

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
26(4) 411 - 417(2000)

アンジオテンシン変換酵素阻害薬（イミダプリル）により出現した血管浮腫の 早期発見における服薬指導の役割：症例報告

山下雅代*†¹, 三浦崇則†¹, 勝見章男†¹, 太田 満†¹, 斎竹達郎†¹, 戸澤良夫†¹,
水谷 勝†¹, 志賀幸夫†², 鷹津文磨†²
愛知県厚生連更生病院薬剤科†¹, 同循環器内科†²

Role of Drug Consultation in Detecting in Early Stage of Angioedema-caused by Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (Imidapril) : A Case Study

MASAYO YAMASHITA*†¹, TAKANORI MIURA†¹, AKIO KATSUMI†¹, MITSURU OTA†¹,
TATSURO SAITAKE†¹, YOSHIO TOZAWA†¹, MASARU MIZUTANI†¹,
YUKIO SHIGA†² and FUMIMARO TAKATSU†²
Department of Pharmacy Services, Kosei Hospital†¹
Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Kosei Hospital†²

(Received December 20, 1999)
(Accepted April 3, 2000)

A 62-year-old female coronary outpatient underwent an angiography examination at Kosei Hospital because of frequent chest pain and chest oppression. The angiography examination showed the patient to have hypertension and refractory variant angina, and the patient was thus administered angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-inhibitor), imidapril, and Ca²⁺-blocker, diltiazem. Within 24 hours after taking imidapril, the patient experienced an episode of symptomatic angioedema on her lower lip, which quickly resolved after discontinuing the drug therapy. ACE-inhibitor has been reported to cause angioedema, which appears from 1 to 21 days after drug administration. In view of the increasing use of ACE inhibitors, the features of this unusual adverse reaction need to be widely recognized by both patients and medical staff members, since angioedema of the larynx can result in patient death.

This clinical case suggests that the angioedema induced by imidapril needs to be carefully monitored from the beginning of the drug therapy and the patients should be informed of any adverse reactions whenever ACE inhibitors such as imidapril are administered. In addition, drug consultations by pharmacists may also play an important role in the early detection of adverse reactions in outpatients.

Key words — angioedema, imidapril, angiotensin converting enzyme inhibitor, hypertension, drug consultation

†^{1,2} 愛知県安城市御幸本町12-38 ; 12-38, Miyuki-
Honmachi, Anjo-shi, Aichi, 446-8602 Japan

はじめに

アンジオテンシン変換酵素阻害薬（以下、ACE阻害薬と略す）は、WHO-ISH 高血圧治療ガイドライン1999（1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension）において、高血圧症治療の第一選択薬の一つとされ、特に合併症として心不全、左室機能障害、心筋梗塞後、ならびに糖尿病性腎症を持つ患者に対しては、積極的適応とされている。また、本邦においてACE阻害薬は、カルシウム拮抗薬（以下、Ca拮抗薬と略す）に次いで多く用いられている^{1,2)}。これはACE阻害薬が緩徐な降圧作用を有し、種々の臓器保護作用が証明されていること³⁻⁷⁾に加えて、副作用も少ないため患者のQOL(Quality of Life)を妨げないことが理由の一つと考えられている。

一般的にACE阻害薬は、他の降圧薬に比べ副作用も少なく使用しやすい薬物であるが、副作用として血管浮腫が出現した場合には特に注意が必要である。なぜなら、ACE阻害薬による血管浮腫が咽頭部に生じたときには、呼吸困難を生じ、そのために挿管や気管切開術などの緊急処置を要し、時には死に至ることもあるためである。

今回当院において、イミダプリル（タナトリル[®]）によると思われる血管浮腫を生じた1症例を経験したので報告する。

症 例

- 1) 患者：62歳、女性
- 2) 主訴：下口唇腫脹、手掌熱感
- 3) 原疾患：高血圧、異型狭心症
- 4) 合併症：なし
- 5) 既往歴：糖尿病（1999年健康診断により指摘、現在無治療）
- 6) アレルギー歴：なし
- 7) 薬物副作用歴：なし
- 8) 使用薬物：

イミダプリル錠（タナトリル[®]）5mg/日

1999年4月28日～30日

ジルチアゼム徐放性Cap（ヘルベッサーR[®]）100mg/日

1999年4月27日～30日

9) 臨床経過：(Table 1)

患者は1998年より他院にて高血圧症との診断を受け、治療中であり、血圧はmax167/95mmHgであった。当時、アムロジピン錠（アムロジン[®]）、およびジルチアゼム徐放性Cap（コロヘルサーR[®]）が処方されていた。

1999年3月初旬、夜中から明け方の就寝中、胸部中央部に締め付け感が出現したが、安静にて2～3分で症状は消失した。

4月9日、当院循環器内科外来を受診しマスター心電図を行った。異常は見られなかったが、狭心症の発作が疑われたため、冠動脈造影（coronary angiography：以下CAG）の予約を行い、ニトログリセリン錠（ニトロペン[®]）が処方された。当日の血圧155/75mmHgであった。なお患者は、同日深夜、就寝中に同様の症状の出現があったが、処方されたニトログリセリン錠の使用にて数秒で症状は消失した。

4月26日、患者はCAGのため1泊2日で当院に入院した。血圧は154/90mmHgであった。翌4月27日CAGを実施した結果、右冠状動脈、左冠状動脈ともに狭窄部はなく正常であったが、マレイン酸エルゴメトリン（マレイン酸エルゴメトリンフジ[®]）による負荷試験において左前下行枝においてスパズムが認められた。患者は高血圧症、および異型狭心症と診断され、同日夕食後よりジルチアゼム徐放性Cap100mg 1日1回、4月28日朝食後よりイミダプリル錠5mg 1日1回の治療が開始された。CAG検査後、患者は高血圧症ならびに異型狭心症の病態およびその治療方針について、医師より説明を受けた。また患者は、これらの病気に対して、ジルチアゼムならびにイミダプリルによる治療が当院において初めてであったため、退院時にジルチアゼムによる徐脈、ならびにイミダプリルによる浮腫など副作用につ

Table 1. 臨床経過

1998年6月	高血圧症と診断(他院) アムロジピン錠 2.5mg 1錠 / 1×1 開始
1998年9月	アムロジピン錠 2.5mg 2錠 / 2×1 に増量
1999年2月	ジルチアゼム徐放性Cap100mg 1Cap / 1×1 に変更(降圧効果不十分)
1999年3月	アムロジピン錠 2.5mg 2錠 / 1×1 に変更 胸部締め付け感出現
1999年4月9日	当院循環器外来受診 狭心症を疑いニトログリセリン錠処方 深夜 胸部締め付け感出現 ニトログリセリン錠の使用にて2~3分で回復
1999年4月26日	当院入院
1999年4月27日	CAG実施 異型狭心症の診断 服薬説明後退院 夕食後~ジルチアゼム徐放性 Cap100mg / 1×1 開始
1999年4月28日	朝食後~イミダプリル錠 5mg / 1×1 開始
1999年4月29日	下口唇腫脹、手掌熱感出現
1999年4月30日	電話連絡後当院受診 下口唇腫脹悪化(呼吸困難は認められず) イミダプリル、ジルチアゼム中止 アムロジピン錠 5mg / 1×1 に変更
1999年5月2日	手掌熱感回復、下口唇腫脹やや改善、頸部リンパ節腫脹出現
1999年5月6日	下口唇腫脹、頸部リンパ節腫脹軽快、口唇違和感有り
1999年5月7日	夜、口唇亀裂出現、出血
1999年5月8日	当院受診 フィブリノリジン・デオキシリボヌクレアーゼ、アズレンスルホン酸 ナトリウム、4% リドカイン液を混合、口唇に塗布開始
1999年5月17日	口唇痛、出血消失 フィブリノリジン・デオキシリボヌクレアーゼ、アズレンスルホン酸 ナトリウム、4% リドカイン液中止
1999年5月24日	循環器内科定期受診時、口唇の回復を確認

いて、薬剤師から口頭および文書 (Fig. 1) にて説明を受けた。加えて副作用出現時には、ただちに医師または薬剤師に相談するように指示され、4月27日に退院した。

4月29日朝、下口唇腫脹ならびに手掌熱感出現。4月30日朝、担当薬剤師は、患者より電話にて相談を受け、すぐに当院受診を勧めた。受診時、下口唇腫脹は前日と比較しさらに悪化してい

るものの、呼吸困難は認められなかった (Fig. 2 A)。医師および薬剤師は、これらの症状に対し、内服を開始したイミダプリルの重大な副作用である血管浮腫、ならびにジルチアゼムによる Stevens-Johnson 症候群を疑い、両薬物をただちに中止し、処方をアムロジピン錠 5mg 1日1回投与に変更した。なお、患者に対して担当薬剤師は、狭心症発作時には、ニトログリセリン錠で対

☆ 川 も 様のお薬の説明書です☆

他の病院、診療所にかかる時、または薬局でお薬をお求めになるときはこの用紙を見せて下さい。
ID No. 01921533

女性

受付番号 0 指導日 1999年4月27日 診療科 循環器科

1. ヘルベッサ-R100(白:白)



1日1回夕食後

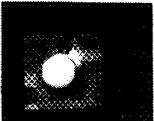
朝	昼	夕	寝前
-	-	1	-

薬の作用
心臓へ酸素や栄養を送る冠血管のケイレンを予防します。

注意事項
●かまずにおのみ下さい。自己の判断でお薬をやめると症状が悪化することがあります。脈が遅くなったり、めまい、ふらつきが生じた場合は、ご連絡ください。

記号 TA303/TA303100 30日分

2. タナトリル錠5(白)



1日1回朝食後

朝	昼	夕	寝前
1	-	-	-

薬の作用
末梢の血管を上げて血圧を下げます。

注意事項
●めまい、ふらつきがおこることがありますので注意して下さい。声が出にくくなるなど喉の違和感や顔(唇)などにはれが生じた場合は、すぐにご連絡ください。

Fig. 1. 退院時文書による薬剤情報提供

“わかりやすい薬剤情報提供のための写真付/服薬指導 CD-ROM1998年9月版”, 薬業時報社

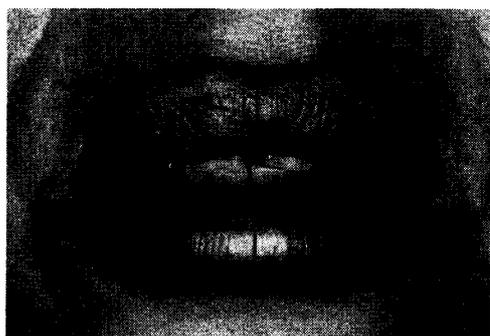
応するよう説明した。

5月2日, 手掌熱感回復。下口唇腫脹もやや改善したが, 同日朝より頸部リンパ節腫脹出現(呼吸困難は認められなかった)。5月6日, 下口唇腫脹ならびに頸部リンパ節腫脹軽快するものの, 口唇に違和感が残った。5月7日夜, 口唇が亀裂を生じるとともに出血し, 翌5月8日受診(Fig. 2 B)。口唇出血および痛みがあり, 特に物を食べる時に強い痛みを感じると患者が訴えているため, 担当薬剤師はその対応方法について医師より相談を受けた。そこで, フィブリノリジン・デオキシリボヌクレアーゼ(エレース®) 1V, アズレンスルホン酸ナトリウム(マズレニンG®) 1包および4%塩酸リドカイン液(4%キシロカイン液®) 2mLを混合, 口唇に塗布してはどうかと医師へ勧め, ただちに同薬が処方された。そして担当薬剤師は, 患者に対して同薬の服薬指導を行った。

5月17日, 担当薬剤師に対して, 患者より口唇痛および出血が消失したとの電話連絡があり, エレース® 1V, マズレニンG® 1包および4%キシ

ロカイン液® 2mL処方の中止が指示された。

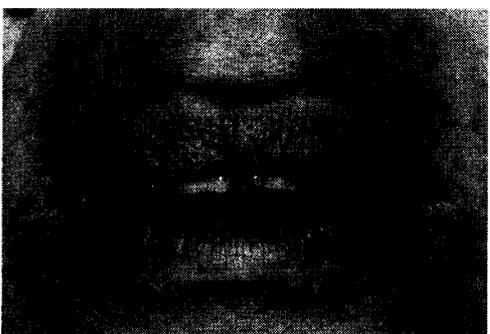
5月24日, 循環器内科定期受診時に, 口唇の回復が医師により確認された(Fig. 2 C)。なお, 当日の血圧は135/75mmHgであり, 狭心症発作の発現は, 内服薬変更後一度も起こらなかった。そして同日, 患者に対して担当薬剤師は, イミダプリルはもちろんのこと, ACE阻害薬の服用は血管浮腫を再び引き起こす可能性があること, ならびに処方された薬物が, ACE阻害薬ではないことを必ず確認後服用することなどを, 口頭ならびに文書にて再度説明した。今回の被疑薬の中で, 口唇への症状が出る副作用には, イミダプリルによる血管浮腫, ならびにジルチアゼムによるStevens-Johnson症候群が考えられる。これら両薬剤を中止した4月30日の時点では, 患者自身から得た情報として, アムロジピンの服用歴だけであった。しかしながら, 患者が以前通院していた医院における薬歴を, 薬剤師が調査したところ, ジルチアゼム製剤であるコロヘルサーR®の服用歴が判明した。そしてその間患者は, 副作用出現等の問題は見られなかった。これらのことから,



2 A



2 B



2 C

Fig. 2. ACE阻害薬（イミダプリル）により引き起こされた下口唇の血管浮腫

2 A：下口唇腫脹発現（4月30日）

2 B：口唇亀裂発現（5月8日）

2 C：下口唇の回復を確認（5月24日）

われわれは、今回の症例が、ジルチアゼムによるStevens-Johnson症候群である可能性は低く、イミダプリルによる血管浮腫である可能性が高いと考えた。

なお1999年10月18日現在、患者は安定した血圧が維持されており、また狭心症発作も起こっていないことが、医師により確認されている。

考 察

ACE阻害薬による血管浮腫は、発生頻度は少ないが、結果として死亡するなど重篤な経過をたどることがあるので注意を必要とする。また欧米において、この副作用の発生頻度は0.03~0.1%との報告がされている⁸⁾。しかしながら、本邦において、ACE阻害薬による血管浮腫の副作用報告は何例かされている^{9) 13)}が、その発生頻度は不明である。

血管浮腫の発現には、ブラジキニンの蓄積が関与していると考えられているが、アンジオテンシンⅡタイプ1受容体(AT1)を遮断するためにブラジキニンを蓄積しない、アンジオテンシンⅡ(AT1)受容体拮抗薬においても血管浮腫の報告があるため、ブラジキニン以外にも何らかの要因があると推測されている。

好発部位として、大部分の症例において、浮腫は顔面(頬, 眼瞼), 舌, 咽頭領域に生じることが報告されている。しかしながら、一部の症例では、四肢, 軀幹, 陰部に浮腫状腫脹を呈したとの報告もある⁸⁾。特に浮腫が咽頭部に生じた場合、呼吸困難を伴い、挿管および気管切開を必要とする場合もあり、最悪の場合死亡に至った症例も報告されている¹⁰⁾。今回の症例においては、下口唇腫脹, 手掌熱感および頸部リンパ節腫脹が認められた。本症例は、発症部位が咽頭部に近かったため、放置した場合には呼吸困難に至った可能性も懸念されたが、比較的早期に対応できたため重症化を免れたと考えられる。

血管浮腫の好発時期は、大部分が服用開始1~21日後に発現すると報告されている⁸⁾。短い例ではカプトプリル内服後、1時間で発現したとの報告がある¹⁴⁾。これらの報告と同様、今回の症例はイミダプリルの内服を開始した翌日である4月29日に、下口唇腫脹および手掌熱感が出現した。さらに4月30日には下口唇腫脹の悪化が認められた。また以前の報告の中には、服用開始後、数カ月から数年たって発現した例もある⁸⁾。これらの

報告を考慮すると、ACE阻害薬による血管浮腫の副作用は、内服開始後1カ月間は特に注意して、患者の状態をチェックする必要があると考える。しかしながら、それ以降も発現する可能性があるため、この重篤な副作用の発現は、継続的に注意する必要があると考えられる。

血管浮腫はACE阻害薬の投与を中止すれば、ほとんどの場合24~72時間後に浮腫は消失するといわれている⁸⁾。しかしながら、浮腫が咽頭部に生じた場合には、呼吸困難を生じ致命的な経過をたどることもあるため、ただちに気道確保を行う必要がある。重症患者に対しては、抗ヒスタミン剤の投与や、副腎皮質ステロイド剤、アドレナリン等の投与が浮腫に奏功するといわれている⁸⁾。今回の症例では、イミダプリルの服用中止後、早期に手掌熱感は消失した。しかしながら、下口唇腫脹から口唇亀裂が生じたため、口唇痛および出血が出現し、患者は日常生活に支障をきたした。この口唇痛および出血に対し、われわれ薬剤師の勧めた、フィブリノゲン・デオキシリボヌクレアーゼ、アズレンスルホン酸ナトリウム、4%リドカイン液を混合し、口唇に塗布することで、患者は比較的速やかに日常生活の支障から復帰することができた。また、血管浮腫を起こした患者に対しては、ACE阻害薬の再投与は禁忌であるため、再度薬剤師が服薬指導することで、再びこの患者が血管浮腫を引き起こす危険性は低くなったと考える。

ACE阻害薬による血管浮腫は投与初期に起こることが多いと報告されているため、新規処方開始時や増量したときなどには、患者にこれらの症状を十分に伝え、特に咽頭部の違和感や声が出にくい等の症状があったら、すぐに服用を中止し医師または薬剤師に連絡してもらうよう指導することが大切である。さらに、ACE阻害薬によって引き起こされる血管浮腫は、ごくまれな副作用のため、医療スタッフ（医師、看護婦、薬剤師）でさえもその認識が薄いことがある。そしてそのことが副作用に対する対処を遅らせてしまう可能

性もある。したがって、われわれ薬剤師は他の医療スタッフに対して、この重大な副作用に関する情報提供を、薬剤科情報（文書）のみならずカンファレンス等において、継続的に行う必要があると考える。

今回の症例では、CAG後の退院服薬指導時に、薬剤師により造影剤の遅発性副作用の説明とともに、内服を開始したイミダプリルおよびジルチアゼムの副作用についての説明が実施された。この説明により、血管浮腫の症状が発現してすぐに患者より電話連絡を受け、早期に受診をすすめることが出来たため、症状が重症化することなく回復に至ることが出来たと考えられる。

現在、国内における血管浮腫の症例報告は少ないが、ACE阻害薬の使用量は増加しており、またアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬においても血管浮腫の起こる可能性があることを考えると、この重大な副作用の発現には、今後、今まで以上に注意しなければならないと考えられる。

最後に、本症例は厚生省への副作用報告、企業報告およびプレアポイド報告もすでに行っている。われわれ薬剤師が、率先してこれらの副作用報告を行うことによって、種々の情報が集積され、今回のような重大な副作用が回避または軽度抑えられるのではないかと考えられる。

引用文献

- 1) 日経CME, 2, 別冊, 2-7 (1999).
- 2) *CURRENT THERAPY*, 15 (11), 180-198 (1997).
- 3) Pfeffer MA, Braunwald E, et al, *The New England Journal of Medicine*, 327, 669-677 (1992).
- 4) The CONSENSUS Trial Study Group, *The New England Journal of Medicine*, 316, 1429-1435 (1987).
- 5) The SOLVD investigators, *The New England Journal of Medicine*, 325, 293-302 (1991).
- 6) The SOLVD investigators, *The New England Journal of Medicine*, 327, 685-691 (1992).
- 7) Estacio RO, Jeffers BW, et al., *The New England Journal of Medicine*, 338, 645-652 (1998).
- 8) K.L.Diehl, H.Wernze, *Deutsche Medizinische*

- Wochenschrift*, **117**, 727-732 (1992).
- 9) Masami Matsumura, Katsuo Haruki, Kouji Kajinami, Takashi Takada, *Internal Medicine*, **32**, 424-426 (1993).
 - 10) Hiroshi Shionoiri, Izumi Takasaki, Nobuhiro Hirawa, Minoru Kihara, Eiji Gotoh, Tetsuo Sasaki, Hiroshi Nakajima, Masao Ishii, *Japanese Circulation Journal*, **60** (3), 166-170 (1996).
 - 11) Yuichi Oike, Yasuhiro Ogata, Daisuke Higashi, Toshiyuki Matsumura, Yuichi Numata, *Internal Medicine*, **32** (4), 308-310 (1993).
 - 12) 長田理加, 渡部浩, 福島典之, 小野邦彦, 木村隆広, 夜陣紘治, 明海国賢, *耳鼻臨床*, **91** (7), 735-740 (1998).
 - 13) 丹羽真理子, 永坂邦彦, 高須昭彦, 水口一衛, 佐々寛己, *内科*, **73** (5), 954-957 (1994).
 - 14) G.Kimble Jett, *Annals of Emergency Medicine*, **13** (6), 489-490 (1984).