

# 小児期発症難治性ネフローゼに対する リツキシマブ治療の可能性

国立成育医療センター腎臓科 医長

伊 藤 秀 一

## はじめに

リツキシマブは、B細胞の表面に発現するCD20分子に対するモノクローナル抗体であり、ヒト免疫グロブリンの定常部領域とマウスCD20抗体の可変部領域からなるキメラ型の抗体である。本薬剤は国内ではB細胞性非ホジキンリンパ腫のみに承認されているが、海外では関節リウマチ等の自己免疫疾患においても有効性が報告されている。

近年、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの有効性が世界各国から報告されるようになってきた。小児ネフローゼ症候群の新規治療薬としては、現在最も注目を集め、また期待されている薬剤である。本剤のような分子標的薬は、悪性腫瘍や自己免疫疾患に応用され始め、現在では様々な疾患に対して幅広く使用されるようになった。今後は腎炎・ネフローゼへの治療にも導入され、近い将来治療のパラダイムシフトをもたらすであろう。

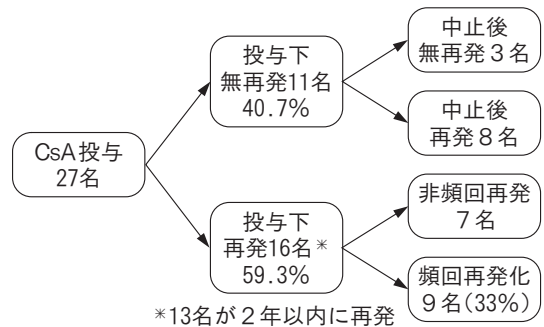
## 1. 難治性ネフローゼ症候群への治療と限界

ステロイド依存性、頻回再発型あるいはステロイド抵抗性ネフローゼ症候群などのいわゆる難治性ネフローゼ症候群（以下難治性ネフローゼ）に対する治療目標は、長期寛解の維持、ステロイド薬の使用量の抑制とその副作用の防止にある。この治療目標のために、いくつかの免疫抑制薬が使用されてきた。1970年代に使用され始めたシクロホスファミド（CPA）、1980年代に導入されたシクロスポリン（CsA）、さらにその後登場したミゾリピン（MZR）等である。ステロイド剤のみで治療せざるを得なかった時代に比較し、患児の予後は

大幅に改善したものの、これらの治療で不十分な症例もいまだに存在し、大きな問題となっている。

ステロイド依存性あるいは頻回再発型ネフローゼ症候群に頻用されるCsAの使用開始2年後の無再発率は平均50%であり、さらに次第にタキフィラキシー（使用中の薬効減弱）を呈する事も多く、その割合は25～35%程度である<sup>1)</sup>。われわれの施設において3年以上CsAを使用した頻回再発型ネフローゼ症候群の小児例27名の経過を示した（図1）。

図1 CsA開始後の臨床経過



2年で半分が再発し、3年で3分の1が頻回再発の状態に陥っていた。加えて、CsAの長期使用時には腎毒性という問題が無視できないため、2～3年毎に腎生検を実施し、シクロスポリン腎症の有無を確認する必要がある。ちなみに、CsA使用中の再発の回数は腎毒性に相関するため、タキフィラキシーは大きな問題である<sup>2)</sup>。

CPAをステロイド依存性ネフローゼに使用した場合、2年後も寛解維持が可能な割合は、文献的には、AFPNの例外的な報告を除けば、20～35%程度にすぎない(表1)。自験例では2.0-2.5mg/kg、

表1 CPA後の2年間寛解率

報告者	年	臨床分類	2年間寛解維持率
AFPN	1987	SDNS	67%
Ueda N	1990	SDNS	27%
Kemper M	2000	SDNS	30%
Fujinaga S	2007	SDNS	25%
自験例	2008	SDNS	17%

SDNS：ステロイド依存性ネフローゼ症候群

12週間の使用で17%（12例中2例）にすぎなかった。ただし、頻回再発型に対しては、依存性より効果的であるとされる。CPAは、性障害や発癌性という晩期副作用のため、一生に一回しか使用できない薬剤である。CPAは比較的高年齢児に使用した場合の方が低年齢児に使用した場合と比較し、使用後2年間の寛解維持率が高いことが知られている<sup>3)</sup>。性腺への影響と効果を考慮すると、個人的には思春期前の学童への使用が良いと考えている。また、CPA後の寛解維持率を上げる目的で副作用の少ないMZRを後療法として選択することも考えられる工夫である。

このようにCsA、CPA、MZRなどの薬剤は患児の予後を改善してきたが、それぞれの薬剤にも限界と副作用があり、様々な薬剤を用いてもなお高用量のステロイドが中止できない患児も多いことが問題となっている。

## 2. ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の登場

リツキシマブのネフローゼ症候群への有効性についての最初の報告は偶然の発見によりもたらされた。ステロイド依存性ネフローゼに特発性血小板減少性紫斑病（ITP）を併発した16歳の男児に、難治性ITPの治療目的でリツキシマブを投与したところ、ITPの改善に加えてネフローゼの再発が消失し、長期寛解を得たというBenzらの報告<sup>4)</sup>である。第2例目もまた偶然の発見であった。わが国の野津ら<sup>5)</sup>が腎移植後に原病のネフローゼ（巣状糸球体硬化症）が再発した患児がEBウイルスによる移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）に罹患し、PTLDに対してリツキシマブを使用したところ、PTLDに加え

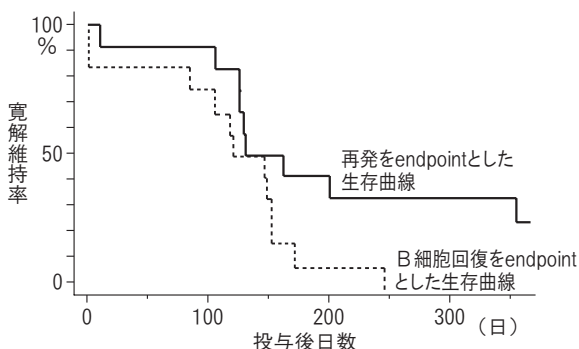
再発中のネフローゼもまた寛解したという報告である。

その後、レバミゾール、CPA、CsA、クロラムブチル、タクロリムス、ビンクリスチン、ガンマグロブリン、アザチオプリン、シロリムスといったあらゆる免疫抑制薬が無効で37回の再発を繰り返した15歳女児例にリツキシマブの投与を行い9ヶ月間寛解が得られたというGilbertらの報告<sup>6)</sup>や、フランスからの22例の報告<sup>7)</sup>など、近年リツキシマブは大きく注目される治療法となった。

## 3. ステロイド依存性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブ療法のパイロット研究と結果、そして治験へ

わが国での最初のパイロット研究として、国立成育医療センター、横浜市立大学、神戸大学、埼玉県立小児医療センターの4施設で、CsA、MZR、CPAなどの既存の免疫抑制薬によっても高用量のステロイド薬を必要とし、管理に苦慮しているステロイド依存性ネフローゼ患者12例（5-19歳）を対象に、リツキシマブの375mg/m<sup>2</sup>/回（最大500mg/回）1回投与が行われた<sup>8)</sup>。リツキシマブの効果は極めて高く、全例でステロイド薬を中止することができた。投与前後の6ヶ月間で比較すると、再発回数の有意な減少を認め（2.83→1.08回、 $p=0.016$ ）、ステロイド薬からの離脱期間も有意に増加した（7.0→68.0日、 $p=0.0005$ ）。リツキシマブの血中濃度は投与後平均5ヶ月で感度以下となり、CD19+B細胞は中央値146.5日で回復した。12例中9例は1年以内に再発し、その再発時期はB細胞の回復時期とほぼ一致していた（図2）。ステロ

図2 リツキシマブ投与後のB細胞回復と再発



イド投与量は投与後3ヶ月までは投与前に比べて有意に減少させることができたが、再発を来したのちは再度ステロイドの使用量が増加してしまった。有害事象として、12例中5例に発熱などの軽度の投与時の副反応 (infusion reaction) を認め、1例で投与45日後から98日後に及ぶ原因不明の発熱を認めたが自然に解熱した。再発を認めなかった3例中2例は、リツキシマブ投与後も免疫抑制薬 (ミコフェノール酸モフェチル (MMF)) を継続していた症例であった。本研究および過去の報告から判明したリツキシマブ療法の特徴は、①既存の免疫抑制薬が全く効かないようなきわめて重症のステロイド依存性ネフローゼ患者でも、ほぼ全例でステロイドからの離脱が可能となる、②しかし、ほとんどの症例でその効果はB細胞枯渇期間に限定され、B細胞の回復とともに再発する症例が多い、③Infusion reactionは高頻度で起こり得るが多くは比較的軽症であるということであった。

また、リンパ腫やリウマチの際に標準的に行われる週1回で連続4回投与を行った過去の報告等と単回投与法を比較したところ、再発までの期間およびB細胞枯渇期間は単回投与法では有意に早く、そのため有効性不十分と考えられた。すなわち、単回投与法と4回投与法との有効性の比較検討が必要と考えられた。

現在、このパイロット研究をもとに、リツキシマブの難治性ネフローゼへの適応拡大取得のための治験が進行している。日本医師会治験促進センターの支援する治験推進研究事業の研究課題として採択された「小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの有効性・安全性及び薬物動態に関する研究」(主任研究者：飯島一誠)である。本研究は、小児難治性ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ4回投与の有効性、安全性および薬物動態を検討する医師主導治験であり、関東5施設、関西4施設の計9施設が治験実施施設として参加している。平成20年9月より、「多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験」と「薬物動態試験」の二つの治験が進行中である。また、本治験は、難治性ネフローゼ症候群に対する世界で初めての臨床試験 (治験) である。

本薬剤は、ネフローゼ症候群を根治させ得る治療薬ではない。しかし、高用量のステロイド薬の使用を余儀なくされていた患者がステロイド薬から離脱可能となることは極めて画期的である。今後、順調に本症への適応が取得された後は、4回連続投与法に加え、定期的継続投与法もしくは投与後の免疫抑制薬の継続療法等によるさらなる長期寛解を目指した使用法が検討されるであろう。承認が得られれば、近い将来、リツキシマブは小児ステロイド依存性あるいは頻回再発型ネフローゼの治療戦略の中で、重要な一角を担うものとなる。

#### 4. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法

ステロイド抵抗性ネフローゼに対する治療はCsAとステロイド (パルス療法を含むこともあり) が基本である<sup>9)</sup>。この治療により70-80%のステロイド抵抗性患者が寛解導入可能となる。しかし寛解導入が不可能な患児や一旦寛解するも再度抵抗性を示す患児においては、末期腎不全への進行の危険性が極めて高い。この様な場合、血漿交換、LDLアフェレーシス、CPAなどが用いられることが多いが、その効果は限定的である。

2007年、Baggaら<sup>10)</sup>は、複数の免疫抑制薬療法を用いてもネフローゼ状態が持続する小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者5名 (2.8-15歳) に、リツキシマブ (375mg/m<sup>2</sup>/回、最大投与量500mg/回) の4回投与を行ったところ、5名中3名が寛解、2名が不完全寛解し、ステロイド薬と免疫抑制薬の減量が可能となったと報告した。これがステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する世界初のリツキシマブ療法の報告である。また、2008年に中山ら<sup>11)</sup>は、ステロイド抵抗性巣状分節性糸球体硬化症の小児患者に375mg/m<sup>2</sup>/回 (最大投与量500mg/回) 1回投与を行い、寛解が得られた2症例を報告した。当院では、中山らが報告した2例を含む計6例 (2-4歳、巣状分節性糸球体硬化症5例、微小変化群1例、全例シクロスポリンやステロイドパルスなどの既存の治療に抵抗性) にリツキシマブ療法を行ったところ、3例が完全寛解し、1例は不完全寛解、2名が無効との結果を得た。無効例のう

ち1例はWT-1異常であった。これまでの症例報告数は少ないものの、Baggaらとわれわれの報告、さらにいくつかの単例報告をもとに推測すると、CsA無効のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の約半分がリツキシマブにより寛解導入できる可能性がある。ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を主徴とする巣状糸球体硬化症は小児腎不全の第2位の原因疾患である。リツキシマブにより本症により末期腎不全となる患者を減らすことへの期待は大きい。

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対してリツキシマブ投与を行った場合、抗体製剤であるリツキシマブの尿中への漏出が問題となる。そのため、寛解時に投与が可能なステロイド依存性ネフローゼ症候群に比べ、B細胞の枯渇期間は短くなる。しかし、われわれの経験では、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の患児ではB細胞の回復後しばらくして寛解に入る場合もあり、この点がステロイド依存性ネフローゼ症候群とは異なっていた。また、後療法としてリツキシマブ投与前は無効であったステロイドパルスへの感受性が得られ寛解に至った症例もあり、リツキシマブにより疾患の活動性低下や薬剤感受性の改善が得られる印象があった。このようにステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法は現時点では実験的治療であるが、将来は新たな治療法となる可能性を秘めている。しかし、ステロイドや他の免疫抑制療法等と組み合わせた治療戦略が必要となると推測される。

## 5. リツキシマブの作用機序と副作用、今後の展望

ネフローゼ症候群の原因はいまだに不明である。しかし、リンパ球から放出される何らかの液性因子が糸球体上皮細胞のスリット膜の構造を変化させ、蛋白尿を惹起させる可能性が示唆されている。

長きにわたりネフローゼの原因はT細胞にあるとされてきた。実際、ネフローゼに有効なCsAが作用する免疫担当細胞はヘルパーT細胞のみである。一方、リツキシマブはB細胞のみを特異的に除去する薬剤である。B細胞のCD20にリツキシマブが結合することによりB細胞は、1. NK細胞によ

り傷害、2. マクロファージによる貪食、3. 補体による融解のいずれかによりB細胞は消滅するとされている。リツキシマブのネフローゼにおける劇的な効果の機序は不明であるが、1. B細胞の再構築による自己免疫のリセット、2. B-T細胞間相互作用の制御、3. 液性因子(nephrotic factor)の産生抑制等が考えられる。しかし前述のCsAの作用機序も考慮すると、本症におけるT細胞とB細胞の両者の病態への関与を示唆している。リツキシマブに代表される分子標的療法は、対象疾患の解明されていない未知の病態や原因をひも解く鍵にもなり大変に興味深い。

リツキシマブの使用にあたっては、従来用いられてきたCsA、CPA、MZR等の薬剤では経験することのなかった致死的な副作用には留意すべきである。リツキシマブ使用後の間質性肺炎<sup>15)</sup>やJCウイルスによる多巣性白質脳症<sup>16)</sup>は致死率が極めて高い副作用である。したがって、リツキシマブの安易な使用は慎むべきであり、承認取得後はリウマチ疾患における生物製剤使用時のように、腎臓専門医に限定した使用方法などが検討されるべきであろう。

今後、リツキシマブのような分子標的療法はネフローゼや腎炎の治療にパラダイムシフトをもたらす可能性が高い。実際、TNF $\alpha$ 阻害薬<sup>12,13)</sup>やCD25阻害薬<sup>14)</sup>のネフローゼに対する有用性の報告もあり、今後の展開が期待される。

## おわりに

リツキシマブは既存の様々な免疫抑制療法では不十分な難治性ネフローゼに対して極めて有効な薬剤である。本薬剤が承認され保険診療での使用が可能となれば、治療の選択肢が大幅に広がり、そのメリットは計り知れない。しかし、そのためには緻密に計画された質の高い臨床試験(治験)が必須であり、現時点での安易な使用は厳に慎むべきであることを改めて強調したい。

## 【参考文献】

- 1) Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int.* 73:1167-73, 2008
- 2) Iijima K, Hamahira K, Kobayashi A, Nakamura H, Yoshikawa N. Immunohistochemical analysis of renin activity in chronic cyclosporine nephropathy in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 11: 2265-71, 2000
- 3) Vester U, Kranz B, Zimmermann S, Hoyer PF. Cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome: outcome and outlook. *Pediatr Nephrol* 18: 661-4, 2003
- 4) Benz K, Dötsch J, Rascher W, Stachel D: Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 19: 794-7, 2004
- 5) Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, Nakagawa A, et al: Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 20:1660-1663, 2005
- 6) Gilbert RD, Hulse E, Rigden S: Rituximab therapy for steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 21:1698-1700, 2006
- 7) Guignonis V, Dallochio A, Baudouin V, Dehennault M, et al: Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol* 23: 1269-1279, 2008
- 8) Kamei K, Ito S, Nozu K, Fujinaga S, Nakayama M, Sako M, Saito M, Yoneko M, Iijima K. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 24:1321-8, 2009
- 9) Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, et al. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 24:2177-85, 2009.
- 10) Bagga A, Sinha A, Moudgil A: Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 356:2751-1752, 2007
- 11) Nakayama M, Kamei K, Nozu K, et al: Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 23:481-485, 2008
- 12) Raveh D, Shemesh O, Ashkenazi YJ, Winkler R, Barak V : Tumor necrosis factor-alpha blocking agent as a treatment for nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19:1281-4, 2004
- 13) Leroy S, Guignonis V, Bruckner D, Emal-Aglae V, Deschênes G, Bensman A, et al: Successful anti-TNFalpha treatment in a child with posttransplant recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 9:858-61, 2009
- 14) Park SS, Hahn WH, Kim SD, Cho BS. Remission of refractory minimal change nephrotic syndrome after basiliximab therapy. *Pediatr Nephrol.* 24:1403-7,2009
- 15) Chaumais MC, Garnier A, Chalard F,. et al. Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. *Pediatr Nephrol* 24:1753-1755, 2009
- 16) Carson KR, Focosi D, Major EO, et al.. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leucoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a Review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Lancet Oncol.* 10:816-24, 2009