

特集：腎疾患における分子標的薬

# リツキシマブの難治性ネフローゼ症候群に対する有効性

Beneficial effects of rituximab in the treatment of refractory nephrotic syndrome

今井 圓裕

Enyu IMAI

## はじめに

難治性ネフローゼ症候群は、進行性に腎機能が低下し末期腎不全に至る可能性が高い、治療困難な疾患である。難治性ネフローゼ症候群は副腎皮質ステロイドとシクロスポリンなどの免疫抑制薬を使用することにより治療が行われることが多いが、B細胞を枯渇させ、抗体産生を抑制するリツキシマブは、新しい難治性ネフローゼ症候群の治療薬として注目されている。

本稿では、特発性膜性腎症、ステロイド依存性ネフローゼ症候群、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に関するリツキシマブの有効性と副作用について述べる。

## リツキシマブの作用機序

リツキシマブのB細胞除去に関する作用機序は3つあるといわれている。補体依存性細胞傷害作用、抗体依存性細胞作用障害、アポトーシスの誘導である<sup>1)</sup>。

リツキシマブの補体依存性細胞傷害作用は、B細胞のCD20発現量に依存しており、悪性リンパ腫に対するリツキシマブ治療の有効性は腫瘍細胞のCD20抗原の量で規定されていると考えられている。C1q欠損マウスや補体欠損モデルでは、リツキシマブは有効ではない。また、補体制御因子CD59、CD55、CD46が過剰にあるとリツキシマブの作用が発揮されないことも示されている。CD59やCD55の中和抗体を投与するとリツキシマブの作用が増強することも示されている<sup>2)</sup>。

抗体依存性細胞傷害は、CD20蛋白が細胞表面から脱落したり、細胞内に取り込まれることがないため、Fcγ受容

体を発現する細胞に対して理想的なターゲットとなる。すなわち、CD20に結合したリツキシマブはNK細胞やマクロファージに対する良い標的となり、これらの細胞の貪食作用や細胞毒性のある顆粒を分泌することにより細胞傷害作用が発揮される<sup>1)</sup>。

リツキシマブは、Srcを活性化し、ホスホリパーゼC-γ1、ホスホリパーゼC-γ2をリン酸化し、Ca<sup>2+</sup>を細胞内に導入し、caspase-3を活性化することにより、*in vitro*でB細胞のアポトーシスを起こすことが知られている。しかしながら、リツキシマブにより誘導されるアポトーシスは、DNAの断片化ではなく、膜の変化であることが報告されており、caspase阻害薬では抑制されない。

リツキシマブの投与により、白血球数、リンパ球数、血清免疫グロブリン量は変化しないにもかかわらず、尿蛋白減少などの有効性が確認されている。すなわち、CD19+B細胞だけが投与後1カ月で完全に消失し、6カ月頃から増加し始めるが、12カ月、18カ月でもベースラインには戻らない場合もあり、反応はさまざまである<sup>3)</sup>。しかし、リツキシマブの効果が消失した後のCD19+B細胞の増加は必ずしも尿蛋白の増加と比例はしていない。このことより、リツキシマブは選択的にB細胞の特定のクローン産生を抑制している可能性もある。この機序には、CD20が結合するMHC class IIとCD40の役割が大きいものと推定される<sup>4)</sup>。

## 特発性膜性腎症への効果

2009年のSalantらの報告では、ホスホリパーゼA2受容体(phospholipase A2 receptor: PLA2R)を抗原として、自己抗体ができることにより発症する特発性膜性腎症(idiopathic membranous nephropathy: IMN)は70~80%といわ

れる<sup>5)</sup>。IMN の発症メカニズムが解明されたことにより、自己抗体産生抑制、補体活性化などのメカニズムに対してより有効な治療を計画し行うことができる時代になった。しかしながら、現在の IMN の治療法では、PLA2R を直接ターゲットとすることができない。リツキシマブにより抗 PLA2R 抗体産生クローン B 細胞を枯渇させることにより抗体産生を抑制することを目指した IMN の治療が試みられている。

リツキシマブが最初に IMN に使用されたのは、2002 年に Remuzzi らのグループによるもので、375 mg/m<sup>2</sup> のリツキシマブを 8 例の患者に対して毎週 4 回投与して効果を見た。その結果、平均尿蛋白は 8.6 g/日から 4 週後には 3.8 g/日に減少し、その減少は 20 週まで継続したことを報告している。各症例によりリツキシマブに対する反応性は異なるものの、8 例中 6 例で尿蛋白が 50% 以上低下した。しかしながら、尿蛋白が 0.3 g/日未満になる完全寛解に至った症例は示されていない<sup>6)</sup>。

Bomback らは 2008 年 8 月までに出版された IMN に対するリツキシマブの効果に関するシステミックレ

ビューを行い、21 臨床試験についてまとめている<sup>7)</sup>。67 例のうち、第 1 報の 8 症例を含めて 50 症例が Remuzzi の Mario Negri 研究所からのもので、15 例は Fervenza らによって報告されたものであり、それ以外は 1 例の報告である。リツキシマブの投与量は、Remuzzi らは 375 mg/m<sup>2</sup> を 4 回、Fervenza らは 1 g を 2 回投与している。これらの症例のうち CR に至ったのは、Fervenza らの 15 症例中 2 例 (13%) のみであった。Remuzzi らの報告では、1 g 以下になったのは 50 例中 10 例であるが、尿蛋白の SD 値から判断して、0.3 g/日未満になった症例はないと思われる。尿蛋白が 50% 以上減少した部分寛解は 40% 程度である。

2010 年に Fervenza らは、Remuzzi らと同様の 375 mg/m<sup>2</sup> で 4 回リツキシマブを投与する方法を 20 例の IMN で追

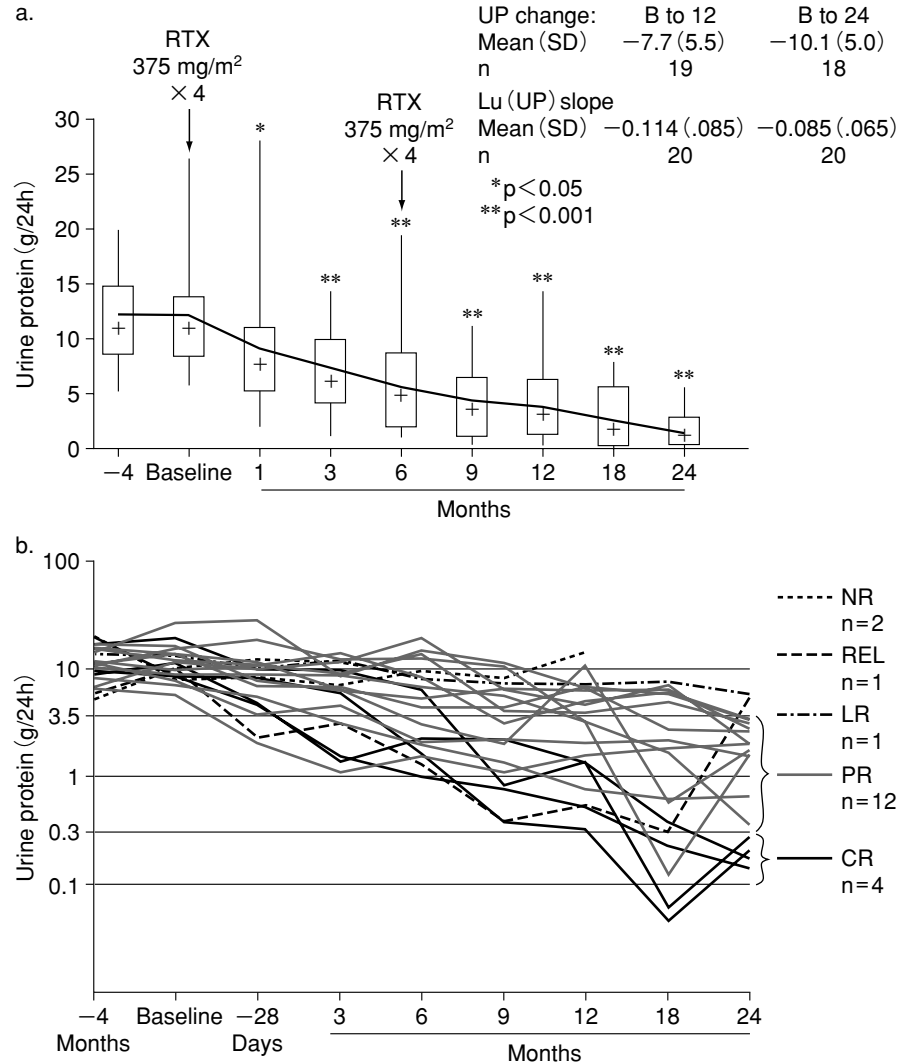


図 1 リツキシマブ投与後の尿蛋白の変化

a: 中央値および(25~75%)の変化, b: 各個人の変化

リツキシマブ投与後の尿蛋白は全体的には減少するが、症例によっては有効でないものもある。(文献 3 より引用)

試し報告している。平均 11.9 g/日の尿蛋白は、12 カ月で 4.2 g/日、24 カ月で 2.0 g/日に低下した。24 カ月で完全寛解は 4 例 (20%)、部分寛解は 12 例 (60%) であった (図 1)<sup>3)</sup>。

一方、ステロイド+シクロホスファミドあるいはステロイド+シクロスポリンによる治療に無効な IMN に対するリツキシマブの有効性も報告されている。Remuzzi らのグループは、IMN で 10.9 g/日の尿蛋白を有するステロイド+免疫抑制薬による前治療群 (n=11) に対して、375 mg/m<sup>2</sup> のリツキシマブを毎週 4 回投与し、初回治療群 (n=11) を対照として比較している。尿蛋白は前治療群で平均 10.9 g/日から、6 カ月で 4.9 g/日、12 カ月で 4.9 g/日と減少し、対照初回治療群では治療前値 10.3 g/日、6 カ月で 5.6 g/日、12 カ月で 5.1 g/日と差がなかった。免疫抑制薬抵抗

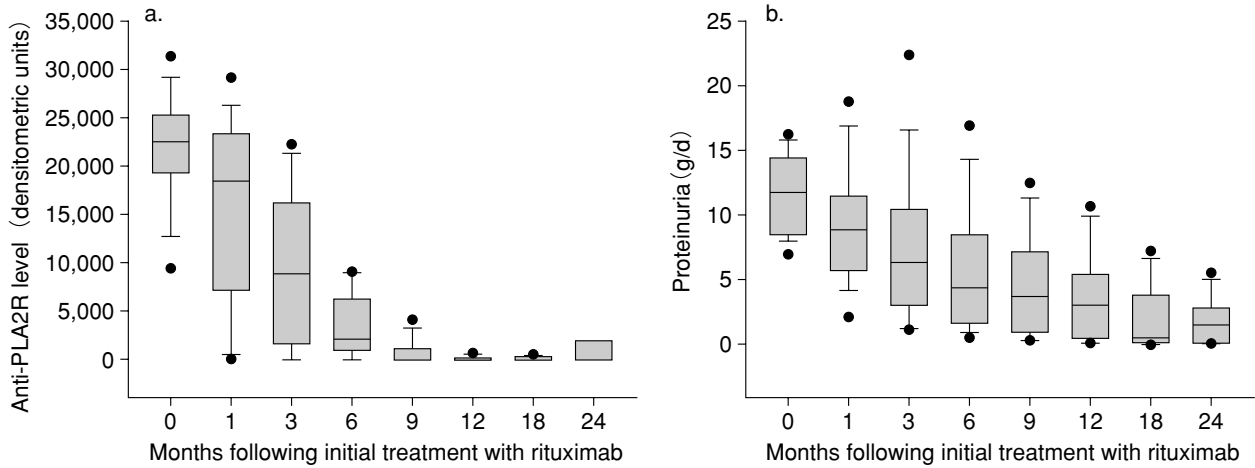


図 2 リツキシマブ投与後の抗 PLA2R (a) および尿蛋白 (b) の変化

抗 PLA2R 抗体の低下に遅れて尿蛋白が減少する。

(文献 13 より引用)

性の患者においても、リツキシマブ治療を行う意義があることが示されている<sup>8)</sup>。また、シクロスポリンによる治療が無効であった 13 例の IMN に対して、375 mg/m<sup>2</sup> のリツキシマブを 4 回投与すると、6 カ月から 12 カ月までの間 1 例を除いて尿蛋白は 1 g/日未満に低下したことが報告されている。30 カ月までの予後調査で 3 例が再発し、再度リツキシマブを投与され寛解に至っている<sup>9)</sup>。

IMN により腎移植を受けた患者には IMN が再発することが報告されている。再発した IMN に対するリツキシマブの治療の有効性について 2 つの報告がある。IMN による腎移植患者 29 例のうち、約 40 % に再発が認められ、8 例についてリツキシマブの治療を行った報告では 3 例 (37.5 %) が完全寛解、3 例 (37.5 %) が部分寛解、2 例 (25 %) が無効であった<sup>10)</sup>。もう一つは 4 例の腎移植患者の IMN 再発に対してリツキシマブを投与し、3 例において尿蛋白が減少し、1 例は尿蛋白 5 g/日以上で経過したという報告がある<sup>11)</sup>。IMN の治療の有効性を腎生検組織から判断する試みが行われており、糸球体硬化が進んだ症例、尿細管間質の線維化が進んだ症例ではリツキシマブの反応性が低いことが示されている<sup>12)</sup>。

二次性膜性腎症に対する有効性は、症例報告で認められる程度である。システミックレビューでは 16 例 (ループス腎炎 2 例、骨髄細胞移植後 12 例、関節リウマチ 1 例、C 型肝炎 1 例) に投与されて、9 例に有効であったとの報告が示されている<sup>6)</sup>。

を減少させるが、IMN の原因といわれる PLA2R 抗体量が低下しているであろうか。PLA2R が IMN の抗原であり、これに対する自己抗体の変化をみた研究が報告されている。その結果によると、35 例の IMN 患者のうち、25 例 (71 %) が血清 PLA2R 抗体が高値であり、この 25 例中 17 例 (68 %) の抗 PLA2R 抗体価がリツキシマブに反応して低下した (図 2)<sup>13)</sup>。また尿蛋白は、59 % が完全寛解、88 % が部分寛解であった。興味あることに、B 細胞数、あるいはその分画とリツキシマブによる尿蛋白減少とは関係がなかった。また、PLA2R 抗体の減少は尿蛋白減少に先駆けて起こることも示唆された。B 細胞が枯渇し、抗体が減少しても、糸球体基底膜に沈着する抗原抗体免疫複合体は容易には消滅しないため、尿蛋白の減少には時間がかかると推定されている。

### ステロイド依存性ネフローゼ症候群・ ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群

国際小児腎臓病学会によるアンケート調査では、28 例のステロイド依存性微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) に対してリツキシマブを使用した結果、17 例 (61 %) が完全寛解に至ったとされている<sup>14)</sup>。フランスの小児腎臓学会によるステロイド依存性の MCNS 16 症例に対するステロイド + カルシニューリン阻害薬に追加したリツキシマブの治療では、全例において完全寛解を維持できたと報告されている<sup>15)</sup>。わが国からの小児 12 例ならびに成人 2 例の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の有効性も報告されている<sup>16,17)</sup>。

小児のステロイド抵抗性の巣状分節性糸球体硬化症

### PLA2R 抗体への影響

リツキシマブは非特異的に CD20 を発現する B 細胞数

(FSGS)27例に対してのリツキシマブ投与は、6例(22%)が完全寛解に至ったと報告されている<sup>14)</sup>。成人のステロイド抵抗性の巣状糸球体硬化症ではいずれも部分寛解ないしは無効である。8例のスペインのFSGS患者では、尿蛋白減少傾向を示す患者も3例いたが、6カ月で尿蛋白は7.5g/日以下にはならず、全例無効であった<sup>18)</sup>。ドイツのFSGS患者2例の症例報告も部分寛解であった<sup>19)</sup>。わが国での成人のFSGSに対するリツキシマブの治療も無効である<sup>17)</sup>。

膜性増殖性糸球体腎炎では、3例に投与されて全例完全寛解であったという結果が報告されている<sup>20)</sup>。これは、クリオグロブリン血症性糸球体腎炎に対してリツキシマブが有効であるという結果と同様であると思われる。

現在、わが国で小児を対象にリツキシマブの有効性を確認する医師主導型治験が行われている<sup>21)</sup>。年齢が1歳以上18歳未満であり、かつ、登録時年齢が2歳以上である特発性の難治性ネフローゼ症候群患者を対象として、リツキシマブ375mg/m<sup>2</sup>/週を4回投与して、有効性を比較するものである。この試験の難治性ネフローゼ症候群の適合基準は、1) 頻回再発またはステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬(シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリピンなど)治療終了後再び、頻回再発またはステロイド依存性と診断された。2) 頻回再発またはステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬(シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリピンなど)治療を開始されたが、治療中に再び、頻回再発またはステロイド依存性と診断された。3) 特発性ネフローゼ症候群を発症後にステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬(シクロスポリン単独またはシクロスポリンとメチルプレドニゾン併用)治療中または治療終了後に頻回再発またはステロイド依存性と診断されたものとされている。さらに末梢血中にCD20陽性細胞を5/μL以上認める患者を選択基準としている。試験は2011年11月に終了し、現在解析中であり、結果が期待される。

## リツキシマブの副作用

ネフローゼ症候群に対するリツキシマブを使用した治療において、死亡など重篤な副作用は報告されていない。リツキシマブはヒト・マウスキメラ抗体であるために、マウス抗体部分を異物と認識して抗体が産生され血清病が起こる。特に、2回目以降のリツキシマブ投与において、皮膚発赤、ショック状態が出現し、投与を中止しなくてはならない症例が報告されている<sup>22)</sup>。

それ以外の副作用は、敗血症、肺炎、ヘルペス、肺癌が

報告されているが、関連性については明確ではない。

リツキシマブは、JCウイルス活性化による致死的な進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy:PML)を起こすことが知られている。膠原病にてリツキシマブ治療を受けPMLを発症した患者はFDAに14例報告されている。129,000人の関節リウマチ患者がリツキシマブ治療を受けたとして、PMLの発症リスクは5/100,000と推定され、WHOの定義では、副作用発現の頻度としてはvery rareであると言える<sup>23)</sup>。しかし、リツキシマブにはPMLを発症する可能性があることに注意すべきである。

## おわりに

難治性ネフローゼ症候群、特に、ステロイド依存性ネフローゼ症候群ではリツキシマブは特に有効である。これらは多くがMCNSであり、従来のTリンパ球産生液性因子が原因で発症するといわれてきたことと異なる可能性もあり興味深い。また、IMNにおいても有効性が高い可能性があるが、リツキシマブの治療により予後が良いといわれる不完全寛解I型に至る例は必ずしも多くはない。一方、成人のFSGSに対してはほぼ無効であることもわかってきた。まだまだ症例を積み重ねる必要があるが、リツキシマブは腎病理型によって反応性が変わるが、難治性ネフローゼ症候群の治療の選択肢の一つとして使用していくことができるのではないと思われる。また、使用頻度が増加すると副作用も増加する。特にPMLには注意が必要である。また、リツキシマブの2回目以降の使用については血清病の発症に注意が必要である。

リツキシマブは高価であるため、B細胞数をモニタリングしながらネフローゼ症候群の治療に必要な量を決定し、医療費を抑制する試みも行われている<sup>24)</sup>。

本研究は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「進行性腎障害に関する調査研究」の支援を受けた。

利益相反申告：申告すべきものなし

## 文献

1. Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood* 2004; 104(9): 2635-2642.
2. Macor P, Tripodo C, Zorzet S, Piovon E, Bossi F, Marzari R, Amadori A, Tedesco F. *In vivo* targeting of human neutralizing antibodies against CD55 and CD59 to lymphoma cells

- increases the antitumor activity of rituximab. *Cancer Res* 2007 ; 67(21) : 10556-10563.
3. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, Irazabal MV, Eirin A, Specks U, Nachman PH, Bergstralh EJ, Leung N, Cosio FG, Hogan MC, Dillon JJ, Hickson LJ, Li X, Cattran DC ; Mayo Nephrology Collaborative Group. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy : a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5(12) : 2188-2198.
  4. Lévillé C, AL-Daccak R, Mourad W. CD20 is physically and functionally coupled to MHC class II and CD40 on human B cell lines. *Eur J Immunol* 1999 ; 29(1) : 65-74.
  5. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 11-21.
  6. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, Brusegan V, Bontempelli M, Ruggenti P. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002 ; 360(9337) : 923-924.
  7. Bomback AS, Derebail VK, McGregor JG, Kshirsagar AV, Falk RJ, Nachman PH. Rituximab therapy for membranous nephropathy : a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4(4) : 734-744.
  8. Cravedi P, Sghirlanzoni MC, Marasà M, Salerno A, Remuzzi G, Ruggenti P. Efficacy and safety of rituximab second-line therapy for membranous nephropathy : a prospective, matched-cohort study. *Am J Nephrol* 2011 ; 33(5) : 461-468.
  9. Segarra A, Praga M, Ramos N, Polanco N, Cargol I, Gutierrez-Solis E, Gomez MR, Montoro B, Camps J. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4(6) : 1083-1088.
  10. El-Zoghby ZM, Grande JP, Fraile MG, Norby SM, Fervenza FC, Cosio FG. Recurrent idiopathic membranous nephropathy : early diagnosis by protocol biopsies and treatment with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Am J Transplant* 2009 ; 9(12) : 2800-2807.
  11. Sprangers B, Lefkowitz GI, Cohen SD, Stokes MB, Valeri A, Appel GB, Kunis CL. Beneficial effect of rituximab in the treatment of recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5(5) : 790-797.
  12. Ruggenti P, Chiurciu C, Abbate M, Perna A, Cravedi P, Bontempelli M, Remuzzi G. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy : who can benefit? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1(4) : 738-748.
  13. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RG, Malik FA, Erickson SB, Cosio FG, Cattran DC, Salant DJ. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22(8) : 1543-1550.
  14. Prytuła A, Iijima K, Kamei K, Geary D, Gottlich E, Majeed A, Taylor M, Marks SD, Tuchman S, Camilla R, Ognjanovic M, Filler G, Smith G, Tullus K. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25(3) : 461-468.
  15. Guignonis V, Dallochio A, Baudouin V, Dehennault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M, Groothoff J, Llanas B, Niaudet P, Nivet H, Raynaud N, Taque S, Ronco P, Bouissou F. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome : a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23(8) : 1269-1279.
  16. 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* 2009 ; 24(7) : 1321-1328.
  17. Ochi A, Takei T, Nakayama K, Iwasaki C, Kamei D, Tsuruta Y, Shimizu A, Shiohira S, Moriyama T, Itabashi M, Mochizuki T, Uchida K, Tsuchiya K, Hattori M, Nitta K. Rituximab treatment for adult patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Intern Med* 2012 ; 51(7) : 759-762.
  18. Fernandez-Fresnedo G, Segarra A, González E, Alexandru S, Delgado R, Ramos N, Egidio J, Praga M ; Trabajo de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN). Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4(8) : 1317-1323.
  19. Kisner T, Burst V, Teschner S, Benzing T, Kurschat CE. Rituximab treatment for adults with refractory nephrotic syndrome : a single-center experience and review of the literature. *Nephron Clin Pract* 2012 ; 120(2) : c79-c85.
  20. Guiard E, Karras A, Plaisier E, Duong Van Huyen JP, Fakhouri F, Rougier JP, Noel LH, Callard P, Delahousse M, Ronco P. Patterns of noncryoglobulinemic glomerulonephritis with monoclonal Ig deposits : correlation with IgG subclass and response to rituximab. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6(7) : 1609-1616.
  21. <http://indice.umin.ac.jp/>
  22. Cravedi P, Ruggenti P, Sghirlanzoni MC, Remuzzi G. Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2(5) : 932-937.
  23. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, Laubach J, Bawn SD, Gordon LI, Winter JN, Furman RR, Vose JM, Zelenetz AD, Mamtani R, Raisch DW, Dorshimer GW, Rosen ST, Muro K, Gottardi-Littell NR, Talley RL, Sartor O, Green D, Major EO, Bennett CL. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients : a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009 ; 113(20) : 4834-4840.
  24. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases : Evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum* 2012 Mar 15. doi : 10.1002/art. 34468. [Epub ahead of print]