
カルシミメティクス治療の現状と課題

溝渕正英

昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門

Current status and issue of the therapy with calcimimetics

Masahide Mizobuchi

Division of Nephrology, Department of Medicine,

Showa University School of Medicine

1. はじめに

慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常 (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: CKD-MBD) の主要な病変である二次性副甲状腺機能亢進症 (secondary hyperparathyroidism: SHPT) の治療は、かつては活性型ビタミンD製剤がその中心的役割を担ってきた。2008年に最初のカルシミメティクスであるシナカルセトが臨床応用され、多くの基礎および臨床的なエビデンスに裏付けられた有用性から、臨床の場での使用が浸透した。現在我々は活性型ビタミンD製剤とカルシミメティクスの2種類のSHPT治療手段を有しているが、今後のSHPT管理は、単に副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone: PTH) のみならず、カルシウム (Ca) やリン (P) を総合的に管理することや、心血管病との関連が指摘されている線維芽細胞増殖因子 23 (fibroblast growth factor 23: FGF23) への配慮も求められつつある。このような多岐にわたる病態への管理のために2種類の治療薬を使い分ける必要がある。

本稿では、カルシミメティクスによるSHPT治療の現状と課題について考察したい。

2. 保存期CKDおよび透析導入期におけるSHPT

カルシミメティクスは透析期のSHPTにのみ適応があるが、先ず保存期におけるSHPTについて最近の知見を紹介する。近年は腎性貧血治療薬やレニン-アンジオテンシン系阻害薬、P吸着薬を始めとした様々な治療薬の開発により以前よりもCKD管理は向上していることが示されている¹⁾。しかしながらそのような背景の下においても、SHPTは心血管病、死亡のリスク因子であることや²⁾、CKD進展のリスク因子であること²⁾³⁾が示されており、CKD進展抑制の面からもSHPT管理の重要性が示唆される。今後保存期における適切なSHPT管理戦略の構築が重要課題といえる。

また、透析導入期ではDOPPSからの報告によると、欧米と比較して我が国の導入期のPTHは低値であるが、欧米は導入数年後には導入期よりもPTHが上昇するのに対し、我が国では5年以上PTHは低値で経過している⁴⁾。この間、血中CaやP濃度に表されるCa・P代謝異常は我が国が最も不良であり、活性型ビタミンD製剤やカルシミメティクスのSHPT治療薬が積極的に使用されて

いる訳でもなかった。これらの事実は保存期や導入期からPTHを低値に管理することがSHPTの長期管理に有効であることを示唆している。早期(軽度)SHPTの管理にカルシミメティクス、ビタミンD製剤のどちらが有用であるのかは一定の見解は得られていないが、保存期ではカルシミメティクスは使用できないため、保存期では活性型ビタミンD製剤を、透析導入後はカルシミメティクスを積極的に導入しPTHを強力に抑制することが現実的であろう。また近年我が国の維持血液透析患者の検討においても、intact PTHを中央値132pg/mlで群分けした際に、PTH高値群は経皮的冠動脈形成術後の心血管イベント発生リスクが高く、PTH抑制の重要性が改めて示されている⁵⁾。

3. 近年の国内外におけるカルシミメティクス治療の知見

FGF23が透析患者の死亡と直接関連することが示されて以降、FGF23と様々な病態との関連性が注目されているが、特にFGF23が関与する病態に心血管病が挙げられる。ごく最近に限っても、平均eGFR93mL/min 1.73m²の集団ではあるが、FGF23が心不全、特にHF_rEF (heart failure reduced ejection fraction) の発症と関連することを示した臨床研究や⁶⁾、FGF23がマイクロRNAの低下を介して動脈硬化に直接関与することを示した基礎研究⁷⁾が報告されている。我々も実験動物を用いて、血中FGF23濃度を高濃度にするにより、心筋組織局所内のビタミンD代謝異常により心筋線維化が促進することを報告し⁸⁾。このように高濃度FGF23による心血管毒性の可能性が指摘されているが、カルシミメティクスは透析患者のFGF23を低下させることが示されている⁹⁾。一方で活性型ビタミンD製剤はFGF23を上昇させるため¹⁰⁾、これらのSHPT治療薬の使用の際にはCa、Pへの影響とともにFGF23への影響への配慮も求められる(表1)。我が国の血液透析患者における検討では、カルシミメティクス(エポカルセト)と活性型ビタミンD製剤の併用療法において、週当たり1.5μg以上の高用量のカルシトリオール(マキサカルシトールは10μgをカルシトリオール1.5μg相当に換算)を併用すると、PTHの低下は低用量カルシトリオールの併用と同程度であるにもかかわらず、PやFGF23の低下が減弱することが示されている¹¹⁾。同様にエテルカルセチドと活性型ビタミンD製剤の併用においても、活性型ビタミンD製剤を併用するとFGF23は低下しにくいことが示されており⁹⁾、PTHのみならず、FGF23を含めたMBDマーカー全般の管理にはカルシミメティクスとカルシトリオール換算で週当たり1.5μg未満程度の低用量ビタミンD製剤の併用が有用である可能性がある。

表1 SHPT治療薬とMBDマーカー

	活性型ビタミンD	カルシミメティクス
PTH	↓	↓
Ca	↑	↓
P	↑	↓
FGF23	↑	↓

4. カルシミメティクスのMBDマーカー以外への作用（オフターゲット作用）

血液の石灰化傾向を示した指標であるT5012は、その短縮が心血管イベントや死亡と関連することが示されており¹³⁾、心血管イベントのサロゲートマーカーとして認識されている。我が国の血液透析患者において、エテルカルセチドとマキサカルシトールのT50への影響が検討されている¹⁴⁾。両者を1年間投与した後のPTHの抑制作用に有意差はみられなかったが、T50はエテルカルセチド治療で投与前よりも有意に延長していた。T50の有意な延長がみられなかったマキサカルシトール治療では血中Ca上昇がみられており、このCa上昇作用がT50延長の違いに関与していた可能性については検討を要する。海外ではエテルカルセチドとアルファカルシドール（静注）による左室肥大への影響が検討されている。1年間のエテルカルセチド治療では左室心筋重量係数（LVMI）の変化が見られなかったのに対し、アルファカルシドール治療では有意に上昇していた。前述の研究と同様にアルファカルシドール群では血中CaやFGF23濃度の上昇がみられ、これらが結果に影響した可能性は払拭できないものの、カルシミメティクスは心血管イベントリスク軽減の観点からも使用しやすいことが示唆される。その他、高齢者の骨折リスク軽減の可能性も示されている¹⁵⁾。

5. おわりに

初代カルシミメティクスのシナカルセトが臨床応用されて15年が経過し、現在我が国では4種類のカルシミメティクスがSHPT治療薬として使用されている。これまで多くの臨床的および基礎的知見が報告され、その有用性は周知の事実である。SHPT管理は転換期を迎え、今後は国内外のCKD-MBDの診療ガイドラインにもカルシミメティクスの知見が反映されていくことが予想される。カルシミメティクスと活性型ビタミンD製剤の安全で適切な使用方法が明確化され、SHPT患者の予後改善という福音がもたらされることに期待が寄せられる。

<利益相反>

株式会社三和化学研究所 秋田腎不全研究会 講演料

<文献>

- 1) Imasawa T, Saito C, Kai H, et al.: Long-term effectiveness of a primary care practice facilitation program for chronic kidney disease management: an extended follow-up of a cluster-randomized FROM-J study. *Nephrol Dial Transplant*, 38: 158-166, 2023.
- 2) Xu Y, Evans M, Soro M, Barany P, et al.: Secondary hyperparathyroidism and adverse health outcomes in adults with chronic kidney disease. *Clin Kidney J*, 14: 2213-2220, 2021.
- 3) Bozic M, Diaz-Tocados JM, Bermudez-Lopez M, et al.: Independent effects of secondary hyperparathyroidism and hyperphosphataemia on chronic kidney disease progression and cardiovascular events: an analysis from the NEFRONA cohort.

-
- Nephrol Dial Transplant, 37: 663–672, 2022.
- 4) Chan K, Karaboyas A, Morgenstern H, et al.: International and Racial Differences in Mineral and Bone Disorder Markers and Treatments Over the First 5 Years of Hemodialysis in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Med*, 1: 86–96, 2019.
 - 5) Kobayashi T, Kitahara H, Kato K, et al.: Impact of Parathyroid Hormone Level on Intracoronary Calcification and Short- and Long-Term Outcomes in Dialysis Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circ J*, 2023 in press.
 - 6) Binnenmars SH, Hoogslag GE, Yeung SMH, et al.: Fibroblast Growth Factor 23 and Risk of New Onset Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction: The PREVEND Study. *J Am Heart Assoc*, 11: e024952, 2022.
 - 7) Vergara N, de Mier MVP, Rodelo-Haad C, et al.: The Direct Effect of Fibroblast Growth Factor 23 on Vascular Smooth Muscle Cells Phenotype and Function. *Nephrol Dial Transplant*, 2023 in press.
 - 8) Saito T, Mizobuchi M, Kato T et al.: Fibroblast Growth Factor 23 Exacerbates Cardiac Fibrosis in Deoxycorticosterone Acetate-Salt Mice With Hypertension. *Lab invest*, 2023 in press.
 - 9) Hashimoto Y, Kato S, Kuro OM, et al.: Impact of etelcalcetide on fibroblast growth factor-23 and calciprotein particles in patients with secondary hyperparathyroidism undergoing haemodialysis. *Nephrology (Carlton)*, 27: 763–770, 2022.
 - 10) Zittermann A, Berthold HK, Pilz S: The effect of vitamin D on fibroblast growth factor 23: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*, 75: 980–987, 2021.
 - 11) Shigematsu T, Asada S, Endo Y, et al.: Evocalcet with vitamin D receptor activator treatment for secondary hyperparathyroidism. *PLoS One*, 17: e0262829, 2022.
 - 12) Pasch A, Farese S, Graber S, et al.: Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol*, 23: 1744–1752, 2012.
 - 13) Pasch A, Block GA, Bachtler M, et al.: Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*, 12: 315–322, 2017.
 - 14) Shoji T, Nakatani S, Kabata D, et al.: Comparative Effects of Etelcalcetide and Maxacalcitol on Serum Calcification Propensity in Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*, 16: 599–612, 2021.
 - 15) Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, et al.: Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *J Am Soc Nephrol*, 26: 1466–1475, 2015.