

カルシウム拮抗薬が逆流性食道炎の発症に
関与していたと考えられた2症例鶴田 敏博 石坂裕司郎 比嘉 昭彦
野崎 藤子 清田 正司

要約：カルシウム (Ca) 拮抗薬による降圧療法中に H₂ 受容体拮抗薬抵抗性のむねやけを訴えた2症例を呈示した。降圧療法開始2～4年後に症状が出現しており、上部消化管内視鏡検査で逆流性食道炎が認められた。このむねやけは Ca 拮抗薬の他剤への変更により速やかに消失したことから、Ca 拮抗薬により元来低い下部食道括約筋圧にさらなる低下がおり胃食道逆流が増加したものと考えられた。高血圧患者で Ca 拮抗薬を使用中、むねやけ等の症状を訴え H₂ 受容体拮抗薬に対して症状が抵抗性の場合には、Ca 拮抗薬が逆流性食道炎の発症に関与している可能性があるため、Ca 拮抗薬を他の降圧剤に変更して経過をみる試みも必要であろう。

〔平成12年6月28日入稿，平成12年8月5日受理〕

はじめに

現在、わが国における降圧療法としてカルシウム (Ca) 拮抗薬は圧倒的に多く選択され、60～70%の高血圧患者に単独あるいは併用投与されている¹⁾。高血圧を治療する際、単に降圧が優れているというのみならず、脳、心臓、血管、腎臓などの重要臓器の障害を予防することが必要である。また、患者の quality of life (QOL) を損なうことがないような治療を行わなければならない。長い治療期間中に患者の QOL を保持するためには、定期的な医学的な側面からの評価のみならず、患者側からみた自覚症状、精神的側面からの評価をすることが必要である。今回、我々は外来にて高血圧治療の経過中に逆流性食道炎をきたし、約2年間の病悩期間を持ち、その発症に Ca 拮抗薬が関与したと考えられた2症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

症例1：58歳，男性。

1996年に高血圧(170/100mmHg)を指摘され、enalapril 5mg/日を投与された。しかし乾性咳嗽が出現したため、amlodipine 5mg/日に変更された。血圧はその後120-130/70-80mmHgで経過した。1998年12月下旬よりむねやけを自覚するようになり cimetidine 400mg/日、cisapride 7.5mg/日、sofalcone 300mg/日を降圧薬に追加投与された。しかし、むねやけはその後も相変わらず認められ、特に食後に強く、就眠中むねやけのために覚醒することも度々あった。1999年10月の上部消化管内視鏡検査で逆流性食道炎を指摘された。amlodipine が逆流性食道炎の発症に関与していた可能性が否定できなかったため、2000年4月5日、amlodipine の内服を中止し candesartan 4mg/日に変更した。その1週間後よりむねやけが消失し、夜間覚醒することもなくなった。さらに、cimetidine や cisapride の内服も必要としなくな

った。

症例 2：76 歳，女性。

1995 年頃より他医にて高血圧を指摘され，降圧薬（nicardipine LA 40mg/日）が投与されていたが，1998 年 10 月頃より食後のむかつきやむねやけを自覚するようになった。同年 11 月に当院外来を受診，以後当院で加療されていた。当院での血圧は amlodipine 5 mg/日の内服で 120-150/60-70mmHg だった。上部消化管内視鏡検査で逆流性食道炎を指摘された。famotidine 20mg/日を降圧薬に追加投与され経過観察されていたが，むねやけはその後時々，主に食後に出現していた。本例も逆流性食道炎の発症に amlodipine の関与が否定できなかったため，2000 年 5 月 23 日より amlodipine を中止し，candesartan 4 mg/日に変更にて経過をみた。変更 1 週後に軽いむねやけが一度出現したが，その後は同症状は出現しなくなった。

考 察

Ca 拮抗薬による降圧療法中に，逆流性食道炎によると思われるむねやけを呈し，この症状は H₂ 受容体拮抗薬に対して治療抵抗性で，結果的に Ca 拮抗薬の他剤への変更により同症状が軽快した 2 症例を呈示した。

わが国における「老年者の高血圧治療ガイドライン—1999 年改訂版」によれば，Ca 拮抗薬や ACE 阻害薬を少量の利尿薬とともに第一選択薬としているが²⁾，これは高齢者にしばしばみられる合併症に対して Ca 拮抗薬や ACE 阻害薬は禁忌が少ないためである。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のみならず，標的臓器の保護や QOL の向上を目指した治療が求められる。一般に Ca 拮抗薬の副作用には，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いる³⁾。消化器症状としてしばしば認められる副作用に便秘，下痢，軟便，悪心・嘔気，嘔吐腹部不快感などが知られているが軽いものが多い⁴⁾。むねやけに関してはあまり知られておらず，添付文書上 5%未満の出現率と報告されている⁴⁾。また，近年，カルシウム拮抗薬の持つ抗血小板作用や正常な血管収縮反応

の抑制から出血のリスクの増加が懸念されたり⁵⁾，Ca 拮抗薬投与群では β 遮断投与群に比べ癌死亡が約 2 倍多いとする報告がみられたが⁶⁾，その後世界保健機構/国際高血圧学会（WHO/ISH）がこれらに対して有害作用を示す有用な証拠はないと示した⁷⁾。

一方，逆流性食道炎は食道内酸逆流によるもので，むねやけが定型的症状である。むねやけは加齢とともに増加し，逆流性食道炎患者の年齢分布とほぼ同様と報告されている⁸⁾。胃食道逆流（gastroesophageal reflux：GER）の発生には下部食道括約筋（lower esophageal sphincter：LES）の関与が重要とされ，LES の弛緩や腹腔内圧の上昇に伴い胃液の食道内への逆流を生じる。GER に影響を及ぼす因子としては脂肪食や食後の体位が影響するとされるが，Ca 拮抗薬が GER を増加させ逆流性食道炎を増悪させる可能性が報告されている¹⁰⁾。

呈示した 2 症例は，降圧療法として Ca 拮抗薬を投与する以前はむねやけはみられず，降圧治療 2～4 年の経過で逆流性食道炎を発症し，同症状に約 2 年間悩まされていた。降圧療法中に偶然に逆流性食道炎を合併した可能性も否定はできないが，この 2 症例の逆流性食道炎は H₂ 受容体拮抗薬に対して治療抵抗性であり，降圧薬の変更により症状は緩解した。これらの臨床経過から，加齢に伴い LES 圧の低下が生じ，Ca 拮抗薬を介し元来低い LES 圧がさらに低下し GER が増加したために逆流性食道炎が生じたと考えられた。Ca 拮抗薬内服の開始からどれ位の期間で逆流性食道炎を発症するかは明らかでない。しかしながら，nifedipine の LES 圧低下作用をアカラシアの治療に応用した試みでは，6～18 ヶ月にわたる同薬の舌下投与が有効だったと報告されており¹¹⁾，Ca 拮抗薬投与中は長期間にわたり逆流性食道炎の発症に対する注意が必要と思われた。逆流性食道炎患者は比較的高齢層が多いため，高血圧を含め併存疾患がある場合も少なくなく，その治療薬を服用している場合が多い。今回の 2 症例はプロトンポンプ阻害薬（proton pump inhibitor：PPI）は使用していなかったが，降圧薬として Ca 拮抗薬を内服中にむねやけ等の症状を訴え，H₂ 受容体拮抗薬の投与に対して症状が抵抗性の場合には，

上記の状態を考慮し、Ca拮抗薬の他剤への変更を試みる必要があると考えられた。

多忙な外来診療の中で、医師は患者の病状の改善を目指して診療に努めているが、一方、時に気付かない間に、投与した薬剤により患者のQOL低下を招いている可能性がある。この2症例はまれなケースなのかもしれないが、われわれは患者の身体的、精神的なQOLを正確に把握しながら診療に努めなければならないと痛感し報告した。

参考文献

- 1) Muratani, H., Fukiyama, K. et al : Current status of antihypertensive therapy for elderly patients in Japan. *Hypertens Res* 19 : 281 - 290, 1996.
- 2) 日和田邦男, 萩原俊男ほか : 老年者の高血圧治療ガイドライン - 1999年改訂版 -. *日老医誌* 36 : 576 - 603, 1999.
- 3) Fletcher, A. E., Bulpitt, C. J. et al : Quality of life with three antihypertensive treatments. Cilazapril, atenolol, nifedipine. *Hypertension* 19 : 499 - 507, 1992.
- 4) 猿田亨男, 日和田邦男ほか : Ca拮抗薬のすべて. 第2版, p370 - 375. 先端医学社, 1999.
- 5) Pahor, M., Guralnik, J. M. et al : Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old. *Lancet* 347 : 1061 - 1065, 1996.
- 6) Pahor, M., Guralnik, J. M. et al : Calcium-channel blockade and incidence of cancer in aged populations. *Lancet* 348 : 493 - 497, 1996.
- 7) Ad Hoc Subcommittee of the Liaison Committee of the World Health Organization and the International Society of Hypertension : Effects of calcium antagonists on the risks of coronary heart disease, cancer and bleeding. *J Hypertens* 15 : 105 - 115, 1997.
- 8) 厚生省大臣官房統計情報部 : 平成7年国民生活基礎調査 第1巻. 厚生統計協会. 1997.
- 9) Furukawa, N., Iwakiri, R. et al : Proportion of reflux esophagitis in 6,010 Japanese adults : prospective evaluation by endoscopy. *J Gastroenterol* 34 : 441 - 444, 1999.
- 10) Ishikawa, H., Iwakiri, K. et al : Effect of nifedipine administration (10mg) on esophageal exposure time. *J Gastroenterol* 35 : 43 - 46, 2000.
- 11) Bortolotti, M., Labo, G. : Clinical and manometric effects of nifedipine in patients with esophageal achalasia. *Gastroenterology* 80 : 39 - 44, 1981.