

山梔子と腸間膜静脈硬化症

先日、とある薬局を訪問していた際に、小太郎漢方製薬が配布した資料を見せてもらいました。

黄連解毒湯エキス剤の長期投与で、ごく稀に腸間膜静脈硬化症が発症して、大腸管内を内視鏡で見ると青く染まって見えるというものです。中には腸管切除を行った例もあるというので注意が必要です。

長期投与している場合に、「腹痛、下痢、便秘、腹部膨満などが繰り返し現れたり、便潜血陽性になったりした場合は投与を中止して、適切な検査と処置を行う」という指示が添付文書に追加される予定だそうです。

1) 腸間膜静脈硬化症とは

腸間膜静脈におこる線維性肥厚や石灰化によって起こる虚血性消化管疾患で、特徴的なのは大腸粘膜が青色に染まる点です。盲腸から上行結腸にかけての部位が特に発症率が高いとされ、さらに横行結腸、下行結腸、直腸へと進行するとされています。

1990年以降での発症例が多く、さらに日本人を中心とした東洋人に多いとされています。これは漢方薬を服用する機会が東洋人多いためと考えられます。

かつては漢方薬の原因のもひっくるめて特発性腸間膜静脈硬化症とも呼ばれ、原因は不明とされていましたが、漢方生薬の一つである山梔子(サンシシ)を服用していた症例で多く報告されるようになり、黄連解毒湯などの山梔子を含む漢方薬の長期の服用が原因の一つとして捉えられるようになってきました。

長期服用とは3年から10年以上とされています。結腸の摘出術も必要になることを考えると長期に服用している患者さんには定期的な大腸の内視鏡検査を勧めるべきなのでしょう。

2) 山梔子と青色物質について

山梔子とはアカネ科クチナシの果実で、胸内の熱を冷まし苦悶感を取り除き、血熱を冷まし吐血、血尿等を治す作用があるとされています。その山梔子に含まれる成分の一つでゲニポシドが、腸内細菌のβグルコシダーゼによって分解されてゲニピンとなり、これがアミノ酸や蛋白質と反応して青色色素を生成するとされています。

3) 漢方エキス剤の変遷

1976年に漢方エキス剤が保険適用になり、漢方治療がより身近なものになりました。しかし、エキス剤の成分含量が表示の2～6割しか含まれていなかったため、1985年には煎じ薬と同等性を有する資料提出が義務化され、1986年に成分濃度の濃い漢方エキス剤が発売されました。

私は直接関与していませんでしたが、当時は大学病院でも煎じ薬とエキス剤の成分の違いや含有量の違いなどが研究対象になり盛んに実験が行われていました。

一説によると旧製剤から比べると新製剤の成分濃度は2～5倍になったようです。成分濃度が濃くなったことで漢方エキス剤全体として副作用が増えているか？については読者の皆さんの判断に任せますが、1989年に間質性肺炎や肝障害による副作用報告が出ました。そして1991年に腸間膜静脈硬化症の最初の報告があったそうです。1990年以降の発症報告例が多いのもこのためかもしれません。

4) 山梔子を含む主な製剤（ツムラ製品より）

茵陳蒿湯、黄連解毒湯、温清飲、加味帰脾湯、加味逍遙散、荊芥連翹湯、五淋散、柴胡清肝湯、辛夷清肺湯、清上防風湯、清肺湯、防風通聖散、竜胆瀉肝湯