

二次性副甲状腺機能亢進症に対する エテルカルセチドの長期的効果

医療法人清陽会 ながけクリニック

○ 長宅芳男 佐藤智士

医療法人清陽会 東岡山ながけクリニック

櫻本耕司 三宅よしえ

①

目的

Ca受容体作動薬の経口製剤であるシナカルセトの、透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症に対する有用性は、よく知られている。

平成29年2月から、静注製剤であるエテルカルセチドが、臨床使用できるようになり、我々も、短期間(15週間)ではあるが使用し、若干の知見を得て報告した。

今回は、エテルカルセチドを37週間の長期投与が可能であった症例の臨床的検討をおこない、新たな知見を得たので報告する。

②

対象・方法

- 二次性副甲状腺機能亢進症を有する血液透析患者 33例（男性 15例、女性 18例、年齢 60.6 ± 13.0 歳、透析歴 11.6 ± 6.2 年）を対象とした。当院の透析液Ca濃度は 3.0 mEq/L であった。
- シナカルセトを投与していたのは30例 : 100mg : 4例、75mg : 2例、50mg : 7例、37.5mg : 3例、25mg : 10例、12.5mg : 4例。
- シナカルセルトは全て中止し、エテルカルセチド 5mg（週3回）から投与開始。以後12週後まで2週間ごとに、補正Ca、P、intact PTH値を測定して、エテルカルセチド（0～15mg）、P吸着剤、マキサカルシトールを適宜増減した。12週後以降は、PTHは月1回（4～5週ごと）測定した。最後の観察は37週後になった。
- 統計学的な検討はt検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

③

ビタミンD製剤の使用状況 (n=33)

マキサカルシトールは 14例に投与し、すべて 2.5 μ g(週3回)の投与量であった。
アルファカルシドールは 1例のみ投与し、0.25 μ g/dayの投与量であった。

P吸着薬の使用状況 (n=33)

P吸着薬は37例に投与し、内訳は以下のとおりであった。

炭酸Ca	18例: 0.5~7.5g
ランタン	14例: 0.25~2.25g
クエン酸第二鉄	11例: 0.5~1.75g
スクロオキシ水酸化鉄	1例: 0.25g
ピキサロマー	2例: 1.5~3.75g

④

血清Ca値によるエテルカルセチド投与量の調節

エテルカルセチドは、容易に低Caを惹起したため、血清Ca 7.5mg/dl未満で投与中止すると混乱をきたすため、以下のような原則で調節した。

血清Ca 7.0～8.3mg/dl

血清P 6.0 mg/dl を超える時 炭酸Ca:開始/増量

血清P 5.0～6.0 mg/dl

case by case

Ca非含有P吸着薬:減量 + 炭酸Ca:開始/増量

マキサカルシトール開始/増量 + 炭酸Ca:開始/増量 など

血清P 5.0 mg/dl 未満

マキサカルシトール開始/増量

血清Ca 7.0 mg/dl 未満

エテルカルセチド中止

⑤

変更前の
シナカルセト
投与量

エテルカルセチド 37週後の投与量

変更前の シナカルセト 投与量	15mg	12.5mg	10mg	7.5mg	5mg	2.5mg	0	計
100 mg	2		1	1				4
75 mg	1					1		2
50 mg	1	1			3	1	1	7
37.5 mg			1	2				3
25 mg	1			2	4	2	1	10
12.5 mg					1	2	1	4
0							3	3
計	5	1	2	5	8	6	6	33 例

シナカルセトとエテルカルセチドの投与量は、必ずしも比例的な対応はせず多彩であった。

⑥

マキシカルシトール P吸着薬の変更状況

(0~12週)

変更あり 20例 (60.6%)

(n=33)

マキシカルシトール

開始 or 増量 9例

減量 or 中止 3例

炭酸Ca

開始 or 増量 14例

減量 or 中止 1例

非Ca含有P吸着薬

開始 or 増量 3例

減量 or 中止 14例

ランタン

開始 or 増量 0例

減量 or 中止 8例

クエン酸第二鉄

開始 or 増量 3例

減量 or 中止 6例

変更なし 13例 (39.4%)

(重複あり)



初めの12週間は、約60%の症例で、マキシカルシトールやP吸着薬を、血清Ca値を上昇させるような変更をおこなう必要があった。

⑦

マキシカルシトール P吸着薬の変更状況

(13~24週)

(n=33)

変更あり 13例 (39.4%)

マキシカルシトール	開始 or 増量	3例	減量 or 中止	10例
炭酸Ca	開始 or 増量	5例	減量 or 中止	0例
非Ca含有P吸着薬	開始 or 増量	0例	減量 or 中止	1例
ランタン	開始 or 増量	0例	減量 or 中止	0例
ケエン酸第二鉄	開始 or 増量	0例	減量 or 中止	1例

変更なし 20例 (60.6%)

(重複あり)



次の12週間は、マキシカルシトールの減量を必要とする症例が増加した。

⑧

マキシカルシトール P吸着薬の変更状況

(25～37週)

(n=33)

変更あり 10例 (39.4%)

マキシカルシトール	開始 or 増量	3例	減量 or 中止	9例
炭酸Ca	開始 or 増量	1例	減量 or 中止	1例
非Ca含有P吸着薬	開始 or 増量	3例	減量 or 中止	0例
ランタン	開始 or 増量	0例	減量 or 中止	0例
ケエン酸第二鉄	開始 or 増量	3例	減量 or 中止	0例

変更なし 20例 (60.6%)

(重複あり)

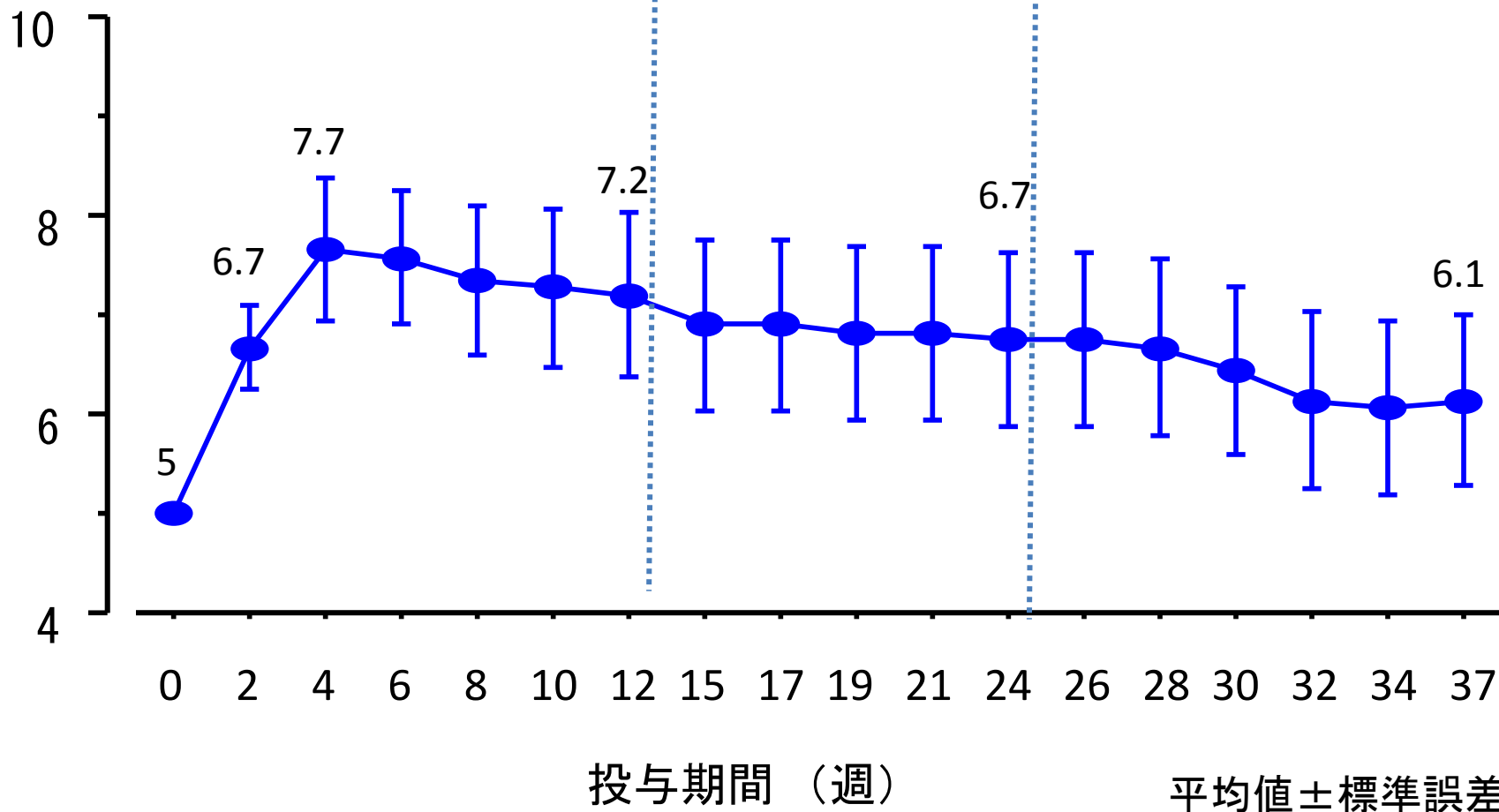


最後の13週間も、マキシカルシトールの減量を必要とする症例が増加した。

⑨ エテルカルセチドの平均投与量の推移 (n=33)



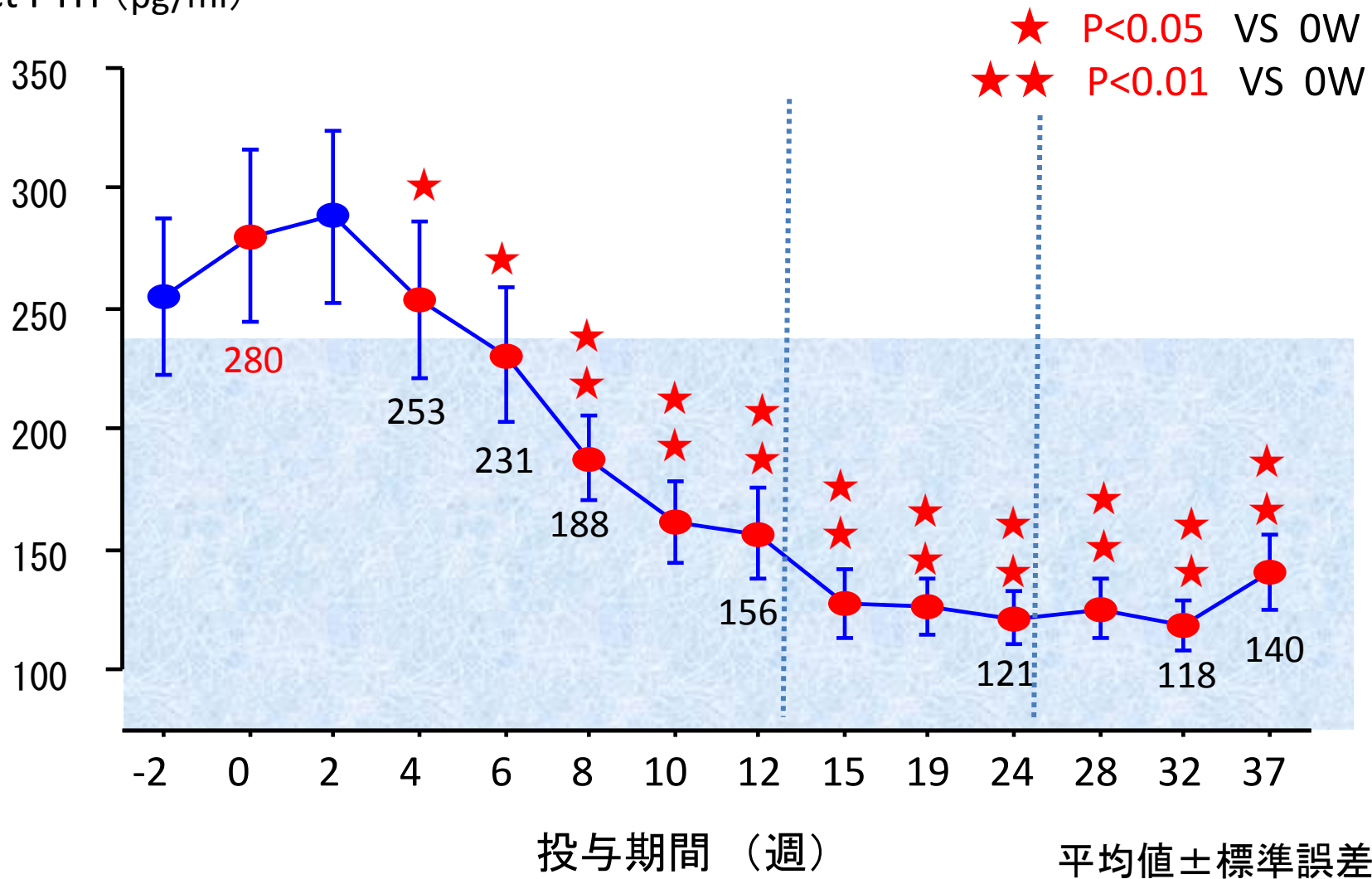
投与量 (mg : 3/W)



5mgからスタートして漸増したが、4~6週でピークに達し、その後、漸減していた。

Intact PTH 値の推移 (n=33)

Intact PTH (pg/ml)

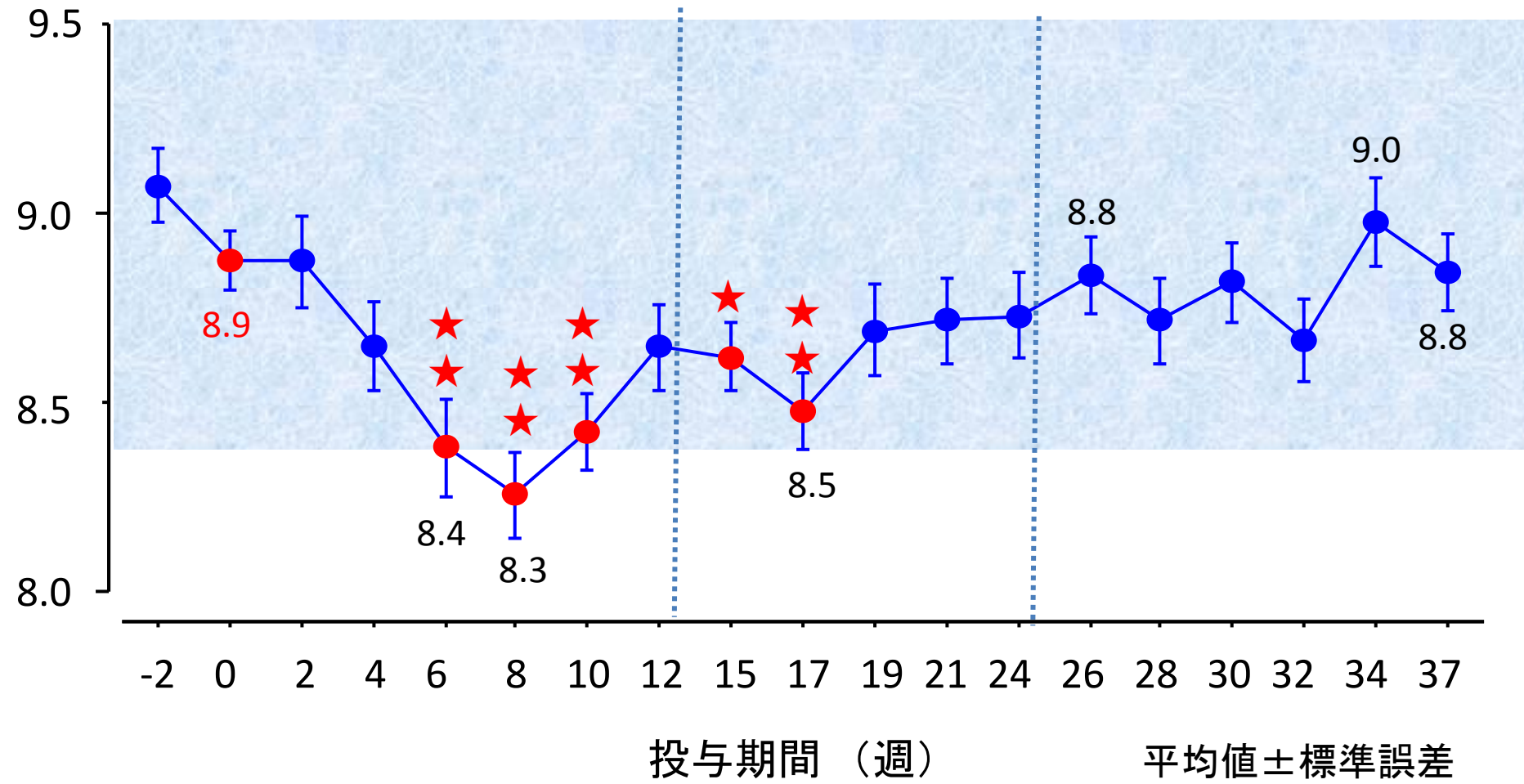


4週から有意に低下し、その後も低下を続けたが、15週以降は安定した。

補正Ca値の推移 (n=33)

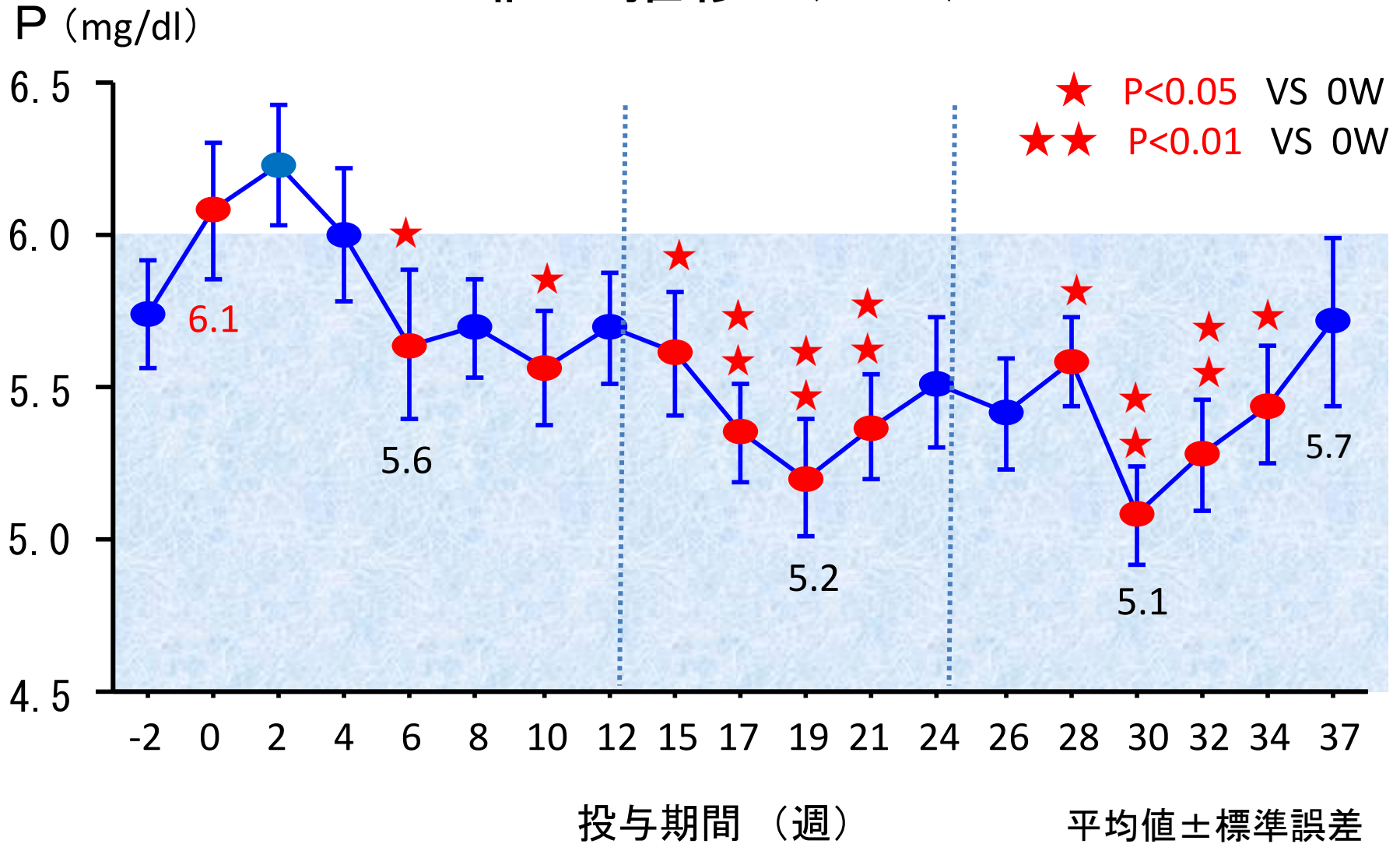
補正 Ca (mg/dl)

★ P<0.05 VS 0W
★★ P<0.01 VS 0W



6~17週までは低下したが、19週以降は回復した。

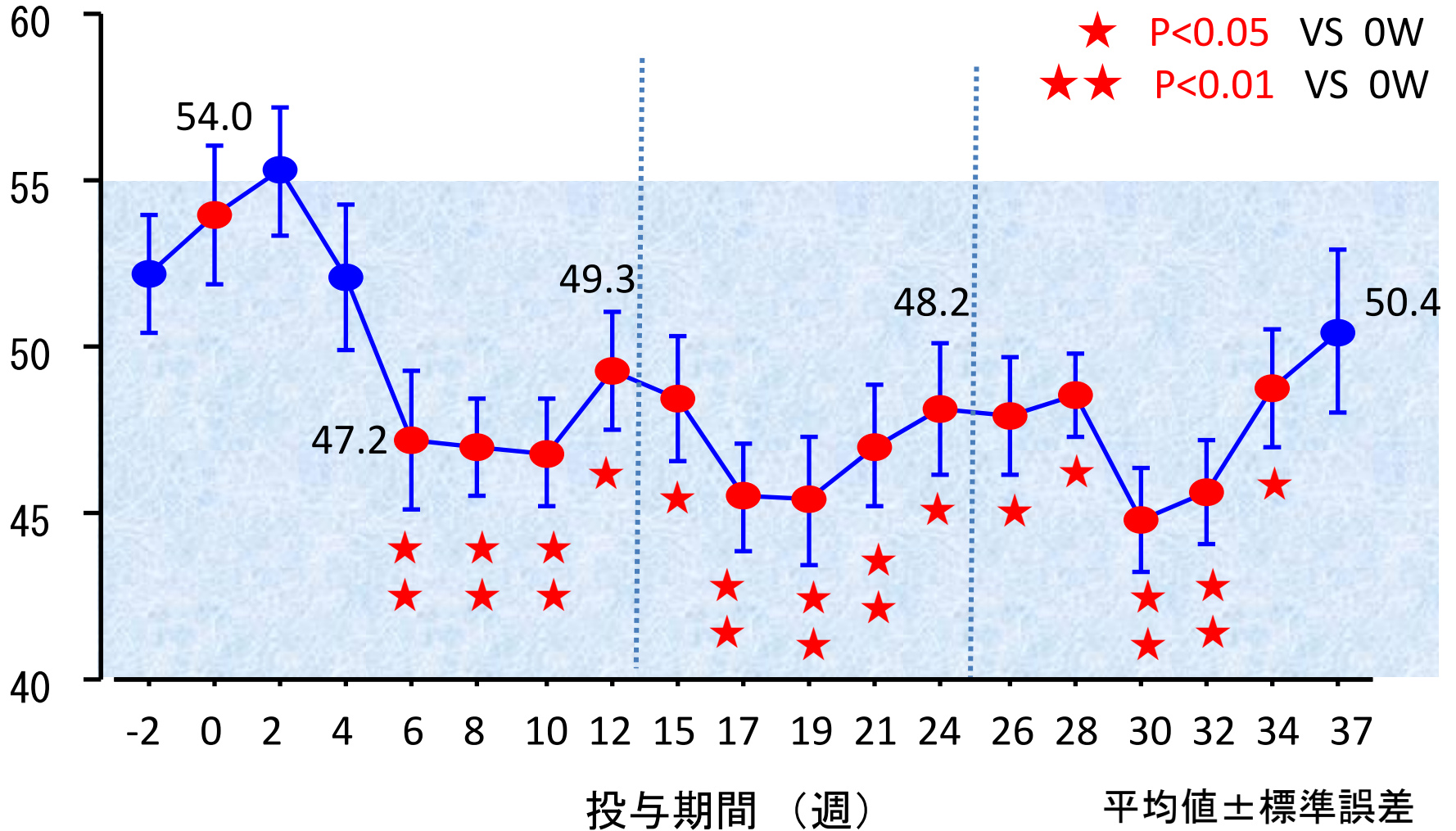
P 値の推移 (n=33)



当初はあまり変化を認めなかったが、15週以降に低下する傾向を認めた。

Ca × P 積の推移 (n=33)

Ca × P 積

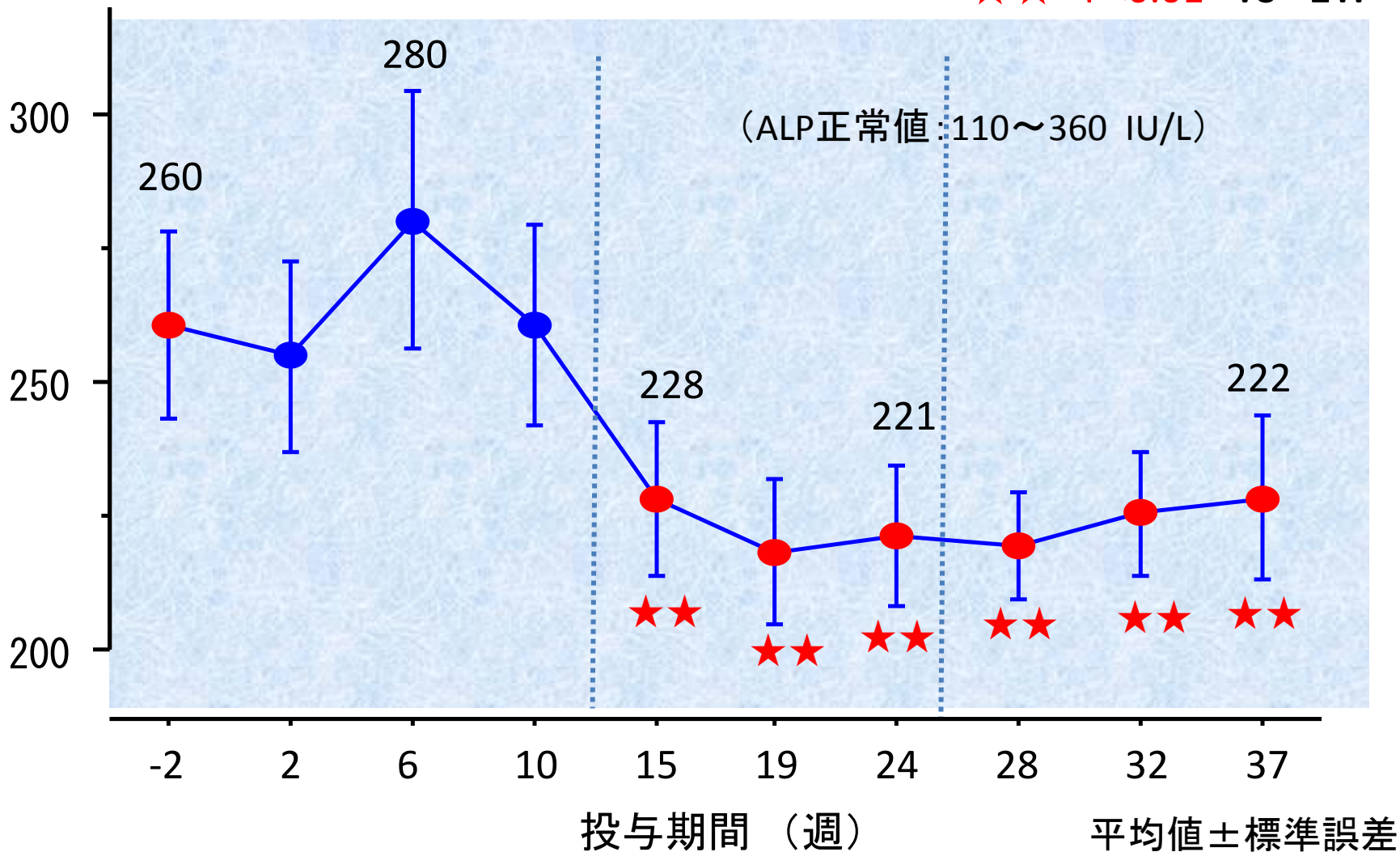


6週から有意に低下し、その後も、安定した低値を持続した。

ALP の推移 (n=33)

ALP (IU/L)

★★ P<0.01 VS -2W



15週から有意に低下し、その後も、安定した低値を持続した。

管理目標値の達成率の推移 (n=33)

管理目標値

Intact PTH	60~ 240 pg/ml
補正	8.4~10.0 mg/dl
P	3.5~ 6.0 mg/dl

以下の数字は管理目標
3項目全てを達成した
症例数を示している

期間(週)	-2	0	2	4	6	8	10	12	15	19	24	28	32	37
100mg (n= 4)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	1
75mg (n= 2)	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0
50mg (n= 7)	1	1	0	1	1	1	1	1	2	2	4	3	3	1
37.5mg (n= 3)	1	1	1	2	2	0	0	2	0	0	2	1	0	0
25mg (n=10)	6	6	4	3	3	2	4	5	2	1	5	2	7	6
12.5mg (n= 4)	1	0	2	2	1	1	0	0	0	1	1	1	2	3
0mg (n= 3)	0	0	1	1	0	0	0	0	2	0	1	0	1	3
合計 (n=33)	10	8	8	9	7	4	6	9	7	5	15	8	14	14

(例)

管理目標3項目を全て達成した症例数は、いったんは減少したが、
24週以降に、管理目標値を全て達成する症例数が増加した。

- エテルカルセチドは、PTH値を投与4週後から有意に低下させ、15週以降は安定な値を維持させた。骨回転を反映するALP値も、15週以降に有意に低下した。PTHとALPは、相関して変動するのが確認された。
- 投与初期に認められた低Ca血症は、19週以降は認めなくなった。反対にCa値が上昇しマキサカルシトールの減量や中止が必要になることが多かった。
- P値は15週以降に低下傾向を認めた。マキサカルシトールの減量や中止も、その一因と考えられる。それを総合的に関連づけると、投与初期にP値がほぼ不変であったのは、エテルカルセチドのP低下作用と、マキサカルシトールのP上昇作用が相殺されていた可能性がある。
- $Ca \times P$ 積は、6週～34週まで、有意に低下していた。したがって、エテルカルセチド投与により、マキサカルシトールや炭酸Caの増量が必要になるとしても、安全性には、ほぼ問題ないと考えられる。なお、 $Ca \times P$ 積の低下は、投与15週ぐらいまでの初期には低Caが、それ以降は低Pが、影響を与えていたと考えられた。

- エテルカルセチドは、12週以降に検査値が比較的安定するため、PTHの測定は、12週以降は、月に1回で問題ないと思われた。
- 管理目標3項目を全て達成した症例数は、エテルカルセチド投与初期には、いったん減少するが、24週以降になると、反対に増加した。**エテルカルセチドを長期投与するほど、管理目標値を達成しやすくなる**と考えられた。
- 以下の一連の機序が推察される。「**エテルカルセチド投与初期には、hungry boneの是正が始まるため低Ca血症が生じる。その時期はマキサカルシトールが必要である。Hungry boneの是正が完了すると、Ca値は正常値に復し、マキサカルシトールが不要となる。そのため、エテルカルセチドのP低下作用が現れてくる。**」
- 結果として、**エテルカルセチドの投与は、マキサカルシトールの投与と連動させて考慮すべきである。**それを基に、CaやPの検査値の変動をみながら、適正なP吸着薬を選択し、その投与量を調節する必要がある。したがって、エテルカルセチド、マキサカルシトール、P吸着薬の調節に精通することが望まれる。

結語

エテルカルセチドは二次性副甲状腺機能亢進症の治療に有用である。

しかし、エテルカルセチドは、投与初期に低Ca血症を惹起しやすく、その後はCa値は正常に復する傾向にある。その特徴を踏まえたうえで、エテルカルセチド投与と、マキサカルシトールやP吸着薬のきめ細かい調節をおこなえば、従来の治療法より、PTHやCa、Pの良好なコントロールが得ることができると考えられた。

日本透析医学会 COI 開示
筆頭発表者名： 長宅芳男



演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。