

# 血管新生阻害剤特異的な高血圧は大動脈解離発症のリスクを高める

徳島大学病院 薬剤部  
徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床薬理学分野

辻中海斗

Kaito Tsujinaka

## はじめに

この度、日本医療薬学会 2025 年度 Postdoctoral Award を受賞したことを大変喜ばしく思います。また、このような素晴らしい賞をいただき、日本医療薬学会関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

私は、兵庫県立尼崎総合医療センター薬剤部でレジデントとして2年のカリキュラムを修了したのち、徳島大学病院に入職しました。同時に徳島大学大学院に入学し、社会人大学院生として日々業務と研究に励みました。その結果として今回受賞対象となった学位論文を執筆できましたので、紹介させていただきたいと思います。

## 背景

血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) を標的とする各種血管新生阻害剤は、さまざまながん種に対する化学療法に用いられている。その一つであるベバシズマブでは特に重大な有害事象として大動脈解離の発症リスクが警告されている。しかし、そのメカニズムやリスク要因は明らかとなっておらず、他の血管新生阻害剤と大動脈解離の関連についても不明であった。

## リアルワールドデータベースの活用

まず、本研究に着手した当時すでに添付文書上で解離のリスクが警告されていたベバシズマブ、およびその他の血管新生阻害剤における大動脈解

離発症リスクを評価するため、FDA が集積する副作用自発報告データベース、FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) を用いて解析を行った。薬剤使用症例数と大動脈解離発症数から報告オッズ比 (Reporting Odds Ratio: ROR) を算出し、ROR の最小 95% 信頼区間が 1 を超えるものを副作用シグナルありと評価した。その結果、スニチニブやソラフェニブなどのマルチキナーゼ阻害作用をもつ各種血管新生阻害剤においても、ベバシズマブと同様に副作用シグナルが検出された。一方で、血管新生阻害剤の副作用として高血圧がよく知られていることから、二次的に解離の発症につながる可能性が考えられた。そこで薬剤性高血圧を誘発しうる代表的な薬剤についても解析したところ、ノルエピネフリンやデキサメタゾンでは副作用シグナルは検出されず、大動脈解離の発症は血管新生阻害剤に特異的な有害事象であることが示された。また、本邦におけるレセプトデータベースである JMDC Claims Database を用いた後ろ向きコホート分析では、血管新生阻害剤使用患者において、アテローム性硬化症および脂質異常症の既往歴が大動脈解離発症と有意に関連していることが示されたが、高血圧症の既往歴との関連は見られなかった。よって、血管新生阻害剤使用前の高血圧は大動脈解離の発症に影響を及ぼさない可能性が示唆された。

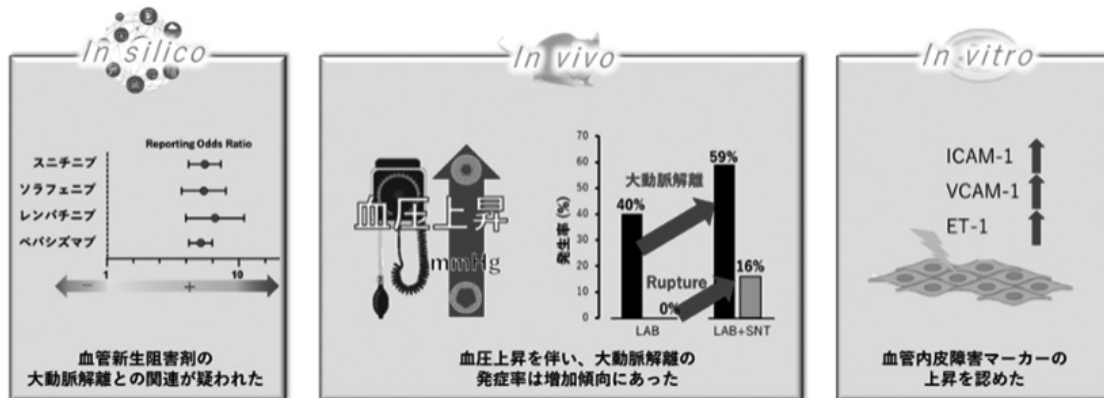


図 研究概要

### In vivo実験

当研究室では、内皮機能を障害する一酸化窒素合成酵素阻害剤 Nω-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME), 弾性版の崩壊を促す β-aminopropionitrile (BAPN), そしてアンギオテンシン II の 3 剤をもちいた薬剤誘発性大動脈解離易発症モデルマウス (LAB) を確立しており<sup>1)</sup>, 今回の検討においても使用した. LAB マウスに血管新生阻害剤の 1 つであるスニチニブ (SNT) を 4 週間投与したマウスでは, LAB マウスと比較して 4 週目での収縮期血圧の上昇を有意に増悪させ, 大動脈解離の発症率も増加させた. また, 血管内皮障害を反映する intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) および血管新生阻害剤による血圧上昇に関与していることが知られているエンドセリン -1 の発現は, SNT 群の大動脈組織において増加していた. ICAM-1, エンドセリン -1 の発現上昇は培養ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた in vitro 試験でも同様の結果が得られた.

### 総括

血管新生阻害剤による大動脈解離発症リスクは, 内皮細胞障害とエンドセリン -1 発現を介した血管新生阻害剤開始後の特異的な血圧の上昇に関連することが示された. これらの知見は, 安全な抗がん剤治療および副作用マネジメントの確立において非常に有用となる可能性が示唆された.

本研究の遂行中も業務との両立を行うことができたのは, 支えてくれた教員の先生方や大学院生の仲間達, さらに学部生の存在が非常に大きいものでした. また, 良い研究結果が出た時の心躍る感情や成果物として海外学会誌にアクセプトされた際の歓喜も, 研究を続けて良かったと思える瞬間の数々でした. 今後は, 自身の研究を発展していくとともに, 研究の楽しさを後進に伝えていければと思います.

### 謝辞

最後になりましたが, 本研究を行うにあたり多大なるご指導・ご鞭撻を賜りました石澤啓介先生 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野教授 / 徳島大学病院薬剤部 薬剤部長) および石澤有紀先生 (四国大学生生活科学部健康栄養学科臨床薬理学 教授) 並びに本研究にご協力いただいた全ての皆様に感謝申し上げます.

### 引用文献

- 1) Izawa-Ishizawa Y, Imanishi M, Zamami Y, Toya H, Nagao T, Morishita M, Tsuneyama K, Horinouchi Y, Kihira Y, Takechi K, Ikeda Y, Tsuchiya K, Yoshizumi M, Tamaki T, Ishizawa K, *J Hypertens*, 2019, **37**, 73-83.