〈症例報告〉

抑肝散による著明な低 K 血症で緊急入院となった 81 歳女性認知症患者の 1 例

西山 直樹 竹下 雅子 田中健一郎 宮尾益理子 水野 有三

要 約 症例は 81 歳女性。高血圧で A 病院、アルツハイマー型認知症で B 病院に通院し、6 カ月前より昼夜逆転、不穏等の周辺症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD) に対し抑肝散 7.5 g の投与が開始された。2009 年某日、デイケア中に気分不快、嘔気、高血圧 (SBP 200 mmHg 以上) を認め、著明な低 K 血症 (1.29 mEq/l) と心電図異常を呈していたため当院へ緊急入院した。入院時検査で代謝性アルカローシスと尿中 K 排泄亢進、低レニン・低アルドステロン血症を認めた。甘草を含有する抑肝散による偽性アルドステロン症と診断し、同剤中止と K 補充にて 2 週間後に K 値はほぼ正常化したが、BPSD はチアプリド、リスペリドン投与にてもコントロール困難であった。高齢社会における認知症患者の増加に伴い、その周辺症状も深刻な問題になっている。その治療薬の 1 つとして抑肝散の有効性が注目され、非定型向精神病薬よりも副作用が比較的少ないことから、その処方量は近年急増している。しかし、偽性アルドステロン症は死亡例の報告もあり、用量依存性発症ではないため発見が難しい。抑肝散の需要は今後も増加する事が予想され、高血圧、電解質異常などの副作用に改めて注意を喚起しつつ、この薬剤を認知症治療に活かす事が重要であると考え、文献的考察を加えて症例を報告する。

Key words : 高齢者, 認知症, 抑肝散, 偽性アルドステロン症

(日老医誌 2011; 48: 553-557)

緒 言

人口の急速な高齢化に伴い認知症患者数が増加し、認知症患者のおよそ 60~80% に、BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) が認められる¹⁾。BPSD には、幻覚、妄想、不眠、興奮、攻撃性などが含まれ認知記憶障害そのものよりも患者や介護者の負担となることが多く、社会問題にもなりつつある。しかしながら、BPSD の薬物療法には確立されたものはなく、近年、安全かつ有効に使用できる抑肝散が注目されつつある。この度、BPSD 治療として抑肝散内服後、著明な低 K 血症で緊急入院した症例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

【症例】81 歳女性。

【現病歴】高血圧で A 病院、認知機能低下 (MMSE 15 点) と MRI で脳室周囲高信号域を認めるのみで、SPECT で左側頭後頭葉と両側後部帯状回から楔前部で血流低下

を認めたことからアルツハイマー型認知症と診断され B 病院にて加療されていた。2008 年末 A 病院施行の血液検査では特に異常を指摘されていなかった。2009 年の初めに昼夜逆転、不穏等の周辺症状 (BPSD) に対し抑肝散 7.5 g の投与を開始された。同年 7 月 6 日デイケアで過ごしていたところ、気分不快、嘔気出現し、血圧上昇 (収縮期血圧 200 mmHg 以上) を認めたため近医を受診した。血液検査で $\text{Na } 145.1 \text{ mEq/l}$ 、 $\text{K } 1.29 \text{ mEq/l}$ と著明な低 K 血症と心電図で U 波増高を認めたため、同日当院へ救急搬送された。

【既往歴】左股関節骨折。

【家族歴】特記事項なし。

【生活歴】煙草：なし 酒：なし。

【内服薬】テルミサルタン 40 mg/day、クロピドグレル 75 mg/day、リスペリドン 1 mg/ml/day、プロチゾラム 0.25 mg/day、ラベプラゾール 10 mg/day、抑肝散 7.5 g/day (抑肝散 7.5 g 中の構成生薬、柴胡 (サイコ) : 2.0 g、釣藤鈎 (チョウトウコウ) : 3.0 g、蒼朮 (ソウジュツ) : 4.0 g、茯苓 (フクリョウ) : 4.0 g、当帰 (トウキ) : 3.0 g、川きゅう (センキュウ) : 3.0 g、甘草 (カンゾウ) : 1.5 g)。

【入院時現症】意識レベル：JCSI-2。

体温 37.6℃、脈拍 56 回/min・整、血圧 201/106

N. Nishiyama, M. Takeshita, K. Tanaka, M. Miyao, Y. Mizuno : 関東中央病院代謝内分泌内科
受付日 : 2011.1.6, 採用日 : 2011.5.9

表 1 入院時の血液検査所見

血算		生化学		内分泌検査所見	
WBC	4,200 / μ L	Alb	3.8 mg/dl	血液	
RBC	373×10^4 / μ L	CK	62 U/l	ALDS	35.9 pg/ml
Hb	11.1 g/dl	UA	3.1 mg/dl	ARC	2.0 > pg/ml
Ht	34.7 %	BUN	12 mg/dl	ACTH	46.3 pg/ml
PLT	21.3×10^4 / μ L	Cre	0.5 mg/dl	CORT	22.7 μ g/dl
尿検査		Na	147 mEq/l	AD	26 pg/ml
pH	8.5	K	1.8 mEq/l	NAD	467 pg/ml
比重	1.004	Cl	94 mEq/l	DA	14 pg/ml
Na	103 mEq/l	Ca	8.3 mg/dl	尿	
K	18.3 mEq/l	Mg	2.4 mg/dl	CORT	337.5 μ g/day
Cl	91 mEq/l	Glu	107 mg/dl	ALDS	2.5 μ g/day 以下
CRN	10.4 mg/dl	CRP	1.47 mg/dl	NAG	6.0 U/l
OSMP-U	272 mOsm	OSMP-S	289 mOsm	β 2MG	1,360 μ g/l
血液ガス (静脈血)				AD	19.1 μ g/day
pH	7.541			NAD	276.8 μ g/day
pCO2	50.5 mmHg			DA	531.0 μ g/day
pO2	39.6 mmHg			MN	0.09 mg/day
HCO3	42.3 mmol/l			NMN	0.32 mg/day
BE	17.5 mmol/l			VMA	5.6 mg/day
AG	9.3 mmol/l			HVA	3.8 mg/day

図 1 入院時の心電図

mmHg, SpO2 96% (R.A), 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄疸なし, 心音呼吸音異常なし, 腹部は平坦・軟で腫瘤を触知せず, 腸雑音正常, 両下腿に pitting edema あり.

【入院時検査所見】入院時の検査所見を表1に示す. 血清K濃度は, 1.8 mEq/lと著明に低値であった. 随時尿中のK濃度は, 18.3 mEq/lであった. TTKG(transstubular potassium gradient)10.8, FEk(K排泄分画)48%であり, 血清K値が低下しているにも関わらず尿中K排泄亢進を認めていた. 血液ガスでは, 代謝性アルカローシスが認められた.

内分泌検査所見では, 血中アルドステロン, レニン活性ともに抑制されており, 血中ACTH, コルチゾールは正常範囲内だった. 尿中コルチゾール排泄と β -2MGの増加を認めた. カテコラミン代謝産物に関しては明らかな異常は認めなかった.

胸部レントゲン: CTR 67%, 肺野に異常陰影なし. 頭部CT: 明らかな出血性・占拠性病変なし. 年齢相応の脳萎縮有り. 脳梗塞巣は認めない. 心電図(図1): HR 54 bpm, 洞調律, 軸偏位なし, U波増高, QT間隔延長.

【入院後経過】ミネラルコルチコイド作用の亢進と, 血漿レニン活性, 血中アルドステロン濃度の著明な抑制から偽性アルドステロン症と診断した. 抑肝散に含まれる甘草が原因と考え, 直ちに抑肝散の内服を中止し, 図2に示すように, K製剤の投与のみで9病日目には血清K濃度が正常範囲内に戻り, その後も血清K濃度の低下は見られなかった. 抑肝散を中止した影響で, 入院中

図2 入院後の経過

表2 一日量あたりの甘草含有量別に見た漢方薬（ツムラ98品目）の内訳

※出典 ツムラ医療用漢方製剤 2010年版

表3 抑肝散で低K血症をきたした報告例

No.	年齢・性	原疾患	1日量・投与期間	臨床症状	血清K (mEq/L)	血圧 (mmHg)	PRA (ng/dl/h)	PAC (ng/dl)
1	83歳・女性	アルツハイマー病	7.5 g, 1.5 カ月	ふらつき, QT 延長	2.1	未施行	未施行	未施行
2	84歳・男性	脳血管性認知症・高血圧	7.5 g, 2 カ月	なし	2.8	未施行	未施行	未施行
3	89歳・女性	アルツハイマー病	7.5 g, 7 カ月	痙攣, 浮腫, 高血圧, 心電図異常 (U 波, T 波平低下, QT 延長)	2	172/88	<0.1	≤10
4	89歳・女性	アルツハイマー病	7.5 g, 1 カ月	浮腫, 傾眠, 高血圧	1.7	156 ~ 187/61 ~ 106	<0.1	2.6
5	90歳・女性	アルツハイマー病	7.5 g, 5 カ月	転倒, 傾眠, 浮腫	2.9	140 ~ 170/80 ~ 90	<0.1	1.9
6	72歳・女性	パーキンソン病	7.5 g, 1 カ月	高血圧	2.2 ~ 2.3	未施行	未施行	未施行
7	71歳・男性	レヴィ小体型認知症	7.5 g, 6 カ月	高血圧	2.2 ~ 2.3	未施行	未施行	未施行
8	81歳・女性	認知症, 高血圧	7.5 g, 7 カ月	気分不快, 嘔気, 高血圧	1.29	201/106	<0.1	3.59

※医中誌で過去10年間を検索

No.1 ~ 3 文献 精神科治療学 22 (11): 1,309-1,312, 2007

No.4 文献 精神医学 49 (4): 407-410, 2007

No.5 ~ 6 文献 精神医学 51 (1): 93-95, 2009

No.7 文献 臨床神経学 49 (1): 64, 2009: 1

No.8 本症例

に不穏の増強がみられ、夕に内服していたリスペリドン 1 mg に加えて第2病日から就寝前にもリスペリドン 0.5 mg を追加したが、翌日への持ち越し効果が強く、夕の 1 mg のみに戻した。第3病日からチアプリド 25 mg の併用を開始（昼と夕に各々 25 mg 内服）し、更に第7病日から就寝前にも 25 mg を追加したが、BPSD のコントロールは困難であった。不穏症状（昼夜逆転、暴言、幻視・幻聴など）のため、入院継続困難となり、退院された。

考 察

今回我々は、BPSD 治療として抑肝散内服後、6 カ月の経過で著明な低 K 血症を呈し、偽性アルドステロン症と診断された一症例を経験した。

偽性アルドステロン症は、甘草（グリチルリチン酸）の慢性摂取により、高血圧、低カリウム血症、低レニン血症、低アルドステロン血症を呈する。発症機序は、グリチルリチン酸が 11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 2 型（コルチゾール代謝酵素）活性を阻害し、内因性コルチゾールによるミネラルコルチコイド受容体の活性化による。

甘草製剤による偽性アルドステロン症の特徴²⁾は、男女比は 3:7、平均年齢 50~70 歳台と中高年女性に多い傾向がある。診断の契機にはむくみや高血圧といった Na 貯留によるものと低 K 血症に伴うミオパチーなどの症状が中心である²⁾。血清 K 値は、文献の報告では K<1.9 mEq/l と高度なものが多く、不整脈から急性心不全をきたし死亡した例の報告もある³⁾。偽性アルドステロン

症の発症には個体差があり、必ずしも用量依存性ではなく、甘草 2.5 g 以下でも発症の報告があり、内服期間も 10 日以内から数年以上まで報告がある。

本症例で内服していた抑肝散は、甘草を 1.5 g 含有しており、表 2 の一日量あたりの甘草含有量別に見た漢方薬（ツムラ 98 品目）の内訳でみると、1.5 g は決して多い量ではない。それにも関わらず血清 K 値は、1.29 mEq/l と著明な低 K 血症を認めていた。最近 10 年間における抑肝散での低 K 血症報告例を表 3 に示す。No. 8 が本症例であるが、血清 K 値は、報告例中の最低値を示していた。報告例の抑肝散の内服期間は、ほとんどが半年以内であった。

BPSD への薬物療法は、幻覚、妄想、攻撃性、不穏などの陽性症状に対して、これまでは対症的に定型抗精神病薬を用いられてきたが、錐体外路症状などの副作用が比較的少ない非定型抗精神病薬が好まれて使用されてきた。しかし、2005 年 FDA により、メタ解析の結果を踏まえ、非定型抗精神病薬による心不全、肺炎や脳血管イベントの発生が増し、死亡率を高める危険性があるとの警告がなされた⁴⁾。また、同年に岩崎らは、BPSD を有する認知症患者を対象とした研究にて、抑肝散が BPSD や ADL（日常生活動作）を改善することを報告した⁵⁾。そのため、2005 年を境に抑肝散の普及率が大幅に増加してきている。2009 年には水上らが行った 106 例の研究でも、抑肝散の BPSD に対する有効性が示されている⁶⁾。

抑肝散が認知症患者の予後を改善するか否かは更なる研究結果がまたれるが、少なくとも患者の ADL を低下させずに BPSD の改善が期待できる薬剤である。しかし、稀ではあるが、甘草による偽性アルドステロン症の副作用があり、発見の遅れが死亡につながることもある。日本老年医学会から、2005 年に「高齢者に対して慎重に投与を要する薬物リスト⁷⁾」が発表されているが、漢方製剤は未収載であり、その副作用に関して十分な啓発が行われていない。本症例は、高血圧症とアルツハイマー型認知症に関してそれぞれ異なる医療機関で診療されて

おり、病診連携による十分な情報の共有がなされていない可能性もある。抑肝散が処方されていた間に電解質のモニタリングがされておらず、血清 K 値の低下の発見が遅れたと思われる。現在、抑肝散による偽性アルドステロン症の発症頻度はわかっておらず、発症には個体差があり、用量依存性でないことから、その予測が困難である⁸⁾。重篤な低 K 血症を引き起こす前に早期発見することが重要であり、定期的な電解質の測定が必要と考える。抑肝散は 2005 年を境に普及率が大幅に増加しており、今後更なる普及が予測されるため、常にその発現リスクを念頭におき、日常診療を行うことが重要である。

文 献

- 1) 門司 晃, 神庭重信: 抑肝散のアルツハイマー病 BPSD に対する有用性. 脳 21 2009; 12 (4): 446-451.
- 2) 森本靖彦, 中島智子: 甘草製剤による偽性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 1991; 8(1): 1-22.
- 3) 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 1988; 31: 446.
- 4) U.S. Food and Drug Administration: FDA Issues Public Health Advisory for Antipsychotic Drugs used for Treatment of Behavioral Disorders in Elderly Patients. FDA Talk Paper T05-13. Rockville, MD: U.S. Food and Drug Administration; 11 April 2005.
- 5) 岩崎 鋼, 佐藤琢磨 [中川], 丸山将浩, 門馬靖武, 根本都, 富田尚希ほか: 抑肝散の老年期痴呆における行動および心理的症状 (BPSD) と ADL に及ぼす効果, 観察者盲検ランダム化比較臨床試験. 日本老年医学会雑誌 2005; 42 (1): 124.
- 6) Mizukami K, et al.: A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of behavioural and psychological symptoms dementia. Int J Neuropsychopharmacol 2009; 12: 191-199.
- 7) 日本老年医学会編: 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン, メジカルビュー社, 2005.
- 8) 熊谷 亮, 松本紘平, 多田裕子, 松宮美智子ほか: 抑肝散により偽アルドステロン症を生じたアルツハイマー病の 1 症例. 精神医学 2007; 49 (4): 407-410.

A case of severe hypokalemia caused by a Chinese herbal remedy (Yokukansan) in an 81-year-old woman with dementia

Naoki Nishiyama, Masako Takeshita, Kenichiro Tanaka, Mariko Miyao and Yuzo Mizuno

Abstract

An 81-year-old woman had been visiting 2 hospitals for hypertension and dementia, prior to admission to our emergency room for nausea, hypertension, severe hypokalemia (K 1.29 mEq/l) and abnormal electrocardiography findings. She had been taking a Chinese herbal remedy (Yokukansan, 7.5 g/day) for the behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) for 6 months before admission. On admission, she presented with metabolic alkalosis with hypokalemia, a high urinary excretion of potassium, low plasma rennin activity and hypoaldosteronism. We diagnosed pseudoaldosteronism caused by the Chinese herbal remedy Yokukansan (which includes licorice). Discontinuation of Yokukansan and the administration of potassium supplements normalized her serum potassium level within 2 weeks. However, we could not successfully control her BPSD by drugs such as tiapride hydrochloride or risperidone.

BPSD is a serious problem in an aging society, with the ever-increasing incidence of dementia. The use of Yokukansan has recently been receiving attention as a new treatment modality for BPSD. Because this agent has relatively few adverse effects compared with typical antipsychotic agents, the use of Yokukansan is continuing to increase sharply. Pseudoaldosteronism, if caused by Yokukansan, may cause death by severe hypokalemia, but the early identification of hypokalemia is sometimes difficult because drug-induced hypokalemia is not dose-dependent. We think it is important to create awareness of the possible adverse effects of Yokukansan, such as hypertension and electrolyte abnormalities to make the most of this commonly used drug for the treatment of BPSD among dementia patients.

Key words: *Elderly person, Dementia, Yokukansan, Pseudoaldosteronism*

(Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2011; 48: 553–557)

Department of Endocrinology & Metabolism, Kanto Central Hospital