症例報告

シナカルセト投与後に著しい肝逸脱酵素の上昇をきたした
維持透析患者の1例

花房 雄治^{1,2} 西川 公詞¹ 奥瀬 紀晃¹ 塩田 邦朗¹
 原 威史¹ 大房 馨¹ 伊藤 悦行¹ 山口 とく子¹
 古屋 良恵¹ 土屋 和仁¹ 櫻田 和也¹ 和田 晋太郎¹
 進士 たまみ¹ 田中 宏良信² 儘田 文子² 湯浅 光利²
 横山 良望²
 伊豆下田病院¹ 望洋会横山クリニック²

キーワード：シナカルセト，薬物性肝障害，DDW-J 2004 診断基準，肝逸脱酵素，血液透析
 〈要旨〉

症例は66歳，男性．慢性糸球体腎炎による慢性腎不全のため，24年前に透析導入となっている．高血圧および高尿酸血症を合併しており，また，両側手根管症候群に対して手術の既往を有している．さらに，シナカルセト投与前よりアルコールによる中等度の肝機能障害を認めていた．経過観察中に intact-PTH が 371 pg/dL と上昇し，活性型ビタミン D₃製剤の経口投与を行っているにもかかわらず，intact-PTH が高値で推移していたため，シナカルセト 25 mg/日の投与を開始した．投与開始4日目には AST 1,709 IU/L，ALT 561 IU/L，LDH 1,602 IU/L と逸脱酵素が著しく高値となった．腹部 CT では，肝腫大および胆石を認めたが，それ以外に肝内胆管あるいは総胆管の拡張や肝実質の器質的異常は認められなかった．アルコール性肝障害の急性増悪も否定はできなかったが，新たに投与を開始したシナカルセトによる薬物性肝障害が最も疑われたため，投与を直ちに中止した．中止1週間後の逸脱酵素は AST 49 IU/L，ALT 61 IU/L，LDH 172 IU/L と著しく低下した．DDW-J 2004 薬物性肝障害ワークショップの診断基準のスコアによると，初回投与から発症までの期間，好酸球増多，投与中止後のデータなどより，肝細胞障害型で，スコアは7点と，5点以上となり，シナカルセトによる薬物性肝障害と診断した．中止2週目には肝逸脱酵素は正常に復していた．シナカルセトによる肝障害の報告はまれで，肝逸脱酵素の上昇も1%未満とされている．自験例のように，投与開始近接期に急激に肝逸脱酵素が上昇し，投与中止および肝庇護剤の投与のみで，正常に復した報告例はなく，きわめてまれな症例を経験したので報告する．

A case of drug-induced liver injury due to administration of cinacalcet HCl with remarkable increase in the liver escape enzymes in a maintenance hemodialysis patient

Yuji Hanafusa^{1,2}, Koji Nishikawa¹, Noriaki Okuse¹, Kunio Shioda¹, Takefumi Hara¹, Kaoru Ohfusa¹, Nobuyuki Itoh¹, Tokuko Yamaguchi¹, Yoshie Furuya¹, Kazuhito Tsuchiya¹, Kazuya Sakurada¹, Shintarou Wada¹, Tamami Shinji¹, Hironobu Tanaka², Ayako Mamada², Mitsutoshi Yuasa² and Yoshimochi Yokoyama²

Department of Nephrology, Izushimoda Hospital¹; Yokoyama Clinic²

Key words : cinacalcet, drug-induced liver injury, Digestive Disease Week-Japan 2004 diagnostic criteria, liver escape enzyme

〈Abstract〉

The patient was a 66-year-old male with a 24-year history of dialysis for chronic renal failure due to chronic

花房 雄治 望洋会横山クリニック 〒415-0036 静岡県下田市西本郷2-5-30

Yuji Hanafusa Tel : 0558-23-3113 Fax : 0558-23-3330

〔受付日：2009年5月26日，受理日：2009年9月25日〕

glomerulonephritis. He also demonstrated hypertension, hyperuricemia and moderate hepatic dysfunction due to chronic alcohol abuse prior to starting cinacalcet HCl. His medical history included surgery for bilateral carpal tunnel syndrome. During follow-up, the intact-PTH level increased to 371 pg/dL. Despite the fact that active vitamin D₃ was administered orally, the intact-PTH level remained elevated. Therefore, cinacalcet HCl was initiated at 25 mg/day. On the 4th day after initiating administration, liver escape enzymes were significantly elevated (AST 1,709 IU/L, ALT 561 IU/L, LDH 1,602 IU/L). Abdominal computed tomography showed hepatomegaly and a gallstone, but did not identify any dilatation of the intrahepatic or common bile duct or structural abnormalities of the hepatic parenchyma. Acute exacerbation of alcoholic liver injury was considered a possible cause, but cinacalcet HCl-induced liver injury was the most likely cause; therefore, cinacalcet HCl was discontinued immediately. The liver escape enzyme levels decreased significantly 1 week after discontinuation (AST 49 IU/L, ALT 61 IU/L, LDH 172 IU/L). The diagnostic scale for drug-induced liver injury at the workshop in Digestive Disease Week-Japan 2004 (DDW-J 2004) showed a score of 7 in this case. The disease was considered the hepatocellular type based on the interval from first administration to onset, eosinophilia, and data after discontinuation, which indicated that the patient had cinacalcet HCl-induced liver injury. The liver escape enzyme levels returned to normal 2 weeks after discontinuation. There have been very few previous reports of cinacalcet HCl-induced liver injury. In such rare cases, the increase in the liver escape enzyme levels might not be more than 1%. Herein, we report our unique case in which the liver escape enzyme levels were suddenly elevated, immediately after the initiation of cinacalcet HCl and returned to normal only when the drug was discontinued or liver protective agents were administered.

緒 言

シナカルセトは、副甲状腺のCa受容体に作用し、Ca擬似様にPTH分泌を抑制する薬剤である。PTHのみならず、血清CaやPを低下させるため、活性型ビタミンD₃製剤とともに二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬として、新たに選択肢に加えられた。今回われわれは、シナカルセト投与直後に、著しい肝逸脱酵素の上昇をきたした、まれな症例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例：66歳、男性。

主訴：軽度の倦怠感。

既往歴：42歳時に慢性糸球体腎炎による慢性腎不全で透析導入。56歳および65歳時に透析アミロイドによる手根管症候群に対して手術を受けている。高血圧に対しては、以前は降圧剤を服用していたが、最近になって血圧が透析後半に低下するため、内服は中止。また、高尿酸血症を合併しているが、アロプリノールに対してアレルギーの既往があるため、投与は行っていない。そのため、現在も尿酸は高値で推移している。また、メシル酸ナファモスタットに対してもアナフィラキシーショックの既往がある。

家族歴：特記すべきことなし。

嗜好・生活歴：40年以上にわたる飲酒歴があり、こ

の間日本酒を1～2合を飲酒しており、現在も焼酎2合程度のアルコールをほぼ毎日摂取している。

現病歴および臨床経過：24年の透析歴がある。5年前より、二次性副甲状腺機能亢進症に対して、アルファカルシドール0.5μg/日の投与を行っていた。2009年1月5日の血液検査所見(表1)では、AST 73 IU/L, ALT 103 IU/L, LDH 266 IU/L, T-Bil 0.2 mg/dL, ALP 629 IU/L およびγ-GTP 171 IU/L と中等度の肝機能障害および胆道系酵素の異常を認めた。以前より、アルコール性肝障害による胆道系酵素の高値を伴っていたため、グリチルリチン製剤(強力ネオミノファーゲンC:SNMC)20 mL×3/週の投与を継続していた。経過観察中の腹部CTやエコーでも胆道系および肝臓に、肝腫大および胆石以外、器質的病変は認めていなかった。血清P濃度は塩酸セベラマーおよび炭酸カルシウムを投与していたにもかかわらず、8～10 mg/dL と高値であった。また、intact-PTHが371 pg/mL と上昇。副甲状腺エコーにて副甲状腺は4個存在し、その最大径は9×11×12 mm であった。副甲状腺摘出術(PTx)も考慮したが、まずは、シナカルセト25 mg/日の投与を、2009年1月16日より開始した。投与2日目頃より軽い倦怠感が出現した以外は症状もなく、そのほかの身体的所見にも異常を認めなかった。3日後の1月19日の血液検査所見では、AST 1,709 IU/L, ALT 561 IU/L, LDH 1,602 IU/L と逸脱酵素が著しく高値となった。このときの血液検査所見を示す(表1)。白血球像にて好酸球が8.6%と上昇していた。腹部CTでは、以前と同様、胆道およ

表 1 検査所見

	2009/1/5	1/19	1/26	2/2
血算				
WBC (/μL)	5,100	4,500	4,700	4,300
RBC (×10 ⁴ /μL)	310	328	326	324
Hb (g/dL)	9.4	10.1	10.1	9.9
Ht (%)	29.1	33.0	33.2	32.4
Plt (×10 ⁴ /μL)	13.1	14.3	13.8	14.1
Basophil (%)	0.2	1.5	0.5	0.2
Eosinophil (%)	0.8	8.6	3.7	1.5
Neutrophil (%)	76.0	63.2	65.8	71.8
Lymph (%)	17.5	18.9	24.0	22.0
Monocyte (%)	5.5	7.8	6.0	4.5
生化学				
TP (g/dL)	5.7	6.0	5.6	5.0
Alb (g/dL)	3.4	3.6	3.2	3.0
BUN (mg/dL)	67	66	63	69
Cr (mg/dL)	11.99	11.48	12.12	11.23
UA (mg/dL)	11.2	10.5	9.9	9.0
T-Bil (mg/dL)	0.2	0.3	0.2	0.1
AST (IU/L)	73	1,709	49	24
ALT (IU/L)	103	561	61	29
LDH (IU/L)	266	1,602	172	123
γ-GTP (IU/L)	171	345	243	201
ALP (IU/L)	629	939	892	1,017
CK (IU/L)	81	55	58	77
Amy (IU/L)	74	127	182	165
T-Chol (mg/dL)	107	93	90	85
TG (mg/dL)	66	107	54	88
Na (mEq/L)	140	137	134	134
K (mEq/L)	4.0	5.6	4.8	4.5
Cl (mEq/L)	107	108	104	104
Ca (mg/dL)	8.6	8.0	8.6	9.5
P (mg/dL)	10.0	7.5	8.1	8.1
Fe (μg/dL)	144	91		114
Ferritin (ng/mL)	145			
β ₂ -MG (mg/L)	29.1			
Intact-PTH (pg/mL)	371			181
BS (mg/dL)	172	92	127	166
HbA1c (%)	4.5			
CRP (mg/dL)	0.56	0.73		
BAP (U/L)	25.5			
HA-IgG			(-)	
HA-IgM			(-)	
HBs-Ab			(-)	
HBs-Ag			(-)	
HCV			(-)	
ANA			40≥	

び肝臓に主だった変化は認められなかった (図 1)。IgM HA 抗体, HBs 抗原, HCV 抗体はすべて陰性で, また, 抗核抗体も認めなかったため, ウイルス性肝炎や自己免疫性肝炎は否定的であった。以上より, アルコール性肝障害あるいは薬物性肝障害が疑われた。も

ともと, アレルギーを呈する薬剤が多い上に, コンブライアンスが不良のため, 投与薬剤は少なく, このときの内服薬はシナカルセト以外に, アルファカルシドール, 塩酸セベラマー, ファモチジン, 炭酸カルシウムのみであった。炭酸カルシウム以外はすべて肝機能障害を起こしうるが, いずれも長期的に投与していた薬剤であり, 新たに投与を開始したシナカルセトによる薬物性肝障害を強く疑った。同日より直ちにシナカルセトの投与を中止し, SNMC を 40 mL×3/週に増量した。また, ウルソデオキシコール酸 (UDCA) 150 mg/日の投与を追加した。その後も倦怠感などの症状はなく, 身体所見にも大きな異常は認められなかった。この間にも禁酒を勧めたが実行せず, 普段と同様に飲酒を行っていた。飲酒を継続していたにもかかわらず, 中止 1 週間後の 1 月 26 日には AST 49 IU/L, ALT 61 IU/L, LDH 172 IU/L と肝逸脱酵素は著しく低下したため (表 1), アルコール性肝障害の増悪は否定的で, やはり, シナカルセトによる薬物性肝障害と考えられた。

本症例を DDW-J 2004 の薬物性肝障害の診断基準によるスコアリング¹⁾ (表 2) にあてはめると, ALT および ALP 値より, 肝細胞障害型が疑われた。また, 投与開始から発症の日数が 4 日間: 1 点, 投与中止後の ALT のピーク値は 8 日以内に 50% 以上減少: 3 点, 飲酒あり: 1 点, HAV, HCV, HBV などの除外: 0 点, シナカルセトの過去の肝障害について添付書に記載がある: 1 点, 好酸球 8.6%: 1 点, 薬物による DLST (リンパ球刺激試験) は施行せず: 0 点, 再投与は行わず: 0 点で, 計 7 点となり, シナカルセトによる薬物性肝障害と診断した (表 2)。2 月 2 日の血液検査所見では AST 24 IU/L, ALT 29 IU/L, LDH 123 IU/L と逸脱酵素は正常となり, ALP 1,017 IU/L および γ-GTP 201 IU/L と胆道系酵素は依然高値であった (表 1)。ALP アイソザイムは ALP₃優位で, 骨由来と考えられ, 二次性副甲状腺機能亢進症によるものであった。現在のところ, 肝機能および身体所見上, 大きな問題は認められないため経過観察中である。なお, 経過中の肝逸脱酵素, ALP の変動を図 2 に示す。

II. 考 察

慢性腎臓病 (CKD) における Ca, P, 活性型ビタミン D の異常, すなわち, 骨ミネラル代謝異常は, 骨病変のみならず血管石灰化をひき起こし, また骨が脆弱となり, 病的骨折の頻度が増えることより, 全身疾患として CKD-MBD (mineral bone disorder) という概

図 1 腹部 CT 検査所見

肝腫大および胆石を認める。肝内胆管の拡張、胆嚢壁肥厚、腹水、肝硬変などの所見は認めない。

念で捉えられるようになっている²⁾。二次性副甲状腺機能亢進症も CKD-MBD の一つであり、腎性骨異常栄養症の主因となるだけでなく心血管合併症リスクの増大など、透析患者の生命予後や QOL に大きく影響を及ぼす^{3,4)}。

二次性副甲状腺機能亢進症は CKD の進行や、腎不全に陥った際、P の蓄積がみられ、それに引き続き、Ca の低下、活性型ビタミン D 産生低下により、副甲状腺が刺激され、PTH が産生、分泌が亢進することが原因と考えられている⁵⁾。

現在、2006 年に日本透析医学会より、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が示されている⁶⁾。それによると、血清 P 濃度を 3.5~6.0 mg/dL、血清補正 Ca 濃度を 8.4~10.0 mg/dL に管理した上で、intact-PTH を 60~180 pg/mL を維持するとしている。

P の調節は主に CaCO_3 や塩酸セベラマーといった薬物による治療を行うが、PTH が上昇し、正常域を超える場合には活性型ビタミン D_3 製剤による治療が行われている。また、内科的治療に抵抗する例では PTx や副甲状腺エタノール注入療法 (PEIT) といった副甲状腺インターベンションが選択される。

2007 年より、本邦で、シナカルセトが認可され、二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬として追加された。

シナカルセトは副甲状腺細胞膜表面上の Ca 受容体に直接作用し、PTH 分泌を強力に抑制する⁷⁾。本剤の特徴は、ビタミン D 製剤とは異なり Ca 低下作用を有する点である。Ca 上昇がみられないため、ビタミン D 製剤との併用より、さらなる PTH 抑制が可能となる。Moe ら⁸⁾ はメタ解析より、プラセボ群における intact-PTH の KDOQI ガイドライン管理目標値達成率が 10% であったのに対して、シナカルセト群では

56% と有意に高く、また、intact-PTH の中央値も、プラセボ群 605 pg/mL に対して、シナカルセト群 258 pg/dL と有意に低下しており、シナカルセトの有用性が示されている。また、Cunningham ら⁹⁾ は 6 か月から 1 年間のシナカルセト投与が、慢性腎不全患者の PTx、骨折、心血管疾患による入院のリスクを有意に低下させ、QOL を改善すると報告している。これらは、シナカルセトの PTH 分泌抑制効果のほかに、副甲状腺肥大抑制作用、血管石灰化抑制、骨代謝改善作用^{10,11)} によるものと考えられている。

シナカルセトは主に肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者では慎重投与が推奨されている¹²⁾。主な副作用は、悪心、嘔吐で、減量や休薬で症状は消失する。また、Ca 低下に起因する QT 延長が 5.8% にみられ、この場合には Ca の補正、シナカルセトの減量あるいは投与中止が原則である¹²⁾。AST、ALT が上昇する頻度は 1% 未満¹²⁾ とまれであり、自験例のような著しい上昇を認めた症例の報告はみられていない。

薬物性肝障害は、薬物またはその代謝産物により、直接あるいはアレルギー機構、まれな代謝経路を介して、肝細胞、胆管上皮細胞あるいは肝内血管が傷害される¹³⁾。薬物性肝障害の発症機構による分類は、アセトアミノフェンやパラコートなどのように、肝毒性が全ての人に発現する、薬物自体による障害である中毒性肝障害と、薬物に対する生体反応が特殊であるために発症する特異体質性肝障害などがある。抗生剤投与に伴うアレルギー性肝障害も後者に属し、薬物性肝障害の多くは、薬物に対する生体反応が特殊であるため発症する。これらは特定の人のみに生じ、肝毒性を予測することは困難である。自験例もこのカテゴリーに分類されることが考えられる。

薬物性肝機能障害の診断基準は、現在 DDW-J 2004

表 2 DDW-J 2004 薬物性肝障害ワークショップのスコアリング

	肝細胞障害型		胆汁うっ滞または混合型		スコア	自験例
1. 発症までの期間	初回投与	再投与	初回投与	再投与		
a. 投与中の発症の場合						
投与開始からの日数	5～90 日	1～15 日	5～90 日	1～15 日	+2	
	<5 日, >90 日	>15 日	<5 日, >90 日	>90 日	+1	+1
b. 投与中止後の発症の場合						
投与中止後の日数	15 日以内	15 日以内	30 日以内	30 日以内	+1	
	>15 日	>15 日	>30 日	>30 日	0	
2. 経過	ALT のピーク値と正常上限との差		ALT のピーク値と正常上限との差			
投与中止後のデータ	8 日以内に 50%以上の減少		(該当なし)		+3	+3
	30 日以内に 50%以上の減少		180 日以内に 50%以上の減少		+2	
	(該当なし)		180 日以内に 50%未満の減少		+1	
	不明または 30 日以内に 50%未満の減少		不変, 上昇, 不明		0	
	30 日後も 50%未満の減少か再上昇		(該当なし)		-2	
投与続行および不明 0						
3. 危険因子	飲酒あり		飲酒または妊娠あり		+1	+1
	飲酒なし		飲酒, 妊娠なし		0	
4. 薬物以外の原因の有無		カテゴリー 1, 2 がすべて除外			+2	
		カテゴリー 1 で 6 項目すべて除外			+1	
		カテゴリー 1 で 4 つか 5 つが除外			0	0
		カテゴリー 1 の除外が 3 つ以下			-2	
		薬物以外の原因が濃厚			-3	
5. 過去の肝障害の報告						
過去の報告あり, もしくは添付文書に記載あり					+1	+1
なし					0	
6. 好酸球増多 (6%以上)						
あり					+1	+1
なし					0	
7. DLST						
陽性					+2	
疑陽性					+1	
陰性および未施行					0	0
8. 偶然的再投与が行われたときの反応						
単独再投与	ALT 倍増		ALP (T. Bil) 倍増		+3	
初回肝障害時の併用薬と共に再投与	ALT 倍増		ALP (T. Bil) 倍増		+1	
初回肝障害時と同じ条件で再投与	ALT 増加するも正常域		ALP (T. Bil) 増加するも正常域		-2	
偶然的再投与なし, または判断不能					0	0
総スコア						+7

・ カテゴリー 1: HAV, HBV, HCV, 胆道疾患 (US), アルコール, ショック肝

・ カテゴリー 2: CMV, EBV

・ ウイルスは IgM HA 抗体, HBs-抗原, HCV 抗体, IgM CMV 抗体, IgM EV VCA 抗体で判断する

・ 判定基準: 総スコア 2 点以下: 可能性低い

3, 4 点: 可能性あり

5 点以上: 可能性高い

・ この基準で扱う薬物性肝障害は肝細胞障害型, 胆汁うっ滞型もしくは混合型の肝障害であり, ALT が正常上限の 2 倍, もしくは ALP が正常上限を超える症例と定義する。

・ ALT および ALP 値から次のタイプ分類を行い, これに基づきスコアリングする。

肝細胞障害型 ALT > 2N と ALP ≤ N または ALT 比/ALP 比 ≥ 5

胆汁うっ滞型 ALT ≤ N と ALP > 2N または ALT 比/ALP 比 ≤ 2

混合型 ALT > 2N と ALP > N かつ 2 < ALT 比/ALP 比 < 5

N: 正常上限, ALT 比 = ALT 値/N, ALP 比 = ALP 値/N

図 2 肝逸脱酵素, ALP の変動

薬物性肝障害ワークショップのスコアリング¹⁾が用いられている。これによると、ALT と ALP の値より、肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型の 3 タイプに分類し、これに基づきスコアリングすることとなっている。スコアリングの項目は、1：発症までの期間、2：投与中止後の経過、3：危険因子、4：薬物以外の原因の有無、5：過去の肝障害の報告、6：好酸球増多（6%以上）、7：DLST（リンパ球刺激試験）、8：偶然の投与が行われたときの反応の 8 項目でスコアリングを行い、5 点以上が薬物性肝障害の可能性が高いとされている。

堀池ら¹⁴⁾の薬物性肝障害の全国集計によると、1,674 例の薬物性肝障害において、肝細胞障害型 59%、胆汁うっ滞型 21%、混合型 20%であった。症状は全体の 66.4%にみられ、倦怠感が 36%と最も多く、そのほかには黄疸、食欲不振、発熱、掻痒感などがみられた。好酸球増多（6%以上）を認めた例は 26%で、72%は増多を認めていない。原因薬剤は抗生物質が 15.2%と最も多く、次いで、精神科・神経科用薬、解熱・鎮痛・抗炎症薬の順となっている。また、彼らの報告で、被疑薬中止は 98%に行われており、治療は薬剤中止のみでほぼ治癒している。その他の治療としては SNMC 投与が最も多く、UDCA、ステロイド投与が行われている。予後は治癒が 87.1%で肝機能異常の持続が 8.4%、肝移植が 0.4%としており、原疾患によるものも含め 3.4%の死亡例が認められたとしている。

本症例では、もともと胆道系酵素の上昇に付随して、中等度の肝機能障害を伴っていたが、経過観察中に著しい肝逸脱酵素の上昇をみたことより、肝細胞の壊死を伴ったものと考えられる。肝生検は行われておら

ず、詳細な病理学的検討は行われていないため、発症機序は不明である。肝障害の鑑別はウイルス性肝炎や自己免疫性肝炎の除外が必要となるが、自験例では HAV や HBV、HCV などのウイルス抗体や抗核抗体が陰性であることから、これらの除外は比較的容易であった。問題はアルコール性肝障害との鑑別である。本症例でもアルコール性肝障害の急性増悪の否定は困難であるが、シナカルセトにおける DDW-J 2004 のスコアリングで、薬物性肝障害の可能性がきわめて高いこと、アルコール摂取は続けていたものの、シナカルセトの投与中止後、肝逸脱酵素の速やかな低下が認められたことから、アルコール性肝障害というよりはシナカルセトによる薬物性肝障害のほうがなじむものと考えられる。

シナカルセトにおける肝機能障害の副作用はまれとはいえ、本剤が肝代謝であることを鑑みると、本症例のような著しい肝逸脱酵素の上昇は起こり得ると考えられる。特に自験例は投与前より長期にわたるアルコール摂取歴があり、アルコールによる中等度の肝機能障害を、もともと有していたため、このような患者でのシナカルセト投与は極力控えるべきであろう。幸い、投与中止と肝底護剤の投与のみで、正常に復したが、肝機能障害をみたときにはただちに投与を中止すべきであると考ええる。

以上より、シナカルセト投与による薬物性肝機能障害の合併はまれではあるものの、肝機能の経時的追跡は必須であり、特に本例のように、投与前より肝機能障害のある患者でのシナカルセトの使用は極力控えるか、あるいは、減量などを考慮し、慎重な投与を行う必要があると考える。また、経過観察中に肝機能障害を認めたときはシナカルセトの投与を直ちに中止し、

慎重な経過観察が必須であることが示唆された。

結 語

シナカルセト投与直後に、肝逸脱酵素の著明な上昇をきたした維持透析患者症例を経験した。本例より鑑みると、投与前から、肝機能障害を有する症例でのシナカルセトの投与は、できるだけ控えることが望ましいと考えられた。また、投与経過中に肝機能障害を認めた場合には、直ちに減量もしくは投与を中止したうえで、肝逸脱酵素や胆道系酵素の推移、臨床所見や画像所見などを、慎重に経過観察を行うことが必須である。

文献

- 1) 滝川 一, 恩地森一, 高森頼雪: DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案. 肝臓 46 : 85-90, 2005
- 2) Moe SM, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G : Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) : Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 69 : 1945-1953, 2006
- 3) Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K : Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 168 : 397-403, 2008
- 4) Nishizawa Y, Shoji T, Kawagishi T, Morii H : Atherosclerosis in uremia : possible roles of hyperparathyroidism and intermediate density lipoprotein accumulation. *Kidney Int* 62(Suppl) : S90-92, 1997
- 5) Bricker NS : On the pathogenesis of the uremic state. An expression of the trade-off hypothesis. *N Engl J Med* 286 : 1093-1099, 1972
- 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 : 1435-1455, 2006
- 7) Nemeth EF, Heaton WH, Miller M, Fox J, Balandrin MF, Van Wagenen BC, Colloton M, Karbon W, Scherrer J, Shatzen E, Rishton G, Scully S, Qi M, Harris R, Lacey D, Martin D : Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *J Pharmacol Exp Ther* 308 : 627-635, 2004
- 8) Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles LD, Goodman WG, Block GA, Drüeke TB, Cunningham J, Sherrard DJ, McCarty LC, Olson KA, Turner SA, Martin KJ : Achieving NKF-K/DOKITM bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 67 : 760-771, 2005
- 9) Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM : Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 68 : 1793-1800, 2005
- 10) Colloton M, Shatzen E, Miller G, Stehman-Breen C, Wada M, Lacey D, Martin D : Cinacalcet HCl attenuates parathyroid hyperplasia in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 67 : 467-476, 2005
- 11) Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, Uchida E, Tsukamoto Y, Iwasaki M, Koshikawa S : KRN 1493 study group : Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favorable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 23 : 328-335, 2008
- 12) 医療用医薬品添付文書集 : 238-241, 協和発酵キリン, 2009
- 13) 恩地森一：薬物性肝障害. 第9版内科学(杉本恒明, 矢崎義雄 編), p976-979, 朝倉書店, 東京, 2007
- 14) 堀池典生, 村田洋介, 滝川 一, 福井 博, 恩地森一：薬物性肝障害の実態—全国集計—薬物性肝障害の実態(恩地森一 編), p1-10, 中外医学社, 東京, 2008