



2011年10月26日放送

薬剤師のための漢方服薬指導③

薬物相互作用 併用禁忌・併用注意を中心に

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)

漢方薬と西洋薬との薬物相互作用について、事例をもとに解説させていただきます。特に、併用に注意すべき組み合わせと、その医薬品情報の考え方を中心にお話させていただきます。

さて、まずは添付文書の記載事項について復習してみましよう。まず、漢方エキス製剤の相互作用のうち、併用禁忌に該当するものは小柴胡湯とインターフェロン製剤の組み合わせのみになります。

また、併用注意に関しては、カンゾウを含む漢方エキス製剤には、グリチルリチンおよびその塩類、他のカンゾウ含有製剤、利尿薬の記載があります。もうひとつ、マオウを含む官報エキス製剤には、エフェドリン類含有製剤、キサンチン系製剤、カテコールアミン製剤、甲状腺製剤などの記載があります。

ここで、注意しなければならないのは、カンゾウにせよマオウにせよ、併用注意に指定されているのは、単なる同一成分の重複や類似した薬理作用の重複といった内容しか記載されていないことです。

本日は、添付文書には記載されていないのですが、注意をしたほうがとよいと思われ

る込む合わせについて、2つの事例をあげて、その考え方を中心に解説します。

先ず最初は、大建中湯とアカルボースの組み合わせについて、説明しましょう。非常に古いデータで恐縮ですが、平成6年12月に当時の厚生省が発行した医薬品副作用情報に「アカルボースの腸閉塞様症状」に関する記載に注目してください。

症例は、72歳の男性、食後血糖を抑える目的で、最初の13日間はアカルボース100mg、次の13日間は200mgで服用しています。経過を見てみると、投与開始後から28日目に放屁を我慢したところ、次第に腹部膨満感が強くなりました。腹部のガス滞留が著明で、そのときに腹痛も伴っていたと報告されています。搬送先の病院で、大建中湯およびメトクロプラミドの投与により、11日後に腹痛が消失しています。

この報告でよくわからないのは、腹痛の発現から消失まで11日間も要しているという点です。

その原因を考える前に、ここで α -グルコシダーゼ阻害薬の作用機序について振り返ってみましょう。 α -グルコシダーゼ阻害薬は、“でんぷんや二糖類を分解する酵素”を阻害することによって、糖の吸収を遅らせる作用があります。すなわち、アカルボースはアミラーゼやマルターゼといった酵素を阻害することによって、糖吸収を遅れさせます。

しかしながら、未消化の糖質は、消化管内で消えてなくなるわけではなく、そのまま下部消化管まで到達します。そこで、腸内細菌による分解や発酵が促進され、ガスが発生したり、浸透圧が大きくなって水分が貯留したりすることによって、放屁や下痢といった消化器系の副作用が発生するわけです。また、さきほどの事例のように症状が進むとイレウス様症状を引き起こすなど、副作用が重篤化する場合もあるわけです。

ところで、ここで大建中湯の組成を見てみましょう。大建中湯エキス製剤は、ニンジン、サンショウ、カンキョウの乾燥エキスに、粉末飴を1日量として10グラム含んでいます。大建中湯は臨床的には、外科手術後に腸の動きをよくする目的で投与され、手術のパスにも記載されています。

粉末飴はコウイのことをさします。コウイは、イネ科のコウベイ、小麦の種子に麦芽を加えて糖化させた飴を生薬として用います。その主成分は、マルトースやデキストリンといった二糖類で、これを大量に含みます。

情報を整理しましょう。アカルボースによる腸閉塞様症状の実態は、下部消化管において、腸内細菌が未消化の糖質を分解・発酵することによって生じた症状です。一方、そのような症状に対して大建中湯を投与すると、未消化の二糖類が原因で生じている腸閉塞様症状に対して、経口からさらに多量の二糖類を追加投与しているのと同じことです。したがって、アカルボースによる腹部症状をさらに悪化させる可能性があります。

これは、医薬品情報に基づいた予測ではありますが、動物実験によって実証したデータ

があるので紹介いたします。

マウスを使った動物実験のデータではありますが、アカルボースで前処置したマウスを12時間絶食した後に、被検薬である大建中湯、大建中湯からコウイを抜き去ったもの、小建中湯、小建中湯からコウイを抜き去った桂枝加芍薬湯、コウイそのもの、メトクロプラミド、シサプリドをそれぞれ投与しました。その15分後に5%ブルーデキストラン溶液を0.3mLゾンデで投与し、30分後に被検動物における色素の移動率を測定します。分母に幽門部から回盲部までの長さを測定し、分子に幽門部から色素の先端までの長さを測定して移動率を求めます。移動率を測定することによって、被検薬がどの程度消化管運動を促進したか見ることができます。

非常に面白い結果が出たのですが、コントロールを100%としたときに、シサプリドやメトクロプラミドは若干消化管運動を促進したのですが、コントロールとの有意差はありませんでした。大建中湯を服用させた群はコントロールと比較して消化管運動を有意に抑制しましたが、大建中湯からコウイを除くと逆に消化管運動を促進させました。この傾向は小建中湯でも同じ結果が得られました。そして、コウイだけを服用させた場合、消化管運動の抑制は最も顕著に現れました。

この結果から言えることは、アカルボースを服用することによって生ずる未消化の二糖類に起因する消化器系の副作用はコウイの存在下で悪化する可能性があるということです。したがって、イレウス＝大建中湯ではなく、その症状に何によるものか、そして使用する漢方薬の組成にも配慮して処方監査や服薬指導が必要だということになります。

もう一つ、今度は実際の症例をもとに説明しましょう。

症例は55歳の男性、咽頭炎で近医からノルフロキサシンが処方され服用中です。しかし、薬を飲み始めてから胃の調子が良くなく、近隣の薬局で作用が穏やかな漢方薬の胃腸薬を求めてやってきました。その薬局で市販の安中散を買い求めました。さて、この症例ですが、どこに問題はあるのか医薬品情報の視点から探ってみましょう。

まず、現在服用している抗菌薬に目を向けてみましょう。ノルフロキサシンは、2価の陽イオンと難溶性のキレートを形成し、吸収が抑制されることが知られています。

特に水酸化アルミニウムゲルを同時に服用した場合のデータがありますが、ノルフロキサシン血中濃度がほとんど上がらず、抗菌作用はほとんど期待できない程度まで濃度は下がります。

ところで、2価の陽イオンを含む生薬として、ボレイ、リュウコツ、セッコウなどがありますが、それぞれリン酸カルシウムや炭酸カルシウムを含みます。安中散にはこのうちボレイが含有されていますが、ノルフロキサシンと同時に服用することによって、ボレイに含まれる炭酸カルシウムやリン酸カルシウムなどとキレートを形成する可能性があります。

それでは、安中散と同時に服用してはいけないかという点、それは一概にはいえません。漢方薬の製法にも大きく関与します。

漢方エキス製剤の場合は、混合生薬を溶媒で抽出するわけですから、仮にボレイをそのままの形で水で煮出しても、炭酸カルシウムの化学的性質は「水にほとんど解けない」ですからエキス製剤への炭酸カルシウムの移動は、水で抽出している限りほとんどないでしょう。日本薬局方の規定で「水にほとんど溶けない」と記載されている場合、これは皆さんが学んだおぼえがあるでしょうが、溶質1グラムを溶かすのに必要な溶媒の量が1万ミリリットル以上ということですから、安中散エキス製剤のインタビューフォームにもppmのオーダーでしかカルシウムが移行していないことがわかります。

したがって、水で抽出されているエキス製剤の場合は、ノルフロキサシンとの薬物相互作用はあまり気にしないでも宜しいでしょう。

しかしながら、生薬の混合粉末製剤や凍結乾燥製剤の場合は、生薬そのものがフリーズドライされて含まれているわけですからエキス製剤とは比べ物にならないくらいのボレイ、すなわち炭酸カルシウムが含まれていることになります。

OTCの安中散の中には、生薬の混合粉末製剤、凍結乾燥製剤がありますので、注意が必要です。例えば、安中散と芍薬甘草湯の合剤が市販されておりますが、その添付文書を見てみると、1包中にボレイを150ミリグラム含むと記載されています。これは、エキス製剤と比較するとかなり大量の炭酸カルシウムを含む計算になりますので、生薬製剤だから他の薬と一緒に服用しても大丈夫かという点、それは生薬製剤の製法に大きく関与しているわけですから画一的な服薬指導をするのではなく、どのような成分をどの程度含むのか、しっかりと把握した上での的確な服薬指導を実践することが重要になります。