

塩酸セベラマーの臨床使用経験

弓田 滋

医療法人宏人会 腎内分泌研究部

key words : 塩酸セベラマー, 血液透析, 腎性副甲状腺機能亢進症, 異所性石灰化

要 旨

透析期の慢性腎不全患者におけるリン (P) の貯留は腎性骨症の発症と進展に関わるだけではなく、血清 Ca と P の積 (Ca×P) の上昇は異所性石灰化を進行させ、動脈、特に冠動脈の石灰化は患者の生命予後にとって重大な問題となる。P の管理の基本は食事療法であるが、透析で除去できる P の量には限りがあるため、多くの例ではリン酸結合剤 (PB) の服用が必要となる。以前は Al 製剤、ついで Ca 製剤が PB として用いられてきたが、前者には Al 脳症や骨症、後者にも Ca 負荷の問題があった。2003 年に登場した塩酸セベラマー (セベラマー) は Ca も Al も含まない PB であり、腸管内で P と結合し、吸収されることなく排泄される。また、血清 P は低下させるが血清 Ca に変化を与えることは無く、Ca×P を低下させる。

宏人会中央クリニックおよび関連施設の外来血液透析患者を対象にセベラマーの効果を検討した。炭酸 Ca の服用歴の無い症例、および前治療の炭酸 Ca にセベラマーを併用した症例では、セベラマー服用開始後、血清 P は低下したが血清 Ca には大きな変化は認められなかった。炭酸 Ca をセベラマーに置換した症例では、炭酸 Ca とセベラマーを重量比 1:1 で置換した場合には血清 P はむしろ上昇したが、2:3 以上の割合で置換した場合には血清 P および Ca×P は低下した。したがって、炭酸 Ca 製剤との置換に当たっては炭酸 Ca 500 mg 錠 1 錠に対し、セベラマー 250

mg 錠 3 錠の比率で行う必要がある。

活性型ビタミン D 製剤あるいはそのアナログによる静注パルス療法の対象症例では原則として全例炭酸 Ca をセベラマーに置換した。置換後、P の管理が不十分となり再度炭酸 Ca の併用を必要とした症例もいたが、多くの症例では活性型ビタミン D 製剤あるいはそのアナログを増量することが可能となり、intact PTH をさらに下降させることができた症例も存在した。しかしながら、便通異常などの副作用により投与の継続が困難となった症例も見られた。剤型形状と投与量 (錠数) から、drug compliance は炭酸 Ca に比べると必ずしも良好ではなかった。これに関しては Ca 負荷の問題点を患者だけではなく医療スタッフも十分理解する必要があると考えられた。

緒 言

透析期の慢性腎不全 (chronic renal failure; CRF) 患者における血清リン (P) の管理は腎性副甲状腺機能亢進症 (renal hyperparathyroidism; RHPT) の発症および進行の予防だけではなく、血清カルシウム (Ca) と P の積 (Ca×P) の上昇による異所性石灰化、特に動脈石灰化の予防にも重要である。

P の管理は本来食事療法が主体であり、K/DOQI においても、透析期の CRF 患者で血清 P 値が 5.5 mg/dl を超えている場合には食事からの P 摂取量を 1 日 800~1,000 mg/dl に制限すべきである、としている¹⁾。しかしながら、血液透析 (HD) で除去される

Pの量には限りがあるために、リン酸結合剤 (phosphate binder; PB) が用いられる。1980年代までPBとしてアルミニウム (Al) 製剤が用いられていたが、致死性のAl脳症やAl骨症、あるいは小球性貧血などのため^{2,3)}、本邦では1992年に透析患者および高齢者に対するAl製剤の使用は禁忌となり、Ca製剤に置き換わったが⁴⁾、同時期にRHPTに対する活性型ビタミンD製剤の経口パルス療法が広まり⁵⁾、高Ca血症と高P血症が問題となった⁶⁾。さらに、炭酸Caの投与によるCa負荷はRHPTが進行していない症例においても血清Caを上昇させ、為に活性型VD製剤を減量あるいは中止せざるをえなかった症例も少なくはなかった。

CRFにおける副甲状腺ホルモン (PTH) 分泌異常症の本質は1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol) の分泌不全であり、calcitriolの欠乏はVD受容体 (VDR) のdown regulation⁷⁾とCa受容体 (CaSR) の発現を低下させ⁸⁾、血清Caに対するPTH分泌の感受性を低下させる (セットポイントの右方移動)⁹⁾。すなわち、PBとしての炭酸Caの使用は結果として最も重要なPTHの分泌、合成、さらには副甲状腺の細胞増殖の抑制因子である活性型VD製剤の使用を制限することとなった。

CaもAlも含まないPBとして開発された塩酸セベラマー (sevelamer hydrochloride) は陰イオン交換樹脂製剤であり、消化管内で食物中のPと結合し、体内に吸収されることなく糞便中に排泄される。また、血清Pは低下させるが血清Caに変化を与えることは無く、Ca×Pを低下させる¹⁰⁾。本稿では塩酸セベラマーの登場が、現在の腎性骨異常症 (renal osteodystrophy; ROD) の管理にどのような影響を与えるのか検討した。

1 対象および方法

医療法人宏人会中央クリニック、長町クリニックおよび石巻クリニックの外来HD患者を対象に、塩酸セベラマーを使用し、最大透析間隔後のHD開始前に採血を行い、血清Ca、P濃度、Ca×P、intact PTHなどの経過を観察した。血清Caは血清アルブミン濃度で補正した¹¹⁾。

維持治療症例46例の内、炭酸Caなどの前治療が無い症例に対しては塩酸セベラマーを単独投与し、ま

た、前治療がある患者に対しては、前治療の用量を変えずに塩酸セベラマーを併用するか、あるいは前治療の薬剤と置換した。塩酸セベラマー開始直前の4週間、および、開始後5週目以降の4週間の血清PおよびCa×Pの平均値をそれぞれ比較した。また、内10例ではHD前の血清Pの経過を1週間観察した。

maxacalcitolあるいはcalcitriol注射薬による経静脈的パルス療法 (IVPT) の対象症例17例では、原則として塩酸セベラマーに置換し、活性型ビタミンD製剤あるいはそのアナログの増量を試みた。

平均値の有意差検定は分散分析後、paired t-testを用いて行い、有意水準を $p < 0.05$ とした。

2 結果

- ① 前治療が無いか、あるいは前治療の炭酸Caに塩酸セベラマーを併用した6症例の塩酸セベラマー開始前後の血清PおよびCa×Pの変化を図1に示す。塩酸セベラマー開始後、血清Pは 7.4 ± 0.67 から 5.9 ± 0.48 mg/dL ($p=0.001$)、Ca×Pは 68.1 ± 8.3 から 54.5 ± 6.0 mg²/dL² ($p=0.001$) とそれぞれ有意に低下した。血清Caには有意な変動は認められなかった (9.2 ± 0.66 vs. 9.3 ± 0.59 mg/dL, $p=0.281$)。代表的な症例の経過を図2に示した。
- ② 前治療の炭酸Caをセベラマーに置換した症例のうち、炭酸Caと塩酸セベラマーを同用量 (g:g) で置換した17症例では、血清Pは 6.5 ± 0.98 から 6.9 ± 0.87 mg/dL ($p=0.006$) とむしろ有意に上昇していたが、Ca×Pには有意な変化は認められなかった (64.4 ± 11.5 および 64.7 ± 8.9 mg²/dL², $p=0.839$) (図3)。しかしながら、用量を2:3以上の割合で置換した症例では、血清Pは 6.4 ± 0.63 から 5.6 ± 0.31 mg/dLと有意に低下しており ($p=0.006$)、Ca×Pにも 60.5 ± 3.8 から 54.2 ± 4.5 mg²/dL²と低下傾向が認められた ($p=0.076$) (図4)。これらの症例では、塩酸セベラマーに変更後、血清補正Caは有意に低下した (9.9 ± 1.02 vs. 9.4 ± 0.77 mg/dL, $p=0.003$)。
- ③ 対象とした維持治療症例46例中、塩酸セベラマーの服用を中止したのは8例 (17.4%) であった。内訳は腹部膨満および便秘の悪化が6例、胃潰瘍の合併および薬疹がそれぞれ1例であった。46例中16例 (34.8%) では前治療より血清Pを低下させ

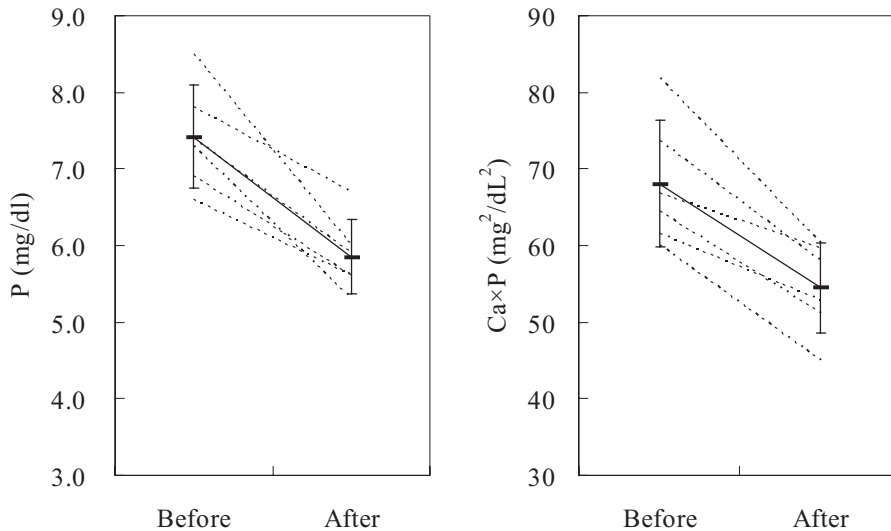


図1 前治療が無い、前治療を変更せず塩酸セベラマーを併用した症例

炭酸Caの服用歴が無い、あるいは前治療の炭酸Caに塩酸セベラマーを併用した症例では血清PおよびCa×Pに有意の低下が認められた(それぞれ7.4±0.67 vs. 5.9±0.48 mg/dL, p=0.001, および68.1±8.3 vs. 54.5±6.0 mg²/dL², p=0.001).

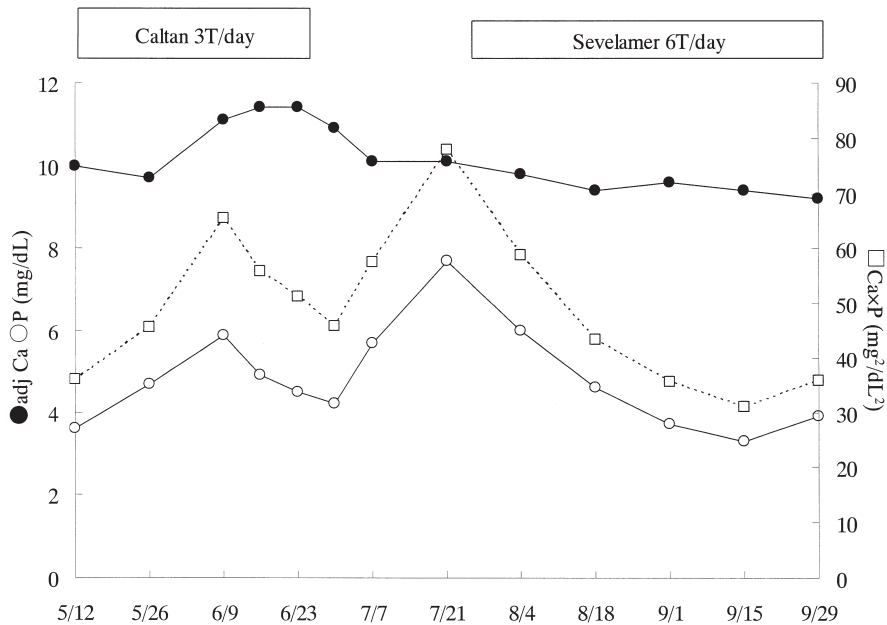


図2 症例SKの経過

症例は72.7歳の男性で、原疾患糖尿病性腎症、透析歴は6.3年。PBとして1日3錠のcaltanが使用されていたが、高Ca血のため、caltanの服用を中止した。血清補正Caは低下したが、血清Pは上昇し、Ca×Pも70 mg²/dL²を超えたので、塩酸セベラマー1日6錠の服用を開始した。血清Pは良好に低下し、Ca×Pも40 mg²/dL²以下となった。塩酸セベラマー開始後、血清補正Caには優位な変動は認められなかった。

ることが可能であり(有効群), 内11例ではCa×Pを60 mg²/dL²未満に維持できた。14例(30.4%)では塩酸セベラマー置換後、血清Pに低下は認められなかったが(不変群), 内2例ではCa×Pが60 mg²/dL²未満となった。塩酸セベラマー開始後、8例(17.4%)ではむしろ血清Pは上昇したが(悪化群), 内1例ではCa×Pが60 mg²/dL²未満となっ

た(図5)。

④ 対象とした46症例からランダムに選択された10例のHD開始前の血清P値は、週初め中日および週末がそれぞれ6.5±1.14, 5.8±1.27, および5.8±0.99 mg/dLであり、週初めと中日および週末の値には有意差が認められたが(p=0.016), 中日と週末の値には有意差は認められなかった(p=0.894)。

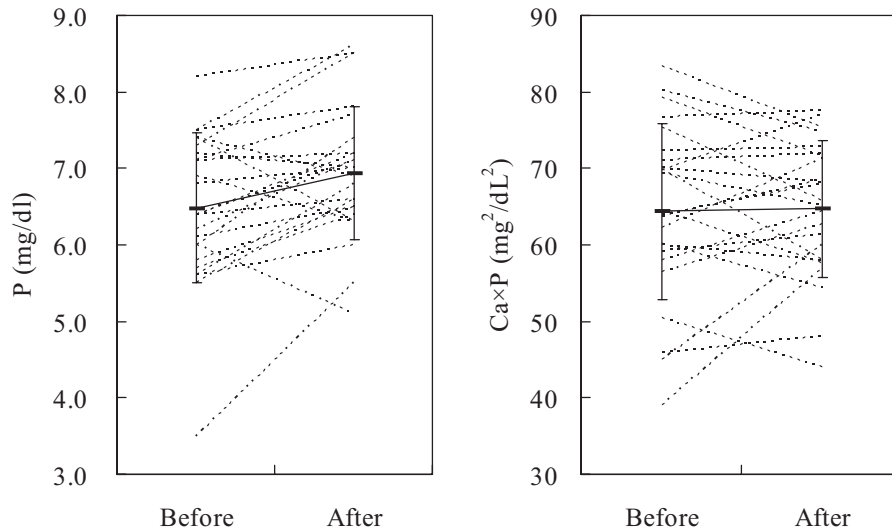


図3 前治療の炭酸 Ca と等用量で塩酸セベラマーに置換した症例

炭酸 Ca と同用量で塩酸セベラマーに置換した症例では血清 P は有意に上昇していたが、Ca×P には有意の変動は認められなかった（それぞれ 6.5 ± 0.98 vs. 6.9 ± 0.87 mg/dL, $p=0.006$, および 64.4 ± 11.5 vs. 64.7 ± 8.9 mg²/dL², $p=0.839$ ）。

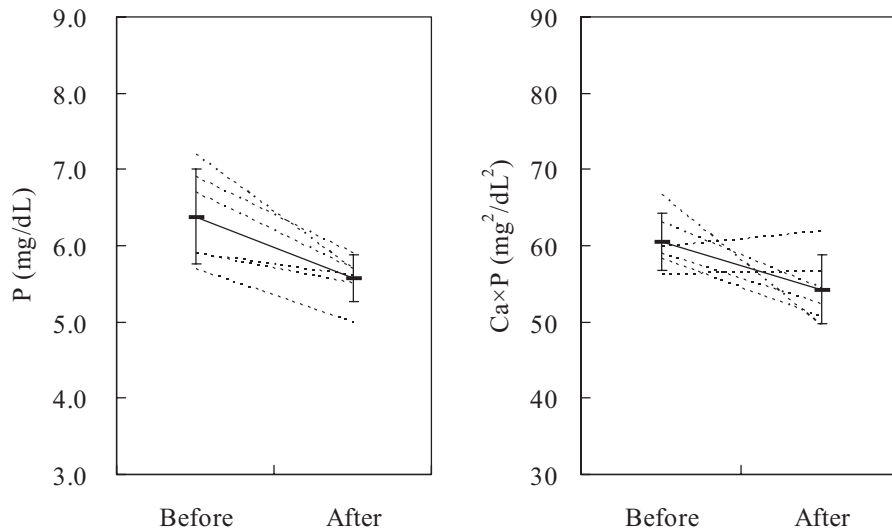


図4 前治療の炭酸 Ca の用量と 2 : 3 以上の割合で塩酸セベラマーを置換した症例

炭酸 Ca 用量の 1.5 倍以上の割合で塩酸セベラマーを置換した症例では血清 P に有意の低下が認められ、Ca×P にも低下傾向が認められた（それぞれ 6.4 ± 0.63 vs. 5.6 ± 0.31 mg/dL, $p=0.006$, および 60.5 ± 3.8 vs. 54.2 ± 4.5 mg²/dL², $p=0.076$ ）。

- ⑤ IVPT の対象症例 17 例中、5 例では炭酸 Ca から塩酸セベラマーに置換後、炭酸 Ca を併用する必要があったが、すべての例で炭酸 Ca の投与量を減ずることが可能であった（表 1）。また、うち 16 例では活性型ビタミン D 製剤あるいはそのアナログを増量することが可能であり、intact PTH をより低いレベルで管理することが可能となった症例も認められた（図 6）。

3 考 察

高 P 血症が血清 Ca や calcitriol レベルとは無関係に PTH の分泌を抑制することは以前より知られていたが¹²⁾、近年、P が直接 PTH の分泌と副甲状腺細胞の増殖を刺激することが証明された^{13, 14)}。つまり、血清 P の管理は前述のごとく、RHPT の発症と進行の予防に非常に重要な意味を持つ。さらに、高 P 血症は Ca×P を上昇させ、異所性石灰化 (ectopic calcification) を進行させる¹⁵⁾。特に、動脈の石灰化、つま

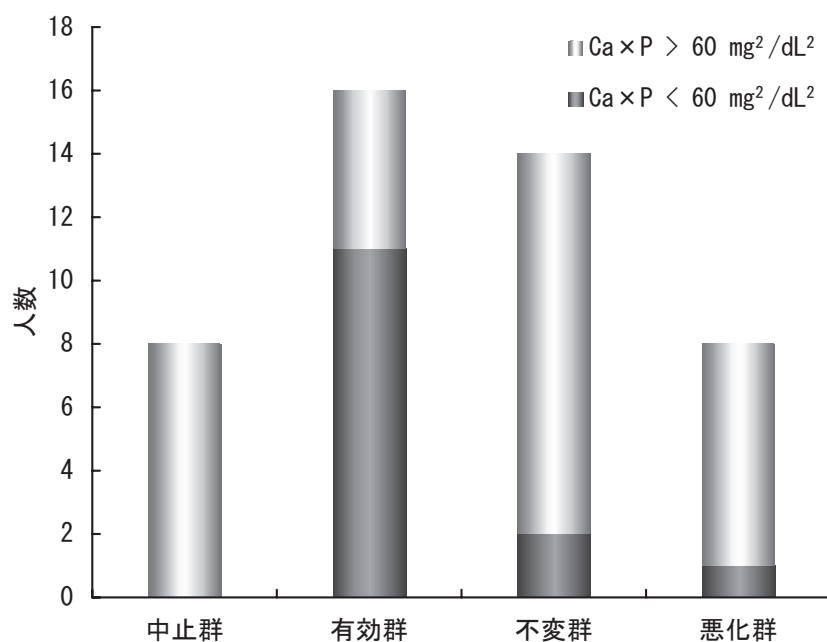


図5 塩酸セベラマーの有効率

対象とした46例中、副作用等により塩酸セベラマーの継続が不可能であった症例は8例であった。46例中16例では前治療より血清Pを低下させることが可能であり(有効群)、内、11例ではCa×Pを60 mg²/dL²未満に維持できた。14例では塩酸セベラマー置換後、血清Pに低下は認められなかったが(不変群)、内2例ではCa×Pが60 mg²/dL²未満となった。塩酸セベラマー開始後、8例ではむしろ血清Pは上昇したが(悪化群)、内1例ではCa×Pが60 mg²/dL²未満となった。

表1 IVPT対象例における炭酸Caから塩酸セベラマー置換後の薬剤用量

Case	before	after		
	CaCO ₃ (g)	CaCO ₃ (g)	Sevelamer (g)	IVPT dose (%)
1 F	3.0	0.0	2.25	150
2 F	4.5	0.0	3.00	200
3 M	3.0	1.5	3.00	150
4 M	3.0	0.0	3.00	100
5 M	3.0	0.0	4.50	225
6 M	3.0	0.0	3.00	150
7 M	6.0	3.0	6.00	150
8 M	6.0	3.0	3.00	200
9 F	3.0	1.5	3.00	200
10 M	3.0	0.0	4.50	150
11 M	4.5	1.5	4.50	133
12 M	4.5	0.0	3.75	200
13 M	6.0	0.0	6.00	133
14 M	3.0	0.0	3.00	150
15 M	4.5	0.0	3.00	200
16 M	6.0	0.0	3.00	300
17 F	1.5	0.0	1.50	200

IVPTの対象となっていた17例中5例では、塩酸セベラマーに置換後、血清Pの管理が不良となるなどの理由で炭酸Caが再開されたが、その用量は前治療の半分以下であった。塩酸セベラマーへの置換により、Ca負荷は軽減し、17例中16例で活性型ビタミンD製剤あるいはそのアナログを増量(dose%)：塩酸セベラマー変更前後の用量比)することが可能であった。

り動脈硬化症の進行は、狭心症や心筋梗塞、あるいは脳梗塞などの危険因子となり、慢性腎不全患者の生命予後を脅かす¹⁶⁾。

PBとして以前に用いられていたAl製剤はAl脳症などの問題でCa製剤に置き換わり、Ca製剤は当然のことながらCa負荷により種々の問題を生じた。AlもCaも含まないPBの登場が待たれていたところであった。

塩酸セベラマーはCaもAlも含まず、それ自体は吸収されること無く、Pを結合して排泄される薬剤である。今回の検討においても、初回投与例や前治療の炭酸Caに併用した症例では血清Caに影響をほとんど与えず、血清Pを低下させ、かつ、Ca×Pも低下させた。

炭酸Caと置換した症例のうち、炭酸Ca 1.0gに対し塩酸セベラマー 1.0gで置換した症例では、血清Pはむしろ上昇したが、Ca×Pには有意な変化は認められなかった。炭酸Ca 1.0gに対し、塩酸セベラマー 1.5g以上の割合で置換した場合には血清PおよびCa×Pに低下が認められた。したがって、炭酸Caから塩酸セベラマーに置換する場合には炭酸Caの用量の1.5倍以上の塩酸セベラマーが必要と考えられた。

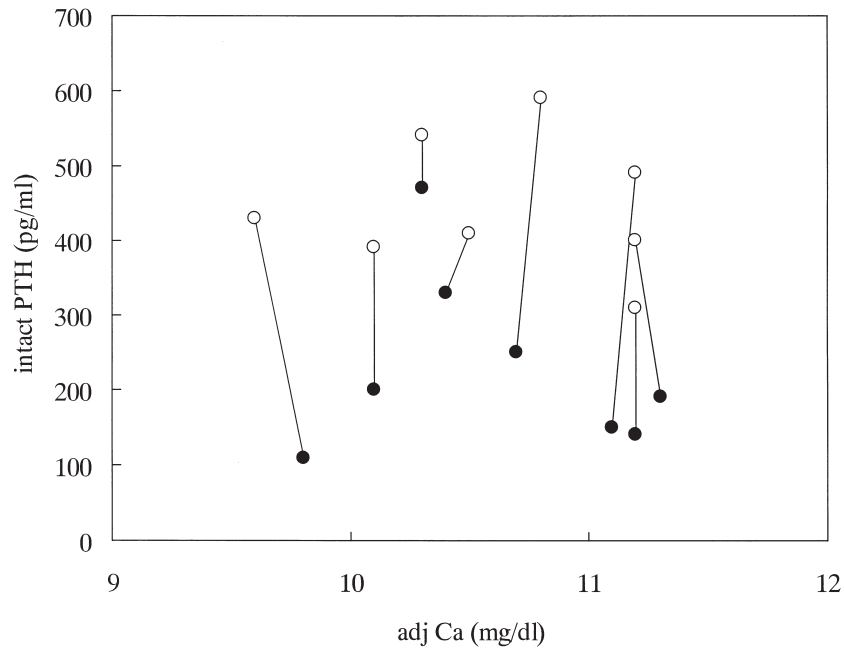


図6 炭酸Caから塩酸セベラマーに置換し、活性型ビタミンD製剤あるいはそのアナログが増量可能となった症例

前治療の炭酸Ca (○) から塩酸セベラマー (●) に置換することにより、Ca 負荷が軽減し、血清補正Ca (adj Ca) が低下した症例では、活性型ビタミンD製剤あるいはそのアナログの増量が可能となり、より低い intact PTH の値に維持することが可能となった (set point の左方移動)。

これらの場合においては、Ca 負荷の軽減を反映し、血清Caに有意の低下が認められた。同用量で置換した症例においても、血清Pがやや上昇しても、血清Caの低下によりCa×Pには大きな変化は認められなかった。

しかしながら、塩酸セベラマーの副作用も無視できず、今回対象とした46症例のうち8例(17.4%)では中止せざるをえなかった。主たる副作用は腹部膨満感と便秘の悪化であった。投与の継続が可能であった38例中16例では前治療より血清リン酸は低下し、14例では前治療と同等であり、いずれの群においてもCa×Pは有意に低下していた。これも前述のごとく、Ca 負荷が軽減されたことによるものと考えられた。

さらに、IVPTの対象者においても塩酸セベラマーに切り替えることによるCa 負荷の軽減により、血清Caは低下し、より高用量の活性型ビタミンD製剤あるいはそのアナログの使用が可能となり、set pointの左方移動により intact PTH をより低い値に管理することが可能となった症例も認められた。CRFにおけるPTH分泌異常症の本質は calcitriol の欠乏であり、Ca 負荷の軽減により活性型ビタミンD製剤の増量が可能となれば、より本質的な治療になると考えら

れる。

透析期の慢性腎不全における血清Pの管理目標としてK/DOQIでは3.5~5.5 mg/dLが推奨されている¹⁾。しかしながらこの値は週中日の透析開始前の検査所見であり、本邦ではほとんどの施設で週初めに検査されていることから直ちには当てはまらない。ランダムに選択された10例の検討結果では週初めの血清Pの値は中日および週末の値に対して有意に高く、その差は0.7 mg/dLであった。中日と週末の値には有意差は認められなかった。宏人会石巻クリニックの日中の外来HD患者52例で週初めと週末のHD開始前の血清Pを検討したところ、それぞれ5.1±1.3, 4.6±1.1 mg/dLであり、その差は0.5 mg/dLであった。筆者は週初めの血清Pの目標値を6.0 mg/dLとしているが、これらの結果から考えると妥当なものと考えられる。いずれにしても、本邦の現況に即したガイドラインの作成が望まれる。

塩酸セベラマーの服用に関しては、先に述べた副作用のほかに drug compliance の問題もある。PBがAl製剤からCa製剤に置き換わった際の検討では¹⁷⁾、Al製剤で管理されていた時期にはAl Gelの服用量は平均2.7 gであったが、炭酸Caでは平均4.6 gとPBの

服用量は約 1.7 倍に増加した。今回の検討でも、炭酸 Ca と同等以上の効果を得るためには炭酸 Ca の服用量の 1.5 倍以上の塩酸セベラマーが必要であった。つまり、PB の変遷とともに、その服用量は約 2.5 倍に増加していることとなる。また、本邦で採用された塩酸セベラマーの剤形は 250 mg 錠であるため、多量の錠剤を服用することになる。炭酸 Ca との置換比率から考えると、375 mg 錠のほうが好ましいのではないかと思われる。

結 語

塩酸セベラマーの実際の臨床使用経験に関して報告した。塩酸セベラマーは単独で、あるいは前治療に併用した場合、血清 Ca に大きな影響を与えずに血清 P および Ca×P を低下させた。炭酸 Ca との置換においては、同用量で置き換えた場合には血清 P はむしろ上昇したが、炭酸 Ca の用量の 1.5 倍以上で置き換えた場合には血清 P および Ca×P は低下した。したがって、炭酸 Ca 製剤との置換に当たっては炭酸 Ca 500 mg 錠 1 錠に対し、塩酸セベラマー 250 mg 錠 3 錠の比率で行うべきであると考えられた。また、炭酸 Ca から塩酸セベラマーの置換が可能であった症例では、Ca 負荷の軽減により血清 Ca は低下し、活性型ビタミン D 製剤を増量することが可能であり、intact PTH をより低い値に維持することが可能となった症例も認められた。

以上の結果より、塩酸セベラマーは有用な薬剤と考えられるが、腹部膨満や便秘の増悪により塩酸セベラマーの継続が不可能であった症例も存在した。また、服用量や剤形による drug compliance の問題も無視できないものと思われたが、これに関しては Ca 負荷の問題点を患者だけではなく医療スタッフも十分理解する必要がある。

文 献

- 1) National kidney foundation: K/DOQI clinical practice guideline for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 42; S1, 2003.
- 2) Alfley AC, LeGendre GR, Kachney WD: The dialysis encephalopathy syndrome: possible aluminium intoxication. *N Engl J Med*, 294; 184, 1976.
- 3) Wills MR, Savory J: Aluminum poisoning: Dialysis

- encephalopathy, osteomalacia, and anemia. *Lancet*, 2; 29, 1983.
- 4) Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, et al.: Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med*, 315; 157, 1986.
- 5) Tsukamoto Y, Nomura M, Marumo F: Pharmacological parathyroidectomy by oral 1,25(OH)₂D₃ pulse therapy. *Nephron*, 51; 130, 1989.
- 6) Akizawa T, Fukagawa M, Koshikawa S, et al.: Recent progresss in management of secondary hyperparathyroidism of chronic renal failure. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2; 558, 1993.
- 7) Korkor AB: Reducing binding of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the parathyroid glands of patients with renal failure. *N Engl J Med*, 316; 1573, 1987.
- 8) Kirfor O, Moore FD Jr, Wang P, et al.: Reduced immunostaining for the extracellular Ca²⁺-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 81; 1598, 1996.
- 9) Brown EM, Wilson RE, Eastman RC, et al.: Abnormal regulation of parathyroid hormone release by calcium in secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 54; 172, 1982.
- 10) Plone MA, Petersen JS, Rosenbaum DP, et al.: Sevelamer, a phosphate-binding polymer, is a non-absorbed compound. *Clin Pharmacokinet*, 41; 517, 2002.
- 11) Payne RB, Little AJ, Williams PB, et al.: Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J*, 4; 643, 1973.
- 12) Portale AA, Booth BE, Halloran BP, et al.: Effect of dietary phosphorus on circulating concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D and immuneoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest*, 73; 1580, 1984.
- 13) Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al.: Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest*, 97; 2534, 1996.
- 14) Almaden Y, Hernandez A, Rodriguez M, et al.: High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol*, 9; 1845, 1998.
- 15) Parfitt AM: Soft-tissue calcification in uremia. *Arch Intern Med*, 124; 544, 1969.
- 16) Block GA, Hulbert-Shearsen C, Kirk KA, et al.: Association of serum phosphorus and calcium X phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis*, 31; 607, 1998.

- 17) 弓田 滋 : 高リン血症治療の最前線. *Clinical calcium*, 14(5); 91-97, 2004.