

新しい経口リン吸着薬

衣笠えり子

昭和大学横浜市北部病院 内科

key words : 高リン血症, 二次性副甲状腺機能亢進症, Ca×P 積, リン吸着薬

要 旨

近年, 透析患者におけるリン (P) 管理は, 以前にも増して重要視されている。従来より高 P 血症が, 二次性副甲状腺機能亢進症 (2° HPT) や異所性石灰化の発症要因となることが知られていた。一方「わが国の透析療法の現況」をはじめとする大規模スタディにより, 高 P 血症や Ca×P 積の上昇そのものが透析患者の生命予後規定因子となることが明らかになり, 特に心筋梗塞・心不全死リスクと関連する点が注目されている。

透析患者の P 管理においては, 食事 P 制限, 経口 P 吸着薬, 透析による P 除去が 3 本柱であるが, 食事制限や現行の透析療法による P 除去には限界があり, 大多数の患者では経口 P 吸着薬を併用せざるをえない。

歴史的に見ると, 1980 年代半ばまでは経口 P 吸着薬はアルミニウム (Al) 製剤が主体であったが, Al の毒性が明らかにされて以来, Ca 製剤が P 吸着薬の主流を占めるにいたった。しかし血清 P を十分に低下させるには大量投与を要する点, ビタミン D との併用で高 Ca 血症を生じやすいなどの問題が指摘され, さらに Ca 負荷による副甲状腺機能の抑制とこれによる低回転骨の発症という新たな問題を提起することになった。こうした P 管理目的で投与された Ca 製剤が心血管や弁の石灰化に直接関与し, 心血管リスク増加に繋がっている可能性が報告されはじめ, 新しい P

吸着薬が求められるようになった。その中ですでに欧米で臨床応用が始まっている塩酸セベラマーは, Al も Ca も含有しない現状では最も望ましい P 吸着薬と考えられ, 近々わが国でも臨床使用が可能となる。

緒 言

透析患者の高 P 血症は, 従来から異所性石灰化や 2° HPT の誘因として重要視されてきたが, 近年高 P 血症そのものが直接的に副甲状腺ホルモン (PTH) 分泌刺激として働くことや¹⁾, 心筋の線維化²⁾, 血管石灰化³⁾や動脈硬化進展⁴⁾に関与することが報告されている。また幾つかの大規模スタディにより, 高 P 血症や Ca×P 積の上昇が透析患者の生命予後悪化因子となることが明らかにされ^{5~8)}, 現行の Ca 製剤主体の経口 P 吸着療法の見直しが迫られる結果となった。

旧来の Al 製剤に対する反省から, Al, Ca を含有しない P 吸着薬が模索され, 最近わが国においても新しい P 吸着薬として塩酸セベラマーが認可された。本稿ではこうした P 吸着薬の開発に至った経緯を踏まえ, 塩酸セベラマーの臨床成績, そのほかの P 低下作用を持つ薬剤について解説する。

1 透析患者の P 代謝

食事の P は主として小腸で吸収されるが, 十二指腸で H_2PO_4^- が受動輸送を受けた後, 空腸・回腸で HPO_4^{2-} が Na・P 共輸送体により能動輸送を受ける。

健常人での P の排泄は糸球体濾過を受けた後、近位尿細管における再吸収によって調整されるが、腎機能の廃絶した透析患者では、経口摂取された P は糞便からと透析によってしか除去されない。すなわち経口摂取された P (800 mg) の約 80% が上部小腸で吸収され (640 mg)、約 150 mg の P が消化液として腸管内に分泌されると仮定し、1 回の透析で約 1,000 mg の P が除去できるとすると、1 週間で $(640 - 150) \times 7 - (1,000 \times 3) = 430$ mg、1 日で約 60 mg の P が体内に蓄積することになる (もし食事 P 摂取が 1,000 mg となれば、1 日の P 蓄積は約 220 mg に増加する)。

現行の週 3 回 1 回 4 時間の間欠的血液浄化治療では、これ以上の P 除去を達成することは困難であり、また過度の P 制限は蛋白摂取制限に繋がることから、長期的には栄養障害を惹起する懸念がある。こうした状況から、大多数の透析患者では食事 P 制限に加えて経口 P 吸着薬を併用せざるをえない。

2 P 吸着薬の歴史

P 吸着薬は、食事中の P を吸着あるいは結合して、糞便中への排泄を促進させる目的で投与されるものである。1980 年代前半までは、経口 P 吸着薬として主に Al 含有製剤が用いられてきた。ところが、Al に汚染された透析液により透析脳症と呼ばれる中枢神経障害の発症が報告⁹⁾されたところから、透析患者における Al 中毒症の病態が明らかにされはじめた。すなわち透析液汚染のみならず経口摂取された Al も体内に蓄積し、Al 中毒症として脳症、貧血、骨軟化症などの

原因となることが明らかとなった。以来 1980 年代後半からは、Al 製剤に代わる P 吸着薬として Ca 製剤が使用されるに至った。わが国においては、1992 年に厚生省通達により透析患者に対する Al 製剤使用が禁忌となっている。

1980 年代には、Al 製剤に代わる P 吸着薬として各種 Ca 製剤の有用性が報告されてきたが、同時期に欧州を中心として Mg 製剤 (炭酸 Mg, 水酸化 Mg など) の有用性も幾つか報告されている¹⁰⁾。しかしながら Mg 製剤使用下では、無～低 Mg 透析液の併用が必要であり、かつ Mg 負荷の骨や副甲状腺に対する影響も懸念されるため、わが国ではほとんど臨床応用されていない。

3 Ca 製剤とその問題点

現在用いられている P 吸着薬は Ca 製剤が主体で、沈降炭酸 Ca, 酢酸 Ca, 乳酸 Ca, ケトグルタミン酸 Ca, 卵殻 Ca, 通電処理牡蠣殻粉末, アルギン酸 Ca などがあるが、わが国で慢性腎不全患者の P 低下薬として認可されている製剤は沈降炭酸 Ca のみである。欧米ではより広い pH 域で P 吸着能の高い酢酸 Ca が、Ca 上昇作用もより少ないために好んで用いられているが、いずれにしても P 低下作用を目的として投与した場合の生体への Ca 負荷は大きい。特に近年、2° HPT に対する活性型ビタミン D (VD) パルス療法が広く行われるようになると、高 Ca 血症の問題が大きく取り上げられるようになり、透析時の Ca バランスを負にする目的で低 Ca 透析液が開発された。しかしながら進行した 2° HPT では骨からの Ca・P 動員

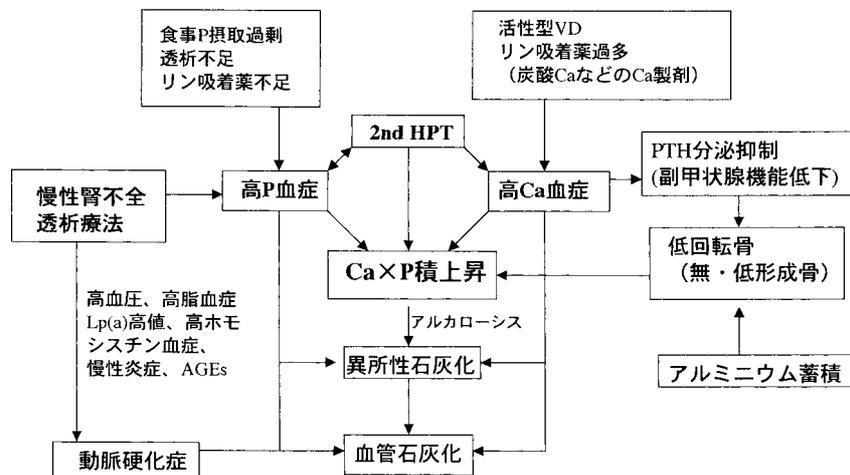


図1 透析患者における Ca・P 代謝異常と臨床的帰結

のため、炭酸 Ca 製剤での P 管理は困難で、結果的な Ca×P 積の上昇は動脈硬化の進展を介して、患者予後の悪化に働く (図 1)。

従来より Ca×P 積上昇は、関節周囲などの軟部組織の異所性石灰化に促進的に働くことは知られていたが、近年、透析患者で Ca×P 積の上昇や Ca 製剤投与が血管石灰化に直接関与することが electron beam CT (EBCT) などを用いて報告されている^{11~13)}。EBCT は冠動脈や大動脈の石灰化を定量的に評価する手法で、Goodman らは本法を用いて小児腎不全で透析導入後の Ca 製剤投与により、冠動脈石灰化が驚異的に進行することを報告している¹⁴⁾。

また生体への Ca の過剰負荷は副甲状腺機能を抑制することによって、無形成骨を発症させる要因の一つになっていると考えられる。無形成骨は 1983 年にはじめてその概念が提唱され¹⁵⁾、以降透析骨症に占める本症の頻度は着実に増加した¹⁶⁾。この時期は、P 吸着薬の Al 製剤から Ca 製剤への移行時期に一致している。本症では骨代謝回転が抑制される結果、骨の Ca 緩衝能が低下し、Ca 製剤投与により容易に高 Ca 血症が引き起こされる。高 Ca 血症により Ca 製剤を減量する結果、高 P 血症が引き起こされるというジレンマに陥る。

こうした問題点を克服するために、Al, Ca を含有しない P 吸着薬が模索されてきた。

4 新しい P 吸着薬/P 低下薬

1) 塩酸セベラマー (RenaGel[®], Phosblock[®])

(図 2)

ポリアリルアミンをエピクロロヒドリンで架橋重合したポリマーで、構造中の一級アミン、架橋した二級

アミンが部分的に塩酸塩を形成している。消化管内ではアミノ基が部分的に陽性に荷電 (NH₃⁺) し、陰性荷電を持つリン酸イオン (H₂PO₄⁻, HPO₄²⁻, PO₄³⁻) とイオン結合する。またアミノ基の窒素原子や水素原子との水素結合もリン酸吸着のメカニズムの一つと考えられている。水や有機溶媒で、in vitro では 1 g 当たり約 5.7 mEq/l のリン酸イオンを結合するとされる。

米国では 1998 年に認可され、すでにその P 吸着薬としての有用性が報告されている¹⁷⁾。わが国における臨床試験¹⁸⁾では用量依存性の P 低下作用を認め、慢性腎不全患者の高 P 血症に対する治療薬である沈降炭酸 Ca を対照とした第Ⅲ相比較試験では、ほぼ同等の P 低下作用を認める一方、血清 Ca 上昇作用は見られなかった。結果的に長期試験においても、経過中 Ca×P 積はほぼ 55 (mg/dl)² 以下に維持され (図 3)、また胆汁酸を吸着するという本剤のもう一つの特徴から予想された総および LDL コレステロール低下作用も確認された (図 4)。

本剤による P 管理の長期効果として、血清 Ca の上昇作用が少ないことによる VD 増量を介した 2° HPT 抑制、また Ca 負荷軽減による PTH 分泌抑制の解除 (無形成骨の改善) などが期待されている。副作用としては便秘、腹部膨満などの消化器症状が最も多く、各々 34.8%、14.8% に認められた (第Ⅲ相比較試験)。

また最近海外における 1 年間の Ca 製剤との長期比較試験において、EBCT による冠動脈および大動脈の血管石灰化抑制効果が報告されている¹⁹⁾。

2) 炭酸ランタン (Fosrenol[®])

in vitro 試験では Al と同等以上の P 吸着能を示し、海外での第Ⅲ相試験においては重篤な副作用はなく、

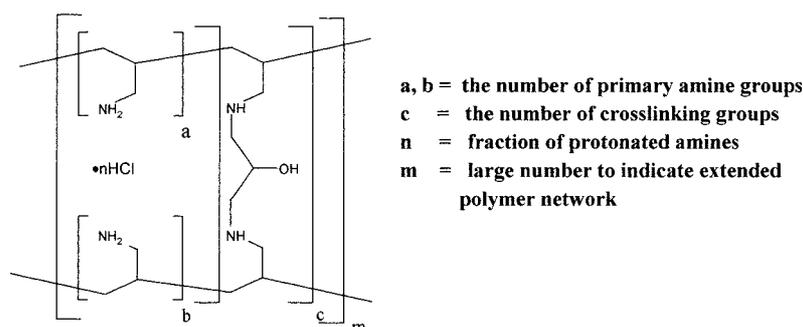
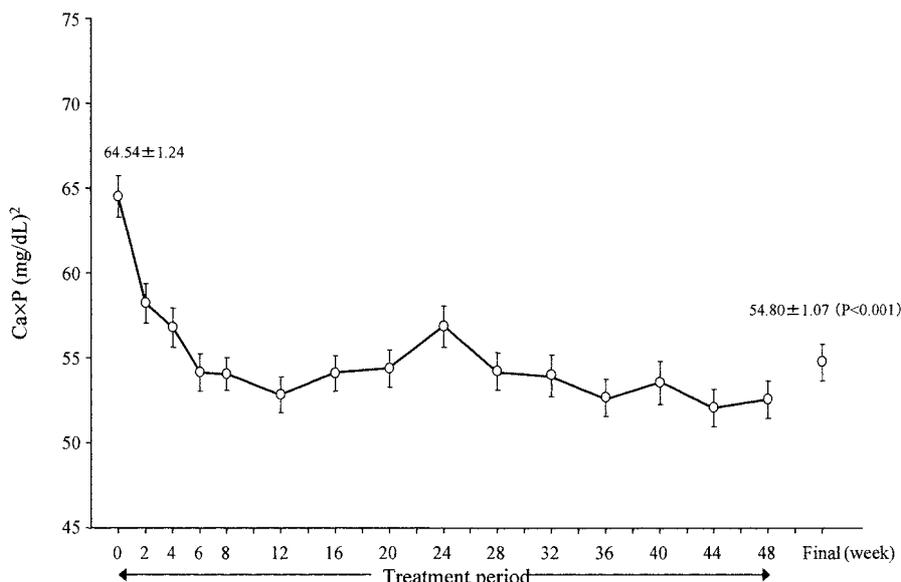
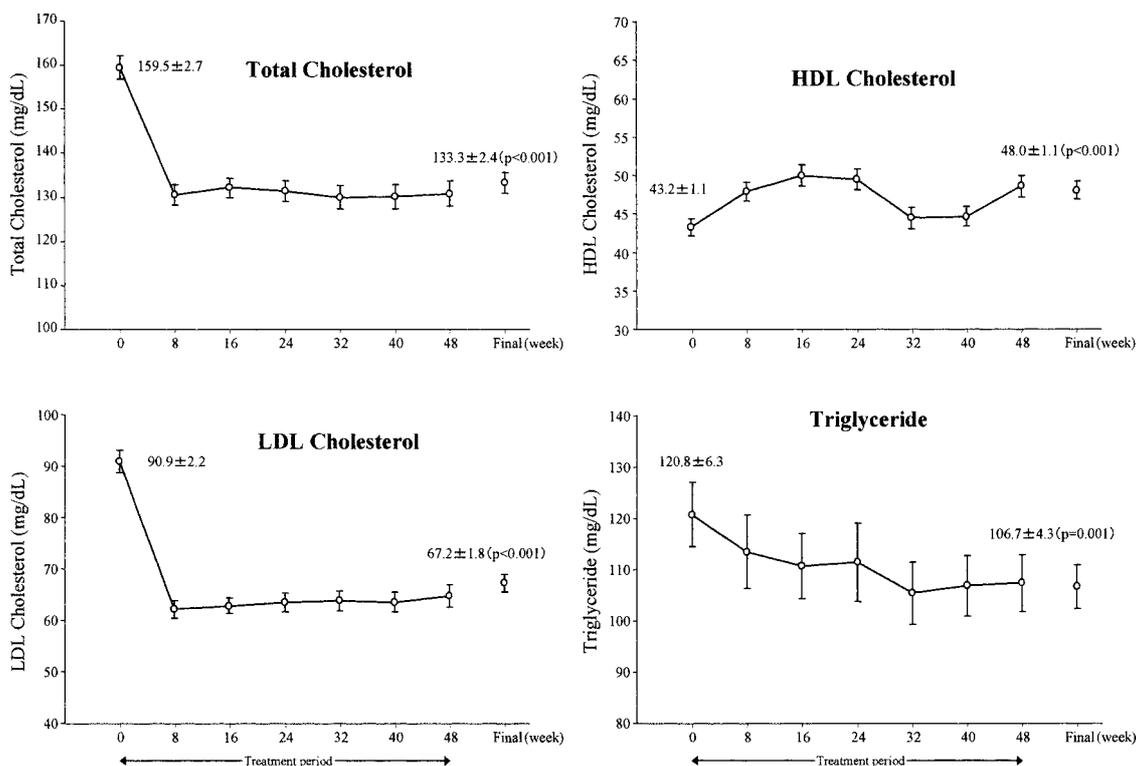


図 2 塩酸セベラマーの構造式



Calcium x Phosphorus Products (Mean±S.E.) (n=156)

図3 塩酸セベラマー長期試験中のCa x P積の推移 (文献18より)



Serum Lipid Level (Mean±S.E.) (n=157)

図4 塩酸セベラマー長期試験中の血清脂質の推移 (文献18より)

血清 P 低下作用が見られたと報告されている²⁰⁾。すでに米国 FDA での認可が下りたというが、動物実験では骨形成低下、骨軟化症の発現、神経系発生異常などの毒性が報告されており^{21, 22)}、今後さらに長期の蓄積毒性について検討する必要があると思われる。

3) ジルコニウム (Zr) 化合物

Zr は 1980 年代に P 吸着薬として注目されたが、最近再び検討されている。塩化 Zr を用いた動物実験で Al 塩投与群と同程度の P 低下作用を示し、体内蓄積は無かったというが、過去に骨軟化症など体内蓄積が否定できないという理由から開発が断念された経緯

があり、今後の臨床への応用は難しいと考える。

4) 鉄製剤

新しいP吸着薬としての鉄製剤の可能性を示す幾つかの報告がある。ferric citrateは、透析患者55名における4週間の検討で炭酸Caと同等以上のP低下作用を示し、この期間中のAl、フェリチンの上昇は認めず安全に使用できたと報告されている²³⁾。またferrihydriteはラットにおける短期的検討で、用量依存性のP低下作用が認められたという²⁴⁾。さらにpolynuclear ironは保存期腎不全患者の検討で、血清Pが20%低下し、尿中P排泄の37%の低下をみたとする報告があるが²⁵⁾、透析患者ではかなり大量を要するとの観察から、長期的な鉄蓄積の可能性を含めさらなる評価が必要である。

5) その他

高脂血症治療薬として使用されている薬剤の一部にP低下作用を持つものがある。

陰イオン交換樹脂であるcolestimide(コレバイン[®])は市販されている薬剤であるが、in vitroで広いpH域で安定したP吸着能を示し、3.0g/日の投与で血清Ca濃度を変化させずにP低下作用を認めたと報告されている²⁶⁾。塩酸セベラマーと類似の構造によりP吸着作用を示すと考えられる。

またニコチン酸系薬のniceritrol(ペリシット[®])が透析患者で血清P低下作用を示すことが報告され²⁷⁾、その機序は小腸のNa・P共輸送体活性の阻害によるP吸収抑制とされている²⁸⁾。消化器症状、体熱感、顔面flushingなどの副作用以外に、ときに貧血、血小板減少症などが認められることがあり、使用に当たっては頻回の血液学的検査などの配慮が必要である。

結 語

P吸着薬としてこれまで使用されてきたCa製剤の問題点、新しい経口P吸着薬として塩酸セベラマーを中心に幾つかの薬剤を紹介した。現時点ではAlやCaを含まないという点で塩酸セベラマーは望ましい薬剤といえるが、P管理に比較的大量を要する点、副作用としての消化器症状の発現などの問題点もある。理想的なP吸着薬としての条件を表1に掲げたが、今後も継続してさらにP吸着能が高く、副作用の少

表1 理想的なP低下薬

- | |
|---------------|
| ●非吸収性 |
| ●P低下作用が強い |
| ●有用物質の吸収は防げない |
| ●易服用性 |
| ●消化器症状が少ない |
| ●他剤との相互作用がない |
| ●安価 |

ない薬剤の開発が望まれる。

文 献

- 1) Almaden Y, Canalejo A, Hernandez A, et al: Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid gland in vitro. *J Bone Miner Res*, 11; 970, 1996.
- 2) Amman K, Tornig J, Kugel B, et al: Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int*, 63; 1296, 2003.
- 3) Jono S, McKee MD, Murry CE, et al: Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*, 87; e10, 2000.
- 4) Marchais SJ, Metivier F, Guerin AP, et al: Association of hyperphosphatemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 14; 2178, 1999.
- 5) 日本透析医学会統計調査委員会: 我が国の慢性透析の現況 2001年12月31日現在. 日本透析医学会, 2002.
- 6) Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al: Association of serum phosphorus and calcium × phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients; a national study. *Am J Kidney Dis*, 31; 607, 1998.
- 7) Block GA, Port FH: Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for changing in management. *Am J Kidney Dis*, 35; 1226, 2000.
- 8) Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al: Association of elevated serum PO(4), Ca × PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 12; 2131, 2001.
- 9) Alfrey AC: Dialysis encephalopathy. *Kidney Int*, 18 (suppl); S45, 1986.
- 10) O'Donovan R, Baldwin D, Hammer M, et al: Substitution of aluminum salts by magnesium salts in control of dialysis hyperphosphatemia. *Lancet*, I; 880, 1986.

- 11) Ribeiro S, Ramos A, Brandano A, et al: Cardiac calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant*, 13; 2037, 1998.
- 12) Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al: Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol*, 39; 695, 2002.
- 13) Braun J, Oldendorf M, Moshage W, et al: Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 27; 394, 1996.
- 14) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*, 342; 1478, 2000.
- 15) Sherrard DJ, Ott S, Maloney N: Renal osteodystrophy: classification, cause and treatment. *Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism*; Frame B, Potts JTJ (eds), Excerpta Medica, Amsterdam, P254, 1983.
- 16) Malluche HH, Monier-Faugere MC: Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int*, 30; 717, 1996.
- 17) Slatopolsky E, Burke S, Dillon M, et al: Renagel, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int*, 55; 299, 1999.
- 18) 島崎竜太郎, 長谷部弘: 塩酸セベラマーの臨床試験. *医薬ジャーナル*, 39; 133, 2003.
- 19) Chertow GM, Burke SM, Raggi P, et al: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 62; 245, 2002.
- 20) Joy MS, Finn WF, Lanthanum Study Group: Safety profile of lanthanum carbonate in hemodialysis patients: Results from a phase III U.S. study. *J Am Soc Nephrol*, 12(suppl); A1997, 2001.
- 21) Behets GJ, Dams S, Damment PC, et al: An assessment of the effects of lanthanum on bone in a chronic renal failure (CRF) rat model. *J Am Soc Nephrol*, 12(suppl); A3862, 2001.
- 22) Briner W, Rycek RF, Moellenberndt A, et al: Neurodevelopmental effects of lanthanum in mice. *Neurotoxicol Teratol*, 22; 573, 2000.
- 23) Yang WC, Yang CS, Hou CC, et al: An open-label, crossover study of a new phosphate-binding agent in haemodialysis patients: ferric citrate. *Nephrol Dial Transplant*, 17; 265, 2002.
- 24) Weaver C, Schulzu D, Peck L, et al: Phosphate-binding capacity of ferrihydrite versus calcium acetate in rats. *Am J Kidney Dis*, 34; 324, 1999.
- 25) Hergesell O, Ritz E: Stabilized polynuclear iron hydroxide is an effective oral phosphate binder in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant*, 14; 863, 1999.
- 26) 伊達敏行, 川下誉晃, 佐竹伸由: 慢性維持透析症例における Colestimide のリン吸着剤としての有用性. *透析会誌*, 34; 111, 2001.
- 27) 下田研二, 秋葉 隆, 松島照彦, 他: Niceritrol は慢性維持透析患者において血清 P 濃度を低下させる. *日腎誌*, 40; 1, 1998.
- 28) Katai K, Tanaka H, Tatsumi S, et al: Nicotinamide inhibits sodium dependent phosphate co-transport activity in rat small intestine. *Nephrol Dial Transplant*, 14; 1195, 1999.