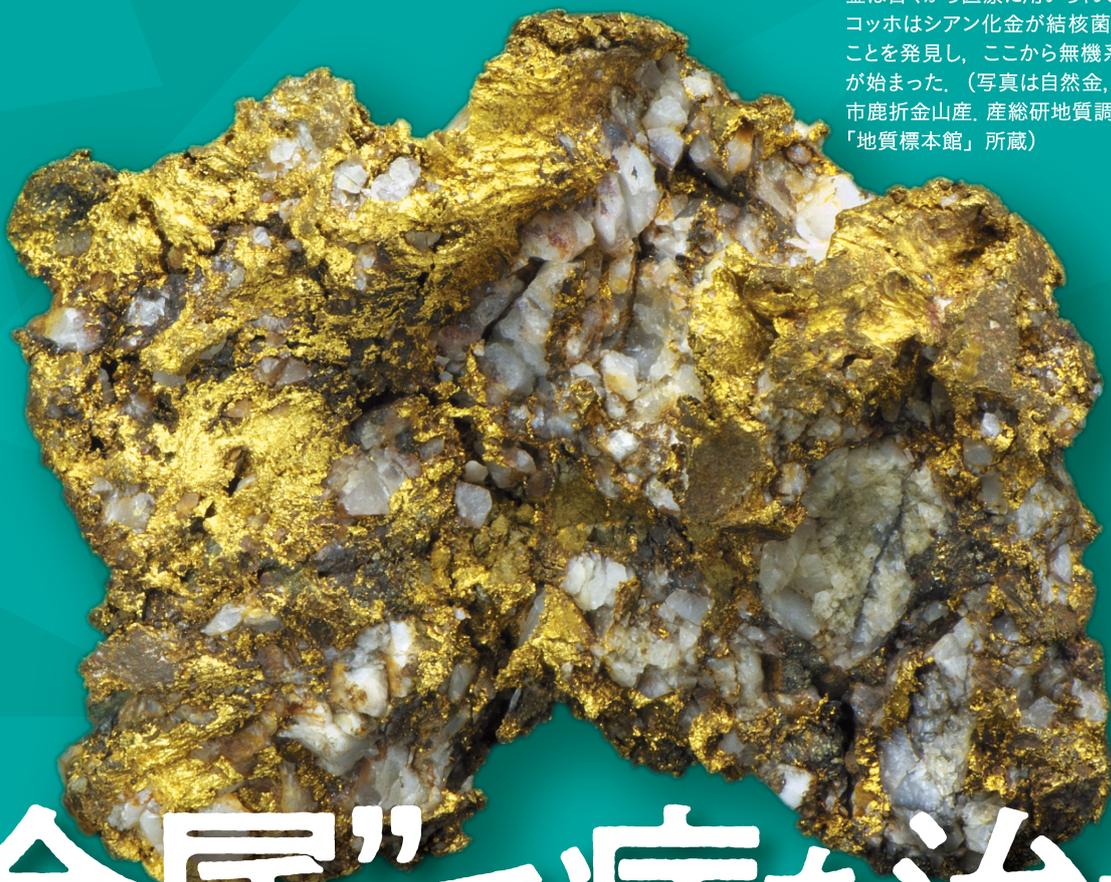


金は古くから医療に用いられてきた。1890年、コッホはシアン化金が結核菌の成長を抑えることを発見し、ここから無機系医薬品の研究が始まった。（写真は自然金、宮城県気仙沼市鹿折金山産。産総研地質調査総合センター「地質標本館」所蔵）



# “金属”で病を治す

金属元素は生体においてイオンや化合物といった形態で含まれているほか、古代から薬の原料成分として採用され、病気を治し健康を維持する上で重要な役割を果たしてきた。

このことを示す慣用語の一つとして「薬石効なく」があり、

「石」、すなわち鉱物が薬と同様に薬効を期待されていたことが分かる。

薬の歴史を紐解くと、多くの金属元素に秘められた多彩な力を改めて認識させられる。

今回は、金属元素と病の関係をテーマに、

有史以来伝えられる“薬効”について様々なエピソードを紹介する。



## 古代から利用されてきた薬<sup>(1)-(3)</sup>

人類が初めて薬を使ったのは、いつのことだろうか。

紀元前3000年頃の古代メソポタミアの粘土板の記録によれば、当時は植物薬250種、動物薬180種、鉱物薬約120種が知られており、発熱を伴う病気、疫病、卒中、眼病、耳の病気、皮膚病、心臓病、リウマチ、性病などの治療のために使われていたという。

紀元前1550年頃に古代エジプトで書かれたエーベルス・パピルスは、かの地の医学の最も古い記録と言われている。これによれば、処方薬800種、植物・動物・鉱物薬700種が使われ、鉱物薬には食塩、硝石（硝酸カリウム）、炭酸ナトリウム、辰砂（しんしゃ、硫化水銀鉱物）、明礬（みょうばん、硫酸アルミニウムカリウム）、胆礬（たんぱん、硫酸銅鉱物）、マグネシウム、瀝青炭（黒色粘着性炭化水素）、鉛白（炭酸水酸化鉛）、鉄、銅、宝石の粉末などが使われていた。対象となっていた傷病は、肺・心臓・腹部の病気、寄生虫感染、腹水浮腫、咽頭粘液疾患、膀胱障害、皮膚病、血管神経疾患、婦人病、小児病、創傷など非常に幅広い。

一方、中国では、後漢から三国時代（25～280年）に成立した本草書である神農本草経（しんのうほんぞうきょう）に、天然薬365種のうち鉱物薬が45種を占めると記されている<sup>(4)</sup>。

日本でも、昔から鉱物が病気の治療に用いられた記録が残っている。8世紀中頃の奈良時代に建設された奈良・東大寺の正

倉院では、当時の宝物（御物）とともに、薬も保存されている。また、益富壽之助が行った鉱物薬（石薬）の調査結果が、1958年に出版されている<sup>(5)</sup>。ここでは約60種類の鉱物性の薬物が確認されており、帳内薬物（日常的に使用される薬物）は19種類、帳外薬物（緊急時に使用される薬物）は6種類あり、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、ケイ素、ヒ素、鉄、鉛、水銀などを含むものが全体の30%を占めていることが明らかになっている。

いずれの記録から見ても、私たちの祖先は自然の植物や動物、鉱物を利用して薬を作り、利用してきたことが窺える。

## 錬金術から継承された薬の研究

価値の低い金属から価値の高い金属（特に金）を生み出そうとする、いわゆる錬金術は、古代エジプトに始まり、アラビアで発展して、10世紀ごろ確立された<sup>(6)</sup>。残念ながら金を作り出すことはできなかったが、金属についての科学的な考え方、抽出技術、ガラス器具などは中世のヨーロッパに伝えられた。

金属化合物を薬に利用することについて科学的な起点となったのは、16世紀に活躍したスイスの医学者、パラケルススである。パラケルススは鉱山で様々な鉱物を採取し、精製して、鉄、水銀、アンチモン、鉛、銅、ヒ素などの金属を含む化合物を内服薬として用いた。また、彼は「すべての物は毒であり、その毒性は量で決まる」と説いた。摂取量

をコントロールすれば薬として使うことができるという考え方、いわゆる「用量依存性」をこの時代に見出したことは、極めて画期的なことであった<sup>(1)-(3)</sup>。

当時の医師の役割は、患者の体内に溜まった有害な物質を嘔吐により排出させることだったと言われている。医師であったパラケルススが用いた嘔吐剤には酒石酸アンチモンカリウム（吐酒石）があり、これはアンチモンを含む容器の中にワインを入れて温めることによって得られる石であった。ちなみに、アンチモンには虫除け効果があることが知られており、アイシャドウにも使用されていた（図1）。

17世紀頃、医学研究において「体内における必須元素の欠乏が、病気の原因となる」と考えられるようになり、各種元素に関する研究が盛んになった。元素欠乏の代表的な例は、鉄分の不足による貧血症である。19世紀には、ヨウ素の不足により甲状腺腫が起こることが明らかになった。その後、甲状腺腫の患者の地理的分布が調査された結果、内陸部に住む人に比べ、海岸部に住む人には甲状腺腫が少なかった<sup>(7)</sup>。そこで、内陸部に住む人にヨウ素を含むワカメの摂取を促したところ、症状が改善したという。

様々な元素に関する研究の進展の過程で、金属元素を含むタンパク質や酵素が多く発見されるようになった（表1）が、これには微量元素の分析技術の進歩が大きく影響した。さらに様々な病気と元素との関係が明らかになり、元素の特性を生かして薬を創っていくという発想から、多くの薬が開発されていった。

## 近代的な医薬品研究の始まり

鉱物を使った薬は専門的には無機系医薬品と呼ばれ、①無機化合物、②無機元素と有機化合物とが配位結合してできた金属錯体（錯塩）、③無機元素と有機化合物中の炭素との結合を含む有機無機元素複合体（有機金属化合物）、の3種類に分けられる<sup>(8)</sup>。現在の一般的な医薬品のうち99%は有機化合物系の医薬品であり、無機系医薬品の占める割合は極めて小さい。しかし、無機系医薬品には有機系医薬品には見られない特有用な治療効果が見いだされている。

次に、金属元素を用いた無機系医薬品研究の代表的な例を紹介する。1882年、

図1 アイシャドウに使われたアンチモン



エジプトの女王、クレオパトラのブルーのアイシャドウにはアンチモンと銅が使われていた。アンチモンの虫除け効果が古くから知られていたからである。（写真は映画「クレオパトラ」1963年（米）より。©Getty Images）



柱状の結晶が美しい輝安鉱は、アンチモンを含む鉱物である。輝安鉱はスティブナイト（Stibnite）と呼ばれるが、この語源はアイシャドウを意味するギリシャ語のスティビ（Stibi）であり、アンチモンの元素記号Sbも同じ語源から名づけられた。（写真は輝安鉱、愛媛県西条市産、産総研地質調査総合センター「地質標本館」所蔵）

ドイツのコッホは結核菌を発見し、その成長を抑制する効果のある化合物を見つけようと様々な化合物を結核菌に加えてみたところ、塩化金やシアン化金 (AuCN) などの金化合物に効果があることを発見した。

さらに、当時は結核の一種と考えられていたリウマチ性関節炎に対しても、その治療に金チオ硫酸ナトリウム (Na<sub>3</sub>Au (S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) などの金化合物の適用が試みられたが、毒性のため中止された。しかしその後、1927年に金チオグルコース錯体の有効性が確かめられ、1960年には注射剤の金チオリンゴ酸ナトリウム (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>AuNa<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SとC<sub>4</sub>H<sub>4</sub>AuNaO<sub>4</sub>Sの混合物、シオゾール®)、1976年には経口投与剤のオーラノフィン (C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>AuO<sub>9</sub>PS) が見いだされた<sup>(9)</sup>。これらの錯体分子はいずれも、生体内には見られない金-硫黄結合を持つことから、このような特徴を持つ化合物が難病改善に役立つ可能性を示した例として注目された。

また、細菌学者エールリヒと日本からドイツに留学した細菌学者の秦佐八郎による梅毒治療薬の研究もよく知られている。1910年、2人は梅毒の治療薬として、ヒ素を含む有機ヒ素化合物であるサルバルサン606

(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>AsNO)を開発した。このときエールリヒは、現代の医薬品開発の基盤となる「化学療法」や「特効薬」という新しい考え方を提案した<sup>(8)</sup>。化学療法とは、病原微生物が生体に侵入して増殖した時に起こる感染症に対し、化学物質を用いて病原菌を撲滅し、症状を治癒させる療法のことであり、サルバルサンは世界最初の化学療法剤と言われる。その後、サルバルサンの使用により梅毒の患者数は半減し、1940年代にペニシリンが登場するまで用いられた。

## 現在使われている 代表的な無機系医薬品

現在使われている代表的な無機系医薬品の例を紹介する。

### ■白金を含む抗がん剤<sup>(8)</sup>

白金を使用した抗がん剤としてシスプラチン (Cl<sub>2</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>Pt) が知られているが、この薬は予期せぬ偶然、セレンディピティから生まれた。大腸菌の研究者であったローゼンバーグは、大腸菌を塩化アンモニウムを含む溶液に入れた際の挙動を調べていたところ、電流を流すと大腸菌が細長くなり、増殖が抑えられることを発見した。その原因を探るうち、白金電極から溶け出した白金イオンが塩化アンモニウムと結合してシス型の白金-アンモニア錯体となり、大腸菌の増殖を

阻害していたことが明らかになった。

その後ローゼンバーグは、100年以上も前に合成されていたペイロン塩が実はシスプラチンであり、これが動物の腫瘍抑制に効果があることを発見し、人間のがん治療にも用いられ、大いに役立てられた。

しかし、抗がん剤として第1世代に当たるシスプラチンはその効果の反面、毒性が強かったことから、その後より安全性の高い白金錯体が世界的に探索された。その結果、第2世代のカルボプラチンやネダプラチンが開発され、さらに1976年、日本の喜谷喜徳によって、第3世代の白金錯体と呼ばれるオキサリプラチンが開発された。

### ■鉄を含む高リン血症治療薬<sup>(8)(10)</sup>

透析や腎臓病では、腎臓からのリン排泄が低下すると高リン血症となる。治療には、消化管からのリン吸収を抑制するアルミニウム制酸剤、沈降炭酸カルシウム、炭酸ランタン水和物などが用いられてきたが、近年ではさらに安全性の高い薬として、クエン酸鉄 (III) 水和物 (リオナ®) が開発・使用されている。この薬では、必須元素である鉄が消化管内でリン酸と結合し、リンの消化管吸収を抑制する働きが認められている。

### ■亜鉛を含むウィルソン病治療薬と抗潰瘍薬<sup>(8)</sup>

ウィルソン病とは、肝臓、腎臓、脳などに銅が多量に蓄積して肝機能低下などの障害を起こす先天性の銅代謝異常症である。治療としては、銅の摂取制限や排出促進などが行われる。低分子化合物である酢酸亜鉛水和物を投与すると、亜鉛成分が腸管

表1 金属含有タンパク質・金属含有酵素の例<sup>(11)</sup>

金属元素	金属タンパク質・金属酵素・ビタミン
鉄 (Fe)	ヘモグロビン ミオグロビン 鉄-硫黄タンパク質
亜鉛 (Zn)	カルボキシペプチダーゼ サーモリシン スーパーオキシドジスムターゼ
銅 (Cu)	セルロプラスミン スーパーオキシドジスムターゼ アスコルビン酸オキシダーゼ メタロチオネイン
セレン (Se)	グルタチオンペルオキシダーゼ
マンガン (Mn)	コンカナバリン アルカリホスファターゼ スーパーオキシドジスムターゼ
モリブデン (Mo)	キサンチンオキシダーゼ
ニッケル (Ni)	ニトロゲナーゼ ウレアーゼ
バナジウム (V)	プロモベルオキシダーゼ
カドミウム (Cd)	メタロチオネイン
コバルト (Co)	ビタミンB <sub>12</sub> の成分

表2 人間の体内における元素と必須元素  
(太字は必須元素)<sup>(11)</sup>

多量元素 (体内残存量 1%以上)	酸素、炭素、水素、窒素、カルシウム、リン
少量元素 (0.01~1%)	硫黄、カリウム、ナトリウム、塩素、マグネシウム
微量元素 (0.0001~0.01%)	鉄、フッ素、ケイ素、亜鉛、ストロンチウム、ルビジウム、鉛、マンガン、銅
超微量元素 (0.0001%未満)	アルミニウム、カドミウム、スズ、バリウム、水銀、セレン、ヨウ素、臭素、モリブデン、ニッケル、ホウ素、クロム、ヒ素、コバルト、バナジウム

# 健康を支える金属元素の役割

## INTERVIEW

## 病を治す金属元素のパワー

ある種類の動物は、岩塩を舐めて体内の塩分を補うという。人間も同様に、古代から天然の鉱物や温泉などを通じて必要な元素を摂取してきたのではないだろうか。それによって病気が治り、効果があることを知る。偶然の連続と経験知から、鉱物が薬に使われるようになったと想像できる。また、自然金や自然銅など独特の光沢がある鉱物を見て、古代人は未知のパワーを感じ取ったのだろう。古代の薬では、無機元素の果たした役割は大変大きかったことだろう。その後、生命科学の歴史の中で、人体には多くの元素が存在し、20数種類の元素が健康を維持するため

に欠かせない必須元素であることが明らかになった。

1910年の化学療法の発見が契機となり、無機元素とそれを含む金属錯体の能力が引き出され、それ以降、多くの無機系医薬品が開発されてきた。これらの薬は多くの人々の病気を治し、健康を守り、現在も世界中で多くの薬が開発されている。

今後期待される薬品に、核医学治療\*を対象とした放射性核種がある。日本では現在4種類の放射性核種が核医学治療に承認されており、さらに新しい核種の探索の研究も進んでいる。この分野でも、金属元素は大きな役割を果たすことが期待されている。



桜井 弘さん

京都薬科大学名誉教授

\*核医学治療：放射性同位元素を特定の疾患部やがん病巣に集中させ、放出される放射線の力により細胞を死滅させる治療法。

粘膜上皮細胞において金属キレート作用を有するメタロチオネイン（システインに富む金属結合タンパク質）の生成を誘導し、その増加したメタロチオネインが銅と結合して体外に排出させ、結果として銅の体内吸収を抑制する働きがあり、治療薬として承認されている。

また、既に潰瘍抑制作用が発見されていた亜鉛イオンとカルノシン（ $C_9H_{14}N_4O_3$ ）を結合して合成された亜鉛-カルノシン錯体（ポラプレジック）は相乗的に作用して胃潰瘍治療作用を持つことが藤村一と高美茂夫らにより発見され、こちらも医薬品として承認されている。

我が国では古くから多くの無機系医薬品が開発されてきた。例えば、1961年に開発された胃腸薬の銅-クロロフィルカリウム（サクロン®）は、クマザサから抽出した成分を銅錯体に変換したものである。

また、胃粘膜の修復作用を持つ薬の開発では、抗ペプシン（タンパク質を分解する酵素）作用・胃粘膜保護作用を持つショ糖硫酸エステルアルミニウム塩（スクラルファート、 $C_{12}H_{54}Al_16O_{75}S_8$ ）が1968年に開発された。

## 必須元素とサプリメント

人体内に存在している元素は、存在量別に4つのグループに分けられる（表2）。体内存在量が1質量%以上の元素は「多量元素」と呼ばれ、酸素、炭素、水素、窒素、カルシウム、リンがある。これらを合計すると、体重の98.5%を占める。続いて0.01~1%の元素は「少量元素」と呼ばれ、多量元素と合わせると体重の99.4%を占める。これより量が少ない「微量元素」は体内存在量が0.0001~0.01%、「超微量元素」は0.0001%未満である。しかし、存在量が少ない元素にも、人間の生存にとって不可欠な必須元素が多い。人体で必須元素が欠乏すると様々な症状が現れ、その元素を補うと症状が回復する。これは、その元素が体内で特有の役割を果たしていることを示す。この必須元素の働きがあつてこそ、人間は生命活動を営むことができる。

現代人が金属元素を摂取する手段の一つに、サプリメントの利用がある。多忙な生活や偏った食生活により必要な栄養素を十分に摂取できない場合、サプリメントがそれ

を補い、栄養バランスを整える手助けとなる。

近年、亜鉛の欠乏がよく指摘されている。日本では、推奨される亜鉛摂取量に多くの人が達していないという問題があり、特に子どもや高齢者、若い女性で深刻化している状況が指摘されている。亜鉛イオンは300種以上の酵素に存在し、人体にとって重要な微量元素である。亜鉛の欠乏は、皮膚炎や口内炎など多くの症状を引き起こす。亜鉛は食品から摂取する量が少ない上に、体内でタンパク質に結合し代謝を受け、体外に排出されるため、欠乏しやすい性質がある。

亜鉛欠乏の対策として、サプリメントの摂取がある。亜鉛は比較的毒性が低い元素であり、サプリメントで摂取しやすい。最近、サプリメントの摂取について関心が高まっているが、毎日の食事から必須元素をバランス良く摂取するだけでなく、必要に応じてサプリメントを利用することも一つの方法と考えられている。

こうして見てくると、人体と金属元素とは深い関わりを持っていることに改めて気付かされる。私たちが健康な生活を送る上で、金属元素は重要な役割を果たしている。

## 文 献

- (1) ルネ・ファーブル, ジョルジュ・ディルマン, 奥田 潤, 奥田睦子共訳: 薬学の歴史, 文庫クセジュ, 白水社, (1969).
- (2) 桜井 弘: RIONA PRESS, 1(2014), 1-4.
- (3) 桜井 弘: 金属は人体になぜ必要か, 講談社ブルーバックス, 講談社, (1996).
- (4) 川原秀城: 毒薬は口に苦し, 大修館書店, (2001).
- (5) 益富壽之助: 正倉院薬物を中心とする古代石薬の研究 正倉院の鉱物I, 日本礦物趣味の会, (1958), 221.
- (6) ブリタニカ国際大百科事典小項目事典, コトバンクホームページ <https://kotobank.jp/dictionary/britannica/1835/> (accessed, Jul. 8th, 2024)
- (7) 糸川嘉則: 最新ミネラル栄養学, 健康産業新聞社, (2000).
- (8) 桜井 弘: 薬学雑誌, 50(2015), 7-12.
- (9) 桜井 弘編著: 元素118の新知識第2版, 講談社ブルーバックス, 講談社, (2023).
- (10) 松村謙二: 薬学雑誌, 135(2015), 545-549.
- (11) 桜井 弘: Biomed. Res. on Trace Elements, 26(2015), 140-146.