

論 文 概 要

○ 論 文 題 目

抑肝散製剤投与による低カリウム血症の発症要因に関する研究

○ 指 導 教 員

人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 本間 真人 教授

筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻

嶋田 沙織

目的:

甘草を含有する漢方薬では、副作用として偽アルドステロン症(偽ア症)が問題となる。低カリウム(K)血症と高血圧を主症状とする本副作用は、一般的に甘草含有量が 2.5 g/日以上 of 漢方薬で発症頻度が高まると言われている。

抑肝散製剤(抑肝散:YK、抑肝散加陳皮半夏:YKCH)は甘草を含む漢方薬であり、認知症患者の周辺症状(幻覚、抑うつ、攻撃的言動など)改善や、周術期せん妄の予防・治療を目的として高齢者に対する使用が急増している。甘草含有量が少ないため(1.5 g/日)、YK 製剤による偽ア症の発症頻度は低いと考えられてきたが、その初期症状である低 K 血症の発症頻度は甘草含有量高い芍薬甘草湯(6.0 g/日)匹敵すると指摘されている。このことは YK 製剤による低 K 血症発症に甘草含有量以外の要因が関与していることを示唆している。

そこで本研究では、YK 製剤で問題となる偽ア症の初期症状である低 K 血症に着目し、YK 製剤の使用対象と使用方法(長期投与や併用薬剤)がその発症に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。第 1 章では YK 製剤投与患者を対象に、低 K 血症の発症率とリスク因子を解析し、第 2 章では第 1 章で明らかにされたリスク因子のうち低アルブミン(Alb)血症について、主として周術期せん妄に対する予防・治療における YK 製剤使用と低 K 血症の発症との関連を検討した。

【第1章】

対象と方法:

筑波大学附属病院において、2007 年 3 月から 2016 年 1 月までに、BPSD やその他の精神症状のために YK 製剤を投与された患者 389 名(男/女:174/215、年齢:68.6±16.1 歳)を対象に、同薬の投与量・投与期間、血清 K 値を含む臨床検査値を後ろ向きに調査した。抑肝散製剤投与前に血清 K 値が 3.5 mEq/L 以下の患者と、服薬アドヒアランスが低い患者は除外した。

結果:

YK 製剤投与中、94 名(24.2%)が低 K 血症($K < 3.6$ mEq/L)を発症し(発症群)、低 K 血症発症までの期間は中央値 34 日(1-1600 日)であった。低 K 血症非発症群と比較して、発症群では YK(YKCH ではない)を投与した患者の割合が高く(91.5% vs. 80.3%, $P < 0.05$)、また減量せずに YK 製剤を 7.5 g/日で投与した患者の割合も高かった(70.2% vs. 55.3%, $P < 0.05$)。Cox 比例ハザードモデルを用いて YK 製剤投与による低 K 血症のリスク因子を調査したところ、YK の投与(YKCH ではない)、低 K 血症誘発薬(Lower potassium-inducing drugs; LPIDs)の併用、YK 製剤投与開始時の血清 K 値が 4.1 mEq/L 未満であること、投与開始時に低 Alb 血症があること、YK 製剤を減量せずに 7.5 g/日投与することが明らかとなった。

考察:

甘草含有量が少ないにも関わらず、YK 製剤投与による低 K 血症の発症頻度は予想外に高いことが明らかとなった。更に、YK 製剤投与による低 K 血症発症のリスク因子として、YKCH ではなく YK を投与していること、LPIDs を併用していること、YK 製剤投与開始時の血清 K 値が 4.1 mEq/L 未満であること、低 Alb 血症であること、減量せずに 7.5g/日投与すること

が明らかとなった。本研究において、低 Alb 血症が YK 製剤投与による低 K 血症のリスク因子となることを初めて確認した。これは、低 K 血症の原因となる甘草由来成分であるグリチルレチン酸(GA)の Alb 結合率が高いことに起因すると考えられた。

【第 2 章】

対象と方法:

第 1 章の症例に、周術期せん妄の予防・治療に YK 製剤を投与した患者(73 名)を追加した 444 名(男/女:229/215、年齢:69.6±15.7 歳)を対象とし、同様の調査を行った。ただし、LPIDs を併用している患者は除外した。

結果:

YK 製剤投与により 97 名(21.8%)が投与開始 26 日(1-1647 日)後に低 K 血症を発症した。低 K 血症発症群(男/女:44/53、72.4±13.6 歳)は、非発症群、(男/女:185/162、68.8±16.2 歳)と比較して高齢であり、女性の割合が高かった。YK の割合(YKCH でない)(発症群 vs. 非発症群: 96.9% vs. 86.7%)及び減量せずに投与(7.5 g/日)している割合(79.4% vs. 59.1%)も高かった($P<0.05$)。また、発症群では投与開始時の低 Alb 血症の割合が高く(51.5% vs. 34.6%, $P<0.05$)、周術期の投与も多かった(29.9% vs. 12.7%, $P<0.001$)。Cox 比例ハザード解析より、周術期の投与が最も大きな低 K 血症の発症要因であり、次いで YK の投与(YKCH ではない)、YK 製剤を減量せずに 7.5g/日投与すること、低 Alb 血症、YK 製剤投与開始時の血清 K 値が 4.1 mEq/L 未満であること、女性の順であった。

周術期の YK 製剤投与(73 名)では、29 名(39.7%)が低 K 血症を発症し、その 26 名(89.7%)では低 Alb 血症であった。更に、周術期の患者では、低 K 血症発症までの YK 製剤の投与期間が非周術期の患者と比較して短かった(4 日 vs. 90 日, $P<0.001$)。

考察:

YK 製剤は周術期せん妄の予防に用いる機会が増えており、その場合、低 K 血症の発症リスクが通常より高いことを確認した。周術期は低 Alb 血症をきたしやすいことから、せん妄予防を目的に YK を女性患者に投与する場合は、減量を考慮する必要があると考えられた。

結論:

YK 製剤は甘草含有量が比較的少ないにも関わらず、YK 製剤投与による低 K 血症の発症頻度は予想外に高く(24.2%)、発症までの投与日数(中央値)は 34 日であった。更に、YK 製剤投与による低 K 血症発症のリスク因子(YKCH ではなく YK を投与、LPIDs の併用、YK 製剤投与開始時の血清 K 値が 4.1 mEq/L 未満、低 Alb 血症、減量せずに 7.5g/日で投与)を同定した。複数のリスク因子を持っている認知症患者に YK 製剤を使用する場合、少なくとも 1 ヶ月に 1 回の血清 K 値の測定が必要と考えられた。

一方、周術期せん妄の予防に YK 製剤を使用した場合、低 K 血症の発症リスクは認知症に対する投与よりも高まり(39.7%)、より早期に発症した(中央値:4 日)。周術期は低 Alb 血症をきたしやすいことから、せん妄予防を目的に YK を使用する場合は、Alb 値に応じた減量や、頻繁な血清 K 値及び血圧の確認を考慮する必要があると考えられた。