

牛黄清心丸中の Hg 及び As の分析

高野伊知郎*, 瀬戸隆子, 安田一郎, 浜野朋子
高橋奈穂子, 渡辺四男也
東京都立衛生研究所Analysis of Hg and As in the Chinese Patent Medicine
“Bezoar Antifebrile Pills (牛黄清心丸)”ICHIRO TAKANO,* TAKAKO SETO, ICHIRO YASUDA, TOMOKO HAMANO,
NAHOKO TAKAHASHI and YOHYA WATANABE*The Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health,
24-1, Hyakunin-cho, 3-chome, Shinjuku-ku, Tokyo 169, Japan*

(Received June 15, 1992)

18 commercial samples of the Chinese patent medicine “Bezoar Antifebrile Pills (牛黄清心丸)” obtained in China were investigated for their Hg and As contents by means of X-ray fluorescence spectrometry, atomic absorption spectrometry, colorimetry and powder X-ray diffractometry.

The results were as follows:

- (1) Both Hg and As were detected in 16 samples out of 18. One of the other 2 samples contained As but not Hg and the other one contained neither Hg nor As.
- (2) The Hg contents were 9,300~18,000 ppm (ave. 15,000 ppm, $n=16$) and the As contents were 3,300~7,900 ppm (ave. 4,100 ppm, $n=17$).
- (3) The X-ray diffraction spectrum showed that Hg was contained as HgS (cinnabar) and As probably as AsS (realgar).
- (4) Calculation showed that 30~60 mg of cinnabar (朱砂) and 10~40 mg of realgar (雄黄) were contained in each pill (3 g) of the Chinese Bezoar Antifebrile Pills (牛黄清心丸).

Keywords—Bezoar Antifebrile Pills; Chinese patent medicine; Hg; As; cinnabar (Shusha); realgar (Yuoh); determination; identification

牛黄清心丸は、鎮痛鎮静、抗けいれんの目的で用いられる中国製漢方製剤（中成薬）である。本剤は宋の「大平惠民和剂局方」を出典とし、29種の生薬末からなり、鉱物性生薬である「朱砂」及び「雄黄」を配合しているといわれる^{1,2}。「朱砂」及び「雄黄」は、いずれも水銀 (Hg) 及び砒素 (As) の硫化物であるが、Hg 及び As の毒性は化学形によって大きく異なることが知られている³。我が国では「朱砂」配合製剤は、水銀製剤とされ、現在製造されていない⁴。また、As についても薬剤としての使用は大半が中止されている⁵。しかし、中国では「朱砂」及び「雄黄」配合製剤は各地で製造され、その使用量も少なくない。また、製剤によってはこれらの配合記載が無いものもあり、その配合量も一定ではない。そこで、中国各地で市販される本剤中の Hg 及び As の含有量を明らかにし、その化学形について解析を行った。

実験の部

1. 実験材料

試料 中国各地で入手した牛黄清心丸18件を用いた。製造所並びに入手試料数は以下のとおりである。

- | | |
|-------------|-----------------|
| A. 北京同仁堂 | 10件 (10丸入, 6丸入) |
| B. 北京同仁堂製薬廠 | 1件 (10丸入) |
| C. 北京中薬廠 | 1件 (10丸入) |

D. 安慶第一製薬廠	1 件 (10丸入)
E. 沈陽製薬廠	1 件 (10丸入)
F. 天津達仁堂製薬廠	1 件 (6丸入)
G. 天津中薬製薬廠	2 件 (10丸入)
H. 遵化製薬廠	1 件 (6丸入)

試料はいずれも一丸重量約 3g, 大半が赤褐色～黒褐色の丸剤で, 一部色調の異なるものや, 金箔が施してあるものも見られた. 添付資料の成分表示欄には「主要成分」として5～14種類が記載されていた. このうち「朱砂」と記載されていたものは18件中2件であり, 「雄黄」についてはすべて未記載であった.

2. 定性分析

a) 装置 ウルトラトレース0600EDエネルギー分散型蛍光X線分析計 (Kevex 社製) を用いた.

b) 測定条件 管電圧 (モリブデン管球): 30 kV, 管電流: 15 mA, 測定法: 二次ターゲット励起法, 二次ターゲット: ゲルマニウム (軽元素用) 及びモリブデン (重元素用), 測定時間: 100秒.

c) 試料の調製及び定性 丸剤を測定用ホルダーに乗せ, 直接測定用試料とした. Hg は 10.01 (L α) 及び 11.85 (L β) keV, As は 10.55 (K α) 及び 11.72 (K β) keV の2次励起X線ピークによって定性した.

3. 定量分析

(1) Hg

a) 装置及び測定条件 自記分光光度計320型 (日立製) を用い, 測定波長には 490 nm を用いた.

b) 試料の調製及び定量⁶⁾ 試料 0.5 g を 100 ml 容量のナス形フラスコにとり, 還流冷却管を取り付け, 30分間放置した後, 硫酸-硝酸還元法で湿式分解した. 得られた分解液を正確に 50 ml とし, その一定量を取り, ジチゾンクロロホルム溶液 (5 mg/1 l) 10 ml を加え, 常法に従ってジチゾンキレートを形成させた. アルミナカラムに通して精製したキレートを比色法により測定した. 同様に操作した Hg 標準液の検量線から試料中の総 Hg 量を算出した.

(2) As

a) 装置 水素化物発生装置 VGA-76 型付原子吸光分析計 Spectr AA-400 型 (Varian Instruments 社製) を用いた.

b) 測定条件 管電流: 10 mA, フレーム: 空気 (13.5 l/分)・アセチレン (1.5 l/分) 混合, 測定波長: 193.7 nm.

c) 試料の調製及び定量⁷⁾ 試料 0.5 g をケルダールフラスコにとり, 硫酸-硝酸法で湿式分解した. 得られた分解液を正確に 50 ml とし, その一定量を取り, アルカリで中和後, 塩酸酸性下ヨウ化カリウムで還元 (As III) し, 水素化ホウ素ナトリウム/酸処理により発生した水素化物 (AsH₃) をフレーム原子吸光光度法により測定した. As 標準液により作成した検量線を用いて, 試料中の総 As 量を算出した.

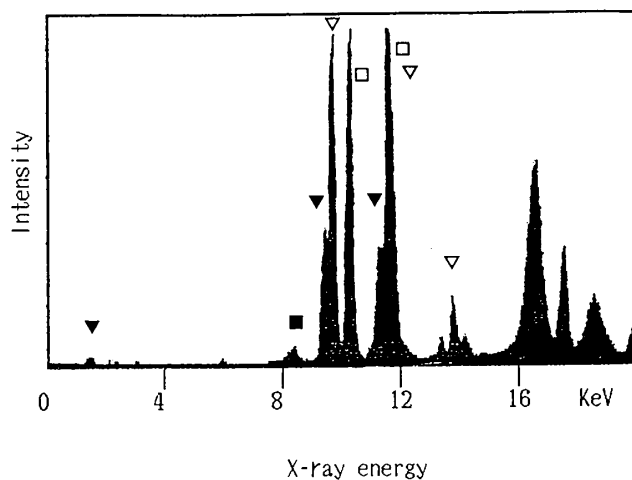


Fig. 1. Energy Dispersive X-ray Fluorescence Spectrum of the Chinese Patent Medicine "Bezoar Antifebrile Pills (牛黄清心丸)" (Sample No. A-1)

▼: Hg, □: As, ▼: Au, ■: Zn, Analytical conditions were described in the experimental.

TABLE I. Hg and As of "Bezoar Antifebrile Pills (牛黄清心丸)"

Sample No.	Appearances	Statements of virtues			Contents ppm	
		Number of Constituents	Cinnabar (朱砂)	Realgar (雄黄)	Hg (Chemical form)	As (Chemical form)
A-1	Dark Red (GL) ^{a)}	9	— ^{b)}	—	11,500 ^{c)} (HgS)	4,300 ^{d)} (AsS)
2	Dark Red	"	—	—	16,000 (")	4,700 (")
3	"	"	—	—	16,600 (")	4,600 (")
4	"	"	—	—	12,100 (")	4,700 (")
5	"	"	—	—	17,700 (")	3,300 (")
6	"	"	—	—	13,200 (")	4,600 (i. d.) ^{f)}
7	"	"	—	—	17,100 (")	4,200 (")
8	Dark Red (GL)	13	—	—	17,600 (")	4,100 (AsS)
9	Light Brown (GL)	"	—	—	n.d. ^{e)}	7,900 (")
10	Dark Red (GL)	"	—	—	n.d.	n.d.
B	"	9	—	—	9,300 (HgS)	3,600 (i. d.)
C	"	"	—	—	13,200 (")	4,200 (")
D	Dark Brown	10	+	—	18,000 (")	2,800 (AsS)
E	"	7	—	—	15,300 (")	4,300 (")
F	"	11	—	—	17,200 (")	4,600 (")
G-1	Dark Red (GL)	14	—	—	16,600 (")	4,600 (")
2	"	"	—	—	9,400 (")	3,500 (i. d.)
H	Dark Red	5	+	—	9,700 (")	5,700 (")

^{a)} GL: covered with Golden Leaf (金箔), ^{b)} —: without statement of cinnabar or realgar, +: with statement of cinnabar or realgar, ^{c)} determined as Total-Hg by colorimetry, ^{d)} determined as Total-As by atomic absorption spectrometry, ^{e)} n.d.: not detected (less than 100 ppm), ^{f)} i.d.: indistinct on analysis by powder X-ray diffractometry.

4. Hg 及び As の化学形の解析

a) 装置 RAD-2A 粉末X線回折計 (理学製) を用いた.

b) 測定条件 X線源: Cu K α , 管電圧: 45 kV, 管電流: 40 mA, 測定回折角度: 5~60°, 走査速度: 2°/分.

c) 試料の調製及び同定^{b)} 試料をガラス製試料ホルダー上に表面が平らになるように充填し, 測定用試料とした. X線回折図からピークのX線強度, 回折角 (2 θ) 並びに対応する格子面間隔 d (Å) 値が得られた. これらの値をもとに JCPDS (Jointcommittee on Powder Diffraction Standard) データカードで化合物を検索した.

結 果

1. 分析結果

試料18件について定性分析した結果, K, Ca, Fe, Zn, Mn, Pb, Sr, Rb, Ag, Au, Hg, As 等の元素が検出された. Hg 及び As については, 両者を含まないもの1件, As を含み, Hg を含まないもの1件で, その他の16件からは Hg 及び As の両者が検出された.

Hg の定量分析については微量成分測定用の常法であるフレイムレス金アマルガム原子吸光光度法では試料溶液の希釈の際に生じる誤差が大きかった. そこでジチゾンキレート比色法による検討を行ったところ, 良好な定量精度並びに再現性が得られたので, 本剤の分析には比色法を採用した. 試料16件の Hg 含量は 9,300~18,000 ppm (平均 15,000 ppm) であった.

As については水素化物フレイム原子吸光光度法による検討を行ったところ, 良好な定量精度並びに再現性が得られた. 本法による測定の結果, 試料17件の As 含量は 3,300~7,900 ppm (平均 4,100 ppm) であった.

2. Hg 及び As の化学形解析

Hg が検出された試料16件からは, 類似したX線回折図が得られた. 各ピークの回折角 (2 θ) から計算される格子面間隔 d (Å) 値から照合した. その結果, Hg は HgS (JCPDS Card No. 6-0256, cinnabar, 朱砂, d 値 (Å) = 3.36, 3.16, 2.86, 2.07, 1.98, 1.76, 1.73, 1.68) に帰属された. Hg 定量値と回折ピーク強度との間に正の相関

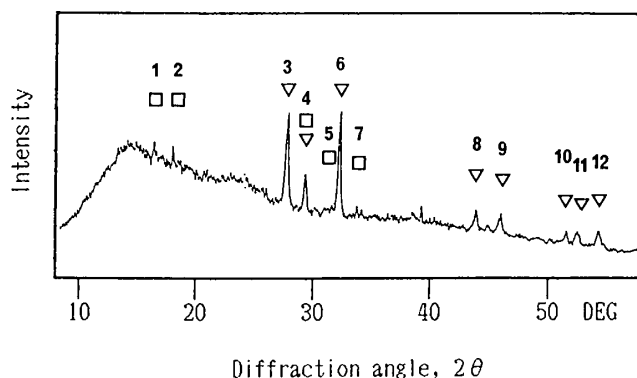


Fig. 2. X-ray Diffraction Pattern of the Chinese Patent Medicine "Bezoar Antifebrile Pills (牛黄清心丸)" (Sample No. A-1)

▽: HgS, □: AsS, $d(\text{Å})$: 1: 5.72, 2: 5.41, 3: 3.36, 4: 3.16, 5: 2.93, 6: 2.86, 7: 2.72, 8: 2.07, 9: 1.98, 10: 1.76, 11: 1.73, 12: 1.68
Analytical conditions were described in the experimental.

関係が認められること、他に顕著な Hg 化合物に由来するピークが無いことから、Hg の化学形を HgS と確認した。As 化合物については回折ピークがいずれも小さく、試料によっては検出できないものもあった。そのためピーク強度比を用いた明確な化学形の同定には至らなかった。As 化合物の回折ピークが検出されにくかったことについては、化合物の結晶構造が歪みやすいこと、製剤表面での存在比が低いこと等が原因として考えられる。しかし、As 含有試料17件のうち、11件 (A-1~5) 等から AsS (JCPDS Card No. 24-0077, realgar, 雄黄, d 値 (Å)=5.72, 5.41, 3.16, 2.93, 2.72) に一致する回折ピークが検出されたことから、As の化学形を AsS と推定した。

考 察

牛黄清心丸18件のうち17件から Hg または As が検出され、通常の植物性生薬の含有量と比べると極めて高いこと^{9,10)}、化学形が硫化物と確認または推定されたことから、牛黄清心丸中の Hg は「朱砂」、As は「雄黄」由来であり、いずれも薬効を期待して配合されたものと考察された。分析の結果、得られた Hg 及び As の定量値から計算すると牛黄清心丸1丸 (3g) 中の配合量は朱砂 30~60 mg, 雄黄 10~40 mg と推察された¹¹⁾。なお、HgS, AsS の毒性については未だ不明な点が多く^{12,13)}、一般に両者は水難溶性で腸管から吸収され難いため、毒性はほとんど無いと言われている^{3~5)}。しかし、近年、東南アジアにおける中成薬長期服用者の慢性 As 中毒例も報告されていること¹⁴⁾から、今後は、中長期毒性についても注意していく必要があると考える。また、天然の朱砂及び雄黄中には HgS, AsS 以外の微量成分が含まれており、これらの微量成分が薬効に関与しているとの説もある。朱砂及び雄黄の安全性、有効性を考察する上で、これらについてもさらに検討が必要であろう。

引用文献及び注

- 1) 全国中医理論整理研究会編, "中国基本中成薬", 一部, 人民衛生出版社, 北京, 1988, p. 260.
- 2) 雀樹徳編, "中薬大全", 黒龍江科学技術出版社, 北京, 1989, p. 816.
- 3) 児島昭次, 薬局, **35**, 1165 (1984).
- 4) 喜田村正次, 近藤雅臣, 瀧澤行雄, 藤井正美, 藤木素士, "水銀", 講談社, 東京, 1977, p. 25.
- 5) 久永 明, 石西 伸, "環境汚染物質の生体への影響 16 ヒ素", 東京化学同人, 東京, 1985, p. 9.
- 6) 木嶋敬二, 渡辺四男也, 月刊薬事, **30**, 383 (1988).
- 7) 日本薬学会編, "衛生試験法注解", 金原出版, 東京, 1990, p. 52.
- 8) 浅田栄一, 貴家恕夫, 大野勝美, "X線分析", 共立出版社, 東京, 1968, p. 61.
- 9) 糸川秀治, 渡辺謹三, 田崎敏夫, 林 達男, 林 佑光, 生薬, **34**, 155 (1980).
- 10) 松田勝彦, 野坂富雄, 鈴木 章, 森本 功, 興津知明, 生薬, **34**, 321 (1980).
- 11) 難波恒雄, "原色和漢薬図鑑 (下)", 保育社, 東京, 1980, pp. 361, 370.
- 12) T. S. Yeoh, A. S. Lee, H. S. Lee, *Toxicology*, **41**, 107 (1986).
- 13) Y. M. Sin, Y. F. Lin, M. K. Wong, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **31**, 605 (1983).
- 14) 山内 博, 日本医事新報, **3509**, 166 (1991).