

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
吉川徳茂	小児ネフローゼ症候群治療ガイドライン	御手洗哲也、東原英二、秋澤忠	Annual Review of Nephrology	中外医学社	東京	2009	251-257
五十嵐隆	溶血性尿毒症症候群	五十嵐隆	目で見ると小児救急	文光堂	東京	2009	114-115
飯島一誠	難治性ネフローゼ症候群へのリツキシマブ療法	日本小児科学会教育委員会	ここまで来た注目の小児科臨床ガイド	中山書店	東京	2009	130-136
矢田菜穂子, 本田雅敬	小児腎疾患に用いられる適応外使用医薬品の問題と対策	御手洗哲也、東原英二、秋澤忠男、五十嵐隆、金井好克	Annual Review of Nephrology	中外医学社	東京	2009	210-217
Nakamura H, Ono S	Japanese Prospective	A. E. Mulberg, S. A. Sugilber, J. N. van den Anker	Pediatric Drug Development: Concepts and Applications	John Wiley & Sons	New York	2009	153-164

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Yata N, Kaneko T, Honda M	Japanese Study Group of Renal Disease. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome	Pediatr Nephrol	24	2177-2185	2009

## 1. 小児ネフローゼ症候群治療ガイドライン

和歌山県立医科大学小児科教授 吉川徳茂

key words nephrotic syndrome, treatment, guideline, children, steroid-sensitive, frequent relapse

### 動 向

わが国では、1年間に約1300人が新規ネフローゼ症候群発症例として小児慢性特定疾患治療研究事業に報告され、これによると1年間に小児10万人に5人が発症する。小児ネフローゼ症候群の約90%は原因不明な特発性ネフローゼ症候群である。

特発性小児ネフローゼ症候群の初発時の第1選択薬は、経口副腎皮質ステロイド薬で、この治療により約80%が寛解に至る（ステロイド感受性ネフローゼ症候群）。しかし、80%は再発を起こし、そのうち半数が頻回再発型ネフローゼ症候群を呈する。頻回再発型小児ネフローゼ症候群では、肥満、成長障害、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、副腎不全等の副腎皮質ステロイド薬による薬物有害反応が発現しやすい。ステロイド治療に反応しないステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の多くは腎不全に進行する。

日本小児腎臓病学会では、小児特発性ネフローゼ症候群の薬物治療に関して、適切な判断や決断を支援し適切な医療の提供に役立つことを目的に、治療指針を作成した。本稿ではこのガイドラインを解説する。

### A. ガイドライン作成の方針

まず初めに、実際に行われている診療の現状を把握し疑問点を明確にするために、現時点で施行されている治療方法を評議員にアンケート調査した。

ガイドライン作成にあたり、現在、国際的に標準的な方法とされているEvidence-based Medicineの手順に則って作成し、エビデンスを明示しないでコンセンサスに基づく方法はできる限り採用しないことを基本原則とした。しかし、実際には十分なエビデンスが存在するとはいえ、まずは実際の臨床の場において、担当医師にとって違和感がない、すなわちコンセンサスに基づく内容も選択せざるを得なかった。

以上の内容を踏まえ、今回の診療指針では、以下の事項に留意し作成した。1) 実際の臨床の場において、担当医師にとって違和感がない（コンセンサスが得られる）。2) エビデンスに基づく。3) 多面的に考慮されている（治療効果のみを優先するのではなく、副作用や病型分類に役立つなどの側面も考慮する）。

治療指針はあくまで診療を支援するためのものであり、診療を拘束するものではない。これを実

際に臨床の現場でどのように患者に用いるかは、医師の専門的知識と経験をもとに患者の意向や価値観を考慮して判断する必要がある。今回の指針は恒久的なものではなく、暫定的に治療指針を作成し、新たなエビデンスにより改訂していく方針である。

## B. ステロイド感受性ネフローゼ症候群のステロイド治療 (表1)

1960年代にInternational Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) が提唱した小児期特発性ネフローゼ症候群の8週間のプレドニゾン治療は、標準法として広く用いられてきた。しかしステロイド感受性ネフローゼ症候群の35～40%がその後、頻回再発型ネフローゼ症候群となるため<sup>1)</sup>、ステロイドの長期使用による副作用が大きな問題となってきた。そこで、頻回再発型ネフローゼ症候群に対してシクロフォスファミド、アザチオプリン、クロラムブシルなどの免疫抑制剤が導入された。しかし、再発抑制効果が期待されたほど充分ではなく、性腺障害、催腫瘍性

などの副作用のために安易に使用できないために、ステロイド治療に関して、頻回再発を防ぐための検討がなされてきた。まず再発時のステロイド投与法が検討されたが、投与法の工夫によって投与中の再発率を低下させることはできるが、その後の長期再発抑制効果は投与法のいかにかわらず不十分であった<sup>2,3)</sup>。以後ステロイド投与法の検討は初発時のステロイド投与法に向けられてきた。ドイツの小児腎疾患研究グループは初発時プレドニゾンを8週と約4週投与し、8週投与のほうが以後の再発が少なく、8週投与と12週投与では12週投与のほうが以後の再発が少ないと報告した<sup>4,6)</sup>。本邦ではUedaらがプレドニゾンを初発時8週と5カ月間投与し、以後の再発は5カ月投与のほうが少ないと報告した<sup>7)</sup>。さらに、本邦において、吉川らは、柴苓湯併用下であるものの、初期ステロイド治療の期間が8週でも18週でも、再発症例の頻度、頻回再発症例の頻度に差がないことを明らかにした<sup>8)</sup>。

ステロイドに関してコクランレビューによりCorticosteroid therapy for nephrotic syndrome in childrenという全く同じテーマで解析されて

表1 ステロイド感受性ネフローゼ症候群のステロイド治療

治療指針
初発時の治療
プレドニゾン
(1) 60mg/m <sup>2</sup> /日 (約2.0mg/kg標準体重/日) 分3連日投与 4週間 (最大80mg/日)
(2) 40mg/m <sup>2</sup> /日 (約1.3mg/kg標準体重/回) 隔日朝1回投与 4週間 (最大80mg/回)
ただし、(2)の減量方法に関しては、主治医の裁量にゆだねられる部分が多い。
再発時の治療
プレドニゾン AまたはBを選択
(A) (1) 60mg/m <sup>2</sup> /日 (約2.0mg/kg標準体重/日) 分3尿蛋白消失確認後3日まで (最大80mg)
(2) 40mg/m <sup>2</sup> /日 (約1.3mg/kg標準体重/回) 隔日朝1回投与 4週間 (最大80mg/回)
(B) (1) 60mg/m <sup>2</sup> /日 (約2.0mg/kg標準体重/日) 分3連日投与尿蛋白消失確認後3日まで～4週 (最大80mg/日)
(2) 60mg/m <sup>2</sup> /日 (約2.0mg/kg標準体重/回) 隔日朝1回投与 2週間 (最大80mg/回)
(3) 30mg/m <sup>2</sup> /日 (約1.0mg/kg標準体重/回) 隔日朝1回投与 2週間 (最大40mg/回)
(4) 15mg/m <sup>2</sup> /日 (約0.5mg/kg標準体重/回) 隔日朝1回投与 2週間 (最大20mg/回)
ただし、(2)以下の減量方法に関しては、主治医の裁量にゆだねられる部分が多い。長期漸減療法も適宜選択する。

いる<sup>9)</sup>。再発抑制という点では現在最もよく使用されている2カ月のISKDC方式と比較して、ステロイドの長期投与は優れている。しかし結論にも述べられているように、これまでの治療研究は、有害事象の差を厳密に解析するためにデザインされておらず、今後のさらなる精度の高い治療研究が望まれる。現在厚生労働科学研究「小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した多施設共同臨床研究と拡大臨床試験体制整備（主任研究者：吉川徳茂）」による、プレドニゾロン2カ月と6カ月投与のランダム化比較試験が進行中であり、この結果によりガイドラインを改訂する予定である。

### C. 頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の免疫抑制剤治療（表2）

頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群では、成長障害、肥満、糖尿病、白内障、緑内障、高血圧、骨粗鬆症など種々のステロイド薬の副作用が出現するためステロイド剤からの離脱ならびに同剤の減量の目的でしばしば免疫抑制剤が用いられる。

コクランレビューの“Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children”では、シクロfosファミドあるいはクロラムブシルの8週間投与およびシクロスポリンあるいはレバミゾールの長期投与は、ステロイド単独投与と比較して頻回再発型ネフローゼ症候群の再発のリスクを減少させるが、これらの治療のうち、どの

治療法が最も有効であるかは依然明らかではなく、現時点では、どの治療法を選択するかは、治療期間や副作用などを考慮した主治医や患者の判断によって決めるべきであろうと結論づけている<sup>9)</sup>。

現在、わが国で頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群によく使用されている薬剤としては、シクロスポリン、シクロfosファミド、ミゾリビンの3剤があげられる。現時点では、これらの薬剤のどれを選択するかは、その効果や副作用を考慮し、主治医や患者・家族の判断で決定されるべきであろう。

#### 1. シクロスポリン治療

シクロスポリンはシクロfosファミドを投与しても無効な場合やシクロfosファミドの副作用、特に性腺障害や催腫瘍性などの重篤な副作用を回避する目的でしばしば用いられる薬剤であり、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用である<sup>11)</sup>。実際、大半の症例でステロイド治療からの離脱が可能であると報告されている<sup>12-14)</sup>。しかし、シクロスポリンは投与を中止すると再発する可能性が非常に高いという特徴がある。また、シクロスポリンには、慢性腎障害や神経毒性（白質脳症）などの重篤な副作用があり注意が必要である。

シクロスポリン慢性腎障害は、尿検査や血液検査での診断は不可能であり、その診断には腎生検が必要である。シクロスポリン慢性腎障害は細動脈病変と間質病変からなるが、細動脈病変はシク

表2 頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の免疫抑制剤治療  
治療指針

効果や副作用を考慮し、以下の3剤のいずれかを選択する

(1) シクロスポリン3～6mg/kg 標準体重/日投与

血中濃度を測定しながら投与量を調節する

(2) シクロfosファミド2～3mg/kg 標準体重/日で8～12週間投与

(3) ミゾリビン4mg/kg 標準体重/日投与

ロスボリンを6カ月から1年間中止することで有意に改善し、間質病変も進行しないことが明らかになっている<sup>15,16)</sup>。また、中等量のシクロスポリン（トラフ値で100ng/ml程度）を投与した場合には、2年間以上の長期投与が間質病変を引き起こすリスクファクターであることが明らかとなっている<sup>17)</sup>。

頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の再発防止に有効でかつ安全なシクロスポリン投与方法を確立するために、小児難治性腎疾患治療研究会（代表世話人：本田雅敬）が前方視的比較研究を行った。その結果、投与後6カ月間はトラフ値80～100ng/mlとし、7カ月目からはトラフ値60～80ng/mlで18カ月間の計24カ月間治療を行うと、50%の症例はシクロスポリン投与中寛解を維持した。この投与方法では、20%の症例で慢性腎毒性を呈したが、その大半は回復可能と考えられる軽度の細動脈病変であり、有意な間質病変を呈した症例はなかった<sup>18)</sup>。

移植領域では、ネオーラルの血中濃度モニタリングはトラフ値からC2値に移行する傾向にあり、小児の頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群でもC2モニタリングのほうが、より有用である可能性がある。現在、厚生労働科学研究「小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同研究と臨床試験体制整備（主任研究者：吉川徳茂）」による「頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン投与2時間後血中濃度（C2）値による投与量調節法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験」が実施中である。

## 2. シクロフォスファミド治療

シクロフォスファミドの頻回再発型ネフローゼ症候群に対する有用性（2～3mg/kg/day 8週間）はBarrattやその他の報告で明らかである<sup>19)</sup>。しかし、ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対す

る有用性に関しては、2mg/kg/day 8週間では無効とされている<sup>20)</sup>。また、2mg/kg/day 12週間では有効とする報告<sup>21)</sup>もあるが、無効とする報告<sup>22)</sup>もあり controversial である。また、骨髄抑制、肝機能障害、出血性膀胱炎、性腺障害や催腫瘍性などの副作用に注意する必要がある。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ので、累積投与量は200～300mg/kg以内にとどめるべきである。

## 3. ミゾリピン治療

ミゾリピンは日本で開発された代謝拮抗薬であり、小児ミゾリピン研究会による double-blind, placebo-controlled, multicenter trialにより、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ミゾリピン4mg/kg/day 48週間投与とプラセボ48週間投与が比較され、その有効性、安全性が検討された。その結果、登録症例全体では、ミゾリピン群と placebo 群間で再発率に有意な差を認めなかったが、10歳以下の症例ではミゾリピン群の再発率は placebo 群に比して有意に低かった<sup>23)</sup>。しかし、10歳以下の症例でもミゾリピン治療開始1年後の寛解維持率は40%以下であり、再発抑制という点からは十分な効果は期待できない。一方、副作用としては高尿酸血症が認められたのみであり、その大半はミゾリピンを中止や減量することなく継続投与が可能であった。したがって、ミゾリピンは、その有効性は低いが、副作用が非常に少ないという点では有用である。

## D. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群

（表3）

小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は発症後10年で30～40%が腎不全に至る。組織学的には微少糸球体変化、巣状分節性糸球体硬化症、

びまん性メサンギウム増殖に分類される。コクランレビューでは、腎生検所見による治療効果の有意な違いを証明できないとしており、今回のガイドラインにおいては病理組織別の治療方針を示すのは困難であると判断した。

小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群におけるランダム化比較試験の報告はきわめて少なく、現在のところエビデンスに基づいた確立した治療法というものは存在しない。本ガイドライン作成にあたり、基本方針として、最も権威あるメタアナリシスとして知られるコクランレビューの結論を尊重しながら、日本小児腎臓病学会のアンケート結果に基づきわが国の治療の実状に配慮した治療指針作成を試みた。しかしながら現時点では、あくまで暫定的なガイドラインであり今後の研究動向により随時変更していく必要がある。

原発性ネフローゼ症候群の中でも、膜性増殖性腎炎、膜性腎症やIgA腎症などの腎炎性ネフローゼ症候群は今回の対象から除外した。またステロイド投与4週間の時点で血清アルブミン値が2.5g/dl以下を示しネフローゼ状態が持続する患者のみをこのガイドラインの対象とし、不完全寛解例は対象から除外した。

## 1. ステロイド

近年、成人領域ではステロイド長期投与の有効性が報告され6カ月以上にわたるステロイド投与が推奨されている。しかし小児科領域ではステロイド単独長期投与の有効性を示した報告はなく、成長抑制などの副作用を考慮すると長期の連日投与は避けるべきであろう。また思春期では少量隔日投与でも成長抑制をきたすため注意が必要である。免疫抑制剤やステロイド大量療法との併用が望ましい。

## 2. シクロスポリン

2編の短期ランダム化比較試験によれば、シクロスポリン(3~6mg/kg/day)とプレドニゾンの併用6カ月投与は無治療またはプレドニゾン単独投与に比べ有意に完全寛解率(30~40%)を増加させるとしている<sup>24,25)</sup>。このようにシクロスポリンの短期効果は良好であるが、投与中止後の再発が多く長期予後は不明である。

現在シクロスポリン投与による長期予後を評価したランダム化比較試験は存在しないが、シクロスポリン長期大量投与(平均7mg/kg/day, 27.5カ月)での長期経過(8.5年)を後方視的に検討

表3 ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療

### 治療指針

プレドニゾン: 1mg/kg隔日朝1回投与に下記の治療を併用する。

#### (1) シクロスポリン

3~7mg/kg/dayのシクロスポリンを投与する。

投与量は以下のトラフ値を目安に調節する。

トラフ値 100~150ng/ml (3カ月)

トラフ値 80~100ng/ml (3カ月~1年)

トラフ値 60~80ng/ml (1年以降)

#### (2) ステロイド大量静注療法

メチルプレドニゾン20~30mg/kg/回(最大1g)静脈内投与3回を1クールとして計1~10クール施行する。ただしメチルプレドニゾン投与時はプレドニゾン投与を中止する。

\* (1)または(2)または(1)+(2)併用の治療を選択する。

\* 治療期間は6カ月~2年間とする。

\* 寛解後の再発時は、ステロイド抵抗性から感受性に変化していることが多いので、まず初発時同様のステロイド投与を施行する。

した報告では腎不全率がhistorical controlに対し有意に減少(24% vs 78%)したとしている<sup>26)</sup>。

以上より、シクロスポリンとプレドニゾロンの併用療法はステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の初期治療として妥当と考える。ただし、コクランレビューでは、シクロスポリンの有効性に言及しているものの、最終的結論を出すには現時点では不十分としており特に長期予後に関するエビデンスの集積が今後必要と考えられる。

シクロスポリン投与量に関しては、トラフ値で100~200ng/ml程度を目標にしている論文が多い。高用量長期投与は確かに有効と考えられるが、腎毒性の懸念がある。腎移植での初期投与量から考えて治療開始後寛解を得るまでの3カ月間のトラフ値100~150ng/mlは許容範囲と考えられる。ただしトラフ値100ng/mlで2年間投与した場合、約半数に腎毒性が出現したとの報告もあるため1年間以上投与する場合は1年の時点で60~80ng/mlに減量することとした。

シクロスポリン血中濃度測定に関しては、現在トラフ値モニタリングが主流であるが、近年腎移植領域では投与2時間値(C2値)による調節がより有用との見解があり、将来C2値モニタリングに移行していく可能性もある。

### 3. ステロイド大量静注療法

メチルプレドニゾロン大量療法と免疫抑制剤の併用療法に関するランダム化比較試験の報告は今のところ存在しないが、複数の観察試験によればその完全寛解率は32~82%と報告され、現在多数の施設で広く施行されている<sup>27-31)</sup>。

### 文献

1) Bamett HL. The natural and treatment history of glomerular diseases in children-what can we learn from international cooperative studies? In: A report of the International Study of Kidney Disease in Children. In Proceeding of the Sixth

International Congress of Nephrology. Basel: Karger; 1976. p.470-85.

- 2) International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children. A randomized trial comparing two prednisolone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. *J Pediatr.* 1979; 95: 239-42.
- 3) Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Alternate day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr.* 1981; 135: 229-37.
- 4) Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet.* 1988; 1: 380-7.
- 5) Brodehl J. The treatment of minimal change nephrotic syndrome: lessons learned from multicenter cooperative studies. *Eur J Pediatr.* 1991; 150: 380-7.
- 6) Ehrlich JHH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr.* 1993; 152: 357-61.
- 7) Ueda N, Chihara M, Kawaguchi S, et al. Intermittent versus long-term tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr.* 1988; 112: 122-6.
- 8) 吉川徳茂, 伊藤 拓, 武越靖郎, 他. 小児ステロイド反応性ネフローゼ症候群, 柴苓湯併用症例における初期ステロイド治療の期間と再発—プロスペクティブコントロールスタディ—. *日腎会誌.* 1998; 40: 587-90.
- 9) Hodson EM, Knight JF, Willis NS, et al. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews The Cochrane Library, The Cochrane Collaboration Volume (4) 2004.*
- 10) Durkan A, Hodson EM, Willis NS, et al. Non-corticosteroid treatment for nephritic syndrome in children (Review). *The Cochrane Library 2005, Issue 1.* John Wiley & Sons. 2005.
- 11) Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: Workshop recommendations. *Kidney Int.* 2007; 72: 1429-47.

- 12) Kitano Y, Yoshikawa N, Tanaka R, et al. Cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1990; 4: 474-7.
- 13) Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y, et al. Long-term cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1993; 7: 249-52.
- 14) Inoue Y, Iijima K, Nakamura H, et al. Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1999; 13: 33-8.
- 15) Iijima K, Hamahira K, Kobayashi A, et al. Immunohistochemical analysis of renin activity in chronic cyclosporine nephropathy in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11: 2265-71.
- 16) Hamahira K, Iijima K, Tanaka R, et al. Recovery from cyclosporine-associated arteriolopathy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16: 723-37.
- 17) Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2002; 61: 1801-5.
- 18) Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int.* 2008; 73: 1167-73.
- 19) Barratt TM, Soothill JF. Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Lancet.* 1970; 2: 479-82.
- 20) Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med.* 1982; 306: 451-4.
- 21) Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. *Arch Dis Child.* 1987; 62: 1102-6.
- 22) Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child.* 1990; 65: 1147-50.
- 23) Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T, et al. A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2000; 58: 317-24.
- 24) Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7: 56-63.
- 25) Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1993; 43: 1377-84.
- 26) Ingulli E, Singh A, Baqi N, et al. Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 5(10): 1820-5.
- 27) Tune BM, Lieberman E, Mendoza SA. Steroid-resistant nephrotic focal segmental glomerulosclerosis: a treatable disease. *Pediatr Nephrol.* 1996; 10: 772-8.
- 28) Waldo FB, Benfield MR, Kohaut EC. Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12: 397-400.
- 29) Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, et al. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol.* 1990; 14: 303-7.
- 30) Yorgin PD, Krasher J, Al-Uzri AY. Pulse methylprednisolone treatment of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16: 245-50.
- 31) Mori K, Honda M, Ikeda M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 1232-6.



## 定義

溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome ; HUS) とは、何らかの原因により血管内皮障害が生じる結果、溶血性貧血、血小板減少、急性腎不全を呈する病態である。わが国では腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *E.coli* ; EHEC) による下痢症 (典型例では血便が顕著、腹部超音波検査で大腸壁の著しい肥厚が観察される) に続発する HUS が大半を占める。

## 臨床症状と検査所見

下痢開始後 3~7 日目に破碎赤血球 (helmet cell, bar cell) を伴う溶血性貧血による顔色不良、血小板減少、腎機能低下 (急性腎不全) による乏尿・無尿が出現する。溶血により血清 LDH は上昇し、ハプトグロビンは低下する。血小板減少、貧血などの異常所見は一過性で、2~3 週間で自然に回復する。肉眼的血尿、蛋白尿、尿中  $\beta_2$ -ミクログロブリンの高値が見られる。重症例では無尿となる。多くの場合、透析などで急性腎不全を管理すると 7~10 日間で利尿がつく。血管透過性亢進により血中蛋白が主として腸管腔内に漏出し低蛋白血症を呈する。

HUS 患者の 3~4 割に意識状態の低下、昏睡、四肢麻痺、痙攣、まれに失語、幻覚、中枢性視力障害などの中枢神経症状が見られる。重症例では下痢出現から数日目に中枢神経症状が出現する。重篤な意識障害や難治性の痙攣を呈する場合には約半数が死亡する。

## 診断

### ■ 腸管出血性大腸菌感染の証明

迅速診断キット検査や便培養を行い腸管出血性大腸菌が陽性であれば EHEC 感染症と診断する。すでに抗生物質を使用された場合には便から EHEC を検出できないので、血清中の O157 などの抗体価を測定する。便からベロ毒素を検出するキットも有用である。

### ■ HUS の診断

破碎赤血球を伴う Hb 10g/dl 以下の溶血性貧血、血小板数 10 万/ $\mu$ l 以

## 症状と所見

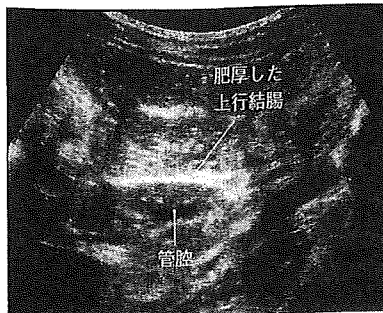
下痢開始後 3~7 日目



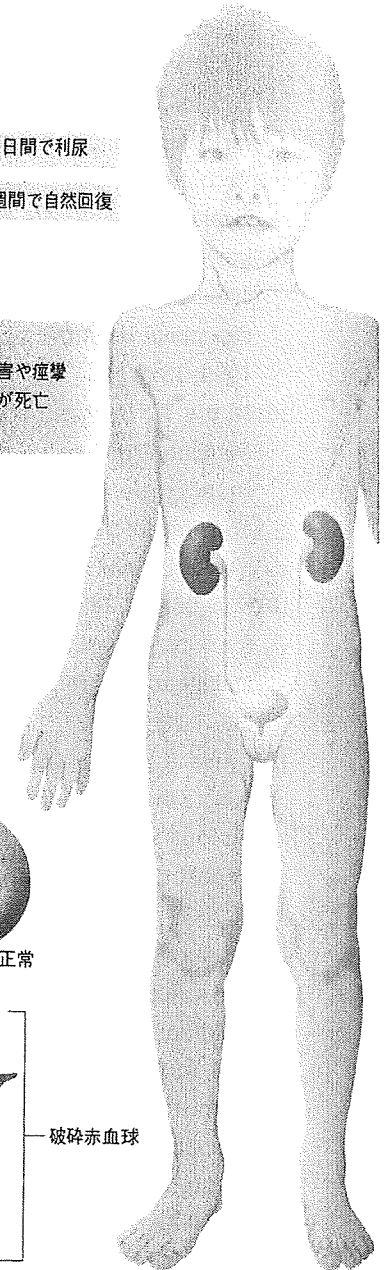
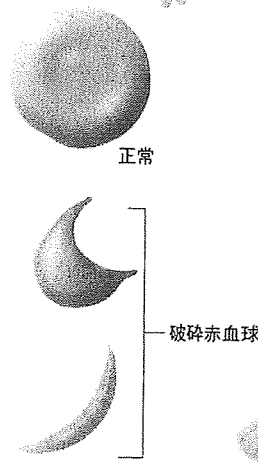
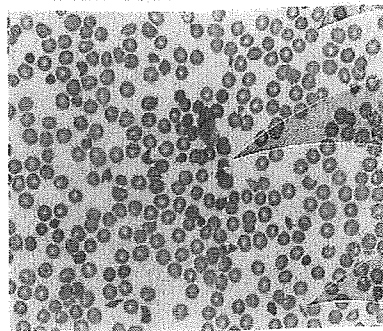
HUS 患者の 3~4 割



## O157 感染時の腸管壁の肥厚



## 変形赤血球



下の血小板減少、急性腎機能障害 (年齢相当の血清クレアチニン基準値の 97.5% 値以上で、各個人の健常時の値の 1.5 倍以上の上昇) を認めたら HUS と診断する。

## 治療

■ 救急での対応 : HUS 発症予防を目的とした抗生物質投与

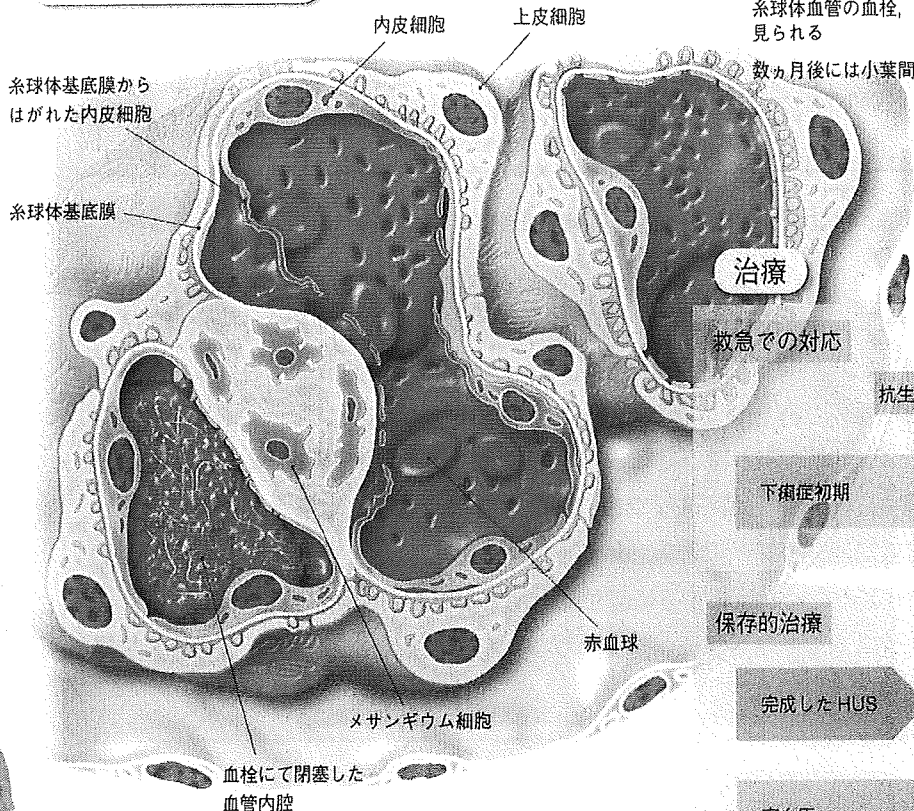
下痢症初期に抗生物質を投与して大腸菌の増殖を阻止して HUS への進展を防止することを期待して、わが国ではホスミン<sup>®</sup> (50mg/kg/日, 分 3,

5~7 日間) が投与される。下痢発症 2 日以内の投与開始は HUS の発症を減少させるとされる。一方、欧米ではこれに否定的である。

### ■ 保存的治療

HUS が進行し腎機能が低下するときに Na 濃度の低い維持液を患者に多量に輸液すると、低 Na 血症、溢水、高血圧の原因になる。完成した HUS には急性腎不全に対する適切な水電解質の管理や透析療法 (年長児や成人には血液透析か腹膜透析, 体重 20kg

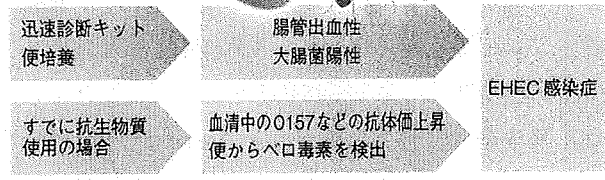
# HUS 時の糸球体病変



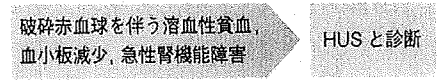
急性期は糸球体血管内皮細胞の基底膜からの剥離による double contour, 糸球体血管の血栓, 尿管の拡張, 尿管細胞壊死, 間質への細胞浸潤が見られる  
 数ヵ月後には小葉間動脈中膜の肥厚が見られることがある

## 診断

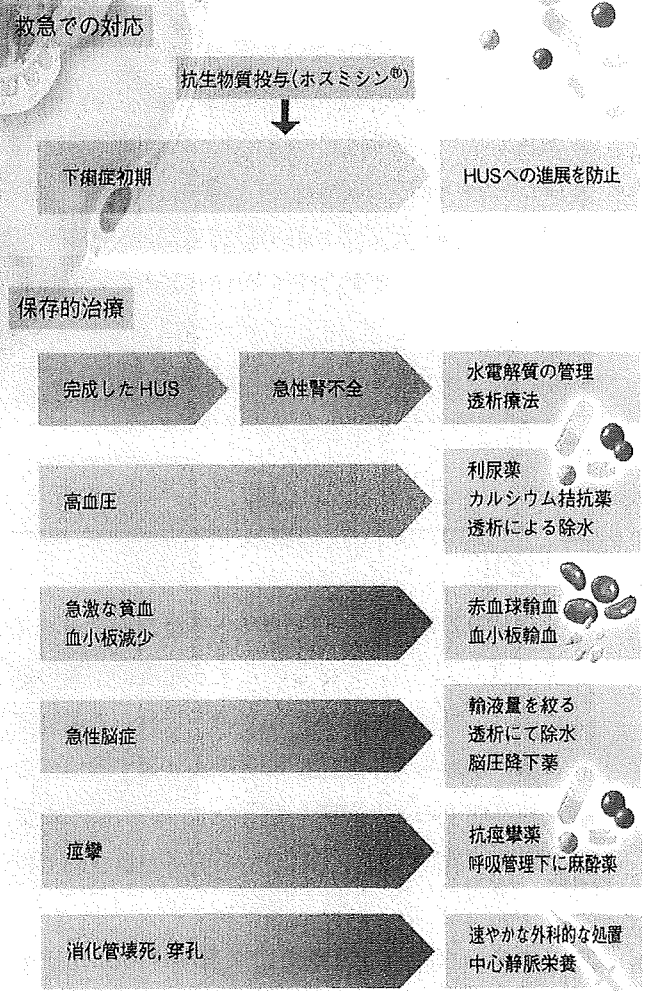
### 鑑別診断



### 確定診断



## 治療



未満の小児や乳幼児には腹膜透析)を行う。高血圧は溢水によることが多く、利尿薬(ラシックス<sup>®</sup> 1~2mg/kg 静注)やカルシウム拮抗薬(アダラート<sup>®</sup> 5mg 内服, 舌下投与は禁忌)の投与や透析による除水を行う。急激に進行する貧血(Hb 6g/dl 以下), 血小板減少(血小板数 1万/μl 以下, ただし CAPD カテーテル挿入時には血小板数が 3~4万/μl 程度でも)には赤血球輸血や血小板輸血を行う。輸血による溢水や高血圧が起こらないように投

与量は少量とし輸血速度にも注意する。急性脳症には輸液量を絞り, 透析にて除水し, 脳圧降下薬を投与する。ただし脳圧降下薬は溢水状態を悪化させうる。痙攣には抗痙攣薬(diazepam 0.5mg/kg 静注)や呼吸管理下に麻酔薬(pentobarbital 4mg/kg を 15 分かけて静注)を使用する。消化管壊死, 穿孔には速やかな外科的処置と中心静脈栄養を行う。

### 予後

EHEC 感染症による急性期の死亡率

は幼稚園児では 1.1%, 小学生では 0.03%。主な死因は中枢神経合併症である。死亡しない場合でも, 脳梗塞や脳血栓の合併例では運動麻痺, 知覚障害, 記憶力低下などの後遺症が見られる。HUS 患者の 10 年後の蛋白尿残存率は 17.7%, 腎機能低下は 16.1%, 末期腎不全は 3.4%である。

(五十嵐 隆)

# 20 難治性ネフローゼ症候群への リツキシマブ療法

飯島一誠 Kazumoto Iijima

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野こども発育学部門

Key  
Words

難治性ネフローゼ症候群, リツキシマブ, B細胞, 医師主導治験

要旨

小児期発症ネフローゼ症候群の予後は、ステロイドやシクロスポリンをはじめとする免疫抑制薬の導入により、飛躍的に改善されたが、これらの薬物療法にもかかわらず、頻回に再発を繰り返す難治性の症例が存在することが明らかとなり、このような症例に対する有効で安全な治療法の開発が望まれている。リツキシマブはB細胞表面に発現する分化抗原CD20に対するモノクローナル抗体であるが、種々の自己免疫疾患にリツキシマブが有効であることを示唆する報告がなされ、米国などでは、治療抵抗性関節リウマチに適応が取得された。さらに、リツキシマブが難治性の小児ネフローゼ症候群にも有効であることを示唆する報告が相次いでなされ、注目を集めている。

本項では、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法について、その治療開発研究の一端である医師主導治験の現状も含め概説する。

## はじめに

小児期発症ネフローゼ症候群の予後は、ステロイドやシクロスポリンをはじめとする免疫抑制薬の導入により、飛躍的に改善されたが、これらの薬物療法にもかかわらず、頻回に再発を繰り返す難治性の症例が存在することが明らかとなり、このような症例に対する有効で安全な治療法の開発が望まれている。

リツキシマブはB細胞表面に発現する分化抗原CD20に対するモノクローナル抗体であるが、最近、種々の自己免疫疾患にリツキシマブが有効であることを示唆する報告がなされ、注目を集めている。本項では、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法について概説する。

## 小児ネフローゼ症候群に対する標準治療とその問題点

小児の特発性ネフローゼ症候群の初期治療がステロイドであることは世界的にもコンセンサスが得られている。ステロイド投与により80～90%は完全

寛解となり、ステロイド感受性ネフローゼ症候群と呼ばれる。一方、残りの10～20%はステロイド投与にもかかわらず蛋白尿が持続するステロイド抵抗性ネフローゼ症候群である。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ほとんどなく腎予後は良好であるが、その30～40%は頻回に再発する頻回再発型ネフローゼ症候群となり、そのうちの約85%はステロイドの減量に伴い再発を繰り返すステロイド依存性ネフローゼ症候群である。頻回再発型やステロイド依存性ネフローゼ症候群では、長期のステロイド投与に伴う種々の副作用が出現しやすく、ステロイドの減量中止を目的に免疫抑制薬が用いられることが多い。一方、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は、そのまま高度蛋白尿が持続すると末期腎不全に進行する可能性が非常に高いので、寛解導入を目的に、やはり何らかの免疫抑制薬が用いられる。

日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」は2005年5月に「小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版」(<http://www.jspn.jp/0505>)

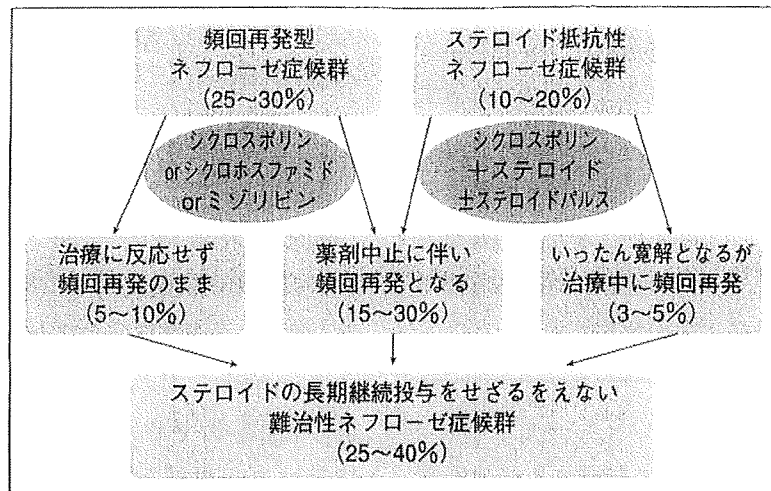


図1 頻回再発型ネフローゼ症候群およびステロイド抵抗性ネフローゼ症候群から難治性ネフローゼ症候群への移行

( ) 内の数字は、小児特発性ネフローゼ症候群全体に対する比率(推計)を示す。難治性ネフローゼ症候群に対する既存の治療法はなく、結局、これらの患者の大半は、長期間ステロイド投与を継続せざるをえず、ステロイドの有害事象(成長障害、骨粗鬆症、高血圧、白内障、緑内障、糖尿病、中心性肥満、感染症、消化管潰瘍、精神障害、副腎機能不全など)が著明となることが多い。

guideline.pdf)<sup>1)</sup>を作成したが、そのなかで、頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の免疫抑制薬治療として、シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリピンの3剤のいずれかの使用を推奨している。また、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対しては、ステロイド経口投与にシクロスポリンあるいはステロイドパルス療法のいずれかの併用、あるいは両者の併用を推奨している。

上記のごとく、頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の免疫抑制薬治療として、シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリピンのいずれかが用いられることが多いが、これらの薬剤を用いても、頻回再発型あるいはステロイド依存性のままでステロイドから離脱できない患者が少なからず存在する。実際、3剤の中で最もステロイドからの離脱の確率が高いと思われるシクロスポリンを内服しても、約20%の患者は頻回再発型あるいはステロイド依存性のままであると考えられる<sup>2)</sup>。一方、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するステロイド経口投与にシクロスポリンあるいはステロイドパルス療法のいずれかの併用、あるいは両者の併用により、80%を超える高い頻度での寛解導入が可能となったが、シクロスポリン内服下で頻回再発型あ

るいはステロイド依存性となる症例も15~20%存在することが明らかとなった<sup>3)</sup>。

シクロスポリンの最も重大な副作用の一つとしてシクロスポリン慢性腎毒性があげられるが、慢性腎毒性発症のリスクファクターとして長期間にわたる投与があげられる。とくにシクロスポリンを24か月以上継続して投与した場合にシクロスポリン慢性腎毒性の発症頻度が増加することが知られている<sup>4,5)</sup>。シクロホスファミドには性腺障害(とくに男性不妊)という重篤な副作用があり、2~3 mg/kgで8~12週間を超える投与は避けるべきである<sup>6)</sup>。したがって、シクロスポリンやシクロホスファミドなどで長期寛解を維持できるが、シクロスポリン慢性腎毒性やシクロホスファミドの性腺障害などの重篤な副作用の回避のために、これらの薬剤を中止したり、再投与を断念せざるをえないことが多く、それに伴って再び、頻回再発型あるいはステロイド依存性となる症例も少なからず存在する(図1)。

これらの症例に対する既存の治療法はなく、結局、患者の大半は、長期間ステロイド投与を継続せざるをえず、ステロイドの有害事象(成長障害、骨粗鬆症、高血圧、白内障、緑内障、糖尿病、中心性肥満、感染症、消化管潰瘍、精神障害、副腎機能不全など)

が著明となることが多い。とくに小児では、低身長と骨粗鬆症が問題となる。思春期前から思春期にかけてプレドニゾロンを投与されると低身長から脱することは難しい。骨粗鬆症による圧迫骨折や大腿骨頭壊死を呈すると入院期間が長期に及び、患者の quality of life は低下し、日常生活に著しい影響を及ぼす。したがって、このような症例に対する有効で安全な治療法を開発することが急務である。

## リツキシマブとは

リツキシマブはB細胞表面に発現する分化抗原CD20に対するモノクローナル抗体であり、本質は、ヒト免疫グロブリンの定常部領域 (IgG 1 $\kappa$ ) とマウス抗CD20抗体の可変部領域からなるキメラ型の抗CD20モノクローナル抗体である。CD20はB細胞に特異的に発現する分子量35kDaの4回膜貫通型糖蛋白である。CD19, 22など、ほかにもB細胞に特異的に発現する分子があるが、CD20はこれらの分子と異なり、① 骨髄幹細胞には発現しない、② 抗体の結合後、膜表面から消失することはなく抗原変調を生じない、③ 可溶性CD20分子は存在せず可溶性抗原の干渉を受けない、④ 活性化B細胞では静止期の約4倍のCD20抗原が発現しているなど、抗体療法に有利な特性をもっている。

リツキシマブはCD20陽性のB細胞を特異的に傷害することからB細胞の異常に起因する各種疾患に有効とされ<sup>7,8)</sup>、国内ではCD20陽性のB細胞性非Hodgkinリンパ腫 (B細胞性リンパ腫) の承認をすでに取得している。B細胞性リンパ腫の治療薬としては、日米欧など世界100か国以上で承認されている。

リツキシマブの作用機序として、*in vitro*の試験において、B細胞表面のCD20抗原に結合して、補体依存性細胞傷害作用、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用により、B細胞を特異的に傷害すること、また直接CD20抗原陽性B細胞に作用して増殖を抑制し、アポトーシスを誘導することで、生体内からB細胞を消失させることが確認されている<sup>9-13)</sup>。

## リツキシマブの小児ネフローゼ症候群への応用

リツキシマブは、米国では2006年に治療抵抗性の関節リウマチに対して承認され、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF) 阻害療法に続いて第2選択の生物学的薬剤としての位置づけが確立された。また、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) に対する治験も米国や日本で進行中である。さらに関節リウマチやSLE以外にも、特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP)、血栓性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、Sjögren症候群、皮膚筋炎、抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibodies : ANCA) 関連血管炎などの自己免疫疾患においてもリツキシマブが有効であるとの報告がある。

リツキシマブの小児ネフローゼ症候群への応用は、ITPを合併した16歳の難治性ネフローゼ症候群患者 (発症年齢2歳) において、ITPの治療目的で投与したリツキシマブによりネフローゼ症候群が寛解したという報告が最初である<sup>14)</sup>。ほぼ時を同じくして、Nozuらは、巣状分節性糸球体硬化症が原疾患で腎移植を受けた小児患者 (12歳) が、移植直後よりネフローゼ症候群を再発し、その後、EBウイルス関連移植後リンパ球増殖症 (posttransplantation lymphoproliferative disorder : PTLD) の発症と同時にネフローゼ症候群も増悪したが、PTLDの治療目的でリツキシマブを投与したところ、PTLDが治癒しただけでなくネフローゼ症候群もすみやかに寛解したと報告した<sup>15)</sup>。図2にその臨床経過を示すが、本症例の経験がその後のリツキシマブ治療開発研究の大きなヒントになった。

2007年、Baggaらは、複数の免疫抑制薬治療でもネフローゼ状態が持続する活動性の高い小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者5人 (2.8~15歳、発症年齢1~3.3歳) に、375 mg/m<sup>2</sup>/回 (最大投与量500 mg/回) 4回投与を行ったところ、5人中3人が寛解、2人が不完全寛解し、ステロイドと免疫抑制薬の減量が可能となり、infusion reactionと重症感染症は認められなかったと報告した<sup>16)</sup>。Nakayamaら



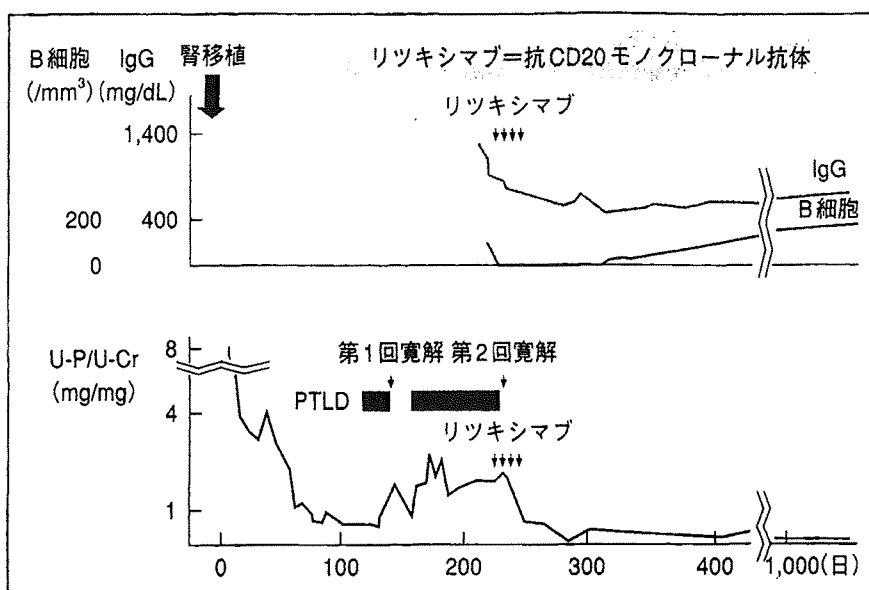


図2 腎移植後リンパ球増殖症 (PTLD) およびネフローゼ再発症例に対するリツキシマブ投与例 (Nozu K, et al. 2005<sup>19)</sup> より改変)

リツキシマブの投与によりEBウイルス関連PTLDが治癒しただけでなく、移植直後より再発したネフローゼ症候群が寛解した。

は、ステロイド抵抗性巣状分節性糸球体硬化症の小児患者に、 $375 \text{ mg/m}^2/\text{回}$  (最大投与量  $500 \text{ mg}/\text{回}$ ) 1回投与を行ったところ、蛋白尿が消失し、ステロイドと免疫抑制薬の減量中止が可能となった2症例を報告したが、本報告は、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの有用性を示唆する日本で初めての報告である<sup>17)</sup>。

2004年以降、複数の免疫抑制薬投与下でも「頻回再発型」や「ステロイド依存性」のまま、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患者 (7~15歳) 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、免疫抑制薬の減量または離脱が可能となったという症例報告が海外の学術雑誌や国際学会で散見されるようになった<sup>14, 18-22)</sup>。これらの報告では、リツキシマブ療法として、 $375 \text{ mg/m}^2/\text{回}$  (最大投与量  $500 \text{ mg}/\text{回}$ ) 4回投与が主に行われ、リツキシマブ特有の有害事象である infusion reaction や重篤な有害事象は認められていない。

小児期に発症した22歳の難治性ネフローゼ症候群患者に、 $1,000 \text{ mg}/\text{回}$  2週間間隔で2回投与し、ネフローゼ症候群が寛解 (5か月間寛解維持) し、ステロイドと免疫抑制薬の減量が可能となったとの報告もある<sup>23)</sup>。

亀井らは、複数の免疫抑制薬投与下でも「頻回再発型」や「ステロイド依存性」のまま、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患者15人 (5~19歳) にリツキシマブ療法として、 $375 \text{ mg/m}^2/\text{回}$  (最大投与量  $500 \text{ mg}/\text{回}$ ) 1回投与を行うパイロット研究を行った。その結果、リツキシマブ投与前6か月間と比較して、投与後6か月間では有意にステロイド投与量を減少させることができ、ステロイド中止期間も有意に長かったが、再発頻度は減少したものの有意ではなかった。また、6か月以上経過観察しえた9例のうち6例は再発のため2回目の投与を必要とした。さらに、Kaplan-Meyer法を用いて、これまでに報告された $375 \text{ mg/m}^2/\text{回}$  (最大投与量  $500 \text{ mg}/\text{回}$ ) 4回投与症例と、末梢血B細胞枯渇期間および再発までの期間を比較したところ、いずれも1回投与群が有意に短く、1回投与法は有効性の面で不十分と思われた。また、有害事象として、15例中7例に軽度の infusion reaction を認め、1例では投与45日後から98日後に及ぶ発熱を認めた (投稿準備中)。

## ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの作用機序

ネフローゼ症候群の病因は、T細胞により産生さ

れる糸球体透過性亢進因子などが考えられているが、依然としてその実態は明らかにされていない。リツキシマブは上記のような小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する有用性が示唆されること、末梢血B細胞数の回復に伴う再発が報告されていることから<sup>24)</sup>、ネフローゼ症候群の発症および再発にはT細胞だけでなくB細胞が重要な役割を担っている可能性が高いと考えられる。

リツキシマブで長期寛解を得た関節リウマチでは、B細胞が消失した後に未熟B細胞やナイーブB細胞のみが回復しB細胞の再構築が認められたが、再発例ではメモリーB細胞を中心として回復したとの報告がある<sup>25)</sup>。また、SLEでは、リツキシマブ投与後B細胞の除去の前にB細胞上の共刺激分子であるCD40やCD80の発現が減弱、さらにT細胞上のCD40L、CD69、inducible costimulator (ICOS)の発現も減弱するとの報告もある<sup>26, 27)</sup>。同様に、SLEではリツキシマブ投与によりIgG<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>メモリーB細胞が消失、IgD<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>ナイーブB細胞が増加するとの報告もある<sup>28)</sup>。すなわち、リツキシマブの関節リウマチやSLEに対する作用機序はB細胞枯渇だけではなく、B細胞分化制御によるナイーブB細胞の再構築（自己免疫のリセット）、あるいは共刺激分子を高発現するメモリーB細胞除去によるB-T細胞間相互作用の制御（自己免疫制御）などの可能性が推測される。

しかしながら、小児期発症難治性ネフローゼ症候群において、リツキシマブ投与後のリンパ球サブセットの変化および、末梢血B細胞枯渇後の再構築についての詳細は不明である。

### 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ開発研究

上記のごとくりツキシマブは小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者に対する有効で安全な薬剤として期待されている。しかし、小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法は症例報告あるいは小規模なパイロット研究だけで、有効性と安全性を明らかにするための質の高い臨床試験は実施されていない。

臨床試験には、大きく分けて「治験」と、「研究

者（医師）主導臨床試験」とがある。「治験」とは、厚生労働省による新薬としての承認や適応拡大の承認を得ることを目的とし、主に製薬企業が主体となって行う臨床試験であり、医師自らが「治験」を実施する場合は「医師主導治験」と呼ばれる。一方、研究者（医師）主導臨床試験は、研究者（医師）が主体となって非営利で行うもので、これまで厚生労働省で承認された薬、治療法や診断法を用いて、そのなかから最良の治療法や診断法を確立すること、薬のより良い組み合わせを確立することなどを目的とする。

われわれの目標は、単にリツキシマブの有効性・安全性を明らかにするだけではなく、小児期発症難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの適応拡大を目指すものであり、「研究者主導臨床試験」では不十分であり、「治験」を行う必要がある。しかし、小児期発症難治性ネフローゼ症候群は希少疾患であり、そのマーケットの小ささや、現在の日本の制度上の問題などで、製薬企業が主体となって「治験」を行う状況ではなかった。

そこで、医師主導治験を行うことを計画し、社団法人日本医師会治験促進センターの支援する治験推進研究事業（治験計画）の研究課題として「小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法」（主任研究者：飯島一誠）を申請した。幸いなことに、2007年（平成19年）7月1日付けで採択され、医薬品医療機器総合機構での事前面談や対面助言に基づいて臨床試験プロトコルを作成した。その後、医師主導治験実施のための、治験推進研究事業（治験調整管理）の研究課題として「小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの有効性・安全性及び薬物動態に関する研究」（主任研究者：飯島一誠）が2008年（平成20年）4月1日付けで採択され、小児期発症難治性ネフローゼ症候群患者に対するリツキシマブの有効性と安全性を評価するための「プラセボ対照二重盲検無作為化試験（第Ⅲ相臨床試験）」と「薬物動態試験」を医師主導治験として実施する予定である。筆者の知る限りでは、本治験は、小児期発症難治性ネフローゼ症候群に対する世界で初めてのリツキシマブ開発研究であり、日本の小児腎臓病領域での初めての医師主導治験であ

る。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群は明確に定義された病名ではないが、国内外の小児腎臓病専門医の間で、以下の2つに大きく分類されると考えられる。

- ① ステロイド感受性を有するものの、頻回再発型やステロイド依存性となり、既存の治療では寛解を維持できずにステロイドから離脱ができないもの
- ② ステロイド抵抗性のうち既存の治療に反応せず、末期腎不全に進行するもの

本治験では小児期発症の難治性ネフローゼ症候群のうち、比較的症例数の多い①を対象とし、375 mg/m<sup>2</sup>/回（最大500 mg）のリツキシマブあるいはプラセボを1週間ごとに計4回点滴静注し、有効性および安全性を評価する。有効性の主要評価項目は無再発期間とし、投与後1年間経過を観察する。目標症例数は60例である。また、主として、第Ⅲ相試験でのプラセボ投与患者で早期に再発した患者を対象として、リツキシマブ薬物動態試験（目標症例数20例）も同時に実施する予定である。

## むすび

リツキシマブは小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対して有効な可能性があるが、その有効性・安全性は確立されておらず、現時点ではあくまで実験的な治療である。2006年12月にFDA（Food and Drug Administration）はリツキシマブを使用した

SLE患者2人が進行性多発性白質脳症で死亡したと報告した。この病態はSLEそのものでも起こりうるものであるが、免疫抑制薬との併用により免疫機能が著しく低下した症例で起こった有害事象であり、末梢血B細胞が長期間枯渇することの危険性を示唆するものである。また、このFDAからの報告には、未承認薬剤をオフラベルで使用することへの厳しい警告が付記された。さらに、日本でリツキシマブが使用された約16,000例の悪性リンパ腫患者のうち18例でB型肝炎のキャリアからの再燃が報告され、9例が劇症肝炎となり8例が死亡しており、リツキシマブ投与時には、B型肝炎ウイルス、抗体、肝機能検査などを厳密にチェックしたうえで、リツキシマブの投与を考慮すべきであろう。

薬剤の有効性・安全性を証明するためには、緻密に計画された質の高い臨床試験（治験）が必須であり、安易なリツキシマブの使用は厳に慎むべきであることを改めて強調したい。

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野の野津寛大先生、神戸大学医学部附属病院治験管理センターの久米学先生、榎本博雄先生、国立成育医療センター腎臓科の佐古まゆみ先生（現在は国立成育医療センター臨床研究センター）、中山真紀子先生（現在は東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座小児病態学分野）、亀井宏一先生、国立成育医療センター総合診療部の土田尚先生、国立成育医療センター治験管理室の中村秀文先生、東京大学大学院医学系研究科生物統計学の大橋靖雄先生をはじめとする諸先生方および日本医師会治験促進センターの関係者の方々に深謝いたします。

## 文献

- 1) 吉川徳茂, 本田雅敬, 関根孝司ほか. 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」. 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版. 日小児会誌2005; 109: 1066-75.
- 2) Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: A prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2008; 73: 1167-73.
- 3) 濱崎祐子, 本田雅敬. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の薬物療法. *小児科* 2007; 48: 161-8.
- 4) Inoue Y, Iijima K, Nakamura H, et al. Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 33-8.
- 5) Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002; 61: 1801-5.
- 6) Latta K, von Schnakenburg C, Ehrlich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 271-82.
- 7) Anolik J, Sanz I, Looney J. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5: 350-6.
- 8) Looney RJ. Treating human autoimmune disease by depletion B cells. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 863-6.



- 9) Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83: 435-45.
- 10) Clynes RA, Towers TL, Presta LG, et al. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000; 6: 443-6.
- 11) Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, et al. Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood* 2000; 95: 3900-8.
- 12) Taji H, Kagami Y, Okada Y, et al. Growth inhibition of CD20-positive B lymphoma cell lines by IDEC-C2B8 anti-CD20 monoclonal antibody. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89: 748-56.
- 13) Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies. *Blood* 1998; 91: 1644-52.
- 14) Benz K, Dotsch J, Rascher W, et al. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 794-7.
- 15) Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, et al. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1660-3.
- 16) Bagga A, Sinha A, Moudgil A. Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356: 2751-2.
- 17) Nakayama M, Kamei K, Nozu K, et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 481-5.
- 18) Gilbert RD, Hulse E, Rigden S. Rituximab therapy for steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1698-700.
- 19) Kemper MJ, Moller K, Ludwig K, et al. Rituximab (RTX) in the treatment of refractory steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 25, Abs# 1528.
- 20) Francois H, Daugas E, Bensman A, et al. Unexpected efficacy of rituximab in multirelapsing minimal change nephrotic syndrome in the adult: First case report and pathophysiological considerations. *Am J Kidney Dis* 2007; 9: 158-61.
- 21) Dallochio A, Trimoreau F, Feuilard J, et al. A case of steroid-dependent nephrotic syndrome treated with rituximab. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 375, Abs# 1615.
- 22) Smith GC. Is there a role for rituximab in the treatment of idiopathic childhood nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 893-8.
- 23) Hofstra JM, Deegens JK, Wetzels JF. Rituximab: Effective treatment for severe steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2100-2.
- 24) Dötsch J, Müller-Wiefel DE, Kemper MJ. Rituximab: Is replacement of cyclophosphamide and calcineurin inhibitors in steroid-dependent nephrotic syndrome possible? *Pediatr Nephrol* 2007; 23: 3-7.
- 25) Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, et al. Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 613-20.
- 26) Tokunaga M, Fujii K, Saito K, et al. Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 176-82.
- 27) Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 470-5.
- 28) Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: A phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2580-9.

### 3. 小児腎疾患に用いられる適応外使用医薬品の問題と対策

東京都立清瀬小児病院臨床試験科・治験管理室 矢田菜穂子  
同 副院長 本田 雅敬

key words therapeutic orphan, off-label uses, clinical trials, children, kidney diseases

#### 動 向

小児に安全で有効な医薬品を使用しようとする際には、質の高い臨床試験による用量設定が欠けていたり、小児に対する安全性データが少なかつたりすることから躊躇せざるを得ない。この問題は、小児がtherapeutic orphanとなっていると初めて言及されてから40年たった今もなお、日本では適応外使用され続けている実態を把握する必要がある。

日本の小児腎臓病領域で一般的に使用されている医薬品90品目を、小児腎臓病専門医が使用する教科書から取り上げ、適応外使用状況を検討した。

海外で承認されているが、まだ国内に製剤がない医薬品3品目、試薬を転用している医薬品1品目、国内に同一有効成分の医薬品はあるが必要な剤型がないもの44品目(49%)、小児の他の適応があるが小児に必要な適応がないもの11品目(12%)、小児の他の適応がなく成人でも小児に必要な適応がないもの29品目(32%)、小児の用量が不明確なもの69品目(77%)、小児での安全性が確立していないもの、安全性の記載が不十分あるいは行き過ぎているもの59品目(66%)であった。

日本の小児腎臓病領域における適応外使用は半

数を超え、欧米ではすでに進行している適応外使用の解決のため、小児治験体制を整備し、推進する必要がある。本稿では、日本の小児腎臓病領域における適応外使用の実態とその解決に向けた取り組みを、欧米の小児科領域における治験体制とその推進策を交えて解説する。

#### A. 適応外使用医薬品の問題の背景

小児に安全で有効な医薬品を提供しようとする際には、質の高い臨床試験による用量設定が欠けていたり、小児に対する安全性データが少なかつたりすることからしばしば躊躇せざるを得ない。この問題は、40年前に初めてShirkeyにより、小児がtherapeutic orphanとなっていると言及された<sup>1)</sup>。

わが国において、薬事法によってすでに承認されている医療用医薬品について、承認されている効能・効果あるいは用法・用量以外で使用されている場合を適応外使用(off-label uses)とよぶ。日本では今もなお適応外使用され続けている実態を把握する必要がある。

## B. 小児腎臓病領域で用いられる医薬品の適応外使用

日本では、小児で使用されている約75%の医薬品に添付文書上の用法・用量の記載がないと報告されている<sup>2)</sup>。小児腎臓病領域で一般的に使用されている医薬品を、研修医のための小児腎疾患の臨床<sup>3)</sup>、今日の小児治療指針<sup>4)</sup>、小児の治療指針<sup>5)</sup>、小児疾患の診断治療基準<sup>6)</sup>から90品目を取り上げ、適応外使用状況を検討した<sup>7,8)</sup>。

海外で承認されているが、まだ国内に製剤がない医薬品3品目、試薬を転用している医薬品1品目、国内に同一有効成分の医薬品はあるが必要な剤型がないもの44品目(49%)、小児の他の適応があるが小児に必要な適応がないもの11品目(12%)、小児の他の適応がなく成人でも小児に必要な適応がないもの29品目(32%)、小児の用量が不明確なもの69品目(77%)、小児での安全性が確立していないもの、安全性の記載が不十分あるいは行き過ぎているもの59品目(66%)であった。

小児腎臓病領域における適応外使用は半数を超え、欧米ではすでに進行している適応外使用の解決のため、わが国でも適切な策を講じる必要がある。

## C. 欧米の小児科領域における治験体制と推進策

欧米の小児科領域における適応外使用の状況も、1990年代前半までは、現在の日本と大きな違いはなかった<sup>9,10)</sup>。しかしながら、アメリカにおいて比較的短い期間に組織立てて、小児臨床試験の推進体制が整ってきた理由には、1) アメリカには臨床試験や治験に対する臨床現場での理解があったこと、2) それまでもそれぞれの施設での小児臨床試験や治験の経験があったこと、3)

小児臨床試験を推進することの必要性を議会などに学会や親の会から訴え続けていたことなどがあり、この問題に取り組んでいこうとする、行政、小児科医、製薬企業、そして社会全体の協力があったことも大きい。

1993年にPPRU Network (Network of Pediatric Pharmacology Research Unit Network) がNIH (National Institutes of Health) の下のNICHD (National Institutes of Child Health and Human Development) の主導で設置され、全米13カ所の医療機関(そのうち11カ所は小児病院)の小児臨床薬理研究部門がネットワーク施設に選定され、新規の医薬品およびすでに市販されている医薬品について、小児での使用における安全性と有効性を評価すること、小児の臨床薬理学的研究を促進することとされた。

1994年にFDA (U.S. Food and Drug Administration) はFDA Final Rule (Pediatric labeling and Extrapolation)<sup>11)</sup>を通知して、製薬企業に対して、添付文書における小児の項を適切によくコントロールされた成人試験や小児使用を支持する情報に基づいて修正できるかどうか既存のデータを再検討すること、もしそのような医薬品があれば、小児の適応を取得するための申請をすべきであると求め、必ずしも小児での臨床試験を新たに実施することは要求しないとされた。疾患の経過や医薬品の有効性が小児と成人で似ていて、小児患児にも成人の有効性のデータが外挿できると考えられる場合には、添付文書における小児の項を修正できるとされた。しかしながら、製薬企業への義務化がなかったため、この後に小児用医薬品の承認数に増加はほとんどみられなかった。

1997年にFDAMA (FDA Modernization Act)<sup>12)</sup>が米国連邦議会で立法化し、FDAが製薬企業に発したWritten requestの要件を満たす小児臨床試験を実施した場合、製薬企業に対して新規の医薬品には6カ月の特許権を延長すること

や、市販薬には市場独占権を6カ月延長することとされた。これにより、1998年にFDA Final Rule (Pediatric Studies Required)<sup>13)</sup>が通知され、小児への必要性が高いと考えられる新規の医薬品について製薬企業が承認申請する前に、小児臨床試験が必要であるとし、実質上小児に必須な医薬品の治験を義務化した。

2002年にFDAMAの期限延長を求める報告書が提出され、BPCA (Best Pharmaceuticals for Children Act)が成立した。

2003年にPREA (Pediatric Research Equity Act)<sup>14)</sup>が成立し、FDAによる医薬品の承認段階で、小児に関するデータを提出することが義務付けられた。この結果として、FDAMA実行後に150品目の医薬品の添付文書が改訂された(2008年5月現在)。Written Requestが出されたのは357品目(842試験)であり、558試験で総患児数は49,333人以上であった(2008年4月現在)。

欧州での小児科領域における適応外使用状況も、アメリカや日本と大きく変わりはないと考えられているが、その対応策はアメリカを追っていて、アメリカでの轍を踏まぬよう配慮を試みているようである。2007年に小児用医薬品に関する立法制定が行われ、アメリカのBPCAと同じような考え方がなされており、特許権の6カ月延長や、新しい小児適応が現行のものより有意に有効性をもたらすならばそのデータ保護を1年間延長、希少疾病医薬品の場合には販売承認を10年から12年に延長など、また、上記の免除や延期の申請および小児用医薬品の治験計画などの評価について費用がかからないこととなっている。

#### D. 日本での適応外使用問題の解決への取り組み

日本小児科学会薬事委員会でまとめられた、小児科領域における適応外使用解決と治験促進のた

めのアクションプラン(表1)が平成16年度に日本小児科学会理事会で承認され、このアクションプランに従って、適応外使用問題の解決に取り組む方針である。

平成16年度医薬品等医療技術リスク評価研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」(主任研究者・香川大学名誉教授故大西鐘壽先生)において、各日本小児科学会分科会でカテゴリー分けし、それぞれのカテゴリーの医薬品について、適応外使用解決のための取り組みを進めることになっている(表2)。

小児薬物療法根拠情報収集事業では、国、日本小児科学会、医療機関および製薬企業が連携し、可能な限り新たな臨床試験を実施することなしに、海外の承認状況、十分なエビデンスのある情報に基づき、また必要に応じて小児薬物治療に関する処方実態についての情報収集を行い、使用法の評価、整理を行おうとしている(表3)。

日本小児腎臓病学会におけるカテゴリー分けを表4に示す。表2のカテゴリー(1)(2)(4)~(6)に相当する医薬品のうち、特に国内において治験を行わない限り承認ができないと考えられる医薬品について、製薬企業に治験実施の意思がない場合、医師主導治験の対象となると考えられる<sup>15)</sup>。表2のカテゴリー(5)~(7)に入る医薬品については、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日、研第4号、医薬審第104号)(表5)や、小児薬物療法根拠情報収集事業の対象品目として解決していくものとなる。

#### E. 治験活性化5カ年計画

平成9年にICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use, 日米EU医薬品国際調和国際会議)におけるICH-GCP (Good