

透析中の関節リウマチ治療

黒田 毅*

関節リウマチ(RA)の治療は診療ガイドラインが作成され、生物学的製剤をはじめとする薬剤のリコメンデーションも整備されてきた¹⁾²⁾。一方、血液透析患者はわが国で30万人を超えさらに増加しており、透析患者においてもRAを合併した症例を治療する機会が最近増加している³⁾。透析患者では腎排泄の治療薬を使用しにくいいため、薬物の選択、用量、用法に注意を要する。また透析に導入される原因疾患によって治療法の選択が必要である。本稿では、透析RA患者に対する治療の考え方を概説する。

はじめに

関節リウマチ(rheumatoid arthritis: RA)の日常診療において、蛋白尿などの検尿異常や腎機能障害を経験することは多く、末期腎不全に至り透析療法が必要となる症例もまれではない。一方、慢性腎不全による透析患者数は30万人を超え増加しつづけている。糖尿病、高血圧などを基礎疾患とした透析導入例も多く維持透析中にRAを発症し治療を必要とする症例も経験される。透析症例における薬剤の使用では、腎排泄型の薬剤は透

析療法のみで排泄されるため、これらの薬剤の使用量、使用法は非透析患者とくらべて注意する点が多い。RAの治療においてアンカードラッグであるメトトレキサート(MTX)は、透析症例では使用禁忌である。RAでは固有の腎病変や治療薬剤での腎障害が透析導入の原因となることもあるが、この中で反応性アミロイドーシスの腎障害は高率に透析に導入され、透析後の生命予後は不良である。本稿では血液透析症例における疾患修飾性抗リウマチ薬(disease-modifying antirheumatic drugs: DMARDs)、免疫抑制薬、生物学的製剤の使用を念頭に透析中のRA治療について概説する。

1. RAの腎病変

RAの腎病理組織像では反応性アミロイドーシス、メサングウム増殖性腎炎、膜性腎症などが、しばしば認められる。反応性アミロイドーシスは激しい炎症が長期間持続することにより引き起こされるが、高率に透析に導入されうる病態である。腎血管炎も同様に透析に導入されうる病態であるが、その他の病態では腎障害は比較的軽度である。

key words

関節リウマチ
透析
疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)
生物学的製剤
アミロイドーシス

*KURODA Takeshi/新潟大学保健管理センター

表 1. 関節リウマチの腎病変

1. 関節リウマチに関連する病理組織像	2. 薬剤性腎障害
1) 反応性アミロイドーシス	1) DMARDs(金製剤, プシラミン, ペニシラミンなど)
2) メサングウム増殖性腎炎(IgA 腎症など)	2) NSAIDs
3) 膜性腎症	3) 免疫抑制薬
4) その他(腎血管炎, 菲薄基底膜病, 間質性腎炎)	4) その他

表 2. 透析患者における DMARDs, 免疫抑制薬の使用量

一般名	透析時の用量, 用法	備考
メトトレキサート	禁忌	投与の報告はあるが副作用が重篤 透析日, 非透析日, 連続投与可能
サラゾスルファピリジン	500 mg/日で開始, 増量可能	
プシラミン	100 mg/日, 透析日の透析後	腸肝循環で蓄積する可能性が少ない
ペニシラミン	100 mg/日, 透析日の透析後	
オーラノフィン	3 mg/日, 連日	
金チオリンゴ酸ナトリウム	禁忌	
アクタリット	100 mg/日, 透析前日就寝前	腸肝循環で蓄積する可能性が少ない
レフルノミド	10 mg/日より開始し 20 mg/日まで増量可能	
ミゾリピン	12.5~25 mg/日, 透析終了時	血中濃度を測定し用量を調整
タクロリムス	1 mg/日より開始し 3 mg/日まで 増量可, 夕食後	
アザチオプリン	50 mg/日より開始, 増量可能	

一方, RA の治療に用いられる薬剤性の腎障害は, 金製剤, プシラミンなどの DMARDs による膜性腎症や non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) による腎障害がよく知られているが⁴⁾, 免疫抑制薬でも認められ, 近年では抗 tumor necrosis factor (TNF) 阻害薬などによるループス腎炎様の腎障害なども報告されている(表 1)。透析中の RA 治療ではまず使用可能な薬剤を選択し, その中で RA の治療歴を参考にして治療戦略を立てる必要がある。

2. 透析患者における使用可能・不可能な薬剤

RA の透析症例で選択に苦慮する薬剤はおもに

DMARDs と生物学的製剤であるが透析時の用法, 用量を表 2 にまとめた。病勢を評価しながら, 変更, 増量, 追加を考慮する必要がある。

1) 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)

一般的な RA の疼痛の緩和に用いられる薬剤であるが, 腎血流を低下させるため使用しない。とくに自尿が認められる場合は使用すべきでない。腎機能が廃絶し無尿の場合には少量, 短期間の使用は可能である。透析患者の一時的な疼痛コントロールにはアセトアミノフェンなどが使用される。機序を考慮すればオピオイドとアセトアミノフェンの合剤なども有効であろう。

2) ステロイド

透析患者での使用は通常の使用法で問題ないが、使用に関しては消化性潰瘍に注意する。治療薬の効果がでてくるまでの Bridging や DMARDs に追加して用いることにより臨床症状の改善や関節破壊の抑制に有効である。

3) 疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)

透析患者への DMARDs 療法は使用可能薬剤を確認し病勢を考慮し、低用量からはじめて効果と副作用をチェックしながら変更、追加、増量などを考慮する。腎排泄の薬剤は透析でしか排泄されないことを勘案すれば、初期から関節炎を抑えるための強力な治療は勧められない。

a) メトトレキサート(MTX)

RA の治療ガイドラインでは DMARDs の中でも MTX をアンカードラッグと位置づけて、早期より十分量を用いることを推奨している。透析症例での使用報告はあるが、腎排泄であるため血中濃度が上昇しやすく副作用が出現しやすいために透析例では使用すべきではない。

b) サラゾスルファピリジン(SASP)

透析患者に使用した SASP の吸収動態に関する報告によれば、本剤は透析患者における蓄積性はないため、透析日のみ、非透析日のみ、連続投与などの投与方法が可能である。開始量は 1 日 500 mg とする。維持透析中の潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis : UC)患者に UC としては適応上限の SASP(サラゾピリン®)4 g が投与された報告がある⁵⁾。

c) ブシラミン(BUC)

本剤の排泄経路はおもに腎臓であるが、透析患者での薬物動態が明らかになっている。それらを踏まえると、透析症例では用法、用量は透析日の透析後に 100 mg を服用することが勧められている⁶⁾。

d) ペニシラミン(D-PC)

本剤は約 40% が腎臓から排泄される。透析施

行中の RA 患者での報告では 250 mg を開始量とした報告があるが、味覚障害などの副作用が出現する場合もあるため、RA に対する D-PC 投与は透析終了後に 100 mg 程度を投与することが推奨されている⁷⁾。

e) オーラノフィン(AF)

本剤の排泄は糞便中および尿中であるが、ほとんどが糞便中に排泄される。透析では除去されないが、3 mg/日の使用での有効例の報告が多いため⁸⁾、使用する場合には、3 mg を連日で使用することが良いと考えられる。

f) 金チオリンゴ酸ナトリウム(GST)

欧州リウマチ学会(The European League Against Rheumatism : EULAR)のリコメンデーションでは MTX が使用できない場合本剤の使用が考慮されるが、腎障害での使用は禁忌であり透析症例には使用しない。本剤は透析性がなく、また透析症例で使用された報告も認められなかった。

g) アクタリット(ACT)

本剤は、ほぼ 100% が未変化体として 24 時間以内に尿中に排泄されるため代謝は受けないものと考えられる。透析により、ほぼすべての ACT が透析されるため用法、用量は透析前日就寝前 100 mg の投与が推奨されている⁹⁾。

h) レフルノミド(LEF)

本剤は腸管から 100% 吸収され、腸管壁および肝で活性代謝産物に変換されるプロドラッグである。血中においては 99% 以上が血漿蛋白と結合し、最終的に胆汁中に排泄されるが高率に腸肝循環するため半減期が約 15 日と長い。透析患者においても蓄積する可能性が少なく、透析前後における用量補正も必要ないと考えられるが¹⁰⁾、血中半減期が長く、活性代謝産物が透析されないため、これらの危険性が懸念されるためローディングをおこなわない使用が勧められる。本剤の使用に関しては肺の間質性病変の有無を確認し認められた場合は使用しない。

表 3. 透析患者における生物学的製剤の使用量

一般名	透析時の用法, 用量	備考
インフリキシマブ	禁忌	MTX の併用が必要であるため使用不可能
エタネルセプト	通常の用法, 用量	減量使用が可能
トシリズマブ	通常の用法, 用量	
アダリムマブ	通常の用法, 用量	
アバタセプト	通常の用法, 用量	
ゴリムマブ	通常の用法, 用量	臨床的減量使用の可能性はある

4) 免疫抑制薬

a) ミゾリピン(MZB)

本剤は大部分が代謝を受けずに尿中に排泄される。透析患者への用法, 用量は透析後に 12.5~25 mg を服用することが勧められている。本剤の有効性に関しては血中濃度のピーク (Cmax) と臨床症状の関連性が種々の疾患で報告されている。残腎機能と Cmax は関連しているため, 12.5 mg 透析日の透析後で開始して血中濃度を測定後増量する方法も有効である¹¹⁾。臨床症状の改善は緩徐であり重大な副作用もないため, 使用する場合は他の DMARDs との併用が勧められる。

b) タクロリムス(TAC)

本剤はおもに小腸より吸収されほとんどが肝臓で代謝され, 代謝産物の 99%以上が胆汁中に排泄される。TAC は透析されないが, 以上のような代謝経路のため, 低用量から開始し, 血中濃度の著増がなければ 1 日 3 mg まで増量可能である¹²⁾。

c) アザチオプリン(AZA)

本剤は赤血球および肝臓で代謝され, 代謝産物は腎臓より排泄される。維持透析中の RA 患者における使用例は認められなかったが, 本剤は透析患者では 50 mg の投与が推奨されている¹³⁾。

5) 生物学的製剤

生物学的製剤の代謝に関しては, 大部分は網内系の細胞内に取り込まれ分解され代謝されると考えられるため, 腎機能障害はほとんど考慮する必

要がないと考えられる。透析患者においては MTX の使用が禁忌であるため, MTX の併用が必須であるインフリキシマブは使用できない¹⁴⁾。その他の生物学的製剤はいずれも使用可能である(表 3)。生物学的製剤導入前には感染症の十分なスクリーニングをする必要があることはいうまでもない。生物学的製剤の使用は透析患者の易感染性をさらに助長する可能性があり, 使用した場合のリスクとベネフィットの両者を勘案し有用と判断できる場合に導入する。使用後も常に感染症に対するチェックを怠ってはならない。

a) エタネルセプト(ETN)

透析症例に対する ETN の投与の報告は近年増加している。多くの報告では常用量を使用し有効であり重大な副作用は認められていない¹⁵⁾。透析症例では潜在的に免疫抑制状態にあり重症感染症を引き起こす可能性もある。本剤は減量し使用できる製剤であり合併症のある症例にも比較的使用しやすい。

b) トシリズマブ(TCZ)

本剤も腎機能障害の有無での薬物動態は変わらない。透析症例に点滴静脈内投与しても, TCZ は尿中に排泄されなかったため, TCZ は腎外クリアランスである。慢性腎炎や薬剤が原因の慢性腎不全が原因で血液透析に導入された RA 症例に有効性が報告されている。アミロイドーシスに対して強力な血清アミロイド A (serum amyloid A : SAA) 低下作用があり有用性が報告されている¹⁶⁾

が、感染症のリスクの少ない症例を選択し、注意して使用することが勧められる。

c) アダリムマブ(ADA)

腹膜透析施行中の強直性脊椎炎患者1例¹⁷⁾の報告があるに過ぎないが、理論上は透析患者にも投与可能である。

d) アバタセプト(ABT)

透析患者への報告例はない。副作用として重症感染症併発の可能性はRAで使用される生物学的製剤の中でも一番低い傾向があり、易感染性の透析患者では、この点で安全性にまさる可能性がある。

e) ゴリムマブ(GOL)

本剤はMTX非併用下では100mgの使用が推奨されている。透析症例では、100mgの使用でも問題ないと思われるが、MTX非併用下で50mgを使用した場合には減量して使用した場合と同じような効果を得られる可能性がある。

3. 透析中のRA患者の治療戦略

近年RAの治療戦略は有効性が高い薬剤が選択されるが、臨床上これらの副作用が問題となることも少なくない。近年の統計学的指標でも透析症例の高齢化とともにRA症例の高齢化が認められ、リウマチ治療の高リスク群にさらに感染症の危険を増大させる。透析中にRAを発症した症例や、高血圧や糖尿病を原疾患として透析に導入された症例と、透析症例でも過去に多剤を使用したアミロイドーシス症例とでは治療戦略が異なる。透析中にRAを発症した症例や高血圧や糖尿病を原疾患として透析に導入された症例は過去の薬剤使用歴に留意し、比較的効果の強い抗リウマチ薬であるサラズルスルファピリジン、ブシラミン、ペニシラミンを第一選択とするのが良いと考えられる。また、オーラノフィン、アクタリット、ミゾリピンは追加療法として補助的に用いると良い。ミゾリピンはパルス療法をはじめとするデータで血中濃度と効果が密接に関連するため、血中濃度の測定が可能ならばおこなうと良い。免疫抑制薬は補

助的に使用される。以上のような治療で効果が得られない場合は生物学的製剤が選択される。近年透析症例に対する種々の製剤の使用報告があるが、インフリキシマブ以外の製剤を通常量で使用可能である。しかし、透析症例は結核の発生をはじめとする感染症を合併しやすく、重症肺炎をはじめとする感染症に十分注意することはいうまでもない。

4. アミロイドーシス

RAの活動性が高い状態が長期間つづくことにより反応性アミロイドーシスが合併症としてしばしば認められるが、本症は高頻度に透析に導入される。アミロイドーシスではその前駆蛋白であるSAAを低下させることが生命予後を延長させることに有用である。アミロイドーシスで血液透析に導入される症例の多くは治療抵抗性であり、すでにほとんどの薬剤使用歴があり薬剤の選択に難渋する症例は少なくない。生物学的製剤の使用や透析導入前の治療を継続しながら透析に導入される症例が少なくない。われわれは生物学的製剤が非透析症例ではアミロイドーシスの生命予後を改善するが、ある程度以上の腎機能が低下した症例では透析導入を延長しないことを明らかにした¹⁸⁾。その後の20例の検討では透析導入後の生物学的製剤の使用で生命予後の延長は確認できなかった。本症では感染症による死亡が生物学的製剤の使用により有意に増加していた。このため、生物学的製剤は用量調整が可能な製剤を使用し、リスク・ベネフィットバランスを考慮しながら使用する必要があると考えられたが、用量調整を念頭に置いた使用には中和抗体の出現を考慮し製剤を選択する必要がある。日常臨床においても、アミロイドーシスの症例の重症感染症はまれではなく、透析に導入された症例でもしばしば経験される。生物学的製剤の使用に関しては感染症に対する早期発見と十分な対応が必要である。

おわりに

透析症例に対する RA 治療は腎不全の原因，治療歴もさまざまであり，使用可能薬剤もかぎられているため，症例ごとに薬剤選択の治療計画を立てておこなうことが必要である．生物学的製剤の使用は今後，透析患者においても増加してくると予想される．透析患者は易感染性であるため，結核，肝炎などに対して十分な注意を払いさらに経過中もすべての感染症に注意を払う必要がある．アミロイドーシスは生物学的製剤の使用により生命予後の延長が期待されるが，生物学的製剤は用量調整が可能な製剤を使用するなどの工夫が必要であろう．透析症例は高リスクのため，治療目標を寛解とせずリスク・ベネフィットバランスを考慮した安全な治療が勧められる．また，感染症のコントロールをはじめとする今後の症例の蓄積が必要であろう．

文 献

- 1) Smolen JS *et al* : EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* **69** : 964-975, 2010
- 2) Singh JA *et al* : 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* **64** : 625-639, 2012
- 3) 中井滋ほか：わが国の慢性透析療法の現況(2011年12月31日現在)．透析会誌 **46** : 1-76, 2013
- 4) Nakano M *et al* : Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* **50** : 154-160, 1998
- 5) 諫見康弘ほか：維持透析患者にみられた大腸炎の2症例．透析会誌 **26** : 1795-1800, 1993
- 6) 海津嘉蔵ほか：ブシラミンが有効であった維持透析中の慢性関節リウマチの1例．透析会誌 **27** : 1505-1510, 1994
- 7) 杉山敏ほか：血液透析患者における D-penicillamine の薬動学的検討．透析会誌 **21** : 831-836, 1988
- 8) 上田敏之ほか：人工透析療法中に発症した慢性関節リウマチの2例．臨床リウマチ **3** : 321-324, 1992
- 9) 浜田勝生：血液透析を必要とする慢性関節リウマチ患者におけるアクタリット(モーバー錠)の安全性—16週間連続投与試験—. *Progress in Medicine* **17** : 1652-1657, 1997
- 10) Iwamoto M *et al* : Administration of leflunomide to a patient with rheumatoid arthritis on hemodialysis. *Scand J Rheumatol* **34** : 410-411, 2005
- 11) 税所幸一郎：透析中の関節リウマチ患者に対するミゾリピンの使用経験．九州リウマチ **31** : 98-103, 2011
- 12) Yamashita M *et al* : Efficacy and safety of tacrolimus treatment for rheumatoid arthritis patients undergoing hemodialysis. *Mod Rheumatol* **18** : 296-300, 2008
- 13) McIntyre CW *et al* : Prescribing drugs in kidney disease. In : *Brenner & Rector's The Kidney Vol 2*, 8th ed, ed by Brenner BM *et al*, W. B. Saunders company, Philadelphia, 2008, pp. 1930-1953
- 14) 秋山雄次：維持透析中の関節リウマチ患者における抗リウマチ薬の使用法．日本臨床免疫学会会誌 **34** : 485-492, 2011
- 15) Sugioka Y *et al* : Use of etanercept in patients with rheumatoid arthritis on hemodialysis. *Mod Rheumatol* **18** : 293-295, 2008
- 16) Okuda Y *et al* : Successful use of a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* **54** : 2997-3000, 2006
- 17) Shimojima Y *et al* : Adalimumab monotherapy in a patient with psoriatic arthritis associated with chronic renal failure on hemodialysis : a case report and literature review. *Clin Med Insights Case Rep* **5** : 13-17, 2012
- 18) Kuroda T *et al* : Treatment with biologic agents improves the prognosis of patients with rheumatoid arthritis and amyloidosis. *J Rheumatol* **39** : 1348-1354, 2012