

〈症例報告〉

漢方薬と利尿薬による低カリウム血症によって 横紋筋融解症が誘発された1例

依光 大祐, 大城 義之, 沖本 二郎

川崎医科大学総合内科学1

抄録 症例は92歳, 女性. 近医で高血圧や認知症で通院加療中であった. 下肢の疼痛に対し, 芍薬甘草湯が処方されていた. 入院4か月前から下肢の浮腫が出現したためにループ利尿薬の内服が開始された. 入院10日前の血液検査で血清カリウム値2.1 mmol/Lと低カリウム血症であったために芍薬甘草湯とループ利尿薬の休薬を指示し, カリウム製剤の内服が開始となっていた. 入院当日の朝, 自宅内を歩行中に転倒し動けなくなったところを近隣の人に発見され当院へ救急搬送となった. 受診時, 著明な低カリウム血症 (1.8 mmol/L), CK 3.612 U/L から低カリウム血症による横紋筋融解症と診断し, 補液とカリウム補正を開始した. 入院時の検査で低レニン・低アルドステロン血症, 尿中カリウム排泄亢進を認めた. 甘草を含有する芍薬甘草湯による偽性アルドステロン症と診断し, 同剤の中止とカリウム補正によって入院10日目にほぼ正常化した. 高齢者において, 漢方薬は比較的副作用が少ないことから処方される機会が多い. しかし, 高齢者では多数の内服薬が処方されることが多く, 各薬剤の服用状況や副作用, それらの相互作用について注意する必要があると考えられる.

doi:10.11482/KMJ-J44(1)65 (平成30年3月8日受理)

キーワード: 漢方薬, 利尿薬, 低カリウム血症, 横紋筋融解症

緒言

偽性アルドステロン症は, 低カリウム血症, 低レニン低アルドステロン血症, 高血圧, 代謝性アルカローシスなどを認める. 一般的に甘草を有する薬剤などで生じることがある. 今回, 著明な低カリウム血症で緊急入院した症例で偽性アルドステロン症による低カリウム血症と横紋筋融解症を認めた症例を経験したので報告する.

症例

症例: 92歳, 女性
主訴: 筋力低下

既往歴: 高血圧, 脂質異常症

家族歴: 特記事項なし

嗜好: 喫煙なし, 飲酒なし

現病歴: 近医で高血圧や認知症, 変形性腰椎症に対し加療中であった. 下肢の疼痛に対して, 芍薬甘草湯を頻回に内服していた. 入院4か月前から下肢の浮腫を認めたためにアゾセミド15mg/日を開始した. 入院2週間前の血液検査で血清カリウム値2.1 mmol/Lと低値あったために利尿薬と芍薬甘草湯を中止するよう指示し, L-アスパラギン酸カリウムの内服を開始していた. しかし, 入院5日前の血液検査で血清カリウム値2.1 mmol/Lであり, L-アスパラ

別刷請求先

依光 大祐

〒700-8505 岡山市北区中山下2-6-1

川崎医科大学総合医療センター総合内科学1

電話: 086 (225) 2111

ファックス: 086 (232) 8343

Eメール: daisuke@med.kawasaki-m.ac.jp

ギン酸カリウムの内服を継続していた。入院当日の朝、自宅内で転倒され起き上がれなくなっていたところを隣人に発見され、当院へ救急搬送となった。

入院時内服薬：ビタバスタチン 1 mg, アジルサルタン 20mg, アムロジピン 10mg, プロマゼパム 1 mg, プレガバリン 25mg, ドネペジル 5 mg, メマンチン塩酸塩 10mg, エルデカルシトール 0.75 μ g, エソメプラゾール 20mg

身体所見：身長 135.0cm, 体重 39.0kg, 血圧 172/77mmHg, 脈拍 70/分, 整, 体温 36.7°C, 意識レベル JCS I-1, 眼瞼結膜に貧血なし, 眼球結膜に黄疸なし, 表在リンパ節触知せず, 呼吸音・心音ともに異常なし, 腹部は平坦・軟, 圧痛なし, 腸蠕動音良好, 四肢に浮腫なし。

脳神経学的所見は異常なし, 感覚障害なし, 徒手筋力テストでは上下肢ともに 3 であった。

臨床経過：入院時の検査で四肢の筋力低下, 低カリウム血症, 筋酵素の著しい上昇であったことから横紋筋融解症と診断された。入院後, 低カリウム血症の補正および原因精査を行った。

入院時の血液検査 (表) で低カリウム血症を認め, カリウムの補充下ではあったが尿中カリウム排泄量が 45 mEq/日と低カリウム血症にもかかわらずカリウムの排泄促進を認めた。さらに, 血漿レニン濃度 2.4 pg/mL 未満, 血漿アル

ドステロン濃度 10.0 pg/mL 未満と低レニン低アルドステロン血症であった。その他のホルモン検査として ACTH やコルチゾール, 甲状腺ホルモンでは異常値は認めなかった。病歴を再度確認したところ, 中止されたはずの芍薬甘草湯を服用していたことから, 甘草による偽性アルドステロン症と考えた。さらに低 K 血症により横紋筋融解症をきたしたと判断した。

入院後, 内服していた漢方薬やスタチンを中止し, 点滴によって体液とカリウムの補正を行った。入院 5 日目には CK 値 8092 IU/L とピークになったが, 入院 10 日目には正常化した。血清カリウム値や血中ミオグロビン値は徐々に改善し, それとともに四肢の筋力低下や握力の改善も認めた。また, 点滴によるカリウムの補正から内服に変更した。その後の血清カリウム値も低下することなく改善したままであった。

考 察

本症例は, 低カリウム血症, 血漿レニン濃度や血漿アルドステロン濃度が低値であった。他に TTKG 5.2 であり尿中カリウム排泄量が 45 mEq/日と尿細管からのカリウム排泄亢進を認めた。以上の所見から, 偽性アルドステロン症と診断した。さらに本症例は低 K 血症によって周期性四肢麻痺を呈し横紋筋融解症を来したと

表

尿検査		生化学的検査			
pH	8	TP	6.7 g/dL	Ca	8.8 mg/dL
比重	1.006	Glu	121 mg/dL	IP	1.3 mg/dL
蛋白	(±)	T-Bil	1.1 mg/dL	TSH	4.075 μ IU/mL
糖	(-)	ALP	260 U/L	FT3	3.41 pg/mL
ケトン体	(-)	T-Cho	250 mg/dL	FT4	0.91 ng/dL
ビリルビン	(-)	LDH	684 U/L	内分泌学的検査	
潜血	(2+)	Alb	4.1 g/dL	血漿レニン定量	<2.4 pg/mL
ウロビリノーゲン	(N)	Gib	2.6 g/dL	血中アルドステロン濃度	<10.0 pg/mL
赤血球	5~9 /HPF	ALT	52 U/L	TTKG	5.17
白血球	5~9 /HPF	AST	93 U/L	TTKG: transtubular K gradient	
ミオグロビン	7900 ng/mL	CK	3612 U/L		
血算		CRE	0.6 mg/dL		
WBC	13600 / μ L	BUN	10 mg/dL		
RBC	523 \times 10 ⁴ / μ L	UA	4.8 mg/dL		
Hb	15.5 g/dL	CRP	1.36 mg/dL		
Ht	46.7 %	Na	149 mmol/L		
PLT	26 \times 10 ⁴ / μ L	K	1.8 mmol/L		
		Cl	99 mmol/L		

考えられた。

偽性アルドステロン症は、アルドステロン症類似の症状を呈する疾患の総称であり、1968年Connらが甘草の長期摂取により原発性アルドステロン症に似た症状をきたした症例を報告したのが最初である¹⁾。その特徴として高血圧症、代謝性アルカローシス、低カリウム血症、低レニン血症を認めるが、低アルドステロン血症を呈することである。主に甘草またはその有効成分であるグリチルリチン (GL) を含有する医薬品を内服することで生じる。そのため、薬剤性偽性アルドステロン症と診断するためには、服用歴を十分把握する必要がある。甘草による偽性アルドステロン症は、漢方薬の成分である甘草 (グリチルリチン) が11 β hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 β HSD2) の活性を阻害し、コルチゾールが不活性化されずミネラルコルチコイド受容体を活性化することで高アルドステロン様の作用を呈する。本症例では、低カリウム血症や高血圧のほか血漿レニン活性や血漿アルドステロン濃度が低値であったこと、外来で筋肉症状に対して芍薬甘草湯が処方されたことなどから、偽性アルドステロン症と診断した。さらに、本症例は外来で低カリウム血症を呈したために芍薬甘草湯の内服中止を指示していた。しかし、患者は独居でHDS-R16点と認知症の疑いがあり服薬や食事管理が不良であった。結果的には芍薬甘草湯や利尿薬を内服していたことから、低カリウム血症が持続していたと考えられた。また、本症例はカリウム補充下であったが、低カリウム血症が持続していた。さらに、入院中の24時間カリウム排泄量は45mmol/日と低カリウム血症にもかかわらずカリウムの排泄亢進を認めた。TTKGに関しては5.2と高値であった。以上の結果から、病態としてアルドステロン作用が強い状況下であったことが示され、カリウム補正に対しカリウム排泄量が上回っていた状況が考えられた。森本ら²⁾の報告では、甘草製剤の使用中にカリウム製剤を投与した例において、カリウム製剤の補給は尿中カリウムの排泄量を増加させ、血清

カリウム値がほとんど上昇しなかったと報告している。また、GLはグリチルレチン酸 (GA) とグルクロン酸2分子からなるグリコシドである。GLは内服後に腸内細菌のグルクロニダーゼによって加水分解され、血中ではGAとして検出される。ラットでは大量のGA投与によって11 β HSD2の発現自体が低下する可能性が報告されており、偽性アルドステロン症において活性型GL代謝産物の関与が指摘されている³⁾。そのため、活性型GL代謝産物も低カリウム血症遷延に関与した可能性が考えられた。

周期性四肢麻痺は、反復して起こる発作性の筋脱力または麻痺である。症状は両下肢の脱力から始まり、疼痛や腫脹を伴うことがある。発症時の血清カリウム値によって、低カリウム血症性、正カリウム血症性、高カリウム血症性の3つに分けられる。さらに原因が明らかでない原発性と基礎疾患を有する続発性に分けられる。原発性ではカルシウムチャンネルやナトリウムチャンネル、カリウムチャンネルの遺伝子変異が原因である。続発性では、甲状腺機能亢進症、薬剤性などが原因となる⁴⁾。本症例では周期性四肢麻痺の家族歴は確認されず、内分泌検査で甲状腺機能亢進症は認めなかった。さらに病歴から漢方薬や利尿薬の内服を認めたことから、薬剤性による続発性低カリウム血症性周期性四肢麻痺をきたしたと考えられた。

低カリウム血症による横紋筋融解症については、発症機序は骨格筋の相対的虚血に伴う細胞死によるものと考えられている⁵⁾。特に脱水や運動による骨格筋における酸素やエネルギーの必要量が増加した場合、カリウム欠乏によって血管平滑筋が収縮し、筋細胞への血流が不足し筋細胞の細胞死に至るといわれている。また、日本では横紋筋融解症をおこす偽性アルドステロン症は、本態性高血圧をもつ高齢女性や漢方薬の使用によるものが多いと報告されている⁶⁾。本症例も、基礎疾患に高血圧を有した高齢女性で漢方薬を内服していたことから、偽性アルドステロン症や横紋筋融解症の発症リスクが高かったと考えられた。また、本患者はスタ

チン系薬剤を内服しておりその影響も否定できないが、今まで長期内服にもかかわらずCKの上昇は認めていなかった。以上のことから、スタチン系薬剤による横紋筋融解症の可能性は低いと考えられた。

芍薬甘草湯以外に抑肝散においても偽性アルドステロン症の報告がなされている。高齢社会において認知症患者が増加し、その周辺症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD) も問題となっている。その治療薬の一つとして抑肝散の有効性が報告され、他剤よりも副作用が少ないことから処方量が急増している⁷⁾。以上のことから、偽性アルドステロン症をきたしうる薬剤を内服する場合、投与開始時や変更時には1か月以内、維持期では3-6か月に1回の定期的な血清カリウム値の測定が推奨されている^{1, 2, 8)}。高齢者では複数の医療機関へ通院する機会も多く、多数の内服薬が処方されている可能性がある。そのため、各薬剤の副作用や相互作用に注意し、本症例のように低カリウム血症などの電解質異常を認めた場合には処方内容や服薬状況、身体所見などに十分注意する必要がある。

結 語

今回、芍薬甘草湯による偽性アルドステロン症をきたし、さらに低カリウム血症や横紋筋融解症を有した症例を経験した。

高齢者において、漢方薬は比較的副作用が少ないことから処方される機会が多い。しかし、多数の内服薬が処方されることから、各薬剤の服用状況や副作用、それらの相互作用について注意する必要があると考えられた。

本論文内容に関する著者の利益相反：なし

引用文献

- 1) Conn Jw, Rovner DR, Cohen EL: Licorice-Induced Pseudoaldosteronism. Hypertension, hypokalemia, aldosteronopenia, and Suppressed plasma renin activity. JAMA 205: 492-496, 1968
- 2) 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
- 3) 宗友厚, 久野裕輝, 亀井信二: 【薬剤による内分泌障害と内分泌疾患治療薬の副作用】薬物による内分泌障害甘草による偽 (性) アルドステロン症. 内分泌・糖尿病・代謝内科36: 102-108, 2013
- 4) 池田憲, 岩崎泰雄: 【神経救急 見落としがちな神経疾患を中心に】末梢神経・筋疾患の救急 周期性四肢麻痺. Clinical Neuroscience 27: 910-912, 2009
- 5) 上山秀嗣, 熊本俊秀: 【骨格筋症候群 その他の神経筋疾患を含めて】中毒性ミオパチー (薬物, 毒素によるミオパチー) 低カリウム血症性ミオパチー. 日本臨床別冊骨格筋症候群 (下): 243-246, 2001
- 6) Yoshino T, Yanagawa T, Watanabe K: Risk factors for pseudoaldosteronism with rhabdomyolysis caused by consumption of drugs containing licorice and differences between incidence of these conditions in Japan and other countries: case report and literature review. J Altern Complement Med 20: 516-520, 2014
- 7) 岩崎剛, 佐藤琢磨 [中川], 丸山将浩, 他: 抑肝散の老年期痴呆における行動および心理的症状 (BPSD) と ADL に及ぼす効果, 観察者盲検ランダム化比較臨床試験. 日本老年医学会雑誌42: 124, 2005
- 8) 野畑俊介, 大平智明, 永江浩史, 牛山知巳, 鈴木和雄, 藤田公生: 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 (原著論文/症例報告). 泌尿器科紀要47: 633-635, 2001

〈Case Report〉

A Case of Hypokalemic Rhabdomyolysis induced by a Chinese herbal medicine and a loop diuretic agent

Daisuke YORIMITSU, Yoshiyuki OSHIRO, Niro OKIMOTO

Kawasaki Medical School, Department of General Internal Medicine 1, Kawasaki Medical School General Medical Center

ABSTRACT The patient was a 92-year-old woman, who was being treated at a nearby clinic for hypertension and dementia. She received Shakuyaku-kanzo-To, an herbal medicine for muscle pain and four months previously she had been started on a loop diuretic agent because of leg edema. However, her serum potassium gradually decreased to 2.1 mmol/L. Therefore, both Shakuyaku-Kanzo-To and the loop diuretic agent were discontinued and administration of potassium supplement was initiated. But, she noticed muscle weakness and was admitted to our hospital. Laboratory data revealed a serum potassium level of 1.8mmol/L. She was diagnosed with rhabdomyolysis indicated by markedly high levels of CPK and urinary myoglobin. On admission, she presented with low plasma rennin activity and hypoaldosteronism, as well as high urinary excretion of potassium. We diagnosed her with pseudoaldosteronism caused by the licorice extracts contained in Syakuyaku-Kanzo-To. Discontinuation of Shakuyaku-Kanzo-To and potassium supplementation successfully normalized her electrolyte imbalance. Because Shakuyaku-Kanzo-To has relatively few adverse effects, its use by elderly patients is continuing to increase. We think it is important to create awareness of the possible adverse effects of Shakuyaku-Kanzo-To.

(Accepted on March 8, 2018)

Key words : **Herbal medicine, Diuretic agent, Hypokalemia, Rhabdomyolysis**

Corresponding author
Daisuke Yorimitsu
Kawasaki Medical School, Department of General
Internal Medicine 1, Kawasaki Medical School General
Medical Center, 2-6-1, Nakasange Kitaku, Okayama,
700-8505, Japan

Phone : 81 86 225 2111
Fax : 81 86 232 8343
E-mail : daisuke@med.kawasaki-m.ac.jp

