

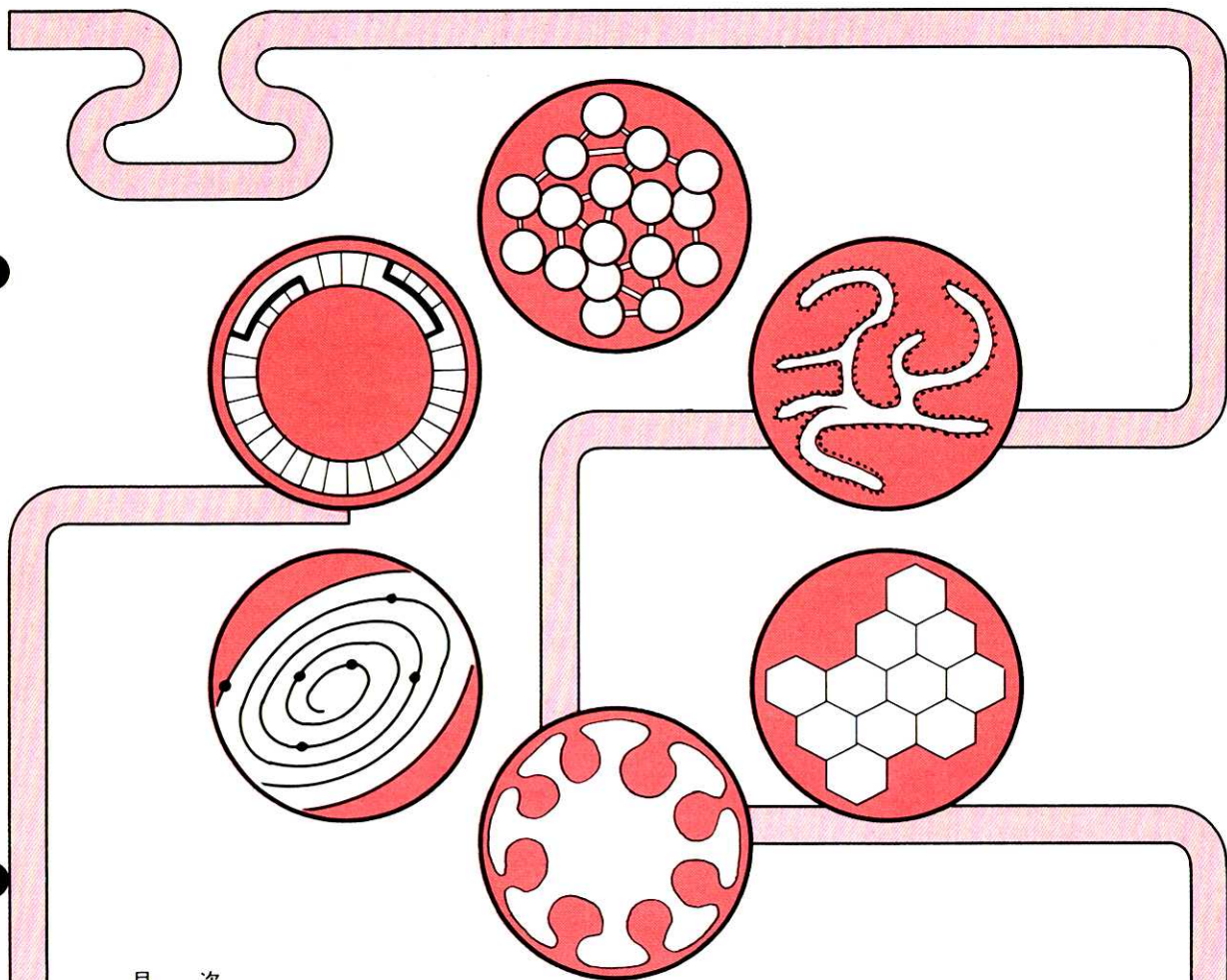
THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1982年 No. 4 (通巻106号)



目次

β -D-グルカンの構造と制癌活性(I).....	静岡大学農学部 教授 農学博士 水野 卓	1902
——免疫賦活による癌への挑戦——		
高速液体クロマトグラフィーによる薬物血中濃度測定法(II)	北里大学薬学部 助教授 薬学博士 久保 博昭	1905
尿中の薬毒物の分析(XVII).....	科学警察研究所法科学第一部長 医学博士 丹羽口 徹吉	1909
実験室における空気中で不安定な化合物の取扱い法 その2	東京農工大学工学部 助教授 工学博士 小宮 三四郎	1911
化合物の番号と記号(VI).....	株式会社三菱化成安全科学研究所 理学博士 松 隈 昭	1914
液-液抽出用エキストレイト®カラム.....	E. メルク社 J. ブライター	1916
E. メルク社 KONTAKTE誌 1981年 No.2 より取載		
薬学ゆかりの外国人(8).....	薬学博士 根本 曾代子	1918
ミュルレル Dr. Leopold Müller		
編集後記		1920

β-D-グルカンの構造と制癌活性 (I)

——免疫賦活による癌への挑戦——

静岡大学農学部教授 農学博士 水 野 卓

目 次

はじめに

1. 癌に効くサルノコシカケ
2. 多糖の制癌性
3. 活性β-D-グルカンの単離
4. β-D-グルカンの構造と制癌活性
5. β-D-グルカンの制癌機構
6. 癌の予防、治療への展望

文 献

はじめに

近年、担子菌類の子実体（きのこ類）あるいは培養菌体から、動物移植癌の増殖を著しく抑制する作用のあるβ-D-グルカンが幾つも分離され話題になっている¹⁾

吾々も、癌に効くと言いつづられているサルノコシカケ（コフキサルノコシカケ、ツガサルノコシカケ、マンネンタケ、マイタケなどの天然子実体や栽培子実体あるいは培養菌糸体）を材料として、その本体と目されるβ-D-グルカンの分画、精製、単離を行い、化学構造と制癌活性について追究している²⁾

単離されたβ-D-グルカンは、いずれも水溶性の分子量1万ないし100万台の高分子物質で、β-(1→6)モノグルコシル分枝鎖を持つ、右手巻き三本鎖螺旋構造をとるβ-(1→3)-D-グルカンであることが確定した。その制癌機構は宿主自体の免疫能を賦活させる作用に基づくものであることが判明した。従来の細胞毒作用による制癌剤とは異って副作用が皆無で、新しいタイプの制癌剤（癌の予防と抑制、転移の阻止、併発する感染症の予防などに有効）となり得る素地を備えており、基礎研究の発展と実用化が急がれている。

以下に、著者らが単離したサルノコシカケの活性β-D-グルカンの種類と構造を中心に、関係多糖の制癌機構などについて紹介する。

1. 癌に効くサルノコシカケ

サルノコシカケは、サルノコシカケ科 (*Polyporaceae*) に属する担子菌類 (*Basidiomycetes*) の総称で、日本には、あなだけ族 (*Porieae*)、さるのこしかけ族 (*Polyporeae*)、まんねんたけ族 (*Ganodermeae*)、ひとくちたけ族 (*Cryptoporeae*) など35属、80種類ほどが知られている³⁾。そのうち表1に示した17種が、古くから胃癌、食道癌、乳癌、前立腺癌、肺癌などの癌に効く和漢薬、民間薬として伝承され、使用されて来た。これらは、何れも熱湯抽出液またはエキスとして用いられ、制癌効果以外に

表1 癌に効くサルノコシカケ²⁾

和 名	学 名	和漢薬名
エブリコ	<i>Fomitopsis officinalis</i>	——
カイガラタケ	<i>Lenzites betulina</i>	樺褶孔 (PS-K)
カワラタケ	<i>Coriolus versicolor</i>	——
キコブタケ	<i>Phellinus rgnarius</i>	梅寄生、樹舌
コフキサルノコシカケ	<i>Ganoderma applanatum</i>	蟬花
セミタケ	<i>Cordyceps sobolifera</i>	猪苓、豕苓
チョレイマイタケ	<i>Grifola umbellata</i>	胡孫眠
ツガサルノコシカケ	<i>Fomitopsis pinicola</i>	胡孫眠
ツリガネタケ	<i>Fomes fomentarius</i>	——
ベッコウタケ	<i>Fomitopsis semilaccata</i>	冬虫夏草、虫草
マイタケ	<i>Grifola frondosa</i>	——
マスタケ	<i>Laetiporus sulphureus</i>	茯苓
マツホド	<i>Poria cocos</i>	靈芝*
マンネンタケ	<i>Ganoderma lucidum</i>	紫芝、木芝
マゴジャクシ	<i>Ganoderma neo-japonicum</i>	——
メシマコブ	<i>Phellinus yucatanensis</i>	雷丸
ライガンキン	<i>Polyporus mylittae</i>	——

*青、赤、黄、白、黒、紫芝などに分けられる。

表2 サルノコシカケ（エキス）の薬効⁸⁾

成人病など	生理病など	細菌病など
制 癌*	制 汗 健 胃	治 淋
中 風	解 毒 便 通	結 核
脳卒中	解 熱 利 尿	風 邪
高血圧	鎮 静 整 腸	気管支炎
心臓病	貧 血 下 痢	眼 病
胃潰瘍	止 血 腹 痛	抗 菌
関節炎	強 心 吐 気	駆 虫
腎 炎	強 壮	——

*抗腫瘍：胃癌、乳癌、肺癌、食道癌、前立腺癌など
エキス：熱湯抽出液またはその濃縮物

表2に示した薬効の数々も知られている⁸⁾

2. 多糖の制癌性

古くからクマザサ、タケ、小麦ワラなどの植物あるいは酵母からの熱湯抽出物の制癌効果が表3に示すような多糖体による^{9,10)}

1969年、千原らはサルノコシカケ科、キコブタケ科をはじめ、食用菌類の子実体（きのこ類）から熱湯で抽出して得られるエキスをSarcoma180など動物移植癌に対

して宿主仲介性の顕著な制癌活性があることを報告し注目を浴びた。その後、それらの本体が単離され、いずれも多糖体で、加水分解によってD-グルコースのみを生成するホモグルカンの一種であることが次々と明らかにされた(表4)。なお、生物界には、D-グルコース相互の結合位置と結合配向の相違によって表5のような α -D-グルカンと β -D-グルカンが存在するが、これらの中で制癌活性の認められるのは β -(1 $\rightarrow$ 3)-D-グルカンの或ものに限定されているようである。

表4 β -(1 $\rightarrow$ 3)-D-グルカンの制癌性^{3,12-21)}

β -D-グルカン名	DP	(α) _D (°)	給 源	Sarcoma 180/マウスに対して		
				投与量 (mg/kg)	抑制率* (%)	完全退縮 率(頭)
Lentinan	5800~6500	+20~22	シイタケ	1 $\times$ 10	95	6/10
Schizophyllan	250~430	+2	スエヒロタケ	1 $\times$ 10	81	7/10
Scleroglucan	110	-1	菌核菌	0.5 $\times$ 10	92	7/10
Pachymaran	255	+23	茯苓	5 $\times$ 10	96	4/9
Pachyman	700	+22	茯苓	10 $\times$ 10	55	0/8
Lichenan	60	+12	ツノマダゴケ	200 $\times$ 10	100	10/10
Lichenan	40~50	+11	エンライタイ	200 $\times$ 10	99	5/6
Curdian	540	+31	細菌	10 $\times$ 10	100	5/6
Laminaran	35	-35	アラノ	100 $\times$ 1	4	0/5
Coriolan	250	-35	カワラタケ	200 $\times$ 10	78	4/8
Glucan I	8600	-10	キクラゲ	8 $\times$ 10	97	3/4
GU-2	3100	+58	チョレイマイタケ	1~5 $\times$ 10	70	7/10
GU-3	680	-11	"	"	90	9/10
GU-4			"	"	60	6/10

* (制癌性の評価)

抑制率 (%)

0~25 無効

26~50 やや有効

51~75 有効

76~95 かなり有効

96~100 著効

表3 制癌活性を示す多糖類^{9,10)}

多 糖 類	給 源
グルカン (表4参照)	かび(担子菌) 細菌、酵母 地衣(こけ類)
マンナン	酵母 (<i>Saccharomyces</i> , <i>Candida</i> , <i>Serratia</i> など)
グルコマンナン	酵母 (<i>Saccharomyces</i> , <i>Candida</i> など)
ヘミセルロース	
{ アラビノキシラン	小麦ワラ、バガス
{ グルクロノキシラン	バナナ
アラビノグルコキシラン	クマザサ、タケの葉
粘質物(ポリウロノイド)	植物(トロロアオイ他)

表5 天然グルカンの種類と制癌性

結 合 位	α -D-グルカン	β -D-グルカン
(1 $\rightarrow$ 4)	Amylose	Cellulose
(1 $\rightarrow$ 6)	Dextran	{ Pustulan Zeagallan
(1 $\rightarrow$ 3)	—	{ Laminaran Pachyman Pachymaran*
(1 $\rightarrow$ 2)	—	Crown gall glucan
(1 $\rightarrow$ 4)	{ Amylopectin Glycogen	—
(1 $\rightarrow$ 6)	{ Pullulan	—
(1 $\rightarrow$ 4)	{ Nigeran	Lichenan*
(1 $\rightarrow$ 3)	{ Isolichenan	Schizophyllan*
(1 $\rightarrow$ 6)	{ Elsinan	Scleroglucan*
	—	(表4参照)*

*制癌活性あり

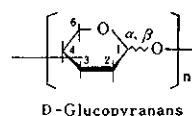
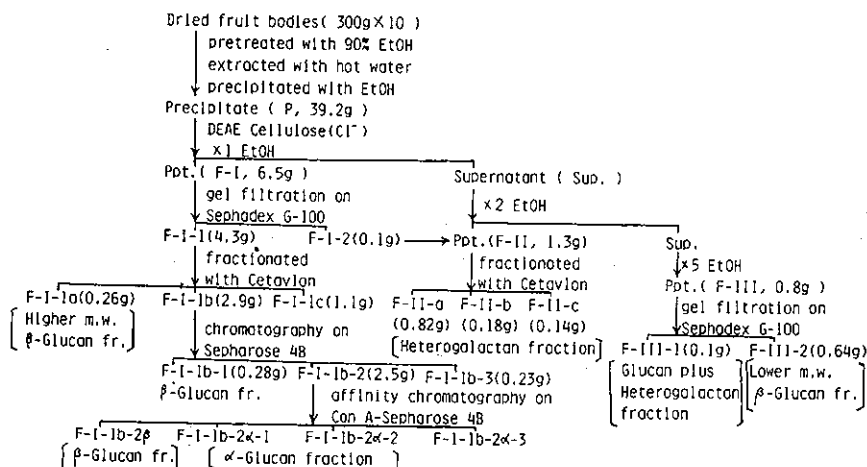
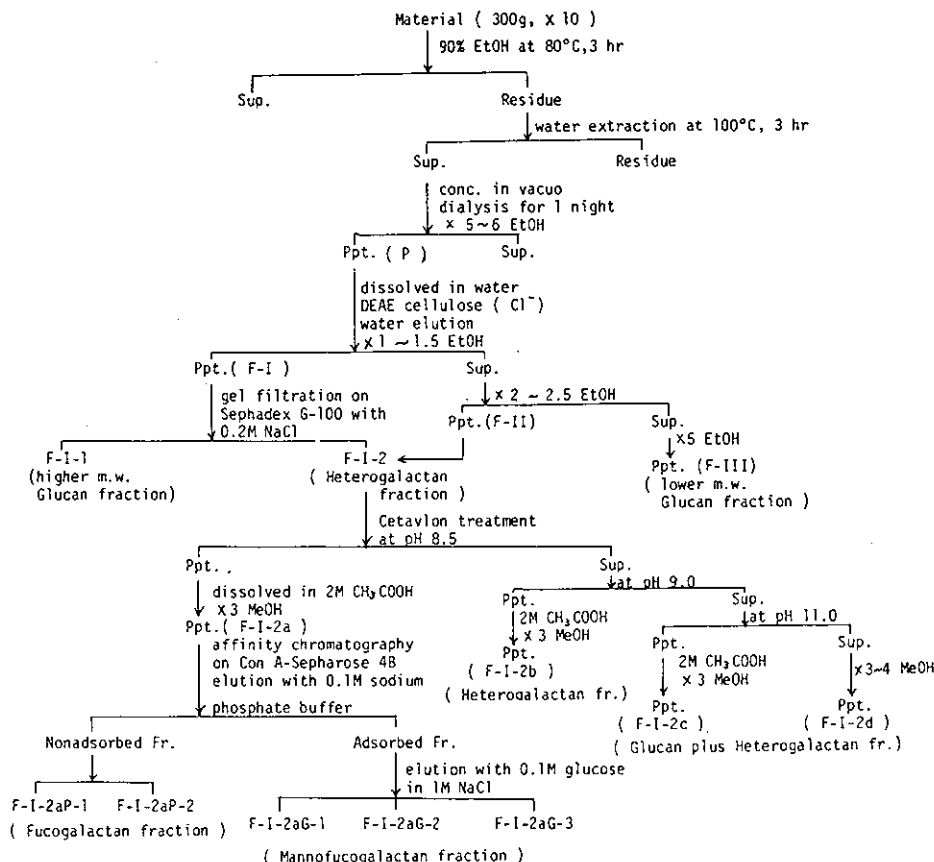
図1a サルノコシカケからグルカンの分別例⁴⁾

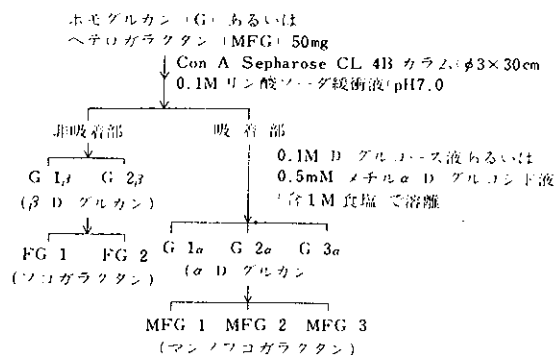
図1b サルノコシカケからヘテロガラクトンの分別例⁷⁾

3. 活性 β -D-グルカンの単離

吾々は、コブキサルノコシカケ、ツガサルノコシカケ、マンネンタケ、マイタケなど、癌に良く効くと云われているサルノコシカケ（天然子実体、栽培子実体、培養菌糸体）から、顕著な抗癌活性を示す β -D-グルカンを分別単離し、それらの化学構造と抗癌活性について研究して来ている³⁻⁷⁾。分別方法の一例を図1に示した。

サルノコシカケの熱湯抽出液には、抗癌性のない α -D-グルカン、ヘテロガラクトン、低分子 β -D-グルカンなどが量的には可成り多く共存しており、これらから活性 β -D-グルカンを単離することに努力が払われた。抽出液から多糖をアルコールで沈澱させた後、DEAEセルロース(Cl^-)カラムにかけて酸性多糖や糖蛋白を除去する。次いで、Sephadex G-100カラムによるゲル濾過、硼酸塩溶液でのpH依存のCetavlon処理などを組合せた分別法によって、分子量的にはほぼ均一なホモグルカン画分とヘテロガラクトン画分を得た。これらを、さらに、Con A-Sepharose CLカラムを用いるアフィニティークロマトグラフ法(図2)によって、不活性の α -D-グルカンと活性の強い β -D-グルカンを明確に分離することに成功した⁴⁻⁶⁾。

このアフィニティークロマトグラフ法は、従来のクロマト法では相互分別が全く困難であったフコガラクトンとマンノフコガラクトンの分画をも可能にした(図2)。

図2 ホモグルカンやヘテロガラクトンのアフィニティークロマト法による分画⁴⁻⁷⁾

(以下次号)

高速液体クロマトグラフィーによる薬物血中濃度測定法 (II)

北里大学薬学部 助教授 薬学博士 久保 博 昭

1-2. 薬物血中濃度測定の実例

薬物血中濃度測定の実例として抗喘息薬であるテオフィリン、抗結核薬であるリファンピシンそしてアミノ配糖体系抗生物質であるゲンタマイシンについて分析的な観点から述べる。

1-2-1. テオフィリンの血中濃度測定¹⁾

テオフィリンは気管支喘息の治療薬で、治療至適血中濃度域は $10\sim 20\mu\text{g}/\text{ml}$ とされており、テオフィリンをこの治療域に維持することによって、副作用（悪心、嘔吐、心臓不整脈、ショックなど）の発現なしに治療および予防ができるといわれている。

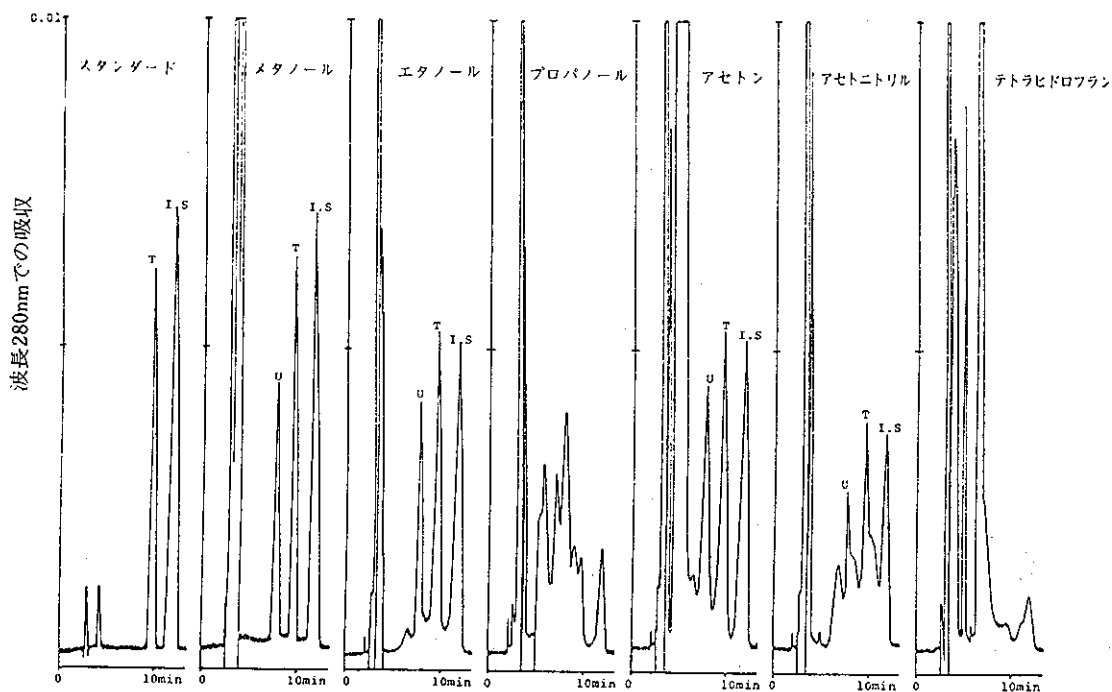
テオフィリンの構造式を図3に示す。テオフィリンは272nmの吸収極大波長をもち、約9800の分子吸光係数をもつ。検出には280nm（254nmで280nmの紫外線を出す発光体を利用）の固定波長紫外線吸収検出器を用いることができる。

図3 テオフィリンの構造式



血漿または血清の前処理法としては、水溶性有機溶媒を用いた除蛋白法を行なった。内部標準物質を含む1-1-1で述べた水溶性有機溶媒を用い、患者血漿または血清の $20\mu\text{l}$ を各水溶性有機溶媒で除蛋白処理し、その上清の $1/2$ 量をHPLCの試料とした。各水溶性有機溶媒で処理し得たクロマトグラムを図4に示す。図4からメタノール除蛋白処理が他の水溶性有機溶媒除蛋白処理よりも優れていることがわかる。これは、移動相にアセトニ

図4 水溶性有機溶媒で除蛋白処理して得た上清のクロマトグラム



T: テオフィリン I.S.: 内部標準物質 U: 未知物質

HIROAKI KUBO

School of Pharmaceutical Sciences,
KITASATO UNIVERSITY.
Assistant Professor.

表4 テオフィリンの測定法

分析操作法

血漿または血清20 μ lに内部標準物質*を含むメタノール溶液100 μ lを加える。

↓
混和

↓
析出した蛋白質を遠沈(10000rpm、1分間)

↓
上清20 μ lを高速液体クロマトグラフに注入

↓
内部標準物質のピークがクロマトグラム上に出現するまで溶出

↓
ピーク高さの測定と計算

*7-(2-hydroxyethyl)theophylline(4 μ g/mlメタノール溶液)

HPLCの条件

装置:ウォータース 6000A/U6K/440型

カラム: μ -Bondapak C₁₈ 充填カラム

検出:波長280nm

移動相:0.01M酢酸ナトリウム緩衝液pH4.00;

アセトニトリル=9:1

流速:1ml/分

表5 リファンピシンの測定法

分析操作法

血漿または血清20 μ lにメタノール100 μ lを加える

↓
混和

↓
析出した蛋白質を遠沈(10000rpm、1分間)

↓
上清90 μ lを高速液体クロマトグラフに注入

↓
リファンピシンのピークがクロマトグラム上に出現するまで溶出

↓
ピーク高さの測定と計算

HPLCの条件

装置:ウォータース ALC/GPC-204コンパクト型

カラム: μ -Bondapak C₁₈ 充填カラム

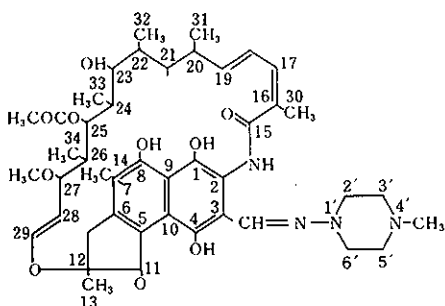
検出:波長340nm

移動相:0.01M酢酸ナトリウム緩衝液pH7.00;

アセトニトリル=62:38

流速:1.5ml/分

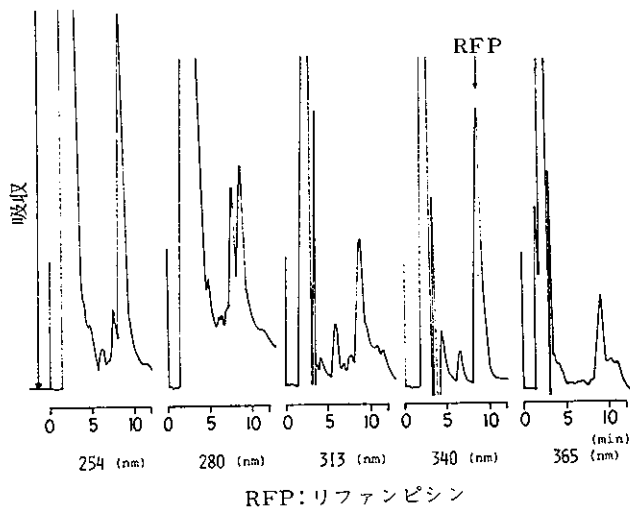
図5 リファンピシンの構造式



$\lambda_{\max}$: 237nm ($\epsilon=33,200$), 255nm ($\epsilon=32,100$)

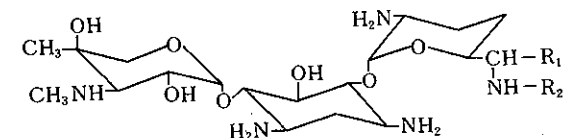
334nm ($\epsilon=27,000$), 475nm ($\epsilon=15,400$)

図6 固定波長紫外線吸収検出器を用いた検出波長の検討



RFP: リファンピシン

図7 ゲンタマイシンの構造式



$C_1, R_1=R_2=CH_3$; $C_{1a}, R_1=R_2=H$; $C_2R_1=CH_3$; $R_2=H$.

治療至適血中濃度域, 4~10 μ g/ml

トリル含量の少ない混合溶媒(酢酸緩衝液:アセトニトリル=9:1)を用いているので、メタノール以外の水溶性有機溶媒で得た試料溶液の極性が移動相よりも低いと思われる。

表4にテオフィリンの分析操作法とHPLCの条件を示す。

テオフィリンの前にピークとして出てくる未知物質は、分析した検体のすべてに認められた。ここで述べた方法は、検体の血漿または血清を受け取ってから簡単な操作で、約15分後に測定値を報告できる迅速、簡易、正確な方法といえる。

1-2-2. リファンピシンの血中濃度測定³⁾

リファンピシンはアンサマイシン系の半合成抗生物質で、一次抗結核薬としてイソニアジドと共に使用されており、肝の薬物代謝酵素活性の誘導剤としても知られている。抗結核薬として長期間かつ大量に投薬されることにより、肝の酵素誘導が生じリファンピシン自身の代謝がはやまることや、他の併用薬物との相互作用が問題となっている薬物である。

リファンピシンの構造式を図5に示す。リファンピシンの紫外部での吸収極大波長は、237nm、255nm、334nmで、各々33000、32100、27000の分子吸光係数をもつ。検出波長は固定波長紫外線吸収検出器を用いて検討することができる。

血漿または血清の前処理法としては、メタノールを用いた除蛋白法を行なった。リファンピシンを服薬した健康人の血漿または血清の20 μ lを除蛋白処理し得た上清をHPLCの試料とした。検出は固定波長紫外線吸収検出器の254nm、280nm、313nm、340nm、365nmの各波長で行ない、得られたクロマトグラムを図6に示す。254nm、280nm、313nm、365nmの検出波長では、血漿または血清中の吸収妨害ピークの影響を受けベースラインがとれず他の夾雑物との分離も悪い。吸収極大波長の一つである334nmに近い340nmの検出波長では、血漿または血清中の吸収妨害ピークの影響を受けずにきれいに測定できた。

表5にリファンピシンの分析操作法とHPLCの条件を示す。

リファンピシンのような、いくつかの吸収極大をもつ薬物に対し、検出波長を変化させることにより、メタノール除蛋白処理という簡単な前処理操作で血漿または血清中の夾雑物である吸収妨害ピークの影響を受けず測定することができた。検出器は波長固定型でなく分光型の方が薬物の吸収極大波長に検出波長を合わせることができるので検出感度が高まるとと思われる。

1-2-3. ゲンタマイシンの血中濃度測定³⁾

ゲンタマイシンはアミノ配糖体系抗生物質で、広範囲の抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性の桿菌である緑膿菌や変形菌に対し優れた殺菌作用を示す。ゲンタマイシンの治療至適血中濃度域は4~10 μ g/mlと狭く、最高血中濃度が12 μ g/ml以上で持続した場合、副作用として耳鳴、難聴などの第八脳神経障害や腎障害が生じる。特に腎機能低下者では体外にこの薬物は排泄されず、血中濃度は高濃度で持続される。そのため副作用の発現が生じる可能性がある。従って、より有効なかつ安全性のある治療を行なうためには、患者個人々々についてこの薬物の血中濃度を測定する必要がある。

ゲンタマイシンの構造式を図7に示す。ゲンタマイシンは化学構造がわずかに異なるゲンタマイシンC₁、C_{1a}、C₂の混合物で、アミノ基をもつ糖からなる塩基性寡糖類である。紫外部に吸収がないのでアミノ基と反応して蛍光誘導体を生じるオルトフタルアルデヒドを用いフィルター式蛍光光度計検出器で検出する。わずかに化学構造が異なるゲンタマイシン混合物の分離は、イオン対逆相分配クロマトグラフィーで良好な結果を得た。

血漿または血清の前処理法としては、メタノールを用いた除蛋白法で、除蛋白した上清にゲンタマイシンとイオン対を形成するカウンターイオンを加え、この溶液をHPLCの試料とした。図8にゲンタマイシンを分析するためのポストカラム誘導化を使用したクロマトグラフ系を示す。

図8 ゲンタマイシンを分析するためのクロマトグラフ系

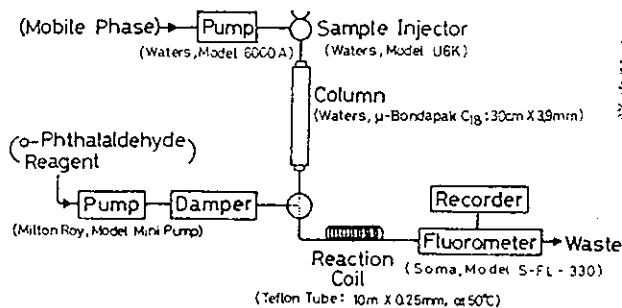
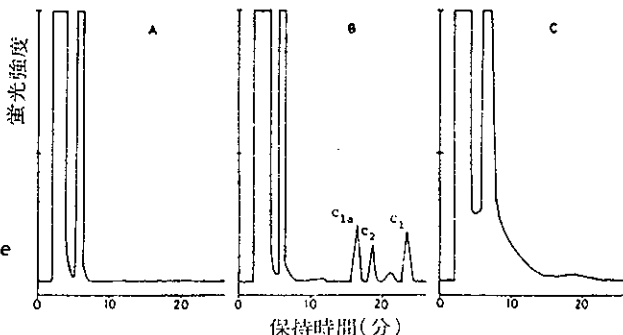


図9 ゲンタマイシン測定におけるカウンターイオンの影響



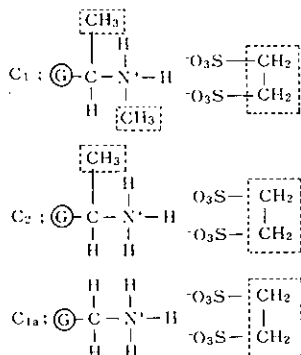
- A: 正常人のメタノール除蛋白した上清+カウンターイオン
B: 患者のメタノール除蛋白した上清+カウンターイオン
C: 患者のメタノール除蛋白した上清

血漿または血清の20 μ lをメタノール除蛋白した試料と、これにカウンターイオンを加えた試料で得たクロマトグラムを図9に示す。カウンターイオンを加えない試料ではゲンタマイシンの分離は行なわれず前の方に溶出してしまふ。これは、メタノール除蛋白で得た試料は、メタノール含量が約83%と多いので移動相よりも極性が低く、そして分離を行なう場であるカラム中でゲンタマイシンが移動相中のカウンターイオンとイオン対を形成しないためと思われる。また、メタノール除蛋白で得た試料中には分析を妨害すると思われるオルトフタルアルデヒドと反応して蛍光誘導体を生じるアミノ酸、ペプチド、アミン類を含んでいる。しかし、これら化合物が保有しているアミノ基の数は、5個のアミノ基を保有しているゲンタマイシンよりも少ない。そこで、カウンターイオンとこれら化合物とを反応させるとイオン対は形成されるが、ゲンタマイシンによるイオン対よりも分子形状の小さいイオン対が生じる(図10)。これによって、アミノ酸、ペプチド、アミン類が逆相分配用カラムから早く溶出し、ゲンタマイシンと分離される。ゲンタマイシン混合物の相互の分離は低分子のカウンターイオンを加えることによって達成される。これは、類似化合物がメチル基の数によって分離される逆相分配クロマトグラフィーの原理を利用している(図11)。ゲンタマイシンの分離に用いた移動相中のカウンターイオンは、オクタンスルホン酸イオンと1,2-エタンジスルホン酸イオンの混合カウンターイオンである。この両者のカウンターイオンが上記に述べた分離機構の組合せによってうまくゲンタマイシン混合物を分離していると思われる。

表6にゲンタマイシンの分析操作法とHPLCの条件を示す。

ここで述べたゲンタマイシンの血中濃度測定法は、他のアミノ配糖体系抗生物質、トブラマイシン、ネチルマイシン、シソマイシン、カナマイシンにも応用できた。

図11 カウンターイオンとゲンタマイシン混合物との反応



C1: ゲンタマイシンC1、C2: ゲンタマイシンC2、
C1a: ゲンタマイシンC1a、
カウンターイオン: 1,2-エタンジスルホン酸イオン

表6 ゲンタマイシンの測定法

分析操作法

血漿または血清20 μ lにメタノール100 μ lを加える

↓

混和

↓

析出した蛋白質を遠沈 (10000rpm、1分間)

↓

カウンターイオン溶液* 200 μ lを加える

↓

混和後遠沈 (10000rpm、1分間)

↓

上清240 μ lを高速液体クロマトグラフに注入

↓

ゲンタマイシンC₁のピークがクロマトグラム上に出現するまで溶出

↓

ピーク面積の測定と計算

* 0.2M NaO₃SO₃CH₂CH₂SO₃Naと0.01M CH₃(CH₂)₇SO₃Na

の混合水溶液 (pH2.5)

HPLCの条件

クロマトグラフ系を図8に示す。

移動相: 0.1M NaO₃SO₃CH₂CH₂SO₃Naと0.005M CH₃(CH₂)₇SO₃Naを含む15%アセトニトリル溶液

(pH3.0)

流速: 1.5ml/分

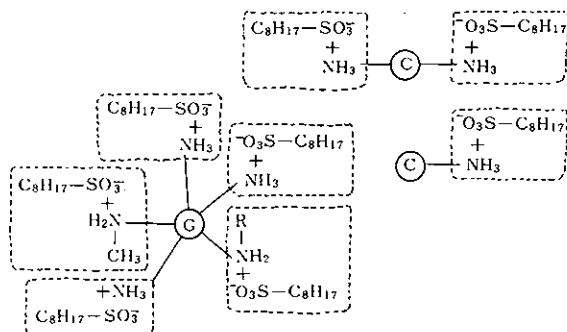
オルトフタルアルデヒド試薬の流速: 0.8ml/分

反応コイルの温度: 50℃

検出: 励起波長360nm (FL4BLBランプ)

蛍光波長440nm (カットオフフィルター)

図10 カウンターイオンとゲンタマイシンおよびアミノ基を保有する化合物との反応



G: ゲンタマイシン、C、C': アミノ酸、ペプチド、アミン類、

カウンターイオン: オクタンスルホン酸イオン

文 献

- 1) 久保博昭, 西川隆, 齊藤正行, 臨床化学シンポジウム, 17, 82-86, (1977)
- 2) 久保博昭, 木下俊夫, 小林良江, 徳永彦, 分析化学, 31, 175-179, (1982)
- 3) Hiroaki Kubo, Toshio Kinoshita, Yoshie Kobayashi & Ken Tokunaga, J. Chromatogr. 227, 244-248, (1982)

参 考 書

- 1) 齊藤正行, 田村善蔵 監訳; ドラッグレベルモニタリング; 広川書店, 東京

尿中の薬毒物の分析 (XVII)

科学警察研究所法科学第一部長 医学博士 丹羽 口 徹 吉

(D) モルヒネ系アルカロイドの分析法

モルヒネ、ジアセチルモルヒネ（ヘロイン）あるいはコデインを服用した者の尿中に排泄されるそれぞれの未変化体およびそれらの代謝物の抽出法については各項で述べてきた²⁶⁰⁾抽出法はいずれも、抽出しようとする目的物に応じて尿のpHを調整し、有機溶媒を用いて抽出する方法であった。この液体-液体系による抽出方法は、未変化体や代謝物がある程度分画抽出できる方法であるが、一方において1検体に多量の有機溶媒を使用しなければならないこと、操作は振とう抽出、時には遠心分離による有機溶媒層と水層との分離、分取した有機溶媒層の乾燥、ろ過、減圧濃縮等、何段階かを必要とすること、また特にモルヒネ系の薬物は、前述したようにグルクロナイドとなって排泄される代謝物が多いので加水分解の操作を行わなければならないこと等の欠点あげられる。欧米諸国ではこれらの麻薬乱用に関する犯罪が多く、麻薬を服用したかどうかを明らかにするための尿検査の件数は莫大な数にのぼるため、上記抽出法の欠点を補うような適当な抽出法の開発が強く要望されてきた。その一つとして従来の液体-液体系抽出法に変わる液体-固体系抽出法が開発され、応用されるようになった。この方法は1969年Fujimotoらが、非イオン性の polystyrene divinylbenzene 系樹脂、Amberlite XAD-2を、尿中に排泄される麻薬、鎮痛剤の分析に用いて以来²⁶¹⁾多くの尿中薬物の抽出法の検討がなされてきた。

この方法はよく知られているとおり、試料尿を樹脂のカラムに注加、適当な溶媒で目的物を他の尿成分と分離して溶出する方法であり、注加する試料尿のpHや溶出溶媒の種類等が系統的に検討され、更に新しい種類の樹脂が開発されつつある。また、XAD-2は尿以外の生物体試料中の薬物抽出にも広く利用されており、モルヒネ、コデイン等を初め、種類の薬物について総合的な回収率の検討がなされている²⁷⁰⁾。

その他、Extrelutのカラムを用いて尿中に排泄されるモルヒネ系アルカロイドを抽出する方法²⁷¹⁾また最近ではdisposable extraction columnとしてSEP-PAK C₁₈、Tox Elut、Clin Elut等が開発され、使用されている。

a) イムノアッセイ

多数の尿試料について薬物のスクリーニングを行う方法として、1970年代の初期にアメリカ合衆国の宇宙航空医学校においては、薄層クロマトグラフィー (TLC) およびガスクロマトグラフィー (GC) による方法がとられていた。しかし、前述したようにこれらの方法は操作が複雑

である等の欠点を有するため、他の方法についての開発研究が進められ、その1方法としてラジオイムノアッセイ (RIA) によるスクリーニングが試みられた。^{272,273)} 最初 morphine-3-succinyl-BSA を抗原として抗体を作製し、¹⁴C-morphine を標識化合物としたRIAが開発された²⁷⁴⁾その後、carboxymethylmorphine-BSA を抗原として3H-dihydromorphine を標識化合物とするRIAが行われている。この方法は感度、特異性ともに極めて高く、多種の試薬や多量の溶媒を必要とせず、操作も簡単に迅速にスクリーニングの目的を達することができる。このような利点を利用して本法を実用化するため、操作上の基本的な条件や妨害物等の影響が検討され²⁷⁵⁾更に操作を自動化する方法が研究された。その結果、1時間あたり600個の試料に、抗血清や標識化合物の溶液を自動的にピペットで滴加する機器が実用化された²⁷⁶⁾また、本法によるモルヒネのスクリーニングには、15~30μlの尿が必要であるが、尿の運搬輸送に便利のように、ろ紙にしみこませたものを試料とすることも検討されている²⁷⁶⁾。

以上述べたRIAには高価な測定装置を必要とするが、この点を考慮して特別な機器を要しない血球凝集阻止反応を利用したモルヒネのイムノアッセイについても検討されている^{277,278)}その他にエンザイムイムノアッセイ²⁷⁹⁾スピンイムノアッセイ^{280,281)}イムノフルオレスセンス検出法²⁸²⁾等についても検討されている。特に、エンザイムイムノアッセイでは、標識に用いる酵素を適当に選択すれば測定も簡易化されるので広く用いられており、現在ではEMIT (enzyme multiplied immunoassay technique) の名称で半自動化測定キット (Syva Corp., Palo Alto, Calif., U. S. A.) が商品化されている。これらの方法は、モルヒネ乱用者の尿を試料とするばかりでなく、血液、血痕あるいは死体臓器等も試料として薬物のアッセイに用いられており^{283~285)}従来のGC-質量分析法等と比較して満足できる結果を得ている。

b) TLC ²⁸⁶⁾

一般にはシリカゲルの薄層を用い、展開溶媒としては (I) メタノール-28%アンモニア水 (100:1.5, v/v) (II) ベンゼン-ジオキサン-エタノール-28%アンモニア水 (50:40:5:5, by vol.) (III) エタノール-酢酸-水 (60:30:10, by vol.) (IV) クロロホルム-エタノール-ジオキサン (90:50:20, by vol.) (V) クロロホルム-エタノール (90:10, v/v) 等を用いる。ただし、ヘロインはアンモニア水を含むアルカリ性の溶媒系を用いて展開すると、展開中に加水分解を受けて6-モノアセ

チルモルヒネとなる。従ってヘロイン、モルヒネ、6-モノアセチルモルヒネ、コデイン、アセチルコデイン等をそのままの化合物として展開分離するためには、ジエチルエーテル-アセトン-ジエチルアミン (85:8:7, by vol.) を用いることが必要である。²⁸⁷⁾スポットの検出には (I) 紫外線下で観察、(II) 塩化白金酸・ヨウ化カリウム試薬、(III) ドラージェンドルフ試薬等を噴霧する。試薬 (II) では青色系に、(III) では橙色系に呈色する。確認限度はいずれも数 μg である。

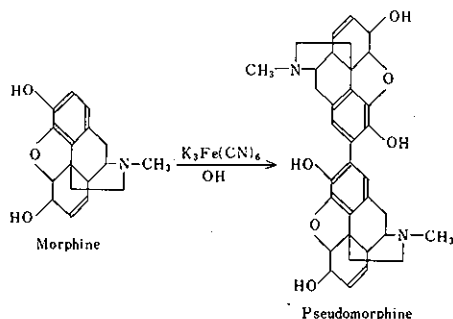
c) GC²⁸⁶⁾

カラムの充てん剤としてOV-17 (1~3%) またはSE-30 (1~5%) をコーティングしたChromosorb WAW HMDS等を用いる。抽出したままのものあるいは誘導体を作製して装置に注入する。トリフルオロアセチル化またはヘptaフルオロブチル化したものについてECDを用いたGCを行えば、検出感度が高くなることが確認されている。^{288, 289)}

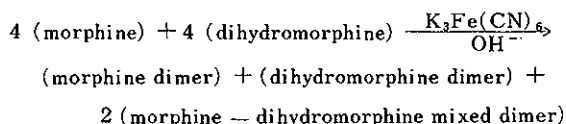
d) 高速液体クロマトグラフィ (HPLC)

裁判化学の分野でもHPLCは広く利用されており、^{290, 291)}特にモルヒネ系アルカロイドはHPLCによる分離が良好なこと、検出感度が高いこと等の利点があるので頻用されている。^{292~294)}

モルヒネはアルカリ性で穏和に酸化されることによってdimerであるpseudomorphineを生じ、強い蛍光を発することが知られており、この反応を利用して体液中のモルヒネを蛍光法によって定量する方法が開発されている。²⁹⁵⁾



しかしこの反応は共存する物質によって影響を受け易いので、最初から内部標準物質として代謝物ではないdihydromorphineを添加して酸化したのち、HPLCによって検出、定量する方法が検討された。



ここで生成された3種のdimerはHPLCで完全に分離し、尿中0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のモルヒネを検出することができ、

多種類の他の医薬品の妨害もなく定量することが可能であった。²⁹⁶⁾また、特殊な電気化学的な検出器^{297, 298)}を用いてナロルフィンを内部標準物質としたHPLCにより、生物体試料中の1 ng/ml レベルのモルヒネを分析する方法が報告されている。²⁹⁹⁾

e) 紫外および赤外吸収スペクトル測定

尿からの抽出物をpreparative TLC等によって精製し、機器分析用の試料とする。紫外吸収スペクトルの最大、最小吸収波長を表1に示す。

表1 モルヒネ系アルカロイドの紫外吸収 (波長, nm)

化合物	溶媒		0.1N NaOH		0.1N H ₂ SO ₄	
	吸収		最大	最小	最大	最小
モルヒネ	287	263	250.5	296	284	279
ジアセチルモルヒネ	281	255	298	278	279	275
コデイン	286	263				

また、精製した抽出物についてKBr錠剤法等によって紫外吸収スペクトルを測定し、それぞれを確認することができる。

f) 質量分析 (MS)

精製物について直接導入によって測定するか、抽出物を誘導体としてGCMSを行う。モルヒネ、コデインの直接導入によって得られるマスペクトルは、分子イオンがベースピークとなり、ジアセチルモルヒネでは脱アセチル化を受けたフラグメントピークがベースピークとなって表われる。化学イオン化MSについても検討されている。³⁰⁰⁾

g) 定量分析

前述したように尿抽出物の誘導体を作り、ECD付きのGCによって感度よく定量することができる。例えば抽出物をヘptaフルオロブチル化し、3%OV-17/Gas chrom Qを充てん剤としたGCによれば、モルヒネ、コデイン、O⁶-アセチルモルヒネが分離し、再現性よくngレベルの化合物を定量することができる。²⁹⁹⁾ジアセチルモルヒネ塩酸塩70mgを静脈注射によって投与した人の、7時間後の尿から、投与量の43.6%のモルヒネ、1.3%のO⁶-アセチルモルヒネおよび0.13%の未変化体を定量した例が報告されている。^{301, 302)}

文 献

- 268) 丹羽口：本誌.
- 269) J. J. Fujimoto, R. I. Wang: Toxicol. Applied Pharmacol., 16, 186 (1970).
- 270) M. Stajić, Y. H. Caplan, R. C. Backer: J. Forensic Sci., 24, 722 (1979).
- 271) J. Breiter, R. Helger: Forensic Sci., 7, 131 (1976).
- 272) D. Catlin, R. Cleeland, E. Grunberg: Clin. Chem., 19, 216 (1973).
- 273) R. Luete, E. F. Ullman, A. Goldstein: J. Amer. Med. Assoc., 221, 1231 (1972).
- 274) S. Spector, C. W. Parker: Science, 168, 1347 (1970).

- 275) T. S. Sulkowski, G. D. Lathrop, J. H. Merritt, J. H. Landez, E. R. Noe: *J. Forensic Sci.*, **20**, 524 (1975).
276) E. R. Noe, G. D. Lathrop, C. A. Ainsworth III, J. H. Merritt: *J. Forensic Sci.*, **21**, 390 (1976).
277) F. L. Adler, Chi-Tan Liu: *J. Immunology*, **106**, 1684 (1971).
278) Chi-Tan Liu, F. L. Adler: *J. Immunology*, **111**, 472 (1973).
279) J. Fenton, M. Schaffer, N. Wu Chen, E. W. Bermes Jr.: *J. Forensic Sci.*, **25**, 314 (1980).
280) R. K. Leute, E. F. Ullman, A. Goldstein, L. A. Herzenberg: *Nature New Biology*, **236**, 93 (1972).
281) R. K. Leute: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **222**, 1087 (1973).
282) J. Balkon, J. H. Bidanset, V. D. Lynch: *J. Forensic Sci.*, **25**, 88 (1980).
283) D. Reed, V. R. Spiehler, R. H. Cravey: *Forensic Sci.*, **9**, 49 (1977).
284) R. J. Coumbis, B. Kaul: *J. Forensic Sci.*, **19**, 307 (1974).
285) F. P. Smith, R. C. Shaler, C. E. Mortimer, L. T. Errichetto: *J. Forensic Sci.*, **25**, 369 (1980).
286) 日本薬学会編: 薬毒物化学試験法注解, P.158 南山堂, 東京 (1982).
287) 丸茂, 井上, 丹羽源, 丹羽口: 科警研報告, **31**, 280 (1978).
288) J. E. Wallace, H. E. Hamilton, K. Blum, C. Petty: *Anal. Chem.*, **46**, 2107 (1974).
289) J. M. Moore: *J. Chromatogr.*, **147**, 327 (1978).
290) B. B. Wheals, I. Jane: *Analyst*, **102**, 625 (1977).
291) B. B. Wheals: *J. Chromatogr.*, **122**, 85 (1976).
292) P. J. Twicket: *J. Chromatogr.*, **104**, 205 (1975).
293) J. H. Knox, J. I. Jurand: *J. Chromatogr.*, **87**, 95 (1973).
294) P. J. Cashman, J. I. Thornton: *J. Forensic Sci. Soc.*, **12**, 417 (1972).
295) S. Sansur, A. Buccafuri, S. Morgenstern: *J. A. O. A. C.*, **55**, 880 (1972).
296) I. Jane, J. F. Taylor: *J. Chromatogr.*, **109**, 37 (1975).
297) J. Yamada, H. Matsuda: *J. Electroanal. Chem.*, **44**, 189 (1973).
298) B. Fleet, C. J. Little: *J. Chromatogr. Sci.*, **12**, 747 (1974).
299) J. E. Wallace, S. C. Harris, M. W. Peek: *Anal. Chem.*, **52**, 1328 (1980).
300) R. Saferstein, J. Manura, T. A. Brettell: *J. Forensic Sci.*, **24**, 312 (1979).
301) H. W. Elliot, K. D. Parker, J. A. Wright, N. Nomof: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **12**, 806 (1971).
302) U. Boerner, S. Abbott, R. L. Roe: *Drug Metabolism Rev.*, **4**, 39 (1975).

実験室における空気中で不安定な化合物の取扱い法 その2

東京農工大学工学部 資源応用化学科 工学博士 小 宮 三四郎

前稿においてシュレンク管を用いて空気中で不安定な物質を取り扱う基本的技術を紹介した。今回はこれに引き続いて、反応系中に発生したガスの定量法(テプラーポンプ)、不活性ガス下での赤外スペクトルおよびNMR用等の試料作成法、簡便な窒素下での実験法等について述べたい。

(1) テプラーポンプ (Toepler Pump)

試料を空気中にふれさせることなく、系中に発生したガスを定量分析するには図1に示したテプラーポンプを用いるとよい。この真空ラインは肉厚で内径約3mm程度のガラス管で作成する。コックCは二方で120°まわすことにより切り変えることができるもので、その下方は均一のキャピラリーメニスカスとなっておりあらかじめコックCからの体積と目盛を水銀等を用いて補正してある。まず真空コック(前稿参照)をつけた反応管をAに、Dにはサンプリング用の二方コック付容器を取り付け系をまず真空に引いた後、コックGおよびHを閉じ、系にも

れないことを確認する。サンプルおよび蛇管を液体窒素で凍結させた後、サンプルの真空コックを開ける。コックCをまわし系をEと接続することにより液体窒素温度下で蒸気圧を持つガス(窒素、水素、メタン、一酸化炭素等)をEに拡散させる。コックCを閉じ水銀留めFを注意深く上昇させ、F中の水銀面とメニスカス中の水銀面の高さを一致させ、集めたガスの体積を測定する。Fを下げてからコックCにより左側のサンプリング用管とEを接続し、Fをゆっくり上昇させることによりE中のガスを左側へ押し出す。次にコックCを閉じてからFを下げコックCにより右側のサンプル側とEを接続し、ふたたび残りのガスを拡散させる。これを繰り返しメニスカスの読みが0になるまでガスを左側へ送り込む。これらのガス量の合計が系中に存在していたガスの室温、大気圧下での総量である。液体窒素で凍結したサンプル中にはガスが取り込まれているので一度溶解し、ふたたび凍結してガス量を測定し加算する必要がある。冷却用の液体

図1 テプラーポンプ

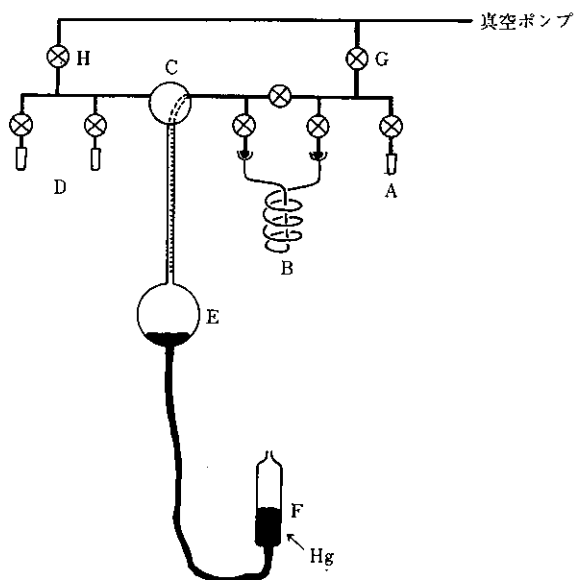
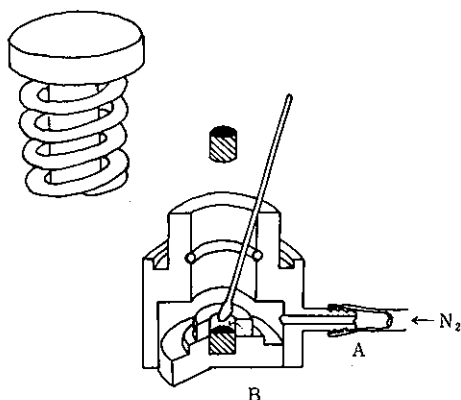


図2 赤外スペクトル用試料作成法



窒素をドライアイスメタノール等に変えれば炭酸ガスやエチレン等を集めることができる。サンプリング用管に集めたガスはガスクロマトグラフィーやマッススペクトルにより分析すればよい。なおこのテプラーポンプの操作における水銀の上げ下げは十分注意しなければならないことを付記する。またメニスカスの太さを選ぶことにより0.5 ml~20ml程度のガス測定用に調節が可能である。以上の操作によりガスを溶媒から分離定量することができる。

(2) 赤外スペクトル

市販の赤外スペクトル用成型器を用いることにより容易にサンプルを作成できる。図2に示すように窒素ガスを、一般には加圧する際ポンプで引く穴Aからしばらく流しておく。あらかじめすりつぶし、高温で乾燥し窒素下で保存しておいたKBrをスパチュラで必要量Bの部分に入れる。サンプルを少量Bに加え先を平たくしたガラス棒でよく混合物をつぶすとともによくかきまぜる。B中のリングの壁についたものをよくスパチュラでかきおとし均一にした後、ピンセットで鋼製のふたを注意深くのせる。そしてうわぶたをのせてすぐに圧縮器でペレットにすればよい。空气中で不安定なものもKBr中に分散していれば普通赤外スペクトル測定中分解しない。しかしながらそれでも空气中で分解してしまう場合は上下層にKBrのみの層をつくりサンドイッチ構造にすればほとんど問題なく赤外用ペレットを作成可能である。溶液セルの場合には入口と出口があるので一方を窒素ラインに接続してしばらく窒素ガスを流してから入れることができる。またヌジョールを用いたり、単にNaCl板やKRS-5板にはさんで赤外スペクトルを測定する場合には市販にある簡易のポリエチレン製グローブバック等(後述)を用いれば楽であるがドライボックスに比べると機密性

は少ない。

(3) NMR用サンプルの作成

空气中で不安定な化合物のNMR用サンプルを作るには図3に示したようにNMR管とスリ付ジョイントを熔接したものにトの字管(前稿参照)を取りつける。後はこれをシュレンクの使用法と同様に窒素置換した後サンプルを入れることができる。NMR用重水素化溶媒は真空蒸留により仕込んだ後熔封すればよい。またあらかじめ溶媒に溶解しておいたサンプルを窒素下で注射器により移してもかまわない。なおこれらのすべての操作においては洗浄用のヘキサンやアセトン等が混入する場合があるので十分注意して行なう必要がある。(例えばグリースをふきとるときに用いたヘキサンや真空系に残存する微量の有機物がよく不純物として混入することがある)一方NMR管とガラス管の熔接をする代わりにテフロン製の簡易型ジョイント(図4)が発売されている。ねじ式で中にパッキンが入っているため 10^{-2} ~ 10^{-3} 程度は十分保つことができ非常に便利である。またドライボックス中でNMR管にキャップをつけまわりをパラフィルム等でシールすればある程度は分解せずに保存ができる。

ここで示した方法は融点測定用のサンプルを真空下で作る場合にも応用できる。

(4) 窒素下での簡便な実験法

今までシュレンク管を基本技術とした方法を述べてきたが、時にはもっと簡便な方法が役に立つことがある。それはセラムキャップと呼ばれるゴム製のふたをフラスコの上に付けて使用する方法である(図5)。空気にそれほど不安定でない化合物はフラスコに入れた後セラムキャップをし注射針をさしてそこからポンプにより脱気する。その後別の注射針で窒素ガスを入れることにより窒素置換できる。液体やガスを注射器により入れることが

図3 NMR用サンプル作成

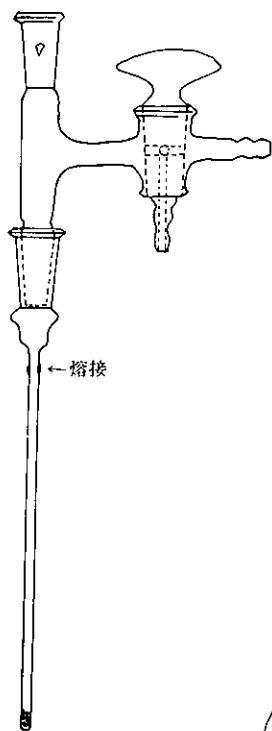
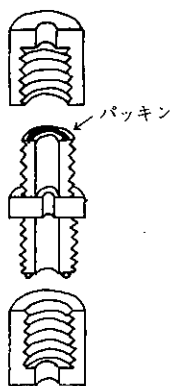
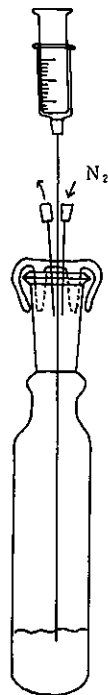
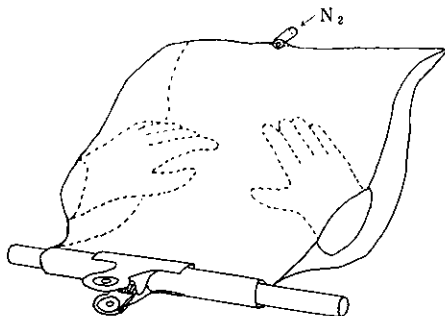
図4 テフロン製
NMR管用ジョイント図5 セラムキャップ
による方法

図6 簡易型グローブバッグ



できるが、その際もう一つの注射針をさしておくで容器内の圧力変化を防ぐことができ失敗がない。もちろんこれらの操作において注射器は使用前に窒素置換する必要がある。この技術は系内のガスの定量に応用でき大変便利でありテプラーポンプの必要性を感じなくなる程である。たとえば試料を溶媒とともにフラスコにセラムキャップを通して入れておき、何らかの反応を行なった後生成ガス量を定量的に分析するには一定量の既知のガスを系中に注射器等で入れた後、反応容器の気層をガスクロマトグラフィーによって分析すればよい。もちろん一定温度、同一溶媒等の同条件下で検量線を作成しておく必要があるのは当然のことである。しかしながらこの方法ではセラムキャップからのもれが少しではあるがあるので、定量は数時間以内に終了すべきであろう。

グローブバッグというポリエチレン製の袋が市販されており、いわゆるドライボックスの代わりに使用できる。(図6) 空気中で不安定なものが入っているビンをあけて使用したい時に便利である。中の空気を押しつぶして出した後窒素出口の方の端を棒にまきつけて閉じる。その後、窒素導入口から窒素を入れる。これを3回程度繰

り返してからサンプル等を入れ、袋の出口を棒に少しまきつけクリップ等でとめる。横についている手袋に手を入れ移し変え等を行なうことができる。

以上2回にわたってシュレンク管による方法を中心に実験室における空気中で不安定な化合物の取り扱い方を述べてきたが、これらの方法を応用すればオートクレーブによる実験等も全く空気にふれずにできる。また米国ではドライボックスによる方法の方がここで示したシュレンク管を使用する技術よりも一般的であるが、筆者の経験からは本法の方がやりやすいのではないかと感じている。ドライボックスの構造および使用法は成書(前稿参照)に記載されているので省略する。さらにこれらの技術はそのすべてではないので読者も前稿に示した文献等を参照して独自の新しい方法を見つけて実験していただきたい。そしてこれらの技術が読者にとって何らかの役に立てば筆者としては大変幸である。

最後に本稿を書くにあたり、東京工業大学資源化学研究所の山本明夫先生、山本隆一先生のこれらの技術に関する長年にわたる御指導に深く感謝致します。

化合物の番号と記号 (VI)

株式会社 三菱化成安全科学研究所 理学博士 松 隈 昭

8. 既存化学物質番号

昭和40年頃世界的にPCBによる環境汚染が学界で問題になりつつあったとき、昭和43年カネミ油症事件が発生し、これがPCBによる事故として確認されるに至った。それでこのような問題をおこさないためにはどうしたらよいかと云うことが検討され、その結果昭和46年10月16日法律第117号として公布されたのが「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」、略称「化学物質審査規制法」または単に「化審法」である。この法律の公布の時点で日本国内において製造・輸入・使用されているあらゆる化学物質のうち、或る特定目的（例えば農薬）のため使用され、且つその使用が既に別の法律（例えば農薬取締法）によって規制されているものおよび一定量以下の少量使用されているものを除き、製造業者、輸入業者、使用者より申請されたものを既存化学物質と認定し、それらのリストを作製して既存化学物質名簿とした。そうしてその名簿に記載されている各物質の番号を既存化学物質番号とした。

既存化学物質名簿に記載されている化合物は大別して9つに分類されている。それを以下に示す。

1. 無機化合物 (1-1: ホウフツ化銀)
2. 有機鎖状低分子化合物 (2-1: メタン)
3. 有機炭素単環低分子化合物 (3-1: ベンゼン)
4. 有機炭素多環低分子化合物 (4-1: デカシクレン)
5. 有機複素環低分子化合物 (5-2: エチレンイミン)
6. 有機重合系高分子化合物 (6-1: ポリエチレン)
7. 有機縮合系高分子化合物 (7-1: アルキル(又はアルケニル)化ポリアルキレンポリアミンと脂肪酸との縮合物のアルキレンオキサイド付加物、(少くとも1個はC=8~24のアルキルとC=8~24のアシル、他はH又はポリオキシアルキレン)
8. 化工でん粉、加工油脂等の有機化合物 ((8)-1: オキシエチレンロジンアミン)
9. 医薬等の化合物 (9-1: 6-アザウラシル)

上記の9分類において括弧の中は各分類において第1番目に記載されている番号と物質名を示した。但し5-1は空番となっており5-2をもって最初の番号とする。

既存化学物質名簿に記載されている物質名は1-1、2-1、3-1、4-1、5-2、9-1のように構造式を明確に示すことのできるものが多いとは云うものの、8-1のように付加物の量のはっきりしないもの、6-1のように重合

度が指定されていないもの、7-1のように或る範囲の物質を包括して表示しているものなどいろいろの種類がある。したがって必ずしも一番号一物質とは限らない。

たとえば上述2-1のメタンをはじめ2-2のエタンや2-3のプロパンは一番号が一物質に対応するものであるが2-4のブタンは実際上n-ブタンとイソブタンの2種を包含する。同様に2-5のペンタンはn-ペンタン、イソペンタン(別名2-メチルブタン)、ネオペンタン(別名2,2-ジメチルプロパン)の3種を、2-6はn-ヘキサン以下5種を、2-7はn-ヘプタン以下9種を包含することになる。当然のことながら炭素数が大きくなるにつれて異性体の数はふえて行くので2-10. アルカン(C=10~30)においてはそれに含まれる全異性体の数は優に 10^6 をこえるであろう。また2-27. アルケン(C=10~50)においては 10^6 種をこえる異性体が包含されていると考えられる。故にこの2-27の1項だけに包含されているアルケンを全部名称で書き出して1頁に100化合物名を記載したとし、表裏の両面を使用し、且つ10枚で厚さ1mmという比較的薄手の紙を用いたとしても $5 \times 10^6 \text{ km}$ の厚さになる。これは地球と月の距離の20倍に相当する高さである。

閑話休題。さてこれら9分類の中にどれだけの番号があるものかをみてみよう。表10において(A)分類番号、(B)昭和49年6月20日発行時におけるその分類での最終番号、(C)昭和57年3月25日告示分までの追加品目の最終番号、(D)追加品目数((C)-(B)の計算値)、(E)空番数、(F)昭和57年3月25日告示時点における登録実数((C)-(E)の計算値)を示してみる。

さて或る化合物を実際に工業生産し、あるいは輸入しようとしたとき、それが既存化学物質であるかどうかを知るため、既存化学物質名簿をみて探すだけでみつげ出すことは一般には極めて困難である。その理由を次に述べてみる。

- [1] 2万強の化合物がわずかに9項目に分類されているだけである。
- [2] 各分類項目の中においてはある程度意識して配列されているところもあるが、補足が加わったりして結果的には無作為配列である。
- [3] 分類自体が誤っているものがある。
- [4] 個々の化合物名で記載されている場合もあるし、化合物群として一括して一番号で記載されている場合もある。
- [5] 化合物の呼称の統一がなされていない(誤りを含む)。

表10 既存化学物質名簿中の各分類における最終番号、欠番数、実数等の相互関係

分類 (A)	最終番号		49. 6. 20 以降追加数 (C)-(B)	空 番 数 (E)	57. 3. 25 実登録数 (C)-(E)
	49. 6. 20 (B)	57. 3. 25 (C)			
1	1 1 8 3	1 2 0 1	1 8	9 0	1 1 1 1
2	3 0 5 4	3 2 1 9	1 6 5	3 5 9	2 8 6 0
3	3 4 3 6	3 6 3 9	2 0 3	3 2 9	3 3 1 0
4	1 3 2 5	1 4 0 0	7 5	4 9	1 3 5 1
5	5 2 3 2	5 4 8 9	2 5 7	2 1	5 4 6 8
6	1 5 1 3	1 5 9 6	8 3	3 3	1 5 6 3
7	2 0 9 4	2 1 3 7	4 3	7 9	2 0 5 8
8	6 4 4	6 5 2	8	9 4	5 5 8
9	2 6 0 7	2 6 0 7	0	5 7 5	2 0 3 2
計	2 1 0 8 8	2 1 9 4 0	8 5 2	1 6 2 9	2 0 3 1 1

[6] 同じものが別名で重複して記載されている。

これらの中で[6]はあまりスマートとはいえない点はあるものの化合物を探し出すのに有効であっても支障にはならないが[1]～[5]は程度の差こそあれ探し出すのに支障をもたらす。以下にそれらの問題を具体例をあげながら論じてみよう。

[1]の2万をこえる化合物が9項目に分類されていることについては、それらの化合物が誰でも分類できると云う前提に立って考察すれば分類数は極めて少なくて不満足であり、もっと細分類すべきだったと云えよう。しかし後述の労安法における公表化学物質のように大分類で12、小分類に至っては総数で115にわけられると複雑な化合物の分離では専門家でもあやまりやすくなる欠点を生ずる。一方既にのべたアメリカのTSCAにおいては、その登録番号としてC. A. S Registry No.を用い、全く分類していない。但しこのTSCA InventoryにはName IndexとFormula Indexがついていて、たいていのものは難なく探し出せるようになっている。上述の事例を参照して考察すると索引があれば9分類は多すぎるくらいとも云えるし、索引がなければ9分類はあまりにも少なすぎると云える。

その索引であるが通産省が直接編集したものは発行されていないが通商産業省基礎産業局化学品安全課の監修で化学工業日報社より「化審法・既存化学物質ハンドブック」(第1版・昭和49年9月28日、第2版・昭和54年6月30日発行)が刊行されており、これが実質的に既存化学物質名簿の索引として通用している。これは構造別分類と五十音配列とがあり、たいていのものは探し出すことができる。しかし構造別分類においては化合物の分類をどうするかは熟練を要すると云う問題がある。

[2]のある程度意識した配列と結果的には無作為配列であることについては別途索引がある限りにおいて問題はない。それでここでは索引無しで名簿をみて探し出そうとする人にとって比較的簡単な化合物なら探し出せることの例示をしてみよう。

分類1の無機化合物においては一応Ag、Al、As、B、Ba……と云うように主構成元素のアルファベット順配列になっている。但しあとから追加したものが半数近くあり、そのアルファベット順が3～4回くりかえされているのでそのくりかえしのパターンを認識すれば探し出すのは比較的容易である。

分類2の脂肪酸化合物においては官能基列の配列になっている。すなわち

1～ 10	飽和炭化水素
12～ 34, 2359～2361	不飽和炭化水素
35～ 128, 2362～2368	ハロゲン置換炭化水素
129～ 200, 2369～2385	アミンを主とする窒素化合物
201～ 293, 2386～2405	アルコール酸
295～ 359, 2406～2419	アミノアルコール酸
360～ 456, 2420～2445	エーテル酸
457～ 481, 2446～2854	硫黄化合物
482～ 601, 2455～2484	カルボニル化合物
602～1551, 2485～2795	カルボン酸

このほかAl、B、P、Si、Sn、Ti、Zn等の化合物がまとまった番号になって記載されている。

分類3の炭素単環化合物においても前述と同じように分別されている。すなわち

1～ 28, 2224～2248	炭化水素
30～ 103, 2250～2256	ハロゲン炭化水素
105～ 480, 2258～2288	アミノ基を主とする窒素化合物
481～1141, 2289～2307	フェノール, アルコール等
1142～1267, 2368～2413	カルボニル化合物
1268～1868, 2414～2497	カルボン酸
1869～2182,	スルホン酸
2500～2545, 2602～2630	リン化合物

しかし分類4においては下記のようにはじめから無作為配列になっている。

- 4-1 Decacyclene
- 4-2 Fluoranthene
- 4-3 Perylene-3,9-dicarboxylic acid
- 4-4 Isoviolanthrone

分類4において何を一番最初にもってくるのが妥当であるかは論のわかれるところであり2-1のMethane、3-1のBenzeneのように単純ではないが次のいずれかにするのが当を得ていると云えそうである。

- 4-575 Decalin
- 4-311 Naphthalene
- 4-580 Indene
- 4-13 Biphenyl

分類5においては5-1は空番になっているが5-2はEthyleneimineになっており、系統的配列を想起させる。ところが5-3にMethyl β -aziridylpropionateがきてたちまち系統的配列の期待をこわしている。5-4以降もますますその方向になり、全く無作為配列である。

(以下次号)

液-液抽出用エキストレルト® カラム

E.メルク社 KONTAKTE誌1981年No.2より転載

E.メルク社 生化学研究所 J. ブライター

2.3 製剤品質管理

アミノピリンまたはアミノピリン製剤中の発癌性のN-ニトロソジメチルアミンの分離にも、カラム抽出が行われる。ニトロソアミンを蒸留後、留出物をアルカリ性とし、ジクロロメタンで溶離し、GLC(化学発光検出器)法で測定する。消毒薬中のグルタルジアルデヒドは、グルタン酸に酸化してからエーテルで溶離する。平均回収率は93±5.5%である。朝鮮ニンジン調製品の品質の管理は、ギンセノサイドをカラム抽出後、HPTLCで検出するか、水飽和のブタノールで溶離して、HPLCで分離定量する。水と有機相を長時間かけて分離する必要がある、定量的回収率を示す。

ドイツ薬局方8にはエキストレルト抽出法の認定がG. Rückerによってすすめられている。キナチンキやアヘンチンキの方法が記載されている。草本生薬製剤からの活性物質や補助物質が溶出定量されている。エキス、チンキ、シロップ剤は直接、あるいは希釈して、また錠剤は懸濁液か抽出液をチャージする。

2.4 臨床化学と薬動力学

臨床化学と薬動力学は、根本的に違った学科であるが、共通の方法を用いることが多いのでここではいっしょに述べる。

2.4.1 ステロイドの分析

臨床化学と同じく製薬学の研究でステロイド分析は大変に興味深い。しかし、体液中では濃度が低く、化学的に不均一なためにステロイド測定は誤差を生じ易く、難しい。エキストレルト®によるプロゲステロン、コルチコステロン、エストロン、エストラジオールとエストリオールの抽出について放射性標識した化合物で研究したところ、総て回収率は96%以上であった。⁽⁹⁾

この実験を応用して、ラットの血漿中のプロゲステロンをGLC法で行った。⁽¹⁰⁾ GLCを行なうのに先立つクロマトグラフィーによる精製、分離操作が不必要になる。

カラム抽出とラジオイムノアッセイの組み合わせについて報告されている。⁽¹¹⁻¹⁵⁾ オリジナル検体中のステロイドをイムノアッセイするには高特異性抗血清や高濃度の代謝物を必要とする。ステロイド測定(尿中の遊離ステロイド)のほとんどは、免疫学的定量に先立つ精製を必要とする。たとえば、プラスチックのピペットチップにエキストレルト担体60mgを入れたミニカラムを使用

して、 μ l量の血漿から効率良く、迅速にステロイドを抽出している。⁽¹⁶⁾ テストステロン、コルチゾール、エストラジオールなどは、血漿100~150 μ lからエーテル5mlにより、回収率97~100%で抽出された。一方、プロゲステロンやアンドロステンジオンを5mlの石油エーテルで抽出した時の回収率は93%および90%であった。

自動HPLCによる抗原的な阻害物質の除去を行ってから、ラジオイムノアッセイで尿中の遊離コルチゾールを測定する方法も開発されている。⁽¹³⁻¹⁴⁾

コルチゾールは24時間中の分泌物として、28~117nmolの量が、尿200 μ lから定量的に回収される。この方法は尿中のアルドステロンや血漿中のいくつかのコルチコイドの測定にまで広げられた。同様に、エキストレルト®は、臨床実験室で最も一般に行われている尿中のステロイドのいくつかの比色検出用にも適用されている。17-オキシステロイド(アンドロステロン、ジハイドロエピアンドロステロン、エチオコラノロン)は、尿からの簡単な抽出に基づく古来よりのZimmerman反応を用いた方法により測定される。妊婦の尿中のエストロジェンは、塩酸によって加水分解し、pH 8~9.5でカラム抽出した残渣をいわゆるKober-Ittrich反応により測定する。検出はUV光度測定法や蛍光測定法によって行う。カラム抽出法は、プレグランジオールと並んでエストラジオールやエストリオールのGLC測定法に使われた。⁽¹⁶⁾

エキストレルト®と定量HPTLCによるエストリオールの測定⁽¹⁷⁾、あるいはゲルクロマトグラフィーとの組み合わせによる尿中エストロジェンの完全なプロファイル測定が報告されている。⁽¹⁷⁾

2.4.2 種々な化合物の測定

エキストレルト®の利用により、胎児の肺の完成を判定するための羊水中のレシチン/スフィンゴミエリン比の測定⁽¹⁶⁾が特別な技術を必要とせず、簡単に行なえる。

尿中の芳香族カルボン酸、特にカテコールアミン代謝物のVMA, HVA, HIAAの分析は様々な病態の診断に役立つ。極性のカルボン酸は吸着されるので、従来の抽出法に比べて、より純粋な抽出物が得られる。クエン酸のような極性の強いカルボン酸の回収率は良くないが、この方法は、尿毒症の滲過血液中の有機酸プロファイル検出に有効である。⁽¹⁸⁾ 他の方では、GLCカラムを急激に劣化させる、多くの“糖”酸を共抽出してしまう。

2.2 食品分析

天然物、防腐剤、殺虫剤あるいは腐敗、分解により生ずる毒素等の分析には、複雑なマトリックスからの目的物質の抽出が必要になる。最も困難な問題の一つである。抽出過程でのエマルジョン形成は、エクストレルトカラムの使用で避けることができる。

2.2.1 各種成分

コーヒー豆や茶などに含まれるカフェインは、妨害となる酸を沈殿させた抽出水溶液からジクロロメタンで単離する。⁽¹⁹⁾ 測定はTLCやUV測定法により行なう。

サクランボのフラボノール配糖体のHPLC分離では、エクストレルト®でフラボノールアセテートを精製しておくことによりHPLCカラムの寿命が延びる。⁽²⁰⁾

豆科植物の葉中のフラボンは、配糖体の開裂、エタノール抽出、さらにエーテルによる抽出後、測定するが、エクストレルト®の使用により、回収率は98~100%で分析操作は相当簡単になる。

2.2.2 毒素

牛乳中のアフラトキシンM₁や腐敗した食物中のアフラトキシンB₁、B₂、G₁、G₂などは、食物からの抽出物を簡単に精製してから単離する。⁽²¹⁾ 定量はTLCやHPTLCで行なう。パツリンは果汁から直接エクストレルトにより抽出できる。溶離液は活性化したシリカゲルカラムを通してからHPLCで測定する。ルーチン分析が簡単で迅速になる。⁽²²⁾

2.2.3 保存料

保存料である安息香酸、サリチル酸、ソルビン酸と、種々のp-ヒドロキシ安息香酸エステルなどは一般に、1~20mg/gの範囲の濃度で食品に含まれている。サンプルを粉碎し、希硫酸中に懸濁した後に、親油性の添加物をエクストレルトカラムで直接溶離する。高濃度のために回収率が100%となる。測定はHPLC⁽²³⁾やUV吸収⁽²⁴⁾で行なう。脂肪を含むサンプル(魚、クリーム、ソース等)中の酸の測定は、懸濁液を最初に中性でエーテル抽出し、さらに過剰の硫酸をチャージしてから、目的物質を抽出し、等速電気泳動で定量する。⁽²⁵⁾

3. まとめ

エクストレルト®カラムを前処理用として使用する新しい方法が、すでに多くの分野にとり入れられている。エクストレルトの利用により研究者は、時間、労力、経費を節約し、さらに分析の効率と精度を上げることができる。

9) WEHNER, R., HANDKE, A.: Clin. Chim. Acta 93, 429-431 (1979)

10) WEHNER, R., HANDKE, A.: J. Chromatogr. 177, 237-244 (1979)

11) SCHÖNESHÖFER, M., DULCE, H. J.: J. Chromatogr. 164, 17-28 (1979)

12) SCHÖNESHÖFER, M., FENNER, A., ALTINOK, G., DULCE, H. J.: Clin. Chim. Acta 106, 63-73 (1980)

13) SCHÖNESHÖFER, M., FENNER, A., DULCE, H. J.: Clin. Chim. Acta, 101, 125-134 (1980)

14) SCHÖNESHÖFER, M., JASTER, H. J., FENNER, A.: Z. Anal. Chem. 301, 130-131 (1980)

15) BAMBERG, E., MÖSTL, E., HASSAN, N. D., STÖCKL, W., CHOI, H. S.: Clin. Chim. Acta 108, 479-482 (1980)

16) SCHMIDT, E. W., MEINEN, K.: Ärtz. Lab. 24, 323-325 (1978)

17) LEWITZKI, E.: Diplomarbeit (Thesis), Fachhochschule Gießen 1979

18) PINKSTON, D., SPITELLER, G., VONHENNING, H., MATTHAEI, D.: J. Chromatogr. 223, 1-19 (1981)

19) LEHMANN G., HAUG, I., SCHLOESSER, R.: Z. Lebensm. Unters. Forsch. 172, 87-89 (1981)

20) HENNING, W., HERMANN, K.: Z. Lebensm. Unters. Forsch. 170, 433-444 (1980)

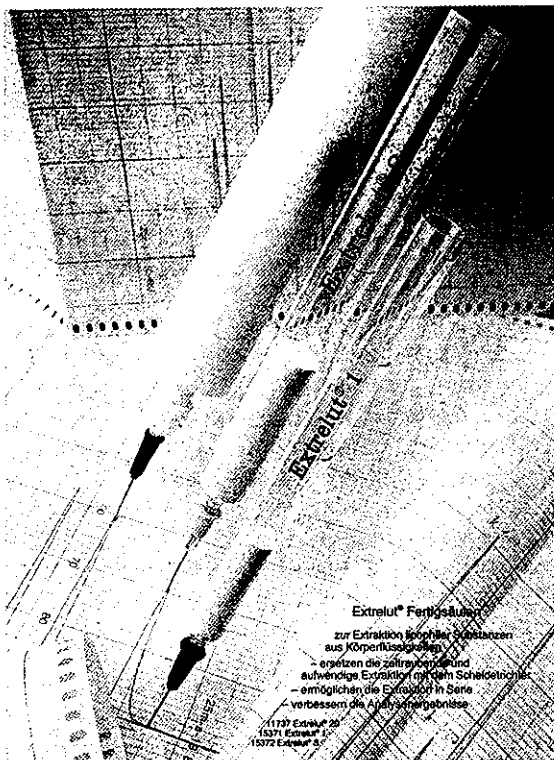
21) SCHWEIGHARDT, H., BÖHN, J., LEIBETSEDER, J.: Ernährung (Wien) 2, 3-9 (1978)

22) LEUENBERGER, U., GAUCH, R., BAUMGARTNER, E.: J. Chromatogr. 161, 303-309 (1978)

23) LEUENBERGER, U., GAUCH, R., BAUMGARTNER, E.: J. Chromatogr. 173, 343-348 (1979)

24) SCHINDLER, I., SPRÖER, P. D.: Dtsch. Lebensm. Rundsch. 75, 214-217 (1979)

25) RUBACH, K., BREYER, C., KIRCHHOFF, E.: Z. Lebensm. Unters. Forsch. 170, 99-102 (1980)





薬学ゆかりの外国人(8)

ミュルレル Dr. Leopold Müller

薬学博士 根本曾代子

薬学開発の創見

レオポルド・ミュルレル (1824~1893) は、明治4年 (1871) 政府がドイツから招いた最初の医学教師である。彼が来日することになった理由や事情については後述するが、特筆されることは、医と薬が密着した日本古来の医療慣習や既成概念を打破して、薬学が医学と併進する科学の一部門である本質について政府に建議し、啓発した創見は、今日の薬学発展の起因となった。

ミュルレルの生地は、西ドイツのライン河に臨むマインツ (ボンの南) である。医科大学を卒業して学位を得て陸軍軍医の任務についた。1856年32歳の時、西印度諸島のハイチ共和国の首都ポルト・プリンスに派遣された。12年間滞在して、同国の軍隊および陸軍病院の総監督を務めた。外地での任務を果たして帰国し、ベルリンの軍隊で勤務中、外地勤務の経験が買われて、日本政府の期待に応える適任者として指名され、快諾したのであった。

ドイツ医薬学導入の経過

少しさかのぼるが、慶応4年 (1868年9月明治と改元) 1月3日、旧幕府軍と薩長軍が鳥羽・伏見で激突し、幕軍の大敗に終わった。これが維新の大局を決する明治戊辰戦争の発端である。

1月7日には徳川慶喜征討の大本営が下り、薩長連合の官軍が錦旗をひるがえして東征の途次、各地で旧幕軍と交戦し、多数の傷兵が続出した。惨状を極める負傷者の手当を漢方医の救援を求めたが、外科治療は洋方医の領分であるとして拒否された。

この時イギリスの駐日公使パークス Sir H. S. Parkes の斡旋で、同公使館付の外科医ウィリス W. Willis が応急に従軍医として初めて採用されることになった。

切迫した急場の措置とはいえ、薩長両藩はそれまで倒幕の目標に主唱した攘夷論の前言を訂正する必要に迫られた。3月「西洋医術の儀は迄止め置かれ候へ共」として、以後その長所は採用するという意味の西洋医術採用の方針を明らかにした。

時を同じうして3月14日、明治天皇が基本国是を定めて公布された五箇条の御誓文の中にも「知識を広く世界に求め」る一箇条がある。その時点で医薬は必要に迫られて、率先して国の方針を遂行したことになる。

ところで、ウィリスは5月に横浜に仮設された軍事病院で治療に当たったが、間もなく奥羽戦争に従軍医として随行し、官兵の治療に功があった。帰還して下谷和泉橋

(のち神田和泉町) に設置された軍事病院の医師を務める傍ら、旧幕府の医学所を接収した医学校教師の任務についた。しかしオランダ流を学んだ旧幕時代の教員が多数を占めて教育方針は一致を欠き、過渡期の混乱は免れなかった。

翌明治2年 (1869) 5月、医道改正御用掛を命ぜられた佐賀藩士相良知安は、当時世界で一頭地を抜くドイツの医学導入案を進言した。政府部内はこの議案をめぐる、当面の問題であるウィリスを罷免することは、イギリスに対する国際感情を危惧するなどの反論があったが、結局、政府顧問フルベツキ G. F. Verbeck が、旧門下の大隈重信参議や同相良説を支持したので、ドイツ医学採用に決着した。大隈と相良は、安政6年 (1859) オランダ生まれのアメリカの宣教師フルベツキが長崎に渡来して、英語塾を開いた時に学んだ縁故があり、大隈らがフルベツキを政府顧問に推薦したという間柄であった。

戊辰の役で功勞のあったウィリスの処遇については、西郷隆盛参議が引受けて、鹿児島藩医学校長に迎えるということで落着した。

お雇い教師交渉契約

維新時の日本の国際的地位は、欧米先進諸国から見れば、発展途上国の域を出なかった。政權を掌握した新政府も海外の事情に不慣れで、対外折衝にうろたえながらも、速かに近代国家建設に乗り出した。拙速の手段として、先進諸国から各界の専門家をお雇い教師の名目で招き、近代化を図るという構想であった。その一方、英才を欧米に派遣して、近代科学・技術を移植する計画を進めたのである。

ドイツの医薬学導入も、その近代化施策の一環であるが、政府はドイツ連邦の駐日公使フォン・ブランド M. von Brandt と折衝して、適任者の斡旋を依頼した。

明治3年 (1870) 2月、外務大輔寺島宗則とブランドの間で交渉がまとまり、定約書を取り交わした。ドイツ国医師2名を3年間日本政府で雇用する、月給は1等医師約600円、2等医師は300円、住宅および往復の渡航費各1,000円を支給することなどを取り決めた。

ブランドはこの定約書をベルリンに送り、政府当局に2名の軍医を日本に派遣するよう要請した。軍医を指示したのは日本政府の意図によるものか不明であるが、ドイツ政府はミュルレルを適任として推薦したところ、彼が喜んで応諾したことは前に触れた。

ミュレルは次席医師に推挙した海軍軍医ホフマン Dr. T. E. Hoffmann の同意を得て、日本での医学教育を成功させるための条件として、医学校における最上位の地位と権限を付与されるよう、日本政府への要求を申し入れた。了解を得て、出発準備を整えた数日後の7月19日、普仏戦争が勃発し、ミュレル、ホフマン両軍医は従軍したため、渡日が延期された。

1870年7月に起ったプロシヤを主とするドイツ諸邦とフランスとの交戦は翌年にわたったが、ドイツが大勝して終りを告げた。1871年(明治4)1月、連邦を統一してドイツ帝国が成立し、ウィルヘルム1世がドイツ皇帝となった。

医・薬学分離の明晰

50歳に近い老練な陸軍1等軍医正少佐ミュレル(外科)と、少壮の海軍軍医正少尉ホフマン(内科)両氏は、戦争で延び延びになっていた日本渡航命令を受けた。1871年6月初め、それぞれ夫人同伴で、ドイツ北部のブレーメンを出航した。大西洋を経由してニューヨークに到着、大陸を横断してサンフランシスコ出帆の船で、横浜に上陸したのは8月下旬であった。

東京の宿舎に旅装を解き、政府要人に面接し、明治天皇に拝謁を許された。それより1カ月程前に文部省が設置されたばかりで、大木喬任が文部卿に就任しており、医学校(東校)長は岩佐純であった。

医学校と附属病院は下谷和泉橋の大名屋敷跡の建物を応急に充用したものであった。広い構内を視察したドイツ人教師は、寺小屋式の座る授業風景や、畳敷きの病室に病人を駕籠で運ぶ不衛生な病院、乱雑な医局での調剤行為などを実見して、ドイツ式に改革するには、非常な決断と他の干渉を許さぬ権限を必要とすることを認識した。ただちにミュレル、ホフマン連名の建白書を政府当局に提出して実施を強硬に要請した。

その要旨は、かつてミュレルがハイチでドイツの制度を移植した時の経験によったと思われるが、後進国日本に異質のドイツの医薬制度を成立させるためには、因習を排して断行する威力が必要であった。その見地から、両教師の地位を文部卿の次席におく教頭とし、教育に関しては、独自の構想を遂行し、日本人教授らの指図を拒否するというものであった。

さらに重要な提言は、日本古来の医療慣習を指摘し、ドイツでは薬学と医学は密接な関連があるが、それぞれ独自の一分科で、薬学は薬学者が教育し、調剤は薬剤師の特技である。われわれは医学者で薬学者でないから、薬学を教えることは出来ない。速かに薬学専門家と解剖学者に予科教師3名の雇用を請求した。

財政困難の政府当局は、旧来の医療概念から、内科と外科の2人の医師で事足りりとした予測が外れて、文部卿より高給の外人教師の追加は甚だしい予算超過であった。この交渉に先立って、ミュレルの要求を容れ、2等軍医ホフマンの月給300円が、ミュレルと同額の600円に増給され、お雇い教師の最高給の地歩を占めたミュ

レルの才覚はなかなかのものであった。

薬剤師の職能の実践指導

このようにしてミュレルは、着任早々高姿勢で臨み、1カ月後の9月下旬には、ドイツの医科大学に準じて、予科3年(翌年2年に変更)本科5年の教科目を定め、年齢を制限して、学制を一新するため、約300人の全学生を退学させた。

学校を一時閉鎖して、教室内部を腰掛と机に改造するなど整備して、12月に学力試験を行い、予科と本科生の入学を許可した。ミュレル、ホフマン両氏は本科の授業を受け持った。

明治5年(1872)11月、ドイツから薬学教師として招いたはずのニーウエルト Niewerth が来任した。26歳のニーウエルトは薬剤師で、教職につくドクトルの資格を持たなかったためか、薬学教育を辞退して、附属病院の薬局の基礎づくりに専従することになった。彼の任期は3年契約で、月給は300円支給された。

ミュレルの意図は、薬学校を医学校と並立させることを予期したのであろうが、日独間の交渉が意思の疎通を欠き、適任者が得られなかった。しかし、政府の予算は補充を認める余裕はなく、ニーウエルトの満期を待つて3年後に交代するまで見送られた。

その間、ニーウエルトは着実に病院に初めてドイツ式薬局の組織固めに努めた。わが国の医療には新しい役割を担った薬剤師の登場であった。ニーウエルトは薬局を整備し、助手に処方調剤、薬品の鑑定、管理の方法などを指導して、薬局と薬剤師の基本理念を明らかにした。3年の任期満ちて帰国に際し、在職中の勤労に対し、政府から記念品が贈られた。

薬学教育の源流

これより先、政府は自由貿易にともなって、洋薬知識の乏しい輸入業者が、悪質の外国商人の甘言に乗せられて、安い粗悪薬品を取引するために生じる被害を防止する対策をミュレルらに諮問した。

当時文部省に所属した医務局は、ミュレルらの答申に基づいて、医薬分業制度の原点ともいえるべき「薬剤取調の法」を明治6年5月政府に提出した。28項目中の骨子は、薬舗(薬局)、薬舗主(薬剤師)の免許制、医師の売薬を禁じ、処方箋を薬舗に送る。日本薬局方(未編集、明治19年第1版公布)記載の薬品を貯蔵する、薬品試験機関及び製薬学校の設立その他を規制している。

これらの諸項中、最初に実現を見たのは、ミュレルらの勧告を受けた薬学校設立の件であった。早くも同年7月、文部省は医学校に製薬学科を創設する旨を公布した。製薬学に重点をおいたのは、粗悪薬品の輸入防止対策として製薬指導者養成の急務に迫られたからであった。

ミュレル提案の規則に従って、予科2年本科3年の5年制で、ドイツ人教師の直接指導を受けるが、予科は医科と合同授業であった。これが東京大学薬学部之源流であり、近代薬学の出発点となる。

明治8年(1875)11月、任期が切れ帰国したニーウェルトに代って、ドイツ留学中の長井長義らが推薦した学識ゆたかなランガルト Dr. A. Langgaard が製薬学科教頭として来任し、基礎を築き、日本薬局方特選編纂委員としての貢献度も高い。2年契約が2期延長され、明治14年(1881)11月帰国に際し、明治天皇の拝謁を許され、勲四等を贈られた。

ミュルレルの恩誼をたたえて

ミュルレルはドイツ学風の医学と薬学の体系化に力を注ぎ、薬剤師の職能および医薬分業の実践指導に先鞭をつけた。明治8年11月帰国に先立ち、明治天皇は特にミ

ュルレル、ホフマンのために歓送会を催され、記念品を贈って、その労をねぎらわれた。

帰国後のミュルレルは、ベルリンの廃兵院長の職責を全うし、1893年(明治26)10月13日、69歳で永遠の眠りについた。

3回忌に当たる明治28年10月13日、ゆかりの人々が発起して、日本の医学薬学の創始期に貢献したミュルレルの恩誼を記念するため、現在の東大薬学部構内に、プロシアの陸軍軍医の正装に威儀を正したブロンズの胸像が建造された。

文献：ミュルレル著、石橋長英訳「東京一医学」
日本国際医学協会、1975。他

〈編集後記〉

今年は天候が春から不順というより異常で、特に夏の初めは低温で、中頃から多少回復したものの次々と来襲する台風の風雨でかなりの被害を受け、今だに随所にその爪跡が残っている様です。それに符合するかのように、日本経済も世界的不況のあおりを受け、不安定不成長で多くの企業が存続を賭けて呻吟苦闘をしているのが現状です。このような状況下にも本誌を従来通り変りなく発

行できますのは、ご指導の諸先生はじめご愛用、ご愛読下さる皆様のお蔭と深く感謝致しております。本号はご執筆の諸先生の興味深い記事を数多く収載させて頂き、ご愛読の皆様にも喜んで戴けるものと存じます。俗にいう天高く馬肥ゆるの秋、皆様にはますますご健勝でお仕事にご精励下さいますようお願い申し上げて筆を擱きます。

〈山田〉

Merck-1-Test®

CK-MB / CK NAC activated
(UV test)

Diagnostica

1

Cica-MERCK

CK-MBが20分で
測定できます!

- 特別な装置を必要としません。
- 面倒な分離操作がいりません。
- 信頼性の高い結果が定量的に簡単に得られます。
- 誰でも測定できます。
- 心筋損傷の発見、モニタリングに最適です。

14332 メルク-1-テスト CK-MB 30回測定用

14328 メルク-1-テスト CK 30回測定用



関東化学株式会社

〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目7番地
電話 (03) 279-1767

編集責任者 山田 博 昭和57年10月1日 発行