



がん薬物療法における「薬剤性高血圧」に関連した プレアボイド報告

医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会

担当委員 中村 匡志（公益財団法人がん研究会有明病院薬剤部）

会員の皆様におかれましては、ご多忙な業務のなか、日々のプレアボイド報告にご協力いただき誠にありがとうございます。

高血圧は、日常診療で頻繁に遭遇する慢性疾患であり、薬物療法の対象となることも多い。一方で、薬剤自体が高血圧の原因となる「薬剤性高血圧」は、見落とされやすい薬学的課題の1つといえる。

2023年12月に厚生労働省より「重篤副作用疾患別対応マニュアル-重症高血圧」¹⁾が公開されたことを受け、昨年度は薬剤誘発性高血圧に関するプレアボイド報告を重点的に収集した。同マニュアル内には、副作用の概要、初期症状、早期発見・対応のポイントが、患者や家族および医療従事者向けにそれぞれわかりやすく記載されている。

近年、ポリファーマシーやがん薬物療法における併用療法の増加に伴い、薬剤性高血圧のリスクが高まっているといえる。非ステロイド性消炎鎮痛剤（non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）、ステロイド、免疫チェックポイント阻害薬をはじめ、VEGF阻害薬やチロシンキナーゼ阻害薬など、多岐にわたる薬剤が高血圧の原因となり得る¹⁾。治療継続の妨げになることも多く、薬剤師による早期発見と介入は、薬物療法の継続や有害事象の重篤化回避につながる。本稿では、がん薬物療法における薬剤性高血圧について、プレアボイドの観点から事例を用いて詳述する。

（注：事例は実際の報告を基に一部改変しております。）

事例 1

<VEGF阻害薬による薬剤性高血圧への介入事例>

【患者情報】

60歳代、男性、横行結腸がん・多発肝転移
治療レジメン：mFOLFOX6+ベバシズマブ療法
既往歴：糖尿病、肝障害（－）、腎障害（－）

【臨床経過と薬剤師の対応】

3コース目投与前の薬剤師外来にて介入した。家庭血圧：140/90 mmHg以上、来院時血圧：159/90 mmHgと高値を示していた。高血圧Grade 2と評価し、アムロジピン 5 mg 1日1回朝食後の服用開始を提案し、開始となった。4コース目投与前は家庭血圧：朝140-150 / 90 mmHg、夕120-140 / 70-80 mmHg、来院時血圧：159/98 mmHgであり改善がないこと、朝の血圧が特に高いことからアジルサルタン 20 mg 1日1回夕食後の服用開始を提案し、開始となった。また、朝の血圧測定時間が統一されていないことを聴取し、測定方法等についての指導を行った。5コース目投与前には家庭血圧：朝130-140 / 80 mmHg、夕120-130 / 70-80 mmHg、来院時血圧：142/88 mmHgへ改善がみられ、ベバシズマブは継続可能となった。

事例 2

<レゴラフェニブによる薬剤性高血圧への介入事例>

【患者情報】

40歳代、男性、直腸がん術後・多発肺・肝転移

治療レジメン：レゴラフェニブ療法

既往歴：特記なし、肝障害（－）、腎障害（－）

【臨床経過と薬剤師の対応】

レゴラフェニブ錠 40 mg 1回2錠 1日1回導入後8日目に薬剤師外来で介入した。家庭血圧140-149 / 90-99 mmHg、来院時血圧157/109 mmHg、頭痛症状があることを聴取した。高血圧Grade 2と評価し、薬剤師はアムロジピン 5 mg 1日1回朝食後の服用開始を提案し、開始となった。その後は家庭血圧130-139 / 80 mmHg (Grade 1) に改善し、2コース目もレゴラフェニブは同量で継続された。

【委員からのコメント】

がん薬物療法における高血圧の原因となる薬剤として VEGF阻害薬がある。VEGFは血管新生に関連する糖蛋白質であり、血管内皮細胞の増殖や血管透過性を亢進させる。VEGF阻害薬により一酸化窒素産生が阻害され、血管拡張作用を抑制することにより血管抵抗を上昇させ、高血圧を引き起こすと考えられている。マルチキナーゼ阻害薬は VEGF受容体を含む複数の受容体に対するチロシンキナーゼ阻害薬であり、同様のリスクを伴う。レゴラフェニブは1ヵ月以内の血圧上昇が多く認められる²⁾。現時点で抗がん薬の有害事象として発現した高血圧に対する対応は明確に定まっていないため、高血圧治療ガイドライン³⁾、臨床試験のプロトコルや各種適正使用ガイドを参考に治療

を行うことが多い。高血圧の評価は有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）を用いて客観的に評価することや診察室血圧と家庭血圧に乖離がある場合は、家庭血圧を優先して評価対象とすることを意識する。ベバシズマブ、レゴラフェニブの高血圧の発現頻度はそれぞれ18.2%、29.2%。高血圧クリーゼは頻度不明、0.2%である^{4,5)}。高血圧クリーゼなどの重症高血圧は、薬剤の副作用による高度血圧上昇で悪循環が引き起こされる高血圧緊急症であり、早期発見と早期治療を要する。高血圧緊急症は、血圧の高度の上昇（多くは180/120 mmHg以上）によって、脳、心、腎、大血管などの標的臓器に急性の障害が生じ進行する病態である¹⁾。

事例1では、測定タイミングや時間帯による血圧変動に着目し、薬剤や用法選択を行っている。測定方法は、家庭血圧は1日2回測定とし、①朝（起床時）1時間以内・排尿後・服薬前・朝食前・座位1～2分安静後に測定、②就寝前・座位1～2分安静後に測定するよう指導する³⁾。家庭血圧の測定条件（朝・就寝前、食事前、安静後など）を明確に薬剤師が指導することが重要である。

事例3

<レンバチニブによる薬剤性高血圧の重篤化を回避した事例>

【患者情報】

子宮体がん術後再発、60歳代、女性

治療レジメン：ペムブロリズマブ＋レンバチニブ療法（以下、LP療法）

既往歴：高血圧（ニフェジピンCR錠80 mg、ビソプロロールフマル酸塩2.5 mg）

肝障害（－）、腎障害（－）

【臨床経過と薬剤師の対応】

LP療法導入目的に入院。家庭血圧110－120 / 60－70 mmHgでコントロール良好であった。治療開始1日目夕方に収縮期血圧が150 mmHg（Grade 2）となり、アジルサルタン20 mgが追加となった。治療開始2日目朝の血圧は139/88 mmHgでありレンバチニブは継続された。同日夕方に173/105 mmHg（Grade 3）となり、3日目からレンバチニブは休薬する指示があった。併せてアジルサルタン20 mgも中止となっていたが、翌朝148/99 mmHg（Grade 2）であり、アジルサルタン20 mgの継続を薬剤師は提案した。レンバチニブは3日後に1 mg/bodyで再開された。再開時血圧は134/88 mmHg（Grade 1）まで低下していた。再開後夕方に収縮期血圧170 mmHg（Grade 3）へ上昇があり、昇圧症状はなく、レンバチニブは再度休薬となった。休薬翌日には132/86 mmHg

（Grade 1）となっており一度退院し、レンバチニブ再開の方針となる。薬剤師は再開時のレンバチニブ投与量を10 mg/bodyに減量再開を提案し医師と協議の結果採択された。再開後2コース目開始時には130－139 / 80－89 mmHg（Grade 1）の範囲内で経過し、その後血圧はGrade 1範囲内で経過し、レンバチニブは同量継続となった。

【委員からのコメント】

LP療法では高血圧を合併している患者において、高頻度でGrade 3の高血圧発現が報告されている⁶⁾。高血圧発生率は全Grade 61.3%、Grade 3以上36.7%、高血圧クリーゼは0.2%と報告されている⁶⁾。本事例ではレンバチニブ服用後血圧上昇によりレンバチニブの休薬が必要となった事例である。薬剤師は降圧薬の調整だけでなく、レンバチニブの休薬、減量に対して積極的に関わっている事例といえる。

まとめ

がん薬物療法において、休薬や減量の細かい基準は薬剤ごとに設けられているが、基本的にはGrade 1であれば、治療の継続可能。130/80 mmHg以上が続く場合は降圧薬の開始を考慮する。Grade 2であれば降圧薬を増量し治療継続可能。Grade 3であれば原因薬剤を休薬し、降圧薬を調節し血圧管理を行う。また高血圧クリーゼといった重症高血圧に関して理解することも重要であり、「重篤副作用疾患別対応マニュアルー重症高血圧」の一読を推奨する。本マニュアルには臨床現場で遭遇した際の判別方法について、3段階のステップで記載されている（Step 1 高血圧緊急症の鑑別診断、Step 2 高血圧緊急症の原因薬剤の検索、Step 3 薬剤性副作用であることの整合性）。がん薬物療法では、比較的早期から高血圧が発現する可能性があり、なかでも高血圧緊急症は0.2～1%で発現する可能性があり、ただちに降圧治療を始めなくてはならない病態である。患者には、自宅での継続的な血圧測定の必要性を説明し、早期から介入する。また評価は数値だけでなく、測定タイミングや家庭血圧から多方面の評価が求められる。

引用文献

- 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアルー重症高血圧、令和5年12月。
<https://www.pmda.go.jp/files/000265668.pdf>
- バイエル薬品株式会社：スチバーガ適正使用ガイド、2024年10月。
- 日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン2019。
- 中外製薬株式会社：アバスタチン®点滴静注用100 mg / 4 mL、400 mg / 16 mL添付文書、2025年4月。
- バイエル薬品株式会社：スチバーガ®錠4 mg添付文書、2024年7月。
- エーザイ株式会社：レンビマ®カプセル適正使用ガイド（子宮体癌）、2024年2月。