



2021年11月21日放送

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 ③

日本経済大学大学院 経営学研究科 教授 **赤瀬 朋秀**

今回は、漢方薬による間質性肺炎の特徴と、重篤化を回避するための医薬品情報の活用法を含め、具体的な対応について解説したいと思います。

まずは、漢方薬による間質性肺炎の特徴について、解説したいと思います。小柴胡湯による一連の副作用報道がほぼ収束し、小柴胡湯に起因する間質性肺炎に関する情報が整備されつつあった2000年に、小柴胡湯による副作用検討班による「C型ウイルス性慢性肝炎患者への小柴胡湯投与に関するガイドライン」¹⁾が発表されました。本ガイドラインには、小柴胡湯の臨床研究や作用に関する研究、蓄積された有害事象に関する情報の検討から、小柴胡湯の適正使用、副作用の予防、早期診断、治療指針に至るまで、収集された患者情報から詳細な検討がなされていました。

このガイドラインには、1990年1月から1997年までの間に、全国から報告された小柴胡湯による薬剤性肺炎の副作用報告131件から、特発性間質性肺炎、膠原病肺、他の薬剤が原因であることが明らかな事例を除外した100例を解析対象とした副作用の実態がまとめられています。

解析の結果から、発症の平均年齢が64.5±8.2歳であり、比較的高齢の患者に発症が目立ったことが明らかになりました。男女比は69:31と、男性に多い傾向にあります。小柴胡湯が投与された疾患に関しては、慢性肝炎が52例、肝硬変症が29例、肝機能障害が18例、

特発性血小板減少性紫斑病が1例となっています。

まずは、発症までの小柴胡湯の投与期間ですが、80例を解析した結果、78.9±121.0日となっています。ばらつきはありますが、概ね発症前2か月から3ヶ月にわたって、小柴胡湯を連続して服用していたことがわかります。また、発症してから投与中止までの期間ですが、6.9±9.3日と、1週間程度で服薬を中止しています。

初期症状に関しては、咳嗽が87.6%、呼吸困難が85.9%、発熱が79.8%に認められており、感冒に類似した症状が高頻度に発現しています。一方で、呼吸が苦しくなるといった症状も8割以上の症例に発現しているため、普通の風邪と異なることを自覚している可能性もあります。また、臨床検査値や胸部画像所見からは、肺炎によくみられる所見が確認されています。さらに、対処方法として、小柴胡湯の速やかな投与中止とステロイドによる適切な治療の必要性が示されています。

ここからは、このガイドライン以降の報告について、治療を含めた経過を紹介させていただきます。

最初に、柴胡を含む方剤による事例をまとめてみます。

2008年に神奈川医学会雑誌に報告された論文²⁾に、柴朴湯による薬剤誘起性肺炎が2例報告されていますが、いずれも主訴として発熱、呼吸困難を訴えていました。うち、1例では胸部CTにおいて両肺野にスリガラス状陰影を認め、いずれもDLSTなどが実施されており、薬剤誘起性肺炎と診断されています。

日本呼吸器学会誌に2008年に報告された論文³⁾には、柴苓湯による薬剤性肺炎の症例が報告していますが、証が適切であっても薬剤性肺炎が起こりうることを指摘しています。

また、2009年に報告された論文⁴⁾には、柴胡加竜骨牡蠣湯による薬剤性肺炎の症例が報告されています。本症例においては、胸部レントゲン所見で両側びまん性肺浸潤影、胸部CT所見では両側非区域性的スリガラス陰影と浸潤肺などを認めたとしています。

同じく、2009年に柴苓湯による薬剤性肺炎⁵⁾の症例が報告されています。この報告では、すべての薬剤を中止したことによって症状は速やかに改善しており、早期かつ適切な診断と処置によって予後は良好になることを明らかにしています。

このころになると、漢方薬による間質性肺炎の情報もある程度、臨床現場に知れ渡っており、その結果、早期の対応が可能になったのではないかとということが想像できます

2010年に筑水会病院年報に掲載された症例⁶⁾は、大柴胡湯による薬剤誘起性間質性肺炎として報告されています。この症例においても大柴胡湯の投与中止とステロイド投与により症状は軽快し、予後が良好であったことも報告されています。

2011年に日本呼吸器学会誌に報告された論文⁷⁾には、柴胡桂枝乾姜湯による薬剤性肺炎の症例が報告されています。本症例においても呼吸困難により救急搬送され、胸部CTによ

り両肺野に広範にスリガラス陰影を認め急性呼吸不全の状態、柴胡桂枝乾姜湯の投与中止およびステロイド投与が行われています。

2014年に共済医報に報告された論文⁸⁾には、小柴胡湯による重症薬剤性肺炎の症例が報告されました。本症例においても胸部レントゲン所見により両肺に広範な浸潤影を認めていましたが、小柴胡湯の投与中止およびステロイドパルス療法、人口呼吸管理により軽快退院となっています。

この他にも、抑肝散による肺炎の報告⁹⁾もありますが、いずれの症例においても、ガイドラインに記された間質性肺炎に特徴的な所見が少なからず認められており、一部重篤化している症例も報告されています。しかしながら、ほとんどが適切な処置を実施することにより軽快していることも注目に値すると思います。

ここからは、柴胡を含まない方剤による事例を紹介しましょう。

2013年に「日本胸部臨床」誌に報告された論文¹⁰⁾には、一般用医薬品の防風通聖散による薬剤性肺炎の症例が報告されています。本症例は乾性咳嗽を主訴とし、胸部レントゲン所見により浸潤影を指摘されたが、防風通聖散の服薬中止のみで軽快しています。

2012年に「臨床放射線」誌に報告された論文¹¹⁾には、防風通聖散による薬剤性間質性肺炎4例および竜胆瀉肝湯による1例を併せて報告しています。いずれの症例も呼吸困難、スリガラス影を認めていますが、ステロイドパルスを施行した3症例、服薬中止のみの2症例、いずれも症状は改善しているとしています。

2012年に日本口腔科学会雑誌に報告された論文¹²⁾によると、半夏瀉心湯による間質性肺炎の症例が報告されました。本症例は、服薬に伴い咳嗽、全身倦怠感が出現し、胸部レントゲン所見により両肺野にびまん性のスリガラス状の浸潤肺を認め、呼吸困難も著明で入院しています。半夏瀉心湯の服薬を中止し、ステロイドパルス療法により症状は軽快していると報告されています。半夏瀉心湯に関しては、2019年にも同じ雑誌に同様の報告¹³⁾があります。

2008年に日本呼吸器学会誌に報告された論文¹⁴⁾には、清心蓮子飲による薬剤性肺炎の症例が報告されています。この症例は、咳嗽、呼吸困難、発熱が出現し、胸部レントゲン所見では両側にびまん性スリガラス陰影を認めています。また、胸部CTでは両肺の背側にびまん性スリガラス状影を認めています。この症例もステロイドパルス療法により症状が改善しています。

清心蓮子飲による薬剤性肺炎は、この他にも2009年に「アレルギー」誌¹⁵⁾、2013年に「漢方の臨床」誌¹⁶⁾、2010年に「アレルギーの臨床」誌にそれぞれ掲載された論文¹⁷⁾など、複数の報告があります。これらの報告においても当該薬剤の投与中止またはステロイドの投与により軽快しています。

この他の方剤として、芍薬甘草湯¹⁸⁾、牛車腎気丸¹⁹⁾による間質性肺炎について報告されています。

いずれの報告においても、副作用を惹起した被疑薬について、漢方薬を除外することなく原因となった医薬品を同定しており、最近では、「漢方薬には副作用はない」と妄信されていた時代の対応と異なっていることがわかります。

また、多くの症例において症状が軽快していることから、適切な診断のもと、被疑薬の投与中止やステロイド投与などの処置を適切に実施すれば重篤化することは少ないことも明らかになっています。2014年に千葉県で開催された第31回和漢医薬学会学術大会のシンポジウムにおいて、漢方薬の副作用について“予防法、対応策を含め副作用の適切な周知徹底”が重要であることが指摘されています²⁰⁾。

これまでの報告から、漢方薬による間質性肺炎を早期発見し、重篤化させないためには、

- ① 被偽薬として漢方薬の可能性も念頭におくこと、
 - ② 服用期間が長い事例には注意をすること、
 - ③ 初期症状として、多くの症例で咳嗽、呼吸困難、発熱などの感冒様症状が発現すること、
 - ④ 臨床検査所見、胸部レントゲン、胸部CTなどにより診断が可能であること、
 - ⑤ 投与中止を含む適切な処置を実施することにより、多くの症例で症状が改善すること
- 以上5点について、正しく理解した上で服薬指導、服薬期間中の観察を実践することが必要です。

参考文献

- 1) 鈴木宏、ほか：和漢医薬学雑誌，17：95-100，2000.
- 2) 田ノ上雅彦、ほか：神奈川医学会雑誌，35：13-16，2008.
- 3) 成田裕介、ほか：日呼吸会誌，46：825-831，2008.
- 4) 関山忠孝、ほか：日呼吸会誌，47：362-366，2009.
- 5) 宮川倫子、ほか：日呼吸会誌，47：47-51，2009.
- 6) 財前圭晃、ほか：筑水会神情報研・病院年報，29：27-29，2010.
- 7) 今井陽平、ほか：日呼吸会誌，49：688-691，2011.
- 8) 八木太門、ほか：共済医報，62：24-29，2014.
- 9) 中村かんな、ほか：麻酔，61：214-216，2012.
- 10) 伊東友好：日本胸部臨床，72：683-688，2013.
- 11) 川崎聡子、ほか：臨床放射線，57：35-40，2012.
- 12) 鹿嶋光司、ほか：口科誌，61：265-270，2012.
- 13) 日本口腔外科学会誌，65：534-538，2019.
- 14) 豊嶋幹生、ほか：日呼吸会誌，46：31-34，2008.
- 15) 横村光司、ほか：アレルギー，58：1441-1446，2009.
- 16) 野上達也、ほか：漢方の臨床，60：289-295，2013.
- 17) 塚越秀男：アレルギーの臨床，30：646-649，2010.
- 18) 藤田哲雄、ほか：日呼吸会誌，46：717-721，2008.
- 19) 岡村佳代子、ほか：日本胸部臨床，71：172-177，2012.
- 20) 南澤 潔：第31回和漢医薬学会学術大会要旨集，pp60，2014.