RA 治療における腎障害患者への薬物療法の対応策

福岡大学医学部　腎臓・膠原病内科学
中島　衡

（2019 年　第 20 回博多リウマチセミナー）

1.　腎機能障害の評価

腎障害の他種々の合併症を有する関節リウマチ患者に対する、csDMARDやbDMARDの投与は、リスクとベネフィットを考慮して治療を行うことが推奨されているし、それは当然のことである。しかし、腎障害をもつRA患者への有効性・安全性が確立されたものはなく、我々はCKD患者に対しては、腎排泄剤を避けて、非腎排泄剤の薬剤を選択している。また、1回投与量の減量や投与間隔の延長を行うこともある。腎障害は副作用の発現を助長する可能性があるため、注意深い経過観察が必要である。さらに投与された薬剤によっておこる薬剤性腎障害もある。これらのことを踏まえて、定期的に血液検査、尿検査を行い、副作用、そして早期の腎障害を発見することは重要なことである。

我々は患者の腎機能の評価はどのように行っているのであろうか。CKDの重症度分類には、推算糸球体濾過値(eGFR)と一日尿タンパク量によって、ヒートマップが描かれている（1）（表1）。

CKDの重症度分類

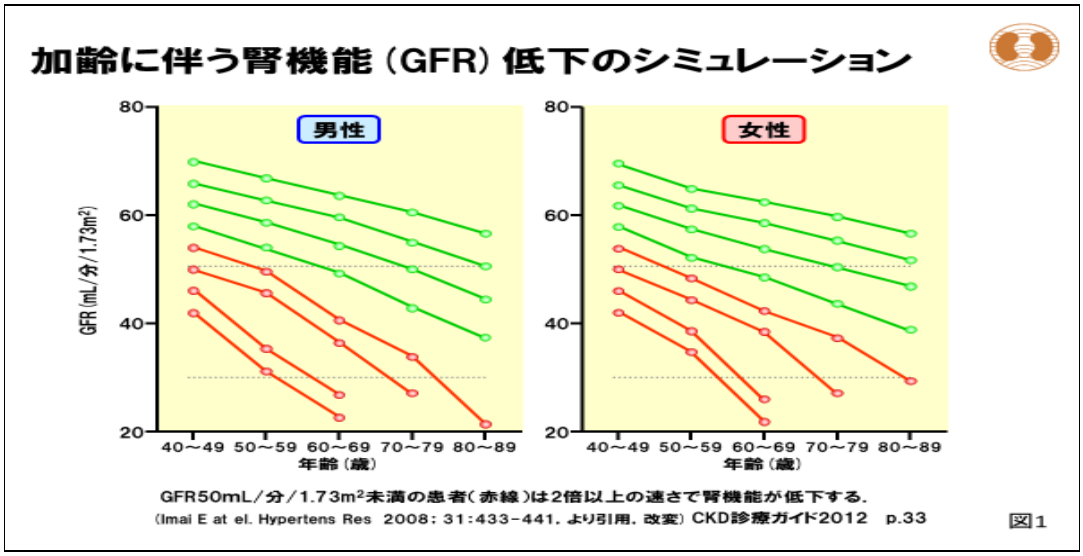
原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量（mg/日） 尿アルブミン/Cr比（mg/gCr）		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30未満	30～299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 腎移植 不明 その他		尿蛋白定量（g/日） 尿蛋白/Cr 比（g/gCr）		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15未満	0.15～0.49	0.50以上
GFR区分（mL/分/1.73m²）	G1	正常または高値	≧90			
	G2	正常または軽度低下	60～89			
	G3a	軽度～中等度低下	45～59			
	G3b	中等度～高度低下	30～44			
	G4	高度低下	15～29			
	G5	末期腎不全（ESKD）	＜15			

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する．CKDの重症度は死亡，末期腎不全，心血管死亡発症のリスクを緑 のステージを基準に，黄 ，オレンジ ，赤 の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する．

（KDIGO CKD guideline 2012を日本人用に改変CKD診療ガイド2012

表1

eGFRは血清クレアチニン値、年齢、性別で規定される数字であり、推算一日尿タンパク量は、随尿タンパク量を随尿クレアチニン量で割った比で求められる。両者の数値により、自分のヒートマップ上の位置を認識し、CKDの重症度を知ることができる。加齢に伴いeGFR値は低下することも衆知のことである（1）（図1）。



MTXは、RA治療のアンカードラッグとして広く使われているが、腎障害のある患者に対しては、ブシラミンとともにDIでは禁忌とされている。実際に末期腎不全患者への使用報告もあるが、血中濃度が上昇しやすく、骨髄抑制などの重篤な副作用が発生しやすいこと、また中等度の腎不全患者でも、MTXの血中濃度が高くなることが報告されている(2)。しかし実臨床では、ブシラミンはDIのとおり腎障害のある患者に対しては使用禁忌であるのに対し、MTXは高度な腎障害を有する患者に禁忌とされている(3)。高度な腎障害かどうかを規定するのが、eGFR＜30ml/分/1.73m²であり、重症度分類stage G4以上となる。ブシラミンよりも、少々の腎機能異常があっても使用できると理解していると失敗をしてしまう。実際は65歳以上の女性であれば、血清クレアチニン値が1.4mg/dlであればeGFR＜30ml/分/1.73m²となってしまい、禁忌使用となるので注意が必要である。

MTXが使えないCKD患者には、内服薬であれば現実的にはSASP、LEF、IGU、TAC、を用いることになるが、これらの薬剤とてCKD患者への安全性は確立しておらず、しかもこれらの薬剤だけでは、寛解を目指すRA治療には不十分である（表2）。

本邦において使用可能な抗リウマチ薬と腎不全

一般名（商品名）	添付文書での腎不全の扱い	腎不全・透析での使用法や知見
オーラノフィン	禁忌	血液透析患者では常用量の1/2程度と報告されている。 透析性はない。
アクタリット	慎重投与	腎機能が悪化する恐れがあり、大幅な減量を要する。 血液透析でのクリアランスは110ml/min。
ロベニシラミン	禁忌	ネフローゼ症候群などの重篤な腎障害を起こすことがあり禁忌。 尿中排泄率42.1%
ロベンザリット	禁忌	副作用が増強される可能性があり、重篤な腎不全では禁忌。 尿中排泄率57.3%。透析性はない。
サラゾスルファピリジン	慎重投与	尿中排泄率10%。透析性はない。
ブシラミン	禁忌	ネフローゼ症候群などの重篤な腎障害を起こすことがあり禁忌。 尿中排泄率42%。ブシラミンの代謝産物も透析性あり。
金チオリンゴ酸Na	禁忌	症状の悪化および重篤な副作用が現れることがあり、腎不全では禁忌。 金成分の約70%は尿中に排泄。透析性はない。
ミゾリビン	慎重投与	大部分が尿中に未変化体として排泄される。透析除去率43%。 Ccr10～50では25～60%に減量。Ccr<10、または透析では10～25%に減量。
タクロリムス	慎重投与	腎機能障害が悪化する可能性があり、慎重投与。 肝臓で代謝され、代謝物の99%以上が胆汁中に排泄されるため減量不要。透析性はない。
メトトレキサート	禁忌	排泄遅延により副作用が強く現れる恐れがあり、腎不全で禁忌。 大部分が尿中未変化体として排泄されるため、腎不全で容易に蓄積する。 腎不全で汎血球減少などの副作用報告例多数あり。
レフルノミド（アラバ）	慎重投与	副作用の発現を助長する恐れがあり、腎不全で慎重投与。 ほとんどが肝排泄性で、透析患者で蓄積する可能性は低い。使用例が少ない。

表2

2. 生物学的製剤と腎機能異常

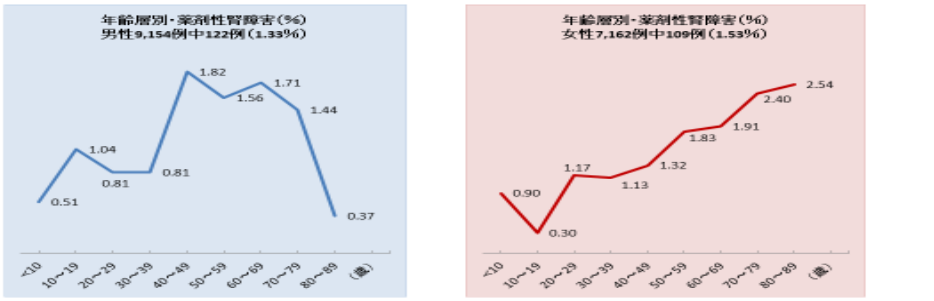
生物学的製剤の全ての臨床治験において、腎機能障害合併例は除外項目となっていたため、CKD患者に対する有効性、安全性に関してはcsDMARDと同様にエビデンスがない。インフリキシマブは、本邦ではMTX併用が義務づけられており、eGFR＜30ml/分/1.73m^2 では使用できない。どの生物学的製剤も分子量が大きく、透析性はなく、尿中未変化体排泄はほとんどないと考えられている。網内系で代謝、分解されると考えられている。従って理論上は腎機能障害を考慮する必要はないと考えられている。実際にインフリキシマブとエタネルセプトは、透析患者で血中濃度を測定されている（2, 4）。投与症例を報告したものは、対象患者数が少なく、無作為割り付け試験はなされていない、エビデンスの質が低いものばかりではあるが、特別に重篤な有害事象は報告されていない。

3. 薬剤性腎障害

薬剤性腎障害とは、薬剤の投与により、新たに発症した腎障害、あるいは既存の腎障害のさらなる悪化を認める場合のことである。該当する薬剤の投与後に新たに発症した腎障害であって、該当薬剤の中止によって腎障害の消失、進行の停止が認められ、他の原因が否定できる場合に診断することができるが、薬剤投与から発症までの時間が個々の薬剤で異なっていること、投与薬剤が複数存在する場合が多いこと、既存の腎障害が存在する場合があること、そして腎障害が固定して改善しない場合や長期にわたって緩徐に進行する場合があることなどから、診断ならびに原因薬剤の特定はしばしば困難になる。新規投薬の際の予防としては、①薬剤の排泄経路の確認②腎機能の確認③高齢者④脱水に注意をすることが必要である。

2007-12年末までの日本腎臓学会総合レジストリー(J-KDR)・腎生検レジストリー(J-RBR)に登録された16,383症例のうち、231症例（1.42%)のほとんどが腎生検を受けており、薬剤性腎障害の臨床診断がなされていた。各年齢別での発症を見てみると、若年者（10歳以下）に比べて高齢者（70-79歳）では約3倍に頻度が増加していた。特に女性では80歳代まで連続して頻度は増加していた（図2）。

薬剤性腎障害の解析：J-KDR・J-RBRにおける年齢層・性別の登録頻度



薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016

図2

病理組織診断は以下の4つに大別された。急性間質性腎疾患（26%)、慢性間質性腎疾患（23.8%)、糸球体疾患（29%)、硬化性変化（7.8%)（図3）。

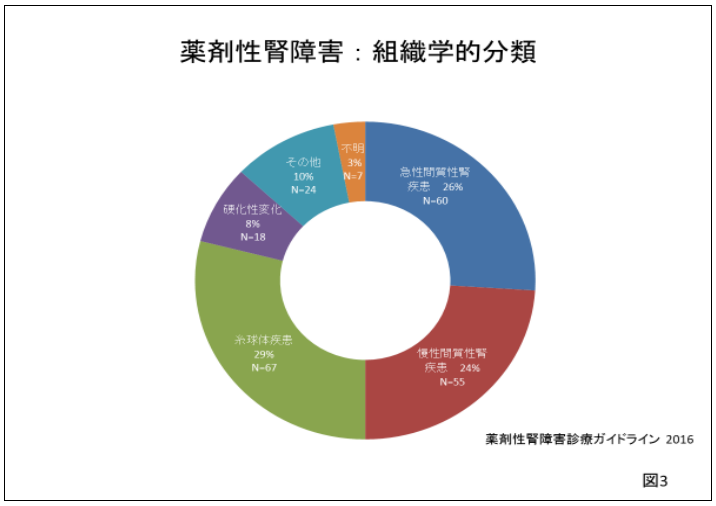


図3

原因薬剤としては、DMARDが 41%、カルシニューリン阻害薬 23%、NSAID 10%などであった(図4)(5)。

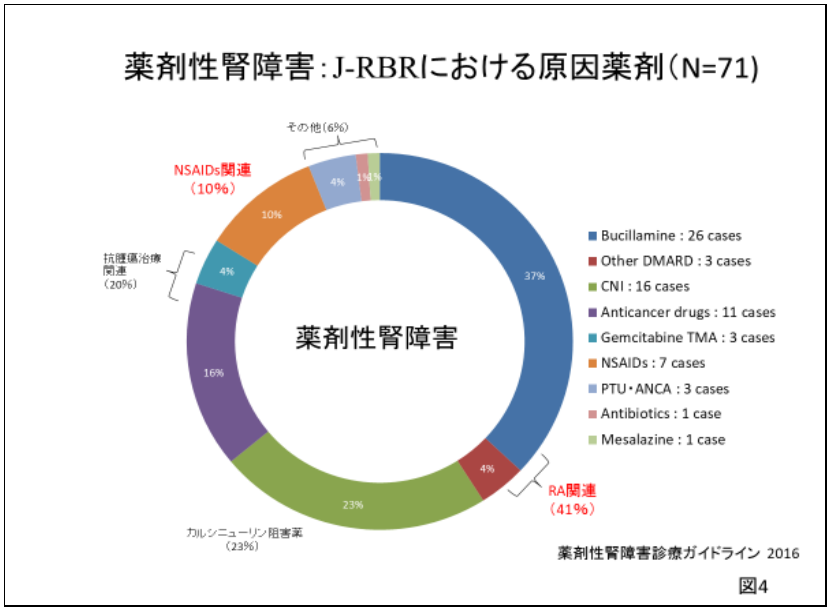
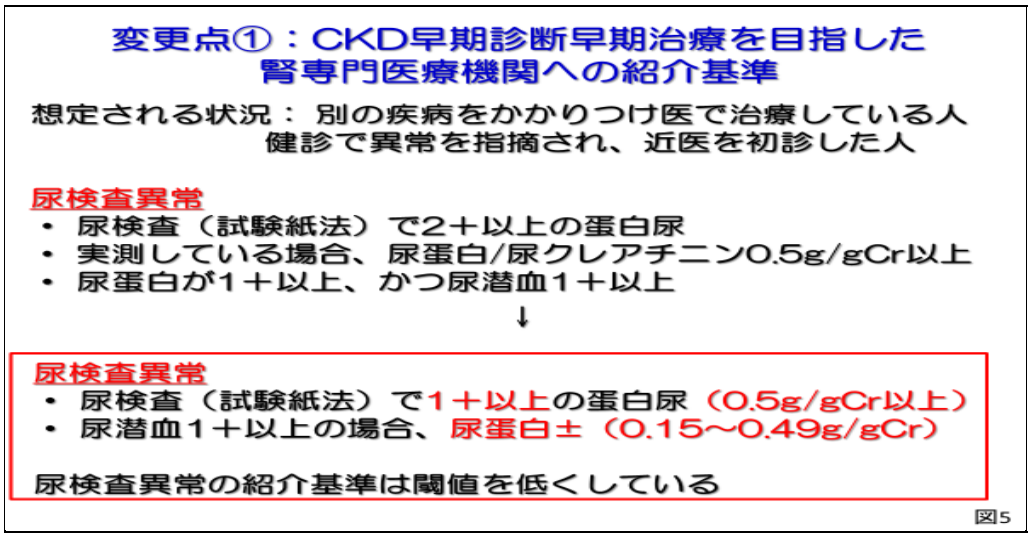


図4

アセトアミノフェンがNSAIDに比較して明らかに腎障害が少ないという大規模研究はない。しかし、アセトアミノフェンは中枢神経系におけるプロスタグランディン生成を阻害して鎮痛・解熱効果をもたらし、末梢では効果がないところから、NSAIDではなく鎮痛解熱薬に分類されている。この機序からも腎機能障害のリスクは低いことが期待され、1996年National Kidney Foundation、米国老年医学会にて、CKD患者や高齢者に対しての使用が推奨されている（6,7）。

4. 腎臓専門医との連携

日本腎臓学会は、「CKD 診療ガイドライン 2018」を発表した。かかりつけ医向けの「CKD 診療ガイド」と専門医向けの「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン」を統合した構成となっている。専門医への紹介基準を示し、ステージ分類をシンプル化して対応しやすくした（図 5）。



重要な改訂は、腎専門医医療機関への紹介基準の変更、75 歳以上の高齢者を意識した管理、妊娠、糖尿病性腎臓病の概念の登場である。尿検査は試験紙法で 2＋以上であったものを 1+以上とし、尿潜血 1+以上であれば、尿タンパク±でも紹介対象としている(8)。CKD 患者の高齢化も進んでおり、治療内容や病診連携においても個々の患者のニーズに応じて柔軟な対応が求められている。

以上、関節リウマチ診療ガイドライン 2014　における CQ83 腎機能障害を合併した RA 患者において csDMARD（従来型抗リウマチ薬）や bDMARD（生物学的製剤）を投与した場合，投与しなかった場合と比べて予後は改善するか？に対する解説とエビデンスサマリーの要約を行った。

文献

1） 日本腎臓学会誌　CKD 診療ガイド 2012、日本腎臓学会、2012

2） Bressolle F, Bologna C, Kinowski JM, et al. Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinecs of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. Ann Rheum Dis 1998;57:110

3） 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート診療ガイドライン 2016 年改定版、日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会、羊土社、2016

4） Temme J, Koziolek M, Bramlage C, et al. Infliximab as therapeutic option in steroid-refractory ulcerative colitis after kidney transplantation: case report. Transplantation Proceedings 2010;42:3880

5） 薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016、薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会、厚生労働省科学研究費補助金, 2016

6） Henrich WL, et al. Analgesics and the kidney: summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 27:162-165,1996

7） American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Phamacological management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc 57:1331-1346, 2009

8） エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018、日本腎臓学会・編集、東京医学社, 2018