

特集

薬学教育と漢方

医療現場の薬剤師から薬学漢方教育に求めること

本間真人

Key words Kampo preparations, model core curriculum, education, usage trend, adverse events,

はじめに

漢方薬は、エキス顆粒製剤の開発や保険適用により急速に使用が増加し、1990年代の後半には、診療に使用した経験がある医師は90%以上に達した¹⁾。このような診療での使用実態に基づいて、医学教育モデル・コアカリキュラム（MCC）にも2001年度改定から、「和漢薬を概説できる」という内容が「基本的診療知識：薬物治療の基本原理」の項目に追加された。その後の改定では「和漢薬（漢方薬）の特徴や使用の現状について概説できる」（2011年度改定）、「漢方医学の特徴や、主な和漢薬（漢方薬）の適応、薬理作用を概説できる」（2018年度改定）と具体化している。このようなMCCの改定に伴い、卒前の漢方医学教育は80大学で行われるようになり（90%の大学で8コマ以上の必須科目）、79大学で漢方外来の設置も実現している（2014年実績）。

漢方薬を処方する医師の教育カリキュラムの変遷に対して、その処方箋に基づいて調剤を行う薬

剤師の養成（薬学教育）ではどうであろうか？薬学教育MCC（2014年度改定）では、より具体的に学ぶべき項目が述べられており、特に基礎・応用に加えて「漢方薬の副作用と使用上の注意点を例示して説明できる」と漢方薬の留意点にも言及している。この点は医学教育にはない薬学教育MCCの特徴であり、実際に調剤や服薬指導を行っている現場薬剤師のニーズにも合致しているように思う。

1. 薬学教育モデル・コアカリキュラムのニーズ

図1は、茨城県内で行った漢方薬に関する講演会（2018年と2019年に実施）に来場した薬剤師を対象に行ったアンケートの調査結果である。回答者（延べ85名：回答率75.9%）の内訳は、病院・診療所勤務が61名、薬局勤務が24名であり、薬剤師経験は2年未満が20名、5年以上が45名であった。漢方薬について学びたいテーマとしては、領域別処方解説（53名）、最新の臨床報告（44名）、服薬指導（33名）が上位項目であり、次いで最新

2019年8月2日受理

HONMA Masato: Clinical issues that pharmacists require for kampo-education program in pharmacy school
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

の基礎研究、漢方医学概論、在宅医療における漢方、生薬・漢方薬の品質管理の順であった。調剤または服薬指導時の注意事項としては、副作用（53名）、適応症（39名）、用法用量（30名）が上位項目であり、小児・高齢者への投与、薬物相互作用、妊娠・授乳婦への投与の順に減少した（図1）。漢方独自の診断である「証」を考慮するとの回答はわずか5名であり、患者診断病名に基づいた処方調剤が一般化していることを示している。注意する漢方薬の副作用としては、偽アルドステロン症（78名）が最も多く、次いで間質性肺炎（37名）、肝機能障害・黄疸（35名）、胃腸障害、過敏症、皮疹、腎障害の順であった（図1）。

これらの結果から、業務を行っている薬剤師には、薬学教育MCCの「漢方薬の応用」や「漢方薬の留意点」に関する項目のニーズが高いと考えられる。受講ニーズが高い「最新の臨床報告」は薬学教育MCCの「現代医療における漢方薬の役割について説明できる」に、調剤または服薬指導の留意点で「副作用」との回答が最も多かったことは、薬学教育MCCの「漢方薬の副作用と使用上の注意点を例示して説明できる」に対応している。すなわち、医療現場で求められる知識や情報は、新しい漢方薬の使用方法（動向）とそれに伴う副作用情報であると推察される。これは医学教育MCCの「和漢薬（漢方薬）の特徴や使用の現状について概説できる」とも矛盾していない。以下にそれぞれについて述べてみたい。

2. 漢方エキス製剤の使用動向

漢方薬は本来、種々の身体所見から適応病態である「証」を診断し、それに対応する処を選んで使用する薬剤である。しかしながら、現代医療の中では、新薬に準じて検証された科学的エビデンスに基づいて使用されるケースが増えている。例えば、術後のイレウスに用いる大建中湯、抗がん剤の末梢神経障害に用いる芍薬甘草湯や牛車腎

気丸、認知症の周辺症状（BPSD）に用いる抑肝散などであり、診療ガイドラインにも掲載されている（表1）。これらは、古典にはない使用であり、使用対象も使用方法も古典とは異なることを念頭に置く必要がある。

抑肝散を例に説明する。本剤は元々、小児の夜泣き、小児疳症に対して小児とその母親の神経症や不眠症（イライラ）に対して頓用で用いる処方であった。しかしながら2005年にIwasakiらによって認知症のBPSDに有効であることが明らかにされると²⁾、認知症患者に使用されるようになった。すなわち、投与対象が小児やその母親から高齢の認知症患者へ、投与方法も頓用から長期連用へと変化し、さらに合併症を有する高齢者が投与対象となったため多剤併用療法の中での使用機会が増加した³⁾。

このような使用動向の変化は、抑肝散が処方として確立した当時は想定されておらず、思わぬ有害事象も頻発している。図2は抑肝散の売り上げと副作用の報告件数を時系列に示したものである。売り上げの増加に伴い（使用患者数の増加を意味する）、副作用（肝機能障害、間質性肺炎、横紋筋融解症）の報告数も増加しており、その注意喚起のために添付文書の改訂が繰り返されている（図2）¹⁾。現代医療では漢方エキス製剤の有害事象は使用患者や使用方法の変化と密接に関連している。したがってその適正使用を確立するには使用動向の変化を把握することが重要であり、医学教育と薬学教育の中でタイムリーな情報として教授する必要がある。

3. 漢方エキス製剤の有害事象

漢方薬は西洋薬と比べて有害事象（副作用や薬物相互作用）が少ないと考えられているが、添付文書改訂に至る例も毎年報告されている。漢方薬の副作用を考える場合、大きく2つに分類すると理解しやすい⁴⁾。すなわち、原因生薬（成分）が

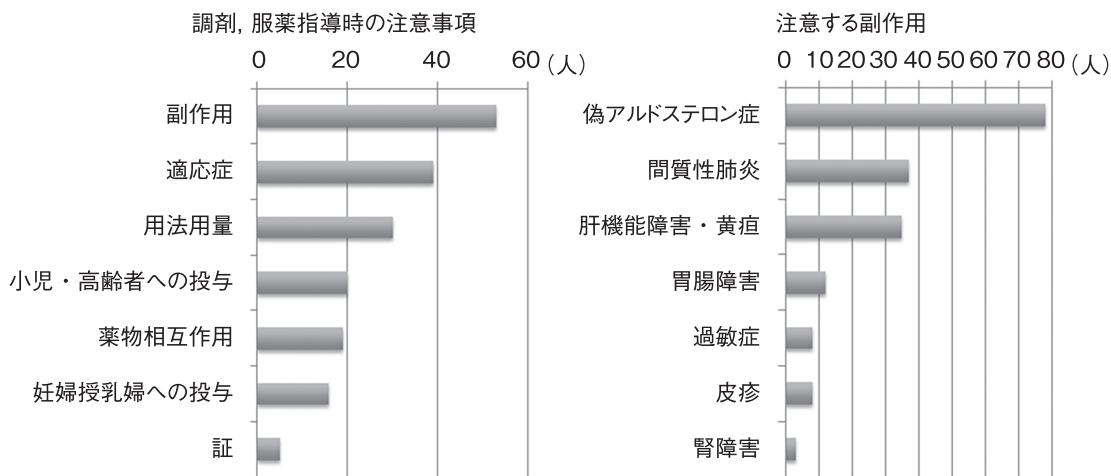


図1 薬剤師を対象とした漢方薬に関するアンケート調査

表1 主な診療ガイドラインに掲載された漢方製剤

| 漢方製剤 | ガイドライン(GL) | 発行年 | 学会 |
|-------|----------------|------|---------------|
| 六君子湯 | 機能性ディスペプシアGL | 2014 | 日本消化器病学会 |
| | 胃食道逆流症GL | 2015 | 日本消化器病学会 |
| 抑肝散 | 高齢者の安全な薬物療法GL | 2015 | 日本老年医学会 |
| | 認知症治療GL | 2017 | 日本神経学会 |
| 半夏瀉心湯 | 分子腫瘍マーカー診療GL | 2016 | 日本分子腫瘍マーカー研究会 |
| 牛車腎気丸 | 男性下部尿路症状診療GL | 2017 | 日本泌尿器学会 |
| | 神経障害性疼痛薬物療法GL | 2016 | 日本ペインクリニック学会 |
| 五苓散 | 慢性頭痛の診療GL | 2013 | 日本頭痛学会 |
| | 過活動膀胱診療GL | 2015 | 日本排尿機能学会 |
| 加味逍遙散 | 産婦人科診療GL婦人科外来編 | 2017 | 日本産婦人科学会 |
| 麦門冬湯 | 咳嗽に関するGL | 2016 | 日本呼吸器学会 |
| | 鼻アレルギー診療GL | 2016 | 日本アレルギー協会 |
| 補中益気湯 | 高齢者の安全な薬物療法GL | 2015 | 日本老年医学会 |
| | 産婦人科診療GL婦人科外来編 | 2017 | 日本産婦人科学会 |
| 芍薬甘草湯 | 筋萎縮性側索硬化症診療GL | 2013 | 日本神経学会 |

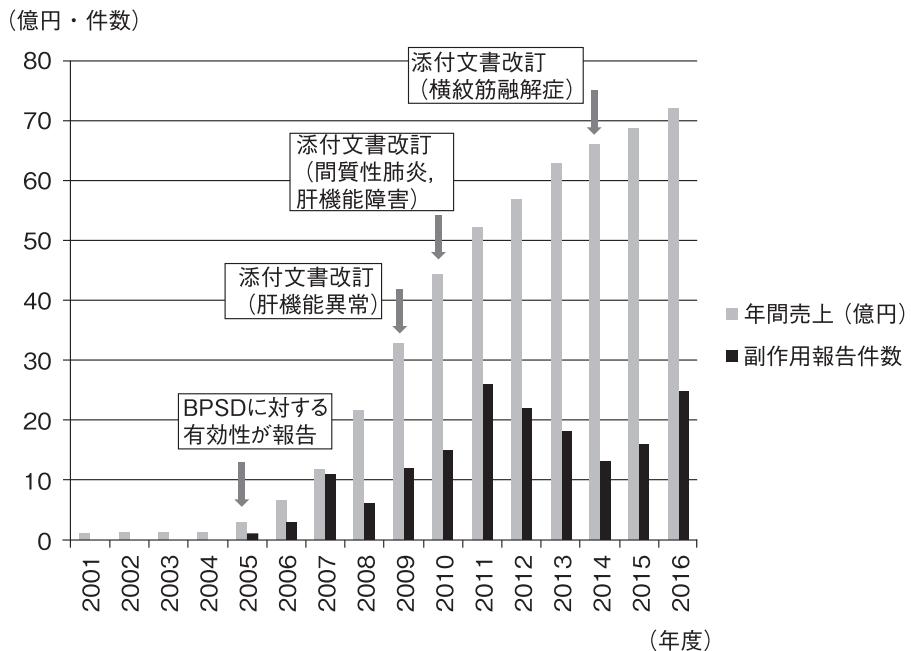


図2 抑肝散の売り上げと副作用報告

表2 主な生薬成分の副作用

| 生薬 | 成分 | 作用 | 症状 | 留意点 |
|--------|----------|-----------|--|--------------------------|
| 麻黄 | エフェドリン | 中枢・交感神経興奮 | 不眠, 動悸, 頻脈, 高血圧, 発汗, 排尿障害 | 循環器疾患患者, 高齢者, 交感神経用薬との併用 |
| 甘草 | グリチルリチン | K排泄 | 偽アルドステロン症 (低K血症, ミオパシー, 高血圧), 横紋筋融解症 | 利尿剤やグリチルリチン製剤との併用 |
| 附子 | アコニチン類 | 神經毒 | 動悸, のぼせ, 舌のしびれ, 悪心 | 附子中毒 |
| 大黄 | アントラキノン類 | 瀉下 | 下痢, 腹痛 | |
| 芒硝 | 硫酸ナトリウム | 瀉下 | 下痢, 腹痛 | |
| 防已, 木通 | アリストロキア酸 | 腎障害 | 腎機能低下, 腎不全 | 外国産の広芒已, 閔木通に含有 |
| 山梔子 | ゲニポシド | 不明 | 腸間膜靜脈硬化症 (腹痛, 下痢・便秘, 腹部膨満感, 嘔気・嘔吐, 便潜血等) | 長期服用 (5年以上) |

入門漢方医学（南江堂）より改変

表3 低K血症の報告の多い薬剤（重篤副作用マニュアル）

| 薬剤(2015) | 報告数 | 薬剤(2016) | 報告数 |
|---------------------------|----------|------------|----------|
| アムホテリシンB | 18(9.2%) | アビラテロン | 24(8.3%) |
| アビラテロン | 16(8.2%) | アムホテリシンB | 22(7.6%) |
| 芍薬甘草湯 | 10(5.1%) | パノビノスタット | 18(6.3%) |
| 補中益気湯 | 5(2.6%) | フロセミド | 10(3.5%) |
| パノビノスタット | 4(2.1%) | セツキシマブ | 10(3.5%) |
| 抑肝散 | 4(2.1%) | プレドニゾロン | 8(2.8%) |
| ルビプロストン | 4(2.1%) | 抑肝散7(2.4%) | |
| プレドニゾロン | 3(1.5%) | ホスカルネットNa | 6(2.1%) |
| フロセミド | 3(1.5%) | グリチルリチン酸 | 5(1.7%) |
| テルミサルタン・ ヒドロクロロチアジド配合剤 | 3(1.5%) | 芍薬甘草湯 | 5(1.7%) |
| 合計 | 195 | | 288 |

明らかなものとそうでないもの（原因不明）であり、これらに使用実態（対象患者や投与方法）が影響し、有害事象の発現に大きく変化する⁴⁾。以下にそれぞれを説明してみたい。

1) 原因不明な副作用

漢方エキス製剤の添付文書には「重大な副作用」として、1999年以前は偽アルドステロン症（偽ア症）（101剤）と間質性肺炎（10剤）が掲載されていた。それ以降に、肝機能障害（40剤）、間質性肺炎（20剤）、腸間膜静脈硬化症（4剤）が追加されており、近年は肝機能障害と間質性肺炎に関する改訂が増加している⁴⁾。肝機能障害と間質性肺炎は、不特定の漢方エキス製剤に見られる副作用であり、原因生薬（成分）は不明である。副作用症例を解析すると、肝機能障害では50歳台、間質性肺炎では70歳台の患者が多く、間質性肺炎ではリンパ球刺激試験の陽性率が高い特徴がある^{3,4)}。すなわちこれらの副作用は、製剤側より

も投与される患者側の寄与が高いと考えられ、その発現予測には、各漢方エキス製剤の投与患者の特徴を把握しておくことが重要である。

2) 原因生薬（成分）が明らかな副作用^{4,5)}

原因生薬（成分）が明らかな副作用には、偽ア症や腸間膜静脈硬化症がある（表2）。それぞれ甘草（グリチルリチン：GL）や山梔子（ゲニボシド）を含む特定の漢方エキス製剤で発現するため、要因として製剤側の寄与が高い副作用と考えられる。すなわち、原因不明の副作用とは異なり、原因成分の薬理作用とそれを含む漢方薬を知っていれば、ある程度予測可能な副作用である。薬用植物学や生薬学において含有成分を、薬理学において成分の薬理作用や副作用を、医療薬学において漢方薬の使用方法を系統的に学ぶ薬剤師が、最も得意とする分野であろう。この一連の教育は薬学教育の中でもそれぞれの専門分野の教員が連携して、しっかりと学生に教授していただきたい内

容である。

原因成分が明らかな副作用においても、使用動向の把握が重要であることを述べたい。低K血症や浮腫などを初期症状とする偽ア症は、甘草含有製剤の添付文書に掲載されおり、特に甘草含量の多い処方（2.5g/日以上）で注意喚起される副作用である⁴⁾。しかしながら、最近は甘草含量の少ない抑肝散や補中益氣湯での報告も増えている⁵⁾。表3は、重篤副作用マニュアルに追加された「低K血症」において、同副作用が報告された薬剤の上位ランキングを示したものである。2015、2016年ともに、複数の漢方エキス製剤が含まれており、甘草含量が1.5g/日と少ない抑肝散が、2年連続でランクインしている⁶⁾。このことは、成分薬理の情報（甘草含量）では説明できない。上述したように、本剤は高齢の認知症患者に対して新薬と長期・併用投与されている実態がある。Shimadaらは、このような患者における抑肝散による低K血症のリスク因子として、低K血症を誘発する薬剤との併用や低アルブミン血症を有することを明らかにしており、これらの因子を有する患者に対しては、減量して投与すべきであると述べている^{4,7)}。すなわち、本剤による偽ア症の予測には使用実態（使用対象と使用方法）の把握が重要であり、このような実態を医療現場で経験できる長期実務実習の中で教授することが重要である。

おわりに

“教育”では、学生に対して到達目標（ゴール）を設定し、到達するため道程をシラバスとして示すことが重要である。薬学漢方教育でのゴールとは、「漢方薬の有効かつ安全な使用方法に関する知識を身につけること」であると筆者は考えている。しかし、そのゴールの内容は医療の進歩とともに時事刻々と変化することが漢方薬の特徴である。“研究”によってエビデンスを構築し、ゴールを明らかにすることも漢方教育に携わる大学人の

使命であろう。漢方薬は、患者を対象とした臨床データの蓄積によって今日までに発展してきた薬剤である。今後の発展（適正使用）にも、使用動向の変化に応じた臨床データを収集し解析する臨床能力が高い人材が必要であり、そのような医師や薬剤師の養成がKeyとなるであろう。

筆者は大学病院の薬剤部に身を置く者であるが、医師と薬剤師の臨床能力の差を実感することが多い。この差はどこで生じるのであろうか？筆者は、卒前の臨床実習と卒後の研修にあると考えている。薬学教育でも6年制になって5ヵ月の長期実務実習が卒前の実習として義務化されたが、1年以上のベッドサイドラーニングを行う医学教育には程遠い。さらに医師は免許取得後に臨床研修（初期研修と後期研修）が義務づけられており、大学病院をはじめとした臨床研修病院（一定の質を担保した臨床研修が実施可能な施設）で徹底的に臨床医としてのトレーニング（OJT）を行う。この卒後研修が薬剤師ではなく、免許取得後のトレーニングは、就職先（規模や質がバラバラ）でのOJTや自己研鑽に任されるだけである。同じ6年間という修学期間で学んだ内容を実際の医療に生かすには卒後の質を担保した臨床研修が重要であるように思えてならない。既に米国のPharm Dでは卒後臨床研修システムがあり、薬剤師の質の向上に大きな役割を果たしている。

身をもって体験すること、すなわち実習や研修が、知識と技術の習得や学習意欲・問題解決能力の向上には極めて効果的であることは、実験科学を重視する薬学教育者にも容易に理解できるはずである。薬剤師の養成を目指す薬学部は、国家試験合格までの卒前教育だけでなく、卒後の研修システム構築に医療現場の薬剤師と連携して取り組んでいただくことを切望したい。

文献

- 1) 本間真人：医療現場から大学の漢方教育に期待すること. 薬学雑誌 136: 417-422, 2016.

- 2) Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M et al: A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J Clin Psychiatry*. 66: 248-52. 2005.
 - 3) 本間真人: 漢方薬の副作用と安全性. *月間薬事* 53: 49-53. 2011.
 - 4) 本間真人: 漢方製剤の有害事象. 「臨床力をアップする漢方」加藤土郎編, 中山書店, 東京, p18-42, 2019.
 - 5) 新井信: 薬物学, 方剤学 c 注意点①副作用. 「*入門漢方医学*」日本東洋医学会編, 南江堂, 東京, p126-130, 2002.
 - 6) 「重篤副作用疾患別対応マニュアル第1集」(一財)日本医療情報センター (JAPIC), p206-215, 2019.
 - 7) Shimada S, Arai T, Tamaoka A et al: Liquorice-induced hypokalaemia in patients treated with Yokukansan preparations: identification of the risk factors in a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 7: e014218, 2017.
-