



2011年11月23日放送

## 薬剤師のための漢方服薬指導④

### 漢方薬の副作用 偽アルドステロン症を中心に

済生会横浜市東部病院 薬剤部マネージャー

赤瀬 朋秀

(現・日本経済大学大学院 教授)

漢方薬の副作用について、特に、代表的かつ古典的な副作用としてよく知られている、甘草による偽アルドステロン症についてお話をさせていただきます。

漢方エキス製剤の添付文書を見てみますと、重大な副作用として、間質性肺炎、ミオパシー、肝機能障害や黄だんなどの肝臓に対する有害な作用、うっ血性心不全、心室細動、心室頻拍などの循環器症状、そして偽アルドステロン症が記載されています。その他にも、方剤によっては、過敏症や、自律神経系、消化器系、泌尿器系などに対する副作用が報告されています。

特に、偽アルドステロン症について、芍薬甘草湯の添付文書の記載を見てみると、重大な副作用として、「低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、体重増加等の偽アルドステロン症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、カリウム剤の投与などの適切な処置を行うこと」と記載されております。また、低カリウム血症の結果として、ミオパシーや横紋筋融解症が現れることがあるので、脱力感、筋力低下、筋肉痛、四肢けいれんやマヒなどの自覚症状や、CPK 上昇や、血中および尿中のミオグロビン上昇などの臨床検査値の異

常などに注意を要するよう、記載されています。

さて、それではなぜ甘草にそのような副作用が生ずるかについて、くわしくお話をします。甘草の主成分であるグリチリチンは科学的に極めて安定な物質であり、消化酵素や胃酸、アルカリなどで分解されずに腸内に進みますが、腸内細菌であるユウバクテリウムが産生するβグルクロニダーゼという酵素によって代謝を受け、2分子のグルクロン酸がはずされ、グリチルレチン酸として吸収されて薬理作用を示すのです。偽アルドステロン症は、このグリチルレチン酸によって引き起こされることがわかっております。

そもそも、甘草による偽アルドステロン症は、1968年に、Connらによって、リコリス—インデューズド—シュードアルドステロニズム、すなわち、甘草によって引き起こされる見せ掛けのアルドステロン症状 とでも訳しましょうか、この報告が最初で、特に、古くからリコリスキャンディなどを摂取する習慣のあった地域でしばしば報告のあった有害反応であったことも知られています。すなわち、甘草の摂取により、手足のだるさ、しびれ、こわばりなどの症状が発現した事例が報告されており、甘草との因果関係が示されたものですが、わが国においても1970年代からグリチルリチン製剤や甘草による偽アルドステロン症として多くの報告がされています。

症状としては、さきほど述べましたとおり、四肢の脱力から現れますが、歩行困難になったり、起立不能となって入院する事例も知られており、多くは初期症状に気付きながらも受診せず、重症化させてしまう事例も報告されています。

好発時期としては、一定の傾向は見られないものの、3ヶ月以内の発症が40%を占めることが知られています。

さて、ここで偽アルドステロン症の名前にも付いている「アルドステロン」とはそもそも何なのか説明します。アルドステロンは、副腎皮質で産生され、遠位尿細管に作用するミネラルコルチコイドです。水代謝に関係し、主な生理作用は、ナトリウムの再吸収とカリウムの排泄です。カリウムが排泄されて、血清カリウム濃度が低下すると様々な症状が現れ、血清カリウム値が2.5メック/Lまで低下すると、脱力感、弛緩性マヒが現れ、2.0まで低下すると、心室細動や横紋筋融解などの症状が現れてきます。

それでは、甘草による偽アルドステロン症をより深く理解するために、いままでの情報を整理してみましょう。

まず、副腎皮質で産生されたアルドステロンは、ミネラルコルチコイドレセプタに結合し、カリウムの排泄、ナトリウムの再吸収に作用します。一方、コルチゾールもアルドステロンと同程度の親和性でミネラルコルチコイドレセプタに結合し、カリウムの排泄、ナトリウムの再吸収に作用することが知られています。しかしながら、コルチゾールはアルドステロンと比較すると圧倒的高濃度で存在するので、11β-HSD という酵

素によってレセプターに結合しないコルチゾンに変換させ、レセプターがコルチゾールに占拠されるのを防止しているわけです。

したがって、ナトリウムおよびカリウムのバランスを保つためには、 $11\beta$ -HSD の働きが極めて重要であることがわかります。 $11\beta$ -HSD という酵素は、 $11\beta$ -ヒドロキシステロイド- $\Delta$ 4-ヒドロゲナーゼの略で、これは直訳すると、11 位に  $\beta$  結合した水酸基の水をとる酵素とでもなるのでしょうか。コルチゾールの 11 位の水酸基がミネラルコルチコイド作用に必須ですから、極めて単純に、そこから H を取って O の二重結合にするだけの酵素ということになります。この単純な働きをする酵素の役割りがナトリウム、カリウムのバランスを保つのに極めて重要な働きをするわけです。

ここで情報をまとめます。甘草の摂取による低カリウム症状が報告されるようになると、当初は甘草に由来するグリチルレチン酸自体のミネラルコルチコイド作用が原因と考えられてきましたが、実際はグリチルレチン酸が  $11\beta$ -HSD の活性を抑制することが原因であることがわかりました。すなわち、偽アルドステロン症の本質は、コルチゾンに変換せずに、ミネラルコルチコイドレセプターに結合したコルチゾールによるものであることが理解できます。そのために、ニセのアルドステロン症、すなわち、偽アルドステロン症と呼ばれるようになったのです。

さて、ここで添付文書の記載に戻りますが、甘草による偽アルドステロン症は、発現頻度は不明と記載されています。メカニズムがわかったわけですから、甘草の過剰摂取によって、偽アルドステロン症は誰でも一律に発生するものなのでしょうか、その点を見極めないと、患者さんに不安感を与えて服薬中断にもつながる可能性があるので、説明の仕方に十分に配慮する必要があります。

古いデータで恐縮ですが、今から焼く 10 年ほど前に、日本特殊農産物協会が発表したデータに興味深いものがあります。その中には、甘草の輸入量に関する記載がありましたが、年代によって若干の差異はるものの、医薬品原料として使用される甘草は、全体のわずか 20% 程度であることがわかっております。

輸入された甘草の用途は、食品添加物や歯磨きなどの添加成分としての割合が高いことが知られています。特に、食品添加物として、我々は日常的に摂取しております。しょうゆや佃煮の甘さを出すのに、天然の優しい甘みが受け入れられており、日本人の食卓に欠かせない食べ物にも甘草は入っているのです。ということは、裏を返せば日本人は日常的に甘草を摂取していることになり、甘草による偽アルドステロン症の発症メカニズムが明らかになっている限り、もっと頻繁に現れてもいいのではないかと思います。しかしながら、実際の症例はかなり少ないようで、皆さんも薬局の窓口でそれらしい患者さんに出会ったことがあるか、振り返ってみれば、ほとんどの方が出会った経験はないのではないのでしょうか。

そこで、私が大学病院に勤務していた時に、甘草を含有する漢方エキス製剤を服用中

の患者さんに、どの程度の頻度で偽アルドステロン症が発生しているか、調査したことがありますので、報告させていただきます。

調査対象は、甘草含有の漢方エキス製剤を服用中の1,870人で、漢方薬の平均投与期間は168.3日、甘草の平均摂取量は、1日あたり1.94gでした。男女比は3対7、平均年齢は55.3歳でした。

特に、血清カリウム値の異常が観察された症例の発生数に関しては、5例のみでした。同時期にグリチルリチン製剤投与中の患者さんのデータも調査してみましたが、内服薬、注射薬とともに、添付文書に記載されている低カリウム血症の発現頻度と比較しても、目立った差異はありませんでした。したがって、甘草含有の漢方エキス製剤による偽アルドステロン症の発症頻度は、おおよそ0.3%程度であることが予測されます。処方箋および診療録をもとにした後ろ向きの調査ですので、さらに詳細な試験は必要かもしれませんが、実際の症例数と大きく乖離しているという印象はないので、おおむねこの程度であろうことが予想されるわけです。

最期に服薬指導のポイントをお示しします。

甘草に起因する偽アルドステロン症、低カリウムの発現頻度が極めて低いということを前提に考えると、一律に同じ説明をすることは好ましくないということが理解できると思います。

そこで、副作用を全面に押し出すのではなく、

- ①初期症状や発現頻度を伝達し、
- ②その対処方法を指導しましょう。体重の変化やむくみ、四肢の脱力感などがあつたら、一旦服用を中止して、相談していただく必要があります。
- ③その際の緊急連絡先などもお薬手帳や情報用紙などに記載しておくといよいでしょう。