

# 当院における塩酸セベラマー(レナジェル®)の短期成績

沼倉一幸、熊澤光明、石田俊哉  
平鹿総合病院 泌尿器科

## A short term result of Sevelamer Hydrochloride in our institute

Kazuyuki Numakura, Teruaki Kumazawa, Toshiya Ishida  
Department of Urology Hiraka General Hospital

### <緒言>

透析患者は腎機能が廃絶しているためリン排泄障害がありリンの蓄積が問題となる。リンを透析だけで十分に除去することは通常困難であり、リン蓄積に対して食事療法とリン結合剤投与が必要となる。

本邦では乾燥水酸化アルミニウムゲル、炭酸カルシウムなどがリン結合剤として使用されてきたが、前者はアルミニウムの蓄積による副作用のため1992年より使用禁止となっており、一方、後者は高カルシウム血症を惹起するため、二次性副甲状腺機能亢進症に対するビタミンD治療に支障を来すことや異所性石灰化を助長することが問題となっている(図1)。

このような現状からアルミニウムやカルシウムを含まないリン酸結合剤の開発が望まれていた。

塩酸セベラマーは、陰イオン交換樹脂でありカルシウムやアルミニウムを含まないリン酸結合剤である。本剤は、消化管から吸収されず食物中のリンを吸着し糞便中に排泄することによりリン吸収を低下させる。

当院では2003年8月よりレナジェルが採用となり、高リン血症および高カルシウム血症を呈する透析患者9名に使用しており、その短期成績をまとめたので報告する。

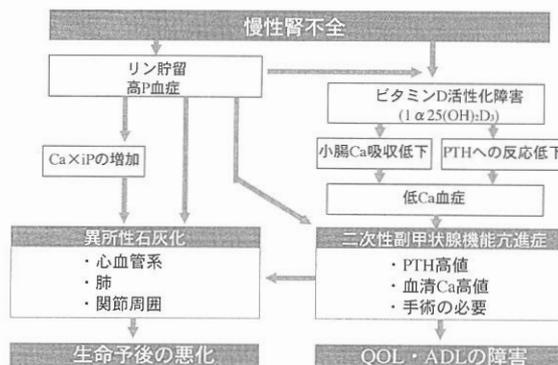


図1. 慢性腎不全と高リン血症

## <対 象>

当院にて透析を行っている慢性腎不全患者のうち高リン血症に対する治療がなされているにもかかわらず、リンコントロール不良の症例で以下に該当する9名を対象とした。

- ①血清カルシウム濃度10mg/dl 以上
- ②高度な心疾患、肝機能障害を認めない
- ③消化管の手術の既往および治療中の病変がない
- ④主治医が投与可能と判断

## <投与方法>

投与中の炭酸カルシウム製剤を塩酸セベラマー 3 g 1日3回食前摂取に変更した。

## <観察・検査項目>

### I) 患者背景

年齢、性別、身長、Dry Weight、BMI、透析方法、透析期間、レナジェルの投与期間および原疾患を別表に示す(表1)。

表1. 患者背景

年齢(歳)	32~82 (58.2±12.9)	透析方法	HD 8 PD 1
性別	男5 女4	透析期間 (カ月)	5~306 (150.0±102.4)
身長(cm)	149~168 (159.4±7.5)	投与期間 (日)	14~68 (38.9±15.8)
Dry Weight(kg)	39.0~60.0 (49.4±6.0)		
BMI	16.3~22.4 (19.2±1.9)		(mean ±SD)

現疾患: CGN 6名、腎硬化症1名、DM腎症1名、VUR 1名

### II) 検査項目

#### 1) 血液検査

血清カルシウム濃度、血清リン濃度、カルシウム・リン積 (Ca × P)、総コレステロールおよび intact PTH をレナジェル投与前後で比較した。

#### 2) 服薬状況および副作用

服薬状況および副作用をアンケート方式にて調査した。

## <結 果>

### 1) 血液検査

#### ①血清カルシウム濃度

使用後の平均値 (10.93±1.36mg/dl) は使用前の平均値 (9.66±1.10mg/dl) より有意に低下していた (P=0.03) (図2左)。

②血清リン濃度

使用前の平均値 ( $7.62 \pm 1.83 \text{mg/dl}$ ) と使用後の平均値 ( $8.68 \pm 2.17 \text{mg/dl}$ ) に有意差はなかった (図2右)。

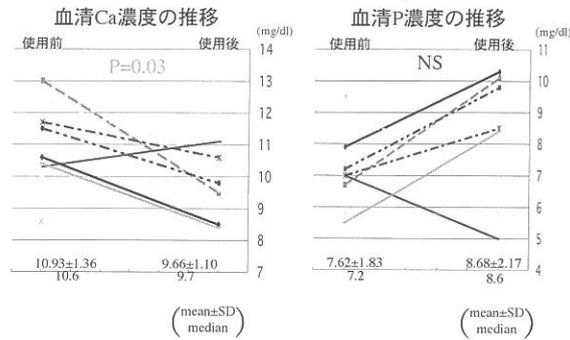


図2. 血清カルシウム濃度および血清リン濃度の推移

③ Ca × P

使用前の平均値 ( $82.3 \pm 16.1 (\text{mg/dl})^2$ ) と使用後の平均値 ( $82.4 \pm 16.2 (\text{mg/dl})^2$ ) に有意差はなかった (図3)。

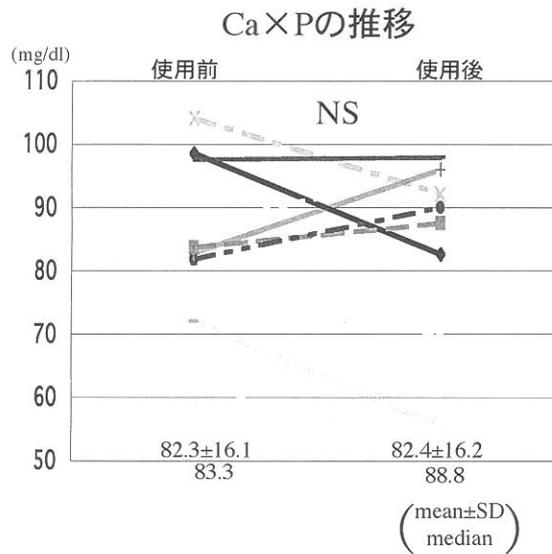


図3. カルシウム、リン積の推移

④総コレステロール値

使用前の平均値 ( $140.0 \pm 40.7 \text{mg/dl}$ ) と使用後の平均値 ( $117.1 \pm 26.4 \text{mg/dl}$ ) に有意差はなかったが低下傾向であった (図4左)。

⑤血清 intact-PTH 濃度

使用前の平均値 ( $307.9 \pm 179.0 \text{pg/ml}$ ) と使用後の平均値 ( $382.3 \pm 236.7 \text{pg/ml}$ ) に有意差はなかったが上昇傾向であった (図4右)。

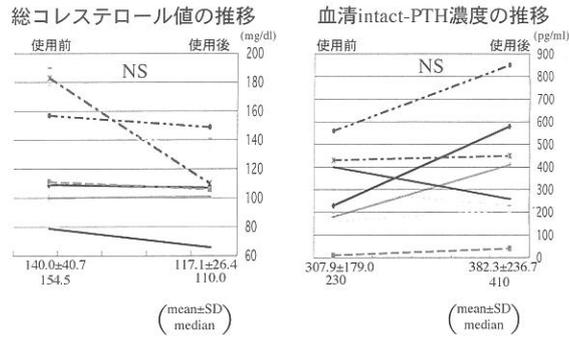


図4. 総コレステロールおよび血清 intact-PTH 濃度の推移

2) 服薬状況および副作用

①服薬状況

沈降炭酸カルシウム製剤との比較では解答した7人中6人が飲みやすいまたは同じと答えており (図5左)、コンプライアンスもほぼ良好であった (図5右)。

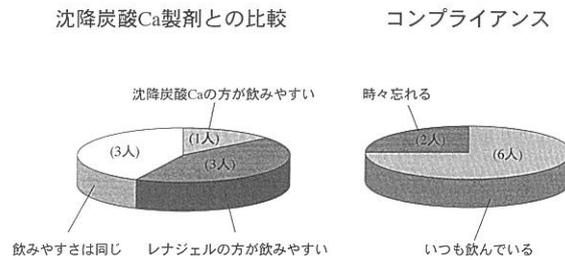


図5. 服薬状況

②副作用

8例中5例に7件の副作用を認めた。便秘の3名を筆頭に全て消化器症状であり下剤の増量などで保存的に対処可能で投与中止例はなかった (図6)。

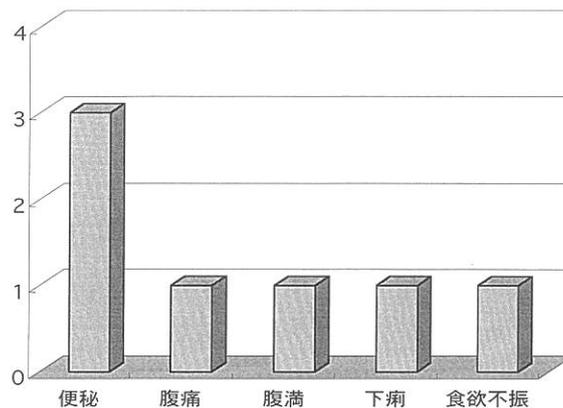


図6. 副作用：8例中5例、7件に上記副作用を認めた

## <考 察>

塩酸セベラマーはアルミニウムやカルシウムを含まず、優れた高リン血症改善傾向を発揮する新しいタイプのリン結合剤である。

透析患者の死因（2000集計）<sup>1)</sup> は心不全が23.3%、脳血管障害が11.3%、心筋梗塞が7.05%と動脈硬化に関連する心・血管系疾患が約4割を占めている。心血管系障害の成因はいくつかあるが、特にCa×Pの増加が異所性石灰化を促進し、血管壁の石灰化は動脈硬化の進展と密接な関連をもっている。Blockら<sup>2)</sup> はCa×Pが72 (mg/dl)<sup>2</sup>以上の患者は42~52 (mg/dl)<sup>2</sup>の患者に比較して死亡危険率が34%増加することを報告している。本邦でも同様の報告がされており<sup>3)</sup> 血清リン濃度および血清カルシウム濃度の管理は患者の生命予後に大きな影響を及ぼすと考えられる。

また、海外で実施された本剤と炭酸カルシウム製剤との長期比較試験<sup>4)</sup> において、Ca×Pの低下が同程度にもかかわらず、本剤が大血管の石灰化の進行を有意に遅延させたと報告されている。これはCa×Pの低下だけでなく、本剤のもう一つの特徴であるコレステロール低下作用が寄与していると推察される。

血清 intact PTH 濃度は本邦の長期投与試験<sup>5)</sup> において、副甲状腺機能低下症患者ではCa 負荷がないことにより血清 intact PTH 濃度の適度な上昇が認められ、二次性副甲状腺機能亢進症患者では高リン血症の改善、高Ca血症発現のリスク現象により積極的なビタミンD製剤の併用治療が可能になり血清 intact PTH 濃度の低下が認められている。当院の血清 intact PTH 濃度に使用前後で明らかな有意差は認められなかったが、観察期間が短く、投与量を推奨量より減じて開始したことから、今後、投与量の調節により適度な濃度に落ち着くと考えられる。

本剤は高脂血症治療剤であるコレステラミンやコレステミドと同様、胆汁酸吸着に伴うコレステロール異化促進作用およびコレステロール吸収阻害作用によるものと推察される。当院の結果では有意差はなかったが低下傾向が認められ、患者の動脈硬化の抑制に寄与すると考えられる。

次に、コンプライアンスであるが、レナジェルは炭酸カルシウム製剤と比較し投与量が多くなり、服用薬の多い透析患者において低下することが懸念される。今回のアンケートでコンプライアンスは良好であったが今後投与量を増やしていく場合、低下してくる可能性は否定できない。

副作用は8例中5例に7件認めたが、便秘の3名を筆頭に全て消化器症状であり、薬物療法にて対処可能であった。副作用により投与中止となった例はなかった。

## <まとめ>

本剤は短期投与においても血清カルシウム濃度を低下させた。血清リン濃度と血清 intact PTH は上昇傾向であったが、今後、投与量を増量することで改善すると考えられる。主な副作用は便秘をはじめとする消化器症状であったが薬物療法にて対処可能であった。また、患者の服薬コンプライアンスも良好であった。

以上より、本剤は血液透析患者の高リン血症治療において有用な薬剤と考えられた。

---

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況、日本透析医学会雑誌36(1)：1-32、2003.
- 2) Block GA., Hulbert-Shearon TE., Levin NW., et al: Association of serum phosphorus and calcium  $\times$  phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. Am J Kidney Dis 31: 607-617, 1998.
- 3) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況、日本透析医学会雑誌32(1)：1-18、1999.
- 4) Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney Int62(1): 245-52, 2002.
- 5) 大森浩之、鈴木正司、栗原 怜、大藪英一、北岡建樹、千田佳子、衣笠えり子、小岩文彦、中山文義、笹岡拓雄、山崎規雄、辻本吉広、小野利彦、打田和宏、川西秀樹、折笠秀樹、越川昭三：血液透析患者の高リン血症に対するリン結合剤 PB-94 (Sevelamer Hydrochloride) の効果 — 長期投与試験 —、腎と透析55巻：513-531、2003.