

常用量の漢方薬内服中に横紋筋融解症を呈した 1 例

豊原 敬文 種本 雅之 宇留野 晃 阿部 倫明
阿部 高明 伊藤 貞嘉

A case of rhabdomyolysis induced by the approved daily dose of a traditional Chinese medicine

Takafumi TOYOHARA, Masayuki TANEMOTO, Akira URUNO, Michiaki ABE,
Takaaki ABE, and Sadayoshi ITO

Division of Nephrology, Hypertension, and Endocrinology, Department of Medicine,
Tohoku University School of Medicine, Miyagi, Japan

要 旨

常用量の漢方薬に含まれる甘草により低カリウム血症性横紋筋融解症を発症した偽性アルドステロン症の 1 例を報告する。症例は 67 歳，女性。2 年前に眩暈を契機にツムラ苓桂朮甘湯内服開始し(含甘草 2.0 g/日)，その後高血圧，全身倦怠感が出現していた。入院前日より下痢・嘔吐を発症し，全身倦怠感が強いため当院に来院した。来院時に血清クレアチンキナーゼ(CK)の上昇(8,778 IU/L)を伴う重度の低カリウム血症(1.6 mEq/L)を認めた。尿細管カリウム濃度勾配(TTKG)が高値であるにもかかわらず，血漿レニン活性，血清アルドステロン濃度はともに低値であったことより，漢方薬中の甘草を誘因とする偽性アルドステロン症による低カリウム血症性横紋筋融解症を疑った。漢方薬内服中止と TTKG に基づくカリウム補充にて低カリウム血症は改善し，CK も最大 16,646 IU/L まで上昇したが，急性腎不全は併発せずに正常化した。

偽性アルドステロン症は重度の横紋筋融解症により致命的経過をたどる場合もある。下痢・嘔吐による低カリウム血症増悪の影響下ではあったが，本症例では常用量の漢方薬で偽性アルドステロン症による横紋筋融解症の発症を認めており，甘草を含有する常用薬・食品などを認めた症例では血清電解質異常の有無を早期に診断し治療する必要性が示唆された。

We report a case of a 67-year-old woman with hypokalemic rhabdomyolysis induced by pseudohyperaldosteronism. The pseudohyperaldosteronism in this case was caused by the administration of a traditional Chinese medicine, which contained 2.0 g of licorice in the approved daily dose. She started to suffer from hypertension and general fatigue after taking the medication, but continued it for two years until admission after an episode of diarrhea and vomiting. On admission, severe hypokalemia (1.6 mEq/L) and increased serum creatinine kinase (8,778 IU/L) was noted. With the findings of a high transtubular potassium concentration gradient (TTKG) in spite of low plasma renin activity and a low plasma aldosterone concentration, we suspected licorice-induced pseudohyperaldosteronism as the cause of her hypokalemic rhabdomyolysis. The Chinese medicine was terminated, and she received appropriate hydration and potassium replacement therapy as judged by the value of TTKG with the result that her serum potassium and creatinine kinase levels were normalized without any more adverse events. Since it was only a low dose of licorice (2.0 g/day) that induced hypokalemic rhabdomyolysis in this case, serum electrolytes should be examined in all cases under the possible consumption of licorice.

Jpn J Nephrol 2008 ; 50 : 135-139.

Key words : licorice, pseudohyperaldosteronism, hypokalemia, rhabdomyolysis, renal tubules

はじめに

甘草摂取による偽性アルドステロン症は、甘草に含まれるグリチルリチン酸が 11β -hydroxysteroid dehydrogenase-2 によるコルチゾールの分解を抑制し、コルチゾールがアルドステロン受容体に作用して、特に腎臓皮質集合管においてミネラルコルチコイド作用を示すことで高血圧、低カリウム血症、代謝性アルカローシス、軽度の高ナトリウム血症を呈する疾患である¹⁾。

重度の低カリウム血症は筋肉に部分的な虚血を起こすことにより、四肢麻痺、横紋筋融解症を呈することが知られており^{2,3)}、甘草摂取に誘発された偽性アルドステロン症による低カリウム血症を原因とした横紋筋融解症も報告されている。しかし、既報の例は、数十～数百 g/日と漢方薬の常用量の数倍～数十倍以上の甘草摂取を誘因とする低カリウム血症性横紋筋融解症であり、常用量の漢方薬で横紋筋融解症を呈した報告例はない。

今回われわれは、常用量の漢方薬に含まれる甘草により低カリウム血症性横紋筋融解症を発症した偽性アルドステロン症の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：67歳，女性

主 訴：全身脱力

現病歴：2年前より眩暈を契機にツムラ苓桂朮湯(7.5 g/日，2.0 g 甘草を含む)を内服していた。ほぼ同時期より徐々に全身脱力感，高血圧が出現し，塩酸ベニジピン内服を開始した。その後も全身倦怠感は持続したが，血清電解質などの定期的検査は受けていなかった。狭心症を疑われたときに正常下限の血清カリウム値を指摘されたが，カリウム製剤などの内服はせず，その後も漢方薬内服は継続していた。入院前日より10回以上の食物残渣嘔吐，4回の水様下痢，微熱が出現し，全身脱力が強いために当院救急外来を受診した。入院前日まで特に褐色尿は認められなかった。経過中に著しい体重の変化は認めず，また，慢性的下痢や習慣性嘔吐の既往はなかった。

既往歴：67歳時に腹部エコーにて胆石を指摘され，以降ウルソデオキシコール酸内服。薬物アレルギーなし

家族歴：腎，内分泌疾患，高血圧の家族歴なし

入院時現症：身長 149 cm，体重 44 kg，血圧 167/61 mmHg，脈拍 80 拍/min，呼吸数 15 回/min，体温 37.4°C，SaO₂ 98 % (room air)。皮膚に特記所見認めず。頸部リンパ

節，甲状腺触知せず。心音は純・整で，胸部ラ音は認めず。腹部平坦，血管雑音聴取せず，両脛骨前浮腫は認めず。中枢神経系の明らかな異常は認めなかったが，四肢に MMT で 4/5 程度の脱力を認めた。入院時尿検査で褐色尿を認めた。

入院時検査所見(Table)：血液生化学検査では，肝胆道系酵素高値(T-Bil 1.7 mg/dL，LDH 564 IU/L，AST 190 IU/L，ALT 76 IU/L)を認め，血清カリウム値は 1.6 mEq/L と著明低値，血清クレアチニンキナーゼ(CK)は 8,778 IU/L(CK-MM 優位)と高値を認めた。血液ガスでは pH 7.588，HCO₃ 45.2 mmol/L と代謝性アルカローシスを認め，内分泌検査では，血清レニン活性(PRA)0.3 ng/mL/hr，血清アルドステロン濃度(PAC)3.3 ng/dL と低値，尿中カリウム排泄は 30 mEq/L，尿細管カリウム濃度勾配(transubular potassium concentration gradient：TTKG)は 17 と高値を認めた。

心電図上 U 波を認めたが，洞調律であり，虚血を疑わせる所見は認めなかった。

画像所見：腹部 CT 上，胆嚢内結石と慢性胆嚢炎を疑わせる所見を認めたが，副腎腫瘍や腎動脈狭窄は認めなかった。腹部エコーでは，胆嚢壁の肥厚および最大 7 mm 大の胆石を 8～10 個認めたが，総胆管の拡張は認めなかった。

入院後経過：入院時検査所見では，BUN/Cr 比 11，尿中ナトリウム 67 mEq/L と高度の脱水を示唆する値ではなかった。代謝性アルカローシス，TTKG が高値である低カリウム血症，高血圧を認めたことから，アルドステロン作用の亢進状態が原因として疑われた。血中のレニン，アルドステロンは低値であり，甘草を含む漢方薬内服の既往から，甘草誘発偽性アルドステロン症を疑い，ツムラ苓桂朮湯の内服を中止した。血清カリウム値は KCI の点滴静注・内服投与により徐々に上昇し，一方で尿中カリウム排泄量(U-K)，TTKG は低下傾向を示した(Fig.)。血清カリウム値の上昇が緩やかであったことから，一時スピロノラクトンを併用したが，TTKG 値に基づきカリウム補充量を減量し，2週間程度で TTKG，血清カリウム値が正常化したため，KCI 投与を中止した。KCI 投与中止後も血清カリウム値の低下は認められなかった。CK は最高で 16,646 IU/L まで上昇したが，徐々に低下傾向を示し，横紋筋融解症による急性腎不全を合併することなく，脱力感も著明に改善した。経過中，尿量，体重に著変は認めず，尿中 NAG は入院 9 日目 7.2 U/L をピークに減少，正常化した。尿蛋白，尿潜血も入院 16 日目に陰性化した。血圧は入院中徐々に低下傾向を示し，塩酸ベニジピンの減量が可能となり，第 21 病日に退院となった。

Table. Laboratory data on admission

Complete blood count		Na	148 mEq/L	Urinalysis	
WBC	8,000/ μ L	K	1.6 mEq/L	pH	7.5
RBC	3.77×10^6 / μ L	Cl	91 mEq/L	protein	(1+)
Hb	12.5 g/dL	Glu	96 mg/dL	glucose	(\pm)
Ht	36.7 %	CRP	0.6 mg/dL	OB	(3+)
Pit	21.4×10^4 / μ L	Osm	294mOsm	ketone	(1+)
Blood chemistry		PRA	0.3 ng/mL/hr	Sediment	
T-Bil	1.7 mg/dL	PAC	3.3 ng/dL	RBC	5~9/HPF
AST	190 IU/L	Cortisol	33.04 μ g/dL	WBC	(-)
ALT	76 IU/L	ACTH	18.2 pg/mL	cast	(-)
LDH	564 IU/L	Free T4	1.16 ng/dL	Cr	28 mg/dL
CK	8,778 IU/L	TSH	4.69 μ IU/mL	Na	67 mEq/L
CK-MB	56 IU/L	Blood gas (O ₂ 3 L/min)		K	30 mEq/L
TP	6.4 g/dL	pH	7.588	Cl	73 mEq/L
Alb	3.6 g/dL	PO ₂	145 mmHg	protein	6 mg/dL
BUN	9.0 mg/dL	PCO ₂	47.2 mmHg	Osm	324 mOsm
Cr	0.8 mg/dL	HCO ₃	45.2 mmol/L	Ald	<80 ng/dL
				24h CCr	73 mL/min
				TTKG	17

Ald, aldosterone ; OB, occult blood ; Osm, osmolarity

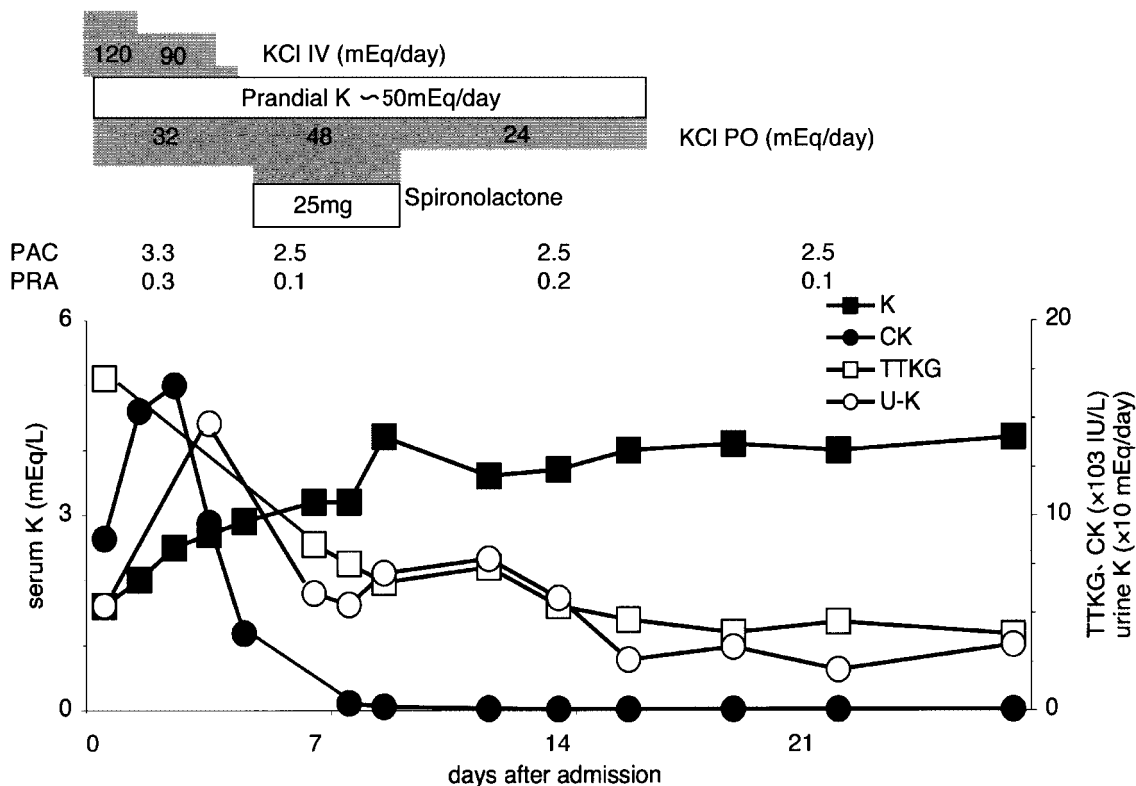


Fig. Clinical course

考 察

今回われわれは、常用量の漢方薬に含まれる甘草により低カリウム血症性横紋筋融解症を発症した偽性アルドステ

ロン症の1例を呈示した。既報では、それ以前の数十例の症例報告に基づき、常用量の漢方薬に含まれる程度の低用量グリチルリチン酸で低カリウム血症を発症することは稀であると考察され⁴⁾、既報症例でも数十から数百g/日単位

の高用量の甘草を数週間から数年間摂取した後に、横紋筋融解症を発症している⁵⁻⁸⁾。これに対して、本症例では漢方薬常用量に含まれる2g/日程度の低用量の甘草摂取で低カリウム血症性横紋筋融解症を発症した。甘草は欧米において甘味料として広く使用されており、日本でも漢方薬や醤油などの甘味料として使用されている。本症例と同程度の甘草を摂取している例は稀ではないと考えられ、低カリウム血症を認めた場合には、甘草誘発偽性アルドステロン症を疑う必要がある。

低カリウム血症は主に次の3つのメカニズムで横紋筋融解症を引き起こすとされている。1) 低カリウムによる血管収縮による筋組織の虚血、2) 筋肉内の糖新生・糖貯蔵の障害、3) 電解質バランスの崩壊(特に血清カリウム値2.0 mEq/L以下において)である⁹⁾。本症例でも横紋筋融解症発症時の血清カリウム値は2.0 mEq/L以下であった。低用量の甘草摂取により、血清カリウム値が2.0 mEq/L以下まで低下した原因の一つとして、腸炎に伴う下痢・嘔吐が誘因になった可能性がある。甘草による偽性アルドステロン症により低カリウム血症を回避する生理的な機構が阻害されており、通常であれば体内カリウムの喪失に対して生じる尿中カリウム排泄抑制機構が機能できなかったことが重度の低カリウム血症の発症に関与したと推測される。

血清カリウム値3.5 mEq/L未満に至る低カリウム血症の発症に、本症例と同程度の甘草を含有する小柴胡湯の連用は連用期間の長短によらず有意な影響を及ぼさず、低カリウム血症を誘発する他の因子の有無が低カリウム血症発症を規定することが報告されている¹⁰⁾。本症例では下痢・嘔吐以外にカリウム喪失を誘発する明らかな誘因はなく、下痢・嘔吐が誘因となったと推察される。しかし、本症例の数倍の甘草を含む芍薬甘草湯では60歳以上の高齢者に30日以上投与した場合に、低カリウム血症の発症率が増加することも報告されており¹⁰⁾、65歳以降から2年間にわたり、漢方薬を連用していたことも、本症例における低カリウム血症の誘発を促進した可能性も考えられる。

低カリウム血症以外にも、感染症や自己免疫性疾患などの炎症性疾患が横紋筋融解症の原因となることも知られている¹¹⁾。炎症性疾患における横紋筋融解症の機序として、1) TNFやILによる筋組織の蛋白融解、2) 細胞膜電位の減弱、3) ナトリウム、その他イオンの透過性亢進、などがあげられているが、他の炎症性疾患に比べて感染症による炎症では横紋筋融解症を誘発しやすいという報告もある¹²⁾。特にサルモネラ、ブドウ球菌、大腸菌、レジオネラ菌による細菌感染、HIV、インフルエンザウイルス、コク

サッキーウイルスによるウイルス感染は横紋筋融解症を誘発しやすいとの報告もあり⁹⁾、本症例では消化管症状の原因細菌、ウイルスは同定できなかったが、これら横紋筋融解症を誘発しやすい細菌、ウイルス感染症が誘因であった可能性も考えられる。

本症例のように常用量の漢方薬でCKが10,000 IU/Lを超える横紋筋融解症を発症する例は非常に稀である。CKが高値の場合、急性腎不全を合併することが多いともいわれており¹³⁾、致命的な経過をたどる場合も認められる¹⁴⁾。的確な診断と治療が予後を大きく作用する一方で、偽性アルドステロン症による訴えは多彩であり、全身倦怠感や頭痛などの症状が前面に出ることもある¹⁵⁻¹⁷⁾。心身症などとして治療されることも多く、本症例でも経過中に狭心症を疑われている。早期に治療を開始するために、詳細に病歴を聴取し、偽性アルドステロン症を疑って血清電解質異常の有無を確認する必要がある。

偽性アルドステロン症の治療では、甘草摂取を中止すると同時に、血清カリウム値の変動を指標としながらカリウム補充を行う⁹⁾。甘草中止後2週間程の経過で血清カリウム値の上昇、血圧の正常化を認めた報告が多い^{5,18)}。本症例では、血清カリウム値に加え、アルドステロン作用の鋭敏な指標とされているTTKGを治療経過の指標として用いた^{19,20)}。血清カリウム値の改善後もTTKGは依然高値であり、アルドステロン作用の残存が疑われたため、TTKGの低下をみてからカリウム製剤の減量を行った。これにより、血清カリウム値の大きな変動を伴うことなく、約3週間の経過で治療できた。甘草による偽性アルドステロン症の診断にTTKGが有用であったという報告はあるが¹⁸⁾、治療中のTTKGの経過報告例はなく、本症例はTTKGの治療経過観察の面からの有用性も示唆したと考えられる。

文 献

1. Edwards CR. Lessons from licorice. *N Engl J Med* 1991; 24: 1242-1243.
2. Knochel JP. Exertional rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1972; 287: 927-929.
3. Prat G, Petrognani R, Diatta B, Dufau JP, Theobald X. Hypokalemia causing rhabdomyolysis and precordialgia. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1096.
4. Elinav E, Chajek-Shaul T. Licorice consumption causing severe hypokalemic paralysis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 767-768.
5. van den Bosch AE, van der Klooster JM, Zuidgeest DMH, Ouwendijk RJ, Dees A. Severe hypokalemic paralysis and rhabdomyolysis due to ingestion of liquorice. *Neth J Med*

- 2005 ; 63 : 146-148.
6. Achar KN, Abduo TJ, Menon NK. Severe hypokalemic rhabdomyolysis due to ingestion of liquorice during Ramadan. *Aust N Z J Med* 1989 ; 19 : 365-367.
 7. Berlango Jimenez A, Jimenez Murillo L, Montero Perez FJ, Munoz Avila JA, Torres Murillo J, Calderon de la Barca Gazquez JM. Acute rhabdomyolysis and tetraparesis secondary to hypokalemia due to ingested licorice. *An Med Interna* 1995 ; 12 : 33-35.
 8. Gross EG, Dexter JD, Roth RG. Hypokalemic myopathy with myoglobinuria associated with licorice ingestion. *N Engl J Med* 1966 ; 274 : 602-603.
 9. Guis S, Mattei JP, Cozzone PJ, Bendahan D. Pathophysiology and clinical presentations of rhabdomyolysis. *Joint Bone Spine* 2005 ; 72 : 382-391.
 10. 本間真人, 石原三也, 千文, 幸田幸直. 芍薬甘草湯と小柴胡湯の連用が血清カリウム値に及ぼす影響. *薬学雑誌* 2006 ; 126 : 973-978.
 11. Kim HW, Choi JR, Jang SJ, Chang YS, Bang BK, Park CW. Recurrent rhabdomyolysis and myoglobinuric acute renal failure in a patient with polymyositis. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 2255-2258.
 12. Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis. *Muscle Nerve* 2002 ; 25 : 332-347.
 13. Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988 ; 148 : 1553-1557.
 14. Saito T, Tsuboi Y, Fujisawa G, Sakuma N, Honda k, Okada K, Saito K. An autopsy case of licorice-induced hypokalemic rhabdomyolysis associated with acute renal failure : Special reference to profound calcium deposition in skeletal and cardiac muscle. *Jpn J Nephrol* 1994 ; 36 : 1308-1314.
 15. de Klerk GJ, Nieuwenhuis MG, Beutler JJ. Lesson of the week : hypokalaemia and hypertension associated with use of liquorice flavoured chewing gum. *BMJ* 1997 ; 314 : 731-734.
 16. Russo S, Mastropasqua M, Mosetti MA, Persegani C, Paggi A. Low dose of liquorice can induce hypertension encephalopathy. *Am J Nephrol* 2000 ; 20 : 145-148.
 17. Nielsen I, Pedersen RS. Life-threatening hypokalaemia caused by liquorice ingestion. *Lancet* 1984 ; 9 : 8389.
 18. Lin S, Yang S, Chau T, Halperin ML. An unusual cause of hypokalemic paralysis : chronic licorice ingestion. *Am J Med Sci* 2003 ; 203 : 153-156.
 19. West ML, Marsden PA, Richardson RM, Zettle RM, Halperin ML. New clinical approach to evaluate disorders of potassium excretion. *Miner Electrolyte Metab* 1986 ; 12 : 234-238.
 20. Ethier JH, Kamel KS, Magner PO, Lemann J, Halperin ML. The transtubular potassium concentration in patients with hypokalemia and hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 1990 ; 15 : 309-315.