

リツキシマブ治療後1カ月以内に再発したステロイド依存性ネフローゼ症候群の1小児例

藤中 秀彦^{†1)2)}

IRYO Vol. 73 No. 3 (153-157) 2019

要 旨

症例は2歳8カ月時に発症したステロイド依存性・頻回再発型ネフローゼ症候群。3歳1カ月時からのシクロスポリン使用が約7年の長期に及んでおり、また発症からの再発回数は計23回で、その都度ステロイドの増量を要していた。脱ステロイドを目標にリツキシマブ治療を行ったが、1カ月以内に再発した。B細胞の枯渇は続いており、この時点での早期再発は過去の報告をみても例外的と思われた。この症例におけるリツキシマブ治療の有効性は再発時点では不明であったが、その後の経過から最終的には有効と考えることができた。B細胞枯渇以外にリツキシマブ治療の有効性を知るバイオマーカーの発見を期待したい。

キーワード ステロイド依存性ネフローゼ症候群, 頻回再発型ネフローゼ症候群, リツキシマブ, B細胞, シクロスポリン

緒 言

小児のネフローゼ症候群においてはそのほとんどがステロイド反応性 (Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome: SSNS) であるが、約3割はステロイド依存性 (Steroid Dependent Nephrotic Syndrome: SDNS) で、ステロイド減量や中止にともない再発をきたす。頻回再発型ネフローゼ症候群 (Frequent Relapsing Nephrotic Syndrome: FRNS) は長期のステロイド使用を要することが多く、小児において

は成長障害が大きな問題となる。免疫抑制剤シクロスポリンはFRNS小児の寛解維持やステロイド使用量減量に有効性が高いが、副作用としての慢性腎障害が問題となる。近年、小児のSDNSに対してリツキシマブ治療が保険適応になり、有効性が高く比較的安全であると考えられている。われわれはリツキシマブ治療を施行し1カ月以内に、B細胞が枯渇されているにもかかわらず再発をきたしたSDNSの1小児例を経験したので考察を加えてここに報告する。

国立病院機構新潟病院 1) 臨床研究部, 2) 小児科 †医師
 著者連絡先: 藤中秀彦 国立病院機構新潟病院 臨床研究部 〒945-0847 新潟県柏崎市赤坂町3-52
 e-mail: dext007@hotmail.com

(2018年4月6日受付, 2018年12月14日受理)

A Pediatric Case of Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome (SDNS) Relapsed within a Month after Rituximab Treatment
 Hidehiko Fujinaka¹⁾²⁾, 1) Department of Clinical Research, 2) Department of Pediatrics, NHO Niigata Hospital
 (Received Apr. 6, 2018, Accepted Dec. 14, 2018)

Key Words: steroid dependent nephrotic syndrome (SDNS), frequent relapsing nephrotic syndrome (FRNS), rituximab, B Cells, cyclosporin

表1 身体・検査所見（9歳7カ月，リツキシマブ初回投与時）

〈診察所見〉	〈血算〉	〈B細胞表面マーカー〉
心・肺に異常なし	WBC 12,700 /ul	CD19 9.9% (258/mm ³)
咽頭発赤なし	(Neut 72.2, Lym 20.5)	CD20 10.0% (260/mm ³)
腹部 平坦・軟	RBC 510 × 10 ⁴ /ul	
四肢、眼瞼 浮腫なし	Hb 14.5 g/dl	〈B型肝炎抗原抗体〉
神経学的に異常なし	Hct 41.6%	HBs抗原 (-)
眼科 眼圧上昇や白内障などの異常なし	Plt 37.6 × 10 ⁴ /ul	HBc抗体 (-)
		HBs抗体 (-)
身長 137.0 cm (+0.5SD)	〈生化学〉	〈検尿 (早朝尿)〉
体重 33.3 kg (肥満度+0.9%)	TP 5.2 g/dl	蛋白定量 3 mg/dl
体表面積 1.1 m ²	ALB 2.4 g/dl	クレアチニン 34.53 mg/dl
	BUN 11.5 mg/dl	沈渣 赤血球 1/11-20 HPF
血圧 114/83 mmHg	Cre 0.37 mg/dl	白血球 1/6-10 HPF
L3骨密度 (qCT) 187.6 mg/cm ³	T-Chol 323 mg/dl	
(同世代の平均値 92.9 mg/cm ³)	IgG 482 mg/dl	
	IgA 337 mg/dl	
	IgM 139 mg/dl	
	C3 117 mg/dl	
	C4 11.6 mg/dl	

症 例

【病歴】2010年（2歳8カ月）発症。当初よりステロイド治療に反応よく寛解したが、漸減中止にともなう再発を4回繰り返した。3歳1カ月時に施行された第1回腎生検で微小変化型と確認され、シクロスポリン（ネオーラル）内服治療が開始された。以後約2年間ステロイドを使用せずシクロスポリンのみで寛解が維持されたが、シクロスポリンの減量が開始されたところ再発した。5歳4カ月時に施行された第2回腎生検で糸球体が微小変化であること、およびシクロスポリン腎症所見がごく軽微であることが確認された。以後シクロスポリンにミゾリビンを併用した免疫抑制療法が継続されたが4年間で18回の再発があり、その都度ステロイドの増量を要した。シクロフォスファミド治療は家族の同意が得られず施行されなかった。2017年7月4日（9歳9カ月）にリツキシマブ治療が開始された。添付文書に基づき、375 mg/m²を1週間ごとに4回点滴静注する計画とした。

【身体・検査所見（表1）】シクロスポリン・ミゾリビンを継続されていたが、6月19日に再発のためプレドニゾロン30 mg（1 mg/kg）の連日内服が開始されており、6月30日以降はタンパク尿陰性（< 0.15 g/gCr）が維持されていた。また高血圧のため、アムロジピンとロサルタン内服が継続されていた。7月4日治療開始前の血圧は114/83 mmHg。Quantitative Computed Tomography (qCT¹⁾) によ

るL3骨密度は187.6 mg/cm³（同世代の平均値92.9 mg/cm³）。眼圧上昇や白内障など眼科的異常なし。身長137.0 cm（+0.5SD）、体重33.3 kg（肥満度+0.9%）、体表面積は1.1 m²でありリツキシマブ投与量を410 mg（375 mg/m²）とした。リツキシマブ治療開始前のCD19/CD20陽性細胞数は9.9%（258/mm³）/10.0%（260/mm³）であった。

【経過】リツキシマブ治療開始前からの臨床経過を図2に示した。7月11日はタンパク尿陽性（0.64 g/gCr）のため見送られたが、4日、18日、25日には予定どおり、計3回のリツキシマブ投与が施行された。Infusion reactionその他の有害事象は認められなかった。7月25日のCD19/CD20陽性細胞数は0.0%（0/mm³）/0.0%（0/mm³）でB細胞枯渇が確認された。以後プレドニゾロンは隔日投与とされ、シクロスポリンとミゾリビンは継続されていたが、8月13日にタンパク尿陽性となり、17日（リツキシマブ最終投与日から23日目）に再発と診断された（早朝尿タンパク4.74 g/gCr）。この日のCD19/CD20陽性細胞数は0.0%（0/mm³）/0.0%（0/mm³）でB細胞枯渇は継続していた。プレドニゾロンを連日投与に戻したところ数日で速やかに寛解した。

【腎生検所見】9月19日（9歳11カ月）に第3回腎生検が施行された（図1：a. PAM染色（×60）b. PAS染色（×250））。間質に縞状線維化などの変化を認めなかった(a)が、シクロスポリンの影響とみられる血管の変化（中等度のhyalinosis、また小葉間動脈や血管極細動脈のhyaline deposit（b、矢印））が確認

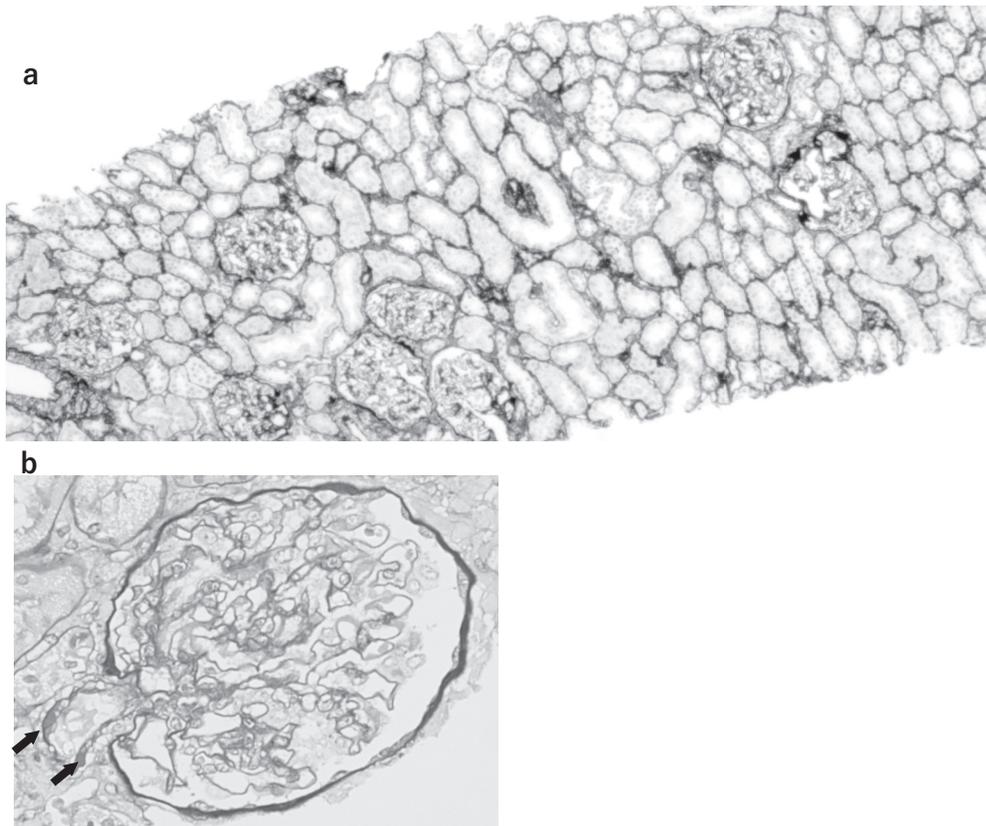


図1 第3回腎生検組織像
a. PAM染色 (×60) b. PAS染色 (×250)

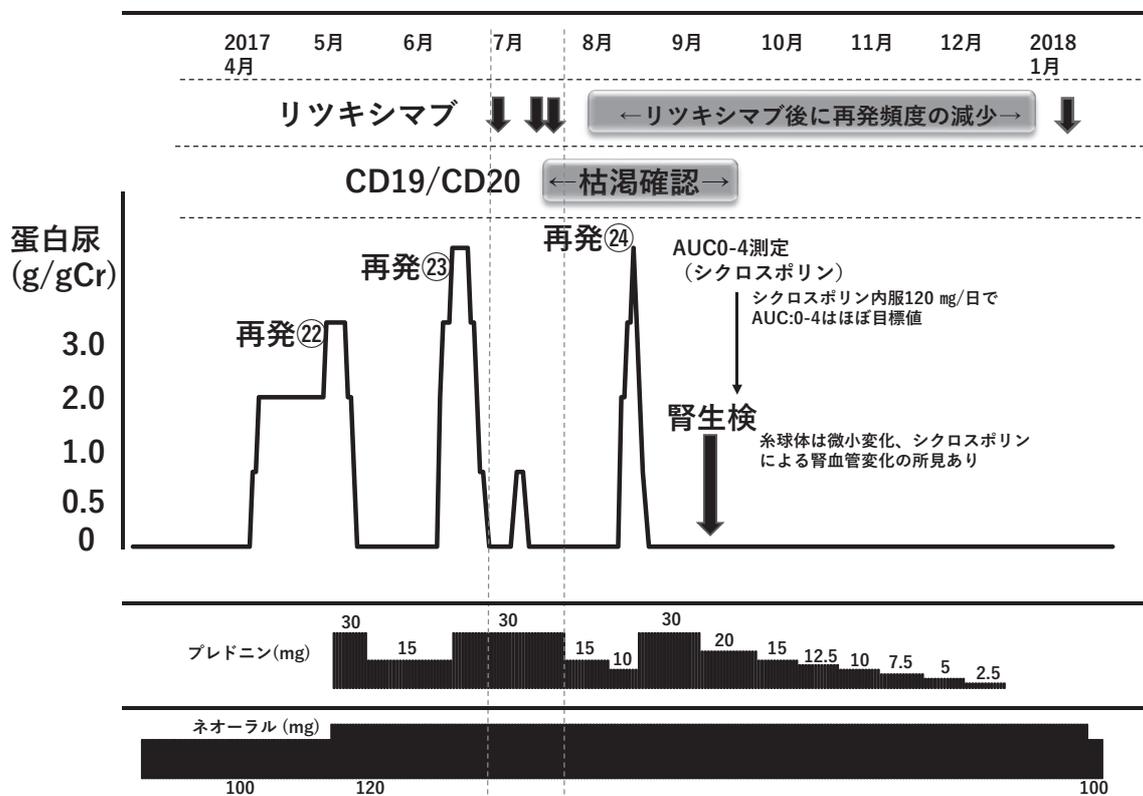


図2 経過 -リツキシマブ治療開始前から-

された。糸球体に細胞増殖や分節性硬化を認めなかった(b)。蛍光抗体法ではC3が血管極に陽性であったが、ほかIgG, IgA, IgM, Clq, C4, Fibrinogenは有意な沈着が認められなかった。

【シクロスポリン血中濃度】従前よりシクロスポリン(ネオーラル)は1日120 mgが分2で食前投与されていた(3.6 mg/kg/日)。再発がシクロスポリン血中濃度低下のためではないことを確認するための検討を行った。血中濃度(ng/ml)は、内服直前80, C1が1,244, C2が679, C3が365, C4が278, 台形法により算出したAUC:0-4は2,467で、いずれもほぼ目標値であった。

考 察

小児のSDNSに対するリツキシマブ治療はきわめて有効性が高く、治療後の再発は枯渇されたB細胞の回復にともなっておこることが多いとされており、B細胞枯渇中の再発は例外的と思われる。Satoら²⁾によれば、SDNS患者82例(178回投与)のうちB細胞枯渇期間中の再発を6例(11回)に認めた。うち5例はリツキシマブ初回投与後の再発で、43-131日後であり、またそのうち3例は2回目以降のリツキシマブ投与後にもB細胞枯渇期間中の再発を認めたことから、B細胞の関与しない機序が再発を惹起した可能性が示唆された。今回の私たちの症例は既報²⁾の多くの症例とは異なり、リツキシマブ初回投与を添付文書どおり1週間間隔で4回行う予定で開始され、結局計3回になったが投与量は十分と思われた。その23日後の再発であり、その間明らかな感染症のエピソードはなく、リツキシマブ投与後の再発としてきわめて早いタイミングであったため、この時点でこの症例へのリツキシマブ治療の有効性が疑われた。また2回目の投与予定日にみられた一過性蛋白尿の意味も不明である。既報²⁾の5例では、初回投与後も「不応性の経過のために」リツキシマブ投与が行われていたが、本症例には、その後のリツキシマブ治療を提案できる根拠がなかった。本症例は腎生検で病理学的に確認された微小変化型ネフローゼ症候群であり、十分量のシクロスポリンが投与され、シクロスポリンはすでに7年近い長期の継続がされており、内服による血管の変化を認めたことから中止が望ましいと考えた。またステロイドも頻回な使用のため降圧薬を要しており、本人および家族からの離脱の希望が強かった。寛解後ステ

ロイド漸減を緩徐に行ったがその後再発はみられず、再発頻度としてはリツキシマブ治療前(2017年は7回、2018年はリツキシマブ開始直前の2カ月で2回)と比較して減少したと考え、最終的にリツキシマブは有効であったと考えることができた。初回投与から6カ月後(10歳3カ月時)に追加のリツキシマブ投与(375 mg/m²)が1回のみ行われ、その後の6カ月間再発なく、シクロスポリンも減量が開始されている。

この症例を振りかえって、リツキシマブ後初回再発した時点での、B細胞枯渇の有無によらない、リツキシマブ治療の有効性を知る適切な方法があるのが望ましいと思われた。リツキシマブがB細胞以外に作用する可能性について、Takahashiら³⁾はアドリアマイシン腎症ラットにおいて、リツキシマブが糸球体上皮細胞のsphingomyelin phosphodiesterase acid like 3B(SMPDL3B)に直接作用して蛋白尿を抑制することを報告している。Watanabeら⁴⁾は尿中SMPDL3Bを測定し、リツキシマブ治療後寛解したヒト難治性ネフローゼ症候群患児6名の平均値が、治療前よりも増加傾向にあることを報告した。リツキシマブ後B細胞枯渇期間中に再発した症例について、今後腎生検組織でのSMPDL3B蛋白発現や尿中排泄量の検討を行いたい。再発症例の集積が必要である。またこの症例では、リツキシマブがステロイドや免疫抑制剤への感受性低下を改善した可能性が考えられた。今後リツキシマブ投与を行う症例では、多剤耐性遺伝子Multiple Drug Resistance Gene-1(MDR-1)⁵⁾のmRNA発現を末梢血中で測定し、投与前後で比較するスタディーを検討したい。

結 語

リツキシマブ治療を施行し1カ月以内に、B細胞が枯渇されているにもかかわらず再発をきたしたSDNSの1小児例を経験したので考察を加えてここに報告した。

著者の利益相反：本論文に関連した開示すべき利益相反はありません。

【文献】

- 1) 林 達郎, 周 向栄, 陳 華岳ほか. X線CT像における脊椎椎体部の骨密度の調査. 生体医工学

- 2007 ; 45 : 256-66.
- 2) Sato M, Kamei K, Ogura M et al. Relapse of nephrotic syndrome during post-rituximab peripheral blood B-lymphocyte depletion. *Clin Exp Nephrol* 2018 ; 22 : 110-6.
 - 3) Takahashi Y, Ikezumi Y, Saito A. Rituximab protects podocytes and exerts anti-proteinuric effects in rat adriamycin-induced nephropathy independent of B-lymphocytes. *Nephrology (Carlton)* 2017 ; 22 : 49-57.
 - 4) Watanabe S, Tsugawa K, Tsuruga K et al. Urinary excretion of sphingomyelinase phosphodiesterase acid-like 3b in children with intractable nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 2017 ; 59 : 1112-5.
 - 5) 上田悟史. 小児ネフローゼ症候群における Multiple Drug Resistant Gene-1 mRNA 発現量の臨床的有効性の検討. *近畿大医誌* 2013 ; 38 : 47-53.