

診 断 と 治 療 [第97卷・第8号] 別 刷

2009年8月1日発行

発 行 所 株 式 診 断 と 治 療 社

総合医に必要な漢方の知識
—common diseaseに対する漢方治療—

総合医に必要な漢方の基礎知識

漢方エキス製剤の服薬方法・副作用

渡辺賢治*

Key Words

漢方薬
服薬時間
服薬方法
服薬期間
副作用

* 慶應義塾大学医学部漢方医学センター

漢方薬の形態は煎じ薬とそれ以外（エキス剤，丸剤，散剤，錠剤）に分けられる。現在医師が処方するほとんどはエキス剤であるが，その歴史はまだ浅い。小太郎漢方製薬が1957年に漢方エキス剤を製造し始め，1967年に保険収載されたのが始まりであるからまだ50年そこそこである。エキス剤といっても元は煎じ薬である。煎じたものを凍結乾燥または熱風を加える乾燥方法で液体成分を飛ばしたものである。本来の薬剤は煎じ薬の他，丸剤，散剤などであった。その他特殊なものとしては外用剤，吸入薬，薫蒸剤などある。煎じ薬はいろいろなやり方があるが，一般には，1日分の処方を600ccから300ccに煮つめてそれを3回に分けて服薬する。吸収がよく作用が速やかである。丸薬は薬物を細末にして，煉蜜（熱を加えて不純物を取り除いた蜂蜜）や米糊などを加えて，球状の丸薬としたものである。作用が穏やかになり，長期の連用に適している。桂皮などの揮発性の生薬を使用する場合にも適している。代表的な処方八味地黄丸や桂枝茯苓丸などである。八味地黄丸はそれでも胃に負担がかかることもあり，原典の『金匱要略』では酒服といって少

量のお酒で服薬することになっている。実際にこれを勧めるときはおちょこ1杯の日本酒をお茶碗半分（100cc程度）で割って丸剤を服用するように勧めている。散薬は生薬を細末（粉末）にしたものである。少量でも効果があり安中散などのように胃に直接作用して効果を発揮するものもある。当帰芍薬散も散剤である。しかし歴史的な用いられ方と異なり，現在ではエキス剤が主流であり，本来丸剤，散剤であるものをエキス剤として服薬することがほとんどである。この方法で過去30年以上の医療用漢方製剤としてやってきたので，現在の種々の臨床的エビデンスもエキス剤でなされていることが多い。以後エキス剤を中心に述べる。

漢方薬の成分

漢方薬の成分は多岐に亘っている。漢方薬と一言でいっても葛根湯には桂皮，芍薬，大棗，甘草，生姜，葛根・麻黄という七つの生薬が含まれており，さらにその一つひとつの生薬には多数の成分が含まれている。よって葛根湯なら葛根湯という一つの漢方薬には多数の成分が含まれていることになる。この成

表1 漢方薬の配糖体成分と腸内細菌

生薬	配糖体	代謝物	酵素	細菌
大黄	センノシド	レインアンスロン	β グルコシダーゼ	Bifidobacterium
甘草	グリチルリチン	グリチルレチン酸	β グルクロニダーゼ	Eubacterium
黄芩	バイカリン	バイカレイン	β グルクロニダーゼ	広く分布
山梔子	ゲニポシド	ゲニピン	β グルコシダーゼ	Klebsiella Pneumoniaなど
人參	ジンセノシドRb1	コンパウンドK	β グルコシダーゼ	Eubacterium
柴胡	サイコサポニン	サイコサポゲニン	フコシダーゼ	Eubacterium
地黄	アウクピン	アウクビゲニン	β グルコシダーゼ	Bifidobacterium

分は、①低分子成分、②配糖体成分、③多糖類の3つに大きく分けることができる²⁾。

①の低分子成分は麻黄におけるエフェドリンに代表される分子量が小さいもので、そのままの形で吸収される。すなわち多くの西洋薬の成分と同じである。内服して10分くらいで吸収が始まり1時間以内に血中濃度のピークがあり、8時間以内には排泄される。

②の配糖体は甘草に含まれるグリチルリチン、大黄のセンノシド、黄芩のバイカリン、山梔子のゲニポシドなどである(表1)。これらの成分は糖がついているために、胃酸に抵抗性で、腸に達してから腸内細菌によって糖はずれ、アグリコンの形になって初めて吸収される。血中濃度のピークは6~12時間と上記の低分子成分に比し長いのが特徴である。

③の成分はいわゆる多糖成分といわれているものである。漢方薬を煎じた後に沈殿物として認められる(市販の漢方ドリンク剤にも含まれる)。漢方薬の10~15%を占めており、エキス剤が溶解しにくいのもこの多糖成分のためである。分子量が大きく時に100万に及ぶ成分もあり、直接吸収されるとは考えにくい。腸内細菌によって分解され、吸収されて働くのか、それとも直接腸管に働くのか作用機序の詳細は不明であるが、免疫賦活作用が強いことが知られている³⁾。

漢方薬の服薬時間

通常、漢方薬の服薬は、1日3回、食前(食事の前30分)あるいは食間(食事の後2時間以上あける)とされている。つまり空腹に飲むことが推奨されている。その理由の一つは配糖体成分の代謝には腸内細菌の助けが必要である。配糖体の糖部分は腸内細菌にとっては栄養分となっているため、自身の増殖のために必要である。しかしながら食後、腸内細菌に対する栄養分が大量に食事として流入した後では漢方薬成分の配糖体の分解が促進されないことは容易に想像がつく。もう一つは胃酸のpHによって吸収に差が生じる。麻黄のエフェドリンや附子のアルカロイドなどは胃酸によって吸収が抑えられ、急速な血中濃度の上昇が抑えられるため、副作用を軽減させることが知られている。食後はpHの変化により吸収が促進され、副作用の発現頻度が増えると考えられている。

しかしながら食後の服薬が好ましい場合もある。胃腸が虚弱で、副作用としての食欲不振、下痢などをきたすことがあり、こうした場合、食後の指示とし、さらに少量から慣れてもらい、増量する場合もある。軽度の下痢をきたしてもしばらくすると慣れて下痢が止まる場合も多いので、少し慣れる期間を置くことがコツである。このような場合には積極的に食後服薬とする。

漢方薬の服薬方法

医療用エキス剤の場合、もともとは煎じ薬であることが多い。その形に近づけるためには100cc程度の熱湯に溶かして、少し冷ましてから服用することを勧めている。ただしぬるま湯では溶けづらく、熱湯でもしばらくかき混ぜる必要があるため、時間に余裕を持って溶かす必要がある。複数の漢方薬エキス製剤を一度に服用する場合にはそれらを一緒に湯に溶かしても差し支えない。

しかしながらこのように、湯に溶解する時間がとれない、お湯がないなど溶解が困難な場合には、普通の粉薬のようにぬるま湯や水で、あるいはオブラートに包んで服用してもよい。漢方薬は原則として体を温めるものが多いので、お湯に溶かして飲むことで温める作用が増強する。しかしながら適応と漢方薬の種類によっては、冷たい水で服用したほうがよいものもある。例えば止血作用を期待して黄連解毒湯や三黄瀉心湯を服薬する場合や、アトピーで熱感が強い場合には白虎加人参湯を冷たくして服薬する。その他嘔気を止める目的で小半夏加茯苓湯を用いる場合は温かいと嘔気が増強するため、冷やして少量ずつ服薬したり、咽の炎症が強く桔梗湯を服薬する場合などは積極的に冷たくして服薬する場合もある。

乳幼児の場合は、服薬方法も時間も臨機応変にする。服薬方法は基本的には成人と同様であるが、飲んでくれないことには始まらない。好みの飲み物を添加したり、ゼリーに混ぜたりして飲ませる。また小児では錠剤、カプセルであれば飲む、という場合もある。乳児の場合、①母親の指を濡らして薬をつけ、頬粘膜に何回かに分け塗りつける方法、②少量の熱湯を加えてスプーンで薬を押しつぶしてペースト状として何回かに分けて服用させる方法、③母乳保育中ならお母さんに漢方薬

を服用してもらい、母乳を介して服用させる方法など、様々な工夫がある。施設によっては五苓散の坐薬などを作ってくれる薬剤部もあり、嘔吐下痢症で内服が不可能な場合には重宝する。

小児患者・腎疾患・肝疾患における量の調節

投与量の調整は臨機応変に行う。小児であれば体表面積または体重換算（大人量を50kgとして）で調整するが、精度は要さない。西洋医学ほど厳密でない理由は、まず安全性が高いということと、低分子成分であれば小児での血中濃度の予測がたつが、配糖体成分、多糖体成分は、血中濃度の上昇が腸内細菌叢などの状態により異なるので、予測するのがむずかしい。

同様に腎疾患、肝疾患における量の調節も決まったルールが作れない。成分のなかには肝代謝か腎代謝かわかっているものもあるが、複合成分であるため、全体としてどの程度の量の調節をすべきかを定めることができない。腎疾患の場合、血中クレアチニン濃度に依じて、適宜調整をしているのが実地臨床の立場である。

漢方薬の服薬期間

漢方薬は一般的に即効性がないと思われているが、決してそんなことはない。古来より急性疾患に対しても漢方薬で対処してきたし、1800年前に書かれた『傷寒論』で扱っている疾患は急性消化器感染症である。漢方薬の成分のなかでも低分子成分の血中濃度は10分程度で上昇し、ピークは1時間で到達する。西洋薬の多くの成分と同様の体内動態を取る。たとえば花粉症の時期によく用いる小青竜湯は、花粉が飛散し始めてからでも十分に効果を発揮する。構成生薬中に含まれる麻黄のエフェドリンは低分子であり、服薬してす

ぐに吸収されるからである。その他、筋肉の痙攣に芍薬甘草湯を頓服的に用いて効果をあげている。その他上気道炎、片頭痛、月経困難症の腹痛、便秘などは、即効性を期待した漢方薬が用意されている。

一方長期に服薬しないと効果が表れない場合もある。長年患ってきた疾患、風邪を引きやすい、下痢をしやすいといった虚弱体質などの改善には時間を要する。症状の改善は1~3か月で現れ始めるが、年単位で治療する場合もある。

アレルギー性疾患などにおいては症状をとるための「標治療法」とアレルギー体質を改善するための「本治療法」に分けて治療計画を立てる。アトピー性疾患を例にとると、かゆみをとる目的で黄連解毒湯を投与してから荊芥連翹湯を長期に投与する場合などである。花粉症でもスギ花粉の飛散期には小青竜湯を投与し、シーズン終了後から次期のシーズンまで柴胡剤や駆瘀血剤を投与するなどである。このように服薬期間は疾患と目的による。

副作用

漢方薬の構成生薬は自然からのものであるため、安全性は高いといえるが、副作用がないということはない。漢方の安全神話が崩れたのは、慢性肝炎治療に用いられた小柴胡湯が原因で間質性肺炎を引き起こし死亡した事例が新聞報道された1996年であろう。小柴胡湯による間質性肺炎の第1例目の報告は1989年であった⁶⁾。しかしながら、漢方との因果関係に関して積極的な対策がとられなかった。医師も患者も漢方薬は自然のもので副作用はないであろう、という盲信が存在したことは否めない。

小柴胡湯による間質性肺炎の報道があったときに、漢方の専門家のなかの何人かが副作用ではなく、漢方薬の誤った使い方による

「誤治」だというコメントをした。慢性肝炎に小柴胡湯という使い方が漢方的な使い方と反する、という漢方専門家からの反発も込められたコメントだったが、実際にはきちんと漢方的な使い方をしていても間質性肺炎は起こり得るものであった⁶⁾。

この事実は漢方界に激震を走らせたが、適正使用を喚起する上では大きなターニングポイントになった。その後、インターフェロン製剤と小柴胡湯の併用が禁忌となり、さらに肝硬変・肝癌患者または慢性肝炎でも血小板10万/uL以下の場合には小柴胡湯が禁忌となり、適正使用が浸透してきた。

1. 間質性肺炎

築山らによる1989年の小柴胡湯による間質性肺炎の報告以来、副作用報告は300例を数え、また死亡報告例も30例を数えている。その後、小柴胡湯以外にも大柴胡湯、柴胡桂枝乾姜湯、六君子湯、柴朴湯、柴苓湯、半夏瀉心湯などでも薬剤性間質性肺炎の報告がなされている⁷⁾。

発症機序はIII型、IV型のアレルギー反応であることがわかっており、しばしば肝障害を合併する。可逆性であり、投与を中止すれば戻り得る。進行した場合でもプレドニンの経口投与で回復する。過去の死亡例はほとんど60歳以上で、医師も患者も漢方が原因だという認識が欠けていたため、処置が遅くなり死亡に至っている。しかし適正使用が叫ばれ始めて以来、減少傾向にある。

好発時期は服薬開始後2か月くらいが一番多いが、なかには感作されていたせい1週間が発症した例もある。

漢方薬の副作用は構成する生薬に起因できることが多いが、間質性肺炎に関しては共通する生薬として黄芩が考えられており、それを支持する報告もある。

発症頻度は極めて低く、2万例に1例であるが処方する際に、発熱、乾咳、吸気時呼吸困

難があった場合、すぐに服薬を中止するように説明する必要がある。

2. 偽アルドステロン症

低カリウム血症、浮腫、高血圧症などがみられる偽アルドステロン症は甘草により11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type-2 (11β-HSD type2) が阻害されることによって起こる⁸⁾。甘草は輸入するほとんどが甘味料として用いられており、食品の添加物として多用されている。医療用漢方製剤では、70%に甘草が含まれており、低カリウム血症がひどくなると横紋筋融解症も起こす⁹⁾。

高齢者では、もともと低カリウム血症の場合もあるので注意を要する。1日量として甘草2.5g以上含有する処方としては芍薬甘草湯、炙甘草湯、人參湯、半夏瀉心湯、小青竜湯などであるが、単剤でいく場合よりも複数の漢方製剤が処方された場合に注意を要する。同じ診療施設からであればコンピュータ上での警告も可能であるが、複数の医療機関から漢方薬が処方されている場合には、お薬手帳などで確認の必要がある。

もう一つ重要なことは甘草の副作用は個人差がある、ということである。主成分であり、11β-HSD type2の阻害作用のあるグリチルリチンは、腸内細菌によってグリチルレチン酸に代謝され、吸収される。よって腸内細菌の条件が整わないとグリチルレチン酸に代謝されず、吸収されない(図1)。甘草6gを含む

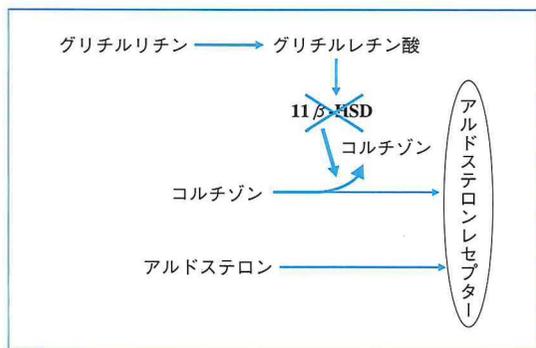


図1 グリチルリチンによる偽アルドステロンの発症機序

芍薬甘草湯でも、低カリウム血症をきたさない場合があるのはこのような理由による。

定期的に電解質のチェックをすることが必要であるが、電解質異常をきたす前に水毒徴候(頭重感、浮腫、女性の場合乳房の張りなど)を訴える場合があり、そのような場合には甘草の減量が必要である。

西洋薬の強力ネオミノファーゲンは甘草由来のグリチルリチン酸であり、その他グリチルリチン製剤と併用の場合は電解質異常をきたしやすいので注意が必要である。また、利尿剤など低カリウム血症をきたす薬剤との併用にも注意を要する。

3. 肝機能障害

頻度は低いが、複数の漢方薬で報告されており、どの薬剤で起こっても不思議はないので、常に注意が必要である。定期的な肝機能のチェックが必要となる。発症機序は間質性肺炎同様Ⅲ型、Ⅳ型アレルギーと推測される。

4. 排尿障害

葛根湯など麻黄を含む製剤によって起こる場合がある。麻黄に含まれるエフェドリンには中枢性および末梢性の交感神経興奮作用があり、不眠、排尿障害、動悸、胃障害などの副作用を起こす可能性がある。特に高齢者では要注意で、これらの障害を起こしやすく、交感神経刺激作用を有する他の薬剤、カテコールアミン製剤、キサンチン系薬剤、MAO阻害剤などとの併用時には注意を要する。

麻黄の含有量に注意が必要だが、同じ麻黄4gを含有していても小青竜湯では動悸があっても、麻黄附子細辛湯では動悸がなかったりするので、一概に麻黄の量のみでは規定できない。

5. 下痢・腹痛

下痢は大黄・芒消を含む製剤で起こりえる副作用である。実証の患者は大黄・芒消が耐えられるが、虚証患者ではこれらの製剤によ

りひどい下痢をきたす、あるいはガスばかりで排便がない、などの副作用が現われる。少量から始めるのが無難であるが、これもグリチルリチン同様、腸内細菌によってセンノシドがレインアンスロンに代謝されないと作用を発揮しないため、個人差が大きい。

大黃・芒消を含む漢方製剤は十分に注意して少量から用いるようにする。その他、大黃・芒消を含まない漢方薬でも軟便をきたすことがよくある。多糖成分によるものと考えられるが、しばらく服薬しているうちに正常に戻ることもある。

6. 舌のしびれ

附子はトリカブトの根であり、全草性に有毒である。春先に二輪草の若芽と間違えて食すると中毒を起こす。医療用には秋に収穫した子根を用いるが、体を温める作用と鎮痛作用を期待して日常診療で用いる。八味地黄丸や牛車腎気丸、真武湯など附子を含む製剤のほか、附子末だけの製剤もあり、基本処方に加えて用いる。副作用の機序として、細胞のNaチャンネルに作用し、Na透過性を増大する。症状としては反射亢進、呼吸促迫、咀嚼

運動、運動麻痺、唾液分泌亢進、嘔吐用開口運動、知覚麻痺、下痢、排尿、四肢の失調、呼吸障害、痙攣などを起こし、死に至るが、異常な副交感神経亢進を認める。医療用の漢方製剤では附子に加熱処理を施し、アコニチンなどのアルカロイドを減少させているため、安全に使用できるが、舌のしびれを不快に思う患者が時としている。また、頻度は少ないが動悸を訴える患者もいるので、その場合には中止すれば問題はない。重篤な副作用の場合にはアトロピン、副腎皮質ホルモンが使用される。

7. 発疹、蕁麻疹

これも発症機序は明らかではないが、すべての漢方薬に可能性がある。発疹は通常全身性で左右対称に出現し、服薬開始後早期に出る場合が多い。

有名なのは桂枝のシナモンアレルギーであるが、その他あらゆる処方に過敏症が現れる可能性があり、常に疑うことが必要である。また、麻黄などの発汗作用のあるものや、当帰、人參、地黄など体をあたためる作用のある生薬などで、湿疹・蕁麻疹などの皮膚症状

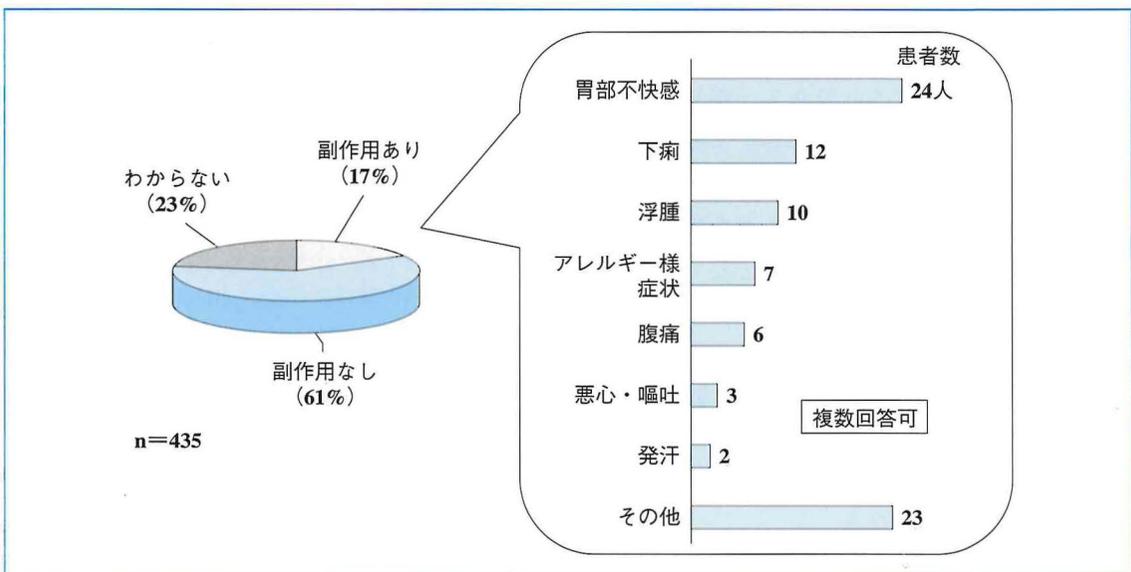


図2 漢方薬による副作用の有無とその種類

をが悪化する場合もあり、注意を要する。

8. 胃腸障害

実地の診療で、最も多い副作用である (図2)。漢方薬服用後割合と早期に出現する¹⁰⁾。訴えはさまざまであるが、食欲低下、胃もたれ、下痢、腹痛などである。起因する生薬は麻黄、当帰、川芎、地黄、石膏などであるが、特に地黄はイリドイド配糖体のカタルポールなどの成分が胃内に停留することで胃もたれ、食欲不振を起こす。八味地黄丸は地黄6gを含み、副作用報告としても一番多い。

9. 催奇形性

日常診療ではよく受ける質問である。はっきりとした臨床的データはない。一般論として、治療の優先度によると考える。もしも休薬できるのであれば少なくとも器官形成期の間は服薬しないほうが無難であろう。しかしながら習慣性流産の患者で、妊娠維持のために、積極的に漢方薬を継続する場合もある。

漢方の適正使用

漢方の適正使用の必要性が唱われて以来、副作用に対する関心は高まっている。今では漢方薬は自然のものなので副作用はない、という医療者はいないであろう。

大切なことはあらゆる事象に対して漢方の副作用も疑ってみることである。既知のものであれば処方時に説明する必要がある。漢方薬の副作用は構成生薬ならびにその量で判断できるものが多いので、どのような生薬が含まれているのかにも常に注意が必要である。

なかには服用量を少なめにする、もしくは食前投与を食後にすることで胃腸症状などが取れる場合もあるので、服薬方法は臨機応変で構わない。肝機能障害や電解質異常はすぐに症状に出ない場合もあるので、定期的な血液・尿検査が必要になる。

通常投与開始後2週間してから服薬ができたかどうかをチェックし、1か月後くらいに血液で肝機能、電解質の異常がないかどうかをチェックするのが理想的である。

適正使用を守ることで、安全に継続的漢方治療ができることが望ましい。

文 献

- 1) 大塚敬節, 矢数道明, 清水藤太郎: 漢方診療医典, 南山堂, 東京, 2005
- 2) 渡辺賢治, 石毛 敦: 漢方薬の薬理 医科薬理学 681-704, 南山堂 東京 2005
- 3) Kiyohara H, Matsumoto T, Yamada H. Intestinal immune system modulating polysaccharides in a Japanese herbal (Kampo) medicine, Juzen-Taiho-To. *Phytomedicine*.:614-624, 2002
- 4) 陣上祥子, 福永栄子: 五苓散坐薬の処方状況と有効性に関する調査 日本病院薬剤師会雑誌 (1341-8815) 41巻12号 1543-1546, 2005
- 5) 築山邦規, 田坂佳千, 中島正光, 他: 小柴胡湯による薬剤誘起性肺炎の1例 日本胸部疾患学会雑誌27巻12号 Page1556-1561, 1989
- 6) 岡田裕美, 渡辺賢治, 鈴木幸男, 他: 半夏瀉心湯, 小柴胡湯により薬剤性肝障害ならびに間質性肺炎を来した一例, 日本東洋医学会雑誌, 49,57-65, 1999
- 7) 医薬品医療機器総合機構 <http://www.pmda.go.jp>
- 8) Tanahashi T, Mune T, Morita H, et al.: Glycyrrhizic acid suppresses type 2 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase expression in vivo. *J Steroid Biochem Mol Biol. Apr*;80 (4-5): 441-447. 2002
- 9) Yasue H, Itoh T, Mizuno Y, Harada E. Severe hypokalemia, rhabdomyolysis, muscle paralysis, and respiratory impairment in a hypertensive patient taking herbal medicines containing licorice. *Intern Med.* 46 (9): 575-578. 2007
- 10) 五十嵐信智, 伊藤清美, 木村孝民, 他: 漢方専門外来受診患者における漢方薬服用に関する実態調査—漢方薬に対する患者の認識とコンプライアンス—日本東洋医学雑誌 (in press)

著者連絡先

(〒160-8582)
東京都新宿区信濃町35
慶應義塾大学医学部漢方医学センター
渡辺賢治