

リツキシマブ治療後のステロイド減量・中止時にステロイド離脱症候群を生じ、ステロイドの減量に難渋したネフローゼ症候群の5歳女児例

熊谷直憲 木越隆晶 内田奈生 工藤宏紀
松木琢磨 高橋俊成

A case of steroid withdrawal syndrome in refractory nephrotic syndrome during steroid dose tapering and discontinuation after rituximab treatment

Naonori KUMAGAI, Takaaki KIGOSHI, Nao UCHIDA, Hiroki KUDO, Takuma MATSUKI, and Toshinari TAKAHASHI

Department of Pediatrics, Tohoku University School of Medicine, Miyagi, Japan

要 旨

リツキシマブ使用後のステロイド減量・中止時にステロイド離脱症候群を生じ、ステロイドの減量に難渋した難治性ネフローゼ症候群の1例を経験した。

症例は5歳女児、アセトン血性嘔吐症の既往はない。2歳時にネフローゼ症候群を発症し、ステロイド依存性に頻回に再発を繰り返し、各種免疫抑制薬の併用などが行われたがステロイドの中止が困難であった。ステロイドによる高眼圧、低身長、骨密度低下などの著明な副作用が認められ、ステロイドの減量・中止を図るために5歳時にリツキシマブの投与を行った。投与後ステロイドの減量・中止を図ったが、頭痛、嘔気、嘔吐、腹痛、代謝性アシドーシス、低血糖などのステロイド離脱症候群の症状がステロイドの減量・中止に伴い繰り返し認められるようになり、ステロイドの再投与や増量、減量方法の変更などを余儀なくされた。

リツキシマブの対象となる小児のネフローゼ症候群はステロイドの投与が長期かつ大量となっており、ステロイド離脱症候群の発症の危険性が高いと考えられる。ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ投与後のステロイドの減量・中止の際には、ステロイド離脱症候群の臨床症状に留意しながら減量方法の調節を行う必要がある。

We experienced a case with refractory nephrotic syndrome who developed steroid withdrawal syndrome during steroid dose tapering aimed at steroid discontinuation after rituximab administration.

The patient was a five-year-old girl with no history of acetonemic vomiting. Nephrotic syndrome had developed at the age of two years and frequent recurrences led to steroid dependence. Treatments including the concomitant use of various immunosuppressant drugs were administered, but steroid discontinuation was difficult. Marked adverse reactions, such as ocular hypertension, short stature and reduced bone density were observed. Therefore, rituximab was administered for the purpose of reducing the steroid dose aimed at discontinuation of this treatment, at age five. The steroid dose reduction and then discontinuation were attempted after rituximab administration, but as symptoms of steroid withdrawal syndrome (e.g. headache, nausea, vomiting, stomach ache, metabolic acidosis and hypoglycemia) were repeatedly observed during these attempts, re-administration of the steroid and increase of the dose became necessary. Despite changes in the methods of dose reduction, we continued to encounter symptoms of steroid withdrawal syndrome.

In pediatric nephrotic syndrome cases for which rituximab is indicated, if steroid administration at massive

doses has been ongoing for a prolonged period, the risk of developing steroid withdrawal syndrome is high. To achieve steroid dose reduction and discontinuation after the administration of rituximab for nephrotic syndrome, the dose reduction method should be adjusted while focusing on the clinical symptoms of steroid withdrawal syndrome.

Jpn J Nephrol 2018 ; 60 : 60-66.

Key words : rituximab, steroid withdrawal, adrenal insufficiency, refractory nephrotic syndrome

緒 言

ステロイド離脱症候群とは、ステロイド治療中の患者がステロイドを減量・中止した際や、あるいは事故や急性合併症などでコルチゾール需要が増大した際に、相対的・絶対的ステロイドの欠乏をきたし急性副腎不全を発症することである^{1,2)}。急性副腎不全は時として致命的となる³⁾。長期のステロイド投与により、視床下部、下垂体、副腎皮質系が抑制されることが原因とされる¹⁾。まず ACTH 分泌抑制が生じ、引き続き副腎皮質の低形成や萎縮をきたすとされる¹⁾。ステロイドの投与中止により ACTH が回復しても、副腎皮質萎縮からの回復には数日から場合によっては1年以上かかる¹⁾。

ステロイド依存性ネフローゼ症候群や頻回再発型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の小児に対してリツキシマブが使用されるようになり、高い奏効率でステロイドの減量・中止が可能となっている⁴⁾。リツキシマブの対象となるネフローゼ症候群はステロイドの投与が長期かつ大量となっており、リツキシマブ投与後のステロイドの減量・中止の際にはステロイド離脱症候群の発症が懸念される。

今回われわれは、リツキシマブを使用しステロイドの減量・中止を図ったところステロイド離脱症候群を繰り返し発症し、ステロイドの減量・中止に難渋した難治性ネフローゼ症候群の症例を経験した。ステロイド離脱症候群は、難治性ネフローゼ症候群の小児に対しリツキシマブを使用しステロイドの減量を図る際に留意しなければならない合併症と考えられ、その経過などを報告する。

症 例

5歳女児。2歳10カ月時にネフローゼ症候群を発症した。ステロイド依存性に頻回に再発を繰り返し、免疫抑制薬であるシクロスポリンやミゾリピン、また、柴苓湯の併用が行われた。ステロイドパルス療法も8クール行われている。

効果は不十分であり、これまでに11回の再発が認められている。発症以来ステロイドが中止されたことはなく、発症後3カ月時よりステロイドは連日で投与されていた。高眼圧、低身長、骨密度低下などのステロイドの副作用が著明となり、ステロイドの減量・中止を図るためリツキシマブ治療を目的に東北大学病院小児科を紹介された。

既往歴：特記すべきことはない。アセトン血性嘔吐症の既往はない。

家族歴：特記すべきことはない。

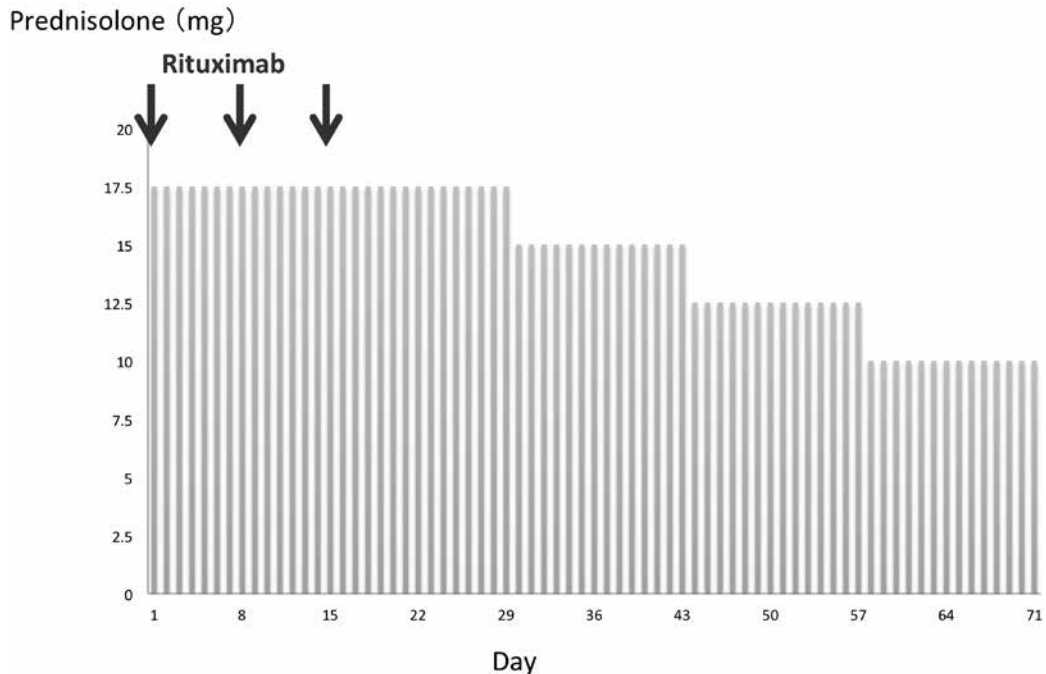
初診時身体所見：身長 95.0 cm(-2.9SD)、体重 18.7 kg(-2.9 SD)、血圧 91/70 mmHg、心拍数 127 回/分。満月様顔貌あり、多毛あり、歯肉肥厚軽度あり。肺雑音、心雑音を聴取せず、腹部は平坦かつ軟、四肢の浮腫を認めず。プレドニンは 20 mg 連日で投与されていた。

初診時検査所見(Table 1)：軽度の低蛋白、アルブミン血症と著明な低 IgG 血症を認めた。尿蛋白は陰性であり寛解を維持していた。他に異常所見を認めなかった。

初診後経過：入院治療にてリツキシマブを 375 mg/m²、週1回3週連続で投与した後(リツキシマブ第1回目投与日を第1病日とする)、プレドニンを当初は2週間ごとに2.5 mg 減量し、10 mg の段階から2週間ごとに5 mg ずつ減量することとした(Fig. 1)。5 mg に減量したところ頭痛が生じ、次に中止したところ4日目に食思不振、5日目に嘔吐、傾眠傾向となった(Fig. 2)。低血糖、代謝性アシドーシスを認めステロイド離脱症候群と診断し、プレドニン5 mg で内服を再開した。次に2.5 mg に減量したところ食思不振となり、次に中止した翌日から嘔吐、低血糖、代謝性アシドーシスが認められ、プレドニン5 mg で内服を再開した。以後1 mg ずつ減量を試みたが、減量すると食思不振や嘔気、腹痛、体重減少、低血糖などが認められた(Fig. 3)。症状出現時の検査では ACTH 2 pg/mL 以下、コルチゾール 36.9 μg/mL であった。再度増量のうえ0.5 mg ずつ減量し中止したところ、中止後4日目に嘔吐あり、低血糖、代謝性アシドーシスが認められたが(Fig. 4)、自然に軽快した。以後はステロイド離脱症候群と考えられる症状は認められていない。

Table 1. Laboratory findings on the first medical examination

| Blood cell | | Blood chemistry | | | |
|------------|----------------------------|-----------------|------------|--------------|-------------|
| WBC | 8,700/ μ L | TB | 0.7 mg/dL | CK | 26 IU/L |
| Neu | 70.9% | GOT | 25 IU/L | CRP | 0.1 > mg/dL |
| Eosi | 0.6% | GPT | 35 IU/L | IgG | 153 mg/dL |
| Baso | 0.3% | LDH | 326 IU/L | IgA | 30 mg/dL |
| Ly | 23.1% | ALP | 369 IU/L | IgM | 70 mg/dL |
| Mo | 17% | BUN | 10 mg/dL | C3 | 125 IU/L |
| RBC | $496 \times 10^3 / \mu$ L | Cr | 0.31 mg/dL | C4 | 32.1 IU/L |
| Hb | 15.3 g/dL | UA | 2.9 mg/dL | CH50 | 90.8 mg/dL |
| Ht | 44.5% | TP | 6.0 g/dL | Urinalysis | |
| Plt | $36.7 \times 10^3 / \mu$ L | Alb | 3.8 g/dL | S.G. | 1.005 |
| | | Na | 140 mEq/L | Protein | – |
| | | K | 4.1 mEq/L | | 3 > mg/dL |
| | | Cl | 105 mEq/L | Occult blood | – |
| | | Ca | 9.5 mg/dL | RBC | –/HPF |
| | | P | 3.5 mg/dL | | |

**Fig. 1. Clinical course (1)**

The first day of rituximab administration is Day 1.

ステロイド離脱症候群の症状が出現した際の検査結果を示す (Table 2)。コルチゾールはいずれの際も正常範囲内であったが、ACTH は当初は低値であったが、次第に ACTH は上昇した。

考 察

ステロイド離脱症候群とは、ステロイド治療中の患者が

ステロイドを減量・中止した際や、あるいは事故や急性合併症などでコルチゾール需要が増大した際に相対的・絶対的ステロイドの欠乏をきたし急性副腎不全を発症することである^{1,2)}。急性副腎不全は時として致命的となる³⁾。長期のステロイド投与により視床下部、下垂体、副腎皮質系が抑制され、ACTH 分泌抑制、副腎皮質萎縮をきたすことが原因とされる¹⁾。正確な頻度は不明であるが、ステロイド投与後は高率に潜在的な視床下部・下垂体・副腎皮質系の

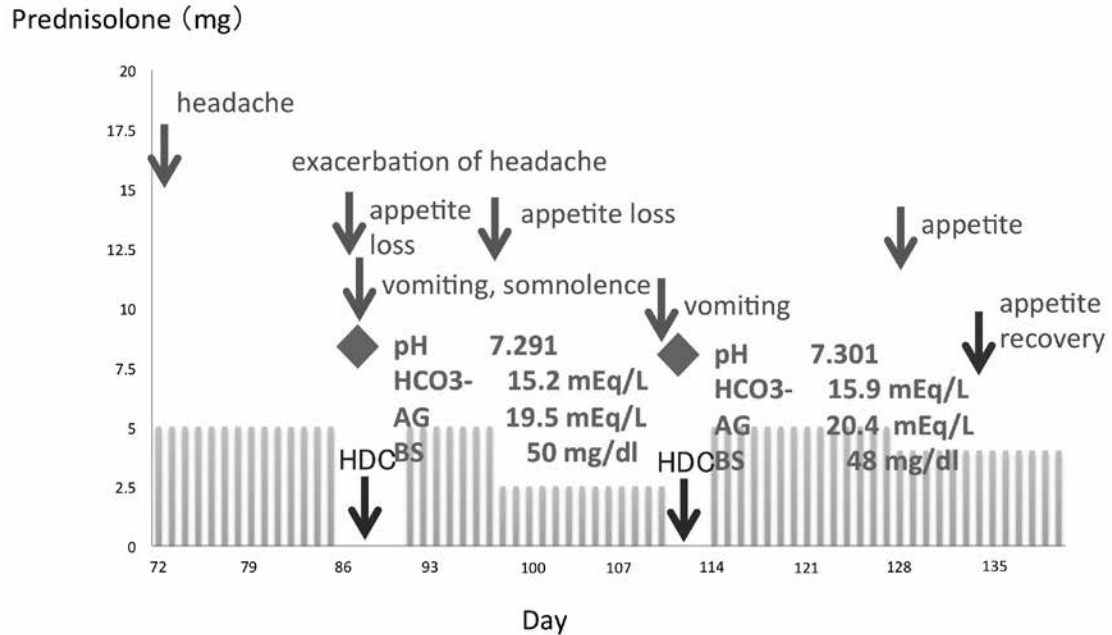


Fig. 2. Clinical course (2)

HDC : hydrocortisone

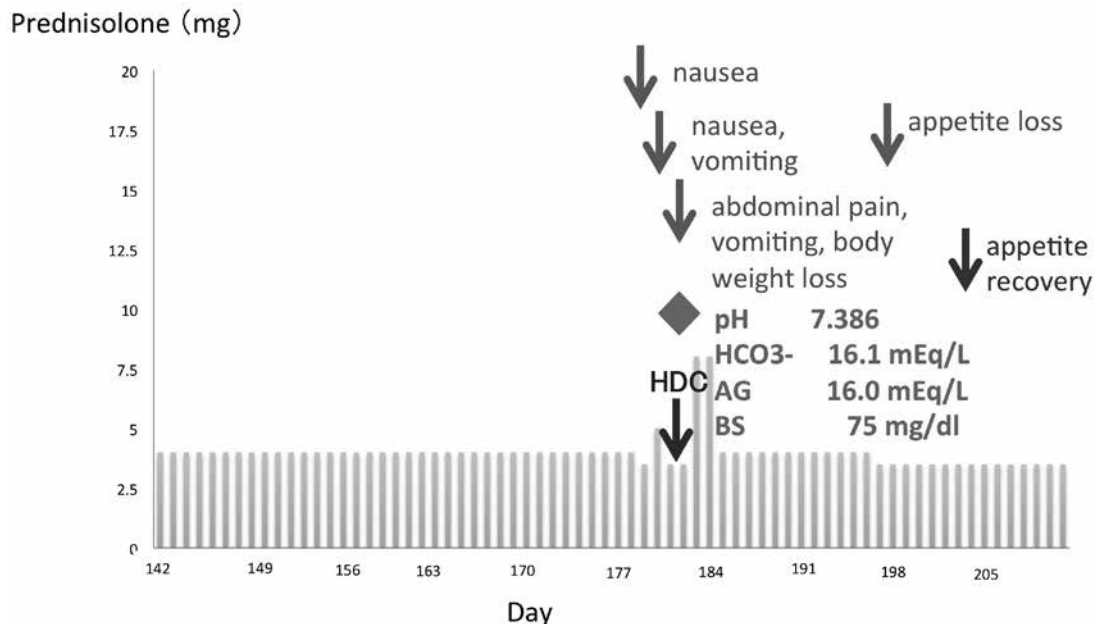


Fig. 3. Clinical course (3)

HDC : hydrocortisone

抑制が生じるとされ、他の原因による副腎機能低下よりも急性副腎不全の頻度が多いとされる⁵⁾。ステロイドによる視床下部、下垂体、副腎皮質系の抑制は個人差が大きく⁶⁾、視床下部、下垂体、副腎皮質系の抑制の程度とステロイドの投与期間や総投与量、最高投与量との相関は低いとされる^{7,8)}。ステロイドの投与中止により ACTH 分泌は回復す

るとされるが、ステロイド中止後 24 時間の時点でその前のステロイド投与量にかかわらず 50～100% で副腎機能に影響があり、1 週間の時点でも 26～49% で影響があるとの報告もある¹⁾。回復まで数週間を要するとされ、個人差も大きく 1 年以上要する症例も存在する^{1,9)}。長期間ステロイドを投与したのちには副腎機能検査を行うことが推奨され

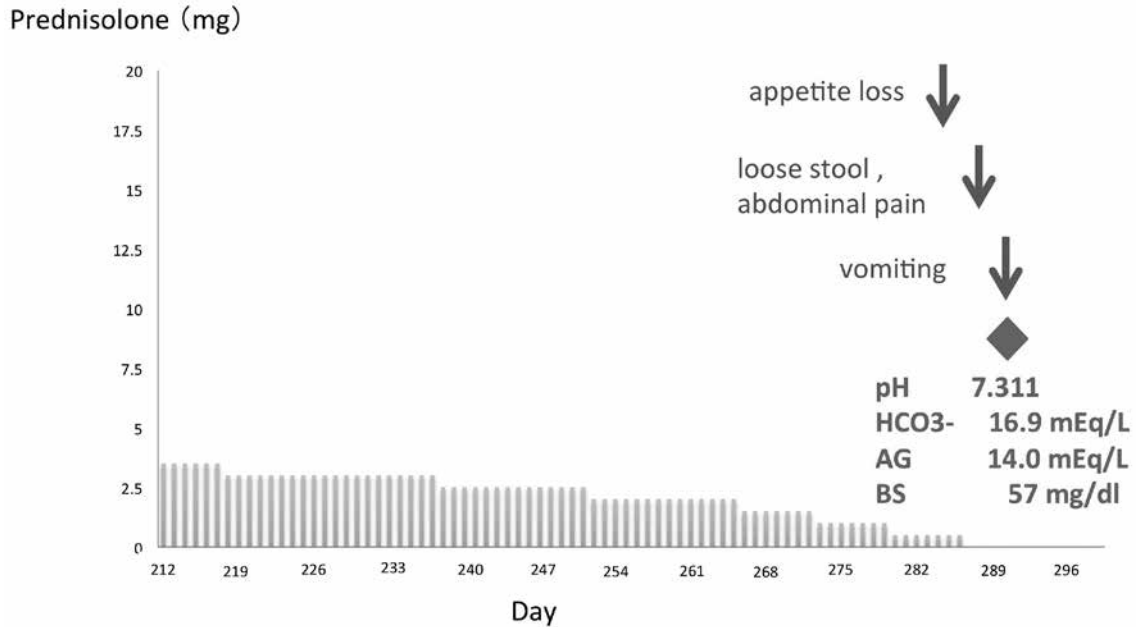


Fig. 4. Clinical course (4)

Table 2. Laboratory findings on episodes of acute adrenal insufficiency

| | Day 181 | Day 289 | Day 359 |
|---------------------------------------|---------|---------|---------|
| ACTH (pg/mL) | 2.0 | 60.8 | 188 |
| Cortisol (μ g/dL) | 36.9 | 32.7 | 42.1 |
| pH | 7.386 | 7.311 | 7.283 |
| Na (mEq/L) | 132 | 136 | 138 |
| K (mEq/L) | 4.7 | 4.5 | 4.3 |
| Cl (mEq/L) | 96 | 99 | 101 |
| HCO ₃ ⁻ (mEq/L) | 16.1 | 16.9 | 15.5 |
| AG (mEq/L) | 16 | 14 | 17.5 |
| BS (mg/dL) | 75 | 57 | 62 |

る。副腎皮質機能検査としては負荷試験が有用とされ、負荷試験のなかでも ACTH 負荷試験が安全性、有用性の点から優れているとされる^{1,7)}。しかしながら、実際の臨床においてステロイドの長期投与者全例に ACTH 負荷試験を行うことは困難である。臨床的には、1) 1日 20 mg 以上のプレドニンの3週間以上の投与、2) 夕方または就寝時に 5 mg 以上のプレドニンの投与を数週間以上、3) クッシング症候群様の容姿、などを視床下部、下垂体、副腎皮質系の抑制の指標とする指摘もある¹⁰⁾。ステロイドの投与方法においては、連日投与よりも隔日投与のほうが副腎抑制が軽度とされる¹¹⁾。また、潜在的な視床下部、下垂体、副腎皮質系の抑制が生じて、臨床的にステロイド離脱症候群を生

じるかどうかとの相関は低く、ステロイド離脱症候群の発症を予測する適切な方法はないとされる¹⁾。実際にステロイドの減量・中止を行いながら、全身倦怠感、食欲不振、低血圧、低血糖、電解質異常などの症状に留意し、ステロイド離脱症候群を生じた場合にステロイドの減量速度の調整、場合によっては増量や再投与を行うことが必要である。本症例では、リツキシマブ投与時にすでに高眼圧、低身長、骨密度低下などのステロイドの副作用が著明であったため、リツキシマブ投与後はステロイドの減量中止を凶った。ステロイド減量中に頭痛が生じ、中止直後に頭痛の増悪、食欲低下、嘔吐、傾眠などの症状が生じ、代謝性アシドーシス、低血糖を認め、またアセトン血性嘔吐症の既往もないことからステロイド離脱症候群と診断した。その後も繰り返し臨床症状が認められたため、ステロイドの再投与や増量、減量方法の変更などを余儀なくされた。ステロイド依存性頻回再発型ネフローゼ症候群に対してリツキシマブは高い奏効率を示し⁴⁾、治療の対象となる症例は本症例のようにステロイドの投与が長期かつ大量となっており、副作用が著明であることが多いためステロイドの中止が凶られることが多い。そのような場合、視床下部、下垂体、副腎皮質系は高度に抑制されておりステロイド離脱症候群の発症が危惧されるため、ステロイド離脱症候群の臨床症状に留意しながらステロイドの減量・中止を行うことが重要である。

本症例では、最初の症状出現時のプレドニン投与量は、

本児の生理的必要性と考えられる3~5 mg¹³⁾よりも多量である5 mgであった。生理的必要性よりも多い投与量でもステロイド離脱症候群を発症した原因として、大量のステロイド投与時には細胞のステロイドレセプターの産生が抑制されており、生理的に必要な量のステロイドが投与されていても急激な減量により十分な作用が発揮できなかった可能性や¹²⁾、ストレスがあり生理的必要性が増加していたにもかかわらず視床下部、下垂体、副腎皮質系の抑制のため、内因性のステロイド産生が十分行われなかった可能性が考えられた。その後も臨床症状が繰り返し認められ、当初よりも少ない減量で生理的必要性よりも少ない投与量の際にも症状が認められたことから、本症例におけるステロイド離脱症候群発症の原因として視床下部、下垂体、副腎皮質系の抑制が主病態であると考えられた。実際、症状が認められた際のコルチゾールはいずれも正常範囲内 (Table 2)であったが、副腎不全の症状があることからコルチゾールの分泌量は相対的に不足していたと考えられた。またACTHが低値であったことは、視床下部、下垂体が抑制されストレスに十分に反応せず分泌が不十分であったと考えられた。ACTHは次第に上昇してきており (Table 2)、視床下部、下垂体、副腎皮質系が回復し、ストレスに対してACTHが適切に分泌されるように回復してきていることを示唆する所見と考えられた。

ステロイド離脱症候群の発症予防やステロイド中止後の管理方法については、基礎疾患または施設ごとに経験的に決められていることが多い¹³⁾。ステロイドの投与が長期となることが予想される際には、その後の減量時にステロイド離脱症候群を生じないように、ステロイド治療を必要とした原疾患の治療において、ステロイドはなるべく隔日で投与を行うべきであるとの提案もされている¹⁾。本邦からの小児ネフローゼ症候群33例を対象とした報告からは、通常のステロイド治療を受けている症例では全例で下垂体、副腎皮質系が抑制され、ステロイドの投与量と投与期間に関連して下垂体、副腎皮質系が抑制され、ステロイドの隔日投与に比べ連日投与で抑制が重度であったとされる¹⁴⁾。本症例では、リツキシマブ投与前にすでにステロイドが大量かつ長期にわたり連日で投与されており、クッシング症候群様容姿である満月様顔貌が認められていたことから、視床下部、下垂体、副腎皮質系が高度に抑制されていたと想定される。このことがステロイド離脱症候群を生じた一つの要因であると考えられた^{11,14)}。ネフローゼ症候群の治療において、ステロイド投与は一般には隔日で投与されるがステロイドの投与を連日で行わざるをえない場合も存在

する。しかし、ステロイド離脱症候群発症予防のためには、治療において可能な限りステロイドは隔日で投与することを考慮すべきである。

ネフローゼ症候群に対してリツキシマブを投与した後のステロイドの減量・中止時のステロイド離脱症候群や急性副腎不全の頻度は、検索した範囲内では1グループからのみでしか報告されておらず、同報告では24例中1例にすぎなかった⁴⁾。しかしながらわれわれ東北大学病院小児科における検討では、リツキシマブを投与しステロイドの減量・中止を凶った難治性ネフローゼ症候群15例中4例でステロイド離脱症候群と考えられる症状を認めており (第50回日本小児腎臓病学会学術集会発表)、小児においてステロイド離脱症候群を発症する症例は実際には報告から想定される頻度よりも高いのではないかと考えられる。少数例でしか報告がない理由として、1)リツキシマブ投与そのものに伴う症状に注目が集まっていること、2)ステロイド離脱症候群の症状は非特異的であり、小児においてはアセトン血性嘔吐症や胃腸炎、感冒などの症状と区別することが困難であること、3)食欲低下や易疲労感など軽度の症状は積極的に問診を行わないと症状の有無が確認できないため、担当医が注目していないと診断できないこと、4)ストレス時にはネフローゼ症候群の再発を危惧され、ステロイドの増量や再投与が行われステロイド離脱症候群の発症が抑えられていること、などが考えられる。しかしながら、ステロイド離脱症候群に伴う全身倦怠感や易疲労感、食思不振などは患者の生活の質を著しく低下させ、また低血圧、低血糖、電解質異常などは時として致命的となりうるため²⁾、ステロイド離脱症候群を適切に診断することは重要である。

結 語

リツキシマブ使用後のステロイド減量・中止時にステロイド離脱症候群を生じ、ステロイドの減量に難渋した難治性ネフローゼ症候群の1例を経験した。小児の難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療は、ステロイドの投与が長期となっている例が対象であるためステロイド離脱症候群を生じる危険性が高く、ステロイドの減量・中止時にはステロイド離脱症候群の臨床症状に留意する必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Dinsen S, Baslund B, Kloese M, Rasmussen AK, Friis-Hansen L, Hilsted L, Feldt-Rasmussen U. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Intern Med* 2013 ; 24 : 714-720.
2. 高柳涼一, 河手久弥. ステロイド療法を理解するための基礎知識. *臨床と研究* 2014 ; 91 : 453-458.
3. Arlt W, Alloloi B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003 ; 361 : 1881-1893.
4. Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, Miura K, Aya K, Nakanishi K, Ohtomo Y, Takahashi S, Tanaka R, Kaito H, Nakamura H, Ishikura K, Ito S, Ohashi Y ; Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group. 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.
5. Smans LC, Van der Valk ES, Hermus AR, Zelissen PM. Incidence of adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 2016 ; 84 : 17-22.
6. Neidert S, Schuetz P, Mueller B, Christ-Crain M. Dexamethasone suppression test predicts later development of an impaired adrenal function after a 14-day course of prednisone in healthy volunteers. *Eur J Endocrinol* 2010 ; 162 : 943-949.
7. Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 226-230.
8. LaRochelle Jr GE, LaRochelle AG, Ratner RE, Borenstein DG. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisone. *Am J Med* 1993 ; 95 : 258-264.
9. Einaudi S, Bertorello N, Masera N, Farinasso L, Barisone E, Rizzari C, Corrias A, Villa A, Riva F, Saracco P, Pastore G. Adrenal axis function after high-dose steroid therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008 ; 50 : 537-541.
10. Furust DE, Saag KG. Glucocorticoid withdrawal. UpToDate www.update.com/contents/search Jul 12, 2017.
11. Ackerman GL, Nolan CM. Adrenocortical responsiveness after alternate-day corticosteroid therapy. *N Engl J Med* 1968 ; 278 : 405-409.
12. 有坂 治. ステロイドの基礎知識 副作用. *小児科診療* 2017 ; 80 : 419-424.
13. 佐々木悟郎, 柴田浩憲, 長谷川奉延. 副腎クリーゼ. 有坂治(編). *ビギナーのための小児内分泌診療ガイド*. 東京 : 中山書店, 2014 : 200-206.
14. 羽鳥則夫, 白井信男, 赤司俊司. 小児特発性ネフローゼ症候群におけるステロイド療法の副作用に関する研究(第2編) ステロイドの下垂体・副腎皮質機能に対する影響について. *日小児会誌* 1985 ; 89 : 2520-2526.