

甘草と低K血症(偽アルドステロン症)

再度になると思いますが漢方薬に含まれる甘草による偽アルドステロン症の復習です。

1) 意識消失を来した80歳女性の事例

最近ある雑誌の症例報告をみていると介護施設入所の80歳女性に6種類の薬が処方されており、その内2種類が漢方薬エキス剤の**補中益気湯**(7.5g/日)と**抑肝散加陳皮半夏**(7.5g/日)でした。意識消失を来して救急搬送され検査したところ心電図でQT延長、血清低カリウム(K)値(1.6mEq/L、基準値:3.5~5.0mEq/L)を認めたそうです。QT延長には他の併用薬のエリスロマイシン、ミラベグロン、スルピリドの関与が、低K血症には2種類の漢方薬の甘草のほかに併用薬のサイアザイド系トリクロルメチアジドの関与が疑われたそうです。致命的になりかねない病状でしたが被疑薬をすべて中止し注射療法が実施されて回復したと記載されていました。ここでいう介護施設がどのタイプかが分かりませんが介護老人保険施設(老健)であれば薬はその施設内での完結型となるため保険薬局からのアプローチは難しいですが特別養護老人ホーム(特養)であれば服薬管理指導料の対象になるので保険薬局からのアプローチも可能で80歳女性の処方内容を事前にチェックできていたかもしれません。ともあれ低K血症には二種類の漢方薬が関与していたという視点で見いきましょう。

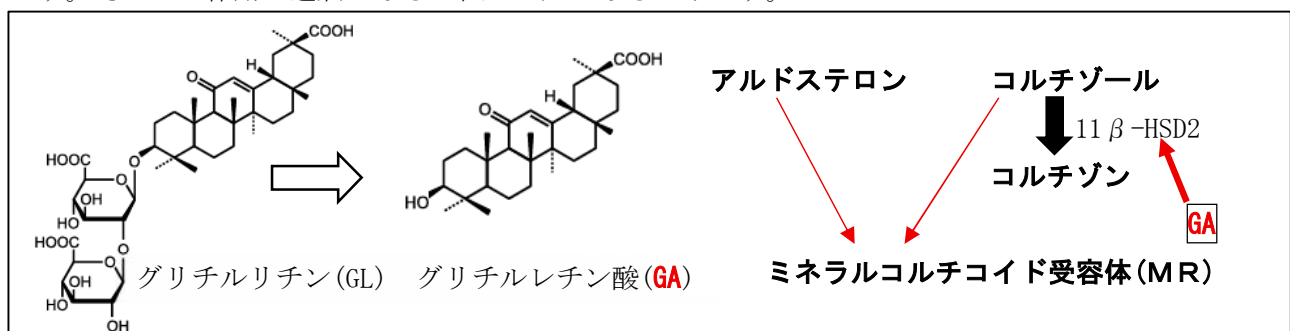
2) 補中益気湯と抑肝散加陳皮半夏の処方理由

あくまでこの女性が認知症と仮定してですが補中益気湯は全身倦怠が強い人に対して気を補い元気をつける漢方薬で認知機能低下の人の意欲低下、無気力といった周辺症状(BPSD)の改善に利用されることがあります。一方の抑肝散加陳皮半夏は神経過敏で興奮しやすく怒りやすくイライラなどの症状が強い人に使われ、これも認知機能低下の人で怒りっぽい、興奮しやすいというBPSDに応用されます。一見相反する症状に使っているようにみえますが両剤とも気の衰えのある人(虚証)への利用で共通しているので併用もありか?と思われそうですが前者は本当に必要だったか?という疑問もあります。

3) 補中益気湯と抑肝散加陳皮半夏による低K血症

漢方薬で副作用と言えば甘草による偽アルドステロン症か麻黄による交感神経刺激作用が直ぐに思い浮かびます。ここでは低K血症が問題なので甘草の偽アルドステロン症に伴う低K血症を疑います。

以下、よく知られた内容なのでおさらいになりますが偽アルドステロン症は甘草に含まれるグリチルリチンが間接的に体内の鉱質コルチコイドのアルドステロンと同様の作用をすることから名付けられました。その作用は腎尿細管の集合管でNaイオンと水の再吸収の促進とKイオンの排泄の促進になります。そのため作用が過剰になると低K血症になるわけです。



甘草に含まれる配糖体であるグリチルリチン(もしくはグリチルリチン酸)は経口投与されると腸内で糖部分が外れグリチルレチン酸(GA)となって吸収されます(前図左側)。体内では糖質コルチコイドのコルチゾールはミネラルコルチコイド受容体(MR)と結合してアルドステロンと同様の活性を示しますが、 11β -HSD2という酵素によりMRには結合しにくいコルチゾンにまで変換されるため糖質コルチコイドのMRへの作用は限定的になります(前図右)。ところがグリチルレチン酸は 11β -HSD2の活性を阻害するためコルチゾールが増加してMRを刺激します(前図右)。斯くして偽アルドステロン症が発症し低K血症を引き起こします。なおグリチルリチンを直接静脈内に投与する強力ネオミノファーゲンシー®注射では偽アルドステロン症を起こしにくいと言われていますが増量時や長期投与時では起こっています。おそらく血中でもグリチルレチン酸(GA)への変換が起きていると思われます。

今回処方されている漢方エキス剤がクラシエの製品の場合、各製品の甘草量は次のようになります。補中益気湯エキス7.5g中の甘草相当量は1.5g、抑肝散加陳皮半夏エキス7.5g中の甘草相当量は1.5gで併用すると1日の甘草相当量は**3.0g**になります。PMDAのホームページに「重篤副作用疾患別対応マニュアル(偽アルドステロン症：令和4年改定)」が掲載されていますが、それによると**甘草1g**に含まれる**グリチルリチン酸量は40mg**となっています。今回の症例では1日120mg相当のグリチルリチン酸が投与されていたわけです。2010年～2020年の10年間にPMDAに副作用報告として「偽アルドステロン症」または「低カリウム血症」として報告に上がった医薬品の中で最も多かった医薬品は芍薬甘草湯で1日あたりのGL量が最も多い240mgのためか184例と多くなっています。次に抑肝散(GL60mg)の126例、さらにグリチロン配合錠(GL150～225mg)が途中に入り112例、次いで補中益気湯(GL60mg)の29例と続きます。このPMDAの報告では陳皮半夏を含まない抑肝散ですが目標の証はほぼ同じなので本例の患者さんは偽アルドステロン症の報告例が多い組み合わせになっています。ちなみに甘草1gでも偽アルドステロン症の報告があるので特に高齢者の場合は注意が必要とされています。さらに漢方エキス剤製品の約7割に甘草が含まれていますので甘草による偽アルドステロン症には注意が必要です。

4) 抑肝散と抑肝散加陳皮半夏の違い

ところで抑肝散とはどのような漢方薬なのでしょう？作用としては字のごとく肝の機能の高ぶりを抑制する漢方薬となります。漢方医学の肝臓(肝)は現代医学の概念とは一部異なり精神活動を安定させる作用をもっています。臓器の機能は気(き：目に見えないエネルギー)と血(けつ：現代の血液とほぼ同じ)のバランスがとれて正常に働きますがどちらか一方が優勢だったり減弱したりすると病気になります。肝での気が血より優位になると神経過敏、イライラ感の強まり、怒りっぽい、筋肉のけいれん・ひきつりなどの症状として表れます。これらの症状を抑えてくれる漢方薬が抑肝散になります。従って認知症の興奮、暴言、暴力などの周辺症状の軽減などに第一選択薬的に利用されます。ちなみにですが2024年9月に抗精神病薬のブレクスピプラゾール(レキサルティ®錠)にアルツハイマー型認知症に伴う易刺激性や攻撃的言動等が適応症に追加されました。

一方の抑肝散加陳皮半夏は抑肝散に消化機能を高める陳皮と同様に消化機能を調整し鎮嘔作用もある半夏を加えた漢方薬になります。抑肝散の症状に悪心、嘔吐、腹部膨満感などの症状を伴う場合に利用されるのですが、以下のように漢方エキス剤の添付文書の適応症では表現の違いはありません。

- ・**抑肝散**：(オースギ、ツムラ) 虚弱な体質で神経がたかぶるものの次の諸症： 神経症、不眠症、小児夜なき、小児疳症(ちなみに本漢方薬はもともと小児のひきつけ用に利用されていました)。
- ・**抑肝散加陳皮半夏**： 虚弱な体質で神経がたかぶるものの次の諸症： (ツムラ、クラシエ) 神経症、不眠症、小児夜なき、小児疳症。(コタロー) 神経症、更年期神経症、不眠症、高血圧または動脈硬化による神経症状、小児夜啼症。(終わり)