調査報告

漢方薬による副作用（偽アルドステロン症，
薬物性肝障害，薬物性肺炎）について

～日本東洋医学会医療安全委員会活動報告（2019）～

地野 充時 ^a	牧野 利明 ^b	関根麻理子 ^c
田中耕一郎 ^d	嶋田 沙織 ^e	平崎 能郎 ^f
四日 順子 ^g	乗次 瑞穂 ^h	古屋 英治 ⁱ
	田原 英一 ^j	

- a 千葉中央メディカルセンター和漢診療科，千葉，〒264-0017 千葉市加曾利町1835-1
 b 名古屋市立大学大学院薬学研究科生薬学分野，愛知，〒467-8603 名古屋市瑞穂区田辺通3-1
 c 北里大学東洋医学総合研究所 EBM センター，東京，〒108-8642 港区白金5-9-1
 d 東邦大学医療センター大森病院東洋医学科，東京，〒143-854 大田区大森西6-11-1
 e 筑波大学附属病院薬剤部，茨城，〒305-8576 つくば市天久保2-1-1
 f 千葉大学大学院医学研究院和漢診療学講座，千葉，〒260-8670 千葉市中央区玄鼻1-8-1
 g 富山大学附属病院看護部，富山，〒930-0194 富山市杉谷2630番地
 h 飯塚病院看護部，福岡，〒820-8505 飯塚市芳雄町3-83
 i 明治薬科大学，東京，〒204-8588 清瀬市野塩2丁目522-1
 j 飯塚病院東洋医学センター漢方診療科，福岡，〒820-8505 飯塚市芳雄町3-83

Representative Side Effects Caused by Kampo prescriptions :
Pseudoaldosteronism, Drug-induced Liver Injury and
Drug-Induced Lung Injury—The Report from the Medical Safety Committee of the Japan
Society for Oriental Medicine 2019—

Atsushi CHINO ^a	Toshiaki MAKINO ^b	Mariko SEKINE ^c
Koichiro TANAKA ^d	Saori SHIMADA ^e	Yoshiro HIRASAKI ^f
Junko YOKKA ^g	Mizuho NORITSUGU ^h	Eiji FURUYA ⁱ
	Eiichi TAHARA ^j	

- a Department of Japanese Oriental (Kampo) Medicine, Chiba Central Medical Center, 1835-1 Kasori-cho, Wakaba-ku, Chiba 264-0017, Japan
 b Department of Pharmacognosy, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University, 3-1 Tanabe-Dori, Mizuho-ku, Nagoya 467-8603, Japan
 c Center for Evidence-Based-Medicine, Oriental Medicine Research Center, Kitasato University, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8642, Japan
 d Department of Traditional Medicine, Faculty of Medicine, Toho University, 6-11-1 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541, Japan
 e Pharmacy Department, University of Tsukuba Hospital, 2-1-1 Amakubo, Tsukuba, Ibaraki 305-8576, Japan
 f Department of Japanese Oriental (Kampo) Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan
 g Toyama University Hospital, 2630 Sugitani, Toyama-shi, Toyama, 930-0194, Japan
 h Iizuka Hospital Nursing Department, 3-83 Yoshio-cho, Iizuka-shi, Fukuoka, 820-8505, Japan
 i Meiji Pharmaceutical University, 2-522-1 Noshio, Kiyose, Tokyo, 204-8588, Japan
 j Department of Japanese Oriental (Kampo) Medicine, Oriental Medical Center, Iizuka Hospital, 3-83 Yoshio-cho Iizuka-shi, Fukuoka 820-8505, Japan

Abstract

The Japan society of oriental medicine created a committee of medical safety in 2017. The first activity was to summarize the representative side effects of Kampo medicine and to enlighten members of our society

about them. In this report, we documented the knowledge to keep in mind at present on pseudoaldosteronism, drug-induced liver injury, and drug-induced lung injury. Since these three major side effects may cause clinically severe conditions, it is very important to detect them early and take appropriate measures. Therefore, proper examinations at the right time are necessary while taking Kampo medicine.

Key words : the side effects of Kampo medicine, pseudoaldosteronism, drug-induced liver injury, drug-induced lung injury, early detection

要旨

日本東洋医学会は、2017年に医療安全委員会を新設した。当委員会の最初の活動は、漢方薬の副作用についてまとめ、学会員に広く啓蒙することであった。本稿においては、漢方薬の代表的な副作用である、偽アルドステロン症、薬物性肝障害、薬物性肺炎に関する、現時点で念頭に置くべき知見について記載した。これら漢方薬の三大副作用は、いずれも臨床的に重篤な病態を引き起こす可能性があり、早期に発見し、適切に対処することが非常に重要である。そのためには、漢方薬を服用している時には、適切な時期に適切な検査を行うことが必要である。

キーワード：漢方薬の副作用、偽アルドステロン症、薬物性肝障害、薬物性肺炎、早期発見

1. はじめに

日本東洋医学会は、2017年に医療安全委員会を新設した。近年、東洋医学の分野においても医療安全の推進が求められるようになっており、その調査・検討を行うためである。それに加え、一般社団法人日本専門医機構の専門医整備指針では、専門研修カリキュラムにおいて、医療安全に関するものを教育研究実績の必修項目としており、学会として医療安全に取り組む必要が出てきたのも、当委員会が発足した理由の一つである。

東洋医学会における医療安全と言っても、その示す範囲は広範である。当委員会の最初の活動としては、代表的な漢方薬の副作用についてまとめ、学会員に広く周知することを目的とした。そこで、現時点で念頭に置くべき知見について、各委員で分担して漢方薬の副作用に関する論文を渉猟し、それに基づき代表的な漢方薬の三大副作用である偽アルドステロン症、薬物性肝障害、薬物性肺炎についての現時点での *evidence* を簡潔にまとめることになった。なお、この活動の一環として、第70回日本東洋医学会総会（東京）において、当委員会主催の「漢方薬の副作用に関するシンポジウム」を開催した。この時には、漢方薬の三大副作用に造詣の深い専門家が登壇し、それらに関する最新の話題も含めて発表した。

本稿で取り上げた代表的な漢方薬の三大副作用は、いずれも臨床的に重篤な病態を引き起こす可能性があり、早期に発見することが非常に重要である。本学会誌に漢方薬の副作用についてまとめた論文が掲載されるのは初めてである。本稿は学会員のみなら

ず、漢方薬を使用する医療関係者に有用と考えられる。

2. 漢方薬による偽アルドステロン症について

偽アルドステロン症とは、血圧を上昇させるホルモン（アルドステロン）が増加していないにも関わらず、高血圧、浮腫、カリウム喪失などを生じる病態をいう。その症状は、低カリウム血症を伴う高血圧症と浮腫、低カリウム血性ミオパチーによる四肢の脱力、血圧上昇に伴う頭重感などである¹⁾。初期症状に気付きながらも受診せず内服を継続すると、筋力低下の進行により歩行困難、さらには起立不能、横紋筋融解症へと至り、入院となる例も多い²⁾。このため早期発見が重要となる。

その機序として、甘草の含有成分であるグリチルリチン酸の代謝物がコルチゾールの分解を担う2型11 β -hydroxysteroid dehydrogenaseを阻害することにより、過剰となったコルチゾールがミネラルコルチコイド受容体に結合し、尿細管でのカリウムの排泄とナトリウムの再吸収を促進することにより発症すると考えられている。

発症に対しては、少量の甘草でも発症する体質重視説と、減量すれば再投与も可能な用量依存説があるが、甘草の使用量が2.5 g/日を超える場合に注意喚起されることが多い。複数のエキス剤が処方された場合には、甘草の重複が生じることがあるために、特に注意が必要である³⁾。症状発現までの期間は早いものでは2日というものもあるが、多くは50~70日である⁴⁾。しかし63歳の患者で甘草2 g/日で3年目に発症した報告⁵⁾もあり、個体差は大きい。高齢者については十分な調査がないが、偽アルドステロ

ン症の発症の可能性は常に念頭に置くべきと考えられる。アルドステロン症の患者、ミオパチーの患者、低カリウム血症のある患者については、甘草は禁忌とされている。また、低カリウム血症の副作用が重複するループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬との併用には、十分な注意が必要である。グリチルリチン酸およびその塩類は、単独で肝庇護製薬、抗アレルギー薬として使用されるほか、甘草は味噌・醤油、漬物、佃煮、冷菓などに食品添加物である甘味料としても使用されている。一般的な食事量では医薬品としての規制量まで摂取することはないが、漢方薬との併用によるグリチルリチン酸の過剰摂取には注意する必要がある⁶⁾。

発症が疑われた時は、甘草を含む漢方薬を中止するのが原則である。頻度の高い症状は血圧上昇、浮腫であるため、これらが生じた場合が速やかに中止をするように投与前に患者に説明をしておく。発見後の血液検査で低カリウム血症が著しい場合はカリウム製剤の補給を経静脈的あるいは経口的に行う。中止してもミネラルコルチコイド過剰症状が遷延する場合には、抗アルドステロン薬のスピロノラクトン、ミネラルコルチコイド受容体選択的拮抗薬のエプレレノンやエサキセレノンの投与が必要になることがある⁷⁾。甘草の使用量を減らすことで偽アルドステロン症を発症しない場合もあるが、再投与にあたっては厳密な管理下で行うべきである。

3. 漢方薬による薬物性肝障害について

薬物はいずれもが肝障害の原因となるが、漢方薬も例外ではない。薬物性肝障害はその発症機序により、「中毒性」「遺伝子多型による薬物代謝異常」「アレルギー性」に分類される。漢方薬による薬物性肝障害に関しては、少量の漢方薬再投与により肝障害が再現されたという報告があることから、アレルギー性の機序が考えられている。アレルギー性の機序を反映して、発熱や痒み、発疹などが早期に出現することがある。頻度が高い初発症状は倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、嘔気・嘔吐、痒みなどであるが。しかし、自覚症状を認めず、肝機能検査所見が診断の契機となる場合も少なくない。多くの場合は早期発見、薬物治療により速やかに回復する。漢方薬による肝障害は一般の薬物性肝障害と大きな差異はないと考えられている⁸⁾。

アレルギー性の特異体質を持つ患者では、薬物あ

るいはその反応中間代謝物がハプテンとなり抗原として認識されてしまうためにアレルギー反応を引き起こす。多くは薬物服用後1～8週間で発症するが、その機序にはまだ不明な点が多い。一方、遺伝子多型による薬物代謝異常での肝障害は、代謝酵素活性の特殊な個人差に起因して1週（特に8週以降）～1年ないしそれ以上の長期の薬物服用後に肝障害を発現する。

薬物性肝障害の診断に関しては、未だに単一で感度、特異度に優れた検査法がないため、複数の検査結果と薬物投与歴などの詳細な問診、さらに除外診断を組み合わせる必要がある⁹⁾。診断の根拠として最も信頼性が高い再投与試験は現在では禁忌であるとの意見が主流である。また、漢方薬による薬物性肝障害の診断に関しては、漢方薬自身がリンパ球を活性化作用を有するため、薬物リンパ球刺激検査（DLST）が疑陽性になりやすいことが知られている¹⁰⁾。1999年の全国調査¹¹⁾では漢方薬が原因として疑われる肝障害症例のうち、DLST陽性率は51.9%であるが、偽陽性率が高いとの報告があり、「DLST陽性」を根拠として「漢方薬による肝障害である」と診断することはできない¹²⁾。

漢方薬の肝障害の報告は、医療用で承認されている処方うちの7.1%に報告¹³⁾され、頻度の高い多い順に小柴胡湯、柴苓湯、葛根湯と続く。漢方薬による肝障害症例のうち89%が黄芩含有方剤によるものであるという報告¹⁴⁾があり、黄芩含有方剤には特に注意すべきである。一般に漢方薬投与による発症までの期間は、1年以内44%、3ヵ月以内29%とやや長いとされるが、調査には市販の漢方薬も含まれるため、発現までの日数ではなく、発見までの日数が記録されている可能性が高い。発生率は富山大学からは14616人中15人（0.10%）¹⁵⁾、北里大学からは20271人中21人（0.10%）との一致した推定値が報告されている¹⁶⁾。富山大学の報告では発症までの期間は3日～2ヵ月（中央値3.5週）で劇症化や死亡例はなく、原因薬中止後4～10週（中央値6週間）で回復していた。しかし別の報告では遷延する例もあり今後も調査が必要である⁴⁾。

漢方薬による肝障害を早期に発見するためには血液検査が必須である。漢方薬服用前の検査値が把握されているほうが好ましく、初診時には採血を行うべきである。服用後1～2ヵ月後には内服2回目の

採血が望ましい。また、90日以降に肝障害を発症することがあるため、6ヵ月後にも血液検査を行う必要がある。発症が疑われた時点で漢方薬を中止するのが原則である。多くは中止のみで回復するが、重症化の予知としてプロトロンビン時間や血清アルブミン等を測定し、必要に応じて肝臓専門医との連携強化を図り、タイミングを逃さず適切な治療を早急に開始する。

4. 漢方薬による薬物性肺炎について

薬剤投与により呼吸器系障害を引き起こすことがあるが、漢方薬もその原因の一つである¹⁷⁾。漢方薬による薬物性肺炎に関しては、小柴胡湯によるものが知られているが、その最初の報告は1989年になされている¹⁸⁾。

小柴胡湯による薬物性肺炎の特徴は以下の通りである。50~70歳に多く見られる。投与1~5ヵ月後に発症しやすい。初発症状は発熱、乾性咳嗽、息切れである。胸部X線画像でスリガラス陰影を呈することが多い。診断は薬剤使用状況、症状、胸部X線画像などににより総合的に診断される。漢方薬のリンパ球刺激試験（DLST）においては偽陽性、偽陰性が多い¹⁹⁾。薬剤の中止によりほぼ改善するが、ステロイド剤投与が必要なことも多い。これらの措置を迅速に行えば、ほぼ全例が完治する。

漢方薬特有の薬物性肺炎発症機序に関しては、詳細は明らかになっていないが、漢方薬による薬物性肺炎の原因と考えられる漢方薬の35例中33例に黄芩が含まれていたという報告がある¹⁴⁾。小青竜湯²⁰⁾、防己黄耆湯²¹⁾、麦門冬湯²²⁾、補中益気湯、牛車腎気丸²³⁾などの黄芩非含有方剤による薬物性肺炎の報告もあるが、黄芩含有方剤による報告が多数を占める。従って、黄芩含有方剤を処方する際には特に注意が必要である。加えて、抗悪性腫瘍薬、分子標的薬、インターフェロン、抗リウマチ薬、免疫抑制剤などの間質性肺炎を引き起こしやすい薬剤と漢方薬の併用には、黄芩含有の漢方薬を避けることも必要である。小柴胡湯による薬物性肺炎では肝疾患も考慮しておく必要がある。その理由としてはIIPs（Idiopathic interstitial pneumonias 特発性間質性肺炎）の症例ではC型肝炎ウイルス抗体の陽性率が高く、HCV感染そのものが間質性肺炎の発症・増悪に関与している可能性があるからである¹²⁾。C型慢性肝炎症例では、軽微でも間質性肺炎の兆候がある場合には、小

柴胡湯も含めて薬剤投与を慎重に行う必要がある^{24)~26)}。慢性肝炎患者に小柴胡湯とインターフェロンの併用がしばしば行われていたが、薬物性肺炎の頻度が高くなることが明らかとなったため、1996年からは両者の併用は禁忌となっている。現在では、肝硬変・肝癌の患者、慢性肝炎で血小板数が10万/mm³以下の患者にも小柴胡湯の投与は禁忌とされている。

漢方薬による薬物性肺炎の発症頻度については不明である²⁷⁾。小柴胡湯による薬物性肺障害に関しては、1996年までに88人が小柴胡湯による薬物性肺炎を発症したと報告された。当時約100万人に小柴胡湯が投与されていることが推定されていたため、その発生頻度はほぼ10万対4人/年となり、0.004%の薬物性肺炎生率となり、極めて低いものである¹⁸⁾。

漢方薬による薬物性肺炎に対しては、早期に適切な処置が必要であるため、早期発見が重要である。漢方薬による薬物性肺炎だけでなく、薬物性肺炎一般にいえることであるが、服用中に発熱、咳嗽、労作時呼吸困難の症状が現れた場合、経皮的動脈酸素飽和度（SpO₂）の低下、聴診による乾性ラ音の聴取、画像検査（胸部X線、胸部CT）による間質陰影の出現が認められ、感染性肺炎よりも間質性肺炎が疑われれば、直ちに原因と推測される薬剤服薬の中止を考慮し、適切な処置を施す必要がある。また、本邦においては、血液検査でKL-6、SP-Dなどが間質性肺炎の有用な血清マーカーとして使用されており、薬物性肺炎の補助診断や経過観察の一助となる¹⁹⁾。原因薬剤を再度投与する誘発試験は、診断につながるが、重篤な症状を誘発する恐れがあり、特別な場合以外は行なうべきではない。漢方薬による薬物性肺炎発症が疑われた場合、原因と考えられる漢方薬は速やかに中止する一方で、薬物性肺炎かどうかを鑑別することが重要である。鑑別すべき疾患として、肺感染症（細菌性、マイコプラズマ、クラミドフィラ、ウイルス、ニューモシスチスなど）、特発性間質性肺炎、膠原病に合併する間質性肺炎、急性・慢性過敏性肺炎、好酸球性肺炎（EP）、急性肺損傷/急性呼吸窮（促）迫症候群、などのびまん性肺疾患がある。

5. おわりに

本稿で記載した、漢方薬の三大副作用は、いずれも臨床的に重篤な病態を引き起こす可能性があり、

早期に発見し、適切に対処することが非常に重要である。そのためには、漢方薬を服用している時には、適切な時期に適切な検査を行うことが必要である。また、漢方薬による副作用に関しては、今後も新発見が蓄積されていくと考えられるため、上記の内容については定期的な更新が必要になる。さらに、腸間膜静脈硬化症など、今回の調査報告では記載していない副作用もあり、今後は項目の追加も考慮する必要がある。なお、本稿の内容については、本学会誌だけでなく、学会のホームページにも今後掲載できるように準備が進められている。

本論文に関連し、開示すべき利益相反（COI）状態にある企業・組織や団体

地野充時：講演料等（株式会社ツムラ、株式会社クラシエ薬品）、牧野利明：研究費・助成金などの総額（株式会社ツムラ）、関根麻理子：奨学（奨励）寄附などの総額（株式会社ツムラ）、平崎能郎：奨学（奨励）寄附などの総額（株式会社ツムラ）、田原英一：講演料等（株式会社ツムラ）、旅費、贈答品などの受領（株式会社ツムラ）

文献

- 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル（医療従事者向け）、偽アルドステロン症. 2006, <https://www.pmda.go.jp/files/000145004.pdf>, (参照 2020-01-07).
- 岡本沙織, 濱田真輝, 田鹿安彦, 他. グリチルリチンと抑肝散の併用で偽アルドステロン症を呈し、脳内出血と低カリウム性ミオパチーを併発した1例. 脳卒中 2014; 36: 351-355.
- 萬谷直樹, 岡洋志, 佐橋佳郎, 他. 甘草の使用量と偽アルドステロン症の頻度に関する文献的調査. 日東医誌 2015; 66: 197-202.
- 伊藤隆, 菅生昌高, 千々岩武陽, 他. 当院の随証治療における甘草および黄芩による副作用の臨床的特徴. 日東医誌 2010; 61: 299-307.
- 萬谷直樹, 岡洋志, 渡邊妙子, 他. 当帰四逆加呉茱萸生姜湯を3年間服用し63歳になって初めて偽アルドステロン症を発症した1例. 日東医誌 2016; 67: 72-74.
- 日本病院薬剤師会編. 偽（性）アルドステロン症. 重大な副作用回避のための服薬指導情報集（第4集）. 薬業時報社, 東京 2001. 53-57.
- 柴田洋孝, 伊藤裕. 偽アルドステロン症の重症副作用への疾患別対応. 日内会誌 2007; 96: 810-815.
- 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル（医療従事者向け）、薬物性肝障害（肝細胞障害型薬物性肝障害, 胆汁うっ滞型薬物性肝障害, 混合型薬物性肝障害, 急性肝不全, 薬物起因の他の肝疾患）. 2008, <https://www.pmda.go.jp/files/000234239.pdf>, (参照 2020-01-07).
- 小暮敏明. 漢方薬による肝障害. 消化器科 2004; 38: 224-227.
- 萬谷直樹, 小暮敏明, 貝沼茂三郎, 他. 漢方薬による肝障害に対する薬物性肝障害診断基準の感度と特異度. 肝臓 2004; 45: 345-349.
- 為田鞠彦, 足立幸彦, 渡辺明治. 薬剤性肝障害の全国集計. 最新肝臓病学. 渡辺明治, 樋口清博編. 新興医学, 東京 2001. 50-61.
- 萬谷直樹. 漢方薬による肝障害, その診断, 頻度, 臨床像について. 日東医誌 2015; 66: 342-352.
- 滝川一. 薬物性肝障害—わが国の実態. 日内会誌 2009; 98: 2384-2389.
- 寺田真紀子, 北澤英徳, 川上純一, 他. 漢方薬による間質性肺炎と肝障害に関する薬剤疫学的検討. 医療薬学 2002; 28: 425-434.
- Mantani N, Kogure T, Sakai S, et al. Incidence and clinical features of liver injury related to Kampo (Japanese herbal) medicine in 2,496 cases between 1979 and 1999: Problems of the lymphocyte transformation test as a diagnostic method. Phytomedicine 2002; 9: 280-287.
- 五野由佳理, 小田口浩, 早崎知幸, 他. 漢方薬による薬物性肝障害の症例検討. 日東医誌 2010; 61: 828-833.
- 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル（医療従事者向け）、間質性肺炎（肺臓炎, 胞隔炎, 肺線維症）. 2006, <https://www.pmda.go.jp/files/000234240.pdf>, (参照 2020-01-07).
- 中島行彦. 小柴胡湯による間質性肺炎について. 日東医誌 1996; 47: 1-4.
- 中島正光. 漢方薬による薬剤性肺炎の診断. 日東医誌 2012; 63: 81-88.
- 和田広, 井上修平, 尾崎良智, 他. 小青竜湯による薬剤性肺炎と思われた1例. 日本胸部臨床 2016; 75: 197-202.
- 安井正英, 市川由加里. 薬剤性肺炎の感作期間と症状発現時間. アレルギーの臨床 2005; 25: 642-645.
- 鈴木和夫, 杵渕進一, 杉山健太郎, 他. 経過中に可逆性の薬剤性肺炎が加わったと考えられる間質性肺炎の1例. 日本呼吸器学会雑誌 2002; 40: 605-611.
- 岡村佳代子, 坂本浩一, 瀧口純司, 他. 牛車腎気丸による薬剤性肺炎の1例. 日本胸部臨床 2012; 71: 172-177.
- 日本呼吸器学会薬剤性肺炎診断・治療の手引き作成委員会. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き【短縮版】. 日本呼吸器学会, 東京 2013. 16-17.
- Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. the Japanese Respiratory Society Committee for formulation of Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. Respiratory Investigation 2013; 51: 260-277.

- 26) 鈴木宏, 熊田博光, 佐藤篤彦, 他. 小柴胡湯による副作用検討班報告, C型ウイルス慢性肝炎患者への小柴胡湯投与に関するガイドライン. 和漢医薬学会誌 2000 ; 17 : 95-100.
- 27) Ueda T, Ohta K, Suzuki N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. Am Rev Respir Dis 1992 ; 146 : 266-268.