

(案)

令和3年10月15日
第13回重篤副作用総合対策検討会
資料2 - 24

重篤副作用疾患別対応マニュアル(第二版)

偽アルドステロン症

令和3年 月
(令和3年〇月改定)
厚生労働省

本マニュアルの改定に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル（第二版）作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

社団法人日本内分泌学会マニュアル（第二版）作成委員会

委員長	田辺 晶代	国立国際医療研究センター病院糖尿病内分泌代謝科
委員	上芝 元	東邦大学医療センター大橋病院糖尿病・代謝・内分泌内科
	方波見卓行	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院代謝内分泌内科
	栗原 勲	慶応義塾大学 腎臓・内分泌・代謝内科
	高橋克敏	公立昭和病院 代謝内科

社団法人日本内分泌学会マニュアル（第一版）作成委員会

委員長	中尾 一和	京都大学内分泌代謝内科教授
委員	西川 哲男	横浜労災病院内科副院長・内科部長
	藤田 敏郎	東京大学腎臓・内分泌内科教授
	島本 和明	札幌医科大学第二内科教授
	伊藤 貞嘉	東北大学内科病態学教授
	宮森 勇	福井大学第三内科教授
	成瀬 光栄	京都医療センター内分泌代謝性疾患臨床研究センター部長
執筆担当	伊藤 裕	慶応義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科教授
	田村 尚久	京都大学内分泌代謝内科助手
顧問	猿田 享男	慶応義塾大学内科名誉教授
	荻原 俊男	大阪大学老年・腎臓内科学教授
	名和田 新	九州大学医学研究院特任教授 (福岡県立大学学長・理事長)

(敬称略)

一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
新井 さやか	千葉大学医学部附属病院薬剤部
飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
小原 拓	東北大学病院薬剤部准教授

萱野 勇一郎	大阪府済生会中津病院薬剂部長
後藤 伸之	福井大学医学部附属病院薬剂部教授・薬剂部長
谷藤 亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剂部薬剂主任
濱 敏弘	がん研有明病院院長補佐・薬剂部長
舟越 亮寛	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剂管理部長
矢野 良一	大阪医科薬科大学薬学部臨床薬学教育研究センター 教授
若林 進	杏林大学医学部付属病院薬剂部

(敬称略)

重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学名誉教授 新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長
五十嵐 隆	国立成育医療研究センター理事長
犬伏 由利子	一般財団法人消費科学センター理事
薄井 紀子	東京慈恵会医科大学教授
笠原 忠	自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授
川名 三知代	公益社団法人日本薬剤師会理事
木村 健二郎	独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長
城守 国斗	公益社団法人日本医師会 常任理事
黒岩 義之	財務省診療所健康管理医 / 横浜市大名誉教授
齋藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
多賀谷 悦子	東京女子医科大学内科学呼吸器内科学分野 教授・基幹分野長
滝川 一	帝京大学医療技術学部学部長
西谷 敏彦	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PV 部会副部会長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
森田 寛	お茶の水女子大学名誉教授 / 堀野医院副院長

座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること
などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」(4年計画)として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用健康被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力していただくようお願いする。制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考3、4を参照のこと。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに注意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

偽アルドステロン症

英語名：Pseudoaldosteronism

同義語：偽性高アルドステロン症（Pseudohyperaldosteronism）

A . 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

血圧を上昇させるホルモン（アルドステロン）が増加していないにも関わらず、高血圧、むくみ、低カリウムなどの症状があらわれる「偽アルドステロン症」は、医薬品によって引き起こされる場合があります。

主に甘草やその主成分であるグリチルリチンを含む漢方薬、かぜ薬、胃腸薬、肝臓の病気の医薬品でみられ、また市販の医薬品でもみられることがあるので、何らかの医薬品を服用していて、次のような症状が見られた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

「手足のだるさ」、「しびれ」、「つっぱり感」、「こわばり」
がみられ、これらに加えて、「力が抜ける感じ」、「こむら返り」、「筋肉痛」が現れて、だんだんひどくなる

1. 偽アルドステロン症とは？

アルドステロンは副腎から分泌され、体内に塩分と水をためこみ、カリウムの排泄をうながして血圧を上昇させるホルモンです。このホルモンが過剰に分泌された結果、高血圧、むくみ、低カリウムなどを起こす病気が「アルドステロン症」と呼ばれています。

「偽アルドステロン症」は、血中のアルドステロンが増えていないのに、「アルドステロン症」の症状を示す病態です。主な症状として、「手足の力が抜けたり弱くなったりする」、「血圧が上がる」などが知られています。これに次いで、「筋肉痛」、「体のだるさ」、「手足のしびれ」、「こむら返り」、「麻痺」、「頭痛」、「顔や手足のむくみ」、「のどの渇き」、「食欲の低下」、「動悸」、「気分の悪さ」、「吐き気」、「嘔吐」などがあります。症状が進むと、まれに「意識がなくなる」、「体を動かすと息苦しくなる」、「歩いたり立ったりできなくなる」、「赤褐色の尿が出る」、「尿がたくさん出たり、出にくくなったりする」、「糖尿病が悪くなる」こともあります。

主な原因は、甘草あるいはその主成分であるグリチルリチンを含む医薬品の服用です。甘草やグリチルリチンは、漢方薬、かぜ薬、胃腸薬、肝臓の病気の医薬品などに含まれています。体内に塩分と水がたまり過ぎることで血圧の上昇やむくみが起こり、体からカリウムが失われるために、力が抜けたり、筋肉痛やこむら返りなどの筋肉の異常が起こったりします。程度が重い場合には、筋肉が壊れたり、脈が乱れたりします。

2. 早期発見と早期対応のポイント

「手足のだるさ」、「しびれ」、「つっぱり感」、「こわばり」がみられ、

これらに加えて、「力が抜ける感じ」、「こむら返り」、「筋肉痛」が現れて、だんだんひどくなる場合で、漢方薬、かぜ薬、胃腸薬、肝臓の病気の医薬品、市販の医薬品などを服用している場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。数週間あるいは数年にわたって服用してから、はじめて症状が出る場合もあります。また、複数の医薬品の飲み合わせで起こる場合もあります。

また、医療機関を受診したり、薬剤師に相談したりする際には、服用した医薬品などの種類と量、どれ位の期間にわたって服用したのかなどを、医師・薬剤師に知らせてください。その際、他の医療機関で処方された医薬品や、市販の医薬品などについても、服用しているものがあれば、伝えてください。



医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

(お問い合わせ先)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html

電話：0120 - 149 - 931 (フリーダイヤル) [月～金] 9時～17時 (祝日・年末年始を除く)

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。初期症状に気づ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¹⁾⁻⁴⁾。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^{1),2),4)}。

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^{2),5),6)}。

(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^{2),5),6)}。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^{7),8),9)}。

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^{2),5),6),10),11)}。

患者若しくは家族等が早期に認識しうる症状^{2),3),5),6)}

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^{2),5),6)}

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 23.1¹²⁾ に従い、偽アルドステロン症 (pseudoaldosteronism) 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¹³⁾。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^{1)-6),14)}、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¹³⁾。

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¹⁵⁾、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¹⁶⁾。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¹⁾⁻⁶⁾、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¹⁷⁾、注意すべきである。

(1) 自覚的症候群¹⁾⁻⁶⁾

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) 他覚的症候群 (所見)¹⁾⁻⁶⁾

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^{1),6)}

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¹⁸⁾。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⁶⁾。

(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 β -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^{19),20)}。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 β -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^{17),19),21),22)}。なお、AME 症候群の多くは、HSD11B2 遺伝子の異常により 11 β -HSD2 の活性が失われたものである¹³⁾。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¹⁶⁾。

(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^{2),3),5),6)}。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²³⁾。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²⁴⁾。

(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¹⁾⁻³⁾。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¹⁾。なお、血圧上昇は必発ではない⁵⁾。

4 . 判別が必要な疾患と判別方法^{1),13)}

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^{1),2)}

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】²⁵⁾

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】²⁶⁾

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、pO₂ 39.6 mmHg、pCO₂ 50.5 mmHg、HCO₃⁻ 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い⁵⁾。一般用医薬品等を含めた服用歴の把握が大切である。

8 . 引用文献・参考資料

引用文献

- 1) 河邊博史, 猿田享男 : アルドステロン症、偽アルドステロン症 循環科学 16: 224-227 (1996)
- 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) 薬業時報社 53-57 (1997)
- 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 No. 29(1978 年 2 月)
- 4) Bruce J Loppmann. 高久史磨、細田攻 監訳。水分・電解質の管理 カリウム、ワシントンマニュアル (7)、メディカル・サイエンス・インターナショナル 70-77 (1996)
- 5) 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 和漢医薬学会誌 8: 1-22 (1991)
- 6) 野畑俊介, 大平智明, 永江浩史, 他 : 漢方薬による偽アルドステロン症を契機に発見された内分泌非活性副腎腫瘍の 1 例 泌尿紀要 47: 633-635 (2001)
- 7) 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 69: 795-799 (1992)
- 8) Kato Y, Umetsu R, Hosoya N, et al. : Analysis of licorice induced pseudoaldosteronism in the Japanese Adverse Drug Event Report database. Traditional & Kampo Medicine 3: 63-70 (2016)
- 9) 下平 秀夫, 野崎 真由, 権 娟大, 他 : 「PMDA 医薬品副作用データベース」を利用した漢方製剤の 副作用の解析. 医薬品情報学 16 : 16-22 (2014)
- 10) 柴田洋孝, 伊藤裕 : 偽性アルドステロン症. 日本内科学会雑誌 95: 671-676 (2006)
- 11) 厚生労働省 : 低カリウム血症. 重篤副作用疾患別対応マニュアル, 平成 30 年版 (2018)
- 12) 医療機器レギュラトリーサイエンス財団. MedDRA/J Web 検索システム <https://www.jmo.gr.jp/jmo/servlet/mdrLoginTop>. (令和 2 年 9 月)
- 13) Vallotton MB. : Primary aldosteronism. Part II Differential diagnosis of primary hyperaldosteronism and pseudoaldosteronism. Clin Endocrinol. 45: 53-60 (1996)
- 14) 山本智秀, 大鶴昇, 宝来善次, 他 : 甘草による pseudoaldosteronism の 1 症例. 日内会誌 63: 1312-1317 (1974)
- 15) Conn JW, Rovner DR, Cohen EL. : Licorice-induced pseudoaldosteronism. JAMA 205: 492-496 (1968)
- 16) Moran JM, De Sancho JL, Abaigar P, et al. : Pseudoaldosteronism due to 9-alpha-fluoroprednisolone creams. Clin Nephrol. 22: 323-324 (1984)

- 17) Ishiuchi K, Morinaga O, Ohkita T, Tian C, Hirasawa A, Mitamura M, Maki Y, Kondo T, Yasujima T, Yuasa H, Minamizawa K, Namiki T, Makino T. 18 β -glycyrrhetyl-3-O-sulfate would be a causative agent of licorice-induced pseudoaldosteronism. *Sci Rep.* 9: 1587 (2019)
- 18) David B Mount. Evaluation of the adult patient with hypokalemia. Topic 2305 Version 25.0. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA (2014).
- 19) Stewart PM, Wallace AM, Valentino R. : Mineralocorticoid activity of licorice: 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. *Lancet* 2: 821-823 (1987)
- 20) Funder JW, Pearce PT, Smith R, et al. : Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science.* 242: 583-585 (1988)
- 21) Irie A, Fukui T, Negishi M, Nagata N, Ichikawa A. Glycyrrhetic acid bound to 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in rat liver microsomes. *Biochim Biophys Acta.* 1160: 229-34 (1992)
- 22) Morinaga O, Ishiuchi K, Ohkita T, Tian C, Hirasawa A, Mitamura M, Maki Y, Yasujima T, Yuasa H, Makino T. Isolation of a novel glycyrrhizin metabolite as a causal candidate compound for pseudoaldosteronism. *Sci Rep.* 8: 15568 (2018)
- 23) 中野直子, 他 : グリチルレチン酸およびグリチルリチンの酵素免疫測定法 (第 2 報) - 血中グリチルレチン酸、グリチルリチンの測定 - *薬理と臨床* 8: 4171 (1980)
- 24) 熊谷 朗, 他 : グリチルリチンの電解質作用の機序とその予防に関する研究 *薬理と治療* 7: 2933 (1979)
- 25) 萬谷 直樹、山口 力威、関口 由紀。甘草減量により偽アルドステロン症が軽快した 2 例。*日東医誌* 58 (2): 273-276 (2007)
- 26) 西山直樹、竹下雅子、田中健一郎、宮尾益理子、水野有三。抑肝散による著明な低 K 血症で緊急入院となった 81 歳女性認知症患者の 1 例。*日老医誌* 48: 553-557 (2011)

参考1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(以下、医薬品医療機器等法)第68条の10に基づく副作用報告件数(医薬品別)

注意事項

1) 医薬品医療機器等法 第68条の10の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したものを。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したものを。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。

2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver. 24.0に記載されている用語(Preferred Term:基本語)で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成30年度	偽アルドステロン症	グリチルリチン酸 - アンモニウム・グリシン・DL - メチオニン配合剤	15
		芍薬甘草湯	7
		抑肝散	5
		葛根湯	4
		補中益気湯	2
		防風通聖散	1
		麦門冬湯	1
		桃核承気湯	1
		大黃甘草湯	1
		合計	37
令和1年度	偽アルドステロン症	芍薬甘草湯	9
		抑肝散	7
		グリチルリチン酸 - アンモニウム・グリシン・DL - メチオニン配合剤	2
		葛根湯	2
		半夏瀉心湯	2
		六君子湯	1
		補中益気湯	1
		大黃甘草湯	1
		総合感冒剤	1

		潤腸湯	1
		柴苓湯	1
		桂枝湯	1
		合計	29

医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.24.0 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状態等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

名称	英語名
PT：基本語 (Preferred Term) 偽アルドステロン症	Pseudoaldosteronism
LLT：下層語 (Lowest Level Term) 偽アルドステロン症 偽性高アルドステロン症	Pseudoaldosteronism Pseudohyperaldosteronism

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成27年度～令和元年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 23.1に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成27年～令和元年度（令和3年1月集計）	●偽アルドステロン症	漢方製剤(520)	10
		肝臓疾患用剤(391)	4
		合計	14

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA） に対して行います。

○必要な書類（ 医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書 等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

（ <http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html> ）