

23. 甘草を含有する薬剤による偽アルドステロン症

甘草の主成分グリチルリチン（局方名：グリチルリチン酸）は、腸内細菌の產生する β -グルクロニダーゼによりグリチルレチン酸に代謝され、体内に吸収される（図1）。その薬理作用は鉱質コルチコイド様作用、糖質コルチコイド様作用、エストロゲン様作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用などであるが、副作用として特に問題になるのが鉱質コルチコイド様作用により起こる偽アルドステロン症である。

偽アルドステロン症の症状としては、ナトリウム貯留およびカリウム排泄促進が起こり、高血圧症、低カリウム血症、浮腫、代謝性アルカローシス、低カリウム性ミオパチー等の原発性アルドステロン症と同様の症状・所見を呈するが、血漿アルドステロン濃度はむしろ低下する（原発性アルドステロン症では、血漿アルドステロン濃度は増加）。

グリチルリチンは配糖体で、2分子のグルクロン酸とグリチルレチン酸の抱合物である。グリチルリチンのままでは吸収されず、腸内細菌の产生する β -グルクロンidaseによって加水分解されてグリチルレチン酸となり、体内に吸収される。

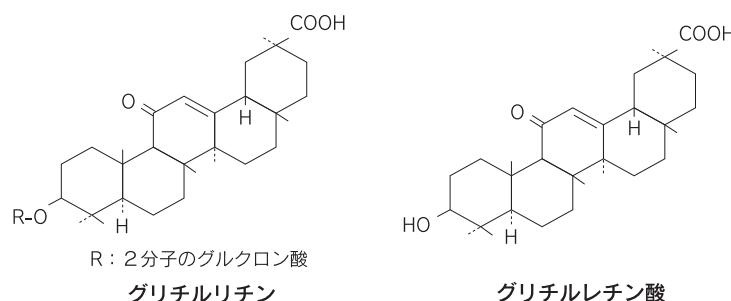


図1 グリチルリチンとグリチルレチン酸の構造

表1 甘草および甘草成分を含有する製剤の例

漢方製剤	甘草の含有量 (1日服用量中)	8 g	甘草湯
		6 g	芍薬甘草湯
		5 g	甘麦大棗湯
		3 g	黃連湯, 桔梗湯, 菖帰膠艾湯, 桂枝人參湯, 五淋散, 炙甘草湯, 小青竜湯, 人參湯, 排膿散及湯
		2.5g	半夏瀉心湯
	2 g	2 g	溫經湯, 越婢加朮湯, 黃耆建中湯, 乙字湯, 葛根湯, 葛根湯加川芎辛夷, 桂枝湯, 桂枝加芍藥湯, 桂枝加芍藥大黃湯, 桂枝加朮附湯, 桂枝加鴟骨牡蠣湯, 桂枝加荅朮附湯, 五虎湯, 柴胡桂枝湯*, 柴胡桂枝乾姜湯, 柴朴湯, 柴荅湯, 小建中湯, 小柴胡湯, 小柴胡湯加桔梗石膏, 神秘湯, 大黃甘草湯, 通導散, 當帰建中湯, 當帰四逆加吳茱萸生姜湯, 麦門冬湯, 白虎加人參湯, 防風通聖散, 麻杏甘石湯, 麻杏薏甘湯, 薏苡仁湯, 荸甘姜味辛夏仁湯, 荸姜朮甘湯, 荸桂朮甘湯
		1.5g	加味逍遙散, 香蘇散, 柴陷湯, 柴胡清肝湯, 四逆散, 滋陰降火湯, 十全大補湯, 潤腸湯, 升麻葛根湯, 清心蓮子飲, 川芎茶調散, 大防風湯, 治打撲一方, 桃核承氣湯, 防己黃耆湯, 補中益氣湯, 麻黃湯, 抑肝散, 抑肝散加陳皮半夏, 立効散
		1 g	安中散, 胃苓湯, 加味帰脾湯, 帰脾湯, 莩苓連翹湯, 啓脾湯, 五積散, 參蘇飲, 酸棗仁湯, 四君子湯, 滋陰至寶湯, 十味敗毒湯*, 消風散, 清暑益氣湯, 清上防風湯, 清肺湯, 疎經活血湯, 治頭瘡一方, 竹筍溫胆湯, 釣藤散, 調胃承氣湯, 當帰飲子, 當帰湯, 二朮湯, 二陳湯, 女神散, 人參養榮湯, 平胃散, 六君子湯, 竜胆瀉肝湯
肝疾患・アレルギー疾患用剤			グリチロン錠, ネオファーゲンC錠, リコチオン錠, 強力ネオミノファーゲンシー静注, グリチロン注1号, ネオファーゲンC注等
抗潰瘍・健胃消化薬			ネオユモール末・錠, つくしA・M散, S・M散, TM散, KM散等
下剤			複方カンゾウ散「純生」, 複方甘草散「スズ」
鎮咳・去痰薬			オピセゾールコデイン散・液

注) 漢方製剤の甘草含有量は主にツムラ製剤による (*印はクラシエ製剤で、いずれも1.5g含有)。

医療用漢方製剤のうち約7割が甘草を含有する処方で、また甘草は漢方製剤以外にも甘草エキス成分や抽出物として多岐にわたり使用されている（表1）。

漢方製剤に含まれる甘草の1日用量は1～8g（グリチルリチン酸40～320mg）に相当する。通常、単独で常用量を使用する場合、偽アルドステロン症の発現は少ないが、甘草の1日用量が2.5g（グリチルリチン酸100mg）を超えるもの（特に芍薬甘草湯等）や複数の漢方薬を併用する場合、あるいは利尿薬と併用する場合は特に注意を要する。

服用期間と発症との間には一定の傾向はなく、服用開始後10日以内の発症例や数年以上が経過した後に発症した例もあるが、約40%は3ヶ月以内に発症している。投与開始時や投与量変更時は1ヶ月以内、維持期は3～6ヶ月に1回の定期的な検査をするなど、血清カリウム値や血圧などに十分留意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う必要がある。

[偽アルドステロン症の発現機序]

血中には大量のコルチゾールと少量のアルドステロンが存在している。コルチゾールもアルドステロンも腎臓のアルドステロン受容体Iに結合可能で、血圧上昇、低カリウム血症、高ナトリウム血症などの鉱質コルチコイド作用を発現するが、コルチゾールはアルドステロン受容体に結合する前に、 11β -水酸化ステロイド脱水素酵素（ 11β -Hydroxysteroid dehydrogenase： 11β -HSD）の働きですぐにコルチゾンへ変換されてしまう。コルチゾンは糖質コルチコイド作用のみを有し、アルドステロン受容体は結合できない。しかしグリチルレチン酸およびその誘導体のカルベノキソロンは、この 11β -HSD活性を阻害する働きがあり、これにより過剰になったコルチゾールがアルドステロン受容体に結合し、アルドステロン過剰と同様な臨床像を呈する。その結果、ネガティブフィードバックにより、レニン-アルドステロンの分泌は抑制されると考えられている（図2）。

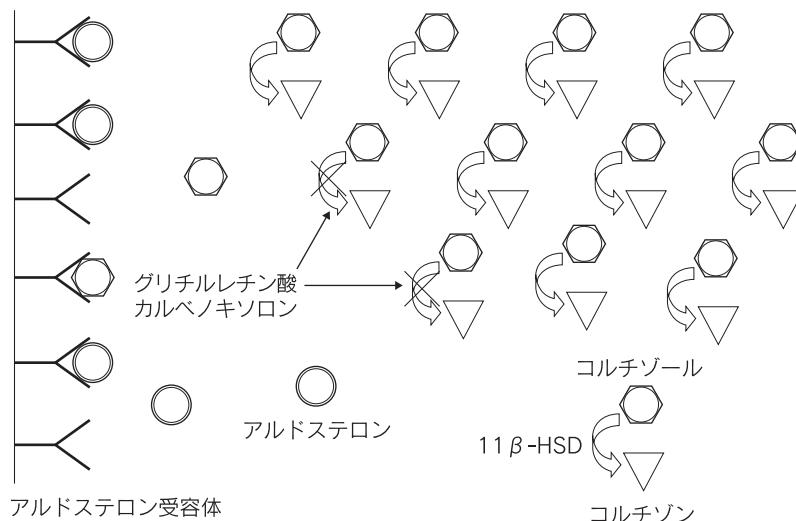


図2 偽アルドステロン症の発現機序

[偽アルドステロン症の臨床症状]

弛緩性の四肢麻痺（四肢脱力、筋力低下、歩行・起立困難）、低カリウム血症〔血清カリウム値が3.5mEq/L以下（正常値：4～5mEq/L）あるいは服用前に比べて低下〕、尿中のカリウム排泄の増加、血圧上昇、浮腫、体重増加、筋肉痛、四肢のしびれ感、全身倦怠、頭痛、口渴、多尿、食欲不振、心室性不整脈、動悸、恶心・嘔吐などである。

また血清中CPKの上昇（低カリウム血症の結果生じたミオパシーを反映し、正常値5～20IU/Lを大きく上回り、10,000IU/Lを超える場合もある）、低レニン・低アルドステロン血症、代謝性アルカローシスなどが起こる。

[偽アルドステロン症の治療方法]

根本的な治療は原因薬剤の投与中止である。中止により血圧は速やかに低下するが、低カリウム血症の改善には時間がかかる。低カリウム血症には、抗アルドステロン薬であるスピロノラクトンの常用量の投与が有効で、数週間の経過で改善する。カリウム製剤の投与は、尿中のカリウム排泄量が増加するだけで、低カリウム血症は改善しない。

[偽アルドステロン症が発現した症例]

① 芍薬甘草湯により意識消失発作が生じた症例

77歳女性。2000年11月から腰痛と下肢の痛みに対して、整形外科より芍薬甘草湯が7.5g/日処方される。

2000年12月18日の夕方、自宅で倒れているところを家人に発見され救急搬入。血圧58/30mmHg、脈拍80/分・不整、意識レベルはⅢ-300（JCS）。血液検査で筋原性酵素値の上昇や著明な低カリウム血症が認められた（血清カリウム値2mEq/L）。心電図では心室性期外収縮の2段脈、胸部X線写真では心不全所見が認められた。キシロカイン静注により心室性期外収縮の2段脈は消失し、意識レベルはⅡ-20に改善。心室性不整脈が消失後の心電図ではQT延長が認められた。偽アルドステロン症と診断、芍薬甘草湯を中止、カリウムを補正した。第2病日に意識レベルはⅠ-3に改善、第4病日より四肢の脱力は軽減、CPK値も正常化した。心不全は第6病日に、低カリウム血症は第7病日に正常化した。意識消失は、甘草により高度の低カリウム血症となり不整脈が発現したのが原因と考えられた。

② グリチルリチンによる偽アルドステロン症で心停止が生じた症例

68歳男性。1995年に慢性C型肝炎と診断され、2002年11月よりグリチルリチン（グリチロンTM、150mg/日）の服用を開始した。

2003年2月より筋脱力と全身倦怠感が出現した。ALT軽度上昇（ALT 76 IU/L）、高CPK血症（CPK 1,171 IU/L）、低カリウム血症（血清カリウム値2.8mEq/L）を指摘され入院となり、カリウム（40mEq/日）を含む点滴が開始された。入院後も最大で180mEq/日（食事と合わせると220mEq/日）のカリウム投与を行ったが、血清カリウム値は徐々に低下して1.7mEq/Lまで減少した。心室性頻拍が出現し、心停止となつたが、心肺蘇生により回復した。低カリウム血症の精査目的で転院し、グリチルリチンを原因薬剤として中止。その後、尿中カリウム排泄量は徐々に低下し、カリウム補充量を徐々に減量したが、血清カリウム値2.6mEq/L（総カリウム投与量100mEq）まで改善した。最終的にはカリウム投与量を食事からだけの40mEq/日としたが、血清カリウム値4.2mEq/Lとなった。転院時の心電図検査では低カリウム血症時に認められるT波の変化やQT延長などの異常所見はなく、心エコー検査も正常であった。虚血性心疾患の除外のため、冠動脈カテーテル検査を行ったが、冠動脈狭窄等の異常は認めず、その後の定期的な心電図検査でも全て正常であった。

③ 葛根湯による偽アルドステロン症の症例

74歳女性。1990年5月、感冒罹患の際に腰痛、肩こりを認めたため、整骨医に勧められて葛根湯7.5g/日（甘草含量2g）を単独で長期服用した。

徐々に歩行時の下肢筋肉痛が出現し、高血圧、全身倦怠感の増強、低カリウム血症を認めて11月1日入院した。利尿薬は服用していなかった。入院時の検査所見は、血圧180/90mmHg、血清カリウム値2.4mEq/L、代謝性アルカローシスを示した。安静時の血漿レニン活性（PRA）0.2ng/mL/hr以下、血漿アルドステロン濃度（PAC）18pg/mLと低値を示した。治療で唯一服用していた葛根湯を中止した結果、約1ヶ月後には自覚症状が改善し、血圧142/80mmHg、血清カリウム値3.8mEq/L、PAC50pg/mLと全て正常化し、代謝性アルカローシスも正常化した。

葛根湯の成分の甘草が偽アルドステロン症の原因と考え、甘草の含有量が葛根湯の約3倍である芍薬甘草湯7.5g/日（甘草含量6g）の誘発負荷試験を施行した。その結果、投与約3週間後に低カリウム血症が誘発され、代謝性アルカローシス、高血圧、PRA、PACの抑制も認められ、葛根湯と同様の自覚症

状が出現した。投与中止後約2週間以内に検査成績は全て正常化し、自覚症状も消失した。以上より、葛根湯の成分の甘草による偽アルドステロン症であることが確認された。

④ 小柴胡湯による偽アルドステロン症の症例

62歳女性。1993年3月より糖尿病、肝硬変のために通院し、1994年4月より小柴胡湯7.5g/日の服用を開始した。

投与開始後に極軽度の低カリウム血症が認められたが、投与を続行した。1995年1月23日、全身脱力感を訴え、低カリウム血症（血清カリウム値1.4mEq/L）を認めたため入院した。検査所見は著明な低カリウム血症、筋逸脱酵素の上昇（CPK 9,096 IU/L）、代謝性アルカローシス、低レニン・低アルドステロン血症、筋変性（myolysis）を示した。小柴胡湯の投与を中止し、スピロノラクトンおよびカリウムの投与により軽快した。

本症例は常用量の小柴胡湯で偽アルドステロン症が発現した稀な症例である。

[文献]

- 谿 忠人：漢方調剤研究 13(1) : 14, 2005.
堂上友紀ら：呼と循 50(4) : 431, 2002.
厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル-偽アルドステロン症, 2006年11月.
石田志朗ら：薬局 58(10) : 2769, 2007.
山田安彦ら：ibid. 52(2) : 1145, 2001.
渋谷知宣：医薬ジャーナル 29(6) : 1188, 1993.
森本靖彦ら：和漢医薬学会誌 8(1) : 1, 1991.
西原カズヨ：日本病院薬剤師会雑誌 34(7・8) : 873, 1998.
河原哲也ら：臨床と研究 81(11) : 1825, 2004.
田中 善ら：腎と透析 34(5) : 796, 1993.
北澤康秀ら：診断と治療 84(Suppl) : 861, 1996.
日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集1, じほう, 1997.