



2021年7月1放送

漢方薬の副作用シリーズ

麻黄による心血管系の副作用

日本経済大学大学院 経営学研究科 教授 **赤瀬 朋秀**

今回は、麻黄による心血管系の副作用について解説したいと思います。

漢方エキス製剤に用いられる麻黄は、マオウ科のマオウ属植物であり、日本薬局方においても詳細に規定されています。しかしながら、麻黄（あるいはその成分）の副作用が広く認識されているか疑問に感じることもあります。例えば、過去、米国において麻黄抽出成分を含むダイエットサプリメントが販売されていましたが、死亡例を含む健康被害が続出したために発売中止となった事例をご記憶の方も多いと思います。

このサプリメントによる健康被害は、血圧上昇、心悸亢進、動悸などの心血管系の副作用によるものが多かったとされています^{1, 2)}が、これは麻黄の成分であるエフェドリン類による交感神経刺激作用が関連することは、容易に想像がつくと思います。

このような、麻黄に起因する心血管系の副作用は、添付文書上では、小青竜湯や麻黄湯などの方剤に頻脈や動悸の記載があり注意が必要です。しかし、すべての患者さんに対して闇雲かつ画一的に危険性を強調した説明をするのではなく、その全容を正確に把握したうえで、ハイリスクの患者さんに服薬上の留意点として説明するなどの配慮が必要だと考えています。

そこで、麻黄が配合されている漢方薬による副作用に関する報告について、過去の文献を紐解きながら、その医薬品情報を整理してみましよう。

現在、薬価収載されている麻黄配合の漢方エキス製剤は、葛根湯、葛根湯加川弓辛夷、小青龍湯、麻黄湯、越婢加朮湯、麻杏薏甘湯、神秘湯、五虎湯、苡薏仁湯、麻杏甘石湯、防風通聖散、五積散の12方剤になります。それぞれの方剤に配合されている麻黄の量には差があり、多い方剤は、越婢加朮湯の6グラム、麻黄湯や神秘湯の5グラムが目立ちます。ただし、少量であっても心血管系の有害作用が発生しないとは言いきれないところに留意してほしいと思います。

麻黄配合の漢方薬による副作用として、これまでに小青竜湯による血圧の上昇、麻黄附子細辛湯による動悸、葛根湯による軽度の発汗、不整脈などが報告されています³⁾。また、麻黄を含む煎じ液による血圧上昇および心拍数増加などの症状を呈した事例⁴⁾も報告されています。2001年に「漢方と最新治療」誌に掲載された論文⁵⁾で、健常成人男性を対象とした血圧および心電図に対する葛根湯の影響について興味深い報告がなされています。

ここでは、収縮期血圧の低下、拡張期血圧の上昇、PQ間隔の延長、QRS間隔の短縮などが観察されたことを明らかにされています。いずれにしても、麻黄あるいはその成分に起因する作用であることから、服薬中は注意深く観察をする必要があると思われます。

麻黄が配合された漢方薬が関連する副作用の発生頻度に関しては、小青竜湯の通年性鼻アレルギーに対する二重盲検比較試験⁶⁾の結果から、小青竜湯によると考えられた副作用の発生率が6.5%であったとされています。ただし、麻黄との因果関係に関しては明確に説明されておらず、この試験では頭痛が1例で報告されていますが、血圧上昇に伴うものかは報告から読み取ることができませんでした。因果関係があったとしても頻度は低いものと考えられます。1994年に「漢方の臨床」誌に報告された論文には、慎重に使用すれば副作用の出現率は極めて低いとする報告⁷⁾もあります。

特に、添付文書に記載されている“副作用”に着目すると、麻黄成分の薬理作用から説明できることが多いと思います。したがって、高血圧で服薬中の患者さん、循環器疾患を基礎疾患にもつハイリスク患者群さん、交感神経刺激作用を有する他の医薬品を服用中の患者さんに対しては十分な配慮が必要です。特に、併用に注意すべき医薬品として、OCTを含む他の麻黄含有製剤、エフェドリン類含有製剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、甲状腺製剤、カテコールアミン製剤、キサンチン製剤などがあげられます。

また、高齢者は、一般的に身体諸機能の低下に伴い、種々の医薬品の作用が強く現れることも多いので、注意深く観察する必用があります。このような患者さん側の要素を頭に入れて、服薬指導や服薬中のモニタリングに臨んでいただきたいと思います。

さて、それでは、以上の副作用を惹起する麻黄の成分の薬理作用および体内動態について復習してみましょう。

麻黄にはアルカロイドとして、(-)-ephedrine、(+)-pseudoephedrineなど、同様の薬理作用を有する複数の成分を含みます⁸⁾。日本薬局方の記載によると、麻黄の乾燥品を定量

するときに 0.7%以上の総アルカロイドを含むと規定されており、単純計算すると少なくとも麻黄 3.0g 中には 21mg 以上の総アルカロイドが含まれることになります。

エフェドリンには古くから鎮咳作用や抗炎症作用の他に、中枢興奮作用や交感神経刺激作用などの薬理作用が認められていますが、これらの作用はエフェドリンの化学構造がアドレナリンに類似していることに起因します。したがって、エフェドリンをリード化合物として化学合成されたサルブタモール硫酸塩やフェニレフリン塩酸塩、イソプレナリン塩酸塩といった医薬品には、心悸亢進、動悸、頻脈、血圧上昇など、交感神経刺激作用に起因する副作用の記載があります。

このような副作用の実態に関しては、麻黄成分の体内動態を知ることによって、さらに理解が深まると思います。エフェドリンの体内動態に関する情報として、古くは 1985 年に「医学と生物学」誌に発表されたデータ⁹⁾があります。ここでは、健常成人男子に麻黄湯エキス製剤の 1 回常用量を経口投与し、エフェドリンおよびプソイドエフェドリンの血漿中濃度推移について報告されています。この製剤には、エフェドリンとして 3.5mg、プソイドエフェドリンとして 1.2mg を含有しており、投与後 2 時間で両者の血中濃度はピークに達し、それぞれ単品を投与した時の結果とほぼ一致していることも併せて報告されています。

また、1991 年に「医薬品研究」誌に発表された論文¹⁰⁾には、麻黄附子細辛湯エキスカプセル製剤（エフェドリン 5.0mg、プソイドエフェドリン 2.2mg を含有）を 16 名の健常成人男子に経口投与した結果、両成分は 3 時間後に最高血中濃度に達したことが報告されています。

その他にも、1992 年に日本東洋医学雑誌に掲載された論文¹¹⁾で、健常成人男子 8 名に対して小青竜湯エキス製剤 1 日常用量（*l*-エフェドリン 7.77mg およびプソイドエフェドリン 2.84mg を含有）を単回投与し体内動態を検討した結果が発表されています。いずれの被験者も投与 15 分後には血中にエフェドリンが検出され、最高血中濃度到達時間は 2.5 ± 0.87 時間で会ったことが明らかにされています。

漢方薬ではありませんが、エフェドリン 25mg が配合されたサプリメントを健常成人 10 名（男性 5 名、女性 5 名）に摂取してもらい、体内動態を観察した海外の研究では、最高血中濃度到達時間は 2.81 時間であったことが 2000 年に報告されています¹²⁾。

このような医薬品情報を総括して考えると、麻黄が配合されている漢方製剤を経口摂取した場合、若干の個人差はあるものの、概ね 2~3 時間程度でエフェドリン類の体内動態は最高血中濃度に到達するであろうことが推察できます。したがって、服薬後 2~3 時間は、薬理作用発現までの時間と関連することから、副作用発現に関しても注意する必要があるでしょう。

最期に麻黄を含む漢方薬の服薬指導のあり方を考えてみましょう。

実際には、副作用発現の可能性は低いと考えられますが、高齢者およびハイリスクの患者さんには注意が必要であると考えられます。また、麻黄を含む製剤の服用後2～3時間で最高血中濃度に到達することが多いので、副作用が発生するとしたら、早い段階で自覚症状として感じる人が多いと考えられます。血圧の変動の他に、動悸、息切れなどを自覚したときは、まずは安静にして症状が収まるまで様子を見るか、その後も副作用が継続する場合は受診を勧めるなど、個々のケースに応じたきめ細かい服薬指導が必要だと思えます。いずれにしても、薬剤情報提供書を渡すだけの画一的な服薬指導で完結させることは望ましくないと考えております。

以上、今回は麻黄による副作用について解説させていただきました。

参考文献

- 1) Paul G.Shekelle, et al: JAMA, 289:1537-1545, 2003.
- 2) 竹内 誠、他：中毒研究, 20:269-271,2007.
- 3) 久保田富也、他：月刊漢方療法,2:169-172,1998.
- 4) 徳田安春：JIM,21：116-119,2011.
- 5) 矢久保修嗣、他：漢方と最新治療,10：74-78,2001.
- 6) 馬場駿吉、他：耳鼻臨床,88：389-405,1995.
- 7) 溝部宏毅、他：漢方の臨床,41:247-249,1994.
- 8) 伊田喜光、寺澤捷年監修：モノグラフ生薬の薬効・薬理, pp449-457,医歯薬出版株式会社,2003.
- 9) 山本恵一：医学と生物学,111：157-160,1985.
- 1 0) 伊東富晴、他：医薬品研究,22：416-423,1991.
- 1 1) 矢船明史：日本東洋医学雑誌,43：275-283,1992.
- 1 2) Bill J.Gurley, et al：Therapeutic Drug Monitoring: August 2000 - Vol 22 - Issue 4 - p 497