

原 著

血液透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症に対する シナカルセト塩酸塩の介入時期の検討

けいなん総合病院、内科；内科医¹⁾、柏崎総合医療センター、透析室；臨床工学技士²⁾

倉持 元¹⁾、阿部 泰三²⁾

目的：透析患者において二次性副甲状腺機能亢進症（2HPT）は発症頻度が高く内科的コントロールが難しい疾患である。さらに血清リン、カルシウム値のコントロールの不良から血管石灰化の進行が認められるようになり透析患者の生命予後を著しく悪化させている。近年、副甲状腺に存在するカルシウム感受容体にアロステリックに作用して副甲状腺ホルモン（PTH）の分泌を抑制するシナカルセト塩酸塩が開発され臨床応用されてきている。

方法：血液透析導入後3年未満の患者12人（男性8人、女性4人。平均年齢67歳。平均透析期間13ヶ月）においてシナカルセト25mg/日とビタミンD₃製剤およびリン吸着剤を併用投与した。また血液透析導入後10年以上の患者7人（男性2人、女性5人。平均年齢57歳。平均透析期間192ヶ月）において血清PTH値のコントロールのためビタミンD₃製剤およびリン吸着剤にシナカルセトを増量投与した。両群において血清リン、カルシウム、アルカリフォスファターゼ（ALP）およびintact PTH値の経時的変化を観察した。

成績：透析導入後3年未満の患者ではシナカルセト25mg/日とビタミンD₃製剤およびリン吸着剤の併用投与にて、血清リン、カルシウム、ALPおよびintact PTH値のコントロールが容易に可能であった。血液透析導入後10年以上の患者では、シナカルセトを増量投与しても血清カルシウム値は低下したが血清リンおよびintact PTH値は反応が乏しかった。

結論：ビタミンD₃製剤、リン吸着剤と少量のシナカルセトの透析導入早期からの投与は、2HPTのコントロールをしやすくし、かつ透析患者の生命予後の危険因子である血管石灰化を予防できるのではないかと考えられた。

キーワード：シナカルセト塩酸塩、二次性副甲状腺機能亢進症、血液透析

緒 言

慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常（CKD-MBD）のなかでも二次性副甲状腺機能亢進症（2HPT）は発症頻度が高く、内科的コントロールが難しい疾患である。近年、2HPTの内科的治療法として、静注ビ

タミンD製剤の使用が可能となり静注ビタミンD₃パルス療法で2HPTの内科的治療の範囲が拡大し副甲状腺ホルモン（PTH）のコントロールが可能となってきた。しかし、長期間の使用にて、ビタミンD関連性の血清リン、カルシウム値の上昇により血管石灰化が急速に進行し透析患者における心血管系合併症が問題となってきている。このようななか、2008年シナカルセト塩酸塩（シナカルセト）の臨床使用が可能となり、その副甲状腺主細胞の細胞膜表面上の存在するカルシウム感受容体にアロステリックに作用することでPTHの分泌を抑制し、かつ血清リン、カルシウム値を低下させる作用が認められた（1-4）。このことによりビタミンD製剤の副作用である高リン血症および高カルシウム血症のコントロールがしやすくなり、2HPTの治療に大きな転換点を与えた。

透析患者におけるシナカルセトの投与開始時期について、日本透析医学会より慢性腎臓病に伴う骨、ミネラル代謝異常の診療ガイドライン（5）が提唱され、血清リンおよびカルシウム値が高値の症例に投与が勧められている。しかし症例および治療により血清リン、カルシウム値が高値になる時期は様々である。そのため透析導入後の投与至適時期については特に提言はない。そこで今回透析導入後のリン・カルシウム代謝異常とそれによって引き起こされる2HPTに対してシナカルセトの投与時期についての検討を行った。

対 象 と 方 法

Group 1として、血液透析導入後3年未満の患者12人（男性8人、女性4人、平均年齢67歳（32-88歳）平均透析期間13ヶ月（8-30ヶ月）原疾患は、慢性糸球体腎炎3人。糖尿病性腎症7人。腎硬化症2人）、Group 2として、血液透析導入後10年以上の患者7人（男性2人、女性5人、平均年齢57歳（41-66歳）平均透析期間192ヶ月（126-304ヶ月）原疾患は、慢性糸球体腎炎5人。慢性腎盂腎炎1人。腎結核1人）の両群において検討した。Group 1の血液透析導入後3年未満群には、各患者の病態に応じてビタミンD₃製剤とリン吸着剤を併用しさらにシナカルセト1錠（25mg/日）を追加投与して血清リン、カルシウム、アルカリフォスファターゼ（ALP）、intact (i) PTH値の変動を経過観察した。Group 2の血液透析導入後10年以上経過した患者群では、現在までビタミンD₃製剤とリン吸着剤を組み合わせにシナカルセト1錠が投与されていても血清iPTH値のコントロールが困難な症例

であり、これらの患者にさらにシナカルセット錠を増量投与して血清リン、カルシウム、ALP、iPTH 値の変動を経過観察した。血液透析療法に使用した透析液カルシウム濃度は3.0mEq/Lであった。各値はmean±SDで示した。

結 果

血液透析導入後3年未満群では、ビタミンD₃製剤とリン吸着剤の投与にシナカルセット1錠(25mg/日)の追加投与により、血清リン値はやや低下傾向を示しほぼ平均6.0mg/dl以下を維持できた。血清カルシウム値は投与後やや増加傾向を示し低カルシウム血症を示すことはなかった。血清ALP値も投与前と比較して特に変化は認められなかった。血清iPTH値はシナカルセット1錠投与後速やかに低下し100pg/ml以下を推移した(図1a-d)。血液透析導入後10年以上群では、血清リン値はシナカルセットを増量投与しても特に変化は認められなかった。血清カルシウム値は1錠投与時に比べ増量投与により低下傾向を示し、それまでの高カルシウム血症は改善された。血清ALP値も投与前と比較して特に変化は認められなかった。血清iPTH値は1錠投与時と比べ増量投与後でも特に低下傾向は認められず副甲状腺組織に対するシナカルセットの反応の抵抗性が認められた(図2a-d)。

考 察

一般的に慢性腎不全患者が血液透析導入されると、保存期からの低カルシウム血症および高PTH血症に対する治療が開始されビタミンD₃製剤が投与される。ビタミンD₃製剤の投与により消化管からカルシウムばかりでなくリンの吸収が増加するのに加えて、患者の食事内容も変化し蛋白質も多く摂取するようになり、急激に高リン血症が認められるようになり、高カルシウム血症と相まって血管の石灰化が急速に進行していく。しかしビタミンD₃製剤を減量すればリンの吸収量も減る代わりにPTHが上昇し始めるといった現象が起こる。その時期になって始めてシナカルセットが追加併用投与とされることが多いため、一般的にはシナカルセットのCKD-MBDに対する介入時期は透析導入後かなり経過してからとなることが多い。近年、透析患者の骨関節合併症や心血管合併症の進行を抑制し生命予後を改善するために、日本透析医学会の慢性腎臓病に伴う骨、ミネラル代謝異常の診療ガイドラインが提唱され、血清PTH値の変動のみにとらわれないことなく血清リン、カルシウム値の厳格な管理の重要性が提唱されるようになった。ガイドラインではシナカルセットの投与開始時期については、高リン血症かつ高カルシウム血症の時期に使用することが勧められている。これは、シナカルセットがビタミンD製剤により引き起こされる高リン、カルシウム血症を相殺させ、かつ血清PTH値を低下させることができることをねらったことによる。

一般に2HPTに対して長期間ビタミンD₃製剤で治療を受けてきた透析患者では、高リン血症かつ高カルシウム血症を合併しており、しかも透析導入から長期間過ぎていることが多い。通常、透析導入時は保存期か

らビタミンD₃製剤を長期にわたり服用していない限り高PTH血症、低カルシウム血症が認められ血清リン値は正常範囲である症例が多い。これは保存期腎不全患者では腎機能低下早期からPTHが増加することで、腎近位尿管の刷子縁部におけるⅡ型ナトリウム依存性P共輸送体のダウンレギュレーションを引き起こし、尿管でのリンの再吸収を抑制させるため血清Pは末期まで正常域で維持されることが多い(6、7)ことに由来する。このためガイドラインからすると透析導入期からは通常ではシナカルセットの服用は勧められないことになる。今回の結果では、透析導入から3年未満の患者ではシナカルセット1錠(25mg/日)投与をビタミンD₃製剤と必要に応じてリン吸着剤を併用して血清リン、カルシウム、ALP、iPTH値の経過を追って追跡調査したところ、血清リン、カルシウム値を維持しつつ血清iPTH値をよくコントロールできたが、透析導入後10年以上経過した患者ではシナカルセットを増量投与しても効果がほとんど認められなかった。さらに、他施設からはシナカルセットを長期間投与し、100mgまでdose-upしても血清iPTH値をコントロールできずシナカルセット不応となった、いわゆるシナカルセット抵抗性2HPTも出現しており、このような例では切除された副甲状腺の病理組織所見の特徴として、重量が大きいこと、oxyphil cell area、hemosiderosis areaが広いこと、cyst形成が多いこと、少なくとも1腺以上に結節性病変が存在していることが報告されている(8)。

今回の検討から、透析導入後早期からシナカルセット1錠(25mg/日)にビタミンD₃製剤と必要に応じてリン吸着剤の併用することが、2HPTおよび血清リン・カルシウムのコントロールを容易にし血管石灰化の予防に有効ではないかと考えられた。とくにリンの蓄積は動脈中膜の平滑筋細胞を骨芽細胞/軟骨細胞様細胞への形質転換させることで血管石灰化を能動的に促進させることが報告(9、10)されている。さらに、透析導入後早期からシナカルセット1錠(25mg/日)の投与で血清iPTH値が極めて低値になる症例も認められたことから、これらの高反応症例には投薬量の減量が必要と考えられ、連日0.5錠内服または透析日透析終了後に1錠の内服でも良いのではないかと考えられた。このことについては、シナカルセット投与後の骨生検で無形成骨なども見られたとの報告(11)もあり、過度の骨回転の抑制には注意が必要である。

さらに今回、シナカルセットの介入時期の検討では透析導入後かなり経過した症例よりも導入後早期よりシナカルセットの投与を開始して、それにビタミンD₃製剤とリン吸着剤を併用することにより、腎不全末期から継続している血清カルシウム値低値の是正と血清リン値の正常値に近いレベルの維持を行い、しかも血清PTH値を低く抑えることが容易にできる事が示された。EVOLVE Trialでも心不全、心血管系死亡がシナカルセット投与群で有意な改善が認められており(12)、今後は透析導入後早期からシナカルセットを投与させた症例において血清リン、カルシウム、iPTH値をコントロールし続けて、将来的に血管石灰化および骨関節合併症を予防できるかが大きな関心事であり、引き続き症例の経過観察が必要と考えられた。

結 論

今回の結果から、透析患者の2HPTに対する治療法として、透析導入後早期からシナカルセトを投与し、それにビタミンD₃製剤および必要に応じてリン吸着剤を併用させ、高リン・カルシウム血症を予防しながら血清PTH値をコントロールして血管石灰化および骨関節合併症を予防していくことが重要であると思われる。

文 献

1. 永野伸郎、伊藤恭子、安藤哲郎、下村洋之助、安藤義孝. シナカルセト塩酸塩がもたらす二次性副甲状腺機能亢進症治療のパラダイムシフト. *Med Science Digest* 2011 ; 37 : 590-5.
2. 松下和道、田端秀日朗、新田孝作、多胡紀一郎. 二次性副甲状腺機能亢進症に対するシナカルセト治療・経口ビタミンD製剤併用による血清カルシウム調節. *透析会誌* 2009 ; 42 : 857-63.
3. 奥野仙二、石村栄治、前野芳史、安達かおり、長末京子、山川健次郎、他. シナカルセト塩酸塩による治療ガイドラインの管理目標値への達成率の検討. *腎と透析* 2009 ; 22 : 251-9.
4. Komaba H, Fukagawa M, KRN1493 Study Group. Impact of cinacalcet hydrochloride on the achievement of the Japanese Society for Dialysis Therapy (JSDT) guideline targets : A post-hoc analysis of the KRN 1493 study. *Ther Apher Dial* 2008 ; 12 (suppl.) : S44-9.
5. 日本透析医学会：慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. *透析会誌* 2012 ; 45 : 301-56.
6. Segawa H, Yamanaka S, Onitsuka A, Tomoe Y, Kuwahara M, Ito M, et al. Parathyroid hormone-dependent endocytosis of renal type Iic Na-Pi cotransporter. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007 ; 292 : 395-403.
7. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease : results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 31-8.
8. Sumida K, Nakamura M, Ubara Y, Marui Y, Tanaka K, Takaichi K, et al. Histopathological alternation of the parathyroid glands in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism refractory to cinacalcet hydrochloride. *J Clin Pathol* 2011 ; 64 : 756-60.
9. Giachelli, CM : The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 890-7.
10. Thompson B, Towler DA : Arterial calcification and bone physiology : role of the bone-vascular axis. *Nat Rev Endocrinol* 2012 ; 8 : 529-43.
11. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Wang G, Frazao JM, Charytan C, Coburn JW, et al. An assessment of cinacalcet HCL effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 2008 ; 69 : 269-78.

12. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Druke TB, Floege J, Goodman WG, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 2482-92.

英 文 抄 録

Original article

Examination of the intervention time of cinacalcet hydrochloride for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients

Keinan General Hospital, Department of Internal Medicine ; Physician¹, Kashiwazaki General Medical Center, Dialysis unit ; Clinical engineer²
Gen Kuramochi¹, Taizo Abe²

Objective : The incidence of secondary hyperparathyroidism (2HPT) is relatively high in hemodialysis patients and it is difficult to control 2HPT in the conventional therapy using vitamin D₃ and phosphate binder. Furthermore, the poor control of serum phosphate and calcium could induce the vascular calcification resulting in making the vital prognosis of hemodialysis patients worse seriously. Recently, cinacalcet hydrochloride (cinacalcet), which has an allosteric action to the calcium sensing receptor in parathyroid gland and inhibits the secretion of parathyroid hormone (PTH), is clinically used for the treatment of 2HPT.

Study design : Twelve patients who were treated hemodialysis therapy less than 3 years (8 men, 4 women, average age is 67 years old, average dialysis periods is 13 months) were treated with the administration of cinacalcet (25mg/day), vitamin D₃ and phosphate binder (group 1). Seven patients who were treated hemodialysis therapy more than 10 years (2 men, 5 women, average age is 57 years old, average dialysis periods is 192 months) were treated with the administration of cinacalcet (maximum dose of 75mg/day), vitamin D₃ and phosphate binder (group 2). Serum phosphate, calcium, alkaline phosphatase (ALP) and intact PTH levels were observed in both groups.

Results : In group 1, serum phosphate, calcium and ALP levels were well controlled. Serum intact PTH level decreased considerably. In group 2, although the patients took cinacalcet of 75mg/day, serum phosphate, ALP and intact PTH levels remained unchanged except for the decrease in serum calcium level.

Conclusion : The administration of cinacalcet (25mg/day), vitamin D₃ and phosphate binder in the early stage after dialysis induction was effective for the management of serum PTH level with the well control of serum phosphate and calcium levels. This result suggested that the early intervention of cinacalcet after the dialysis induction could easily manage 2

HPT with the well control of serum phosphate and calcium levels and prevent the vascular calcification which was the risk factor for the vital prognosis in hemodialysis patients.

Key words : cinacalcet hydrochloride, secondary hyperparathyroidism, hemodialysis

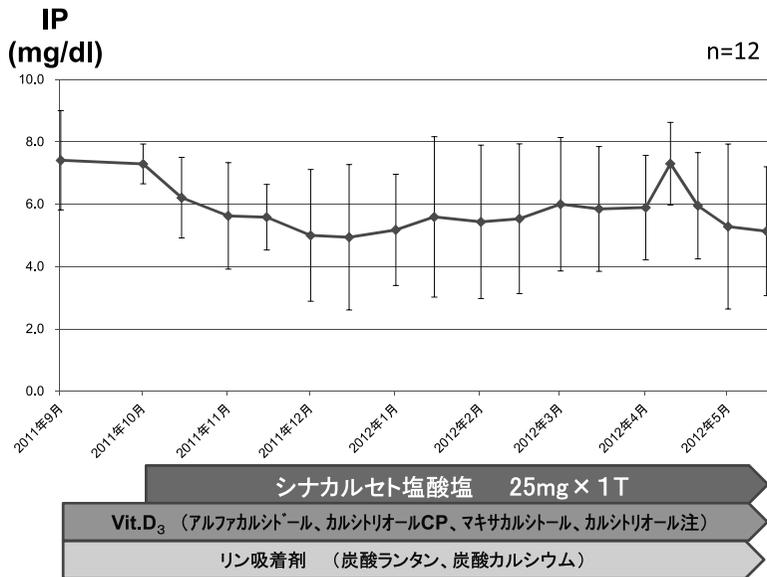


図1 a. 血液透析導入後3年未満患者におけるシナカルセト塩酸塩25mg/日の併用投与効果：血清リン値の経時的変化

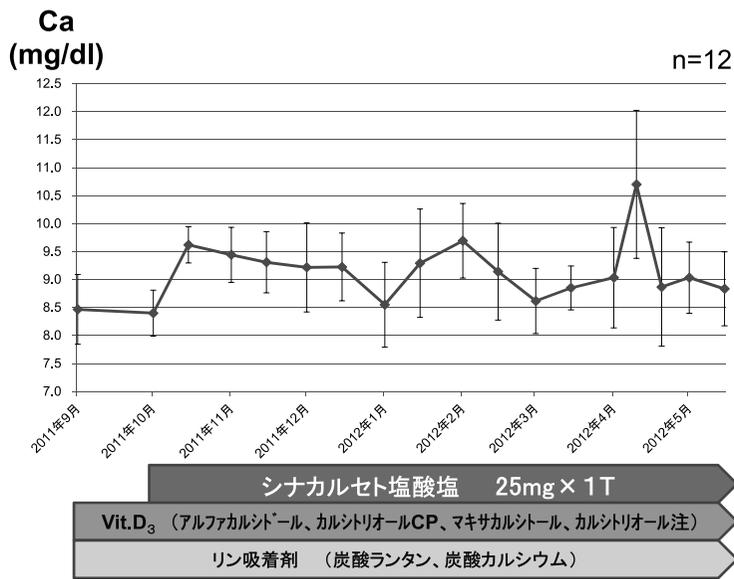


図1 b. 血液透析導入後3年未満患者におけるシナカルセト塩酸塩25mg/日の併用投与効果：血清カルシウム値の経時的変化

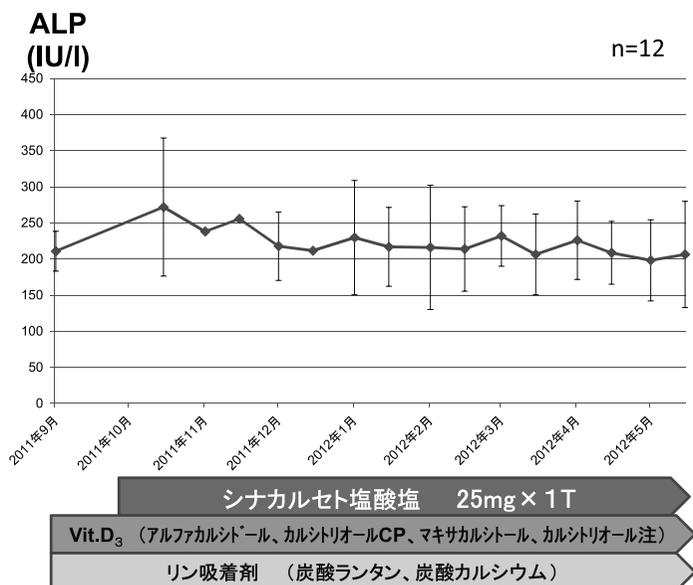


図 1 c. 血液透析導入後 3 年未満患者におけるシナカルセト塩酸塩25mg/日の併用投与効果：血清アルカリフォスファターゼ値の経時的変化

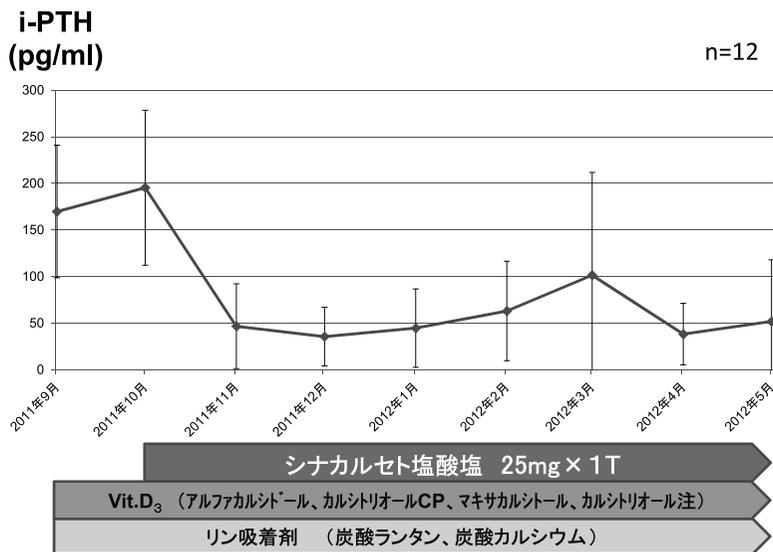


図 1 d. 血液透析導入後 3 年未満患者におけるシナカルセト塩酸塩25mg/日の併用投与効果：血清 intact PTH 値の経時的変化

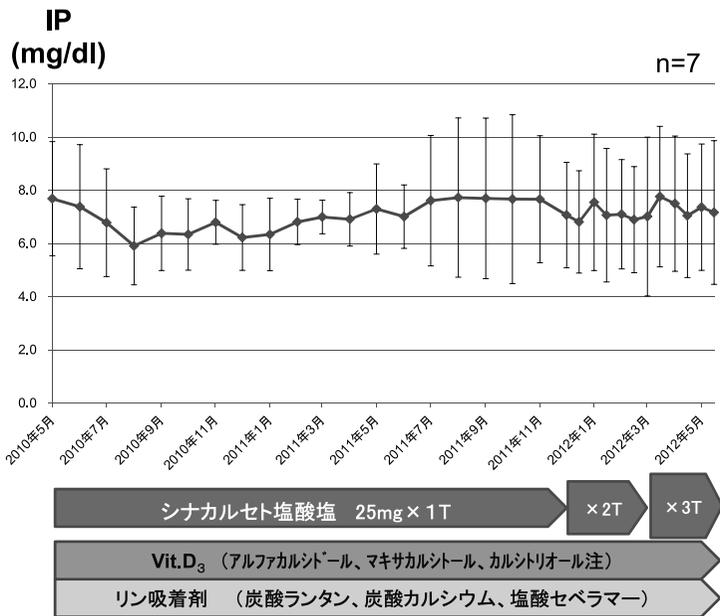


図 2 a . 血液透析導入後10年以上患者におけるシナカルセト塩酸塩の増量投与効果：血清リン値の経時的変化

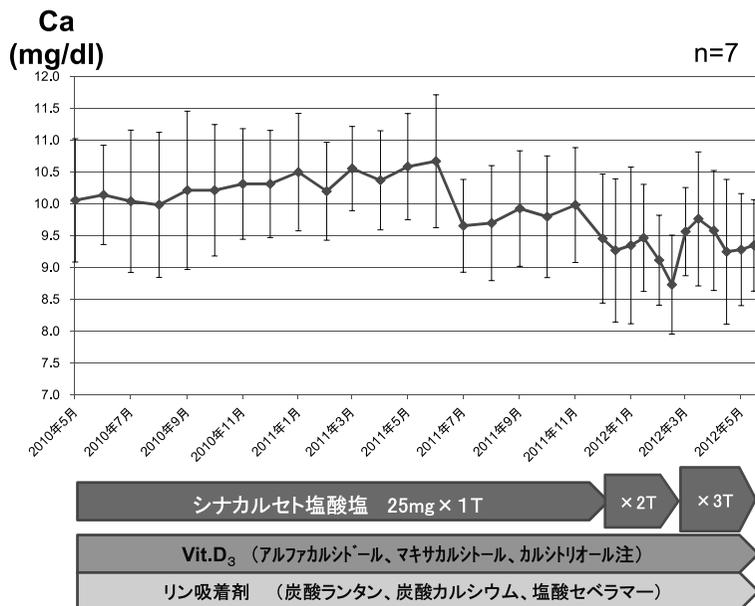


図 2 b . 血液透析導入後10年以上患者におけるシナカルセト塩酸塩の増量投与効果：血清カルシウム値の経時的変化

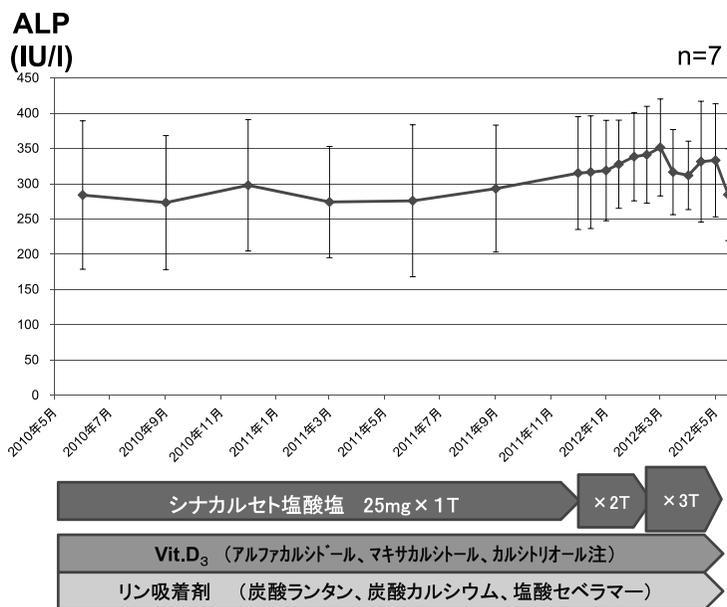


図 2 c. 血液透析導入後10年以上患者におけるシナカルセト塩酸塩の増量投与効果：血清アルカリフォスファターゼ値の経時的変化

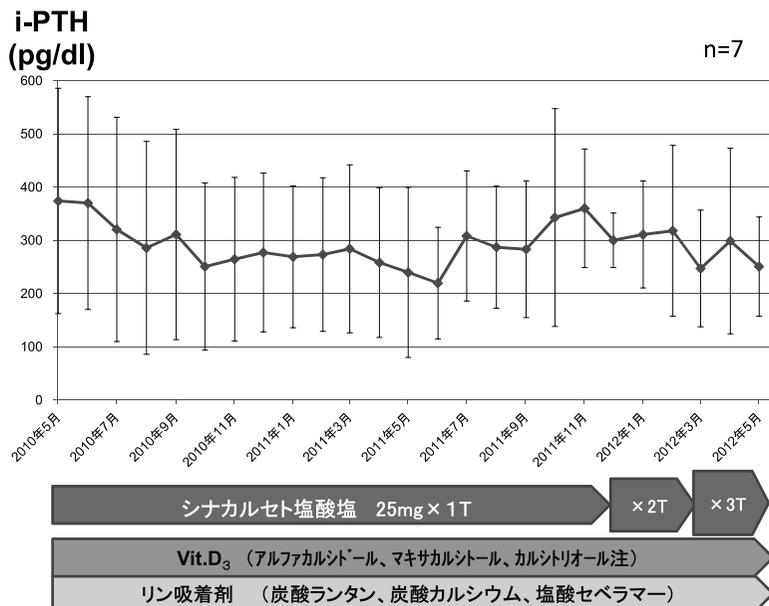


図 2 d. 血液透析導入後10年以上患者におけるシナカルセト塩酸塩の増量投与効果：血清 intact PTH 値の経時的変化

(2013/11/27受付)