

原著論文

山田家伝来医薬品の成分分析

齋藤 啓太¹⁾, 田中 美穂²⁾, 洲崎 悦子³⁾ *

¹⁾ 就実大学薬学部応用分析化学, ²⁾ 津山洋学資料館, ³⁾ 就実大学薬学部人体構成学

Analysis of old medicines; heirloom of the Yamada family

Keita Saito¹⁾, Miho Tanaka²⁾, Etsuko Suzaki³⁾ *

¹⁾ *Laboratory of Applied Analytical Chemistry, School of Pharmacy, Shujitsu University,*

²⁾ *Tsuyama Archives of Western Learning,*

³⁾ *Laboratory of Structure and Function of the Body, School of Pharmacy, Shujitsu University.*

(Received 29 October 2015; accepted 11 November 2015)

Abstract: Yamada clan have lived at Mimasaka area in Okayama prefecture for generations and contributed for community health care from late Edo to Taisho era. They entrusted a part of their heirlooms to Tsuyama Archives of Western Learning. A medical equipment container of Edo period was included in their items and contained several old medicines in its drawer. In order to clarify contents for these medicines, seven samples were analyzed with high performance liquid chromatography-mass spectrometry. Berberine, sesamin and hesperidin were used as standard chemicals for the detection of *Coptis* rhizome, sesame oil, and *Citrus unshiu* peel, respectively. The results of the analysis for them were compared with the components shown in the Yamadas' old prescriptions to identify corresponding prescription. Although additional research may be needed, it is suggested that 6th and 7th samples might be prepared for the prescription of Fukankinshouki-san, the 2nd sample for Yamadasuidashi-kouyaku or for Kaitabannou-kouyaku, and the 1st sample for Chuyakujoufu-tou, respectively.

Keywords: Heirloom medicines; Yamada family; Liquid chromatography-mass spectrometry

緒言

岡山県北部の美作地域には、江戸時代に上方や江戸の有名な医学塾で蘭方(西洋流の医術)を学び、帰郷して地域の医療に尽くした医師が数多く存在する。その代表的人物の一人として山田純造(1836(天保7)年~1916(大正15)年)を挙げることができる(図1)。山田純造は、英田郡海田村(現在

の美作市海田)の医師・山田俊民の長男に生まれ、金川(現在の岡山市北区御津金川)の難波抱節から外科を学び、さらに幕末には大坂に出て合水堂で華岡流外科も修得した。後に帰郷して家業を継ぎ、地域医療に貢献した。また、天然痘予防の種痘普及にも努めた人物である¹⁾。



図1. 山田純造肖像 (山田信夫氏所蔵)

山田純造を輩出した山田家は、医家初代影右衛門から代々医業を営み、4代宗伯が「仙巖堂」と命名した医院には、多くの患者が集まったという。純造は6代目にあたり^{2),3)}、山田家には代々伝えられた江戸後期から明治・大正期にかけての医療器具や薬筆筒、薬箱等の貴重な資料が現存している。そのうち、662件1107点が、現在、津山洋学資料館に寄託されている。

その中に、山田家伝来の医療器具箱(江戸後期)⁴⁾があるが、その器具箱内に軟膏状の薬や貝殻に保存された薬が残っていた(図2)。そこで、薬の成分を分析し、山田家に残されていた処方と比較検討することで、残されていた薬の由来について考察し同定することを試みた。

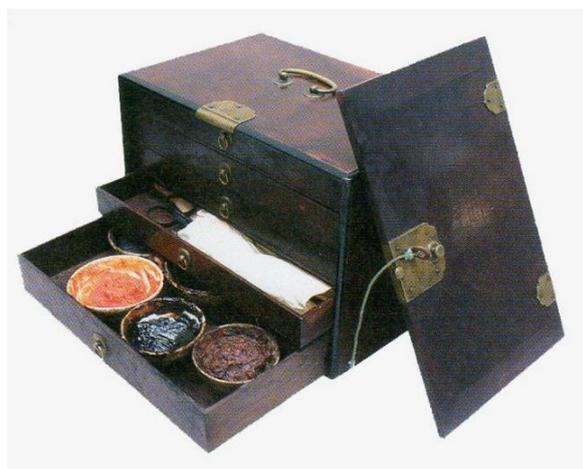


図2. 山田家伝来の医療器具箱 (山田信夫氏所蔵；津山洋学資料館寄託)

方法

山田家由来の資料の中に残っている4つの処方「不換金正気散」,「山田吸出膏薬」,「虫薬浄腐湯」,「家伝 海田萬能膏薬」と、医療器具箱内に残っていた7種類の薬について比較し検討することを試みた。そのため、これらの7種類の薬について高速液体クロマトグラフィー-マススペクトロメトリー(LC/MS)を用いて成分を分析し、生薬に含まれる代表的成分の標準品と比較することで、7種類の薬が山田家に残るどの処方に一致するのかを検討した。

(1) 4つの処方について

処方1「不換金正気散」

藿香細末 0.3 瓦 (瓦=グラム)

蒼朮細末 0.3 瓦

厚朴細末 0.3 瓦

陳皮細末 0.2 瓦

半夏細末 0.2 瓦

吉益牡蠣 0.2 瓦

益智細末 0.2 瓦

以上七種ノ薬ヲ右下記ノ分量ニヨリ調合ノ上巻包トス

用量: 大人ニアリテハ巻包を巻回分トシテ一日三包を用ヒ、拾五才以下七才以上ハ二包ノ分量ヲ三回ニ、六才以下ハ一包量ヲ三回ニ分服セシム

用法: 白湯又ハ水ニテ食後服用セシム

効能主治: 腸胃加答児(腸カタル), 中暑(暑気あたり), 食欲不進, 下痢症, 胸痞(胸の痞え), 食傷其他胃腸ヲ害フタル場合

処方2「山田吸出膏薬」

黄蠟 八十匁 (1匁(もんめ) = 3.75 グラム)

松脂 参百匁

豚脂 弍拾匁

胡麻油 弍百七拾匁

以上四種ノ薬ヲ調合ノ上煎ジ詰メ軟膏トス

用量用法: 本剂少許ヲ楮紙ニノベ患部ニ貼附ス

効能主治：癰^{はれもの}，疔^{ちよう}(汗腺または皮脂腺が化膿して，皮膚や皮下の結合組織に生じる腫れ物)，
瘰癧^{ひようそ}(爪囲炎，化膿性爪囲炎)，流注膿瘍(瘍内の乾酪巣が膿状となって周辺組織をつたい遠隔組織まで流動し，他の部位に形成された膿瘍)，其他膿ヲ有スル一般デキモノハ必ず吸ヒ出ス効アリ

処方3「虫薬浄腐湯」

海人草 壹匁
 大黄 五分 (1分(ふん) = 1/10 匁)
 黄金 五分
 黄连 二分
 苦楝皮* 五分

*センダンの樹皮・根皮を細断し，日干しさせたもの

蜀椒 二分
 使君子 五分

以上拾種ノ薬ノ細片ヲ各下記ノ分量ニヨリ調合ノ上一包トス

用量：大人ニアリテハ一日量一包トシ十五年以下満五才迄ハ大人ノ半量，満五年以下二年迄ハ大人ノ三分ノトス

用法：大人ハ一包ヲ一合二勺ノ熱湯中ニ振出シ二回目ハ清水一合五勺ノ中ニ入レー合ニ煎ジ一日二回ニ分服スルコト，十五年以下十五年以下満五才迄ハ一包ノ半量ヲ七勺ノ熱湯中ニ振出シ，二回目ハ一合ヲ七勺ニ煎ジ一日二回服用，五才以下二才迄ハ一包量ノ三分ノ一ヲ五勺ノ熱湯中ニ振出シ，二回目ハ清水七勺ノ中ニ入シ五勺ニ煎ジ一日二回服用ノコト

効能主治：蛔虫下シ，食傷，胸痞^{きようひ}(胸のつかえ)，便秘ニ特効アリ

処方4「家伝 海田萬能膏薬」

当归 貳匁 (7.5 g)
 連翹 貳匁
 桑白皮 貳匁
 桂皮 貳匁
 烏薬 貳匁
 芍薬 貳匁

大黄 貳匁

苦参 貳匁

光明丹 百貳拾匁 (450 g)

胡麻油 百七拾匁 (637.5 g)

以上拾種ノ薬ヲ調合ノ上煎ジ詰メ硬膏トス

用法用量：本剂少許ヲ楮紙^{こうぞかみ}ニノセ遠尺ニ炙リ程ヨクノベ患部ニ貼附スルナリ

効能主治：垢切レ，打身，切疵^{きりきず}，神経痛，火傷，挫創等ニ効アリ

(2) サンプルについて

津山洋学資料館より，山田家伝来の医療器具箱の引出しに納められていた6種類の軟膏状の薬と，貝殻に保存された薬1種類の計7サンプルについて(図3)，各々の一部を譲り受けた。それらサンプル1~7について，LC/MSを用いて成分を分析した。そのため，各サンプルからメタノールで成分抽出を行った。各サンプル0.1gにメタノール10mLを加え，振盪抽出を20分行った。遠心後，上清を抽出し，フィルターろ過後，サンプル溶液と



図3. 山田家伝来の医療器具箱引出しに納められていた薬(サンプル1~6)と，貝殻に保存された薬(サンプル7)

して使用した。サンプル溶液はさらにメタノールで10倍希釈したものを使用した。

(3) 標準品について

標準品1「ベルベリン」

漢方処方によく用いられる黄連⁵⁾、黄柏の主要成分であるベルベリン⁶⁾を同定することを試みた。ベルベリンは、健胃、抗菌、鎮痙、利胆作用を有し、漢方では、苦味健胃整腸薬として、また、精神不安や心窩部のつかえ、下痢に用いられている。

山田家に残る処方では、処方3「虫菓浄腐湯」に黄連が含まれている。

標準品2「セサミン」

今回のサンプルは軟膏状のものが多いので、膏薬として古来用いられている胡麻油⁷⁾に多く含まれるセサミン⁸⁾を同定することを試みた。

山田家に残る処方では、処方2「山田吸出膏薬」と処方4「家伝 海田萬能膏薬」に胡麻油が用いられている。

標準品3「ヘスペリジン」

陳皮⁹⁾の主成分であるヘスペリジン¹⁰⁾を同定することを試みた。ヘスペリジンは、抗炎症、気管収縮抑制、胃液分泌促進、鎮静作用を有し、漢方では、健胃、利尿、鎮咳、去痰に用いられる。

山田家に残る処方では、処方1「不換金正気散」に陳皮細末が用いられている。

上記3種類の標準品はいずれも、関東化学株式会社のものを用い、LC-MS用メタノールに溶かして1 mg/mLとして密栓し、冷蔵(4°C)保存した。これを用時、メタノールで希釈して用いた。

(4) LC/MSについて

LC/MSはAgilent社のモデル1100シリーズLCと(ESI)MSを連結したものを使用した。カラム温度は40°Cとした。

ベルベリン検出に用いたカラムはGL Sciencesから購入したInertsil ODS-3 (2.1×150 mm, 5 μm)を使用し、移動相には0.1%ギ酸/メタノール (75/25, v/v)混合溶液を用い、流速は0.2 mL/minとした。MS条件はベルベリンを検出するため、ESI⁺モード、Select ion monitoring (SIM) (m/z = 336)で検出した。

セサミン検出に用いたカラムはShiseidoから購入したCAPCELL PAK C18 (2.0×100 mm, 5 μm)を使用し、移動相には水/メタノール (20/80, v/v)混合溶液を用い、流速は0.5 mL/minとした。蛍光検出器は励起波長: 280 nm, 蛍光波長: 340 nmで検出した。

ヘスペリジン検出に用いたカラムはPhenomenexから購入したSynergi Polar-RP 80A (4.6×150 mm, 4 μm)を使用し、移動相には水メタノール混合溶液によるグラジエント溶出を行い、流速は1 mL/minとした。移動相のグラジエントプログラムは、表1に示す通りである。MS条件はヘスペリジンを検出するため、ESI⁺モード、SIM (m/z = 611)で検出した。

表1. 移動相のグラジエントプログラム

メタノール (%)	60	100	100	60	60
min	0	10	12	12.1	17

結果・考察

(1) ベルベリンを標準品として用いた場合

ベルベリン標準品より得られたマススペクトルに基づき、基準イオンピーク(m/z = 336)を選択してSIMモードで定量することとした。サンプル1~7およびベルベリン標準品(10 ng/mL)のクロマトグラムを図4に示す。ベルベリンの標準品ではピークが良好に検出された。また、サンプル1, 3, 4および7でベルベリンとみられるピークが検出され、これらに黄連、黄柏が含まれている可能性が示唆された。

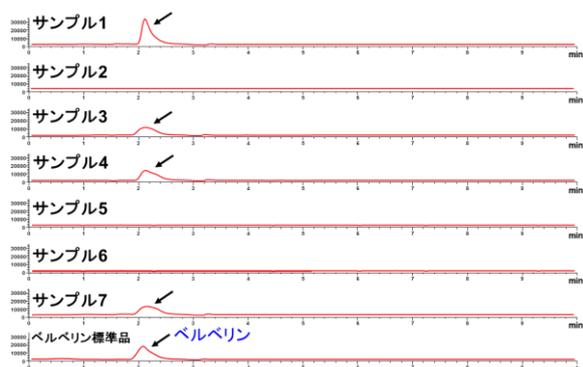


図4. ベルベリンの標準クロマトグラムとサンプルの測定結果

(2) セサミンを標準品として用いた場合

サンプル1~7およびセサミン標準品(1 µg/mL)のクロマトグラムを図5に示す。セサミンの標準品ではピークが良好に検出された。また、サンプル2および5でセサミンとみられるピークが検出された。

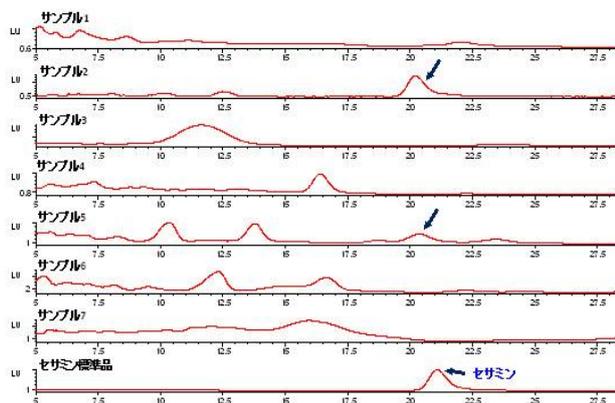


図5. セサミンの標準クロマトグラムとサンプルの測定結果

しかし、保持時間がややずれているため、サンプル抽出液 100 µL にセサミンの標準品を 1 ng 添加したものを 5 µL について測定を行い、セサミンと同一かを確認する実験を行った。添加サンプルの保持時間 20 min 過ぎにセサミンのピークのみが検出された(図6)。その他の含有成分により保持時間がずれたと推測され、サンプル2および5は、セサミンを含有していると考えられた。また、これら2つのサンプルはメタノール抽出液が

茶色であったことも合わせ、胡麻油が含まれている可能性が示唆された。

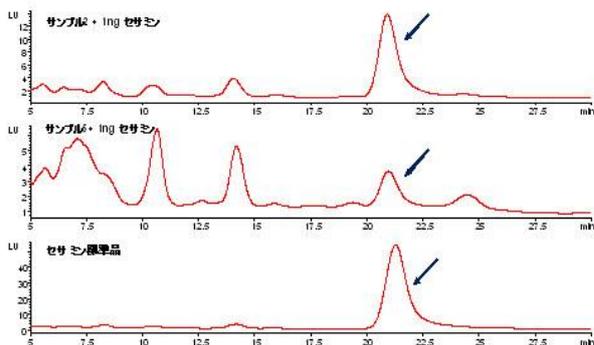


図6. サンプル2および5へのセサミン添加試料の測定結果

(3) ヘスペリジンを標準品として用いた場合

ヘスペリジン標準品より得られたマスペクトルに基づき、基準イオンピーク($m/z = 611$)を選択して SIM モードで定量することとした。サンプル1~7およびヘスペリジン標準品(1 µg/mL)のクロマトグラムを図7に示す。ヘスペリジンの標準品ではピークが良好に検出された。また、サンプル全てにおいてヘスペリジンとみられるピークが検出された。これは、ヘスペリジンがフラボノイドという植物には多く含まれる成分であるためと考えられる。特にサンプル6および7の検出量が多いことから、これらに陳皮が含まれている可能性が示唆された。

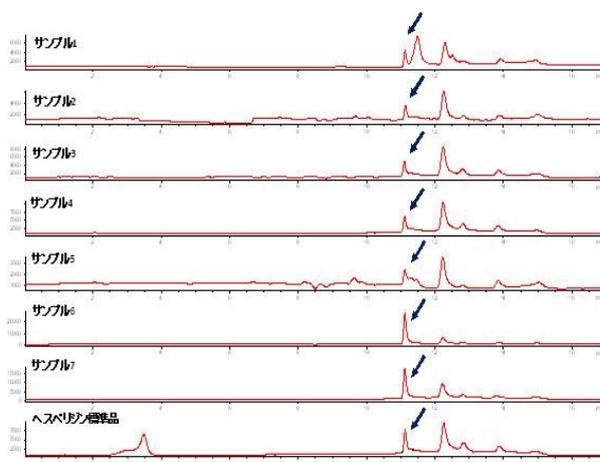


図7. ヘスペリジンの標準クロマトグラムとサンプルの測定結果

以上の結果をまとめたのが表2および3である。

示唆される結果としては、(1) サンプル6もしくは7が処方1の不換金正気散である可能性がある、(2) サンプル2は、処方2の山田吸出膏薬もしくは処方4の海田萬能膏薬かもしれない、(3) サンプル1が処方3の虫薬浄腐湯かもしれない、ということである。

表2. 着目した成分が含まれるサンプル

着目成分	サンプル No.						
	1	2	3	4	5	6	7
ベルベリン	◎		○	○			○
セサミン		◎			○		
ヘスペリジン	△	△	△	△	△	◎	◎

表3. サンプルが当てはまる可能性のある処方

処方	含まれる生薬等	サンプル No.						
		1	2	3	4	5	6	7
1	陳皮						●	●
2	胡麻油		●			▲		
3	黄連	●		▲	▲			▲
4	胡麻油		●			▲		

処方1：不換金正気散，処方2：山田吸出膏薬，
処方3：虫薬浄腐湯，処方4：海田萬能膏薬

現在までのところ、サンプル1~7のうちで処方1~4のいずれかであると同定できる結果は得られていない。また、処方1の不換金正気散、処方3の虫薬浄腐湯については、その名称から推察される薬剤形態として、各々、散剤や散剤の抽出液と考えられ、そもそも今回のサンプル1~7に該当しない可能性もある。一方で、江戸後期の薬であることを考えれば、経年の形態変化は当然であり、今後も全く排除はせずに候補の一つとして引き続き検討を続けていく予定である。今後は、さらに新たな標準品を加え、剤形的により可能性の高い処方2の山田吸出膏薬と処方4の海田萬

能膏薬に着目をしながらサンプルの分析を行っていく予定である。

改めて考えると、必ずしも保存状態がよかったとは言えない江戸後期の薬の中から、ベルベリン、セサミン、ヘスペリジンという有効成分が分析できることは、素晴らしいことである。まず、分析技術の進歩によるところ大である。加えて、安定な化学物質である薬であり、かつ安定に保つ剤形が備わっているからこそであり、そのことが広く愛用される薬であった所以も示しているのではないだろうか。

今後も、最新の分析技術を駆使しつつ、いにしえのミステリーに迫ってみたいと考えている。

謝辞

山田家由来の資料を提供して下さいました山田信夫氏に厚くお礼を申し上げます。また、本研究が始まることになる提案をして下さいました津山洋学資料館、下山純正元館長に深謝申し上げます。

引用文献

- 1) 津山洋学資料館「素晴らしき津山洋学の足跡」, pp.32-34 (2004).
- 2) 山田健夫『耳の中の蝸牛』, 美作出版社, pp205-215 (1992).
- 3) 下山純正「美作洋学あれこれ 25」, 山陽新聞 (2002).
- 4) 津山洋学資料館「平成22年度企画展 地域に生きて—蘭方を学んだ医師たちのくらし—」, pp.7 (2010).
- 5) 江蘇新医学院「中薬大辞典」編集部：中薬大辞典第一巻，小学館，pp175-185 (1985).
- 6) T. Lu et al. : Simultaneous determination of berberine and palmatine in rat plasma by HPLC-ESI-MS after oral administration of traditional Chinese medicinal preparation Huang-Lian-Jie-Du decoction and the pharmacokinetic application of the method, *J. Pharm Biomed Anal.* 40, 1218-1224

(2006).

- 7) 江蘇新医学院「中薬大辞典」編集部：中薬大辞典第二卷，小学館，pp800-802 (1985).
- 8) Yasumoto S.: Factors affecting variation in the sesamin and sesamolin contents of sesame (*Sesamum indicum* L.) seeds, breeding of a new lignan-rich sesame cultivar and evaluation of the functionality of the seeds in fatty acid metabolism, *Bull. Natl. Inst. Crop Sci.* 9, 27-61 (2008).
- 9) 江蘇新医学院「中薬大辞典」編集部：中薬大辞典第一卷，小学館，pp432-435 (1985).
- 10) Tong L. et al. : Simultaneous determination of naringin, hesperidin, neohesperidin, naringenin and hesperetin of *Fructus aurantii* extract in rat plasma by liquid chromatography tandem mass spectrometry, *J. Pharm Biomed. Anal.* 58, 58-64 (2012).