



シナカルセトが有効であった 原発性副甲状腺機能亢進症の一例

東邦大学健康推進センター／東邦大学医療センター大森病院糖尿病・代謝・内分泌センター

上芝 元

● 要旨

頸部動脈硬化症およびバセドウ病の治療中に発症した原発性副甲状腺機能亢進症に対して、シナカルセト塩酸塩（レグパラ[®]）で加療して、intact PTH と高カルシウム血症の改善がみられた症例を経験したので報告する。

はじめに

シナカルセト塩酸塩（レグパラ[®]）は、2008年より維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症に対する治療薬として保険収載され、使用されているが、2014年2月に外科的切除不能な原発性副甲状腺機能亢進症、副甲状腺癌による高カルシウム血症に対して保険適応拡大となった。シナカルセトは、副甲状腺の細胞膜上に存在するCa感知受容体の膜貫通領域に結合し、受容体を構成する蛋白質の立体構造を変化させることにより蛋白質のカルシウムイオンが結合する部位の構造も変化させる（アロステリック効果）ことによってCa感知受容体とカルシウムイオンの結合性を増大させ、たとえカルシウム濃度が等しくてもPTH産生・分泌を強力に抑制する¹⁾。難治性原発性副甲状腺機能亢進症におけるシナカルセトの効果を検討した海外報告では53%の原発性副甲状腺機能亢進症の症例で血清カルシウム濃度を正常化させ、88%の原発性副甲状腺機能亢進症の症例で血清カルシウムを1 mg/dl以上低下させた²⁾。

今回、頸部動脈硬化症およびバセドウ病の治療中に発症した原発性副甲状腺機能亢進症に対して、シナカルセト塩酸塩（レグパラ[®]）で加療して、intact PTH と高カルシウム血症の改善がみられた症例を経験したので報告する。

【症例】61歳 男性

主 訴：前頸部腫脹

現病歴：2008年2月末に前頸部腫脹を自覚して、かかりつけ医に相談するも一旦経過観察となった。症状が改善しないため4月に再度受診して、血液検査を施行し、TSH抑制、FT4とFT3の高値がみとめられ、甲状腺機能亢進症と診断され、当院紹介受診となった。動悸が2004年ころからあり、β遮断薬を内服していて、さらに経過中に心房細動・頸部動脈硬化症も発症し、アスピリンも内服中である。発汗過多もあり、食欲亢進があるが体重は3カ月で1.5 kg減少している。重たい物を持つと、手の震えを感じる。活動性亢進やイライラ感はない。易疲労感や筋力低下もない。下痢もない。

既往歴：14歳で虫垂炎手術。4年前（57歳）に心房細動・頸部動脈硬化症を指摘され、ピソプロロール、アスピリンの治療開始となる。

家族歴：甲状腺疾患なし

生活歴：アルコール：なし 喫煙：1日10本×40年間

アレルギー：ピリン系薬剤

職 業：自営業

初診時身体所見：身長158.5 cm、体重53 kg、BMI 21.1、標準体重55.3 kg、血圧130/72 mmHg、脈拍96/分、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄疸なし、頸

表1 初診時検査所見

| 【生化学】 | | | 【内分泌検査】 | | |
|---|------------|---------|--------------|------|---------------------|
| TP | 7.6 g/dl | TCHO | 190 mg/dl | FT3 | 18.18 pg/ml ↑ |
| ALB | 4.3 g/dl | TG | 112 mg/dl | FT4 | 5.10 ng/dl ↑ |
| BUN | 17 mg/dl | HDL-C | 50 mg/dl | TSH | <0.01 μ IU/ml ↓ |
| Cr | 0.55 mg/dl | Na | 144 mEq/l ↑ | TRAb | 36.7% ↑ |
| UA | 6.9 mg/dl | K | 4.9 mEq/l ↑ | 【血算】 | |
| AST (GOT) | 24 U/L | Cl | 110 mEq/l ↑ | WBC | 5200 / μ l |
| ALT (GPT) | 32 U/L ↑ | Ca | 11.3 mg/dl ↑ | RBC | 531 万 / μ l |
| LDH | 145 U/L | P | 2.6 mg/dl | Hb | 14.9 g/dl |
| ALP | 431 U/L ↑ | BS (随時) | 120 mg/dl | Ht | 44.2% |
| γ -GTP | 36 IU/L | | | PLT | 17.6 万 / μ l |
| 甲状腺エコー：びまん性甲状腺腫，内部不均一で血流増加，左頸動脈石灰化 甲状腺周囲に上皮小体と推測される結節は認めない | | | | | |
| 頸動脈エコー：高度の動脈硬化，右に潰瘍性プラーク疑い， 左は石灰化プラークあり，高度な狭窄病変なし | | | | | |

部：甲状腺びまん性に腫大あり，圧痛なし，胸・腹部に異常なし，下肢浮腫なし，深部腱反射：異常なく，左右差なし。

初診時検査所見 (表1)：甲状腺ホルモン値上昇，TSH抑制，TSHレセプター抗体陽性からバセドウ病と診断し，チアマゾール (メルカゾール®) 15 mgで治療を開始した。初診時に高カルシウム血症がみとめられた。超音波検査で副甲状腺の腫大を検索したが描出されなかった。甲状腺機能亢進症に伴う高カルシウム血症では，リンも高値となるが，本症例では低リン血症傾向であり，また血中 intact-PTH 高値で，intact-PTHrP 上昇みられず，原発性副甲状腺機能亢進症を合併していると考えた。頸動脈エコーで高度の動脈硬化，右に潰瘍性プラーク疑い，左に石灰化プラークがみとめられた。狭窄病変はみとめられなかった。

経過：甲状腺ホルモン値は，チアマゾールで改善がみられ，漸減にて順調に経過した。甲状腺エコー検査では，副甲状腺と推測される結節は描出されなかった。本人はさらなる精査や手術は希望されず，また頸部動脈硬化症で抗凝固療法を施行中であることも考え，内科的に治療を行った。その後ビスホスホネート製剤にて加療を行っていたが，シナカルセトが2014年2月に外科的切除不能な原発性副甲状腺機能亢進症による高カルシウム血症に対して保険適応拡大となったため，使用検討に入り，2016年1月からシナカルセト 25 mgで治療を開始した。7週間後の来院時で血清 Ca 値 11.1 mg/dl から 9.2

mg/dl へ低下がみられた。PTH-intact は，154 pg/ml から 120 pg/ml へ軽度の低下がみられた。17か月投与を継続しているが血清 Ca 値 9.2～9.6 mg/dl，PTH-intact は，48 から 134 pg/ml で推移している。

考 察

バセドウ病に高カルシウム血症を合併する頻度は 5.5%～26%と報告されている³⁾。バセドウ病では甲状腺ホルモン過剰により骨代謝が亢進するが，骨吸収された分だけ骨形成が行なわれず，骨密度は低下し，骨吸収亢進のため血清 Ca や P 濃度は正常上限から高値となることが多い⁴⁾⁵⁾。本症例では高カルシウム血症，低リン血症傾向であり，また血中 intact-PTH 高値で，intact-PTHrP 上昇みられず，原発性副甲状腺機能亢進症を合併していると考えた。原発性副甲状腺機能亢進症は，無症候性や軽度の異常であっても，腎結石，骨粗鬆症，筋力低下，循環器障害，精神異常などをきたすことがある。治療は副甲状腺摘出術が最も確実な方法であるが，患者による手術拒否，医学的に適応外，再発などによる術式困難で内科的に治療せざるを得ない場合があり，ビスホスホネート製剤とカルシウム感知受容体 (CaSR) のアゴニストであるシナカルセトが候補にある。軽症例に対するビスホスホネート製剤の内服投与は，骨吸収マーカーの低下や海綿骨優位の骨密度増加作用があるが，血清 Ca 値に対しては治療開始当初は一時的に低下するが，その後治療前の値に

戻るとされ、効果は期待できない。静注用ビスホスホネート製剤は強力な骨吸収抑制作用があり、血清Ca値を低下させるため、緊急でCa濃度を下げなければならない高Ca血症クリーゼには有効である。しかし、効果は一過性であり長期使用に耐えない。シナカルセトは副甲状腺に直接作用しPTHの分泌を抑制し、高Ca血症を是正する。原発性副甲状腺機能亢進症におけるシナカルセトの長期投与の成績に関しては、副甲状腺摘出術失敗群、副甲状腺摘出術の適応であるが未施行群、無症候性原発性副甲状腺機能亢進症群の3群を含む症例での報告で4.5年間にわたり血清Ca濃度の維持が可能であった⁶⁾。骨密度の変化についても検討されたが、改善はみられていなかった。シナカルセトとビスホスホネート製剤アレンドロネートの併用療法は、シナカルセト単独療法と同程度に血清Ca値を低下させ、さらに骨密度の増加もみとめられている⁷⁾。シナカルセト単独では骨代謝マーカーを抑制できないが、アレンドロネートが骨代謝マーカーを抑制し、骨密度を増加させたと考えられている。

本症例では本人は手術希望されず、また抗凝固療法継続中であることと合わせて検討し、内科的治療を選択し、シナカルセト投与となった。PTH-intactと血清Ca値の低下がみられた。

シナカルセトの具体的な使用法に関しては、1回25 mg 1日2回から開始し、血清Ca値をみながら1回の増幅幅を25 mgとして、2週間以上の間隔をあけて1回25 mg～75 mgの間で調整していくのが原則である⁸⁾。本症例では今後血清Ca値の経過を見ながら投与量の検討をしていく予定である。

結 語

頸部動脈硬化症およびバセドウ病の治療中に発症

した原発性副甲状腺機能亢進症に対して、カルシウム感知受容体(CaSR)のアゴニストであるシナカルセトを投与し、血清Ca値と血中intact-PTHが改善した症例を報告した。

本論文は、厚生労働科学研究費補助金・副腎ホルモン産生異常に関する調査研究(H29-難治等(難)-一般-046)により作成された。

文 献

- 1) 矢野彰三, 杉本利嗣: 原発性副甲状腺機能亢進症とシナカルセト塩酸塩. 腎と骨代謝 **21**: 139-145, 2008
- 2) Marcocci C, Chanson P, Shoback D, et al: Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab **94**: 2766-2772, 2009
- 3) Smith DA, et al: Hyperthyroidism and calcium metabolism. Clin Endocrinol Metab **2**: 333-354, 1973
- 4) 齋藤 淳, 西川哲男: 甲状腺機能亢進症. 続発性骨粗鬆症の薬物療法. 日本臨牀 **67**: 1011-1016, 2009.
- 5) 佐藤幹二: 甲状腺ホルモンと骨代謝. 日本臨牀 **64**: 2317-2322, 2006.
- 6) Peacock M, Bilezikian JP, Bolognese MA, et al: Cinacalcet HCl reduces hypercalcemia in primary hyperparathyroidism across a wide spectrum of disease severity. J Clin Endocrinol Metab **96**: E9-18, 2011
- 7) Faggiano A, Di Somma C, Ramundo V, et al: Cinacalcet hydrochloride in combination with alendronate normalizes hypercalcemia and improves bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism. Endocrine **39**: 283-287, 2011.
- 8) 山本貴之, 富永芳博: シナカルセトの適応拡大後の原発性副甲状腺機能亢進症, 副甲状腺癌に対する治療戦略. 内分泌甲状腺外会誌 **31**: 205-209, 2014.