

糸球体疾患の分子標的治療

Molecular targeted therapy for glomerular diseases

要 伸 也

Shinya KANAME

はじめに

最近、各種疾患の病態や責任分子が明らかになるに従い、生物学的製剤をはじめとする分子標的医薬が開発され、目覚ましい効果をあげている。抗悪性腫瘍薬、移植、抗リウマチ薬の領域で臨床応用されたのに続き、他の分野でも導入が始まっている。腎臓病領域も例外ではなく、最近いくつかの糸球体疾患に生物学的製剤が用いられるようになってきた。ここでは、そのうち現在すでに臨床応用されている分子標的薬に加え、今後導入が期待される治療薬も含めて、最新の知見を紹介することにする(表)。

B 細胞標的薬(リツキシマブ)

B 細胞標的薬には、リツキシマブ(rituximab:キメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体)、ベリムマブ(belimumab:ヒト化抗 BAFF モノクローナル抗体、BAFF: B-cell activating factor, B-lymphocyte stimulator (BLyS)とも呼ばれる)などがある¹⁾。BAFFはマクロファージなどから分泌されるB細胞活性化因子であり、ベリムマブはこれを抑制する生物学的製剤である。欧米ですでに全身性エリテマトーデス(SLE)に使用されているが、ここでは主にリツキシマブについて述べる²⁾。

表 分子標的薬と糸球体疾患

分子標的薬の一般名	標的分子	作用機序	疾患名	わが国の保険適用	備考
リツキシマブ	キメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体	B 細胞の枯渇	ANCA 関連血管炎・腎炎 (MPA, GPA)	○	
			頻回再発型ネフローゼ症候群	○	保険適用は小児発症例のみ
			SLE, ループス腎炎		海外では使用可能。報告多い。
			膜性腎症		海外では報告多い。治験進行中
			FSGS, IgA 腎症		治験進行中
ベリムマブ	ヒト化抗 BAFF モノクローナル抗体	B 細胞活性化の抑制	SLE, ループス腎炎		海外では使用可能。治験進行中
			膜性腎症		海外では報告あり
エクリズマブ	ヒト化抗 C5 モノクローナル抗体	補体第 2 経路の活性化阻害	非典型溶血性尿毒症症候群 (補体制御の異常による)	○	
			C3 腎症		海外では報告あり
トシリズマブ	ヒト型抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体	IL-6 作用の阻害	キャスルマン病	○	
CCX168	抗 C5a 受容体拮抗薬	C5a 作用の阻害	ANCA 関連血管炎・腎炎		治験進行中

(文献 1 などを参考に著者作成)

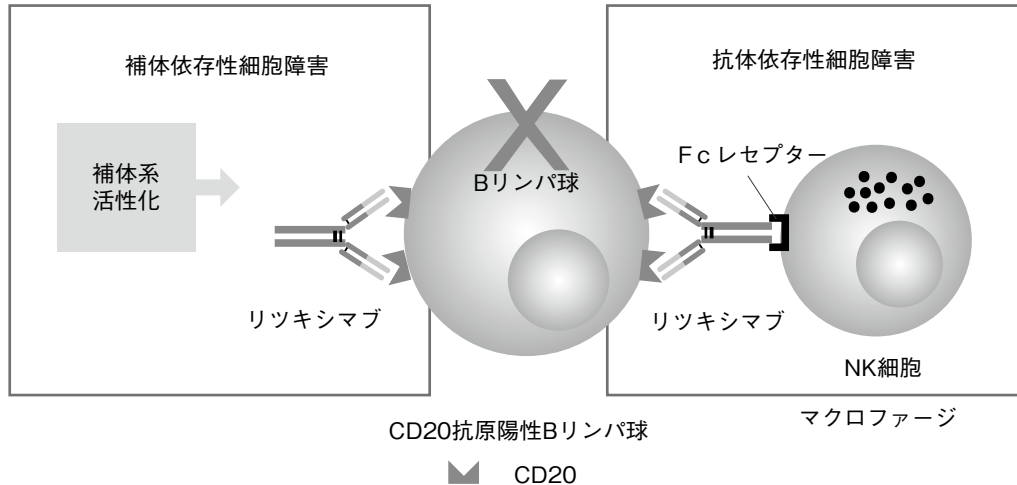


図1 リツキシマブの作用機序

1. リツキシマブの作用機序

リツキシマブはCD20に対するヒト型モノクローナル抗体である(図1)。CD20はpre-B細胞から成熟型B細胞の細胞膜表面に発現する表面マーカーで、リツキシマブはこれと結合することによりB細胞を枯渇させる。CD20を発現しない形質細胞には働かない。作用機序として、補体依存性細胞障害(complement-dependent cytotoxicity: CDC)と抗体依存性細胞障害(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC)の2つが想定されており、後者は、B細胞に結合したリツキシマブのFc部分をナチュラルキラー(NK)細胞やマクロファージが認識し、B細胞をアポトーシスに導くと考えられる。十分量を投与すれば、末梢B細胞数はほぼゼロとなり、効果は数カ月以上持続する。B細胞の枯渇により自己抗体を含む抗体産生も抑制される。

2. 適応となる糸球体疾患

わが国で現在保険適用となっているのは、難治性の抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎に伴う腎炎と小児発症の頻回再発型微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)の2つである。そのほか、海外でエビデンスの多い膜性腎症、ループス腎炎についても触れる。

1) ANCA関連血管炎に伴う腎炎[保険適用あり]

A. 初期治療

ANCA関連血管炎では病態形成にANCA産生が関与していることより、リツキシマブによる治療が試みられ、最近の2つのランダム化比較試験(RCT)の結果をもとに、欧米、続いてわが国においても、難治性の顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)と多発血管炎性肉芽腫症(granulomatosis with polyangiitis: GPA)に対して使用可能と

なった³⁾。海外ではステロイド薬の併用治療として、シクロホスファミド(CY)とほぼ同列に扱われるようになって⁴⁾。

ヨーロッパで行われたRITUXVAS試験では、急速進行性糸球体腎炎(RPGN)を呈する治療抵抗性のANCA関連血管炎患者を対象にリツキシマブとCY静注療法(IVCY)を比較し、同等の効果を持つことが報告された⁵⁾。腎機能については、eGFRはそれぞれ20→39、12→39(mL/分/1.73m²)と同等の改善が得られ、24カ月後の追跡調査でも末期腎不全患者の割合に差はなかった⁶⁾。一方、北米で行われたRAVE試験は、比較的軽症の新規または再発ANCA関連血管炎患者197例(Cr 4.0 mg/dL以上と肺出血は除く)を対象とする二重盲検RCTであり⁷⁾、結果は、リツキシマブとIVCYで6カ月の寛解率や副作用発現率に差を認めなかった。再発例に限れば寛解導入率はリツキシマブが勝っていたという。初期治療後18カ月の時点で再発率や寛解維持率に差はなく⁸⁾、腎障害患者を対象としたpost hoc解析でも寛解率に差はなく、eGFRの改善度も同等であった⁹⁾。eGFR 20 mL/分/1.73m²以下(平均12 mL/分/1.73m²)の重度腎障害を伴うANCA関連血管炎患者14例を対象とした検討でも、リツキシマブ使用によって、当初透析を必要とした7例中5例が6カ月後には透析を離脱でき、透析患者を除く6カ月後のeGFRは平均33 mL/分/1.73m²に改善していた¹⁰⁾。

以上、リツキシマブは患者を含む腎障害従来治療に抵抗性・再発性の難治例にも有効性が期待できると考えられる。最近、初期治療への使用も可能となった。リツキシマブの利点としては、このような高い有効性のほか、ステロイド薬節約効果が期待できること、腎機能による用量調節

の必要がないことがあげられる。一方、感染症には十分な注意が必要であり、長期的な安全性は必ずしも確立していない。リツキシマブ抵抗例も存在することが知られ、その原因として、感染症の合併、局所のB細胞が十分除去できていないこと、遺伝的素因などが想定されている。

B. 維持治療

リツキシマブの維持療法については、いまだ定まったプロトコル(投与量・投与間隔、他剤併用の有無、など)はない。投与時期については、臨床的な再燃時、ANCA再上昇時、B細胞再出現時のほか、4~12カ月ごとの定期投与などの方法が試みられている¹¹⁾。Cartin-Cebaらは、GPAの再発はB細胞増加時やANCA値上昇時にみられると述べており、いずれもリツキシマブで寛解を得ている¹²⁾。定期的再投与に関して、RCT(MAINRITSAN試験)の結果が最近報告された¹³⁾。リツキシマブ500mgの6カ月ごと投与とアザチオプリンを比較すると、前者で再燃率がより低く、生存率や副作用の頻度でも勝っていたという。そのほか、リツキシマブ定期投与(4カ月ごと)とアザチオプリンの維持治療を比較するRCTも進行中であり(RITAZAREM試験)、結果が待たれるところである。

2)微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)[保険適用あり]

難治性のMCNSには、ステロイド薬と免疫抑制薬(カルシニューリン阻害薬、CY、ミゾリピンなど)が使用されるが、効果不十分、あるいは副作用のためこれらの薬剤が使用できないことも少なくない。最近、いくつかのエビデンスに基づき、わが国でも若年発症の頻回再発型のMCNSに対し保険適用となった。Munyentwaliらは2013年、再発を繰り返すステロイド依存性のMCNS患者を対象にリツキシマブ投与を行い、17例中11例で再発を認めず、さらにそのうち9例では併用する免疫抑制治療を中止できたと報告した¹⁴⁾。重篤な副作用もなかった。この報告では、ネフローゼ症候群の初発年齢は1~63歳(平均16歳)、リツキシマブ投与年齢は18.5~65歳(平均29.4歳)であった。わが国でもIijimaらが、52例の18歳以下の小児患者に対してリツキシマブ(375mg/m²を4週連続)の多施設共同二重盲検RCTを行っている¹⁵⁾。結果は、リツキシマブ投与群で再発までの期間が有意に延び(267日 vs. 101日)、一方、重篤な副作用の頻度は同等であった。今後、治療効果不十分な難治例、頻回再発例に対してリツキシマブが使用されていくと思われるが、わが国では保険適用上、初発年齢が18歳未満の症例が対象となる点に注意する。

3)膜性腎症[保険適用なし]

膜性腎症は、免疫複合体が糸球体上皮下に沈着すること

によって生じ、抗原として糸球体上皮細胞上のphospholipase A2受容体(PLA2R)などが報告されている。抗体産生が病態に関与することより、海外を中心にB細胞標的治療が試みられている¹⁶⁾。最初に報告したのはRemuzziら(2002年)であり、従来の免疫抑制療法で治療効果不十分な特発性膜性腎症患者例に375mg/m²を4回毎週投与し、67%の症例で寛解を得た¹⁷⁾。その後、同グループはいくつかの前向き研究を行い、ステロイド薬とアルキル化薬の併用と効果がほぼ同等であること、長期腎機能を保持すること、さらに、末梢血B細胞数が枯渇していれば1回投与でも効果は変わらないことなどを報告している^{18~20)}。Mayo Clinicのグループも、リツキシマブ1gの2回投与後1年の時点で53%、通常の4回投与後2年の時点で80%の寛解が得られることを示している^{21,22)}。カルシニューリン阻害薬依存性の膜性腎症患者13例にリツキシマブを投与し、全例でカルシニューリン阻害薬を中止できたとの報告もある²³⁾。

以上のように膜性腎症に対する有効性が期待されているが、これらの報告はいずれもRCTではなく、現在、複数のRCTが進行中である(MENTOR, STAEMEN, GEMRITUX研究など)。最近、血中の抗PLA2R抗体価とその推移が、膜性腎症に対するリツキシマブの反応性の予測に有用であることも示されており²⁴⁾、PLA2Rの病因としての関与が示唆される。リツキシマブ以外にも、前述のベリムマブによる治療が進行中である。

4)ループス腎炎[保険適用なし]

SLEの腎病変であるループス腎炎では、病態の中心となる自己抗体産生や免疫複合体形成にB細胞異常が関与していると考えられることから、B細胞を標的とした治療薬(リツキシマブ、ベリムマブ、オクレリズマブ)が試みられている²⁵⁾。難治性のループス腎炎、特にRPGNの経過をとるISN/RPS分類IV型やネフローゼ症候群が遷延するV型(膜性腎症型)では、ステロイドパルス療法を含むステロイド薬と免疫抑制薬(CY、ミコフェノール酸モフェチル(MMF))の併用が標準治療となっているが²⁶⁾、これらの効果が不十分な症例に対しリツキシマブが用いられ、有効性を示す報告が散見される²⁷⁾。寛解率は報告により差があるが、部分寛解、完全寛解を含めると12~24カ月において50%以上の症例で腎炎の改善を認めている^{27,28)}。

RCTとしては、初発のループス腎炎144例に対しMMF単独群とMMF/リツキシマブ(1gを2回投与)併用群で効果を比較したLUNAR試験がある²⁹⁾。結果は、抗DNA抗体などの血清学的指標の改善はみられるものの、主要評価項目である腎炎の完全寛解率については両者に有意差はなく、

標準治療に対する優位性は証明できなかった。このため、海外のガイドラインでは、リツキシマブは、標準治療の効果不十分あるいは副作用のため使用できない場合の選択肢と位置づけられている。

最近、Lightstone らのグループは初期治療としてリツキシマブとメチルプレドニゾロンを隔週で2回投与し後療法はMMFのみを用いた Lituxilup 試験の結果を発表している。結果は、全体として90%の症例、IV型のループス腎炎に限っても50%以上の症例で寛解を示した³⁰⁾。ステロイド薬を後療法として使用しないプロトコールは興味深いだが、その有用性については標準治療との比較試験によって慎重に検証する必要がある³¹⁾。

以上のように、ループス腎炎に対するリツキシマブの使用は、既存治療の効果が不十分、あるいは副作用などのために使用できない場合に限り検討してもよいかもしれない(わが国では保険非適用)。リツキシマブ投与後の長期経過、およびリツキシマブの維持療法についてはいまだ評価は定まっておらず、腎炎の重症度による有効性の違いについても今後検討する必要があると思われる。

なお、海外でSLEに対し適用となっているベリムマブについては、根拠となる臨床試験の対象患者から重篤な腎障害が除外されているため、ループス腎炎に対する効果は不明である。

5) リツキシマブとその他の糸球体疾患

海外においては、上述の糸球体疾患以外にも、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)、IgA腎症に対するリツキシマブ投与の臨床研究が進んでおり¹⁾、今後、分子標的治療が選択肢に入ってくる可能性もある。

リツキシマブの投与量と副作用

寛解導入には375mg/m²を4週連続で投与するのが一般的であり、ANCA関連血管炎、MCNSではこれが標準プロトコールとなっている。海外では、1gの2回隔週投与も行われている。維持療法には決まったプロトコールはなく、定期投与、あるいは効果減弱時に375mg/m²の1~4回投与や0.5g、1gの1回投与、などが行われる。

リツキシマブの副作用には、点滴に伴う投与時反応、中長期的にはIgGの減少、好中球減少やこれらを背景にしたさまざまな感染症、肝障害などがあげられる。悪性腫瘍や進行性多巣性白質脳症の発症も報告されている。感染症としては、細菌性肺炎やさまざまな日和見感染のほか、結核、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス、ウイルス肝炎などに注意する。必要に応じて抗結核薬や核酸アナログの予防投与を行う。

補体関連因子標的薬

糸球体疾患のなかには、補体系の異常が発症・進展に関与するものも多く、一部の疾患にC5やC5a受容体(CD88)を阻害する分子標的薬が試みられている。後者のC5a受容体阻害薬(CCX168)は、強力なアナフィラトキシンとして知られるC5aの受容体に拮抗する経口低分子化合物である。ANCA関連血管炎の発症機序のうち、主として好中球活性化の部分の抑制することにより、ANCA関連血管炎・腎炎に対して高い有効性を示すとの中間解析の結果が報告されており、最終結果が待たれる。ここでは、すでに臨床応用されているエクリズマブについて述べる。

エクリズマブ(eculizumab)

エクリズマブは、ヒト化抗C5モノクローナル抗体製剤であり、補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic-uremic syndrome: aHUS)に対して著効を示す。その他、補体経路の活性化が病態の中心となる疾患に対しても臨床応用が期待されており、特に、最近新たな疾患概念として注目されているC3腎症に対して有効性を示す報告が散見される。

非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS) [保険適用あり]

新しい診断基準によると、aHUSは、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を3徴候とする血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy: TMA)のうち、O157などの病原性大腸菌感染(志賀毒素)による溶血性尿毒症症候群(HUS)、ADAMTS13活性著減による血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)、さらには、二次性TMA(薬剤、移植後、肺炎球菌などの感染症、自己免疫性疾患、悪性高血圧などによるもの)を除いた、補体関連異常によるHUSと定義される。原因は、50%以上で補体制御因子の遺伝子異常(H因子、I因子などの不活性変異、C3、B因子の活性変異)または抗H因子抗体が見つかる。しかし、これらの遺伝子変異や抗体を認めない場合もあり、初期治療においては臨床診断が重要となる。治療法としては、血漿交換や血漿輸注などの血漿療法が行われてきたが、最近、ヒト化抗C5モノクローナル抗体製剤であるエクリズマブが用いられるようになり、aHUS患者の死亡率は約50%から25%程度にまで改善している。

効果は迅速に現われ、エクリズマブによる治療後、血小板は1~2週間以内に回復することが多い^{32,33)}。小児においてもRCTにてエクリズマブの有効性と安全性が示されている³⁴⁾。わが国では、10例の小児aHUS患者に対してエクリズマブを使用し、aHUS遺伝子変異特定例、および既知

11. Cartin-Ceba R, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 3770-3778.
12. Rhee EP, et al. Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1394-1400.
13. Guillevin L, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014 ; 34 : 1771-1780.
14. Munyentwali, H, et al. Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 511-516.
15. Iijima K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome : a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014 ; 384 : 1273-1281.
16. Roccatello D, Sciascia S, Di Simone D, et al. New insights into immune mechanisms underlying response to Rituximab in patients with membranous nephropathy : A prospective study and a review of the literature. *Autoimmun Rev* 2016 pii : S1568-9972(16)30040-4.
17. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002 ; 360 : 923-924.
18. Ruggenti P, Chiurciu C, Brusegan V, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy : a one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 1851-1857.
19. 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 : 932-937.
20. Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1416-1425.
21. Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic membranous nephropathy : diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 905-919.
22. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy : a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 2188-2198.
23. Segarra A, Praga M, Ramos N, et al. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1083-1088.
24. Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, Chianca A, Pellé T, Gaspari F, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 2545-2558.
25. Gregersen JW, et al. B-cell depletion in the treatment of lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2012 ; 8 : 505-514.
26. Bertias GK, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 : 1771-1782.
27. Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis : pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev* 2012 ; 11 : 357-364.
28. Jónsdóttir T, Zickert A, Sundelin B, et al. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab--clinical and histopathological response. *Rheumatology (Oxford)* 2013 ; 52 : 847-855.
29. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis : the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 1215-1226.
30. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 1280-1286.
31. Pepper R, Griffith M, Kirwan C, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3717-3723.
32. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 2169-2181.
33. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015 ; 87 : 1061-1073.
34. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kindy Int* 2016 ; 89 : 701-711.
35. Ito N, Hataya H, Saida K, et al. Efficacy and safety of eculizumab in childhood atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2015 Jul 9. [Epub ahead of print]