

2019年9月9日



偽性アルドステロン症の鑑別・診断

施設名：飯塚病院 総合診療科

作成者：後期研修医 長谷川 雄一

監修：山口 裕崇 吉野 俊平

分野：内分泌

テーマ：診断検査

症例 認知症に伴う周辺症状のため精神科入院中の88歳女性

主訴：脱力感

現病歴：

来院3年前 アルツハイマー型認知症の診断で外来フォロー開始

来院2週間前 興奮や被害妄想等の認知症の周辺症状が強くなり精神科に入院

紹介2日前 脱力感があり、血液検査でカリウム 1.8mmol/Lであり
アスパラカリウムによる補正を開始

紹介当日 フォローの血液検査で改善なく紹介

既往歴

認知症 高血圧症

内服歴

メマリー 20mg 1×
抑肝散 7.5g 3×
アムロジピン 5mg 1×
アスパラカリウム 2700mg 3×

生活歴

食事:自立
歩行:見守り下で可
入浴・更衣・排泄:介助
飲酒 なし 喫煙 なし

アレルギー

なし

家族歴

なし

身体所見

意識

JCS I -2(日付不正答) GCS E4V5M6

Vital signs

体温 36.3℃ 血圧 170/66 mmHg 脈拍数 66 /分 整
呼吸数 16 /分 SpO2 98%(室内気)

身体診察

眼瞼結膜の蒼白なし 眼球結膜の黄染なし
呼吸音 清 心音 I → II III(-)IV(-) 心雑音聴取なし
腹部平坦軟 圧痛なし 反跳痛や筋性防御なし
腹部血管雑音の聴取なし

血液検査

<血算>

WBC 8310 / μ L
Neut 80.2%
RBC 371×10^4 / μ L
Hb 12.3 g/dL
PLT 17.4万/ μ L

<生化学>

AST 26 U/L
ALT 25 U/L
LDH 316 U/L
ALP 247 U/L
 γ GTP 12 U/L
CPK 1018 U/L
T-Bil 1.2 mg/dL

Alb 3.5 g/dL
BUN 16 mg/dL
Cr 0.74 mg/dL
Na 144 mmol/L
K 1.7 mmol/L
CL 97 mmol/L
P 2.4 mmol/L
Mg 2.5 mmol/L
Glu 107 mg/dL
CRP 0.09 mg/dL
総蛋白 6.1 g/dL
アルドステロン 40 pg/mL
レニン活性 <2.0 pg/mL

<静脈血液ガス分析>

pH 7.606
pCO₂ 40.0 mmHg
HCO₃ 38.9 mmol/L
乳酸 18.3 mg/dL
AG 12.1

<尿検査 (随時尿)>

尿Na 44 mEq/L
尿K 27.6 mEq/L
尿BUN 453 mEq/L
尿Cr 96.8 mEq/L

Problem list

#1. 脱力感

#2. 低カリウム血症

#3. 代謝性アルカローシス

#4. 高血圧症

#5. アルドステロン濃度低値、レニン活性低値

#6. 高CPK血症

#7. アルツハイマー型認知症

#8. 認知症の周辺症状

抑肝散の内服

→ **偽性アルドステロン症？**

クリニカルクエスチョン

- ・本症例を偽性アルドステロン症と診断して良いか？
- ・偽性アルドステロン症の発症と甘草内服量・内服期間に関係性はあるのか？

偽性アルドステロン症とは

血中アルドステロンが増加していないのにアルドステロン症の症状を示す病態

重篤副作用疾患別対応マニュアル 偽アルドステロン症 厚生労働省

1) 自覚症状

- ・**低カリウム血症** 四肢脱力、筋肉痛、けいれん、倦怠感、起立・歩行困難、四肢麻痺
- ・**高血圧症** 頭重感、悪心、嘔吐

自覚症状を見逃さない

2) 他覚所見

甘草を含む医薬品、食品、タバコなど摂取歴

血圧上昇、浮腫、体重増加

心電図変化 T波平定化 U波 ST低下 低電位

血液検査 **低カリウム血症** 代謝性アルカローシス PAC・PRA 低値

早期発見が大切

偽性アルドステロン症の疫学

疫学

- ・女性(男性の2倍)
- ・低身長・低体重といった体表面積の小さい者や高齢者に多い

年齢

- ・平均発症年齢は64歳(20-93歳での報告あり)

鑑別

- ・次頁参照
- ・最も多いのは甘草誘発性偽性アルドステロン症だといわれている

診断フローチャート

高血圧、低カリウム血症、代謝性アルカローシス

←アルドステロン症の所見

血漿レニン活性(PRA)、アルドステロン濃度(PAC)の測定

低レニン
低アルドステロン

尿中コルチゾール
代謝産物の測定

正常

Liddle症候群
MR変異
DOC過剰症

低レニン
高アルドステロン

原発性アルドステロン症

高レニン
高アルドステロン

続発性アルドステロン症

尿中(THF + 5α-THF)/THE比 高値

広義の偽性アルドステロン症 (各論参照)

異所性ACTH症候群
甘草誘発性偽性アルドステロン症
AME症候群

偽性アルドステロン症

各論

甘草誘発性偽性アルドステロン症

1968年にConnにより報告

数年間原因不明の高血圧症、四肢脱力、痙攣が生じた58歳男性が著明な**低カリウム血症**と**代謝性アルカローシス**があることがわかった



甘草を36g含むリコリス菓子を毎日2-3個、6-7年間摂取していたことが判明
→リコリス菓子の中止とともに症状、カリウム値、高血圧症、レニン・アルドステロン値が改善し、甘草が誘因であることが初めて報告された。



リコリス菓子

アメリカではハロウィン前に甘草を多く含むリコリス菓子を
食べ過ぎないようにFDAが提唱している。

JAMA.1968 Aug 12;205(7):492-6.

<https://www.zmescience.com/medicine/black-licorice-dangerous-043242/>

甘草(licorice)



- ・ *Glycyrrhiza glabra* (多年草の根) を乾燥して抽出
- ・ 甘草1gに含まれるグリチルリチン酸は約40mg
- ・ 鎮痙・鎮痛・鎮咳・去痰効果があり漢方薬に配合されている他、肝疾患・アレルギー疾患等の薬剤にも含まれる
- ・ グリチルリチン酸はショ糖の約150倍の甘味を有するため菓子類の甘味量やタバコ等の嗜好品にも用いられている(リコリス菓子)

グリチルリチンの作用機序

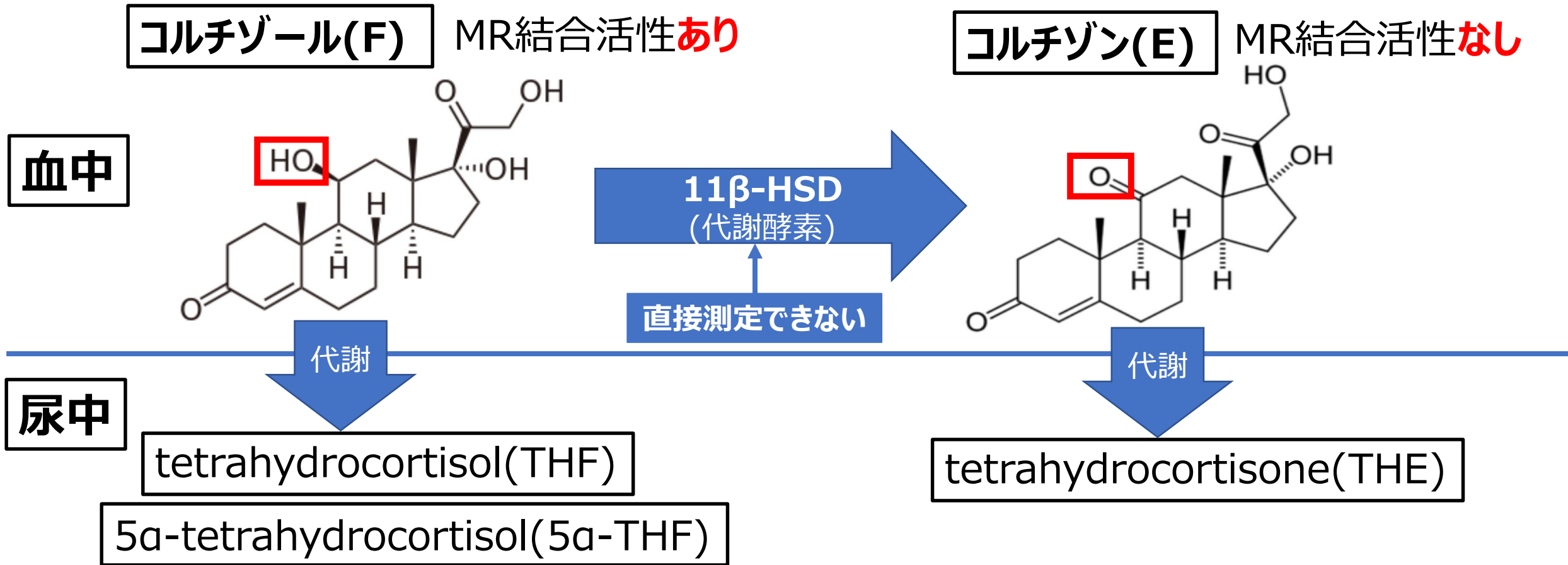


- 甘草の主成分であるグリチルリチンが11 β -HSD(代謝酵素)を阻害する
- 相対的に増加したコルチゾールにより尿細管における鉱質コルチコイド受容体(MR)に作用しナトリウムの再吸収、カリウムの排泄が行われる
- グリチルリチンは腸内細菌のグルクロニターゼにより分解される

Lancet 1987; 2: 821-824.

Int J Toxicol.2007;26 Suppl 2:79-112.

11β-HSD活性の指標となる尿中代謝物



偽性アルドステロン症では

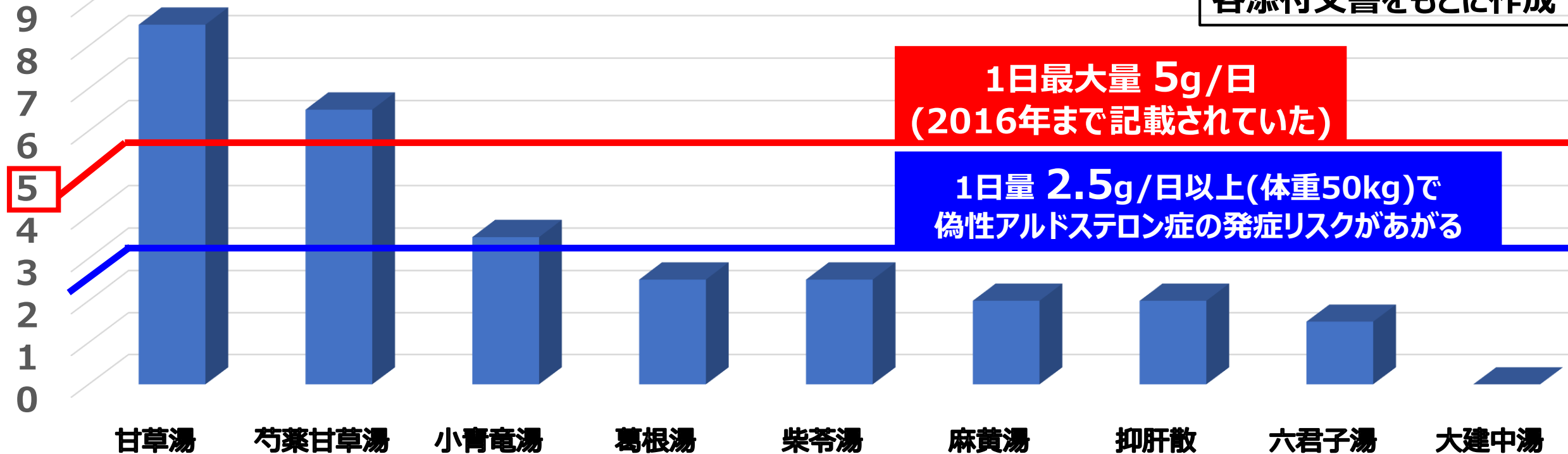
11β-HSD活性が抑制される→ 尿中代謝物であるTHF + 5α-THF / THE 比が高くなる

Lancet 1987; 2: 821-824.

漢方薬(1日服用量)と甘草含有量(g)

各添付文書をもとに作成

甘草含有量(g/日)



- ・医療用漢方製剤148剤のうち109剤に甘草が含有されている (2019年9月時点)
- ・2016年までは厚生労働省より1日最大摂取量は5g/日との記載があった
個人差があり現在はその記載は削除されている

漢方以外で甘草を含む薬剤例

()内には1日服用量での甘草含有量を記載

肝疾患・アレルギー疾患薬

各添付文書をもとに作成

グリチロン錠(1.25-1.88g/日)

ネオファーゲンC錠(1.25-1.88g/日)

強力ネオミノファーゲンシー静注(0.25-5g/日)

健胃消化薬

FK配合散(0.24-0.36g/日)

鎮咳去痰薬

オピセゾールコデイン液(1.2-1.8mg/日)

市販の感冒薬等にも甘草が含有されていることがある
被疑薬に拵がった時は必ず添付文書を確認することが大切

甘草含有薬の注意点

血性カリウム値を低下させる薬剤の併用がないか確認

- ・利尿薬
 - ・インスリン
 - ・副腎皮質ステロイド
 - ・甲状腺ホルモン
 - ・ジゴキシン
 - ・ β 刺激薬
- 等

厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 低カリウム血症 より

甘草 2.5g/日以上を含有する漢方処方では**禁忌**

- ・アルドステロン症
- ・ミオパチーのある患者
- ・低カリウム血症

厚生労働省 グリチルリチン酸等を含有する医薬品の取扱いについて より

ひとつの薬剤では基準値内でも、複数の組合せで過剰摂取となり
甘草の合計摂取量が危険領域に達してしまう場合がある

内服薬は必ず把握する

甘草摂取量と発症率

- ・2016年までは厚生労働省より1日最大量として甘草 5g/日と記載があったが、グリチルリチンを分解する腸内細菌のグルクロニターゼの活性に個人差があり、吸収に個人差があることから1日に甘草の上限量は目安になった
- ・芍薬甘草湯などでは甘草が1日量で5g以上含まれており、添付文書上の注意事項には治療上必要な最小限の期間の投与にとどめることと記載されている
- ・発症率に関しては1日当たりの甘草摂取量 1gで1.0%、2gで1.7%、4gで3.3%、6gで11.1%との報告がある

萬谷直樹 他:日東洋医誌. 2015;66(3);197-202.

厚生労働省 グリチルリチン酸等を含有する医薬品の取扱いについて より

甘草の服薬期間と発症時期の関係

- ・服薬開始後10日間での報告や服薬開始数年後での発症報告例があり、
使用期間と発症時期との一定の関係性はない
これはグリチルリチンを分解する腸内細菌のグルクロニターゼの活性に個人差があるからだと言われている
- ・約40%は内服開始3か月以内に発症するとされている
- ・被疑薬を中止し臨床的に数週間～最大4カ月で臨床的に改善し、
抗アルドステロン薬の併用で改善は早まり内皮機能も改善する

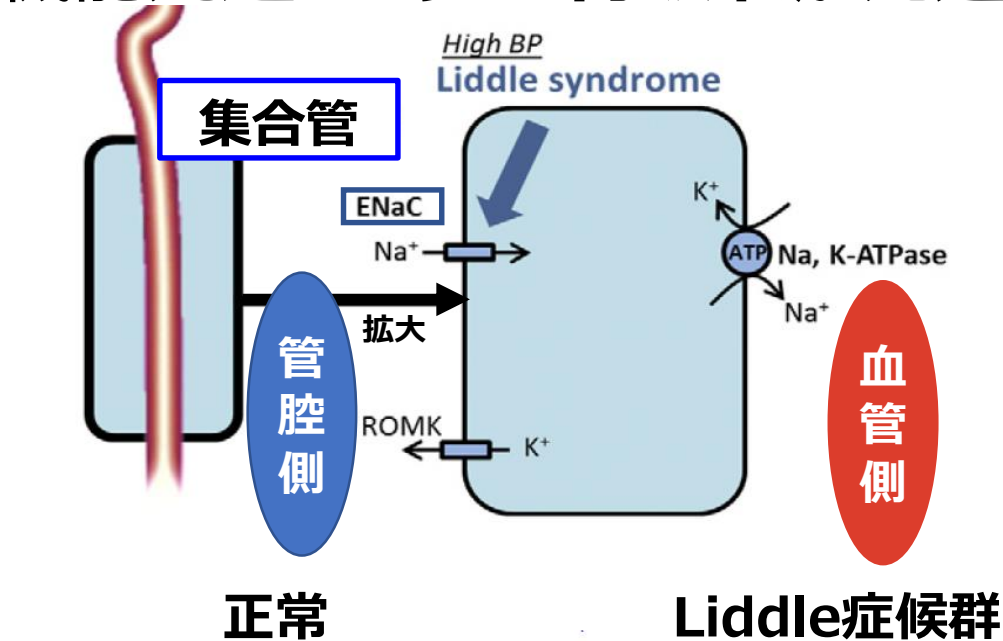
甘草誘発性偽性アルドステロン症の診断

- 明確な診断基準の記載はない
- 偽性アルドステロン症は遺伝子診断を要する疾患もあり
前述のフローチャートだけでは除外は容易ではない
- **高血圧**と同時に**低カリウム血症、PAC・PRA低値**であれば
本症を疑い内服薬を確認する
甘草を含む被疑薬の中止によりこれらが正常化した場合に、
甘草誘発性偽性アルドステロン症と診断する

Liddle症候群

—常染色体優性遺伝疾患—

皮質集合管に存在する上皮性ナトリウムチャネル **ENaC**(Epithelial Na Channel)の機能亢進により**Na再吸収が亢進する**

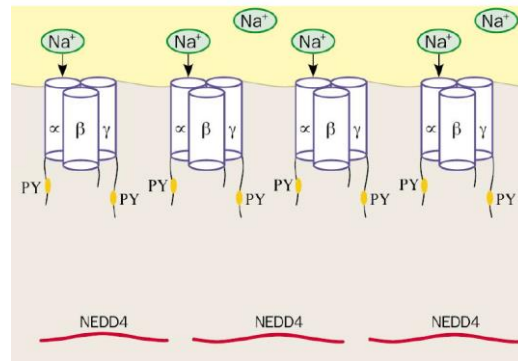
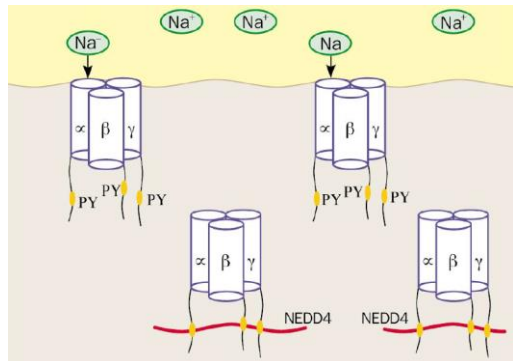


機序

ENaCは α 、 β 、 γ のサブユニットから成り、**PY**モチーフというアミノ酸に富む配列がある

PYモチーフは**NEDD4**というタンパクと結合することで細胞膜表面上にある**ENaC**が細胞質内に移動し、ユビキチン化され不活化する

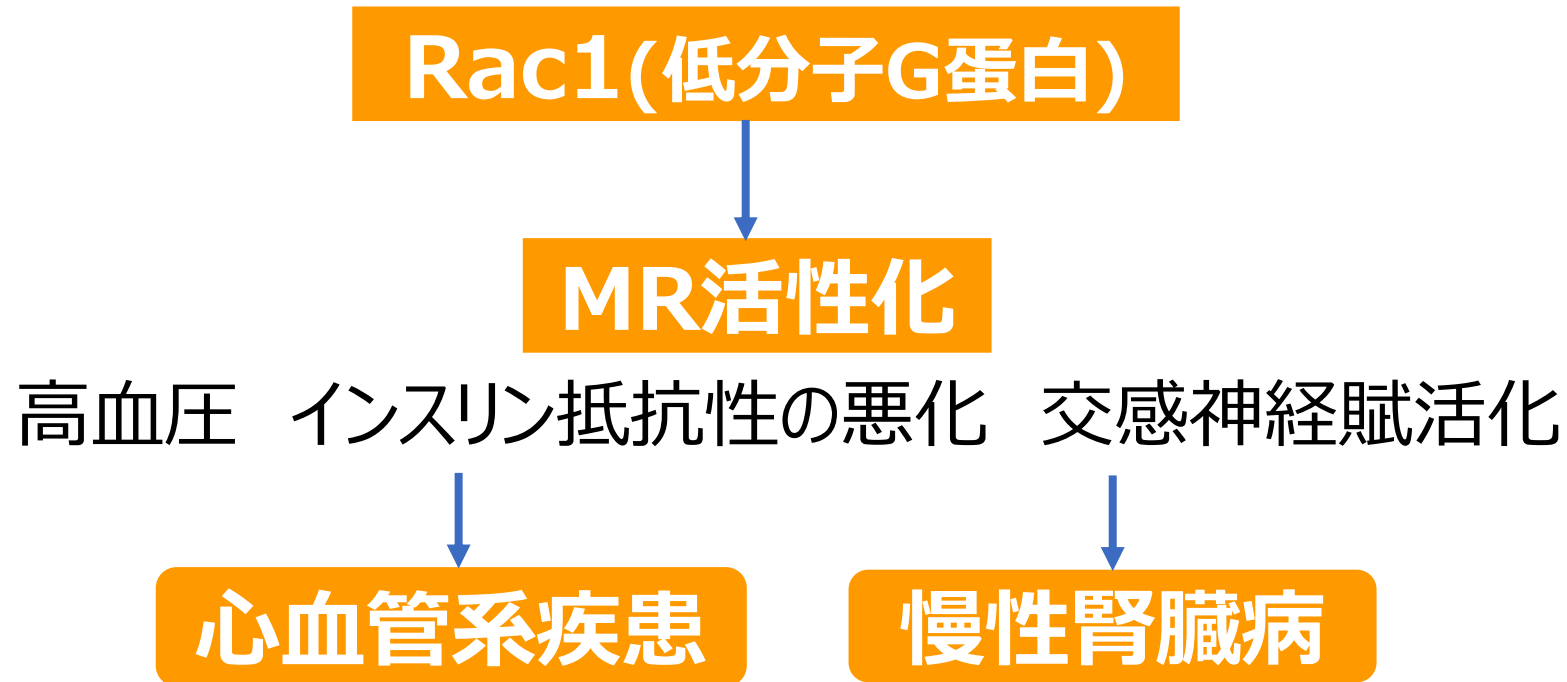
→Liddle症候群はこの**PY**モチーフが変異することで**ENaC**の不活化ができなくなる



Can J Cardiol. 2012 May;28(3):305-10.
Am J Med. 1998 Mar;104(3):301-9.

MR変異 –Mineralocorticoid Receptor mutation–

血漿アルドステロン濃度は正常であるが、MRが病的に活性化される
Rac1と心血管疾患・慢性腎臓病との関連性が報告されている



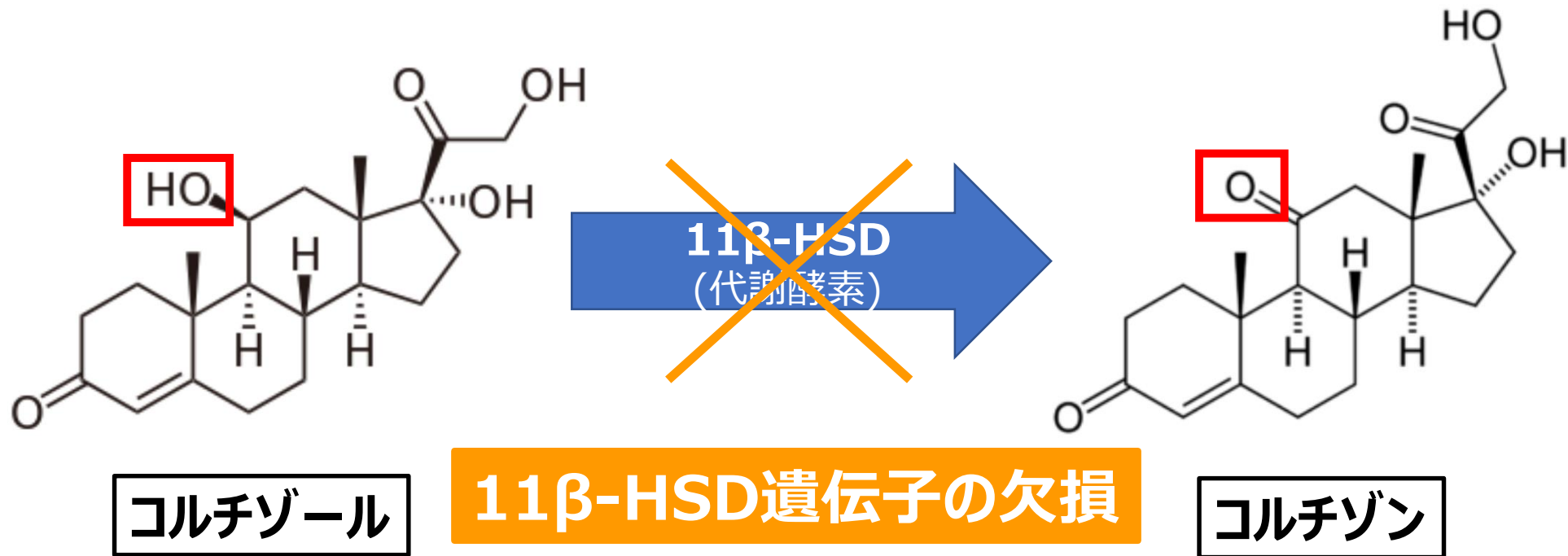
Hypertension. 2010 Apr;55(4):813-8.

Nat Med. 2008 Dec;14(12):1370-6.

Hypertens Res. 2019 Mar;42(3):293-300.

AME症候群

-Apparent Mineralocorticoid Excess syndrome-



- 見かけ上コルチゾールが過剰になるため、鉱質コルチコイド受容体(MR)に作用しナトリウムの再吸収、カリウムの排泄が行われる
- 代謝酵素の阻害という点ではグリチルリチンと同様

DOC産生腫瘍 -11-DeOxyCorticosterone-

鉱質コルチコイド経路

ACTH

コレステロール

プレグネノロン

DHEA

progesterone

21β水酸化酵素

DOC

11β水酸化酵素

cortisol

aldosterone

DOCを過剰産生する腎・副腎腫瘍により最終的にアルドステロンが増加

Case Rep Med. 2010; 2010: 372719.
J Clin Endocrinol Metab. 1987 Nov;65(5):836-40.

Take Home Message

- 原因不明の高血圧、低カリウム血症、代謝性アルカローシスをみたら偽性アルドステロン症を疑う
- 低カリウム血症をみたら薬剤を必ずチェックする