

氏名	嶋田 沙織		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 9187 号		
学位授与年月	平成 31年 3月 25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	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		
主査	筑波大学教授	医学博士	兵頭 一之介
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	工藤 崇
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	矢作 直也
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	齋藤 知栄

論文の内容の要旨

嶋田沙織氏の博士學位論文は、甘草を含有する漢方薬における低カリウム血症の発症頻度と、その要因を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

（目的）甘草は、副作用として偽アルドステロン症を生じることが知られている。低K血症と高血圧を主症状とする本症は、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されている。著者は、本研究を開始するにあたり、以下のような臨床上的問題点を指摘している。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 製剤による偽アルドステロン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（市販後調査では数%）は甘草含有量高い芍薬甘草湯（6.0 g/日）に匹敵するとされている。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、著者は本研究で YK 製剤で問題となる低 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ている。著者は、第1章では YK 製剤投与患者を対象に、低 K 血症の発症頻度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）血症について着目し、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ている。両研究ともに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ことが明記されている。

【第 1 章】

（対象と方法）著者は、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、認知症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。YK 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ている。

（結果） YK 製剤投与中、94 名（24%）が低 K 血症（ $K < 3.6$ mEq/L）を発症し、低 K 血症発症までの期間は中央値 34 日（1-1600 日）を認めている。著者は、Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行い、YK 製剤投与による低 K 血症のリスク因子として、YK の投与（YKCH ではない）、低 K 血症誘発薬（利尿剤、等）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 / 日投与することの 5 つの有意な因子を明らかにした。

（考察）著者は、この結果を持って、甘草含有量が少ないにも関わらず低 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としている。更に、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としている。また、その原因として、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のではないかと考察している。

【第 2 章】

（対象と方法）著者は、次に、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、同様の調査を行っている。しかし、ここでは低 K 血症誘発薬を併用している患者は除外している。

（結果）ここでも、YK 製剤投与により、かなり高率に 97 名（22%）が投与開始 26 日（1-1647 日）後に低 K 血症を発症したとしている。多変量解析により、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 6 つの有意な危険因子を認めている。著者は、さらに最も危険度の高い周術期の詳細を示している。周術期の YK 製剤投与 73 名で 29 名（40%）が低 K 血症を発症し、その 26 名（90%）は低 Alb 血症を有していた。さらに、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、 $P < 0.001$ ）としている。

（考察）著者は、これらの結果を、以下のように考察している。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が確認できた。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。

（結論）まず、著者は、本研究において 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%）、発症までの投与日数も短い傾向であったことを述べているが、確かに、これは臨床上、重要な知見と考えられる。さらに、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 値の測定を推奨している。

また、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結論している。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究は、甘草を含有する漢方薬の副作用である低 K 血症の発症頻度と、その要因を明らかにすることを目的に、400 例を超える症例を詳細に調査した貴重な研究である。認知症などで本剤が使用されている患者において、20 数%に低 K 血症を発症し、さらに周術期には 40%に達することが明らかにされた。また、低 Alb 血症が低 K 血症発症の有意なリスク因子であることを示し、本剤投与時の開始用量の調整や、投与後の血清 K 値及び血圧測定モニタリングの重要性を指摘した実臨床に有用な論文である。

平成 31 年 1 月 7 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。