

竜骨の化石資源保全と活用の共生

小栗 一輝

中国医学や、それを基に日本で独自発展してきた漢方医学では古来、さまざまな金属や鉱物が生薬として用いられてきた。その中には水銀やヒ素、鉛など、毒性が強いため現在では使用されないものも多い。日本で現在も使用される鉱物性生薬としては、医薬品公定書である日本薬局方（現在の第十六改正日本薬局方：JP16、および第一・第二追補）に記載されている「カッセキ」「セッコウ」「焼セッコウ」「リュウコツ」「リュウコツ末」がある。これらはそれぞれ、「主として含水ケイ酸アルミニウムおよび二酸化ケイ素からなる」鉱物で「鉱物学上の滑石とは異なる」（カッセキ：滑石）、「天然の含水硫酸カルシウムで、組成はほぼ $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 」（セッコウ：石膏）、「ほぼ $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 」（焼セッコウ）、「大型ほ乳動物の化石化した骨で、主として炭酸カルシウムからなる」（リュウコツ：竜骨）、「リュウコツを粉末としたもの」（リュウコツ末）と定義されている。筆者らは、これら鉱物性生薬のうち、化石に由来する竜骨に着目した。本稿では、竜骨について、薬用資源としての課題と関連研究について紹介する。

化石由来生薬 竜骨

竜骨は、中国最古の本草書（薬物学の書物）とされる「神農本草経」に上品（不老長寿薬）として記載されて以来、現代にいたるまで精神安定薬として使用されてきた。正倉院御物（図1）の中にも竜骨が収められている



図1. 正倉院御物竜骨の一例¹⁾: シカの角・骨・歯

ことから、遅くとも8世紀半ばには日本でも使用されていたことがわかる。

『『竜』骨』と名があるように、「本草綱目」など中国の本草書では長らく「死んだ竜の骨である」とされていたが、竜骨の正体が何であるのかは、古くから議論の対象となっていた。日本でも江戸時代に入り本草学（現在の博物学）が盛んになった頃に大きな論争が行われた。これは讃岐に産出する竜骨についてその正体を論じたもので、約50年にわたるものであったが、最終的に小原春造が「竜骨一家言」（1811）を著し、讃岐の竜骨は象の化石であるとしたことで決着し、以後その説が一般となったようである¹⁾。

現在、日本において竜骨は前述のように「大型ほ乳動物」の骨と定義されているが、化石の元となった動物（基原動物）が明らかとなっている竜骨は前述の正倉院御物のみで、これらは益富ら¹⁾が調査を行った結果、山西省・河南省から出土したシカの角・骨・歯の化石などであったことが判明している。しかしながら、現在使用されている竜骨の基原動物については明らかではない。通常、医薬品として流通している竜骨は細かく破碎されているため、基原動物同定は非常に困難である。一方、中国において使用される竜骨の類似生薬として、ほ乳動物の歯の化石である「竜歯」がある。歯は動物種によって特徴的な形態を示すことから、化石の基原動物同定の大きな手掛かりとなる。同じ地点で発掘した化石の骨と歯を区別して竜骨・竜歯と呼称していると考えられるので、竜歯の基原動物を同定することにより、間接的に竜骨の基原動物種が推測できるであろう。

さて、薬用資源としての竜骨にどのような課題が存在しているのか。まず、化石であるということから、将来的な枯渇が不可避であり、また栽培・培養などの手段により生産することが不可能であることがあげられる。現在、日本で流通する竜骨はすべて中国からの輸入品であるが、資源枯渇に際し自国需要を満たすために輸出を停止するであろうことは明白である。また、古生物学上の学術研究資料であるということも大きな問題である。図2に示したように、竜骨の産地とされる地域の中に古生物研究者が恐竜化石を発掘した地点が複数含まれている。現地の採薬人（竜骨を掘り生計を立てる者）たちが

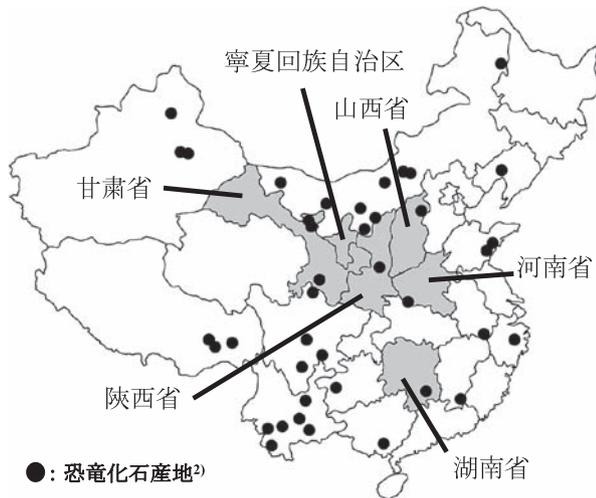


図2. 竜骨産地（筆者ら調査より）と恐竜化石産地（「福井県立恐竜博物館展示解説書」福井県立恐竜博物館（2004）より）

何の化石であるか鑑定して市場に流通させるとは考えにくい。過去に中国や日本で竜骨として流通した化石の中に恐竜化石が混在していた可能性は十分にある。また、中国殷王朝の全貌解明につながった発掘調査は、薬局で販売されていた竜骨から甲骨文字が発見されたことがきっかけであるし、北京原人も竜骨採集人が発見したものであるなど、考古学上の発見に竜骨が大きく関わっていた³⁾ことも忘れてはならない。医薬品として竜骨を使用することの妥当性が担保されなければ、漫然と貴重な学術資料を消費することになりかねない。

医薬品原料の安定供給と、学術資料の保護を両立させるための一つの解決策として、竜骨の代替品開発が考えられるが、前提として竜骨の薬理効果や、その作用機序などを解明しなければならない。

竜骨および竜骨を含有する漢方薬の作用

竜骨は、精神を落ち着かせる作用（安神作用）を持つ「重鎮安神薬」と呼ばれる。他にも盗汗・失禁・遺精などの体液漏出を止める作用（固澀作用）も持っている⁴⁾とされており、柴胡加竜骨牡蠣湯（さいこ・か・りゅうこつ・ぼれい・とう）、桂枝加竜骨牡蠣湯（けいし・か・りゅうこつ・ぼれい・とう）などに牡蠣（ボレイ：カキの貝がら）とともに配合されている（表1）。各社のエキス製剤添付文書では、柴胡加竜骨牡蠣湯は精神不安や不眠、苛立ちのある患者の hypertension 症、動脈硬化症、神経衰弱症、てんかん、ヒステリー、小児夜啼症など、桂枝加竜骨牡蠣湯は精神不安のある患者の小児夜尿症、神経衰弱、性的神経衰弱、陰萎などが適用症として記載されている。

表1. 竜骨配合漢方薬の構成

| 漢方薬名 | 構成生薬 |
|----------|------------------------------------|
| 柴胡加竜骨牡蠣湯 | 柴胡、半夏、茯苓、桂皮、黄芩、大棗、生姜、人參、竜骨、牡蠣、（大黃） |
| 桂枝加竜骨牡蠣湯 | 桂皮、芍薬、大棗、生姜、甘草、竜骨、牡蠣 |

各生薬量は、煎剤では患者ごとに調整され、エキス製剤では製薬企業ごとに異なるため記載していない。

これらの用法は、漢方医学の発達の中で積み上げられた経験知に基づくものであることから、西洋医学における医薬品開発と同様に体系的な手法を用いて漢方薬の薬効・薬理作用を裏づけるべく、さまざまな検討が行われてきた（EBM漢方と呼ばれる）。一部ではあるが、竜骨および関連漢方薬の薬理作用に関する検討結果について以下に紹介する。

まず、竜骨単独投与での作用として、竜骨粉末の経口投与により、健常マウスでの体温上昇作用・けいれんモデルマウスでの抗けいれん作用・ラットでの自発運動抑制作用などの中枢抑制作用が確認され⁵⁾、竜骨の80%メタノール抽出エキスの経口投与では、マウスに対しジアゼパム様の抗不安作用があった⁶⁾。

漢方薬では、柴胡加竜骨牡蠣湯エキスの経口投与で、ウサギ・マウスにおけるアテローム性動脈硬化予防作用^{7,8)}、ラットにおける慢性ストレスに誘発されるうつ症状の改善作用^{9,10)}、ヒトの脂質異常症患者における血管障害予防効果¹¹⁾などが確認されている。これらの研究は、高血圧や動脈硬化など、現在大きな問題となっている疾患に適用される柴胡加竜骨牡蠣湯の薬理作用を評価・検証することに主眼が置かれたもので、竜骨の作用に焦点をあてたものではない。患者数の多い生活習慣病への適用が添付文書に記載されていないためか、桂枝加竜骨牡蠣湯に関する報告はほとんど見受けられない。

竜骨を漢方薬に配合する意義

竜骨自身および竜骨配合漢方薬に薬理作用が存在していることを上で述べた。しかし、竜骨の作用が何に由来しているのか、漢方薬中で竜骨は薬効に寄与しているのかどうかはまだ明らかになっていない。竜骨は主に漢方薬の煎剤（生薬の熱水抽出製剤：図3）あるいは熱水抽出エキス製剤の原料として使用される。したがって、熱水抽出液（煎液）中に溶出する成分を検討することで、竜骨の作用を明らかにできると考えられる。数が少ないが、竜骨および関連漢方薬の成分分析の報告について表2にまとめた。

特 集

表2. 竜骨の成分分析に関する報告概要

| 著者 | 手法 | 結果 |
|--------------------|--|--|
| 藤井ら ¹²⁾ | ガスクロマトグラフィー | 竜骨末約80 kgのエーテル抽出液より <i>d</i> -borneolを単離するとともに複数成分からなる油性液体を得た。エーテル抽出残渣の熱水抽出液より低級脂肪酸7種を確認した。同抽出液よりアミノ酸を数種検出するも未確認である。 |
| 井上ら ¹³⁾ | 粉末X線回折 (XRD) | 竜骨にヒドロキシアパタイト (H.A), CaCO ₃ , SiO ₂ の存在を確認した。緻密質と海綿質でH.AとCaCO ₃ の含量比が異なり、海綿質にCaCO ₃ が多かった。 |
| 三野ら ¹⁴⁾ | 蛍光X線分析 | 市場品竜骨にCa, K, P, Cuなど14元素を検出した。緻密質と海綿質の元素分布が異なった。竜骨の熱水抽出エキスでは6元素、柴胡加竜骨牡蠣湯エキスでは9元素を検出した。竜骨を除いて作成した柴胡加竜骨牡蠣湯エキスとの比較から、竜骨がMn, Znなど一部金属を吸着することを示唆した。 |
| 橋本ら ¹⁵⁾ | XRD, 熱分析, 蛍光X線分析, 誘導結合プラズマ発光分析 (ICP-AES) | 市場品竜骨のXRDで井上ら ¹³⁾ の報告を追試した。熱分析ではH.A.中の水の揮発のみが観察された。蛍光X線分析によりCa, P, Feを検出した。竜骨を希塩酸で溶解した液からICP-AESで29元素を検出した。 |
| 橋本ら ¹⁶⁾ | ICP-AES, HPLC | 竜骨熱水抽出液で、ICP-AESによりNa, Mg, Caなど7元素を検出した。桂枝湯と桂枝加竜骨牡蠣湯のHPLCクロマトグラムを比較し、3種の未同定成分で溶出量に差があることを確認した。 |

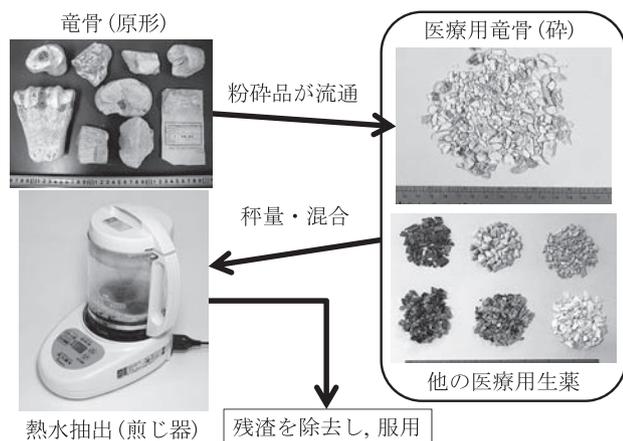


図3. 漢方薬煎剤作成の概略 (桂枝加竜骨牡蠣湯の例)

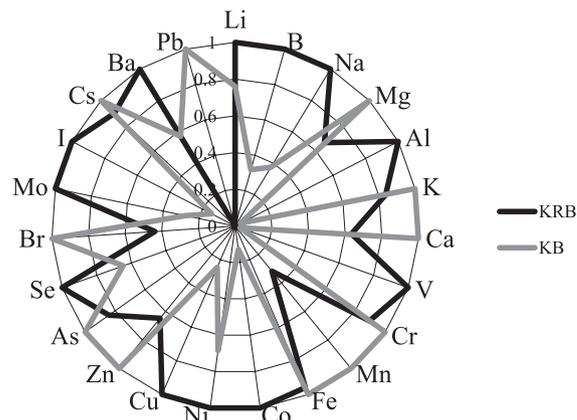


図4. 漢方薬煎液の無機成分パターン変化

竜骨の成分としては、少量のアミノ酸や低級脂肪酸などの有機物が確認されている¹²⁾以外は、ほとんどが炭酸カルシウムやヒドロキシアパタイト、二酸化ケイ素などの無機化合物、あるいは無機元素である^{1,12-16)}。しかしこれら成分は、竜骨単独で熱水抽出を行ってもほとんど溶出が確認されない^{14,16)}。

一方、漢方薬煎液では植物生薬から溶出した有機成分が確認された¹⁶⁾ほか、数種の無機元素の溶出も確認された^{14,16)}。また、竜骨を除いて作成した柴胡加竜骨牡蠣湯煎液と、通常の柴胡加竜骨牡蠣湯煎液を比較すると、竜骨を配合することによりCaの溶出量が増加し、Mn, Znなど一部元素の溶出量が低下した¹⁴⁾。Mn溶液に竜骨末を加えて攪拌するとMn濃度が低下するため、竜骨が何らかの形で吸着していると考えられる¹⁴⁾。桂枝湯 (桂枝, 芍薬, 大棗, 生姜, 甘草から成る) と桂枝加竜骨牡

蠣湯 (桂枝湯 + 竜骨, 牡蠣) の比較では、竜骨および牡蠣が加わることでpHが約4.6から約6.9に変化した。また、柴胡加竜骨牡蠣湯と同様にCaの溶出が増加、Mn, Znの溶出が減少したほか、HPLCクロマトグラムにおいて未同定成分の溶出が2成分で低下、1成分で増加した¹⁶⁾。筆者らも、誘導結合プラズマ質量分析 (ICP-MS) により桂枝加竜骨牡蠣湯煎液 (KRB) から検出した23元素について、竜骨を除いて作成したもの (KB) と比較すると溶出元素パターンが変化していることを確認している (図4, 未発表)。

漢方薬に竜骨を配合する意義として、竜骨から溶出する成分以外に、他の生薬から溶出する成分を吸着する効果が示唆されているが、竜骨の薬効発現機序の詳細についてはいまだ結論が出ていない。

おわりに

化石由来生薬「竜骨」が抱える薬用資源としての問題を解決できる代替品開発は、枯渇が目前に迫っている現在では喫緊の課題である。実際、中国の医薬品公定書である中華人民共和国薬典（中国薬典）の、遅くとも2005年版以降では竜骨は記載されておらず、国家レベルで化石を保護しようとする意図が窺える。また現在、採掘権の問題などから企業などが自由に採掘できなくなっており、いよいよ竜骨の供給が危うくなっている。しかしながら、代替品開発の前提となる薬効や作用機序ならびに物性の解析はいまだ途上である。生活習慣病や精神的ストレスに脅かされる現代日本において、竜骨は有用な生薬の一つであるため、早急かつ多面的な検討を行っていかねばならない。

文 献

- 1) 益富壽之助：正倉院薬物を中心とする古代石薬の研究，日本礦物趣味の会 (1957).
- 2) 福井県立恐竜博物館：福井県立恐竜博物館展示解説書 (2004).
- 3) 難波恒雄：大地からの贈り物・生きている薬～ある大学研究室の軌跡，東方出版 (1997).
- 4) 神戸中医学研究会：中医臨床のための中薬学，東洋学術出版 (2013).
- 5) 津田 整ら： *Natural Medicines*, **52**, 300 (1998).
- 6) Ha, J. H. *et al.*: *Biol. Pharm. Bull.*, **29**, 1414 (2006).
- 7) Yoshie, F. *et al.*: *Pharm. Res.*, **43**, 481 (2001).
- 8) Koizumi, A. *et al.*: *J. Trad. Med.*, **22**, 34 (2005).
- 9) Mizoguchi, K. *et al.*: *Pharm. Bio. Behav.*, **75**, 419 (2003).
- 10) Mizoguchi, K. *et al.*: *Pharm. Bio. Behav.*, **86**, 55 (2007).
- 11) Nomura, S. *et al.*: *Phytomedicine*, **8**, 165 (2001).
- 12) 藤井康男ら：薬学雑誌，**89**, 1024 (1969).
- 13) 井上正敏ら：生薬学雑誌，**28**, 102 (1974).
- 14) 三野芳紀ら：生薬学雑誌，**42**, 310 (1988).
- 15) 橋本品夫ら： *Natural Medicines*, **56**, 239 (2002).
- 16) 橋本品夫ら： *Natural Medicines*, **56**, 247 (2002).