当院におけるシナカルセトの使用経験

寺邑朋子、三浦園子*、伊藤利子*、高橋俊博*、高橋美由紀*、 佐々木 忍*、守澤隆仁*、泉谷春義*、青柳武志*、鈴木寿文* 医療法人あけぼの会 花園病院 内科、同 透析室*

Clinical experience of therapy with cinacalcet hydrochloride in patients with CKD-MBD in our hospital

Tomoko Teramura, Sonoko Miura* Toshiko Ito*, Toshihiro Takahashi*,
Miyuki Takahashi*, Shinobu Sasaki*, Takahito Morisawa*,
Haruyoshi Izumiya*, Takeshi Aoyagi*, Hisanori Suzuki*

Hanazono Hospital

<緒 言>

シナカルセト塩酸塩(Cinacalcet Hydrochloride, 以下シナカルセト)は、副甲状腺細胞の膜表面に存在するカルシウム (Ca) 受容体の膜貫通ドメインに結合し、細胞外の Ca^{2+} 濃度が上昇したときと同様に PTH の分泌を抑制する新しいタイプの二次性副甲状腺機能亢進症治療薬であり、日本では 2008 年 1 月に上市された。 Ca 負荷をかけずに PTH を抑制するシナカルセトは、CKD-MBD 治療の新たなツールとして期待されている。

今回、我々は当院でのシナカルセト使用例についてその効果と問題点を検討したので若干の文献的考察を加えて報告する。

<対象と方法>

当院透析患者でシナカルセトを 6 ヵ月以上投与した長期使用例 9 名について投与前と投与後(直近データ:H21.10 月)の血清 Ca、血清 P、intact PTH(以下 iPTH)、活性型ビタミン D(以下、活性型 VD) 製剤使用量について検討した。長期使用 9 名の患者背景は年齢が 42 歳から 79 歳、

男性 6 例、女性 3 例、透析期間は 5.3 年から 25.4 年、シナカルセト投与期間 は 6 ヵ月から 20 ヵ月であった (表 1)。 また、短期使用例を含む、これまでシ ナカルセトを投与した全患者 18 名につ いて、代表的な副作用である胃腸症状 の有無について検討した。

表1. シナカルセト長期使用例の患者背景

	年齢	性別	原疾患	透析期間	シナカルセト 投与期間
症例1	70	男性	糖尿病	8.6年	11ヵ月
症例2	42	男性	糖尿病	5.3年	10ヵ月
症例3	48	男性	慢性腎炎	12.0年	12ヵ月
症例4	60	男性	多発性嚢胞腎	11.0年	20ヵ月
症例5	74	女性	慢性腎炎	25.4年	12ヵ月
症例6	55	男性	腎硬化症	6.4年	20ヵ月
症例7	70	女性	慢性腎炎	18.0年	12ヵ月
症例8	76	女性	糖尿病	8.0年	6ヵ月
症例9	79	男性	腎硬化症	9.5年	20ヵ月

<結果>

血清補正 Ca 値は 9 例全例で投与前より低値となり(図 1-a)、平均値は 9.9 mg/dl から 9.0 mg/dl と有意に低下した(図 1-b)。血清 P 値は 7 例で低下、2 例で上昇した(図 2-a)。平均値は 6.3 mg/dl に低下したが有意差はなかった(図 2-b)。

iPTH は 6 例で低下し、3 例で上昇した(図 3-a)。平均値は 642.4 pg/ml から 265.2 pg/ml に低下したが有意差はなかった(図 3-b)。

Ca と P がいずれも JSDT ガイドラインの管理目標値(Ca $8.4 \sim 10.0 \text{mg/dl}$, P $3.5 \sim 6.0 \text{mg/dl}$)を達成したものは投与前 3 例から投与後 5 例に増加した(図 4)。iPTH については、シナカルセト投与前には管理目標値 ($60 \sim 180 \text{pg/ml}$)を達成している症例はなかったが投与後は 3 例が目標値となった。

活性型 VD 製剤は、シナカルセト投与前に 8 例がマキサカルシトール、1 例がファレカルシトリオールを使用していた。シナカルセト投与後 5 例では PTH が低下したのみならず、マキサカルシトールの減量あるいは中止が可能となった(表 2)。

シナカルセトによる胃腸症状はこれまでに投与した 18 例中 4 例 22.2% に認められた。4 例中 2 例は内服を中止したが、2 例はシナカルセトの減量や服用時間の変更、併用薬の追加・変更により継続可能であった (表 3)。

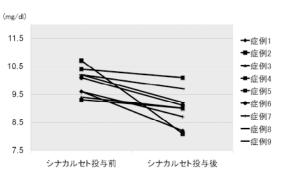


図 1. 血清補正 Ca 値の変化

12

10

8

6



9.9±0.5

p<0.01

9.0±0.7

図 1-a. 各症例における変化

図 1-b. 全症例の平均値の変化

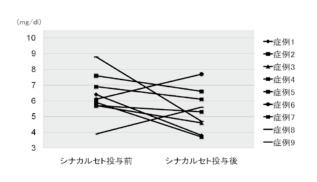


図2.血清 P 値の変化

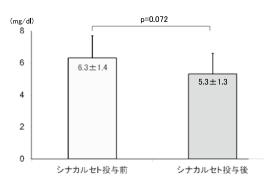


図 2-a. 各症例における変化

図 2-b. 全症例の平均値の変化

図 3. intact PTH の変化

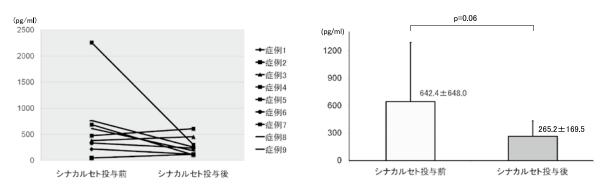


図 3-a. 各症例における変化

図 3-b. 全症例の平均値の変化

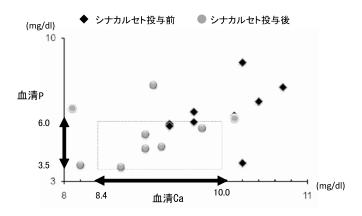


図 4. Ca、Pの管理目標値達成状況

表 2. intact PTH の管理状況と活性型 ビタミン D 製剤投与量の変化

	シナカルセト 投与量(mg/日)		intact PTH (pg/ml)		マキサカルシト―ル 投与量(μg/週)	
	開始時	現在	C投与前	現在	C投与前	現在
症例1	25	25	219	120↓	20	ο↓
症例2	25	25	48	119	15	0 ↓
症例3	25	25	380	454	20	5↓
症例4	25	75	688	108↓	10	5 ↓
症例5	25	25	475	609	20	15↓
症例6	25	75	334	235 ↓	10	οţ
症例7	25	12.5	2260	302↓	20	οţ
症例8	12.5	12.5	613	184↓	0.45 *	1.05 *
症例9	25	12.5	765	256↓	20	ο↓

C:シナカルセト *ファレカルシトリオール

表3. シナカルセトによる胃腸症状

患者	投与量	症 状	対 応
84歳男性	25mg	2-3日目から食欲不振	内服中止
76歳女性	25mg	翌日から食欲不振	減量、内服時間変更
78歳男性	25mg	1か月後に食欲不振	減量、内服時間・併用薬変更
66歳男性	25mg	4日目から腹痛・下痢	内服中止(内服拒否)

<考 察>

従来の CKD-MBD 治療では高 Ca 血症、高 P 血症があると活性型 VD 製剤の減量や中止が必要となり、PTH 管理が十分に行えないという問題があった。シナカルセトは PTH を低下させると同時に、Ca や P も低下させるため、これまでよりも積極的な PTH 管理が可能となる。当院の症例でもシナカルセト投与により Ca 値は全例が、P 値は 9 例中 7 例が低下し、Ca、P がいずれも JSDT ガイドラインの目標値を達成した症例も 3 例から 5 例に増加しており、ミネラル管理に効果が認められた。iPTH については 9 例中 3 例で上昇していた。これは、cinacalcet 投与開始時にそれまで投与していた活性型 VD 製剤を中止した症例が多く、その後 PTH 値を見ながら症例によっては再投与を行ったが、一部まだ調整不足のためであり、シナカルセトの効果を否定するものではないと考えている。

ミネラル管理、PTH 抑制以外のシナカルセトの作用として、副甲状腺サイズの縮小や骨量ないし骨強度改善、異所性石灰化抑制作用も報告されており、副甲状腺摘出術や心血管系合併症、骨折等のリスク低下が期待されている $^{1)}$ $^{2)}$ $^{3)}$ 。これまでの報告でシナカルセトと活性型 VD 製剤を併用した場合には Ca・P の低下作用に加えて、PTH 管理がシナカルセト単独使用に比べて良好になるという結果が得られている $^{4)}$ 。また、活性型 VD は骨代謝での役割のほか、細胞分化促進作用、細胞増殖抑制作用、免疫能調節作用など広範な生物学的作用を持っており、透析患者の死亡率を低下させることが判っている $^{4)}$ 。これらのことから、シナカルセトと活性型 VD 製剤の併用は PTH 管理において効果的であり、シナカルセト単独で管理可能な例でも補充療法としての活性型 VD 製剤投与は有用と思われる。当院ではシナカルセト単独で管理可能となった例に対し、アルファカルシドール内服を行っている。

シナカルセトの代表的な副作用である胃腸症状への対応としては、シナカルセトは脂溶性の高い薬物であり、空腹時より食後の方が吸収がよく、副作用も少なくなる。このため透析後の食後または夕食後の服用や自覚症状の鈍化を利用した就寝前の服用で副作用の軽減が期待できる⁵⁾。シナカルセトによる胃腸症状の作用機序として、胃酸分泌性壁細胞やガストリン分泌細胞に Ca レセプターが存在し、シナカルセトにより胃酸分泌が亢進したり、胃の蠕動運動が低下する可能性が考えられている⁵⁾。このため強力な胃酸分泌抑制薬である H2 ブロッカーや PPI と、消化管運動を改善するクエン酸モサプリドや塩酸イトプリドなどの薬剤の組み合わせが効果的と考えられる。胃腸症状のため内服を拒否された経験もあり、当院ではシナカルセト開始時は特に高齢者では少量から開始し、夕食後または眠前に内服、H2 ブロッカーまたは PPI とモサプリドまたはイトプリド処方をルーチンとしている。

<結語>

Ca、P を上げずに PTH を抑制するシナカルセトは CKD-MBD 治療における大きな武器となる。 今後は活性型 VD 製剤との併用も含め、シナカルセトをいつからどのように使うのか、最適な 投与方法が確立されることが期待される。

参考文献

- 1)田中元子:二次性副甲状腺機能亢進症と cinacalcet 3. シナカルセト治療における結節性過 形成の関与、透析療法ネクストIX (秋葉 隆、秋澤忠男)、p66-72、医学図書出版株式会社、 東京、2009
- 2) 栗原 怜、上田佳恵:シナカルセトと腎性骨異栄養症、透析療法ネクストIX (秋葉 隆、秋 澤忠男)、p80-90、医学図書出版株式会社、東京、2009
- 3) 溝渕正英、熊田千晶、秋澤忠男: cinacalcet と血管石灰化、透析療法ネクストIX (秋葉 隆、秋澤忠男)、p91-97、医学図書出版株式会社、東京、2009
- 4)田原英樹:二次性副甲状腺機能亢進症と cinacalcet 2. 静注 VD 製剤併用の適応と効果、透析療法ネクストIX (秋葉 隆、秋澤忠男)、p56-65、医学図書出版株式会社、東京、2009
- 5) 伊達敏行: Cinacalcet の副作用とその対策、透析療法ネクストIX (秋葉 隆、秋澤忠男)、p123-132、医学図書出版株式会社、東京、2009