

小児科診療 UP-to-DATE

2016年3月23日放送

小児ネフローゼ症候群に対する新しい治療戦略

神戸大学大学院 小児科
教授 飯島 一誠

今日は、小児ネフローゼ症候群に対する新しい治療戦略についてお話しさせていただきますが、まず、ネフローゼ症候群とはどういう病気なのかということからお話しさせていただきたいと思います。

ネフローゼ症候群は糸球体毛細血管障害の結果、高度蛋白尿、低蛋白血症と全身性の浮腫が起る病態の総称であり、我が国では、1年間に小児10万人あたり6.5人、すなわち毎年約1,100人のこどもがこの病気を発症します。小児ネフローゼ症候群の約90%は原因が不明な特発性ネフローゼ症候群です。40年ほど前に、T細胞の機能異常により糸球体毛細血管の透過性を亢進させる液性因子が作られることが原因であるとの仮説が提唱されましたが、依然として、その液性因子は同定されていません。

特発性小児ネフローゼ症候群の初発時の第1選択薬は、副腎皮質ステロイド薬で、この治療により約80%が寛解に至り、ステロイド感受性ネフローゼ症候群と呼ばれます。ステロイド感受性ネフローゼ症候群は腎不全に進行することはまれですが、その80%は再発し、

小児ネフローゼ症候群

高度蛋白尿、低蛋白血症、全身性の浮腫が生じる
原因不明の難病

- 小児慢性腎疾患で最も高頻度（約1,100人/年）
- ステロイドや免疫抑制薬が用いられる
- 20-30%は長期間再発を繰り返す難治例で有効で安全な治療法なし

難治性頻回再発型/ステロイド依存性
ネフローゼ症候群

そのうち半数が頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群を呈し、肥満、成長障害、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、などのステロイドによる薬物有害反応が発現しやすくなります。そのため、頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群では、ステロイドからの離脱や減量の目的で、しばしばシクロスポリンやシクロホスファミドなどの免疫抑制薬が用いられます。しかし、特発性小児ネフローゼ症候群の少なくとも 20%は、このような免疫抑制薬の使用にもかかわらず、頻回に再発を繰り返しステロイドや免疫抑制薬から離脱できない難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群となりますが、このような病態に対する有効で安全な治療法はなく、その開発が求められていました。

そこで注目をあびたのがリツキシマブという薬剤です。リツキシマブは、B 細胞の表面抗原である CD20 に対するモノクローナル抗体であり、我が国では、B 細胞系の悪性リンパ腫にのみ適応がとられていました。

ネフローゼ症候群に対してリツキシマブが有効ではないかと初めて報告されたのは 2004 年でした。特発性血小板減少性紫斑病と頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群を合併した患者に、リツキシマブを投与したところ、その両疾患ともコントロール出来たという Benz らの報告でした。

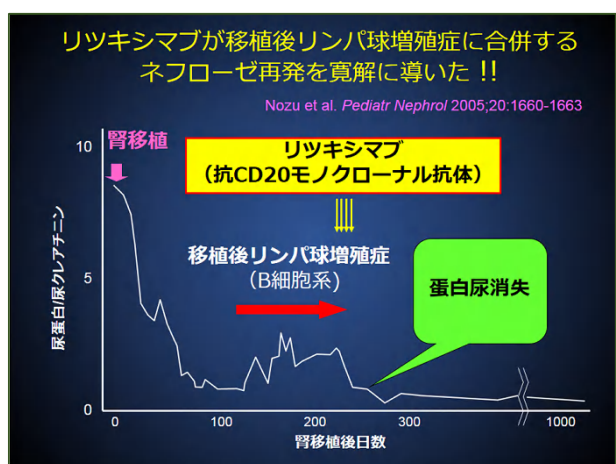
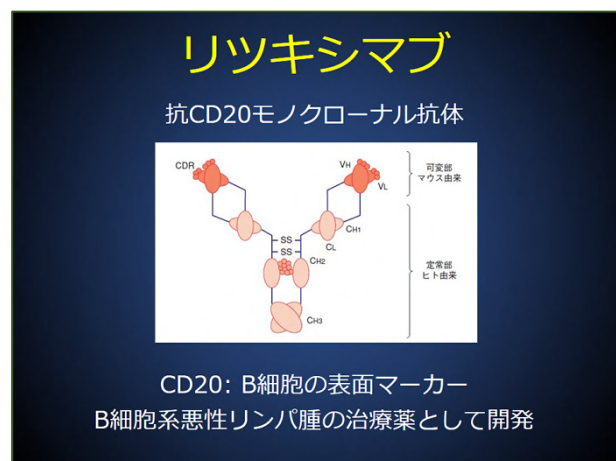
私共も 2005 年に、腎移植後の B 細胞系移植後リンパ球増殖症 (PTLD) とそれに伴いネフローゼ症候群の再発をきたした患者にリツキシマブを投与し、PTLD だけではなくネフローゼ症候群も寛解にいたったという症例報告をいたしました。

その後、先ほどご紹介したような難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対して、リツキシマブ治療の有効性を示唆するような症例報告やケースシリーズが、欧州や日本を含むアジアを中心とした地域から、いくつか報告されるようになりました。

ただ、残念ながらリツキシマブの有効性・安全性を検証する質の高い臨床試験は行われて

いない状況で、国内では、少数の施設で適応外使用されているというのが実情でした。

我々は、リツキシマブの適応外使用はなるべく避けたい、是非、ネフローゼ症候群に対しても



適応を拡大したいと考えましたが、ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの使用は、世界のどの国でも承認されていないため、企業治験か、医師主導治験のどちらかを行う必要があります。今回は医師主導治験を行うこととなりました。

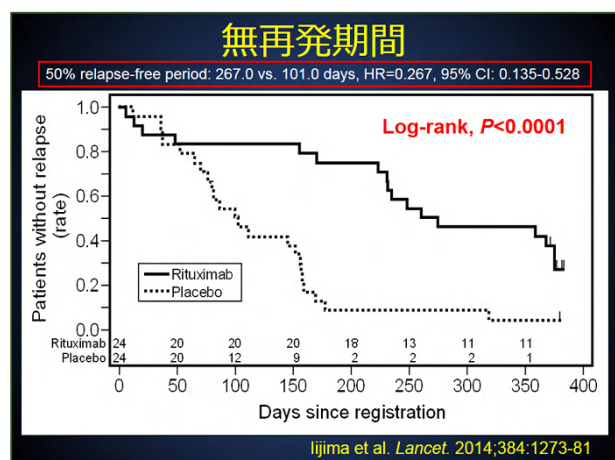
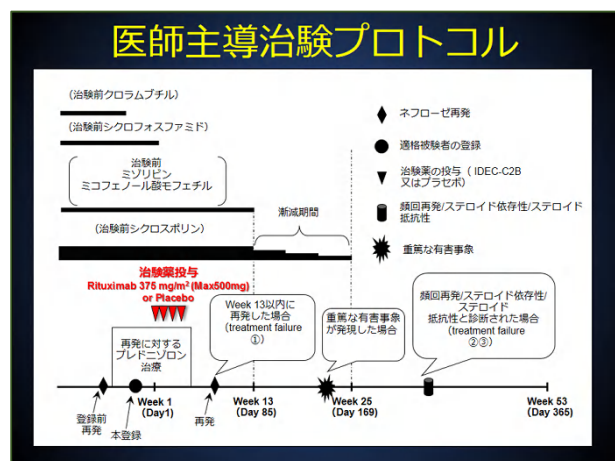
この医師主導治験はネフローゼ症候群に対する世界ではじめてのリツキシマブ開発研究であり、長期間再発を繰り返して、ステロイドや免疫抑制薬の副作用が問題となる難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象とし、リツキシマブの有効性・安全性を検証することにより、適応拡大の薬事承認を得ることを目的としました。

この医師主導治験では、患者さんのほとんどはシクロスポリンを服用していました。シクロスポリンを服用していなくても主な免疫抑制薬を服用もしくは併用している患者さんが大半で、それでも再発を繰り返し、ステロイドを中止することができない方が対象となりました。このような患者さんが再発したときに登録していただき、再発に対して標準的なステロイド投与法で治療し、完全寛解が得られた時に本登録をしていただきました。この医師主導治験は二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験で、患者さんには、本登録から2週間以内にリツキシマブかプラセボのいずれかを週1回、計4回投与するというプロトコルでした。ステロイド治療は長くても10週間以内に中止し、シクロスポリンなどの免疫抑制薬も半年以内に中止し、1年間経過を観察しました。

有効性の主要評価項目は無再発期間、すなわち寛解導入後に本登録された日を起算日とし、そこから治験薬投与開始後の第1回目の再発までの期間としました。

安全性も極めて重要な評価項目でありますので、有害事象をしっかりと確認するとともに、理学的検査を行い、臨床検査値なども詳細に検討しました。

この医師主導治験は2008年9月から2011年末にかけて実施されました。リツキシマブ群24名、プラセボ群24名、計48名の患者さんに試験薬が投与され、リツキシマブは無再発期間を有意に延長させることが明らかになりました。また、安全性に関しては感染症の頻度・重症度などを含め両群間に差は認めませんでした。



すなわち、「リツキシマブは、小児期発症の難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療薬として有効で安全である」ことを世界で初めて明らかにすることができ、その成果は、2014年にランセット誌に掲載されました。

また、この医師主導治験の結果をもとに、2013年12月26日に難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群への適応拡大が申請されましたが、2014年8月29日には薬事承認を得て、同日より保険診療も可能となりました。実は、全症例を対象に使用成績調査を実施することが承認条件となっており、2015年7月31日現在で、小児期発症の患者さんを中心として、597例のネフローゼ症候群患者さんにリツキシマブが投与されましたが、幸いなことに、現時点で死に至るような非常に重篤な有害事象は報告されていません。

しかし、これまで、国内外で、リツキシマブには様々な有害事象が報告されてきました。中でも進行性多巣性白質脳症は JC ウイルスの再活性化により発症する死亡率の高い非常に深刻な有害事象であり注意を要します。また、リツキシマブは B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎や肝炎の増悪を来すことが良く知られています。したがって、リツキシマブ投与前には必ず B 型肝炎ウイルス感染の有無をチェックし、B 型肝炎ウイルスのキャリアや既感染症例にリツキシマブを投与する場合には、治療中及び治療終了後少なくとも 12 カ月の間は B 型肝炎ウイルス DNA を月 1 回モニタリングすべきです。さらに、海外での報告ではありますが、小児期発症難治性ネフローゼ症候群にリツキシマブを投与した結果、びまん性肺線維症を発症し死亡した症例や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患を合併した症例なども報告されています。

以上のことから、リツキシマブは安易に用いるべき薬剤ではなく、ステロイドや免疫抑制薬では再発のコントロールができない難治性の頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対して、十分な注意を払って用いるべきであると考えます。

難治性ネフローゼ症候群への適応拡大が承認された (2014.8.29)

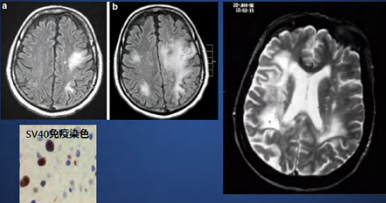
効能・効果
難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）

用法・用量
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。

承認条件
難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、**全症例を対象に使用成績調査を実施**することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

リツキシマブに関連する有害事象

進行性多巣性白質脳症（PML）
SLE, RAで死亡例あり



SV40免疫染色

B型肝炎キャリア・既感染症例の劇症化
悪性リンパ腫での死亡例あり

これまでの研究で、リツキシマブを投与すると大半の症例でステロイドや免疫抑制薬を中止できますが、約1年半の間に、ほぼ全例が再発することも分かってきました。つまり、リツキシマブを投与しても、ネフローゼ症候群を治せるわけではないのです。今後、さらに寛解維持期間を延長させる治療法の開発が望まれます。また、依然として不明な特発性ネフローゼ症候群の原因を究明し、原因療法を確立することも、今後の重要な課題です。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>