仁丹大量摂取により生じた低カリウム
血性筋症の1例

横浜市立大学医学部第二内科

杉本 孝一◇ 塩之入 洋 井上 幸愛 金子 好宏

A CASE REPORT OF HYPOKALEMIC MYOPATHY DUE TO INGESTION
OF LARGE DOSES OF "JINTAN"Kouichi SUGIMOTO, MD, Hiroshi SHIONOIRI, MD, Kouai INOUE, MD
and Yoshihiro KANEKO, MDThe Second Department of Internal Medicine, Yokohama City
University School of Medicine

概要 少量の甘草摂取により、低カリウム血性筋症をきたした偽アルドステロン症と思われる1例を経験した。本症例は、著明な筋力低下と知覚障害を呈し、血清カリウム低値および筋逸脱酵素活性の著しい上昇から、低カリウム血性筋症が疑われ、カリウム補充療法を受けた後、入院した。低カリウム血症の原因として、既往歴から、消化管からのカリウム喪失は否定的であつた。内分泌学的検査では、甲状腺機能正常、尿中17-KS、17-OHCS値正常であつた。一方、血漿レニン活性は低下していたが、血中アルドステロン値は比較的低値ながら正常範囲であり、原発性アルドステロン症も否定された。薬剤服用歴において、甘草製剤の服用は否定されたが、「仁丹」の長期摂取歴があり、以上の検査所見、および「仁丹」摂取の既往から、本剤に少量ながら含まれる甘草による偽アルドステロン症が、本症例の低カリウム血症の原因であると考えられる。本症例の「仁丹」摂取量から換算すると1日あたりのグリチルリチン摂取量は20mg程度であると思われる。かかる少量の甘草摂取により偽アルドステロン症を生じ、これにより、低カリウム血性筋症をきたした症例はまれと考えられ、また、同時にグリチルリチン負荷試験を行ない得たので、この結果をあわせて報告する。

はじめに

低カリウム(K)血症に伴う筋脱力には、低K血性周期性四肢麻痺と低K血性筋症がある。低K血性筋症は周期性四肢麻痺と異なり、低K血症を起こす基礎疾患が存在し、麻痺を繰り返すことはなく、筋由来の逸脱酵素の上昇を示し、回復まで長時間を要し、治療上大量のK補給を必要とする。

甘草の大量摂取により低K血症、アルカローシス、高血圧を呈し、レニン-アルドステロン系(R-A系)の抑制を示す病態はConnら¹⁾により“licorice-induced pseudoaldosteronism”と称された。本邦でも偽アルドステロン症に低K血性筋症を合

併した症例の報告²⁾があるが、グリチルリチン製剤として投与されたグリチルリチンの量は比較的大量である。最近、私共はグリチルリチン含有量の少ない「仁丹」摂取によつて生じたと思われる低K血性筋症を経験し、本症例に対しグリチルリチン負荷を試みたので、若干の検討を加え報告する。

症 例

患者： 70才、男性。

主訴： 筋力低下、知覚障害。

既往歴： 42才、胃潰瘍に罹患し内服治療にて治癒。66才、心筋梗塞にて2週間入院加療を受ける。嗜好品として5年程前より「仁丹」を1日あたり100から130粒摂取している。飲酒はしない

家族歴： 特記すべきことなし。

現病歴： 昭和57年5月6日，特に誘因なく左第4，5指に脱力と触痛覚消失が出現，その後徐々に罹患範囲がひろがり，6日後には脱力のため起立不能となり，両足の知覚障害も出現した。同時に洗面，整髪，着衣等の行為も脱力のため不能となり，5月14日当科を受診した。

初診時，検査成績で血清K 1.7mEq/l と低値を示したため，直ちに経静脈的にKを1日 30mEq/l ，8日間補充し，5月25日当科へ入院した。

入院時現症： 身長 159cm ，体重 47kg ，血圧 $150/74\text{mmHg}$ ，脈拍 $64/\text{分}$ ，整。胸部，腹部に異常所見なし。脳神経系にも異常を認めない。浮腫なし。筋力低下は初診時に比し，かなりの改善を認め，下肢遠位筋に中等度の低下を認める以外は上下肢の遠位，近位筋ともに筋力低下は軽度であり，日常生活に特に支障は示さない。腱反射も正常で病的反射も認めない。知覚障害は両側前腕および

全足趾に触痛覚の低下を認める。

検査成績： 表1に示すように，初診時血液生化学検査成績ではGOT，GPT，LDH，CPK，aldolaseが高値を示し，血清Kは 1.7mEq/l と著減している。入院時には血清Kは 3.7mEq/l と正常化しているが，前述酵素群は依然として高値で，CPKアイソザイムはMM 97.5%，LDHアイソザイムはLDH₄ 12.2%，LDH₅ 16.3%であり，血清ミオグロビン，クレアチンも高値を示している。腎機能では濃縮力の低下を認める。初診時心電図ではP-Q延長，ST-T低下。U波の増高を認める(図1)。

内分泌学的検査において甲状腺機能および尿中17KS，17OHCS値はいずれも正常であったが，血漿レニン活性(PRA)は低値で，血中アルドステロン値(PAC)も比較的低値を示した。また，筋電図検査では明確なmyogenic patternは認められず，ゆえに筋生検は施行しなかつた。

経過： 初診時からの経過を図2に示す K補充後，血清K値の正常化とCPKその他の筋由来逸脱酵素値の低下を認めた。自覚症状では，筋力低下はK補充後4日目には杖歩行可能となり，入院時には独歩可能となつた。知覚障害もK補充に伴い，その罹患範囲が縮小した。

血清K値正常化後，誘発試験としてグリチルリチン製剤の経口投与を行なつた。図3に示すよう

表1. 検査成績

● Blood cell count		● Blood chemistry	
WBC	$7800/\text{mm}^3$	TP	6.3 g/dl
RBC	$435 \times 10^3/\text{mm}^3$	BUN	20 mg/dl
Hb	13.0 g/dl	Cr	0.9 ^*
Ht	39.7%	UA	7.3
Plt	$40.8 \times 10^3/\text{mm}^3$	Na	146 mEq/L
● Serology		K	3.7
CRP	(-)	Cl	102
RA	(-)	Ca	9.1 mg/dl
LE test	(-)	IP	4.9 ^*
● Endocrinology		Creatine	1.14
T ₃	1.27 ng/ml	Myoglobin	94 ng/ml
T ₄	$8.6\text{ }^*\mu\text{g/dl}$	● Urinalysis	
PRA	0.1 ng/ml/hr	pH	6.0
PAC	22.5 pg/ml	protein	(-)
u.-17KS	3.5 mg/day	sugar	(-)
u.-17OHCS	3.3 mg/day	spec. grav.	1.012
● 75g GTT		● Renal function	
$\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS} = 3.6$		24 hr Ccr	63.7 ml/min
(normal pattern)		PSP test	$26\% (15\text{ min.})$
		Fishberg concentration test	max. 501 mOsm/L
● Blood chemistry ; muscle enzymes and potassium			
on 1st. examination		on admission	
GOT	844 mU/ml	54	mU/ml
GPT	280 ^*	121	
LDH	3419	884	
CPK	30945	831	
ALD	209.0	9.8	
K	1.7 mEq/L	3.7	mEq/L

図1. 初診時心電図

図2. 初診時からの経過

図3. グリチルリチン負荷試験

に、グリチルリチン投与後血清K値は4.0mEq/lから2.8mEq/lまで漸減し、またPRAは0.1ng/ml/h以下となり、PACも低下を示した。筋由来の血清酵素には有意な増加を認めなかった。血圧は

投与前126/66mmHgから上昇傾向がみられた。尿中Na排泄量は低下を示したが、尿中K値には著明な変動を認めなかった。グリチルリチン負荷による筋力低下や知覚障害の新たな発生は認めなかった。

考 案

本症例は筋力低下を主訴とし、著明な筋由来逸脱酵素の上昇から広範な筋障害を存在を考え、また著しい低K血症の存在から低K血性筋症と診断した。低K血性筋症は低K血症をきたす基礎疾患ないしは病態により生ずる。K欠乏が筋脱力を引き起こす機序は不明であるが、著しいK欠乏によって筋細胞膜に機能的、構造的変化がもたらされるためであろうと考えられている³⁾

低K血性筋症をきたす原因疾患として文献上報告されているものには下剤、利尿薬の濫用³⁾⁴⁾、持続性下痢⁵⁾、大腸ポリープ⁶⁾、慢性アルコール中毒⁷⁾、原発性アルドステロン症⁸⁾、17 α -hydroxylase欠損症⁹⁾、甘草製剤の使用^{2)10)~13)}などがある。本症例の低K血症の原因として、飲酒歴および既往歴から、慢性アルコール中毒および消化管からのK喪失は否定され、腎からのK排泄増加による可能性が疑われた。入院後、連日尿中K排泄量を測定

したが、1日尿中K排泄量は正常範囲内かまたは正常上限をわずかに上まわる程度であつた。R-A系を検討したところ、PRAは低値であつたがPACは比較的low値ながら正常域にあり、原発性アルドステロン症も否定された。薬物服用歴においても降圧利尿薬や甘草製剤（肝疾患治療薬、抗潰瘍薬や漢方薬など）の服用は否定された。しかし、嗜好品として仁丹を長期間にわたり、かなり大量に摂取していたことが判明した。

以上の所見および既往歴から、本症例の低K血症の原因は約5年間にわたり、1日100粒、またはそれ以上摂取してきた仁丹に含まれる甘草によつてもたらされた偽アルドステロン症であると考えられた。

Connら¹⁾は、高血圧、四肢の弛緩性麻痺を呈した58才男性例を報告し、その検査所見において低K血症、アルカローシス、R-A系の抑制を認め、これらがグリチルリチン酸0.5g/日に相当する甘草(licorice candy bar)を6～7年間摂取したためであるとし、このような甘草の大量摂取によつて生ずる原発性アルドステロン症類似の症状を呈する病態をlicorice-induced pseudoaldosteronismと称した。

偽アルドステロン症を起こす薬物としては甘草(licorice)およびその有効成分であるグリチルリチン(glycyrrhizin)ほかに、グリチルリチンの誘導体であるカルペノキシロン(carbenoxolone)がある。

甘草摂取によつて、鉱質コルチコイド過剰と同様の所見がもたらされる機序としては、甘草の有効成分であるグリチルリチンに鉱質コルチコイド作用があるためとされ¹⁴⁾、さらにUlmannら¹⁵⁾によつて、グリチルリチンの活性物質であるグリチルレチン酸(glycyrrhetic acid)が、腎の鉱質コルチコイドレセプターに特異的に結合することが報告され、その作用機序が明らかにされた。従つて、偽アルドステロン症では、グリチルリチンのもつ鉱質コルチコイド作用により、循環血液量が増大し、高血圧を示すとともにレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(R-A-A系)の抑制を示

すことが多く、また尿中K排泄が増加し、低K血症を呈するものと理解される。

偽アルドステロン症におけるグリチルリチン投与中止後のR-A系の抑制の持続は、Connら¹⁾の報告の他にも少数例に認められ¹⁶⁾¹⁷⁾、本症例においても入院時、すなわち発症から20日後の検査成績でPRAの抑制、PACの比較的low値をみている。金ら¹⁶⁾は、この現象をグリチルリチンの長期大量投与により、腎の鉱質コルチコイドレセプターに何らかの変化が生じ、薬物中止後もNa貯留、K排泄促進作用が持続する可能性を示唆しているが、詳細は不明としている。

本症例における1日のグリチルリチン摂取量は20mg程度と思われる。花崎ら¹⁷⁾によれば、肝疾患に対するグリチルリチン製剤の投与によつて、その20%に偽アルドステロン症が発症するとしているが、投与されたグリチルリチンの量は平均546mg/日であり、本症例の20mg/日に比しかなり大量である。偽アルドステロン症で低K血症筋症を合併した例では、既存の、あるいは偽アルドステロン症により新たに生じた高血圧に対し、降圧利尿薬を併用したものが多²⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾が、本症例では降圧利尿薬の投与は一切行なわれていない。

少量の甘草摂取により低K血症筋症をきたした例としては、Cummingら¹²⁾の報告があり、彼らの症例では2～3年間緩下剤を慢性使用した(甘草100～150mg/週)70才、女性例であり、1日のグリチルリチン摂取量としては、かなり少量であつたものと思われる。彼らはこの例から個体の感受性の違いにより、少量でも重篤な代謝障害がもたらされる可能性を指摘している。しかし、本症例も含めてこのような少量の甘草摂取により、重篤な代謝障害がもたらされる原因が、単に個体の感受性の違いのみによるものか、あるいは何か他の誘因が存在するのか、さらにその感受性の違いを規定するものについても明らかではない。

本症例では、検査所見正常化後、全身状態改善時に誘発試験としてグリチルリチン負荷を行なつた。グリチルリチンをはじめの6日間、300mg/日、後半5日間、600mg/日投与した。その結果、血清

K値は4.0mEq/lから2.8mEq/lまで漸減し、尿中Na排泄量減少、血圧上昇傾向、R-A系の抑制を認めたが、尿中K排泄量の増加は認めなかつた。内藤ら²⁾も低K血性筋症を合併した偽アルドステロン症の症例に対して、グリチルリチン負荷試験を行ない、血清K値の低下を認めたにもかかわらず、尿中Na、K排泄量に著明な変化を認めなかつた。以上の原因は不明であるが、食餌のNa、K量を完全にコントロールしなかつたためかもしれない。またグリチルリチン負荷による急性誘発試験では、低K血性筋症を惹起させた例は末だ報告されていない。グリチルリチン負荷試験による血清K値の低下は、長期投与の場合と異なり、その低下の幅が小さいことが主な原因と考えられる。さらに筋脱力あるいは筋融解や筋由来逸脱酵素の上昇を認めるには、慢性負荷を要する可能性が考えられる。一方、尿中K喪失により血清K低下を示す場合には、血清K値を補正すべく、細胞内Kを細胞外に動員するにあたって肝、筋組織からの順位が一定していない可能性も考えられる。

さらに、本症例では筋力低下の程度に比例した触痛覚の低下がみられた。知覚障害の型としては手袋一靴下型であり、多発神経炎の型である。知覚障害の増悪、軽快が筋力低下のそれと非常によく一致したため、本疾患と何らかの関係を有することも考えられるが、低K血症に知覚障害は合併せず、偶然に多発神経炎などの末梢神経障害が合併した可能性もある。

おわりに

70才の男性で、少量の甘草摂取により低K血性筋症をきたした偽性アルドステロン症と考えられる1症例について、若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Conn JW, et al: Licorice-induced pseudoaldosteronism. JAMA 205: 492, 1968.
- 2) 内藤毅嗣, 他: Hypokalemic myopathyによると考えられる高ミオグロビン血症を伴ったPseudoaldosteronismの1例. 日本臨牀 39:

684, 1981.

- 3) Van Horn G, et al: Hypokalemic myopathy and elevation of serum enzymes. Arch Neurol 22: 335, 1970.
- 4) Jensen OB, et al: Hypokalemic myopathy during treatment with diuretics. Acta Neurol Scandinav 55: 465, 1977.
- 5) 宮崎元滋: Hypokalemic myopathy. 内科 34: 210, 1974.
- 6) Waldo R: Familial myopathy; Exacerbation by hypokalemia associated with colonic polyp. Arch Intern Med 138: 1283, 1978.
- 7) Rubenstein AE, et al: Acute hypokalemic myopathy in alcoholism. Arch Neurol 34: 553, 1977.
- 8) Zaloznik AA and McCowen KD: Hypokalemic myopathy with serum enzyme elevations and failure of adrenal scintiscan in a patient with adrenal adenoma. Milit Med 145: 186, 1980.
- 9) Yazaki K, et al: Hypokalemic myopathy associated with 17 α -hydroxylase deficiency. Neurology(Ny) 32: 94, 1982.
- 10) Gross EG, et al: Hypokalemic myopathy with myoglobinuria associated with licorice ingestion. New Engl J Med 274: 602, 1966.
- 11) Tourtellotte CR and Hirst AE: Hypokalemia, muscle weakness, and myoglobinuria due to licorice ingestion. California Med 113: 51, 1970.
- 12) Cumming AMM, et al: Severe hypokalemia with paralysis induced by small doses of liquorice. Postgrad Med J 56: 526, 1980.
- 13) Sundaram MBM and Swaminathan R: Total body potassium depletion and severe myopathy due to chronic liquorice ingestion. Postgrad Med J 57: 48, 1981.
- 14) Molhuysen JA, et al: A liquorice extract with deoxycortone-like action. Lancet 2: 381, 1950.
- 15) Ulmann A, et al: Binding of glycyrrhetic acid to kidney mineralcorticoid and glucocorticoid receptors. Endocrinology 97: 46, 1975.
- 16) 金 敬洙, 他: Glycyrrhizin投与による偽アルドステロン症の1例. 内科 39: 880, 1977.
- 17) 花崎信夫, 他: グリチルリチン大量投与による偽アルドステロン症について. 日本臨牀 34: 390, 1976.