

手術前後に休薬は必要？

松野 博明

松野リウマチ整形外科 院長

関節リウマチ(RA)の治療薬には免疫を抑制するはたらきがある。そのため、感染を回避しなければならない周術期には休薬期間を考慮する必要がある。

海外における休薬期間

2022年米国リウマチ学会と米国股関節・膝関節学会は合同のガイドラインを作成し、股関節全置換術または膝関節全置換術を受けるリウマチ性疾患患者における抗リウマチ薬の周術期管理を公表した(表1)¹⁾。経口剤である従来型合成抗リウマチ薬(csDMARDs)は、種類に関係なく継続使用できるとしているが、生物学的製剤(bDMARDs)と分子標的型合成抗リウマチ薬(tsDMARDs)のヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬は、各薬剤の基本的投与間隔と半減期を考慮して一定の休薬期間を設けることを推奨している¹⁾。

英国もbDMARDs休薬期間のガイドラインを示しているが(表2)²⁾、その期間はトシリズマブの皮下注射を3週としている以外は基本的には米国のガイドラインと同じである。またリスクの高い手術では、各薬剤の半減期の5倍を休薬期間としている²⁾。

フランスが示した腫瘍壊死因子(TNF)阻害薬の休薬期間は簡略化されており、エタネ

ルセプトは15日、それ以外のTNF阻害薬(インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ)は4週である(新しいTNF阻害薬であるオゾラリズマブについては未記載)³⁾。一方、フランスにおけるアバタセプトの休薬期間は長めに設定されており、2ヵ月である⁴⁾。

日本における休薬期間

わが国でも日本リウマチ学会が周術期DMARDsの使用ガイドラインを提示しているため、日常診療においてはわが国のガイドラインもあわせて考慮すべきである。

■メトトレキサート(MTX)

わが国では、メトトレキサート(MTX)は整形外科手術時にも継続投与が可能であるとされているが、「整形外科予定手術以外の手術やMTX 12mg/週超の高用量投与例における手術の際には、個々の症例のリスク・ベネフィットを考慮して判断する」とされている^{5,6)}。

■TNF阻害薬

TNF阻害薬(インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルト

[表1] 抗リウマチ薬の周術期管理(米国)

	薬剤(略号)	最終投与日から手術までの期間	投与間隔
csDMARDs	メトトレキサート(MTX)	制限なし	毎週
	サラゾスルファピリジン(SASP)	制限なし	1~2回/日
	レフルノミド(LEF)	制限なし	毎日
	タクロリムス(TAC)	制限なし	2回/日 ^{*1}
	アザチオプリン(AZT) ^{*2}	制限なし	1~2回/日
	シクロスポリン(CYS) ^{*2}	制限なし	2回/日
bDMARDs	インフリキシマブ(IFX)	5または7または9週	4または6または8週
	エタネルセプト(ETN)	2週	毎週
	アダリムマブ(ADA)	3週	2週
	トシリズマブ(TCZ)	2週(皮下注) 5週(点滴静注)	毎週(皮下注) ^{*3} 4週(点滴静注)
	アバタセプト(ABT)	2週(皮下注) 5週(点滴静注)	毎週(皮下注) 毎月(点滴静注)
	ゴリムマブ(GOL)	5週	4週
	セルトリズマブ ペゴル(CZP)	3または5週	2または4週
	ベリムマブ(BLY) ^{*2}	2週(皮下注) 5週(点滴静注)	毎週(皮下注) 毎月(点滴静注)
	セクキヌマブ(SEK) ^{*2}	5週	4週
	イクセキズマブ(IXZ) ^{*2}	5週	4週 ^{*4}
	ウステキヌマブ(USK) ^{*2}	13週	12週
	グセルクマブ(GUK) ^{*2}	9週	8週
tsDMARDs	トファシチニブ(TOF)	4日	1~2回/日 ^{*5}
	バリシチニブ(BARI)	4日	毎日
	ウパダシチニブ(UPA)	4日	毎日

csDMARDs：従来型合成抗リウマチ薬，bDMARD：生物学的製剤，tsDMARDs：分子標的型合成抗リウマチ薬

*1：わが国では1回/日

*2：わが国でのRAに対する適応はない

*3：米国のトシリズマブ皮下注射製剤の投与間隔は1週間隔であるが，わが国では2週に1回のため米国皮下注射製剤の最終投与日から手術までの期間は参考程度

*4：わが国では初回投与後，2~12週後まで2週間隔，その後4週間隔となる場合がある

*5：わが国では2回/日

(文献1より作成)

リズムマブ ペゴル)の日本人における後ろ向き調査では，周術期に休薬を行っても手術部位感染(surgical site infection：SSI)の危険因

子ではないとする報告と，危険因子であるとする報告がある(オゾラリズムマブについては未記載)．日本リウマチ学会の『関節リウマチ

[表2] bDMARDsの周術期管理(英国)

薬剤(略号)	最終投与日から手術までの期間	投与間隔	半減期(日)	半減期×5倍(日)
インフリキシマブ(IFX)	5または7または9週 ^{*1}	4または6または8週	9	45
エタネルセプト(ETN)	2週	毎週または週2回	3	15
アダリムマブ(ADA)	3週	2週	14	70
トシリズマブ(TCZ)	3週(皮下注) 5週(点滴静注)	毎週(皮下注) ^{*2} 4週(点滴静注)	13(皮下注) 13(点滴静注) ^{*3}	65(皮下注) 55(点滴静注) ^{*3}
アバセプト(ABT)	2週(皮下注) 5週(点滴静注)	毎週(皮下注) 毎月(点滴静注)	14	70
ゴリムマブ(GOL)	5週	4週	14	70
セルトリズマブ ペゴル(CZP)	3, 5週	2, 4週	14	70
ウスデキヌマブ(USK) ^{*4}	13週	12週	21	105

*1：インフリキシマブ複数回投与の8週間隔は半減期5倍の45日より短いため9週とする

*2：英国のトシリズマブ皮下注射剤の投与間隔は1週間隔であるが、わが国では2週に1回のため英国皮下注射剤の最終投与日から手術までの期間は参考程度

*3：8mg/kgの半減期

*4：わが国でのRAに対する適応はない

(文献2より作成)

診療ガイドライン2020』は、bDMARDs投与下における整形外科手術において、SSIと創傷治癒遅延のリスクがあることから休薬を推奨している。しかし、長期の休薬はRAの再燃を引き起こす可能性があること、ならびに周術期の休薬期間に関して意見の一致をみないことも注釈として記載している(推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低)。SSIおよび創傷治癒遅延に関する論文のなかに前向き試験はほとんどなく、いずれの報告も手術件数自体が少ないため十分なエビデンスがあるとは言えないこと、SSIの定義は論文によって統一されておらず、創傷治癒遅延と表層感染との区別も曖昧であることから、発生率の扱いには留意が必要であることも指摘されている。手術計画の立案にあたっては、以上のような状況を踏まえ、手術の必要性とともに、SSIについては、対立す

る意見の存在を十分に患者へ説明し、インフォームドコンセントを得る必要がある。また、休薬によりRAが再燃するおそれがあり、休薬の要否に関する明確なエビデンスはないことから、手術後は、創がほぼ完全に治癒し感染の合併がないことを確認できれば、再投与が可能である⁷⁾。

■ IL-6阻害薬

インターロイキン-6 (IL-6)阻害薬(トシリズマブ、サリルマブ)が血中に残っている間に手術を施行すると、術後C反応性タンパク(CRP)上昇が認められず、白血球数上昇も正常範囲にとどまることが指摘されている。IL-6阻害薬の投与中に手術を施行する場合には、CRPや白血球数に依存せずに局所症状に注意してSSIの早期発見に努めるべきであること、手術後に創傷治癒が遅延する可能性

があることが記載されている⁸⁾。

アバタセプトについては、手術後の創傷治癒および感染防御への影響に関する評価は経験が少なく確定はしていないが、創傷治癒が遅延したり、感染リスクが上昇したりする可能性がある。アバタセプト投与中に手術を施行する場合は半減期(約10日)を考慮して、最終投与より一定間隔を空けて行うことが望ましいが、手術後は創がほぼ完全に治癒し、感染の合併がないことを確認できれば再投与が可能である⁹⁾。

おわりに

わが国で販売されているtsDMARDsは2023年1月現在までに5剤あるが、投与中の周術期リスクについては、5剤すべての薬剤において手術後の創傷治癒に関するエビデンスは十分ではない。したがって現段階では、周術期にはtsDMARDsの休薬を含む慎重な対応を行い、局所症状に注意してSSIの早期発見に努めるようにしなければならない。また、SSIの診断においてはCRP・白血球数も参考とするが、休薬によるRAの再燃との鑑別が必要となる。手術後は創がほぼ完全に治癒し、感染の合併がないことを確認した後の再投与が望ましいとされている¹⁰⁻¹⁴⁾。

参考文献

- 1) Goodman SM, et al : Arthritis Rheumatol, 74 : 1464-1473, 2022.
- 2) Holroyd CR, et al : Rheumatology (Oxford), 58 : e3-e42, 2019.
- 3) Goëb V, et al : Joint Bone Spine, 80 : 574-581, 2013.
- 4) Pharm T, et al : Joint Bone Spine, 79 (Suppl 1) : 3-84, 2012.
- 5) 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン2020, 診断と治療社, 2021.
- 6) 日本リウマチ学会MTX診療ガイドライン策定小委員会編：関節リウマチ治療におけるメトトレキサート(MTX)診療ガイドライン2016年改訂版, 羊土社, 2016.
- 7) 日本リウマチ学会：関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害薬使用の手引き(2022年10月23日改訂版), 2022. Available at : https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tnf.pdf (閲覧日 : 2023年1月)
- 8) 日本リウマチ学会：関節リウマチ(RA)に対するIL-6阻害薬使用の手引き(2022年10月23日改訂版), 2022. Available at : https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_il-6.pdf (閲覧日 : 2023年1月)
- 9) 日本リウマチ学会：関節リウマチ(RA)に対するアバタセプト使用の手引き(2022年10月23日改訂版), 2022. Available at : https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_abt.pdf (閲覧日 : 2023年1月)
- 10) 日本リウマチ学会：全例市販後調査のためのトファシニブ適正使用ガイド(2020年2月1日改訂版), 2020. Available at : https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tofacitinib.pdf (閲覧日 : 2023年1月)
- 11) 日本リウマチ学会：全例市販後調査のためのバリシチニブ適正使用ガイド(2022年10月23日改訂版), 2022. Available at : https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_barishichinibu.pdf
- 12) 日本リウマチ学会：全例市販後調査のためのペフィシチニブ適正使用ガイド(2022年10月23日改訂版), 2022. Available at : https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_pecicitinib.pdf (閲覧日 : 2023年1月)
- 13) 日本リウマチ学会：全例市販後調査のためのウパダシチニブ適正使用ガイド(2022年10月23日改訂版), 2022. Available at : https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/guideline_upadacitinib/ (閲覧日 : 2023年1月)
- 14) 日本リウマチ学会：全例市販後調査のためのフィルゴチニブ適正使用ガイド(2022年10月23日改訂版), 2022. Available at : https://www.ryumachi-jp.com/pdf/guideline_filgotinib.pdf (閲覧日 : 2023年1月)