
エテルカルセチドにて骨代謝マーカーの 改善を得た維持透析患者の一例

大谷 浩、後藤博之、多田光範、齋藤雅也
秋田厚生医療センター 腎臓内科

Improvement of bone metabolic marker using etelcalcetide in a hemodialysis patient

Hiroshi Ohtani, Hiroyuki Goto, Mitsunori Tada, Masaya Saito
Department of Nephrology and Internal Medicine, Akita Kousei Medical Center

<緒言>

慢性腎不全患者に併発する二次性副甲状腺機能亢進症は時に難治であり、これまで、しばしば副甲状腺摘除術などの観血的処置を必要とすることがあったが、2007年にカルシウム疑似作動薬であるシナカルセトの内服投与が可能となり、同観血的処置を必要とする症例は著しく減少した。しかしながら同薬剤の副作用により症例によっては、嘔気、食欲不振などの副作用が生じ服薬継続が困難となり、同症の治療に難渋することも経験する。

今回我々は、シナカルセトの内服にて嘔気症状が強く服薬継続困難な二次性副甲状腺機能亢進症症例に対し、静注のカルシウム疑似作動薬であるエテルカルセチドの投与へ切り替えたところ、消化器症状の出現なく投与を継続でき、骨代謝マーカーの改善を得た症例を経験したためここに報告する。

<症例>

患者：72歳、女性

主訴：特別な主訴はなし

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：1997年7月蛋白尿、血尿、腎機能低下にて当科初診し、慢性糸球体腎炎からの慢性腎不全として保存的に加療開始となった。しかしその後、徐々に腎機能は低下し、1999年7月腹膜透析を導入。外来にて同治療を継続していたが、腹膜透析歴が7年と長期となったため、2006年11月維持血液透析へ移行した。その後、intact PTHは徐々に上昇して来たため、2007年6月カルシトリアル0.5 μ g/日の投与を開始。しかしCa、Pの上昇に加え、intact PTHはさらに上昇し、2008年4月にはintact PTH 1310pg/mlまで上昇したためシナカルセト50mgの投与を開始した。2009年6月には大動脈弁狭窄症にて人工弁置換術施行。2013年8月腰椎圧迫骨折を発症している。そ

の後も、シナカルセトの投与を行っていたが、時々嘔気など出現し、内服は不規則であった。intact PTHの改善も思わしくなく、腹部症状を見ながら内服することとし、シナカルセトを75mgまで増量するも、嘔気、食欲不振症状が強くなり規則的な内服はさらに困難となった。2017年6月5日にはintact PTHは1560pg/mlまで上昇したため、6月30日よりエテルカルセチド5mg/透析毎の静脈内投与へ変更した。

現症：身長148cm、体重47kg、意識は清、体温36.3℃、血圧160/85mmHg、脈拍75/分、整、心肺雑音はなし（人工弁音あり）。

検査所見：末梢血白血球数は6,500/ μ lと上昇なく、赤血球481万/ μ l、Hb 12.9g/dl、MCV 85fl、血小板数は23.9万/ μ lと正常であった。生化学検査ではAST 11U/l、ALT 8U/lと正常、LDH 272IU/l、ALPは597IU/lと軽度増加、Total Bilirubinは0.3mg/dl、 γ -GTPは22IU/lと正常範囲であった。CKは44IU/lと正常、総蛋白、アルブミンはそれぞれ6.4g/dl、3.7g/dlと軽度低下、LDLコレステロールは141mg/dlと高値、BUNは47.6mg/dl、Crは7.33mg/dl、尿酸は7.2mg/dlと高値を示した。電解質はNa 142mEq/l、Kは5.6mEq/lと上昇、Cl 103mEq/l、Ca 9.4mg/dl、P 4.8mg/dl、Mg 2.4mg/dlであった。血清学検査では、CRP 0.14mg/dlと上昇なく、骨代謝マーカーの検索では、intact PTH 1890pg/ml、whole PTH 1020pg/mlと著しい高値を示し、カルシトニン_Rは0.5pg/ml以下と正常、骨吸収マーカーであるTRACP-5bは1220mU/dl以上（正常値120~420mU/dl）と著しい高値を示し、また骨形成マーカーであるオステオカルシンは、598ng/ml（正常値7.8~54.8ng/ml）、骨型ALPは、42.7 μ g/l（正常値13~22.6 μ g/l）と上昇を認めた。頸部エコーでは、右甲状腺内に43×33×27mmの結節を認める以外、明らかな副甲状腺は描出されないため、異所性副甲状腺の存在を疑い、99mTc-MIBIシンチを施行するも、明らかな異常集積は認めなかった（図1）。

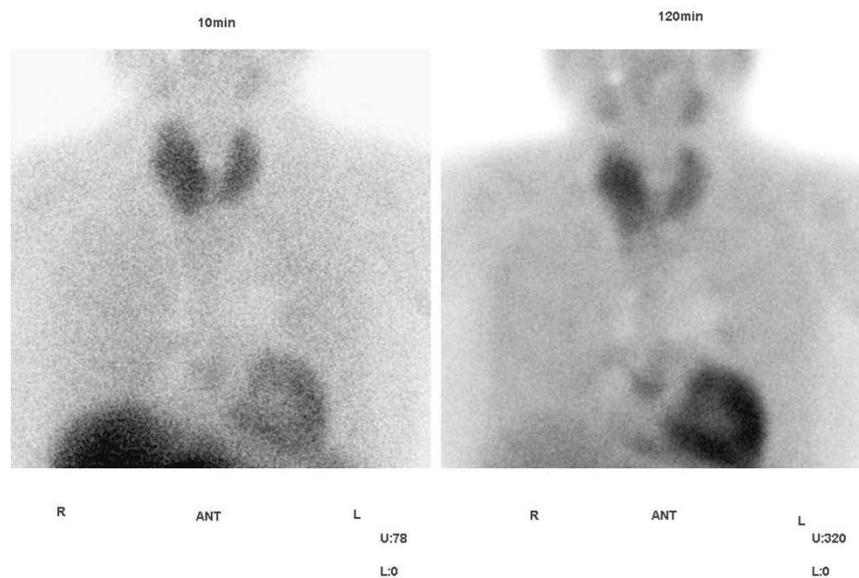


図1 99mTc-MIBIシンチ
99mTc-MIBIシンチにて異所性副甲状腺を示唆する異常集積は認めない。

右甲状腺内の結節が副甲状腺である可能性もあり、MRIを施行するも、同結節はT2強調像にて高信号を呈さず、副甲状腺とは考えにくいと思われた。一方、甲状腺左葉背側部に5mm大のT2高信号、T1等信号の2個の小結節を認め副甲状腺と考えられた(図2)。



図2 副甲状腺MRI(T2 強調像)

甲状腺左葉背側に5mm大のT2強調像にて高信号の結節を認める(矢印)。図には示していないが、同結節はT1強調像では等信号を示す。

その後の臨床経過：図3に臨床経過を示す。シナカルセトの投与を継続していたが、消化器症状にて内服不規則であり、intact PTHも漸増傾向であった。2017年6月30日にエテルカルセチド5mg/透析毎の投与を開始したところ、血清Ca、P値は徐々に低下、8月9日には補正Ca値は8.5mg/dlまで低下したため、アルファカルシドール[®]の投与を開始し血清Ca値のコントロールを行った。intact PTHは、1890pg/mlまで上昇していたが、エテルカルセチド投与後、著明に低下し、投与開始約3か月後には551pg/mlまで低下した。骨吸収マーカーであるTRACP-5bはエテルカルセチド投与時の1220mU/dlから徐々に低下し、11月8日には560mU/dlまで低下した。一方骨形成マーカーである骨型ALPはエテルカルセチド投与時42.7 μ g/lであったが、1か月後に一旦55.5 μ g/lへ増加し、その後漸減、11月8日には21.4 μ g/lまで低下した。尚、エテルカルセチドへの変更後、嘔気、食欲不振などの消化器症状の訴えは全く認められなかった。

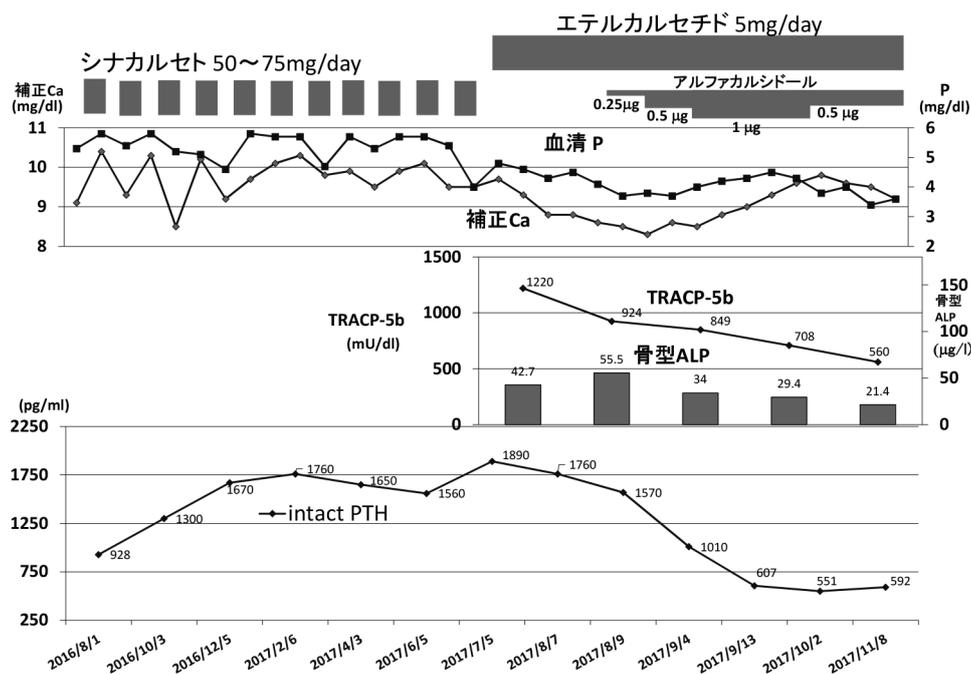


図3 臨床経過

図4に脊椎の骨密度測定結果を示す。エテルカルセチド投与前は骨密度0.494g/cm²、YAM 49%であったが、投与4か月後は骨密度0.513g/cm²、YAM 51%と骨密度において3.8%の改善を認めた。

図5に大腿骨の骨密度測定の結果を示す。エテルカルセチド投与前骨密度0.395g/cm²、YAM 50%であったが、投与4か月後は骨密度0.420g/cm²、YAM 53%と骨密度において6.3%の改善を認めた。

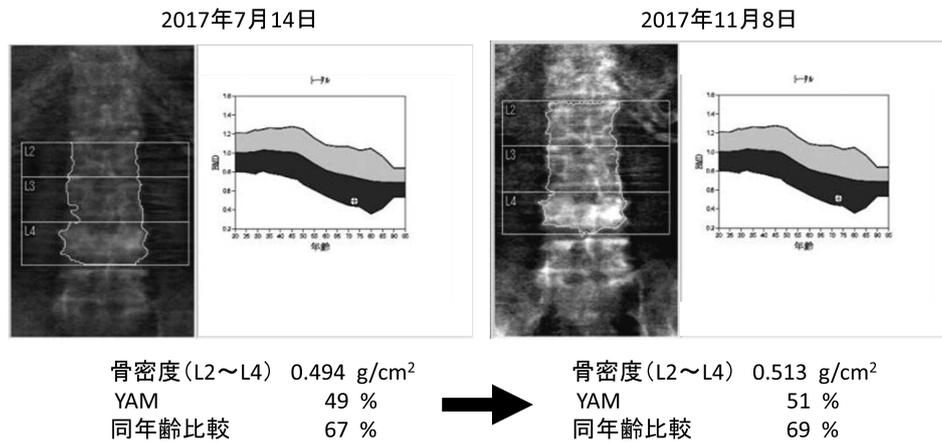


図4 脊椎における骨密度変化

脊椎における骨密度変化。エテルカルセチド投与時（左）の骨密度は0.494g/cm²、YAM49%。
投与約4か月後（右）の骨密度は0.513g/cm²、YAM51%。

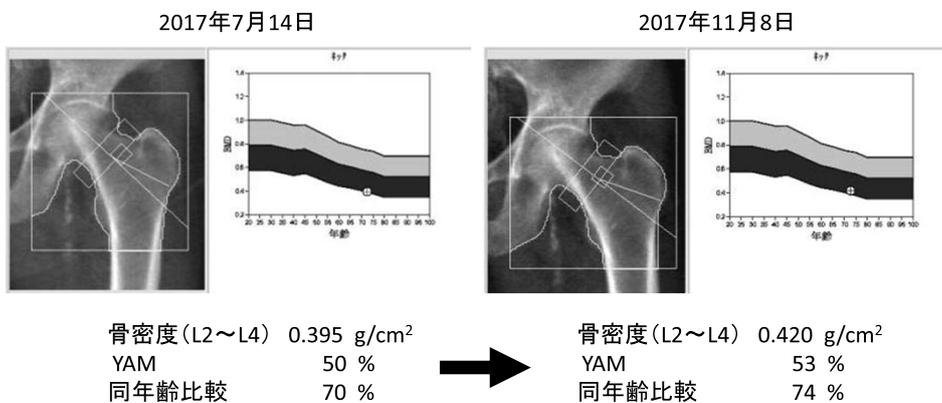


図5 大腿骨における骨密度変化

大腿骨における骨密度変化。エテルカルセチド投与時（左）の骨密度は0.395g/cm²、YAM50%。
投与約4か月後（右）の骨密度は0.420g/cm²、YAM53%。

<考察>

2007年にシナカルセトが慢性腎不全による二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬として使用可能となって以来、難治性の副甲状腺機能亢進症症例においてもコントロール可能となる症例が増え、副甲状腺摘除術やエタノール注入療法を必要とする症例は激減した。

一方、シナカルセトによる副作用である嘔気、食欲不振などの消化器症状が出現する症例も少なく存在する。我々も本症例において、副甲状腺機能亢進症に対し、当初、アルファカルシドール

ルを投与していた。しかし血清Ca、P値の上昇にて思うように増量できず、シナカルセトの投与を開始したが、同剤による消化器症状が強く、規則的な内服は困難であった。福本らは、シナカルセトによる消化器症状の原因として、シナカルセトが、Auerubach神経叢に存在するカルシウム受容体にも作用し、消化管の蠕動運動を抑制していることを示した¹⁾。彼らは、シナカルセトの投与を胃内容物の少ない眠前へ変更や、消化管運動を促進させる5HT₄製剤やアセチルコリン分泌促進剤の併用を勧めている。本症例においても、服用時間の変更や制吐剤などの投与を試みたが、シナカルセトの継続投与は困難であった。しかし2017年2月にエテルカルセチドの投与が可能となり、本症例にも6月30日より投与開始したところ消化器症状はまったく生じず、エテルカルセチドの静注を定期的に施行することが可能であった。Blockらは二次性副甲状腺機能亢進症を持つ維持透析患者において、シナカルセトとエテルカルセチドの効果、副作用の発現を比較しているが、消化器症状の発現に関して、悪心はシナカルセト22%、エテルカルセチド18%、嘔吐は両群とも13%と有意差はなかったと報告している²⁾。これまで、どのような症例において消化器症状が発現しやすいのかの報告はなく、今後の検討課題ではあるが、シナカルセトにて消化器症状が出現した症例に対しエテルカルセチドへの変更にて消化器症状が出現しない例も存在することは確かであり、消化器症状出現例ではエテルカルセチドへの変更も検討する価値があるものと考えられる。

また、骨代謝マーカーの変化に関して、本症例では、エテルカルセチド投与後、補正Ca、Pは速やかに低下し、intact PTH、TRACP-5bも漸減した。Blockらはシナカルセトとエテルカルセチドの比較においてintact PTHの低下はエテルカルセチドにおいて有意に強く低下したと報告しており²⁾、また今回の症例では、さらにエテルカルセチド投与にて嘔気、嘔吐などの副作用も認めず、確実に静注投与を行えたことが、骨吸収マーカーの速やかな低下につながったものと考えられる。しかしながら、図3に示すようにエテルカルセチドへの切り替え4か月後において、TRACP-5b、intact-PTHは低下しつつあるもののまだ高値であり、今後エテルカルセチドの漸増も検討する必要があると思われる。

骨密度の評価に関して、本症例では、椎体において3.8%、大腿骨において6.3%の改善を認めた。Tsurutaらはシナカルセトの投与1年間の観察にて大腿骨頸部骨密度の増加を報告している³⁾。またSharon⁴⁾、Cunningham⁵⁾はシナカルセトによる骨折リスクの低下を報告している。一方、エテルカルセチドに関しては、Xiaodongらが、二次性副甲状腺機能亢進症ラットにおいてエテルカルセチドが有意に皮質骨の多孔性を減少させ、骨強度の低下を抑えたと報告しているが⁶⁾、未だ実臨床における骨密度の変化、骨折に対する効果に関する報告はない。今回の症例ではエテルカルセチドの投与にて、わずかではあるが、骨密度の改善を示すことができた。今後、より長期にわたっての骨の変化を観察する必要があると考えられた。

<結語>

- ①シナカルセトからエテルカルセチドへの変更により嘔気などの消化器症状の出現なく継続投与が可能であった。
- ②エテルカルセチドの投与にてintact PTH、TRACP-5bの著明な低下を得、骨密度の改善を得た。

③シナカルセトにて嘔気などの消化器症状が出現し投与継続困難な症例では、エテルカルセチドへの変更も検討すべきと考えられた。

<参考文献>

- 1) 福本和生、野口智永、酉家佐吉子、他：シナカルセト塩酸塩の上部消化管合併症の機序、透析会誌 43：309-315、2010.
- 2) Block GA, Bushinsky DA, Cheng S et al. : Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial. JAMA 317: 156-164, 2017.
- 3) Tsuruta Y, Okano K, Kikuchi K et al. : Effects of cinacalcet on bone mineral density and bone markers in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Clin Exp Nephrol 17: 120-126, 2013.
- 4) Moe SM, Abdalla S, Chertow GM et al. : Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving hemodialysis: the EVOLVE trial. J Am Soc Nephrol 26: 1466-1475, 2015.
- 5) Cunningham J, Danese M, Olson K et al. : Effects of calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. Kidney Int 68: 1793-1800, 2005.
- 6) Li X, Yu L, Asuncion F et al. : Etelcalcetide (AMG 416), a peptide agonist of the calcium-sensing receptor, preserved cortical bone structure and bone strength in subtotal nephrectomized rats with established secondary hyperparathyroidism. Bone 105: 163-172, 2017.