

## リツキシマブ使用 ANCA 関連血管炎患者前向きコホート研究 (RemIRIT) の解析

研究分担者 長坂憲治 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 非常勤講師

研究要旨 本邦における顕微鏡的多発血管炎 (MPA) と多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) に対する RTX の有効性及び安全性を評価する目的で本研究が行われた。方法は前向き観察研究で、各施設で RTX を投与された MPA および GPA の全患者が登録された。2 年間の観察期間のうち、6 ヶ月までのデータを分析した。寛解導入療法として RTX を投与された 75 名のうち、53 名が 6 ヶ月目までに寛解を達成し、50 名が 6 ヶ月目の時点で寛解状態であった。治療中、24 名の患者に 38 件の重篤な有害事象 (SAE) が認められ、16 名の患者に 21 件の重篤な感染症 (SI) が認められ、9 名の患者が死亡した。寛解に関連する因子はなかったが、寛解の有・無の各群の比較では、SAE (22.6 vs. 54.5%)、SI (11.3 vs. 45.4%)、死亡 (1.9 vs. 36.4%) で有意差がみられた。SI のハザード比 (95%CI) は、75 歳以上の患者で 3.49 (1.29-9.74)、肺の合併症で 3.53 (1.31-9.53) だった。寛解維持治療の 4 名は 6 ヶ月間寛解を維持した。以上から、MPA および GPA に対する RTX の最長 6 カ月間の有効性と安全性が示された。

### A. 研究目的

顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) では寛解導入療法を目的とした多くの臨床試験が行われ、日本、欧州、米国でこれらの疾患の診療ガイドライン (CPG) が策定されている。

リツキシマブ (RTX) は、MPA および GPA の寛解導入療法および維持療法において有効であることが海外の臨床試験で示され、欧米では MPA および GPA の寛解導入療法および維持療法に RTX が一般的に使用されている。RTX は、日本では 2013 年に公知申請により保険適用となったため、臨床試験が行われていなかった。本研究班による 2017 年の AAV 診療ガイドライン (2017 AAV-CPG) では、日本における RTX 治療のエビデンスと臨床経験が不足していることから、寛解導入療法として RTX よりも CY を弱く推奨している。

日本と欧州の AAV の疫学的な相違点があることから、日本の臨床現場における MPA、GPA に対する RTX の有効性と安全性のデータが必要である。このよう

な背景から、本研究班は、多施設共同前向き観察研究として、Remission Induction with Rituximab in Japanese Patients with AAV (RemIRIT) を実施した。ここでは、6 ヶ月までの解析結果を報告する。

### B. 研究方法

研究班参加者の所属施設およびその関連施設において、RTX を使用する全ての MPA、GPA 患者を登録した。登録期間は 2015 年 12 月から 2017 年 12 月まで、観察期間は 2 年間であり、人口統計学的特性、症状、検査、治療、有効性・安全性に関するデータを収集した。治療方針への介入はなく治療内容は主治医が決定した。RTX 開始時のバーミンガム血管炎活動性スコア (BVAS) >0 を寛解導入治療、BVAS=0 を寛解維持治療とした。MPA、GPA に対する初回治療開始から 2 週間以内の RTX 投与を初回寛解導入、それ以外をその他の寛解導入、と定義した。主要アウトカムは寛解到達率とし、少なくとも 1 ヶ月以上の間隔をあけた 2 回の評価での BVAS=0 を寛解と定義した。今回は 6 か月までの期間について検討し

た。

統計学的解析について、カテゴリーごとの比較に関してはカイ 2 乗検定および Fisher' s exact test を、連続変数の比較は Mann-Whitney U 検定を用いた。寛解に関連する因子、重篤感染症のリスク因子の検討では Cox 比例ハザード解析を用いた。生存曲線は Kaplan-Meier 法で表記し、2 群間の比較では log-rank 検定が用いた。寛解達成割合と危険因子数の傾向を評価するため、コ克蘭アーミテージ検定を使用した。p<0.05 を有意差とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、文部科学省、厚生労働省によって作成された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年 4 月 1 日施行、平成 29 年 2 月 28 日一部改正)、ならびにヘルシンキ宣言(2013 年改訂)に従って実施された。個々の患者からは文書により同意を得た。研究は、University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry に登録された(UMIN000020329)。

### C. 研究結果

1. 参加者：82 例が登録され、79 例がリツキシマブによる治療をうけた。75 例が寛解導入治療、4 例が寛解維持治療に分類された。寛解導入治療を受けた 75 例のなかで、6 カ月までに 17 例が観察中止となった。6 カ月時点での継続例は、58 例であった。観察中止の理由は、死亡 (n=9)、転院 (n=4)、有害事象 (n=3)、原疾患の悪化 (n=1) であった。寛解維持治療の 4 例は、6 カ月間、観察が継続された。

2. 患者背景：RTX 開始時の患者背景を表 1 に示した。寛解導入治療群は、年齢は中央値で 73 歳、男性 30.7%、体重は 49.7kg、初回寛解導入での RTX 使用は 38.7%であった。MPO-ANCA 陽性 78.7%、PR3-ANCA 陽性 22.7%であり、MPA が 29 人

(61.3%) であった。BVAS 以外の呼吸器疾患の合併を 23 人 (28%) に認め、潜在性肺結核 6、間質性肺炎 4、非定型抗酸菌症 4、COPD3、気管支喘息 3、気管支拡張症 2、肺アスペルギルス症 1 が含まれて

いた。

寛解導入治療の 75 例では、BVAS の中央値(四分位範囲)は 12 (5-18) で、63.7%に腎症状が認められた。血清 Cr、eGFR の中央値(四分位範囲)は各々 1.05 (0.72-1.89) mg/dL、45 (24-73) mL/min/1.73m<sup>2</sup> であった。48%に呼吸器症状が、34.7%に神経症状が認められた。

3. 治療：寛解導入治療では、375 mg/m<sup>2</sup> の 4 回投与が 53%、1000 mg の 2 回投与が 4%であった。これ以外にも多くの投与パターンがあった(表 1)。寛解維持治療でも複数の投与方法が認められた。寛解導入治療では RTX 開始時のグルココルチコイド〔中央値(四分位範囲)〕は、プレドニゾン換算で 30 mg/day (25-45)、0.63 mg/kg (0.47-0.93)、3 カ月までの GC パルスの併用は 13%であった。寛解導入治療における経過中の GC 投与量は、3 カ月後 12.5mg/day (9-15)、6 カ月後 10mg/day (7-10) であった。

4. 主要アウトカム：寛解導入治療で 6 カ月までに寛解到達した症例は 53 例 (70.7%)、6 カ月時点での寛解は 50 例 (66.7%) であった。初回寛解導入治療では 29 例中 21 例 (72.4%)、それ以外の導入では 46 例中 32 例 (69.6%) が寛解を達成した。両群で寛解達成割合の差はなかった。また、MPA の寛解達成割合は 46 例中 31 例 (67.4%)、GPA のそれは 29 例中 22 例 (75.9%) であった。統計学的な差は認めなかった。

寛解維持治療の 4 例は、いずれも 6 カ月まで寛解を維持した。

### 5. 副次的アウトカム

①再燃：寛解導入治療では、寛解達成者のうち、6 カ月までに 2 例が再燃した。1 例は肺結節の増大であり、治療は強化しなかった。1 例は全身倦怠感と血清 CRP 上昇がみられ PSL を増量した。2 例ともに 6 カ月時点では非寛解であった。

②重篤有害事象 (SAE) とその内容：寛解導入治療において、SAE が 24 例 (32%) に 37 件認められた。100 人年あたり、114.3 件であった。死亡は 9

例 (12%) で、100 人年あたり 27.8 人、重篤感染症 (SI) は 16 例 (21%) 21 件で、100 人年あたり 64.9 であった。寛解維持治療では、SAE はなかった。

SAE の内容と件数を表 2 に示した。SI が 20 件で最多であった。このほか、心血管系疾患、悪性腫瘍がみられた。死亡は 9 例であり、6 例が感染症により死亡した。その他の死因は、心血管障害、消化管潰瘍、多臓器不全、原疾患の悪化であった。SAE の発生割合および発生率を、初回寛解導入とそれ以外の寛解導入との間で、あるいは、MPA と GPA との間で比較したが、差はなかった。

SI では、敗血症、ニューモシスチス肺炎、CMV 感染症が各々 3 件であった。このほか、細菌感染、真菌感染、ウイルス感染が認められた。

③寛解導入治療における寛解達成に関連する因子の検討：寛解導入治療を行った 75 例を、寛解達成、寛解未達成にわけ、両群の患者背景を比較した。呼吸器疾患の合併割合 (%) (18.9 versus 50)、Hemoglobin(g/dL) (10.7 versus 9.2)、血清 Cr (mg/dL) (0.967 versus 1.33)、eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) (51.02 versus 36.02)、GC パルス併用割合 (%) (7.5 versus 20.6) に関して両群で有意差がみられた。RTX 使用法はグループ間で差はなかった。両群で差が認められた因子について寛解達成との関連を Cox 比例ハザード解析で検討したが、いずれも有意なリスク因子とはならなかった。一方、寛解達成、未達成で SAE、SI、死亡の発生割合をみると、SAE (%) (22.6 versus 54.5)、SI (%) (11.3 versus 45.4)、死亡 (%) (1.9 versus 36.4) であり、両群で有意な差が認められた。

④寛解導入治療における重篤感染症 (SI) のリスク因子の検討：寛解導入治療を行った 75 例を、SI あり、SI なし、に分け、患者背景を比較した。SI あり群は、高齢で、呼吸器疾患合併割合が高かった。また、SI あり群では、血清 Cr が有意に高く、eGFR が有意に低く、RTX 開始時の GC 投与量が多かった。

このなかで、「75 歳以上」および「呼吸器疾患合併あり」の 2 つの因子を用いて重篤感染症のリスクを検討したところ、「75 歳以上」の「75 歳未満」に対するハザード比は 3.49 (1.29-9.74)、「呼吸器疾患合併あり」の「なし」に対するハザード比は 3.53 (1.31-9.53) であった。リスク因子数と SI の非発生率に関して、2 つのリスク因子をもつ群は、リスク因子なし群、あるいはリスク因子 1 つの群と比べてイベント発生までの期間が有意に短かった (図 1)。さらに、リスク因子数ごとの寛解到達割合をみると、リスク因子なしでは 35 人中 28 人 (80%)、リスク因子 1 つで 30 人中 21 人 (70%)、リスク因子 2 つで 10 人中 4 人 (40%) となり、リスク因子数の増加と寛解割合の減少に有意な関連を認めた (p=0.02)。なお、血清 Cr (1.25)、eGFR (30)、GC35mg/day をそれぞれ追加して同様の検討を行ったが、リスク因子とはならなかった。

#### D. 考察

日本人の MPA、GPA に対する RTX の有効性と安全性に関する知見は限られている。日本人患者を対象としたいくつかの観察研究と、最近では RTX を用いた RCT が報告された。しかし、これらの研究結果は一般化しがたい可能性がある。前者は一部地域に限定された研究であり、後者の RCT は、新規発症を対象とし、治療歴のある患者や重症患者を除外基準していた。一方、本研究は、日本全国の施設において RTX を投与されたすべての患者を登録した実臨床のデータである。

本研究では、参加者の 70.7% が寛解を達成し、これは日本で同時期に実施された RCT の結果と類似している。しかし、本試験の寛解率は、本研究班が以前に実施した RemIT-JAV 観察研究 (86%) より低いことを考慮する必要がある。この差は、RTX の適応例の偏りで説明できるかもしれない。以前は、専門施設でも RTX による治療は珍しく、合併症、CY に抵抗性あるいは不耐の患者に RTX が使用された可能性がある。日本では AAV に対する免疫抑制剤の併

用割合が低いことから、適応バイアスの可能性が支持される。

MPA および GPA の治療では、寛解の達成と維持は主要な目標であるため、寛解阻害因子の特定は重要である。寛解達成と関連する患者特性を特定することはできなかったが、非寛解群では、SAE、SI、死亡の割合が有意に高かった。SI の発生が治療内容に影響し寛解に至らなかった可能性、あるいは治療抵抗性が治療強化に影響し SI の発生や寛解未達成となった可能性が考えられる。寛解未達成の 10 名のうち、9 名が 3 ヶ月目までに SI を発症し、4 名が死亡、1 名が SI により脱落しており、これは前者の可能性を支持すると考えられる。

安全性に関して、本試験の結果は RemIT-JAV 試験の結果 [SI (95 %CI) : 87.6 (67.9-93.6) 、死亡率 (95 %CI) : 14.0 (8.4-22.3) ] と一致した。本研究におけるベースラインおよび 6 カ月後の PSL 換算 GC 投与量中央値 (IQR) は、それぞれ 30 mg/日 (25-43) 及び 10 mg/日 (7-10) であったが、RemIT-JAV 試験では 41 mg/日及び 12 mg/日であり、本研究では若干低い GC 投与量であった。トリメトプリム・スルファメトキサゾールの併用率は本研究では 80%と比較的高いにもかかわらず、SI の発生率は両研究で同様であった。このデータから、SI の低減策が必要であることが示唆された。

最近本邦から報告された LoVAS 試験では、RTX +減量 GC 群 (PSL を 0.5 mg/kg/day で開始し 20 週で中止) の SI 発生率は、RTX+高用量 GC 群 (PSL を 1 mg/kg/day で開始) よりも有意に低いことが示された。RTX+高用量 GC 群の 65 例では、6 ヶ月間で 24 例 41 件の SAE、13 例 20 件の SI が描出され、本研究の結果と同様であった。本研究での初期 GC 投与量は LoVAS の高用量 GC 群より少なかったが、6 カ月後の GC 量は LoVAS の高用量 GC 群と同様であった。従って、RTX 併用下では、初期 GC 用量が多くない場合でも、緩徐な GC 減量が感染症増加に寄与する可能性がある。

SI の独立したリスク因子として、「呼吸器疾患

合併あり」および「75 歳以上」が確認された。さらに、リスク因子の増加により SI の発症時期が有意に短縮し、寛解割合が減少することが確認された。これまでに、SI のリスク因子として、高齢、治療開始時の高い疾患活動性、女性性、喫煙、重症 AAV、高 GC 用量が報告されている。しかし、リスク因子の多くは避けることができないものである。複数のリスク因子を有する患者では、安全性を優先し、GC の減量や RTX の治療レジメンの変更も必要であろう。

#### E. 結論

RTX を開始した MPA および GPA において、6 ヶ月目までの寛解割合は高く、非寛解群では SAE、SI、死亡の割合が有意に高いことが示された。SI の危険因子として、「75 歳以上」および「呼吸器疾患合併あり」が確認された。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

・Nagasaka K, Amano K, Dobashi H, Nagafuchi H, Sada KE, Komagata Y, Yamamura M, Kato M, Endo T, Nakaya I, Takeuchi T, Murakawa Y, Sugihara T, Saito M, Hayashi T, Furuta S, Tamura N, Karasawa K, Banno S, Endo S, Majima M, Kaname S, Arimura Y, Harigai M. Nation-wide Cohort Study of Remission Induction Therapy using Rituximab in Japanese patients with ANCA-Associated Vasculitis: effectiveness and safety in the first six months. Mod Rheumatol Online ahead of print.

##### 2. 学会発表

なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録

なし。

表 1 患者背景

	寛解導入治療, n=75	寛解維持治療, n=4
年齢, 歳	73 (64-76)	66.5
性別, 男性%	30.7	100
体重, kg	49.7 (43.5-59.7)	60.7
罹病期間, 月	0.9 (0.1-40)	56.9
初回寛解導入 2 週以内の RTX, %	38.7	—
MPO-ANCA 陽性歴, %	78.7	75
PR3-ANCA 陽性歴, %	22.7	25
MPA / GPA, %	61.3/ 38.7	75 / 25
過去 6 カ月の重篤感染既往, %	5.3	0
呼吸器疾患合併, %	28.0	50
BVAS, 点	12 (5-18)	0
全身症状, %	40	0
耳鼻咽喉症状, %	37.3	0
呼吸器症状, %	48	0
腎症状, %	63.7	0
神経症状, %	34.7	0
Hb, g/dL	10.5 (8.6-12.1)	13.6
血清 Cr, mg/dL	1.05 (0.72-1.89)	0.88
CRP, mg/dL	0.46 (0.10-2.34)	0.07
IgG, mg/dL	1092 (799-1754)	1077
GC, PSL 換算 mg/日	30 (25-45)	11.2
GC, PSL 換算 mg/kg	0.63 (0.47-0.93)	0.18
GC パルス併用, %	13.3	0
CY 併用, %	2.7	0
CY 以外の免疫抑制薬併用, %	16.0	50
ST 合剤併用, %	81.3	25
RTX 投与方法		
375mg/m <sup>2</sup> ×4, %	53.3	0
1000mg×2, %	4	25
375mg/m <sup>2</sup> ×2, %	24	50
375mg/m <sup>2</sup> ×1, %	9.3	0
その他, %	9.3	25

記載のない値は中央値（四分位範囲）で示した。

表2 重篤有害事象の内容と件数、死亡数

RTX と因果関係を否定できない重篤有害事象	患者数 (死亡数)	件数
感染症	15 <sup>a, b, c, d, e, f, g, h, i</sup> (4)	20
心筋梗塞	1 <sup>c</sup>	1
大腸癌	1	1
脳梗塞	1 <sup>c</sup> (1)	1
多臓器不全	1 (1)	1
直腸潰瘍	1 <sup>a</sup>	1
RTX と因果関係のない重篤有害事象	患者数 (死亡数)	件数
白血球減少・好中球減少	2	2
発熱性好中球減少症	1 <sup>j</sup>	1
尿路感染症	1 <sup>j</sup>	1
心筋梗塞	1 <sup>f</sup>	1
大腸癌	1 <sup>f</sup>	1
意識障害	1 <sup>a</sup>	1
上部消化管出血	1 (1)	1
原疾患の悪化	2 <sup>d, e</sup> (2)	1
尿管結石嵌頓・腎不全	1	1
大腿骨頭壊死	2	2
頰椎症・坐骨神経痛	1 <sup>b</sup>	1

a : 敗血症・直腸潰瘍・意識障害 b : ニューモシスチス肺炎 (PCP) ・B 型肝炎ウイルス再活性化・頰椎症・坐骨神経痛 c : PCP・心筋梗塞・脳梗塞 d : サイトメガロウイルス (CMV) 血症・原疾患の悪化 e : CMV 感染症・原疾患の悪化 f : CMV 感染症・心筋梗塞・大腸癌 g : 大腸菌菌血症・急性腎盂腎炎・被包化膿壊死部への感染 h : 敗血症性ショック・両下肢皮下感染症 i : 帯状疱疹・気管支肺炎 j : 発熱性好中球減少症・尿路感染症

図1 重篤感染症のリスク因子数と重篤感染症の非発生率

