

# 重篤副作用疾患別対応マニュアル

偽アルドステロン症

平成18年11月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、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作成委員会を組織し、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 光荣	京都医療センター内分泌代謝性疾患 臨床研究センター一部長
	執筆担当	伊藤 裕
田村 尚久		京都大学内分泌代謝内科助手
顧問	猿田 享男	慶應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)

#### ○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部室長
井尻 好雄	大阪薬科大学・臨床薬剤学教室助教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座助教授
小川 雅史	大阪市立大学医学部附属病院薬剤部副部長
大浜 修	医療法人医誠会都志見病院薬剤部長
笠原 英城	日本橋ファーマ(株)柳屋ビル薬局
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木 義彦	国立国際医療センター薬剤部副薬剤部長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部

濱 敏弘 癌研究会 有明病院 薬剤部長  
林 昌洋 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 薬剤部長  
(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文 昭和大学病院 院長・医学部皮膚科教授  
池田 康夫 慶應義塾大学 医学部長  
市川 高義 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 PMS 部会運営幹事  
犬伏 由利子 消費科学連合会 副会長  
岩田 誠 東京女子医科大学病院 神経内科主任教授・医学部長  
上田 志朗 千葉大学大学院 薬学研究院 医薬品情報学教授  
笠原 忠 共立薬科大学 薬学部 生化学講座教授  
栗山 喬之 千葉大学 医学研究院 加齢呼吸器病態制御学教授  
木下 勝之 社団法人日本医師会 常任理事  
戸田 剛太郎 財団法人船員保険会 せんぼ東京高輪病院 院長  
山地 正克 財団法人日本医薬情報センター 理事  
林 昌洋 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 薬剤部長  
※ 松本 和則 国際医療福祉大学 教授  
森田 寛 お茶の水女子大学 保健管理センター 所長  
※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、

- ① 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
- ② 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。

## 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

- ・ 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

#### 【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薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

## 偽アルドステロン症

英語名 : Pseudoaldosteronism

同義語 : 偽性アルドステロン症 (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、カリウム<sup>そうしつ</sup>喪失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、だんだんきつくなる

## 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、カリウム喪失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、だんだんきつくなるような場合で、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薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>





## 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<sup>1)-4)</sup>。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<sup>1), 2), 4)</sup>。

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<sup>2), 5), 6)</sup>

#### (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<sup>2), 5), 6)</sup>。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<sup>7)</sup>。

##### 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<sup>2), 5), 6)</sup>。

② 患者若しくは家族等が早期に認識しうる症状<sup>2), 3), 5), 6)</sup>

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<sup>2), 5), 6)</sup>

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<sup>8)</sup>。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<sup>1)-6), 9)</sup>、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<sup>8)</sup>。

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<sup>10)</sup>、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<sup>11)</sup>。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<sup>1)-6)</sup>。

#### (1) 自覚的症状<sup>1)-6)</sup>

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）<sup>1)-6)</sup>

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<sup>1)6)</sup>

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<sup>6)</sup>。

## (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  $11\beta$ -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<sup>12), 13)</sup>。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  $11\beta$ -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<sup>12)</sup>。なお、AME 症候群の多くは、遺伝子の異常により  $11\beta$ -HSD2 の活性が失われたものである<sup>8)</sup>。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<sup>11)</sup>。

## (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<sup>2), 3), 5), 6)</sup>。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<sup>14)</sup>。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<sup>15)</sup>。

## (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<sup>5)</sup>、(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<sup>16)</sup>、(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<sup>16)</sup>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<sup>17)</sup>：(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<sup>1)-3)</sup>。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<sup>1)</sup>。なお、血圧上昇は必発ではない<sup>5)</sup>。

## 4. 判別が必要な疾患と判別方法<sup>1), 8)</sup>

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、 $\beta$  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 $\beta$ -hydroxylase 欠損症では尿中 17-ketosteroid (KS) 排泄量上昇、17 $\alpha$ -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<sup>1),2)</sup>

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】<sup>17)</sup>

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  $\mu$ 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, pO<sub>2</sub> 99.9 mmHg, pCO<sub>2</sub> 48.1 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 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】<sup>2)</sup>

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<sup>5)</sup>。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) Vallotton MB. : Primary aldosteronism. Part II Differential diagnosis of primary hyperaldosteronism and pseudoaldosteronism. *Clin Endocrinol.* 45: 53-60 (1996)



- 9) 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)
- 10) Conn JW, Rovner DR, Cohen EL. : Licorice-induced pseudoaldosteronism. *JAMA* 205: 492-496 (1968)
- 11) Moran JM, De Sancho JL, Abaigar P, et al. : Pseudoaldosteronism due to 9-alpha-fluoroprednisolone creams. *Clin Nephrol.* 22: 323-324 (1984)
- 12) Stewart PM, Wallace AM, Valentino R. : Mineralocorticoid activity of licorice: 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. *Lancet* 2: 821-823 (1987)
- 13) Funder JW, Pearce PT, Smith R, et al. : Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science.* 242: 583-585 (1988)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 医療用医薬品添付文書情報に基づく日本漢方生薬製剤協会安全性委員会調査結果、平成 18 年 3 月
- 17) 中嶋千賀, 岸田堅, 大原せつ, 他 : 心嚢液貯留を呈した甘草による偽性アルドステロン症の 1 例 ホルモンと臨床 52: 385-390 (2004)
- 18) 神田英輝、桜井正樹、有馬公伸 : 甘草誘発性偽性アルドステロン症の 1 例 泌尿紀要 50: 215-217 (2004)
- 19) 北條行弘, 他 : 小柴胡湯およびグリチルリチン併用により著明な低カリウム血症をきたした 1 例 診断と治療 84: 389 (1996)
- 20) 荒木恒敏 : 小柴胡湯、強力ネオミノファーゲンシー併用中に低カリウム血症による心室細動をきたした 1 例 診断と治療 84: 877 (1996)
- 21) 坂田さつ紀 : 悪性症候群死亡例 九州神経精神医学 44: 235-241 (1998)

### ○参考資料 (学会報告等)

- 1) 富田 新, 他 (富山医科薬科大学第二内科) : 横紋筋融解症を来した原発性アルドステロン症の一例 第 26 回日本腎臓学会西部学術大会 (1996 年)
- 2) 今村義浩, 他 (九州厚生年金病院) : 小柴胡湯の長期連用による著明な低 K 血症と心室性不整脈の 1 例 第 64 回循環器学会九州地方会 (1988 年)
- 3) 田中晃久, 他 (大阪第二警察病院) : 小柴胡湯により著明な横紋筋融解を来した偽性アルドステロン血症の一例 第 148 回日本内科学会近畿地方会 (1995 年)

- 4) 成林葉子, 他 (愛仁会千船病院内科) : 小柴胡湯と強ミノ併用による偽アルドステロン症により重篤な心室頻拍を生じた一症例 第151回日本内科学会近畿地方会 (1996年)
- 5) 浦濱善倫, 他 (春日井市民病院) : 四肢麻痺を主徴として発見された小柴胡湯による低K血症の一症例 第176回日本内科学会東海地方会 (1998年)
- 6) 山口和将, 他 (公立昭和病院救急医学科) : 意識障害として搬送された偽性 Bartter 症候群の2症例 第51回日本救急医学会関東地方会 (2001年)

参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 薬事法第77条の4の2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（原則として上位10位）を列記したものの。

注)「件数」とは、症例数ではなく、報告された副作用の延べ数を集計したもの。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) 薬事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. 9.1 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16年度 (平成17年7月集計)	偽アルドステロン症	<small>しゃくやくかんぞうとう</small> 芍薬甘草湯	9
		グリチルリチン・DL-メチオン配合剤	9
		グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤	2
		<small>かみしょうようさん</small> 加味逍遙散	1
		<small>けいし かじゅつぶとう</small> 桂枝加朮附湯	1
		<small>はんげしゃしんとう</small> 半夏瀉心湯	1
		<small>ぼういおうぎとう</small> 防己黄耆湯	1
		合計	24
平成17年度 (平成18年10月集計)	偽アルドステロン症	グリチルリチン・DL-メチオン配合剤	8
		<small>しゃくやくかんぞうとう</small> 芍薬甘草湯	3
		カンゾウ抽出物・メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	2
		カンゾウ末配合剤	1
		ロキソプロフェンナトリウム	1
		<small>けいし かじゅつぶとう</small> 桂枝加朮附湯	1
		<small>ぼうふうつうしょうさん</small> 防風通聖散	1
		合計	17

※ 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薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

## 参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 9.1 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、医学的状态等) 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、薬事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	Pseudoaldosteronism