

## 総 説

## 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

秋山 雄次

**Anti-rheumatic therapy in patients with rheumatoid arthritis undergoing hemodialysis**

Yuji AKIYAMA

*Department of Rheumatology and Applied Immunology Saitama Medical University*

(Received October 1, 2011)

**summary**

Hemodialysis (HD) patients have been increasing recently. Some rheumatoid arthritis (RA) patients need hemodialysis (HD), though the proportion is not high. At present, such patients are almost treated with corticosteroids and/or nonsteroidal anti-inflammatory drugs alone, even if they have a high disease activity that would require disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy, partly because the safety of DMARDs in RA patients with end-stage renal disease has not been confirmed. Their joint destruction would be inevitable and lead to impaired activities of daily living. As there are no guidelines for the use of DMARDs in HD patients, here I reviewed the previous reports about the treatment of DMARDs including biologics for patients with RA undergoing HD.

**Key words**—biologics; disease-modifying anti-rheumatic drugs; hemodialysis; immunosuppressants; rheumatoid arthritis

**抄 錄**

近年、血液透析患者が増加しているため、関節リウマチ患者の中でも透析療法が必要な症例をみかけるようになってきた。疾患活動性が高く疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）の適応にある場合でも、多くの場合は非ステロイド系抗炎症薬や副腎皮質ステロイドのみで治療されていることが多い。そのような治療の顛末は関節破壊を招来し、日常生活動作の低下が免れないことが多い。DMARDsが使用されない原因としては透析療法中においてDMARDsの使用方法が判然としないことに起因している場合が多いと推測される。本論文では血液透析患者における生物学的および非生物学的抗リウマチ治療について概説した。

**はじめに**

関節リウマチ（RA）の治療は、以前は痛みを和らげることが治療の主体であった。しかし、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）では関節破壊の進行を抑制できず、しかも関節破壊は発病後1～2年間に最も進行が速いことが明らかにされた。当時は、発病10～20年で重度の機能障害に陥ることが少なかった。このため、RAの治療においては診断がついたら3ヶ月以内に疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）を開始することがガイドラインとして勧められるに至った<sup>1)</sup>。

RAでは長期にDMARDsやNSAIDsを使用するため薬剤性腎障害を併発することが少なくない。ま

た、RA自体に腎炎を発症することがあり、進行すると最終的に腎不全に至る場合がある。さらに、RAに合併の多いAAアミロイドーシスは高率に腎不全に移行する。これらのRAに密接な合併症以外にも、近年、高血圧症や糖尿病による腎不全が増加しており、透析患者においてRA患者を散見するようになってきた。本来ならDMARDsの投与が必要な活動性の高い症例にも、現状ではNSAIDsや副腎皮質ステロイドのみで加療されている症例が少なくない。本稿では血液透析（HD）施行中のRA患者に対する抗リウマチ薬について概説する。

**疾患修飾性抗リウマチ薬****1. サラゾスルファピリジン（SASP）**

SASPの吸収は、健常の日本人における検討<sup>2)</sup>では10%未満であったが、一般には約10～30%が小

腸で吸収され薬効を現す<sup>3)</sup>とされている。残りは主に大腸で sulphapyridine (SP) と 5-aminosalicylic acid (5-ASA) に分解される。SP はほとんど大腸より吸収され肝臓で N-acetylation を受け尿中へ排泄される。5-ASA は約 20~30% が吸収され残りは便中に排泄される。副作用は主に SP が関与する<sup>3)</sup>。SP の代謝物は尿中に排泄されるので、透析患者では代謝物の排泄低下により SP の血中濃度が上昇する可能性が考えられるが、SP は約 60% が透析されるため（透析患者 6 例の平均：筆者 unpublished data），正常腎機能者と同様な用法、用量でよいと考えられた。SASP は透析されない<sup>4)</sup>。維持透析中の潰瘍性大腸炎 (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<sup>5)</sup>がある。

## 2. ブシラミン (BUC)

消化管より速やかに吸収され投与後 1 時間後には最高血中濃度 (Cmax) に達する。主な排泄経路は腎臓であり 24 時間以内に約 40% が尿中に排泄される<sup>6)</sup>。ラットにおける検討では 24 時間に胆汁排泄が雌雄で各々 8.2%，26.1% 認められた。HD 患者における検討<sup>7)</sup>では、BUC の血中半減期 (T1/2) は健常人とほぼ同じで、活性代謝産物の T1/2 は 9.3~24.4 時間と延長していた。BUC とその代謝産物は 32~67% 透析された。以上より、投与間隔を活性代謝産物の半減期の約 2 倍の 48 時間として、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。継続投与では 8 週目以降有意な Lansbury 活動性指数の改善を認めた。12 週目までに BUC とその活性代謝産物の蓄積は認められなかった。

## 3. D-ペニシラミン (D-PC)

ラットでは消化管より約 46% が吸収され、その内約 70% は腎より排泄されたが、14% 程度が 2 週間後も体内に残存した。シスチン尿症 (26 人)，RA (12 人)，Wilson 病 (6 人) 患者の検討では 24 時間尿中排泄率はそれぞれ平均 40.4, 45.5, 37.6% であった<sup>8)</sup>。HD 施行中の RA 患者では 2 例が報告されている<sup>9)</sup>。1 例は 58 歳の女性、250 mg/日の D-PC で治療され 7 週後より症状の改善が認められ、副作用は認めなかった。2 例目は 52 歳男性、125 mg 週 3 回投与から開始し 20 週後 250 mg 週 3 回投与に增量し、著名な臨床症状の改善が得られた。副

作用として投与 3 ヶ月後から 2 ヶ月間、味覚障害が発現した。D-PC は約 3 割、その代謝物は約 5 割が透析除去された。また、本邦より Wilson 病を合併する HD 患者において詳細な報告<sup>10)</sup>がなされている。D-PC 500 mg 1 回投与後 2 時間目より 4 時間透析が行なわれた。D-PC の透析クリアランスは 82.0 ml/分であり、52.5 mg の D-PC が除去された。RA に対する D-PC 投与は透析終了後に 125 mg 程度を投与することが推奨されている。

## 4. オーラノフィン (AF)

実験動物では AF は消化管より約 15~38% 吸収される。RA 患者に AF 6 mg/日を 3 日間投与したところ、投与量の 73% が糞および尿中に排泄され、そのうちの約 95% が糞中に排泄された<sup>11)</sup>。

HD における検討は 4 報<sup>12~15)</sup>報告されている。12 年の HD 歴のある、罹病期間約 2 年の 50 歳の男性 RA 患者で、3 mg/日の AF で朝のこわばり時間 (MS)，腫脹・圧痛関節の改善、赤沈値の低下を認めた。5 ヶ月の投与で血中金濃度の上昇 (850 ng/ml) を認めたため 3 mg/2 日に減量された。副作用は認めなかった。AF は透析されなかった。2 報目は、10 年来の透析歴がある、罹病期間 2 年の 43 歳男性に、半年間 3 mg/日の AF が投与された。明らかな副作用を呈さず、臨床症状の改善を認めた。6 mg に增量し 15 ヶ月間観察したところ、更なる改善が得られた。また、AF は透析されず、HD でない RA 患者 13 例の平均血中濃度と同程度の血中濃度で推移した。本邦からは、DMARDs 投与歴なしの 44 歳女性に 3 mg/日の AF が使用され、副作用を呈さず 3 ヶ月後に関節症状の改善と炎症反応の低下が認められた。もう一報は、罹病期間不明、平均年齢 53 歳の、男性 2 例 (DMARDs 投与歴なし)、女性 2 例 (金チオリンゴ酸ナトリウム (GST) の投与歴あり) に 3 mg/日の AF が使用され、MS、疼痛腫脹関節数、CRP の改善を認めた。副作用は認めなかった。AF は透析されず、11 ヶ月後の血中濃度は 6 mg/日投与の健常人と同程度であった。

## 5. アクタリット (ACT)

実験動物での検討では消化管から速やかに、ほぼ 100% 吸収される。ヒトにおいても 1~2 時間で Cmax に達し、T1/2 は 1 時間であった。また、投与量のほぼ 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

れた。3名の維持透析中のRA患者における検討<sup>16)</sup>では健常人に比べ吸収遅延が認められCmax、血中濃度曲線下面積の増大が認められたが分布容積は健常人と同等であった。透析クリアランスは約110ml/分で、ほぼ全てのACTが透析された。用法、用量は透析前日就寝前100mgの投与が推奨されている。さらに、2名における透析前日就寝前100mgの16週間連続投与で蓄積性は認められず、その内の1例でCRPの低下が認められた<sup>17)</sup>。

### 免疫抑制薬

#### 1. タクロリムス (TAC)

主に小腸より吸収され、吸収率は平均27%である。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た<sup>18)</sup>。維持透析中の中等度活動性の罹病期間24年と32年のRA患者2例に使用された。前者はSASPによる前治療歴、後者はGST、BUC、MTX、MZBの前治療歴があった。TACは3mg/日に漸増されEULARのGood Responseが得られた。2例とも血中濃度の上昇は来さず副作用は認められなかった<sup>19)</sup>。TACは透析されない<sup>18)</sup>。

#### 2. レフルノミド (LEF)

実験動物では腸管から100%吸収され、腸管壁および肝で活性代謝産物A771726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T1/2が約15日と長い。透析患者における使用は2報の報告がある。罹病期間不明の、口内炎によりMTX治療を断念された65歳女性がLEF100mgのloading doseで開始され10mgに変更後20mgに增量された。肝機能障害が出現したため15mgへ減量された。血漿A771726濃度は低く、透析前後で透析されなかった<sup>20)</sup>。罹病期間不明の、SASP、ミゾリビン、BUCが副作用により断念され、ACT、ロベンザリットが無効であった58歳女性がLEF100mgのloading doseで開始され20mgの維持量にて治療された。投与15週後ACR50を達成したが、投与23週後に血小板数が8万台に低下し休薬された。HD前後の血漿A771726濃度は僅かに上昇した<sup>21)</sup>。理論上、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。しかしながら、T1/2が長く、活性代謝産物が透析されないため、

危険性は少なくないと考えられる。文献<sup>21)</sup>の報告でも副作用で中止されている。

#### 3. ミゾリビン (MZB)

ラットにおける検討では、小腸でほとんどが吸収され、血漿中に存在する99%以上が未変化体であった。投与後24時間以内に投与量の約85%が尿中に排泄され、尿中排泄物の80%以上が未変化体であった。すなわち大部分が代謝を受けずに尿中に排泄された。腎機能正常な9例のRA患者においては24時間内に平均約55%が尿中に排泄された<sup>22)</sup>。維持透析中のRA患者に使用された報告は2報ある。一報目はHD歴12年、RA歴4年以上と7年以上の、DMARDs未使用の2例に使用された<sup>23)</sup>。関節炎の軽快が認められたがCRPの低下は十分でなかった。副作用として2例とも貧血を認め、1例は輸血を要した。当初50mg/日を使用され口内炎や食欲不振も出現し減量された。MZRの透析性は45.7～61.4%であり、HD患者への用法、用量は透析後に75mgを服用することが勧められている。2報目<sup>24)</sup>はDMARDs未使用2例である。両者とも50mg/日から開始し1例は25mg/日へ、もう1例は25mg/2日へ減量された。両者ともLansbury活動性指数の改善を認めた。透析条件は不明だが、25mg/日投与例はMZRの約50%が透析され、25mg/2日投与例は約83%が透析された。維持透析中の抗好中球細胞質抗体関連血管炎患者に透析日の透析後に75mg投与し奏功した報告<sup>25)</sup>もある。この報告では4時間透析にて約76%のMZRが透析された。腹膜透析に関しては、全身性エリテマトーデス患者に対するMZRの報告<sup>26)</sup>がある。25mg/日の用量にて脱毛や関節炎、血清補体価、抗DNA抗体価のはばかに有用で血中MZR濃度は正常範囲内であった。

#### 4. アザチオプリン (AZA)

AZAの吸収に関しては不明な点が多いが、3名の白血病患者で検討された成績では、100mg投与下において2時間でCmaxに達した<sup>27)</sup>。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。24時間尿中に50%以上、48時間尿中に約70%の代謝物が主に6-チオ尿酸および無機硫酸塩として排出された<sup>27)</sup>。6人の透析患者における検討では8時間透析で静脈内投与したAZAの約43%が除去された<sup>28)</sup>。維持透析中のRA患者における使用例は

見いだせなかった。腎移植患者において、3–5 mg/Kg という大量投与下で高率に白球血減少を併発している<sup>29)</sup>。HD でも常用量投与でよい<sup>30)</sup>ことになっているが、RA 患者では 50% 減量投与で開始し問題なければ漸増するのをお勧めしたい。

### 生物学的製剤

生物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た後、エンドソームにおいて分解され代謝されるものと想定される。一部の製剤は全身に分布するプロテアーゼやペプチダーゼなどにより代謝される可能性もある。いずれにしても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<sup>30)</sup>であるため、併用が必須であるインフリキシマブ (IFX) が保険上使用できない。その他の生物学的製剤はいずれも使用可能であるが、TNF 阻害療法もアバタセプトも MTX との併用でより強い効果を発揮するため、有効性を追求する観点からすればトリズマブがやや有利かもしれない。

アミロイドーシス合併 RA は予後不良であり、過去の報告では生命予後は 4–5 年とされていた。炎症の持続は AA アミロイドーシスの前駆蛋白となる血清アミロイド A 蛋白 (SAA) の産生を助長し、SAA の値と AA アミロイドーシスの死亡リスクは強く相関する<sup>31)</sup>ため、速やかに炎症状態から脱却することが望まれる。炎症抑制効果に関しては、一般 DMARDs や免疫抑制薬よりも生物学的製剤は格段に優れており、かつ用量調節も不要なため、生物学的製剤が優先される場合が少なくないと予想される。

注意すべき点は、透析患者は易感染性であることである。結核のハイリスク群であり、B 型、C 型肝炎ウィルス抗原陽性頻度が高く、一般患者に比較し予後不良とされている。生物製剤導入前に十分にスクリーニングする。生物学的製剤の使用は易感染性を更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。感染症に対するリスクが比較的低いと考えられるエタネルセプト (ETN) においても肺ノカルジア症を併発した報告<sup>32)</sup>があり注意を要する。

#### 1. トリズマブ (TCZ)

健康成人男性 5 例に TCZ 2.0 mg/kg を 1 時間で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ことが実際に示されている。LEF を副作用で中止した症例<sup>21)</sup>に対して、ETN を使用したが効果不十分なため TCZ に変更し、有用であったことが報告されている<sup>33)</sup>。TCZ 開始前には EULAR の高疾患活動性であったが治療により寛解に達し、プレドニゾロン 5 mg/日の投与量を 3 mg/日に減量できたことが記されている。

AA アミロイドーシス合併 RA に対する生物学的製剤の有効性が報告されている。先発の TNF 阻害療法の IFX<sup>34)</sup>、ETN<sup>35)</sup>での報告が多いが、無効例も存在する。SAA 産生に対しては TNF よりも IL-6 が強く関与する<sup>36)</sup>ため、理論的に IL-6 阻害療法は TNF 阻害療法以上の効果が期待できる。実際に、TCZ は IL-6 の作用を阻害するため、SAA の産生を強力に抑制する結果、多くの症例で血中 SAA 濃度を正常化させた<sup>37)</sup>。さらに、若年性特発性関節炎患者において TCZ により尿タンパク消失、腎機能の改善、消化管アミロイド線維の沈着の減少例が報告されている<sup>38)</sup>。

#### 2. エタネルセプト (ETN)

HD 患者 6 例に対して ETN を投与し、体内動態について検討した報告<sup>39)</sup>がある。ETN は週の第 1、第 3 透析終了直後の 2 回、25 mg を投与し、13 ~ 16 週間継続した。HD 患者における ETN の定常状態時の濃度は対照群と変わらず、ETN の投与中止時の排泄速度定数も対照群と同様であった。また、透析前後の血清 ETN 濃度は変化無かった。このため、HD 患者に対し、ETN は投与量の調節を行う必要はないと考えられた。3 ヶ月間の試験期間中および 6 ヶ月後までの観察期間において ETN による重篤な有害事象は認められなかった。透析歴 2 年、RA 発症後 1 年の 64 歳の EULAR 高疾患活動性の女性患者において、週 50 mg の投与が 12 週間行われ、副作用なく良好にコントロールされた報告<sup>40)</sup>がある。また、平均約 52 ヶ月の透析歴（腹膜透析 1 例、血液透析 3 例）の 4 人の RA 患者（罹病期間 12~31 年）に平均約 28 ヶ月間 ETN を投与され、副作用なく DAS28 と modified HAQ が改善したことが報告されている。注目すべきはいずれの RA 患者も 5 剤以上の DMARDs 投与歴があり、2 例が透析に至った原因がアミロイドーシスであったことである<sup>41)</sup>。

表1 透析患者における疾患修飾性抗リウマチ薬の投与量

一般名	商品名	投与経路	推奨度 <sup>44)</sup>	腎機能正常用量、用法	透析時用量、用法	透析による除去率	備考
免疫調節薬	アクタリット	モーバー、オーバークリン	経口	B 300 mg/日、1回100 mg食後	100 mg、透析前日就寝前(16, 17)	有り(ほぼ100%)、透析クリアランス110 ml/分(16)	
	オーラノフイン	リドーラ	経口	B 6 mg/日、1回3 mg朝夕食後2回投与	3 mg/日(14, 15)	無し(12, 13, 15)	
	金チオリンゴ酸ナトリウム	シオゾール	筋注	B 10~25 mg/週~2週	禁忌(30)	HD:無し(44), PD:14.6 ml/分(46)	
	サラゾスルファビリジン	アザルフィンEN	経口	A 1000 mg/日、1回500 mg朝夕食後2回投与	1000 mg/日、1回500 mg朝夕食後2回投与(4)	無し、代謝産物はあり(4)	
	D-ペニシラミン	メタルカプターゼ	経口	B 100~300(600) mg/日、1~3回空腹時投与	125 mg、透析終了後(10)	有り、透析クリアランス82 ml/分(10)	副作用防止にビタミンB6を併用
	ブシラミン	リマチル	経口	A 100~300 mg/日、1回100 mg食後投与	100 mg、透析終了後(7)	有り(32~67%)(7)	
免疫抑制薬	アザチオブリン	アザニン、イムラン	経口	0.8~2 mg/Kg/日、1, 2回で服用	HD:常用量30), PD:50%に減量30)	有り(29)	
	シクロスボリン	ネオーラル	経口	3~5 mg/Kg/日(血清トラフ値で調節)、120時間毎に投与	常用量30)	HD:無し(47), PD:10%以下(48)	
	タクロリムス	プログラフ	経口	1.5~3 mg、夕食後投与	常用量19)	無し(18)	
	ミゾリビン	プレディニン	経口	B 150 mg~300 mg、3回食後投与	75 mg、透析終了後(23)	有り(45.7~83%)(23, 24)	
	メトトレキサート	リウマトレックス	経口	A 4~8 mg/週、12時間毎1回~3回分服	禁忌(30)	HD:10.8%(49), PD:透析クリアランス5.9~7.5 ml/分(50)	
	レフルノミド	アラバ	経口	A 1日1回100 mgで開始(3日間)、維持量10~20 mg、1回食後投与	常用量20, (21)	無し(20)	重大な副作用の発現時や妊娠を希望する際にはコレスチラミンを服用、慢性肝疾患には投与禁忌、間質性肺炎には慎重投与
生物製剤	アダリムマブ	ヒュミラ	皮下注射	1回40 mg(効果不十分な場合80 mgに増量可、ただしMTXと併用不可)、2週に1回皮下注射	常用量(推定)	不明	
	アバタセプト	オレンシア	点滴静注	体重60 Kgまで500 mg、60 Kg以上100 Kg以下750 mg、100 Kg超は1000 mgを30分で点滴静注、初回投与後、2週、4週後、以後は4週間隔	常用量(推定)	不明	
	インフリキシマブ	レミケード	点滴静注	3 mg/Kg、生食250 mlに溶解し2時間以上かけて点滴静注、初回投与後2週、6週に投与し以後8週間隔で投与	常用量51, (52)	不明	メトトレキサート(HD患者に使用禁忌)と併用が必要のため本邦では使用不可
	エタネルセブ	エンブレル	皮下注射	10~25 mgを週2回あるいは25~50 mgを週1回、皮下注射	常用量39~41)	無し(39)	
	ゴリムマブ	シンボニー	皮下注射	MTXと併用する場合1回50 mg(効果不十分な場合100 mgに増量可)、MTX併用なしでは1回100 mg、4週に1回皮下注射	常用量(推定)	不明	
	トリソリズマブ	アクテムラ	点滴静注	8 mg/Kg、生食100 mlに溶解し1時間程度で点滴静注、4週間隔で投与	常用量33)	不明	

### 3. アダリムマブ(ADA)

腹膜透析施行中の強直性脊椎炎患者1例の報告<sup>42)</sup>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。

### 4. 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<sup>43)</sup>があるため、易感性の透析患者では、この点で優位かもしれない。

#### 透析療法中のRAの治療戦略

RA治療のアンカーダラッグであるMTXは腎排泄性のうえ、HD患者への使用で重篤な有害事象を引き起こしているため、透析患者における使用は禁忌<sup>30)</sup>である。GSTは腎障害者への使用は禁忌<sup>30)</sup>とされており、透析患者で使用された報告は見出せなかった。透析性は無いようである<sup>44)</sup>。今年度より

AZAが公知申請により難治性RAに対して使用可能となった。シクロスボリンは我が国ではRAに保険適応となっていないが、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、眼症状を伴うBehcet病、乾癬などに保険適応があり、これらを合併するRAでの使用はありえる。理論的にはTACと同様に常用量で使用可能である。LEFは他の抗リウマチ薬による治療を検討しリスクとベネフィットを考慮してから使用を開始しなければならない。TAC, MZBは少なくとも他の1剤以上のDMARDsで十分な効果が得られない症例が適応となる。安全性、用法、保険適応を考慮すれば、透析中のRA患者の治療についてはSASP, TACが中心となると考えられる。しかし、2剤だけではRAの長い闘病生活を支えきれるものではなく、推奨度A<sup>45)</sup>のBUC、推奨度B<sup>45)</sup>のD-PCも順次使用を検討する。早期RAで有効性が高いAF<sup>45)</sup>や早期RAで疾患活動性の低い症例に推奨されているACT<sup>45)</sup>なども該当するようであれば第

一選択薬となりうると考える。少数例での検討が多く Evidence が乏しいので、たとえ常用量でよいと想定される薬剤でも少量から開始し副作用がないことを確認してから漸増するのをお勧めしたい。疾患活動性が高く、予後不良因子を有する例では、最初の DMARDs が有効でなければ生物学的製剤の適応を考える。生物学的製剤の導入に際しては感染症のスクリーニングを十分に行ない、導入基準の除外項目も押さえておく。ETN, ADA, TOC, ABT が候補となるだろう。AA アミロイドーシス合併 RA は予後が悪いので積極的に生物学的製剤の使用を検討する。まずは TOC の導入を考慮し、ETN, ADA, ABT がこれに続くことになる。

### おわりに

透析中の RA 患者に対する、非生物学的 DMARDs、免疫抑制薬、生物学的製剤の使用法について解説した。その概要は表 1 に纏めた。参考文献が乏しいため、学会抄録も引用し情報を増やす努力をしたが、実際の使用に際しては読者の冷徹な判断を仰ぎたい。紙面の都合で参考文献に引用できない論文があったことをお詫びしたい。

### 文 献

- 1) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines : Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 update. *Arthritis Rheum* **46** : 328, 2002.
- 2) 内田英二, ほか : Salazosulfapyridine 腸溶錠 (PJ-306) の本邦健常人における薬物動態および安全性の検討. *臨床薬* **21** : 377–389, 1990.
- 3) Rains, C. P., et al. : Sulphasalazine : a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs* **50** : 137–156, 1995.
- 4) 秋山雄次, ほか : 血液透析患者におけるサルゾスルファピリジン腸溶錠の体内動態について. リウマチ **43** : 569–576, 2003.
- 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) 菅原幸子, ほか : N-(2-Mercapto-2-methylpropionyl)-Lc-yesteine (SA96) の臨床第 1 相試験第 1 報；単回投与試験. *臨床薬理* **16** : 611–620, 1985.
- 7) 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.
- 8) Perrett, D. : The metabolism and pharmacology of D-penicillamine in man. *J Rheumatol* **8** (Suppl 7) : 41–50, 1981.
- 9) Matthey, F., et al. : The use of D-penicillamine in patients with rheumatoid arthritis undergoing hemodialysis. *Clin Nephrol* **25** : 268–271, 1986.
- 10) 杉山 敏, ほか : 血液透析患者における D-penicillamine の薬動力学的検討. 透析会誌 **21** : 831–836, 1988.
- 11) Gottlieb, N. L. : Gold excretion and retention during auranofin treatment : a preliminary report. *J Rheumatol* **6** (suppl 5) : 61–67, 1979.
- 12) Graninger, W., et al. : Oral gold therapy in a patient with rheumatoid arthritis and preexisting uremia. *Arthritis Rheum* **28** : 710–712, 1985.
- 13) Mathieu, A., et al. : Oral chrysotherapy in a hemodialyzed rheumatoid patient (letters). *J Rheumatol* **12** : 380–381, 1985.
- 14) 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, 1990.
- 15) 横川朋子, ほか : 血液透析患者に合併した RA に対する Auranofin の治療効果と投与法の検討. 透析会誌 **24** : 835, 1991.
- 16) 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モバー錠（アクタリット）の薬物動態—単回投与試験—. *Progress in Medicine* **15** : 1687–1691, 1995.
- 17) 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（モバー錠）の安全性—16 週間連続投与試験—. *Progress in Medicine* **17** : 1652–1657, 1997.
- 18) Venkataraman, R., et al. : Pharmacokinetics of FK 506 : preclinical and clinical studies. *Transplant Proc* **22** : 52–56, 1990.
- 19) Yamashita, M., et al. : Efficacy and safety of tacrolimus treatment for rheumatoid arthritis patients undergoing hemodialysis. *Mod Rheumatol* **18** : 296–300, 2008.
- 20) Beaman, J. M., et al. : Effect of hemodialysis on leflunomide plasma concentrations. *Ann Pharmacother* **36** : 75–77, 2002.
- 21) Iwamoto, M., et al. : Administration of leflunomide to a patient with rheumatoid arthritis on hemodialysis. *Scand J Rheumatol* **34** : 410–411, 2005.

- 22) 蔭 治言, ほか: 慢性関節リウマチ患者におけるミゾリビン投与時の体内動態. リウマチ科 **5**: 287-300, 1991.
- 23) 中山 健: 関節リウマチを伴う維持血液透析患者に対するMizoribineの投与. 宮崎医師会誌 **18**: 203-209, 1994.
- 24) 稲所幸一郎, ほか: 腎機能障害を合併した慢性関節リウマチ患者に対するミゾリビンの使用経験. 九州リウマチ **17**: 69-73, 1998.
- 25) Tokunaga, M., et al.: A case report of steroid-resistant antineutrophil cytoplasmic antibody-related vasculitis successfully treated by mizoribine in a hemodialysis patient. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* **13**: 77-79, 2009.
- 26) Kuroda, T., et al.: Mizoribine therapy in a patient with lupus nephritis: the association between mizoribine concentration and peritoneal dialysis. *Mod Rheumatol* **20**: 296-300, 2010.
- 27) Elion, G. B.: Significance of azathioprine metabolites. *Proc R Soc Med* **65**: 257-260, 1972.
- 28) Schusziarra, V., et al.: Pharmacokinetics of azathioprine under hemodialysis. *Int J Clin Pharmacol & Biopharm* **14**: 298-302, 1976.
- 29) Bach, J. F., et al.: The metabolism of azathioprine in renal failure. *Transplantation* **12**: 253-259, 1971.
- 30) McIntyre, C. W., et al.: Prescribing drugs in kidney disease. Brenner & Rector's The Kidney 8th edition. Vol 2. Brenner BM, Eds. W.B.Saunders company, Philadelphia, pp1930-1953, 2008.
- 31) Lachmann, H. J., et al.: Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* **356**: 2361-2371, 2007.
- 32) 吉原良祐, ほか: エタネルセプト使用中に肺ノカルジア症を発症した関節リウマチ合併血液透析患者の1例. 透析会誌 **43**: 341-346, 2010.
- 33) Iwamoto, M., et al.: Effective and safe administration of tocilizumab to a patient with rheumatoid arthritis on hemodialysis. *Rheumatol Int* **31**: 559-560, 2011.
- 34) Elkayam, O., et al.: Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Arthritis Rheum* **46**: 2571-2573, 2002.
- 35) Gottenberg, J. E., et al.: Anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides. A followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum* **48**: 2019-2024, 2003.
- 36) Hagihara, K., et al.: IL-6 plays a critical role in the synergistic induction of human serum amyloid A (SA) gene when stimulated with proinflammatory cytokines as analyzed with an SAA isoform real-time quantitative RT-PCR assay system. *Biochem Biophys Res Commun* **314**: 363-369, 2004.
- 37) Nishimoto, N., et al.: Toxicity pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. *J Rheumatol* **30**: 1426-1435, 2003.
- 38) 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.
- 39) Don, B. R., et al.: The pharmacokinetics of etanercept in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *J Pharm Pharmacol* **57**: 1407-1413, 2005.
- 40) Sugioka, Y., et al.: Use of etanercept in patients with rheumatoid arthritis on hemodialysis. *Mod Rheumatol* **18**: 293-295, 2008.
- 41) Nakamura, T., et al.: Etanercept treatment in patients with rheumatoid arthritis on hemodialysis. *Rheumatol Int* **30**: 1527-1528, 2010.
- 42) Kobak, S.: Efficacy and safety of adalimumab in a patient with ankylosing spondylitis on peritoneal dialysis. *Rheumatol Int March* **26**: 2010 (published on line).
- 43) Singh, J. A., et al.: Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Data Syst Rev* : CD008794, 2011.
- 44) 戸塚大輔: 非ステロイド系抗炎症薬. 臨床透析 **11**: 174-181, 1995.
- 45) 三森経世: 関節リウマチの診療マニュアル(改訂版)「診断のマニュアルと治療ガイドライン」(厚生労働省研究班): 日本リウマチ財団発行. メジカルビュー社, 東京, pp84-98, 2004.
- 46) Combs, R. J., et al.: Gold toxicity and peritoneal dialysis. *Arthritis Rheum* **19**: 936-938, 1976.
- 47) Venkataramanan, R., et al.: The clearance of cyclosporine by hemodialysis. *J Clin Pharmacol* **24**: 528-531, 1984.

- 48) 熊野和雄, ほか : Continuous ambulatory peritoneal dialysis 患者における腎移植. 移植 **23** : 266-273, 1988.
- 49) 山本富男, ほか : メトトレキサートによる急性腎不全の 1 例. 透析会誌 **29** : 103, 1987.
- 50) Ahmad, S., et al. : Methotrexate-induced renal failure and ineffectiveness of peritoneal dialysis. *Arch Intern Med* **138** : 1146-1147, 1978.
- 51) Singh, R., et al. : Infliximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis on hemodialysis. *J Rheumatol* **29** : 636-637, 2002.
- 52) Hammoudeh M. et al. : Infliximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis on hemodialysis. *Rheumatology* **45** : 357-359, 2005.