

2. Kamei K, Iijima K, Hattori S, Honda M, Nakanishi K, Yoshikawa N: Long Term Prognosis of Severe Childhood IgA Nephropathy after Combined Therapy. (14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, August 31- September 4, 2007 in Budapest, Hungary)
3. Nozu K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kaito H, Kanda K, Krol R, Satomura K, Shimizu N, Iijima K, Matsuo M: Molecular Analysis of 5 Japanese Patients with Type III Bartter Syndrome. (14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, August 31- September 4, 2007 in Budapest, Hungary)
4. Krol R, Nozu K, Kanda K, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kamei K, Iijima K, Matsuo M: Identification of 6 Novel Mutations in the COL4A5 Gene of Japanese Patients with X-linked Alport Syndrome. (14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, August 31- September 4, 2007 in Budapest, Hungary)
5. Kanda K, Nozu K, Kaito H, Krol R, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matuo M: Transient Elevation of Plasma Antidiuretic Hormone Level after Kidney Biopsy Associated with Iatrogenic Hyponatremia or Postoperative Nausea and Vomit. (14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, August 31- September 4, 2007 in Budapest, Hungary)
6. Ishikura K, Ikeda I, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M: A 2-year, Prospective, Randomized, Multicenter Trial of Cyclosporine in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. (14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, August 31- September 4, 2007 in Budapest, Hungary)
7. Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Obana M, Yoshikawa Y: Membranous Nephropathy Associated with Graves' Disease. (14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, August 31- September 4, 2007 in Budapest, Hungary)
8. Hamasaki Y, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M: A Multicenter Trial of Cyclosporine and Prednisolone with or without Methylprednisolone Pulse Therapy in Children with Steroid-resistant Nephrotic Syndrome. (14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, August 31- September 4, 2007 in Budapest, Hungary)
9. Kaito H, Nozu K, Kanda K, Nakanishi K, Yoshiya K, Iijima K, Yoshikawa N, Matsuo M: Genetic Backgrounds in Patients with Exercise-Induced Acute Renal Failure. J Am Soc Nephrol 18: 347A, 2007 (40<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov. 2-Nov. 5, 2007 in San Francisco, USA)
10. Togawa H, Nakanishi K, Mayumi S, Obana M, Shima Y, Miyajima M, Nishii K, Nagao S, Takahashi H, Yoshikawa N: Segment-Specific E-Cadherin and  $\beta$ -Catenin Expression in PCK Rats. J Am Soc Nephrol 18: 361A, 2007 (40<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov. 2-Nov. 5, 2007 in San Francisco, USA)
11. Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Iijima K, Honda M, Yoshikawa N, for The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group: Combination Therapy with Mizoribine for Severe Childhood IgA Nephropathy: A Pilot Study. J Am Soc Nephrol 18: 559A, 2007 (40<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov. 2-Nov. 5, 2007 in San Francisco, USA)

12. Kamei K, Iijima K, Hatttori S, Honda M, Nakanishi K, Yoshikawa N: Long Term Prognosis of Severe Childhood IgA Nephropathy after Combined Therapy. J Am Soc Nephrol 18: 561A, 2007 (40<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov. 2-Nov. 5, 2007 in San Francisco, USA)
13. Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M: Molecular Analysis of Digenic Inheritance in Type IV Bartter Syndrome Phenotype. J Am Soc Nephrol 18: 616A, 2007 (40<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov. 2-Nov. 5, 2007 in San Francisco, USA)

## 移植後再発とリツキシマブ療法に関する研究

所 属 神戸大学大学院医学系研究科内科系講座小児科

研究者 野津寛大

研究期間 平成19年7月～平成20年3月

### 研究要旨

巣状分節性糸球体硬化症（以下 FSGS）を含めた小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は、小児期に末期腎不全へと進行する原疾患の約20%を占める重要な小児難治性腎疾患である。また、小児ネフローゼ症候群を原疾患とした末期腎不全患者においては、腎移植後、約20—50%の症例で原疾患の移植後再発を認めると報告されている。さらに、再発症例の予後は不良であり、その約30%の症例で5年以内に再び末期腎不全へと進行する。これまで移植後再発に対する治療法として、シクロフォスファミド、シクロスポリン、血漿交換などの有効性が報告されてきたものの、十分な治療効果は認めず、その病態の解明と共に、有効な治療法の開発が必要である。私たちは過去に、FSGSの移植後再発を認めた9歳男児が移植後Bリンパ球性悪性リンパ腫を発症したため、リツキシマブの投与を行ったところ、リンパ腫の寛解と同時に移植後再発に対しても寛解導入を行うことができたため、報告を行った（Nozuら *Pediatr Nephrol*, 20, 1660-3, 2005）。今回移植後再発例に対するリツキシマブ療法の有効性に関する調査を行ったところ、現在まで、10の論文、15例の報告があり、うち8例において有効であったとの報告が成されていることが判明した。現在まで症例報告のみであるが、本薬剤が有効である場合、小児腎疾患の治療における手段および医療費削減の両面における恩恵は計り知れない。今後大規模なコホート研究によりその有効性を明らかにすることが急務であると考えられた。

### 1.目的

巣状分節性糸球体硬化症（以下 FSGS）を含めた難治性ネフローゼ症候群は小児期末期腎不全へと進行する原疾患の20%を占めるとされる。さらに腎移植後に20—50%の症例で移植後再発を認め、そのうち30%が5年以内に末期腎不全へと進行すると報告されている。これまで、そのような移植後再発患者に対し、十分な有効性を認める治療法は報告されていない。しかし、2005年以降、リツキシマブの有効性を示す症例報告は相次いで成されている。今回、私たちは、これまでの報告を詳細に検討することで移植後再発患者に対するリツキシマブの有効性に関し検討を行った。

## 2.方法

pubmed から” Rituximab and FSGS”および”Rituximab and nephrotic syndrome”で検索を行い、移植後再発に対する Rituximab 投与に関する検討を行った論文を抽出した。その後、それらの内容に関し詳細に検討を行った。

## 3.結果

私たちが2005年に発表した報告を皮切りに、これまでに10の論文で計15例、移植後再発に対しリツキシマブ投与を行った報告が成されていた。15例中8例においては寛解導入可能であった。寛解導入が可能であった症例においてはその後の経過は良好で、数年間の経過フォロー中に再発を認めた報告はなかった。しかし7例においては効果を認めなかった。有効であった8例においてはそのほとんどでこれまで一般的に行われてきたシクロスポリン投与や血漿交換療法が無効または一過性の効果しか認めない難治例であったにもかかわらず、リツキシマブ投与により寛解導入が可能であったと報告されており、リツキシマブが今後の大きな治療手段となる可能性が高いと結論づけている。

## 4.考察

これまでの報告から、有効であった症例においては、そのほとんどで、これまで報告されてきたシクロスポリン治療や血漿交換療法が無効または一過性の効果しか認めなかったにもかかわらず、リツキシマブ投与により寛解導入でき、その後の長期成績も良好であった。一方、無効であった症例においては、全く尿蛋白減少効果を認めなかった。有効例においては、リツキシマブの投与を行わなかった場合腎不全への進行が予想され、リツキシマブ投与によりその進行を抑制できたことを考慮するとその恩恵は計り知れない。一方、有効例と無効例の病態発症機序の違いの解明、その検査方法の開発など、今後検討が必要であると考えられた。それらを明らかにするためにも、今後、同様の症例に対するコホート研究が必要である。

## 5.結論

ネフローゼ症候群の移植後再発を認めた症例のうち約半数の症例においてはリツキシマブ投与により寛解導入できる可能性があり、投与しなかった場合の透析再導入の可能性を考慮すると、患者のメリット、医療費削減の両面において十分な利点があると考えられた。

## 6.研究発表

### 論文発表

1) Kaito H, Nozu K, Fu XJ, Kamioka I, Fujita T, Kanda K, Krol RP, Suminaga R, Ishida A, Iijima

K, Matsuo M Detection of a transcript abnormality in mRNA of the SLC12A3 gene extracted from urinary sediment cells of a patient with Gitelman's syndrome. *Pediatric Research* 61, 4: 502-505, 2007

2) Sekine T, Nozu K, Iyengar R, Fu XJ, Matsuo M, Tanaka R, Iijima K, Matsui M, Harita Y, Inatomi J, Igarashi T OCRL1 mutations in patients with Dent phenotype in Japan. *Pediatr Nephrol*, 22: 975-80, 2007

3) Nozu K, Fu XJ, Kaito H, Kanda K, Yokoyama N, Krol PR, Nakajima T, Kajiyama M, Iijima K, and Matsuo M A novel mutation in *KCNJI* in a Bartter syndrome case diagnosed as pseudohypoaldosteronism. *Pediatr Nephrol*, 22: 1219-23, 2007

4) Kamioka I, Nozu K, Fujita T, Kaito H, Tanaka R, Yoshiya K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M. Prognosis and pathological characteristics of five children with non-Shiga toxin-mediated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Int.* 49: 196-201, 2007

5) Nozu K, Fu XJ, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kaito H, Kanda K, Krol RP, Miyashita R, Kamitsuji H, Kanda S, Hayashi Y, Satomura K, Shimizu N, Iijima K, Matsuo M. Molecular Analysis of Patients With Type III Bartter Syndrome: Picking Up Large Heterozygous Deletions With Semiquantitative PCR. *Pediatr Res.* Epub ahead of print, 2007

6) Fujita, T., Nozu, K., Iijima, K., Kamioka, I., Kaito, H., Tanaka, R., Nakanishi, K., Matsuo, M., and Yoshikawa, N. Long-term follow-up of juvenile acute nonproliferative glomerulitis (JANG). *Pediatr Nephrol* 22:1957-1961, 2007

7) Nakamura T, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N, Moriya Y, Yamamori M, Kako A, Matsuo M, Sakurai A, Okamura N, Ishikawa T, Okumura K, Sakaeda T. Association of cumulative cyclosporine dose with its irreversible nephrotoxicity in Japanese patients with pediatric-onset autoimmune diseases. *Biol Pharm Bull.* 30: 2371-5, 2007

8) Nakayama, M., Kamei, K., Nozu, K., Matsuoka, K., Nakagawa, A., Sako, M., and Iijima, K. 2007. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* Epub ahead of print, 2008

9) Iijima K, Kamioka I, Nozu K. Management of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Clin Exp Nephrol.* Epub ahead of print 2008

10) Nozu K, Inagaki T, Fu XJ, Nozu Y, Kaito H, Kanda K, Sekine T, Igarashi T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M, Molecular analysis of digenic inheritance in Bartter syndrome with sensorineural deafness. *J Med Genet*, 2008 in press

11) Krol RP, Nozu K, Nakanishi K, Iijima K, Takeshima Y, Fu XJ, Nozu Y, Kaito H, Kanda K, Matsuo M, Yoshikawa N. Somatic mosaicism for a mutation of the *COL4A5* gene is a cause of mild phenotype male Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 in press

## 学会発表

1) Kanda K, Nozu K, Kaito H, Krol RP, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Transient elevation of plasma antidiuretic hormone level after kidney biopsy associated with iatrogenic hyponatremia or postoperative nausea and vomit. 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Hungary, 2007

2) Nozu K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kaito H, Kanda K, Krol RP, Satomura K, Shimizu N Iijima K, Matsuo M. Molecular analysis of 5 Japanese Patients with Type III Bartter Syndrome. 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Hungary, 2007

3) Krol R, Nozu K, Kanda K, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kamei K, Iijima K, Matsuo M. Identification of 6 novel mutations in the COL4A5 gene of Japanese Patients with X-linked Alport syndrome. 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Hungary, 2007

4) Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Kanda K, Matsuo M. Molecular analysis of digenic inheritance in Type IV Bartter syndrome phenotype. The 41th Annual meeting of American Society of Nephrology, USA, 2007

5) Kaito H, Nozu K, Kanda K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kamei K, Iijima K, Matsuo M. Detection of hURAT1 Gene Mutations in Patients with Exercise-induced Acute Renal Failure. The 41th Annual meeting of American Society of Nephrology, USA, 2007

## シクロfosファミド療法の問題点とリツキシマブ療法に 関する研究

所属 兵庫県立こども病院 腎臓内科

研究者 田中亮二郎

研究期間 平成19年7月—平成20年3月

### 研究要旨

小児期発症の頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する治療薬として、シクロfosファミドの有効性と問題点をコクランレビュー、Up To Date, MEDLINE により検索を行い、さらに今後期待される治療法について考察した。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シクロfosファミドは有効であるが、有害事象のためその使用は制限される。既存の免疫抑制剤の使用にてもコントロール困難な難治性ネフローゼ症候群は、長期間のステロイド投与によるさまざまな有害事象のため、早急なステロイドからの離脱が必要となる。現在のところこのような難治例に対する確立された治療法はなく、有効で安全な治療法を開発することは急務である。これまで症例報告にすぎないが、リツキシマブ療法は難治性ネフローゼ症候群に対する有効で安全な治療法となる可能性があり、今後十分な検討を必要とする。

### 1 目的と方法

小児期発症の頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する治療薬として、現在日本ではシクロfosファミド、シクロスポリン、ミゾリビンなどの既存の免疫抑制剤が使用されている。しかしこれらの治療によってもコントロール困難な難治性ネフローゼ症候群が存在する。これらは、頻回再発型あるいはステロイド依存性と診断され、既存の免疫抑制剤に反応しない症例、既存の免疫抑制剤治療により寛解を維持できたが、中止後に再び、頻回再発型やステロイド依存性となる症例やステロイド抵抗性と診断され、既存の免疫抑制剤により寛解に至るも、治療中または治療中止後に頻回再発型あるいはステロイド依存性となった症例である。本研究では、まず頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するシクロfosファミドの有効性と問題点を明らかにするため、コクランレビューとUp To Dateで、頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する治療法を調べ、さらにMEDLINEによりさまざまな文献検索を行った。さらに今後期待される新しい治療法の可能性についても考察した。

## 2 結果

コクランレビューの“Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children”ではステロイド感受性ネフローゼ症候群に対するシクロfosファミド8週間投与はステロイド単独投与に比較して寛解維持率が高いことを示している。また Up To Date ではステロイドの有害事象を認める頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の症例には、安全性と効果を考え、シクロfosファミド2mg/kg/日12週間を勧めている。詳細に検討してみると、シクロfosファミドの2-3mg/kg/日で8週間投与は、頻回再発型に対する有効性は明らかであるが、ステロイド依存性に対する有効性に関しては、2mg/kg/日8週間投与では無効とされている。また2mg/kg/日12週間では有効とする報告もあるが、無効とする報告もあり、確定的なものはない。一方シクロfosファミド静注療法(500mg/m<sup>2</sup>/月、6ヶ月)はステロイド依存性ネフローゼ症候群に対して経口シクロfosファミド12週間投与より再発防止効果が高いとの報告があるが、その効果に対して否定的な報告もある。有害事象に関しては、骨髄抑制、肝機能障害、出血性膀胱炎、性腺障害や悪性腫瘍に注意が必要である。特に男性の性腺障害は重大な問題であり、累積投与量が300mg/kgを超えると高率に無精子症あるいは乏精子症を起こすと報告されている。またシクロfosファミド、シクロスポリン、ミゾリビンなどの既存の免疫抑制剤によってもコントロール困難な難治性ネフローゼ症候群に対する治療法については、コクランレビューと Up To Date に記載はない。MEDLINE で検索すると、複数の免疫抑制剤投与でも、頻回再発やステロイド依存性を認め、ステロイドから離脱できない小児期発症の難治性ネフローゼ症候群にリツキシマブを投与し、ネフローゼ症候群が寛解し、ステロイドの減量または離脱と免疫抑制剤の減量または離脱が可能になったという症例報告が散見される。

## 3 考察と結論

今回対象となる難治性ネフローゼ症候群には、頻回再発型あるいはステロイド依存性と診断され、既存の免疫抑制剤に反応しない症例、既存の免疫抑制剤治療により寛解を維持できたが、中止後に再び、頻回再発型やステロイド依存性となる症例やステロイド抵抗性と診断され、既存の免疫抑制剤により寛解に至るも、治療中または治療中止後に頻回再発型あるいはステロイド依存性となった症例であり、効果と有害事象を考慮するとシクロfosファミドの投与累積投与量は200-300mg/kg以内にとどめるべきである。しかしこのような症例は、長期間のステロイド投与により有害事象(成長障害、骨粗鬆症、高血圧、白内障、緑内障、糖尿病、肥満、感染症、消化管潰瘍、精神障害など)が著明となることが多く、早急にステロイドからの離脱を必要としている。したがって、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群の患者に対する有効な治療法がない現状を改善すべく、有効で安全な治療法を開発することは急務である。これまで症例報告にすぎないが、リツキシマブ療法は難治性ネフローゼ症候群に対する有効で安全な治療法となる可能性があり、今後ランダム



化比較試験を計画、実施していくことを必要とする。

#### 4 研究発表

- 1) 田中亮二郎 ネフローゼ症候群の標準薬物療法 小児科 48 : 149-152、2007
- 2) 藤田晃生、千田麻里子、田中亮二郎、高木志寿子、相野谷慶子、乃美昌司、杉田良文  
ロタウイルス腸炎罹患中に両側尿管結石による急性腎不全を呈した1幼児例 日本小児腎不全学会雑誌 27 : 43-45、2007
- 3) Sekine T, Nozu K, Iyengar R, Fu XJ, Matsuo M, Tanaka R, Iijima K, Matsui E, Harita Y, Inatomi J, Igarashi T: OCRL1 mutations in patients with Dent disease phenotype in Japan. Pediatric Nephrol 22: 975-980, 2007
- 4) Kamioka I, Nozu K, Fujita T, Kaito H, Tanaka R, Yoshiya K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M: Prognosis and pathological characteristics of five children with non-Shiga toxin-mediated hemolytic uremic syndrome. Pediatr Int 49: 196-201, 2007
- 5) Fujita T, Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Kaito H, Tanaka R, Nakanishi K, Matsuo M, Yoshikawa N: Long-term follow up of juvenile acute nonproliferative glomerulitis (JANG). Pediatric Nephrol 22:1957-1961, 2007

## リツキシマブ療法の作用機序に関する研究

所属 国立成育医療センター腎臓科  
研究者 亀井宏一  
研究期間 平成 19 年 7 月～平成 20 年 3 月

### 研究要旨

ステロイド依存性ネフローゼ症候群 15 症例に対し Rituximab の単回投与を行い、その臨床的効果と各種パラメーターの経時的変化の評価を行った。Rituximab 投与後、全例ステロイドを中止することができた。15 例中 13 例で B 細胞は枯渇したが、枯渇期間は 145 ± 53 日であり、Rituximab の血中濃度の低下とともに B 細胞は回復し、それとともにほとんどの症例で再発を認めた。血清免疫グロブリン値の低下は認めなかった。B 細胞の枯渇とネフローゼ症候群の再発抑制効果は密接な関係があることが証明された。一方で、B 細胞が枯渇しなかった 2 症例においても有効であったことから、Rituximab の効果機序として B 細胞の活性化の抑制や T 細胞への間接的な作用が考えられた。

### 1. 目的

近年、Rituximab（抗 CD20 モノクローナル抗体）は、CD20 を表面抗原として有する B リンパ球を枯渇させる薬効を有する薬剤であり、2004 年の Benz ら、2005 年の Nozu らの報告以来近年多数の難治性ネフローゼ症候群への症例報告があり、ネフローゼ症候群における B 細胞の関与が指摘されている。しかしながら、なぜ Rituximab がネフローゼに有効であるかは不明である。

ネフローゼ症候群は、従来 T 細胞の機能異常が主たる原因であると考えられてきた。その根拠として、①アトピー疾患（喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症など）との合併例が多い、②ワクチンや虫刺症が発症や再発の原因になることがある、③麻疹に罹患すると寛解することがある、④ホジキン病（リンパ腫）と合併することがある、⑤T 細胞に特異的に作用するシクロスポリンが有効である、⑥ネフローゼ患者の T 細胞や PBMC の培養上清をラットに注射するとアルブミン尿が生じるという実験結果が報告されている（1989 年 Yoshizawa ら、1989 年 Maruyama ら、1991 年 Koyama ら、1992 年 Tanaka ら）などが挙げられる。

一方、ネフローゼ症候群における B 細胞の関与も近年報告されている。1999 年に Cho らはネフローゼ症候群の再発時において、Th2 サイトカインである IL-4 の上昇に加えて、可溶性 low-affinity IgE receptor (sCD23) の上昇を証明し、T 細胞のみならず B 細胞の活性化があることを指摘している。同様に、2003 年に Kemper らも再発中のネフローゼ患者において sCD25 及び sCD23 の上昇を指摘し、B 細胞・T 細胞双方の活性化を指摘している。可溶性 low-affinity IgE receptor (sCD23) は、B 細胞の活性化や増殖のパラメーターであり、喘息などアトピー疾患に重要な役割を演じており、T 細胞と協力して IgE 産生などに関与し、T 細胞への抗原提示の役割も有するとされるサイトカインである。また、2003 年に Kakumitsu らは B 細胞性のリンパ球増殖症にネフローゼ症候群を合併した症例を報告している。

このように、ネフローゼ症候群の機序として T 細胞、B 細胞双方の関与が指摘されており、現時点では定説はない。従って、Rituximab がネフローゼ症候群の再発を抑制する機序として、①B 細胞または B 細胞由来の液性因子がネフローゼと関与しており、それらを抑制する、②B 細胞と T 細胞の interaction があり、B 細胞を枯渇させることで間接的に T 細胞を抑制する、③その他の因子が関与している、などが考えられる。我々は自験例ステロイド依存性ネフローゼ 15 例に Rituximab の投与を行い、臨床効果の評価を行った。同時

に Rituximab 投与前後の末梢血リンパ球表面抗原の評価を行い、Rituximab の作用機序及び小児ネフローゼ症候群の病因・病態の解明を試みた。

## 2. 方法

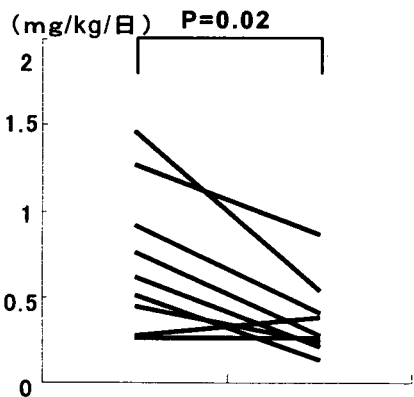
シクロスポリンなど既存の免疫抑制剤投与にてもステロイド依存性の定義を満たした4施設15症例に対し、Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> (最大500mg) の1回投与のパイロット研究を行った。臨床経過として、再発状況、Prednisolone (PSL) 投与量、B細胞の枯渇期間などの評価を行った。さらに、血中Rituximab濃度の測定、免疫グロブリンの経時的変化、flow cytometryによるT細胞、NK細胞など他の血中表面マーカーの評価などを行った。

## 3. 結果

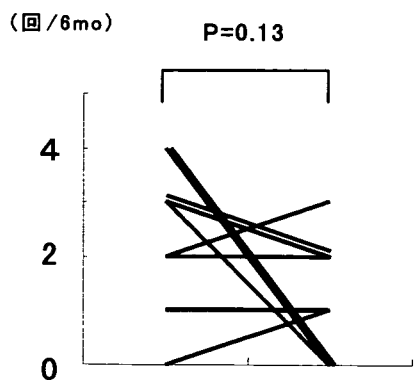
### ① Rituximab のステロイド依存性ネフローゼ症候群における臨床的有用性

年齢は5~19歳(平均12.6歳)で、組織型は、1例が巣状分節性糸球体硬化症、1例がIgM腎症で、残りは微小変化型であった。全例Cyclosporin投与の既往があり、既存の免疫抑制剤投与中のステロイド依存性で、10例で投与前の6ヶ月間ステロイドを1度も中止できていなかった。Rituximab投与後、全例ステロイドを中止することができた。6ヶ月以上経過観察し得た9症例においてRituximabの投与前後6ヶ月間の比較を行ったところ、PSL投与量は投与後有意に減少し(0.72±0.42→0.37±0.22mg/kg/日、p=0.02)、ステロイド非投与期間は有意に増加した(7.2±15.5→77.1±27.7日、p=0.008)が、再発回数は2.44±1.33→1.22±1.09回(p=0.13)と減少したものの有意ではなかった。9症例のうち6症例が101.7±53.3日で再発し、Rituximabの再投与を必要とした。従って、Rituximabはステロイド依存性に有効でステロイドからの離脱を可能とするが、1回投与ではその効果は一過性で不十分であるといえる。

投与前後のPSL投与量の比較

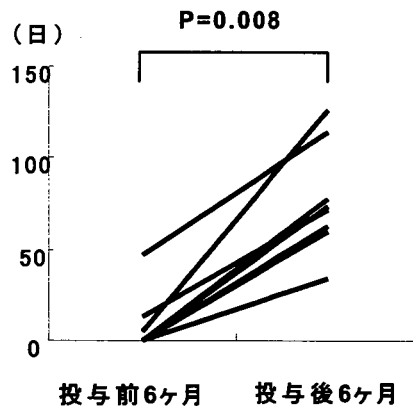


投与前後の再発回数の比較



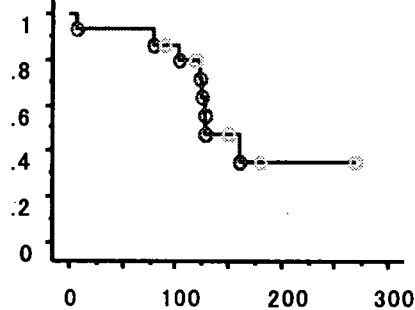
投与前6ヶ月 投与後6ヶ月  
0.72 ± 0.42 0.37 ± 0.22

投与前後のステロイド非使用期間の比較



投与前6ヶ月 投与後6ヶ月

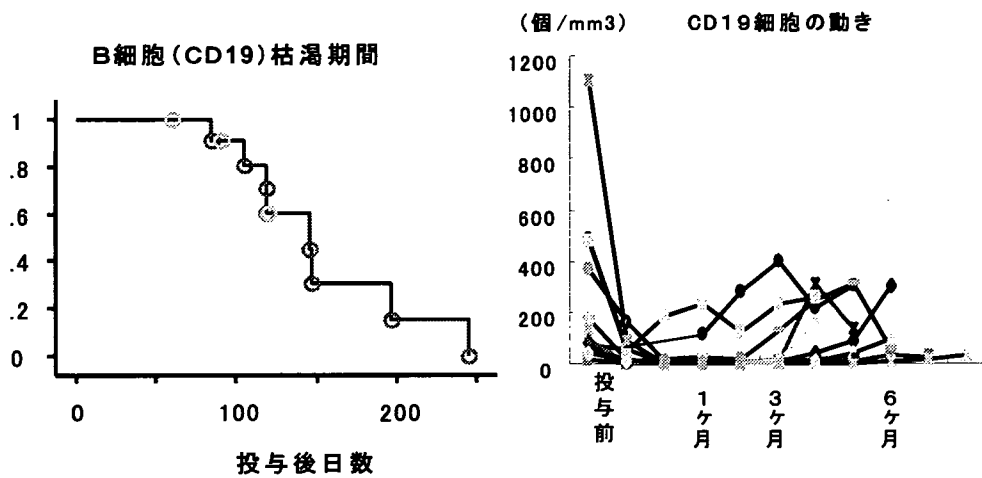
投与後の再発をエンドポイントとした生存曲線



投与後日数

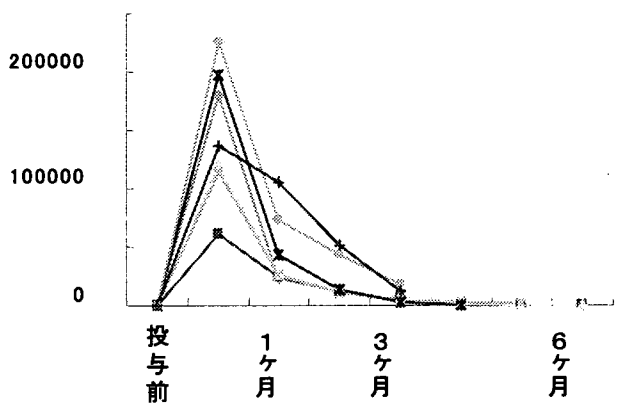
② Rituximab 投与後の B 細胞の動向

15 例中 13 例で B 細胞は枯渇 (<5/mm<sup>3</sup>) した。2 例は枯渇しなかったが、この 2 例についてもステロイドを中止することが可能であり、臨床的に Rituximab は有効であった。B 細胞の枯渇期間は 145±53 日であった。また、6 ヶ月以上観察できた 9 症例のうち 8 症例で B 細胞が回復したが、このうち 7 症例で B 細胞の回復とともに再発を認めた。B 細胞の枯渇はネフローゼの活動性に深く関与していることが示唆された。



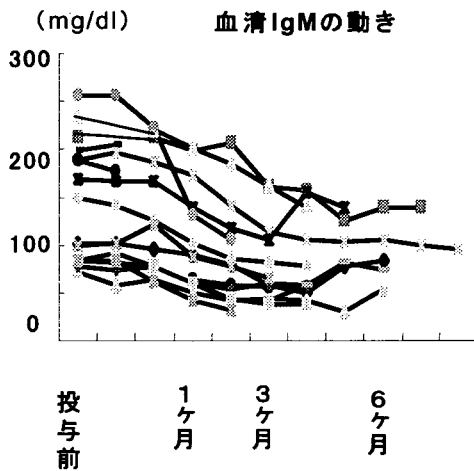
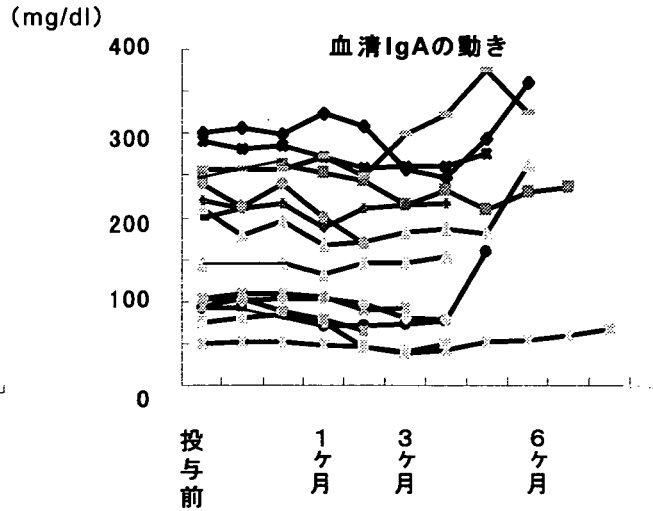
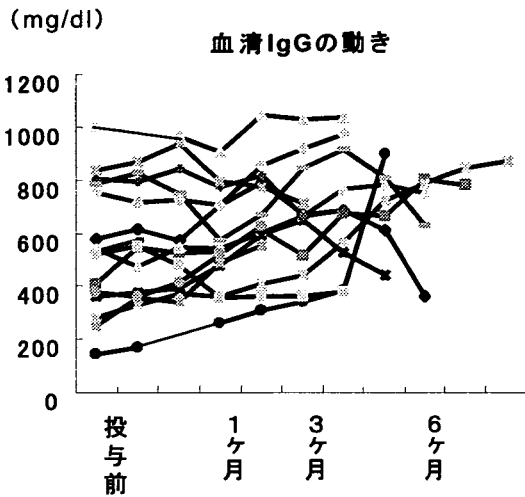
③ 血中 Rituximab 濃度の推移

血中 Rituximab 濃度は、投与直後でピーク値を示し、その後漸減し、投与 4 ヶ月で測定感度以下となった。血中からの Rituximab の消失と B 細胞の枯渇はほぼ同時期であった。



④ 血清免疫グロブリンの推移

Rituximab 投与後、B 細胞の枯渇が見られても血清免疫グロブリンは大きな変化は認めなかった。免疫グロブリンは B 細胞が枯渇しても形質細胞からの十分な産生があるためと考えられた。また、ネフローゼの臨床的効果は、免疫グロブリンを介したものではないことが伺えた。



⑤ Natural killer 細胞 (NK 細胞) の変化

flow cytometry で、T 細胞、NK 細胞など他の血中表面マーカーの評価などを行った。Rituximab 投与後、下記のように NK 細胞の減少を認めた。

	投与前	投与後
症例 1	33.7%	11.9%
症例 2	5.9%	2.7%
症例 3	5.4%	10.9%
症例 4	13.0%	6.2%
症例 5	7.4%	8.3%
症例 6	20.7%	14.5%

NK 細胞は、ウイルス感染細胞や腫瘍細胞に対する細胞障害性や移植の際の拒絶反応の機能を有する細胞で、T 細胞や B 細胞とは異なるリンパ球である。また、NK 細胞自体さまざまなサイトカインを産生することによって T 細胞や B 細胞による獲得免疫の成立にも大きな影響を及ぼしていると言われていた。今回の flow cytometry の結果より、Rituximab 投与は NK 細胞に dramatic な影響を及ぼしていることが明らかになった。ただし、この変化とネフローゼ症候群の再発抑制効果との関連は未だ不明である。

4. 考察

Rituximab はステロイド依存性ネフローゼ症候群において有効であり、その再発抑制効果は B 細胞の枯渇期間と一致していた。このことは、既報と同様ネフローゼ症候群が B 細胞と密接な関係があることを再確認できた事実である。また血中濃度の低下に伴い B 細胞の回復を認めたことから、長期の寛解維持効果のためには、血中濃度を長期的に維持させる投与法の確立が必要であるといえる。

B 細胞は枯渇したものの、免疫グロブリン値の低下は認めなかった。CD20 抗原は成熟 B 細胞の表面抗原であるが、形質細胞上には存在しないため免疫グロブリン値への影響がなかったと言える。また、Rituximab の再発抑制機序は、免疫グロブリンに属する液性因子を減少させることによるものではないことが伺えた。免疫グロブリン値が保たれることで重篤な細菌感染のリスクも少ないと判断できる。

本研究から非常に興味深い事実が明らかとなった。一つは B 細胞の枯渇がなかった 2 症例についてもステロイドを中止することができ、有効であったということである。これらの症例において、Rituximab は B 細胞の数には影響を及ぼさなかったが B 細胞の質的変化、すなわち B 細胞の活性を減少させていた可能性があると考えられる。また、Rituximab の効果機序として、B 細胞の枯渇そのものなのか B 細胞と T 細胞の interaction なのかは現段階では不明である。B 細胞の活性化マーカーである可溶性 low-affinity IgE receptor (sCD23) や T 細胞の活性化マーカーである抗 IL-2 receptor 抗体 (sCD25) やネフローゼと深い関与があるとされている Th2 サイトカインである IL-4 や IL-13 などの経時的な測定することで、本薬剤の機序が解明できる可能性があると考えられる。これらのマーカーと B 細胞の回復や再発との関係を今後の研究対象としたい。

もう一つ明らかになった事実として、Rituximab 投与後の NK 細胞の著明な減少である。NK 細胞は、ウイルス感染細胞や腫瘍細胞に対する細胞障害性や移植の際の拒絶反応の機能を有する細胞で、T 細胞や B 細胞とは異なるリンパ球である。また、NK 細胞自体さまざまなサイトカインを産生することによって T 細胞や B 細胞による獲得免疫の成立にも大きな影響を及ぼしていると言われている。今回明らかになったこの NK 細胞の変化とネフローゼ症候群における再発抑制との関連は現時点では不明であり、今後さらなる研究が必要である。

## 5. 結論

Rituximab はステロイド依存性ネフローゼ症候群において有効であり、その再発抑制効果は B 細胞の枯渇期間と一致する。Rituximab の効果機序は現時点では不明だが、B 細胞が枯渇しなかった症例においても有効性を発揮することから、B 細胞の枯渇による直接作用ではなく、活性化因子などの何らかの液性因子または T 細胞との interaction が関与している可能性が考えられた。

## 6. 研究発表

### 論文発表

1. Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, Iijima K.

Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis.

Pediatr Nephrol 2008 ; 23 : 481-485.

2. Kamei K, Nakagawa A, Otsuka Y, Nakayama M, Kobayashi S, Matsuoka K, Iijima K.

Chronic glomerulonephritis associated with IgG subclass deficiency.

Pediatr Nephrol 2007 ; 22 : 1229-1234.

3. 亀井宏一, 飯島一誠, 笠原克明, 寺町昌史, 中山真紀子, 鈴木輝明, 松岡健太郎, 中川温子, 長田道夫

蛋白尿および腎機能障害で発症し、基底膜に沿って免疫沈着を伴った巣状分節性糸球体硬化症の VUR 男児の 1 例.

日本小児腎不全学会雑誌 2007 ; 27 : 67-69.

4. 亀井宏一, 笠原克明, 寺町昌史, 中山真紀子, 鈴木輝明, 田中敏章, 飯島一誠

日本人小児における血清シスタチン C の基準値と腎機能マーカーとしての有用性

日本小児科学会雑誌 2007 ; 111 : 1381-1387.

5. 亀井宏一, 飯島一誠.

腎機能検査

小児科 2007 ; 48(3) : 337-342

6. 亀井宏一, 飯島一誠.

急性腎不全

生涯教育シリーズ 73. 腎・泌尿器疾患診療マニュアル -小児から成人まで.

日本医師会雑誌 2007 ; 第 136 巻・特別号(2) : S330-331.

7. 亀井宏一, 飯島一誠.

慢性腎炎の病態と治療 : 巣状糸球体硬化症.

特集 腎・尿路疾患-ABC と新たな展開. 小児科診療 2008 ; 71(2) : 253-257.

8. 亀井宏一, 飯島一誠.

小児科領域 血清 cystatin-C による小児の腎機能評価.

Annual Review 2008 腎臓, 中外医学社 2008, p180-184.

学会発表

1. 亀井宏一, 飯島一誠, 服部新三郎, 本田雅敬, 中西浩一, 吉川徳茂

カクテル療法を終了した小児のびまん性 IgA 腎症の最終観察での蛋白尿残存に寄与する因子の検討

第 42 回日本小児腎臓病学会, 2007.6.28, 横浜・パシフィコ横浜

2. K.Kamei, K.Iijima, S.Hattori, M.Honda, K.Nakanishi, N.Yoshikawa.

Long Term Prognosis of Severe Childhood IgA Nephropathy after Combined Therapy.

14th Congress of the Internal Pediatric Nephrology Association. 2004.9.3, Budapest, Hungary.

厚生労働科学研究費補助金  
治験推進研究事業  
PDT半導体レーザ・タラポルフィンナトリウム  
平成19年度 総括研究報告書

社団法人日本医師会

平成20（2008）年4月



## 悪性脳腫瘍に対する PDT 半導体レーザーによる光線力学療法

所 属 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所

研究者 伊関 洋

研究期間 平成 19 年 10 月～平成 20 年 3 月

### 分担研究者

- (1) 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 村垣善浩
- (2) 東京女子医科大学 脳神経外科 丸山隆志
- (3) 東京医科大学 脳神経外科 秋元治朗

### 研究要旨

#### 1.目的

悪性脳腫瘍患者に対する ME2906 及び PDT 半導体レーザーを用いた光線力学的療法の有効性及び安全性の治験申請・承認のためのプロトコル作成を検討する。

#### 2.方法

治験実施計画書・治験機器概要書等を中心に資料を作製して、事前面談及び対面助言を医薬品医療機器総合機構(PMDA)と実施、プロトコル作成に対する助言を得る。

#### 3.結果

平成 19 年 11 月 29 日(木)に PMDA 新薬審査第 1 部と治験相談の事前面談を、平成 20 年 1 月 17 日に対面助言を実施し、3 月 26 日に PMDA と対面助言相談記録が確定した。

#### 4.考察

光線力学療法は、基本的には半導体レーザーと薬剤タラポルフィリンナトリウム(レザフィリン T M : ME2906)との組み合わせであり、レーザーの深達度が約 4mm 程度であり、ME2906 にレーザーが照射がされた部分にしか効果が発揮されず、レーザーが主で薬剤は従であるという認識で対面助言に臨んだ。PMDA は、あくまで医薬品が主でレーザーは従であり、医療機器でバイアスが 0 にすることは不可能な術者の条件下で比較試験を求められるなど、医薬品の観点からの助言があった。結果として、検証的試験では無く、探索的試験とすることとなった。

#### 5.結論

議事録の修正について、双方でやり取りを行い、3 月 26 日に PMDA と対面助言相談記録が確定した。プロトコル骨子としては、第 II 相試験(探索的試験)として実施する方向で、プロトコル作成を行うこととした。

#### 6.研究発表

伊関 洋、『悪性脳腫瘍に対する光線力学療法』の医師主導治験の経験、第 16 回日本コンピュータ外科学会/第 17 回日本コンピュータ支援画像診断学会 合同シンポジウム 「先端医療機器および生体材料開発の問題と今後の展望」、広島、11 月 3 日、2007、合同論文集、p8、2007

伊関洋、村垣善浩、丸山隆志、中村亮一、鈴木孝司、秋元治朗、医療機器の医師主導臨床試験の動向、医科器械学、77(12):847-852、2007

#### 7.その他

特記事項なし。

厚生労働科学研究費補助金  
治験推進研究事業  
調整滅菌タルク

平成19年度 総括研究報告書

社団法人日本医師会

平成20（2008）年4月

## 医師主導型治験の計画に関する研究

所 属 国立病院機構 名古屋医療センター

研究者 坂 英雄

研究期間 平成 20 年 1 月～平成 20 年 3 月

### 研究要旨

自ら行う治験を実施し、欧米で悪性胸水の標準治療薬として使用されている調整滅菌タルク (STERITALC®) を本邦に導入すべく、悪性胸水に対する本剤の有効性の確認と安全性の評価を行うことを目的とする。

### 1.目的

調整滅菌タルクの悪性胸水に対する有効性と安全性を検証する。

### 2.方法

悪性胸水患者に対し、調整滅菌タルクを生理食塩水に懸濁し胸腔内に、排液チューブを介して注入し、胸膜を癒着する slurry 法を用いる。

### 3.結果

国立病院機構 名古屋医療センターにおいて実施した単施設での探索的試験結果に基づき、本年度は、治験実施計画書 (案) の作成と説明と同意文書 (案) の作成、対面助言 (治験相談) の日程調整依頼書の作成を行った。

### 4.考察

探索的試験では、胸膜癒着率は欧米での数字を再現でき、有効性は優れたものと確認できた、有害反応については、1例でARDSを認めたため、治験実施に当たっては、注意を要する。

### 5.結論

探索的試験では、調整滅菌タルクによる胸膜癒着術は有効であり、本邦への導入が望まれる。治験の早期の開始が望まれる。

### 6.研究発表

北川智余恵, 市原智史, 足立 崇, 梶川 茂久, 森 亙希, 小暮 啓人, 沖 昌英, 坂 英雄

悪性胸膜炎に対するタルク注入による癒着療法の第2相試験

第48回日本肺癌学会総会 名古屋 2007/11/8

### 7.その他

6月の対面助言 (治験相談) を申し込んだが、選にもれたため、7月の対面助言に向けて、4月1日の申し込みを予定している。

**厚生労働科学研究費補助金  
大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業**

**平成19年度 総括研究報告書**

社団法人日本医師会

平成20（2008）年4月