

---

# シナカルセトによる遅発性食欲不振に対する 六君子湯の有用性についての検討

藤枝信夫、田口久人<sup>\*</sup>、柳原末子<sup>\*</sup>、佐藤英利子<sup>\*</sup>、飯塚志保子<sup>\*</sup>、  
加藤咲子<sup>\*</sup>、三浦文敬<sup>\*</sup>、木暮奈緒子<sup>\*</sup>、佐々木茂子<sup>\*</sup>  
医療法人清風会 清和病院 泌尿器科、同 透析室<sup>\*</sup>

## Rikkunshito suppresses Cinacalcet-induced delayed-Aonrexia in Patients with Secondary Hyperparathyroidism undergoing hemodialysis

Nobuo Fujieda, Hisato Taguchi<sup>\*</sup>, Matuko Yanagihara<sup>\*</sup>, Eriko Satoh<sup>\*</sup>, Shihoko Iizuka<sup>\*</sup>,  
Sakiko Katoh<sup>\*</sup>, Huminori Miura<sup>\*</sup>, Naoko Kigure<sup>\*</sup>, Shigeko Sasaki<sup>\*</sup>

Seifukai Seiwa Hospital

### <緒言>

我々は、第12回秋田腎不全研究会で、シナカルセト塩酸塩の使用経験を報告し、その有用性ととも、問題点として遅発性食欲不振のため休薬せざるを得なかった症例がある事を報告した。

シナカルセト塩酸塩の主な副作用としての消化器症状は多数報告されている<sup>1) 2)</sup>。その対策として、内服のタイミングの工夫や、制吐剤、胃酸分泌抑制薬、胃粘膜保護薬等の投与が推奨されている<sup>3)</sup>が、我々の経験では、それらは遅発性食欲不振の予防には有効ではなかった。

一方、最近、化学療法（特にCDDPを含む）施行中の患者に生じる食欲不振に対し、六君子湯の予防投与の有効性が報告されている<sup>4)</sup>。

そこで我々はシナカルセト塩酸塩が原因と思われる遅発性食欲不振を予防するために、六君子湯を投与し、その効果を評価したので報告する。

### <対象と方法>

対象は、2008年4月から2009年10月までの間に、当院で二次性副甲状腺機能亢進症と診断し、シナカルセト塩酸塩を投与した症例のうち、1カ月以上継続して内服し得た透析患者18症例（64.8 ± 7.9歳）。

対象を、六君子湯の内服（1日7.5g、1日3分服、食前）の有無により、六君子湯（-）群と（+）群とに分け、アンケート方式で、食事の摂取量の変化を、シナカルセト塩酸塩開始時、1カ月後（六君子湯開始時）、3カ月後、6カ月後に、聞き取り調査を行った。

1食を0～10点でポイント化し、1日3食で30点、1週間調査し、210点満点として（以降、「食

事摂取スコア」と呼ぶ)、比較検討した。統計学的解析には SPSS を用いた。開始時との比較には Student's paired - t test を、(-)群と(+)群の群間の比較には Mann - Whiteny' s U test を用い、 $P < 0.05$  の場合を、有意差ありとみなした。数値の表記は、平均値±標準偏差とした。

## <結果>

### 1. 対象患者の背景 (表 1)

対象患者 16 例の内訳は、六君子湯 (-) 群 8 例、(+) 群 8 例。

各群の平均年齢は、(-) 群が  $64.1 \pm 9.2$  歳に対し、(+) 群は  $65.5 \pm 5.5$  歳。男女比は、(-) 群が 4 : 4 に対し、(+) 群は 3 : 5。平均透析期間は、(-) 群が、 $12.6 \pm 5.2$  年に対し、(+) 群は  $13.6 \pm 4.1$  年。治療前の intact-PTH の平均値は、(-) 群が、 $412.4 \pm 127.9$  (pg/ml) に対し、(+) 群は  $312.9 \pm 86.1$  (pg/ml) で、いずれの値にも明らかな偏りは認めなかった。なお、シナカルセト塩酸塩の内服量は全例とも 25 (mg/day) で、経過観察中の増減はなかった。

表 1：両群のプロフィール

	六君子湯(-)群 (n=8)	六君子湯(+) (n=8)
年齢(Y)	$64.1 \pm 9.2$	$65.5 \pm 5.5$
男女比	4 : 4	3 : 5
透析期間(Y)	$12.6 \pm 5.2$	$13.6 \pm 4.1$
i-PTH (pg/ml)	$412.4 \pm 127.9$	$312.9 \pm 86.1$
シナカルセト 内服量(mg/day)	25	25

### 2. 食事摂取スコアの推移

#### 2-1 六君子湯 (-) 群 (図 1)

六君子湯 (-) 群、すなわち、シナカルセト塩酸塩のみの内服を継続した群の食事摂取スコアの経時的変化を示した。前値は、 $196.0 \pm 13.6$  だったが、これと 1 カ月、3 カ月、6 カ月の値とを各々比較した。1 カ月は  $195.6 \pm 12.8$  で、有意差を認めなかったが、3 カ月は  $149.8 \pm 42.8$ 、6 カ月は  $147.4 \pm 40.4$  で、いずれも前値と比較して、有意に低下していた。この低下が、遅発性食欲不振に当たると判断した。

#### 2-2 六君子湯 (+) 群 (図 2)

図 2 に、1 カ月目から六君子湯の内服を開始した (+) 群の食事摂取スコアの経時的変化を示した。前値は、 $189.7 \pm 11.7$  です。1 カ月は  $185.1 \pm 15.5$ 、3 カ月は  $184.1 \pm 14.6$ 、6 カ月は  $186.4 \pm 13.2$  で、いずれも、前値と比較して有意差を認めなかった。こちらの群では、(-) 群のような遅発性食欲不振による低下は認めなかった。

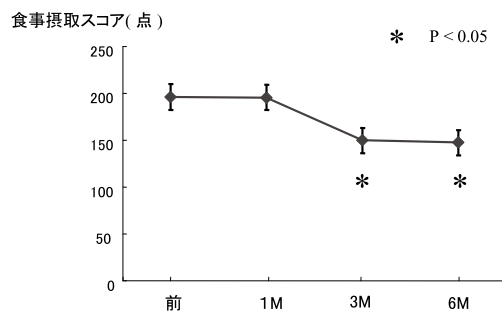


図 1：食事摂取スコアの推移 六君子湯(-)群

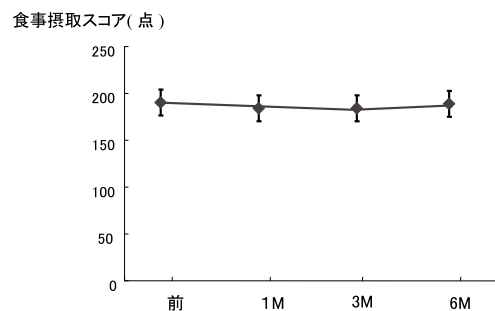


図 2：食事摂取スコアの推移 六君子湯(+群)

### 3 二群間の比較 (表 2)

二群間の比較では、前値、1 カ月、3 カ月の値には、有意差を認めなかったが、6 カ月では (+) 群の  $186.4 \pm 13.2$  に対し、(-) 群は  $147.4 \pm 40.4$  で、有意に低下していた。

以上の結果より、シナカルセト塩酸塩が原因と思われる遅発性食欲不振は、六君子湯の投与で予防可能と判断した。

表 2：二群間の比較

	(-)群	(+)群	p
開始時	$196.0 \pm 13.6$	$189.7 \pm 11.7$	$p = 0.577$ (NS)
1 M	$195.6 \pm 12.8$	$185.1 \pm 15.5$	$p = 0.344$ (NS)
3 M	$149.8 \pm 42.8$	$184.1 \pm 14.6$	$p = 0.095$ (NS)
6 M	$147.4 \pm 40.4$	$186.4 \pm 13.2$	$p = 0.036$ ( $p < 0.05$ )

### <考察>

シナカルセト塩酸塩の主な副作用として、消化器症状は多数報告されている<sup>1)2)</sup>。しかし、その発現機序は、いまだ明確にはされていない。

シナカルセト塩酸塩の消化器症状は、発現時期によって、早期、中期、後期に分けられる。(表 3) このうち我々が問題視しているのは、投与開始後 1 カ月は特に問題なくシナカルセト塩酸塩を内服していたにもかかわらず、3～6 カ月経過してから出現する、原因不明の食欲不振である。

早期、中期に認める消化器症状の対策としては、内服のタイミングの工夫(透析後の食後に変更する等)や、制吐剤、胃酸分泌抑制薬、胃粘膜保護薬等の投与が推奨されており、その有効性が報告されている<sup>3)</sup>が、3～6 カ月経過してから出現する食欲不振に対しては、我々の経験では、H2 blocker や PPI を投与しても無効で、全例がシナカルセト塩酸塩の内服を中止せざるを得なかった。我々はこれを「遅発性食欲不振」と呼び、胃や十二指腸などの局所の原因以外にも、食欲中枢等での抑制作用の存在を疑った。

一方、最近、化学療法（特にCDDPを含む）施行中の患者に生じる食欲不振に対する六君子湯の予防投与の有効性が報告されており<sup>4)</sup>、我々はその作用に注目した。表4に、六君子湯の代表的な働きを挙げた。このうち、食欲亢進ホルモンの一種であるグレリンの分泌を促進する作用は、中枢性に働くため、シナカルセト塩酸塩による遅発性食欲不振も予防可能ではと考え、六君子湯の予防投与を試みた。

消化器症状発現の作用機序の詳細は解明されていないが、胃酸分泌性壁細胞やガストリン分泌細胞（G細胞）に存在するCaRを介した、シナカルセト塩酸塩による、胃酸分泌亢進作用や消化管の蠕動運動低下作用<sup>5)</sup>、さらには、胃酸分泌抑制作用のあるVIP（Vasoactive Intestinal Peptide）の低下作用や、中枢神経系における催吐作用に関わるSubstance Pの上昇作用<sup>6)7)</sup>などが想定されているが、今回の結果から、グレリンの関与もそのひとつと考えられる。

表3：シナカルセトの消化器症状

(1) 早期（内服直後～数日後）
(2) 中期（数日後～数週間後）：胃炎、胃潰瘍
(3) 後期（1ヶ月以降）：遅発性食欲不振

表4：六君子湯の作用

(1) 食道クリアランス改善（食道から胃噴門部） 逆流した胃酸を食道から胃内に押し戻す作用
(2) 胃貯留能改善（胃体部）
(3) 胃排出能改善（胃幽門部）
(4) グレリン分泌促進 中枢性に作用する食欲亢進ホルモン 陳皮由来の成分が作用している

### <結語>

シナカルセト塩酸塩が原因と思われる遅発性食欲不振を予防するために、六君子湯を投与し、良好な結果を得た。六君子湯の投与により、グレリン分泌が促進され、その結果、シナカルセト塩酸塩による遅発性食欲不振を予防し得たと推測する。

### 参 考 文 献

- 1) Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, et al: Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease Treatment goal with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 67: 760-771, 2005.
- 2) Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 350: 1516-1525, 2004.
- 3) Schaefer RM, Bover J, Dellanna F, et al: Efficacy of cinacalcet administered with the first meal after dialysis. *Clin Nephrol* 70: 126-134, 2008.

- 
- 4) Takeda H , Sadakane C , Hattori T , et al : Rikkunshito, an Herbal Medicine, Suppresses Cisplatin-Induced Anorexia in Rats Via 5-HT<sub>2</sub> Receptor Antagonism. *Gastroenterology* 134 : 2004-2013, 2008.
  - 5) Ceglia L , Harris SS , Rasumussen HM , et al : Activation of the calcium sensing receptor stimulates gastrin and gastric acid secretion in healthy patients. *Osteoporosis Int* 20 : 71-78, 2009.
  - 6) Diez JJ , Miguel JL , Codoceo R , et al : Effect of cinacalcet on gastrointestinal hormone release in patients with secondary hyperparathyroidism undergoing dialysis . *N.D.T* 23 : 1387-11395, 2008.
  - 7) Watson JW , Gonsalves SF , Fossa AA , et al : The anti-emetic effects of CP-99,994 in the ferret and the dog: role of the NK1 receptor. *Br J Pharmacol* 115 : 84-94, 1995.