

薬物相互作用 (53—がん領域に用いる漢方薬の相互作用)

ためになる薬の話

岩田直大, 江角 悟*, 座間味義人

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction (53. Interaction of traditional Japanese herbal medicines in chemotherapy)

Naohiro Iwata, Satoru Esumi*, Yoshito Zamami

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

西洋医学の発展は、様々な疾患における病因の分析や治療法の開発に大きく貢献してきた。しかしその一方で、生活習慣やストレス、社会環境などの様々な要因によって引き起こるがんや精神疾患、アレルギー疾患などについては既存の「西洋薬」のみによる治療では有効性や忍容性の面で不十分である場合が散見される。このような背景のもと、全人的なヘルスケア視点に基づいた補完代替医療(complementary and alternative medicine: CAM)や統合医療(integrative medicine)が普及し始めている。CAMとは標準化された現代医療と併用または代替して行われる医療の総称であり、日本補完代替医療学会では「現代西洋医学領域において、科学的未検証および臨床未応用の医学・医療体系の総称」と定義される¹⁾。CAMの始まりはがんの終末期患者や治療法の確立されていない難治疾患を対象とした代替医療であったが、西洋医学の不足に対する補完医療へ、さらには未病者に対する予防医学へと広い領域を包括

するようになった。現在、CAMに包含される医学的介入は、各国独自の伝統医学からサプリメント、アロマセラピー、指圧まで広く存在する。これらの医学的介入のうち、我が国における伝統医学の代表として、天然植物である生薬を用いた漢方医学がある。

漢方薬は複数の生薬を組み合わせで使用することで、効果をより高め、かつ副作用をより少なくする方法を追求してきたものである。生薬は数百から数千の多成分で構成され、複数の生薬を配合して製造される漢方製剤であれば、さらに多くの成分から構成されることになる²⁾。そして、様々な疾患に対する漢方薬の有効性については、日本東洋医学会が公開している³⁾。その中には、進行性非

小細胞性肺癌患者におけるイリノテカン誘発性下痢に対する半夏瀉心湯の予防効果や⁴⁾、術後イレウスや術後状態の改善に対する大建中湯の有効性⁵⁾などが挙げられる。実臨床においても、がん患者の80%が通常の治療と同時にCAMを併用しており⁶⁾、我が国においても約90%の医師が漢方薬処方経験を持つ⁷⁾。このように漢方薬の重要性が高まっている一方で、漢方薬による薬物相互作用も報告されている(表1)。例えば、小柴胡湯とインターフェロン製剤の併用は間質性肺炎の恐れがあり併用禁忌であることは広く知られている⁸⁾。そこで本稿では、近年重要性が増している漢方薬の中でも、がん治療中に問題となる副作用に対して用いられる漢方薬に焦点をあて、

表1 漢方薬と西洋薬の相互作用例

漢方薬	西洋薬	相互作用
小柴胡湯	インターフェロン製剤 ジゴキシン	間質性肺炎 ジゴキシン吸収促進
甘草含有漢方薬	グリチルリチン散	偽アルドステロン症
小青竜湯	アストフィリン	花粉症患者の咳が止まらない
大建中湯	アカルボース	腸閉塞様症状を惹起
四逆散	ニカルジピン	薬物代謝酵素阻害
大柴胡湯	ニフェジピン	薬物代謝酵素阻害
安中散	ニューキノロン系抗菌薬	吸収阻害
紫朴湯	テオフィリン	血中濃度増加

文献18より引用

2022年1月6日受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話: 086-235-7650

FAX: 086-235-7650

E-mail: esumi-s@cc.okayama-u.ac.jp

その薬物相互作用について概説する。

がん緩和ケアで用いる漢方

がん治療の副作用はとても強力であり、大きな苦痛を伴う。特に抗がん剤による治療では、食欲不振・悪心・嘔吐・倦怠感・手足のしびれ・痛み・下痢・口内炎といった身体的苦痛となる副作用が生じる。これらの副作用は患者のQOL全般に影響し、精神的苦痛を伴う場合が多い⁹⁾。したがって、抗がん剤治療にともなう「苦痛」をとることはQOLを維持・向上するために重要なことである。近年では、西洋医学だけでは対処できない症状緩和に対し、漢方医学を取り入れることによって症状緩和の幅が広がっている¹⁰⁾。また、がん治療におけるQOLの維持に対し、漢方薬の効果が深く関わっている¹¹⁾。がん治療に伴う様々な症状に対して補中益気湯や半夏瀉心湯、牛車腎気丸といった漢方薬が用いられている。各抗がん剤の副作用症状に対する代表的な漢方薬を表に示す(表2)。

六君子湯

六君子湯は、食欲不振、胃もたれ、悪心・嘔吐をはじめとした胃腸障害の改善に多く用いられる漢方薬である。がん化学療法による食欲不振だけでなく、がん悪液質による食欲不振にも用いられる。構成生薬は、蒼朮(ソウジュツ)／白朮(ビャクジュツ)、茯苓(ブクリョウ)、人参(ニンジン)、半夏(ハンゲ)、陳皮(チンピ)、大棗(タイソウ)、生姜(ショウキョウ)、甘草(カンゾウ)である。

シスプラチンをはじめとした抗がん剤では副作用として食欲低下が知られており、これには摂食促進ペプチドであるグレリンの低下が関連するとされている。構成生薬の陳皮に含まれるヘプタメトキシフラボンはセロトニン5-HT_{2B}受容体拮抗作用により胃や十二指腸にあるグレリン分泌細胞からのグレリン分泌を間接的に増強させることで、シスプラチンによるグレリン低下および食欲不振を改善させる¹²⁾。

甘草の主成分はグリチルリチン酸であり、偽アルドステロン症の発症

や血清カリウム値の低下を招く場合がある。他の甘草含有漢方薬やグリチルリチン酸含有製剤と併用する場合には、過量による偽アルドステロン症や低カリウム血症のリスクを上昇させるため、血清カリウム値の低下やミオパシーに注意する¹³⁾。また、ループ利尿薬やチアジド系利尿薬の副作用に低カリウム血症があるため、併用によりミオパシーや横紋筋融解症の発症に注意する¹⁴⁾。尿量減少や浮腫の発生にも注意する。

補中益気湯

補中益気湯は、虚弱体質や慢性疾患等による全身の倦怠感に用いられる漢方薬である。がんやがん治療に伴う全身倦怠感および食欲不振にも用いられる。構成生薬は、人参(ニンジン)、黄耆(オウギ)、蒼朮(ソウジュツ)／白朮(ビャクジュツ)、柴胡(サイコ)、当帰(トウキ)、升麻(ショウマ)、陳皮(チンピ)、生姜(ショウキョウ)、大棗(タイソウ)、甘草(カンゾウ)である。

構成生薬に甘草を含むため、六君子湯と同様に他の甘草含有漢方薬やグリチルリチン酸含有製剤との併用およびループ利尿薬やチアジド系利尿薬との併用には偽アルドステロン症や低カリウム血症に注意する。

人参養栄湯

人参養栄湯は、疲労倦怠感、食欲不振、寝汗、手足の冷え、貧血等に用いられる漢方薬である。構成生薬は、人参(ニンジン)、黄耆(オウギ)、当帰(トウキ)、地黄(ジオウ)、白朮(ビャクジュツ)、茯苓(ブクリョウ)、芍薬(シャクヤク)、桂皮(ケイヒ)、陳皮(チンピ)、遠志(オンジ)、五味子(ゴミシ)、甘草(カンゾウ)である。

近年では、抗がん剤による末梢神経障害の軽減効果が報告されてい

表2 緩和ケアで使用される漢方薬

がんによる痛み	八味地黄丸、牛車腎気丸、真武湯、加工ブシ末
食欲不振	六君子湯、茯苓飲
悪心・嘔吐	六君子湯、茯苓飲、五苓散
体力低下・倦怠感	補中益気湯、十全大補湯、人参養栄湯
手足のしびれ・痛み	牛車腎気丸、芍薬甘草湯、八味地黄丸、人参養栄湯
口内炎	半夏瀉心湯、立効散
下痢	半夏瀉心湯、五苓散
便秘	大建中湯、大黃甘草湯
咳嗽	麦門冬湯、半夏厚朴湯、香蘇散
浮腫	五苓散、柴苓湯
吃逆	柿蒂湯、芍薬甘草湯、呉茱萸湯
せん妄	抑肝散
ホルモン剤による更年期症状	桂枝茯苓丸、当帰芍薬散
ゾレドロン酸による発熱や骨痛	麻黄湯

文献22より引用

る。実験レベルの報告では、オキサリプラチン投与マウスにおける冷感刺激へのアロディニアや機械的刺激に対する痛覚過敏を改善し、培養細胞の神経様突起伸長障害の改善作用が報告されている¹⁵⁾。これらの作用には、構成生薬のうちニンジンに含まれる ginsenoside Rg3 が関与する可能性がある。さらに、進行大腸がん術後補助化学療法として XELOX (カペシタビン+オキサリプラチン) 療法を受ける患者を対象とした臨床研究では、RCT の中間解析段階ではあるが人参養榮湯投与により 8 サイクル完遂時における末梢神経障害のグレード低減を認めることが報告されている¹⁶⁾。

構成生薬に甘草を含むため、六君子湯や補中益気湯と同様に他の甘草含有漢方薬やグリチルリチン酸含有製剤との併用およびループ利尿薬やチアジド系利尿薬との併用には偽アルドステロン症や低カリウム血症に注意する。

牛車腎気丸

牛車腎気丸は、疲れやすい、四肢が冷えやすい、排尿困難、頻尿、浮腫の治療に使用される。そして、手足のしびれなどの末梢神経障害にも頻用される。構成生薬は、地黄（ジオウ）、山薬（サンヤク）、山茱萸（サンシュユ）、茯苓（ブクリョウ）、沢瀉（タクシャ）、牡丹皮（ボタンピ）、桂皮（ケイヒ）、附子（ブシ）、牛膝（ゴシツ）、車前子（シャゼンシ）である。後述する八味地黄丸に牛膝、車前子を加えたものである。牛車腎気丸はオキサリプラチンによる末梢神経障害を抑制し、治療を継続させる報告がある¹⁷⁾。

構成生薬のうち附子はトリカブトの塊茎を基原とする生薬であり、主成分はアコニチンである。このため、他の附子含有漢方薬と併用する場合

には心悸亢進や舌のしびれといった神経毒の恐れがある。このため附子を追加投与する場合は低用量から開始する。また、アコニチンをはじめ附子の有効成分の多くはアルカロイドである。アルカロイドとは塩基性窒素を含む低分子化合物の総称であり、ほとんどのアルカロイドは塩基性を示し胃内の胃酸分泌が亢進し pH が低い状態ではイオン化するため、消化管からの吸収が悪くなる。一方で、制酸剤や PPI と併用すると作用が増強する恐れがある¹⁸⁾。牡丹皮および桂皮にはタンニンが含まれるため、鉄やタンパク質と結合する。このため、鉄剤や酵素製剤の作用を減弱する可能性がある¹⁸⁾。

八味地黄丸

八味地黄丸は、倦怠感、下肢の冷え性、尿量減量、神経痛、しびれ感、筋力低下などに用いる。構成生薬は、地黄（ジオウ）、山茱萸（サンシュユ）、山薬（サンヤク）、茯苓（ブクリョウ）、沢瀉（タクシャ）、牡丹皮（ボタンピ）、桂皮（ケイヒ）、附子（ブシ）である。牛車腎気丸と同様に附子および牡丹皮、桂皮を含有するため、附子含有漢方薬と併用する場合には神経毒に注意し、鉄剤や酵素製剤との併用は作用減弱の可能性から避ける必要がある。

芍薬甘草湯

芍薬甘草湯は、筋肉痛、関節痛、胃痛、腹痛、急激に起こる筋肉の痙攣を伴う疼痛、に対して用いられる。構成生薬は芍薬（シャクヤク）、甘草（カンゾウ）である。芍薬甘草湯はバクリタキセル併用化学療法において、末梢神経障害の症状緩和効果や¹⁹⁾ FOLFOX 療法による神経毒性の軽減について報告されている²⁰⁾。

甘草を含むことから、六君子湯と同様に、甘草含有漢方薬やグリチル

リチン酸含有製剤との併用およびループ利尿薬やチアジド系利尿薬との併用には偽アルドステロン症や低カリウム血症に注意する。

大建中湯

大建中湯は、冷えによる引き起こる腹痛や腹部膨満感に対し用いられる。便秘や術後イレウス³⁾にも使用される。構成生薬は、人参（ニンジン）、山椒（サンショウ）、乾姜（カンキョウ）、膠飴（コウイ）である。

膠飴はアカルボースなどの α -グルコシダーゼ阻害薬との相互作用が知られている。 α -グルコシダーゼ阻害薬は経口血糖降下薬として小腸粘膜上皮細胞に存在する二糖類分解酵素（ α -グルコシダーゼ）を競合的に阻害する。副作用として未消化の二糖類が腸内細菌によって酢酸、酪酸、乳酸などの有機酸が生成されること、短鎖カルボン酸や水素ガス、メタンガスなどが生成されることにより腹部膨満感、便通異常が起こる。膠飴はマルトースやデキストリンなどの二糖類を多く含むため、 α -グルコシダーゼ阻害薬との併用により腸管内の糖質が増加し症状の悪化する可能性がある^{18,21)}。

抑肝散

抑肝散は、神経の高ぶりをおさえ、筋肉の緊張を緩め、心と体の状態を改善する。イライラ感や不眠などの精神神経症状、あるいは手足のふるえ、痙攣、子供の夜なき、ひきつけなどに用いられる。構成生薬は、柴胡（サイコ）、釣藤鈎（チョウトウコウ）、蒼朮（ソウジュツ）、茯苓（ブクリョウ）、当帰（トウキ）、川芎（センキュウ）、甘草（カンゾウ）である。

甘草を含むことから、これまでと同様に、甘草含有漢方薬やグリチルリチン酸含有製剤との併用およびループ利尿薬やチアジド系利尿薬との

併用には偽アルドステロン症や低カリウム血症に注意する。

麦門冬湯

麦門冬湯は、切れにくい痰をとまなう咳または空咳等に用いる。鎮咳去痰作用や皮膚および粘膜を潤す止渴作用があり、のどを潤して痰を出しやすくし、咳を鎮める。構成生薬は、麦門冬（バクモンドウ）、半夏（ハンゲ）、人参（ニンジン）、梗米（コウベイ）、大棗（タイソウ）、甘草（カンゾウ）である。

甘草を含むことから、これまでと同様に、甘草含有漢方薬やグリチルリチン酸含有製剤との併用およびループ利尿薬やチアジド系利尿薬との併用には偽アルドステロン症や低カリウム血症に注意する。

五苓散

五苓散は、水分循環の改善作用があり、悪心・嘔吐、下痢、浮腫、めまい、頭痛等に用いられる。構成生薬は猪苓（チョレイ）、茯苓（ブクリョウ）、蒼朮（ソウジュツ）／白朮（ビャクジュツ）、沢瀉（タクシャ）、桂皮（ケイヒ）である。

桂皮を含むため、鉄剤や酵素製剤との併用は牛車腎気丸と同様に桂皮中のタンニンと結合する可能性があり、作用が減弱することから避ける必要がある。

漢方薬の併用による相互作用

上述してきたとおり、がん緩和ケア領域に使用される漢方薬の相互作用の多くは、漢方薬同士の併用による構成生薬の過量である。このため、漢方薬を併用する場合、各構成生薬に注意をしなければならない。特に、甘草、附子、麻黄は含有される漢方薬が多く、生薬の過量により副作用が問題となりやすい。これらの生薬を含有する漢方薬を表3に示した。

表3 漢方薬同士の併用時に過量になる場合の注意

生薬	漢方薬	毒性
甘草	六君子湯	尿量減少、浮腫、手足の緊張など
	補中益気湯	
	人参養栄湯	
	芍薬甘草湯	
	抑肝散	
	麦門冬湯	
	小青竜湯	
	人参湯	
	甘麦大棗湯	
	炙甘草湯	
附子	桔梗湯	動悸、のぼせ、舌のしびれ、悪心・嘔吐など
	牛車腎気丸	
	八味地黄丸	
	真武湯	
	麻黄附子細辛湯	
麻黄	桂枝加朮附湯	不眠、発汗、頻脈、動悸、全身脱力、精神興奮など
	葛根湯	
	小青竜湯	
	麻黄湯	
	麻杏甘石湯	
	麻黄附子細辛湯	

甘草を含む漢方薬を併用する場合は、偽アルドステロン症の初期症状である血圧上昇、浮腫、筋肉痛、頭痛、動悸、低カリウム血症に十分に注意を払う。また、附子を含有する漢方薬では、牛車腎気丸および八味地黄丸が挙げられる。両者の使用方法は類似しているため、あまり併用はされないが、他の附子含有漢方と併用される場合は、附子の神経毒に十分に注意する。今回、麻黄を含有する漢方薬は登場しなかったが、この生薬も漢方薬同士の併用に注意をしなければならないので紹介する。麻黄の主成分アルカロイド成分の中にエフェドリンが含まれている。このエフェドリンには中枢神経刺激作用や交感神経興奮作用があり、不眠、多汗、動悸、脱力感、神経興奮など生じる可能性がある。このため麻黄含有漢方薬の併用も注意しなければならない。

まとめ

現代疾病の治療法では、西洋医学に基づく医療だけではなく、西洋医学の不足を補完するCAMが普及されている。わが国では、特にがんの症状およびがん治療に伴う副作用に対して漢方薬が広く使用されている。漢方薬は様々な生薬が合わさることによってその効果を発揮しているが、漢方薬が複数処方されると構成する生薬が重複し過量になる恐れがある。がん領域に用いられる漢方薬では、甘草や附子を含む漢方薬が使用される場合が多い。甘草を含有する漢方薬は多く、2種類以上の漢方薬を使用する場合には構成生薬に着目して過量による症状に注意しなければならない。漢方薬は一般的に安全性の高い医薬品であると思われがちであるが、副作用を全く生じないわけではないし、間質性肺炎などの重篤な

相互作用事例も知られている。漢方薬を使用する場合は各薬剤を構成する生薬への理解を深め、重複による過量投与や相互作用に留意しておくことが重要である。

文 献

- 1) 鈴木信孝：代替医療の海外での現状。医のあゆみ (1999) 191, 290-291.
- 2) 袴塚高志：日本薬局方における生薬の標準化。薬誌 (2020) 140, 783-788.
- 3) 日本東洋医学会 EBM 委員会：漢方治療エビデンスレポート2016 -467の RCT-。 <http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/er/pdf/EKATJ2016.pdf> (2021年1月閲覧)
- 4) Mori K, Kondo T, Kamiyama Y, Kano Y, Tominaga K: Preventive effect of Kampo medicine (Hangeshashin-to) against irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small-cell lung cancer. Cancer Chemother Pharmacol (2003) 51, 403-406.
- 5) Itoh T, Yamakawa J, Mai M, Yamaguchi N, Kanda T: The effect of the herbal medicine Dai-kenchu-to on post-operative ileus. J Int Med Res (2002) 30, 428-432.
- 6) Richardson M A, Sanders T, Palmer JL, Greisinger A, Singletary S E: Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. J Clin Oncol (2000) 18, 2505-2514.
- 7) 漢方生薬製剤協会：漢方薬処方実態調査2011。 <https://www.nikkankyo.org/serv/serv1.htm> (2022年1月閲覧)
- 8) ツムラ小柴胡湯エキス顆粒 (医療用) 医薬品インタビューフォーム (改訂第5版), 株式会社ツムラ, 東京 (2021)。
- 9) 小林国彦：がんの外來化学療法 of 動向—入院治療から外來・在宅治療へ—。看技 (2003) 49, 99-102.
- 10) 小川恵子：緩和ケアにおける漢方医学の役割。日臨麻会誌 (2014) 34, 731-737.
- 11) 掛地吉弘, 山下公大, 鈴木知志：癌治療における漢方治療：最新のエビデンス。医のあゆみ (2012) 243, 191-197.
- 12) Takeda H, Sadakane C, Hattori T, Katsurada T, Ohkawara T, et al.: Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT₂ receptor antagonism. Gastroenterology (2008) 134, 2004-2013.
- 13) ツムラ六君子湯エキス顆粒 (医療用) 医薬品インタビューフォーム (改訂第9版), 株式会社ツムラ, 東京 (2020)。
- 14) 厚生省：グリチルリチン酸等を含有する医薬品の取扱いについて 薬発第158号。 https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00ta6972&dataType=1&pageNo=1 (2022年1月閲覧)
- 15) Suzuki T, Yamamoto A, Ohsawa M, Motoo Y, Mizukami H, et al.: Effect of ninjin'yoeito and ginseng extracts on oxaliplatin-induced neuropathies in mice. J Nat Med (2017) 71, 757-764.
- 16) 元雄良治：補剤の免疫活性化メカニズム。漢方医 (2019) 43, 26-29.
- 17) Kono T, Mamiya N, Chisato N, Ebisawa Y, Yamazaki H, et al.: Efficacy of goshajinkigan for peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in patients with advanced or recurrent colorectal cancer. Evid Based Complement Alternat Med (2011) 2011, 418481.
- 18) がん漢方, 今津嘉宏編, 南山堂, 東京 (2012)。
- 19) 藤井和之, 岡本三四郎, 齊藤恵子, 佐々木直樹, 高野政志, 他：上皮性卵巣癌に対する Paclitaxel 併用化学療法の末梢神経障害に対しての芍薬甘草湯の効果。癌と化療 (2004) 31, 1537-1540.
- 20) Hosokawa A, Ogawa K, Ando T, Suzuki N, Ueda A, et al.: Preventive effect of traditional Japanese medicine on neurotoxicity of FOLFOX for metastatic colorectal cancer: a multicenter retrospective study. Anticancer Res (2012) 32, 2545-2550.
- 21) 国分秀也, 赤瀬朋秀, 田代眞一, 島田慈彦, 真崎義彦：22B14-5 α -グルコシダーゼ阻害薬服用後に生ずるイレウス様症状対策の薬学的研究。日本病院薬学会年会講演要旨集 (1996) 6, 474-475.
- 22) 間宮敬子, 平林高暢：がんの緩和ケアと漢方。ファルマシア (2020) 56, 223-228.