

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

本間真人,^{*,a,b} 石原三也,^b 千文,^a 幸田幸直^{a,b}

Effects of Long Term Administration of Shakuyaku-kanzo-To and Shosaiko-To on Serum Potassium Levels

Masato HOMMA,^{*,a,b} Miya ISHIHARA,^b Wen QIAN,^a and Yukinao KOHDA^{a,b}^aDepartment of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan, and ^bDepartment of Pharmacy, Tsukuba University Hospital, 2-1-1 Amakubo, Tsukuba, Ibaraki 305-8576, Japan

(Received May 13, 2006; Accepted July 3, 2006; Published online July 5, 2006)

Typical adverse effects of Shakuyaku-kanzo-To (SKT), an herbal medicine containing licorice, is a licorice-induced pseudoaldosteronism with hypokalemia and hypertension. The risk factors for this side effect are still unclear. To identify the risk factors, we surveyed 37 cases of licorice-induced pseudoaldosteronism in the literature and serum potassium levels in our patients receiving SKT and Shosaiko-To (SST), which contain 6 g and 1.5 g of licorice in the daily dose, respectively. In the case report survey, pseudoaldosteronism developed a median 35 (range 2—231) days after the administration of SKT, which is shorter than after SST (450, range 150—2190 days) and other licorice products including glycyrrhizin (210, range 14—730 days). A significant correlation was observed between the glycyrrhizin contents in the licorice preparations and the dosing periods for developing pseudoaldosteronism ($r = -0.700$, $p < 0.01$). A negative correlation was also observed between serum potassium level and dosing period for SKT, but not for SST. The difference in age (65.3 ± 11.6 vs. 57.2 ± 17.3 y) and dosing period (57.3 ± 66.3 vs. 19.0 ± 24.3 days) between the patients with and without hypokalemia after the administration of SKT was statistically significant ($p < 0.05$). The occurrence rate of hypokalemia including pseudoaldosteronism was around 80% with SKT administration for more than 30 days for patients exceeding 60 years old. It was suggested that patient age (>60 y) and dosing period of SKT (>30 days) might be risk factors for developing pseudoaldosteronism or hypokalemia as well as coadministration of drugs inducing hypokalemia.

Key words—Shakuyaku-kanzo-To; Shosaiko-To; hypokalemia; pseudoaldosteronism

緒 言

甘草を含有する漢方薬には副作用として、高血圧と低カリウム血症を呈する偽アルドステロン症が知られている。¹⁾ 本症は、甘草成分のグリチルリチン (GL) が副腎皮質ホルモンのコルチゾールをコルチゾンに代謝不活性化する 11 β -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。¹⁾ その危険因子として、女性や高齢の患者に起こり易いことが指摘されているが、¹⁾ 詳細は明らかでない。

芍薬甘草湯は甘草の含有量が最も多い漢方薬であり (6 g/1 日用量)、偽アルドステロン症の発症頻度が他の甘草製剤と比較して高いことが知られている。本剤は、「こむらがえり」などの筋肉の痙攣に対して頓用で用いられる方剤であるが、近年、抗癌剤の副作用でみられる「しびれ」などの末梢神経障害に対しても汎用されるようになり、²⁾ 長期連用されるケースが増加している。このような使用法で問題となるのが、本剤の副作用である偽アルドステロン症の発症に及ぼす投与期間や併用薬の影響である。甘草製剤による偽アルドステロン症の発症要因に関する従来報告では、投与量や投与期間と臨床症状に一定の関連はなく、本症の発症には個人の体質的要素が関与するとの見解が多い。^{1,3)}

今回、甘草製剤による偽アルドステロン症の報告

^a筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床薬剤学, ^b筑波大学附属病院薬剤部

*e-mail: masatoh@md.tsukuba.ac.jp

症例について甘草製剤の投与期間を文献調査し、甘草含有量が偽アルドステロン症の発症までの期間に及ぼす影響について検討した。また、芍薬甘草湯服用患者における投与方法（投与期間、併用薬剤を含む）が偽アルドステロン症の症状の1つである低カリウム血症発症に及ぼす影響を、甘草含有量が少ない小柴胡湯（1.5 g/1日用量）と比較して検討したので報告する。

方 法

1. 文献調査 甘草製剤による偽アルドステロン症の報告論文 119 報について調査した。甘草製剤の投与量及び偽アルドステロン症発症までの投与期間について記載のあった症例は 37 例³⁻³⁰⁾であり、これらの症例を解析対象とした（Table 1）。芍薬甘草湯と小柴胡湯投与患者は、いずれも医療用エキス製剤を服用していた。グリチルリチン製剤投与患者の 11 名は、いずれも内服製剤を服用しており、うち 1 名は注射製剤を併用していた。その他の製剤としては、甘草の抽出製剤や甘草を含有する他の漢方製剤であった。

2. 実態調査 筑波大学附属病院で芍薬甘草湯

又は小柴胡湯を投与された患者のうち、血清カリウム値を測定した患者、それぞれ 56 名（泌尿器疾患 16 名、肝疾患 8 名、脳疾患 9 名、婦人科疾患 8 名、神経疾患 4 名、その他 12 名）と 39 名（肝疾患 30 名、泌尿器疾患 3 名、その他 6 名）を対象とした。患者背景を Table 2 に示した。小柴胡湯群では、肝疾患の患者が多く含まれているため、アミノトランスフェラーゼ（ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase）の値が芍薬甘草湯群と比較して高い傾向を認めるが有意差はない。一方、芍薬甘草湯群では、泌尿器疾患の患者が多いことから血清クレアチニン値が小柴胡湯群と比較して高い傾向を認めるが有意差はない。低カリウム血症（血清カリウム値が 3.5 mEq/l 未満）の発症率は、いずれの群も 33% である（Table 2）。これらの患者について芍薬甘草湯の投与方法（併用薬剤を含む）及び血清カリウム値を、診療録と処方箋を用いて調査した。芍薬甘草湯を連用した患者は 41 名、頓用は 15 名である。小柴胡湯を頓用した患者はいない。

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。

Table 1. Glycyrrhizin Dose and Dosing Period in the Cases of Pseudoaldosteronism after Administration of Shakuyaku-kanzo-To, Shosaiko-To and Glycyrrhizin Preparations

Drugs (number of case)	Glycyrrhizin dose* (mg/day)	Dosing period* (days)
Shakuyaku-kanzo-To (n=9)	240 (160-240)	35 (2-231)
Shosaiko-To (n=5)	80 (80-80)	450 (150-2190)
Glycyrrhizin products (n=11)	150 (50-586)	210 (14-730)
Others (n=12)	200 (20-320)	33 (7-1825)
<i>n</i> =37	192 (20-586)	90 (2-2190)

*: The data were presented as the median (range).

Table 2. Patients' Profile

	Shakuyaku-kanzo-To	Shosaiko-To
Number (m/f)	57 (37/20)	39 (29/10)
Age (y)	61.1±15.2	60.0±14.5
Weight (kg)	60.3±12.4	58.9±10.5
Aspartate aminotransferase (IU/l)	31.8±24.3	41.7±29.0
Alanine aminotransferase (IU/l)	31.8±26.4	42.3±29.8
Serum creatinine (mg/dl)	1.11±1.30	0.90±0.69
Hypokalemia (n, m/f)	19 (14/5)	13 (9/4)
Dosing periods (days)	14 (1-224)	107 (1-570)

結 果

1. 甘草製剤による偽アルドステロン症報告例の解析 甘草製剤による偽アルドステロン症報告例37例について、発症までの投与日数と甘草製剤のGL 1日投与量を調査したところ、Fig. 1に示すような負の相関関係が認められた ($r=0.700$, $p<0.001$). すなわち、GLの1日投与量が多いほど、短期間で偽アルドステロン症が発症していた。

発症までの投与日数(中央値)を各製剤で比較しても同様であり、芍薬甘草湯(GL量:240 mg/日)で35日,³⁻⁸⁾ 小柴胡湯(GL量:80 mg/日)で450日,⁹⁻¹²⁾ GL製剤(GL量:150 mg/日)では210日¹³⁻²³⁾と、GL含有量が多い製剤で偽アルドステロン症発症までの期間が短縮する傾向を認めた(Table 1)。

2. 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 芍薬甘草湯又は小柴胡湯の投与日数と血清カリウム値との関係をFig. 2に示した。小柴胡湯群では連用日数と血清カリウム値との間に関連はなかったが、芍薬甘草湯群では投与日数の延長に伴い血清カリウム値が低下する負の相関関係を認めた ($r=0.503$, $p<0.01$) (Fig. 2)。

芍薬甘草湯と小柴胡湯のそれぞれの群において、低カリウム血症発症患者と非発症患者を比較した

(Table 3)。芍薬甘草湯群では、低カリウム血症発症患者で年齢が高い傾向を示し (66.1 ± 10.7 vs. 58.6 ± 16.6 歳)、投与日数は有意に延長していた ($42:1-224$ vs. $12:1-112$ 日, $p<0.05$)。また、低カリウム血症を誘発する薬剤の併用頻度が高く (57.9 vs. 26.3%)、収縮期血圧も非発症患者と比較して有意に高かった (139.8 ± 20.0 vs. 124.5 ± 19.5 mmHg, $p<0.05$)。一方、小柴胡湯群では、低カリウム血症を誘発する薬剤の併用頻度以外に、低カリウム血症発症患者と非発症患者の違いは認められなかった(Table 3)。

芍薬甘草湯群において血清カリウム値の低下に及ぼす投与日数と年齢の影響を調べたところ、いずれも負の相関関係を認めた (data not shown)。すなわち、芍薬甘草湯の投与日数が長いほど、また、患者が高齢であるほど血清カリウム値の低下は顕著であった。さらに、芍薬甘草湯による低カリウム血症及び偽アルドステロン症の発症と、投与日数及び年齢の関係を調べたところ、60歳以上の患者に30日以上投与した場合に、それらの発症率が顕著(81%)に上昇した (Fig. 3)。

考 察

偽アルドステロン症の文献調査から、本症の発症までの甘草製剤(GL製剤を含む)の投与日数は各

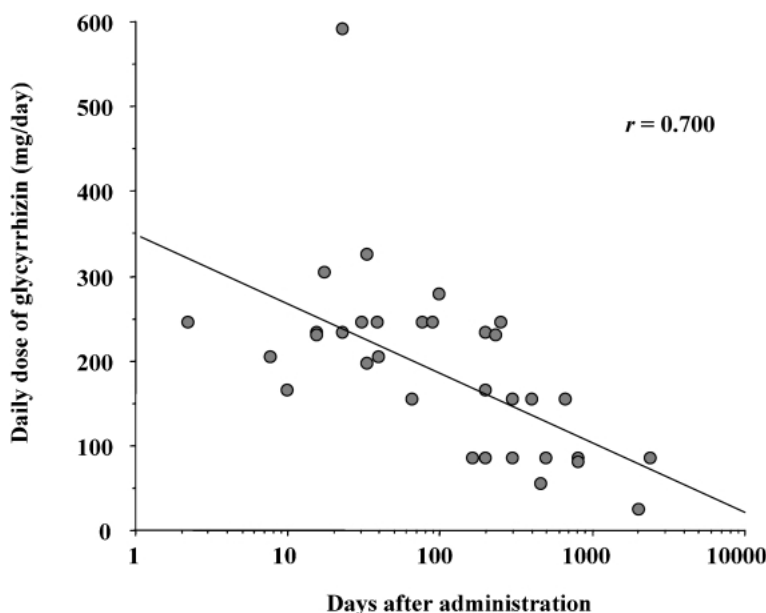


Fig. 1. Relationship between Dosing Period and Glycyrrhizin Dose in the Patients with Licorice-induced Pseudoaldosteronism

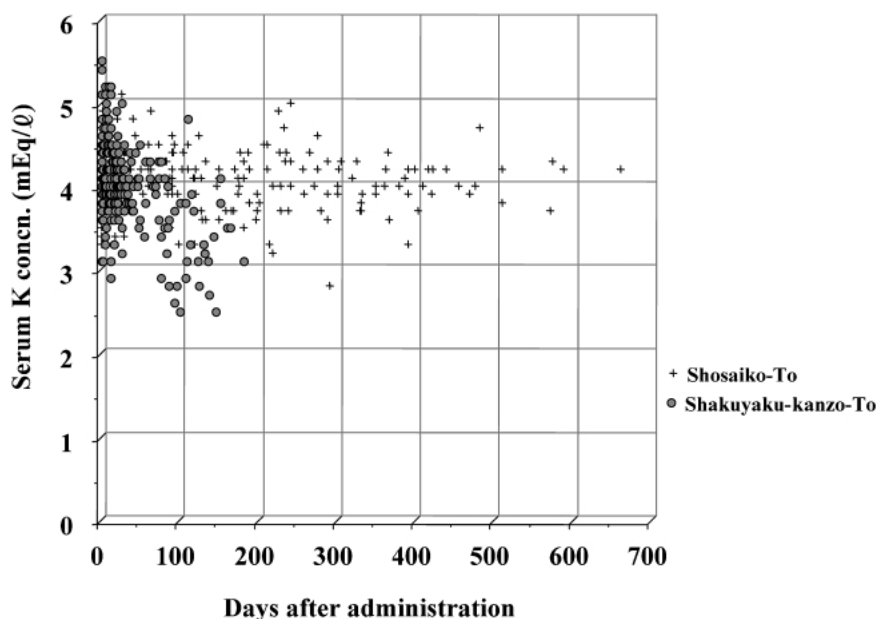


Fig. 2. Effects of Dosing Period on the Serum Potassium Levels in the Patients Treated with Shakuyaku-kanzo-To or Shosaiko-To

Table 3. Comparative Study between Patients with and without Hypokalemia in the Group of Shakuyaku-kanzo-To and Shosaiko-To

Hypokalemia	Shakuyaku-kanzo-To		Shosaiko-To	
	with	without	with	without
Number (m/f)	14/5	23/15	9/4	20/6
Age (y)	66.1±10.7*	58.6±16.6	60.2±12.7	59.8±15.6
Weight (kg)	56.1±8.0	62.3±13.7	59.9±13.1	58.3±9.1
Systolic blood pressure (mmHg)	139.8±20.0*	124.5±19.5	130.4±15.7	133.2±15.9
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.5±13.3	74.3±12.3	73.3±7.7	75.0±13.2
Serum potassium (mEq/l)	3.1±0.4*	4.0±0.3	3.3±0.2*	3.9±0.2
Glycyrrhizin dose (mg/kg/day)	4.3±0.9	3.6±1.3	1.4±0.4	1.4±0.2
Dosing period (days)	42(1—224)*	12(1—112)	98(1—390)	116(1—570)
Co-administration of agents induce hypokalemia (%)	57.9*	26.3	53.9*	15.4

*: Significant difference was observed between with and without hypokalemia, $p < 0.05$.

製剤のGL含有量と負の相関を示すことが明らかとなった (Fig. 1)。特に、GL含有量が多い芍薬甘草湯は、他の甘草製剤と比較して短期間で発症していた (Table 1)。このことは、芍薬甘草湯服用患者でみられた投与日数の延長に伴う血清カリウム値の低下とも一致しており (Fig. 2)、GL含有量が多い本剤の偽アルドステロン症 (あるいは低カリウム血症) の発症は連用日数に依存して発症している可能性が高いと考えられた。一方、小柴胡湯については同様の傾向は認められなかった。

甘草製剤による偽アルドステロン症は、GL含有

量 (投与量) や投与期間とは無関係に生じること、GLを含有するいかなる製剤もその原因となり得ることから、発症要因は薬剤側にあるのではなく、摂取者側の特異体質によるものとされてきた。^{1,3)}しかし、今回の調査結果からは、少なくとも芍薬甘草湯の場合、低カリウム血症の発症と投与期間との関連性は否定されなかった。また、低カリウム血症の発症要因として、摂取側の特異体質以外に、低カリウム血症を誘発する薬剤の併用も重要であることが明らかとなった。Table 3に示したように、芍薬甘草湯群と小柴胡湯群の低カリウム血症の発症要因は異

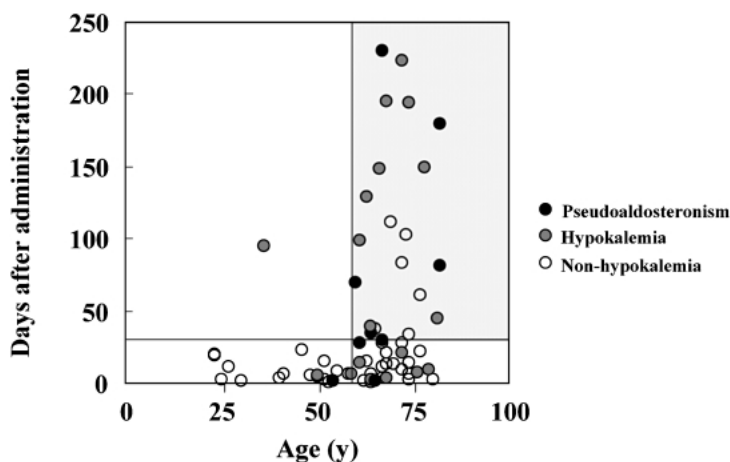


Fig. 3. Dosing Period and Age as the Risk Factors for Developing Hypokalemia Including Pseudoaldosteronism in the Patients Receiving Shakuyaku-kanzo-To

なると考えられる。すなわち、芍薬甘草湯群でみられた低カリウム血症では、高血圧も併発していることから、GLによって誘発される偽アルドステロン症に基づく可能性が高い。一方、小柴胡湯の場合、低カリウム血症の発症は血圧とは無関係であり、低カリウム血症を誘発する薬剤の併用が主たる原因と考えられた。

従来、偽アルドステロン症が発症する摂取者側の要因として、高齢の女性に好発することが指摘されてきたが、今回調査した芍薬甘草群における低カリウム血症でも高齢患者での発症頻度が高いことを確認した (Table 3)。さらに年齢と投与日数の両者の影響を調査したところ、60歳以上の患者が30日以上連用した場合、低カリウム血症及び偽アルドステロン症の発症が著しく増加することが明らかとなった (Fig. 3)。高齢者では、低カリウム血症を誘発する薬剤の併用頻度も上昇するが、さらに連用や加齢によるGLの薬物動態の変動も低カリウム血症の発症に影響していると考えられる。

甘草成分のGLはグルクロン酸配糖体であり、そのままでは消化管から吸収されず、消化管内の腸内細菌によって加水分解され、アグリコンのグリチルレチン酸 (GA) に変換されて吸収される。³¹⁾ GLを加水分解する腸内細菌は、GLの連投によって消化管内で増殖することが知られており、^{31,32)} したがって芍薬甘草湯の連投によっても増殖し、GAの吸収が増加したと考えられる。また、高齢者の腸内細菌叢では、GLを加水分解する腸内細菌 (主として *Eubacterium* 属) が優勢になることも知られてお

り、加齢に伴いGAの吸収が高まる可能性も考えられる。もともと芍薬甘草湯は甘草の含有量が多く、他のGL製剤と比較してGAの血中濃度も上昇し易い。³³⁾ さらに加齢や連用に伴う腸内細菌叢の変化 (消化管内におけるGLの加水分解を促進) が加わり、GAの吸収を高めた結果、偽アルドステロン症の発症リスクが高まったと考えられる。

芍薬甘草湯は本来、長期投与しない漢方薬であるが、漫然と投与され副作用発症に至ることが少なくない。本剤の添付文書には、「高齢、低カリウム血症を誘発する薬剤の併用時等は、注意を要すること」、「投与日数については必要最小限にとどめること」などの記載によって注意が喚起されているが、具体的でなく、適正使用のための情報としては十分でない。今回の調査から、60歳以上の高齢者に対して芍薬甘草湯を30日以上連用する場合は、低カリウム血症や偽アルドステロン症の発症リスクが上昇することが示された。低カリウム血症を誘発する薬剤の併用を含め、今回示された複数の危険因子を有する患者に本剤を長期連用する場合は、定期的な血清カリウム値や血圧のモニタリングが必須であることをあらためて強調したい。

REFERENCES

- 1) Morimoto Y., Nakajima C., *J. Trad. Med.*, **8**, 1-22 (1991).
- 2) Fujii K., Okamoto S., Saitoh K., Sasaki N., Takano M., Tanaka S., Kudoh K., Kita T., Tode T., Kikuchi Y., *Gan To Kagaku Ryoho*,

- 31, 1537–1540 (2004).
- 3) Okamoto A., Kato S., Ida K., *The Saishin-Igaku*, **52**, 1978–1980 (1997).
 - 4) Shirataki M., Ingu M., Doi K., Nakata Y., *J. Hiroshima Med. Ass.*, **56**, 430–432 (2003).
 - 5) Ono A., *Clin. Hypertens.*, **6**, 411–413 (2000).
 - 6) Hioki Y., Okaya M., Tachi Y., Murashima Y., *Jpn. J. Orient. Med.*, **48**, 609–613 (1998).
 - 7) Watanabe S., Kikuchi T., Murakami S., Masuda M., *Med. J. Aomori City Hosp.*, **7**, 12–16 (1996).
 - 8) Murakami G., Kobayashi M., *Pain Kampo Med.*, **5**, 11–16 (1995).
 - 9) Ojima M., Hoshino Y., *Ann. Rep. Ohara Hosp.*, **39**, 3–8 (1996).
 - 10) Kitazawa Y., Kamizaki S., Tanaka T., *Diagn. Treat.*, **84**, 861 (1996).
 - 11) Akiya K., Tojyo T., *Diagn. Treat.*, **84**, 876 (1996).
 - 12) Iwamoto H., Adachi S., Yamane M., Shinohara S., Hinoshita F., Hattori M., Shimase J., Minato Y., Iizumi T., Shiigai T., *J. Ibaraki Soc. Rur. Med.*, **3**, 96–99 (1990).
 - 13) Sawada M., Kawachi S., Ogawa T., Kamikubo K., *J. Jpn. Physic. Ass.*, **11**, 268–271 (1997).
 - 14) Takagi K., Shimojou H., Ninomiya M., Takaya T., Yasuda Y., *J. Gifu Welf. Federation*, **17**, 49–53 (1996).
 - 15) Inatomi H., Fujimoto N., Okamura T., Ueno Y., *Nishinohon J. Urol.*, **58**, 867–870 (1996).
 - 16) Takami K., Kamikubo K., Suwa T., Takami R., Sakata S., *J. Jpn. Physic. Ass.*, **8**, 195–197 (1993).
 - 17) Nishiyama S., Tarutani M., Isonokami M., Takijiri C., Yoshikawa K., *Skin Res.*, **33**, 543–548 (1991).
 - 18) Nakazawa A., Tanabe K., Nanke T., Watanabe Y., Miyake F., Murayama M., Sugai J., Ozasa A., *Heart*, **23**, 416–422 (1991).
 - 19) Takahashi Y., Hashimoto S., Kang H., Sawada S., Horie T., *J. Nihon Univ. Med. Ass.*, **49**, 1107–1110 (1990).
 - 20) Takabatake H., Hirai T., Shiotani K., *Iryo*, **43**, 1331–1335 (1989).
 - 21) Okada K., Kobayashi S., Tsunematsu T., *J. Jpn. Soc. Intern. Med.*, **76**, 744–745 (1987).
 - 22) Katoo H., Nakata T., Yano S., Kanaoka M., *J. Trad. Med.*, **2**, 534–535 (1985).
 - 23) Hanasaki N., Katoo H., Shinomura Y., Nakao K., Morimoto Y., Yano S., *Jpn. J. Clin. Med.*, **34**, 390–394 (1976).
 - 24) Shioto T., *Kyukyū-igaku*, **21**, 658–660 (1997).
 - 25) Sakurai S., Ashida H., *Diagn. Treat.*, **84**, 212 (1996).
 - 26) Fujita H., Ogusu K., Imaizumi S., *Skin Res.*, **37**, 756–760 (1995).
 - 27) Tanaka Y., Sugiura K., Ando Y., Fujita Y., Fujii M., Shirai T., *Jin to Toseki*, **34**, 796–799 (1993).
 - 28) Fujimori Y., Okamoto S., Tsujii T., Okamoto Y., Tamura M., Yamada M., Noshi H., *J. Jpn. Soc. Intern. Med.*, **76**, 855–860 (1987).
 - 29) Katoo H., Nakata T., Yano S., Kanaoka M., *Ther. Res.*, **6**, 645–651 (1987).
 - 30) Sugimoto K., Shionoiri H., Inoue K., Kaneko Y., *J. Jpn. Soc. Intern. Med.*, **73**, 66–70 (1984).
 - 31) “Gastro-Intestinal Ecology,” ed. by Kobashi K., Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama, 1994.
 - 32) Akao T., *Biol. Pharm. Bull.*, **23**, 104–107 (2000).
 - 33) Horiuchi M., Kato N., Kakiuchi Y., Satoh S., Homma M., Akaza H., Kohda Y., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **33**, 49–50 (2002).