

## 47 二次性副甲状腺機能亢進症(2HPT)に対するシナカルセットの長期効果の検討

長野中央病院・内科 近藤照貴、中山一孝、島田美貴

### 【背景】

08年1月より Calcimimetics であるシナカルセットが登場し、二次性副甲状腺機能亢進症(2HPT)の治療アルゴリズムが大きく変容しつつある1)。

しかしシナカルセットの長期の有効性と長期的な2HPTの治療戦略については現在も検討が続いている。

### 【対象および方法】

当院で維持透析中で、2009年1月から10年9月までに2HPTに対しシナカルセットの内服治療をおこなった27例のうち、継続して治療した22例を対象とした。内服前後のiPTH、Ca、Pなどの推移と副甲状腺のエコー所見などを調査し、シナカルセットの有効性と種々の臨床パラメータとの関連を検討した。

また1年以上、シナカルセットを継続投与した12例を対象として長期の有効性を検討した。

### 【結果】

表1に全対象例の臨床像をしめす。

表1 全対象症例の臨床像

年齢(才)	64.8±12.6
性別(男/女)	16/11
腎不全の基礎疾患	CGN12,DM13,PCK1,腎硬化症1
透析治療期間(年)	6.9±5.2
Cinacalcet 投与期間(月)	10.0±6.3
併用薬剤	なし 2
	CaCO <sub>3</sub> 6
	CaCO <sub>3</sub> +VD 3
	CaCO <sub>3</sub> +塩酸 sevelamer など 10
	塩酸 sevelamer など 6
maxacalcitol 併用(+/-)	19/8
maxacalcitol 使用量(μg/HD)	3.8±2.4

平均年齢 64.8才、性別 男16/女11例で、腎不全の基礎疾患はCGN12,DM13,PCK1,腎硬化症1。

近藤 照貴

長野中央病院・内科

〒380-0814 長野市西鶴賀 1570

TEL 026-234-3211

透析治療期間 6.9年、シナカルセット投与期間は10.0ヶ月で、Ca、P代謝関連の併用薬剤は表1のとおり。maxacalcitol 併用あり19例、なし8例、平均使用量 3.8 μg/HDであった。

シナカルセット内服症例の転帰は、継続投与22、死亡(脳出血)1、移植に移行1、コンプライアンス不良で中止2、希望で中止した症例が1例であった。

図1に継続投与例22例のiPTHの推移をしめす。シナカルセット開始時は平均465pg/mlで、投与開始後12カ月まで、投与期間とともに有意に低下したが、18か月では有意ではないものの230.4pg/mlと上昇傾向を示した。

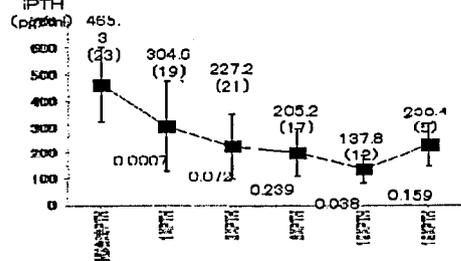


図1 シナカルセット継続投与例のiPTHの推移

継続投与例22例のCaとPの推移をしめす(図2)。Caは投与開始1カ月で有意に低下し、以後も観察期間内で有意な増減の変動を認めなかったが、顕著な低Ca血漿は認めなかった。Pは開始後1カ月で有意に低下したのちは、有意な変動はなく、コントロールの改善を認めた

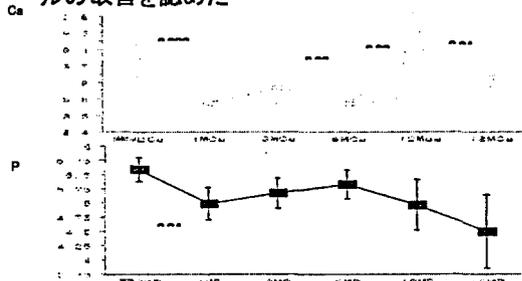


図2 シナカルセット投与後のCa、Pの推移

継続投与 22 例を、最終 iPTH が 200pg/ml 未満の効果良好群 13 例、200 から 300 の効果不十分群 7 例、300 以上の効果不良群 2 例の 3 群にわけ、各種の臨床パラメーターとの関連を検討した。(表 2) iPTH300 以上の効果不良群では有意に透析歴が長く、開始時の血中 Ca 濃度が高値であった。

表 2. シナカルセトの効果による臨床パラメータの差異

最終 iPTH (pg/ml)	<200 (13) 効果良好群	200-300 (7) 効果不十分群	300< (2) 効果不良群	P
性別	8/4	3/4	2/0	NS
原疾患 (DM/腎EDM)	7/6	4/3	1/1	NS
投与開始年齢	60.6±12.5	53.9±16.5	51.3±3.1	NS
透析歴	6.8±4.2	6.1±6.5	15.2±0.01	0.017
投与量 (不変/増/減)	5/4/4	4/3/0	1/1/0	NS
VD (あり/なし)	10/3	4/3	2/0	NS
開始時 iPTH	497±142	437±159	356±38	NS
Ca	9.1±0.8	9.2±0.7	11.2±0.9	0.004, 0.01
P	5.6±1.1	5.7±1.0	5.5±0.6	NS
最終 iPTH	123±53	249±33	372	<0.0001, 0.01
Ca	8.9±0.9	8.7±0.6	9.4±1.3	NS
P	4.6±1.7	8.7±0.6	5.4±0.6	NS

副甲状腺エコー所見ではシナカルセトの効果により、腫大腺の有無、腺数、長径、容積とも 3 群間に有意差を認めなかった(表 3)。

表 3. シナカルセトの効果による副甲状腺エコー所見の比較

最終 iPTH (pg/ml)	<200 (12) 効果良好群	200-300 (7) 効果不十分群	300< (3) 効果不良群	P
腫大の有無 (あり/なし)	7/5	5/2	3/0	NS
腫大腺数	1.00±0.95	1.00±0.82	2.00±1.00	NS
長径 (≥1cm/<1cm)	5/2	2/3	2/1	NS
容積 (cm <sup>3</sup> )	0.16±0.32	0.21±0.28	0.10±0.06	NS

副甲状腺腫大の有無により、iPTH の推移に有意な差を認めなかった(図 3)。

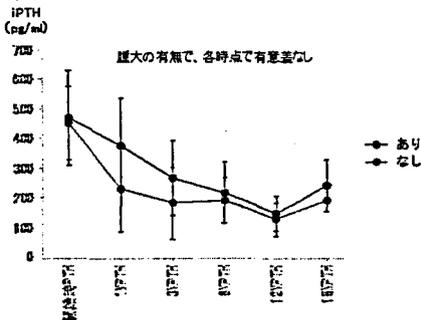


図 3. 副甲状腺腫大の有無による iPTH の差異

12 か月以上の長期投与例 12 例のみで同様の検討

を行ったが、やはり iPTH300 以上の効果不良群で、有意に透析歴が長く、開始時の Ca が高値であった。

12 か月以上の長期投与例 12 例のみでも 12 カ月までは連続的に iPTH は低下しましたが、有意ではないものの 18 カ月まで投与した 5 例では iPTH の上昇傾向を認めた(図 5)。

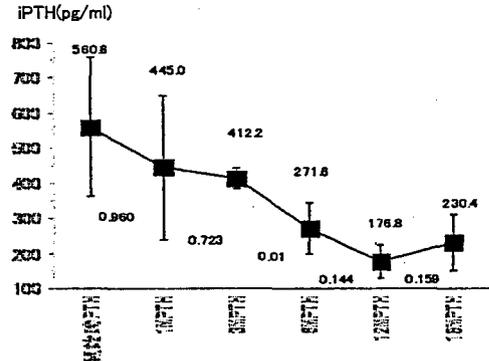


図 4. 12 か月以上投与例 (12 例) の iPTH の推移

#### 【考察】

腎疾患にともなう Ca、P、骨代謝異常は、CKD-MBD として包括的にとらえられている。

骨折リスクの増大のみならず、心血管石灰化や内皮細胞機能障害などによる心血管疾患 (CVD) の増加 2)、メンタルヘルスへの影響も指摘されているが 3)、従来のビタミン D (VD) とリン吸着剤を中心とした治療では、適正な Ca、P 濃度の維持や PTH の制御を達成することは困難であった。

シナカルセトは細胞外 Ca イオン濃度を感知する Ca 受容体 (CaR) に allosteric に作用し、副甲状腺の PTH 分泌を抑制する calcimimetics であり、本邦では 2008 年 1 月より処方可能となった 1)。

シナカルセトは、欧米および本邦での治験、市販後調査結果からも副甲状腺摘除術 (PTx) の減少、骨折頻度の低下、心血管系疾患に QOL の改善、PTx 後に再発した 2HPT の改善などの様々な有用性が報告されている 4)。その結果、K/DOQI ガイドラインの Ca、P、iPTH の管理目標達成率が上昇したと報告されている 5)。

シナカルセトの長期にわたる有効性に関しては、良好に iPTH が抑制されたとの報告が多い 6)。本邦でも、鈴木らは iPTH < 250pg/ml を目標に、臨床治験終了後もシナカルセトを長期投与し、最長 220 週まで追跡し、iPTH、Ca、P とも良好にコントロールされたと報告している 7)。本検討でも使用期間中良好な iPTH 抑制効果を認めたが、18 カ月で有意では

ないもの iPTH の上昇傾向を認め、さらに経過を観察する必要がある。

シナカルセトの有害事象としては、「胃腸障害」「低 Ca 血症」が多く報告されているが 8)、今回の検討症例では 1 例のみ一時休薬したのみで、必要により再開継続可能であった。また VD、炭酸 Ca 製剤などの調整によりコントロール困難な低 Ca 血症も認めず、継続投与可能な症例が多かった。

シナカルセトの有効性に影響する要因に関しては多くの検討がなされている 9)。今回の我々の検討では副甲状腺の腫大腺の有無、腺数、長径、容積により iPTH の有効性に対する差を認めなかった。また最終 iPTH>300pg/ml の効果不良群では有意に透析歴が長く、開始時の血清 Ca 濃度が高値であった。

シナカルセトの PTH 抑制作用は、性別、年齢、透析歴、Ca、P、糖尿病、VD 製剤投与などの因子に影響されないことが示されている 10) が、iPTH 高値例では最終的な抑制が困難な症例が多いとの報告もあり 9)、効果不良例の治療戦略の更なる検討が必要と考えられる。

CKD、ESRD における VD の投与の有用性は多数報告されている 11)。シナカルセトでは VD による高 Ca、高 P 血症を改善させるため、両者は併用しやすい関係にある。

両者の併用により iPTH、CaxP の低下、FGF-23 に低下をきたした 12)との報告や、血管石灰化の進行抑制がみられた 13)との報告もある。VD とシナカルセト、さらに P 吸着剤の適切な併用により 2HPT を含む CKD-MBD の治療は大きく改善するものと期待される。

#### 【文献】

- 1)Pharmacol Ther 2006;109:339-365
- 2) Circulation 2008;117:503
- 3)Nephrol Dial Transplant 2007;22:1658
- 4)腎と骨代謝 2008;21:113-121
- 5)Kidney Int 2005;67:760-771
- 6)Nephrol Dial Tiansplant 2005;20:2186-2193
- 7)腎と透析 2009;66:869-881
- 8) Am J Nephrol 2009;29:230-236
- 9) 日透析会誌 2010;supple1:404
- 10) NEJM 2004;350:1516-1525
- 11) Am J Kidney Dis 1999;33:73
- 12) Clin J Am Scoc Nephrol 2008;3:1718
- 13)ISN NEXUS,Kyoto 2010