

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⁾。

① 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)}。

② 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、高血圧、低カリウム血症、代謝性アルカローシス、低カリウム血性ミオパチーなどの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⁸⁾。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), 9)}、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、ミネラルコルチコイド過剰 (apparent mineralocorticoid excess, AME) 症候群、先天性副腎皮質過形成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⁸⁾。

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性アルドステロン症 (licorice-induced

pseudoaldosteronism) として報告して以来¹⁰⁾、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、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¹¹⁾。酢酸フルドロコルチゾン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。発生頻度は不明である¹⁾⁻⁶⁾。

(1) 自覚的症状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機能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）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 30 mEq/日以上となる。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。立位フロセミド負荷試験で PRA 上昇が認められない。

(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 11β -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^{12), 13)}。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、実際には GA により 11β -HSD2 の活性が抑制され、過剰と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ことが明らかとなっている¹²⁾。なお、AME 症候群の多くは、遺伝子の異常により 11β -HSD2 の活性が失われたものである⁸⁾。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¹¹⁾。

(7) 医薬品ごとの特徴

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/日以上的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 ~ 2 g 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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。

(8) 副作用発現頻度

以下に主な漢方製剤について、医療用医薬品の添付文書情報等に基づき、(1) 1日服用量中の甘草含量⁵⁾、(2)「偽アルドステロン症」および「低カリウム血症」の発現頻度¹⁶⁾、(3)本症の特に重篤な状況である、低カリウム血症に伴う横紋筋融解症や重篤な不整脈の文献情報¹⁶⁾についてまとめる。

- 甘草湯かんぞうとう：(1) 8.0 g、(2) 頻度不明、(3) なし
- 芍薬甘草湯しゃくやくかんぞうとう¹⁷⁾：(1) 6.0 g、(2) 頻度不明、(3) なし
- 小青竜湯しょうせいりゅうとう：(1) 3.0 g、(2) 頻度不明、(3) 学会発表が1報あるが(参考資料1)、原発性アルドステロン症による発症であり、薬剤性は否定されている。
- 人参湯にんじんとう：(1) 3.0 g、(2) 頻度不明、(3) なし
- 葛根湯かっこんとう：(1) 2.0 g、(2) 頻度不明、(3) なし
- 小柴胡湯しょうさいことう：(1) 2.0 g、(2) 0.1%未満 (A社製品、他社製品は頻度不明)
(3) 文献18~21、参考資料2~6
- 防風通聖散ぼうふうつうしょうさん：(1) 2.0 g、(2) 頻度不明、(3) なし
- 六君子湯りっくんしとう：(1) 1.0 g、(2) 頻度不明、(3) なし

なお、フッ素含有ステロイド外用薬による本症の発生頻度は不明である。

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), 8)}

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、 β 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 β -hydroxylase 欠損症では尿中 17-ketosteroid (KS) 排泄量上昇、17 α -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ノラクトン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】¹⁷⁾

患者：70 歳代、女性

主訴：両下腿浮腫現病歴：平成元年より 2 型糖尿病を指摘され、平成 14 年よりナテグリニド 90 mg 錠 (3 錠分 3 毎食直前) 服用。平成 15 年 8 月

頃より左下肢痛が出現。糖尿病性神経障害の診断にて、同年 10 月より芍薬甘草湯エキス細粒 6 g/日の服用を開始。同年 10 月下旬より高血圧と 2 kg の体重増加が出現し、降圧薬（詳細不明）服用開始。同年 11 月に両下腿浮腫が出現。胸部レントゲン検査にて心拡大を認めたため、4 日後に入院。

既往歴：平成 9 年、左腎細胞癌根治手術。

家族歴：特記すべきことなし。

入院時所見：身長 150 cm、体重 47 kg。血圧 180/84 mmHg、脈拍 78 回/分。意識清明。両下腿に浮腫、両下肢遠位の知覚振動覚軽度低下。血清カリウム 3.1 mEq/L、PRA 0.1 ng/mL/hr 以下、PAC 7.2 pg/mL、尿中アルドステロン排泄量 0.6 μ g/日未満、尿中カリウム排泄量 39 mEq/日。動脈血ガス検査にて、代謝性アルカローシス（pH 7.475, pO₂ 99.9 mmHg, pCO₂ 48.1 mmHg, HCO₃⁻ 35.4 mmol/L, BE 11.5）を認めた。心電図は正常。心臓超音波検査にて、心機能正常だが心嚢液貯留を認めた。頸部 CT 検査にて甲状腺腺腫を認めたが、甲状腺機能は正常であった。

入院後経過：臨床経過より、芍薬甘草湯による偽アルドステロン症と診断され、入院 4 日目より芍薬甘草湯を中止。その後、約 10 日間で両下腿浮腫は消失、降圧薬中止するも血圧は正常化し、血清カリウム値、PRA、PAC、尿中アルドステロン排泄量が正常化した。心拡大も CTR 68%から、芍薬甘草湯服用前の値である 61%まで改善し、心嚢液貯留もほぼ消失した。

【症例 2】²⁾

患者：80 歳代 男性

既往歴：平成 2 年、高血圧・糖尿病と診断。

平成 3 年 4 月 背部貨幣状湿疹の発症により、グリチルリチン 75 mg/日を経口投与、また 40 mg/2 週間を静注開始。

6 月 下肢の筋力低下、口渇

上肢拳上困難

起立・歩行の困難

入院日 グリチルリチン投与中止。カリウム 85 mEq/日静注投与開始。

入院時所見：血圧 164/78 mmHg、両下肢に軽度浮腫、四肢に左右差のない下肢・近位優位の筋力低下（3/5～4/5）。

K 1.7 mEq/L、血漿レニン活性（PRA）0.21 ng/mL/hr、血漿アルドステロン（PAC）20 pg/mL 以下、代謝性ア

ルカローシス、偽アルドステロン症と診断。

入院2日目 カリウム 145.5 mEq/日静注。

入院5日目 四肢脱力の改善。カリウム 73 mEq/日静注。

入院6日目 K 2.5 mEq/Lに改善。

入院7日目 カリウム 32 mEq/日投与、スピロノラクトン 75 mg/日投与開始。

入院21日目 投薬終了

入院36日目 退院。レニン・アルドステロン系の抑制状態は継続。PRA 1.71 ng/mL/hr、PAC 27.7 pg/mL。

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⁵⁾。一般用医薬品等を含めた服用歴の把握が大切である。