2021 年 9 月 16 放送

# 漢方薬の副作用シリーズ

# 漢方薬による薬剤性肺疾患・間質性肺炎 ①

日本経済大学大学院　経営学研究科　教授　　**赤瀬　朋秀**

漢方薬の副作用を論じるにあたって、間質性肺炎の問題は避けて通ることはできないと思います。漢方薬を日常の薬物療法に活用するにあたって、副作用を如何にして回避するか、あるいは発症したとしても、如何にして軽減させるか　が重要課題であることはいうまでもありません。しかしながら、発症のメカニズムや原因となる成分など、その実態については必ずしも明確にされていないことも多いと思います。それだけに、現時点で入手可能な情報を整理して、早期発見、早期対応することによって、重篤化を未然に回避することが極めて需要であると考えています。今回は、漢方薬による間質性肺炎、特に小柴胡湯に着目して解説したいと思います。

漢方薬による間質性肺炎が広く注目されたのは、1996 年 3 月 1 日～2 日にかけて、新聞紙上で「小柴胡湯による間質性肺炎で死亡例が報告された」旨の一連の記事が掲載されてからという事で間違いないでしょう。当時は、“漢方薬には副作用がない”ということを、患者さんのみならず、多くの医療従事者の間でも信じられていた時代のことです。それだけに、このような報道が社会に与えたインパクトは極めて大きいものであり、以前にも紹介しましたが、当時、私が勤務していた大学病院においても、患者さんからの問い合わせの電話が殺到し、早朝からその対応に追われていたことを思い出します。

薬剤性間質性肺炎を惹起する医薬品は多岐に渡っています。一般社団法人日本呼吸器学

会の調査によると、2004 年から 2009 年までの 6 年間に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告された「医薬品による間質性肺炎」の件数は 7,598 件であり[1)]、年間に 1,000 件以上の薬剤性間質性肺炎が報告されたことになります。この報告を薬効カテゴリー別にみると、抗悪性腫瘍薬が 3,909 件と最も多く、全体の半数以上を占めています。このうち、分子標的薬が 1,713 件、分子標的薬以外の抗悪性腫瘍薬が 2,196 件であり、抗悪性腫瘍薬の中で分子標的薬が 43.8%と 4 割以上を占めています。

次に多いのが、抗リウマチ薬の 1,111 件であり、原因薬剤の 14.6%を占めています。以下、抗菌薬・抗真菌薬が 388 件、インターフェロン製剤が 321 件、降圧薬が 237 件、消炎鎮痛薬が 170 件、向精神薬が 112 件、金製剤が 13 件、その他が 1,104 件となっており、漢方薬は 233 件と原因薬剤の約 3.1%を占めていることになります。ただし、漢方薬として一くくりにされていますが、報告のあった方剤は多岐にわたっています。

添付文書改訂の時期から時系列にみていくと、1997 年には、大柴胡湯、柴胡桂枝乾姜湯、半夏瀉心湯、清肺湯、柴朴湯、辛夷清肺湯、柴苓湯が、1998 年には乙字湯と黄連解毒湯が加わっています。その後も、2000 年には麦門冬湯に、2001 年には柴胡加竜骨牡蠣湯と清心蓮子飲に、2002 年には柴胡桂枝湯に間質性肺炎が追記されています。2004 年には防風通聖散、2005 年には防己黄耆湯、三物黄芩湯、小青竜湯、補中益気湯、2006 年には牛車腎気丸、2007 年には潤腸湯に、それぞれ追記されています。その後も、抑肝散、荊芥連翹湯、二朮湯、五淋散、温清飲、三黄瀉心湯、芍薬甘草湯、大建中湯、竜胆瀉肝湯に、間質性肺炎が追記されました。

このように、薬剤性間質性肺炎を惹起する漢方薬は、極めて多彩であり、今後、他の方剤に関しても発現する可能性は皆無ではないと思います。現時点において、これらの方剤に共通する生薬という切り口で見てみますと、黄芩は 2013 年までに添付文書が改定された 40 方剤中、22 方剤に含まれており、その他、甘草が 21 方剤、柴胡、生姜、大棗が 11 方剤に含まれていることがわかります。

2002 年に医療薬学誌に掲載された論文[2)]にも、間質性肺炎を惹起した方剤の 94%に黄芩が含まれていることが報告されていますので、原因となる生薬として黄芩が疑われています。漢方薬による肺障害として報告された事例は、1989 年に日本胸部疾患学会誌に掲載された論文[3)]に、小柴胡湯による薬剤誘起性肺炎の症例として報告されたのが最初になります。その後、1991 年に呼吸誌に掲載された論文[4)]には、小柴胡湯を含む漢方薬による薬剤誘起性肺炎として 3 症例、1991 年に日本胸部疾患学会誌に掲載された論文[5)]には、小柴胡湯による薬剤性肺炎として 2 例が立て続けに報告されています。

当時の厚生省薬務局は、医薬品副作用情報 No.107 の中で、小柴胡湯による間質性肺炎として、広く注意を呼びかけ、1991 年 4 月に初めて使用上の注意の「副作用」の項に記載されました[6)]。

1992 年には、漢方薬による間質性肺炎の事例が医療現場において認識され始めたせいか、

複数の医療機関から同様の報告がなされています[7-9]。

このような背景があってか、1992 年 12 月には「一般的注意」に間質性肺炎に関し、呼吸困難等の症状があらわれた場合等の注意事項が記載されました[10]。

さらに、1993 年に日本医学放射線会誌に掲載された論文[11]、おなじく 1993 年に第 140 回日本内科学会近畿地方会抄録[12] に掲載された発表において、C 型慢性肝炎にインターフェロンと小柴胡湯を併用した症例に急性間質性肺炎を惹起した症例が報告されました。当時、インターフェロン α 製剤の副作用として 31 例に間質性肺炎が発症したことが当時の厚生省薬務局から報告されています[10] が、その約 7 割に小柴胡湯を含む柴胡剤が併用されている[13] ことに注目が集まりました。

1994 年に『肝臓』誌に掲載された論文[14] は、小柴胡湯の長期服用例にインターフェロン α 製剤を併用して間質性肺炎を惹起した症例が報告され、1995 年に日本胸部疾患学会誌に掲載された論文[15] にもインターフェロン α 製剤と小柴胡湯を併用して薬剤性肺炎の発症率が上昇するなどの報告がなされました。

この併用に関しては、1994 年 1 月には、インター フェロン - α 製剤との併用が禁忌となり[16]、添付文書にも、漢方薬では唯一の“併用禁忌”としてインターフェロン製剤が記載されることになります。

一方、それ以降にも死亡例が複数報告されたことから、1996 年 3 月に“警告”欄が新設され、緊急安全性情報が配布されて注意喚起が行われました[17]。しかしながら“警告”に記載した以降も、因果関係の否定できない死亡例が 4 例報告されています。

インタビューフォームへの記載は、製造した企業によって記述が異なっておりますが、ある企業の製品には、1997 年 12 月 12 日付けで、当時の厚生省医薬安全局安全対策課長通知 医薬安第 51 号「医薬品の使用上の注意事項の変更について」に基づき、“禁忌”を記載したとする記述があります。

また、インターフェロン α 製剤を投与中の患者については、すでに 1994 年 1 月 10 日付の厚生省薬務局安全課長通知 薬安第 2 号に基づいて禁忌が追記されました。一方、1997 年 10 月よりインター フェロン-β 製剤についても小柴胡湯を併用禁忌にしたことから、インターフェロン製剤を使用中の患者は全て併用禁忌とした旨の記載もあります。

さらに、2000 年 1 月 12 日付の厚生省医薬安全局安全対策課長通知 医薬安第 1 号「医薬品の使用上の注意の改訂について」に基づいて、“禁忌”を記載したという記述もあります。

小柴胡湯以外の方剤では、柴苓湯に関しては、1992 年 4 月に使用上の注意の“副作用”の項に記載されましたが、当時、本剤の投与と因果関係の不明なものも含め 39 例が報告されています。

柴朴湯に関しても 1992 年 4 月に使用上の注意の“副作用”の項に記載されましたが、当時、本剤の投与と因果関係の不明なものも含め 12 例が報告されました。

大柴胡湯に関しては、投与と因果関係の否定できない症例が 7 例、半夏瀉心湯では 5 例、辛夷清肺湯に関しては 4 例、清肺湯に関しては 5 例、柴胡桂枝乾姜湯に関しては 4 例が、それぞれ因果関係が否定できない事例として報告されています。

このような経緯で、小柴胡湯、柴苓湯、柴朴湯による間質性肺炎に関しては、改めて注意喚起されるとともに、それ以外の 5 方剤に関しても、使用上の注意の“重大な副作用”として新たに記載されました。

現在においては、医療従事者の間では「漢方薬による薬剤性間質性肺炎」に関する情報は広く周知されています。また、インターネットやスマートフォンの普及に伴い、当時を知らない医療従事者であっても情報は簡単に入手できます。次回は、その情報をさらに深掘りして解説したいと思います。

参考文献

１）一般社団法人日本呼吸器学会編：短縮版薬剤性肺障害の診断・治療の手引き，pp3, 2013.

２）寺田真紀子、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，28：425－434，2002.

３）築山邦規、他：小柴胡湯による薬剤誘起性肺炎の１例．日胸疾会誌，27：1556－1561，1989.

４）久保田勝、他：漢方薬による薬剤誘起性肺臓炎の３症例．呼吸，10：475－479，1991.

５）小柳孝太郎、他：小柴胡湯による薬剤性肺臓炎の２例．日胸疾会誌，29：531，1991.

６）厚生省薬務局：小柴胡湯と間質性肺炎．医薬品副作用情報 No.107、pp7, 1991.

７）渡辺昌文、他：小柴胡湯による間質性肺炎の１例．日胸疾会誌，30：163，1992.

８）妹川史朗、他：小柴胡湯による薬剤性肺炎の１例と文献報告例の検討．日胸，51：53－58，1992.

９）大坊　中、他：小柴胡湯による肺臓炎と肝障害と惹起した１例．日胸疾会誌，30：1583－1588，1992.

１０）厚生省薬務局：インターフェロン - α 製剤及び小柴胡湯と間質性肺炎．医薬品副作用情報 No.118、pp2, 1993.

１１）竹中大祐、他：C 型肝炎のインターフェロン治療中にみられた急性間質性肺炎の１例．日本医学放射線会誌，53：487，1993.

１２）長崎俊樹、他：慢性 C 型肝炎にインターフェロン α と小柴胡湯投与し間質性肺炎をきたした１例．第 140 回日本内科学会近畿地方会抄録，1993.

１３）谿　忠人：柴胡剤とインターフェロンと間質性肺炎．医薬ジャーナル，29：1018－1023，1993.

１４）萩原健英、他：小柴胡湯を長期服用中、インターフェロン α-2b を併用投与後に間質性肺炎を呈した C 型慢性肝炎の１例．肝臓，35：302 - 308，1994.

１５）中川　晃、他：当院における小柴胡湯・インターフェロンーα による薬剤性肺臓炎の臨床的検討．日胸疾会誌，33：1361－1366，1995.

１６）厚生省薬務局：インターフェロン - α 製剤と自殺企図、間質性肺炎．医薬品副作用情報 No.125、pp2, 1994.

１７）厚生省薬務局：小柴胡湯の投与による重篤な副作用「間質性肺炎」について．医薬品副作用情報 No.137、pp8, 1996.