

## 原子吸光光度法を用いた漢薬「石膏」の溶出量に関する研究

伏見 裕利,<sup>a)</sup> 織田しのぶ,<sup>b)</sup> 伊藤 隆,<sup>a,c)</sup> 柴原 直利,<sup>a,d)</sup> 喜多 敏明,<sup>a,c)</sup> 小松かつ子,<sup>\*a,d)</sup>  
寺澤 捷年<sup>b,d)</sup>

<sup>a)</sup>富山医科薬科大学・和漢薬研究所, <sup>b)</sup>富山医科薬科大学・医学部・和漢診療学講座, <sup>c)</sup>鹿島労災病院, <sup>d)</sup>富山医科薬科大学 21世紀 COE プログラム, <sup>e)</sup>千葉大学・環境健康都市園芸フィールド科学教育研究センター・環境健康総合科学部門

## Quantitative analysis of Chinese crude drug, "Shigao (Gypsum)" extract by atomic absorption spectrometry

Hirotoishi FUSHIMI,<sup>a)</sup> Shinobu ODA,<sup>b)</sup> Takashi ITOH,<sup>a,c)</sup> Naotoshi SHIBAHARA,<sup>a,d)</sup> Toshiaki KITA,<sup>a,c)</sup>  
Katsuko KOMATSU<sup>\*a,d)</sup> and Katsutoshi TERASAWA<sup>b,d)</sup>

<sup>a)</sup>Institute of Natural Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, <sup>b)</sup>Department of Japanese Oriental Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama 930-0194, Japan. <sup>c)</sup>Kashima Rosai Hospital, 1-9108-2 Hasaki-machi-doaihonyo, Kashima 314-0343, Japan. <sup>d)</sup>21<sup>st</sup> Century COE Program, Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan. <sup>e)</sup>Department of Integrated Environmental Health Science, Center for Environment, Health and Field Sciences, Chiba University, Kashiwa-no-ha 6-2-1, Kashiwa, Chiba 277-0882, Japan. (Received December 2, 2004. Accepted January 19, 2005.)

"Shigao (石膏)" is one of the Chinese mineral drugs, derived from calcium sulfate dihydrate (Gypsum,  $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), which has been used as antipyretic for heat in the lung with high fever and dire thirst. In general, Japanese Kampo or Chinese medical doctors have made allowance for the amount of gypsum according to symptom complex of patients when they make decoctions of some formulations such as Byakko-ka-ninjin-to. However, the dissolution rate of gypsum with increasing amount was not clear. We extracted gypsum with hot water to measure the concentration of calcium using the atomic absorption spectrometry. The results showed that the calcium concentration was approximately 200 ppm when 10 g of block form of gypsum was used for one hour extraction and the dissolution rate was increased depending on the amount of gypsum and the length of extraction time. However, in the case of the powder form of gypsum, the calcium concentration was approximately 550 ppm for 15 min extraction and the dissolution rate was almost constant, independent of the amount of gypsum and extraction time. Thus, the block form of gypsum is better to use in order to be able to control the dissolution rate. Moreover, according to X-ray diffraction method and fluorescent X-ray analysis, the crystal structures and the contents of inorganic compounds were not changed before and after extraction, suggesting that the block form of gypsum has the possibility to be used several times.

**Key words** gypsum, atomic absorption spectrometry, calcium, X-ray diffraction method, fluorescent X-ray analysis, scanning electron microscopy.

### 緒 言

「石膏」は『神農本草経』<sup>1)</sup>の上品に「石膏味辛微寒主中風寒熱心下逆気驚喘口乾舌焦不能息腹中堅痛除邪鬼産乳金瘡」と記載されている漢薬で、古来、清熱、止渴、鎮咳薬として白虎加人参湯、麻杏甘石湯、釣藤散などの処方配合される。石膏の基源については日本<sup>2)</sup>及び中国<sup>3)</sup>で、天然の含水硫酸カルシウム ( $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) であると規定されている。漢方医学において石膏は、大黃、附子と共にしばしば“さじ加減”して用いられる代表的な生薬の一つで、漢方処方では通常5~10gを配合すると記載されているが、実際の臨床では、患者の熱感や口渇の程度を指標として使用量を増減することが多い。塩谷ら<sup>4)</sup>は加減一陰煎加龜板膠に、新たに石膏を5~20g加えることにより、成人型アトピー性皮膚炎におい

て著効が得られたことを報告している。

一方、これまで石膏は水に対して難溶であることから、その薬理効果が疑問視されてきた。石膏の水への溶解性に関してはこれまで、硫酸イオンを指標とした研究<sup>5)</sup>や、ICP発光分析による無機成分の溶出挙動に関する研究が報告されている<sup>6,7)</sup>。また、石膏の溶解度は42℃で最高に達するとの報告<sup>2)</sup>がある。さらに、伊藤ら<sup>8-14)</sup>により種々の実験動物を用いた薬理学的な検討が行なわれているが、石膏の量と薬理作用の関係については言及されていない。これまでの報告では、石膏の増量に伴う含有無機成分の溶出量の変化については不明であった。

そこで今回、漢方処方中で石膏を増減する意義を明らかにする研究の一環として、石膏の水に対する溶解性を、カルシウムの溶出量を指標として原子吸光光度法で検討した。日本市場には“砕き”と“粉末”の異なる剤形の石膏が流通して

\*To whom correspondence should be addressed. e-mail : katsukok@ms.toyama-mpu.ac.jp

いることから、剤形の違いが溶出量に及ぼす影響についても検討した。さらに、“砕き”の石膏の再利用の可能性を探る目的で、溶出量の他に、溶出実験の前後の石膏、並びに溶出液を再結晶したものについて、結晶構造、無機成分および形態的な変化の有無をX線粉末回折法、蛍光X線分析法および走査電子顕微鏡を用いて検討した。

## 材料と方法

### 1. 実験材料

「石膏“砕き”」：中国山東省産，大阪市場品，TMPW\* No. 20015。

本品は、 $10 \times 3 \times 3$  mm 程度に砕かれた塊で、100g当りの塊の数は $164.5 \pm 14.2$ 個（平均±標準誤差， $n=10$ ）である。また別に、本品を乳棒と乳鉢で粉碎し、30号（ $500 \mu\text{m}$ ）の篩いを通したものを“粉末”として使用した。

\*「石膏“砕き”」は、富山医科薬科大学和漢薬研究所民族薬物資料館（TMPW）に保管される（Fig. 1）。

カルシウム標準液：和光純薬工業より購入した。

### 2. 実験方法

#### 1) 原子吸光度法

- i) 装置：日立偏光ゼーマン原子吸光度計 Z 5000。
- ii) 測定条件：フレイム方式。フレイムの種類：Air-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>系。測定波長422.7 nm。
- iii) 試料の調製と測定：超純水500mlをナスフラスコに入れ石膏を加え、冷却管を付けて、100°Cの湯浴上で加熱，抽出した。抽出液をろ紙（Qualitative Filter Paper 3, Whatman 社製）を用いて熱時ろ過し、ろ液を500 ml にメスアップしたものについてカルシウム濃度を測定した。カルシウムの溶出量は絶対検量線法で算出した。この時、石膏を加える量，剤形，抽出時間を変えて試験を行った。



Fig. 1 Block form of Shigao (石膏) used in this study (TMPW No. 20015).

#### 2) X線粉末回折法

- i) 装置：島津製作所製 X 線粉末回折装置 XRD-6000。
- ii) 測定条件：X 線管球 Cu を使用，管電圧40 kV，管電流30 mA，走査範囲  $3 \sim 70$  度，ステップ幅0.02度，計数時間0.6秒，スリットDS：1度，SS：1度，RS：0.15 mm。
- iii) 試料の調製：石膏をメノウ乳鉢で研磨し，指頭に感じない程度の粉末として結晶構造の測定を行った。

#### 3) 蛍光X線分析法

- i) 装置：理学電気製蛍光X線分析装置3270E。
- ii) 測定条件：オーダー分析法により石膏中の無機成分を定量し，酸化物の重量%として表した。

#### 4) 走査電子顕微鏡による形態観察

- i) 装置：日本電子製走査型電子顕微鏡 JSM-5300LV。
- ii) 測定条件：加速電圧15 kV，作動距離20 mm で二次電子像を観察した。
- iii) 試料の調製：試料台に両面テープを貼り，その上に石膏の粉末（30号の篩いを通したもの）を振り掛けて粘着固定した。その後，カーボン蒸着（ $300 \text{ \AA}$ ）を行い，走査電子顕微鏡の試料室内に固定した。

## 結果

### 1. 石膏の増量に伴うカルシウム溶出量の変化

超純水500 mlに“砕き”の石膏を各5, 10, 20, 30, 50 g 加えて、100°Cの湯浴中で、湯浴に入れてから1時間加熱抽出した。得られた熱水抽出液のカルシウム濃度は、それぞれ、 $66.6 \pm 11.9$  ppm（平均±標準誤差， $n=3$ ；以下同様）， $206 \pm 11.2$  ppm， $322 \pm 7.8$  ppm， $368 \pm 9.3$  ppm， $437 \pm 11.6$  ppm であり，石膏の増量に伴いカルシウムの溶出量は増加した（Fig. 2-A）。

### 2. 石膏の剤形がカルシウム溶出量に及ぼす影響

“粉末”の石膏を各10, 20, 30g 用いて1と同様の方法で、熱水抽出液を作成し、カルシウム濃度を測定した。その結果、カルシウム濃度はそれぞれ、 $550 \pm 4.4$  ppm， $549 \pm 4.6$  ppm， $563 \pm 11.4$  ppm であり，増量に伴うカルシウム溶出量の変化は認められなかった。“砕き”の石膏を用いた実験結果と比較すると，“粉末”の石膏を用いた場合，10 g では約2.5倍量，30g では約1.5倍量のカルシウムが溶出することが明らかになった。

### 3. 抽出時間がカルシウム溶出量に及ぼす影響

“砕き”並びに“粉末”の石膏各10 g を用い，抽出時間を15, 30, 45, 60, 90, 120分に変えてそれぞれ熱水抽出液を作成し，カルシウム濃度を測定した。その結果，“砕き”の石膏を用いた場合，カルシウム濃度はそれぞれ，131 ppm，150 ppm，190 ppm，227 ppm，262 ppm であり，抽出時間とともにカルシウムの溶出量は増加した（Fig. 2-B）。一方，“粉末”の石膏を用いた場合，15分で536 ppmを示し，以後抽出時間延長に伴うカルシウム濃度の変化は認めなかった。

4. 繰り返し抽出を行った場合のカルシウム溶出量の変化

同一試料を1~10回繰り返し抽出した場合のカルシウム溶出量の変化を検討した。“砕き”の石膏10gを用いて1と同様に1時間抽出した。抽出液をろ過し、残渣の重量を乾燥後測定して、石膏が常に10gになるように新鮮な石膏を補って抽出を行った。その結果、1~10回の抽出で、平均182±4.4 ppmのカルシウムが検出し、カルシウムの溶出量は抽出回数に関わらずほぼ一定であることが判明した。なお、溶液のpHは1~10回の抽出で6.1~6.7の範囲であった。

5. X線粉末回折法

X線粉末回折図について、Joint Committee on Powder Diffraction Standards (JCPDS)のデータに基づき、市場品石膏の鉱物種を検討した。その結果、市場品は鉱物学的に純粋なgypsum(石膏)であり、不純物は認められなかった(Fig. 3)。1時間熱水抽出した後の残渣並びに抽出液をろ過後減圧濃縮し再結晶したのも gypsumで、熱水抽出の前後および再結晶した石膏は結晶構造に変化がなかった。

6. 蛍光X線分析法

蛍光X線分析の結果(Table 1), 市場品石膏, 熱水抽出後の残渣並びに抽出液をろ過後再結晶したものの3点はすべて98%以上のCaSO<sub>4</sub>から成り、SiO<sub>2</sub>が約1%含有されていた。さらに、微量元素としてNa, Al, P, K, Fe, Srが検出された。無機成分の割合は3点で顕著な変化が認められなかった。

7. 走査電子顕微鏡による形態観察

石膏の“粉末”の二次電子像では、長径200 μm程度と長径10 μm以下の柱状の塊が観察された(Fig. 4-A)が、熱水抽出後の残渣では、10 μm以下の塊は認められなかった(Fig. 4-B)。抽出液をろ過後再結晶したものでは長径100 μm程度の針状の塊が観察された(Fig. 4-C)。

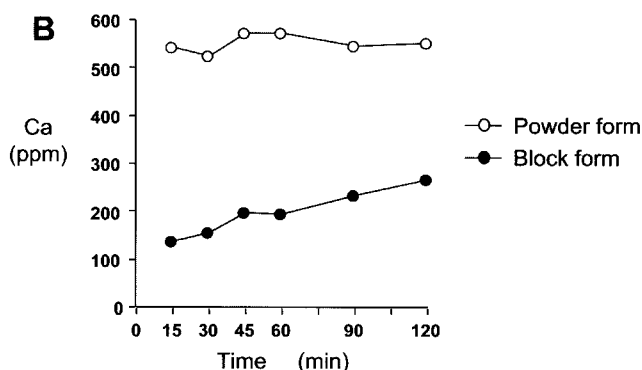
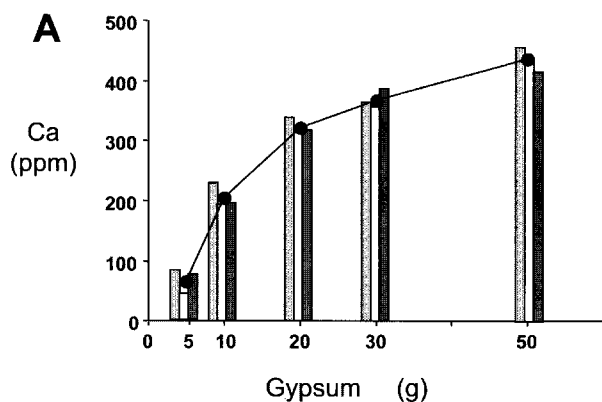


Fig. 2 Concentration of calcium dissolved in hot water. A: Relationship between concentration of calcium and amount of block form of Shigao (Gypsum). 5, 10, 20, 30 and 50g of Shigao were extracted with hot water for 1 hour at 3 times using Liebig condenser. Concentrations in the first (□), second (□) and third (■) extracts, and their average are shown (●). B: Relationship between concentration of calcium and extraction time. Block (●) and powder (○) forms of Shigao were extracted with hot water using Liebig condenser.

結論及び考察

1. 石膏の水への溶出量をカルシウムの溶出量を指標として検討した結果、石膏は微量ながら熱水抽出液中に溶解していることが明らかになった(“砕き”石膏, 10g, 1時間熱水抽

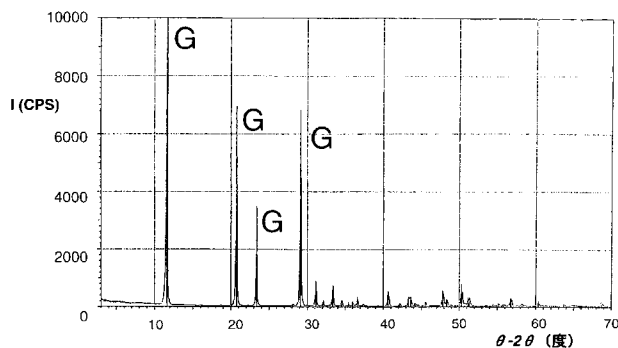


Fig. 3 X-ray diffraction patterns of Chinese crude drug, Shigao. Every sample from before and after extraction, and recrystallization was determined as Gypsum (CaSO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O) to compare with the data of "Joint Committee on Powder Diffraction Standards (JCPDS)." G: Gypsum.

Table 1 Fluorescent X-Ray Analysis of Chinese Crude Drug, "Shigao (Gypsum)"

	Na <sub>2</sub> O	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	SiO <sub>2</sub>	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SO <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> O	CaO	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	SrO	(%)
Before Ext.	-	0.026	1.13	0.029	51.9	0.047	46.7	0.038	0.115	
After Ext.	-	0.023	0.96	0.024	53.0	0.038	45.9	0.021	0.055	
Recrystallization	0.072	0.017	1.52	0.038	52.2	0.074	45.9	0.048	0.130	

Powder form of sample (before ext.) was extracted with hot water for 1 hour and filtrated to obtain the residue (after ext.). The filtrate was recrystallized under the reduced pressure (recrystallization).

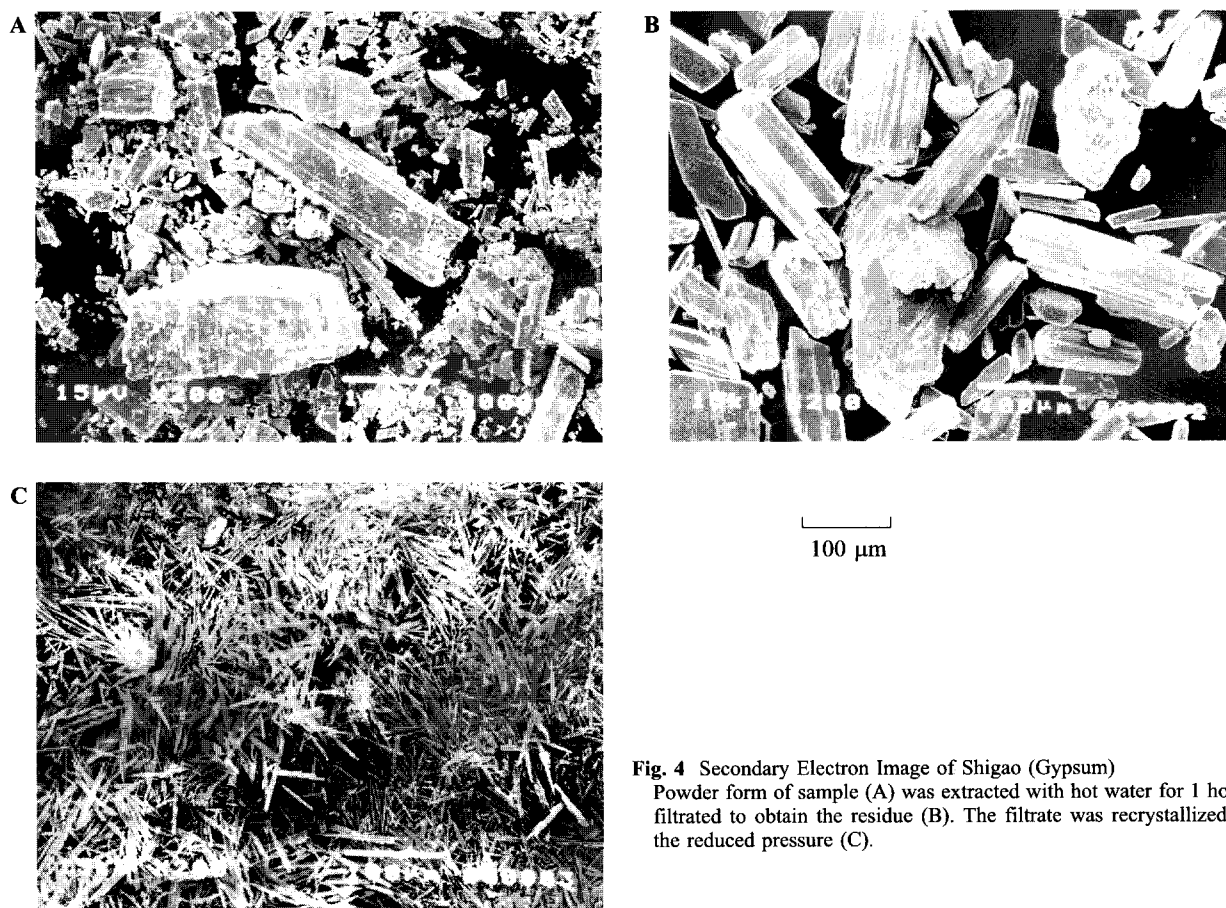


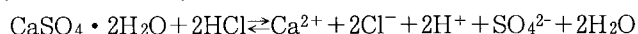
Fig. 4 Secondary Electron Image of Shigao (Gypsum)  
Powder form of sample (A) was extracted with hot water for 1 hour and filtrated to obtain the residue (B). The filtrate was recrystallized under the reduced pressure (C).

出でカルシウム濃度は $206 \pm 11.2$  ppm)。また“砕き”の剤形を用いた場合、石膏の増量に伴い溶出量が増加することを明らかにした。石膏は水に対して難溶性であることからこれまで薬理効果が疑問視されてきたが、石膏は不溶性ではないことが示された。<sup>2,15)</sup>したがって、患者の証に従って石膏の量を増減する処方医師の“さじ加減”は漢方処方の薬効に影響を与える可能性が示唆された。

2. 石膏は“砕き”の剤形の場合、10 g から50 g に使用量を増加することにより、溶出するカルシウム濃度も1時間熱水抽出で平均、約200 ppm から450 ppm へと増加した。一方、“粉末”の剤形では、増量に関係なく約550 ppm と一定であった。また、抽出時間を長くすると、“砕き”では溶出量が増加した(10 g の石膏を2時間抽出すると262 ppm)が、“粉末”では15分以降、約550 ppm でほぼ不変であった。これらの結果から、石膏を熱水抽出した場合、カルシウム濃度が約550 ppm で石膏水溶液は飽和点に達していると推定された。この際、500 ml の水溶液中に溶解している石膏は約1.2 g である。この結果は、石膏の溶解度が最高になる $42^{\circ}\text{C}$  で500 ml 中に1.05 g 溶解するという報告に近似していた。<sup>2)</sup>

3. 剤形の違いによるカルシウムの溶出量の差異の検討からは、“粉末”の石膏を用いた方が“砕き”を用いるよりも使用量が少なく、抽出時間も短くて済むこととなり、より有用

であるように思われる。しかし、“粉末”の石膏を用いて煎じ薬を作製した場合、濾す際に微細な粉末をすべて除去することは困難であり、大量の石膏粉末が煎液中に移行する可能性がある。益富は<sup>5)</sup>、塩酸を加えた水溶液中では通常より多くの石膏が溶解すると報告しており、これは以下の反応式で表すことができる。



したがって、“粉末”を用いた煎液を服用した場合、石膏が胃酸により容易に溶解することが考えられ、十分ろ過されていない煎液をそのまま服用することは、過剰の石膏を体内に摂取することになる。これは副作用出現の危険性が増すことを意味しており、一概にカルシウム溶出量の差異から“粉末”を用いるべきであるとは言えない。

4. 石膏を熱水抽出する前と後、並びに抽出液をろ過後減圧濃縮し、再結晶したものの3点について、X線粉末回折法および蛍光X線分析法で検討した結果、gypsumの結晶構造に違いは認められず、また98%以上が $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ で他の無機成分の割合にも顕著な差異は認められなかった。電子顕微鏡による観察によれば、抽出後では抽出前に比べて長径 $10 \mu\text{m}$ 以下の柱状の塊が消失し、長径 $200 \mu\text{m}$ 程度の塊だけであった。したがって、石膏は他の結晶が溶解する場合と同様に、単位重量当りの表面積が大きな結晶、すなわち小さ

な塊から徐々に溶解していることが明らかになった。

5. 『傷寒論』に記載されている処方では、石膏を煎じる場合に、「石膏を綿（絹）に裹み煎じる」という指示がある。石膏を綿に裹めば、煎じ薬をろ過する時に石膏だけを回収することも容易であり、またろ過時に微細な石膏が溶液中に流出することを防ぐことが可能である。現在に比較して生薬の流通事情が悪かった時代には、石膏を再利用していたのではないかと推察される。本研究において、石膏10gを10回繰り返し抽出したところ、カルシウムの溶出量に変化を認めず、またX線粉末回折法および蛍光X線分析法においても成分組成に変化がみられなかった。このことは、石膏が再利用可能であることを示唆するものであり、資源の有効活用の観点からも見直されるべき方法であると考えられる。一方、溶出するカルシウム量をコントロールすることが可能であること、および無駄なカルシウム溶出を避ける意味から、加減して石膏を使う時には“砕き”の石膏の方が優れていると考えられる。

以上、本研究により、漢方処方中で石膏を用いる場合、さじ加減が意味のあることであり、それは“砕き”石膏を用いた場合に行えることであること、石膏は再利用可能であり、古来の煎じ方を見直すべきであることが明らかとなった。

## 謝 辞

本研究の一部は文部科学省「21世紀COEプログラム」補助金によるものであり、ここに深謝する。また、本研究を行うにあたり、種々ご助言いただき、X線粉末回折を行っていただいた財団法人益富地学会館の諸先生方に深謝する。

## References

- 1) Tao, H.J. ed.: "Bencaojing Jizhu (本草経集注)," Mori, T. revised ed., Vol. 2, South Osaka Printing Center, Osaka, p. 20, 1973.
- 2) The manual of the Japanese Pharmacopoeia editorial committee: "Manual of the Japanese Pharmacopoeia," 14th ed., Hirokawa Publishing Co., Tokyo, pp. D604-605, 2001.
- 3) The Pharmacopoeia Commission of People's Republic of China, "Pharmacopoeia of People's Republic of China", Vol. I, Chemical Industry Press, Beijing, p. 71, 2000.
- 4) Shiotani, Y., Terasawa, K. and Kita, T.: Kampo therapy of atopic dermatitis in adolescents and adults, Oral administration of Kagen-ichiinsen-ka-kiban-kyo-sekko. *Jap. J. Orient. Med.*, **50**, 673-681, 2000.
- 5) Masutomi, K.: "Shosoin Yakubutsu wo cyuushin to suru Kodai Sekiyaku no Kenkyu - Shosoin no Kobutsu I," Nihon chigakukenkylu kaikan, Kyoto, pp. 59-67, 1973.
- 6) Hashimoto, A., Shiba, Y., Nakamura, T., Kuwahara, Y. and Nishi, H.: Studies on the quality evaluation of natural medicines by analysis of inorganic constituents (1) Quality evaluation of mineral natural medicines by ICP-AES analysis. *Nat. Med.*, **56**, 239-246, 2002.
- 7) Hashimoto, A., Shiba, Y., Nakamura, T. and Nishi, H.: Studies on the quality evaluation of natural medicines by analysis of inorganic constituents (2), Dissolution behavior of inorganic constituents from mineral natural medicines. *Nat. Med.*, **56**, 247-254, 2002.
- 8) Itoh, T.: Pharmacological studies of the crystalline gypsum of natural origin using in the Oriental medicine (Part 1), Summary of the senior's references to the pharmacological effects of the gypsum. *Jap. J. Orient. Med.*, **22**, 137-140, 1973.
- 9) Itoh, T.: Pharmacological studies of the crystalline gypsum of natural origin using in the Oriental medicine (Part 2), On the "KATSU" (so-called thirst or dehydrated condition) and the distribution of Ca in several organs after giving the gypsum. *Jap. J. Orient. Med.*, **22**, 141-147, 1973.
- 10) Itoh, T.: Pharmacological studies of the crystalline gypsum of natural origin being used in the Oriental medicine (Part 3), On the general pharmacological action of gypsum. *Jap. J. Orient. Med.*, **23**, 215-224, 1974.
- 11) Itoh, T.: Pharmacological studies of the crystalline gypsum of natural origin being used in Oriental medicine (Part 4), On the absorption of Ca from the intestinal tract after giving gypsum. *Jap. J. Orient. Med.*, **25**, 49-55, 1975.
- 12) Itoh, T.: Pharmacological studies of crystalline gypsum of natural origin being used in the Oriental medicine (Part 5), Properties of several kinds of Kampo-recipes which contain the gypsum, and their pharmacological effects on the bufo's heart and on the blood pressure and bile flow in the rats and cats. *Jap. J. Orient. Med.*, **26**, 139-144, 1976.
- 13) Itoh, T., Fujita, R. and Kudo, T.: Pharmacological studies of crystalline gypsum of natural origin being used in Oriental medicine (Part 6), Antihistamine-, Antiacetylcholine- and Antibarium-Effects of Makyo-Kan-Seki-To and Moku-Boi-To on the isolated Guinea-Pig's smooth muscle organs. *Jap. J. Orient. Med.*, **29**, 161-164, 1979.
- 14) Itoh, T.: Chemistry and Pharmacological Actions on Gypsum. *J. Trad. Med.*, **4**, 56-61, 1983.
- 15) "The Merck Index," 13th ed., Merck and Co., INC., Whitehouse Station, NJ, pp. 284-285, 2001.

\*〒930-0194 富山市杉谷 2630

富山医科薬科大学和漢薬研究所・資源開発研究部門  
生薬資源科学分野 小松かつ子