



2021年8月5放送

## 漢方薬の副作用シリーズ

### 漢方薬による薬剤性肺障害

日本経済大学大学院 経営学研究科 教授 **赤瀬 朋秀**

今回は、漢方薬による薬剤性肝障害について解説したいと思います。

薬剤性肝障害は、日常臨床の場においてしばしば観察されますが、時に重篤な転帰に至る事例も報告されており、薬物療法を実践するにあたって問題になることも多いと思います。

特に、単一あるいは特徴的な医薬品だけに見られる副作用というわけではなく、対象となるクスリは多岐にわたります。それだけに、肝障害の有無は、服薬指導や薬歴チェックの際には薬剤師が必ず確認すべき項目であるといっても過言ではないでしょう。

さらに、厄介なことに、薬剤性肝障害は、医師から処方された医薬品のみではなく、OTCや健康食品などによる有害事象として報告されたこともあります。したがって、日常生活において、患者さんがどのような医薬品やサプリメントを常用しているかを含め包括的な服薬管理も必要でしょう。

漢方エキス製剤の添付文書には、多くの方剤に肝機能障害、黄疸など薬剤性肝障害に関する記載があります。今回は、漢方薬に起因する薬剤性肝障害の報告事例から、その特徴や服薬指導における対処方法について解説させていただきます

まずは、薬剤性肝障害の概要について解説しましょう。

薬剤性肝障害は“中毒性”と“特異体質性”に分類され、特異体質性はさらに“アレルギー

性特異体質”によるものと“代謝性特異体質”によるものに分類されます<sup>1)</sup>。中毒性の薬剤性肝障害は、医薬品自体あるいはその代謝物に肝毒性がある場合の肝障害を指し、用量依存型であるのが特徴です。

一方、特異体質性の肝障害は、医薬品ではなく、ヒトの側に要因がある場合におこるもので、日常の薬物療法場でしばしば見受けられる薬剤性肝障害の多くは特異体質性であるとされています。

特に、アレルギー性特異体質の場合、医薬品そのものや、中間代謝物がハプテンとなり、担体蛋白と結合して抗原性を獲得し、T細胞依存性肝細胞障害により惹起され、一般的には予測が困難であることが知られています。

アレルギー性特異体質による肝障害の場合は、当該医薬品に対してアレルギーを獲得している場合には1回の投与で発症する可能性があります。投与開始後にアレルギーを獲得し、その結果で発症する場合は2～6週間の期間を要することもあります<sup>1)</sup>。

発症の時期に関しては、このほかにも1週間から5週間という報告<sup>2)</sup>もあり、服用開始後1～3ヵ月程度は十分な観察が必用であると思われます。

薬剤性肝障害の自覚症状には特徴的なものがなく、倦怠感、発熱、黄疸などの全身症状、食欲不振、嘔気、嘔吐などの消化器症状や、皮疹、掻痒感などの皮膚症状、心窩部痛や右季肋部痛などと、多彩であることが知られています。

いずれにしても、患者さんにはアレルギー体質の有無に関する聞き取りや、前述した症状が急に出現したり、持続したりする場合には放置せず、医師、薬剤師に連絡するよう説明しておく必要があるでしょう。

薬剤性肝障害の原因となる医薬品に関しては、1999年に、全国より5例以上の薬剤性肝障害が報告されたものについて、日本医薬情報センターが発表したデータ<sup>1)</sup>があります。この調査結果から、原因となった医薬品について薬効カテゴリー別に見てみると、抗生物質製剤が28.6%と全体の3割弱となっており、さらに、上位4カテゴリーを合計すると7割を超えることから、抗生物質製剤、解熱・消炎・鎮痛薬、消化器用薬、精神・神経系薬が肝障害の原因となっている場合が多いことがわかります。この傾向は、2019年9月に改訂された「重篤副作用疾患別対応マニュアル」に記述されている内容とほぼ変わりがなく、ここでも感染症治療薬、解熱・消炎・鎮痛薬、精神・神経系薬などは原因薬物の上位に入っています。

1999年の集計では、漢方薬が原因と考えられる薬剤性肝障害はこのデータによると28例、その内訳は小柴胡湯が18例、柴苓湯が5例、葛根湯が5例と報告されていますが、2019年の改定版では柴苓湯が5例、防風通聖散が3例となっているほか、複数の方剤による肝障害が報告されているのが目立っています。

漢方エキス製剤の添付文書によると、肝機能障害、黄疸、劇症肝炎など、薬剤性肝障害が副作用として記載されている方剤は、現時点では40方剤あまりに及びます。添付文書に記載されている記載内容は、方剤ごとに若干異なる記述になっていますが、共通するのは、初期症状、観察を十分に行うという事、異常が見られたら投与を中止し適切に処置する旨などになります。

また、2021年8月時点において劇症肝炎の記載があるのは、現時点では柴苓湯のみとなっており、添付文書にも、「重大な副作用」の一つとして記載されています。

さて、漢方薬が関連した肝障害の報告ですが、1970年代から1980年代にかけて、漢方薬または、生薬配合の製剤による薬剤性肝障害の報告が相次ぎました。この生薬配合の製剤も、当時は「漢方薬」として記載されている論文もあります。

この生薬配合製剤の多くは、金鷄丸という製品によるもの<sup>3)</sup>でしたが、その後“改源”や“恵命我神散”、“正露丸”といったよく知られているOTCによる肝障害も報告されています。これらの生薬配合の製剤は、現在でもインターネットを介して購入することも可能なものもあり、医療機関から医薬品が処方されている患者さんや、地域住民の方が服用している場合もあるでしょう。

したがって、このような副作用や安全性に関する事例については、OTCを含めた情報の管理や活用が重要になります。いずれにしても、当時“副作用がない”と信じられていた漢方薬や、OTCの生薬配合製剤が関連する薬剤性肝障害はトピックにもなり、多くの報告につながったというのが実情ではないでしょうか。

そのような中、1992年に当時の厚生省薬務局が発行した医薬品副作用情報 No.117において、“生薬製剤による薬剤性肝障害”が発表されました。

この中にも、生薬製剤による薬剤性肝障害の特徴として、「中・高齢者に多い傾向が見られる」、「服用後発症までの期間が長い」、「典型的初発症状（発熱、発疹、好酸球増多、皮膚搔痒感）が明確でない症例も多い」、「治癒に要する期間は遷延する傾向が見られる」といった4点があげられており<sup>4)</sup>、これまでの認識と共通する情報が見られます。

1990年代以降になると、小柴胡湯による薬剤性肝障害の報告<sup>5)、6)</sup>や葛根湯による薬剤性肝障害の症例報告<sup>7)</sup>が相次ぎます。

1996年に、臨床薬理誌に掲載された論文<sup>8)</sup>では、1989～1993年の5年間に報告された副作用報告総数に対する、漢方薬および生薬配合製剤による肝臓・胆管系副作用件数の割合がおおよそ1～2%程度であることが示されました。この論文を読み解くと、原因となった漢方薬の内訳は、小柴胡湯が12件、柴朴湯2件、柴苓湯2件、小柴胡湯加桔梗石膏が1件と、小柴胡湯を含む方剤が多く、その他の方剤として黄連解毒湯、桃核承気湯、清肺湯が報告されていました。

同じ論文の中で、原因となった方剤に共通する生薬として、黄芩の可能性が指摘されてい

ます。

さらに、2002年に医療薬学誌に掲載された論文<sup>9)</sup>では、過去の報告から、年齢や初期症状などについて考察がなされています。その結果、全身倦怠感と黄疸が50%以上で発生していることが明らかにされています。この論文でも、原因となる生薬として黄芩に着目しており、肝障害を惹起した全症例のうち、89%が黄芩を含む方剤であったことも併せて報告されています。

2010年に、日本東洋医学雑誌に掲載された論文<sup>10)</sup>では、薬剤性肝障害の起因薬剤の内訳から、漢方薬の割合が増加していることが指摘されています。この論文では、漢方薬による薬剤性肝障害と診断された21例の平均年齢が55.2±13.4歳であることが報告されており、中高年齢層に発症し、さらに女性に多いという点が、さきほどの医療薬学誌に掲載された論文と共通しています。

ここでも原因となった漢方薬としては、9割以上が黄芩を含む方剤であったことが併せて報告されています。

発症の頻度に関しては、2017年に、日本東洋医学雑誌に掲載された論文<sup>11)</sup>に、黄芩を含む方剤による肝障害が否定できない事例が1.2%であったことが報告されています。

この他にも、防風通聖散<sup>12、13)</sup>、半夏瀉心湯<sup>14)</sup>、防己黄耆湯<sup>15)</sup>などによる薬剤性肝障害の事例が報告されており、多くの方剤で同一の副作用として報告されていることから、今後も他の漢方薬に起因する薬剤性肝障害が発生する可能性は否定できません。いずれにしても、特に、中高年齢の患者さんに黄芩を含む方剤が処方されている場合や、長期間にわたって漢方薬を服用している場合は、肝障害の症状発生の有無に関する確認、処方医との連携を密にした上で肝機能検査実施に関する情報提供が必用であると思います。

参考文献

- 1) (財)日本医薬情報センター：重篤副作用疾患別対応マニュアル第 2 集, pp82-140, 2008.
- 2) 村田洋介、他：肝機能障害. 日本臨床増刊号 医薬品副作用学, 526-531, 2007.
- 3) 佐藤英司、他：肝臓, 25 : 674-681, 1984.
- 4) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No.117, 8-9, 1992.
- 5) 門田洋一、他：肝臓, 34 : 36-41, 1993.
- 6) 谷内昇一郎、他：日本小児科学会誌, 98 : 1268-1271, 1994.
- 7) 若園明裕、他：日本小児科学会誌, 99 : 868-870, 1995.
- 8) 矢船明史、他：臨床薬理, 27 : 635-645, 1996.
- 9) 寺田真紀子、他：医療薬学, 28 : 425-434, 2002.
- 1 0) 五野由佳理、他：日本東洋医学雑誌, 61 : 828-833, 2010.
- 1 1) 萬谷直樹、他：日本東洋医学雑誌, 68 : 377-381, 2017.
- 1 2) 山本博之、他：肝臓, 44 : 579-585, 2003.
- 1 3) 元山宏行、他：日消誌, 105 : 1234-1239, 2008.
- 1 4) 内山将伸、他：日病薬誌, 43 : 1182-1185, 2007.
- 1 5) 普天間朝拓、他：痛みと漢方, 22 : 91-94, 2012.

参考:厚生労働省ホームページ(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/up1122-1i.html>)  
重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性肝障害 (令和元年 9 月改定)