

長野中央病院内科 島田 美貴、近藤 照貴、中山 一孝

【背景】

高リン血症は、慢性腎不全患者における二次性副甲状腺機能亢進症の発症、並びに、進展因子であり、異所性石灰化を惹起し、重篤な臓器障害をも引き起こすことが知られている。そのため、高リン血症の治療は、慢性透析患者にとって、重要な意味を持つと考えられている。高リン血症治療薬の一種にリン吸着剤があるが、従来の製品では、高 Ca 血症などの副作用のために十分量を投与できない症例があった。最近、Ca、Al を含まない新しいリン吸着剤として、Sevelamer hydrochloride (レナジェル[®]・フォスブロック[®]) が発売され、今後、その効果の評価が期待されているが、治療抵抗性の高 P 血症では、単独のリン吸着剤での加療は困難であることも予想される。Sevelamer hydrochloride と構造上も類似点があり、胆汁酸吸着作用を持つ高コレステロール血症治療薬の Colestimide (コレバイン[®]) にも、リン吸着剤としての効果があるとの報告が散見されている¹⁾。

今回、我々は、当院で通院透析加療されている慢性腎不全患者に Colestimide (コレバイン[®]) を投与し、その有効性を検討した結果をまとめたので、検討して報告する。

【目的】

慢性血液透析患者の高リン血症に対して、Colestimide をリン吸着剤として使用し、血清リン値や脂質への効果を検討した。

【対象】

当院へ通院加療中の慢性血液透析患者で、高リン血症を呈する頻度が高く、併用する Vitamin D 剤や Ca 製剤などの、他のリン低下薬の投与量を変更せずに観察できた 8 例を対象とした。

【方法】

対象患者 8 例に Colestimide、1錠 500mg を 1 日あたり 3錠から 6錠 (1.5g~3g)、毎食直前に経口投与し、投与前・投与開始後 3ヶ月目・6ヶ月目・9ヶ月目での血清 P 濃度・Ca 濃度・i-PTH・脂質

島田 美貴 長野中央病院内科

〒381-0814 長野市西鶴賀 1570 026-234-3211

の経過について、比較検討した。また、同時に、副作用の出現についても検討した。

表 1 患者背景

N (male/female)	8 (7/1)
年齢 (歳)	57.9±10.5
透析期間 (年)	6.8±2.5
透析期間 (年)	6.8±2.5
原疾患	DM : 6、非DM : 2
炭酸Ca投与量 (g/日)	6.0±4.2
酢酸Ca投与量 (g/日)	3.5±0.7
活性型V-D投与量	13.8±6.6

【結果】

- (1) 患者背景 (表 1) : Colestimide (コレバイン[®]) 投与症例数は全部で 8 例 (7 例が男性、1 例が女性) であった。症例の平均年齢は、57.9±10.5 才、透析期間の平均は 6.8±2.5 年であった。原疾患は、6 例が糖尿病性腎症、2 例が慢性腎炎であった。経過中投与した他のリン低下薬の平均値は表 1 に示したような値で、経過中、個々の症例での投与量の変更は認めなかった。Vitamin D 剤は、マキサカルシトールのパルス療法形で投与されて 1 週間の平均投与量は 13.8 μg であった。
- (2) 血清リン濃度 : 血清 P 濃度は、投与前値 7.9±1.565mg/dl、投与 1ヶ月目で 6.1±1.344mg/dl と、1ヶ月目から有意な低下を認めた。以降、その効果は継続し、3ヶ月目 6.0±1.488mg/dl、6ヶ月目 (5.5±1.09488mg/dl)、9ヶ月目 (5.0±1.316 mg/dl) とともに、投与開始前値と比較して優位に低下していた。(図 1)
- (3) 血清 Ca 濃度 : 血清 Ca 濃度は、コレバイン投与開始前 8.7±1.015mg/dl、投与開始後 3ヶ月目 9.8±0.630mg/dl、と有意な差は認められなかった。6ヶ月

- 月目(9.3±0.886mg/dl)、9ヶ月目(9.2±0.734mg/dl)の値にも、有意差は認められなかった。(図2)
- (4) i-PTH 値:i-PTH 値は、コレバイン投与開始前 347±170.185pg/ml、開始後3ヶ月目 238±72.947pg/ml と有意な差は認められなかった。同様に、6ヶ月目(296±122.91pg/ml)、9ヶ月目(265±118.59pg/ml)においても、有意差は認められなかった。(図3)
- (5) 脂質代謝:T-cho、HDL-C、中性脂肪などの脂質には、コレバイン投与開始前と投与開始後3ヶ月目、6ヶ月目、9ヶ月目で有意差を認めなかった。
- (6) 副作用:副作用は、8症例中、4症例で認められた。内訳は、便秘2例、腹部膨満感1例、便秘・腹部膨満感・胃痛・胃部不快感などの多彩な症状を呈したものが1例であった。いずれも、軽い消化器症状のみで、重篤な副作用は認められなかった。

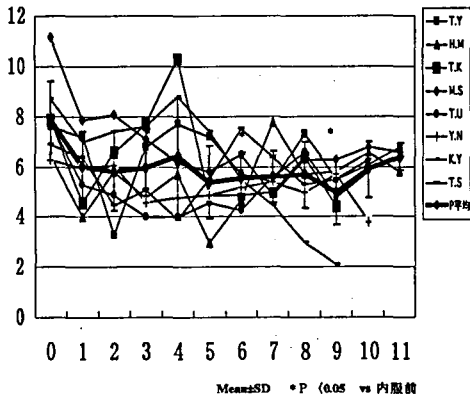


図1 血清P値の経過

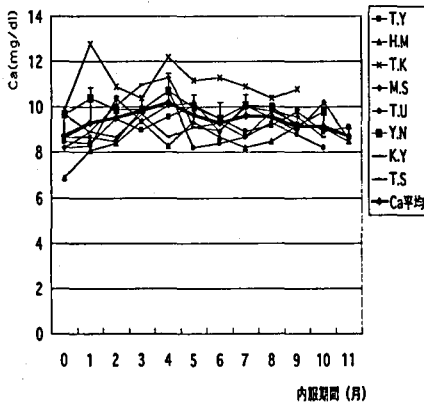


図2 Ca値の経過

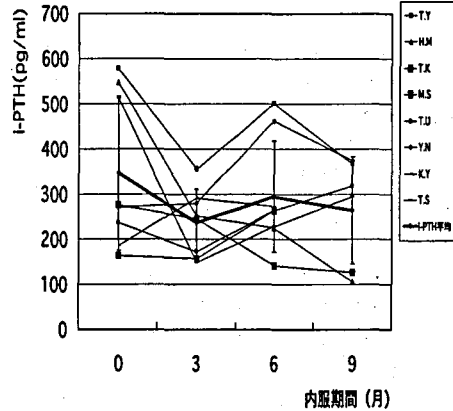


図3 i-PTHの経過

【考察】

高コレステロール血症治療薬である Colestimide (コレバイン[®]) は、Sevelamer hydrochloride (レナジェル[®]・フォスブロック[®]) と構造上も類似点があり、胆汁酸化作用をもち、リン吸収剤としての効果があるとの報告が散見されている。

今回、我々は、当院へ通院中の慢性血液透析患者8例に Colestimide 3錠～6錠/日を投与した結果、血清リン濃度は、投与前値 7.9±1.565mg/dl と比較して、投与1カ月後という早い時点で 6.1±1.344mg/dl まで有意な低下を認めた。以降、その効果は継続し、9ヶ月目の時点でも、有意差をもって低下していた。一方、血清Ca値には、この間、有意な変動を認めなかった。このことは、Colestimide 自体のリン吸着作用による血清P濃度の低下に加え、併用されている炭酸Ca製剤の投与量を減らすことにより、過剰なCa負荷を避けることができる可能性を示唆していると考えられた。

脂質に関しては、Colestimide 投与により、T-cho が、その変化率で 13.4～14.6%の低下を認めたとの報告もあるが、今回の検討では、有意差を認めなかった。T-cho 値が Colestimide 投与前より低めの症例が多かったが、経過中、T-cho が低値となったために Colestimide 投与を中止せざるを得なかった症例は認められなかった。

また、今回の検討で認められた副作用は、ほとんどが消化器症状のみで、重篤な副作用は認められなかった。Colestimide は非吸収性のため、全量が糞便中に排泄されるので、蓄積の心配がなく、比較的 safely 使用できる薬と考えられた。今後は、アミノ酸などの栄養素や、併用している他剤の吸着による影響などについても検討していく必要があると考えられた。

日本でも、Sevelamer hydrochloride が発売となり、今後は、高リン血症の治療薬としてリン吸

着剤が主流になっていくものと予想される²⁾が、便秘などの消化器症状の合併や、服用錠数が比較的多くなるためのコンプライアンスの悪さも予測され、リン吸着剤単独での、リンコントロールは困難な症例もあるかと思われる。今後も Ca 製剤など、他のリン低下薬との併用下での、リンコントロールに関する検討が必要であると思われた。

【まとめ】

血清 P 濃度は、Colestimide 内服開始後 3ヶ月目・6ヶ月目・9ヶ月目で有意な低下を認めた。又、血清Ca濃度、i-PTH値には、有意な変化は認められなかった。

高リン血症の治療に対し、従来使用されてきた Ca 製剤などのリン低下薬では、高 Ca 血症のために、治療に必要な十分量を投与できないことがあったが、そのような症例でのリンコントロールを目的に、我々は Ca、Al 含まないリン吸着剤である Colestimide を投与した。今回の検討で、Colestimide も、リン低下薬として有効であることが、確認できた。

【参考文献】

- 1) 伊達 敏行他：慢性血液透析症例における Colestimide のリン吸着剤としての有用性。透析会誌 34(2):111~117,2001
- 2) Slatopolsky EA et al : a nonabsorbed calcium and aluminium free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. Kidney Int 55:299~307,1999