

甘草誘発性偽性アルドステロン症の1例

松阪市民病院泌尿器科 (部長: 桜井正樹)

神田 英輝, 桜井 正樹

三重大学医学部付属病院泌尿器科

有 馬 公 伸

LICORICE OF 'SHAKUYAKU KANZOU TOU' INDUCED
PSEUDOALDOSTERONISM

Hideki KANDA and Masaki SAKURAI

From the Department of Urology, Matsusaka Municipal Hospital

Kiminobu ARIMA

From the Department of Urology, Mie University School of Medicine

We report a case of pseudoaldosteronism induced by licorice in a kampo medication 'Shakuyaku Kanzou Tou' that was diagnosed after relief of urinary retention due to benign prostatic hypertrophy (BPH). A 71-year-old man was admitted to our hospital due to urinary retention. At admission, he had hypertension and leg edema, but serum potassium was in the normal range. One day after admission, hypokalemia was recognized. He was taking "Shakuyaku Kanzou Tou", a Chinese medicine that contains glycyrrhizin. So we suspected pseudoaldosteronism and had him stop taking it. Computed tomography did not reveal any adrenal tumor. Plasma rennin activity and aldosterone level were suppressed. Gradually, hypertension and leg edema improved and serum potassium became within the normal range. We diagnosed the case as pseudoaldosteronism induced by licorice of 'Shakuyaku Kanzou Tou'. Since we suspected BPH to be the cause of urinary retention, we performed transurethral resection of prostate. After surgery, he was able to void smoothly.

(Acta Urol. Jpn. 50 : 215-217, 2004)

Key words: Pseudoaldosteronism, Shakuyaku Kanzou Tou

緒 言

前立腺肥大症による尿閉解除後に低カリウム血症の進行を認め、指摘されえた甘草誘発性偽性アルドステロン症の1例を経験したので、文献的考察を加えてこれを報告する。

症 例

患者: 76歳, 男性

主訴: 排尿困難

既往歴: 50歳, 頸椎腫瘍にて摘出術を受ける。以後, 左下肢不全麻痺あり。71歳より高血圧のため近医より投薬を受けている。

73歳, 当院にて左尿管結石のため ESWL および PNL 施行。この入院中に前立腺肥大症にて TUR-P, 左陰嚢水腫にて根治術を施行した。

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 2002年12月頃より筋肉痛のため他院より芍薬甘草薬の処方を受け内服を継続している。また、これ以前より排尿困難を再度自覚していた。2003年5月

初旬頃より便秘, 下肢浮腫を認め, 5月20日尿閉をきたし午後11時頃近医受診。導尿にて 1,000 ml ほど排出され, 5月21日午前2時当院紹介受診, 同日当科入院となった。

入院時現症: 意識清明。体温 36.5°C, 血圧 232/120 mmHg, 脈拍 84/min, 聴診に心尖部に収縮期雑音を聴取, 呼吸音には異常なし。下腹部の膨隆, 圧痛あり。直腸診にて前立腺肥大を認め, 両下肢浮腫を認めた。

入院時検査成績: WBC 16,600/ μ l (正常値 4,000~9,000/ μ l), RBC 5.74×10^6 / μ l ($4.1 \sim 5.5 \times 10^6$ / μ l), Hb 17.6 g/dl (14~17 g/dl), Ht 52.9% (40~52%), Plt 20×10^4 / μ l と白血球増多, Hb, Ht の上昇を認めた。TP 8.2 g/dl (6.5~8.5 g/dl), LDH 313 IU/l (110~225 g/dl), GLU 135 mg/dl (70~109 g/dl), CRP 0.5 mg/dl (<0.4 mg/dl) と TP, LDH, GLU, CRP の軽度上昇を認めた。BUN 13 mg/dl, Cre 0.72 mg/dl, Na 145 mEq/l, K 3.5 mEq/l, CK 138 IU/l と腎機能障害や電解質異常, CK の上昇は認めず

入院後経過：16 Fr 膀胱留置カテーテル挿入にて入院後6時間で1,800 mlの尿量を認め、21日のみ3,900 mlと多尿であったが、その後は1日尿量2,000 ml程度となった。近医での降圧剤を服用継続していたが、入院後も血圧200 mmHg以上が続き、頭痛などの症状の訴えあり、カルシウム拮抗薬の臨時投与を数回行った。22日の血液検査にて血漿カリウム値が2.5 mEq/lと低下しており、カリウム製剤300 mg/dayの経口投与を開始した。23日の血液検査にてWBC 7,500/ μ l, Hb 14.6 g/dl, Ht 42.8%, TP 6.2 g/dl, LDH 190 IU/lと正常化を認めたが血漿カリウム値は2.7 mEq/lと低下したままであった。このため血液ガスを測定したところ、pH 7.48 (7.38~7.42), PaO₂ 76 mmHg, PCO₂ 45 mmHg, HCO₂ 33.8 m mol/l (21~29 m mol/l), Base excess 9.9 m mol/l (0 $\pm$ 2 m mol/l)と代謝性アルカローシスを認めた。高血圧、下肢浮腫、低カリウム血症、代謝性アルカローシスからアルドステロン症を疑い腹部CT施行するも両側とも副腎の腫大は認めなかった。この時点にて他院での処方薬を調べると芍薬甘草薬が処方されており、5月23日よりこの服薬を中止。これより高血圧は徐々に改善され、下肢浮腫も認めなくなった。26日の血漿カリウム値は3.6 mEq/lと改善されておりカリウム製剤は中止した。また、同日測定した血中

アルドステロン 17 pg/ml (30~160 pg/ml), レニン活性 <0.1 ng/ml/h (0.3~3 ng/ml/h)といずれも低値を示していた。以上の経過から甘草誘発性偽性アルドステロン症と診断。5月30日までの経過をFig. 1に示した。

27日膀胱留置カテーテル抜去するも自排尿困難であり、VCUG施行。前立腺による尿道狭窄を認め、血中PSAは1.6 ng/ml, 経直腸エコーでの前立腺重量は20 gであった。前立腺肥大症の再発の診断にて6月4日TUR-P施行した。15日膀胱留置カテーテル抜去、これより自排尿可能となった。6月16日の検査にて血漿カリウム値は4.6 mEq/lであり、血中アルドステロン 36 pg/ml, レニン活性 0.3 ng/ml/hといずれも正常値に回復した。6月24日退院。2003年11月現在高血圧、排尿困難は認めず経過は順調である。

考 察

偽性アルドステロン症は、甘草やその有効成分であるグリチルリチンなどの投与により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類似の症状をきたした症例を報告したのが最初の報告である¹⁾。その発症機序はグリチルリチンの代謝産物であるグリチルレチン酸が11-HSD (11-hydroxysteroid

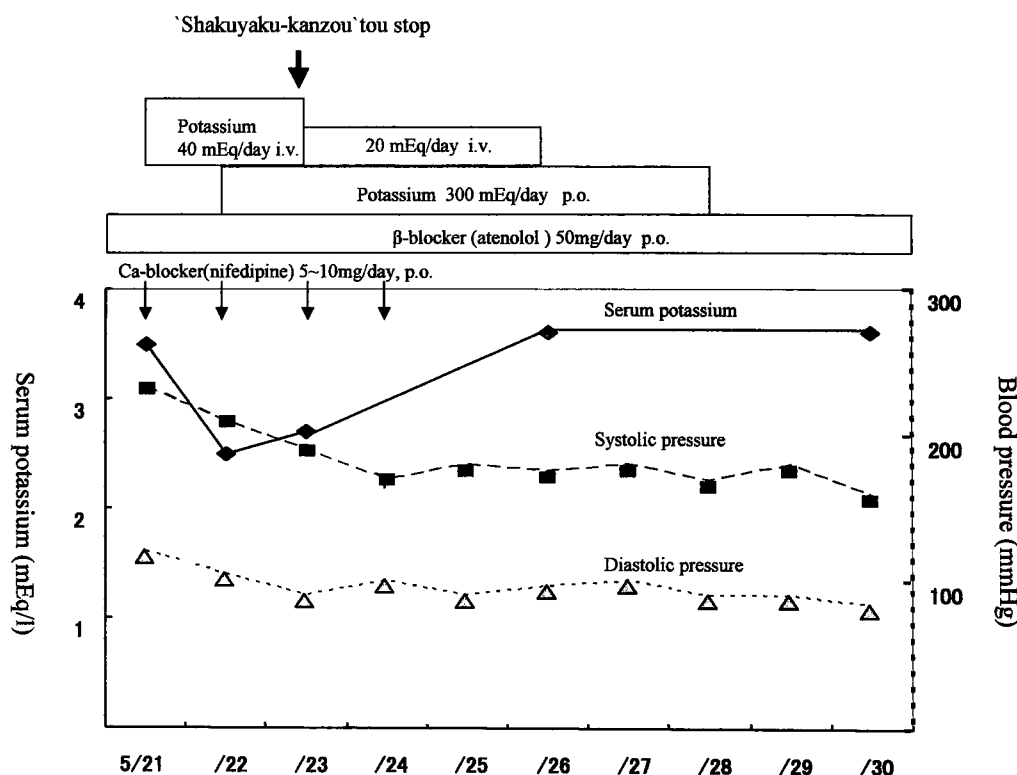


Fig. 1. Clinical course after admission (5/21-30). He had severe hypertension on admission. One day after admission, he also was found to have hypokalemia. We made him discontinue 'Shakuyaku Kanzou Tou' from 23th May. Gradually hypertension and hypokalemia were improved.

dehydrogenase) を阻害し, 11β -HSD によるコルチゾールのコルチゾンへの変換が低下するためと考えられている²⁾ すなわち, コルチゾンはアルドステロン受容体への結合能を有していないのに対し, コルチゾンへの変換が低下するために過剰となったコルチゾールがアルドステロン受容体に結合, 鉱質コルチコイド作用を発揮することで高アルドステロン血症と同じ病態になるためと考えられている³⁻⁶⁾ 本症は高血圧, 低カリウム血症, 浮腫, 低アルドステロン, 低レニン血症を主徴とする. 自験例では高血圧と浮腫を呈していたが, Hb や Ht, TP が高値であり, 血管内脱水をきたしていたのではないかと推測される. さらに, 入院時は血漿カリウム値は正常値を示していたものの, 尿閉解除後にカリウム排泄が進んだため低カリウム血症が明らかになったものと考えられた. また, 偽性アルドステロン症のため低カリウム血症をきたし, これによる神経, 筋症状のため尿閉を合併した症例の報告もみられるが⁷⁾, 自験例では芍薬甘草湯の内服以前より排尿困難を自覚していたこと, 前立腺肥大症の再発を認め, TUR-P 施行後より排尿可能となったことから, 必ずしも偽性アルドステロン症による尿閉とは考えられなかった

なお, 頸椎腫瘍術後より左下肢全麻痺があり神経因性膀胱の関与も示唆されるが, 神経学的な検査を施行していないため不明である. 芍薬甘草湯は, その製剤 7.5 g 中に日局カンゾウ 6 g と日局シャクヤク 6 g との混合生薬の乾燥エキス 2.5 g を含有し, グリチルリチンは 60.4 mg 含有している. その薬理作用として, 芍薬は平滑筋, 骨格筋を問わず筋肉の痙攣を弛緩させる作用や腸管運動調整作用があり, 甘草は鎮痙作用, エストロゲン様作用, 抗潰瘍作用, 抗炎症作用, 抗アレルギー作用を有しており, 長期投与とされることが多い⁸⁾ 偽性アルドステロン症に関して, 野畑らが本邦140例についての考察をしている⁹⁾ それによると, 初期の報告ではグリチルリチンの投与量が 500 mg/day 以上の症例が多いとされたが, 150 mg/day 以下と少なくとも長期投与では発症しえるとしており, 稀な副作用とはいえ本剤投与中は偽性アルドステロン症についても注意を払う必要があるだろう. 治療に関しては甘草製剤中止および必要に応じカリウム製剤, スピノラクトン投与であり, ほとんどの症例で1カ月以内に回復しており予後良好な疾患と思われる⁹⁾ 自験例でも初期のカリウム製剤投与のみであ

り, シャクヤク甘草湯中止後は症状は軽快した.

結 語

芍薬甘草湯が原因と考えられる甘草誘発性偽性アルドステロン症の1例を報告した. 尿閉解除後に低カリウム血症が進行し, 診断しえた. 尿閉は前立腺肥大症の再発によるものと思われ, TUR-P 施行にて排尿可能となった.

文 献

- 1) Com 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: 11β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. *Lancet* **2**: 821-823, 1987
- 3) Funder JW, Pearce PT, Smith R, et al.: Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science* **242**: 583-585, 1988
- 4) Edwards CR, Stewart PM, Burt D, et al.: Localization of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase tissue specific protector of mineralocorticoid receptor. *Lancet* **2**: 986-989, 1988
- 5) Stewart PM, Corrie JE, Shackleton Ch, et al.: Syndrome of apparent mineralocorticoid excess. a defect in the cortisol-cortisone shuttle. *J Clin Invest* **82**: 340-349, 1988
- 6) Monder C, Stewart PM, Lakshmi V, et al.: Licorice inhibits corticosteroid 11β -hydroxysteroid dehydrogenase of rat kidney and liver: in vivo and in vitro studies. *Endocrinology* **125**: 1046-1053, 1989
- 7) 稲富久人, 藤本直浩, 岡本知彦, ほか: うっ血性心不全と尿閉を合併した偽性アルドステロン症の1例. *西日泌尿* **58**: 867-870, 1996
- 8) 松田邦夫, 稲本一元: 漢方薬を構成する主要な生薬. 漢方治療のABC, 日本医師会, 東京, pp 3-9, 1992
- 9) 野畑俊介, 大平智明, 永江浩史, ほか: 漢方薬による偽性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

(Received on November 12, 2003)

(Accepted on December 19, 2003)