

医療現場側から大学での漢方教育に期待すること

本間 真人^{a,b}

Education Program of Kampo-medicine for Undergraduates in Preparation for Clinical Setting

Masato Homma^{a,b}

^aDepartment of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Medicine, University of Tsukuba; 1-1-1 Tenno-dai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan; and ^bDepartment of Pharmacy, University of Tsukuba Hospital; 2-1-1 Amakubo, Tsukuba, Ibaraki 305-8576, Japan.

(Received August 18, 2015)

Kampo-medicine has become popular in Japanese medical practice combined with western medicine. For example, Daikenchu-To for intestinal obstruction after surgical operation, Shakuyakukanzo-To and Goshajinki-Gan for anti-cancer agents-induced neuropathy, and Yokkan-San for behavioral psychological symptoms of dementia are alternatively used in addition to conventional treatments in Japan. However, combined use of Kampo-medicine and western medicine may cause unexpected adverse events including undesirable drug-drug interactions because Kampo-medicine was not originally developed to be used with western medicine. Although adverse effects of Kampo-medicine are rare compared with those of western medicine, severe events such as liver dysfunction and interstitial pneumonia have been reported in increasing trends. Medical staff including pharmacists, therefore, should be aware of the onset of adverse events before the patients' symptoms become severe. Several adverse effects are caused by chemical constituents such as glycyrrhizin in licorice for pseudoaldosteronism and geniposide in *Gardeniae fructus* for mesenteric phlebosclerosis. To understand the adverse effects of Kampo-medicine, pharmacists should learn trends in current medication as well as pharmacology and toxicology of the chemical constituents in pharmacognosy. These issues should also be addressed in educational materials for students of clinical pharmacy and pharmacy practice.

Key words—Kampo-medicine; current medication; education program; pharmacy student

現代医療において漢方薬は、古典とは異なる使用方法（西洋医学との併用）で急速に普及している。術後のイレウスに対する大建中湯¹⁾、抗がん剤の末梢神経障害に対する芍薬甘草湯²⁾や牛車腎気丸³⁾、認知症の周辺症状（behavioral psychological symptoms of dementia; BPSD）に対する抑肝散⁴⁾など西洋医学を補完する使用方法である。このような使用法は漢方薬が処方として確立した時代には想定されておらず、新たな有害事象（薬物相互作用や副作用）の発現との関連も指摘されている。薬剤に起因した有害事象を未然に防ぎ、適正使用を推進することは、薬剤師に求められる最も重要な役割であり、

漢方薬においても例外ではない。そのような薬剤師を養成するための大学における漢方教育に対して、医療現場から期待する教授内容を述べてみたい。

漢方薬の使用状況の推移

まず、漢方薬の使用動向について紹介する。Figure 1は医師の漢方薬の使用に関する日経メディカルが行ったアンケート調査結果である。⁵⁾「漢方薬を使用している」と回答した医師は、1979年当時は28%程度であったが、1980年代の後半から1990年代にかけて上昇し、1993年に76%、2010年には86%に達しており、「漢方薬を使用したことがある」との回答も含めると、現在では90%以上の医師がなんらかの治療を目的として漢方薬を使用している。この背景として漢方薬が、取り扱いの容易なエキス製剤として保険適用されたこと、西洋医学では有効な治療法がない疾病や症状に対して古典にはない新しい使用方法が開発されたこと、医育機関である大学病院等に漢方外来が設置されたこと、さ

^a筑波大学医学医療系臨床薬剤学（〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1）、^b筑波大学附属病院薬剤部（〒305-8576 茨城県つくば市天久保2-1-1）

e-mail: masatoh@md.tsukuba.ac.jp

本総説は、日本薬学会第135年会シンポジウムS56で発表した内容を中心に記述したものである。

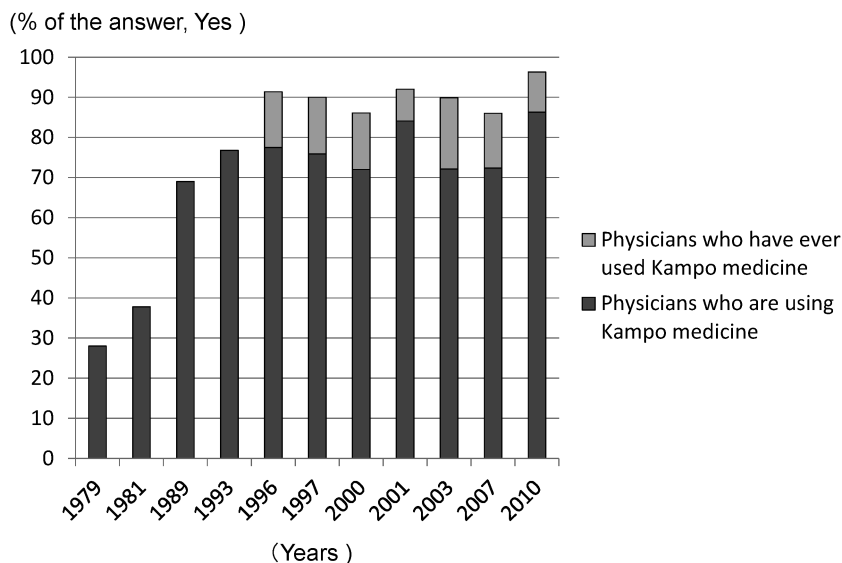


Fig. 1. A Questionnaire Survey for the Use of Kampo-medicines in Physicians

らに 2001 年に医学教育モデルコアカリキュラムに「和漢薬を概説できる」が掲載され、2012 年度の改訂で「和漢薬（漢方薬）の特徴や使用の現状について概説できる」と教育内容が具体化されたことが大きく影響していると考えられる。

このうち、モデルコアカリキュラムの改訂は、漢方薬の使用動向を反映したものであろう。すなわち、難治性の疾患や西洋医学では対処が困難な症状に対する漢方薬の新しい使用方法であり、その代表例として上述した、大建中湯、芍薬甘草湯、牛車腎気丸、抑肝散の投与が挙げられる。このような使用法は現代医療の中で開発されたものであり、したがってその有効性と安全性に関する情報は古典に記載されていないことから、現代医療の中で構築しなければならない。特に新たな有害事象（薬物相互作用や副作用）の発生も指摘されており、その解決が薬学や薬剤師に求められている。

漢方薬の有害事象

漢方薬の副作用は西洋薬と比べて発現頻度が低いことから、その危険性については医療従事者であっても認識は十分でなく、発見が遅れて重症化する例が少なくない。医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用による健康被害が生じた場合に、医療費等の給付を行い、被害者の救済を図る医薬品副作用救済制度が適用されるが、その中に漢方薬の報告もある。2009–2013 年の 5 年間に本制度によって救済された 4721 件の原因薬 8147 品目うち、漢方薬は

234 品目あり、全体の 3% を占めている。⁶⁾ すなわち、漢方薬にも救済制度の対象となる重篤な副作用が一定の割合で発現しているのである。2014 年 4 月に救済対象となった漢方薬の一覧を Table 1 に示す。対象となった 9 件のうち、5 件が一般用医薬品、4 件が医療用医薬品であり、⁷⁾ 成分含量が医療用よりも少ない一般用医薬品でも発現していることに注目したい。また、副作用の内容も間質性肺炎、薬物性肝障害、皮膚粘膜眼症候群などであり、医療用と一般用に違いはみられない。

このような状況は、医療用漢方エキス製剤の添付文書改訂にもみられる。Table 2 は最近の改訂内容を示したものであるが、^{8,9)} 肝機能障害・黄疸、間質性肺炎、偽アルドステロン症など重篤な副作用の追加が毎年報告されている。^{8,9)} これらの副作用は大きく 2 つに分類される。すなわち、不特定の処方にもみられる肝機能障害・黄疸や間質性肺炎と特定の生薬成分(甘草のグリチルリチンや山梔子のゲニポシド)を含有する処方にもみられる偽アルドステロン症や腸間膜静脈硬化症¹⁰⁾ である。前者は因果関係が明らかでないためその予測は困難であるが、後者は原因成分を含む該当する漢方薬の処方内容を把握しておくことで患者への注意喚起が可能である。薬剤師は少なくとも後者の副作用に対処できる知識を身につけておく必要があり、大学における漢方教育では、含有成分に関する生薬学と薬理学の教授が求められる。Table 3 に代表的な生薬成分の薬理作用と副作用を

Table 1. Kampo-medicines in Relief System for Drug-Induced Adverse Events^a

症例	商品名	生薬／漢方処方	副作用
70代, 男	新六光U (一般用)	バルベリン, ゲンノシヨウコ, シャクヤク, カンゾウ, ロート	皮膚粘膜眼症候群 (SJS)
50代, 女	命の母A (一般用)	ダイオウ, カノコソウ, ケイヒ, センキョウ, ソウジュツ, シャクヤク, ブクリョウ, トウキ, コウブシ, ゴシュユ, ハンゲ, ニンジン, コウカ	薬物性肝障害に続発した急性肝不全
50代, 女	イスクラ清営顆粒 (一般用)	ジオウ, シャクヤク, オウゴン, ダイオウ, ポタンビ, サンシシ	薬物性肝障害
50代, 男	ナイシトールG (一般用)	防風通聖散	間質性肺炎, 薬物性肝障害
60代, 男	カコナル葛根湯満量処方 (一般用)	葛根湯	汎発型薬疹
70代, 男	クラシエ柴苓湯エキス細粒 (医療用)	柴苓湯	間質性肺炎
80代, 女	ツムラ柴朴湯エキス顆粒 (医療用)	柴朴湯	間質性肺炎
80代, 女	ツムラ六君子湯エキス顆粒 (医療用)	六君子湯	薬物性肝障害
40代, 女	〔東洋〕加味逍遙散エキス細粒	加味逍遙散	薬物性肝障害
	〔東洋〕清心蓮子飲エキス細粒	清心蓮子飲	
	ツムラ半夏白朮天麻湯エキス顆粒 (医療用)	半夏白朮天麻湯	

^a The data reported to PMDA in 4/2014.

Table 2. Revision of the Package Insert of Kampo-medicines in 2010–2014

Years	Kampo-medicine	Classification	Side effects
2014	Yokkan-san	Severe side effects	Heart failure, Rhabdomyolysis
	Inchinkoh-to	Severe side effects	Mesentery phlebosclerosis
2013	Ohrengedoku-to	Severe side effects	Mesentery phlebosclerosis
	Kamishoyoh-san	Severe side effects	Mesentery phlebosclerosis
	Shinniseihai-to	Severe side effects	Mesentery phlebosclerosis
	Ryutanshakan-to	Severe side effects	Interstitial pneumonia
2012	Daikenchu-to	Severe side effects	Interstitial pneumonia
	Sairei-to	Severe side effects	Severe hepatitis
2011	Hangekohboku-to	Side effects	Hypersensitivity
	Sanbutuougon-to	Side effects	Hypersensitivity
	Shakuyakuzanzo-to	Severe side effects	Interstitial pneumonia
	Gorin-san	Severe side effects	Interstitial pneumonia
	Unsei-in	Severe side effects	Interstitial pneumonia
	Sanohshashin-to	Severe side effects	Interstitial pneumonia, Liver injury, Jaundice
2010	Yokkan-san	Severe side effects	Interstitial pneumonia, Liver injury, Jaundice
	Ryutanshakan-to	Severe side effects	Liver injury, Jaundice
	Maoh-to	Side effects	Liver injury
	Eppikajutu-to	Side effects	Hypersensitivity

示したが,¹¹⁾ これらを理解しておくことがその成分を含む漢方薬の服薬指導や併用薬のチェックに役立つ。

抑肝散による偽アルドステロン症

添付文書改訂に至る副作用は、いずれも使用頻度の高い処方で見られる特徴があり、単なる成分薬理の理解だけでは説明できない。上述したように古典とは異なる漢方薬の使用法もその発現に影響しており、それらを把握するためには臨床薬学や薬物治

療学の知識が必要である。医学教育モデルコアカリキュラムの2012年度改訂でも「和漢薬（漢方薬）の特徴や使用の現状について概説できる」と記述されており、使用実態の把握が適正使用の上で重要であることを述べている。その重要性について、抑肝散を例に指摘したい。

Figure 2は抑肝散の売り上げと副作用の報告件数について示したものである。抑肝散は、2005年当初、売り上げは年間3億円程度であったが、認知症

Table 3. Side Effects of Chemical Constituents of Herbs^a

Herbs	Constituents	Action	Symptoms	Notes
<i>Ephedra</i>	ephedrine	Adrenergic effects	insomnia, palpitation, tachycardia, hypertension, perspiration, difficult urination	cardiovascular disease, elder patients, concomitant with adrenergic drugs
<i>Licorice</i>	glycyrrhizin	potassium excretion	pseudoaldosteronism (hypokalemia, myopathy, hypertension), rhabdomyolysis	concomitant with diuretics or glycyrrhizin products
<i>Aconitum</i>	aconitine mesaconitine	Neurotoxin	palpitation, rush of blood to head, nausea, tongue numbness	<i>Aconitum</i> poisoning
<i>Rhubarb</i>	anthraquinone	catharsis	diarrhea, abdominal pain	
<i>Mirabilite</i>	Na ₂ SO ₄	catharsis	diarrhea, abdominal pain	
<i>Sinomenium stem</i> <i>Akebia stem</i>	aristolochic acid	kidney injury	renal dysfunction, renal failure	
<i>Gardenia fruit</i>	genipine	unknown	mesentery phlebosclerosis (abdominal pain, nausea, diarrhea etc.)	long term administration (5 years<)

^a Modification of Nyumon Kampo Igaku (Nankodo).

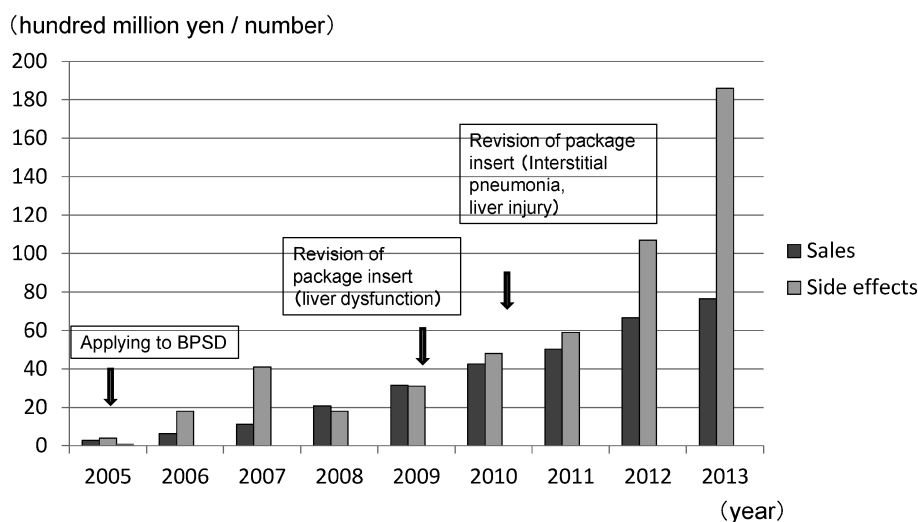


Fig. 2. Change in the Drug Sales and Occurrence of Side Effects in Yokkan-san

の BPSD に対する有効性が報告されたのちから、急激に増加し、2013 年には 77 億円に達し、8 年間で使用量も 26 倍に伸びている。使用量の増加に伴い副作用の報告件数も着実に増加し、2009 年と 2010 年には相次いで添付文書の改訂（それぞれ肝機能異常と間質性肺炎・肝機能障害の追加）が行われている。このことは発現頻度の低い重篤な副作用でも使用量に応じてある一定の割合で起こることを示している。

さらに 2014 年 2 月、抑肝散の添付文書改訂において、重大な副作用に偽アルドステロン症に起因した「心不全、横紋筋融解症」が追加された (Table 2)。偽アルドステロン症は、甘草の主成分であるグリチルリチンの副作用であり、グリチルリチンとし

て 100 mg/日以上、又は甘草含量が 2.5 g/日以上 of 医療医薬品に対して禁忌の項目を設けて注意喚起されている。抑肝散の場合、甘草含量が 1.5 g/1 日量と少ないため、それほど注意が必要な処方ではないはずである。しかし、現実には予想と異なっている。Table 4 は、2005–2010 年に医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA) に報告された芍薬甘草湯、小青竜湯、半夏瀉心湯（それぞれ甘草含量が 6.0, 3.0, 2.5 g/1 日量）の総副作用に占める偽アルドステロン症関連の副作用の割合を抑肝散と比較したものである。⁸⁾ 偽アルドステロン症関連の割合は抑肝散を除くと、ほぼ甘草含量に比例して増加している。しかしながら、抑肝散は甘草含量が少ないにもかかわらず、小

Table 4. Glycyrrhizin Related Side Effects^a

Number of side effects	Shakuyakukanzo-to (6.0 g) ^b	Shoseiryu-to (3.0 g) ^b	Hangeshashin-to (2.5 g) ^b	Yokkan-san (1.5 g) ^b
Total	203	31	25	48
Pseudoaldosteronism	41	0	0	8
Hypokalemia	65	3	1	15
Myopathy	10	0	1	0
Rhabdomyolysis	21	1	0	2
Glycyrrhizin related	137 (68%)	4 (13%)	2 (8%)	25 (52%)

^a The data were reported to PMDA in 2005–2010. ^b Extracts contents of *Glycyrrhizae glabra*.

青竜湯や半夏瀉心湯よりも偽アルドステロン症関連の割合が高く、注意が必要な処方と考えられる。この原因として、抑肝散の使用対象と使用方法の変化が関係していると筆者は考えている。もともと抑肝散は、小児の「夜泣き」や「疳症」に対して小児やその母親に対して頓用で使用する処方である。しかしながら、現在は、認知症のBPSD（ほとんどが高齢者）に対して長期に投与する使用法がほとんどである。⁸⁾ すなわち、投与対象が小児から高齢者へ変わり、さらに長期投与や他の薬物との併用（高齢者は合併症を有しており、多剤併用療法の場合が多い）する機会が急速に増えたことである。⁸⁾ もともと偽アルドステロン症のリスク因子として、高齢者、長期連用、利尿薬との併用が知られており、¹²⁾ これらのリスク要因を有するBPSDの患者に使用する機会が多いことが抑肝散での副作用発現率が高い要因と考えられる。

薬学部における漢方教育への期待

複数の生薬から構成される漢方薬は西洋薬（新薬）と比べて極めて特殊である。その原料に関する知識を生薬学、薬用植物学、薬理学で一定の時間をかけて学ぶ薬学は、漢方薬の理解において他の医療系学部にはないアドバンテージを有している。また、6年制に移行して薬物治療学や臨床実習で具体的な使用方法も含めて学習できる環境が整い、医師の処方を理解しさらには医師にはない視点で漢方薬の適正使用法を追求できる能力が養われるようになった。2013年に改訂された薬学教育モデル・コアカリキュラムでは、漢方薬の教授は、【C 薬学専門教育（化学系薬学を学ぶ）：(3)「現代医療の中の生薬・漢方薬」】から【E2 薬理・病態・薬物治療：(10)「医療の中の漢方薬」】に変更され、学生は医療薬学の中で学ぶことになっている。そのGIOは「漢方

の考え方、疾患概念、代表的な漢方薬の適応、副作用や注意事項などに関する基本的事項を修得する」と臨床での問題点を適切に捉えたものである。しかしながら、従来のコアカリキュラムで基礎系教員が担当してきた生薬学や薬用植物学における成分薬理に関する知識があつてのGIOであるべきことを指摘したい。上記したように、漢方薬の副作用や注意事項に関する情報はまだ不十分であり、それらを医師と違った視点で解明するにはまず基本的な成分薬理の知識をきちんと身につけておく必要があるためである。

高齢化が進むわが国においては、新薬に比べて安全性が高く、治療法が確立していない疾病や症状に対して一定の治療効果を示す漢方薬の役割はますます高まり、新しい使用法がこれからも次々と開発されるであろう。そのような状況の中で漢方薬の副作用を防止し、適正使用を推進するための知識と技術が薬学や薬剤師に求められることは明白である。学部学生に対する教育では、従来の生薬学・薬用植物学において植物成分の薬理学・毒性学の知識を十分習得し、さらに臨床薬学や臨床実習において使用実態を把握し応用できる能力を備えることを期待したい。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Okada K., Kawai M., Uesaka K., Kodera Y., Nagano H., Murakami Y., Morita S., Sakamoto J., Yamaue H., The JAPAN-PD Investigators, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **43**, 436–438 (2013).
- 2) Miura Y., *Jpn. J. Oriental Med.*, **49**, 865–869

- (1999).
- 3) Nishioka M., Shimada M., Kurita N., Iwata T., Morimoto S., Yoshikawa K., Higashijima J., Miyatani T., Kono T., *Int. J. Clin. Oncol.*, **16**, 322–327 (2011).
 - 4) Iwasaki K., Satoh-Nakagawa T., Maruyama M., Monma Y., Nemoto M., Tomita N., Tanji H., Fujiwara H., Seki T., Fujii M., Arai H., Sasaki H., *J. Clin. Psychiatry*, **66**, 248–252 (2005).
 - 5) *Nikkei Medical*, Suppl, 38 (2010).
 - 6) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Relief services for adverse health effects: <http://www.pmda.go.jp/files/000203352.pdf>, cited 20 March, 2015.
 - 7) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Relief services for adverse health effects: <http://www.pmda.go.jp/files/000157087.pdf>, cited 20 March, 2015.
 - 8) Homma M., *The Pharmaceutical Monthly*, **53**, 1725–1729 (2011).
 - 9) Shimodaira H., Nozaki M., Kwon Y., Kamimura N., Kaiho F., *Jpn. J. Drug Inform.*, **16**, 16–22 (2014).
 - 10) Hiramatsu K., Sakata H., Horita Y., Orita N., Kida A., Mizukami A., Miyazawa M., Hirai S., Shimatani A., Matsuda K., Matsuda M., Ogino H., Fujinaga H., Terada I., Shimizu K., Uchiyama A., Ishizawa S., Abo H., Demachi H., Noda Y., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **36**, 575–586 (2012).
 - 11) “Nyumon Kampo Igaku,” ed. by Japan Society for Oriental Medicine, Nankodo Co., Ltd, Tokyo, 2002.
 - 12) Tsukamoto A., Homma M., Kambayashi Y., Kizu J., Kohda Y., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **33**, 687–692 (2007).