

感染症四方山話(7): Geomedical science – その2

Various Topics concerning Infectious Disease (7) Geomedical science - part 2 -

順天堂大学医学部 感染制御科学／細菌学／総合診療科学 准教授 菊池 賢

Ken Kikuchi, MD, PhD.(Associate Professor)

Department of Infection Control Science, Department of Bacteriology, Department of General Medicine,
Faculty of Medicine, Juntendo University

1. はじめに

2011年 No.3 に書いた感染症四方山話(2)は「Geomedical science」という大風呂敷を掲げていた。中身を読まれた方はさぞかし肩すかしを喰らったことであろう。「感染症関連」にこだわり、鉱物学と医学の融合たる本筋については前口上で逃げていたからだ。折角、「好きなことを書いて良い」という編集部の有り難い方針もあることだ。今回は、「感染症四方山話」の趣旨から多少(?)逸脱するが、そこはご勘弁頂くとし、医学領域で最近使用されるようになった「鉱物」についての雑文を書き連ねてみたい。

2. 薬として用いられてきた鉱物

古来より、植物などの「生薬」同様、鉱物は「薬」として珍重されてきた。金、銀、銅、鉛、錫、アンチモン、水銀、砒素などの鉱物、岩塩、水晶など、実に多くが使用されている。鉱物は今も昔も「結晶」が「不変」「永遠」の象徴とされ、それにあやかりたいとの願いもあったことだろう。

紀元200年頃に成立したとされる中国の本草誌「神農本草経」には丹砂(鉱物名:辰砂 cinnabar, HgS —不老長寿の薬)、雲母(鉱物名同 mica, 花崗岩ペグマタイトなどに産する白雲母 muscovite, $\text{KAl}_2(\text{Si}_3\text{Al})\text{O}_{10}(\text{OH})_2$ 、黒雲母 biotite $\text{K}(\text{Mg},\text{Fe})_3\text{AlSi}_3\text{O}_{10}(\text{OH},\text{F})_2$ —鉱物学的には後述する金雲母と鉄雲母 annite $\text{KFe}_3\text{AlSi}_3\text{O}_{10}(\text{OH},\text{F})_2$ の固溶体(端成分の2種類以上の鉱物が一定の割合で互いに溶け合い、均一な固相を呈するもの。合金にも見られる)、トリチア雲母 lepidolite—鉱物学的にはトリリチア雲母 trilithionite, $\text{KLi}_{1.5}\text{Al}_{1.5}\text{AlSi}_3\text{O}_{10}\text{F}_2$ 、ポリリチア雲母

polyolithionite, $\text{KLi}_2\text{AlSi}_4\text{O}_{10}\text{F}_2$ 、の固溶体、石灰岩などの水成岩と花崗岩の接触変成帯などに産する金雲母 phlogopite, $\text{KMg}_3(\text{Si}_3\text{Al})\text{O}_{10}(\text{OH},\text{F})_2$ などがある。—いずれも薬として使用、脳卒中に有効、五臓を活性化する)、石胆(鉱物名:胆礬 chalcantite, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ —眼疾患、生理痛治療に)、滑石(鉱物名同: talc, $\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$ —利尿効果)、白石英(鉱物名:石英 quartz, SiO_2 —咳止め)、紫石英(鉱物名:螢石 fluorite, CaF_2 —咳止め)、白青(鉱物名:藍銅鉱 azurite, $\text{Cu}_3(\text{CO}_3)_2(\text{OH})_2$ —駆虫薬)、雄黄／雌黄(鉱物名:orpiment-石黄, As_2S_3 ／realgar-鶏冠石, As_4S_4 、後述するように「雄黄」「石黄」「雌黄」の和名との対応が未だに混乱している。薬効はほぼ同じ皮膚疾患等に使用)、慈石(鉱物名:天然磁石:磁性を帯びた磁鉄鉱 magnetite, $\text{FeFe}^{3+}_2\text{O}_4$ のこと—関節痛などに)、石膏(鉱物名同: gypsum, $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ —精神安定に)、石灰(鉱物名:方解石 calcite, CaCO_3 —疥癬、腫瘍の治療)、代赭石(鉱物名:赤鉄鉱 hematite, Fe_2O_3 —腸管疾患の治療)、戎塩(鉱物名:岩塩 halite, NaCl —眼疾患の治療)、青琅干(鉱物名:孔雀石 malachite, $\text{Cu}_2\text{CO}_3(\text{OH})_2$ —皮膚疾患の治療)など、多くの鉱物が記載されている。我が国でも正倉院に残る種々薬帳にも多くの鉱物が薬として紹介されており、正倉院宝物には雲母粉、雄黄(こちらは realgar)、鍾乳石(鉱物学的には方解石と霰石 aragonite CaCO_3 —化学組成は同じだが、結晶系が異なる)、滑石、寒水石(ここでは方解石)、白石英(水晶)、理石(繊維石膏—繊維状を呈する石膏)、芒硝(鉱物名:舎利塩 epsomite, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ —便秘、利尿薬)が現存する。

現代医学からすると、使用する根拠に乏しく、毒性の強いものも少なくないので、その有効性には疑問があるが、そ

れを差し引いても、鉱物の姿に魅了された人々に与える精神的治療効果は大きかったのだろう。

3. 医療に用いられてきた砒素鉱物

砒素は亜砒酸として現在も防虫剤（農業分野でのダニ退治など）、クロム化砒酸銅として防腐剤、砒化ガリウムとして半導体合成に欠かせない。砒素を主成分として含む砒素鉱物は中国、インド、古代ギリシア等で古くから「薬」として利用されてきた^{1,2)}。その一方、強い毒性があることも同時によく知られており、自殺、暗殺などにも用いられてきた負のイメージも強い。

鉱物としては、orpiment（黄色の鉱物—鉱物学上では「石黄」「雄黄」が当てられているが、古来、「雌黄」が使われてきた。明治時代、鉱物名に和名を当てる際に取り違えたらしく、鉱物名と古来の本草学での名称が異なっている。混乱を避けるため、以下 orpiment と realgar は英名で記載する）、鶏冠石：realgar（鮮紅色の鉱物—但し、光等により分解すると黄色くなるので、必ずしも色で

orpiment と区別出来るとは限らない。「雄黄」と呼ばれてきた）に加えて、砒華、方砒素鉱または方砒素華：arsenolite, As_2O_3 （本草では砒石、白砒、白信、信石、砒霜などと呼ばれる。白色の鉱物、天然産の三酸化二砒素、水に溶けると亜砒酸）が用いられてきた。我々鉱物愛好家からすると、orpiment, realgar は鮮やかな色調、中国などに産する迫力ある巨大な結晶が目を引くので、誰しも憧れる存在である



図3 砒華 ドイツザクセン州フライタール産



図1 realgar（鮮紅色）、orpiment（黄色～橙色）—群馬県甘楽郡下仁田町西ノ牧鉱山産



図4 硫砒鉄鉱—大分県大野郡緒方町尾平鉱山産



図2 若林鉱（図1と同じ標本） 鮮黄色の繊維状集合体が確認できる—群馬県甘楽郡下仁田町西ノ牧鉱山産



図5 硫砒鉄鉱—茨城県西茨城郡七会村高取鉱山産

が、砒華となるとマニア以外はあまり馴染みがない。むしろ、鉱物としては硫砒鉄鉱 *arsenopylite*, FeAsS 、硫砒銅鉱 *enargite*, Cu_3AsS_4 、砒四面銅鉱 *tennantite*, $\text{Cu}_{12}\text{As}_4\text{S}_{13}$ 、砒鉄鉱 *loellingite*, FeAs_2 、自然砒 *native arsenic*, As 、スコロド石 *scorodite*, FeAsO_4 などの産出の方が一般的だろう。硫砒鉄鉱の鉄を同じ鉄族元素のコバルト、ニッケルで置き換えた輝コバルト鉱 *cobaltite*, CoAsS 、ゲルスドルフ鉱 *gersdorffite*, NiAsS 、砒鉄鉱の鉄を置き換えたサフロ鉱 *safflorite*, CoAs_2 (但し、天然産出のものは微量の鉄を含んでおり、端成分に近いものは結晶系の異なる斜サフロ鉱 *clinosaflorite* である)、ランメルスベルグ鉱 *rammelsbergite*, NiAs_2 はコバルト、ニッケルの主要鉱石である。淡紅銀鉱 *proustite*, Ag_3AsS_3 のような重要な銀鉱石も含まれる。

実際の砒素鉱物を私のコレクション (Kikuchi Mineral Collections) からご覧にいれよう。

図1は *realgar* (鮮紅色)、*orpiment* (黄色～橙色) 両者の混在した標本である。噴気性鉱床 (火山活動に伴って地表近くで形成された鉱床: 硫黄、*realgar*, *orpiment*, 重晶石 *barite*, BaSO_4 などが稼行対象となる) である群馬県甘楽郡下仁田町西ノ牧鉱山産。北海道定山溪温泉、青森県恐山、宮城県文字鉱山等からも類似の産状が知られている。同じ標本には図2に示す日本原産の新鉱物で鉱物学者、若林弥一郎博士の名を冠した若林鉱 *wakabayashilite*, $[(\text{As}, \text{Sb})_6\text{S}_9][\text{As}_4\text{S}_5]$ を伴っている。黄色の繊維状結晶を呈する。こちらは世界的に非常に産出が稀な鉱物である。

図3は砒華の標本である。ドイツザクセン州フライタール産。白い細かい正八面体の結晶の集合体を成している。石炭層に含まれていた *realgar* ないし *orpiment* が石炭中に含まれる黄鉄鉱の酸化などによる熱で分解し、昇華したもの。我が国でも自然砒や *realgar*, *orpiment* の分解物として、福井県、群馬県等からの産出がごく僅かに知られている。

図4 (大分県大野郡緒方町尾平鉱山産)、図5 (茨城県西茨城郡七会村高取鉱山産) は硫砒鉄鉱の結晶である。尾平鉱山は長柱状の世界的に有名な結晶を産した。これはごく小さな物。高取鉱山のものも単結晶が重なった硫砒鉄鉱としてはやや特異な柱状結晶を呈する。

砒素鉱石としては硫砒鉄鉱が重要で、これを焼却し、酸化蒸散した亜砒酸を冷却昇華させて回収する。国内では戦前 (1930 年代) の最盛期に年間 4000 トンが生産された³⁾。この精錬の際、漏れ出た亜砒酸を含んだ煙による鉱

害 (慢性砒素中毒) が世界各国で発生した。我が国では宮崎県土呂久砒毒事件が有名で、同じ宮崎県の松尾鉱山でも報告がある。現在は 100% 輸入に頼っており、主な輸入先はオーストラリアである。

4. 近代医学における砒素の利用

現代の感染症治療 (やっとう四方山話に関係ある内容が出てきた) において、そのほとんどの基礎理論を築いたのがパウル・エーリッヒである。コッホやパスツールらによって、感染症の原因微生物が 19 世紀末には次々に明らかにされる一方で、治療薬の開発は遅れていた。エーリッヒは様々な細菌を区別する染色法から、「色素が細菌だけを染めることができるということは、その色素は細菌の特有の部位に結合する筈である。細菌に特異的に結合する色素であれば、その中に細菌だけを倒す薬剤があるに違いない。」という考えに至る。これこそ化学療法の基本である「選択毒性」の嚆矢であった。彼はこの理想の薬剤を「*Magic Bullet*: 魔法の弾丸」と名付け、その発見に奔走する。ピーチャンプにより合成されていた有機砒素化合物 アトキシルは当初、癌や皮膚疾患の治療薬として治験が行われた。動物実験から亜砒酸に比べ、遥かに毒性が低く (致死量は 1/40 以下)、その後、トリパノソーマ治療薬として有効なことがわかり、アフリカ睡眠病 (*Trypanosoma brucei* 感染症) への有効性が示されていた⁴⁾。当時のドイツは最先端の化学合成技術を誇っていた。エーリッヒはこの薬物に注目し、様々な誘導体を合成し、遂に No. 606 サルバルサン (アルスフェナミン) がトリパノソーマ、梅毒スピロヘータに有効であることを日本人研究者の秦佐八郎と共に発見した。1910 年には製品化され、最初の梅毒治療薬として上市されている⁴⁾。サルバルサンは注射薬であったため、その後、水溶性のネオサルバルサン (No. 914) が経口薬として開発されたが、ペニシリンの臨床導入後は用いられなくなった。しかし、アトキシル誘導体の有機砒素化合物、メラルソプロールは現在もアフリカ睡眠病の治療薬として使用されている⁴⁾。

無機砒素化合物は、亜砒酸が 18 世紀から 20 世紀初頭まで、ファーラー液 (亜砒酸の炭酸水素カリウム液) として乾癬、梅毒、癌治療薬として用いられ、現代でも外用薬 (商品名: ネオアルゼンブラック) が歯科領域の歯髄失活剤として使用されていた^{1,2)}。亜砒酸の毒性は極めて高く (ヒト

の致死量は100～300 mg)、現在は外用薬としては製造されていない。

5. 亜砒酸(三酸化二砒素)の現代医学への再登場

急性前骨髄球性白血病(acute promyelocytic leukemia; APL)は成人の急性白血病の10～15%を占める白血病である。白血病細胞から多量に産生されるトロンボプラスチン類似物質により凝固が亢進し、全身の血管がつまる播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation: DIC)を起こすことで、顕著な出血傾向をきたす。15番染色体にあるpromyelocytic leukemia gene(PML)と17番染色体にあるretinoic acid receptor- α が転座という形で融合遺伝子となり、その産物である異常タンパク質PML-RAR α が骨髄での血球分化において、前骨髄球以降への分化を妨げることで白血病となる⁵⁾。以前は急性白血病の中でも最も予後の悪い疾患であったが、近年、ビタミンA誘導体の全トランス型レチノイン酸(トレチノイン、商品名:ベサノイド)が導入されて以来、「治る白血病」となった。しかし、全トランス型レチノイン酸無効例や単独での再発例が少なくないことから、新しい治療薬が求められていた。民間療法として中国では白血病治療に亜砒酸が1970年代から用いられてきた経緯があり、1990年代に、中国から亜砒酸(三酸化二砒素)のAPLに対する高い有効性が報告された。その後、米国などで追試が行われ⁵⁾、2000年に米国、2002年にEUでAPL治療薬として承認された。我が国でも2004年に承認され、日本新薬からトリセノックスとして発売されている(図6)。

正確な作用機序は不明な点が多いが、白血病細胞にアポトーシスを誘導すること、PML-RAR α 融合遺伝子産物



図6 注射用亜砒酸(三酸化二砒素)トリセノックス®

を分解して白血病細胞を分化させることがわかっている。全トランス型レチノイン酸と亜砒酸の併用療法は高い有効性と寛解導入率を示すことが明らかにされた。亜砒酸は多発性骨髄腫、成人T細胞性白血病(adult T-cell leukemia: ATL)、急性骨髄性白血病などの他の血液悪性腫瘍、肝細胞癌、膀胱癌、肺癌、子宮頸癌、食道癌、メラノーマなどへの有効性も検討されている^{6,7)}。

「毒を持って毒を制する」である。中国伝統医療でさえもかつて内服薬としての亜砒酸治療にはかなり慎重を期していた。それをいきなり静脈内投与してしまうというのには、どのような発想の転換があったのか。開発経緯に大変興味を持たれる。APL治療に光明をもたらした全トランス型レチノイン酸の発見もそういえば中国からだった。マラリアの伝統的治療から発見されたアルテミシニン(青蒿素)もそうだ。「中国伝統医療、侮りがたし」である。

6. おわりに

鉱物と医療の関係を書き連ねていて、ページが尽きた。アンチモン、セレン、テルル、ランタノイドなど、実は亜砒酸以外にもgeomedical science(というよりmineral medicineと言った方が適切?)のネタはつきない。どんどん感染症四方山話から外れて行くが、続きは編集部のお許しがあれば「Geomedical science-その3」として、紹介したいと思う。

参考文献

- 1) 宮下 振一, 貝瀬 利一. “ヒ素と医薬品”. 日本新薬(株)資料. 2008, 1-11.
- 2) Liu, J.; Lu, Y.; Wu, Q.; Goyer, R.A.; Waalkes, M.P. J. Pharm. Exp. Ther. 2008, 326, 363-368.
- 3) 石原 舜三. 資源地質. 2011, 61, 121-127.
- 4) Riethmiller, S. Chemotherapy. 2005, 51, 234-242.
- 5) Soignet, S.L.; Maslak, P.; Wang, Z.G.; Jhanwar, S.; Calleja, E.; Dardashti, L.J.; Corso, D.; DeBlasio, A.; Gabrilove, J.; Scheinberg, D.A.; Pandolfi, P.P.; Warrell, R.P.Jr. N. Engl. J. Med. 1998, 339, 1341-1348.
- 6) Emadi, A.; Gore, S.D. Blood. Rev. 2010, 24, 191-199.
- 7) Chaa-Khan, A.A.; Borrello, I.; Lee, K.P.; Reece, D.E. Br. J. Haematol. 2010, 151, 3-15.