

漢方製剤による低カリウム血症、 偽アルドステロン症

医薬情報委員会
フレアボイド報告評価小委員会

今回のフレアボイド広場は、漢方製剤による「低カリウム血症」「偽アルドステロン症」をキーワードに取り上げました。事例1は小青竜湯による低カリウム血症・偽アルドステロン症、事例2は半夏瀉心湯と十全大補湯の併用による低カリウム血症、事例3は芍薬甘草湯による偽アルドステロン症の例です。

漢方製剤のなかでもカンゾウ（甘草）を含有する製剤は、低カリウム血症に注意する必要があります。その機序として、カンゾウ含有のグリチルリチン酸が生理的副腎皮質ホルモンであるコルチゾールをコルチゾンに変換する酵素を阻害し、増加したコルチゾールが尿細管の鉍質コルチコイド受容体に作用してナトリウムの再吸収を促進させ、カリウム排泄を増加させるため低カリウム血症を生じやすくなると考えられています。低カリウム血症が著明になると、①心伝導系および心収縮力に影響が現れ不整脈が生じやすくなり、②ミオパチーによるクレアチニンキナーゼ（CK）値の上昇、③消化器系への影響として平滑筋融解のための麻痺性腸閉塞、④腎臓への影響として尿の濃縮力が障害され多尿傾向となります。

また、偽アルドステロン症は、高血圧、低カリウム血症、代謝性アルカローシス、低カリウム血症性ミオパチーなどの原発性アルドステロン症様の症状・所見を示しますが、血漿アルドステロン濃度（PAC）はむしろ低下する症候群です。低カリウム血症を伴う高血圧症を示すことから、低カリウム血症性ミオパチーによると思われる四肢の脱力と、血圧上昇に伴う頭重感などが主な症状となります。詳細は、厚生労働省より「重篤副作用疾患別対応マニュアル：偽アルドステロン症」が公表されているので、医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）にて確認することができますので、参考にして下さい。

医療用漢方製剤148品目のなかで、カンゾウを含有しているものは109処方あります。これらの製剤の基となるカンゾウの1日量は1.0～8.0gで、グリチルリチン酸40～320mgに相当します。特に、カンゾウの量が2.5g（グリチルリチン酸100mg）を超える製剤については、低カリウム血症を発現しやすくなるので注意が必要です。1日量としてカンゾウを2.5g以上含有する製剤は、低カリウム血症のある患者には禁忌となっています。

フレアボイド広場を読まれている方で、「漢方薬には副作用がない」と思われている方はいないと思いますが、患者さん達のなかにはこのような考え方が根強く残っているようです。漢方製剤は、一般用医薬品としても多数発売されています。低カリウム血症の副作用を見落とさないためにも、今回の事例を参考にしていただくと幸いです。

◆事例1

薬剤師のアプローチ：

小青竜湯内服中、徐々にカリウム値低下あり精査入院。前立腺がんが疾患の関与は否定的。抗利尿ホルモン（以下、ADH）など正常域であることより、偽アルドステロン症を疑い小青竜湯を中止した。カリウム製剤補充により改善傾向ではあったが、被偽薬の中止も本質的な改善に大きく寄与したと考えられる。

回避した不利益：偽アルドステロン症、低カリウム血症
患者情報：80歳代、男性

肝機能障害（－）、腎機能障害（－）、副作用歴（－）、アレルギー歴（－）

原疾患：前立腺がん

処方情報：

小青竜湯 5g/日 使用期間不明（気管支炎）

ビカルタミド錠 1錠/日（前立腺がん）

酸化マグネシウム 3g/日（下剤）

臨床経過：

9/28 血清K値3.4mEq/L

11/2 血清K値3.0mEq/L

12/8 血清K値2.5mEq/L

1/4 血清K値2.1mEq/L

1/19 血清K値2.0mEq/L

K値低下にて改善がみられないため、精査入院。K製剤点滴静注開始、補液行う。

1/20 尿量3,500mL。尿量多いため、抗利尿ホルモン測定。

1/26 【薬剤師】低カリウム血症であり、小青竜湯を他院からの持参薬として服用中のため甘草による偽アルドステロン症を疑い、中止を

医師に提案。

1/30 血清K2.6mEq/L, ADH値1.7

《薬剤師のケア》

小青竜湯は抗アレルギー作用があると言われており、感冒症状、アレルギー性鼻炎、気管支喘息の症例などに汎用される漢方製剤で、一般用医薬品としての販売もあります。1日量9.0gに対してカンゾウを3.0g含有しているため、低カリウム血症のある患者に対して禁忌の記載があります。この事例は小青竜湯5.0g/日を服用していますので、カンゾウは約1.7g/日となる計算です。血清中のカリウム値は3.6~5.0mEq/Lぐらいが基準となりますので、かなり低い値を示していました。薬剤師により、小青竜湯と低カリウム血症の関連を明らかにすることができた事例です。本症例の報告者によれば、カリウム製剤補充も改善要因の1つと考えられるが、被偽薬中止が本質的な改善要因であったと報告されています。

◆事例2

薬剤師のアプローチ：

半夏瀉心湯と十全大補湯の併用により血清K値が低下。薬剤師の早期対応により、更なる低カリウム血症の悪化を防ぐことができた。

回避した不利益：低カリウム血症

患者情報：30歳代，男性

肝機能障害（-），腎機能障害（-），副作用歴（-），アレルギー歴（-）

原疾患：心房中隔欠損，三尖弁閉鎖不全

処方情報：

| | | |
|--------|--------|-------------------------|
| 半夏瀉心湯 | 7.5g/日 | 7/22~25（悪心） |
| 十全大補湯 | 7.5g/日 | 7/22~25 （体力低下，食欲不振等） |
| フロセミド錠 | 10mg/日 | 7/22~24（利尿） |

臨床経過：

7/20 心房中隔欠損閉鎖術＋三尖弁形成術施行。

7/22 フロセミド，半夏瀉心湯，十全大補湯処方，血清K値3.8mEq/L。

7/23 血清K値3.4mEq/L

7/24 フロセミド錠中止，血清K値3.4mEq/L。

7/25 半夏瀉心湯，十全大補湯処方継続。ICUから一般病棟へ転床。血清K値3.1mEq/L。

【薬剤師】 医師に両漢方製剤が低カリウム血症の原因と考えられることを説明し，中止を提案。医師はただちに半夏瀉心湯，十全大補湯中止。

血清K値4.3mEq/Lに回復。

《薬剤師のケア》

半夏瀉心湯は胃内容物排出促進作用があると言われており，悪心，消化不良，神経性胃炎の症例などに汎用される漢方製剤で，一般用医薬品としての販売もあります。1日量7.5gに対してカンゾウを2.5g含有しているため，低カリウム血症のある患者に対して禁忌の記載があります。十全大補湯は体力低下，疲労回復，食欲不振などに汎用される漢方製剤で，こちらも一般用医薬品としての販売もあります。1日量7.5gに対してカンゾウを1.5g含有しています。

併用した漢方薬の服用により徐々に血清K値が下がってきたため，薬剤師が医師に原因薬剤の中止の可否確認を行い，両製剤が中止となりました。漢方製剤の服用3日目で薬剤師が低カリウム血症に気が付いたために，更なる低カリウム血症の悪化を防ぐことができた事例です。

◆事例3

薬剤師のアプローチ：

芍薬甘草湯による偽アルドステロン症を発見し，その遷延化を防止。

回避した不利益：偽アルドステロン症

患者情報：70歳代，男性

肝機能障害（-），腎機能障害（-），副作用歴（-），アレルギー歴（-）

原疾患：肝硬変

合併症：脳梗塞，糖尿病

処方情報：

| | |
|----------------------------|-----------|
| 芍薬甘草湯 | 7.5g/日 |
| 平成16年12月頃~17年9月5日（こむら返り予防） | |
| 塩化カリウム錠 | 600mg/日 |
| アスピリン腸溶錠 | 100mg/日 |
| ファモチジン口腔内崩壊錠 | 20mg/日 |
| 臭化ジスチグミン錠 | 10mg/日 |
| 塩酸アミトリプチリン錠 | 20mg/日 |
| 塩酸テラゾシン錠 | 1mg/日 |
| ウルソデオキシコール酸錠 | 300mg/日 |
| メコバラミン錠 | 1,500μg/日 |
| メキタジン錠 | 6mg/日 |
| インスリン製剤 | |

臨床経過：

6/27 脳梗塞にて入院

8/30 患者本人より担当医へ「薬剤師による服薬指導」を希望する申し出あり。

【薬剤師】 カルテより薬歴・病歴・検査値・病状等を確認し患者本人に面談。その結果，高

血圧 (180/90)・浮腫・低カリウム血症 (血清K値3.1mEq/L)の状態にあること、芍薬甘草湯7.5g/日、塩化カリウム錠600mg/日を以前から服用していることを確認。なお、入院中に脳梗塞を再発したため降圧剤は中止しており、芍薬甘草湯はこむら返りの予防目的投与であった。

8/31 【薬剤師】 薬歴・検査値をさらにチェックし、芍薬甘草湯は平成16年12月頃から服用していること、平成16年11月以前の血清K値は4.0mEq/L以上であるが、芍薬甘草湯服用開始後、平成17年1月11日には3.4mEq/Lに低下しており、その後、現在まで3.5mEq/L以下が続いていることを確認。甘草による偽アルドステロン症を疑った。また、芍薬甘草湯が漫然と投与されていることから、担当医は薬剤剤性偽アルドステロン症の可能性を見落としている可能性が考えられた。その理由として、患者は肝硬変であり、むくみは肝硬変による低アルブミン血症が原因と考えていると推察した。

9/1 【薬剤師】 甘草による偽アルドステロン症の可能性を担当医に説明し、レニン活性・アルドステロン濃度測定と芍薬甘草湯の中止を提案。

9/5 芍薬甘草湯中止、フロセミド20mgの投与開始。血清K値3.1mEq/L。

9/8 検査結果判明：アルドステロン (臥位) 10pg/mL, レニン活性 (臥位) 0.3ng/mL・hr, 偽アルドステロン症と判断。

9/12 血清K値3.3mEq/L, フロセミド40mgへ増量。

9/13 むくみ改善傾向。

9/16 低タンパク血症改善目的でイソロイシン・ロイシ

ン・バリリン顆粒投与開始。

9/20 血清K値3.6mEq/L

9/27 フロセミド40mg/日投与にもかかわらず、血清K値4.0mEq/Lと改善。

10/3 血清K値4.0mEq/L, 血清アルブミン2.0g/dL。依然として低アルブミンであるが、フロセミド投与と芍薬甘草湯中止によってむくみは改善傾向。

《薬剤師のケア》

芍薬甘草湯は筋疲労抑制作用があると言われており、急激に起こる筋肉 (主に下肢) の痙攣 (こむら返り) に対して処方される漢方製剤で、一般用医薬品としての販売もあります。低カリウム血症のある患者に対して禁忌の記載もあり、1日量7.5gに対してカンゾウ6.0gと多量に含有する製剤です。

本事例は、もともと脳梗塞での入院でしたが肝硬変を合併していました。患者本人より服薬指導の希望があり、薬剤師がかかわることになりました。患者の訴えは「むくみをなんとかしてほしい」とのことでした。医師の視点は肝硬変による低アルブミン血症がむくみの原因でしたが、薬剤師はカンゾウによる偽アルドステロン症を疑い処方中止を提案し、更なる悪化を防ぐことができ、患者の悩みを解消することに貢献することができた事例です。

芍薬甘草湯は、漢方製剤の中では唯一、用法および用量に関連する使用上の注意の項に「本剤の使用にあたっては、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること」との記載があります。従って、本事例のように漫然と使用されることは避けなければならない製剤です。

参考文献

- 1) 猿田享男 監修：カンゾウ (甘草) 含有医療用漢方製剤による低カリウム血症の防止と治療法、日本漢方生薬製剤協会。
- 2) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 偽アルドステロン症、平成18年11月版。