

THE JAPANESE JOURNAL FOR
HISTORY OF PHARMACY

藥史學雜誌

Vol. 38, No. 1.

2003

一目 次一

原 報

処方と生薬の使用頻度から『金匱要略』の用薬規範を探る	片貝真寿美・赤丸 敏行・谿 忠人	1
新薬 50 年史 6 糖尿病治療薬の開発・変遷と疫学的動向	小澤 光・村井ユリ子・小澤 輝高	11
薬学領域における分離技術革新の史的研究	山川 浩司・西谷 潔	28
茵蔯蒿の本草学的考察	奥野 勇・難波 恒雄	42
わが国の臨床薬学教育に関する史的考察（第 1 報）		
名城大学薬学専攻科の創設と変遷	半谷眞七子	54
わが国の臨床薬学教育に関する史的考察（第 2 報）		
名城大学薬学専攻科が確立した臨床薬学の教育システム	半谷眞七子	66
『医学天正記』に見られる芳春院殿（前田利家公正室まつ）		
診療記録に関する考察	吉澤千絵子・御影 雅幸・多留 淳文	82
新薬 50 年史 7 止血薬および抗血栓薬の開発と変遷	小澤 光・安孫子雍史・秋元 健	93
	(裏に続く)	

THE JAPANESE SOCIETY FOR HISTORY OF PHARMACY

c/o CAPJ, 4-16, Yayoi 2-chome,
Bunkyo-ku, Tokyo, 113-0032 Japan

薬史学誌

Jpn. J. History Pharm.

日本薬史学会

史 伝

ミルラとミイラ、カミルレとカミツレ 内林 政夫.....106
トランスマニナーゼ測定試薬初の国産化 その変遷と経過を辿る 杉山 茂.....110

史 料

医療薬学歴史文庫 堀岡 正義.....117

雑 錄

会務報告 119

入会申込み方法

下記あてに葉書または電話で入会申込用紙を請求し、それに記入し、年会費をそえて、
再び下記あてに郵送して下さい。

〒113-0032 東京都文京区弥生 2-4-16

財学会誌刊行センター 内 日本薬史学会 事務局

電話：03-3817-5821 Fax：03-3817-5830

郵便振替口座：00120-3-67473, 日本薬史学会

The JAPANESE JOURNAL OF HISTORY
OF PHARMACY, Vol. 38, No. 1 (2003)

CONTENTS

Originals

Masumi KATAKAI, Toshiyuki AKAMARU and Tadato TANI : An Analysis of Appearance Frequency of Formulations and Crude Drugs in Jin-Kui-Yao-Lue	1
Hikaru OZAWA, Yuriko MURAI and Terutaka OZAWA : A 50-Year History of New Drugs in Japan —The Development and Progress of Anti-diabetic Drugs and the Epidemiological Aspects of Diabetes Mellitus—	11
Koji YAMAKAWA and Kiyoshi NISHITANI : Historical Study of Separation Technology Innovation in the Field of Pharmaceutical Science	28
Isamu OKUNO and Tsuneo NAMBA : Historical and Herbological Investigation of Yinchenhao	42
Manako HAN-YA : Historical Study of Clinical Pharmacy Education in Japan (Part 1) The Founding and History of the One-Year Graduate Course of Clinical Pharmacy Practice (Yakugaku Senkouka) at Meijo University	54
Manako HAN-YA : Historical Study of Clinical Pharmacy Education in Japan (Part 2) Retrospective Evaluation of the Roles of the One-Year Graduate Course of Clinical Pharmacy Practice (Yakugaku Senkouka) at Meijo University	66
Chieko YOSHIZAWA, Masayuki MIKAGE and Atsufumi TARU : A Study of the Medical Treatment for Ho-shun-in, Mrs. Toshiie Maeda, Described in "Igaku-tensho-ki"	82
Hikaru OZAWA, Yasushi ABIKO and Takeshi AKIMOTO : A 50-Year History of New Drugs in Japan —The Developments and Trends of Hemostatics and Antithrombotic Drugs—	93

Biographies

Masao UCHIBAYASHI : Myrrh and Mummy, Kamille and KA-MI-TSU-RE	106
Shigeru SUGIYAMA : First Domestic Production of Transaminase Assay Reagents	110

Historical Material

Masayoshi HORIOKA : Library of History of Pharmaceutical Sciences and Practice in Japan	117
--	-----

処方と生薬の使用頻度から『金匱要略』の用薬規範を探る

片貝真寿美^{*1}, 赤丸敏行^{*2}, 箕 忠人^{*1}

An Analysis of Appearance Frequency of Formulations and Crude Drugs in Jin-Kui-Yao-Lue

Masumi KATAKAI,^{*1} Toshiyuki AKAMARU^{*2} and Tadato TANI^{*1}

(2002年10月18日受理)

1. はじめに

我々は現代医療に適した新しい生薬配合処方の考案を目指している。そのためには、配合の根拠を歴代医方書の用薬規範（理・法・方・薬の経験知）から学び、科学的な検討を加えるのが望ましいと考えて医方書の医薬史学研究に着手した。医方書における生薬を組み合わせる経験知は、処方や生薬の使用頻度からうかがえる。そこで我々はまず『傷寒論』のデータベースを構築し、傷寒（急性発熱性疾患）の病期（stage：経過）に応じた処方と生薬の使用頻度を整理し報告した¹⁾。

今回は、雑病（慢性疾患）の治療法を記述した『金匱要略』のデータベースを作成し、処方と生薬の使用頻度を考察し『傷寒論』と比較した。『金匱要略』では雑病が腹満寒疝宿食病や婦人産後病などの病名ごとに分類されている。この病名（症候・病態）ごとの処方と生薬の使用頻度から用薬規範を探ることにした。

『金匱要略』は『傷寒論』とともに日本で重視されている古典（処方集・症例集）である。

本書の成立経緯は医薬史学的に考証されており²⁾、中国の後漢代（3世紀）に編纂された『傷寒雜病論』の雑病を論じた部分とされている。現代の医療用漢方エキス製剤の約3割以上が『金匱要略』に由来する³⁾。これは『金匱要略』の病名（症候・病態）ごとの用薬規範が現代の慢性疾患の治療に有用であることを物語っている。

2. 方 法

1) テキストと使用ソフト

データベースの底本は『傷寒雜病論』⁴⁾に収載された『金匱要略』を用いた（趙開美刊『仲景全書』所収の『金匱要略方論』）。データベースの構築とデータ整理は前報¹⁾と同様に、The CARD (ver. 8.0, ASCII) と Excel 2000 (Microsoft) を用いた。

2) データベース構築基準

2.1) 処方の数

『金匱要略』に記載されている処方数を数えた（加減方と他書からの引用処方を含む）。なお同一処方名で処方内容（配剤生薬用量や修治）の異なる防己黄耆湯⁵⁾および処方名が

*1 富山医科大学和漢薬研究所 Institute of Natural Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194.

*2 大阪漢方医学振興財団 Traditional Chinese Medical Foundation of Osaka, 1-20-19 Shimano-uchi, Chuo-ku, Osaka 542-0082.

異なるが同一処方内容の処方（腎氣丸と八味腎氣丸および桂枝湯と陽旦湯）は、区別せずに一種とした。また、同一処方内容でも他書から引用された6処方⁶⁾は別処方として集計した。処方は、異なる病名に複数回記載されているので「のべ」記載回数も算出した。

2.2) 生薬の数、異名や修治（炮製）

処方数と「のべ」記載処方に使用されている生薬の回数を別々に集計した。加減方に用いられる生薬や、丸剤を調製する蜜類（煉蜜、白蜜）、および煎剤を調製する過程で加える生薬（十棗湯の大棗）も構成生薬として集計した。なお今後の比較考察に備えて、甘草類⁷⁾（甘草、炙甘草、炒甘草）、桂類⁸⁾（桂枝、桂、肉桂）、薑類（生姜と乾薑）は個々の名称で入力したが、甘草類としてまとめた検索も可能である。さらに芒硝と芒消、麻子仁と麻子仁、黃柏と黃蘗、薯蕷と山藥など異字や異名でも検索できるように考慮して入力した。なお本論文では底本⁴⁾に準じた字を使用している。そのためボウイは（防己ではなく）防己⁹⁾、カロコンは（栝樓根ではなく）栝薑根と表記し、歸、氣、薑、當、麥、藥、龍などの字体を用いる。

3) 処方分類と生薬の薬性

配剤生薬を指標にした処方分類は『新撰類聚方』¹⁰⁾を参考にし、生薬の薬性と薬能は『中華人民共和国薬典2000年版1部』に基づいた。

3. 結果および考察

1) 処方の種類と記載回数（表1）

『金匱要略』には263種類の処方（加減方を含めると296処方¹¹⁾）が「のべ」309回にわたって記載されている。この263種類には、他書から引用された26処方¹²⁾を含めている。「のべ」記載回数順位の上位10処方を表1にまとめ、『傷寒論』と比較した。『金匱要略』の処方数は『傷寒論』の112方より多いが、「のべ」記載回数は『傷寒論』の430回よりも少ない。大承氣湯と桂枝湯の記載回数が上位にあるのは『傷寒論』と同様である。

記載回数第1位の大承氣湯は、腹滿寒疝宿

食病（腹滿：文献4), p. 214, 217)の主方である。本篇では熱証と実証に用いる大承氣湯と、寒証と虚証に用いる大建中湯や烏頭桂枝湯などとの使い分けが記載されている。その用法は『傷寒論』(陽明病期の胃家實：文献4), p. 149)と共に通する¹³⁾。

記載回数第2位の桂枝湯は、嘔吐嘔下利病・婦人妊娠病（妊娠初期の食欲不振）に記載されている。なお桂枝湯の関連処方は、痽湿喝病（栝樓桂枝湯、葛根湯）、血痺虛労病（桂枝加龍骨牡蠣湯）、奔豚氣病（桂枝加桂湯）、婦人產後病（内補當歸建中湯）、婦人雜病（溫經湯）などに記載されている。これらは『傷寒論』の太陽病期ではなく陰病期（太陰病期）に相当する病名の治療法である。『傷寒論』においても桂枝湯は、榮（營）衛を調和する基本処方¹⁴⁾として種々の生薬を加減して陰病期にも用いられているので、同様の用法となる。これらのことから、桂枝湯は大承氣湯とともに『傷寒論』および『金匱要略』の基本処方であることが確認できた。

同じく記載回数第2位の八味腎氣丸（腎氣丸）は、『傷寒論』に収載されておらず『金匱要略』を特徴付ける処方の一つである。本方は血痺虛労病、痰飲欬嗽病、消渴小便利淋病篇に記載されている。本方は、腎に蓄えられた精（親から受け継がれた生命体の根幹物質）が枯渇した病態（腎虛）に由来する機能低下症状とそれに伴う水滯症状を改善すると考えられている。現代では加齢に伴う消耗性諸症状（疲労倦怠感、息切れ、排尿異常、腰痛、糖尿病性神経障害など）に汎用されている。

『金匱要略』では同一処方が複数回記載される例は『傷寒論』よりも少なく、記載第3位には五苓散、小青龍湯、小柴胡湯など『傷寒論』における主要処方がある。この五苓散、小青龍湯、小半夏湯のような利水・化痰剤が上位を占めているのは『傷寒論』と相違する部分である。

『金匱要略』処方の剤型は、煎剤180方（68.4%）、振り出し剤3方（1.1%）丸剤21方（8.0%）、散剤36方（13.7%）¹⁵⁾、外用剤24方

表 1 『金匱要略』と『傷寒論』の処方「のべ」記載回数と頻度
(上位 10 種)

『金匱要略』 (263 処方 : のべ 309 回記載)			『傷寒論』 (112 処方 : のべ 430 回記載)	
順位	上位処方	回数 (%)	順位	回数 (%)
1.	大承氣湯	11 (3.6)	1.	46 (10.7%)
2.	桂枝湯 ^{a)}	4 (1.3)	2.	45 (10.5%)
2.	腎氣丸 ^{b)}	4 (1.3)		記載ナシ
3.	五苓散	3 (1.0)	9.	13 (3.0%)
3.	小青龍湯	3 (1.0)	14.	4 (0.9%)
3.	小柴胡湯	3 (1.0)	3.	21 (4.9%)
3.	小建中湯	3 (1.0)	30.	2 (0.5%)
3.	十棗湯	3 (1.0)	30.	2 (0.5%)
3.	葶苈大棗瀉肺湯	3 (1.0)		記載ナシ

a) 桂枝湯には陽旦湯を含む。

b) 腎氣丸には八味腎氣丸を含む（ただし崔氏八味丸を含まない）。

◎『金匱要略』は『傷寒論』と異なり特定の処方を複数回記載する例は少ない。

◎『傷寒論』の処方記載回数上位の 10 処方¹⁾

1. 大承氣湯, 2. 桂枝湯, 3. 小柴胡湯, 4. 麻黃湯, 5. 四逆湯, 6. 大柴胡湯, 7. 調胃承氣湯, 8. 小承氣湯, 9. 五苓散, 10. 桔子鼓湯。

(9.1%) であり、丸剤の比率が『傷寒論』(3方: 2.7%¹⁶⁾) より高い傾向にある。また『金匱要略』では丸剤や散剤を酒で服用する指示のあるものが 14 処方¹⁷⁾ に及ぶ。これは『金匱要略』が、寒証の慢性疾患の治療を中心とした書であることの裏付けの一つとなる（なお『傷寒論』において酒で服用する指示のある処方はない）。

雑療方、禽獸魚蟲禁忌並治、果實菜穀禁忌並治には単味や 2 味の処方が多く民間療法的な治療法が記載されている（他の篇目と処方の構成が異なっている）。

2) 配剤生薬に基づく処方分類（表 2）

『金匱要略』の 263 処方を配剤生薬に基づいて分類し『傷寒論』と比較した（表 2）。桂枝剤、麻黃剤、大黃剤に分類される処方が多いのは両書に共通している。『金匱要略』では、茯苓剤（五苓散など）、陷胸剤（防己黃耆湯など）、半夏剤（半夏厚朴湯など）に分類される処方が『傷寒論』より多い。なお防己黃耆湯（水氣病篇：風水¹⁸⁾）は『傷寒論』には使

用されていない補気利水剤である。さらに『金匱要略』の芎帰剤（當歸芍藥散、芎帰膠艾湯、溫經湯など）や百合剤（百合知母湯など）は『傷寒論』には見られない。この芎帰剤は現代の漢方製剤療法における汎用処方であり『金匱要略』の有用性がうかがい知れる。なおこの分類基準¹⁰⁾では『金匱要略』で創案された桂枝茯苓丸は桃仁剤に、八味腎氣丸は茯苓剤に分類されている。

3) 生薬の種類と使用回数（表 3）

『金匱要略』の 263 処方は、212 種類の生薬で構成されており、加減方（32 種類）を含めると 213 種類の生薬が記載されている。加減方で用いられる新たな生薬は、竹皮大丸方で喘を伴う場合に加味される柏實 1 種類のみである。『金匱要略』で用いられる生薬数は『傷寒論』（加減方を含めて 96 生薬¹¹⁾）より多い。両書に共通する生薬は 59 種類であり、『金匱要略』で 154 種類の生薬が『傷寒論』に追加された。この 154 生薬の中には防己、黃耆、芎藶（川芎）、牡丹皮などの重要生薬が含まれ

表 2 『金匱要略』と『傷寒論』の処方分類（上位 10 種）

『金匱要略』(263 処方)			『傷寒論』(112 処方)	
順位	処方分類	数 (%)	順位	数 (%)
1.	桂枝剤	25 (9.5%)	1.	23 (20.5%)
2.	麻黃剤	23 (8.7%)	2.	14 (12.5%)
3.	茯苓剤	20 (7.6%)	7.	5 (4.5%)
4.	大黃剤	11 (4.2%)	9.	4 (3.6%)
5.	陷胸剤	10 (3.8%)	8.	4 (3.6%)
5.	附子烏頭剤	10 (3.8%)	4.	10 (8.9%)
7.	芩連剤	9 (3.4%)	3.	13 (11.6%)
8.	半夏剤	8 (3.0%)	13.	2 (1.8%)
8.	芎帰剤	8 (3.0%)		記載なし
10.	柴胡剤	6 (2.3%)	5.	7 (6.3%)
10.	甘草剤	6 (2.3%)	13.	2 (1.8%)
10.	桃仁剤	6 (2.3%)	11.	3 (2.7%)
10.	百合剤	6 (2.3%)		記載なし

『金匱要略』は茯苓剤、陷胸剤、半夏剤、芎帰剤の比率が高い。

茯苓剤：五苓散・猪苓湯・苓桂朮甘湯など。

陷胸剤：防己黃耆湯・十棗湯・木防己湯など。

芎帰剤：當歸芍藥散・芎帰膠艾湯・溫經湯など。

(芎帰剤は『傷寒論』に記載されていない)

半夏剤：小半夏湯・半夏厚朴湯・麥門冬湯など。

『傷寒論』の処方分類上位 10 種¹⁾

1. 桂枝剤, 2. 麻黃剤, 3. 芩連剤, 4. 附子烏頭剤, 5. 柴胡剤, 7. 茯苓剤, 8. 陷胸剤, 9. 大黃剤, 10. 乾薑剤.

る（その他の追加された生薬の多くは雑療方以降の民間療法的な処方に用いられている）。

『金匱要略』において使用回数の多い 20 生薬を表 3 に示し『傷寒論』と比較した。桂枝湯を構成する 5 生薬（甘草・桂枝・生薑・大棗・芍藥）が使用回数の上位を占めるのは両書に共通している。

『金匱要略』の使用回数 1 位の生薬は甘草であり、『傷寒論』の 1 位は炙甘草である。『金匱要略』263 処方中の 97 処方 (36.9%) に甘草類が使用されている（甘草 66 処方、炙甘草 31 処方）。『傷寒論』112 処方中の甘草類は 70 処方 (62.5%) である（甘草 5 処方¹⁹⁾、炙甘草 67 処方であるが、芍藥甘草附子湯と小柴胡湯には甘草と炙甘草を配剤する例が記載されているので甘草類の処方数は 70 とした）。

甘草と炙甘草の使用区分に関しては、両書に共通して炙甘草が配剤されている処方²⁰⁾もあり相違する処方²¹⁾もある。これら甘草の修治の使い分けには興味があるが今後の検討課題としたい。

甘草以外の汎用生薬の中で、『金匱要略』では半夏、茯苓、白朮が『傷寒論』より上位にある。これは表 1 の五苓散や小青龍湯などが上位を占めることや、表 2 の茯苓剤が上位にあることと対応している。その他『金匱要略』の蜜類と當歸の使用頻度は『傷寒論』より高く、黃芩の使用頻度は低い。蜜類の使用回数が上位を占めているのは、雑病（慢性疾患）の治療には丸剤が多く用いられるためであろう。

なお『金匱要略』の使用回数上位 20 種の生

表 3 『金匱要略』と『傷寒論』における生薬の使用回数（上位 20 種）

『金匱要略』		『傷寒論』		『金匱要略』(のべ)		『傷寒論』(のべ)	
生薬名(薬性)	回数(%) (263 処方)	順位	回数(%) (112 処方)	生薬名	回数(%) (309 回)	順位	回数(%) (430 回)
1. 甘草(平)	66(25.1)	23.	5(4.5)	1. 桂枝	74(23.9)	4.	151(35.1)
2. 桂枝 ^{a)} (温)	60(22.8)	2.	40(35.7)	2. 甘草	73(23.6)	37.	5(1.2)
3. 生薑 ^{b)} (微温)	55(20.9)	4.	37(33.0)	3. 生薑	70(22.7)	3.	152(35.3)
4. 大棗(温)	49(18.6)	2.	40(35.7)	4. 大棗	64(20.7)	2.	155(36.0)
5. 芍藥 ^{c)} (微寒)	35(13.3)	5.	30(26.8)	5. 芍藥	45(14.6)	6.	118(27.4)
6. 半夏(温)	32(12.2)	9.	18(16.1)	6. 半夏	39(12.6)	8.	69(16.0)
6. 乾薑(熱)	32(12.2)	6.	22(19.6)	6. 炙甘草	39(12.6)	1.	244(56.7)
8. 炙甘草 ^{d)} (平)	31(11.8)	1.	67(59.8)	8. 茯苓	38(12.3)	17.	36(8.4)
9. 茯苓(平)	30(11.4)	14.	11(9.8)	9. 大黃	37(12.0)	5.	127(29.5)
10. 人參(平)	29(11.0)	7.	21(18.8)	10. 乾薑	35(11.3)	12.	57(13.3)
11. 白朮(温)	28(10.6)	15.	10(8.9)	11. 白朮	34(11.0)	18.	30(7.0)
12. 大黃(寒)	26(9.9)	11.	15(13.4)	12. 人參	33(10.7)	11.	61(14.2)
13. 麻黃(温)	25(9.5)	12.	14(12.5)	13. 麻黃	28(9.1)	13.	50(11.6)
13. 蜜 ^{e)} (平)	25(9.5)	18.	7(6.3)	13. 枳実	28(9.1)	7.	82(19.1)
15. 附子 ^{f)} (大熱)	23(8.7)	8.	20(17.9)	13. 蜜	28(9.1)	39.	4(0.9)
16. 黄芩(寒)	20(7.6)	10.	16(14.3)	16. 附子	27(8.7)	15.	47(10.9)
17. 枳実(温)	17(6.5)	18.	7(6.3)	17. 厚朴	23(7.4)	8.	69(16.0)
17. 杏仁(微温)	17(6.5)	16.	9(8.0)	17. 黄芩	23(7.4)	10.	65(15.1)
19. 當歸(温)	15(5.7)	25.	4(3.6)	19. 當歸	18(5.8)	35.	6(1.4)
20. 細辛(温)	14(5.3)	21.	6(5.4)	20. 杏仁	17(5.5)	16.	38(8.8)
20. 石膏(寒)	14(5.3)	21.	6(5.4)				

左：総処方種類(『金匱要略』263, 『傷寒論』112)における生薬の使用回数

右：「のべ」記載回数(『金匱要略』309, 『傷寒論』430)における生薬の使用回数

左の表から、『金匱要略』の総処方数における生薬の使用回数順位は甘草1位；炙甘草8位であり、『傷寒論』(甘草22位；炙甘草1位)と異なっていることがわかる。

a)『金匱要略』の桂枝には桂と記載された5処方(文献4)：p. 185, 194, 227, 240, 270と肉桂と記載された1処方(文献4)：p. 283を含む(『傷寒論』はすべて桂枝と記載されている)。

b)『金匱要略』の生薑には生薑汁と記載された1処方(文献4)：p. 247を含む。

c)『傷寒論』の芍薬には白芍薬(文献4)：p. 132を含む。

d)『金匱要略』の炙甘草には炒甘草(文献4)：p. 187を含む。

e)『金匱要略』の蜜は煉蜜(文献4)：p. 199, 202, 203, 212, 215, 221, 230, 243, 257, 258, 260, 266, 268と白蜜(文献4)：p. 246を含む。

f)『金匱要略』の附子は川烏、烏頭、天雄を含まない。

葉の薬性は、寒涼葉3種、温熱葉12種である。一方、前報¹⁾で解析したように『傷寒論』では熱証傾向の少陽・陽明病期に用いる処方数が半数以上を占めているため『傷寒論』で

は寒涼葉が多い(寒涼葉7種、温熱葉10種)。以上のことから『金匱要略』の治療対象は寒証が多いことが示唆される。

表3の右側に記した『金匱要略』処方の

表 4 『金匱要略』の篇目(病名)ごとの生薬の使用回数順位(上位10種)

�疟湿暍 11方	百合狐惑 陰陽毒 13方	瘧 6方	中風歎節 12方	血痺虛勞 11方	肺痿肺癰 欬嗽上氣 16方	奔豚氣 3方
炙甘草	百合	桂枝	桂枝	桂枝	甘草	桂枝
桂枝	甘草	黃芩	甘草	大棗	大棗	生薑
生薑	當歸	柴胡	麻黃	芍藥	生薑	大棗
大棗	滑石	甘草	白朮	生薑	半夏	芍藥
白朮	雄黃	炙甘草	附子	甘草	桂枝	炙甘草
甘草	鼈甲	乾薑	生薑	炙甘草	人參	甘草
麻黃	升麻	人參	乾薑	茯苓	麻黃	半夏
附子	大棗	牡蠣	石膏	蜜	乾薑	茯苓
芍藥	半夏	括蔞根	防風	乾地黃	石膏	黃芩
杏仁	乾薑	蜀漆	大棗	白朮	細辛	當歸
胸痺心痛 10方	腹滿寒疝 宿食 15方	五臟風寒 積聚 2方	痰飲欬嗽 21方	消渴小便 利淋 9方	水氣 12方	黃疸 11方
乾薑	大黃	甘草	茯苓	茯苓	甘草	桂枝
枳實	枳實	芍藥	桂枝	沢瀉	生薑	生薑
附子	厚朴	茯苓	半夏	桂枝	大棗	大黃
薤白	生薑	大黃	五味子	白朮	麻黃	梔子
桂枝	大棗	乾薑	甘草	滑石	白朮	大棗
甘草	芍藥	白朮	乾薑	猪苓	黃耆	芍藥
生薑	半夏	枳實	細辛	蜜	桂枝	茵陳蒿
人參	蜜	蜜	生薑	附子	石膏	消石
蜜	芒消	厚朴	大棗	薯蕷	防已	甘草
白酒	桂枝	杏仁	炙甘草	甘草	芍藥	半夏
驚悸吐衄 6方	嘔吐嘸 下痢 26方	瘡瘍腸癰 浸淫 5方	趺蹶手指臂 腫轉筋陰狐 4方	婦人妊娠 痘疝蟲 9方	婦人產後 11方	婦人雜病 19方
黃芩	生薑	甘草	桂枝	芍藥	甘草	桂枝
桂枝	大棗	芍藥	蜜	當歸	生薑	芍藥
甘草	半夏	桔梗	甘草	芍藥	桂枝	生薑
生薑	大黃	生薑	乾薑	茯苓	大棗	半夏
大棗	乾薑	大棗	人參	白朮	芍藥	甘草
半夏	人參	大黃	附子	桂枝	枳實	大棗
炙甘草	甘草	乾薑	當歸	生薑	大黃	茯苓
大黃	炙甘草	枳實	細辛	蜜	人參	大黃
乾薑	枳實	附子	黃連	甘草	厚朴	炙甘草
白朮	厚朴	厚朴	黃柏	大棗	黃芩	人參

(雑療法以降の篇目を除く)

「のべ」記載309回に用いられる生薬上位10種は、左側の使用回数とほぼ同じであった。これは総処方数とのべ記載回数の差が少ないと対応している。

4) 篇目(病名)別の使用生薬(表4)

『金匱要略』では病名(症候・病態)別に篇目が構成されており、各篇目の使用生薬に特徴が認められる(表4)。前項で論じたように

汎用される甘草・桂枝・生薑・大棗・芍藥という桂枝湯の構成 5 生薬は、症湿渴病、血痺虚効病、奔豚氣病、婦人病関係の篇目で多用されている。これに関連して甘草が使用頻度 1 位を占めるのは 5 篇目であり、桂枝が 1 位を占めるのは 6 篇目である。

この 5 生薬に次ぐ半夏は、痰飲欬嗽病、肺痿肺癰欬嗽上氣病、嘔吐嘔下痢病において痰飲²²⁾を主治する化痰薬として汎用されている。半夏を主薬とする半夏厚朴湯は『傷寒論』には記載がない。

乾薑と附子は胸痺心痛短氣病篇の 1 位を占めていることから、この篇目は主として寒証を論じていることがうかがえる。また薤白の頻度も 1 位であり、その用法は『傷寒論』より充実している。

茯苓は、痰飲欬嗽病および消渴小便利淋病を主治する利水薬である。『金匱要略』における茯苓の使用頻度は白朮とともに『傷寒論』より高い。さらに痰飲欬嗽病、消渴小便利淋病、水氣病に茯苓・澤瀉・白朮・猪苓など五苓散の構成生薬が上位を占めている。水氣病篇では上位に茯苓が認められず、利水薬の麻黃、白朮、黃耆、防己が上位にある。なお防己黃耆湯の防己と黃耆は『傷寒論』には使用されていない生薬（利水補氣薬）である。

大黃は、腹滿寒疝宿食病、黃疸病篇、嘔吐嘔下利病、瘡癰腸癰浸淫病、婦人産後病、婦人雜病の熱証に用いられている。とくに腹滿寒疝宿食病では枳實、厚朴とともに上位を占めており、これは『傷寒論』の陽明病期の用法¹³⁾に類似する。なお腹滿寒疝宿食病の生薬使用順位では、大黃を中心とする寒性の理氣薬の使用頻度が高いほかに、生薑、桂枝、蜜類（および附子・烏頭）の温熱性の補氣補陽薬も用いられている。

當歸は、芍藥（川芍）と共に婦人妊娠病では温性の補血・活血薬として重視されている。一方、婦人産後病では大黃と枳實などの活血・理氣薬が用いられており、汎用される生薬の面から病名による病理や病性の違いが類推できる。

5) 篇目（病名）別の使用処方と病理病態 (表 5)

処方や生薬の使用頻度から病名ごとの病理病態を気・血・水の失調（虚実）で類推することができる（表 5）。

5.1) 気に関する病態

氣滯（気の過亢進や停滞、上衝という実証病理に伴う精神神経症状）については胸痺心痛短氣病、腹滿寒疝宿食病および婦人雜病などの病理である。氣滯には括薑實や橘皮や枳實および大黃や厚朴を用いることが例示されており、これらは処方を創案する指針になる。しかしながら、これらの病名の背景となる病理は錯雜し、腹滿寒疝宿食病には大建中湯で調整する氣虛の場合もあり、婦人雜病には温經湯を用いる氣虛と血虛および瘀血、さらには八味腎氣丸を用いる腎虛も関与している。『金匱要略』の生薬や処方の使用頻度から、これらの病理や病性（寒証と熱証）を弁別（弁証）して治療する必要性が理解できる。

氣虛（生理機能の低下状態、とくに胃腸虛弱に伴う疲労感や冷え症）の治療については血痺虛効病や婦人産後病などで述べられ、桂枝湯の関連処方（建中湯類）が用いられている。氣虛が進行して寒証を伴う腹滿寒疝宿食病には附子烏頭を中心とする補氣補陽薬が用いられる。婦人雜病に用いる地黃と附子を含む腎氣丸も同様の薬能（補腎補陽）に基づいている。

5.2) 血に関する病態

瘀血（冷え症や疼痛を伴う微小循環不全状態）は瘡癰腸癰浸淫病、婦人妊娠病、婦人産後病などで認められる。熱証の瘀血には大黃や牡丹皮など寒涼性の活血・理氣薬を含む大黃牡丹湯、桂枝茯苓丸や大承氣湯などが用いられている。寒証には、温性の芍藥と當歸を中心とする補血（活血）薬が例示され、病理の虚実や病性の寒熱の弁別法を学ぶことができる。なお牡丹皮の用法は『傷寒論』に記載がなく『金匱要略』で初めて例示された。

血虛（血液の量と栄養や滋潤機能の不足状態に伴う冷え症や疲労感）については婦人妊娠病で述べられ、當歸芍藥散や温經湯を中心

表5 『金匱要略』各篇目の主要処方と病理病態

虚証（気血の機能と量の不足）		実証（機能過亢進や停滞；病理産物の停滞）
氣	氣虛：腹滿寒疝宿食病（大建中湯） 血痺虛労病（小建中湯） 婦人雜病（腎氣丸）	氣滯：胸脣心痛短氣病（橘枳薑湯） 腹滿寒疝宿食病（大承氣湯） 奔豚氣病（桂枝加桂湯） 嘔吐噦下利病（橘皮湯） 婦人雜病（甘草小麥大棗湯）
血	血虛：血痺虛労病（酸棗湯） 婦人妊娠病（當歸芍藥散） 婦人雜病（溫經湯）	瘀血：瘡癰腸癰浸淫病（大黃牡丹湯） 婦人妊娠病（桂枝茯苓丸） 婦人產後病（下瘀血湯） 婦人雜病（抵當湯）
水	陰虛：血痺虛労病（炙甘草湯） 肺痿肺癰欬嗽上氣病（麥門冬湯） 婦人產後病（三物黃芩湯）	水滯：中風歷節病（尤附湯） 消渴小便利淋病（猪苓湯） 水氣病（防己黃耆湯） 黃疸病（濕熱：茵蔯蒿湯） 痰飲：痰飲欬嗽病（苓甘薑味辛夏仁湯） 肺痿肺癰欬嗽上氣病（小青龍湯） 嘔吐噦下利病（大半夏湯） 婦人雜病（半夏厚朴湯）

雜療法以降の篇目を除く。

氣：各臓腑の機能（防御、体温維持、循環などの生命活動機能：ときに衛氣）

血：栄養、滋潤機能を担う構成成分

水：生体の生理的な水分。（水は日本漢方独自の分類）中医学の津液（陰津）に相当

◎『傷寒論』に記載のない『金匱要略』独自の主要処方には、新たに追加された生薬である防己を含む木防己湯、防己と黄耆を含む防己黄耆湯、黄耆を含む黄耆建中湯、芍薦（川芎）を含む當歸芍藥散、芍薦膠艾湯、温經湯、酸棗湯（酸棗仁湯）および牡丹皮を含む温經湯、桂枝茯苓丸、大黃牡丹湯（大黃牡丹皮湯）、八味腎氣丸（八味地黃丸）がある。その他に越婢加尤湯や半夏厚朴湯や大建中湯など本文の注3）に記載した処方が『金匱要略』に由来し医療用として汎用されている。

とする処方が用いられている。『金匱要略』では芍薦（川芎）當歸剤の當歸芍藥散や牡丹皮を含む温經湯が創案され、このような新たな生薬を用いた補血活血薬についての用法が追加された。

5.3) 水に関する病態

水滯（病理産物としての水の停滞：とくに全身や関節の水滯に伴う頭痛、めまい、むくみ）については水氣病、消渴小便利淋病において五苓散や防己黃耆湯、八味腎氣丸を用いる例を示して記述されている。中風歷節病、肺痿肺癰欬嗽上氣病、水氣病では麻黃（利水消腫薬）が用いられている。『金匱要略』において、表虛自汗を調整する黃耆（補氣固表）を配剤した防己黃耆湯が創案された。

痰飲（とくに気道や消化器系の水滯に伴う

嘔氣）については、肺痿肺癰欬嗽上氣病、痰飲欬嗽病などで述べられ半夏厚朴湯が創案された。また半夏（燥湿化痰薬）を主として小青龍湯を中心とする麻黃剤と苓甘薑味辛夏仁湯を中心とする茯苓剤が使い分けられている。また痰飲欬嗽病では茯苓のほかに防己と黄耆も利水剤として用いられている。

陰虛（水あるいは血の虚証病理：血虛が進展して口の乾燥感や掌や足の裏の「ほてり」などの虚熱を伴う病態）が、血痺虛労病（温經湯）、肺痿肺癰欬嗽上氣病（麥門冬湯）や婦人產後病（三物黃芩湯）に記載されている。この中医学の「陰虛」は日本漢方の「陰虛証」と異なる病理論である。日本漢方では「病理の陰虛」という用語を用いないが、乾燥状態を改善する補陰剤（日本漢方では滋潤剤）の

麥門冬湯や温經湯が汎用されている。

4. 結論

『金匱要略』には212種類の生薬で構成された263处方を用いて、当時の病名に応じた治療法が記載されている。大承氣湯と桂枝湯が汎用されているのは『傷寒論』と共通している。しかしながら『金匱要略』では『傷寒論』に比べて丸剤の比率や酒で服用する指示のあるものが多く、使用される生薬においては寒涼薬よりも温熱薬の方が多い傾向にある。以上のことから、『金匱要略』では『傷寒論』に比べて慢性の寒証に対する記載が多いことが明らかになった。なお各篇目については病理（気・血・水の虚実）や病性（寒証・熱証）に応じて生薬や処方が運用されている。

『金匱要略』で創案された半夏厚朴湯、當歸芍藥散、防己黃耆湯、桂枝茯苓丸、八味腎氣丸などは現代医療で活用されている。この當歸と芍藥（川芎）、防己と黃耆の組み合わせ、および牡丹皮の用法は『傷寒論』に見られない。これらを含めて、各篇目（病名）における主要生薬の薬性や薬能および組み合わせ（薬對）に関しては、今後考察する予定である。

引用文献および註

- 1) 片貝真寿美、赤丸敏行、谿忠人：薬史学雑誌，37(1), 28-35 (2002).
- 2) 小曾戸洋：中国医学古典と日本一書誌と伝承一，塙書房、東京，pp. 300-310 (1996).
- 3) 『金匱要略』が出典で『傷寒論』に記載のない医療用漢方製剤：茵陳五苓散、温經湯、越婢加朮湯、黃耆建中湯、甘草乾薑茯苓白朮湯（苓姜朮甘湯）、甘草小麥大棗湯（甘麥大棗湯）、芍歸膠艾湯、桂枝加龍骨牡蠣湯、桂枝茯苓丸、酸棗湯（酸棗仁湯）、小半夏加茯苓湯、腎氣丸（八味地黃丸）、大黃牡丹湯（大黃牡丹皮湯）、大建中湯、當帰芍藥散、排膿散及湯、半夏厚朴湯、防己黃耆湯、麻黃杏仁薏苡仁甘草湯（麻杏薏甘湯）、木防己湯。なお引用処方の千金三物黃芩湯（三物黃芩湯）、内補當帰建中湯（当帰建中湯）、外臺茯苓飲（茯苓飲）も『金匱要略』出典処方とされている。
- 4) 日本漢方協会学術部（編）：傷寒雜病論、増訂版、東洋学術出版社、市川 (1993).
- 5) 同一処方名で生薬量と修治の異なる処方：防己黃耆湯（文献4）：p. 187と文献4）：p. 234）。ここでは白朮の量、甘草（炒と炙）、黃耆（蘆の有無）の修治および生薬の記載順序が相違する。このような差異がどこまで臨床的に意味があるのか明らかではない（版本製作上の単純ミスであることを否定できない）。
- 6) 同一処方内容を有する引用処方：崔氏八味丸（文献4）：p. 199）、千金越婢加朮湯（文献4）：p. 199）、千金翼炙甘草湯（文献4）：p. 203）、外臺炙甘草湯（文献4）：p. 207）、外臺防己黃耆湯（文献4）：p. 237）、千金翼小承氣湯（文献4）：p. 251）。
- 7) 甘草類：防己黃耆湯の炒甘草（文献4）：p. 187）は炙甘草として集計した。なお小青龍湯には炙甘草を用いる例（文献4）：p. 225）と甘草を用いる小青龍湯加石膏（文献4）：p. 207）が記載されている（これらは炙甘草と甘草の差異に加えて桂枝、半夏の修治の指示が相違する）。このような差異がどこまで厳密であって臨床的にどのように作用するか明らかではない。
- 8) 桂類：a) 桂と記載されている5処方：葛根湯（文献4）：p. 185）、白虎加桂枝湯（文献4）：p. 194）、五苓散（文献4）：p. 227）、茵陳五苓散（文献4）：p. 240）、尸蹶脈動而無氣氣閉不通故靜而死也治方（文献4）：p. 270）。b) 肉桂と記載されている処方：治誤食蜀椒閉口者有毒誤食之戟人咽喉氣病欲絶或吐下白沫身體痺冷急治之方（文献4）：p. 283）。
- 9) ボウイの古典上の表記は防己であると考証されている。御影雅幸、吉澤千絵子：ボウイの研究（1）名称に関する史的考察、薬史学雑誌、37(1), 19-27 (2002).
- 10) 龍野一雄：新撰類聚方、増補改訂、中国漢方、東京、pp. 1-14 (1974).
- 11) 加減の記載のある12処方：防己黃耆湯（文献4）：p. 187 : 4種類の加減方）、千金三黃湯（文献4）：p. 198 : 6種類の加減方）、千金越婢加朮湯（文献4）：p. 199 : 1種類の加減方）、黃耆建中湯（文献4）：p. 202 : 3種類の加減方）、厚朴七物湯（文献4）：p. 213 : 3種類の加減方）、當歸生薑羊肉湯（文献4）：p. 216 : 2種類の加減方）、已椒歷黃丸（文献4）：p. 226 : 1種類の加減方）、越婢湯（文献4）：p. 234 : 2種類の加減方）、白朮散（文献4）：p. 259 : 3種類の加減方）、竹葉湯（文献4）：p. 261 : 2種類の加減方）、竹皮大丸

- (文献 4) : p. 261 : 2 種類の加減方), 千金内補當歸建中湯 (文献 4) : p. 262 : 3 種類の加減方).
- 12) 他書名を冠した引用 26 処方 : 外臺秘要柴胡去半夏加括薑湯, 外臺秘要柴胡桂薑湯, 外臺秘要牡蛎湯, 外臺烏頭湯, 外臺黃芩湯, 外臺桔梗白散, 外臺柴胡桂枝湯, 外臺炙甘草湯, 外臺走馬湯, 外臺茯苓飲, 外臺防己黃耆湯, 千金方越婢加朮湯, 千金葷莖湯, 千金甘草湯, 千金桂枝去芍藥加眞蕘湯, 千金三黃湯, 千金三物黃芩湯, 千金生薑甘草湯, 千金麻黃醇酒湯, 千金內補當歸建中湯, 千金翼炙甘草湯, 千金翼小承氣湯, 古今錄驗柴胡桂薑湯, 近効方朮附湯, 崔氏八味丸, 肘後癰肝散.
 - 13) 大承氣湯は『傷寒論』と『金匱要略』両書において, 共通する条文がみられる (文献 4) : p. 149 と p. 217, p. 149 と p. 214).
 - 14) 栄衛和則癒宣桂枝湯 (『傷寒論』太陽病中 : 文献 4) : p. 45).
 - 15) 処方名は「散」であるが煎じて服用する 3 処方 (半夏乾姜散 : 文献 4) : p. 247, 蕃藪附子敗醬散 : 文献 4) : p. 252, 雞屎白散 : 文献 4) : p. 254) は煎剤に分類した (服用時点での剤型を集計した). なお処方名は「湯」であるが, 粉末を煎じて服用する指示がある 2 処方 (風引湯 : 文献 4) : p. 196 と抵當湯 : 文献 4) : p. 266) も煎剤とした.
 - 16) 『傷寒論』処方の剤型 : 煎剤 99 方 (87.6%), 振り出し剤 2 方 (1.8%), 丸剤 3 方 (2.7%), 散剤 8 方 (7.1%), 外用剤 1 方 (0.9%) である (半夏散及湯は散剤と散剤を煎じる 2 種の剤型があるため総数は 113 になっている).
 - 17) 酒で服用する指示のある『金匱要略』の処方 : 侯氏黑散, 崔氏八味丸, 天雄散, 八味腎氣丸, 薑蕷丸, 大黃蠅蟲丸, 九通丸, 赤丸, 當歸芍藥散, 當歸散, 白朮散, 土瓜根散, 長服訶黎勒丸, 紫石寒食散.
 - 18) 風水脈浮, 身重汗出惡風者, 防己黃耆湯主之 (文献 4) : p. 234). この条文を参考にして防己黃耆湯は水太り傾向で疲労感と多汗を伴う変形性膝関節炎に用いられている. なお『金匱要略』では本条に統いて越婢湯が記載されている. 日本漢方では防己黃耆湯 (防己・黃耆剤) と越婢加朮湯 (麻黃・石膏剤) は配剤生薬の関連する処方として扱われている.
 - 19) 『傷寒論』における甘草配剤処方 (5 種) : 厚朴生薑半夏甘草人參湯, 芍藥甘草附子湯, 小柴胡湯, 甘草湯, 桔梗湯. なお芍藥甘草附子湯と小柴胡湯には甘草と炙甘草を配剤する処方内容が記載されている.
 - 20) 両書に共通して炙甘草が配剤されている処方 : 桂枝湯, 葛根湯, 小青龍湯, 大青龍湯, 半夏瀉心湯, 四逆湯, 甘草乾薑湯, 茯苓桂枝甘草大棗湯, 小建中湯, 桂枝救逆湯, 桂枝加桂湯, 黃芩加半夏生薑湯, 桂枝附子湯, 甘草附子湯, 通脉四逆湯. (なお桔梗湯はともに甘草が用いられている).
 - 21) 『金匱要略』の白虎加人參湯 (文献 4) : p. 188), 蒼桂朮甘湯 (文献 4) : p. 188), 甘草瀉心湯 (文献 4) : p. 191) には甘草が配剤されており『傷寒論』の炙甘草と異なっている (その他の生薬の配合量や修治の指示も相違する).
 - 22) この痰飲は懸飲, 溢飲, 支飲を総括する広義の意味で用いている (cf. 文献 4) : p. 222).

Summary

A systematic database was constructed to examine the frequency of appearance of individual formulations and crude drugs in Jin-Kui-Yao-Lue, a traditional Chinese formulary used for miscellaneous chronic internal diseases. This formulary contains 263 kinds of genuine formulations, but because of overlapping or repetition, the total number of formulations mentioned is as high as 309. It was proved that among the 212 kinds of crude drugs described in Jin-Kui-Yao-Lue, the five crude drugs most frequently mentioned are Glycyrrhizae Radix, Cinnamomi Ramulus, Zhingiberis Rhizoma, Zizyphi Fructus and Paeoniae Radix, which are used in Guizhi-tang, Keishi-to in Japanese. Mel used for preparing pills appears more frequently in Jin-Kui-Yao-Lue than in Shang-Han-Lun, which is the most commonly Chinese medical formulary referred to for treatment of acute externally contracted diseases. The ways of using Astragali Radix, Sinomeni Caulis et Rhizoma, Moutan Cortex and Cnidii Rhizoma described in Jin-Kui-Yao-Lue differ from that described in Shang-Han-Lun. Furthermore, the directions for using Pinelliae Tuber for cold-phlegm syndrome and Poria for dampness-retention syndrome are developed in Jin-Kui-Yao-Lue.

新薬 50 年史

6 糖尿病治療薬の開発・変遷と疫学的動向

小澤 光^{*1}, 村井ユリ子^{*2}, 小澤輝高^{*3}

A 50-Year History of New Drugs in Japan
—The Development and Progress of Anti-diabetic Drugs and
the Epidemiological Aspects of Diabetes Mellitus—

Hikaru OZAWA,^{*1} Yuriko MURAI^{*2} and Terutaka OZAWA^{*3}

(2002年11月11日受理)

1. 緒 言

わが国における糖尿病治療薬の開発研究の変遷、特にインスリン製剤の進歩と剤形の変化の年次推移を辿り、あわせて経口糖尿病薬の出現との関連を調べた。さらに糖尿病の薬物療法の意義を明らかにするため、糖尿病死亡率や患者数への影響についても考察した。

治療薬の国内の承認年次は『最近の新薬』¹⁾により、また通用年限については『日本薬局方』²⁾によった。

一方、疫学的事項に関しては、『国民衛生の動向 2002』³⁾、『患者調査の年次推移 2002』⁴⁾によった。

2. 糖尿病の歴史^{5, 6, 12, 23)}とインスリンの発見^{7~9)}

血中のブドウ糖が上昇し、尿中に糖が大量に排泄される疾患を古くから糖尿病と称して

いた。症状として、口渴、多尿、体重減少が知られ、長期にわたると、種々の合併症を起こし致命的になる病気として考えられていた。

こうした症状は人類の歴史とともに知られていたようで、すでに紀元前1500年も前と思われるエジプトのパピルスの中に記されている。紀元前800年代のインドのアユルベーダ（生命の学）の中にも「蜜の尿」を出し、蟻や虫がよってくる病気が書かれている。

下って紀元4世紀ころ小アジアの医師がギリシャ語でこの症状を記録して病名をついている。この名前が16世紀にラテン語に訳され diabetes となった。これは糖尿病の症状の多尿または頻尿を意味している。18世紀ウイリアム・カレンによって mellitus (甘い) の形容詞がつけられ、今も使われる Diabetes mellitus が糖尿病を意味することになった。このラテン名が欧米では糖尿病の正式の

*1 応用薬理研究会 *Oyo Yakuri Kenkyukai*. 11-12-609 Ichibancho 2-chome, Aoba-ku, Sendai 980-0011.

*2 東北大学医学部付属病院薬剤部 *Department of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University Hospital*. 1-1 Seiryo-machi, Aoba-ku, Sendai 980-8574.

*3 東北大学大学院医学系研究科 *Department of Physiology, Tohoku University Graduate School of Medicine*. 2-1 Seiryo-machi, Aoba-ku, Sendai 980-8575.

名称となった。

一方、中国で『黄帝内經』、『金匱要略』に消渴（しょうかち）の名で記載され、『千金方』にも出ている。日本では、平安後期に書かれた『医心方』にも『消渴』として紹介されている。それが室町時代には、消渴が淋病を指すようになったので、代わって飲水病といわれた。さらに、江戸初期の香川修庵は「かわきの病」として糖尿病の症状を記載している。江戸後期の本間玄調はその著『内科秘録』（1864）のなかに詳細に自らの体験に基づいて記録している。このように糖尿病は症状の特異性から古くより知られており、また、19世紀になってからは、フェーリング試薬による尿糖検査も行われ、診断も確実となつたが、その原因については皆目分からず、治療法も見当たらぬまま20世紀を迎えた。

糖尿病（DMと略）が脾臓とインスリン（Inと略）に関連する疾患であることが解明されるまでには、長い年月と多くの研究者の寄与を要した。

18世紀イギリスの医師ドブソンはDM患者の尿が甘いだけでなく血液もまた嘗めて甘いことに気づいた。その頃まで漠然と考えられていた腎臓の欠陥によるのではなく、DMは全身の異常であると主張した。

その後、いろいろ憶測されたものの以後

200年間、全く進展はなく19世紀の中頃、脾臓にランゲルハンス島が発見されたときにもDMとの関係は予想もされなかった。

こうした状況に突破口を開いたのは19世紀最後に発表されたミンコフスキートフォン・メーリングの実験であった。別の目的で脾臓を摘出したイヌが頻尿などのDMの症状を呈することに気付いた。引続いてアメリカの病理学者オピーはDM患者の検視から、脾臓の退化、特にランゲルハンス島がほとんど消失していることを観察し、脾臓糖尿病説が展開された。その頃ホルモンの名称が使われるようになり、イギリスの生理学者はランゲルハンス島 islet of Langerhans もホルモンを分泌するものと想定して、これに insulin と命名したが、幻の存在であった。これを追つて多くの研究が行われたが、なかなか本質が判らないまま20年が経過した。

この難しさは脾臓から蛋白を分解する消化酵素を分泌することに起因していた。

カナダの研究者バンチングとベストはこのことを念頭において実験を進め、見事に成功した。脾管を結さつして脾臓の外分泌腺を退行変化させたイヌの脾臓から血糖降下物質を取り出した。1921年に、このものに isletin と名づけて発表した。この研究に刺激された同じトロント大学のマクラウド教授とコリップは、屠場から入手したウシ脾臓から、消化

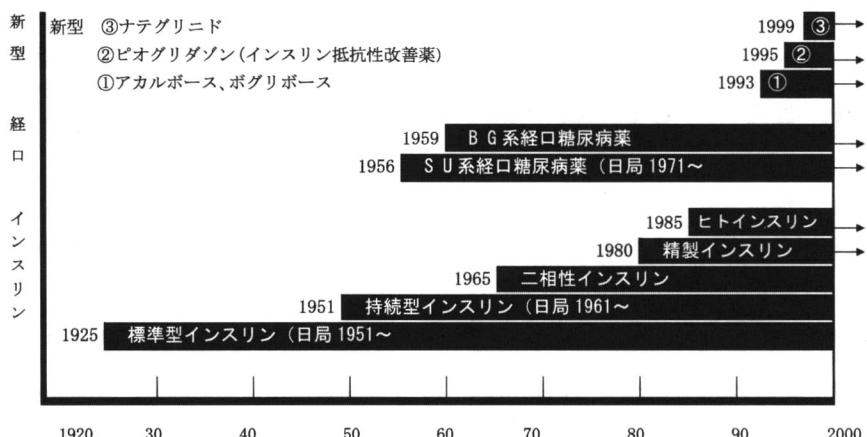


図1 糖尿病治療薬の開発と使用状況

酵素を酸性アルコールで不活性化して、抽出して血糖降下物質を得ることに成功し、1922年に insulin (末尾の e を除く) の名称で発表した。この成果にもとづきアメリカの Lilly 社により製品化が行われ、DM 治療にインスリン (In と略) が臨床的に使われるようになった。バンチングとマクラウドに In 発見の功により 1923 年度のノーベル医学生理学賞が授与された。

In の精製はなかなか難しく、当時のものは In としては 10% 程度に過ぎなかった。この純化に成功したのがアメリカの薬理学者エイベルで 1926 年のことであった。

結晶化された In は微量の亜鉛を含む蛋白質であった。純度の高いものは臨床的に望ましいと思われたが、作用が急速で持続が短い欠点があった。これに対しデンマークの Novo 社では In にプロタミンを結合させることで持続性が延長することに着目して

(1936)，適当な持続性をもつ種々の製剤の研究が始まった。

一方、In の化学構造の研究はなかなか進まなかったが、1953 年にイギリスの生化学者のサンガーによって達成された。サンガーは In 分子のアミノ酸を片っぽしから 1 個ずつ特殊の試薬ではすすことによって全配列を決める頗る労を要する方法で解決した。A, B 2 つのペプチド鎖が S-S ブリッジで結合する構造が明らかとなつたが、この功績に対し 1958 年度のノーベル化学賞が授与された。In 化学の研究と平行して臨床の要望にこたえて製剤の研究も進められた（表 1）。

3. インスリンの進歩と製品の改良^{1,2,10,11,24~26)}

バンチングとベストは 1921 年にイヌの臍臓から In を発見したが、1923 年 Lilly 社が製品化したのは、ウシ臍臓からであった。こ

表 1 糖尿病の歴史とインスリンの発見

年代	地名 (国)	事 項
BC1550 頃	エジプト	パピルスに糖尿病らしき多尿の疾患の記録
BC 800 頃	インド	アユルベーダに「蜜の尿を出し蟻が集まる疾患」の記録
西暦 100 頃	小アジア	ギリシャ語で Diabetes の原語が使われる
200 頃	中国	『黄帝内經』『金匱要略』に消渴 (しょうかち) の記録
980	日本	丹羽康頼が『医心方』に消渴を紹介
1552	ローマ	ラテン語で Diabetes (多尿) が使われる
1600 代	イギリス	Thomas Willis が甘い尿の排泄病を報告
1774	イギリス	Mathew Dobson が糖尿病患者の血液も甘いことに着目、腎障害よりも全身疾患と指摘
1800 頃	イギリス	William Cullen が Diabetes mellitus (甘い多尿症) を糖尿病の意味に用いる
1850 代	フランス	Claude Bernard が糖質代謝を解明
1869	ドイツ	Langerhans, J.G. がランゲルハンス島を発見、糖尿病との関係に気づかず
1898	ドイツ	Minkowski, O. および von Mering, J.: ストラスブルグ大学で臍臓摘出イヌが糖尿病を起こすことを報告
1901	アメリカ	Opie, E.L. ジョンホプキンス大病理学者: 糖尿病患者の臍臓、特にランゲルハンス島の退行変性が著しいことを観察
1918	イギリス	Shaffer, E. エジンバラ大生理学者: ランゲルハンス島のホルモンを想定し insulin (末尾に e つき) と命名
1921	カナダ	Banting, F.G. と Best, C.H.: トロント大で、臍管を結さつ退行変性させたイヌ臍臓から血糖降下物質を発見、Isletin と名付けた
1922	カナダ	Macleod, J.J.R. トロント大生理学教授と Collip, J.B. 生化学者: 無処置のウシの臍臓から化学操作により血糖降下物質を抽出、insulin (末尾の e を除く) の名称を採用

れは大正末期であったが、国内でも 1925 年にはインゼリン（友田）の名で製品が出ていた。続いて帝国臓器、模範、からも発売された。また、外国品としては、Lilly 社のほか、トロント製品やデンマーク、ドイツからも輸入されていた¹⁴⁾。原料としてウシ、ブタなどの食用獣臓器を用いる臓器製剤であったので、当時規定された国際単位で力価が検定されていた^{24,25)}。戦中から戦後にかけて、国内（清水製薬）ではカツオ、マグロなど豊富な硬骨魚類を原料として In が造られ、1940 年より 1956 年まではよく用いられていた。日局には第 6 改正（1951）より、「インシュリン注射液」として収載されるが、「食用獣又は魚類のランゲルハンス組織の血糖降下成分の水溶液」と規定されていた²⁶⁾。

この他、In は精神分裂症のショック療法に

も使われていた。これは速効 In の大量を注射して低血糖ショックを起こし治癒に導くもので、向精神薬が出現しても近年まで行われている。

欧米すでに戦時に開発された持続型 In は、その頃は輸入が途絶していたため国内導入は著しく遅れ、1951 年にプロタミン亜鉛インシュリン（PZI）が、1952 年にグロビン亜鉛インシュリン（GZI）が、さらに 1955 年に Hagedorn の研究による NPH（Neutral Protamin Hagedorn）インシュリンが輸入承認を得ている。デンマーク Novo 社のレンティンシュリンも 1956 年に導入されている。これは結晶または無晶 In を緩衝液に適宜懸濁させて持続時間を調整したもので、グルカゴンも、不純の蛋白質も含まれないので初期血糖上昇やアレルギーの恐れもなくデボ型

表 2 インスリンの進歩と製剤研究

年代	地名（国）	事 項
1923	カナダ	Banting, F.G. と Macleod, J.J.R. インスリンの発見でノーベル医学生理学賞を受賞
1923	アメリカ	Lilly 社 インスリン製品化、発売
1923	アメリカ	Murlin, J.R. と Kimball, C.P. ロチェスター大学生理学：血糖上昇因子グルカゴンもインスリン製品に含まれることに着目
1925		国際連盟保健機構が国際単位を設定、インスリン 1 単位＝標準品 0.215 mg の血糖降下効力 (1 mg=8 単位)
1926	アメリカ	Abel, J.J. ジョン・ホプキンス大薬理学教授：インスリンの結晶化に成功
1929	カナダ	トロント大学生化学：インスリンに亜鉛が含まれることに注目、亜鉛により作用が安定することを発見
1936	デンマーク	Hagedorn, H.C. Novo 社：プロタミンを結合させることにより作用が持続的になることを発見 持続型プロタミン亜鉛インスリンの開発
1939	アメリカ	Wellcome 社：中間型グロビン亜鉛インスリンを開発
1946	デンマーク	Novo 社：中間型 NPH (イソフェン) インスリンを開発
1951	デンマーク	Novo 社：結晶または無晶亜鉛インスリンを適宜懸濁して、持続を調節し、レンティンシュリンを開発
1951	日本	第 6 改正日本薬局方よりインシュリン注射液を収載
1953	イギリス	Sanger, F. ケンブリッジ大生化学：インスリンの化学構造（アミノ酸配列）を決定
1958	イギリス	Sanger, F.：インスリンの構造決定でノーベル化学賞を受賞
1961	日本	第 7 改正日本薬局方より各種インスリン 5 品目を収載
1971	アメリカ	Cuatrecasa, P.S. 放射性ヨードインスリンによりインスリン受容体を確認
1982	デンマーク	Novo 社：ヒトイインスリンをブタインスリンより半合成に成功、Novolin の商品名で発売
1982	アメリカ	Lilly 社：遺伝子組換えによりヒトイインスリンを製造、Humulin の商品名で発売
1994	アメリカ	Lilly 社：超速効型インスリン リスプロ (Humalog [®]) 開発
1998	デンマーク	Novo 社：超速効型インスリン アスパルト (Novo Rapid [®]) 開発

としては改良されたものである。これらは、第7改正日局(1961)より収載されている。デボ型の出現によって、従来のものはレギュラー型と呼ばれるが、各種のデボ型の出現によってDMの治療方式が大きく変わった。

ところで、持続型は作用発現が遅れるので速効性は期待できないので酸性のレギュラー型と混注することがある。混合によるpHの変動により不安定となる恐れがあるので、予め製剤の工夫により速効的でしかも一定の持続性をもつ製品が開発された。1956年Novo社の研究によるインシュリン・アクトラピットとインシュリン・モノタードで、国内へは1965年に導入されている。さらに1980年には、この二相型はInの分割純化により純度の高いInを用いるモノコンポーネント(MC)型へと転換している。一方、Inの化学構造はサンガーによって明らかにされ、A鎖とB鎖がS-S架橋によって結合する分子量約6,000の蛋白質であるが、動物により多少の種差がある。使われている動物としては、ウシ、ブタ、カツオ、マグロなどであるが、ヒトInはブタとは1個、ウシとは2個のアミノ酸を異にしている。ヒトInの生産に成功したのは1982年Novo社で、ブタInと1か所だけ異なるB鎖末端のアラニンをヒトInのスレオニンに特種酵素で置換する方法である。半合成ヒトInはアクトラピット型とモノタード型に適用されて製品化された。国内では1985年に承認を得ている。

これと競うようにして、Lilly社では遺伝子組換え技術によってヒトInを得ている(1982)。これはプロインスリン遺伝子を大腸菌に組み入れて培養して得られたプロインスリンから酵素分解してヒトInをつくる方法である。これを用いてレギュラー、NPHや二相型など各種のIn製剤が製品化されており、国内へは1992年より導入されている。

In製剤は初期の動物由来でレギュラー型から1930~40年代に持続型へと進展し、1950年代にはレンテ型が開発され、種々の工夫をこらした製品が現れたが、1980年代にウシ、ブタからヒトIn製剤へと研究が展開さ

れれていることが知られる。1921年のIn発見以来60年にして生理的なヒトInが得られるようになり治療方式は著しく進展した。さらに注目すべきはアミノ酸を置換した超速効型Inリスプロ(1994)やInアスパルト(1998)が開発されたことである。その研究は止まるところがないが、その研究がずっとLilly社とNovo社の2社の独壇場であったことも目をひくことである。

他方、In投与の注入器については、長年バイアル方式であったが、患者による自己注射が1981年から法的に認められたので使いやすい方式が工夫された。ヒトIn製品についてカートリッジ方式によるペン型がNovo社より1992年に、Lilly社より1985年に、さらに、使い捨てのキット型はNovo社より1994年に、Lilly社より1988年に発売されている。

なお、In製品の日本薬局方への収載は、第6改正より始まり、第14改正に継続している(末廣、1990)²⁴⁾。

4. 経口糖尿病薬への展開^{1,10,11)}

DMの薬物療法として1920年代後半よりInによる治療が行われていたが、その欠点としては持続型が開発されたとはいえ、毎日1回は注射を繰り返す必要があった。不安定なポリペプチドであるInを消化器より吸収させる製剤の開発は不可能だったので、早くから経口用薬物が待望されてきた。1926年ドイツではグアニジン系化合物のSynthalin AおよびBが研究された。確かに効果はあるものの、肝障害や腎炎などの毒性が強く、すぐに姿を消した。以来30年間、大きな進展はなかったが、1955年にBZ-55が現れて大きな展開をみせた。

1) スルホニルウレア(SU)系

サルファ剤が注目されたのはフランスの医師によってで、腸チフス患者に投与したことろ血糖降下が認められたことに始まる(1942)。しかし、これは単なる副作用報告に終わり、製品化には結びつかなかった。

それから10年以上も経た第二次大戦後に

なり、1955年にベルリンの内科医の Franke と Fuchs は、新型のサルファ剤の治験に自家実験を行ったところ、激しい空腹感を覚えたので、低血糖ではないかと考え血糖値を測定したところ著しい降下作用が認められた。そこで DM 患者に用いたところ所期の目的を果たした。このスルホンアミドを BZ-55 (Blutzucker のイニシャルと発見年度) の名称で、経口糖尿病薬として発表した。一般名カルブタミトといわれる。抗菌作用を残したまま DM に連用するのは腸内細菌に影響を与え不都合であった。抗菌作用をもたない化合物が追求され、翌年にトルブタミドが得られた。BZ-55 のアミノ基をメチル基に代えただけで、抗菌作用は消滅し、血糖降下作用を保持していたので、比較的軽症の高年の DM 患者によく奏功した。さらに近縁化合物が検討され、アメリカの Pfizer 社で 1959 年にクロルプロパミドが得られた。1 回の投与で 60 時間も効力を持続するので注目された。その後も SU の開発研究は続き、アセトヘキサミド (1961), トラザミド (1961), グリクロピラミド (1965), グリベンクラミド (1971) が登場した。

その作用機序については膵臓 β 細胞に働く In 分泌を促進するとの考えが有力である。ところで、SU 系の使用上の問題点は調節不能の低血糖性昏睡を起こす恐れのあることで、持続性の長いクロルプロパミドや、他の SU でも腎障害患者で起こりやすいことである。これに加え 1970 年にアメリカの University Group Diabetes Program (UGDP)¹⁷⁾ は、トルブタミド投与の約 1,000 人の DM 患者の調査で心臓血管死が多いと報告して大きなショックを与えた。その後イギリスの研究班¹⁸⁾ はクロルプロパミドとグリベンクラミドについて、DM 患者の心臓血管合併症と死亡率について調査しているが、とくに増加するような傾向はないと報告している。しかし、UGDP の報告から SU に対する警戒心が起こり、1970 年代よりこの系列の開発が途絶えた。やっと 1984 年にグリクラジドと 1992 年にグリメピリドが出現した。これらは心臓

血管に対する作用も考慮され、また排泄もすぐれ、従来の SU (第 1 世代) と区別して第 2 世代 SU と呼ばれることもある。

日局には 4 種類が収載されている。

2) スルホンアミド系

SU 系にいろいろ問題のあることがわかり、原点にもどり、抗菌性のないスルホンアミド化合物を追求しようとの試みが行われ、ドイツでグリミジン (1964) が、フランスでグリブゾール (1971) が開発された。国内に導入されたものの、いずれも特にこれというメリットもなく暫時に使われなくなった。

3) ビグアニド (BG) 系

グアニジン化合物の Synthalin A, B は失敗であったが、アメリカの U.S. Vitamin 社の Unger, G. らは (1957) 200 種におよぶビグアニド化合物のなかからフェンホルミン (DB-1) が最も強い血糖降下作用があることを見出した。続いてフランスで Sterne, J. ら (1957) は同系のメトホルミンが効力はやや弱いものの乳酸アンドージスのような副作用は起こりにくくと発表した。さらに作用の強いブホルミン (1960) も出現した。その作用機序は SU とは異なり、膵臓には働くが、肝臓や末梢の標的組織で In 感受性を高めて糖利用を促進することにあるといわれる。そのため SU の無効の場合にも奏功し、低血糖昏睡を起こす恐れもない利点をもっている。

それに近年増加傾向にある肥満の DM 患者にも適している。しかし大量に用いた時や高齢者あるいは腎臓や肝臓障害者では乳酸アンドージスを起こしやすく、糖尿病昏睡をきたす危険性があるので注意を要する。日局には、いずれも収載されていない。

4) 国内の研究開発

In にしても、SU 系や BG にしても国内の研究開発は極めて希薄である。しかし糖尿病薬研究が行われていないわけではなかった。東北大内科の熊谷岱蔵により樺太産の連理草に DM に対する効果が認められたので、東大薬理学の小林芳人らはその成分として蔴酸が有効なことを認めメゾ蔴酸を製品化した

表3 インスリン製剤の種類と開発

1. 動物由来インスリン製剤

一般名	特 徴	作 用	研究開発	国内承認
インスリン ^{*1)} 注射液 (日局 6-14)	ウシ, ブタ, ウシ・ブタ (混合) 魚類 ^{*2)} 由来 酸性・澄明 皮下注, 30, 40IU/ml	レギュラー(速効)型 発現 1h以内 ピーク 2~4h 持続 6~8h	カナダ, アメリカ 各社	1925頃
プロタミンインスリン ^{*1)} 亜鉛水性懸濁注射液 (日局 7-14)	ウシ, ブタ, ウシ・ブタ 混合由来 中性・白濁 皮下注	持続型 発現 4~6h ピーク 14~20h 持続 36h以上	アメリカ Squibb 社	1951.10.24
グロビン亜鉛インスリン ^{*1)} (USP14)	ウシ, ブタ由来 酸性・澄明 皮下注, 40IU/ml	中間型 発現 1~2h ピーク 6~12h 持続 18~24h	アメリカ Wellcome 社	1952. 3.22
イソフェンインスリン ^{*1)} 水性懸濁注射液 (NPH インスリン) (日局 7-14)	ウシ, ブタ, ウシ・ブタ 混合由来 結晶懸濁 中性・白濁 皮下注, 40IU/ml	中間型 発現 2h ピーク 8~12h 持続 24~28h	デンマーク Novo 社	1955. 2.19
無晶性インスリン ^{*1)} 亜鉛 水性懸濁注射液 (セミレンテ・インスリン) (日局 7-14)	ウシ由来 無晶懸濁, 中性・白濁 皮下注, 40IU/ml	中間型 発現 1h以上 ピーク 4~6h 持続 12~16h	デンマーク Novo 社	1956. 1.28
インスリン ^{*1)} 亜鉛水性懸 濁注射液 レンテ・インスリン (日局 7-14)	ウシ, ブタ, ウシ・ブタ 混合由来 結晶懸濁 中性・白濁 皮下注, 40IU/ml	持続型 発現 2~4h ピーク 8~12h 持続 24~28h	デンマーク Novo 社	1956. 1.28
結晶性インスリン ^{*1)} 亜鉛 水性懸濁注射液 ウルトラレンテインスリン (日局 7-14)	ウシ由来 結晶懸濁 中性・白濁 皮下注, 40IU/ml	超持続型 発現 4~6h ピーク 16~18h 持続 36h以上	デンマーク Novo 社	1956. 1.28
中性インスリン注射液 (アクトラピット型) (日局 11-13)	ブタ由来, 精製品, 中性・澄明 皮下・筋・静注	速効型 発現 1h以上	デンマーク Novo 社	1965. 7.28
二相性インスリン水性懸濁 注射液(ラピタード)	ブタ結晶, 10IU ウシ結晶, 30IU 懸濁 中性・白濁, 皮下注	速効+持続型 発現 1h以内 持続 14~18h	デンマーク Novo 社	1965. 7.28
インスリン・アクトラピッ ト MC (モノコンポーネン ト型)	ブタ由来, プロインスリ ンなどを除いた純度の高 い精製品. 中性・澄明, 皮下・筋・静注 40IU/ml	速効型 精製品 発現 30min ピーク 2.5~3.0h 持続 6~7h	デンマーク Novo 社	1980. 6.10

インスリン・モノタード MC	ブタ由来、同上 中性・白濁 皮下注、40IU/ml	中間型 精製品 発現 2.5 h ピーク 8~14 h 持続 20~24 h	デンマーク Novo社	1980.6.10
-------------------	---------------------------------	---	----------------	-----------

*¹⁾ 日局6から10まで「インシュリン」、日局11より「インスリン」と表記、「インシュリン」は別名として付記。

*²⁾ 日局6から9まで魚類を含む。

2. ヒトインスリン製剤

一般名	製品名 (IU/ml)	特 徴	作用 (h)			国内承認
			発現	ピーク	持続	
(ヒト) 中性インスリン注射液	ヒューマリン R 液 (40,100) (Lilly)	遺伝子組換, 澄明, 速効型	0.5	1~3	5~7	1985.11. 5
Neutral Insulin Human	アクトラピットヒューマン (40) (Lilly)	遺伝子組換, 澄明, 速効型	0.5	1~3	5~7	1985.11. 5 (発売中止)
	アクトラピットヒューマン (100) (Lilly)	遺伝子組換, 澄明, 速効型	0.5	1~3	5~7	1987.10.16 (発売中止)
	ヒューマカート R (150,300) (Lilly)	遺伝子組換, 澄明, 速効型	0.5	1~3	5~7	1994.10. 5
	ペンフィル R (100,300) (Novo)	半合成*, 澄明, 速効型	0.5	1~3	5~7	1988. 3.29
	ノボレット R300 (Novo)	半合成*, 澄明, 速効型	0.5	1~3	5~7	1998. 7.10
	イノレット R (Novo)	遺伝子組換, 澄明, 速効型	0.5	1~3	5~7	2001. 7. 6
	ヴェロスリン 100 (Novo)	遺伝子組換, 澄明, 速効型	0.5	1~3	5~7	2001. 7. 6
	ノボリソ R (40,100) (Novo)	遺伝子組換, 澄明, 速効型	0.5	1~3	5~7	2001. 7.20
	イスヒューマン (Aventis)	遺伝子組換, 澄明, 速効型	0.6	1~3	5~7	2001. 7.20
イソフェンインスリン水性懸濁液	ヒューマリン N 注 (40,100) (Lilly)	遺伝子組換, 白濁, 中間型	1~3	8~10	18~24	1985.11. 5
Isophane Insulin (aqueous suspension)	ヒューマカート N (Lilly)	遺伝子組換, 白濁, 中間型	1~3	8~10	18~24	1985.11. 5
	ペンフィル N (Novo)	遺伝子組換, 白濁, 中間型	1~3	8~10	18~24	1985.11. 5
	ノボレット N (Novo)	遺伝子組換, 白濁, 中間型	1~7	8~10	18~24	1995. 2.13
	イノレット N (Novo)	遺伝子組換 白濁, 中間型	1~7	8~10	18~24	1995. 2.13
	ノボリソ N (Novo)	遺伝子組換, 白濁, 中間型	1~7	8~10	18~24	1995. 2.13
	イスヒューマン (Aventis)	遺伝子組換, 白濁, 中間型	1~7	8~10	18~24	1995. 2.13

インスリン亜鉛水性懸濁注射液 Insulin Zinc (aqueous suspension)	モノタード注 (40,100) (Novo)	遺伝子組換 中間型, 白濁	2.5	7~15	20~24	1991.10. 4
結晶性インスリン亜鉛水性懸濁注射液 Crystalline Insulin Zinc (aqueous suspension)	ノボリーン U (40,100) (Novo)	半合成*, 白濁, 持続型	4	8~24	24~28	1988. 3.29
二相性イソフェンインスリン水性懸濁注射液 Biphasic Isophane Insulin (aqueous suspension)	ヒューマリン U (40,100) (Lilly)	半合成*, 白濁, 持続型	4	8~24	24~28	
モノタードヒューマン (100) (Novo)	半合成, 白濁, 速効 3 中間 7	0.5	2~8	24	1987. 5.29 (発売中止)	
ペンフィル 30R (100) (Novo)	半合成*, 白濁, 速効 3 中間 7	0.5	2~8	24	1989. 3.31	
ノボリーン 30R (Novo)	半合成*, 白濁, 速効 3 中間 7	0.5	2~8	24	1989. 3.31	
ノボレット 30R (Novo)	遺伝子組換, 透明, 速効型	0.5	1~3	5~7	1995. 2.13 (発売中止)	
ヒューマリン 3/7 (Lilly)	遺伝子組換, 透明, 速効型	0.5	1~3	5~7	1995. 2.13 (発売中止)	
イノレット 30R (Novo)	遺伝子組換, 透明, 速効型	0.5	1~3	5~7	1995. 2.13 (発売中止)	
ヒューマカート 3/7 (Lilly)	遺伝子組換, 透明, 速効型	0.5	1~3	5~7	1995. 2.13	
イスヒューマン 30R (Aventis)	遺伝子組換, 透明, 速効型	0.5	1~3	5~7	1995. 2.13	

* 1990 年代に遺伝子組換えに変更

3. インスリンアナログ製剤

一般名	製品名 (IU/ml)	特 徴	国内承認
インスリン リスプロ (遺伝子組換) Insulin lispro (genetical recombination)	ヒューマログ (Lilly) 100 IU/ml バイアル 10 ml カートリッジ・キット 3 ml	超速効型 ピーク 30 m 毎食前 2~20 IU 皮下注	2001. 7.25
インスリン アスパルト (遺伝子組換) Insulin aspart (genetical recombination)	ノボラピット注 (Novonordisk) 100 IU/ml バイアル 10 ml カートリッジ・キット 3 ml	超速効型 ピーク 30 m 毎食前 2~20 IU 皮下注	2001.10. 2

(1965). さらに類似のメゾ酒石酸カルシウムにも同様の効果がみとめられ製品化された(1959). しかしその作用が緩慢であるところから、ほとんど時を同じくして出現した SU 系や BG 系に押されて姿を消している。

5. 新型糖尿病薬の模索¹⁾

In や経口糖尿病薬が主流をなす DM 薬物

療法に、別の立場から補足しようとの試みから新型薬剤が模索されている。

1) α -グルコシダーゼ阻害薬

Bayer 社で 1979 年に開発され、国内には 1993 年に導入されたアカルボースがある。小腸で蔗糖などの二糖類をグルコースに分解する α -グルコシダーゼ酵素を阻害して吸収を抑制するもので食後過血糖を抑える目的で食

前に服用される。国内でも同系の製品としてボグリボースが武田薬品から1994年に出ている。ともに放線菌から得られる糖質である。

2) インスリン抵抗性改善薬

チアゾリジンジオン環をもつ化合物に血糖降下作用を有することを発見した三共の研究陣は1980年代半ばよりIn補助薬としての開発を試みた。その作用機序がIn受容体の機能改善によることが明らかにされ、トログリタゾンの名称で臨床が行われ、その有効性がアメリカで確認された。しかし肝臓障害などの副作用もあることが知られ、種々検討のうえで1995年に承認された。その特異な効果の現われからSU薬の無効の場合などによく使われた。しかし、やはり肝障害は強く死亡例も出るにいたり、2000年3月に発売中止となった。同じくチアゾリジンジオン環を有する化合物を追求中の武田薬品の研究者は同効の作用をもつビオグリタゾンに到達した。毒性の面も十分に検討を重ね、1999年に承認を得ている。

3) ナテグリニド

味の素社で合成されたD-フェニルアラニン誘導体が、慶應大医学部と共同で研究され、急速で持続の短い血糖降下作用があることが見いだされ1999年に開発された。食後過血糖の改善に内服される。

4) エパルレstattt

糖尿病の合併症の一つとされる末梢神経障害（しびれ、疼痛など）を防止する薬剤として、小野薬品の研究で1992年に承認を得ている。神経障害を与えるソルビトールの蓄積を防ぐものである。

今後もこの方向の開発研究は続けられると思われるが、単なる血糖降下薬でなく、DM自体の予防または根治しうる薬物の開発が望まれるところである。

6. 糖尿病薬の使用方式と治療

ガイドライン^{10,11,19,20)}

薬剤の使用基準やガイドラインが作成されるようになったのは近年のことである。戦前から

戦後にかけては専門家による一般的な使用方式が示されるにすぎなかった。

1) In導入の1925年以降

戦後の各種In製品の出現前の1950年頃までの使用方式は、『内科診療の実際（1941年版）』¹⁵⁾によると次のように記されている。

用法：インシュリン瓶球を温湯にいれて体温に温めゴム帽の上面を5%石炭酸水にて消毒し、該帽を除去せずして、注射針を垂直に刺入し、転倒せる瓶より内容を吸収して、注射は食前15～30分に皮下に行う。

低血糖症（飢餓感、発汗甚だしいときまたは痙攣、虚脱など）のときには蜂蜜、氷砂糖、飴、金平糖などをあたえるか、あるいは葡萄糖液を静脈注射す。

用量：軽症—1日1回 5～10単位、糖尿消失するに至れば漸減し、ついに休止す。

重症—1回10～30単位を1日2～3回を注射す。同時に糖類を与えて血糖低下の危険を予防すべし。

昏睡時—1時間ごとに10単位を注射し、4回用いたる後にさらに2時間ごとに10単位を4回もちゆ。しかれども1昼夜に60単位以上は注意して使用す。

精神分裂症（統合失調症）のショック療法—始め25単位を用い、50単位以上に至る。半時間ないし1時間半を隔てて2回分割注射を行う。

（以上トロント単位を使用）

2) 各種In製剤出現後（1955年以降）

『内科診療の実際（1965年版）』¹⁶⁾には次のように記されている。

早朝空腹時の血糖値が正常—180mg/dl以下—食事療法だけか、レギュラーIn(RI)を始める。朝食前RIを10単位皮下注射。糖尿あれば夕食前5単位を追加。

早朝空腹時の血糖値が160～170mg/dl—持続型In(PZI, NPHなど)を8～10単位から始める。

同上 180mg/dl以上—朝食前にNPHまたはレンテInを30単位注射し、状態により適宜増減す。

昏睡時または前昏睡状態—RIの大量療法

が必要で、必ず低血糖障害の対策をおこなう。

(以下略)

この頃は、すでに血糖値に応じて製剤、用量を定め、国際単位を用いている。

3) 経口糖尿病薬の出現以後

スルホニルウレア (SU) 系が 1956 年に、またビグアナイド (BG) 系が 1959 年に導入され、経口投与で In 注射に代りうることを期待した。しかし、効果の面と副作用の点から完全に In 療法の代替にはなりえず補助的治療にとどまった。

『内科診療の実際 (1965 年版)』¹⁶⁾ によれば次のように記されている。

食事療法、運動療法で効果がない糖尿病歴の浅い 40 歳以上の患者で、血糖値が 200 mg/dl 以下の場合一トルブタミド 1 g を朝夕 2 回にわけて分服す。10~14 日後に判定、効果のないときは In 療法に切り替える。

副作用として胃腸障害・肝機能障害のほか低血糖リスクにも注意を払う必要がある。

BG 系は SU 系とは作用機序が異なり肝臓や末梢組織での In 感受性を改善することにより血糖降下作用を発現するため用法も異なる。例えば、メトホルミン塩酸塩 (添付文書 1961) には次のように記載されている。

適応：ケトージスや合併症のないあらゆる型の糖尿病で、SU 系の無効な場合。

用法 用量—1 日 0.75~1.5 g を 2~3 回食後に分服し、約 1 週間継続後、1 日 0.5~1.0 g を維持量として持続する。

副作用として胃腸障害、肝機能異常、アシドージスの恐れがある。

4) 糖尿病治療ガイドライン^{19, 20)}

日本糖尿病学会は『糖尿病治療ガイド』¹⁹⁾を 1999 年に作成し、2000 年に改定版を発行した。さらにその後の検討にもとづき、2002 年に「Evidence に基づく糖尿病診療ガイド

評価		Excellent	Good	Fair	Poor	
HbA _{1c}		5.8 以下	5.8~6.5	6.6~7.9	8.0 以上	%
血糖値 空腹時	100	100~119	120~139	140 以上	mg/dL	
	120	120~169	170~199	200 以上	mg/dL	

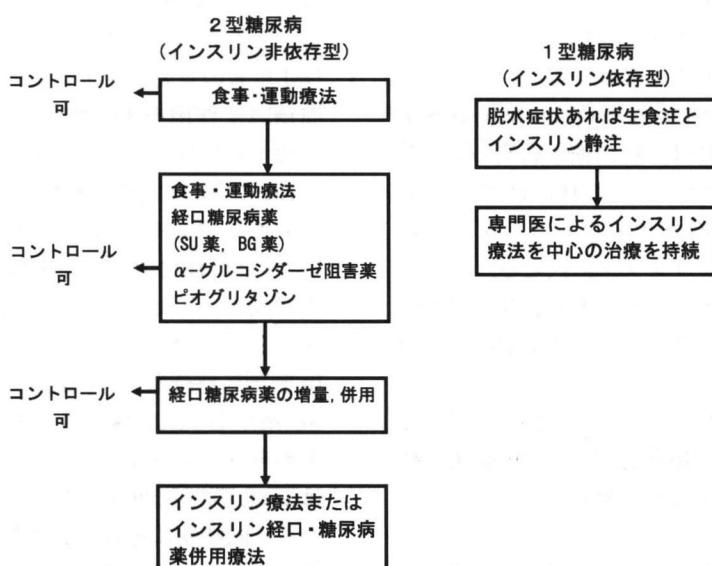


図 2 糖尿病治療ガイドライン

ライン」²⁰⁾を策定している。

これによると、DMを病型にもとづき、1型(In依存性、IDDM)と2型(In非依存性、NIDDM)に分類して治療法を指示している。治療にInを必要とするか、必ずしも必要としないかによって分ける。

やはり成因を異にし、1型は先天性あるいは生後の臓器の異常にもとづくもので、25歳未満の若年者に多い。これに対し2型は肥満や食生活の不自然により40歳以後に発症するもので、日本では90%以上が2型に属する。

DM治療の指標としての血糖コントロールには血糖値とHbA_{1c}値によっている(図2上段)。HbA_{1c}は糖化ヘモグロビンともいわれ、赤血球のHbにグルコースが結合している状態で、過去2カ月間の血糖レベルの平均値を反映していると考えられ、健常値は6%前後とされている。

血糖検査によって、早朝空腹時の血糖値が140mg/dl以上、食後2時間で200mg/dl以上、HbA_{1c}値が8%以上を、DMと診断している。

治療法はこの基準にそって行われるが、2型と1型では自ずと異なっている(図2)。

☆2型糖尿病

DMの大部分を占める2型では

1) 適切な食事療法と運動療法を行う。これはどの段階でも常に継続する。

2) 3カ月続けてもなお目標の血糖レベルに達しない場合には、経口糖尿病薬のSU系またはBG系を用いる。これだけでコントロールできない場合は α -グルコシダーゼ阻害薬またはピオグリタゾンに代える。

3) なおコントロールが十分でない場合には経口糖尿病薬の增量または新型治療薬との併用を行う。

4) なお血糖コントロール目標の達成ができない場合には、In療法またはIn療法を基礎とした併用療法に切り換える。

☆1型糖尿病

1型はIn依存型といわれる通り、最初からIn療法を行う。

1) 血糖値が500mg/dl以上あり、尿糖・ケトン体が強陽性で、意識低下の場合には、生理食塩液の点滴を行いながら、速効型Inを0.2U/kgをまず静注し、ついで点滴注射に0.1U/kgを加えるか静注する。

2) アシドーシスや脱水状態がなく、昏睡の恐れの無いときは速効型Inを1日3回食前に4~6U皮下注射し、就寝前に中間型6~12U皮下注射する。

さらに合併症のある場合はこれに対処しなければならない。いずれも専門医のもとで行うことが要望され、各種の合併症に関しても、それぞれの治療法が提示されている。

7. 糖尿病の疫学的動向^{3,4)}と治療薬の影響

衛生統計³⁾によると2000年のDMの死亡率は9.8(人口10万対)で死因の第11位(2000)であるが、これは実態を示しているとはいえない。高血糖性昏睡死を主としていて、多くの合併症によるものは別に集計されるからである。DMの調査研究班によれば、1980年代の10年間の資料¹³⁾によれば、DM患者の死因は、1位は血管障害(腎症、心疾患、脳血管障害)で39.3%, 2位は悪性腫瘍の29.2%, 3位は感染症10.2%で、原死因とされるDM昏睡死はわずかに1.7%に過ぎない。したがって衛生統計の原死因死亡率はDM患者の全死亡を示していない。しかし、血糖降下作用を主とするDM治療薬の影響を論ずるには、やはり意義がある。

1920年より記録されているこのDM死亡率のカーブはそれほど大きく変動していない³⁾。ただ戦時中より戦後数年間はかなり減少傾向を示している。その後の1960年から70年代にかけて上昇し続けている。このころIn製剤に持続型や二相型が出たり、経口薬のSU系やBG系が導入されたものの、大きな影響を与えていないようにみえる。この曲線は1980年から90年にかけてほぼ横ばいしている。同時期に患者数が著しく増加していることと勘案すると、このときの精製InやヒトInの改良製剤の出現や、使い易い注入器

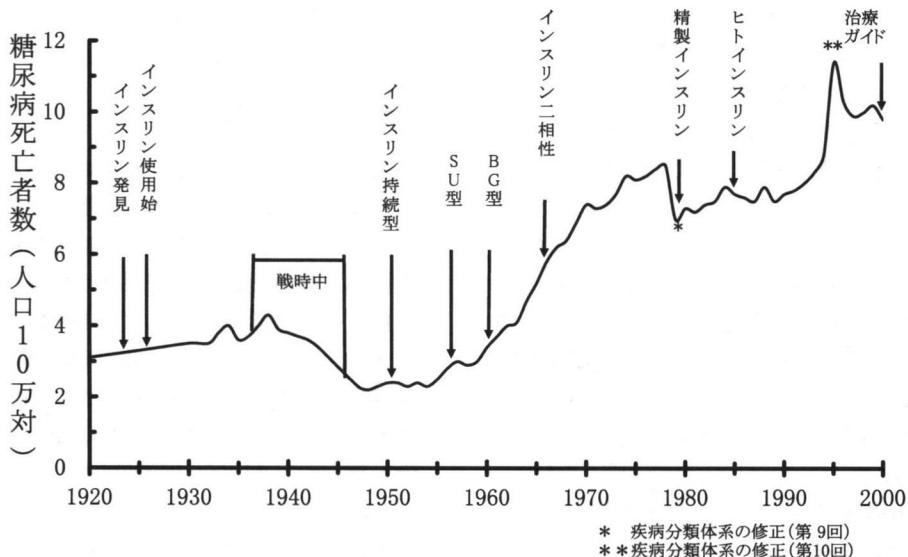


図 3 糖尿病原死者数と薬物療法の影響

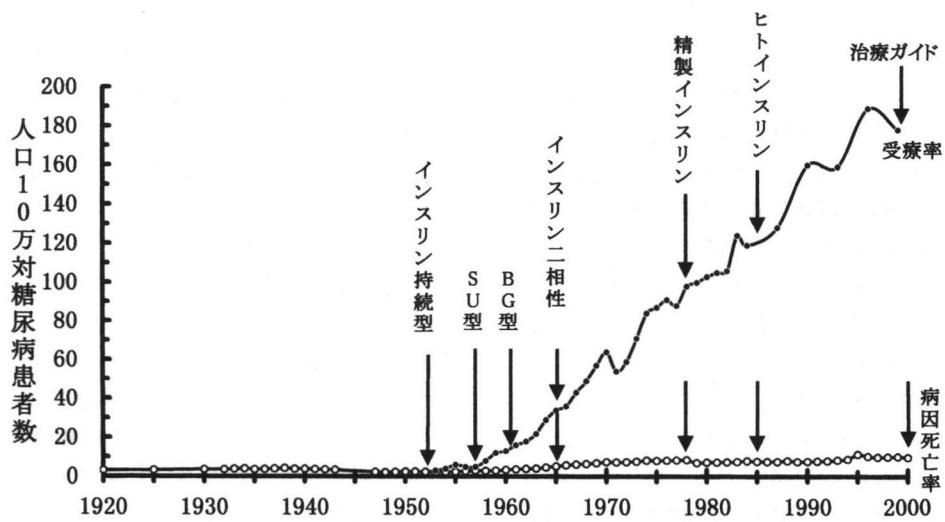


図 4 糖尿病受療率および死亡者数と薬物療法の影響

の工夫などは、患者の血糖コントロールに役立ったものと考えられる。

次に DM 患者の受療率（人口 10 万対）が 1953 年以後集計されている⁴⁾。これは DM と診断され届出された入院と外来患者の総数の比率である。これをもって DM 患者の全体を把握するわけにはゆかないが、動向は十分に示唆されるものと考えてよい。その曲線をみると 1958 年より急速に上昇している。これ

に対して In 製剤の改良も、SU 系や BG 系の経口薬の登場も何らの影響を与えていない。しかし原死因死亡率はほとんど横ばいで、患者数の増加にともなっても増加していない。この事実は高血糖昏睡死を強く抑制しているためと思われる（図 3、図 4）。

しかし DM 合併症による死亡率における薬物療法の影響はこれからは明らかでない。

DM 患者の死因について 1970 年代と 80 年

代のそれぞれ 10 年間のアンケート調査が報告されている¹³⁾。

それによると DM 患者の平均寿命は

1970 年代：男 63.1 女 64.8

1980 年代：男 66.5 女 68.4

で同時期の日本人一般の平均寿命より 10 年程度も短命であった。しかしこの 10 年間で男 3.40、女 3.55 の伸びがみられる。これは一般人でもほぼ同程度の延命が認められるところから、必ずしも DM 治療の成果とは断定できないとしている。

また、死亡した DM 患者の生前の治療内容の割合は、

食事療法のみ	21.09%
経口薬のみ	25.37%
インスリン療法	43.21%
インスリン+経口薬	1.39%

このなかで、併用療法の死亡割合が著しく少ないので目をひく。

また、近年になり DM 有病率の推定が行われている。これは DM と疑われる者が、人口 1,000 人あたりで何人存在するかを推測するもので、1986 年以降 3 年ごとに国民生活基礎調査のなかで報告されている^{21, 22)}。

1996 年の調査では、HbA_{1c} 値を基準としている。これで ① 6.1 以上：DM が強く疑われる者、② 5.6～6.1：DM の可能性を否定しえない者、としている。

1996 年の約 6,000 人を対象とした DM 有病率は ① 8.2%、② 8.0% であった。この数値から日本全人口の患者数を推測すると、明らかな DM 有病者数は約 690 万人、潜在者を含めると約 1370 万人となる。これに対し同年度の DM 受療者は約 218 万人であるので、明らかな DM 患者の 1/3 しか正規の治療を受けていないことになる。

以上から、DM の薬物療法の意義を考察するに、これまでの治療薬は In にしても SU 系や BG 系から新型にしても、ほとんどが血糖降下薬 (hypoglycemic drug) で、その進歩により血糖コントロールには巧妙に対応できるようになり、対症療法としては十分に効果を発揮していることがわかる。しかし DM

の予防や根本療法には殆んど役立っていないことが察せられる。

8. 総括

糖尿病治療薬の開発、発展の歴史的推移、とくにインスリン製剤の改良の経緯をたどり、あわせて使用方式ならびに糖尿病の疫学的動向との関連について考察した。

1) インスリンはカナダで 1922 年に発見、アメリカで製品化され 1925 年頃には日本にも導入されて治療に用いられた。戦前は患者数も少なく、あまり使用されなかったので進歩も見られなかった。最初はウシ、ブタの臍臍が原料であったが、戦後はカツオ、マグロなどの魚類の臍臍が暫時もちいられた。

1950 年代になり持続性をもつ製剤が工夫され持続時間の調整が可能となり、さらに 1965 年には速効と持続の製剤を混ぜて使いやすくした二相性製剤も現れた。1980 年には純度の高い精製品も登場したが、1985 年には遺伝子組換えによるヒトインスリン製剤が出現して主力となった。これと呼応して注入器も工夫されカートリッジやキット式が導入されている。20 世紀最後になり超速効型のアナログ製品の開発も見られる。

日局には第 6 改正に収載が始まり、第 14 改正には 8 種が収載されている。

2) 経口糖尿病薬は、専ら注射にたよるインスリンの不便さに対応して 1930 年頃から研究されてきたが、1950 年代半ばにして相次いで出現した。まずスルホニルウレア (SU) 系がドイツで開発されトルブタミドが導入され、相次いで持続性のさまざまな製品が現れた。これに対し臍臍の外で作用するビグアニド (BG) 系の塩酸フェンホルミンが 1959 年に導入された。ともにインスリン使用前の初期の糖尿病に用いられる。日局には SU 系は第 8 改正 (1971) 以後収載されているが、BG 系は未載である。

3) 新型糖尿病薬は糖尿病の特殊な症状に対処したり、経口糖尿病薬の効果のない場合を補完する目的で 1990 年代から研究が進められている。食後過血糖を抑えるアガルボー

ス、ボグリボースやナテグリニドがあり、またインスリン抵抗性を改善するトログリタゾンやピオグリタゾンが開発され注目を浴びたが、トログリタゾンは重篤な肝障害で発売中止となった。

4) 糖尿病薬の使用方式については古くは専門書によって示されており、特定の基準はなかったが、日本糖尿病学会は『糖尿病治療ガイド、2000年』¹⁹⁾および「診療ガイドライン」²⁰⁾を策定して治療法全般に統一見解を示した。このなかで薬物療法を病態を1型と2型に分けて詳細に指示している。

5) 糖尿病の疫学調査として、原死亡率(合併症死因を除く)を追跡すると戦時中から戦後数年間の食糧事情の悪い時期には患者数も減少し死亡率低下がみられるが、1955年より増加が始まり1960~70年にはかなり上昇している。これに対しインスリンの持続型や二相性製剤の出現も、SU系やBG系の導入も目立った影響を与えていない。1980年代には精製インスリンやヒトインスリンの多様な使いやすい製剤が登場して死亡率カーブの横ばいをきたしている。

さらに1953以降の患者総数(入院・外来)の人口比率(10万対)をみると1960年から急速な増加を示している。これに比べて糖尿病原死亡率の増加はわずかである。この事実はインスリン製剤の改良や経口糖尿病薬の出現は患者数の増加には歯止めがかからなかったが、原死亡率(高血糖昏睡死)を強く抑制しているものと思われる。合併症死亡については定かでない。

6) インスリンも経口糖尿病薬も血糖降下薬であり、その進歩により糖尿病の対症療法としては有用となったものの、発症を予防したり、全般的死亡率を低下させるには役立っていないように思われる。糖尿病の根治療法の薬物の出現が望まれる。

謝 辞

本論文の作成に当たり、図表作成など種々協力を得た応用薬理研究会 佐藤美由紀氏に謝意を表する。

引用文献

- 1) 委員会編：最近の新薬、第1~50集、薬事日報社、東京(1950~99)。
- 2) 厚生省：日本薬局方、第6~14改正、東京(1951~2001)。
- 3) 厚生統計協会：国民衛生の動向、第49巻、9号、東京(2002)。
- 4) 厚生統計協会：患者調査の年次推移、厚生の指標、第48巻、16号(2001)。
- 5) 藤井尚治 編著：世界医学年表、科学新聞社、東京(1980)。
- 6) 後藤由夫：医学と医療—総括と展望、文光堂、東京(2001)。
- 7) 二宮陸雄：医学史探訪、日経BP社、東京(1999)。
- 8) G. レンシャルら著、二宮陸雄訳：インシュリン物語、岩波書店、東京(1965)。
- 9) 丸山工作：新インスリン物語、東京化学同人、東京(1997)。
- 10) 伊藤千賀子：糖尿病の予防と管理、診断と治療社、東京(2001)。
- 11) 後藤由夫監修：糖尿病のすべて、日本放送出版協会、東京(2001)。
- 12) 田上幹樹：糖尿病の話、筑摩書房、東京(1997)。
- 13) 糖尿病学会委員会報告：日本人糖尿病の死因、糖尿病、37、773~788(1994)。
- 14) 長谷川雅雄：新薬全書、東京医事新誌局、東京(1936)。
- 15) 西川義方：内科診療の実際、43版、南山堂、東京、pp. 438~439(1941)。
- 16) 西川義方、西川一郎：内科診療の実際、65版、南山堂、東京、pp. 2165~2167(1965)。
- 17) UGDP : Diabetes, 19, 787~830(1970)。
- 18) UKPDS : Lancet, 352, 837~853(1998)。
- 19) 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド、文光堂、東京(2000)。
- 20) 日本糖尿病学会研究班：Evidenceに基づく糖尿病診療ガイドライン、糖尿病、45(Supplement 1)(2002)。
- 21) 小坂樹徳編：厚生省糖尿病調査研究報告書、糖尿病学、診断と治療社、東京(1996)。
- 22) 厚生労働省：糖尿病実態調査報告書(1997)。
- 23) 金澤康徳ら監訳：ジョスリン糖尿病学、医学書院、東京(1995)。
- 24) 末廣雅也：Insulin およびその製剤に関する薬局方の史的考察(その1)、薬史学雑誌、25(2),

- 135-144 (1990).
- 25) 末廣雅也 : Insulin およびその製剤に関する薬局方の歴史的考察 (その 2), 薬史学雑誌, 26 (1), 37-45 (1991).
- 26) 末廣雅也 : Insulin およびその製剤に関する薬局方の歴史的考察 (その 3), 薬史学雑誌, 27 (1), 32-39 (1992).

Summary

The development and progress of anti-diabetic drugs (*e.g.*, insulin preparations and hypoglycemic drugs) are retrospectively investigated in Japan. Their influences on the treatment of diabetes mellitus (DM) and its epidemiological aspects are also discussed.

1) Insulin preparations : Insulin was introduced for DM therapy in 1925, two or three years after its discovery in Canada. The preparations were raw extracts of bovine or porcine pancreas. These did not prevail widely in Japan because of the low incidence of DM before World War II. After the war, a shortage of mammalian materials compelled the use of fish pancreatic tissues such as bonito and/or tuna for insulin production. Insulin injection, so-called regular insulin, was first promoted in the 6th "Pharmacopoeia Japonica" (JP6) in 1951 and has been maintained to the present edition (JP14, 2001). Although depot-type insulin preparations were developed in the USA and Europe during the war, the introduction of those preparations to Japan was delayed until 1951, when Protamine zinc insulin appeared. Globin zinc insulin and Isophane insulin were introduced for clinical use in 1952 and 1955, respectively. These were also adopted for JP7 (1961). Biphasic-type insulin, which has a rapid onset and long duration of activity, appeared in 1965. Purified preparations from bovine or porcine sources have been available since 1980, which might be a strong reason for the decrease in insulin allergy.

Insulin from animal origin has been supplied for almost 60 years since its discovery. Amino acid sequences of insulins from various species of animals were de-

termined by the pioneering studies of Sanger and his associates. Human insulin, which differs from porcine insulin by only one amino acid, was produced by Novo researchers in 1982 using a semi-synthetic method. Then the Lilly group soon succeeded in obtaining human insulin by recombinant DNA technology in the same year. Both products were introduced to Japan in 1985, and the recombinant products prevailed throughout the 1990s. Human insulin analogues (*i.e.*, Insulin lispro and Insulin aspart) appeared in 2001. These are applied for after-meal glycosuria owing to their ultrarapid onset of activity.

Self-injection by DM patients was legalized in 1981. To make the injection technique sure and easy, cartridge (pen-type) and disposable kit-type needles were devised in the 1990s.

2) Oral hypoglycemic drugs: Instead of the exclusive parenteral usage of insulins, there was also demand for oral dosage forms. The first of the sulfonylurea (SU) group, BZ-55, was used for DM clinically in 1955 in Germany. But it was soon withdrawn because of its antibacterial action. This led to the development of various SU groups. Tolbutamide (1956), chlorpropamide (1959), acetohexamide (1964) and tolazamide (1961) were introduced to Japan as first-generation SUs. Then gliclazide (Kyorin, 1965), glibenclamide (1971), gliclazide (1984) and glimepiride (1999) appeared as the second-generation SUs. These were used orally for Type 2 diabetes.

Biguanide (BG) group, phenformin HCl (1959), metformin HCl (1961) and buformin HCl (1961) had also been in use by oral treatment for Type 2 diabetes.

SU appears to act by increasing the sensitivity of β -cells, which secrete insulin. BG probably exerts by increasing glucose transport across the membranes of target organs.

3) New types of antidiabetic drugs: α -Glucosidase inhibitors (*i.e.*, acarbose : Bayer, 1993 ; and voglibose : Takeda, 1994) act on hyperglycemia after meals by decreasing glucose absorption. Thiazolidin-

edione compounds, such as troglitazone (Sankyo, 1995) and pioglitazone HCl (Takeda, 1994) act by increasing the insulin sensitivity of the target tissues. These are useful for Type 2 DM patients when SUs are ineffective. Nevertheless, troglitazone was discontinued in 2000 due to severe liver damage.

Nateglinide (Ajinomoto Co., 1999), which is a D-phenylalanine derivative acting similar to SUs, is useful orally for after-meal hyperglycemia of Type 2 diabetes. Epalrestat (Ono Yakuhin Co., 1992) is effective for diabetic neuropathy by reducing the formation of sorbitol. These anti-DM drugs were recently studied and developed in Japan.

4) The Japan Diabetes Society proposed a guideline on diagnostic criteria and treatment of diabetes mellitus (DM) in 1999 and revised it in 2002. DM is classified as insulin-dependent DM (Type 1) and non-insulin dependent DM (Type 2). Type 1, juvenile onset DM, requires insulin therapy to prevent ketosis and to sustain life. Treatment of type 2, adult onset DM, is recommended as a step-by-step method, starting with dietary-exercise therapy, followed by oral hypoglycemic drugs and then insulin therapy. DM patients with complications should have a therapy devised to match their circumstances.

5) Epidemiological aspects : The mor-

tality rate of DM compared to the time of drug appearance was traced from 1920 to 2000. The curve goes down slowly in the time frame of World War II, but rises from 1950 to 1970. The elevation could not be suppressed by the appearance of SUs, BGs or improved insulin preparations. The curve runs flat from 1980 to 1990, which might be related to the use of purified insulin or human insulin therapy.

The mortality rate of DM indicates that death by hyperglycemic coma and other deaths resulting from complications are excluded. The survey of the principal cause of death by DM during the period of 1981-1990 indicates that the death rate due to hyperglycemic coma is only 1.7% of the total deaths caused by DM. The effect of drug therapy on all of the death resulting from DM is not detected.

Hospital visitation and admission rates of the DM patients have been recorded since 1952 in Japan. This curve is rising continuously, and none of the antidiabetic drugs has been able to suppress it.

These data show that the antidiabetic drugs relieve DM symptoms through their effective hypoglycemic actions, but that they cannot suppress the mortality rate of DM. It is possible that none of the drugs currently available can suppress the increasing tendency of DM patients.

薬学領域における分離技術革新の史的研究^{*1}

山川 浩司^{*2}, 西谷 漢^{*3}

Historical Study of Separation Technology Innovation in the Field of Pharmaceutical Science^{*1}

Koji YAMAKAWA^{*2} and Kiyoshi NISHITANI^{*3}

(2002年11月18日受理)

緒 言

有機化合物を精製する分離科学技術は、その起源を中世の鍊金術に求めることができるが、本格的な科学技術としては18世紀末からの有機化学の建設の中で始まった。20世紀の前半までは化合物が液体の場合は蒸留（分別蒸留）または誘導体にして精製する。固体（結晶）の場合は再結晶（分別再結晶）、時には昇華などが原則的な化学実験操作法であった。20世紀の半ばから有機化合物の分離精製技術は大きな変革を遂げた。勿論、従来の分別蒸留や分別再結晶などの化学実験操作が不必要になったわけではないが、クロマトグラフィーなど新しく登場した分離技術革新により大きな変革を遂げることになった。この有機化合物の分離技術革新について、薬学領域における著者らの研究を背景として、戦後の分離技術革新を第1次から第4次の4期に時代区分して史的考察を記述する。

分離科学前史（18~20世紀前期）¹⁾

18世紀にスウェーデンの薬剤師の Sche-

ele は、薬局の実験室で多くの天然物から有機化合物を純粋に分離することに成功している。このためにスウェーデンでは Scheele と有機化学の開拓者の Berzelius を薬剤師の父と呼んでいる。Scheele は有機物質が木炭に吸着されることを見出しているが、この現象は長いこと有機化学技術では物質の脱色精製に活性炭が使われるもとになっている。有機物質は固体である木炭に吸着されるが、この木炭から有機物質を溶出させることができれば物質の分離精製技術となる。この技術は後のクロマトグラフィーの原点になっている。

19世紀末の1880年に Lunge は無機イオンをペーパークロマトグラフィーで分離できることを発見した。また Schönbein と Gopelsroder は1886年に濾紙による毛管分離分析について、また Engler らはケイソウ土や木炭のカラムで分離する方法を行っている。

20世紀初めにロシアの植物学者の Tswett は纖維素に植物色素を吸着させ、石油エーテルにアルコールを混合した溶液で毛管現象で分離抽出できることを見出した。またガラス

*1 本研究は平成14年10月12日、日本薬史学会平成14年度年会（富山市）で発表した。

*2 東京理科大学名誉教授 Professor Emeritus of Tokyo University of Science. 日本薬史学会 The Japanese Society for History of Pharmacy.

*3 東京理科大学薬学部 Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science. 2641 Yamazaki, Noda, Chiba 278-8510.

管にチョーク (CaCO_3) の粉末を詰め、軽油に 10% アルコールを加えて植物色素を溶出して色素を分配分離する方法を行った。クロロフィール a と b の分離とその発見 (1906 年) は Tswett の業績で、この方法をギリシャ語の chroma (色) と graphos (描く) からクロマトグラフィー (Chromatography) と呼称した。Tswett が創始したクロマトグラフィーの研究はすぐには普及しなかったが用語の命名者として知られている¹⁾。

1930 年代になってドイツの化学の始祖, Liebig の流をくむ有機化学者の R. Kuhn は、1931 年にニンジンの成分のカロチノイドなどの生理活性物質を、活性アルミナに吸着して溶媒によるクロマトグラフィーで分離分析して構造を解析する成果をあげた。この R. Kuhn の業績は広く有機化学者たちに受け入れられ、クロマトグラフィーが発展していく原動力になった。R. Kuhn のもとには日本から薬学の朝比奈泰彦、理学の真島利行が留学して、帰国後に日本の有機化学を建設した。

わが国では伊東半次郎が濾紙の毛細管現象による分配分離の方法を「毛管分析」とよび、分離分析の研究を行っている。この研究で伊東は昭和 26 年日本薬学会の薬事日報学術賞を受賞している。伊東の濾紙を用いた方法は開放系の実験だったので、広範な研究に展開しなかったのは惜しまれる。

1. 第 1 次分離技術革新 (1950 ~ 60 年代)²⁾

1940 年代に Martin と Synge³⁾ は安価で操作の簡単なペーパークロマトグラフィー (Paper Chromatography) を開発した。この業績で 1952 年のノーベル化学賞を受賞した。第二次世界大戦が終了した 1950 年代になると、戦時中に海外から情報が閉ざされていた欧米から膨大な化学技術情報がわが国に伝わってきた。まだ物質や資材の乏しい時代であったから、装置などを必要としない手法が望まれた。薬学領域では生体関連物質としてアミノ酸類の分離分析法として、濾紙を用いるペーパークロマトグラフィーの分析技術が導入された。短冊状に切った濾紙の端に試

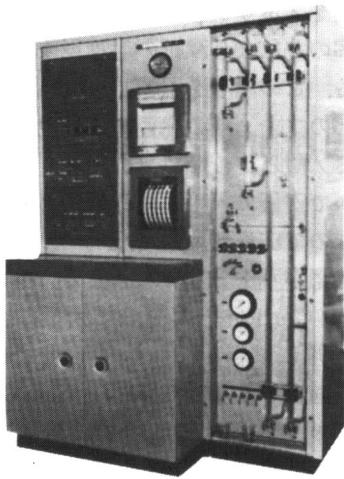
料の溶液をスポットして吸着させ、混合溶媒で分配率の差により濾紙の毛管現象で分離展開させる。この濾紙を風乾した後にニンヒドリンなどのアミノ酸の発色剤で発色させ、既知のアミノ酸と比較して分析する。濾紙という身近かで安価に入手し得る資材と分析操作が簡便なので広く普及した。

分離確認が不十分なアミノ酸の分析には、Martin は Gordon と共同して大型の正方形の濾紙の端に試料を添付して溶媒で展開する。この濾紙を乾燥して 90 度回転して再度、第二の溶媒で展開すると今まで分離できなかったアミノ酸の混合物を、分離分析し得る二次元ペーパークロマトグラフィーの技術を開発した。

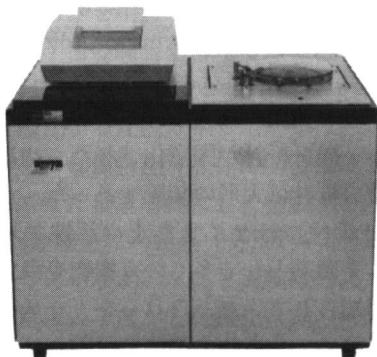
しかし濾紙という資材は均一なものを得にくいことから、ペーパークロマトグラフィーの技術にはその発展には限界があった。その後、アミノ酸分析計 (Amino Acid Analyzer) という分析機器として 1958 年に Beckmann 社の製品が輸入され、1962 年には日立のアミノ酸分析計が国産化された。初期のアミノ酸分析計は大形の装置であった。

1950 年代にはケイソウ土や活性アルミナなど、充填剤として多くの有機物を吸着することが知られていた。これらをガラス管のカラムに詰めて化合物の溶液を吸着させ、石油エーテルに極性溶媒を混ぜ展開剤として溶出させ分離するカラムクロマトグラフィー (Column Chromatography) が広く使われ始めた。

薬学の分野では東大薬学科の薬化学研究室 (落合英二) の津田恭介らがスイスの ETH 大学などからクロマトグラフィーの情報を得て、フグ毒の分離をはじめとしてカラムクロマトグラフィーによる分離を始めた。薬学雑誌に初期のクロマトグラフィーについて紹介されている⁴⁾。しかし著者がいた東大薬学科の薬品製造研究室 (菅澤重彦) では当時はクロマトグラフィーを採用していないかったから、薬学のすべてに普及していたわけではなかった。生化学の赤堀四郎の門下の佐竹一夫 (千葉大学腐敗研) は東大薬学科薬化学研究



国産初のアミノ酸分析計（日立 KLA-1 型）



高速アミノ酸分析計（日立 835 型）

室でクロマトグラフィーの方法を薬学の人々に伝達していた。その後の佐竹の著書⁵⁾によるクロマトグラフィーの普及とその効果は大きかった。

また 1958 年に京都大学理学部の波多野博行らは「液体クロマトグラフィー研究会」を組織し活動した。この液体クロマトグラフィー研究会の活動は、充填剤の改善、展開溶媒の選択と検出方法などの研究で日本における初期のクロマトグラフィーの普及と研究の進展に大きく貢献した。この研究会は形式を変えて後述するように今日に及んでいる。

カラムクロマトグラフィーでの物質の分離

は、充填剤カラムに吸着した物質を溶媒で溶出する操作を行う。初めは無極性溶媒からはじめ次第に極性溶媒を混合した溶媒で溶出する。それを補集して溶媒を留去して分離物質を分析する操作を行う。充填剤および展開溶媒として次のものが使用される。これをおもな充填剤の吸着の強さと展開溶媒の展開の能力の順序で次にしめす。

充填剤：シリカゲル、活性アルミナ、セライト、セファデックスなど

展開溶媒：ヘキサン、ベンゼン、クロロホルム、アセトン、アルコールなど

有機化合物が無色の場合はどの留出部に目的物質が溶出しているかわからないので、一定量ずつフラスコに補集し溶媒を減圧留去して残留物を分析する操作を要する。

1960 年代には溶出液を捕集するために、フランクション・コレクターの装置が市販されていた。また迅速に溶媒を減圧留去する装置としてロータリー・エバボレータが汎用されるようになった。また溶媒、試薬類や実験器具類の品質も、1951 年に JIS 規格が制定されて大幅に良好になった。ガラス器具にはアメリカで開発された Pyrex 硬質ガラスを使用した共通擦り合せガラス器具が導入された。1955 年には理化学用硬質ガラスとして「ハリオガラス」が生産された。またスイスの Mettler 社製やドイツの Sartorius 社製の直示電子はかりなどが輸入され使用できるようになり、これらの理化学用の実験器具、試薬類には JIS 規格が定められて良好になり実験能率と研究精度は大幅に改善された。

著者は佐竹からクロマトグラフィーの手法の伝授を受け、当時、在職していた慶應大学医学部薬化学研究所での研究「サントニン関連化合物と脂環状化合物の立体化学的研究」について、立体異性体の分離分析に応用することにした。指導教授の柳田昌一は東大薬学の生薬学の朝比奈泰彦の門下で、物質の精製には再結晶を 20 回も繰り返すような実験と指導は厳格で薬学の世界では当時恐れられていた先生としても有名であった。そこで当時の研究室スタッフと打ち合わせ、まだ認知を

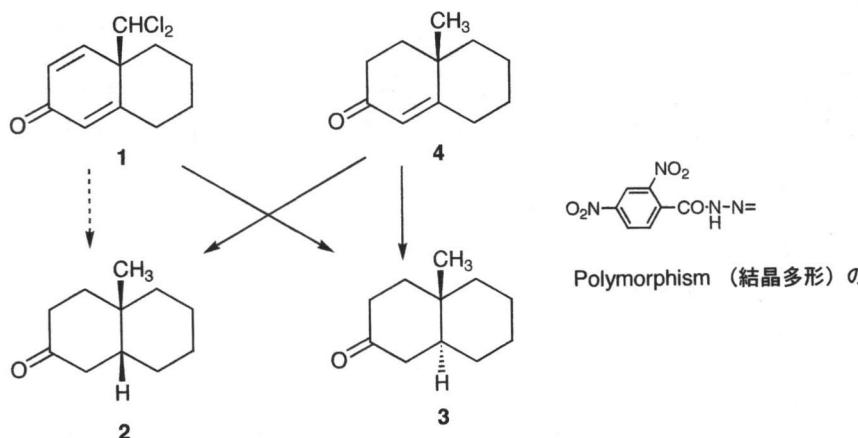


図 1 9-Methyl-3-decalone 関連化合物 (1~4)

受けていないクロマトグラフィーの手法による結晶の分離精製は実験台の下に隠して行った。1か月ほどして皆の良好な結果が得られた段階で、柳田教授に打ち明けてようやくこの手法の認知を受け、実験台の上でクロマトグラフィーによる分離精製の仕事を展開する許しを得た。クロマトグラフィーという実験法の当時の状況を示している。

著者等の脂環状化合物のカラムクロマトグラフィーの応用は1955年からである。サントニンおよびステロイド母核のA/B環に相当する9-Methyl-3-decaloneの立体化学を研究した。当時この化合物の立体化学には混乱がみられた。先にWoodwardは3-keto-9-dichloromethyl- Δ -1,4-hexahydronaphthalene(1)より誘導したケトン化合物(2)は、3-keto-methyl- Δ ⁴-octahydronaphthalene(4)をPd-C触媒による接触還元で得られる化合物と一致し、*cis*-9-methyl-3-decalone(2)と報告していた。しかし著者等の研究からこの化合物は*trans*-9-methyl-3-decalone(3)であると推定するに至った。この立体化学を確証するために、Woodwardらによるステロイド全合成の出発化合物*trans*-デカロン(3)に注目した。コーチソンの工業的合成の出発化合物である*trans*-デカロン(3)をモンサント社のKnowles博士(2001年、Sharpless、野依良治とともにノーベル化学賞受賞者)より恵与された。著者等はこの化合物(3)を活用

して*cis*-および*trans*-9-methyl-3-decalone(2および3)の立体構造に関する化学的構造研究から確定した。また当時ようやくIRスペクトルが測定できるようになり、三共研究所に設置されたPerkin-Elmer model-21 IR分光計の測定でも確認した⁶⁾(図1)。

当時の物質同定主義の時代の確認は、*cis*-および*trans*-9-methyl-3-decalone(2および3)をそれぞれ結晶性の2,4-dinitrophenylhydrazone(DNP)誘導体の融点と混融試験で行われる。しかし当時の(2)および(3)の2,4-dinitrophenylhydrazone誘導体の文献値は混乱していた。このDNP誘導体はクロマトグラフィーで結晶多形が分離された。同一の物質でも結晶多形では融点が異なる。この結晶多形をKofler融点測定器で顕微鏡下に融点測定すると、結晶は融点で最安定形に相転移する現象が観測され混融試験では融点降下は見られない。勿論、(2)および(3)の2,4-dinitrophenylhydrazone誘導体の混融試験では融点降下する。結晶多形は分子内水素結合が関係するから2,4-dinitrophenylhydrazone誘導体では結晶多形が多く観測される。このことが文献上の融点の混乱の原因にもなった。しかしこの実験で9-methyl-3-decaloneの*cis-trans*(2および3)の文献の混乱を訂正して、その構造を確定することができた⁶⁾。

当時の充填剤については、輸入品の

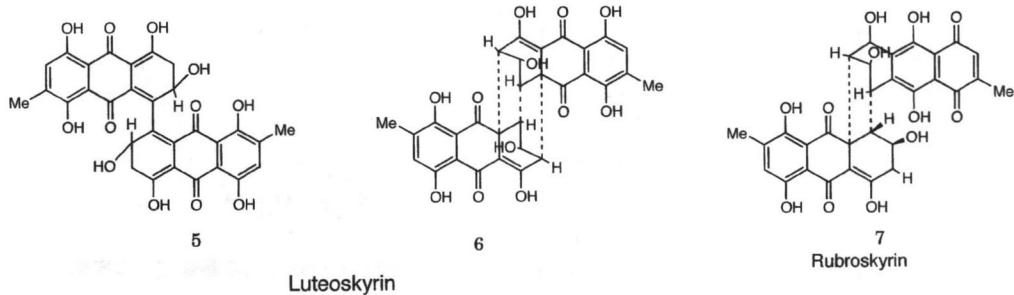


図 2 Luteoskyrin と Rubroskyrin の構造式

Merck 社の活性アルミナは純度と品質は良好であったが入手困難なため、国産の和光純薬(株)の活性アルミナを用いたが品質は均一でなく、含有するアルカリを塩酸で除去するための前処理をした後に加熱活性化する必要があった。

充填剤の品質と前処理の操作で実験結果が異なる例として、柴田と辰野による微生物代謝物の研究をあげる。1950 年代にビルマからの輸入米から黄変米中毒事件が発生した。東大医学部の浦口健二は黄変米の研究に専心していた。この研究に化学の面から辰野高司が協力していた。黄変米の汚染は浦口に協力した菌学者の角田により *Penicillium islandicum* Sopp によることが明らかにされた。辰野はこの菌株から毒性の本体の分離研究に取り組んだが毒性本体の分離に難航していた^{7a)}。

この研究中に *P. islandicum* Sopp の成分研究は東大薬学部の柴田承二らにより行われていた。柴田は英国の Raistrick のもとに留学中から取り組み、柴田の帰国に際し Raistrick はこの研究をすべて柴田に任せた。柴田は *P. islandicum* の毒性本体の分離は活性炭アルミナでは強く吸着され溶出できないが、Merck 社製の酸性リン酸カルシウムを充填剤とするクロマトグラフィーで分離することに成功し、ルテオスカイリンの複雑な化合物の構造を、1956 年に化学分析と IR スペクトルから、アントラキノン誘導体 2 分子よりなる構造式 (5) を推定した^{7b)}。しかしこの構造式はその後に NMR スペクトルが測定できる

ようになって構造の再検討が行われ、先の構造式の 2 分子のアントラキノン結合部のプロトンが観測されず、デカップリング法を駆使して構造式 (6) に訂正された^{7c)}。最終的には東大薬学の飯高により X 線結晶構造解析で構造が確証された(図 2)。この柴田らのルテオスカイリンなどの構造決定の過程には、先に著者が本誌に「有機化合物の構造解析のための分光計革新に関する史的研究」に記述した、第一次分光計革新から第二次分光計革新の過程を示した事例としても興味がある⁸⁾。

柴田のクロマトグラフィーの成功は国産の充填剤に含有する塩基を酸で十分に除去して手早く加熱活性化する前処理にあった。Merck 社製の酸性リン酸カルシウム製品にはこの必要はなかった。辰野は微量成分のルブロスカイリン (7) は芳香族性が強い物質で活性炭に吸着除去されやすい。このため培養菌体粉末のメタノールエキスの重曹可溶部を活性炭カラムでアセトンで展開すると、分離しにくい微量成分のルブロスカイリンは吸着され容易に主成分のルテオスカイリンのみを分離できることを報告している^{7a)}。

2. 第 2 次分離技術革新：薄層クロマトグラフィー (1960~70 年代)

1956 年に Stahl⁹⁾ は薄層クロマトグラフィー (TLC : Thin-Layer Chromatography) を開発した。シリカゲルを有機溶剤に懸濁させてガラス板に塗布する。実際には 2 枚のガラス板をシリカゲルの有機溶剤懸濁液に付け、引き上げてガラス板を剥がすと均一

のシリカゲルの薄層ガラス板が得られ、これを乾燥して使用する薄層クロマトグラフィーの分離分析法は分離検出の効率がよく、実験者が自身で薄層クロマト板を作製できて簡便な方法として世界に広く普及し活用された¹⁰⁾。

薬学領域では物質同定時代から研究室に天然有機化合物または新規の合成有機化合物のサンプル類が多数保管されていた。これらのサンプルについて TLC 分析で再検討された。その結果、今まで純品と信じられていた物質が、混合物であることが明らかにされたりした。天然有機化合物の研究の再検討が必要になったものもあった。

薄層クロマトグラフィーを薬学領域に普及させたことに貢献したのは、東京薬科大学の原 昭二である。原は TLC の有効性を多数の人々に伝え、そして『化学の領域』誌の増刊として薄層クロマトグラフィー特集を編集出版した。著者は原から TLC の実技指導を受け、当時あまり応用されていなかった有機金属化合物および金属錯体化合物の薄層クロマトグラフィーの研究を谷川啓一の協力で行った。フェロセン誘導体の TLC では良好な結果を得て、著者等のフェロセンの化学研究の初期に応用した。また「擬芳香族性をもつ β -ジカルボニル金属キレート化合物」に応用して成功した¹¹⁾。これらのフェロセン誘導体および β -ジカルボニル金属錯体はすべて有色化合物であるので検出確認は容易に可能である。

TLC の分離スポットの検出方法として橋本庸平は希硫酸を噴霧する方法を開発した。分離された留分は希硫酸で黒褐色に発色する。標準物質の Rf 値と比較して確認する。また TLC 分析したガラス板をヨードを入れた容器の中に入れると、ヨードにより発色で検出できる方法が広く応用されるようになった。ヨード発色は短時間であるから検出スポットを確認した後、放置するとヨードが揮散して単離が可能になる。この方法は分取 TLC に応用された。

薄層クロマトグラフィーは短時間で精度良

く化合物の分析と確認ができる。この利点を活用して有機反応の進行状況を追跡することに利用される。具体例として著者らが理科大薬学部 2 年の有機合成の学生実習に、薄層クロマトグラフィーとカラムクロマトを適用した実験を記述する。

フェロセンのアセチル化¹²⁾の TLC とクロマトグラフィーの実験

実験器具の TLC 板は顕微鏡のデッキグラスを用いて TLC 板を作製する。TLC 実験には学生各自にコップ酒瓶を購入させて行った。ガラス酒瓶はプラスチックの蓋がついていて TLC 実験には最適であった。先ず TLC 板はコップ酒瓶にシリカゲルをクロロホルムによく懸濁させ、これにデッキグラス 2 枚を合わせてシリカゲルの懸濁液に漬け引き上げて、2 枚のガラス板をはがし風乾させ TLC 板を用意する。

フェロセン (8) の塩化メチレン溶液に塩化アルミニウムを触媒として塩化アセチルを加え良く攪拌反応させる。この反応液の微量をガラスキャピラリーで取り TLC 板にスポットして反応の進行を追跡する。この TLC 板をクロロホルムを展開液としたガラス酒瓶にこの TLC 板を浸し蓋をして展開させ、展開液が上部に達したら TLC 板を取り出す。未反応のフェロセンは黄色、生成する 1-アセチル誘導体 (9) は橙黄色および 1,1'-アセチル誘導体 (10) は橙赤色であるので直ぐに確認できる(図 3)。反応の完結後にアルミナカラムクロマトグラフィーで分離する。展開溶媒はヘキサン-ベンゼン (1:1) で未反応フェロセン (8) を回収する。次いでベンゼン-アセトン (15:1) で第 2 のバンドのアセチルフェロセン (9) を主生成物として得る。次いでベンゼン-アセトン (5:1) で第 3 のバンドの 1,1'-ジアセチル化物 (10) を分離する。反応の進行を TLC 実験から追跡し、分離はクロマトグラフィーで行い、学生実験にはきわめて有効であった。

アシルフェロセン (11) をオキシム化するとシン-アンチ異性体 (12 と 13) を生成する。これをアルミナによるカラムクロマトグラ

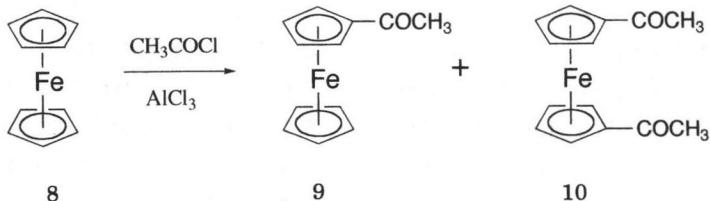


図 3 Ferrocene のアセチル化

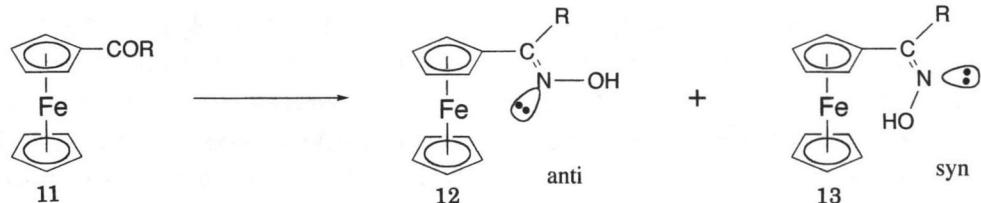


図 4 Acetylferrocene の syn-anti-Oxime 異性体

フィーで分離することに成功し、シン-アンチ異性体の構造を IR, NMR スペクトルで確認した¹³⁾ (図 4)。アシルフェロセンオキシム化合物を、活性アルミナのカラムクロマトグラフィーで分離を試みた。酢酸エチル溶媒で展開すると 2 つの橙黄色バンドに分かれる。最初に橙黄色のバンドが溶出し、酸性度が強い橙黄色バンドは吸着され第 2 のバンドとして分離され、それぞれ純粋の橙黄色晶が分離できた¹²⁾。前者はアンチ体 (12) で後者は酸性度が強いシン体 (13) である。この構造は IR, NMR スペクトルから確認したことは、先に本誌に「有機化合物のための分光計革新に関する史的研究、第 2 報」に記述した⁸⁾。

TLC の分離効率の良さから、有機合成実験の生成物の分取に応用する分取薄層クロマトグラフィー (Preparative TLC) の方法が開発された。そのためには試料の量を確保するためシリカゲル層に厚みを持たせ均一なシリカゲル層を作製することが必要である。このためにシリカゲルの厚みを調整して薄層をつくる器具および薄層の作製板が必要である。また TLC 板のガラス製の展開層などの装置が、国産品として矢沢製作所(株), ヤマト科学機器(株)などから市販された。著者等の初期の研究にはこの分取 TLC 法を多

用した。

TLC の非破壊検出法としてシリカゲルなどに、蛍光灯やカラーテレビのブラウン管に使われるケイ酸亜鉛 $Zn_2 SiO_4/Mn$ (蛍光剤 254) を混合して、紫外部に吸収を有する有機化合物を検出する方法がある。1970 年に東大薬学部の田村善蔵ら¹⁴⁾ は蛍光剤の原理を発展させて、3 原色の混合蛍光剤としてはバナジン酸イットリウム (YVO_4/Eu)、青はピロリン酸ストロンチウム ($Sr_2P_2O_7/Sn$)、黄はケイ酸亜鉛をシリカゲルに、連続紫外線照射器 (東京光学機械(株), PAN UV Lamp) で白色となるように混合したワーコーゲル FM プレートを使用する。この TLC プレートで、各種の医薬品を色で検出識別することが可能になった。さらにこの方法を展開して肝臓、腎臓などの生体組織のアミン類の TLC 検出の報告が見られる¹⁵⁾。

著者ら¹⁶⁾ は「蛍光剤による検出、分取カラムクロマトグラフィー」を開発適用した。すなわち東芝(株)より蛍光剤 254 の分与を受けて、シリカゲルに蛍光剤 254 を 2% 加え、ロータリー・エバポレータで 30 分ほど回転させると均一に混合する。これを紫外線を透過する石英管で作製したカラム管に充填して、カラムクロマトグラフィーを行うことに

した。市販の短波長紫外線照射器で照射するとクロマト管の全体は緑色の蛍光になる。反応生成物をこのクロマト管に吸着して展開溶媒で分離溶出させると、紫外部に吸収を有する生成物のみが暗色の帯となって展開溶出されてくるから、どの部分に生成物が溶出してくるのかをすぐに確認できる。この展開溶媒で生成物の溶出部分のみを効率良く採取することができるようになった。著者らの研究室では70年代以後はこの方法を採用して研究を展開した。この方法は各文献の実験の部の冒頭に記述した¹⁶⁾。この方法は論文としては報告していないが、これを採用して研究効率は非常に上げることができたことを記述しておきたい。

3. 第2次分離技術革新：ガスクロマトグラフィー（1960～70年代）¹⁷⁾

第2次分離技術革新は50年代末から登場してきた気相クロマトグラフィーともいえるガスクロマトグラフィー(GC: Gas Chromatography)である。Martin, Rayらは分配クロマトグラフィーに溶媒の代わりに永久ガスを使用する構想があり、1956年5月にロンドンでGCの国際会議が開催され急速にGCの研究開発が進んだ。1956年に丸善石油(株)と(株)島津製作所の春木達郎を中心として、石油分解ガスの分析が可能な国産のGC装置を開発した。パックドカラムを用い、窒素、ヘリウムガスをキャリヤーガスとして熱伝導度検出器(TCD)による装置であった。本格的なGCの開発は春木グループにより京都大学化学研究所の指導で始められ、1957年に(株)島津製作所は国産初のGC装置(GC-1A)を市販した。(株)日立製作所も1959年に縦型の複式としてTCDの装置(日立KGL-2)を市販した。GC装置の登場は分析精度が高く、測定時間が短いなどの利点があり、化学研究ばかりでなく生体関連物質から環境科学の分野の人々に広く利用されるようになり、その応用分野は拡大していく道を開いた¹⁷⁾。

日本化学会の分析化学にGC研究発表は増



国産初のGC装置（島津GC-1A型）

加し、1958年に荒木峻、益子洋一郎、丸山正生、竹西忠男らは、日本分析化学会に「ガスクロマトグラフィー研究懇談会」を設け活動を開始した。薬学の分野でGCの威力を伝える貢献をしたのは、理化学研究所（後に東工大教授）の池川信夫であった。池川はアメリカのHorningのもとでメチルシリコンポリマーSE30を固定相液体とするカラム充填剤を用いてステロイドのGC研究を行った。戦後に内分泌研究の進歩は著しくステロイド研究はブームとなっていた。池川の研究は日本のステロイド研究の進歩に大きく貢献し、GCが薬学の分野で活用される原動力となった。

著者は理化学研究所で池川からGCのシリコンポリマーSE30、chromosorb-Wのカラムの作り方などの指導を受け、当時の八幡製鉄(株)基礎研究所での有機金属化合物のフェロセン誘導体と金属錯体化合物の分離分析研究を谷川啓一の協力で行った。装置は(株)島津製作所のGC-1Bを使用して、非ベンゼン系芳香族化合物のβ-ジカルボニル金属錯体および有機金属化合物のフェロセン誘導体の分離分析の成功した先駆的な研究となっただ¹⁸⁾。

先に記述したフェロセンのアセチル化のTLC分析と同様に、著者らはGCによる分析でも高感度で分離できて定量も可能であった。また著者らは20種の金属のアセチルアセトン金属キレートのGCによる分離に成功

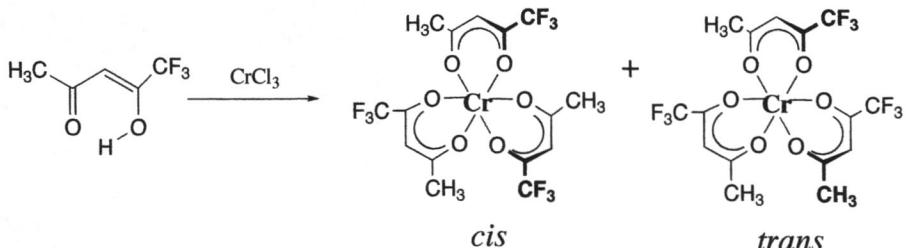


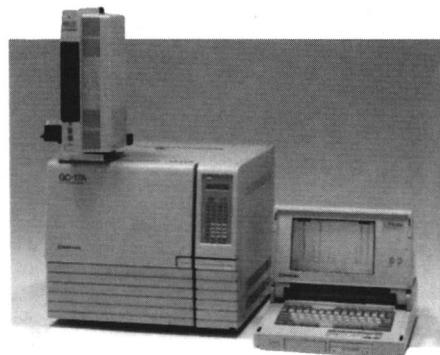
図 5 非対称金属錯体の *cis-trans* 異性体

した¹⁹⁾. Sievers ら²⁰⁾は hexafluoroacetylacetone Cr(III)キレートを天然の *d* 水晶の粉末カラムによる GC で *dl* 分割を報告している。また、Sievers ら²¹⁾は trifluoroacetylacetone Cr(III)キレートを 5% シリコン chromosorb W カラムによる GC で幾何異性体の分離に成功している（図 5）。

ガスクロマトグラフィーの装置の技術革新は著しく、60 年代には TCD より 100 倍も感度の高い水素炎イオン検出器 (FID) の開発は検出感度を飛躍的に向上させた。またそれまで使用されてきたパックドカラムから中空ガラスキャピラリーカラムが開発され、溶融シリカキャピラリーカラムが多用されるようになり取り扱いやすく分離能も向上して、微量の試料の分析が可能になって GC の威力を向上させた。また昇温プログラマーが開発され揮発性の高い化合物まで測定が容易になった。

検出器は FID 以外に選択的検出器として電子捕獲検出器 (ECD), 炎光光度検出器 (FPD) などが開発された。またデータ処理装置も高性能化され、検出ピークの面積強度比から成分比からの正確な定量化ができるようになった。

化学の領域誌のガスクロマトグラフィー特集の出版をはじめ、多くのガスクロマトグラフィーの著作が出版され、学会活動が活発であったことも GC の研究促進と拡大に貢献した。メーカー各社 ((株)島津製作所、(株)日立製作所、日本電子(株)、日本分光(株)など) の装置の研究が進み、マイクロコンピュータ制御の小型の装置にまとめられ量産



キャピラリー GC 装置（島津 GC-17A 型）

化された。そのために一時期は多くの研究所を訪ねると、研究室内に GC の装置がずらりと並んでいる壯観な風景が見られた。

ガスクロマトグラフィーは装置の進歩もあって、研究領域は拡大し利用者も増大していった。しかし試料をガス化しなければ測定できないなどの制約もあり、測定試料はガス化し易い比較的小分子量の小さい有機化合物に限られ、この問題を克服することが課題となつた。このために気化しやすい官能基、シリル誘導体化する方法が多用された¹⁷⁾。気化しにくい 6-アミノペニシリン酸 (6APA) を塩化トリメチルシリルを反応させるとアミノ基とカルボン酸がトリメチルシリル化されて GC 測定ができるようになる。または GC のカラムの中でシリル化する方法も開発され、ガスクロマトグラフィーの応用は拡大されていった。ガスクロマトグラフィーはその後に高分離能の充填剤カラムと検出器の高性能化によって、多くの化合物について簡便で高分解能で定量化が可能の分析法としては発展し

た。

ガスクロマトグラフィーの分離分析の感度の良さと微量の試料に適用できることから、ガスクロマトグラフィーと質量分析を連結する方法が研究された。GC-MS とよばれる方法である。このために GC で分離した試料からキャリヤーガスを排除する技術と装置が開発された。そして多数の GC-MS 装置が開発されて生体関連物質の研究が飛躍的に拡大進歩した。GC-MS については先に本誌に「有機化合物のための分光計革新に関する史的研究、第 2 報」に記述した⁸⁾。

4. 第 3 次分離技術革新（1980～90 年代）

1970 年代の後半になると分離分析のカラムクロマトグラフィーの高分離能化と時間の短縮化が課題になり、20～60 μm 程度の充填剤を用い展開溶媒を数気圧加圧し、短時間に分離溶出させる「フラッシュクロマトグラフィー」という方法が行われた。また「中圧クロマトグラフィー」という方法も用いられ、高速液体クロマトグラフィーが登場する先駆的な役割を果たした。フラッシュクロマトグラフィー法は合成中間体の分離、分取の方法として現在でも有効な方法として利用されている。最近 Argonaut 社より全自動装置が市販されている。

1971 年に米国の Kirkland らにより表面多孔性充填剤（1 μm 程度の厚さの固定相を表面にもつ充填剤）が開発されてから、これを契機として高圧送液ポンプの開発が行われた。70 年代には高圧送液ポンプを内蔵した分析機器として高速液体クロマトグラフィー（HPLC；High Performance Liquid Chromatography または High Pressure Liquid Chromatography）がアメリカの機器メーカーから開発され輸入された。日本の機器メーカー各社（（株）島津製作所、（株）日立製作所、（株）柳本製作所、日本分光（株）、日本ミリポア／ウォターズ（株）、横川/HP（株）など）もただちに高速液体クロマトグラフィーの開発にかかり、高圧送液ポンプを開発して相次いで市販した。初めは各社の独自のポン

プが使用されたが、次第に専門メーカーのポンプが適応された。高圧送液ポンプの性能は 70～700 kg cm⁻² で実用は 350～500 kg cm⁻² で行われる。

このような高速液体クロマトグラフィーが登場すると、先のガスクロマトグラフ法では試料を気化させなければならない制約があるが、HPLC にはペプチド、タンパク質を含めた生体物質の適用化合物に最適な方式の HPLC を選択することによって、多種類の有機化合物の分離分析が可能になった。

高速液体クロマトグラフィーは分配、吸着、イオン交換、ゲルなどの各種の方式のクロマトグラフィーが開発された。送液ポンプもブラジャー型、シリング型、ガス圧型など多彩な方式が開発された。また HPLC 用の検出器も吸光度、蛍光光度、電気化学、電気伝導度、化学発光、示差屈折、蒸発光散乱、旋光度、レーザー光散乱、質量分析計と多彩な検出器に発展していった²²⁾。

特に一般的な吸光度の検出器は初めは波長固定型から、次第に波長可変型の UV 光度計が開発されて HPLC 装置は発展した。高圧ポンプの開発で移動相の組成をグラジェントで流量を変化させる方式が開発されてから HPLC は急速に進展した。また液体の圧縮率を自動補正することができるようになって、ベースラインが安定化して正確な定量化が可能になった。医薬品開発の GLP（非臨床の安全性に関する基準）が制定されてから、医薬品開発の試験方法や品質管理が必須になった。このことは医薬品ばかりではなく、環境、食品分析にも品質管理が必要となり HPLC による分析の重要性が増した。高速液体クロマトグラフィーの薬学領域における最大な意義は、生体成分の分離分析と医薬品の生体内動態と代謝の研究である。そのためには試料の前処理の除タンパク質が鍵となる。前処理を誤ると生体成分の本体でない代謝物や分解物などのいわゆる artifact を生成して、これと見誤る恐れがある。また酸化還元の化学反応を起こさせない注意も必要である。このために前処理機能として除タンパク用のプレカ

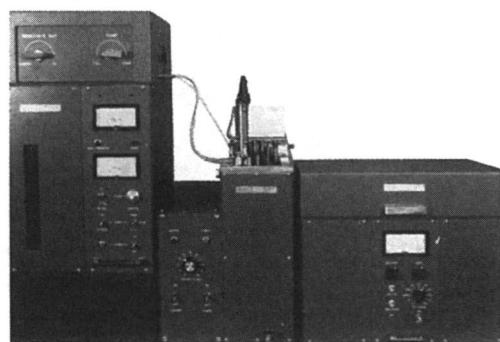
ラムを利用したカラムスイッチング HPLC や除タンパク機能と逆相分配機能をもつマルチモードカラムが使用されるようになった。

薬物の体内動態や代謝の研究が追究できるようになると、大学やさらに多くの製薬関係企業の研究者が積極的に取り組みはじめ、著者も設立に参画した「日本薬物動態学会」が 1985 年に設立された。今まで個々の企業が開発した医薬品に限った体内動態や代謝の研究が、より広範な薬物の体内動態や代謝の研究へと展開して、日本の薬物動態研究分野の発展に貢献している。かつての研究室の GC 装置は HPLC 装置に交代し、GC 装置は片隅に置かれる風景にかわりラボ・オートメイション時代になった。

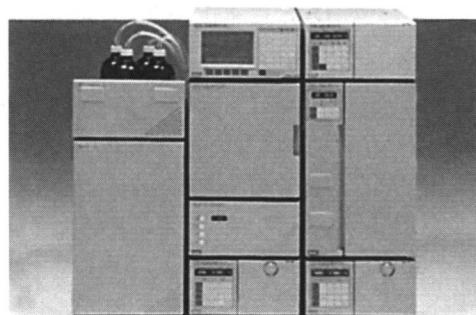
この影響は初期の学会や研究会が、少数の互いに見知った専門家の集まりから、広域の分野に広がった多数の人々が集まる研究会へと変貌した。発表される論文も互いに理解することが困難になる状況になった。しかし未知の他の分野の研究に魅力を啓発される効果も生まれている。とくに、新技術革新としての質量分析計と結合した LC / MS や LC / NMR の出現は、分離技術革新の主役となり新 HPLC 時代に移って行くことになる²²⁾。

5. 第 4 次分離技術革新の台頭（1990 年代以降）

1980 年代からの HPLC は順調に拡大発展しているが、それとともに新しい分離技術革新が台頭しつつある。超臨界流体（例えば移動相；二酸化炭素）を移動相とする超臨界流体クロマトグラフィー（Supercritical Field Chromatography ; SFC）は 1960 年代に知られていたが、実用化され装置が（株）日本分光から市販された。無酸素状態で低温の二酸化炭素などは液体より粘度がないため、高流量が可能で溶質の拡散係数が大きく LC より高分解能が期待される。SFC 装置はその後も開発が進んでいるが、超臨界流体の利用は分離分析だけでなく、超臨界流体抽出（Supercritical Field Extraction ; SFE）に有効で、HPLC や GC の測定試料の前処理としても用



国産初の HPLC 装置（日本分光 FLC-1 型）

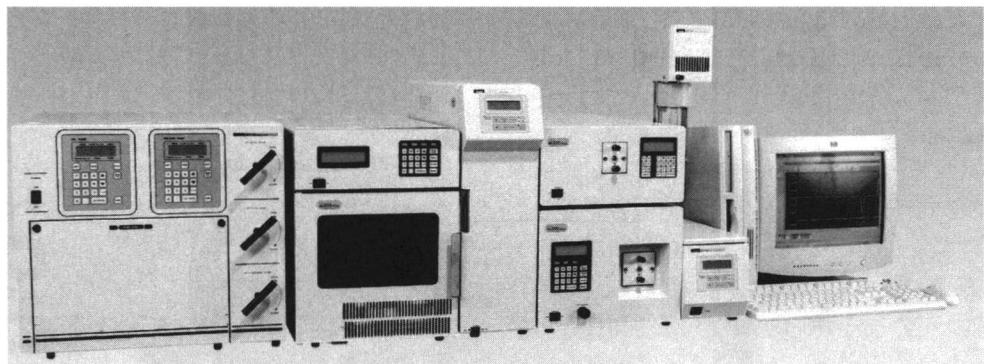


最近の HPLC 装置（島津 LC-10A 型）

いられる。

またクロマトグラフィーとならんで古い歴史をもつ電気泳動法は、アミノ酸、ペプチド、核酸などの生化学領域の分離分析に汎用され、今でも DNA などの生体分析に用いられている。1980 年代からこの分離法を電気浸透（固定した固体に対して液体が直流電圧の印加により移動する現象）を送液に用いるキャピラリー電気泳動法（capillary electrophoresis）が開発された。ポンプで送液される液体は荷電された細管内では均一な流れ方をするから、HPLC にくらべて溶出ゾーンの拡大が最小限に抑えられる。このために分離能は高いのでキャピラリー電気泳動法が新分離分析法として注目され、1989 年に Beckman-Coulter 社から装置が市販された。

また Giddings により開発されたフィールドフローフラクショネーションが、また、伊東洋一郎により高速向流クロマトグラフィー



超臨界流体クロマトグラフ装置（日本分光 SCF-201 型）



キャピラリー電気泳動装置（Beckman, Coulter P/ACE）

が開発されている。チューブ内に遠心力場によって溶媒を固定して、その中をこれと溶け合わない他の溶媒を移動相とする分配クロマトグラフィーである。日本からの新技術革新が少ないことは 21 世紀の課題であろう。

高速液体クロマトグラフィー時代に移るとともに、先の液体クロマトグラフ研究会は発展的に解消して、(社)日本分析化学会の下部組織として「液体クロマトグラフ懇談会」が 1974 年に設立されて活動を開始した。この懇談会はその後 HPLC のハードとソフトの面で情報交換に大きな役割を果たし、100 回を越える例会を開き日本の液体クロマトグラフの発展に貢献している。1999 年に「液体クロ

マトグラフ研究懇談会・第 100 回例会記念誌」を発刊した。その中で液体クロマトグラフの研究に関わる関係者からの記述がある。またこの記念誌に液体クロマトグラフのハードウェアの発展史が年表としてまとめられている。

90 年代の GC/MS, LC/MS などの分析機器の発展は目覚ましい。これについては著者の先の論文「有機化合物の構造解析のための分光計革新に関する史的研究 第 2 報⁸⁾」で触れたが、マススペクトルでは測定困難と思われていたタンパク質などの生体高分子物質の測定が、田中耕一が開発したソフトレーザー脱離法 (SLD), その後、ドイツのミュンス

ター大学の F. Hillenkamp と M. Karas により Matrix assisted lazer desorption ionization (MALDI) MS として発展した。また、J.B. Fenn による electrospray ionization MS によってタンパク質の質量分析が可能になり、2002 年のノーベル化学賞の受賞となった。日本人として 3 年連続して(株)島津製作所の田中が受賞したことは特筆される。同時に 2002 年のノーベル化学賞が K. Wüthrich の 2 次元から多次元 NMR によるタンパク質などの生体高分子の溶液構造の研究とそのプログラムの開発研究で共同受賞したことは、第 4 次分光計革新の記念すべき年として記憶される。

日本分析機器工業会は 2000 年に創立 40 周年を迎えた記念誌がまとめられた。またこの会により毎年分析機器展が開催されてきたが、2002 年 9 月に千葉市の幕張メッセで第 40 回分析展が開催され隆盛を誇っている。また BMS (Biomedical Mass Spectrometry ; 先の論文では Biomolecular Mass Spectrometry と誤って記述した、指摘いただいた朋友、宮崎 浩博士に感謝する) 談話会は、その後「BMS コンファレンス」と名称を改めて活発な活動が続けられ 2003 年に 30 周年を迎える。GC/MS による薬物動態研究の発展については宮崎の論文²³⁾がある。また応用スペクトロメトリー東京討論会は発展して 1996 年には「機器分析東京討論会」と名称を変更して現在も活動をしている。日本におけるこれらの研究活動は、薬物動態学会、日本分析化学会、日本質量分析学会を基盤として生体関連分野の研究活動と分析機器の発展に大きく寄与している。

おわりに

第二次世界大戦後の 50 年に分離科学技術として各種のクロマトグラフィーの開発と発展は目覚ましい。研究目的と試料の性質にあわせて、有機化合物の分子量の低分子から高分子物質、すなわち揮発性の大小、分子の極性の大小によって、ガスクロマトグラフィー、薄層およびカラムクロマトグラ

フィー、さらに高速液体クロマトグラフィーなどをうまく使い分け、適用化合物について選択を誤らなければ、有機化合物の分離・分析の目的は達成できるようになった。勿論これからも新しい画期的な分離技術革新がおこることは期待される。

謝 辞

本論文を作成するために多くの著書文献の他、(社)日本分析機器工業会 40 周年記念誌、および機器メーカー各社、「島津製作所の歩み」、「日立分析機器の歩み」、「日本分光 25 年史」および東京理科大学薬学部の中村 洋教授より「液体クロマトグラフ研究懇談会第 100 回例会記念誌」、さらに宮崎 浩博士および樋田義彦博士より資料の恵与を受け参考にさせていただいた。また黄変米毒成分に関して柴田承二および辰野高司の両先生から教示を受けたことにお礼申し上げます。

引用文献

- 1) 鎌谷親善、藤井清久、藤田千秋共訳：アイド・現代化学史 1~3、3 卷、第 21 章、みすず書房、(1977)；渋川雅美：化学と工業、53、1417 (2000)；松下 至：M.S. ツウェットの生涯と業績、恒星社厚生閣、東京 (2002)。
- 2) 日本分析化学会編：日本分析化学史、東京化学同人、東京 (1981)；50~70 年代の各種のクロマトグラフィーについて概説されている (7. ガスクロマトグラフィー (小島次郎), pp. 135~143; 8. 液体クロマトグラフィー (武藤義一), pp. 144~150; 9. 薄層クロマトグラフィー (奥村保), pp. 151~4)。
- 3) A.J.P. Martin and R.L.M. Synge : *Biochem. J. (London)*, 36, 1358 (1941).
- 4) 樋田義彦：薬学雑誌、70, 174~181 (1950) (東大薬学研究室による L. Zechmeister : Progress in Chromatography, Chapman & Hall, New York (1950) を底本とした紹介)。
- 5) 佐竹一夫：クロマトグラフィー、共立出版、東京 (1952)；桑田 智：クロマトグラフィー、廣川書店、東京 (1952)。
- 6) M. Yanagita, K. Yamakawa, A. Tahara and H. Ogura : *J. Org. Chem.*, 21, 500 (1956) (*trans* 体); M. Yanagita and K. Yamakawa : *J. Org. Chem.*, 22, 281 (1957) (*cis* 体)。
- 7) a) 辰野高司：理大科学フォーラム、12 月号, p. 40~43 (カビ毒研究への出発) (2001); b) S. Shi-

- bata et al. : *Pharm. Bull.*, **4**, 111, 309 (1956) ; c)
Tetrahedron Lett., **27**, 3179 (1968) ; *Tetrahedron Lett.*, **58**, 6135 (1968) ; *Tetrahedron*, **3703** (1973).
- 8) 山川浩司, 西谷 潔; 薬史学雑誌, **37**, 第1報, 1-7, ; 第2報, 8-18 (2002).
- 9) E. Stahl : *Pharmacie*, **11**, 633 (1956).
- 10) 橋本庸平: 薄層クロマトグラフィー, 廣川書店, 東京 (1962).
- 11) 山川浩司, 谷川啓一: 有機金属化合物, 化学の領域増刊 64号・薄層クロマトグラフィー第2集, 209 (1964).
- 12) R.B. Woodward, M. Rosenblum and M.C. Whiting : *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3458 (1952).
- 13) K. Yamakawa and M. Hisatome : *Tetrahedron*, **26**, 4483 (1970).
- 14) 田村善藏ら: 分析化学, **19**, 518 (1970).
- 15) F. Abe et al. : *Anal. Biochem.*, **67**, 298 (1975) ; H. Nakamura et al. : *J. Chromatogr.*, **200**, 324 (1980).
- 16) 例えは, K. Yamakawa and K. Nishitani : *J. Org. Chem.*, **41**, 1256 (1976) ; K. Yamakawa and K. Nishitani : *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 2810 (1976) の実験の部の冒頭の測定装置, 実験条件の注釈に記載。
- 17) 荒木 峻: ガスクロマトグラフィー, 東京化学同人, 東京 (1961).
- 18) 山川浩司: 有機金属化合物, 化学の領域増刊 65号・ガスクロマトグラフィー第6集, 23 (1965).
- 19) K. Yamakawa, K. Tanikawa and K. Arakawa : *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 1405 (1963).
- 20) R.E. Sievers et al. : *Inorg. Chem.*, **1**, 966 (1962).
- 21) R.E. Sievers et al. : *Inorg. Chem.*, **2**, 693 (1963).
- 22) 今井一洋他編: 超感度高速液体クロマトグラフィー, 学会出版センター, 東京 (1985) ; 宮崎元一編: わかりやすい高速液体クロマトグラフィー, 廣川書店, 東京 (1991) ; 後藤順一, 久留正雄, 原田健一著: 機器による医薬品分析, (山川浩司, 鈴木真言編), 講談社サイエンティフィク, 東京 (1994).
- 23) 宮崎 浩 : *Xenobio. Metabio. and Dispos.*, **15**, 143 (2000).

Summary

The separation of organic compounds has been carried out using the method of distillation and recrystallization since the 17th century.

1st separation technology innovation (1950s to 1960s)

After World War II, the science of separating organic compounds evolved to the use of paper or column chromatography.

2nd separation technology innovation (1960s to 1980s)

In the 1960s, thin-layer chromatography (TLC) was developed. TLC is a convenient analytical technique for organic compounds. Separation methods for organic compounds using column chromatography and preparative TLC were carried out as practical applications. Gas chromatography (GC) was also introduced in the 1960s. GC is a useful analytical method for a mixture of various volatile organic compounds. Many GC instruments with new kinds of sensors were developed.

Gas chromatography of nonbenzenoid organometallic compounds and metal complexes was successfully conducted by the author.

3rd separation technology innovation (1980s to 1990s)

In the 1980s, high-performance liquid-chromatography (HPLC) was developed. HPLC analytical methods were useful for various kinds of organic compounds. In the 1990s, LC-MS and LC-NMR instruments were introduced for biomedical products.

4th separation technology innovation (1990s to present)

Several new ionization methods for mass-spectrometry (electrospray, matrix-aided lazer desorption ionization, etc.) are applied for proteins and biomedical products. Several new separation technologies (supercritical field chromatography, capillary electrophoresis, field-flow fractionization, etc.) are now being developed.

茵陳蒿の本草学的考察

奥野 勇^{*1}, 難波 恒雄^{*2}

Historical and Herbological Investigation of Yinchenhao

Isamu OKUNO^{*1} and Tsuneo NAMBA^{*2}

(2002年12月26日受理)

はじめに

茵陳蒿は多くの漢薬と同様、古く中国から日本へ伝えられたもので、黄疸の要薬としてよく知られた生薬である。日本産の茵陳蒿については、すでにその市場品の形態学的研究^{1,2)}、化学成分^{3~5)}や薬理作用^{6,7)}など多数の研究報告がなされている。『日本薬局方』には、第13改正ではじめて「インチンコウ（茵陳蒿）」として収載され⁸⁾、その基源植物はカワラヨモギ (*Artemisia capillaris* THUNB.) の頭花であると規定されている。一方、中国では『中華人民共和国薬典』⁹⁾に「茵陳」は *Artemisia scoparia* WALDST. et KIT. あるいは *A. capillaris* THUNB. の乾燥した幼苗とされており、また『中藥志』¹⁰⁾には地方によって上記以外の *Artemisia* 属植物やシソ科の *Orygano* 属植物なども用いられる記している。

古い歴史をもつ漢薬では、用いられた植物や用法などに時代の変遷のあることが知られており¹¹⁾、茵陳蒿も上記のように日本と中国で異なる植物、植物の異なる部分を使用しているので、現代にいたる歴史的な流れを知ることは茵陳蒿の品質など今後の研究にも

有用と考えられるので、日本および中国の歴代の本草書や医書の記載を検討することにした。

1. 中国の本草書

茵陳蒿は古来類似物の多いとされている蒿類の一種で、その基源を究明するためには種々な蒿類とその異同を解き明かす必要があるが、そのことはきわめて困難である。すでに岡西博士が蒿類の諸説について一応整理し、概説¹²⁾しているので、ここでは本草書等における茵陳蒿の記載をもとに、茵陳蒿としてどのような基源の植物が用いられていたか、およびその使用部位と薬効の記載について検討を加えることにした。なお、本草書の記載は簡単で中国の植物についても現在のところ情報不足であり、その植物名を推定することは困難なため、主として従来茵陳蒿に当てられている植物名の範囲での妥当性を考察するにとどめた。

『神農本草經』¹³⁾と『名医別録』¹³⁾には植物の形状は記載されていないが、『別録』には「太山及び丘陵坡岸上に生ず（生太山及丘陵坡岸上）」とあり、又『吳氏本草』(220~265)¹⁴⁾

*1 元：塩野義製薬株式会社研究所 (Formerly Affiliated to) Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co. Ltd. 11-25 Nakamiyayamato-cho, Hirakata, Osaka 573-0011.

*2 富山医科薬科大学和漢薬研究所 (Honorary Professor at) Toyama Medical and Pharmaceutical University. 6-26-7 Tsukumodai, Suita, Osaka 565-0862.

には「…田中に生ず（生田中）」と記されているから、茵蔯蒿は比較的ありふれた植物であったらしい。茵蔯蒿の形状を初めて記載したのは陶弘景で、『神農本草經集注』(500頃)¹⁵⁾に「今処處にあり、蓬蒿に似て葉は緊細、莖は冬死なず春又生ず（今處處有似蓬蒿而葉緊細莖冬不死春又生）」とある。蓬蒿は古くは蓬と蒿を別々に用いたり、また蓬蒿と記してよく繁る雑草の意味に用いた例は多いが、陶弘景は馬鞭草の条¹⁶⁾で、「馬鞭草…莖は細辛に似る。花は紫色、葉は微かに蓬蒿に似る（馬鞭草…莖似細辛花紫色葉微似蓬蒿也）」としているから、この場合は特定の植物をさしている。蘇敬¹⁷⁾は鶴虱の条で、「鶴虱…子は蓬蒿の子に似て細し、葉莖を合して之を用う（鶴虱…子似蓬蒿子而細合葉莖用之）」としており、唐本注の鶴虱は西域方面に産する駆虫作用のある *Artemisia cina* BERG. であろうといわれている¹⁸⁾から、この「子」は唐本注の「子」の用法^{注1)}から考えて、種子ではなく、頭花全体をさしていると解釈される。それゆえ、この蓬蒿に似た陶注の茵蔯蒿は *Artemisia* sp. かまたはそれに近似の植物と考えられ、更に葉が細く、冬に莖が枯れないで、春にまた（新しい）苗を出すという目立った特徴をもつということから、これは現在も用いられているカワラヨモギ (*A. capillaris* THUNB.) の性状によく一致するものと考えられる。

唐代に茵蔯蒿の形状に触れた記事としては、『蜀本草』に引かれた『図經』¹⁹⁾と『本草拾遺』²⁰⁾がある。

『図經』：「葉は青蒿に似て背白し、今所在皆あり（葉似青蒿而背白今所在皆有）」

『本草拾遺』：「茵蔯…蒿類といえども苗は細く、冬を経るも死せず、更に旧苗に因りて生ず。故に因陳と名づく（茵蔯…雖蒿類苗細經冬不死更因舊苗而生故名因陳）」

蜀本に引かれた上記『図經』の記事では、蘇敬は陶注に異論を示しておらず、おそらく茵蔯によく似た青蒿との差異を示したものではないだろうか。陳藏器²⁰⁾が、莖は冬に枯れないとした陶注に加えて、春に「旧苗によっ

て」（苗が）出るとした点は、その特徴をより具体的に示されているように思われ、また、「蒿類といえども苗は細く」としているのは、実際に越冬するカワラヨモギの地上莖は細いものが多いことともよく符合する。したがって、唐代も陶注とほぼ同様のものが茵蔯蒿とされていたことであろうが、ただ上記の図經で葉の裏面が白いとしているから、カワラヨモギと少し異なるもので、『中藥志』¹⁰⁾に記載されているように、中国西北部に分布する *A. anethoides* MATTF., *A. haichowensis* CHANG なども含まれていた可能性も考えられ、茵蔯蒿と称される内容は1種の植物でないことが窺われる。

宋代になると『開寶本草』²¹⁾に「今また、これ（茵蔯）を詳らかにすると、菜の類の茵蔯ではない（今又詳此非菜中茵蔯也）」とあり、薬用のほかに食用の茵蔯があったことを示しているが、更に『図經本草』²²⁾には、次のような記事と絳州茵蔯蒿（図1）と江寧府茵蔯の図（図2）が掲げられ、茵蔯蒿にさまざまなもののがあったことが知られる。

『図經本草』：茵蔯蒿…今近道にはどこにでもあるが、泰山のものには及ばない。（茵蔯蒿…今近道皆有之而不及泰山者佳）

① 春初に高さ三五寸の苗を生ず。蓬蒿に似て葉は細かくしまっていて、花実はない。晚秋になると葉は枯れるが莖幹は冬を経ても死なず、春には旧苗から新葉を生ず。故に茵蔯蒿と名づける。五月七月に莖葉を採り、陰乾する。今はこれを山茵蔯という。（春初生苗高三五寸似蓬蒿而葉緊細無花實秋後葉枯莖幹經冬不死至春更因舊苗而生新葉故名茵蔯蒿五月七月採莖葉陰乾今謂之山茵蔯）

② 江寧府にも一種の茵蔯がある。葉は大きく、根は麿で黄白色、夏になると花実ができる。（江寧府又有一種茵蔯葉大根麿黃白色至夏有花實）

③ 隅州にも一種白蒿と呼ばれるものがある。青蒿に似て（葉の）裏面は白い。これらは皆その地方で薬用とする。（隅州有一種名白蒿亦似青蒿而背白本土皆通入



図1 絳州茵陳蒿

図2 江寧府茵陳

政和本草 付図

薬用之) 今南方の医者が用いる山茵陳には数種ある。或る人の説によると(今南方醫人用山茵陳乃有数種或著其説云)「山茵陳は、

- ④ 京下(開封付近、即ち河南省開封縣)および北地で用いるものは艾蒿に似て葉は細く裏面は白い、その香氣も艾に似て味は苦く、乾くと色は黒い。(山茵陳京下及北地用者如艾蒿葉細而背白其氣亦如艾味苦乾則色黑)
- ⑤ 江南で用いるものは茎葉がすべて家茵陳に似て大きく高さ三四尺、香氣もきわめてよく味は甘辛、俗に龍腦薄荷と名づける。(江南所用莖葉都似家茵陳而大高三四尺氣極芬香味甘辛俗名龍腦薄荷)
- ⑥ 吳中(江蘇省方面)で用いるものは即ち石香薷である。葉は至って細く色は黄色で、味は辛、甚だ香気が強い…(吳中所用乃石香薷也葉至細色黃味辛甚香



図3 紹興本草

烈…). 本草によって言えば、ただ茵陳蒿があって山茵陳はない。本草の注に茵陳蒿は葉が蓬蒿に似て緊細という。今京下及び北地で用いているものがこれである。(以本草論之但茵陳蒿而無山茵陳本草注云茵陳蒿葉似蓬蒿而緊細今京下北地用為山茵陳是也)」(①～⑥の番号は著者による加筆)

以上のうち、近道、すなわち宋の都、開封(河南省開封縣)近辺で用いられる①は、蘇頌が茵陳蒿の正品とみなし、絳州茵陳蒿(絳州は山西省新絳縣)の図にあたるものである。陶注と同様その葉が細いこと、および冬に茎が枯れず、そこから新葉が出るということから、カワラヨモギかまたはそれに近似の植物(『中藥志』の記す *A. scoparia* WALDT. は、本来1年生植物であるからこれには当たらないであろう)と考えられる。『政和本草』の絳州茵陳蒿の図と『大觀本草』の同図²³⁾では枝の先端部とその下部の違いがわかりにくいくが、『紹興本草』の同図²⁴⁾(図3)を見ると、枝

の先端付近には紡錘形の丸みを帯びたもの(形)が描かれ、その下方の線状の葉とはっきり区別していることがわかる。この図だけで断定はできないが、上記①の記載も考え合わせると、これはカワラヨモギの実生で、1年目によく枝の上方に頭花をつけた株(頭花をつけない株も珍しくない)の特徴をよく示していると思われる。このような形状のものがカワラヨモギの一般的なものではないが、『図經本草』の編纂に際し、地方から開封へ見本を送付させていること、(穂のない茎の)葉と枝先の丸いもの(頭花)の両方を示そうとすると、図3のような形状の株が選ばれることも容易に想像できる。なお①で「花実がない」としたのは、カワラヨモギのように頭花が小さくその先が狭くなつて総苞が覆い、中心花がほとんど見えないものを花とは認識せず、「花実がない」したのではないかと推測される。

③階州(甘肃省武都県)の茵蔯蒿は白蒿の条²⁵⁾で「今階州では白蒿を以て茵蔯蒿と為す、苗葉は相似る」と記しているから、①に似ているが葉の裏面が白い植物であり、蘇敬が茵蔯蒿としたものと同様のものようで、*Artemisia* sp.であろうがカワラヨモギには当たらないものである。④も形、香氣ともにヨモギ類とされる艾蒿に似ているというから、おそらく③と④は同様な葉の裏面が白い*Artemisia* sp.と推測される。『中藥志』¹⁰⁾には茵蔯として前2種のほか、地方によっては、*A. frigida* WILLD. (新疆、青海、内蒙古、華北および東北地区に広く分布。吉林、新疆の一部で幼苗を茵蔯に使用), *A. gmelini* WEB. ex STECHM. (中国北部地区に分布。黒龍江省の一部で幼苗を茵蔯に使用), *A. annethoides* MATT. (中国西部、西北部、東北部に広く分布。西北、山東と天津で幼苗を茵蔯に使用), *A. haichowensis* CHANG (河北、山東、江蘇省に分布。山東海辺地区で幼苗を茵蔯に使用)などが用いられると記されているから、茵蔯③、④は、上記の *A. gmelini*, *A. annethoides* や *A. haichowensis* かまたはそれに近似の植物などがあたるのではないだろうか。また、*A.*

frigida は葉の両面とも白いので、白蒿と称され、茵蔯としても使用されていたものに当たるのかもしれない。

次に江寧府(南京)、江南方面で用いられた茵蔯の②⑤について考える上で、「家茵蔯」が問題となるが、それについては岡西博士¹²⁾がすでに諸説を整理され、家茵蔯は香薷かまたはそれに類似のものと推定し、『中藥志』¹⁰⁾にも記している湖南、廣西などで土茵蔯、江西で白花茵蔯と呼ばれているシソ科の牛至(ハナハッカ *Oryganum vulgare* L.)に類似したものであろうとされている。それゆえ江寧府茵蔯②および⑤も前記の *Oryganum vulgare* かまたはそれに似た植物と推測され、事実、香港で土茵蔯または北茵蔯とよばれるものは、*Oryganum vulgare* であることが確認されている²⁶⁾。

⑥の石香薷は『開宝本草』で草部中品にはじめて取り上げられたものであるが、『図經』の石香薷の図は香薷の図とは全然似ておらず、どのような植物か不明である。

次の明代にも、李時珍²⁷⁾が「茵蔯、…今准揚の人二月二日になお野茵蔯の苗を探し、粉麪に和して茵蔯餅を作り之を食す。(茵蔯…今准揚人。二月二日猶採野茵蔯苗。和粉麪作茵蔯餅食之。)」と述べているから、その形状は明らかではないが、宋代と同様に食用にする茵蔯があったことがわかり、薬用にするものを山茵蔯としている。

明代で薬用とされた茵蔯蒿の形状については次の記事がある。

『本草綱目』²⁷⁾: 「…今山茵蔯は二月に苗を生ず、その茎は艾の如し、葉は淡色青蒿の如くにして、背白し、葉岐は緊細にして扁整、九月に細花を開く、花は黄色、艾子の大きさの實を結ぶ、花實は共に蕎藶の花實と相似る、亦花實なきものあり。(今山茵蔯二月生苗。其茎如艾。其葉如淡色青蒿。而背白葉岐。緊細而扁整。九月開細花黄色。結實大如艾子。花實並與蕎藶花實相似。亦有無花實者)」

『本草彙言』²⁸⁾: 「今の人白蒿を誤って茵蔯と為す、ただ苗葉は相似る。実は非也。

(今人以白蒿誤指為茵蔯但苗葉相似實非也)」

李時珍の記載で、「實」、「花實」としているものは森村²⁹⁾の指摘しているように頭花全体をさしていると解釈されるから、この茵蔯蒿は *Artemisia* sp. で、頭花が開花期に黃色に見えるもので、その葉は細く切れ込んで、裏面の白い植物ということになるであろう。更に注目すべきは、李時珍が陶弘景の引用文として「…葉繁細秋後莖枯經冬不死至春又生」と記し、『集注本草』の記載に下線の「秋後莖枯」の字句を追加挿入し、更に「莖」を「經」に変えていることである。これは李時珍が陶弘景とは異なり、茵蔯は秋の後莖は枯れるものであると考えていたことを明瞭に示す証拠と考えられる。のことおよび前記の頭花の記載から、李時珍が山茵蔯としたものは、從来当てられているカワラヨモギ³⁰⁾とは明らかに異なるものと考えるべきであろう。葉は細く、裏が白いということから、むしろ『図經本草』に記された「京下及び北地のもの」に似たもので、前掲の『中藥志』の *Artemisia anethoides* かそれに類似したものを指しているのではないだろうか。ただ、李時珍も『図經本草』と同様、「また、花實なきものもある」としており、『本草彙言』には白蒿を誤って茵蔯蒿とされると記しており、茵蔯の図が『本草綱目』(金陵本)および『本草彙言』ともに『図經本草』の絳州茵蔯の図を摸したようなものを載せているなどのことから、明代でも宋代と同様、カワラヨモギのようなものなど各地で種々なものが茵蔯蒿として用いられていたのであろうと思われる。

清代になると、『本經逢原』³¹⁾にはじめて綿茵蔯の名称が現れる。

『本經逢原』:「茵蔯蒿…茵蔯に二種あり。一種葉細く青蒿のごとき者は綿茵蔯と名づく。…一種鈴の如き子を生ずる者は山茵蔯と名づくまた角蒿と名づく。…本經では風濕寒熱、熱結黃疸を主る。湿伏陽明の主るところの病は皆綿茵蔯を指して言う。(茵蔯蒿…茵蔯有二種。一種葉細如青蒿者名綿茵蔯。…一種生子如鈴者名山

茵蔯又名角蒿。…本經主風濕寒熱、熱結黃疸。湿伏陽明所生之病。皆指綿茵蔯而言)」

張璐³²⁾はこのように茵蔯には綿茵蔯と山茵蔯の二種があり、本經以来黃疸の要薬として用いられたものはすべて綿茵蔯であるという説をたてている。趙學敏³³⁾もその説を支持し、綿茵蔯の形状について「茵蔯は蒿の類である。…は皆綿茵蔯を指して謂っている。その葉は青蒿より細いもので、これを乾かすと色は淡清白色となる。今の人人が羊毛茵蔯と呼んでいるものである。(茵蔯乃蒿屬。…皆指綿茵蔯而言。其葉細於青蒿者是也。乾之色作淡清白色。今人呼為羊毛茵蔯)」

また吳其濬³³⁾は「茵蔯蒿…今蜀本の注に、葉は青蒿に似て背白とあり、中州で俗に茵蔯と呼ぶものを以て之に當てる。(茵蔯蒿…今以蜀本注葉似青蒿而背白中州俗呼茵蔯者当之)」と述べ、直接茵蔯の形状を記していないが、『蜀本草』の注を引き、葉が細く切れ込んだ図4を掲げている。また『九江府志』³⁴⁾(九江府は江西省治德化縣)に「茵蔯は即ち蒿、初生時の状は松苗の如し。四月之を採す。煩熱を除くを主る。(茵蔯即蒿初生時状如松苗四月採之主解煩熱)」と見える。以上のような綿茵蔯についての記載から、清代に綿茵蔯とされたものは、現代用いられている綿茵蔯と同様のものが用いられたと考えて問題ないと思われる。清末の茵蔯蒿に、Smith³⁵⁾は *Artemisia abrotanum* を、またStuart³⁶⁾は *A. capillaris* をあてている。なお、『本經逢原』に記された他の一種山茵蔯、一名角蒿とも呼ばれたものは、鈴の如き子(果実)ができるものというだけで、苗葉の形状は記しておらず、その植物は不明である。

次に、茵蔯蒿として植物のどの部分をどのような時期に採集して薬用に供していたかという点に注目して前記の本草書も含めてその記載を通覧する。『名医別緑』¹³⁾には「五月及び立秋に採る。」とあるから、前述のようにヨモギ類とすると夏の伸長した莖葉を用いたことになる。雷公³⁷⁾は「凡そ使うには、葉が八角のものを用いるべきで、根を去り細剗して



図4 植物名実図考

用いる」とし、地上部を用いることを示している。蘇敬は「採苗陰乾」と記しており、『新修本草』と『蜀本図經』における「苗」の用例^{注2}を検討すると、幼苗を指したものではなく、通例、茎と葉を含めてある程度伸長した地上部を指していると考えられる。その後宋代の『図經本草』では「五月七月に莖葉を採り」と記しており、現在用いられているような幼苗ではなく、明らかに伸長した地上部、莖葉を用いたことがわかる。

しかし、宋代から元代にかけて葉だけを用いると限定したものもあり、『管見大全良方』^{注3}などには、「茵陳葉」と記した処方が見られ、また、『湯液本草』^{注4}には「茵陳蒿…象云。煩熱を除く。…枝梗を去り、葉を用いる。(茵陳蒿…象云。除煩熱。…去枝梗用葉)」と記されている。これらの「葉」がどの時期のものを採るかは記されていないが、宋代の正品と推定したカワラヨモギのような葉の細い

植物の場合、夏期の背丈の高くなったものを採集すると、地上部は茎が大部分で、葉は少ししか得られないから、未だ茎があまり長く伸びていない状態の地上部を採り、その葉部を用いたのかも知れない。

明代の『本草品彙精要』^{注5}、『本草綱目』^{注6}には『図經本草』と同様に莖葉を採集すると記されているから、宋代と同様、伸長した莖葉を用いたのかも知れないが、『本草原始』^{注7}には次のような注目すべき記載が見られる。

『本草原始』:「茵陳蒿…三月采収し、日中に暴乾する。修治、凡そ茵陳を用いるには、枯れた莖に連なつたものでなければならない。まさに薬に入れるには莖と根を去り、細かく刻む。(茵陳蒿…三月采収于日中暴乾 修治、凡用茵陳要連枯莖者、方真入薬去莖併根細坐)」

この記載から、茵陳は3月、枯れた旧莖の根元に近いところから出ている若い植物を根と旧莖が連なった状態で採取し、使うときにはその莖と根を除いて用いたと解される。したがって、綿茵陳という名称は見られなかったが、すでに明代から現在用いている綿茵陳のようなものも使われていた可能性が高いことがわかった。

清代には綿茵陳という名称が見られ、その採集時期を併記した記載は見られなかったが、『九江府志』^{注8}に「四月に採る」とあり、羊毛茵陳という名称もあることから、毛の多い春のものを採集する現代の綿茵陳と同様のものと考えてよいであろう。しかし、上記のように清代になって綿茵陳を使うようになった理由について触れた記事は見られなかった。

茵陳蒿の薬効については、『神農本草經』^{注9,10}に「茵陳蒿は味苦、平、風、湿、寒、熱の邪氣、熱結、黃疸を主とする。(茵陳蒿味苦平主風湿寒熱邪氣熱結黃疸)」と見え、また、『名医別録』^{注11,12}にも「全身が黄色になり、小便が出ないのを治し、頭熱を除き、伏瘕を去る(主通身發黃小便不利除頭熱去伏瘕)」と記され、これらによって専ら黃疸の要薬とされていたことが窺われる。

次に後漢の著作といわれている『傷寒論』⁴²⁾と『金匱要略』⁴³⁾をみると、茵陳蒿を配した処方に茵陳蒿湯（茵陳蒿、大黃、梔子）と茵陳五苓散（茵陳蒿、猪苓、沢瀉、茯苓、桂枝、白朮）の2方があって、いずれも黄疸の治療に用いる処方とされている。この2処方に配合された8種の薬品の薬効を『本經』、『別録』の記載でみると、黄疸の治効が記されているのは茵陳蒿だけであり、また『政和本草』に見られる陶弘景の注には「ただ黄疸を療するに入れて用う（惟入療黄疸用）」と述べているから、茵陳蒿が後漢から六朝時代には専ら黄疸の治療に用いられたと推定される。隋唐時代では『藥性論』⁴⁴⁾に「茵陳蒿は使、味は苦辛、小毒有り、眼目、全身が黄で、小便が赤いのを治す。（茵陳蒿使味苦辛有小毒治眼目通身黄小便赤）」、『本草拾遺』²⁰⁾に「茵陳蒿は本經の他、関節を通じ、滯熱傷寒を去るに之を用いる」（茵陳本功外通関節去滯熱傷寒用之）と見え、いずれも茵陳蒿が黄疸の要薬とされていたことを示しているが、そのことは『千金要方』⁴⁵⁾、『千金翼方』⁴⁶⁾、『外台秘要方』⁴⁷⁾などの方書によってもうかがうことができる。すなわち、『千金要方』には茵陳蒿を配した処方は全巻を通じて12方あるが、その10方は傷寒に集中しており、それらは傷寒発黄を治す処方（34方）の約1/3を占めている。また『千金翼方』でも黄疸の処方が28方あるうち10方には茵陳蒿が含まれており、『外台秘要方』でも茵陳蒿を含む処方が17方見られるから、六朝時代に統いて唐代でも茵陳蒿はもっぱら黄疸の治療に用いられていたことがわかる。

宋代になると、前述のように茵陳蒿に種々な異品があらわれるが、それらの薬効について蘇頌は『圖經本草』に次のような当時の人々の説「（ある人がその説を著して云）…大体世方では山茵陳蒿を用いて脳痛、傷寒を解き発汗させ肢節の滯氣をめぐらし痰を化す要薬としている。しかし、本草正經では（茵陳蒿は）ただ黄疸を療し、小便を利すとあるだけであって、世方と全く一致しない。今試みに開封付近で用いている山茵陳蒿を解肌発汗薬とし

て使うとはっきり効果が少ない。江南の山茵陳蒿は脳痛、傷寒を治する甚だ優れている。…家茵陳蒿はまた肌を解き隔を下し胸中の煩を去る。（或人著其説云…大體世方用山茵陳蒿療脳痛解傷寒發汗行肢節滯氣化痰最要詳本草正經惟療黃疸利小便與世方都不應今試取京下所用山茵陳蒿為解肌發汗藥灼然少効江南山茵陳蒿療傷寒脳痛絕勝…家茵陳蒿亦解肌下隔去胸中煩）」を引き、世間で用いる脳痛傷寒の治療には江南の茵陳蒿の方が優れているが、それはもともと本草に記されたものではないと述べている。

茵陳蒿の正品の薬効として、蘇頌も日華子も黄疸の治効はあげていないが、医方書の黄疸門の処方のうち茵陳蒿を配剤したものあげると、『太平聖恵方』⁴⁸⁾では109方中22方、『聖濟總錄』⁴⁹⁾では50方中17方あり、依然として黄疸の薬として用いられたが、『医方類聚』⁵⁰⁾に引用されている宋代の医書（『仁齋直指方』及び『管見大全良方』）には山茵陳蒿を配した黄疸の処方も見られるから、新しい処方も作られたことと推測される。

金元時代になると、『湯液本草』³⁹⁾には「茵陳蒿…張仲景は茵陳蒿梔子大黃湯で湿熱を治すなり、梔子柏皮湯で燥熱を治すなり、…この二薬は陽黃を治すなり。韓祇和、李思訓は陰黃を治するに茵陳附子湯を用う。大抵茵陳蒿を以って君主となし、佐するに大黃附子を以ってす。各々その寒熱に隨うなり。（茵陳蒿…仲景茵陳蒿梔子大黃湯治湿熱也。梔子柏皮湯治燥熱。…此二薬治陽黃也。韓祇和李思訓治陰黃茵陳附子湯。大抵以茵陳蒿為君主。佐以大黃附子。各隨其寒熱也）」と記され、茵陳蒿は陰黃、陽黃の主剤とみなされている。明代では『本草綱目』に『本經』、『別録』などの諸書の効能が列記されているが、『本草品彙精要』では黄疸の主治だけを抜き出しており、『本草彙言』には「茵陳蒿は黄疸を清め小便を利す。黄家の君主の薬となすなり（茵陳蒿、清黄疸、利小便、為黄家の君主の薬也）」とし、黄疸の君主とする金元の説を受け継いでいる。『普濟方』⁵¹⁾でも、黄疸門には茵陳蒿を含む処方が56方あり、それらの中には『太平聖恵方』（14方）、

『聖濟總錄』(13方)からの引用が多いが、新たに記載されたと思われる所引書名のない処方も11方みられる。清代では綿茵藻と山茵藻(角蒿)の2種類があり、張璐³¹⁾及び趙學敏³²⁾は本經で黃疸用いるとした茵藻蒿はすべて綿茵藻のことであるとし、一方、山茵藻(角蒿)については從来茵藻にあてられた薬効とは全く異なり、「〔一種鈴のような子(果実)を生ずるものは、山茵藻又角蒿と呼び、〕殺蟲を専らにし、口齒瘡を治するにはなはだ勝る。(〔一種生子如鈴者名山茵藻又角蒿〕専於殺蟲治口齒瘡絕勝)」と記されている。

2. 日本の本草書

茵藻蒿の名称が始めて見られるのは、『本草和名』⁵²⁾で、「茵藻 一名馬先 和名比岐與毛岐(ヒキヨモギ)」とあり、また『延喜式』⁵³⁾の「典藥寮諸国進年料雜藥」の項には茵藻を進貢する国名として、「尾張国六斤、相模国一斤、近江国六斤、讃岐国十斤…」と記されていることから、10世紀初期にはすでに中国の茵藻蒿に相当するものが知られていたことがわかるが、それがどのような植物であったかは不明である。

江戸時代になると、『多識編』⁵⁴⁾に「茵藻蒿 和名加和羅與毛岐(カワラヨモギ)」とあり、また茵藻の植物について、『大和本草』⁵⁵⁾および『本草綱目啓蒙』⁵⁶⁾には次のような記載がみられる。

『大和本草』:「茵藻 川原ニアリ、故ニカハラヨモギト云、冬春ノ嫩葉ハ表裏白シテ艾ノウラノ色ノコトシ、葉大也、香アリ、老葉ハ表裏青ク如青蒿シテ色不白、香ウスシ、秋間葉細ニシテ如杉、老葉ト嫩葉トノカタチカハル、又時節ニヨリ地ノ肥瘠ニヨリテ葉ノ形カハル、…」

『本草綱目啓蒙』:「茵藻蒿 カハラヨモギ 青蒿黄花蒿ニモコノ名アリ混ズベカラズ…初メニ生スル葉と茎上ノ葉と形色異ナリ、秋ヨリ春マデノ間ハ地ニ就テ叢生ス、青蒿ニ似テ白毛多シ、…、春以後漸ク臺ヲ抽デ高サ二三尺ニ至ル、葉互生ス、形漸ク細クナリ梢ニ至

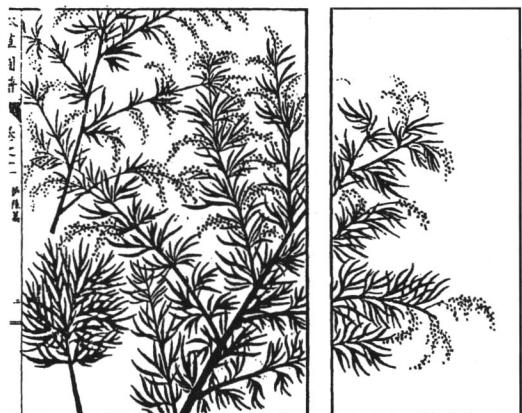


図5 本草図譜

リテ愈甚クシテ絲ノ如シ、状茵香葉ニ似タリ、深緑色ニシテ白毛ナシ、…夏秋ノ間梢葉間ゴトニ花ヲ生ズ、甚密ニシテ後ニハ穂ノ如ニナル、花ハ艾ノ花ニ似テ至テ小ク色白シ、秋深テ苗枯實熟シ落テ自生ス、其茎ノ本ハ枯ズシテ更ニ嫩葉ヲ生ス、又根ヨリモ新葉ヲ生ズ、皆白毛アリテ細ナラズ、茵藻ハ茎根共ニ枯ズ、陳茎ニ因テ再ビ葉ヲ生ス、故ニ茵藻ノ名アリ、…」

これらの記事にあるように、わが国で川原に生育し、葉は春先には白っぽく、秋には青く細いもので、冬に枯れない植物は、明らかにカワラヨモギ (*A. capillaris*) であり、『本草図譜』⁵⁷⁾にも図5が描かれている。したがって、江戸時代には茵藻蒿の正品として通説どおりカワラヨモギが当てられていたことは確かといえる。ただ、実際に茵藻蒿として売られているものに青蒿が混入していたことは、上記の『本草綱目啓蒙』の記載だけでなく、すでに『本草弁疑』⁵⁸⁾に「茵藻 青蒿 藥舗ニ二種ノ差別ナク互ニ混雜シテ之ヲ賣グ…」とあるほか、『和漢三才図会』⁵⁹⁾、『本草弁明』⁶⁰⁾などにも同様のことが記されており、更に『古方藥品考』⁶¹⁾には青蒿だけでなく、黄花蒿も混入したものがあると記しているから、これらのものが混入しているのが珍しいことではなかったようである。

わが国では、『本草図譜』⁵⁷⁾などの諸書で青蒿にカワラニンジン (*Artemisia apiacea*

HANCE) を、黄花蒿にクソニンジン (*A. annua* L.) が当てられており、それが通説となっているが、『大和本草』、『炮炙全書』⁶²⁾ では両種の記載内容が入れ替わっており、この 2 種が混同されたこともあるので、今後両者を扱う場合には注意が必要であろう。

次に、茵陳蒿としてどの部位を用いていたかを知る手がかかるとなる記載をまとめて掲げるところ次のとおりである。

『和語本草綱目』⁶³⁾ : 「修治 五月五日 或ハ六月六日。七月七日ニ採テ陰乾ニシ。土砂ヲ擇ミ根ヲ去莖葉ヲ剉用ユ。」

『炮炙全書』⁶²⁾ : 「茵陳蒿 苦微寒去莖用葉」

『和漢三才図会』⁵⁹⁾ : 「茵陳 莖葉」

『一本堂薬選』⁶⁴⁾ : 「茵陳蒿 撰修 凡撰茵
陳蒿不拘莖葉花實皆可通用唯要新者為佳
…」

『本草弁明』⁶⁰⁾ : 「茵陳 修治 葉ヲ用ユ五月
月又ハ立秋ニ采リテ…」

『本草品目』⁶⁵⁾ : 「茵陳蒿 莖葉花實，皆用ユ
ヘシ」

『増補片玉 六八本草』⁶⁶⁾ : 「茵陳 修治
五月立秋ノ時節陰干ニスルトアリ，蒿ト
アルカラニハ尤サアルベシ，今通用藥肆
ニハ子ヲ用ユ…」

『本朝医談』⁶⁷⁾ : 「かはらよもぎ 茵陳 葉
ばかり使ふ五六月中に取る，葉なくば實
を用う，實なくば根を用ふ，三色一にして
使ふべからず，…」

『古方薬品考』⁶¹⁾ : 「茵陳 [撰品] 茵陳，四
辺山野皆有之。五月及立秋採之。其葉極
細如絲。本經逢原所謂綿茵陳是也。陰乾
色青者為良品。藥舗但々採結子者販之不
佳…」

『和語本草綱目』にある「五月五日或ハ六月
六日七月七日」の字句は『本草綱目』などこ
れ以前の本草書にはみられず、単に転書した
ものではないように見えるので、夏のこの時
期に実際採集していたのではないだろうか。

また、『本草弁疑』の附録にある「有和藥可擇
精粗者」の中の一つとして茵陳をあげ、「茵陳
葉細如絲」としており、茵陳と青蒿の区別と
しては葉の形状を記しているが花実には触れ

ていないことから、17 世紀末頃京都などの薬
舗に出回っていて、遠藤元理の見た茵陳蒿は
現在のような頭花を主とするものではなく、
葉または茎葉を使っていたのではないかと思
われる。その後上記の記載によると、香川修
庵が、茎、葉、花実いずれを用いてもよいと
し、更に時代が下り 19 世紀になると、薬店で
はもっぱら「結子者」、即ち頭花を使用するよ
うになったようである。ただ、頭花を用いる
ようになった理由を記したものは見当たらな
いが、内藤蕉園が花実を用いるのはよくない
としているから、薬効上の理由で頭花を用い
るようになったのではなく、おそらく流通上
の都合でそのようになったのではないだろう
か。

茵陳蒿がわが国でどのような目的に用いら
れていたかについては江戸時代までは不明
で、『医心方』に茵陳蒿を配合した黄疸の処方
が引用されているだけである。その後、曲直
瀬道三は『啓迪集』⁶⁸⁾ に「傷寒熱病は陽明で内
實し、…皆よく人を発黃せしむ。茵陳五苓散、
茵陳湯、茯苓滲湿湯の類必ず効あり…」と記
し、また古方派の香川修庵も「茵陳 試効
諸黄疸を療するに必要の薬である」⁶⁴⁾ として
おり、茵陳およびそれを配合した茵陳蒿湯な
どが黄疸に有用とされていたことがわかる。
更にそれに続く岡本玄冶⁶⁹⁾ らは下記のよう
に黄疸の種々な症状をあげ、それぞれに対応
する処方に茵陳を加えると記しているので、
中国医書の処方だけでなく、独自の見解で茵
陳蒿が種々な黄疸の症状に用いられたことが
窺われる。

『傷寒衆方規矩』⁶⁹⁾ : 「發黃…内傷中寒發黃
スル者アリ、脾胃素虛或冷物ニ傷レ停滞
シテ散セス、或嘔逆腹滿或大便自利スル
ニハ理中湯ニ茵陳枳實青皮ヲ加フ陰症發
黃ノ者アリ、四肢逆冷脈沈陰盛發躁スル
ニハ四逆湯ニ茵陳ヲ加フ…」

3. まとめ

中国で古くから「茵陳蒿」の正品として用
いられたものは、陶弘景がその形状を記載し
て以来、唐、宋まで、カワラヨモギかまたは

それに近似の形状をもつ植物であろうと推定した。その採集時期は宋代まで五月、七月とされ、したがって伸長した茎葉が用いられたと考えられる。ただ、宋代になるとその正品とされるもののほか、地方によっては幾種類かの異なったものが「山茵陳」として用いられ、とくに江南では全く異なった形状、効能をもつ「茵陳」または「家茵陳」と呼ばれるものも現れた。その後、明代に李時珍が記載した茵陳蒿は、通説とは明らかに異なり、カワラヨモギには当たらないものと考えられるが、それも宋代に記されたある種の茵陳の一つであろうと推測された。清代になって初めて「綿茵陳」という名称が現れ、それは現代の「綿茵陳」と同様なものであろうと推測されるが、そのような春の幼苗を用いるようになったのは、『本草原始』の記載により、すでに明代から始まっていたと推定した。清代の張璐、趙學敏らは、綿茵陳が『神農本草經』以来黄疸に用いられた茵陳とする説をとっているが、上記のように採集時期が宋代までと異なっており、成分含量などからその品質は明らかに変わっているであろうが、春の幼苗を使用するようになった理由について記載したものを見られなかった。茵陳蒿は、『神農本草經』、『集注本草』の記載並びに『傷寒論』の処方構成から黄疸の要薬とされていたことが明らかとなり、その後の歴代の医方書に記載された処方からも茵陳蒿がもっぱら黄疸の治療薬とされたことが確かめられた。

一方、わが国では室町時代までは「茵陳蒿」にどのようなものを当てていたかは不明であるが、江戸時代にはカワラヨモギが当てられ、諸家に全く異論はみられなかった。江戸時代に大きな影響を与えた『本草綱目』に、カワラヨモギとは異なる形状の植物を記載していたにもかかわらずそれに惑わされなかったのは、『本草綱目』の図（金稜本）が『図經本草』の絳州茵陳蒿の図の模写様の簡略な図となっており、中国の本草書に記載された「経冬不死」という特徴をもつヨモギ類が日本ではカワラヨモギしかなかったためであろう。

わが国では、江戸時代の前期に薬舗に流通していた茵陳は、頭花ではなく、葉または茎葉と考えられるが、その後時代が下ると茎葉だけでなく頭花も用いられるようになり、さらには主として頭花が流通するようになったが、その理由について記したものは見られなかった。現代の成書がいずれも黄疸の効能をあげているのは当然であるが、『国薬提要』⁷⁰⁾のごとく、駆虫作用を併記したものもある。茵陳に駆虫作用が記されたのは、『本經逢原』にはじまるが、この山茵陳の正体は不明であるので、精査することなく、一種の茵陳蒿の基源植物の効能として黄疸と駆虫作用を併記するのは不穏當と考えられる。

謝 辞

本論文の作成には、元塩野義製薬研究所(故)岡西為人博士、並びに赤堀 昭博士の懇切なるご指導を頂いたことを記し、ここに深謝申し上げます。

注1) : 唐本注と『蜀本草』の図經の記載を見ると、「子」として種子をさしていると思われるもの（苗實：『政和本草』, p. 284）もあるが、「子」と「實」をあまり区別していないようで、花のあとにできるものを「子穀」（蓖麻、『政和本草』, p. 264）とか「實穀」（苗實：『政和本草』, p. 284）と記しており、劉寄奴（同書, p. 274）の条には次のような記載の用例（下線）がある。

劉寄奴：唐本注茎似艾蒿三四尺葉似蘭草尖長子似稗而細一莖上有數穗…臣禹錫等謹按蜀本圖經云葉似菊高四五尺花白實黃白作穗蒿之類也…

注2) : 『政和本草』に引かれた唐本注および『蜀本草』の引用文で、「苗」と記述された例文として次のようないある。

天門冬（『政和本草』, p. 147）「唐本注云、此有二種，苗有刺而滑者，無刺而滑者，俱是門冬，俗云…」

黃連（同, p. 175）「蜀本草云、苗似茶，花黃，叢生，…」

當歸（同, p. 199）「唐本注云、當歸苗有二

種，於內一種似大葉芎藶，一種似細葉芎藶，惟莖葉卑下於芎藶…」

引用文献

- 1) 奥野 勇, 岡西為人, 野呂征男, 難波恒雄: 生薬, **34**, 182–186 (1980).
- 2) 山本 豊, 姜 東孝, 山根千枝, 竹内美和, 神田博史: *Natural Medicines*, **53**, 229–236 (1999).
- 3) M. Miyazawa and H. Kameoka: *Phytochemistry*, **16**, 1054–1057 (1977).
- 4) 小宮威弥, 津久井誠, 大塩春治: 葉誌, **96**, 841–854 (1976).
- 5) I. Kitagawa, Y. Fukuda, M. Yoshihara and M. Yosikawa: *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 352–355 (1983).
- 6) 真下啓明, 清水喜八郎, 千原吾郎: 最新医学, **18**, 1430–1435 (1963).
- 7) I. Okuno, K. Uchida, M. Nakamura and K. Sakurai: *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 769–775 (1988).
- 8) 日本公定書協会編: 第十三改正日本薬局方, 第一法規, 東京, p. 1095 (1996); 日本公定書協会編: 第十四改正日本薬局方, K.K. じほう, 東京, p. 812 (2001).
- 9) 中華人民共和国衛生部薬典委員会編: 中華人民共和国薬典 一九八五年版一部 (国家薬典委員会篇), 人民衛生出版社, 北京, p. 208 (1985); 中華人民共和国薬典, 2000年版一部, 化学工業出版社, 北京, p. 192 (2000).
- 10) 中国科学院薬物研究所等編: 中薬志, 第四冊, 人民衛生出版社, 北京, p. 524 (1988).
- 11) 難波恒雄: 和漢医薬学会誌, **8**, 222–226 (1991).
- 12) 岡西為人: 中国医書本草考, 南大阪印刷センター, 大阪, pp. 515–541 (1974).
- 13) 唐慎微撰: 重修政和經史証類備用本草 (政和本草), 卷7, 人民衛生出版社影印, 北京, p. 188 (1957).
- 14) 吳 普: 吳氏本草 (220–265) (太平御覽, 台湾商務印書館本, 台北 (1986年) による).
- 15) 陶弘景: 神農本草經集注 (500) (政和本草, 卷7, 人民衛生出版社影印, 北京, p. 188 (1957)).
- 16) 政和本草, 卷7, 人民衛生出版社影印, 北京, p. 269 (1957).
- 17) 蘇 敬: 新修本草 (政和本草), 卷7, 人民衛生出版社影印, 北京, p. 278 (1957).
- 18) 中尾万三, 木村康一: 漢薬写真集成, Vol. 2, 上海自然科学研究, 上海, p. 96 (1926).
- 19) 蘇敬: 新修本草圖經 (659) (政和本草, 卷7, 人民衛生出版社影印, 北京, p. 188 (1957)).
- 20) 陳藏器: 本草拾遺 (唐) (政和本草, 卷7, 人民衛生出版社影印, 北京, p. 188 (1957)).
- 21) 馬志等: 開寶本草 (973–974) (政和本草, 卷7, 人民衛生出版社影印, 北京, p. 188 (1957)).
- 22) 蘇頌: 圖經本草 (1062) (政和本草, 卷7, 人民衛生出版社影印, 北京, p. 188 (1957)).
- 23) 唐慎微撰: 経史證類大觀本草 (1108) (大觀本草, 卷7, 国立中国医薬研究所刊, 台湾・新竹, p. 201 (1971)).
- 24) 王繼先等: 紹興校訂經史証類備急本草 (紹興本草), 草部上, 卷8下 (1159), 春陽堂影印, 東京 (1971).
- 25) 政和本草, 卷7, 人民衛生出版社影印, 北京, p. 250 (1957).
- 26) 奥野 勇, 内田清久, 御影雅幸, 宝田さよ子, 難波恒雄: 生薬, **37**, 285–293 (1983).
- 27) 李時珍: 本草綱目 (1596), 卷15, 草部湿草類, 商務印書館鉛印本, 第3分冊, p. 19 (1959).
- 28) 倪朱謨: 本草彙言, 卷3, 13丁 (清刊本) (1624).
- 29) 森村謙一: 本草綱目の植物記載, 明清時代の科学技術史, 京都大学人文科学研究所報告, pp. 257–325 (1970).
- 30) 木村康一他: 新註校定國訳本草綱目, 第5冊, 春陽堂, 東京, p. 35 (1974).
- 31) 張璐: 本經逢原 卷2, 草部, 金闇寶翰樓刊本, 27丁 (1965).
- 32) 趙學敏: 本草綱目拾遺, 正誤2ウ (1765) (光緒戊甲: 上海商務印書館第一次校正石印 (1908)).
- 33) 吳其濬: 植物名實圖考 (1848), 卷十一湿草類, 商務印書館本, 上海, p. 263 (1957).
- 34) 稲生若水: 庶物類纂, 草属卷二十 (雄松堂マイクロフィルム版 (1965)).
- 35) F.P. Smith: Contribution to Materia Medica & Natural History of China, p. 25 (1871).
- 36) G.A. Stuart: Chinese Materia Medica, p. 50 (1928).
- 37) 雷敷: 雷公炮炙論 (420–429) (政和本草, 卷7, 人民衛生出版社影印, 北京, p. 188 (1957)).
- 38) 陳自明: 管見大全良方 (宋) (医方類聚, 第三十六卷, p. 1280 (1965) 朝鮮刊本による).
- 39) 王好古: 湯液本草, 卷中, 草部 (1309).
- 40) 劉文泰等: 本草品彙精要 (1505), 卷之九, 草部上品之下, 商務印書館本, 上海, p. 285 (1953).
- 41) 李中立: 本草原始 (1612), 卷一, 草部上, 十一

- 丁, 光緒年間, 善成堂本.
- 42) 張仲景: 傷寒論 (後漢) (燎原書店復刻本, 卷 5, 16 丁オ (1973)).
- 43) 張仲景: 金匱要略 (後漢) (燎原書店復刻本, 卷中, 22 丁ウ (1973)).
- 44) 甄立吉: 藥性論 (隋唐) (政和本草, 卷 7, 人民衛生出版社影印, 北京, p. 188 (1957)).
- 45) 孫思邈: 備急千金要方 (唐), 卷十 (台灣國立中國醫藥研究所刊本 (1965)).
- 46) 孫思邈: 千金翼方 (唐), 卷十八 (台灣國立中國醫藥研究所刊本 (1965)).
- 47) 王燾: 外台秘要方 (唐), 卷二 (台灣國立中國醫藥研究所刊本 (1964)).
- 48) 王懷隱等: 太平聖惠方 (992) (医方類聚, 卷 132, 黃疸門, 朝鮮刊本による).
- 49) 徽宗: 聖濟總錄 (1118?), 卷十一 (清程林刪定, 清刊本).
- 50) 世宗: 医方類聚, 第三六卷, p. 1280 (1965 年朝鮮刊本).
- 51) 周定王: 普濟方 (1400), 卷 195, 196, 黃疸門, 人民衛生出版社 (1959).
- 52) 深根輔仁: 本草和名 (900 頃), 第七卷草上之下, 日本古典全集本, 上卷廿四才 (1926).
- 53) 藤原忠平, 藤原清貴等編: 延喜式 (927), 卷三十七典藥寮, 日本古典全集本, pp. 77-98 (1929).
- 54) 林羅山: 多識編 (1631), 卷之二 (B.H. 日本語研究ぐるうぶ編: 新刊多識編, 文化書房, 濡草部第 3, p. 71 (1973)).
- 55) 貝原益軒: 大和本草 (1709), 卷六藥類 (春陽堂本, p. 201 (1932)).
- 56) 小野蘭山: 本草綱目啓蒙 (1803), 卷之十一, 草之四 (春陽堂版 p. 288 (1933)).
- 57) 岩崎常正: 本草図譜 (1828), 卷之十一 (本草図譜刊行会本 (1917)).
- 58) 遠藤元理: 本草弁疑 (1681), 卷三湿草部 (漢方文献刊行会影印本, p. 131 (1971)).
- 59) 寺島良安: 和漢三才図会 (1713), 卷九十四, 濡草類 (東京美術本, 下巻, p. 1311 (1970)).
- 60) 林貞亮: 本草弁明, 宝暦 13 年, 1 丁オ (1763).
- 61) 内藤蕉園: 古方薬品考 (1840), 卷之二 (難波恒雄解説: 詳解古方薬品考, 古方薬品考刊行会, 1841 年刊行影印本, p. 51, 154 (1969)).
- 62) 稲生若水: 炮炙全書, 卷一, 第 1 冊, 十三丁ウ (1689).
- 63) 岡本一抱子: 和語本草綱目, 元禄十一年 (1698) 刊本 (『廣益本草大成』).
- 64) 香川修徳: 一本堂薬選, 上編, 七十二丁オ (1729).
- 65) 著者不明, 本草品目 (『本草逢原』和刻安永六年 の卷首に載す).
- 66) 加藤謙斎: 増補片玉 六八本草, 文化九年 (1723) 刊本, 一丁.
- 67) 奈須恒徳: 本朝医談 (1830), 杏林叢書, 吐鳳堂書店, 大正 11 年本, 第一輯, p. 60 (1922).
- 68) 曲直瀬道三: 察證辦治 啓迪集, 卷三 (1571), 慶長 17 年写本.
- 69) 岡本玄治編: 傷寒衆方規矩, 卷三, 四丁 (1587~1645).
- 70) 於達華編著: 国薬提要, 百成書店, 台湾 (高雄), p. 3 (1967).

Summary

The description of "Yinchenhao" (茵陳蒿) in Chinese and Japanese medical and pharmaceutical literature, Bencao (本草), was historically examined.

Yinchenhao was consistently considered an indispensable medicine for treating jaundice. It was estimated that in China, a shrubby *Artemisia* plant just like the *Artemisia capillaris*, or a related plant, was utilized as Yinchenhao in the Liuchao (六朝) and Song (宋) dynasties. Further, several kinds of plants, including *Artemisia*, were used in the Song Dynasty (宋代) and probably thereafter. Until the Song Dynasty, the leaves and stems of elongated aerial parts of the plants described above were used, while young (non-elongated) shoots on the stems of the previous year, which were called Mianyinchchen (綿茵陳) after the Qing Dynasty (清代), were found to be already utilized in the Ming Dynasty (明代).

In Japan, the botanical source of Yinchenhao was believed to be *A. capillaris* since the Edo (江戸) era, without any differentiation in opinion. In the early Edo era, the leaves and stems of the plant seem to have been used. But late in Edo era, the flower heads of the plant gradually prevailed in the market.

わが国の臨床薬学教育に関する史的考察（第1報）

名城大学薬学専攻科の創設と変遷

半 谷 真 七 子^{*1}

Historical Study of Clinical Pharmacy Education in Japan (Part 1)
The Founding and History of the One-Year Graduate Course of
Clinical Pharmacy Practice (Yakugaku Senkouka) at Meijo University

Manako HAN-YA^{*1}

(2003年1月6日受理)

1. 緒 言

1990年代にはいり日本人の平均寿命が男女ともに世界最高を記録し、社会の構造、人口動態、生活の質の面で大きな変化を生じ、高齢化社会へと突入しつつあった。国民皆保険制度が定着し、経済発展、公衆衛生・医療の進歩は、国民の医療が量的にはほぼ充足し、今やその質と経済効率が問われる段階に到達した。健康保険の自己負担率上昇、定額医療制など、医療の質的变化は、従来型の医療提供制度パターナリズムから脱却し、新しい時代に即した医療体系、すなわち患者主体のチーム医療をもたらした。薬剤師は、平成4年第二次医療法の改正にともない、医師、看護師とともに、「医療の担い手」(第1条の4)として法文上明記された。続いて平成9年薬剤師法の改正が行われて、薬剤師の職務として医薬品適正使用のために必要な情報を的確に、かつ分りやすく提供することが義務化された(25条の2)。

近年、国民に及ぼす薬剤師の責務は、法的

にも社会的責務上からも益々大きくなってきた。こうした社会の中に位置する者の実務教育の在り方に関する議論は何時の時代にもあり、随分以前から、臨床現場の経験とセンスある薬剤師を輩出する必要性が唱えられていた^{1,2)}。わが国の薬学教育は、今後、社会のニーズがどのように変化するのか、それに呼応して教育中心は何処に移していくべきか、年限延長問題を含めて大きな岐路にたたされている。

名城大学薬学専攻科は、昭和50年、全国に先駆けて、社会のニーズに合わせて教育中心をシフトさせたものとして注目される。この課程は、薬剤師免許を取得した者に対して、近代医療において求められる臨床現場の職能を履修するため1年間のカリキュラムが組まれた実務教育課程であった。平成14年4月、創設以来28年目を迎える、すでに287名の修了者を送り出した。その修了生の70%以上が病院、薬局の臨床主体の医療機関で活躍している³⁾。

本稿では、平成5年に発足した薬剤師養成

*1 名城大学薬学部 Faculty of Pharmacy, Meijo University, 150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya, Aichi 468-8503.

問題懇談会が提案した薬剤師職能の内容（後述），更なる職能教育・研修が呼ばれている内容をすでに 28 年前から実践し，わが国の臨床薬学教育の歴史に深く影響を与えた名城大学薬学専攻科活動の変遷を基にして概観した。さらに次報では，薬学専攻科の教育研修内容がわが国の臨床薬学教育，医療制度の改革にいかなる影響を与えたかを検証し，今後わが国の 21 世紀前半を見通した臨床薬学教育の進むべき具体的な方向性を提言する。

2. わが国における臨床薬学教育の変遷

明治 6 年，わが国において最初の薬学高等教育機関として第一大学区医学校製薬学科（東京大学薬学部の源流）が設置された⁴⁾。明治 13 年に薬舗試験（後の薬剤師国家試験）対策のため，東京薬舗学校（現東京薬科大学）が開校し，これを皮切りに薬舗試験を目指した薬学校の開校が相次いだ。明治 36 年，専門学校令が施行され，薬学校は薬学専門学校になった。第二次世界大戦後，連合軍総司令部 GHQ の勧告で 6・3・3 制の教育制度となり，薬学はすべて 4 年制の新制大学の教育課程となった⁵⁾。昭和 24 年，米国薬剤師協会使節団が来日して実情を調査し，医薬分業を実践できる薬学教育の勧告がなされた。翌年に，国は薬学部の卒業生に対して薬剤師国家試験受験資格を授与した。当時発刊となった『薬局』の創刊号では，国立久里浜病院薬剤科長久保文苗が，薬学教育の中に「臨床薬学」を導入する必要性を訴えた⁶⁾。久保は，「従来の調剤技術，薬局方を中心とした教育では，薬剤師は病院においてそれ程重要な職種としては取り扱われなくなるだろう。医薬品の実際すなわち病院で用いられる薬について生体への作用，また生理学，解剖学など生体についての知識を学び，実際どんな形で使用されているか学んで欲しい」と述べている。この時代，すでに臨床サイドから，臨床薬学（Clinical Pharmacy），すなわち患者と直接に接する場で必要とされる薬学の必要性を唱えていた。

上記のように現場では薬剤師職能を臨床へ

と発展させようとする発想があったものの，その当時の大学は，一般教養教育と研究開発面の基礎教育に主眼が置かれており，職能教育に対する認識は極めて低く，結果としては，薬学部における薬剤師職能教育は進展しなかった。加えて，大学教育は文部省，薬剤師の資格は厚生省の管轄となっており，この 2 省庁の支配が今日まで薬学専門教育の改革の大きな障害となってきた⁷⁾。昭和 41 年，職能団体日本薬剤師会が「医療薬学」の必要性を主張し，新しいカリキュラム案を提案した⁸⁾。昭和 48 年，北里大学は，大学院修士課程において，臨床薬学特論の講義を取り入れた⁹⁾。昭和 50 年，名城大学薬学部が臨床研修を主体とした薬学専攻科の 1 年課程を設置し，臨床薬学教育システムを全国に先駆けて取り入れた¹⁰⁾。翌年，東京薬科大学にも専攻科が設置された^{11,12)}。これらが時代の変化と社会の要請と相まって，大学における臨床薬学教育を本格的に導入する第一歩となった。昭和 55 年に大学基準協会が基礎薬学，応用薬学からなる薬学教育基準を答申し，その中で医療薬学とその授業科目〔薬剤学（調剤学・製剤学を含む），薬理学（または薬物学），臨床医学概論，薬物治療学，病院薬学概論，医薬品管理学，薬局管理学，薬物代謝，薬物速度論，放射薬品学，臨床化学等〕を提示し，病院実習またはこれに準ずる研修を原則として履修する「医療薬学実地研修」を定めた¹³⁾。平成元年，大学設置基準の改正で，各大学の創意工夫に基づく特色ある大学教育の改善を図ることが推奨され，教育機関それぞれの理念に基づいて薬学教育を行うことが可能となった。

平成 6 年，厚生省薬剤師国家試験制度改善検討委員会において「医療薬学に重点をおいた試験を平成 8 年度から科す」ことが発表された¹⁴⁾。その後，各薬系大学がカリキュラムを改訂し，臨床薬学に主眼をおいた薬学出身者の養成に取り組みだした。平成 13 年 10 月までに国公立 17 大学，私立 28 大学に臨床薬学専攻・医療薬学専攻の修士課程が設置された。

平成 7 年，厚生省の「薬剤師養成問題検討

委員会」（委員長坂本龍彦）は、「医療薬学の充実と 6か月以上の医療薬学実習の義務化、今世紀中に薬学部を 6年制にすべきである」と答申し、薬剤師の質的向上を図る必要性を強調した。一方、文部省では、「薬学教育改善のための調査研究協力者会議」（主査南原利夫）から、当面現行の 4年制を維持しつつも 1か月の病院実習を含む具体的なカリキュラムが提案された¹⁵⁾。平成 8年文部省、厚生省、日本薬剤師会、日本病院薬剤師会（四者懇）、さらに平成 11年、国公立大学、私大協が加わった薬剤師養成問題懇談会（通称六者懇）に引き継がれた。ここでは、薬学教育の現状について反省と批判を織り交ぜて次のように総括している。①医療に従事する薬剤師としての知識、技能、態度や問題解決能力、薬学の研究者としての知識、技能や涵養すべき創造的な発想能力の育成が十分でない、②卒後実務研修の実施体制が整備されていない、③生涯教育の実施のための基盤が十分に整備されていない、④学部、大学院、卒後教育において、それぞれどのような役割をもつか明確かつ体系的に整理されていないことを問題点としてあげた（薬剤師養成問題に関する論点整理メモー、平成13年6月発表）¹⁶⁾。この発表を受けて、国公立大学薬学部、私立薬科大学協会それぞれが、職能団体と協力してカリキュラム案を作成し、両者の合体した薬学教育カリキュラム案が平成 14年 4月に提案された¹⁷⁾。

3. 名城大学薬学専攻科の生い立ちと 今まで（通史）

名城大学薬学部では、昭和 46年に博士課程が認可され、教育制度が整った機に、薬学部がこれからどのように発展すべきかを検討する薬学部将来計画委員会（委員長吉名重多賀）を発足させた¹⁸⁾。この委員会を発足させた背景には、①薬害問題が大きな社会問題となり、薬剤師に対する期待やその役割など、改めて問い合わせられる時期であった、②医師中心の医療からチーム医療に変化するなか、DI 等薬物療法に関われる薬剤師の出現が望まれた、③薬学教育問題を検討する日本薬学会薬

学教育問題検討委員会等では、「疾病的治療に直接携わる薬剤師の教育」を課題にあげるなど、「臨床薬学教育」の必要性が高まった、④名城大学薬学部の学生が、「医薬品の患者への適用」という分野で仕事をすることを望むようになってきた。卒業生からも臨床薬学教育を望む声が聞かれた、等があった。

将来検討委員会は、当時（昭和 46年）の日本薬学会薬学教育問題検討委員会委員長辰野高司、日本病院薬剤師会会长高木敬次郎を招いて意見を聴くなど、種々の角度から検討した結果、「薬剤師教育を忘れて薬学は存在しない」ことを再確認し、病院薬局薬剤師の職能の追求と実務能力の向上に関する理念を追求することとした。同委員会の答申を受けて、薬学部教授会で「現医療体制の中で国民の期待に十分こたえられる薬剤師を教育するには学部 4年生の枠ではとても不可能である。卒後教育機関として、市内の病院薬剤部でのベッドサイドの臨床薬学研修、また大学における一定のカリキュラムによる教育が必要で、その教育機関として専攻科を設けることが最良の方法である」ことを、出席者全員賛成議決した¹⁹⁾。当時、大学教育は、国立、公立、私立の大学序列化は厳しかった。そのため社会のニーズに合致し、かつ私学しかできない方向として「臨床薬学」を重点的に推進する教育理念とした。しかしながら、当時、文部省は全国的にも例がなかった新しい「臨床薬学」に対して、名城大学が研修の場として附属病院を持たないことに大きな懸念を示した²⁰⁾。その対応策として、昭和 37年、当時すでに病棟での薬剤師活動を始めていた国立名古屋病院病院長 日比野進、薬剤科長 二宮英^{21,22)}の協力を仰いだ。さらに名古屋保健衛生大学（現藤田保健衛生大学）医学部生化学教授 石黒伊三雄、検査部長 伊藤 圓、名鉄病院病院長 阿久津慎、薬局長 加藤弘明に実務研修を依頼し、応諾を得て、昭和 50年に上記の理念に沿った 1年課程の「薬学専攻科」（以下専攻科）が設立された²³⁾。以来、専攻科の活動を推進した初代専攻科長利部光四郎以下、歴代の薬学専攻科長名（以下専攻科長）

を表1に、研修施設および指導者名を表2に掲げた。学内で専攻科設立を推進してきた薬学部長吉名重多賀は、昭和51年5月53歳の若さで急逝し、この組織は次の薬学部長立松晃に引き継がれた。専攻科生は、大学で臨床生理学、臨床生化学、病理学、臨床薬理学等の臨床に即した3か月程度の講義（前期）を受けてから、ベッドサイドで7か月間（後期）

の研修を受けた。

以来、専攻科の28年間は、一貫してこの教育目標の実現を目指して進められてきた。その活動の概略を、ここでは、昭和50年の創設から、平成14年までを5期に分けて記述した（表1）。

1) 第1期（創始期）

昭和50年4月に入学した第1期生は6名

表1 「薬学専攻科」の歴史的区分と歴代専攻科長

区分	年度	学生のクラス	専攻科長（任期）
第1期(創始期)	昭和50-54(1975-1979)	専攻科1-5期生	利部光四郎(昭和50-54)
第2期(建設期)	昭和55-60(1980-1984)	専攻科6-10期生	奥田潤(昭和55-59)
第3期(定着期)	昭和61-平成元(1985-1989)	専攻科11-15期生	二宮英(昭和60-平成元)
第4期(発展期)	平成2-7(1990-1995)	専攻科16-23期生	鈴木良雄(平成2-4) 西田幹夫(平成5-10)
第5期(移行期)	平成8-(1996-)	専攻科24-28期生	松葉和久(平成11-)

表2 薬学専攻科研修病院及び研修を主に担当した薬剤部長名

研修病院	薬剤部長名
国立名古屋病院	二宮英(昭和50-53) 斎能正則(昭和53-56) 米島隆一(昭和57-58) 佐治栄三(昭和59-61) 坂本康孝(昭和61-63) 荒川正己(平成元-2) 水野宗道(平成3-7) 村井一博(平成7-10) 竹田信也(平成10-)
名古屋保健衛生大学附属病院 (現藤田保健衛生大学病院)	石黒伊三雄(昭和50-61)*検査部実習 原田次良(昭和50-61) 稻垣承二(平成13-)
名鉄病院	加藤弘明(昭和50-57)
社会保険中京病院	山岡真二(昭和53-61) 吉田精吾(昭和62-平成2) 伊藤達雄(平成3-)
名古屋第二赤十字病院	竹内茂輔(平成4) 荒川利治(平成5-9)
名古屋大学医学部附属病院	鍋島俊隆(平成7年-)
中部労災病院	伊藤政男(平成7) 石津谷修(平成8-11) 水谷義勝(平成12-)
県立多治見病院	桑原泰則(平成8-10) 岡本光美(平成12-)

(男性 4 名, 女性 2 名) であった²⁴⁾. 当時のカリキュラム内容, および担当者を表 3 に示した. 前期の学内講義・実習は薬学部専従教員 13 名と臨床研修病院から講師の派遣を得て行った. 教育の主眼は積極的に医療に参加するための基礎づくりの教育であり, 医学と関係が深い薬剤学, 薬理学, 薬品作用学, 微生物学, 生化学, 臨床生化学の 6 講座が担当した²³⁾. また臨床的な医学教育は, テレビによる視聴覚教育に加え, 臨床の医師, 薬剤師に講義と実地指導の両方を依頼した. とりわけ, 医師を中心とする医療チームとコミュニケーションがとれ, かつ薬剤師としての特徴が生かされるような教育に重点が置かれた. 同年 7 月, 11 日間の米国西部薬学研修旅行を実施し, 学生, 教員, 研修病院関係者併せて 33 名が参加した²⁰⁾. この研修では, 臨床薬学の先進国である米国の薬剤師の活動を学生に見聞させることにより, 新しい薬剤師のあり

方と可能性を探ることを目的に, 京都大学薬学部教授 濑崎 仁の協力のもとで, 米国カリフォルニア州の病院, 薬局, 製薬会社を訪問した.

実地研修では, 第 1 期生の場合, 研修開始 1 か月目に名古屋保健衛生大学附属病院(現藤田学園保健衛生大学病院), 名鉄病院でそれぞれ 2 週間の薬剤部研修を行い, 2 か月目から国立名古屋病院での研修に入った²³⁾. 研修内容は, 薬剤科研修(4 週間), 病棟, および診療科関連の見学, 病棟研修のオリエンテーション, 臨床系の講義(1 週間), 臨床検査科(2 週間)に引き続き, 2 班に分かれて呼吸器科, 内分泌科, 外科, 小児科各 4 週間, および外来(乳癌)4 週間の臨床研修を行った. 学生の研修場所については, 病棟で学生を受け入れたいという複数診療科の医師, 看護師から希望があった. その要望に応えて, 研修前半に多方面の体験を目的に, 各科を短期間

表 3 薬学専攻科創設期のカリキュラムおよび講義担当者

学科目(学則掲載)	単位		講義担当者
	講義	実験および演習	
臨床生化学	1	1	奥田 潤
臨床微生物学	1	1	杉原 久義
毒性学	1	1	亀山 勉
病態生化学	1	1	明石 修三
生物薬剤学	1	1	立松 晃
臨床薬理学	1	1	山上 一香
医薬品情報学*	1	1	灘井 稔一
臨床薬学総論	1	1	亀山 勉
病態生理学*	1	1	山田和麻呂
病理解剖学*	1	1	山田和麻呂
病院薬局学	1	1	二宮 英
病院管理学*	1	1	矢島 将一
外科疾患薬物療法	1	1	磯部 吉郎
内科疾患薬物療法	1	1	小倉 幸夫
臨床化学分析	1	1	田村 潤
新薬論*	1	1	高取吉太郎
臨床薬学特論**	10	10	
小計	26	26	
計		52	

* は初年度は開講されなかった.

** は必修. 必修を除く 5 科目以上を履修し, 必修とあわせて 30 単位以上を取得する.

でローテーションし、後半は学生の希望を入れて固定とした。昭和51年3月の研修終了時には、国立名古屋病院外科で指導を受けた外科部長久保完治から、臨床指導者、並びに大学関係者への研修成果報告をすることの提案があり、病院内で報告会を開催することになった²⁵⁾。この教育、および研修内容は、『名城大学薬学専攻科（薬学専攻）報告集』としてまとめて出版し、現在も継続して発行している²⁰⁾。また、昭和52年11月、「第1回医療薬学・卒後教育検討委員会」が名古屋で催され、全国27私立薬科大学の参加を得た席上にこの報告集が配布された。

第2期生6名は1期生と同じカリキュラムで経過したが、第3期から内科系研修期間を2か月間、外科1か月間、小児科1か月間と修正を加えた²⁴⁾。昭和53年第4期生から、社会保険中京病院でも、病院長太田裕祥、薬剤部長山岡真一の協力のもと新たに臨床研修が開始され、学生は2病院に分かれて研修を行った。学生が配属された病院での研修方式は、前述のとおり、短期で複数の病棟を見聞させた後、特定病棟で残り期間を研修する方法を採用した。その結果、反省会において、短期研修では、真の臨床研修の効果はほとんど期待できず、患者の把握は勿論、医師・看護師とのチーム医療による薬剤師職能発揮には不適当と評価された。また、特定の診療科を専門とする「専門薬剤師」を将来的に育成すべきとの意見が出され、その結果、第5期生から研修期間を通して固定方式となり、一病棟で約6か月間研修する方式になった。

かたや、大学においては、昭和53年に医薬情報センターを設置した²⁶⁾。病院、薬局からの質問に直ちに応え得るような医薬情報のデータベースを蓄積し、本学卒業生をはじめ地域社会に貢献できるシステムの構築とともに、定期的に医薬情報に関する講習会等を企画して卒後教育の充実化を図った。担当職員には、臨床の実務研修を受けた専攻科修了生が採用された。

2) 第2期（建設期）

昭和55年から60年の5年間は、教育およ

び研修体制の確立を目指すことに力が注がれた²⁴⁾。昭和55年から専攻科長を引き継いだ教授奥田 潤、専攻科研修病院関係者、専攻科課程修了者が中心となって学生の臨床研修内容を明確化するために、昭和58年8月『薬学専攻科生のための病院実地研修手引—薬剤及び臨床薬剤研修—』を編集した²⁷⁾。その内容は、①専攻科研修の目的、②専攻科研修の心得、③薬剤部研修の内容、④病棟における一般研修項目、⑤各科毎の臨床薬学研修項目であった。この改訂版（第2版、昭和60年8月発行）²⁸⁾には、各項目についてさらに詳述するとともに、医療心理の内容を盛り込み、巻末には別表として倫理・綱領、規約、ケーススタディ（薬歴のつけ方）、各科における繁用医薬品一覧を加えた。専攻科教育が数年を経過し、臨床では医学的な知識は勿論、患者に対する医療人としての姿勢、倫理、患者心理の理解を欠かすことができないと判断した結果、上記の内容が盛り込まれた。専攻科の目的と活動を広く社会に知らしめる目的で昭和60年専攻科の教育内容を記録したビデオ「臨床薬学の探求」（中日映画社製作）を作成し、学内外に臨床薬学の存在を認識させる努力を続けた²⁹⁾。

昭和60年、専攻科が創設10周年を迎える同年9月14日記念行事を研修病院関係者、その他の病院関係者、大学教職員の出席のもと開催された²⁴⁾。この会では、専攻科の研修病院である社会保険中京病院副院長伊澤洋平が「臨床薬剤師に医療側が望むこと」と題して講演を行った。伊澤は、米国の薬剤師が、医師とともに患者の感染症、および栄養に関して活動している状況を紹介するとともに、実際の現場で数年間に渡り専攻科生を指導した経験を踏まえ、薬剤師が臨床で積極的に貢献することを期待すると述べた。当時、薬剤師の病棟活動が皆無に等しかった中で、医師側からのこのような積極的な発言を得たことは、臨床薬剤師の養成を目指すという当時の教育方針が現場で受け入れられた証左である。

3) 第3期（定着期）

昭和60年から平成元年にかけて、新しい

薬剤師像をイメージし、ベッドサイドで働く薬剤師活動に期待して、専攻科への入学希望者が増加し、同科修了生は15期生までで127名にのぼった²⁴⁾。時を同じくして昭和61年、第一次医療法の改正に伴い、薬剤師の位置付け、業務内容が著しく臨床活動に傾斜発展した。これら新しく法的に規定された薬剤師の職能發揮を可能とする実践教育は、専攻科の理念としてきた研修カリキュラムの内容そのものであった。制度面では、名城大学大学院修士課程生が1年次に臨床研修を含む専攻科課程を履修することが可能な単位互換の方策が採られ、この運用方式に基づいて現在までに32名の学生が履修した。当時の学生は、専攻科修了のみでは、学歴として修士の資格取得には繋がらないことに懸念を示していた。一方では、大学院進学希望者の中にも実務研修を望む学生が現れて、上記の方策が採られた。その理由は、臨床実務を主体とした専攻科が、従来の学術・研究を主体する修士課程への変換には、当時の大学の中では未だ賛同が得られなかつたのである。

学内における専攻科の教育体制は、開設以来、専攻科長のもと大学院・学部の専任教員が併任する専攻科委員会で運営されてきた²⁴⁾。しかし内容の充実化を図って、昭和62年10月から、専任教員1名を配置する強化策を採った。専攻科創設時から専攻科教育にかかわってきた国立名古屋病院薬剤科長二宮英は、昭和56年から非常勤講師、昭和58年からは教授として名城大学で教鞭をとることとなつた。病院経験者を大学の教員とすることで、「臨床薬学」系の科目の強化を図るとともに、昭和60年からは専攻科長として専攻科生の指導にあたつた。二宮は、薬学教育の場へ「患者中心の医療」という思想を導入し、患者個々に対する薬物療法の重要性を教授した。また、患者の問題点を抽出するPOS(Problem Oriented System)、患者とのコミュニケーション、患者への情報提供のありかた、医薬品情報、医薬品管理、すなわち臨床で必要な技能教育をいち早く取り入れた。

平成2年には、専攻科15周年を記念して

『臨床薬学マニュアル』³⁰⁾(廣川書店)を編集・出版した。また、同9月には開催した「専攻科15周年祝賀会」では大学関係者、研修病院指導者、専攻科修了生が参集し、福山大学薬学部教授菅家甫子の特別講演「日本と米国の臨床薬学教育について」を拝聴した³¹⁾。米国の教育を範とした専攻科教育は15年が経過したが、米国の臨床薬学はさらに進化している状況を聴いて、将来へ向けて展望を新たにした。

4) 第4期(発展期)

平成2年から平成7年、この時期、薬剤師の職能が病院のみならず市中の薬局に拡大、また薬学部6年制問題の検討が再熱し、専攻科を希望する学生数は大幅に増大した³²⁾。この学生数の増加に伴い、教育側もマス教育を目指した受け入れ体制の確立を図った。研修病院は平成4年(第18期生)から名古屋第二赤十字病院(病院長栗山康介、薬剤部長竹内茂輔)、平成7年(第21期生)から名古屋大学医学部附属病院(病院長友田豊、薬剤部長鍋島俊隆)、労働福祉事業団中部労災病院(病院長坂本信夫、薬剤部長伊藤政男)、平成8年(第22期生)から岐阜県立多治見病院(病院長伊藤信孝、薬剤部長桑原泰則)と拡大した。学内では、平成2年から教授鈴木良雄、平成5年からは、名城大学薬学部に新しく設置された臨床薬学研究室の教授西田幹夫が専攻科長となった。臨床薬学研究室は、専攻科の教育と研究を直接指導し、医薬情報センターとともに大学と病院の橋渡し的な役目を担つた。

昭和50年以来、専攻科1年の年限は変更しなかつたが、大学における講義内容は時に応じて修正を行ってきた。しかし当時の科目が時代のニーズにそぐわなくなり、平成9年から、より臨床面を強化し、実際教育の係りあいを深めるように意識した科目に変更した(表4)³³⁾。講義は、あらかじめ学生に課題を与え、調査・検討し、発表するという学生主体の方式が多く取り入れ、問題指向型の教育の徹底を図つた。これは、膨大な医学知識を教授することは困難であり、そのため臨床の

表 4 変更された薬学専攻科カリキュラム
(平成 9 年度)

授業科目	単位	
	必修	選択
1 臨床薬学特論	10	
2 臨床薬学特論実習	10	
3 臨床薬物動態学演習	1	
4 処方解析学演習	1	
5 医薬品情報学演習	1	
6 内科系疾患治療学	1	
7 外科系疾患治療学	1	
8 医療倫理演習	1	
9 臨床技能演習	1	
10 医療英語	1	
11 実習 I *	1	
12 実習 II *	1	
13 実習 III *	1	
14 実習 IV *	1	
15 特別臨床研修	1	
16 薬物療法学特論 I ^{注1)}	1	
17 薬物療法学特論 II ^{注1)}	1	
小計	28	7
計		35

薬学専攻科修了の条件は、必修科目 28 単位、選択科目 2 単位以上合計 30 単位以上とする。ただし実習 (*) 2 単位を含むものとする。

注1) は大学院開講科目。

現場で遭遇する可能性のある問題に対して、学生が解決できる能力を養うような工夫、また科目の充実を図った。研修終了時には、従来どおり 1 年間の研修内容をまとめて報告書として提出した。

実務研修に関する指導体制は、専攻科開設以来、医局・病棟の医師、および看護師に委ねることが多かった。しかし、薬剤師の病棟業務が普遍化されると同時に「薬剤師は薬剤師が育てる」という機運が高まり、学生指導の主体が徐々に薬剤部に移行してきた。専攻科生各 1 名に対して、1 名ないし 2 名の病棟担当薬剤師が専任的に受け持つ指導薬剤師制度が採られた。大学側の問題点として、教員の臨床経験が少ない点が指摘されていた。この点の改善策として、平成 6 年からは米国で活発な臨床薬学活動を行っている南カリフォルニア大学薬学部 (USC) の International

Clinical Pharmacy Education Program (国際的規模の臨床薬学指導者育成プログラム) に教員が参加、また海外臨床研修引率の機会を利用して、基礎と臨床のギャップの解決を図る糸口とした³⁴⁾。平成 9 年からは、教員会議の決議を経て、全教員に学部学生が実習した病院訪問を義務付けた。臨床経験のない教員に、病院・薬局を訪問する機会を提供することで、臨床薬学教育に関心をもたせる意図があった。

海外臨床研修は、昭和 55 年 (第 6 期生) から、「米国での活動を見聞するよりは、実際わが国の中で臨床薬学活動ができる時期が到来した」と判断して中断された。しかしながらグローバルな視点で教育をするという時代となり、専攻科生の米国臨床研修が、平成 5 年 (第 19 期生) から再開された。当初、南カリフォルニア大学薬学部で約 2 週間、その後参加学生が増加したために、サンフォード大学薬学部を加え 2 校で実施した。

また、平成 5 年には、専攻科の教育内容を記録したビデオの改訂版「臨床薬学をめざして」(中日映画社製作) を製作した³²⁾。

平成 6 年、専攻科は創立 20 周年を迎えた。同年 9 月、全国から 520 名以上の大学関係者、病院・薬局の勤務者の参加を得て、シンポジウム、研究発表会が開催された³⁵⁾。シンポジウムは、「真に実力のある臨床薬剤師の育成を目指して—教育・研修及び研究のあり方を模索する—」を主テーマに、講師 7 名の発表を主体として、白熱した討論が行われた。研究発表会では、「現場の薬剤師による臨床薬学実践例」の発表と討論がポスター形式で行われ、全国から演題 59 題と特別発表 1 題があった。特別発表は、南カリフォルニア大学薬学部臨床薬学科長 D.C. ロビンソンによる「Clinical Skills, an Essential Component of Education」であった。ここでは、将来の薬学教育に関して活発に討論されたが、専攻科修了生および薬剤師から、1 年の実務教育では薬剤師の職能の獲得には不十分であり、さらに専攻科を修士課程に発展させて欲しいという強い要望が出された。

5) 第5期(移行期)

平成8年、名城大学薬学部が、全国薬系大学では初めて、学部の薬学科と製薬学科を、「医療薬学科」と新「薬学科」に改組し、さらに、大学院博士前期課程に、薬剤師が医療人の一員となるための高度な臨床薬剤師養成を主目的に、「医療薬学専攻」を新設した。当時、専攻科は、大学院「医療薬学専攻」に統合することが検討されたが、「1年間の実務研修」を主体とする専攻科希望の学生が多数残っており、大学院「医療薬学専攻」と「専攻科」が共存する形となった³⁶⁾。

しかしながら、その後も臨床薬剤師を輩出し続けてきた専攻科を、今までの経験を生かしつつ、社会の変革に対応すべく、更なる臨床教育内容の強化、年限延長を含めて、どのような教育にしたらよいか学内に医療薬学検討委員会を設け、検討を重ねた。とくに平成11年からは、前名古屋市立大学病院薬剤部長松葉和久を専攻科長に迎え、1年課程を修士2年課程とし臨床技能教育に特化した「臨床薬学専攻臨床技能コース」を計画し、平成15年から開始することが認可された。

平成9年から11年にわたり、専攻科を中心とした大学組織は、薬学と社会との連携を深めるような活動として市民を対象に「医薬分業フォーラム」を3回開催した^{37~39)}。医薬分業システムの構築とともに、薬剤師に求められる職能は、病院のベッドサイドのみならず在宅医療に広がり、このフォーラムが市民に対する薬剤師の役割の啓蒙活動となった。

長年専攻科教育に力を注いだ功績に対して2名の名城大学教員が日本薬学会から日本薬学会教育賞を授与された。平成13年3月、臨床薬学教育を実践し、教育と社会の連携を深める活動の功績を讃えて奥田潤⁴⁰⁾と、平成14年3月、専攻科創設と発展に尽くした功績を讃えて二宮英である⁴¹⁾。

4. 考察—臨床薬学教育の問題点の解析と将来への布石

本稿では、名城大学という一私立大学が、「臨床薬学」という新しいフィールドを開拓

し、試行錯誤を繰り返しながら実践した教育体系「専攻科」の歴史を振り返った。同時に臨床薬学分野の教育、医療制度の変遷を概観した。昭和50年から平成14年まで各時代を検証すると、名城大学をはじめ臨床薬学教育を取り入れた大学の教育が、今日の薬剤師職能に少なからぬ影響を及ぼしてきたことは明らかである。30年前の昭和46年、名城大学薬学部将来計画委員会において、臨床薬学教育の実施の可否について慎重に検討された。教育機関が社会のニーズに応えた教育を実践するのは当然であるが、臨床薬学教育を容易には実践できなかった理由について、著者は次の6項目にまとめてみた²⁰⁾。①現行カリキュラムが過密で、新たに多数の科目を追加することは困難であった。②臨床薬学分野の実地訓練を受けた教員は大学内には居らず、また外部からも殆んど求め得なかった。③各教員とも、専門分野の研究に追われ、新しい分野の教育に携わることは研究面のマイナスと考えられた。④附属病院がないため、大学の責任において教育、研修を実施することが困難であった。⑤病院側で教授する非常勤講師数が増加した。⑥施設設置、および運営に要する費用は算出できないが、学生の納付金のみでは間違いなく赤字が増大した。

前述の問題点は、いまなお、臨床薬学を推進するための問題点としてあげられる項目である。しかしながら、当時名城大学薬学部の将来計画委員会では結論として、「専攻科」に相当する教育は学部教育の中では不可能であり、また幾多の困難もあるが、実施せねばならぬ時期に来ていると判断し、学部卒業後1年間の課程とした。専攻科の創設時、創薬研究が主流の中で薬剤師職能の重要性を当時の教授会が認識したことに斬新さがあった。また、指導者の中には、その時代ごとに社会が求める薬剤師職能を教育の中にいち早く取り入れる姿勢があった。

昭和56年、東京薬科大学は、1年課程の専攻科を速やかに修士課程とした。名城大学薬学部では、「専攻科」を「修士課程」へと移行し、さらに職能教育に特化し、充実した臨床

薬学研修を推進するための検討はたびたび行われた。昭和 54 年の専攻科報告集の巻頭言⁴²⁾で薬学部長 立松 晃は、「①修士課程というアカデミックな研究分野で臨床薬学というプロフェッショナルな教育がどこまで理解されるか、②専攻科課程は国民の健康に奉仕する薬剤師の精神を修得する場でもあり、1 年間の専攻科の課程よりも修士課程を出たらもっと就職が有利になる」という考え方が学生に、そしてもし大学側に少しでもあるとしたら臨床薬学というプロフェッショナルな教育は、歪められた方向に行くのではないか」と危惧し、1 年制のこの教育制度を継続した。またその後も幾度となく検討され、平成 8 年には、大学院博士前期課程「医療薬学科」新設時に、「専攻科」を「医療薬学専攻」に統合することが検討された。結局「専攻科」として存続させたことは前述のとおりであるが、当時 6 か月以上の臨床研修が含まれた大学院教育へ、学部 240 名の学生をすべて同時に移行するのは困難であると判断し、専攻科 1 年教育と大学院 2 年教育が共存することとなった。これは、幾多の経験の中で、独自の研修病院をもたない名城大学薬学部が、臨床で薬剤師の教育を行うことの難しさを痛感したからに他ならない。

創設当時から名城大学の目指す臨床薬学教育は、「臨床、すなわち患者に対して薬剤師に何ができるか」、「薬剤師職能の開発」を目指した一貫した教育であった。平成 15 年度、専攻科は今までの教育内容の更なる向上を目指し、薬剤師職能訓練に特化した大学院修士課程に改組する。

次稿では、名城大学薬学専攻科の 28 年間の教育内容を検証し、今後わが国の 21 世紀前半を見通した臨床薬学教育の進むべき具体的な方向性を提言する。

謝 辞

本論文作成にあたり、ご指導いただきました西田幹夫教授に感謝します。またご助言いただきました松葉和久教授、山川浩司先生に感謝します。貴重な資料の提供を賜りました

二宮 英先生、奥田 潤先生に感謝します。

引用文献

- 1) 有本 亨、高木敬次郎他：薬剤師教育と薬学教育、日本薬剤師会雑誌、29 (1), 28-43 (1977).
- 2) 堀岡正義：病院薬学の進歩 I, 薬事日報社、東京, pp. 139-178 (1979).
- 3) 名城大学薬学専攻科 OB 会：薬学専攻科 25 周年記念業績・短報集、名城大学薬学専攻科 OB 会、名古屋 (2001).
- 4) 日本薬学会百年史編纂委員会編：日本薬学会百年史年表、日本薬学会、東京 (1980).
- 5) 山川浩司：国際薬学史—東と西の医薬文明史、南江堂、東京, pp. 157-160 (2000).
- 6) 久保文苗：病院薬剤師を志す学徒の教育に望むもの、薬局、1 (1), 2-3 (1950).
- 7) 兼松 顯、山川浩司：日本における薬学教育の変遷と学位問題、学位授与機構研究紀要、7, 3-41 (1998).
- 8) 日本薬剤師会：創立 100 周年記念日本薬剤師会年表、日本薬剤師会、東京 (1993).
- 9) 井村伸正：臨床薬学センターの取り組み、月刊薬事、43 (1), 55-61 (2001).
- 10) 二宮 英：20 世紀の薬学—医療と薬剤師—日本薬学会 120 年会シンポジウム講演一、薬史学雑誌、35 (2), 106-113 (2000).
- 11) 宮崎利夫：「薬学教育の現状と将来」を聞いて、月刊薬事、18 (6), 137-140 (1976).
- 12) 岡希太郎：東京薬大医療薬学の過去と将来、月刊薬事、37 (3), 55-60 (1995).
- 13) 山川浩司：薬学教育百年の歴史的考察、薬史学雑誌、29 (3), 446-462 (1994).
- 14) 松葉和久：病院薬剤師の未来像—21 世紀に向けての展望一、期待される薬剤師業務を目指して(平成 10 年度病院診療所薬剤師研修会テキストから抜粋)，日本薬剤師会、東京 (1998).
- 15) 南原利夫他：平成 8 年薬学教育の改善に関する調査研究協力者会議「薬学教育改善について(最終まとめ)」(1993).
- 16) 矢後和夫：薬学教育改革のゆくえ—6 者懇における議論の状況、日本病院薬剤師会雑誌、37 (8), 卷頭言 (2001).
- 17) 日本薬学会薬学教育カリキュラムを検討する協議会：日本薬学会薬学教育モデルカリキュラム(案) (2002).
- 18) 名城大学薬学部 20 年史編纂委員会編：名城大学薬学部 20 年史、名城大学薬学部、名古屋

- (1974).
- 19) 奥田 潤, 瀬崎 仁, 高木敬次郎他:臨床薬学とは何か, 化学と薬学の教室, **53**, 2-9 (1976).
 - 20) 名城大学薬学専攻科編:名城大学薬学専攻科(薬学専攻)報告集, 1, 名城大学薬学専攻科, 名古屋 (1975).
 - 21) 二宮 英:目で見る病院薬剤部門(3)国立名古屋病院, 新薬と治療(青), **8** (7), 17-20 (1975).
 - 22) 二宮 英:特集 薬剤師のあり方を点検する—薬剤師の病棟進出—国立名古屋病院の場合, 病院, **30** (9), 29-34 (1971).
 - 23) 亀山 勉:「薬学専攻科」1年間をかえり見て, 月刊薬事, **18** (6), 141-145 (1976).
 - 24) 名城大学薬学専攻科編:薬学専攻科15年のあゆみ, 名城大学薬学専攻科, 名古屋 (1990).
 - 25) 二宮 英他:座談会 薬学専攻科の周辺—病院での実地研修の経験から, 新薬と治療(青), **9** (5-6), 4-13 (1975).
 - 26) 名城大学薬学専攻科編:名城大学薬学専攻科(薬学専攻)報告集, 3, 名城大学薬学専攻科, 名古屋 (1977).
 - 27) 名城大学薬学専攻科編:薬学専攻科生のための病院実地研修手引—薬剤及び臨床薬学研修, 名城大学薬学部, 名古屋 (1983).
 - 28) 名城大学薬学専攻科編:薬学専攻科生のための病院実地研修手引—薬剤及び臨床薬学研修(改訂版), 名城大学薬学部, 名古屋 (1985).
 - 29) 名城大学薬学専攻科編:名城大学薬学専攻科(薬学専攻)報告集, 10, 名城大学薬学専攻科, 名古屋 (1984).
 - 30) 二宮 英, 菊田 広他:臨床薬学マニュアル, 廣川書店, 東京 (1990).
 - 31) 名城大学薬学専攻科編:名城大学薬学専攻科(薬学専攻)報告集, 16, 名城大学薬学専攻科, 名古屋 (1990).
 - 32) 名城大学薬学専攻科編:名城大学薬学専攻科(薬学専攻)報告集, 16-20, 名城大学薬学専攻科, 名古屋 (1990-1994).
 - 33) 名城大学薬学専攻科編:名城大学薬学専攻科(薬学専攻)報告集, 23, 名城大学薬学専攻科, 名古屋 (1997).
 - 34) 川添 豊, 四ツ柳智久:南カリフォルニア大学薬学部主催「臨床薬学国際研修」に参加して, 月刊薬事, **36** (11), 2603-2609 (1994).
 - 35) 名城大学薬学専攻科編:名城大学薬学専攻科創立20周年記念シンポジウム及び研究発表会要旨集, 名城大学薬学部, 名古屋 (1995).
 - 36) 名城大学薬学部編:名城大学薬学部年報平成8年度, 名城大学薬学部, 名古屋 (1996).
 - 37) 名城大学薬学専攻科編:医薬分業フォーラム要旨集, 名城大学薬学部, 名古屋 (1996).
 - 38) 名城大学薬学専攻科編:名城大学シンポジウム要旨集, 名城大学薬学部, 名古屋 (1997).
 - 39) 名城大学薬学専攻科編:第3回医薬分業フォーラム要旨集, 名城大学薬学部, 名古屋 (1998).
 - 40) 辻 章夫:教育賞受賞奥田潤氏の業績, ファルマシア, **37** (5), 438 (2001).
 - 41) 鈴木良雄:教育賞受賞二宮 英氏の業績, ファルマシア, **38** (5), 451 (2002).
 - 42) 名城大学薬学専攻科編:名城大学薬学専攻科(薬学専攻)報告集, 5, 名城大学薬学専攻科, 名古屋 (1979).

Summary

Since there was an increasing demand for highly educated pharmacists with clinical experience, a one-year graduate course in clinical pharmacy practice (Yakugaku Senkouka) was established at Meijo University in 1975. This was aimed to provide pharmacists a training program for clinical skills and hospital settings. The course became a leading school in clinical pharmacy education in Japan. The present study describes what it was like and how it contributed to the development of clinical pharmacy in the country. In this article, the history is divided into five terms ranging from 1975 to 2002.

The first term (1975-1979): To introduce the educational system, a system that was modeled on those in USA was introduced. The curriculum of clinical clerkship and the methods for evaluating training process were devised. *The second term (1980-1984):* Clinical clerkships were systematized and modified to fit to society. A manual textbook for training in clinical pharmacy was edited. *The third term (1985-1989):* The activities in the course were recognized as a new professional practice of pharmacists in Japan under The New Medical Law and The Law of Healthcare Insurance. *The fourth term (1990-1995):* Clinical pharmacy became popular nationwide. In Meijo University,

a new challenge was made to merge clinical pharmacy skills with scientific backgrounds. *The fifth term (1996-2002)* : To cope with the trends of extending undergraduate pharmacy education to six years, it has been decided that the course will be

reorganized into a 2-year master's course in clinical pharmacy and accepted as a graduate course in 2003. The history of the course, a forerunner of clinical pharmacy education in Japan, ended in 2002.

わが国の臨床薬学教育に関する史的考察（第2報） 名城大学薬学専攻科が確立した臨床薬学の教育システム

半 谷 真 七 子*

Historical Study of Clinical Pharmacy Education in Japan (Part 2)
Retrospective Evaluation of the Roles of the One-Year Graduate Course of
Clinical Pharmacy Practice (Yakugaku Senkouka) at Meijo University

Manako HAN-YA*

(2003年1月6日受理)

1. 緒 言

わが国の臨床薬学教育の中で、その礎となつた実務研修1年課程の名城大学薬学専攻科の変遷は、前報に記述した¹⁾。米国のG.N. Francke²⁾が「臨床薬学(Clinical Pharmacy)」は、薬剤師が医療チームのメンバーの一人として、薬学の知識を用いて専門的な判断を行い、患者に対してあるいは患者自身が安全で適正に薬を使用できるように手助けする業務である」と述べている。また、米国薬科大学協会(American Association of Colleges of Pharmacy)³⁾は、「臨床薬学は薬学のカリキュラムの中で、薬物治療を主体に患者の治療を受け持つ分野である。ここでは、患者志向の姿勢が求められ、新しい知識の習得よりも医療者間や患者との意思疎通の技術に熟練することが優先する」とあり、わが国でもこの思想が踏襲されている。わが国の薬系大学における臨床薬学教育の歴史は30年を経過したが、臨床薬学分野で実際「何を」「どのように」「どの程度」学生に教授す

るかは、今日に至るまで試行錯誤を繰り返してきた。平成8年3月文部省「薬学教育改善のための調査研究協力者会議」(主査南原利夫)⁴⁾の「薬学教育の改善について(最終まとめ)」の中では、具体的な臨床薬学の科目を定めた(表1)。現在ではこの案を基本として、日本薬学会が主催する「薬学教育カリキュラムを検討する協議会」(座長市川 厚)によつて、薬学教育モデルカリキュラム案が作成された⁵⁾。

本稿では、臨床薬学教育を主体とした「名城大学薬学専攻科」の28年間の教育が、わが国の臨床薬学教育、医療制度の改革にいかなる影響を与えたかを検証し、わが国の21世紀前半を見通した臨床薬学教育の進むべき具体的な方向性を検討した。

2. 名城大学薬学専攻科が確立した臨床薬学の教育システム

- 1) 臨床薬学教育システムおよびカリキュラムの構築
名城大学薬学専攻科の設立当初(昭和50

*1 名城大学薬学部 Faculty of Pharmacy, Meijo University, 150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya, Aichi 468-8503.

年)の具体的な教育目標は、「薬剤師として病院薬剤部での調剤、薬品管理、製剤業務などの業務を修得させることにとどまらず、臨床各科における患者への薬物投与、薬物治療の実践、医薬品情報処理を研修し、他の医療スタッフと円滑なコミュニケーションが取れ、個々の患者に対する科学的、かつ適正な薬物療法に貢献する」ことであった⁶⁾。創設した当時の教育カリキュラムは前報で概観した¹⁾。薬学専攻科1年課程、すなわち実務研修課程は、4月に始まる大学内の3ヶ月間の講義と、臨床サイドで実施される7ヶ月間以上の臨床研修に大別される。前半の講義は、学部4年間の授業内容が薬学専攻科で実施される臨床研修にどのように関連づけられ、応用されるかを認識する学習期間として機能した。

臨床実務の研修方法については、第1期生

の場合、7月から10日間にわたる米国における海外研修を経験した後、8月から研修開始1ヶ月目に名古屋保健衛生大学附属病院(現藤田学園保健衛生大学病院)、名鉄病院でそれぞれ2週間の薬剤部研修を行い、9月から国立名古屋病院での長期研修に入った⁶⁾(表2)。国立名古屋病院での研修内容は表3に示すように、薬剤科研修(4週間)、病棟および診療科関連の見学、病棟研修のオリエンテーション、臨床系の講義(1週間)、臨床検査科(2週間)に引き続き、2班に分かれて内科I(呼吸器科)、内科II(内分泌科)、外科I、小児科各4週間、および外来II(乳癌専科)4週間の臨床研修を行った。このように創始期(第1期生から4期生)の臨床研修は、各科をローテーションする方式が採られていた。第5期生からは、1病棟に固定して6ヶ月間研修を行う現在のシステムとなった⁷⁾。

表1 臨床薬学関連科目

医療倫理・医薬品情報学・臨床心理学・コミュニケーション論
薬局管理学・薬剤疫学・看護学概論・臨床検査学・薬剤学III(臨床薬剤・薬物動態)
薬物処方学・臨床医学概論I・臨床医学概論II(薬物療法学)・医療統計学
平成8年3月文部省「薬学教育改善のための調査研究協力者会議」(主査南原利夫) ²⁾

表2 薬学専攻科年間カリキュラム(昭和50年度)⁴⁾

研修年月	研修施設	研修内容
昭和50年4月	名城大学薬学部	生物薬剤学講義・実習 病態生化学講義 臨床薬理学講義 毒性学講義 薬品作用学実習 医学ドイツ語講義 臨床微生物学講義・実習 臨床生化学講義・実習 医学術語講義
5月		
6月		
7月		米国臨床薬学研修旅行
8月	名鉄病院 名古屋保健衛生大学	薬剤部研修 臨床検査部研修
9月-51年3月	国立名古屋病院*	薬剤部研修 臨床検査部研修 病棟研修

* 国立名古屋病院の詳細の研修内容は表3参照

表 3 国立名古屋病院研修日程表（昭和 50 年度）⁴⁾

研修年月	研修場所	研修内容
9月 10 日から 4週間	薬剤科	薬剤科長オリエンテーション 調剤室・製剤注射室・薬務室・試験検査室・情報 管理室のオリエンテーションと実習
10月 12 日から 1週間	病棟及び診療科	透析の理論と見学 CCU についての解説と見学 放射線科における研修 中央材料室のオリエンテーションと見学 冷凍血液について解説、見学、ディスカッション 外来皮膚科診療の補助、見学、講義 外来外科診療の補助、見学、講義
10月 20 日から 2週間	検査科	病理、細菌、血清、血液、生化学、一般整理検査 の各室をローテートして実習
11月から 4週間	A 班*	B 班*
病棟研修	内科 I (呼吸器疾患)	内科 II
病棟研修	内科 II (内分泌疾患)	内科 I
病棟研修	外科 I	小児科
病棟研修	小児科	外科 I
3月	病院内報告会	

* 外科 II は毎週木曜日午後と隔週月曜日午前（計約 4 週間）

創始期（昭和 50 年）は、他に範とする臨床薬学研修カリキュラムがなく試行錯誤の連続であった。そのため研修内容は、国立名古屋病院の薬剤科を中心となって研修指導を担当する医師、総看護婦長（現看護部長）、薬学部教員を交えてカリキュラムについて検討し、表 4 に示した「薬学専攻科生臨床研修要領」を決定した⁸⁾。昭和 58 年 8 月には、『薬学専攻科生のための病院実地研修手引—薬剤及び臨床薬剤研修—』^{9,10)}を編集し、従来外部からは理解し難い学生の病棟研修の概要を明らかにすることことができ、後輩学生の学習、部外者への資料としての役割を果たした。当時は、この種の手引書が皆無であったため、外部から要請があり頒布した。こうした活動から名城大学薬学専攻科の教育内容に関する評価は確実に定着した。さらに、防衛庁では、昭和 61 年度幹部薬剤師の研修についての訓令が出され、臨床研修については名城大学薬学専攻科のカリキュラムが大幅に取り入れられ

た⁷⁾。

2) 学生の入学選考基準について

薬学専攻科は臨床現場における研修が主であるため、その入学試験にて薬学知識を問うことは当然ながら、臨床で患者、医療スタッフとコミュニケーションを図ることが可能であるか否か、その資質が重視された⁶⁾。入学試験の構成は、小論文、面接、学業成績、適性検査からなり、それぞれ、2 : 1 : 1 の割合で点数化し、100 点満点の 6 割以上の取得者を合格とした。適性検査は、作業効率と正確さを調査する試験を行い、基準に沿って合否判定の資料とした¹¹⁾。この適性試験の実施に関しては、看護学校の採用に実施されていた現状になぞらえられて採択された。第 1 期の受験生については、定員 10 名であったが、慎重を期し 6 名を選抜、入学させた⁶⁾。この入学試験の構成は、幾度か修正を加えながら現在まで継続されてきたが、一形式の適性試験のみで臨床に対する適不適を判定することは、

表 4 薬学専攻科生臨床研修要領（昭和 50 年度国立名古屋病院）⁶⁾

(主旨) 薬学とは“人の健康の保持増進と疾病の治療を目的とし、主としてこれに関連する物質を通じてこの目的に到達するための科学”である。このために医療の場において、個々の患者に科学的で適正な薬物療法が行なわれることを目途として、医師その他の医療チームメイトに協力しながら、薬学の立場から貢献することを期するものである。

(臨床薬学的活動をするための臨床研修) 現在の薬学教育においては、臨床についての課程が全くないために、まず薬物療法の行なわれている場面とその背景、すなわち臨床のきびしさを体得し理解する必要がある。医療の概念を学ぶとともにその理念、倫理を修得することが肝要である。臨床研修を通じ、臨床活動を行なう薬剤師の理念、倫理を十分に認識する基本的態度を前提として、具体的研修項目を履修するものとする。

(具体的な臨床薬学的活動)

1. 患者に施用される医薬品が安全かつ有効であるための補給管理を使用直前まで完全に行なうこと。
2. 患者に医薬品が施用されるにあたり、正しくあるための情報提供、助言を行なうこと。
3. 個々の患者への医薬品施用の実態を承知し、施用後の効果、副作用の発現等に対して薬学的立場からアプローチすること。（薬歴作成など）
4. 個々の患者への医薬品施用に伴う、薬物相互作用、検査値への影響などを検討し、医師への助言をすること。
5. 個々の患者への医薬品施用が医師の意図する通り行なわれているかをチェックすること。（服薬困難、服薬洩れ、処方外医薬品の自己使用、混注方法、静注速度など）
6. 個々の患者の過去における薬物療法の実績の把握、薬物アレルギー歴の調査、要すれば家族的薬歴の検討をすること。
7. 個々の患者に対する服薬指導を含む薬物療法についての教育を行なうこと。
8. 薬物療法に関する治療、研究に薬学的立場より参加し、協力すること。

(臨床研修項目)

1. 医師の行なう診断および治療の概念的な理解

* 主として Case study によるものとし、診療録の見方、各種所見の理解、知得をなし、治療方針の理解をする。
* 治療における薬物療法の立場、他の治療方法との関係についても理解するように努力する。

2. 特殊薬物療法についての知識

* 近時、薬物療法が中心となる医療が少なくない。特殊薬剤（抗生物質、制癌剤、糖尿病治療剤など）使用の実際。

- 1) 病疾についての病因、病態生理、症状、診断方法、検査、治療原則、予後など習得

- 2) 使用薬剤についての薬剤学、薬理学的考察

とくに Biopharmaceutical, Pharmacokinetic な資料の整理をする。

- 3) 使用薬剤の剤形、投与経路、投与方法、投与量、投与に関する注意事項の確認

- 4) 使用薬剤間の interaction、考えられる副作用の調査、検討

- 5) 薬剤効果判定法〔2〕、〔3〕、〔4〕、〔5〕のため薬歴を作成

- 6) その他 (Drug profile の作成、Case study 整理)

3. 患者に対応する心構えと実際

- 1) 医療チームにおける主治医と薬剤師の臨床活動の在り方

- 2) 患者とのインタビューの方法論とインタビューの実際

- 3) 薬歴の取り方 (OTC を含めて)

- 4) 服薬指導（医薬品についての患者へのインフォメーション）

- 5) 患者教育（患者とのコミュニケーションの方法）

4. 医療チームメイトの機能の理解

- 1) 看護婦の働き（勤務体制、勤務割 etc.）

- 2) 看護記録の認識（症状観察の実際）

- 3) 看護業務に含まれている与薬セット・与薬・注射液混合・注射方式（皮下・筋肉・静注・点滴）の実施または考察

- 4) その他の看護業務の理解

- 5) 検査物採取およびその後の流れ（検査部門の理解）

- 6) X 線、栄養、リハビリ部門などの機能

5. 臨床病理知識の取得

中央臨床検査部門において行なわれている病理組織、血液、生化学、生理など各検査の実際について理論および体験をする。剖検例について見学の機会をできるだけ持つ。

6. その他の臨床研修

- 1) 外来診療 2) 手術、麻酔 3) 透析、C.C.U. 4) 各種カンファレンス、C.P.C. への参加

- 5) 固診への随行 6) X 線治療（放射線医療）7) その他

(研修箇所外診療科の機能の理解とともに病院医療の全体把握のために必要な事項)

7. 臨床研修の場所、日時については別に定める。

8. その他

薬剤科ゼミナール、研修会には極力参加させるが、臨床研修を優先させる。

教員のなかにも賛否両論があり、適性試験について平成14年度から実施を見合せた。

3) 指導体制について

創始期（昭和50年）の臨床研修は、前述の通り国立名古屋病院においてローテーション方式で各科の業務を体験した。したがって直接の指導は医師に委ねた部分が多く、この実務研修は、医師、看護師の協力なしには成り立たなかった¹²⁾。病院見学実習の経験程度の薬学専攻科生が病棟研修を行うにあたり、病棟と薬剤科を結ぶコーディネート役の現役薬剤師が献身的に活躍した⁸⁾。第3期生（昭和52年）の時点で、病院薬剤師の病棟担当薬剤師が専任指導薬剤師として薬学専攻科生の直接指導にあたる方法が確立された。これが現在のプリセプター（臨床指導教員）の雛型である¹³⁾。米国の Pharm. D. 課程の臨床研修では、プリセプターの存在が薬学生の教育に重要な役割を果たしている。

社会保険中京病院では、第4期生の受け入れ時点で、未だ病棟で薬剤師は業務を行っておらず、直接、医師の指導のもと研修が行われた¹⁴⁾。こうした課程の中で、研修病院側の指導者に関する問題点が次第に明らかとなつた。すなわち、①薬剤師の日常業務が繁務であること、②薬剤師の人数の絶対的不足、③学生を指導する時間がない、④一般治療病院では教育の義務が課せられていないことがあげられた¹⁵⁾。これらの問題はいずれも創設当時から現在に至るまで続いた点である。

指導者の待遇に関しても、部長、主任クラスの指導者には非常勤講師待遇で謝金が支払われていたが、部局・組織に対する報酬とはなり得なかった¹⁶⁾。したがって、研修実務を指導する薬剤師に対する教育指導の評価が低すぎるとの評が上がっていた。

薬学専攻科では、平成7年度から、学生の実務指導者に対して、臨床指導講師、同助手という委嘱制度を設け、無給であるが大学教員と同様に、医薬情報センター等の大学施設が利用できる資格の委嘱制度を設置した¹⁷⁾。

さらに平成10年度からは、指導医師、薬剤部長に対して客員教授（現在は特任教授）を発

令（無給）し、委嘱した¹⁸⁾。

大学側の指導体制に関しては、専任教員からなる薬学専攻科委員（約20名）が中心となり、薬学専攻科の運営、学内の講義、実習を担当した。同時に学生1名に対して2名の委員が「担当教員」となり、学生の個別指導に当たった¹⁹⁾。また薬学専攻科委員の一部は、研修病院の病棟訪問を行うなど、臨床機関との連携を深める努力を続けた。創設時から、病院長をはじめ病院指導者側と、学部長を含む大学側教員は、毎年研修が開始される前に「薬学専攻科病院研修指導者会議」（表5）を設け、双方の意思の疎通を図った⁶⁾。指導者会議では、臨床で直接指導している医師、看護師、薬剤師から学生の研修状況を聴き、学生の研修目標の設定と修正すべき内容が検討された。大学教員にとっては、実務研修の実状と問題点を探る機会であった。この制度は医師が教育の主体を占めた平成6年まで病院毎で行われた。病院研修中でも、毎土曜日に学生は大学に戻り症例検討会などのセミナーに出席し、互いに研修内容の情報交換を行った。

学生の臨床研修には、常に病院の指導者と密接な連携を図る必要があり、薬学専攻科出身者を短期に非常勤職員として採用し病院に常駐させた経緯はあるが、昭和62年10月、薬学専攻科専任教員を1名採用し、人員を確保したことで更なる教育の充実を図った⁷⁾。

また平成5年には、臨床薬学研究室を設置し、臨床研修の支援と臨床研究を指導する機関²⁰⁾とし、組織的にも充実を図った。ソフト面では現場を経験した前国立名古屋病院薬剤科長二宮英、前名古屋市立大学薬剤部長松葉和久を大学教授として迎え、臨床を見据えた実践教育の導入を図った。薬学専攻科教育に臨床経験のある教員を導入することで、従来以上に「患者個々に対して、薬をどのように使用するか」という視点での教育が強化された。結果として、従来の薬学の基礎教育に加えて、「患者の背景」を意識して学ぶ科目の導入が図られた。

現在、全国の各薬系大学とも、臨床研修で

表 5 病院研修指導者会議議案の一例（昭和 57 年度）

日時：昭和 57 年 6 月 29 日午後 3:30-5:30
 場所：国立名古屋病院 5 階第 3 会議室
 出席予定者：国立名古屋病院一臨床研修指導医 4 名
 臨床研修病棟婦長 3 名
 薬剤科 6 名
 名城大学薬学部 4 名

議題：

1. 前期（4 月から 8 月末）までの研修内容
2. 後期（9 月から翌年 3 月）の研修予定及び研修方針
 - 1) 薬剤部研修
 - 薬剤部における研修予定及び教育方針
 - 2) 病棟研修
 - ①各科の昨年度の研修内容
 - ②本年度研修についての薬学部からの要望事項
 - ③本年度研修についての薬剤部からの要望事項
 - ④本年度研修についての指導医からの要望事項
 - ⑤本年度研修についての病棟婦長からの要望事項
 - ⑥3 月末のアメリカ研修旅行について（未定）

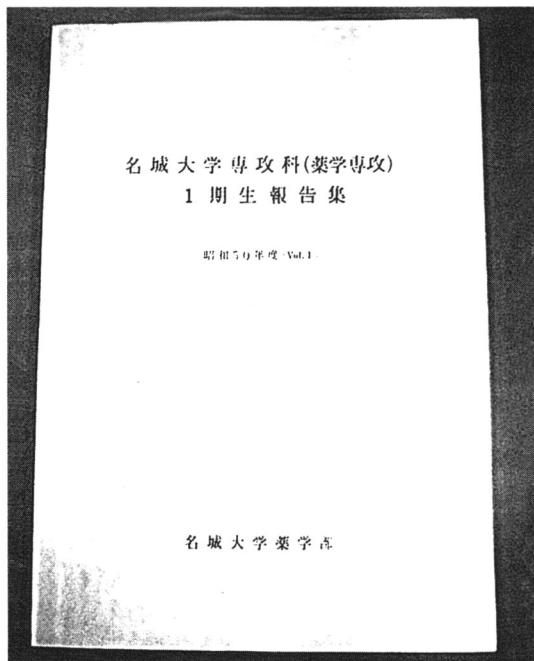
の指導体制をどのようにするかが大きな課題となっている²¹⁾。この問題点を解決するには、薬学部教員が臨床現場での経験を有することが必須であり、どの程度実務教育に加担できるかによる。

4) 目標達成を図る教育評価について 実務研修期間の間、学生が毎週の研修内容に関して提出する「薬学専攻科研修レポート」(図 1)，研修期間の中間にあたる 4 か月目には学生がどのように研修を行っているかを公開する「薬学専攻科臨床研修中間報告会」，研修終了時には、6 か月間の研修内容を『名城大学薬学専攻科報告集』(図 2) にまとめた。

研修成果の最終的な評価は「最終修了認定報告会」の席上で、公開形式で行われた⁶⁾。本報告会は、1 期生からそれぞれの研修病院において、病院関係者、大学関係者、近隣病院の薬剤師が出席する中で開催された。表 6 には、第 1 期生の報告会プログラムを示した。病院での報告会開催は、当該病院の医師、看護師、コメディカルの方々に、薬学専攻科教育についての理解につながった。この会では、教育担当の医師、看護師らのコメント、激励、要望等が寄せられ、次年度の参考資料

研修レポート	
研修病院：国営名古屋病院 薬学専攻科研修センター	
研修期間：昭和 61 年 11 月 4 日～昭和 61 年 11 月 8 日	
専攻科生氏名：_____	
研修項目・研修内容	
11/4	午前
	朝の申し送りへの参加 (ICU)
	血圧測定
	カルテ閲覧 (ICU, HCV)
	骨髄穿刺 見学
	垂體記載
	午後
	病棟内医薬品の管理、貯蔵チェック
	注射器セット (ICU, HCV)
	エリスロマクシン・フェリペリビアルの相互作用について 大瓶詰け
11/5	危機保険薬品 増強に伴う薬品入り替え
	CPR用薬品についての調査 (CPR: cardio-pulmonary Resuscitation)
	救命救急センター Q and A 回答交換
	心肺蘇生
	午前
	朝の申し送りへの参加 (ICU)
カルテ閲覧 (ICU, HCV)	
垂體記載	
病棟内医薬品の管理、貯蔵チェック	
午後	
注射器セット (ICU, HCV)	

図 1 薬学専攻科生の研修レポートの一例（週報）



目次

薬学専攻科1期生報告集の発刊にあたって(学部長)	1
薬学専攻科発足までの経緯	4
薬学専攻科一期生の諸君へ	6
薬学専攻科規則	6
名城大学薬学専攻科年間カリキュラム	9
名城大学薬学専攻科授業科目および単位数	10
名城大学薬学専攻科授業内訳	11
薬学専攻科担当教員表	15
名鉄学院薬局研修カリキュラム	16
名古屋保健衛生大学附属病院研修カリキュラム	18
アメリカ西部薬学研修旅行日程表	19
国立名古屋病院研修	20
国立名古屋病院研修指導者	29
名城大学薬学専攻科第1期生報告会プログラム	30
はじめに	32
名城大学薬学専攻科第1期生報告会要旨集	33
1. 乳癌患者の経過と臨床薬学の場	33
2. 抗癌化学療法における効果と毒性の蓄積	40
3. 抗癌化学療法剤の投与経過についての諸問題	46
4. 抗癌化学療法剤の投与量と効果の問題	52
5. 抗癌化学療法剤の効果増強の方途についての考察	58
6. 抗生物質系抗癌剤の毒性	64
7. 代謝拮抗剤—フルオロウラシルの剤型について	70
8. 代謝拮抗剤メソトレキセートの効果と毒性	74
9. アルキル化剤—PAMO骨髄抑制	78
10. 男性ホルモン剤ハロテスチンの特異な作用について	82
11. 抗プロラクチン剤プロモクリプチンの副作用と慣れ	86
12. 免疫療法剤リビンペニールの効果追跡のためのマーカー	90
アメリカ研修報告	95
参考資料	
「薬剤教育と薬学教育」	101
「臨床薬学とは何か」	116
「臨床薬学専攻科の創設」	124
「薬学専攻科」1年間をかえりみて	130
「薬学専攻科生の周辺」—病院での実地研修の経験から	134
専攻科露書	143
名城大学薬学専攻科第1期生氏名、勤務先	144

図 2 第1期生専攻科報告集（表紙および目次）

表 6 名城大学薬学専攻科第1期生報告会プログラム—乳癌症例の検討—

日時：昭和 51 年 3 月 13 日（土）PM 2:00

場所：国立名古屋病院第一会議室

主催：名城大学薬学部薬学専攻科・国立名古屋病院薬剤科

司会：国立名古屋病院薬剤科 宇佐見久良

14:00 オープニングレマーク 国立名古屋病院外科 久保完治

14:05～15:35

- | | |
|---|-------|
| 1. <症例 B-62>乳癌患者の経過と臨床薬学の場 | 白井 通夫 |
| 2. <症例 A-534>抗癌化学療法における効果と毒性の蓄積 | 渡辺寿恵子 |
| 3. <症例 A-571>抗癌化学療法剤の投与経過についての諸問題 | 菱田 広 |
| 4. <症例 B-94>抗癌化学療法剤の投与量と効果の問題 | 堀場 誠 |
| 5. <症例 A-548>抗癌化学療法剤の効果増強の方途についての考察 | 清水 和子 |
| 6. <症例 B-27>抗生物質系抗癌剤の毒性—アドリアマイシンを中心として— | 寺下 正 |

15:35～15:45 コーヒーブレーク

15:45～17:00

- | | |
|--|-------|
| 7. <症例 A-539>代謝拮抗剤 5-フルオロウラシルの剤型について | 菱田 広 |
| 8. <症例 B-154>代謝拮抗剤メソトレキセートの効果と毒性 | 堀場 誠 |
| 9. <症例 A-564>アルキル化剤 I-PAM の骨髄抑制 | 清水 和子 |
| 10. <症例 A-504>男性ホルモン剤ハロテスチンの特異な作用について | 白井 通夫 |
| 11. <症例 A-620>抗プロラクチン剤プロモクリプチンの副作用と慣れ | 渡辺寿恵子 |
| 12. <症例 A-589>免疫療法剤ピシバニールの効果追跡のためのマーカー | 寺下 正人 |

17:00 クロージングレマーク 国立名古屋病院薬剤科 二宮 英

とした。席上学生が発表した内容は薬物療法の工夫・改善のみならず看護活動に影響を及ぼしたものもあった。病院・大学一体の活動報告は、日頃薬学専攻科活動に関心のない大学側教員にもその実態を知ってもらう良い機会であった。

昭和63年、薬剤師のベッドサイドでの薬物モニタリング業務に対して入院調剤技術基本料(100点)が設置された時期の前後、薬学専攻科の修了認定報告会には近隣の医療施設から多数の聴衆があり、薬剤師病棟活動のノウハウが獲得できる機会になった。その後、研修病院数の増大に伴い、この報告会は開催日程、経費等の面から再検討せざるを得なくなり、一部大学内施設で合同報告会を行うスタイルに変更した²²⁾。したがって、この外部に対する啓蒙の機会としての報告会は、次第に薬学専攻科生にとって自らの成果発表の場となり、学部学生にとって先輩である薬学専攻科生の活動を見聞きする場という位置付けに変わってきた。

研修報告書は、第1期生から日常の業務内容・臨床研究成果を包括した『名城大学専攻科(薬学専攻)報告集』(図2)⁶⁾として編纂し、全国薬科大学、および大学病院、東海地区近辺の病院・薬局に配布された。この報告集は、第1期生分から国会図書館にISSN 0911-9442として蔵書されている。平成10年からは、海外から医療関連文献に関する紹介要請があったことを契機にして、薬学専攻科生の活動内容の英文要旨を掲載した²³⁾。学術交流を行っている米国のサンフォード大学、南カリフォルニア大学にも配布し、我々の教育内容に関する情報交換の一手段としている。

また、平成7年から学生の研修を通じて新たな臨床知見、創意工夫で好成績が得られた内容に関しては、クリニカルファーマシーシンポジウム、医療薬学会、日本薬学会等の専門学会で積極的に発表して、情報発信に努めた^{24~27)}。学会発表の経験は学生にとって刺激になった。以来就職してからも学会等で発表する修了生が多くなった。しかしながら、か

たや薬剤部自体が臨床研究に特化したテーマを探求する傾向となり、薬剤師の現場での臨床技術の獲得がおろそかになる一面も現れた¹⁵⁾。この傾向は、全国的に他の薬系大学にも認められた。今後の課題として、学生と実務指導者の臨床技術の教育評価については、新たな方法を検討しなくてはならない。

5) 米国の臨床薬学を導入

1960年代の米国では、地域薬局、病院で働いている薬剤師は、高等教育を受けながらも仕事では有効な活動の場が与えられず医療専門職としては冷遇されていた。また薬の調合・予製は製薬産業にとってかわられ、薬剤師の業務変革は当然の結果であった²⁸⁾。

1962年(昭和37年)、ミシガン大学でPharm.D.コースが設置され、最初の Pharm. D. が誕生した。同年ケンタッキー大学メディカルセンターに Drug Information Center が設立され、患者に提供する薬剤の情報処理専門家を養成し、他の医療職にその存在を認識させた²⁹⁾。この時期は大学教育、現場ともに Clinical Pharmacy(臨床薬学)の発展に向けた歴史的な意義ある時代であった。1966年(昭和41年)カリフォルニア大学サンフランシスコ校(UCSF)の「9th Floor Project」で患者・医師向けのDI活動、薬剤師を補助するテクニシャン制度、薬剤師による患者記録などを導入し、新しい臨床薬剤業務を確立した²⁹⁾。その後、臨床での薬剤師の業務は拡大した。とくに薬物療法を適正に判断できる薬剤師の輩出につなげることができた。このような背景の中、薬学部の教育制度も大きく変化し、さらに専門薬剤師認定制度へと発展させてきた³⁰⁾。

薬学専攻科は、社会のニーズに合わせた患者の薬物療法に貢献できる薬剤師の養成を目的とし、誕生した。創設期(昭和50年)に、前報¹⁾に記述したように米国の薬剤師の活動、臨床薬学教育を見学するプログラムに参加した教員達は、まさに前述した米国における臨床薬学の実態を視察して「薬学専攻科」が目指す方向が誤りでなかったことの確認を得た⁷⁾。第6期生からこの研修プログラムは

中断され、空白時期があった。しかし新たに平成4年、南カリフォルニア大学と大学間学術交流協定が締結され³¹⁾、第19期生から米国研修が再開された。

平成9年にサンフォード大学とも協定を結んだ³²⁾。この研修では、①米国臨床薬剤師の医療現場での活動を見学する。②臨床薬学教育課程6年次に行われているClinical Clerkshipに参加する。③薬剤師と他の医療従事者との関係はいかなるものか、各医療専門家の職務と活動を知る。④薬剤師と患者との関係はいかに構築するか、患者との会話、患者指導・教育等を知る。⑤臨床薬学に関する講義を受講する。以上5項目について体験することを目的としてきた。米国での確立された薬剤師活動を実地体験することは、帰国後各学生の臨床研修の到達目標に方向付けるものとして価値があった³³⁾。

こうした米国臨床研修は、平成6年の調査では³⁴⁾、わが校を含め7大学が実施しており、各大学が積極的に米国の臨床薬学を学生に教授しようとする姿勢が伺えた。さらに、薬学専攻科では平成8年から南カリフォルニア大学、サンフォード大学の教員を交互に招聘し、学内外で講演、講義を実施した。南カリフォルニア大学からは平成7年以来、エクスターンシップの薬学生を受け入れて、学生レベルの交流を図った。招聘された教員、学生は、東海地域の病院、薬局を巡回訪問し、わが国の薬剤師活動を視察した。米国の教員からは、医薬品の適正使用とファーマシューティカル・ケアに関して医療先進国米国の実務や情報提供の在り方、学生の教育方法について指導を受けた。両国の医療制度、医療環境の異なるなか、具体的な薬剤師職能を生かす方策について助言を受けた。

平成9年、名城大学と学術交流を締結しているサンフォード大学薬学部、東アジア地域の薬剤師が中心となって、東アジア医療薬学カンファレンス East Asia Conference on Developing Clinical Pharmacy Practice and Education³⁵⁾を開催し、臨床薬学の更なる発展のためにアジア諸国が互いに協力し合

う活動の基礎を築いた。本カンファレンスでは、参加国がそれぞれの医療制度が異なるなか、如何に医療制度・薬剤師教育・薬剤師の職責を拡大しようとしたかを歴史的な観点から発表し、現状に至る過程を知ることができた。またわが国の臨床薬学と各国の動向を比較し、相互に成功例、失敗例を出し合い、問題点改善のための対策を模索しようとした。この第1回会議は、米国サンフォード大学で開催され、そのエッセンスは第7回日本病院薬学会年会（名古屋）にて、シンポジウム形式で紹介された³⁶⁾。第2回は中国上海³⁷⁾で、臨時大会は韓国ソウルで、第3回会議は薬学専攻科が中心となり名古屋で開催された³⁸⁾。この名古屋会議には、米国、中国、韓国、マレーシア、フィリピン、そしてわが国の臨床薬学分野の病院薬剤師、薬局薬剤師、また臨床薬学の教員、また次世代を担う薬学部学生等270名が参加した。シンポジウムは、6か国から10演題が選ばれ、ポスター発表は、内外から62題の演題がエントリーされ、今後の薬学教育、また臨床薬剤業務の更なる発展を目指して、熱烈な討議がなされた。本カンファレンスで薬学専攻科が知り得たことは、各國の薬科大学が、米国の Pharm. D. 教育を受けた教員を自国で採用し、Pharm. D. 教育の構築を試みていたことである。これはそれぞの社会が求める薬剤師のニーズに反応した対応である。この海外の薬剤師との交流は、臨床薬学を目指す学生達にとって自分たちが模索する臨床薬学の世界的な方向性を学ぶ機会であった³⁹⁾。

6) 医療人としての倫理教育

医療の現場で患者と直接向き合うとき、薬剤師としての知識、技能だけでなく、各自の判断・行動の根幹には倫理観が要求される。薬学専攻科では、臨床研修の中で医療人としての心構えを培うためにさまざまな工夫を凝らしてきた。大学内講義の中で“医療倫理演習”的時間を設けた⁴⁰⁾。さらに研修病院では、医師、薬剤師、ソーシャルワーカーをはじめとする他の医療従事者が行う実践活動の中からも医療の倫理観を吸収し、薬剤師としての

倫理観を培っていく環境を整える努力をした。

歴代の薬学専攻科指導者には、医・薬の倫理、社会に关心を寄せる者が多く、学生たちは患者を中心とした倫理を重要視する姿勢を学ぶ機会に恵まれた。教授奥田 潤は自らの講義録をまとめ、それを土台に薬学専攻科生川村和美の研修テーマとして著書『薬剤師とくすりと倫理』⁴¹⁾を出版して、薬学生に倫理を学ぶ姿勢を定着させた。医療過誤、不祥事が相次ぐ世間に危機感をつのらせ、平成12年度から薬学専攻科修了式の席上、修了生一同が「薬剤師の誓いの言葉」(表7)を齊唱し、薬剤師として社会に貢献することを誓っている。この間の倫理に関する活動の模索は、筆者が平成11年度MHフォーラム懸賞論文(三菱東京製薬株式会社主催)に記している⁴²⁾。この論文では、実務研修のなかで、薬剤師として患者のために最大限力を注ぐことを体験することが、「薬剤師の倫理観」を養う上で必要不可欠であると述べた。

7) 修了生の動向および活動について

薬学専攻科生の就職状況は、創設時の数年間は苦労したが⁷⁾、第5、6期生になると社会にも薬学専攻科生の存在が浸透し、徐々に市中の大規模病院、公立病院に職を得る道が開

けるようになった。創設当時の薬事日報のなか⁴³⁾で、日本病院薬剤師会会长永瀬一郎は「大学側の臨床薬学教育と、現状の病院薬剤業務の実情はかけ離れている。そのため新しい臨床薬学教育を受けた学生は現場で苦労するのではないか」と述べている。現に臨床教育を履修した他大学の学生の手記にも、「我々薬剤師は、学生時代に生化学、薬理学、有機化学等、研究者として必要な知識、考え方を教えられたが、医療人として必要な知識は教えられていない。病棟活動の必要性を説いても、薬剤師仲間から賛同が得られない。」と述べ、受けた教育を実社会で実践することの困難さを訴えていた⁴⁴⁾。

平成14年4月現在の薬学専攻科修了生287名(図3)の職業別内訳では、病院55%、薬局18%、企業等1%である。医療関係に職を得ているものが圧倒的に多い(図4)⁴⁵⁾。修了生は、国公立大学病院をはじめ市中の病院において薬剤管理指導業務の推進役となつた。さらに、薬物療法、感染症、栄養管理、医薬品情報、薬剤疫学等の専門分野で、薬剤師の職能を追求し、バイオニア的な役割を担った⁴⁵⁾。

修了生達で構成された「名城大学薬学専攻科OB会」は、名城大学の教員とともに前述

表7 専攻科修了式で述べる「薬剤師としての誓いの言葉」(専攻科27期生、平成14年3月)

私達専攻科生は、臨床現場で患者さんから多くの事を学び、医師や看護師の方々とのチーム医療の大切さを実感し、研修を終えました。それぞれ道は異なりますが、この経験を糧とし、社会に貢献できる薬剤師として邁進していきます。

今回、研修を行うにあたり、ご指導ご助言を下さいました各病院の先生方、名城大学の先生方に心より深く感謝致します。

本日、専攻科課程修了にあたりまして、「薬剤師としての誓いの言葉」を述べます。

『誓いの言葉』

私は薬剤師として、

「人のために尽くすことを誓います」

「人の幸せと、痛みを癒すことに、最善を尽くすことを誓います」

「他の医療スタッフと協力して、私の知識と技術を、社会に最高の水準で提供することを誓います」

「最善を尽くして、職能の発展に努めることを誓います」

「医療関連法規を遵守することを誓います」

「道徳と倫理観を常に持って、社会から信頼と責任を付与された薬剤師としての職能を全うすることを、ここに誓います」

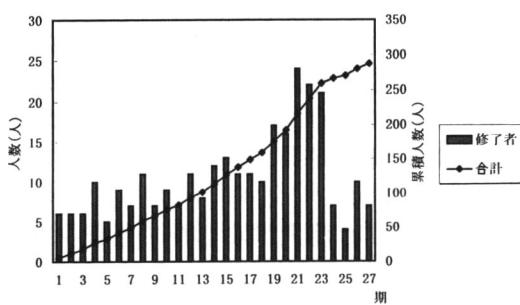


図3 薬学専攻科修了者推移 $N=287$

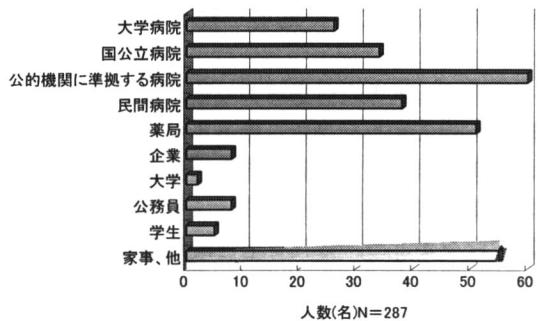


図4 薬学専攻科修了生就職先(平成14年6月現在)

の『薬学専攻科生のための病院実地研修手引—薬剤および臨床薬剤研修—』の編集^{9,10)}、また、平成2年に発刊された『臨床薬学マニュアル』¹⁴⁶⁾（廣川書店）を編纂・出版した。『臨床薬学マニュアル』は、名城大学はもとより全国の薬系大学・学部で教科書として使用されてきた。薬学専攻科修了生を中心に、常に社会が必要としている医療テーマに照準を合わせて、講演会、勉強会を開催し、他の薬剤師、学生にも門戸を広げて、自らの知識の向上に努めた⁴⁷⁾。薬学専攻科創立25周年を記念して、修了生の現在の学術活動、職場の近況を網羅した『薬学専攻科25周年記念業績・短報集』を作成し、医療関係および教育機関に配布した⁴⁵⁾。

8) 社会への貢献

昭和51年、日本薬剤師会、厚生省（現厚生労働省）、文部省（現文部科学省）等のメンバーで「薬剤師教育と薬学教育」について話し合われた⁴⁸⁾。その当時医薬分業の兆しが見えてきたが、現実には病院からの処方せんを受ける薬局側の土壤が少なく、また医師から薬剤師への信頼関係は乏しかった。この話し合いの中で、その前年に創立された薬学専攻科の研修病院となった国立名古屋病院の医師が、薬のことは薬剤科に任せた方が良いという院内の思想を紹介し、薬学専攻科のような臨床に特化した教育がわが国で広く行われれば、米国と同じく薬のことは薬剤師に任せる時代が来るのではないかという意見を述べられている。事実、当時の薬学専攻科報告集に、

他の医療スタッフが薬学専攻科教育を目の当たりにして、薬剤師の臨床活動を高く評価する傾向がうまれつつあった様子を記述している¹²⁾。すなわち、国立名古屋病院は、早くも昭和37年には薬剤師が病棟で活動を始めており^{49,50)}、名古屋に臨床薬学の芽生えの土壤がすでにあったことが、薬学専攻科が発展した所以であった。

昭和61年医療法の改正では、来るべき高齢化社会を見据えた「医療計画」のなかで、医療機関として「薬局」をあげ、医療機関で働く薬剤師の確保が盛り込まれた。また同年、保険薬局における薬剤服用歴管理指導料の新設がなされ、昭和63年には入院患者に対する薬剤師のベッドサイドに於ける薬物モニタリングに対して入院調剤技術基本料（100点）、注射薬の無菌製剤処理業務に対して調剤報酬が新設されるなど新しい薬剤師業務が報酬価値に表れた。入院調剤技術基本料（100点）の条件である患者の投薬記録の記載事項は、薬学専攻科第1期生から患者の薬物療法をモニタリングする際に使用していた薬歴（図5）そのものであった⁶⁾。新しく大幅に変わった薬剤師の業務内容は、創設以来の薬学専攻科履修生が体験し、切り開いてきた職域が今日の職能として報酬獲得に繋がったのである。

平成4年第二次医療法の改正で、薬剤師は「医療の担い手」として法文上明記され、平成9年薬剤師法の改正では、医薬品適正使用のために情報提供することが義務化された。平

成2年に出版された『臨床薬学マニュアル』のなかでは、患者への医薬品情報伝達の方法について紹介し、患者への服薬指導の目標は、患者に納得がいく「薬識」⁵¹⁾(表8)を与えることに他ならないとしている。「薬識」の概念は薬学専攻科活動から生まれた。

平成4年頃から医薬分業の動きが活発となり、一部市民・患者に戸惑いが生じていた⁵²⁾。平成8年7月薬学専攻科が中心となって名城大学、中日新聞、東海テレビ放送が主催し、愛知県、愛知県医師会、愛知県薬剤師会等の協賛を得て「医薬分業フォーラム一天ちん(天野鎮雄)と考えよう“正しく薬を飲むために”」を開催した⁵³⁾。このフォーラムは、一般市民に医薬分業制度とはどういう仕組みか、何故この制度があるのか、患者さんはどのようにこの制度を活用したらよいかを知ってもらうことを目的に開催された。当日

は、市民、薬剤師をはじめ300余名の参加を得、医薬分業の現状について活発に話し合われた。この催しは、平成9年10月19日第2回医薬分業フォーラムおよび、シンポジウム一名城大学薬学専攻科23年をふりかえって⁵⁴⁾、平成10年12月13日第3回医薬分業フォーラム⁵⁵⁾と続いて開催された。時を同じくして、薬学専攻科は東海ラジオ放送を通じて「くすりになるはなし」等を1年間放送し、地域病院薬剤師、薬剤師会から講師派遣と資金面の協力を得て新しい薬剤師のイメージ定着のために市民の啓蒙活動を展開した。薬学専攻科生が市中病院の玄関前に立ち市民、患者に対して「医薬分業について」聞き取り調査⁵³⁾を実施するなど、このような院外・学外の活動を通じて、病院志向の強かった学生たちは、街の薬局薬剤師が地域住民に果たす役割を理解し始めた。これを契機に病院での臨

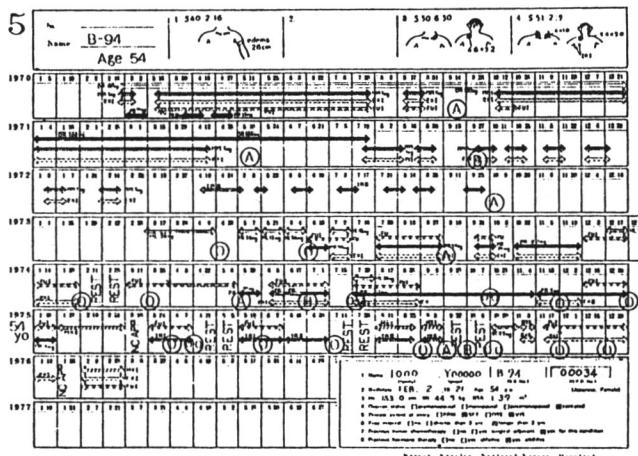


図5 専攻科第1期生が記載した薬歴⁶⁾

表8 薬識について⁵⁵⁾

「薬識」は「病識」とともに患者にとって大切なものである。その意味するところは、患者の薬物療法に対して持つべき認識のすべてである。患者は自らの疾病を認識してはじめて療養に専念する(病識)、「薬識」は処方された医薬品の意義とともに薬物療法ならびに医薬品そのものの知識など薬物療法に関する必要な事柄を容認することで、これにより患者自身が薬物療法に責任を取れるようになる。薬識は最初は処方医から与えられる。薬剤師は医師と十分な連携の上、患者の持つ薬識が薬物療法の目的達成に十分であるかを確認し、不足を補う。薬識の付与は病識とともに患者の疾病的種類、度合いに応じて的確でなければならない。

床トレーニングを行ってから、薬局で働きたいと希望する薬学専攻科入学者が現れてきた。

3. 薬学専攻科の今後一新しい職能の開発を目指して

厚生労働省「病院における薬剤師の人員配置基準に関する検討会」報告（平成 13 年 10 月 26 日）は、明確に「薬学教育における臨床教育の不足」を訴え、早急に教育内容を改善することを訴えている⁵⁶⁾。また、日本医師会は、現在の医師と薬剤師との関係は従来にならない緊密なものであるといい、「医療に関係する各種専門的学問および技術の発達に伴い、いわゆる医療関係専門職種との協力が必要となっている。」ことを会員へ通知した⁵⁷⁾。現代のチーム医療を推進する中でこれらの発言は、薬剤師がより積極的に医療へ関与すること、医療チームのリーダーたる医師の処方意図を理解できる能力を求めていることを意味する。事実、現行の薬剤師法 24 条疑義照会の項では、疑わしい処方せんは必ず問い合わせることとあり、医師との協力体制が謳われている。

社会の変化に対応すべく検討が進められた薬学専攻科の今後の在り方については、平成 15 年、現在の 1 年課程を修士 2 年課程とし、臨床薬学専攻臨床技能コースの開設を計画している。本教育課程では、創薬化学者の養成とは区分して、①患者を軸としたチーム医療体制（Interdisciplinary Healthcare）を中心としたコミュニケーション技術の獲得、②薬剤師としての基本的臨床対応能力（態度/習慣・技能・知識/考え方）の修得、③基礎薬学を背景とした薬物療法における役割の認識、④医療の安全への貢献、以上 4 項目の理念のもと、従来の薬学専攻科の実務教育の成果・反省を生かした新たな薬剤師職能を身につけた薬剤師を養成する。

この具体的な教育方法は、事例研究 case study、討論 debate、現地調査 field work を重視した内容とする⁵⁸⁾。臨床における種々な課題を研究テーマにして取り組むが、これは

薬剤師が医療の現場で遭遇するさまざまな問題を科学的に解決する手法 PBL (Problem Based Learning)、および臨床技能（態度、技能、知識）獲得 Clerkship を、積極的に学ぶことが求められる。薬学部教員は臨床現場で指導することが当然必要である。すでに北里大学⁵⁹⁾では、米国の Pharm. D. 課程を修了した教員が、附属病院の病棟で学生の指導を行っているが、同様な研修機関をもたない名城大学は近隣の医科大学と連携する。この私立大学同士の連携方式は、今後研修病院をもたない全国の薬系大学の大半が模索する臨床研修体制のモデルになり得よう。

4. 考 察

わが国の薬学教育は、明治以来創薬研究が基盤となって発展した歴史がある⁶⁰⁾。ようやく近年、社会構造の変化、人口動態の変化と相まって、臨床薬学の存在が注目されるようになった。しかし、わが国の私立薬科大学のほとんどは独自の臨床研修施設をもっておらず、学生の研修施設の確保は難しく、「臨床薬学」という新しい分野を薬学教育体系に取り入れる課程で、非常な困難に直面してきた¹³⁾。本論文では、今まで 30 年近く、自らの研修病院を持たない中、臨床薬学教育を試行錯誤しつつ実践した名城大学薬学専攻科教育システムの変遷、努力、および成果について検証した。創設以来各時代を概観すると、名城大学薬学部をはじめ臨床薬学教育を取り入れた大学の教育が、現今の薬剤師職能改革に少なからぬ影響を及ぼしたことは明らかである。

昭和 50 年、薬学専攻科創設当時のわが国は、米国の臨床薬学の紹介がなされ、社会的にもその必要性が高まっていたが、薬剤師の病棟業務は皆無に等しく、また医薬分業もなされていない状況であった。しかしながら、名城大学は社会のニーズに合致し、「臨床薬学」を重点的に推進する教育理念を打ち出した。国立名古屋病院をはじめ、名古屋保健衛生大学附属病院、名鉄病院がこの新しい教育に賛同し、臨床研修施設を確保できたこと

が、薬学専攻科誕生の第一歩となった。教育内容・システムに関しては、大学側教員と、病院側の指導者である薬剤師をはじめ、医師、看護師と検討を重ね、今日に至る臨床薬学の教育システムを確立した。臨床研修システムの構築では、薬剤師だけでなく医師、看護師など他の医療スタッフにその評価を依頼できることは、医療チームの一員としての薬剤師教育には理想的であった。現在、薬剤師が薬剤師を育てるという理念が生まれてきたことは、職能教育上望ましいことではある。しかし、医療チームの一員としての教育は、他のスタッフの中で研修することが必須である。それを実施してきたことに薬学専攻科の特徴があり、将来の臨床薬学を推進する上で一つの示唆を与えるものである。

臨床教育では一步先をいく米国の姿勢を取り入れた大学の教育は、薬剤師の臨床業務の拡大を図り、わが国の保険制度にも影響を及ぼした。これは大学教育が、現状を学ぶことを目標とするものではなく、新しい可能性を追求した結果といえよう。米国の Pharm. D. 教育は、現に 30 年の道のりがあつて西暦 2000 年に米国の薬学部入学者が全て Pharm. D. を目指した⁶¹⁾。わが国の臨床薬学教育も 30 年近くが経った。その現状を評価する意見の一つとして、前述の厚生労働省「病院における薬剤師の人員配置基準に関する検討会」の報告にある一文が、「臨床研修を含めた応用薬学の分野が不十分である」と記している⁵⁶⁾。薬学専攻科が構築してきた臨床研修システムは、この問題提起に対する解答の一つとなりえよう。

薬学専攻科の目指す臨床薬学教育を回顧すると、「臨床、すなわち患者個々に対して薬剤師に何が出来るか」を推進する職能教育に他ならない。また、その特徴は、薬剤師の技能教育、人間教育、倫理の教育が取り入れられてきたことである。現在、検討されている薬学部コアカリキュラムには、その柱にヒューマニズムが謳われている。教育の基本理念として、「自然科学という高度の学問体系に立脚した次元の高いヒューマンサービスを行う

臨床現場で働く薬剤師を輩出する大学は、研究志向だけでなく、新しい職能開発および職能教育を目指す」という目標は、歴史的な背景から導き出された現在の結論である。

謝 辞

本論文作成にあたり、全般にわたりご指導いただきました西田幹夫教授に感謝します。またご助言いただきました松葉和久教授、山川浩司先生に感謝いたします。貴重な資料の提供を賜りました二宮 英先生、奥田 潤先生に感謝します。

引用文献

- 1) 半谷真七子：わが国の臨床薬学教育に関する史的考察（第1報）一名城大学薬学専攻科の創設と変遷一，薬史学雑誌，38, 54 (2003).
- 2) G. N. Francke : Evolvement of clinical pharmacy, *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 3, 353 (1969).
- 3) Standing Committee Reports : Report of the committee on curriculum, *American Journal of Pharmaceutical Education*, 32, 435 (1968).
- 4) 文部省「薬学教育の改善に関する調査研究協力者会議」(主査南原利夫)：薬学教育改善について(最終まとめ)平成 8 年 (1993).
- 5) 市川 厚：日本薬学会「日本薬学会薬学教育モデルカリキュラム(案)」, ファルマシア, 38 (6), 608-609 (2002).
- 6) 名城大学薬学専攻科編：名城大学薬学専攻科(薬学専攻)報告集, 1, 名城大学薬学専攻科, 名古屋 (1975).
- 7) 名城大学薬学専攻科編：薬学専攻科 15 年のあゆみ, 名城大学薬学専攻科, 名古屋 (1990).
- 8) 中井敏夫：薬学教育をめぐるひとつの動き 薬学専攻科生の病院研修<その経過と実際>, 新薬と治療(青), 9 (5・6), 13-16 (1976).
- 9) 名城大学薬学専攻科編：薬学専攻科生のための病院実地研修手引—薬剤および臨床薬学研修, 名城大学薬学部, 名古屋 (1983).
- 10) 名城大学薬学専攻科編：薬学専攻科生のための病院実地研修手引—薬剤および臨床薬学研修(改訂版), 名城大学薬学部, 名古屋 (1985).
- 11) 名城大学薬学部内部資料.
- 12) 二宮 英他：座談会 薬学専攻科の周辺—病院

- での実地研修の経験から、新薬と治療（青），9（5・6），4-13（1976）。
- 13) 名城大学薬学専攻科編：名城大学薬学専攻科（薬学専攻）報告集，3，名城大学薬学専攻科，名古屋（1977）。
- 14) 名城大学薬学専攻科編：名城大学薬学専攻科（薬学専攻）報告集，4，名城大学薬学専攻科，名古屋（1978）。
- 15) 半谷眞七子，稻垣員洋，西田幹夫：薬剤師の臨床研修における教育上の課題，愛知県病院薬剤師会雑誌，24（1），2-6（1996）。
- 16)-18) 名城大学薬学部内部資料。
- 19) 名城大学薬学専攻科編：名城大学薬学専攻科（薬学専攻）報告集，21，p. 327，名城大学薬学専攻科，名古屋（1995）。
- 20) 鈴木英次：医療薬学を模索する—19年目のアプローチ・名城大学薬学専攻科，ファルマシア，29，1241（1993）。
- 21) 西田幹夫：議論の段階から実行の段階へ，月刊薬事，37（3），68-71（1995）。
- 22) 名城大学薬学専攻科編：名城大学薬学専攻科（薬学専攻）報告集，21，p. 1，名城大学薬学専攻科，名古屋（1995）。
- 23) 名城大学薬学専攻科編：名城大学薬学専攻科（薬学専攻）報告集，24，名城大学薬学専攻科，名古屋（1998）。
- 24) 大島秀康，平下智之，奥田裕美子，半谷眞七子，松葉和久，岡本光美：簡易点眼補助具の薬学的考察，医療薬学，27（6），559-564（2001）。
- 25) M. Hanya, Y. Ito, H. Hiraiwa, T. Arakawa, K. Inagaki, Y. Okamoto, T. Ando, T. Yanagi and M. Nishida : An *in vitro* study on the release of caffeine from an agar-jelly preparation for a patient with tremors, *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, 23 (4), 375-380 (1997).
- 26) Y. Hattori, M. Hanya, A. Kondoh, Y. Tsunekawa, T. Ito, K. Tsuzuki, S. Ito, K. Inagaki and M. Nishida : Improvement in liquid form cyclosporin administration to a child by changing a measuring apparatus, *Journal of Applied Therapeutics* (1998).
- 27) 西田幹夫：議論の段階から実行の段階へ，月刊薬事，37（3），68-71（1995）。
- 28) 米国病院薬剤師会編集，堀越 勇監訳：Basic skills in clinical pharmacy，薬事日報社，東京，pp. 7-8（1985）。
- 29) 松葉和久：病院薬剤師の未来像—21世紀に向け
ての展望—，期待される薬剤師業務を目指して（平成10年度病院診療所薬剤師研修会テキストから抜粋），日本薬剤師会，東京，pp. 1-44（1998）。
- 30) J. E. Murphy : 米国における薬剤業務：現状と将来，日本病院薬剤師会雑誌，34（11），13-19（1998）。
- 31) 名城大学薬学部編：名城大学薬学部年報平成4年度，名城大学薬学部，名古屋（1992）。
- 32) 名城大学薬学部編：名城大学薬学部年報平成9年度，名城大学薬学部，名古屋（1997）。
- 33) 名城大学薬学専攻科編：名城大学薬学専攻科（薬学専攻）報告集，19，名城大学薬学専攻科，名古屋（1993）。
- 34) 西田幹夫：臨床薬学教育における海外研修，ファルマシア，31（8），885-888（1995）。
- 35) 半谷眞七子：アジア諸国の医療薬学への意気込み—“East Asia Conference on Developing Clinical Pharmacy Practice and Education”に参加して—，日本病院薬剤師会雑誌，34（2），19-26（1998）。
- 36) 日本病院薬学会編：第7回日本病院薬学会年会講演要旨集，pp. 23-29，名古屋（1997）。
- 37) 半谷眞七子：“第2回 East Asia Conference on Developing Clinical Pharmacy Practice and Education”に参加して，日本病院薬剤師会雑誌，36（4），17-20（2000）。
- 38) The 3rd East Asia Conference on Developing Clinical Pharmacy Practice and Education 要旨集，名城大学薬学部（2001）。
- 39) 名城大学薬学専攻科編：名城大学薬学専攻科（薬学専攻）報告集，27，名城大学薬学専攻科，名古屋（2001）。
- 40) 名城大学薬学専攻科編：名城大学薬学専攻科（薬学専攻）報告集，23，名城大学薬学専攻科，名古屋（1997）。
- 41) 奥田 潤，川村和美：薬剤師とくすりの倫理，薬業時報社，東京，p. 163（1998）。
- 42) 半谷眞七子：“こころ”的教育を目指して—薬学生は卒業式に「薬剤師の誓い」のセレモニーを—，月刊薬事，42（8），41-44（2000）。
- 43) 薬事日報第5872号，昭和54年5月24日，薬事日報社，東京。
- 44) 琢磨律儀：臨床薬学を履修して，ファルマシア，16（10），979（1980）。
- 45) 名城大学薬学専攻科OB会：薬学専攻科25周年記念業績・短報集，名城大学薬学専攻科OB

- 会, 名古屋 (2001).
- 46) 二宮 英, 菊田 広他: 臨床薬学マニュアル, 廣川書店, 東京 (1990).
- 47) 半谷眞七子, 西崎 昭他: 患者への情報提供のありかたで勉強会開催, 月刊薬事, 41 (6), 183-188 (1999).
- 48) 有本 亨, 高木敬次郎他: 薬剤師教育と薬学教育, 日本薬剤師会雑誌, 29 (1), 28-43 (1977).
- 49) 二宮 英: 目で見る病院薬剤部門 (3) 国立名古屋病院, 新薬と治療 (青), 8 (7), 17-20 (1975).
- 50) 二宮 英: 特集 薬剤師のあり方を点検する—薬剤師の病棟進出一国立名古屋病院の場合, 病院, 30 (9), 29-34 (1971).
- 51) 二宮 英: 薬物療法への参画 (服薬指導・薬歴), pp. 26-27 (1984) (日本薬剤師会, 日本病院薬剤師会主催研修会「薬物療法と薬剤師」テキストから抜粋).
- 52) 西田幹夫: 歴史に学ぼう—医薬分業から医薬分担へ, ファルマシア, 30 (4), 365-366 (1994).
- 53) 名城大学薬学専攻科編: 医薬分業フォーラム要旨集, 名城大学薬学部, 名古屋 (1996).
- 54) 名城大学薬学専攻科編: 名城大学シンポジウム要旨集, 名城大学薬学部, 名古屋 (1997).
- 55) 名城大学薬学専攻科編: 第3回医薬分業フォーラム要旨集, 名城大学薬学部, 名古屋 (1998).
- 56) 全田 浩: 病院における薬剤師の人員配置基準に関する検討会報告, 日本病院薬剤師会雑誌, 37 (12), (2001).
- 57) 診療情報の提供に関する指針, 日医誌, 122 (2), 平成11年7月15日 (1999).
- 58) 稲垣員洋: 日米薬学教育における問題点について, 愛知県病院薬剤師会雑誌, 22 (4), 2-9 (1994).
- 59) 井村伸正: 臨床薬学センターの取り組み, 月刊薬事, 43 (1), 55-61 (2001).
- 60) 山川浩司: 薬学教育, 薬史学雑誌, 31, 143-146 (1996).
- 61) D. T. Kishi : クリニカルファーマシーとファーマシューティカルケアを超える試み UCSF 薬学部におけるカリキュラム改革, ファルマシア, 37 (11), 1031-1035 (2001).

Summary

Clinical pharmacy practice education started 30 years ago in Japan. Since 1975, a one-year graduate course, clinical pharmacy practice (Yakugaku Senkouka), has been offered at Meijo University, making it a leading school to raise pharmacists with sufficient experience in hospital settings. This article describes the scope of the course, the development of educational systems to meet public demand for new pharmaceutical skills, and the influences on reforming the Japanese healthcare system.

The content consists of the following : (1) The process of building up the first curricula of clerkship, (2) requirements for admission, namely including an essay, an interview, school records and an aptitude test, (3) establishing the teaching discipline, (4) achievement goals, (5) learning process modeled on methods used in the United States, (6) establishing the concept of medical ethics, (7) professional status of course graduates, and (8) nationwide influence on the social healthcare of the country.

The one-year graduate course of clinical pharmacy practice was terminated in 2002 and is to be reintroduced as a two-year graduate school course to cope with the present and future trends in healthcare systems.

『医学天正記』に見られる芳春院殿（前田利家公正室まつ） 診療記録に関する考察¹⁾

吉澤千絵子^{*1}, 御影雅幸^{*1}, 多留淳文^{*2}

A Study of the Medical Treatment for Ho-shun-in, Mrs. Toshiie Maeda,
Described in "Igaku-tensho-ki"¹⁾

Chieko YOSHIZAWA,^{*1} Masayuki MIKAGE^{*1} and Atsufumi TARU^{*2}

(2003年2月24日受理)

序 論

芳春院殿（加賀藩初代藩主前田利家公正室“まつ”）は、天文16年（1547）尾張国沖ノ島に生まれ、天文19年（1550）から前田家に養育された。永禄元年（1558）12歳の時に前田又左衛門（のちの利家）と結婚し、永禄5年（1562）に長男利長（利勝）を産んでいる。慶長4年（1599）3月に利家が没し、まつは剃髪して芳春院と号した（このとき53歳）²⁾。

その芳春院殿を診察した診療記録が、二代目曲直瀬道三すなわち曲直瀬玄朔が著した『医学天正記』に見られる（図1）。『医学天正記』は玄朔の代表著作のひとつであり、慶長12年（1607）に書かれたものである。その内容は、玄朔の天正4年（玄朔28歳）から慶長11年（58歳）までの30年間にわたる診療記録を整理したもので、上下2巻に分かれ、「中風」から「麻疹」に至る60の病類部門に分類し、患者の実名・年齢・診療の年月日などを入れ、日記風に記載されている^{3,4)}。

寛文3年（1663）黒川道祐が『本朝医考』

を出版したとき、各医家の子孫はその祖先の事績を顕したことを咎め、上書して絶版せしめたといわれている。同じ時代に出版された『医学天正記』は、正親町天皇や後陽成天皇をはじめ、織田信長、豊臣秀吉、豊臣秀次、豊臣秀頼、徳川家康、徳川秀忠などの関白大將軍、毛利輝元などの諸大名や諸名家の本名を掲げて、病名病状を大胆に公表したものであり、医学分野のみならず、歴史学の文献としても非常に重要視されている。また『医学天正記』には異本が多く存在することも知られている。

この芳春院を診察した診療記録については、診療された年、場所、処方された内容など不明確な点が多いことから、ここでは異本も含めて『医学天正記』に書かれた芳春院に関する記事内容を中心に、当時の玄朔の動きも含めて考察を加えたので報告する。

1. 考証に使用した『医学天正記』の 版本について^{3,4)}

『医学天正記』は慶長12年（1607）にまと

*1 金沢大学薬学部 Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University. 13-1 Takara-machi, Kanazawa, Ishikawa 920-0934.

*2 多留内科クリニック Taru Clinic. 5-12 Wakakusa-machi, Kanazawa, Ishikawa 921-8111.

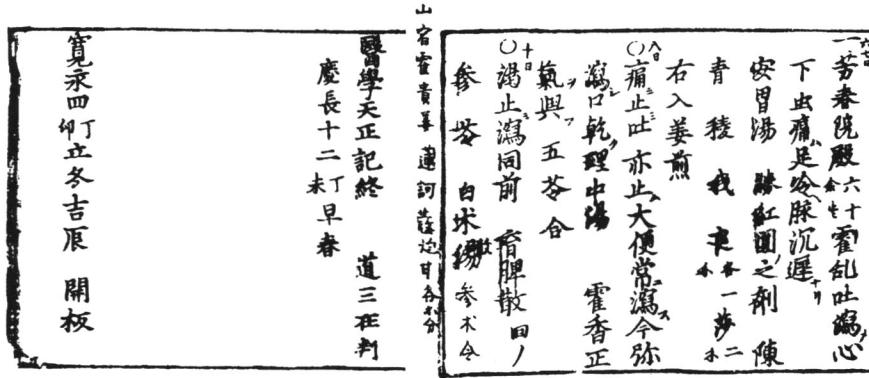


図 1 『医学天正記』寛永 4 年版 (1627) 京都大学医学図書館富士川文庫所蔵

められたが、寛永 4 年 (1627) 玄朔 79 歳の生存中に初めて刊行されたとされる。この版は、丁数、病類数、記載症例数等は慶長 12 年版と同じであるが、玄朔自身が眼を通していいるという点で重要な位置を占めるものである。また、寛文 3 年 (1663) の刊行本は寛永 4 年版と同じ内容であり、多く流布している版本である。

また、『医学天正記』と同本異名であるが内容は同じであるとされる『延寿配剤記』は寛文 10 年 (1670) の版本であり、この書も病類数、記載症例数は初版『医学天正記』より多くなっている。しかし、字体が鮮明で正確であること、また『医学天正記』と異なって送りがなが正確であり読みにくい字句にはほとんど振りがながついていることから、『医学天正記』の誤字、誤植はこの書によって概ね訂正することができる」とされる。

その他、写本として金沢の曲直瀬家に伝えられた『道三先生処剤座右』がある。筆写年月は不詳で、『医学天正記』より病類数、記載症例数ともに多く、『医学天正記』の刊行前に集録した草稿原本ともいべきものではないかと考えられている。

また、一般に行き渡っている『医学天正記』は「乾」の巻の上下であるが、さらに「坤」の巻には「乾」の巻よりも多くの症例が記録されており、明治 35 年 (1902) 刊の活字本でその全容を知ることができる (表 1)。

以上、本研究では、『医学天正記』の寛永 4

年版⁵⁾、寛文 3 年版⁶⁾、明治 35 年刊⁷⁾、『延寿配剤記』⁸⁾、『道三先生処剤座右』⁹⁾の他、杏雨書屋所蔵の『医学天正記』初版本の写本と思われるもの¹⁰⁾、寛永 4 年版¹¹⁾および『医学天正記』の異本¹²⁾、寛政 8 年 (1796) 版写本¹³⁾について記載内容を検討した。

2. 芳春院が玄朔の診療を受けた年月日について

1) 芳春院と玄朔の動き (表 2)

多くの版では芳春院の初診が「六月七日」であったことを明記しており、玄朔の診療を受けたとき芳春院は「六十余歳」であったと記されているが、診療年については不明である。

玄朔は京都に住んでいたが、文禄 4 年 (1595) 関白豊臣秀次が秀吉に切腹を命じられたとき、秀次の主治医であった玄朔は常陸国水戸に配流された。その後慶長 3 年 (1598) に豊臣秀吉が死し、後陽成天皇の難病に際し勅旨をもって玄朔の罪を免じ、玄朔は治療のため京に戻った。慶長 13 年 (1608) 德川秀忠の病を治したことにより、江戸に招かれて城内に邸宅を賜り、この年から隔年交代で江戸と京都に居住することとなった^{3,4)}。

一方、芳春院は、利家が没した次の年、慶長 5 年 (1600) から金沢に戻る慶長 19 年 (1614) までの 15 年間、利長謀反の讒言により人質として徳川家康のもとで江戸に住んでいた。その間、江戸を離れたのは慶長 7 年

表 1 医学天正記の版本

書名	巻数	著述出版年	丁数	病類	記載症例数	診療年月日	備考
医学天正記	上下 2 卷	慶長 12 年 (1607)	上 54 下 45 計 99	60	345	有	初版本の末に「医学天正記終 慶長十二丁未早春」とある。
医学天正記	上下 2 卷	寛永 4 年 (1627)	上 54 下 45 計 99	60	345	有	版本。京都大学富士川文庫本は誤刻訂正及び追記がある。
医学天正記	上下 2 卷	寛文 3 年 (1663)	上 54 下 45 計 99	60	345	有	版本。寛永 4 年版と同内容。水田甚左衛門版行。
延寿配剤記	4 卷	寛文 10 年 (1670)	計 70	73	625	無	版本。住鎮西備陽某書写。武村三郎兵衛版行。
道三先生 処剤座右	1 冊	筆写年月 不詳	計 99	65	579	有	写本。加賀金沢曲直瀬家(曲直瀬景福)旧蔵。矢数道明氏旧蔵。
医学天正記	乾(上下) 坤 3 卷	明治 35 年 (1902)	乾 49 頁 坤 58 頁 計 107 頁	60 48	345 513	有 無	活字本。近藤圭造編『改定史籍集覽』第 26 冊所収。東京大学旧蔵本(焼失)を翻刻。

表 2 芳春院と曲直瀬玄朔の動き

年号	まつ(芳春院)			曲直瀬玄朔	
		天文 16 (1547)～元和 3 (1617)		天文 18 (1549)～寛永 8 (1631)	
慶長 4 年 1599	53	利家没す(63 歳)。 まつ、剃髪して芳春院と号す。		45	文禄 2 年 (1593) 朝鮮より京都に帰る。
5 年 1600	54	6 月 人質として江戸に住む。		47	文禄 4 年 (1595) 常陸国水戸に配流。
7 年 1602	56	3 月 摂津有馬に湯治に赴く。 金沢に帰る。 嵯峨に利政を訪ねる。 10 月 江戸に下る。		50	慶長 3 年 (1598) 京都に帰る。
10 年 1605	59	歯痛、出血多量により一時絶脈か?			
11 年 1606	60				
12 年 1607				59	『医学天正記』初版
13 年 1608				60	江戸に招かれ、邸宅を城内に賜り隔年江戸住まいすることになる。
16 年 1611	65	伊勢両宮に参詣し、帰途、 相模鎌倉を遊覧する。			
19 年 1614	68	6 月 高岡経由で金沢に帰る。			

(1602) の摂津有馬への湯治と、慶長 16 年(1611) の伊勢神宮参りの 2 回だけである²⁾。これらの時に玄朔に診てもらったとするのは無理があり、やはり江戸で診てもらったものと考えられる。

そして、『医学天正記』の初版は慶長 12 年(1607) の早春であるから、芳春院の診察はそ

れ以前であったはずである。芳春院の年齢から考察すると、前年の慶長 11 年が数え年 60 歳であり、それ以前では年齢が合わない。すなわち診療日は慶長 11 年 6 月 7 日であったと判断される。

数え年 60 歳の芳春院を 60 余歳と記したのは、『医学天正記』がまとめられた年には 61

歳になっていたからだと判断され、このように記したことは玄朔が侍従の医師としてその後も継続して芳春院を診ていたことを意味しているものと考えられる。したがって芳春院は人質とはいえ、江戸では格別の待遇を受けたことが窺える。なお、『延寿配剤記』や寛政8年版では「芳春院六十歳」としており、後に正しく訂正されたものと考えられる（表3-A）。

以上の考察結果から、玄朔は江戸に隔年住む以前にも頻繁に江戸に行っていたことになるが、これには玄朔がそれ以前に將軍徳

川秀忠の病を治して評価されたという事実があり^{3,4)}、矛盾はない。

2) 『医学天正記』の異本による考察

杏雨書屋には『医学天正記』の異本とするもの（道三著、著述出版年不明、1冊、83丁、記載症例数349、診療年月日有）¹²⁾が所蔵されており、それには『医学天正記』のような目録は無く、病類別にも記載されておらず、一部を除いて診療記録が診療年月順に並んでいる。この書の記載順序に依ると、やはり芳春院は慶長11年の6月7日に診察を受けたと判断される（表4）。

表3-A 『医学天正記』における芳春院の病証および処方薬に関する記載（抜粋）

版本名	記載内容				
医学天正記（慶長12年版写本？）	芳春院殿	六十余	霍乱吐泻心下虫痛足冷脉沉遲	勝紅丸/剤	皓青稜我良各一匁候二匁 入姜
医学天正記（寛永4年版）杏雨書屋所蔵本	芳春院殿	六十余	霍乱吐瀉シテ心下虫痛ム足冷・脉沉遲ナリ	安胃湯 勝紅圓/之剤	陳青稜我良各一匁莎二匁 右入姜煎
医学天正記（寛永4年版）京大富士川文庫本	六七日	芳春院殿	六十余歳 霍乱吐瀉シテ心下虫痛ム足冷・脉沉遲ナリ	安胃湯 勝紅圓/之剤	陳青稜我良各一匁莎二匁 右入姜煎
医学天正記（寛文3年版）	芳春院殿	六十余	霍乱吐瀉シテ心下虫痛ム足冷・脉沉遲ナリ	安胃湯 勝紅圓/之剤	陳青稜我良各一匁莎二匁 右入姜煎
延寿配剤記（寛文10年版）	芳春院	六十歳	霍乱吐泻心下虫痛足冷・脉沉遲	勝紅丸	方見明鑑/積聚門 入姜煎
医学天正記（明治35年版）	芳春院殿	六十餘	霍亂吐瀉 心下虫痛足冷・脉沉遲	安胃湯 勝紅圓之劑	陳青稜我良各一匁莎二匁 右入レ姜煎
医学天正記（異本）	六・七	芳春院殿	六十余 霍乱吐泻心下虫痛足冷脉沈遲	安胃湯 勝紅圓之劑	貴青稜我良各一匁莎二匁 右姜煎
医学天正記（寛政8年写本）	芳春院殿	六十才	霍乱吐泻心下虫痛足冷脉沈遲	安胃 勝紅円剤	入姜煎

表3-B 『医学天正記』における芳春院の病証および処方薬に関する記載（抜粋）

版本名	記載内容				
医学天正記（慶長12年版写本？）	痛止吐又止	大便常泻	口乾	霍正氣	合五散
医学天正記（寛永4年版）杏雨書屋所蔵本	八 痛ミ止ミ吐亦止ム	大便常ニ瀉ス	今弥瀉シロ乾ク	理中湯 霍香正氣ヲ與フ	五苓合
医学天正記（寛永4年版）京大富士川文庫本	八日 痛ミ止ミ吐亦止ム	大便常ニ瀉ス	今弥瀉シロ乾ク	理中湯 霍香正氣ヲ與フ	五苓合
医学天正記（寛文3年版）	八 痛ミ止ミ吐亦止ム	大便常ニ瀉ス	今弥瀉シロ乾ク	理中湯 霍香正氣ヲ與フ	五苓合
延寿配剤記（寛文10年版）	服シテ痛ミ止吐モ亦止	大便泄瀉	猶不止口乾ク		腹皮散 合シ五苓ヲ
医学天正記（明治35年版）	八 痛止吐亦止	大便常瀉	今彌瀉口乾	理中湯 霍香正氣與	五苓合
医学天正記（異本）	痛止吐亦止	大便常ニ泻	今弥泻口乾	理中湯 霍香正氣與	五苓合
医学天正記（寛政8年写本）	痛止吐亦止	大便泻々	弥泻口渴	理中 霍正与	五苓合

表3-C 『医学天正記』における芳春院の病証および処方薬に関する記載（抜粋）

版本名	記載内容				
医学天正記（慶長12年版写本？）	渴止泻同前	回ノ	参苓白朮湯		
医学天正記（寛永4年版）杏雨書屋所蔵本	十 渴止ミ瀉同前	育脾散 回ノ	参苓白朮湯		
医学天正記（寛永4年版）京大富士川文庫本	十日 渴止ミ瀉同前	育脾散 回ノ	参苓白朮湯 散 参朮令山宿霍貴姜蓮訶蔻炮甘各等分		
医学天正記（寛文3年版）	十 渴止ミ瀉同前	育脾散 回ノ	参苓白朮湯		
延寿配剤記（寛文10年版）	渴止ミ瀉同シ前ニ		参苓白朮散 方見回春泄瀉門ニ		
医学天正記（明治35年版）	渴止瀉同前	育脾散 回ノ	参苓白朮湯		
医学天正記（異本）	渴止泻同前	育脾散 回ノ	参苓白朮散 亜朮令山宿藿貴姜蓮訶蔻炮甘各等分右		
医学天正記（寛政8年写本）	渴止泻同前	育脾散 回	亜朮白朮散 亜朮苓山宿藿陳姜蓮訶蔻煨去油甘各等分		

表 4 『医学天正記』異本における慶長 11 年の診療記録

日時	名前	年齢等	日時	名前	年齢等
慶長十一丙午 五月五日	大隅与左右衛門息女 渡邊五兵衛内	壯婦 壯婦	八朔	土岐見松 藤大典侍	五十余 二十余 日野殿之息女
正月八日	二条又右衛門子息	五歳	八ノ十二	喜齊	二十余
正ノ十九	秋原伯耆守	二十余	八ノ十三	恵藤源左衛門	二十余
正ノ二十一	金春宗意	六十余		藤懸八右衛門内	二十余
	二条又右衛門息女	十八九	八ノ十九	進藤長三郎	二十余
三ノ十三	羽柴伊賀守	二十余歳		平野遠江守内	三十
三月十一	木造大膳大夫			下方左助	二十余
三ノ十三	江戸御作様			權大納言局	
三ノ十三	松平三河守殿	十二歳 今侍従		長橋御局	句當内侍々明院女 二十余歳
三ノ十五	酒井右兵衛大夫内 大樹内大臣秀忠公	壯婦 御年三十歳	九月朔	渡邊右衛門佐母正栄 淨通	五十余 七十余
三ノ十八	角田左京亮 伊賀侍従殿	六十余 三十余		藤堂才兵衛内 赤井豊後守内	
三ノ二十二	入江左次右衛門	二十余		光徳寺息女	
三ノ二十五	松尾五郎右衛門 塙穴多兵衛	二十余歳 二十余		長谷川右兵衛尉 大聖寺殿	御年十六
四ノ五	山田忠兵衛 新庄駿河侍女	壯男 壯婦	九ノ十五	後藤長乗 高橋雅楽助	四十
四ノ十二	鍋嶋長左右衛門	十七八		隆玄息女	壯婦
四ノ十二	藤堂佐渡 今井勘解由	五十余	九ノ十二	舛屋久圓内	壯婦
五ノ二十二	林田左門	壯男	九ノ二十七	東條伊豆守内	二十余
五ノ二十二	林与五郎 齊藤形部丞	十八九 六十余	十ノ八	野村長次郎	二十余
	小倉作左衛門尉内	壯婦	十朔	水野次右衛門	二十余
六ノ七	芳春院殿	六十余	十ノ十	藤堂宮内母	五十余
六ノ八	大樹若君様	當月朔午時誕生		淺野右兵衛小性	号少次郎
			十一ノ十二	建部壽得内	三十三
			十一ノ十二	山中山城守	六十
			丑刻		
六ノ十日	栗田四郎右衛門 遠江濱松佐藤清左衛門	四十余 四十余		伏屋左衛門佐後室 大野修理亮	四十余 三十余
六ノ二十四	二見大夫母 山中紀伊守 松坂久二郎 加藤肥後守殿内儀之乳母 權大納言御局	五十余 二十余 壯男 御母持明院之息女 今句當内侍妙法院 御弟子 持明院中納言		徳永法師 赤井豊後守老母 十二ノ十一 伊藤左馬助 十二ノ十二 道律 十二ノ十四 淺野右兵衛尉 吉田左兵衛内	七十 七十余
七月晦日	六之宮様	五歳 御母持明院之息女 今句當内侍妙法院 御弟子 持明院中納言			十七八
		八十四			

さらにこのとき、芳春院は玄朔に3回診てもらっている。その日時は6月7日、8日、10日である。芳春院の前後に記載されている患者の当時の所在地を調査したところ、同日すなわち慶長11年(1606)6月8日に玄朔の診察を受けた“大樹若君様 當月朔午時誕生”は徳川二代将軍秀忠の三男・忠長(1606年生)であり、江戸城で生まれたことがわかった^{14a)}。“大樹”とは大樹寺のことであり、後に徳川家となつた松平家の菩提寺として知られ、歴代将軍の位牌が安置されている寺である。

一方、慶長11年1月21日に診察を受けた“金春宗意”は観世重信の次男・金春長誥(1538年生)のことであり、戦国は織田・豊臣時代、金春流太鼓方四代家元の金春氏重の養子となり、五代目を継いだ能役者太鼓方である¹⁵⁾。金春流の本家は奈良にあること、また川井惣右衛門の名で織田信長につかえ戦功をあげたことなどから、当時宗意は江戸ではなく中部から関西寄りにいたものと考えられ、玄朔はこのときは京都にいたと考察される。

また、慶長11年3月13日に診察を受けた“松平三河守殿”は松平忠直(1595年生)のことである。当時忠直はちょうど江戸にて元服したところであり、叔父にあたる将軍徳川秀忠の諱の一字を賜わって三河守忠直と称し、右近衛権少将になった。徳川家康の次男・結城秀康の子であり、翌12年には越前福井藩主松平家二代となり、また徳川二代将軍秀忠の四女・勝姫を嫁にもらい特別に扱われた^{14b)}。

また、慶長11年4月12日に診察を受けた“藤堂佐渡”は藤堂高虎(1556年生)のことであり、この年に幕府より江戸城修築の縄張りを命じられ、落成して2万石加増され和泉守に改めた。15歳で浅井長政に仕えて後、磯野員昌、織田信澄、羽柴秀長、豊臣秀吉、徳川家康と次々に主を変えており、慶長11年にはすでに家康に仕えていた¹⁶⁾。

さらに、慶長11年7月晦日に診察を受けた“六之宮様”は、このときの天皇である後陽成天皇の第六皇子・堯然入道親王(1602年生、母は持明院孝子)であり、誕生翌年から

常胤法親王の資として京都の妙法院に入室している^{14c)}。

以上のことから、玄朔は慶長11年の2月に京都を発ち、3月には江戸にいて、その後6月に芳春院を診ており、その後7月には京都に戻ったものと考証した。『医学天正記』に慶長11年2月と7月の診療記録が見られないのは、玄朔が京都一江戸間を移動中であったためと考えられる。

3) おちよに宛てた手紙による考察

芳春院はたびたび七女千世に手紙を送っており、その内容は『芳春夫人小傳』¹⁷⁾に窺い知ることができる。中でも、慶長10年以降13年以前に送ったとみられる一通^{18,19)}には「喉が腫れて胸も痛み、玄鑑の調合した薬を飲んでいます」と記してあり、その頃芳春院は体調を崩していたことが窺える(図2-A, B)。

ここに出てくる「玄鑑」とは、玄朔の嫡子、三代目曲直瀬道三である。幼時より父玄朔に就いて医学を学び、将軍徳川秀忠の小姓として仕え、文禄元年(1592)14歳のときに典葉助(従五位下)に任せられ昇殿を許され、また後陽成天皇より橘姓と今大路の家号を賜った人物である^{14d)}。

この手紙が送られた頃に『医学天正記』がまとめられていることから、その当時、芳春院は玄朔と玄鑑の両方に診てもらっていたことになる。しかし、先述したように、当時芳春院は人質として江戸に住んでおり、江戸を離れたのは有馬と伊勢旅行の2回だけであるが、それはともに2人に診てもらったと考えられる時期、すなわち慶長10~13年ではない。一方、玄鑑は当時玄朔と同様に京都に住んでいた。

以上のことから、『医学天正記』に見られる玄朔の診療だけでなく、おちよに宛てた手紙に見られる玄鑑の診療も江戸に来て行われたと考察した。あるいは、玄朔と玄鑑が交互に江戸へやってきたことも考えられる。

3. 芳春院の病証と処方された薬

1) 診療初日(6月7日)

診療初日6月7日は、“霍乱吐瀉して、心下

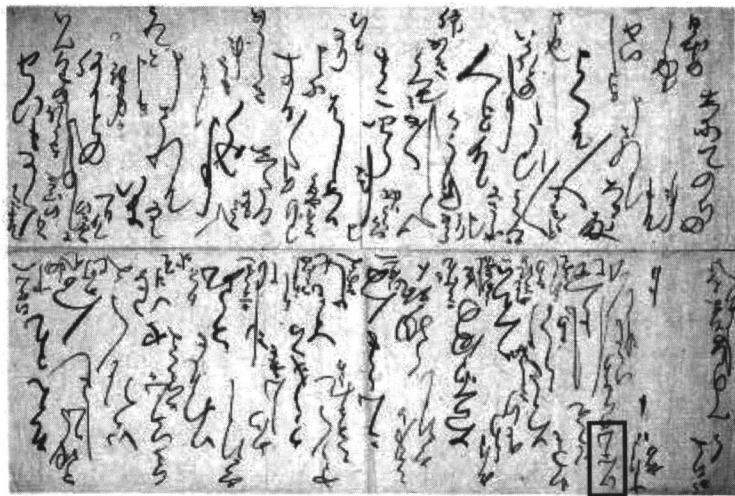


図 2-A 芳春院書状 おちよ宛

慶長 10~13 年間 (1605~1608) 10月 6 日 前田土佐守家資料館蔵

芳春院自筆書状

金沢市所蔵 前田土佐守家文書
一通

よくそくたひく人を給候、御うれしく候、まこ四郎事、は
しめハすか(る)くとしたる御返事申され候て、いま何かとの
事候、せひもなく候、そはにて人かいかほとくせいをいれ候
ても、ならぬ事候、かうきハすミ申候、こんとも人の御物語候
か、大御所さまの御くちハ、大かたよく候よし申候へ共かしく、
しにてのちの事まで申され候、大かうさま日本のしゆにせいし
をさせ、いかほどの事仰おき候へ共、みなむになり申候に、
おかしき事ともにて候、これと申も、我身かいくわのほとを、
なをくかんし申候、くわいふんかめいわくに思ひまいらせ候、
ふつしんにもやうくはなされたるわか身と思ひまいらせ候、
九月よりのとけさし出申、むねもいたくてけんかんのくすりの
ミ申候事候、すきくとよく候つるか、又さし出申候、さりな
から、物ハよくくい申候、御心やすく候へく候、めてたくかし
く、又申候、一日給候ひきやくに、と山のもくかたまで、ひせ
んへやうの事候て、あけ申候文、事つて申候か、もくハしから
れ申候よしにて候、御たつね候て、その文ひせんへとゝけて給
候へく候、とおき所ハあとさきとなりまいらせ候、たのみ申候、
かしく

十月六日

おちよ

ちま

はう

図 2-B 芳春院書状 おちよ宛 (訳)

虫痛む、足冷え脈沈遲なり”という病証であった。“霍乱”とはいわゆる暑気あたりで、激しい嘔吐と下痢が同時に起こる病を総称している。“心下”とはみぞおちのことで、“虫痛”とは心痛の一種または寄生虫による腹痛をいう。このように胃腸が弱く、また“足冷え”とあることから芳春院は虚証であったと考えられる（表 3-A）。

また、この日処方された薬について、寛永 4 年版本をはじめほとんどの版本では、“安胃湯 勝紅圓之剤”と 2 処方が記されているが、改訂版とされる『延寿配剤記』には“勝紅丸”しか記されていない。また、杏雨書屋所蔵本『医学天正記』に慶長 12 年版本の写本と思われる書¹⁰⁾があるが、その中でもやはり“勝紅丸”的みが記載されている。したがっ

表 5 勝紅丸の処方内容の比較

医書名	勝紅丸の内容									
医学天正記	陳皮 一匁	青皮 一匁	三稜 一匁	莪朮 一匁	良姜 一匁	香附子 二匁				
右入生姜煎										
万病回春 卷3 積聚門	陳皮 二味同 煮醋 一両	青皮 去穰 一両	三稜 醋煮 一両	莪朮 二味同 煮醋 一両	良姜 一両	香附 炒去皮毛 二両	乾姜 泡 一両			
右為末醋糊丸如梧桐子大每服五十丸姜湯下食前服										
瑞竹堂経験方 卷1 消導門	陳皮 去白 一両	青皮 去穰炒 一両	三稜 醋炙 一両	廣茂 醋炙 一両	良薑 一両	香附子 炒去毛 二両	乾薑 炮 一両	枳實 去瓢炒 一両	白朮 煨 一両	蘿蔔子 炒別研 一両
右為細末醋糊丸如梧桐子大每服五七十丸薑湯或木香湯陳皮湯下不拘時候										

表 6 薑香正氣散の処方内容の比較

医書名	薑香正氣散の内容									
万病回春 卷3 霍乱門	薑香 二錢	紫蘇 一錢	陳皮 一錢	厚朴 姜汁炒 一錢	半夏 姜汁炒 一錢	白朮 去菖 一錢	茯苓 去皮 一錢	桔梗 一錢	大腹皮 一錢	白芷 一錢
右剤一劑生姜棗煎溫服 ○口渴作泄小便不利合五苓散										
太平惠民 和剤局方 卷2 傷寒門	薑香 去土 三両	紫蘇 一両	陳橘皮 二両	厚朴 去粗皮 姜汁製 二両	半夏麴 二両	白朮 二両	茯苓 去皮 一両	苦梗 二両	大腹皮 一両	白芷 一両
右為細末每服二錢水一盞薑三片棗一枚煎七分熱服如要出汗衣被蓋再煎併服										

て、玄朔が処方したのは“安胃湯すなわち勝紅丸”であり、勝紅丸1処方であったと考察した。

これらのことから、先ほどの年齢の記載と同様、寛永4年の刊行時に原書に肉付けされた部分を、寛文10年版翻刻時にもとに戻されたものと判断される。

なお“安胃湯”と名の付く処方は、さまざまに出典にさまざまな組成のものがあり、病証から処方内容を特定することは困難であった。一方、“勝紅丸”については寛永4年版などにその組成が記載されており、それらを検討した結果、一般に知られているものは『瑞竹堂経験方』²⁰⁾収載のものであるが、玄朔の処方は明代の『万病回春』の積聚門^{21a)}にある勝紅丸にあたることが明らかになった（表

5).

2) 診療二日目（6月8日）

次の日6月8日には“痛み止み、吐亦止む、大便常に瀉す、今いよいよ瀉し、口渴く”と病証が変化し、それに伴い処方薬は“理中湯薑香正氣與、五苓合”とある。『延寿配剤記』には“腹皮散五苓を合し”とあることから、先と同様、ここでいう“理中湯”とは“薑香正氣散、別名腹皮散”であると考えられる（表3-B）。

“薑香正氣散”も同様にさまざまに出典でさまざまな組成のものがあるため検討したところ、一般に知られているものは『太平惠民和剤局方』^{22a)}収載のものであるが、玄朔が処方したのは『万病回春』の霍乱門^{21b)}にあるもので、さらに同書にはその加減について“口

表 7 参苓白朮散の処方内容の比較

医書名	参苓白朮散の内容												
医学天正記	人参 等分	白朮 等分	茯苓 等分	薯蕷 等分	縮砂 等分	藿香 等分	陳皮 等分	生姜 等分	蓮肉 等分	訶子 等分	草豆蔻 炮 等分	甘草 等分	
万病回春 卷3 泄瀉門	人参 等分	白朮 去芦 等分	茯苓 去皮 等分	山藥 炒 等分	砂仁 研 等分	藿香 等分	陳皮 等分	乾姜 炒 等分	蓮肉 去心皮 等分	訶子 燜 等分	肉蔻 燜去油 等分	甘草 炙 等分	
右剉一劑生姜一片燈心一團水煎服													
太平惠民 和剤局方 卷3 一切氣門	人参 去蘆 二斤 二斤	白朮 二斤 二斤	白茯苓 二斤 二斤	山藥 一斤	縮砂仁				蓮子肉 一斤		甘草 炒 二斤	薏苡仁 一斤 深黃色 一斤	桔梗 炒令 白扁豆 姜汁浸 去皮微炒 一斤半
右為細末每服二錢棗湯調下小兒量歲數加減服之													

渴、泄を作（な）し、小便利せざるには五苓散を合す”と記されており、これに基づいて“五苓散”を合したものと考察した（表6）。

3) 診療三日目（6月10日）

その二日後6月10日には“渴止み、瀉同前”とあり、未だ続く下痢に対して“育脾散”すなわち『万病回春』の“参苓白朮湯”を処方している。誤刻訂正および追記がなされている寛永4年版の京都大学富士川文庫本をはじめ、異本および寛政8年版写本では“参苓白朮湯”的組成を詳しく記している（表3-C）。

また、現在一般に知られる“参苓白朮散”は『太平惠民和剤局方^{22b)} 収載のものである²³⁾が、ここでは出典が『万病回春』であることが明記されている。“参苓白朮散”は『万病回春』の泄瀉門^{21c)}に記されており、このことは『延寿配剤記』に明記されている（表7）。

4. 結論と考察

1. 慶長12年早春の初版本の写本であると思われる書（杏雨書屋所蔵本）に、6月7日の芳春院の診療記録があること、また芳春院の数え年が60歳であったことから、芳春院が曲直瀬玄朔に診てもらったのは慶長11年であったと考察した。

また、『医学天正記』の異本（杏雨書屋所蔵本）では一部を除いて診療記録が診療年月日順に並んでおり、この書の記載順序からもや

はり芳春院は慶長11年の6月7日に診察を受けたと判断される。さらに、この書において芳春院の前後に玄朔の診察を受けた人の当時の所在地を調査したところ、玄朔は慶長11年の前半は江戸にいたことがわかった。したがって、芳春院は玄朔に江戸で診察を受けたものと考証した。同様に、おちよに宛てた手紙に見られる芳春院が受けた玄鑑による診察も江戸で行われたと考えられる。

2. おちよに宛てた手紙および玄朔の診療記録から、芳春院はもともと虚証でとくに脾胃（消化吸収機能）が弱かったものと思われる。

3. 芳春院は「霍乱吐瀉」で診察を受けており、虫痛があったと記載されていることから、この時は蛔虫症に細菌性下痢が加わったものと推察される。

4. 芳春院の4日間（診察は3回）にわたる診療記録の中に見られる処方は、6月7日“勝紅圓”，6月8日“藿香正氣散（別名腹皮散）と五苓（散）の合方”，6月10日“参苓白朮散”，の3処方であり、これらの処方内容はすべて明代の『万病回春』記載のものであることが明らかになった。

5. 初代曲直瀬道三は田代三喜に医を学び、宋・金元・明の医書を独自の創意工夫によって整理した。道三の医学理論は明の医書を介した金元医学を拠りどころとしていた。

その後、曲直瀬流医学は、後継者の輩出によってさらに後の明代医書を積極的に吸収し、江戸前期には最も隆盛を極めることとなる^{25a)}。

二代目道三・玄朔の医術はほぼ道三を継承したものであり、金元李朱医学を非常に重視していた。このことは玄朔の著書『十五指南篇』²⁴⁾の冒頭(勤學ノ次序)に次のように明記されていることにうかがえる。“廣ク内経ヲ閲シ。普ク本草ヲ窺。診切ハ王氏脉経ヲ主トス。處方ハ張仲景ヲ宗トス。用藥ハ東垣ヲ專トシ尚潔古ニ從ヘ。諸証ヲ辨治スルニハ丹溪ヲ師ス。尚天民ニ從ヘ。外感ハ仲景ニ法ル。内傷ハ東垣ニ法ル。熱病ハ河間ニ法ル。雜病ハ丹溪ニ法ル。”

一方、『万病回春』の著者・龔廷賢は、その序^{21d)}で“…祖軒岐宗倉越法劉張朱李及歴代名家茹其英華參以己意詳審精密集成此書名曰萬病回春…”と述べており、廷賢もまた金元医学の流れを汲んでいたことは明らかである。

したがって、『医学天正記』における玄朔の診療日記の内容から、玄朔は実際には金元の医書ではなく明代の『万病回春』に傾倒していたことが窺えるが、そこに矛盾はない。さらにこのことは玄朔が慶長12年に我が国で最初に『万病回春』の和刻本を出版していることでも明らかである^{25b)}。

謝 辞

本研究を行うにあたり、貴重な図書の閲覧を許可されました武田科学振興財団ならびに京都大学医学図書館、また芳春院に関して貴重なご意見を賜りました石川県立図書館の瀬戸 薫氏に深謝いたします。

引 用 文 献

- 1) 日本薬史学会平成14年度年会(富山)にて発表。要旨集, p. 15 (2002).
- 2) 石川県立図書館所蔵の「利家とまつ」関係略年表, 1~4.
- 3) 大塚敬節, 矢数道明編: 近世漢方医学書集成, 6. 曲直瀬玄朔, 名著出版, 東京, pp. 解説 9-48 (1979).
- 4) 矢数道明, 大塚恭男監修, 安井廣迪編: 近世漢方治験選集, 2. 曲直瀬玄朔, 名著出版, 東京, pp. 解説 7-39 (1985).
- 5) 曲直瀬玄朔: 医学天正記, 版本(寛永4年版), 京都大学医学図書館富士川文庫所蔵, 卷之上(大塚敬節, 矢数道明編集: 近世漢方医学書集成, 6. 曲直瀬玄朔, 名著出版, 東京, p. 62 (1979)).
- 6) 曲直瀬玄朔: 医学天正記, 版本(寛文3年版), 杏雨書屋所蔵, 上, 28丁.
- 7) 曲直瀬玄朔: 医学天正記, 活字本(明治35年刊), 乾上, p. 439 (近藤瓶城編: 改定史籍集覽, 第26冊, 新加別記類一復刻版一, 第3. 臨川書店, 京都 (1984)).
- 8) 曲直瀬玄朔: 延寿配剤記, 版本(寛文10年版), 京都大学医学図書館富士川文庫所蔵, 卷之一, 38-39丁(矢数道明, 大塚恭男監修, 安井廣迪編: 近世漢方治験選集, 2. 曲直瀬玄朔, 名著出版, 東京, pp. 154-155 (1985)).
- 9) 曲直瀬玄朔: 処剤座右, 写本, 矢数道明所蔵(矢数道明, 大塚恭男監修, 安井廣迪編: 近世漢方治験選集, 2. 曲直瀬玄朔, 名著出版, 東京 (1985)).
- 10) 曲直瀬玄朔: 医学天正記, 写本(慶長12年版?), 杏雨書屋所蔵.
- 11) 曲直瀬玄朔: 医学天正記, 版本(寛永4年版), 杏雨書屋所蔵, 卷之上, 28丁.
- 12) 曲直瀬玄朔: 医学天正記(異本), 写本, 杏雨書屋所蔵.
- 13) 曲直瀬玄朔: 医学天正記, 写本(寛政8年), 京都大学医学図書館富士川文庫所蔵.
- 14) 国史大辞典編集委員会編: 国史大辞典, 吉川弘文館, 東京, a) 徳川忠長: 第10卷, pp. 291-292 (1989); b) 松平忠直: 第13卷, p. 134 (1992); c) 堯然入道親王: 第4卷, pp. 358-359 (1984); d) 今大路道三: 第1卷, p. 784 (1979).
- 15) 上田正昭, 西澤潤一, 平山郁夫, 三浦朱門: 日本人名大辞典, 講談社, 東京, p. 804 (2001).
- 16) 朝日新聞社編: 朝日日本歴史人物事典, 朝日新聞社, 東京, p. 1128 (1994).
- 17) 近藤磐雄: 芳春夫人小傳, 高木亥三郎, 東京, pp. 92-125 (1917).
- 18) 大阪城天守閣編集: 戦国の女たち—それぞれの人生一, 大阪城天守閣特別事業委員会, 大阪, p. 126 (1999).
- 19) 七尾市史編さん専門委員会: 新修 七尾市史

- 3 武士編, 七尾市役所, 石川, pp. 214–215 (2001).
- 20) 沙圖穆蘇撰: 瑞竹堂經驗方, 萬葉出版社, 香港, 卷一, p. 7 (1785).
- 21) 龔廷賢著: 增補萬病回春 (外題: 精校萬病回春), 江東書局印行 (1906), a) 勝紅丸: 卷三, 19 丁; b) 薑香正氣散: 卷三, 7 丁; c) 參苓白朮散: 卷三, 5–6 丁; d) 原序.
- 22) 陳師文著: 太平惠民和剤局方, 旋風出版社印行, 台北 (1975), a) 薑香正氣散: 卷之二, 11 丁; b) 參苓白朮散: 卷之三, 11 丁.
- 23) 足立秀樹: 『方函類聚』の処方 ⑫下痢 ⑩, 月刊漢方療法, 6 (3), 44 (2002).
- 24) 曲直瀬玄朔: 十五指南篇 (外題: 醫學指南篇), 版本 (承応 2 年版), 京都大学医学図書館富士川文庫所蔵, 醫學指南篇一, (大塚敬節, 矢数道明編集: 近世漢方医学書集成, 6, 曲直瀬玄朔, 名著出版, 東京, pp. 217–218 (1979)).
- 25) 小曾戸洋: 日本漢方典籍辞典, 大修館書店, 東京, a) p. vii; b) p. 434 (1999).

Summary

The medical commentary “Igaku-tensho-ki,” written by Gensaku Manase in the Edo era, Japan, describes the medical treatment of Ho-shun-in, Mrs. Toshiie Maeda, the first seignior of Kaga. The

Igaku-tensho-ki is famous for its clinical descriptions of the diseases of many notables such as Emperors and Shoguns by their autonyms, and thus is very important for both medical and historical studies. Several variant versions are known to exist now.

As to the description of Ho-shun-in, the details such as the date and place of the treatment, and the recipe of the Kampo medicine are not clear. In this study, to clarify these things, a comparative study of various descriptions in all of the variants was carried out.

The results show that the medical treatment was conducted on June 7th of the lunar calendar, in the 11th year of the Keicho Era (1606) in Edo (present-day Tokyo). The disease was thought to be diarrhea caused by the infection of bacteria and round worms. Gensaku effectively prescribed Sho-ko-en, Kakko-shoki-san with Gorei-san, and Jinryo-byakujutu-san to Ho-shun-in over a 4-day period. All of these prescriptions were basically based on those in “Manbyo-kaishun,” a classic medical text written in the Ming Dynasty in China, though they were derived from different origins.

新 薬 50 年 史

7 止血薬および抗血栓薬の開発と変遷

小澤 光^{*1}, 安孫子雍史^{*2}, 秋元 健^{*2}A 50-Year History of New Drugs in Japan
—The Developments and Trends of Hemostatics and Antithrombotic Drugs—Hikaru OZAWA,^{*1} Yasushi ABIKO^{*2} and Takeshi AKIMOTO^{*2}

(2003年3月7日受理)

緒 言

止血薬および抗血栓薬について戦後（1950年以降）の日本における新薬開発の経緯を辿った。

第2次世界大戦直後のわが国における新薬開発力は欧米に比して貧弱であり、多くは欧米で発見・開発されたものの国産化によって製品化されていた。当時の日本は製法特許の時代であったからであった。かかる例では原開発国の研究開発の流れについても触れるよう努めた。これが1980年代以降になると日本での開発品が多くなってきた。

初期に開発された医薬品の中には、その後の科学の進歩によって、より優れた医薬品が開発されたため、あるいは医薬品再評価の結果で市場から消えて行ったものもあるが、開発史の趣旨からできるだけすべてを記述するよう努めた。ただし表1, 2には現在、医薬品情報関連資料^{1~3)}に収録されているものを記載し、うち国内開発品については主な基礎論

文を脚註に記した。

承認時期は『最近の新薬』⁴⁾により確認し、同一化合物が複数承認されている場合および効能追加で適応症が拡がった場合は、最初の承認時期を記載した。ただし他の疾患領域で承認された後に、別領域で効能追加が承認された場合はその旨を記述し、表1, 2には本領域での承認時期を記載した。各医薬品の適応症については医薬品情報関連資料^{1~3)}を参考し、研究の流れ等については2, 3の成書^{5~7)}を参考にした。

1. 止血薬の開発とその歴史

病的な出血の素因としては、血管壁の異常、血液凝固系の異常、線溶系（プラスミンによるフィブリリンの分解を纖維素溶解反応系、通常は線溶系と略）の異常および血小板の数的、質的異常が単独あるいは複合して関与する。

血管性出血素因は血管壁あるいは血管周囲組織の異常による血管の脆弱化による。血液

^{*1} 応用薬理研究会 *Oyo Yakuri Kenkyukai*. 11-12-609 Ichibancho 2-chome, Aoba-ku, Sendai 980-0811

^{*2} 第一製薬株式会社 *Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.* 14-10 Nihonbashi 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8234

表 1 止血薬の種類と開発

一般名(剤形)	作用・適応	開発国	国内承認時	備考
1. 血管強化薬				
カルバゾクロム スルホン酸 ナトリウム(散・錠・注) Carbazochrome sodium sulfonate	毛細血管抵抗性の低下・透過性亢進による出血	日本 *1 *2	1956.9.20 アドナ(AC17) (田辺製薬)	再評価 1979.2 日局 12~14 改正
メシリ酸アドレノクロム モノアミノグアニジン (細粒・錠) Adrenochrome monoaminoguanidine mesilate	毛細血管抵抗性の低下・透過性亢進による出血	日本 *3 *4	1962.1.31 Sアドクノン (白井松/東京田辺)	再評価 1979.2
結合型エストロゲン(注) Estrogens, conjugated	更年期障害, 機能性子宮出血, 手術時出血の予防と治療	米国	1964.4.15 プレマリン (旭化成)	再評価 1975.3
2. 凝固促進薬				
フィトナジオン(散・錠・ 注・カプセル) Phytonadione(V.K ₁)	プロトロンビンの生成, V.K 欠乏症の予防と治療	米国 ケーワン (エーザイ)	1962.5.1	再評価 1975.10 日局 8~14 改正
メナテトレノン(カプセル ル・シロップ・注) Menatetrenone(V.K ₂)	同上・骨粗しょう症の骨量の回復	米国	1972.6.29 ケイツー (エーザイ)	再評価 1988.1 再審査 1990.9 日局 14 改正
トロンビン(末) Thrombin	凝固因子, 内服一上部消化管出血 局所一外傷・手術時出血	スイス (小玉)	1953.2.3 (小玉)	再評価 1977.10 日局 7~14 改正
ヘモコアグラーゼ(注) Hemocoagulase	蛇毒酵素, トロンビン・トロンボプラスチン様作用, 肺出血など各種出血	スイス レプチラーゼ S(東菱 葉品/Solco Basle)	1963.5.7	再評価 1977.10
3. 抗線溶薬				
イプシロンアミノカプロン酸 (錠・顆粒・注・シロップ) ϵ -Aminocaproic acid	抗プラスミン作用によるフィブリン分解阻止, 全身・局所性線溶系亢進による出血の治療, 渗疹・じんま疹小児ストロフルス	日本 *5 *6	1962.3.29 イプシロン (第一製薬)	再評価 1977.10
トラネキサム酸(錠・カプセル ル・シロップ・注・細粒) Tranexamic acid	同上+扁桃炎, 咽喉頭炎の痛み・発赤・充血の防止	日本 *7 *8	1965.8.31 トランサミン (第一製薬)	再評価 1977.10 日局 10~14 改正

*1 小澤光, 岩尾順一, 甲和良夫, 中上節夫, 國野保: 薬誌, 76, 1367 (1956).

*2 J. Iwao: *Pharm. Bull. (Japan)*, 4, 254 (1956).

*3 南正夫: 週間医学通信, 16, 15 (1961).

*4 菊本聰, 遠野勲, 池田三郎, 松田庄司, 野坂宏, 川崎信幸: 薬物療法, 4, 879 (1971).

*5 S. Okamoto: *Keio J. Med.*, 8, 211 (1959).

*6 横井弥毅男: 日本生理誌, 22, 1103 (1960).

*7 S. Okamoto, S. Sato, Y. Takada and U. Okamoto: *Keio J. Med.*, 13, 177 (1964).*8 M. Shimizu, T. Naito, A. Okano and T. Aoyagi: *Chem. Pharm. Bull.*, 13, 1012 (1965).

表 2 抗血栓薬の種類と開発

一般名	作用・適応	開発国	国内承認時	備考
1. 抗凝固薬				
ヘパリン ナトリウム(注) Heparin sodium	血栓症の治療と予防 抗トロンビン作用	カナダ, スウェーデン	1951.6.5 (武田薬工)	再評価 1980.8 日局 7~14 改正
ヘパリン カルシウム(注) Heparin calcium	同上		1962.5.31 ヘパカリント (エーザイ)	再評価 1980.8
ダルテパリン ナトリウム (注) Dalteparin sodium	抗トロンビン作用, 血液透析時の凝固防止 血管内血液凝固症	スウェーデン	1992.1.21 フラグミン (キッセイ)	
バルナパリン ナトリウム (注) Parnaparin sodium	抗トロンビン作用, 血液透 析時の凝固防止	イタリー (清水製薬)	1994.10.5 ローヘパ	
レビパリン ナトリウム (注) Reviparin sodium	抗トロンビン作用, 血液透 析時の凝固防止	ドイツ (クノール・ジャパン /三井製薬)	1999.9.22 ローモリン/クリバ リン	国際誕生日# 1992.1
ダナパロイド ナトリウム (注) Danaparoid sodium	抗トロンビン作用, 血管内 血液凝固症	オランダ (日本オルガノン)	2000.7.3 オルガラン	
ワルファリン カリウム (錠) Walfarin potassium	V.K と拮抗, 静脈血栓の 予防	米国	1962.4.12 ワーファリン (エーザイ)	再評価 1980.8 日局 9~14 改正
バトロキソ宾(注) Batroxobin	フィブリノーゲンを減少, 慢性動脈閉鎖症, 振動病循 環障害の改善, 突発性難聴 の回復	スイス (東菱製薬)	1989.3.31 デフィブラー ゼ	再評価 2001.12
メシリ酸ガベキサート(注) Gabexate mesilate	セリンプロテアーゼ阻害・ 急性胰炎, 汎発性血液凝固 症	日本 *1	1989.12.26 エフオーワイ (小野薬品)	日局 13, 14 改正
メシリ酸ナファモスタット (注) Nafamostat mesilate	同上, 血液透析時の凝固防止	日本 *2	1989.3.31 フサン (鳥居薬品)	再審査 1994.9
アルガトロバン(注) Argatroban	トロンビン阻害, 脳血栓急 性期の改善, 慢性動脈閉塞 症, 血液透析の凝固防止	日本 *3 *4	1990.1.26 ノバスタン/スロン ノン (三菱化成/第一製 葉)	再審査 (一部) 1998.3 国際誕生日 1990.1
2. 抗血小板薬				
塩酸チクロビジン(錠) Ticlopidine hydrochloride	血小板凝集を抑制, 血栓・ 栓塞の治療, 阻血症状の改 善, 血流障害の改善	フランス	1981.6.4 パナルジン (第一製薬)	再審査 1989.1 日局 13, 14 改正 再評価 2000.2

表 2 続き

一般名	作用・適応	開発国	国内承認時	備考
アルプロスタジル アル ファデクス (注) Alprostadil alfadex	血管拡張と血小板凝集抑 制, 慢性動脈閉塞症, 末梢 循環障害の改善	日本 * ⁵	1979.8.27 プロスタンディン (小野薬品)	再審査 1998.1 日局 13, 14 改正 国際誕生日 1979.8
リマプロスト アルファデ クス (錠) Limaprost alfadex	同上	日本 * ⁶	1988.1.20 オパルモン/プロレ ナール (小野薬品/大日本製 薬)	再審査 1995.6
アルプロスタジル (注) Alprostadiol	同上	日本 * ⁷	1988.6.28 パルクス/リップル (大正製薬/ミドリ十 字)	再審査 1993.9 日局 13, 14 改正
ベラプロスト ナトリウム 同上 (錠) Beraprost sodium	同上	日本 * ⁸	1992.1.21 ドルナー/プロサイ リン (東レ/科研製薬)	再審査 1999.3 国際誕生日 1992.1
オザグレル ナトリウム(注) Sodium ozagrel	トロボキサン A ₂ の生成抑 制, くも膜下出血術後の処 置, 脳血栓症の改善	日本 * ⁹	1988.1.20 カタクロット/キサ ンポン (小野薬品/キッセ イ)	再審査 1998.3
シロスタゾール (錠) Cilostazol	血小板凝集抑制, 慢性動脈 閉塞に基づく虚血性症状の 改善	日本 * ¹⁰	1988.1.20 ブレタール (大塚製薬)	再審査 1996.3 再評価 2002.7
イコサペント酸エチル (カ プセル) Ethyl icosapentate	血小板凝集抑制, 慢性動脈 閉塞に伴う虚血症状の改 善, 高脂血症	日本 * ¹¹	1990.3.30 エパデール (日本水産/持田製 薬)	再審査 1998.3
塩酸サルポグレラート (錠) Sarpogrelate hydrochloride	セロトニンによる血小板凝 集を抑制, 慢性動脈閉塞に 伴う虚血症状の改善	日本 * ¹²	1993.7.2 アンプラーク (三菱化成)	国際誕生日 1993.7 再審査 2002.8
アスピリン (錠) Aspirin	血小板凝集抑制作用で血栓 防止	各国	2000.9.22 (バイエル薬品)	
3. 線溶薬				
ウロキナーゼ (注) Urokinase	プラスミノーゲン活性化に よるフィブリリン溶解, 脳血 栓症, 末梢動脈閉塞症, 末 梢静脈閉塞症	日本 * ¹³ * ¹⁴	1983.11.5 (ミドリ十字/持田製 薬)	旧製品の再評価 1986.1 再審査 1991.12, 1993.9
ウロキナーゼ (組織培養) (注) Urokinase (cell culture)	同上	米国	1983.9.21 アボキナーゼ (大日本製薬/ダイナ ポット/杏林製薬/三 菱油化)	再審査 1991.12

表 2 続き

一般名	作用・適応	開発国	国内承認時	備考
ナサルブラーーゼ（組織培養 プロウロキナーゼ）（注） Nasaruplase(cell culture)	血栓部位でウロキナーゼ生 成, 冠動脈血栓	日本 *15 *16	1991.10.4 トロンボリーゼ (ミドリ十字)	
チソキナーゼ（組織培養） (注) Tisokinase (cell culture)	プラスミンを生成し, フィ ブリンを溶解, 冠動脈血栓	日本 *17 *18	1991.1.18 プラスベータ / ハ パーーゼ (旭化成/興和)	再審査 1998.3
アルテブラーーゼ（遺伝子組 換え）（注） Alteplase(genetical recom- bination)	同上	米国	1991.3.29 アクチバシン / グル トバ (協和発酵/三 菱化成)	再審査 1998.3
ナテブラーーゼ（遺伝子組換 え）（注） Nateplase(genetical recom- bination)	同上	日本 *19	1996.4.16 ミライザー (三井東圧 / 三井製 葉/持田製葉)	
モンテブラーーゼ（遺伝子組 換え）（注） Monteplase(genetical recom- bination)	同上	日本 *21 *22	1998.4.10 クリアクター (エーザイ)	
パミテブラーーゼ（遺伝子組 換え）（注） Pamiteplase(genetical recom- bination)	同上	日本 *23 *24	1998.12.25 ソリナーゼ (山之内製葉)	

* 國際誕生日 (IBD. International BirthDay) : 世界のいずれかの国における最初の市販承認日または同じ月の月末を、各々の医薬品の国際誕生日とし、その医薬品の定期的安全性最新報告 (PSUR) の起算日とする。日米EU医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議 (ICH) における合意事項で、1997年3月27日に厚生省薬務局長通知 (薬発第437号) および安全課長通知 (薬安第32号) が出されている。

*¹ H. Ohno, J. Kambayashi, S. W. Chang and G. Kosaki : *Thromb. Res.*, **24**, 445 (1981).

*² T. Aoyama, Y. Ino, M. Ozeki, M. Oda, T. Sato, Y. Koshiyama, S. Suzuki and M. Fujita : *Jpn. J. Pharmacol.*, **35**, 203 (1984).

*³ S. Okamoto, A. Hijikata, R. Kikumoto, S. Tonomura, H. Hara, K. Ninomiya, A. Maruyama, M. Sugano and Y. Tamao : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **101**, 440 (1981).

*⁴ R. Kikumoto, Y. Tamao, T. Tezuka, S. Tonomura, H. Hara, K. Ninomiya, A. Hijikata and S. Okamoto : *Biochemistry*, **23**, 85 (1984).

*⁵ 川崎晃義, 石井禪二, 北川敏一, 坂田盛行, 石井みさ子, 愛下秀毅, 穂本 晃, 横田敏雄, 無量林堯, 岡田和正, 森村武士, 松本公一郎, 柴田邦治, 甲野広子, 太田克美, 桶川忠夫, 小畠隆明: 応用薬理, **17**, 859 (1979).

*⁶ T. Tsuboi, N. Hatano, K. Nakatsuji, B. Fujitani, K. Yoshida, M. Shimizu, A. Kawasaki, M. Sakata and M. Tsuboshima : *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **247**, 89 (1980).

*⁷ 古橋忠和, 牛田和夫, 阿部訓志, 中根貞雄: 基礎と臨床, **20**, 4296 (1986).

*⁸ K. Ohno, H. Nagase, K. Matsumoto, H. Nishiyama and S. Nishio : *Thromboxane and Leukotriene Research*, **15**, 279 (1985).

*⁹ S. Hiraku, K. Taniguchi, K. Wakitani, N. Omawari, H. Kira, T. Miyamoto, T. Okegawa, A. Wakasaki and A. Ujiiie : *Jpn. J. Pharmacol.*, **41**, 393 (1986).

*¹⁰ T. Nishi, F. Tabusa, T. Tanaka, T. Shimizu, T. Kanbe, Y. Kimura and K. Nakagawa : *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1151 (1983).

*¹¹ M. Sato, Y. Katsuki, K. Fukuhara, H. Kawano, M. Mizota, Y. Hamada and Y. Kunihiro : *Biol. Pharm.*

- Bull.*, **16**, 632 (1993).
- *¹²H. Hara, M. Osakabe, A. Kitajima, Y. Tamao and R. Kikumoto : *Thromb. Haemostas.*, **65**, 415 (1991).
- *¹³大友英一, 荒木五郎, 伊藤栄一, 東儀英夫, 松田 保, 新 城之介 : 臨床評価, **13**, 711 (1985).
- *¹⁴河合忠一, 梶原長雄, 篠山重威, 上松瀬勝男, 神原啓文, 児玉和久, 佐藤 光, 延吉正清, 中島光好 : 医学のあゆみ, **137**, 159 (1986).
- *¹⁵S. Kasai, H. Arimura, M. Nishida and T. Suyama : *Cell Struct. Funct.*, **10**, 151 (1985).
- *¹⁶笠井俊二, 名倉一晶, 渡辺正弘, 有村博文 : 薬理と治療, **15**, 4721 (1987).
- *¹⁷A. Hasegawa, H. Yamashita, S. Kondo, T. Kiyota, H. Hayashi, H. Yoshizaki, A. Murakami, M. Shiratsuchi and T. Mori : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **150**, 1230 (1988).
- *¹⁸山本 進, 木全秀樹, 中島勝明, 長谷川明郎 : 薬理と治療, **16** (Suppl 6), s-1439 (1988).
- *¹⁹木林健治, 布川明美, 田中康仁 : 薬理と治療, **21** (Suppl 8), s-2067 (1993).
- *²⁰K. Kibayashi, Y. Tanaka, K. Sueishi and K. Tanaka : 血栓止血誌, **5**, 40 (1994).
- *²¹S. Suzuki, M. Saito, N. Suzuki, H. Kato, N. Nagaoka, S. Yoshitake, H. Mizuo, T. Yuzuriha, Y. Yui and C. Kawai : *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **17**, 738 (1991).
- *²²鈴木 豪, 高村忠伸, 小野英樹, 斎藤 守, 池田靖典, 笠井俊二, 加藤弘之, 水尾 均, 後藤美佐子, 藤澤 正枝, 東原香絵, 築館一男, 山西嘉晴 : 薬理と治療, **24**, 1287 (1996).
- *²³M. Katoh, Y. Suzuki, I. Miyamoto, T. Watanabe, K. Mori, H. Arakawa and H. Gushima : *Thromb. Haemostas.*, **65**, 1193 (1991).
- *²⁴T. Kawasaki, M. Katoh, S. Kaku, H. Gushima, T. Takenaka, Y. Yui and C. Kawai : *Jpn. J. Pharmacol.*, **63**, 9 (1993).

凝固系の異常は、血友病に代表される遺伝的な凝固因子欠損は別として、諸々の原因によるビタミンKの欠乏状態や胆肝系の障害による凝固因子の産生低下が主なものである。また癌組織の崩壊等による汎発性血管内凝固症 (Disseminated intravascular coagulation syndrome, DIC) における消費性凝固障害も血小板数の減少と二次性の線溶亢進を伴い重篤な出血傾向をきたす。

線溶系の異常としてはDICに伴う二次性の線溶亢進が主なものであるが、特発性腎および子宮出血や鼻出血における一次性線溶亢進も重要である。遺伝的 α_2 -プラスミンインヒビターの欠損による重篤な一次線溶亢進性出血がきわめて稀な症例として、わが国から報告されている。血小板は止血機構の初期に関与するのでその異常は重要な出血素因で、先天性の機能障害や数の減少がみられる。

以上のような出血性素因に対応して血管強化、凝固促進および線溶抑制の作用を持つ薬物が止血薬として開発されているが、血小板の異常に対応する薬物は現在なく、新鮮血小板の輸液注射に頼らざるをえない。

1) 血管強化薬

血管強化薬として、まず毛細血管強化作用の知られていたフラボノイドのルチンが製品

化されたが (1949年承認), 作用のより強いものが求められた。ベルギーの研究グループによりアドレナリンの生体内酸化物に強い血管強化作用が見出され、アドレノクロムが同定されたが、不安定なためカルバゾン化して安定化に成功、カルバゾクロムが製品化された (1954年承認)。国内では、さらに可溶性の向上を目指して各種誘導体が研究され、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム (1956年承認), 次いでメシル酸アドレノクロムモノアミノグアニジン (1962年承認) が製品化された。一方、イスの研究グループの congo red の作用に注目した研究から、ナフチルアミンスルホン酸ナトリウム (1956年承認) が、さらにその改良品であるエタンシラート (1965年承認) が製品化されたが、これは2000年以降は市場から消えている。

また、卵胞ホルモンの結合型エストロゲンは凝固第V因子の増加とアンチトロンビン減少効果が米国で発見され(1957~62年), わが国では血管壁および血管周囲組織の強化により透過性亢進を抑える作用で機能性子宮出血などを適応症として1964年に承認された。

2) 血液凝固促進薬

(1) ビタミンK類

ビタミンKは血液凝固に必要な因子とし

てデンマークで発見された後、米国で化学的な研究がおこなわれ、アルファルファからビタミンK₁（フィトナジオン）、魚粉からビタミンK₂（メナテトレノン）が単離・同定された（1939～40年）。ビタミンKは肝臓における血液凝固第II、VII、IXおよび第X因子の生合成に必須の補酵素である。作用の基本骨格はメナジオン（ビタミンK₃）であることが明らかにされ、その誘導体のメナジオン重亜硫酸ナトリウムやアセトメナフトン（ビタミンK₄）とともに臨床に用いられた。わが国では、これらとメナジオール二リン酸エステルナトリウムが、1950～54年に各種原因による低プロトロンビン血症にもとづく出血および新生児出血の適応で承認されたが、その後、有効性と安全性に優れる天然のビタミンK₁（フィトナジオン）およびK₂（メナテトレノン）の工業生産が可能となり、V.K₃、V.K₄に代わって医薬品として用いられるようになり、わが国ではそれぞれ1962年および1972年に承認された。V.K₂では骨粗しょう症に対する効能も認められている。

（2）酵素製剤

血液凝固因子そのものを止血治療に応用するものとして酵素製剤のトロンビンがかなり早くから使われている（1953年承認）。結紮によっては止血困難な毛細血管および実質臓器からの出血に局所散布し、あるいは上部消化管の出血に内服するという特殊な用法であるが、1977年の医薬品再評価により有用性の確認が行われた。

トロンビン様作用をもつヘモコアグラーゼ（*Bothrops jararaca* の蛇毒酵素）は止血効果があるとしてスイスで開発された。フィブリノーゲンをフィブリンに変えるが、このフィブリンは比較的可溶性のため血栓塞栓を作らないといわれる。わが国では肺出血、鼻出血、口腔内出血、性器出血、腎出血などの適応で1966年に承認された。

トロンボプラスチンは血液凝固第VII因子と結合して活性化し、さらにカルシウムと複合体を形成して第X因子を活性化して凝固反応を惹起するもので、ウシ脳から抽出されたり

ン脂質が製品化された（1967年承認）。開発当初は血小板の減少および機能異常が関与すると考えられる出血傾向および術中・術後の異常出血に一時用いられたが、現在では治療には用いられず、血液凝固試験用試薬として使われている。

なお、トロンビンについて製品によってはその活性化にウシ脳トロンボプラスチンが用いられたため、ウシ伝達性海綿状脳症（Bovine spongiform encephalopathy, BSE）の発生動向をふまえた安全性確保の強化に関する厚生省医薬安全局長（当時）通知（医薬発第1226号、2000年12月12日）にもとづく原料変更および厚生労働省医薬局長通知（医薬発第1069号、2001年10月2日）にもとづく当該製品の回収が行われた（2002年3月）。

3) 抗線溶薬

線溶亢進が種々の病態に関与するであろうとの仮説のもとに、1947年わが国で抗プラスミン薬（抗線溶薬）の探索が開始され、イプシロンアミノカプロン酸が発見されたが、適応症の選定には多大の苦労が払われ、1954年に妊娠悪阻、妊娠中毒等の適応で承認された（この効能は1977年の医薬品再評価で整理削除されている）。さらに米国における抗プラスミン療法の意義の認知を求めて（米国特許対応）、慶應大学医学部の各診療科を超えた「アンチプラスミン・プロジェクト」を中心に大規模な基礎・臨床研究が展開され、その成果は国際的に抗プラスミン療法およびイプシロンアミノカプロン酸が注目されるもとになり、同時に白血病・再生不良性貧血における出血傾向、紫斑病、術中・術後の異常出血、肺出血、鼻出血、性器出血、腎出血、湿疹、皮膚炎群、蕁麻疹、薬疹などの新たな適応について効能追加の承認をもたらした（1962）。その後、さらに強力な抗線溶作用を持つトラネキサム酸が開発され、同上の諸症状および扁桃炎、咽喉頭炎、口内炎の適応症で1965年に承認された。

抗プラスミン薬の開発は、仮説にもとづく創薬研究に、慶應大学医学部（岡本彰祐）を中心とする全国の大学医学部と第一製薬およ

び旧三菱化成工業の研究陣による組織的な产学共同プロジェクトが成果をあげた典型的な例といえる。また世界に先駆けて、わが国で新たな療法を開拓し、薬効の証明が同時に病態の解明に繋がったという意味でも特筆すべき事例である。

2. 抗血栓薬の開発とその動向

1800 年代末にドイツの病理学者 Virchow が血栓形成の 3 要因として血管壁の異常、血流の異常および血液凝固性の亢進を指摘して以来、基本的な考え方は変わっていない。血栓形成の過程としては、血管内皮の損傷があると血小板が粘着、凝集し、凝固系が活性化してフィブリン網を形成し、これに血球が捕捉され、血小板と血液凝固系が相互に増強し合って血栓が成長する。動脈硬化巣の破綻や癌等の組織崩壊によって組織因子が凝固系を活性化し、あるいは血中のアンチトロンビン III (ATIII) 等の抗凝固成分の減少も血栓傾向を増強する。血管分岐部や狭窄部あるいは弁部における血流の乱れは内皮損傷の一因であり、血小板活性化の要因でもある。血栓の一部が剥離して下流血管を閉塞する塞栓症は、肺および脳で重篤な病態をきたす。血栓性疾患としては、動脈・静脈血栓症、一過性脳虚血発作、脳血栓症、脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈閉塞症、閉塞性四肢動脈硬化症、人工血管や体外循環用シャントの閉塞などがあり、全身性に血栓傾向が高まる汎発性血管内凝固症は多臓器不全を招来する。

以上のような血栓形成の過程に対応して、血栓性疾患の治療および予防には、血液凝固の抑制、血小板凝集の阻害および線溶活性（血栓の溶解）の増強等の作用をもつ薬物が開発された。

1) 抗凝固薬

(1) ヘパリン類

肝抽出液中の抗凝固成分の発見は 1900 年代初頭のフランスにおいてであったが、その後の分離・精製・同定等の研究は主として米国で進められた。当初は肝臓から抽出されたことからヘパリンと命名された（1920 年前

後）。医薬品としての開発はカナダ（1937 年）およびスウェーデン（1939 年）で行われ、日本では 1951 年にナトリウム塩が動・静脈血栓性疾患の予防および治療薬として承認された。その後、電解質バランスの維持を特徴としてカルシウム塩が開発された（1962 年承認）。なお、ヘパリンについて製品によってはウシ腸が原料として用いられたため、ウシ伝達性海綿状脳症（BSE）に関連する厚生省医薬安全局長（当時）通知（医薬発第 1226 号、2000 年 12 月 12 日）にもとづく原料変更および厚生労働省医薬局長通知（医薬発第 1069 号、2001 年 10 月 2 日）にもとづく当該製品の回収が行われた（2002 年 3 月）。ヘパリンは血液中のアンチトロンビン III (ATIII) と結合して、ATIII のトロンビンおよび第 X 因子活性阻害作用を増強することによって抗凝固作用を発揮するが、ATIII との結合の親和性の大きい部分と小さい部分があり化学的解重合によって高親和性の分画を集めめた低分子量ヘパリン（分子量約 5,000）は、特に第 X 因子活性 (Xa) 阻害作用が強く、出血傾向が小さいことを特徴としてヨーロッパで開発が進められた。日本には最近、ダルテパリン ナトリウム（1992 年承認）、パルナパリン ナトリウム（1994 年承認）およびレビパリン ナトリウム（1999 年承認）が導入され、血液透析時の凝血防止の適応で承認された。ダルテパリン ナトリウムには汎発性血管内凝固症 (DIC) の適応もある。さらに Xa 選択性の大きいものとして 3 種類のヘパリノイドの一定の混合物ダナパロイド ナトリウムが DIC を適応症として承認された（2000 年）。この領域の製品はすべて海外よりの導入であり、日本での独自研究は少ない。

(2) ビタミン K 拮抗薬

1920 年代に米国で牧場のウシの異常な出血病が問題となり、その研究から飼料のクローバー中の出血原因物質としてビスヒドロキシクマリン（ジクマロール）が単離された（1941 年）。ジクマロールはビタミン K に拮抗して、血液凝固第 II, VII, IX, X 因子の合成の最終段階でグルタミン酸残基の γ -カ

ルボキシル化を阻害し、不活性な凝固因子を生ずることによって血液凝固を阻止する。この抗凝固作用を血栓性疾患の治療と予防に応用する研究が米国で進められ、術後血栓の予防、深部静脈血栓の治療への効果が確認された(1942年)。日本では1950年に血栓塞栓症の予防・治療薬として承認された。ジクマロールの発見以来、欧米において各種の誘導体、類縁体の合成が行われた、国産化も進められて、エチルビスクマセテート(1954年承認)、フェニルインダンジオン(1956年承認)などが製品化された。その後、効果発現が早く持続性にも優れ使いやすいワルファリンカリウムが米国で開発され、日本では1962年に承認されて以来、市場を独占し現在でも唯一の経口抗凝固薬として使われている。このワルファリンは医療用医薬品として開発される以前に、殺鼠剤(出血毒)としての承認が先行している(1954年)。一方、血栓形成の素材であるフィブリノーゲン量を減少させて血栓傾向を改善する試みがスイスで検討されバトロキソビン(*Bothrops atrox*の蛇毒酵素)が開発され、日本にも導入されて慢性動脈閉塞症、振動病等の適応症で1989年に承認された。

(3) 抗トロンビン薬

ビタミンK拮抗薬は肝臓における血液凝固因子の生合成を阻害して作用するので、効果の発現に時間を要し、また個人差もあり投与量の調節に慎重な配慮を必要とする。この使い難さを改善するために凝固因子の活性を直接阻害する薬物の開発が各国で進められているが、現在成功しているのは日本で開発された選択的トロンビン阻害薬アルガトロバンのみで、慢性動脈閉塞症、脳血栓症急性期、ATⅢ低下患者の体外循環等の適応で承認された(1990年)。

酵素阻害薬としては、トリプシン、カリクリン、プラスミン、トロンビン等のセリン・プロテアーゼ阻害作用を持つメシル酸ガベキサートおよびメシル酸ナファモスタットが抗凝固作用と抗血小板作用によりDICを適応症として1989年に承認された。両薬物とも

すでに急性膵炎治療薬として、それぞれ1977年および1986年に最初の承認を得ている。

2) 抗血小板薬

血栓形成における血小板粘着・凝集の関与が注目され、血小板凝集阻害薬の研究が1975年頃から各国で始まった。

一方、古く1899年解熱鎮痛薬としてドイツで開発されたアスピリンの出血性の副作用が、血小板凝集の阻害によることが米国で明らかとなり(1968年)、さらにスウェーデンの研究グループにより、この血小板凝集阻害作用はトロンボキサンA₂(TXA₂)合成阻害によることが示された(1975年)。その後、米国を中心としてアスピリンの脳梗塞および急性心筋梗塞に対する二次予防効果が検討・確認され抗血小板作用による抗血栓薬として1988年米国FDAの承認を受け、また欧州各国でも抗血栓薬として使用されるようになった。日本でもアスピリンは古くから解熱鎮痛薬として承認されていたが、抗血栓作用を医学的には認めながら企業からの承認申請がなされず、ごく最近まで適応外として使用されてきた。しかし、国会での議論や日本脳卒中学会および日本循環器学会からの要望書が提出されたことによって、厚生省は1999年2月の課長通知(研第4号、医薬審第104号)「適応外使用に係わる医療用医薬品の取り扱いについて」の適用条件に該当するとして国内での治験をすることなく国内外の医学文献による申請資料にもとづき、狭心症、急性心筋梗塞、虚血性脳血管障害における血栓・塞栓形成の抑制および冠動脈バイパス術あるいは経皮経管冠動脈形成術施行後における血栓・塞栓形成の抑制について承認した(2000年)。わが国の医薬品許認可史上で異例のことである。アスピリンは血小板のシクロオキシゲナーゼを阻害して、血小板凝集活性と血管平滑筋収縮作用の強いTXA₂の合成を阻害すると同時に、血管内皮細胞のシクロオキシゲナーゼにも作用し、血小板凝集阻害活性と血管平滑筋弛緩作用の強いプロスタサイクリン(PGI₂)の合成をも阻害することで、いわゆるアスピリンジレンマとして知られてい

る。これを避けるために低用量製剤が用いられている。

血小板凝集阻害作用をおもな薬理作用とする医薬品の開発はフランス生まれの塩酸チクロピジンが最初である。フランスでは血液体外循環を伴う手術、長期にわたる血液透析等の適応で1978年に承認され、日本にも導入された。血小板の基礎研究では日本にもかなりの蓄積があったが、抗血小板療法という概念のまだなかった時代に、チクロピジンの臨床開発はかなりの困難を伴った。この領域に関心のある各診療科の多くの医師の協力により、まず1981年に血管手術および血液体外循環における血栓・塞栓の治療で承認され、次いで効能追加により一過性脳虚血発作、脳梗塞、くも膜下出血後の脳血流障害の治療にも使われている。

プロスタグランジンE₁（アルプロスタジル）はアデニルシクラーゼの活性化を介する強力な血小板凝集阻害作用と血管拡張作用が知られていたが、不安定なことと水に難溶なことが医薬品開発へのネックであった。この難点をシクロデキストリン包接化合物化によるか、あるいはリピドエマルジョンとした製剤上の工夫で解決し、アルプロスタジル アルファデクス（1979年承認）やアルプロスタジル（リポPGE₁）（1988年承認）、次いでPGE₁誘導体リマプロスト アルファデクス（1988年）およびPGI₂の安定誘導体ベラプロスト ナトリウム（1992年）も承認された。これらのプロスタグランジン類の薬物は慢性動脈閉塞症に伴う虚血性諸症状の改善および血行再建術後の血流維持などを適応とし、いずれも日本で開発された。

オザグレル ナトリウムはTXA₂合成酵素を特異的に阻害することによって前述のアス

ピリンジレンマを回避した薬物で、くも膜下出血後の脳血管攣縮・虚血性諸症状の改善および脳血栓急性期の運動障害の改善を適応として、1988年に承認された。

またcAMPホスホジエステラーゼⅢを阻害してcAMPの分解を抑制し、血小板凝集の阻害と血管平滑筋の弛緩に働くシロスタゾール（1988年承認）や、魚油中の不飽和脂肪酸イコサペント酸エチル（1990年承認）、さらに血小板セロトニン（5HT₂）遮断により血小板凝集を阻害する塩酸サルボグレラート（1993年承認）が日本で開発され、慢性動脈閉塞症の適応で承認された。

3) 線溶促進薬

血栓形成による急性の循環障害を血栓の溶解除去により改善する目的で、欧米では最初に細菌由来蛋白ストレプトキナーゼが開発されたが（1978年）わが国には導入されなかつた^{*3}。

日本における血栓溶解薬の開発はウロキナーゼが最初である。ウロキナーゼは尿中の線溶活性化物質の発見（英国、1947年）に端を発し、主として米国で分離精製の研究が進められた。プラスミノーゲン アクチベーターとして、尿に由来することからウロキナーゼと命名されたが、医薬品としての開発は日本が最初であった（1965年承認）。当初ウロキナーゼの適応症にはほとんどすべての血栓・塞栓性疾患が含まれていたが、用法用量に関して欧米との違いが大きく、承認条件での有効性に疑問があり医薬品再評価が行われた。一方、米国ではヒト腎細胞の組織培養によるウロキナーゼの生産法が開発され、わが国にも導入されて、脳血栓症（発症5日以内）および末梢動脈閉塞症（発症10日以内）の限定された適応と用法で1983年承認された。尿由来ウロキナーゼに関しては、1984年5月の厚生省保険局長（当時）通知により「現在の臨床医学上の適用状況にかんがみ、暫定的に組織ウロキナーゼ製剤の用法用量、効能効果によるものとする」との異例の措置がとられた。翌年に尿ウロキナーゼの高用量による脳血栓症（発症5日以内）および末梢動

*3ストレプトキナーゼとストレプトドルナーゼ（DNA分解酵素）の混合物（商品名ヴァリダーゼ）、局所注・口内錠がアメリカで開発され、膿胸、血腫の除去、術後の腫脹緩解、血栓性静脈炎等に用いられ（1951～1980年）、わが国にも導入されたが（1952年承認～現在）、いずれも血栓溶解薬としての適応はない。

脈閉塞症（発症 10 日以内）の適応が承認されると同時に、これまでの低用量製剤が削除された（再評価 1986.1.30）。さらに 1988 年には高用量による急性心筋梗塞（発症 6 時間以内）が追加承認された。ウロキナーゼは循環血中でプラスミノーゲンを活性化するので大量投与時にはフィブリノーゲン分解も進み出血傾向をきたす場合がある。しかし一方、血管壁に存在して血流停滞時に放出される組織プラスミノーゲン アクチベーター（t-PA）はフィブリンに親和性が大きく血栓局所で作用するため、より目的に叶っているとして t-PA の製品化には多くの研究が行われた。1990 年以降、ヒト線維芽細胞の培養によるチソキナーゼ（1991 年承認）、チャイニーズ ハムスター卵巣細胞の遺伝子組み換えによるアルテプラーゼ（1991 年承認）、ヒト線維芽細胞の t-PA の cDNA をマウス細胞で発現させたナテプラーゼ（1996 年承認）、ヒト・メラノーマ細胞の t-PA の構成アミノ酸を一部変換した cDNA をハムスター腎あるいは卵巣細胞で発現させたデュテプラーゼ（1993 年承認）、モンテプラーゼおよびパミテプラーゼ（いずれも 1998 年承認）が次々に製品化された（デュテプラーゼは承認はされたが現在販売されていない）。

t-PA の医療への応用の試みはベルギーの研究が先行したが、医薬品としての開発は米・日・英が中心で生産方法を工夫したり、構成アミノ酸の部分変換によって持続性を向上させて新規性を主張したり、特に特許競争の激しかった分野である。

また、t-PA に対抗してウロキナーゼよりフィブリン親和性の高いプロウロキナーゼ（ナサルプラーゼ）が、ヒト線維芽細胞により生産され製品化された（1991 年承認）。

t-PA とナサルプラーゼの適応は、現在のところ急性心筋梗塞（発症 6 時間以内）のみである。

総括

止血薬および抗血栓薬について、1950 年以降のわが国における新薬開発の経緯を辿っ

た。

1) 止血薬の開発は血管強化、凝固促進および線溶抑制の 3 方向のアプローチで行われた。血管強化薬ではアドレナリンの生体内酸化産物アドレノクロムを原点として、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウムおよびメシル酸アドレノクロムモノアミノグアニジンが開発され、凝固促進薬では凝固因子トロンビンや蛇毒酵素ヘモコアグラーゼが開発され、低プロトロンビン血症による出血に対してビタミン K₁（フィトナジオン）およびビタミン K₂（メナテトレノン）が製品化された。線溶亢進性の出血に対しては日本の独自研究によって抗プラスミン薬イプシロンアミノカプロン酸およびトラネキサム酸が開発された。

止血薬の開発は 1960 年代で終了した感があり、その後のこの領域の新薬の開発はない。

2) 抗血栓薬の開発は抗凝固、抗血小板および線溶促進の 3 方向のアプローチで行われた。抗凝固薬ではヘパリンおよびビタミン K 拮抗薬のワルファリン カリウムの開発が先行し、最近になって低分子ヘパリン類および蛇毒酵素バトロキソビンが開発された。さらにメシル酸ガベキサート、メシル酸ナファモスタット、アルガトロバン等のプロテアーゼ阻害薬が開発された。血小板凝集阻害薬ではアスピリンの抗血栓薬としての再開発があり、塩酸チクロピジンおよび PGE₁ と PGI₂ 誘導体など数種のプロスタグランジン類が開発され、さらにオザグレル ナトリウム、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、塩酸サルボグレラートが開発された。血栓溶解薬では尿ウロキナーゼの開発と再評価が行われ、また最近になって細胞工学や遺伝子組み替え等の技術開発に支えられて、組織ウロキナーゼおよび数種の組織プラスミノーゲン・アクチベーターが開発された。抗血栓薬領域の創薬および改良研究では日本企業の貢献が目立った。

なお、抗血栓薬の開発は、現在も新たな分子標的に対して活発に行われている。

引用文献

- 1) 医薬品情報提供ホームページ <http://www.pharmasys.gr.jp> : 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 (2002.8).
- 2) 日本医薬情報センター編 : 医療薬, 日本医薬品集, 第4~25版, 薬業時報社, 東京 (1978~2002).
- 3) 薬業研究会編 : 保健薬辞典, 昭和47年~平成14年版, 薬業時報社, 東京 (1972~2002).
- 4) 委員会編 : 最近の新薬, 第1~50集, 2000~2002年版, 薬事日報社, 東京 (1950~2002).
- 5) 安孫子雍史 : 血液の薬理, 薬物学 (高木敬次郎, 小澤 光編著), 南山堂, 東京, pp. 535~562 (1984).
- 6) Charles A. Owen, Jr.: A History of Blood Coagulation, Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, Minnesota (2001).
- 7) 岡本彰祐編著 : 世界を動かす日本の薬, 築地書館, 東京 (2001).

Summary

The developments and trends of hemostatic and antithrombotic drugs in Japan were investigated chronologically for the last 50 years after the 2nd World War.

1. Hemostatic drugs are classified into three groups ; capillary stabilizers, blood coagulants and antifibrinolytics.

1) As to capillary stabilizers, flavonoid (rutin, 1949), adrenochrome derivative (carbazochrome, 1954) and conjugated estrogen (Premarin®, 1964) were introduced therapeutically. Especially, the soluble types of adrenochrome compounds (Adona® 1956, S-Adchnon®, 1962) were devised and used widely in Japan.

2) Drugs concerning blood coagulation, thrombin, introduced in 1953, and hemocoagulase, a snake venom introduced in 1966, were used clinically.

V.K. groups producing various coagulation factors were introduced as V.K₁ (phytadione, 1962) and V.K₂ (menatetrenone, 1972), and they were admitted in "The Japanese Pharmacopoeia" (editions 8 and 14, respectively).

3) Regarding antifibrinolytic drugs, Japanese researchers have made remarkable contributions. ϵ -Aminocapronic acid (Ipsilon®, 1962) and tranexamic acid (Transamin®, 1965) were developed and used for various abnormal bleedings or hemorrhage associated with plasmin over-activation. Tranexamic acid also proved to suppress inflammations of the throat such as tonsillitis, pharyngitis or laryngitis.

2. Antithrombotic drugs are also divided into three groups ; anticoagulants, antiplatelet drugs and fibrinolytics.

1) The anticoagulants used therapeutically by injection are heparins (Na-salt, 1951; Ca-salt, 1962) and low-molecular-weight heparins such as dalteparin (1992), parnaparin (1994) and reviparin (1999). The low molecule compounds are superior to the original heparins in reducing the risk of bleeding.

As oral anticoagulants, coumarin derivatives, dicumarol (1950), ethylbiscoumaracetate (1954), phenylindandione (1956) and warfarin (1962) are known. Warfarin potassium is the main drug for oral therapy of thromboembolism lately. Gabexate mesilate (1989) and nafamostat mesilate (1989) were developed in Japan and used for DIC and acute pancreatitis to inhibit protease enzymes. Argatroban is a unique anti-thrombin product developed by Japanese researchers in 1990, and is used for vascular or cerebral thrombosis.

2) After noticing in 1968 that aspirin inhibits platelet aggregation and prevents myocardial infarction, projects for developing antiplatelet drugs were initiated worldwide. Ticlopidine, originally developed in France, was introduced in 1981 and prevailed widely in Japan for reducing the risk of thrombotic stroke.

Aspirin itself was recognized by the FDA (USA) as an antithrombotic drug in 1988, and was also approved by Japanese authorities in 2000.

PGE₁ clathrate compounds have also been developed as antiplatelet drugs ; alprostadil alfadex for injection (1979), and limaprost alfadex for oral use (1988). The

PGI₂ product, beraprost sodium, for oral use followed them in 1992. Other anti-platelet drugs with unique mechanisms were explored in Japan : Ozagrel (1988), which inhibits TXA₂ synthetase, cilostazol (1988), which inhibits cAMP phosphodiesterase, and sarpogrelate (1993), which blocks 5HT in platelets, are the notable drugs in this field.

Ethyl icosapentate, from fish oil, is available for antiplatelet therapy.

3) Concerning the fibrinolytic system, plasminogen activators are useful for thromboembolism. The streptokinase from bacterial origin developed in the USA and Europe was not introduced, and urokinase (1965) was the first plasminogen activator developed in Japan. Then tissue plasminogen activators (t-PA) tisokinase

(cell culture, 1991), alteplase (genetical recombination, 1991), nateplase (genetical recombination, 1996), monteplase (1998) and pamiteplase (1998) were developed and approved for acute myocardial infarction. Nasaruplase (prourokinase, cell culture, 1991) was also approved for the same indication.

While the development of the hemostatic drugs ceased in the 1960s, avid project studies for antithrombotic drugs including fibrinolitics began in the 1980s and are progressing now towards new molecular targets. This may be due to the increasing tendency of cardiovascular thromboembolic diathesis in Japan.

(The figures in parentheses are the years approved by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare.)

ミルラとミイラ, カミルレとカミツレ

内 林 政 夫^{*1}

Myrrh and Mummy, Kamille and KA-MI-TSU-RE

Masao UCHIBAYASHI^{*1}

(2003年3月5日受理)

1. ミルラとミイラ

没薬（ミルラ）と木乃伊（ミイラ）が別々に日本に渡来したとき、それぞれがミイラとよばれて混乱した。

ミルラ、没薬：イエスの誕生を知らせる星を追って、占星術の学者たちがベツレヘムに向かった。星の動きの止まったところで家に入ると、幼子（おさなご）は母マリアと共にあり、彼らはひれ伏して幼子を拝み、宝の箱を開けて、黄金、乳香、没薬を贈り物として捧げた。マタイによる福音書の一節である。

古代エジプト以来、没薬（モツヤク）は乳香とともに最もよく利用された香料、薰香料であった。薬用にも供せられた。

テオフラストスはリバノス（乳香）、スミュルナ（没薬）、バルサモン（バルサム）を三大香料として記述する。ディオスコリデスはスミュルナ（smurna, smyrna）とし、プリニウスはミルラ（myrrha）として詳細に説明を加えた。両者はセム語系の言語由来で、アラビア語、ペルシア語 murr, アラム語 mûrâ (ともに苦いの意味)から、フェニキア語 môrâh, ラテン語 myrrha となった。英語 myrrh, ドイツ語 Myrrhe, フランス語 myrrhe, ポルトガル語 mirra, オランダ語 mirre である。

ギリシア伝説に、ビーナスが愛した美少年 Adonis の母親 Myrrha の名ができる。もとの名を Zmyrna, Smyrna といった。小アジアに古代ギリシアの植民都市スミルナ Smyrna, Smurna (現在トルコの Izumir) があった。彼女は父親のキプロス王と不倫な関係を結んだことが知られて、その姿を木に変えられてしまった。時がたち、その木の幹が裂けて Adonis が生まれた。その木は zmyrna の木、さらに myrtos の木とよばれるようになった。そして、それから滲出する樹脂が myrrha とよばれた。こんにち、その植物はフトモモ科ギンバイカ属 *Myrtus* のギンバイカ *M. communis* で、英語 myrtle である。

生薬ミルラ、モツヤク、没薬はカンラン科モツヤク属 *Commiphora* (*Balsamodendron*) のモツヤクジュ *C. myrrha*, アラビアモツヤク *C. abyssinica*, また *C. schimperi*, *C. serrulata* などからえられる樹脂である。

中国では没薬は開宝本草(974)に収載され、初出は藥性論(640ころ)のようである。本草綱目(1578)では没薬は末薬ともいい、没も末も梵語であるとされている。没、末の音は、6~10世紀にはそれぞれ [muôt, mbuôt], [muat, mbuat] であったが、本草綱目の時代から現代まで共に [mo] である。本草綱目

^{*1} 武田科学振興財団 Takeda Science Foundation. Juso, Yodagawa-ku, Osaka 532-8686.

は梵語（サンスクリット）由来とするが、異論がある。没は*mut, あるいは*mur, 末は*mwat, mwar, あるいはmarで、中国への到来が宋代ならアラビア語(murr), 到來が唐代かそれ以前ならペルシア語(mor)の何らかの祖語からの音写であるという説である。

日本でいうモツヤクは漢字没薬の呉音読みである。

ミイラ、木乃伊：防腐処置をほどこした死体ミイラは、英語名mummy、ドイツ語名Mumie、フランス語名momie、ポルトガル語名múmia、オランダ語名mummieである。

アラビア語、ペルシア語mūm(蟻)からのmūmiyah(保存処置をした死体)が、中世ラテン語でmumiaとなって諸言語にひろまつた。死体処置に蟻が用いられたことに発している。中国ではポルトガル語の音を写して木乃伊[mu-nai-i]とした。別に、mūmはアラビア語で瀝青(ピッチ)を意味するようになり、ピッチが防腐保存に用いられたことによるとの日本での説もある。

中国ではミイラを蜜人ともいう。輟耕録(1366)は次のようにいう：

イスラムの地に七、八十歳の老人があった。みずから身を捨てて民衆を救い助けようと願いをこめ、飲食を絶って、ただ身を清め、蜜を食するのみであった。歳月が経って大・小便はすべて蜜だけになった。そして、やがて命を終えた。土地の人たちは死体を石棺に収めて蜜で満たし、棺の蓋の封を守る年月を書き刻んで地中に埋葬した。百年後に封を切って開けたところ密剤になっていた。…これを俗に蜜人といい、外国では木乃伊という。

この記述が木乃伊の表記の最初とされる。本草綱目は、この文章を引用するが、果してそのようなものがあるのか否かわからないといっている。

さて日本では、没薬のラテン語myrrhaからのポルトガル語mirra、オランダ語mirreが伝わってきて、これをミイラと読んだ。顕偽録(1630ころ)に、彼の洞の内にて、セス(イエス)キリストを見つけ、ミイラ(という

薬なり)、乳香、金を捧げてあがまれけるなりーとある。先述のマタイ伝の一節である。通航一覧には、慶安3年(1650)3月7日、両上様へオランダ屋形(やかた)よりはじめて使者をもって進物…みいら百目一とある。また、八十翁疇昔話(1750ころ)は、六、七十年以前、ミイラという薬、大いにはやり、歴々の諸大名も呑むーという。

他方、没薬(ミイラ)がヒト、動物の死体の保存に防腐剤として使用されていることを知って、そうした死体をミイラとよぶようになった。そして混同がおこった。

多識篇(1612)に、木乃伊は美知比登(ミツヒト、蜜人)といい南蛮人はいま美伊羅というと/or/る。そして、大和本草(1709)は、本邦の先輩は木乃伊をミイラなりとする。しかるに紅毛医(オランダ医師)のいうには、ミイラは木乃伊にあらずという。これ何か知らずーと困惑する。そして、続いて打撲折り傷などに外用、また酒湯にして内服するものと説明がある。

和漢三才図会(1715)には、没薬(モツヤク)は末薬、女伊羅(メイラ)であるとし、本草綱目を引用して、ペルシア産、いま海南諸国と広州にあるという。そして、日本では1765-70年ころには、ミイラ取りがミイラになるという諺がすでに語られている。

結局、日本では防腐処置死体がミイラ、薰香料はモツヤク(没薬)ということになった。

日本で木乃伊をミイラと読ませても音の関係はない。

2. カミルレとカミツレ

カモミレ、カミルレが日本に到来してカミツレとよばれるようになった。日本名だけに[ツ]音が挿入されたのはなぜだろうか。

生薬カミツレ、カミツレ花chamomillae flosはキク科シカギク(カミツレ)属のMatricaria chamomilla L. の頭状花の乾燥品である。

英語名camomile, chamomile、フランス語名camomille、ドイツ語名、オランダ語名Kamilleであり、日本ではカミツレとよぶ。

日本語名のみに〔ツ〕の音が挿入されたのは、結論的にいと、漢字への転写が発音を誤らしたためである。

日本人のこの生薬との文字上の遭遇は、ショメール家庭百科辞典（オランダ語版、1743）、ボイス学芸辞典（1774）とともに *Kamillen* とあるのが最初であろう。小野蘭山（1810没）は大和本草批正で野菊の解説に「蕃薬かもめーり」と書いている。これが日本語の最初らしいが、オランダ語から最初に漢字にしたのは、宇田川榛斎のようで、遠西医方名物考（1822-25）に加密列（カミッレ）として記述される。その説明をみると：

加密列カミッレ蘭

「カモミルラ」又「マトリカリア・カモミルラ・リンナ」羅、「カミル」蘭の項に加密列が18回でてきて、「カミッレ」とふり仮名がそえてある。オランダ語 *kamille* の二重子音 [-ll-] は、[ka-mil-le] と促音で発音される。[-ミッレ] は正確な音写である。

ところが、この促音が仇をなすことになる。漢字で密をあてたために「ミッ」と読ませたいところが、由来を知らない人たちによって「ミツ」と書かれ、読まれることになった。漢字の密（吳音ミツ、漢音ビツ）を促音読み「ミッ」とする例は珍しくない。密集、密閉、密告、密書、密室などがある。

また当時、密、蜜が〔ミ〕の音の転写に用いられていた。有名な舎密開宗（1837-39）は「セーミ、セイミ」と読まれた。舎密加「セーミカ」（1834）であった。中国で密の音は元代には [miði] であったが、以後は現代まで [mi] である。舎密は中国読みでは [shè-mi] となる。

カミッレからカミツレへの移行を眺めてみよう。宇田川榛斎はそのあと10年ほどして1834年に植学啓原と遠西医方名物考補遺をだす。加密列のふり仮名が、前者では「カミルレ」であるが、後者では「カミルレ」、「カミレ」、「カミッレ」が区別なく使用されるばかりか「カミツレ」とみれる「ツ」の少々大きなふり仮名もある。（版木製作者の甘い読

みとりとみておこう。）榛斎自身も用語を確立させていない。

年代別に追うと漢字の加密列のふり仮名として（1832を除く）：

- 1822 遠西医方名物考 カミッレ
- 1826 和蘭内外要方 カミレ
- 1832 居家備用 加密爾列（ふり仮名なし）
- 1834 植学啓原 カミルレ
- 1834 遠西医方名物考補遺 カミルレ、カミレ、カミッレ、（カミツレ）
- 1837 泰西薬名早引 カミルレ、カミルレン、カモミルラ
- 1844 蘭葉手引草 カミッレ
- 1845 異国草木会目録 カミルレ
- 1856 ワートル薬性論 カミルレ、カミルレン、カモミリラ

- 1857 扶氏経験遺訓 カミッレ
- 1862 穀氏薬編 カミツレ

こうして明治時代（1868-）にはいる。

国語辞典では、言海（明治22-24）と山田美妙辞書（明治26）はともにカミツレの項をあげ、カミッレを見よとする。カミツレがすでに一般に用いられていることを知る。落合直文辞書（明治34）では、カミツレはオランダ語カミルレの訛りであると説明している。

とはいって、明治時代の英和辞書は、ほとんどすべて加密列（カミルレ）でとおしており、カミツレの訳語が出だすのは大正に入ってからのことである。薬品名の字典では、カミルレ、加密兒列が大正時代も使われていた。大言海（昭和7）も加密兒列としている。

日本薬局方での扱いをみると、最初（明治19）「加密爾列 *Chamomilla*」で仮名書きはなく、2版「加密爾列花 *Flores Chamomillae*」が3版で「カミルレ花 *Flores Chamomillae*」と仮名書きとなる。4版（大正9）の註解書に「カミルレ花はカミツレ *Matricaria Chamomilla L.* という菊科植物の花である」と説明する。カミツレの名が大正に入ってひろまり出していた証拠である。そして、5版（昭和7）で「*Flores Chamomillae* カミツレ花 カミルレ花」と改名される。改名の理由はないが、6版（昭和26）の註解書に、カミツレ

はカミルレの転化名であるとかたづけてい
る。こうしてカミツレが法定の名称となっ
た。7版で「カミツレ Chamomilla」となり8
版(昭和46)で姿を消した。

この植物はヨーロッパから西アジアに分布
し、野生とともに古くから栽培されてきた。
ディオスコリデスはアンテミス anthemis と
して3種をあげている、そして、leucanthem-
mon(白い花), 春に花をつけるのでeranthe-
mon(大地の花)ともよばれ、またこの植物の
香りがリンゴ(melon)の香りに似るのでカメ
メルムchamemelum(土地のリンゴ)ともよ
ぶとする。Anthemis, anthemonの語はギ
リシア語の花ánthosに由来するとされる。
頭花の乾燥品が薬用にされることによる。

プリニウスも同様に、アンテミスについて、春に花をつける leucanthemis, leucan-
themum, そして eranthemis の名をあげ、またリンゴ(málum)の香りがするのでカマエ
メロン chamaemelon(土のリンゴ)とよぶ。
また melantheon(甘い花)ともいうとする。

この植物はギリシア語で khamaimelon と
よんだ。印欧祖語 *ghdem-, *ghdom- (土地,
地面)からのギリシア語 khamai は、地面
に、地上にという意味で、地面に低く生育す
ることをさした。印欧祖語 *melo- (小動物)
からの melon はリンゴで、この植物の花の形
と香りがリンゴのものに似ていた。低くは
うように生えるリンゴに似た植物といふこと
であった(実際には高さ 40~70 センチメー
トルになる)。なお、ギリシア語 khamai-
(chamai-) は、小さいの意味であるとするも
のがあるが根拠にとぼしい。

ラテン語で chamaemelon から camomilla と
なり、古期フランス語で camomille(現在
も同じ)から14世紀に英語に入って camo-
myle, camomile となった。英語で語頭を
cha- とする綴りは主として薬用の場合に使
われる。

ドイツ語で Kamille は、ラテン語 cha-

maemelon, chamomilla から中期高地ドイ
ツ語で camille となり、こんにち Kamille で
ある。ラテン語 chamomilla の語中にある二
つの -m- のうちの -mo- を略して口調をよく
したことがうかがわれる。

シェークスピアのヘンリー四世劇(一部,
1597)に、カミツレは踏まれれば踏まれるほ
ど、ますます生長し繁茂するが、若者は無駄
に月日を送るとたちまち駄目になってしま
う—というフォールスタッフのせりふがある。
坪内逍遙は加密爾列草と訳している。むかし
プリニウスは、サフランは踏まれ、いためつけ
られることを好み、潰されるほどよく生育す
ると記述した。これが諺のようになり、
シェークスピアはサフランをよりなじみ深い
カミツレで置き換えたものである。

サムエル・ジョンソン英語辞典(1755)に、
この植物は以前は緑の散歩道に植えるのに大
きな需要があったとあり、シェークスピアの
いうように踏まれる草であったことを示して
いる。

中国でも、この植物の到来は古くないらし
く、湖南薬物志に母菊、別名 欧薬菊、洋甘
菊として花もしくは全草が生薬とされる。

Summary

Myrrh and mummy were separately intro-
duced into Japan and were individually called MIIRA in Japanese for a certain
period of time, during which some confu-
sion ensued. Later, it was settled to call
them MOTSUYAKU for myrrh and
MIIRA for mummy. The etymology of
related terms is discussed.

Camomile (English) or Kamille (Dutch)
was brought to Japan and named KAMI-
Tsure with the "ts" sound inserted. This
insertion was the outcome of a popular
misunderstanding of the phonetic trans-
cription of the Dutch word. The etymol-
ogy of related terms is also discussed.

トランスマニナーゼ測定試薬初の国産化 その変遷と経過を辿る

杉 山 茂^{*1}

First Domestic Production of Transaminase Assay Reagents

Shigeru SUGIYAMA^{*1}

(2003年3月31日受理)

1. はじめに

アメリカにおいては、昭和25年(1950)前後から血中の各種の酵素を測定し病気の発生、進行を知る傾向が顕著になっていた。同時にアメリカの試薬会社が各種の酵素や蛋白を測定する試薬のキットを発売しており、とくにシグマ社やディド社、ベーリンガー社やハイランド社が有名であった。

日本でもアメリカの推奨によって中央検査室が、国立東京第一病院(現国際医療センター)を始め、公立、私立大学病院から各種有名大学病院に普及して行き、担当者は血中トランスマニナーゼ等生化学検査を行う必要が迫られていた。それに対して初めは各病院とも海外文献から、自前で測定試薬を作っていたが次第にアメリカの測定試薬キットに頼るようになった。

日本では昭和33年(1958)三光純薬株式会社が、シグマ社の「トランスマニナーゼ測定試薬キット」を輸入し、またハイランド社からラテックスを使用の「リウマトイド測定キット」を導入した。当然需要が急増し同社はシ

グマ社から「乳酸脱水素酵素・LDH測定試薬キット」、ハイランド社から「ベータリポ蛋白測定試薬キット」、「GG・テスト」、「TA・テスト」等を輸入し、大きな利益を得た。

この海外からの測定試薬の問題点は、第一は値段が高いこと、トランスマニナーゼの内GOTだけの試薬キットは50回分で1万円だった。第二はアメリカ製試薬の構成成分の濃度、純度が明白でなく各病院の自製のキットと較べてばらつきが多く活性血値が違い各病院間の値との相関が一定でなく、その標準化ができないことであった。

当時ヤトロン社の開発・販売の責任者であった著者は、東京医科歯科大学の原一郎講師の化学指導を受け、後の日本臨床病理学会の初代会長の小酒井望(順天堂大学教授)、林康之(順天堂大学教授)の勧めでまずトランスマニナーゼ試薬の国産化に着手した。開発後のキットの普及には、標準化の点で日本消化器病学会・肝機能研究会の幹事茂手木皓喜(東京大学中央検査部部長)の応援も受けた。初めての日本の臨床検査薬製造会社の登場であった。

*1 株式会社カイノス KAINOS LABORATORIES, INC. 2-1 Yushima 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033.

2. トランスアミナーゼ

トランスアミナーゼ（現在はアミノトランスフェラーゼと呼ぶ）は、アミノ酸とアルファケト酸とのアミノ基を触媒する酵素であり、多くの種類があるが、臨床上重要なのはグルタミン酸オキザル酢酸トランスアミナーゼ（GOT : L-Aspartate ; 2-oxogutarate aminotransferase ; AST）とグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT : 1-Alanine ; 2-oxogutarate aminotransferase ; ALT）の2種である。GOTは心筋、肝臓、骨格筋等に、GPTはこれより低いが肝臓に高濃度に存在し

表 1 正常人各臓器のトランスアミナーゼの分布

組織	単位/湿重量	
	GOT	GPT
心臓	156,000	7,100
肝臓	142,000	44,000
骨格筋	99,000	4,000
腎臓	91,000	19,000
脾臓	28,000	2,000
骨髄	14,000	1,200
肺臓	10,000	700
血液	20	16

（表1）、心筋、肝臓が障害を起こすと、これらの酵素が大量に血液中に逸脱してくる。臨床的には急性肝炎の場合血清中で GOT、GPT が著明に上昇し、心筋梗塞の際には GOT が血中に増える等診断上有力な指標としてその価値は確立されてきた^{1~6)}。

当時わが国では血清肝炎が流行して大きな問題になっていた。また検査室で使いやすい測定法が普及した。歴史的には GOT が心筋に多いことから LaDue ら¹⁾が心筋梗塞の血中の上昇を測定したのが始まりであった。

3. GOT・GPT 測定法の変遷

2,4ジニトロフェニルヒドジン比色法—ライトマン・フランケル法⁸⁾は分光光度計があり普及していない時期にライトマンらがルーチン検査用として、分離操作を省き、しかも検査目的に耐えうる条件を工夫して簡易な術式に纏めたものでケト酸の2,4ジニトロフェニルヒドラゾンをアルカリ発色させ（補遺1）、比色計で測定しかつ標準的なカルメン単位に換算できることを示した（図1、図2）。我が国でも新谷和夫（東京通信病院）がほぼ同時に同様の結果を得ている^{9,10)}。

古くは濾紙クロマトグラフィ法、電気泳動

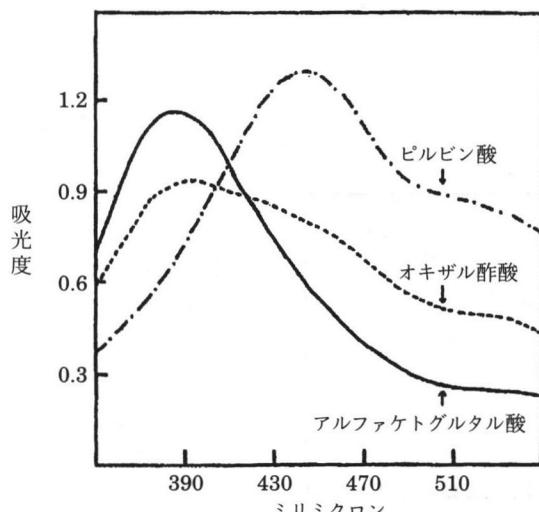


図 1 トランスアミナーゼ測定
2,4ジニトロフェニルヒドラゾン添加の3種の物質を
ベックマン分光光度計で分離計測したもの。

法から比色法、蛍光法等が開発されてきたが現在は共軸酵素外部法（UV 法かカルメン法⁷⁾）に集約されている。これは LaDue ら¹⁾が最初研究に用いた方法で、ケト酸を NDH (GOT), LDH (GPT) と NADH の共存下で還元し、NADH-NAD の酸化に伴う吸収減少速度を分光光度計で測定するもので、今日これが標準検査法になっている（補遺 2）。

著者らが提案を受けたのは、後者のライトマン・フランケルの術式で東京大学中央検査部の茂手木皓喜から示された方法であった。キット内はアミノ酸以外はすべて自社内で製造したものである。ヒントはアメリカのシグマ社のシグマ-フランケル法（ライトマン・フランケル法の変法）であった。このような便利なキットシステムがあるということや、既製品で漏れない瓶が容易に出回っていることに感心した。日本製の瓶からはしおりゅう液漏れがあって実際に悩まされた。工業力の差異を物語る。アミノ酸やグルタミン酸等の腐敗も問題であったが、パラオキシ安息香酸のエステル類の添加で割合早く解決した。

このキットは、昭和 37 年（1962）三光純薬 KK から発売され、トランスアミナーゼ測定キットの国産第一号となった。その推進力は中央検査室の普及と、また GOT, GPT 各百回分があわせて 1 万円という外国品に比べて安価な価格設定にあった。

以後多くのキットメーカーが市場に参入して本法は広く使われるようになった。その背

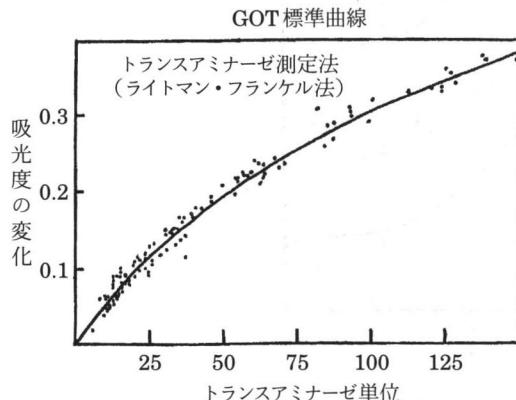


図 2 トランスアミナーゼ測定法（ライトマン・フランケル法）

景には 1961 年（昭和 36 年）設立された日本消化器病学会の肝機能研究班が、肝機能検査の標準化により共通の基準でその検査結果を判断したいという理念の下に、標準検査法の検討を始め 1964 年（昭和 39 年）簡便で実用的な観点からライトマン・フランケル法（測定温度を 40°C から 37°C にした変法）を採用したことがあげられる¹¹⁾。

ライトマン・フランケル法の特徴は前述のように実用本位の簡易法としてアレンジされている反面、分析法の常道から外れたデリケートな条件を採用しているため、操作上細やかな配慮が必要とされる。北村元仕（虎の門病院）らは¹²⁾これらを詳細に検討して発表した。

主な点は次のような点である。1) 呈色試薬 (2,4-DNPH) の濃度が盲検値を低く押さえるため総ケト酸濃度の 2 分 1 マイクロモルに過ぎず、添加物のズレなどわずかな条件の差異によって盲検値が大きく変動する。2) アルカリ濃度、その添加速度および比色時の温度で大きく変動するなどである（表 2）。

さて本法の普及が進められる過程で、また検査におけるデータ管理の導入に伴って測定値のばらつきが問題化してきた。これは前述のごとく本法の基本的な問題でもあるが、さらにメーカー差、ロット差、引いてはライトマン・フランケル法とカルメン単位の不一致

表 2 誤差の要因と大きさ (GOT)

要因	誤差の大きさ	
	20 単位 (%)	80 単位 (%)
ピルビン酸の不足	10%	10↑ 17↑
孵置時間の延長	5 分	11↑ 12↑
孵置温度の上昇	3°C	13↑ 14↑
NaOH の添加速度	5→20 秒	10↑ 2↑
比色時間の短縮	30→10 分	2↑ 10↑
検量線作成時のくい違い	α-KG 不足	1↑ 3↑
	DNPH 不足	46↑ 50↑
	NaOH 不足	30↑ 8↑
	室温低下	5↑ 1↑
	比色時温度上昇	12↑ 4↑
	NaOH 添加速度 (検量線 5°, 検体 20°)	7↓ 2↓
	比色時間 (" 30', " 90')	5↑ 4↓

への疑問に発展した。これはピルビン酸の濃度を厳密に2ミリモルにすべきであるという分析学者の主張を取り入れたため、従来の臨床データとの不一致の問題が浮上したという一面もある。

これは臨床検査および試薬における検査値の普遍性、データの継続性の点から重要な問題である。

これに対して北村らが¹³⁾市販キットの品質の混乱、測定操作法の吟味¹⁴⁾を指摘し、茂手木らによる基準値の検討¹⁵⁾北村らのライトマン・フランケル変法における変換係数の改定等の一連の詳細な研究、検証の積み重ねにより各社キットの曲折の様子が明らかになった。昭和44年(1969)日本消化器病学会・肝機能研究班により「測定操作法補遺」が発表され総括がなされた¹⁷⁾。北村らは、8社9種のキットについて各試薬濃度を定量し(データ差一最大100%)に及ぼす影響を検証された。とくにピルビン酸2ミリモルを基準として80~100%に及んだ。

こういうばらつきの原因は、ライトマンらが使用したピルビン酸の濃度が低かったこと、従ってその方法を踏襲して作られたシグマ社のピルビン酸濃度が80%であることが推定され、その後同社では一定の測定値が得られるようその濃度をそのまま維持し「シグマ・フランケル単位として今日に至った」と考えられる。

4. 国産品の販売上の困難

ヤトロン社のピルビン酸の濃度は100%近く、従ってシグマ社の標準曲線はなだらかな線を描くのに、ヤトロン社のそれは格段に立ってくる。当然単位はシグマ社のそれに較べて高くなる。これは販売者にとってユーザーに説明するに当たり、非常に問題になった。この化学的問題は、医師にとって解り難く著者は、その説明にはほとんど日本全国を回り、北海道から沖縄まで拡販に歩いた。日本の医師が国産品を取り上げ、医療の面での単位の連続性を得るのに、相当の時間を要した。

GPT標準曲線

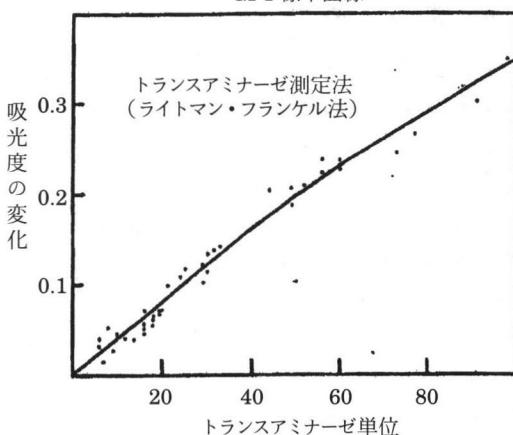


図3 比色計による吸光度の変化を、分光光度計で測ったトランスアミナーゼ単位に相関した図

5. 酵素共軛紫外部法(UV法)の検討

更に標準法として考えられる紫外部吸収法(UV法)の信頼性に対する批判もあり、各種報告を参照すると反応温度、血清の種類によるログ・フェーズの発生、基質濃度、ADHやMDH中の不純物による阻害等があげられており、中でも反応温度が大きな誤差因(1℃の増減がプラスマイナス7%の変化)と推定し、シグマ、ディド、ベーリングーのUVキットを25℃下で比較した結果同一の単位が得られ、比色法の換算単位の基準としての妥当性が立証され、そして新しい換算係数を作成した。

結局ライトマン・フランケル法ではピルビン酸濃度の不足、UV法では温度管理の不適が換算係数の偏差の原因と考えられた。

ここで日本消化器病学会肝機能研究班では当面カルメン法(その基準濃度、温度等を改変した方法が示されている)の信頼できるキットも利用しうる状態になっていたので、各国が使用する換算係数を算出することが理想的であるとの見解が示された。

結局当初シグマ・フランケル法のキットがまず普及したことが遠因で、試薬純度の向上、検査法の詳細な検討、品質管理方式の発達等技術の進歩から問題点が明らかになったもので、測定法の標準化は臨床検査の必要なステップであるといえる。

6. まとめ

紫外部吸収法 (UV 法) はその後も検討が行われ、また自動機器の発展とともに日常使用されるようになり、トランスマニナーゼ測定の国産化第一号の基礎になったライトマン・フランケル法はその歴史的な役割を終えた。その日本の国産化に携わった者として感無量の思いである。

カルメン法は基質の不足が指摘され、各国から改良された方法が提出され¹⁸⁾わが国でも独自の特徴をもった日本臨床化学会 (JSCC) 勧告法が作成されて、酵素標準物質の値づけ法として使用されている。更に JSCC 常用基準法は（測定温度 37°C ± 0.1°C）を規定している。

なお現在日本臨床検査標準協議会 (JCCLS) は国際的に通用する酵素を始め各種標準物質を販売し、検査薬の標準化に貢献している。

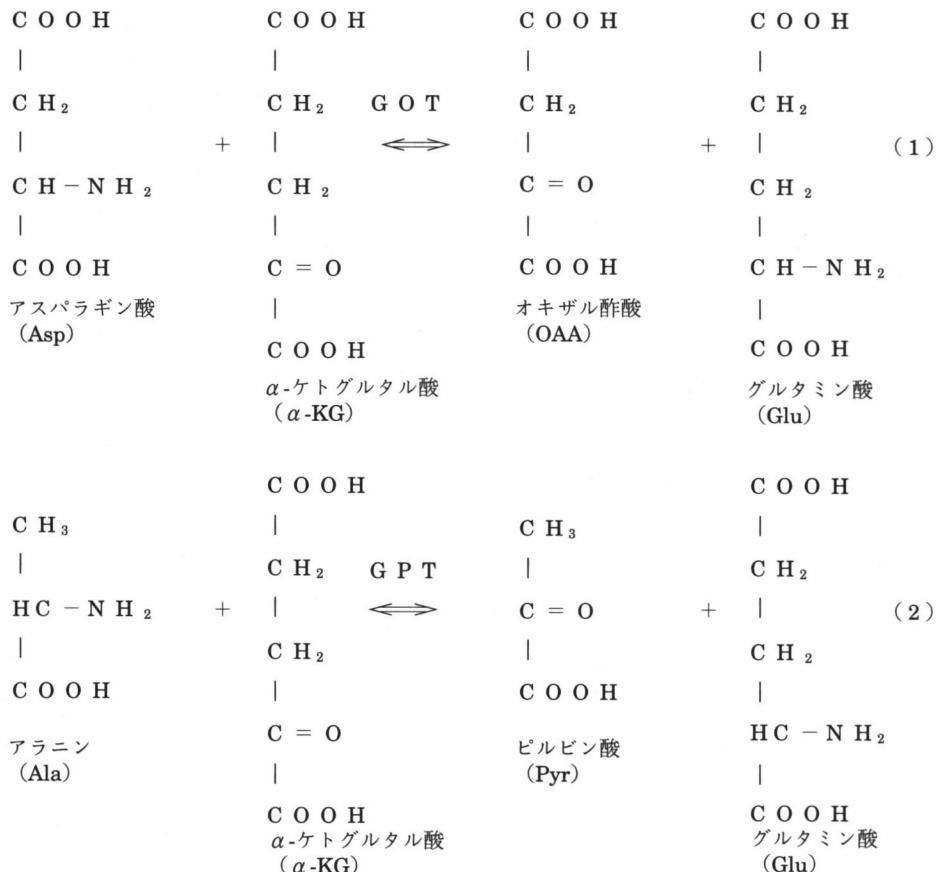
謝 辞

本稿を纏るに当たって、薬史学会の山田光男先生と川瀬 清先生に筆を入れていただき誠に有難く、重ねて御礼申し上げます。

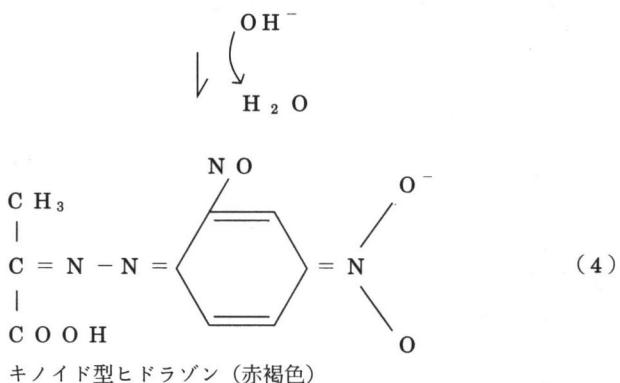
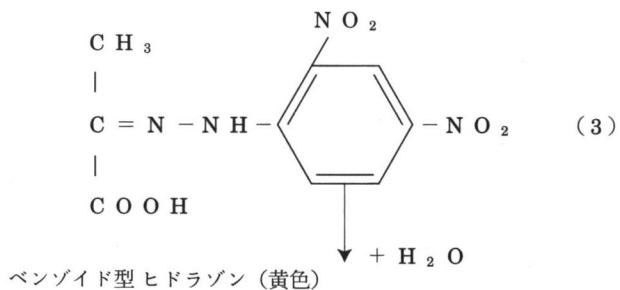
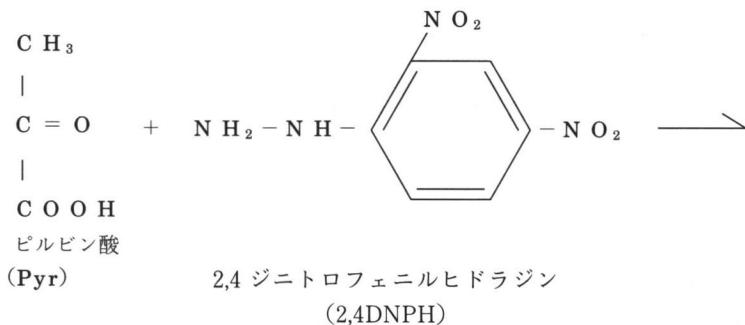
引用文献

- 1) J.S. LaDue, F. Wróblewski and A. Karmen : *Science*, **120**, 497 (1945).
- 2) F. Wróblewski and J.S. LaDue : *Ann. Int. Med.*, **43**, 345 (1955).
- 3) F. Wróblewski, LaDue, G. Jervis and J.S. LaDue : *Ann. Int. Med.*, **45**, 782, 801 (1956).
- 4) 原田 尚 : 日消誌, **55**, 591 (1958).

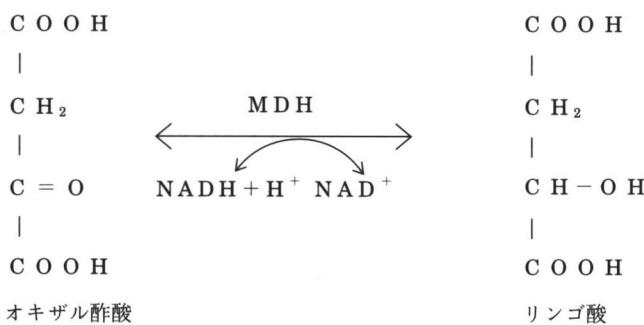
補遺 1 日本循環器病学会によるライトマン・フランケル変法^{11,12)} 酵素反応

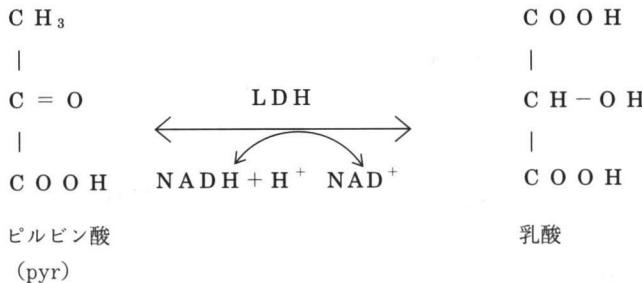


発色反応



補遺 2 酵素共軛外部法 (カルメン法)





MDH : リンゴ酸脱水素酵素

LDH : 乳酸脱水素酵素

主反応で生じたオキザル酢酸、ピルビン酸は過剰の NADH と大過剰の MDH、LDH の存在下で速やかにオキシ酸に定量的に還元されるから、GOT, GPT 活性はこれに共役する NADH の酸化速度 (340 ナノメートルの特有な減少) から求めることができる。

- 5) 竹内重五郎, 原田 尚 : 最新医学, 16, 32 (1961).
- 6) 相沢豊三, 三辺 謙, 横森弘一 : 最新医学, 16, 23 (1961).
- 7) A. Karmen : *J. Clin. Invest.*, 34, 131 (1955).
- 8) J.S. Reitman and S. Frankel : *Am. J. Clin. Path.*, 28, 56 (1957).
- 9) 新谷和夫 : 臨床病理, 5, 254 (1957).
- 10) 新谷和夫 : 臨床病理, 6, 188 (1958).
- 11) 日本消化器病学会肝機能研究班 : 日消誌, 61, 621 (1964).
- 12) 北村元仕, 中山年正 : 臨床検査, 12, 146 (1968).
- 13) 北村元仕, 手嶋豊江, 中山年正 : 医学のあゆみ, 63, 210 (1967).
- 14) 北村元仕 : 臨床検査, 16, 146 (1968).
- 15) 茂手木皓喜 : 日消誌, 65, 326 (1968).
- 16) 北村元仕, 中山年正, 秋浜知子 : 医学のあゆみ, 68, 407 (1969).
- 17) 日本消化器病学会肝機能研究班 : 医学のあゆみ, 69, 577 (1969).
- 18) 三浦 裕 : 日本臨床, 57, 320 (1999).
- 19) 日本臨床化学会 : 臨床化学, 18, 226, 250 (1989).

Summary

Ultraviolet absorption has continued to improve and has become a commonly used method. The development of automated instruments has also contributed to its use, making the Reitman-Frankel Method retire from the prominent stage it once occupied.

While the Camen Method was indicated to be short of substrates, it is now used after incorporating improvements proposed from various countries, including the JSCLC recommendation from Japan, as a titration method for the enzyme reference materials.

The JSCLC Common Standards Method ($37 \pm 0.1^\circ\text{C}$) was further provisioned through detailed examinations of its reagents and processes, and is utilized under strict conditions.

Standardization has thus evolved from more technique to what includes reference materials.

医療薬学歴史文庫

堀岡正義*

Library of History of Pharmaceutical Sciences and Practice in JapanMasayoshi HORIOKA*¹

(2003年3月31日受理)

MH フォーラムは1994年の設立以来、論文募集などにより薬剤師の研修活動を支援する事業を行ってきたが、2002年3月から新たな企画として「医療薬学歴史文庫」を設け、医療薬学の研究活動を支援する事業を行っている。

最近の医療薬学研究の進歩は目を見張るものがある。日本薬学会年会、日本医療薬学会年会、クリニカルファーマシーシンポジウム/医療薬学フォーラム等で発表される多彩な優れた研究成果を見るにつけ、今や医療薬学は基礎薬学、創薬科学、生命薬学等と並んで薬学の臨床研究の分野を確立しつつあるとの印象を深くしている。

その中心は大学病院と基幹病院であり、とくに国立大学病院を中心とする薬剤部長の教授職化、薬科大学の医療薬学大学院設置は研究の促進に拍車をかけたといえる。

医療薬学研究の発展に、これまでのリーダーたちの先駆的な貢献を忘ることはできない。これら薬剤部長が定年退職時に刊行の研究業績集には、他誌には掲載されていない最終講義、研究回顧や特別講演、さらに医療人としての哲学や後輩へのメッセージなど学ぶべき貴重な資料が多数記されている。

しかしながら、このような業績集は私的な

刊行物として関係者のみに配布されるため、一般に入手することはきわめて困難である。

そこでMH フォーラムでは、このような研究業績集またはこれに準ずる資料を収集、管理・保管する文庫を設け、関係者に公開する事業を行うことにした。

一方薬剤師職能、病院薬局、調剤学、病院薬学等の医療薬学の歴史的資料には、今日改めて教えられる事項が数多く含まれている。このような資料を収集し公開することも、21世紀に活躍する薬剤師が歴史の正しい認識の下に、将来に向かって豊かな展望を拓くために意義あることといえるだろう。

本来ならば、このような企画は日本病院薬剤師会や日本医療薬学会がとり上げるべきテーマであるが、目下のところ両会にはその予定はないとのことである。そこで関係の方々のご了解を得て、当面はMH フォーラムの事業として三菱ウェルファーマ（株）東京本社内に医療薬学歴史文庫を設けてスタートすることにした。

医療薬学歴史文庫の開設にご協力いただいた各位に感謝するとともに、本文庫のさらなる充実に皆様のご支援を賜わるようお願いしたい。

*¹ 三菱ウェルファーマ株式会社顧問、MH フォーラム代表幹事、元 九州大学教授・医学部附属病院薬剤部長、元 日本大学薬学部教授

〔蔵書の内容〕

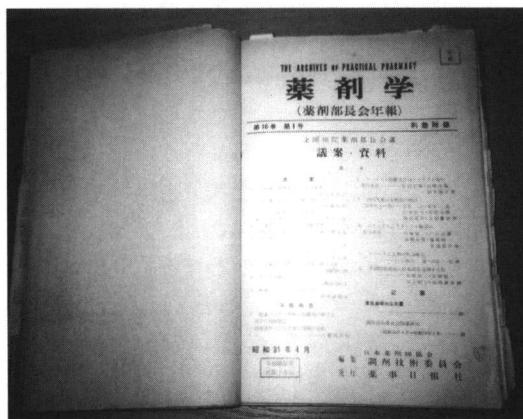
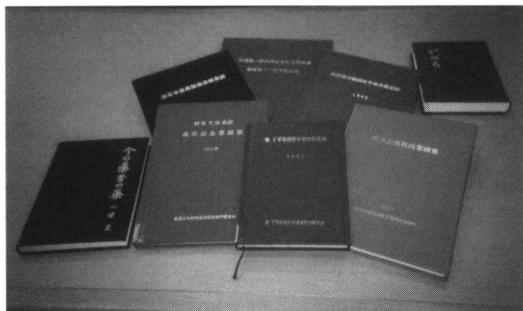
- 1) 「医療薬学の発展に寄与された方々の業績集等」

現在 68 名の 85 冊が収蔵されている。

- 2) 「医療薬学の歴史に関する資料」

薬剤師職能、医薬分業、病院薬局、調剤学、病院薬学など、医療と薬剤師、医薬と薬学の歴史に関する資料および図書なども数多く収集している。

とくに病院薬局協議会は、1890年(明治23年)の初の全国病院薬局長会議を始め、1917年(大正6年)以降毎年の会議の審議事項や報告の記録を漏れなくすべて収集、保管している。



3) 「文庫内展示」

文庫内には壁面に医療薬学の歴史に関するパネル展示も行っている。現在の展示は TDM の歴史についてだが、今後は病院薬剤師が日常の業務として取り組んでいる、DI、病歴、病棟業務、患者への情報提供、クリニックファーマシー、ファーマシューティカルケア、治験などの歴史的背景についても漸次取上げる予定である。

医療薬学の展示や収集資料から、薬剤師として歩むための教訓や新たな発想のヒントを学んでいただければ、これに勝る喜びはない。

〔ご利用案内〕

閲覧対象者：原則として医薬、医療関係者

閲覧方法：閲覧をご希望の方は予め下記にご連絡の上、お越しください。

閲覧時間：10時から16時まで(土・日・祝日を除く)

連絡先：〒103-8405 東京都中央区日本橋本町 2-2-6

三菱ウェルファーマ株式会社

医療薬学歴史文庫事務局

Tel 03-3241-4905

Fax 03-3517-1708

交通：最寄駅 地下鉄銀座線

「三越前」下車(出口 A10)

徒歩 5 分

なお、蔵書等詳しいご案内はホームページをご覧ください。

(ホームページ <http://www.m-pharma.co.jp/info/index.html>)

◆会務報告

日本薬史学会・平成15年度 評議員会・総会議事録

日時：平成15年4月19日（土）

評議員会：12時～13時

場所：学士会館分館（206号室）

評議員会：28名出席

評議員会出席者：会長・柴田承二 常任理事・川瀬 清、高橋 文、山川浩司、山田光男、理事・石坂哲夫、滝戸道夫、辰野高司、辰野美紀、宮本法子、米田該典、評議員・岩崎由雄、遠藤浩良、大橋清信、小川通孝、小澤 光、五位野政彦、斎藤元護、竹原 潤、津谷喜一郎、中村 健、福島紀子、松本 力、三沢美和、山崎幹夫、山田健二、塩原仁子、監事 杉山 茂

川瀬常任理事の司会により開会。評議員会の出席者名簿が配布された。

先ず柴田会長の挨拶があった。山川常任理事から平成14年度事業報告が説明された。薬史学雑誌37巻2号は投稿論文が少なく、年会の講演要旨が半数を占めた。評議員および会員からの論文投稿を呼び掛けることが望まれた。10月12日の富山市での年会は富山県薬剤師会の後援もあり参加者は150名を越え盛会に実施された。12月21日の三史学会の合同講演会は軌道に乗ってきたと報告された。

次いで高橋常任理事から平成14年度事業収支決算が報告された。編集、印刷、運営費の節減に努め50周年事業に充当し得る繰越金を確保できた。この平成14年度収支決算報告について杉山監事より4月9日に監査を行った結果、平成14年度収支決算報告は正確、適切であると報告された。

引き続き平成15年度事業計画案が山川常任理事から説明された。

薬史学雑誌38巻の1、2号に投稿を期待し、薬史学通信の活用を計ることを検討している。

11月15日の昭和大学での年会に多数の会員

の参加が要望された。本会の50年史の作成は当初の規模を縮小して進行していること、また本年度から投稿規定と投稿料を改訂することが提示され、総会に諮ることにされた。

また本会の副会長に辰野高司氏、評議員に塩原仁子氏を指名することが報告された。

次いで、平成15年度事業予算案が高橋常任理事から説明された。論文の投稿の増加を期待して投稿料予算と会の活性化の講演料を増額したと説明された。

以上の常任理事からの報告と説明について評議員会に計り承認された。

次いで、新副会長に辰野高司氏を選出、長年、評議員および平成14年度年会（富山市）の実施委員長として功労された大橋清信氏を名誉会員に推挙した。また平成14年度年会を担当される塩原仁子氏（昭和大学薬学部）を評議員に指名し、それぞれから挨拶された。その後、事務局担当の職員（財）学会誌刊行センターとして大角玲子氏が前任者（遠藤かおり）から引継ぎ担当することになったと報告され挨拶があった。

平成14年度（2002年）日本薬史学会事業報告

21世紀の2年目の2002年は、世界同時テロ問題の暗黒の長いトンネルの中にあり、米軍のアフガニスタンへの激しい空爆攻撃は美しい国を荒廃させ多数の難民が出た。さらに米国はイラクへの軍事攻撃の圧力をかけ続けている。小泉首相と北朝鮮の金正日総書記との会談で、北朝鮮による日本人の拉致事件が明らかにされ5名が24年振りに帰国した。北朝鮮による日本人の拉致問題と未解決問題の報道が連日大きな話題となっている。

2002年の最大の明るい話題は日韓共同開催のFIFA・W杯サッカー大会で、日韓両チームの予想以上の活躍で決勝リーグに進出して沸き立った。米国のソルトレーク市の冬季オリンピックや米国の大リーグでの日本選手の活躍も明るい話題であった。テレビ放映は野天風呂の温泉ブームとグルメ番組で賑わっている。

グローバリゼーション（アメリカ化）によ

る企業行動の多様化等は進んでいるが、米国はエンロンやワールドコムなどの巨大企業の倒産で、米国の誇るアーリストの無力を露呈した。中国やアジア諸国の経済成長の中で一人日本だけが低迷している。企業のリストラによる失業者は6%台になり日本型の終身雇用と年功序列の賃金体系は終焉し、失われた10年といわれるようになった。雪印、日本ハム、東京電力などの企業倫理にかかる不正問題。議員秘書にかかる不正で大臣や議員の辞職が続いた。内閣と自民党および民主党内の不協和音は続く。厚生労働省は8月に「医薬品産業のビジョン」を発表した。また数年来議論されてきた薬学教育改革問題も国公私立の薬学カリキュラム案は出揃った。明治初期からの基礎薬学重点教育から薬剤師を養成する医療実務者養成へ大きく路線を変えることになるかどうかは未知数である。医薬品産業の新薬開発力は基礎と治験の格差が広がり、薬学教育6年制案も低迷して失われた10年であった。

この年のノーベル賞は物理学賞が小柴昌俊氏、化学賞が島津製作所の技術者の田中耕一氏の2名同時受賞の快挙は話題を独占した。特に田中氏の化学賞は国内ではあまり評価されていなかったことは、科学技術立国を使命としている日本の科学関係の史学会にとっても反省すべき課題である。正しい科学史観で洞察することが改めて求められている。

4月13日の本会の総会講演会（津谷、中村の両会員）および田中氏のノーベル化学賞受賞に沸く富山市で、2年目になる年会は理事会と大橋実行委員長と富山県薬剤師会と連携して企画を進め、10月12日に特別講演（三宅、小橋、正橋の3氏）と12演題にのぼる研究発表により150名を超える参加者で盛会裡に実施され成功であった。13日の富山市周辺の医薬史蹟見学も晴天に恵まれ有意義であった。また12月21日の医史、薬史、獣医史の三史学会合同の講演会（本会は奥田会員）は軌道に乗ってきた。

会員の努力によって本会の機関誌「薬史学雑誌」は優れた論文で充実した内容になって

きた。第37巻は総頁188頁と充実した内容になった。研究論文は原報16編と史伝6編、年会講演要旨の特別3編、一般12編が掲載された。さらに薬史学雑誌の内容の評価を高くすることと「薬史学通信」も充実を計っていきたい。これを理事会が中心となって進めている本会の「日本薬史学会50年史」の作成に結実して新たな展開をしたい。

1. 薬史学雑誌、37巻1号（6月）37巻2号（12月）を発行

総頁：188頁、原報：16編、史伝：6編、年会講演要旨：特別講演3編：一般講演12編、会務報告2編、会員名簿、創立50周年記念事業「日本薬学史」の原稿となる原稿の他、史伝、書評などを掲載。会務報告、平成14年度事業報告と収支決算および平成15年度の事業計画と予算案。

2. 薬史学通信、No.33、No.34（各4頁）を発行

No.33：平成14年度年会プログラム、年会参加、医薬史蹟ツアー申込書、書評3件。

No.34：平成15年度総会講演会、書評2件、薬学会123年会、本会15年度年会予告。

3. 薬学会第122年会（千葉）

平成14年3月26日～28日（千葉市幕張メッセ）：薬史学関係研究発表

26日・シンポジウム：薬学改革の先導者・宮木高明先生（オーガナイザー・川瀬清）

4. 薬学会・平成14年度総会と評議員会・講演会

平成14年4月13日（土）；東京大学薬学部講堂

総会（13時30分～14時）；出席者、約80名

平成13年度事業報告と収支決算・監査報告、平成14年度事業計画と予算案の説明 講演会（14時～16時）；東京大学大学院薬学研究科教授 津谷喜一郎（医薬経済学の構造と展望）、前日本大学薬学部教授 中村 健（私の分業研究史

から見た医薬分業 30 年の動向)

懇親会：東京大学山上会館食堂

5. 薬史学会秋季年会

日本薬史学会平成 14 年度秋季年会

日時：平成 14 年 10 月 12 日(土)11 時～
18 時 45 分

会場：富山市・電気ビル・5 階中ホール；
富山市桜橋通り 3-1 (JR 富山駅徒歩 5
分)

参加者：約 150 名、参加費千円、懇親会：
電気ビル 4 階光の間、参加者、約 60 名

特別講演 1. 午前：三宅康夫 (20 世紀
の製剤技術)

2. 午後：小橋恭一 (ヒト腸
内細菌による和漢薬成分
の代謝)

3. 午後：正橋剛二 (越中蘭
方医と高岡町)

一般研究発表論文：12 演題の発表

講演要旨集：表紙厚紙、A4 判 18 頁、資
料 (越中蘭方医と高岡町) 8 頁

主催：日本薬史学会；共催：・富山県薬
剤師会、実行委員長：大橋清信

6. 薬史学会秋季年会・医薬史蹟見学ツアー

見学参加者、28 名 (富山市；広貫堂資料
館、金岡邸壳葉博物館、富山医科薬科大
学・薬学研究資料館、高岡市：瑞龍寺、
富山市内見学)

7. 薬史学会・医史学会・獣医史学会との三 学会合同講演会

12 月 21 日(土)，順天堂大学 (本会の講
演者；薬師如来と薬壺：奥田 潤)

8. 日本薬史学会・新評議員

小澤 光、黒澤嘉幸、五位野政彦、斎藤
元護、中村輝子の 5 氏を推薦

平成 15 年度 (2003 年)

日本薬史学会事業計画

21 世紀のスタートの 2001 年の米国の世界
同時テロ事件から、テロはタリバンによると
米軍は特定してアフガニスタンへ軍事攻撃し
美しい国は焦土と化し多数の難民を輩出させ
た。その後 EU の仏独とロシア、中国、アラ

平成 14 (2002) 年度 決算

平成 14 年 4 月 1 日～平成 15 年 3 月 31 日

(単位 円)

[収入の部]	2002 年度予算	2002 年度決算
前年度繰越	1,610,474	1,610,474
賛助会費	630,000	690,000
一般会費	1,400,000	1,440,000
学生会費	10,000	2,000
外国会費	0	0
投稿料	1,000,000	721,490
広告料	120,000	240,000
事業収入	100,000	210,330
雑収入	10,000	21,865
利子	100	17
寄付	0	0
合計	4,880,574	4,936,176
[支出の部]	2002 年度予算	2002 年度決算
機関誌紙発行費	2,270,000	1,952,219
編集費	20,000	2,320
印刷費	2,100,000	1,813,004
発送費	150,000	136,895
一般事業費	550,000	401,206
総会運営費	300,000	315,560
講演会開催費	100,000	20,925
学術交流費	50,000	14,721
支部活動援助費	50,000	50,000
予備費	50,000	0
50周年記念行事準備費	100,000	13,800
企画費	50,000	13,800
運営費	50,000	0
管理・運営費	330,000	219,945
事務委託費	150,000	140,489
理事会運営費	60,000	31,000
通信費	30,000	9,798
事務用品費	40,000	14,143
入送金手数料	30,000	22,465
雑費	20,000	2,050
合計	3,250,000	2,587,170
次年度繰越額	1,630,574	2,349,006
総計	4,880,574	4,936,176

平成 15 年 4 月 8 日

監事 杉山 茂 印

諸国に戦争反対が叫ばれる中で、国連安保理の決議が無いまま米英軍はセイイン政権を打倒するために3月20日にイラク戦争を起した。この年は中国と韓国の指導者が交代した。欧米と日本およびアジア諸国とイスラム国家の政治経済は混迷から抜け出して民族の対立は解消されるのかどうか。

平成からの「失われた10年」といわれる日本経済と製造業は、低迷からの脱出の年になるかどうか？世界第二の経済大国としての日本の製造業の復活と世界、特にアジアでの役割と責務は大きい。数年来の医療保険制度の在り方、診療報酬体系の見直しは厚生省の基本方針が3月末には公表され閣議決定された。4月の本会の総会講演には厚生労働省医政局経済課の高山昌也課長補佐から、昨年8月に発表された「医薬品産業ビジョン」に含めて講演をしてもらう。薬事法改正と国際化の整合性や科学技術の進展、日本の製薬会社の企業合併業務統合などがどのように進むのか大きな試練の年となろう。

大学改革問題に競争原理が導入され21世紀COEプログラムが決定された。国立大学の独立行政法人化や第三者評価の義務付け制度など大学改革は正念場を迎えており、薬学教育改革の問題は、文部科学省、厚生労働省にそれぞれの委員会が活動を始め、薬系の議員活動も活発化している。薬学生の病院および保険薬局の実務実習も軌道に乗ってきた。明治初期から続いてきた日本の薬学の教育路線は基礎薬学重点教育から薬剤師を養成するための医療実務者養成へと大きく路線を変えることになる。今年は21世紀の日本の薬学と薬剤師にとって大きな変革のスタートの年になる。

2005年の本会創立50周年事業としての「日本薬史学会50年史」は実質作成の年になる。日本薬史学会50年史の作成には財政的な裏付けが必要である。残念ながら本会の会員はようやく三百名になる小さな学会で会費も極めて低く抑えている、会員からの支援をお願いしたい。日本の薬学を正しい歴史観で洞察することが改めて求められている。

実験第一主義を標榜してきた薬学の世界に史的文化活動によって大きく変革すべき時代となつた。この意味でも本会の役割は重大になっている。

春の総会・講演会（天野会員と高山氏による2講演）および秋季年会は事業3年目になる。昨年の富山市での本会年会の成功を発展させて、11月15日に昭和大学での年会に質の高い多数の研究論文が発表されることを期待したい。年会は研究論文は口頭発表とその論文要旨を「薬史学雑誌」に掲載される。これらの論文による薬史学雑誌の質と量の向上に結び付けたい。このために本会雑誌の投稿規定などの改正を理事会で検討した。優れた多くの研究論文が会員から発表され本会の活動が活発になることを期待したい。

12月には恒例となった医史、薬史、獣医史の三史学会合同の講演会（本会は津谷会員の予定）は軌道に乗ってきた。「医」にかかわる広域の関連する三史学会合同の講演会の史学研究が新しい研究領域の開拓に結び付くことを期待したい。

1. 薬史学雑誌、38巻1号(6月)、38巻2号(12月)を発行する

総説、原報、ノート、史伝、などの投稿原稿の他、書評などを掲載する。

会務報告、平成14年度事業報告と収支決算および平成15年度の事業計画と予算案、会員名簿および投稿規定の改訂を掲載する予定。

2. 薬史学通信、No.35、No.36を発行する

本会年会（昭和大学）の発表演題プログラムおよび会務；薬学会124年会（大阪）、昭和16年度総会講演会の紹介、昭和16年度年会発表会、特に創立50周年記念事業の紹介と「日本薬史学会50年史」を紹介する予定。

3. 薬学会第123年会（長崎）

3月28日、薬史学関係、7演題ポスター発表

4. 薬史学会・平成15年度総会と評議員会・講演会

平成15年4月19日（土）；東京大学薬

学部講堂

評議員会（12時～13時）；学士会館分館
総会（13時30分～14時）；平成14年度
事業報告と収支決算・監査報告、平成
15年度事業計画と予算案、投稿規定改
訂案の説明

講演会（14時～16時30分）

日本薬史学会・天野 宏：薬剤師と医
師が激しく対立した大正期の医薬分業
厚生労働省医政局経済課
課長補佐 高山昌也：医薬品産業ビ
ジョンなど行政の動向

懇親会：東京大学山上会館（17時～18
時30分）

5. 薬史学会秋季年会

日本薬史学会・平成15年度秋季年会は、
特別講演1演題と一般研究発表（公募）
日時：平成15年11月15日（土）13時～
17時

会場：昭和大学・上条講堂

一般研究発表論文を公募：研究発表申込
締切り：平成15年6月25日（水）必着
研究発表演題、発表者氏名、講演発表者
に○、返信用はがきを付して、
申込先：113-0032 東京都文京区弥生2-
4-16 （財）学会誌刊行センター内、日本
薬史学会事務局

講演申込者に本会所定の要旨の用紙を送
付。薬史学通信、日薬誌、ファルマシア
に会告

発表論文要旨の締切り：平成15年9月
30日（火）期日厳守

論文送付先：113-0032 東京都文京区弥
生2-4-16 （財）学会誌刊行センター内、
日本薬史学会事務局

6. 薬史学会・医史学会・歯医史学会との三 学会合同講演会

12月20日（土）予定、順天堂大学医学部
8号館講堂（本会の講演者；津谷会員の
予定）

7. 日本薬史学会

投稿料および会則改訂など。本会および
地方の活動の活性化とその事業について

平成15（2003）年度 予算

平成15年4月1日～平成16年3月31日
(単位 円)

[収入の部]	2002年度予算	2003年度予算
前年度繰越	1,610,474	2,349,006
賛助会費	690,000	630,000
一般会費	1,440,000	1,400,000
学生会費	2,000	4,000
外国会費	0	0
投稿料	721,490	1,000,000
広告料	240,000	120,000
事業収入	210,330	250,000
雑収入	21,865	10,000
利子	17	20
寄付	0	0
合計	4,936,176	5,763,026
<hr/>		
[支出の部]	2002年度予算	2003年度予算
機関誌紙発行費	1,952,219	2,270,000
編集費	2,320	20,000
印刷費	1,813,004	2,100,000
発送費	136,895	150,000
一般事業費	401,206	550,000
総会運営費	315,560	300,000
講演会開催費	20,925	100,000
学術交流費	14,721	50,000
支部活動援助費	50,000	50,000
予備費	0	50,000
50周年記念行事準備費	13,800	100,000
企画費	13,800	50,000
運営費	0	50,000
管理・運営費	219,945	330,000
事務委託費	140,489	150,000
理事会運営費	31,000	60,000
通信費	9,798	30,000
事務用品費	14,143	40,000
入送金手数料	22,465	30,000
雑費	2,050	20,000
合計	2,587,170	3,250,000
次年度繰越額	2,349,006	2,513,026
総計	4,936,176	5,763,026

副会長制をおく。辰野高司氏を指名。

新名誉会員に大橋清信、新評議員に、塩
原仁子氏を推薦

評議員会の議事終了後に数名の方々から挨拶された。特に米田該典理事からは大阪大学博物館を担当している経験から医薬関係の資料と物品をいかに管理するかの問題を提起された。三沢美和氏から全国の薬系大学の歴史の会の開催を提案された。斎藤元護氏は平成17年度の年会を北海道（札幌）での開催が可能かどうかを検討していると発言された。

また山崎幹夫氏から今年に米寿を迎える柴田承二先生が、柴田承桂先生を初めとする柴田家の歴史を執筆されていること、その内容はそれ自身立派な日本の科学史であると紹介された（柴田先生の執筆のものは別途「日本薬史学会50年史」に特別寄稿されることになっている）。

日本薬史学会平成15年度総会は東京大学薬学部講堂で開催された。（13時30分～14時）

総会出席者、約70名

宮本理事の司会により開会された。はじめに逝去された3名の役員（小山鷹二、庄司順三、松本仁人）に哀悼の黙禱がささげられた。

柴田承二会長の挨拶があり、議長となり総会が開催された。

平成14年度事業報告（山川常任理事）、収支決算（高橋常任理事）について、それぞれOHPにより説明された。会計監査報告が杉山監事（OHPに記載）より適正であると報告された。

次いで、平成15年度事業計画（案）について山川常任理事からOHPにより説明され、特に薬史学雑誌への投稿と11月15日の年会の参加について呼び掛けられた。この平成15年度事業予算（案）は高橋常任理事からOHPにより説明された。

次いで川瀬常任理事から、投稿規定、原稿料の改訂案とその改訂理由がOHPにより説明され、原案とおり承認された。

議案の審議が終了後、人事として副会長に辰野高司氏を指名した。次いで長年評議員としておよび平成14年度年会（富山市）の実施委員長として功労された大橋清信氏を名誉会

員に推举した。また平成15年度年会の担当者として塩原仁子氏を評議員に指名した。

以上、総会審議により常任理事の提案した議案は異議なく承認された。

平成15年4月19日

議長 柴田 承二 ㊞
議事録署名人 辰野 高司 ㊞
山崎 幹夫 ㊞

薬史学理事・評議員氏名（2003年4月19日現在）

会長	柴田 承二		
副会長	辰野 高司		
理事	石坂 哲夫 辰野 美紀 宮本 法子 (事務担当)	海老塚 豊 難波 恒雄 米田 該典	滝戸 道夫 播磨 章一
	川瀬 清 山川 浩司	末廣 雅也 山田 光男	高橋 文
監事	杉山 茂		
名誉会員	青木 允夫	中室 嘉祐	大橋 清信
評議員	天野 宏 岩崎 由雄 小川 通孝 奥田 潤 金久保好男 北川 獻 久保 道徳 五位野政彦 三川 潮 杉原 正泰 竹原 潤 中村 健 西部 三省 堀岡 正義 真柳 誠 水野 瑞夫 山崎 幹夫	飯沼 宗和 遠藤 浩良 小澤 光 小原 正明 金庭 延慶 木村 孟淳 黒沢 嘉幸 斎藤 元護 塩原 仁子 高畠 英伍 津谷喜一郎 中村 輝子 福島 紀子 堀越 勇 御影 雅幸 水野 瞳郎 山田 健二	石田 純郎 大塚 恭男 奥井登美子 海保 房夫 岸本 良彦 喜谷 喜徳 小曾戸 洋 酒井 シヅ 正山 征洋 竹中 佑典 寺沢 孝明 名取 信策 船越 清輔 松本 力 三沢 美和 三宅 康夫 吉沢 逸雄

会 告

薬史学雑誌投稿料の改定について

前記、総会議事録にある如く、投稿料の改定が承認されましたので、その概要を説明いたします。何とぞご協力のほど、お願ひいたします。

投稿料見直しの機運は、フロッピーディスク(FD)添付の原稿が増加し、印刷技術の向上も加わって、組版代が安くなつて來たこと

と、10年以上も前に決まった内容を見直すよう会員からの要望が寄せられたことにあります。

改定の骨子は、原報とその他(ノート・史伝・史料・総説・雑録など)とについて、1ページ当たり単価を別けたことで、表示するところのようになります。

本規定は第38巻第1号(2003)より適用します。

		1 ページ当たり単価		(円)	
1. 原 報		組版		FD 変換	
		(和文)	(英文)	(和文)	(英文)
	6 ページまで	3,000	3,500	3,000	3,500
	超過分	5,000	5,500	4,000	4,500
2. その他 ノート 史伝 史料 総説 雜録 など		組版		FD 変換	
		(和文)	(英文)	(和文)	(英文)
	6 ページまで	1,500	2,000	1,500	2,000
	超過分	5,000	5,500	4,000	4,500

賛助会員による後援への感謝について

本会は下記団体・企業より、賛助会員として実質的後援を受けております。ここに感謝を込めて、お名前を挙げさせていただきます。

富山県薬剤師会	天藤製薬(株)	(株)ウチダ和漢薬
エーザイ(株)	(株)カイノス	カネボウ(株)
(株)紀伊国屋漢薬局	小城製薬(株)	三共(株)
塩野義製薬(株)	大日本製薬(株)	武田薬品工業(株)
中外製薬(株)	ティカ製薬(株)	帝国臓器製薬(株)
(株)トキワ漢方製薬	三菱ウェルファーマ(株)	山之内製薬(株)
養命酒製造(株)	湧永製薬(株)	

日本薬史学会会員名簿

2003(平成15)年4月19日現在

新掲載および訂正

本誌第37巻第2号(2002)掲載の会員名簿につき、追加掲載・訂正・削除を致します。

P. 177 会長欄のつぎに「副会長」欄を設け、辰野 高司を入れる。

副会長

辰野 高司 〒112-0011 東京都文京区千石3-7-9 (03)3946-6041

〃 名誉会員欄

大橋 清信 〒930-0012 富山市稻荷町3-6-3 (0764)41-5618

小山 鷹二 削除

P. 178 一般会員欄

岩崎 由雄 (評)入れる

〃 大橋 清信 削除

P. 179 久保 一角 〒936-0035 滑川市四間町688 (0764)75-0116入れる

P. 180 斎藤 元護 (評)入れる

〃 塩原 仁子 (評)入れる

P. 181 辰野 高司 削除

P. 182 津谷喜一郎 東京大学大学院薬学系・医薬経済学とする

〃 中村 輝子 (評)入れる

P. 186 海外会員欄

American Institute of the History of Pharmacy

777 Highland Ave. Madison, Wisconsin 53705-2222

薬史学雑誌投稿規定

(2003年4月改訂)

1. **投稿者の資格**: 原則として本会員であること。会員外の原稿は編集委員会の承認を経て掲載することがある。
2. **著作権**: 本誌に掲載された論文の著作権は日本薬学会に属する。
3. **原稿の種類**: 原稿は医薬の歴史、およびそれに関連のある領域のものとする。ただし他の雑誌（国内外を問わない）に発表したもの、または投稿中のものは掲載しない。
 - a. **原報**: 著者が新知見を得たもので和文、英文のいずれでもよい。原則として図版を含む刷上り6ページ（英文も6ページ）を基準とする。
 - b. **ノート**: 原報にくらべて簡単なもので、断片的あるいは未定の研究報告でもよい。和文・英文どちらでもよい。図版を含む刷上り2ページを基準とする。
 - c. **史伝**: 医薬に関する論考、刷上り6ページを基準とする。
 - d. **史料**: 医薬に関する文献目録、関係外国文献の翻訳など、刷上り6ページを基準とする。
 - e. **総説**: 原則として本会から執筆を依頼するが、一般会員各位の寄稿を歓迎する。そのときはあらかじめ連絡していただきたい。刷上り6ページを基準とする。
 - f. **雑録**: 見学、紀行、内外ニュースなど会員各位の寄稿を歓迎する。刷上り2ページを基準とする。
4. **原稿の体裁**: 薬史学雑誌最近号の体裁を参考すること。和文は楷書で平がな混り横書とし、かなづかいは現代かなづかいを用い、JIS第2水準までの漢字を使用する。それ以外の文字については、作字（有料）可能な場合と別途、著者に相談する場合とに分けて処理する。なお原報およびノートには簡潔な英文要旨を著者において作成添付すること（英文の場合は和文要旨を同様に付すこと）。
和文原稿は400字詰原稿用紙またはワードプロセッサー（A4、横書20字×25行）によるものとする。英文原稿は良質厚手の国際判（21×28cm）の白地タイプ用紙を用い、黒色で1行おきにタイプ印書すること。
英文原稿については、あらかじめ英語を母語とする人、またはこれに準ずる人に校閲を受けておくこと。
5. **原稿の送り先**: 本原稿1部、コピー1部を「（郵便番号113-0032）東京都文京区弥生2-4-16、（財）学会誌刊行センター内、日本薬学会」宛に書留で送ること。封筒の表に「薬史学雑誌原稿」と朱書すること。到着と同時に投稿者にその旨通知する。
6. **原稿の採否**: 原稿の採否は編集委員会で決定する。採用が決定された原稿は、原稿到着日を受理日とする。不採用または原稿の一部訂正を必要とするときはその旨通知する。この場合、再提出が、通知を受けてから3ヵ月以後になったときは、新規投稿受付として扱われる。また、編集技術上必要があるときは原稿の体裁を変更することがある。
7. **特別掲載論文**: 投稿者が特に発表を急ぐ場合は、特別掲載論文としての取扱いを申請することができる。この場合は印刷代実費を申し受ける。
8. **投稿料、別刷料および図版料**: 特別掲載論文以外の投稿論文は、次の各条項によって個別に計算する。
 - ①原稿の種類が、原報かその他（総説・ノート・史伝・史料・雑録など）の何れか
 - ②原稿の刷り上がりの長さが基準（6ページ）以内か、それを越えているか
 - ③フロッピーディスク（FD）の添付があるか否か

請求金額の基準を表示すれば：

論文の種類	刷上がりページ	1 ページ当たり単価			
		FD なし (和文)	FD なし (英文)	FD あり (和文)	FD あり (英文)
原 報	6 ページまで	3,000	3,500	3,000	3,500
	超過分	5,000	5,500	4,000	4,500
その他	6 ページまで	1,500	2,000	1,500	2,000
	超過分	5,000	5,500	4,000	4,500

版下料、凸版料、写真製版料、別冊印刷・製本料については、別に実費を申し受ける。別冊の希望部数については、投稿の際に申し込むこと。

9. 正誤訂正：著者校正を1回行う。論文出版後著者が誤植を発見したときは、発行1カ月以内に通知されたい。
10. 発行期日：原則として年2回、6月30日と12月30日を発行日とし、発行日の時点で未掲載の投稿原稿などが滞積している場合は、その中間の時期に1回限り増刊発行がある。

この規定は、第38巻第1号（2003）より実施する。

編集幹事：川瀬 清、末廣雅也、高橋 文、山川浩司、山田光男

平成15年（2003）6月25日 印刷 平成15年6月30日 発行

発行人：日本薬史学会 柴田承二

製 作：東京都文京区弥生2-4-16 (財)学会誌刊行センター

印 刷 所：東京都荒川区西尾久7-12-16 創文印刷工業株式会社