

カルシウム代謝とカルシウム受容体作動薬

086019 番

カルシウム

カルシウムは生体にとって、構造の維持に必須である骨の主要な構成成分である。同時に、筋肉の収縮、神経興奮性やホルモン分泌、酵素活性の変化などの各種の細胞機能の調節因子として、生体機能の維持および調節に不可欠な役割を担っている。

血清カルシウム濃度の異常は細胞内イオン化カルシウム濃度の維持機構にも変調をもたらし、細胞機能の異常を来しうる。このため血中イオン化カルシウム濃度は1.1~1.3mMの非常に狭い範囲に維持されている。この血中カルシウム濃度を調節しているのが副甲状腺ホルモン(PTH)や活性型ビタミンDなどのカルシウム調節ホルモンである。

副甲状腺ホルモン(PTH)

副甲状腺より分泌されるPTHはカルシウム代謝調節系の中心をなすホルモンである。PTHは腎臓に作用して尿中からリンの再吸収を抑制、活性化ビタミンD産生の刺激による腎臓でのカルシウムの再吸収の増大・腸管からのカルシウム吸収を促進する。また、骨代謝速度を増加させることで、骨からカルシウムを溶かし出し、血液中のカルシウム濃度を一定に保つ。PTHは副甲状腺のカルシウム感受性受容体(CaR)を介して調節されている。

カルシウム感受性受容体(CaR)

CaRは7回膜貫通型のG蛋白質共役型受容体である。CaRは主に副甲状腺に存在し、PTHの分泌を調節しており、細胞外カルシウム濃度のわずかな増加であってもPTHを顕著に減少させる。CaRは副甲状腺以外の様々な組織で発現しており、カルシウム調節と直接関係のない機能も持つ。近年、CaR作動薬(calcimimetics)が二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬として注目されている。

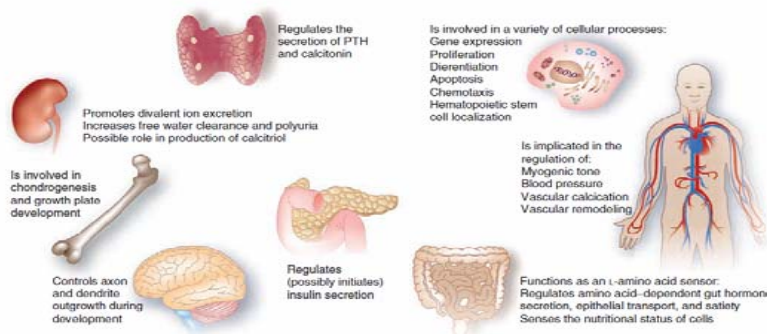


Figure 1 | The calcium sensing receptor calcium homeostasis and beyond. The calcium-sensing receptor is ubiquitously expressed in multiple organ tissues and is involved in multiple functions beyond calcium homeostasis. The availability of calcimimetics allows further characterizations of these functions and their implications in health and disease.

カルシウム受容体作動薬(calcimimetics)

腎不全患者は尿中へのリンの排泄が低下し、体内にリンが蓄積される(高リン血症)。また腎臓でカル

シウムの再吸収障害、活性化ビタミンD産生の低下が起り、体内のカルシウムが不足する(低カルシウム血症)。高リン血症や低カルシウム血症はPTH合成・分泌の促進、副甲状腺細胞過形成の進展を介しSHPTを発症させる。SHPTになると骨かカルシウムやリンを補おうと骨の代謝速度増加により、骨がもろくなり骨折しやすくなる。また、カルシウム、リン代謝の異常や高PTH血症は他臓器にわたる合併症を引き起こすだけでなく、腎不全患者の生命予後に影響することが証明されている。SHPT治療にはカルシウム含有リン吸着薬やビタミンD製剤が使用されているが、用量依存性の血中カルシウム上昇作用からSHPTの治療効果に限界がある。そのため、重度のSHPT症例には根本療法として副甲状腺摘除手術が選択されている。

calcimimeticsはCaRに選択的に作用し、CaRの細胞外カルシウム濃度に対する感受性を上昇させることにより副甲状腺細胞のPTH分泌・合成を抑制する新しいタイプの薬剤である。CaRには2つのタイプに分類される。CaRのリガンドで細胞外ドメインに作用してCaRを活性化させるtype I calcimimeticsにはイオン化カルシウムや他の多価イオンがある。一方、CaRの膜貫通ドメインに作用しカルシウム感受性を高める作用を有するものはtype II calcimimeticに分類される。

第一世代Calcimimetics(塩酸tecalcet:NPS R-568)はallosteric activatorとして副甲状腺CaRの細胞外イオンに対する感受性を上昇させ、さらにCaR発現を増加させることにより強力にPTH分泌および副甲状腺細胞増殖を抑制することが示唆されている。しかし、NPS R-568は肝のCYP2D6によって代謝されるため、この代謝酵素の欠損者では本剤が過剰投与され、低カルシウム血症などの重大な副作用出現の可能性があること、多くの薬物と相互作用を起こすことが危惧されたため、本剤の開発は中止された。

その後、代謝プロファイルの異なる第二世代Calcimimetics(塩酸cinacalcet)が開発された。塩酸cinacalcetは副甲状腺機能亢進症のコントロールが不十分な血液透析患者において、PTHを低下させ、カルシウム・リンの恒常性を改善することが報告されている。2007年、日本でシナカルセット塩酸塩(商品名:レグパラ錠25mg、同75mg)が製造承認を取得した。承認された適応は「維持透析下における二次性副甲状腺機能亢進症」である。今後、シナカルセットは、透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症の治療に多く使用されていくものと考えられるが、海外の試験では、長期使用により悪心や嘔吐など、消化器関連の副作用症状が出現したことが報告されている(ただし、投与を中断するほどのものではない)。こうしたことから、シナカルセットを使用する際は、当初は少量から投与を開始し、患者の状態や検査データなどを確認しながら徐々に増量していくことが必要と考えられる。

参考

- ・医学のあゆみ Vol.216 No.9 2006.3.4 724-728
- ・Ziyad Al-Aly.The new role of calcimimetics as vasculotropic agents.Kidney International 2009;75:9-11
- ・カルシウム その基礎・臨床・栄養 <http://milk.asm.ne.jp/jimu/ca/mokuji.htm>
- ・日経メディカル<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/series/drug/update/200711/504650.html>