

原著

甘草の使用量と偽アルドステロン症の頻度に関する文献的調査

萬谷 直樹^a 岡 洋志^a 佐橋 佳郎^b
鈴木 理央^{ac} 綾部 原子^a 鈴木まゆみ^a
神山 博史^{ad} 長田 潤^e 木村 容子^f
伊藤 隆^f

- a ベイサイドクリニック, 神奈川県, 〒220-0005 横浜市西区南幸2-20-11
b 福島県立医科大学会津医療センター漢方医学講座, 福島, 〒969-3492 会津若松市河東町谷沢前田21-2
c 横浜賀市立市民病院形成外科, 神奈川県, 〒240-0195 横浜市長坂1-3-2
d 横浜市立大学大学院医学研究科分子内分秘・糖尿病内科学, 神奈川県, 〒236-0004 横浜市金沢区福部3-9
e 済生会横浜市南都病院糖尿病内分泌内科, 神奈川県, 〒234-8503 横浜市港南区港南台3-2-10
f 東京女子医科大学東洋医学研究所, 東京, 〒114-0014 北区田端1-21-8

Relationship Between Incidence of Pseudoaldosteronism and Daily Dose of Glycyrrhiza : Review of the Literature

Naoki MANTANI^a Hiroshi OKA^a Yoshiro SAHASHI^b
Ayao SUZUKI^{ac} Motoko AYABE^a Mayumi SUZUKI^a
Hirosaki KAMIYAMA^{ad} Ururu OSADA^e Yoko KIMURA^f
Takashi ITO^f

- a Bayside Clinic, 2-20-11 Minamisaiwai Nishi-ku, Yokohama, Kanagawa 220-0005, Japan
b Department of Kampo Medicine, Aizu Medical Center, Fukushima Medical University, 21-2 Maeda Tanisawa, Kawahigashimachi, Aizuwakamatsu, Fukushima 969-3492, Japan
c Department of Plastic Surgery, Yokosuka City Hospital, 1-3-2 Nagasaka, Yokosuka-shi, Kanagawa 240-0195, Japan
d Department of Endocrinology & Metabolism, Yokohama City University School of Medicine, 3-9 Pukura, Kanazawa-ku, Yokohama, Kanagawa 236-0004, Japan
e Department of Endocrinology & Metabolism, Saiseikai Yokohamashi Nanbu Hospital, 3-2-10 Konandai, Konan-ku, Yokohama, Kanagawa 234-8503, Japan
f Institute of Oriental Medicine, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine, 1-21-8 Tabata, Kita-ku, Tokyo 114-0014, Japan

Abstract

Incidence of glycyrrhiza-induced pseudoaldosteronism is not well understood. We examined relationships between pseudoaldosteronism incidence and daily glycyrrhiza dose in previous clinical studies. The incidence in patients administered glycyrrhiza 1 g/day was 1.0% (mean). The incidence with 2 g/day, 4 g/day and 6 g/day were 1.7% (mean), 3.3% and 11.1% (mean), respectively. Thus a dose-dependent trend toward pseudoaldosteronism incidence was suggested by previous literature.

Key words : glycyrrhiza, pseudoaldosteronism, incidence, dose

要旨

甘草による偽アルドステロン症の頻度については十分にわかっていない。われわれは甘草の1日量と偽アルドステロン症の頻度の関係について、過去の臨床研究を調査した。甘草を1日1g使用した患者での偽アルドステロン症の頻度は1.0% (平均)であった。1日2g, 4g, 6gでの頻度はそれぞれ1.7% (平均), 3.3%, 11.1% (平均)であった。過去の文献において、偽アルドステロン症発症頻度の用量依存的な傾向が示唆された。

キーワード : 甘草, 偽アルドステロン症, 頻度, 使用量

緒言

過去の文献では、甘草による偽アルドステロン症

は、個人の体質が問題であり、「発症しやすい個体であれば甘草の使用量に関係なく生じうる」という

記載もみられた。

しかし、甘草含有量が1日2.5g以上のエキス剤と2.5g以下のエキス剤では添付文書での記載内容が異なっており、現在では偽アルドステロン症の発症が甘草の使用量に影響されることが広く知られてきている。われわれも、偽アルドステロン症を発症した患者の甘草服用量を減らしたところ同症が消失した2例を経験し、同症の発症が用量に依存することを報告した¹⁾。

薬剤の副作用についてはその頻度が重要であるが、甘草による偽アルドステロン症の頻度を求めるのであれば、使用量を考慮した調査でなければ意味がない。単純に「大黄による下痢の頻度は20%である」と言ってみても意味がないと同じである。甘草の量にふれないで、「(偽アルドステロン症の)頻度は0.3%程度である」とだけ記している総説²⁾もみられる。

他の論文をさがしても、甘草の具体的な使用量と偽アルドステロン症の頻度をテーマにした論文は少ない。厚生労働省の医薬副作用疾患別対応マニュアル³⁾でも、個々の漢方薬について「偽アルドステロン症および低K血症の発現頻度：頻度不明」と記されている。今回われわれは、過去の文献を整理し、甘草の用量ごとに偽アルドステロン症の頻度を推測値として出すことを試みた。

対象と方法

偽アルドステロン症の総説、EBM漢方(医歯薬出版)、医学中央雑誌、MEDLINEを使用し、甘草含有漢方薬についての臨床的集積研究を調査し、甘草の内服量と偽アルドステロン症でみられる症状である低カリウム(K)血症、血圧上昇、浮腫の発症例数が記載されている文献を整理した。

各論文において、母集団の患者数、服用期間および平均年齢、偽アルドステロン症の症状の発症例数について記載されている範囲で調査した。

副作用の頻度を求めるために、1日4g未満の甘草を使用した研究については100例をこえるものを対象とした。1日4g以上の甘草を使用した研究については、副作用の頻度がより高いことが予想されるため10例をこえる論文を対象とした。

また、偽アルドステロン症は、通常1〜2週以上の内服で発症するとされており、甘草1日4g未満の研究については内服日数が2週間をこえるもの

を対象とした。1日4g以上の論文については、2週未満の内服期間でも偽アルドステロン症が発症することが本問により報告されているため⁴⁾、調査期間が2週間の文献や内服期間が一定でない村上らの論文⁵⁾も調査対象とした。

除外する文献としては、用量依存性を調査目的とした論文であっても、各群の平均血圧や平均K値のみを観察しているものは、頻度を求めることができないため除外した。低K血症を来す他の薬物が併用されている論文や、低K血症の解釈が独特のもの⁶⁾は除外した。漢方薬の内服量が記載されていない調査研究⁷⁾、エキス剤の投与量が1日2包ないしは3包など患者によって服用量が異なるもの⁸⁾、体重1kgあたり何gという使用量が記載されている論文は除外し、急性腹証や感冒などへの短期の効果のみをみた論文や、投与経路が内服ではない研究も除外した。

また、研究の施行にあたり副作用の観察項目が決められていないなど、偽アルドステロン症の観察が不十分と考えられた研究は除外した。低K血症の発症件数が1、血圧上昇の件数が1とだけ記されている論文⁹⁾は、副作用がおこったのが1例なのか2例なのか不明のため除外した。「検査値異常」欄に血圧上昇2例と記載され、「副作用」欄には血圧上昇1例と記載されている論文¹⁰⁾も除外した。副作用の観察項目が定められていても、実際の測定が半数以下でしか行われていない論文¹¹⁾も除外した。

抗癌剤と漢方薬の併用療法を調査した大原らの論文¹²⁾や、大腸癌患者に抗癌剤と漢方薬を併用したHosokawaらの論文¹³⁾は、食欲不振による血清カリウム値低下や、低アルブミン血症による浮腫の影響も考えられるため、除外した。

結果

検索しえた範囲で、今回の調査条件に合う研究論文は9文献^{14)~22)}(10対象)みられた(表1)。村上らの論文⁹⁾以外の8文献が、prospectiveな調査であった。芍薬甘草湯の論文では、偽アルドステロン症の発症に注意が払われていたが、甘草2g以下の製剤の論文では、偽アルドステロン症について関心がなく対象から除外された論文も多かった。

偽アルドステロン症でみられる浮腫、低K血症、血圧上昇の頻度は、甘草1g内服で0.5~1.7%、2gで1.7% (2文献とも1.7%)、4gで3.3%、6gで