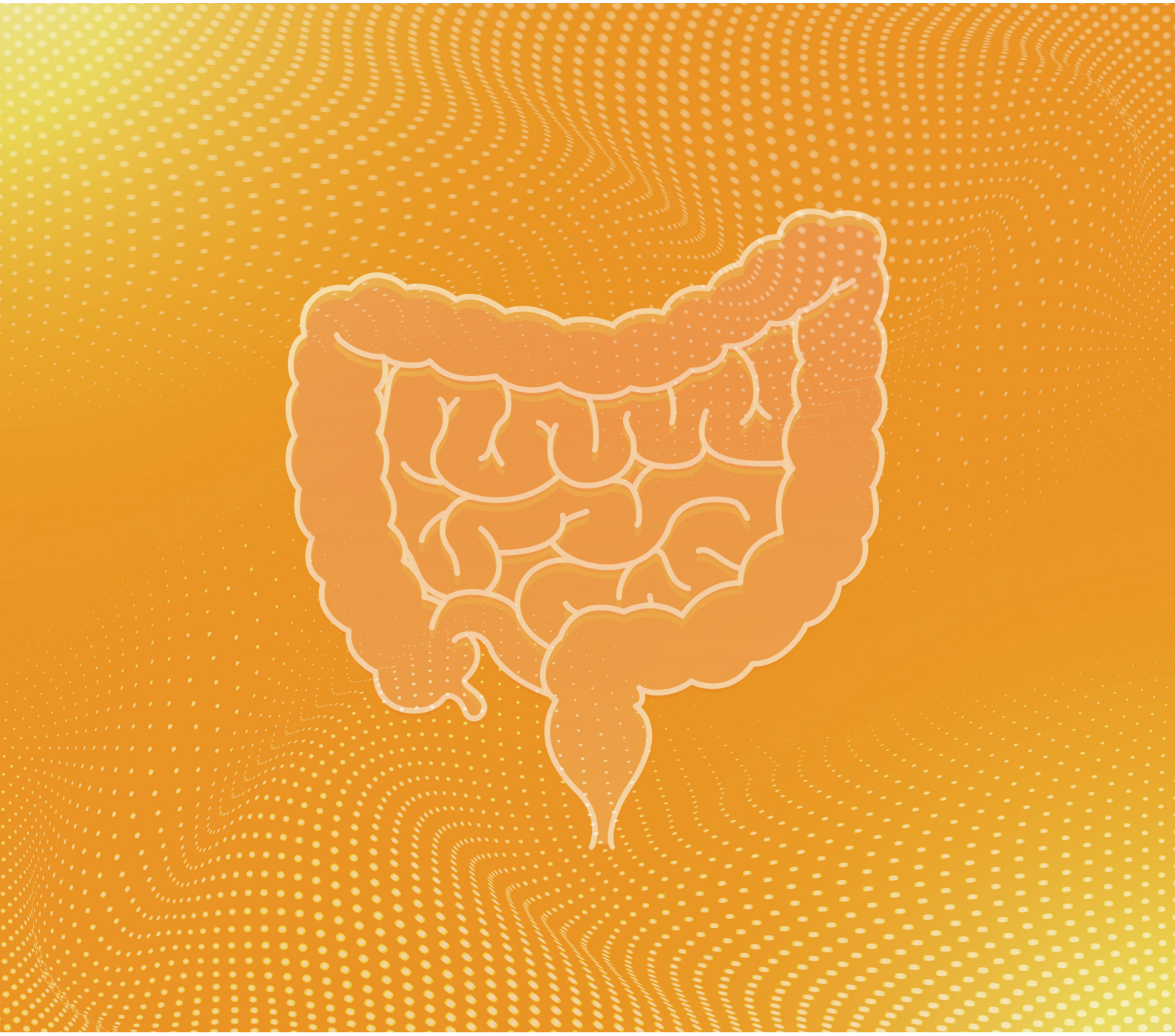
漢方薬の主要な副作用

腸間膜静脈硬化症

監修：清水　誠治 先生
（大阪鉄道病院 消化器内科 統括副院長）



株式会社ツムラ

腸間膜静脈硬化症

目　次

監修：清水　誠治先生
（大阪鉄道病院 消化器内科 統括副院長）

■疾患概念 …… 1
■一般的な症状 …… 1
■診断 …… 1
■発生機序 …… 2
■サンシシによる発生機序 …… 2
■治療方針 …… 3
■早期発見のポイント・注意すべき患者背景 …… 3
■症例経過 …… 4
■重大な副作用として「腸間膜静脈硬化症」の注意喚起がされている当社製品 …… 5

当社における安全性情報収集（GVP）データからの
腸間膜静脈硬化症（MP）の集計結果

MPの投与期間別集計結果 …… 6
漢方薬別のMP収集症例数・件数 …… 7
MPの年齢別発生件数 …… 8
MPの男女別発生件数 …… 8

腸間膜静脈硬化症

疾患概念

腸間膜静脈硬化症(MP：mesenteric phlebosclerosis)は、大腸壁内から腸間膜の静脈に石灰化などが起こり、静脈還流の障害によって、腸管の慢性虚血性変化をきたす疾患であり、静脈硬化性大腸炎(phlebosclerotic colitis)とも呼ばれます[1,2]。

一般的な症状

症状は、主に腹痛、下痢、嘔気･嘔吐などですが、無症状の場合もあり、便潜血陽性等で発見されることもあります。また、重症例ではイレウス(腸閉塞)様症状を呈する場合もあります[1,3]。

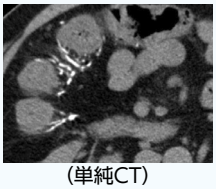
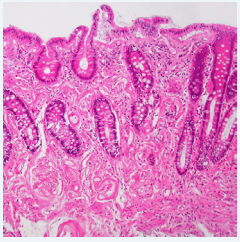
MP全国調査[4,5]では調査対象222例中、腹痛が45.0%(100例)、下痢が38例(17.3%)、腹部膨満、イレウスがいずれも16.8%(37例)、悪心･嘔吐が10.5%(23例)、便秘が7.7%(17例)、血便が7.3%(16例)にみられました。一方、無症状の症例が23.3%(51例)を占めており、早期発見のためには大腸内視鏡検査、CT検査等の実施が大切です。

診断

臨床的には特徴的な内視鏡所見と生検所見、または、内視鏡所見とCT検査による 腸管壁や腸間膜静脈の石灰化が確認できた場合に本症と診断されるのが通例です。

また、主に右側結腸に病変を認めることも特徴的な所見です。

手術例では病理組織所見が根拠となります[6]。

大腸内視鏡検査	• 大腸粘膜の色調変化(暗青色、暗紫色、暗赤色、青銅色など) • 浮腫、狭窄、びらん･潰瘍、血管透見像消失	
注腸X線検査	• 壁硬化･不整、管腔狭小化、母指圧痕像 • 粘膜の浮腫状変化	
腹部X線/CT検査	• 右側腹部の線状石灰化像 • 大腸壁の肥厚、腸管壁ないし腸間膜に一致した石灰化像	 (単純CT)
病理組織学的検査	• 静脈壁の著明な線維性肥厚と石灰化 • 粘膜下層の高度な線維化と粘膜固有層の著明な膠原線維の血管周囲性沈着	

腸間膜静脈硬化症

発生機序

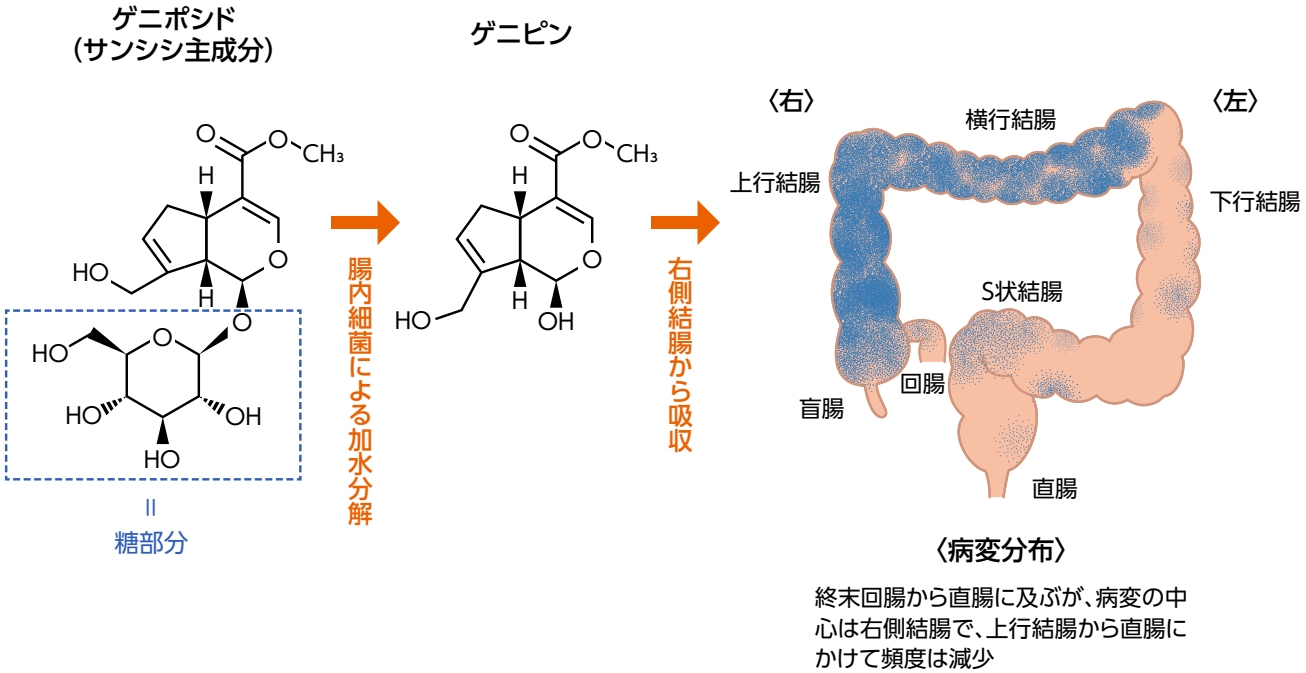
病変が右側結腸を中心に強く見られることから、水溶性の毒素、または刺激性物質（漢方薬など）などが上腸間膜静脈支配領域の右側結腸からより多く吸収される過程で同部の静脈内膜障害を引き起こし、二次的に静脈うっ滞をきたすことが病変形成の一因となっている可能性が推察されています。

漢方薬の服用歴のない症例もあり、環境要因、遺伝的要因、合併疾患との関係性や免疫異常の関与などが推測されていますが、現在のところサンシシを含む漢方薬以外に関連性が強く示唆される報告はありません[6,7]。

ただし、サンシシを含まない漢方薬を服用した患者でも発症した報告があり、MP全国調査では、漢方薬の服用歴聴取を行った169例中、87.0%（147例）に漢方薬の服用歴があり、そのうち、14例（9.5%）はサンシシを含まない漢方薬を服用していました[1]。

サンシシによる発生機序

サンシシでは、サンシシ中のゲニポシドという配糖体が腸内細菌により加水分解され、ゲニピンという刺激物質になり、右側結腸から吸収され、静脈血管壁を損傷し、肥厚や石灰化を来す機序が考えられています。このような虚血性病変が長期間続き、腸管壁の障害や硬化が起こることで、潰瘍や狭窄を生じると考えられています。また、ゲニピンはアミノ酸又はタンパク質と接触すると化学反応を起こし 、青色色素を形成する物質であり、大腸粘膜に暗青色あるいは暗紫色の色調変化を引き起こします。



腸間膜静脈硬化症

治療方針

- **確定診断がついた場合には漢方薬の投与を中止してください。**
  一般的に服用中止で症状あるいは大腸内視鏡･生検所見の改善が見られ、**経過観察期間は、服用中止あるいは症状改善後3年程度**で良いと考えられています[1)]。
  イレウスや腹痛などの症状があったとしても漢方薬の服用を中止して経過観察をし、症状の改善を待ってください。あわてて手術をしないことが大切です。

- **手術適応には慎重な判断をお願いします。**
  イレウスや繰り返す重度の腹痛を呈する場合は腸管切除の考慮も必要となります。しかし、腸管手術はその後のライフスタイルに大きく影響することから、内科的治療が不十分な例や、何らかの症状の確認のみで手術が行われる例の低減、術前診断（CT検査や内視鏡検査ができる消化器専門医による診断）実施の向上により、不必要な手術が避けられることが望まれます。MP全国調査の結果では、約2割[1)]が手術症例でした。

早期発見のポイント･注意すべき患者背景

サンシシあるいはサンシシを含む漢方薬を長期服用中の患者には注意してください。
MP全国調査では、サンシシを含む漢方薬、あるいはクチナシの実を服用していた症例の服用期間は、3～51年と非常に幅広く、平均は13.6年です。5年以上服用していた症例が92.6%、10年以上が69.5%を占めており、**5年以上長期投与されている場合は特に注意が必要です**[1)]。
無症状の場合もあり、長期服用中の患者には大腸内視鏡検査、CT検査等の実施が早期発見のポイントです。特に大腸内視鏡検査は、他の疾患が同時に発見されることもあるので実施することが望ましいです。

腸間膜静脈硬化症

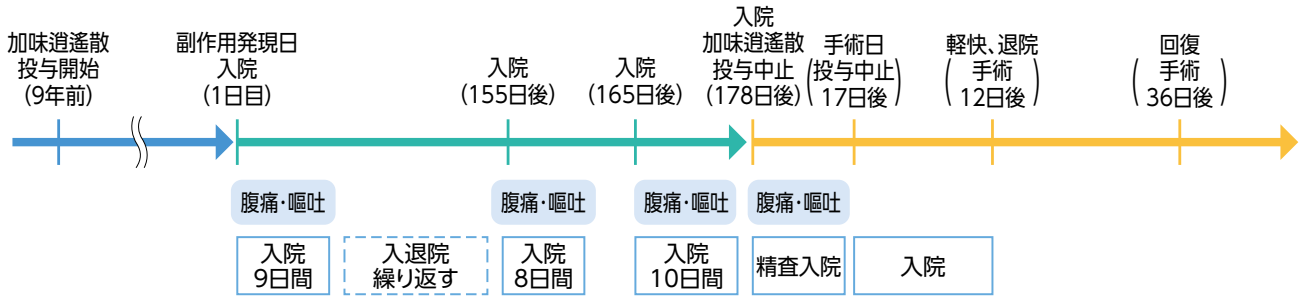
症例経過(社内資料より)

手術をした症例経過

【60代、女性】合併症:高血圧、過敏性腸症候群、気管支喘息

加味逍遙散(7.5g/日)

併用薬:フルボキサミンマレイン酸塩、クロチアゼパム、ブロマゼパム、ラクトミン、タンニン酸アルブミン、メペンゾラート臭化物、エチゾラム、プランルカスト水和物、ブナゾシン塩酸塩、マプロチリン塩酸塩、タカヂアスターゼ·生薬配合剤



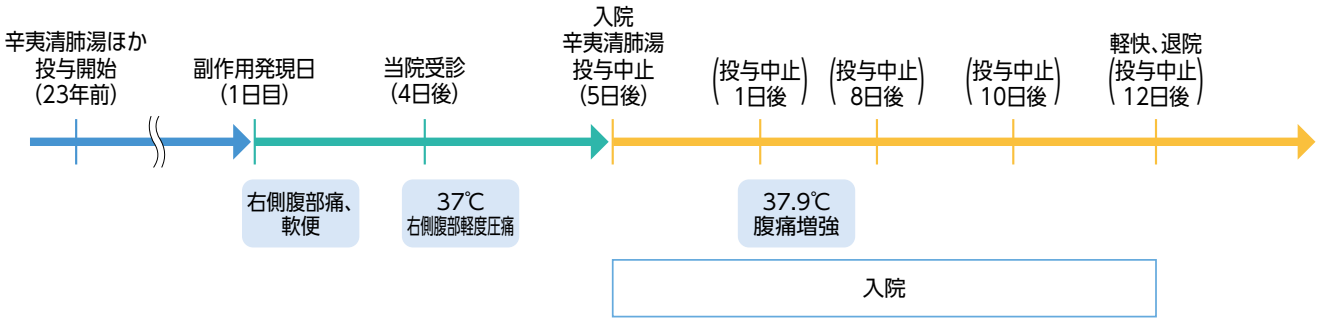
発現9年以前	うつ病に対し加味逍遙散服用開始。
副作用発現日	腹痛·嘔吐出現にて近医受診。 腹部X線検査にて腸閉塞の診断。 当院受診·入院(9日間)。 以後腸閉塞症状にて入退院繰り返す。
発現155日後	腹痛·嘔吐、入院(8日間)。
発現165日後	腹痛·嘔吐、入院(10日間)。
発現178日後 (投与中止日)	腹痛·嘔吐、精査·加療目的入院。 腹部X線にて右側腹部に網目状石灰化。 腹部造影CTにて盲腸～上行結腸に腸管壁及び付随腸間膜内に線状石灰化。 注腸X線にて上行結腸び慢性狭小化、盲腸～横行結腸右側拇指圧痕像。 (確定診断:腸間膜静脈硬化症) 加味逍遙散投与中止
中止17日後 (手術日)	腹腔鏡補助下結腸右半切除術施行。 手術時:盲腸～肝彎曲部漿膜面暗紫色、腸管及び結腸間膜硬化。 組織検査にて粘膜固有層～粘膜下層間質に硝子様物質(コンゴレッド染色陰性)沈着。
手術12日後	軽快、退院。
手術36日後	回復。

手術をしなかった症例経過

【50代、男性】合併症:なし

辛夷清肺湯(7.5g/日)

併用薬:エリスロマイシンステアリン酸塩、メキタジン、アンブロキソール塩酸塩、プロナーゼ



発現23年以前	気管支拡張症、アレルギー性鼻炎に対し辛夷清肺湯投与開始。
副作用発現日	右側腹部痛、軟便出現し、改善せず。
発現4日後	当院受診。37℃、血圧 97/73mmHg、脈拍92/分。右下腹部に軽度圧痛あり。抗菌薬、整腸剤処方。
発現5日後 (投与中止日)	右下腹部圧痛増強、腹部造影CTにて盲腸～上行結腸の拡張、周囲炎症像、腸間膜静脈の石灰化を認め、入院。 絶食、補液、セフメタゾールナトリウム2g/日にて治療開始。 辛夷清肺湯投与中止。
中止1日後	37. 9℃、腹痛増強し、鎮痛薬で対処。 (診断:腸間膜静脈硬化症) その後次第に症状軽減。
中止8日後	重湯、流動菜開始。便培養陰性。
中止10日後	3分粥、3分菜。
中止12日後	軽快、退院。

腸間膜静脈硬化症

重大な副作用として「腸間膜静脈硬化症」の注意喚起がされている当社製品

TJ-15　ツムラ黄連解毒湯エキス顆粒(医療用)

TJ-24　ツムラ加味逍遙散エキス顆粒(医療用)

TJ-50　ツムラ荊芥連翹湯エキス顆粒(医療用)

TJ-56　ツムラ五淋散エキス顆粒(医療用)

TJ-57　ツムラ温清飲エキス顆粒(医療用)

TJ-58　ツムラ清上防風湯エキス顆粒(医療用)

TJ-62　ツムラ防風通聖散エキス顆粒(医療用)

TJ-76　ツムラ竜胆瀉肝湯エキス顆粒(医療用)

TJ-80　ツムラ柴胡清肝湯エキス顆粒(医療用)

TJ-90　ツムラ清肺湯エキス顆粒(医療用)

TJ-104　ツムラ辛夷清肺湯エキス顆粒(医療用)

TJ-135　ツムラ茵蔯蒿湯エキス顆粒(医療用)

TJ-137　ツムラ加味帰脾湯エキス顆粒(医療用)

ツムラの生薬サンシシ(調剤用刻み生薬)

なお、上記以外の漢方製剤でも起こることがあります。

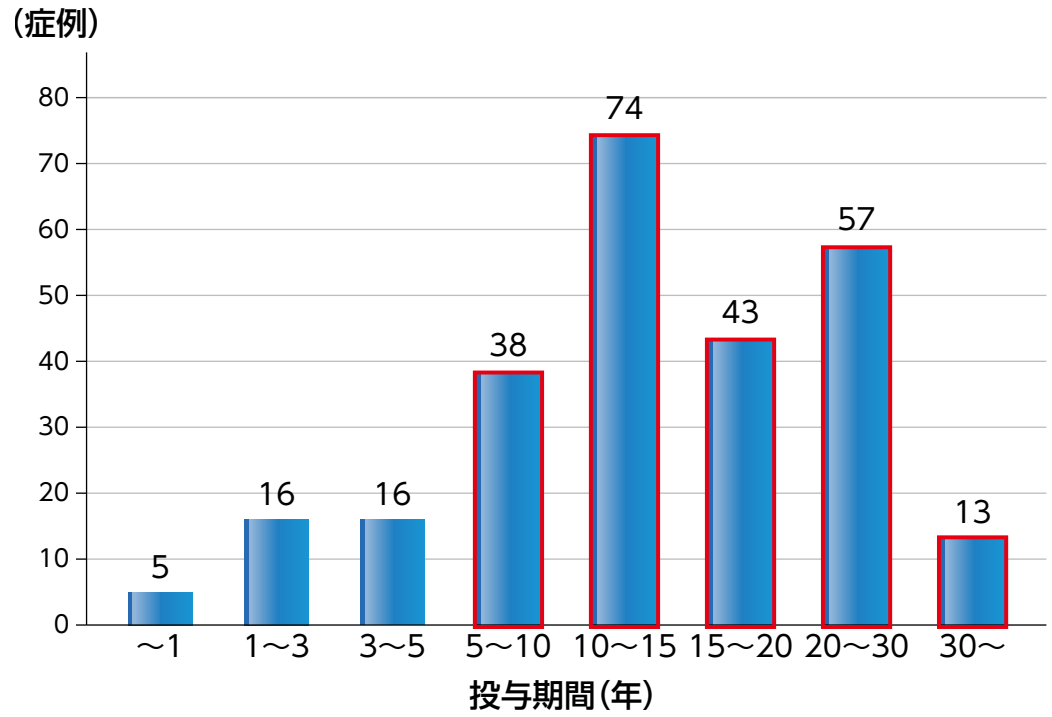
参考資料

1) 日比紀文, 松井敏幸, 清水誠治. Prog. Med. 2018, 38(2), p.175-182.
2) 清水誠治. 日本大腸肛門病会誌. 2021, 74, p.606-612.
3) 八尾隆史, 平橋美奈子. Gastroenterol. Endosc. 2012, 54(3), p.415-432.
4) 日比紀文. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「腸管希少難病群の疫学、病態、診断、治療の相同性と相違性から見た包括的研究」平成25年度総括研究報告書. 2014.
5) Shimizu, S., Kobayashi, T., Tomioka, H. et al. J. Gastroenterol. 2017, 52(3), p.308-314.
6) 松井敏幸, 清水誠治. 漢方薬による腸間膜静脈硬化症. 日本生薬製剤協会. 2016.
7) 岩下明徳. 特発性腸間膜静脈硬化症. 日本生薬製剤協会. 2013.

当社における安全性情報収集（GVP）データからの腸間膜静脈硬化症（MP）の集計結果

■MPの投与期間別集計結果

当社における収集情報では、原因処方が5年以上投与されていた症例が全体の約85%を占めていました。5年以上投与されている症例では特に注意が必要です。

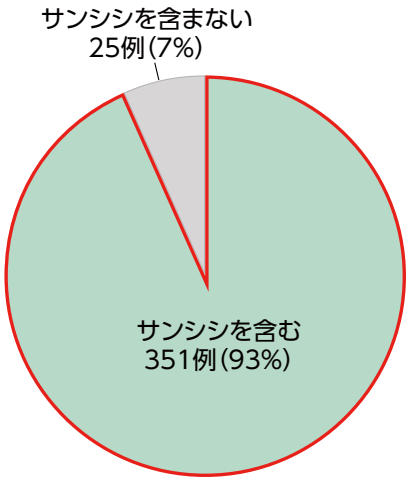


※2006年～2024年に医療機関等から報告された症例のうち、投与期間不明の症例を除く
（2024年12月31日現在：262／376症例）

■漢方薬別のMP収集症例数・件数

①サンシシ含有非含有別MP発生症例数

当社において2006年～2024年に医療機関等から報告されたMPの収集症例のうち、全体の93%をサンシシを含む漢方薬が占めていました。

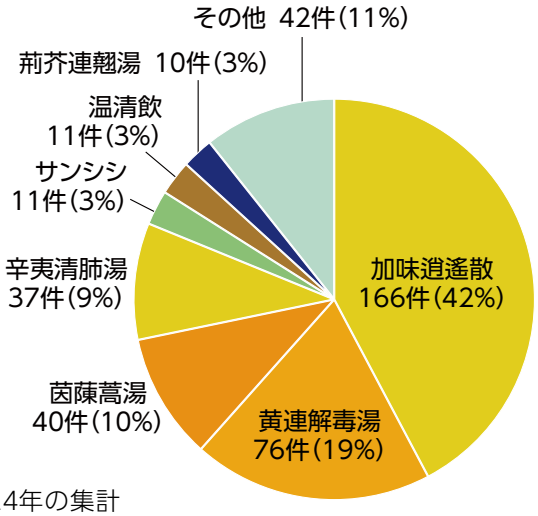


※製造販売業者不明と報告された症例も含む2006～2024年の集計
(2024年12月31日現在)

Total：376症例

②サンシシ含有漢方薬の薬剤別MP発生件数

サンシシを含む漢方薬のうち、MPの発生件数(症例の重複有り)は、加味逍遙散、黄連解毒湯、茵蔯蒿湯が上位を占めていました。

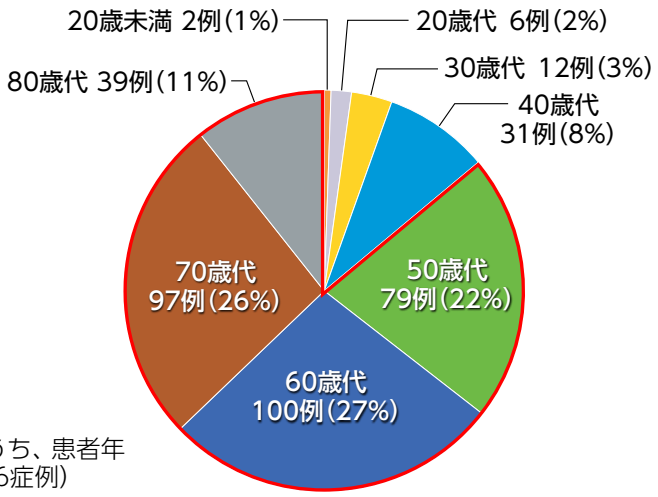


※製造販売業者不明と報告された症例も含む2006～2024年の集計
(2024年12月31日現在)

Total：393件(症例の重複あり)

■MPの年齢別発生件数

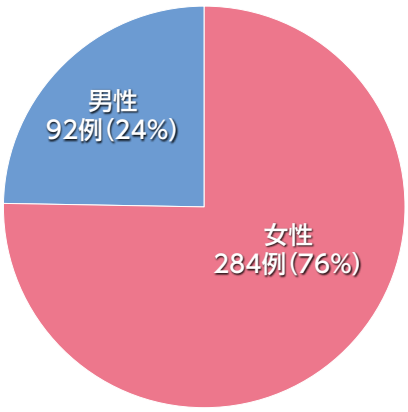
当社における収集情報では、50歳代以上の症例が全体の約85%を占めていました。



※2006年～2024年に医療機関等から報告された症例のうち、患者年齢不明の症例を除く(2024年12月31日現在:366／376症例)

■MPの男女別発生件数

当社における収集情報では、女性が全体の76%を占めていました。



※2006年～2024年に医療機関等から報告された症例376例の内訳(2024年12月31日現在)

OA0005 審
2025年3月制作

株式会社ツムラ

東京都港区赤坂2-17-11　〒107-8521　https://www.tsumura.co.jp/
お客様相談窓口　**Tel. 0120-329-970**
弊社の販売情報提供活動について　liaison@mail.tsumura.co.jp