

38 当院における二次性副甲状腺機能亢進症治療の現状

医療法人輝山会記念病院 腎センター

前本勝利 福岡秀樹 仁科裕之 加藤譲司
露久保辰夫 原 修 土屋 隆

はじめに

慢性透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症は、長期に放置すれば血管を含む全身の石灰化や骨病変を生じ、生命予後に大きくかかわってくる。生命予後を改善するために、新たにCKD-Mineral and Bone Disorder: CKD-MBD(慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常)という概念が提唱され、わが国でも日本透析医学会より「透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症の治療ガイドライン」¹⁾が発表された。二次性副甲状腺機能亢進症の治療はこれまで活性化ビタミンD製剤やカルシウム製剤が薬物療法の中心的な役割をはたしてきたが、これらのみでは適切な管理がなかなか難しく、治療に抵抗する症例は外科的治療(PTx)やPEITなどのインターベンションを行ってきた。しかし、最近、新たにリン吸着剤やカルシウム受容体作動薬であるシナカルセト塩酸塩が加わり保存的に管理が可能な症例が増えてきた。当院においても、2008年2月よりシナカルセト塩酸塩の投与を開始し、現在まで22名に投与をおこなっている。これらの症例を紹介し、二次性副甲状腺機能亢進症に対する治療について再考する。

1 対象

当院における透析患者140名の中で従来の治療では管理が困難な症例22例(男性18例、女性4例)に対してシナカルセト塩酸塩を投与し、有効性を検討した。対象患者を表1に示す。期間は2008年2月から2009年9月、年齢は32歳9ヶ月から88歳8ヶ月(平均64歳3ヶ月)、透析歴は2年2ヶ月~34年11ヶ月(平均15年7ヶ月)で手術歴として8例にPTxの既往があった。シナカルセト塩酸塩は全例25mgより経口投与で開始し、適宜増減した。22例の中で2例は内服開始後に嘔吐や腹部膨満といった消化器症状が強く出現したために中止となった。

前本 勝利 (医) 輝山会記念病院 腎センター

〒395-8558 飯田市毛賀1707 TTEL0265-26-8111

表1 当院における二次性副甲状腺機能亢進症に対するシナカルセト塩酸塩投与

-
- ・ 観察期間 : 2008年2月 ~ 2009年9月
 - ・ 症例数 : 22例
 - ・ 性別 : 男性 18例 女性 4例
 - ・ 年齢 : 32歳9ヶ月 ~ 88歳8ヶ月
(平均64歳3ヶ月)
 - ・ 透析歴 : 2年2ヶ月 ~ 34年11ヶ月
(平均15年7ヶ月)
 - ・ 手術歴 : 8例にPTxの既往あり
-

II 結果

- 1、血清P値(図1): 図1においてシナカルセト塩酸塩投与前は投与前1年間の平均値を示し、投与後は投与開始後からの平均値を示した。シナカルセト塩酸塩投与後には血清P値は低下した症例が多く、治療ガイドラインにおける血清P濃度の管理目標値(3.5~6.0mg/dl)の達成率は50%であった。
- 2、血清補正Ca値(図2): シナカルセト塩酸塩投与後には殆どすべての症例で血清補正Ca値は低下しており、血清補正Ca濃度の管理目標値(8.4から10.0mg/dl)はほぼ100%であった。
- 3、iPTH値(図3): シナカルセト塩酸塩投与後には全例で低下しており、iPTHの管理目標値(60~180pg/ml)の達成率は75%であった。

図1 シナカルセト塩酸塩投与前後の血清P値の変化

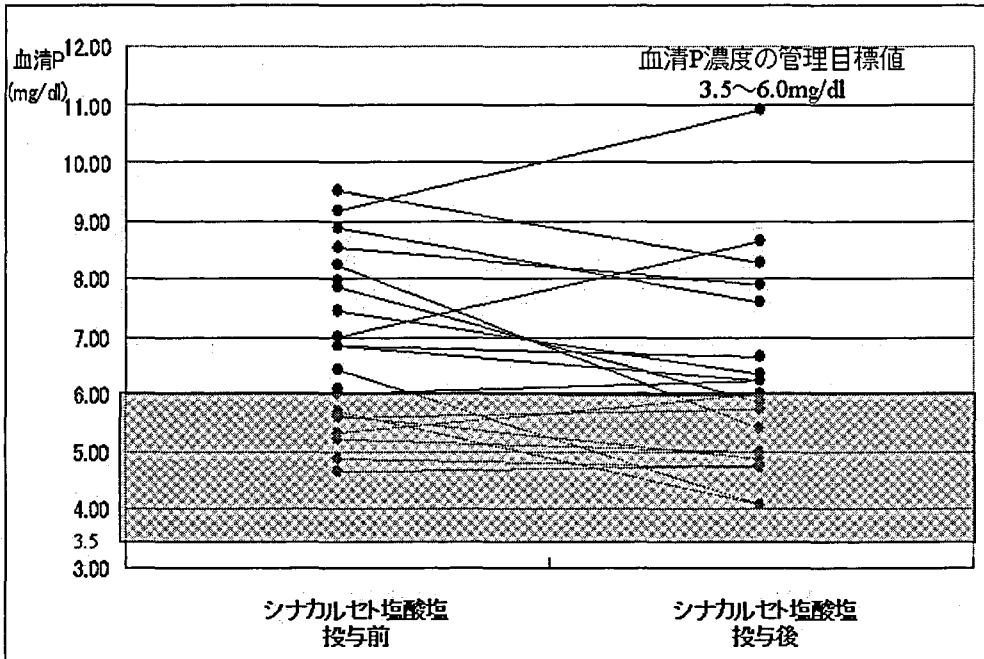


図2 シナカルセト塩酸塩投与前後の補正Ca値の変化

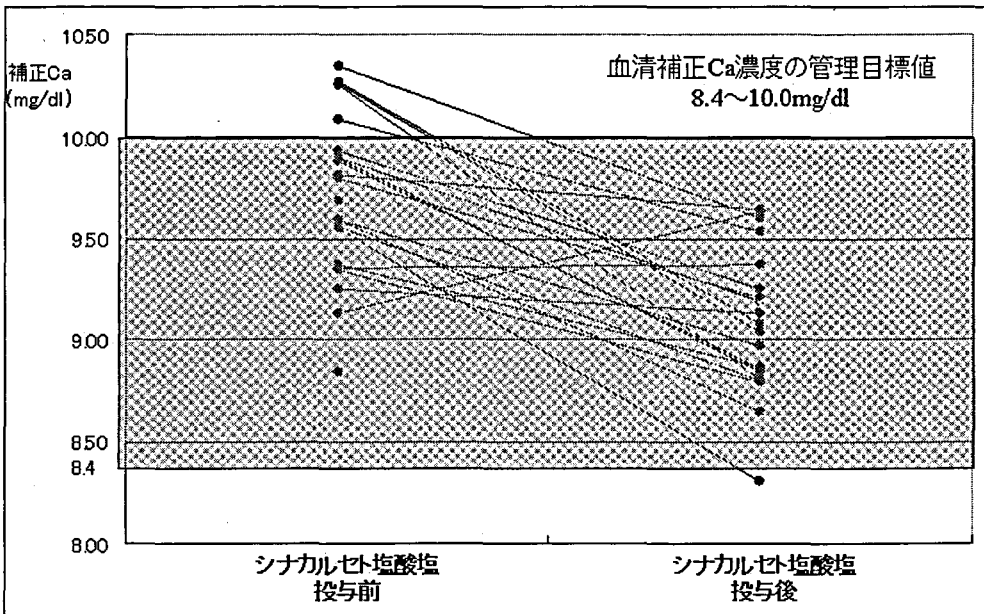
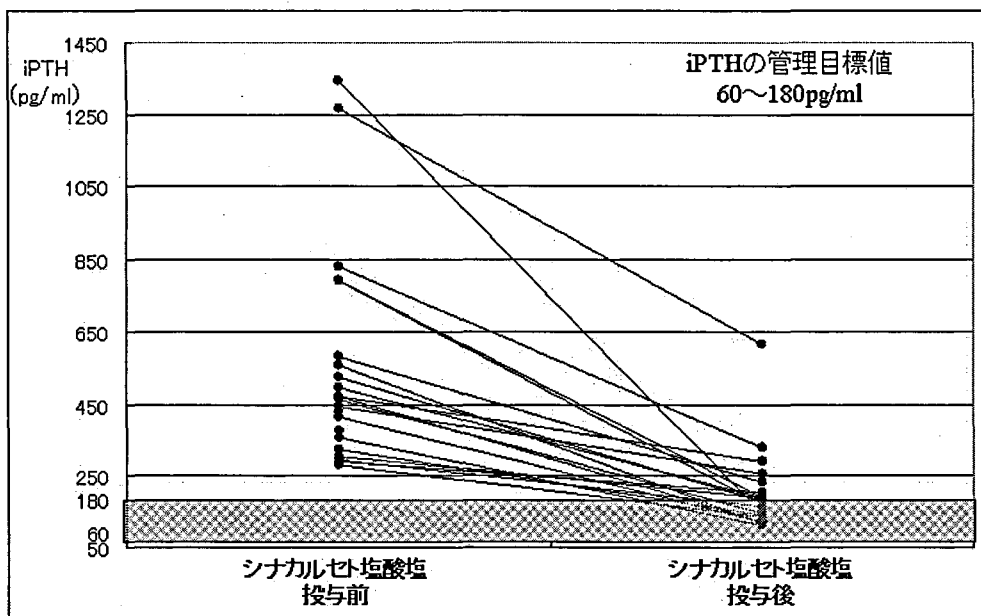


図3 シナカルセト塩酸塩投与前後の iPTH 値の変化



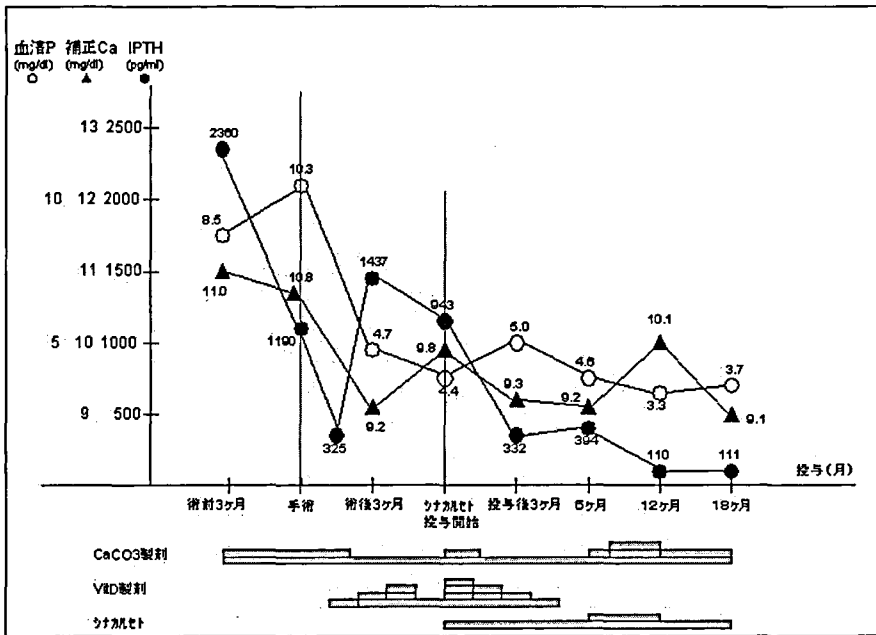
III 症例

22例の症例の中で管理が良好となった症例を紹介する(表2)。患者は61歳男性。透析歴は17年1ヶ月、既往歴として2007年8月にPTxの既往がある。PTxに関しては手術所見より肉眼的に明らかに腫大していた右上腺、左下腺の2腺と右下腺と思われる組織と胸腺の一部を摘出した。確実に副甲状腺全摘術がおこなえているとはいえなかったために、前腕への自家移植はおこなわなかった。術後の病理組織学的には右上腺、左下腺のみが副甲状腺組織であり、副甲状腺の過形成増生からなる結節を認めた。表2においてiPTHの推移をみてみると、術前には1000から2000台であったiPTH値が、PTxをおこなうことで一旦300台まで低下した。しかし再び上昇をはじめ、管理が困難となってきたためにシナカルセト塩酸塩の投与を開始した。投与後3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月と経過を観したが、12ヶ月後からは血清P、補正Ca、iPTHとともに管理目標値を達成し、その後も継続している。

IV 考察

シナカルセト塩酸塩の主な作用としては血清P、補正Ca、iPTHの低下だけでなく、腫大副甲状腺の縮小²⁾や、骨塩量、骨組織の改善、異所性石灰沈着の発症抑制、異所性石灰沈着の退縮など多面的な作用をもつとされている。また、現行の保存的治療に加えてシナカルセト塩酸塩を追加投与しビタミンD製剤と併用をすることで、それぞれの副作用である低Ca血症あるいは高Ca血症を相補的にうちけしあうことができ、今までよりもビタミンD製剤を使用しやすく、また増量することができ、治療の相乗効果が発揮される。2) このため、保存的に管理が可能な症例が増加し副甲状腺インターベンションを必要とする症例が激減しているといわれている。実際、当院でも保存的に管理が可能な症例が増加し、手術症例は激減してきている。当院でのPTxをおこなった症例数を調べてみると2006年以前までが42例、2007年が24例であったのに対して、2008年が1例、2009年が9月までは0例となっており、二次性副甲状腺機能亢進症に対する治療法が大きく変化してきた。

表2 血清P値 補正Ca値 iPTH値の推移



このシナカルセト塩酸塩の投与基準であるが、PTx または PEIT などの副甲状腺インターベンションの適応に準ずるものと考えられる。すなわち iPTH の値が ≥ 500 pg/ml もしくは それ以下でも薬物治療に抵抗する高 PTH 血症が持続し、高 P、高 Ca 血症が存在する症例である。しかしシナカルセト塩酸塩の効果を考えて生命予後からみてもなるべく早期から投与を開始したほうがよいといわれており、iPTH の値が ≥ 180 pg/ml での使用を検討する報告もある。

一方、シナカルセト塩酸塩の副作用 3) 4) 5) 6) は悪心、嘔吐、食欲不振、腹部膨満といった消化器症状や低 Ca 血症、QT 延長などがある。副作用の発現頻度は消化器症状が 37%、低 Ca 血症が 19% との報告がある。消化器症状は内服開始後 1 週間以内に発現することが多く、増量した直後にも比較的多くみられている。対策としては食後投与にするなどの投与時間の検討、時間をかけて少しずつ増量をすること、また消化器系薬剤の投与、シナカルセト塩酸塩の減量を考慮するといった方法がある。

低 Ca 血症は、副甲状腺からの PTH 分泌の強力な抑制の結果、主に骨吸収が低下するためと考えられている。この作用は投与開始早期にみられ、投与 1 週間後から発現するといわれている。対策として、早期

に活性化ビタミン D 製剤や Ca 製剤の追加、または増量といった方法がある。

このようにシナカルセト塩酸塩は非常に臨床的有用性の高い薬剤であり、PTx や PEIT といった副甲状腺インターベンションに変わりうる可能性も持っている。しかし、まだ観察期間が短期間であることや、消化器症状や低 Ca 血症などの副作用発現により、投与継続が困難な症例があること、透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症の副甲状腺はびまん性過形成より結節性過形成へ進行していくと考えられている 7) が、副甲状腺がびまん性過形成に比べ、カルシウム受容体の減少している結節性過形成となった場合には、シナカルセト塩酸塩の十分な効果が得られない症例があることを考えると、内科的治療、外科的治療にこだわらずに、生命予後の改善を最優先に考え、経過によって治療方法を選択し最善の方法で二次性副甲状腺機能亢進症の治療を継続していく必要があると思われる。

文献

- 1) 日本透析医学会「透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」
- 2) 谷口 正智他 CKD-MBD 患者における副甲状腺過形成の制御 臨床透析 vol.26 no.1 45～51 2010
- 3) 高津 千裕他 透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対するシナカルセト塩酸塩投与時の副作用発現状況の調査 透析会誌 42 (12) : 931～938、2009
- 4) 秋澤 忠男他 血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症に対する KRN1493 (シナカルセト塩酸塩) 長期投与の効果—長期投与試験 (前期第Ⅱ相) — 腎と透析 Vol.63 No.1 119～131、2007
- 5) 窪田 実他 腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症に対する KRN1493 (シナカルセト塩酸塩) の効果—一般臨床試験 (第Ⅲ相) — 腎と透析 Vol.63 No.3 423～435 2007
- 6) 田原 秀樹他 血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症に対する KRN1493 (シナカルセト塩酸塩) 長期投与の効果 (2) — 長期投与試験Ⅱ (第Ⅱ相) — 腎と透析 Vol.63 No.2 275～288 2007
- 7) 黒川 清他 日本メディカルセンター 透析骨病変—新しい考え方