

腎障害合併 RA の薬物治療

新古賀病院 膠原病リウマチ科

末松 栄一

(2024 年 第 23 回博多リウマチセミナー)

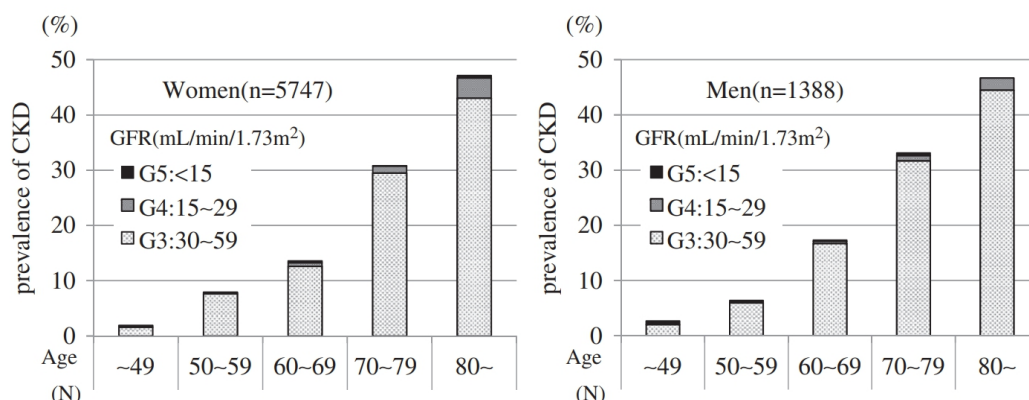
はじめに

関節リウマチ (RA) の薬物療法の進歩には目覚ましいものがあり、低疾患活動性ならびに寛解の治療目標も現実的に達成できるようになった。しかし合併症や臓器障害が存在する場合、薬剤の選択に難渋することも多い。特に腎機能障害がある場合、障害の程度に応じて薬剤投与量を調節する必要があるが、日常診療においては必ずしも容易ではない。今回 RA に合併する腎病変の種類、薬剤性腎障害および腎機能低下時の主な薬剤投与量について紹介したい。

1. RA 患者における腎機能障害

一般的に腎機能は加齢とともに低下する。動脈硬化症に起因することが多い。高血圧症、糖尿病、脂質異常症、肥満、喫煙などがあるとさらに促進される。動脈硬化には、古典的危険因子による典型的病変としての粥状硬化、腎不全で比較的特徴的な中膜硬化、高血圧性臓器障害の指標としての細動脈硬化などが関与している。RA 患者は健常人に比べ、一段と腎機能低下が進むことが知られている¹⁾。中でも高齢 RA 患者ではかなりの頻度で腎機能低下がみられる²⁾。慢性的に腎機能が低下している病態に対し、従来「慢性腎不全」という病名が用いられていたが、腎機能障害をより早期に発見するために、2002 年米国腎臓財団から「慢性腎臓病」(Chronic Kidney Disease: CKD) という概念が提唱された。CKD は、① 尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らかであること。特に 0.15g/gCr 以上の蛋白尿 (30mg/gCr 以上のアルブミン尿) の存在すること、② 腎機能を示す GFR (glomerular filtration rate ; 糸球体濾過量) が 60 ml/分/1.73m² 未満に低下していることのいずれか、または両方の状態が 3 ヶ月以上持続している場合に診断される。CKD に含まれる疾患としては慢性腎不全、ネフローゼ症候群、慢性腎炎症候群が主体となるが、急性腎炎症候群、急性腎障害、急速進行性腎炎症候群から移行するものもあり、多彩な病態を含む。RA 患者の年齢別 CKD の割合を調べた報告³⁾では、G3 (GFR30~59ml/分/1.73m²) 以上は男女とも 60 歳代で 10%~20%であるのに対して 70 歳代約 30%、80 歳以上は約 50%と高率にみられ、GFR stage の進行例では年齢が高く、罹病期間が長く、疾患活動性も高い傾向であった。Hanaoka らも疾患活動性が高いと CKD に至るリスクが高いことを報告している⁴⁾。

図 1. RA 患者の年齢別 CKD stage の割合 (文献 3 より)



2. 腎機能の評価

RA と診断し薬物療法を開始する際に、呼吸器疾患、消化器疾患、循環器疾患の有無の検索とともに、腎機能の評価は必須と言える。日本腎臓学会の推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate ; eGFR) 推算式は一般的な酵素法で測定された血清クレアチニン値を用い、性、年齢から下記の計算式から算出される。eGFR は日本人の CKD の定義や重症度判定に用いることが推奨されている。また eGFR は多くの薬物の添付文書の CCr (creatinine clearance) 表示と同等に扱う。

しかしながら体格の小さい高齢者のように標準的な体格から大きく逸脱した場合は、体表面積補正をせずに評価することが推奨される⁵⁾。また RA 患者には筋肉量の少ない中高年女性が多く、クレアチニン産生量も低下するため、クレアチニン値が上昇しても eGFR が高くでてしまい、腎機能を過大評価してしまう危険が指摘されている。このような場合は体重を測定して Cockcroft and Gault の CCr 式を用いることが望ましい。一方シスタチン C は筋肉量による影響を受けにくいので、筋肉量の少ない中高年女性の腎機能評価にはクレアチニンではなく血清シスタチン C を用いた推定糸球体濾過量 (eGFRcys) も有効である⁶⁾。ただしシスタチン C は炎症やステロイドの影響を受けるため、プレドニゾロン 10mg/日以上以上の投与や、炎症反応が高値の場合はシスタチンの値が高めにでて、この場合は eGFR が低く見積もられてしまうので注意が必要である⁷⁾。

1) 推定糸球体濾過量 estimated glomerular filtration rate (eGFR ; ml/分/1.73m²)

男性 : $194 \times \text{血清 Cr [mg/dl]}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$

女性 : 男性の eGFR $\times 0.739$

2) Cockcroft and Gault の CCr (creatinine clearance ; ml/分/) 式は年齢、体重、血清 Cr 値、性別から推算する。

男性 : $(140 - \text{年齢 (歳)}) \times \text{体重 (kg)} \div (72 \times \text{血清 Cre [mg/dl]})$

女性 : 男性の CCr $\times 0.85$

3) 血清シスタチン C を用いた推定糸球体濾過量 (eGFRcys ; ml/分/1.73m²)

男性 : $(104 \times \text{CysC}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢 (歳)}}) - 8$

女性 : $(104 \times \text{CysC}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢 (歳)}} \times 0.929) - 8$

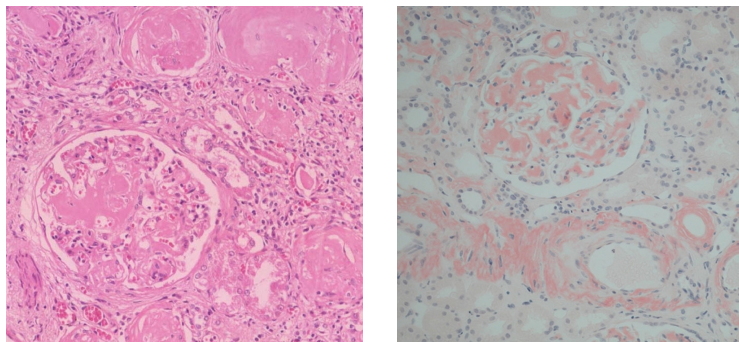
3. RA における腎病変

RA の腎病変は機序により 1. RA 自体に伴う腎障害、2. 薬剤性腎障害、3. 合併症に伴う腎障害などに分けられる。障害部位よりは糸球体病変と尿細管・間質性病変に区分される。RA に伴う腎病変は病理組織学的には腎アミロイドーシス、膜性腎症、メザンギウム増殖性腎炎が多い。それぞれの頻度に関し Helin ら⁸⁾ は 30.0%, 17.3%, 36.4%, Nakano ら⁹⁾ は 19.0%, 31.0%, 34.2%と報告している。さらに Nakano ら⁹⁾ は膜性腎症の 82%は DMARDs 投与中であつたことより、RA 膜性腎症の多くは薬剤性と考えられる一方、DMARDs 投与歴のない患者も 18%みられ、このグループは RA 自体の腎病変である可能性を指摘している。またメザンギウム増殖性腎炎の 50%は IgA 腎症であつたとしている。しかしこれら組織病型は、RA 治療の進歩に従って変遷しており、最近の解析では腎アミロイドーシスとメザンギウム増殖性腎炎の比率の低下、およびメザンギウム増殖性腎炎はほぼ IgA 腎症であつたことが報告されている¹⁰⁾。

1) 腎アミロイドーシス

アミロイドーシスは線維構造を持つ難溶性のアミロイド蛋白が全身の諸臓器に沈着し障害を起こす疾患群であり，AL アミロイドーシス，AA アミロイドーシス，家族性アミロイドーシスに分類される．RA などの慢性炎症性疾患では CRP とともに血清アミロイド A (SAA) が高値となり，罹病期間が長いと AA アミロイドーシスを生じる．血管壁に沈着しやすく，病変は全身の諸臓器に及ぶ．腎臓では糸球体に沈着が多い場合は，蛋白尿を生じネフローゼ症候群に至る．間質や血管壁に主に沈着する場合には，蛋白尿は少ないが腎機能低下をきたしやすい．RA 発病から 15～20 年での発症が多い．以前は RA 患者の約 10%に認められたが，近年 RA 疾患活動性のコントロールが良好となり，5%前後に減少している¹¹⁾．診断は病理組織での Congo red 染色や Direct Fast Scarlet (DFS) 染色でアミロイドを証明し，抗 AA 抗体を用いた免疫染色にて AA 型アミロイドーシスと確定する．腎生検以外にも，消化管粘膜生検（胃十二指腸，直腸），腹壁脂肪組織生検も有用である．ヒトのアミロイド沈着の大部分は SAA1 に由来する．日本人では SAA 遺伝子 exon 3 における SAA1.3 型 allele¹²⁾ や SAA1 遺伝子プロモーター-13 位の C→T への SNP¹³⁾，HLA-DRB1*04SE (shared epitope) allele 型¹⁴⁾ が AA アミロイドーシス発症のリスク因子とされている．

図 2. 糸球体におけるアミロイド沈着，
HE 染色（左）と Congo red 染色（右）
（文献 15 より）



2) 膜性腎症

糸球体基底膜上皮への免疫複合体沈着により生じる疾患である．特発性と二次性に分けられる．特発性は 35 歳以上に多く，70%以上でネフローゼ症候群を発症する．成人の原発性ネフローゼ症候群の 1/3～1/4 を占める¹⁶⁾．蛋白尿が中心で，血尿は 10%程度に認められるが程度は軽い．二次性は感染症，薬剤，悪性腫瘍，RA などの免疫疾患があげられるが，RA にみられる膜性腎症の多くは薬剤性である．薬剤としてはブシラミン，注射金製剤が多く 5～10%にみられ，以下 D-ペニシラミン，NSAIDs などが原因となる．確定診断には腎生検が必要となる．

3) 膜性増殖性腎炎

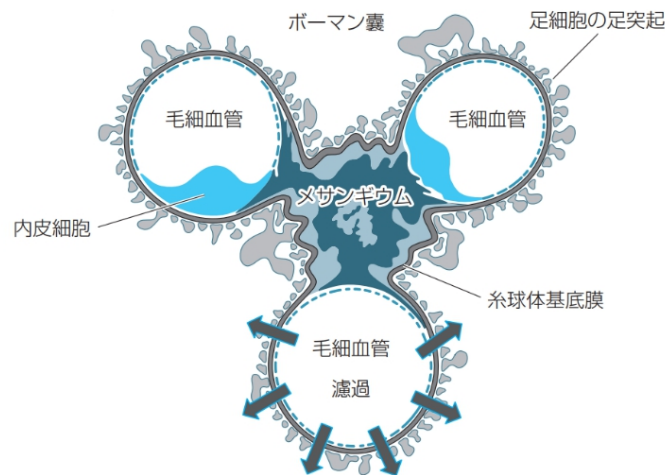
糸球体糸球体において，何らかの原因によって補体系が過剰に活性化された炎症性免疫疾患である．一次性は 8～30 歳代の若年層を主とし，それ以降の年代では二次性が主である．光学顕微鏡所見で糸球体糸球体壁の肥厚（基底膜二重化）と分葉状の細胞増殖病変を呈する．血尿，蛋白尿をきたし，血清補体 C3 の低下，または C3 と C4 の低下がみられる．二次性として感染症，全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患，悪性腫瘍，遺伝性疾患などがある．

4) IgA 腎症

糸球体メザンギウム領域に IgA 優位の抗体沈着を伴うメザンギウム細胞と基質の増殖性変化を認める．慢性糸球体腎炎のうち成人では 30%以上，小児でも 20%以上を占める．血尿を初発とし，進行に伴い蛋白尿が出現し 1g/日以上は予後不良となる．IgA1 ガラクトース修飾が欠損した galactose-deficient IgA1 (GdIgA1) と内因性抗体，およびそれらによる GdIgA1 免疫複合体が本症の

発症・進展にかかわっている。成人発症の IgA 腎症では 10 年間で透析や移植が必要な末期腎不全に至る確率は 15～20%，20 年間で約 40%弱である。腎生検による糸球体の病理診断が必須となる。糖鎖異常 IgA はシェーグレン症候群¹⁷⁾や RA などのリウマチ性疾患でも高頻度に出現することが知られており、これらの疾患と IgA 腎症の関連性が推察される。

図 3. 糸球体の構造
(文献 18 より)



5) 薬剤性腎障害

薬剤性腎障害は発症機序より中毒性腎障害（急性尿細管壊死，血栓性微小血管障害症など），アレルギー性腎障害（急性尿細管間質性腎炎，半月体形成性腎炎など），間接毒性による腎障害（急性尿細管壊死など），尿路閉塞性腎障害（腫瘍崩壊症候群，薬剤による結晶形成・結石形成など）に分類される。また障害部位により，尿細管間質障害，糸球体障害に分けられる¹⁹⁾（表 1）。

a. NSAIDs

シクロオキシゲナーゼを阻害し，プロスタグランジン（PG）の産生を抑制することにより腎血管収縮をきたし腎血流量や糸球体濾過量の低下および虚血性尿細管細胞壊死を起こす。服用開始後数日～数週で発症することが多い。ナトリウム貯留・浮腫，高カリウム血症を伴うことがある。虚血が持続した場合，病理組織学的には急性尿細管壊死を呈する。特に高齢の RA 患者は血管内脱水を呈していることがしばしばであり，PG が腎血流の保持に関与しており，NSAIDs の投与はより虚血性腎障害を誘発するリスクがある。アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE）・アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）との併用，CKD 患者では発症リスクが高い。薬剤中止と補液が治療の主体である。また，アレルギー反応による急性尿細管間質性腎炎を生じることもある。

b. プシラミン

一分子に SH 基を 2 個有する薬剤である。皮疹，膜性腎症，ネフローゼ症候群，重症筋無力症などの副作用が知られている。膜性腎症は使用開始 3～12 ヶ月後に発症することが多い。一次性膜性腎症と比較して電顕での沈着物が不均一となる傾向がある。また沈着する IgG サブクラスも IgG4 が主体である一次性和異なり，IgG2，IgG1 が優位である。原因薬剤の中止により改善が期待できるが，寛解には平均 9～12 ヶ月を要する。

c. カルシニューリン阻害薬（CNI；タクロリムス）

CNI が選択的に輸入細動脈収縮を起こすため腎血流量低下をきたし血清クレアチニン値上昇，糸球体濾過量（GFR）減少として現われる。CNI 投与量が多く血中濃度が高い時にはより高度な血管収縮を生じ，腎機能低下も強く現れる。急性の腎障害は薬物濃度に依存するため，定期的な薬物トラフ値のモニタリングを行い投与量を的確に判断することが重要である。初期病理組織像は，細動脈の

中膜平滑筋細胞の膨化・空胞化であり，進行すると平滑筋細胞に強い変性壊死を認める．さらに同部に血漿蛋白が滲出して球状・紡錘型に沈着し，連続すると首飾り様の所見が観察され，いわゆる CNI arteriolopathy を呈する²⁰⁾．一方，細動脈から糸球体内皮細胞障害に至ると血栓性微小血管障害症（TMA）を生じることもある．TMA は血漿交換療法を要することもある重篤な病態であり，定期的血小板数のチェック，腎機能のチェックが必要である．

d. TNF α 阻害薬

薬剤性ループス，ANCA 関連血管炎などの自己免疫疾患を誘発する．抗核抗体，抗 dsDNA 抗体，抗カルジオリピン抗体が陽性化することがある．また TNF 阻害薬は IgA 血管炎を引き起こすことが最近報告され注目される²¹⁾．IgA 血管炎は皮膚では白血球破砕性血管炎をきたし，触知可能な紫斑を呈する．また関節炎，消化管潰瘍，腎症を発症する．

NSAIDs, ACE・ARB, CNI など腎動脈系を収縮させる薬物は，糸球体血流を低下させ GFR を減少させる．そのため使用前に循環血漿量を保たせておくことが必要である．また高齢者では合併症が多く他科で腎血流を減少させる薬物を処方されていることも日常的にあり，服用している併用薬のチェックが必要である．一方，Ca 拮抗薬や低用量ドパミンなどは，理論的には腎動脈を拡張させるとされている．しかしこれらの薬物併用による腎機能障害に対する有用性は確認されていない．

表 1. 薬剤性腎障害の分類（文献 19 より）

	中毒性	アレルギー性	間接毒性	尿路閉塞性
尿細管	急性尿細管壊死： アミノグリコシド バンコマイシン アムホテリシン B アデホビル テノホビル プラチナ製剤 ヨード造影剤 浸透圧製剤	急性尿細管間質性腎炎： 抗菌薬 NSAIDs PPI 抗てんかん薬	急性尿細管壊死： 血流障害： NSAIDs RAS 阻害薬 ヨード造影剤 利尿剤 活性化ビタミン D 製剤 横紋筋融解： 向精神薬 スタチン フィブラート系	腫瘍崩壊症候群： 抗がん剤 結晶形成： メトトレキサート ガンシクロビル アシクロビル ホスカルネット インジナビル テノホビル 重合体の析出： バンコマイシン
糸球体	血栓性微小血管障害症： カルシニューリン阻害薬 マイトマイシン C チクロピジン ゲムシタビン シスプラチン	半月体形成性腎炎： D-ペニシラミン ブシラミン ANCA 関連腎炎： プロピルチオウラシル アロプリノール TNF α 阻害薬 ループス様腎炎： TNF α 阻害薬		

4. 腎機能低下時の主な薬剤投与量

腎機能低下時の主な抗リウマチ薬の投与量の一覧²²⁾が日本腎臓学会より提示されている。メトトレキサート (MTX) は腎排泄型であり、MTX 診療ガイドライン²³⁾で $\text{GFR} < 60\text{ml/分/1.73m}^2$ では低用量から開始し、 $\text{GFR} < 30\text{ml/分/1.73m}^2$ では投与禁忌となっている。葉酸の併用は全例に推奨されている。特に高齢者や罹病期間の長い RA 患者では筋肉量の減少を反映して血清クレアチニン値が低値となるため、必要に応じて eGFR や Cockcroft and Gault の CCr 式、血清シスタチン C を用いた推定糸球体濾過量 (eGFRcys) を参考にする。GFR 低下例では注意が必要であり、投与中に脱水あるいは感染症などによる発熱した場合はさらに腎機能低下をきたし、有害事象のリスクが高まる。汎血球減少による死亡例のほとんどが腎機能障害を有する高齢者に認められていることに留意すべきと注意喚起されている。

サラズスルファピリジン (SASP) は肝代謝型で尿中排泄率は 4% と少なく、腎機能障害時にも減量が不要であり、比較的使用しやすい薬剤である。ただし腎障害は皆無ではなく、使用成績調査では 1.3% に報告されており²⁴⁾、それなりの注意が必要である。

イグラチモド (IGU) は最近臨床で使われる頻度が高くなっている。有効性と安全性のバランスの良い薬剤である。肝代謝型であり、未変化体、活性代謝物 M1, M2 の尿中排泄率は 1% 未満であり、腎不全においても減量は不要である。

タクロリムスも肝代謝型の薬物であり、腎機能低下時にも減量の必要はない。しかし輸入細動脈の収縮により腎血流の低下、尿細管障害には注意が必要であり、また時に TMA を発症する。特に既存の腎障害がある場合には危険因子となる。トラフ値を測定し、注意深く使用する必要がある。

bDMARDs は中等度腎機能障害を有する RA 患者に対して eGFR を悪化させず csDMARDs に比して疾患活動性も低下させるため、有用であると考えられている。TNF 阻害薬に関しては TNF 阻害薬投与群は csDMARDs 投与群に比較して、eGFR の低下がみられにくく (年間 eGFR 変化量 2.0 ± 7.0 vs $-1.9 \pm 4.0\text{ml/分/1.73m}^2/\text{年}$)、DAS28 もより低下したことが観察されている²⁵⁾。アダリムマブ (ADA) を用いた検討では腎機能低下群 ($\text{eGFR} < 60\text{ml/分/1.73m}^2$) と腎機能正常群 ($\text{eGFR} \geq 60\text{ml/分/1.73m}^2$) に分けた場合、両群で eGFR の低下を認めず、副作用の頻度も変わらなかった²⁶⁾。RA アミロイドーシス透析患者を調べた解析では bDMARDs 投与群と csDMARDs 投与群の死亡率に有意差はみられなかったが ($\text{HR} 1.03, 95\% \text{CI} [0.43, 2.48]$)、死因では bDMARDs 投与群は感染症が多く、csDMARDs 投与群は心不全が多かったことが報告されている²⁷⁾。

JAK 阻害薬に関しては代謝経路により肝代謝型と腎排泄型の 2 つに分けられる。トファシチニブ、ペフィシチニブ、ウパダシチニブは肝代謝型であるが、高度の腎機能障害時は投与量の調節が必要である。バリシチニブは中等度腎機能障害 ($30 \leq \text{eGFR} < 60\text{ml/分/1.73m}^2$) を有する患者には、2mg を 1 日 1 回経口投与、重度腎機能障害 ($\text{eGFR} < 30\text{ml/分/1.73m}^2$) 患者には投与しないとされている。フィルゴチニブも末期腎不全患者 ($\text{eGFR} < 15\text{ml/分/1.73m}^2$) には投与しないこと、中等度 ($30 \leq \text{eGFR} < 60\text{ml/分/1.73m}^2$) または重度の腎機能障害患者 ($15 \leq \text{eGFR} < 30\text{ml/分/1.73m}^2$) には 100mg を 1 日 1 回投与することが記載されている。

RA 患者には高齢者が多く、RA 治療と同時に骨粗鬆症治療を行っていることもしばしば経験される。腎機能低下時の骨粗鬆症治療薬にも注意が必要である。アルファカルシドール、エルデカルシドール、カルシトリオールは減量の必要はないが、高 Ca 血症による腎機能悪化に注意が必要である。アレンドロネートは腎障害では AUC はあまり上昇しないが、半減期が著明に延長するため、腎機能正常者と同量を慎重投与とされている。イバンドロネートは CCr 40~70ml/分では AUC が 1.55 倍

上昇するため慎重投与, CCr30ml/分未満では AUC は約 3 倍になるため慎重投与, 高度の腎障害のある患者には使用経験がなく安全性が確立していないため慎重投与とされている。ミノドロネートは腎機能正常者と同量を慎重投与, リセドロネートは CCr<30 ml/分未満では排泄遅延の危険性があり禁忌となっている。

おわりに

RA 患者における腎機能は診断当初は適切に評価されていても, 合併症に対して薬剤が徐々に増加していく過程や, 経過中に感染症, 脱水などの不測の事態が生じた場合, ともすれば見過ごされることもある。リウマチ診療では腎機能の悪化, 薬剤血中濃度の上昇には常に注意しておくことが肝要であると思われる。

表 2. 腎機能低下時の主な抗リウマチ薬投与量一覧 (文献 22 より抜粋)

薬剤名	GFR または CCr (ml/分)			血液透析(HD)
	30～59	15～29	<15	腹膜透析(PD)
サラゾスルファピリジン	腎機能正常者と同じ			
ブシラミン	ネフローゼ症候群などの重篤な腎障害を起こすおそれがあるため禁忌			腎機能の廃絶した透析患者の用量は1回 100mg を週3回 HD 後
ペニシラミン	腎障害を起こすおそれがあるため禁忌			50mg/日でも無顆粒球症の報告があるため避ける
タクロリムス	腎機能正常者と同じ, 腎機能悪化に注意し TDM を実施			
メトトレキサート	低用量から開始し,最初から葉酸の併用が望ましい	禁忌		
レフルノミド	腎機能正常者と同じ			
イグラチモド	腎機能正常者と同じ			
金チオリンゴ酸ナトリウム	症状の悪化, 重篤な副作用が現れやすいため禁忌			
アダリムマブ, アバタセプト, インフリキシマブ, エタネルセプト ゴリムマブ, セルトリズマブペゴル, トシリズマブ	腎機能正常者と同じ			
トファシチニブ クエン酸塩	軽度腎障害患者ではAUC が 137%に上昇し, 中等度腎障害患者ではAUC が 143%に上昇し半減期も 1.21	重度腎障害患者ではAUC が 223%に上昇し半減期も 1.6 倍に延長するため 1/2 以下に減量し1日1回投与		

	倍に延長するため 2/3 に減量する		
アスピリン, アンピロキシカム, インドメタシン, インドメタシンファルネシル, ケトプロフェン, ジクロフェナクナトリウム, スリンダク, ピロキシカム, ロキソプロフェンナトリウム, ロルノキシカム, セレコキシブ, エトドラク, メロキシカム,	高齢者, 高血圧患者, 糖尿病患者, 心不全患者, 利尿薬の併用されている症例など腎障害のリスクの高い患者には漫然と投与しない	腎障害を悪化させるおそれがあるため重篤な腎障害には禁忌	重篤な腎障害には禁忌だが無尿の透析患者では減量の必要なし
アセトアミノフェン	腎障害又はその既往歴のある患者; 投与量の減量, 投与間隔の延長を考慮すること. 症状が悪化又は再発を促すおそれがある.		

表 3. 腎機能障害時の JAK 阻害薬使用方法 (添付文書より)

薬剤	腎機能障害時の対応	eGFR : ml/分/1.73m ²
トファシチニブ	中等度 (30 ≤ eGFR < 60) 又は重度 (eGFR < 30) の腎機能障害を有する患者には, 5mg を 1 日 1 回経口投与すること. 腎機能が正常な患者に比べ, 本剤の曝露量が増加し, 副作用が強くあらわれるおそれがある.	
バリシチニブ	中等度腎機能障害 (30 ≤ eGFR < 60) を有する患者には, 2mg を 1 日 1 回経口投与すること, 重度腎機能障害 (eGFR < 30) 患者には投与しない. 腎機能が正常な患者に比べ, 本剤の曝露量が増加するため, 副作用が強くあらわれるおそれがある.	
ペフィシチニブ	腎機能障害患者についての記載なく, 腎機能による用量調整は不要	
ウパダシチニブ	腎機能が正常な患者に比べ, 本剤の曝露量が増加し, 副作用が強くあらわれるおそれがある	
フィルゴチニブ	末期腎不全患者 (eGFR < 15ml/分/1.73m ²) には投与しないこと. 中等度 (30 ≤ eGFR < 60ml/分/1.73m ²) または重度の腎機能障害患者 (15 ≤ eGFR < 30ml/分/1.73m ²) には 100mg を 1 日 1 回投与すること. 重度の腎機能障害患者には本剤投与の適否を慎重に検討した上で投与すること. また, 本剤投与中は患者の状態を十分観察し, 副作用の発現に注意すること. 腎機能が正常な患者に比べ, フィルゴチニブの主要代謝物である GS-829845 の曝露量が有意に増加するため, 副作用が強くあらわれるおそれがある.	

表 4. 腎機能低下時の主な骨粗鬆症治療薬剤投与量一覧 (文献 22 より抜粋)

薬剤名	GFR または CCr (ml/分)			透析
	30～59	15～29	<15	
アルファカルシドール	0.25～1 μ g を分 1, 高カルシウム血症による腎機能悪化に要注意（添付文書では 1 日 1 回 0.5～1.0 μ g）			1 日 0.25～1 μ g を分 1（添付文書では 1 日 1 回 0.5～1.0 μ g）
エルデカルシトール	減量の必要はないが、高 Ca 血症による腎機能悪化に注意をする			
カルシトリオール				
メナテトレノン	腎機能正常者と同じ			
アレンドロン酸ナトリウム水和物	腎障害では AUC はあまり上昇しないが、半減期が著明に延長するため、腎機能正常者と同量を慎重投与			
イバンドロン酸ナトリウム水和物	CCr 40～70ml/分では AUC が健常者の 1.55 倍上昇するため慎重投与	CCr30ml/分未満では AUC は約 3 倍になるため慎重投与	高度の腎障害のある患者には使用経験がなく安全性が確立していないため慎重投与	
エチドロン酸二ナトリウム	100～750mg 分 1		排泄が阻害されるおそれがあるため禁忌	
ミノドロン酸水和物	腎機能正常者と同量を慎重投与			
リセドロン酸ナトリウム水和物		CCr<30ml/分未満では排泄遅延の危険性があり禁忌		
ラロキシフェン塩酸塩	1 回 60mg24～48 時間毎		1 回 60mg48～72 時間毎	
パゼドキシフェン酢酸塩	腎機能正常者と同じ			
デノスマブ	腎機能正常者と同じ	重度の腎機能障害患者では低カルシウム血症を起こすおそれが高いため、慎重投与		

文 献

1. Imai E, Horio M, Yamagata K, et al. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. Hypertens Res. 2008;31:433-441.
2. Mori S, Yoshitama T, Hirakata N, et al. Prevalence of and factors associated with renal dysfunction in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study in community hospitals. Clin Rheumatol. 2017. 36:2673-2682.
3. Saisho K, Yoshikawa N, Sugata K, et al. Prevalence of chronic kidney disease and administration of RA-related drugs in patients with RA: The NinJa 2012 study in Japan. Mod Rheumatol. 2016;26:331-335.
4. Hanaoka H, Kikuchi J, Hiramoto K, et al. Decreased chronic kidney disease in rheumatoid arthritis in the era of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. Clin Kidney J. 2022;31:1373-1378.
5. 久保かなえ. 腎機能障害における免疫抑制療法の注意点. リウマチ. 2023;70:16-22.
6. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? Clin Chem. 2002;48:699-707.
7. 川野光弘. 腎機能障害の評価のポイント. リウマチ科. 2023;70:1-6.

8. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, et al. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:242–747.
9. Nakano M, Ueno M, Nishi S, et al. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin.Nephrol.*1998;50:154-160.
10. Sawamura M, Sawa N, Yamanouch M, et al. Use of biologic agents and methotrexate improves renal manifestation and outcome in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis. *Clin Exp Nephrol.* 2022;26:341–349.
11. 奥田共章ほか. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業平成 22 年度総括・分担研究報告書. 2011. p117-121.
12. Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, et al. Significance of SAA1.3 allele genotype in Japanese patients with amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:43-49.
13. Yamada T, Okuda Y, Takasugi K, et al. An allele of serum amyloid A1 associated with amyloidosis in both Japanese and Caucasians. *Amyloid*. 2003;10:7-11.
14. Migita K, Nakamura T, Maeda Y, et al. HLA-DRB1*04 alleles in Japanese rheumatoid arthritis patients with AA amyloidosis. *J Rheumatol*. 2006;33:2120-2123.
15. 日本病理学会教育委員会編病理コア画像, 2009.
16. 西脇宏樹, 清水さやか, 中屋来哉ほか. 膜性腎症. *日本内科学会雑誌*. 2020;109:910-916.
17. Nishioka R, Hara S, Kawahara H, et al. Glomerulonephritis with severe nephrotic syndrome induced by immune complexes composed of galactose-deficient IgA1 in primary Sjögren's syndrome: a case report. *BMC Nephrol*. 2021;22:108.
18. 人体の構造と機能 V 腎・泌尿器 第 2 版, 日本医事新報社, 2012.
19. 小林大介, 成田一衛. AKI と薬剤. *日本内科学会雑誌*. 2021;110:922-927.
20. Mihatsch MJ, Morozumi K, Strøm EH, et al. Renal transplant morphology after long-term therapy with cyclosporine. *Transplant Proc*. 1995;27:39-42.
21. 乳原善文. リウマチ性疾患における薬剤性腎障害. *リウマチ科*. 2023;70:1-6.
22. 薬剤性腎障害の診療ガイドライン. *日腎会誌* 2016;58:477–555.
23. 関節リウマチにおけるメトトレキサート (MTX) 使用と診療の手引き 2023 年版. 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン小委員会編, 羊土社, 2023.
24. アザルフィジン EN 錠 250mg 500mg. インタビューフォーム 2023 年 8 月 (改訂第 13 版) あゆみ製薬株式会社, 2023.
25. Kim HW, Lee CK, Cha HS, et al. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment of rheumatoid arthritis and chronic kidney disease. *Rheumatol Int*. 2015;35:727-734.
26. Sumida K, Ubara Y, Suwabe T, et al. Adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis with renal insufficiency. *Arthritis Care Res(Hoboken)*. 2013;65:471-475.
27. Kuroda T, Tanabe N, Nozawa Y et al. Effects of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and amyloidosis treated with hemodialysis. *Intern Med*. 2016;55:2777-2783.