症例報告

エテルカルセチド過剰投与により低回転骨, 高カルシウム血症をきたした維持血液透析患者の3例

秦 美 沙 萬代 新太郎 森 崇 寧 太 田 潤
 吉 嶺 朝 陽 安 藤 史 顕 須佐 紘一郎 飯盛 聡一郎
 磯 部 清 志 内藤 省太郎 蘇 原 映 誠 頼 建 光
 岡 戸 丈 和 内 田 信 一
 東京医科歯科大学病院腎臓内科

キーワード：エテルカルセチド，カルシミメティクス，高カルシウム血症，血液透析

〈要旨〉

経口さらには静注投与可能なカルシミメティクスの登場によって慢性腎臓病に伴う二次性副甲状腺機能低下症の治療戦略は近年劇的に変化した。カルシウム (Ca)，リン，副甲状腺ホルモン (PTH) の指標範囲値達成率の向上や副甲状腺摘出術の回避という恩恵は極めて大きい。しかしながらわれわれは最近，エテルカルセチドの過剰投与によって高 Ca 血症を呈した維持血液透析患者の3例を経験した。症例はおおの38歳男性，62歳男性，66歳女性で，いずれも intact PTH ≤ 21 pg/mL と低回転骨が先行する中，経口ないし静注活性型ビタミン D 製剤の中止後にも血清補正 Ca 濃度が上昇を続け 12 mg/dL を超えた。低回転骨下のエテルカルセチド投与が無形成骨様の病態を惹起し Ca 緩衝系が破綻したことで高 Ca 血症をきたしたと考えられた。エテルカルセチドは腎疾患特有の骨病態を理解した上で適正使用されることが望まれ，注意喚起を兼ね報告する。

Three hemodialysis patients in which hypercalcemia was induced by the inappropriate use of etelcalcetide under low bone turnover

Misa Hata, Shintaro Mandai, Takayasu Mori, Jun Ota, Tomoharu Yoshimine, Fumiaki Ando, Koichiro Susa, Soichiro Iimori, Kiyoshi Isobe, Shotaro Naito, Eisei Sohara, Tatemitsu Rai, Tomokazu Okado, Shinichi Uchida
 Department of Nephrology, Tokyo Medical and Dental University

Keywords: etelcalcetide, calcimimetics, hypercalcemia, hemodialysis

〈Abstract〉

Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is a major problem in chronic kidney disease (CKD), as it is associated with greater bone turnover and increased risks of fractures and cardiovascular mortality. The clinical use of calcimimetics, which improve the sensitivity of the calcium-sensing receptor, has markedly facilitated the treatment of SHPT. However, here we report three hemodialysis-dependent cases of hypercalcemia caused by the inappropriate use of the second-generation calcimimetic etelcalcetide under low bone turnover. The serum calcium levels of a 38-year-old male, 62-year-old male, and 66-year-old female continued to increase to >12 mg/dL in the presence of low serum intact parathyroid hormone levels (≤ 21 pg/mL), even after the discontinuation of oral or intravenous active vitamin D analogs. The patients' serum calcium levels normalized about a month after the discontinuation of intravenous etelcalcetide. The administration of etelcalcetide under low bone turnover presumably caused adynamic bone disease and reduced the buffering capacity of calcium, resulting in hypercalcemia. Understanding the pathophysiology of bone disease and the appropriate use of calcimimetics are necessary in CKD patients.

緒 言

二次性副甲状腺機能亢進症 (secondary hyperparathyroidism: SHPT) は慢性腎臓病, 透析患者において重大な合併症の一つであり¹⁾, 副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone: PTH) の過剰分泌や副甲状腺過形成を引き起こす。腎機能低下による $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ の不足や, ビタミン D 摂取不足や日光遮断による $25(\text{OH})\text{VitD}$ の不足, リン (P) 摂取過多, カルシウム (Ca) 摂取不足などが PTH の分泌を刺激する代表的な因子である。腎不全患者においてはビタミン D, P, Ca それぞれの代謝が病気の進行により障害され PTH の分泌が亢進することで SHPT を呈する¹⁾。SHPT の進展は高回転骨の原因となることが知られており, 重度となると骨折リスクが上昇することが報告されている²⁾。また, 血管石灰化の発症・進展にも関与している。血管石灰化が透析患者の予後不良因子であることから, PTH を管理し, SHPT の予防に努めることは非常に重要である³⁾。SHPT の治療薬として, ビタミン D 製剤やシナカルセト塩酸塩などの内服薬がある。ビタミン D 製剤は副甲状腺の核内受容体であるビタミン D 受容体に結合し, PTH 遺伝子の転写を抑え, PTH 産生を抑制する。シナカルセトは Ca 受容体のアロステリックモジュレーターであり, 副甲状腺細胞にある Ca 受容体の細胞外 Ca 濃度に対する感度を上昇させることで PTH の産生・分泌を抑制する機能を持つ。さらにエテルカルセチドは, Ca 受容体作動性の静注製剤として開発された, 副甲状腺細胞の Ca 受容体をアロステリック効果により活性化して PTH 分泌を抑制する薬剤である。これらにより, 高 Ca 血症や高 P 症により活性型ビタミン D 製剤の使用が躊躇される症例についても治療が可能となった。血液透析患者における SHPT に対する治療で, エテルカルセチドとシナカルセトを比較した研究ではエテルカルセチドはシナカルセトに対し非劣性であり, 両者の有害事象の発症頻度に差はないことが示された⁴⁾。シナカルセトの半減期が 30~40 時間であるのに対し, エテルカルセチドの半減期は数日に及ぶため PTH 分泌抑制効果が持続して得られるという利点がある³⁾。また, 透析時に投与可能であるため, 患者の内服薬を減らし, 結果として他薬剤を含めた服薬アドヒアランス向上が期待できる。一方, SHPT に対してエテルカルセチドを投与することで低回転骨を引き起こし⁵⁾, 高 Ca 血症をきたす可能性が示唆されている⁶⁾。当院において SHPT の加療としてエテルカルセチド投与中に高 Ca 血症をきたし,

休薬により 2~4 週間程度かけて低回転骨, Ca 値の改善が得られた 3 症例を経験した。エテルカルセチドを投与する上で認識しておくべき重要な副作用と考えられ, 病態考察とともに注意喚起のため報告する。

I. 症例 1

透析歴 3 年の 38 歳男性。末期腎不全の原疾患は難治性微小変化型ネフローゼ症候群であった。高血圧症, 睡眠時無呼吸症候群, 脂質異常症, 副腎不全, 白内障の既往歴を有する。透析クリニックにて SHPT に対し, マキサカルシトール $10 \mu\text{g}/\text{週}$ の投与をしていたが改善に乏しく, X-1 年 8 月にエテルカルセチド $5 \text{ mg}/\text{週}$ の投与を開始した (図 1)。血清 Ca 値は上昇傾向となり, X 年 5 月にマキサカルシトールを終了し, アルファカルシドール $0.25 \mu\text{g}/\text{日}$ の内服に切り替えた。しかし以後も Ca 値は上昇傾向であったため, アルファカルシドールの内服を終了した。その頃 iPTH $21 \text{ pg}/\text{mL}$ と低値であった。アルファカルシドール終了後, iPTH $31 \text{ pg}/\text{mL}$ とわずかに改善を認めたもののその後も依然として低値であり, Ca はさらに上昇傾向となったため, 高 Ca 血症の精査依頼で X 年 10 月下旬にクリニックより当院へ紹介された (図 1)。この時の Ca 代謝関連内服薬はビキサロマー 250 mg 9C 分 3, クエン酸第二鉄水和物 250 mg 6錠分 3, メナテトレノン 15 mg 3C 分 3, 透析時投薬はエテルカルセチド $5 \text{ mg}/\text{週}$ であった。紹介時の血液検査では補正 Ca $12.2 \text{ mg}/\text{dL}$ であった (表 1)。当科で外来診療を開始し精査を行ったが原因の特定に至らず, エテルカルセチド投与を継続していた経過と iPTH 低値からエテルカルセチド投与による低回転骨の可能性を考慮し, エテルカルセチドを休薬とした。その後, Ca 値は改善傾向となり X+1 年 1 月には補正 Ca $9.2 \text{ mg}/\text{dL}$, iPTH $125 \text{ pg}/\text{mL}$ まで改善した (図 1)。高 Ca 血症発症前は ALP $354\sim 545 \text{ U}/\text{L}$ で推移していたが, 高 Ca 血症時は $130\sim 185 \text{ U}/\text{L}$ と低下し, 高 Ca 血症改善後には ALP $192\sim 196 \text{ U}/\text{L}$ と上昇を認めた。ALP 低下時骨型 ALP も $10 \mu\text{g}/\text{L}$ と低値であった。

II. 症例 2

透析歴 3 年 8 か月の 66 歳女性。末期腎不全の原疾患は不明であった。2 型糖尿病, 高血圧症, 脳梗塞, 閉塞性動脈硬化症, 白内障の既往歴を有した。SHPT に対して, カルシトリオールとエテルカルセチドを使用していた。iPTH $20 \text{ pg}/\text{mL}$ 台の低下と高 Ca 血症を認

図 1 Clinical course in Case 1

A 38-year-old male undergoing hemodialysis was referred to our hospital because of hypercalcemia even after discontinuation of oral and intravenous active vitamin D analogs. Serum calcium and intact PTH levels were normalized after discontinuation of intravenous etelcalcetide.

SCa: corrected serum calcium level, PTH: parathyroid hormone

表 1 Findings of blood tests in the Patient 1

Hemoglobin	11.5 g/dL	iPTH	21 pg/mL
Total protein	6.3 g/dL	TSH	0.49 µIU/mL
Albumin	4.1 g/dL	FT3	82.0 pg/mL
Sodium	137 mEq/L	FT4	0.94 ng/dL
Potassium	3.6 mEq/L	1,25(OH) ₂ VitD ₃	38 pg/mL
Chloride	98 mEq/L	PTHrP	<1.1 pmol/L
Corrected calcium	12.2 mg/dL	ACE	11.8 U/L
Phosphate	4.4 mg/dL	IGRA	Negative
Alkaline phosphatase	130 IU/L	TRACP-5b	324 mU/dL
Lactate dehydrogenase	105 U/L	Bone alkaline phosphatase	10 µg/L

ACE: angiotensin converting enzyme, IGRA: interferon-gamma release assay, PTH: parathyroid hormone, PTHrP: parathyroid hormone-related peptide, TRACP-5b: tartrate-resistant acid phosphatase-5b, TSH: thyroid-stimulating hormone

め、カルシトリオールが中止され、エテルカルセチド 15 mg/週に増量された。X 年 11 月中旬より補正 Ca 12.7 mg/dL, IP 6 mg/dL と高 Ca 血症を認めていたが経過観察されていた。その後も高 Ca 血症が遷延し、X 年 12 月中旬より下肢脱力を自覚し始め、食思不振や

腰痛も認めるようになったため当科外来を紹介受診し、同月下旬に精査加療目的に入院した (図 2)。

入院時、Ca 代謝関連薬剤の内服はなく、透析時投薬はエテルカルセチド 5 mg×3/週であった。血液検査上補正 Ca 11.5 mg/dL であった (表 2)。胸腹骨盤部単

図 2 Clinical course in Case 2

A 66-year-old female receiving maintenance hemodialysis was referred to our hospital because of hypercalcemia and a low intact PTH level after increasing the dose of etelcalcetide for secondary hyperparathyroidism. After ceasing etelcalcetide, serum calcium and intact PTH levels were normalized.

SCa: corrected serum calcium level, PTH: parathyroid hormone

表 2 Findings of blood tests in the Patient 2

Hemoglobin	9.1 g/dL	iPTH	21 pg/mL
Total protein	6.4 g/dL	TSH	2.12 µIU/mL
Albumin	3.6 mg/dL	FT3	1.86 pg/mL
Sodium	143 mEq/L	FT4	1.33 ng/dL
Potassium	3.7 mEq/L	1,25(OH) ₂ VitD ₃	70 pg/mL
Chloride	109 mEq/L	PTHrP	<1.1 pmol/L
Corrected calcium	11.5 mg/dL	ACE	11.9 U/L
Phosphate	5.4 mg/dL	IGRA	Negative
Alkaline phosphatase	167 IU/L		
Lactate dehydrogenase	171 U/L		

ACE: angiotensin converting enzyme, IGRA: interferon-gamma release assay, PTH: parathyroid hormone, PTHrP: parathyroid hormone-related peptide, TSH: thyroid-stimulating hormone

純 CT で骨に明らかな溶骨性病変や腫瘤を認めなかった。当科入院後高 Ca 血症の精査を行ったところ iPTH 低値を認め、低回転骨の病態が鑑別として考えられ、エテルカルセチドを中止した。その後 Ca 値は低下傾向となり、食思不振や脱力は改善し、退院した。退院後、当院外来通院を継続し、以後高 Ca 血症を認めず経過し、iPTH 値も改善した (図 2)。高 Ca 血症発症前は ALP 309~335 U/L で推移していたが、高 Ca 血症時では 162~167 U/L と低下し、高 Ca 血症改善後には ALP 262~301 U/L まで改善を認めた。

Ⅲ. 症例 3

透析歴 3 年の 62 歳男性。末期腎不全の原疾患は糖尿病性腎症であった。糖尿病、足壊疽、骨髓炎、潜在性結核感染症、睡眠時無呼吸症候群、甲状腺機能低下症の既往歴を有した。元来糖尿病のコントロールは不良であり、足壊疽や骨髓炎を繰り返し、当院皮膚科・形成外科で通院加療を行っていた。X 年 10 月上旬に右膝の疼痛が出現、2 日後に外来を受診した。炎症反応の上昇と右膝の発赤・腫脹を認め精査加療目的に同日形

図 3 Clinical course in Case 3

A 62-year-old male under maintenance hemodialysis presented with hypercalcemia during treatment for osteomyelitis. The increased serum calcium level presumably due to low turnover bone by etelcalcetide was normalized after discontinuation of intravenous etelcalcetide. The patient remained in poor general condition, and was dead shortly after transfer to another hospital.

SCa: corrected serum calcium level, PTH: parathyroid hormone

成外科に入院した。入院中の透析を当科で施行した。化膿性関節炎と骨髓炎の診断で加療したが、全身状態は不良であり、長期臥床と食事摂取不良が続いた。SHPT に対し、マキサカルシトール 7.5 µg/週とエテルカルセチド 7.5 mg/週の使用を継続していた。9 月下旬時点では iPTH 124 pg/mL だったが、11 月上旬に iPTH 13.3 pg/mL と急激に低値を認め、以降 Ca も上昇傾向となった(図 3)。マキサカルシトールの投与を中止したが、その後も高 Ca 血症が続き 12 月には 12 mg/dL 台まで上昇した。

この時 Ca 代謝関連薬剤の内服はなく、透析時投薬はエテルカルセチド 7.5 mg/週であった。血液検査上補正 Ca 値は 12.2 mg/dL であった(表 3)。エテルカルセチドを漸減終了したところ、Ca 値は改善傾向となり、補正 Ca 9.3 mg/dL まで改善した(図 3)。高 Ca 血症発症前は ALP 466~634 U/L で推移していたが、高 Ca 血症時は 363~474 U/L と相対的に低下傾向を示し、高 Ca 血症改善後には ALP 480 U/L 前後で推移した。しかし、全身状態は不良であり自宅退院は困難であったことから療養型病院へ転院した。

IV. 考 察

SHPT の加療中に高 Ca 血症をきたし、エテルカルセチドの休薬により改善を認めた 3 症例を経験した。まず除外すべきであった高 Ca 血症の病態鑑別としては、副甲状腺ホルモン作用過剰の病態として副甲状腺機能亢進症や悪性腫瘍(PTHrP や PTH などによる)が、ビタミン D 作用過剰の機序としてはビタミン D 摂取過剰や慢性肉芽腫性疾患、骨からのカルシウム融解の機序としては骨転移や骨髄腫、不動、甲状腺機能亢進症などがあげられる。骨病変の原疾患としては多発性骨髄腫や乳癌などが多く、高 Ca 血症の合併頻度は多発性骨髄腫で約 30%⁷⁾、乳癌で 13%⁸⁾、前立腺癌で 1%⁹⁾、肺癌他では 4%¹⁰⁾と言われている。症例 1 では胸腹骨盤部単純 CT 所見を含め悪性腫瘍を示唆する所見は認められず、PTHrP は基準値内であり悪性腫瘍は否定的と考えられた。1,25(OH)₂VitD₃ 濃度は基準値内で、ACE の上昇はなく、結核抗原特異的インターフェロン-γ 遊離検査(Interferon-Gamma Release Assays: IGRA)陰性であることからサルコイドーシスや結核などの肉芽腫疾患も否定的と考えられた。iPTH が低値で推移していたことから低回転骨の影響

表 3 Findings of blood tests in the Patient 3

Hemoglobin	10.5 g/dL	TSH	1.11 μ IU/mL
Total protein	9.1 g/dL	FT3	1.42 pg/mL
Albumin	2.2 g/dL	FT4	1.68 ng/dL
Sodium	133 mEq/L	1,25(OH) ₂ VitD ₃	17 pg/mL
Potassium	4.2 mEq/L	sIL2-R	1,800 U/mL
Chloride	97 mEq/L	IGRA	Positive
Corrected calcium	12.2 mg/dL	IgG	3,036 mg/dL
Phosphate	4.3 mg/dL	IgA	436 mg/dL
Alkaline phosphatase	433 IU/L	IgM	72 mg/dL
Lactate dehydrogenase	165 U/L	Immunoelectrophoresis	No paraproteins
iPTH	7.4 pg/mL		

IGRA: interferon-gamma release assay, PTH: parathyroid hormone, TSH: thyroid-stimulating hormone

が考慮された。症例 2 では胸腹骨盤部単純 CT で骨に明らかな溶骨性病変や腫瘤を認めなかった。当科入院後高 Ca 血症の精査を行い悪性腫瘍やサルコイドーシス、多発性骨髄腫など是否定的であった。iPTH 低値を認め、低回転骨が鑑別として考えられ、エテルカルセチドを中止した。症例 3 においては蛋白アルブミン解離を認めるが、免疫グロブリンのモノクローナルな増殖はなく血清免疫電気泳動では多クローン性高 γ グロブリン血症を呈していた。ゆえに多発性骨髄腫は積極的に疑われず、骨髄炎や足壊疽による慢性炎症の影響を考えた。

3 症例に共通する高 Ca 血症の病態として、① iPTH 低下のために無形成骨に陥り Ca 値が上昇した可能性、② 高 Ca 血症への副甲状腺の反応として iPTH が低値になった可能性について、少なくとも Ca が増加した後の時相においては重複した病態と考えられる。しかしながら、X-1 年以前には同等用量のビタミン D のみの投与下では高 Ca 血症は生じなかったこと、エテルカルセチドの併用で今回初めて無形成骨に陥り、同中止後速やかに Ca の低下を認めたことから、iPTH 低値のために無形成骨に陥り Ca 値が上昇した病態が起点かつ優位な病態と推測された。

骨型 ALP は症例 1 の一地点の観察に限られるが、全症例において Ca 値の増減と ALP 減増の時相がおおむね一致していたことから、低回転骨によって高 Ca 血症が誘導された病態が示唆された。いずれの症例でもオステオカルシン (OC)、I 型プロコラーゲン C ペプチド (PICP)、デオキシピリジノリン (DPD) といった骨代謝マーカーの評価ができておらず、骨代謝回転の傍証となりうる血清 ALP を検討した。症例 3 では、

両足壊疽と慢性骨髄炎、右化膿性膝関節炎を併発したことで長期臥床を強いられた。エテルカルセチド漸減終了により Ca 値の改善は得られたが、不動による高 Ca 血症も関与したと考えられた。不動による高 Ca 血症のメカニズムは、破骨細胞による骨吸収が骨芽細胞による骨形成を上回るという不均衡状態が主病態とされ^{11,12)}、尿中排泄代償の起こりづらい透析患者で増悪しやすい¹³⁾。ALP が高い水準で推移している点については、難治性の骨髄炎や糖尿病による影響を考えた。症例 1 の一過性の ALP 上昇は低回転骨の病態として典型ではない。同時期に肝酵素の上昇は認めないことから肝臓由来とは考えにくく、高脂肪食摂取で一過性に小腸型 ALP が上昇した可能性は考えられる。ALP 値は生体内のさまざまな状況により変動しうるため、あくまで傾向を把握する意義に留まる点が本検討の限界である。真の病態因果関係の証明には動物実験検証などを要するものと思われる。

本 3 症例の診療改善点としては以下があげられる。症例 1 は紹介前の段階でより早期にエテルカルセチドが休薬されるべきであり、症例 2 は iPTH が低値となった後にエテルカルセチドが増量されるべきではなかったなど、カルシミメティクスの使用法として適切でない点があり、薬剤使用の際には、作用メカニズムを理解した上で適切に使用されるべきであったと考えられる。症例 3 では Ca 値は正常範囲であったが、iPTH 上昇傾向となり、管理目標値を上回ったため前医にて 9 月にマキサカルシトールが追加となった。その後急に iPTH が低下しており、ビタミン D 製剤追加により低回転骨が引き起こされた可能性が考慮された。低回転骨はビタミン D 製剤使用の際の注意すべき

副作用であり, iPTH の過抑制を確認した時点で早期に休薬すべきであった。症例 3 ではマキサカルシトール中止後も Ca 値は上昇を続け, エテルカルセチドを漸減, 終了後に Ca 値, iPTH が改善傾向となった経過からはエテルカルセチドも低回転骨発症に寄与している可能性があると考えられた。いずれの症例でも高 Ca 血症の前後での骨密度の比較, 低骨回転が骨密度に与える影響は十分に検討できていない。また, 経過中に頸部エコーを実施された症例は 3 のみで副甲状腺過形成は認めなかった。副甲状腺過形成のない症例で本報告のような有害事象が起こるかどうかは今後さらに検討を要する。

二次性副甲状腺機能低下症の治療薬として使用していたエテルカルセチドは Ca 受容体作動薬であり, 副甲状腺細胞の Ca 受容体に直接作用することで PTH 分泌を抑制する効果がある。国内の第Ⅲ相プラセボ対無作為化比較試験において SHPT の患者に対し有用性が証明されており¹⁴⁾, 優れた治療薬である。しかし, PTH が過剰に抑制されることにより低回転骨の状態である無形成性骨を引き起こすことが知られている⁵⁾。エテルカルセチドによる過剰な骨代謝回転抑制が高 Ca 血症を招くメカニズムの詳細についてはこれまでに報告されていないが, 一般に低回転骨では Ca・IP 吸着力が減弱し, 高 Ca 血症をきたしやすくなるといった病態が考えられている⁶⁾。実際に, 約 900 例規模のエテルカルセチド使用透析患者に関する二重盲検ランダム化比較試験において, 1.9% に高 Ca 血症の有害事象を認めたという報告がある¹⁵⁾。経口投与薬シナカルセトにおいては高 Ca 血症の客観的データ報告はないが, 静注薬のほうがより漫然投与を生じやすい背景も関与しているかもしれない。この報告では高 Ca 血症群における実際の血清 iPTH 値や ALP 値は不明であったが, エテルカルセチドによる過剰な骨代謝の抑制が高 Ca 血症を惹起した可能性は十分考慮される。事実今回の 3 例ではエテルカルセチド中止後, iPTH 値の上昇とともに, Ca 値の改善を認めた。一般にカルシミメティクス投与により低 Ca 血症を誘発する可能性については透析医の間でも広く認知されており, 先の報告¹⁵⁾でもエテルカルセチド使用群の 43.3% に低 Ca 血症を認めていた。その一方で PTH 過剰抑制が高 Ca 血症のトリガーとなる可能性については十分認知されているとは言えず, 極めて示唆に富む 3 例であった。

結 語

エテルカルセチドが医原性に低回転骨, 無形成骨に

伴う体内 Ca の緩衝系の破綻, 高 Ca 血症をきたしたと考えられる 3 例を経験した。エテルカルセチドは腎不全に伴う骨病態を十分に理解の上で適正使用されることが望まれる。

利益相反 (COI): 開示すべきものなし。

文献

- 1) 濱野高行. CKD 患者における二次性副甲状腺機能亢進症の発症機序. 腎と骨代謝 2017; 30: 297-304.
- 2) Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006; 70: 1358-66.
- 3) 駒場大峰. CKD 患者で, どのようにして, 何のために副甲状腺ホルモンを管理するか? 腎と骨代謝 2017; 30: 305-14.
- 4) 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* 2017; 317: 156-64.
- 5) Sista SK, Arum SM. Management of adynamic bone disease in chronic kidney disease: A brief review. *J Clin Transl Endocrinol* 2016; 5: 32-5.
- 6) Kurz P, Monier-Faugere MC, Bognar B, et al. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int* 1994; 46: 855-61.
- 7) 高橋徹, 広川誠, 工藤和治, 高津洋, 吉田広作, 三浦亮. 高 Ca 血症をきたした造血器腫瘍の検討. *臨床血液* 1986; 27: 2070-7.
- 8) Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000; 88: 1082-90.
- 9) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879-82.
- 10) Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100: 2613-21.
- 11) Massagli TL, Cardenas DD. Immobilization hypercalcemia treatment with pamidronate disodium after

- spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1999; 80: 998-1000.
- 12) Gopal H, Sklar AH, Sherrard DJ. Symptomatic hypercalcemia of immobilization in a patient with end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 2000; 35: 969-72.
- 13) Kodama H, Nose M, Niida S, Yamasaki A. Essential role of macrophage colony-stimulating factor in the osteoclast differentiation supported by stromal cells. J Exp Med 1991; 173: 1291-4.
- 14) Fukagawa M, Yokoyama K, Shigematsu T, et al. A phase3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of etelcalcetide (ONO-5163/AMG416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2017; 32: 1723-30.
- 15) Bushinsky DA, Chertow GM, Cheng S, et al. One-year safety and efficacy of intravenous etelcalcetide in patients on hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 2020; 35: 1769-78.