



2021年4月1日放送

漢方薬の副作用シリーズ

シリーズを始めるにあたって

日本経済大学大学院 経営学研究科 教授 **赤瀬 朋秀**

今回から、複数回にわたって、漢方薬の副作用に関する医薬品情報についてお話をしたいと思います。私が薬学部を卒業し、医療現場に出たのは平成元年でした。今では信じられないかもしれませんが、当時は“漢方薬には副作用はない”と信じられていた時代でもありました。しかも、このことは、患者だけではなく、医療従事者の間でも同じような認識であったと思います。少なくとも、漢方薬の副作用に関する医薬品情報は、極めて少ない状況であったことは間違いないと思います。

さらには、「漢方薬などというものは、効果があるのだから無いのだからよくわからないクスリである」と認識されているように思えました。一部の熱心な医師、薬剤師を除いて、漢方薬を処方したり説明したりする際にも半信半疑で行われており、薬物療法の脇役に甘んじていた薬が漢方薬であったと思います。このような認識が一般的であった時代のことですが、1996年3月に“小柴胡湯の副作用で死亡”という事例が新聞で報道されました。そのときのインパクトは凄まじいもので、当時、私が勤務していた大学病院での出来事ですが、新聞報道がなされた日は、朝から“小柴胡湯を服用している患者さんからの問い合わせ“や、“小柴胡湯が処方されており不安を訴える”電話、そして苦情やクレームの電話が鳴りやまなかったことをよく覚えています。

その後、この問題、すなわち、“小柴胡湯による重篤な副作用”に関して、多くの関連学会において、講演やシンポジウムが企画されたり、研究が進められるなど、皮肉なことこの事件をきっかけに漢方薬の副作用に関する情報環境はかなり整備されてきたように感じています。現在では、多くの医療従事者が“漢方薬にも副作用がある”ということ認識しており、漢方薬の適正使用は各段に進化した感があります。しかしながら、日常の医療現場において、漢方薬の副作用に関する医薬品情報や、その考え方はしっかりと活かされているのでしょうか。

たしかに、漢方薬に関するエビデンスは徐々に構築されてきており、同時に漢方薬の副作用に関する医薬品情報も以前と比較にならないほど充実し、医療現場で認知されてきています。では、実際に漢方薬が処方され、調剤し、そして服薬指導をするプロセスの中で、果たして漢方薬の適正使用が実践されているか振り返っていただきたいのです。

すなわち、処方設計の段階で患者さんの状況に応じた処方設計がなされているか、あるいは処方監査の段階では薬歴が十分に活用されているか、そして副作用や薬物相互作用が回避できているか、そして服用中には副作用のモニタリングができているか、特に漢方薬を投与中にどのような点に留意すべきか理解されているか、こういった情報は整備されているか、そして日常臨床の中で有効に活用されているのか、おそらくは個々の薬剤師の知識、経験や技量によってかなりの格差があるのではないのでしょうか。

この放送を聴いている熱心な薬剤師の皆様の中には、「そんなこと、自分はちゃんとできている」という方が大勢いらっしゃるものと思います。しかしながら、漢方薬が患者さんの手にわたるすべての場面で、漢方薬の安全性が担保できているか という視点でみるとどうでしょう。もし、“自信がない” という薬剤師の方がいらしたら、まずは漢方薬の副作用に関する医薬品情報を勉強しなおしてみましよう。初回である今回は、漢方薬の副作用全般を通じて、総論的に解説させていただきたいと思います。なお、この放送では、副作用という言葉が多用しますが、その意味合いは「好ましくない漢方薬の作用」を総括する表現として使用してまいりたいと思います。

さて、漢方薬の副作用に関しては、古典的、経験的なものから、添付文書に記載されているもの、そして最新の知見に基づくもの にいたるまで、多くの種類の医薬品情報が知られています。

まずは、古くから臨床家の間で経験的に知られていた副作用に目を向けてみたいと思います。例えば、地黄、麻黄、石膏などによる胃部不快感や食欲不振などの消化器症状や、桂枝、人参、地黄などによる発疹、瘙痒、蕁麻疹などのアレルギーによる皮膚症状などが知られています。これらの副作用は、2002年に一般社団法人日本東洋医学会から発刊された「入門漢方医学」に掲載されているものです。私は、こういった副作用について秋葉哲生先生から「黄色い生薬は気を付けなさいよ」と教えていただいたことがあります。これは、生薬の色そのものというより、マオウ、ジオウ、ダイオウのように生薬の中に「黄色のオウという文字」が入っているものは副作用がおこりやすいということを教わったのだと思います。

このような古典的な副作用の他にも、妊娠初期には桃仁、牡丹皮、紅花、牛膝、大黃、芒硝、附子などを含む処方には注意が必要であるとされてきています。さしずめ、現代風に翻訳すると、いわゆる「慎重投与」に位置付けられそうな情報が知られています。

これらの副作用は、経験知が伝えられてきたものであり、エビデンスの土俵に乗せるにはいささか抵抗があるかもしれませんが、知っておくに越したことはないと思います。ただし、根拠に乏しい一面もあるので、服薬指導や情報提供の際には十分な配慮が必要であることはいうまでもありません。

一方、現代医療の視点で漢方薬の副作用を評価するためには、まず添付文書の記載内容を知っておくことが重要です。漢方エキス製剤の添付文書には、重大な副作用として、間質性肺炎、偽アルドステロン症、うっ血性心不全・心室細動・心室頻拍、ミオパシー、肝機能障害・黄疸、劇症肝炎といった記述があります。たとえば、間質性肺炎の項には症状および対処方法として、「発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常などがあらわれた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。」といった記述があります。また、偽アルドステロン症の項にも、「低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、体重増加等のため偽アルドステロン症があらわれることがあるので、観察（血清カリウム値の測定等）を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、カリウム剤の投与等の適切な処置を行うこと。」と記述されています。

すなわち、漢方薬の安全性を確保するために必要な情報には、副作用に関してより具体的な症状や、その対処方法に関する記載があることがわかります。

また、方剤単位では、小柴胡湯および柴胡桂枝湯に、その他の副作用として過敏症、消化器症状および泌尿器系の副作用が記載されています。これらの情報は使用成績調査によるものであり、小柴胡湯は 2,495 例中、69 例に発生した 88 件の副作用から重要なものを抜粋したものです。柴胡桂枝湯は 2,641 例中、20 例に発生した 24 件の副作用について、その結果を添付文書に反映させたものになります。

使用成績調査ですので、副作用の種類によっては発症頻度が明確になったものもあります。こういった頻度に関する情報があれば、患者さんに説明する際に、大いに役立つことがありますので、市販後に行われる調査の結果などを上手に活用する事も重要です。新薬の場合は、市販直後調査のデータを活用できるところですが、漢方薬の場合は実臨床におけるデータを収集する仕組みが必要になってくると思います。

漢方薬の副作用に関する医薬品情報、いずれにしても興味深いのは、異なる方剤を服用していた場合でも、同じ副作用が発生することです。漢方薬を構成する生薬に特異的な副作用であったり、アレルギーのように患者側の要因が発症に関与するものであったりと、その発症の要因が多種多様であることに注意が必要です。さらには、現代医療においては古典に記録がなかった副作用も報告されていることも興味深い現象であるといえそうです。この背

景には、漢方薬が非常に大勢の人に投与されたことによってはじめて分かる副作用があるということだと思えます。

このことは、漢方薬の副作用発現を最小限にし、適正使用を推進させるためには、薬剤師にも新たな視点が求められることを意味すると考えております。次回の放送からは、各論をお届けしたいと思います。