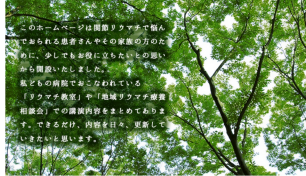


関節リウマチと腎臓

リウマチよきようなら
金沢城北病院
リウマチ科

- はじめに
- プロフィール
- リウマチ教室
- 薬について
- ユニバーサルデザイン
- 診察案内

Q&A



最新情報

・リウマチ教室の告知は



リウマチ教室

2023年4月2日（金）

- ・関節リウマチと免疫反応
- ・関節の炎症
- ・関節はコブコブ

過去のリウマチ教室の告知はこちら

薬について

- ・関節リウマチの薬をしっかりとる
- ・薬の副作用による腎臓のダメージを防ぐための薬を飲む
- ・お薬の副作用を防ぐための薬を飲む

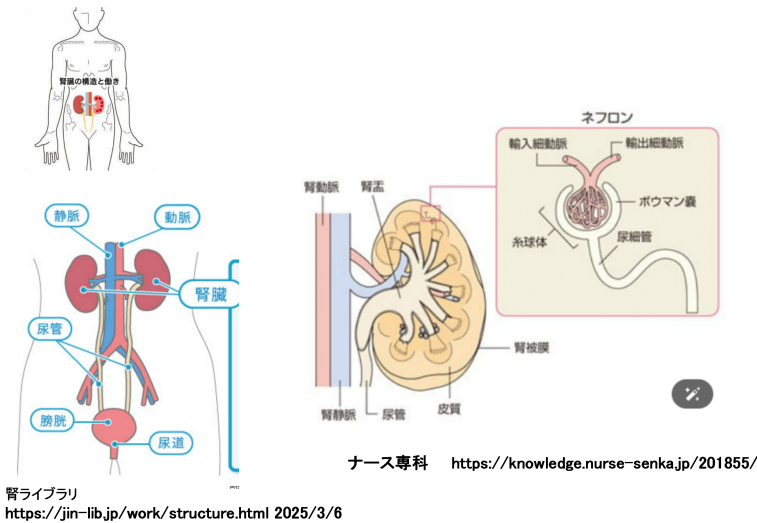
第202回城北リウマチ教室
2025.3.6

<http://www.jouhoku-rheumatism.com>

リウマチ教室の予定とこれまでの講義
内容が収録されています

城北病院リウマチ科
村山 隆司

腎臓の構造



腎臓はソラマメのような形をした左右1対の臓器で、それぞれ長さ約11cmほど、片方が約150g程度の握りこぶし大の大きさです。第12胸椎から第3腰椎に位置し、肝臓があるため、右腎は左腎よりも低くなっています。

へこんでいる部分が腎門と呼ばれる入り口となり、そこから腎動脈、腎静脈、尿管が出入りしています。

腎臓は、その構造により大きく糸球体と尿細管に分けられます。

糸球体は毛細血管が糸玉のようにもつれた構造をしており、血液の濾過を行います。

その周りをボウマン嚢という袋が取り巻き、濾過された尿を受け止めています。

尿細管は濾過された尿の通り道となります。糸球体と尿細管を合わせたものをネフロンといい、片方の腎臓で約100万個、両方で約200万個のネフロンが存在します（図）

腎臓が果たす役割

- ・ 血液の濾過:
老廃物や余分な塩分を尿として排出し、必要な物質は再吸収します。
- ・ 血圧の調整:
塩分と水分の排出量をコントロールし、血圧を正常に保ちます。
- ・ 赤血球の生成:
エリスロポエチンを分泌し、赤血球の産生を促進します。
- ・ 電解質バランスの維持:
ナトリウム、カリウムなどのイオンバランスを調整します。
- ・ 骨の健康維持:
活性型ビタミンDを生成し、カルシウムの吸収を促進して骨を強くします。

これらの機能により、腎臓は体内環境の恒常性を維持し、健康を支える基盤となっています。

日本人は糸球体数が少ない

New insights on glomerular hyperfiltration: a Japanese autopsy study

Go Kanzaki,^{1,2} Victor G. Puelles,^{1,2} Luise A. Cullen-McEwen,¹ Wendy E. Hoy,⁴ Yusuke Okabayashi,² Nobuo Tsuboi,² Akira Shimizu,² Kate M. Denton,² Michael D. Hughson,² Takashi Yokoo,² and John F. Bertram¹

Table 3. Total nephron number in normotensive subjects from 7 races

Race	N	Nglom _{TOTAL}	Ref.
Japanese	9	666,140 ± 159,755	Present study
Danish	37	617,000 ± 154,000	54
Australian Aborigines	17	683,174 ± 130,220	7
Senegalese	39	972,825 ± 277,237	55
African American	48	951,807 ± 268,798	14
White American	55	901,011 ± 298,334	14
German	10	1,402,360 ± 346,357	4

In all studies, estimates were obtained using the physical disector/fractionator combination.

insight.jci.org <https://doi.org/10.1172/jci.insight.94334>

Table 3では、7つの人種における正常血圧の被験者の総腎単位数（Nglom TOTAL）が示されています。日本人のNglom TOTALは666,140 ± 159,755であり、他の人種と比較して低いことが示されています。デンマーク人、オーストラリアの先住民、アフリカ系アメリカ人、白人アメリカ人、ドイツ人の腎単位数も記載されており、日本人の腎単位数は最も少ない部類に入ります

慢性腎臓病は腎機能によってステージが分けられる

慢性腎臓病は、eGFRの値によって5つのステージに分けられます。軽い腎障害はあるものの、腎機能は正常な第一期から、腎不全の状態を指す第五期までに定められています。

CKDのステージ	eGFRの値	腎機能の状態
第1期	≥ 90	腎障害はあるものの腎機能は正常
第2期	60～89	軽い機能低下
第3期	30～59	半分程度の機能低下
第4期	15～29	重度の機能低下
第5期	<15	腎不全

ファルマラボ

https://www.388931.com/pharmalabo/carrer/skill/Renalfunction_figure.php

腎機能検査には様々な検査法がありますが、GFRは腎臓が血液をどれだけ効率的にろ過しているかを示す値で、慢性腎臓病（CKD）の診断や進行状況の評価に用いられます。

その簡易版がeGFRです。日常の慢性腎臓病（CKD）診療に利用されています。eGFRが100～60であれば、軽度腎障害で薬物療法に影響しません。60から30では、中等度腎障害で腎排泄型の薬剤は減量する必要があります。30以下では重度の腎障害で腎排泄型の薬剤は禁忌となります。

腎臓の機能検査結果の見方

総ビリルビン	1.0		0.2~1.2 mg/dL	赤血球沈降速度
ナトリウム	142		137~147 mEq/L	血算
カルシウム	4.2		3.4~4.6 mEq/L	白血球数
グロブリン	108		99~110 mEq/L	赤血球数
尿素窒素	13		8~20 mg/dL	血色素量
クレアチニン	0.59		0.46~0.79 mg/dL	ヘマトクリット値
eGFRcreat	77.8		ml/min	平均赤血球容積
総コレステロール	239	H	120~220 mg/dL	平均赤血球血色素量
中性脂肪	452	H	30~149 mg/dL	平均赤血球血色素濃度
HDLコレステロール	47		40~70 mg/dL	赤血球容積粒度分布値
LDLコレステロール/リポタイ	96		70~139 mg/dL	血小板数
(1-3) β-2ミクログロブリン	6.0	>	0~11 pg/mL	末梢血液像
シアル化糖鎖抗原KL-	187		0~499 U/mL	好中球
CRP	0.02		0.00~0.30 mg/dL	リンパ球
抗SSA抗体	5.7		0~10.0 U/mL	単球
抗SSB抗体	1.0	>	0~10.0 U/mL	好酸球
MMP-3	40.0		17.3~56.7 ng/mL	好塩基球
eGFRsys	95.4		ml/min	NEUTORO#
シスタチンC精密測定	0.73		0.56~0.87 mg/L	LYMPHO#
尿一般定性				MONO#

腎機能の検査結果は赤で囲った部分に注目してください。

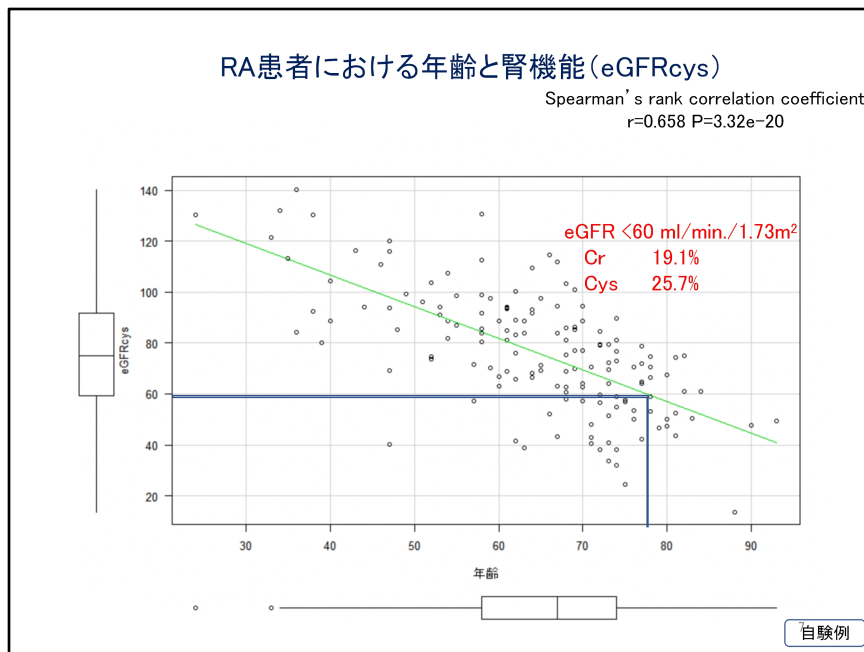
腎からの老廃物の排泄が低下した状態を反映するのが、尿素窒素とクレアチニンです。

腎からの老廃物の排泄機能を見ているのが、その下にあるeGFRcreatです。

60以下になると中等度の腎機能障害、30以下になると高度の腎機能障害になります。しかし、この検査は筋肉量などによって影響を受け、関節リウマチ患者のように筋肉量が低下している方では高めにでてしまいます。

筋肉量に影響を受けない検査法は下段にあるシスタチンCによるeGFRsysです。

腎機能異常値はeGFRcreatと同じです。



当院の関節リウマチ患者の腎機能（eGFRcys）を年齢別にみたものです。eGFRが60を切ると腎機能が低下したと考えられますが、年齢を増すにしたがって腎機能は低下し、78歳を過ぎると腎機能（eGFR）が60以下に低下します。

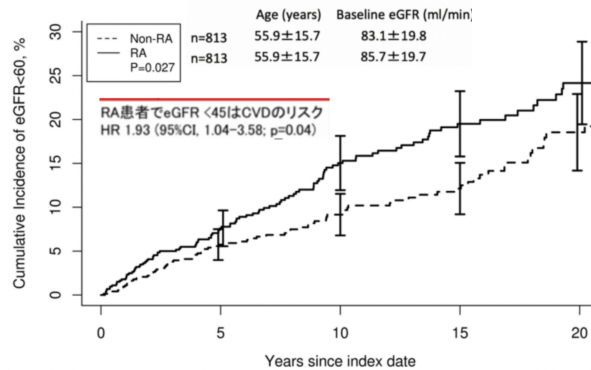
RA患者の腎機能

アメリカ ミネソタ州のコホート

Published in final edited form as:
Am J Kidney Dis. 2014 February ; 63(2): 206-213. doi:10.1053/j.ajkd.2013.08.010.

Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis

LaTonya J. Hickson, MD¹, Cynthia S. Crowson, MS², Sherine E. Gabriel, MD, MSc³, James T. McCarthy, MD¹, and Eric L. Matteson, MD, MPH³



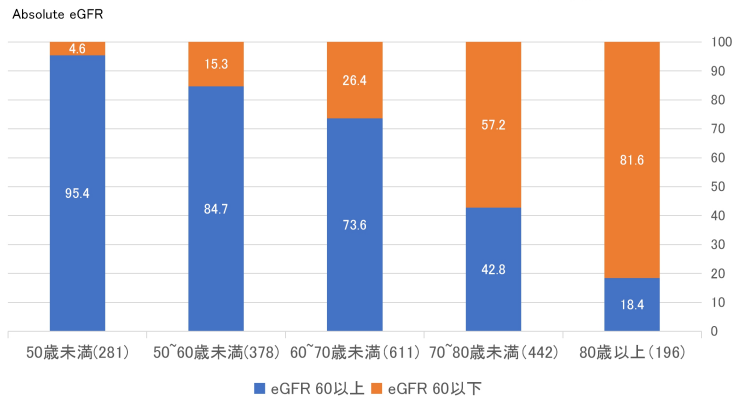
813人のRAと813人のnon-RAを平均10.9年観察し、incidence of CKDを比較した。
 Incidence of CKD (eGFR < 60 mL/min/1.73 m² on 2 times at least 90 days apart)

関節リウマチ患者（実線）は関節リウマチでない対照（破線）に比べて腎機能が低下する割合が多い傾向にあります。

RA患者の年齢別腎機能

Prevalence of and factors associated with renal dysfunction in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study in community hospitals

1908名の日本人RA患者
3か月毎に2度腎機能を測定
腎機能有病率
absolute eGFR 33.8%
BSA(体表面積)-indexed eGFR 18.6%

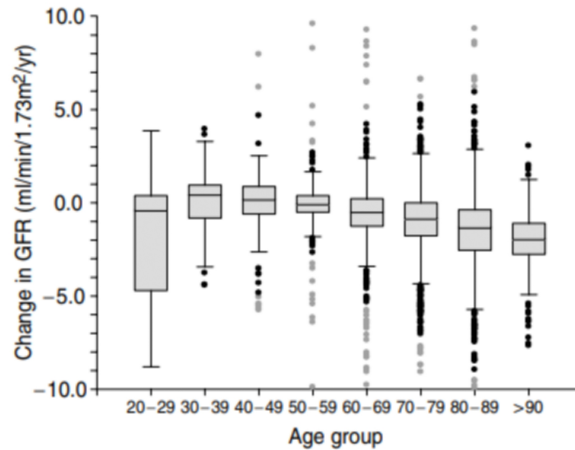


Mori S, et al. Clin Rheumatol (2017) 36:2673-2682から作図

高齢になるほど腎機能低下 (eGFR60以下)割合が多くなっています。

年齢別腎機能(60歳ぐらいから急速に腎機能が低下する)

The progression of chronic kidney disease: A 10-year population-based study of the effects of gender and age

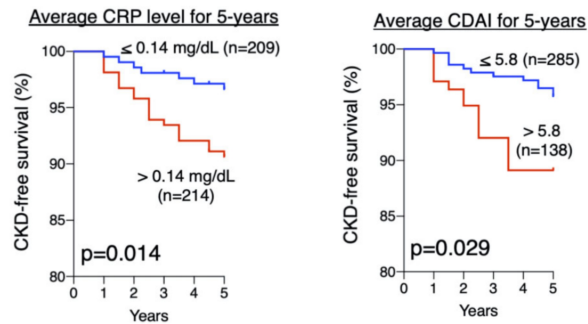


Kidney International (2006) 69, 375-382

このグラフは、年齢ごとの腎機能の低下の速度をみています。
年齢別に腎機能をみてみますと60歳ぐらいから急速に腎機能の低下が進行しています。

RA患者の疾患活動性と腎機能

Decreased chronic kidney disease in rheumatoid arthritis in the era of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs



RA疾患活動性が低いほど、腎機能低下の速度は緩徐

Hanaoka H, et al. Clinical Kidney Journal, 2022, vol. 15, no. 7, 1373–1378

このスライドは、RA患者さんの疾患活動性と腎機能の関係をみています。スライド左は5年間にわたる平均のCRPレベルをみています。スライド右は5年間にわたる平均CDAI(疾患活動性の指標)をみています。CRP高値、疾患活動性が高いほど、腎機能の進行が早い結果となっています。

慢性腎臓病（CKD）になると寛解を達成しにくい

Impact of concomitant chronic kidney disease on hospitalised infections and remission in patients with rheumatoid arthritis: results from the IORRA cohort

Table 4. aHR of achieving remission in patients with active RA.

CKD stage	Adjusted HR (95% CI)	<i>p</i> value
Non-CKD	LOO (reference)	
Overall CKD ^a	0.82 (0.68-0.99)	.04
Mild CKD	0.91 (0.76-1.08)	.28
Moderate to severe CKD	0.89 (0.63-1.22)	.48

Cox regression models were used to estimate HR and 95% CI after adjusting for confounders at baseline, including sex, age, disease duration, BMI, smoking, DAS28-ESR, J-HAQ-DI, RF/ACPA positivity, and concomitant diseases such as hypertension, diabetes mellitus, and heart disease/cerebrovascular disorder.

Significant differences compared to the non-CKD group ($p < .05$).

Modern Rheumatology, 32, 2022, 875-884

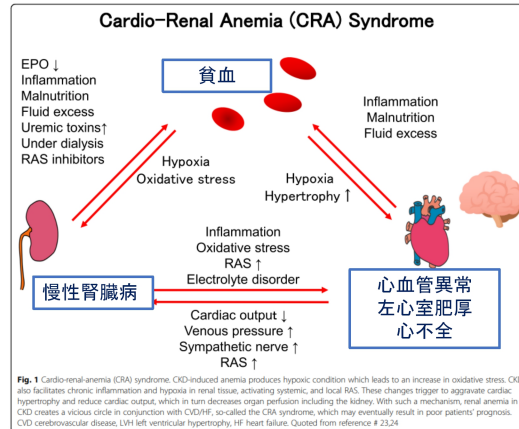
慢性腎臓病（CKD）になると関節リウマチの寛解率が低下し、寛解になりにくくなります。

CKDのない（Non-CKD）に比べてCKD全体では寛解になる率が82%に低下します。

軽度のCKDでは91%に、中等度から重症のCKDでは寛解率が89%に低下します。

心・腎・貧血症候群

A new insight into the treatment of renal anemia with HIF stabilizer



Kuriyama et al. Renal Replacement Therapy (2020) 6:63

心・腎・貧血症候群

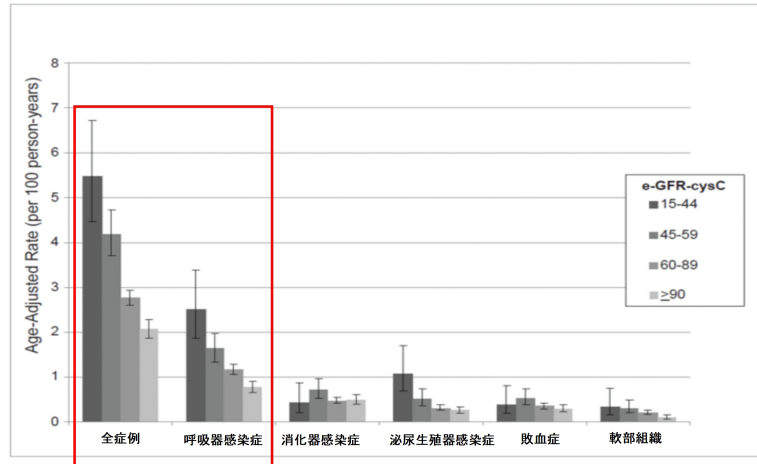
心臓病、腎臓病、貧血がそれぞれ関係しており、お互いに症状を悪化させることとなります。

慢性腎臓病（CKD）による貧血は、組織の酸素不足（低酸素）を引き起こし、酸化ストレスを増大させます。また、CKDは腎臓組織の慢性的な炎症と低酸素状態を促進し、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAS）を活性化します。これらの変化は、心臓の肥大を悪化させ、心拍出量を低下させ、腎臓を含む臓器への血流を減少させます。

このようなメカニズムにより、CKDにおける腎性貧血は、心血管疾患（CVD）や心不全（HF）と連動して悪循環を作り出し、CRA症候群として患者の予後を悪化させる可能性があります。

腎機能別の感染症での入院率

The Risk of Infection-Related Hospitalization With Decreased Kidney Function



Am J Kidney Dis. 2012 March ; 59(3): 356-363.

腎機能低下が進むにしたがって感染症で入院する確率も上昇します。
腎機能低下（eGFR.cysCが60以下）で全感染症、呼吸器感染症による入院率が増加しているのが判ります。

日本人RA患者における腎障害のリスク因子

Prevalence of and factors associated with renal dysfunction in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study in community hospitals

Table 5 Factors associated with renal dysfunction in RA patients

	OR	95% CI	p value
Absolute eGFR-based renal dysfunction			
Age (≥ 65 years)	7.24	5.71–9.18	< 0.001
Female sex	3.12	2.29–4.24	< 0.001
BMI (> 25)	0.59	0.44–0.78	< 0.001
Hypertension	2.22	1.76–2.80	< 0.001
Serum LDL-C (≥ 140 mg/dl)	1.38	1.01–1.89	0.046
NSAID use	0.77	0.60–1.00	0.050
Cumulative steroid dose (≥ 5.5 g)	1.40	1.00–1.95	0.049
BSA-indexed eGFR-based renal dysfunction			
Age (≥ 65 years)	5.19	3.83–7.05	< 0.001
Female sex	1.38	0.99–1.92	0.061
RA duration (≤ 3 years)	0.72	0.51–1.01	0.058
Serum CRP levels	1.12	0.99–1.27	0.068
Hypertension	3.05	2.37–3.96	< 0.001
NIDDM	1.52	1.06–2.18	0.022
Serum LDL-C (≥ 140 mg/dl)	1.53	1.08–2.17	0.016
Cumulative steroid dose (≥ 5.5 g)	1.45	1.01–2.08	0.047

Two separate multivariate logistic regression analyses were conducted to evaluate factors associated with the risk of renal dysfunction based on absolute eGFR and BSA-indexed eGFR. Independent factors that remained in the final models are shown. The final step yielded an AUC-ROC of 0.79 (95% CI 0.77–0.81, $p < 0.001$) for absolute eGFR-based renal dysfunction and 0.78 (95% CI 0.76–0.81, $p < 0.001$) for BSA-indexed eGFR-based renal dysfunction. RA rheumatoid arthritis, eGFR estimated glomerular filtration rate, BMI body mass index, LDL-C low-density lipoprotein cholesterol, NSAID nonsteroidal anti-inflammatory drug, BSA body surface area, CRP C-reactive protein, NIDDM non-insulin-dependent diabetes mellitus, OR odds ratio, 95% CI 95% confidence interval, AUC area under the curve, ROC receiver operating characteristics

RA患者の腎障害リスク因子

- ・高齢
- ・高血圧
- ・糖尿病
- ・高LDL-C血症
- ・累積GC量

Mori S, et al. Clin Rheumatol (2017) 36:2673–2682

日本人RA患者における腎機能障害のリスク因子を検討したものです。高齢、高血圧、糖尿病、脂質異常、グルココルチコイドがリスク因子として挙げられています。

表2 各薬剤の腎障害時の投与方法（薬剤性腎障害診療ガイドライン2016より）

	CCr (mL/分)			透析	腎障害
	30~59	15~29	<15		
メトトレキサート	低用量から開始	禁忌			○
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	禁忌			週3回透析後	○
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				○
イグラチモド	腎機能正常者と同じ				

日関病誌, 40(4):398～405, 2021

- ・非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)
腎血流低下や急性腎不全を誘発する可能性がある。
腎機能が低下している場合、NSAIDsは可能な限り避ける。
- ・生物学的製剤
腎機能への直接的な影響は少ない。透析患者にも使用可能。
- ・JAK阻害薬
スマイラフ[®]、リンヴォック[®]
→腎機能への直接的な影響は少ない
ゼルヤンツ[®]、オルミエント[®]、ジセレラ[®]
→腎排泄が関与するため、eGFRに基づいて用量調整が必要。
- ・グルココルチコイド
腎機能への影響が少ない。

腎機能が低下したRA患者の薬物療法において、投与可能な薬剤、減量しなければいけない薬剤、投与が禁忌の薬剤があります。

メトトレキサートは高度腎障害（Ccr）が30～60の中等度低下例でが慎重投与、30以下の高度腎障害では禁忌

サラゾスルファピリジンは透析患者以外は腎機能正常者と同じ

ブシラミンは腎機能低下患者には禁忌

タクロリムスは肝臓で代謝されるので腎機能に関係なく投与が可能です、腎機能障害をもたらす危険があります。

イグラチモドは腎機能正常者と同じ投与が可能です。

NSADsは腎血流量を低下させ腎機能障害を進行させる危険があります。

生物学的製剤は総じて腎機能に影響を与えません。

JAK阻害薬には腎機能低下をもたらす薬剤があり、中等度腎機能障害では通常量の半量を投与します。高度障害は禁忌です。

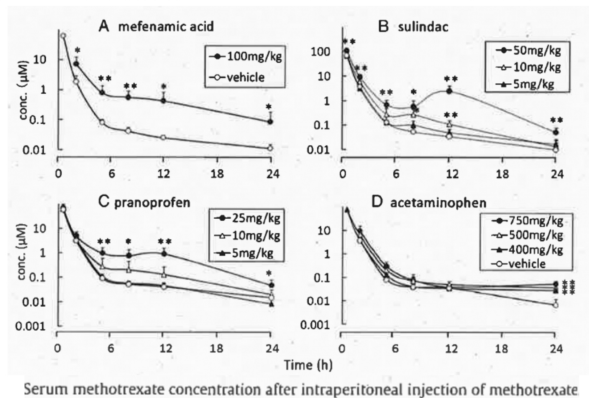
グルココルチコイドは腎機能への影響は少ないです。

MTXとNSAIDsの相互作用(ラット)

Evaluation of the interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and methotrexate using human organic anion transporter 3-transfected cells

methotrexate and most NSAIDs are excreted into urine via organic anion transporter 3 (OAT3).

非ステロイド系抗炎症薬はメトトレキサートの血中からの排泄を遅らせる。



Kim J, et al. ACR OpenRheumatology 2024;0;1-9

ABCの薬剤が非ステロイド系抗炎症薬です。縦軸がメトトレキサートの血中濃度ですが、投与量の増加に伴いメトトレキサート血中からの排泄を遅らせ血中濃度が高くなっています。

一方、解熱鎮痛薬であるアセトアミノフェン（D）はメトトレキサートの排泄には影響を与えませんでした。

MTXとNSAIDを併用すると急性腎不全になりやすい

Concomitant use of low-dose methotrexate and NSAIDs and the risk of serious adverse events among patients with rheumatoid arthritis

デンマークのレジストリー
MTX+NSAID 21,536 MTX 21,725

Outcome event	Events	Unadjusted Rate/ 1000 Person-Years	IPTW Weighted Hazard Ratio (95% CI)
急性腎不全			
NSAID非併用のMTX	22	1.9	1 (ref.)
NSAID併用MTX	27	3.0	2.04 (1.14-3.66)

Pharmacoepidemiol Drug Saf . 2018 Aug;27(8):885-893.

メトトレキサート（MTX）に非ステロイド系抗炎症薬を併用すると併用しない場合の2.04倍、急性腎不全になる確率が増加します。

薬剤性腎障害の頻度

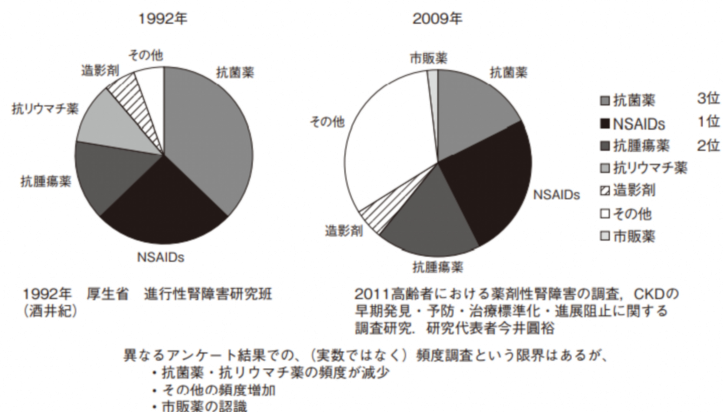


Figure 1 厚生省研究班アンケート：薬剤性腎障害における原因薬剤別頻度（単位％）

鶴岡秀一 Jpn J Clin Pharmacol Ther 2017; 48(2): 52-57

薬による腎障害の頻度は2009年の調査では非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）が一番多い結果でした。
 また、1992年と比較してもNSAIDsによる腎障害の割合が増加しています。

生物学的製剤は慢性腎臓病のRA患者にも使用可能

腎臓の糸球体濾過を通過できるタンパク質の分子量は、およそ 60 kDaとされています。ちなみにアルブミンは約66kDaとされています。生物学的製剤のほとんどは60kDa以上で腎臓から排泄されることはありません。したがって高度な腎機能患者にも使用は可能です。

図4 関節リウマチに用いられる生物学的製剤

	構造 (イメージ図)	一般名	分子サイズ
キメラ型抗体		インフリキシマブ	約150kDa
ヒト化抗体		トシリズマブ	約145kDa
ヒト型抗体		アダリムマブ ゴリムマブ サリルマブ	約145kDa
ヒト化抗体用蛋白 (Fab')		セルトリズマブ ベゴル	約 90kDa
リコンビナント蛋白とヒトIgG-Fcの融合蛋白		a エタネルセプト b アバタセプト	約150kDa 約 92kDa
ヒト化ナノボディ*化合物		オゾラリズマブ	約 38kDa

大正製薬株式会社パンプ 監修 川人 豊2023.12

Kidney Int. 2018 May ; 93(5): 1207-1216.

生物学的製剤使用患者はCKDリスクを防ぐ

Treatment of rheumatoid arthritis with biologic agents lowers the risk of incident chronic kidney disease

4,447,691人の退役軍人を対象

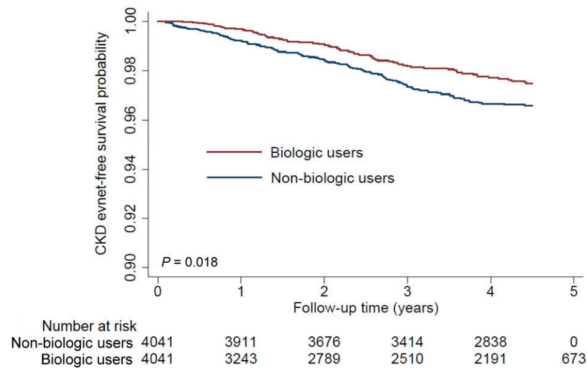


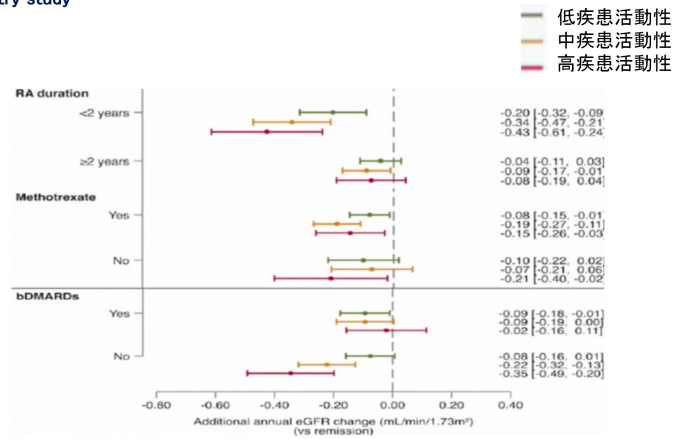
Figure 1. Kaplan-Meier curve for incident CKD (decrease in eGFR [A] <60 and [B] <45 mL/min/1.73m²) in the propensity-matched cohort

Kidney Int. 2018 May ; 93(5): 1207–1216.

米国の退役軍人を対象とした研究ですが、生物学的製剤を使用している患者（Biologic users）は使用していない患者（non-biologic users）より慢性腎臓病（CKD）になる率を減少させます。

生物学的製剤使用患者はCKDリスクを防ぐ

Disease activity of rheumatoid arthritis and kidney function decline: a large prospective registry study

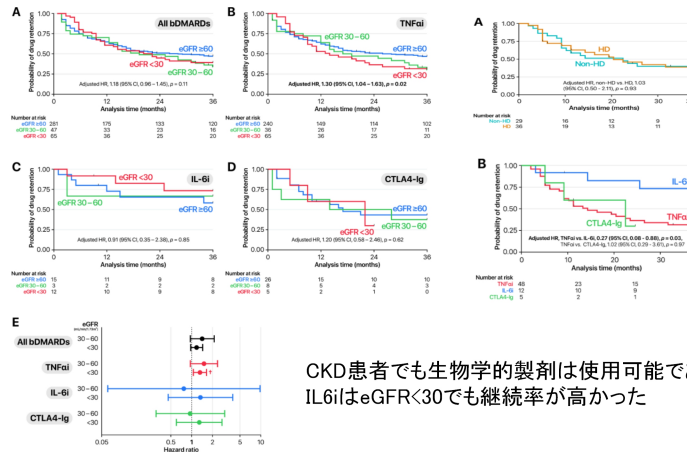


RA発症早期かつ生物学的製剤使用歴のない患者では疾患活動性が高くなるほど腎機能は低下する
MTX投与歴には無関係

S. Fukui. et al. Ann Rheum Dis 2024;0:1-8

腎機能障害と生物学的製剤の継続率の関係

Efficacy and safety of first-line biological DMARDs in rheumatoid arthritis patients with chronic kidney disease



Yoshimura Y, et al. Ann Rheum Dis 2024;0:1-10

このスライドは各生物学的製剤毎における腎機能障害別の投与継続率を示しています。

eGFR ≥ 60 は正常の腎機能 eGFR30-60は中等度腎障害 eGFR<30は高度腎障害です。

スライド左のBはTNF阻害薬、CはIL-6阻害薬、DはCTLA-4Ig(オレンシア®)です。

BのTNF阻害薬では高度腎機能群でやや継続率が低下しています。Dのオレンシア®では継続率は腎機能に影響を受けておりません。

しかしCのIL-6阻害薬では腎機能が低下していても継続率は高く維持されています。

右の図のAでは透析 (HD) になってしまった高度腎機能患者とそうでない患者では継続率に変わりはありません。

以上から腎機能に影響されないで使用可能な生物学的製剤はIL-6阻害薬とCTLA4Igになります。

また、TNF阻害薬が腎機能低下例で継続率が良くないのはTNF阻害薬はメトトレキサートの使用が必要とする場合が多く、高度腎機能低下例ではメトトレキサートの併用がされていないことが推測されます。

