



2011年12月28日放送

薬剤師のための漢方服薬指導⑤ 漢方薬の副作用 間質性肺炎を中心に

済生会横浜市東部病院 薬剤部マネージャー

赤瀬 朋秀

(現・日本経済大学大学院 教授)

漢方薬の副作用について、小柴胡湯による間質性肺炎を中心に、お話をさせていただきます。

1996年3月に「漢方薬による副作用で死亡」といった趣旨の新聞報道がなされ、当事の医療関係者に衝撃が走りました。当時は、「漢方薬には副作用はない」と盲目的に信じられており、このことは患者のみならず医療従事者の間でも同じような認識があったと思います。それだけに、この新聞報道のインパクトは極めて大きく、調剤室は患者さんからの問い合わせの電話対応に追われました。副作用はないと思われていた漢方薬による死亡事例は、それだけインパクトが大きいものだったわけです。

また、同じタイミングで緊急安全性情報として、小柴胡湯による重篤な副作用である間質性肺炎に関する注意喚起がなされ、さらに、当事の「医薬品副作用情報」ナンバー107に「小柴胡湯による間質性肺炎」に関する情報が公開されました。その後、1993年には小柴胡湯とインターフェロン製剤の併用に関する注意喚起がなされ、1996年5月には、間質性肺炎が小柴胡湯の重篤な副作用として位置づけられたわけです。その後も、他の方剤による間質性肺炎の報告が相次ぎ、1998年3月には「医薬品等安全性情報」

ナンバー146に「漢方製剤の間質性肺炎」について警告がなされました。

当事、小柴胡湯は漢方エキス製剤の中でも一番のウレシジ商品で、それだけに小柴胡湯を服用している患者さんは膨大な数に上がったわけですが、この一連の報道により、小柴胡湯を服用する患者さんは徐々に減少してきました。これは、ある大学病院だけの集計結果ですが、副作用報道のあった1996年3月を境に、小柴胡湯の総処方量は減少し続け、それに伴い、漢方エキス製剤の処方件数も減少してきたわけです。この背景には、副作用報道により「小柴胡湯は怖い」、「漢方薬は危ない」という誤ったイメージが患者の間に広がり、医療従事者の中にも同じような空気が流れ、「患者さんから求めも手伝って」小柴胡湯が処方から削除されたのではないかと考えています。

したがって、1996年3月以降、実際に小柴胡湯の服薬を急激に中止した症例が多数発生したという現象がおこったわけですから、あえて極端な言い方をすれば、治療の途中で、治療薬を急激に中止した患者群があらわれたこととなります。

その結果、ある大学病院1施設のデータになりますが、小柴胡湯の服用を急激に中止したグループと、服用を継続したグループの2群が、ある一時点から現れました。我々の研究グループは、それらを2群に分けて観察を開始しました。

調査の方法は、小柴胡湯服用中止群と服用継続群について、AST, ALT, γ -GTP, LDH, ALP, 総ビリルビン, コリンエステラーゼ, 総コレステロール, 総蛋白, アルブミンの10項目に関して、1996年3月の前後各3および6ヶ月の計5回の値を各群ごとにレトロスペクティブに調査しました。

また、統計解析は、各群における経時的変化はWilcoxonの符号付順位検定を、両群の差異に関してはMann-WhitneyのU検定を用い、p値が5%未満で有意差ありと判定しました。

まず、両群をALTが100未満または100以上の2群にわけて解析しました。ALTが100未満の群では、小柴胡湯中止群は1996年3月を境にALT値が上昇しましたが、小柴胡湯服用継続群は1996年3月以降もALTは下降し順調な経過をたどりました。両群間の検査値には有意な差が出ておりました。

また、ALT100以上の群における比較でも同じ結果が得られました。

ASTに関しても、小柴胡湯中止群は1996年3月を境にAST値が上昇しましたが、小柴胡湯服用継続群は1996年3月以降もASTは下降し順調な経過をたどりました。両群間の検査値には有意な差が出ておりました。

γ GTPも同様の結果で、小柴胡湯中止群は1996年3月を境に γ GTP値が上昇しましたが、小柴胡湯服用継続群は1996年3月以降も γ GTPは下降し順調な経過をたどりました。これも、両群間の検査値には有意な差が出ておりました。時間の都合上、すべての検査値に関する解説は割愛いたしますが、その他の臨床検査値でも概ね同じ傾向が観察されておりました。

いずれにしても、小柴胡湯服用の継続または中止が肝機能に何らかの影響を与えてい

たことは間違いないと考えております。

ここで情報を時系列的に整理します。小柴胡湯による間質性肺炎の報告は、演者が知る限りでは 1989 年の報告が最初でした。その後、さきほどもお話しましたが、1991 年 3 月に「医薬品副作用情報」に掲載、以降、インターフェロン製剤との併用による報告が急増し、1993 年の時点では漢方薬に起因するとされる間質性肺炎の報告が 25 例報告されています。

1994 年 1 月にはインターフェロン製剤との併用が禁忌に指定され、予後不良の事例も多数報告され、1996 年 3 月には当事の厚生省から緊急安全性情報が出されました。1997 年 8 月に全国調査が実施され、2000 年 6 月には和漢医薬学会より C 型慢性肝炎患者投与ガイドラインが発表されました。この時点での報告件数は 131 件にも及んでおります。

さて、特に突発性間質性肺炎の症例に、小柴胡湯を投与した際に生ずる急性炎症増悪のメカニズムについて、情報を整理してみましょう。

佐藤篤彦先生の論文から要点を抜粋しましたが、まず、突発性間質性肺炎を基礎疾患にもつ患者に小柴胡湯を投与すると、TNF α やインターロイキンなどの誘導に伴い、サイトカインネットワークに乱れを生じます。その結果、急性炎症からアレルギー反応を乗り越えてしまって急性炎症の増悪につながります。そして、新たに肺の繊維化を起すようなサイトカインの発現調節がおこり繊維化が促進されると説明されています。

鈴木宏先生らの研究成果から、小柴胡湯に起因する間質性肺炎の臨床像について解説をいたします。まず、発症までの日数ですが、小柴胡湯の投与開始から平均して 78.9 \pm 121 日で間質性肺炎が発症しております。また、間質性肺炎の発症から小柴胡湯の投与中止までに平均で 6.9 \pm 9.3 日を要しております。

さて、これら間質性肺炎の初期症状として多い症状としては、がいそう、呼吸困難、発熱がかなりの高率で発現しており、がいそうと呼吸困難に関しては、8 割以上の症例で発生しております。

また、胸部画像所見によると、すりガラス状の陰影が 6 割近くの症例で確認することができます。

治療方法に目を向けてみますと、小柴胡湯の投与中止のみが 12 例、ステロイド剤の経口投与が 29 例、ステロイドのパルス療法が 54 例となっておりますが、これらの処置によって速やかに改善した例が 9 割となっており、死亡は 1 割でした。

改善した事例と死亡した事例の相違に関しては、間質性肺炎の症状が発現してから小柴胡湯の服用を中止したまでの日数に差異が生じています。すなわち、生存例は症状発現から小柴胡湯の服用中止までに 5.8 \pm 7.8 日だったのに対して、死亡例は 15.9 \pm 14.9

日かかっていました。

それでは、ここで小柴胡湯による間質性肺炎に関する医薬品情報をまとめてみましょう。

- 発生頻度：添付文書の記載では**0.1%未満**、2.5万人に1人ともいわれております
- そして、間質性肺炎を起こした症例は、**50～70歳**の年齢層が多く、
- 投与1ヶ月から5ヶ月後**に発症しやすい という特徴があります。
- さきほども説明をしましたが、初期症状は**発熱・乾性咳嗽・息切れ** などが高頻度に発生し、
- 診断は薬剤の服用状況・症状・胸部レントゲン写真によりほぼ可能 です
- ただし、小柴胡湯による**D L S Tは陽性**になりやすい ので注意は必要です
- 治療に関しては、小柴胡湯の投与中止によってほぼ改善しますが、ステロイド剤が必要になる場合もあります
- 措置を迅速に行えば、**ほぼ全例が完治**します

現在、小柴胡湯エキス製剤の添付文書には、間質性肺炎に関する記載が警告として書かれています。漢方薬の適正使用のための基本的情報ですので、添付文書をよく読んで漢方薬の安全管理の推進をしていただきたいと思います。

最期に服薬指導のポイントについて、説明します。

小柴胡湯による間質性肺炎の病態を十分に理解した上で、

- 発症の頻度を伝えて、やみくもにノンコンプライアンスを助長するような説明は避けるべきでしょう
- また、初期症状を正しく伝えて、緊急時の連絡先を伝達するようにしましょう
- そして、もし、副作用と思ったら、一旦服薬を中止し、すぐに相談するように指導しましょう。その際に、受診が必要か判断することも必要です。