2021 年 6 月 3 放送

漢方薬の副作用シリーズ

甘草による偽アルドステロン症 ②

日本経済大学大学院 経営学研究科 教授 **赤瀬 朋秀**

前回に引き続き、今回も甘草に関連する偽アルドステロン症について、これまでの報告から発症の実態や臨床像について解説させていただきます。

まずは、発現の実態ですが、1991 年に和漢医薬学雑誌に発表された論文[1)]によると、男女比が 3：7 で女性に多いということ、さらに、発症の年齢に関しては 50 歳～70 歳代が全体の 77.3%を占めていたとしています。

また、発症までの期間ですが、2006 年に薬学雑誌に発表された論文[2)]、および 2005 年に医療薬学誌に掲載された論文[3)]には、グリチルリチン含有量が多いほど偽アルドステロン症の発症までの期間が短いことが報告されています。もう少し詳細に述べますと、発症までの投与日数の中央値を各製剤で比較した結果、グリチルリチン含有量が多い製剤では偽アルドステロン症発症までの期間が短くなる傾向があるということが指摘されました。この報告によると、芍薬甘草湯の場合、グリチルリチンの摂取量は 1 日あたり 240mg 程度であり、発症までの日数が 35 日であったことも併せて報告されています。

また、芍薬甘草湯の服用開始後に、低カリウム血症を発症した患者群の年齢は 66.1±10.7 歳と、発症していない患者群の 58.6±16.6 歳と比較して高い傾向にあります。また、発症した群の投与日数は 42 日とされており、発症していない群の 12 日と比較して長い傾向にあります。芍薬甘草湯に起因する低カリウム血症および偽アルドステロン症の発症と、投与日

数および年齢の関係は、“60 歳以上の症例に 30 日以上投与した場合”に発症率が 81%と顕著に上昇したという報告も興味深いと思います。

このほかにも、偽アルドステロン症の発症頻度と服薬期間について考察した論文が報告されています。例えば、2010 年に日本東洋医学雑誌に掲載された論文には、甘草含有方剤が投与された 2,143 例のうち、64 例（3.0%）に血圧上昇、浮腫、低カリウム血症などの副作用が発現したとしています[4)]。投与期間はエキス製剤の場合、平均 79.3±132.0 日であったことが明らかにされています。

また、2015 年[5)]、および 2016 年[6)] に日本東洋医学雑誌に掲載された論文によると、甘草の 1 日摂取量が 1g であった場合の偽アルドステロン症の発症頻度は平均 1.0%であったことが報告されています。また、偽アルドステロン症の発症頻度は甘草の 1 日摂取量に依存しており、1 日の摂取量が 2 グラムであった場合は平均 1.7%、4g であった場合は平均 3.3%、6g であった場合は平均 11.1%であったことも併せて報告されています。

これらのデータは、いずれも 40 歳から 64 歳の年齢層の症例を集積したものであり、服薬期間がそれぞれ 6 か月以下の場合のデータになっていますが、一方では、漫然とした投与や DO 処方にも注意が必要であることが示唆されていると思います。

偽アルドステロン証の初期症状は、手足のしびれ、つっぱり感、こわばりなどで、徐々に進行する四肢の脱力、筋肉痛などがあります。四肢脱力および筋力低下が 60%、高血圧が 35%の頻度で発症しており[7)]、これらの症状が偽アルドステロン症発見の契機として最も多いとされていることから、先ほど申し上げましたとおり、特に、60 歳以上で 30 日以上甘草を含む漢方薬を服薬している患者さんに、脱力感や血圧の上昇手といった症状があったら偽アルドステロン症を疑ってみる必要があるでしょう。

同じ論文の中に、その他の症状として、全身倦怠感が 20%、浮腫が 15%と報告されており、ミオパチーによる四肢筋肉痛、しびれ、頭痛、口渇、食欲不振などの症状も認められることがあるとしています。

これらの副作用は、併用薬の有無によって発症のリスクが向上するものもあるので注意が必要です。2007 年に日本内科学会雑誌に掲載された論文[7)] には、偽アルドステロン症発症の危険因子として、サイアザイド系利尿薬、ループ利尿薬、インスリン製剤を投与中の患者には低カリウム血症を生じやすいので注意が必要であることが指摘されています。その他にも、低カリウム血症や血圧上昇、浮腫などを起こしやすい医薬品を服用中の患者には注意が必要であり、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬とサイアザイド系利尿薬との合剤などにも注意を払う必要があります。

万一、偽アルドステロン症を発症した場合の治療手段として、先ずは原因薬剤として推定される医薬品の投与中止が第一になります。まずは、原因と思われる医薬品の服用を中止

し、緊急時にはカリウム製剤の経口投与か、応急処置が必要な場合は全身管理下で慎重かつ緩徐に点滴静注によりカリウムを補給する必要があります[8)]。また、抗アルドステロン薬であるスピロノラクトンや、選択的アルドステロンブロッカーであるエプレレノンも有効であるとされていますので、普段から対処方法について知っておく必要があります。

最後に、2016 年に結果が公開された芍薬甘草湯の副作用発現頻度調査の結果[9)]について解説したいと思います。

この調査の対象は、平成 25 年 10 月から平成 26 年 9 月までの 1 年間に、「急激に起こる筋肉のけいれんを伴う疼痛、筋肉・関節痛，胃痛，腹痛」に対し、芍薬甘草湯エキス製剤を新規に投与された患者です。

調査の方法は中央登録方式とし、観察期間は芍薬甘草湯エキス製剤の投与開始日から最大 26 週までとており、安全性に関しては、検査項目ごとに異常変動の有無を評価し、異常変動が有りと評価された場合、事象名,発現日,重篤性,対象薬剤の処置,転帰,転帰日,対象薬剤との因果関係について、詳細に記録されています。

調査結果ですが、まずは解析対象となった集団について説明をいたします。解析対象 2,975 例のうち、男性が 1,108 例（37.2%)、女性が 1,867 例（62.8%）でした。年齢の中央値は 70.0 歳、平均は 65.3±16.3 歳でした。97.3%が外来での処方であり、入院患者は 1.5%、入院から外来に移行した患者が 1.2%でした。アレルギー歴は“なし”が 97.4%、肝機能障害は“なし”が 77.9%、腎機能障害は“なし”が 77.9%とされています。

芍薬甘草湯の投与量は、中央値が 5.0g、平均が 4.8±2.3g でした。

そのうち、副作用の発現症例数は 33 例であり、うち投与期間 13 週未満の例が 25 例、13 週以上の例が 6 例、不明が 2 例でした。すなわち、副作用の発現頻度は 1.1%ということになります。副作用発現後の対象薬剤に関して、継続は 4 例のみで、治療終了の 1 例を含めすべてが中止となっています。また、転帰は不明の 2 例を除外しても未回復（不変）が 1 例のみであり、その他の症例は軽快または回復（あるいは症状が消失）しています。

今回の調査結果から考えられることについてまとめてみると、次の通りになると思います。すなわち、芍薬甘草湯エキス顆粒が 4 週間以上にわたって投与され、総投与量が 210g を超えると低カリウム血症の発現件数が増加すること、低カリウム血症の症状である脱力感、血圧上昇、浮腫等の副作用は、副作用発現症例 33 例 37 件中、15 例 16 件に発現しており、うち 13 例が 65 歳以上の高齢者であることが明確となっていること。高齢者への投与に関しては、改めて投与期間に留意し、1 日投与量の範疇であっても低カリウム血症の発症に注意をする必要があるということ　などになります。

また、投与期間と副作用発現時期との関係に関しては、投与開始 15 日以内に副作用全体の 40.5%が発現しており、その中には血圧上昇や顔面浮腫なども見られることから、投与の初期にも注意を払う必要があると考えられます。ただ、一方では、低カリウム血症は 7 例中 6 例が投与開始 4 週以降に発現していること、浮腫を含む“一般・全身障害および投与部

位の状態”に関しては、投与期間全体を通じて発現が確認されていることから、投与期間の長さにかかわらず注意を払うことも重要であると捉えることもできます。

甘草に起因する偽アルドステロン症に関しては、これまでに多くの報告が見られ、その中には発現頻度にまで言及したものも少なくありません。一方で、その頻度に関しては、報告によってばらつきがあることも知られています。以前は、甘草と低カリウムとの関連性に関する情報が現在ほど周知されておらず、中には見落としなども混在していたことも推測されますが、副作用発現頻度調査によって明らかになったことも多いと思います。いずれにせよ、このようなデータを服薬指導や服薬中のモニタリングの際に役立て、甘草含有の漢方エキス製剤の適正使用に十分に役立てることに期待したいと思います。

参考文献

１）森本靖彦、他：和漢医薬学会誌,8：1－22,1991.
２）本間真人、他：薬学雑誌,126：973－978,2006.
３）本間真人、他：医療薬学,31：77－80,2005.
４）伊藤隆、他：日東医誌，61：299－307，2010.
５）萬谷直樹、他，日本東洋医学雑誌，66：197－202，2015.
６）萬谷直樹、他，日本東洋医学雑誌，67：72－74，2016.
７）柴田洋孝、他：日本内科学会雑誌,96：805－810,2007.
８）猿田亨男監修：カンゾウ（甘草）含有医療用漢方エキス製剤による低カリウム血症の防止と治療法,株式会社ツムラ発行,2012.
９）牧　綾子、他：診断と治療，104：947－958，2016.