甘草減量により偽アルドステロン症が 軽快した2例

萬谷 直樹^a 山口 力威^a 関口 由紀^b

^a 養光会ベイサイドクリニック, 神奈川, 〒220-0005 横浜市西区南幸2-20-11

^b 横浜元町女性医療クリニック LUNA, 神奈川, 〒231-0861 横浜市中区元町3-115

Development of Pseudo-aldosteronism Depends on Amount of Glycyrrhizae Radix in Each Individual

Naoki MANTANI^a Rikii YAMAGUCHI^a Yuki SEKIGUCHI^b

^a Bayside Clinic, 2-20-11 Minamisaiwai, Nishi-ku Yokohama, Kanagawa 220-0005, Japan

^b Yokohama Motomachi Women's Clinic, 3-115 Motomachi, Naka-ku Yokohama, Kanagawa 231-0861, Japan

Abstract

Two theories have been suggested for the etiology of pseudo-aldosteronism with Glycyrrhizae radix intake : 1) Differing sensitivities to Glycyrrhizae radix between patients, 2) Differing daily Glycyrrhizae radix dosages between patients.

We treated two patients who were relieved of their pseudo-aldosteronism, through a reduction in their daily Glycyrrhizae radix dosage. These cases suggest that Glycyrrhizae radix intake, rather than individual metabolic differences, influences the development of pseudo-aldosteronism.

Key words : Glycyrrhizae radix, pseudo-aldosteronism, intake, dosage

要旨

偽アルドステロン症については、個人の体質を重視する説と、甘草の量を重視する説の2種類が存在する。我々は、甘草の量を減らすことで偽アルドステロン症が抑えられた2例を経験した。これらの症例は甘草の量が同症の発症により重要である可能性を示唆している。

キーワード : 甘草, 偽アルドステロン症, 用量

はじめに

甘草やグリチルリチンによる偽アルドステロン症については、内分泌や電解質の専門家による綜説や論文がいくつも存在する。それら文献には「少量の甘草（1～2g/日）でも偽アルドステロン症を発症した例があり、個人の体質的要素が発症に重要である」と強調されていることが多い¹⁾²⁾。「本症はおそらく薬剤代謝異常や排泄異常などの個体差に起因すると考えられるだけに、発症しやすい個体なら投与量とは無関係に生じうる」¹⁾との記載もみられる。

しかし、日常の漢方診療のなかでは甘草の量によって同症の発症が左右される例も経験され、これらの文献とは多少ことなる印象を持っている漢方医も多いのではなかろうか。漢方家による著書にも、漢方薬多剤併用時には注意が必要と記されているものが多く³⁾、甘草の量を問題とする書き方が多い。

ほとんどの甘草含有エキス製剤には1g/日以上甘草が含まれており、1g/日程度の甘草で同症を発症した患者は、甘草含有漢方薬の服用を続けることは困難であろうが、比較的多量の甘草で発症した患者において甘草の量を減ずることによって同症が抑えられるのかについては意外にも報告されていないようである。

今回われわれは、偽アルドステロン症を発症した2例を経験したが、甘草の量を減ずることによって同症による高血圧や低カリウム（以下K）血症が消失した。同症の発症における甘草の用量依存性について、示唆に富む症例と考えられたので報告する。

症例

【症例1】

71歳男性。2003年7月腫瘍マーカー高値を契機に前立腺癌が発見された。このときPSA5.8ng/mlで

表1 症例1, 症例2の経過および検査値

	症例1	症例2
発症時の甘草 (g/日)	6	2.3
減量後の甘草 (g/日)	1.5	1.0
発症までの期間	不詳	2カ月
回復期間	4週間	2週間
発症前K値 (mEq/L)	4.0	4.8
発症時K値 (mEq/L)	3.3	3.2
回復後K値 (mEq/L)	4.3	4.0
発症前血圧 (mmHg)	134/60	136/94
発症時血圧 (mmHg)	160/85	170/100
回復後血圧 (mmHg)	114/78	138/96
発症時レニン活性 (ng/ml/h)	0.24	0.2未満
発症時アルドステロン (ng/dl)	3.1	6.8

骨転移なく、ホルモン療法のあと開腹手術されたが、リンパ節転移など広範囲に及んでいたため前立腺は摘出されなかった。ホルモン療法（ビカルタミド）継続となったが、漢方治療を併用したいと希望し2004年3月に来院した。来院時PSA0.4ng/mlで無症状。当院主治医Aより十全大補湯合半枝蓮湯（煎じ薬，トチモト甘草6.0g/日）が投与開始された。2004年9月にはPSAは感度以下にまで低下し、ホルモン療法と漢方薬の併用でコントロール良好のようであった。2005年4月当院主治医がAからBに変更となった際、血圧142/86mmHgを指摘され（投薬後1年間の血圧測定なし）、起床時の家庭血圧も150～160/85mmHg程度であり、偽アルドステロン症との鑑別のため当院で血液検査が試行された。利尿剤や併用薬の使用はなく、腎機能は血清クレアチニン値が0.6mg/dlと正常で、食欲良好で体重の変化もないにもかかわらず血清K値3.3mEq/Lと低値であった（投薬後1年間のK値測定なし）。レニン活性0.24ng/ml/h（基準値0.2～3.9ng/ml/h，立位）、アルドステロン3.1ng/dl（基準値3.6～24.0ng/dl，随時）と低値を示し、偽アルドステロン症と診断された（表1）。進行した前立腺癌が良好に経過しているため、煎じ薬の甘草を1.5g/日に減量とし、他の生薬の分量は同様にして継続したところ、1カ月後の来院時には114/79mmHgまで低下していた。血清K値も3.8mEq/Lまで回復し、その後も甘草1.5g/日のまま同薬を継続しているが、2006年1月現在まで血圧の上昇はなく血清K値も3.7～4.3mEq/Lと安定している。

【症例2】

63歳女性。2004年10月に縄跳びをしたことを契機に右膝関節痛が出現し、近医整形外科にて変形性膝関節症と診断された。鎮痛剤と湿布を処方され継続しているが、関節水症のため2005年2月までに5回の穿刺排液を受けた。漢方治療を希望され、2月12日当院を受診した。腹証などからツムラ防己黄耆湯エキス5g/日（甘草1g/日）を開始したが効果が乏しく、4月9日からツムラ桂枝加朮附湯エキス5g/日（甘草1.3g/日）との併用療法を開始した。4月30日の血圧は136/94mmHgであったが、6月9日には170/100mmHgまで上昇し、血液検査ではK3.2mEq/Lと低下し、レニン活性も0.2ng/ml/h未満（基準値0.2～3.9ng/ml/h，立位）に抑制され、アルドステロン6.8ng/dl（基準値3.6～24.0ng/dl，随時）であった（表1）。K値に影響をおよぼす併用薬はなく、腎機能は正常で、食欲良好で体重変化もなく、アルドステロン値は基準範囲内（比較的低値）であったが、偽アルドステロン症と診断された。ツムラ防己黄耆湯エキス5g/日とツムラ麻黄附子細辛湯エキス5g/日（甘草含有なし）の併用に転方したところ、2週間後には血圧138/96mmHg，血清K4.0mEq/Lに回復した。

考察

日常の漢方診療において、漢方薬服用中に低カリウム血症を呈した患者に甘草の量を減じて処方することはしばしば行われている。今回の症例では、当初甘草2.3～6g/日で偽アルドステロン症をきたしていたが、甘草を1～1.5g/日まで減量することに

よって低カリウム血症や血圧の上昇が消失した。このような症例は決してまれな例でなく、むしろ漢方家にとって時に経験する症例と思われる。

ところが、甘草の量を減ずることによって同症が抑えられるとした論文は検索し得た範囲で見あたらない。むしろ、「Kを補給しても甘草の投与を続けるならば偽アルドステロン症や低K血症の改善はみられない」という類の記述がみられた⁴⁾⁵⁾。これらはK投与にはあまり意味がないという主旨で書かれているものであるが、一方で「甘草は中止すべき」と強調する結果にもなっている。

前述したように、これまでの偽アルドステロン症の論文は、過去の症例を集積して発症時の甘草服用量を検討したものが多く、患者各人の体質によって少量の甘草でも発症しうることが強調されている。

「甘草の過剰摂取による偽アルドステロン症……」と題した論文⁴⁾にさえ、「本症の発症には患者側の要因によるところが大きいのので、例えば少量（甘草1日1g以下）でも発症する可能性がある」との記述がみられる。

その一方で、漢方家による著書³⁾では、甘草については「多剤併用時には注意が必要」との記載が多く、甘草の量を問題とする書き方が多い。このことは、甘草やグリチルリチンの服用量が多いと発症しやすい、と経験的に考えている漢方医が多いことを示唆している。「使用上の注意」でも、2.5g/日以上甘草を含有するエキス剤は、アルドステロン症、ミオパチー、低K血症の患者には禁忌となっており、甘草の量による配慮がなされている。

つまり、個人の体質を重視する論調と、用量に注意すべきという論調の2種類が存在するようである。この論調のちがいは、おそらく、偽アルドステロン症例だけを研究対象として集積・分析する立場と、日々多くの患者に漢方薬を処方し、そのごく一部に発症した患者で発症条件などを経時的に観察することができる立場とのちがいによるのかも知れない。

ツムラ小柴胡湯エキス（1日量7.5g中に甘草2g含有）市販後調査での同症の頻度が0.04~0.16%であったように、漢方医は2g以下の通常の甘草の量で同症を経験する頻度は圧倒的に少なく、多剤併用したときや甘麦大棗湯など甘草を比較的多く含む漢方薬（2.5g/日以上）を使用したときに同症を経験する頻度がより高いのではないかと推測される。

さて、今回の症例ではK値の低下は比較的軽度であったが、血圧の上昇は明らかであった。前立腺癌のコントロールが良好であったとはいえ、1年の間甘草の副作用のチェックを怠ってしまった点が反省される。甘草含有方剤投与時には血圧測定をルーチンに行い、定期的にK測定を行って軽度のK値低下も見逃さないことが重要と考えている。

偽アルドステロン症ではレニン・アルドステロンともに低値となることが多いが、症例2ではアルドステロンの低下が比較的軽度であり基準範囲内であった。安静後臥位での採血ではなかったことが影響した可能性もあるが、文献では低レニンであっても必ずしもアルドステロン値の低下を伴わない偽アルドステロン症例もあることが報告されている¹⁾⁴⁾。

減量後の回復期間については、今回の症例では甘草を1~1.5gまで減量したところ、血圧、K値ともに2~4週間以内に正常化した。文献的には甘草中止のみで回復を観察した報告は少ないが、原因薬中止のみで3週間後に回復した1例が報告されており⁶⁾、今回の症例との乖離はない。

もちろん、甘草1g/日程度で発症する患者など、減量のみで軽快しない場合もありうる。そのような例は、小柴胡湯市販後調査の結果からみてかなりの低頻度と推測されるものの、減量して経過をみる場合はより慎重に経過を観察していく必要があると考えられる。

今回の症例は、各個人のなかで同症を発症する甘草の量に閾値のようなものが存在し、その閾値が各個人で異なっている可能性を示唆している。個人の体質が強調されるあまり、「この患者は偽アルドステロン症をきたした患者であるから、漢方薬が適していない体質の患者である」と安易に結論づけられることがないように、各個人における甘草の用量依存性についてさらに検討していく必要がある。

実際にどの程度の閾値で発症する患者が多いのかは今後の検討課題である。例えば、甘草2.5g/日以上を含有する漢方薬の市販後調査が行われれば、ある程度推測ができるものと考えられる。

さらには、甘草の服用期間の影響についても今後検討を深める必要があろう。たとえば少量の甘草で偽アルドステロン症を発症する患者でも、芍薬甘草湯の屯用・短期使用であれば同症をきたさないのかなどについても検討の余地がある。

再度強調するが、「個人の体質に起因し、甘草の投与量とは無関係に生じうる」¹⁾のが本質であるならば、偽アルドステロン症を発症した患者は、必ず甘草を中止しなければならず、回復後も甘草あるいは甘草含有漢方薬を服用できないことになってしまう。甘草による偽アルドステロン症の本質については、日頃から漢方薬を使用している臨床家の手で慎重に検証されていく必要がある。

参考文献

- 1) 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)
- 2) 森本靖彦, 中島智子, 西野和美, 木村貴文, 西村洋, 辻さよ子, 中尾誠, 野口左内, 辻本兵博, 木下為弘: 甘草及びグリチルリチン製剤による「偽アルドステロン症」の症例報告と本邦報告例75例から見たその実態, 大阪府医師会医学雑誌, **27**, 51-52 (1993)
- 3) 日本漢方医学研究所: 新版漢方医学 (第2版), 66-68, 日本漢方医学研究所, 東京 (1992)
- 4) 渋谷知宣: 甘草の過剰摂取による偽アルドステロン症及びその副作用を利用した漢方処方, 医薬ジャーナル, **29**, 1188-1194 (1993)
- 5) 西原カズヨ: 甘草・グリチルリチン製剤による偽アルドステロン症, 日本病院薬剤師会雑誌, **34**, 873-876 (1998)
- 6) 塩之入洋, 杉本孝一, 明間勤子 安田元: 甘草とグリチルリチン, 臨床水電解質, **4**, 184-188 (1985)