症例報告

グリチルリチン製剤, 降圧利尿剤により hypokalemic myopathy, non-traumatic rhabdomyolysis から急性腎不全を発症した原発性甲状腺機能低下症の1例

中原 祥文 加藤 周司 山田 浩之 寺嶋 知史
立川 弘孝 井田 和徳
朝日大学村上記念病院内科

key words : non-traumatic rhabdomyolysis, hypokalemic myopathy, 血液透析, 急性腎不全

〈要旨〉

グリチルリチン, トリクロルメチアザイドの併用により hypokalemic myopathy, 呼吸不全, イレウス, 急性腎不全を発症した原発性甲状腺機能低下症の1例を経験したので報告する。患者は65歳, 女性。意識障害, 呼吸困難を主訴に救急入院。入院時検査成績では GOT 617 KU, GPT 80 KU, LDH 2,833 WU, CPK 7,440 IU/l, 血清ミオグロビン 19,000 ng/ml, BUN 54.6 mg/dl, Cr 4.2 mg/dl と高値, 血清K 1.5 mEq/l と著明に低下していた。2か月間近医で投薬されていたグリチルリチン, トリクロルメチアザイドを中止し, 低カリウム血症に対し KCl を経静脈的に心電図モニター下に 150~200 mEq/日の割合で3日間投与した。Kの補正に伴い四肢麻痺, 呼吸不全, イレウスは次第に改善した。急性腎不全には保存的療法が無効のため血液透析療法を行い救命できた。現在も特に症状の悪化もなく外来にて経過観察中である。

A case of idiopathic hypothyroidism associated with hypokalemic myopathy, non-traumatic rhabdomyolysis and acute renal failure due to glycyrrhizine, antihypertensive and diuretic agents

Yoshifumi Nakahara, Shuji Katoh, Hiroyuki Yamada, Satoshi Terashima, Hirotaka Tatsukawa, Kazunori Ida

Department of Internal Medicine, Murakami Memorial Hospital, Asahi University

This case had idiopathic hypothyroidism associated with hypokalemic myopathy, non-traumatic rhabdomyolysis and acute renal failure due to glycyrrhizine and trichlormethiazide.

A 65-year-old female, was admitted to our hospital through the emergency department for disturbance of consciousness and respiratory distress. Laboratory data on admission were as follows : GOT 617 KU, GPT 80 KU, LDH 2,833 WU, CPK 7,440 IU/l, serum myoglobin 19,000 ng/ml, BUN 54.6 mg/dl, Cr 4.2 mg/dl, serum K 1.5 mEq/l. It was decided to stop the administration of glycyrrhizine and trichlormethiazide. For severe hypokalemia, the patient was given an intravenous drip infusion of KCl solution (150~200 mEq/day) for a period of 3 days while monitoring the EKG. Correction of the serum K improved the paralysis of her extremities, respiratory failure and ileus. However, in spite of conservative therapy, acute renal failure progressed, and the patient was put on hemodialysis treatment. She subsequently recovered and is presently in good health without recurrence.

緒言

原発性甲状腺機能低下症に hypokalemic myopathy を合併し, 呼吸不全, イレウスなど多彩な合併症とともに

に, 高ミオグロビン血症, non-traumatic rhabdomyolysis (NTR) による急性腎不全を併発したにも拘わらず救命しえた症例を経験したので報告する。

中原 祥文 朝日大学村上記念病院内科 〒500 岐阜市橋本町3-23 (0582-53-8001)

[受付:平成3年8月9日, 受理:平成3年10月29日]

表 1 入院時検査成績

I. Urinalysis		Cr	4.2 mg/dl	VI. Hormonal study	
Protein	(±)	CPK	7,440 IU/l	1) Adrenal hormone (cortex)	
Sugar	(-)	LDH	2,833 WU	Blood	
Urobilinogen	(±)	GOT	617 KU	Cortisol	8.7 µg/dl (2.7-18.3)
Keton	(-)	GPT	80 KU	Aldosterone	<25 pg/ml (30-160)
Sediments		Al-P	4.9 KAU	Urine	
RBC	100/HPF	LAP	196 GRU	17-KS	1.0 mg/day (1.0-8.0)
WBC	5-6/HPF	Ch-E	0.41 ΔpH	17-OHCS	2.2 mg/day (2.4-6.4)
Granular C	1-2/HPF	T-Bil	0.5 mg/dl	2) Thyroid hormone	
II. Peripheral blood		ZTT	5.9 KU	T ₃	0.3 ng/ml (0.8-2.0)
WBC	13,200/mm ³	TTT	1.7 KU	T ₄	1.6 µg/ml (4.0-11.3)
Band	12 %	NH ₃	59 µg/dl	Calcitonine	87 pg/ml (<170)
Seg	67 %	T-Chol	157 mg/dl	3) Pituitary hormone	
Eos	2 %	TG	189 mg/dl	ACTH	11 pg/ml (6.1-55)
Lym	18 %	FBS	97 mg/dl	TSH	27.9 µU/ml (0.4-3.5)
Mon	0 %	Na	139 mEq/l	4) Others	
RBC	395×10 ⁴ /mm ³	K	1.5 mEq/l	PRA	0.6 ng/ml/h (0.8-1.2)
Hb	12.2 g/dl	Cl	96 mEq/l	C-PTH	258 pg/ml (130-490)
Ht	36.0 %	Ca	6.5 mg/dl	VII. Thyroid test	
Plt	24.5×10 ⁴ /mm ³	P	4.8 mg/dl	Microsome test	<×100
III. Blood chemistry		IV. ESR		VIII. ABGA	
TP	6.1 g/dl	V. Serology		pH	7.501
Alb	3.4 g/dl	CRP	7.4 mg/dl	PaO ₂	48.3 mmHg
BUN	54.6 mg/dl	Myoglobin	19,000 ng/ml	PaCO ₂	41.2 mmHg
				HCO ₃	32.6 mmol/l
				BE	9.5 mmol/l

症例

症例：65 歳，女性。

主訴：意識障害，呼吸困難。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：40 歳高血圧症。

現病歴：1990 年 10 月頃より四肢筋力低下，脱力，難聴，食欲不振にて近医受診し，高血圧症，肝機能障害を指摘され，同年 12 月 7 日から翌年 2 月 2 日まで降圧利尿剤（トリクロルメチアザイド 2 mg/日），同年 12 月 5 日から翌年 2 月 2 日まで肝庇護剤（グリチルリチン 40 mg/日）の投与を受けていた。1991 年 1 月 18 日頃より歩行障害，食欲不振が増強したため点滴治療を受けていたが改善せず，呼吸困難も出現し精査目的のため，1991 年 2 月 2 日当科紹介入院となった。

入院時現症：身長 150 cm，体重 64 kg，体温 36.8°C，血圧 160/80 mmHg，脈拍 82 回/分・整。貧血，黄疸はなかった。顔貌は粘液水腫様で，口唇および四肢はチアノーゼを呈し，著明な皮膚乾燥，頭髮脱毛，両下肢浮腫（non-pitting edema）がみられた。表在リンパ節，および甲状腺腫は触知しなかった。胸部では肺に音を聴取しなかったが，心音は微弱で第 3 肋間胸骨左縁に Levine II/VI の拡張期漸減性雑音を聴取した。腹部では著明な腸雑

音の低下を認めた。神経学的には見当識障害を認め 3-3-9 度分類の Grade I-2 であったが，脳神経系に異常はなかった。四肢筋力は低下していたが，筋萎縮はなく，腱反射は両側上下肢とも低下していた。病的反射は認めなかった。

検査成績（表 1）：尿検査では沈渣にて RBC が無数検出された。末梢血では WBC 13,200 と増加していた。血液生化学検査では GOT 617 KU，GPT 80 KU，LDH 2,833 WU，CPK 7,440 IU/l，血清ミオグロビン 19,000 ng/ml，BUN 54.6 mg/dl，Cr 4.2 mg/dl と高値を呈し，血清 K 1.5 mEq/l と著明に低下していた。CPK アイソザイムでは MM 型が 99% であった。内分泌学的検査では，T₃ 0.3 ng/ml，T₄ 1.6 ng/ml，TSH 27.9 µU/ml と原発性甲状腺機能低下症であったが，サイロイドテスト，マイクロゾームテストは陰性であった。血漿レニンは 0.6 ng/ml，アルドステロンは 25 pg/ml 以下と軽度低下していた。17-KS，17-OHCS，ACTH，コルチゾールは正常であった。血液ガスは pH 7.501，PaCO₂ 41.2 mmHg，PaO₂ 48.3 mmHg，HCO₃ 32.6 mmol/l と低カリウム性代謝性アルカローシスが主体であったが，急性腎不全による代謝性アシドーシスや低酸素症に伴う呼吸性アシドーシスの関与も考えられた。中心静脈圧は 10.5 cmH₂O と

図 1 入院時腹部単純仰臥位X線写真

軽度上昇していた。胸部X線ではCTRは65%と拡大し、腹部X線では著明な腸管ガス貯留像を認めた(図1)。心電図では、U波およびT波平低化がみられた。心臓超音波検査では少量の心嚢液貯留、左房径の軽度拡大(4.1 cm)、大動脈弁閉鎖不全症(Sellers II°)、僧帽弁閉鎖不全症(Sellers I°)を認めた。腹部超音波検査、腹部CT上、肝、腎、副腎に異常はなかった。

臨床経過(図2)：入院時よりトリクロルメチアザイド、グリチルリチンの投与を中止し、低カリウム血症に対しKClを経静脈的に心電図モニター下で150~200 mEq/日の割合で3日間投与した。Kの補正に伴い横紋筋障害による四肢麻痺、呼吸不全、平滑筋障害による麻痺性イレウスは次第に改善した。電解質異常をきたすほどの嘔吐や下痢は認められなかった。第3病日より尿量減少、BUN、Crの上昇から急性腎不全と診断し、保存的療法が無効のため血液透析療法を開始した。透析開始後2日目より尿量は次第に増加し、透析開始後21日目にはBUN、Crは正常化し血液透析から離脱し得た。一方、原発性甲状腺機能低下症に対し第2病日よりT₄製剤の投与を開始したところ第10病日にはT₃、T₄は正常化し、それに伴い意識障害、呼吸困難、歩行困難、脱力、食欲不振、難聴も改善した。両治療により筋逸脱酵素(CPK,

図 2 臨床経過

LDH, GOT)も第40病日には正常化した。血圧も降圧剤なしで正常となった。現在もT₄製剤の投与が必要であり外来通院中であるが、特に症状再発なく経過している。

なお、近医にて甲状腺機能、電解質の検索はなされなかった。甲状腺機能低下症は当院入院約4か月前から発症していたと推定された。

考察

本例における筋力低下の主因は鉅質コルチコイド様作用を有しK排泄を増大させると考えられるグリチルリチンとトリクロルメチアザイドの併用による医原性のhypokalemic myopathyによると考えられた。しかし薬剤投与前より筋力低下を認めたことより、甲状腺機能低下症に起因するmyopathyの関与も考えられた。一方長期間にわたる低カリウム血症はNTRの原因となり得、高ミオグロビン血症から急性腎不全に進展したと推察された。甲状腺機能低下症を合併していたことはNTRを発症しやすい基盤があったと考えられた。

Hypokalemic myopathyの報告は散見されるが、グリチルリチン製剤と降圧利尿剤、ならびに利尿剤の併用によりhypokalemic myopathyを発症したとの報告はGrossら¹⁾の報告以来、本邦では11例の報告(表2)があるに過ぎず稀である。さらに本例のように高ミオグロ

表2 本邦におけるグリチルリチン製剤と降圧利尿剤の併用により hypokalemic myopathy を発症した報告

症例	年齢	性	報告者	グリチルリチン製剤	降圧利尿剤, 利尿剤	血圧 (mmHg)	K (mEq/l)	CPK	Mb	文 献
1	58	F	内藤毅嗣, 他	グリチルリチン	ベンジドロクロロサイアザイド (4 mg/日)	190/110	1.5	4,170 mU/ml	血中 250 ng/ml	日本臨床, 39: 684-688, 1981
2	78	M	荒木淑郎, 他	甘 草	ハイドロクロロサイアザイド (25 mg/日)	200/120	1.5	1,972 IU/l	(血中 420 ng/ml/尿中 (+))	臨床と研究, 60: 2297-2301, 1983
3	44	M	岡本幸市, 他	グリチルリチン	メフルシド (75 mg/日)	170/102	2.4	10,300 IU/l	(血中 500 ng/ml以上/尿中 (+))	臨床神経学, 24: 379-385, 1983
4	72	F	須田克幸, 他	グリチルリチン	トリクロルメチアザイド (4 mg/日) フロセミド (80 mg/日)		1.3	1,095 IU/l		日内誌, 73: 709, 1984
5	67	F	安藤和子, 他	グリチルリチン	ハイドロクロロサイアザイド (100 mg/日)	208/96	1.7	4,890 mU/ml	血中 500 ng/ml以上	内科, 55: 190-194, 1985
6	79	M	安藤和子, 他	グリチルリチン	ベンジルハイドロクロロサイアザイド (4 mg/日)	170/95	1.6	768 mU/ml		内科, 55: 190-194, 1985
7			阿南隆一郎, 他	甘 草	降圧利尿剤		1.7			臨床神経学, 25: 1226, 1985
8	56	F	長井孝太郎, 他	グリチルリチン	トリクロルメチアザイド (2 mg/日)	170/90	1.7	2,431 mU/ml	血中 500 ng/ml以上	Prog Med, 9: 1427-1432, 1989
9	71	F	安達 進, 他	小柴胡湯	トリクロルメチアザイド		1.5	11,500 mU/ml		日内誌, 78: 1504, 1989
10	84	F	藤井信一郎, 他	グリチルリチン	メフルシド (50 mg/日)	194/90	1.7	486 mU/ml	(血中 500 ng/ml以上/尿中 (+))	信州医誌, 38: 180-186, 1990
11	74	M	今田慶行, 他	グリチルリチン	降圧利尿剤	110/60	1.6	11,855 IU/l		内科, 65: 790-792, 1990
12	65	F	自 験 例	グリチルリチン	トリクロルメチアザイド (2 mg/日)	160/80	1.5	7,440 IU/l	血中 19,000 ng/ml	

ビン血症のため急性腎不全を発症したとの報告, 血液透析を必要としたとの報告もない。

Hypokalemic myopathy の診断は比較的容易である。むしろ hypokalemic myopathy の原因, 原疾患を検索することが重要である。一般に hypokalemic myopathy の原因としては原発性アルドステロン症²⁾, 腎尿細管性アシドーシス³⁾, アルコール⁴⁾, 下痢⁵⁾, 糖尿病, 真性多尿症, 薬剤 (グリチルリチン¹⁾, 甘草, 降圧利尿剤⁶⁾, 利尿剤⁷⁾, 下剤) などが報告されている。本例では除外診断から薬剤に起因すると考え, グリチルリチン, トリクロルメチアザイドの投与を中止したところ, 諸症状の改善がみられ結論した。グリチルリチン製剤単独ないし, 降圧利尿剤, 利尿剤の併用による hypokalemic myopathy の報告は大半が血清 K が 2.0 mEq/l 以下で本例でも合致した。

Hypokalemic myopathy の発現機序, グリチルリチンによる低カリウム血症はグリチルリチンそのものが腎尿細管に直接作用し Na イオンの再吸収と K イオンの喪失をきたす⁸⁾, グリチルリチンがコルチコイドの肝における代謝を抑制し⁹⁾, K 排泄が高まるためとされている。諸家の報告からグリチルリチン製剤の量, 投与期間と

hypokalemic myopathy 発症との関係はない。本例におけるサイアザイド系利尿剤の併用は遠位尿細管に作用し, ナトリウム, クロールの排泄を増加させ, K の排泄をも増加させるので, さらに低カリウム血症を助長したと考えられる。長期間にわたる低カリウム血症は, 細胞膜透過性の亢進, 筋肉内血流の低下, グリコーゲン合成の抑制を通して筋融解をひき起こし¹⁰⁾ ミオグロビンの遊出を生ずると考えられている。

NTR の診断は筋融解による血中, 尿中のミオグロビン高値を証明することにより行われる。本例で合併した高ミオグロビン血症による急性腎不全の発現機序はミオグロビン沈着物による尿細管閉塞, 尿細管上皮に対する直接的障害, ミオグロビンによる腎血流量あるいは糸球体濾過値の減少など¹¹⁾ が考えられている。

Hypokalemic myopathy の治療は原因の除去, 原疾患の治療が重要である。低カリウム血症に対しては大量の K 補給が急速になされた場合は改善が早いとされている。本例でも呼吸不全, イレウス等の重篤な合併症も早急な低カリウム血症の是正により治癒した。本例のような急性腎不全合併例では血液透析療法が必要となる。

Hypokalemic myopathy の予後は心合併症のある場

合¹²⁾を除外して一般に良好である。本症例においても、種々合併症と共に急性腎不全を併発していたが早期診断、早期治療により救命できたと考えている。

グリチルリチン製剤は慢性肝疾患、胃潰瘍の治療に使用され、漢方薬、仁丹等にも含まれる。グリチルリチン製剤の使用に際しては患者の年齢、性、併用薬物（インスリン、利尿剤、ステロイド）、基礎疾患などに十分注意して使用する必要性が認識された。

結論

臨床的に頻用されるグリチルリチン製剤とサイアザイド系利尿剤の併用による hypokalemic myopathy, NTR から急性腎不全に進展した1症例を経験した。早期の低カリウム血症の是正と血液透析療法により救命しえた。今後、両薬剤の使用に際しては細心の注意が必要と考えられた。

文献

- 1) Gross EG, Dexter JD, Roth RG : Hypokalemic myopathy with myoglobinuria associated with licorice ingestion. *N Engl J Med* 274 : 602-606, 1966
- 2) Sambrook MA, Heron JR, Aber GM : Myopathy in association with primary hyperaldosteronism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 35 : 202-207, 1972
- 3) Owen EE, Verner JV : Renal tubular disease with muscle paralysis and hypokalemia. *Am J Med* 28 : 8-21, 1960
- 4) Rubenstein AE, Wainapel SF : Acute hypokalemic myopathy in alcoholism. *Arch Neurol* 34 : 553-555, 1977
- 5) 柴田雅士, 青木英彦, 大関哲郎, 肥田敏比古, 加藤政孝 : 長期間の下痢により Hypokalemic Myopathy を呈したミオグロビン尿症の1例. *内科* 63 : 159-161, 1989
- 6) 金丸良文, 相沢一徳, 加賀美年秀, 原口和貴, 女屋敏正 : 一過性甲状腺機能低下症を伴った Hypokalemic Myopathy の1例. *内科* 55 : 341-344, 1985
- 7) Jensen OB, Mosdal C, Nielsen ER : Hypokalemic myopathy during treatment with diuretics. *Acta Neurol Scandinav* 55 : 465-482, 1977
- 8) Ulmann A, Menard J, Corvol P : Binding of glycyrrhetic acid to kidney mineral corticoid and glucocorticoid receptors. *Endocrinology* 97 : 46-51, 1975
- 9) Baylis RIS : Factors influencing adrenalcortical activity in health and disease. *Br Med J* 1 : 495-501, 1955
- 10) Horn GV, Drori JB, Shwartz FD : Hypokalemic myopathy and elevation of serum enzymes. *Arch Neurol* 22 : 335-341, 1970
- 11) Knochel JP, Carter NW : The role of muscle cell injury in the pathogenesis of acute renal failure after exercise. *Kidney Int* 10 : 558-564, 1976
- 12) Bannister B, Ginsburg R, Shneerson J : Cardiac arrest due to liquorice-induced hypokalemia. *Br Med J* 2 : 738-739, 1977