

THE JAPANESE JOURNAL FOR
HISTORY OF PHARMACY

薬史学雑誌

Vol. 38, No. 2.

2003

— 目 次 —

総会講演

- 薬剤師と医師が激しく対立した大正期の医薬分業 ……………天野 宏…………129
- 医薬品産業ビジョンなど行政の動向 ……………高山 昌也…………134

原 報

- 江戸期越中反魂丹薬方について ……………大橋 清信…………139
- 『和剂局方』痰飲篇の検討 ……………中村 輝子・高野 奈緒・遠藤 次郎…………144
- 炙甘草を中心にした薬対から『傷寒論』処方構成を探る
……………片貝真寿美・谿 忠人…………151
- キノロン系合成抗菌薬の開発と変遷 ……………高橋 寿・早川 勇夫・秋元 健…………161
- 衣服用防虫剤「藤澤樟脳」の 100 年 (3)
新商品 PR の場としての博覧会 ……………服部 昭…………180
- 『和剂局方』に見られる製剤の特徴 ……………中村 輝子・宮本 浩和・遠藤 次郎…………185
- 『傷寒論』の病期別の薬対から用薬規範を探る ……………片貝真寿美・谿 忠人…………193
(裏に続く)

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

史 伝

西洋諸語の薬局の語源いろいろ ……………内林 政夫……205

雑 録

江戸時代における容器のネジ口について ……………服部 昭……210

日本薬史学会ホームページ作成と今後の展望 ……………五位野政彦……211

入会申込み方法

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

〒113-0032 東京都文京区弥生 2-4-16

薬学会誌刊行センター 内 日本薬史学会 事務局

電話：03-3817-5821 Fax：03-3817-5830

郵便振替口座：00120-3-67473，日本薬史学会

The JAPANESE JOURNAL OF HISTORY
OF PHARMACY, Vol. 38, No. 2 (2003)

CONTENTS

Plenary Lectures

- Hiroshi AMANO** : The Separation of Drug Dispensaries from Medical Practice in the Taisho Era ; The Intense Conflict between Pharmacists and Medical Doctors129
- Masanari TAKAYAMA** : Current Trends and Issues of the Japanese Pharmaceutical Industry134

Originals

- Kiyonobu OHASHI** : A Study on Formulas of Etyu-Hangontan during the Edo Period139
- Teruko NAKAMURA, Nao TAKANO and Jiro ENDO** : Examination of the *Tanyin* Chapter of the "*Heji Jufang*"144
- Masumi KATAKAI and Tadato TANI** : A Pair of Crude Drugs Used in *Shang-Han-Lun*, especially the Ways of Using Roasted Licorice151
- Hisashi TAKAHASHI, Isao HAYAKAWA and Takeshi AKIMOTO** : The History of the Development and Changes of Quinolone Antibacterial Agents161
- Akira HATTORI** : Historical Study of the Moth Repellent, "Fujisawa Camphor" (3) An Exposition as an Advertisement Media180
- Teruko NAKAMURA, Hirokazu MIYAMOTO and Jiro ENDO** : Characteristics of Pharmaceuticals in "*Heji Jufang*"185
- Masumi KATAKAI and Tadato TANI** : Particular Combination of Two Crude Drugs Used in Six Stages in *Shang-Han-Lun*193

Biography

- Masao UCHIBAYASHI** : An Etymology of Pharmacy in the Western Languages205

Miscellaneous

- Akira HATTORI** : A Screw-threaded Container Cap in the Edo Era210
- Masahiko GOINO** : Making of JSHP Web Site and Future Content211

薬剤師と医師が激しく対立した大正期の医薬分業*1

天 野 宏*2

The Separation of Drug Dispensaries from Medical Practice in the Taisho Era ; The Intense Conflict between Pharmacists and Medical Doctors*1

Hiroshi AMANO*2

(2003年10月4日受理)

はじめに

平成に入って医薬分業は急速に進展している。厚生労働白書(平成15年版)によれば医薬分業率の全国平均は平成元年には11.3%であったのが平成13年度には44.5%に上っている。その背景には国が進める医療費抑制策で薬価差益が寡少となったことや、定額制の拡大など本来の学問的な意味よりも医療機関の経済的な要因によるところが大きく、今後、医薬分業の真価が問われるところでもある。

日本は先進諸国と異なり処方箋を発行する、しないは医療機関あるいは医師の自主的な判断に委ねられており、それは明治、大正期から薬剤師らが問題にしてきたことである。歴史は現在の医薬分業に何を呈示し何を教えているか、大正期に焦点を当てて考えてみたい。

売薬法と医薬分業

大正3年(1914)3月31日に公布された売薬法(法律第十四号)は薬剤師の資格、医薬分業を考えるうえで重要な法律であると考えられる。売薬の調整権を薬剤師が専有するも

のとして医師、売薬業者が猛烈に反対し、薬剤師にとっては「業権の拡大さらに資格制度にも及ぶと同時に売薬を壟断できる重要な法案」であり医師側は「売薬法は医薬分業を行っていく上での前段階の法律である」と位置付けられるため警戒を強めた。

大正2年(1913)11月13日に開かれた中央衛生会(会長 石黒忠憲)の初会合で薬学者4名の枠があったが、長井長義、池口慶三の2名に止まったことは薬学関係者にとって法案を審議していくうえでは致命的でもあった。医師側は売薬法案を「変則的な医薬分業案」と捉え断固反対するといった姿勢で臨み特に売薬調整者を資格で限定する条文は削除すべきという強硬な意見が出された。売薬法案は大正3年(1914)1月15日、法制局で審議の後2月23日、衆議院に提出され議長の指名で委員付託となった。

第5回売薬法案委員会では法文の審議に入り第6条の売薬調整者に関して原文の「特種の知識を有する者」が医師に修正された。衆議院で可決された売薬法は貴族院に廻され3月19日に開かれた第2回の特別委員会で東京帝国大学医学部長を務めた三宅 秀委員が

*1 この稿は平成15年(2003)4月19日、日本薬史学会平成15年度総会講演(東京大学薬学部講堂)をまとめたものである。

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

売薬法の改正は「医薬分業の前段階である」と断じ、第6条の薬剤師、薬剤師を使用する者でなければ売薬を調整できないという法文は薬剤師の謀反から成り立っていると決めつけている。法案の全てが薬剤師によって動かされており、その挙動をこの際、挫いておかなければならないと薬剤師を攻撃し売薬を「薬剤師が壟断しないようにしたい」とも述べ、徹底的に全ての薬を医師の手中に収める考えを示し薬剤師を非難した。

3月23日、売薬法案は貴族院を通過し、池口慶三は「売薬法の通過は天佑であった。もし1日遅れたら不成立の運命に遭遇した」と喜びを述べている。ただ、「遺憾なるは資格者に医師を加えたことだった」と売薬調整権を薬剤師に限定しなかったとの思いを語っている。

明治医会で問題になった丹羽の医薬分業論

医師側が医薬分業を恐れたのは経済面での不安であり、それは明治医会の質疑でよくわかる。大正4年(1915)1月24日、帝国大学出身の医学士が多く集まる明治医会の例会に招かれた日本薬剤師会会長の丹羽藤吉郎は医薬分業の経緯について講演し「医薬兼業の時代にあっては多くの病者のなかで薬のために非業の最期を遂げる人がいることは無理もないことである。医師が患者を救うため全力を尽くしたとしても調剤を正式に学んでいないため処方箋中、薬品量を誤るなど過失を犯さないとは限らない」との考えを示し、さらに、分業論の原点を「世間は各領域で全て分業化の方向に進んでおり、医者一人で人間の発病から死に至るまでを扱う事は時代に逆行する」ところに置いていと説明した。丹羽の講演に聴衆は不満足であり、医学士の山口秀高は「この程度の論旨であれば分業に賛成することはできない」とし、第一に医薬分業は単純な問題ではなく経済的な基盤にたって論究すべきであることをあげた。「分業によって医師の生活は成り立たなくなる。分業論者はあたかも医師のポケットから何物かを取り去ろうとしている。経済問題、分業後の薬剤師の状況も調べず、ただ、理屈で分業を断行

すべきというのは本気の沙汰とも受け取れない」とし薬価、診察料を別枠で設定することになれば分業に反対しないとあくまで経済事情をあげる。

医学博士の入澤達吉は「医師、薬剤師という職業がともに認められているからには将来、分業の時期が到来することは疑いのないところである」と分業を支持しながらも「ただ、経済問題を無視しての分業は困難な事と思われる。日本の医師は患者から報酬を得る額は少なく、苦しい経済状態にある」と医師の経済が安定したとき自然に分業が実施されるとの考えを表明している。

薬剤師の生活事情

一方、薬剤師側にすれば明治22年(1889)3月15日に布達された薬品営業並薬品取扱規則(法律第十号)の附則第43条によって処方箋が交付されることはほとんどなく本来の調剤業務ができないため不満を募らせることになる。薬剤師で代議士の大口喜六が大正15年(1926)3月19日の第51回帝国議会議院請願委員会で発言した内容が薬剤師の生活状況の一面を表している。「薬剤師になるには中学卒業後、高等学校程度の薬学専門学校に学ぶか、さらに進んで帝国大学薬学科で学問を修めることを求められる。薬剤師の資格をとった所がいずれで飯を食っていくかと言うと殆ど自分の専門の事では飯は食えない。処方箋など医者はくれないから医者自分で調合してしまうから、いかにも立派な薬局を開いても生活が成り立たない。そのため薬剤師の殆どが薬屋の真似をする。しかし、商人である薬屋の番頭に勝つことはできない。薬学を修めているため、薬に対して責任感を持ったため売薬を売りつけたり醜いことはできない。全国一万か一万何千人かの薬剤師の内情は実に同情に堪えない」と医薬分業を目的に薬剤師を養成した政府の責任を問うている。

混合販売と裁判

医薬分業が実施されない状況にあっても多くの薬剤師は大正2年(1913)4月23日の内務

省衛生局長の通牒をよりどころに薬種商と一線を画し、薬学知識を生かせる混合販売を行い生活の糧としていた。しかし、医師がこの行為を無処方調剤として告発し全国で裁判にまで発展する例がみられるようになった。

医師には職域が侵害されるとの懸念があり、薬剤師にとれば長い間行ってきた業務であり、それが禁止されれば死活問題でもあった。大正5年(1916)7月に起こった「芝八事件」は東京市芝区の8人の薬剤師が客の求めに応じて薬を混合販売していたことを同区の医師会幹部が告発し、医師、薬剤師の投薬権を巡る争いになった。第一審、第二審で無罪、大審院で原判決が破棄され千葉地裁に差し戻された。千葉地裁が無罪判決を下したため検察は再び大審院に上告したが無罪が確定する。同様の事件が全国で見られ、大正4年(1915)7月には、浜松市で塩酸キニーネの零売が無処方による調剤事件として第一審で有罪、第二審で無罪判決が下された。大正5年(1916)8月から10月におきた岐阜県大野郡高山町におけるかぜ薬、胃腸薬の混合販売事件は第一審、第二審とも有罪判決がくだり被告が上告したが大審院で棄却された。大正5年(1916)1月に東京市でおきたかぜくすり調剤事件は第一審で有罪、第二審で無罪判決。大正6年(1917)3月16日には胃薬、腫瘍薬を無処方調剤したことが問題となった東京芝区斎藤事件は大審院で有罪判決。大正8年(1919)5月29日には名古屋の薬局で起きた胃薬の無処方調剤事件で有罪判決が下されている。

いずれの事件も薬律第1条(薬剤師とは薬局を開設し医師の処方箋により薬剤を調合する者をいう)、第14条(薬剤師は患者の氏名年齢、薬名、分量、用法、用量、処方の年月日及び医師の氏名を自記し又は調印したる処方箋により調剤すべきものとす。但し処方箋中疑はしき廉あるときは其医師に質し証明書をを得るに非されは調剤することを得ず。薬剤師は調剤録を備へ処方箋を謄写し置くへし)に抵触するかが争点となった。混合販売事件で弁護にあたってきた竹下延保弁護士は日本

薬剤師会東京支部臨時総会で「薬律の解釈」と題して講演し「薬剤師というものは天下の制度の上から除いてしまえばよいというような判決をしている」と判例を批判している。

紛糾した薬剤師法、薬品法

混合販売が司法と行政で解釈が異なることは望ましくないため政府は薬剤師の身分に関する条項を集約した薬剤師法、薬品および業務に付いての条項を薬品法として同時に調査検討する。薬剤師法、薬品法の政府案は中央衛生会に諮問される前に知られることになり一般新聞も連日この話題を取り上げている。例えば大正14年(1925)1月9日付けの東京朝日新聞は薬品法の混合販売を医薬分業の問題と捉え医師、薬剤師の間で波紋が広がることを予測する記事を掲載した。医師らは中央衛生会で混合販売を容認する薬品法第十条を削除する強硬案をだすなど深刻に受けとめていたが、薬剤師側は両法案は政府立案でもあり大きな社会問題に発展することはないとの甘い読みがあった。

中央衛生会から手を離れた薬剤師法案と薬品法案は衛生局から法制局に回付され3月17日に議会へ上程される運びとなった。その動きを察知した医師側は混合販売に関する条項の薬品法第十条の撤廃に向けて抗議行動を起こす。帝国議会の質疑終了後、両法案の審査は委員会に付託され第1回委員会で内務省委員は混合販売について「従来の薬律規定から違反ではないと解釈してきたが裁判所は違法としており行政部と司法部とで判断が異なっている。従来の行政部の解釈を明確にするため薬品法を立案したが、中央衛生会の意見により原案を改めて『命令の定むる配合剤の販売を許可する』とした」ことを明らかにしている。第2回の委員会では法案を分離し先ず薬剤師法から質疑に入る案が提出されたが、両案は一括して審議する必要があるとして薬剤師の混合販売について質疑された。緊急動議が発せられ薬品法はなお慎重審議し薬剤師法の討議に入る要望があり薬剤師法は多少、修正されて可決した。貴族院に回付され、

さしたる質問もなく直ちに委員付託となり会期最終日に可決しその後、衆議院本会議が開かれ薬剤師法は成立したが、懸案の薬品法は審議未了となった。

大正期に医薬分業が進展しなかった理由

大正期になぜ医薬分業が進展しなかったのか。その理由の第1は医師の多くがその重要性、薬剤師の地位を認めなかったことが大きい。東京帝国大学医学部長を務めた三宅 秀は大正3年(1914)3月19日の貴族院売薬法案特別委員会で「欧州では徐々に新しい薬が開発され何品も調剤しなくても1,2剤で済むようになり調剤師、薬剤師は世の中にいない。医薬分業を大層悔やんでいる」と欧州を例に分業を批判している。又、東京医会会長で大学病院院長を務めた佐々木東洋も医薬分業に極力、反対し医師が自ら薬室を充実させる必要性を説いている。そこには薬剤師を対等に評価しない医師の姿勢が見える。大正14年(1924)3月18日の第50回帝国議会で医系議員の宮島幹之助は「薬は疾病の治療および予防に用いられ、これを調剤するのが薬剤師の仕事であり、これを活用するのが医師である」と述べ「医師は主であって薬剤師というものは従でなければならない」と医師と薬剤師は主従関係にあるとの認識を示している。

第2が薬剤師会および薬学会内部の意見不統一である。明治期に医薬分業運動が起きたときから薬剤師会内部で穏健派と急進派に分かれていたことである。薬学会のなかでも丹波敬三、池口慶三、長井長義ら3博士の穏健派が、同じ大学人の急進派である丹羽と一線を画したことも分業進展に不利となった。

第3に政府の責任がある。法律で薬剤師という職制を設置したのであれば政府はその資格者を保護、育成し国民の保健衛生の担い手とすることは当然の措置でもあった。池口慶三が東京帝国大学在学中に医学部長の大澤謙二から「これから薬学は重視される。薬剤師に進むよう言われたことを後悔している」と回想し、丹羽藤吉郎も「明治7年の医制で医薬分業の制定があったため迷い込んでこの薬

学専門になった」と国の施策に同調して薬学に進んだことをあげており、政府の責任は重い。

薬剤師とは何か、薬学とは何かを問いかけた大正期の医薬分業問題

大正期の医薬分業を突き詰めて考えていくと薬剤師とは何か、薬学とは何かを問うことになる。医学校で調剤学などの教育を受けていない医師になぜ調剤を認めたのか。それは薬剤師の養成に関わる問題でもある。

大正5年(1916)2月24日の薬品営業並薬品取扱規則改正委員会で薬系代議士の綾部惣兵衛は薬剤師は資格を取っても調剤できないことを「政府は何故に斯様な法律を限定しながら法律で以て絶対に医薬分業には不同意であるという意見を吐かれたか」と質し、「政府が医薬兼業が便利であり問題ないとするのであれば薬剤師を養成する必要もなく法律第十号を制定することもなかった」としている。東京帝国大学教授の丹波敬三も大正11年(1922)3月17日の医薬分業宣伝講演会で「国家が医師の薬剤業務を認め、それが経済的であるというのであれば薬剤師を廃止すればよい」との考えを示し、「薬剤師の存在を認めるのであれば、これまで医師が行ってきた薬品の調合を薬剤師に任せるよう指導すべき」とも言っている。一方、医師で代議士の土屋清三郎は第50回帝国議会で薬剤師の存在価値をどこに見いだすかを次のように問っている。「医師、歯科医師は自ら診療を行った患者に限って調剤でき毒劇薬を除いた薬品は薬種商が販売でき製薬は免許を受ければ誰でもできる。このような状況で薬剤師を養成する目的はなにか。薬剤師の数は1万人を越え、さらに毎年1,000人近くが卒業して数が増えれば薬剤師同士で醜態を見る」。医師側にとってみれば新しい職能の薬剤師が創設され人数が増えることは自らの業権が狭められるとの思いが強く表れているのがわかる。大正期、分業に断固として反対する医師。その力に屈する政府。そのなかで薬剤師は翻弄されることになる。

ま と め

明治から大正に向かって社会、文化の発展とともに各分野で分化が進み、海軍、陸軍、行政、司法、弁護士など特別な学術、技術で身を立てる職務には修学後、試験によって資格を与え、それぞれ独立し他の分野を侵害しないことを原則とした。しかし、同じ国家資格を受けながら薬剤師には薬剤業務を医師に

侵害され医師の余業、傍職であるとの思いが強かった。医薬分業はこの制度が制定されたときから学問的な意味よりも経済的な側面から議論が展開されており、それは平成の現代に通じるところがある。今後、さらに医薬分業は進むものと思われるが本来の技術分業が行われることが望ましいことを歴史は教えている。

医薬品産業ビジョンなど行政の動向*1

高山昌也*2

Current Trends and Issues of the Japanese Pharmaceutical Industry*1

Masanari TAKAYAMA*2

(2003年10月15日受理)

1. 医薬品産業ビジョンについて

医薬品産業は、国民の保健医療水準の向上に不可欠なものであるとともに、限られた国土や少資源の中で、技術立国、知財立国を目指す我が国を担う高付加価値、知的集約型のリーディング産業として期待されています。

しかしながら、研究開発をめぐる国際競争の激化、我が国の治験環境の不十分さ、医療保険財政の悪化等の影響もあり、医薬品産業が国民の期待に応じてその役割を果たしているかどうかについて、今まさに岐路に立っている状況であります。

また、国際的にみれば、アメリカにおける医薬品産業の大きな発展、欧州における各国それぞれの状況、アジア地域ではシンガポールの国家としての医薬品関連産業の振興政策、中国の一部地域でのゲノム科学研究の急速な発展など注目すべきことがあります。

このような認識の下、医薬品産業の国際競争力の強化と国際的に魅力ある創薬環境の実現を目指し、昨年8月30日に「医薬品産業ビジョン」を取りまとめ、今後5年間をイノベーション促進のための集中期間と位置付

け、国としての個別具体的な支援策を「アクションプラン」として提示し、関連する種々の施策を進めております。

また、地方自治体においても、既に、先端医療技術に関する支援事業や地域における治験ネットワークの構築などに積極的に取り組まれるケースも見られます。質が高く、かつ安全性に十分配慮された医薬品を迅速に提供することは、各自自治体にとって、住民の保健医療水準の向上にとってプラスになるだけでなく、地域の経済活性化という視点でも有意義なものであると考えます。

現在までに昭和59年の「医薬品産業製薬懇談会」最終報告、平成5年の「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」報告、平成9年の「医薬品産業の将来像を考える懇談会」報告書がありますが、いずれも有識者懇談会報告の形で取り纏められておりますが、このビジョンについては厚生労働省自らが分析し、まとめ、自ら施策として何をしていくのかを明らかにした「アクションプラン」を含むかたちで、昨年4月案として公表し、有識者等にご意見を伺い、最終的に厚生労働省のビジョンとして決定したものです。

*1 この稿は平成15年(2003)4月19日、日本薬史学会平成15年度総会講演(東京大学薬学部講堂)をまとめたものである。

*2 厚生労働省医政局経済課 Economic Affairs Division, Health Policy Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. 1-2-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8916.

生命科学の進歩が著しい21世紀は「生命の世紀」とも言われ、つい先日ヒトゲノム解読計画の完了宣言がなされ、その情報をもとに、遺伝子は3万2,600個程度、タンパク10万個程度についての機能分析、解明などの研究、医薬品開発競争という新たな時代に入り、また、再生医療やナノテクノロジーを活用した医療、テーラーメイド医療の実現と共に、遺伝子情報に基づく創薬いわゆる「ゲノム創薬」による画期的医薬品の開発が期待されています。その成果が本格的に現れる10年後の2010年頃には「新薬黄金時代」を迎えることが予想されています。

厚生労働省としては、これらの医療技術革新により、「治療方法のない難病に有効であったり、肉体的に負担の大きい手術を回避して生活の質を向上させたり、あるいは日常の医療の革新を図るなど、質の高い医薬品が国民にできるだけ早く合理的な価格で提供されること」をぜひとも実現していきたいと考えています。そのためには、我が国の医薬品産業が21世紀においても発展を続け、質の高い医薬品を開発、提供していくことが極めて重要と考えております。

このビジョンでは、医薬品産業の現状と課題として、最近の医薬品産業を取り巻く環境の変化、市場の特徴、産業構造、国際競争力、企業規模、技術・研究開発の状況、治験の状況等を概観し、医薬品産業のスパイラル発展のメカニズムを考察し、医薬品産業の将来像（10年後の姿）を描き、その上にたった医薬品産業政策の基本的考え方を示し、そして今後5年間をイノベーション促進のための集中期間と位置付け、医薬品産業自身が自ら発展するために努力を促すとともに、国としての個別具体的な支援策であるアクションプランの提示をしております。

昨年12月17日に、厚生労働省内に事務次官をトップに部局横断的な組織として「医薬品・医療機器産業政策推進本部」を設置したところであり、今般、平成14年度末における医薬品産業ビジョンのアクションプランの進捗状況等を点検し、資料としてとりまとめ、

本年5月30日付けで公表しました。

「研究」段階では、国立試験研究機関等における基礎研究の充実や官民共同研究費の確保等として、疾患関連タンパク質解析プロジェクトの推進や治験活性化プロジェクト等に関する経費を計上し、引き続き実施のための関連予算を要求予定です。また、医薬基盤技術研究施設（仮称）の施設整備をすすめるとともにその運用方法等について検討しております。さらに、厚生労働省所管の国立試験研究機関等の研究成果の技術移転、産官学連携プロジェクトのリエゾンを行う体制・機能を備えた組織をめざし、本年5月1日付けで財団法人ヒューマンサイエンス振興財団を、厚生労働省の国立試験研究機関等における特許権等の民間事業者への技術移転事業者であるTLOとして認定し、6月技術移転事業を開始しました。平成15年度から、研究開発促進税制の拡充もあります。

「開発」段階では、治験の迅速化と質の向上を図るため、文部科学省と厚生労働省が連携して、昨年6月25日に閣議決定された「経済財政運営と構造改革に関する基本方針2002」等に盛り込まれている「全国治験活性化3ヶ年計画」の策定について、両省による意見交換等を行うとともに、両省関係者で構成する「全国治験活性化3ヶ年計画に関する連絡協議会」において、関係者よりいただいたご意見を踏まえ、この計画を2003年4月30日にとりまとめ、公表しました。

その中では、我が国における治験の現状、課題を分析し、治験活性化のため、治験ネットワーク化推進として、大規模治験ネットワークの構築、小児用医薬品やオーファンドラッグ等の治験の推進、地域ネットワーク等への支援を示し、医療機関の治験実施体制の充実等として、治験コーディネーター（CRC）の養成確保、医療機関における治験実施施設等の整備、国立病院等における治験実施体制の充実、治験施設支援機関であるSMOの育成等を示し、患者の治験参加を支援する施策として、厚生労働省のホームページに治験の意義等を掲載した「治験ホーム

ページ」を開設するなど、国民に対する治験の意義等に関する普及啓発を行い、新独立行政法人における治験相談体制の充実を目指し、また、臨床研究に関する倫理指針を策定し、臨床研究全体の推進を図ることなどを盛り込んでおります。

さらに、改正薬事法に盛り込まれた医師主導治験の制度化、規程の明確化、医療保険における医師主導治験にかかわる特定療養費制度の運用の明確化などを行っております。

「生産」段階では、医薬品機構と医薬品医療機器審査センターが組織統合して、平成16年4月より「独立行政法人医薬品医療機器総合機構」が業務開始予定であり、審査体制や安全対策の充実等の課題に対応できるよう、業務拡充に即した必要な体制整備について検討中です。

また、改正薬事法において、製造販売業をあたりに位置付け、市販後の製品の安全性及び品質確保に関する承認取得者の責任を明確にするとともに、製品の製造行為の全面的な委託を可能とし、平成17年に施行予定としており、また、生物由来製品の規制の整備を行い、2003年7月30日より施行したところであります。

「販売等」段階では、中長期的な観点から、急速な高齢化の進行や技術革新の進展等による医療ニーズの増大に対応しつつ、医薬品産業の競争力の強化につながるような薬価制度・薬剤給付の在り方について、産業界による研究会に厚生労働省も参画し、情報収集、意見交換等を実施しています。

また、画期的新薬の創製が医療の質の向上に資する一方、良質で安価な後発医薬品の使用は、患者負担の減少や医療保険財政の効率化に資することから、先発医薬品と後発医薬品がバランスよく市場に流通していることが大切であり、厚生労働省として、診療報酬における後発医薬品の使用環境の整備などの使用促進策を進めています。

次に、政府全体・関係府省等における取り組みとして、2002年7月にBT戦略会議を総理大臣の下に設置し、12月に「バイオテクノ

ロジー戦略大綱」をとりまとめました。また、国としての知的財産戦略を推進するため、知的財産の創造等に関する推進計画の策定や知的財産戦略本部の創設等を主な内容とする「知的財産基本法」が2002年12月に成立しました。この基本法に基づき、総理大臣を本部長とする知的財産戦略本部が創設され、2003年3月より知的財産戦略本部会合が開催され、7月8日付けで知的財産の創造、保護及び活用に関する推進計画が策定されました。

このような状況の下、産業発展は、各企業が市場原理に基づき、自由に競争を行っていく中で進むものと考えており、経営トップの強力なリーダーシップのもと各企業自らが取り組みを行っていくことが重要と思います。

薬価制度を含む医療保険制度のあり方、最近のゲノム科学研究のように初期投資が相当程度必要など研究開発体制の強化の流れ、薬事にかかわる企業における安全対策の一層の強化等を考えると、企業の母体の規模の問題も出てくるでしょうし、また、過当競争とならないために、あるいは、公正な自由競争の原則の下に、医薬品が生命関連物質であることを踏まえ、企業の連携や集約化や棲み分け等を考慮し、まだ、体力のあるうちに将来を見据えた企業戦略、行政主導ではなく、企業自らの考えで、例えばM & A等を考慮することも必要かもしれません。

2. 医療機器産業ビジョンについて

ご参考までに、医療機器産業政策についても、産業の現状や課題、国としての支援策等を盛り込んだ産業ビジョンの策定が産業界等から強く求められていることから、2003年1月に医療機器産業ビジョン骨子案を提示するとともに、「医療機器産業ビジョンに関する懇談会」を開催し、関係団体や有識者等からの意見聴取を行い、2003年3月31日に、こうした御意見等を踏まえながら、医療機器産業ビジョンを取りまとめたところであります。

医療機器産業ビジョンは、我が国発の革新

的医療機器の開発により、国民のみならず世界の患者の保健医療水準の向上に寄与することを目指して策定されました。背景として内外価格差問題、輸入依存度の上昇などにより、我が国医療機器産業の国際競争力の弱体化が危惧される中で、魅力ある医療機器開発環境を実現し、国際競争力を強化することを意図したものであります。そのためには、企業自らの努力が必要なのは言うまでもないが、国としても必要な支援を行おうというものであります。支援については、医療機器の種類が多く総花的に行うことは無理と判断し、特定分野に重点的に行うことを考えております。今後5年間をイノベーション促進のための集中期間と位置付け、国としての個別具体的な支援策を「アクションプラン」として提示し、研究、開発、生産、販売、使用の各段階での関連する種々の施策を進めていきます。

医薬品産業ビジョンの構成と比べると、この保守管理等の「使用」段階をもうけて記述しているところが医療機器の特有の部分ではないかと思えます。

3. 医療保険制度体系および診療報酬体系に関する基本方針について

2002年7月に成立した健康保険法等の一部を改正する法律附則第2条第2項において、政府は医療保険制度の体系の在り方や診療報酬の体系の見直し等に関する基本方針を平成14年度中に策定することとされ、12月17日付けで厚生労働省試案を公表し、関係者からご意見を伺い、必要な調整を行い、2003年3月28日に基本方針が閣議決定されました。医薬品産業の発展や医薬分業の方向等を考える上で重要なものであり、将来的に医療保険制度をどのように構築し、運営していくか、その中で、医療給付の在り方は、医療技術や医薬品、医療材料の評価はどうか、ということです。

基本方針の基本的考え方は、人口構成、就業構造等の構造変化に柔軟に対応し、経済・財政とも均衡のとれた、安定的で持続可能な

医療保険制度を構築し、将来にわたり国民皆保険制度を堅持する。保険者の自立性・自主性を尊重した上で、医療保険制度を通じた給付の平等、負担の公平を図り、医療保険制度の一元化を目指す。保険者、医療機関、地方公共団体等の関係者が連携して、地域の住民に対して質の高い効率的な医療を提供できるような取組を推進する、ことです。

保険者の再編・統合の基本的な方向は、被用者保険、国保それぞれについて、各保険者の歴史的経緯や実績を十分尊重しながら、保険者の財政基盤の安定を図るとともに、保険者としての機能を発揮しやすくするため、再編・統合を推進する。

高齢者医療制度の基本的な方向は、個人の自立を基本とした社会連帯による相互扶助の仕組みである社会保険方式を維持する。年金制度の支給開始年齢や介護保険制度の対象年齢との整合性を考慮し、また、一人当たり医療費が高く、国保、被用者保険の制度間で偏在の大きいことから、65歳以上の者を対象とし、75歳以上の後期高齢者と65歳以上75歳未満の前期高齢者のそれぞれの特性に応じた新たな制度とする。

診療報酬体系の基本的な考え方は、診療報酬体系については、少子高齢化の進展や疾病構造の変化、医療技術の進歩等を踏まえ、社会保障として必要かつ十分な医療を確保しつつ、患者の視点から質が高く最適の医療が効率的に提供されるよう、必要な見直しを進める。その際、診療報酬の評価に係る基準・尺度の明確化を図り、国民に分かりやすい体系とする。

基本的な方向は、診療報酬体系については、医療技術の適正な評価（ドクターフィー的要素）、医療機関のコストや機能等を適切に反映した総合的な評価（ホスピタルフィー的要素）、患者の視点の重視等の基本的な考え方に立って見直しを進める。調剤報酬については、上記のほか、医薬品の適正使用の観点から、情報提供や患者の服薬管理の適正な推進等保険薬局の役割を踏まえた評価を進める。

薬価・医療材料価格制度等としては、薬価算定ルールの見直しについて検討を行う。画期的新薬について適切な評価を推進するとともに、後発品の使用促進のための環境整備を図る。医薬品等にかかわる保険適用および負担の在り方について検討を行う。医療材料価格について、引き続き、内外価格差の是正を進める。医薬品、医療材料、検査等について、市場実勢価格を踏まえた適正な評価を進める。

改革の手順・時期として、この基本方針に基づく医療保険制度体系に関する改革については、平成20年度に向けて実現を目指す。法律改正を伴わずに実施可能なものについては逐次実施に移すものとし、法律改正を伴うものについては、概ね2年後を目途に順次制度改正に着手する。診療報酬体系に関する改革については、次期診療報酬改定より、逐次、実施を図る。

この中で、医療保険制度体系については、社会保障審議会医療保険部会において、診療報酬体系については、中央社会保険協議会において、現在まさに議論が行われているところであり、その議論の方向などに注目していく必要があります。

4. 医療提供体制の改革に関するビジョン案について

我が国の医療提供体制は、国民皆保険制度の下で、国民が必要な医療を受けることができるよう整備が進められ、国民の健康を確保するための重要な基盤となっています。一方、少子高齢化の進展、医療技術の進歩、国民の意識の変化等を背景として、より質の高い効率的な医療サービスを提供するための改革を推進することが課題となっています。

このため、厚生労働省としては、2002年3月8日に、厚生労働大臣を本部長とする「医療制度改革推進本部」の下に医政局長を主査とする「医療提供体制の改革に関する検討

チーム」を設置して検討を行い、2002年8月29日に「医療提供体制の改革の基本的方向」（中間まとめ）を公表したところであります。

その後も、様々な検討会等において、また、有識者や関係団体からのヒアリングの実施も含めて国民各層の幅広い御意見をいただきながら、更に検討を進めてきたところであります。2003年4月30日に、21世紀における医療提供体制の改革のビジョン案を取りまとめ、公表することとしました。

今後の医療提供体制の改革は、患者と医療人との信頼関係の下に、患者が健康に対する自覚を高め、医療への参加意識をもつとともに、予防から治療までのニーズに応じた医療サービスが提供される患者本位の医療を確立することを基本として進めるべきであります。具体的には、患者の選択のための情報提供の推進、質の高い医療を効率的に提供するための医療機関の機能分化・連携の推進と地域医療の確保、医療を担う人材の確保と資質の向上、生命の世紀の医療を支える基盤の整備、などの分野で改革を進めることが必要であり、それぞれの分野ごとに将来像のイメージを示し、それに続いて、その実現に向けて当面進めるべき施策を掲げました。

本ビジョン案の(3)医療の基盤整備の施策として、医薬品・医療機器産業の国際競争力の強化を掲げ、「医薬品産業ビジョン」「医療機器産業ビジョン」のアクションプランに基づき、施策を着実に実施することとしています。

この内容は、4月19日の講演の内容をもとに、その後の新たな話題を含め編集し直しました。ご参考までに、取り上げました資料は、厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/>) の報道発表資料等に掲載されておりますので、ご参照いただければ幸いです。

江戸期越中反魂丹薬方について*1

大 橋 清 信*2

A Study on Formulas of ETTYU-HANGONTAN during the Edo Period*1

Kiyonobu OHASHI*2

(2003年4月23日受理)

1. はじめに

江戸期越中反魂丹として知られる反魂丹ではあるが、反魂丹は無論越中富山の独占ではない。正保四年(1647)刊行の松江重頼著『毛吹草』巻四には、諸国産の名物を挙げるなかに和泉：返魂丹¹⁾を、また貞享三年(1686)刊行の黒川道祐著『雍州府志』では京都および山城の国の物産を詳記するなかに同じく返魂丹の記載をみるという²⁾。さらに江戸期も末の文久三年(1869)刊の喜田川守貞著『近世風俗志』(守貞漫稿)では「後集・巻の一(食類)江戸名物」に、享保中(1716-1736)『世事談』の所載として、本町大坂屋庄左衛門返魂丹並びに田町返魂丹をあげている³⁾。

2. 『家伝預葉集』

これら反魂丹の薬方の詳細を知ることではできないが、清水藤太郎著『日本薬学史』には、当時用いられた製剤を集載したものとされる寛文六年(1666)刊の岡本玄治『家伝預葉集』の、次のような記載がある⁴⁾。

延寿反魂丹 今俗に反魂丹なり。家伝麝香丸と号す、是なり。出処は儒門事親巻第十五により妙香十一丸と号す。痢を治す、云々。

一切の虫薬なり。儒門事親は左の方薬味両目と大同小異なり。儒門事親の方剤は別に聞書に載す。故にここに記せず家伝修合の方剤左の如し。

木香・鶴虱・莪朮・三稜・陳皮・大黃・胡黃連各三匁七分五厘、雄黄・枳殼・青皮・黄芩各二匁五分、乳香・丁子各一匁二分五厘、甘草少(已上十五味、先ず末となし)黒牽牛子微炒・知母・熊膽(水に浸し腥気ぬけて後ときて蕎麦粉曲麪なまくさけを入れ練る)各三匁七分五厘(熊膽ときやう、湯にてとき汁にしてする口伝なり)麝香別に研る一匁二分五厘、白丁香(少し焙り百十粒口伝下の小豆百八十粒の重さ之を入れる説あり)赤小豆生にて用ふ百八十粒。慶長十八年東井[曲直瀬玄朔]御調合の時黄芩を去り小豆三十粒入るなり。今は然らず、已上六味、後に和し勻へ右合わせて二十一味、麵麦麪蕎麦粉等分糊にして丸す。

●此大きにす。辰砂を衣となす。板坂[卜齋]の傳に人参を三分三色にして入るといふ説あり……。私按ずるに儒門事親の方中に軽粉、巴豆等の疎通薬あり。故に大便下るの驗候あり。今家方は軽粉、巴豆なし。然らば則ち大便下るの候なからんや。蓋し家方大黃、牽牛の類猶ほ下利疎通の剤の如し。縦ひ大便下利

*1 本研究は平成14年10月12日、日本薬史学会平成14年度年会(富山市)で発表した。

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

の的驗無しと雖も下利疎通の劑なるを知るべきなり。

以上の記述から当時の反魂丹の薬方の大体を窺い知ることができる。

3. 『富山売薬業史史料集』

江戸期越中富山の反魂丹の薬方については、高岡高等商業学校に於て昭和二年(1927)十月以来同校の城宝正治および上原専禄両教授が当時の東京商科大学学生増田四郎、上原栄吉、村松祐次三氏の協力を得て史料の収集・編纂にあたり、昭和十年(1935)三月、同校創立十周年記念事業として刊行された『富山売薬業史史料集』から、次のようないくつかの例を知ることができる⁵⁾。先ず年代順に、

1) 寛政七卯年(1795)富山松岡和兵衛薬方書より：唐木香・東京縮砂・唐黄芩・黄连・赤丁子・甘草・大黄各二匁。莪朮・枳殻・牽牛子各四匁，三稜・連翹・鷄冠雄黄・陳皮・鶴虱各二匁，蕎麦四匁，白鳥粉一匁，小麦・青皮・赤小豆・乳香各二匁，唐胡黄连七匁，当薬拾匁，地も二匁，竜腦二分，麻香三分。ノ六十八匁五分。

2) 文化四卯年(1807)より改め同薬方書より：唐木香・東京縮砂・黄连・本丁子・甘草・唐大黄・唐黄芩各四匁，唐胡黄连十二匁，×る・志しる各一匁，竜腦・麻青皮各一分，三稜・連翹・雄黄・陳皮・鶴虱・小麦・青皮・赤小豆・乳香各二匁，枳殻・莪朮・牽牛子・蕎麦各四匁，白丁香一匁。ノ七十七匁二分

3) 明治六年(1873)北中国組薬方書⁶⁾より：莪朮・枳殻・牽牛子・鶴虱各三匁，青皮・三稜各二匁，連翹三匁，陳皮・赤小豆各二匁，白鳥粉一匁，当薬八匁，蕎麦粉四匁，麦粉・雄黄・乳香各二匁，本丁子・東縮砂・唐大黄・唐木香・黄连・唐黄芩・唐甘草・唐胡黄连各三匁，竜腦・猪膽各壹匁。ノ二十五味。六十五匁。

なお、『富山売薬業史史料集』冒頭の「富山反魂丹旧記」には、「は号」反魂丹薬方分量として、次の薬方⁷⁾がある。

4) 白竜腦五分，麝香壹匁，枳実一方にては枳殻にててもよし貳匁，和胡黄连四匁，丁子・唐木香・連翹・黄连・東縮砂・玉乳香・陳皮・青皮・唐大黄・鶴虱・鷄冠雄黄・三稜・甘草各壹匁，熊膽貳匁，白鳥粉・赤小豆・蕎麦粉各五分。右二十三味。

因みに「富山反魂丹旧記」の表紙に曰「旧知事前田従四位利同様御内家ニ在，明治二十年(1887)，河上義載⁸⁾扣之置」とあり，異写本の跋に「時に二十一年(1888)三月，東京旧知事前田利同公売薬の由来御尋問儀有之候に付き当表御用弁方より取調之事有之，依之幸い松井屋子孫に相伝わる古書等写し取り，外に維新之折り御取札之御家記等により記載之事，廿一年三月，草稿編輯，岡本昭秘，時に七十三」とあり，この薬方の由来を知ることができる。

上記の薬方のうち，1)の「麻香」，2)の「麻香皮」は，略字の筆記体を解説したもので「麝香」，「麝香皮」に相当し，1)の「地も」，2)の「×る・志しる」は熊膽に代へて土地産の動物胆，猪胆を用いたものと考えられる。なお白丁香は，薬方により白鳥香または白鳥粉とも記されている。小泉栄次郎『和漢薬考』⁹⁾によると，これの基原は雄雀屎にして，「疝氣・癥瘕・積聚・脹満其他目翳・弩肉・諸腫物・齒舌を治す」という。

毒劇薬取締法が，明治七年(1874)九月東京，次いで十月京都，大阪三府に施行され，明治十年(1877)二月全国的に毒劇薬取扱規則が施行された。また司薬場の開設に伴い，明治七年(1874)十二月東京府に不良薬品取締罰則が通達された。したがって明治九年(1876)五月内務省免許の反魂丹薬方⁹⁾は，「唐胡黄连・黄连・唐木香各壹匁五分，唐枳実，莪朮各壹匁，東縮砂・乳香・青皮・丁香各五分，牛胆四分，唐大黄・甘草・白竜腦各三分，熊も二分，以上十四味。丸し千二百粒に分ち朱砂を以て衣とす。廿五粒一包となし一度に廿五粒を用，小児には十粒まで用ゆ。主治功能：食傷，霍乱，こわりはら，喰もの当り，癩痞え，右何れも白湯にて用。」とある。三硫化砒素を主成分とする雄黄並びに上

述の白丁香などは削除を免れざるを得なかった。

4. 『加賀藩の秘薬』と『寥山翁方集』

なお、三浦孝次著『加賀藩の秘薬』（1967刊）には、金沢の明暦二年（1656）創業と伝える老薬舗の宮竹屋亀田薬店に招かれた折に主人の辰村米吉氏より譲り受けた260通の薬方書を検討して作成された「加賀藩秘方百選」の記述がある。その六に次の「返魂丹」の薬方¹⁰⁾を見ることができる。「木香・鶴虱・雷丸・菝葜・三稜・黄連・麝香・陳皮・雄黄・熊膽各五分五厘，胡黄連二分七厘五毛，白牽牛子二分七厘五毛，大黄・枳殼・丁子・乳香・黄芩・青皮各一分三厘七毛五弗，赤小豆十八粒此目七分二厘，白鳥香水飛す十八粒此目八厘。以上二十味。右細末してそばのりにて丸辰砂衣にす。」とあり、註として「日比野小兵衛岡山の医万代常閑より得た処方」と記している。

正橋剛二「高岡長崎家収蔵の『寥山翁方集』をめぐる」（1996）によれば、富山藩士吉川唯右衛門敬明（禄高八〇石）は享保十七年（1732）に生まれ宝暦五年（1755）から享和二年（1802）まで藩庁に勤めて隠居，その四年後の文化三年（1806）に他界した。天明八年（1788）敬明はこの『寥山翁方集』を完成して，さきに長崎家の養子とした次男の吉五郎（その後，檜橋由仙の門に入り，法橋に叙せられ，長崎蓬州を称していた）に贈ったものという。正橋氏が仮に『越中天明類聚方』とも称されるこの五十八の薬方集の中に「富山御薬所御方反魂丹」として，次の薬方¹¹⁾が見られる。「竜腦五分，麝香壹匁，胡黄連四分，白牽牛子・枳実二匁，丁子・木香・黄芩・連翹・黄連・縮砂・乳香・陳皮・大黄・三稜・雄黄・鶴虱・青皮各壹匁五分，熊胆二匁，甘草壹匁，白丁香五分，赤小豆五分。右二十三味細抹ニシテ熊胆ヲ水ニテ解キ，蕎麦粉麪粉等分ニ交，粘ニヒメテ熊胆ヲ解キ汁トスリ合，右二十三味ヲ搗合，丸トシテ辰砂ヲ衣ニ掛ル也，功能通用之通り，略之。」

5. 『元祖反魂丹』

昭和五十八年（1983）秋に自費出版された荻原みゆき『元祖反魂丹』には編著者橋本友美氏のご尽力もあり，松井屋源右衛門の後裔である荻原家に伝わる次のような「反魂丹薬方」を見ることができる¹²⁾。

龍腦五分，麝香壹分，牽牛子・菝葜・枳実各二匁，胡黄連伝に当薬を用四匁，丁子・黄芩・連翹・黄連半生半霜・縮砂・乳香・陳皮・青皮・大黄半生半酒炒・雄黄水飛・鶴虱・三稜酢にて煮る・甘草各壹匁，熊胃和粘二匁，白丁香五分，赤小豆五分，木香壹匁，以上二十三味。

なお，同書にはこの薬方の流れを汲むものとして，次の如き文化十四年（1817）滑川蓬沢屋の反魂丹薬方¹³⁾をみることができる。龍腦三分，麝香二分，牽牛子・菝葜・枳実各二匁，和胡黄連三匁，赤丁子各三匁，唐黄芩・連翹各二匁，唐黄連五匁，縮砂四匁，乳香・陳皮・青皮・唐大黄・雄黄・鶴虱・三稜各二匁，熊胆壹匁，赤小豆・木香・白鳥香・蕎麦粉・来竹・黄連・小麦粉各二匁。以上二十六味。

6. 富山の反魂丹と竜腦

以上、『家伝預薬集』以降，富山並びに金沢に伝わる江戸期の反魂丹薬方八種を知ることができた。顧て富山の反魂丹の特色は，山脇悌二郎著『近世日本の医薬文化』¹⁴⁾および宮下三郎著『長崎貿易と大坂（輸入から創薬へ）』において¹⁵⁾指摘されるように龍腦の配合である。『家伝預薬集』では，「西大寺豊心丹」並びに「延齡丹」に龍腦の配伍例を見るも，上述の「反魂丹」には配伍されていない。

富山の反魂丹の薬方では，荻原家所蔵の伝松井屋源右衛門の薬方，その流れとみられる滑川蓬沢屋の薬方，富山反魂丹旧記および富山藩士吉川敬明の伝える薬方は，それぞれ薬方の筆頭に龍腦をあげているのが目を引く。一方，松岡和兵衛薬方書の二種および北中国組の薬方は，いずれも木香を筆頭にあげるのは『家伝預薬集』に準ずるのか，龍腦は末尾

に近く記している。

金沢の薬方は岡山の常閑より教えられたとするも龍腦の配伍がみられない。

富山の反魂丹特有の龍腦の配伍を教示したのは誰か、如何がなる人物かは俄かに決し難いが興味深い問題である。

なお、伝松井屋源右衛門の薬方を書写したと思われる富山反魂丹旧記および「富山製薬所御薬所御方反魂丹」には共に莪朮の脱落をみるのは妙である。

7. 龍腦配伍の時期

1602年創立のオランダ東インド会社は、慶長十二年(1609)平戸に商館を開設、寛永十八年(1641)に同商館を平戸から長崎に移した。山脇悌二郎氏によると¹⁶⁾、オランダ船がヨーロッパの医薬を貿易品として輸入するのは十九世紀以後で、それ以前はもっぱら中国以外のアジア各地に産する薬物を輸入し、寛永十九年(1642)から寛政十二年(1800)までの長崎商館の取引帳簿を通覧するに、オランダ船が輸入したアジア産生薬は、丁子、肉豆蔻、木香、檀香、阿仙薬、肉桂、檳榔子、香葉類(乳香・安息香・蘇合香・沈香・縮砂・麝香・龍腦)、没薬、胡椒、犀角、琥珀、明礬、礬砂など二十種ほどという。龍腦は寛文期(1661~73)まで毎年輸入量は百斤未満であるが、寛文十年(1670)の二百七十四斤、さらに同十二年(1672)七百八十斤は異例であり、その代価は銀百十四貫五百七十七匁三分で、同年オランダ船が長崎から輸出した伊万里焼一萬七千二百三十一個の代価が銀三十二貫二百三十八匁八分というから、龍腦が非常に高価な薬物であったかがわかるという。

これはまた、寛永二十一年(1644)三月、大陸では明が滅び、同年九月に清が北京に遷都するに至り、前後する戦乱に禍されて陶磁器生産の沈滞した景德鎮に代り、伊万里焼がオランダ船を介してヨーロッパに輸出された当時の一面を窺わせる。

なお山脇氏の説によれば、享保七年(1722)六月、幕府は江戸・大坂・京・堺・駿府の薬種問屋の代表者を江戸に招集して市販和薬の

真偽を検査する基準・方法などを協議させた結果、上記五都市に和薬の真偽を検査する和薬改会所を設け、各地生産の和薬種はそのいずれかの会所で検査を受けてからでないと市販できないこととした。このとき「和薬種六ヶ条」なる検査基準が設けられ、木香・黄芩・胡黄连などの国産品は「和」の一字を付して区別することとした。富山反魂丹の薬方で、木香を唐木香とし、黄芩を唐黄芩とし、当薬を特に和胡黄连としているのは「和薬種六ヶ条」を意識しての故だから、富山の反魂丹に龍腦の配伍されたのは享保七年(1722)以後であるという。氏の指摘は『富山売薬業史史料集』記載の反魂丹薬方を見ての判断であり、それらの薬方は正しく享保以後に属する。また「白龍腦」の「白」は品質の優れていることを意味するとあるが、白龍腦と記述するのは「富山反魂丹旧記」にある反魂丹薬方のみであり、明治二十年代に書き写されたものであることは前述の通りである。なお龍腦の最上品は「梅花龍腦」であることも付記しておきたい。

かえって、昭和初期の高岡高等商業学校の史料調査の際に洩れ、更に昭和二十年(1945)八月の富山大空襲の難をも免れた荻原家所蔵の「伝松井屋源右衛門反魂丹薬方」は、正しく二代藩主正甫公当時の薬方を窺わせるにふさわしく、配伍薬には「和薬種六ヶ条」への意識は窺えず、龍腦配伍が享保以前を遡ることを明確にする史料というべきである。

8. 南部草寿の存在

『富山市史』には、元禄当時の二人の人物につき、次の記述がみられる¹⁷⁾。一人は、「富山藩の儒学者で、富山藩学の基礎を築いた人物に南部草寿がいる。字子寿、古硯子、または陸沈軒と号す。山城国に生まれ、越後長尾氏の末裔といい、南部氏は母方の姓ともいう。京都で博学・人格高潔の儒学者として知られ、寛文十二年(1672)長崎奉行牛込勝登に招かれ、八年にわたり長崎で門人を教えて京都に戻る。長崎では、後に享保四年(1719)『長崎夜話草』・『町人囊』、さらに同六年

(1721)『百姓囊』の著で知られる西川如見(1648~1724)も草寿の塾に学んだという。天和元年(1689)富山藩二代藩主前田正甫に招かれ、五十人扶持を給されて富山城下諏訪川原に住む。経済・古典に詳しく、朱子学を講じて、養子南山・孫景春が後を嗣ぎ、俗に南部三代と称されて富山藩の学問教育に当たったという。『職原抄支流』二卷、『徒然草諺解』五卷その他の著書あり。元禄元年(1689)没。富山市五番町光厳寺内に南部三代の墓地がある。」

さらに一人、「杏一洞は富山藩の医にして儒を兼ね、本姓は村田氏、始め橋軒と号す。南部草寿の門人なり。一に輪心子と称す。草寿を富山に迎えしは一洞の推薦による。一洞嘗て長崎にあり、林道栄に書を学び、能書の名あり。其の著杏林法帖世に行はる。元禄十四年(1701)没。」とある。

兩人ともに長崎に滞留の後に、富山藩に仕えていることから、富山の地が最新の情報知識に無縁ではなかったとみてよからう。

歴史はまさしく史料に基づき史料に制約されるわけであるが、史料は誰が書くか、誰が残すか、当時の筆を持つ階級、筆の持てる階級によるもので¹⁸⁾、江戸初期の士農工商の時代にあつては富山の筆の持てる階級は売薬に関心がなく、業者は筆を持たない階級に属したもののようで、史料は皆無に等しいながら、史料をどのように自分のものにして問題を解明するかは史料を読むものの心であるともいう。その意味で、長崎在住の経験を有し、経済に詳しく、と特筆される南部草寿の富山藩における存在が、竜脳配伍との関連を示唆するかの如く、私には思われる。

引用文献

1) 松江重頼著・新村出校閲・竹内若校訂：毛吹

- 草，岩波文庫，東京，p. 164 (1943).
 2) 清水藤太郎著：日本薬学史，南山堂，東京，p. 185 (1949).
 3) 喜田川守貞著・宇佐美英機校訂：近世風俗誌(五)，岩波文庫，東京，p. 138 (2002).
 4) 高岡高等商業学校編：富山売薬業史史料集第二集，高岡高等商業学校，高岡，pp. 72-74 (1935).
 5) 同上，第二集，p. 448.
 6) 同上，第一集，pp. 8-9.
 7) 小泉栄次郎著：和漢薬考，復刻版，生生舎出版部，東京，p. 50 (1972).
 8) 上記5) 第二集，pp. 516-517.
 9) 三浦孝次著：加賀の秘薬，石川県薬剤師会，金沢，p. 99 (1967).
 10) 正橋剛二：「高岡長崎家収蔵の『寥山翁方集』をめぐる一仮称『越中天明類聚方』」医譚 70号 1996年5月。
 11) 荻原みゆき著・橋本友美編：元祖反魂丹，荻原安雄，富山，p. 94 (1983).
 12) 同上。
 13) 山脇梯二郎著：近世日本の医薬文化，平凡社，東京，p. 261 (1995).
 14) 宮下三郎著：長崎貿易と大坂，清文堂，大阪，p. 17 (1997).
 15) 山脇梯二郎著：近世日本の医薬文化，平凡社，東京，p. 115-126 (1995).
 16) 富山市編：富山市史，富山市役所，富山，pp. 114-117 (1909).
 17) 藤島達朗：親鸞的社会，在家佛教 27 卷 12 号，在家佛教協会，東京，pp. 6-7 (1978).

Summary

Since 1640, Borneol was brought to Nagasaki from South-East Asia by the Dutch ships. As a result, it was introduced as a component unique to "Hangontan" which was distributed by the pill-peddler of Toyama during the Edo period.

We intend to discuss how to bring about such a formula for the "Hangontan" of Toyama.

『和剤局方』痰飲篇の検討

中村 輝子^{*1}, 高野 奈緒^{*1}, 遠藤 次郎^{*1}Examination of the *Tanyin* Chapter of the “*Heji Jufang*”Teruko NAKAMURA^{*1}, Nao TAKANO^{*1} and Jiro ENDO^{*1}

(2003年7月18日受理)

今日の中国医学では気・血・津液の三つの体液を基本におき、津液が停滞したものを痰飲とみなしている。したがって、痰飲は多くの疾病をもたらす重要な要因であるが、この病理観や生理観は時代とともに大きく変遷している。隋・唐以前の痰飲の意義について著者らは既に検討し、①中国の伝統的な医学では痰の概念は存在していなかったこと、②中国が仏教医学を導入した際にインド医学から痰の概念を受容したこと、を明らかにした¹⁾。

今回は、宋代の代表的な処方集、『和剤局方』の痰飲篇を中心に検討を加えたい。『和剤局方』は北宋末に初版が編纂された世界最初の国定処方集であり、本書に由来する処方集は、今日の日本の漢方製剤中、『傷寒論』・『金匱要略』に次いで多い。本稿では、『和剤局方』以前の関連医書、ならびに『和剤局方』以後に展開した代表的な医書を比較対照しながら、『和剤局方』における痰飲の概念の特徴を明らかにした。また、『和剤局方』痰飲篇の処方の中で、金元時代から今日に至るまで、痰飲による疾病の基本処方として知られる二陳湯を例に、具体的な検討を加えた。ことに、『和剤局方』と同様に、日本で盛んに用いられている『万病回春』(龔延賢, 1587年)に由来

する二陳湯と比較しながら、本処方の意義の変遷を明らかにした。

1. 『和剤局方』痰飲篇の構成の概要

『和剤局方』は宋代の大観年間(1107-1110年)に初版が出版されて以来、約150年の間に繰り返し、増補された。痰飲篇の全44処方についても、初版の時の処方から年代を追って増補された様子をたどることができる²⁾。なお、本稿の後節で採りあげる二陳湯は紹興年間(1131-1162年)に増補された処方に属する。

2. 『和剤局方』痰飲篇の病理観の特徴

『和剤局方』は処方集であり、痰飲に関する病理や生理を直接には記していない。したがって、これらを明らかにするには、各処方に記された主治症の記述から類推せざるを得ない。本節では、各処方に記された主治症の条文中から『和剤局方』³⁾における痰飲の特徴的な病理観や生理観を示すキーワードを抽出し、それを中心に検討することにした。

その結果、『和剤局方』では痰飲の病理を「肺胃」によって論じている例が44処方中30処方で認められた(表1)。

*1 東京理科大学薬学部 Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science. 2641 Yamazaki, Noda, Chiba 278-8510.

表 1 『和剂局方』痰飲篇の病証の分析：肺と胃がともに病む例，ならびに，厥逆が見られる例

| 区分 | * | 処方名 | 「胃」証 | 「肺」証 | 「厥逆」証 |
|------|----|--------|-----------|-----------|------------|
| 大観 | 2 | 消飲圓 | 酒癖停飲，水 | 痰 | 満逆，目暗耳聾 |
| 〃 | 3 | 化痰玉壺圓 | 飲食不下 | 風痰，痰盛 | 吐逆，頭痛目眩 |
| 〃 | 7 | 玉芝圓 | 嘔吐 | 風壅痰実 | 頭目昏眩 |
| 〃 | 8 | 桔梗湯 | 嘔噦，飲食不下 | 除痰下氣 | 短氣煩悶 |
| 〃 | 9 | 胡椒理中圓 | 胃虚寒，不能飲食 | 肺虚寒，咳嗽 | 喘急逆氣 |
| 〃 | 10 | 備急五噎圓 | 飲食不下 | 肺受風寒 | 面目浮腫 |
| 〃 | 11 | 大阿膠圓 | 胃傷，減食 | 肺虚客熱，肺傷 | 咽乾口燥 |
| 〃 | 16 | 丁香半夏圓 | 脾胃宿冷，不思飲食 | 胸膈停痰 | 短氣噎悶 |
| 〃 | 17 | 藿香散 | 温脾胃 | 化痰 | 短氣噎悶 |
| 紹興 | 18 | 二陳湯 | 飲 | 痰 | 或嘔吐，或頭眩 |
| 〃 | 19 | 温肺湯 | 寒飲，不思飲食 | 肺虚，痰沫 | 発則喘欬 |
| 〃 | 21 | 人参養肺圓 | 胃傷，飲食減少 | 肺傷，熏肺 | 氣奔於上 |
| 〃 | 23 | 温中化痰圓 | 留飲，引飲無度 | 停痰 | 頭眩目運 |
| 淳祐 | 24 | 新法半夏湯 | 脾胃氣弱，酸水 | 痰不散 | 頭旋於惡心 |
| 〃 | 25 | 丁香五套圓 | 胃氣虚弱 | 痰飲結聚胸膈之間 | 頭目昏眩 |
| 〃 | 26 | 縮砂圓 | 消飲進食 | 胸膈噎悶 | … |
| 〃 | 27 | 潔白圓 | 吐逆 | 膈腕痰涎 | 頭目昏運 |
| 〃 | 28 | 破飲圓 | 停飲不散 | 嘔痰沫 | 頭眩欲倒 |
| 呉直閣 | 29 | 温中化痰圓 | 留飲，引飲無度 | 停痰 | 頭眩目運 |
| 〃 | 30 | 養中湯 | 胃受寒，飲食減少 | 肺受寒，多痰 | 語声不出 |
| 〃 | 31 | 人参款石膏 | 胃虚寒 | 肺虚寒 | 嘔逆惡心 |
| 〃 | 32 | 橘皮半夏湯 | 胃虚弱，飲酒過多 | 肺虚弱，寒痰停積 | 手足逆冷，目眩身重 |
| 統添諸局 | 33 | 人参潤肺圓 | 胃虚，飲食減少 | 肺氣不足，痰涎不利 | 喘急，頭目昏眩 |
| 〃 | 35 | 人参清肺湯 | 胃虚寒，欲飲冷 | 肺虚寒，肺痿 | 喘急，声音不出 |
| 〃 | 36 | 新法半夏湯 | 脾胃不和，中脘氣滯 | 嘔吐痰水，膨張 | 頭疼煩渴 |
| 〃 | 37 | 人参定喘湯 | 飲食不下 | 肺氣咳嗽 | 上喘氣急，氣逆，頭昏 |
| 〃 | 38 | 細辛五味子湯 | 胃氣怯弱，留飲 | 肺經不足 | 胸滿迫塞，短氣 |
| 〃 | 39 | 茯苓半夏湯 | 留飲，飲食不下 | 停痰，胸膈滿 | 氣短惡心 |
| 〃 | 40 | 人参藿香湯 | 脾胃虚弱，飲食不下 | 涎痰稠粘 | 手足逆冷，悶乱 |
| 〃 | 41 | 半夏圓 | 嘔吐 | 肺氣不調，痰涎壅塞 | 頭目昏眩 |

*:『和剂局方』痰飲篇の処方に付した通し番号。— (アンダーライン): 同一条文中に「肺胃」の用語

これらの例を中心に痰飲篇の生理観を検討すると、胃で飲食物が消化され、肺気によって体全体に運ばれると見ていたことがわかる。これを病理的にみるならば、「胃虚」によって飲物が消化されずに病的な「飲」となり、また、消化された飲物が「肺虚」のために運搬されずに胸部に停滞して「痰」となる、と言い換えることもできる⁴⁾。このような肺胃論は、次節で述べる古典的な痰飲論に比して、今日の我々が理解できる「(咯)痰」や「飲(胃内停水)」に近いものである。

「肺胃」の病理観の例をCD-ROM版『中華医典』⁵⁾で検索すると、『千金方』、『外台秘

要』などの唐代の医方書にはなく、北宋初の『太平聖恵方』に1例だけ見られることが判明した。「肺胃」の用例が多く出現するのは、『和剂局方』の初版の時代(大観年間)とほぼ同じ時代に著された『鶏峰普濟方』(崇寧、大観中)、および、『聖濟総録』(1111-1118年)であり、それぞれ、13例であった。このことから、「肺胃」の理論は『和剂局方』とほぼ同時期に起こったと見られる。

『和剂局方』の痰飲篇で「肺胃」の病理観とともに注目されるのは、「厥逆」の記述であり、全44処方中の40処方において認められた(表1)。本書では、停滞して粘性に富む痰

飲は、しばしば発作的に動いて、厥逆を起こすと考えている。本書における痰飲の病位は通常は肺と胃の間に限定されているが、厥逆が起これば、病位は広範囲に各所にわたると記されている。

3. 『外台秘要方』と『和劑局方』における痰飲の病理観の比較

『和劑局方』痰飲篇の病理観を『和劑局方』以前のそれと比較するために、唐代中期の代表的な医方書『外台秘要方』（王燾、752年）を検討した。『外台秘要方』は張仲景『傷寒論』や唐代初期の『千金方』などの代表的な医方書を引用しており、唐代以前の痰飲の概念を概観するには恰好な資料である。

『外台秘要方』第8巻に「痰飲、胃反、噎哽」などに関する処方収載されている。この中で痰飲に関する箇所を表題を示すと以下のようである。

- ①「痰飲論二首」(◆)；②「痰飲食不消及嘔逆不下食方九首」(◆)(●)；③「懸飲方二首」(◆)；④「溢飲方三首」(◆)；⑤「支飲方九首」(◆)；⑥「留飲方二首」(◆)；⑦「酒澼飲方三首」(◆)(●)；⑧「留飲宿食方七首」(◆)(●)；⑨「痰澼方二首」(◆)(●)；⑩「飲癖方二首」(◆)(●)；⑪「癖飲方七首」(◆)(●)；⑫「冷痰方四首」(◆)；⑬「痰結実及宿食方三首」(◆)(●)；⑭「胸中痰澼方三首」(●)；⑮「痰厥頭痛方八首」(◆)(●)；⑯「風痰方五首」(●)；⑰「療諸痰飲方四首」

上記の17の痰飲の表題中、14表題は隋の『諸病源候論』からの引用であり(上記◆印)、このことは『外台秘要方』の病理観が『諸病源候論』の病理観を基本骨格としていることを示唆している。

『諸病源候論』の痰飲篇は『金匱要略』(後漢、張仲景)の四飲(痰飲、懸飲、溢飲、支飲)の説を基本にしている。四飲の説は撰取した「飲物」を基本に痰飲を論じる点で『和劑局方』にみられる肺胃論に類似しているものの、『諸病源候論』や『外台秘要方』の痰飲

篇は、内因と外因の病因を並べる点で『和劑局方』と大きく異なっている。次に、その例をあげる。

- ・(a) 留飲宿食者、由飲酒宿食後飲水多、水氣停留於脾胃之間、(b) 脾得湿氣、則不能消食、令人噎氣酸臭、腹脹滿(『外台秘要方』「留飲宿食方」)
- ・(c) 飲水多、水氣停聚兩脇之間、(d) 遇寒氣相搏、則結聚而成塊、謂之癖飲(『外台秘要方』「癖飲方」)

ここでは、水穀の不消化が原因で起こる症状(a, c)と外感の邪気が原因で起こる症状(b, d)を併記し、両者が相互にかみ合っ(相搏)、各々の疾病を起こすとみている。

このような「相搏」の例が『外台秘要方』には多く認められ、痰飲の17例中、10例にのぼる(上記●印)。

一方、『和劑局方』痰飲篇では、『外台秘要方』にみられる「相搏」のような例は、明確な1例[「寒壅相交」(13)⁶⁾]と不明瞭な数例が確認されるに過ぎない。したがって、『和劑局方』には『外台秘要方』の「相搏」の理論は直接的には継承されていないと考えられる。ただし、『和劑局方』にみられる特徴的な「肺胃」の理論は、呼吸に関わる気(肺気)と脾胃の水穀との「相搏」であることから、これを『外台秘要方』で見られる「外因と内因の相搏」の理論の変形と理解することも可能であろう⁷⁾。

次に、以上のような痰飲の病理観の具体例を見ていきたい。たとえば、『外台秘要方』における外感の邪気は風、寒、湿などと幅広く、また、体への侵入経路も上部あるいは下部と広範囲である。その結果、相搏によって得られる痰飲の病証も四肢(溢飲)、腸管(痰飲)、脇下(懸飲)、気管支(支飲)、心下部(留飲)と、多岐にわたる。一方、『和劑局方』における肺胃論では、痰飲が停滞する部位は肺と胃の間に位置する胸膈の間に限定されとされている。また、ここでは、胸膈の間以外の広範囲にわたる痰飲の病証は、胸膈の間に溜まった痰飲が厥逆(膈すなわち横隔膜の発作的な動き)を起こすことによって生じる、と

みなしている。これについては、第5節で二陳湯を例にとり、改めて論考したい。

4. 『和剂局方』と『外台秘要方』における痰飲の治療法

『外台秘要方』第8巻の痰飲に相当する部分（本稿第3節に同じ）で使われている全処方、73処方に配合されている薬物、ならびに、それらの使用頻度を表2に示し、『和剂局方』痰飲篇の全44処方のそれらと比較した。その結果、次のことが明らかになった。

(1) 『外台秘要方』では、芫花、甘遂、大戟、藜蘆、狼毒などの強い利尿剤、ならびに、巴豆、大黃などの強い瀉下剤が使われている。これに対して『和剂局方』では、それらが全く使われていない。

(2) 『外台秘要方』では、附子、蜀椒、烏頭、呉茱萸などの、強い熱薬が多用されている。

(3) 『外台秘要方』で使われる緩和な利尿剤は種類が少なく、白朮、茯苓、半夏などである。これに対して『和剂局方』では、白朮、茯苓、半夏に加えて、五味子、桑白皮、款冬花、白礬、紫菀など、その種類が多い。

(1)～(3)で指摘した『外台秘要方』と『和剂局方』との相違を、痰飲に対する治法の違いから、次のように考察した。

『外台秘要方』では『傷寒論』と同様、外因性の疾患に対する発汗、吐、下法を治療法の基本にし、病邪（痰飲）を強い利尿剤などで排泄する方法を採用している。また、『傷寒論』などの古典では、水毒は陰病として扱われることが多く、この治療のために附子や山椒などの熱薬がしばしば用いられている。したがって、『外台秘要方』における強い利尿剤ならびに熱薬などの使用は古典的な治療法に由来すると考えられる。

一方、『和剂局方』では、強い利尿剤を用いず、緩和な利尿剤で対応している。この治療法には、脾胃の機能を損ねないことを重視する、肺胃の理論が影響を及ぼしていると推定される。このような『和剂局方』の治法は、次に示す『万病回春』痰飲篇の治法に近いも

のであったと推測できよう。「凡そ痰症を治するに、全く利薬を用うべからず。過って脾の気をして虚弱ならしむるときは、痰反って生じやすくして多し。若し脾虚して痰を生ずる者は、健脾、燥湿を用う。便ち利補兼ね用うることを要す」。

5. 二陳湯の出典

一般に通行している『和剂局方』では、二陳湯は痰飲篇の紹興統添方（紹興年間は1131-1162年）の中に記されている。ただし、日本に唯一残されている宮内庁書秘部の南宋版の『和剂局方』⁸⁾（大観年間の原方、紹興統添方、呉直閣増諸家名方に相当する部分により構成されている）には、二陳湯は収載されていない。また、1260年に著された『簡易方』や1264年に著された『仁斎直指方論』では、12世紀後半に著された『易簡方』の二陳湯を引用している。以上のことから、『和剂局方』の二陳湯は『易簡方』を引用したと推定される。ただし、処方後の加減方の記述は採用していない。『和剂局方』では処方の加減方を記さず、一方、『易簡方』では基本処方とその加減方の双方を記している。第6～7節で『和剂局方』と『易簡方』の二陳湯を比較した。

6. 『和剂局方』における二陳湯の意義

『和剂局方』痰飲篇の紹興統添方に記された二陳湯は次のようである。

「(a) 治痰飲為患、(b) 或嘔吐悪心、或頭眩心悸、或中脘不快、或発為寒熱、或因食生冷脾胃不和。(c) 半夏、橘紅、白茯苓、甘草、[生姜、烏梅]⁹⁾」

二陳湯の主治症の記述は上記の(a)ならびに(b)から構成されている。(b)に記された症状は発作性の症状であること、さらに、条文中に「発すれば(発作をおこせば)」と記されていることから、(b)の記述は、一定の場所に停滞していた痰飲(a)が発作を起こし、体の各所に病証を出したことを意味していると推定される。停滞した痰飲は流動性に欠けていて粘性を持つことから、動くときには発作的に動くと考えられる。この病証は胸膈

表 2 『和剤局方』と『外台秘要方』における痰飲の処方中の生薬の使用頻度
 ((処方中の生薬の使用回数/処方数)×100)

| 『和剤局方』 44 処方 | 『外台秘要方』 | 『外台秘要方』 73 処方 | 『和剤局方』 | | |
|--------------|---------|---------------|--------|------|------|
| 半夏 | 59.1 | 26.0 | 肉桂 | 37.0 | 22.7 |
| 生姜 | 59.1 | 34.2 | 茯苓 | 34.2 | 27.3 |
| 甘草 | 36.4 | 32.9 | 生姜 | 34.2 | 59.1 |
| 人參 | 29.5 | 23.3 | 甘草 | 32.9 | 36.4 |
| 茯苓 | 27.3 | 34.2 | 白朮 | 28.8 | 13.6 |
| 陳(橘)皮 | 27.3 | 15.1 | 半夏 | 26.0 | 59.1 |
| 乾姜 | 25.0 | 12.3 | 人參 | 23.3 | 29.5 |
| 杏仁 | 22.7 | 13.7 | 大黃 | 20.5 | 0 |
| 肉桂 | 22.7 | 37.0 | 附子 | 17.8 | 2.3 |
| 五味子 | 15.9 | 4.1 | 枳實 | 17.8 | 6.8 |
| 桑白皮 | 15.9 | 0 | 芍藥 | 16.4 | 4.5 |
| 細辛 | 13.6 | 12.3 | 橘皮 | 15.1 | 27.3 |
| 款冬花 | 13.6 | 0 | 杏仁 | 13.7 | 22.7 |
| 白朮 | 13.6 | 28.8 | 芫花 | 12.3 | 0 |
| 天南星 | 13.6 | 0 | 乾姜 | 12.3 | 25.0 |
| 白礬 | 11.4 | 0 | 細辛 | 12.3 | 13.6 |
| 麻黃 | 9.1 | 6.8 | 甘遂 | 11.0 | 0 |
| 阿膠 | 9.1 | 0 | 巴豆 | 9.6 | 0 |
| 罌粟殼 | 9.1 | 0 | 沢瀉 | 9.6 | 0 |
| 藿香 | 9.1 | 0 | 常山 | 8.2 | 0 |
| 丁香 | 9.1 | 0 | 蒂藶子 | 8.2 | 0 |
| 知母 | 6.8 | 0 | 黃芩 | 6.8 | 0 |
| 皂莢 | 6.8 | 1.4 | 厚朴 | 6.8 | 4.5 |
| 紫菀 | 6.8 | 1.4 | 蜀椒 | 6.8 | 0 |
| 紫蘇 | 6.8 | 0 | 石膏 | 6.8 | 0 |
| 縮砂 | 6.8 | 0 | 旋覆花 | 6.8 | 2.3 |
| 青皮 | 6.8 | 0 | 当歸 | 6.8 | 0 |
| 桔梗 | 6.8 | 5.5 | 防己 | 6.8 | 0 |
| 枳實 | 6.8 | 17.8 | 芒硝 | 6.8 | 2.3 |
| 烏梅 | 6.8 | 2.7 | 麻黃 | 6.8 | 9.1 |
| 良姜 | 6.8 | 0 | 大戟 | 6.8 | 0 |

注) 『和剤局方』では使用回数が2回以下の生薬, 『外台秘要方』では4回以下の生薬は除いてある。

の間に溜まった痰飲の厥逆の症状とみなすことができる。

『和剂局方』には二陳湯以外にも、痰飲の厥逆と見なし得る主治症が存在している(表1)。これらのことから、二陳湯は痰飲による厥逆症に対する処方群中の1処方と位置付けられる。二陳湯(半夏、橘皮、茯苓、甘草)の処方構成における半夏、茯苓、甘草が心下部の水逆を治すと推定されることから、本処方が痰飲による厥逆を治すであろうことも容易に理解できる。

7. 『易簡方』における二陳湯の意義

『易簡方』(王碩, 12世紀後半)は30の基本処方とそれらの加減方(「増損飲子葉三十方」)を基盤として編纂されている¹⁰⁾。それらの中であって、二陳湯は痰飲の基本処方としての地位を与えられている。

『易簡方』の二陳湯の主治症ならびに処方内容は『和剂局方』第6節の(a), (b), (c)とほぼ同じであるが、処方の後に次の記述がみられる。

「(d) 傷寒後不敢進燥藥者亦宜服餌用此, 快脾則飲食倍進, 易得復常. (e) 治瘧疾加草果…下紅圓子. 因酒食所傷, 發為黃疸亦宜用此, 加草果嚙紅圓子多服取効. 嘔吐者加丁香…甚者并服半硫圓. …」

(d)では急性病後の水毒の停滞からくる食欲不振に二陳湯を用いることを述べ、(e)では頑固な痰飲の症状に対し、弱い下剤を併用しながら、二陳湯の加減方に対応することを述べている。(d)では軽度な慢性疾患のため、二陳湯をそのまま用いるのに対し、(e)では頑固な慢性病であることから、二陳湯に加味する方法を採っている。

以上の『易簡方』の記述を総合的に判断するならば、はじめに急性症状(a, b), 次に、急性病の後の症状(d), 次に、さらに慢性化した病証(e)を記しながら、痰飲の病的時間的な変遷に応じて、二陳湯、および、その加味方に対応していることがわかる。

8. 『万病回春』における二陳湯の意義

日本の漢方では二陳湯の条文を引用する際、『和剂局方』や『易簡方』ではなく、明代の『万病回春』(1587年)の条文が引用されることが多い¹¹⁾。

本書では二陳湯の条文において「一切の痰飲化して百病となるを治す」と記し、さらに、方後に「白痰を欬嗽する者は、肺、風寒に感ず。風痰には南星、桔梗、防風、枳実を加う。寒痰には、乾姜、官桂を加う。食積痰は…、線痰を欬嗽する者は…、痰気は…、痰飲は…、痰涎の症は…、湿痰流注は…、痰核は…、痰呃は…」など、30例近い加減方を記している。

「一切の痰飲(を治す)」との記述から、本書では二陳湯が痰飲の基本処方であることを『易簡方』よりもさらに明確に打ち出していることが読み取れる。また、本書に記された多くの加減方の記述は、多岐にわたる慢性的な痰飲、すなわち、初期の痰飲が変化して生じた別の痰飲の全てに対応した治療法を示している。

痰飲は停滞性の強い体液であることから、慢性化しやすい疾患である。このような疾患には、厥逆という急性病の病理観で対応する『和剂局方』よりも、慢性病としての対応が十分な『万病回春』の見方が採用され、現在でも『万病回春』の記述が支持されていると考えられる。

摘 要

(1) 『和剂局方』痰飲篇では痰飲を「肺と胃が俱に病む」という理論に基づいて論じる例が多く認められた。この理論は唐代までの医方書には見られず、『和剂局方』と同時代の医書に多数見出されることから、この時代の病理観であることを指摘した。

(2) 『外台秘要方』と『和剂局方』の「痰飲」に用いられる処方の構成生薬を比較し、①前者では強い利水剤、瀉下剤、熱薬が多く、後者ではこれらが少ないこと、②後者では緩和な鎮咳作用のある利水剤が多いこと、

③ 後者における薬物の用い方は「脾の気を損ねないために利薬を避ける」という治法と関連していること、を指摘した。

(3) 『和剂局方』痰飲篇における二陳湯は「停滞した痰飲の厥逆」に対する処方群のうちの1処方であることを指摘し、さらに時代が下るにつれて、慢性病も含めた痰飲の基本処方として拡大解釈されるようになった経過を明らかにした。

引用文献および注

- 1) 遠藤次郎, 中村輝子, 八巻英彦, 宮本浩和: 痰の起源 (1), 日本医史学雑誌, **39**, 333-345 (1993); 痰の起源 (2), 同誌, **39**, 543-553 (1993); 飲の起源, 同誌, **40**, 435-445 (1994).
- 2) 遠藤次郎, 鳴海里香, 中村輝子: 『和剂局方』の編纂過程, 日本生薬学会第49年会, 講演要旨集, p. 131 (2002).
- 3) 増広太平惠民和剂局方: 燎原書店, 東京 (1976).
- 4) 肺胃論は五臓論を加味した三焦論と推定される。『聖濟総録』巻54, 三焦門, 巻67, 諸気門参照。
- 5) 喻堅柏等編: 中華医典, 湖南電子音像出版社, 長沙 (1998).
- 6) 病門ごとの通し番号。以下同じ。
- 7) 『聖濟総録』の「痰飲統論」では三焦論が古典的な病因論(四飲, 五飲)を包含することを述べている。「古方論飲病有四, 即痰飲, 懸飲, 溢飲, 支飲也。…又有五飲…病雖多端, 悉由三焦不調氣道否洪而病焉」
- 8) 小曾戸洋: 宮内庁書機部所蔵5巻本『和剂局方』について, 漢方研究, **10**, 340-343 (1985).
- 9) 生姜, 烏梅は処方の後ろに記された煎じ方の条文に記されている。
- 10) 「増損飲子葉三十方」に付随して「市肆飲子葉一十種」がある。
- 11) 日本における後世派の代表的な医方書『衆方規

矩』における二陳湯も『万病回春』のそれを採っている。

Summary

An examination of the *tanyin* chapter of the “*Heji Jufang*”, the world’s first national pharmacopoeia and the major pharmacopoeia of the Northern *Sung* era, yielded the following findings :

(1) In the *tanyin* chapter, we identified many examples of discussions based on the theory of “lung and stomach disorders”. Since this theory is not found in medical books before the *Tang* era, and since many examples can be found in the “*Heji Jufang*” and other medical books of the same period, we believe this is a view of pathology peculiar to the Northern *Sung* era.

(2) A comparison of the components of prescriptions used in the “*Waitai Miyao-fang*” and the *tanyin* chapter of the “*Heji Jufang*” revealed that the former contains many strong diuretics, purgatives, and crude drugs of a hot nature, while the latter contains few of these but many diuretics that have a mild antitussive effect. We believe the use of medicines in the latter is related to the treatment of “avoiding diuretics and purgatives which could adversely affect *pi qi*.”

(3) We pointed out that the *er chen tang* in the *tanyin* chapter of the “*Heji Jufang*” is merely one prescription of a group of prescriptions to treat a morbid condition caused by the disorders of the stagnant *tanyin*. We revealed in the “*Yijian-fang*” and “*Wanbing Huichun*” the process by which, with the passage of time, that *er chen tang* came to be widely interpreted as the basic prescription for *tanyin*, including chronic cases.

炙甘草を中心にした薬対から『傷寒論』処方の構成を探る

片貝真寿美*¹, 谿 忠人*¹A Pair of Crude Drugs Used in *Shang-Han-Lun*, especially
the Ways of Using Roasted LicoriceMasumi KATAKAI*¹ and Tadato TANI*¹

(2003年7月30日受理)

1. はじめに

我々は現代医療に適した新たな生薬処方の考案を目指している。その一環としてアトピー性皮膚炎に用いられる30種類ほどの漢方処方の抗アレルギー作用を西洋薬と比較しながら検証し¹⁾、生薬を組み合わせて煎じる意義を解明している²⁾。また一般用製剤における生薬の配合意義の製剤学的検証も行っている³⁾。これらの薬理薬剤実験を踏まえて既存の処方内容を改変した新処方を考案中である。

生薬の新たな組み合わせを考える場合、歴代の処方創案された理由を参考にしたいが医方書には記されていない。そこで医方書における生薬の使用頻度と適応症候を整理し、そこから用薬規範(理・法・方・薬の経験知)を歴観することを考えた。まず『傷寒論』⁴⁾と『金匱要略』⁵⁾のデータベースを構築し、傷寒(急性発熱性疾患)の病期(病位:経過)、および雑病における病名(症候・病態)における生薬の使用頻度から用薬規範を探る考証を進めてきた。

今回は『傷寒論』について2種類の生薬の組み合わせ(薬対)を検証した。漢方処方

生薬を単味で用いた経験を踏まえて二味の処方が考案され、これを最小単位として次々と生薬が加味されたと考えられる⁶⁾。この経緯は文字に書きとめられる以前の状況であり詳細は明らかでない。

薬対という言葉は『神農本草経』に引用された『雷公薬対』に見られ、最近の中国では薬対⁷⁾あるいは対薬とも記載されている。日本では「二味の薬徴」⁸⁾として優れた考察がある。ここでは新処方考案のヒントを得るために『傷寒論』のデータベースから重要生薬の炙甘草(甘,平:補脾和胃,益気復脈:帰心脾胃胃経)を中心とした薬対を整理した。

2. 方 法

1) テキスト, 使用ソフト, データベース構築基準

データベースの底本(『傷寒雑病論』⁹⁾に収載された趙開美版『傷寒論』), データベース構築ソフト(The CARD), データ整理ソフト(Excel 2000)および入力基準は前報¹⁾と同様である。

2) 処方の病期分類(再配分)

処方の六病期(病位)への再配分は前報¹⁾と同様に『漢方概論』¹⁰⁾と『漢方処方類方鑑別

*¹ 富山医科薬科大学和漢薬研究所 Institute of Natural Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University. 2630 Sugitani, Toyama, 930-0194.

便覧¹¹⁾に基づいた。生薬の薬性・薬能・帰経も同様に『中華人民共和国薬典 2000 年版 1 部』に基づいた。

3. 結果および考察

1) 『傷寒論』112 処方の薬対 (表 1)

『傷寒論』のデータベース⁴⁾から、薬対を抽出し頻度の高いものを表 1 にまとめた。これらが『傷寒論』112 処方 (93 生薬) の基本骨格である。

薬対の上位 10 種類は桂枝湯を構成する 5 種類の生薬 (炙甘草, 大棗, 桂枝, 生薑, 芍薬) の組み合わせである。この中で桂枝甘草湯, 芍薬甘草湯が二味の処方として記載されている。薬対の頻度からも『傷寒論』における桂枝湯とその関連処方の重要性が前報¹⁾と同様に確認できた。この 5 生薬の薬性 (五

気¹²⁾) は、芍薬を除いて温熱薬または平薬である。これらは身体を温めて傷寒 (急性熱性疾患: とくに太陽病期と太陰病期) を治療することを意味している。

表 1 に記載されていないが、11 位以降には少陽病期の処方群 (小柴胡湯や半夏瀉心湯) を構成する炙甘草-人參 (15 回: 11 位), 炙甘草-半夏 (13 回: 12 位), 半夏-大棗 (12 回: 14 位) が見られる。また太陽病期の麻黄剤の基本となる炙甘草-麻黄と麻黄-桂枝はそれぞれ 14 位 (12 回) と 18 位 (10 回) である。陰証や陰病期に用いられる四逆湯や理中丸などの基本になる炙甘草-乾薑の薬対は 13 回 (14 位) である。これらが傷寒の経過治療における薬対の基軸である。

2) 炙甘草-桂枝の薬対 (表 2)

炙甘草¹³⁾-桂枝 (辛甘・温: 発汗解肌, 温通

表 1 『傷寒論』(112 処方) における生薬の薬対と処方

| 順位 (回数) | 薬対生薬【性味; 帰経】 (代表的な処方) |
|------------|--|
| 1. (37 回) | 炙甘草【甘・平; 心・肺・脾・胃】-桂枝【辛甘・温; 心・肺・膀胱】 桂枝湯, 麻黄湯, 葛根湯, 小青龍湯, 柴胡桂枝湯, 桂枝人參湯, 桂枝甘草湯 |
| 2. (36 回) | 炙甘草-大棗【甘・温; 脾・胃】 桂枝湯, 葛根湯, 小柴胡湯, 半夏瀉心湯, 小建中湯, 茯苓桂枝甘草大棗湯 |
| 3. (33 回) | 生薑【辛・微温; 肺・脾・胃】-大棗 桂枝湯, 葛根湯, 小柴胡湯, 小建中湯, 呉茱萸湯, 炙甘草湯 |
| 4. (31 回) | 炙甘草-生薑 桂枝湯, 葛根湯, 小柴胡湯, 小建中湯, 茯苓甘草湯, 炙甘草湯 |
| 5. (26 回) | 桂枝-大棗 桂枝湯, 葛根湯, 柴胡桂枝湯, 小建中湯, 炙甘草湯 |
| 6. (25 回) | 炙甘草-芍薬【苦酸・微寒; 肝・脾】 桂枝湯, 葛根湯, 柴胡桂枝湯, 芍薬甘草湯, 小建中湯, 桂枝加芍薬湯, 四逆散 |
| 7. (24 回) | 桂枝-生薑 桂枝湯, 葛根湯, 柴胡桂枝湯, 小建中湯, 炙甘草湯 |
| 8. (21 回) | 芍薬-大棗 桂枝湯, 葛根湯, 柴胡桂枝湯, 小建中湯 |
| 9. (20 回) | 芍薬-生薑 桂枝湯, 葛根湯, 柴胡桂枝湯, 小建中湯, 真武湯 |
| 10. (19 回) | 桂枝-芍薬 桂枝湯, 葛根湯, 柴胡桂枝湯, 桂枝加芍薬湯, 小青龍湯, 小建中湯 |

◎ 112 処方中の頻度の高い薬対とそれを配剤する代表的な処方を記載した。

◎ 『傷寒論』には 2 味の処方として甘草乾薑湯, 乾薑附子湯, 桂枝甘草湯, 梔子豉湯, 梔子乾薑湯, 芍薬甘草湯, 大黃黄連瀉心湯, 赤石脂禹餘糧湯, 桔梗湯がある。

表 2 炙甘草-桂枝の薬対を含む 3-5 味の『傷寒論』処方

| 配合薬 | 処方 | 病期と主治 |
|----------|---------------|--------------------------|
| | 桂枝甘草湯 | 少陽病期：発汗過多，冒心，心下悸 |
| 半夏 | 半夏散及湯 | 少陰病期：咽中痛 |
| 麻黄 杏仁 | 麻黄湯 | 太陽病期：頭痛，発熱，身疼，腰痛，骨節疼痛，など |
| 茯苓 | 白朮 苓桂朮甘湯 | 少陽病期：心下逆満，気上衝，頭眩 |
| | 生薑 茯苓甘草湯 | 少陽病期：心下悸 |
| | 大棗 苓桂甘棗湯 | 太陰病期：臍下悸，奔豚 |
| 龍骨 牡蛎 | 桂枝甘草龍骨牡蛎湯 | 少陽病期：煩躁 |
| 附子 白朮 | 甘草附子湯 | 太陽・少陰病期：骨節疼煩，掣痛不得屈伸など |
| 生薑 大棗 | 桂枝去芍薬湯 | 太陽病期：胸満 |
| 生薑 | 大棗 { 芍薬 { 桂枝湯 | 太陽病期：悪寒，悪風，営衛不和など |
| | | 桂枝加桂湯 |
| | 附子 { 桂枝加芍薬湯 | 太陰病期：腹満 |
| | | 桂枝附子湯 |
| | 桂枝去芍薬加附子湯 | 少陰病期：胸満，微寒 |
| 大黄 芒消 桃仁 | 桃核承気湯 | 陽明病期：熱結膀胱，如狂，少腹急結 |
| 人参 乾薑 白朮 | 桂枝人参湯 | 太陰病期：利下不止，心下痞鞭 |

◎ 処方の病期配分は前報¹³⁾に従った。

◎ 桂枝湯と桂枝加桂湯と桂枝加芍薬湯は生薬組成が異なっている。桂枝附子湯（桂枝 4 両，附子 3 枚，生薑 3 両，大棗 12 枚，甘草 1 両）と桂枝去芍薬加附子湯（桂枝 3 両，甘草 2 両，生薑 3 両，大棗 12 枚，附子 1 枚）も組成比の相違で主治が異なっている。

◎ 炙甘草-桂枝の薬対は桂枝湯関連処方以外に黄連湯，当帰逆湯，当帰逆加呉茱萸生薑湯，炙甘草湯にも含まれている。

◎ 炙甘草（甘，平：補脾和胃，益気復脈：帰心肺脾胃経）-桂枝（辛甘，温：発汗解肌，温通経脈，助陽化気，平衡降気：帰心肺膀胱経）の薬対は心陽虚による動悸（心下悸・臍下悸）やのぼせ感（奔豚，気の上衝）に用いられる（茯苓や大棗を併用）。またこの薬対は辛温解表剤（麻黄湯など）や温裏・温経剤（当帰逆湯や桂枝附子湯など）冷えを改善する処方の基軸でもある。

経脈，助陽化気，平衡降気：帰心肺膀胱経）の薬対は『傷寒論』における薬対頻度第 1 位を占めている。この薬対からなる二味の処方として発汗過多による動悸（心陽虚の心下悸）を主治する桂枝甘草湯が記載されている（表 2）。この薬対は動悸・息切れ，頭痛，めまい感に用いる処方群の基本骨格である。処方例として，茯苓桂枝甘草大棗湯（苓桂甘棗湯：臍下悸，太陰病期），茯苓桂枝白朮甘草湯（苓桂朮甘湯：気上衝胸，少陽病期），茯苓甘草湯（心下悸，少陽病期），および炙甘草湯（心動悸，少陽病期）や桂枝人参湯（心下痞鞭，太陰病期）などがある¹⁴⁾。これは桂枝の「心」の帰経と薬能（助陽・平衡降気）に基づく配剤

といえる¹⁵⁾。これらの処方には炙甘草-大棗（36 回），炙甘草-茯苓（6 回）や炙甘草-白朮（6 回）および炙甘草-人参の薬対も含まれている。また炙甘草は少気（息切れ）に用いることが例示されている（梔子甘草豉湯）。

この炙甘草-桂枝の薬対は，太陽病期の榮衛を和する桂枝湯類と太陰病期の腹満に用いる桂枝加芍薬湯関連処方の骨子でもある。さらにこの薬対は炙甘草-附子（11 回）や桂枝-附子（5 回）とともに桂枝附子湯（エキス剤の桂枝加朮附湯）など冷えによる痛みを軽減する附子剤（散寒・補陽剤）にも含まれている。

また炙甘草-桂枝は炙甘草-麻黄（12 回）の薬対とともに麻黄湯，葛根湯，小青龍湯のよ

うな麻黄剤の骨格になっている。これらの喘・心下有水気などに用いる麻黄剤は麻黄の帰経である「肺・膀胱」が司る利水の薬能に基づくものと考えられる。

炙甘草-桂枝と炙甘草-麻黄は性味（辛温）と薬能（発汗）と帰経（肺・膀胱）は共通であるが、炙甘草-桂枝の薬対は前述のように気逆・臍下悸・心下悸などを主治とする処方用いられる。一方、炙甘草-麻黄の薬対は麻黄杏仁甘草石膏湯（麻杏甘石湯）に代表されるように喘を調整する基軸である。このような五味と帰経に基づく考察は絶対的ではないが経験知の一端として活用できる面もある。

3) 炙甘草-大棗, 炙甘草-生薑の薬対

炙甘草-大棗(甘; 温: 補中益気, 養血安神: 婦脾胃経)の薬対を含む茯苓桂枝甘草大棗湯(苓桂甘棗湯)には, 甘味による和中緩急という薬能を生かした臍下悸や奔豚に用いるという特異な主治がある¹⁶⁾。一方, 炙甘草-大棗は炙甘草-生薑(辛; 微温: 解表散寒, 温中止吐, 化痰止咳: 婦肺脾胃経)¹⁷⁾や生薑-大棗の薬対とともに多くの処方を構成する基盤になっている。これは外感病である傷寒の治療の基礎に温・平薬による「脾・胃」経を整えることの重要性が示されている。これらの薬対は重要であるが基本的でありすぎるために特記されなかった薬対といえる。

4) 炙甘草-芍薬の薬対(表3)

炙甘草-芍薬(苦, 酸, 微寒: 平肝止痛, 養

血調経, 斂陰止汗: 婦肝脾経)の組み合わせは, この薬対のみで構成された芍薬甘草湯がある。『傷寒論』には発汗後(桂枝湯の誤用による脱水)の筋肉緊張(攣急)を緩解する処方として記載されている。これは芍薬の「酸」による収斂と炙甘草の「甘」と連携した養血, 平肝止痛に基づく用法である。現代では本方の過敏性腸症候群の腹痛やこむら返りの筋肉痛に対する有用性が二重盲検群間比較試験¹⁸⁾で検証されている。

炙甘草-芍薬の薬対は桂枝湯および桂枝加芍薬湯や関連処方(柴胡桂枝湯など)の基本骨格である(表3)。桂枝加芍薬湯は『傷寒論』に瀉下剤誤用後の脱水と腹痛, 腹部膨満感を緩解する例が記載されている。本方(太陰病期の主方)は桂枝湯(太陽病期の主方)に芍薬(苦, 酸, 微寒; 平肝止痛)を増量した処方である。芍薬の薬能(脾を養血)によって脾虚による太陰病期の腹満を調整する狙いである¹⁹⁾。あるいは芍薬甘草湯の用途を拡大するために温性の桂枝, 生薑, 大棗を加味した処方とも考えられる。なお『傷寒論』には, 胸満には桂枝去芍薬湯を用いる指示があり腹満と胸満の弁別の重要性が記載されている。

この炙甘草-芍薬の薬対は桂枝湯類と異なる系列の四逆散にも含まれている。本方は『傷寒論』に四肢の冷え(四逆)を伴う腹痛, 泄利下重(残便感のある下痢, 裏急後重, 渋り腹)などを緩解する例が記載されている。

表3 炙甘草-芍薬の薬対を含む3-5味の『傷寒論』処方

| 配合薬 | 処方 | 病期と主治 |
|----------|---------|-----------------------------|
| | 芍薬甘草湯 | 少陽病期: (小便数, 微悪寒) 脚攣急 |
| 附子 | 芍薬甘草附子湯 | 少陰病期: 悪寒 |
| 柴胡 枳実 | 四逆散 | 少陽病期: 欬, 悸, 小便不利, 腹中痛, 泄利下重 |
| 黄芩 大棗 | 黄芩湯 | 少陽病期: 自下利 |
| 桂枝 大棗 生薑 | 桂枝湯 | 太陽病期: 悪寒, 悪風, 営衛不和など |
| | 桂枝加桂湯 | 太陽病期: 奔豚 |
| | 桂枝加芍薬湯 | 太陰病期: 腹満 |

◎ 処方の病期配分は前報¹⁾に従った。

◎ 炙甘草(甘, 平: 補脾和胃, 益気復脈: 婦心肺脾胃経)-芍薬(苦, 酸, 微寒: 平肝止痛, 養血調経, 斂陰止汗: 婦肝脾経)の薬対は桂枝加芍薬湯など気血不和による筋(骨格筋と平滑筋)の緊張による疼痛の改善に用いられる。

四逆散の四逆は四逆湯(炙甘草, 乾薑, 附子: 回陽救逆)の適する冷え(寒厥)ではなく, 白虎湯を用いる裏有熱の厥(熱厥)に類似した症候だと理解されている. そのため四逆散には微寒性の芍薬や柴胡が配剤されている²⁰⁾. 現代中医学において四逆散は, 柴胡(和解表裏, 疏肝, 昇陽: 婦肝胆経)と枳実(破気消積, 化痰散痞: 婦脾胃経)の薬能に基づいて精神的ストレスによる抑うつ状態や消化器症状を改善する疏肝理気剤として重視されている.

なお『傷寒論』では柴胡-枳実の薬対の頻度は2回と少ない(また柴胡-炙甘草は5回, 柴胡-芍薬は3回). このことから柴胡-枳実や柴胡-芍薬の用法を理解するには『傷寒論』以降の医方書を歴観する必要がある.

5) 炙甘草-乾薑の薬対(表4)

炙甘草-乾薑(辛, 熱: 温中散寒, 回陽通脈, 燥湿消痰: 婦脾胃腎心肺経)²¹⁾の薬対(表4)は, 桂枝湯構成生薬以外の薬対として最上位にある(22回, 6位). 『傷寒論』に甘草乾薑湯という二味の処方があり, 桂枝湯の誤用による発汗後の煩躁や吐逆を緩解する例が記載されている. これは乾薑の熱性と薬能(温中散寒, 回陽通脈)を活用した用法である. 脱水状態に用いる甘草乾薑湯における炙甘草

の配剤量は四両であり他の処方比に比して多い. これは甘草(glycyrrhizin)のアルドステロン不活化抑制作用によるNa再吸収促進作用(いわゆる甘草の偽アルドステロン症誘発作用に基づく水分保持作用)も関与している.

現代では甘草乾薑湯を単独で用いる例は少ないが, この薬対は太陽・少陽病期の処方(小青龍湯や半夏瀉心湯, 柴胡桂枝乾薑湯)にも用いられている²²⁾. しかしながら炙甘草-乾薑の主体は冷えの改善にあり, 太陰・少陰病期の理中丸(エキス製剤の人參湯)や桂枝人參湯に含まれている. 中でもこの薬対は乾薑-附子の薬対(9回: 24位)と組み合わせられて少陰・厥陰病期の主要処方である四逆湯(炙甘草, 乾薑, 附子: のべ記載回数17回: 第5位⁴⁾)に含まれている. 乾薑-附子の薬対は互いの回陽(とくに腎陽気の回復作用: 下焦虚有寒を補陽して下痢を止める作用)を増強する組み合わせである. この腎陽虚で惹起された脾虚は炙甘草の補脾和胃作用によって調整される. さらに下痢後の亡血(現代中医学の病理の陰虚)を改善するために, 生津(体液保持)作用のある人參を配した四逆加人參湯が用いられる.

一方, 炙甘草-生薑(辛; 微温: 解表散寒,

表4 炙甘草-乾薑の薬対を含む3-5味の『傷寒論』処方

| 配合薬 | 処方 | 病期と主治 | |
|-----|---------------|---------------------------|-------------------------------|
| 附子 | 甘草乾薑湯 | 太陰病期: 咽中乾, 煩躁吐逆 | |
| | 四逆湯 | 少陰・厥陰病期: 身體疼痛, 下痢清穀, 悪寒など | |
| | 通脈四逆湯 | 少陰・厥陰病期: 下痢清穀, 裏寒外熱など | |
| 附子 | 人參 四逆加人參湯 | 少陰・厥陰病期: 悪寒, 脈微, 復利, 亡血 | |
| | 猪膽汁 通脈四逆加猪膽汁湯 | 厥陰病期: 四肢拘急, 脈微欲絶 | |
| 人參 | 附子 茯苓 茯苓四逆湯 | 少陰・厥陰病期: 煩躁 | |
| | 白朮 | 桂枝 桂枝人參湯 | 太陰病期: 遂協熱而利, 心下痞鞭 |
| | | 蜜 理中丸 | 太陰病期: 霍亂, 頭痛, 発熱, 身疼痛, 寒多不用水者 |

◎ 処方の病期配分は前報⁴⁾に従った.

◎ 甘草乾薑湯は炙甘草4: 乾薑2であり炙甘草の配剤量が多い. 関連する通脈四逆湯(2: 3), 四逆加人參湯(2: 1.5), 茯苓四逆湯(2: 2.5)などでは甘草と乾薑の組成比は異なっている.

◎ 炙甘草(甘, 平: 補脾和胃, 益気復脈: 婦心脾胃胃経)-乾薑(辛; 熱: 温中散寒, 回陽通脈, 燥湿消痰: 婦脾胃腎心肺経)の薬対は, 陽虚による下利(下利清穀)冷え症などの改善に用いられる(附子, 人參と併用).

温中止吐，化痰止咳：帰脾胃腎経）の薬対（37回：4位）は，桂枝と併用されて表寒証に用いる桂枝湯とその関連処方（葛根湯）や少陽病期の処方（黄芩加半夏生薑湯，小柴胡湯，柴胡桂枝湯）にも見られる．少陽病期の処方には炙甘草-人參，炙甘草-半夏（13回，12位），半夏-大棗（12回，14位），半夏-生薑（10回，18位）も含まれている²³⁾．なお生薑は嘔吐²⁴⁾を改善する生薬と記載されている（梔子生薑豉湯）．これらの処方は黄芩・黄連・柴胡などの寒涼性の生薬を含み，胃中不和や胸脇満などに用いられている．

また炙甘草-生薑は桂枝，芍薬と併用されて太陰病期の桂枝加芍薬湯関連処方に含まれている．さらに「内有久寒」に用いる当帰四逆加呉茱萸生薑湯にも乾薑ではなく炙甘草-生薑の薬対が配剤されている．

6) 『傷寒論』の汎用生薬の薬対（表5，6）
112処方中の汎用生薬は前報⁴⁾で明らかにしたように上位は桂枝湯を構成する5生薬であり，炙甘草（67回）が第1位，以下，桂枝と大棗（各40回），生薑（37回），芍薬（30回）と続く．

表5に示したように炙甘草の薬対の上位4種は桂枝湯の構成生薬である．各生薬は炙甘草と高い比率で薬対を形成していることがわかる．表6に頻度順位2位以降の生薬の薬対を示した．生薑と大黃以外の生薬では炙甘草との薬対が第1位を占めている．これらのことから方剤構成における炙甘草の重要性が再確認できる．桂枝湯に含まれる5生薬はすでに論じてきたので，それ以外の生薬に関して記載する．

桂枝-麻黄(辛, 微苦：発汗散寒, 宣肺平喘,

表5 『傷寒論』（112処方）における炙甘草の薬対と比率

| | | |
|-------------|------------|----------------------|
| 37回 (55.2%) | 桂枝 (92.5) | 【辛甘・温 ; 心・肺・膀胱】 |
| 36回 (53.7) | 大棗 (90.0) | 【甘・温 ; 脾・胃】 |
| 31回 (46.3) | 生薑 (83.8) | 【辛・微温 ; 肺・脾・胃】 |
| 25回 (37.3) | 芍薬 (83.3) | 【苦酸・微寒; 肝・脾】 |
| 15回 (22.4) | 人參 (71.4) | 【甘微苦・平; 脾・肺・心】 |
| | 乾薑 (68.2) | 【辛・熱 ; 脾・胃・腎・心・肺】 |
| 13回 (19.4) | 半夏 (72.2) | 【辛・温 ; 脾・胃・肺】 |
| | 麻黄 (92.9) | 【辛微苦・温; 肺・膀胱】 |
| 12回 (17.9) | 附子 (60.0) | 【辛甘・大熱; 心・腎・脾】 |
| 11回 (16.4) | 黄芩 (68.8) | 【苦・寒 ; 肺・胆・脾・大腸・小腸】 |
| 7回 (10.4) | 杏仁 (77.8) | 【苦・微温 ; 肺・大腸】 |
| | 石膏 (100.0) | 【甘辛・大寒; 肺・胃】 |
| 6回 (9.0) | 白朮 (60.0) | 【苦甘・温 ; 脾・胃】 |
| | 茯苓 (54.5) | 【甘淡・平 ; 心・肺・脾・腎】 |
| 5回 (7.5) | 柴胡 (71.4) | 【苦・微寒 ; 肝・胆】 |
| | 黄連 (41.7) | 【苦・寒 ; 心・脾・胃・肝・胆・大腸】 |

◎ 薬対生薬の（ ）は当該生薬における炙甘草との薬対比率（%）を示している．炙甘草は55.2%（37回/67回）の割合で桂枝と薬対を構成しているが，桂枝の92.5%（37回/40回）は炙甘草との薬対である．桂枝にとって炙甘草との薬対が重要であることが読みとれる．炙甘草-石膏の薬対は炙甘草にとっては10.4%（7回/67回）であるが，石膏にとっては100%，すなわちすべての石膏配合処方に炙甘草が含まれていることがわかる．

◎ これは炙甘草に関するデータである．甘草を用いる3方（厚朴生姜半夏甘草人参湯・甘草湯・桔梗湯）を含めると生薑（32回），人參（16回），半夏（14回）となる（回数の変更ある生薬のみを記載した）．

表 6 『傷寒論』(112 処方) における使用頻度 2-11 位生薬の薬対と比率

| | |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| 2 位: 桂枝 (40 回/112 処方) | 7 位: 人参 (21 回/112 処方) |
| 37 回 (92.5%) 炙甘草 (55.2%) | 15 回 (71.4%) 炙甘草 (22.4%) |
| 26 回 (65.0) 大棗 (65.0) | 11 回 (52.4) 大棗 (27.5) |
| 24 回 (60.0) 生薑 (64.9) | 10 回 (47.6) 半夏 (55.6), 生薑 (27.0) |
| 19 回 (47.5) 芍薬 (63.3) | 9 回 (42.9) 乾薑 (40.9) |
| 10 回 (25.0) 麻黄 (71.4) | |
| 2 位: 大棗 (40 回/112 処方) | 8 位: 附子 (20 回/112 処方) |
| 36 回 (90.0%) 炙甘草 (53.7%) | 12 回 (60.0%) 炙甘草 (17.9%) |
| 33 回 (82.5) 生薑 (89.2) | 9 回 (45.0) 乾薑 (40.9) |
| 26 回 (65.0) 桂枝 (65.0) | 5 回 (25.0) 桂枝 (12.5), 生薑 (13.5) |
| 21 回 (52.5) 芍薬 (70.0) | 4 回 (20.0) { 芍薬 (13.3), 大棗 (10.0) |
| 12 回 (30.0) 半夏 (66.7) | { 人参 (19.0), 白朮 (40.0) |
| 4 位: 生薑 (37 回/112 処方) | 9 位: 半夏 (18 回/112 処方) |
| 33 回 (89.2%) 大棗 (82.5%) | 13 回 (72.2%) 炙甘草 (19.4%) |
| 31 回 (83.8) 炙甘草 (46.3) | 12 回 (66.7) 大棗 (30.0) |
| 24 回 (64.9) 桂枝 (60.0) | 10 回 (55.6) 生薑 (27.0), 人参 (47.6) |
| 20 回 (54.1) 芍薬 (66.7) | 9 回 (50.0) 黄芩 (56.3) |
| 10 回 (27.0) 半夏 (55.6), 人参 (47.6) | |
| 5 位: 芍薬 (30 回/112 処方) | 10 位: 黄芩 (16 回/112 処方) |
| 25 回 (83.3%) 炙甘草 (37.3%) | 11 回 (68.8%) 炙甘草 (16.4%) |
| 21 回 (70.0) 大棗 (52.5) | 10 回 (62.5) 大棗 (25.0) |
| 20 回 (66.7) 生薑 (54.1) | 9 回 (56.3) 半夏 (50.0) |
| 19 回 (63.3) 桂枝 (47.5) | 7 回 (43.8) { 黄連 (58.3), 人参 (33.3) |
| 8 回 (26.7) 麻黄 (57.1) | { 生薑 (18.9) |
| 6 位: 乾薑 (22 回/112 処方) | 11 位: 大黄 (15 回/112 処方) |
| 15 回 (68.2%) 炙甘草 (22.4%) | 5 回 (33.3%) 芒消 (100.0%) |
| 9 回 (40.9) 附子 (45.0), 人参 (42.9) | 4 回 (26.7) 枳实 (57.1) |
| 6 回 (27.3) { 桂枝 (15.0), 黄芩 (37.5) | 3 回 (20.0) { 厚朴 (50.0), 桃仁 (100.0) |
| { 黄連 (50.0) | { 芍薬 (10.0), 炙甘草 (4.5) |
| | { 桂枝 (7.5), 大棗 (7.5) |
| | { 生薑 (8.1) |

◎ 薬対生薬の () は当該生薬における薬対比率 (%) を示している。使用頻度第 1 位の炙甘草を中心にした表 1 と対比すると、各生薬の炙甘草を薬対とする「重み」が読みとれる。生薑、芍薬、人参、半夏は炙甘草を主要な薬対の相手としているが、炙甘草の薬対比率は高くない。

利水消腫：帰肺膀胱経) の薬対は桂枝にとって 25% の比率であるが、麻黄の 71.4% が桂枝と組み合わせられているので麻黄にとって重要な薬対である。発汗の有無による桂枝-炙甘草-芍薬(衛気不和による自汗, 脈浮緩: 桂枝湯による調和榮衛) と桂枝-麻黄-杏仁(無汗, 脈浮緊: 麻黄湯による宣肺平喘) の使い分けが再確認できた。

生薑-半夏(辛; 温: 燥湿化痰, 降逆止吐, 消痞散結: 帰脾胃肺経) は性味(辛温) も薬能(化痰) も同じ組み合わせであり、さらに半夏を修治する(半夏のえぐみを緩和してコンプライアンスを高くする) 意味を含めた薬対でもある(相畏に相当)。生薑-半夏は著明な薬対であるが生薑の 27.0%, 半夏の 55.6% であり互いに高い頻度ではない。

乾薑は二味の甘草乾薑湯から派生した四逆湯や四逆加入参湯および桂枝人参湯など温劑に含まれる薬対が上位にある。一方、黄連の50%が乾薑と組み合わせられており、これは半夏瀉心湯に見られるように黄連や黄芩の寒性を乾薑で調整する組み合わせである。

附子(辛甘;大熱:回陽救逆,補火助陽,逐風寒湿邪:婦心腎脾経)は炙甘草,乾薑,桂枝など温薬との組み合わせが主体であり,陰病期の寒証を主治する処方の主軸である。

黄芩(苦,寒:清熱燥湿,瀉火解毒,止血,安胎:婦肺胆脾大腸小腸経)の薬対の相手は小柴胡湯および半夏瀉心湯の構成生薬であり,少陽熱証に用いられる。

大黄(苦,寒:瀉熱通腸,涼血解毒,逐瘀通経:婦脾胃大腸肝心包)の薬対の上位は大承気湯の構成生薬(芒硝,枳実,厚朴)である。大黄-芒硝は薬性(苦・寒)および瀉熱通腸という同じ薬能の組み合わせであり,使用に際しては熱証(発熱,反悪寒)の確認が必要である。

4. 結 論

新たな生薬処方を考案するヒントを得るために『傷寒論』112処方(93生薬)における薬対を整理した。薬対は2種類の生薬を組み合わせた処方の最小単位である。『傷寒論』の薬対頻度は桂枝湯を構成する5生薬間が上位にあり『傷寒論』における本方の重要性が再確認できた。5生薬の中で本稿では炙甘草の薬対を中心に考察した。

1) 炙甘草の主要な薬対を整理:処方の創案ヒントになる主要な薬対の用薬規範を表2から表4に整理した。すなわち,炙甘草-桂枝の薬対は心陽虚の動悸に茯苓や大棗と併用し(表4),炙甘草-芍薬の薬対は気血不和による筋緊張の改善に用い(表3),炙甘草-乾薑の薬対は陽虚による下痢や冷え症の改善に附子や人参と併用する(表4)ことを明らかにした。

2) 処方の基盤になる薬対を整理:その他,炙甘草-大棗や生薑-大棗が処方構成の基礎的薬対であることを再確認した。これは互

いの薬能を増強(相須)する組み合わせであるが,煎液の味を調べて服用しやすくする素朴な目的もあったと考えられる。さらに今回の考証の結果,今後検討すべき以下の3課題が明らかになった。

3) 『傷寒論』六病期ごとの考証が必要:『傷寒論』におけるのべ記載回数第1位は大承気湯(46回)である³⁾。大承気湯には大黄-芒硝(5回),大黄-枳実(4回),枳実-厚朴(4回)のような瀉下,理気に関する主要な薬対が含まれている。またのべ記載回数第3位の小柴胡湯には柴胡-黄芩(6回)という少陽病期の熱証に用いる基本骨格がある。これらは今回検討した『傷寒論』全体の薬対解析では順位が低く注目されないが,新処方の考案には重要である。そのため薬対の考察は処方ののべ記載回数も含めて六病期ごとに考察する必要がある。

4) 生薬毎の薬対考証が必要:今回は炙甘草に焦点を当てたが,石膏はすべて炙甘草と併用され,麻黄は92.9%(13/14)が炙甘草と組み合わせられている。上記に関連し,炙甘草以外の生薬の薬対から『傷寒論』を解析すれば異なる知見が得られることになる。

5) 歴代医方書の比較考証が必要:今回の『傷寒論』には人参-黄耆,半夏-陳皮,当帰-芍薬などの薬対が含まれていないことが明らかになった。柴胡-枳実の薬対の応用も十分とはいえない。牡丹皮-桂枝の薬対(桂枝茯苓丸や八味地黄丸)や,柴胡-升麻の薬対(補中益気湯)も『傷寒論』には記載がない。これは歴代の医方書において同様の薬対解析を進めて歴観する必要性を示唆している。

これら今回明らかになった3)-5)の課題に関して現在考証を進めている。

引用文献および注

- 1) T. Yamada, E. Tahara, H. Nagai, K. Terasawa, T. Tani, S. Nunume and I. Saiki: *J. Trad. Med.*, **17**, 17-25 (2000).
- 2) T. Tatsumi, T. Yamada, H. Nagai, K. Terasawa, T. Tani, S. Nunume and I. Saiki: *Biol. Pharm. Bull.*, **24**, 284-290 (2001).

- 3) T. Baba, T. Nishino and T. Tani : *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 194-198 (2003).
- 4) 片貝真寿美, 赤丸敏行, 谿 忠人 : 薬史学雑誌, **37**, 28-35 (2002).
- 5) 片貝真寿美, 赤丸敏行, 谿 忠人 : 薬史学雑誌, **38**, 1-10 (2003).
- 6) なお二味の薬対に生薑を加味して処方を作成する一方で, 桂枝湯のように出来上がった処方に加減して新たな処方を考案する道筋もあったと考えられる.
- 7) 胥慶華, 劉麗雲, 趙瑞華, 孫曉静 (主編) : “中葯葯対大全,” 中国中医药出版社, 北京 (1996).
- 8) 田畑隆三郎 : 傷寒論の謎 : 二味の薬徴, 緑書房, 東京 (1992).
- 9) 日本漢方協会学術部 (編) : 傷寒雑病論, 増訂版, 東洋学術出版社, 市川 (1993).
- 10) 藤平 健, 小倉重成 : 漢方概論, 創元社, 大阪 (1979).
- 11) 藤平 健 : 漢方処方類方鑑別便覧, リンネ, 東京 (1982).
- 12) 五気は「平性」を除いて四気 (寒・涼・温・熱) とも表現される.
- 13) 『傷寒論』において炙の指示が付された甘草を本稿では炙甘草と記載する. なお『傷寒論』において炙の指示がない甘草を用いるのは3方のみである (厚朴生薑半夏甘草人参湯, 甘草湯, 桔梗湯). この中で咽喉痛に用いる甘草湯と桔梗湯の甘草には炙の指示がない. 粘膜への直接作用には炙らない方が良いのかどうか現時点では不明である.
- 14) ここに例示した処方は柴胡加龍骨牡蠣湯や柴胡桂枝乾姜湯と同様に芍薬を含まない. 動悸には桂枝加龍骨牡蠣湯, 加味逍遙散, 四逆散, 小建中湯, 真武湯のように芍薬を含む処方も用いられる. この使い分けに関して新谷らの症例報告が参考になる. 新谷卓弘, 地野充時, 川嶋裕子, 長山紀子, 高屋 豊, 寺澤捷年 : 日東医誌, **53**, 223-228 (2002).
- 15) 『金匱要略』の防己黃耆湯の方後に「気上衝者加桂枝」と桂枝の主治が記されている.
- 16) 『金匱要略』の甘草小麦大棗湯 (甘麦大棗湯) も奔豚に類似した煩躁 (ヒステリー恐怖性障害) に用いられる.
- 17) 本稿の生薑の薬能は中国人民共和国葯典 (2000年版) の生薑 (新鮮なショウガ根茎) の薬能を引用した. これが『傷寒論』の生薑に対応すると考えている. 日本の漢方製剤に用いられている局方のショウキョウは中国の干姜 (乾燥したショウガ根茎 : 日本市場の乾生姜) に相当する. この規格の相違に関して問題が残っている.
- 18) 熊田 卓, 熊田博光, 与芝 真, 中野 哲, 鈴木宏, 丹後俊郎 : 臨床医薬, **15**, 499-523 (1999).
- 19) 本稿では四逆散を少陽病期に分類している. なお文献9) の p. 100 の少陰病篇に記載された四逆散の条文は四逆湯の誤りであるという見解もある.
- 20) ただし太陰病期は脾虚寒証であるから病態によっては微寒性の芍薬 (および大黃) の投与量を減じる指示が付されている ; 文献9) の p. 93.
- 21) 本稿では乾薑の薬能は中国人民共和国葯典 (2000年版) の干姜の薬能を引用した. これが『傷寒論』の乾薑に対応すると考えている. なお日本で現在用いられている乾薑 (煮沸後に乾燥した物) は中国の干姜と調製法が異なっている. 日本の規格の乾薑に相当する中医学の薬能は明確でない.
- 22) 炙甘草-乾薑の薬対を含む半夏瀉心湯や理中丸, 桂枝人参湯には炙甘草-人参の薬対も含まれている (21回 : 7位). 炙甘草-人参は少陽病期の柴胡剤や半夏瀉心湯類および太陰病期に用いる理中丸 (人参湯) の骨格であり, 少陰・厥陰病期の炙甘草-乾薑の薬対とともに消化器症状と倦怠感を改善する基本薬対である.
- 23) なお小柴胡湯の基本となる柴胡-黄芩の薬対は6回, 半夏瀉心湯に含まれる黄芩-黄連は7回である. これらの薬対の薬能は病期ごとに考察する次報で整理したい.
- 24) 冷え症を伴う下痢に用いる真武湯に (乾薑ではなく) 生薑が配剤されている. その理由は明らかではないが, 「下痢嘔者」とあるので嘔の改善のために (乾薑) ではなく生薑が配剤されているとも考えられる.

Summary

The frequency and usage of “Yao-dui” (pair of two kinds of crude drugs, Yaku-tai (薬対) in Japanese) used in *Shang-Han-Lun*, a famous formulary in traditional Chinese medicine, was examined. The best ten kinds of pairs of two crude drugs frequently mentioned in the formulary were those among five drugs contained in *Guizhi-tang* (Keishi-to (桂枝湯) in Japanese), which is a major formulation in *Shang-Han-Lun*. Radix Glycyrrhizae Pre-

parata (Sha-kanzo (炙甘草) in Japanese) and Ramulus Cinnamomi (Keishi(桂枝)in Japanese) were used in pairs very frequently, which is used for the treatment of palpitation caused by *Xin-yang* deficiency (Shin-yo-kyo (心陽虚) in Japanese) and usually used with Poria. Radix Glycyrrhizae Preparata and Radix Paeoniae worked in pairs for the treatment of muscular spasm and pain due to *Xue*-deficiency-syndrome (Kekkyo (血虚) in Japanese).

Radix Glycyrrhizae Preparata is used together with Rhizoma Zingiberis (Kankyō (乾薑) in Japanese) for the treatment of diarrhea accompanied with cold pain in the lower abdomen and usually used with Radix Ginseng and Aconiti Preparata. The experimental knowledge of the usage of these crude drug pairs will be useful to create a new formulation of crude drugs for modern medical treatment.

キノロン系合成抗菌薬の開発と変遷

高橋 寿^{*1,*2}, 早川 勇夫^{*1,*3}, 秋元 健^{*1,*4}The History of the Development and Changes of
Quinolone Antibacterial AgentsHisashi TAKAHASHI^{*1,*2}, Isao HAYAKAWA^{*1,*3} and Takeshi AKIMOTO^{*1,*4}

(2003年8月4日受理)

1. 緒 言

1920年代から始まる抗菌化学療法剤の開発と変遷は、合成抗菌薬であるサルファ剤に端を発する。次いで、1929年にフレミングによりペニシリンが発見され、1940年代のベンジルペニシリンの臨床への登場に至っている。β-ラクタム系抗菌剤は過去50余年の間、医薬品合成化学者による化学修飾の展開を経て次々に改良を加えられ、細菌感染症治療薬の中心を担ってきたことはいうまでもない。その間、マクロライド系、アミノ配糖体系の抗菌薬が開発・上市され、次いで、1962年に最初のキノロン系合成抗菌薬であるナリジクス酸 (NA) が開発され、抗菌化学療法分野に登場した。キノロン系抗菌薬の登場から今日まで約40年が経過したが、その間、膨大な数の化合物が、特に、日本の医薬品合成化学者を中心に合成され、抗菌力の向上から副作用の低減に至る様々な改良（化学修飾）が加えられた。やがて、ノフロキサシン (NFLX)

の発見に至り、シプロフロキサシン (CPFX)、オフロキサシン (OFLX) やレボフロキサシン (LVFX) に代表される世界的ブランドのニューキノロン薬の登場により、キノロン系抗菌薬はβ-ラクタム系抗菌剤と共に抗菌化学療法の大壁を担う地位を占めるに至った。ニューキノロン薬は、好気性および嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌までをカバーする広範な抗菌スペクトルを有し、細菌特有のDNA合成系酵素であるDNAジャイレースとトポイソメラーゼⅣの標的阻害に基づく強力な殺菌作用が特徴である。さらに、良好な経口吸収性と組織移行性に裏打ちされた高い有効性を示し、今日では経口剤を中心に広く臨床応用されている。特に、ニューキノロン薬の優れた経口抗菌剤としての特徴は、複雑性尿路感染症や慢性気道感染症の外来治療を可能にし、その医療貢献度は大きいと評価されている。

しかしながら、使用頻度、使用量の増加に伴い、他の抗菌化学療法剤と同様、キノロン耐

*1 第一製薬株式会社東京研究開発センター創薬化学研究所 *Medicinal Chemistry Research Laboratory, Tokyo R & D Center, Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.* 1-16-13 Kita-Kasai, Edogawa-ku, Tokyo 138-8630.

*2 第一製薬株式会社創薬化学研究所主任研究員

*3 第一製薬株式会社取締役創薬化学研究所長

*4 第一製薬株式会社前顧問

性菌の出現と増加が問題になりつつある。特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、多剤耐性緑膿菌 (MDRP)、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)、および淋菌ではその頻度が上昇しつつある。当然、それら耐性菌に対しさらなる活性増強を目指した誘導体研究も進められてきた。レボフロキサシン (LVFX)、ガチフロキサシン (GFLX)、モキシフロキサシン (MFLX、国内開発中) を代表とするいわゆるレスピラトリーキノロン薬である。これらキノロン剤は、特に呼吸器感染症の3大起因菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌、カタラーリス菌に対し強い抗菌活性を示す。さらに、MRSA やバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) に対してキノロン剤を含めた既存の抗菌薬の抗菌活性を上回る新世代キノロン剤も開発途上にある。

ニューキノロン薬の臨床評価が高まる一方、低頻度ではあるが、非臨床試験や臨床試験では想定もしくは把握されていなかった副作用が明らかとなってきた。それらは、初期に一部のニューキノロン薬でみられた中枢神経系への作用 (中枢毒性)、テオフィリン等の併用における薬物相互作用、および光線過敏症 (光毒性) であり、さらに、最近になって一部のニューキノロン薬で重篤な副作用である肝不全や肝移植に至るような肝毒性、不整脈や心電図QT延長作用の心毒性、低血糖 (血糖値異常)、横紋筋融解症などが明らかとなっている。これらの副作用は、市販後数年を経て明らかになるものが多く、そのために市販後や開発途上で撤退や使用制限を余儀なくされた薬剤も少なくない。また、キノロン薬の副作用として、ナリジクス酸が幼弱動物に対する関節毒性を有することが知られており、ノルフロキサシンを除いて小児への使用は禁止されている。最近、これら副作用の低減が医療現場から求められており、開発中のキノロン薬には、これらの副作用を低減したいわゆる安全性の高い化合物も報告されている。

NFLX の上市以後、現在に至るまでに国内で上市されたニューキノロン薬は11薬剤に

達しており、ニューキノロン薬は、その優れた抗菌力と有効性、および良好な薬物動態から今日では経口抗菌薬市場の3分の1を占めるまでに至っている。本稿では、最初のナリジクス酸の登場から、日本において上市・開発されたニューキノロン薬、さらに、最近の開発動向まで、キノロン系合成抗菌薬の発展の歴史を発展の段階ごと、主にキノロン薬の世代別に辿った。なお、研究開発の変遷等に関しては、文末に記載の優れたいくつかのレビュー・成書を参考にした^{1~9)}。個々の事例の詳細に関しては、これらに記載された論文・特許等を参照されたい。また、本稿の文末に主なキノロン系合成抗菌薬 (上市化合物、開発が進んだ化合物:収束および進捗中化合物、並びに過去のインターサイエンス (ICAAC) にて報告された代表的な化合物) の一覧表を添付した。

2. キノロン薬の起源とオールドキノロン薬

キノロン系合成抗菌薬の開発の歴史は、1962年にスターリング・ウインスロップ社で開発されたナリジクス酸 (NA) の登場により始まる。それに先立ち、1949年 ICH 社においてミカン科植物から単離された melicopine の構造決定の際に得られた分解生成物が歴史上最初に合成されたキノロン化合物である。本化合物は抗菌活性を有することが確認されたが、安全性上の問題から抗菌薬として開発には至らなかった。その頃、スターリング・ウインスロップ社では、抗マラリア薬クロロキンの製造副生成物の7-クロロキノロン誘導体に抗菌活性を認めた。しかし、この化合物が ICH 社の広範な特許に抵触したため、キノリン環から1,8-ナフチリジン基本骨格への変換を試み、その化学修飾を経てNAを発見するに至った (図1)。

NA が臨床へ登場した当時、合成抗菌薬の先駆者であったサルファ剤はその多用による菌の耐性化の問題が深刻化し、その抗菌剤としての使命が終焉を迎えつつあった。NA は、主として緑膿菌を除くグラム陰性菌に対して抗菌活性を示し、既存のサルファ剤とは

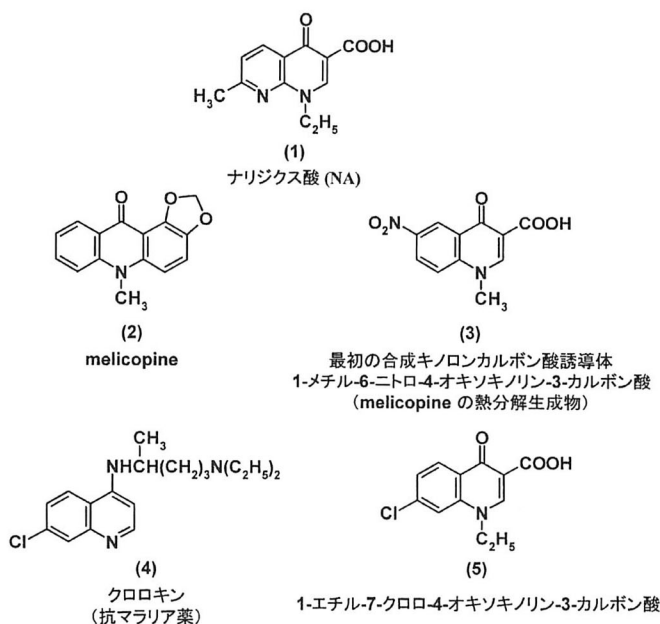


図 1 キノロン薬の起源

最初のキノロン薬ナリジクス酸 (NA, 5) は、スターリング・ウインスロップにて抗マラリア薬クロロキン (4) 製造時の副生成物であるクロロキノロン誘導体 (5) の化学修飾を経て合成された。

交差耐性を示さず、サルファ剤に対する多剤耐性菌の増加の背景もあって、NA の開発は多くの研究グループの注目を集めた。しかし、NA は、経口吸収性は良好であるが、ヒト体内で速やかに不活性なグルクロン酸抱合体に代謝され、血中濃度が低く、かつ、組織移行性が悪いといった問題点が明らかとなり、尿路感染症や腸管感染症などの局所感染症の一部で適用されるに留まった。

1967年に発表されたピロミド酸 (PA) は、ピリドピリミジン環を基本骨格とし、7位にピロリジニル基が置換した化合物で、弱いながらも黄色ブドウ球菌に対して抗菌活性 (NA の約 10 倍) を広げた化合物である。PA は、NA と同様に生体内で代謝されるが、その主代謝物である β -ヒドロキシピロミド酸は、グラム陰性菌に対する抗菌力が PA そのものより強よく、主としてグラム陰性菌起因の局所感染症に使用された。

1970年に発表されたシノキサシン (CINX) は、6位と7位にメチレンジオキシ基を有するオキノリン酸 (OA) の基本骨格をキノリン

環からキノリン環へ変換した化合物である。CINX は水溶性が高い化合物であり、生体内でほとんど代謝されないため、高い尿中回収率を示す。ラットでは、腎臓組織内濃度が高く、これを反映してグラム陰性菌による尿路感染症に使用された。CINX は NA や PA でみられた薬剤の代謝失活という欠点が改善され、以後のキノロン薬のドラッグデザインにおいて、化合物の親水性 (水溶性) を高めることが代謝安定性に重要であることが認識された。

1973年に発表されたピペミド酸 (PPA) は、PA と同様のピリドピリミジン基本骨格の7位にピペラジニル基が置換した化合物である。したがって、3位の酸性のカルボキシル基と7位の塩基性ピペラジニルは両性イオン型の構造を形成する。この PPA での両性イオン型構造発見は、後のニューキノロン薬誕生に繋がるドラッグデザイン上の大きな発見の1つとなった。PPA は、従来の酸性型キノロン薬である NA や PA とは異なる特性を有していた。1つは、緑膿菌に対してある

程度の抗菌活性を示し、その結果、耳鼻科感染症に適応を拡大できた点である。2つ目は、NA との交差耐性が成立せず、NA 耐性菌に対しても抗菌活性を示したことである。このことは、NA 耐性菌にも有効なキノロン薬の存在の可能性を示唆するものであった。第3は、NA や PA に比べて化合物の血中から組織への移行性が大きく改善されたことである。これは、先に述べた PPA の両性イオン型構造に大きな要因がある。

3. ニューキノロン薬ノルフロキサシンの登場

1970 年代後半、オールドキノロン薬の抗菌剤としての特徴がクローズアップされたが、また、問題点も明らかとなった。当時、国内外の多くの研究者はオールドキノロン薬の改良に注力した。

1984 年のノルフロキサシン (NFLX) の上市後のキノロン薬は、ニューキノロン薬 (NQ) または 6 位にフッ素を有することからフルオロキノロン薬 (FQ) と称され、それまでのオールドキノロン薬とは明確に異なる特性を有している。NFLX がニューキノロンの

第 1 号となるまでのドラッグデザインにおいて、節目となる構造活性相関上の 3 つの発見がある (図 2)。

その第 1 は、基本骨格の発見である。キノロン薬の開発の歴史は、NA に端を発する 1-置換-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸基本骨格の化学修飾の歴史といえる。この構造は、キノロン薬の抗菌活性発現、すなわち、キノロン薬の標的酵素である細菌の DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV の阻害 (図 4) に対する必須の単位と考えられている。NA 以降、いくつかのオールドキノロン薬が開発・上市されたが、そのほとんどは 3 位のカルボン酸に由来する酸性タイプであった。

第 2 は、PPA での 7 位塩基性ピペラジニル基の導入と 3 位カルボキシル基に由来する両性イオン型構造の発見である。この従来型のオールドキノロン薬とは大きく異なる両性イオン型の物性により、代謝安定性はもとより、薬剤の血中から組織への移行性を高めることが認知された。さらに、塩基性基の導入によって、弱いながらも緑膿菌に対して抗菌活性を示すことが注目された。

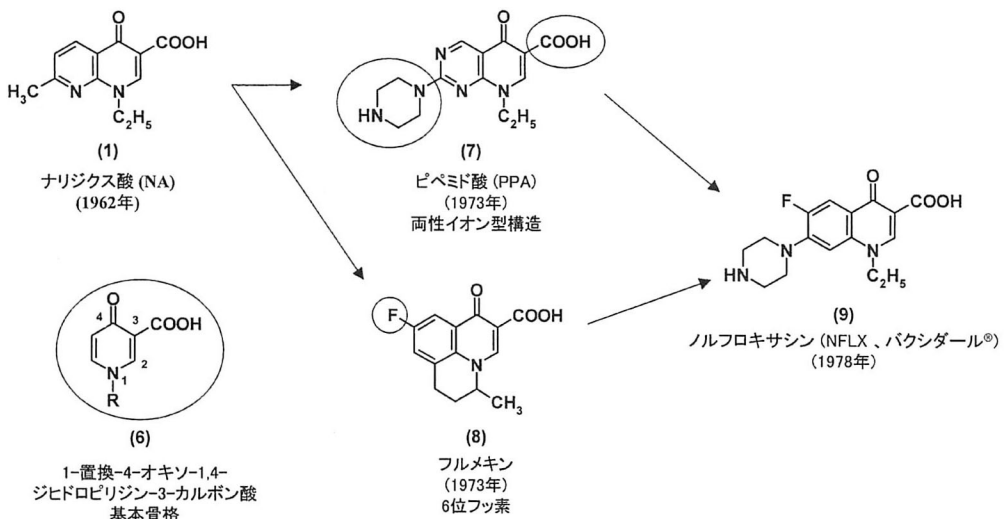
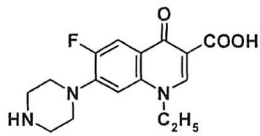
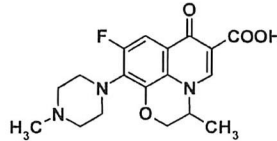


図 2 ノルフロキサシン獲得に至るドラッグデザイン

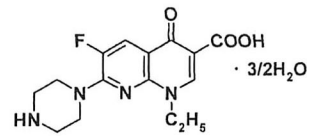
基本骨格 (6) (ナリジクス酸) の発見から、ピペミド酸 (7) (両性イオン型構造) とフルメキン (8) (フッ素の導入)、そしてノルフロキサシン (9) (ニューキノロン第 1 号) に繋がるドラッグデザインの流れ。() 内は特許公開年



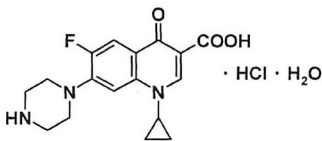
ノルフロキサシン (NFLX、バクシダール®)
(1984年)



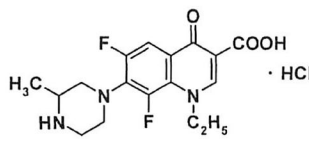
オフロキサシン (OFLX、タリビッド®)
(1985年)



エノキサシン (ENX、フルマーク®)
(1985年)



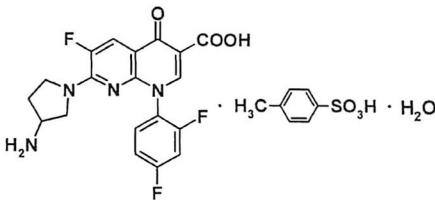
シプロフロキサシン (CPFX、シプロキサ®)
(1988年)



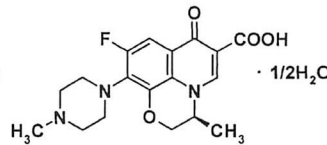
ロメフロキサシン (LFLX、パレオン®、ロメバクト®)
(1990年)



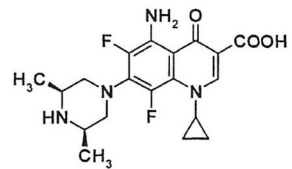
フレロキサシン (FRLX、メガロシン®)
(1993年)



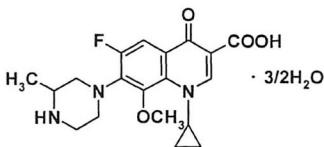
トスフロキサシン (TFLX、オゼックス®、トスキサシン®)
(1990年)



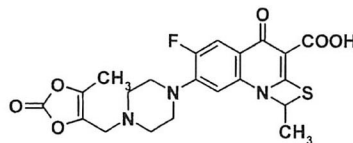
レボフロキサシン (LVFX、クラビット®)
(1993年)



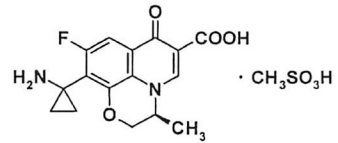
スパルフロキサシン (SPFX、スバラ®)
(1993年)



ガチフロキサシン (GFLX、ガチフロ®)
(2002年)



ブルリフロキサシン (PUFX、スオード®)
(2002年)



パズフロキサシン (PZFX、パシル®、パズクロス®)
(2002年)

図3 日本で発売されたニューキノロン薬
() 内は承認年

第3は、最大の発見といえる、NFLX 創製過程での6位フッ素の導入である。基本骨格の6位に相当する部位がフッ素化されたキノロンは、フルメキンが最初である。フルメキンはフッ素の導入によって抗グラム陽性菌活性を含めて *in vitro* 抗菌力が増強されたが、脂溶性が高く非常に疎水性であり、代謝的に不安定な化合物であった。

これらの3段階の発見を経て、1978年に杏林製薬の研究グループは、キノロン薬のド

ラッグデザインにおけるブレイクスルーとなる、6位にフッ素原子、7位に塩基性ピペラジニル基を併せ持つNFLXを獲得するに至った。NFLXは、それまでのオールドキノロン薬に比べて、6位と7位の両置換基由来の相乗効果ともいえる顕著な抗菌スペクトルの拡大と抗菌活性の増強を示した。さらに、NFLXは代謝的に安定で、かつ、良好な組織移行性をも示す。これらの特色により、1984年、NFLXは世界初のニューキノロン薬として

| Enzyme | Topoisomerase I | Topoisomerase II (DNA gyrase) | Topoisomerase III | Topoisomerase IV |
|-----------------|-----------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| M.W. (kDa) | 110 | 105 (GyrA), 95 (GyrB) | 75 | 75 (ParC), 70 (ParE) |
| DNA recognition | single strand | double strands | single strand | double strands |
| Major reaction | relaxing | supercoiling | decatenation relaxing | decatenation relaxing |
| Inhibition | | | | |
| New quinolones | - | ++ | - | + |
| Novobiocin | - | ++ | not tested | + |

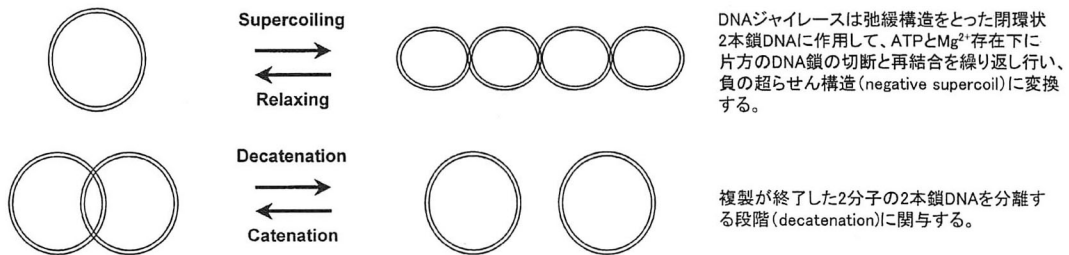


図4 大腸菌の各種トポイソメラーゼ、およびDNAジャイレースとトポイソメラーゼIVの作用
大腸菌のトポイソメラーゼには、1本鎖DNAを基質とする1型トポイソメラーゼ(トポイソメラーゼI&III)と2本鎖DNAを基質とする2型トポイソメラーゼ(DNAジャイレースとトポイソメラーゼIV)があり、キノロン薬の標的酵素は2型トポイソメラーゼであり、細菌DNAの複製過程を特異的に阻害する。

上市されるに至った。NFLXは抗菌スペクトルがグラム陽性菌およびブドウ糖非発酵菌まで拡大し、かつ、グラム陰性菌に対する抗菌力の向上もあって、適応症が上気道感染症、浅在性化膿性疾患にまで拡大された。有効菌種には呼吸器感染症の主要な起因菌である肺炎球菌、レンサ球菌、インフルエンザ菌などが加わった。

ここで、もう一つNFLXの臨床上の特性について触れたい。それは、NFLXは現在に至るまでに唯一小児感染症に適応を持つキノロン薬ということである。NAは幼弱動物で関節障害を惹起することが指摘されており、キノロン薬の小児への使用が避けられてきた。近年、多剤耐性菌による小児重症感染症の増加から、ニューキノロン薬(NFLX)の投与が日本化学療法学会などで考えられるようになった。幼弱動物での毒性学的な基礎研究の進捗や小児感染症に対するNFLXの慎重な臨床試験の積み重ねの結果、1991年に小児への適応が承認された。

4. 第一世代(初期の)ニューキノロン薬(1980年代前半上市化合物)

NFLXの登場は、ニューキノロン薬抗菌化学療法時代の魁となった。NFLXの有効性が判明した一方、他剤との比較における*in vitro*抗菌活性におけるMIC値の差が、*in vivo*治療効果にそのまま反映されない結果が得られており、これは本薬剤の経口吸収性の低さに由来すると考えられる。さらに、尿中回収率もあまり高くない。したがって、NFLXの優れた特性を生かし、上記の課題を改善した新規ニューキノロン薬を開発するべく、壮絶な新薬研究開発競争が1980年代初頭、特に、日本を中心に繰り広げられた。NFLXに続いて、1979年にはエノキサシン(ENX)、1981年にはオフロキサシン(OFLX)、1982年にはシプロフロキサシン(CPFX)が相次いで報告された。

エノキサシン(ENX)は、NAと同様の1,8-ナフチリジン基本骨格の6位にフッ素原

子、7位にピペラジニル基を有する化合物である。その *in vitro* 抗菌活性は、NFLX とほぼ同等であるが、*in vivo* においてNFLX より優れた治療効果を示す。これは、ENX の良好な経口吸収性、および代謝的に安定な物性に由来する。

オフロキサシン (OFLX) は、キノリン環の1位と8位に酸素原子を介して架橋した3環性のピリドベンズオキサジン骨格を構造上の特徴とするニューキノロン薬である。OFLX は、グラム陽性菌からグラム陰性菌にわたる幅広い抗菌スペクトルを有し、NFLX を凌駕する強い抗菌力を示す。OFLX は、ヒトでの高い経口吸収性と血中濃度、良好な組織移行性、かつ、代謝的に安定で未変化体の尿中回収率が非常に高いといった優れた体内動態を示す。OFLX は、7位に *N*-メチルピペラジニル基を有するにもかかわらず、脂溶性はさほど高くない。これは、オキサジン環の酸素原子と3位のメチル基導入による水溶性の付与に由来する。その結果、この系統の化合物としてはきわめて高い水への溶解度をもつ。このように、OFLX は、抗菌力の増強に加えて、薬物動態に大きく反映する化合物の物性に注目したドラッグデザインから見出された。その結果、尿路感染症、呼吸器感染症のみならず、多岐の領域の感染症に有効性を示す、初期のニューキノロン薬の中では極めて優れた薬剤である。

シプロフロキサシン (CPFX) は、NFLX と同様なキノリン骨格1位の置換基がエチル基からシクロプロピル基に変換した化合物である。その抗菌スペクトルは、NFLX や OFLX とほぼ同等であるが、1位シクロプロピル基の効果によって、*in vitro* 抗菌活性はNFLX、ENX、OFLX を凌駕し、特に緑膿菌に対して高活性であることが最大の特徴である。CPFX の開発以後、1位シクロプロピル基が構造活性相関上、重要な置換基として認知されている。CPFX は、先の OFLX、後に解説するレボフロキサシン (LVFX) と並び、全世界的に広く、かつ、多く使用されている代表的ニューキノロン薬である。しかし、薬物動態におい

て経口吸収性がENX や OFLX よりやや悪く、さらに未変化体の尿中回収率も低い特徴を有している。また、安全性においては中枢作用がOFLX より強い。2000年にCPFXの点滴静注剤が本邦で最初のニューキノロン注射剤として上市されたが、これに関しては、後ほど解説する。

5. 第二世代ニューキノロン薬（黄色ブドウ球菌に対する活性増強と薬物動態の改善）

ニューキノロン薬の出現により、キノロン系合成抗菌薬に対する世界中の製薬企業の研究者、臨床医家の評価は大きく変化した。ニューキノロン薬はオールドキノロンのように、もはや局所感染症のみに限定されて使用される薬剤ではなく、広範な細菌による全身各部位での感染症に使用できる抗菌剤と認知された。よって、 β -ラクタム剤、マクロライド、およびアミノ配糖体と並ぶ重要な抗菌化学療法薬として全世界で使用されるようになった。

1985年にはロメフロキサシン (LFLX)、1986年にはフレロキサシン (FRLX)、1987年にはトスフロキサシン (TFLX)、1988年にはスパルフロキサシン (SPFX)、1989年にはプルリフロキサシン (PULX) が相次いで報告された。これらの薬剤は、初期（第一世代）のニューキノロン薬より抗菌力が強くなると共に、抗菌スペクトルが非常に広がっているのが特徴である。さらに、薬物動態が改善され、血中半減期が長く、1日1回投与が可能な薬剤もみられ、第二世代のニューキノロン薬として位置付けられた。これらは、その後が開発が進捗し、日本において主に1990年代前半（PULXは2002年）に上市された。

ロメフロキサシン (LMLX) は、キノリン環の6位と8位にフッ素原子、7位に3-メチルピペラジニル基を有する化合物である。6位と8位のフッ素の相乗効果により分子の脂溶性が増加し、抗菌スペクトルと抗菌活性の増強に加えて、経口吸収性が高められている。

血中半減期が7~8時間と第一世代ニューキノロン薬より長いがAUCはOFLXより小さい。各種組織内や体液へは良好な移行性を示す。

フレロキサシン(FLRX)は、NFLXの1位置換基であるエチル基を2-フルオロエチル基に替え、6位と8位にフッ素、7位に脂溶性の高い*N*-メチルピペラジニル基を有する化合物である。FLRXでは、1位エチル基に導入したフッ素のミミック効果によりエチル基と同等の抗菌活性が保持される一方、フッ素の導入効果により脂溶性が低下して代謝安定性が向上し、中枢移行性が減少する。さらに、6位と8位のフッ素、7位*N*-メチルピペラジニル基の総合的效果により適度な脂溶性を示し、NFLXに比べて経口吸収性が大幅に改善され、長い血中半減期を示し、1日1回投与で優れた有効性を示す。しかしながら、肺炎球菌には適応がない。

トスフロキサシン(TFLX)は、1,8-ナフチリジン骨格の1位に2,4-ジフルオロフェニル基、7位に3-アミノピロリジニル基を有する化合物である。富山化学の研究グループは、1位2,4-ジフルオロフェニル基がシクロプロピル基と同様に有用な置換基であることを発見し、誘導体合成の結果、TFLXを見出した。TFLXは、7位3-アミノピロリジニル基の効果もあり、CPFXに比べてグラム陽性菌からグラム陰性菌、ブドウ糖非発酵菌、嫌気性菌、クラミジアなどに対して強い抗菌活性を示す。しかし、フリー体の物性を反映してか、経口吸収性は30~40%とENXやOFLXに比べて低い。

スパルフロキサシン(SPFX)は、キノリン環1位にシクロプロピル基、5位にアミノ基、6位と8位にフッ素原子、7位にシス-3,5-ジメチルピペラジニル基を有する化合物である。5位アミノ基と8位フッ素原子、加えて7位ピペラジン環上の2個メチル基の導入による脂溶性の増加により、SPFXは初期のニューキノロン薬では弱かった黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、マイコプラズマ、クラミジア、結核菌、非定型抗酸菌、およびらい菌に対して強

い抗菌力を示す。また、SPFXは経口吸収性が高く、血中半減期も16時間と非常に長いのが特徴である。また、7位のシス-3,5-ジメチルピペラジニル基の立体遮蔽効果により、フェンブフェン、テオフィリンとの薬物相互作用がENXやCPFXより弱いことが動物実験で明らかにされている。その一方、強い光毒性と心毒性に問題を残している。

ブルリフロキサシン(PUFX)は、チアゼトキノリン三環性骨格を有し、7位ピペラジニル基にプロモイエティとして(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソ-4-イル)メチル基を導入したプロドラッグ型の化合物である。その活性本体であるNM-394は、1位と2位で硫黄原子を介してチアゼト環を形成することで、緑膿菌を含めたグラム陰性菌に対する抗菌力(CPFX同等)を高めている。その反面、チアゼト環およびCPFXと同様の7位ピペラジニル基に由来する物性により経口吸収性や体内動態が悪く、プロドラッグとして開発されるに至った。

その他の代表的な第二世代ニューキノロン薬としては、1985年にテマフロキサシン(TMFX)、1991年にグレパフロキサシン(GPFX)、同年にバロフロキサシン(Q-35)が報告され、国内において臨床試験が実施された。しかしながら、TMFXは米国上市後に判明した重篤な低血糖、GPFXは欧州上市後に判明した致死的な不整脈により開発が中断された。また、Q-35は国内第三相臨床試験まで進捗したが、有効性等の問題により上市には至っていない。

6. 第三世代ニューキノロン薬(レスピラトリーキノロン薬)

NFLXの登場以来、ニューキノロン薬は、その優れた特性から多くの臨床の場に供された。先に述べた第一世代および第二世代のニューキノロン薬は、肺炎球菌、インフルエンザ菌、およびカタラーリス菌の三大呼吸器感染症起因菌に対する抗菌活性が不十分であり、肺炎や慢性気道感染症の治療のためには、より一層の抗菌力の増強が求められた。こう

した医療ニーズに応えるべく上市されたのがレボフロキサシン (LVFX, 1993年国内上市) とガチフロキサシン (GFLX, 2002年国内上市) である。また、モキシフロキサシン (Bay 12-8039), オラムフロキサシン (HSR-903), およびガレノキサシン (T-3811ME) が国内第三相臨床試験中(2003年)である。これらは、第三世代ニューキノロン薬、もしくは、レスピラトリーキノロン薬と称されている。

レボフロキサシン (LVFX) は、三環性ピリドベンズオキサジン骨格を有する OFLX (ラセミ体) の光学異性体の一方の (S)-(-)-体である。LVFX は OFLX と同様のグラム陽性菌からグラム陰性菌に対して広範な抗菌スペクトルを有し、その抗菌力は OFLX の活性の約 2 倍強い。もう一方の光学異性体 (R)-(+)-体の抗菌力は LVFX より非常に弱く、したがって、LVFX は OFLX の活性本体と考えられている。また、経口吸収性、組織移行性、および排泄に関しては OFLX と同等であり、これは至適な脂溶性と水溶性のバランスに優れたピリドベンズオキサジン構造の特性に由来する。特に、尿中には 90% 近くが未変化体として排泄され、生体内での (R)-(+)-体への異性化は認められていない。さらに、安全性に関しては、不眠やめまいといった中枢作用が OFLX より弱く、他の副作用においても OFLX と同等以下であり、高い安全性を備えた薬剤として評価されている。興味深いことに、中枢作用は抗菌力が弱い (R)-(+)-体の方が LVFX より強く、LVFX は OFLX の活性本体と毒性がうまく分離できた化合物といえる。このように、LVFX は OFLX より 2 倍抗菌力が強く、かつ、薬物動態や安全性が OFLX に劣らないことから、OFLX の半量で同等の治療効果を示し、さらに OFLX よりも安全域を広げることにメリットがある。このような臨床上の背景から、LVFX は我が国をはじめ、世界中で最も使用されているニューキノロン薬である。特に、米国においては注射剤も使用されており、院内肺炎等の中等度呼吸器感染症の治療に使用されており、その優れた安全性と共に

医療現場の評価は非常に高い。

ガチフロキサシン (GFLX) は、キノリン環の 7 位に 3-メチルピペラジニル基を有し、NFLX に比べて体内動態を改善、中枢作用を軽減、水溶性を向上させた化合物である。1 位シクロプロピル基と 8 位メトキシ基の効果により抗菌力が増強し、特に、8 位メトキシ基は光毒性の軽減化(陰性化)と細胞毒性の減弱に寄与する置換基として認知されている。GFLX は、第二世代のニューキノロン剤の特徴であるグラム陰性菌に対する強い抗菌力を保持し、弱点であった肺炎球菌などのグラム陽性菌に対する抗菌活性を増強した薬剤と評価されている。ガチフロキサシンは呼吸器感染症、特に、慢性気道感染症に対して従来のニューキノロン薬を凌駕する有効性を示した。しかし、緑膿菌や MRSA に対する抗菌活性は十分とはいえない。ガチフロキサシンは、米国での上市時、FDA から心電図 QT (QTc) 延長作用に関する大規模な市販後調査が義務付けられた。しかし、QT (QTc) 延長作用に伴う副作用はごく少数しか報告されていない模様である。さらに、米国および国内上市後に重篤な血糖値異常(低血糖と高血糖)が報告されており、QT 延長と併せてキノロン薬の新たな副作用として注目された。

1992 年にバイエルの研究陣は、キノリン骨格の 7 位にフューズ型二環性アミノ基を有し、グラム陽性菌に強力な活性を示す Bay y 3118 を発表した。しかしながら、8 位に塩素原子を有するため光毒性が強く、開発が中止された。バイエルではこの経験を踏まえ、Bay y 3118 のキノリン骨格の 8 位置換基が光毒性軽減を目的に 8-メトキシ基に変換された化合物がモキシフロキサシン (Bay 12-8039) である。モキシフロキサシンは 1999 年米国において上市されており、国内では第三相臨床試験段階にあり、今後、ブリッジング試験を通じた開発に移行すると思われる。モキシフロキサシンはグラム陽性菌に対して、CPFX や SPFX を凌駕する強力な抗菌力を示す。欧米の 8,000 人を対象とした臨床試験で、インフルエンザ菌、肺炎球菌などの呼吸

器感染症の主要な起因菌に対し、対照薬剤に比較して有意に優れた効果を示した。尿中回収率が低いこともあり、国内では呼吸器感染症を中心に開発されている。LVFX に比べて耐性ミュータントの出現を抑制する機能が *in vitro* で4倍高く、将来の耐性菌出現（耐性獲得）を最小化する可能性が示唆されている。

オラムフロキサシン（HSR-903）は、キノリン環の5位にアミノ基、8位にメチル基、7位にシタフロキサシン（STFX）と同一のスピロ型二環性置換基を有する化合物である。オラムフロキサシンは、これらの化学修飾の結果、グラム陽性菌に対してCPFAXの8~64倍、グラム陰性菌には2~16倍の *in vitro* 抗菌力を示す。さらに、物性的には骨格と7位置換基に由来して脂溶性が高い化合物であるため、尿中回収率は低く、胆汁排泄型のキノロンであるが、極めて優れた肺組織への移行性を有している。したがって、肺炎球菌などによる呼吸器感染症に対する治療効果が期待されている。また毒性面では、5-アミノ-8-メチルキノリン骨格は光毒性を軽減すると共に、細胞毒性や関節毒性も減弱化する特性を有している。さらに、従来のニューキノロン薬に比べて脂溶性が高いにもかかわらず、脳内移行性が極めて低いのが特徴であり、痙攣誘発などの中枢作用が弱い。これは脳内からのPGP（P糖蛋白）による排出のためと説明されている。

ガレノキサシン（T-3811ME）は、後に解説するパズフロキサシン（PZFX）と同様、7位置換基が炭素-炭素結合を介して導入され、さらにニューキノロン薬の構造上の特徴である6位のフッ素原子をより毒性の弱い水素原子に換えた化合物である。ガレノキサシンは6位のフッ素がないにもかかわらず、これまでの通説とは異なり、幅広い抗菌スペクトルとキノロン耐性菌を含むグラム陽性菌に対する強力な *in vitro* 抗菌活性を示す。7位のデヒドロイソインドリル基と8位のジフルオロメトキシ基、さらに6位脱フッ素（6位水素）の総合的効果により、従来のニューキノロン

薬と比較して痙攣誘発作用、ヒスタミン遊離作用、が弱く、安全性に優れているとされる。さらに、我が国で唯一小児適応が認められているNFLX に比べて関節毒性が弱く、小児への使用も期待される。体内動態では血中濃度が高いが、組織移行性が若干悪い傾向にある。また、蛋白結合率が従来型のニューキノロン薬に比較して高い。1日1回投与が可能とされている。

7. 国内で上市されたニューキノロン注射剤

国内ではニューキノロン薬は、10薬剤が上市されている（うち1薬剤は注射剤のみ）。ニューキノロン薬開発当初から経口剤のみならず、注射剤の必要性が論議されてきた。シプロフロキサシン注射剤（点滴静注剤）は、1987年に欧州、1991年より米国において発売され、広く臨床で使用されてきた薬剤である。我が国では、重症あるいは難治性感染症患者を対象とした臨床試験を経て、1999年我が国最初のニューキノロン注射剤として上市された。使用に際して、敗血症、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染、肺炎、胆のう炎・胆管炎、腹膜炎のうち、他の抗菌剤にアレルギー既往を有する患者あるいはカルバペネム系や第三代またはそれ以降の世代として開発された新しいセフェム系注射用抗菌剤を使用しても十分な臨床効果が得られない患者で、経口抗菌剤が投与不能の場合の治療に使用するという条件が付いている。副作用では、静脈炎、血管炎、血管痛などの血管障害が強く、使用に際して問題とされている。

2002年に上市されたパズフロキサシン（PZFX）は、LVFXと同様のピリドベンズオキサジン環骨格の10位に、他のニューキノロンとは異なる炭素-炭素結合を介して1-アミノシクロプロピル基を導入した化合物であり、そのメタンスルホン酸塩が注射剤として開発された。血中半減期はLVFXより短い。血中濃度が高い。また、10位置換基（通常のニューキノロン薬では7位に相当）が、従来のニューキノロン薬での炭素-窒素結合を介して塩基性置換基が導入されていない

めか、ヒスタミンの遊離に基づく血圧低下などの循環器系副作用や中枢系の副作用が軽減されているのが特徴である。

欧米など海外では、CPFXの他にOFLX, LVFX, FRLX, モキシフロキサシン, ガチフロキサシンなどが点滴静注剤として使用されている。従来, 本邦において, 経口吸収性の極めて高い第三世代以降のニューキノロン薬では注射剤のニーズは必ずしも高くなかった。しかし, 今後, 重症・難治性感染症の初期治療をターゲットとした即効性の注射用キノロン薬の開発も進むことは間違いない。また, 経口と注射の両製剤を備えていることは, 重症・難治性感染症の注射剤での入院初期治療後の経口剤による外来治療フォロー(スイッチセラピー)の観点からも注目されている。

8. 注目される次世代ニューキノロン薬(耐性菌用キノロン薬)

近年, キノロン薬のみならず, 多くの抗菌薬に対する耐性菌(多剤耐性菌)の出現が臨床現場で問題化している。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に関してはCPFXの耐性化が著しく, 多剤耐性菌を含めたグラム陽性球菌起因の感染症に対して強力な抗菌活性を示す薬剤の登場が期待されている。しかし, CPFXの例にみられるように, 将来, MRSAに対して強力なキノロン薬が見出されても早期に耐性を獲得することが予想され, MRSA感染症に使用すべきではないとの主張もある。こうした耐性菌用のキノロン薬を開発する場合は, 耐性化を誘導しにくいことを裏付けする必要がある。また, グラム陰性菌起因感染症では, キノロン耐性緑膿菌の増加が問題となっており, その解決も求められている。体内動態においては, 患者の負担軽減を目的に1日1回投与を可能とする血中半減期, 高い経口吸収性と肺組織への移行性が重要視されており, これらの特性を有する薬剤が望まれている。さらには, 先に述べた副作用の軽減が強く求められている。特に, 従来型の副作用といわれている中枢作用, 薬物相互作用, 光線過敏症, 幼弱動物で

の関節障害などを軽減, あるいは克服した薬剤が最近報告され, それらの開発が注目されている。化合物の臨床上の評価は上市後に委ねるが, 以下に耐性菌用キノロン薬として注目を集めている化合物に関して簡単に触れる。

シタフロキサシン(STFX, 2003年申請中)は, キノリン基本骨格の1位置換基が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基, 7位にスピロ型二環性アミノピロリジニル基を有する化合物である。通常, 7位置換基が3-アミノピロリジニル基である場合, 細胞毒性が強くなるが, 1位の2-フルオロシクロプロピル基は本毒性を著しく軽減する効果を発揮する。また, フッ素のミミック効果により, 緑膿菌を含めたグラム陰性菌に対する抗菌力は, 1位シクロプロピル誘導体であるCPFXやクリナフロキサシン並みの強力な活性を維持している。7位スピロ型二環性置換基と8位塩素原子は, 脂溶性を増大させグラム陽性菌に対して高活性を示す。1位置換基は脂溶性を低減する効果を有し, 物性的には脂溶性と水溶性のバランスに優れており, 結果的に経口吸収性, 組織移行性, および未変化体尿中回収率が高く, 代謝安定性にも優れている。さらに, 7位置換基のスピロシクロプロパンの立体的遮蔽効果により, 中枢系の副作用が非常に弱いとされている。8位の塩素原子は抗菌スペクトルの拡大と抗菌活性の増強をもたらす反面, 光毒性が懸念されるが, 実験動物での評価では同じく8位に塩素原子を有するクリナフロキサシンに比べて弱く, 国内での臨床試験では光線過敏症などの副作用は報告されていない。シタフロキサシンは偏性嫌気性菌, PRSPなどの耐性菌を含むグラム陽性菌, 緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して, 上市済み, 臨床開発中, および学会報告されたニューキノロン薬のなかで最強の抗菌力を有し, かつ, 良好な薬物動態や安全性を併せ持つことから, 重症・難治性感染症にも適応可能な次世代ニューキノロン薬として期待されている。

シタフロキサシンは, 欧米にて耐性グラム

陰性菌中心とした重症感染症をターゲットとした開発が進捗中である。先に述べたが、シタフロキサシンは8位に塩素原子を有するために、特に白人で高用量投与時に光線過敏症の発現が懸念されている。この問題を克服するために創製されたのがDK-507kである。

DK-507kは、シタフロキサシンの8位を塩素からメトキシ基に変換した化合物である。これにより光毒性の陰性化が達成されたのみならず、前臨床試験においてLVFXに匹敵する高い安全性が報告されている。さらに、8位メトキシ基の効果によりシタフロキサシンに比較して適度に脂溶性が向上し、その結果、肺への移行性が高く、薬物動態において優れている。また、PRSPに加えて他の耐性グラム陽性球菌に高い活性を示すのが特徴である。

その他、最近になってキノロン耐性MRSA (QRMRSA)、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (VRSA)、メチシリン耐性コアグラゼ非産生ブドウ球菌 (MRCNS)、およびバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) といった多剤耐性グラム陽性球菌を起因菌とする重症感染症治療薬を指向したキノロン薬の開発もいくつか報告されており、それらの今後の動向に注目したい。

9. 総括および将来の展望

NFLXの登場以降、ニューキノロン薬は抗菌スペクトルが広く、強力な抗菌力を有し、かつ、その良好な物性や薬物動態から、CPFXやLVFXが世界的に多くの細菌感染症に使用され、今日では抗菌化学療法の1ジャンルを築いている。こうした臨床での評価が高まる一方、副作用などが明らかとなり、さらにキノロン耐性菌の出現から、より資質の高いこれまでとは異なる薬剤が求められている。

キノロン薬のみならず多剤耐性菌の出現と増加は、大きな問題の一つである。β-ラクタムやマクロライド耐性の肺炎球菌やブドウ球菌、特にMRSA、さらVREといった耐性グラム陽性球菌は、重症感染症を引き起こして問題となっている。また、グラム陰性菌では

キノロン耐性緑膿菌、β-ラクタム耐性インフルエンザ菌などの増加が問題化している。

こうした臨床現場の状況を踏まえ、過去10年間の細菌学的指向に立ったキノロン薬の研究・開発動向をまとめると、以下の通りである。

- β-ラクタム、マクロライド耐性菌を含む肺炎球菌などの市中肺炎起因菌に対する抗菌活性の増強
- 黄色ブドウ球菌、特にMRSAに対する活性増強
- 嫌気性菌に対する活性増強
- CPFXなどキノロン耐性菌を含むブドウ球菌、腸球菌に対する活性増強
- 緑膿菌やブドウ糖非発酵菌を含むグラム陰性菌に対する活性増強
- 黄色ブドウ球菌等に対して低い耐性菌出現頻度を有する

一方、体内動態および安全性面の改良に目を向けると、1日1回投与で有効な治療効果を発揮する薬剤、毒性を軽減し、優れた安全性を確保しうる薬剤の開発が求められてきた。現在では、キノロン薬の従来型の副作用である中枢作用、薬物相互作用、光線過敏症を克服した薬剤が開発されている。さらに、我が国で唯一小児への使用が認められているNFLXより、幼弱動物に対する関節障害が弱い化合物も開発中であり、将来の小児適応が期待されている。

過去10年間、インターサイエンスにおいて報告された新規キノロン化合物は、優に100を超える。そのほとんどは、上記の製品コンセプトを達成するべく膨大なドラッグデザインと評価から見出されたものである。そのうち、実際に臨床試験へ移行した化合物は20余であろうか。さらに、上市に至った化合物は数化合物に留まり、主として有効性と安全性の問題で開発中止や上市後に撤退・縮小を余儀なくされた化合物も少なくない。最近の抗菌剤開発の全般でいえることだが、耐性菌を含めた病原菌に対する抗菌力の増強に注力しがちで、前臨床や臨床開発段階での安全性評価が徹底されていない場合が散見され

る。その結果、研究開発に莫大な投資をしたにもかかわらず、市場に出てから早期に重篤な副作用（肝毒性、心毒性、低血糖）で姿を消したキノロン薬もある。現在開発中のキノロン薬以降に求められる特性としては、抗菌力の増強のみならず、真に患者の治療に有用で安全性も高いバランスのとれた薬剤の開発・登場が期待される。

また、近年、医療現場において、再興感染症として結核や抗酸菌感染症の増加が問題化しており、かつ、リファンピシンなどの多剤耐性化も進んでいる。その観点から、キノロン薬の特定感染症領域への展開として、結核菌や非定型抗酸菌感染症薬としての可能性も検証されている。

キノロン薬のみならず、抗菌化学療法の歴史は、新薬の創製と耐性菌出現の繰り返しの歴史でもある。細菌の遺伝子変異による耐性化は無限の可能性を秘めているのに対し、細菌に立ち向かう武器、いわゆる抗菌薬は有限である。副作用全般を軽減し、かつ、抗菌力を増強し、さらに体内動態を改善した薬剤のドラッグデザインは容易なことではない。さらに、従来のキノロン薬を含めた抗菌剤に対して、優位な抗菌力と安全性を兼ね備えたキノロン薬の開発は、非常に困難な段階を迎えている。しかし、臨床現場ではそのような従来型のキノロン薬を総合的に凌駕する薬剤を待ち望んでいるのも事実である。また、歴史を振り返ると、優れた先人者によって、人類は耐性菌との戦いを克服してきた。今後、さらに研究を積み重ねることで、これらの問題を克服した新世代のキノロン薬が登場することを期待したい。

謝 辞

本研究を行うにあたり、貴重なご意見を賜り、また最終論文をご校閲頂きました東北大学名誉教授故小沢 光先生に感謝致します。

引 用 文 献

本稿を執筆するにあたって著者が参考にしたレビューと成書は以下の通りである。

- 1) T. Rosen : *Progress in Medicinal Chemistry*, **27**, 235-295 (1990).
- 2) S. Mitsunashi, ed : *Progress in Drug Research*, **38**, 57-106 (1992).
- 3) J.M. Domagala : *J. Antimicrobial Chemother.*, **33**, 685-706 (1994).
- 4) T.D. Gootz and K.E. Brighty : *Medicinal Research Reviews*, **16**, 433-486 (1996).
- 5) G.S. Tillotson : *J. Med. Microbiol.*, **44**, 320-324 (1996).
- 6) P.C. Appelbaum and P.A. Hunter : *Int. J. Antimicrob. Agents*, **16**, 5-15 (2000).
- 7) 上田 泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫編 : キノロン薬, ライフ・サイエンス, 東京 (1991).
- 8) 三橋 進編 : ニューキノロン あすの抗菌剤を目指して, 学会出版センター, 東京 (1991).
- 9) 小林宏行編 : ニューキノロン剤の臨床応用, 医薬ジャーナル社, 大阪 (2001).

Summary

The quinolones, especially the new quinolones (the 6-fluoroquinolones), are the synthetic antibacterial agents to rival the β -lactam and the macrolide antibacterials for impact in clinical usage in the antibacterial therapeutic field. They have a broad antibacterial spectrum of activity against Gram-positive, Gram-negative and mycobacterial pathogens as well as anaerobes. Further, they show good-to-moderate oral absorption and tissue penetration with favorable pharmacokinetics in humans resulting in high clinical efficacy in the treatment of many kinds of infections. They also exhibit excellent safety profiles as well as those of oral β -lactam antibiotics. The bacterial effects of quinolones inhibit the function of bacterial DNA gyrase and topoisomerase IV. The history of the development of the quinolones originated from nalidixic acid (NA), developed in 1962. In addition, the breakthrough in the drug design for the scaffold and the basic side chains have allowed improvements to be made to the first new quinolone, norfloxacin (NFLX), patented in 1978. Although currently more than 10,000 compounds have been already synthesized in the world, only two percent of

them were developed and tested in clinical studies. Furthermore, out of all these compounds, only twenty have been successfully launched into the market. In this paper, the history of the development and changes of the quinolones are described from the first quinolone, NA, *via*. the first new quinolone (6-fluorinated quinolone) NFLX, to the latest extended-spectrum quinolone antibacterial agents against multi-drug resistant bacterial infections.

NA has only modest activity against Gram-negative bacteria and low oral absorption, therefore a suitable candidate for treatment of systemic infections (UTIs) is required. Since the original discovery of NA, a series of quinolones, which are referred to as the old quinolones, have been developed leading to the first new quinolone, NFLX, with moderate improvements in over all properties starting in 1962 through and continuing throughout the 1970's. Especially, the drug design for piperimidic acid (PPA) indicated one of the important breakthroughs that lead to NFLX. The introduction of a piperazinyl group, which is a basic moiety at the C7-position of the quinolone nuclei, improved activity against Gram-negative organisms broadening the spectrum to include *Pseudomonas aeruginosa*. PPA also showed some activity against Gram-positive bacteria. The basic piperazine ring, which can form the zwitterionic nature with the carboxylic acid at the C3-position, has subsequently been shown to increase the ability of the drugs to penetrate the bacterial cells resulting in enhanced activity. Further, the zwitterionic forms resulted in significant tissue penetration in the pharmacokinetics. On the other hand, the first compound with a fluorine atom at the C6-position of the related quinolone scaffold was flumequine and the compound indicated that activity against Gram-positive bacteria could be improved in the old quinolones. The addition of a fluorine atom at the C6-position is essential for the inhibition of target enzymes. The results show the potent antibacterial activity and the penetration of the quinolone molecule

into the bacterial cells and human tissue. The real breakthrough came with the combination of these two features in NFLX, a 6-fluorinated quinolone having a piperazinyl group at the C7-position. NFLX features significant differences from the old quinolones in the activities and pharmacokinetics in humans, resulting in high clinical efficacy in the treatment of many kinds of infections including RTIs.

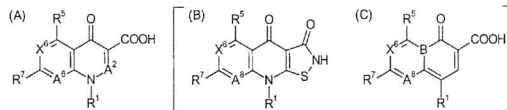
Consequently, those great discoveries are rapidly superseded by even better compounds and NFLX proved to be just the beginning of a highly successful period of research into the modifications of the new quinolone antibacterials. Since the chemical structure and important features of NFLX had become apparent in 1978, many compounds were patented in the next three years, several of which reached the market. Among the drugs, ofloxacin (OFLX) and ciprofloxacin (CPFX) are recognized as superior in several respects to the oral β -lactam antibiotics as an antibacterial agent. With a focus on OFLX and CPFX, numerous research groups entered the antibacterial therapeutic field, triggering intense competition in the search to find newer, more effective quinolones. After NFLX was introduced in the market, while resulting by the end of today, eleven kinds of other new quinolones launched in Japan. They are enoxacin (ENX), OFLX, CPFX, lomefloxacin (LFLX), fleroxacin (FRLX), tosufloxacin (TFLX), levofloxacin (LVFX), sparfloxacin (SPFX), gatifloxacin (GFLX), prulifloxacin (PULX) and also pazufloxacin (PZFX). The advantages of these compounds, *e.g.*, LVFX, SPFX and GFLX, are that their spectrum includes Gram-positive species as well as Gram-negative bacteria and they improve bioavailability results when a daily dose is administered for systemic infections including RTIs.

However, unexpected adverse reactions, such as the CNS reaction, the drug-drug interaction, phototoxicity, hepatotoxicity and cardiotoxicity such as the QTc interval prolongation of ECG, have been reported in the clinical evaluations or the

post-marketing surveillance of several new quinolones. Moreover, the adverse reactions of arthropathy (the joint toxicity) predicated from studies in juvenile animals have never materialized in clinical use. Therefore, no drugs other than NFLX have yet been approved for pediatric use. Fortunately, the newer quinolones are being developed and tested to reduce these adverse reactions on the basis of recent studies. On the other hand, multi-drug resistant Gram-positive bacteria including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (MRCNS), penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) and vancomycin-resistant enterococci (VRE) have been a serious problem in the medical community. Recently, the

new quinolone antibacterials are highly successful class of antibacterial therapeutic field, however, the increased isolation of quinolone-resistant bacteria above them has become a normal outcome. These problems of multi-drug resistance have been the driving force for the development of newer quinolones. The next generation of quinolone antibacterial agents will be potent against multi-drug resistant bacteria, such as MRSA, and provide a lower rate of emergence in resistance. Further, they should have favorable safety profiles to reduce the adverse reactions. The future of quinolones as the ultimate in pharmaceuticals must be handled cautiously if they are to realize their potential in the medical community.

別添資料 1 主なキノロン系合成抗菌薬（上市化合物，開発が進んだ化合物：収束および進捗中化合物，およびインターサイエンスにおける代表的な報告化合物）



| | 化合物名(略号) 発表年 または コード番号 | 販売商品名 | 開発会社 国内上市(販売)会社 | 国内承認年 2003年5月 国内開発状況 | 骨格各位の置換基 (通常はAタイプの骨格) | | | | | | |
|------|---------------------------------|----------------------|--------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|
| | | | | | 8位 (A ⁸) | 1位 (R ¹) | 2位 (A ²) | 5位 (R ⁵) | 6位 (R ⁶) | 7位 (R ⁷) | |
| 第一段階 | 1962 | Nalidixic acid (NA) | ウントマイロン | ウインスロップ/第一製薬 | 1964 | N | -CH ₂ CH ₃ | -CH | H | H | -CH ₃ |
| | 1966 | Oxolinic acid (OA) | | | | N | -CH ₂ CH ₃ | -CH | H | | |
| | 1967 | Piromidic acid (PA) | バナシッド | 大日本製薬 | 1972 | N | -CH ₂ CH ₃ | -CH | H | N | |
| 第二段階 | 1970 | Cinoxacin (CINX) | シノバクト | イーライ・リリー/塩野義製薬 | 1982 | -CH | -CH ₂ CH ₃ | -CH | H | | |
| | 1971 | Droxacin | | | | -CH | -CH ₂ CH ₃ | -CH | H | | |
| | 1972 | Tioxacin | | | | -CH | -CH ₂ CH ₃ | -CH | | H | |
| | 1972 | Rozoxacin | | | | -CH | -CH ₂ CH ₃ | -CH | H | H | |
| | 1972 | Miloxacin | | | | -CH | -OCH ₃ | -CH | H | | |
| | 1973 | Flumequine | | (Riker、海外上市) | | | -CH ₂ CH ₃ | -CH | H | F | H |
| | 1973 | Pipemicid acid (PPA) | ドルコール | 大日本製薬 | 1979 | N | -CH ₂ CH ₃ | -CH | H | N | |
| | 1978 | DJ-6783 | | (第一製薬) | 国内P II 収束 | -CH | -CH ₂ CH ₃ | -CH | H | | |

| 発表年 | 化合物名(略号) または コード番号 | 販売商品名 | 開発会社 国内上市(販売)会社 | 国内承認年 2003年5月 国内開発状況 | 骨格各位の置換基 (通常はAタイプの骨格) | | | | | | |
|------|--------------------------|--------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--|
| | | | | | 8位 (A ⁸) | 1位 (R ¹) | 2位 (A ²) | 5位 (R ⁵) | 6位 (R ⁶) | 7位 (R ⁷) | |
| 1978 | Norfloxacin (NFLX) | バクシダール | 杏林製薬 | 1984 | -CH | -CH ₂ CH ₃ | -CH | H | F | | |
| 1979 | Pefloxacin | Peflacin (フランス) | (Roger Bellon, 海外上市) | (1985) | -CH | -CH ₂ CH ₃ | -CH | H | F | | |
| 1979 | Enoxacin (ENX) | フルマーク | 大日本製薬 | 1985 | N | -CH ₂ CH ₃ | -CH | H | F | | |
| 1981 | Ofloxacin (OFLX) | タリビッド | 第一製薬 | 1985 | | -CH ₃ | -CH | H | F | | |
| 1982 | Ciprofloxacin (CPFX) | シプロキサシ | バイエル薬品 (注射剤バイエル/明治製薬) | 1988 (注射剤2000) | -CH | | -CH | H | F | | |
| 1983 | Fleroxacin (FRLX) | メガロシシ | 杏林製薬/日本ロッシュ | 1993 | -CF | -CH ₂ CH ₂ F | -CH | H | F | | |
| 1983 | Amifloxacin | | | | -CH | -NHCH ₃ | -CH | H | F | | |
| 1983 | OPC-7241 | | (大塚製薬) | (国内P II 収束) | | -CH ₃ | -CH | H | F | | |
| 1984 | CI-934 | (第二世代NQs) | | | -CF | -CH ₂ CH ₃ | -CH | H | F | | |
| 1984 | Difloxacin | | | | -CH | | -CH | H | F | | |
| 1984 | A-57132 | | | | N | | -CH | H | F | | |
| 1985 | Lomefloxacin (LFLX) | パレオン ロメバクト | 北陸製薬/塩野義製薬 | 1990 | -CF | -CH ₂ CH ₃ | -CH | H | F | | |

第一世代ニューキノロン薬

| 発表年 | 化合物名(略号) または コード番号 | 販売商品名 | 開発会社 国内上市(販売)会社 | 国内承認年 2003年5月 国内開発状況 | 骨格各位の置換基 (通常はAタイプの骨格) | | | | | | |
|------|------------------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--|
| | | | | | 8位 (A ⁸) | 1位 (R ¹) | 2位 (A ²) | 5位 (R ⁵) | 6位 (R ⁶) | 7位 (R ⁷) | |
| 1985 | AT-3295 | (第二世代NQs) | | | N | | -CH | H | F | | |
| 1985 | AT-3765 | | | | N | | -CH | H | F | | |
| 1985 | Tsufloxacin (TFLX) | オゼックス トスキサシ | 富山化学工業/大日本製薬 | 1990 | N | | -CH | H | F | | |
| 1986 | Terafloxacin (TMFX) | | アボット, 海外上市後収束 | 田辺製薬 (国内P II 収束) | -CH | | -CH | H | F | | |
| 1986 | Clinafloxacin (CI-960, AM-1091) | (第三世代NQs) | (ワーナーランバート) | (申請後中断) | -CCI | | -CH | H | F | | |
| 1986 | S-25930 | | | | | -CH ₃ | -CH | H | F | -CH ₃ | |
| 1986 | S-25932 | | | | | -CH ₃ | -CH | H | F | | |
| 1986 | PD-117558 | | | | -CF | | -CH | H | F | | |
| 1986 | A-65485 | | | | N | | -CH | H | F | | |
| 1987 | Levofloxacin (LVFX) | クラビット (第三世代NQs) | 第一製薬 | 1993 | | -CH ₃ | -CH | H | F | | |
| 1987 | Rufloxacin | Tebraxin (イタリア) | (Mediolanum, 海外上市) | (1993) | | | -CH | H | F | | |

第二世代ニューキノロン薬

| 発表年 | 化合物名(略号) または コード番号 | 販売商品名 | 開発会社 国内上市(販売)会社 | 国内承認年 2003年5月 国内開発状況 | 骨格各位の置換基 (通常はAタイプの骨格) | | | | | | |
|------|--------------------------|-------|--------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--|
| | | | | | 8位 (A ⁸) | 1位 (R ¹) | 2位 (A ²) | 5位 (R ⁵) | 6位 (R ⁶) | 7位 (R ⁷) | |
| 1987 | QA-241 | | | | | -CH | H | F | | | |
| 1987 | A-62824 イソテアゾロン骨格B | | | | -CH | | -CH | H | F | | |
| 1988 | Y-25024 | | | | -CF | | -CH | H | F | | |
| 1988 | KB-5245 | | | | | | H | F | | | |
| 1988 | Sparfloxacin (SPFX) | スバラ | 大日本製薬 | 1993 | -CF | | -CH | -NH ₂ | F | | |
| 1988 | PD-117596 | | | | -CF | | -CH | H | F | | |
| 1988 | PD-124816 | | | | -CF | | -CH | -NH ₂ | F | | |
| 1988 | BMV-40862 | | | | N | | -CH | H | F | | |
| 1988 | OPC-17100 | | | | -CH ₃ | | -CH | H | F | | |
| 1989 | MF-961 | | | | | -CH | H | F | | | |
| 1989 | WIN-57273 | | | | -CH | | -CH | H | F | | |

第二世代ニューキノロン薬

| 発表年 | 化合物名(略号) または コード番号 | 販売商品名 | 開発会社 国内上市(販売)会社 | 国内承認年 2003年5月 国内開発状況 | 骨格各位の置換基 (通常はAタイプの骨格) | | | | | | |
|------|---------------------------------------|-------------------|------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--|
| | | | | | 8位 (A ⁸) | 1位 (R ¹) | 2位 (A ²) | 5位 (R ⁵) | 6位 (R ⁶) | 7位 (R ⁷) | |
| 1989 | NAD-394 | | | | -CH | | | H | F | | |
| 1989 | Prulifloxacin (PULX) NAD-394プロドラッグ | スオード | 日本新薬/明治製薬 | 2002 | | | | | | 7位: | |
| 1989 | DS-4524 | | | | -CF | -CH ₂ CH ₃ | -CH | H | F | | |
| 1990 | Gatifloxacin | ガチフロ (第三世代NQs) | 杏林製薬/大日本製薬 | 2002 | -COCH ₃ | | -CH | H | F | | |
| 1990 | AM-1174 | | | | -COCH ₃ | | -CH | H | F | | |
| 1990 | Y-26611 | | (吉富製薬) | (国内P II 収束) | -CF | | -CH | H | F | | |
| 1991 | Grepafloxacin (GPFX) | | 大塚製薬 (グラクソ、海外上市後収束) | (国内P III 中断) | -CH | | -CH | -CH ₃ | F | | |
| 1991 | Balofloxacin (Q-35) | | (中外製薬) | (国内P III 収束) | -COCH ₃ | | -CH | H | F | | |
| 1991 | E-4695 | | | | N | | -CH | H | F | | |
| 1991 | BMV-43748 | | | | N | | -CH | -CH ₃ | F | | |

第二世代ニューキノロン薬

| 発表年 | 化合物名(略号) または コード番号 | 販売商品名 | 開発会社 国内上市(販売)会社 | 国内承認年 2003年5月 国内開発状況 | 骨格各位の置換基 (通常はAタイプの骨格) | | | | | | |
|------|---------------------------------|---------------------------|----------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--|
| | | | | | 8位 (A ⁸) | 1位 (R ¹) | 2位 (A ²) | 5位 (R ⁵) | 6位 (R ⁶) | 7位 (R ⁷) | |
| 1991 | HSR-501 | | | | -CH | | H | F | | | |
| 1991 | WQ-1101 | | | | -CF | | -CH | -NH ₂ | F | | |
| 1991 | Sitafloxacin (STFX) DU-6859a | (グレースピッド) (第四世代NQs) | 第一製薬 | 国内申請中 | -CCI | | -CH | H | F | | |
| 1992 | Pazufloxacin mesylate (PZFX) | パシル パズクロス (第二世代NQs) | 富山化学工業/ 三菱ウェルファーマ | 2002 | | | -CH | H | F | | |
| 1992 | A-80556 | | | | -CH | | -CH | H | F | | |
| 1992 | WQ-1197 | | | | -CCI | | -CH | H | F | | |
| 1992 | A-80609 2-ピリドン骨格C | | | | N | | B=N | H | F | | |
| 1992 | BAY γ-3118 | | | | -CCI | | -CH | H | F | | |
| 1992 | Trovafloxacin (CP-99,219) | Trovan | ファイザー | (1998) (海外上市) | N | | -CH | H | F | | |
| 1993 | CS-940 | (第二世代NQs) | 宇部興産/三共 | (国内P II 中断) | -COCHF ₂ | | -CH | H | F | | |

第三世代ニューキノロン薬

| 発表年 | 化合物名(略号) または コード番号 | 販売商品名 | 開発会社 国内上市(販売)会社 | 国内承認年 2003年3月 国内開発状況 | 骨格各位の置換基 (通常はAタイプの骨格) | | | | | | |
|------|---|-----------|----------------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--|
| | | | | | 8位 (A ⁸) | 1位 (R ¹) | 2位 (A ²) | 5位 (R ⁵) | 6位 (R ⁶) | 7位 (R ⁷) | |
| 1994 | ABT-719 2-ピリドン骨格C | | | | -CCH ₃ | | B=N | H | F | | |
| 1995 | S-32730 (S-34109) | | | | -COCH ₃ | | -CH | H | F | | |
| 1995 | Y-688 | | | | -COCH ₃ | | -CH | H | F | | |
| 1995 | Olamufloxacin HSR-903 | | アボットジャパン (北陸製薬) | 国内P III | -CCH ₃ | | -CH | -NH ₂ | F | | |
| 1995 | Gemifloxacin SB-265805 (LB20304a) | | スミスクライン・ビーチャム LG Life Science | (海外上市) (2003) | N | | -CH | H | F | | |
| 1995 | Ecenofloxacin CFC-222 | | (Cheil Je Dang) | (海外P I 収束) | N | | -CH | H | F | | |
| 1995 | Fandofloxacin DW-116 | (第二世代NQs) | (Dong Wha Pharm.) | (海外P II) | -CH | | -CH | H | F | | |
| 1995 | WQ-0835 | (第二世代NQs) | | | | | -CH | H | F | | |
| 1996 | Moxifloxacin Bay 12-8039 | | バイエル、海外上市1999 | バイエル薬品 国内P III | -COCH ₃ | | -CH | H | F | | |
| 1996 | WQ-2765 | | | | -CCI | | -CH | H | F | | |

| 発表年 | 化合物名(略号) または コード番号 | 販売商品名 | 開発会社 国内上市(販売)会社 | 国内年 2003年5月 国内開発状況 | 骨格各位の置換基 (通常はAタイプの骨格) | | | | | | |
|--------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--|
| | | | | | 8位 (A ⁸) | 1位 (R ¹) | 2位 (A ²) | 5位 (R ⁵) | 6位 (R ⁶) | 7位 (R ⁷) | |
| 第三世代ニューキノロン薬 | 1997 | Garenoxacin T-3811ME | (BMS-284756) | 富山化学工業/プリストール マイヤーズ・スクイブ | 富山化学工業 国内PⅢ | -COCHF ₂ | | -CH | H | H | |
| | 1997 | WQ-2724 | | | | -CCI | | -CH | H | F | |
| | 1997 | WQ-2743 AT-2743 | | (大日本製薬) | (海外PⅠ収束) | -CBr | | -CH | H | F | |
| | 1997 | KRQ-10018 2-ピリドン骨格C | | | | -CCH ₃ | | B=N | H | F | |
| | 1997 | WQ-3034 ABT-492 | | (湧永製薬/アボット) | (海外PⅡ) | -CCI | | -CH | H | F | |
| | 1998 | A-170568.1 2-ピリドン骨格C | | | | -CCH ₃ | | B=N | H | F | |
| | 1998 | Y-34867 | (抗 <i>H. pylori</i>) | | | -COCH ₃ | | -CH | H | F | |
| | 1998 | DC-756h | | | | -COCH ₃ | | -CH | H | F | |
| | 1999 | PEG-4175997 | | | | -COCH ₃ | | -CH | H | H | |
| | 1999 | PEG-9262931 | | | | -COCH ₃ | | -CH | H | H | |

| 発表年 | 化合物名(略号) または コード番号 | 販売商品名 | 開発会社 国内上市(販売)会社 | 国内承認年 2003年5月 国内開発状況 | 骨格各位の置換基 (通常はAタイプの骨格) | | | | | | |
|--------------|--------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--|
| | | | | | 8位 (A ⁸) | 1位 (R ¹) | 2位 (A ²) | 5位 (R ⁵) | 6位 (R ⁶) | 7位 (R ⁷) | |
| 第三世代ニューキノロン薬 | 1999 | PEG-9509924 | | | | -COCH ₃ | | -CH | H | H | |
| | 1999 | WQ-3331 | | | | -CCH ₃ | | -CH | H | F | |
| | 2000 | WQ-2944 | | | | -CCH ₃ | | -CH | H | F | |
| | 2000 | D61-1113 DQ-113 | (第四世代NQs) | | | -CCH ₃ | | -CH | -NH ₂ | F | |
| | 2001 | DK-507k | | 第一製薬、海外PⅠ終了 (欧米開発:ファイザー) | | -COCH ₃ | | -CH | H | F | |
| | 2001 | DW 286a | | | | N | | -CH | H | F | |
| | 2002 | Pradofloxacin | (動物薬) | (バイエル) | | -CCN | | -CH | H | F | |

第一世代ニューキノロン薬：抗グラム陰性菌活性>抗グラム陽性菌活性

第二世代ニューキノロン薬：抗グラム陰性菌活性=抗グラム陽性菌活性

第三世代ニューキノロン薬：レスピラトリーキノロン（肺炎球菌，黄色ブドウ球菌等のグラム陽性菌に高活性），またはキノロン耐性菌に高活性

第四世代ニューキノロン薬：多剤耐性グラム陽性菌（MRSA, PRSP, VRE），または多剤耐性グラム陰性菌に強力な活性

衣服用防虫剤「藤澤樟脳」の100年(3)

新商品PRの場としての博覧会

服 部 昭*¹Historical Study of the Moth Repellent, "Fujisawa Camphor" (3)
An Exposition as an Advertisement MediaAkira HATTORI*¹

(2003年10月16日受理)

1. はじめに

19世紀末、新しい製品あるいは用途開発のPR手段としては新聞、雑誌などの媒体利用、引き札配付による直接伝達などが主体であった。これらは読者数・層が限定され、宣伝対象としては不十分であった。当時、もう一つの手段として、折からブームであった博覧会の利用があった。衣服用防虫剤「藤澤樟脳」の宣伝では特にこの博覧会の利用が目立った。その一つの理由は樟脳の精製技術に自信があり、実際に実物を見せて一般の人に理解させたいということがあった。

2. 博覧会に関する原田文書

1902年(明治35年)当時、藤沢商店の番頭として藤澤樟脳の販売を担当していた原田藤太郎は博覧会について、次のような文書を残している。

この文書では博覧会という場を積極的に利用してPRにつとめ、併せて売上げの拡大を図ろうとする営業政策が伺える。

「明治35年2月より富士印精製樟脳とし、

1オンス、半オンス、1/4オンスおよび1ポンド輸出向けを発売す。

明治35年3月1日より50日間京都市岡崎町に於ける第2回全国製産品博覧会開催されしにつき出品す。有功3等賞銅牌を受領す。売上金は5円ばかり。

明治36年1月10日より30日間南区宗右衛門町において京阪聯合小間物化粧品共進会開催されしを以て出品す。1等褒状受領。売上高は3円ばかり。該共進会は小間物化粧品共等のことなれば良賞を受領しえざるなり。

明治36年3月1日より南区今宮において第5回内国勸業博覧会開催せらるを以て本品(藤澤樟脳)と富士印精製樟脳を出品す。

第5回内国勸業博覧会記念として3月20日より5月31日迄の注文に限り本品1箱に対し景品引換券1枚を添付しその枚数に応じ…(景品と引き換える)」¹⁾

1903年(明治36年)7月、博覧会展示商品の審査結果が発表された直後、藤澤樟脳の新聞広告には入賞の記事が大きく書かれている。

*1 小西製薬株式会社 Konishi Pharmaceutical Co., Ltd. 2-1309 Kamiishikiri-cho, Higashiosaka 579-8012.

そのころの広告では入賞実績を伝えるのが流行りであり、新聞には軒並みに入賞広告が並んでいる²⁾。

この博覧会入賞の文言では、「於各博覧会 名誉賞牌受領 陸海軍被服廠御用品 世界唯一の防虫及除臭料」というのが大正初めの広告にもある。博覧会出品、受賞は顧客説得に効果があったと思われる(図1参照)。

博覧会にどのように商品を陳列したかであるが、残された写真では、第5回内国勸業博覧会ではないが、精製樟脳の結晶塊を置いて、まわりに沢山の包装された商品を並べるといふ様式にてなされたようである。

3. 第5回内国勸業博覧会の内容

今から100年前、1903年(明治36年)大阪で開催された第5回内国勸業博覧会は、いわゆるエキスポとして国内外のすぐれた物産が並び、多数の観覧者を集めた。

当時は日清戦争が終わり、経済的にも膨脹し好景気であったので、博覧会ブームという

ものがあり、一般の人達の関心が集まっていた。

この時期は藤澤樟脳発売直後のことでもあり、藤澤友吉は国内外博覧会の出品にはとりわけ力を入れていた。

ここで簡単に第5回内国勸業博覧会の内容を紹介しておく。

1) 内国勸業博覧会の趣旨

博覧会の主催者は博覧会の目的につき案内書で次のように述べている³⁾。

「内国勸業博覧会は、その名の示す如く、我が国の農工商諸産業を発達せしめむが為に、政府の時々挙行するところの公会にして、…(中略)

出品者は相競い相較べ、互いに他の長を取りて、みずから益するのみならず実物的広告の効益を収めて、製産品の販路をひろむることを得、審査の結果、優者は褒賞を獲て、名誉を博し信用を高め、…(後略)」

簡単にいえば政府主催の産業奨励、新製品紹介の場である。当時は諸産業勃興の時期でもあり、新しい製品の出現は多く、販路拡張に意欲のあった零細な企業者には魅力ある会であった。

内国勸業博覧会の第1回は1877年(明治10年)8月、東京上野公園で開催された。このころ西南戦争、コレラ大流行もあり世の中騒然としていた。内国勸業博覧会は5年ごとに開催されることになっていた。

主催者は内国勸業博覧会の濫觴は宝暦、明和の頃の田村藍水、平賀源内が江戸で開催した薬品会であると説明している。

当時の勸業博覧会では展示物の販売が行われており、出品者はその販売をあてにすることもあった。現代の感覚では博覧会というよりも見本市に近い。

2) 会の規模と観覧者数

第5回内国勸業博覧会の入場者数は530万人で、当時の日本の博覧会では最大未曾有であって、富国強兵のスローガンのもと画期的な催しであったという。大阪市の市内一帯が博覧会で塗りつぶされたと報じている⁴⁾。

これだけの規模の博覧会は我が国では

各於博覧會名譽賞牌受領

卒先發賣樟腦中の最佳品

● 陸海軍御用品 ●

世界唯一の防虫及除臭料

● 博物館御用品 ●

| | |
|------|------|
| 長 | 特 |
| 使用簡便 | 永久保持 |
| 芳香佳快 | 汚染不溜 |

(各を意注御品似類)りせ賣販に店貨雜店物間小店薬地各

図1 新聞広告の1例(1913年7月)

表1 内国勸業博覧会の規模

| | 開催年 | 場所 | 来館人員 | 出品人 | 経費 |
|-----|-------|--------|------------|----------|------------|
| 第1回 | 1877年 | 東京上野公園 | 454,168人 | 16,174人 | 106,865円 |
| 第2回 | 1881年 | 同上 | 822,395人 | 31,239人 | 276,350円 |
| 第3回 | 1890年 | 同上 | 1,023,693人 | 77,432人 | 486,148円 |
| 第4回 | 1895年 | 京都岡崎 | 1,136,695人 | 73,781人 | 377,256円 |
| 第5回 | 1903年 | 大阪今宮 | 5,305,209人 | 130,416人 | 1,066,611円 |

1970年、大阪の日本万国博覧会まで日本では見ることができなかった。参考までに1970年の大阪万博は入場者が6,400万人で、日本人の2人に1人がこの万博に行った。

3) 出品内容

出品に当たっては官民一体となり、道修町の医薬品業界にも業界団体を通じて、出品要請があった。

この出品要請は1877年の第1回の内国勸業博覧会のときにもあった。1876年9月27日、大阪府知事は薬種商組合の役員を府庁に呼び出し「国益大であるから、一致勉勵心がけ出品せよ」と伝えた。組合はこの時、甘汞ほか化学製品を中心に10点を出品した⁵⁾。第5回の際は薬種商組合にて協議会をつくり出品委員を選んで出品を要請し、組合からは42名が申し込んだ。藤澤友吉はその中の一人であった⁶⁾。

組合からの出品は35名が第5部化学工業部門で、7名は第9部教育・学術・衛生部門であった。藤澤友吉は化学工業部門に申し込んだ。第5部化学工業部門は28類に分けられ、その第20類という部類が、工業薬品、医用医薬品、雑用薬品、人工飲料、樟脳・樟脳油・龍脳等、他14の分野に分けられていた。

藤澤友吉は精製富士印藤澤樟脳を第20類の樟脳・樟脳油・龍脳等の分野に出品した。第20類の出品点数は8,453点で、第20類でもっとも多かったのは化粧品分野で1,394点あった⁷⁾。樟脳・樟脳油・龍脳等の分野は55点であった。

4. 内国勸業博覧会出品物の審査と受賞の意味

内国勸業博覧会の特徴は出品物が審査さ

れ、優良出品物が表彰されたことである。出品者はこの審査をかなり意識し、入賞を願って出品した。主催者側は審査体制を充実させ、公正な審査の実施を目指した。過去の博覧会の審査ではいわゆる審査用の不正出品があって、普段の商品とは別の物を出して賞を受けるという例があった。主催者はこれを防止するために再三警告を出していた。それほど博覧会入賞は意義があったのであろう。

1) 審査員と審査の内容

第5回内国勸業博覧会の審査総長は枢密院顧問官男爵大鳥圭介であった。大鳥は審査にあたり「従来のようにただ博覧会へ出して賞牌さえ得ればいいといって、後日、その通りの品を注文しても出来ないというお祭騒ぎを止める。また、審査官も業界関係者であると、不公平が多いので今回は学者を中心に構成した。ただし、学者であるため、販売や経済にやや疎いという欠点はある」と述べている⁸⁾。

また、審査の入賞基準は海外貿易において、輸出額の多いこと、輸入を防止できることにあった。そのうえ、生産もある程度工業化されていることも条件であった。

第20類の樟脳分野の審査員は薬学博士田原良純、守屋物四郎、辻岡精輔であった。

2) 受賞の内訳と講評

博覧会出品物は細かく分類されて展示され、その分類に応じて審査、表彰された。樟脳は第20類化学製品にて審査された。褒賞は各類ごとに上位から名誉金牌、名誉銀牌、1等、2等、3等、協賛賞状、褒状と7段階があった。名誉金牌は今回、この20類も含み全産業製品からは受賞者がなかった⁹⁾。

第20類化学製品（出品者総数8453点）の受賞者は次の通りであった。

名誉金牌

該当者なし

名誉銀牌

ヨード及びヨード化合物 廣業合資会社 他5名

1等賞

製薬事業 大日本製薬株式会社 他19名

2等賞

精製樟脳富士印精製樟脳 藤澤友吉 他54名

3等賞

141名

前述のように、樟脳・樟脳油・龍脳等の分野は55点出品され、その中で藤澤友吉の出品した精製樟脳は最高位にあり、次いで3等賞に2名があるのみである。出品された富士印精製樟脳は高い評価を得た。

審査員田原良純は第5分野の樟脳について次のように講評している¹⁰⁾。

「精製樟脳は兵庫、大阪よりこれを出品しその品質極めて精良にして改良進歩の実績を表せり。生樟脳は台湾産特に良好なるを認む（中略）。

ドイツ及び北米合衆国においてすでに人工樟脳製造法を發明して特許を受け大規模にこれを製造せんとするの傾向あるか如し是れ我が特有産物の勁敵というべし。その對抗策としては原料を適地に培養して其の増殖を図ると同時に製造法に大改良を加え可成的低廉に多量の樟脳を製出し、以て彼の人工樟脳と世界の市場において大競争をなすことを勉むべきは蓋し目下の最も急要なるものとす」

この講評を読むと、樟脳の品質よりも、輸出戦争への挑戦を励まし、まさに貿易優先の博覧会であり、審査であることが理解できる。

博覧会への出品は新規発明品を出すという学術奨励的な意図というよりも、むしろ商業的な見地で輸出に有利であるか、国内で顧客を見い出すことができるかなどに主眼があった。

5. このあとの博覧会出品

国内の全国規模の博覧会はこの第5回国勸業博覧会でもって終了した。明治の富国強兵政策が一応成果を収め、勸業という目的の博覧会から政府は手を引いた。

たまたま、藤澤樟脳も新製品紹介の段階が過ぎ去り、別のPR手段に移ることになる。このあと博覧会は地方に移り、大阪では小規模の博覧会は1945年までに32回開催されている。藤澤樟脳は散発的にこれらに出品はしていた。

一方、海外の博覧会における樟脳の出品では1914年、サンフランシスコにおけるパナマ運河開通記念のパナマ太平洋万国博覧会に富士印精製樟脳を出品してグランプリを受賞した、というのがある。ちょうどこのころ、藤沢商店では樟脳の輸出に力を入れはじめた。樟脳の主たる輸出先はアメリカであり、1918年、ニューヨークに出張所を開設して社員をここに駐在させている。この場合の樟脳は写真フィルム製造用の工業用樟脳であり、家庭用の衣服用防虫剤「藤澤樟脳」とは異なる。樟脳精製では企業としても自信を抱き、海外との競争にも乗り出すことができるようになったことを物語る¹¹⁾。

引用文献および注

- 1) 藤沢薬品工業(株)史料館所蔵品による。
- 2) 大阪朝日新聞、明治36年7月、大阪中之島図書館所蔵品による。
- 3) 第5回国勸業博覧会事務局：第5回国勸業博覧会総説博覧会案内、金港堂書籍、東京、p. 1 (1903)。
- 4) 吉田光邦編：万国博覧会の研究、思文閣出版、京都、p. 288 (1986)。
- 5) 大阪薬種業誌刊行会：大阪薬種業誌、第2巻、大阪薬種卸仲買商組合、大阪、p. 137 (1936)。
- 6) 大阪薬種業誌刊行会：大阪薬種業誌、第2巻、大阪薬種卸仲買商組合、大阪、p. 623 (1936)。
- 7) 第5回国勸業博覧会事務局：第5回国勸業博覧会審査報告 第5部 卷之1-卷之5、第5回国勸業博覧会事務局、東京、p. 24 (1904)。
- 8) 大鳥圭介：太平洋博覧会臨時増刊、博文館、東

京, p. 36 (1903).

- 9) 第5回内国勸業博覧会事務局: 第5回内国勸業博覧会授賞人名録, 国光社, 東京, p. 627(1903).
- 10) 第5回内国勸業博覧会事務局: 第5回内国勸業博覧会審査報告 第5部 卷之1-卷之5, 第5回内国勸業博覧会事務局, 東京, p. 26 (1904).
- 11) フジサワ100年史, 藤沢薬品工業(株), 大阪(1995).

Summary

Newspaper advertisements were the predominant medium in informing people

about new products midway through the Meiji Era. Subscribers to these newspapers, however, were still limited.

At the time, expositions were wildly popular. Seizing the opportunity, in 1903 Fujisawa promoted his “Fujisawa Camphor” through aggressive advertising at the 5th Domestic Industrial Exposition in Osaka.

The advertising proved to be a success, as Fujisawa took 2nd Prize of the exposition.

『和剤局方』に見られる製剤の特徴

中村 輝子*¹, 宮本 浩和*², 遠藤 次郎*¹Characteristics of Pharmaceuticals in “*Heji Jufang*”Teruko NAKAMURA*¹, Hirokazu MIYAMOTO*² and Jiro ENDO*¹

(2003年11月6日受理)

1. はじめに

中国の北宋代に編纂された『和剤局方（太平惠民和剤局方）』は世界で最初の国定薬局方として注目される。また、現代の常用漢方処方にも本書を出典とするものが多く、実用書としての本書の価値も高い。

本書は、当時の国営薬局（惠民局）で販売する製剤を、国営製剤工場（和剤局）で作る際に、基準とすべき処方集として刊行された¹⁾。そのため、「各製剤を工場で大量に作り、そこから1回分を取り出して使う」という形式で記述されている。この作り方は、日本で最も親しまれている『傷寒論』に見られるような「1回分、あるいは、1日分を処方として作る」方法とは大きく異なっている。また、『和剤局方』には、「煮散」など、独特な製剤が見出される。

本稿では、『和剤局方』に見られる剤形、調製法、服用法などの特徴を明らかにするとともに、他書と比較しながら、その意義を検討したい。

『和剤局方』には数多くの版本が存在するが、本稿では、江戸時代に幕府の命により公刊された『増広太平惠民和剤局方』を底本と

した²⁾。

2. 『和剤局方』に見られる主要な剤形

『和剤局方』の剤形を調べた結果、収載の全794処方（重複する処方も数に含めた）の主な剤形は、丸剤（本書では「…圓」と記述）が37%、散剤は29%、湯剤は17%（飲子をふくめれば20%）であった（表1）。この結果を他の医方書と比較すると（表2³⁾）、次の諸点が明らかになった。

1) 丸剤・丹剤・散剤の占める割合は、古い時代には低く、『傷寒論』（張仲景、後漢末）では11%、『金匱要略』（張仲景、後漢末）では28%である。この値は、時代とともに増加し、『和剤局方』（初版、1107-1110、大観年間）や『普濟本事方』（許叔微、12世紀半ば）では80%近くに達している。

2) 湯剤の割合は、『傷寒論』・『金匱要略』では高く、それぞれ、88%、71%、これに対して『和剤局方』・『普濟本事方』では低く、18%に過ぎない⁴⁾。

3) 上記1)・2)の結果は、『和剤局方』が市販の製剤のための処方集であったことを示唆する。また、以下の資料の記述もこの推定を裏付ける：「所有之方、或取於醫藥之家、或

*¹ 東京理科大学薬学部 Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science. 2641 Yamazaki, Noda, Chiba 278-8510.

*² 宮本薬局 Miyamoto Pharmacy. Mitaka, Tokyo 181-0013.

表1 『和剂局方』の剂形

| 剂形 | I 処方名の剂形 | | II 服用時の剂形 | |
|-------|----------|--------|-----------|--------|
| | 処方数 | 割合 (%) | 処方数 | 割合 (%) |
| 圓, 圓子 | 292 | 36.8 | 385 | 47.4 |
| 散, 散子 | 229 | 28.8 | 150 | 18.5 |
| 湯 | 133 | 16.8 | 243 | 29.9 |
| 丹 | 75 | 9.4 | | |
| 飲, 飲子 | 26 | 3.3 | | |
| 膏 | 22 | 2.8 | 12 | 1.5 |
| 餅子 | 4 | 0.5 | 5 | 0.6 |
| 煎 | 2 | 0.3 | | |
| 錠 | 2 | 0.3 | | |
| 雪 | 2 | 0.3 | | |
| 粉 | 1 | 0.1 | | |
| 砂 | 1 | 0.1 | | |
| 香 | 4 | 0.5 | 4 | 0.5 |
| その他 | 1 | 0.1 | 1 | 0.1 |
| 加工散 | | | 6 | 0.7 |
| 錠 | | | 3 | 0.4 |
| 酒煎 | | | 1 | 0.1 |
| 浸 | | | 1 | 0.1 |
| 油 | | | 1 | 0.1 |
| 計 | 794 | | 812 | |

注) 処方名に記された剂形と実際に服用する際の剂形は必ずしも一致しない。また、1つの処方名の下に服用時の複数の剂形が記されている。

表2 『和剂局方』以前ならびに同時期の代表的な医方書にみられる剂形の割合 (%) (岡西為人『中国医書本草考』より、一部補正)

| 書名 | 剂 形 | | | | | | | 散+丸+丹 | 処方数 |
|-------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-------|-------|
| | 湯 | 散 | 丸 | 丹 | 煎 | 酒 | 膏 | | |
| 傷寒論 | 88.2 | 6.4 | 4.5 | 0.0 | 0.9 | 0.0 | 0.0 | 11 | 110 |
| 金匱要略 | 71.4 | 16.5 | 11.1 | 0.0 | 1.1 | 0.0 | 0.0 | 28 | 182 |
| 千金要方 | 49.1 | 17.0 | 20.4 | 0.1 | 3.8 | 5.2 | 4.4 | 38 | 1,314 |
| 千金翼方 | 47.7 | 20.1 | 17.7 | 0.0 | 1.7 | 4.2 | 8.6 | 38 | 1,251 |
| 外台秘要方 | 47.5 | 20.1 | 19.3 | 0.0 | 2.2 | 6.6 | 4.2 | 40 | 3,709 |
| 和剂局方 | 17.7 | 30.4 | 38.8 | 10.0 | 0.3 | 0.0 | 2.9 | 79 | 753 |
| 普濟本事方 | 17.5 | 35.9 | 38.8 | 4.1 | 0.9 | 1.3 | 1.6 | 79 | 320 |
| 三因方 | 38.3 | 29.7 | 21.4 | 5.3 | 0.8 | 1.9 | 2.6 | 56 | 880 |

得於陳猷之士(本書に収載した処方、時には、薬を売っている家から収集し、時には、献上を申し出た士から得た)、『和剂局方』を編纂した陳師文の「進表」;「応夢人參散…今太医局中亦売」(『三因極一病証方論』陳無択、1174年);『易簡方』(王碩、12世紀後半)

では「増損飲子薬」(加減できる湯剂)と「市肆圓子薬」(市場で売られている丸剂)を併記しており、後者に該当する丸剂は全て『和剂局方』に収載された処方である。

4) 既定の処方を流通・販売するには、丸・丹・散などの製剤化されたものが適して

いる。ただし、この方法は、「個々の患者の病症に則して処方調合する」という中国医学の伝統的な治療法とは合致しない。『和劑局方』のこのような治療法について、後の時代に朱丹溪は『局方發揮』を著して次のように批判している。「和劑局方之為書也、可以據證檢方、即方用藥、不必求醫、不必脩製、尋贖見成丸散（『和劑局方』を信奉する人々は、自分の病症に合致する処方を『和劑局方』の中から探し出し、その処方を個々の病症に合わせて変えることなく、そのまま服用するのでよしとしている。個々に合った処方を調合してもらう必要を感じず、市販の出来合いの丸散薬を尋ね贖う）」（『局方發揮』、朱丹溪）

3. 『和劑局方』の各病門に見られる主要な剤形

『和劑局方』は16の篇（病門）から構成されている。その病門ごとに、各種の剤形の傾向を検討した（表3）。その結果、次の点が明らかになった。

1) 湯剤の比率は、『和劑局方』全体では19%であったが、病門ごとにみれば、傷寒門では36%であり、湯剤の比率が高い。「急性

病には湯剤で対応する」という『傷寒論』の医学思想が残っていると推測される。

2) 丸剤の比率が高いのは、諸風門(72%)、諸虚門(75%)、痼冷門(68%)である。「慢性疾患には丸剤が適応する」という見方が反映していると推測される。

4. 『和劑局方』に見られる服用時の剤形

『和劑局方』では、処方名やその調製法に記載された剤形だけでなく、処方の後に記された条文から、服用時の剤形が把握できる。両者は、同一処方においても、必ずしも一致していない（表1）。その例を以下に示す。

1) 散剤（「…散」）を煎じ、「湯」にして服用する例が127例存在する。このため、「散」と記されていても、粉末を服用しない場合も多い。「肉豆蔻散…右為細末、每服二錢、水一盞、生薑二片、棗子一枚、煎至七分、温服」（「瀉痢」、40⁹⁾）

2) 散剤を補助飲料とともに「…湯」として服用例が74例存在する。「滋血湯…右為細末、每服二錢、用熱飯飲調下」（「婦人諸疾」、38）

3) 「…丹」を砕いて煎じ、服用する例が2

表3 『和劑局方』の病門別による剤形の頻度(%)

| 病門 | 剤 形 | | | | |
|------|---------|----|------|------|-----|
| | 丸, 丹, 錠 | 散 | 湯, 飲 | 膏, 煎 | その他 |
| 諸風 | 72 | 19 | 9 | 1 | 0 |
| 傷寒 | 15 | 49 | 36 | 0 | 0 |
| 一切気 | 46 | 30 | 24 | 0 | 0 |
| 痰飲 | 52 | 11 | 34 | 2 | 0 |
| 諸虚 | 75 | 11 | 13 | 2 | 0 |
| 痼冷 | 68 | 16 | 16 | 0 | 0 |
| 積熱 | 50 | 31 | 12 | 0 | 8 |
| 瀉痢 | 63 | 23 | 14 | 0 | 0 |
| 眼目 | 29 | 58 | 4 | 8 | 0 |
| 咽喉口齒 | 20 | 67 | 13 | 0 | 0 |
| 雜病 | 66 | 24 | 7 | 0 | 3 |
| 瘡腫傷折 | 9 | 52 | 9 | 30 | 0 |
| 婦人諸疾 | 43 | 32 | 23 | 2 | 0 |
| 小兒 | 57 | 34 | 2 | 7 | 0 |
| 諸湯 | 0 | 0 | 100 | 0 | 0 |
| 諸香 | 0 | 0 | 0 | 0 | 100 |

注) 本表は処方名に記載された剤形名による。

例存在している⁶⁾。「没薬降聖丹… 每服一圓、搥碎、水酒各半盞、入蘇木少許、同煎至八分、去蘇木、熱服、空心食前服」(「瘡腫傷折」9)

4) 「…膏」・「…煎」と記されながら、実際は丸剤にして服用する例が前者で9例、後者で1例存在している。定量的に服用しやすくするためと見られる。「牛黃膏…上為細末、煉蜜搜和、每一兩八錢作二十圓…薄荷温水下」(「小兒諸疾」95)。「琥珀沢蘭煎…右為細末、煉蜜為圓、如彈子大、每服一圓、用温酒磨下」(「婦人諸疾」, 41)

5) 「…膏」を餅子にして服用する例が1例存在する。「寧志膏…上碾細、煉蜜為生餅子、每服一餅、臨睡同薄荷湯化服」(「小兒諸疾」95)

6) 「…飲子」を散剤として服用する例が3例存在する⁷⁾。「天竺飲子…右為細末、每服一大盞、食後臨臥用新水調服」(「小兒諸疾」35)

5. 煮散(散剤を煎じる)

前節で明らかにしたように、生薬の粉末を煎じて服用する例は、『和剤局方』の散剤の半数以上に達し、本書の特徴の1つといえる。この方法の来歴は次のように推定される。

1) 『傷寒論』・『金匱要略』には、粗切の生薬を咬咀して煎じ、湯と記す例が存在している。

2) 唐代中期の『外台秘要方』には、粉末生薬を煎じる例が見られ、「煮散」と記されている。

3) 北宋代の『和剤局方』では、粉末生薬を煎じるにもかかわらず、そのほとんどの処方名は「…散」である。宋代には煮散が増加して一般化したために⁸⁾、「煮散」とせず、単に「…散」と記すだけになったと推定される。『和剤局方』「一切気」99の「人參煮散」は、古体を残す唯一の例である。

煮散を通常の湯剤と比較すると、次のようなことがあげられる。(a) 均一のものを大量に調合するときには、粉末生薬が刻み生薬よりも適している。(b) 抽出効率では、粉末生薬が刻み生薬よりも優れているが、ろ過の際

の利便性は、後者に劣る。(c) 品質の判別の際には、粉末生薬は刻み生薬に劣る⁹⁾。

『和剤局方』では上記(a)の製剤化を推進する立場から、煮散が採用されたと見られる¹⁰⁾。

6. 丸剤・散剤とその補助飲料

『和剤局方』では丸剤・散剤・丹剤を服用の際、温酒、塩湯、米飲、生姜湯、薄荷湯などの補助飲料を用いて送服することが多い。その例を次に示す。「虎骨散…每服一錢、温酒調下」(『和剤局方』「諸風」38)；「羊肉圓…塩湯、温酒、空心任下」(『和剤局方』「虚損」59)；「鐘乳建脾圓…每服三十圓、温米飲下食前」(『和剤局方』「瀉痢」1)；「養脾圓…每服一圓細嚼、生薑湯送下食前服」(『和剤局方』「一切気」8)；「鎮心至宝丹…每服一圓食後臨臥薄荷湯下」(『和剤局方』「小兒」82)。

『和剤局方』の病門ごとに補助飲料を調べた結果を表4に示す。この表から、病門によって用いられる補助飲料に一定の傾向があることがわかる。したがって、補助飲料にも、ある程度の薬効を期待していたことが伺える。

次に、補助飲料の歴史的変遷に言及しておきたい。『和剤局方』と『太平聖恵方』に見られる補助飲料を表5に示す。補助飲料に酒と米飲を用いる例は古くから存在していたが、使用される補助飲料にそれらが占める割合は、『太平聖恵方』では9割以上にも達し、『和剤局方』では6割弱に減少している。これに対して、『和剤局方』に多い「塩湯」は『太平聖恵方』には極めて少ない(表5)¹¹⁾。『和剤局方』における塩湯の多用は、後の金元時代に盛んになる「塩湯が諸薬を腎経に導く」という、引薬の見方の先駆けと見られる¹²⁾。なお、この見方は現代の中医学にも継承されている。

7. 点服

散剤に熱湯を注いで、直ちに服用する方法を「点服」という。『和剤局方』におけるこの用例の特徴を列挙すると以下のものである。

1) 「点服」は、「諸湯」門と「一切気」門に集中している(表6)。今日でも盛んに用い

表 4 『和剂局方』の補助飲料の用例数

| 病門 | 飲 料 | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|----|-----------|-----------|----|----|----|---|----|----|
| | 酒 | 塩 | 茶 | 薄荷 | 荊芥 | 生姜 | 米飲 | 酢 | 葱白 | 木瓜 | 蜜 | 小便 | 他 |
| 諸風 | <u>50</u> | 5 | <u>27</u> | <u>22</u> | 13 | 7 | | 2 | 4 | 4 | 2 | | 5 |
| 傷寒 | 4 | 4 | 2 | | | | 1 | | | | | | |
| 一切気 | 19 | <u>24</u> | 4 | | 1 | <u>25</u> | 5 | 5 | | | | | 12 |
| 痰飲 | 2 | 2 | 1 | 2 | | 12 | 3 | | 2 | | | | 3 |
| 虚損 | <u>40</u> | <u>29</u> | | | | 4 | 11 | 2 | | 3 | | | 11 |
| 痼冷 | 8 | 9 | | | | 2 | 3 | | | | | | 3 |
| 積熱 | | 1 | | 2 | | 1 | | | | | 2 | | 2 |
| 瀉痢 | 1 | 1 | | | | | <u>19</u> | | | | 1 | | 4 |
| 眼目 | 3 | 2 | 6 | 1 | 1 | | 4 | | | | | | 3 |
| 咽喉 | | | | | | | | | | | | | |
| 雑病 | 7 | 1 | 1 | | | 3 | 2 | 1 | | | | | 4 |
| 瘡腫 | 10 | | | | | | | | | | | | 3 |
| 婦人 | <u>46</u> | | | | | 5 | 15 | 8 | | | | 3 | 5 |
| 小児 | | | 1 | <u>24</u> | 2 | 4 | 16 | | | | 2 | | 8 |
| 諸湯 | | 5 | | | | 1 | | | | | | | |
| 諸香 | | | | | | | | | | | | | |
| 計 | 190 | 83 | 42 | 51 | 17 | 64 | 79 | 18 | 6 | 7 | 7 | 3 | 63 |

表 5 『太平聖恵方』と『和剂局方』の補助飲料の比較

| | | 飲 料 | | | | | | | | | | | 計 |
|-------|-------|-------|-------|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|------|--|-------|
| | | 酒 | 米, 粥 | 乳汁 | 酢 | 蜜 | 塩 | 茶 | 小便 | 竹瀝 | 薄荷 | | |
| 太平聖恵方 | 出現数 | 3,096 | 1,334 | 79 | 69 | 49 | 48 | 47 | 44 | 32 | 15 | | 4,813 |
| | 割合(%) | 64.3 | 27.7 | 1.6 | 1.4 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 0.9 | 0.7 | 0.3 | | 100.0 |
| 和剂局方 | 出現数 | 190 | 79 | 3 | 18 | 7 | 83 | 42 | 3 | 2 | 51 | | 478 |
| | 割合(%) | 39.7 | 16.5 | 0.6 | 3.8 | 1.5 | 17.4 | 8.8 | 0.6 | 0.4 | 10.7 | | 100.0 |

られている安中散(「一切気」57)もこれに該当する。

2) 「点服」が集中した上記の2つの門には、芳香性生薬に富む処方が多い。

3) 「点服」は茶剤あるいは温浸剤に相当し、ヨーロッパの伝統医学では一般的であるが、湯剤を中心とする中国伝統医学では極めて珍しい。

4) 『和剂局方』「一切気」の芳香性生薬を含む処方には、西域の医学の影響が認められることを我々は既に報告した。「点服」という服用法も西域の医学の影響の1つと推定される¹³⁾。

8. 調 服

『和剂局方』では、次のように、処方中の構成生薬を2カ所に分けて記すことが多い。小柴胡湯を例に、その出典である『傷寒論』の記述法と比較すると次のようである。

『傷寒論』では「小柴胡湯 柴胡 黄芩 人参 甘草 生薑 大棗 半夏/右七味以水一斗二升煮取六升…」と記している。これに対して、『和剂局方』「傷寒」2では「小柴胡湯 柴胡 黄芩 人参 甘草 半夏/右五味同為麤末每服三大錢以水一錢半入生薑五片棗一個擘破同煎…」と記し、生薑と棗は最初の5味の生薬とは別に、後段に記している。

表 6 『和剂局方』における「点服」の用例

| 病門 | 点服の出現数 | 各病門の全処方数 |
|-----|--------|----------|
| 諸風 | 2 | 89 |
| 傷寒 | 3 | 66 |
| 一切気 | 22 | 108 |
| 痰飲 | 3 | 44 |
| 諸虚 | 0 | 64 |
| 痼冷 | 0 | 25 |
| 積熱 | 0 | 26 |
| 瀉痢 | 1 | 56 |
| 眼目 | 1 | 24 |
| 咽喉 | 1 | 15 |
| 雑病 | 0 | 29 |
| 瘡腫 | 0 | 33 |
| 婦人 | 0 | 87 |
| 小児 | 0 | 98 |
| 諸湯 | 25 | 26 |
| 諸香 | 0 | 4 |

『和剂局方』の処方の中で後段に記されている生薬は、生薑、大棗、葱白、烏梅、香豉、竹葉、薄荷、林檎、粳米、灯心草、塩、木瓜、紫蘇、茶、杏仁、黑豆などである。これらの生薬は中国の家庭に一般に見られる点で共通している。このことから、処方の味を調えるための副次的な材料を後段に記したとの説もある¹⁴⁾。しかしながら、林檎散（「傷寒」3）や竹葉石膏湯（「傷寒」16）では、主薬の林檎、竹葉が後段に記されており、この説は肯定し難い。

このような記述法について、著者らは製剤化が進行する中で形成されたと考え、前段には薬局で製剤にされた処方の構成生薬を、後段には家庭で調製する際に加える家庭の常備品を記述した¹⁵⁾、と推定している。

9. 「諸湯」門の湯剤

『和剂局方』の最後に「諸湯」門と「諸香」門が存在する。病門別に構成されている本書において、「諸々の湯液」と題し、独立した門を作る必然性はない。したがって、「諸湯」は一般的な湯剤（煎じ薬）とは考えにくい。

「諸湯」門の処方を見ると、主薬は芳香性生薬、服用法は「点服」という点で共通してい

る。また、「諸湯」門に収載の杏霜湯、棗薑湯、茴香湯、破気湯、白梅湯は、元代の『飲膳正要』¹⁶⁾（西域の飲物や料理を収載）に見出される。『飲膳正要』の記述によれば、これらは今日でいう健康飲料に相当すると見られる¹⁷⁾。

以上の点は、『和剂局方』「諸湯」門が西域の影響を強く受けていることを示唆している。

10. 糖膏剤

『和剂局方』の膏剤、22例中、約半数が内服薬であり、その大多数は蜂蜜を加えて膏状としたものである。今日では、これらを糖膏剤あるいは蜜膏剤と呼び、外用の膏剤と区別している。糖膏剤がインド医学やユナニ医学に豊富に見られることから、中国伝統医学における糖膏剤は西域の医学の影響によることを我々は既に指摘している¹⁸⁾。改めて、ここで中国における本製剤の来歴を検討したい。

唐代の医方書、『千金方』、『外台秘要方』には膏剤を内服する例は認められない。

宋代の『太平聖恵方』には290方の膏剤が存在している。このうち、内服あるいは内・外兼用のものは20方（7%）であり、その中で糖膏剤は僅かに1例である。

以上のことを勘案すれば、『和剂局方』に収載の糖膏剤は中国が西域の糖膏剤を受容した先駆けといえる。

11. 摘要

『和剂局方』の剤形、調製法、服用法を検討し以下の結果を得た。

1) 『和剂局方』では唐以前の医方書に比して、丸剤・散剤が多く、湯剤が少ないことが明らかになった。この結果は、本書が製剤化の流れの中で成立したことを示唆している。

2) 『和剂局方』の病門別に剤形を比較すると、丸剤の比率は慢性疾患の病門で高く、湯剤の比率は傷寒門で高いことが明らかになった。

3) 『和剂局方』では、散剤を煎じる（煮散）など、服用時に剤形を変えることがしばしば見られた。

4) 『和剤局方』では、丸剤・散剤・丹剤を服用する際、温酒、米飲、塩湯、生薑湯、薄荷湯などの補助飲料で服用する例が多く、また、補助飲料にも一定の薬効を期待していたことが伺われた。

5) 散剤に熱湯を注いで、直ちに服用する「点服」という飲み方が芳香性生薬に富む処方で見出され、西域の医学の影響が明らかになった。

6) 『和剤局方』では処方中の生薑、大棗、葱白、烏梅などを、他の構成生薬から離して記述している。家庭に常備されている薬材は薬局での製剤から除いたためと推定した。

7) 『和剤局方』の「諸湯」門の処方は、芳香性生薬を点服することを特徴としていることを指摘した。ここには『飲膳正要』と共通した処方も見られ、西域の医学の影響が明らかになった。

8) 『和剤局方』には、内服あるいは内外兼用の膏剤が収載され、西域の医学の影響が伺われた。

9) 中国伝統医学では「個々の患者の病状に合わせて薬を調合する」のに対して、アラブ医学では多様な既製の製剤が存在している。本書に見られる製剤化の動きには西域の医学の影響を想定することができる。

本研究は文部科学省科学研究費特定領域研究(1)「我が国の科学黎明期資料の体系化に関する調査・研究」(課題番号:14023104)による。

引用文献および注

- 1) 宮下三郎: 宋元の医療, 宋元時代の科学技術史(藪内清編), 京都大学人文科学研究所, 京都, pp. 123-170 (1967).
- 2) 陳師文等撰: 増広太平惠民和剤局方, 燎原書店, 東京 (1976).
- 3) 岡西為人: 中国医書本草考, 南大阪印刷センター, 大阪, p. 558 (1974).
- 4) 『和剤局方』の編纂が150年近く長期にわたっていることに注目して時代別に検討したが、丸散が多く、湯剤が少ないという剤形の傾向に大きな差異はみられなかった。なお、『太平聖恵方』

の段階ですでに湯剤は少なく2%に満たない。

- 5) 病門ごとの処方の通し番号。以下同じ。
- 6) 丹剤は、道家的色彩が強いというだけで、剤形的にも、作り方においても、大きさにおいても、丸剤と変わらない(2例の例外を除く)。
- 7) 飲(子)は、起源が補助飲子に由来するという点だけで、剤形的には湯剤と変わらない。飲子の意義については別稿で論ずる予定である。
- 8) 「煮散」のスタイルが急激に増加したのは宋初の『太平聖恵方』(王懐隠, 992)からで、「~散」の中で約7割が煮散である。
- 9) 薬剤の品質を一定に保つための役所が設けられていたことが『和剤局方』の「進表」にみられる(「収買薬材所を設け、以て偽濫の弊を革ためとす」)。
- 10) 『和剤局方』において丸散は「煮散」以上に多い。丸散も「煮散」も生薬を細末にするという共通の段階を経る。丸剤も含めた製剤化の中で生まれた剤形と見るべきであろう。
- 11) 『太平聖恵方』では酒服約3100、粥服約1500、乳汁服約80、醋服約70、蜜水服、塩水服、茶服、約50例等。
- 12) 妙香圓、金露圓、銀白散等では症状によって補助飲料を変えている。
- 13) 中村輝子, 松崎亜衣子, 遠藤次郎: 『和剤局方』における芳香性健胃薬の検討, 薬史学雑誌, **35**, 153-158 (2000).
- 14) 小山誠次: エキス漢方方剤学, メディカルビューコン, 京都, pp. 246, 260 など (1998)
- 15) 王碩の『易簡方』(12世紀後半)では医薬品として一般家庭に常備すべき基本処方を30方あげ、それに必要な薬材を30品目(ふ咀生薬料30品)記している。30品目の中に後段に相当する生薬は除外されていることから、当時において、薬店で購入すべき生薬と家庭で間に合わせることのできる生薬を区別していたことが知られる。
- 16) 金世琳訳: 飲膳正要, 八坂書房, 東京, pp. 71-73 (1993).
- 17) 北宋代の絵巻『清明上河図』の中に街中で「飲子」を販売している風景がえがかれている〔真柳誠: 目でみる漢方史料館 101, 漢方の臨床, 43巻, 10号, 1922-1924 (1996)]. 「諸湯」も同様なものであったと推測される。
- 18) 中村輝子, 遠藤次郎, 馬麗亜沙克木: 伝統医学における糖を含む製剤の比較研究, 薬史学雑誌, **31**, 12-22 (1996).

Summary

Dosage forms, methods of preparation, and methods of taking drugs for formulas described in "*Heji Jufang*" were investigated and the following results were obtained.

1) Powders and pills (processed medicines), which are dosage forms seldom used in conventional traditional Chinese medicine, are often seen in "*Heji Jufang*". On the other hand, the fact that decoction (non-processed medicines), which is the principal dosage form in traditional Chinese medicine, seldom appears became apparent. In addition, a method of taking the drug by boiling down the powder was frequently seen.

2) When decoction formulas are described in "*Heji Jufang*", the herbal medicines are often classified into two sections, a preceding section and latter one. The herbal medicines as prepared at a phar-

macy are listed in the preceding section, while "standard household items" to add during home preparation are assumed to be described in the latter section.

3) In "*Heji Jufang*", there is a rare method of taking drugs where boiling water is poured on powder consisting of aromatic herbal medicine before use. Many of these formulas are found in "*Yinshan Zhengyao*", which contains food and drink of the Arab region.

4) "*Heji Jufang*" contains confections prepared with honey and powders of crude drugs. This dosage form is often seen in Indian and Arab medicine and was rarely seen in medical books before "*Heji Jufang*" in China.

5) Thus, results 1-4 suggest that "*Heji Jufang*" was published in accordance with the development of processed medicines. It is believed that Arab medicine influenced the development of processed medicines in China.

『傷寒論』の病期別の薬対から用薬規範を探る

片貝真寿美*1, 谿 忠人*1,*2

Particular Combination of Two Crude Drugs Used in
Six Stages in *Shang-Han-Lun*

Masumi KATAKAI*1 and Tadato TANI*1,*2

(2003年12月2日受理)

1. はじめに

我々は現代医療に適した新たな生薬処方(和の漢方製剤:和漢薬)を考案するヒントを得るために、医方書における生薬の適応症候を整理する医薬史的考証を進めている。その一環として『傷寒論』¹⁾と『金匱要略』²⁾における生薬の使用頻度から傷寒(急性炎症性疾患)および雑病(慢性疾患)の用薬規範(理・法・方・薬の経験知)の一端を考証した。さらに『傷寒論』については、2種類の特定生薬の組み合わせ(薬対)の主治に関して炙甘草を中心に整理した³⁾。

薬対は中国では葯対⁴⁾あるいは対葯と称され、日本では「二味の薬徴」⁵⁾として知られている。薬対は最小の処方単位であり、その主治や薬能を明らかにすれば新たな処方考案するヒントが得られる。前報³⁾の『傷寒論』の薬対考証において、六病期(病位:太陽,少陽,陽明;太陰,少陰,厥陰病期)毎に考証する必要性が判明したので、今回は症候の経過診断に対応した薬対を整理考察した。

2. 方 法

2.1) テキスト, 使用ソフト, データベース構築基準:

既報¹⁾と同様の入力基準に従って趙開美版『傷寒論』⁶⁾をデータベース化した(The CARD)。生薬の使用頻度や組み合わせを検索しデータを整理した(Excel 2000)。なお『傷寒論』において炙の指示が付された甘草を本稿では炙甘草と記載する⁷⁾。処方の六病期への再配分は既報¹⁾と同様に『漢方概論』⁸⁾と『漢方処方類方鑑別便覧』⁹⁾に基づいた。生薬の薬性・薬能・帰経は『中華人民共和国薬典2000年版1部』に基づいた。

3. 結果および考察

3.1) 太陽病期の処方中の薬対(表1)

太陽病期20処方¹⁰⁾に使用される生薬の頻度¹⁾は桂枝湯を構成する5生薬が第5位までを占めている(炙甘草19回, 桂枝18回, 生薑15回, 大棗15回, 芍薬12回)。炙甘草(補脾和胃)と桂枝(発汗解肌)が太陽中風(風寒表虚証)を調整する桂枝湯類の基軸である

*1 富山医科薬科大学和漢薬研究所 *Institute of Natural Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University*. 2630 Sugitani, Toyama 930-0194.

*2 富山医科薬科大学21世紀COEプログラム *21st Century COE Program, Toyama Medical and Pharmaceutical University*. 2630 Sugitani, Toyama 930-0194.

表 1 『傷寒論』太陽病期（20 処方）における生薬の薬対と処方

| 順位（回数） | 薬対生薬【性味；帰経】（各生薬の頻度 1/太陽病期における使用回数） （代表的な処方） |
|---------|---|
| 1.（18回） | 炙甘草【甘，平：帰心肺脾胃経】（18/19）-桂枝【辛甘，温：帰心肺膀胱経】（18/18） 桂枝湯，麻黄湯，葛根湯，小青龍湯 |
| 2.（15回） | 炙甘草（15/19）-大棗【甘，温：帰脾胃経】（15/15） 桂枝湯，葛根湯，大青龍湯 炙甘草（15/19）-生薑【辛，微温：帰肺脾胃経】（15/15） 桂枝湯，葛根湯，大青龍湯 桂枝（15/18）-生薑（15/15） 桂枝湯，葛根湯，大青龍湯 桂枝（15/18）-大棗（15/15） 桂枝湯，葛根湯，大青龍湯 生薑（15/15）-大棗（15/15） 桂枝湯，葛根湯，大青龍湯 |
| 7.（12回） | 炙甘草（12/19）-芍薬【苦酸，微寒：帰肝脾経】（12/12） 桂枝湯，葛根湯，小青龍湯 桂枝（12/18）-芍薬（12/12） 桂枝湯，葛根湯，小青龍湯 |
| 9.（11回） | 芍薬（11/12）-生薑（11/15） 桂枝湯，葛根湯 芍薬（11/12）-大棗（11/15） 桂枝湯，葛根湯 |
| 11.（8回） | 炙甘草（8/19）-麻黄【辛，微苦：帰肺膀胱経】（8/9） 麻黄湯，葛根湯，小青龍湯 麻黄（8/9）-桂枝（8/18） 麻黄湯，小青龍湯，大青龍湯，葛根湯 |
| 13.（6回） | 麻黄（6/8）-芍薬（6/12） 葛根湯，小青龍湯，桂枝二越婢一湯 麻黄（6/8）-生薑（6/15） 大青龍湯，桂枝麻黄各半湯，葛根湯 麻黄（6/8）-大棗（6/15） 葛根湯，大青龍湯，桂枝麻黄各半湯 |
| 16.（5回） | 炙甘草（5/19）-杏仁（5/5） 麻黄湯，大青龍湯，桂枝加厚朴杏子湯 桂枝（5/18）-杏仁（5/5） 麻黄湯，大青龍湯，桂枝加厚朴杏子湯 |

◎太陽病期 20 処方¹⁾中の頻度の高い薬対とそれを配剤する代表的な処方を記載した。

この 20 処方に含まれる生薬の使用頻度¹⁾：炙甘草（19回），桂枝（18），生薑（15），大棗（15），芍薬（12），麻黄（9），杏仁（5），葛根・附子（各 4），半夏（3）。

◎太陽病期における炙甘草の薬対の相手生薬：桂枝（18回），大棗・生薑（各 15），芍薬（12），麻黄（8），杏仁（5），葛根（4），附子・半夏（各 3）。

◎太陽病期における桂枝の薬対の相手生薬：炙甘草（18回），大棗・生薑（各 15），芍薬（12），麻黄（8），杏仁（5），附子（4），葛根・半夏（各 3）。

◎太陽病期における麻黄の薬対の相手生薬：炙甘草・桂枝（各 8回），生薑・大棗・芍薬（各 6），杏仁（4），葛根・半夏・石膏（各 2）。

◎太陽病期における芍薬の薬対の相手生薬：炙甘草・桂枝（各 12回），生薑・大棗（各 11），麻黄（6），杏仁・葛根（各 3），半夏（2）。

◎太陽病期の症候に適した新処方を考案する場合には，先ず桂枝湯を構成する 5 生薬間の薬対を踏まえることである。麻黄を用いる時には炙甘草-桂枝の薬対との組み合わせを考慮するべきである。

ことは前報³⁾で考察した。太陽病期表証の主症候は脈浮と頭痛¹¹⁾と悪寒¹²⁾であり、これが現代中医学の桂枝(発汗解肌, 助陽化氣: 帰心肺膀胱経)の用薬基準¹³⁾といえる。

太陽病期の薬対頻度は炙甘草-桂枝が第1位である(表1)。これに次いで『傷寒論』112処方¹⁴⁾の薬対順位³⁾と同様に桂枝湯の5生薬間の薬対が上位を占めている。太陽病期において桂枝, 大棗, 生薑, 芍薬はすべて炙甘草と薬対を構成している。また大棗, 生薑, 芍薬はすべて桂枝との薬対を構成している。

炙甘草-桂枝の薬対に, 解表散寒薬の生薑(15回), 補中益気の大棗(15回), 養血斂陰の芍薬(12回)が加味されて榮衛(中医学の宮衛)を和する桂枝湯類を構成している。

さらに炙甘草-桂枝の薬対は炙甘草-附子(4回)や桂枝-附子(4回)とともに桂枝附子湯や甘草附子湯など冷えによる痛みを軽減する附子剤にも含まれている(これらの処方¹⁵⁾は少陰病期にも分類される)。このような薬対の考察においても桂枝湯が太陽病(表寒証)の基本であることが再確認できる。

炙甘草-桂枝の薬対は麻黄(8回), 杏仁(5回), 葛根(3回)と組み合わせられて麻黄湯や葛根湯などの麻黄剤の基本となっている。太陽病期において麻黄はすべて炙甘草・桂枝と組み合わせられて用いられている。炙甘草-麻黄の薬対¹⁴⁾と組み合わせられる生薬は桂枝(8回), 生薑・大棗・芍薬(各6回), 杏仁(4回)などであり, 麻黄-桂枝も同様である。

麻黄湯は太陽病の風寒表実証(無汗, 脈浮緊, 惡風)に用いられる。麻黄湯の発熱に伴う痛みを軽減する主治(身疼腰痛, 骨節疼痛)と気道症状の主治(喘, 胸滿)には麻黄の利水消腫と宣肺平喘という薬能が関与している¹⁵⁾。この点が自汗の有無とともに桂枝湯と麻黄湯の相違である¹⁶⁾。なお麻黄湯には麻黄と同じ止咳平喘薬の杏仁が配剤されており, この組み合わせにより風寒証の痰飲咳喘(寒飲)を調整する(太陽病期に麻黄-杏仁の薬対は4回記載されている)。

麻黄-石膏(2回)の薬対は温性と寒性の組み合わせという意味で矛盾するが, 肺の痰熱

を改善する薬対とされている。太陽病期において石膏(甘辛, 大寒: 清熱瀉火, 除煩止渴; 帰肺, 胃経)は2回用いられており, すべて炙甘草, 麻黄と組み合わせられている。

3.2) 少陽病期の処方中の薬対(表2)

原典の『傷寒論』少陽病篇に記載された処方¹⁷⁾は小柴胡湯のみであるが, 日本漢方の考え方で処方を再配分すると50方¹⁾が少陽病期の処方になる¹⁷⁾。この50処方に含まれる生薬は, 表2の脚注に記したように太陽病期と同様に炙甘草(26回), 大棗(18回), 生薑(14回)が上位を占める。一方, 半夏(13回), 黄芩(13回), 人參(11回), 黄連(9回)が上位にある点で太陽病期と異なっている。

薬対頻度においても炙甘草-大棗, 大棗-生薑, 炙甘草-生薑, 炙甘草-桂枝が上位にあり太陽病期に類似する。炙甘草-桂枝の薬対からなる桂枝甘草湯は, 発汗過多後の心下悸(心陽虚の悸)に用いられる。炙甘草-桂枝は桂枝-茯苓(4回)とともに茯苓桂枝甘草白朮湯(苓桂朮甘湯)や茯苓甘草湯など動悸¹⁸⁾や眩暈¹⁹⁾を改善する処方群の骨子になっている。これらは目眩を主症状にする少陽病期における茯苓(甘, 平: 利水滲湿, 健脾寧心; 帰心脾腎経)の用薬指針になる。少陽病期において茯苓の使用回数は6回と少ないが4回は桂枝と併用されている。

これらに次いで表2から半夏(辛; 温: 燥湿化痰, 降逆止吐, 消痞散結: 帰脾胃肺経)を含む薬対が上位にあることがわかる。少陽病期の主要症候(胃不和, 乾嘔不能食)を調整(胃和則愈)するために, 半夏は大棗(11回), 炙甘草(10回), 黄芩・人參(各9回), 生薑(8回)と薬対を形成して使用されている。一般に半夏-生薑(8回)が嘔や吐²⁰⁾を改善する薬対だとされているが, 半夏と大棗, 炙甘草, 人參との組み合わせも重要であることが確認できた。これは『金匱要略』の小半夏加茯苓湯や橘皮竹茹湯を経て『和劑局方』の二陳湯に発展する化痰剤の系統である。

さらに少陽病期には往来寒熱, 口苦, 熱痰や咳嗽など熱証がある。一般に少陽病期の熱証には柴胡が主薬のように理解されている

表 2 『傷寒論』少陽病期 (50 処方) における生薬の薬対と処方

| 順位 (回数) | 薬対生薬【性味; 帰経】(各生薬の頻度/少陽病期における使用回数) (代表的な処方) |
|-----------|--|
| 1. (15 回) | 炙甘草【甘, 平: 帰心肺脾胃経】(15/26)-大棗【甘, 温: 帰脾胃経】(15/18) 小柴胡湯, 柴胡桂枝湯, 半夏瀉心湯 |
| 2. (12 回) | 大棗 (12/18)-生薑【辛, 微温: 帰脾胃経】(12/14) 小柴胡湯, 大柴胡湯, 生薑瀉心湯 |
| 3. (11 回) | 大棗 (11/18)-半夏【辛, 温: 帰脾胃経】(11/13) 小柴胡湯, 柴胡桂枝湯, 半夏瀉心湯 |
| 4. (10 回) | 炙甘草 (10/26)-生薑 (10/14) 小柴胡湯, 生薑瀉心湯, 茯苓甘草湯 炙甘草 (10/26)-桂枝【辛甘, 温: 帰心肺膀胱経】(10/12) 桂枝甘草湯, 柴胡桂枝湯, 柴胡桂枝乾薑湯 炙甘草 (10/26)-半夏 (10/13) 小柴胡湯, 半夏瀉心湯, 黄芩加半夏生薑湯 炙甘草 (10/26)-黄芩【苦, 寒: 帰肺胆脾胃大腸小腸経】(10/13) 小柴胡湯, 半夏瀉心湯, 黄芩湯 黄芩 (10/13)-大棗 (10/18) 小柴胡湯, 半夏瀉心湯, 黄芩湯 |
| 9. (9 回) | 黄芩 (9/13)-半夏 (09/13) 小柴胡湯, 半夏瀉心湯, 柴胡桂枝湯 半夏 (9/13)-人參【甘, 微苦: 帰脾肺心経】(9/11) 小柴胡湯, 柴胡桂枝湯, 半夏瀉心湯 |
| 11. (8 回) | 半夏 (8/13)-生薑 (8/14) 黄芩加半夏生薑湯, 小柴胡湯, 生薑瀉心湯 炙甘草 (8/26)-人參 (8/11) 小柴胡湯, 柴胡桂枝湯, 半夏瀉心湯 |
| 13. (7 回) | 黄芩 (7/13)-生薑 (7/14) 小柴胡湯, 生薑瀉心湯, 柴胡桂枝湯 黄芩 (7/13)-人參 (7/11) 小柴胡湯, 半夏瀉心湯, 柴胡桂枝湯 |

◎少陽病期 50 処方¹⁾ 中の頻度の高い薬対とそれを配剤する代表的な処方を記載した。

この 50 処方に含まれる生薬の使用頻度¹⁾: 炙甘草 (26 回), 大棗 (18), 生薑 (14), 半夏 (13), 黄芩 (13), 桂枝 (12), 人參 (11), 黄連 (9), 芍薬 (8), 乾薑 (7), 柴胡 (7), 大黄 (7)。

◎少陽病期における炙甘草の薬対の相手生薬: 大棗 (15 回), 生薑 (11), 桂枝・半夏・黄芩 (各 10), 人參 (9), 芍薬 (7), 柴胡・黄連・乾薑 (5)。

◎少陽病期における半夏の薬対の相手生薬: 大棗 (11 回), 炙甘草 (10) 黄芩・人參 (各 9), 生薑 (8), 柴胡 (5), 乾薑 (4)。

◎少陽病期における黄芩の薬対の相手生薬: 炙甘草・大棗 (各 10 回), 半夏 (9), 生薑・人參 (各 7), 柴胡 (6), 黄連 (5)。

◎少陽病期における桂枝の薬対の相手生薬: 炙甘草 (10 回), 大棗 (6), 生薑・柴胡 (各 5), 人參 (4) 黄芩・半夏 (3)。

◎少陽病期における人參 (11 回) の薬対の相手生薬: 炙甘草・大棗・半夏 (各 9 回), 生薑・黄芩 (各 7), 黄連・桂枝・柴胡 (各 4)。

◎少陽病期における黄連 (9 回) の薬対の相手生薬: 炙甘草・黄芩・半夏 (各 5), 人參・大棗 (各 4)。

◎少陽病期における芍薬の薬対の相手生薬: 炙甘草 (7 回), 大棗 (6), 生薑・黄芩 (4), 半夏・柴胡 (各 3)。

◎少陽病期における柴胡の薬対の相手生薬: 黄芩 (6 回), 炙甘草・生薑・大棗・半夏 (各 5), 人參 (4), 桂枝・芍薬 (各 3)。

◎少陽病期の症候に適した新処方を考案する場合には, 先ず炙甘草・大棗・生薑を基礎にして, 黄芩 (胆火証) と半夏 (痰飲証) を考慮することである。次いで清熱薬に柴胡・黄連・大黄の配剤を考える。

が、柴胡の使用回数（7回）は黄芩（13回）と黄連（9回）を下回り大黃と同じである。黄芩（苦、寒：清熱燥湿，瀉火解毒，止血，安胎：婦肺胆脾大腸小腸経）は、足少陽胆経と手少陽三焦経の機能異常（胆火と三焦の熱痰）を調整する清熱燥湿（化痰）薬である。黄芩の薬対は炙甘草・大棗（各10回）、半夏（9回）、生薑・人參（各8回）と形成されている。

黄芩を含む薬対は、①胸（脇）部の症状（胸脇苦満・胸満）を伴う場合に柴胡（苦，微寒：和解表裏，疏肝，升陽：婦肝胆経）と組み合わせる小柴胡湯や柴胡桂枝湯などのいわゆる柴胡剤が用いられ（黄芩-柴胡：6回）；②心下部の症状（心下痞）を伴う場合に黄連（苦，寒：清熱燥湿，瀉火解毒；婦心脾，胃肝胆大腸経）を組み合わせる半夏瀉心湯をはじめ各種の瀉心湯類に用いられる（黄芩-黄連：5回）。このように『傷寒論』では小柴胡湯（胸脇苦満）と半夏瀉心湯（心下痞）で柴胡と黄連の使い分けを指示し、両者を併用する処方では記載されていない。しかしながら胸脇と心下の症状は併発するので、後代になると竹筴温胆湯（『万病回春』）のように柴胡と黄連を共に含む処方も考案されている。

少陽病期の人參（11回）は炙甘草・大棗・半夏と各9回の薬対を形成している。これらは乾嘔不能食などを改善する小柴胡湯の構成生薬である。これらに次いで人參は生薑・黄芩との薬対が各7回用いられている。

柴胡と共に用いられる生薬は黄芩（6回）、半夏・炙甘草・生薑・大棗（各5回）、人參（4回）である。この頻度はいわゆる柴胡剤（口苦，胸脇苦満，乾嘔）に含まれる柴胡-黄芩と柴胡-半夏の基本が反映されている。なお柴胡-芍薬と柴胡-枳實の薬対を含む四逆散は、現代中医学において鬱証（肝気鬱結）に対する主要な解鬱剤（疏肝理気剤）とされている。少陽病期の柴胡-芍薬は3回、柴胡-枳實の薬対は2回と少ない（柴胡-炙甘草は5回）。このことから柴胡-芍薬や柴胡-枳實の用法を理解するには『傷寒論』以降の医方書を歴観する必要がある。

黄連（苦，寒：清熱燥湿，瀉火解毒；婦心脾胃肝胆大腸経）（9回）は黄芩，炙甘草，半夏，乾薑と各5回の薬対を構成している。これらは半夏瀉心湯関連処方の基本である。なお薬性が互いに異なる黄連-乾薑の頻度の高いことが注目される。

少陽病期の大黃（7回）と薬対を形成する特定の生薬は認められない（柴胡，黄芩，半夏，生薑，大棗と各2回）。

3.3) 陽明病期の処方中の薬対（表3）

陽明病期に配分されるのは12処方と少ないが、ここに含まれる大承気湯（腹満を伴う腸胃積熱を改善する清熱瀉下剤）は『傷寒論』の代表処方であり、のべ46回にわたって記載されている¹⁾。12処方中の生薬の使用回数は大黃（苦，寒：瀉熱通腸，涼血解毒，逐瘀通経：婦脾胃大腸肝心包）が7回で第1位を占め、これに承気湯類の構成生薬の芒消，梔子，枳實，桃仁が各3回で次ぎ、さらに知母，石膏，粳米（各2回）など白虎湯の構成生薬がある。このことから熱証の胃家実を主要病理とする陽明病を攻下する用薬特徴が読みとれる。ただし炙甘草が5回で第2位を占めており、これは熱証を攻下する際に失われる気を補うため（補中益気）であると考えられる。

これに対応して表3に示すように陽明病期の薬対は、大黃を含む薬対が上位にある。炙甘草，桂枝，生薑，大棗を含む薬対が少ない点で前述の太陽・少陽病期と異なっている。とくに津液を損傷する発汗薬の桂枝は陽明病期の燥熱証に使用されることは少ない。

第1位（3回）の大黃-芒消は陽明病期の主要症状（胃家実，宿食，内実大便難など）に対する治療法（當下之）に対する基本的な薬対である。瀉下作用をもつ大黃と潤燥作用のある芒消を組み合わせることは、陽明病期の燥熱証を瀉し陰液を保つために意味がある。この薬対に加えて大黃-枳實，大黃-厚朴など理気薬を含む薬対があり、これらは汎用処方である大承気湯に含まれている。陽明病期において芒消と厚朴はすべて大黃との薬対で用いられている。

同じく薬対第1位の大黃-桃仁は、逐瘀通

表 3 『傷寒論』陽明病期（12 処方）における生薬の薬対と処方

| 順位（回数） | 薬対生薬【性味；帰経】（各生薬の頻度 1/陽明病期における使用回数） （代表的な処方） |
|---------|---|
| 1.（3 回） | 大黄【苦，寒；帰脾胃大腸肝心包経】(3/7)-芒消【鹹苦，寒；帰胃大腸経】(3/3) 桃核承気湯，大承気湯，調胃承気湯 大黄(3/7)-桃仁【苦甘，平；帰心肝大腸経】(3/3) 桃核承気湯，抵当湯，抵当丸 |
| 2.（2 回） | 芒消(2/3)-炙甘草【甘，平；帰心肺脾胃経】(2/5) 調胃承気湯，桃核承気湯 大黄(2/7)-炙甘草(2/5) 調胃承気湯，桃核承気湯 大黄(2/7)-枳實【苦辛酸，温；帰脾胃経】(2/3) 大承気湯，小承気湯 大黄(2/7)-厚朴【苦辛，温；帰脾胃肺大腸経】(2/2) 大承気湯，小承気湯 厚朴(2/2)-枳實(2/3) 大承気湯，小承気湯 知母【苦甘，寒；帰脾胃腎経】(2/2)-石膏【甘辛，大寒；帰肺胃経】(2/2) 白虎加人參湯，白虎湯 虻虫(2/2)-水蛭【鹹苦，平；帰肝経】(2/2) 抵当湯，抵当丸 炙甘草(2/5)-石膏(2/2) 白虎加人參湯，白虎湯 石膏(2/52)-粳米(2/2) 白虎加人參湯，白虎湯 桃仁(2/3)-水蛭(2/2) 抵当湯，抵当丸 桃仁(2/3)-蠹蟲(2/2) 抵当湯，抵当丸 |

◎陽明病期 12 処方¹⁾中の頻度の高い薬対とそれを配剤する代表的な処方を記載した。

この 12 処方に含まれる生薬の使用頻度¹⁾：大黄(7 回)，炙甘草(5)，芒消(3)，枳實(3)，桃仁(3)，梔子(3)，厚朴(2)，知母(2)，石膏(2)，粳米(2)，水蛭(2)，虻虫(2)。

◎陽明病期の症候に適した新処方を考案する場合には，まず承気湯類（大黄-實芒消）で攻めるのか白虎湯類（知母-石膏）で清熱するのかを考える。次いで理気薬（厚朴，枳實），活血薬（桃仁）の配剤を考える。

経の大黄と桃仁（苦甘，平；活血祛瘀，潤腸通便；帰心，肝，大腸経）で瘀血を主治する薬対である。これは大黄-芒消および大黄-炙甘草²¹⁾の薬対とともに桃核承気湯（活血化瘀剤）に含まれる。さらに水蛭，虻虫など抵当湯にも大黄-桃仁の薬対がある。陽明病には「不通即痛」という瘀血に由来する痛みも含まれ，また陽明経が多気多血の脈であり血脈の停滞（瘀血）が生じやすいのでこれらの活血化瘀薬で調整される。

また陽明病期を特徴付ける白虎湯類の基本薬対として知母-石膏が 2 回用いられている。

これは大黄-芒消とともに清熱剤の基本骨格になっており，知母・石膏の潤燥作用により陽明病期における亡津液を改善する。

3.4) 陰病期の処方中の薬対（表 4-6）

陰病期は闘病反応の弱い裏寒証を主とする病態である。太陰・少陰・厥陰の 3 病期に分けられるが，临床上の区別が陽病期ほど明確ではないので本稿ではまとめて記載する。

3.4.1) 太陰病期の 15 処方における使用頻度の上位は桂枝加芍薬湯の 5 生薬であり，桂枝がすべて炙甘草との薬対で用いられるなど太陽病期と類似する（表 4）。しかしながら太

陰病期は腹滿と下痢を伴う太陰脾經の虚寒証であるから、頻度6位以下の生薬に人参、乾薑、白朮など脾胃を調整する生薬と附子、乾薑、呉茱萸など温裏薬が位置する点で太陽病期と異なっている¹⁾。なお太陰病期の処方において芍薬(5回)の配剤比が他の病期のおよそ2倍程度である。処方創案には生薬の組み合わせとともに処方中の配剤比にも配慮すべきことを示している²⁾。

表4に示したように、太陰病期の薬対頻度第1位は炙甘草-桂枝である。炙甘草-桂枝の

薬対は太陽病期の第1位(表1)、少陽病期の第4位(表2)を占めている。太陽病期ではこの薬対と組み合わせられる上位3生薬(生薑、大棗、芍薬)は桂枝湯構成生薬であり、これらに加えて麻黄剤の構成生薬(麻黄、杏仁、葛根)と組み合わせられる点で異なっている。一方、少陽病期における炙甘草-桂枝の薬対は大棗(5回)、生薑(4回)、人参(3回)に次いで半夏、黄芩、柴胡など柴胡剤の基本生薬に加えて茯苓や芍薬と各2回組み合わせられている。太陰病期では炙甘草-桂枝は桂枝加

表4 『傷寒論』太陰病期(15処方)における生薬の薬対と処方

| 順位(回数) | 薬対生薬【性味; 帰経】(各生薬の頻度/太陰病期における使用回数) (代表的な処方) |
|--------|--|
| 1.(7回) | 炙甘草【甘, 平: 帰心肺脾胃経】(7/10)-桂枝【辛甘, 温: 帰心膀胱経】(7/7) 桂枝加芍薬湯, 桂枝加大黄湯, 小建中湯, 当帰四逆加呉茱萸生薑湯 |
| 2.(6回) | 炙甘草(6/10)-大棗【甘, 温: 帰脾胃経】(6/7) 茯苓桂枝甘草大棗湯, 桂枝加芍薬湯, 小建中湯 炙甘草(6/10)-生薑【辛, 微温: 帰肺脾胃経】(6/7) 当帰四逆加呉茱萸生薑湯, 厚朴生薑半夏甘草人参湯, 小建中湯 桂枝(6/7)-大棗(6/7) 茯苓桂枝甘草大棗湯, 桂枝加芍薬湯, 小建中湯 生薑(6/7)-大棗(6/7) 桂枝加芍薬湯, 桂枝加大黄湯, 小建中湯 |
| 6.(5回) | 桂枝(5/7)-生薑(5/7) 桂枝加芍薬湯, 桂枝加大黄湯, 当帰四逆加呉茱萸生薑湯 |
| 7.(4回) | 炙甘草(4/10)-人参【甘, 微苦; 脾・肺・心】(4/5) 桂枝人参湯, 理中丸, 桂枝加芍薬生薑各一兩人参三両新加湯 炙甘草(4/10)-芍薬【苦酸, 微寒: 帰肝脾経】(4/5) 桂枝加芍薬湯, 桂枝加大黄湯, 小建中湯 芍薬(4/5)-桂枝(4/7) 桂枝加芍薬湯, 桂枝加大黄湯, 小建中湯 芍薬(4/5)-大棗(4/7) 桂枝加芍薬湯, 桂枝加大黄湯, 小建中湯 芍薬(4/5)-生薑(4/7) 桂枝加芍薬湯, 桂枝加大黄湯, 小建中湯 |

◎太陰病期15処方¹⁾中の頻度の高い薬対とそれを配剤する代表的な処方を記載した。

この15処方に含まれる生薬の使用頻度¹⁾: 炙甘草(10回), 桂枝(7), 生薑(7), 大棗(7), 芍薬(5), 人参(5), 乾薑(4), 附子(2), 白朮(2), 半夏(2), 呉茱萸(2), 大黄(2)。

◎太陰病期における炙甘草の薬対の相手生薬: 桂枝(7回), 生薑・大棗(各6), 芍薬・人参(各4), 乾薑(3)。

◎太陰病期における桂枝の薬対の相手生薬: 炙甘草(7回), 大棗(6), 生薑(5), 芍薬(4), 人参(2)。

◎太陰病期における芍薬の薬対の相手生薬: 炙甘草・桂枝・生薑・大棗(各4回)。

◎太陰病期における人参の薬対の相手生薬: 炙甘草(4回), 生薑(3), 大棗・桂枝(各2)。

◎太陰病期の症候に適した新処方を考案する場合には、まず桂枝加芍薬湯(桂枝-炙甘草, 炙甘草-芍薬)の加減法を基軸にする。次いで人参の配剤を考える。

芍薬湯関連処方（小建中湯，桂枝加大黄湯）の構成生薬と併用されている。太陰病期では芍薬の80%（4/5）が炙甘草，桂枝，大棗，生薑と組み合わせて用いられている。

炙甘草-芍薬の薬対²³⁾を含む桂枝加芍薬湯関連処方，桂枝湯に芍薬を増量した処方であり，あるいは芍薬甘草湯に温性の桂枝，生薑，大棗を加味した処方とも考えられる。中薬学の薬能論に従うと，芍薬（苦平肝止痛，養血調経）を桂枝湯に加味すると養血平肝作用が増強され，肝脾不和（脾虚による肝陰不足）による腹満や臍疝痛に対する止痛作用が増強されると考えられる。肝脾不和の状態には補気薬の膠飴（小建中湯）や人參や生薑（桂枝加芍薬生薑各一両人參三両新加湯）など温性の生薬を配合した処方も用いられる。これは太陰病期の腹満²⁴⁾に対する「其蔵有寒，當温之」の反映である²⁵⁾。なお，太陰病期には下痢後の腹満には桂枝加芍薬湯を用い，胸満には桂枝去芍薬湯を用いる指示がある。これは芍薬を用いる際の参考になる。

3.4.2) 少陰病期 20 処方中の生薬の使用上位に四逆湯の構成生薬（附子：15 回，炙甘草：12 回，乾薑：7 回）がある。四逆湯は正気（基本的な生理機能）が低下（とくに陽虚）し，下痢して疲労困憊し横たわっていた状態（但欲寐也）を改善する基本処方である¹⁾。

表5に示したように少陰病期の薬対の特徴は，附子（辛甘；大熱：回陽救逆，補火助陽，逐風寒湿邪：帰心腎脾経）が基軸になっている。附子と桂枝，乾薑（辛；熱：温中散寒，回陽通脈，燥湿消痰：帰脾胃腎心肺経）という温薬の組み合わせは少陰腎経の異常を調整（急温之：補腎・補陽）する狙いがある²⁶⁾。

また少陰病では水滯証（下焦有寒不能制水）が認められるので補脾（白朮）や補腎（茯苓）とともに利薬との薬対も用いられる（附子-白朮：4 回，附子-茯苓：3 回）。

3.4.3) 厥陰病は基本的に裏寒証であり，7 処方のすべてに附子-乾薑の薬対が含まれている（表6）。

4. 結 論

我々は新たな生薬処方（和の漢方処方）を考案するための薬史的根拠を歴代医方書に求めている。その一環として本稿では『傷寒論』の六病期（病位）ごとの薬対（2 種類の特定生薬の組み合わせ）を整理した。桂枝湯を構成する5 生薬間の薬対とくに脾胃を調整する炙甘草，生薑，大棗を含む薬対が陽明病期以外の病期で処方構成の根底にあることを再確認した。中でも炙甘草-桂枝の薬対は太陽病期の第1 位，少陽病期の第4 位，太陰病期の第1 位を占めている。この薬対に麻黄や茯苓や芍薬や附子と組み合わせることによって，病期ごとの主症状（咳嗽・関節痛，動悸・目眩，腹痛・腹満，冷え・疼痛）に幅広く対応できることが確認できた。

太陽病期は桂枝湯類と麻黄湯が代表処方である。これを反映して桂枝湯を構成する5 生薬間の薬対が上位を占め，これに麻黄が組み合わせられている。麻黄を含む新処方を考案する場合には，炙甘草や桂枝との薬対を考慮すべきことが明らかになった。

少陽病期の薬対解析から半夏，黄芩，柴胡，黄連の用法指針が得られた。少陽病期は帰脾胃経の3 種の生薬（炙甘草，大棗，生薑）の薬対を基本にして半夏を含む薬対（半夏-人參）で半表半裏証（胃不和，乾嘔不能食）に対応している。また少陽病期の主症状の「目眩」には炙甘草-桂枝および桂枝-茯苓の理気・利水作用をもつ薬対が活用される。熱証（発熱，往来寒熱，口乾，目赤など）には黄芩と柴胡や黄連との薬対が汎用されている。

陽明病期は大承気湯が代表処方である。これを反映して大黄を中心として瀉下薬（芒消），活血薬（桃仁），理気薬（厚朴，枳實）と組み合わせた薬対で宿食，譫語，内実などに対する「當下之」という治則が実践されている。頻度は低いが知母-石膏の薬対も陽明熱証の改善に重要である。

太陰病期は桂枝加芍薬湯類が代表処方であり，芍薬の用法は虚証の腹満に用いられる桂枝加芍薬湯構成生薬間の薬対から学ぶことが

できる。また「其蔵有寒」を治療するために、乾薑や人參などの温性の生薬で「當温之」する用法が確認できた。

少陰病期の代表は四逆湯である。寒証（陽虚証）には附子と乾薑および桂枝と炙甘草の薬対が用いられる。また「下焦有寒不能制水」には、附子に白朮や茯苓など利水薬を組み合

わせる用法が示されている。

以上、今回の考証によって病期ごとの薬対の概要を把握することができた。これらに加えて新処方を考案するためには歴代医方書を歴観した比較考証が必要であることが判明した。さらに『傷寒論』で十分に論議されていない當歸、牡丹皮、陳皮（橘皮）、黄耆などの

表 5 『傷寒論』少陰病期（20 処方）における生薬の薬対と処方

| 順位（回数） | 薬対生薬【性味；帰経】（各生薬の頻度/少陰病期における使用回数） （代表的な処方） |
|---------|---|
| 1.（10回） | 附子【辛甘，大熱：帰心腎脾経】（10/15）-炙甘草【甘，平：帰心肺脾胃経】（10/12） 四逆湯，芍薬甘草附子湯，麻黄附子甘草湯，茯苓四逆湯 |
| 2.（6回） | 桂枝【辛甘，温：帰心肺膀胱経】（6/6）-炙甘草（6/12） 桂枝加附子湯，甘草附子湯，麻黄升麻湯 |
| 3.（5回） | 附子（5/15）-乾薑【辛，熱：帰脾胃腎心肺経】（5/7） 四逆湯，茯苓四逆湯，白通湯 附子（5/15）-生薑【辛，微温：帰肺脾胃経】（5/5） 桂枝加附子湯，桂枝去芍薬加附子湯，真武湯 |
| 5.（4回） | 乾薑（4/7）-炙甘草（4/12） 四逆湯，茯苓四逆湯，四逆加入参湯，麻黄升麻湯 生薑（4/5）-炙甘草（4/12） 桂枝加附子湯，桂枝去芍薬加附子湯，桂枝附子湯，去桂加白朮湯 炙甘草（4/12）-大棗【甘，温：帰脾胃経】（4/4） 桂枝加附子湯，桂枝去芍薬加附子湯，桂枝附子湯，去桂加白朮湯 附子（4/15）-桂枝（4/6） 桂枝加附子湯，桂枝去芍薬加附子湯，桂枝附子湯，甘草附子湯 附子（4/15）-白朮【苦甘，温：帰脾胃経】（4/5） 去桂加白朮湯，甘草附子湯，附子湯，真武湯 附子（4/15）-芍薬【苦酸，微寒：帰肝脾経】（4/6） 桂枝加附子湯，芍薬甘草附子湯，附子湯，真武湯 附子（4/15）-大棗（4/4） 桂枝加附子湯，桂枝去芍薬加附子湯，桂枝附子湯，去桂加白朮湯 大棗（4/4）-生薑（4/5） 桂枝加附子湯，桂枝去芍薬加附子湯，桂枝附子湯，去桂加白朮湯 |

◎少陰病期 20 処方¹⁾中の頻度の高い薬対とそれを配剤する代表的な処方を記載した。この 20 処方に含まれる生薬の使用頻度¹⁾：附子（15回），炙甘草（12），乾薑（7），桂枝（6），芍薬（6），生薑（5），白朮（5），大棗（4），茯苓（4），人參（3），麻黄（3）。

◎少陰病期における附子の薬対の相手生薬：炙甘草（10回），乾薑・生薑（各6），桂枝・芍薬・大棗・白朮（各4），茯苓・人參（各3）。

◎少陰病期における炙甘草の薬対の相手生薬：附子（10回），桂枝（6），乾薑・生薑・大棗（各4），芍薬・白朮（各3）。

◎少陰病期における乾薑の薬対の相手生薬：附子（5回），炙甘草（4），茯苓・人參・葱白（各2）。

◎少陰病期における桂枝の薬対の相手生薬：炙甘草（6回），附子（4），生薑・大棗（各3），芍薬・白朮（各2）。

◎少陰病期における茯苓の薬対の相手生薬：附子・白朮・芍薬（各3回），炙甘草・乾薑・人參（各2）。

◎少陰病期の症候に適した新処方を考案する場合には，まず四逆湯（附子，炙甘草，乾薑）の加減法を基軸にする。次いで桂枝や白朮や茯苓の配剤を考える。

表 6 『傷寒論』厥陰病期（7 処方）における生薬の薬対と処方

| 順位（回数） | 薬対生薬【性味；帰経】（各生薬の頻度/厥陰病期における使用回数） （代表的な処方） |
|--------|--|
| 1.（7回） | 附子【辛甘，大熱；帰心腎脾経】（7/7）-乾薑【辛，熱；帰脾胃腎心肺経】（7/7） 四逆湯，茯苓四逆湯，烏梅丸 |
| 2.（5回） | 炙甘草【甘，平；帰心肺脾胃経】（5/5）-附子（5/7） 四逆湯，茯苓四逆湯，四逆加人参湯 炙甘草（5/5）-乾薑（5/7） 四逆湯，茯苓四逆湯，四逆加人参湯 |
| 4.（2回） | 炙甘草（2/5）-人参【甘，微苦；帰脾肺心経】（2/3） 茯苓四逆湯，四逆加人参湯 人参（2/3）-附子（5/7） 茯苓四逆湯，四逆加人参湯 人参（2/3）-乾薑（2/7） 茯苓四逆湯，四逆加人参湯 附子（2/7）-猪膽汁（2/2） 白通加猪膽汁湯，通脈四逆加猪膽汁湯 乾姜（2/7）-猪膽汁（2/2） 白通加猪膽汁湯，通脈四逆加猪膽汁湯 |

◎厥陰病期 7 処方¹⁾中の頻度の高い薬対とそれを配剤する代表的な処方を記載した。

この 7 処方に含まれる生薬の使用頻度¹⁾：附子（7 回），乾薑（7），炙甘草（5），人参（3），猪膽汁（2），その他の生薬は各 1 回。

用薬規範も『傷寒論』以降の医方書の検討が必要であり，これらの課題に関して現在データを蓄積整理中である。

謝 辞

本研究の一部は文部科学省「21 世紀 COE プログラム」補助金による。

引用文献

- 1) 片貝真寿美，赤丸敏行，谿 忠人：薬史学雑誌，**37**，28-35（2002）。
- 2) 片貝真寿美，赤丸敏行，谿 忠人：薬史学雑誌，**38**，1-10（2003）。
- 3) 片貝真寿美，谿 忠人：薬史学雑誌，**38**，151-160（2003）。
- 4) 胥慶華，劉麗雲，趙瑞華，孫曉静（主編）：中薬薬対大全，中国中医薬出版社，北京（1996）。
- 5) 田畑隆三郎：傷寒論の謎：二味の薬叢，緑書房，東京（1992）。
- 6) 日本漢方協会学術部（編）：傷寒雜病論，増訂版，東洋学術出版社，市川（1993）。
- 7) 『傷寒論』において炙の指示がない甘草を用いる

のは 3 方のみである（厚朴生薑半夏甘草人参湯，甘草湯，桔梗湯）。この中で咽喉痛に用いる甘草湯と桔梗湯の甘草には炙の指示がないのは興味をもたれる。この他に小柴胡湯と芍薬甘草附子湯には炙甘草と炙の指示がない甘草を用いる処方がある（文献 6）の p. 65 と p. 134）。

- 8) 藤平 健，小倉重成：漢方概論，創元社，大阪（1979）。
- 9) 藤平 健：漢方処方類方鑑別便覧，リンネ，東京（1982）。
- 10) なお文献 8，9）の日本漢方の立場から太陽病期に再配分された 20 方は現代中医学の太陽経証に分類される。中医学では太陽病期に腑証のあることを論じている。文献 8，9）では原典の太陽病篇に記載された桃核承気湯のような蓄血証の方剤は陽明病期に，五苓散のような蓄水証の処方少陽病期に配分されている。
- 11) 頭痛に用いる処方『傷寒論』に 7 処方（桂枝湯，麻黄湯，十棗湯，呉茱萸湯，五苓散，理中丸，四逆湯）記載されている。太陽病期に配分される処方の下線を付した。
- 12) 「傷寒大下後復發汗心下痞惡寒者表未解也……」という条文から惡寒が表証の代表症候とされていた（文献 6）p. 71 傷寒論卷第四）。

- 13) 中国の薬典(2000年版薬局方)では桂類として桂枝(辛甘,温:発汗解肌,温通経脈,助陽化氣,平衡降氣:帰心肺膀胱経)と肉桂(辛,甘,大熱:補火助陽,引火帰源,散寒止痛,活血通経;帰腎脾心肝経)を記載している.日本の医療用漢方製剤には桂枝は用いられず,中薬の肉桂に相当する桂皮が配剤されている.
- 14) 炙甘草-麻黄の薬対は『金匱要略』に甘草麻黄湯として記載され,裏水に用いられている.
- 15) 麻黄の(発汗を含めた)利水作用を期待した処方に大青龙湯がある(傷寒脈浮緊,身不疼,但重……:文献6)p.42).また『金匱要略』では「湿家の身疼痛」に麻黄湯に白朮を加味した麻黄加朮湯が用いられている.この麻黄-白朮の薬対は『傷寒論』に1処方のみ(麻黄升麻湯:文献6)p.107)記載されている.
- 16) 桂枝湯の主治には「悪寒と悪風」があるが,麻黄湯は「悪風」のみである.このことから桂枝湯の方が麻黄湯より寒証が強い傾向にある.
- 17) 太陽病篇の96条から108条(文献6)p.53-p.56)は実質的に少陽病に関する記載である.
- 18) 悸に用いる処方は『傷寒論』に8処方(桂枝甘草湯,茯苓桂枝甘草大棗湯,真武湯,小柴胡湯,小建中湯,炙甘草湯,四逆散,茯苓甘草湯)記載されている.その中で桂枝-炙甘草を含む処方桂枝甘草湯,茯苓桂枝甘草大棗湯,小建中湯,炙甘草湯,茯苓甘草湯である.なお少陽病期に配分される処方に下線を付した.
- 19) 眩に用いる処方『傷寒論』に2処方(茯苓桂枝白朮甘草湯,真武湯)記載されている.少陽病期に配分される茯苓桂枝白朮甘草湯に桂枝-炙甘草の薬対が含まれている.
- 20) 嘔に用いる処方『傷寒論』に13処方(葛根加半夏湯,梔子生姜豉湯,小柴胡湯,大柴胡湯,柴胡桂枝湯,十棗湯,黄芩加半夏生薑湯,黄連湯,呉茱萸湯,真武湯,猪苓湯,烏梅丸,四逆湯),吐に用いる処方14処方(桂枝麻黄各半湯,甘草乾薑湯,茯苓桂枝白朮甘草湯,五苓散,梔子豉湯,調胃承氣湯,旋覆代赭湯,大柴胡湯,黄連湯,呉茱萸湯,烏梅丸,乾薑黄芩黄連人參湯,竹葉石膏湯,四逆湯)記載されている.下線を付した処方は少陽病期に配分される処方である.その中で半夏を含む処方葛根加半夏湯,小柴胡湯,大柴胡湯,柴胡桂枝湯,黄芩加半夏生薑湯,黄連湯,旋覆代赭湯,竹葉石膏湯である.
- 21) 大黄-炙甘草の薬対も瀉下の基本であり,この二味からなる大黄甘草湯は『金匱要略』に収載されている(胃熱の嘔吐に用いられている).
- 22) たとえば麻黄湯における炙甘草-桂枝の配合比は1:2であり,桂枝湯における2:3と比べて炙甘草の比率が低い.これは表実証に使用する麻黄湯の峻剤としての作用を炙甘草で緩和しない配慮と考えられる.
- 23) なお炙甘草-芍薬の薬対は少陽病期にも7処方に含まれており,大棗(5回),生薑・黄芩(各3回),桂枝・半夏・柴胡(各2回)と組み合わせられている.
- 24) 腹滿は陽明病期と太陰病期に共通する.一般に前者は実証の腹滿(実滿)であり大黄-芒消で瀉下し,後者は虚滿であり炙甘草-芍薬と温薬(桂枝,膠飴,當歸,附子)で調整する.
- 25) 太陰病期の裏寒(消化器系の冷え)には甘草乾薑湯および乾薑附子湯も用いられている.これらに含まれる甘草-乾薑および乾薑-附子の薬対は次項の少陰病期で汎用されている.
- 26) この補陽には中薬学では発汗解肌桂枝よりも補火助陽の肉桂(帰腎,脾,心,肝経:日本の規格の桂皮)が適すると考えられている.微脈(亡陽:陽虚)の少陰病にみられる細数脈は陰虚の熱証を示しており表証ではないので発汗は禁忌である:少陰病脈細沈數病為在裏不可發汗(文献6のp.94).この条文に治療処方は記載されていないが,『傷寒論』には陰虚の熱証に対する滋陰降火剤として黄連阿膠湯(補陰薬の阿膠+黄連-黄芩の薬対)が例示されている.

Summary

In the “Shang-Han-Lun”, a famous old formulary in traditional Chinese medicine, the exogenous diseases are classified into six stages of syndromes according to the progress of the illness in general terms for *tai-yang*, *shao-yang*, *yang-ming*, *tai-yin*, *shao-yin* and *jue-yin* stages. The frequency of particular combinations of two crude drugs used in the six stages of diseases was examined to obtain the guidance in the preparation of new and appropriate formulations for modern medical treatments. The best pairs frequently mentioned in the *tai-yang* and *yang-ming* stages were the pair of Glycyrrhizae Preparata Radix (Sha-kanzo (炙甘草) in Japanese) and Cinnamomi Ramulus (Keishi (桂枝湯) in Japanese), and Rhei Rhizoma and Natrii

Sulfas, respectively. The characteristic combinations in the *shao-yang* stage were the pairs containing *Scutellariae Radix* and *Pinelliae Tuber*, which is contained in the formulation *Xiao-Chai-Hu-Tang* (*Sho-saiko-to* (小柴胡湯) in Japanese). The pair of *Glycyrrhizae Preparata* and *Radix Paeoniae Radices* is the characteristic in the *tai-yin* stage, which is used for the treat-

ment of muscular spasms and pain. The pair of *Aconiti Preparata* and *Zingiberis Rhizoma* is used for the treatment of diarrhea with cold pain in the *shao-yin* and *jue-yin* stages. The present results of these crude drugs of pairings will be useful to create a new formulation of crude drugs for modern medical treatment.

西洋諸語の薬局の語源いろいろ

内 林 政 夫*¹

An Etymology of Pharmacy in the Western Languages

Masao UCHIBAYASHI*¹

(2003年8月27日受理)

薬局はアメリカでは drugstore, 海を渡ってイギリスにゆくと chemist's shop, ヨーロッパ大陸では, ドイツ語圏は Apotheke, ロマン語圏では pharmacie とそれぞれのお国柄がでている. 歴史の古い順に, これらの語の起こりを追ってみる.

アポテーケ: ギリシアの apothēkē に発する. 印欧祖語 *apo- (離れて) と *dhē (置く) からギリシア語 apo-tithnai で, 離して置く, 別々にして置く, 予備に取っておくという意味になった. ギリシア語形 tithemi (置く) から ethēka, thēkē は, 私は置いた (一人称過去形) である. それが容器, 貯蔵室の意味に使われ, さらに apothēkē が食料品倉庫, 特にワイン蔵, また食料品店から一般商店をさすようになった. もとは apothēkē は倉庫であった.

ラテン語に入って apothēca はやはり倉庫であり, ワイン貯蔵庫, そして店, 商店であった. 後期ラテン語 (175-600) では apothēcarius は倉庫の持ち主, 店主をさし, クスリの調製業は pigmentarius (文字の意味は, 顔料・絵の具の調合屋) あるいは confectionarius (文字の意味は, 砂糖・薬味を合わせる菓子屋) とよばれていた. その apothēca が中世ラテン語 (600-1500) で生薬類の置き

場, クスリの倉庫から, それにかかわる商人, さらに薬局へと意味が変化していった. いつごろの変化かは不明である. ただ, 早くガレノス (131-201) が apothēkē をクスリの倉庫の意味に使っていたことが知られている. また, 1224年の神聖ローマ皇帝の布告でもクスリの倉庫とされている. 古期フランス語 (800-1300) apotecaire, apoticaire (薬剤師), apoticaiererie (調剤室) から中期英語 (1150-1500) には apotecarie, 現代英語 apothecary である.

ラテン語 apothēca からドイツ語 Apotheke である. ラテン語 theca は小箱, 蓋, 覆いの意味もあり, ドイツ語に Hausapotheke (家庭用クスリ箱), Reiseapotheke (旅行用クスリ箱) の語がある.

この -thēkē はフランス語で -thèque の連結形をつくり, bibliothèque (英語 bibliotheca, ドイツ語 Bibliothek, 図書館), discothèque (英語同じ, ドイツ語 Diskothek, ディスコ), hypothèque (英語 hypothec, ドイツ語 Hypothek, 抵当権), pinakothèque (ドイツ語 Pinakothek, 絵画陳列館) などになっている. 私は置いたという原義がかいま見える.

ファッションの世界で使われるブチックも

*¹ 武田科学振興財団 Takeda Science Foundation. Juso, Yodogawa-ku, Osaka 532-8686.

ギリシア語 apothēkē (倉庫) 由来というのは意外である。ラテン語 apothēca, 中世ラテン語 potecha から古期プロヴェンス語 (フランス南部, 俗ラテン語系) で botica と音変化してフランス語 boutique になった。

このフランス語は 13 世紀以来, 小売店, 雑貨屋を意味していたが, 第二次大戦後ファッション用語として急速にひろまった。流行の衣服を販売するこじんまりした店, あるいは大商店や百貨店の一部を区切って流行の既製服を売る場所になった。ロンドン, ニューヨークなどにひろまり, そのまま英語になった。英語では 18 世紀半ばから boutique は輸入食料品やワインの小売店をさして使われてきていた。ドイツでは Butike である。

同系統にスペイン語 bodega がある。ワイン醸造所, ワイン貯蔵庫, ワイン店, ワイン商人, ないしは酒場, バーを意味し, アメリカ大陸のスペイン語圏では一般に倉庫, あるいは食料品, 雑貨販売店をいう。スペイン語では地方語に botica があり, 薬局をいう。フィリピンで薬局にスペイン語 botica を用いている。スペインの薬局は一般には pharmacie である。仲間のイタリア語 bottega は商店, 倉庫をいい, ドイツ語 Bottich (古期高地ドイツ語 potega, botega) は桶, 樽をいう。

ファルマシー: ギリシア語 pharmakon に由来する。印欧祖語 *bher- (魔法を使う, 魔法をかける, 魅惑する) からのギリシア語 *pharama (同じ意味) と -(a)ko- (何々に属する, 関係する) の合わさったもので, *pharamako- で第 2 母音 a が脱落して pharmako- となった。魔法, 魔力, 呪文, 病気の治療法, 魔法をおこなうクスリの一服, そしてクスリと意味が展開してきた。当初, pharmakon (毒薬, 呪文), pharmakos (魔術師), phar maka (外用薬), pharmaka pepōkōs, brōsima (内服薬) などと用いられていたが, それらの区別は明確ではなかった。

別の説は, *pherō (草の根, 薬草) からの *pharma- に -(a)ko- が合わさって, 薬草に関する, 魔法に関係したという説である。

ラテン語圏でも, ガレノス時代 (1 世紀前半) にすでに pharma- の語は使われていた。調剤もおこなう医師を pharmaceuta, pharmacopoeus といい, 製剤調製する薬種商を pharmacopōla とよんだ。

ギリシア語 pharmakeiā (与薬すること, 中毒させること, 魔法をかけること, 治療すること) から中世ラテン語 pharmacia, 古期フランス語 pharmacie, 現代フランス語 pharmacie (薬局) である。英語になって pharmacy は 14 世紀にはクスリの投与を意味し, 17 世紀に調剤法, そして 19 世紀になって薬局の意味になった。ドイツ語は中世ラテン語からはいって Pharmazie である。

こんにちクスリの関連語に連結形 pharma- が使われるが, もとの意味は魔法をかけることであった。

ケミストショップ: イギリスで薬局は普通 chemist (chemist's) shop である。ケミストの語源は錬金術アルケミーに発している。アラビア語 alkimiya で, al- (定冠詞) と kimiya からなる。後者はエジプトの古語 khmi (黒い土地) からの khemia 由来とされる。別説では, kimiya はギリシア語で khein (注ぐ), khyma (液体) からの khymeia (注入, 滲出) の変形 khemeia, khemi (錬金術), ラテン語 chimia であるとする。

英語 chemist (古形 chymist) が化学者としての意味で英語文献に初出するのは 1562 年 (もと alchemist 1514 年), chemistry (もと alchemy) の初出 1605 年, そして小売店でクスリを扱う者を chemist といい始めた文献初出は 1683 年とされる。イギリス英語 chemist's shop, アメリカ英語 drugstore の区別は後述する。アメリカのある書にいう: ニューヨークのマディソン街やレキシントン街の街角の薬局に chemist's shop というのがあるが, これらの店はアメリカ式のドラッグストアと違って, 大抵クスリとその関連用品に限った店である。イギリスでは pharmacist's shop ともいう。

ドラッグストア: クスリの英語ドラッグ drug はその語源が確定されていない。オッ

クスフォード系の辞書では「語源については議論百出」とあるのみで詳述しない。一般によくいわれるところは、オランダ語の「乾燥した樽」に由来するという説である。

中期オランダ語(12-15世紀)に droge vat, droge vate, droge fate という語があった。文字通りの意味は乾燥した(droog, droge)樽, 壺(vat, vate, fate)である。乾燥物の入った樽, 壺から, 樽に詰める(乾いた)品物, あるいは単に乾燥物品をいうようになり, クスリ用の乾燥原料, 乾燥香料に特定されるようになった。そして, 壺(vat)の部分脱落して droge がクスリを意味するようになった—という説である。このオランダ語 droge, droog, drogen(乾かす)は現代ドイツ語 trocken(乾燥する)と同語源(ただし不明)である。

ドラッグの語源の別説としては, ギリシア語 trōgō, trōxomai(野菜や果物を食べる)から tragema, tragematos(デザートなどで食べる甘いもの, 菓子)が古典ラテン語で tragemata(食後の菓子, デザート)となり, 低ラテン語(175-)で drogia(クスリ), イタリア語 droga, フランス語 drogue(ドラッグ)である。

また別に, アラビア語 drōwa, durāwa(穀物の殻)に由来するとの説もあるが, あまり支持されない。

ドイツでは処方箋調剤薬局を Apotheke といい, 一般用のクスリや化粧品, 雑貨を売る店を Drogerie, その主人を Drogist とよぶ。フランス語 droguerie, droguiste から 16 世紀にはいつている。

英語では, オランダ語からはいった古期フランス語 drogue から中期英語の後期に複数形で drogges, drouges となり, 14 世紀に drug になっている。薬局の主人 druggist は 16 世紀にフランス語 droguiste からきている。

こんにちアメリカで druggist の語が使われているが, イギリス人の中にはこれを不愉快なアメリカ英語だとさげすむ人もいる。しかし, これも古い英語がアメリカへ渡って存

続し, 本国では姿を消した英語の一例に過ぎない(他例: fall と autumn)。

ドラッグストアの語の英語文献初出は 1845 年で, 比較的新しいアメリカ英語である。クスリの販売業ではあるが化粧品, 文房具なども販売し, 店内に軽食や喫茶のできる soda fountain がおかれている。ヨーロッパでもこのアメリカ英語でよぶ店がみられるが, 処方箋調剤をしない薬店に使われている。

アメリカの drugstore とイギリスの chemist's shop にみられる store と shop の区別をみてみよう。両語の基本的, 歴史的な用法は次ぎのとおりである。

Shop はイギリスでは商品を販売する場所をいう。アメリカでは workshop の意味で, 製品が製造される場所, あるいは機械による作業所をいう。Store はイギリスでは storehouse, 倉庫, 貯蔵庫の意味に用いられる。アメリカでは商品を販売する場所をさす(1721)。したがって, 英 shop-keeper, 米 storekeeper (1741), また, 英 multiple shops, 米 chain stores, そしてイギリスで chemist's shop, アメリカで drugstore となる。

これらは, あくまでも歴史的な原則である。ヒト, 文化などあらゆる面での交流のほげしいこんにち, イギリス用法がアメリカで, またアメリカ用法がイギリスでひろくおこなわれている。たとえば, アメリカで shopping, shopper, shopgirl, pawnshop というが, 製造には関係はない。ただし, shopman はアメリカでは販売店員ではなくて機械工, 修繕工である。また, イギリスでデパート department store(例: Selfridge's Stores)は倉庫ではないし, 協同組合経営の商店を co-operative store(1850)とよぶ。

ショップ: Shop の語源には, フランス語系とゲルマン語系の説がある。

古期フランス語 eschoppe(差し掛け小屋, 屋台, 露店)がそのままイギリスにはいり(1066-)アングロ・ノルマン(フレンチ)語となり, 頭音消失がおこって 11 世紀中に

schopa, そして13世紀にはshopとして商店をさすようになった。フランス語ではescope, essepe, echopeをへて、12世紀にéchoppeとなり、こんにちに至っている。軒下に作った靴修理屋などのバラックなどをいう。このもとの古期フランス語の祖語は不明である。

ゲルマン語系は、印欧祖語 *skeup-, *skeubh- (束, 植物の叢生) に発し、わら束で覆った屋根の意味をもってゲルマン祖語 *skuppan から古期高地ドイツ語 scopf (納屋, 穀物倉庫; 現代ドイツ地方語 Schopf, 同じ意味), schupp (ひさし, 差し掛け屋根; 現代ドイツ語 Schuppen, 小屋, 納屋, 家畜小屋) である。古期英語 scypen (納屋, 家畜小屋), scoppa, sceoppa (納屋, 家畜小屋, 仮小屋, 屋台, 商店) から中期英語 schoppe, shoppe をへて現代英語 shop になった。中期低地ドイツ語 (オランダ語) schoppe (建物の壁そいに仮小屋風につくった露店) も英語 shop, フランス語 échoppe に一役かったという説明がある。

ストアー: Store の語源は印欧祖語 *stā-, *stō- (立つ, 立てる) からの *stōu- (杭, 棒, 柱) に由来する。ギリシア語 stauros (柵, 杭, 支柱), ラテン語で stauro, staurāre (杭, 支柱を立てる), それに強調辞 in- がついて instauro, instaurāre (良い状態にする, 手入れをする, 新しくする, 元に戻す) となった。これが古期フランス語 estorer (動詞; 組み立てる, 元に戻す, 貯える), estor (名詞) となり, 13世紀に英語に入って astore, enstore (動詞), astor (名詞) であった。それが中期英語のうちに頭音を消失して storen, store (動詞; 貯蔵する), stor (名詞; 貯蔵, 家畜) となった。Store の意味の多様化をみると, 家畜 (13世紀-1697年廃語), 分量の貯蔵, 貯えた品物 (1471), 貯蔵, 保管 (1487), 飼育用動物たち (1620), 倉庫 (1667), 大型商店 (1740) である。名詞 stor は, こんにち store に吸収され, storage (1612) として存続している。

英語で近縁語に restore がある。同じくラ

テン語の staurāre の前に re- (再び) が連結して restaurāre (復帰, 復旧, 再建する) となったものが, 中期英語 restore である。Restaurant (1827) レストラン (ト) というのに, 語中に -taur- とある。ラテン語, そしてフランス語の語形を残しているためである。元気を回復する (restore) 場所が食堂である。

ディスペンサリー: これも薬局をあらわす。病院内の薬局, 調剤室に主としてつかわれている。印欧祖語 *pen-d- (引く, 張る, 紡ぐ) から, 引っ張りぶらさげる意味を拡大してラテン語 pendo, pendere (秤にかける, 秤量する, 見積もる, 値段を定める, 支払う) となった。その名詞形 pensum を経由して繁用形 penso, pensare が用いられるようになった。これに分離を意味する接頭辞 dis- がついて dispenso, dispensare (計り分ける, 重量を量る, 分配する, 支払う) となり, 秤量して仕分けるところという意味で中世ラテン語 dispensa, dispensaria (倉庫, 食料貯蔵室) から, 英語でクスリを秤量, 分与する dispensary (1699) となった。

オフィキーナ: 薬用植物の学名で, たとえば *Rheum officinale* (ダイオウ), *Cinchona officinalis* (キナ) のように, 種小名に officinal- (薬用の) という語がつかわれる。オフィキーナ officīna は作業場であり, 薬局であった。

この語は op-fic-ina と分解される。印欧祖語 *op- (仕事をする, 動く) からのラテン語 opus (仕事) と, 印欧祖語 *dhē (置く, すえる) からのラテン語 faciō, facere (作る, 仕事をする) が合わさって opific-, opifex (職人, 作業員) となり, 変形して opificīna (仕事場), さらに officīna (仕事場, 物置, 貯蔵室) となった。そして, officīna は薬局を意味して, そこに貯えられた, 調製の必要なくすでに用意されているクスリをさし, 形容詞 officinalis は貯蔵室のという意味から, 薬用の, 薬効のある (植物) というようになった。英語 office (事務所, 任務) とラテン語 opificium, officium は同語源である。

Summary

An etymological and semantic history of the terms of various pharmaceutical retailers in the West is presented. **Apothecary** is a combination of IE **apo-* (separate) and **dhē* (to place) which gave rise to the Greek term *apothēkē*, which originally meant a warehouse for food and wine. **Pharmacy** is a combination of the Greek term **pharama* from IE **bher-* (to charm, enchant) and *-(a)-ko-* resulting in **phar-*

mako- (magic, charm, cure, potion, medicine) and in Latin *pharmacie*. **Chemist's shop** is the English version of an American **drugstore**. Further, such terms as **dispensary**, **officinal** and **drug** are etymologically discussed. Different usages in England and the U.S. of terms like **shop** and **store** are summarized. [Note : "IE" with asterisk stands for the Indo-European proto-languages which are the ancestors of most Western tongues.]

江戸時代における容器のネジ口について

服 部 昭*¹

A Screw-threaded Container Cap in the Edo Era

Akira HATTORI*¹

(2003年10月16日受理)

かつて、江戸時代の医薬品容器について報告したとき、江戸時代中期の金属製医薬品携帯容器にネジ口が採用されているのを紹介し、この時代では珍しく、歴史的な対象になるかも知れないと書いた。この場合は金属容器であったが、ガラス瓶についても江戸時代ではネジ口を見出し難かった。もっともネジそのものを道具に使うというのは、鉄砲伝来のときから行われており、その技術習得には苦労したと伝えられている。

ところが、容器のネジ口採用は意外に早い時期に出現していることがその後の調査でわかった。それは京都国立博物館所蔵の「花鳥蒔絵螺鈿角徳利」6本組みである。

この6本組みの徳利は見事な芸術作品である。桃山時代16世紀に制作されたという。容器の本体は木質の蒔絵であるが、ネジ部分は銅製である。徳利の蒔絵には南蛮唐草が配せられているが、デザインそのものは花と鳥で純日本風である。解説書には「あきらかに西欧風の描写がまじえられている。ヨーロッパ人好みの意匠注文である」とある。

この6本組の徳利はイギリスから逆輸入されたもので、ヨーロッパとの関わりが深い。どうも、ネジ口部分は南蛮渡来品ではないかと推察されるが、わからない。

実はこの徳利が初めて展覧会に出品されたのが、1995年の京都国立博物館特別展覧会「蒔絵—漆黒と黄金の日本美」である。その時代以来、私は博物館にも出かけ、ネジ口の伝来につき調査してきたが、いまだにネジ口出所の確証をえていない。

今後も、医薬品容器における金属、ガラス製品のネジ口採用の歴史は調査を続行する予定であるが、すでに桃山時代に「花鳥蒔絵螺鈿角徳利」6本組みにてネジ口容器の存在していたことについて、ここに報告し、原報記事を修正しておく。

参考

原報は、容器のネジ口については「薬史学雑誌」第27巻第1号薬の携帯とその容器の史的研究7(1992年)、ガラス瓶については「薬史学雑誌」第26巻第2号「薬の携帯とその容器の史的研究6」(1991年)である。

「花鳥蒔絵螺鈿角徳利」6本組みは京都国立博物館所蔵品であるが、常に展示されているかどうかはわからない。標記の解説書は特別展覧会の時の図録(編集:京都国立博物館, 1995年)である。この容器調査にあたり、当時、京都国立博物館の灰野昭郎氏にご教示いただいた。

*¹ 小西製薬株式会社 Konishi Pharmaceutical Co., Ltd. 2-1309 Kamiishikiri-cho, Higashiosaka 579-8012.

日本薬史学会ホームページ作成と今後の展望

五位野 政彦^{*1}

Making of JSHP Web Site and Future Content

Masahiko GOINO^{*1}

(2003年10月17日受理)

はじめに

日本薬史学会は2003年に創立50周年を迎える。

情報技術(IT)が日々進歩する中、本会でもインターネットでの告知、広報活動が必要であり、またホームページ等による活動報告や新規研究者の発掘が薬史学研究の発展にも不可欠の手段である。

ホームページ開設までの経過

筆者は、2000年に個人ホームページを開設した際、その一部に「非公式 日本薬史学会ホームページ」と題したページを作成し、その折々の薬史学会年会、講演会あるいは日本薬学会における薬史学会部の告知を行ってきた。

このページは開設時に、主要検索サイトに「薬史学」のキーワードで検索が可能ないように設定している。ただし一部の会員以外には報告しておらず、また筆者(開設者)が会の認証を得ていない(求める機会がない)ため、あくまで一会員による非公式ページの枠を出ない状態が続いていた。

2003年春季総会において、その「非公式ホームページ」の存在を会員諸氏に報告した

ところ、総会内およびその後のEメール等での会員諸氏の開設の支持を頂いた。ここで公開している非公式ページはTripod社(IT関連企業)の無料ホームページ公開サービスを利用している。10GBのレンタルサーバの利用が可能であるが、Tripod社の広告が入る。

2003年9月1日に、Tripod社は別のIT関連企業Infoseek社との経営統合が行われたため、現行のホームページアドレスが変わってしまう事態となった。

従来の個人ページの中で使用していた薬史学会非公式ホームページのアドレスはhttp://members.tripod.co.jp/basho10/js hp.htmlである。

これだけでも多数の文字を入力する必要がある。今回新規に割り振られたアドレスはさらに多い文字の入力が必要なものである。この旧アドレスは2004年1月31日までは新規アドレスへの自動転送のサービスが行われるが、2月1日以降は無意味なアドレス入力の扱いとなってしまう。

そこで、もっと短いアドレスの入力でページ閲覧なレンタルサーバを探した結果、今回開設の方法がもっとも望ましいと思われ、新規ホームページとして作成した。

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

現在のホームページ環境

現在使用しているレンタルサーバ等の環境は下記のとおりである。

#公開日：2003年9月1日

#サーバ：日本テレコム（ODN）ホームページ公開代理サービス

#費用：500円＋税/月（筆者が個人プロバイダ料金とともに負担）

#容量：30MB（追加費用の支払いで増量可能）

#付記：①筆者の利用しているプロバイダが日本テレコム（ODN）であるため、このサービスが利用可能。

②画面の作成およびサーバへのアップロードはIBM社「ホームページビルダー7」を使用。

③広告は入らない。

④商業目的を含めた団体の利用が可能。

現在のホームページアドレス

<http://www1.odn.ne.jp/jshp/>

2003年9月現在、主要検索サイトにおいてキーワード「薬史学」で検索可能になっている。ただし、今後長期にわたって旧アドレスも併記されてくるものと思われる。

現在のページ構成

ページトップ (/index)

お知らせ (/announce)

リンク (/link)

ホーム (/home)

日本薬史学会案内 (/history)

会合集会案内 (/next)

過去の会合・集会案内 (/meeting)

各回毎のページ

薬史学雑誌 (/jshp)

入会申込 (/member)

今後の展望

現在のホームページ上に掲載したいものと

して

①薬史学雑誌

薬史学雑誌の目次をスキャナーあるいは何らかの手段で映像または文字の形で取り込み、それをpdfファイル等の改ざん不可能な形式で保管、公開する。

②入会申し込み

入会申込用紙の様式を掲示し、それをプリントアウトして使用する形式をとる。

③英文サイト

本格的な英文サイトは当面作成、運営が困難であると思われるが、会の紹介、あるいは英文での検索にヒットする内容は必要である。

今後の問題点

現在の問題点は、非公式ページ同様筆者個人の管理下にあることである。

筆者個人のプロバイダ契約に付随するサービスであるため、契約およびにページ内容更新は事実上筆者個人にのみ可能である。万が一なんらかの問題が生じて筆者が更新を行えない事態がおきた場合には、このホームページ公開の継続はできない。

筆者は、このページの内容を定期的にバックアップして、何らかのディスクに別途保存する予定であるため、筆者が更新ができない事態が生じてもホームページの内容は保存される。しかし、ホームページ公開を継承する場合、その継承者が1) サーバの確保、2) アップローダ（ファイルの都合上同一のホームページ作成ソフトが必要）の用意、という点を確保しないとホームページの連続性は保たれない。

（むしろアドレスを含めて新規に一から作成することが現実的であろう）

Summary

I built a new JSHP web site on September 1, 2003. I have been keeping an authorized JSHP site on the Web, but it will close on January 31, 2004 because of server firm problems.

The new address is as follows : <http://www1.odn.ne.jp/jshp>

This site includes announcements from society as well as notices and results of meetings, etc.

In the future, more content will be

added to this site as well as a link for English.

I run and operate this new site. If any errors, system failures or other problems occur, I will be able to take down the site and make repairs accordingly.

日本薬史学会 平成 15 年度年会プログラム

〔開会挨拶〕

日本薬史学会会長 柴田 承二

〔一般発表〕 (13:00～16:30)

(座長) 川瀬 清

1. 「日本医薬品集」の編集からみた添付文書 30 年の変遷
(日本医薬情報センター) 近藤 敏子 ○佐々木 宏子
2. 薬学領域よりみたホルモン研究史(3)、尿を原料とした性ホルモン研究の史的意義
(日本薬史学会) 末廣 雅也
3. 新薬 50 年、新薬開発の流れと病態構造への影響
(応用薬理研) 小澤 光、佐藤 美由紀、(東北大) ○小澤 輝高
4. 中央ヨーロッパの薬局の装飾と古代ギリシア神話
(新見公立短大) 石田 純郎
5. 落語の中の医薬品 第 3 報
(東京海道病院) 五位野 政彦

(座長) 山川 浩司

6. 日本の売薬(1) 小児五疳薬
(東京理大・薬) ○遠藤 次郎、中村 輝子、田中 一至、(九大) ヴォルフガング・ミヒエル
7. シーボルト記念館蔵「阿蘭陀草花鏡図」の検討
(東京理大・薬) ○中村 輝子、遠藤 次郎、(九大) ヴォルフガング・ミヒエル
8. 1660～70 年代の日蘭交流における薬草の輸入及び調査について
(九大) ○ヴォルフガング・ミヒエル、(東京理大・薬) 中村 輝子、遠藤 次郎
9. 世界史の中のマカオの薬
(東大薬・医薬経済研) ○リヨン・フォンマン・アグネス、津谷 喜一郎
10. 昭和時代の医系総合教育を目指した人
(昭和大・薬) 塩原 仁子

〔特別講演〕 (16:30～17:30)

薬学教育の現状と将来

(昭和大・薬) 富田 基郎

(座長) 辰野 高司

〔閉会挨拶〕

日本薬史学会副会長 辰野 高司

〔懇親会〕 年会終了後、タワーレストラン(昭和大学病院 17F)

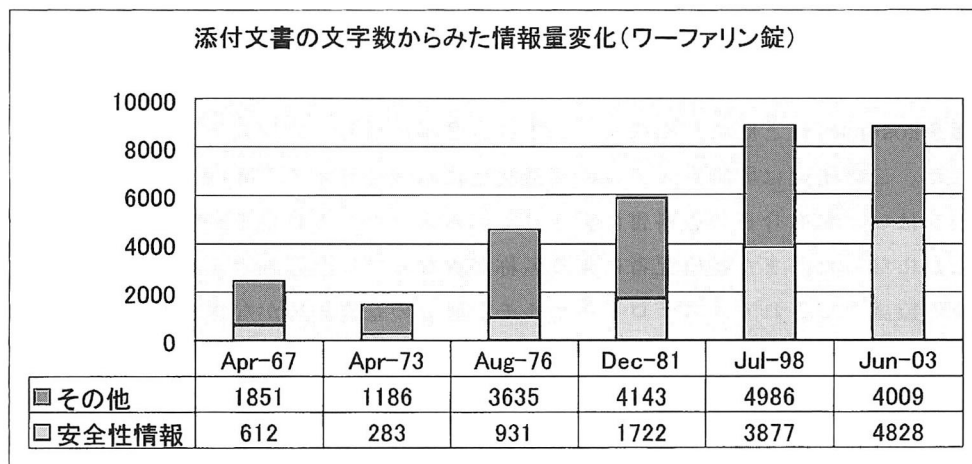
『日本医薬品集』の編集からみた医薬品添付文書 30 年の変遷

(財) 日本医薬情報センター ○佐々木 宏子、近藤 敏子

【目的】 医薬品添付文書はその利用ニーズに応え変遷している。その背景を 30 年にわたって編集に携わった『日本医薬品集』を通して調べ、その年代の医薬品添付文書を比較検討する。

【本文】 1960 年代後半~70 年代初にサリドマイドやキノホルムによる医薬品副作用が社会問題化し、医薬品の有効性・安全性に対する見直しや情報提供のあり方が問われ始めた。当時、添付文書はまだ「能書」と呼ばれ、記載様式は定まっておらず、各社独自の様式であった。記載要領が 1974 年から医薬品再評価結果の公表、1976 年には医療用医薬品について「使用上の注意」の記載要領通知等により、医薬品添付文書は大幅に改良され、2002 年には e-添付文書（案）が公表されるまで発展してきた。時代による添付文書の情報量変化について、添付文書の文字量を全文と安全性情報（使用上の注意等）を指標に調査した。

【結果】 昭和 42 年 10 月以前には記載様式が定まっておらず雑多な情報が盛り込まれていたが、以後、添付文書の記載様式が順次改善され、特に「使用上の注意」等の安全性に関わる記述や医薬品の適正使用を支援する情報と、次第に充実してきたことが、添付文書の文字量からも裏付けられた。



【考察】 医薬品は添付文書という情報を伴って初めてその意味をなす。添付文書には必要な求める情報がみやすい形で記載されていないと、忙しい臨床現場では役に立たない。重要な情報の書き方（文字の大きさ、色、レイアウト法）に更なる改良・工夫が求められる。

薬学領域よりみたホルモン研究史 (3) 尿を原料とした性ホルモン研究の史的意義

日本薬史学会 末廣 雅也

昨年の秋季大会では性ホルモン研究の進歩には化学的側面ではリポイド溶媒による抽出法の導入、生物学的側面では個々のホルモンに特異な反応を利用したアッセイ法の確立が不可欠であることを強調した。研究材料として睾丸、卵巣あるいは胎盤よりホルモンを抽出するのは正攻法ではあるが、1920年代初期の技術では臓器から有効成分を収率良く単離するのは難かしかったようであった。

卵胞ホルモンのアッセイ法が1923年にAllenとDoisyにより報告されると、内分泌生理を研究する医学者、婦人科医はこのアッセイ法を用いて血中、尿中のホルモン濃度の周期的消長、妊娠時の変化などを調べることを試みた。幸なことにバイオアッセイの感度はこの研究目的を達するのに十分であった。その報告が契機となり尿中ホルモンの化学的研究が行われるようになり、妊婦尿中には高濃度に含まれていることが明らかとなった。

尿には通常、大量のタンパク質、脂質などが存在しないので臓器を原料とするよりも目的とする有効成分の抽出・単離を効率よく行うことが出来るという利点が着目されて、妊馬尿を原料として工業的にホルモン製剤を生産する道が開けた。

リポイド溶媒可溶というだけで、化学的本態が全く不明な卵胞ホルモン発見に焦点を絞って熾烈かつ真摯な研究競争が展開された。1929年以降、今日のエストロンに相当する物が結晶としてDoisyら(米)、Butenandt(独)、Marrian(英)により独立して相次いで得られた。

その本態はコレステロール近縁の化合物と推定されてはいたが、卵胞ホルモンの構造決定には時日を要した。Wieland, Windausらの報告に記されてきたステロール化合物の構造式の誤謬をRosenheimとKingが指摘して、1932年に新しいコレステロールの構造式が提出された。この研究は卵胞ホルモンの構造決定に示唆を与えて研究は大きく進歩して、性ホルモンはいずれも今日の教科書に記されているステロイド骨格を有す化合物であることが明らかになった。また各研究者により名称が異なっていた卵胞ホルモンをエストロンと命名する協議がなされて、ステロイドホルモン研究の基礎固めがなされた。

1931年には男性ホルモンが青年男子尿から結晶化されてアンドロステロンと命名された。尿起源のステロイドは代謝物であり、性腺から生物活性のより強い真のホルモンとして、1935年にテストステロンが睾丸から、1936年にエストラジオールが豚の卵巣濾胞からそれぞれ発見された。黄体ホルモンについては尿中に排泄される代謝物プレグナンジオールにはホルモン活性はなく、1934年にプロゲステロンが黄体から発見された。ButenandtとRuzickaは1939年のノーベル化学賞受賞者に選ばれた。

当時の国際聯盟保健部はロンドン会議を開き、1932年にエストロン、1935年にアンドロステロン、プロゲステロンの国際単位と国際標準品を設定してホルモン製剤の効力検定法を定めた。

新薬50年史：新薬開発の流れと病態構造への影響

応用薬理研究会・小澤 光、佐藤美由紀、東北大学大学院医学研究科○小澤輝高

戦後50年でもある今世紀後半の新薬の動向をみると、2つの大きな潮流を見ることが出来る。前半の抗生物質の隆盛であり、後半の循環器用薬の台頭である。このことは生産高のグラフからうかがい知る事ができる。抗生物質は70年代よりうなぎ上りに上昇し、ついに1982年にはピークに達し、以後は下降の傾向を辿っている。これに対し、循環薬は80年代より急速に上昇して、88年には抗生物質を追い越し、92年にはそのピークをも越し、さらに騰貴して年間1兆円の大台を越す勢いである。生産高が薬の使用実績と必ずしも比例するとは言えないが、おおまかな動態を示すものといえよう。続いて中枢神経用薬、消化器用薬の生産が多いが、これらも新薬の寄与によるものであろう(図1)。

そこでこの動態と関連して、わが国の死亡率の推移をながめてみると、頗る興味が深い。抗生物質の隆盛な前半に、結核や肺炎などの感染症が著しく減少している。これに対し脳卒中は70年をピークに下がりだし、心臓病は90年になりやと減少に転じた。これも新薬の開発と普及に大きな関連のあることが考えられる(図2)。

次に新薬の製造法をみると、戦後主に抗生物質が、タンク培養による菌体生産物の抽出による方式で生産されるようになった。更に、80年代半ばより遺伝子工学の技術が新薬製造の領域にも導入された。まだ数は少ないが、インターフェロンとか成長ホルモンや血液成分など、微量で複雑な生理活性因子の製造に役立っている。21世紀の新薬開発の方向を示唆するものであろう。

図1 医薬品の薬効別生産高の年次推移
単位：百万円

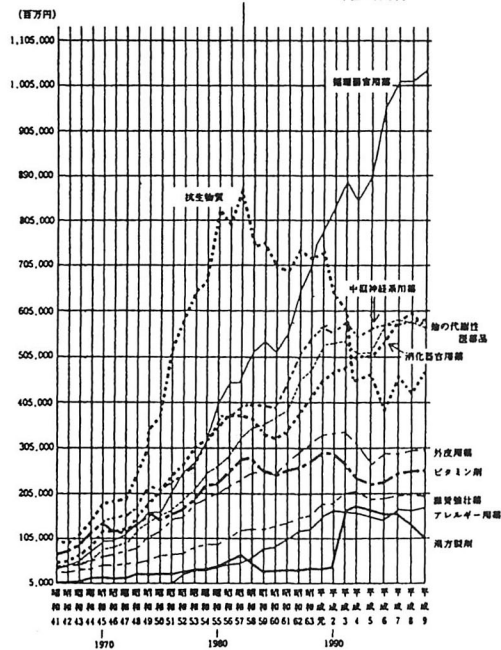
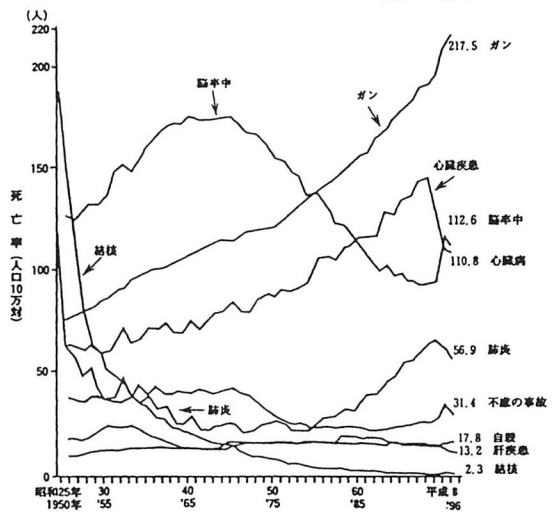


図2 死因別死亡率の年次推移
(1950—1997)



かつて東欧と呼ばれていた中央ヨーロッパ地域には、薬局博物館、歴史的・伝統的な内外装を保ちながら営業している薬局がたいへん多い。現在の国名で言うと、ハンガリー、チェコ、スロバキア、ポーランド、オーストリア、スロベニア、クロアチアの辺りである。

これらの国々で、中世に成立した都市の中心部には、必ず広場がある。その周りには、市庁舎、町いちばんの教会、ホテルなどがあり、薬局と酒場も広場に面して、必ず置かれている。都心広場の薬局の開業時期は、その町の薬局の中で一番古く、王や領主、高位聖職者の勅令でその都市が成立した時期とほぼ同じである。そして現在、長い歴史を誇りながら、歴史的な内外装で営業している例と、すでに薬局博物館化している例がある。

そうした薬局の外壁には、髭もじゃの男性と若くて美しい女性の横顔のレリーフや、蛇に關する装飾がある場合が多い。杯の中の液体を飲む蛇は、ヨーロッパでは、国毎にデザインが若干異なるが、薬局の共通看板となっている。それ以外にも、各薬局で色々なスタイルの蛇の装飾が見られることが多い。薬局店内に入ると、薬剤師のいるカウンターの向うには、中世以来の引出しの多数備わっている木製の薬筆筒と、その中や上に、表面に薬名を記した芸術品とでも表現してよい多数の磁器製やガラス製の薬壇が並んでいる。

髭もじゃの男性は医神アスクレピオス、美しい女性はその娘の健康の女神ヒギエーア、蛇はアスクレピオスの助手で、これらはヨーロッパでは、医薬のシンボルである。

紀元前3世紀から紀元後3世紀のギリシアには、アスクレピオスを祀った600箇所のアスクレピオスの神殿・神域があった。ヨーロッパの医学史では、アスクレピオスの神殿が最古の病院とみなされている。病人やその代理人は、泉や浴場に入り、身を清めた後、金・銀・粘土で患部を形作った模型を医神アスクレピオスに捧げ、祈った。そして、お籠もり堂に、一晚、1週間あるいは数か月滞在した。お籠もりして眠っている際に、夢の中にアスクレピオスが現われ、直接患者に治療を施し、あるいは治療の示唆をした。示唆された患者は神官にそれを告げ、神官から治療を受けることもあった。アスクレピオスの神殿は風景明媚な高台にあり、神殿以外に、劇場、音楽堂、闘技場、競技場などの豊富な付帯施設を伴うことが多い。現在ギリシアは少雨で乾燥した地であるが、往時は湿潤な地で、アスクレピオスの神殿の泉や井戸には多数の蛇が棲息しており、人々は蛇を医神の助手とみなし、蛇は脱皮するので、永遠の命と信じられた。

このようにして、医神アスクレピオス、健康の女神ヒギエーア、蛇は人々の長寿・健康の願いを叶え、ヨーロッパでは、広く薬局の内外装の装飾として使用されている。

ギリシアのアスクレピオスの神殿の現状と中央ヨーロッパの薬局のスライドを多数提示する予定である。なお、ヨーロッパの中で、ハンガリーに特異的に薬局博物館が多いことは、「ハンガリー医療文化史の旅」『薬史学雑誌』30巻、54-60頁、1995で報告した。また「ラトビア、ポーランド医療文化史の旅」『医譚』復刊71号、1996、「スロバキア、ハンガリーおよびルーマニア（旧東欧）医療文化史の旅」『医譚』復刊74号、1999、「プラハ 医史跡散歩」『日本医事新報』3969号、2000、「チェコ、オーストリア、スロベニア、クロアチア医史跡散歩」『医譚』復刊76号、2000、「チェコ医史跡散歩」『医譚』復刊78号、2002などで、中央ヨーロッパの薬局博物館、歴史的・伝統的薬局について、すでに明らかにしている。

落語の中の医薬品 第3報

東京海道病院 薬 五位野 政彦

【はじめに】

演者は過去に、日本の代表的な伝承話芸である古典落語の中に登場する医薬品を選び出し、その背景を考察、報告した。

今回、現在の分類では精神神経用剤に分類される医薬品が登場する落語を紹介し、その背景を考察する。

【方法】

古典落語（後述資料）から、精神神経用剤が登場する落語を選び出す。

ここでの精神神経用剤の定義は次の2点とする。

- ① 日本商品分類（1990年）の医薬品の項目の薬効別分類中、「11中枢神経系薬」「8麻薬」に該当する薬理作用を持つものの、ただし、次の2項目を除く
114解熱鎮痛消炎剤、118総合感冒剤。
- ② 治療目的には使われないが、向精神作用のある物質（精神異常誘発物質等を含む）

【結果】

下記の2作品が存在する。

1) 「魂の入れ替え」

舞台は江戸時代であるが、「眠り薬」として、深い睡眠を得る医薬品が登場する。

この「眠り薬」は、一時的な意識レベルの低下あるいは高揚を起こす薬理作用を持つ物質である可能性がある。

2) 「反魂香（はんごんこう）」

燃焼により幻覚および幻聴作用を発現する物質（反魂香）が登場する。

漢書にある「反魂香」は大麻製剤であると推察される。

わが国でも繊維採取目的で大麻草が栽培されている。しかし、ほとんどが繊維性のCBDA種である。ほかに消化器用剤であるが、配置販売薬としても有名な反魂丹が登場する。

【考察】

今回、17～18世紀が舞台となっている落語に登場する精神神経用剤とその背景を紹介した。虚構の上に成り立つ話芸であるが、これをテキストに、これらの医薬品が実在できたかを考察した。

日本の舎密（せいみ）の歴史からは、化学合成品としての精神神経用剤の存在は考えられず、ここに登場する医薬品は天然物由来である。日本に存在するものとしての代表例は大麻草がある。

しかし、株種の違い、また医薬品として否定されてきた歴史（播磨風土記）があり、わが国で精神神経作用を目的として使用されたことはない。

ただし、江戸時代の風俗文化の集大成である高級遊郭において、主たる客である幕府や各地方の大名、豪商などがこれらの知識や技術を有していた可能性がある。

【資料】

増補落語事典、東大落語会、青蛙房

落語大百科 全5巻、川戸定吉、冬青社

大麻の文化と科学、山本郁男、廣川書店

精神科医の落語診断、中田輝夫、青蛙房

日本の売薬（1） 小児五疳薬

東京理科大学薬学部 ○遠藤次郎、中村輝子、田村一至
九州大学大学院言語文化研究院 ヴォルフガング・ミヒェル

江戸時代以来、一般大衆の治療や保健に寄与してきた売薬は、今日においても、セルフメディケーションのための有効な手段の1つである。本報告では、一般に小児のひきつけ、夜泣きなどに用いられている、奇応丸、救命丸などの小児鎮静薬（小児五疳薬）について、これらの系譜をたどるとともに、処方内容ならびに小児五疳の病理観の変遷について考察した。

1. 現代の小児五疳薬

小児五疳薬は「小児鎮静薬」として『日本医薬品集』に記載されている。70 数社から市販されているが、それらの処方には「牛黄、麝香、動物胆、龍腦、人參、沈香、動物の角、サフラン」を含むものが多い。一方、これらの小児五疳薬と近似した内容の処方群が『日本医薬品集』の「強心薬（動悸、息切れ、気付）」の項に存在する。六神丸、稲荷丸、感応丸、等として知られる製剤がそれである。これらの処方内容は小児五疳薬に蟾酥を加え、強心作用を強めたものとなっている。逆の見方をするならば、小児五疳薬は危険を伴う蟾酥を除いた、小児向けの「強心薬」ということになる。

2. 江戸時代の奇応丸

現代にみられる救命丸、奇応丸のような処方は江戸時代の医方書には少なく、奇応丸と同名の類似処方が1例、見られるに過ぎない。

3. 江戸時代における小児五疳の病理

江戸時代における小児五疳の病に対する認識を整理すると、以下のようである。

①消化機能が不十分な乳幼児が過量の乳や甘味（疳の字義はこれに基づく）を摂ったことにより、脾胃を損傷する；②不消化により、「積滯膠固」を生じ、その中から疳の虫が生じる；③「積滯膠固」が五臓に波及し、「五臓の疳＝五疳」の病となる；④脾胃の虚損により、下痢が続く；⑤脾胃の損傷による虚熱や実熱により、筋肉が消耗し、痩せる；⑥「積滯膠固」が体表にあらわれた症状として、悪瘡ができる；⑦疳の虫により、夜泣きやひきつけを起こす。

4. 曲直瀬道三、ならびに江戸時代の小児五疳薬

室町、江戸時代を通して、小児五疳薬の薬として最も著名なものは「五疳保童園」である。本処方をはじめとし、小児五疳を中心とする室町～江戸時代の処方を検討した。その結果、曲直瀬道三（1507～94）の『啓迪集』にみられる、(i) 熱疳、(ii) 冷疳、(iii) 蚊疳、(iv) 脊疳、の処方構成を参考にすることで、多くの小児五疳の処方の意義を明らかにすることができた。すなわち、虚熱や実熱に対し、黄連、胡黄連、蘆薈、青黛；冷えからくる下痢に肉豆蔻、青皮、木香、檳榔子；駆虫に檳榔子、棟根皮、貫衆、使君子、蕪荑；驚癇に、麝香、辰砂、蟬退を配合している。多くの小児五疳薬では、これらの薬物を適宜組み合わせることで処方構成していることが理解された。

5. 江戸時代と現代の小児五疳薬の比較

江戸時代の小児五疳薬の主な目的は、小児の脾胃の虚損からくる虚弱体質、腺病体質の治療にあり、夜泣き、ひきつけ等の目的は従の位置にあった。近代における小児五疳の概念の変遷は、近代化に伴い、「疳の虫」が体内の不消化物の中から生まれ、体が痩せ衰える、という病理観を採用しなくなったためと考えられる。

シーボルト記念館蔵『阿蘭陀草花鏡図』の検討

東京理科大学薬学部 ○中村輝子、遠藤次郎
九州大学大学院言語文化研究院 ヴォルフガング・ミヒェル

長崎市シーボルト記念館蔵の巻物、『阿蘭陀草花鏡図』には 81 種類の植物が円（鏡）の中に水彩で描かれ、その下には植物の西洋名（カタカナ書）・漢名・和名、性味、植物の特徴などが漢文で簡単に記されている。また、この末尾には巻物の由来も記され、延宝 7 年（1679 年）3 月とある。

ミヒェルはこの跋文に見られる「フランスフロム」は出島オランダ商館員フランス・ブラウン (Frans Braun) であることを指摘し、本資料はブラウンが来日時に導入した植物の目録、あるいは、彼が滞在中に行なった指導を基に著されたのではないかと推定した (日本医学雑誌 48 巻 470-471 頁、2002 年)。本報告では、巻物の記述ならびに関連資料をさらに検討し、本資料の意義を明らかにしたい。

本資料との比較検討に用いた主な資料を以下に示す：(A) 陽月窓士『阿蘭陀本草図経』(以下、『図経』と略記；国会図書館白井文庫、東大鴉軒文庫、岩瀬文庫、杏雨書屋)；(B) 陽月窓士『阿蘭陀本草』(内藤記念くすり博物館)；(C) 『阿蘭陀外科指南』「薬草口訣」(研医会図書館)；(D) 嵐山甫安『繕生室医話』(京大富士川文庫)；(E) 宗田一『日本医療文化史』(思文閣出版)。

1. 『阿蘭陀草花鏡図』(以下、『鏡図』と略記)の成立過程

『鏡図』には著者名が記されていないが、関連資料を検討することにより、その成立過程を以下のように推定した。

- ① 上記の文献(A)、『図経』の序文に、著者、陽月窓士が長崎でオランダ人について山野を遊行し、植物を教わったことが記されている。また、本文には 68 種の薬草の図と解説文(西洋名、和名、性味、植物の特徴、主治)がある。このうち、64 種の解説文(植物の特徴)の記述は『鏡図』に「図経云」として引用されている。このことは、『鏡図』は『図経』を底本とし、これを増補していることを示唆する。
- ② 上記文献(B)『阿蘭陀本草』は 68 種を収載し、その始めに「コットフレイル能」と記されている。このコットフレイルとは 1667 年にオランダ商館に着任したホーデフリート・ハーク (Godefried Haeck) を指す。ハークは滞在中に長崎周辺で数回の植物調査をしたと言われている。本書の内容は『図経』に極めて類似し、植物の特徴の記述は『図経』から引用している(「図経云」)。^①・^②の結果から、文献(A)・(B)はハークの植物調査に基づいて記されたものと推定される。
- ③ 嵐山(桂川)甫安らが 1670 年長崎郊外で、コットフレイルの指導下、57 種類の薬草を採集したことが知られている(文献E)。甫安の著作(文献D)の「薬草能」に記された植物は、全て、『図経』にも記されている。
- ④ 文献Aの一本には「陽月窓士叙」に加えて「山村宗雪自序」との注文がある。陽月窓士と山村宗雪は同一人物の可能性が高い。山村宗雪は『阿蘭陀外科全書』を著している。
- ⑤ 山村宗雪『阿蘭陀外科全書』の流れを汲む上記(C)「薬草口訣」には、64 種の薬草の西洋名、和名、用法、効能が記されている。これらの種類の全てが『鏡図』に、63 種が『図経』にも収載されている。
- ⑥ 以上、①～⑤から、『鏡図』以前に、ホーデフリート・ハーク(コットフレイル)の指導を基に「薬草能」、「薬草口訣」、『図経』、『阿蘭陀本草』などが著されていた。その後、フランス・ブラウン来日の折に、『鏡図』が作られたとみられる。なお、『鏡図』では関連資料に見られる用法・効能はほとんど記されていない。

2. 『鏡図』に記された植物

『鏡図』の成立過程で述べたように、本資料では、主に日本の植物(一部は渡来品)に対して、西洋名をあてている。その西洋名はラテン語、オランダ語を中心に、ポルトガル語などに由来する名をカタカナ書きしている。聞き取り方、あるいは、筆写による誤記もあり、現在までに由来を明らかにしえたものは 8 割弱、さらに検討中である。

1660・70年代の日蘭交流における薬草の輸入 及び調査について

九州大学大学院言語文化研究院 ○ヴォルフガング・ミヒェル
東京理科大学薬学部 中村輝子、遠藤次郎

1660・70年代に幕府がオランダ東インド会社に薬草の種子と苗を注文し、その栽培を試みながら、日本へ派遣された紅毛人専門家の知恵を借り、和薬資源の開発政策を進めた。本発表ではこれまでほとんど取り上げられなかった重要な出来事の全貌及びそれに関する史料を追究する。

カスパル流外科の元祖シャムベルゲルの日本滞在の2年目(1651年)から、幕府関係者による医薬品、書籍や道具・機器の注文が著しく増えた。出島蘭館日誌や蘭船の送り状が示すように、特に大目付井上筑後守政重とその侍医藤作が積極的に薬品の調達と調査を進めていた。最初の本草書がすでに1651年に注文されており、また1652年以降、年に一度行われる出島商館員の日帰り遠足は、以前より積極的に薬草調査の目的で利用されるようになった。1660年代に入り、安定的かつ安価な薬草供給が課題として浮上したようだ。1665年に出された最初の依頼に会社側からの反応がなかったため、翌年11月6日に、役職を交代する両長崎奉行は同じく交代する出島蘭館の新・旧商館長に対し、将軍の名において、薬草に詳しい人物の派遣や、薬草の種子と苗及び蒸留器一式を要請する。社内の医療体制上の問題が山積していた東インド会社はその対応に戸惑ったが、1667年に若い「薬剤師」ハーク(Godefried Haeck)を長崎に派遣した。その決定にはヨーロッパの高価な薬品に代わるアジアの「代替品」について検討を始めた薬品供給の責任者クライエル(Andreas Cleyer)が関与していた。

長崎奉行松平甚三郎の要請で、ハークは1670年及び1671年に、出島の阿蘭陀通詞らとともに少なくとも8回にわたり長崎周辺で植物の調査を行った。しかし、ハークの能力と人柄に対し長崎奉行は、早くも様々な疑念を抱くようになり、ハークと通詞たちとの摩擦や喧嘩も少なくなかった。そのため、1671年、総督府は、職務経験が豊富な薬剤師ブラウン(Frans Braun)を出島へ派遣したが、彼の任務は薬草調査よりも同年に届いた蒸留器で薬油製造の技術を教えることであった。

現存するハークの調査に関する通詞系の写本の中でも特に『薬草の名並和文扣』(京大)の信憑性は高い。ここに見られる最初の2回の調査の日付及びその際同定できた薬種の総数は蘭館日誌の記述と一致しているので、この写本は本来の姿を反映していると思われる。同系統の、より薬種の多い写本及び『阿蘭陀外科指南』の中の『薬草口訣』もあるが、ハークが40~50種の薬草しか知らなかったこと(商館日誌)を考慮すれば、50種を超えるものには別な資料が入った可能性が高い。

1666・67年の幕府の依頼に応じ、東インド会社は1669年に、薬草の種子を納入している。その種は「皇帝の庭」(十禅寺薬園か)に蒔かれたが、ヨーロッパ人には現場での栽培指導が許されなかった。発芽能力や手入れ上の問題のためか、栽培はうまくいかなかったようだ。1670年に奉行はオランダから、より新鮮な種子の納入を要請した。同年にバタビアから届いた種子には、解説付の目録が添付されていた。これはハークの助けを借りて日本語に翻訳された。さらに通詞はオランダでの種蒔きの時期、開花や結実の時期を尋ねたが、ハークは納品した植物の多くがオランダからではなく、イタリア、トルコ、エジプト、ジャワ、その他の東インド地域から来ていると説明した。1ヶ月間にわたる翻訳作業は困難を極め、通詞たちの出島商館での本来の仕事が滞るほどだった。

1671年には、クライエルがようやく蒸留器とともに種と樽入りの薬草苗を長崎へ送ったが、途中の遭難事故のためか、ほとんどの苗が枯れてしまった。1672年1月に商館長は5つの薬草(sage, wilde bethonica, vleckkenkruijt, galligaen dictanus, ossentongh)が枯れたため、新しい種を送るよう求めた。同年の末頃、交代する両商館長は薬園を視察したあと、植物の手入れは以前より悪く、前年のものはすべてだめになっており、本年度の種も今度の冬に耐えられないだろうとの報告をまとめた。

東インド会社の資料に見る限り、その後は日本側が当初の意欲を失ってしまったようだ。東インド会社の消極性は否定できない。様々な種と苗が納品されたが、1669年に提供を求められた丁子、肉桂及びニクツクの苗木は、世界の香辛料市場を独占しようとする会社は、日本に提供しなくなかった。長崎での栽培が期待通りにいかなかったことも日本側の失望感に荷担したであろう。

バタビアの薬局のために日本の薬用植物の移植を考えた会社側の夢も叶わなかった。数回にわたり商館長たちは長崎付近の苗木の輸出を希望すると長崎奉行に伝えて欲しい、と通詞たちに働きかけたが、彼らはその件を再三にわたり延期し、ついに商館長をあきらめさせた。日本の薬草事情を視野に入れたクライエルは、1679年に上司に提出したアジア産の有効植物に関する覚書に、日本の薬種も入れており、その後二度も出島の商館長を務めた際、ヨーロッパ人として初めて本格的な植物調査を行った。

世界史の中のマカオの薬

東京大学薬学部

○リヨン フォンマン アグネス

東京大学薬学系研究科

津谷 喜一郎

【目的】1557年にポルトガル人がマカオに居住しはじめた。その後、幾多の変遷を経て1999年に中国に返還された。現在の人口は約45万人である。1842年からイギリスの植民地となった香港と同じく、マカオは地政学上東アジアでユニークな地位を占める。海外との薬の交流は、また、そこでの薬の使用はどのようなものであったであろうか。

【方法】(1)書籍・雑誌からの文献情報、(2)インターネット検索、(3)現地の資料収集、(4)関係者へのインタビュー、による。

【結果】

(1)日本との交流：マカオは交易で成り立つ都市である。1543年にポルトガル人が種子島へ漂着してから1639年の鎖国まで約90年間、特に16世紀中にはマカオにとって日本は交易の重要な対象の一つであった。当時、マカオから日本へ輸出された生薬には山歸来、大黃、甘草などがある。

(2)お灸：15世紀末から多くの西洋人が東アジアで観察した異国の文化や習慣についての記録を本国に書き送っていた。日本からマカオに戻った宣教師のLourenco Mexica神父がポルトガルのCollegioに送った1598年の書簡の中にお灸の記録がある。それは日本における艾葉(*Artemisiae argy*)を用いるお灸(Moxa)について西洋人が「火のボタン」(botao de fogo)として書き残した最初の記録だった。

(3)牛痘：牛痘は英国人Edward Jennerが1796年に発明した。1805年にマニラからポルトガル船で痘苗がマカオへ伝わり、英国東インド会社のAlexander Pearsonが接種に成功した。彼らによる『種痘奇法』(1815)や弟子の中国人の邱憲による『引痘略』(1817)が刊行され、中国全国に広がった。日本には1823年にシーボルトがパタビアから牛痘を伝え、1849年に榎林宗建やOtto Mohrickeにより始めて接種に成功し、その後日本全国に広がった。

(4)教会による病院の開設：イエズス会のD. Melchior Carneiro(加利諾)は1568年にマカオの初代の主教となり、医療や慈善サービスを行うことを宣教の手段の一つとし、1569年にマカオにおいて中国で初めてのヨーロッパ風の病院Hospital da Misericordia(救貧病院)を設立した。その後名前が変わり、Hospital de S. Rafael(白馬行病院)として約300年間存続していた。19世紀初頭、白馬行病院、楓堂病院、軍人病院の病院があったが、現在は存在していない。ほとんどポルトガル人の患者しか医療サービスを受けられなかった。そこで用いられた薬は西洋医学に基づくものであった。

(5)主たる2つの病院の歴史と薬：1868年にマカオの中国人は社会慈善組織「同善堂慈善会」を設立した。1872年に初めての華人病院「鏡湖病院」を創立した。ここでは西洋医学とともに中国医学を提供し、中国伝統薬も用いられた。1667年からマカオにはポルトガルの常駐軍隊がいた。1874年にHospital Centre S. Januario(仁伯爵軍人病院)が設立された。100床あり、中国人患者も受け始めた。第二次世界大戦後、マカオ政庁は積極的に医療制度の発達を計画した。1984年にさまざまな衛生組織法律や医療提供法律を立て、仁伯爵軍人病院を改築した。427床あり、西洋医学中心である。この病院はマカオで現在最先端の設備をもつ病院である。近年、マカオの人口が増加するにつれて、Taipaに新しい病院を設立するという計画を立てている。

【考察と結論】マカオは東西の科学や文化の交流基地として、日本への薬の輸出、また日本のお灸のヨーロッパへの紹介、中国への牛痘の紹介などの役割を果たしてきた。一方、マカオでの医療は、植民者であるポルトガル人をメインの対象として、当時のヨーロッパの医療主体で西洋薬が中心であったが、中国人口の増加とともに、中国伝統医療が行われ、中国の伝統薬も使われるようになった。

昭和時代の医系総合教育を目指した人

昭和大学薬学部 塩原 仁子

[はじめに]

一国の教育を論じ、一大学の設立を志す際には、その国の社会、経済、文化の変遷との有機的な関連性を無視することはできない。昭和大学の前身、昭和医学専門学校が設立された昭和初頭は世界的な恐慌により国内的には経済状態が大きく揺ぎ社会不安動揺をもたらしている。一方対外政策として軍縮問題、中国出兵など軍部の勢力が強行になり戦闘要員増強、それに伴い軍医の増員が強要された。政局については昭和初頭の10年間に八回の内閣が交代し、三人の現職首相が遭難している。

[専門学校から医系総合大学へ]

このような状況下の昭和3年、創立者上條秀介博士は、臨床医学を巡る社会情勢と医学教育体制との矛盾を洞察し、人間性豊かで優れた臨床医を養成することを世に訴え、昭和医学専門学校を設立した。

戦後の学制改革により昭和21年に昭和医科大学設立、同34年には大学院医学研究科博士課程を設置した。本学創設の理念は秀介没後に長男一也に受けつがれた。医師だけではなく幅広い分野の医療スタッフ、研究者などを養成することを目指し、昭和39年に薬学部を設置し昭和大学と改称、昭和52年には歯学部をも設置した。その間、医学部・歯学部の附属病院、医学部付属高等看護学校をも設置し我が国最初の私学の医系総合大学の設立となった。

[私立大学の長所]

私立大学の特徴であり長所の一つは、創立者の強烈かつすばらしい個性が時代を超えて受け継がれ、時代時代により新しい芽を吹き光り輝いていることと、公的な枠にとらわれず自由を享受できることである。創立者上條秀介博士の掲げた建学の精神は「至誠一貫」であり、常に相手の立場にたって真心を尽くすという精神である。

[もう一人の創立者、上條一也]

一也是大正11年2月1日秀介の長男として生まれ、父秀介の寵愛と薫陶を受け、お茶の水高師の付属小学校、成城高等学校卒業後、東北帝国大学医学部へ入学した。昭和20年3月同大学を卒業、終戦まで別府の海軍病院に勤務した。終戦後、東北大学薬理学教室で研鑽し医学博士の学位を授与され昭和24年に昭和医科大学薬理学教室助教授に就任。三年間の期限付きで昭和25年米国に留学。ペンシルバニア大学大学院助教授を最後に昭和31年帰国した。帰国後は昭和医科大学教授（第二薬理学担当）として本格的な活躍を開始し新設教室の充実、斬新的な研究に着手、研究面では多くの後進を指導した。薬理学研究のみならず医学行政について透徹した理解力を持ち、実行力と指導力を兼ね備えた教育者、上條一也教授となった。現実の社会における最新医学のあり方、机上の学問よりも実際に役立つ学問を重視し医学的社会的理念を追求した。大学の大切な使命は教育・研究である。知識や技能の修得のみならず、生命の探求に必要な人間性、独創性を培うことのできる全人的教育、人の痛みがわかる優れた医療人の育成を目指した。医学部、薬学部、歯学部による共同研究は研究者達それぞれの専門分野を越えて切磋琢磨し研究を進め、医系総合大学の特徴を発揮する第一歩を踏み出したのである。

[おわりに]

昭和57年12月、突然の訃報は上條一也教授の他界を知らせるものであった。多くの協力者を得ての大事業であった医系総合大学の設立はまさに巢立ったばかりであった。本学建学の精神「至誠一貫」をもとに幅広い医療人の育成を目指した、本邦初の私学の医系総合大学は今花開き実をつけ始めている。中国の古いことわざに「井戸水を飲むときには井戸を掘った人を必ず思い出す」とある、医系総合大学の種を蒔いた上條一也博士の偉大さを想う。

薬学教育の現状と将来

昭和大学薬学部 富田 基郎

現在、薬学界は早急な構造改革を迫られており、薬学教育もその例外ではありえない。後世からは、第二次世界大戦以来の変動期と評価される時代を我々は生きているという感じがします。一言でいえば、「グローバリゼーション Globalization」で括られるのですが、これを「国際化」と訳すと本質を見誤ります。むしろ「国際標準化」の方が適切でしょう。

高度成長期までは、世界とは海という障壁を隔てて、国内で独自の様式を維持することが可能でした。例えば、製薬産業は日の丸産業の保護育成を旗印に我が国独自の成長を遂げました。また「薬剤師」という職業を欧米から輸入したものの、和魂洋才の精神で国際基準とは違ったものにしてしまいました。しかしグローバリゼーションでは、これらは全て違反であるとイエローカードを突きつけられているのです。

では薬学教育はこれらにどう対応（適応）しつつあるのでしょうか。簡単な現状解析を述べたいと思います。

1) 国内製薬産業の保護策の撤廃

厚生労働省が非関税障害によって国内製薬企業を守っていましたが、最近急激に非関税障害は撤廃され、そのために外国企業に飲み込まれる製薬企業が続出しています。中には飲み込まれなくとも外国人株保有率がまもなく50%を超え、外国資本家の意向が無視できない有力企業も現れています。

これらの国際企業は、世界レベルの戦略に我が国の部門を組み入れます。我が国の研究部門が劣ると評価されると、研究部門は閉鎖されます。例えば日本ロッシュがロッシュ本社と合併し世界戦略に組み入れられた時点で、国内の研究所は大幅縮小されました。一方、日本人の優秀さを評価して国内に研究所を新設する国際企業もあります。

すなわち薬学研究者は世界と競争しなければなりません。そのために薬学研究者養成教育は、国際企業から認められる人材を育成する方向に進まざるをえません。そのために英語能、討論能、オリジナリティ能などを高めるカリキュラム設定が必要になります。従来型の講義授業方式や徒弟制度方式だけでは効率が悪すぎます。もっと制度に裏付けられた効率的教育方式が考えられるべきでしょう。

2) 薬剤師業務の変貌

この10年間で医薬分業が急激に進行し、処方せん率が50%を超えまし

た。順調に行けば我が国では75%あたりで定常状態になると予測されています。やっと薬剤師の悲願であった世界基準に到達しそうです。そのために薬局薬剤師が足らなくなり、いろいろな影響が出ています。

この状況は薬学教育にも大きな影響を及ぼしています。10年前の卒業生は35%が製薬企業に就職し、薬局へは10%以下、病院へは20%程度でした。昨年はこれが見事に逆転し、薬局へ35%就職し、製薬企業には10%以下になってしまいました。これだけみても大学が薬局薬剤師養成を重視するようになったことをご理解いただけたと思います。

医薬分業が急激に進行していること自体は、薬学教育の追い風になっており、優秀な学生が薬学部に進学するようになってきています。しかしながら医薬分業の本来の目的である「薬物治療の専門家」として、医療関係者、患者、消費者に有用な情報を提供するという職能をまだ極めて貧弱にしか遂行できない薬剤師が多いのも事実です。そのために病院で薬をもらう方が便利であるという患者の利便性を重視した声はまだ強いのが現状です。すなわち形式はグローバル化したが、実力が伴わないという現象が多発しており、医師団体から医薬分業は有害無益という主張に塩を送っています。

薬剤師が「薬物治療の専門家」として、医師と対等に討論できるためには、薬に関して物質レベルだけの知識では不十分であり(というより医師はそのような知識は治療に関係ないと考えている)、付随する情報(適用疾患に関する知識など)を知らねばならない。それより前に従来の薬学教育では無視されてきたコミュニケーション能力を高めなければならない。

3) 今後の課題

その他諸々の改善すべき項目が山積しているのが薬学教育の現状である。第一にすべきは、薬学教育の将来像を構築することであり、この数年間、種々の薬学分野で熱く討論されてきた。その結果、薬学教育の高度化、効率化、社会ニーズへの対応化の必要性が広く認識されるに至った。

具体的には教育内容の改革であり、日本薬学会は平成14年9月に薬学教育モデル・コアカリキュラムを発表した。このカリキュラムに準拠した制度を考えると、学部4年制では不十分であり、6年制が適当であるとの意見が大勢を占めた。その結果、6年制への移行が近く実現する見込みである。

我が国の薬学教育は、昭和時代の主流であった製薬企業向け人材養成教育に、平成年間になって勃興した薬局向けの人材養成教育も追加した形になりつつある。病院薬剤師も病棟活動が必須となりつつあり、業務の高度化が進行中である。

さらには大学のもう一つの大きな使命である研究活動もますます発展させねばならない。幸いにして21世紀は「医薬の時代」と予測されており、その風に乗れば、薬学の将来は前途洋々としている。

薬史学雑誌投稿規定

(2003年4月改訂)

1. **投稿者の資格**：原則として本会々員であること。会員外の場合は編集委員会の承認を経て掲載することができる。
2. **著作権**：本誌に掲載された論文の著作権は日本薬史学会に属する。
3. **原稿の種類**：原稿は医薬の歴史、およびそれに関連のある領域のものとする。ただし他の雑誌（国内国外を問わない）に発表したもの、または投稿中のものは掲載しない。
 - a. **原報**：著者が新知見を得たもので和文、英文のいずれでもよい。原則として図版を含む刷上り6ページ（英文も6ページ）を基準とする。
 - b. **ノート**：原報にくらべて簡単なもので、断片的あるいは未定の研究報告でもよい。和文・英文どちらでもよい。図版を含む刷上り2ページを基準とする。
 - c. **史伝**：医薬に関係した人、所、事蹟等に関する論考、刷上り6ページを基準とする。
 - d. **史料**：医薬に関する文献目録、関係外国文献の翻訳など、刷上り6ページを基準とする。
 - e. **総説**：原則として本会から執筆を依頼するが、一般会員各位の寄稿を歓迎する。そのときはあらかじめ連絡していただきたい。刷上り6ページを基準とする。
 - f. **雑録**：見学、紀行、内外ニュースなど会員各位の寄稿を歓迎する。刷上り2ページを基準とする。
4. **原稿の体裁**：薬史学雑誌最近号の体裁を参照すること。和文は楷書で平かな混り横書とし、かなづかいは現代かなづかいをを用い、JIS第2水準までの漢字を使用する。それ以外の文字については、作字（有料）可能な場合と別途、著者に相談する場合とに分けて処理する。なお原報およびノートには簡潔な英文要旨を著者において作成添付すること（英文の場合は和文要旨を同様に付すこと）。

和文原稿は400字詰原稿用紙またはワードプロセッサ（A4、横書20字×25行）によるものとする。英文原稿は良質厚手の国際判（21×28cm）の白地タイプ用紙を用い、黒色で1行おきにタイプ印書すること。

英文原稿については、あらかじめ英語を母語とする人、またはこれに準ずる人に校閲を受けておくこと。
5. **原稿の送り先**：本原稿1部、コピー1部を「（郵便番号113-0032）東京都文京区弥生2-4-16、（財）学会誌刊行センター内、日本薬史学会」宛に書留で送ること。封筒の表に「薬史学雑誌原稿」と朱書すること。到着と同時に投稿者にその旨通知する。
6. **原稿の採否**：原稿の採否は編集委員会で決定する。採用が決定された原稿は、原稿到着日を受理日とする。不採用または原稿の一部訂正を必要とするときはその旨通知する。この場合、再提出が、通知を受けてから3カ月以後になったときは、新規投稿受付として扱われる。また、編集技術上必要があるときは原稿の体裁を変更することがある。
7. **特別掲載論文**：投稿者が特に発表を急ぐ場合は、特別掲載論文としての取扱いを申請することができる。この場合は印刷代実費を申し受ける。
8. **投稿料、別刷料および図版料**：特別掲載論文以外の投稿論文は、次の各条項によって個別に計算する。
 - ①原稿の種類が、原報かその他（総説・ノート・史伝・史料・雑録など）の何れか
 - ②原稿の刷り上がりの長さが基準（6ページ）以内か、それを越えているか
 - ③フロッピーディスク（FD）の添付があるか否か

請求金額の基準を表示すれば：

| 論文の種類 | 刷上がりページ | 1 ページ当たり単価 (円) | | | |
|-------|---------|----------------|-------|-------|-------|
| | | FD なし | | FD あり | |
| | | (和文) | (英文) | (和文) | (英文) |
| 原 報 | 6 ページまで | 3,000 | 3,500 | 3,000 | 3,500 |
| | 超過分 | 5,000 | 5,500 | 4,000 | 4,500 |
| その他 | 6 ページまで | 1,500 | 2,000 | 1,500 | 2,000 |
| | 超過分 | 5,000 | 5,500 | 4,000 | 4,500 |

版下料，凸版料，写真製版料，別冊印刷・製本料については，別に実費を申し受ける。別冊の希望部数については，投稿の際に申し込むこと。

9. **正誤訂正**：著者校正を1回行う。論文出版後著者が誤植を発見したときは，発行1カ月以内に通知されたい。
10. **発行期日**：原則として年2回，6月30日と12月30日を発行日とし，発行日の時点で未掲載の投稿原稿などが滞積している場合は，その中間の時期に1回限り増刊発行することがある。

この規定は，第38巻第1号（2003）より実施する。

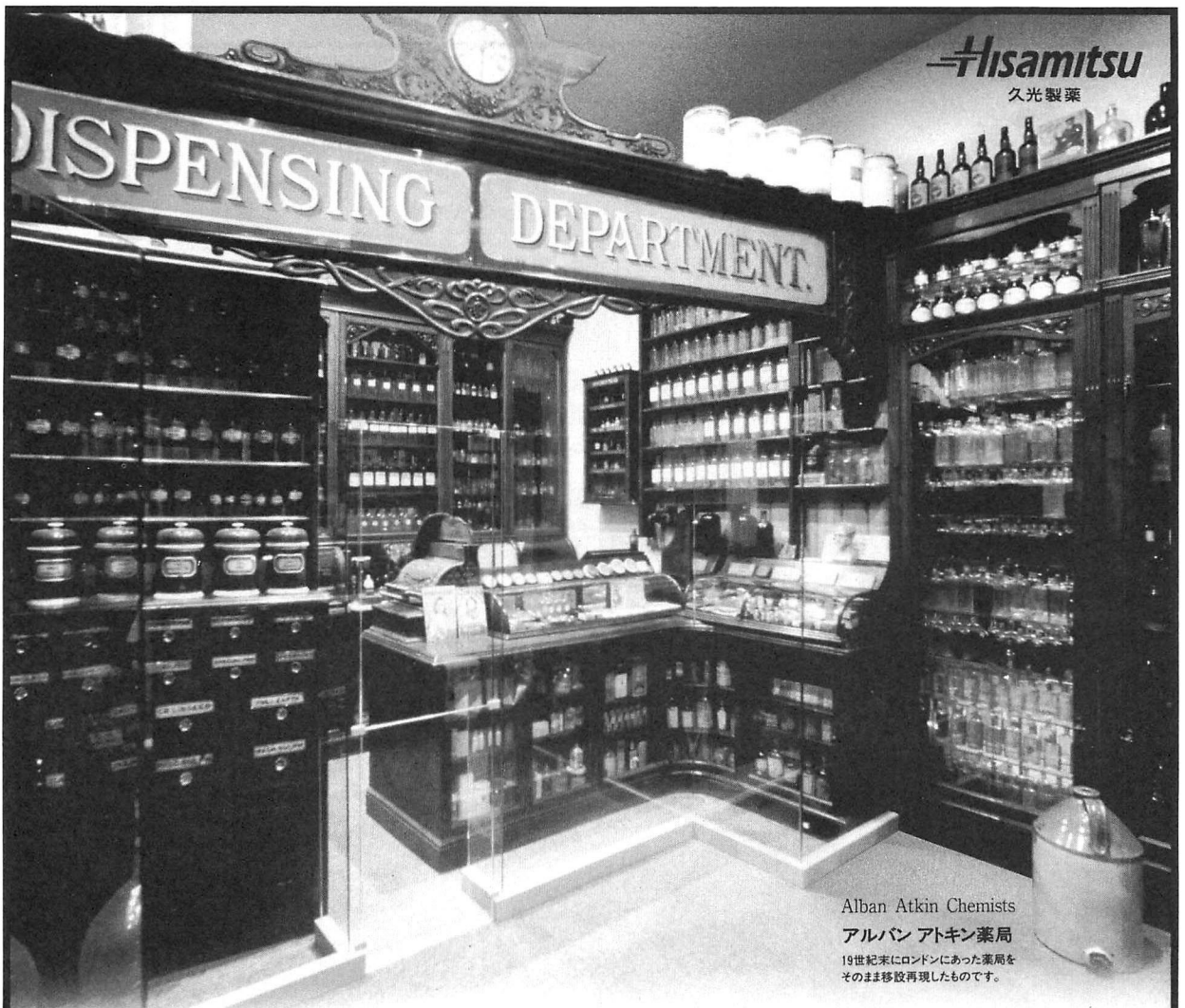
編集幹事：川瀬 清，末廣雅也，高橋 文，山川浩司，山田光男

平成15年（2003）12月25日 印刷 平成15年12月30日 発行

発行人：日本薬史学会 柴田 承 二

製 作：東京都文京区弥生2-4-16 (財)学会誌刊行センター

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



Hisamitsu
久光製薬

Alban Atkin Chemists
アルバン アトキン薬局
19世紀末にロンドンにあった薬局を
そのまま移設再現したものです。

ここにくれば、人とくすりの歩みがわかる。

中富記念くすり博物館

【開館時間】
10:00—17:00 (入館は16:30まで)
【休館日】
毎週月曜日 (当日祝日の場合は翌日)・年末年始
【入館料】

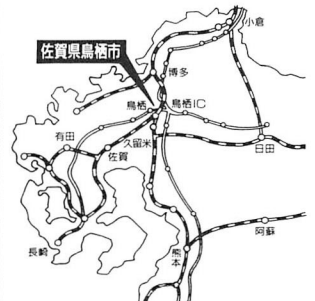
| | 一般 | 団体 |
|------|------|------|
| 大人 | 300円 | 200円 |
| 高・大生 | 200円 | 100円 |
| 小・中生 | 100円 | 50円 |

団体は20名以上

【交通】
〈九州自動車道〉鳥栖インターから約3分
〈筑紫野線〉柚比インターから約2分
〈34号線〉田代公園入口から約2分
〈JF〉鳥栖駅からタクシーで約7分
田代駅からタクシーで約5分



〒841-0004
佐賀県鳥栖市神辺町288-1
TEL0942(84)3334 FAX0942(84)3177



NAKATOMI MEMORIAL MEDICINE MUSEUM

- 開館時間…9～16時
- 休館日…月曜日・年末年始
- 入場料…無料

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

くすりの歴史の 宝庫です。



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

内藤記念くすり博物館

〒501-6195 岐阜県羽島郡川島町
TEL.058689-2101 FAX.2197

エーザイ川島工園内