

黒と白と青

今回もある薬局での話題で、「黒い」副作用の話です。「白」と「青」は以前、本ニュースで取り上げた内容を色に合わせて改訂・再掲しました。

1) 黒 (登録販売者の方も知っておいて損はない・・・)

2016年11月に刺激性緩下剤センノシド(プルゼニド®など)の添付文書改訂で副作用の項目に「大腸メラノーシス(頻度不明)」が追加になりました。

【今回の紹介例】

69歳女性。センノシド錠1錠を3年8ヶ月以上前から服用。最近では慢性的な便秘状態となり、ビーマス配合錠2錠(界面活性剤&腸管刺激)、マグミット錠(250)4錠(塩類下剤)、大建中湯エキス1包(腹部を温め気血を高めて腸管運動を促進)、シンラック液5mL(腸管刺激)を併用するも排便が無かったため、内視鏡検査を実施したところ、**大腸メラノーシス**と診断され、**センノサイド錠が中止**となった。

【大腸メラノーシスとは】

大腸メラノーシスは、センナ製剤、大黄、アロエなどに含まれる**アントラキノン系物質**が**長期**に渡り腸管を刺激することで生じるとされています。刺激によって大腸壁に**色素が沈着、肥大化**することで大腸の動きが悪くなり、その結果、便秘症状の悪化や緩下剤への反応性が低下していきます。**毎日4ヶ月間**ほど服用しても発症したという報告があります。内視鏡検査で大腸壁が**黒く染まって見える**ため大腸黒皮症とも言われます。色素は刺激によって細胞内に生じた褐色の**過酸化脂質リポフスチン**と言われています(黒と言えばメラニンを思い浮かべますが、どうも違うようです)。

【予後や治療】

大腸メラノーシス自体は**可逆的**な症状なため、アントラキノン系薬剤の**中止で回復**していきますが、回復には**半年～1年**程度かかるとされ、今回の症例もセンノシド中止後2ヶ月経過しても回復が確認されていないそうです。

治療には**アントラキノン系の薬の中止、塩類下剤(酸化マグネシウムなど)の利用、食生活の改善**などが上げられます。

【注意】

アントラキノン系の緩下剤は**OTC薬**(スルーラックS、カイバールアロエプラス、漢方薬「大黄甘草湯」など)にも含まれていますから、緩下剤を長期にわたって利用している人で**慢性便秘**が発症した場合には大腸メラノーシスの可能性も考慮しないといけないかもしれません。**登録販売者**の方も知識として持っておいた方が良いでしょう。

さらに刺激性緩下剤は連用すると**耐性が起こる**ことが知られていますが、そのような例の中にも大腸メラノーシスになりかけている人がいるかもしれません。

外見からだけでは大腸メラノーシスかどうかは分からないので、診断のためには**大腸内視鏡が必要**になります。**受診勧奨**の対象になるわけです。

ちなみに大腸メラノーシスになりやすい頻度としては**センナ>アロエ>大黄**になるそうですが、これらを混合した医薬品での頻度が最も高いそうです。

2) 白 (ニュース16号平成19年9月より)

【症例】

長年にわたりタケプロンC a p 15mg(ラソプラザール)を服用していた患者さんで、胃カメラを実施したと

ころ**食道**が白くなっていたためタケプロンが中止となった。

【原因について】

タケプロンの消化器系副作用で**カンジダ症**が0.1%未満の頻度で報告があります。当時の武田薬品の担当者に照会したところ、カンジダ症の部位は**食道**という回答が返ってきました。

おそらくタケプロンの副作用の**食道カンジダ症**によって、**食道が白くなっていた**のでしょう。では他のPPIにもカンジダ症の報告はあるのでしょうか？どの部位かは不明ですが以下のような結果になり、カンジダ症はPPIにつきまとう副作用のようです(ただし、タケキャブ®には記載はありません)。

オメプラール、パリエット(0.1%未満)、ネキシウム(1.0%未満)

ではなぜタケプロンなどPPIで食道カンジダになるのでしょうか？以下は当時の武田薬品からの回答と私の推測を合わせた記載になります。

- 1.胃酸の多くあるところではカンジダ菌は育たない。
 - 2.逆流性食道炎がある時は食道が酸性下にあるのでカンジダ菌はもともと育ちにくい。
 - 3.タケプロンの投与で食道内の酸性状態が改善した。
 - 4.この時、たまたま何らかの原因でカンジダ菌が口から食道に流れ込んだ。
 - 5.そして、カンジダ菌が増殖しやすい環境だったので、まともに増殖して食道が白くなった。
- 海外の例ですが、同様の機序によると思われるものに「プロトンポンプインヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加」が報告されています。

3) 青 (ニュース 119号平成 25年 8月より)

小太郎漢方製薬からの情報提供に基づく記事になります。**黄連解毒湯**エキス剤の長期投与でまれに**腸管膜静脈硬化症**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。

現在では添付文書に**重大な副作用**として位置づけられています。最悪、**腸管切除**を行った例もあるので注意が必要です。この症状も大腸の内視鏡をしないと診断ができませんが、自覚症状としては**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**になったりするので、そのような場合は投与を中止して、適切な検査と処置を行うことになります。

発症するまでの長期服用とは**3年から10年以上**とされています。

【腸管膜静脈硬化症とは】

腸管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大腸粘膜が青く染まるのが特徴です。これは漢方生薬の一つ、**山梔子**(サンシシ)が関連すると言われています。

山梔子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、血尿などを治す作用があるとされている生薬です。

山梔子の成分**ゲニポシド**が腸内βグルコシダーゼによって分解され**ゲニピン**になり、これが腸管に存在する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。

【腸管膜静脈硬化症の記載がある山梔子を含む漢方薬】

茵陳蒿湯、黄連解毒湯、加味逍遙散、辛夷清肺湯、清上防風湯、清肺湯

【腸管膜静脈硬化症の記載がない山梔子を含む漢方薬】

温清飲、加味帰脾湯、荊芥連翹湯、五淋散、柴胡清肝湯、防風通聖散、竜胆瀉肝湯

では、なぜ**山梔子**を含むにも関わらず腸管膜静脈硬化症の記載が有る漢方薬と無い漢方薬があるのでしょうか？漢方薬メーカーのツムラさんに照会したところ、以下の回答が返ってきました。

A : 現に**何例かの副作用を発症し、厚労省**からも記載した方が良いとの指示を得た上で記載しているとのこと。1例程度では記載はしないそうです。利用例の多い漢方薬ほど本症例が出てくる傾向があるので、山梔子を含む漢方薬全般に長期投与では腸管膜静脈硬化症の副作用が出る可能性があると考えておいた方が良いでしょう。

(終わり)