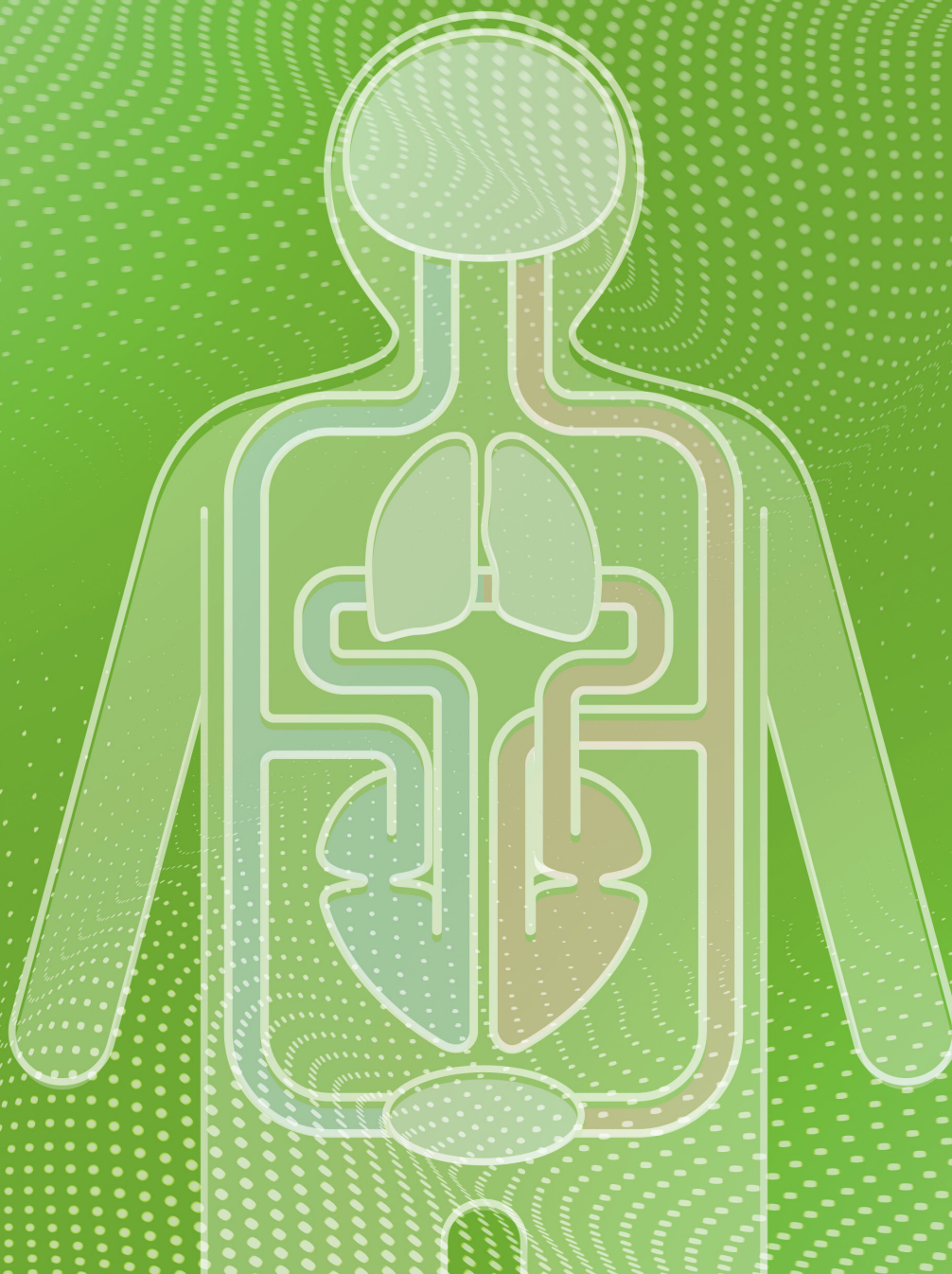


漢方薬の主要な副作用

# 偽アルドステロン症

監修：吉野 鉄大 先生

(慶應義塾大学医学部漢方医学センター 特任講師)



# 偽アルドステロン症

## 目 次

監修：吉野 鉄大先生  
(慶應義塾大学医学部漢方医学センター 特任講師)

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| ■疾患概念                                | 1 |
| ■発生機序                                | 1 |
| ■一般的な症状                              | 2 |
| ■偽アルドステロン症から派生する症状                   | 2 |
| ■治療方針                                | 3 |
| ■早期発見のポイント・注意すべき患者背景                 | 3 |
| ■症例経過                                | 4 |
| ■重大な副作用として「偽アルドステロン症」の注意喚起がされている当社製品 | 5 |

## 当社における安全性情報収集(GVP)データからの 偽アルドステロン症(低カリウム血症を含む)の集計結果

|                     |   |
|---------------------|---|
| 偽アルドステロン症の投与期間別集計結果 | 7 |
| 漢方薬別の偽アルドステロン症発生件数  | 7 |
| 偽アルドステロン症の年齢別発生件数   | 8 |
| 偽アルドステロン症の男女別発生件数   | 8 |
| 偽アルドステロン症の転帰(治療結果)  | 8 |

## 偽アルドステロン症

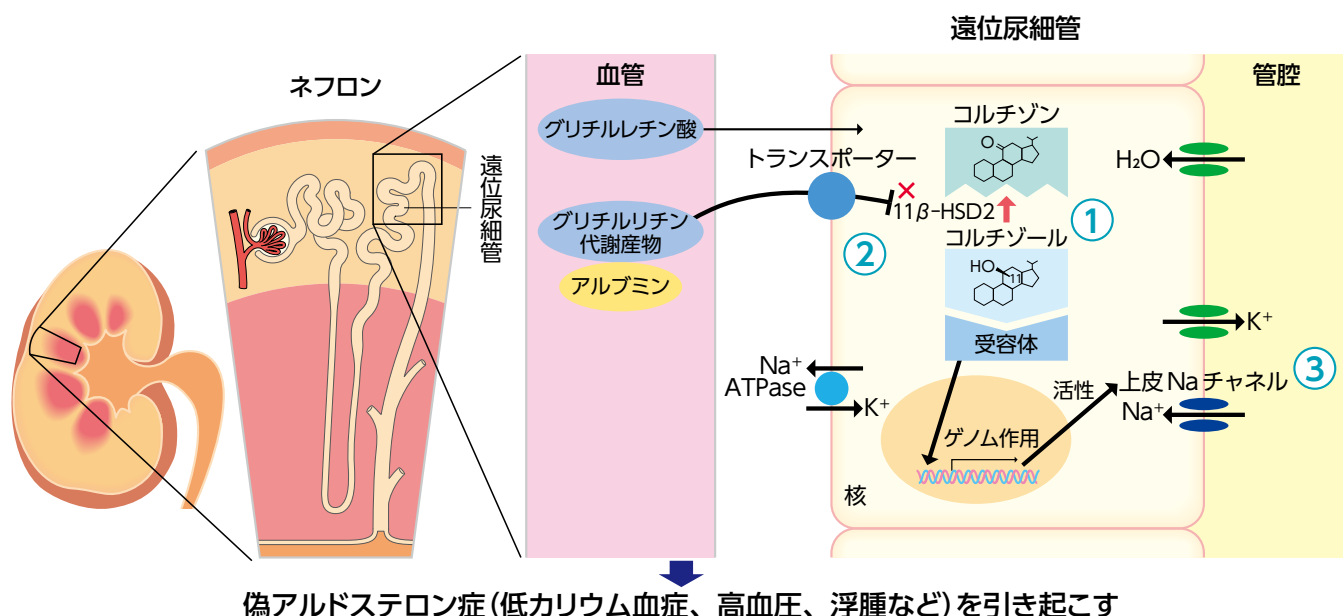
### 疾患概念

偽アルドステロン症は、低レニン性高血圧、低カリウム血症、代謝性アルカローシス、低カリウム血性ミオパチーなどの原発性アルドステロン症様の症状が出現するものの、むしろ血漿アルドステロン濃度(PAC)が低下を示す症候群です。

カンゾウ(甘草)を含む漢方薬や、その主要成分であるグリチルリチンを含有する医薬品などを服用したことにより生じることが主な要因ですが、ミネラルコルチコイド作用を有する他の医薬品によるものや、先天性副腎皮質過形成症など遺伝子の異常による疾患、11-デオキシコルチコステロン産生腫瘍などを含めることもあります。

医薬品の副作用としての偽アルドステロン症は、医薬品の服用に伴い、低レニン性低アルドステロン血症とともに血圧上昇や血清カリウム低下が生じ、これらが原因医薬品の中止により正常化した場合に診断されます<sup>1)</sup>。

### 発生機序



- ①コルチゾールは、グルココルチコイド受容体に加え、アルドステロンと同程度の親和性でミネラルコルチコイド受容体(MR)にも結合します。腎尿細管などのアルドステロン標的臓器では11β-hydroxysteroid dehydrogenase(HSD)2が発現し、正常でアルドステロンよりも圧倒的に高濃度で存在するコルチゾールを、MRに結合しないコルチゾンに変換することで、MRへの結合を防いでいます。
- ②カンゾウに含まれるグリチルリチンの代謝物(グリチルレチン酸など)は11β-HSD2の活性を抑制し、コルチゾンに変換されなくなったコルチゾールがMRを介して、ミネラルコルチコイド作用を発揮することにより生じることが明らかになっています<sup>1)</sup>。なお、11β-HSD2の活性を抑制するグリチルリチンの代謝物はこれまでいくつか探索的に見出されておりますが、それら化合物の偽アルドステロン症との関連性については不明確な点もあり、現在研究が進められております。
- ③ミネラルコルチコイド作用では、MRより転写促進される一連のゲノム作用で管腔側の上皮Naチャンネルの活性化、Naと水分子の再吸収と、同時にKの排泄が促進されます。上皮細胞内のNaが過剰となり、またKが不足するので、血管側のNa-K ATPaseの作用によりNaが血管へ、Kが血管から上皮細胞内へそれぞれ移動します。こういった一連の作用により、K排泄の結果が低カリウム血症、Naと水の再吸収が高血圧と浮腫を引き起こします<sup>2,3)</sup>。

## 偽アルドステロン症

### 一般的な症状

偽アルドステロン症は、低レニン性高血圧、低カリウム血症、代謝性アルカローシス、低カリウム血性ミオパチーなどの原発性アルドステロン症様の症状・所見を示します<sup>1)</sup>。

#### 自覚的症状

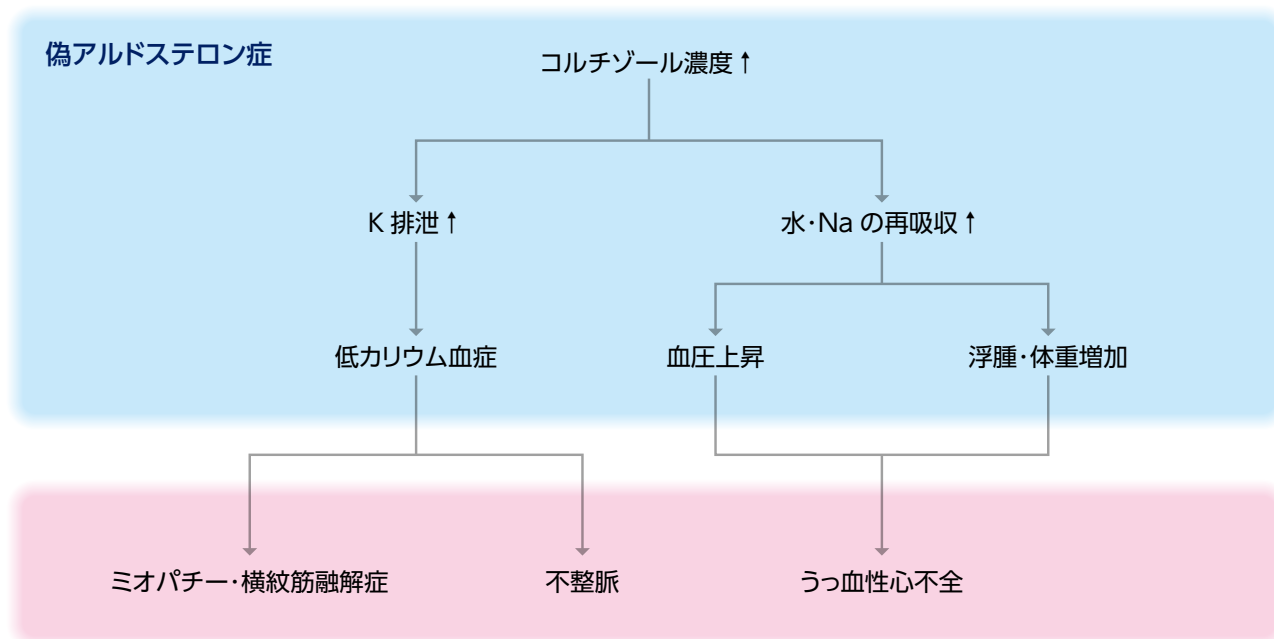
四肢の脱力・筋肉痛・痙攣(こむら返り)、全身倦怠感、浮腫、動悸などを生じ、重症化すると、起立・歩行困難、四肢麻痺発作、意識消失を発症する場合があります。横紋筋融解を生じた場合、赤褐色の尿が認められます。

#### 他覚的症状(所見)

低カリウム血症、血圧上昇、浮腫、体重増加、起立性低血圧、不整脈、心電図異常(T波平低化、U波出現、ST低下、低電位)など<sup>1)</sup>がみられることがあります。

### 偽アルドステロン症から派生する症状

偽アルドステロン症から、ミオパチー、横紋筋融解症、不整脈、うっ血性心不全などが生じることがあります。



電解質代謝異常(低カリウム血症)によるミオパチーでは、骨格筋由来のクレアチンキナーゼ(CPK)値の上昇がみられます。主な症状としては、筋肉痛・しびれが認められます。また、低カリウム血症が遷延化すると、細胞膜が破綻し、筋線維の壊死が広範囲に生じることで横紋筋融解症をきたします。横紋筋融解症では、細胞膜の興奮性が変化することによる周期性四肢麻痺、筋肉痛・高CPK血症・赤褐色の尿が認められます。これらの疾患による筋力低下の進行により歩行困難、さらには起立不能となり、入院となる例も多くみられるので、ご注意ください<sup>1,4,5)</sup>。

低カリウム血症が著明になると、心伝導系および心収縮力が影響され、不整脈が生じやすくなり、心機能低下をきたします。また、血圧上昇や浮腫による体液量の増加によりうっ血性心不全に至ることがあります。

## 偽アルドステロン症

### 治療方針

#### 1. 推定原因漢方薬の服用を中止することが第一です。

カンゾウを原因とするものでは、カンゾウ含有物の摂取中止後、数週間の経過で臨床症状の消失と血清カリウムの上昇が多くみられます<sup>1)</sup>。

#### 2. 原因薬の中止でも回復が遷延する場合は、カリウム製剤、抗アルドステロン薬(スピロノラクトン)を投与します。

#### 3. 緊急時には、カリウム製剤の点滴を行うこともあります。

点滴内カリウムの濃度は40mEq/L以下にし、最大投与速度は20mEq/時以内にとどめ、1日カリウム投与量も100mEq以下にするべきです。これらの濃度や総投与量を上回る投与が必要な場合は、集中治療室などモニタリングが十分できる体制で投与を行うことが必要です<sup>6)</sup>。

### 早期発見のポイント・注意すべき患者背景

一般的に、高齢者や、体表面積が小さい人(低身長、低体重)ではカンゾウによる偽アルドステロン症が特に生じやすいことが判明しています。

また、近年の研究により、低アルブミン血症、便秘症なども偽アルドステロン症を引き起こす要因として考えられています<sup>2)</sup>。

#### • 併用薬に注意をしてください。

チアジド系降圧利尿薬やループ利尿薬の投与、インスリンが投与されている場合には、低カリウム血症を生じやすく、重篤化しやすいので注意が必要です。また、副腎皮質ステロイド、甲状腺ホルモン薬なども低カリウム血症を惹起しうるので、併用されている場合には慎重な経過観察をお願いします。

#### • 初期症状を見逃さないでください。

初期症状では、血圧上昇、下腿浮腫が多くみられます。その他、手足のしびれ、つっぱり感、こわばりなど徐々に進行する四肢の脱力・筋力低下がみられます。

#### • 定期的な血液検査、心電図測定の実施をお願いします。

投与開始時、あるいは投与量変更時は1か月以内、維持期でも3～6か月に1回の、定期的な血清カリウム値のチェックや心電図測定をお願いします。

#### • 薬剤投与後、約40%が、3か月以内に発症しています。

原因薬剤を使用開始後10日以内の早期に発症したものから、数年以上の使用の後に発症したものまであり、使用期間と発症との間に一定の傾向は認められていません。ただし、3か月以内に発症したものが約40%を占めています<sup>1)</sup>。

## 偽アルドステロン症

## 症例経過 (社内資料より)

【70代、男性】 合併症：高脂血症、高血圧症、糖尿病、前立腺肥大症、うつ病、不眠症、パーキンソン病

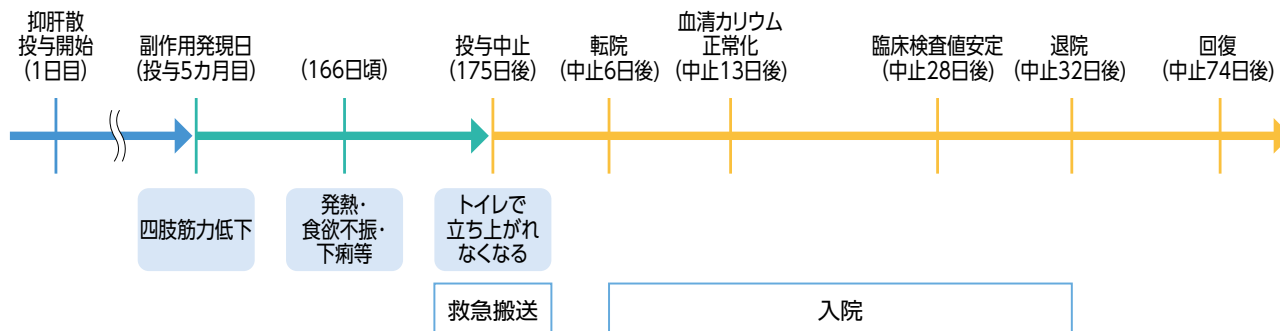
抑肝散

併用薬※

※レボドパ・カルビドパ水和物、アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物、アゾセミド、塩酸セルトラリン、フルニトラゼパム、デュタステリド、アログリプチン安息香酸塩、メトホルミン塩酸塩、ナフトピジル、コハク酸ソリフェナシン

併用薬：プロチゾラム

併用薬：ドネペジル塩酸塩



投与開始日 BPSDに対し、本剤投与開始。

投与約5ヵ月 徐々に四肢筋力の低下あり。

投与166日頃 発熱、食欲不振、下痢等出現

投与175日 (投与中止日) トイレで急に立ち上がれなくなり近医受診、救急搬送される。低カリウム血症：1.9mEq/L、高CPK血症：10,492IU/L、本剤および併用薬(ドネペジル塩酸塩、プロチゾラム以外)の投与中止。塩化カリウム内服、3号液輸液開始。筋力低下、食欲不振徐々に改善。

中止6日後 転院。血清カリウム値：1.9mEq/L、CPK 8,464IU/L。低レニン活性、低アルドステロン、代謝性アルカローシスを認め、本剤による偽性アルドステロン症と診断し、治療開始。プロチゾラム中止。

中止7日後 塩化カリウム600mg2錠、スピロノラクトン25mg1錠 内服開始。

中止8日後 塩化カリウム600mg4錠に増量。

中止13日後 血清カリウム値正常化、食欲不振改善。

中止28日後 臨床検査値安定、筋力低下改善。

中止32日後 退院

中止74日後 回復

## 臨床検査値

|                                        | 中止6日後   | 中止13日後 | 中止28日後 | 中止74日後 |
|----------------------------------------|---------|--------|--------|--------|
| K (mEq/L)                              | 1.9     | 3.8    | 4.1    | 4.2    |
| Na (mEq/L)                             | 139     | 140    | 140    | 144    |
| Cl (mEq/L)                             | 92      | 106    | 105    | 110    |
| Ca (mg/dL)                             | 5.4     | 6.6    | 8.3    | 8.1    |
| Alb (g/dL)                             | 3.0     | 2.8    | 2.9    | 2.5    |
| CPK (IU/L)                             | 8,464   | 688    | 46     | 170    |
| 血中ミオグロビン (ng/mL)                       | 1,600   | —      | 49     | —      |
| 尿中ミオグロビン (ng/mL)                       | 3,000以上 | —      | 10以下   | —      |
| クレアチニン (mg/dL)                         | 1.03    | 1.00   | 1.21   | 1.27   |
| 血清アルドステロン (pg/mL)                      | 16.5    | —      | 55.5   | —      |
| レニン活性 (ng/mL/h)                        | 0.2     | —      | 0.1以下  | —      |
| pH                                     | 7.649   | —      | —      | —      |
| PaO <sub>2</sub> (mmHg)                | 133     | —      | —      | —      |
| PaCO <sub>2</sub> (mmHg)               | 32      | —      | —      | —      |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L) | 36.7    | —      | —      | —      |

## 偽アルドステロン症

重大な副作用として「偽アルドステロン症」の注意喚起がされている当社製品

甘草含有量：6.0g

TJ-68 ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒 (医療用)

甘草含有量：5.0g

TJ-72 ツムラ甘麦大棗湯エキス顆粒 (医療用)

甘草含有量：3.0g

TJ-19 ツムラ小青竜湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-82 ツムラ桂枝人参湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-32 ツムラ人参湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-120 ツムラ黄連湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-56 ツムラ五淋散エキス顆粒 (医療用)

TJ-122 ツムラ排膿散及湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-64 ツムラ炙甘草湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-138 ツムラ桔梗湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-77 ツムラ芍帰膠艾湯エキス顆粒 (医療用)

甘草含有量：2.5g

TJ-14 ツムラ半夏瀉心湯エキス顆粒 (医療用)

甘草含有量：2.0g

TJ-1 ツムラ葛根湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-62 ツムラ防風通聖散エキス顆粒 (医療用)

TJ-2 ツムラ葛根湯加川芎辛夷エキス顆粒 (医療用)

TJ-78 ツムラ麻杏薤甘湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-3 ツムラ乙字湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-84 ツムラ大黄甘草湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-9 ツムラ小柴胡湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-85 ツムラ神秘湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-10 ツムラ柴胡桂枝湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-95 ツムラ五虎湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-11 ツムラ柴胡桂枝乾姜湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-96 ツムラ柴朴湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-18 ツムラ桂枝加朮附湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-98 ツムラ黄耆建中湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-26 ツムラ桂枝加竜骨牡蛎湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-99 ツムラ小建中湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-28 ツムラ越婢加朮湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-105 ツムラ通導散エキス顆粒 (医療用)

TJ-29 ツムラ麦門冬湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-106 ツムラ温経湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-34 ツムラ白虎加人参湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-109 ツムラ小柴胡湯加桔梗石膏エキス顆粒 (医療用)

TJ-38 ツムラ当帰四逆加呉茱萸生姜湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-114 ツムラ柴苓湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-39 ツムラ苓桂朮甘湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-118 ツムラ苓姜朮甘湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-45 ツムラ桂枝湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-119 ツムラ苓甘姜味辛夏仁湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-52 ツムラ薤苡仁湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-123 ツムラ当帰建中湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-55 ツムラ麻杏甘石湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-134 ツムラ桂枝加芍薬大黄湯エキス顆粒 (医療用)

TJ-60 ツムラ桂枝加芍薬湯エキス顆粒 (医療用)

## 偽アルドステロン症

## 甘草含有量：1.5g

|       |                     |        |                        |
|-------|---------------------|--------|------------------------|
| TJ-20 | ツムラ防已黄耆湯エキス顆粒 (医療用) | TJ-73  | ツムラ柴陷湯エキス顆粒 (医療用)      |
| TJ-24 | ツムラ加味逍遙散エキス顆粒 (医療用) | TJ-80  | ツムラ柴胡清肝湯エキス顆粒 (医療用)    |
| TJ-27 | ツムラ麻黄湯エキス顆粒 (医療用)   | TJ-83  | ツムラ抑肝散加陳皮半夏エキス顆粒 (医療用) |
| TJ-35 | ツムラ四逆散エキス顆粒 (医療用)   | TJ-89  | ツムラ治打撲一方エキス顆粒 (医療用)    |
| TJ-41 | ツムラ補中益気湯エキス顆粒 (医療用) | TJ-93  | ツムラ滋陰降火湯エキス顆粒 (医療用)    |
| TJ-48 | ツムラ十全大補湯エキス顆粒 (医療用) | TJ-97  | ツムラ大防風湯エキス顆粒 (医療用)     |
| TJ-51 | ツムラ潤腸湯エキス顆粒 (医療用)   | TJ-101 | ツムラ升麻葛根湯エキス顆粒 (医療用)    |
| TJ-54 | ツムラ抑肝散エキス顆粒 (医療用)   | TJ-110 | ツムラ立効散エキス顆粒 (医療用)      |
| TJ-61 | ツムラ桃核承気湯エキス顆粒 (医療用) | TJ-111 | ツムラ清心蓮子飲エキス顆粒 (医療用)    |
| TJ-70 | ツムラ香蘇散エキス顆粒 (医療用)   | TJ-124 | ツムラ川芎茶調散エキス顆粒 (医療用)    |

## 甘草含有量：1.0g

|       |                     |        |                     |
|-------|---------------------|--------|---------------------|
| TJ-5  | ツムラ安中散エキス顆粒 (医療用)   | TJ-76  | ツムラ竜胆瀉肝湯エキス顆粒 (医療用) |
| TJ-6  | ツムラ十味敗毒湯エキス顆粒 (医療用) | TJ-79  | ツムラ平胃散エキス顆粒 (医療用)   |
| TJ-22 | ツムラ消風散エキス顆粒 (医療用)   | TJ-81  | ツムラ二陳湯エキス顆粒 (医療用)   |
| TJ-43 | ツムラ六君子湯エキス顆粒 (医療用)  | TJ-86  | ツムラ当帰飲子エキス顆粒 (医療用)  |
| TJ-47 | ツムラ釣藤散エキス顆粒 (医療用)   | TJ-88  | ツムラ二朮湯エキス顆粒 (医療用)   |
| TJ-50 | ツムラ荊芥連翹湯エキス顆粒 (医療用) | TJ-90  | ツムラ清肺湯エキス顆粒 (医療用)   |
| TJ-53 | ツムラ疎経活血湯エキス顆粒 (医療用) | TJ-91  | ツムラ竹茹温胆湯エキス顆粒 (医療用) |
| TJ-58 | ツムラ清上防風湯エキス顆粒 (医療用) | TJ-92  | ツムラ滋陰至宝湯エキス顆粒 (医療用) |
| TJ-59 | ツムラ治頭瘡一方エキス顆粒 (医療用) | TJ-102 | ツムラ当帰湯エキス顆粒 (医療用)   |
| TJ-63 | ツムラ五積散エキス顆粒 (医療用)   | TJ-103 | ツムラ酸棗仁湯エキス顆粒 (医療用)  |
| TJ-65 | ツムラ帰脾湯エキス顆粒 (医療用)   | TJ-108 | ツムラ人參養栄湯エキス顆粒 (医療用) |
| TJ-66 | ツムラ参蘇飲エキス顆粒 (医療用)   | TJ-115 | ツムラ胃苓湯エキス顆粒 (医療用)   |
| TJ-67 | ツムラ女神散エキス顆粒 (医療用)   | TJ-128 | ツムラ啓脾湯エキス顆粒 (医療用)   |
| TJ-74 | ツムラ調胃承気湯エキス顆粒 (医療用) | TJ-136 | ツムラ清暑益気湯エキス顆粒 (医療用) |
| TJ-75 | ツムラ四君子湯エキス顆粒 (医療用)  | TJ-137 | ツムラ加味帰脾湯エキス顆粒 (医療用) |

なお、上記以外の漢方製剤でも起こることがあります。

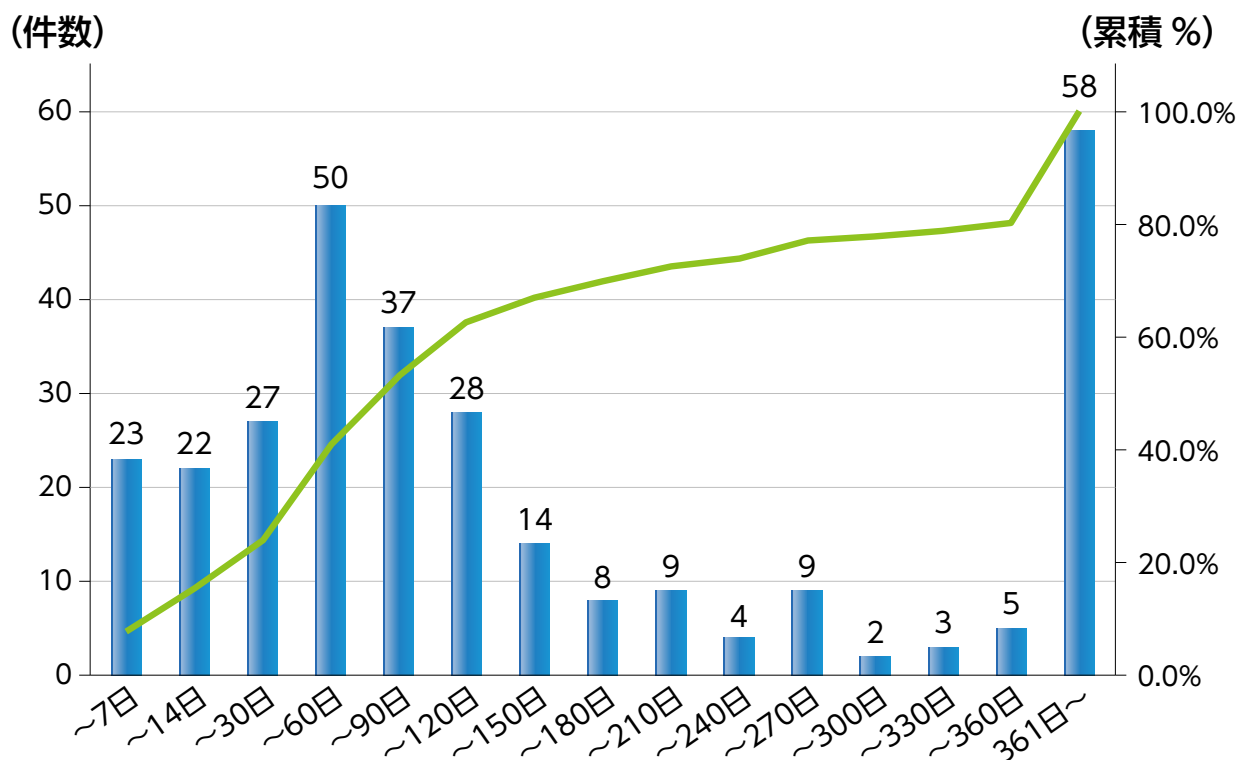
## 参考資料

- 1) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 偽アルドステロン症. 令和4年2月.
- 2) Yoshino, T. et al. Front Nutr. 2021, doi:10.3389/fnut.2021.719197.
- 3) 吉野鉄大. medicina. 2021, 58 (8), p.1252-1257.
- 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防止と治療. 日本生薬製剤協会.
- 5) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症. 平成18年11月.
- 6) 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. 平成30年6月.

# 当社における安全性情報収集(GVP)データからの 偽アルドステロン症(低カリウム血症を含む)の集計結果

## ■偽アルドステロン症の投与期間別集計結果

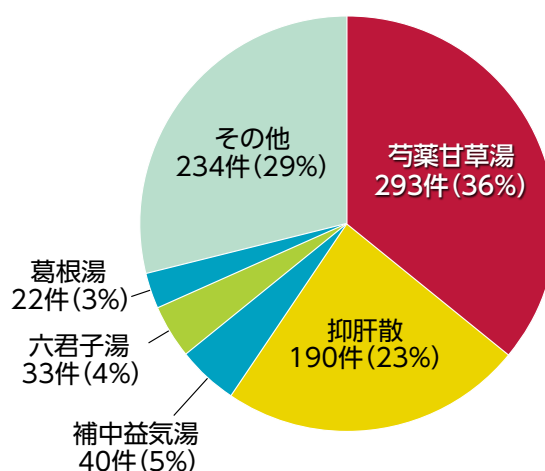
当社における収集情報では、原因処方投与開始3か月以内に発症した症例が全体の約50%を占めていました。



※2004年~2024年9月に医療機関等から報告された重篤な偽アルドステロン症のうち、投与期間不明の症例を除く(2025年1月31日現在: 299件)

## ■漢方薬別の偽アルドステロン症発生件数

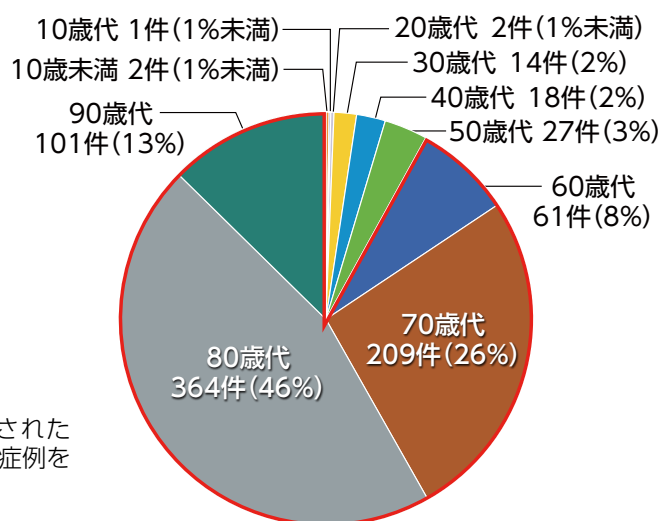
当社における収集情報では、芍薬甘草湯、抑肝散による偽アルドステロン症症例が全体の約60%を占めていました。



※2004年~2024年9月に医療機関等から報告された重篤な偽アルドステロン症 (2025年1月31日現在: 812件)

## ■偽アルドステロン症の年齢別発生件数

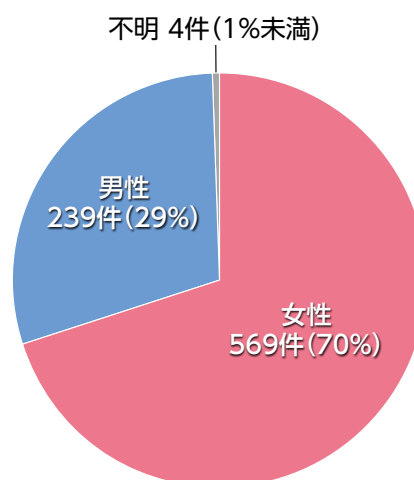
当社において医療機関等から報告された偽アルドステロン症の年齢別集計結果では、全体の約90%を60歳以上が占めていました。



※2004年～2024年9月に医療機関等から報告された重篤な偽アルドステロン症のうち、年齢不明の症例を除く  
(2025年1月31日現在: 799件)

## ■偽アルドステロン症の男女別発生件数

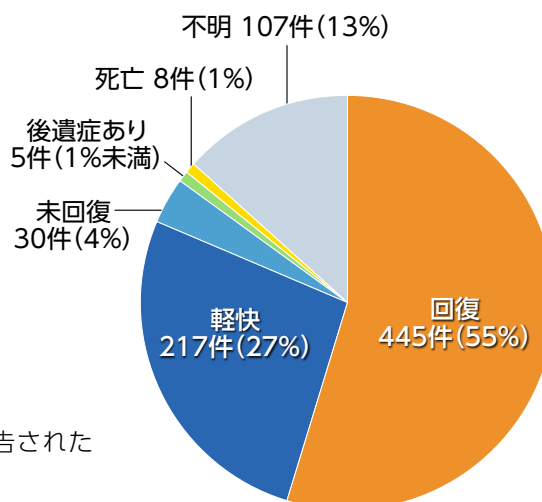
当社における収集情報では、女性が全体の約70%を占めていました。



※2004年～2024年9月に医療機関等から報告された重篤な偽アルドステロン症  
(2025年1月31日現在: 812件)

## ■偽アルドステロン症の転帰(治療結果)

当社における収集情報では、治療や薬剤の中止により回復または軽快した症例が全体の約80%を占めていました



※2004年～2024年9月に医療機関等から報告された重篤な偽アルドステロン症  
(2025年1月31日現在: 812件)

