

リン低下薬 up to date

重松 隆

和歌山県立医科大学 腎臓内科・血液浄化センター

key words : 高リン血症, 生命予後, リン低下薬, 炭酸カルシウム, 炭酸ランタン

要 旨

高リン血症は生命予後悪化因子であることが明らかになった。現行の血液浄化法では、リン除去は不十分でリン低下薬（吸着薬）併用が必要である。水酸化アルミニウムは使用禁忌であり、炭酸カルシウム等のカルシウム製剤は血管石灰化等を惹起する可能性から大量投与は控えられる。現在ではカルシウム製剤と塩酸セベラマーのどちらかの単独療法か併用療法が一般的である。非アルミ非カルシウムの炭酸ランタンの治験が本邦でも行われており、強力なリン低下力が期待されているが、安全性については進行中の結果を待つ必要がある。

1 はじめに

リンバランスを左右するのは尿中リン排泄であるため、腎機能を喪失した透析患者では高リン血症が起こる。高リン血症自体はそう痒感など除けば、急性の自覚症状は比較的少なく重症感はない。しかしながら、持続する高リン血症は二次性副甲状腺機能亢進症を惹起し骨吸収を促進することにより、高リン血症のみならず高カルシウム血症も引き起こすことが知られている。この結果、血清カルシウム×リン積の上昇も引き起こし軟部組織の異所性石灰化、特に血管石灰化を来たしうる¹⁾。これらの病態の総和として、高リン血症は維持透析患者の心血管疾患死のみならず、全死亡すなわち生命予後に密接に関係することが明らかになっ

た²⁾。この現象は米国のみならず欧州やわが国のデータでも同様のことが観察報告され、普遍性を持つ現象として認められてきている^{3,4)}。このため維持透析患者において高リン血症の治療は、単に骨・カルシウム・リン代謝のコントロールのみならず臨床的に重要な課題となってきた⁵⁾。2006年に策定された日本透析医学会による治療ガイドラインでも、血清リン濃度は3.5~6.0 mg/dlの範囲が治療目標値の第一位と位置づけられている⁶⁾。本稿ではリン低下薬の最新の情報を中心に記載する。

2 臨床現場におけるリン低下薬の必要性

透析患者においては、高リン血症の一方で栄養障害も重大な問題となっている⁷⁾。このため、蛋白制限食とほぼ同義となるリン制限食の極端な遂行は臨床上大きな問題となる。このため、ある程度の経口リン負荷(≥1,000~1,200 mg/日)を許容しなければならないという条件下での対策となる。

リン低下法の基本は透析療法による体からのリン除去である。リンは小分子であるため血液透析の場合には、週当たりの回数と透析時間に依存する。またCAPD療法においては透析液交換量に加えて残腎機能による尿中リン排泄がかなりの規定因子となってくる。

図1はわれわれが行った実際の透析患者における透析療法によるリン除去量の実測値である。週3回HDで2,388~3,006 mg/週、CAPD療法では残腎機能を含

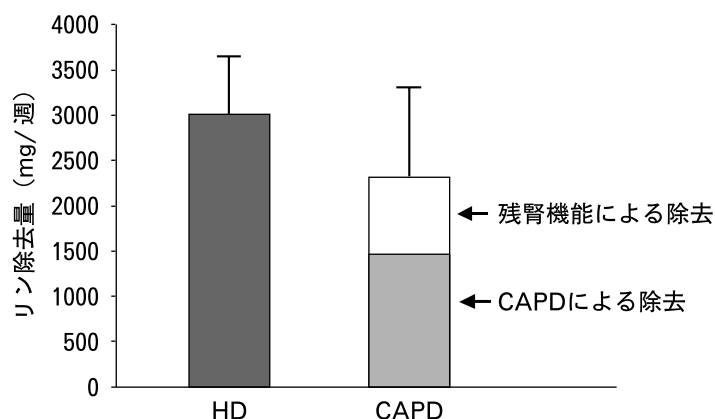


図1 慢性維持透析患者における透析療法によるリン除去

実際の維持透析でリン除去量は、現在広く行われている週3回のHDで2,388~3,006 mg/週、CAPD療法では残腎機能を含めたトータルリン除去量は2,300±113 mg/週であり、除去量としては不十分である。このため、約60%とされる腸管リン吸収率を抑制することこそリン吸着薬の存在意義である。(文献3より引用)

めたリン除去量は2,300±113 mg/週であった⁸⁾。リンの腸管からの再吸収はカルシウムの場合とは異なり受動輸送による吸収が基本であり、およそ経口摂取量の約60%が吸収される。実際のリン除去量からすると、経口的に許されるリン摂取量はHD患者では3,000/7/0.6≒700~750 mg/日へ、CAPD患者では2,300/7/0.6≒550 mg/日となってしまふ。これに見合うリン制限は困難であり、リン吸着薬 (phosphate binder) の使用にて腸管からのリン吸収率を低下させるのが現実的対応となる。このためリン吸着薬の最新情報を述べる。

3 リン低下薬の実際

1) リン吸着薬の変遷

血液透析療法に代表される血液浄化法の進歩により、末期腎不全患者の生命予後は著しく改善し長期生存が可能になった。逆に1970年代後半からは長期透析合併症の出現と克服が課題となった。このうち腎性骨異栄養症 (renal osteodystrophy; ROD) は患者のQOLを著しく損なうため注目され、高リン血症はその治療の最大の目標の一つとなった⁹⁾。

この頃は水酸化アルミニウムがリン吸着薬として用いられ、リン吸着能の高さと消化器症状の副作用の無さから汎用されていた。しかし、水酸化アルミニウム製剤の長期使用が透析患者におけるアルミニウムの体内蓄積を招き、アルミニウム骨症やアルミニウム脳症というような深刻な副作用が報告され^{10, 11)}、リン吸着薬としてのアルミニウム製剤は、安全性の問題から

1992年に透析患者では禁忌となった。その後1997年に炭酸カルシウム製剤が、高リン血症治療薬として正式に認可され使用されているが、活性型ビタミンDの静注製剤の臨床使用と相まって、高カルシウム血症が高頻度に発症することになった¹²⁾。さらに副甲状腺ホルモン過剰抑制、無形成骨や軟部組織の石灰化や血管石灰化の問題が指摘されている¹³⁾。

2) 非アルミニウム・非カルシウム性リン低下薬

リン低下薬の一覧表を表1に示す。リン低下薬は大きくは、リンを消化管内で吸着し腸管吸収を低下させることで腸管からのリン負荷を低下させるリン吸着薬と、腸管からのリン吸収機構に作用し直接リン吸収を阻害するリン吸収抑制薬がある。このうちニセリトロールとコレスチミドは高脂血症の薬剤として販売され臨床応用が可能であるが、高リン血症の適応症は無い。ニセリトロールには血小板減少症という重大な副作用があり、最新の注意を持って医師の裁量権の範囲で用いるべきで、広く用いられる類いの薬剤ではない¹⁴⁾。コレスチミドは作用機序は塩酸セベラマーと似た薬剤であり、臨床効果も似た薬剤である¹⁵⁾。剤形が塩酸セベラマーの倍量を含んだ錠剤のため、投与錠数を減らすという観点からは一考に値する薬剤である。しかし、高頻度に腹部膨満や便秘を生じる可能性はあり、適応症に高リン血症は無いために積極的に使用を推奨するには至らない。

このため安全かつ有効な非アルミニウム・非カルシウム性リン吸着薬が要請され、合成ポリマーの塩酸セ

ベラマーが市販され臨床経験が蓄積されつつある。海外では大動脈の石灰化の進行を大きく遅延させる報告がなされている¹⁶⁾が、本邦では便秘など消化器系副作用による低服薬コンプライアンスなど課題も多い。このため、現在では炭酸カルシウムの使用減量と塩酸セベラマーの併用が基本的な使用方法となっている¹⁷⁾。この際には、炭酸カルシウムの力価は塩酸セベラマー

の1.5倍にて換算できる。錠剤としては炭酸カルシウム(500 mg) 1錠≒塩酸セベラマー(250 mg) 3錠となる¹⁸⁾。

3) 非アルミニウム・非カルシウム性リン吸着薬としての炭酸ランタン

三価の希土類遷移元素ランタンは、リン酸基と強固な難溶性化合物を生成し大きな毒性の報告もないため、食事性リンと不溶性複合体を形成する安全で有望な非アルミニウム非カルシウム性リン吸着薬の素材として期待された。

英国 Shire 社は、塩化物より難溶性の炭酸ランタンをリン吸着薬として検討した。in vitro 試験では、pH 条件に依存せずに添加リンの97%以上が除去され、水酸化アルミニウムと同等かそれ以上で、炭酸カルシウムより優れたリン吸着能を示した(図2)¹⁹⁾。炭酸ランタンは水難溶性であり、腸管吸収は0.0007%(ラット)~0.00005%(イヌ)とごくわずかで、経口投与量の99.4%が糞中に回収された。ラットに塩化ランタン静注後にランタン排泄量の96.9%が糞中に回収され、ランタンの主排泄経路は胆汁とされ腎不全患者には有利である²⁰⁾。さらにアルミニウム製剤で問題となった骨組織学的、PTHに及ぼす影響を炭酸ラ

表1 リン低下薬(リン吸収阻害薬)

1. リン吸着薬 (phosphate binder)
(a) アルミニウム系
• 水酸化アルミニウム
(b) カルシウム系
• 炭酸カルシウム
• 酢酸カルシウム
• 乳酸カルシウム
(c) 非アルミニウム非カルシウム系
• 塩酸セベラマー
• コレスチミド
• 炭酸ランタン
• 鉄製剤
• Mg 製剤
• キト酸製剤
• metal hydroxy-carbonates
• ジルコニウム化合物
2. リン吸収抑制剤 (phosphate absorption inhibitor)
• ニセリトロール
• Na-Pi transporter 阻害剤

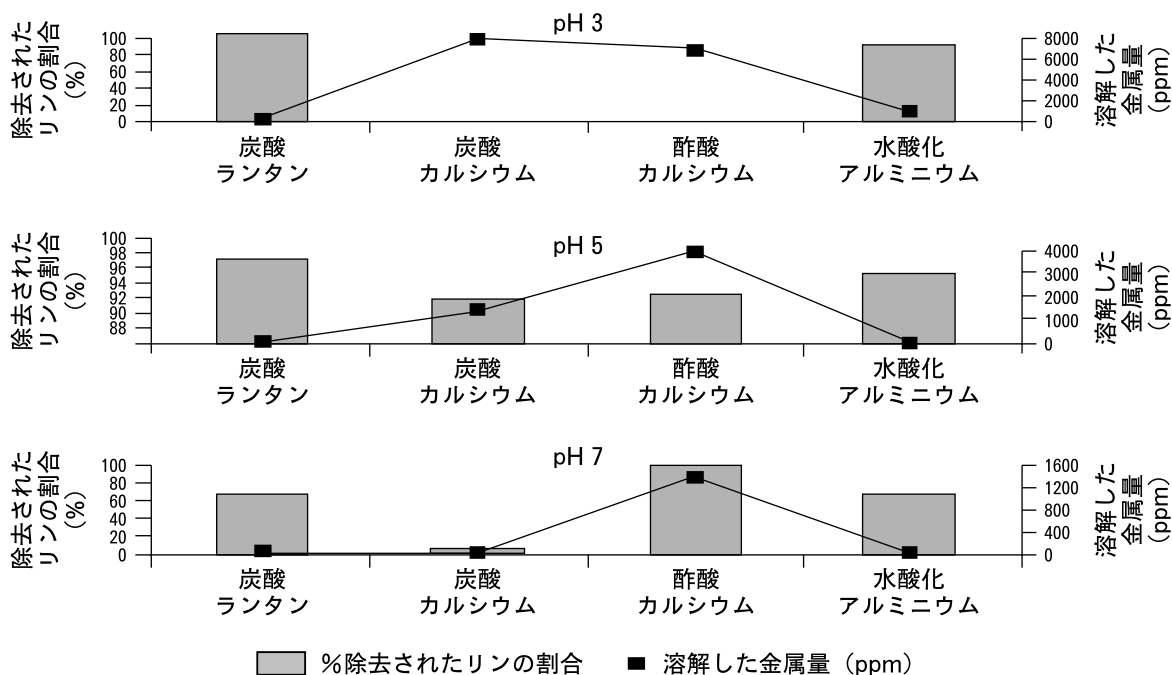


図2 in vitro におけるリン結合作用

in vitro 試験では、添加リンの97%以上(pH3およびpH5)が除去され、水酸化アルミニウムと同等、炭酸カルシウムより優れたリン吸着能を示し、しかもそのリンとの結合能はpHに依存しなかった。(文献19より引用)

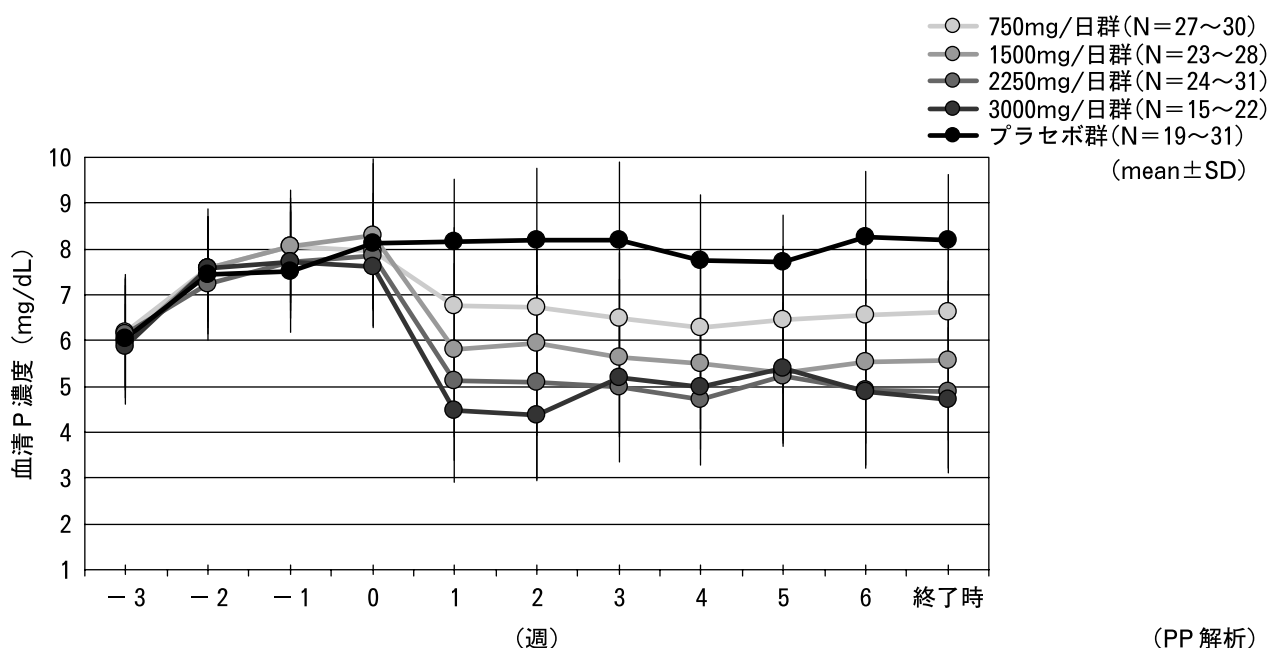


図3 炭酸ランタンによる高リン血症治療効果

本邦における炭酸ランタン (BAY 77-1931) の血液透析患者においてプラセボ対照・多施設・無作為化・二重盲検・用量群間比較試験のPhase IIの結果. 比較的少ない量で明らかな血清リン濃度低下効果が明確に観察されている. (文献22より引用)

ンタンでも検討され、2,000 mg/kg/日までの経口投与は、マウス・ラット・イヌでの検討で、中枢神経系副作用、心血管系副作用などは認められず、腸管の運動能にも影響は認められなかった²¹⁾。したがって炭酸ランタンは、中枢性障害も無く安全性は高いものと推察され臨床開発に持ち込まれた。

このように三価の希土類遷移元素ランタンは、カルボキシル基やリン酸基と強固な難溶性化合物を生成し食事性リンとの不溶性複合体を形成するため、非アルミニウム非カルシウム性リン吸着薬として期待される。塩化物より難溶性の炭酸ランタンが新規リン吸着薬として検討され、製剤は水なし服用できるチュアブル錠で服薬コンプライアンス改善が期待される。

副作用は主に消化器系症状である。本剤の忍容性は良好で特に禁忌もなく、骨蓄積性と毒性についても検討がなされた結果、アルミニウム製剤とは異なりほぼ問題はないようである。ランタンの腸管吸収はきわめて少ないが、透析患者の長期服用による蓄積の可能性がないとは断定できない。ランタンは極少量が吸収され骨に移行するが、アルミニウムと異なり石灰化面と静止面への沈着、あるいは骨基質への一様な分布が想定されアルミニウムより低吸収でもあるため、毒性リスクは格段に小さいと考えられている。しかし主たる排泄経路が胆汁であり、アルミニウム製剤にはない肝

毒性についても検討する必要がある。

本邦での炭酸ランタン試験は、短期のプラセボ対照・多施設・無作為化・二重盲検・用量群間比較試験が行われ、日本人HD患者においても高リン血症治療薬として有効であった。至適用量は1,500~2,250 mg/日が推奨され、750 mg 群でも開始用量として十分である(図3)²²⁾。長期投与試験やCAPD患者における試験、そして世界で初めての炭酸カルシウム対照の二重盲検・多施設・無作為化・前向き比較試験が行われている。

本邦における治験の結果では、開発治験の臨床試験でも軽微な消化器症状を除けば大きな副作用も無く、炭酸カルシウムや塩酸セベラマーを凌ぎアルミニウム製剤に匹敵する血清リン低下作用を示している。炭酸ランタン (375~3,000 mg/日のうち至適用量) と炭酸カルシウム (1,500~9,000 mg/日のうち至適用量) 比較では、用量調節期間1カ月を含む6カ月無作為割付試験において、血清リン濃度のコントロールは両群とも同様に良好な成績であったが、はるかに炭酸ランタンの投与量が少なく、炭酸ランタンのリン吸着力は同量の炭酸カルシウムより強力なことが確認された²³⁾。それに引き続いて行われたオープンラベルのランタン投与試験 (n=375) では、炭酸カルシウムからの切り替え例 (n=113) を含め良好な血清リン濃度コントロールが得られ、概ね5.58 mg/dlに保たれ、6カ月投

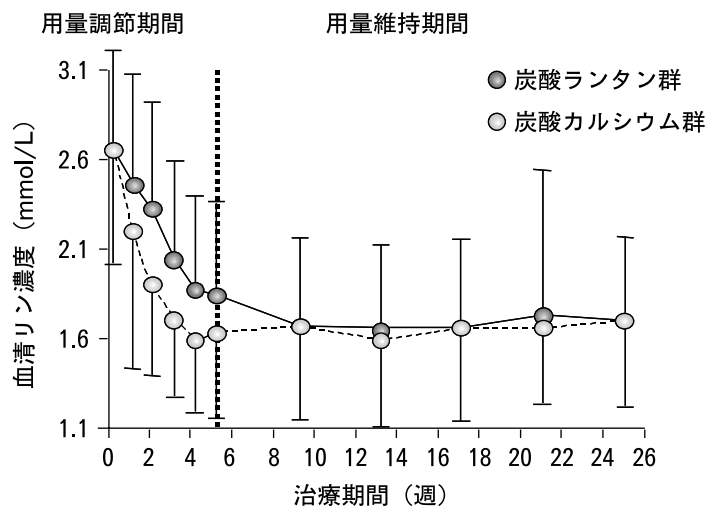


図4 炭酸ランタンと炭酸カルシウムのオープンラベル比較試験成績

平均血清リン濃度は9週目には等しく、平均血清リン濃度レベルは両群間で同等であった。6ヵ月後(26週目)にコントロールされた被験者の割合に有意な差は認めなかった。炭酸ランタン群で投与初期にリン濃度低下が遅いが、これは初期用量が低用量スタート(375 mg/日)のためと考えられた。(文献24より引用)

与前後のカルシウム×リン積は、本薬群(74.9±49.7 mg²/dl²)が炭酸カルシウム群(74.6±51.9 mg²/dl²)より低値を示した(図4)²⁴。未だ確定した結果ではないが、本邦でも類似した結果が観察されつつあり、炭酸ランタンの力価は炭酸カルシウムのほぼ2倍との結果が示唆され、塩酸セベラマーの3倍の力価を有すると考えられ、アルミニウム製剤にも匹敵する効果があることが期待されている。

アルミニウム製剤で問題となった骨に対する蓄積性と毒性について、本薬についても懸念され、多くの検討が動物実験を始めヒトにおいてもなされている。透析患者対象の炭酸カルシウムを対照とした1年間投与前後の骨生検成績(炭酸ランタン(n=41)、炭酸カルシウム(n=43))では、本薬投与による低回転骨の発生はなく、むしろ骨組織形態計測学的パラメータを正常化する方向であり、アルミニウムで見られた骨への有害作用は見られていない²³。この骨の問題は動物実験により、ヒトでは困難な大量投与実験と骨生検特に骨芽細胞による骨形成について詳細に検討され、少なくとも骨芽細胞に対するパラメーターにはランタン非投与の慢性腎障害モデルラットに比して差は見られないと報告されている^{25~27}。

しかしながら、炭酸ランタンは強力な血清リン濃度低下作用を有し、その結果としてのPTH低下作用とリン欠乏による二次性の骨石灰化の障害を惹起する可能性がまったくないわけではなく、今後の臨床データの

蓄積を待ち慎重に対応していく必要があるかもしれない。本邦でも、この点の各臨床医の危惧は根強く、本邦でも開発治験においても、炭酸ランタン投与前後での骨生検データが収集されつつある。

同様にアルミニウム製剤で問題となった中枢神経に対する毒性についても、人における長期にわたる認知機能を中心とした臨床研究にて、少なくとも中枢神経に対する障害は報告されていない²⁸。一方、炭酸ランタンは腸管からの吸収率はきわめて低いが、腎機能の廃絶した透析患者に長期服用により蓄積する可能性が無いとは言えないであろう。この点からは腎排泄ではなく胆汁排泄物質であり、アルミニウムの際には見られなかった肝臓に蓄積することによる肝毒性などにも視野を広げ考慮していく必要があるかもしれない。ただし、現時点では、ランタンは肝臓のライソゾームに局限して存在し胆汁中に排泄されると報告され^{29,30}、炭酸ランタンの肝毒性について公表された物は無い。

4 リン低下薬の将来

これまで、リン低下薬について述べてきた。しかしながら、リン低下薬は単独で腎不全患者を治療するものではなく、血液浄化法に加え多くの骨・カルシウム・リン関連薬剤との併用が行われる。多くの薬剤の血清カルシウムとリン濃度、および副甲状腺ホルモン(PTH)に対する効果を表2に示した。これらの薬剤の作用方向性を理解して、日本透析医学会が提唱した

表2 各製剤による臨床効果のまとめ

	カルシウム	リン	PTH
活性型ビタミンD製剤			
経口	↑	↑	↓
静注	↑↑	↑	↓↓
カルシウム製剤	↑	↓	↓
塩酸セベラマー		↓	↑~↓
コレステミド		↓	↑~↓
炭酸ランタン		↓↓	↓~↑
Calcimimetics	↓↓	↓	↓↓
透析液カルシウム濃度			
3.5 mEq/L	↑		↓
3.0 mEq/L	↑~↓		↑~↓
2.5 mEq/L	↓		↑

「二次性副甲状腺機能亢進症の治療ガイドライン」⁶⁾の目標値である、血清リン濃度：3.5~6.0 mg/dl に加えて、血清カルシウム：8.4~10.0 mg/dl・intact-PTH：60~180 pg/ml を実現するよう努力するとともに、これらの目標値が正しいか否かの検証もなされるべきであろう。

また炭酸ランタンに加え、塩酸セベラマーも第2世代の消化管関連の副作用が軽減された類似薬の治験が始まっているとも耳にする。今後は新規のリン低下薬の開発動向も注目すべき分野と思われる。

文 献

- 1) Shigematsu T, Kono T, Satoh K, et al.: Phosphate overload accelerates vascular calcium deposition in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*, 18(Suppl 3); 86-89, 2003.
- 2) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al.: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 15; 2208-2218, 2004.
- 3) Nakai S, Akiba T, Kazama J, et al.: Effects of serum levels of calcium, phosphorous, and intact parathyroid hormone levels on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial*, (in press).
- 4) Evenepoel P: Control of hyperphosphatemia beyond phosphate. *Kidney Int*, 71; 376-379, 2007.
- 5) Ritz E: The clinical management of hyperphosphatemia. *J Nephrol*, 18; 221-228, 2005.
- 6) 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. *透析会誌*, 39; 1435-1456, 2006.
- 7) Pupim LB, Ikizler TA: Uremic malnutrition: new insights into an old problem. *Semin Dial*, 16; 224-232, 2003.

- 8) 重松 隆: リンバランスと塩酸セベラマー. *透析会誌*, 37; 2055-2056, 2004.
- 9) Malluche HH, Monier-Faugere MC: Understanding and managing hyperphosphatemia in patients with chronic renal disease. *Clin Nephrol*, 52; 267-277, 1999.
- 10) Andress DL, Maloney NA, Coburn JW, et al.: Osteomalacia and aplastic bone disease in aluminum-related osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 65; 11-16, 1987.
- 11) Sprague SM, Corwin HL, Tanner CM, et al.: Relationship of aluminum to neurocognitive dysfunction in chronic dialysis patients. *Arch Intern Med*, 148; 2169-2172, 1988.
- 12) Nolan CR, Qunibi WY: Calcium salts in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 12; 373-379, 2003.
- 13) Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, et al.: Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 19; 1489-1496, 2004.
- 14) Wakasugi H, Futami T, Muso E, et al.: Thrombocytopenia and anemia induced by niferitrol used for amelioration of hyperphosphatemia in a hemodialysis patient. *Nephron*, 86; 97-98, 2000.
- 15) Itoh K, Tanaka M, Hashiguchi J, et al.: Comparison of sevelamer hydrochloride with colestimide, administered alone or in combination with calcium carbonate, in patients on haemodialysis. Prospective randomised controlled multicentre study. *Ther Apher Dial*, (in press).
- 16) Block GA, Raggi P, Bellasi A, et al.: Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int*, 71; 438-441, 2007.

- 17) Koiwa F, Onoda N, Kato H, et al.: Prospective randomized multicenter trial of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate for the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial*, 9; 340-346, 2005.
- 18) Iwasaki Y, Takami H, Tani M, et al.: Efficacy of combined sevelamer and calcium carbonate therapy for hyperphosphatemia in Japanese hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*, 9; 347-351, 2005.
- 19) Albaaj F, Hutchison AJ: Lanthanum carbonate for the treatment of hyperphosphatemia in renal failure and dialysis patients. *Expert Opin Pharmacother*, 6; 319-328, 2005.
- 20) Damment SJ, Shen V: Assessment of effects of lanthanum carbonate with and without phosphate supplementation on bone mineralization in uremic rats. *Clin Nephrol*, 63; 127-137, 2005.
- 21) Locatelli F, D'Amico M, Pontoriero G: Lanthanum carbonate (Shire). *Drugs*, 6; 688-695, 2003.
- 22) Shigematsu T: Lanthanum carbonate effectively controls serum phosphate in line with the recommended target of the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative without affecting serum calcium levels in Japanese chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis. *Ther Apher Dial*, (in press).
- 23) D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, et al.: A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int*, 85(Suppl); S73-78, 2003.
- 24) Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J, et al.: Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin Pract*, 100; c8-19, 2005.
- 25) Behets GJ, Dams G, Vercauteren SR, et al.: Does the phosphate binder lanthanum carbonate affect bone in rats with chronic renal failure? *J Am Soc Nephrol*, 15; 2219-2228, 2004.
- 26) Behets GJ, Gritters M, Dams G, et al.: Effects of efficient phosphate binding on bone in chronic renal failure rats. *Ren Fail*, 27; 475-484, 2005.
- 27) Spasovski GB, Sikole A, Gelev S, et al.: Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant*, 21; 2217-2224, 2006.
- 28) Altmann P, Barnettand ME, Finn WF, on Behalf of the SPD 405-307 Lanthanum Carbonate Study; Group Cognitive function in Stage 5 chronic kidney disease patients on hemodialysis: No adverse effects of lanthanum carbonate compared with standard phosphate-binder therapy. *Kidney Int*, 71; 252-259, 2007.
- 29) Persy VP, Behets GJ, Bervoets AR, et al.: Lanthanum: a safe phosphate binder. *Semin Dial*, 19; 195-199, 2006.
- 30) Iddo ZBD, Orit P, Miri SL, et al.: Lanthanum carbonate decreases PTH gene expression with no hepatotoxicity in uraemic rats. *Nephrol Dial Transplant*, 22; 362-368, 2007.