



2021年9月2放送

## 漢方薬の副作用シリーズ

### 漢方薬による腎・泌尿器系の副作用

日本経済大学大学院 経営学研究科 教授 **赤瀬 朋秀**

今回は、漢方薬による腎障害や泌尿器系の副作用について解説したいと思います。

腎・泌尿器系の副作用は、添付文書上に目立った記載はないので見落としがちですが、これまでに複数の臨床報告があることから、医療従事者が注意を払うべき副作用の一つであると考えています。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) のホームページには、2004年以降の漢方薬による副作用が疑われる症例報告に関する情報が掲載されています。ここでも、腎・泌尿器系の副作用報告は少ないことがわかりますが、一例として、八味地黄丸による尿閉、葛根湯による急性腎不全、大柴胡湯による腎炎などが報告されており<sup>1)</sup>、いずれも OTC による報告となっています。

漢方薬による腎・尿器系の副作用は、一般的によく知られている薬剤性腎障害というよりは、排尿障害や膀胱炎様症状の報告が多い印象です。薬剤性の腎障害というカテゴリーには、腎不全、ネフローゼ症候群、尿細管機能異常、他に分類されていますが、原因となる薬剤は抗菌薬、NSAIDs、抗がん剤、抗リウマチ薬などが多く<sup>2)</sup>、漢方薬や生薬配合の製剤が原因薬剤とした事例はあまり報告されていません。

しかしながら、腎・泌尿器系の副作用に関する正確な情報を網羅的に押さえておかないと、すでに論文で報告されているような症例に接した場合、早期に原因薬剤として結びつける

ことができず対応が遅れるといったリスクにつながることもあると思います。

今回は、漢方薬に起因する腎・泌尿器系の副作用報告事例から、その特徴や服薬指導における対処方法について詳細に解説したいと思います。

医薬品による腎障害は、腎疾患におけるほとんどの病態が認められるとされています。すなわち、急性腎不全、慢性腎不全、ネフローゼ症候群、尿細管機能異常などが該当し、さらに、急性腎不全は、急性尿細管壊死や急性尿細管間質性腎炎、腎血行動態の変化による腎前性腎不全、尿細管閉塞に伴う腎不全などに分類されます。

それぞれに特徴的な医薬品が知られており、例えば、急性尿細管壊死を惹起する可能性がある医薬品として、アミノグリコシド系抗生物質、第一世代セフェム系抗生物質、カルバペネム系抗生物質、NSAIDs、シスプラチン、造影剤などが知られています。

症状としては、腎機能低下がもっとも頻度が高く、以下、蛋白尿・血尿、ネフローゼ症候群、間質性腎炎と続きます<sup>2)</sup>。原因となる医薬品も多種多様であり、アレルギーが発症の原因となる急性間質性腎炎などは、あらゆる薬剤で起こりうることも報告されています<sup>3)</sup>。

漢方薬による間質性腎炎に関しては報告数が少ないものの、五苓散による間質性腎炎の症例<sup>4)</sup> などのような報告もあることから注意は必要です。薬剤性腎障害の好発時期は、原因となる医薬品の服用後 2 週間以内に発症することが多いとされていますが、数日以内あるいは 1 ヶ月以上のこともあるので、患者さんによって差異が生ずることもあるので、頭に入れておく必要があるでしょう<sup>5)</sup>。

アレルギーが原因となる腎障害の場合、患者さん側のリスク因子として、医薬品による皮疹、呼吸器症状、肝機能障害などの既往がある場合などになりますので、患者情報を収集する過程で、このような既往歴が明らかになった場合は注意が必要であると思います。

さて、それでは、漢方薬による腎障害について、添付文書記載事項を見てみましょう。

漢方エキス製剤の添付文書を見ても、腎・泌尿器系の副作用に関する記載は少ないことがわかります。

しかし、腎・泌尿器系の副作用発祥の要因が、アレルギーである場合は、添付文書に記載のない方剤であったとしても、将来、おこりうる可能性は否定できません。

したがって、どのような方剤であっても、服薬開始後に“発熱”、“発疹”、“吐気、嘔吐、下痢、腹痛などの消化器症状”、“体がだるい”、“むくみ”、“尿量減少”、“尿が出なくなる”等の訴えがあった場合は、ときには処方された漢方薬との関連を疑うことも必要だと思います。

一方、添付文書の中で、排尿障害の記載は、麻黄が含まれている方剤に共通した記載内容です。これらの方剤には、もともと排尿障害のある患者さんに対して慎重投与が指示されており、注意が必要になります。

麻黄を含む漢方薬による排尿障害発症の要因は、麻黄の主成分であるエフェドリン類が

有する薬理作用に起因するものです。

I- エフェドリンによる作用は、ノルエピネフリンやエピネフリンと異なり MAO によって分解されないことから、作用時間が 7~10 倍も長い<sup>6)</sup> ことが特徴です。その作用は短時間内に頻回投与すると減弱し、交感神経切除によって作用が増強されることはなく、むしろ減弱するとされています。このような作用は、ノルエピネフリン遊離を機序とした間接型アドレナリン作用薬の特徴でもあります。

I- エフェドリンには、 $\alpha_1$  作用として血管収縮作用、および  $\beta_1$  作用として心臓の刺激による昇圧作用のほかに、平滑筋作用、中枢興奮作用があります。特に、平滑筋作用に関しては、 $\beta_2$  作用として持続的気管支拡張作用、消化器・膀胱筋は弛緩に作用し、 $\alpha_1$  作用として、散瞳筋・括約筋は収縮に作用することが明らかになっています。

随分前の話になりますが、 $\alpha$  受容体遮断薬であるプラゾシン塩酸塩錠が排尿障害治療薬として汎用されたことがありました。これは、後部尿道、前立腺、膀胱三角部平滑筋に分布する交感神経  $\alpha_1$  受容体の遮断により、これらの筋肉を弛緩させ尿道抵抗を減少させる作用によるものです。

I- エフェドリンは、 $\alpha$  作用により排尿に関する平滑筋を収縮させることにより排尿障害を惹起することから、麻黄の副作用として報告された事例もあります<sup>7)</sup>。

麻黄を含む方剤を服用中の患者から、排尿障害を思わせる訴えがあった場合には、その関連を疑ってみる必要もあります。服薬指導や患者モニタリングの際に留意する点といえるでしょう。

続きまして、漢方薬による膀胱炎様症状に話題を移しましょう。

漢方薬に起因する泌尿器系の副作用が問題になったのは、当時の厚生省が発行した医薬品副作用情報 No.123 において、柴朴湯、柴苓湯、小柴胡湯、柴胡桂枝湯の副作用として膀胱炎様症状が認識されてからになると思います。この報告には、頻尿、排尿痛、血尿、残尿感などの膀胱炎様症状を発現した症例が 8 例紹介されていましたが、1993 年に『小児科診療誌』に掲載された「柴朴湯が原因と考えられる膀胱炎の症例<sup>8)</sup>」が参考文献として掲載されています。

この論文によると、LST は陰性だったものの膀胱粘膜下への好中球浸潤が認められていることから、漢方薬による膀胱炎症状は、アレルギー反応に伴う副作用であることを示唆しています。

この他にも漢方薬による膀胱炎様症状として、小柴胡湯による膀胱炎<sup>9、10)</sup>、柴苓湯による膀胱炎<sup>11-14)</sup>、柴朴湯による難治性膀胱炎<sup>15)</sup>、辛夷清肺湯による薬剤性膀胱炎<sup>16)</sup> の症例などの報告が相次いでなされています。

文献的には、漢方薬による膀胱炎様症状は、服用中止後概ね 2 日~4 週間以内に症状が消失しており<sup>10)</sup>、いずれにしても早期発見と適切かつ速やかな対応が重要であると思われま

す。2009年に泌尿紀要に掲載された論文<sup>17)</sup>によると、清上防風湯が原因と推定される好酸球性膀胱炎の症例について、当該漢方薬の投与中止後11日には症状の改善が見られたことが報告されています。

これまでに、副作用として膀胱炎症状の報告があった方剤に着目すると、いずれも黄芩を含む漢方薬であることがわかります。2012年に報告された「柴胡化竜骨牡蠣湯および温清飲による薬剤性膀胱炎の事例」<sup>18)</sup>によると、原因は2つの方剤に共通する構成生薬として、黄芩の関与を示唆しています。

これまでの報告からいえることは、腎・泌尿器系の副作用を思わせる患者さんを目の前にした場合、早期に原因となるクスリの見当をつけ、服薬の中止を含む適切な処置を行うことが重要であるということです。それによって、症状の改善を認めている報告も多いことから、服用している医薬品を見てピンとくる、そういった視点が重要であると思います。

特に、アレルギー性の副作用が疑われた時こそ、お薬手帳や薬歴の積極活用を心掛けていただきたいと思います。

## 参考文献

- 1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページより  
[http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/menu\\_fukusayou\\_attention.html](http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/menu_fukusayou_attention.html)  
2013年11月25日アクセス
- 2) 榊間昌哲、菱田 明：腎障害. 日本臨床増刊 医薬品副作用学, pp94-98, 2007.
- 3) 北澤孝三：間質性腎炎. 日本臨床増刊 医薬品副作用学, pp554-558, 2007.
- 4) Hisa Suzuki, et al: Clin Exp Nephrol, 13:73-76,2009.
- 5) (財)日本医薬情報センター：重篤副作用疾患別対応マニュアル第1集, pp328-337  
2007.
- 6) 田中千賀子、加藤隆一編：NEW 薬理学改訂第2版, pp213, 南江堂, 東京, 1995.
- 7) 大友一夫：おけら第1号, pp22-24, 2010.
- 8) 井口淑子、他：小児科診療, 97 : 1383-1386, 1993.
- 9) 渡辺竜助、他：臨泌, 48 : 958-960, 1994.
- 10) 妹尾博行、他：泌尿器外科, 9 : 411-413, 1996.
- 11) 土田晋也、他：日本小児科学会誌, 98 : 91-95, 1994.
- 12) 伊藤剛、他：小児科診療, 57 : 1704-1707, 1994.
- 13) 川下英三、他：臨泌, 49 : 427-429, 1995.
- 14) 大川光央、他：泌尿器外科, 15 : 167-169, 2002.
- 15) 菅谷泰宏、他：臨泌, 51 : 645-648, 1997.
- 16) 赤根祐介、他：函医誌, 39 : 7-9, 2015.
- 17) 村岡研太郎、他：泌尿紀要, 55 : 353-355, 2009.
- 18) 林麻子、他：王子総合病院医学雑誌, 2 : 21-24, 2012.