Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-05

Changes in blood pressure during the treatment with the tyrosine kinase inhibitor lenvatinib

Saito, Kei

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
2020-09-25
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
甲第7860号
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007860

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

（課程博士関係）

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Changes in blood pressure during the treatment with the tyrosine kinase inhibitor lenvatinib

チロシンキナーゼ阻害剤レンバチニブの治療における血圧変化

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
腎臓内科学
（指導教員：西　慎一　教授）

Kei Saito
齊藤　慶

チロシンキナーゼ阻害剤レンバチニブの治療における血圧変化

背景：近年広く使用されているチロシンキナーゼ阻害剤（TKIs）では，高血圧や腎機能障害などの有害事象が多いことが知られている．とりわけレンバチニブでは，高血圧の発症が高頻度である．本研究ではレンバチニブの血圧への影響と関連因子についての研究をおこなった．

対象と方法：本研究は後ろ向き観察研究である．対象患者は 2018 年 4 月から 12 月までに当施設で切除不能肝細胞癌に対してレンバチニブによる治療を開始した 25 名．治療開始前と治療開始 1 週間後（いずれも入院中）に実施された 24 時間自由行動下血圧測定(ABPM)，血液検査，尿検査のデータ，浮腫の有無や利尿剤の使用状況などを調べた．更に退院後の治療開始 3 週間時点での家庭血圧，血液検査，尿検査のデータおよび浮腫や利尿剤の状況について調べ，これらの治療経過中の変化について検討した．

結果：平均血圧は治療開始前と比較して治療開始 1 週間後に有意な上昇を認めた。(収縮期血圧 129.7±13.0mmHg vs. 144.2±15.7mmHg, P<0.05)（**Figure.1**)また，血圧の日内変動については夜間高血圧が有意に増加した．(**Figure.2**) 一方でこの時点で腎機能，尿蛋白量，尿中 Na 排泄量には有意な変化は認めなかった．また，浮腫の増悪を認めた患者もいなかった．
しかし 3 週間時点では，1 週間時点と比較して糸球体濾過量(eGFR)と尿中 Na 排泄量の有意な低下を認めた．(eGFR 71.0±19.1 mL/min/1.73 ㎡ vs. 66.1±22.0mL/min/1.73 ㎡，尿中 Na 排泄量 153.4±51.7mEq/day vs. 112.5±65.0mEq/day) また，25 名のうち 10 名の患者で浮腫の増悪を認めた．(**Table.2**)
我々は，この 10 名を「体液過剰あり」，残り 15 名を「体液過剰なし」と定義し，種々の項目を両群間で比較した．治療開始 3 週間での平均血圧は体液過剰のある患者群で有意に高く(収縮期血圧 143.6±20.2 mmHg vs. 131.3±6.4mmHg, P<0.05)，また平均の血漿 BNP 値も体液過剰のある患者群で有意に高値であった（血漿 BNP 値 137.1±124.1 pg/mL vs. 32.4±23.8 pg/mL, P<0.05)．体液過剰を認めた 10 名のうち，7 名はループ利尿剤，3 名はカルシウム拮抗薬による降圧治療強化が必要となり，更にこのうちの 1 人は重症高血圧のためレンバチニブの休薬を要した．一方で体液過剰を伴わなかった 15 名の中にループ利尿剤や降圧剤による治療強化を要した患者はいなかった．加えて，尿中 Na 排泄量は治療開始前，開始後 1 週間時点では両患者群に有意な差はなかったが，3 週間では「体液過剰あり」の患者群で有意に低値であった．(**Figure.3**) 重症高血圧の患者も体液過剰を伴う患者群で有意に多かった．(**Figure.4**)

結論：レンバチニブの治療においては治療開始 1 週間（早期相）から血圧上昇を認めるが，この時点では体液過剰を示唆する所見は認めなかった．一方で，治療開始 3 週間時点（後期相）においては体液過剰を伴う血圧上昇が認められた．

レンバチニブによる血圧上昇の機序に関する考察：

上記の結果から，レンバチニブによる血圧上昇の機序には体液過剰が関与しないものと，体液過剰が関与するものがあることが示唆された．

体液過剰が関与しない機序に関しては，血管収縮と血管拡張に関わる液性因子の濃度不均衡が関与していると考えらえる．一酸化窒素(NO)は血管平滑筋弛緩により末梢血管抵抗を減らすことで血圧を低下させるが，レンバチニブを含む TKIs は VEGF 阻害を介して NO の合成を阻害することが知られている．同じく血管拡張作用のあるプロスタサイクリン(PGI_2)もまた VEGF 阻害によって合成が阻害されると考えられている．更に血管収縮作用を有するエンドセリン-1(ET-1)は TKIs により血中濃度が上昇することが知られている．レンバチニブによる治療では，こうした因子の変化が体液過剰を介さず血圧上昇に寄与すると考えられる．

一方で体液過剰を伴う血圧上昇についても複数の原因が考えられている．腎臓内において NO は，尿細管-糸球体フィードバックを介して腎血管を拡張し糸球体血流を増加させて Na 利尿を増やす働きを有している．また，NO は尿細管における複数の輸送体において Na 再吸収を抑制することも知られている．レンバチニブを含む TKIs は，こうした NO の作用を減弱させ，Na 貯留と体液量増加を誘導すると考えられる．また TKIs は，腎血流低下や糸球体内皮障害などにより様々な腎障害をきたすことが報告されており，腎機能低下によっても体液量は増加すると考えられる．加えて本研究においては，患者の退院後に塩分摂取制限が緩和されたことで Na 負荷が増大したことも体液量増加の一因になったと考えられている．こうした複数の機序が，レンバチニブによる腎機能低下や尿中 Na 排泄量低下に寄与し，体液過剰を伴う血圧上昇につながったと考えられる．

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲 第2992号	氏　名	齊藤 慶
論文題目 Title of Dissertation	チロシンキナーゼ阻害剤レンバチニブの治療における血圧変化 Changes in blood pressure during the treatment with the tyrosine kinase inhibitor lenvatinib		
審査委員 Examiner	主　査 Chief Examiner 南 博信 副　査 Vice-examiner 児玉 裕三 副　査 Vice-examiner 石田 達郎		

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

【背景】

近年広く使用されているチロシンキナーゼ阻害剤では、高血圧や腎機能障害などの有害事象が多いことが知られている。とりわけレンバチニブでは、高血圧の発症が高頻度であることが知られている．本研究ではレンバチニブの血圧への影響と関連因子についての研究をおこなった。

【対象と方法】

本研究は、対象は 2018 年 4 月から 12 月までに当施設で切除不能肝細胞癌に対してレンバチニブによる治療を開始した 25 名を対象として、治療開始前と治療開始 1 週間後（いずれも入院中）に実施された 24 時間行動下血圧測定(ABPM)、血液・尿検査、浮腫の有無や利尿剤の使用状況などを後ろ向きに調査した。退院後の治療開始 3 週間時点での家庭血圧，血液検査，尿検査のデータおよび浮腫や利尿剤についても調査した。

【結果】

治療開始 1 週間後には治療前と比較し平均血圧は上昇した（収縮期血圧 129.7±13.0mmHg vs 144.2±15.7mmHg, P<0.05)。一方、腎機能、尿蛋白量、尿中 Na 排泄量には有意な変化は認めなかった。また、浮腫の増悪を認めた患者もいなかった。

ところが、治療開始 3 週間後には、1 週間後と比較して糸球体濾過量と尿中 Na 排泄量が有意に低下した（eGFR 71.0±19.1 mL/min/1.73 m^2から 66.1±22.0mL/min/1.73 m^2、尿中 Na 排泄量 153.4±51.7mEq/day から 112.5±65.0mEq/day)。また、10 名の患者で浮腫が悪化した。

体液が貯留した 10 名と、それ以外の 15 名と比較した。治療開始 3 週間後の平均血圧は体液貯留群で有意に高く(収縮期血圧 143.6±20.2 mmHg vs. 131.3±6.4mmHg、P<0.05)、平均血漿 BNP 値も有意に高値であった（血漿 BNP 値 137.1±124.1 pg/mL vs. 32.4±23.8 pg/mL、P<0.05)。体液貯留群 10 名中 7 名でループ利尿剤、3 名でカルシウム拮抗薬による降圧治療強化を要し、更に 1 人は重症高血圧のためレンバチニブを休薬した。一方、3 週間時点で体液の貯留がなかった 15 名ではループ利尿剤や降圧剤による治療強化は要しなかった。さらに、尿中 Na 排泄量は治療開始前、開始後 1 週間時点では両群間に差はなかったが，3 週間目には体液貯留群で有意に低下を認めた。重症高血圧の患者も体液貯留群で有意に多かった。

【考察】

本研究から、レンバチニブによる血圧上昇は体液貯留が関与する機序と、関与しない機序が存在することが示唆された。体液貯留が関与しない機序として、血管収縮と血管拡張に関わる液性因子の濃度不均衡が関与している可能性がある。VEGF は血管拡張作用がある一酸化窒素(NO)を産生させ血圧を低下させるが、レンバチニブはこれを阻害する。プロスタサイクリン(PGI_2)は血管拡張作用があるが VEGF 阻害により合成が阻害されると考えられている。また、血管収縮作用を有するエンドセリン-1(ET-1)もチロシンキナーゼ阻害薬により血中濃度が上昇すると言われ、これらが血圧上昇の機序として想定される。

一方、体駅貯留を伴う血圧上昇の機序として以下が考えられる。NO は、尿細管・糸球体フィードバックを介して腎血管を拡張し糸球体血流を増加させ Na 利尿を増したり、尿細管における複数の輸送体の Na 再吸収を抑制している。これらが阻害されるため Na 貯留と体液量増加を誘導すると考えられる。またチロシンキナーゼ阻害薬は、腎血流低下や糸球体内皮障害などにより様々な腎障害をきたすことが報告されており、腎機能低下による体液量増加も血圧上昇の機序として考えられる。レンバチニブによる治療においては腎機能低下や尿中 Na 排泄低下が体液量を増加させ、血圧上昇に寄与する可能性も考えられる。

【まとめ】

本研究は、レンバチニブによる血圧上昇のうち治療開始 3 週間後に見られる後期の血圧上昇に体液過剰が関与し、 早期相と後期相では異なる機序で血圧が上昇する可能性を示唆した。今後のレンバチニブによる高血圧の管理に影響を与える重要な業績と認める。よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。