

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08293

研究課題名(和文) 漢方エキス製剤の使用実態に基づく偽アルドステロン症のリスク因子の解明

研究課題名(英文) Risk factors for licorice-induced pseudoaldosteronism in practical use of Kampo-medicines

研究代表者

本間 真人 (Homma, Masato)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：90199589

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：漢方エキス製剤のうち抑肝散製剤(抑肝散と抑肝散加陳皮半夏)について、患者389名(平均年齢:68.6歳)を調査し、副作用の低K血症の発現頻度とリスク因子を検討した。抑肝散製剤投与開始後の34日(1-1600日)に、94名(24.2%)が低K血症を発現していた。低K血症のリスク因子として、抑肝散の投与(抑肝散加陳皮半夏ではない)、K低下薬剤の併用、低アルブミン血症、満量投与の4つが同定された。甘草含量が少ない抑肝散製剤でも、低K血症の発症頻度が高いことが明らかとなった。その傾向は特にK低下薬の併用患者で顕著であり、低アルブミン血症や抑肝散の満量投与で注意が必要であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

甘草を含有する漢方エキス製剤は、低K血症を初期症状とする偽アルドステロン症の副作用がしばしば問題となる。認知症などに対して最近使用頻度が増加している抑肝散と抑肝散加陳皮半夏は、甘草含量が少なくそれらの副作用の危険性は低いとされてきた。しかしながら、厚生労働省への報告は増加しており、重篤副作用マニュアルにも掲載されるようになってきた。本研究において実態を調査したところ、投与患者の24%に低K血症が発現していることが判明し、利尿剤の併用や低アルブミン血症が危険因子であることが判明した。医師、薬剤師は、これらに注意して処方や調剤を行う必要があることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：A occurrence of licorice induced-hypokalemia was examined in 389 patients treated with Yokukansan (YK) and Yokukansan-ka-chinpi-hange (YKCH), Kampo-medicines. Ninety four (24.2%) developed YK induced-hypokalemia 34 (1-1600) days after starting the administration. The risk factors for the hypokalemia was identified as follows: YK (not YKCH) administration, concomitant use of lower potassium inducing drugs (LPIDs: diuretics, corticosteroids, glycyrrhizin preparations etc.), hypoalbuminemia and full dosed amount. Physician and pharmacists should pay attention for these risk factors to escape licorice induced-hypokalemia, when they prescribe and dispense the YK preparations for the patients, respectively.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：漢方エキス製剤 偽アルドステロン症 低カリウム血症 抑肝散 抑肝散加陳皮半夏 併用薬 低アルブミン血症

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

現代医療における漢方薬(漢方エキス製剤)の使用方法は、主に西洋医学の補完代替であり、必ずしも古典に則ったものではない。例えば従来、小児疳症(夜泣き)に頓用されていた抑肝散は、認知症の周辺症状の緩和を目的に、高齢患者に対する使用が急増している。すなわち抑肝散の投与対象が小児から高齢者へ、また投与方法も頓用から長期連用へと、古典にはない使用に変化している。その結果、これまで知られていなかった副作用(肝機能障害や間質性肺炎など)も報告され、添付文書改訂にも至っている。新薬と比べて安全性が高いと考えられている漢方薬も、西洋医学との併用で用いられる場合、有害事象の温床となることもある。したがって、現代医療での使用実態から有害事象のリスク因子を洗い出し、対処法を構築することが急務である。

## 2. 研究の目的

本研究では、甘草の主成分であるグリチルリチン(GL)に起因する副作用である偽アルドステロン症(偽ア症)を対象に、漢方エキス製剤の使用実態を調査し、使用対象(患者)と使用方法(長期投与や併用薬剤)が偽ア症の発症に及ぼす影響を明らかにする。従来より、偽ア症は、甘草含量が2.5g/日以上漢方エキス製剤でリスクが高く、注意喚起されてきた。しかしながら、本症は必ずしもエキス製剤中の甘草含量に依存していない可能性がある。厚生労働省に報告された漢方エキス製剤の総副作用に占める甘草関連副作用(偽ア症と低K血症など)の割合を比較すると、芍薬甘草湯(甘草含量:6.0g)が68%に対し、小青竜湯(3.0g)13%、半夏瀉心湯(2.5g)8%と甘草含量の低下に伴いその割合も減少しているが、抑肝散では甘草含量が1.5g(芍薬甘草湯の1/4)と少ないにもかかわらず、甘草関連の副作用は52%と芍薬甘草湯に匹敵して高い。抑肝散において偽ア症の発現頻度が高い理由として使用方法(投与対象と投与方法)がそのリスクを高めている可能性が考えられる。抑肝散は偽ア症のリスクが高い、高齢者への長期連用や利尿薬との併用頻度が高いことが予備的な調査から明らかになっている。本研究では、症例数を集積して検証するとともに、他の甘草含有漢方エキス製剤でも検討を行い、偽ア症の発症に及ぼす使用方法の影響を明らかにしたい。

## 3. 研究の方法

甘草含有漢方エキス製剤による偽ア症の発現リスクを解明するために、主に甘草含有量の少ない抑肝散について以下の検討を行った。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実施した(承認No. H27-060)。

1) 診療情報の解析による使用実態の解明: 使用患者の背景(性別、年齢、疾患、臨床検査値)と使用方法(用法用量、投与期間、併用薬剤など)を漢方エキス製剤ごとに明らかにし、偽ア症発現(高血圧、浮腫、ミオパシー、不整脈、横紋筋融解症、低K血症、低レニン・低アルドステロン症、高血糖など)との関連を後ろ向きに調査した。併用薬剤としては偽ア症の初期症状である低K血症を誘発する薬剤(Lower potassium-inducing drugs; LPIDs)として利尿薬、グルココルチコイド、GL含有薬などを、調査対象とした。漢方薬エキス製剤投与開始時点で血清K値が3.6mEq/L未満、及び服薬アドヒアランスが低い患者は調査対象から除外した。

2) 偽ア症発症にかかわる候補リスク因子の探索: 血清K値を指標として、漢方エキス製剤投与開始後に低K血症(血清K値が3.6mEq/L未満)を認めた患者(発症群)と認

めなかった患者（非発症群）に分類し、上記調査項目を比較した。低 K 血症発症群と非発症群の比較では、Mann-Whitney の U 検定及び  $\chi^2$  検定を用い、低 K 血症発症との関連を解析するための各種調査項目のカットオフ値は、ROC (Receiver operating characteristic curve) 曲線より求めた。LPIDs の併用患者と非併用患者を対象とした低 K 血症発症までの期間の比較では、Kaplan-Meier 法を用いた。低 K 血症のリスク因子の同定には、Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比 (HR) 及び 95%信頼区間 (95%CI) を求めた。いずれの統計解析でも  $p < 0.05$  を有意差ありと判定した。

#### 4. 研究成果

抑肝散製剤（抑肝散：YK、抑肝散加陳皮半夏：YKCH）の投与患者 389 名（男/女：174/215、年齢：68.6 ± 16.1 歳）を対象とした（外来：184 名、入院：205 名）。YK 製剤の投与期間（中央値：範囲）は 231：6-2788 日であった。YK 製剤の投与量は患者の状態により調節され、7.5g/日（1 回 2.5g、1 日 3 回）の通常用量、又は 2.5-5.0g/日に減量投与された（1 回 2.5g、1 日 1-2 回）。7.5g/日で投与した患者は 229 名（58.9%）であった。

YK 製剤投与中に 94 名（24.2%）が低 K 血症を発症した。低 K 血症発症までの期間は 34：1-1600 日であった。低 K 血症発症群では YK (YKCH ではない) の投与患者 (91.5% vs. 80.3%) 減量せず (7.5g/日) に投与 (70.2% vs. 55.3%)、および LPIDs の併用の割合が非発症群と比較して有意に高かった (38.3% vs. 17.3%) ( $p < 0.05$ )。

YK 製剤投与開始時の血清 K 値は両群とも正常範囲内であったが、低 K 血症発症群の方が非発症群と比較して低かった ( $4.0 \pm 0.3$  vs.  $4.2 \pm 0.3$  mEq/L,  $p < 0.001$ )。また、低 K 血症発症群では、AST (14.9% vs. 9.8%)、Alb (50.0% vs. 29.2%)、BUN (39.4% vs. 26.4%) の異常値の割合が高かった ( $p < 0.05$ )。血清 K 値が最低値を示した時の Alb 値は、低 K 血症発症群で低値を示す割合が高かった (45.7% vs. 28.8%,  $p < 0.05$ )。

Cox 比例ハザードモデルによる解析で、YK 製剤投与に起因する低 K 血症のリスク因子は、YK の投与 (YKCH ではない) (HR 3.09; 95%CI 1.41-6.80)、LPIDs の併用 (2.74; 1.75-4.29)、低 Alb 血症 (2.15; 1.36-3.38)、YK 製剤を減量せずに投与 (1.60; 1.01 to 2.55) と同定された (Table 1)。一方、投与開始時の血清 K 値が 4.1mEq/L 以上は、低 K 血症の発現を抑える因子であった (0.45; 0.29-0.70) (Table 1)。低 K 血症発症までの投与期間は、LPIDs 併用患者では有意に短縮していた (27:1-409 日 vs. 42:1-1600 日,  $p < 0.001$ )。

低 K 血症が原因で YK 製剤の投与を中止した患者 (9 名) は、いずれも上記のリスク因子を有し、うち 7 名では、複数の因子を有していた。血清 K 値が 2.0mEq/L 以下に低下した 2 例のうち 1 例では横紋筋融解症を発症した。いずれも YK 製剤の中止により回復した。

Table 1 YK 製剤投与による低 K 血症のリスク因子

リスク因子	ハザード比 (95%信頼区間)	P 値
YK の投与 (YKCH でない)	3.09 (1.41 to 6.80)	0.005
LPIDs の併用	2.74 (1.75 to 4.29)	<0.001
低 Alb 血症	2.15 (1.36 to 3.38)	0.001
減量せずに投与 (7.5g/日)	1.60 (1.01 to 2.55)	0.048
投与前血清 K 値 > 4.1mEq/L	0.45 (0.29 to 0.70)	<0.001

**本研究成果は以下のようにまとめられる。**

- 1 ) YK 製剤を投与した患者の 24% に偽ア症の初期症状である低 K 血症を認めた。
- 2 ) 低 K 血症の発現の中央値は、投与開始 1 カ月後である。
- 3 ) 低 K 血症のリスク因子は、YK を減量せずに投与すること、LPIDs の併用、低 Alb 血症を有することである。
- 4 ) 投与開始前の血清 K 値が 4.1mEq/L 以上では低 K 血症のリスクは低い。
- 5 ) 低 K 血症による YK 製剤を中止した症例の多くは、複数のリスク因子を有していた。

これらのことより、YK 製剤の適正使用について以下のように提案する。上記のリスク因子を念頭に置き、**いずれかの因子を有する場合は、リスクの低い YKCH の選択や YK の減量投与を検討する。また、投与開始後は少なくとも 1 カ月を目安に血清 K 値を確認することが** YK 製剤による偽ア症の防止には重要であると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shimada S, Arai T, Tamaoka A, Homma M	4. 巻 7
2. 論文標題 Liquorice-induced hypokalaemia in patients treated with Yokukansan preparations: identification of the risk factors in a retrospective cohort study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMJ Open.	6. 最初と最後の頁 e014218
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjopen-2016-014218.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 伊藤 雅, 嶋田沙織, 本間真人
2. 発表標題 芍薬甘草湯による低K血症発見のためのK値測定のタイミング(第2報)
3. 学会等名 日本薬学会138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤明日香, 多田百花, 日坂真輔, 政田さやか, 袴塚高志, 本間真人, 能勢充彦
2. 発表標題 漢方処方の科学的解析(第22報) 甘草配合処方におけるグリチルリチン酸含量及びその抽出効率について(その2)
3. 学会等名 日本薬学会138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飯塚史織, 嶋田沙織, 本間真人
2. 発表標題 漢方薬の添付文書改定の根拠となった副作用症例の解析(第4報) 注意すべき漢方薬の特定
3. 学会等名 第35回 和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 嶋田沙織, 新井哲明, 玉岡 晃, 西村文吾, 中山雅博, 和田哲郎, 原 晃, 本間真人
2. 発表標題 低アルブミン血症は抑肝散製剤による低カリウム血症のリスク因子である(第3報)
3. 学会等名 第35回 和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masato Homma, Shiori Iizuka, Saori Shimada
2. 発表標題 Adverse events of Kampo-medicines in current revision of the package insert: Comparison between liver dysfunction and interstitial pneumonia
3. 学会等名 WCP2018 18th world congress of basic and clinical pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shimada S, Arai T, Tamaoka A, Homma M.
2. 発表標題 Licorice-induced hypokalemia in patients treated with Yokukansan preparations identification of the risk factors in a retrospective cohort study
3. 学会等名 6th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress 2017 (Stockholm) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 飯塚史織, 嶋田沙織, 伊藤雅, 本間真人:
2. 発表標題 漢方薬の添付文書改訂の根拠となった副作用症例の解析(第3報): PMDAへの報告症例との比較
3. 学会等名 第34回和漢医薬学会学術大会(福岡)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 嶋田沙織, 新井哲明, 玉岡晃, 本間真人:
2. 発表標題 抑肝酸エキス顆粒製剤を中止した症例の要因
3. 学会等名 日本東洋医学会関東甲信越支部第24回茨城県部会学術集会(つくば)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 嶋田沙織, 新井哲明, 玉岡晃, 本間真人:
2. 発表標題 低アルブミン血症は抑肝散製剤による低カリウム血症のリスク因子である(第2報)
3. 学会等名 第38回日本臨床薬理学会学術総会(横浜)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 嶋田沙織, 本間真人
2. 発表標題 筑波大学附属病院における漢方エキス製剤の処方実態の変遷
3. 学会等名 第33回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 嶋田沙織, 本間真人
2. 発表標題 抑肝散製剤投与患者の血清K値に及ぼす利尿薬併用投与の影響(第2報)
3. 学会等名 第73回 日本東洋医学会関東甲信越支部学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 伊藤雅、嶋田沙織、本間真人
2. 発表標題 芍薬甘草湯による低K血症発見のためのK値測定タイミング
3. 学会等名 日本東洋医学会関東甲信越支部 第23回茨城県部会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 嶋田沙織、本間真人
2. 発表標題 抑肝散と抑肝散加陳皮半夏投与による低K血症の比較
3. 学会等名 第67回日本東洋医学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 嶋田沙織、本間真人
2. 発表標題 低アルブミン血症は抑肝散製剤による低K血症のリスク因子である
3. 学会等名 第37回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 加藤士郎 編集	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 260
3. 書名 臨床力をアップする漢方	

〔産業財産権〕



[ その他 ]

Liquorice-induced hypokalaemia  
<http://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/7/6/e014218.full.pdf>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----