

日本臨牀 70 卷 増刊号 6 (2012 年 8 月 20 日発行) 別刷

# 医薬品副作用学(第2版)

—薬剤の安全使用アップデート—

II. 副作用概論

薬効群別副作用

漢方薬の代表的な副作用と注意事項

渡辺賢治

## 薬効群別副作用

## 漢方薬の代表的な副作用と注意事項

Side effects of Kampo extracts and patient compliance instruction

渡辺賢治

Key words : 漢方薬, 副作用, 間質性肺炎, 偽アルドステロン症, 肝障害

## はじめに

患者の中には‘漢方薬に副作用はない’と思っている人がまだまだいる。しかし20年前には医師も漢方には副作用がないと信じていた人がまだまだいた。いわば‘漢方の安全神話’である。この安全神話が崩れたのは慢性肝炎治療で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報道された1996年の新聞記事であろう。この報道は漢方の専門家には大きな衝撃を与えた。

報道があった当時、慢性肝炎の治療は西洋医学的には良いものがなかった。1989年には平山らが多施設による無作為比較試験で小柴胡湯が肝機能を改善させることを示し<sup>1)</sup>、慢性肝炎に幅広く小柴胡湯が使われるようになった。1995年には岡らが260人の肝硬変患者を対象に行った5年間の経過観察で、小柴胡湯が肝硬変からの肝がん発症を抑制する、という前向き臨床研究の結果がCancerに掲載され<sup>2)</sup>、アジア地域に多い慢性肝炎の治療として一躍脚光を浴びたときの報道であった。岡らの研究はがんの化学予防の研究として高く評価されるものであるが、残念ながら間質性肺炎の副作用の危惧から使われなくなってしまったのは極めて遺憾である。副作用の頻度を考えると将来また見直さ

れるときが来ることを期待している。

漢方の副作用報道は医学界に大きな波紋を起こしたが、その後知見が重なるにつれ、間質性肺炎の頻度は極めてまれであることがわかり、また禁忌が定められ、適正使用が喚起されるようになった。その他肝障害や偽アルドステロン症など、漢方の副作用をきちんと認識することで、漢方が適切に使われるきっかけとなり、結果としては漢方医学としての発展に寄与したものと考える。

漢方薬による副作用について代表的なものを表1に示した。

## 1 重篤な副作用

## 1) 間質性肺炎

小柴胡湯による間質性肺炎の第1例目の報告は1989年である<sup>3)</sup>。しかしながら、それに対して積極的な対策が取られなかった。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、漢方の専門家の中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。慢性肝炎という西洋病名に一律に小柴胡湯を投与する、という使い方が

Kenji Watanabe: Center for Kampo Medicine, Keio University School of Medicine 慶應義塾大学医学部 漢方医学センター

表 1 副作用をきたす主な漢方薬(代表的なもののみを示す)

間質性肺炎	小柴胡湯*	大柴胡湯	大柴胡湯	
	黄連解毒湯		当帰四逆加呉茱萸生姜湯	
	乙字湯		二朮湯	
	加味逍遙散		女神散	
	柴胡加竜骨牡蛎湯		人參養榮湯	
	柴胡桂枝湯		麦門冬湯	
	柴胡桂枝乾姜湯		半夏瀉心湯	
	柴苓湯		補中益気湯	
	三物黄芩湯		防風通聖散	
	小柴胡湯加桔梗石膏		防己黄耆湯	
	小青竜湯		六君子湯	
	辛夷清肺湯		竜胆瀉肝湯	
	清心蓮子飲		偽アルドステロン症** (甘草による)	芍薬甘草湯
	大柴胡湯			芍薬甘草附子湯
	二朮湯			黄芩湯
	麦門冬湯			黄連湯
	半夏瀉心湯			甘草湯
	補中益気湯			甘麦大棗湯
	防風通聖散			芎帰膠艾湯
防己黄耆湯	桂枝人參湯			
抑肝散	桔梗湯			
肝障害	黄連解毒湯	五淋散		
	乙字湯	炙甘草湯		
	加味逍遙散	小青竜湯		
	柴胡加竜骨牡蛎湯	人參湯		
	柴胡桂枝湯	排膿散及湯		
	柴胡桂枝乾姜湯	半夏瀉心湯		
	小柴胡湯	附子理中湯		
	柴苓湯	動悸・尿閉・食欲不振 (麻黄による)		小青竜湯
	三物黄芩湯			葛根湯
	小柴胡湯加桔梗石膏			麻黄湯
	辛夷清肺湯		麻杏甘石湯	
	清上防風湯		五虎湯	
	清心蓮子飲		神祕湯	
	清肺湯		麻黄附子細辛湯	
	大建中湯			

\*禁忌

- 1) インターフェロン製剤との併用
- 2) 肝癌, 肝硬変の患者
- 3) 慢性肝炎で血小板数が 10 万/mm<sup>3</sup> の患者

\*\*個人差があるが, 甘草として 2.5g/日以上含まれるものは注意が必要. 複数の漢方薬を処方する場合には甘草の合計量が過量になっていないかどうか注意する. 定期的カリウムをチェック.

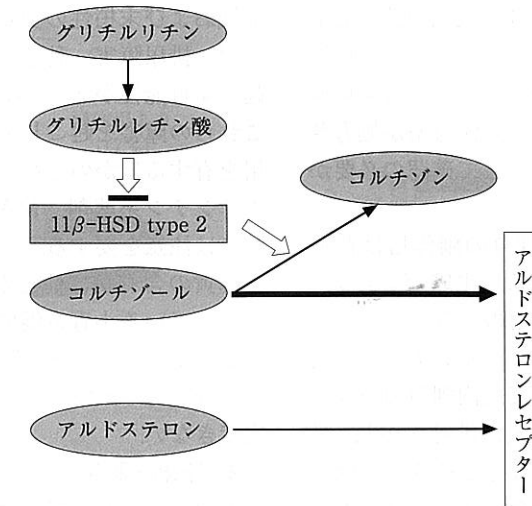


図 1 グリチルリチンによる偽アルドステロン症の発症機序

漢方的な考えに反する, という漢方専門家からの反発も込めたコメントであった. しかしながら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うるものであった<sup>4)</sup>.

前述のように慢性肝炎に対して幅広く小柴胡湯が使われ, 使用頻度が増えたことが副作用を顕在化したものと考えられる.

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 200 例を数え, また死亡報告例も 20 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.

副作用報道は漢方界に激震を走らせたが, 適正使用を喚起するうえでは大きなターニングポイントになった. インターフェロン製剤と小柴胡湯の併用が禁忌となり, 更に肝硬変・肝癌患者または慢性肝炎でも血小板 10 万/ $\mu$ L 以下の場合には小柴胡湯が禁忌となった.

発生頻度は極めて低く, 2 万例に 1 例とされている. 発症機序は III 型, IV 型のアレルギー反応であり, 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うる. 進行した場合でもプレドニゾロンの経口投与で回復する. 過去の死亡例はいずれも 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ったために死亡に至っている. しかし適正使用が叫ばれ始めて以来, 死亡例はほとんど出ていない.

好発時期は服薬開始後 2 カ月くらいが一番多いが, 中には感作されていたのか 1 週間で発症した例もある. 漢方薬の副作用は構成する生薬に起因することが多いが, 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.

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 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type-2 (11 $\beta$ -HSD type 2) (図 1) が阻害されることによって起こる<sup>5)</sup>. 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. 医療用漢方製剤の 7 割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<sup>6)</sup>.

高齢者では, もともと低カリウム血症の場合もあり, 要注意である. 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、単剤で処方する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、11 $\beta$ -HSD type 2 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。甘草 6g を含む芍薬甘草湯で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シー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いる。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。

間質性肺炎に先行して肝障害が起こる場合もあり、黄芩を含む漢方薬(黄連解毒湯、大柴胡湯、小柴胡湯、乙字湯など)では肝機能チェックを定期的に行う必要がある。

## 2 その他の副作用

### 1) 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ほかの薬剤、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、麻黄 3g を含有している小青竜湯で動悸があっても麻黄 4g を含む麻黄附子細辛湯は動悸がなく服薬できる場合もあるので、一概に麻黄の量のみでは規定できない。

### 2) 下痢・腹痛

下痢は大黄・芒硝を含む製剤で起こりうる副作用である。実証の患者は大黄・芒硝に耐えられるが、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。

大黄・芒硝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。

### 3) 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。医療用漢方製剤にも八味地黄丸や牛車腎気丸、真武湯のように附子を含むものがあるが、その他単独で附子末として加えることをよくする。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、呼吸促進、咀嚼運動、運動麻痺、唾液分泌亢進、嘔吐様開口運動、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

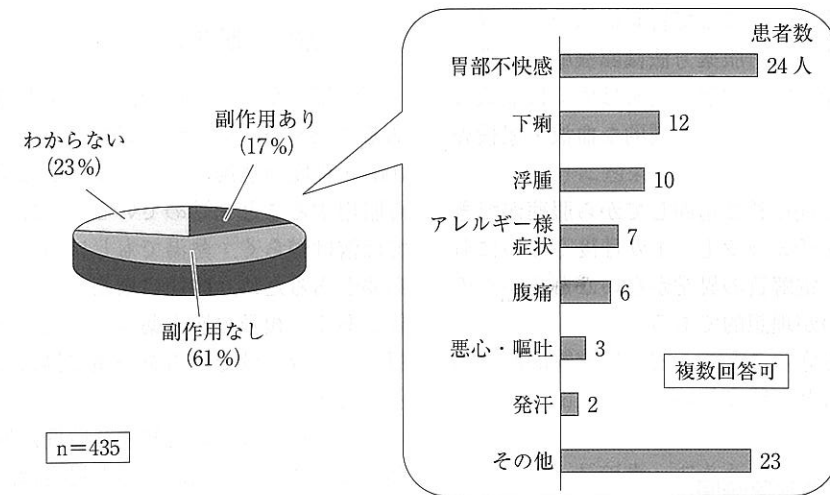


図2 漢方による副作用の有無とその種類

(五十嵐信智ほか：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—。日東洋医誌 60: 435-442, 2009. より許諾を得て転載、改変)

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。

### 4) 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。

有名なも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、地黄など体を温める作用のある生薬などで、湿疹・蕁麻疹などの皮膚症状が悪化する場合もあり、注意を要する。

### 5) 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<sup>7)</sup>。訴えは様々であるが、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、食欲不振を表す。

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。

### 6) 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方が無難であろう。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。

## 3 漢方の適正使用

漢方の適正使用の必要性が喚起されて以来、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。既に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カ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、安全に継続的漢方治療ができることが望ましい。

#### 4 漢方薬の服薬時間

通常、漢方薬の服用は、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)とされている。つまり空腹で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<sup>4)</sup>。

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、更に少量から慣れてもらい、増量する場合もある。多くの場合、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。

#### 5 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、時間に余裕をも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。

しかしながら湯に溶解する時間が取れないなど、このような方法が困難な場合は、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。基本的には漢方薬は温める作用が期待され、大体の漢方薬は服薬してすぐに体が温まるのを自覚する。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方がよいものもある。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、咽の炎症が強くと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、服薬方法も時間も問わない場合もある。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ので、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める、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、頬粘膜に何回にも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<sup>5)</sup>。

#### 6 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、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、多糖体成分の場合血中濃度の上昇は腸内細菌叢などの状態により異なるので、予測するのが難しい。

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。成分の中には肝代謝が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応じて、適宜調整をしているのが実地臨床の立場である。

#### 7 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腸管感染症である。漢方薬の成分の中でも低

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とる。例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挙げている。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現れない場合もある。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カ月で現れ始める。

アレルギー性疾患などにおいては症状を取るための『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、かゆみを取る目的で黄連解毒湯を投与してから荆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。

#### 文 献

- Hirayama C, et al: A multicenter randomized controlled clinical trial of Shosaiko-to in chronic active hepatitis. *Gastroenterol Jpn* 24: 715-719, 1989.
- Oka H, et al: Prospective study of chemoprevention of hepatocellular carcinoma with Sho-saiko-to (TJ-9). *Cancer* 76: 743-749, 1995.
- 築山邦規ほか: 小柴胡湯による薬剤誘起性肺炎の1例. *日胸疾患会誌* 27: 1556-1561, 1989.
- 岡田裕美ほか: 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. *日東洋医学会誌* 49: 57-65, 1999.
- Tanahashi T, et al: Glycyrrhizic acid suppresses type 2 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase expression in vivo. *J Steroid Biochem Mol Biol* 80: 441-447, 2002.
- Yasue H, et al: Severe hypokalemia, rhabdomyolysis, muscle paralysis, and respiratory impairment in a hypertensive patient taking herbal medicines containing licorice. *Intern Med* 46: 575-578, 2007.
- 五十嵐信智ほか: 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—. *日東洋医学会誌* 60: 435-442, 2009.
- 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. *日病薬師会誌* 41: 1543-1546, 2005.