



Title	小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ定期反復投与の治療効果〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	高橋, 俊行
Description	配架番号 : 2466
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13452号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74699
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Toshiyuki_Takahashi_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 高橋 俊行

審査担当者	主査	教授	篠原 信雄
	副査	教授	清水 伸一
	副査	教授	久住 一郎
	副査	教授	荒戸 照世

学 位 論 文 題 名

小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ定期反復投与の治療効果
(Efficacy of periodically repeated rituximab administrations in children
with refractory nephrotic syndrome)

小児特発性ネフローゼ症候群においては、ステロイドや免疫抑制剤の投与にも関わらず治療に難渋する症例が存在し、それら薬剤の長期投与による副作用が問題となる。近年、抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブが小児特発性ネフローゼ症候群に有効であることが示された。しかし、その最適な投与方法については今後の検討課題の 1 つである。

本論文は、小児難治性ネフローゼ症候群に対して、リツキシマブ単回定期反復投与に後療法としてのミゾリビンパルス療法を加えたプロトコルを用いた前向き観察研究である。既存治療であるステロイドおよびシクロスポリンの減量中止が可能となり、無再発率は 1 年 50%-2 年 46%、非頻回再発/ステロイド依存性維持率は 1 年 91%-2 年 86%であった。リツキシマブ投与後も頻回再発/ステロイド依存性を呈する症例は存在したが、リツキシマブの反復投与により長期的な病勢低下効果が得られる可能性が示唆された。また、重度なステロイド合併症を有する対象群であったが、低身長・肥満・骨密度のいずれも有意な改善が得られた。

審査にあたり、副査の清水教授より、①プロトコル作成にあたりミゾリビンを併用した理由とその位置付け、②リツキシマブの効果を評価するにあたって既報告のない OGTT を評価の一項目として実施した理由、について質問があった。これに対して申請者は、①特に難治な症例を対象として既存薬剤の中止を目指す研究であるため、安全性を優先したプロトコルとした、またミゾリビンは副作用の少ない薬剤であるという点で本プロトコル作成の主目的である既存治療に伴う薬剤副作用の軽減にも合致する薬剤であると考えた、②耐糖能異常はステロイド合併症として注意を要する合併症でありステロイド合併症の網羅的な評価の一つとして実施した、その新規性と本研究結果も踏まえて今後さらなる検討の必要がある点と考えている、と回答した。

次に副査の久住教授より、①ミゾリビンのパルス療法はネフローゼの治療として一般的に行われるものなのか、②今回のプロトコルにミゾリビンを含まなかったとしても同様の結果が得られた可能性があるか、③リツキシマブを半年毎 4 回の投与とした理由、④抗リツキシマブ抗体の存在は何を意味するのか、について質問があった。これに対し申請者は、①ネフローゼ症候群に対してミゾリビンを用いることはガイドラインにも示された一般的な治療である、パルス療法に関しては一般的とまでは言えないが本邦からの報告に基づいて行っている、② 1 年間無再発であった症例などプロトコル内で中断

可能な症例はあったものとする、③リツキシマブ投与後の平均的な B 細胞回復までの期間(4~5 ヶ月)と、ステロイド合併症の改善のために十分な期間設定を考慮した結果である、④抗体の存在は有害事象や薬剤効果減弱とは必ずしも直結しないが、そういった症例は報告されている、本プロトコルは同抗体産生のリスクがあるものと想定し評価を行った、と回答した。

次に副査の荒戸教授より、①本研究は既報 RCT のプロトコルと比しての優位性を示したかったのか、あるいはリツキシマブ投与前の治療との比較を行いたかったのか、②既報 RCT の結果との差異は B 細胞枯渇期間の差異によるものか、について質問があった。これに対して申請者は、①既報 RCT のプロトコルに比して優位性を示しうる点があるとは考える、しかしそれは今後の課題であり、本研究において、同報告はあくまで外部対象であり、リツキシマブ投与前後の比較が主である、②主な要因は B 細胞枯渇期間の差にあるものと考えている、と回答した。

最後に主査の篠原教授より、①申請者の本研究プロトコル作成への関わり、②症例数の設定はどのように行われたか、について質問があった。これに対して申請者は、①研究開始後のプロトコル修正、また本研究結果をもとにした改定プロトコルの作成に携わっている、②探索的研究であり期間中の実施可能症例数として設定した、と回答した。

この論文は、希少疾患である小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療に関して、一貫したプロトコルでの治療と前方視的な評価が行われており、今後最適なリツキシマブの投与方法を模索する上での一つの基盤となる研究として、きわめて価値が高い。今後、本研究結果に基づいたプロトコルの改良、将来的には他投与方法との比較研究により、その優位性を示すことも期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。