

報告

2021 年度 Lehmann プログラム成果報告

# 転移性大腸癌に対する ラムシルマブ + FOLFIRI 療法中に経験した Ca 拮抗薬による浮腫の一症例

澤井健太<sup>1,2</sup>, 幸龍三郎<sup>3</sup>, 藤村保夫<sup>1</sup>, 楠本正明<sup>4</sup>, 松村千佳子<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup> 国家公務員共済組合連合会舞鶴共済病院 薬剤科

<sup>2</sup> 京都薬科大学 Lehmann プログラム修了生

<sup>3</sup> 京都薬科大学 生化学分野

<sup>4</sup> 京都薬科大学 臨床薬学教育研究センター

問題点 (P) : 60 代女性, Stage III b 下行結腸癌に対しラムシルマブ (RAM) + FOLFIRI 療法を開始した. 2 コース目より発現した RAM による高血圧に対し, カルシウム拮抗薬 (CCB) のアムロジピン錠を開始した. その後, 血圧コントロールは良好であったが, 7 コース目に両下肢浮腫を伴う血圧上昇が確認された.

評価 (A) : 尿中の蛋白/クレアチニン比 (UPCR) の上昇を伴わないために RAM による浮腫の可能性は低いと判断した. 一方, アムロジピンは用量依存性の下肢浮腫の副作用が知られており, アムロジピン錠の可能性を検討した.

実施内容 (P) : アムロジピン錠を中止し, VEGF 阻害薬による高血圧に対して投与が推奨されているレニン・アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬であるオルメサルタン錠を開始した. さらに血圧の上昇を認めたが, 抗蛋白尿作用のある CCB であるベニジピン錠を追加した.

成果 (O) : 良好な血圧コントロールの維持と, RAM の副作用による治療中断を減らすことで治療の継続ができた.

キーワード : 大腸癌, ラムシルマブ, カルシウム拮抗薬, 浮腫, 高血圧

受付日 : 2022 年 3 月 15 日, 受理日 : 2022 年 3 月 25 日

## 症例の背景

患者 : 60 代 女性

現病歴 : X-4 年に Stage III b 下行結腸癌と診

\* 連絡先 :

〒 607-8414 京都市山科区御陵中内町 5  
京都薬科大学 臨床薬学教育研究センター

断され, 同年 12 月に左結腸切除術を施行し, その後 6 ヶ月間術後補助療法を施行した. X-2 年 8 月に腹膜転移が見つかり, 化学療法が再開となった. X-1 年 3 月からベバシズマブ (BV) + レボホリナート・イリノテカン・フルオロウラルシル併用 (FOLFIRI) 療法が開始となったが, 26 コース施行した X 年 7 月に病勢進行と判断され, ラムシルマブ (RAM) + FOLFIRI 療法

へ変更となった。レジメン変更後2コース目より血圧が上昇し、アムロジピン錠を開始した。

併存歴・既往歴：なし

内服歴：X年8月，RAM + FOLFIRI 療法2コース目よりアムロジピン錠5 mg/日を開始。X年9月，3コース目よりアムロジピン錠10 mg/日に増量し，6コース目終了時点の平均血圧は，125 mmHg/81 mmHgでコントロール良好であった。

## 症例の臨床経過

切除不能大腸癌の2次治療以降に使用される血管内皮増殖因子（VEGF）阻害薬であるRAMは，ネフローゼ症候群や蛋白尿の副作用を有し，その結果浮腫を引き起こすことが報告されている<sup>1)</sup>。これはRAMによるVEGF経路の阻害が，一酸化窒素の産生低下や微小血管床の減少，腎機能障害などを介して高血圧を引き起こすこと<sup>2)</sup>，さらに，血管内皮細胞の機能低下に伴う糸球体内圧の上昇や糸球体のフィルター機能障害をもたらすためだと考えられている<sup>3)</sup>。した

がって，RAM投与中は定期的な血圧や尿中の蛋白/クレアチン比（urine protein/creatinine ratio: UPCR）の検査の実施が必要であり，それぞれの結果に応じて休薬基準が定められている<sup>4)</sup>。

抗がん剤に起因する副作用の出現による体調変化や抗がん剤治療の休薬や変更は，患者の精神的な面に与える影響が大きく，QOLを低下させる可能性がある。そのため治療早期から副作用に関連した薬学的ケアの実践は，適切な支持療法を迅速に開始することで副作用を回避することが可能となり，患者の身体的症状や精神的症状を軽減できると報告されている<sup>5)</sup>。

RAMによる高血圧発現に対して薬剤師主導のもとアムロジピン錠による薬物治療を行っていたが，X年10月，7コース目に両側の下肢浮腫を伴う血圧の上昇が確認された（図1，13週目）。本症例では体重の増加が見られたが，UPCRの上昇は見られず，RAMによる浮腫の可能性は低いと判断した。一方，カルシウムチャネル遮断薬（CCB）であるアムロジピンは，用量依存性の下肢浮腫の副作用を持つことが知られており，UPCRの上昇を伴わない下肢の浮腫はアムロジピン錠による副作用と判断し，アム

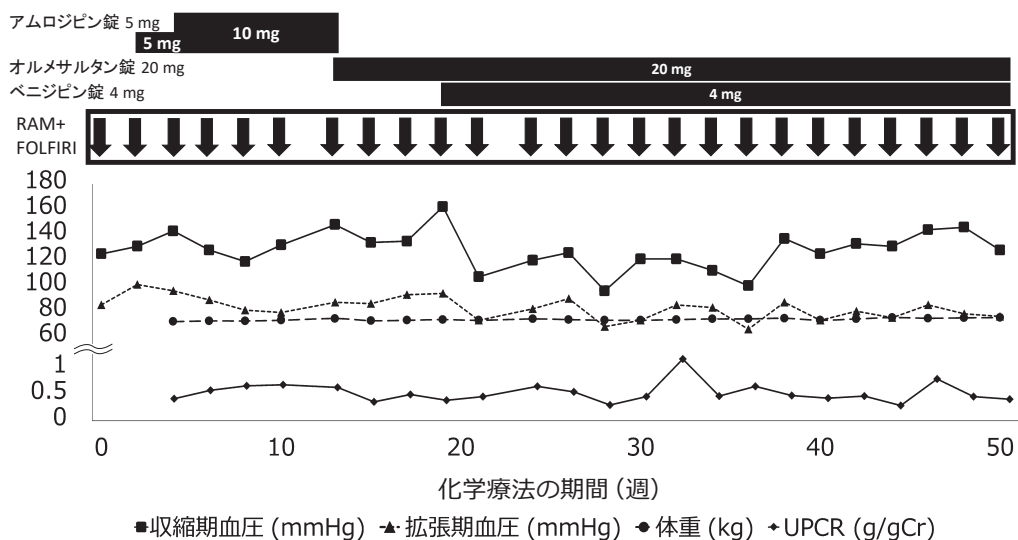


図1 RAM + FOLFIRI 療法中の臨床経過

ロジピン錠を中止とした。

日本高血圧治療ガイドライン 2019 では、VEGF 阻害薬による高血圧に対して、降圧作用と糸球体内圧低下による抗蛋白尿作用を目的に、レニン・アンギオテンシン系 (RAS) 阻害薬の投与が推奨されていることから、RAS 阻害薬であるオルメサルタン錠を開始した。オルメサルタン錠開始後さらに血圧の上昇を認めた (図 1, 19 週目)。そのため、単剤での血圧コントロールが不良な場合は CCB と RAS 阻害薬の併用が有効<sup>6)</sup>との報告をもとに、RAS 阻害薬に抗蛋白尿作用のある CCB であるベニジピンを追加した。その後は良好な血圧コントロールを維持し、浮腫や蛋白尿の増加もなく、RAM+ FOLFIRI 療法を継続することができた。

## 考察

今回、VEGF 阻害薬である RAM の代表的な

副作用である蛋白尿に伴う浮腫を疑ったが、臨床検査値の変化を伴わず CCB による下肢浮腫と判断し、抗蛋白尿作用のある RAS 阻害薬と CCB の併用へ切り替える事で良好な血圧コントロールを得ることができた症例を経験した。

CCB であるアムロジピンは、構造上 L 型カルシウムチャネルを特異的に遮断するため、腎臓においては輸入細動脈の拡張作用を示す。その一方で、細静脈の拡張作用は示さないため、毛細血管領域のうっ血により下肢浮腫が生じることがあり、アムロジピン錠 5 mg/ 日以上での投与量では下肢浮腫の発症率は約 16% であると報告されている<sup>7)</sup>。アムロジピンに比べて、ジヒドロピリジン環の側鎖が異なるベニジピンは、L 型チャネル遮断作用に加えて T 型チャネル遮断作用を有し、腎の輸入・輸出細動脈の両方を拡張することで糸球体内圧を低下させ、腎保護作用・抗蛋白尿作用を示すことが報告されている (図 2)<sup>8)</sup>。また、シルニジピンは L 型チャネル遮断作用に比べて N 型チャネル遮断作用

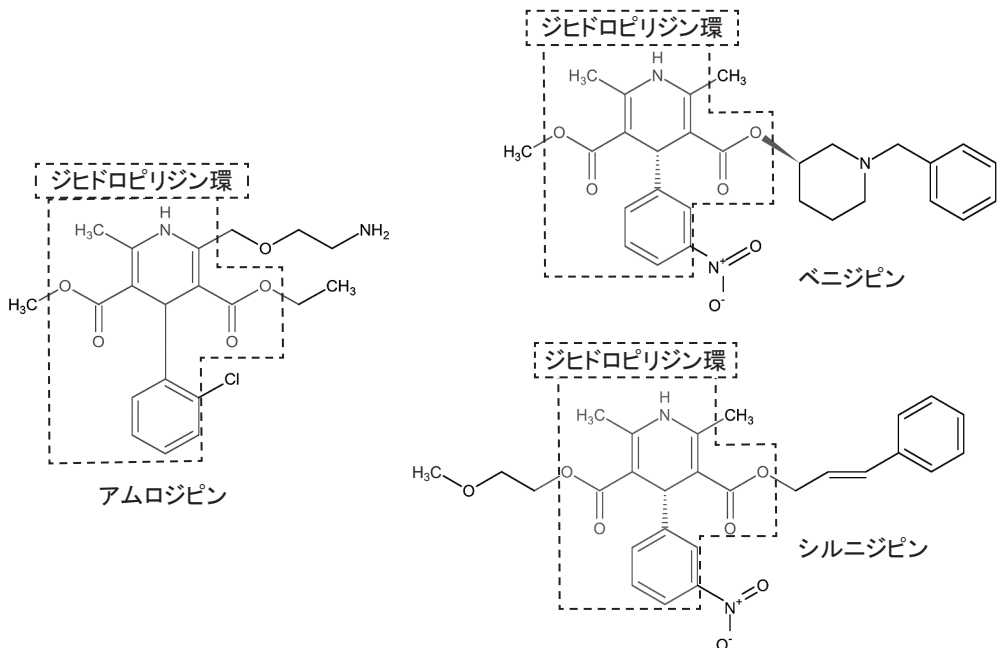


図 2 アムロジピン、ベニジピン、及びシルニジピンの構造式

が強く、ベニジピンと同様に腎保護作用・抗蛋白尿作用を示すことが報告されている<sup>9)</sup>。本症例ではRAS阻害薬にベニジピン錠を併用したことで、血圧コントロールの改善と、抗蛋白尿作用の両立ができたと考えている。

現在、抗がん剤は殺細胞性抗がん剤だけでなく分子標的薬等種類が豊富であり、抗がん剤同士の組み合わせにより副作用の種類や発現時期は多種多様である。治療を安全に継続するために、臨床検査値だけでなく患者の体調変化や訴えを捉え、抗がん剤の副作用を早期発見・早期治療することが非常に重要であると考えている。

---

## 症例の成果

---

RAMによる高血圧や蛋白尿の副作用は、治療を継続する上で比較的遭遇するケースが多い副作用であるが、本症例ではRAMの高血圧に対して投与したCCBであるアムロジピン錠による副作用を経験した。RAM以外の併用薬剤による副作用の可能性にも留意し副作用の原因を適切に判断することで、良好な血圧コントロールを維持し、副作用による治療中断を減らすことで治療の継続ができた。

---

## Lehmannプログラムを振り返って

---

認定資格を取得し、地域でリーダーシップを発揮できる薬剤師となるために応募したLehmannプログラムであったが、非常に多くのことを学べたプログラムであった。

症例報告の書き方だけでなく、論文の探し方や論文の批判的吟味等、一人でもすぐに実臨床の現場で実践できる知識をたくさん得ることができた。今得ることのできる情報を鵜呑みにするのではなく、内容をしっかり吟味し、自験例

へ当てはめられるかどうかを評価するという本当の意味でのEBMをこれからさらにスムーズに実践できるように研鑽を続けていこうと思う。

また、卒後基礎分野の学び直しの機会はほとんどなかったが、実際に臨床に出てから学び直してみると、基礎の分野が臨床と大いに繋がり、実臨床で起きている現象を捉えやすくなることを実際に感じた。その他にも、志を同じくする仲間とのディスカッションの場は、普段の業務に忙殺される中でなかなか実施できてこなかった自分にとって、非常に楽しく、かつ有意義な時間であった。

薬剤師という薬剤に対する専門家として自分の提案に責任が持てるように、研鑽に対してのモチベーションを維持し続け、これからも臨床業務にあたっていきたい。昨今の感染症の情勢からどうしても実地研修の機会が少なくなり、直接交流を深めることは叶わなかったが、Lehmannプログラムで得た繋がりを大事にしていきたいと思っている。

## 【引用文献】

- 1) Teruhiro Fujii, Kentaro Kawasoe, Akiko Tonooka, Akihito Ohta, Kosaku Nitta. Nephrotic syndrome associated with ramucirumab therapy: A single-center case series and literature review. *Medicine*. **2019**, 98(27), e16236.
- 2) Rhian M Touyz, Sandra M S Herrmann, Joerg Herrmann. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events. *J. Am. Soc. Hypertens.* **2018**, 12(6), 409-425.
- 3) Laura Cosmai, Maurizio Gallieni, Wanda Liguigli, Camillo Porta. Renal toxicity of anticancer agents targeting vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors (VEGFRs). *J. Nephrol.* **2017**, 30(2), 171-180.
- 4) 日本イーライリリー株式会社：血管新生阻害薬の副作用マネジメント：蛋白尿、高血圧（結腸・直腸癌）<https://www.lillymedical.jp/ja-jp/answers/122347>（閲覧日 2021年12月10日）。
- 5) Fumiaki Kitazawa, Toshio Abe, Kumi Ueda, Satoshi Murakami, Kohji Takara, Teruyoshi Yokoyama,

- Hikofumi Sugii. Effects of Pharmaceutical Care on Mental Condition of Patients Receiving Cancer Chemotherapy. *J. Pharm. Health Care Sci.* **2010**, 36(1), 37–43.
- 6) Nilka de Jesus-Gonzalez, Emily Robinson, Javid Moslehi, Benjamin D Humphreys. Management of antiangiogenic therapy-induced hypertension. *Hypertension.* **2012**, 60(3), 607–615.
- 7) Harikrishna Makani, Sripal Bangalore, Jorge Romero, Nay Htyte, Ronaldo S Berrios, Hetal Makwana, Franz H Messerli. Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate—a meta-analysis of randomized trials. *J. Hypertens.* **2011**, 29(7), 1270–1280.
- 8) Masanori Abe, Kazuyoshi Okada, Takashi Maruyama, Noriaki Maruyama, Koichi Matsumoto. Comparison of the antiproteinuric effects of the calcium channel blockers benidipine and amlodipine administered in combination with angiotensin receptor blockers to hypertensive patients with stage 3–5 chronic kidney disease. *Hypertens. Res.* **2009**, 32(4), 270–275.
- 9) T. Fujita, K. Ando, H. Nishimura, T. Ideura, G. Yasuda, M. Isshiki, K. Takahashi, Cilnidipine versus Amlodipine Randomised Trial for Evaluation in Renal Disease (CARTER) Study Investigators. Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease. *Kidney Int.* **2007**, 72(12), 1543–1549.