

国内で繁用される鉱物性生薬に関する資源調査

申請代表者	三宅 克典	金沢大学医薬保健研究域薬学系	助教
所外共同研究者	御影 雅幸	金沢大学医薬保健研究域薬学系	教授
所外共同研究者	倪 斯然	金沢大学自然科学研究科	大学院生
所内共同研究者	伏見 裕利	民族薬物研究センター民族薬物資料館	特命准教授

【報告セミナー要旨】

国内で流通する鉱物性生薬6種（滑石、石膏、代赭石、芒硝、牡蛎、竜骨）のうち、芒硝と牡蛎を除く4種がその供給の全量を中国に依存している。鉱物性生薬は栽培できない有限資源であるため、永続的な安定供給のためには供給源の確保ならびに代替品の開発が必須である。一方で、鉱物性生薬の流通実態、物性、薬効を解明することにより、これらの研究開発を円滑にかつ発展的に行うことが可能になる。本研究は鉱物性生薬の流通とその性状の把握を目的として、市場調査、物理化学的分析、およびアンケート調査を行った。

市場調査は、2012年5月に中国河北省安国市場、9月に中国四川省荷花池市場において行い、それぞれ14点合計28点の鉱物性生薬を蒐集した。安国では業者に対し聞き取り調査を行い、上記生薬の中国国内での流通実態、価格動向を明らかにした。一方で、インターネット上に存在する日本国内での生薬の個人輸入代行を謳う業者から6点の鉱物性生薬を蒐集した。

蒐集した34点の鉱物性生薬および国内企業から提供されたハロイサイト2点について、粉末X線回折（XRD）により鉱物組成を、また、それらの煎液について、誘導結合プラズマ発光分光分析（ICP-OES）で元素組成を、イオンクロマトグラフィーでイオン組成を分析した。滑石は2通りの元素組成を示し、硬滑石（タルクが主鉱物）と軟滑石（ハロイサイトが主鉱物）はMgの検出により鑑別できることが明らかになった。石膏は、いずれの分析においてもおおむね同様の結果を示したが、インターネット上で購入した石膏からは亜硝酸イオンが検出されたことから、生活排水や農業排水などによる汚染が疑われた。

アンケート調査は、日本漢方生薬製剤協会会員75社に対して、上記6種の生薬の流通動向やそれらに対する意見提案などについて行った。29社から有効回答が得られ、そのうち48%が鉱物性生薬を取り扱っていることが判明した。品質、産地、価格、供給量の中では、86%の企業が品質を最重視しており、また93%の企業が品質の維持を危惧していることが明らかになった。それぞれの生薬産地の選定基準で重視されるのは使用実績であり、品質の絶対的な評価基準の欠落が推察された。また、中国産100%の生薬に関しては供給量が危惧されており、滑石については供給源、竜骨については品質に関して不安視する意見が認められた。供給が途絶えた際の具体的な代替品を求める意見や、持続可能な供給のあり方について研究・調査が必要とする意見があり、企業側からは、鉱物性生薬に関して更なる研究が必要とされていることが明らかになった。

■背景・目的

原料生薬使用量等調査報告書（日本漢方生薬製剤協会：日漢協）によると、平成20年度に日漢協加盟会社において使用された生薬は248種であるが、このうち鉱物性生薬は6種（滑石、石膏、代赭石、芒硝、牡蛎、竜骨）であり、芒硝、牡蛎を除く4種は全量を中国からの輸入に依存していることが判明した。

滑石は第16改正日本薬局方（JP16）においてケイ酸アルミニウムおよび二酸化ケイ素と規定されている。一方、中華人民共和国薬典2010年版における「滑石」はケイ酸マグネシウムのタルクであり、また、鉱物学上の「滑石」もタルクを指す。これまでの研究報告から、中国ならびに日本の市場品「滑石」は4タイプに分類され、国内では、石英、ハロイサイト、正長石からなるものが用いられていることが判明している。

石膏はJP16において天然の含水硫酸カルシウムと規定されている。これまでの研究報告から、熱水抽出時にカルシウム濃度はおおよそ550 ppmを上限とし、砕きの石膏を用いることでコントロールが可能であった。

代赭石は、酸化鉄（Ⅲ）を主成分とするヘマタイトからなり、国内で約800kgが使用されている。

芒硝は、含水硫酸ナトリウムないし含水硫酸マグネシウムを主成分とする。正倉院薬物の研究により、本来の芒硝は含水硫酸マグネシウムを主成分とすることが分かっている。

牡蛎は、JP16にカキ *Ostrea gigas* Thunberg の貝がらと規定されており、主に炭酸カルシウムから成る。

竜骨は、JP16に大型哺乳動物の化石化した骨と規定されており、主として炭酸カルシウムから成る。

これら6種の鉱物性生薬のうち、石膏に関しては、白虎加人参湯の皮膚掻痒感改善が、石膏の皮膚アクアポリン3タンパク質発現促進作用によるものとの報告もあるが、石膏の主たる作用である解熱作用は解明されていない。他の5種類の生薬に関しても、薬効を満足に説明できていない。また、これらの多くが供給が限られた有限資源であるにも関わらず、代替資源についても考察されていない。これらの生薬の薬効研究や資源開発を戦略的に進めるには、先ず流通実態の解明が必要であると考え、これら6種の生薬の資源調査研究を立案した。この研究は以下の3項目で構成される。

- (1) 6種の鉱物性生薬の市場調査
- (2) 市場調査において蒐集した生薬の物理化学的性状の分析
- (3) 国内製薬企業に対する6種の鉱物性生薬の流通実態に関する意識調査

■結果・考察

(1) 6種の鉱物性生薬の市場調査は中国河北省安国市の安国市場、および四川省の成都市の荷花池市場において行った。安国市場での調査は、2012年5月29、30日の両日で行った。安国市は薬都や天下第一薬市と呼ばれており、中国で最大の生薬集積地である。まずは安国市中心交易大厅において6種の鉱物性生薬の蒐集を試みたが、現地当局の営業状況の抜き打ち検査のうわさにより多くの店が休業しており、鉱物性生薬を取り扱う店は1店舗も営業していなかった。次いで、安国市内にある安国仁豊貿易有限公司において、計14点を蒐集した（表1）。この中には、土竜骨と称される竜骨も含まれていた。続いて、これらの生薬の流通状況について聞き取り調査を行った。

荷花池市場の調査は、2012年9月5日に行った。荷花池市場は中国を代表する生薬市場の一つであ

表1 市場調査で蒐集した標本

KANP	購入日	購入地	購入先	生薬名	現地名称	産地国	産地	XRD
9066	2012.5.30	河北省安国市	安国仁豊貿易有限公司	石膏	石膏	中国	山東	ジブサム
9067	2012.5.30	河北省安国市	安国仁豊貿易有限公司	石膏	石膏	中国	山東	ジブサム
9068	2012.5.30	河北省安国市	安国仁豊貿易有限公司	芒硝	芒硝	中国	陝西	Na ₂ SO ₄ ・NaCl
9069	2012.5.30	河北省安国市	安国仁豊貿易有限公司	竜骨	竜骨	中国	内蒙古	アパタイト
9070	2012.5.30	河北省安国市	安国仁豊貿易有限公司	竜骨	竜骨	中国	山西	アパタイト・カルサイト
9071	2012.5.30	河北省安国市	安国仁豊貿易有限公司	竜骨	土竜骨	中国	寧夏	アパタイト
9073	2012.5.30	河北省安国市	安国仁豊貿易有限公司	竜骨	牡蛎	中国	山東	カルサイト
9074	2012.5.30	河北省安国市	安国仁豊貿易有限公司	滑石	滑石	中国	山東	タルク・ドロマイト・マグネサイト
9075	2012.5.30	河北省安国市	安国仁豊貿易有限公司	代赭石	代赭石	中国	山東	ヘマタイト・石英
9076	2012.5.30	河北省安国市	安国仁豊貿易有限公司	竜骨	竜骨	中国	寧夏	アパタイト・カルサイト・石英
9078	2012.5.30	河北省安国市	安国仁豊貿易有限公司	竜骨	牡蛎	中国	河北	カルサイト
9080	2012.5.30	河北省安国市	安国仁豊貿易有限公司	滑石	滑石	中国	山東平度	タルク・ドロマイト・マグネサイト
9085	2012.5.30	河北省安国市	安国仁豊貿易有限公司	石膏	石膏	中国	山西	ジブサム
9086	2012.5.30	河北省安国市	安国仁豊貿易有限公司	芒硝	芒硝	中国	自家	Na ₂ SO ₄
9122	2012.9.5	四川省成都市	荷花池市場 6-1-0404	竜骨	竜骨	中国	内モンゴル自治区	アパタイト・カルサイト・石英
9123	2012.9.5	四川省成都市	荷花池市場 6-1-0373	竜骨	竜骨	中国	甘肅省	アパタイト
9124	2012.9.5	四川省成都市	荷花池市場 6-1-0109	竜歯	竜歯	中国	甘肅省	未測定
9125	2012.9.5	四川省成都市	荷花池市場 6-1-0109	竜歯	竜歯	中国	甘肅省	未測定
9129	2012.9.5	四川省成都市	荷花池市場 6-1-0373	代赭石	代赭石	中国	四川省	ヘマタイト・石英
9130	2012.9.5	四川省成都市	荷花池市場 6-1-0213	滑石	药用滑石	中国	不明	タルク・緑泥石・ドロマイト
9134	2012.9.5	四川省成都市	荷花池市場 6-1-0521	石膏	石膏	中国	四川省眉山市	ジブサム
9137	2012.9.5	四川省成都市	荷花池市場 6-1-0043	滑石	滑石	中国	四川省広元市	ハロイサイト
9138	2012.9.5	四川省成都市	荷花池市場 6-1-0135	滑石	滑石	中国	貴州省	ハロイサイト
9139	2012.9.5	四川省成都市	荷花池市場 6-1-0404	滑石	滑石	中国	四川省広元市	ハロイサイト
9140	2012.9.5	四川省成都市	荷花池市場 6-1-0521	滑石	滑石	中国	四川省瀘州	ハロイサイト
9141	2012.9.5	四川省成都市	荷花池市場 6-1-0521	滑石	滑石	中国	四川省広元市	ハロイサイト
9142	2012.9.5	四川省成都市	荷花池市場 6-1-0043	石膏	石膏	中国	四川省	ジブサム
9143	2012.9.5	四川省成都市	荷花池市場 6-1-0521	石膏	石膏	中国	四川省眉山市	ジブサム
9157	2012.9.24	ウェブサイト	-	芒硝	芒硝	中国	東北	Na ₂ SO ₄
9158	2012.9.24	ウェブサイト	-	竜骨	牡蛎	中国	山東	カルサイト
9159	2012.9.24	ウェブサイト	-	代赭石	代赭石	中国	山東	ヘマタイト・石英
9160	2012.9.24	ウェブサイト	-	滑石	滑石	中国	河南	タルク・ドロマイト
9161	2012.9.24	ウェブサイト	-	石膏	石膏	中国	福建	ジブサム
9162	2012.9.24	ウェブサイト	-	竜骨	龍骨	中国	河南	アパタイト・カルサイト

り、四川省や雲南省などに産する生薬が集まることで知られている。ここでは6店舗から計14点の生薬を蒐集した(表1)。

日本国内のウェブサイトの中には、生薬・漢方薬の個人輸入代行を謳うものもある。このような形態での流通について調査するため、あるウェブサイトから6種の鉱物性生薬を蒐集した(表1)。このうち、滑石(河南省産)、牡蛎(山東省産)、竜骨(河南省産)の産地は、安国市での聞き取り調査において、品質が劣る、良くないとされた産地と同一であった。

(2) 市場調査において蒐集した生薬の物理化学的性状の分析は以下に示す手順で行った。まず、鉱物性生薬をめのう乳鉢で粉碎し、目開き75 μmの篩を通したものを検体とした。それぞれの微末について、粉末X線回折(XRD)を用いて測定し鉱物種を同定した。測定条件は以下の通りである。

測定機器: Rigaku社製 Ultima IV

分析条件

X線: CuKα; 電圧: 40kV; 電流: 30Ma; 発散スリット: 2/3deg; 散乱スリット: 2/3deg;

受光スリット: 0.3mm; 走行モード: 連続; スキャンスピード: 1.0°/min;

スキャンステップ: 0.020°

解析の結果、以下のことが明らかになった。今回、蒐集した滑石は2タイプの鉱物組成に大別でき、一方はタルクおよび少量のドロマイトからなるもの、他方はハロイサイトからなるものであった。石膏はすべてがほぼ純粋なジブサムであった。代赭石はヘマタイトの他に少量の石英を認めた。芒硝はテナルダイトを主鉱物としたが、これは検体調製の際に加熱乾燥したことにより、本来検出されるべきミラバイトの水和水が脱水したためと考えられる。しかしながら、容易に相互変換されるため、テナルダイトが市場品「芒硝」として流通している可能性も否定できない。牡蛎からはカルサイトを主鉱物として検出した。また、竜骨にはアパタイト、カルサイト、石英を認めた。土竜骨からもアパ

タイトを検出し、竜骨と区別できなかった。

次いで、各鉱物性生薬の煎液を作成した。それぞれの微末1.0 gに超純水200 mLを加え、漢方煎じ器『文火』（栃本天海堂、100V、350W）を用いて、約半量になるまで煎出した。冷却後、全量が100 mLとなるように超純水を加え、振とうした後、遠心（3000 rpm、15 min）した。上清を0.20 μ mのシリンジフィルターに通したものをイオンクロマトグラフィーの検体とし、同様にシリンジフィルターを通した後に最終濃度が1%となるように硝酸を添加したものを誘導結合プラズマ発光分光分析（ICP-OES）の検体とした。

ICP-OESによる測定は、Varian社710-ESで標準液を用いた絶対検量線法により、水試料中のNa、K、Mg、Ca、Fe、Al、Mnの濃度の定量分析を行った。マトリックスは0.6%硝酸溶液を用いた。一方、イオンクロマトグラフィーによる測定は、東ソー社製8020シリーズに陰イオンカラムとして東ソー社製Tskgel IC-Anion PWx1を用い、標準液による絶対検量線法によって、水試料中の塩化物イオン、亜硝酸イオン、硝酸イオン、硫酸イオンの濃度の定量分析を行った。

ICP-OESおよびイオンクロマトグラフィーを用いた煎液中の元素・イオンの測定の結果、今回蒐集した滑石からはごく微量の元素・イオンのみを検出した。しかしながら、タルクを主鉱物とする群からはMgを検出（2.0-4.3 ppm）したのに対し、ハロイサイトを主鉱物とする群ではMgを認めなかった。すなわち、これらの滑石は煎液からのMgの検出により鑑別可能であることが明らかになった。また、株式会社ハットリから提供されたハロイサイト2点（日本産、トルコ産）についても同様の検討を行ったところ、Mgを認めなかった。タルクを主鉱物とする「滑石」は日本薬局方に適合しないため、日局品と区別する必要があるが、今回の結果により、煎液からのMgの検出を指標としてタルクを主鉱物とする日局不適合品を区別可能であることが明らかになった。

石膏の煎液からは、主に硫酸イオンおよびCaを検出した。1検体（880 ppm）を除き、煎液中のCaの濃度は過去の研究（約550 ppm）とおおむね一致した。

代赭石の煎液からは目立った元素・イオンを検出できなかった（すべて7 ppm以下）。また、微量に検出した元素・イオンに関しても、規則性を認めなかった。

芒硝は非常に溶解性が高く、煎出に供した全量が溶解した。すべての煎液からはNaと硫酸イオンが主成分として検出され、入手した芒硝は主に硫酸ナトリウムからなることが判明した。

牡蛎の煎液からは微量ではあるがNa、Ca、硫酸イオンなどを検出した。また、ウェブサイトから購入した検体には少量の硝酸イオンを認めた。硝酸イオンは肥料や生活排水などによる土壌、水の汚染の際に検出されることが多いが、今回の場合、起源は不明である。

竜骨の煎液からは種々の元素・イオンを検出したが、いずれも25 ppm以下であった。竜骨および竜歯は、Naに比べCaの濃度が同等あるいは高かったが、土竜骨という名で流通していた検体はNaの濃度が約5倍高かった。また、竜骨および竜歯はSiを検出したのに対し、土竜骨の煎液では検出限界以下であった。このことから、土竜骨という名で流通していた検体は、鉱物による置換を受けていない、すなわち、化石に由来しない可能性が示唆された。

（3）日本漢方生薬製剤協会会員75社に対して、6種の鉱物性生薬の流通動向やそれらに対する意見提案などについて意識調査を行った。30社から有効回答が得られ、そのうち半数が鉱物性生薬を取り扱っていることが判明した。各生薬の取り扱い企業数は、滑石10社、石膏10社、代赭石3社、芒硝4社、牡蛎15社、竜骨11社であった。

総論として、品質、産地、価格、供給量の中では、87%の企業が品質を最重視しており、また93%の企業が品質の維持を危惧していることが明らかになった。

滑石は全企業が中国産を用いており、産地は主に福建省であった。すべての企業が使用実績から産地を選定しており、色（90%）と触感（60%）に着目していることが明らかになった。「福建省の軟滑石が今後も安定供給されるかどうか不安」という危惧も認められた。

石膏は全企業が中国産を用いており、産地は山東省など計7省にわたった。滑石と同様にすべての企業が使用実績から産地を選定しており、色（80%）と不純物（80%）に着目していることが明らかになった。

牡蛎は日本産と中国産の割合が2:1であり、国産品の産地は広島県などカキの養殖で有名な地域であった。87%の企業が使用実績を重視しており、67%が不純物の混入に注意していることが判明した。宮城県産のものに関しては、放射性物質による汚染の危惧が認められた。

竜骨は全企業が中国産を用いており、産地は内蒙古自治区など計6省にわたった。91%の企業が使用実績を重視し、不純物（64%）、色（55%）などに注意していることが判明した。一方で、供給量（73%）、価格（64%）、供給源（55%）を危惧しており、「今後も品質が維持されるかどうか」、「ヒ素濃度が低い原料の確保が困難」などの具体的な意見も認められた。

なお、代赭石および芒硝は、取扱い企業が少ないため、結果を公表しないこととした。

それぞれの生薬産地の選定基準で重視されるのは使用実績であり、品質の絶対的な評価基準の欠落が推察された。また、中国産100%の生薬に関しては今後の安定供給が危惧されており、滑石については供給源、竜骨については品質に関して不安視する意見が認められた。供給が途絶えた際の具体的な代替品を求める意見や、持続可能な供給のあり方について研究・調査が必要とする意見があり、企業側からは、鉍物性生薬に関して更なる研究が必要とされていることが明らかになった。

■結論

国内で使用される鉍物性生薬6種（滑石、石膏、代赭石、芒硝、牡蛎、竜骨）について市場調査を行い、中国市場2か所（河北省安国市、四川省成都市）ならびに国内ウェブサイトにおいて計34点の標本を蒐集した。また、安国市場においては中国での資源状況に関して聞き取り調査を行い、価格動向や産地情報が明らかになった。

入手した標本について、XRD、イオンクロマトグラフィー、ICP-OESを用いて物理化学的性状を解析した。結果として、滑石は2群に分けることができ、それらは煎液中のMgで判別可能であった。石膏はほとんどの検体で過去の報告と同様の溶出特性を示した。酸化鉄(Ⅲ)を主鉍物とする代赭石の煎液からはFeを検出せず、他の元素・イオンもごく低濃度でしか検出しなかった。芒硝のすべてが硫酸ナトリウムを主成分としていた。牡蛎、竜骨の煎液からは低濃度のCaのみを検出し、その他の元素・イオンに関してもほとんど溶出していなかった。これらの鉍物性生薬に関しては、今後、薬効発現に関するさらなる研究が必要である。

アンケート調査は日漢協会企業に対して行い、40%から有効回答が得られ、その半数が上記鉍物性生薬を扱っていた。生薬選定の基準は主に使用実績に依存しており、絶対的品質評価方法確立の必要性が強く感じられた。中国に供給を依存する生薬については、今後その供給量が危惧されており、特に滑石については供給源、竜骨については品質（ヒ素濃度）を心配する意見が認められた。将来にわたりこれらの生薬を利用するための研究が必要とされている。