
当院におけるテナパノル塩酸塩の使用経験

佐々木 禎、小峰直樹、提箸隆一郎

能代厚生医療センター 泌尿器科

An initial Experience of tenapanor hydrochloride.

Yoshiki Sasaki, Naoki Komine, Ryuichiro Sagehashi

Department of Urology, Noshiro Kousei Medical Center

<緒言>

透析患者を含めた慢性腎臓病患者では、腎機能の低下に伴い尿中へのリン排泄が低下し、高リン血症を呈する。高リン血症状態が持続すると、QOLの低下や¹⁾、心血管イベント²⁾の発現などを引き起こし、高リン血症と死亡リスクの関連性も報告されている³⁾。これまで、高リン血症の治療としてリン吸着薬が使用されてきた。

今回、腸管上皮細胞の頂端膜に発現するナトリウムイオン／プロトン交換輸送体3 (Na/H exchanger 3 : NHE 3) を阻害し、腸管上皮細胞間隙でのリン透過性を低下させることでリン吸収を阻害する新しい高リン血症治療薬であるテナパノル塩酸塩が上市された。我々は当施設で維持透析を施行している患者に対しテナパノル塩酸塩を投与し、有効性と安全性について前向きに検討したので報告する。

<対象・方法>

当施設で維持透析を施行している患者で高リン血症（血清リン濃度 >6 mg/dL）あるいはリン吸着薬内服中の患者のうち27例を対象とした。2024年4月にリン吸着薬に追加してテナパノル塩酸塩を処方し、血清リン濃度が6 mg/dLとなるようにテナパノル塩酸、リン吸着薬を増減した。25週の間、経時的に血清リン濃度、内服錠数を比較検討した。また有害事象として、便性状、週当たりの便回数に関しても検討を行った。

統計解析にはR version 4.4.2を使用した。表および図の作成において、各データの代表値は平均値 (mean) と標準偏差 (standard division: SD) で表記した。フィッシャーの正確確率検定を用い、 $p<0.05$ を有意とした。

<結果>

全27例の患者背景およびテナパノル塩酸塩投与前の内服薬の使用歴を表1に示す。平均年齢は65.63歳であった。全27例のうち、観察終了時点でテナパノル塩酸塩を内服継続できていた症例は15例で、中止に至った症例のうち下痢が5例(41.67%)、嘔気が2例(16.67%)と腹部症状が最多であった。他1例が低リン血症、4例がテナパノル塩酸塩と関連しないと考えられる死亡等であった。

1日あたりのテナパノル塩酸塩の投与量は図1のように比較的低用量で推移した。

血清リン濃度は投与開始前は平均6.09mg/dLであった。投与開始2週後に平均4.17mg/dLまで低下し、リン吸着薬の減量とともに増加したが、観察終了時点で平均5.40mg/dLと良好にコントロール可能であった（図2）。

血清リン濃度に応じてリン吸着薬を減量したところ、テナパノル塩酸塩投与前は平均9錠のリン吸着薬を内服していたが、観察終了時点では平均2錠まで減量可能であり、57.14%の症例ではすべてのリン吸着薬を中止可能であった（図3）。テナパノル塩酸塩、リン吸着薬、止瀉薬や下剤等の排便を調整する内服薬を合算した内服錠数においても、ほとんどの症例で内服錠数を減量することができた（図4）。

表1 全症例の患者背景と薬剤使用歴

性別, n (%)	男性	19 (70.3)
	女性	8 (29.7)
年齢, 平均±SD (歳)		65.6±11.0
投与開始時の内服薬の使用歴, n (%)	沈降炭酸カルシウム	18 (66.7)
	セベラマー塩酸塩	0 (0)
	炭酸ランタン水和物	10 (37.0)
	ビキサロマー	2 (7.1)
	スクオロキシ水酸化鉄	0 (0)
	クエン酸第二鉄水和物	14 (51.9)
	整腸剤	5 (18.5)
	止瀉薬	0 (0)
	浸透圧下剤	0 (0)
	刺激性下剤	5 (18.5)
	上皮機能変容薬	2 (7.1)
	胆汁酸トランスポーター阻害薬	1 (3.7)
投与開始時のリン吸着薬の使用数, n (%)	1種類	9 (33.3)
	2種類以上	17 (63.0)
	不使用	1 (3.7)

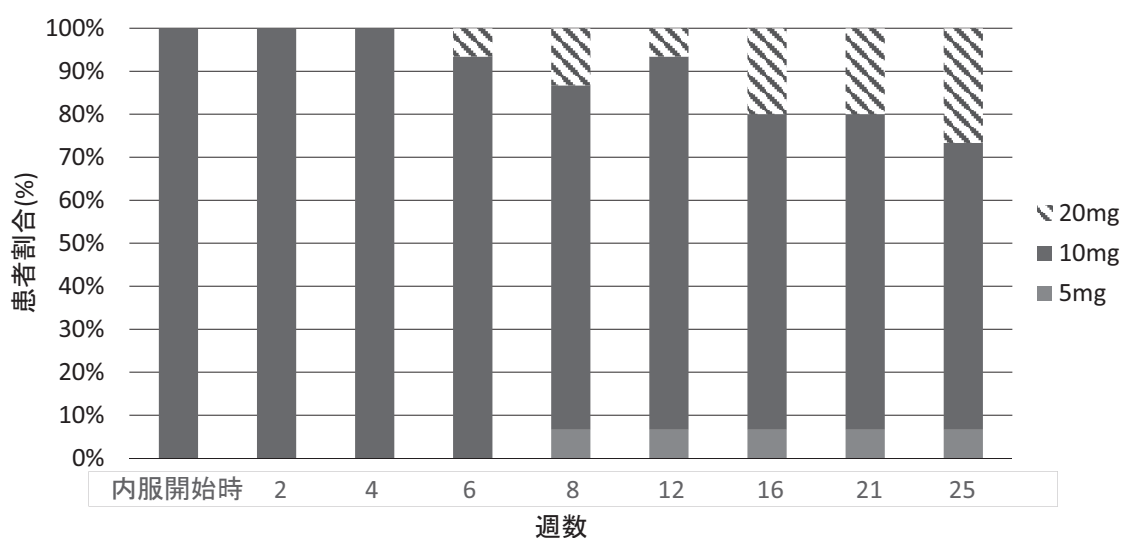


図1 テナパノル塩酸塩の1日あたり投与量の推移

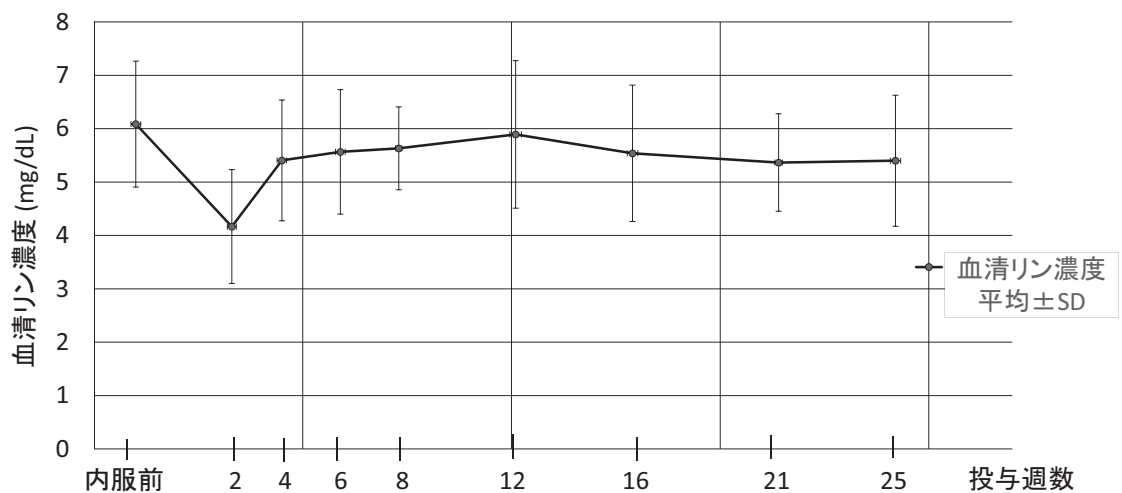


図2 血清リン濃度の推移

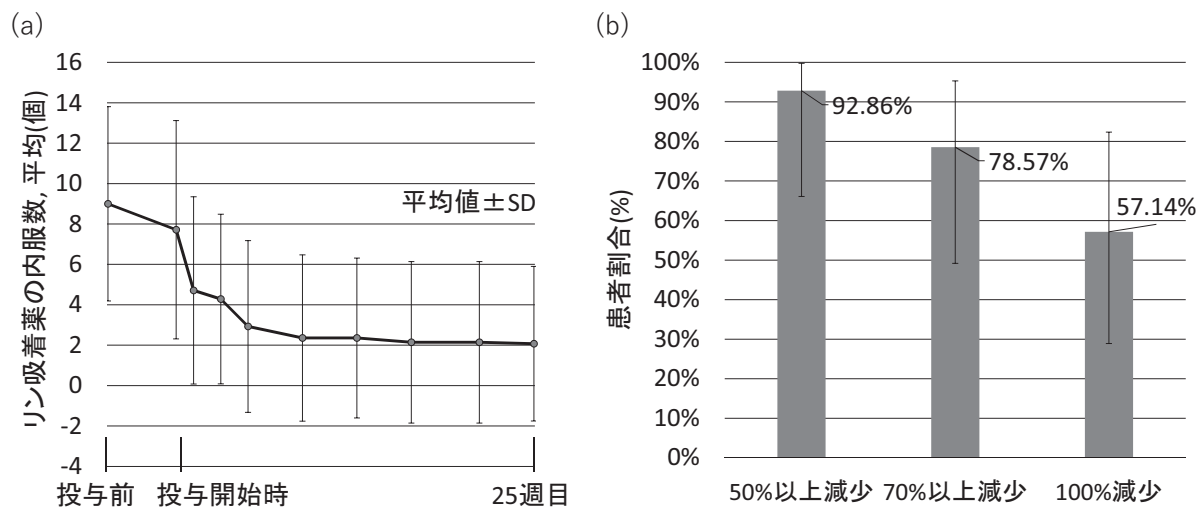


図3 リン吸着薬の内服錠数の推移(a)、減量割合ごとの患者割合(b)

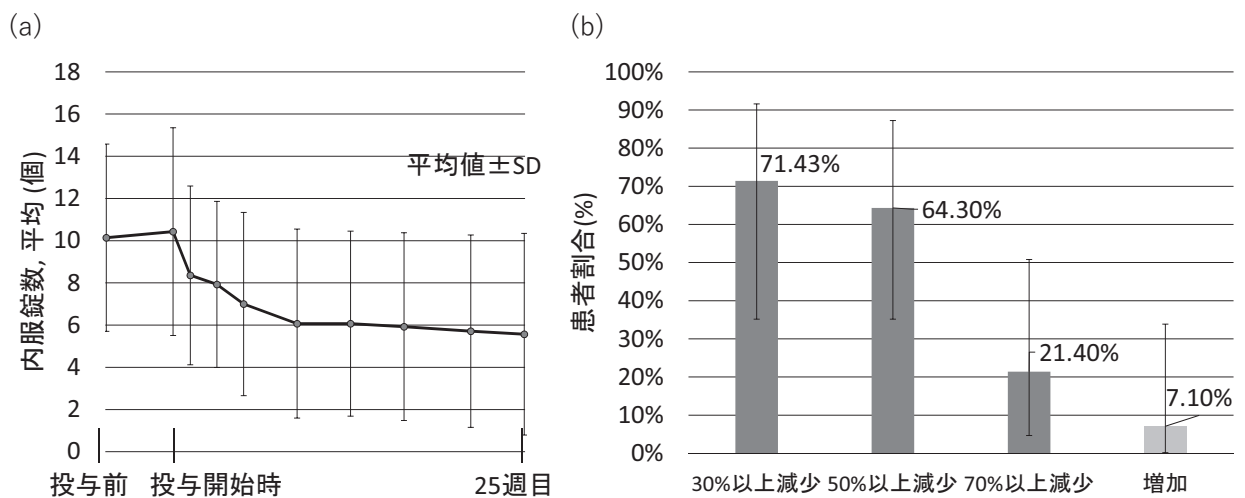


図4 リン吸着薬+テナパノール塩酸塩+排便調整薬の内服錠数の推移(a)、減量割合ごとの患者割合(b)

有害事象について、便性状と週当たりの排便回数について検討した。便性状はブリストル便性状スケール（Bristol Stool Form Scale: BSFS）を用い、各時点での患者自身からの申告をもとに評価した。テナパノル塩酸塩を12週時点まで内服可能であった症例では、テナパノル塩酸塩投与前のBSFSの平均は4.35であり、12週時点では平均4.94と大きな変化はみられなかった。週当たりの排便回数に関しても週当たり平均2.06回の増加と大きな変化はなかった（図5）。下痢によりテナパノル塩酸塩の投与を中止した症例においては、そうでなかった症例と比較し、急激なBSFSと週当たりの排便回数の増加を認めた（図6）。インスリン製剤を投与されている患者群で有意にテナパノル塩酸塩投与直後に急激な排便状態の悪化が見られた（表2）。

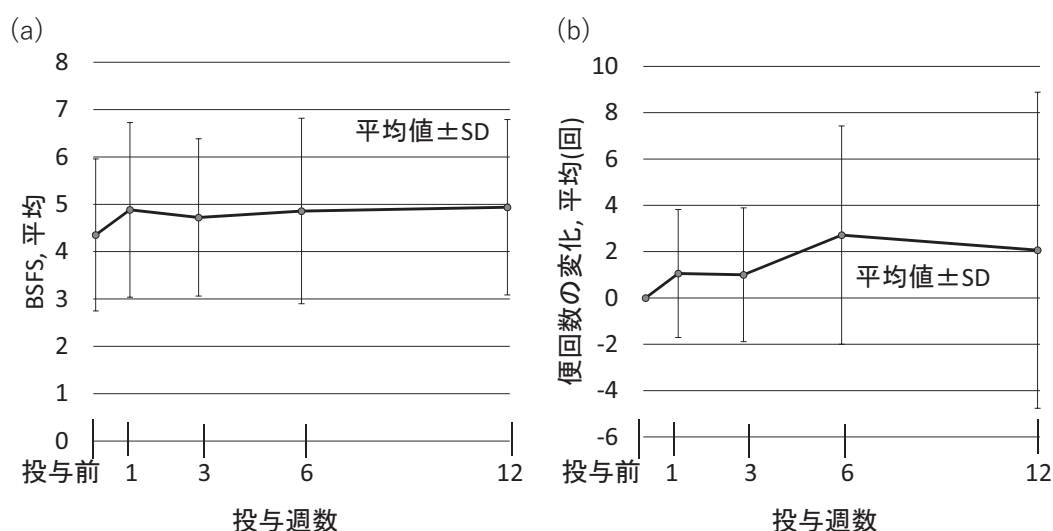


図5 内服継続群におけるBSFSの推移(a)、1週当たり排便回数の推移(b)

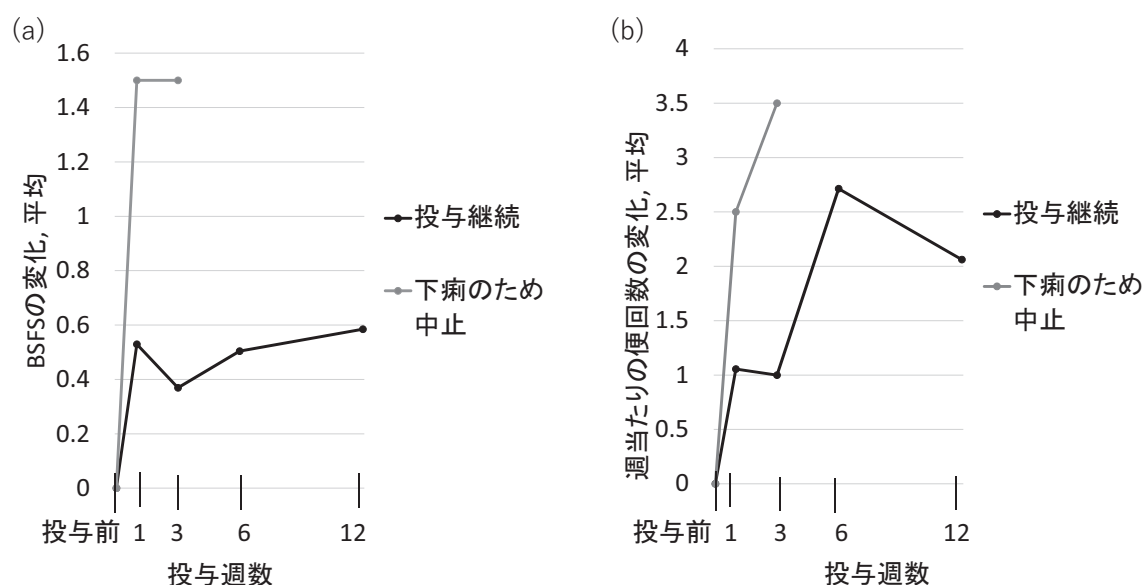


図6 内服継続群と下痢で内服中止に至った群のBSFSの推移(a)、1週当たり排便回数の推移(b)の比較

表2 投与1週目におけるBSFSの上昇<2と≥2の症例の背景、薬剤使用歴の比較

		投与1週目でのBSFS上昇<2	投与1週目でのBSFS上昇≥2	p
性別, n(%)	男性	9(60.0)	10(83.3)	0.236
	女性	6(40.0)	2(16.7)	
年齢, 平均±SD(歳)		63.25±11.99	67.53±9.65	0.346
薬剤使用歴, n(%)	沈降炭酸Ca	11(73.3)	8(66.7)	1
	セベラマー塩酸塩	0(0.0)	0(0.0)	0.696
	炭酸ランタン水和物	5(33.3)	3(25.0)	
	ビキサロマー	1(6.7)	1(8.3)	1
	スクオロキシ水酸化鉄	0(0.0)	0(0.0)	1
	クエン酸第二鉄水和物	7(46.7)	6(50.0)	
	整腸剤	4(26.7)	3(25.0)	
	止瀉薬	0(0.0)	0(0.0)	0.263
	浸透圧下剤	0(0.0)	1(8.3)	
	刺激性下剤	6(40.0)	1(8.3)	0.091
	上皮機能変容薬	2(13.3)	0(0.0)	0.487
	胆汁酸トランスポーター阻害薬	1(6.7)	0(0.0)	1
	インスリン製剤	0(0.0)	4(33.3)	0.028*

*: $p<0.05$

<考察>

テナパノル塩酸塩はこれまでのリン吸着薬とは異なり、腸管上皮細胞の頂端膜に発現するNHE 3を阻害し、腸管からのリン吸収を阻害する新しい高リン血症治療薬である。第三相リン吸着薬からの切り替え長期投与試験では45.52%の症例でリン吸着薬をすべて中止可能であったと報告されている⁴⁾。本検討でも実臨床において半数以上の症例でリン吸着薬をすべて中止可能であった。内服錠数の減少は服薬アドヒアランスの改善に寄与すると考えられる⁵⁾。

テナパノル塩酸塩はNHE 3に作用し、腸管からのナトリウムイオンの吸収が阻害され、それに伴い腸管での水分の吸収も阻害され、結果として下痢が発現することが知られている。国内第三相試験において、テナパノル塩酸塩投与群全体の63.68%に下痢が発現したと報告されている。既往歴や内服歴と下痢の発現率についての報告はこれまで無かったが、本研究の検討ではインスリン製剤を投与されている患者群で有意に下痢の発現が多かった。

糖尿病患者において、糖尿病性下痢の発症率は22%と報告されており⁶⁾、時に重篤である。NHE 3は小腸刷子縁膜において足場蛋白であるFアクチンと共局在しているが、ストレプトゾシン誘発糖尿病マウスにおいて、刷子縁膜でのこの共局在の消失が報告されており、また、インスリンがNHE 3の発現を調整し、小腸での水分吸収を促していることが示唆されている⁷⁾。このことから、テナパノル塩酸塩によるNHE 3阻害とインスリン分泌低下によるNHE 3活性低下が重複し、下痢がより重篤化したと考えられる。

本検討では、テナパノル塩酸塩による高い血清リン濃度低下作用と、リン吸着薬の減量効果が示された。今後より多くの症例での投与が望まれるため、さらなる検討により、投与が適切な患者群を同定し、高リン血症治療においてもテーラーメイドな治療を進めていく必要がある。

<結語>

テナパノル塩酸塩による血清リン濃度、便性状、便回数の変化を前向きに検討した。血清リン濃度のコントロールは良好で、リン吸着薬を大幅に減量することができた。インスリン製剤を投与中の症例では下痢の発現に注意が必要である。

<利益相反>

本論文に関して開示すべき利益相反はない。

<文献>

- 1) Moe S, et al. : Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int, 69 : 1945-1953, 2006.
- 2) Block GA, et al. : Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. Am J Kidney Dis, 31 : 607-617, 1998.
- 3) 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、日本透析医学会雑誌 45 : 301-356、2012.
- 4) 血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第三相リン吸着薬切替え長期投与試験
- 5) 伊藤、他：リン吸着薬処方錠数の増加は服薬アドヒアランス低下およびリン管理不良と関連する、透析会誌 49(7) : 475-482、2016.
- 6) Gould M, et al. : Diabetic diarrhea. Curr Gastroenterol Rep. 11(5) : 354-359, 2009.
- 7) He P, et al. : Restoration of Na⁺/H⁺ exchanger NHE3-containing macrocomplexes ameliorates diabetes-associated fluid loss. J Clin Invest. 125 : 3519-3531, 2015.