

平成 22 年 6 月 18 日現在

研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790762
 研究課題名(和文) 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の作用機序の解明
 研究課題名(英文) Mechanism of rituximab therapy for refractory nephritic syndrome in children
 研究代表者
 中山 真紀子(MAKIKO NAKAYAMA)
 国立成育医療センター(研究所) 腎臓科・客員臨床研究員
 研究者番号：80469999

研究成果の概要(和文)：

近年、小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ(抗CD20モノクローナル抗体)の有効性が報告されているが、その作用機序は不明である。本研究では、これまで注目されていなかったB細胞の関与という新たな視点からネフローゼ症候群の病因・病態を解明することを目的とする。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群12症例に対して、リツキシマブ療法として375mg/m²の単回投与法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ヶ月間と比較して、投与後6ヶ月間では有意に再発頻度や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。一方で12例中9症例が平均129日後の時点で、末梢血B細胞数の回復とともに再発を認め、追加投与を必要とした。これまでに報告された375 mg/m²/回(最大投与量500 mg/回)4回投与症例と、末梢血B細胞枯渇期間及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かった。本研究の結果から、難治性ネフローゼ症候群患者に対するリツキシマブ療法は有効であるが、1回投与法は有効性の面で不十分と思われること、ネフローゼ症候群の発症及び再発にB細胞が重要な役割を担っている可能性が高いことが示された。

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 20 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
平成 21 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：小児科学

科研費の分科・細目：小児科学

キーワード：小児難治性ネフローゼ、リツキシマブ、B細胞

1. 研究開始当初の背景

小児のステロイド依存性ネフローゼ症候群には、ステロイド薬からの離脱を目的に、シクロスポリンやシクロホスファミドなど免疫抑制薬が用いられることが多い。しかし、

これらの免疫抑制薬治療に反応せずステロイド薬からの離脱ができない患者及び免疫抑制薬治療中止後に再びステロイド依存性となる患者が存在する。こうした疾患活動性が非常に高い“小児期難治性ネフローゼ症候

群”は、小児特発性ネフローゼ症候群の約25～40%を占めると推測され、有効で安全な治療法の開発が望まれている。

近年、小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ（抗CD20モノクローナル抗体）の有効性が報告され、注目を集めているが、その作用機序は不明である。

2. 研究の目的

本研究では、リツキシマブ投与前後の末梢血リンパ球の変化を解析、臨床所見との関係を検討し、リツキシマブの作用機序及び小児ネフローゼ症候群の病因・病態を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

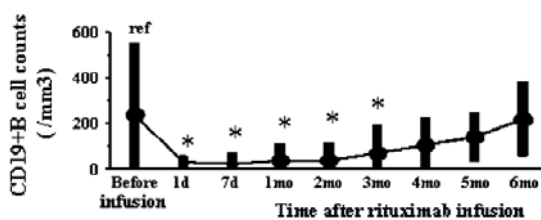
小児期発症の難治性ネフローゼ症候群12症例に対して、リツキシマブ療法として375mg/m²/回の単回投与法を行うパイロット研究を行った。治療効果は無再発期間（寛解維持期間）で評価し、経時的な末梢血B細胞数の変化や臨床所見との関連について検討した。

4. 研究成果

リツキシマブ投与後、全12症例においてステロイドを中止することができた。リツキシマブ投与前6ヶ月間と比較して、投与後6ヶ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（7.0 ± 13.5 days versus 68.0 ± 30.7 days, p=0.002）。

末梢血B細胞数は、リツキシマブ投与後速やかに減少し、12症例中10症例で完全に枯渇した。B細胞数は4カ月時より徐々に増加し、6カ月時にはリツキシマブ投与前に回復した（図1）。

図1. リツキシマブ投与後の末梢血B細胞数



12例中9症例が平均129日後の時点で、末梢血B細胞数の回復とともに再発を認め、リツキシマブの追加投与を必要とした（図2a、2b）。さらに、Kaplan-Meyer法を用いてこれまでに報告された375 mg/m²/回（最大投与量500 mg/回）4回投与症例と、末梢血B細胞枯渇期間及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かった。

図2a. リツキシマブ投与後の寛解維持率

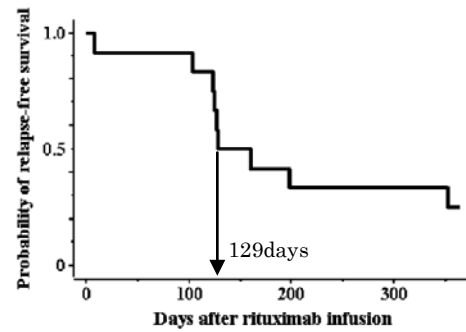
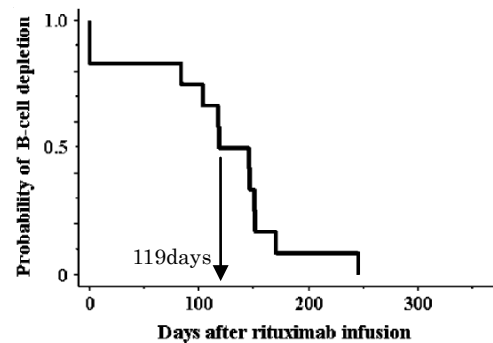


図2b. リツキシマブ投与後のB細胞枯渇率



本研究の結果から、難治性ネフローゼ症候群患者に対するリツキシマブ療法は有効であるが、1回投与法は有効性の面で不十分と思われること、ネフローゼ症候群の発症及び再発にB細胞が重要な役割を担っている可能性が高いことが示された。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計4件）

- ① Kamei K, Ito S, Nozu K, Fujinaga S, Nakayama M, Sako M, Saito M, Yoneko M, Iijima K. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 1321-8. （査読あり）
- ② Suzuki T, Matsusaka T, Nakayama M, Asano T, Watanabe T, Ichikawa I, Nagata M. Genetic podocyte lineage reveals progressive podocytopenia with parietal cell hyperplasia in a murine model of cellular/collapsing

focal segmental glomerulosclerosis. Am J Pathol. 2009; 174: 1675-82. (査読あり)

- ③ Nakayama M, Nozu K, Goto Y, Kamei K, Ito S, Sato H, Emi M, Nakanishi K, Tsuchiya S, Iijima K. HNF1B alterations associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 1073-9. (査読あり)
- ④ Iijima K, Nozu K, Kamei K, Nakayama M, Ito S, Matsuoka K, Ogata T, Kaito H, Nakanishi K, Matsuo M. Severe Alport syndrome in a young woman caused by a t(X;1)(q22.3;p36.32) balanced translocation. *Pediatr Nephrol.* 2010 In press (査読あり)

[学会発表] (計 12 件)

- ① 亀井宏一, 寺町昌史, 笠原克明, 白川利彦, 中山真紀子, 鈴木輝明, 土田聡子, 石倉健司, 飯島一誠, 松井陽 常染色体劣性多発性嚢胞腎で生体肝腎同時移植を行った4歳女児例. 第111回日本小児科学会学術集会 2008.4.25
- ② 亀井宏一, 笠原克明, 白川利彦, 寺町昌史, 中山真紀子, 鈴木輝明, 飯島一誠 小児におけるイヌリンクリアランスの試み 第51回日本腎臓学会学術総会 2008.5.31
- ③ 亀井宏一, 笠原克明, 白川利彦, 寺町昌史, 中山真紀子, 鈴木輝明, 飯島一誠 採尿を必要としないイヌリンクリアランス(血漿法)の試み 第51回日本腎臓学会学術総会 2008.5.31
- ④ 亀井宏一, 笠原克明, 白川利彦, 寺町昌史, 中山真紀子, 鈴木輝明, 飯島一誠 ステロイドは血清シスタチンCを増加させる. 第43回日本小児腎臓病学会学術集会 2008.6.14
- ⑤ 中山真紀子, 後藤由紀, 亀井宏一, 野津寛大, 飯島一誠. 先天性腎尿路奇形におけるTCF2遺伝子異常 第43回日本小児腎臓病学会学術集会 2008.6.14
- ⑥ 中山真紀子, 柴田玲子, 伊藤雄平, 本田雅敬, 飯島一誠 小児慢性腎不全患者におけるQOL評価. 第43回日本小児腎臓病

学会学術集会 2008.6.13

- ⑦ Kamei K, Nozu K, Ito S, Fujinaga S, Nakayama M, Iijima K. Treatment of Refractory Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome with a Single Dose of Rituximab, a Multicenter Prospective Study. American Society of Nephrology 2008 Annual Meeting 2008.11.7
- ⑧ Nakayama M, Nozu K, Goto Y, Kamei K, Sato H, Emi M, Iijima K. TCF2 Mutation in Patients with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT). American Society of Nephrology 2008 Annual Meeting 2008.11.7
- ⑨ 岩城拓磨, 大橋育子, 阿部多恵, 伊地知園子, 小西行彦, 岩瀬孝志, 難波正則, 西田智子, 今井正, 磯部健一, 伊藤進, 中山真紀子, 長田道夫 メサンギウム領域にC1qが沈着した腎低形成の1例 第44回日本小児腎臓病学会学術集会2009.6.27
- ⑩ 大塚泰史, 岡政史, 酒井菜那, 佐藤忠司, 濱崎雄平, 青木茂久, 久野敏, 中山真紀子, 亀井宏一, 飯島一誠 免疫抑制療法に効果がなく遺伝子検査より診断したWT1異常症の1例 第44回日本小児腎臓病学会学術集会 2009.6.27
- ⑪ 亀井宏一, 伊藤秀一, 貝藤裕史, 佐古まゆみ, 中山真紀子, 大塚泰史, 松村英樹, 服部元史, 飯島一誠 リツキシマブ療法を施行したステロイド抵抗性ネフローゼの臨床的検討 第52回日本腎臓学会学術総会 2009.6.5
- ⑫ 亀井宏一, 伊藤秀一, 貝藤裕史, 佐古まゆみ, 中山真紀子, 大塚泰史, 松村英樹, 服部元史, 飯島一誠 リツキシマブ療法を施行したステロイド抵抗性ネフローゼの臨床的検討 第44回日本小児腎臓病学会学術集会 2009.6.27

[図書] (計 1 件)

- ① 中山真紀子, 野津寛大, 飯島一誠 TCF2 遺伝子異常と先天性腎尿路奇形 *Annual Review 腎臓* 2010、中外医学社

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

〔その他〕 なし
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中山 真紀子 (MAKIKO NAKAYAMA)
国立成育医療センター (研究所) 腎臓科・
客員臨床研究員
研究者番号 : 80469999

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし