

リツキシマブ療法を施行した小児期発症ステロイド依存性ネフローゼ症候群の長期予後の検討

亀井宏一 岡田麻理 宮園明典 佐藤 舞
藤丸拓也 小椋雅夫 伊藤秀一

Long-term prognosis of patients with steroid-dependent nephrotic syndrome treated with rituximab

Koichi KAMEI, Mari OKADA, Akinori MIYAZONO, Mai SATO, Takuya FUJIMARU, Masao OGURA, and Shuichi ITO

Department of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

要 旨

リツキシマブ(抗 CD20 モノクローナル抗体)のステロイド依存性ネフローゼ症候群(SDNS)への有効性が近年多く報告され始めた。しかし、リツキシマブの投与を行った SDNS 患者の長期予後の報告は少ない。今回われわれは、当センターでリツキシマブ療法を施行後 2 年以上経過した難治性 SDNS 患者の長期予後についての評価を行った。対象は 35 例(4~21 歳)で、全例初回投与時 1~2 種類の免疫抑制薬下での SDNS で、観察期間は 24~63 カ月であった。再発回数およびプレドニゾロン投与量は、リツキシマブ初回投与前に比べ投与後有意に減少しており、ステロイドから離脱できた日数も有意に増加していた。22 例(63%)にリツキシマブの再投与が行われていた。最終観察時、19 例(54%)に 2 種類の、13 例(37%)に 1 種類の免疫抑制薬が継続されており、免疫抑制薬を中止できたのは 3 例(9%)のみであった。経過中に無再発であった患者は 3 例のみであった。難治性の SDNS 患者では、リツキシマブを用いても疾患を治癒せしめることは困難であるが、既存の免疫抑制薬との併用により長期の寛解維持が可能となる。また、初回のリツキシマブ投与までに総再発回数が多い患者は、リツキシマブ投与後 1 年以内の再発のリスクが高くなる可能性が示唆された。

Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, is an emerging and effective option for the treatment of patients with refractory steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS), but few studies have assessed the long-term prognosis in these patients. We therefore evaluated the efficacy of rituximab in 35 patients, aged 4~21 years, who experienced SDNS while being treated with immunosuppressants. Patients were monitored for 24~63 months. After the first infusion of rituximab, the number of relapses and the dose of prednisolone were significantly reduced, and the steroid withdrawal period was significantly increased. However, 22 patients (63%) required retreatment with rituximab owing to relapses. At the last observation, only three patients (9%) could discontinue immunosuppressants completely and only three continued to show remission during the observation period. Although rituximab could not induce a complete cure of refractory SDNS, it resulted in longer remission times when immunosuppressants were continued after rituximab therapy, indicating the effectiveness of rituximab followed by immunosuppressants. We also found that patients who experienced more relapses before rituximab therapy were more likely to relapse earlier after rituximab therapy.

Jpn J Nephrol 2013 ; 55 : 947-955.

Key words : steroid dependent nephrotic syndrome, refractory nephrotic syndrome, rituximab, steroid, immunosuppressant

はじめに

小児期発症の特発性ネフローゼ症候群は80~90%がステロイド感受性であるが、そのうち約40%は頻回に再発する頻回再発型ネフローゼ症候群の経過をとり、さらに、これらのほとんどがステロイド薬の減量に伴い再発を繰り返すステロイド依存性ネフローゼ症候群(SDNS)を呈する¹⁾。頻回再発型やSDNSでは長期のステロイド薬による種々の副作用が出現しやすいため、ステロイド薬の減量中止を目的に免疫抑制薬が用いられることが多い²⁾。わが国では、シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリビンのいずれかが用いられることが多いが¹⁾、これらの免疫抑制療法が無効、あるいは副作用などで継続が困難な患者も少なくない³⁾。実際、3剤のなかで最もステロイド薬からの離脱が可能となる確率が高いシクロスポリンでも、10~20%は頻回再発型あるいはSDNSのままであることが示されている⁴⁾。

リツキシマブは抗CD20モノクローナル抗体で、B細胞(Bリンパ球)を枯渇させる作用があり、わが国ではCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫のみに適応がある薬剤であるが、2005年以後難治性ネフローゼ症候群への有効性の報告が数多くみられる。わが国では、2008年より小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する医師主導治験も行われ⁵⁾、今後の適応の承認が待たれている。

リツキシマブは、単回投与により4~6カ月末梢血B細胞を枯渇させ、その間は強力な再発防止効果を発揮する。しかしながら、末梢血B細胞が回復したら再発を繰り返すことが知られているため、後療法として免疫抑制薬を継続するか、リツキシマブの追加投与が必要となる⁶⁾。これまで、リツキシマブ投与後に免疫抑制薬を継続することで、長期の寛解が維持できることも示されている^{7,8)}。しかしながら、リツキシマブ療法を施行したSDNS患者の長期的な観察を行った報告は少ない⁹⁾。また、リツキシマブ療法後の再発に寄与する因子についても明らかにされていない。

今回われわれは、当センターでリツキシマブ療法を施行後に2年以上経過したSDNS患者について、長期的な経過や最終予後について評価を行った。また、リツキシマブ投与後の早期再発に影響する因子について、解析を行った。

対象と方法

対象は、2007年2月より2010年6月までに当院でリツキシマブの初回投与を施行し、2年以上経過観察すること

ができたSDNSの患者とした。リツキシマブ投与の適応は、既存の免疫抑制薬(シクロスポリン、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチルのいずれか)投与下にステロイド依存性(ステロイド減量中もしくは中止後2週間以内の再発を2回繰り返すこと)を示す患者とした(本論文ではこの状態を満たすSDNSを難治性SDNSと定義する)。投与前に、本人もしくは保護者にインフォームド・コンセントを行い、書面で同意を得た。

リツキシマブの投与方法は、375 mg/m²(最大500 mg)を単回または週1回4回投与とした。リツキシマブの投与は、全例1泊2日の入院とし、投与開始後24時間は病棟で経過観察した。また、急性輸注反応予防のための前処置薬として、リツキシマブ投与の30分前に、抗ヒスタミン薬(クロルフェニラミンマレイン酸)と解熱薬(アセトアミノフェン)の内服、およびステロイド薬(メチルプレドニゾロン1~1.5 mg/kg)の静注を施行した。リツキシマブは、生理食塩水で1 mg/mLになるように溶解し、最初の1時間を25 mL/時、次の1時間を100 mL/時、その後200 mL/時で投与した。ステロイド薬は、原則リツキシマブ投与後半年以内に漸減中止とした。2008年5月までは、リツキシマブ投与後免疫抑制薬も漸減中止していたが、末梢血B細胞回復後再発を多く経験したため、2008年6月以後は後療法としてシクロスポリン、タクロリムス、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチルのいずれかの免疫抑制薬を積極的に継続した。後療法の免疫抑制薬の選択や再発の際のステロイド薬の治療方法は、患者に応じて主治医の判断に委ねた。また、経過中免疫抑制薬下で再度SDNSに陥るかステロイドの副作用のため以後の再発防止が必要と判断された場合、リツキシマブの再投与を行った。リツキシマブ投与前後の再発回数、プレドニゾロン投与量、ステロイド薬からの離脱期間、身長の変化、後療法の免疫抑制薬、リツキシマブ再投与の状況などを後方視的に評価した。また、初回投与後1年以内の再発に影響する因子を算出した。なお、本研究は当センター倫理委員会の承認を得て施行した(受付番号645)。

再発の定義は、早朝尿にて試験紙法で尿蛋白2+以上が3日以上続きステロイド治療を要したものとした。また、ステロイド依存性の定義は、ステロイド薬減量中もしくは中止後2週間以内の再発が2度続いたものとし、ステロイド抵抗性の定義は、プレドニゾロン連日内服治療にて4週間以上寛解しないものとした。統計解析は、JMP(バージョン8.0)を用いた。

データは、平均±標準偏差または中央値(最小値~最大

Table 1. Characteristics of patients (n=35)

Gender(M/F)	28/7	
Age at onset(yrs)	1~17, median 4	
Age at the first Rtx treatment(yrs)	4~21, median 12	
Renal pathology	MGA	32
	FSGS	3
History of steroid resistance	21 (60 %)	
Immunosuppressants at the first Rtx treatment	CsA+MZR	18
	CsA	7
	CsA+MMF	5
	MZR	5
Number of relapses before the first Rtx treatment(/yr)	1~10, median 4	
Doses of the first Rtx treatment	375 mg/m ² single dose	33
	375 mg/m ² once weekly for 4 weeks	2
Observation periods(months)	24~63, median 38	

M : male, F : female, Rtx : rituximab, CsA : cyclosporin A, MZR : mizoribine, MMF : mycophenolate mofetil, MGA : minor glomerular abnormalities, FSGS : focal segmental glomerulosclerosis

値)で示した。再発回数、プレドニゾン投与量、ステロイド薬からの離脱期間などについてのリツキシマブ投与前後の比較は Wilcoxon の符号付順位検定を、その後の年次変化は、線形減少/増加傾向を ANOVA を用いて傾向検定を行った。また、初回投与後 1 年以内の再発に影響する因子は、連続変数については Mann-Whitney の順位和検定を、カテゴリ変数については Fisher の正確検定を用いた。リツキシマブ投与後初回再発をエンドポイントとした生存曲線は Kaplan-Meier 法を用い、2 群間の有意差は Log-rank 検定を用いた。有意水準は両側検定で $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

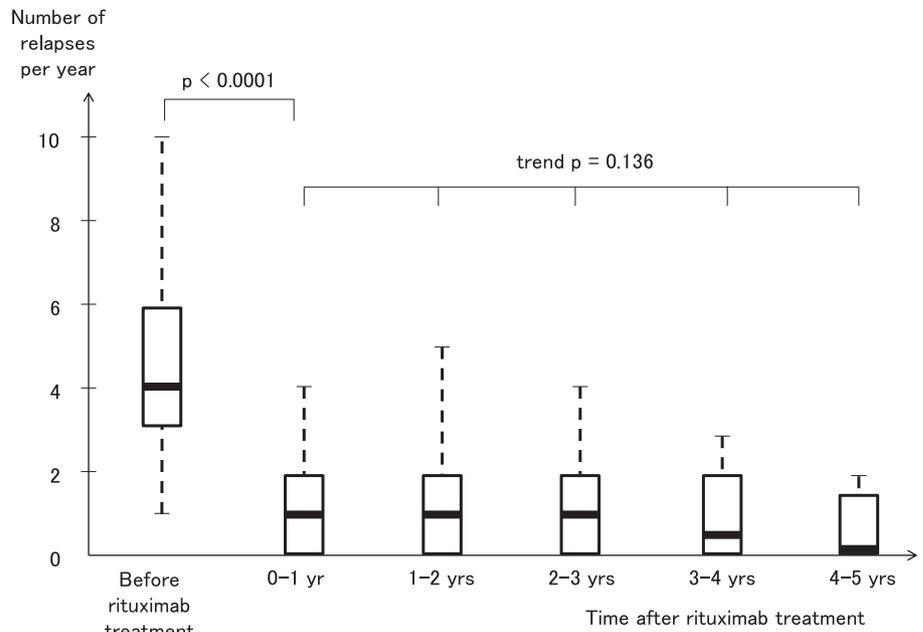


Fig. 1. Frequency of relapses after the first rituximab treatment

The upper and lower limits of boxes are the 75th and 25th percentiles, respectively, and middle lines represent median values. Whiskers represent maximum and minimum values.

結 果

1. 対象患者 (Table 1)

対象患者 35 例のうち、21 例 (60 %) にステロイド抵抗性の既往を認めていた。また、23 例 (66 %) がシクロスポリンと代謝拮抗薬 (ミゾリビンまたはミコフェノール酸モフェチル) の 2 剤併用下にてステロイド依存性であった。リツキシマブの投与方法は、2 例のみ週 1 回 4 回投与を行い、それ以外の患者は単回投与であった。

2. 末梢血 B 細胞枯渇期間

初回に単回投与を行った 33 例中、末梢血 B 細胞数を経時的に評価できた 27 例において、B 細胞回復 (>1 %) 時期は中央値 151 日 (111~218 日) であった。初回に 4 回投与を行った 2 例中末梢血 B 細胞数を経時的に評価できたのは 1 例で、B 細胞回復時期は 166 日であった。

3. リツキシマブ投与後の再発回数 (Fig. 1)

リツキシマブ投与前に比較して、投与後再発回数は有意

に減少した($p < 0.0001$)。リツキシマブ投与後5年間の年間当たりの再発回数は、統計学的に有意な増減は認めなかった。リツキシマブ投与後一度も再発がなかった患者は3例のみであった。

4. リツキシマブ投与後のプレドニゾロン投与量 (Fig. 2)

リツキシマブ投与前に比較して、投与後プレドニゾロン投与量は有意に減少した($p < 0.0001$)。また、その後のプレドニゾロン投与量も有意に線形減少傾向を認めた($p = 0.007$)。

5. リツキシマブ投与後のステロイド薬からの離脱期間 (Fig. 3)

リツキシマブ投与までは、13例が初発後一度もステロイド薬からの離脱ができていない状況であり、リツキシマブ投与時は全例ステロイド投与中であつたが、リツキシマブ投与後1例を除く34例でステロイド薬からの離脱が可能となった。リツキシマブ投与前に比較して、投与後1年間当たりのステロイド薬から離脱できた日数は有意に増加した($p < 0.0001$)。また、その後のステロイド離脱日数も有意に線形増加傾向を認めた($p = 0.010$)。

6. 身長の変化

リツキシマブ投与時18歳以上であつた5例および身長記録が不十分であつた1例を除く29例について、身長の変化を観察したところ、中央値(最小~最大)はリツキシマブ投与時 -1.36 SD ($-5.64 \sim 2.22$ SD)であつたが、投与1年後 -1.03 SD ($-5.54 \sim 1.73$ SD)(投与時と比較して $p = 0.0155$)、投与2年後 -0.79 SD ($-3.76 \sim 2.24$ SD)(投与時と比較して $p = 0.0014$ 、投与1年後と比較して $p = 0.0017$)と有意に改善した。

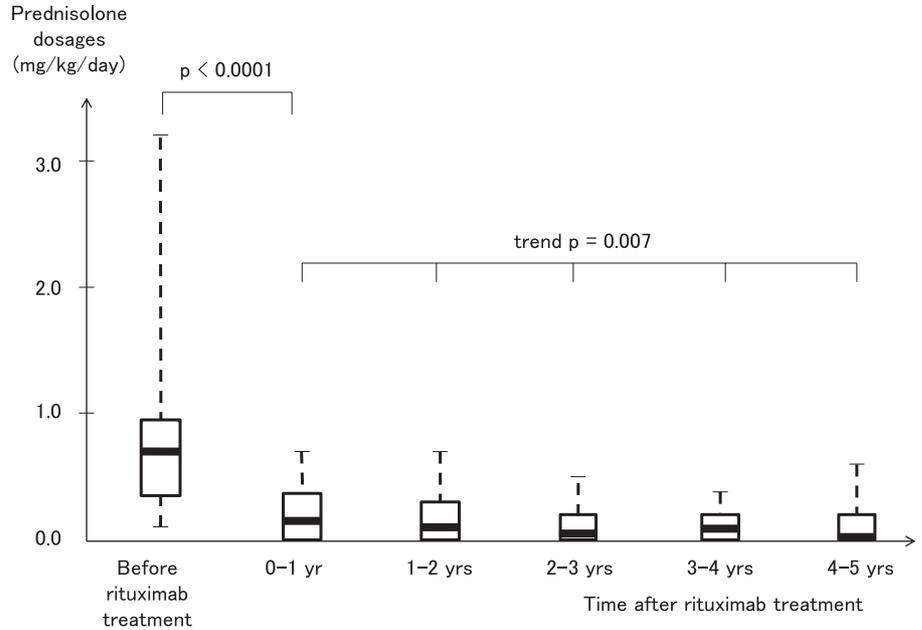


Fig. 2. Prednisolone dosages after the first rituximab treatment

The upper and lower limits of boxes are the 75th and 25th percentiles, respectively, and middle lines represent median values. Whiskers represent maximum and minimum values.

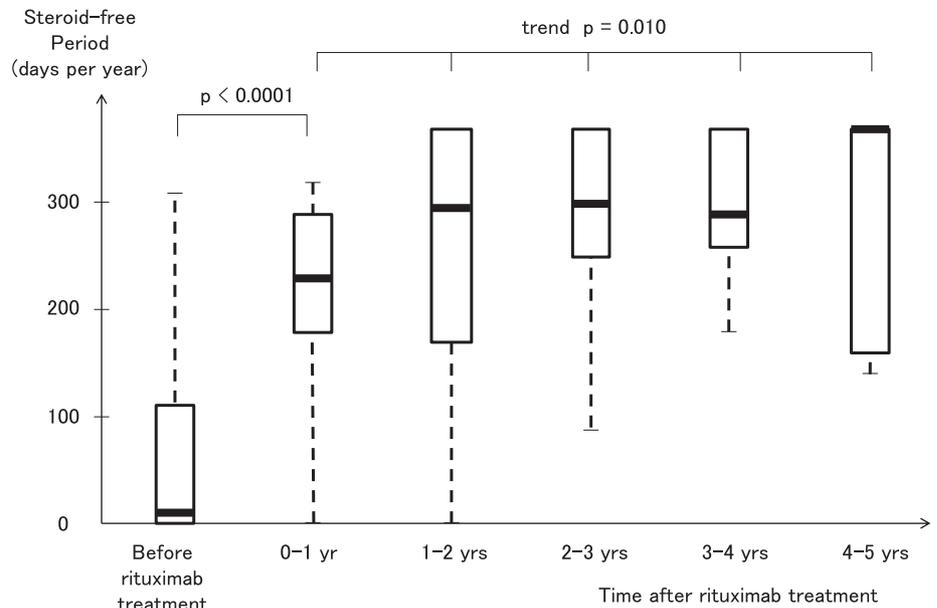


Fig. 3. Steroid-free period after the first rituximab treatment

The upper and lower limits of boxes are the 75th and 25th percentiles, respectively, and middle lines represent median values. Whiskers represent maximum and minimum values.

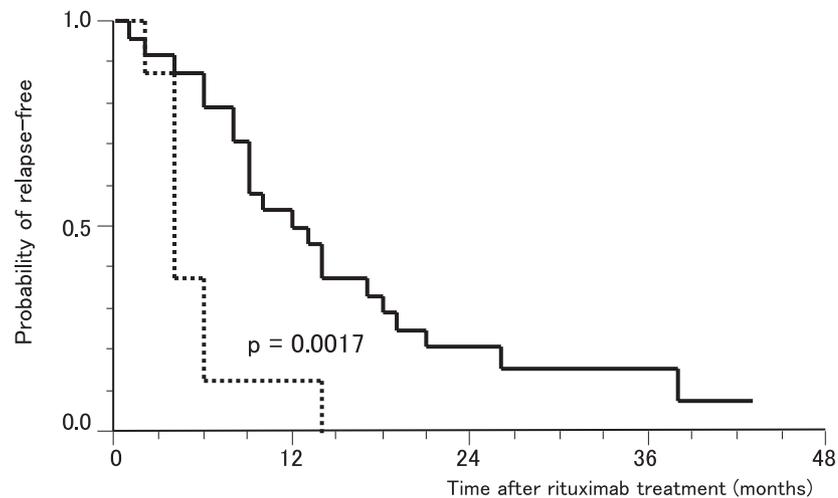
7. 免疫抑制薬による後療法とリツキシマブ追加投与 (Table 2)

ほとんどの患者でリツキシマブ投与後免疫抑制薬の継続

Table 2. Clinical courses after rituximab treatment

Patient no	Age at onset (yrs)	Age at Rtx treatment (yrs)	Gender	Immunosuppressants at Rtx treatment	Number of the first rituximab infusion	Immunosuppressants after Rtx treatment	First relapse after Rtx treatment (months)	Number of additional Rtx treatments	Observation period (months)
1	5	14	M	CsA, MZR	1	None	4	1	63
2	9	18	M	CsA, MZR	1	None→MMF	2	7	62
3	8	16	M	MZR	1	None→MMF	6	6	62
4	15	18	M	CsA	1	None	14	3	61
5	4	12	M	CsA, MZR	1	None→MZR, CsA→MMF, CsA	4	6	60
6	8	10	F	CsA	1	None→MZR, CsA→MMF, CsA	4	7	59
7	2	5	M	CsA	1	None→CsA→MMF, CsA	6	0	58
8	2	15	M	CsA, MMF	1	MMF	12	2	58
9	9	12	F	CsA, MMF	1	MMF	19	5	57
10	9	19	M	MZR	1	None→CPA→MMF	4	5	57
11	2	5	M	MZR	1	None→CsA→MZR, CsA	6	0	54
12	4	9	M	CsA, MZR	1	None→MMF, CsA	5	2	48
13	10	13	M	MZR	1	MMF	38	0	45
14	4	7	M	MZR	1	MMF→none	—	0	43
15	5	6	M	CsA, MZR	1	MMF	6	2	43
16	3	16	M	CsA, MMF	1	MMF, CsA	2	4	41
17	12	15	F	CsA, MZR	1	MMF, CsA→MMF	8	1	41
18	5	16	M	CsA, MZR	1	MMF	26	0	38
19	4	12	F	CsA, MMF	1	MMF, CsA→MMF	23	2	35
20	2	6	M	CsA, MZR	1	MMF, CsA	14	1	34
21	2	5	M	CsA, MZR	1	MMF, CsA	13	2	34
22	1	8	M	CsA, MZR	1	MMF, CsA	8	0	33
23	4	8	M	CsA	1	CsA→MZR, Tac	6	1	30
24	10	12	F	CsA, MZR	1	MZR, CsA	—	0	30
25	2	8	F	CsA, MZR	1	MMF, CsA→MMF	10	2	30
26	2	4	M	CsA, MZR	1	MZR, CsA	17	0	30
27	17	21	M	CsA	1	MMF, CsA	4	0	29
28	2	6	M	CsA, MZR	1	MMF	1	0	28
29	14	16	M	CsA, MZR	1	MMF, CsA	21	1	28
30	1	4	M	CsA, MZR	1	MZR, CsA→MMF, CsA	14	0	26
31	3	15	F	CsA, MZR	1	MMF, CsA	—	0	24
32	3	4	M	CsA	1	MZR, CsA→MMF, CsA	18	1	24
33	7	14	M	CsA, MMF	1	MMF, CsA	9	3	24
34	14	16	M	CsA, MZR	1	MZR	9	0	24
35	17	18	M	CsA	1	CsA→MMF, CsA	9	1	24

M : male, F : female, Rtx : rituximab, CsA : cyclosporine A, Tac : tacrolimus, CPA : cyclophosphamide, MZR : mizoribine, MMF : mycophenolate mofetil



No of patients at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Those who continued taking immunosuppressants	24	21	13	8	5	3	3	1	
Those who discontinued taking immunosuppressants	8	3	1						

Fig. 4. Probability of relapse-free survival after the first rituximab treatment (Kaplan-Meier method)

Solid line represents patients who continued to take immunosuppressants (n=24). Median time to the first relapse was 12.5 months.

Dotted line represents patients who tried to discontinue taking immunosuppressants (n=8). Median time to the first relapse was 4.0 months.

を必要とし、最終観察時において免疫抑制薬を中止しえた患者は3例のみ(9%; Table 2の症例1, 4, 14)で、このうち症例4は再発を繰り返したため定期的なリツキシマブの投与が行われていた。最終観察時において、19例(54%; シクロスポリン+ミコフェノール酸モフェチル15例、シクロスポリン+ミゾリビン3例、タクロリムス+ミゾリビン1例)に2剤の免疫抑制薬が、13例(37%; ミコフェノール酸モフェチル12例、ミゾリビン1例)に1剤の免疫抑制薬が投与されていた。経過中、1例(Table 2の症例10)にシクロホスファミドが投与されていた。22例(63%)にリツキシマブの追加投与が行われていた。

リツキシマブの追加投与として、悪性リンパ腫などで用いられている週1回4週連続投与が6例に施行された(Table 2の症例2, 3, 5, 6, 9, 10)。6例全例免疫抑制薬は漸減中止しているが、その後再発のため全例免疫抑制薬の再開やリツキシマブの追加投与が必要となった。経過中無再発であったのは3例であったが、うち2例は最終観察時にも免疫抑制薬が継続されていた。経過中ステロイド抵抗性に陥った患者はいなかった。また、最終観察時に腎機能障害を呈した患者はいなかった。

8. 初回再発をエンドポイントとした生存曲線(Fig. 4)

初回に週1回4回投与を行った2例(Table 2の症例11, 12)および初回再発前に予防的にリツキシマブ追加投与を行った1例(Table 2の症例19)を除く32例について、免疫抑制薬継続群(n=24)と中止群(n=8)に分けて初回再発の時期についての解析を行った。リツキシマブ初回投与後、初回の再発をエンドポイントとすると、免疫抑制薬継続群は免疫抑制薬中止を試みた群に比較して初回再発時期は有意に遅かった(中央値12.5カ月 vs 4.0カ月, p=0.0017)。

9. リツキシマブ初回単回投与後1年以内の再発に寄与する因子の検討(Table 3)

リツキシマブ初回単回投与後、免疫抑制薬を継続した患者において、1年以内の再発に影響する因子について検討した。リツキシマブ投与後、免疫抑制薬の中止を試みた症例(10例、初回4回投与2例を含む)および初回再発前に予防的にリツキシマブ投与を行った1例は、解析から除外した。単変量解析では、リツキシマブ投与後1年以内の再発に影響する因子は、リツキシマブ投与前の総再発回数のみであった。そこで、リツキシマブ初回投与後1年以内の再発の有無について総再発回数によるROC解析を施行した

Table 3. Risk factors for relapse within one year after the first rituximab treatment

	Relapse within one year (n=11)	No relapse within one year (n=13)	p value
Gender(M/F)	9/2	10/3	1.0000
Age at onset(yrs)	6.27±5.55	6.31±5.17	0.9874
Age at Rtx treatment(yrs)	11.82±4.58	10.38±5.71	0.5100
Time between onset and Rtx treatment(yrs)	5.55±4.25	4.08±3.40	0.3572
Total relapse number before Rtx treatment	19.45±10.65	11.38±7.11	0.0375
Number of relapses before Rtx treatment(/yr)	4.91±2.47	4.23±1.92	0.4570
Renal pathology(MGA/FSGS)	10/1	12/1	1.0000
History of steroid resistance	5	9	0.4081
Immunosuppressants after Rtx treatment			
CsA	8	10	1.0000
MMF	8	9	1.0000
MZR	1	4	0.3271

We excluded cases who received the first rituximab treatment once weekly for 4 consecutive weeks (n=2), cases who tried to discontinue taking immunosuppressants after rituximab treatment (n=10), and cases who received additional rituximab treatment without relapse due to severe steroid toxicity (n=1).

Continuous values are shown by mean±standard deviation.

M : male, F : female, Rtx : rituximab, CsA : cyclosporine A, MZR : mizoribine, MMF : mycophenolate mofetil, MGA : minor glomerular abnormalities, FSGS : focal segmental glomerulosclerosis

ところ、感度と特異度が最も良好な点は総再発回数 19 回であった。リツキシマブ初回投与後 1 年以内の再発を起こした患者は、リツキシマブ投与までの総再発回数が 19 回以上では 9 例中 7 例(78%)であったのに対し、19 回未満では 15 例中 4 例(27%)であった(p=0.0327)。

10. 副作用 (Table 4)

追加投与も含めて計 106 回投与し、54 例(51%)で急性輸注反応を発症した。特に呼吸器症状(咳嗽, 咽頭痛・違和感, 呼吸困難, 喘鳴, 低酸素血症)の頻度は高く、36 例(急性輸注反応の 67%, 全投与の 34%に相当)で呼吸器症状を呈した。治療中止となるような重篤な有害事象はなかった。

また、週 1 回 4 回投与を「1 回の治療」と数えると治療回数は 83 回となるが、このうち 4 例(5%)に晩期合併症(3 例に無顆粒球症, 1 例に不明熱)を発症した。無顆粒球症は、それぞれ投与 49 日, 57 日, 111 日後に、いずれも発熱を契機に緊急受診して診断され、細菌感染症の診断にて入院加療を要した。好中球最低値はそれぞれ 10, 27, 0/mm³であったが、抗菌薬と G-CSF(顆粒球コロニー刺激因子)で速やかに軽快した。長期観察中、追加投与を含めそれ以外に明らかな晩期合併症はなかった。

Table 4. Infusion reactions

Category	Symptoms	Number of events
Respiratory events	Cough	20
	Throat pain	14
	Respiratory distress	14
	Wheezing	8
	Hypoxia	1
Fever/glow	Glow, flushed face	8
	Fever	4
Cardiac events	Hypertension	7
	Bradycardia	4
	Tachycardia	2
	Palpitation	2
	Hypotension	1
Skin	Premature ventricular contraction	1
	Urticaria	1
	Erythema	1
Others	Headache	1
	Stomachache	1

Fifty-four patients experienced 90 infusion reactions. Among these, 57 phenomena(36 patients)were respiratory events.

考 察

SDNS へのリツキシマブ療法は、末梢血 B 細胞が枯渇している間は強い再発防止効果を示すが、末梢血 B 細胞の回復後(4~6 カ月後)は再び再発を繰り返すことがほとんどである⁶⁾。われわれは、より有効な使用方法を模索するなかで、今回の研究対象患者において週 1 回 4 回投与を計 8 例(初回投与 2 例、追加投与 6 例)に施行した。結果、同一患者において末梢血 B 細胞の枯渇期間や初回再発時期は単回投与よりも延長させることが可能であったが、免疫抑制薬による後療法がないと、末梢血 B 細胞の回復とともに再発を繰り返すという結果となり、本質的に単回投与と変わらないことが明らかとなった。

一方、リツキシマブ投与後も免疫抑制薬を継続した患者では、免疫抑制薬中止を試みた患者と比較して初回再発時期を有意に遅らせていることが証明された。免疫抑制薬をリツキシマブの後療法として継続することで、多くの患者で末梢血中の B 細胞回復後もより長期間寛解を維持させることが可能であった。しかし、本研究は後方視的観察であり、また、後療法の免疫抑制薬の使用法は患者ごとに差があり、どの免疫抑制薬が後療法として優れているかという解析は困難であった。将来、ランダム化比較試験が必要であろう。しかし、多くの患者でリツキシマブ投与前にすでに長期のシクロスポリンの投与が行われていたことを考慮すると、リツキシマブ療法後は、長期使用による腎毒性が問題となるカルシニューリン阻害薬は可能な限り減量中止とし、可能であれば後療法には代謝拮抗薬が望ましいとわれわれは考えている。

また、リツキシマブ投与後、免疫抑制薬下にて約半数が 1 年以上再発していないという事実より、リツキシマブは末梢血 B 細胞回復後も疾患の活動性を大幅に減弱させるのみならず、それまで無効であった免疫抑制薬への感受性を改善させることが示唆される。この点に関しては過去にも同様の報告がある^{7,8,10,11)}。一方 2~5 年の観察期間中、ほとんどの患者で免疫抑制薬併用下でも再発を経験しており、半数以上の患者でリツキシマブの追加投与を必要としていた。難治性の SDNS は、リツキシマブ療法を施行しても完治することは困難であるという厳しい事実が明らかとなった。しかし、リツキシマブは繰り返し使用してもその効果が減弱した患者はいなかったことから、難治性 SDNS の患者には大きな恩恵となると考えられた¹²⁾。最近になり、リツキシマブを継続的に追加投与することで、長期に末梢血 B 細胞を枯渇させ、このことがその後の再発を減らすと

いう報告も出ており、リツキシマブの投与方法については今後更なる検討が必要であろう¹³⁾。また、反復投与の安全性についても今後検証する必要があると考えられた。

本研究では、総再発回数が多い患者はリツキシマブ投与後 1 年以内の再発のリスクが高くなる可能性が示された。しかしながら、発症からリツキシマブ投与までの期間およびリツキシマブ投与前の再発回数(/年)では有意差がなかったことより、この解析結果の真偽については更なる検証が必要である。また、この結果の解釈として、より早期のリツキシマブ投与が有効であるのか、それとも単により難治例であるためリツキシマブの効果が乏しくなるのかは不明であり、今後、症例を増やして検討する必要がある。

副作用として、急性輸注反応の頻度は 51% と、既知の悪性リンパ腫における頻度(約 80%)¹⁴⁾よりも低頻度であった。合計 106 回の投与において重篤な有害事象は経験しなかった。しかし、ネフローゼ症候群へのリツキシマブ使用による肺線維症による死亡例が報告されており¹⁵⁾、既知の免疫抑制薬にはない重篤な副作用には注意を要する。さらに、進行性多巣性白質脳症や B 型あるいは C 型肝炎キャリアにおける劇症肝炎など、致命的な合併症についても認識しておくべきである。そのため、われわれは投与前に心肺病変など十分に評価し投与している。遅発性合併症として、約 5% に無顆粒球症を発症した。無顆粒球症は全例末梢血 B 細胞の枯渇中に発症しており、その機序として骨髄での末梢血 B 細胞の回復に伴う好中球の産生抑制などが推測されているが、明らかではない。リンパ腫におけるリツキシマブによる遅発性好中球減少症(<500/ μ L)は 9.3% と報告されている¹⁶⁾。無顆粒球症は当院では全例感染症とともに発症していた。リツキシマブ投与による無顆粒球症が感染症を惹起させているのか、感染症で末梢での好中球消費の亢進に対して骨髄からの供給が不十分なために無顆粒球症になるのかは不明であるが、感染症の予防が重要と考えられた。さらに当院では、リツキシマブ投与後に *Pneumocystis jiroveci* 肺炎を発症した患者を経験しており¹⁷⁾、リツキシマブ投与後、末梢血 B 細胞枯渇中は全例 ST 合剤(トリメトプリム 5 mg/kg 隔日投与、最大 160 mg)による予防内服を行っている。

リツキシマブは、難治性 SDNS において疾患を完治させる薬剤ではないが、既存の免疫抑制薬と併用することにより再発回数やステロイド薬の投与量を減らし、疾患のコントロールを容易にすることが可能となることが明らかになった。リツキシマブは、今後の難治性 SDNS の治療戦略で欠かせない薬剤になっていくものと推察される。

結 語

難治性の SDNS 患者では、リツキシマブ療法を施行してもほとんどの患者で免疫抑制薬の継続が必要であり、約半数の患者でリツキシマブの再投与が必要となる。しかしながら、リツキシマブ療法により再発回数やステロイド薬の使用量を著明に減らすことが可能であった。リツキシマブ療法と免疫抑制薬の併用療法は、難治性の SDNS 患者に対し非常に有効な治療方法である。また、総再発回数が多い患者は、リツキシマブ投与後 1 年以内の再発のリスクが高くなる可能性が示唆された。

謝 辞

この研究を行うにあたり、お力添えいただいた、神戸大学小児科の飯島一誠先生、弘前大学小児科の田中完先生、敦賀和志先生、群馬大学小児科の渡部登志雄先生、獨協医科大学小児科の大和田葉子先生、松戸市立病院小児科の平本龍吾先生、江口広宣先生、横浜市立大学小児科の稲葉彩先生、大阪市立大学小児科の川村智行先生、高知大学小児科の石原正行先生、鹿児島大学小児科の永迫博信先生、鹿児島県立大島病院小児科の今村真理先生に深謝いたします。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」, 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版, 日小児会誌 2005 ; 109 : 1066-1075.
- Hodson EM, Craig JC, Willis NS. Evidence-based management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005 ; 20 : 1523-1530.
- Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, Yoshikawa N. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 1801-1905.
- Ishikura K, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakaniishi K, Matsuyama T, Yata N, Ando T, Honda M ; for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Treatment with microemulsified cyclosporine in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 3956-3962.
- 飯島一誠. 小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法. *日小児会誌* 2008 ; 112 : 965-972.
- 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 nephritic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 1321-1328.
- Ito S, Kamei K, Ogura M, Sato M, Fujimaru T, Ishikawa T, Udagawa T, Iijima K. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011 ; 26 : 1823-1828.
- Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, Kamei K, Ito S, Ohtomo Y, Shimizu T, Kaneko K. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 539-544.
- Kemper MJ, Gellermann J, Habbig S, Krmar RT, Dittrich K, Jungraithmayr T, Pape L, Patzer L, Billing H, Weber L, Pohl M, Rosenthal K, Rosahl A, Mueller-Wiefel DE, Dötsch J. Long-term follow-up after rituximab for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 1910-1915.
- Kaito H, Kamei K, Kikuchi E, Ogura M, Matsuoka K, Nagata M, Iijima K, Ito S. Successful treatment of collapsing focal segmental glomerulosclerosis with a combination of rituximab, steroids and ciclosporin. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 957-959.
- 平本龍吾, 篠塚俊介, 藤巻 元, 松本真輔, 江口広宣, 秋草文四郎. シクロスポリン・ミゾリビン併用療法再開が奏効したリツキシマブ治療後の難治性ネフローゼ症候群 2 症例. *日小児腎臓病会誌* 2012 ; 25 : 53-57.
- 小椋雅夫, 亀井宏一, 堤 晶子, 野田俊輔, 佐藤 舞, 藤丸拓也, 石川智朗, 宇田川智宏, 伊藤秀一. 難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの恩恵. *日小児腎臓病会誌* 2011 ; 24 : 31-35.
- Sellier-Leclerc AL, Baudouin V, Kwon T, Macher MA, Guérin V, Lapillonne H, Deschênes G, Ulinski T. Rituximab in steroid-dependent idiopathic nephritic syndrome in childhood--follow-up after CD19 recovery. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 1083-1089.
- Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007 ; 12 : 601-609.
- Chaumais MC, Garnier A, Chalard F, Peuchmaur M, Dager S, Jacqz-Agrain E, Deschênes G. Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 1753-1755.
- Nitta E, Izutsu K, Sato T, Ota Y, Takeuchi K, Kamijo A, Takahashi K, Oshima K, Kanda Y, Chiba S, Motokura T, Kurokawa M. A high incidence of late-onset neutropenia following rituximab-containing chemotherapy as a primary treatment of CD20-positive B-cell lymphoma : a single-institution study. *Ann Oncol* 2007 ; 18 : 364-369.
- Sato M, Ito S, Ogura M, Kamei K, Miyairi I, Miyata I, Higuchi M, Matsuoka K. Atypical Pneumocystis jiroveci pneumonia with multiple nodular granulomas after rituximab for refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013 ; 28 : 145-149.