

## B . 医療関係者の皆様へ

### 1 . 早期発見と早期対応のポイント

偽アルドステロン症は、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る。筋力低下の進行により歩行困難、さらには起立不能となり、入院となる例が多い。初期症状に気付きながらも受診せず、起立・歩行困難になるなど重症化させてしまう例が多いため、初期症状に気付いたら、遠慮せず速やかに医師、薬剤師に相談し、指示を受けるよう指導することが大切である<sup>1)-4)</sup>。本症では、低カリウム血症によるインスリン分泌不全により、糖尿病が悪化することもある<sup>1),2),4)</sup>。

以下に、最も多いと考えられる、甘草あるいはグリチルリチン(GL)を含有する医薬品を原因として生じる場合の、偽アルドステロン症の早期発見と早期対応のポイントをまとめる。

#### ( 1 ) 副作用の好発時期

使用開始後 10 日以内の早期に発症したものから、数年以上の使用の後に発症したものまであり、使用期間と発症との間に一定の傾向は認められない。ただし、3 ヶ月以内に発症したものが約 40% を占める<sup>2),5),6)</sup>。

#### ( 2 ) 患者側のリスク因子

本邦での統計では、男：女 = 1：2 で女性の発症が多い。年齢は 29～93 歳で、平均 64 歳である。全体の 80% が 50～80 歳代である<sup>2),5),6)</sup>。低身長、低体重など体表面積が小さい者や高齢者に生じやすいとされる<sup>7),8),9)</sup>。

#### 投薬上のリスク因子

高血圧症や心不全に対して、チアジド系降圧利尿薬やループ利尿薬が投与されている場合や、糖尿病に対してインスリンが投与されている場合には、低カリウム血症を生じやすく、重篤化しやすいので、注意が必要である。B 型あるいは C 型慢性肝炎では、GL や小柴胡湯の服用に加えて、40 mL 以上の GL 配合剤大量静脈投与を繰り返す例で生じやすい。この他、ヒドロコルチゾン、プレドニゾンなどの副腎皮質ステロイド、甲状腺ホルモン薬、アミノグリコシ

ド系抗菌薬、シスプラチン、2 刺激薬、経口避妊薬、アスピリン、イブプロフェン、デオキシコール酸、フラボノイドなども低カリウム血症を惹起しうるので、併用されている場合には注意が必要である<sup>2),5),6),10),11)</sup>。

患者若しくは家族等が早期に認識しうる症状<sup>2),3),5),6)</sup>

初期症状は、手足のしびれ、つっぱり感、こわばりなど様々であるが、徐々に進行する四肢の脱力や筋肉痛が重要である。臨床症状の頻度は、四肢脱力・筋力低下が約 60%、高血圧が 35% で、この 2 者が本症発見の契機として最も多い。自宅で血圧測定が可能な場合は、血圧上昇に留意するよう指導することも、本症発見のために有用と考えられる。他の症状としては、全身倦怠感が約 20%、浮腫が約 15% の症例で報告されている。ミオパチーによる四肢の筋肉痛・しびれ、頭痛、口渇、食思不振も多い。

### (3) 早期発見に必要な検査と実施時期<sup>2),5),6)</sup>

特に自覚症状はないが、血液検査にて低カリウム血症 (3.5 mEq/L 以下、あるいは服用前に比べて低下) を発見され、本症の診断に至った例も少なくない。低カリウム血症に伴い心室性不整脈を来した症例も稀ではない。本症を惹起しうる医薬品を服用している患者にあっては、投与開始時、あるいは投与量変更時は 1 ヶ月以内、維持期でも 3 ~ 6 ヶ月に 1 回の、定期的な血清カリウム値のチェックや心電図測定が重要である。

## 2 . 副作用の概要

偽アルドステロン症は、偽性高アルドステロン症と表記されることもあるが、本稿は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) バージョン 23.1<sup>12)</sup> に従い、偽アルドステロン症 (pseudoadosteronism) と偽性高アルドステロン症 (pseudohyperaldosteronism) を併せて偽アルドステロン症と表記している。

偽アルドステロン症は、低レニン性高血圧、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重篤な原発性アルドステロン症様の症状・所見を示すが、血漿アルドステロン濃度 (PAC) がむしろ低下を示す症候群である<sup>13)</sup>。甘草あるいはその有効成分である GL を含有する医薬品などを服用したことにより生じるものが主体であるが<sup>1)-6),14)</sup>、ミネラルコルチコイド作用を有する他の医薬品によるものや、Liddle 症候群、見かけの鉱質コルチ

コイド過剰症候群 (apparent mineralocorticoid excess, AME)、先天性副腎皮質過形成症など遺伝子の異常による疾患、そして、11-デオキシコルチコステロン(DOC)産生腫瘍などを含めることもある<sup>13)</sup>。

1968年にConnらが、甘草の大量摂取により低カリウム血症を伴う高血圧を呈した症例を、初めて甘草誘発性偽アルドステロン症 (licorice-induced pseudoaldosteronism) として報告して以来<sup>15)</sup>、外因性薬物により惹起された偽アルドステロン症が注目されるようになった。甘草、GL以外に、デキサメタゾン、ベタメタゾン酢酸エステルなどのフッ素含有ステロイド外用薬の長期連用による偽アルドステロン症も報告されている<sup>16)</sup>。フルドロコルチゾン酢酸エステルなどのミネラルコルチコイド製剤によっても生じうる。低カリウム血症の進行に伴い、筋脱力による転倒、致死性不整脈や横紋筋融解症に至ることがある。発生頻度は不明だが<sup>1)-6)</sup>、我が国では医薬品として認可されている漢方薬の70%以上に甘草が含まれるため<sup>17)</sup>、注意すべきである。

### (1) 自覚的症状<sup>1)-6)</sup>

四肢の脱力・筋肉痛・痙攣(こむら返り)、頭重感、全身倦怠感、浮腫、口渇、動悸、悪心・嘔吐などを生じる。起立・歩行困難、四肢麻痺発作、意識消失で発症する場合もある。低カリウム血症による腎尿細管障害から多尿になる場合もあるが、まれに神経・筋障害から尿閉を生じることもある。便秘やイレウスを生じることもある。横紋筋融解を生じた場合、赤褐色の尿が認められる。

### (2) 他覚的症状(所見)<sup>1)-6)</sup>

血圧上昇、浮腫、体重増加、起立性低血圧、不整脈、心電図異常(T波平低化、U波出現、ST低下、低電位)など。

### (3) 臨床検査値<sup>1),6)</sup>

低カリウム血症、代謝性アルカローシスに加えて、血漿レニン活性(PRA)あるいはレニン濃度と、PACの低値が特徴的である。低カリウム血症にもかかわらず、尿中カリウム排泄量が蓄尿で30 mEq/日以上、随時尿で13 mEq/gクレアチニン異常となる<sup>18)</sup>。医薬品の副作用として生じた場合、血漿DOC濃度は正常である。

#### (4) 画像検査所見

特記すべきものを認めない。薬剤性の偽アルドステロン症に副腎偶発腫瘍を合併した場合、原発性アルドステロン症や DOC 産生腫瘍と誤らないように注意が必要である<sup>6)</sup>。

#### (5) 病理検査所見

特徴的な病理所見はない。

#### (6) 発生機序

アルドステロンなどのミネラルコルチコイドはミネラルコルチコイド受容体 (MR) を介して、コルチゾールなどのグルココルチコイドはグルココルチコイド受容体を介して、その生理作用を発揮する。しかし、コルチゾールはアルドステロンと同程度の親和性で MR にも結合する。腎尿細管などのアルドステロン標的臓器には 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) 2 が発現し、正常でアルドステロンよりも圧倒的に高濃度で存在するコルチゾールを、MR に結合しないコルチゾンに変換することで、MR がコルチゾールにより占拠されるのを防いでいる<sup>19),20)</sup>。甘草あるいは GL で生じる本症は、当初、経口摂取された GL の代謝産物である、グリチルレチン酸 (GA) 自体のミネラルコルチコイド作用が原因と考えられていたが、実際は、GA や GA 代謝産物により 11 $\beta$ -HSD2 の活性が抑制され、コルチゾンに変換されなくなったコルチゾールが MR を介して、ミネラルコルチコイド作用を発揮することにより生じる<sup>17),19),21),22)</sup>。なお、AME 症候群の多くは、HSD11B2 遺伝子の異常により 11 $\beta$ -HSD2 の活性が失われたものである<sup>13)</sup>。一方、フッ素含有ステロイド外用薬による場合は、医薬品自体のミネラルコルチコイド作用が原因とされる<sup>16)</sup>。

#### (7) 医薬品ごとの特徴

GL を多く含む医薬品には、漢方薬と慢性肝疾患・アレルギー性疾患に用いられるグリチルリチン酸配合製剤がある。GL 含有量 (標準使用による 1 日あたり含有量) が高い医薬品を以下にまとめる (甘草 1 g に含まれる GL を 40 mg で換算)。これ以外にも、ほとんどの漢方薬に甘草が含まれている。

医薬品名	投与経路	1日あたりのGL量 (mg)
甘草湯	内服	320
芍薬甘草湯	内服	240
芍薬甘草附子湯	内服	200
甘麦大棗湯	内服	200
人参湯	内服	120
小青竜湯	内服	120
排膿散及湯	内服	120
桔梗湯	内服	120
黄芩湯	内服	120
黄連湯	内服	120
芍帰膠艾湯	内服	120
桂枝人参湯	内服	120
五淋散	内服	120
附子理中湯	内服	120
半夏瀉心湯	内服	100
強力ネオミノファーゲン シー®	注射	10-200
グリチロン配合錠®	内服	150-225

甘草あるいはGLによる本症の初期の報告例の大部分は、GL 500 mg/日以上の大量投与例であったが、その後の報告では、GL 150 mg/日あるいはそれ以下の比較的少量の投与例や、少量の甘草抽出物を含有するに過ぎない抗潰瘍薬などで発症した例が多数を占めるようになった。生薬としての甘草を1日投与量として1~2gしか含まない医療用漢方薬や、仁丹の習慣的使用による発症例も報告されている<sup>2),3),5),6)</sup>。経静脈投与ではGLからGAが生じにくいいため、注射用GL製剤では内服用製剤と比べて本症を発現しにくいとされる<sup>23)</sup>。また、注射用製剤に含まれるグリシンや含硫アミノ酸がGLの電解質代謝作用を減弱することも指摘されている<sup>24)</sup>。

## ( 8 ) 副作用発現頻度

直近約 10 年間 ( 2010 ~ 2020 年 ) に、PMDA に副作用報告として「偽アルドステロン症」または「低カリウム血症」の報告がなされた医薬品を下記にまとめる(上位 10 薬品)。

医薬品名	1 日あたりの GL 量 ( mg )	副作用報告件数
芍薬甘草湯	240	184
抑肝散	60	126
グリチロン配合錠 ㊞	150-225	112
補中益気湯	60	29
強力ネオミノファーゲンシー ㊞	10-200	18
六君子湯	40	15
葛根湯	80	15
大黄甘草湯	80	14
十全大補湯	60	10
桃核承気湯	60	10

GL 含有量が高い医薬品 ( 甘草湯、芍薬甘草附子湯など ) で必ずしも副作用報告の件数が多くないのは、これらの医薬品の処方件数が少ない影響を受けていると思われる。その一方で、比較的 GL 含有量が少ない抑肝散やグリチロンの副作用報告件数が上位を占める背景には、これらの医薬品の対象疾患の広さと処方件数の多さが影響していると考えられる。

### 3 . 副作用の判別基準（判別方法）

医薬品の服用に伴い、低レニン低アルドステロン血症とともに血圧上昇や血清カリウム低下が生じ、これらが原因医薬品の中止により正常化した場合に、医薬品の副作用としての偽アルドステロン症と診断される<sup>1)-3)</sup>。原因医薬品中止後も数週間は、症状と臨床検査値異常が残存することに留意すべきである<sup>1)</sup>。なお、血圧上昇は必発ではない<sup>5)</sup>。

### 4 . 判別が必要な疾患と判別方法<sup>1),13)</sup>

低カリウム血症を伴う高血圧症を呈する疾患との判別が必要である。低カリウム血症の鑑別診断としては、まず、尿中カリウム排泄量を測定する。尿中カリウム排泄量が 30 mEq/日未満に抑制されていれば、食事摂取量低下、下痢などによる腎外性カリウム喪失、以前の利尿薬使用などによるカリウムの欠乏、あるいは、インスリン、甲状腺ホルモン、刺激薬、アルカローシスによるカリウムの細胞内移行などが原因と考えられる。低カリウム血症にもかかわらず、尿中カリウム排泄量が 30 mEq/日以上である場合は腎性のカリウム喪失を意味し、PRA と PAC の測定を行う。

高 PRA 高 PAC であれば、利尿薬の使用、腎血管性高血圧症、悪性高血圧症、塩分喪失性腎疾患、エストロゲン治療などが原因と考えられる。低 PRA 高 PAC であれば、副腎腺腫あるいは副腎過形成による原発性アルドステロン症、グルココルチコイド奏効性アルドステロン症などが考えられる。低 PRA 低 PAC であれば広義の偽アルドステロン症と考えられ、原因となりうる医薬品の使用の有無を確認する。クッシング症候群の除外も必要である。更なる判別のためには、血漿 DOC 測定が有用である。

血漿 DOC が正常であれば、薬剤性の偽アルドステロン症、Liddle 症候群、AME 症候群などを疑う。血漿 DOC が高値であれば、先天性副腎皮質過形成（11-hydroxylase 欠損症では尿中 17-ketosteroid (KS) 排泄量上昇、17-hydroxylase 欠損症では尿中 17-KS 排泄量低下）や DOC 産生腫瘍（尿中 17-KS 排泄量正常）が疑われる。

### 5 . 治療方法<sup>1),2)</sup>

薬剤性の偽アルドステロン症の治療としては、推定原因医薬品の服用を中止

することが第一である。低カリウム血症に対してカリウム製剤を投与することも多いが、尿中へのカリウム排泄を増すばかりで、あまり効果がないとされる。抗アルドステロン薬であるスピロラク톤の通常用量の投与が有効である。適切な対応が行われれば、予後は良好である。甘草を原因とするものでは、甘草含有物の摂取中止後、数週間の経過で臨床症状の消失と血清カリウムの上昇をみることが多い。PRA の回復にはより長期間を必要とする。

## 6 . 典型的症例概要

### 【症例 1】<sup>25)</sup>

患者：63 歳代、女性

主訴：右膝関節痛が出現し整形外科で変形性膝関節症と診断された。鎮痛薬と湿布を処方されたが改善せず、漢方治療を希望された。防己黄耆湯5g/日（カンゾウ 1 g含有）が開始されたが効果が乏しく、約2ヶ月後に桂枝加朮附湯5g/日（カンゾウ 1.3 g含有）が併用された。約1ヶ月後の血圧は136/95 mmHgであったが、さらに1ヶ月後は血圧170/100 mmHgまで上昇し、血液検査で血清カリウム 3.2 mEq/Lと低下、PRA 0.2 ng/mL/h未満（参考基準値 2.5～21.4）に抑制され、PAC 68 pg/ml（参考基準値 25～214）であった。血清カリウム値に影響をおよぼす併用薬はなく、腎機能は正常で、食欲良好で体重変化もなく、PAC は基準範囲内ではあるが比較的低値であり、偽アルドステロン症と診断された。防己黄耆湯5g/日（カンゾウ 1 g含有）と麻黄附子細辛湯5g/日（甘草含有なし）の併用に転方したところ、2週間後には血圧138/96 mmHg、血清カリウム 4.0 mEq/Lに回復した。

### 【症例 2】<sup>26)</sup>

患者：80 歳代、女性

主訴：高血圧で A 病院へ通院し、ARB を内服中。認知機能低下を認め、B 病院で精査の結果、アルツハイマー型認知症と診断された。平成 20 年末の A 病院での血液検査で異常所見なし。平成 21 年初頭に昼夜逆転、不穏等の症状が出現したため、抑肝散 7.5 g/日の投与が開始された。同年 7 月にデイケアで過ごしていたところ、気分不快、嘔気が出現し、収縮期血圧 200 mmHg に上昇していた。近医を受診し、血液検査で血清ナトリウム 145.1 mEq/L、血清カリウム



1.29 mEq/L と著明な低カリウム血症を認めたため、C 病院へ救急搬送された。

既往歴：左股関節骨折。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：タバコなし、アルコールなし

内服薬：テルミサルタン 40 mg/日、クロピドグレル 75 mg/日、リスペリドン 1 mg/ml/日、プロチゾラム 0.25 mg/日、ラベプラゾール 10 mg/日、抑肝散 7.5 g/日（抑肝散 7.5 g 中の構成生薬：サイコ 2.0 g、チョウトウコウ 3.0 g、ソウジュツ 4.0 g、ブクリヨウ 4.0 g、トウキ 3.0 g、センキュウ 3.0 g、カンゾウ 1.5 g）

入院時現症：意識レベル JCS 1-2、体温 37.6 、血圧 201/106 mmHg、脈拍 56 回/分・整、酸素飽和度 96%（室内空気吸入下）、心音呼吸音異常なし、腹部平坦・軟で腫瘤を触知せず。両下腿に浮腫あり。

検査所見：血清カリウム 1.8 mEq/L、血清ナトリウム 147 mEq/L、血清クレアチニン 0.5 mg/dL、活性型レニン濃度 2.0 pg/mL 未満（参考基準値 2.5~21.4）、PAC 35.9 pg/mL（参考基準値 25~214）、尿中アルドステロン排泄量 2.5 μg/日以下、随時尿中カリウム排泄量 18.3 mEq/L、尿中カリウム排泄率（FEK）48%（基準値 10~20）。静脈血ガス検査で代謝性アルカローシス（pH 7.541、pO<sub>2</sub> 39.6 mmHg、pCO<sub>2</sub> 50.5 mmHg、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 42.3 mmol/L、BE 17.5）を認めた。胸部レントゲンは心胸郭比 67%、心電図で U 波増高あり。

入院後経過：臨床経過と検査所見から抑肝散に含まれる甘草による偽アルドステロン症と診断し、直ちに抑肝散を中止し点滴によるカリウム補充（100 mEq/日）を開始した。その後、9 病日には血清カリウムが正常範囲となりカリウム補充を経口（32 mEq/日）に変更した。その後も血清カリウムの低下は見られなかった。

## 7 . その他、早期発見・早期対応に必要な事項

甘草は極めて多くの漢方製剤に含まれ、また、一般用医薬品（かぜ薬、解熱鎮痛薬、健胃薬、総合胃腸薬、鎮咳去痰薬、ビタミン含有保健薬、婦人用薬など）やチョコレートなどにも、GL あるいは甘草エキスを含むものが多くある<sup>5)</sup>。一般用医薬品等を含めた服用歴の把握が大切である。