

腎疾患に対する新規免疫抑制薬の可能性

New immunosuppressants for renal diseases

坂入 徹 廣村 桂樹

Toru SAKAIRI and Keiju HIROMURA

はじめに

わが国では一次性ネフローゼ症候群，ループス腎炎，抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連腎炎といった腎疾患に対する免疫抑制薬として，低分子化合物であるシクロホスファミド(CY)，シクロスポリン(CyA)，タクロリムス(Tac)，アザチオプリン(AZA)，ミコフェノール酸モフェチル(MMF)，ミゾリピンに加え，抗体製剤のリツキシマブ(RTX)が保険収載されている。本稿ではすでに臨床で行われている RTX 治療のエビデンスに加え，今後期待される膜性腎症に対する RTX 治療の展望を述べる。また，新規カルシニューリン阻害薬(CNI)であるボクロスポリンと，全身性エリテマトーデス(SLE)の治療薬として臨床使用されている抗Bリンパ球刺激因子(B lymphocyte stimulator: BlyS)抗体であるベリムマブについて，ループス腎炎への治療応用の展望を解説する。最後に，以前より使用されてきた AZA について，その副作用に関する重要な知見が最近得られているので紹介する。

リツキシマブ

RTX はヒト CD20 を標的としたモノクローナル抗体(IgG1- κ)で，マウス由来可変領域とヒト由来定常領域から成るキメラ抗体である。RTX は B 細胞由来の腫瘍や成熟 B 細胞の表面に発現する CD20 に特異的に結合し，これらの細胞を障害することで効果を発揮する。RTX は 2001 年に低悪性度リンパ腫に対して初めて保険収載された後，非ホジキンリンパ腫へ適応を拡げた。その後リンパ腫以外の分野に適応が拡大し，2013 年 6 月に ANCA 関連血管炎のう

ち多発血管炎性肉芽腫症(granulomatosis with polyangiitis : GPA)と顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis : MPA)，2014 年 8 月に難治性ネフローゼ症候群(小児発症の頻回再発型およびステロイド依存型)，2016 年 2 月に腎移植，肝移植における ABO 血液型不適合における抗体関連型拒絶反応の抑制，2017 年 6 月に慢性特発性血小板減少性紫斑病に対して保険収載されている。

1. ANCA 関連血管炎・ANCA 関連腎炎に対する RTX

欧州リウマチ学会(EULAR)のリコメンデーション 2008 年版では，全身型 ANCA 関連血管炎に対する寛解導入療法は高用量グルココルチコイド(GC)+CY，寛解維持療法は少量 GC に加えて AZA またはレフルノミド，またはメトトレキサート(MTX)が推奨されていた。EULAR/欧州腎臓学会・欧州透析学会(ERA-EDTA)のリコメンデーション 2016 年版より，腎を含む主要臓器病変を有する ANCA 関連血管炎の寛解導入療法として CY と並んで RTX，寛解維持療法では AZA, MTX と並んで RTX が登場し，現在では RTX が寛解導入と寛解維持の両方で標準治療薬の一つとなっている^{1,2)}。

寛解導入療法における RTX の有効性と安全性を示したのは，ともに 2010 年に報告された，RAVE 試験と RITUXIVAS 試験の 2 つのランダム化比較試験(RCT)である^{3,4)}。表 1 に示す通り，どちらも CY(寛解達成後に AZA に切り替え)を対照群とし，主要評価項目の寛解維持率は，RTX が CY に対して非劣勢，あるいは同等という結果であり，有害事象の発現率も差がなかった。

両試験では腎病変についての検討も行われている。RAVE 試験では登録時に腎病変を有していた 52% の被検者についてサブグループ解析が行われ，RTX 群と対象群で寛解維持率に差はなく，また，両群における eGFR の変化量は同等だった。一方，RITUXIVAS 試験では登録時に全例が

表1 RTXによるANCA関連血管炎の寛解導入成績(RAVEとRITUXIVAS)

臨床試験名 (文献番号)	研究デザイン 地域	対象 (人数)	治療アーム	主要評価項目の結果		
				6カ月後の 寛解率	64% 53%	非劣勢 ($p < 0.001$)
RAVE (3)	盲検 RCT, 非劣勢, 多施設 米国	GPA, MPA 新規, 再発 BVAS ≥ 3 ANCA 陽性 (197 例)	静注 GC \rightarrow 経口 GC RTX 375 mg/m ² \times 4 + プラセボ	6 カ月後の 寛解率	64%	非劣勢 ($p < 0.001$)
			静注 GC \rightarrow 経口 GC プラセボ + POCY 2 mg/kg \rightarrow AZA 2 mg/kg		53%	
RITUXIVAS (4)	非盲検 RCT, 群間比較, 欧州および豪州	GPA, MPA, RLV 新規 腎病変あり ANCA 陽性 (44 例)	静注 GC \rightarrow 経口 GC IVCY \times 2, RTX 375 mg/m ² \times 4	12 カ月後の 寛解率	76%	差なし ($p = 0.68$)
			静注 GC \rightarrow 経口 GC IVCY \times 6 \sim 10 \rightarrow AZA 2 mg/kg		82%	

RCT: 無作為比較試験, GPA: 多発血管炎性肉芽腫症, MPA: 顕微鏡的多発血管炎, RLV: 腎限局型血管炎, BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score, GC: グルココルチコイド, RTX: リツキシマブ, POCY: 経口シクロホスファミド, IVCY: シクロホスファミド間欠静注, AZA: アザチオプリン

活動性腎病変を有しており、12カ月後までに末期腎不全への進行例がRTX群のみで2例みられたが、対象群と有意差はなかった。両試験の結果から、腎病変の有無にかかわらずRTXはCYと同等の効果があり、また、腎病変に対する効果も差はないと考えられる。なおRITUXIVAS試験においては、中等～高度腎不全を伴う重症例が対象となっており、またRTX群においてもCY間欠静注療法(IVCY)を治療初期に2回併用していることに留意する。

現時点ではRTXのCYに対する優位性は示されておらず、RTXのほうがコストが高いことも踏まえ、わが国のANCA関連血管炎診療ガイドライン2017ではIVCYの投与が推奨され、妊孕性や毒性の問題からCYを使用できない場合やCYが禁忌の場合には、RTXが代替薬になることが述べられている⁵⁾。なおRAVE試験での再燃例のサブグループ解析で、RTX群の寛解維持率が有意に高かったことから、(CY後の)再燃例においてはRTXを考慮すべきである³⁾。わが国の急速進行性腎炎(RPGN)症候群診療ガイドライン2017でも、ANCA関連RPGNの初期治療において、副作用などによりCYが使用できない場合、または治療効果が不十分な場合、再発を繰り返す場合にRTXの使用を提案している⁶⁾。

寛解維持療法におけるRTXの効果については、2014年に発表された、AZAとのRCTであるMAINRITSAN試験により示されている⁷⁾。GC+IVCYレジメンで寛解を達成したGPA, MPA, 腎限局型血管炎(RLV)115例を対象とし、少量GCに加え、RTX群ではRTX 500 mgを0, 2週, 6, 12, 18カ月に投与、対照群ではAZAを22カ月まで投与された。主要評価項目の28カ月時の再発率は、対照群29%に

対しRTX群5%と有意に低く、RTXの再発抑制効果が示された。有害事象の頻度は両群に差がなかった。この結果より、今後、RTXがAZAに代わる寛解維持の第一選択薬となることが期待されている。なお、両群とも約70%の被検者が寛解導入前に腎病変を有しており、AZA群の再発17例中8例で再発時に腎病変がみられたが、RTXの再発3例には腎病変はみられなかった。さらに最近、RTXを6カ月ごとに固定間隔で投与する方法と、3カ月ごとにB細胞数や血清ANCAを測定し、これらが上昇あるいは陽転化した際に投与する方法とを比較検討したMAINRITSAN 2試験の結果が報告された⁸⁾。結果は、両群間で再発率および有害事象に有意差を認めず、個別化群でRTXの投与回数が少なかったことから、個別化法で薬剤コストを減らせる可能性が示唆されている。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA, Churg-Strauss 症候群)に対するRTXの使用に関しては、41例の後ろ向き観察研究で、6カ月後、12カ月後の寛解率が、それぞれ34%、49%と報告されている⁹⁾。RCTの報告は現時点ではなく、EULAR/ERA-EDTA リコメンデーションにおいてGPA, MPAでの使用に比べて推奨グレードは低くなっている。

現在、RTXについて、いくつかの臨床試験が進行中あるいは解析中である(表2)。GPA, MPAを対象とした寛解導入療法として、RTXと併用するGCを高用量と低用量に割り付けて寛解率を比較するLoVAS試験がわが国で行われている。また、GPA, MPA, RLVの寛解維持療法に関する試験として、MAINRITSAN 2試験の寛解達成例を対象に、RTXでの維持療法を従来通りの期間行う群と長期間行う

表2 AAVを対象としたRTXの臨床試験（進行中または解析中）

臨床試験名 (ClinicalTrials.gov ID)	試験デザイン 地域	概要	主要評価 項目	試験終了 予定年
LoVAS (NCT02198248)	非盲検 RCT, 多施設, 日本	・GPA, MPAの寛解導入 ・RTX+高用量GC vs. RTX+低用量GC	6カ月後の 寛解率	2021
MAINRITSAN3 (NCT02433522)	盲検 RCT, 多施設 フランス	・GPA, MPA, RLVの寛解維持 ・MAINRITSAN 2の寛解例 ・RTX 従来期間 vs. 長期間	28カ月間の 再発率	2018
MAINTANCAVAS (NCT02749292)	非盲検 RCT, 単施設 米国	・GPA, MPAの寛解維持 ・B細胞増加時RTX投与 vs. ANCA上昇時RTX投与	36カ月間の 再発数	2020
RITAZAREM (NCT01697267)	非盲検 RCT 国際	・GPA, MPAの寛解維持 ・RTX vs. AZA	再発までの期間 (4年まで)	2019
REOVAS (NCT02807103)	盲検 RCT, 多施設 フランス	・EGPAの寛解導入 ・GC+RTX vs. GC単剤 or GC+CY	6カ月後の 寛解率	2020
MAINRITSEG (NCT03164473)	盲検 RCT, 多施設 フランス	・EGPAの寛解維持 ・RTX vs. AZA	28カ月までの 寛解期間	2022

RCT: 無作為比較試験, GPA: 多発血管炎性肉芽腫症, MPA: 顕微鏡的多発血管炎, RLV: 腎限局型血管炎, EGPA: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症, BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score, GC: グルココルチコイド, RTX: リツキシマブ, CY: シクロホスファミド, AZA: アザチオプリン, PSL: プレドニゾロン

群に割り付けて再発率を比較する MAINRITSAN3 試験。RTXで寛解導入した ANCA 関連血管炎を対象として、寛解維持療法としての RTX を B 細胞数が増加した際に投与する群と ANCA 値が上昇した際に投与する群に割り付けて、再発率を評価する MAINTANCAVAS 試験。さらに、GPA と MPA の再発例を対象として、RTX での寛解導入後に RTX と AZA に割り付けて無再発期間を比較する RITAZAREM がある。また、EGPA の寛解導入について、GC+RTX 群と GC 単独(軽症例)または GC+CY(重症例)群とに割り付けて寛解率を比較する REOVAS 試験、EGPA の寛解維持療法については、RTX 群と AZA 群で寛解率を比較する MAINRITSEG 試験が行われている(表2)。これらは腎臓をターゲットにした試験ではなく ANCA 関連血管炎としての寛解や再発をみる臨床試験であるが、RTX のより幅広いエビデンスが構築されることが期待される。

2. 微小変化型ネフローゼ症候群に対する RTX

KDIGO 糸球体腎炎プラクティスガイドライン 2012 およびエビデンスに基づくネフローゼ症候群ガイドライン 2017 において、成人の頻回再発型およびステロイド依存性の微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)に対して推奨されている免疫抑制療法は、GC への CY または CNI の追加である^{10,11)}。

近年、小児発症の頻回再発型およびステロイド(±CNI)依存性ネフローゼ症候群において、RTX の追加治療が再発抑制に有効であることが、複数の RCT により示されている

(表3)^{12~14)}。必ずしも腎生検が施行されていないが、多くが MCNS と思われる。なかでも最もインパクトが大きな研究は、わが国から 2014 年に報告されたプラセボとの二重盲検 RCT である¹²⁾。GC に加えて RTX 375 mg/m²/週(最大 500 mg)×4 回投与することにより、無再発期間が有意に延長することが示され、この結果により保険収載されることとなった。成人発症のステロイド依存性および頻回再発型の MCNS に対する RTX の効果については、わが国での前向きコホート研究により解析され、RTX 投与前のヒストリカルコントロールと比較して RTX 投与後の再発頻度が有意に低下することが報告されている(表3)¹⁵⁾。

また、成人発症 MCNS または巣状分節性糸球体硬化症で、8 週間の GC(1 mg/kg/日)治療後も 2 g/日以上 of 蛋白尿が持続する難治例に対して、RTX とプラセボを比較する無作為試験が現在オランダで行われている(NCT03298698)。

3. 特発性膜性腎症に対する RTX

特発性膜性腎症は、30~35% が自然に完全寛解または部分寛解することが知られており、KDIGO 糸球体腎炎プラクティスガイドライン 2012 では、ネフローゼ症候群による重度の徴候を示す場合を除き、レニン・アンジオテンシン系阻害薬を含む保存的治療で 6 カ月間観察した後、4 g/日以上 of 高度の蛋白尿が持続する場合や、血清 Cr 値の 30% 以上の上昇がみられる予後不良例に限定して免疫抑制療法を行うことが推奨されている¹⁰⁾。第一に推奨されているレジメンは、GC とアルキル化剤(内服 CY またはクロラムブシル)

表3 ステロイド依存性・頻回再発型ネフローゼ症候群に対する RTX 使用の主な臨床試験成績

筆頭著者 (文献番号)	試験デザイン 地域	対象 (人数)	治療アーム		主要評価項の結果		
			介入	対照	無再発期間 (中央値)		
Iijima (12)	盲検 RCT, 多施設 日本	小児発症 FRNS, SDNS (48名)	介入	GC + RTX 375 mg/m ² × 4 169日目までに CyA 中止	無再発期間 (中央値)	267 日	HR 0.27 (p < 0.0001)
			対照	GC + プラセボ 169日目までに CyA 中止		101 日	
Ravani (13)	非盲検 RCT, 非劣勢 イタリア	小児発症 GC, および CNI 依存性 NS (54名)	介入	低用量 GC + CNI + RTX 375 mg/m ² × 1 or 2	3 カ月後の 蛋白尿	0.11 g/日	RTX で 70% 減 (p = 0.003)
			対照	高用量 GC + CNI		0.36 g/日	
Ravani (14)	非盲検 RCT, 非劣勢 多施設 イタリア	小児発症 SDNS (30名)	介入	GC + RTX 375 mg/m ² × 1	3 カ月後の 蛋白尿	29 mg/m ² /日	RTX で 42% 減, 非劣勢
			対照	GC		49 mg/m ² /日	
Iwabuchi (15)	前向きコホート 日本	成人発症 SDNS (25名)	GC + 免疫抑制薬 + RTX 375 mg/m ² (1回/6 カ月, 18 カ月間)		24 カ月間の 再発回数	0.3 ± 0.5SD	p < 0.05
			歴史的対照 (RTX 投与前)			4.3 ± 2.8SD	

RCT: 無作為比較試験, FRNS: 頻回再発型ネフローゼ症候群, SDNS: ステロイド依存性ネフローゼ症候群, GC: グルココルチコイド, RTX: リツキシマブ, CNI: カルシニューリン阻害薬

を1カ月ごとに6カ月間交互に投与する、いわゆる Ponticelli レジメンである。しかし、わが国では CY の副作用が懸念され GC + CyA が使用されることが多く、エビデンスに基づくネフローゼ症候群ガイドライン 2017 では、GC + CyA は GC + CY よりエビデンスレベルは低いものの、推奨度は高くなっている¹¹⁾。

特発性膜性腎症に対する RTX については多くの観察研究があるが、そのなかでイタリアの Ruggenenti らによるコホート研究が最大のものである¹⁶⁾。この研究では、持続性のネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症 100 例が、2005 年 10 月までは RTX 375 mg/m²/週 × 4、それ以降は血中 B 細胞数 > 5 個/mm³ の場合のみ 2 回目を投与する GC フリーのレジメンで治療された。その結果、65% の患者が完全寛解または部分寛解を達成し、寛解までの期間は中央値 7.1 カ月だった。現時点で論文掲載されている唯一の RCT である GEMRITUX 試験では、持続性ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症 77 例を、RTX 投与 (375 mg/m²/週 × 2) 群と保存的治療群に割り付け、6 カ月後の複合寛解率 (完全寛解 + 部分寛解) を評価している¹⁷⁾。結果は、複合寛解率が RTX 群で 35.1%、保存的治療群で 21.1% と、RTX で多い傾向にあったものの有意な差ではなかった。さらに追跡調査が 17 カ月 (中央値) まで行われ、最終観察時の複合寛解率は、RTX 群で 64.9%、保存的治療群で 34.2% であり、RTX

群で有意に高かった。前述の Ruggenenti らの報告で寛解到達まで 7.1 カ月要していることから、6 カ月以上要する例が多いと考えられる。さらに、2017 年のアメリカ腎臓学会年次総会で報告された MENTOR 試験 (NCT01180036) では、特発性膜性腎症 124 例を対象として、RTX 投与群 (1 g/2 週 × 2、非寛解の場合 6 カ月に再投与) と、CyA 投与群 (12 カ月間) とに割り付け、24 カ月後の複合寛解率を比較している¹⁸⁾。学会での報告データではあるが、複合寛解率は RTX 群で 62.5%、CyA 群で 20.6% (p < 0.0001) と RTX 群で有意に高かった。CyA の 24 カ月後の複合寛解率は、12 カ月後の 52% から大幅に減少しており、投与終了後に再燃する例が多いと考えられた。

現在実施中の STARMAN 試験 (NCT01955187) は、9 カ月間の Tac 単独療法に加え 180 日後に RTX 1 g を単回投与するレジメンと、Ponticelli レジメンとで 24 カ月までの寛解率、再発率、腎機能保持率、安全性などを比較する RCT である。さらに、RTX 単独療法と Ponticelli レジメンを比較する RCT の RI-CYCLO 試験 (NCT03018535) がイタリアで行われている。わが国ではいまだにステロイドがベース薬として使用されることが多いが、欧米では RTX などを用いて GC フリーのレジメンが試みられつつある。

ボクロスポリン

次世代 CNI であるボクロスポリンは、CyA の誘導体である。CyA よりも強力にカルシニューリンに結合し、一方で、代謝物の消失が速やかで蓄積しないという特徴があり、このため体内薬物動態が予測しやすく、血中濃度のモニタリングの必要がないという利点がある。

EULAR/ERA-EDTA ループス腎炎マネージメントリコメンデーション 2012 および KDIGO 糸球体腎炎プラクティスガイドライン 2012 において、活動性ループス腎炎(クラス III または IV, ±V) に対する寛解導入療法として推奨されているレジメンは、GC+IVCY または GC+MMF である^{10,19)}。しかし、これらの標準治療における 6 カ月後あるいは 12 カ月後の完全寛解率は 10~40% と十分とはいえない。GC+CNI(CyA または Tac) がこれらに匹敵する効果があることが報告されており、さらに GC+MMF に Tac を加えたマルチターゲット療法が IVCY を上回る寛解率を示すことが、中国で施行された RCT で示されている²⁰⁾。われわれの教室においても本治療を施行しており、良好な治療成績が得られている²¹⁾。

最近、活動性ループス腎炎を対象として、ボクロスポリンを GC+MMF に加えたマルチターゲット療法の効果を検討した第 II 相二重盲検 RCT である AURA-LV の結果が報告された²²⁾。被検者 265 例は、GC+MMF(2 g/日)+プラセボ、GC+MMF+低用量ボクロスポリン(23.7 mg, 2 回/日)、GC+MMF+高用量ボクロスポリン(39.5 mg, 2 回/日)の 3 群に割り付けられ、24 および 48 カ月後の腎完全寛解率が、それぞれ主要および副次評価項目とされた。結果は、24 カ月後の腎完全寛解率が、プラセボ群 19.3%、低用量ボクロスポリン群 32.6%、高用量ボクロスポリン群 27.3% であり、低用量ボクロスポリン群のみがプラセボ群に対して有意に高かった($p=0.046$)。また、48 カ月後には、プラセボに比べ低用量および高用量ボクロスポリン両群で有意に完全寛解率が高かった。急性腎障害を含む重大な副作用は、プラセボ(15.9%) に比べ低用量(28.1%) および高用量ボクロスポリン群(25.0%) で多い傾向にあり、また、低用量ボクロスポリン群では死亡例が 11.2% と、プラセボ群の 1.1%、高用量群の 2.4% に比べて多かった。標準治療の GC+MMF に低用量ボクロスポリンを加えたマルチターゲット療法は、標準治療に比べ高い腎寛解率を示したが、死亡を含む有害事象が多いという結果だった。死亡は発展途上国でみられており、医療アクセスの悪さとの関連も指摘されている。現在、活動性ループス腎炎 358 症例を対象

に、ボクロスポリン低用量 52 週間投与の効果をみる第 III 相の AURORA 試験(NCT03021499)が実施されている。さらに、AUROLA 試験後に 36 カ月間追加投与して安全性を評価する第 III 相の AURORA2 試験(NCT03597464) が進行中である。有効性と安全性のバランスがとれた治療法になりうるのか結果が待たれる。

ベリムマブ

ベリムマブは、B リンパ球の生存に寄与するサイトカインの B リンパ球刺激因子(B-lymphocyte stimulator : BlyS) をターゲットとした完全ヒト型モノクローナル抗体(IgG1- λ)である。ベリムマブの SLE に対する効果については、BLISS-52 と BLISS-76 の 2 つの第 III 相二重盲検 RCT で評価されている^{23,24)}。これらの試験では、SELENA-SLEDAI スコア ≥ 6 点の活動性を有し、かつ抗 ds-DNA 抗体陽性の SLE 症例を対象とし、従来治療に加えて、ベリムマブ低用量、ベリムマブ高用量またはプラセボが、0, 14, 28 日と以降 28 日ごとに 48 週間投与された。結果は、主要評価項目である、複合的評価指標の SLE Responder Index の 52 週後の反応率が、ベリムマブ高用量群でプラセボに比べて有意に高く、安全性は同等であった。これにより、ベリムマブは SLE を適応として 2011 年 3 月に米国 FDA により承認され、わが国でも 2017 年 11 月に保険収載された。

上記の 2 つの試験は腎炎への効果を解析するためにデザインされたものではなく、また、6 g/日以上蛋白尿や血清 Cr 2.5 mg/dL 以上の重症活動性腎炎症例は登録時に除外されていた。参加した比較的軽症の腎炎症例への効果については post-hoc 解析で検討されており、多くの腎指標においてベリムマブ群でプラセボ群より好ましい傾向があったものの、有意差はなかった²⁵⁾。

現在、活動性ループス腎炎を対象として、標準治療(GC+MMF) にベリムマブまたはプラセボを追加投与し、104 週後の腎反応率を比較する RCT(BLISS-LN 試験, NCT01639339)が進行中である。

アザチオプリンと NUDT15 の遺伝子多型

AZA は ANCA 関連血管炎やループス腎炎の寛解維持に有用でありしばしば使用され、またネフローゼ症候群の免疫抑制薬における第二選択薬としても使用されることがある。最近、本剤の副作用に関連した臨床的重要な知見が得られているので紹介する。AZA はプリン代謝拮抗薬の 6-メ

ルカプトプリン(6-MP)のプロドラッグであり、体内で6-MPに分解代謝され、6-チオグアニンヌクレオチドとなり、プリンアナログとして細胞障害を引き起こす。AZAや6-MPなどのチオプリン製剤の代謝に関与するチオプリンS-メチルトランスフェラーゼ(TPMT)には遺伝子多型があり、TPMT活性が高度に低下した患者では重篤な骨髄抑制が生じることが、欧米人(白人)において知られている²⁶⁾。一方、日本人では活性低下型のTPMT遺伝子多型を持つ患者は少なく、AZAによる骨髄抑制との関連はほとんどみられないことが報告されている^{27,28)}。しかし日本人を含む東アジア人において、チオプリン製剤でしばしば高度な骨髄抑制や全脱毛がみられることより、他の酵素などの遺伝子多型の関与が想定されていた。

2014年に韓国より、Nudix Hydrolase 15(NUDT15)のコードン139の遺伝子多型がチオプリン製剤による白血球減少の感受性に関与することが報告され、わが国からも炎症性腸疾患患者を対象にした検討で同様の結果が報告された^{29~31)}。NUDT15はチオプリン製剤の代謝に関与する酵素であり、コードン139にはarginine(r), cysteine(C), histidine(H)をコードする3種類のアレルがある。わが国の炎症性腸疾患患者の調査では、アレル頻度はArg/Arg型(74.2%), Arg/His型(0.5%), Arg/Cys型(21.3%), Cys/His型(0.2%), Cys/Cys型(3.8%)であった³¹⁾。重篤な副作用(急性高度白血球減少, 全脱毛)は、Arg/Arg型あるいはArg/His型ではきわめて稀であるのに対して、Cys/Cys型では高頻度に見られ、Arg/Cys型でも頻度は低いものの認められた。なおCys/His型を有する患者は2例のみ存在し、うち1例に急性高度白血球減少がみられた³¹⁾。

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の支援を受けて、NUDT15 Arg139Cys 遺伝子多型の検出キットが世界に先駆けて開発され、2019年2月より保険承認となった。初めてAZAを使う症例においては、開始前に本検査を施行し、Cys/Cys型では投与回避、Arg/Cys型、Cys/His型では減量して開始するなどの対応が望まれる。

おわりに

ANCA関連血管炎やSLE全般の治療も含め、腎疾患におけるRTX, ボクロスロリン, ベリムマブ治療のエビデンスと現在進行中の臨床試験の状況について解説した。近年の免疫抑制療法の進歩により、従来の治療抵抗例への寛解導入, 再発率の減少, ステロイド依存からの離脱などが可能となり、患者の予後やQOLの改善に大きく寄与している。

一方で、費用対効果や使用すべき症例の選択基準, 至適投与量・間隔・期間, 長期使用の安全性などに関するデータはいまだ乏しく、今後の研究で明らかになることが期待される。

利益相反自己申告:

坂入 徹; 申告すべきものなし

廣村桂樹; 奨学寄付(中外製薬, パイエル薬品), 講演料(アステラス製薬, 小野薬品工業)

文献

- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG, Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DG, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(3): 310-317.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, Hellmich B, Holle JU, Laudien M, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mills J, Mooney J, Segelmark M, Tesar V, Westman K, Vaglio A, Yalçındağ N, Jayne DR, Mukhtyar C. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(9): 1583-1594.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejsimundo LP, Mieras K, Weitzkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363(3): 221-232.
- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DR; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363(3): 211-220.
- 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性血管炎に関する調査研究班 有村義宏, 難治性腎疾患に関する調査研究班 丸山彰一, びまん性肺疾患に関する調査研究班 本間栄(編). ANCA関連血管炎診療ガイドライン 2017. 東京: 診断と治療社, 2017.
- 丸山彰一(監), 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性腎疾患に関する調査研究班(編). エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン 2017. 東京: 東京医学社, 2017.
- Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, Maurier F, Decaux O, Ninet J, Gobert P, Quémener T,

- Blanchard-Delaunay C, Godmer P, Puéchal X, Carron PL, Hatron PY, Limal N, Hamidou M, Ducret M, Daugas E, Papo T, Bonnotte B, Mahr A, Ravaud P, Mouthon L ; French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014 ; 371(19) : 1771-1780.
8. Charles P, Terrier B, Perrodeau E, Cohen P, Faguer S, Huart A, Hamidou M, Agard C, Bonnotte B, Samson M, Karras A, Jourde-Chiche N, Lifermann F, Gobert P, Hanrotel-Saliou C, Godmer P, Martin-Silva N, Pugnet G, Matignon M, Aumaitre O, Viallard JF, Maurier F, Meaux-Ruault N, Rivière S, Sibilia J, Puéchal X, Ravaud P, Mouthon L, Guillevin L ; French Vasculitis Study Group. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission : results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis* 2018 ; 77(8) : 1143-1149.
 9. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, Moosig F, Guerry MJ, Amudala N, Smith R, Sivasothy P, Guillevin L, Merkel PA, Jayne DR. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis* 2016 ; 75(2) : 396-401.
 10. Cattran DC, Feehally J, Cook HT, Liu ZH, Fervenza FC, Mezzano SA, Floege J, Nachman PH, Gipson DS, Praga M, Glassock RJ, Radhakrishnan J, Hodson EM, Rovin BH, Jha V, Troyanov S, Li PKT, Wetzels JFM ; Kidney disease : Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2(2) : 139-274.
 11. 丸山彰一(監), 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難治性疾患政策研究事業. 難治性腎疾患に関する調査研究班(編). エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2017. 東京 : 東京医学社, 2017.
 12. 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(9950) : 1273-1281.
 13. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, Murer L, Rossi R, Ghio L, Benetti E, Scozzola F, Pasini A, Dallera N, Sica F, Belingheri M, Scolari F, Ghiggeri GM. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome : a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6(6) : 1308-1315.
 14. Ravani P, Rossi R, Bonanni A, Quinn RR, Sica F, Bodria M, Pasini A, Montini G, Edefonti A, Belingheri M, De Giovanni D, Barbano G, Degl'Innocenti L, Scolari F, Murer L, Reiser J, Fornoni A, Ghiggeri GM. Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome : a multicenter, open-label, noninferiority, randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26(9) : 2259-2266.
 15. Iwabuchi Y, Takei T, Moriyama T, Itabashi M, Nitta K. Long-term prognosis of adult patients with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome following rituximab treatment. *Medicine (Baltimore)* 2014 ; 93(29) : e300.
 16. Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, Perna A, Ruggiero B, Gaspari F, Rambaldi A, Marasà M, Remuzzi G. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23(8) : 1416-1425.
 17. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, Michel PA, Mihout F, Dussol B, Matignon M, Mousson C, Simon T, Ronco P ; GEMRITUX Study Group. Rituximab for severe membranous nephropathy : a 6-month trial with extended follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28(1) : 348-358.
 18. Fervenza FC, Gipson DS, Kretzler M, Radhakrishnan J, Hebert LA, Gipson PE, Thomas LF, McCarthy ET, Appel GB, Jefferson JA, Leung N, Canetta PA, Cattran DC, Barbour S, Lafayette RA, Rovin BH, Aslam N, Hladunewich MA, Reich HN, Brenchley PE. A multi-center randomized controlled trial of rituximab versus cyclosporine in the treatment of idiopathic membranous nephropathy (MENTOR). *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28 Abstract Edition SA-OR127 (Abstract).
 19. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, Boletis J, Cervera R, Dörner T, Doria A, Ferrario F, Floege J, Houssiau FA, Ioannidis JP, Isenberg DA, Kallenberg CG, Lightstone L, Marks SD, Martini A, Moroni G, Neumann I, Praga M, Schneider M, Starra A, Tesar V, Vasconcelos C, van Vollenhoven RF, Zakharova H, Haubitz M, Gordon C, Jayne D, Boumpas DT ; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. 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(11) : 1771-1782.
 20. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, Chen J, Lin H, Liu F, He Y, He Y, Miao L, Chen N, Li Y, Gu Y, Shi W, Hu W, Liu Z, Bao H, Zeng C, Zhou M. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis : a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015 ; 162(1) : 18-26.
 21. Ikeuchi H, Hiromura K, Takahashi S, Mishima K, Sakurai N, Sakairi T, Kaneko Y, Maeshima A, Kuroiwa T, Nojima Y. Efficacy and safety of multi-target therapy using a combination of tacrolimus, mycophenolate mofetil and a steroid in patients with active lupus nephritis. *Mod Rheumatol* 2014 ; 24(4) : 618-625.
 22. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF, 3rd, Dooley MA, Tumlun J, Romero-Diaz J, Lysenko L, Navarra SV, Huizinga RB ; AURA-LV Study Group. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int* 2019 ; 95(1) : 219-231.

23. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D, Sanchez-Guerrero J, Schwarting A, Merrill JT, Chatham WW, Stohl W, Ginzler EM, Hough DR, Zhong ZJ, Freimuth W, van Vollenhoven RF ; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011 ; 63(12) : 3918–3930.
24. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK, Thomas M, Kim HY, León MG, Tanasescu C, Nasonov E, Lan JL, Pineda L, Zhong ZJ, Freimuth W, Petri MA ; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus : a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011 ; 377(9767) : 721–731.
25. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, D'Cruz DP, Askanase A, Roth DA, Zhong ZJ, Cooper S, Freimuth WW, Ginzler EM ; BLISS-52 and -76 Study Groups. Effect of belimumab treatment on renal outcomes : results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus* 2013 ; 22(1) : 63–72.
26. Tai HL, Krynetski EY, Yates CR, Loennechen T, Fessing MY, Krynetskaia NF, Evans WE. Thiopurine S-methyltransferase deficiency: two nucleotide transitions define the most prevalent mutant allele associated with loss of catalytic activity in Caucasians. *Am J Hum Genet* 1996 ; 58(4) : 694–702.
27. Ban H, Andoh A, Tanaka A, Tsujikawa T, Sasaki M, Saito Y, Fujiyama Y. Analysis of thiopurine S-methyltransferase genotypes in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *Intern Med* 2008 ; 47(19) : 1645–1648.
28. Uchiyama K, Nakamura M, Kubota T, Yamane T, Fujise K, Tajiri H. Thiopurine S-methyltransferase and inosine triphosphate pyrophosphohydrolase genes in Japanese patients with inflammatory bowel disease in whom adverse drug reactions were induced by azathioprine/6-mercaptopurine treatment. *J Gastroenterol* 2009 ; 44(3) : 197–203.
29. Yang SK, Hong M, Baek J, Choi H, Zhao W, Jung Y, Haritunians T, Ye BD, Kim KJ, Park SH, Park SK, Yang DH, Dubinsky M, Lee I, McGovern DP, Liu J, Song K. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. *Nat Genet* 2014 ; 46(9) : 1017–1020.
30. Kakuta Y, Naito T, Onodera M, Kuroha M, Kimura T, Shiga H, Endo K, Negoro K, Kinouchi Y, Shimosegawa T. NUDT15 R139C causes thiopurine-induced early severe hair loss and leukopenia in Japanese patients with IBD. *Pharmacogenomics J* 2016 16(3) : 280–285.
31. Kakuta Y, Kawai Y, Okamoto D, Takagawa T, Ikeya K, Sakuraba H, Nishida A, Nakagawa S, Miura M, Toyonaga T, Onodera K, Shinozaki M, Ishiguro Y, Mizuno S, Takahara M, Yanai S, Hokari R, Nakagawa T, Araki H, Motoya S, Naito T, Moroi R, Shiga H, Endo K, Kobayashi T, Naganuma M, Hiraoka S, Matsumoto T, Nakamura S, Nakase H, Hisamatsu T, Sasaki M, Hanai H, Andoh A, Nagasaki M, Kinouchi Y, Shimosegawa T, Masamune A, Suzuki Y. NUDT15 codon 139 is the best pharmacogenetic marker for predicting thiopurine-induced severe adverse events in Japanese patients with inflammatory bowel disease : a multicenter study. *J Gastroenterol* 2018 ; 53(9) : 1065–1078.