臨 床

甘草メタノール抽出エキス製薬物FM-100による

偽性アルドステロン症の3例

奈良県立医科大学第三内科学教室 藤森由佳子◇ 岡本新悟 辻井 正

奈良県立医科大学病態検査学教室 岡本康幸

奈良教育大学保健管理センター 田村雅宥

奈良県立五條病院内科 山田全啓 熨斗秀興

概要 甘草メタノール抽出エキス製薬物(FM-100)により、偽性アルドステロン症をきたした3症例を経験したので報告する。症例は66才の男性と、40才と57才の女性、いずれも慢性胃炎の診断で本薬物を服用中、高血圧症、四肢脱力、低カリウム血症などの鉱質コルチコイド過剰に伴う症状を呈し、中止することにより消失した。FM-100に含まれるグリチルリチン量は少なく、これらの症例に投与されていた量に相当するグリチルリチンで偽性アルドステロン症をきたした報告はほとんどない。FM-100に含まれるグリチルリチン以外の成分が本症例の発症に関与している可能性が示唆され、グリチルリチン製薬物に対する再検討を要するものと考え、文献的検索を加えて考察した。

(日内会誌 76:855~860, 1987)

緒 言

甘草(Licorice)は、本邦では漢方薬として広く使用されているだけでなく、欧米でも胃潰瘍の治療薬や、甘味料として用いられている。本薬物の主成分であるグリチルリチンは電解質ホルモン作用を有し、その継続摂取により原発性アルドステロン症類似の病態を呈する。従ってそれらは、グリチルリチンによる偽性アルドステロン症と称されている。そのほとんどは、グリチルリチンの比較的大量長期摂取によるものである。最近甘草をメタノール抽出することにより、グリチルリチン含量の少ない有効分画FM-100が消化性潰瘍の治療薬として使用されるようになった。特に本薬物は従来のグリチルリチン製薬物と異なりグリチルリチン含量が少ないため、電解質ホルモン作用は少ないものと考えられ、偽性アルドステロン症の発現はほとんどないとされている¹⁾²⁾。しかし今回

われわれは、同薬使用中3例の偽性アルドステロン症を経験し、他に報告をみないことから文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1. 66才、男性。

主訴: 四肢脱力感、頭痛。

家族歴: 父親 胃癌で死亡、母親 脳卒中で死亡。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和56年より胃潰瘍の診断で近医の治療を受けており、昭和57年9月末頃より両下肢の脱力感が強くなり歩行も困難となった。さらに手足・顔面に浮腫が現われ、頭痛を伴い精査を希望して同年10月1日当科を受診した。高血圧と低K血症がみられ、スピロノラクトンで症状が改善したため原発性アルドステロン症が疑われて昭和58年2月19日入院となった。

[昭和61年5月26日受稿] 本論文の要旨は第120回日本内科学会近畿地方会(昭和61年9月6日)において発表した。

Three cases of pseudoaldosteronism due to methanol extracts of licorice (FM-100).

Yukako FUJIMORI, Shingo OKAMOTO, Tadasu TSUJII*, Yasuyuki OKAMOTO*, *The Third Department of Internal

Medicine and **The Department of Clinico-Laboratory Diagnostics, Nara Medical University, Nara

Masahiro TAMURA The Health Service Center, Nara University of Education, Nara

Masahiro YAMADA, Hideoki NOSHI, Division of Internal Medicine, Nara Prefectural Gojo Hospital, Nara

表1. 入院時一般検査成績(症例1)

Urinalysis		Blood chemistry	
pH	7.4	T. Bil	0.4 mg/dl
Protein(-)	Sugar(-)	TTT	3.0 MU
Peripheral blood		ZTT	7.0 KU
RBC	$435 \times 10^4 / \text{mm}^3$	ALP	7.0 KU
Hb	13.7 g/dl	GOT	10 IU/l
Ht	41 %	GPT	10 IU/l
WBC	$6200 / \text{mm}^3$	ChE	0.70 ΔpH
Stab.	5 %	LDH	327 U/l
Seg.	64 %	Amylase	327 U/l
Lymph.	26 %	T.P.	6.7 g/dl
Mono.	3 %	A/G	1.6
Eosino.	2 %	T. chol	185 mg/dl
Platelet	$176 \times 10^3 / \text{mm}^3$	T.G.	113 mg/dl
Reticulocyte	5 %	BUN	20 mg/dl
Feces		U.A.	4.3 mg/dl
Occult blood	(-)	Creatinin	1.5 mg/dl
Blood gas		FBS	89 mg/dl
pH	7.473	Na	143 mEq/l
PO ₂	85.6 mmHg	K	2.5 mEq/l
PCO ₂	48.2 mmHg	Cl	102 mEq/l
HCO ₃	35.0 mEq/l	Ca	8.7 mg/dl
B.E.	+9.6	P	3.3 mg/dl
Urine		Urine Na	126 mEq/d

入院時現症：身長165cm, 体重47.5kg, 脈拍84/分, 整, 血圧200/100mmHg, 皮膚正常, 眼瞼結膜に貧血なし, 心雑音なし, 呼吸音異常なし, 腹水なく肝脾腫なし, 下肢に軽度浮腫あり, 筋萎縮を認めず, 下肢筋力軽度低下, 四肢腱反射正常, 病的反射認めず, Trousseau徴候およびChvostek徴候はともに陰性であった。

入院時一般検査成績(表1)：血液生化学検査では血清K値が2.5mEq/lと低値を示し, 動脈ガス分析では代謝性アルカローシスを示した。心電図にて全誘導にU波を認めII, III, aVF, V₅₋₆でSTの軽度低下がみられた。

副腎皮質機能検査(表2)：24時間尿中17OHCS, 17KSは正常, 血中コーチゾール9.0μg/dl, DOC 9.9ng/dlと共に正常。血中アルドステロンは35pg/mlと低値を示した。入院後20日目に施行したフロセマイド立位負荷試験における血漿レニン活性は負荷前0.3ng/ml/h, 負荷後0.4ng/ml/hと有意な上昇はみられず, 血中アルドステロン値は25.1pg/mlから57.1pg/mlと軽度上昇を認め

表2. 副腎皮質機能検査(症例1)

Urinary	17OHCS	4.3 mg/d
	17KS	4.5 mg/d
Serum	Cortisol	9.0 μg/dl
	Aldosterone	35 pg/ml
	DOC	9.9 ng/ml
Plasma renin activity		0.1 ng/ml/h
PRA and aldosterone response to flosemide and 2h. standing		
	before	after
PRA	0.3 ng/ml/h	0.4 ng/ml/h
Aldosterone	25.1 pg/ml	57.1 pg/ml

図1. 臨床経過

た。

経過(図1)：高血圧症, 低K血症, 代謝性アルカローシスを呈し, 血漿レニン活性が低値であることから, 原発性アルドステロン症を疑い検査を行なったが, 血中アルドステロン値が低値であり, 血中DOC値が正常であることから, 外因性の電解質ホルモン作用による, いわゆる偽性アルドステロン症の可能性が強く示唆された。そこで入院前まで服用を続けていた薬を検討したところ, 胃潰瘍の治療薬として約6カ月前からFM-100を服用していたことが判明し, 入院と同時に中止している。その後無投薬で経過観察したが高血圧,

図2. FM-100再投与2週間における血圧, 血清K, レニン活性, アルドステロン値の変動

低K血症は2週間以内に正常化し, 下肢筋力も著しく改善された。さらに血漿レニン活性も正常域に復した。入院後40日目に改めて行なった立位・フロセマイド負荷試験の結果, 血漿レニン活性は0.4ng/ml/hから4.6ng/ml/hに上昇し, 血中アルドステロン値も負荷前55.3pg/mlから負荷後213pg/mlと正常反応に復した。デキサメサゾン抑制シンチグラムでは腫瘍を示唆する取り込みはみられず, 腹部CT像においても両側副腎に腫瘍は認められなかった。以上よりFM-100による偽性アルドステロン症の可能性が濃厚と考えられるため, 試験的に同薬を以前服用していたと同量(1200mg/日)を2週間服用させたところ, 図2-aに示すように血圧の上昇, 低K血症, 血漿レニン活性と血中アルドステロン値の低下がみられ, 同薬による偽性アルドステロン症であることが裏付けられた。さらに, FM-100と同量のグリチルリチンを含む他の薬物GL-No. 2(1錠中グリチルリチン25mg, グリシン25mg, DL-メイオニン25mg, 沈降炭酸Ca.

図3. GL-No. 2 2週間投与における血圧, 血清K, レニン活性, アルドステロン値の変動

50mg含量)を2週間投与して, 血圧, 血清K値, 血漿レニン活性およびアルドステロン値の変化を観察した(図3-a)。血圧の上昇, レニン活性の低下はみられたが, FM-100に匹敵するような低K血症は誘発されず, 四肢脱力などの症状もみられなかった。

症例2. 40才, 女性。

主訴: 下肢脱力感。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 昭和37年 痔核切除。

現病歴: 昭和57年5月頃より胃潰瘍のため近医にて治療を受けており, 7月27日よりFM-100(1600mg/日)を投与された。約2週間後, 血圧が160/74mmHgに上昇し, 頭痛と全身倦怠感が出現した。次第に上下肢に力が入らなくなり, 昭和58年7月30日に精査を希望して当科を受診した。

現症: 身長162cm, 体重43kg, 脈拍72/分, 整, 血圧160/74mmHg, 眼結膜に貧血, 黄疸なし, 心尖部に収縮期雑音を聴取, 呼吸音異常なし, 浮腫

なし、腱反射正常、病的反射認めず、Trousseau徴候、Chvostek徴候はともに陰性であった。

一般検査成績(表3)： 血液生化学検査では血清K値が2.2mEq/lと低値を示し、心電図にて全誘導でU波を認めた。

副腎機能検査(表4)： 24時間尿中17-OHCS 3.8mg/d, 17-KS, 3.6mg/dと正常、血中コルチゾール5.1μg/dl, DOC 0.109ng/mlと共に正常、血中アルドステロンは34pg/mlと低値であり、かつ血漿レニン活性は0.9ng/ml/hと低値を示した。FM-100を投与中止2ヵ月後のフロセマイド、立位負荷試験における血漿レニン活性は負荷前2.7ng/ml/h、負荷後19ng/ml/hと有意な上昇を認め

た。血中アルドステロン値は80pg/mlから130pg/mlと上昇を認めた。

外来経過： 高血圧・低K血症を認めFM-100を服用していたことより、偽性アルドステロン症を疑い、FM-100を中止したところ約1ヵ月で自覚症状は軽快し、血清K値3.2mEq/lと回復した。さらに検討をすすめるためFM-100(1200mg/日)を再投与したところ(図2-b)、投与後約10日目より頭痛、顔面ののぼせ感、動悸などの症状が出現し、血圧は140/80mmHgと平常よりやや上昇し、血清K値は1.9mEq/lまで低下した。従って本症例もFM-100による偽性アルドステロン症である。

症例3. 57才、女性。

主訴： 頭痛。

家族歴： 特記すべきことなし。

既往歴： 昭和46年胃潰瘍にて胃切除。

現病歴： 昭和49年より慢性胃炎のため近医にて治療を受けており、昭和57年7月26日よりFM-100(1600mg/日)を投与されていた。平素の血圧は130/80mmHg程度であったが、8月中頃より178/100mmHgと上昇し、頭痛も出現した。降圧薬の投与を受けたが血圧は安定せず、178/80mmHg程度まで上昇することもあり精査を希望して昭和58年9月3日当科を受診した。

現症： 身長152cm、体重59kg、脈拍60/分、整、血圧160/90mmHg、眼結膜に貧血・黄疸なし、腹部は心窩部に手術痕と軽度の圧痛あり、浮腫はなく、腱反射正常で病的反射なく、Trousseau徴候、Chvostek徴候はともに陰性であった。

一般検査成績(表5)： 血液生化学検査では、血清K値は3.6mEq/lと軽度低下を示した。TTT、ZTTおよび胆道系酵素の軽度上昇を認めた。

副腎皮質機能検査(表6)： 24時間尿中17-OHCS, 3.8mg/d, 17-KS, 4.0mg/dと正常、血中コルチゾール4.4μg/dlと正常、血中アルドステロンは18pg/mlと低値であり、かつ血漿レニン活性は0.4ng/ml/hと低値を示した。

外来経過： スピロノラクトン(150mg/d)を投与したところ、頭痛も消失し血圧および血清Kともに正常に復した。以後FM-100を中止したところ

表3. 初診時一般検査成績(症例2)

Urinalysis	ZTT	9.5 KU
pH 7	ALP	6.8 KAU
Protein(-) Sugar(-)	GOT	15 KU
Peripheral blood	GPT	9 KU
RBC 439×10 ⁴ /mm ³	ChE	0.84 ΔpH
Hb 13.7 g/dl	LDH	339 WrU
Ht 41.0 %	Amylase	102 Somogi U
WBC 4700/mm ³	T.P.	7.7 g/dl
Stab. 7 %	A/G	1.41
Seg. 60 %	T.chol	117 mg/dl
Lymph. 29 %	T.G.	110 mg/dl
Mono. 4 %	BUN	5.4 mg/dl
Platelet 153×10 ³ /mm ³	U.A.	3.0 mg/dl
Reticulocyte 3 %	Creatinin	0.6 mg/dl
Feces	FBS	70 mg/dl
Occult blood (-)	Na	144 mEq/l
Blood chemistry	K	2.2 mEq/l
T.Bil 0.6 mg/dl	Cl	99 mEq/l
TTT 2.2 MU	Ca	4.65 mEq/l
	P	2.3 mg/dl

表4. 副腎皮質機能検査(症例2)

FM-100服用中 副腎皮質機能検査		
Urinary	17OHCS	3.8 mg/d
	17KS	3.6 mg/d
Serum	Cortisol	5.1 μg/dl
	Aldosterone	34 pg/ml
	DOC	0.109 ng/ml
Plasma renin activity		0.9 ng/ml/h
FM-100中止後 フロセマイド・立位負荷試験		
	before	after
PRA (ng/ml/h)	2.7	19
Aldosterone (pg/ml)	80	130

表 5. 初診時一般検査成績 (症例 3)

Urinalysis		GOT	52 KU
pH	7.2	GPT	64 KU
Protein(-)	Sugar(-)	ChE	1.13 ΔpH
Peripheral blood		LDH	360 WtU
RBC	440×10 ⁴ /mm ³	Amylase	150 SomogiU
Hb	13.6 g/dl	T.P.	7.5 g/dl
Ht	42.0 %	A/G	1.34
WBC	6200/mm ³	T.chol	196 mg/dl
Stab.	7 %	T.G.	164 mg/dl
Seg.	63 %	BUN	11.4 mg/dl
Lymph.	27 %	U.A.	5.3 mg/dl
Mono.	3 %	Creatinin	0.9 mg/dl
Platelet	123×10 ³ /mm ³	FBS	70 mg/dl
Reticulocyte	2 %	Na	144 mEq/l
Feces		K	3.6 mEq/l
Occult blood (-)		Cl	100 mEq/l
Blood chemistry		Ca	4.55 mEq/l
T.Bil	0.68 mg/dl	P	3.2 mg/dl
TTT	6.4 MU	Urine	
ZTT	14.2 KU	Na	87 mEq/l
ALP	4.6 KAU	K	19 mEq/l

表 6. 副腎皮質機能検査 (症例 3)

Urinary	17OHCS	3.8 mg/d
	17KS	4.0 mg/d
Serum	Cortisol	4.4 μg/dl
	Aldosterone	18 pg/ml
Plasma renin activity		0.4 ng/ml/h

ろスピロノラクトンの併用なくして、血圧は安定した。以上により本症例も FM-100 による偽性アルドステロン症と考えられた。さらに本症例についても GL-No. 2 を 2 週間投与したが、高血圧、低 K 血症および四肢脱力などは誘発されなかった (図 3-b)。

考 案

この 3 症例はメタノール抽出甘草エキスを製薬物 FM-100 服用後に低 K 血症、高血圧、代謝性アルカローシスなどの典型的な鉱質コルチコイド過剰症状をきたした偽性アルドステロン症である。

1984 年 Revers³⁾ は甘草エキスを大量に消化性潰瘍の患者に投与し、潰瘍の治癒を認めたが同時に約 20% の症例に浮腫を認めた。1950 年 Molhuysen⁴⁾ は甘草エキスを健常人に投与し、それに尿細管での Na および Cl イオンと水の再吸収を促進し、K イオンの排泄を亢進させるデオキ

シコルチコステロン様作用のあることを認め、これは甘草エキに含まれるグリチルリチンによるものであると考えた。その後、甘草エキス中のグリチルリチンの鉱質コルチコイド様作用は諸家により報告されている。1968 年 Conn⁵⁾ は甘草の乱用 (リコライスカンディバー過食) により原発性アルドステロン症類似の病態を呈した症例を、Licorice-induced pseudoaldosteronism として報告した。Conn⁵⁾ はこのような症例ではアルドステロンの抑制があり、すべての異常が甘草中止により消失することを認め、この 2 点で原発性アルドステロン症と鑑別可能であると述べている。

グリチルリチンの鉱質コルチコイド作用発現機序については、グリチルリチンが、(1) 肝での糖質および鉱質コルチコイドの代謝に拮抗的に働き、ステロイドホルモンの血中半減期を遅延せしめることによって、その作用を増強するという説⁶⁾、(2) グリチルリチンが間接的にアルドステロンの膜に対する電解質作用を増強するという説⁷⁾、(3) グリチルリチンが腎尿細管に直接作用して Na イオンの再吸収と K イオンの排泄を促すという説があり、Ulmann⁸⁾ は腎尿細管のアルドステロンレセプターに対するグリチルリチンの結合も証明している。

一方、これまでに報告されているグリチルリチンによる偽性アルドステロン症は、1 日 500mg 以上の大量長期投与例がほとんどである。一方、この FM-100 は抗潰瘍薬として開発されたメタノール抽出グリチルリチン製薬物で、従来の薬物に比較して含まれるグリチルリチンの量ははるかに少なく、高血圧や浮腫などの副作用はほとんどないとされている¹²⁾。事実 FM-100 1 錠中にはグリチルリチンが 13~19% しか含まれておらず⁹⁾、1 日量として 156~228mg である。今回報告した 3 症例のようなグリチルリチンの少量投与による偽性アルドステロン症はほとんどみられていない。ではなぜ本症例のような少量のグリチルリチンの服用にもかかわらず、大量投与に匹敵するような偽性アルドステロン症を引き起こしたか問題となる点である。本例では、含まれるグリチルリチンが肝

におけるコルチコイドの代謝と拮抗して、内因性の鉱質コルチコイドの半減期を遅延させたことによるという説明は困難である。血漿アルドステロンが低値の状態でも抗アルドステロン薬であるスピロラクトンが有効であったことから、本薬物自体に鉱質コルチコイド作用を有していたことは疑えない。Ulmannらの腎尿細管のアルドステロンレセプターに対するグリチルリチンの結合が事実とすれば、われわれのこの3症例はアルドステロンレセプターがグリチルリチンとの結合に対して非常に鋭敏であった可能性がある。さらにこのFM-100にはグリチルリチンを含む他に、フラボノイド（リクイリチン、イソリクイリチン、リクイリチゲニンおよびイソリクイリチゲニンの総和として）を4.0~13.0%含んでいる。グリチルリチンは体内に入るとグロクロン酸とグリチルレチン酸に水解されるが、その薬理作用はグリチルレチン酸にあることがわかっている。一方、グリチルレチン酸以外のものの薬理作用は、全く判明していないのが現況である。本薬のようにグリチルリチン含量の少ない薬物によっても偽性アルドステロン症が出現することから、フラボノイドがその発症に関与していることは否定できない。従って、われわれはこの3例中2例にFM-100と同量のグリチルリチンを含み、フラボノイドを含まない他のグリチルリチン製薬物GL-No. 2を約2週間投与したが、1例にのみ血圧上昇と、レニン活性の抑制を認める以外自覚症状および血清K等に変化を認めなかった。このことより、フラボノイドがグリチルレチン酸の鉱質コルチコイド作用を強める相乗作用を有することも考えられ、今後の残された問題であると思われる。ところで今までに報告されている偽性アルドステロン症の誘因は、グ

リチルリチン製薬物はもちろんのこと、市販の漢方薬あるいは口中清涼剤などの医薬部外品によっても引き起こされている¹⁰⁾。本薬のように少量のグリチルリチンを含む薬物によっても偽性アルドステロン症が引き起こされることから、改めてグリチルリチン製薬物の再検討を要するものと考え報告した。

文 献

- 1) 柚木一雄, 他: 消化性潰瘍に対するアスパロン(甘草エキスFM-100)の作用. 臨床と研究 50: 234, 1973.
- 2) 小川智之, 大野尚文: アスパロンによる消化性潰瘍の臨床治験. 基礎と臨床 6: 2622, 1972.
- 3) Revers FE, et al: Question of therapeutic action of Licorice juice on gastric ulcer. Nederl T Geneesk 90: 135, 1946.
- 4) Molhuysen JA, et al: A liquorice extract desoxycorticosterone like action. Lancet 2: 381, 1950.
- 5) Conn JW, et al: Licorice induced pseudoaldosteronism, Hypertention, hypokalemia, aldosteronopenia, and suppressed plasma renin activity. JAMA 205: 492, 1968.
- 6) 熊谷 朗, 他: グリチルリチンの電解質作用の機序とその予防に関する研究. 薬理と治療 7: 2933, 1978.
- 7) 石川三衛, 齊藤寿一: グリチルリチンのアルドステロンによるカエル皮膚ナトリウム能動輸送促進効果の増強作用. 医学のあゆみ 105: 613, 1978.
- 8) Ulmann A, et al: Binding of glycyrrhetic acid to glucocorticoid receptors. Endocrinol 97: 46, 1975.
- 9) 石井靖男, 寺田真智子: ラットの脾外分泌に対する甘草根分画FM-100の作用. Jpn J Pharmacol 29: 644, 1979.
- 10) 間宮 聡, 他: 甘草を含む市販の口中清涼剤の大量摂取による偽性アルドステロン症の1例. 杏林医会誌 13: 363, 1982.