

# 論 文 要 旨

Novel use of rituximab for steroid-dependent nephrotic syndrome in children

(小児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反復投与法の  
有用性)

関西医科大学小児科学講座  
(指導：金子 一成 教授)

木全 貴久

### 【研究目的】

特発性ネフローゼ症候群 (Nephrotic Syndrome : NS) は、小児期で最も多い糸球体疾患である。ほとんどの症例は、ステロイドに反応するが、約 40% の症例は、ステロイド依存性 (steroid dependent : SD) NS を呈する。このような SDNS に対して、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビンなどの免疫抑制薬を併用するが、一部の患者では再発を繰り返す。近年、このような難治性 SDNS 患者に対してリツキシマブ (rituximab : RTX) の有用性が報告されている。RTX は、B 細胞表面抗原 CD20 に対するモノクローナル抗体で、マウスのヒト CD20 に対する抗体の Fab 部分とヒトの免疫グロブリン定常部領域 Fc 部分のキメラ型抗体である。RTX を生体に投与すると、補体依存性細胞障害作用、抗体依存性細胞介在性細胞障害作用、アポトーシスなどを介した機序で CD20 陽性の B 細胞を特異的に排除することから、B 細胞異常に起因する疾患に有効とされ、従来、B 細胞性リンパ腫や臓器移植後のリンパ球増殖性疾患に投与されてきた。難治性 SDNS に対しての RTX 治療は、難治性の特発性血小板減少性紫斑病 (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura : ITP) を合併した 16 歳の頻回再発型 SDNS 患者において、ITP に対する治療として RTX を投与したところ、NS が寛解したという報告が端緒となっている。その後、SDNS に対する RTX 治療の有効性の報告が散見される。これらの報告によれば、RTX の投与量については、 $375\text{mg}/\text{m}^2$  であるが、投与方法についてリンパ腫の治療法に準じた 1 週間に 1 回の投与を 4 週間連続投与することで SDNS の患者の長期間の寛解維持が可能であったとの報告が多い。そのほか 1 回投与、2 回投与方法も報告されている。しかし、その適応や有効性と安全性のバランスのとれた投与方法は確立していない。SDNS に対する検討で、RTX の単回投与で末梢血 B 細胞数は平均 100 日間枯渇し、その回復とともに NS が再発したとの報告がある。そこで「B 細胞数の回復期 (RTX 投与後 3~4 か月) に追加投与を行い、B 細胞数を  $10$  個/ $\mu\text{l}$  以下に維持すれば、長期に寛解を維持できるのではないかと考え、RTX  $375\text{mg}/\text{m}^2$  (最大  $500\text{mg}$ ) を B 細胞が回復する 3 か月毎に RTX を反復投与して末梢血 B 細胞数の枯渇状態を維持することで SDNS の長期寛解が得られるか否かを明らかにすることを目的として検討を行った。

### 【研究方法】

RTX の適応外使用と研究プロトコールは、関西医科大学倫理委員会で承認 (No.1118) を得た。各種免疫抑制薬に反応不良な SDNS の 5 例の小児に対して、RTX  $375\text{mg}/\text{m}^2/\text{回}$  を 3 か月毎に 4 回反復投与し、投与前後の臨床指標について Wilcoxon 符号検定を用いて比較した。

### 【結果】

RTX 投与開始時の年齢中央値 (範囲) は 14 (10-17) 歳で、腎組織は微小変化群 4 例、巣状分節性糸球体硬化症 1 例である。観察期間の中央値 (範囲) は、RTX

投与前 6.3 (0.9-8.4) 年、RTX 投与開始後 3.2 (1.9-3.8) 年であった。RTX 投与前後の臨床指標の変化を以下に示す{数値は中央値(範囲)}:(1)年間再発回数:投与前 1.4 (1.1-3.5) 回/年、投与後 0.0 (0.0-0.0) 回/年、(2)ステロイド投与量:投与前 0.80 (0.23-0.96) mg/kg/day、投与後 0.03 (0.02-0.27) mg/kg/day、(3)末梢血 B 細胞数:投与前 196 (94.6-371) 個/ $\mu$ l、投与中 2.72 (0.920-116) 個/ $\mu$ lで、いずれも RTX 投与前に比して有意に減少した( $p < 0.05$ )。RTX 開始後に再発した症例は 3 例(RTX 開始後再発までの期間はそれぞれ 2.2 年、1.9 年、2.3 年)であった。また RTX 開始後の血清 IgG 中央値(範囲)は、733 (476-965) mg/dl であった。有害事象は、RTX 投与開始直後の呼吸苦の訴えが 1 例あったのみで重篤な副作用・感染症は認めなかった。

#### 【考察および結論】

RTX の 3 か月毎に 4 回反復投与を施行後、1) すべての患者がステロイドを中止できた、2) 再発の頻度が大幅に減少した、3) ステロイドフリーの期間が大幅に延長された 4) 平均ステロイド投与量は有意に減少した。また、RTX 投与開始後、最初の再発までの期間の中央値は、2.1 年後だった。従来 RTX を毎週 1 回、合計 4 回投与した場合、多くの患者が B 細胞の再出現と一致して 1 年以内に再発すると報告されている。以上から、B 細胞の回復時期に RTX を反復投与する方法は、小児の SDNS に対する長期寛解維持に有用な治療選択肢であると思われる。