

当帰飲子による低カリウム血症性ミオパチーを呈した高齢女性の1例

岩崎真三

症例報告

当帰飲子による低カリウム血症性ミオパチーを呈した 高齢女性の1例

岩崎真三

Key words Tokiinshi, kanzo, hypokalemia, myopathy, elderly female

要旨

慢性湿疹や皮膚掻痒症のかゆみに対して、皮膚科領域でよく用いられる当帰飲子の長期服用によって引き起こされた低カリウム血症性ミオパチーを呈した高齢女性の1例を報告した。当帰飲子は漢方製剤の中でも甘草の含有量は比較的少ないが、長期間服用することで低カリウム血症に起因する副作用には十分に注意を払う必要がある。本症例では当帰飲子投与開始後本症発症までの期間が1年3ヵ月と長期であり、症状が重篤であったことから臨床症状および血清K値の回復にも4週を要した。現在使用されている漢方製剤のうちの約70%には甘草が含有しており、特に高齢者を管理する老人療養病棟や老人施設では、臨床検査を行なう頻度が少ない環境ながら、漢方製剤の使用頻度は意外と高いことから、低カリウム血症に起因する訴えや症状を十分に念頭に入れ、発症した際の早期発見・早期治療に努めることが肝要である。

はじめに

甘草を含有する漢方製剤における重大な副作用としては、偽アルドステロン症および低カリウム血症に起因するミオパチーが挙げられる。皮膚科領域でよく用いられるツムラ当帰飲子エキス顆粒(医療用)(以下：当帰飲子と略す)も甘草生薬を1日量1.0g含有する製剤である。今回、皮膚掻痒症に対して投薬された当帰飲子が原因と考えられる低カリウム血症性ミオパチーを呈した高齢女性の1例を経験したので報告する。

症例

79歳の女性、身長156cm、体重44kg

真面目で几帳面、神経質な性格である。56歳時に夫と死別後は一人暮らしをしていた。C型肝炎の既往がある。X-15年とX-12年に2度も錯乱状態で発症した脳炎に罹患し、髄液中の単核球優位の細胞増多から再発性無菌性脳炎と診断された。A大学病院・精神科での入院治療で、1回目は独居生活に復したが、2回目は認知機能低下、廃用性症候群による両下肢筋力低下および伸展・屈曲障害、ADLの低下などの後遺症を残し、かなりの援助・介護を要した。そのため、脳炎後遺

2013年3月18日受理

IWASAKI Shinzo: A case of elderly female with hypokalemic myopathy induced by tokiinshi

(医・社) 浅ノ川桜ヶ丘病院 神経科精神科：〒920-3112 石川県金沢市観法寺町へ174

症の治療目的でX-10年10月15日に当院（桜ヶ丘病院）に転院した。理学療法士による懸命なりハビリと作業療法士による生活機能回復訓練により、転院後6ヵ月で独歩での移動が可能なまでに運動機能は回復し、その後も急速にADLは向上した。転院後1年半でごく稀に不安・緊張症状や焦燥感を呈する以外は援助を要することはなく、病棟内自立となった。X-7年には会話も十分に成立し、認知機能もHDS-R:24/30まで回復し、穏やかな療養生活が送れていた（X-5年10月16日の血清K値：4.3〔正常：3.5-5.0〕）。

薬物療法としてはスルピリド：50mg/日とエチゾラム：0.5mg/日のみの投与が継続され、疎通も良好で病棟内安定化した状態が少なくとも4年以上持続している臨床経過中のX-4年2月9日より、皮膚掻痒症のかゆみに対してエピナスチン塩酸塩：10mg/日と当帰飲子：7.5g/日の投与が皮膚科医より開始された。皮膚科薬物療法開始後3ヵ月で掻痒感は消失したため、エピナスチン塩酸塩は投与中止され、当帰飲子の投薬はそのまま継続された。X-3年4月下旬、他患に自分のポータブルトイレを勝手に使用された出来事を契機に、徐々に不安・焦燥、緊張が出現し、その後床に寝そべり大声で叫ぶなどの困惑状態を呈するようになったため、ジアゼパム：2mg/日を追加投与したが効果はなかった。

同年5月9日には、四肢・体幹の筋緊張とこわばりおよび脱力感、尿失禁が認められるようになり、歩行困難・起立不能で徐々に車いす上での座位も保持できなくなった。この間、一過性の発熱が認められたが解熱鎮痛剤の投与のみで速やかに解熱した。この時点での主な検査所見は、CRP：1.59、WBC：8600、血清K：1.3、血清CPK：9315で、著しいカリウムの低値とCPKの高値を呈していた。

臨床症状の推移および検査所見から脳炎の再発は否定的で、投薬内容からも悪性症候群は除外さ

れた。意思疎通は可能だが、嚥下困難から経口摂取が不可能となり補液を開始した状態で、低カリウム血症、高CPK血症の精査加療目的で、5月14日にA大学病院・神経内科に転入院した。この時点で、当院での内服（当帰飲子を含む）はすべて中止された。

転院時、四肢のMMT：3+の筋力低下、自発的なつっぱり感、軽度の筋固縮、開口困難を認め、血清CPKの高値および血清Kの低値から、低カリウム血症性ミオパチーと診断された。低カリウム血症の原因としては、高血圧もなく、レニン活性はやや低いものの血清アルドステロン値は正常範囲内で、腹部CTでも異常はなく、原発性アルドステロン症やBartter症候群、副腎腫瘍などは否定的で、年齢的にも特殊な遺伝的尿管管疾患の発症は考えにくく、後に確認されたTJ-86の長期間服用が最も考えられた。転院直後より、点滴でのカリウム補充療法が開始され、血清K値が3.0以上になった時点で経口薬の内服（塩化カリウム：2400mg/日）に切り替えられた。転院1週間後には血清CPK値（CPK：98）は正常化し、2週間後には血清K値（K：3.5）が3.0以上を維持できるようになり、血清K値の回復とともに筋痛、脱力は改善し、病棟内は独歩で移動が可能になったため同年6月3日に当院に再入院した。なお、転院中の環境の変化により生じた不安症状は、スルピリドとエチゾラムの再投与で速やかに消失した。

帰院後はスルピリドとエチゾラムは維持したままで、塩化カリウムをグルコン酸カリウム：8.0/日に切り替え、その後は定期的な電解質測定を繰り返して、血清K値を確認しながらカリウム製剤の漸減・中止を行なった。再入院後1ヵ月でグルコン酸K：4.0/日に、3ヵ月後には2.0/日に、4ヵ月後には1.0/日まで減量し、血清K値：4.0以上を維持できるようになった帰院後5ヵ月で中止した。

その後は、当帰飲子を含むすべての甘草含有漢方製剤の投薬は禁忌とし、カリウム製剤中止後2

年以上が経過しているが、その間の血清K値は正常範囲内で推移しており、ミオパチー症状の再燃もなく、もとの穏やかな療養生活を送っている。

考 察

当帰飲子は、当帰（トウキ）、地黄（ジオウ）、芍薬（シャクヤク）、川芎（センキュウ）、防風（ポウフウ）、何首烏（カシユウ）、黄耆（オウギ）、荊芥（ケイガイ）、甘草（カンゾウ）、蒺藜子（シツリシ）から構成される混合生薬の乾燥エキスを含有し、慢性湿疹や皮膚乾燥症、皮膚掻痒症などのかゆみに対して、皮膚科領域で頻繁に使用されている漢方製剤である⁵⁾。

甘草は、現在使用されている医療用漢方製剤148品目のうち109処方（約70%）に含まれており、当帰飲子も甘草含有漢方製剤であることから、その重大な副作用として偽アルドステロン症と（低カリウム血症に起因する）ミオパチーの注意喚起がなされている¹⁴⁾。

甘草における低カリウム血症の発症機序としては、甘草含有成分グリチルリチン酸の代謝産物であるグリチルレチン酸はコルチゾールからコルチゾンへの転換に作用する 11β -水酸化ステロイド脱水素酵素（ 11β -HSD）を阻害する作用を有しており、この酵素には2種のアイソフォームがあり、腎尿細管には2型（ 11β -HSD₂）が存在し、この酵素がグリチルレチン酸の大量摂取時に障害され、増量したコルチゾールが尿細管の鉱質コルチコイド受容体に作用してナトリウムの再吸収を促進させ、カリウムの排泄を増加させるために低カリウム血症が生じやすくなるとされている¹²⁴⁾。

低カリウム血症による注意すべき訴えや症状としては、①顔面や四肢の浮腫・頭痛、動悸・息切れ（循環器系への影響）、②四肢のしびれやこわばり、筋緊張や筋痛・こむらがえり、脱力感と筋力低下、運動麻痺、起立不能や歩行困難、尿の赤褐色化（ミオパチー）、③便秘、嘔気・嘔吐、食

欲不振（消化器系への影響）、④多尿（腎臓への影響）などが主で、検査所見としては、血圧上昇、低カリウム血症、CPK値の上昇、ミオパチー、不整脈、心電図異常などが認められる。その対処法としては、原因となる漢方製剤を直ちに服用中止すれば、通常は症状が改善するが、緊急時にはカリウム製剤のなかで胃腸障害の少ないアスパラギン酸カリウムの経口投与、あるいは重症例では入院して全身管理下に慎重かつ緩徐に点滴静注によりカリウム製剤の補給をする。また、抗アルドステロン薬であるスピロノラクトンやエプレレノンも有用とされている¹²⁴⁾。

また、甘草により引き起こされる低カリウム血症の臨床的特徴としては、①発症頻度は不明、②発症は甘草の含有量には依存しない（1日量として1g以下の甘草しか含まない漢方薬での報告例もある一方で、甘草を大量に含む漢方薬（甘草湯や芍薬甘草湯）を長期間服用している患者で、高頻度に発症するという傾向もない）、③服薬開始後発症までの期間に一定の傾向はない（服用後3ヵ月以内の発症が約40%を占めたが、服用後10日以内の早期発症から数年以上経過しての発症まで存在し、ほぼ均等に分布していたとの報告がある）、④高齢女性に多い、⑤血清K値および臨床症状の回復過程も、1週以内の早期から4週以上の長期にわたる症例までさまざまである（約半数は2～5週で改善したとの報告がある）、⑥現時点では、本症を発症しやすい患者背景が明らかではなく、ハイリスク患者を予測する方法がない、などが挙げられる¹²⁴⁾。

そのため、低カリウム血症の予防には、①甘草の摂取過多と長期間服用、高齢者、女性に注意し、②初期症状を見逃さないで、③血液検査を定期的にチェックし、④併用薬剤にも注意を払うことが肝要である⁴⁾。

本症例は、甘草含有漢方製剤である当帰飲子を長期間服用していたこと、顕著な筋緊張とこわば

り、脱力感、起立不能などの臨床症状、低カリウム血症と高CPK血症などの検査所見、および当帰飲子の中止とカリウム製剤の補充で臨床症状と血清K値が改善した治療経過、当帰飲子投薬中止後の長期臨床経過で症状の再燃がなく血清K値も正常化したままであること、ならびに基礎疾患の除外診断などから、当帰飲子により低カリウム血症ミオパチーが引き起こされたと考えられた。

本症例の特徴をまとめると、①高齢女性である、②甘草含有漢方製剤：当帰飲子を長期間服用していた、③当帰飲子服用開始後発症までの期間が1年3ヵ月と長期であった、④原因薬剤と考えられた当帰飲子は、他の漢方薬よりも甘草の含有量は比較的少ない製剤である、⑤臨床症状および血清K値の回復には、カリウム製剤服用中の状況で4週間かかり、カリウム製剤中止までには治療開始後5ヵ月を要した。⑥本症を発症しやすい明確な患者背景は不明であった、と言える。

なお、甘草は醤油や漬物などの塩分を含む食品や菓子類の食品添加物として多くの食品にも使用されており、患者が無意識に甘草を過剰に摂取している可能性にも十分な注意が必要であるが、本症例においては長期入院中であり十分な栄養管理がなされているうえ、間食の習慣もなく、甘草含有食品を過剰に摂取していたという形跡は確認されていない。また、甘草による低カリウム血症の発症は甘草の含有量には依存しないとされており、甘草の含有量の少ない当帰飲子が今回の低カリウム血症性ミオパチーの原因と考えられることに矛盾はしない。さらに、近年では考察文頭に記載したメカニズムからは甘草が引き起こす偽アルドステロン症、低カリウム血症の個体差を説明することは困難であるとされ、最新の研究においては血液中に3MGA (3-モノグルクロニルグリチルレチン酸)を代謝物として出現させるという個人の体質がその発症に強く関連していることが推測されている³⁾。しかし、このことは未だ研究段階

であり、一般臨床下にある本症例においては、血液中の3MGA濃度測定は実施できていないのが現状である。

本症例では、①発病初期には一過性に何度か認められた既往のある不安、困惑の増悪による緊張病候群との鑑別を要したこと、②療養病棟管理で安定した療養生活を送っていたため、限られた少数の項目の血液検査が年2回しか行なわれていなかったこと、③他科医師(皮膚科)より処方されていたため、当帰飲子の投薬に気付くのが遅れたこと、などが重なり、低カリウム血症の存在を発見するのが遅れたことが症状を重篤化させた原因と考えられ、今回の反省点であった。

おわりに

皮膚搔痒症の治療に用いられた当帰飲子が原因と思われる低カリウム血症性ミオパチーを呈した高齢女性の1例を報告した。特に、高齢者を対象とした認知症療養病棟、老人介護施設、老人ホームなど療養管理が主体の環境では、臨床検査を施行する頻度が少ない状況にあるにもかかわらず、漢方製剤が比較的長期間服用されていることも意外に多く、少なくとも低カリウム血症の初期症状には十分に注意を払う必要があると思われる。

文献

- 1) 星野恵津夫：漢方薬の副作用 2012, 漢方の臨床, 59(3): 471-486, 2012.
- 2) 橋本靖彦, 中島智子：甘草製剤による偽アルドステロン症のわが国における現状 和漢医薬学雑誌, 8: 1-22, 1991.
- 3) 牧野利明, 大嶽信弘：甘草の副作用 偽アルドステロン症の発症メカニズムとその予防策について, ファルマシア, 47(5): 403-407, 2011.
- 4) 猿田享男：カンゾウ(甘草)含有医療用漢方製剤による低カリウム血症の予防と治療法, (株)ツムラパンフレット, 2012.
- 5) ツムラ医療用漢方製剤 添付文書(当帰飲子過去[TJ-86]), (株)ツムラ