

VII. リン吸着剤の化学と歴史

小岩 文彦*¹⁾ 佐藤 芳憲*²⁾

日本で透析療法が実用化された1960年代から1970年代にかけて、カルシウム(Ca)補充の目的も兼ねて炭酸Caが用いられていた。しかし、1970年代後半からアルミニウム(Al)製剤の強力なリン吸着作用が報告されて、国内や欧米で広く使用されるようになった。1980年代になると、Al製剤投与に起因した脳症や骨病変などの中毒症が臨床問題となり、日本では1992年に投与が禁止され、再び炭酸Caに変更された。1990年代になると、活性型ビタミンD製剤のパルス療法が普及したが、炭酸Caとの併用により容易に高Ca血症が出現するようになった。高リン、高Ca血症が透析患者の異所性石灰化や心血管系合併症と深く関連して、生命予後も悪化させることが明らかにされた2000年以降、Caの過剰負荷が問題となり、日本では2003年からCa、Al非含有リン吸着剤である塩酸セベラマーが登場した。さらに、最近では炭酸ランタンも開発されてCaを上昇させずにリン管理が可能になった。しかし、リン吸着力や服用時の副作用、臓器蓄積性などの問題をすべて解決した薬剤は存在しないのが現状である。

Management of Phosphate in CKD.

Chemistry and history of phosphate binder.

Showa University Fujigaoka Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Nephrology

Fumihiko Koiwa, Yoshinori Sato

In 1960s and 1970s when hemodialysis therapy was started in Japan, calcium carbonate was used as a phosphate binder and as the purpose of calcium supplement. Aluminum preparations were widely used in Japan, Europe and United states since the end of 1970s, when these drugs were reported as a strong phosphate binder. After that, some adverse effects such as encephalopathy and bone lesions attributed to Aluminum administration have become serious problems in dialysis patients. As a result, Aluminum administration was prohibited in 1992 in Japan. Oral vitamin D pulse therapy was developed in 1990s as a treatment for secondary hyperparathyroidism in Japan, hypercalcemia have been occurred easily by combination use of vitamin D preparations and calcium carbonate. Since the 2000s, various complications, such as ectopic calcifications,

*昭和大学駿が丘病院内科(腎臓) ¹⁾講師(こいわ・ふみひこ) ²⁾(さとう・よしのり)

cardiovascular diseases, and reduced life expectancy, which are associated with hypercalcemia and hyperphosphatemia have been clarified. Therefore, sevelamer hydrochloride, that is non calcium phosphate binder, became available from 2003. Moreover, Lanthanum carbonate, that is another type of non calcium phosphate binder, was effective in Europe and United States, and also developing in Japan. However, there are not any phosphate binders which solved all clinical problems such as phosphate adsorptive power, digestive symptoms, and organ accumulation.

はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease:CKD) におけるリン代謝異常は、保存期 CKD の段階から二次性副甲状腺機能亢進症 (secondary hyperparathyroidism : SHPT) を進行させて線維性骨炎などの骨病変の原因となるのみならず、心・血管系の石灰化や心血管病の原因となり、CKD 患者の生命予後にも大きく影響する。そのため、近年リン管理の重要性が広く認識され、食事療法によるリン制限と透析治療によるリン除去に加えて、薬物によるリン吸着療法が主要な対策として実施されている。本稿では、これまで日本で使用されてきたリン吸着剤を中心に流れを解説する。

リン吸着剤の化学的機序

リン吸着剤は食事のリンを吸着して、腸管からの吸収を阻害する物質で、リン吸着の機序としては、表1のように分類される。酢酸カルシウム (Ca) や炭酸 Ca などの Ca 製剤、炭酸ランタンは ④ に分類され、塩酸セベラマーは ⑤ に、従来用いられていたアルミニウム (Al) 製剤は ⑥、もしくは ⑦ に分類される。⑧ はリン吸着作用以外の機序によるリン低下薬で、後述するニセリトロールが相当する (表2)。

また、薬剤の構造からは、大きく無機イオン製剤と陰イオン交換樹脂製剤に分類され、前者は

表1 リン吸着の機序

④	腸管内の無機リンと薬剤の陽イオン (カチオン) が電気的に結合して、非吸収性の化合物を形成する。
⑤	非吸収性の吸着剤自体にリンを吸着させる。
⑥	④ と ⑤ の両作用を併せもつもの。
⑧	腸管のナトリウム / リン共輸送体に作用して、腸管でのリン吸収を阻害する。

(筆者ら作成)

④ に、後者は ⑥ もしくは ⑦ に相当する。リン吸着剤が体内でリンを吸収して非吸収性化合物を生成する過程において、各薬剤にはカチオン解離のための至適 pH が存在し、リン結合能の強調を規定する因子となる (表1)。

リン低下効果の比較

理想的なリン吸着剤は、① 低用量で高いリン吸着能を発揮する、② 消化管に対する副作用が少ない、③ 体内へ吸収されず、臓器蓄積性がない、④ 安価である、という項目を満たす薬剤となるが、いずれもすべてを満たす薬剤は存在しない。リン吸着能を Al, Mg, Ca, H の各イオンで比較した *in vitro* の吸着試験では、pH が6以下においてリン吸着能は $Al^{3+} > H^+ > Ca^{2+} > Mg^{2+}$ の順となる。また、 Al^{3+} は Ca^{2+} に比較して幅広い pH 範囲で安定したリン吸着効果が得られる特長をもつ。Ca

Al: アルミニウム, Ca: カルシウム, CKD: chronic kidney disease (慢性腎臓病), SHPT: secondary hyperparathyroidism (二次性副甲状腺機能亢進症)

表2 リン吸着剤の構造と種類

1. 無機イオン製剤	
機序	リンと電気的に結合して不溶性の化合物を形成
種類	炭酸 Ca 酢酸 Ca 水酸化 / 炭酸 Al 炭酸ランタン
2. 陰イオン交換樹脂製剤	
機序	非吸収性の吸着剤自体にリンを吸着させて腸管吸収を阻害
種類	塩酸セベラマー 炭酸セベラマー コレステミド
3. その他	
機序	小腸のナトリウム / リン共輸送体を阻害して腸管でのリン吸収を阻害
種類	ニセリトロール

(筆者ら作成)

製剤は種類によりリン吸着効果が異なる。炭酸 Ca は pH5~6 の狭い範囲で最大吸着力を示すが、その範囲以外は吸着力が低下する。

一方、酢酸 Ca は pH5 未満の範囲で吸着力が低下するが、pH5 以上では最大吸着力が持続する¹⁾。従って、臨床的に胃酸分泌抑制剤などを内服している場合、炭酸 Ca のリン低下効果が減弱する可能性がある。

臨床で用いられたリン吸着剤の流れ

1. 1960年, 1970年代

血液透析療法が実用化した1960年代後半から標準的な腎不全治療法として確立した1970年代後半まで、透析液のCa濃度は2.5mEq/Lが用いられていた。活性型ビタミンD製剤も開発されていなかったこの時期は、低Ca血症の補正が重要で、血清リン管理には低Ca血症に対するCa補充とアシドーシス補正も兼ねて、主に炭酸Caが用いられていた²⁾。しかし、1960年代後半から経口Al製剤のリン低下効果も知られていた。Al

化合物は体内でリン酸Alの不溶性の沈殿を形成してリン吸収を強力に阻害する。尿毒症患者に対する検討で、腸管でのリン吸収はAlを服用することにより、半分程度に減少して便中リン排泄量が倍増することが示され³⁾、Al製剤が腎不全患者のリン吸着剤として認識されるようになった。

2. 1980年代

1970年代後半になると透析液Ca濃度は3.0mEq/Lへ高く変更され、1981年には活性型ビタミンD製剤が臨床応用されるようになって、血清Ca濃度は比較的容易に管理できるようになった。そのため、炭酸Caは使用範囲が限定され、Al製剤が透析患者の主要なリン吸着剤として広く使用されるようになった⁴⁾。しかし、1970年代後半頃より透析患者に出現した脳症の原因がAlである可能性が報告され、腎不全患者におけるAl蓄積が臨床上問題となった⁵⁾。

日本でも、Al化合物の中で最も一般的に用いられていた水酸化Al製剤(Al(OH)₃)を大量に経口

服用すると、血清Al濃度が有意に上昇することが報告された⁶⁾。さらに、Alが原因と考えられる脳症や小球性低色素性貧血、骨軟化症も報告され、腎不全患者に対する投与が問題視された⁷⁾。その後もAl中毒に関する報告が相次ぎ、徐々に使用が控えられるようになった。

その一方で、以前からリン吸着作用が知られていた炭酸Caが安価で作製しやすく、内服しやすい利点から、Al製剤に代わって再び注目されるようになった。Al製剤から炭酸Caに切り替えたSlatopolskyの報告では、Al製剤に匹敵する炭酸Caのリン低下効果が示された⁸⁾。しかし、炭酸Caはこれまでの比較試験などから、Al製剤に比較してリン低下効果が比較的弱く¹⁾、大量投与やビタミンD製剤との併用により、高Ca血症を惹起しやすい点が問題視された。そこで、Slatopolskyらは透析液のCa濃度を3.25から2.5mEq/Lへと低下させた透析液を用いると、血清Ca値は上昇することなく長期間Ca、リン管理が可能であることを示し、1980年代の後半からリン吸着剤として炭酸Caが広く用いられるようになった。

しかし、炭酸Caはリン吸着効果を示すpH濃度の範囲が狭く、至適範囲以外のpHではリン吸着効果が減弱することから、欧米では炭酸Caに代わるリン吸着剤として酢酸Caが注目された⁹⁾。酢酸Caは炭酸Caに比較して、広いpHの範囲でリン酸Caを形成し、リン吸着作用を発揮するため、炭酸Caに比べて腸管でのCa吸収が少ない。さらに、炭酸Caの約半分の投与量で同程度の血清リン値に到達することが示され、臨床的な有用性も明らかになった¹⁰⁾。

3. 1990年代

Al製剤の中毒症や体内への蓄積が顕在化した

1980年代後半には、Al製剤の中止によりAl中毒に起因した病変が軽減したと報告された¹¹⁾。しかし、組織に沈着したAlは容易に除去できないことも明らかとなり、日本では1992年にAl製剤の投与が禁止された。国内で炭酸Ca以外の薬剤は、リン吸着剤として開発されなかったため、炭酸Caだけがリン吸着剤の目的で広く用いられていた^{*}。また、活性型ビタミンD製剤も発売当初、SHPTに対する臨床効果は必ずしも満足できるものではなく、薬剤の増量に伴う高Ca血症の副作用も問題となった。1984年に海外で静注ビタミンD製剤の大量間歇投与のPTH (parathyroid hormone) 低下効果が報告されると¹²⁾、日本でも経口製剤によるパルス療法が考案されて1990年代に投与方法が確立した¹³⁾¹⁴⁾。しかし、経口ビタミンDパルス療法と炭酸Caの併用は容易に高Ca血症を惹起するのに加えて、ビタミンD製剤に起因したリン上昇作用も臨床問題となり、Ca上昇作用のないリン吸着剤の開発が切望された。このように透析患者のCa負荷が増加する傾向が明らかになったこの年代には、日本でも1994年頃に透析液中のCa濃度を2.5mEq/Lへと低下させた血液透析や腹膜透析用の透析液が実用化された。

さらに、この頃、リンの生物学的作用も徐々に解明されるようになった。リンの副甲状腺に対する直接作用も明らかになり、リン制限がPTH分泌を抑制することが報告された¹⁵⁾。また、Blockらは大規模研究により高P血症やCa×リン積の上昇が、透析患者の死亡リスクを増加させることを明らかにした¹⁶⁾。こうした基礎的、臨床的事実は改めてリン管理の重要性を再認識させるものであった。

この時期には、米国では炭酸Caや酢酸Caなど

PTH : parathyroid hormone

*日本では1999年まで高リン血症の病名で認可された薬剤はなく、同年炭酸Caが初めて高リン血症の適用を取得した。

のCa製剤がAl製剤に代わるリン吸着剤として用いられていたが、1998年にCaを含有しない陽性荷電基を有するポリマーである塩酸セベラマーがリン吸着剤として登場した。本剤は、Ca上昇やAl蓄積を伴わずに炭酸Caや酢酸Caに匹敵するリン低下効果を示し¹⁷⁾、副次的な効果としてコレステロール低下作用も認められた。

一方、日本ではニコチン系の高脂血症薬であるニセリトロールが透析患者においてリン低下作用を示すことが偶然に観察され、一部ではあるが臨床応用された¹⁸⁾。しかし、腎排泄性のニセリトロールは、透析患者に投与すると掻痒感や腹部症状、貧血、血小板減少などの副作用がみられ、保険適用もないことからリン吸着剤としての使用は限定された。

4. 2000年代

Blockらの報告以降も透析患者におけるミネラル代謝障害と生命予後、心血管系石灰化との関連に関する大規模研究が相次いで発表され、Caの過剰負荷も血管石灰化の原因となって、高Ca血症自体が独立した予後規定因子であること、また、高Ca血症に高リン血症が加わると心血管系合併症や死亡リスクがさらに悪化することが判明した。こうした報告を受けて、2003年に米国のK/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) から公表された「慢性腎疾患における骨代謝・骨疾患治療ガイドライン」では、Ca含有リン吸着剤のCa投与量を1,500mg/日を上限に設定された。これは、高Ca血症やCa過剰負荷の回避を目的としており、Ca負荷のない塩酸セベラマーの使用を前提とした内容になっていた。

日本ではニセリトロール以外の薬剤として、すでに高脂血症治療薬として市販されていた陰イオン交換樹脂であるコレスチミドに塩酸セベラマー

に類似したリン吸着作用が報告され、一部で臨床応用されていた¹⁹⁾。しかし、いずれもリン吸着剤としての認可を得るには至らず、Ca非含有リン吸着剤として塩酸セベラマーが開発された。その長期臨床試験において、塩酸セベラマーは血清リン値をほぼ6.0mg/dL以下、Ca×リン積を55 (mg/dL)²以下に管理可能であり²⁰⁾、透析患者に対するリン吸着剤として2003年に臨床応用が開始された。また、塩酸セベラマーは、Ca負荷のないリン吸着剤としてCa×リン積も抑制することから、石灰化抑制効果も期待された。Ca製剤と塩酸セベラマーを長期間比較した報告では、冠動脈や大動脈の石灰化は塩酸セベラマー投与群で有意に抑制された²¹⁾。

臨床現場で塩酸セベラマーが使用されるようになると、海外と同様に日本でも種々の副作用が問題となった。最多の副作用は消化器系合併症で、日本の臨床試験では便秘や便秘の増悪が約38%に認められた。そのため、日本透析医学会による統計調査報告では、塩酸セベラマー投与例は発売開始から1年余を経た2004年末現在で、全体の約1/4にとどまっていた。また、塩酸セベラマーは高クロール性代謝性アシドーシスを惹起することから、保存期患者への投与も問題となる。そこで、海外では塩酸を炭酸に置換した炭酸セベラマーが開発された。臨床試験では同程度のリン低下効果を有しながら、消化器系副作用はほとんどみられなかったと報告されており、今後の臨床応用が期待されている²²⁾。

塩酸セベラマー以外のリン吸着剤では、CaやAlに代わってランタンを陽イオン素材として置換した無機イオン製剤である炭酸ランタンが、Ca、Al非含有リン吸着剤として開発され、欧米では2004年に承認された。三価の希土塩類に属するランタンは、リン酸基と非吸収性の化合物を形

K/DOQI : Kidney Disease Outcome Quality Initiative, QOL : quality of life

成してリンを強固に吸着する。欧州で800名の透析患者を対象に実施された試験では、炭酸ランタンは炭酸Caと同等のリン低下を認めながら、6カ月間の平均投与量が炭酸Caに比べて明らかに少なく、少量投与で臨床的に優れたリン吸着効果が示された²³⁾。

日本国内で実施された臨床試験でも、炭酸ランタンは用量依存性にリン低下効果を示し²⁴⁾、2008年10月に承認されて、12月に薬価収載された。優れた臨床効果の半面、すでに炭酸ランタンが投与されている海外で長期投与にあたり、最も懸念されているのがAlと同様の臓器蓄積の副作用である。動物実験では、わずかではあるが腸管吸収を受けて肝、腎、脾臓、骨、肺などに蓄積することが報告され²⁵⁾、長期投与の安全性が問題となっている。

その一方で、透析患者に6年間長期投与した最近の報告では、肝機能障害や中枢神経症状などの副作用を認めず、安全に投与可能であったことが示されている²⁶⁾。

おわりに

日本の透析黎明期である1960年代から2000年代後半までの、主として日本で使用されたリン吸着剤の変遷について解説した。年々高齢化するわが国の透析患者のQOL (quality of life) を考える上で、無理な食事療法による栄養障害は可能な限り回避しなければならず、適切なリン管理を実施する上で、食事療法と薬物療法の協調が不可欠である。国内ではすでに禁忌となっているAl製剤の強力なリン低下効果を経験したことがある臨床現場の医師は、蓄積や中毒作用のないAl製剤に代わる薬剤の再来を待ち望んでいる。「腎臓医は皆副作用のないリン吸着剤で適切にリン管理することを夢見ている」と表現したCozzolino先生の一文に我々の想いが凝縮されている。

文 献

- 1) Sheikh MS, Maguire JA, Emmett M, et al : Reduction of dietary phosphorus absorption by phosphorus binders. A theoretical, in vitro, and in vivo study. *J Clin Invest* 83 : 66-73, 1989.
- 2) Makoff DL, Gordon A, Franklin SS, et al : Chronic calcium carbonate therapy in uremia. *Arch Intern Med* 123 : 15-21, 1969.
- 3) Coburn JW, Llach F : Renal osteodystrophy and maintenance dialysis. Replacement of renal function by dialysis (Drukker W, et al ed) Martinus Nijhoff Medical Division, Hague. p571-600, 1978.
- 4) Johnson WJ, O'Brien PC : Effectiveness of intestinal phosphate binders in patients maintained by hemodialysis. *Nephron* 21 : 123-130, 1978.
- 5) Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD : The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* 294 : 184-188, 1976.
- 6) 山本 勝, 川口良人, 津久井一平ほか : 腎不全におけるアルミニウム。腎と透析 8:307-314, 1980.
- 7) Wills MR, Savory J : Aluminium poisoning : dialysis encephalopathy, osteomalacia, and anaemia. *Lancet* 2 : 29-34, 1983.
- 8) 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 : 157-161, 1986.
- 9) Cushner HM, Copley JB, Lindberg JS, et al : Calcium citrate, a nonaluminum-containing phosphate-binding agent for treatment of CRF. *Kidney Int* 33 : 95-99, 1988.
- 10) Mai ML, Emmett M, Sheikh MS, et al : Calcium acetate, an effective phosphorus binder in patients with renal failure. *Kidney Int* 36 : 690-695, 1989.
- 11) Hercz G, Andress DL, Nebeker HG, et al : Reversal of aluminum-related bone disease after substituting calcium carbonate for aluminum

- hydroxide. *Am J Kidney Dis* 11 : 70-75, 1988.
- 12) Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, et al : Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 74 : 2136-2143, 1984.
- 13) Tsukamoto Y, Nomura M, Takahashi Y, et al : The 'oral 1,25-dihydroxyvitamin D3 pulse therapy' in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Nephron* 57 : 23-28, 1991.
- 14) Shigematsu T, Kawaguchi Y, Unemura S, et al : Suppression of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients by single oral weekly dose of 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Intern Med* 32 : 695-701, 1993.
- 15) Almaden Y, Canalejo A, Hernandez A, et al : Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Miner Res* 11 : 970-976, 1996.
- 16) Block GA, Hulbert Shearon TE, Levin NW, 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 : 607-617, 1998.
- 17) Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM, et al : Poly [allylamine hydrochloride] (RenaGel) : a noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 29 : 66-71, 1997.
- 18) 下田研二, 秋葉 隆, 松島照彦ほか : Niceritrol は慢性維持透析患者において血清無機リン濃度を低下させる. *日腎会誌* 40 : 1-7, 1998.
- 19) 伊達敏行, 川下晋晃, 佐竹伸由 : 慢性血液透析例における Colestimide のリン吸着剤としての有用性. *透析会誌* 34 : 111-117, 2001.
- 20) 大森浩之, 鈴木正司, 栗原 怜ほか : 血液透析患者の高リン血症に対するリン結合剤 PB-94 (Sevelamer Hydrochloride) の効果-長期投与試験. *腎と透析* 55 : 513-531, 2003.
- 21) Chertow GM, Burke SK, Raggi P : Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62 : 245-252, 2002.
- 22) Delmez J, Block G, Robertson J, et al : A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol* 68 : 386-391, 2007.
- 23) 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.
- 24) Shigematsu T : Lanthanum carbonate effectively controls serum phosphate without affecting serum calcium levels in patients undergoing hemodialysis. *Ther Apher Dial* 12 : 55-61, 2008.
- 25) Graff L, Burnel D : A possible non-aluminum oral phosphate binder? A comparative study on dietary phosphorus absorption. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 89 : 373-388, 1995.
- 26) Hutchison AJ, Barnett ME, Krause R, et al : Long-term efficacy and safety profile of lanthanum carbonate: results for up to 6 years of treatment. *Nephron Clin Pract* 110 : c15-23, 2008.

