

症例報告

認知症の周辺症状と帯状疱疹後神経痛の治療目的に使用した抑肝散により低カリウム血症を示した2症例

佐渡総合病院、薬剤部；薬剤師¹⁾、循環器科；医師²⁾、
真野みずほ病院、精神科；医師³⁾、薬剤部；薬剤師⁴⁾

本間多津子¹⁾、真木山八城²⁾、中村 博¹⁾、天金 秀樹³⁾、
石川 昭子⁴⁾、馬嶋 克俊⁴⁾

背景：認知症の周辺症状には、比較的副作用が少ないという認識の下で漢方製剤の抑肝散を処方されることがある。甘草含有製剤である抑肝散には、低カリウム血症、偽アルドステロン症や循環器症状等の様々な副作用の報告がある。今回、低カリウム血症を発現した2症例について臨床経過を分析、その対策法を検討し、甘草含有漢方製剤処方の際の取り組みを報告する。

症例内容：

症例1. 特定不能の認知症で抑肝散1日10gを服用中、血清カリウム値が低下、更に心電図異常(QT延長等)、浮腫が発現した。抑肝散過量投与の可能性のあることを医師に報告、その結果、抑肝散は5gに減量となり、血清カリウム値は3週間で正常化、心電図異常なし、両下肢浮腫は改善傾向、周辺症状は軽減し退院となる。

症例2. 帯状疱疹で抑肝散と桂枝加朮附湯の服用開始後、2週間後に急性心不全を発症した。この2種類の漢方薬を併用すると、甘草含有量は1日3.5gで低カリウム血症を引き起こす可能性がある旨を報告、漢方薬は中止となった。その結果、心不全は軽快、血清カリウム値は約6週間で正常化、その間自覚症状、周辺症状はみられなかった。

結論：漢方薬一覧表を作成し甘草含有の有無、含有量の表を作成した。今後、この一覧表を活用し、定期的に血清カリウム値、心電図を測定し、症状悪化や低カリウム血症の重症化を未然に回避していきたい。

キーワード：認知症、周辺症状 (BPSD)、帯状疱疹後神経痛、抑肝散、甘草含有漢方製剤、副作用、低カリウム血症

背 景

認知症の周辺症状(以下BPSD)の治療には、抗精神病薬や抑肝散等の漢方製剤が処方されることが多い。特に漢方製剤は、比較的副作用が少ないという認

識の下で数多くの診療科で処方されている。しかし、抑肝散に於いては、甘草を含有しているため、偽アルドステロン症や循環器症状等の様々な副作用の報告がある。甘草の主成分は、グリチルリチン酸(以下GL)で、相互作用上、GL及びその塩類、甘草を含有する製剤、ループ利尿剤、チアジド系利尿剤との併用により、偽アルドステロン症、低カリウム血症の結果としてミオパチーが現われやすいことが知られている。

低カリウム血症のメカニズムは、GLが大量に摂取されると、腎尿細管に於いて、2型の11β水酸化ステロイド脱水素酵素が阻害される。それによって増加したコルチゾールが尿細管の鉱質コルチコイド受容体に働いて、ナトリウムの再吸収、カリウムの排泄を促進し、低カリウムを起しやすくと考えられている。低カリウム血症が顕著になると、循環器(心伝導系及び心収縮力が影響され、不整脈が生じやすくなり、心不全を発症)やミオパチー(クレアチニンキナーゼが上昇すると、横紋筋融解症を発症)、腎臓(尿細管の空胞変性、間質の線維化、尿細管の萎縮が生じ、尿の濃縮力が障害され、多尿となる)や消化器系(消化管運動が抑制され、平滑筋融解のため麻痺性腸閉塞を発症)への影響があるとされている(1-6)。

今回、低カリウム血症を起こした2症例について臨床経過を分析し、その対策法を検討、甘草含有漢方製剤処方の際の取り組みを報告する。

症 例

【症例1】

患者は75歳、女性、診断名は特定不能の認知症、主訴は両下腿浮腫、既往歴は糖尿病と高血圧症である。臨床経過は、2009年12月の退院処方ではトラゾドン25mg就寝前、他病院よりバルサルタン80mg、エナラプリル5mg、アムロジピン5mg、グリメピリド1mg服用中。2010年6月にはリスベリドン1mLが処方され、他病院よりBPSD治療目的として抑肝散10g、他内科治療薬としてバイアスピリン100mg、イブジラストカプセル30mg、ナテグリニド270mgが追加されていた。同年9月には、QT延長でリスベリドンは0.5mLに減量、両下肢浮腫重度で転倒にて右眉顔面打撲で皮下血腫を認めるが、その後一旦退院となる。再入院の際、前回入院時に浮腫みが診られ、血清カリウム値が

3.4mEq/Lで低下傾向であったことを報告し、被疑薬である抑肝散の調節を提案した。その後11月には、トラゾドン75mgに増量、抑肝散は10gから5gに減量した結果、血清カリウム値は3.0mEq/Lから4.5mEq/Lに約3週間で正常化した(図1)。その後、両下腿浮腫は軽快、周辺症状はなく疎通も可能となり、施設入所の為12月に退院となる。

【症例2】

患者は87歳、男性、診断名は急性心不全、既往歴は陳旧性心筋梗塞、排尿障害、老人性白内障である。佐渡総合病院循環器内科でフォロー中、ランソプラゾール15mg、アスピリン100mg、プラバスタチン10mg、エナラプリル5mg、ミヤリサン3gを服用中であった。2011年6月20日頃、帯状疱疹にて近隣の診療所で抑肝散7.5g、桂枝加朮分附湯7.5gが処方され内服開始したところ、同年7月4日急に胸痛、呼吸苦出現し、急性心不全にて当院救急搬送された。この時、血清カリウム値は3.8mEq/Lであったが、低カリウム血症を助長する可能性があるとして漢方薬2種類は中止し、7月5日よりカルベジロール1.25mg、アゼルニジピン16mg、アゾセミド60mgを内服開始となった。その後、血清カリウム値は2.88mEq/Lで低下していたが、血圧上昇、浮腫等の自覚症状はなく、症状改善により漢方薬は中止のまま同年7月13日には退院となる。

抗アルドステロン薬やカリウム製剤を投与せずに経過観察したところ、6週間後には4.52mEq/Lに正常化した(図2)。

考 察

甘草含有漢方製剤、又甘草含有量 (GL含有量) を把握する為に採用の漢方薬一覧表を作成した。佐渡総合病院では漢方製剤の採用は51品目あり、そのうち33品目甘草が含まれ、採用薬品の約7割が甘草含有漢方薬を占めていた。その一覧表によると、甘草の含有量は、1日あたり1.0~6.0gで漢方製剤によって含有量に幅があり、抑肝散の含有量は1.5gで比較的小さい事が把握できた(表1)。

低カリウム血症のリスク因子は、統計では男:女=1:2で女性の発症が多く、全体の80%が50~80歳代である。更に低身長、低体重等体表面積が少ない高齢者では通常1日あたり2.5gを超えると、低カリウム血症を起こしやすいとされている(2,5)。また、副作用の好発時期は、3ヶ月以内に発症したものが約40%を占め、服用開始後10日以内の早期に発症したもののから、数年以上に発症したものであり服用期間と発症との間に一定の傾向は認められない。(2-4)

症例1では抑肝散10gに対し甘草含有量が2gで治療域内であったが、結果として低カリウム血症の進行に伴い浮腫や四肢の脱力による転倒、心電図の異常を起こした。症例2では、桂枝加朮分附湯と抑肝散の総甘草含有量は3.5gで過量投与であり、心不全を惹起し、2剤の漢方薬を中止後、遅発性の低カリウム血症を引き起こした。

よって、漢方薬一覧表を作成し、甘草含有漢方薬及びその含有量を把握することで、低カリウム血症による更なる症状悪化を防止することができた。また対処後も、高血圧や心不全に対してサイアサイド剤やルー

ブ利尿剤が投薬されていることを念頭におき、症状の経過観察、定期的に検査値のチェックや心電図測定が重要であると考ええる。

結 論

今後は、患者の薬歴聴取から、医薬品のみならず、医薬品に含まれる添加物、例えば肝不全治療薬のアミノ酸配合剤、甘味料や仁丹等の一般薬品やサプリメント等も把握し、甘草の摂取過多にならないように注意していきたい。

文 献

1. 川邊博史、猿田享男. アルドステロン症. 循環科学 1996; 16: 224-7.
2. 日本病院薬剤師会編. 偽(性)アルドステロン症. 重大な副作用回避のための服薬指導情報集(第1集). 東京: 薬業時報社; 1997. 53-57頁.
3. グリチルリチン酸等による偽アルドステロン症. 厚生労働省医薬品副作用情報. No29 1978年2月.
4. 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. 和漢医薬学学会誌 1991; 8: 1-22.
5. 入江正洋、十川博、木原廣美、他. 神経症性うつ病に併発したグリチルリチン少量投与による偽アルドステロン症の1例. 内科 1992; 69: 795-9.

英 文 抄 録

Case report

Two cases with hypokalemia by Yokukansan of Chinese herbal drug prescribed for the peripheral symptom of dementia and the postherpetic neuralgia

Sado General Hospital, Department of pharmacy; pharmacist¹, Medical office; cardiologist², Mano-Mizuho Hospital, Medical office; psychiatrist³, Department of pharmacy; pharmacist⁴
Tatuko Honma¹, Yashiro Makiyama², Hiroshi Nakamura¹, Hideki Amagane³, Syouko Ishikawa⁴, Katutoshi Majima⁴

Background: Yokukansan of the Chinese drug was easily prescribed for peripheral symptom of the dementia without the recognition of its side effects. Chinese drugs contained licorice, e.g. Yokukansan, has various side effects such as hypokalemia, pseudoaldosteronism, or the cardiovascular symptom. We analyzed 2 cases that developed hypokalemia after licorice prescription, and made a list of licorice-contained preparations as the prevention.

Case report:

Case 1. Yokukansan of Chinese drug 10g/day was prescribed for dementia of the identification inability. She developed serum hy-

hypokalemia, prolonged QT in electrocardiogram, and edema. After reducing prescription to 5 g/day, these troubles were improved for 3 weeks.

Case 2. Acute heart failure developed after taking Yokukansan and Keishikajutubuto for herpes zoster two weeks later. The total daily dose of licorice was estimated to 3.5 g/day. On the 6th week after cessation of drugs, heart failure was relieved, and the serum potassium level was normalized.

Conclusion: We make the list of Chinese medicine containing licorice, which is useful to prevent the side effects of the aggravation of symptoms and hypokalemia.

Key words: dementia, peripheral symptom (behavioral and psychological symptom of dementia, BPSD), postherpetic neuralgia, Yokukansan of Kampo medicine, Chinese herbal drug, licorice-contained Chinese drug, side effect, hypokalemia

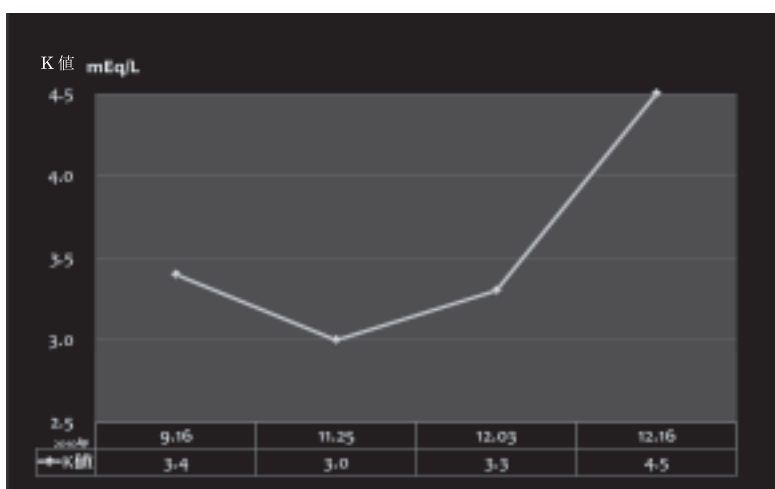


図1. 症例1. 抑肝散減量によるK値の推移

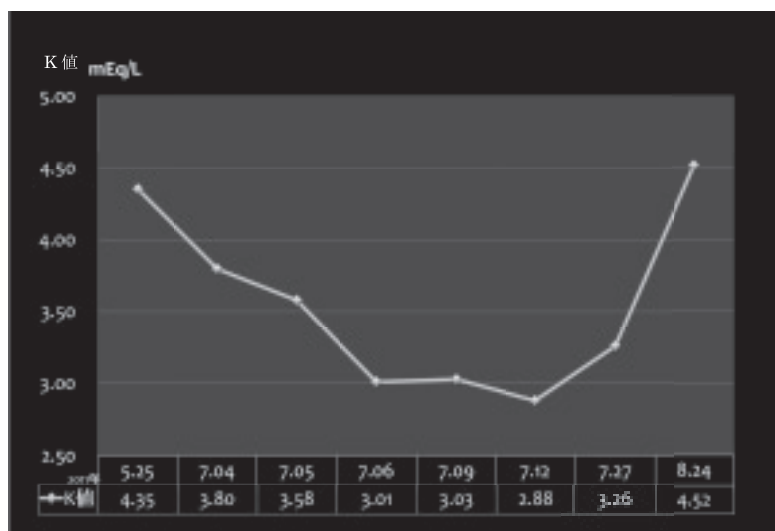


図2. 症例2. 漢方薬中止によるK値の推移

表1. 当院頻用漢方薬及び甘草含有量の一覧表

通し番号	甘草の有無	商品番号	漢方薬一覧		1日量(g)	甘草量(g)/日	処方量(g)	甘草量(g)	症例1	症例2
			薬品名	読み仮名						
1	○	No.1	葛根湯	カクコントウ	7.5	2.0		-	-	-
2	○	No.6	十味敗毒湯	ジュウミハイドクトウ	7.5	1.0		-	-	-
3	×	No.7	八味地黄丸	ハチミジオウガン	7.5			-	-	-
4	○	No.9	小柴胡湯	ショウサイコトウ	7.5	2.0		-	-	-
5	×	No.12	柴胡加竜骨牡蛎湯	サイコカリユコツボレイトウ	7.5			-	-	-
6	○	No.14	半夏瀉心湯	ハンゲシャシントウ	7.5	2.5		-	-	-
7	×	No.15	黄連解毒湯	オウレンゲドクトウ	7.5			-	-	-
8	×	No.16	半夏厚朴湯	ハンゲコウボクトウ	7.5			-	-	-
9	×	No.17	五苓散	ゴレイサン	7.5			-	-	-
10	○	No.18	桂枝加朮附湯	ケイシカジュツフトウ	7.5	2.0		-	-	7.5 2.0
11	○	No.19	小青竜湯	ショウセイリュウトウ	9.0	3.0		-	-	-
12	○	No.20	防己黄耆湯	ボウイオウキトウ	7.5	1.5		-	-	-
13	×	No.23	当帰芍薬散	トウキシャクヤクサン	7.5			-	-	-
14	○	No.24	加味逍遙散	カミショウヨウサン	7.5	1.5		-	-	-
15	×	No.25	桂枝茯苓丸	ケイシカブクリョウガン	7.5			-	-	-
16	○	No.26	桂枝加竜骨牡蛎湯	ケイシカリユコツボレイトウ	7.5	2.0		-	-	-
17	○	No.29	麦門冬湯	バクモンドウトウ	9.0	2.0		-	-	-
18	×	No.30	真武湯	シンフトウ	7.5			-	-	-
19	○	No.32	人參湯	ニンジントウ	7.5	3.0		-	-	-
20	○	No.34	白虎加人參湯	ビヤッコカニンジントウ	9.0	2.0		-	-	-
21	×	No.37	半夏白朮天麻湯	ハンゲビャクジュツテンマトウ	7.5			-	-	-
22	○	No.38	当帰四逆加呉茱萸生姜湯	トウキシキヤクゴシユエシヨウキョウトウ	7.5	2.0		-	-	-
23	○	No.39	苓桂朮甘湯	リョウケイジュツカントウ	7.5	2.0		-	-	-
24	×	No.40	猪苓湯	チョレイトウ	7.5			-	-	-
25	○	No.41	補中益気湯	ホチュウエキキトウ	7.5	1.5		-	-	-
26	○	No.43	六君子湯	リクンシントウ	7.5	1.0		-	-	-
27	○	No.47	釣藤散	チョウトウサン	7.5	1.0		-	-	-
28	○	No.48	十全大補湯	ジュゼンタイホトウ	7.5	1.5		-	-	-
29	○	No.52	薏苡仁湯	ヨクイニントウ	7.5	2.0		-	-	-
30	○	No.54	抑肝散	ヨクカンサン	7.5	1.5		10	2.0	7.5 1.5
31	×	No.57	温清飲	ウンセイイン	7.5			-	-	-
32	○	No.58	清上防風湯	セイジョウボウフウトウ	7.5	1.0		-	-	-
33	○	No.60	桂枝加芍薬湯	ケイシカシャクヤクトウ	7.5	2.0		-	-	-
34	○	No.61	桃核承気湯	トウカクジョウキトウ	6.0	1.5		-	-	-
35	○	No.62	防風通聖散	ボウフツツショウサン	7.5	2.0		-	-	-
36	○	No.68	芍薬甘草湯	シャクヤクカンゾウトウ	7.5	6.0		-	-	-
37	○	No.84	大黃甘草湯	ダイオウカンゾウトウ	7.5	2.0		-	-	-
38	○	No.90	清肺湯	セイハイトウ	9.0	1.0		-	-	-
39	○	No.96	柴朴湯	サイボクトウ	7.5	2.0		-	-	-
40	×	No.100	大建中湯	ダイケンチュウトウ	15.0			-	-	-
41	○	No.106	温経湯	ウンケイトウ	7.5	2.0		-	-	-
42	×	No.107	牛車腎気丸	ゴシャジンキガン	7.5			-	-	-
43	○	No.108	人參養栄湯	ニンジンヨウエイトウ	7.5	1.0		-	-	-
44	×	No.112	猪苓湯合四物湯	チョレイトウゴウシモツトウ	7.5			-	-	-
45	×	No.113	三黄瀉心湯	サンオウシャシントウ	7.5			-	-	-
46	○	No.114	柴苓湯	サイレイトウ	9.0	2.0		-	-	-
47	×	No.121	三物黄芩湯	サンモツオウゴントウ	7.5			-	-	-
48	×	No.126	麻子仁丸	マシニンガン	6.0			-	-	-
49	○	No.134	桂枝加芍薬大黃湯	ケイシカシャクヤクダイオウトウ	7.5	2.0		-	-	-
50	×	No.135	茵陳蒿湯	インチンコウトウ	7.5			-	-	-
51	○	No.137	加味帰脾湯	カミキヒトウ	7.5	1.0		-	-	-
						総含有量(g)	0.0	2.0	3.5	

○：甘草含有漢方薬 ×：甘草を含有していない漢方薬

(2013/12/26受付)