

# カルシウム拮抗薬と胃酸分泌抑制薬との 関連性に関する薬剤疫学的研究

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 生命薬科学専攻 濱田 光洋

カルシウム拮抗薬 (calcium channel blocker, CCB) は、現在最もよく用いられている降圧薬の 1 つである。その速やかな降圧効果は、既に多くの臨床試験において確認されており、降圧効果に伴い、脳卒中、心血管疾患などに対する一次予防効果あるいは、近年は、それに加えて二次予防効果も報告されている。

これに加えて CCB は、高血圧症にしばしば認められる合併症に対しても禁忌が少ないことも特徴として挙げられる。長期にわたり高血圧患者を治療する場合、単に降圧を目標とするだけでなく、臓器の保護や QOL の向上を目指した治療が求められる。一般に CCB の副作用には、血管拡張に伴う紅潮、末梢浮腫、動悸や伝導障害などが知られており、消化器症状として認められる副作用には便秘、下痢、軟便、嘔気などが知られているが、症状の軽いものが多い。

一方、CCB が下部食道括約筋を弛緩させ、上部消化管疾患に悪影響を与える可能性が過去に数多く報告されている。しかしながら、CCB がどの程度胃腸障害に影響を与えるのか、明確なエビデンスは少ない。これは、胃腸障害が日常的に頻発する症状であり、薬剤によるものか否かを判断し難いためと考えられる。

本研究では、胃腸障害のアウトカムとして胃酸分泌抑制薬であるヒスタミン 2 受容体拮抗薬 (H<sub>2</sub>RA)、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) の処方を用い、CCB の胃腸障害について以下の調査研究を行った。まず、1) 胃腸障害のハイリスク患者である高齢者における CCB と胃酸分泌抑制薬の併用状況に関する後向きコホート研究を行った。次に、2) 交絡因子の少ない非高齢者における CCB と胃酸分泌抑制薬の後向きコホート研究を行った。さらに、3) CCB によって胃腸障害が起こっているとしても、CCB の服用を続けなければならない症例もあると考え、胃酸分泌抑制薬をすでに服用している患者への CCB の影響に関する後向きコホート研究を行った。

## [実験方法]

調査対象患者：1) 2001 年 1 月～2004 年 12 月の期間に長崎県内の 3 薬局に来局した患者のうち、内科からの処方を 1 年以上受けている 60 歳以上の患者を選択した。CCB 群として CCB が 180 日以上処方された患者を、コントロール群として調査期間内に CCB の処方が全くなかった患者を選択した。

2) 及び 3) 2005 年 9 月～2008 年 8 月に調査実施薬局に来局した患者のうち、高血圧治療薬の処方を 1 年以上受けている患者を選択した。高血圧治療薬は CCB、利尿薬、 $\alpha$  遮断薬、 $\beta$  遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬とした。CCB 群として、CCB が 180 日以上継続処方された患者を選択した。コントロール群として、調査期間内に CCB の処方が全くなかった高血圧治療を受けている患者を選択した。

ただし、1) では調査開始時点で、2) 及び 3) では調査開始時点から遡って 180 日以内に胃酸分泌抑制薬の処方があった患者はあらかじめ除外した。

アウトカム：1) 及び 2) ではアウトカムを胃腸障害の発症とし、これは胃酸分泌抑制薬の処

方時に発症したと定義した。また、PPI が 8 週間を超えて継続処方された症例についても調査した。3) ではアウトカムを胃酸分泌抑制薬処方の増量及び変更とした。変更は、H<sub>2</sub>RA から PPI への変更、PPI から H<sub>2</sub>RA への変更、H<sub>2</sub>RA からその他の H<sub>2</sub>RA への変更及び PPI からその他の PPI への変更をカウントした。

統計解析：解析には、JMP® (Version 7.0.2, SAS Inc.) を使用した。CCB 群とコントロール群の各時点でのアウトカム発生率の推定には、Kaplan-Meier 法を用い、アウトカム発生曲線の比較には Log-rank 検定を行った。各群におけるアウトカムの発生率は人年法で表し、その比較に関しては、Cox の比例ハザードモデルにより、ハザード比 (HR) を 95% 信頼区間 (CI) とともに算出した。P<0.05 の場合を有意差有りとした。

### [結果及び考察]

1) 調査対象患者は CCB 群が 303 人、コントロール群が 258 人であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した CCB 群とコントロール群におけるアウトカム発生曲線を Fig. 1 に示す。観察期間を通して、常に CCB 群で、胃酸分泌抑制薬を処方された患者の割合が高いことが示された (P<0.001)。これは PPI の維持療法についても同様であった (P<0.001)。次に Cox の比例ハザードモデルによる解析結果を Table 1 に示す。胃酸分泌抑制薬処方は CCB 群で 138 例 (18.3 例/100 人・年)、コントロール群で 66 例 (8.6 例/100 人・年) であり、その HR は 1.40 (95% CI: 1.21-1.63, P<0.001) となり CCB 群で有意に多い結果となった。PPI の 8 週間を超える維持療法では、CCB 群で 82 例 (8.9 例/100 人・年)、コントロール群で 32 例 (3.9 例/100 人・年) であり、その HR は 1.49 (95% CI: 1.21-1.83, P<0.001) となり、CCB 群で有意に多い結果となった。さらにサブ解析として、NSAIDs 服用患者を除外した解析も行い、同様の結果が得られた。今回の調査対象患者において、コントロール群と比較して CCB 群で胃酸分泌抑制薬の処方が有意に多いという結果は、CCB の服用により胃酸分泌抑制薬処方を伴う胃腸障害のリスクが増大する可能性を示唆していた。

Table 1 Estimated hazard ratio and confidence interval for prescription of antisecretory drugs and PPIs.

	CCB (n=303)	Control (n=258)			
	Rate per 100 person-years (number of events)		HR	95%CI	P
Antisecretory drugs	18.3 (138)	8.6 (66)	1.40	1.21-1.63	<0.001
Maintenance therapy with PPIs	8.9 (82)	3.9 (32)	1.49	1.21-1.83	<0.001

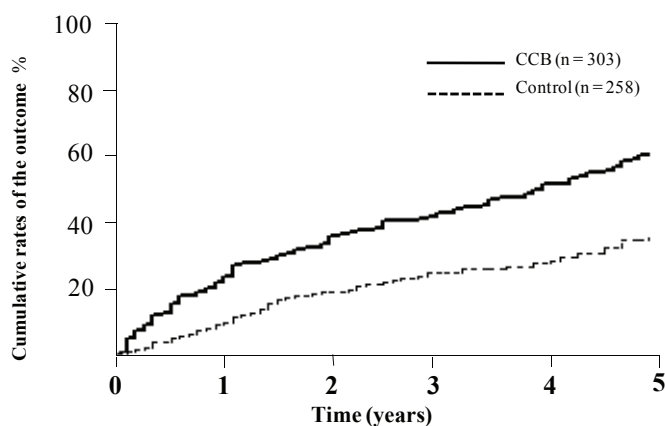


Fig. 1 Kaplan-Meier curves for cumulative rates of the outcome as prescription of antisecretory drugs.

\*The log-rank showed that the difference was statistically significant ( $P < 0.001$ ).

2) 高齢者に比べ交絡因子が少ないと考えられる非高齢者のうち CCB 群 86 人、コントロール群 93 人について検討を行った。その結果、観察期間を通して、常に CCB 群で、胃酸分泌抑制薬を処方された患者の割合が高いことが示された ( $P < 0.001$ )。Cox の比例ハザードモデルによる解析では、胃酸分泌抑制薬処方率は CCB 群で 12 例 (14.6 例/100 人・年)、コントロール群で 6 例 (3.1 例/100 人・年) であり、その HR は 4.02 (95% CI: 1.82-10.10,  $P < 0.001$ ) となり CCB 群で有意に多い結果となった。一方、PPI 維持療法では両群の間に有意な差は見られなかった。

3) 胃腸障害を既に合併している症例に対する CCB の影響調査では、CCB 群が 260 人、コントロール群が 155 人であった。調査期間中アウトカムが発生したのは、CCB 群で 53 人、コントロール群で 13 人であった。両群で、 $H_2RA$  から PPI への変更がもっとも多く、PPI から  $H_2RA$  への変更は少なかった。また観察期間を通して、常に CCB 群で、複合アウトカム発生患者の割合が高いことが示された ( $P = 0.0063$ )。Cox の比例ハザードモデルによる解析では、複合アウトカムは CCB 群で 53 例 (9.9 例/100 人・年)、コントロール群で 13 例 (4.4 例/100 人・年) であり、その HR は 2.22 (95% CI: 1.25-4.26,  $P = 0.0058$ ) となり CCB 群で有意に多い結果となった。

#### [結論]

本研究では、胃酸分泌抑制薬の処方開始を胃腸障害発症のアウトカムとして用いたところ、CCB 服用後に胃酸分泌抑制薬が多く処方されているという結果を得た。したがって CCB により下部食道括約筋が弛緩したために胃腸障害が発症した可能性が考えられた。さらに胃酸分泌抑制薬服用後にも CCB の影響が認められた。以上の結果から、CCB を使用する際には長期間にわたり、胃腸障害に対して注意が必要と結論した。

#### [基礎となった学術論文]

1. Hamada A., Ishii J., Doi K., Hamada N., Miyazaki C., Hamada T., Ohwaki Y., Wada M., Nakashima K. *J. Clin. Pharm. Ther.*, **33**, 619-624 (2008).
2. 濱田光洋、秋吉隆治、石井純、濱田典子、濱田哲也、宮崎長一郎、大脇裕一、池田理恵、和田光弘、中島憲一郎、*医療薬学*、受理中。