

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

浜松医科大学泌尿器科学教室 (主任: 藤田公生教授)

野畑 俊介, 大平 智明, 永江 浩史

牛山 知巳, 鈴木 和雄, 藤田 公生

LICORICE-INDUCED PSEUDOALDOSTERONISM IN A PATIENT WITH A NON-FUNCTIONING ADRENAL TUMOR

Syunsuke NOBATA, Tomoaki OHIRA, Hiroshi NAGAE,

Tomomi USHIYAMA, Kazuo SUZUKI and Kimio FUJITA

From the Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine

A 72-year-old man was diagnosed with hypertension, hypokalemia, and left adrenal tumor at another hospital, and was referred to our hospital on suspicion of primary aldosteronism. Investigations revealed low plasma aldosterone concentration, and the left adrenal tumor proved to be nonfunctioning, not hyperfunctioning. "Licorice" had been prescribed for the treatment of recurrent cramps in his calf. After stopping the licorice, his condition changed to normokalemia strongly suggesting that his pseudoaldosteronism had been caused by the drug.

We reviewed 140 reports on licorice-induced pseudoaldosteronism in Japan, and found a second patient who might have suffered a similar coincidental nonfunctioning adrenal tumor.

(Acta Urol. Jpn. 47 : 633-635, 2001)

Key words: Pseudoaldosteronism, Licorice, Non-functioning adrenal tumor

緒 言

遺伝性疾患や薬剤投与により, 原発性アルドステロン症類似症状を呈する疾患は, 偽アルドステロン症と総称され, その多くはグリチルリチン酸製剤が原因とされている。今回われわれは, グリチルリチン酸を主成分とする漢方薬により偽アルドステロン症を呈した患者に内分泌非活性副腎腫瘍を認めたので報告する。

症 例

患者: 72歳, 男性

主訴: 高血圧, 低カリウム血症

既往歴: 1969年胃潰瘍のため手術 (胃 2/3 切除)

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1995年6月に全身こむら返りが出現したため近医に1週間入院し, 芍薬甘草湯 (7.5 g/日) が投与され症状は軽快した。その後6月末頃より外来で高血圧, 低カリウム血症が出現し, 腹部CTを施行したところ左副腎に最大径1 cmの腫瘍が認められたため, 1996年5月24日当科紹介受診となった。

初診時現症: 血圧 132/70 mmHg. その他特記すべきことなし

初診時検査成績: 血算は特に異常なく, 生化学検査では, 血清カリウム値 2.5 mEq/l と低値, LDH が

304 IU/l, CPK が471 IU/l と高値を示した。

内分泌学的検査成績では血漿レニン濃度が1 pg/ml, 血漿アルドステロン濃度が2.0 ng/ml 以下と明らかに低値を示した。コルチゾールとACTHには日内変動が認められた。Dexamethasone 抑制試験およびACTH 負荷試験では正常反応を示した。前医での腹部CT (Fig. 1) では, 左副腎に最大径1 cmの腫瘍が認められた。

治療経過: 血漿レニン濃度および血漿アルドステロ

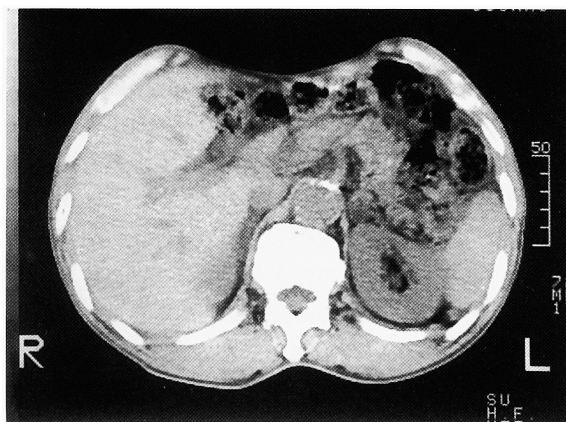


Fig. 1. Abdominal CT shows left adrenal tumor with a maximum diameter of 1 cm.

ン濃度が低値で原発性アルドステロン症が否定的であったため、内服薬の関与を疑い、2回目の外来受診時（6月13日）より芍薬甘草湯を中止した。その結果初診時に 2.5 mEq/l と低値を示していた血清カリウム値は、入院時に 3.7 mEq/l と上昇し以後安定した。高血圧についても甘草湯中止後改善した。著明低値を示していた血漿レニン濃度は、甘草湯中止後上昇し、やや低めの値ながら正常域に回復した。血漿アルドステロン濃度も甘草湯中止後速やかに上昇し、6月19日には 4.4 ng/ml まで回復し以後安定した。また初診時に高値であった CPK も甘草湯中止後正常化した。これは低カリウム性ミオパチーによる CPK の逸脱が、血清カリウム値の回復に伴い消退したものと考えられた。一方、入院後、デキサメサゾン抑制下に行った ^{131}I アルドステロールシンチでは両側副腎の集積に明らかな左右差を認めなかった。

以上の治療経過より、芍薬甘草湯による偽アルドステロン症と内分泌非活性副腎腫瘍の合併例と診断され、7月31日退院となった。以後外来経過観察中であるが、1999年6月現在明らかな内分泌活性の出現および左副腎腫瘍の増大は認めていない。

考 察

1968年 Conn ら¹⁾は、甘草の大量摂取により生ずる原発性アルドステロン類似の症状を呈する病態を licorice-induced pseudo-aldosteronism として報告した。以後薬剤あるいは食物摂取によりアルドステロン様症状を呈する疾患は偽アルドステロン症と総称されている。

偽アルドステロン症の発症機序に関して現在最も有力とされているのは、1987年 Stewart ら²⁾が報告した 11β -hydroxysteroid dehydrogenase（以下 11β -HSD と略す）阻害説である。コルチゾールは腎皮質集合管主細胞の mineral corticoid receptor（I 型受容体）に結合しアルドステロン様作用を引き起す。 11β -HSD はコルチゾールをコルチゾンに代謝・不活化するが、グリチルレチン酸（グリチルリチンのグルクロン酸が解離した活性型代謝産物）には 11β -HSD 阻害作用がありコルチゾールが不活化されず mineral corticoid 作用が増強される、というものであり本症例の場合もこの機序で矛盾しない。それ以外に田村ら³⁾は、肝におけるグリチルレチン酸の Δ^4 -5 β reductase 阻害作用によりアルドステロンの代謝が抑制をうけた結果発症すると推察している。この説を支持する意見として小島ら⁴⁾は、in vitro の実験で、グリチルレチン酸は Δ^4 -5 β reductase と 11β -HSD の両者を阻害するが前者の阻害作用の方が数倍強いことを明らかにしている。しかし、この説では血中アルドステロンが低下する症例の場合は説明できない。その他にも、グリチル

Table 1. Summary of 140 cases of pseudo-aldosteronism reported in Japanese literature

性別	男性；52人，女性；88人	
年齢	29-93歳，平均64歳	
臨床症状	四肢脱力・筋力低下	82/140 (59%)
	高血圧	50/140 (35%)
	全身倦怠感	25/140 (18%)
使用理由	肝機能障害	72/136 (53%)
	皮膚疾患	18/136 (13%)
	消化器疾患	15/136 (11%)
併用薬	サイアザイド系	27/132 (21%)
	インスリン	5/132 (4%)
最低血清カリウム値		
	0.8-1.1 mEq/L	3/130 (2%)
	1.2-1.5 mEq/L	17/130 (13%)
	1.6-1.9 mEq/L	53/130 (41%)
	2.0-2.3 mEq/L	22/130 (17%)
	2.4-2.7 mEq/L	16/130 (12%)
グリチルリチン1日使用量		
	75 mg 以下	11/115 (9%)
	76-150 mg	44/115 (38%)
	151-300 mg	41/115 (35%)
	301-500 mg	2/115 (2%)
	501 mg 以上	17/115 (15%)
治療法	甘草製剤中止+カリウム製剤	65/126 (52%)
	甘草製剤中止のみ	27/126 (21%)
	甘草製剤中止+カリウム製剤+スピロノラクトン	20/126 (16%)

レチン酸が副腎に対し ACTH 様作用を有する⁵⁾、腎に対するアルドステロン活性増強作用⁶⁾、腎の mineral corticoid receptor に対し直接結合する⁷⁾、などの諸説がみられる。

本症における偽アルドステロン症について、1990年に森本ら⁸⁾が集計した75例にそれ以後われわれが調べ得た65例（自験例を含む）を加えた140例について集計・検討した（Table 1）。

性別では、男女比およそ1:2で女性の発症が多かった。平ら⁹⁾は、本症が女性に多いのは、男性に比べ体重あたりの筋肉量が減少しカリウム保持力が減少しているためではないかと推察している。

年齢は、29～93歳で、平均64歳であった。50～80歳代が全体の80%を占めていた。

臨床症状としては、原発性アルドステロン症と同じく四肢脱力や筋力低下（59%）および高血圧（35%）を呈した症例が多く認められた。

甘草製剤使用理由として最も多かったのは、慢性肝炎、肝機能障害であり約半数を占めていた。特に理由なく民間薬としてまたは嗜好品（仁丹など）を愛用して発症した例も約5%認められた。

本症発症の際の併用薬として最も多いのは、サイアザイド系利尿薬で、27例（20%）に認められた。また

インスリンを併用していた患者も5例(4%)あり、いずれも低K血症の誘発を促進した可能性が考えられた。

血漿レニン活性と血漿アルドステロン濃度についてはほとんどの症例で低下していたが、血漿アルドステロン濃度が50 pg/ml以上を示したものが7例認められた。

最低血清K値では、半数以上が1.9 mEq/l以下の著明低値であり、1.1 mEq/l以下の重篤例も3例報告されていた。

甘草成分の1日使用量(グリチルリチン)を記載のあった115例と比較すると、44例(38%)が76~150 mgであった。初期の報告ではグリチルリチン換算500 mg/日以上が多い¹⁰⁾とされていたが、今回の検討では、150 mg以下の少量投与でも十分発症しうることが示された。甘草製剤投与開始から発症までの期間は、1年以内の症例が約70%を占めていたが、2年以降の発症例も少なくなかった。詳細な記載のある症例を発症期間別(1カ月以内、1カ月~1年、1年以上)に分類し、グリチルリチンの投与量、併用薬および血漿アルドステロン濃度につき比較検討してみた。

グリチルリチンの投与量に関しては、1カ月以内(n=19, 279±195 mg/日)と1カ月~1年(n=59, 244±162 mg/日)では明らかな差は認められなかったが、1年以上(n=34)では、172±121 mg/日と明らかに1日投与量が少なく、少量でも長期投与により発症しうるものと考えられた。併用薬に関しては明らかな差はみられなかった。血漿アルドステロン濃度の値では、1カ月以内(16例)の23.6±13.0 pg/ml、1カ月~1年(47例)の22.7±17.4 pg/mlと比べ、1年以上(28例)では25.2±18.5 pg/mlとやや高い傾向がみられた。このことは、血漿アルドステロン濃度が50 pg/ml以上であった7例のうち4例が数年~10年以上の長期投与例であった点と共に非常に興味深い。長期発症の中には、 Δ^4 -5 β reductase 阻害作用によりアルドステロンの代謝を抑制する機序が働いている可能性も否定できない。

治療法として甘草製剤投与中止がほとんどであり、必要に応じカリウム製剤(52%)やスピロノラクトン(16%)が投与されていた。これらの処置でほとんどが1カ月以内に回復していた。不整脈死が1例報告¹¹⁾されているが、症状が遷延化、重篤化しなければ予後良好な疾患と思われる。

今回集計した140症例中副腎腫瘍の合併例は自験例を含めて2例のみであり、甘草製剤が二次的に副腎腫瘍を発生させる可能性は否定して良いであろう。低カリウム血症と高血圧があり副腎腫瘍を認める場合、ア

ルドステロン産生副腎腫瘍が考えやすいが、このような症例もあることを念頭におき精査を進めることが肝要である。

結 語

漢方薬により偽アルドステロン症を呈した左副腎腫瘍の1例を報告し、本邦報告140例(自験例を含む)を集計、検討した。医療用漢方製剤の多くにこの甘草が含まれており、副腎腫瘍が発見された場合も副腎腫瘍によるアルドステロン症と安易に結びつけないことが必要である。

文 献

- 1) Conn JW, Rovner DR and Cohen EL: Licorice-Induced pseudoaldosteronism. *JAMA* **205**: 492-496, 1968
- 2) Stewart PM, Wallace AM and Valentino R: Mineralocorticoid activity of licorice: 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. *Lancet* **2**: 821-823, 1987
- 3) 田村 泰: グリチルリチン酸およびその誘導体のラット肝 Δ^4 -3-ketosteroids-5 α および 5 α -reductase に対する影響について。日内分泌会誌 **51**: 589-600, 1975
- 4) 小島元子, 佐藤宏治, 五味淵太平: グリチルリチンおよびグリチルリチン酸のステロイドの代謝に及ぼす影響。日内分泌会誌 **68**: 584-596, 1990
- 5) Mattingly D, Tyler C and Bilton E: Plasma 11-hydroxycorticoid levels after carbenoxolone sodium. *Br J Med* **2**: 498-500, 1970
- 6) 石川三衛, 斎藤寿一: グリチルリチンのアルドステロンによるカエル皮膚ナトリウム能動輸送促進効果の増強作用。医のあゆみ **105**: 613-615, 1979
- 7) Ulmann A, Menard J and Corvol P: Binding of glycyrrhetic acid to kidney mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Endocrinology* **97**: 46-51, 1975
- 8) 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況。和漢医薬会誌 **8**: 1-22, 1991
- 9) VanHorn G, Drori JB and Schwartz FD: Hypokalemic myopathy and elevation of serum enzymes. *Arch Neurol* **22**: 335-341, 1970
- 10) 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 **30**: 57-62, 1982
- 11) 潮平芳樹: 甘草(グリチルリチン)により重症低カリウム血症をきたした2例。沖縄医学会誌 **29**: 363-367, 1992

(Received on October 20, 2000)

(Accepted on May 7, 2001)