

芍薬甘草湯による横紋筋融解症の一例

本間真人^{*1}, 田辺正樹², 小宅典子³, 幸田幸直¹筑波大学臨床医学系臨床薬剤学¹三重大学医学部第一内科²山田赤十字病院薬剤部³

A Case of Rhabdomyolysis Induced by Shakuyaku-kanzo-To

Masato Homma^{*1}, Masaki Tanabe², Noriko Oyake³ and Yukinao Kohda¹*Department of Pharmaceutical Sciences, Institute of Clinical Medicine,
University of Tsukuba¹**The First Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine²**Department of Pharmacy, Yamada Red Cross Hospital³*〔 Received April 1, 2004
Accepted November 4, 2004 〕

We report on a case of rhabdomyolysis induced by Shakuyaku-kanzo-To, a herbal medicine for spastic muscle pain. The patient was a 76-year-old female who received Shakuyaku-kanzo-To (TJ-68) and dichlofenac for lumbago. Fifteen weeks later, she was admitted to hospital because of liver dysfunction as determined from increases in AST, ALT and LDH. She was diagnosed with rhabdomyolysis due to marked elevation of CPK and myoglobin levels. The hypertension, hypokalemia and reduced renin and aldosterone levels that were also noted suggested that the rhabdomyolysis was associated with pseudoaldosteronism caused by the licorice extracts contained by Shakuyaku-kanzo-To. We confirmed that blood levels of glycyrrhetic acid (257 ng/mL), a licorice component known to induce pseudoaldosteronism, were high and found the serum cortisone/cortisol ratio (0.09) to be low indicating reduced activity of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase, which catalyzes the conversion of cortisol to cortisone. The results we obtained suggested that blood glycyrrhetic acid levels and cortisone/cortisol ratios could be used as diagnostic indicators for pseudoaldosteronism caused by herbal remedies containing licorice extracts.

Key words — rhabdomyolysis, pseudoaldosteronism, Shakuyaku-kanzo-To, blood glycyrrhetic acid, serum cortisone/cortisol ratio

はじめに

甘草含有の漢方製剤には、副作用として低カリウム血症と高血圧を特徴とする偽アルドステロン症が知られている^{1,2)}。本症は、甘草成分のグリチルレチン酸がコルチゾールをコルチゾンに代謝する 11β -hydroxysteroid dehydrogenase(11β -HSD)を阻害することにより、細胞内で過剰となったコルチゾールがミネラルコルチコイド受容体に結合して発症する^{3,4)}。本症の確定診断は、上述の低カリウム血症と高血圧の他に血中の低レニン活性と低アルドステロン濃度の観察によって行われるが⁵⁾、原

因物質であるグリチルレチン酸の血中濃度や 11β -HSD活性の指標である血中コルチゾン／コルチゾール濃度比について同時に検討されたことはない。今回、芍薬甘草湯服用による偽アルドステロン症が原因で横紋筋融解症を発症した症例において、副作用発症時のグリチルレチン酸血中濃度およびコルチゾン／コルチゾール濃度比を測定したので報告する。

症 例

患者：76歳女性，体重48.2kg

主訴：全身倦怠感，筋肉痛

¹ 茨城県つくば市天王台1-1-1, 1-1-1, Ten-nodai, Tsukuba-shi, Ibaraki, 305-8575 Japan² 三重県津市江戸橋2-174, 2-174, Edobashi, Tsu-shi, Mie, 514-8507 Japan³ 三重県度会郡御園村高向810, 810, Takabuku, Misono-mura, Watarai-gun, Mie, 516-0805 Japan

既往歴：高血圧

現病歴：平成12年11月，全身倦怠感，腰痛，関節痛で近医の往診をうける．同年12月から芍薬甘草湯(7.5g/day, TJ-68；(株)ツムラ)とジクロフェナクナトリウム(ボルタレン)，平成13年3月からアルファカルシドール(ワンアルファ)の投与を受けたが症状の改善は見られなかった．その後全身倦怠感が増悪し，3月23日に行った血液検査でAST(348U/L)，ALT(176U/L)およびLDH(2,232 U/L)の上昇を認め，急性肝炎が疑われ，3月27日に救急外来を受診し入院となった．

入院後経過：入院後の検査で四肢筋力低下，低カリウム血症(1.3mEq/L)，CPKの著しい上昇(14,780U/L)と血中ミオグロビン濃度の上昇(2600ng/mL)から横紋筋融解症と診断された．また，肝機能低下(AST：557U/L，ALT：243U/L，LDH：1,617U/L，ビリルビン：1.7mg/dL)の他に血糖値の上昇(165mg/dL)，高血圧(178/80 mmHg)，コルチゾール上昇(24μg/dL)，低レニン(0.1 ng/mL/h 未満)および低アルドステロン(25pg/mL 未満)から偽アルドステロン症が横紋筋融解症の原因であると考えられた(Table 1)．なお，ACTHが標準域にあることから，下垂体腫瘍や副腎腫瘍の可能性は低いと考えられた．入院前に服用していた芍薬甘草湯を含むすべての内服薬の服用を中止し，水分補給(3,000mL/day)とカリウム補給(120～150mEq/day)，スピロノラクトン(50mg/day)の投与によって2週間で肝機能(AST, ALT, LDH)，CPK および血清カリウム値は改善し(Fig. 1)，血中ミオグロビン濃度も低下した．

血中グリチルレチン酸とコルチゾン/コルチゾール濃度比の測定：入院翌日に採取した血液試料について，インフォームドコンセントを得てグリチルレチン酸とコルチ

ゾール，コルチゾンの血清中濃度を高速液体クロマトグラフィーで測定した．グリチルレチン酸の定量は，Brown-Thomas らの方法を一部改良して行い⁵⁾，コルチゾールとコルチゾンの測定はMcWhinney らの方法で行った⁶⁾．グリチルレチン酸の血清中濃度は257ng/mLであった(Table 1)．血清コルチゾンとコルチゾールはそれぞれ14ng/mLと156ng/mLであり，血清コルチゾン/コルチゾール濃度比は0.09であった(Table 2)．

考 察

芍薬甘草湯は，一般に長期連用する漢方薬ではない．しかし，「漢方薬は安全である」という過信から安易に連用する場合が少なくない．本症例は，約3カ月にわたって芍薬甘草湯が漫然と投与され，そのため偽アルドステロン症が発症し横紋筋融解症に至ったと考えられる．血中には偽アルドステロン症の原因物質であるグリチルレチン酸が検出され(257ng/mL)，11β-HSD 活性を反映する血中コルチゾン/コルチゾール濃度比は0.09と著しく低下していた．コルチゾン/コルチゾール濃度比は通常0.2～0.3であり，腎機能の低下を伴う糖尿病や慢性腎不全などで低下する⁷⁾．本症例では腎機能低下がなかったにもかかわらず(Table 1)，コルチゾン/コルチゾール濃度比は慢性腎不全のレベル(0.09±0.03)まで低下しており(Table 2)，グリチルレチン酸による11β-HSD 活性の阻害が確認された．

甘草成分のグリチルリチンはグリチルレチン酸のグルクロン酸配糖体でありそのままでは吸収されない．グリチルリチンを経口投与した場合，消化管内の腸内細菌によって配糖体が加水分解され，グリチルレチン酸に変換

Table 1. Laboratory Data

White blood cell	6500 /mm ³	BUN	9 mg/dL
Hemoglobin	13.0 g/dL	Creatinine	0.5 mg/dL
Platelet	28.6 × 10 ⁴ /μL	Na	143 mEq/L
C-reactive protein	<0.2 mg/dL	K	1.3 mEq/L ↓
Total protein	7.4 g/dL	Cl	89 mEq/L ↓
Albumin	4.8 g/dL	ACTH	51 pg/mL
Glucose	165 mg/dL ↑	Cortisol	24 μg/dL ↑
Total bilirubin	1.7 mg/dL ↑	Aldosterone	<25 pg/mL ↓
Direct bilirubin	0.5 mg/dL	Renin	<0.1 ng/mL/h ↓
LDH	1617 U/L ↑	Myoglobin	2600 ng/mL ↑
AST	557 U/L ↑	Urinary K	4.7 g/day ↑
ALT	243 U/L ↑	Glycyrrhetic acid	257 ng/mL
CPK	14780 U/L ↑		

↑: Higher than normal range, ↓: Lower than normal range

されて吸収される⁸⁾。また、グリチルリチンを加水分解する腸内細菌は、グリチルリチンの連続投与によって消化管内で増殖することが知られている⁹⁾。したがって、芍薬甘草湯の連続投与によっても細菌が増殖し、グリチルレチン酸の吸収が増加した可能性が考えられる。また、芍薬甘草湯は甘草の含有量が6 g/1日用量と多く、他のグリチルリチン含有製剤と比較してグリチルレチン酸の血中濃度も上昇しやすい¹⁰⁾。この傾向は、グリチルレチン酸の血中濃度曲線下面積(AUC)を投与量(グリチルリチン含量)で補正しても同じである。すなわち芍薬甘草湯は、もともとグリチルリチンを多く含有してお

り、さらに連続投与した場合はグリチルレチン酸のバイオアベイラビリティが上昇し、偽アルドステロン症の発症リスクが高まると考えられる。実際に本症例の血中グリチルレチン酸濃度(257ng/mL)は、甘草摂取による偽アルドステロン症での報告値(70~80ng/mL)よりも高く¹¹⁾、11 β -HSDを抑制するには十分な濃度と考えられた。

偽アルドステロン症は女性に多く、危険因子として、低体重、高齢、低カリウム血症を誘発する薬剤の併用等が指摘されており²⁾、本症例でも併用薬以外の項目が該当していた。一般に、偽アルドステロン症の発症を予測することは困難であるが、複数の危険因子を有する患者に甘草含有製剤を長期連用する場合は、定期的な血中カリウム値のモニタリングが必須である。また今回の症例で、血中グリチルレチン酸が検出され、コルチゾン/コルチゾール濃度比が慢性腎不全のレベルまで低下することが明らかになったことから、血中カリウム値に加えてこれらの測定が偽アルドステロン症の発症予測に有用である可能性が示唆された。今後この方法を多くの事例に適用し、その有用性を検証していきたい。

引用文献

- 1) 山田安彦, 伊賀立二, 薬と食・西洋薬と漢方薬の相互作用—薬と食事—新医薬品の体内動態に及ぼす食事の影響, 薬局, **52**, 1021-1025 (2001)
- 2) 森本靖彦, 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, 和漢医薬学会誌, **8**, 1-22 (1991)
- 3) C. Monder, P.M. Stewart, V. Lakshmi, R. Valentino, D. Burt, C.R. Edwards, Licorice inhibits corticosteroid 11 beta-dehydrogenase of rat kidney and liver. *in vivo* and *in vitro* studies, *Endocrinology*, **125**, 1046-1053 (1989).

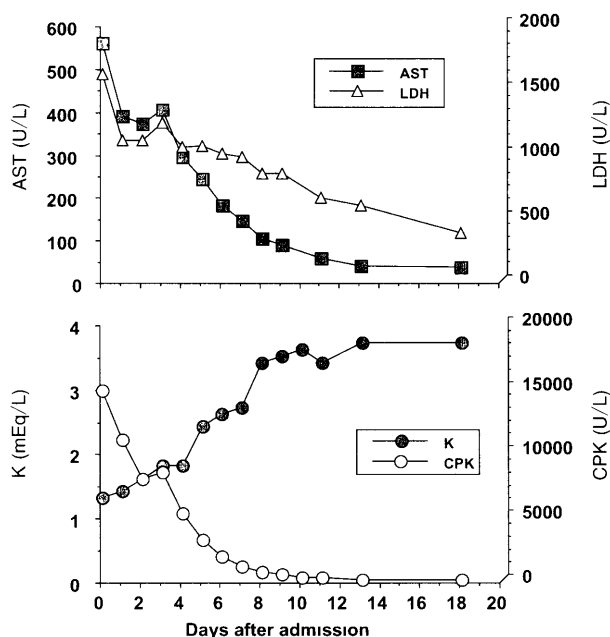


Fig. 1. Improvement of CPK, Serum Potassium and Liver Function (AST and LDH) in a Patient with Rhabdomyolysis Induced by Shakuyaku-kanzo-To

Table 2. Serum Concentration of Cortisone and Cortisol and the Cortisone/Cortisol Ratio in the Present Case.

	Serum concentration ng/mL		Cortisone/Cortisol ratio
	Cortisone	Cortisol	
Present case	14.0	156.0	0.09
Reference value mean (SD)*			
Healthy subjects	26.2 (8.4)	110.2 (46.8)	0.25 (0.08)
Diabetes mellitus	20.9 (8.0)	109.2 (15.8)	0.20 (0.06)
Chronic renal failure	7.9 (2.8)	95.5 (29.8)	0.09 (0.03)

* Homma et al *Metabolism*, **50**, 801-804 (2001)

- 4) S. Shibata, A drug over the millennia : pharmacognosy, chemistry, and pharmacology of licorice, *Yakugaku Zasshi*, **120**, 849-862 (2000).
- 5) J.M. Brown-Thomas, R.G. Christensen, R. Rieger, W. Malone, W.E. May, Determination of glycyrrhetic acid in human plasma by high-performance liquid chromatography, *J Chromatogr.*, **568**, 232-238 (1991)
- 6) B.C. McWhinney, G Ward, P.E. Hickman, Improved HPLC method for simultaneous analysis of cortisol, 11-deoxycortisol, prednisolone, methylprednisolone, and dexamethasone in serum and urine, *Clin. Chem.*, **42**, 979-981 (1996)
- 7) M. Homma, A Tanaka, K Hino, H Takamura, T. Hirano, K Oka, M Kanazawa, T. Miwa, Y. Notoya, T. Nitsuma, T. Hayashi, Assessing systemic 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase with serum cortisone/cortisol ratios in healthy subjects and patients with diabetes mellitus and chronic renal failure, *Metabolism*, **50**, 801-804 (2001)
- 8) 赤尾光昭, 服部征雄, 難波恒雄, 小橋恭一, 腸内細菌酵素による生薬成分の代謝と活性化, 和漢医薬学会誌, **9**, 1-13 (1992)
- 9) T. Akao, Differences in the metabolism of glycyrrhizin, glycyrrhetic acid and glycyrrhetic acid monoglucuronide by human intestinal flora, *Biol. Pharm. Bull.*, **23**, 104-107 (2000)
- 10) 堀内学, 加藤直人, 垣内祥宏, 佐藤信一, 本間真人, 赤座英之, 幸田幸直, 漢方製剤の臨床試験概要書として用いるインタビューフォームの現状, 臨床薬理, **33**, 49-50 (2002)
- 11) K Terasawa, M Bandoh, H. Tosa, J. Hirate, Disposition of glycyrrhetic acid and its glycosides in healthy subjects and patients with pseudoaldosteronism, *J Pharmacobio-dyn*, **9**, 95-100 (1986).