

芍薬甘草湯誘因性低カリウム血症発現に及ぼす 種々の併用薬の影響¹

塚本晶子^{2,4}, 本間真人^{*2,3}, 神林泰行³, 木津純子⁴, 幸田幸直^{2,3}

筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床薬剤学²

筑波大学附属病院薬剤部³

共立薬科大学大学院実務薬学講座⁴

Influence of Co-administered Drugs on Shakuyaku-kanzo-To Induced Hypokalemia¹

Akiko Tsukamoto^{2,4}, Masato Homma^{*2,3}, Yasuyuki Kambayashi³,

Junko Kizu⁴ and Yukinao Kohda^{2,3}

Department of Pharmaceutical Sciences,

Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba²

Department of Pharmacy, Tsukuba University Hospital³

Department of Practical Pharmacy, Kyoritsu University of Pharmacy⁴

[Received January 5, 2007]
[Accepted May 2, 2007]

One of the major adverse effects of Shakuyaku-kanzo-To (SKT), a herbal medicine containing licorice, is licorice-induced pseudoaldosteronism with hypokalemia and hypertension. Owing to the risk of hypokalemia, caution should be therefore exercised when SKT is co-administered with potassium lowering drugs. In order to clarify this risk, we examined the occurrence of hypokalemia in 103 patients receiving SKT. Thirty (29.1%) of the 103 patients developed hypokalemia and SKT dosing periods tended to be longer in these patients than in those who did not develop hypokalemia (54.5 vs. 23.0 days, respectively). The co-administration of potassium lowering drugs was more frequent in the patients with hypokalemia (90.0% vs. 64.4% for no hypokalemia $p < 0.01$). The occurrence rates of hypokalemia varied with drugs co-administered with SKT; with 75.0% for glycyrrhizin preparations, 47.2% for diuretics, 41.9% for glucocorticoids, 20.0% for sennoside preparations and 25.0% for others.

The above results confirmed that the co-administration of potassium lowering drugs enhanced SKT-induced hypokalemia. Frequent serum potassium monitoring is therefore required when potassium lowering drugs, especially glycyrrhizin preparations, diuretics and glucocorticoids, are co-administered to patients receiving SKT.

Key words — Shakuyaku-kanzo-To, pseudoaldosteronism, hypokalemia, concomitant drugs, drug interaction

緒 言

古典における漢方薬の使用は、適用病態「証」に基づいて単独で使用する事が基本であるが、現代医療では単独で 사용되는事は少なく、西洋薬と併用されることが多い。特に急性期疾患を扱う病院では、西洋薬の作用増強や副作用軽減を目的とした新しい使用方法も開発されている¹⁾。一方で、漢方薬と西洋薬の併用では薬物相

互作用による有害事象も報告されており²⁾、有効かつ安全な併用療法を実現するためには、使用実態を把握し、併用にかかわる問題点を明らかにする必要がある。

甘草は多くの漢方薬に含有されている生薬であるが、有効成分のグリチルリチンには副作用として、低カリウム血症と高血圧を主症状とする偽アルドステロン症³⁾が知られている。偽アルドステロン症の発症機序としては、グリチルリチンのアグリコンとして吸収されたグリチルレチン酸が、副腎皮質ホルモンのコルチゾールをコ

¹ 本研究の一部は日本病院薬剤師会関東ブロック第36回学術大会(群馬)にて発表した。

^{*} 茨城県つくば市天王台 1-1-1; 1-1-1, Ten-nodai, Tsukuba-shi, Ibaraki, 305-8575 Japan

ルチゾンに代謝不活性化する 11β -hydroxysteroid dehydrogenase を阻害することにより，細胞内で過剰となったコルチゾールがミネラルコルチコイド受容体に結合して発症する⁴⁾。したがって，甘草を含有する漢方薬と副腎皮質ホルモン剤との併用は，偽アルドステロン症のリスクを高めると考えられる。

芍薬甘草湯は甘草を多く含有している漢方薬であり(1日用量：6 g)，偽アルドステロン症の発症頻度が他の甘草含有漢方薬と比較して高いことが知られている。芍薬甘草湯は，こむらがえり等の筋肉の痙攣に対して頓用で用いられることが多い漢方薬であるが⁵⁾，近年，抗がん剤によるしびれや筋肉痛等の末梢神経障害に対する効果が報告され⁶⁾，抗がん剤による副作用の軽減を目的として用いられるようになってきた。芍薬甘草湯による偽アルドステロン症の発症リスクとして，女性や高齢の患者に起こりやすいとされてきたが⁷⁾，それ以外に，芍薬甘草湯の投与量や投与期間，併用薬，特に低カリウム血症を誘発する薬剤によっても発症リスクが増加することが報告されはじめた⁴⁾。しかし，低カリウム血症を誘発する可能性がある薬剤と芍薬甘草湯との併用実態は明らかでなく，偽アルドステロン症の初期症状である低カリウム血症発症⁸⁾との関連性も詳細に検討されていない。

今回，低カリウム血症を誘発する可能性がある薬剤と芍薬甘草湯の併用が低カリウム血症発症に及ぼす影響を明らかにするため，両薬剤の併用実態と同症の発症頻度を調査したので報告する。

方 法

筑波大学附属病院において，2004年1月から2006年3月の間にツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒(TJ-68)を処方された患者103名(男性66名，女性37名，平均年齢 62.7 ± 12.5 歳)を対象とした(表1)。医療情報システム，処方せんおよび診療録(薬剤管理指導記録を含む)を用いて，芍薬甘草湯を処方された患者の背景(年齢，処方件数，頓用件数，芍薬甘草湯投与量，処方日数，体重，疾患)，芍薬甘草湯服用中に血清カリウム値が最も低下した際の臨床検査値(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：AST，アラニンアミノトランスフェラーゼ：ALT，血中尿素窒素：BUN，血清クレアチニン：SCr，乳酸脱水素酵素：LDH，血清電解質)および併用薬剤(内服剤と注射剤)を調査した。芍薬甘草湯服用中に，血清カリウム値が 3.5 mEq/L 以下を示した患者を低カリウム血症発症患者とした。併用薬剤の中で，医療用医薬品添付文書で副作用の項目に「低カリウム血症」「血清カリウム値の低下」「低カリウム性アルカローシス」と記載がある薬剤を，低カリウム血症を誘発する可能性がある薬剤とした。具体的には，利尿剤(フロセミド，トラセミド，トリクロルメチアジド，濃グリセリン・果糖，アセタゾラミド)，グルココルチコイド製剤(プレドニゾロン，メチルプレドニゾロン，デキサメタゾン，ベタメタゾン，トリアムシノロンアセトニド，ヒドロコルチゾン)，センナ製剤(センノシド，センナ葉・実)，グリチルリチン製剤(グリチルリチン酸，甘草末，甘草含有漢方薬；柴苓湯，十全大補湯，小柴胡湯，補中益気湯)，その他の薬

表1. 芍薬甘草湯を処方された患者の背景

	低カリウム血症 発症患者	低カリウム血症 非発症患者
患者数 (男/女)	30 (21/9)	73 (45/28)
年齢 (歳) [†]	59.9 ± 13.2	63.9 ± 12.1
処方件数 (一人あたりの件数) [‡]	258 (8.6 ± 9.1)	377 (5.2 ± 7.5)
頓用件数	19	26
芍薬甘草湯投与量 (mg/kg/day) [†]	100.4 ± 36.3	109.3 ± 45.3
処方日数 (日) [‡]	54.5 (1~760)	23.0 (1~630)
体重 (kg) [†]	62.2 ± 13.2	58.6 ± 12.8
疾患		
悪性腫瘍	19	34
膀胱	0	7
脳	1	5
肺	1	5
肝臓	4	1
血液・リンパ	2	2
腎臓	1	3
精巣	4	0
その他	6	11
悪性腫瘍以外	11	39
腎炎・腎不全	4	13
肝炎・肝硬変	0	6
糖尿病	1	2
その他	6	18

[†]: mean \pm S.D. [‡]: median (range).

剤(テオフィリン, 高カロリー輸液, 炭酸水素ナトリウム等)である。

統計学的解析には Student's t-test(年齢, 処方件数, 芍薬甘草湯投与量, 体重, BUN, Na, K, Cl), Welch's t-test (AST, ALT, SCr, LDH), Mann-Whitney's U-test(処方日数, 併用薬剤数), Fisher's exact probability test(低カリウム血症を誘発する可能性がある薬剤の併用頻度)を用いた。

なお本研究は, 筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った。

結 果

芍薬甘草湯を処方されていた患者 103 名のうち, 低カリウム血症が 30 名の患者にみられた(発症率 29.1%)(表 1)。発症群と非発症群を比較したところ, 処方日数は発症群で長い傾向を認めた(54.5 vs.23.0 日)。罹患していた疾患は, 両群とも悪性腫瘍が最も多く, 全体の 51.5% を占めた。肝臓がんと精巣がんの患者で低カリウム血症発症が多くみられた(表 1)。

芍薬甘草湯服用中に血清カリウム値が最も低下した際の臨床検査値を, 両群で比較した(表 2)。発症群において AST が非発症群と比べて有意に上昇していた(52.3±53.1 vs.27.5±15.6 IU/L, $p<0.05$)。腎機能と血清カリウム値以外の電解質には両群で差は認められなかった(表 2)。

芍薬甘草湯と併用された薬剤数(内服剤と注射剤)と処方件数を図 1 に示した。芍薬甘草湯単独の処方は, 低カリウム血症発症患者群では全体の 1.6%, 非発症患者群では 1.1% であり, ほとんどが他の薬剤と併用されていた(図 1)。いずれの患者群でも, 併用薬剤数は 6~10 剤の頻度が高く, 全体の 35.9% を占めた。併用薬剤数の中央値(範囲)は, 低カリウム血症発症患者群では 8(0~31)剤, 非発症患者群では 9(0~38)剤であった(図 1)。

芍薬甘草湯と併用された薬剤(内服剤と注射剤)の内訳を表 3 に示した。消化性潰瘍用剤(76 名:73.8%), 輸液

(61 名:59.2%), 催眠鎮静・抗不安剤(49 名:47.6%)などとの併用頻度が高かった(表 3)。低カリウム血症発症患者群では, 消化性潰瘍用剤(28 名:93.3%), 輸液(24 名:80.0%)の他に利尿剤(18 名:60.0%)との併用頻度が高かった(表 3)。

低カリウム血症を誘発する可能性がある薬剤を併用している割合は, 低カリウム血症発症患者群では 30 名中 27 名(90.0%), 非発症患者群では 73 名中 47 名(64.4%)であり, 発症群において有意に高かった(90.0 vs.64.4%, $p<0.01$)。

低カリウム血症を誘発する可能性がある薬剤は 74 名

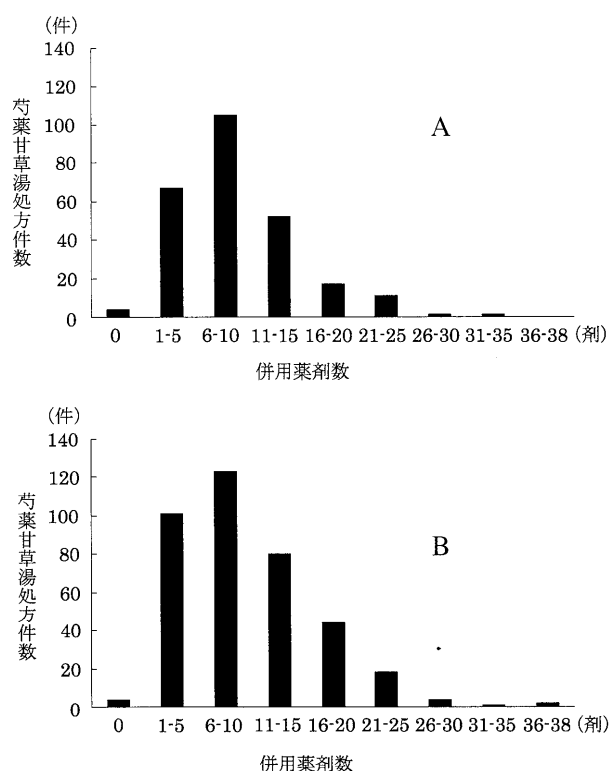


図 1. 低カリウム血症発症患者(A)および非発症患者(B)における芍薬甘草湯と併用した薬剤数と処方件数

表 2. 芍薬甘草湯服用中に血清カリウム値が最も低下した際の臨床検査値

検査項目†	低カリウム血症 発症患者 (n=30)	低カリウム血症 非発症患者 (n=73)
AST (IU/L)	52.3±53.1*	27.5±15.6
ALT (IU/L)	61.9±107.1	25.4±16.1
BUN (mg/dL)	16.9±13.7	21.2±16.2
SCr (mg/dL)	1.2±1.5	1.5±2.1
LDH (IU/L)	249.5±124.6	214.2±71.1
Na (mEq/L)	139.9±4.9	138.7±4.0
K (mEq/L)	3.2±0.3**	4.1±0.4
Cl (mEq/L)	101.3±4.5	102.2±4.8

†: mean±S.D. *: $p<0.05$. **: $p<0.01$.

表 3. 芍薬甘草湯と併用された薬剤(内服剤と注射剤)

併用薬剤	患者数 〔低カリウム血症 発症患者〕	併用薬剤	患者数 〔低カリウム血症 発症患者〕	併用薬剤	患者数 〔低カリウム血症 発症患者〕
消化性潰瘍用剤	76 (28)	アレルギー用剤	18 (7)	骨格筋弛緩剤	6 (1)
輸液*	61 (24)	化学療法剤*	18 (3)	生物学的製剤	6 (5)
催眠鎮静・抗不安剤	49 (16)	造血剤	18 (6)	たん白アミノ酸製剤	6 (2)
血圧降下剤*	48 (14)	鎮咳・去たん剤	18 (7)	泌尿器用剤	6 (3)
精神神経用剤	42 (12)	血液凝固阻止剤	17 (7)	腎臓疾患用剤	5 (1)
解熱鎮痛消炎剤	41 (14)	高脂血症用剤	16 (3)	脾臓疾患用剤	5 (4)
利尿剤*	39 (18)	痛風治療剤	14 (2)	脳循環用剤	5 (3)
抗生物質製剤	37 (15)	糖尿病用剤	14 (3)	血管収縮剤	4 (1)
副腎ホルモン剤*	34 (14)	診断用剤	13 (5)	酵素製剤	3 (2)
下剤*	33 (8)	制吐剤	13 (8)	不整脈用剤	3 (1)
ビタミン剤	32 (9)	止血剤	12 (9)	免疫抑制剤	3 (1)
抗癌剤	27 (13)	漢方製剤*	11 (3)	気管支拡張剤*	2 (1)
肝臓疾患用剤*	24 (10)	解毒剤*	10 (4)	甲状腺ホルモン剤	2 (0)
無機質製剤	24 (14)	麻薬性鎮痛剤	10 (2)	抗パーキンソン剤	2 (1)
健胃消化剤*	23 (12)	総合感冒剤	9 (5)	抗ホルモン剤	1 (0)
抗血栓剤	22 (4)	抗てんかん剤	8 (2)	抗リウマチ剤	1 (1)
止しゃ・整腸剤	22 (8)	自律神経剤	7 (2)	大腸疾患用剤	1 (1)
鎮けい剤	20 (8)	骨疾患用剤	7 (4)		
麻酔剤	20 (7)	強心剤	6 (0)		

*: 低カリウム血症を誘発する可能性がある薬剤を含む。

(71.8%)に併用されており、そのうち 27 名(36.5%)が低カリウム血症を発症していた(表 4)。芍薬甘草湯と併用した低カリウム血症を誘発する可能性がある薬剤のうち、利尿剤が最も多く(36 名:48.6%)、次いでグルココルチコイド製剤(31 名:41.9%)、センナ製剤(30 名:40.5%)、グリチルリチン製剤(8 名:10.8%)の順であった(表 4)。低カリウム血症の発症頻度は、グリチルリチン製剤を併用した患者で最も高く(6 名:75.0%)、次いで利尿剤(17 名:47.2%)、グルココルチコイド製剤(13 名:41.9%)、センナ製剤(6 名:20.0%)の順であった(表 4)。

考 察

甘草製剤による偽アルドステロン症は、患者の全身倦怠感や高血圧、浮腫などの症状から判明するケースが多

く、低カリウムと低レニン、低アルドステロン血症によって診断される。血清カリウム値は、標準域であっても症状の発現以前に変動することもあるため⁸⁾、本症の早期発見にそのモニタリングが有用である。

本研究において、芍薬甘草湯処方患者の 29.1% に低カリウム血症が認められた(表 1)。低カリウム血症発症患者群においては、処方日数が非発症患者群と比べて長い傾向にあり(54.5 日)、著者らが以前に報告した芍薬甘草湯による偽アルドステロン症の発症リスク(30 日以上)⁹⁾と矛盾しなかった。一方、年齢に関しては、低カリウム血症発症群と非発症群で違いは認められず、以前の報告⁹⁾と異なっていた。この原因として、以下に示すように、対象患者の背景が前回と異なる(悪性腫瘍や肝障害を伴う患者が多く含まれている)ことが考えられる。

芍薬甘草湯を処方された患者の疾患は、低カリウム血

表 4. 芍薬甘草湯と低カリウム血症を誘発する可能性がある薬剤の併用による低カリウム血症の発症頻度

低カリウム血症を誘発する可能性がある薬剤	併用患者数	低カリウム血症発症患者数 (%)
利尿剤	36	17 (47.2)
ループ利尿剤	〔 29 〕	〔 15 (51.7) 〕
サイアザイド利尿剤		
その他の利尿剤		
グルココルチコイド製剤	31	13 (41.9)
センナ製剤	30	6 (20.0)
グリチルリチン製剤	8	6 (75.0)
その他の薬剤	8	2 (25.0)
併用患者数合計	74	27** (36.5)
非併用患者数合計	29	3 (10.3)

** p<0.01.

症の発症の有無にかかわらず、悪性腫瘍が最も多く(表1)、本剤は、抗がん剤使用中に発現する関節・筋肉痛やしびれに対して、その緩和^{6,9)}を目的に用いられていた。このような使用は、古典に記載されている使用法(こむらがえりに対する頓用⁹⁾)とは異なるが、今後も増加すると予想される。悪性腫瘍以外の疾患(腎不全における透析¹⁰⁾や肝炎・肝硬変¹¹⁾、糖尿病¹²⁾患者に起こるこむらがえりなどの筋痙攣)に対しても同様の実態であった(表1)。

低カリウム血症発症患者群ではASTの上昇を認めたが、これは肝臓がんの患者が多く含まれている影響と考えられる(表2)。一方、腎機能と血清カリウム以外の電解質では非発症患者群との差がなく、これらが低カリウム血症の発症に及ぼす影響は小さいと考えられる。

芍薬甘草湯単独の処方はなく、ほとんどは他の薬剤と併用されていた(図1)。この傾向は芍薬甘草湯に限ったものでなく、他の漢方薬も同様の傾向にある¹³⁾。一般に併用薬剤数が増加すると、種々の副作用や相互作用のリスクが高まることが知られているが¹⁴⁾、漢方薬にも当てはまるか否かは明らかでない。今回、併用薬剤数の増加に伴って低カリウム血症の発症が増加する傾向は認められず、また、低カリウム血症発症患者群と非発症患者群における併用薬剤数にも違いはなかった(図1)。したがって、芍薬甘草湯で誘発される低カリウム血症発症に及ぼす併用薬剤数の影響は少ないと考えられる。

芍薬甘草湯はさまざまな薬剤と併用されていたが、特に消化性潰瘍用剤や輸液、催眠鎮静・抗不安剤の併用頻度が高く(表3)、低カリウム血症発症患者では、利尿剤をはじめとする低カリウム血症を誘発する薬剤を併用している割合が高かった(表4)。したがって、それらの併用が、芍薬甘草湯の副作用を増強する可能性が考えられた。

低カリウム血症を誘発する薬剤のうち、芍薬甘草湯との併用頻度は、利尿剤やグルココルチコイド製剤、センナ製剤で高かった(表4)。一方、低カリウム血症の発症頻度は、併用患者数は少ないものの、グリチルリチン製剤が最も高く、併用患者の75.0%に低カリウム血症が認められた(表4)。グリチルリチン製剤以外の薬剤(利尿剤やグルココルチコイド製剤など)では約40~50%の発症頻度であり、低カリウム血症を誘発する可能性がある薬剤の中でも、グリチルリチン製剤、利尿剤およびグルココルチコイド製剤との併用には特に注意を払う必要があると考えられた。

芍薬甘草湯の添付文書には併用注意として、(1)甘草含有製剤、(2)グリチルリチン酸製剤、(3)ループ系利尿剤、(4)チアジド系利尿剤と記載されているが¹⁵⁾、各薬剤による具体的な低カリウム血症の発症頻度は明らかでない。今回の結果から、それぞれの薬剤を併用した場合のおおよその発症頻度を明らかにできたが(20.0~75.0%、

表4)、具体的な数値については今後の検証が必要である。また、これらの薬剤と芍薬甘草湯との併用時には定期的に血清カリウム値の測定を行い、血清カリウム値の変動に注意しながら使用する必要があることをあらためて喚起したい。

芍薬甘草湯による偽アルドステロン症の発症リスクとしては、芍薬甘草湯の投与量や投与期間、低カリウム血症を誘発する薬剤との併用等、さまざまな要因が考えられる⁴⁾。偽アルドステロン症の原因物質であるグリチルリチンは腸内細菌叢でグリチルレチン酸に代謝変換され吸収されること¹⁶⁾から、加齢や抗生物質の併用、整腸剤の併用による腸内細菌叢の変化も低カリウム血症の発症に影響する可能性があることも十分考慮すべきである。

謝辞 本研究に協力された筑波大学大学院医科学研究科大沢靖子氏に感謝する。

引用文献

- 1) 本間真人, 漢方薬・ハーブと西洋薬の併用実態と薬物相互作用, 薬局, **54**, 1255-1261 (2003).
- 2) 杉山温人, 永井真理, 古田島太, 吉沢篤人, 上村光弘, 堀内正, 工藤宏一郎, 可部順三郎, インターフェロン α と小柴胡湯の併用中に間質性肺炎を呈したC型慢性肝炎の一例, アレルギー, **44**, 711-714 (1995).
- 3) 本間真人, 田辺正樹, 小宅典子, 幸田幸直, 芍薬甘草湯による横紋筋融解症の一例, 医療薬学, **31**, 77-80 (2005).
- 4) 本間真人, 石原三也, 千文, 幸田幸直, 芍薬甘草湯と小柴胡湯の連用が血清カリウム値に及ぼす影響, YAKUGAKU ZASSHI, **126**, 973-978 (2006).
- 5) 日沖甚生, 山田総平, 田中肇, 大萱稔, 整形外科と漢方—アンケート調査をふまえて, 整形外科, **51**, 1232-1235 (2000).
- 6) 藤井和之, 岡本三四郎, 斉藤恵子, 佐々木直樹, 高野政志, 田中壮一郎, 工藤一弥, 喜多恒和, 戸出健彦, 菊池義公, 上皮性卵巣癌に対するPaclitaxel併用化学療法 of 末梢神経障害に対する芍薬甘草湯の効果, 癌と化学療法, **31**, 1537-1540 (2004).
- 7) 森本靖彦, 中島智子, 甘草製剤による偽アルドステロン症のわが国における現状, 和漢医薬学会誌, **8**, 1-22 (1991).
- 8) 小山聡, 野呂忠孝, 井手宏, 岡田清貴, 棚沢哲, Glycyrrhizin 製剤により横紋筋融解症をきたした1例, 内科, **82**, 379-381 (1998).
- 9) 長谷川幸清, 水谷靖司, 倉本博行, 長尾昌二, 増山寿, 本郷淳司, 児玉順一, 吉野内光夫, 平松祐司, 工藤尚文, 奥田博之, Paclitaxel 投与時の筋肉痛・関節痛に対する芍薬甘草湯, L-Glutamine の効果, 癌と化学療法, **29**, 569-574 (2002).
- 10) 佐藤節子, 平良隆保, 兵藤透, 佐藤善枝, 藪内育子, 吉本美枝子, 熊谷美由貴, 富満江梨子, 山本スミ子, 吉田一成, 遠藤忠雄, 酒井糾, 日台英雄, 馬場志

- 郎, 慢性血液透析患者の筋痙攣に対する芍薬甘草湯の劇的な効果, 泌尿器外科, **13**, 221-227 (2000).
- 11) 熊田卓, 熊田博光, 与芝真, 中野哲, 鈴木宏, 丹後俊郎, TJ-68 ツムラ芍薬甘草湯の筋痙攣(肝硬変に伴うもの)に対するプラセボ対照二重盲検群間比較試験, 臨床医薬, **15**, 499-523 (1999).
 - 12) 三浦義孝, 糖尿病性神経障害による有痛性筋痙攣(こむらがえり)に対する芍薬甘草湯の効果, 日本東洋医学雑誌, **49**, 865-869 (1999).
 - 13) 吉岡史郎, 吉岡孝, 漢方薬の服薬に関する薬剤師の関与, 臨牀と研究, **81**, 1021-1022 (2004).
 - 14) 小山光, 草木等之, 稲田節子, 西田克次, 森敏, 高齢患者の多剤併用療法における薬物相互作用の危険性, 医療薬学, **29**, 100-106 (2003).
 - 15) 株式会社ツムラ, ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒(医療用添付文書), 2005年4月改訂(第5版).
 - 16) 石原三也, 本間真人, 久能英子, 渡邊真知子, 幸田幸直, 腸内細菌叢に影響する薬剤と漢方薬の併用実態調査, YAKUGAKU ZASSHI, **122**, 695-701 (2002).