



2021年5月6日放送

漢方薬の副作用シリーズ

甘草による偽アルドステロン症 ①

日本経済大学大学院 経営学研究科 教授 **赤瀬 朋秀**

前回の総論に引き続き、今回から各論のお話をしていきたいと思います。最初に、古くて新しい甘草の副作用、偽アルドステロン症について、解説させていただきます。

甘草の副作用といえば、どなたでも偽アルドステロン症という単語が頭に浮かぶと思います。それでは、「それがいつ頃報告されたのか、そして、そのメカニズムや、発症のリスク要因について明確に説明できるか」と聞かれると自信なさげに首をかしげる方も多いのではないのでしょうか。

ずいぶん前に聞いた笑い話になりますが、とある大学病院に勤務する医師から、門前薬局で実際に行われていた“困った服薬指導”について相談をされたことがあります。その医師が言うには、「甘草が配合されている漢方薬を処方すると、門前薬局の薬剤師がもれなく誤った説明をするので困る」ということでした。さらに詳しく尋ねると、“この漢方薬には甘草が含まれているのでカリウムが低下します。だから低カリウム血症を予防するために毎日バナナを一本食べてください”と指導された患者が大勢いるとのことでした。この事例は、偽アルドステロン症という単語から、その症状の一つに低カリウム血症があるという情報につながり、したがってカリウムを補給する必要がある といった思考プロセスが、その薬剤師の頭にあったのではないのでしょうか。

しかし、この服薬指導の根本的な間違いは、偽アルドステロン症の発症の頻度、低カリウム血症の初期症状や自覚症状の説明はしているのか、さらには、当該患者さんに副作用発現

のリスク要因はあるのか、という重要な視点が抜け落ちていることではないでしょうか。また、そのような症状を自覚した場合には、一時服薬を中止して連絡してほしい という対処方法も説明すべきでしょう。

加えて申し上げますと、この薬局でバナナの服薬指導を受けた患者さんの中には、原疾患に糖尿病がある方がいて、その服薬指導のおかげでカロリーコントロールがむちゃくちゃになったという後日談まで聞かれました。

さすがに、現在はこんな説明をしている薬剤師はいないと思いますが、漢方薬の副作用について正しく理解していないと、誤った服薬指導をすることになり、それが患者さんの予後を左右することもあるわけです。それだけに、薬剤師の服薬指導は薬物療法を適正に実践する上で極めて重要であり、高い精度が求められると考えています。

さて、甘草による偽アルドステロン症ですが、その歴史は古く、1950年にLANCETに掲載された論文に、甘草エキスのデオキシコルトンに類似した作用（LIQUORICE EXTRACT WITH DEOXYCORTONE LIKE ACTION）という報告¹⁾があります。この時点では、甘草にはコルチコステロンと類似の作用が認められるということが当時から知られていたという事になります。

しかしながら、1968年にJAMAに甘草によって引き起こされた偽性アルドステロン症（Licorice-Induced Pseudo aldosteronism）として掲載された有名な論文²⁾には、食用として用いられてきた甘草によって引き起こされた血圧上昇や浮腫といった一連の症候について、「偽性の」アルドステロン症と称されていました。この論文が発表された当時は、これらの症状を呈する症候群について、単なる甘草の副作用というより、1つの疾患として認識されていたようです。

我が国においても、甘草やグリチルリチン製剤に起因する偽アルドステロン症の症例報告は同時期から散見されていました。これらの報告の中には、甘草やグリチルリチン製剤はもちろん、仁丹など、甘草が添加物として使用されていた製品の摂取によるものも含まれていました。1991年に和漢医薬学雑誌に掲載された論文³⁾に、甘草が関与する偽アルドステロン症の報告がレビューされており、1974年から1990年までに報告された75症例について解析が詳細に行われています。

その発症のメカニズムですが、当初は、甘草の成分であるグリチルリチンや、その代謝産物であるグリチルレチン酸そのものが、ミネラルコルチコイド受容体に結合することによって、アルドステロン様の作用を発揮すると考えられてきました。

しかしながら、その後の研究によって、グリチルリチンおよびグリチルレチン酸の受容体への親和性は、本来の基質であるアルドステロンと比較して著しく低く、さらにこれらの成分の実際の血中濃度では、受容体に直接結合して作用をあらわすことはないことがわかってきました。

そこで、次に着目されたのがコルチゾールをコルチゾンにと変換させる 11β -HSD という酵素です。偽アルドステロン症の発症機序を解説する前に、まずはアルドステロンおよびコルチゾールの構造や、その生理作用について簡単に解説しましょう。

アルドステロンは、副腎皮質で産生され遠位尿細管に作用するミネラルコルチコイドで、ミネラルコルチコイド受容体に作用し、ナトリウムの再吸収、カリウムの排泄に働き、体内に水分バランスを保っています。一方、コルチゾールもミネラルコルチコイド受容体に作用し、ナトリウムの再吸収、カリウムの排泄に働きますが、2型 11β -HSD によってミネラルコルチコイド受容体に作用しないコルチゾンに変換されます。

2型 11β -HSD は、Hydroxy Steroid Dehydrogenase の頭文字をとったもので、その名の通り、コルチゾールの11位に結合した-OH基からHをはずしてOの二重結合に変換させるだけの酵素ですが、これがナトリウムとカリウムのバランスを維持する、非常に重要な役割を果たしています。

血中コルチゾール濃度は、主に視床下部-下垂体-副腎軸によって制御されていますが、細胞内におけるコルチゾールの作用強度はグルココルチコイド活性化酵素、1型 11β -HSD および不活化酵素、2型 11β -HSD の活性バランスによって、精緻にコントロールされています⁴⁾。こういった酵素やコルチコイドが相互に作用しあって、細胞内のナトリウム、カリウムのバランスが保たれているというわけです。

アルドステロンの血中濃度は、コルチゾールの100~1,000分の1程度しかいないため、通常コルチゾールの存在下では、わずかなアルドステロンしか受容体と結合することができません。しかし、ミネラルコルチコイドの主な標的細胞がある腎臓などでは2型 11β -HSD がコルチゾールを非活性化することにより、アルドステロンと受容体の結合を優先させる役割を持っています。

一方、甘草の成分であるグリチルリチン、およびグリチルレチン酸は、この2型 11β -HSD を阻害する作用があり、グリチルレチン酸はグリチルリチンと比較して、その作用が200倍強いとされています⁵⁾。このことから、甘草による偽アルドステロン症は、グリチルレチン酸の2型 11β -HSD 阻害作用によるものと理解されてきました。

しかし、甘草は多くの漢方薬に含まれており、それらを服用しているすべての患者さんに偽アルドステロン症が発症しているという訳ではありません。すなわち、何らかの要因による個体差があるものと考えられてきました。この個体差について、1995年に報告された論文⁶⁾には、グリチルリチン製剤の注射剤を投与されて、偽アルドステロン症が発症した患者さんの血中から、グリチルレチン酸の3位にグルクロン酸が1分子結合した3-モノグルクロニルグリチルレチン酸が検出されたことが報告されました。さらに、発症しなかった患者さんからは、この成分が検出されなかったことから、3-モノグルクロニルグリチルレチン酸が偽アルドステロン症発症の個体差の謎を解くカギと考えられました。

このあとに報告された論文⁷⁾によると、甘草に含まれるグリチルリチンが腸内細菌でグリチルレチン酸に代謝されたのち吸収され、その後、肝臓で硫酸抱合反応を受けて GA3S (18 β -glycyrrhetyl-3-O-sulfate) という代謝産物になります。この代謝産物が、多剤耐性関連タンパク質によって胆汁中に排泄されますが、この機能が不全の時に、GA3S は血中に現れ、有機アニオントランスポーターを介して尿細管上皮細胞内にある 2 型 11 β -HSD を阻害します。この GA3S が偽アルドステロン症の真の原因物質である可能性が高いことが予想されています⁸⁾。

以上、甘草による偽アルドステロン症の発症のメカニズムは、これまでに多くの臨床家や研究者によって多数の報告がなされ、最初の報告から 50 年以上の時が経って、ようやくコンセンサスが得られようとしています。古くて新しい甘草の副作用、今後も新たな知見が報告されるのか、今後も興味深く見ていきたいと思えます。

参考文献

- 1) J. A. Molhuysen, et al : THE LANCET, SEPT.23.:381-386,1950.
- 2) Jerome W.Conn, et al : JAMA, 205:492-496, 1968.
- 3) 森本靖彦 : 和漢医薬学雑誌, 8 : 1-22, 1991.
- 4) 益崎裕章、他 : The Lipid, 23:42-48,2012.
- 5) Monder C. et al.,Endocrinol, 125:1046-1053,1989.
- 6) Kato H, et al: J Clin Endocrinol Metab, 80:1929-1933,1995.
- 7) Makino T, et al: J Pharmacol Exp, 342:297-304, 2012.
- 8) Yoshino T, et al: Arch Toxicol, 93: 3111-3119, 2019.