

カルシウム拮抗薬(CCB)内服中の 高齢者の浮腫発現状況とCCB投与に おける浮腫発現因子の検討 —保険薬局における薬剤服用歴の分析—

○中村宏洋^{1,2}

中ノ丸薬局¹, 岐阜薬科大学地域医療実践薬学研究室²

利益相反の開示

筆頭発表者名: 中村 宏洋

私は今回の演題に関連して、
開示すべき利益相反はありません。

【 背景 】

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。



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。

上田幹子ら 医療薬学, 2017; 43: 320-327.
飯原なおみら 医薬品情報学, 2012; 13: 194-198.

【 背景 】

- 高血圧を有する高齢者において、カルシウム拮抗薬(CCB)は、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。
- CCBの代表的な副作用に浮腫が挙げられるが、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。

【 背景 】

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

【 背景 】

- CCBによる浮腫発現の機序
L型CCBは輸入細動脈を拡張するため、毛細血管圧亢進に伴う滲出液の増加が原因の一つと考えられている。
(Messerli FH. Et al. Am J Hypertens, 2001; 14: 978-979.)
- ARBやACE阻害薬、N型CCBは輸出細動脈拡張作用を有するため、CCBによる浮腫を軽減できるとされている。
(Messerli FH. Et al. Am J Cardiol, 2000; 86: 1182-1187.)
(Adake P. Et al. J Adv Pharm Technol Res, 2015; 6: 81-85.)
(Shetty R. Et al. N Am J Med Sci, 2013; 5: 47-50.)
(Makani H. Et al. Am J Med, 2011; 124: 128-135.)

【 方法① 】

【期間】

2017 年 1 月から2017 年 12 月

【対象】

該当期間内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

【 方法② 】

【評価項目】

- ①高齢者と非高齢者における浮腫発現率の比較
(65歳以上を高齢者と定義)
- ②CCB投与患者における浮腫発現の危険因子の解析
 - (1)年齢
 - (2)性別
 - (3)使用薬剤
 - (4)CCBの高用量投与の有無
(添付文書の標準用量を超えたものを高用量と定義)
 - (5)ARBまたはACE阻害薬の併用の有無
 - (6)利尿剤併用の有無
 - (7)心不全の有無
 - (8)浮腫発現の有無

上記項目について、薬剤服用歴より後ろ向きに調査した。

【 方法③ 】

【浮腫発現の危険因子の解析方法】

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、単変量ロジスティック回帰分析を行った。



単変量ロジスティック回帰分析において $P < 0.2$ 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。

【 方法④ 】

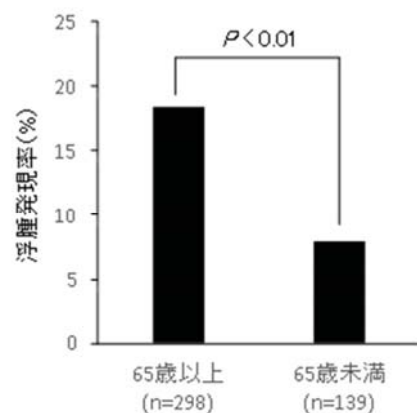
【評価項目】

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。

【 結果 】

①高齢者と非高齢者における浮腫発現率の比較



65歳以上 : 18.4% (55/298)
65歳未満 : 7.9% (11/139)

【 結果 】

②CCB投与患者における浮腫発現の危険因子の解析（単変量解析）

	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 ^{a)}
性別 女性/男性	184/187	41/25	0.06 ^{b)}
CCBの高用量投与	67/344	19/47	0.06 ^{b)}
CCBの種類			
アムロジピン	325	58	1.00 ^{b)}
ニフェジピン	22	10	0.01 ^{b)}
シルニジピン	13	0	0.23 ^{b)}
アゼルニジピン	7	0	0.60 ^{b)}
ベニジピン	6	1	1.00 ^{b)}
ARBまたはACEIの併用	196	44	0.04 ^{b)}
利尿剤の併用	18	11	< 0.01 ^{b)}
心不全	1	3	0.02 ^{b)}

^{a)} Mann-Whitney U-test

^{b)} Fisher's exact test

【 結果 】

③CCB投与患者における浮腫発現の危険因子の解析 (多変量ロジスティック回帰分析)

	オッズ比	95%信頼区間	P
年齢	1.04	1.01-1.07	< 0.01
性別	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	0.96-3.2	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

上記の結果より、

(1)年齢

(2)性別

の2項目が独立した有意な危険因子として抽出された。

【 結果 】

①高齢者と非高齢者における浮腫発現率の比較

CCB内服患者において、高齢者は非高齢者と比較して、浮腫発現率が有意に高かった（18.4% vs 7.9%, $p < 0.01$ ）。

②CCB投与患者における浮腫発現の危険因子の解析

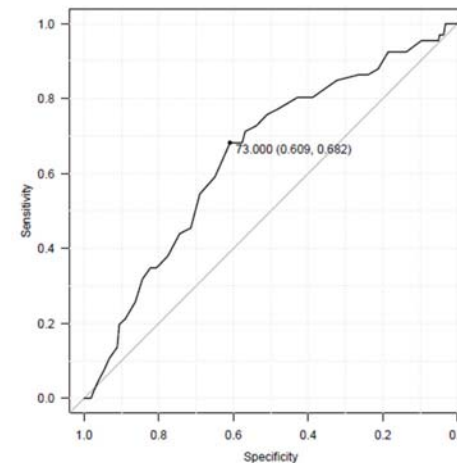
CCB投与患者における浮腫発現の独立した有意な危険因子として、年齢及び性別が抽出された。

③カットオフ値の算出

浮腫発現の危険因子として抽出された危険因子のうち、年齢のカットオフ値として73歳が検出された。

【 結果 】

④カットオフ値の算出（年齢）



左記のROC曲線より、浮腫発現の危険因子として抽出された危険因子のうち、年齢のカットオフ値として73歳が検出された。

感度：68.2%

特異度：60.9%

ROC曲線下面積：0.649

【 考察 】

①ARBやACEI、シルニジピンは輸出細動脈拡張作用を有するため、CCBによる浮腫軽減に関する報告が存在するが、本研究においてこれらは浮腫発現の危険因子に該当しなかった。シルニジピンについては、全体に占める使用例が極めて少なかったことが理由と考えられる。

②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ず、今後の検討課題である。

【まとめ】

- ① CCB内服患者において、高齢者は非高齢者と比較して、浮腫発現率が有意に高かった。
- ② CCB投与患者における浮腫発現の独立した有意な危険因子として、年齢及び性別が抽出された。
- ③ CCB内服中の浮腫発現関連因子としての年齢のカットオフ値は73歳が検出された。



高齢者（特に73歳以上）や女性に対して、
CCBを投与する際は浮腫発現により注意する必要がある。

（ただし、本研究は高齢者や女性に対するCCBの投与を否定するものではない。）