

(案)

令和5年9月20日  
第15回重篤副作用総合対策検討会  
資料2-1

# 重篤副作用疾患別対応マニュアル

## 重症高血圧

令和5年 月  
厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

#### ○一般社団法人日本循環器学会

- |      |    |                            |
|------|----|----------------------------|
| ※苅尾  | 七臣 | 自治医科大学内科学講座循環器内科学部門教授      |
| 市原   | 淳弘 | 東京女子医科大学 高血圧・内分泌内科主任教授     |
| 今井   | 靖  | 自治医科大学薬理学講座臨床薬理学部門教授       |
| 大石   | 充  | 鹿児島大学心臓血管・高血圧内科学教授         |
| 大屋   | 祐輔 | 琉球大学病院第3内科教授               |
| 甲斐   | 久史 | 久留米大学医療センター循環器内科教授         |
| 柴田   | 洋孝 | 大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座教授 |
| 野出   | 孝一 | 佐賀大学循環器内科主任教授              |
| 星出   | 聡  | 自治医科大学内科学講座循環器内科学部門教授      |
| 楽木   | 宏実 | 労働者健康安全機構 大阪ろうさい病院 病院長     |
| * 赤崎 | 雄一 | 鹿児島大学心臓血管・高血圧内科学講師         |
| * 片野 | 昌宏 | 自治医科大学附属病院 薬剤部副部長          |
| * 加藤 | 徹  | 栃木医療センター臨床研究部長             |
| * 崎間 | 敦  | 琉球大学グローバル教育支援機構保健管理部門教授    |
| * 成田 | 圭佑 | 自治医科大学内科学講座循環器内科学部門        |
| * 深水 | 亜子 | 久留米大学医学部内科学講座 心臓・血管内科部門講師  |
| * 森本 | 聡  | 東京女子医科大学 高血圧・内分泌内科准教授      |
| * 山本 | 浩一 | 大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学准教授   |
| * 吉田 | 雄一 | 大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座助教 |

※座長・\*協力員 (敬称略)

#### ○一般社団法人日本病院薬剤師会

- |    |     |                        |
|----|-----|------------------------|
| 林  | 昌洋  | 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役 |
| 新井 | さやか | 千葉大学医学部附属病院薬剤部         |

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部
小原 拓	東北大学病院薬剤部准教授
萱野 勇一郎	大阪府済生会中津病院薬剤部長
後藤 伸之	福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長
谷藤 亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
濱 敏弘	がん研有明病院薬剤部相談役
舟越 亮寛	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤管理部長
矢野 良一	大阪医科薬科大学薬学部臨床薬学教育研究センター教授
若林 進	杏林大学医学部付属病院薬剤部

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学名誉教授 新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長
※五十嵐 隆	国立成育医療研究センター理事長
犬伏 由利子	一般財団法人消費科学センター理事
薄井 紀子	東京慈恵会医科大学客員教授
笠原 忠	自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授
川名 三知代	公益社団法人日本薬剤師会理事
黒岩 義之	財務省診療所健康管理医／横浜市大名誉教授
齋藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所副所長
多賀谷 悦子	東京女子医科大学内科学呼吸器内科学分野 教授・基幹分野長
滝川 一	帝京大学医療技術学部学部長・教授、医学部名誉教授
西谷 敏彦	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PV 部会副部会長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
細川 秀一	公益社団法人日本医師会 常任理事
森田 寛	お茶の水女子大学名誉教授／堀野医院副院長
山縣 邦弘	筑波大学医学医療系腎臓内科学 教授

※座長 (敬称略)

## 本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用健康被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力していただくようお願いする。制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考3、4を参照のこと。

## 記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

### 患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

## 医療関係者の皆様へ

### 【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

### 【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

### 【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

### 【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

### 【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。  
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

### 【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

### 【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

## 重症高血圧

英語名 : severe hypertension



### A. 患者の皆様へ

ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ずしも起こるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

「高血圧の治療中で特に血圧のコントロールの悪い方などが、解熱消炎鎮痛薬（非ステロイド性抗炎症薬など）、一部の漢方薬（カンゾウ製剤など）、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、経口避妊薬、抗うつ薬、抗がん剤、分子標的薬などの薬剤を使用した場合に「重症高血圧」が引き起こされる場合があります。

高血圧でない人がこれらの薬剤だけで突然重症高血圧を発症することは稀ですが、高血圧症の人では血圧のコントロールが不良になることは珍しくなく、そこから重症高血圧に至ることがあります。

血圧が上がっただけで出てくる特徴的な症状はありません。一部の重症高血圧では、**頭痛、手足が片方だけ動かしにくい、胸の痛み、息切れ、動悸**といった症状が出る場合があります。これらはいずれも危険な症状です。突然これらの明らかな症状がみられた場合には

救急車を要請してください。

## 高血圧とは？（初期症状）

血圧とは、心臓が全身に血液を送り出すときに血管の壁を押す圧力のことです。血圧の値は、心臓から押し出される血液量（心拍出量）と血管のしなやかさ（血管抵抗）によって決まります。心臓が収縮したときに最も圧力がかかり（上の血圧；収縮期血圧）、心臓が拡張しているときにも血管に圧力がかかります（下の血圧；拡張期血圧）。診察室血圧で、収縮期血圧が140 mmHg以上、あるいは拡張期血圧が90 mmHg以上のいずれかの場合に、また家庭血圧で135/85 mmHg以上の場合に高血圧と診断されます。高血圧でも、ほとんどの人は自覚症状がありません。しかし、高血圧の状態が続くと全身の血管が障害され、脳出血、脳梗塞、心不全、心筋梗塞、腎臓病などさまざまな臓器障害が引き起こされ、急激な頭痛、めまい、ふらつき、呼吸困難、むくみ、夜間の頻尿などの症状が出現します。

高血圧という副作用を起こす原因となる薬剤としては、解熱消炎鎮痛薬（非ステロイド性抗炎症薬など）、一部の漢方薬（カンゾウ製剤など）、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、経口避妊薬、抗うつ薬、抗がん剤、分子標的薬（血管新生阻害薬など）などが知られています。

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

普段から家庭で血圧を測り自分の血圧を知っておくことは、高血圧になったことを早期に発見できるため重要です。家庭血圧が以前より高くなってきたときに、処方されている薬剤や市販の薬剤、サプリメントについてその前後で変更したものがなかったか確認してください。突然「意識がボーっとしておかしくなってきた」、「目が見えにくくなった」、「手足が片方だけ動きにくくなった」、「しゃべるのがおかしくなった」、「息が苦しい」、「急に胸や背中が痛くなった」などの症状が生じた場合には、放置せずに、救急車の要請も含め、ただちに医療機関を受診してください。

一方で、180/120 mmHg 以上など、血圧が非常に高いときには注意が必要ですが、特に何か症状がない限りは、必ずしも直ちに救急車を呼ぶことや救急外来を受診する必要はありません。早めに医療機関を受診しましょう。

なお、医療機関を受診する際には、症状の内容、服用している医薬品の種類と量、服薬からどのくらい時間が経っているのかなどを担当医師もしくは薬剤師に伝えてください。また、家庭血圧の変化の情報も重要ですので、可能なら血圧の測定記録も併せて提示してください。他の医療機関で処方された医薬品や市販の医薬品、サプリメントなどについても服用していれば、伝えてください。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

※ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

（お問い合わせ先）

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

[https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai\\_camp/index.html](https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html)

電話：0120-149-931（フリーダイヤル）[月～金] 9時～17時（祝日・年末年始を除く）



## 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、急性腎不全、大動脈解離など)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、急性腎不全などである。
- ・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。特に担癌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り、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が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

高血圧クライゼ：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。

高血圧クライゼ：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、高血圧クライ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><b>病歴・症状</b> 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><b>身体所見</b> 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)腫瘍など 四肢：浮腫、動脈拍動など</p> <p><b>緊急検査</b> 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</p>
--

活性、

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、 $\beta$ 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 E<sub>2</sub> 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ーループにおける 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は  $11\beta$ -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、 $\beta$ 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性があるために、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、免疫抑制剤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、 $\alpha$ 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郭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・上縦郭リンパ節郭清(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/ $\mu$ L、Hb 13.2 g/dL、血小板 23.5 万/ $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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。

## 7. 引用文献・参考資料

- ・高血圧治療ガイドライン 2019
- ・内分泌代謝・糖尿病内科領域専門医研修ガイドブック」第 2 章 内分泌代謝疾患エマージェンシー「高血圧緊急症・高血圧クリーゼ」2023
- ・褐色細胞腫・パラングリオーマ診療ガイドライン 2018

参考1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 医薬品医療機器等法 第68条の10の規定に基づき報告があったもののうち、PMDAの医薬品副作用データベース（英名：Japanese Adverse Drug Event Report database、略称；JADER）を利用し、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位10位）を列記したものの。

注）「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。

2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 26.0に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
令和2年度 (令和5年7月集計)	高血圧	エルロチニブ塩酸塩	52
		ラムシルマブ（遺伝子組換え）	47
		ベバシズマブ（遺伝子組換え）	33
		アキシチニブ	27
		カボザンチニブリンゴ酸塩	19
		アベルマブ（遺伝子組換え）	16
		アテゾリズマブ（遺伝子組換え）	10
		カペシタビン	9
		コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン （SARS-CoV-2）	8
		イピリムマブ（遺伝子組換え）	7
		ニボルマブ（遺伝子組換え）	7
		その他	159
		合計	394

令和3年度 (令和5年7月集計)	高血圧	コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン (SARS-CoV-2)	309
		ベバシズマブ (遺伝子組換え)	67
		アテゾリズマブ (遺伝子組換え)	41
		カボザンチニブリンゴ酸塩	29
		アキシチニブ	20
		アムロジピンベシル酸塩	16
		ニフェジピン	14
		バルサルタン	13
		リファンピシン	12
		カルボプラチン	11
		その他	146
	合 計	867	
令和2年度 (令和5年7月集計)	高血圧ク リーゼ	カルフィルゾミブ	1
		ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル	1
		ラサギリンメシル酸塩	1
		合計	3
令和3年度 (令和5年7月集計)	高血圧ク リーゼ	デキサメタゾン	2
		デュロキセチン塩酸塩	2
		コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン (SARS-CoV-2)	1
		ゾニサミド	1
		ラサギリンメシル酸塩	1
		ランジオロール塩酸塩	1
		合計	8

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

## 参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 26.0 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記に「高血圧」を包含するMedDRAのPT (基本語) とそれにリンクするLLT (下層語) を示す。

名称	英語名
OPT : 基本語 (Preferred Term) 高血圧クリーゼ	Hypertensive crisis
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 高血圧クリーゼ	Hypertensive crisis
OPT : 基本語 (Preferred Term) 高血圧切迫症	Hypertensive urgency
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 高血圧切迫症 重症無症候性高血圧	Hypertensive urgency Severe asymptomatic hypertension
OPT : 基本語 (Preferred Term) 進行性高血圧	Accelerated hypertension
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 進行性高血圧	Accelerated hypertension
OPT : 基本語 (Preferred Term) 悪性高血圧	Malignant hypertension
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 悪性本態性高血圧症 悪性高血圧 悪性高血圧NOS 悪性二次性高血圧症	Malignant essential hypertension Malignant hypertension Malignant hypertension NOS Malignant secondary hypertension

悪性二次性高血圧症NOS	Malignant secondary hypertension NOS
OPT : 基本語 (Preferred Term) 悪性高血圧性心疾患	Malignant hypertensive heart disease
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 悪性高血圧性心疾患	Malignant hypertensive heart disease
OPT : 基本語 (Preferred Term) 悪性腎性高血圧	Malignant renal hypertension
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 悪性高血圧性腎疾患 悪性腎性高血圧 悪性腎血管性高血圧症	Hypertensive renal disease, malignant Malignant renal hypertension Malignant renovascular hypertension
OPT : 基本語 (Preferred Term) 高血圧緊急症	Hypertensive emergency
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 高血圧緊急症	Hypertensive emergency
OPT : 基本語 (Preferred Term) チラミン反応	Tyramine reaction
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) チラミン反応	Tyramine reaction



### 参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

#### ○注意事項

- 1) 平成30年度～令和4年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 26.0に収載されている用語 (Preferred Term: 基本語) で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品 (中分類87) における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類 (分類番号)	件数
平成30年度～令和4年度 (令和5年8月集計)	高血圧		
		合計	0

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

## 参考4 医薬品副作用被害救済制度について

### ○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

### ○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

### ○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

## ○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

### ○給付の種類と請求期限

- ・ 疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・ 障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合  
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・ 死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡の時から2年以内。

### ○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独

立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA） に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>