

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

森本 靖彦,*^{a)}中島 智子^{b)}^{a)}愛染橋病院副院長, ^{b)}同内科

Pseudoaldosteronism induced by licorice derivatives in Japan

Yasuhiko MORIMOTO *^{a)} and Chieko NAKAJIMA ^{b)}*Vice-Director ^{a)} and Department of Internal Medicine, ^{b)} Aizenbashi Hospital, Osaka*

Abstract

We reported two cases of licorice-induced pseudoaldosteronism in this paper. Both cases were induced by a small amount of licorice derivatives for the treatment of hepatic disorders. Case 1 was a 65 year-old female who received 150mg glycyrrhizin for 3 months, and Case 2 was a 72 year-old female who received 150 mg glycyrrhizin for a year and Sho-saiko-to (Xiao-Chai-Hu-Tang) which contains 2.0 g licorice extracts for 3 months.

We reviewed all case reports of licorice-induced pseudoaldosteronism in Japan (1974-1990). About 60 % of all cases including our two cases were female aged 50-79 years. The greater part of the cases were caused by oral glycyrrhizin derivatives which were used for hepatic or dermatologic disorders, and most of residues were caused by either gastric antacids or various medical Kampo drugs containing licorice extracts. Three cases were reported which were caused by addiction of Jintan, a mouth-refresher popular in Japan. In 22 of all 75 cases, some diuretics were administered with the licorice derivatives.

It is clarified in this paper that the pseudoaldosteronism does occur not only in those taking a large amount of licorice but also in those taking such small doses as 150 mg or less of glycyrrhizin or 2 g or less of licorice extracts. Though there was no relationship between the period of licorice intake and the occurrence of pseudoaldosteronism, more than 40 % of all cases became ill within 3 months.

Initial symptoms in the majority of cases were those derived from hypopotassemia such as muscle weakness, paresis of the extremities or myalgia and hypertension more than 160/100 mmHg. Edema was seen only in 11 cases (14.7 %). Seven cases had ventricular arrhythmias and 4 cases had loss of consciousness. A 72 year-old female died of acute cardiac failure. Serum potassium levels were less than 1.9 mEq/l in 56 % of all cases. Plasma renin activities were suppressed to less than 0.4 ng/ml/h in 92.5 %, and plasma aldosterone levels were less than 50 pg/ml in 88.5 %.

As for the treatment, 23.5 % of all cases recovered without any treatment after the withdrawal of licorice derivatives. About 60 % were treated with potassium and 31 % were with spironolactone or both. The administration of these drugs had certain effects for promoting the normalization of clinical data and symptoms. Before the withdrawal of licorice, the administration of potassium was ineffective but that of spironolactone was effective for the treatment of hypopotassemia. In the majority of cases, it took more than 2-3 weeks for the clinical data to become almost normal.

As it is supposed that there are more than 1,000 preparations containing licorice in Japan, we also made a list of some major preparations containing licorice extracts or glycyrrhizin which are available today, for the purpose of prevention of licorice-induced pseudoaldosteronism.

*〒556 大阪市浪速区日本橋東3-1-11
3-1-11 Nipponbashi-Higashi, Naniwa-ku, Osaka 556,
Japan

Journal of Medical and Pharmaceutical Society for
WAKAN-YAKU 8, 1-22, 1991

Key words aldosterone, glycyrrhizin, hypertension, hypopotassemia, licorice, plasma renin activity, pseudoaldosteronism.

Abbreviations 11β -HSD, 11β -hydroxysteroid dehydrogenase; GA, glycyrrhetic acid; GL, glycyrrhizin; PRA, plasma renin activity.

I. はじめに

甘草 licorice のエキスあるいはその主成分であるグリチルリチン (glycyrrhizin, 以下 GL と略す) は、わが国では主として肝疾患やアレルギー疾患の治療薬として、あるいは抗潰瘍薬として汎用されているほか、日常よく用いられている医療用漢方製剤の大部分 (たとえばツムラ製品 123 品目のうち 91 品目) にも含有されている。さらに店頭で市販されている家庭用医薬品や栄養剤のうち、甘草成分を含むものはおそらく 1,000 品目以上に達するものと思われる。

甘草あるいは GL の使用により、ときに高血圧、低カリウム血症、低カリウム血症ミオパチーなどの生じうことは licorice-induced pseudoaldosteronism として周知の事実であるが、甘草含有製剤がこれほど多用されている割には本症についての認識が乏しいように思われる。ことに服用中の総合胃腸薬や漢方製剤中に甘草成分の含まれていることが必ずしも認識されていないため、結果的に本症を見逃している場合も少なくないであろう。

著者らも最近本症の 2 症例を相次いで経験したので、これを機会に文献上検索しえた本邦報告例¹⁻⁷⁴⁾に自験 2 例を加え、合計 75 症例について概括一覧し、若干の統計的検討を加え、考察を行った。これらの報告例はわが国における本症のごく一部に過ぎないと思われるが、75 例の集計から本症発症の背景をある程度探ることができると考えた。さらに、本症の早期発見と診断に役立つことをおもな目的として、甘草成分あるいは GL を含有する全医薬品のリストを作製した。これによってわが国の licorice-induced pseudoaldosteronism の全貌が推測され、海外の報告とも対比できるであろう。

II. 本邦報告例の概括

Table I は後述の自験例 2 例を含む偽アルドステロン症の本邦報告例合計 75 例の概要を示したもので、表中の文献 No. は末尾の文献番号¹⁻⁷⁴⁾と一致する。

1950 年代からすでに欧米では甘草が胃潰瘍や関

節リウマチの治療に用いられ、その際電解質異常や浮腫の起こることが報告されていた。⁷⁵⁾1960 年代には、英国で胃潰瘍の治療に汎用されていたカルベノキソロン (グリチルレチン酸の誘導体) の服用により、高頻度に浮腫、高血圧、心不全症状などの出現することが報告された。⁷⁶⁾1968 年 Conn らは甘草を含んだ菓子 licorice candy bar を数年間毎日食べていた 58 歳の男性が高血圧、低 K 血症、代謝性アルカローシスなどの原発性アルドステロン症類似の症状を呈したが、その血漿レニン活性、アルドステロン濃度がともに低下していることを見出し、これを licorice-induced pseudoaldosteronism と命名して報告した。⁷⁷⁾この報告は本症の病態を明確にした最初のものであった。

一方、わが国では GL 製剤や漢方製剤が汎用されていたにもかかわらず、本症の報告はかなり遅れ、ようやく 1974 年杉田らによってなされた症例報告¹⁾が最初のものとなった。本邦最初のこの報告例は、患者自身が長年甘草を煎じて飲用していたのが原因であった。1975 年以降になると主として肝疾患に対する GL 製剤の使用による症例が相次いで報告されるようになった。これは肝疾患に対して GL 製剤が多用されるようになったことが大きな要因になっているであろう。

著者の一人 (森本) も 1976 年花崎らとともに本症の 4 例を報告した (うち 2 例はデータ不十分につき Table I に引用せず) が^{4,5)}いずれも GL 製剤の大量投与によるもので、本症は主として GL の大量摂取が原因であろうと考えていた。事実、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。ところが今回の自験例を含め、その後の報告例は、Table I で見られるように GL 150 mg/日あるいはそれ以下という比較的少量投与や、少量の甘草抽出物を含有する抗潰瘍剤などで発症した症例が多数を占めるようになり、決して大量投与例には限らないことが明らかになった。とくに生薬としての甘草を 1~2 g/日しか含まない医療用漢方製剤や、仁丹の習慣的使用による発症例が散見されるようになったのは注目に値する。

最近では、本症の存在がよく知られるようになり、GL 製剤大量投与の危険性も相当認識されるようになった。また、軽症例などはたとえ経験されて

Table I 甘草製剤による偽アルドステロン症の本邦報告例 75 症例 (1974~1990) の概要 (No. 1)

No.	報告者	報告年	文献No.	年齢・性別	原疾患	GL製剤の種類・量・投与期間	併用薬	臨床症状	血清K	血圧	PRA	PAC	血漿pH	PCO ₂ (BE)	C.P.K	その他
1	杉田	1974	1	64F	なし (保健薬として)	甘草(5~10g/日、煎じて飲用) ×19M		頭痛、四肢脱力、嘔気 動悸、息切れ	2.6	140/90	0.1	47	7.41	19		COT 25
2	Kuri- yama	1975	2	57F	高血圧、 慢性肝炎	G150mg/日 ×1M	TCM 2~4mg	動悸、四肢しびれ感、 全身浮腫	1.7	190/85	0.2	50				
3	山下	1976	3	58F	R.A.疑	Gその他280mg/日 ×10M		動悸、頭痛	2.1	172/100	<0.1	↓	7.47			
4	花崎	"	4,5	43F	血清肝炎	L546mg/日 + SMC注40mg/日 ×2W		血圧↑、低K血症、 脱力感	2.1	180/100(立位負 荷後)						COT 78, FBS 133, GL負荷にて血圧↑, 血清K↓、血糖↑、PRA↓
5	"	"	5	62F	胆嚢炎	L546mg/日 ×2M	TCM 2mg + FUR 20mg	血圧↑、低K血症	3.0	200/110						
6	"	"	"	64F	脳卒中、肝障害	L546mg/日 ×1M		血圧↑、低K血症	3.2	170/100						
7	小西	1977	6,7	58M	慢性肝炎	L546mg/日 ×22M	TCM 2mg	四肢しびれ感、手指 こわばり、横隔膜痙 攣、血圧↑	1.9	170/110	<0.1	16	↑	44		COT 35
8	木村	"	8	58F	R.A.	漢方薬(甘草7.2g/日) ×7M	(玄米菜食 療法)	動悸、多尿、口渴、昏睡 VPB頻発、一時心停止	1.8	130/80	↓	↓	↑			心室性不整脈による 意識障害と推定
9	竹越	"	9	59F	血清肝炎	L546mg/日 ×7M		全身倦怠、頭痛、 血圧↑、低K血症	↓	175/100	↓	<10				
10	金 竹田	"	10,11 15	71F	高血圧、 急性肝炎	L273mg/日 ×19D →546mg/日 ×35D	Th剤×10Y	完全四肢麻痺、口渴、 多尿、前胸部痛	1.7	180/100	0.2	<20	7.55	32.7	22	COT 22, LDH 306 IU
11	岡本	1978	13	56F		L546mg/日 ×7M		血圧↑	3.0	↑	0.4	35	↑			デキサメサゾン(2mg/日) にて回復(糖質ステロイ ド反応性高血圧と推定)
12	"	"	"	57F		L546mg/日 ×10M		四肢しびれ感、血圧↑	2.0	↑	<0.1	70				同上
13	吉光 竹田	"	14,15 16	68F	高血圧、 慢性肝炎	L546mg/日 ×6M	TCM 10Yに 時々	高血圧増悪、食欲不振 倦怠、四肢麻痺、 下腿浮腫	1.3	190/102	0.2	<10	7.54	41	1320	COT 45, LDH 348, FBS 110 IU
14	"	"	14	75F	高血圧、発疹 掻痒感	L546mg/日 ×36D		高血圧増悪、 四肢しびれ感	↓	↑	↓					
15	高橋	1979	17,18	54F	高血圧、R.A., ステロイド座瘡	G150~225mg/日 ×約10Y	アレドニゾン 7.5~15mg	失神発作(心室性不 整脈?)、VPB頻発	1.9	150/100	0.23	28	7.56	36.5	31	COT 16, LDH 330, FBS 84 mU
16	星合	"	19,20	66F	高血圧、肝炎	SMC注200mg/日 ×9D		痙攣を伴った失神発 作(心室性不整脈?)、 心室粗動	2.4	180/100	0.2	10	7.49	31.7	113	COT 37, LDH 184, 電気的 IU 除細動にて救命
17	中村	"	21	51M	慢性肝炎、DM	G300mg+SMC注80mg/日(短期)		血圧↑、全身倦怠、 筋力低下	↓	↑	↓	↓	↑			
18	福井 折笠	1980	22,23	54F	DM、 ブドウ膜炎	G150mg/日 ×3Y→漢方薬 (含甘草2M	インスリン ×9Y	増力低下、血圧↓、下腿 浮腫、四肢筋力低下	2.6	170/108	0.05	<10	7.47	(+8.2)		COT 56, LDH 595, OGTT(145~439)
19	尾崎	"	24	34M	急性肝炎再燃	L273mg+SMC注80mg/日 ×3M		血圧↑、低K血症、 頭重感	↓	↑						
20	品	1980	25	35M	慢性肝炎再燃	L273mg/日 ×3M		下股筋力発作、嘔吐、 全身筋力低下	2.1	180/98	↓	↓			198	COT 78, LDH 269, FBS 93 IU

No.	報告者	報告年	文献No.	年齢・性別	原疾患	GL製剤の種類、量、投与期間	併用薬	臨床症状	血清K	血圧	P.R.A.	P.A.C.	血液pH	HCO ₃ ⁻ (BE)	IC.P.K	(No. 2)		
21	小池	"	26	71F	高血圧、胃潰瘍	GL含有抗潰瘍剤 (300mg/日) ×4 Y	Thioprofen 4mg ×7M	筋力低下、四肢の筋痛、 歩行困難	1.6	184/94	0.5	53	7.58	43	2500	COT337, LDH1500, ALD4.2	その他	
22	内藤	1981	27	58F	高血圧、 慢性腎臓病	L546mg/日 ×7M	BHC 4mg ×7M	高血圧増悪、全身倦怠、 下肢筋痛、脱力	1.5	190/100	<0.1	10	7.55	38 (+15.3)	4170	COT164, LDH1383(LDH ₂ ↑), ALD31.5, 血中Mb250		
23	重政	"	28	60F	DM、 慢性腎臓病	G75mg/日 ×7M → 150mg/日 ×20 D		口渇、多尿、体重減少、 DM悪化、血圧上昇	3.0	166/100	0.3	25.3	7.43	27.0 (+ 3.4)		GOT 41, LDH 436, OCTT(235 → 515)		
24	佐藤	"	29	41F	高血圧, DM, 慢性肝炎	L273mg/日 ×5M +SMC注 80→40mg	インスリン	高血圧悪化, DM悪化	2.2	190/110	↓	↓				GOT 103, LDH 197, OCTT(134 → 356)		
25	高田	"	30	72F	舌のアフタ様 白斑	L91→273mg/日 ×3M		血圧↑, 低K血症	1.9	210/100	0.08	29.5	7.49 (+11.7)	37.8		OCTT(172→404) 血中GL, CA異常高値を証明		
26	間宮	1982	31	42F	とくになし (嗜好品)	仁丹1,000粒 (GL200mg相当)/日 ×数年		頭痛、悪心、血圧↑, 低K血症	2.3	184/100	0.36	68						
27	岸山	"	32	60F	慢性腎臓病	G75mg/日 ×数年間		尿糖出現、血圧↑	↓	↑	↓	↓				尿糖(+)		
28	堀	"	33	29M	ネフローゼ、 腎血後肝炎	L546mg/日 ×1M	アレドニゾン 17.5mg	両下腿脱力、疼痛、 歩行困難、全身倦怠、 血圧↑	2.9	160/90	0.5	50	7.52 (+ 9.0)	31.0	25 IU	GOT 54, LDH 192, FBS78 OCTT: 糖尿病型		
29	藤原	"	34, 35	66F	DM, 肝障害	SMC注200mg/日 ×15D	インスリン	低K血症、血圧↑	2.7	142/70	<0.5	20				FBS69→233(インスリン のK低下作用が影響か)		
30	"	"	"	44F	DM, 肝障害	SMC注200mg/日 ×6D	インスリン	顔面・下腿浮腫、 5Kg体重増加	3.5	104/40	0.3	20				FBS270(→170前後へ) (同上)		
31	"	"	"	55M	DM, 慢性肝炎	SMC注200mg/日 ×15D→ 120mg/日 ×8D	インスリン	下腿浮腫、腹水、胸水、 体重増加(>5kg)、血圧↑	3.2	162/90	<0.3	20				FBS255(→100前後へ) (同上)		
32	横山	"	36	68F	不定愁訴	甘草抽出物(280mg/日)含有 抗潰瘍剤「シボネ-ト」×6 Y	人參湯(甘草 エキス1g/日) ×1W	全身の脱力、四肢筋痛、 全身倦怠感、悪心嘔吐 幻覚、赤色尿	1.5	120/64	0.19	<60			1160 IU	GOT692, LDH3767(LDH ₂ ↑, LDH ₃ ↑) 血中Mb991, 尿中Mb9240		
33	Kamei	"	37	50M	とくになし (嗜好品)	仁丹750→1,100粒 (GL150→ 220mg相当)/日 >10 Y		口渇、多飲、全身筋痛、 人相変化、行動異常、 血圧↑	2.5	202/120	0.1	60					仁丹中止により血圧 その他正常化	
34	滝沢	1983	38, 39	93M	DM、 全身掻痒感	G225mg/日 ×3M	グリベン クラミド	四肢脱力感、歩行困難、 呼吸困難	1.3	140/70	0.4	30	7.64 (+34.0)	2980	2980 IU	GOT ↑, LDH ↑, 心不全(+) 尿中Mb690		
35	小野	"	40	74F	軽症高血圧、 掻痒感	L546mg/日 ×6M		両上肢脱力→両下肢 脱力、起立不能、 高血圧増悪	1.7	216/110					4870 IU	ALD63.2, EMC: 筋原性変 化、筋生核(+)		
36	竹村	"	41	78F	食思不振、胃炎	甘草抽出物(280mg/日)含有 抗潰瘍剤「シボネ-ト」×2 Y		全身筋痛、四肢脱力、 歩行困難、口渇、 食思不振	1.4	168/90	0.1	<10	7.49 (+8.2)	696	696 IU	GOT128, LDH820(LDH ₂ ↑), ALD42.2, 血中Mb>500		
37	荒木	1983	42	78M	高血圧、脳梗塞 十二指腸潰瘍	甘草(1g/日)含有 漢方薬 ×10M	BHC 25mg/日 ×3.5 Y	全身脱力、食思不振、 腸管麻痺、不眠、 呼吸抑制、赤色尿	1.5	200/120	<0.2		7.52 (+13.4)	37.0	1972 IU	GOT293, LDH1365, 血中Mb>500, EMC: 筋原性 変化、筋生核(+)		
38	杉本	1984	43	70M	とくになし (嗜好品)	仁丹100→130粒 (GL20→26mg 相当)/日 ×5 Y		四肢知覚障害、起立・ 動作不能、四肢脱力	1.7	150/74	0.1	22.5			30945	GOT844, LDH3419, ALD209.0, 血中Mb94		

No.	報告者	報告年	文献No.	年齢・性別	原疾患	処方の種類、量、投与期間	併用薬	臨床症状	血清K	血圧	P.R.A	P.A.C	血液pH	HCO ₃ ⁻ (BE)	C.P.K	その他
39	中村	"	44	38M	慢性肝炎	L546mg/日+S.K注射40mg/日 ×4M		頭痛、血圧↑、 低K血症	↓	↑						
40	佐藤	"	45	77F	P.B.C疑	G150mg/日 ×10D		血圧↑、低K血症、 四肢脱力感	2.2	↑	↓	↓				
41	井沢	"	46	62M	慢性肝炎	L819mg/日 ×20D		四肢脱力感、頭痛、 口渇、多尿、血圧↑、 低K血症	2.5	210/110	0.12	<10	7.47	29.9 (+5.6)		GOT67, LDH435
42	"	"	"	64M	肝機能障害	G150mg/日 ×6M		頭痛、血圧↑	3.0	170/100	0.03	<10	7.44	27.9 (+3.4)		GOT60
43	小野	"	47	57F	P.B.C、甲状腺 機能低下症	G150mg/日 ×2M	TCH 2mg β-サイロ キシン	頭痛、血圧↑、 低K血症	2.6	190/90	0.1	16				GOT88
44	岡崎	"	48	38F	手掌角化症	L364mg/日 ×4M		血圧↑、心肥大、 下腿浮腫	2.2	206/104	0.2	50				LDH-GOT正常、耐糖能 正常、下垂体、副腎系 の抑制あり
45	内山 岡本	"	49, 50	44M	肝機能障害	L546mg/日 ×17M	MEF 75mg ×1M	四肢脱力、筋力低下、 血圧↑	2.4	180/110	<0.3	35.7	7.50		10300	GOT855, LDH1979, ALD IU 39.4, 血中Mb>500, 尿中Mb 384.4, 筋生核(+)
46	安藤 石川	1985	51, 52	67F	高血圧、D.M. 肝障害	L546mg/日 ×8M	HC 75~100mg ×8M	高血圧増悪、四肢脱力 しびれ感、ふらつき、 大腿筋痛	1.7	208/96	0.12	54	7.55	(+10.4)	4890	GOT344, LDH1979, ALD mIU 60.1, 血中Mb>500, 尿中(-), 尿糖(+)
47	"	"	"	79M	慢性気管支炎、 慢性胃炎	敵角散10Y+K.M散/つくし A.M散1Y (CL30~40mg/日)	DHC 4~12mg ×1Y	食思不振、上肢脱力、 下肢のしびれ感、 筋痛脱力、低下困難	1.6	180/120	0.10	7.0	7.47	(+6.6)	768	GOT121, LDH558, ALD17.0 血尿(尿路結石?)
48	岡本	"	53	74F	高血圧、 胃切除後	GL(90mg/日)含有抗潰瘍剤	TCH 2mg ×5Y	顔面浮腫、胸部圧迫感 力、しびれ感、歩行困難	1.3	177/84	0.3	21			3470	GOT221, LDH1338(LDH ₂ ↑) mIU FBS147, VPR頻発、心室性 頻拍、心室性二段脈
49	坂本	"	54	72F	尋常性天疱瘡	G225mg/日 ×2M		歩行困難、意識消失 進行性の筋力低下、 起立困難	1.6						1932	EMG: 筋原性変化、筋生核 2回(回復過程を觀察), mIU ミオクロビン尿(+)
50	森	"	55	47M	椎間板ヘルニア	甘草2g含有漢方薬(桂枝加 附湯)5g/日 ×9M		四肢のしびれ感、 下腿筋痛、両下肢脱力 起立困難	1.7	128/80	0.2	尿中 1μg/日	7.48	35.9 (+11.6)	501	GOT109, LDH716(LDH ₂ ↑), IU ALD45, 血中Mb>500, 尿中Mb>500, EMG: ミオト ニー放電、筋生核(+)
51	岡田	1987	56	86F	尋常性乾癬、シェ グレン症候群	G150mg/日 ×2M		口渇、大腿筋痛、四肢脱 力、しびれ感、歩行困難	1.6	160/70	<0.1	<50	7.60	46 (+22)	7900	GOT229, LDH1497, ALD82.7 IU EMG: 筋原性、筋生核(+) 血糖390, ケトン体(-)
52	深町	1987	57	66F	D.M., 肝硬変	G(?) 1Y	塩口糖尿病剤	意識障害(高熱、正性 昏睡を疑う)	1.0		↓	↓	7.58	42		
53	金井	"	58	60F	狭心症、高血圧、 胃炎	G150mg/日+「ネオユモル」 (CL90mg/日含有) ×2Y	クロルタリド ン100mg ×2M	口渇、全身倦怠、 前胸部絞扼感	1.7	170/95					↑	GOT↑, LDH↑, ALD↑
54	田中	"	59	80M	多発性神経炎	G150mg/日 ×1.5Y		食思不振、下肢一全身 筋力低下	1.6		↓	↓			1125	GOT260, LDH1325, IU 赤色尿(+), 筋生核(+)

(No. 3)

No.	報告者	報告年	文献No.	生年	性別	原疾患	GL製剤の種類、量、投与期間	併用薬	臨床症状	血清K	血圧	PRA	PAC	血液pH	HCO ₃ ⁻ (BE)	CPK	その他
55	藤森	"	60	66M		胃潰瘍	「アスバロン」6T (FM-100) 6T (GL 192mg含有)/日 ×6M		両下股脱力感、歩行困難、四肢・顔面の浮腫、頭痛	2.5	200/100	0.3	25.1	7.47	35 (+9.6)		COT10, LDH327, FRS89
56	"	"	"	40F		胃潰瘍	「アスバロン」8T (GL 256mg含有)/日 ×2W		血圧↑、頭痛、全身倦怠、四肢脱力	2.2	160/74	0.9	34				GOT15, LDH339, FBS70
57	"	"	"	57F		慢性胃炎	「アスバロン」8T (GL 256mg含有)/日 ×1M		血圧↑、頭痛	3.6	178/100	0.4	18				GOT52, LDH360, FBS70
58	山崎	1988	61	70F		DM	GL製剤		食欲不振、全身倦怠、口渇感、低K血症、DMの増悪	↓			↓	↑			
59	高橋	"	62	77F		RA、出血性胃潰瘍	「アスバロン」6T (GL 192mg含有)/日 ×10D		血圧↑、低K血症、多浮腫(体重9kg↑)、多源性VPS-APB出現	1.9	200/100		31	7.55	(+13.4)		
60	遊佐	"	63	67F		慢性胃炎	GL(100mg/日)含有制酸剤 ×2M	BHC 4mg ×20D	血圧↑、四肢筋痛、脱力、歩行不能	1.7	159/72	<0.15	<20	7.57	46.9 (+22.9)		COT112, LDH582
61	"	"	"	72F		十二指腸潰瘍	GL(100mg/日)含有制酸剤 ×3M	BHC 4mg ×3M	両下股脱力、歩行不能(突然)	1.4	168/70	<0.15	41.1	7.41	56.0 (+26.1)		GOT66, LDH703, 急性心不全にて死亡(入院後1W)
62	平	"	64	79F		腰痛、胃炎	「ネオエモ-ル」3g(GL90mg/日含有) ×7M		VPS、心室性二段脈、味覚異常、食欲不振、下股脱力(突然)、四肢麻痺	1.8	190/90	0.32	<10	7.52	39.5 (+14.3)	2061 IU	COT140, LDH1217, ALD16.4 血中Mb>500
63	中野	"	65, 66	49M		肝障害	G150mg/日+小柴胡湯6g/日 ×3Y		四肢脱力感、筋痛、四肢脱力、麻痺、嚥下困難、頸筋力低下	1.6	190/120					13850 mU	ALD131.0, GOT↑, LDH↑ 血中Mb1,000, 尿中Mb 310,000, 筋生検(+)
64	"	"	"	69M		慢性高麻疹	G150mg/日 ×8Y		四肢脱力発作、大腿筋痛、四肢麻痺、起立歩行不能	1.9	162/96					3320 IU	ALD17.8, 尿中Mb↑, 血中Mb↑, 筋生検(+)
65	長井	1989	67	56F		高血圧、肝障害、甲状腺機能低下症	L273mg/日 ×40D	TCH 2mg ×40D	全身倦怠、四肢脱力発作、歩行困難、高血圧増悪	1.7	190/120	<0.1	8.0	7.63	45.0 (+23)	2431 mU	COT154, LDH887, HBD474 ALD102, 血中Mb>500, 生検にて慢性甲状腺炎と診断
66	鷲尾	"	68	55M		肝障害、高血圧	G150mg/日 ×2M	TCH 4mg ×2M	両手のしびれ感、四肢脱力、歩行困難、浮腫、心不全	1.8	196/110	0.1	6.1	7.61	42.5 (+17.8)	493 IU	GOT24, LDH↑, 心拡大(+)
67	鷲尾	1989	68	64F		高血圧、胃炎、術後肝障害	G150mg/日 ×数年	TCH 4mg ×数年	動悸、全身倦怠	1.8	192/82	<0.15	34.8	7.51	41.2 (+15.3)	17 IU	COT55, LDH338, ECC:上室性頻拍、二段脈
68	高島	"	69	66F		肥大型心筋症、頻尿	G225mg/日 ×2W		顔面・下肢浮腫、運動時息切れ、全身倦怠、うつ血性心不全	3.2	140/80	0.1	25	7.47	24.6 (+1.5)	111 IU	LDH538、心拡大著明、胸水貯蓄
69	市川	1990	70	58F		肝硬変	G150mg/日 ×10M		血圧上昇、四肢のしびれ、筋痛、縦直性硬變、全身脱力感、動悸	1.8	190/100	<0.1	<10	↑		299 IU	LDH654

(No. 5)

No.	報告者	報告年	文献No.	年齢・性別	原疾患	GL製剤の種類・量・投与期間	併用薬	臨床症状	血清K	血圧	PRA	PAC	血液pH	PCO ₂ (BE)	CPK	その他
70	田守	"	71	62F	慢性肝炎	①G150mg/日 ×2Y ②小柴胡湯7.5g/日 ×1M		下肢筋痛、筋力低下	1.3						15195 IU 10カ月後異なるGL製剤 2296IUにて再発	ALD149, 血中Mb>500, 10カ月後異なるGL製剤 2296IUにて再発
71	今田	"	72	74M	高血圧, 肝障害	GR製剤 ×1.5Y	降圧利尿剤 ×1M	全身倦怠, 四肢脱力, 歩行困難, 両手のしびれ, 顔面痙攣	1.6	110/60	<0.1	13	7.62	(-30.8)	11855 IU ECG:APB(+), 血圧はむしろ低下していた。	COT382, LDH1600, ALD90.1 IU ECG:APB(+), 血圧はむしろ低下していた。
72	藤井	"	73	84F	高血圧, 骨折, 輸血後肝炎	SMC注80mg/日 ×30D → G150mg/日 ×1W	MEF 25mg/日 ×1M	発熱, 四肢のしびれ, 下肢筋痛, 起立・歩行不能, 脱力, 血圧↑, 赤色尿	1.7	194/90	0.2	40	7.59	30.0	486 mU >500, 尿中Mb>500, (MEF単独投与では異常出ず)	COT323, LDH1363, 血中Mb >500, 尿中Mb>500, (MEF単独投与では異常出ず)
73	山本	"	74	64F	とくになし (保健薬として)	当帰飲子+葛根湯 ×5M		嘔気, ふらつき, 血圧↑	3.1	184/94	0.2	<10	↑			
74	自験例 ①	"	65F		軽症高血圧, DM, 肝障害	G150mg/日 ×3M		全身倦怠, 食欲不振, 四肢脱力, しびれ感, 下肢筋痛, 起立困難	1.7	170/100	0.16	<20	7.51	37.0 (-12.0)	234 IU COT60, LDH750, COT77(90→206)	COT60, LDH750, COT77(90→206)
75	自験例 ②	"	72F		慢性肝炎	G150mg/日 ×15M +小柴胡湯(7.5g) ×3M		全身倦怠, 脱力感, 血圧↑	2.1	164/84	0.2	19				COT146

＜省略記号＞

GL=グリチルリチン, GA=グリチルレチン酸

グリチルリチン製剤: G=グリチロン錠など(1錠中25mg含有), L=リコチオン錠(1錠中91mg含有), SMC=強力ネオミノファードゲンC(1管中40mg含有)

降圧利尿剤: Thiazide (内容不明の場合の総称), HC=Hydrochlorothiazide (エシドレックス, ダイクロトライド, etc), TCM=Trichloromethiazide (フルイトラン, etc),

BHC=Benzylhydrochlorothiazide (ベナイド, etc), FUR=Furosemide (ラシックス, オイテンシン, etc), MEF=Nefruside (バイカロン, etc)

＜検査値の単位＞

血清K: mEq/l, PRA (血漿レニン活性): ng/ml/hr, PAC (血漿アルドステロン濃度): pg/ml,

動脈血 HCO₃: mmol/l, BE (base excess): mmol/l,

CPK (CK): mU/mlまたはIU/l, LDH: IU/l, ALD (Aldolase) mU/mlまたはIU/l,

尿中・血中Mb (myoglobin) ng/ml.

も報告されなくなったと思われる。その結果、最近の報告例の多くは、GL 製剤以外の甘草成分含有薬品や民間薬による稀な症例、あるいは重篤なミオパチーをきたした症例や刺激伝導障害により心機能不全をきたした症例などの重篤な症例によって占められるようになった。従って Table I に挙げた症例はわが国における発症例の氷山の一角であり、かつ偏った症例であるかもしれない。しかし、75 例という多数例について、そのデータを整理し、以下のような統計的検討を加えた結果、わが国における本症の全貌がかなり明らかになったと思われる。

III. 本邦報告例75症例の統計的解析

(1) 性別・年齢別分布 (Fig. 1)

全 75 例の男女比をみると、ほぼ 3:7 で明らかに女子の発症例が多かった。年齢別では、50 歳台～70 歳台が全体の 77.3% を占め、とくに女子にこの傾向が顕著であった。すなわち全症例の 6 割は 50～79 歳の女子が占め、本症はとりわけ中・高年の女性に発症しやすいことが明らかになった。一方、男子例は 20 歳台から 90 歳台までほぼ均等に認められ、中・高年に好発するとは限らない特徴を示した。

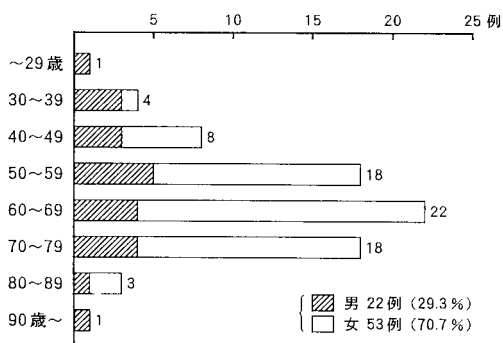


Fig. 1 偽アルドステロン症本邦報告75症例の性別・年齢別分布

(2) 甘草製剤使用の目的あるいは原疾患 (Fig. 2)

GL 製剤あるいは甘草含有薬品の使用目的をみると、慢性肝炎その他の肝機能障害に対して用いられた場合が最も多く、43% を占めていた。次いで慢性蕁麻疹その他の皮膚疾患が 15% と多かったが、肝疾患と皮膚疾患はいずれも GL 製剤の内服あるいは注射によるものが大部分であった。一方、単なる胃炎や消化不良に対して、あるいは消化性潰瘍の治療の目的で、甘草抽出物を含有した「健胃薬」を使

用して発症した例が合計 13 例 (16.5%) に達した。また、明らかな目的なく、漫然と GL 製剤や漢方薬を処方したとしか思えない例も散見され、患者自身が保健薬のつもりで漢方薬を入手して服用していた例や、嗜好品として仁丹を愛用していた例の報告もあり、これらは本症発見の困難さを物語るものであろう。

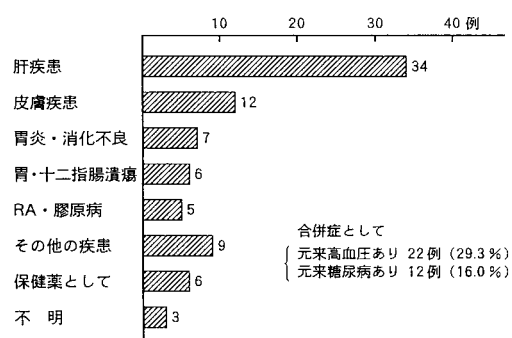


Fig. 2 甘草製剤使用の対象疾患あるいは使用目的、および元来高血圧あるいは糖尿病を合併していた症例数

なお、甘草製剤投薬前からすでに高血圧のあった例が 29.3%、糖尿病のあった例が 16.0% 存在し、いずれも本症に伴って悪化をきたしているため、基礎疾患にこれらが認められる場合は、とくに慎重に観察する必要がある。

(3) 併用薬 (Fig. 3)

本症の発症に影響すると考えられるのは、いずれも低カリウム血症を誘起しうる薬剤である。報告例からみると、75 例中 22 例 (29.3%) はサイアザイド系その他の降圧利尿薬が併用されていた。元来高血圧を伴っていた患者が多かったためでもあるが、逆に本症が発症して血圧が上昇したり、浮腫が生じた結果、これらの利尿剤が投与され、益々悪化した

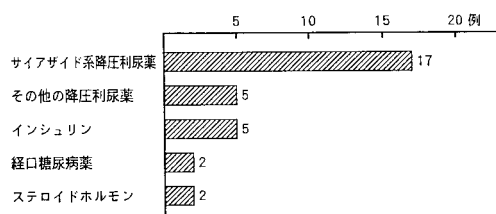


Fig. 3 低カリウム血症の発症を助長したと思われる併用薬の種類

例が少ないと思われる。糖尿病を伴っていた症例が多かったため、インシュリンを投与されていた例が5例あったが、これもカリウムの細胞内移行を促し、低カリウム血症を促進した可能性がある。GL製剤はステロイド剤と併用されることが多いが、ステロイドにはカリウム利尿作用があり、この場合も本症の発症に留意せねばならない。

(4) 甘草製剤の種類 (Fig. 4)

原因になったと推定される甘草製剤の大部分は内服のGL製剤 (Table II 参照) であり、他の甘草製剤との併用例を含めると、48例 (64.0%) がこれを服用していた患者である。わが国で市販されている内服GL製剤は、1錠中にGLを25mg含む錠剤 (グリチロン錠その他) が大部分を占めるが、ほかに肝疾患治療薬として1錠中にGLを91mg含有する錠剤 (リコチオン錠) が存在する。1985年頃までの報告例はその約半数が91mg含有錠の使用例であり、とくに初期の報告例の大部分は本剤6錠 (GL 546mg)/日の大量使用例、あるいはこれにGL注射剤を併用していたもので、本剤の濫用が大きく関与していたことを物語っている。1986年以降本剤による発症例はほとんど報告されなくなったが、おそらく本症発症に関する副作用情報が広く知られた結果、本剤の使用が減ったためではないかと思われる。一方、GL 25mg含有錠によるものはほぼ同数見られたが、本剤はGL製剤の中で圧倒的な市場を占めているだけに、むしろ当然のことといえよう。本剤の内服と同時に注射用のGL製剤や甘草含有漢方製剤などを併用した結果、本症を発症した例も少なくなかった。注射用GL製剤 (強力ネオミノファーゲンCなど、Table III 参照) の単独使用で生じた例もあったが、使用例が多いにもかかわらずその数は比較的少なかった。

甘草抽出物を含有する各種薬剤のうち、最も多く報告されたのは、抗潰瘍剤あるいはいわゆる健胃薬であった。この種の薬剤には甘草抽出物を含むものが多数ある (Table IV 参照) が、甘草含有の事実を知らずに使われている場合も少なくないと思われる。目立ったものとしては、ネオ・ユモール、シボネートなど、および甘草中の抗潰瘍有効成分FM-100を主成分としたアスパロンなどであった。

さらに、最近の漢方薬ブームを反映して、生薬としての甘草を含有する医療用漢方製剤の単独服用による症例が7例報告されている。その多くは肝疾患治療のために服用していた小柴胡湯など、僅か1~2gの甘草生薬エキスを含むにすぎない製剤 (Table V 参照) で発症した例である。また、民間薬や嗜好品にも甘草を含有するものが多数ある (Table VI 参照) が、わが国で愛用されている仁丹を大量に習慣的に常用していたために発症した例が3例 (No.26,³¹⁾ 33,³⁷⁾ 38⁴³⁾ 報告されているのは興味深い。

薬剤の種類に関してとくに注目したいのは、田守らの報告した症例 (No.70⁷¹⁾) で、GL製剤 (おそらくグリチロン錠か) 150mg/日の約2年間の投与で本症が発症し、その中止によって軽快していたが、約10カ月後全く別の甘草含有漢方製剤 (小柴胡湯7.5g/日) を単独で投与したところ、再び本症が出現したというものである。いずれも少量の甘草製剤で発症しており、薬剤の種類よりも個人の体質的要因が本症の発症にとくに重要であることを如実に物語っている。

(5) 甘草成分の1日使用量 (Fig. 5)

甘草成分の1日使用量をGL量に換算して分類したのが Fig. 5 である。GL製剤を用いた大部分の症例では、その1日量が明記されていた。一方、GL製剤以外の各種甘草成分含有製剤では正確なGL含有量は必ずしも算定できないと思われるが、多くの場合1日当たりのGL量に換算して記入されていたので、その数値をそのまま Table I に採用した。

本症は主としてGLの大量投与例に発症するとみなされてきたし、事実初期の報告は1日546mg服用例などの大量使用者が大半を占めていた。しかし最近の報告例の多くは1日150mgあるいはそれ以下の比較的少量使用者であり、150mg以下の使用で発症した例が総数の約3割に達した。医療用漢方製剤にしても、1日量中甘草生薬を2.5g以上含有する場合と2.0g以下を含有する場合とは偽アルドステロン症発症の可能性を示唆する「使用上の注

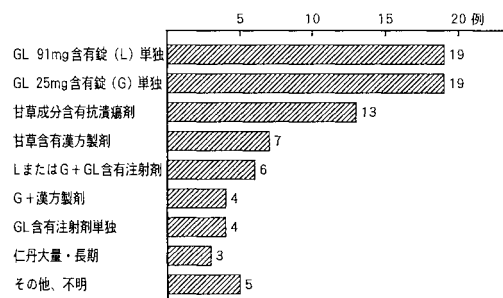


Fig. 4 偽アルドステロン症の原因となった甘草製剤の種類 (一部推定を含む、一部重複あり)

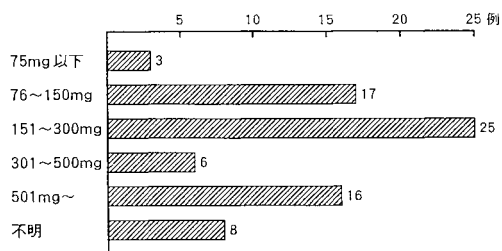


Fig. 5 偽アルドステロン症発症時の甘草成分1日使用量 (グリチルリチン換算 mg/日)

意」の内容が異なっており、2.0 g 以下ではやや表現が緩くなっている。にもかかわらず、今回の調査例のうち漢方製剤が原因となったものの多くは甘草生薬を1~2 g しか含有しないものであった。

本症はおそらく薬剤代謝異常や排泄異常などの個体差に起因すると考えられるだけに、発症しやすい個体なら投与量とは無関係に生じうると思われ、大量投与例に限らないことが今回の調査でほぼ明らかになった。

(6) 甘草製剤の使用期間 (Fig. 6)

本症は無症状で発症し、自覚症状はかなり進行してから出現することが多い。しかも症状が出現しても甘草製剤とは容易に結びつかず、確定診断が下されるまでには相当長期間を要した例もある。従って発症までの甘草製剤の使用期間を正確に把握するのは困難である。報告例の大部分には初発症状出現の時期が記されていたので、投与開始からの期間が算出できたが、一部は血圧上昇の時点や低カリウム血症出現時点をもって発症と推定した例もある。

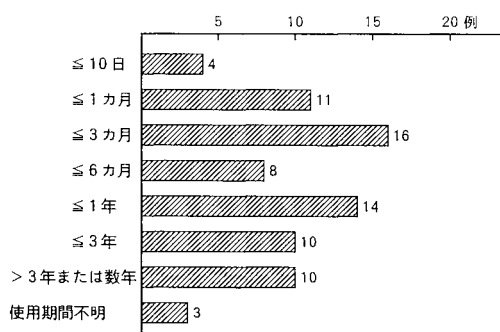


Fig. 6 偽アルドステロン症発症までの甘草製剤の使用期間

Fig. 6 に示すように、使用開始後10日以内という早期に発症したものから、数年以上の使用のうちに発症したものまでほぼ均等に分布し、使用期間に一定の傾向はみられなかったが、全例中31例(42.5%)は3カ月以内の発症であった。最も早期に発症したのは注射用GL製剤200 mg/日の投与を受けた2例(No. 16, 30)で、それぞれ9日後、6日後に診断されている。逆に最も晩発例としては10年以上という例もあった。仁丹大量常用例は、3例とも少なくとも診断に至るまでに数年以上の服用期間があった。

(7) 臨床症状または発見の動機 (Fig. 7)

報告例75例のうち、過半数(52%)の例は低カリウム血症・ミオパチーによると思われる四肢脱力や筋力の低下を主訴として受診している。また、血圧の著しい上昇を認めた例も過半数に達した。この筋力低下と血圧上昇の二者は本症発見の最大の動機になっている。その他にも低カリウム血症によると思われる症状が上位を占め、ミオパチーによる筋痛、四肢のしびれ感、全身倦怠、頭痛、口渇、食思不振などが多くみられた。一方、とくに症状はないが、検査上低カリウム血症が発見されて本症の診断に至った例も少なくなかった。浮腫を認めたものは11例(14.7%)に過ぎなかった。低カリウム血症に伴う刺激伝導障害の結果、心室性不整脈をきたした例が7例、意識障害を生じた例が4例あり、急性心

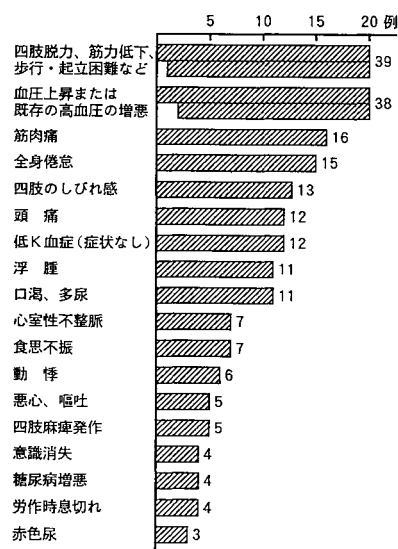


Fig. 7 偽アルドステロン症の臨床症状の種類または本症発見の動機となった検査所見

不全により死亡した72歳の女性例(No.61)も1例報告されている。⁶³⁾赤色尿を認めた症例はミオグロビン尿症によるものと思われ、筋崩壊を伴うような重篤なミオパチーをきたした症例が少なくなかったことを示唆している。

(8) 血圧について (Fig. 8)

血圧値の記載のあった62例のうち、収縮期血圧が160 mmHg以上を示した例は50例(80.6%)、拡張期血圧が100 mmHg以上を示した例は32例(51.6%)であった。血圧上昇例のうち約38%は元来高血圧のある患者であったが、残る6割強の患者は本来正常血圧者であった。元来高血圧のあった例では血圧が更に上昇していた。血圧上昇例の大部分には降圧剤が投与されていたが、これにはあまり反応しない例が多かった。高血圧の程度はさまざまであったが、収縮期200以上、拡張期110以上を示した重症例が10例以上みられた。しかも、著しい高血圧を認めた例の過半数は元来正常血圧者であった。

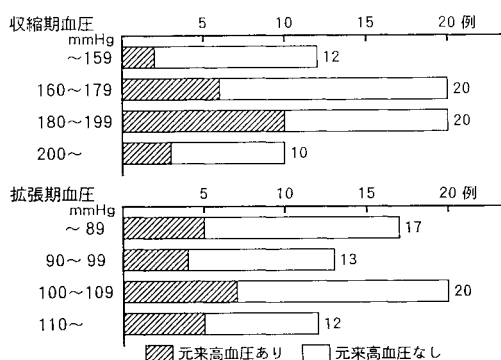


Fig. 8 発症時の血圧の値 (75例中13例は血圧値の記載なし)

(9) 血清カリウム値 (Fig. 9)

各報告例の血清K値は、測定された中での最低値をTable Iに記入した。数値の明記されていた68例の平均値は 2.08 ± 0.61 mEq/l (Mean $\pm$ SD)であり、38例(55.9%)は1.9 mEq/l以下の著しい低値を示した。1.5 mEq/l以下という超低値を示した症例が10例(14.7%)みられたが、このうち1.0 mEq/lを示した症例(No.52)は糖尿病であり、高浸透圧性昏睡を疑わせる意識障害をきたしている。⁵⁷⁾

報告例はいずれも典型的なものであろうから、当然著しい低カリウム血症の例が多かったと思われるが、それにしても過半数が1.9 mEq/l以下を示すという重篤な疾患は他にあまり例がないと思われる。このような重篤な低カリウム血症は、原発性ア

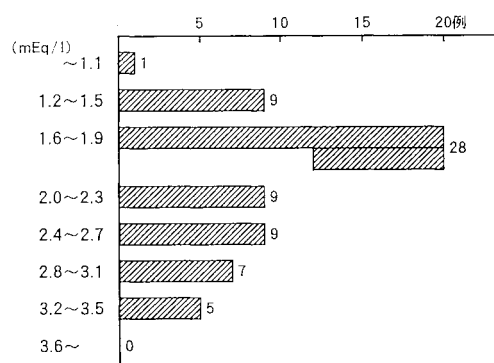


Fig. 9 血清カリウムの最低値

ルドステロン症などではあまり見られないもので、このことが本症特有の重篤なミオパチーや心室性不整脈などの刺激伝導系の異常が高頻度に見られることと関係しているのであろう。

(10) 血漿レニン活性とアルドステロン値 (Fig. 10, Fig. 11)

本症は低レニン・低アルドステロン性高血圧を示すことが一つの特徴になっており、診断の根拠にもなっている。血漿レニン活性(PRA)の基礎値は、

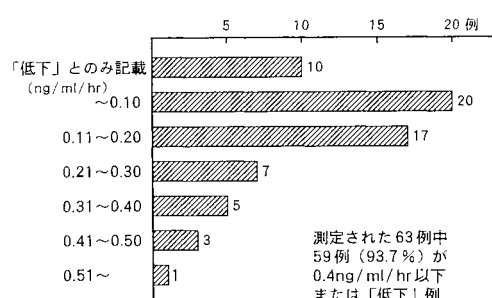


Fig. 10 血漿レニン活性 (基礎値)

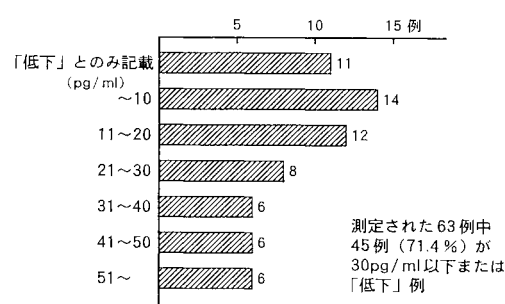


Fig. 11 血漿アルドステロン濃度 (基礎値)

数値の明記されていた53例中49例(92.5%)が0.4 ng/ml/hr以下の低値を示し、うち20例(37.7%)は0.1あるいは測定感度以下に抑制されていた。数値は示されていないが、「低下」と記されていた10例を加えると、全体の約94%は低レニン活性値を示したことになる。フロセミド・立位負荷に対する反応性をみたのは、自験1例を含め15例あったが、いずれも負荷試験に無反応であった。PRAの抑制は相当長期間続くものらしく、症状や血清K値が正常化したのちも低値であったという報告が多い。また、PRAを上昇させるサイアザイド系その他の利尿剤の併用例でも大部分が著しいPRAの低下を示したのは注目に値する。

一方、血漿アルドステロン値の明記されていた52例中、34例(65.4%)は30 pg/mlと明らかな低値を示し、50 pg/ml以下の例を含めると46例(88.5%)が低下を示したことになる。そのほかにも、単に「低下」とされていた例が11例あり、これを含めると測定例63例中ほぼ9割が低アルドステロン血症を示していた。残る約1割の例は、低レニン活性であるにもかかわらず、必ずしもアルドステロン値の低下を伴わなかったが、少なくとも高値を示した例はなかった。

(II) 治療について (Fig.12)

報告例75例のうち68例は治療についても記載があった。本症は甘草製剤の中止のみで自然回復する疾患であるが、実際には著しい低カリウム血症や高血圧に対し、薬剤が用いられる場合が多い。現実に診断確定後いかなる薬剤も用いず、甘草製剤の中止のみで経過を見た例は16例(23.5%)のみであり、大多数は低カリウム血症は正のための処置が講じられていた。カリウム製剤は、診断確定前から低カリウム血症の治療目的で投与されていた例が多く、甘草製剤を中止したのちも血清Kの上昇を促すために投与された例を合わせると、合計41例(60.3

%)に使用されていた。一方、抗アルドステロン剤であるスピロノラクトンは21例、トリウムテレンは1例(合計32.4%)に使用され、その約6割はカリウム製剤との併用であった。

カリウム製剤は、経口剤、点滴、あるいは両者の併用などさまざまな方法で投与されており、1日のK補給量も5~150 mEqの範囲でばらつきが見られた。スピロノラクトンは、過半数の例で150~300 mg/日の大量投与が行われていた。

低カリウム血症がGLに起因することを知らずに、甘草製剤の使用中にカリウム製剤を投与していた例では、相当大量のKが補給されていた場合でも血清Kはほとんど上昇しなかった。甘草製剤投与中の低カリウム血症は、GLによるミネラルコルチコイド過剰状態によって惹起されるものであり、これに対するカリウム製剤の補給は徒らに尿中Kの排泄を増加させるだけである。従って甘草製剤の投与に際しては、偽アルドステロン症を予防する目的にし、現実に低カリウム血症が生じた場合の治療にしろ、カリウム製剤を併用することにはあまり意味がないと思われる。

これに対して抗アルドステロン剤が甘草製剤使用中の低カリウム血症に対して投与されていた例は少数であったが、いずれも血清Kは上昇し、血圧は低下傾向を示した。即ち、抗アルドステロン作用を有するスピロノラクトンなどは、本症のように血中アルドステロン値が低値を示すミネラルコルチコイド過剰状態にも有効であることが明らかにされた。

一方、岡本ら¹³⁾は本症が糖質ステロイド反応性高血圧の範疇に入るものと推定し、2例(No. 11, 12)にデキサメタゾン(Dex) 2 mg/日を投与したが、両者とも血圧、血清Kが正常化したと報告している。後述のように本症がGLによるコルチゾール不活化阻止に起因するものとすれば、Dexによるコルチゾール合成の抑制は本症の病態を改善させる可能性もあると思われる。しかし、Dexを本症に投与した報告は他に見当たらず、今後の検討が望まれる。

(12) 甘草製剤中止後の経過について (Fig. 13)

大多数の症例は、甘草製剤中止後に種々の薬剤が投与されていたため、自然回復の経過は明らかにできなかったが、血清K値と臨床症状の正常化をもって治癒と判定した場合、1週間以内という短期間で回復した例は47例中9例(19.1%)のみで、カリウム製剤などの投与にもかかわらず、約半数の例は回復までに2~3週間を要し、中には4週間以上という長期間を要した例もあった。

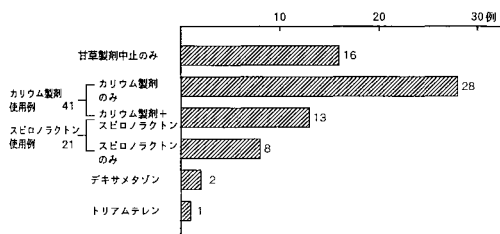


Fig. 12 治療に用いられた薬剤の種類とその使用頻度

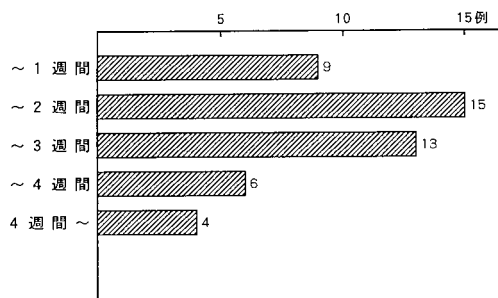


Fig. 13 臨床的治癒までに要した期間

治療の有無から言えば、一般に低カリウム血症が軽度で、軽症の例ほど自然回復に任せた例が多いため一概には云えないが、甘草製剤中止後カリウム製剤を補給した例の方が若干回復が早かった。とくに抗アルドステロン剤を併用した場合、当然ながら血圧の下降も含め更に回復が速やかである傾向が認められた。

本症の臨床所見のうち、甘草中止後比較的速やかに回復するものは血圧で、急速に下降傾向を示した。血清K値の回復はこれにやや遅れるが、低カリウム血症に伴うミオパチー等の症状の回復は速やかにみられた。これに対して血漿レニン活性の回復には長期間が必要で、甘草製剤中止後1カ月でもなお低値を示したという報告が多く、本質的な病態の正常化にはかなりの長期間を要するものと推測される。なお、全体を通じて甘草製剤の使用期間の長いものほど、また長期間症状の持続した例ほど回復に要した期間が長く、逆に甘草製剤投与後比較的急速に発症したものほど、また発症後比較的早期に診断され、投与が中止されたものほど短期間で回復するという傾向が認められた。

IV. 本邦市販の甘草成分含有薬品について

本邦で市販されている医薬品のうち、甘草成分あるいはGLを含有しているものを網羅してTable II～VIに示した。

甘草の主成分にはグリチルリチン (GL) あるいはグリチルリチン酸が4～12%含まれており、生体内で水解されてグリチルレチン酸 (GA) となって効果を発揮する。このGLを純粋に抽出して製剤化したものをGL製剤として、その内服薬をTable IIに、注射薬をTable IIIに一覧した。

GL製剤には、内服用、注射用ともにアミノ酢酸 (グリシン) 及び含硫アミノ酸が含まれているが、

Table II グリチルリチン (GL) を主成分とする内服薬—主として肝疾患・皮膚疾患・アレルギー疾患などに用いられるもの

市販薬品名	GLの種類・含有量	1日使用量
グリチロン錠 グリチオール錠 ネオニチファーゲンC錠 ネオファーゲン錠 ポリリチン錠	1錠中 GL 25 mg	3～9錠
リコチオン錠	1錠中 GL 91 mg	3錠
リコチオン顆粒	1g中 GL 455.6mg	0.6～1.2g

Table III グリチルリチン (GL) を主成分とする注射薬—主として肝疾患・皮膚疾患・アレルギー疾患などに用いられるもの

市販薬品名	GLの種類、含有量
ミノファーゲンC	GL 1管 2ml中 2mg
強力ネオミノファーゲンC グリファーゲンC ニチファーゲン キョウミノチン ノイファーゲン	GL 1管 2ml中 4mg 1管 5ml中 10mg 1管 20ml中 40mg
ケベラS	GL 1管 2ml中 4mg 1管 5ml中 10mg 1管 10ml中 20mg 1管 20ml中 40mg
ネオファーゲン	GL 1管 5ml中 10mg 1管 20ml中 40mg
ピゼックスC デルマニンC20	GL 1管 20ml中 40mg
ホクファーゲン	GL アンモニウム塩 1管 5ml中 10mg 1管 20ml中 20mg
レミゲンS	GL アンモニウム塩 1管 5ml中 12.5mg 1管 20ml中 50mg
グリコンS カロスゲンL	GL アンモニウム塩 1管 20ml中 40mg

これらの添加によってGLの電解質代謝作用が減弱されるという成績がある。^{78, 79)} 前述のように注射用GL製剤は内服用製剤に比して偽アルドステロン症の発症頻度が比較的少ないが、これは注射薬に含まれるグリシンの濃度が内服薬に比して高いためとも考えられる。また、GLの経口投与では血中のGA濃度が早期から高値になるのに対し、静注の場合は低いという報告⁸⁰⁾があり、このことは電解質代謝作用の原因物質と推定されているGAの上昇しやすい経口投与で本症の発症が多く、静脈内投与では発症が少ないことを示唆する一つの成績でもあろう。

一方、GL製剤以外の医薬品の中にも甘草抽出物あるいは甘草エキスという形でGLを含んでいた

Table IV 甘草成分を含有する各種医薬品（グリチルリチン製剤以外）

薬品名		甘草成分の種類・含有量	1日使用量
抗 潰 瘍 剤	ベクシー顆粒, メグA顆粒	1 g 中 甘草抽出物 20 mg	3.0~4.5 g
	ガストロフィリンW	1 g 中 甘草抽出物 30 mg	3.0~4.0 g
	ネオ・ユモール末, ガスベル, ニチウール	1 g 中 甘草抽出物 70 mg	1.5~4.0 g
	アムサネートG, グリチネートG, ササール, グリネートS, グリモール, シボネートS, ゲシュウル, ダルムコン細粒, フジネートN, トビサネート顆粒, バングリーンP	1 g 中 甘草抽出物 140 mg	1.5~2.0 g
	ネオ・ユモール錠剤	1錠中 甘草抽出物 17.5 mg	6~16錠
	グリチネート, ツルビネート, ダルムコン錠, グリネートS錠, トビサネート錠	1錠中 甘草抽出物 35 mg	6~8錠
健 胃 消 化 剤	アスパロン (FM-100) カプセル アスパロン (FM-100) 細粒 * FM-100 の 100 mg 中グリチルリチン 16 mg 含 有	1カプセル中 FM-100: 200 mg 1 g 中 FM-100: 400 mg	6~8 Cap 3~4 g
	ガストロミン (G・M散)	1 g 中 甘草粗エキス 120 mg	3.0 g
	大原胃腸薬 (散)	1.2 g 中 甘草末 120 mg	3.6 g
	つくしA・M散, TM散	1.3 g 中 甘草末 100 mg	3.9 g
	S・M散, NIM散, FK散, MM散, OM散2号, KM散, YM酸「イセイ」	1.3 g 中 甘草末 約 120 mg	3.9 g
	F・M散	1.3 g 中 甘草末 約 160 mg	3.9 g
下 剤	モハン胃腸薬A	1.4 g 中 甘草細末 130 mg	4.2 g
	複方カンゾウ散 複方甘草散「スズ」	1 g 中 甘草末 150 mg	6 g
	オピセゾール末, マルコホン末「マルコ」	100 g 中 甘草エキス 1.1 g	3~5 g
	オピセゾールコデイン散 マルコホンコデイン散 (マルコデ散)	100 g 中 甘草エキス 0.6 g	2~3 g
鎮 咳 去 痰 剤	オピセゾール液, マルコホン液「マルコ」	100 ml 中 甘草エキス 0.6 g	5~10 ml
	オピセゾールコデイン液 マルコホンコデイン液 (マルコデ液)	100 ml 中 甘草エキス 0.3 g	4~6 ml

り、さらに粗成分である甘草末という形で含有している製剤が多数ある。これらを一括して Table IV に示した。さらに、最近あらゆる領域で汎用されている医療用漢方製剤のうち、甘草エキスを含有する製剤を、1日使用量中に含まれる元の甘草生薬の量で分類して Table V に示した。

偽アルドステロン症の本邦報告例の中には、GL製剤以外の多くの甘草含有製剤によるものも報告されている。その報告には、多くの場合1日あたりのGL換算使用量が記入されているが、実際のところは甘草抽出物中のGL量を正確に算定することは困難であろうと思われる。たとえば甘草中の抗潰瘍物質の一種であるFM-100はGLを含まない成分と

されているが、わが国で用いられているFM-100製剤には少量のGLが含まれるとされている。^{60, 62)} 従って甘草成分をたとえ微量でも含有している薬剤なら、その種類の如何によらず本症を惹起する可能性があるといわざるをえない。

懸念されることは、「漢方薬は副作用が少なく、比較的安全である」と一般に信じられていることであり、しかもその中に甘草が含まれていることなどあまり認識せずに、医療用漢方製剤が日常汎用されているという点である。また Table IV に示したように、各種胃腸薬をはじめ日常よく用いられる多くの医薬品の中にも甘草が含まれており、しかもそのことがあまり知られずに処方されている点である。

Table V 生薬としての甘草を含有する医療用
漢方エキス製剤
(各枠内はアイウエオ順に配列した)

薬品名	甘草 含量	薬品名	甘草 含量	薬品名	甘草 含量
甘草湯	8.0 g	神秘湯		立効散	1.5 g
芍薬甘草湯	6.0 g	大黃甘草湯		安中散	
甘麦大棗湯	5.0 g	通導散		胃苓湯	
黄連湯		当帰建中湯		加味帰脾湯	
桔梗湯		当帰四逆加呉茱萸生薑湯		帰脾湯	
芍薬膠艾湯		麦門冬湯		荊芥連翹湯	
桂枝人参湯	3.0 g	白虎加入参湯	2.0 g	五積散	
五淋湯		防風通聖散		参蘇散	
炙甘草湯		麻杏甘石湯		酸棗仁湯	
小青竜湯		麻杏薤甘湯		四君子湯	
人参湯		薏苡仁湯		滋陰至宝湯	
半夏瀉心湯	2.5 g	苓姜朮甘湯		十味敗毒湯 *	
越婢加朮湯		苓桂朮甘湯		消風散	
乙字湯		加味逍遙散		清暑益氣湯	
温経湯		香蘇散		清上防風湯	
葛根湯		柴陷湯		清肺散	
葛根湯加川芎辛夷		柴胡清肝湯		疎経活血湯	
桂枝湯		四逆散		治頭痛一方	
桂枝加芍薬湯		滋陰降火湯		竹茹温胆湯	
桂枝加芍薬大黃湯		十全大補湯		釣藤散	
桂枝加朮附湯		潤腸湯		調胃承気湯	
桂枝加竜骨牡蠣湯		升麻葛根湯	1.5 g	当帰飲子	
桂枝加苓朮湯	2.0 g	清心蓮子飲		当帰湯	
五虎湯		川芎茶調散		二九湯	
柴胡桂枝湯 *		治打撲一方		二陳湯	
柴胡桂枝乾姜湯		桃核承気湯		女神湯	
柴朴湯		防己黃耆湯		人參養榮湯	
柴苓湯		補中益氣湯		平胃散	
小建中湯		麻黄湯		竜胆瀉肝湯	
小柴胡湯		抑肝散		六君子湯	
小柴胡湯加桔梗石膏		抑肝散加陳皮半夏			

甘草生薬の量 (g) はエキス 1 日服用量中の含量、ただし主としてツムラ製剤による (* 印のものはカネボウ製剤ではいずれも 1.5 g 含有)

Table VI グリチルリチンあるいは甘草エキスを
含有する一般市販薬の種類

総合感冒薬	176	強心剤	13
解熱鎮痛薬	62	動脈硬化用剤	7
催眠鎮静剤	6	貧血用剤	1
抗めまい薬	1	その他の循環器・血液用剤	19
小児用鎮静剤	21		
その他の精神神経用薬	18	婦人用薬	162
健胃剤	150	抗ヒスタミン剤主薬製剤	24
制酸剤	25	その他の抗アレルギー剤	6
整腸剤	2		
総合胃腸薬	156	ビタミン含有保健薬	42
胃腸鎮痛鎮痙剤	11	カルシウム主薬製剤	1
止瀉剤	52	生薬主薬製剤	29
下 剤	58	薬用酒	5
痔疾治療剤	58	その他の滋養強壮保健薬	2
その他の消化器用剤	10		
鎮咳去痰剤	97	漢方製剤 (葛根湯ほか)	多数

さらに、医療用製剤の他に、一般に入手しうる総合感冒薬、総合胃腸薬、婦人用薬品、その他の多くの保健薬、強精剤、市販の漢方薬などにも甘草は含まれており (Table VI)、甘味料としての甘草を含む各種食品、酒類、菓子類、調味料などを合わせると、その数は想像もつかない。仁丹愛用者に本症が見られたことからわかるように、これらを長期常用することにより本症が発症する可能性もある。その場合は容易に診断のつかないことも考えられるので、とりわけ注意が必要と思われる。

V. 偽アルドステロン症発症機序の推測

本邦報告例の調査から、甘草による偽アルドステロン症は、GLの含有量、使用量、使用期間などにほとんど無関係におこりうること、GLを含有する如何なる甘草製剤もその原因になりうることなどが明らかになった。すなわち、本症は必ずしも GL の大量摂取が原因になるとは限らず、長期に及ぶ摂取も必要としない。このことは本症発症の要因が薬剤の側にあるのではなく、摂取者側の特異的な体質によることを如実に物語っている。事実わが国における甘草含有薬品や食品の莫大な消費にもかかわらず、摂取者のごく一部にしか本症が発症していない点からみても、GLのアルドステロン様作用の発現には明らかに体質的な個体差が関与していると思われる。そこで、今回の本邦報告例の調査をもとに、摂取者側の要因を検討したが、残念ながら一定の傾向は認められなかった。強いていえば、本症は中～高年の女性に好発すること、元来高血圧や糖尿病を有する患者に生じやすいことなどである。この点に関しては今後更に検討を加えていく必要があると思われる。

本症の発症機序については有力な 2 つの説がある。一つはグリチルレチン酸 (GA) が直接グルココルチコイドの Type-1 受容体に作用して、それ自身がミネラルコルチコイド作用を発現するという説である。すなわち GA は腎のステロイド受容体に対して、グルココルチコイドやアルドステロンと拮抗して結合することが証明されている。^{81, 82)} しかしその結合定数は高濃度であり、甘草製剤投与時の血中 GA 濃度からみれば、本症の発症機序とするには無理があるとされている。

他の一つは、GA がステロイドの代謝に関与する酵素系を阻害し、その不活化を抑制するという説である。従来、GL はステロイド作用を増強するが、それはステロイド代謝に関与する酵素系を抑制する

ことによると想定されていた。⁸³⁾実際に1957年熊谷、矢野ら^{84, 85)}はGLが Δ^4 -3-ketosteroidの還元を阻害し、グルココルチコイドの不活化を抑制することをはじめて証明した。この成果はその後田村らによって継承され、GAには Δ^4 -5 β -reductaseの阻害作用のあることが証明された。⁸⁶⁾

一方、GAのステロイド代謝作用として最近とくに注目されているのは、Stewartらによる11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD)の阻害説である。⁸⁷⁾彼らは偽アルドステロン症が先天性11 β -HSD欠損症の病態と酷似していることに気づき、⁸⁸⁾GAがコルチゾールをコルチゾンに代謝する酵素11 β -HSDを阻害し、コルチゾールの不活化を抑制することを証明したのである。⁸⁹⁾とくに腎における11 β -HSD活性がGAによって阻害される結果、腎内で過剰になったコルチゾールがアルドステロンに代わって腎のType-1受容体を占拠することになり、電解質作用を発揮するものと推測されている。

いずれにせよ、GL (GA)はおそらく複数の酵素系を阻害し、ステロイドの不活化を抑制していると思われるが、最近小島らは、GAはラットの肝において11 β -HSDと Δ^4 -5 β -reductaseの両者を抑制するが、むしろ後者の抑制作用の方が数倍強いことを認めている。⁹⁰⁾これらの事実から、GLはステロイドの不活化を抑制する結果、グルココルチコイドの作用を増強する反面、腎においてはミネラルコルチコイド作用の増強につながり、偽アルドステロン症の発症を招くものと考えられる。

なお、Stewartらの説に従えば、血中でもコルチゾールが増量し、コルチゾンが低下するはずであるが、実際に健常者にGAを投与した結果、尿中遊離コルチゾールが増加し、逆に血中コルチゾンと尿中遊離コルチゾンが著しく減少することを認めた報告もある。⁹¹⁾しかし、GLによる偽アルドステロン症においてこの点を確認した報告は、本邦報告例を含めていまだみられず、今後検討すべき課題であろう。血中コルチゾールレベルについては、今回の著者らの報告例を含め、多くの測定例があったが、とくに高値という印象はない。ただしいずれも一時点での測定値であり、遊離型の測定でもないのが、今後更に検討すべきであろう。血中アルドステロン値が本症の大部分の例で著しい低値を示すのは、作用機序の如何によらず、ミネラルコルチコイドの過剰状態によりレニン活性が著しく抑制される結果であろう。しかし本邦報告例の中には、低レニン活性であるにもかかわらず血中アルドステロン値が正常範囲にとどまった症例が若干あり、これはGLがアル

ドステロンの代謝をも阻害することを示唆しているのかも知れない。

GL (GA)のアルドステロン様作用の発現機序に関しては、以上のようにかなり解明されてはいるものの、これだけでは本症がある限られた人にとくに発症しやすいことの説明にはならない。現在のところ、GL自身の吸収、代謝、排泄などに個体差があるのか、ステロイドの代謝系あるいはステロイド受容体の個体差によるのかも不明である。最近加藤らは本症患者の血中にはGA-モノグルクロナイドのような異常な代謝産物が特異的に認められると報告しているが、⁹²⁾このようなGAの代謝異常が発症に関与している可能性も大きいと思われ、今後の研究の発展に期待したい。

VI. 自験2症例の報告

〔症例 1〕 65歳 女子、主婦

約10年来、軽症高血圧、軽度の肝障害、耐糖能低下により近医でフォローをうけていた。1989年11月の検査で肝機能がやや悪化していたため、グリチロン錠6錠 (GLとして150 mg) /日の投与が開始された。1990年2月はじめから全身倦怠感、食思不振が徐々に進行し、2月中旬から四肢脱力、さらには筋痛が出現し、起立・歩行にも支障をきたすようになった。血清Kは1月13日にすでに2.4 mEq/lと低値を示したが、2月17日には1.9 mEq/lであった。同日よりカリウム剤20~30 mEq/日の経静脈的投与が連日行なわれたが、低カリウム血症は改善の傾向なく、臨床症状もほとんど変わらなかった。血圧も180/100 mmHg程度に上昇したので、原発性アルドステロン症を疑い、血漿レニン活性と血中アルドステロン濃度が測定されたが、両者ともにきわめて低値であった。3月5日精査のため当科へ紹介され、入院となった (Fig. 14)。

入院時、意識清明。胸・腹部その他に理学的に異常を認めず。四肢筋力の低下を認めるが、腱反射に異常なく、病的反射も見られず。下腿浮腫なし。血圧162/90 mmHg。

<検尿> pH 7.5, 蛋白(-), 糖(-), 沈渣異常なし。<検血> RBC 391×10^4 , Hb 11.9 g/dl, Ht 35.8 %, WBC 5,800, 血沈 27 m/hr。<血液生化学> Na 152, K 1.7, Cl 99 mEq/l, Ca 8.8, iP 4.4, Mg 2.4 mg/dl, Glucose 103, T-Chol 175, TG 90 mg/dl, T-Prot 8.2 g/dl, A/G 1.2, GOT 60, GPT 107, γ -GTP 32, ALP 175, LDH 750 (正常値: 200~450), CPK 234 (正常値: 30~190) IU/l。<尿化学> Na 187,

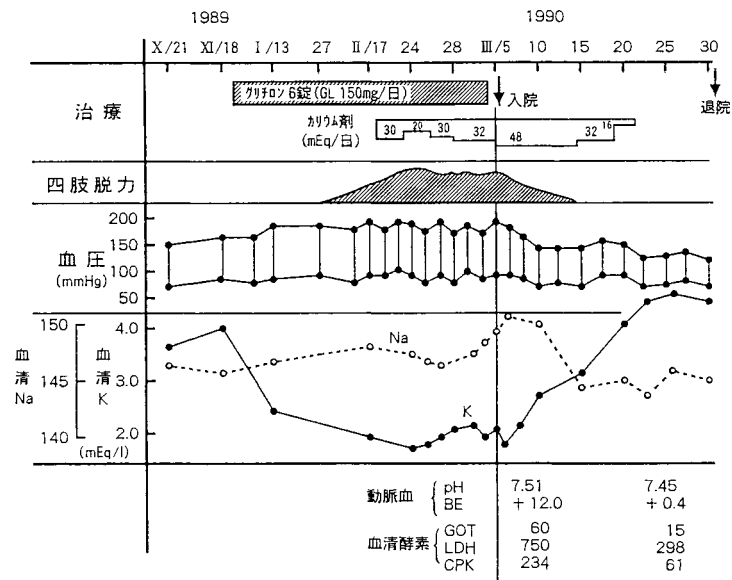


Fig. 14 症例1の臨床経過

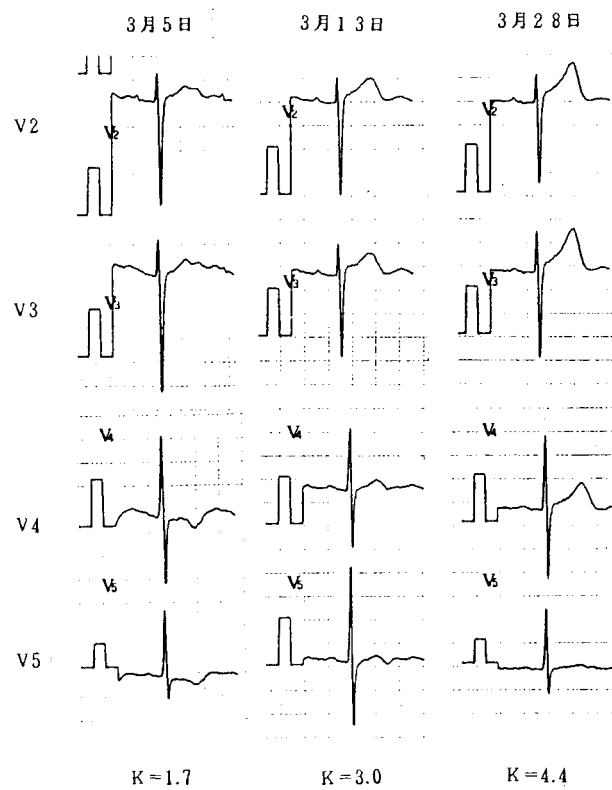


Fig. 15 症例1の心電図の経過

K 53.9, Cl 159 mEq/day。＜腎機能＞PSP (15') 21%, 濃縮テスト 1.010, 1.020, 1.020, 内因性 Ccr 51.5 ml/min。＜内分泌機能＞TSH 1.97 μ U/ml, T_3 109 ng/dl, T_4 10.0 μ g/dl。血漿レニン活性 < 0.15 ng/ml/hr, 血漿アルドステロン < 20.0 pg/ml。血漿コルチゾール (午前 8 時) 22.1 μ g/dl。尿中 17-OHCS 5.6 mg/day, 尿中 17-KS 4.6 mg/day。＜75 g-OGTT＞前 107, 30' 147, 60' 244, 120' 206 mg/dl。＜動脈血ガス＞pH 7.510, HCO_3^- 37.0 mEq/l。Base Excess +12.0 mEq/l。

病歴より GL による偽アルドステロン症及びこれに伴う低カリウム血症性ミオパチーと推定し, 入院後直ちにグリチロン錠の投与を中止。内服にてカリウム剤 32~48 mEq/日の投与を開始した。血清 K は急速に回復し, 入院後 2 週間でほぼ正常値に戻った (Fig. 14)。入院時認められた心電図異常 (T 波逆転, ST 低下, QT 時間延長など) もほぼ正常化し (Fig. 15), 入院時上昇していた筋由来酵素も正常化 (GOT 15, LDH 298, CPK 61 IU/l) した。四肢脱力, 全身倦怠その他の臨床症状は入院後 1 週間でほぼ消失し, 食欲も旺盛になった。なお, 元来高血圧があったが, 血圧は緩いカルシウム拮抗剤のみに

Table VII 症例 1 のグリチルリチン中止前後における血漿レニン活性および血漿アルドステロン値

検査項目	検査日	3月6日 (入院翌日)	3月27日 (GL中止後3週間)
		前	後
血漿レニン活性 (ng/ml/h)	フロセミド・立位負荷	0.16	0.15
		0.35	3.97
血漿アルドステロン (pg/ml)	フロセミド・立位負荷	<20.0	70.7
		37.6	230.7

て 120/70 mmHg 程度に安定した。入院時認められた代謝性アルカローシスは 3 週間後には完全に消失していた。血漿レニン活性は 3 週間後にもなお低値にとどまっていたが, フロセミド・立位負荷に対する反応性は良好となり, 血漿アルドステロン濃度は基礎値, 負荷後値とも正常化した (Table VII)。

〔症例 2〕72 歳 女子, 主婦

症例 1 を紹介した同じ医院において, ほぼ同時期に経験された症例である。本例は慢性肝炎にて 1988 年 11 月よりグリチロン錠 6 錠 (GL 150 mg) / 日の投与が開始された。1989 年 8 月の血清 K は 3.4 mEq/l であった。肝機能が悪化傾向にあったため, 1989 年 11 月より更に小柴胡湯 7.5 g/日 が追加投与

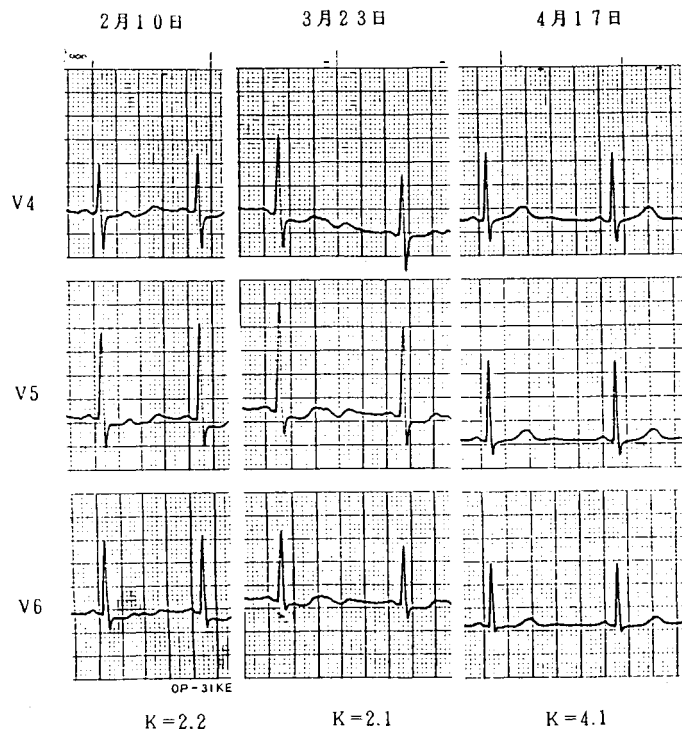


Fig. 16 症例 2 の心電図の経過

された。それまで正常であった血圧がその頃から170/90 mmHg程度に上昇。1990年2月はじめ頃から全身倦怠感、四肢脱力感、軽度の筋痛を訴えるようになった。2月10日の検査で血清Kが2.2 mEq/lと低下し、心電図にてSTの低下とU波の出現を認めた (Fig. 16) ため、カリウム製剤60 mEq/日の点滴が開始されたが、症状は軽快せず。3月23日には血清Kが2.1 mEq/lに低下、心電図異常も持続し、血圧は164/88 mmHgを示した。この時、血漿レニン活性は0.2 ng/ml/hr、血漿アルドステロン値は19.0 pg/mlであった。3月30日に至りグリチロン錠、小柴胡湯をとともに中止したところ、血清Kは4月3日3.3 mEq/l、10日3.9 mEq/l、17日4.1 mEq/lと漸増し、心電図所見も正常化、血圧も118/58 mmHgと低下した。

なお、上記自験2症例は第132回日本内科学会近畿地方会にて報告したもの⁹³⁾である。

むすび

1) 自験2例を含め、偽アルドステロン症の本邦報告例 (1974~1990年) 合計75例についてレビューし、その概要を表示した。1985年頃まではGL 500 mg/日以上的大量投与例の報告が約半数を占めていたが、その後は比較的少量投与の例が多数報告され、GL製剤のみならず、健胃剤、医療用漢方製剤など、甘草成分を含有する各種薬剤による症例が増加した。

2) 本邦報告例75例を集計した結果、次のような特徴が認められた。

① 男女比は3:7と女性に多く、とくに50~79歳の女子が全症例の約6割を占めた。

② GL製剤の使用目的は、大部分が肝疾患、次いで皮膚疾患であった。一方、胃炎・胃潰瘍等に対する甘草成分含有健胃剤によるものも少なくなかった。なお、元来高血圧を有していた患者が22例、糖尿病を有していた患者が12例あった。

③ 全症例75例中、31例は低カリウム血症を誘発するなんらかの薬剤を併用していた。とくにサイアザイド系その他の降圧利尿剤は22例 (29.3%) に併用されていた。

④ 原因となった甘草製剤の60%は内服用GL製剤であり、その約半数は1錠中91 mgを含有する製剤であった。一方、注射用GL製剤単独による例は4例のみであった。甘草成分含有抗潰瘍剤や健胃剤による例は合計13例に達した。甘草生薬を含む医療用漢方製剤によるもの (併用例を含む) は

11例、仁丹によるものが3例であった。

⑤ 本症はGLの大量使用例に限らず、比較的少量使用例にもおこることが明らかになった。すなわちGL換算で150 mg/日以下の例が約3割を占め、医療用漢方製剤によるものも甘草生薬をわずか1~2 g含有するに過ぎないものが大半であった。

⑥ 本症発症までの甘草製剤の使用期間に一定の傾向はなく、最短の例は6日後に発症、最長の例は10年以上で診断されている。ただし4割強の例は3カ月以内の発症であった。

⑦ 過半数の症例が低カリウム血症に伴う四肢脱力、筋力低下、筋痛など主訴とし、血圧上昇を認めた。その他、全身倦怠、しびれ感、頭痛などが症状の上位を占めた。無症状の低カリウム血症で発見された症例も12例あった。浮腫を呈したのは11例 (14.7%) あった。心室性不整脈が7例にみられ、意識障害をきたした例が4例、急性心不全による死亡例が1例報告されている。

⑧ 8割強の例は収縮期血圧が160 mmHg以上を示し、5割強の例は拡張期血圧が100 mmHg以上であった。血圧上昇例の62%は元来正常血圧者であった。

⑨ 血清Kの平均値は 2.08 ± 0.61 mEq/lであり、過半数の例が1.9 mEq/l以下の著しい低値を示した。

⑩ 血漿レニン活性は、9割以上が0.4 ng/ml/hr以下の低値を示し、4割弱の例は0.1 ng/ml/hr以下に抑制されていた。フロセミド・立位負荷試験には全例が無反応であった。血漿アルドステロン値も9割弱の例は50 pg/ml以下の低値を示した。

⑪ 本症の治療として、甘草製剤の中止のみにとどめたのは全体の1/4弱の例で、他は低カリウム血症は正のために積極的な治療が施されていた。カリウム製剤が用いられたのは全体の60.3%であり、抗アルドステロン剤 (とくにスピロノラクトン) を用いた例は32.4%であった。甘草製剤中止後自然回復に任せた例に比し、カリウム製剤投与例の回復は若干速やかで、抗アルドステロン剤投与例では更に速やかであった。ただし、甘草使用中の低カリウム血症の是正にはカリウム製剤はほとんど無効であり、抗アルドステロン剤ではある程度の改善がみられた。

⑫ 血清K値および臨床症状の回復経過を全症例について総括すると、1週間以内という短期のものから4週間以上の長期に亘るものまでさまざまであったが、約半数例は2~3週を要した。最も早期から回復傾向を示すのは血圧で、次いで、血清K値

であり、レニン活性の正常化には相当な長期間を要した。

3) 本邦報告例の集計からは、中～高年の女性に発症しやすいこと以外に、全体に共通した体質性要因や個体差を明確にすることはできなかった。なお、現時点の報告例からは、GAの11 β -HSD阻害説を裏づけうるような内分泌学的特徴は得られていない。

4) わが国で市販されている甘草成分含有製剤は、GL製剤以外にも多数存在し、とくに抗潰瘍剤、健胃剤などに多い。また、医療用漢方エキス製剤の大部分にも甘草が含有されている。これらの一覧表を作製し、甘草成分の含有を認識せずに使用することの危険性を警告するとともに、本症の早期発見に役立てたいと考えた。

5) 比較的少量の甘草製剤によって惹起された偽アルドステロン症の最近の自験例2症例を紹介した。

謝 辞

本論文を御校閲下さり、種々の御示唆を賜った恩師、富山医科薬科大学名誉教授熊谷 朗先生に深甚なる謝意を表します。また、貴重な症例を御紹介下さり、臨床成績の公表を快諾された浪速区医師会会長木下為弘先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 杉田 実, ほか: 甘草による pseudoaldosteronism の1症例. 日内会誌 **63**, 1312, 1974.
- 2) Kuriyama, Y., et al.: Hypersensitivity to glycyrrhizin, a case report. *Medical J. Osaka Univ.* **26**, 75, 1975.
- 3) 山下賢治, ほか: グリチルリチンによると思われる pseudoaldosteronism の1例. 日内会誌 **65**, 518, 1976.
- 4) 花崎信夫, ほか: グリチルリチン大量療法による偽アルドステロン症. 日内会誌 **65**, 717, 1976.
- 5) 花崎信夫, ほか: グリチルリチン大量投与による偽アルドステロン症について. 日本臨床 **34**, 390, 1976.
- 6) 小西孝之助, ほか: グリチルリチン酸による偽性アルドステロン症の1例. 日内会誌 **66**, 576, 1977.
- 7) 小西孝之助: グリチルリチンによる偽性アルドステロン症の研究. 慶応医学 **54**, 491, 1977.
- 8) 木村健二郎, ほか: 甘草服用者に見られた偽性アルドステロン症の1例. 日内会誌 **66**, 576, 1977.
- 9) 竹越忠美, ほか: グリチルリチン大量投与による pseudoaldosteronism の1症例. 日内会誌 **66**, 581, 1977.
- 10) 金 敬洙, ほか: Licorice-induced pseudoaldosteronism の1例. 日内会誌 **66**, 585, 1977.
- 11) 金 敬洙, ほか: Glycyrrhizin 投与による偽アルドステ

- ロン症の1例—レニン・アルドステロン系の変動を中心に— 内科 **39**, 880, 1977.
- 12) 川上康博, ほか: Licorice による pseudoaldosteronism. 日内会誌 **66**, 703, 1977.
 - 13) 岡本勝博, ほか: グリチルリチンによる糖質ステロイド反応性高血圧症. 日内会誌 **67**, 761, 1978.
 - 14) 吉光康平, ほか: グリチルリチン投与による偽アルドステロン症の2例. 日内会誌 **67**, 1441, 1978.
 - 15) Takeda, R., et al.: Prolonged pseudoaldosteronism induced by glycyrrhizin. *Endocrinol. Japon.* **26**, 541, 1979.
 - 16) 竹田亮祐, ほか: 偽性アルドステロン症. 治療学 **5**, 397, 1980.
 - 17) 高橋礼介, ほか: 失神発作を来したグリチルリチン製薬物による偽性 aldosterone 症の1例. 日内会誌 **68**, 334, 1979.
 - 18) 高橋礼介, ほか: 失神発作を合併したグリチルリチン製剤による偽性アルドステロン症の1例. 内科 **45**, 517, 1980.
 - 19) 星合充基, ほか: Glycyrrhizin による偽 aldosterone 症に合併した心室細動の1例. 日内会誌 **68**, 666, 1979.
 - 20) 星合充基, ほか: グリチルリチンによる偽アルドステロン症に合併した心室粗細動の1例. 呼吸と循環 **28**, 169, 1980.
 - 21) 中村善一, ほか: グリチルリチン投与による偽アルドステロン症の1例. 日内会誌 **68**, 1489, 1979.
 - 22) 福井順一, ほか: 甘草製薬物およびグリチルリチン投与による偽性アルドステロン症の1例. 日内会誌 **69**, 1142, 1980.
 - 23) 折笠哲男, ほか: 甘草による偽性アルドステロン症の1例. 内科 **48**, 1059, 1981.
 - 24) 尾崎俊彦, ほか: グリチルリチン製剤の長期大量投与により偽性アルドステロン症を呈した慢性肝炎の1例. 肝臓 **21**, 922, 1980.
 - 25) 畠 清彦, ほか: グリチルリチン酸投与による pseudoaldosteronism の1例. 神経内科 **13**, 555, 1980.
 - 26) 小池紀子, ほか: 甘草含有の潰瘍治療剤の長期服用者に偽アルドステロン症をおこした1例. 医薬ジャーナル **16**, 425, 1980.
 - 27) 内藤毅嗣, ほか: Hypokalemic myopathy によると思われる高ミオグロビン血症を伴った pseudoaldosteronism の1例. 日本臨床 **39**, 684, 1981.
 - 28) 重政千秋, ほか: グリチルリチン少量投与により偽アルドステロン症をきたした1例. 臨床と研究 **58**, 3632, 1981.
 - 29) 佐藤辰男, ほか: グリチルリチン製剤による偽性アルドステロン症の1例と、本剤投与例の検討. 臨床と研究 **58**, 129, 1981.
 - 30) 高田正信, ほか: グリチルリチン投与による偽アルドステロン症の1例—血中グリチルリチン、血中グリチルレチン酸の検討—. 治療学 **7**, 771, 1981.
 - 31) 間宮 聡, ほか: 甘草により偽アルドステロン症を呈したと思われる1例. 日内会誌 **71**, 1018, 1982.
 - 32) 斧山純子, ほか: 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. 日内会誌 **71**, 1319, 1982.
 - 33) 塩 宏: グリチルリチン製剤による偽性アルドステロン

- 症の1例と本邦報告例の検討, ホルモンと臨床 **30**, 57, 1982.
- 34) 藤原芳広, ほか: グリチルリチン少量投与によりナトリウム貯留と低K血症をきたしたインスリン使用糖尿病患者の3例, ホルモンと臨床 **30** (増刊), 103, 1982.
- 35) Fujiwara, Y., *et al.*: Hypokalemia and sodium retention in patients with diabetes and chronic hepatitis receiving insulin and glycyrrhizin. *Endocrinol. Japon.* **30**, 243, 1983.
- 36) 横山富美子, ほか: 甘草による低カリウム血性ミオグロビン尿症の1例, 臨床神経 **22**, 552, 1982.
- 37) Kamei, H., *et al.*: A Case of pseudoaldosteronism due to addiction of Jintan, a mouth-refresher popular among Japanese. *Jpn. Heart J.* **23**, 651, 1982.
- 38) 滝沢俊世, ほか: 心症状を前景に出した偽アルドステロン症の2例, 日内会誌 **72**, 1619, 1983.
- 39) 滝沢俊世, ほか: 高齢者にみられた多彩な症状をきたした偽アルドステロン症の1例, 内科 **53**, 796, 1984.
- 40) 小野百合, ほか: Hypokalemic myopathy の3例, 内科 **52**, 941, 1983.
- 41) 竹村喜弘, ほか: Hypokalemic myopathy と耐糖能異常を伴った偽性アルドステロン症の1例, 診断と治療 **71**, 2558, 1983.
- 42) 荒木淑郎, ほか: 甘草による偽アルドステロン症, 臨床と研究 **60**, 2297, 1983.
- 43) 杉本孝一, ほか: 仁丹大量摂取により生じた低カリウム血性筋症の1例, 日内会誌 **73**, 66, 1984.
- 44) 中村喜行, ほか: Glycyrrhizin の大量投与により pseudoaldosteronism を呈した慢性B型肝炎の1例, 日消誌 **81**, 174, 1984.
- 45) 佐藤 忍, ほか: グリチルリチン製剤により偽性アルドステロン症を呈したPBCと思われる1症例, 日消誌 **81**, 175, 1984.
- 46) 井沢和弘, ほか: グリチルリチン製剤による偽アルドステロン症の2例, 内科 **53**, 180, 1984.
- 47) 小野 剛, ほか: グリチルリチン剤投与で偽アルドステロン症を惹起した asymptomatic PBC の1例, 日消誌 **81**, 3023, 1984.
- 48) 岡崎昭太郎, ほか: 下垂体・副腎皮質系の抑制が認められた偽アルドステロン症の1例, 日内会誌 **73**, 666, 1984.
- 49) 内山俊正, ほか: グリチルリチンと降圧利尿剤の併用による低K血性ミオパチーの1例, 日内会誌 **73**, 570, 1984.
- 50) 岡本幸市, ほか: 二種類の線維状核内封入体を認めた hypokalemic myopathy の1例, 臨床神経学 **24**, 379, 1984.
- 51) 安藤和子, ほか: Glycyrrhizin による偽性アルドステロン症の2例-サイアザイド剤併用による低カリウム血性筋症の顕性化-, 内科 **55**, 190, 1985.
- 52) 石川三衛, ほか: 原発性アルドステロン症および偽性アルドステロン症における低カリウム血性筋症の5例, ホルモンと臨床 **34** (増刊号), 309, 1986.
- 53) 岡本 裕, ほか: 低K血性筋症や心室頻拍など多彩な症状を呈した偽アルドステロン症の1例, 愛媛医学 **4**, 519, 1985.
- 54) 坂本政信, ほか: グリチルリチンによる低K血性ミオパチーの1例, 2回の筋生検による回復過程の観察, 日内会誌 **74**, 96, 1985.
- 55) 森 正孝, ほか: ミオトニー放電のみられた甘草慢性投与による低K性筋症, 臨床神経 **25**, 560, 1985.
- 56) 岡田和悟, ほか: グリチルリチン投与により hypokalemic myopathy を呈した Sjögren 症候群の1例, 日内会誌 **76**, 744, 1987.
- 57) 深町雄三, ほか: 肝硬変の治療経過中に著明な低K血症およびアルカローシスを呈した糖尿病の1症例, 糖尿病 **30**, 465, 1987.
- 58) 金井秀夫, ほか: グリチルリチン製剤と利尿剤の併用中多彩な症状を呈した1症例, 日腎誌 **29**, 1487, 1987.
- 59) 田中 真, ほか: Hypokalemic myopathy の臨床的検討-116例の原因, 症候, 検査所見について-, 神経内科 **26**, 148, 1987.
- 60) 藤森由佳子, ほか: 甘草メタノール抽出エキス製薬物 FM-100 による偽性アルドステロン症の3例, 日内会誌 **76**, 855, 1987.
- 61) 山崎浩則, ほか: 耐糖能障害の増悪を合併したグリチルリチンによる偽アルドステロン症の1例, 糖尿病 **31**, 446, 1988.
- 62) 高橋秀年, ほか: Aspalon による偽アルドステロン症の1例, 岩手県立病院医学雑誌 **28**, 98, 1988.
- 63) 遊佐 明, ほか: グリチルリチンと降圧利尿剤の併用により著明な低K血症を生じた2例, 岩手県立病院医学雑誌 **28**, 102, 1988.
- 64) 平 克博, ほか: 胃炎治療薬“ネオユモール”による低K血性筋症を伴った偽性アルドステロン症の1例, 日内会誌 **77**, 1284, 1988.
- 65) 中野義澄, ほか: グリチルリチンによる低K血性ミオグロビン尿症, 臨床神経学 **28**, 1333, 1988.
- 66) 中野義澄: Glycyrrhizin によるミオパチー, 神経内科治療 **7**, 29, 1990.
- 67) 長井孝太郎, ほか: 甲状腺機能低下症, 低K性筋症を伴った偽性アルドステロン症の1例 *Prog. Med.* **9**, 1427, 1989.
- 68) 鷲尾昌一, ほか: 医原性低カリウム血症の危険性-福岡赤十字病院腎センターに入院した低カリウム血症10例の検討, 臨床と研究 **66**, 1199, 1989.
- 69) 高島裕司, ほか: グリチルリチンによる偽アルドステロン症にうつ血性心不全を併発した肥大性心筋症の1例, *IRYO* **43**, 1331, 1989.
- 70) 市川正章, ほか: グリチルリチン投与により偽性アルドステロン症をきたした肝硬変の1例, 日消誌 **87**, 315, 1990.
- 71) 田守義和, ほか: グリチルリチン製剤によると思われる低K血性ミオパチーの1例, 第128, 129, 130回日本内科学会近畿地方会抄録集 p 87, 1990.
- 72) 今田慶行, ほか: グリチルリチン剤と利尿剤の併用により著明な低力カリウム筋症を呈した1例, 内科 **65**, 790, 1990.
- 73) 藤井信一郎: 低K血性筋症・ミオグロビン尿症を伴ったグリチルリチン製剤による偽性アルドステロン症: 症例報告と文献の考察, 信州医学雑誌 **38**, 180, 1990.
- 74) 山本義尚, ほか: 甘草を含む漢方製剤による高血圧症, 第131回日本内科学会近畿地方会抄録集 p81, 1990.
- 75) Molhuysen, J.A., *et al.*: A liquorice extract with desox-

- ycorticosterone-like action. *Lancet* **2**, 381, 1950.
- 76) Horwich, L. and Galloway, R.: Treatment of gastric ulceration with carbenoxolone sodium: Clinical and radiological evaluation. *Brit. Med. J.* **2**, 1274, 1965.
- 77) Conn, J.W., *et al.*: Licorice-induced pseudoaldosteronism. *JAMA* **205**, 492, 1968.
- 78) 熊谷 朗, ほか: 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.
- 79) 森 武雄, ほか: Glycyrrhizin ならびにその配合製剤のラット経口投与による尿量および電解質代謝に及ぼす影響. *応用薬理* **34**, 293, 1987.
- 80) 中野直子, ほか: 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—. *薬理と治療* **8**, 4171, 1980.
- 81) Ulmann, A., *et al.*: Binding of glycyrrhetic acid to kidney mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Endocrinology* **97**, 47, 1975.
- 82) Armanini, D., *et al.*: Affinity of liquorice derivatives for mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Clin. Endocrinol.* **19**, 609, 1983.
- 83) Bayliss, R.I.S.: Factors influencing adrenal cortical activity in health and disease. *Brit. Med. J.* **1**, 495, 1955.
- 84) Kumagai, A., *et al.*: Study on the corticoid-like action of glycyrrhizin and the mechanism of its action. *Endocrinol. Japon.* **4**, 17, 1957.
- 85) 矢野三郎: Glycyrrhizin の corticoid 作用の本態に関する実験的研究. *日内分泌会誌* **34**, 745, 1958.
- 86) 田村 泰: グリチルレチン酸及びその誘導体のラット肝 Δ^4 -3-ketosteroid-5 α 及び 5 β -reductase に対する影響について. *日内分泌会誌* **51**, 589, 1975.
- 87) Stewart, P.M., *et al.*: Mineralocorticoid activity of liquorice: 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. *Lancet* **2**, 821, 1987.
- 88) Stewart, P.M., *et al.*: Syndrome of apparant mineralocorticoid excess: A defect in the cortisol-cortisone shuttle. *J. Clin. Invest.* **82**, 340, 1988.
- 89) Monder, C., Stewart, P.M., *et al.*: Licorice inhibits corticosteroid 11 β -dehydrogenase of rat kidney and liver: In vivo and in vitro studies. *Endocrinology* **125**, 1046, 1989.
- 90) 小島元子, ほか: グリチルリチンおよびグリチルレチン酸のステロイド代謝におよぼす影響. *日内分泌会誌* **68**, 584, 1990.
- 91) MacKenzie, M.A., *et al.*: The influence of glycyrrhetic acid on plasma cortisol and cortisone in healthy young volunteers. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* **70**, 1637, 1990.
- 92) 加藤弘巳: Mineralocorticoid Hypertension の病態と治療—偽性アルドステロン症におけるコルチコイド代謝. 第63回日本内分泌学会秋季学術大会シンポジウム (岐阜). 1990年11月
- 93) 中島智子, ほか: グリチルリチン製剤による偽アルドステロン症の2症例と本邦報告例の検討. 第132回日本内科学会近畿地方会抄録集 p52, 1990.