

カルシウム拮抗薬内服患者の浮腫発現状況と浮腫発現関連因子の検討  
—保険薬局における薬剤服用歴の分析—

中村宏洋<sup>1</sup>, 甲斐絢子<sup>2</sup>, 小原道子<sup>3</sup>, 林 秀樹<sup>2,3,4</sup>, 杉山 正<sup>\*2,3,4</sup>

**Incidence of Calcium Channel Blocker-Induced Edema in Elderly Patients  
and Analysis of Risk Factors of CCB-Induced Edema  
- Analysis of Drug History Notebook in Community Pharmacy-**

Koyo Nakamura<sup>1</sup>, Junko Kai<sup>2</sup>, Michiko Obara<sup>3</sup>, Hideki Hayashi<sup>2,3,4</sup>,  
and Tadashi Sugiyama<sup>\*2,3,4</sup>

In elderly patients with hypertension, calcium channel blockers (CCBs) are one of the first-choice drugs. Edema is a common adverse effect of CCBs, but there are no reports of the increasing incidence of CCB-induced edema in elderly patients and the risk factors of CCB-induced edema. Therefore, we investigated the incidence of CCB-induced edema and compared elderly patients (>65 years old) with non-elderly patients (<65 years old) by analysis of drug history notebook in community pharmacy. We found that, the incidence rates of CCB-induced edema were 18.4% and 7.9% in elderly and non-elderly patients, respectively ( $P < 0.01$ ). Next, we retrospectively analyzed the risk factors of CCB-induced edema and calculated the cut-off value. Age and sex were found to be the risk factors of CCB-induced edema, and the cut-off value of age was 73 years. Administration of CCB to elderly patients and women must be considered with caution because of the risk of CCB-induced edema.

**Key words:** calcium channel blocker, edema, elderly patients

Received May 22, 2020; Accepted July 16, 2020

---

<sup>1</sup> Koyo Nakamura 中ノ丸薬局

<sup>2</sup> Junko Kai, Hideki Hayashi, Tadashi Sugiyama 岐阜薬科大学在宅チーム医療薬学寄附講座

<sup>3</sup> Michiko Obara, Hideki Hayashi, Tadashi Sugiyama 岐阜薬科大学地域医療薬学寄附講座

<sup>4</sup> Hideki Hayashi, Tadashi Sugiyama 岐阜薬科大学実践社会薬学研究室

\* 連絡先: 杉山正

〒501-1196 岐阜県岐阜市大学西 1-25-4

TEL : 058-230-8100 FAX : 058-230-8106 E-mail : tsugi@gifu-pu.ac.jp

## 1. 緒言

高齢者では、若年者に比べて薬物有害事象の発生が多い。高齢者の疾患・病態上の特徴の多くが薬物有害事象につながるが、薬物動態の加齢変化に基づく薬物感受性の増大と服用薬剤数の増加が有害事象増加の大きな要因となっている<sup>1)</sup>。急性期病院の入院患者においては、加齢とともに薬物有害事象発現率は増加し<sup>2)</sup>、外来患者のうち、高齢者における薬物有害事象発現率は年間10%以上になるとされている<sup>3)</sup>。

カルシウム拮抗薬 (calcium channel blocker, CCB) は、高血圧患者に対し幅広く使用されており、高齢者においても積極的適応がない場合の降圧薬治療の第一選択薬の1つとなっている<sup>4)</sup>。その代表的な副作用に浮腫があり、CCBと浮腫発現に関する報告がなされている<sup>5,6)</sup>。また、CCBによる浮腫発生の機序は、細動脈拡張による毛細血管圧亢進に伴う滲出液の増加が原因の一因と考えられている<sup>6)</sup>。CCB投与における浮腫の頻度が高齢者で増加することを示す明らかなエビデンスや危険因子に関する報告はない。また、保険薬局と医療機関における医薬品の副作用に関する情報共有は十分ではなく、課題が多いとされており、保険薬局からの副作用に関する報告は薬物治療の安全性確保に寄与する可能性が示唆されている<sup>7,8)</sup>。

本研究では、保険薬局における薬剤服用歴 (薬歴) を基に、CCB内服中患者の浮腫発現率を高齢者と非高齢者とで比較し、またCCB内服中の浮腫発現の関連因子の検討を行った。

## 2. 方法

1. 高齢者と非高齢者における浮腫発現率の比較  
対象患者において、65歳以上を高齢者と定

義し、高齢者と非高齢者の浮腫発現率の比較を行った。

2. CCB投与患者における浮腫発現関連因子の解析

2017年1月から2017年12月までの期間に中ノ丸薬局に来局した患者のうち、CCBの投与及び浮腫発現有無の確認がなされた患者を対象とし、年齢、性別、使用薬剤、CCBの高用量投与の有無、アンギオテンシンII受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker, ARB) またはアンギオテンシン変換酵素阻害薬 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) 併用の有無、利尿剤併用の有無、心不全の有無、浮腫発現の有無を薬歴より後ろ向きに調査した。浮腫発現の有無に関しては、対象期間内に薬剤師から患者へ口頭で浮腫の有無を確認し、患者側から浮腫があると回答された症例を浮腫があるとみなし、その旨を薬歴に記載した。また、CCBの高用量とは添付文書記載の標準用量を超えたものとした。本研究の主要調査項目は浮腫発現の有無とし、各調査項目と浮腫発現の有無の関連性を検討し、CCB投与患者における浮腫発現の関連因子の解析を行った。なお、本研究において除外基準は設けていない。

3. カットオフ値の算出

多変量ロジスティック回帰分析において有意となった因子に対して、臨床的な危険値を予測するための最適なカットオフ値を receiver operating characteristic (ROC) 曲線から算出した。ROC曲線は縦軸に感度、横軸に偽陽性率 (1-特異度) をとって抽出し、座標 (0, 1) より最も近い点をカットオフ値とした。

4. 統計解析

高齢者と非高齢者の浮腫発現率の比較に関する解析には Fisher's exact test を行った。

浮腫発現関連因子の解析には浮腫の有無を従属変数とし、方法2の項に記載した調査項目

を独立変数として単変量解析を行った。単変量解析において  $P < 0.2$  であった独立変数を選択し、ステップワイズ法による多変量ロジスティック回帰分析を行った。有意水準は  $P < 0.05$  とし、すべての統計解析には EZR を使用した<sup>9)</sup>。

### 5. 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、鹿児島県薬剤師会倫理審査委員会の承認（鹿児島薬倫理第1901号）を得て実施した。

## 3. 結果

### 1. 高齢者と非高齢者における浮腫発現率

高齢者と非高齢者の浮腫発現率はそれぞれ 18.4% (55/298) と 7.9% (11/139) であり、高齢者における浮腫発現率が有意に高かった ( $P < 0.01$ ) (図 1)。

### 2. 浮腫発現関連因子の解析

対象患者は 437 名であり、そのうち浮腫が発現した患者は 66 名、浮腫が発現しなかった患者は 371 名であった。浮腫発現の有無を従属変数として行った単変量解析の結果を表 1 に示す。 $P < 0.2$  に該当した関連因子は、年齢、性別、CCB の高用量投与の有無、ニフェジピン投与の有無、ARB または ACEI 併用の有無、利尿

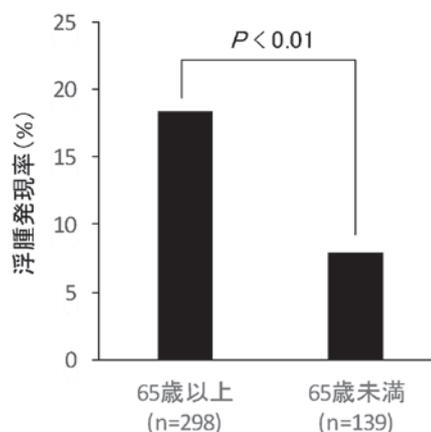


図 1 Incidence of edema related CCB in elderly and non-elderly patients

表 1 Univariate analysis about edema related CCB

	浮腫発現なし	浮腫発現あり	P
人数	371	66	
年齢	69.1 ± 11.4	74.7 ± 10.3	< 0.01 <sup>a)</sup>
性別 女性/男性	184/187	41/25	0.06 <sup>b)</sup>
CCB の高用量投与	67/344	19/47	0.06 <sup>b)</sup>
CCB の種類			
アムロジピン	325	58	1.00 <sup>b)</sup>
ニフェジピン	22	10	0.01 <sup>b)</sup>
シルニジピン	13	0	0.23 <sup>b)</sup>
アゼルニジピン	7	0	0.60 <sup>b)</sup>
ベニジピン	6	1	1.00 <sup>b)</sup>
ARB または ACEI の併用	196	44	0.04 <sup>b)</sup>
利尿剤の併用	18	11	< 0.01 <sup>b)</sup>
心不全	1	3	0.02 <sup>b)</sup>

a) Mann-Whitny U-test

b) Fisher's exact test

表 2 Multivariate logistic regression about edema related CCB

	オッズ比	95%信頼区間	P
年齢	1.04	1.01-1.07	< 0.01
性別 女性/男性	0.54	0.30-0.98	0.04
CCB の高用量投与	1.87	0.93-3.72	0.08
ニフェジピン投与	1.73	0.69-4.35	0.24
ARB または ACEI の併用	1.73	0.96-3.20	0.07
利尿剤の併用	2.24	0.84-5.93	0.11
心不全	11.7	0.91-150.0	0.06

剤併用の有無，心不全の有無の 7 項目であった。該当した 7 つの関連因子により多変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果，独立した有意な関連因子として年齢〔オッズ比 (OR) 1.04，95%信頼区間 (C.I.) 1.01-1.07， $P < 0.01$ 〕，性別〔オッズ比 (OR) 0.54，95%信頼区間 (C.I.) 0.30-0.98， $P = 0.04$ 〕が抽出された (表 2)。

### 3. ROC 曲線によるカットオフ値の算出

浮腫発現の有無を予測するための年齢のカットオフ値は，ROC 曲線から 73 歳と算出された (図 2)。このときの感度は 68.2%，特異度は 60.9%であった。また，ROC 曲線下面積は 0.649 であった。

## 4. 考 察

わが国では高齢化が進んでおり，過去の高齢化の状況及び今後の高齢化の推移については，平成 28 年版厚生労働白書—人口高齢化を乗り越える社会モデルを考える— (<https://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/16/dl/all.pdf>,2019/08/01) として一般公開されており，1950 年時点で 5%に満たなかった高齢化率 (65 歳以上人口割合)は，1985 年には 10.3%，2005 年には 20.2%と急速に上昇し，2015 年は 26.7%と年々上昇しており，2060 年まで一貫して高齢化率は上昇していくことが見込まれている。2060 年時点では約 2.5 人に 1 人が 65 歳

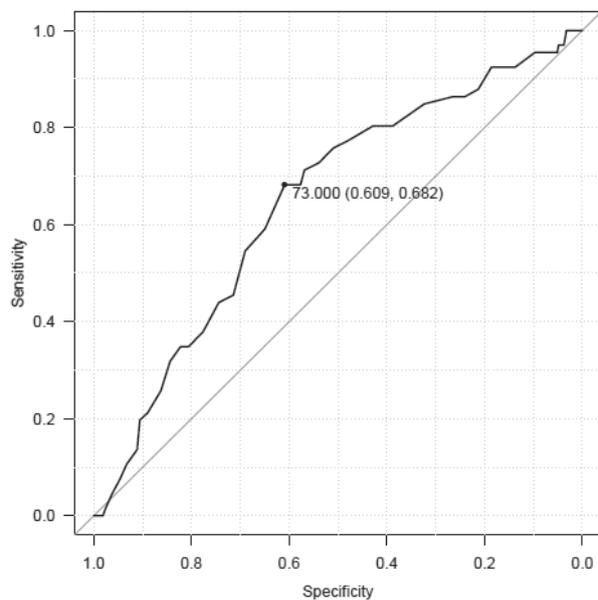


図 2 ROC curve for age and edema related CCB

以上の高齢者となる見込みである。また，高齢者は非高齢者に比べ薬物有害事象の出現率が高く，高齢者という special population における医薬品の安全性に関する情報の集積は重要な取り組みであると考えられる。これまで CCB 投与における浮腫の頻度が高齢者で増加することを示す明らかなエビデンスや危険因子の報告はなかった。また，これまでは保険薬局と医療機関における医薬品の副作用に関する情報共有は十分ではなく，課題が多いとされており，保険薬局から医療機関への副作用に関する報告，情報共有を行うことで薬物治療の安全性

確保に薬局薬剤師が貢献できる可能性が示唆されてきた<sup>7,8)</sup>。そこで今回、保険薬局における薬歴を基に、CCB 内服中患者の浮腫発現率を高年齢者と非高年齢者の2群間で比較した。また CCB 内服中の浮腫発現の有無により2群に分け、浮腫発現関連因子の検討を行った。

本研究において、CCB 内服中の浮腫発現率は高年齢者で18.4%、非高年齢者で7.9%であり、浮腫発現率は高年齢者において有意に高かった。また、単変量解析の結果をもとに、多変量ロジスティック回帰分析を行い、年齢、性別が浮腫発現の関連因子に該当した。CCB 内服中患者の浮腫発現に年齢が関係していることが判明したことは新しい発見であった。Messerli らの報告では、男性と比べ女性が血管拡張性浮腫を生じやすいとされており<sup>9)</sup>、本研究においても同様の結果であった。また、Messerli らの他の報告では、アムロジピン5mg、10mg、ニフェジピン30mg、60mgにおける浮腫発現率はそれぞれ5%、24%、5%、15%であり、CCBによる浮腫は用量依存的に増加するとされているが<sup>9)</sup>、本研究の多変量ロジスティック回帰分析の結果において、CCBの高用量投与の有無は浮腫発現関連因子に該当しなかった。Messerli らの報告において、ニフェジピンの投与量が60mgの症例を高用量とみなし、本研究ではニフェジピンの投与量が40mgを超える症例を高用量とみなしており、その差異が本研究結果との相違を生み出した可能性が考えられる。CCBによる浮腫発生の機序は、細動脈拡張による毛細血管圧亢進に伴う滲出液の増加が原因の一因と考えられており<sup>9)</sup>、CCBの中でもN型Caチャンネルへの作用をもつシルニジピンやACEI、ARBは輸出細動脈拡張作用を有するため、CCBによる浮腫の軽減に寄与した報告がある<sup>5,10,11,12)</sup>。Adake らの報告では、アムロジピン及びシルニジピンによる下肢浮腫発現率はそれぞれ

63.3%、6.7%であり、シルニジピンはアムロジピンと比較し、下肢浮腫発現率が有意に少ないとされている<sup>10)</sup>。また、Shetty らの報告では、アムロジピンからシルニジピンへの変更を行うことで下肢浮腫の軽減がみられたとされている<sup>11)</sup>。しかし、本研究の結果からはCCBの種類は浮腫発現の危険因子には該当しなかった。本研究において使用されたCCBの多くはアムロジピンやニフェジピンであり、シルニジピンは13例と少数であったことがその一因となった可能性も考えられる。Makani らの報告では、CCBにレニンアンギオテンシン系阻害薬を併用した場合、CCB単剤に比べ、浮腫の発現率が38%低かったとされている。その中でも、CCBにACEIを併用した場合はCCB単剤に比べ、浮腫の発現率が54%低く、CCBにARBを併用した場合はCCB単剤に比べ、浮腫の発現率を21%低かったとされている<sup>12)</sup>。しかし、本研究の結果からはARBまたはACEIの併用有無は浮腫発現関連因子には該当しなかった。Makani らの報告で解析された臨床試験において用いられたCCBの用量は低用量から高用量と幅広く、また、ARBやACEIの用量については高用量のものが複数含まれていたことが本研究結果との相違を生み出した可能性が考えられる。

本研究ではさらに、臨床的な危険値を予測するためにROC解析を行ったところ、年齢のカットオフ値は73歳であった。73歳以上の高齢者が浮腫発現関連因子であることを示唆するものであり、臨床に活用できる具体的な数値であると考えられる。

保険薬局において臨床検査値の入手が困難な症例が多く、各種検査値を含めた解析を行うことができなかった点、また、浮腫の有無の判定が薬歴からの調査であり、患者の訴えに基づき、医師の確定診断に基づくものではなかった

点, 後ろ向きの調査であった点が今後の検討課題である。

本研究より, CCB 投与における浮腫発現関連因子として, 年齢, 性別を見出し, さらに年齢の臨床的カットオフ値として 73 歳を検出した。CCB 投与患者が高齢者である場合や女性である場合は浮腫発現により注意が必要である。ただし, 本研究は高齢者に対する CCB の投与や女性に対する投与を否定するものではない。本研究結果が高齢者の安全な薬物療法の発展に寄与することを祈念する。

### 謝辞

岐阜薬科大学在宅チーム医療薬学寄附講座は, (株)ゆうホールディングスの寄附金にて支援されている。岐阜薬科大学地域医療薬学寄附講座は, ウエルシア薬局(株)の寄附金にて支援されている。

### 利益相反

開示すべき利益相反はない。

### 引用文献

- 1) 日本老年医学会・日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班, “高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015”, メジカルレビュー社, 東京, 2015, pp.12-16.
- 2) 鳥羽研二, 秋下雅弘, 水野有三, 江頭正人, 金承範, 阿古潤哉, 寺本信嗣, 長瀬隆英, 長野宏一朗, 須藤紀子, 吉栖正雄, 難波吉雄, 松瀬健, 大内尉義, 老年者の薬物療法 薬剤起因性疾患, 日本老年医学会雑誌, 1999; 36: 181-185.
- 3) Rothschild JM, Bates DW, Leape LL, Preventable medical injuries in older patients, *Arch Intern Med*, 2000; 160: 2717-2728.
- 4) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会, 高血圧治療ガイドライン 2019, ライフサイエンス出版, 東京, 2019; pp.139-151.
- 5) Messerli FH, Oparil S, Feng Z, Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension, *Am J Cardiol*, 2000; 86: 1182-1187.
- 6) Messerli FH, Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy, *Am J Hypertens*, 2001; 14: 978-979.
- 7) 上田幹子, 仁木一順, 上田紘子, 大石美奈子, 上島悦子, 口腔機能に着目した医歯薬連携の必要性—口腔領域の副作用に対する保険薬局の役割—, 医療薬学, 2017; 43: 320-327.
- 8) 飯原なおみ, 西尾貴之, 横田ひとみ, 吉岡貴代, 岩本明彦, 小比賀信茂, 小坂信二, 十河八重子, 安西英明, 保険薬局において副作用を疑う症例に対応する際の課題, 医薬品情報学, 2012; 13: 194-198.
- 9) Kanda Y, Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics, *Bone Marrow Transplantation*, 2013; 48: 452-458.
- 10) Adake P, Somashekar HS, Mohammed Rafeeq PK, Umar D, Basheer B, Baroudi K, Comparison of amlodipine with cilnidipine on antihypertensive efficacy and incidence of pedal edema in mild to moderate hypertensive individuals: A prospective study, *J Adv Pharm*

- Technol Res*, 2015; 6: 81-85.
- 11) Shetty R, Vivek G, Naha K, Tumkur A, Raj A, Bairy KL, Excellent tolerance to cilnidipine in hypertensives with amlodipine -induced edema, *N Am J Med Sci*, 2013; 5: 47-50.
- 12) Makani H, Bangalore S, Romero J, Wever-Pinzon O, Messerli FH, Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema, *Am J Med*, 2011; 124: 128-135.