 関根 隆, 前迫直久, 益井加世子, 岡喜之介, 他. MRSA 敗血症の背景因子と治療成績の検討. 感染症学雑誌. 1994 ; 68 (2) : 171-6
- 4) 島田 馨, 村尾裕史, 三輪亮寿. MRSA 問題の包括的理解 (改訂版). (株)ミット, 2004年2月
- 5) 中島光好, 片桐 謙, 尾熊隆嘉. 塩酸バンコマイシン点滴静注時の臨床第 I 相試験. CHEMOTHERAPY. 1992 ; 40 (2) : 210-24
- 6) 島田 馨, 花谷勇治, 目黒英典, 菅野治重. MRSA による重症感染症に対する注射用塩酸バンコマイシンの臨床研究. CHEMOTHERAPY. 1992 ; 40 (1) : 86-101
- 7) 荒木二夫, 伊藤昌男. MRSA 感染症に対する第一次選択薬—注射用塩酸バンコマイシン. 北海道病院薬剤師会誌. 1992 ; 42 : 59-66
- 8) 島田 馨, 小林寛伊, 砂川慶介, 稲松孝思, 山口恵三. MRSA 感染症に対する注射用塩酸 vancomycin の臨床成績. CHEMOTHERAPY. 1994 ; 42 (2) : 192-201
- 9) 島田 馨, 小林寛伊, 砂川慶介, 稲松孝思, 山口恵三. MRSA 感染症に対する注射用塩酸バンコマイシンの臨床成績 (第 2 報). 日本化学療法学会誌. 1995 ; 43 (11) : 1048-61
- 10) 尾熊隆嘉, 矢野義孝, 財前政美, 牡丹義弘, 伊賀立二, 全田浩, 他. Vancomycin の有効性, 安全性に関する要因の統計解析. 日本化学療法学会雑誌. 1997 ; 45 (12) : 987-94
- 11) 小西敏郎, 出月康夫, 小林寛伊, 岩井重富, 品川長夫, 島田馨, 他. Vancomycin 投与によるメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌腸炎. 治療の臨床研究. CHEMOTHERAPY. 1994 ; 42 (4) : 436-50

### Summary

In the late 1980s to early 1990s in Japan, when third-generation cephalosporin antibiotics were frequently used, serious nosocomial infections caused by methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) came to occur at many large-scale hospitals.

The lawsuits of the medical institutions regarding deaths due to MRSA nosocomial infection, such as sepsis and pneumonia, were widely reported in the media.

One of the reasons for the MRSA outbreaks was that effective antibiotics against MRSA had not yet been approved in Japan.

In September 1989, an officer of the Ministry of Health and Welfare (MHW) urgently requested Shionogi to submit data and documents regarding Vancomycin Hydrochloride injection as a new drug application for MRSA treatment antibiotics.

Shionogi promptly discussed this with Eli Lilly, gathered clinical and non-clinical data and documents, and applied for Vancomycin Hydrochloride injection approval to the MHW in December 1990. It was finally approved in October 1991.

Vancomycin Hydrochloride injection has contributed to improving MRSA infectious treatment and drastically decreased the numbers of death by these infections in Japan, and subsequently media reports subsided.

This article describes the development history of MRSA treatment antibiotics (Vancomycin Hydrochloride injection) in Japan, including specific communications with MHW, Eli Lilly and clinical expert doctors.

Key words : MRSA, Nosocomial infection, Vancomycin Hydrochloride injection, Data and documents for new drug application, Development history

## 煙硝づくり『古土法』の史学調査と実験的検証について

野澤直美<sup>\*1</sup>, 高木翔太<sup>\*1</sup>, 渡邊哲司<sup>\*1</sup>, 風間竜之介<sup>\*1</sup>, 小沼 (中村) 実香<sup>\*1, \*2</sup>,  
村橋 毅<sup>\*1</sup>, 高野文英<sup>\*1</sup>

## Historical and Experimental Approaches for “Ensho” Using the “Aged-soil Method”

Naomi Nozawa<sup>\*1</sup>, Shota Takaki<sup>\*1</sup>, Tetsushi Watanabe<sup>\*1</sup>, Ryunosuke Kazama<sup>\*1</sup>,  
Mika (Nakamura) Konuma<sup>\*1, \*2</sup>, Tsuyoshi Murahashi<sup>\*1</sup> and Fumihide Takano<sup>\*1</sup>

(Accepted October 29, 2019)

## 1. 緒 論

黒色火薬となる硝石は、硝酸カリウム  $\text{KNO}_3$  を指し、インド、中国内陸部、中東、スペインなどの乾燥地帯において天然に産する硝石鉱床から直接得ることができる。多湿で雨量の多いわが国では、硝石鉱床の分布がほとんどない。そのため、戦国時代からの火薬発火に必要な硝酸カリウムは、土壌から経験に基づいた方法で精製していた。床下の表土から硝石を精製する「古土法」<sup>1-3)</sup> や、加賀藩の五箇山で行われていた「培養法」と呼ばれる方法がこれにあたる<sup>3)</sup>。水に溶けやすく温度による溶解度差が大きいことから、 $\text{KNO}_3$  は一般に再結晶法で得ることができる<sup>4)</sup>。この化学的特性は一方で、硝石が雨水によって流失しやすく、わが国ではこの鉱床に恵まれないことの傍証ともなる。硝石 (硝酸カリウム) は、放置すると湿気や水で溶けてなくなるということから、古く、「消石」とも書く<sup>1,3)</sup>。また、硝石は利尿を目的とした医薬品としても使われた。

わが国の火薬の歴史において硝石を扱うとき「煙硝」、「焰硝」、「塩硝」の文字を様々な文献で見ることができる。「煙硝」や「焰硝」は、硫黄や炭末を加えた黒色火薬を指し、「塩硝」とは専ら五箇山で産する硝石を意味するとされる<sup>3,5)</sup>。

民家などの床下土から硝石を製する「古土法」は、江戸

時代から硝石づくりが盛んであった埼玉県秩父地方 (武蔵国忍藩秩父領) でも行われており、この検証実験として1997年に小池等が硝石の結晶化を試みた報告がある<sup>6)</sup>。また、加賀藩の五箇山で行われていた「培養法」を中心に硝石づくり全般を史的に研究したものには、板垣の報告がある<sup>3,7,8)</sup>。

本研究では、床下土を用いて硝石を作る「古土法」について歴史資料を科学的にアプローチするとともに、古文書にある古土法を参考に実際に硝石を製する検証実験を行った。

## 2. 方 法

## 2.1 分析装置

イオン分析装置は、HPLC システム (Shimadzu LC-20 AT system) およびイオンメーター (硝酸イオン用: LAQUAtwin NO3-11, HORIBA) を用い、陽イオン分析には Shim-pack IC-A3 カラム (Shimadzu) を装着し、陽イオンの解析には Shim-pack IC-C1 (Shimadzu) を装着し、土壌中あるいは木灰中のイオンを測定した。

## 2.2 イオン分析

木灰中の陽イオンの分析には、1.7 mM  $\text{HNO}_3$  buffer に 0.7 mM ジピコリン酸を含む溶液を移動相とし、サンプル注入後 0.9 mL/min の流速 (カラム温度: 40°C) で溶出さ

キーワード: “Kodo-hou (古土法)”, 硝石, 古土, 灰, 硝酸塩結晶の形成

<sup>\*1</sup> 日本薬科大学・漢方薬学分野 *Nihon Pharmaceutical University*, Komuro 10281, Ina-machi, Kita-Adachi-gun, Saitama 362-0806.

<sup>\*2</sup> 金沢大学大学院・医薬保健研究域薬学系 *Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University*, Kakumamachi, Kanazawa, Ishikawa 920-1192.

せてイオンを検出した。なお、検出には陽イオン標準液 ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  を含む) (陽イオン混合標準液 II, 関東化学) を対象として測定した。土壌中の陰イオン分析には, 3.2mM Bis-Tris buffer に 8.0mM  $\alpha$ -ヒドロキシ安息香酸を含む溶液を移動相とし, サンプル注入後 1.2mL/min の流速 (カラム温度: 40°C) で溶出させてイオンを検出した。なお、検出には陰イオン標準液 ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ) (陰イオン混合標準液 I, 関東化学) を対象として測定した。

これとは別に, 採取した土を純水で抽出後, イオンメーター (硝酸イオン用: LAQUAtwin NO3-11, HORIBA) を用いて  $\text{NO}_3^-$  濃度を測定した。土 1 試料当たり 3 回の抽出・繰り返し測定を行った。

### 2.3 床下土の採取

表 1 に示す 3 地点の古民家所有者から許可を得て床下に入り, 土を採取した。古土法における再現実験のための採取は, 土の表面 (約 1cm の深さ) を採取し実験に供した。なお, 土中の陰イオン濃度と深さの関係を調べる実験においては, 表土から 5cm の間隔で土を採取し 20cm まで掘り進めた。各地点において 1~4kg の床下土を採取し, 実験に供した。

### 2.4 木灰の作製

本実験において用いた木灰は, 秩父地域での間伐材 (クヌギ・ウメ) の約 150~200kg を譲り受け, 野外において完全に灰化するまで燃焼して製した。この方法で約 3kg の木灰を回収した (収率: 2.0w/w%)。

### 2.5 古土法による硝石作りの再現

採取地点 A の土壌をふるい (メッシュサイズ 13号) にかけて, 正確に 4.0kg を計量した。これに水 4.0L を加え, よくかき混ぜた後にろ過し, ろ液を得た (1 番水とする)。ろ過袋に残った土には, 新たに水 3.0L を加え, 再度ろ過し 2 番水を得た。これにより得られた抽出液の計 5.0L (回収率: 約 71%) を鉄鍋に移し, これに木灰の 0.7kg を加えた。薪をくべて加熱濃縮 (古文書にいう「泥煮」) し, 抽出液をろ過し, 抽出液 (硝石水) を得た。ろ過袋の残滓に新たに 2.0L の水を加え, 残滓中に残る硝石を溶かしろ過した。得られたろ液を初期ろ過液と合わせて合計 5.2L の硝石水を得た (回収率: 約 74%)。この硝石水を鉄鍋に移し, 熾火で約 4 時間慎重に加熱して濃縮した。約 500mL になるまで濃縮 (1/10) できたことを確認したあと鍋を火から下し, この液をさらに屋外で一昼夜放置して結晶を析出させた。初回の結晶採取後に残った残滓には, さらに 200mL の水を加えてから一晩放置してさらに結晶を析出

させた。実験は, 2018 年 12 月 24 日実施した。

### 2.6 土壌および木灰の分析サンプル調製

イオン分析に用いるサンプルの調製は以下に従って調製した。すなわち, 採取土壌の 10g を正確に秤量し, これに純水 25mL を加えて 10 分間, 穏やかに振り混ぜた。混和液をろ過してからさらに純水を用いて 20 倍に希釈し, メンブレンフィルター (pore size: 0.2 $\mu\text{m}$ ) でろ過してから陰イオンを分析した。調査 A~C の地点ごとの分析では, 表土 (約 1cm の深さ) を採取し, 純水で抽出後にイオンメーターを用いて  $\text{NO}_3^-$  濃度を測定した。土 1 試料当たり 3 回の抽出・繰り返し測定を行った。調査地点 A, B および C については図に示したそれぞれの場所の土について分析した。

木灰に含まれる陽イオンの解析には, 2.4 で製した木灰 10g を正確に秤量し, これに純水 25mL を正確に加えて 10 分間混和した。混和後にろ紙ろ過し, これに純水を加えて正確に 10,000 倍に希釈してからメンブレンフィルター (pore size: 0.2 $\mu\text{m}$ ) でろ過し, 陽イオンを分析した。

### 2.7 データおよびデータ解析

イオン分析におけるデータは, 実測値におけるクロマトグラムにおいては保持時間ごとのイオンピークを  $\mu\text{S}/\text{cm}$  で図中に表記した。陰イオンおよび陽イオン濃度については, 基準液による検量線から濃度を算出し, 同じサンプルで 3 回の繰り返し実験による平均値  $\pm$  標準偏差の mg/L で表記した。床下土採取における深さの検討では, 5cm 間隔での測定後に片対数グラフにプロットしイオン濃度と土の深さから相関係数を算出した。

## 3. 結 果

### 3.1 文献に見える硝石づくりの科学的検証

硝石の製法は, 1543 年に種子島にポルトガル人が漂着し, 鉄砲伝来とともに火縄銃に詰める火薬として伝わったとするのが歴史上の定説であるが, 鉄砲伝来には諸説があり, それ以前から存在したとの説もある<sup>9,10</sup>。硝石づくりには, 「古土法」と「培養法」と呼ばれる代表的な 2 種類の方法が採用されていた。その後, 江戸後期になると「硝石丘」という方法もこれに加わった<sup>3</sup>。いずれの方法も土中に普遍的に存在する硝化細菌 (*Nitrosomonas* や *Nitrobacter*) が窒素を酸化し, 生成した硝酸イオンを利用するものである。一連の方法による硝石づくりにおいて最大の欠点となるのは, 硝酸イオン生成の速度が著しく遅いことである。

「古土法」では, 民家の床下で長期間を経過した土が用いられてきた。一度使用した床下土は, 15~20 年経過し

ないと硝石づくりには使えないとされる。一方、高収率で比較的短期間で硝石を得ることができる「培養法（主にカイコの糞を使う）」であっても、製造にはやはり5年を待たなければならないとされる<sup>7,8)</sup>。

銃砲が戦闘の主流にシフトすると火薬の製造量も急増した。硝石づくりは、藩にとって重要な事業となり、全国各地に伝搬し盛んになったといえる。加賀藩（石川県と富山県）の五箇山、天領の白川では、「培養法」で、奥州の南部藩（岩手県）、米沢藩（山形県）、庄内藩（山形県）、忍藩の秩父領（埼玉県）、徳島藩、岡山藩、松山藩等の全国の多くが「古土法」を用い、16世紀末までには多くの藩で硝石づくりは始まっていたとされる<sup>3)</sup>。

かつて流刑の地でもあった五箇山は、国内最大の硝石（塩硝）づくりの地でもあり、養蚕に合わせた合掌造りの民家を巧みに利用した「培養法」で多量かつ良質な塩硝をつくっていた。天領の地であった白川郷でも盛んに塩硝が生成されていた。硝石は、一般に煙硝・焰硝といわれていたが五箇山の煙硝は「塩硝」と書かれ、また、五箇山から金沢に運搬した道は「塩硝街道」として伝えられているが、その名称は当時の幕府に提出する国絵図にも記載が見えず、煙硝づくりが秘密裏に進められていたことがうかがえる。16世紀末、大友宗麟が硝石の輸入を図ろうとしたとき、硝石1kgが玄米1石（100升、25俵）に値した。また、加賀藩は耕地の少ない五箇山地方に硝石を年貢として納めさせていたともいう<sup>11)</sup>。このことについては現在、文献調査も含めて史学的に検証している。

天下統一と国家安泰となった江戸時代では、殺傷兵器としての火薬の役目が次第に失われ、それに伴う煙硝づくりは次第に衰退し、花火の火薬としての活路を見出していった。火薬づくりが盛んだった秩父地域では、約400の祭り

があることで知られ、花火も盛んに打ち上げられる。中でも「龍勢祭り」は、松をくりぬいた筒に火薬を詰めて竹竿に付け、ロケットにして空高く飛ばして五穀豊穡を祈願する祭として有名である。

ペリーが浦賀に来航する幕末のころになると、沿岸警備のための大砲に用いる火薬が多く必要になり、また、各藩は武装強化を強いられたことから、全国での硝石製造が再び活発化した。明治に入ると、政府による富国強兵策の一環で軍備拡大と兵器の近代化が図られ、火薬需要が飛躍的に増大した。ただ、収率が低い古土法では、この火薬需要に全く追いつけず、硝石はもっぱら海外輸入（特にチリからの輸入）に頼らざるを得なくなった。世界規模での戦争拡大の一方で、科学も劇的な進歩を遂げ、19世紀終わりには、酸化性に優れて黒煙が出にくい、無煙火薬（ニトロ化合物）が開発され、これによって急速に煙硝づくりは廃れた。

図1Aには、江戸時代の古土法による硝石づくりに関する古文書に示された挿絵（消石土をとる図）を示した<sup>1)</sup>。床下から土を採取している様子がわかる。

火薬は黒色火薬を指し、燃焼性が高い化学的特性から「火の薬物」、「火の薬」となり、「火薬」と称されるようになった<sup>12)</sup>。黒色火薬は硝石、木炭、および硫黄からなり、中国で不老不死の霊薬（仙丹）を発見するための錬丹術の副産物として生まれたものであるとされる。これは、西洋における卑金属を貴金属に変えて霊薬を求める錬金術と共通性があるが、西洋の錬金術はそもそも中国の錬丹術から分かれたものであるとされる<sup>12)</sup>。

わが国において初めて「火薬」が登場したのは、1274（文永11）年の「文永の役」、いわゆる「元寇」であり、『蒙古襲来絵詞』には、「てつはう」として描かれている<sup>13)</sup>（図



図1 平野元亮著『硝石製煉法』（1863年）の挿絵（A）と『蒙古襲来絵詞』（鎌倉時代後期）に描かれた文永の役における鳥飼湯の戦いの挿絵（B）。

1B)。「てつはう」は、球状の器に火薬を入れて引火させる武器であり、これに初めて対峙した鎌倉武士にとっては、とてつもない脅威だったと思われる。

平安時代から鎌倉時代にかけては、日宋貿易（10～13世紀）が盛んに行われた。宋からは陶磁器、宋銭、絹織物、香料、医薬品などが、わが国からは、金、銀、水銀、阿久夜玉（アコヤダマ： $\text{CaCO}_3$ ）、琥珀、および貴石類と取引された。宋への輸出品の中でも、とりわけ重宝されたのは硫黄であったとされる<sup>14)</sup>。黒色火薬を製するのに硝石と並んで重要な原料に硫黄があり、火山が少ない宋にとって、わが国は格好の貿易相手であった。時代が下った日明貿易や勘合貿易でも硫黄が盛んに輸出されていたことは、注目し値する。明では、琉球王国や島津領内で産出した硫黄が進貢品として珍重された<sup>15,16)</sup>。

黒色火薬の配合率はそれぞれ硝石（ $\text{KNO}_3$ ）75%、木炭15%、硫黄10%である。爆発のメカニズムは以下のように考えられている<sup>17)</sup>。（式①、②）。



火縄銃に用いられた火種の火縄と黒色火薬は、湿気や水に弱く、雨天の合戦時には役に立たなくなることもしばしばあり、幕末には、新たな起爆剤となる雷管（起爆薬）が開発された。起爆剤には、水銀化合物の雷酸水銀  $\text{Hg}(\text{CNO})_2$ 、すなわち「雷汞（らいこう）」が使われた。雷汞の起爆メカニズムは、外部からの物理化学的刺激が引き金となり、自発的に爆発反応が起こる（式③）。雷汞は新たな火薬となるニトロ化合物とともに急速に普及した。雷汞にはエタノールを加えることで、爆発反応が急速に進むことが知られており、製造には水銀を硝酸で処理した後にエタノールを加える。



琉球貿易を統括した島津藩では、先進国情報を入手しやすく幕末にはすでに雷汞づくりの手法を確立していた。雷汞生産のために必要となる多量のエタノールの生成には、いわゆる蒸留酒（焼酎）作りの技術が応用された。原料となるのは、地元において安価で生産性が高いサツマイモであった。現在、鹿児島において芋焼酎が特産になっている歴史的背景に雷汞製造がかかわっていることは、興味深い<sup>15,16)</sup>。

### 3.2 古土法による硝石生成の実験的検証とイオン分析

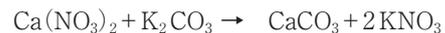
土壤中に植物残渣、動物遺体、あるいはし尿の分解産物となる有機態窒素は、無機化されてアンモニアとなる（式④）。土壤中のアンモニア態窒素は、好氣的条件で硝酸菌、

亜硝酸菌により酸化されて亜硝酸イオンとなり、次いで硝酸イオンへと変換される<sup>18)</sup>。

古土法の化学反応原理は次のとおりである。



このようにして土中に蓄積された  $\text{NO}_3^-$  を含む土に木灰を加えることで、塩を形成させ  $\text{KNO}_3$  の結晶を取ることができる（式⑤）。 $\text{KNO}_3$  は、高温域と低温域での溶解度が大きく異なるため（溶解熱： $-34.9\text{kJ}$ ）、冷却において純度の高い結晶を得ることができる。



古土法により土から実際に硝石を生成した例は、2009年に小池ら<sup>6)</sup>が硝石（ $\text{KNO}_3$ ）の結晶化を試み成功した例があるが、詳細な科学分析データに乏しい。そこで、本研究では、古土法による硝石精製の再現実験を実施するとともに、土壌と木灰に含まれる陰・陽イオン濃度を分析した。

硝石作りを再現するにあたり、土の採取は江戸期の資料<sup>1)</sup>に見える以下の記載に相応しい場所を選択し採取した。すなわち①『人家床下の数十年を歴す』、②『古土の雨露に触れざるものを用いる』、③『竹木の根、多く穿入地面は硝必ず少し』、④『水脈流通し、湿気漏達するところ流散して凝結せず』。

これらの条件を基に江戸時代に硝石づくりが盛んであった秩父地方の皆野町、秩父市、小鹿野町の山間部や市郊外を対象に築年数が70～200年の古民家や寺に協力をいただき、床下土の採取を行った。床下土を採取した3地点の所在、敷地面積、および築年数を表1に示した。

古土法による一連の作業工程を図2A-Iに示した。スモールスケールで実施した、いわゆる『泥煮（作業工程A-H）』は、12時間以内に完了するが硝石（硝酸カリウム）の結晶を析出（図2I）させるまでには3日かかった。

2回の再結晶によって得られた硝石の収量は20.7gであり、採取地点Aの床下土からの硝石収率は0.5w/w%（ $\text{KNO}_3$ として）であった。

上記の古土法による実験的検証で、実際に硝石（ $\text{KNO}_3$ ）を得ることができたことから、次に床下土の陰イオン（ $\text{F}^-$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{NO}_2^-$ 、 $\text{Br}^-$ 、 $\text{NO}_3^-$ 、 $\text{PO}_4^{3-}$  および  $\text{SO}_4^{2-}$ ）や木灰に含まれる陽イオン（ $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{NH}_4^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  および  $\text{Mg}^{2+}$ ）の濃度をそれぞれ分析した。

調査地点A、BおよびCについては、家屋の床下間模式図に番号を付した場所において土の採取を行い分析した。

調査地点Aの2で採取した土に含まれる陰イオンをイオンクロマトグラフィーで網羅的に分析した。結果を図

3A に示したように、 $F^-$  (Peak 1),  $Cl^-$  (Peak 2),  $NO_3^-$  (Peak 3), および  $SO_4^{2-}$  (Peak 4) が検出されたが、亜硝酸イオン  $NO_2^-$  が含まれていないことがわかった (図 3A)。

3か所の家屋でとれた床下土の  $NO_3^-$  濃度を図4に示した。すべての調査地点において、同一家屋であっても、採取地点が異なればそれぞれの  $NO_3^-$  濃度が違うことがわかり、風通し (硝化バクテリアの活性化) や湿度 ( $NO_3^-$  の消失) が関与している可能性が考えられた。なお、調査した3点

(A~C) 4か所における平均  $NO_3^-$  濃度は、 $2,400 \pm 100 \text{ mg/L}$  (=地点 A),  $2,000 \pm 72 \text{ mg/L}$  (=地点 B) および  $2,300 \pm 61 \text{ mg/L}$  であり、ほぼ一定量の  $NO_3^-$  濃度を保っていた。このことは、床下土が築年数に依存せず、ある一定の年月を経過すると濃度が定常状態に達すると考えられた。

硝石づくりには、陽イオン ( $K^+$ ) の供給源となるべき灰が必要不可欠である。そこで木灰の陽イオン濃度を調べ

表1 秩父地域で採土した場所

	築年数	床下面積 坪(m <sup>2</sup> )	家屋	所在地
調査地点 A	200 年	70 (231)	寺	秩父郡皆野町三沢
調査地点 B	70 年	38 (125)	古民家	秩父市田村
調査地点 C	120 年	80 (264)	古民家	秩父郡小鹿野町長留

採土は 2018 年 7 月 1 日に実施した



図 2 床下土からの「硝石づくり」の再現実験。写真 A~H は床下土をふるいにかけて、これに水を加えて古文書にある『泥煮』をする様子であり、写真 I は析出した  $NaNO_3$  の結晶を指す。

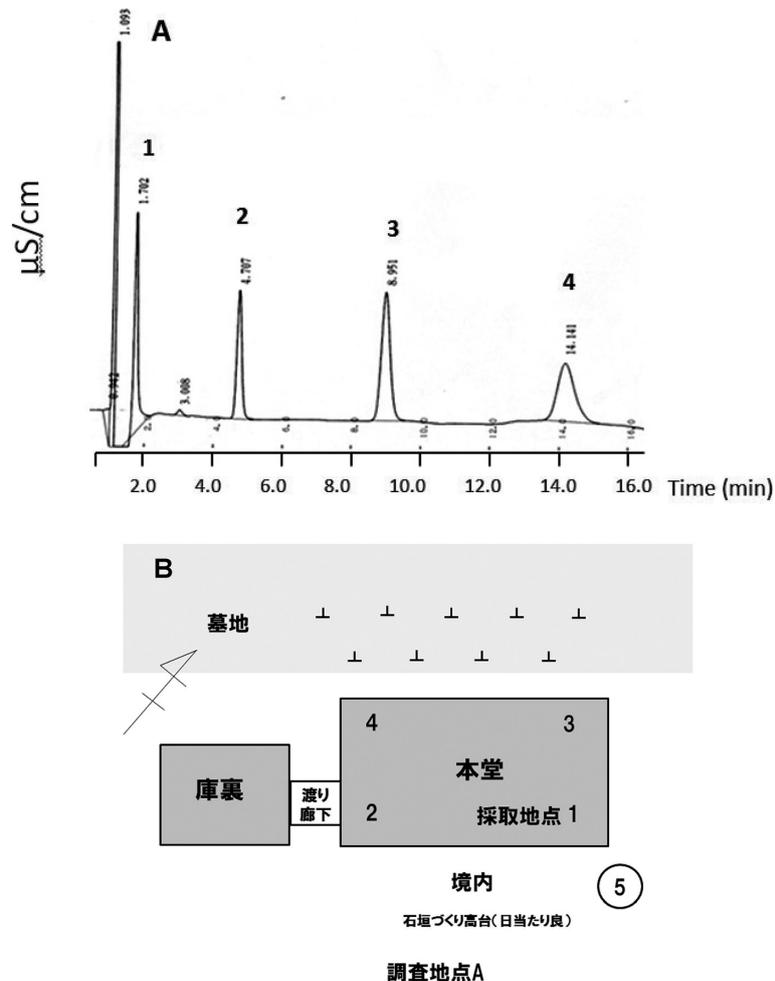


図 3 調査地点 A の床下土における陰イオン分析の結果. Peak #1:  $F^-$ , Peak #2:  $Cl^-$ , Peak #3:  $NO_3^-$ , および Peak #4:  $SO_4^{2-}$ .

た。本研究で用いた木灰は、乾燥したクヌギやウメの間伐材を燃やして得られたものを用いている。兵法において古土法を記載した古文書には、硝石づくりの要として良質な灰製造と確保が強調して記載されている<sup>1,2,19)</sup>。筆者らの実験において製した木灰の収量は約 2.0 w/w% にとどまるものであり、当時の燃料とする木材と、灰にする木材を確保する重要性を確かめることができた。

本研究で用いた木灰の陽イオン分析の結果を図 5 に示した。

図 5A に示したように、 $Na^+$ 、 $K^+$ 、および  $Ca^{2+}$  が検出され、中でも  $K^+$  イオン濃度が最も高いことが判明した。得られたそれぞれのピークを基準物質と比較して濃度を算出したところ、灰中の  $K^+$  イオン濃度は 6,500 mg/L であることがわかった (図 5B)。なお、 $Li^+$ 、 $NH_4^+$ 、および  $Mg^{2+}$  は木灰において検出されなかった。

次に、古土法において床下土に混ぜるべき灰の量をイオン濃度から算出した。地点 A の床下土の  $NO_3^-$  濃度は、イ

オンクロマトグラフィーによる分析の結果、約 1,800 mg/L であった。同分析法によって調べた木灰中のカリウムイオン  $K^+$  濃度は、約 6,500 mg/L であった。

このことから再現実験における  $NO_3^-$  と  $K^+$  の量的関係を算出することができる。

床下土 10.0 g 中に存在する  $NO_3^-$  45 mg (0.7 mmol)

木灰 10.0 g 中に存在する  $K^+$  163 mg (4.2 mmol)

したがって、本研究で用いた木灰の  $K^+$  の mol 濃度は土中の  $NO_3^-$  の mol 濃度よりも 6 倍高い。さらに式⑤より  $K^+$  と  $NO_3^-$  は等 mol での反応であることから、質量比で床下土 6 に対して木灰 1 を要求する反応であることがわかる。

このことを考慮して土中から得られる  $KNO_3$  量の理論値を計算すると以下の通りとなる。

$$0.7 \text{ mmol (土 10 g 中の } NO_3^- \text{ の物質質量)} \times 400 \text{ (4 kg で 400 倍量)} \times 101 \text{ (} KNO_3 \text{ の式量)} = 28.2 \text{ g} \quad \textcircled{6}$$

式⑥から算出される  $KNO_3$  の理想収量は、28.2 g である。

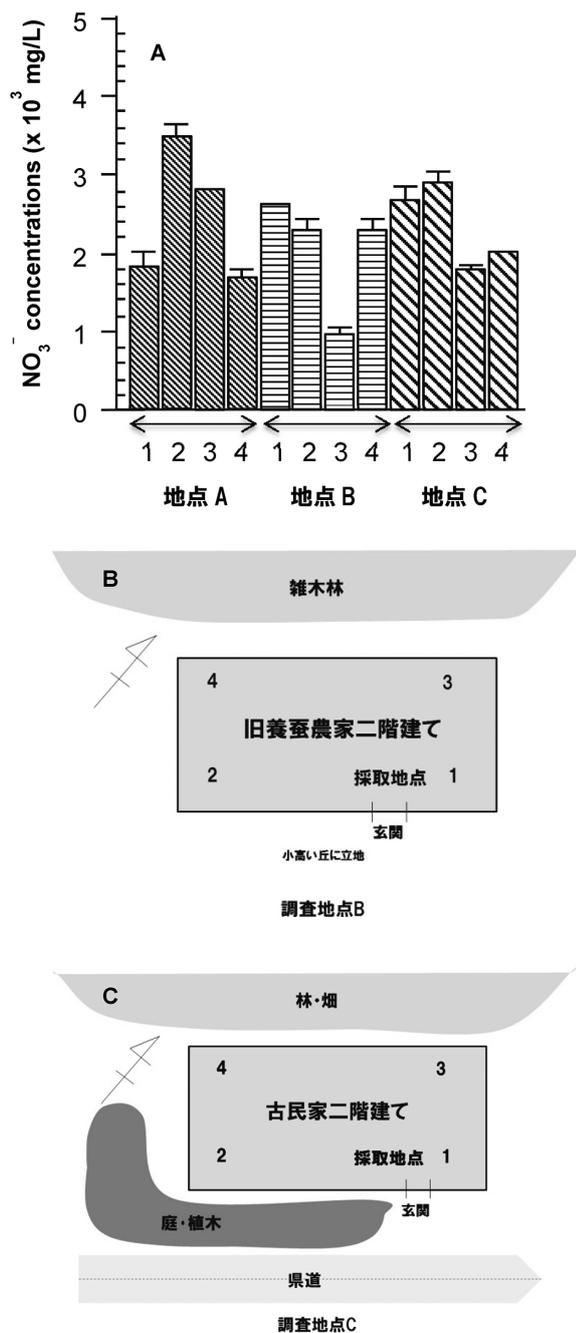


図4 調査した3軒の家屋の床下で採取した土壌中のそれぞれのNO<sub>3</sub><sup>-</sup>濃度について、土1試料当たり3回の抽出・繰り返し測定を行い、それらの平均値±標準偏差で表した。調査地点Aについては図3のBに示されたポイントでの土を、調査地点BおよびCについては図に示したそれぞれの個所のものを分析した。

これに対して、本研究で得られたKNO<sub>3</sub>は20.7gであった(実収量73.4%)。このように高い収率でKNO<sub>3</sub>が得られたことは、古土法が、土壌より硝石を効率的に回収させる手技として完成された方法であることを示す。

分析機器類が全くない江戸時代にあつては、採取土壌や

灰の質の見極め(色や味で確認するなど)、さらには、製造中の硝石水の色が醤油色か透明色になるか否かで灰汁の量を判断するなどしていた<sup>20)</sup>。土壌中や木灰中のイオン濃度は、場所や木の状態によっても異なるので、反応状態を五感で判定したことは興味深い。

土壌中のNO<sub>3</sub><sup>-</sup>は、硝化細菌によって生じる。硝化細菌は好気性菌であり、嫌気的条件や嫌気性菌の存在下では窒素原を酸化できない。そこで、土壌中の硝酸イオン濃度が深さによってどのように変化するかを調べた(図6)。表土のNO<sub>3</sub><sup>-</sup>のレベル(約1cmの深さ)では1,946±46mg/Lなのに対して、5cmでは1,067mg/Lに低下する、これが段階的に深くなるにしたがってさらに減少した。深さに対応するNO<sub>3</sub><sup>-</sup>の濃度勾配を片対数グラフにプロットすると、直線性が認められた(R=0.985)。さらに土の深さが25cmに達すると、NO<sub>3</sub><sup>-</sup>のレベルは200mg/Lにまで低下し、この土では硝石づくりに適さないこともわかった。

なお、採土は「床下土」に限る論拠を求める目的で、床下以外の箇所からとった土壌中の硝酸イオンも併せて測定した。その結果、地点Aの庭土におけるNO<sub>3</sub><sup>-</sup>レベルは、検出限以下だった(図3Bの5)。

古土法を記載した文献には「土を二三寸に崩しこそげ取る——(中略)——四五寸は取らぬがよきなり。」<sup>1)</sup>と見える。本研究において床下土の硝酸イオン濃度を測定したところ、深さに応じてNO<sub>3</sub><sup>-</sup>レベルが低下し、15cm(約5寸)ではNO<sub>3</sub><sup>-</sup>濃度が383±11mg/Lにまで低下した(図6A)。このことは、深さが15cmを超えるあたりから硝化細菌が好気的条件下において窒素原の酸化を行えないことを示すものであり、文献に書かれた「——四五寸は取らぬ……云々」を科学的に裏付けることになる。

#### 4. 考察

「古土法」の再現実験にあたって対象とした埼玉県秩父地域は、古く硝石を藩に収める地でもあり、この方法による火薬づくりが盛んな地域であった。秩父地区内の現存する花火工場4軒のうち、1軒はその先祖が煙硝づくりを、他の1軒は鉄砲鍛冶をしていたことを聞き取り調査で明らかにできた。

最近では、山村農家においても住宅の近代化が進み、古民家も少なくなっているため、本研究の検証に必要な床下土を見出すことは極めて困難である。

床下土を採取した地点Bでは、高祖父の話として「煙硝価格が高騰し、秩父地方にはもぐりの密売人やニセの煙硝製法人が出没した。忍藩からは、秩父郷各村々に床下土

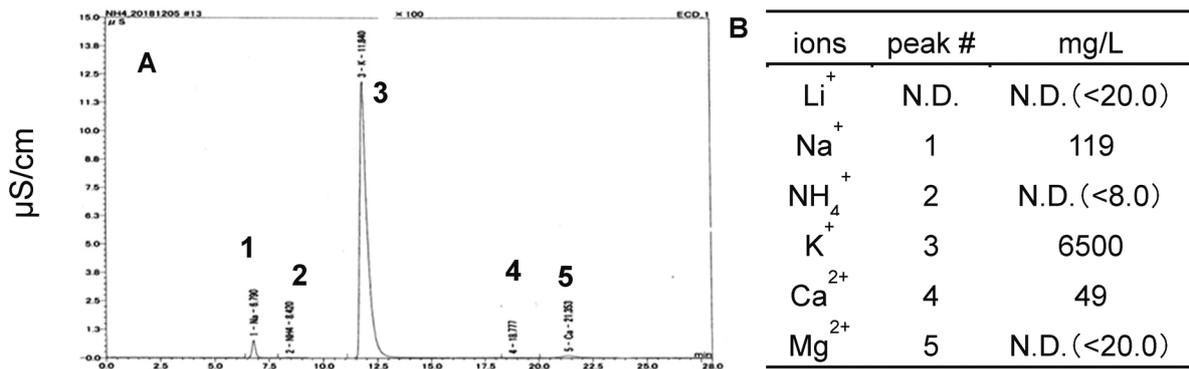


図 5 木灰中の陽イオン分析結果. Peak #1: Na<sup>+</sup>, Peak #2: NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, Peak #3: K<sup>+</sup>, Peak #4: Ca<sup>2+</sup>, Peak #5: Mg<sup>2+</sup>. N.D.: 検出されない.

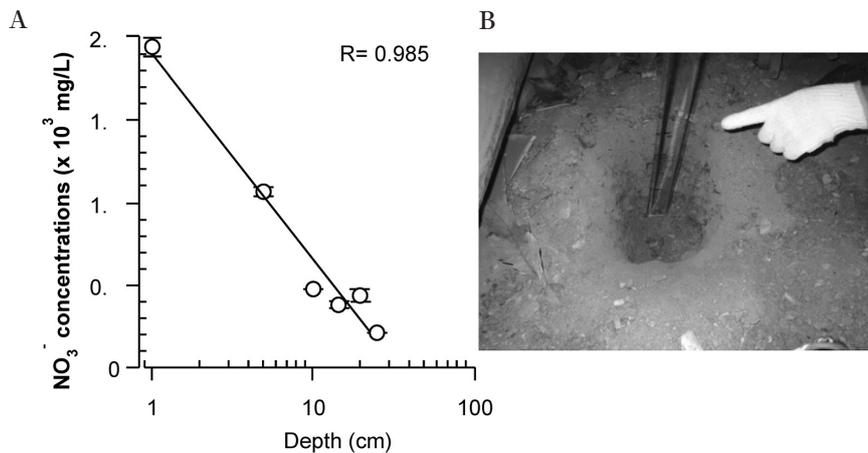


図 6 床下土の深さによる NO<sub>3</sub><sup>-</sup> の変化. データは、土 1 試料当たり 3 回の抽出・繰り返し測定を行い、NO<sub>3</sub><sup>-</sup> 濃度の平均値 ± 標準偏差で表した.

の不売の御触書が出された。」ということ聞き取ることができた。このことは、密売人や闇業者が横行するほど硝石の需要が高かったことを示すものであり、古文書にも密売人の記録が残されている結果を支持する<sup>5)</sup>。

本研究における古土法の再現実験において、床下土から結晶化できる硝石 KNO<sub>3</sub> の収率は、0.5w/w% だった。古土法では床下土を一度採取すると、次に採取可能になるまでには 15~20 年かかることから、硝石づくりのコストパフォーマンスがいかに悪いか容易に推察できる。

加賀藩（石川・富山）での硝石づくりの場合、日本海側の気候であるため雨量や湿度が太平洋側よりも高く、溶解度積が高い硝石を「古土法」で得るには不向きであったと推察される。したがって、加賀藩では養蚕家屋（合掌造り）を巧みに利用し、蚕の糞等を土に混ぜて硝石を作る「培養法」が採用されたと推論できる。加賀藩が納める硝石は、その純度や効率において群を抜いて良質とされ<sup>21)</sup>、これは「培養法」で用いる土、古土法とで用いる土とは硝酸イオン濃度が著しく異なるためと考えられる。現在、筆者ら

は「培養法」による硝酸カリウム精製の実証実験を行うとともに、古土法とのデータを比較することにより、収量や純度においてどの程度差があるのかを実験的に検証している。

硝石は古来、医薬品としても用いられたが<sup>22)</sup>、錬丹術の副産物として「火の薬」、火の薬の原料としての側面が見いだされ、火薬として認知されるようになった。様々な試行錯誤と偶然から、炭、硫黄とある比率で混合すると爆発しこれが武器として役立つという経験則が受け継がれ、わが国では戦国時代から開国後の防衛に至る火薬が要求される場面において、多くの硝石づくりに関する指南書があらわされた<sup>1,2)</sup>。

硝石鉱脈をもたないわが国において、家の床下土に火薬の原料となる硝石が存在するということをいかにして知りえたかについては現在のところ定かでない。低濃度かつ生成速度が遅い NO<sub>3</sub><sup>-</sup> を含む床下土から効率的に硝石として取り出すことができる「古土法」は、鉄砲伝来から 19 世紀後半までの約 300 年間にわたり伝承された。その過程に

においておそらくは様々な試行錯誤と経験則が加味され、わが国独自の硝石製造法として確立されたことは想像に難くない。このことは、歴史的価値において特筆に値すると考える。実際に、古土法を記した文書には、採土は表土に限ること、土の経年具合、濃縮の見極め、用いる灰の適不適、繰り返し再結晶のさせ方などの微に入り細に入りの経験則が記載されており、それらのいくつかは、本研究の実験データや物質における物理化学的特性において十分に説明可能であった。

江戸前期の俳人、松尾芭蕉(1644~1694年)による『奥の細道』に見る仙台藩、庄内藩、加賀藩を通る東北や北陸の旅、また、本草学者の小野蘭山(1729~1810年)による『上州妙義山并武州三峰山採薬記』に見る上州、秩父の旅は、偶然の一致か、いずれも硝石づくりの盛んな地を旅したものである。彼らが幕命を受けた「隠密」であるとする証拠や古文書による記載はどこにもなく、この仮説を提唱するのはいささか早計であるが、火薬という国家の安寧を揺るがす事業に携わる地を行脚するには、何らかの理由があるのではとして、このような憶測を与えずにはいられない。

## 5. 結 論

「古土法」に従い民家床下の表土を採取し、硝酸イオン成分を水抽出し、これに木灰を加えて硝石水を取り濃縮するという一連の作業により、収率が0.5w/w%ではあるが、目的とする硝石( $\text{KNO}_3$ )を得ることができた。また、床下土から硝石( $\text{KNO}_3$ )を得るには、土に含まれる $\text{NO}_3^-$ と、木灰に含まれる $\text{K}^+$ 濃度に強く依存していることもわかった。本実験では土6に対して木灰1の重量が必要であることがわかった。これは古文書に書かれた「…二百四十貫目の土…灰三十六貫目…」の内容と符合し、先人の知恵を支持する結果であった<sup>1)</sup>。さらに、床下土に含まれる $\text{NO}_3^-$ 濃度は深さが15cm(約五寸)未満の表土に限られることも陰イオン分析により明らかにすることができ、古文書記載の内容が裏付けられた。

今後は、「培養法」における硝石精製法について実験的かつ史的に検証し、これと「古土法」を比較することにより、わが国の火薬づくりにおける歴史的価値を明らかにしたい。

## 謝 辞

古民家床下からの古土採取にご協力いただいた常楽寺住

職 馬場博茂氏(採取地点A)、浅香光康氏(採取地点B)、および笠原浩氏(採取地点C)に衷心よりお礼申し上げます。また、陽イオン分析にあたりご協力いただいた埼玉県衛生研究所の坂田脩氏、古文書の資料の提供にご協力いただいた本学准教授の山路誠一博士に感謝いたします。

## 利益相反

開示すべき利益相反はない。

## 参 考 文 献

- 1) 江戸科学古典叢書12. 硝石製煉法・硝石製造弁・万宝叢書硝石篇. 恒和出版, 1978. p.44-5;p.52-3;p.116-7;p.306-9;p.323
- 2) 杉村啓治. 『万宝叢書・硝石篇』と伊藤圭介, 伊藤圭介日記第18集. 名古屋市東山植物園, 2012. p.173-92
- 3) 板垣英治. 硝石の舎密学と技術史. 金沢大学文化財学研究, 2006. 8. p.19-20;p.37-47
- 4) 実験化学講座9. 日本化学会編. 丸善, 1979. p.106
- 5) 文化財研究発表報告書. 秩父火薬と横瀬の水車. 横瀬村教育委員会, 1984. p.43;p.49-50
- 6) 野外調査研究所報告16. 18. NPO法人野外調査研究所, 2009. p.61. 2011. p.81-86
- 7) 板垣英治. 加賀藩の黒色火薬製造と土清水塩硝蔵. 金沢市文化財紀要, 2011. p.76
- 8) 板垣英治. 加賀藩の火薬. 塩硝及び硫黄の生産. 日本海域研究. 第33号, 2002. p.111-8
- 9) 宇田川武久. 鉄砲伝来. 中央公論社, 1990. p.3-4
- 10) 宇田川武久. 真説鉄砲伝来. 平凡社, 2006. p.21-30
- 11) 火薬年表. 日本史分類年表. 東京書籍, 1984. p.206
- 12) クライヴ・ポンティング. 伊藤綺訳. 世界を変えた火薬の歴史. 原書房, 2013. p.26-9
- 13) 秋山光和. 原色日本の美術第8巻(絵巻物). 小学館, 1968. 絵巻88. p.118(解説)
- 14) 伊藤仙太郎. 中国と日本. 世界社, 1949. p.86-93
- 15) 集成館事業 島津斉彬の挑戦. 尚古集成館, 2003. p.29-30;p.104
- 16) 海洋国家薩摩~海が育んだ薩摩の文化~. 尚古集成館, 2010. p.6-9;p.47-8
- 17) 瀧本真徳. 硫黄と私たちの生活. 化学と教育, 2014;62(1):32
- 18) 新井重光, 杉原 進. 土壌中における窒素・リンの挙動. 水質汚濁研究. 1987;10:16-7
- 19) 山鹿素行集第2巻. 武教全書(下). 国民精神文化研究所編. 目黒書店, 1943. p.322-3
- 20) 大矢真一. 江戸科学古典叢書12. 硝石製煉法・硝石製造弁・硝石編. 解説. 恒和出版, 1978. p.11
- 21) 椋神社の龍勢 総合調査報告書. 秩父市教育委員会, 2018. p.69-70
- 22) 新註校定 國譯本草綱目第三冊. 陽春堂書店, 1979. p.659-60

## Summary

“Nitre” was a substance essential for making “gunpowder,” of which the process for making was to be one of the top secrets from the middle to early modern period in Japan. Nitrate, from nitre, was directly prepared from nitre-enriched deposits in most countries; however, nitre deposits were rare in Japan. Hence, nitrate was produced from “aged-soil” using a method called “Kodo-hou (古土法)” in Japan. There are a few pieces of literature that refer to making nitrate from aged-soil. We report here some experimental evidence for purification of potassium nitrate ( $\text{KNO}_3$ ) from aged-soil using the Kodo-hou method. Further, the levels of both ions such as cations ( $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$ ) and anions ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ) in ash and aged-soil are also measured and compared to normal soil.

Key words: “Kodo-hou (古土法)”, Nitre, Aged-soil, Ash, Nitrate crystal formation

## 日本薬局方に見られた向精神・神経薬の変遷 (その 22)

## 当帰の成分研究経緯に関する史的考察

柳 沢 清 久<sup>\*1</sup>Transition of Psychotropic/Neurological Drugs in Japanese Pharmacopoeia (JP) (Part 22)  
A Historical Study on the Background of Angelica Acutiloba Root Component ResearchKiyohisa Yanagisawa<sup>\*1</sup>

(Accepted July 27, 2019)

## 1. はじめに

当帰は歴史の古い生薬で、刈米達夫著『最新生薬学 第6改稿版』(1990)には、効用として、鎮痛、鎮静、強壯、通経薬・温薬で、血を補い、古い血を去る働き(補血)があると記載された<sup>1)</sup>。漢方では、この効果を利用して、婦人病や虚弱体質の補薬として、処方に配合されている。

1960年、三橋らの当帰の精油成分の研究で、そのエーテル可溶性成分として、フタリド類の新しい活性成分として、ligustilide (図 1-d) を分離した<sup>2~4)</sup>。Ligustilide の薬理作用については、三橋、村松らにより抗コリン作用があり、その作用による鎮痙効果が報告され<sup>2,3)</sup>、当帰の有効成分の1つと考えられた。その後、山岸らをはじめとした何人かの研究者は ligustilide の含有量に関して定量分析を行い、他のフタリド類に比べて、その含有量が多いことが報告された<sup>5~9)</sup>。これらの研究結果が刈米達夫著『最新生薬学 第6改稿版』(1990)には、当帰の成分として、「フタリド類として ligustilide, butylidenephthalide, また valerophenone carboxylic acid を主成分として…」と記載され、反映された<sup>1)</sup>。

当帰の成分についての最初の研究は1936年刈米らによって、当帰の原植物の果実の精油について行われた。刈米らはこの精油中に Ligusticumsäure がけん化物として含まれて、その殆どが Ligusticumsäure lacton として存在し

ていることを証明した<sup>11,12)</sup>。この Ligusticumsäure lacton の本体が何かを追求することは、当帰の成分研究の歴史において、重要な鍵になると著者は考えた。Ligusticumsäure および Ligusticumsäure lacton は文献上のものとなり、今日の化学物質用語からは消滅しているのではないかと考える。当帰の有効成分(主成分)およびその薬理作用を解明することで、当帰が鎮静剤などの精神神経用剤としての素質をもった生薬であることの証明が可能と考える。そこで今回は当帰の成分研究の歴史的経緯について調査をした。今日の生薬学で解明されている当帰のいくつかの成分について、かつて刈米らが当帰の成分として、最初に証明した Ligusticumsäure および Ligusticumsäure lacton との関連性について考察した。このことで当帰は歴史的に見て、もともと精神神経用剤としての素質をもった生薬であった可能性が考えられる。

## 2. 本邦産当帰の成分研究の史的経緯

小泉榮次郎編『増訂和漢薬考前編』(1922)には、当帰の成分について、「未詳ナレドモ中ニ多量ノ蔗糖ヲ含量ス」と記載された<sup>13)</sup>。すなわちこの時期は当帰の精油およびその成分については、まだ未解明であった。

本邦産当帰の成分については、わが国では、最初、医学博士の酒井氏によって、0.2%の精油を得て、それは酸性物質40%、中性物質60%であることが報告され、さらに

キーワード：当帰、成分、フタリド類、リグスチリド、當歸酸ラクトン

<sup>\*1</sup> 日本薬史学会 *The Japanese Society for History of Pharmacy*

その薬理作用が研究された<sup>11,14)</sup>。

### 1) 刈米, 菅による当帰の原植物の果実の成分研究 (1936)<sup>11)</sup>

当帰の原植物の果実が当帰の根と類似の臭気を有し, その精油が根の10倍の約2%あることを見出した。そしてその果実について, 成分研究を行った。

抽出した精油については, 中性油のけん化物中の遊離酸が蒸留により粘稠淡黄色の液体として留出した。刈米, 菅野らはこの遊離酸  $C_{11}H_{15}O-COOH$  を當歸酸 Ligusticumsäure  $C_{12}H_{16}O_3$  (以下本文中には Ligusticumsäure とドイツ語で記載) と呼んだ。またラクトンの混在を示した。

この研究で, 当帰果実から bergapten 約0.4%, 精油2%を得た。精油成分として, けん化生成物中, 中性部分より dodecanol および *p*-cymol を, 酸性部分より Ligusticumsäure を証明した。

### 2) 刈米, 杉野による当帰の原植物の果実の成分研究 (1936)<sup>12)</sup>

当帰固有の芳香はおそらく前記の Ligusticumsäure lacton であると当時, すでに予想していた。Ligusticumsäure lacton は特異の強い芳香を有する液体で, 当帰果実油より, まだ直接に純粋にこれを得ていないが, その高温留分はこれに近く, 本留分は大部分, Ligusticumsäure lacton より成ることは疑いないと説いた。

### 3) 野口, 藤田, 河南らによる当帰の成分研究 (1937)<sup>15)</sup>

大和産大深当帰の市販品を細切して, 水蒸気蒸留により約0.2%の収率にて透明淡褐色, 特異の臭気を有する精油を得た。

その抽出した精油のけん化物については,  $Na_2CO_3$  水溶液に不溶の中性物質に, *n*-butylphthalide (図1-c) の存在を確定した。 $Na_2CO_3$  水溶液に可溶の酸性物質については, 鉛塩エーテル法により飽和脂肪酸の palmitic acid, 不飽和脂肪酸の linolic acid を得た。またけん化物として,  $\beta$ -sitosterol が存在する。この  $\beta$ -sitosterol はこれらの脂肪酸とエステルを形成して, 原油中に含有するものと思われると説いた。また cadaline 型 sesquiterpene および cadinene 型の sesquiterpenalkohol の存在を確定した。

### 4) 野口, 河南による当帰の成分研究 (1937)<sup>16)</sup>

大和産大深当帰の原植物の果実を細末にして, これにエーテルを加えて温浸し, 抽出液より芳香性を有する赤褐色粘稠性油を得た。その精油の収油率は20.5%であった。このエーテル温浸にて黄色結晶を析出した。この結晶性物質は bergapten である。

抽出した精油より常法にて, 酸性物質およびフェノール物質を除去して得た中性油について, 減圧分留にて分割し

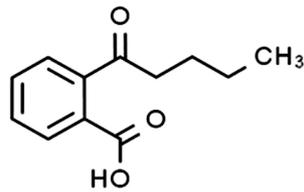
た留分をけん化して, *n*-dodecanol および *n*-tetradecanol などの不けん化物を分離した。けん化物については, 常法にて処理した後,  $Na_2CO_3$  水溶液に可溶性酸性物質と不溶性中性物質に分離した。この中性物質を蒸留して得た留分は *n*-butylphthalide に類する臭気を有し, その存在を確定した。酸性物質は赤褐色粘稠性油で, 刈米, 菅野らによって当帰の原植物の果実より分離された Ligusticumsäure に該当する。Ligusticumsäure は *n*-valerophenon-*o*-carboxylic acid (図1-a) に該当することは, 疑う余地はないと野口らは考えた。さらに sedanoic acid (図1-e) の共存を証明した。そして野口, 河南らは刈米, 菅野らによって果実より分離された Ligusticumsäure  $C_{12}H_{16}O_3$  を *n*-valerophenon-*o*-carboxylic acid に該当させた場合, その分子式は  $C_{12}H_{14}O_3$  と訂正すべきであること, また Ligusticumsäure lacton  $C_{12}H_{14}O_2$  を *n*-butylidene-phthalide (図1-b) に該当させた場合は, その分子式は  $C_{12}H_{12}O_2$  と訂正すべきであると説いた。Ligusticumsäure は最初から精油中には, Ligusticumsäure lacton として存在し, *n*-dodecanol および *n*-tetradecanol は acetic acid と ester を形成し, 精油中に存在するものと思できると説いた。

市販大和産大深当帰の生根を細末にして, エーテルを加えて温浸して, 収油率約3.4%にて, 褐緑色の精油を得た。これを常法により処理して, 原油に対して, 酸性物質6.2%, フェノール物質1.4%, 中性油72.3%を得た。中性油について, 減圧蒸留にて(1)~(5)に分割した。留分(1)より safrol の存在を確定した。留分(3)および(4)をけん化し, 不けん化物については, *n*-decanol および *n*-tetradecanol の存在を確定した。けん化物については, 常法にて処理し, その後  $Na_2CO_3$  水溶液に不溶性中性物質と可溶性酸性物質に分離し, 中性物質は減圧蒸留して得た留分については, *n*-butylphthalide の存在を確定した。後留分は黄色針状品で, アルコールにより再結晶させたものを高真空にて蒸留し, bergapten を得た。 $Na_2CO_3$  水溶液に可溶性酸性物質を鉛塩エーテル法により飽和酸と不飽和酸に分離し, 飽和酸として, palmitic acid および Ligusticumsäure の存在を確定した。不飽和酸として,  $\alpha$ -linolic acid を, 水溶性酸として, acetic acid の存在を証明した。

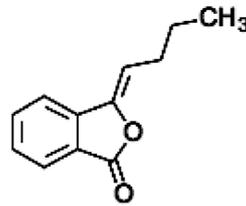
中性油から分離した  $Na_2CO_3$  水溶液に可溶性遊離酸として, palmitic acid, stearic acid, arachidic acid,  $\alpha$ ,  $\beta$ -linolic acid を, および oleic acid を確定した。中性油の減圧蒸留による残渣(5)には, これらの脂肪酸は  $\beta$ -sitosterol と ester を形成して含有している。

以上を総合すると当帰の精油成分の中性油中には, safrol,

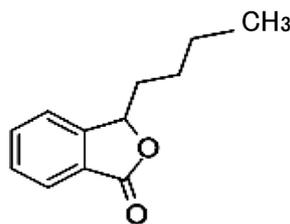
a) *n*-valerophenon-*o*-carboxylic acid  
 $C_{12}H_{14}O_3$   
 野口らは Ligusticumsäure を該当させた



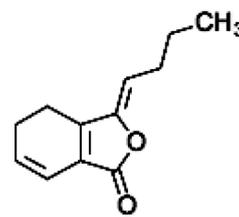
b) *n*-butylidenephthalide  
 $C_{12}H_{12}O_2$   
 野口らは Ligusticumsäure lacton を該当させた



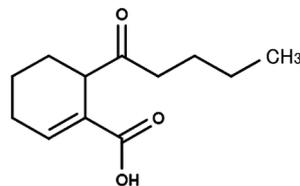
c) *n*-butylphthalide  
 $C_{12}H_{14}O_2$



d) ligustilide  
 $C_{12}H_{14}O_2$



e) sedanonic acid  
 $C_{12}H_{18}O_3$



f) sedanonic acid lacton  
 $C_{12}H_{16}O_2$

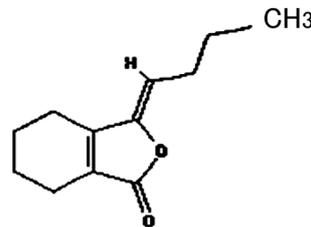


図 1 本調査に関係した主な化合物の化学構造

bergapten, けん化生成物として, *n*-dodecanol, *n*-tetradecanol, *n*-butylphthalide, acetic acid, および Ligusticumsäure の存在を確定した. そして Ligusticumsäure は *n*-valerophenon-*o*-carboxylic acid に Ligusticumsäure lacton は *n*-butylidenephthalide にそれぞれ一致することを証明した. 当帰の原植物の果実と当帰の生根の精油の共通成分として, bergapten, *n*-dodecanol, *n*-tetradecanol, *n*-butylphthalide, acetic acid, および Ligusticumsäure ならびに脂肪酸を確定した.

##### 5) 刈米, 小谷らによる当帰の成分 (1937)<sup>17)</sup>

刈米, 菅野, 杉野らは当帰の原植物の果実の芳香成分を Ligusticumsäure lacton  $C_{11}H_{14}$  (COO) と命名し, そのけん化によって得られた Ligusticumsäure  $C_{11}H_{15}OCOOH$  は 100% 蟻酸とともに煮沸して, 元の lacton を得た.

野口, 河南両氏は同氏らが先に合成した *n*-valerophenon-*o*-carboxylic acid およびその lacton の *n*-butylidenephthalide は Ligusticumsäure および Ligusticumsäure lacton と同一物質になること, ならびに当帰の原植物の果実油にその他 sedanonic acid  $C_{12}H_{18}O_3$  および *n*-butylphthalide の存在を報告した. 従来, Ligusticumsäure の分子式を  $C_{12}H_{16}O_3$  と示したのは, *n*-valerophenon-*o*-carboxylic acid  $C_{12}H_{14}O_3$  と sedanonic acid  $C_{12}H_{18}O_3$  とが混合物になっていたことに基因すると説いた.

当帰の成分として, bergapten を得た. これは欧州民間にて, 通経薬として用いられるベルガモット皮またはベルガモット油の成分である.

### 6) 三橋, 永井, 村松, 田代による当帰の活性成分の分離 (1960)<sup>2)</sup>

当帰の活性成分の分析で, 北海当帰の根から, 抗コリン作用のある2つの活性成分が分離された. 1つは *n*-butylidenephthalide, もう1つは新物質で, 非常に活性のある成分で, それは ligustilide と名づけられた. その分子式は  $C_{12}H_{14}O_2$  で, butylphthalide の異性体である. これは当帰の特有の臭いを示し, 紫外線下, 著しい青い蛍光を示し, 紫外吸収スペクトルにおいて, 320 m $\mu$  に強い吸収体を示す.

### 7) 三橋, 永井, 村松による ligustilide の構造解析 (1961)<sup>3)</sup>

新しい成分の ligustilide の臭いは *n*-butylidenephthalide の誘導体もしくはその類似物質と考えることができる. 理由として, ligustilide の分子式は *n*-butylidenephthalide のジヒドロ誘導体と一致する. その臭いは *n*-alkylidenephthalide に類似している. 刈米によると, *n*-alkylidenephthalide とそれらのジヒドロ誘導体すべては, 当帰の特徴の臭いをもっていることを説いた<sup>18)</sup>.

Ligustilide の強い青い蛍光はジヒドロベンゼンの構造の存在を示している. この構造を確かめる方法として, Pd-C を使った水素付加反応を試みた. この結果データから, ligustilide は *n*-butylidenephthalide のジヒドロ誘導体であることが明らかになった<sup>3)</sup>.

### 8) 三橋, 村松, 永井, 中野, 上野によるセリ科植物の phthalides の分類 (1963)<sup>4)</sup>

この研究で使われた植物は *Anglica acutiloba* Kitagawa. (トウキ), *Anglica acutiloba* Kitagawa var. *sugiyamae* Hikino. (ホッカイトウキ), *Cindium officinale* Makino. (センキュウ), *Apium graveolens* L. (オランダミツバ, セロリー), *Levisticum officinale* Koch. (ロバージ), *Anglica anomala* Lallement. であった.

各々の根を乾燥, 粉碎して, ヘキサン抽出し, 抽出物を酸性物質, フェノール物質, 中性物質 (中性油) に分けた. 中性物質は減圧下, 蒸留してラクトン留分を収集し, それをケイ酸カラムクロマトグラフィーによって分離を行った. 結果として, この方法によって, ligustilide およびいくつかの新しい化合物が分離された. Sedanonic acid は得られず, その代わりに sedanonic acid lacon (図 1-f) が得られた. 赤外線吸収スペクトルによって, sedanonic acid lacton は dihydrologustilide と一致することが証明された<sup>4,19)</sup>.

### 9) 山岸らによる産地別当帰の品質および成分の比較 (1974, 1975)<sup>5,7)</sup>

①道衛研所報第 24 集 (1974) には, 「当帰中の ligustilide

の存在について」の研究報告があり, 産地別当帰のエーテルエキス量と ligustilide の含有量を測定し, 比較検討を行った. エーテルエキス量に関しては, 明らかな差異が認められた. 香港市場品 (中国産当帰) が最も高い値を示した. 大和産大深当帰は北海当帰の約 2 倍を示した. また ligustilide の含有量についても, 香港市場品が 0.62% と最も高い値を示し, その他本邦産当帰は 0.04~0.17% の範囲を示した<sup>5)</sup>.

②道衛研所報第 25 集 (1975) には, 「産地別当帰の品質および成分比較」の研究報告があり, 産地別当帰の精油含有量の測定と比較, およびエーテル可溶性成分の薄層クロマトグラフィー (TLC) による産地別比較を行った. 精油含有量については, 大深当帰と北海当帰の間に差異は認められなかった. 一方, *Angelica sinensis* Diels を基原植物とする台湾市場品, 中国四川省産当帰は本邦産の 0.10~0.15% に比べて, 0.32~0.42% と含有量が高いことが示された. エーテル可溶性成分の TLC による産地比較では, 大深当帰, 北海当帰, 中国産当帰の TLC のクロマトグラムは類似したパターンを示し, 三者のエーテルエキス成分は類似していると推定した. *Angelica sinensis* Diels を基原植物とする香港市場品, 中国四川省産当帰は ligustilide のスポットが他の産地に比べて大きく, 中国産当帰は ligustilide の含量が高いことが示された. 結果として, 精油含有量と ligustilide の含有量に関しては, 香港市場品 (中国産当帰) が最も優位であることが認められた<sup>7)</sup>.

### 10) 頼らによる各種当帰の成分分析 (1992)<sup>8)</sup>

本邦産の大深当帰, 北海当帰, および韓国当帰 (*Angelica gigas* Nakai) について, 各生育時期における生育および収量の検討を行うとともに, 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) および TLC を用い, 成分分析を行った. TLC を用いた各種当帰の成分分析については, 本邦の大深当帰および北海当帰では, 果実, 葉, 葉柄および根についての TLC パターンは殆ど同じであることが観察された. 一方韓国当帰については, 他の当帰類と比較すると, 全く異なる TLC パターンが観察された. また TLC を用いた各種当帰の ligustilide の定性分析については, 本邦の大深当帰および北海当帰では, 果実, 葉, 葉柄, および根についての TLC パターンから ligustilide の存在が確認された. しかし韓国産当帰の果実, 葉, 葉柄, および根においては, ligustilide を含有しないことが明らかになった. HPLC による ligustilide の定量分析として, 本邦の大深当帰および北海当帰の葉, 葉柄, 根のエーテルエキス中の ligustilide を定量した結果が示された. 両者について, ligustilid 含量を時期別に見ると, それぞれ異なる含量変化を示した.

### 11) 高橋らによる北海道産野生トウキ類の成分分析 (2005)<sup>9)</sup>

高橋らは北海道産野生トウキ類について、HPLCを用いて、含有各成分の定量分析を行った。北海道大学（以下北大）の北海当帰の栽培種の根では、ligustilideの含量が高く、butylidenephthalide, senkyunolide I, senkyunolide Aなどが少量認められた。葉でも、ligustilideの含量は高かった。狩勝峠で採取した野生種の北海当帰の根のligustilideの含量は北大のその1/7であった。葉では、根よりも高含量であった。野生種トカチトウキでは、根のligustilideの含量に大きなばらつきが見られ、葉では、その含量にばらつきは少なく、比較的含量は高かった。一方野生種のホソバトウキおよびミヤマトウキについては、ligustilideなどのフタリド類は殆ど含量されていなかった。この定量分析の結果、北大の北海当帰の栽培種および大阪市場の市販の北海当帰のligustilideの含量については、東京市場の大和当帰のそれよりも高いことが窺える。

### 3. 考 察

当帰の成分については、今日の生薬学書には、フタリド類として、ligustilideを主として、butylidenephthalide, butylphthalide, senkyunolide A E F H I, cnidilide, levistolide A, tokinolide A B, などを含むことが記載された<sup>20,21)</sup>。

刈米達夫著『最新生薬学 改稿増訂版2版』（1954）には、*n*-butylidenephthalide  $C_{12}H_{12}O_2$ （特有の香气成分）、*n*-valerophenone-*o*-carboxylic acid (*n*-valerophenon-*o*-carbonsäure)  $C_{12}H_{14}O_3$ , *n*-butylphthalide  $C_{12}H_{14}O_2$ を含むことが記載された<sup>10)</sup>。同第6改稿版（1990）には、フタリド類として、ligustilide, *n*-butylidenephthalide, また*o*-valerophenone carboxylic acidを主成分として、含むことが記載された<sup>1)</sup>。今日の生薬学で、当帰の主成分とされるligustilideについては、かつての生薬学書には、記載が見られなかった。

ligustilideについては、1960年三橋らによって、北海当帰のヘキササン抽出で得た精油の中性物質（中性油）のラクトン分留より、すでに刈米、野口らによって分離された*n*-butylidenephthalide以外に、新しい活性成分として分離された<sup>2,3)</sup>。Ligustilideの分子式は $C_{12}H_{14}O_2$ 、*n*-butylphthalideの分子式も $C_{12}H_{14}O_2$ で、両者は互いに異性体である。またligustilideの分子式、化学構造は*n*-butylidenephthalideのジヒドロ誘導体と一致している。その臭いは*n*-alkylidenephthalideに類似している<sup>2,3)</sup>。

わが国では、当帰の成分については、最初、1936年刈米

らによって、当帰の原植物の果実の精油成分の詳細が解明された。刈米らは当帰の原植物の果実から抽出した精油中に、中性物質（中性油）のけん化物で、 $Na_2CO_3$ 水溶液に可溶性酸性物質として、Ligusticumsäureの存在を証明した。その大部分はLigusticumsäure lactonとして存在しているものと推定した<sup>11)</sup>。そして当時、刈米らは、当帰固有の芳香はおそらくこのLigusticumsäure lactonに基因するのではないかと予想していた。しかし純粋にこれは得ていなかった<sup>11,12)</sup>。一方、刈米によると、*n*-alkylidenephthalideおよびそれらのジヒドロ誘導体はすべて当帰の特有の臭いをもっていることを説いた<sup>3,18)</sup>。すなわち刈米はかつて、Ligusticumsäure lactonについて、*n*-butylidenephthalideなどの*n*-alkylidenephthalideおよびligustilideなどのそれらのジヒドロ誘導体と同様に、当帰の特有の臭いを有することを説いていた。この官能性の記載の類似から、Ligusticumsäure lactonとligustilideの関係は濃いものと考ええる。

またligustilide, *n*-butylphthalide, および*n*-butylidenephthalideは化学構造中にラクトン環を有するフタリド系化合物である。したがって当時の天然物化学および分析化学水準からは、ligustilideは刈米らのLigusticumsäure lactonに含まれた可能性は考えられる。もしくは試料に使われた大和産大深当帰のligustilideの含量が微量で、当時の成分分析の技術の精度では、その分離が困難であったのではないとも考えられる。野口らは刈米らによって当帰の原植物の果実より分離したLigusticumsäure  $C_{12}H_{16}O_3$ を*n*-valerophenon-*o*-carboxylic acidに該当させて、その分子式を $C_{12}H_{14}O_3$ に訂正し、Ligusticumsäure lacton  $C_{12}H_{14}O_2$ を*n*-butylidenephthalideに該当させて、その分子式を $C_{12}H_{12}O_2$ に訂正した<sup>16)</sup>。この刈米らのLigusticumsäure lactonの $C_{12}H_{14}O_2$ は分子式だけを見ると、ligustilideもしくは*n*-butylphthalideに該当できると考える。このことから刈米らのLigusticumsäure lactonには、*n*-butylidenephthalide以外に、ligustilide, *n*-butylphthalideが含まれた可能性は考えられる。

Butylidenephthalideについてはligustilideと同様に、当帰の特有の臭いをもっている。薬理作用として、両者は共に、抗コリン作用による鎮痙作用が<sup>2,3)</sup>、また精油成分は脳の鎮静、延髄諸中枢の興奮ならびに麻痺作用が報告されている<sup>14)</sup>。しかし2005年高橋らの「北海道産野生トウキ類の成分分析」の結果において、どの品種の試料もフタリド類の成分として、ligustilideの含量が最も高く、butylidenephthalideはそれに対して、ごく微量であること

が窺える<sup>9)</sup>。かつて刈米らが証明した Ligusticumsäure lacton を野口らは butylidenephthalide に該当させた<sup>16)</sup>が、当時、その含量について、定量分析は行われなかった。野口らは Ligusticumsäure について、刈米がその分子式を  $C_{12}H_{16}O_3$  と示したのは、*n*-valerophenon-*o*-carboxylic acid  $C_{12}H_{14}O_3$  と sedanonic acid  $C_{12}H_{18}O_3$  とが混合物になっていたことに基因すると説いた<sup>16,17)</sup>。この説に準ずると、Ligusticumsäure lacton についても、それぞれのラクトンとなる butylidenephthalide  $C_{12}H_{12}O_2$  と sedanonic acid lacton  $C_{12}H_{16}O_2$  とが混合物になっていたため、刈米らはその分子式を  $C_{12}H_{14}O_2$  と示したのではないかと考える。もしくはラクトン環を有する複数のフタリド類が微量に共存していたためではないとも考える。

三橋らの研究により、butylidenephthalide のジヒドロ誘導体の ligustilide はそれと同様に当帰の特有の臭いを有し、新しい活性成分として分離された。その分子式は  $C_{12}H_{14}O_2$  である<sup>2,3)</sup>。近年、高橋らの研究で、当帰のエーテル可溶性成分のフタリド類の中で、ligustilide が最も含量が高いことが報告された<sup>9)</sup>。したがって Ligusticumsäure lacton については、刈米は分子式を  $C_{12}H_{14}O_2$  として<sup>11,12)</sup>、これを当帰固有の芳香の基因と予想したことからも、これについては、概ね ligustilide に該当させてもいいのではないかと考える。また共存していたと考えられた sedanonic acid lacton は ligustilide のジヒドロ誘導体の dihydrologustilide に該当する<sup>19)</sup>。このことは、ligustilide の存在を示唆しているのではないかと考える。さらに sedanonic acid lacton は butylidenephthalide のテトラヒドロ誘導体に該当することになる。これらの化合物の化学構造の相互関係が同じ植物体内での共存を示唆するものであれば、このこともまた非常に興味深い。

以上、当帰の成分については、かつては Ligusticumsäure lacton が活性成分と見られていたが、今日の学術水準から考えると、それは ligustilide などのいくつかのフタリド類の共存体であった可能性が考えられる。北海当帰から ligustilide が新しい活性成分として分離されたことで、当帰の活性成分が大きく転換したといえる。しかしそれは当帰固有の芳香を有し、化学構造中にラクトン骨格を有することで、かつての Ligusticumsäure lacton と結ぶつきが強いものとする。今回の調査に関係した主な化合物の化学構造については、図1に総括した。

#### 4. むすび

当帰は歴史の古い生薬で、それは中国の『神農本草経』

に中品として記載されており<sup>22)</sup>、『傷寒論』以来、漢方の要薬である。わが国における当帰の歴史も古く、おそらく17世紀の中期から、山城、大和で大量に栽培生産されるようになったといわれている。それは古来より、補血薬として、あるいは鎮静薬、鎮痙薬、ならびに通経薬として<sup>15)</sup>、補血強壯、冷え症、月経不順、貧血を主訴とする婦人病の治療として使われてきた<sup>23)</sup>。

従来、生薬はその効果の本質が明らかにされないまま、経験的使用によって、伝統的医薬品として、継承されてきた。近年、生薬の有効成分については、多くの研究者によって、その本質が明らかにされ、その活性成分、化学構造が解明されてきた。この本質(有効成分)の解明とその成分の薬理学的研究により、伝統的、経験的立証のみで使用されてきた生薬について、その効果が科学的に立証されてきている。当帰については、1936年刈米らにより、当帰固有の芳香成分は精油中のエーテル可溶性成分の Ligusticumsäure lacton  $C_{12}H_{14}O_2$  と予想した<sup>11,12)</sup>。1937年野口らは Ligusticumsäure lacton について、野口らが合成した *n*-butylidenephthalide と同一物質として、これに該当させた<sup>16)</sup>。1960年三橋らは北海当帰の根より、当帰の活性成分として、*n*-butylidenephthalide 以外に、もう1つの新しい活性成分を分離し、これを ligustilide と名づけた<sup>2)</sup>。両者はともに当帰固有の芳香を有し、また抗コリン作用による鎮痙作用が<sup>2,3)</sup>、また精油成分は脳の鎮静、延髄の諸中枢の興奮ならびに麻痺作用が証明され<sup>14)</sup>、従来の経験的効果と結びつけられた。そして ligustilide が有効成分と考えられ、その定量分析も行われ、当帰の活性成分と位置づけられた。Ligustilide および *n*-butylidenephthalide はかつての刈米の Ligusticumsäure lacton に含まれた可能性は考えられ、その活性効果は従来の鎮痛、鎮静、鎮痙薬などの歴史的、経験的効用の本質と考えられる。当帰の効果の科学的立証により、今後、さらに当帰を原薬とした当帰芍薬散、抑肝散など多くの漢方方剤の効果が多くの人から認められ、多くの人に使われると考える。体にやさしい不眠、不安などの精神神経用剤を選択するのに当たって、本質(有効成分)の科学的立証により、当帰およびこれを含む漢方方剤の存在価値が大きく高められたのではないかと考える。

Ligustilide は当帰の有効成分の1つであるが、その含有量は決して多くはない。ligustilide を含む同じセリ科の生薬として、川芎、オランダミツバ(セロリー)、ロベージがある<sup>4,19)</sup>。川芎には、当帰より多くの ligustilide を含んでいる<sup>4,19)</sup>ことは、注目すべきことと考える。Ligustilide

の効果を強める意味で、これを含む当帰と川芎を漢方方剤として、一緒に配合することも、1つの方策である。今日、わが国の医療用漢方製剤において、当帰を含む漢方方剤はおおよそ37処方見られ、この内、川芎も配合された漢方方剤はその約半分の19処方で見られる。古来、これらの漢方方剤を考案するのに当たって、当帰や川芎など、各生薬の伝統的、経験的効果を基に、漢方の基本理論に基づいて、それらを上手に組み合わせて、処方設計されたものと考えて、当帰や川芎の有効成分およびその薬理作用が解明され、それらの伝統的、経験的効果が科学的に実証されたことで、まだ生薬学などの薬学が発展途上にあった時代に、それらを生薬として、あるいは漢方方剤の原薬として実用化した先人の考案が大変偉大なものであったと察し、敬意を表したい。

当帰の精油のエーテル可溶性成分の中で、ligustilideが有効成分として、また水溶性成分の中で、ferulic acidが有効成分として、それぞれ証明され、またそれらの薬理作用も解明された。このことで、従来の当帰の鎮痛、鎮静、鎮痙、通経、補血などの伝統的、経験的効果が科学的に立証された。

Ligustilideが当帰の芳香主成分として分離され、その鎮静作用、中枢作用などの薬理作用が解明された<sup>2-4)</sup>。このことは、当帰が鎮静剤などの精神神経用剤としての素質をもった生薬であることを示唆していると考えられる。そして精神神経作用をもったligustilideは当帰の精神神経用剤としての本質になると考える。

Ferulic acidが当帰の水溶性有効成分として分離され、その生理作用として、中枢神経系—Aβ神経毒性抑制、抗酸化、酸化ラジカル抑制—活性酸素消去、酸化ストレス抑制、炎症抑制、虚血障害保護、神経細胞増殖、放射線保護、抗ガンなど幅広い作用が報告されている<sup>24)</sup>。これらの作用は当帰の伝統的効果の補血、強壯、通経などと結びつきがあると考えられる。一方、Aβ神経毒性抑制はアルツハイマー型認知症の改善、進行抑制の効果に関係しており、今後、認知症の治療に対する期待は大きいものと考えられる。Ferulic acidを含む生薬として、当帰の他に、川芎、升麻、白花蛇舌草、黄連、唐独活、姜活などがある。当帰と川芎を方剤として配合した漢方薬については、認知症の改善、進行抑制に対して、より良い効果が期待できると考える。

#### 利益相反

開示すべき利益相反はない。

#### 参考文献および注

- 1) 刈米達夫著. 最新生薬学 第6改稿版. 廣川書店, 1990. p. 89-91
- 2) Mitsuhashi H, Nagai U, Muramatsu T, Tashiro H. Studies on the constituents of umbelliferae plant II. Isolation of the active principles of ligusticum root. *Chem Pharm Bull.* 1960; 8: 243-5
- 3) Mitsuhashi H, Nagai U, Muramatsu T. Studies on the constituents of umbelliferae plant III. Structure of ligustilide. *Chem Pharm Bull.* 1961; 9: 115-9
- 4) Mitsuhashi H, Muramatsu T, Nagai U, Nakano T, Ueno K. Studies on the constituents of umbelliferae plant VIII. Distribution of alkylphthalides in umbelliferae plants. *Chem Pharm Bull.* 1963; 11: 1317-9
- 5) 山岸喬, 金島弘恭, 木下良裕, 森美佐雄. 道産生薬の規格に関する研究(第5報) 当帰中のLigustilideの存在について. 道衛研所報. 1974; 24: 47-51
- 6) 山岸喬, 金島弘恭, 木下良裕, 本間正一. 道産生薬の規格に関する研究(第7報) 当帰エーテル可溶性成分について(その一). 道衛研所報. 1975; 25: 20-4
- 7) 山岸喬, 金島弘恭, 木下良裕, 本間正一. 道産生薬の規格に関する研究(第8報) 産地別当帰の品集および成分比較. 道衛研所報. 1975; 25: 25-9
- 8) 頼宏亮, 林文音, 元田義春, 玉井富士雄, 田辺猛, トウキ(当帰)の産地ならび品質向上に関する研究(第3報) 生育時期による品種別トウキの収量およびエキス, Ligustilideの含量の変化. *生薬学雑誌.* 1992; 46(4): 365-71
- 9) 高橋和子, 土田貴志, 宇野敏夫, 関田節子, 佐竹元吉, 吉田尚利. トウキの基原植物の研究(2) 北海道産野生トウキ類の成分分析. *Natural Medicines.* 2005; 59(4): 157-63
- 10) 刈米達夫著. 最新生薬学 改稿増訂版2版発行. 廣川書店, 1954. p. 113-4
- 11) 刈米達夫, 菅野詢. 當歸の成分(第1報). *薬学雑誌.* 1936; 56: 662-8
- 12) 刈米達夫, 杉野録郎. 當歸の成分(第2報). *薬学雑誌.* 1936; 56: 668
- 13) 小泉次郎編. 増訂和漢薬考前編. 朝香屋書店, 1922. p. 372-5
- 14) 酒井和太郎. 和漢薬當歸ノ薬理作用ヲ論ズ. *東京医学会誌.* 1916; 30: 1493-525
- 15) 野口敬身, 藤田晋, 河南實. 當歸の成分研究(其の一) 繖形科植物の有効成分に関する研究(第二報). *薬学雑誌.* 1937; 57(8): 769-77
- 16) 野口敬身, 河南實. 當歸の成分研究(其の二) 繖形科植物の有効成分に関する研究(第四報). *薬学雑誌.* 1937; 57(8): 783-98
- 17) 刈米達夫, 小谷正典. 當歸の成分(第三報). *薬学雑誌.* 1937; 57(8): 799-800
- 18) 刈米達夫, 清水秀一. アルキルデンフタリドの合成及びその香氣について. *薬学雑誌.* 1953; 73: 336-8
- 19) 三橋博, 永井右近, 村松敏夫, 谷達子. トウキ センキュウ

- 中の有効成分の構造研究. 天然有機化合物討論会講演要旨集. 1961; 第5巻: 16-1-16-7
- 20) 竹谷孝一, 木内文之, 小松かつ子. パートナー生薬学改訂第3版. 南江堂, 2017. p. 250-2
- 21) 西岡五夫, 北川勲著. 生薬学第9版. 廣川書店, 2017. p. 298-9
- 22) 森立之編. 神農本草経 3 卷攷異 I 卷 (3). 1854. p. 3-4
- 23) 田中重雄, 鹿野美弘, 田端守, 木島正夫. 「当帰」(*Angelica acutiloba* KITAGAWA) エキスのマウスにおける Writhing および毛細血管透過性におよぼす影響 (鎮痛および抗炎症作用). 薬学雑誌. 1971; 91 (10): 1098-104
- 24) 柳町明敏. アルツハイマー病の予防・改善に対する ANM176 の効果—細胞生理を中心に—. ANM176 観察研究会. 2016. p. 1-28

### Summary

*Angelica Acutiloba* Root is an old herbal medicine with a long history. Since ancient times, it has been used as a remedy for gynecological illness with chief complaints of hematogenous tonic, chills, menstrual irregularity, and anemia.

In recent years, several components have been elucidated as the ingredients of *Angelica Acutiloba* Root through research on pharmacology and natural product chemistry. It was found that the main component was believed to be a phthalide-type ligustilide. For ligustilide, sedative action, central depressant action, and psychotropic action were reported in pharmacological studies. Therefore, the author believes that *Angelica Acutiloba* Root could be used as an agent for mental and neurological disorders.

However, in former pharmacology journals there are no descriptions of ligustilide as a component of *Angelica Acutiloba* Root. Regarding ligustilide, in 1960, Mitsunashi et al. isolated a new active ingredient of phthalides from the essential oil component of Hokkai *Angelica*. On the other hand, the first study on the ingredients of *Angelica Acutiloba* Root was conducted by Kariyone et al. in 1936, focusing on the essential oil of a fruit with botanical origins from *Angelica Acutiloba* Root. Kariyone et al. proved that Ligusticumsäure lacton existed as the main aromatic ingredient in the essential oil of *Angelica Acutiloba* Root.

Therefore, this time the author researched the historical background of *Angelica Acutiloba* Root ingredients. He then examined the relationship between ligustilide and Ligusticumsäure lacton provided by Kariyone et al. As a result of this literary investigation, the author believes that the Ligusticumsäure lacton once reported by Kariyone et al. is a mixture of several phthalides including ligustilide.

Key words : *Angelica Acutiloba* Root, Ingredients, Phthalides, Ligustilide, Ligusticumsäure lacton

## 中富記念くすり博物館の設立と収集品

正山征洋<sup>\*1</sup>, 中富貴代<sup>\*2</sup>, 齊藤正勝<sup>\*3</sup>

### Establishment of Nakatomi Memorial Medicine Museum and Items Collected

Yukihiro Shoyama<sup>\*1</sup>, Takayo Nakatomi<sup>\*2</sup> and Masakatsu Saito<sup>\*3</sup>

(Accepted September 2, 2019)

#### はじめに

中富記念くすり博物館の紹介は今まで行われていないので、本稿により概略を紹介する。中富記念くすり博物館の周辺は江戸時代対馬の飛び地であり対馬藩田代領と呼ばれ、江戸時代から越中富山、近江、大和と共に売薬の盛んな地であった。昭和30~40年代全国的な風潮となっていた、伝統的な古い道具や器具等を廃棄する時期があり製薬や売薬に関わる資料も例外ではなく、急激に失われて行く危機感があった。このため地域に残る関連資料を一か所に集めようという機運が一気に強まった。このような状況を受けて2016年4月に田代売薬関連の製薬・売薬・進行儀礼用具および文書資料3,181点、売薬土産品(行商用)13点が佐賀県重要有形民俗文化財に指定されるに至った。

漢方薬あるいは漢方薬に関連した売薬中心から明治政府の富国強兵制度に基づいてドイツ医学が中心となり、医薬品も植物から抽出・単離した純品や有効成分がはっきりしている抽出エキス等が主体をなした。漢方薬を中心とした売薬の場合、恐らく証の見立てが行われた上で使用されたものと思われるが、西洋薬中心となると対症療法的となるので、その変遷期は混乱があったものと推察される。製薬業においても漢方薬関連の薬作りと西洋薬の作り方では相当の違いがあり、したがって機械器具等も新たに設備し直す必要があったであろう。この面でも廃棄した企業が少な

くなかったものと思われる。

本館で特筆すべき収集品は19世紀末にロンドン近郊に建設された薬局と内部の薬剤、資料等全てを含んで移設したことである。薬局内部には全資料で約2万点におよぶ薬物が残っており、これらのリストはあるものの、含まれる成分の確認はされていない。また、20冊におよぶ処方箋集が残っており、その中にはおびただしい処方が記述されている。これら処方箋を解析することは19~20世紀のヨーロッパにおける薬物治療学を把握するために大変貴重な資料である。さらに残っている薬物と処方箋の照合により主要な薬物の時代的推移を検証可能と考える。これらのことを解明する第一段階として本論文で概略を記述することにした。生薬資料の中には今後入手は不可能なものも少なくない。これらの詳細を調査すると共に将来へ向けて最善を尽くして保存する必要がある。このためにも本論文で内容を概説する。売薬関連の資料も膨大にのぼっている。これらを合理的に分類することにより売薬の全体像がよりクリアになるであろうと考えられるので本稿で概説することにした。

#### 1. 中富記念くすり博物館建設までの歴史<sup>1)</sup>

中富記念くすり博物館は佐賀県鳥栖市に位置している。鳥栖市の田代から基山町辺りは1599(慶長4)年対馬藩の領地となり、以後対馬藩の飛び地であったことから対馬藩

キーワード：中富記念くすり博物館, アルバン・アトキン薬局, 生薬標本, 売薬標本

<sup>\*1</sup> 長崎国際大学薬学部 Faculty of Pharmacy, Nagasaki International University. 2825-7 Huis Ten Bosch, Sasebo, Nagasaki 859-3298.

<sup>\*2</sup> 中富記念くすり博物館 Nakatomi Memorial Medicine Museum. 288-1 Konoemachi, Tosu, Saga 841-0004.

<sup>\*3</sup> 九州漢方研究会 Society of Kyushu-Kampo. 2-4-35 Imaizumi, Chuo-ku, Fukuoka, Fukuoka 810-0021.

田代領と呼ばれ、越中富山、近江、大和と共に四大売薬の地であり昭和30年代までは売薬業で栄えた地である。

対州田代の売薬の興りについては裏付け資料に欠けるといわれている。1676(延宝4)年からスタートし1791(寛政3)年まで記載された田代代官所「毎日記」が抜粋・編纂され13冊にまとめられたものが、田代代官所の『日記抜書』であり、同書には1762(宝暦12)年に、農業に従事する壮健な者が売薬業に専念することの禁止と郷村における売薬の差し止めのお達しが代官所から出されている。このことは裏がえして見ると、売薬業が大変盛んとなり農業振興にも影響が出るほどに隆盛を極めていたことが窺える。1754(宝暦4)年に発刊された『博多津要録』には、1666(寛文6)年からの博多津文書記録を収録・編纂した全28巻に江口気応丸の売薬人の名が連ねられていることから、対州田代の売薬業の福岡進出が始まっていたことがくみ取れる。

1788(天明8)年には株の新設と元締め制が誕生し、元締め達には上納金(運上銀)の賦課制も定められ売薬制度が組織されるに至った。株仲間達は一時的献金や運上金の上納と引き替えに藩の許認可を得ることが可能となった。株は調合株と売り子株に分けられ、前者は自身で調剤と配置販売の両方ができたが、売り子株は請薬の配置販売のみが許されていた。天明年間には売薬業における看板の文言が大きな関心を集めた。即ち対馬藩は朝鮮貿易で財をなして来たため、売薬業者にとっては先進国である朝鮮の冠をつけることによって薬のイメージアップを計ろうとして、「朝鮮名法奇応丸」の名称を代官所へ申し出たのが1789(寛政元年)年のことで後に許可され幾多の売薬制度改革がなされて維新へと時代が移った。

新政府により1870(明治3)年売薬取締規則が出された。その内容の概略は、東京大学医学部の前身である大学東校で検査して有効なものを許可する、家伝秘法等の名称を禁止、新規の売薬には効能や定価をつけ東校へ申し出る、顕著な薬効を持つ薬を発明した者には専売を許可し7年後には一般公開、すべての薬の定価を東校で判定し変更を禁止、等となっている。この内容からも明治政府が富国強兵政策をとったために西洋薬が治療の中心に置かれ漢方薬が疎外されていることが窺える。

田代売薬も漢方薬から西洋薬への変遷を行いつつ全国展開へと発展したが昭和30年代を境に衰退の途をたどり、その一方で製薬業が盛んな地となり現在に至っている。この産業は佐賀県経済における主要産業、製薬業の礎となったが、「田代売薬」に関する製薬、行商用具、文献などの

歴史資料は時代とともに散逸し、失われつつある。中富記念くすり博物館は、この地で1847(弘化4)年に小松屋の屋号で創業した久光製薬株式会社が、「田代売薬」の産業文化を後世へと伝え、生涯学習の場として役立つことを願い準備段階を経て久光製薬株式会社の創業145周年記念行事として1995(平成7)年開館した。図1に中富記念くすり博物館周辺の地図を示す。

収藏品13万点は国内外の〈くすり〉に関する資料であり、その多くは田代売薬で取り扱われた薬品や製薬・行商用具類であるが、くすりに限らず、医学・薬学を生業とした家に伝わる古文書類や民具、図書なども広く収集している。特に佐賀県重要有形民俗文化財である田代売薬の製薬・行商資料を中心に、国内外の医学・薬学に関する資料、また、希少な生薬標本を含めた生薬類の収藏品数は1,000件にも及ぶ。さらに屋外には約350種類の薬用植物を集めた800坪の薬草薬木園が併設されている。博物館の建物の基本設計はイタリアの現代彫刻家チェッコ・ボナノッテ氏によるものである。2010年より公益財団法人として運営しており、現在では、学習見学の受け入れや学校および公共施設での出張講演、出張イベントなどにも積極的に取り組んでおり、地域の社会教育の場として親しまれている。図2にエントランスを示した。

## 2. 博物館の収藏品

図2は本館のエントランスである。本博物館の収藏品を大まかに分類すると、1. アルバン・アトキン薬局、2. 生薬類、3. 田代売薬関連である。以下順を追って項目ごとに概説する。

### 2.1 アルバン・アトキン薬局

ロンドン郊外のハムステッドに薬剤師アルバン・アトキン氏により開局・開業された薬局および関連資料、薬品、

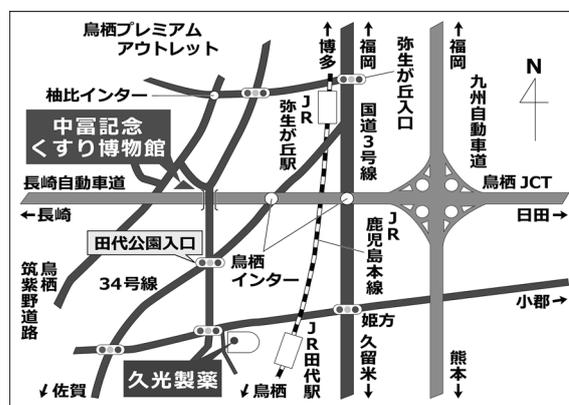


図1 中富記念くすり博物館周辺の地図

器具、容器等全てを含めて移設したもので、ヨーロッパにおける医薬分業の状況、医療の実際、薬局における業務内容等、当時の薬物療法を詳細に理解することができる。なお本薬局の移設に関しては以下のような経緯である。1990年に財団法人中富記念財団が発足してから博物館資料の収集作業が開始された。当時久光製薬(株)の社員が出張中にロンドンのハムステッド地区でアルバン・アトキン薬局を見つけた。と同時に当薬局はまもなく解体される計画であるとの事実を知り、そのことを本社へ連絡したところ、同薬局全てを購入することが社内決定され、極めて迅速な購入計画が実現するに至った。店舗全ては船便にて東京に運ばれ、押上駅付近の倉庫にて資料の分別や清掃が行われその後当館への移設展示となった。当店舗は薬剤師が常駐する調剤薬局であったので、調剤に必要な処方箋、調剤用具、薬品等全てが当時のまま残されており、ヨーロッパにおける1900年代の医薬事情を知るために大変重要な資料と考えられる。図3がアルバン・アトキン薬局の前景で図4が薬品類である。

### 2.1.1 資料

当該薬局の開設者ジョン・アルバート・アトキン氏は



図 2 エントランス

1898年に大学を卒業し、1901年に登録証明書を得ているが、氏の薬剤師免許やメトロポリタン薬科大学における出席証明書と成績証明書等は当時の薬剤師免許取得のための教育内容や薬局事情を把握するのに重要な資料と考える。また、20冊におよぶ処方箋集(図5)は大変興味ある資料で、当時の治療方法や薬品の解析を可能とするもので、今後の詳細な調査に期待が持たれる。

### 2.1.2 薬品

処方箋との照合により現在では忘れられた使用法等が明らかになってくるものと期待される。生薬のエキスを配合した薬物を中心に、また、よく知られた無機性薬物を数種取り上げてみた。非常に多くの薬瓶(件数約3,000件、点数約20,000点)が残されているので今後の調査結果に興味を持たれる。

**Digitalis tincture** : 強心利尿薬として使用。なお、ジギタリス *Digitalis purpurea* (ジギトキシンを主強心配糖体とする)、ケジギタリス *Digitalis lanata* (ジゴキシンを主とする)の何れを使用して生成したものか今後の調査に興味を持たれる。

**Tinct. Belladonna** : ベラドンナ *Atropa belladonna* の根の



図 4 薬局内の薬品類



図 3 アルバン・アトキン薬局前景



図 5 処方箋集

チンキ剤で、含有成分のアトロピン（ヒオスチアミンのラセミ体）やスコポラミンの副交感神経遮断作用を期待して鎮痛、鎮痙、散瞳薬として使用したものと考えられる。今後処方箋を調査して使用目的を確認する必要がある。また、同様にアトロピンを含むヒヨス、ハシリドコロ、キダチチョウセンアサガオ等のチンキ剤も発見できるものと期待している。なお、現在の局方品であるスコポラミン硫酸塩の使用量はさほど多くはないが、副交感神経遮断薬として作用するため、胃腸の痙攣性疼痛、痙攣性便秘、胆管・尿管の痙攣、胃・十二指腸潰瘍の分泌・運動亢進、有機燐系殺虫剤の中毒等、また、麻酔前投薬として適用される。アトロピンは副作用も少なくない薬物で、主なものは抗コリン作用による膀胱平滑筋の弛緩等により排尿を低下させるおそれがあるため前立腺肥大の患者には禁忌である。また、抗コリン作用により房水通路が狭くなり眼圧が上昇するため緑内障の患者にも禁忌となっている。

**HAMAMELIS CREAM**：ハマメリス *Hamamelis virginiana* の水性エキスをクリームとしたものである。抗炎症作用、収れん作用、創傷治癒促進作用を目的に止血剤、化粧品として、また、日焼け止めクリームとして使用された。イギリス、アメリカ、ドイツの薬局方に記載されていた。

**ACONIT NAP**：トリカブト *Aconitum napellus*<sup>2)</sup> はスイスやドイツを中心にヨーロッパに広く分布する種である。*Aconitum napellus* の抽出エキスはホメオパシーとして風邪の時や鎮痛、強壮、強心を目的として使用していたものと考えられる。なお、漢方薬に配合される附子は全て修治が行われる。即ち、熱をかけて炮附子とし、また、塩類に漬けて塩附子とし猛毒性のアコニチン系アルカロイドを分解し減毒して用いられる。ACONIT NAP は猛毒のため何らかの修治が必要と思われるので、修治されたのか否か、修治されたとしたらどのような修治がなされていたか等調査の必要性を感じている。

**Tinct. Colchicum**：コルヒクム *Colchicum autumnale* の種子のアルコールチンキで、コルヒチンを主薬効成分としており痛風治療薬、予防薬として使用する。尿酸値が上昇し尿酸の結晶ができるとそれが刺激となりケミカルメダイエーターを発生。周辺に白血球の遊走、即ち好中球が集積し貪食がおこり、炎症性サイトカインが放出され患部で炎症反応が起こり通風の状態になる。コルヒチンは尿酸結晶への好中球の集積を抑制して炎症性サイトカインが放出されるのを抑え鎮痛作用を示す。動植物は細胞分裂時、分裂した染色体が両極に分かれ角膜が形成され細胞分裂を終える。コルヒチンは角膜の形成を抑制するため、分裂は起こ

らず染色体数が2倍である2倍体を形成する。このことを応用して倍数体を作成し品種改良に応用している。さらにこの働きにより抗がん剤としても用いられる。

**Dover's Powder**：ドーフル散は Thomas Dover による処方方で、阿片と吐根 *Cephaelis ipecacuanha*（アカネ科）の混合された散剤である。吐根はケファエリン等のインドールアルカロイドを含有し吐剤や去痰剤として用いる。多くは吐根シロップとして使用。アメリカでは小児の異物を吐き出させるために多用される。ドーフル散は鎮痛鎮痙薬として英国薬局方に記載され、日本薬局方第一版にも記載された。

**The Lion Indigestion Herbs**：ライオンハーブと呼ばれるもので、種々の生薬を配合した消化薬である。恐らくウイキョウ、ショウブ根等を配合したものと思われるが詳細は今後の調査を待つ必要がある。

**Taka-Diastase**：タカジアスターゼは高峰讓吉により発見されてパーク・デービス社から発売されたものである。消化薬として近年まで汎用された。

**Dr. JENNER'S Digestive Tablet**：カルソルベント（炭酸カルシウム）と丁子油の錠剤で、消化剤として使用。チョウジ *Syzygium aromaticum* はフトモモ科に属する中高木で熱帯に自生、また、栽培される。花の蕾を集めたもので、精油成分含量が高く、中でもオイゲノール含量が高い。オイゲノールは鎮痙作用、局所麻痺作用、殺菌作用が強く、歯科領域で殺菌等に用いられる。

**Propax Tablets**：アセチルサリチル酸（アスピリン）の錠剤で鎮痛薬として使用された。アスピリン合成に至る歴史は長く、マテリアメデイカにヤナギの樹皮が解熱・鎮痛に有用と紹介され、1817年にヤナギから有効成分としてサリシンが配糖体として単離され、このものをモデルとしてアスピリンが合成されるに至った。アスピリンの合成はドイツの化学者ホフマンにより1887年に合成されバイエル社から発売され100数年が経っているが、未だに新しい薬効が発見され続けている。

**Pure Ethyl Chloride**：純粋塩化エチルで局所麻酔剤として使用された。英国薬局方に記載されていた。

## 2.2 生薬類

資料は種類の重複も含め1,100件、1,500点程度（寄託は除く）におよぶ生薬が収集されており、現在では入手不可能な重要な生薬も少なくない。以下入手困難な、また、不可能な生薬を選び概説する。図6は生薬類展示コーナーである。

**沈香**：ジンチョウゲ科に属するジンコウ *Aquilaria agallo-*

*cha* Roxb. (20種以上が確認されている)の葉はわずかに革質で披針形、互生の30mに達する巨木で、3~4月に白色花を咲かせる。中国江西省、広東省、台湾、インド、マレーシア、インドネシア、ベトナム等熱帯~亜熱帯地域に分布する。樹皮・木部部位に微生物、カビ、塩類等の各種刺激が加わり木部に樹脂状物質が蓄積したものであり(図7)、現在では良品は産出しないといわれている。成分的にはグアランタイプとエレモフィランタイプのセスキテルペンが主成分で、その他にクロモンとフェネチール基が結合した化合物、クロモンとセスキテルペンが結合したもの、また、ダイマーや配糖体も単離されている。なお、中国海南島を中心に人工栽培が行われており、我々はその実情を報告しているので詳細については参照されたい<sup>3)</sup>。

**白檀**：ビャクダン *Santalum album* はビャクダン科に属する半寄生の熱帯性の高木である。発芽時には他の植物に寄生し成長する。インド、スリランカ、インドネシア、オーストラリアに分布するが、インド産が良品とされる。白檀の芳香は木部が強いので木部のみを用いる。なお、白檀の精油成分はサントロールが主成分で芳香性が強い。そのほかサントレン、フルフラール等を含む。殺菌作用が強いため以前は尿路防腐等に用いられていたが現在は香料のみに



図6 生薬標本類



図7 沈香

使用している。

**麝香**：ジャコウジカ *Moschus moschiferus* はジャコウジカ科に属しネパール、中国に生息する。雄の陰部と臍の間に位置する麝香線囊の分泌物である。含有成分はムスコン(麝香臭)が主で、その他ムスコピリジン、アンドロステロン、エピアンドロステロン、ムスクライド(強心作用)等である。強心作用、強壯作用、抗炎症作用、鎮静作用を持つ。現在はワシントン条約でジャコウジカの捕獲は禁止されている。なお、中国四川省でジャコウジカが繁殖されていると言われるが詳細については明らかにされていない。

**紫荷車**：人の胎盤である。不妊治療等に用いられた。現在日本では使用禁止である。

**犀角**：アフリカに生息するクロサイ *Diceros bicornis* の角である(図8)。解熱等の特効薬として用いられてきたが、ワシントン条約で規制されているので入手はできない生薬である。

**熊胆**：クマ *Ursus arctos* Linne の胆嚢である。神農本草経には熊脂が上薬として掲載されているが、熊胆は『唐本草』に初めて収載されている。ツキノワグマ *Selenarctos tibetanus* やエゾヒグマ *Ursus arctos yesoensis* の胆嚢も熊胆とされたがクマがワシントン条約で規制されたため、中国では胆嚢にバイパスを作り胆汁を体外へ出し貯まった胆汁を乾燥して代用している。熊胆は消炎、利胆、解熱、鎮痛、鎮痙、苦味健胃作用を持ち、奇応丸等に配合される。

**一角**：イッカク *Monodon monoceros* はイッカク科に属する一属一種の鯨の仲間である。北極海の北緯70度以北、大西洋とロシア側に生息している。雄の左側の切歯が長く伸びて螺旋状の溝ができて3m、重さ10kgにおよぶ長い牙となる。現在はワシントン条約により取引は禁止されて



図8 犀角

おり薬用として用いられることはないが、以前は解熱、鎮静薬として使用されてきた。

**猿頭霜**：タイワンザル *Macaca cyclopis* の頭蓋骨である（図9）。婦人病、頭痛、リュウマチ等に用いられてきたが、ワシントン条約で規制されている。

**海豹腎**：アザラシ科のゴマフアザラシ *Phoca largha* やタテゴトアザラシ *Pagophilus groenlandica* 等の辜丸を含む陰茎部である（図10）。前者は北海道からアラスカに至るベーリング海、オホーツク海に生息する。後者は北大西洋、北極海に生息。強壯強精作用を目的に使用。

これら貴重な生薬の永久的な保存が必須であり、今後保存方法等他館の手法を参考にしつつ検討することが求められている。また、詳細な調査が行われていない標本も少なくないので、今後調査研究を推進する必要がある。

### 2.3 田代売薬関連

展示室には223件の資料が整理され展示されている。特に売薬に関する歴史的な背景を検証するうえで非常に貴重な資料なので、保存方法を更に検討し破損等による逸出を避ける方策を検討する必要がある。未だ展示されていないものも少なくないので、今後効率良い展示方法等を検討する必要がある。以下主たる資料につき概説する。

**炒り鍋**：くすりの材料となる生薬を炒って乾燥させるための道具。直径1メートルほどの浅型の鍋で、縁の一部が中身を取り出しやすくするため加工されている。

**薬研**：くすりの材料となる生薬をすり潰し、粉末にするための道具である。木製の土台に船形の金属製受け皿が固定されており、取っ手のついた金属製の円盤を前後に動かすことで中の材料を粉碎する。

**石臼**：くすりの材料となる生薬をすり潰し、粉末にするための道具である。米や麦などを挽くために使用していたものを製薬に転用したものである。

**箱ふるい**：粉末の生薬の粒の大きさをそろえるために使用した道具。受け皿となる大きい箱と篩となる小さな箱を入れ子にして使う。小さい箱にはレバーが付けられており、飛び散りを防ぐために蓋をかぶせ、レバーを押し引して使用した。田代では使用時の音からゴトゴトと呼ばれていた。

**押し出し式製丸機**：丸薬を成形するために使用した道具である。粉末の生薬に蜂蜜や米粉などを添加し、粘土状に調整したものを本機を使って麺状に絞り出し、短く刻みながら板の上に並べる。一定量が並んだところでもう一枚の板を上からかぶせ、均等に力をかけながら並んだ粒を丸く成形する。



図10 海豹腎



図9 猿頭霜



図11 田代売薬関連コーナー

**バラ**：丸薬を成形するために使用した道具である。直径1メートルほどのザルで、内側には紙が貼られ、中央部が盛り上がり上がっている。天井からつるして使用する。核となる小さな粒（種丸）をバラに入れ、水や薬の粉を振りかけながら揺することで粒を太らせる。

**押し出し式製丸機**：バラと共に使用には高度な技術が必要であり、製丸師と呼ばれる職人が作業にあたった。

**薬袋（各種）**：田代売薬にて取り扱われていた薬袋である。半紙に版木で印刷されている江戸期のものには対州、田代、秘方、家伝、朝鮮等の文字が並ぶが、明治・大正期はそれらの文言の使用が禁止法により規制されたため、代わって官許の文字が入れられるようになった。また、明治時代以降は売薬印紙税規則が施行されたことにより印紙を貼った薬袋もみられるようになる。

**奇應丸**：田代売薬の主力商品で、最も古い時期から取り扱われていた薬である。薬用人参が主生薬であり、その他麝香、牛黄、熊胆等を配合した物で、神経が高ぶり、夜泣きする等の幼児に適用する。また、腹痛、気付け等万能薬として用いられた。

**熊胆丸（熊胆円）**：熊の胆の名で知られる熊胆（熊の胆汁を用いるために胆嚢ごと取り出した生薬）を用いて胃腸薬として、また、利胆薬とした。生薬標本の熊胆参照。

**キナキナ円（キナ円など）**：キナノキから抽出・単離したキニーネを用いた解熱剤である。

**征虫丸・セメンエン**：セメンエンはサントニンのことで、海藻のカニンソウ（海人草）等を加えた回虫・蟻虫駆除薬である。サントニン中央アジア原産のシナ *Artemisia cina* Berg（キク科）から抽出・単離されたセスキテルペンである。日本では南ヨーロッパ自生のミブヨモギ *Artemisia monogyna* Waldst et Kit を育種してサントニン含量を増加させ抽出・単離して製剤用とした<sup>4)</sup>。



図 12 版木類

**安栄湯**：女神散（によしんさん）とも呼ばれ、黄連、黄芩、甘草、桂皮、香附子、川芎、蒼朮、大黄、丁字、当帰、人参、白朮、檳榔子、木香を配合する。月経不順、更年期障害、めまい等いわゆる女性の血の道症に用いられる。

**版木**：薬袋や紙看板（張り紙）を印刷するために用いられた。古くは一色刷りだったが、版を重ねる多色刷りのものも増えた。屋号などは朱色の印で印刷された（図12）。

**配置帳**：図13は売薬人が顧客（得意）と預けた薬を記録するために用いた帳簿である。くすり代はここに記録されたくすりの預け数と、実際の残数の差によって清算される。住所氏名、家族構成、職業、家までの道しるべ等事細かく記されている。配置帳によって代金の集金ができるため廃業の際に売り渡され、質草にもなった。

### おわりに

収蔵品は約34,000件、約130,000点（平成29年度時点）におよんでおり現在も年毎に増加している。本館の収蔵品は寄贈によるものがほとんどである。

県内に限らず、九州圏内や中国地方、関西地方などからの寄贈の申し入れが少なくない。また、ネット検索で当館を知り連絡を頂く方や、来館され見学の後に寄贈の申し出をいただく方もおられ、毎年数件は寄贈いただいている状況である。

収蔵品130,000点は国内外の〈くすり〉に関する資料であり、その多くは田代売薬で取り扱われた製品（薬）や製薬・行商用具類であるが、くすりに限らず、医学・薬学を生業とした家に伝わる古文書類や民具、図書なども広く収集している。また、生薬類の収蔵数は1,000件にも及ぶ。それらを活用した特別展等は限られているので今後検討の余地がある。また、研究に利用された例は皆無である。今後は例えばアルバン・アトキン薬局の中の薬物調査研究や処方箋解析を積極的に進めて、当時のヨーロッパにおける薬物療法を検証する必要があると考える。今後年度計画を



図 13 配置帳

立てて調査研究を推進する予定である。また、外部研究機関と連携して薬に関する総合的な調査研究を行い薬についての新たな知見の発見に努めて行きたいと考えている。更に展示品は積極的に外部へ貸し出し、一般市民へ薬に対する知識高揚をはかり社会貢献に資する必要性を感じている。

## 謝 辞

本博物館設立前から今日に至るまで展示品の多くを一般市民の皆さんからの寄贈に依存してきた。ここに改めてお礼申し上げます。また、本館の建設と運営は主として久光製薬株式会社と財団法人中富記念財団によるところ大であり、また、本論文の作成を許可頂きました中富記念くすり博物館理事長中富博隆氏に合わせてお礼申し上げます。

## 利益相反

開示すべき利益相反はない。

## 参考文献および注

- 1) 長 忠生. 田代の入れ薬—藩政時代の田代売薬—. 中富記念くすり博物館, 2001
- 2) 堀田 満ら編. 世界有用植物事典. 平凡社, 1989. p.41-2
- 3) Dai H-F, Ota T, Uto T, Shoyama Y. New development of artificial agarwood in Hainan in China. *Jpn J Medic Resour.* 2018; 40 : 1-10
- 4) 山浦高夫. 山科植物資料館の歴史とその取り組み—製薬企業の薬用植物園の一例—. *YAKUGAKU ZASSHI.* 2011 ; 131 (3) : 395-400

## Summary

The focus of this study is the Nakatomi Memorial Medicine Museum established in 1995, including the historical background and items on display. In the first section, we summarize the history of the medicine patent system in the Tosu area of Saga Prefecture. There are 130,000 items displayed, which are divided into three categories, such as the Alban Atkin Pharmacy including 20,000 medicines and many prescriptions, specimens of crude medicines including plants, animals and minerals, and patented medicinal goods. It became evident that the items should be investigated in more detail and carefully maintained from now on.

Key words : Nakatomi Memorial Medicine Museum, Alban Atkin Pharmacy, Herbal medicine specimens, Patented medicinal goods

長井長義の父，長井琳章が所有した和刻本「本草綱目」\*<sup>1</sup>木村孟淳\*<sup>2</sup>，船山信次\*<sup>2</sup>，磯田道史\*<sup>3</sup>Reprinted “Chinese Materia Medica, Bencao Gangmu” Deduced to be Possessed  
by Rinsho Nagai, the Father of Nagayoshi Nagai\*<sup>1</sup>Takeatsu Kimura\*<sup>2</sup>, Shinji Funayama\*<sup>2</sup> and Michifumi Isoda\*<sup>3</sup>

(Accepted November 1, 2019)

## はじめに

1965 (昭和 40) 年ごろのある日，木村の父，木村康一 (当時京都大学教授) が大きな風呂敷包みをかかえて上機嫌で帰ってきた。京都の河原町三条あたりにあった古書店で，とんでもないものを見つけてきたというのである。当時，3~4 軒の古書店がこのあたりにあったが，どの店かということは何も聞いていない。

康一は大学を卒業してすぐ，白井光太郎や牧野富太郎らとともに李時珍<sup>1)</sup>の「本草綱目」(1596)の鈴木真海による完訳本 (1929~1934)<sup>2)</sup>の註釈作りにかかわった関係で，本草綱目には特別な執着を持っていたようで，古い版本を見つけると買い込んでくる癖があった。

この時も，古書店で「本草綱目」(以下本書と記す)を見つけて，何気なく開いて見たら，中に多数の書付が挟まっていた。その宛先が長井琳章および小原条造 (蔵) であった。宛名を書いた書付が 5 通あり，そのうち 2 通が長井琳章と小原条造の両名宛で，3 通が長井琳章単独を宛先としたものであった。このことから本書が長井長義の父，徳島藩医であった長井琳章の所有したものと推定できる。

蔵書印は別として，このような以前の持ち主が判明するような紙片やメモなどは古書店に出る時に取り除かれているのが普通であり，恐らくもっと多数の紙片がはさまって

いたものを，一部が見落とされて全部は取り除かれず残されたものと考えられる。本書を購入した時も書店の店主はまったく知らなかったということである。ただ，内容を見ると一部のものは本人にとってかなり重要と思われる文書であり，このようなものを挟んでいたことは，本書がその持主にとって座右の書であったことを示している。

## 1. 教科書としての本草綱目

金尾<sup>3)</sup>によると，日本の近代薬学の父，天然物化学の創始者とされる長井長義 (1845~1929) は幼いころから植物が好きで，父に鍼術とともに医学と本草の手ほどきを受けたと記されているが，幕末から明治初年にかけて本草綱目の和刻本以外の本草書，たとえば新修本草，集注本草，大観本草のような本草綱目に匹敵するような本草書を所有することは困難あるいは不可能であったことを考えると，その教本として父親である琳章の手許にあったと考えられる本書が使われたと考えるのはごく自然である。また，琳章が 190 年も以前に刊行された本書を使っているのに，同時に別の本草綱目刊本を持っていたとも思えない。

長義は 9 歳 (1853) のときから蜂須賀斎裕の小姓となるが，登城の道すがら父琳章に野生植物を指導された。1868 (明治元年) 年，24 歳で蜂須賀茂韶侯の軍医として江戸に随行し，東京大学の前身である大学東校に入学した。3 年

キーワード：長井長義，長井琳章，本草綱目

\*<sup>1</sup> 本稿は 2017 年 10 月，日本薬科大学で開催された日本薬史学会 2017 年会における報告に一部追加したものである。

\*<sup>2</sup> 日本薬科大学 *Nihon Pharmaceutical University*. 10281 Komuro, Inamachi, Saitama 362-0806.

\*<sup>3</sup> 国際日本文化研究センター *International Research Center for Japanese Studies*. 3-2 Goryo Oeyama-cho, Nishikyo-ku, Kyoto 610-1192.

で卒業して1871（明治4）年、柴田承桂とともに第一回医学留学生としてドイツに派遣された。ベルリン大学で医学から鞍替えて化学のホフマン教授に師事し、ワニリンやフェルラ酸の合成など数々の業績をあげ、助教に採用されていたが、1884（明治17）年、日本薬局方制定のため柴田承桂らに懇願されて帰国し、東大教授ほか2、3の官職について、衛生局東京試験所で麻黄、牡丹皮、苦参、蒼朮、槐花、百部、白屈菜、萹蓄、厚朴など漢薬成分の研究を開始し、早くも翌1885（明治18）年、麻黄からエフェドリンの発見を報告した。14年間ものドイツ留学から帰国した直後、このような重要漢薬の成分研究に着手していたことは、和漢薬の本草学にもともと並々ならぬ深い関心と知識を持っていたことを意味する。長期間合成化学にいそしんだ長義がドイツで新たに漢薬を勉強できたとは考えにくく、幼時からこのような知識を得ていたと考えられる。

長井家は1698（元禄11）年、徳島藩主蜂須賀綱矩に仕官して、長井才右衛門琳泉長都（～1722）が初代御医師となった。以来、藩医として代を継ぎ、7代目が長井琳章長濱〔1818（文政元年）年～1900（明治33）年〕となる。琳章は鍼医であったが、31歳（1849）になって谷山懸に本草学を師事。1859（安政6）年徳島藩の典医次席となった。

琳章は明治2年御産物方を兼ねることとなり、長久館医学校にて本草御前講義。同医学校教授となった。医学校における当時の講義には本草綱目はほとんど唯一ともいべきテキストであったこと、欄外の多数の書き込みから琳章が医学校で使用していたと思われ、本書が長義の手に渡っていたとは考えにくい。幼時から琳章の本草指導を受けた長義に身近にあった琳章所有の本草書から得た影響は大きかったと考えても不思議ではない。

## 2. 版本の来歴

李時珍<sup>1)</sup>の「本草綱目」は渡辺幸三<sup>4)</sup>によって丁寧<sup>3)</sup>に考証されているが、初版は1596（万暦24）年中国の金陵（現在の南京）で刊行されたもの（金陵本）で、11年後の1607（慶長12）年に林羅山がこれを長崎で入手して、徳川家康に献上したことはよく知られている。この書が1614（慶長19）年、幕府の楓山文庫に納められ、現在の国立国会図書館に世界的な貴重本として残されている。

中国では主なもので、1602（万暦31）年に江西本、1640（崇禎13）年に武林銭衙本が、追加、図版の全面改訂などを伴いながら、重版が繰り返されている。日本でも、徳川家康が愛読したことも影響したと考えられるが、江戸時代に多数の版本が20回以上翻刻出版されている。

本書（図1）はこのどれに当たるのか、渡辺<sup>4)</sup>の記述と照合すると、題簽に独特の篆字を用いて『新刊・本草綱目』と記され、中国の武林銭衙本を底本とし、1659（万治2）年に野村観斎の訓点により刊行された万治本（題簽の文字から篆字本と呼ばれるもの）の系統であるが、観斎の跋文が省かれ、印行、序、奥付がなく、1669（寛文9）年に医家松下見林が校改した『新刊・本草綱目』松下見林校改本、あるいは渡辺<sup>4)</sup>の記載する同一版で印年未詳本とするものと一致する。1672（寛文12）年以後の同系統のものでいわゆる貝原本とは直接比較して明らかに異なったものと判断できた。

縦26.8×幅17.1cm、表紙は褐色、序目録1冊、本文52巻33冊、図経3巻3冊、計37冊であるが、本文の11巻と44巻が欠落して35冊になっている。木村康一の蔵書印と朱書きが少しあるが、墨書による他の書込みも多数認められ、李時珍による原本の誤謬を訂正しようとした多大な努力が読み取れる。全般にわたって水の滲み跡があり、風水害にあった可能性もある。

## 3. 挿入されていた信書、書付の解説

挟み込まれていた紙片は21枚、植物押し葉が数点あり、年号がなく時期が判然とせず、私信あるいは個人的なメモであり、判読しにくい部分があるが、一部の解説を以下の通り試みた。

（図2）長井琳章殿 御目付

相達御用之議候条 追付登城可有之候以上  
三月五日

御用があるから登城せよという通知と思われる。

（図3）長井琳章様、小原条造様 清瀬門之助

今日於御城御役替 此後 郡御奉行被仰付 御産物御用引除  
被仰付左之通 御目付之向々より達有之候間  
右様 御承知可被成候 以上  
三月五日

（図4）清瀬門之助義、御役替此後郡御奉行被仰付、御産物御

用引除被仰付候事ニ候随て□盛（宿□）吉長井琳章小原条造  
向後同様申談相勤候様被仰付候条 此段  
各（右?）より可被申聞候間御目付中申達事 以上

（図5）急々 長井琳章様、小原条蔵様 御本城 井上筆雲

明朝御開講に付本草御前講可被出候 此段  
為御承知如此に御座候 以上  
三月六日

御前御論可被為遊御本不被為在候ニ付取揃へ  
置可

申旨御直ニ被仰付候 是又御承知可被成候

金尾<sup>3)</sup>によれば、琳章は1869(明治2)年3月5日に御  
産物方となり、3月7日に藩主に御前講義を行ったとされ  
る。日付は一致するが年号の記載がない。

(図6) 長井琳章様 林□一郎 湯浅貞太郎(貞三郎)  
以手紙得御意候 然ハ此御看不斗御到来ニ付御  
二方様より被下候間  
御達下 此者為可得御意候□(儀?)御座候  
以上  
九月二十二日

(図7) 不日撤兵使御出張有之候ニ付 池(他?)参無  
之様 前以御通知□置也  
二月十五日

1871(明治4)年、明治政府による廃藩置県に伴う藩の  
武装解除を目的とした徹兵使の受け入れ行事に立ち会うた  
め、必ず出席するようという通知と考えられる、遅参を  
池参と書いていると思われるが、わざわざこのような注意  
書きが送られてくることは、琳章に遅刻する癖があったこ  
となのだろうか。また、他参とも読め、他所に出かけるこ  
となく、自宅で待機しておれという意味にもとれる。

(図8) 図7の裏面に書き込み(長井琳章自筆の筆跡  
と考えられる)

養食丸 局方神麴条下 神麴六両 麦芽三両  
干姜□四両  
烏梅肉四両

穀神散 澹寮方 槩四両、姜少 甘草 砂仁  
白朮炒各一両

白湯に点じ 或丸服

槩四 麴二 朮 橘皮一両

同五両 杏仁二升 小麦粉半升 豉 五両

養食丸に局方と書かれているが、和剂局方にはこの方が  
見当たらない。和剂局方3巻に消食円(丸)という名で同  
一の薬方がある。

(図9) 琳章様、御一家様 半□□様、御一家様  
御口上

弥御替被成間敷珍重思召候、然ハ  
御手前女頭様御義、□□三廻頭様へ  
御縁組、御願之通先達て被仰出候

随て、来ル十一日御引越、即日御婚姻  
御懸被成候ニ付、殿□様ニも疾と  
御奥御出被進候様、御吹聴旁御使  
者被仰進候 以上

九月

(図10) 蚕 カイコ …」(カイコに関する記述、判読困  
難と長文のため略)

養蚕に関する記述であるが、御産物御用であった時期に  
殖産事業として養蚕を奨励していた事実があり、その指導  
に当たった資料の可能性が高い。

(図11) 古所謂本立道生宜哉人 世之事必有本末従本而  
行之則順易反之則逆難 可知也凡務国産品無  
(然?)乎

不兼□知与力行終不 不得安民生而明人倫

孟子曰無恒産無恒心 故以制民産為先務令

民各得其所本而後礼 義廉恥自行雖□土沃

饒不知其所可処而欲 行之夫此如順逆何乎

漢書の講義メモか。

(図12) 本草書之学… (以下判読困難)

△蜀韓保昇曰 薬有玉石草木蟲獸而云本草者  
為諸薬中草類最多也

△本草経三卷神農所作而不経二見

△漢書藝文志亦無録□□ △前漢平帝記

及楼護伝本草之名初見 △淮南子云神

農嘗百薬之滋味由是医方興焉

(図13) (図12の下半部)

寇宗奭曰漢古雖言本草不蝕断自何代

而作世本淮南子豈言神農嘗百草

以和薬亦無本草之名帷帝王世紀云

黄帝使岐伯嘗味百草木定本草造

医方以療衆疾乃知本草之明目黄帝始

本草綱目序例、歴代諸家本草の神農本草経の解説の一部  
を筆写したもの。

水 各至洪範正義曰天一生水地六成之五行之体  
水最微為一 ○淮南子天文訓積陰  
之寒氣為水

(図14~16) 解読困難

(図17)

(図18)

(図19) 柿牙八切伐木而根後生也

蘭山先生出入榜藟當作榜□字書云江湖中兩船  
相之曰榜藟

蘭山先生の文字があり、小野蘭山の「本草綱目啓蒙」を



図1 本草綱目表紙

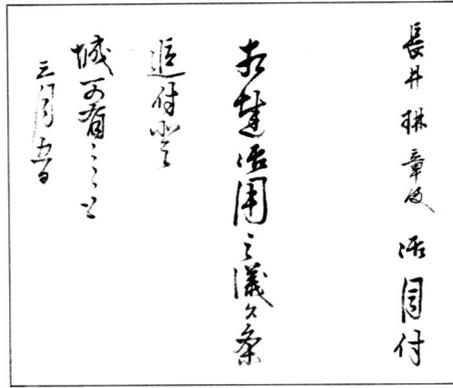


図2 呼び出し状

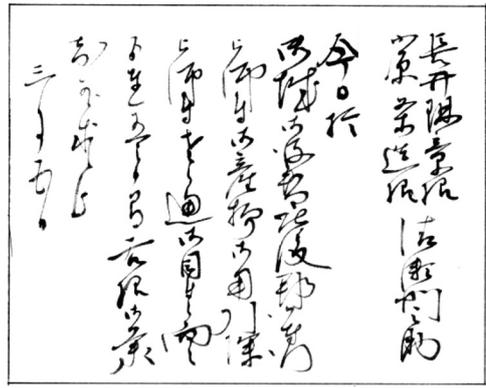


図3 人事に関する通知

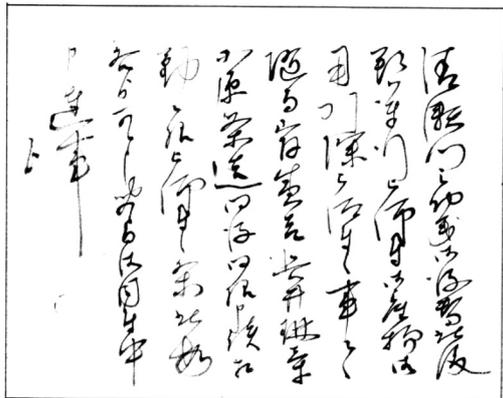


図4 人事に関する通知

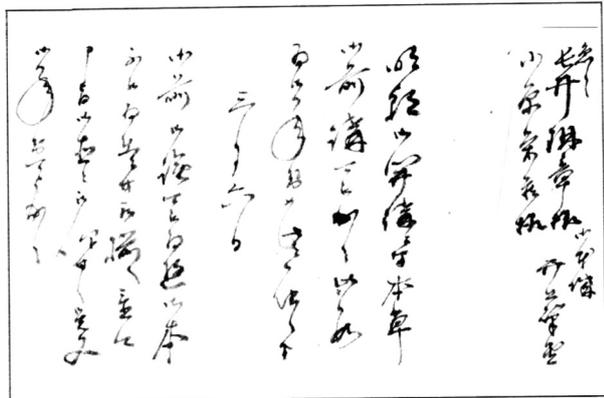


図5 御前講義の準備

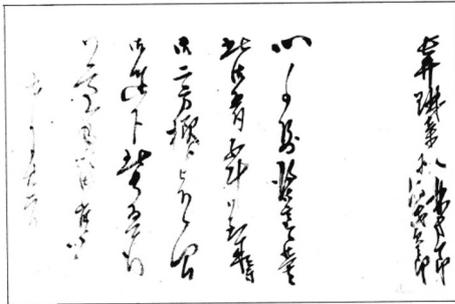


図6 到来品について

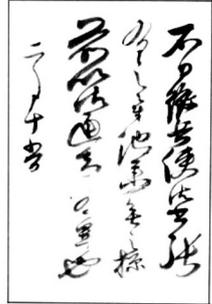


図7 徹兵使出張



図8 図7の裏面



図9 私的な書状



図10 養蚕に関するメモ

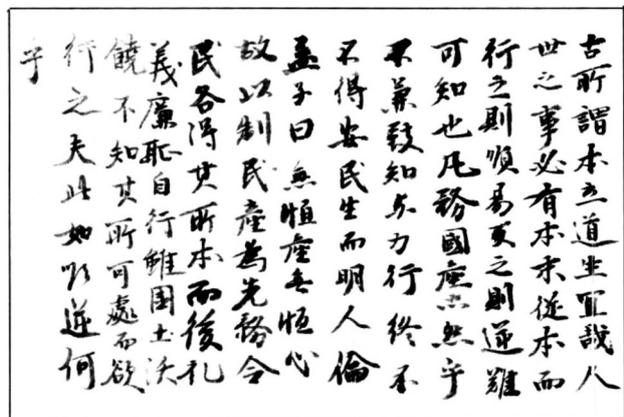


図11 漢書講義の資料か



図 12 本草講義の資料メモ

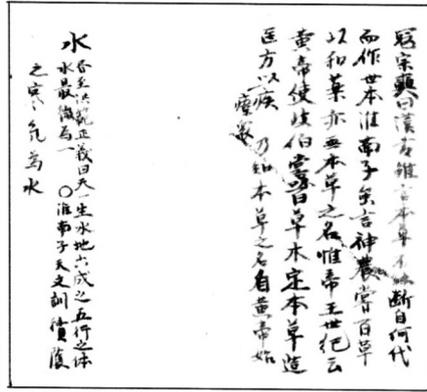


図 13 図 12 の下半部

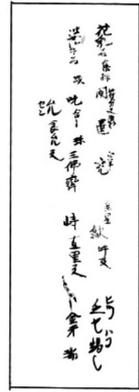


図 14



図 15

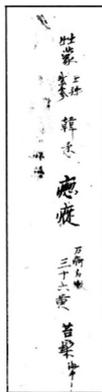


図 16

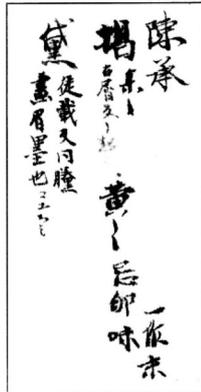


図 17

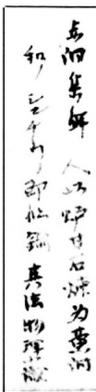


図 18

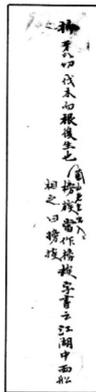
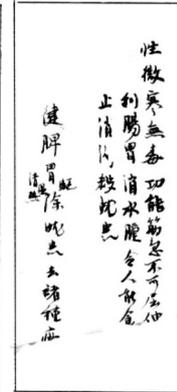


図 19



一部損傷



図 21

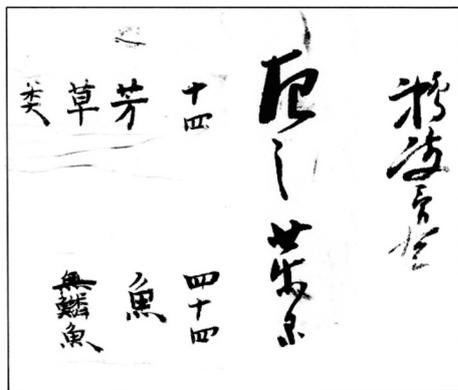


図 22 紙片 4 枚



図 23 植物押し葉

参考にしてたことを示している。

- (図 20) 性微寒無毒，効能 筋急不可屈伸…  
利腸胃消水腫令人能食…  
止消渴，殺虻蟲  
健脾胃，驅除虻蟲，諸種瘡…  
清濕熱  
(下部が損傷)

- (図 21) 仙雞 何之事ニ御座候哉

(図 22) □□□□

□□□□ 十四 芳草類， 四十四 魚 無鱗魚

(図 23) 植物押し葉 数点

図 2， 図 6， 図 9 は長井琳章個人に当てた信書であり，本書が長井琳章所有のものとは推定する最も重要な根拠である。

図3, 図5は徳島藩からの通知で, 長井琳章, 小原条造両名に宛てた信書であり, 図4は図3の内容の念を押したものである。

金尾<sup>3)</sup>によると, 琳章は「明治2年3月5日に御産物方となり, 3月7日に長久館医学校において本草御前講義仰せ付けらる。」という記載があり, 図3~5の日付と記載内容は一致しているように見える。これらの書付には年号が記載されていないため, 同じ事柄を示しているものか判然とはしないが, 同一の可能性が高い。ただ図3, 図4の書付には「御役替え郡奉行に仰せつけ, 御産物御用引き除き仰せつけ」とあり, 内容は一致していない。明治2年3月の出来事ではなく, 1年あるいはそれ以上後の同じ日に郡奉行への役替えと御前講義が行われたと解釈すれば筋は通るが疑問が残る。

#### 4. 結 論

木村康一が1965年頃に入手していた本書が挿入されていた信書や書付から徳島藩典医, 後に長久館医学校教授となった長井琳章の所有したものと推定できた。父である長

井琳章から幼時, 医学, 本草学の手ほどきを受けたという近代薬学の父, 長井長義が直接本書を通読したとか手写したという証拠はないが, 身近にあったと考えられる本書が帰国後の長義の漢薬を中心とした天然物化学の研究材料選定に大きく作用したと考えることは不自然ではない。

#### 謝 辞

有益な助言をいただいた九州エア・ウォーターの豊福順一氏に厚く感謝する。

#### 利益相反

開示すべき利益相反はない。

#### 参 考 文 献

- 1) 李時珍. 本草綱目, 金陵胡承竜刊本. 1596; 武林錢蔚起刊本. 1640; 合肥張紹棠刊本. 1885
- 2) 鈴木真海訳, 白井光太郎監修, 木村康一ら考定. 頭註国訳本草綱目. 春陽堂. 1929-34
- 3) 金尾清造. 長井長義傳. 日本薬学会, 1960
- 4) 渡辺幸三. 本草書の研究. (財)武田科学振興財団. 1987, p. 115; p. 142

#### Summary

A set of Li Shi-Zhen's Chinese Materia Medica, Bencao Gangmu, reprinted in 1669 and containing many inserted notes and letters, was found at an antiquarian book seller in Kyoto. The addressee of the letters showed that a former person possessing the literature Rinsho Nagai, the father of Dr. Nagayoshi Nagai who is called the first pioneer of natural products chemistry in Japan.

Key words : Nagayoshi Nagai, Rinsho Nagai, Chinese Materia Medica, Bencao Gangmu

## 高田三丁目の薬の歴史：雑司が谷地域文化創造館での区民講座

森 本 和 滋<sup>\*1</sup>Public Lecture entitled “History of Medicine’s Town Takada 3 Choume” at  
Zoshigaya Cultural SouzoukanKazushige Morimoto<sup>\*1</sup>

(Accepted May 8, 2019)

**講座のきっかけ**：2017年12月20日、(公財)としま未来文化財団・雑司が谷地域文化創造館より「豊島区に興味のある方を対象に、高田地区に製薬関係の事業者が集積した経緯やその歴史・現状などに学び、同地域に関する理解を深める機会を提供することを目的とした講座」の依頼が日本薬史学会事務局に届いた。直ちに鈴木総務委員長から関係者に連絡。筆者は、2003年8月より、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(略称：医薬品機構)でオーファンドラッグ開発振興業務に関する常勤顧問として、オーファン指定薬の開発企業の指導・助言事業の一環として、高田三丁目にある大正製薬(株)を訪問したことがあり<sup>1,2)</sup>、手を挙げた。翌年1月11日「この地域に関わりのある該当者は他に見当たらないので宜しく」との連絡があり、19日、としま未来文化財団・地域コミュニティ創造課・主任主事・佐々木陸氏と面談した。講義の主旨について詳細な説明を聞き、製薬会社の所在場所を示した手書きの地図も見せて頂いた。当方の自己紹介も兼ねて3冊の薬史学雑誌の論文の別刷り<sup>3-5)</sup>を手渡した。23日担当者より『平成30年度雑司が谷地域文化創造館・文化カレッジ「高田三丁目の薬の歴史・世界の薬の現状と課題を学ぶ」, 2018年7月20日(金曜日)午前10~12時, 区内在住・在勤・在学の18歳以上の36名。』に決ったとのメールが届いた。

**高田三丁目の歴史調査と現地調査**：高田三丁目ゆかりの製薬会社HP(ホームページ)にアクセスし、その沿革を調べた。大正製薬では、百年史を2014年に刊行されている<sup>6)</sup>ことがわかり、学会に贈呈頂けることになり、1月24日

学会事務局に届いた。2月23日、横浜の自宅から、副都心線雑司が谷駅下車、東京さくらトラム(都電荒川線)「鬼子母神前」より「学習院下」へ、陸橋を渡り、高田三丁目に入った。大正製薬、大正ホールディングス、大正富山医薬品等の事務所や工場が連なり、昼前だが人通りは少なかった。白十字、大正製薬本社、大正富山医薬品、トクホン、科研製薬東京支店等が現在は存在し、中外製薬研究所は跡地となっていた。なお、これらの所在地は、豊島区広報課の許可を得て、豊島区案内図に追記して示した(図1)。

これらの情報を参考に、高田三丁目界隈の歴史年表を作成した(表1)。1919(大正8)年刊行の「高田村誌」によると、大小幾十の工場が存在し、「高田村の水の清麗にして、而も豊富潤沢なることが理由である。」と、好立地条件が指摘されていた<sup>6)</sup>。1923(大正12)年の関東大震災では「東京、横浜の得意先の多くは被災したが、高田村の大正製薬所の営業所、工場とも被害を免れた。」こと<sup>6)</sup>、1945年には当地も戦災を受けたことがわかる(表1)。太平洋戦争終了直後、新宿から山手線で望むと、戦災を免れた工場の煙突が見えたとの証言を、学会の仲間の方から聞いた。

**講座の概要**：雑司が谷地域文化創造館が作成した本講座の案内ポスターには「製薬業の集積の観点から高田三丁目界隈の歴史を学びつつ、世界に視点を広げて、薬の研究開発や承認などに関する現状や課題を学びます」と記されていた。持ち時間2時間を前半は「高田三丁目の歴史」にあて、後半は「世界の薬の現状と課題を学ぶ」に振り分けた。パート1は、25枚のスライドを用いて30分間、高田三丁

<sup>\*1</sup> 日本薬史学会 *Japanese Society for History of Pharmacy (JSHP)*.



図 1 高田三丁目とその周辺

目界隈の現在の大正製薬，科研製薬，大正富山医薬品，トクホン，白十字の位置（図1），その歴史（表1）を紹介した。大正時代から「水が清麗にして而も豊富潤沢なる地であり，」大小幾十の工場が存在したこと，戦後は，中外製薬や大正製薬の研究所が建設されたこと，高田三丁目の製薬会社で開発されたオーファンドラッグ・クラリスロマイシン（エイズに伴う疾患の治療薬）やアミオダロン（再発性不整脈の治療薬）を例に，難病の医薬品を患者に届ける我が国のオーファンドラッグ制度の歴史についても紹介した<sup>1-3)</sup>。セルフメディケーションの意義についても解説し，平成29年分の確定申告から，セルフメディケーション税制がスタートしたことも紹介した。

次に「世界の薬の現状と課題」を2つのパートに分けて話した。パート2では，18枚のスライドを用いWHO本部での4年間の医薬品製造規範（GMP）研修教材開発プロジェクトのきっかけとなったジエチレングリコール（DEG）汚染によるハイチでの悲惨な風邪薬シロップでの87名の死亡事故とDEGのアウトブレイクの1937年からの歴史<sup>7)</sup>，世界におけるエッセンシャルドラッグのアクセス格差<sup>8)</sup>，HIV/AIDS治療薬の開発と国際保健のせめぎあい<sup>7)</sup>等を紹介した。パート3では，16枚のスライドを用いて，我が国発の抗体医薬品・ニボルマブ（オプジーボ）等の欧米での

その後の速やかな承認のインパクト<sup>9)</sup>，承認審査過程の透明化20年の歩み<sup>10)</sup>，「処方箋をもらったら審査報告書<sup>10)</sup>と添付文書を読もう」と呼びかけ，薬学史事典の読書会の紹介もした。そして，終わりの15分間は，双方向で質疑の時間とした。

**参加者の反応：**猛暑の中お越し頂いた38名の方は，熱心に聞いてくださり，2回のインターミッションと最後の質問時間で，合計十数名からの質問には驚いた。高田三丁目の色々な質問「戦前は，新宿区戸山町に陸軍軍医学校がありました，高田三丁目は近いですし，関係はあったのでしょうか」，「私の知人にも難病患者がいますが…」，DEGによる薬の安全性の課題，肺癌に有効なニボルマブの薬価の質問，お薬手帳，添付文書，がん哲学外来メディカルカフェ，薬学史事典読書会等，多岐にわたり意見交換があった。

**おわりに：**市民への講演・講義は初体験であったが，とても素晴らしい経験をさせて頂いた。『ちとせ橋コミュニティ塾』（全24回，68名募集）の，第7回，薬学史講座「くすりとの正しい付き合い方（1）薬の安全性について学ぶ：フランス・ケルシー博士の生涯から教えられるもの<sup>4)</sup>」（2018年7月4日），そして，第8回，「同（2）創薬と育薬について学ぶ：石館守三博士の功績から教えられるもの<sup>5,11)</sup>」

表 1 高田三丁目界隈の歴史

年月	高田三丁目界隈の出来事
1919 (大正 8) 1 月	「高田村誌」刊行。当時の高田村には、紡績、メリヤス、染晒、染紙等、工業乃至は、家庭工業、大小幾十の工場が存在した。
1922 (大正 11)	上野の平和記念東京博覧会の廃材で、北豊島郡高田町に集団住宅「和光園」が建設された。当時大正製薬所の絆創膏製造工場が既に同地にあり、和光園は、それに隣接して建設された。
1923 (大正 12)	関東大震災。大正製薬所は、営業所、工場とも被害を免れた。
1929 (昭和 4)	大正製薬所高田工場の増築工事完成、559 坪 (1,845m <sup>2</sup> ) に増加
1943 (昭和 68) 7 月	大正製薬本社を、豊島区に移転
1945 (昭和 20) 4 月	戦災で、中外製薬・本社と池袋工場全焼、高田工場半焼
同年 6 月	中外製薬本社を、高田工場内に移転
同年 12 月	同社高田工場を、復興、生産開始
1953 (昭和 28)	大正製薬高田工場第 3 工場竣工
1958 (昭和 33)	大正製薬本社新社屋 1 号館竣工
1960 (昭和 35) 9 月	中外製薬総合研究所建設 (高田研究所)
1974 (昭和 49)	大正製薬総合研究所竣工
1977 (昭和 52)	大正製薬本社ビル落成、本社を高田三丁目へ移転
1992 (平成 4)	白十字本社屋、高田三丁目に新設移転
1998 (平成 10) 9 月	クラリスロマイシン承認 (オーファンドラッグ指定番号 58)
1999 (平成 11) 6 月	世界大衆薬 (セルフメディケーション) 協会会長に、大正製薬・上原明社長就任
2003 (平成 15) 12 月	中外製薬高田研究所を、閉鎖
2007 (平成 19) 1 月	アミオダロン承認 (オーファンドラッグ指定番号 163)
2014 (平成 26) 2 月	トクホン本社高田三丁目に、移転
2018 (平成 30) 2 月	「セルフメディケーション税制」開始

(同年 7 月 11 日) の講演依頼も受け、合計 106 名 (38+68 名) の豊島区民の方々とのお出逢いとなった。講義中は、スライドの文章を英語の得意な方にマイクを渡して読んでもらったり、参加者の意見を聞いたり、共に考え、学ぶ時とさせて頂いた。

我が国発の画期的な世界に誇れるメラノーマや肺がんの治療薬・ニボルマブ (オプジーボ) の紹介は<sup>9)</sup>、2 か月半後の 10 月 1 日、本薬を開発した本庶佑博士のノーベル生理学・医学賞決定の嬉しいニュースへと繋がりをみせた。

今回の区民講座は、今後の日本薬史学会が進むべき方向を示唆している気がして、少し詳細に紹介した。

## 謝 辞

大正製薬株式会社コーポレートコミュニケーション部メディア広報グループ高根啓史氏より「大正製薬 100 年史」を日本薬史学会に寄贈頂きました。ご協力を感謝致します。

## COI の表明

筆者は、本稿に関して表明すべき COI (利益相反) はない。

## 参考資料

- 1) 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. 2004; 35 (5): 235-49
- 2) 高田幸一, 森本和滋, 谷地 豊, 橋本さとみ, 矢澤達哉, 松岡隆介, 他. 同タイトル—パート 2: オーファン制度の国際比較と今後の課題—. 医薬品研究. 2005; 36 (1): 13-31
- 3) 森本和滋, 星 順子. 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. 薬史学雑誌. 2013; 48 (2): 126-39
- 4) 森本和滋. フランシス ケルシー博士 (Francis O. Kelsey, MD, PhD) の生涯から教えられるもの: 若き時代に醸成された使命感と責任感. 薬史学雑誌. 2017; 52 (1): 21-9
- 5) 森本和滋. 勇ましい高尚な生涯 石館守三博士—没後 20 年, 生誕 115 年. 薬史学雑誌. 2016; 51 (1): 1-4

- 6) 大正製薬(株) 百年史編纂委員会. 大正製薬百年史, 2014. p. 1-774
- 7) Morimoto K, Curry J, Kopp S, Rágo L, van Zyl A, Wondemagegnehu E., et al. Promoting GMP implementation : Developing training materials for the international audience. *Quality Assurance*, 2003 ; 10 (1) : 11-27
- 8) 森本和滋. 薬学生が国際的な仕事に就くためのロードマップパート5 離任, 帰国. *PHARM TECH JAPAN* 2008 ; 24 (3) : 493-96
- 9) 森本和滋, 小林 哲, 柴田寛子, 石井明子. 我が国発の3種の新規抗体医薬品のFDAとEMAでの承認タイミング及び効能・効果の比較. *臨床評価*. 2018 ; 45 (4) : 685-700
- 10) 森本和滋, 川崎聡子, 吉田易範. 承認審査過程の透明化20年の歩みと課題: 新医薬品と新医療機器の審査報告書の公表を中心にして. *薬史学雑誌*. 2015 ; 50 (1) : 64-77
- 11) 森本和滋, 宮田直樹. 文献と証言から石館守三博士のプロミン合成法を探る. *薬史学雑誌*. 2018 ; 53 (1) : 19-28

## ◆会務報告

### 2019年度第2回理事・評議員会

日時：2019年10月26日（土）12：10～12：45

〔日本薬史学会2019年会にて〕

会場：内藤記念くすり博物館 多目的ホール

議長：折原 裕会長

議事（理事・評議員：41名出席）

#### 1. 総会、柴田フォーラム開催報告

本年度開催された総会、柴田フォーラムについて鈴木達彦総務委員長により以下のように報告された。

##### 2019年度日本薬史学会総会

2019年4月20日（土）東京大学大学院薬学系総合研究棟にて理事・評議員会（10F大会議室）および総会（2F講堂）が開催された。理事・評議員会34名、総会40名出席。

また、同日、以下のように公開講演会が開催された。参加者：51名。

1. 大場秀章先生（東京大学総合研究博物館）  
「朝比奈泰彦教授の生薬学研究と久内清孝および清水藤太郎」

2. 坂本一民先生（東京理科大学客員教授）  
「化粧品の科学技術の発展における日本の貢献」  
第12回柴田フォーラム

2019年8月3日（土）東京大学大学院薬学系研究科南講義室にて開催された。参加者：32名。

1. 野澤直美先生（日本薬科大学客員教授）  
「塩硝づくりの歴史的経緯と古土法による再現実験の検証－江戸時代の火薬原料製造の実験的検証」

2. 小林照幸先生（作家／明治薬科大学非常勤講師）  
「薬学と医学とヒューマニズム」

#### 2. 財務・会員管理委員会報告

横山亮一財務・会員管理委員長より、2019年度上期の収入・支出実績が説明され、これまでのところ薬史学雑誌の論文掲載に関わる投稿料が少なめであるが、概ね予算内で推移していると報告された。

#### 3. 編集委員会報告

小清水敏昌編集委員長より、PubMed再掲載につい

てNLMの厳しい評価基準結果から本誌が収録されないことが報告された。NLMからの回答(2019/8/21)は、採点結果：2点/5点満点（採択基準値3.75）。NLMのJournal採録基準がかなり厳しい。理由としては、COI・倫理規程の未整備、受理率が高すぎる（92%）。日本のみのローカルテーマが多いなどがあがった。2年間は再申請をすることはできないことが説明された。会員からも同じような事例が他のジャーナルでも多々起こっていると説明があった。さらに、本会の賛助会員リストを薬史学雑誌に掲載することが報告された。

また、日本オリジン製品の開発の歴史を薬史学雑誌に「新薬開発小史」として連載すること、本学会をめぐる過去のトピックスを薬史レターに「昔の薬史を語る」として連載することを企画していることが報告され、企業の開発関係者の協力や原稿執筆者の協力を呼びかけた。

#### 4. 支部会の会員通知に関して

鈴木達彦総務委員長より、支部会開催などの支部活動に関しての会員への通知に関しては、会員情報の管理を考慮し、支部事務局からの告知の依頼を総務委員会で受け付け、メール配信（BCC）にて速やかに告知することが報告された。なお、メールの返信先は、支部事務局など依頼者側となる。

#### 5. 44th International Congress for the History of Pharmacy (IChP) 参加報告

森本和滋副会長より、標記の参加報告がなされた。Extended Executive Committee Meetingにおいて、わが国のこの3年間のNewsletterへの取り組みや、フェローの応募についての議論があったことが報告され、本学会の若手会員のチャレンジを訴えた。

会議の印象についても紹介された。次回は2021年イタリア・ミラノ開催予定。

#### 6. 2020年会案内

次回年会長の松崎桂一理事から、日本大学薬学部で開催される2020年会の開催案内がなされた。

そのほか、出席された理事・評議員により意見交換が行われた。

# 薬史学雑誌投稿規定

(2019年4月改訂)

1. **投稿者の資格**：原則として筆頭著者は本会会員であること。会員外の場合は、編集委員会の承認を経て掲載することがある。
2. **著作権**：
  - (1) 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。
  - (2) 本著者は、当該本著作物が創作された本著作物を利用する場合（第三者に利用を許諾する場合を含む。）、その利用目的等を記載した書面により本学会に申請し、その許諾を得るものとする。
  - (3) 本学会は、当該本著作物の利用が、学会の目的または活動の趣旨に反しない限り、前項に定める本著者からの申請を許諾する。
  - (4) (2)の規定にかかわらず、本著者は、本著者個人または本著者が所属する法人若しくは団体のウェブサイトにおいて、自ら創作した本著作物を掲載する場合（機関リポジトリへの保存および公開を含む。）その他著作権法により許容された利用を行う場合には、本学会の許諾を得ることなく本著作物を利用できるものとする。
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で、個人情報の保護に配慮されたものとする。ただし他の雑誌など（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受け付けない。
  - a. **原著**：著者が医薬の歴史に関して新知見を得たもの、医薬に関係した人、所、事跡等に関する論考等で和文、英文のいずれでもよい。原則として図版を含む刷り上がり6ページ（英文も6ページ）を基準とする。
  - b. **総説**：原則として編集委員会から執筆を依頼する。一般会員各位からの寄稿を歓迎するがその際はあらかじめ事務局に連絡すること。刷り上がり6ページを基準とする。
  - c. **研究ノート**：原著にくらべ簡単なもので、断片的あるいは未完の研究報告でもよい。和文・英文いずれでもよい。図版を含む刷り上がり4ページを基準とする。
  - d. **資料**：医薬に関する資料、関係外国文献の翻訳などで和文、英文のいずれでもよい。原則として図版を含む刷り上がり6ページ（英文も6ページ）を基準とする。
  - e. **記事**：見学、紀行、内外ニュースなど会員の寄稿を歓迎する。刷り上がり2ページを基準とする。
4. **原稿の作成**：
  - a. **和文原稿**：和文原稿は、ワードプロセッサ（A4、12ポイント、横書35字×30行）または400字詰原稿用紙によるものとする。平かな混じり横書きとし、かなづかいは現代かなづかいを用い、MS明朝体または楷書体を使用する。JIS第2水準までの漢字以外の文字については、別途、著者に相談して処理する。
  - b. **英文原稿**：英文原稿は、A4版の用紙を用い、原則として、1行約65字、1頁に25行、ダブルスペース（1行おき）で印刷すること。英文原稿は、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。
  - c. **原稿の体裁**：すべての原稿には、和文で連絡著者名と連絡先の住所、電話番号、FAX番号、E-mailアドレスおよび別冊請求先を記載したカバーレターを添付すること。また特別掲載を希望する場合はその旨を朱記すること。

原稿には通しページを付し、その第1ページには、論文表題、著者名、所属、所在地を和文および英文併記で記載する。雑録を除く原稿の第2ページには、簡潔な英文要旨（250語程度）およびその対訳の和文要旨（300字程度）ならびにタイトル・要旨から選択した5語以内のキーワードを和文・英文で作成し記載すること。なお要旨には、目的、方法、結果、結論の順に区分し各項をもれなく記載すること。

第3ページ以後は本文とし、原則として、緒論、方法、結果、考察、結論、謝辞、利益相反、文献の順に記すこと。

- d. **利益相反**: 本文の最後、文献の前に見出しを付けて、著者全員の原稿内容に関する利益相反 (conflict of interest: COI) の情報を開示すること。COIがある場合にはその内容を記すこと。無い場合には「開示すべき利益相反はない」と記す。
- e. **参考文献**: 基本として、医学雑誌編集者国際委員会 (ICMJE) 勧告 (<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) のスタイル (Vancouver style) に準拠する (2017年12月改訂版和訳は [https://www.honyakucenter.jp/usefulinfo/pdf/ICMJE\\_Recommendations\\_2017.pdf](https://www.honyakucenter.jp/usefulinfo/pdf/ICMJE_Recommendations_2017.pdf) より入手可能)。本文中に参考とした文献などは、引用順に通し番号を付し、論文末尾に次の要領で一覧にして表示すること。著者名が6名を超える場合は、筆頭6名を記し、あとは「, 他」又は「, et al.」と記載する。
- (1) **雑誌の例示**: 著者名. 題名. 雑誌名. 年次. 巻 (号)・ページの順に記す。なおページ数は始まりと終わりを示すが、最終ページは最初ページ数と重複しない数字のみを示す。電子雑誌などで、ページのない場合は、記事番号などを記述する。雑誌名の略名は、Index Medicus に準ずる。
- 1) 寺岡章雄, 津谷喜一郎. 日本の薬系大学における「ドライラボ」の過去・現在と今後の課題. 薬史学雑誌. 2012; 47(1): 67-89
  - 2) Podolsky SH, Greene JA. A historical perspective of pharmaceutical promotion and physician education. *JAMA*. 2008; 300 (7): 831-3. doi: 10.1001/jama.300.7.831.
  - 3) Okuda J, Noro Y, Ito S. Les pots de médicament de Yakushi Bouddha (Bouddha de la Guérison) au Japon. *Revue d'Histoire de la Pharmacie*. 2005; LIII(No. 345): 7-32
- (2) **単行本の例示**: 著者名. 題名. (編者名). 書名. (外国のみ) 発行地, 発行所, 年次, 該当ページを記す。
- 1) 西川 隆. くすりの社会誌: 人物と時事で読む 33 誌. 薬事日報社, 2010. p. 119-27
  - 2) 奥田 潤. くすりの歴史; 日本の薬学; 薬師如来像とその薬壺への祈り. In: 湯之上 隆, 久木田直江 (編). くすりの小箱. 南山堂, 2011. p. 2-27; p. 30-41; p. 144-56
  - 3) Harrison BR. Risks of handling cytotoxic drugs. In: *The Chemotherapy Source Book*. 3rd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 566-80
- (3) **電子図書の例示**: 著者名, ウェブページの題名, ウェブサイトの名称, 更新日付け, (媒体表示) 入手先, アクセス日. ブログの場合はブログ名と更新日付けを入れることが望ましい。
- 1) Belar C. Models and concepts. In: Lewelyn S, Kennedy P, editors. *Handbook clinical health psychology*. New Jersey: Wiley Inter Science, 2004. p. 7-19  
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/summary/109870615/SUMMARY>. doi: 10.1002/0470013389.ch2 (accessed 10 Oct 2005)
- (4) **「新聞」, 「ホームページ」の例示**: 発行日・アクセス日を記載する。
- 1) 川瀬 清. 日本薬史学会創立 50 年に思う—その歴史・創立当初と薬史学—. 薬事日報,

2) 厚生労働省, 治験ホームページ. <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/index.html> (accessed 10 Oct 2012)

**5. 原稿の送り先：**

a. e-mail による投稿：下記に送る.

e-mail : yaku-shi@capj.or.jp

本文は Word ファイル, 表は Word ファイルまたは Excel ファイル, 図・写真は JPG ファイルにて作成すること.

b. 郵送による投稿：本原稿 1 部, コピー 2 部を下記宛に書留で送ること.

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

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. なお, 原稿を収載した CD-R や USB スティックを添付することが望ましい.

6. 原稿の採否：投稿にあたって著者は原稿の区分を指定できるが, 最終的な採否および区分は, 編集委員会が決定する. 採用が決定された原稿の決定日を受理日とする. 原著, 総説, 研究ノートについては, 編集委員会が複数の審査者に査読を依頼する. すべての原稿について, 修正を求めることがある. 修正を必要とする原稿の再提出が, 通知を受けてから 3 か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. 正誤訂正：著者校正を 1 回行う. 著者校正は印刷上の誤植を訂正するに留め, 原稿の改変や, その他の組み替えは認めない. 論文出版後著者が誤植を発見したときは, 発行 1 か月以内に通知されたい.

8. 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.

**9. 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, 原著かその他(総説・研究ノート・資料・記事など)のいずれか

(2)原稿の刷り上がりの長さが基準以内か, それを超えているか

(3)e-mail 添付の Word ファイル, または CD-R や USB スティックなどの電子媒体の添付があるか否か

(4)請求金額の基準 (1 ページ当たりの単価 電子媒体あり) 例示

(5)図表などの写真製版料, 手書き原稿の入力料, 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.

1 ページ当たりの単価 (円)

論文の種類	刷上がりページ	電子媒体あり	
		(和文)	(英文)
原著	6 ページまで	3,000	3,500
	超過分	10,000	10,000
その他	6 ページまで	1,500	2,000
	超過分	10,000	10,000

10. **発行期日**：原則として年2回，6月30日と12月30日を発行日とする．発行日の時点で未掲載の投稿原稿が滞積している場合は，掲載を次号に回す，あるいはその中間の時期に1回限り増刊発行することがある．

11. **本規定は，2019年4月より実施する．**

第1版	10 (1)	1975.4
第2版	23 (1)	1985.4
第3版	25 (1)	1990.4
第4版	26 (1)	1991.4
第5版	30 (1)	1995.4
第6版	38 (1)	2003.4
第7版	49 (2)	2014.12
第8版	51 (1)	2016.6
第9版	53 (2)	2018.12
第10版	54 (1)	2019.4

査読者（敬称略）

薬史学雑誌 54 巻 2 号

荒木二夫, 岡田嘉仁, 河村典久, 齋藤充生, 指田 豊, 鈴木達彦, 成田研一, 松本和男, 御影雅幸, 八木澤守正, 横山亮一

正誤訂正について

本誌 54 巻 1 号 : 69 ページ表 6 柴田フォーラム 2019 年 8 月 5 日 (土) → 8 月 3 日 (土)

編集後記

薬史学雑誌 54 巻 2 号では、柴田フォーラム、原著、研究ノート、資料、記事のほか、新たなシリーズ新薬開発小史の第一弾として、「塩酸バンコマイシン注射用製剤の開発」を掲載することができました。新薬開発小史は依頼原稿となりますので、製薬企業関係者の皆様におかれましては、ご執筆にご協力をいただきたく、よろしくお願いたします。

現在、編集委員会では、投稿規定の見直しなどを継続的に行っております。これまで利益相反の記載など、矢継ぎ早の改訂で投稿者の皆様にはご不便をおかけしたこともあろうかとは思いますが、よりよい雑誌作りのため、ご容赦いただきたく、紙面を借りて重ねてお願いたします。

その一環として、これまで、連絡著者 (corresponding author) について、投稿時に記載していただいておりますが、掲載論文には特段の記載をしていませんでした。今後の取り組みとして、連名での投稿の場合、連絡著者に「#」を付し、脚注に「# corresponding author」と記載する予定です。

薬史学雑誌は掲載論文を含め、全文 pdf ファイルとして

学会ホームページより入手できるようになっていますので、実用面では、別刷り請求先としての必要性は少なくなってきたとは思いますが、年会や柴田フォーラム等での会員間の交流等にお役立ていただければ幸いです。

また、薬史学雑誌は、信頼できる査読誌として、これまで多くの博士審査の根拠論文となってきた実績があります。Corresponding author の記載により、社会人を含む学生・院生、研究生の投稿が活発化することを期待しています。

このほか、雑誌の体裁、レイアウトなどについても、継続的に検討を行っております。

この 9 月には国際薬史学会が米国ワシントン D.C. で、10 月には、日本薬史学会総会が岐阜県各務原市の内藤記念くすり博物館にて行われましたが、諸事情により参加がかなわなかった会員も多いと思われます。これらの学会発表の成果も、研究成果を後世に残し、読者の知見を広め、会員間の活発な議論のきっかけとなるよう、是非薬史学雑誌への投稿をお願いいたします。

(齋藤充生)

日本薬史学会編集委員会

委員長：小清水敏昌

委員：荒木二夫, 久保鈴子, 齋藤充生

令和 1 年 (2019) 12 月 25 日 印刷 令和 1 年 12 月 31 日 発行

編集人：日本薬史学会 小清水 敏 昌

発行人：日本薬史学会 折原 裕

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

## 日本薬史学会 賛助会員

株式会社アスカコーポレーション

エーザイ株式会社

田辺三菱製薬株式会社

株式会社ツムラ

株式会社常磐植物化学研究所

長岡実業株式会社

長野県製薬株式会社

株式会社ナールスコーポレーション

一般財団法人日本医薬情報センター

富士フイルム和光純薬株式会社

2019年12月現在