

B. 医療関係者の皆様へ

- ・本マニュアルで扱う重症高血圧は、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(高血圧性脳症、脳血管障害、冠動脈疾患、急性心不全、大動脈解離、急性腎障害など)が生じ進行する病態である。
- ・高血圧クリーゼは、褐色細胞腫・パラグングリオーマからのカテコールアミン過剰分泌を伴う病態で、高血圧緊急症の原因疾患の一つである。薬剤の副作用によってクリーゼを発症する場合があります注意を要する。
- ・高血圧緊急症で引き起こされる重篤な病態とは、高血圧性脳症、脳血管障害、冠動脈疾患、急性心不全、大動脈解離、急性腎障害などである。
- ・薬剤で誘発される血圧上昇を早期に検出し、これらの重篤な疾患の発症と重症化を予防することが最も重要である。
- ・まず、血圧上昇を引き起こす可能性がある薬剤と、薬剤投与で血圧上昇をきたすハイリスク群を熟知する。
- ・ハイリスク群とは、高齢者、腎機能や肝機能の低下例、投与前からの高血圧、さらに多くの薬剤を服用中の患者などである。
- ・高血圧緊急症の発症と重症化予防には、薬剤投与前より血圧レベルを測定し、投与開始後の血圧上昇の時系列変化をみることが重要であり、その把握に家庭血圧を活かす(家庭血圧測定パンフレット、薬局での血圧測定など)。

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 早期に認められる症状

高血圧は臓器障害を伴わない限り多くの場合無症状であり、早期の段階では症状を伴わず血圧が上昇することが大半である。一部の漢方薬(カンゾウ製剤など)による偽性アルドステロン症などでは低カリウム血症に伴い脱力や筋力低下などが起こり得る。

(2) 副作用の好発時期

薬剤により好発時期は異なる。NSAIDs、一部の漢方薬(カンゾウ製剤など)、エリスロポエチン製剤、グルココルチコイド、免疫抑制薬(シクロスポリンA、タクロリムス等)、エストロゲン製剤、抗うつ薬などによる高血圧の発症時期については一定の見解はないが、いずれも短期投与よりも長期投与、低用量よりは高用量でより発生しやすい。抗VEGF薬などの分子標的薬は投与初期から血圧を上昇させる可能性があるが、投与期間中は常に高血圧の発症、増悪リスクがあることに注意が必要である。

(3) 患者側のリスク因子

重症高血圧のリスク因子として高齢、肝機能や腎機能の低下、投与前からの高血圧、ポリファーマシーが挙げられる。

(4) 医療関係者の対応のポイント

高血圧の原因となる薬剤は多岐にわたり複数の診療科から処方される可能性があるため、他科も含めた内服薬の把握が必要である。特に新規発症の高血圧、高血圧患者の血圧コントロール悪化を認めた場合、原因薬剤が無いか詳細な問診が必要である。該当薬剤を内服する患者に対しては家庭血圧の測定を指導することが必須であり、自己測定が困難な患者に対しては施設での血圧測定や家族による血圧測定などで血圧上昇の早期発見を試みる。特に悪性腫瘍を有する患者への分子標的薬の投与などでは急激な血圧上昇を来すことがある。経口投与の際は見過ごされることもあることから、診療科間の連携を密にして高血圧の早期発見や早期介入により重症化を予防する必要がある。投与開始と発症時期などから血圧上昇との因果関係が明らかな薬剤に関しては、初期の段階から薬剤の中止や代替薬への変更が可能か検討を行う。

2. 副作用の概要

一般に血圧の上昇のみで症状を呈することはないが、ときに臓器障害の急激な進行をもたらす生命の危険が生じることがある。

(1) 臨床症状

高血圧性脳症：頭痛、悪心・嘔吐、視力障害、意識障害、痙攣

脳血管障害：四肢の脱力・麻痺、感覚障害、構語障害、意識障害、頭痛

急性心不全：呼吸困難、チアノーゼ

急性冠症候群：胸痛、不整脈、心不全症状

大動脈解離：胸背部痛、分枝血管の虚血症状

高血圧クリーゼ：カテコールアミン過剰による症状（頭痛、動悸、発汗、頻脈など）

加速度型-悪性高血圧：乏尿、高血圧脳症の症状、心不全症状

(2) 臨床検査

高血圧性脳症：症状などから疑われた場合は、速やかに頭部 CT、脳 MRI を行う。MRI では頭頂-後頭葉の白質を中心に可逆性後部白質脳症（Posterior reversible encephalopathy syndrome: PRES）の所見がみられることが多い。

脳血管障害：症状などから疑われた場合は、速やかに頭部 CT、脳 MRI を行う。

急性心不全：疑われた場合は、速やかに心電図、胸部レントゲン写真、心臓超音波検査、血液検査（BNP・NTproBNP など）などを行う。

急性冠症候群：疑われた場合は、速やかに心電図、胸部レントゲン写真、心臓超音波検査、血液検査（トロポニンなど）などを行う。

大動脈解離：疑われた場合は、速やかに造影 CT 検査を行う。

高血圧クリーゼ：疑われた場合は、速やかに全身 CT 撮影、血液・尿検査を行う。

加速度型-悪性高血圧：血液検査では溶血性貧血（破碎赤血球、血小板減少、高ビリルビン血症、低ハプトグロビン血症など）を認める。尿検査では蛋白尿を認める。

(3) 病理検査所見

高血圧性脳症、脳血管障害、急性心不全、急性冠症候群、大動脈解離、高血圧クリーゼに関しては病理検査が行われることはない。加速度型-悪性高血圧の腎の病理所見においては、細動脈の内皮障害、血管壁への血漿成分の侵入に続くフィブリノイド壊死、増殖性内膜炎が特徴的である。

3. 副作用の判別基準(判別方法)

臨床現場で遭遇した症状が、薬剤の副作用で発症したかを判別するためのステップを示す。

▲Step1 高血圧緊急症の鑑別診断

高血圧緊急症が疑われた場合は、速やかに詳細な病歴聴取と理学診断ならびに血液や尿などの検体検査と各種の画像診断を合わせて行う(表1)。

(表1) 高血圧緊急症を疑った際のチェック項目

<p>病歴・症状 高血圧の診断歴・治療歴 使用中の薬剤、サプリメントなどの把握</p> <p>身体所見 血圧：繰り返し測定 左右差はないか 脈拍・呼吸・体温・酸素飽和度 体液量の評価：頻脈、脱水、浮腫、立位血圧測定など 中枢神経系：意識障害、けいれん、片麻痺など 眼底：線状-火炎状出血、軟性白斑、網膜浮腫、乳頭浮腫など 胸部：心拡大、心雑音、iii音、iv音と、肺や湿性ラ音など 腹部：肝腫大、血管雑音、(拍動性)腫瘤など 四肢：浮腫、動脈拍動など</p> <p>緊急検査 尿、末梢血(スメアを含む) 血液生化学(尿素窒素、クレアチニン、電解質、糖、LDH、CKなど) 心電図、胸部X線(2方向)、必要に応じ動脈血ガス分析、 必要に応じ心エコー図・腹部エコー図、頭部CTやMRI・MRA、胸部CT、 腹部CT、骨盤CT(必要に応じ造影)、必要に応じ、血漿活性レニン活性、</p>

アルドステロン、カテコールアミン、BNP・NTproBNP、トロポニン
測定のための採血

▲STEP 2 高血圧緊急症の原因薬剤の検索

高血圧の診断・治療歴、交感神経作動薬ほかの服薬について、詳細な調査を行う。褐色細胞腫を背景とする場合は、ドパミン受容体拮抗薬（メトクロプラミド）、グルカゴン、 β 遮断薬単独投与、三環系抗うつ薬、SNRI、MAO 阻害薬、高用量デキサメタゾン（2 mg 以上）、造影剤の使用、化学療法などを契機に高血圧クリーゼとなる場合がある。一般に、重度の血圧上昇をきたす可能性がある主な原因薬剤は以下のとおりである。

(1) 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）

非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs）は、シクロオキシゲナーゼ（cyclooxygenase: COX）を阻害し、アラキドン酸からプロスタグランジンが産生されるのを抑制する。プロスタグランジン E₂ は、腎集合管における抗利尿ホルモン（antidiuretic hormone: ADH）に対する反応の調節とヘンレループにおける Na の再吸収の抑制、腎エンドセリン 1（ET1）の産生抑制によって、水や Na の再吸収を抑制しているが、NSAIDs によって阻害されると Na や水の貯留をきたす。腎血管拡張も阻害されるため腎血流は低下し、腎機能悪化とともに高血圧緊急症をきたしうる。

(2) 甘草，グリチルリチン

甘草は慢性肝疾患治療薬のほか、多くの漢方エキス剤に含まれている。有効成分グリチルリチンの代謝産物であるグリチルレチン酸やグリチルレチン酸産物は 11 β 水酸化ステロイド脱水素酵素を阻害するため、コルチゾールがコルチゾンに変換されず過剰となり、腎ミネラルコルチコイド受容体との高い親和性のために作用が増強され偽性アルドステロン症をきたす。低 K 血症、低レニン活性、血漿アルドステロン低値の高血圧では、偽性アルドステロン症を疑う。

(3) グルココルチコイド

グルココルチコイドは、血管平滑筋における内皮型一酸化窒素合成酵素（endothelial nitric oxide synthase:eNOS）を低下させたり、レニン産生増加によるアンジオテンシンⅡ増加、エリスロポエチン産生増加により、血管収縮をきたして高血圧緊急症をきたしうる。中等量以上の経口ステロイド薬が3カ月以上長期投与されたり、点鼻薬や皮膚の軟膏ステロイド製剤でも3カ月以上長期投与されると高血圧緊急症をきたしうる。

(4) 免疫抑制薬

シクロスポリンやタクロリムスは、臓器移植や骨髄移植などの治療に用いられるが、高血圧緊急症をきたしうる。カルシニューリン基質の脱リン酸化阻害や AT（angiotensin）Ⅰ受容体発現増加による血管収縮、交感神経系賦活、血管内皮機能障害、腎毒性などがそのメカニズムとされる。初期の高用量投与の際に起こる一過性の血圧上昇が多いが、長期投与では高血圧緊急症をきたしうる。

(5) エリスロポエチン製剤・HIF-PH 阻害薬

エリスロポエチン製剤は腎性貧血に用いられるが、ヘマトクリット値上昇による血液粘稠度増加や血漿量増加から、また、ET-1産生増加、eNOS阻害によるNO産生低下、カテコラミン反応性増加による血管収縮増強などによって、高血圧緊急症をきたしうる。HIF-PH阻害薬も血圧上昇に注意が必要である。

(6) エストロゲン

エストロゲンは経口避妊薬や更年期ホルモン補充療法に使用され、肝アンジオテンシノーゲン産生亢進、アンジオテンシンⅡやアルドステロン亢進、血漿量増加、などから高血圧緊急症をきたしうる。

(7) モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬、抗うつ薬

モノアミン酸化酵素（monoamine oxidase:MAO）阻害薬は、モノアミン神経伝達物質の分解を阻害する。本邦では選択的 MAO-B 阻害薬がパーキンソン病の治療に用いられる。モノアミン酸化酵素阻害薬はチラミン含有食品あるいは

は薬物（三環系抗うつ薬等）との相互作用により、エピネフリン作用が増強して、高血圧緊急症をきたしうる。三環系抗うつ薬は、交感神経末端でのカテコラミン再取り込み抑制によって高血圧緊急症をきたすリスクがあるため、MAO阻害薬と三環系抗うつ薬の併用は禁忌である。選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor:SSRI）やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（serotonin & norepinephrine reuptake inhibitors:SNRI）などの、選択的阻害薬でも、高血圧緊急症をきたしうる。

(8) 抗 VEGF (vascular endothelial growth factor) 薬

抗 VEGF 薬は悪性腫瘍に対して血管新生阻害を目的に使用される。ベバシズマブは VEGF、ラムシルマブは VEGF 受容体に対する抗体医薬であり、アフリベルセプトは VEGF 標的融合蛋白である。VEGF 阻害による細小血管床減少や NO 産生低下によって、高血圧緊急症を発症しうる。減薬や休薬の考慮とともに、必要時は降圧薬で治療する。

(9) マルチキナーゼ阻害薬

がん治療のためにがん細胞の増殖に関与する複数のキナーゼを阻害する低分子化合物が臨床導入されており、部分的に VEGF 受容体に関連するキナーゼ阻害作用を有する薬剤においては高血圧が副作用として認められる。例えば、ソラフェニブで 27.5%（うち 2 種類以上の薬物治療または以前よりも強い治療を必要とする高血圧 Grade 3 以上は 12.2%）、スニチニブで 49.4%（うち Grade 3 以上は 16.0%）、カボザンチニブでは 32.6%と報告されている。

(10) 経口血小板減少抑制薬/脾臓チロシンキナーゼ阻害薬

慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療薬として開発されたホスタマチニブは脾臓チロシンキナーゼを阻害することにより、抗血小板自己抗体が結合した血小板のマクロファージによる貪食・破壊を抑制する。しかし本剤は VEGFR2 阻害作用を有し血圧上昇を引き起こす。国内第Ⅲ相試験では、因果関係が否定できない高血圧に関連する有害事象（高血圧、血圧上昇）の発現割合は 33.3%（11/33 例）で Ca 拮抗薬等の降圧薬投与や、減量 18.2%（6/33 例）、中止 3.0%（1/33 例）が必要な症例が認められた。

▲STEP 3 薬剤性副作用であることの整合性

このように、血圧上昇作用を有する薬剤は少なからず高血圧緊急症をきたしうる。それまで血圧管理が良好だった症例があるとき血圧コントロール不良になったときは、薬剤誘発性高血圧の可能性も考慮して、他の診療科や他の医療機関で薬剤誘発性高血圧の原因となりうる薬剤が投与されていないか、注意深く病歴を聴取する。高齢者では、複数の診療科、複数の医療機関から多数の投薬がなされることが多く（ポリファーマシー）、一層の注意が必要である。降圧薬の内服がきちんとなされているか（服薬アドヒアランス）、同居家族や入居施設や訪問看護師による確認も必要である。高血圧緊急症が薬剤性の副作用として説明付けられるかどうかは薬剤服用開始や服薬期間、服薬のタイミングに整合性があるかで検討する。高血圧緊急症の原因薬剤として可能性が高い薬剤があった場合、被疑薬剤を中止することで高血圧緊急症が改善するのであれば、その薬剤の副作用であった可能性が高いが、被疑薬の減量や休薬や中止については、患者の原因疾患によって一人一人個別に判断する必要がある。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

(1) 判別が必要な疾患

重症高血圧であっても、臓器障害のない場合は、緊急降圧の必要性はなく、高血圧切迫症とされ内服薬による対応で可能であることが多い。臓器障害の急激な進行を伴う高血圧緊急症か、そうではない切迫症であるかを速やかに判断する必要がある。二次性高血圧は重症高血圧を合併しやすく、重症高血圧をみた場合には二次性高血圧の鑑別も重要である。

(2) 判別方法

重症高血圧をきたす可能性がある薬剤の服用歴を詳細に聴取することが重要である。褐色細胞腫を背景とする場合は、ドパミン受容体拮抗薬（メトクロプラミド）、グルカゴン、 β 遮断薬単独投与、三環系抗うつ薬、SNRI、MAO阻害薬、高用量デキサメタゾン（2 mg 以上）、造影剤の使用、化学療法などを契機に高血圧クライゼとなる場合がある。臓器障害を合併している場合は、合併し

ている臓器障害の治療が最優先となるため適切な診断が必要である。例えば、高血圧脳症と脳血管障害は中枢神経症状が類似しているため、適切な診察、検査を行い鑑別する必要がある。急性心不全、急性冠症候群、大動脈解離は、いずれの疾患も胸痛を主訴とする場合もある。

5. 治療方法

薬剤の副作用として、高血圧が生じたり、血圧の管理が困難になったりした場合には、可能であればその薬剤の減量または中止する。難しい場合には降圧薬治療を開始または増強する。特に、血圧が高度に上昇（多くは180/120 mmHg以上）し、脳・心・腎・血管などの臓器の障害が生じた場合には、速やかに血圧を低下させる治療を始めなければならない。主治医は、高血圧の状態により、使用する薬剤や投与方法（必要ならば持続静脈内投与も含めて）、血圧の目標レベルやそれに到達する時間などを決定する。

高血圧を生じさせた場合に使用された薬剤ごとの治療については以下の通りである。治療法の選択についてはそれぞれの事例により判断されるべきであるため、主治医との相談は不可欠である。

(1) 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）

高齢者では特に長期間の使用を避け、減量・中止する。原因の一つが、腎プロスタグランジン産生抑制による血管拡張の抑制のため、降圧薬としてはカルシウム拮抗薬が最も降圧効果が得やすい。

(2) 甘草，グリチルリチン

減量・中止を基本とする。原因が、内因性ステロイド作用の増強及びミネラルコルチコイド受容体の活性化とされている。降圧薬としては、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬が最も効果が得やすい。

(3) グルココルチコイド

減量あるいは中止が第一であるが、原疾患への影響を考慮する必要があるために、主治医に相談することが重要である。甘草と同様に、ミネラルコル

チコイド受容体拮抗薬が最も降圧効果が得やすい。

(4) 免疫抑制薬

中止は困難である場合が多く、降圧が必要な場合には、通常の降圧薬治療を開始・増強する。降圧薬によっては、免疫抑制薬の血液中の薬物濃度を上昇させる可能性があるため注意する。

(5) エリスロポエチン製剤・HIF-PH 阻害薬

減量・中止を基本とする。必要があれば通常の降圧薬治療を開始・増強する。

(6) エストロゲン

減量・中止を基本とする。降圧薬としては、原因が肝臓でのアンジオテンシノーゲンの産生の亢進のため ACE 阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) が選択されるが、拳児希望などを考慮する場合がある。

(7) モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害薬、抗うつ薬

減量・中止を基本とする。中止できない場合には、 α 遮断薬や中枢系交感神経抑制薬を考慮する。

(8) 抗 VEGF 薬 (vascular endothelial growth factor)

治療開始前から厳格な高血圧治療を行うとともに、治療開始後に高血圧が発症・管理不良となった場合には、可能であれば減量・休薬し、必要があれば通常の降圧薬治療を開始・増強する。

(9) マルチキナーゼ阻害薬

中止は困難である場合が多く、降圧が必要な場合は、通常の降圧薬治療を開始・増強する。

(10) 経口血小板減少抑制薬/脾臓チロシンキナーゼ阻害薬

減量あるいは中止の検討は必要であるが、原疾患への影響を考慮する必要があるために、主治医に相談することが重要である。降圧が必要な場合は、通常の降

圧薬治療を開始・増強する。

6. 典型的症例概要

甲状腺乳頭癌術後のレンバチニブ投与により高血圧を来した一例

【症例】67 歳、男性

家族歴：特記事項なし

既往歴：発作性心房細動（カテーテルアブレーション後）

喫煙歴：なし

飲酒歴：ビール 350 mL/日

現病歴：X-1 年 10 月頃から嚥下困難感を自覚するようになり、11 月某病院を受診した。両側甲状腺下極に接して上縦隔に位置する分葉状腫瘍を認めたため、12 月当院内内分泌外科に紹介された。甲状腺乳頭癌 [TNM 臨床病期分類 (UICC-8 版) : cTON1bM1 stage IVB] と診断され、X 年 2 月甲状腺全摘・両側頸部リンパ節郭清・上縦隔リンパ節郭清 (D3c)、胸骨および両側鎖骨頭合併切除、胸骨部胸壁再建術が施行された。X 年 3 月 9 日よりレンバチニブ 24 mg/日が開始された。家庭血圧がそれまでは 120-140/70-80 mmHg 程度であったが、140-180/80-110 mmHg 程度まで上昇したため、3 月 26 日血圧のコントロール目的に当科に紹介された。

紹介時現症および検査所見：

身長 168 cm、体重 64 kg。体温 36.2 °C。脈拍 84/分、整。血圧 172/98 mmHg。頸部・前胸部に手術瘢痕あり。呼吸音・心音に異常なし、病的心雑音なし。腹部は平坦・軟。圧痛なし。下腿浮腫なし。血液検査：白血球 7,700/ μ L、Hb 13.2 g/dL、血小板 23.5 万/ μ L、空腹時血糖 89 mg/dL、HbA1c 5.5%、AST 24 IU/L、ALT 22 IU/L、尿素窒素 13 mg/dL、Cre 0.68 mg/dL、ACTH 21.2 pg/mL、コルチゾール 8.6 μ g/dL、血漿レニン活性 1.3 ng/mL/時、アルドステロン 38 pg/mL、アドレナリン 60 pg/mL、ノルアドレナリン 222 pg/mL、ドパミン 19 pg/mL、TSH 0.87 μ IU/mL、FT3 2.22 pg/mL、FT4 1.21 ng/dL。尿検査：蛋白 (+)・387 mg/gCre、潜血(-)、総メタネフリン 0.16 mg/gCr。

経過および治療：

血圧が高値であったことから、当科初診時からカルシウム拮抗薬であるアムロジピン 5 mg/日の投与を開始した。4月2日臨床経過および各種検査結果から、レンバチニブによる薬剤性高血圧と診断した。原疾患の治療を優先しレンバチニブの投与を継続する方針とした。尿蛋白を認めること、および同薬は蛋白尿を増悪させやすいことが知られていることから、ARBであるアジルサルタン 20 mg/日を追加し、その後注意深く両薬剤を増量した。5月28日にはアムロジピン 10 mg/日、アジルサルタン 40 mg/日の投与下で、家庭血圧 130-150/70-90 mmHg であった。トリクロルメチアジド 1 mg/日を追加したところ、その後血圧は 120-130/60-80 mmHg 程度、尿蛋白は 100-200 mg/gCre 程度を推移するようになった。