

好酸球性多発性血管炎性肉芽腫症の治療のためのリツキシマブ

システムティック文献レビュー

秋山光浩、金子祐子、竹内勤

概要

目的:私たちは、好酸球性多発性血管炎性肉芽腫症(EGPA)罹患者におけるリツキシマブ(抗CD20モノクローナル抗体)の有効性を調査した。

方法:私たちは、開始日から2020年7月20日まで、EGPAを治療するためのリツキシマブ投与を報告した論文に対して、システムティック文献レビューを実施した。

結果:私たちは、合計171人の罹患者を特定した。罹患者の大半は難治性または再燃性疾患に罹っており、14人の罹患者は新たにEGPAと診断された。リツキシマブは、すべての罹患者に誘導療法として使用され、375mg/m²/週の4回の点滴、または2週間の間隔を空けて2回の1,000mgの点滴として投与された。観察期間はリツキシマブ開始後6～36ヶ月だった。寛解率(低用量糖質コルチコイドと併せて、バーミンガム血管炎活動性スコア0として定義)は36%～100%だった。抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性の罹患者は、ANCA陰性の罹患者よりもリツキシマブに対して良好に奏効する傾向があった。すべての研究は、リツキシマブ治療後の糖質コルチコイド用量の減薬を達成したと報告した。リツキシマブ開始時の糖質コルチコイド用量の中央値は12.5～60mg/日だが、リツキシマブ治療後は0～8.5mg/日までの減薬を達成した。定期的なリツキシマブの維持治療は、リツキシマブを必要に応じて投与した治療と比べて再燃率を顕著に減少させた。新たな安全信号は報告されなかった。

結論:リツキシマブは、新たに診断されたEGPA罹患者、または再燃性および難治性EGPA罹患者において、効果的に寛解を誘導、維持し、糖質コルチコイド用量を減少させた。また、ANCA陽性の罹患者の方がANCA陰性の罹患者よりも、潜在的に大きな便益があることが示された。

1.導入

好酸球性多発性血管炎性肉芽腫症(EGPA)は、以前はチャーグ・ストラウス症候群として知られ、主に小血管に影響を及ぼす稀な全身性血管炎である。この疾患は好酸球リッヂで壊死性の肉芽腫性炎症を特徴とし、中高年発症型喘息や血中好酸球增多と関連することが多い。多発性血管炎性肉芽腫症(GPA)や顕微鏡的多発性血管炎(MPA)といった、他の抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連の血管炎と比較して、EGPAの場合、ANCA陽性率は比較的低い(約30～40%)。これは、EGPAが異質な臨床スペクトラムと関連していることを示している。更に、EGPAのゲノムワイド関連研究により、ANCA陽性の罹患者とANCA陰性の罹患者に異なる遺伝的プロファイルと臨床学的特徴が明らかになった。糸球体腎炎および神経障害といった病変はANCA陽性の罹患者で多く観察される一方で、肺浸潤や心病変はANCA陰性の罹患者で一般的である。これらの違いにも拘らず、ANCA陽性の罹患者とANCA陰性の罹

患者の間には表現型の重複も存在する。例えば、一部の遺伝子座は ANCA 陽性の EGPA にも ANCA 陰性の EGPA にも関連しており、喘息や好酸球增多はすべての EGPA 罹患者に共通している。特に、最近の研究では、ANCA 陽性にも拘らず、IgG4 免疫応答が血中や、EGPA の影響を受けた組織中に多いことが明らかになった。血清の IgG4 レベルは疾患活動性を反映し、IgG4 陽性 B 細胞が、影響を受けた部位に大量に浸透する。更に、T 細胞からの B 細胞誘導型インターロイキン(IL)-5 の產生が、EGPA における好酸球性炎症において重要な役割を果たす。従って、B 細胞は、EGPA に対する病原体免疫において役割を担う一般的な細胞サブセットである。

糖質コルチコイドが頼みの綱であり、シクロホスファミドは、重度の症状や予後不良の EGPA 罹患者において、従来の免疫抑制治療として寛解誘導に用いられる。

しかし、この治療では寛解を達成できないこともあります。多くの罹患者は糖質コルチコイド依存のまま、シクロホスファミドを何度も用いる疾患再燃を経験し、ひいては高い罹患率と死亡率に繋がっている。最近の二重盲検無作為化比較試験で、再燃性または難治性 EGPA 罹患者における寛解誘導、再燃回数の低減、糖質コルチコイド用量の低減に対し、抗 IL-5 モノクローナル抗体であるメポリズマブの有効性と安全性が証明された。しかし、この試験に参加した罹患者は、主に活動性血管炎のない糖質コルチコイド依存の喘息を患っていた。従って、メポリズマブが全身症状を軽減できるかどうかは、依然として不明である。総じて、低用量の糖質コルチコイドで、または糖質コルチコイドを使わずに寛解を達成、維持できる他の治療選択肢が EGPA 治療において必要とされている。

リツキシマブは、B リンパ球を激減させるキメラ・モノクローナル抗 CD20 抗体である。リツキシマブは、GPA および MPA の寛解誘導と維持治療において、無作為化比較試験で有効かつ安全であることが見出された。B 細胞は EGPA の機序に重要な役割を果たしているため、リツキシマブはこの疾患の治療に便益をもたらすかもしれない。複数の症例シリーズが、EGPA 罹患者におけるリツキシマブの有効性を示しており、EGPA 罹患者における誘導療法(REOVAS、NCT02807103)と維持療法(MAINRITSEG、NCT03164473)としてのリツキシマブの有効性と安全性を評価するために、2 つの無作為化比較試験が進行中である。本論文で、私たちは、発表された文献をシステムティックにレビューし、EGPA 治療におけるリツキシマブの有効性と安全性をまとめた。

2. 材料と方法

私たちは、「好酸球性多発血管炎性肉芽腫」と「リツキシマブ」という医学主題見出しを用いて、開始日から 2020 年 7 月 20 日までの、PubMed データベース内にある英語で書かれたすべての出版物を割り出すために、システムティックな文献検索を実施した。2 人の調査員(MA と YK)が独立して、すべての論文をそれぞれの関連性に基づいて選別し、議論を通じてすべての相違点を解決した。以下の論文 一緒説、関連のない論文、症例報告、情報不足の論文、コピーされたもの、英語以外の言語で発表された論文一 は除外した。本研究は、

表 1 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に対するリツキシマブ研究のデザイン

No.	著者	報告された年	国	デザイン	罹患者数	参照 No.
1	カザール・モウラら	2020	米	後ろ向き	17	16
2	ティシェイラら	2019	英	後ろ向き	69	17
3	エミーら	2018	伊	後ろ向き	21	18
4	ティールら	2017	独	後ろ向き	14	19
5	ノヴィコフら	2016	露	後ろ向き	6	20
6	ムハンマドら	2016	英、仏、独、米	後ろ向き	41	21
7	カーティン・セバら	2011	米	前向き	3	22

システムティック・レビューおよびメタアナリシスのための優先的報告項目(PRISMA)のステイトメントに準拠して実施された。本研究は公開データに基づいているため、地方倫理委員会の承認は必要なかった。

3.結果

3.1.文献検索

私たちは、関連があると考えられる 152 件の論文を特定した。145 件の論文は、対象基準を満たしていないため除外された(60 件のレビュー、39 件の非関連トピックス、22 件の症例報告、5 件の情報不足の論文、1 件の重複、18 件の英語以外の言語での論文)。リツキシマブで治療された合計 171 人の EGPA 罹患者のデータを 7 件の論文から抽出し、本レビューで分析した。表 1 は、2011 年から 2020 年にかけて、異なる国(アメリカ、イギリス、イタリア、ドイツ、フランス、ロシア)で報告された 1 件の前向き研究と 6 件の後ろ向き研究を含む研究群をまとめている。1 件を除くすべての研究で、罹患者は米国リウマチ学会のチャーグ・ストラウス症候群の 1990 年版分類基準を満たしている、と指摘されている。

3.2.リツキシマブのレジメンと適応症

表 2 は各研究で行われたリツキシマブのレジメン、併用治療、EGPA 治療に対する適応症を示している。リツキシマブは、糖質コルチコイドや他の免疫抑制薬と併用して、375mg/m²/週の 4 回の点滴、または 2 週間の間隔を空けて 2 回の 1,000mg の点滴による誘導療法として使用された。前投薬には、それぞれのリツキシマブ点滴の前に、静注ステロイド、静注クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミンまたは筋注クレマスチン、経口アセトアミノフェンが含まれていた。罹患者の大半は難治性または再燃性疾患で、リツキシマブによる治療を受け、14 人の罹患者(8%)は新たにこの疾患と診断された。

表2 各研究に対するリツキシマブ使用の詳細

No.	誘導療法に対する RTX レジメン	併用治療	リツキシマブに対する 適応症
1	375mg/m ² /週の 4 回の点滴	mPSL ボーラス投与(<i>n</i> =11)、経口 PSL 用量の增量(<i>n</i> =3)、或いは経口 PSL 用量の維持(<i>n</i> =3)	新しく発症した疾患(<i>n</i> =5)、或いは再燃性/難治性疾患(<i>n</i> =12)
2	375mg/m ² /週の 4 回の点滴、もしくは 2 週間の間隔を空けて 2 回の 1,000 mg の点滴	記載なし	再燃性/難治性疾患、或いはシクロホスファミドへの禁忌(<i>n</i> =69)
3	記載なし	PSL(中央値:15mg/日、 <i>n</i> =21)、AZP(<i>n</i> =3)、CyA(<i>n</i> =4)、MMF(<i>n</i> =1)、MTX(<i>n</i> =1)、IvIg(<i>n</i> =2)	再燃性/難治性疾患(<i>n</i> =21)
4	2 週間の間隔を空けて 2 回の 1,000 mg の点滴	PSL(中央値:22.5mg/日、 <i>n</i> =4)	新しく発症した疾患(<i>n</i> =2)、或いは再燃性/難治性疾患(<i>n</i> =12)
5	500mg/週の 4 回の点滴、もしくは 2 週間の間隔を空けて 2 回の 1,000 mg の点滴、もしくは 2 週間の間隔を空けて 2 回の 500 mg の点滴	PSL(中央値:40mg/日、 <i>n</i> =6)	再燃性/難治性疾患(<i>n</i> =6)
6	375mg/m ² /週の 4 回の点滴、もしくは 2 週間の間隔を空けて 2 回の 1,000 mg の点滴	PSL(中央値:15mg/日、 <i>n</i> =39)、MMF(<i>n</i> =7)、AZP(<i>n</i> =3)、CYC(<i>n</i> =3)、MTX(<i>n</i> =2)、IvIg(<i>n</i> =1)	新しく発症した疾患(<i>n</i> =5)、或いは再燃性/難治性疾患(<i>n</i> =36)
7	375mg/m ² /週の 4 回の点滴	PSL(1mg/kg/日)	新しく発症した疾患(<i>n</i> =2)、或いは再燃性/難治性疾患(<i>n</i> =1)

略語 RTX：リツキシマブ、mPSL：メチルプレドニゾロン、PSL：プレドニゾロン、AZP：アザチオブリソ、CyA：シクロスボリン、MMF：ミコフェノール酸モフェチル、MTX：メトトレキサート、IvIg：免疫グロブリン静注、CYC：シクロホスファミド

3.3.リツキシマブ治療における罹患者の人口統計

表3はベースライン時の罹患者の人口統計を示している。本研究には主に中年の罹患者(年齢の中央値49~54歳)が含まれる。女性の罹患者の割合は研究ごとに異なる(36~67%)。疾患期間の中央値は20~48ヶ月の範囲だった。殆どの研究で、主要な臓器病変は肺(喘息を含む)と末梢神経障害であり、1つの研究では腎臓と末梢神経障害が主要な臓器病変だった。心病変と消化器病変も記録された。すべての研究で、リツキシマブ開始時にバーミンガム血管炎活動性スコア(BVAS)を用いて疾患活動性スコアを評価しており、その結果は6~15(中央値)の範囲だった。血中好酸球の絶対数は5つの研究で記録されていた(中央値260~9,100細胞/ μ L)。血清C反応性タンパク質レベルは5つの研究で利用可能であり、0.4~27mg/dL(中央値)の範囲だった。ANCA陽性率(40~100%)は、表3に示されているように、すべての研究で記述されていた。

表3 罹患者の人口統計

No.	RTX 治療の年齢 (歳、中央値)	女性、 n(%)	疾患期間 (月、中央値)	主な臓器病変	RTX 治療の BVAS(中央値)	血中好酸球	CRP(mg/dL、 中央値)	ANCA 陽性
1	53	8(47)	38	喘息を含む肺(100%)、神経 障害(88%)、腎臓(24%)	10	10 人の罹患者 (59%) に好酸球増 多(好酸球>10%)	27.0	MPO-ANCA(n=13、77%)、 PR3-ANCA(n=1、6%)
2	51	44(64)	NA	喘息を含む肺(99%)、神経 障害(58%)、心臓(21.7%)	6	260/µL(中央値)	0.4	MPO-ANCA(n=16、23%)、 PR3-ANCA(n=9、13%)
3	NA	NA	22	喘息を含む肺(85%)、神経 障害(75%)、消化器(30%)	11	1,500/µL(中央値)	NA	MPO-或いは PR3-ANCA (n=10、48%)
4	54	5(36)	20	喘息を含む肺(100%)、神経 障害(57%)、心臓(57%)、腎 臓(36%)	15	2,125/µL(中央値)	6.0	MPO-ANCA(n=5、36%)、 PR3-ANCA(n=0、0%)
5	49	4(67)	41	喘息を含む肺(100%)、神経 障害(83%)、心臓(33%)	11	786/µL(中央値)	NA	MPO-ANCA(n=3、50%)、 PR3-ANCA(n=1、17%)
6	54	21(51)	46	喘息を含む肺(100%)、神経 障害(29%)、腎臓(24%)、消 化器(22%)、心臓(22%)	11	NA	0.45	MPO-ANCA(n=9、22%)、 PR3-ANCA(n=4、10%)
7	54	2(67)	48	腎臓(100%)、神経障害 (100%)	6	9,100/µL(中央値)	8	MPO-ANCA(n=3、100%)

略語 RTX：リツキシマブ、BVAS：バーミンガム血管炎活動性スコア、CRP：C 反応性タンパク質、ANCA：抗好中球細胞質抗体、PR3：タンパク質分解酵素 3、
MPO：ミエロペルオキシダーゼ、NA：未評価

表 4 各研究に対する治療結果

No.	RTX 治療後の観察期間(月)	寛解の定義	寛解、n(%)	PSL の減薬(中央値)	PSL なし寛解、n(%)
1	12	PSL が 10mg/日未満で BVAS が 0	12(71)	40mg/d→5mg/d	NA
2	24	PSL が 5mg/日未満で BVAS が 0	37(58)	12.5mg/d→5mg/d	7(16)
3	12	詳細は言及なし	15(75)	15mg/d→6mg/d	NA
4	36	PSL が 7.5mg/日未満で BVAS が 0	5(36)	22.5mg/d→5mg/d	NA
5	6	PSL が 10mg/日未満で BVAS が 0	12(71)	40mg/d→5mg/d	NA
6	12	BVAS が 0	20(49)	15mg/d→8mg/d	2(5)
7	12	PSL が 10mg/日未満で BVAS が 0	3(100)	60mg/d→0mg/d	2(67)

略語 RTX：リツキシマブ、BVAS：バーミンガム血管炎活動性スコア、PSL：プレドニゾロン、NA：未評価

3.4.治療結果

各研究における寛解の定義は表 4 に示されている。殆どの研究で、寛解は、低用量糖質コルチコイドと併せて、BVAS が 0、と定義されていた。結果は、リツキシマブ治療後の観察期間 6~36 ヶ月間で、寛解率は 36~100% の範囲であったことを示した(表 4)。

また、表 4 に示されているように、リツキシマブ治療後の糖質コルチコイド用量の減薬を達成したことも報告されている。リツキシマブ開始時の糖質コルチコイド用量の中央値は 12.5~60mg/日だったが、リツキシマブ治療後は 0~8.5mg/日への減薬を達成した。糖質コル

表 5 ANCA 陽性と ANCA 陰性における治療の奏効

No.	ANCA 陽性群と ANCA 陰性群の寛解
1	NA
2	12 ヶ月で 35% 対 23%($p=0.38$)
3	12 ヶ月で 78% 対 50%($p=0.33$)
4	ANCA 陽性の罹患者は、ANCA 陰性の罹患者よりも多く完全寛解を達成したように見える (データは示されていない)
5	6 ヶ月で 50% 対 50%($p>0.99$)
6	12 ヶ月で 80% 対 38%($p=0.013$)
7	12 ヶ月で ANCA 陽性のすべての罹患者が寛解を達成した

略語 ANCA：抗好中球細胞質抗体、NA：未評価

表 6 RTX 治療後の疾患再燃の詳細

No.	RTX 維持	再燃、 n(%)	再燃の詳細
1	9 人の罹患者が治療	3(18)	NA
2	59 人の罹患者が治療、6 ヶ月おきに 1,000mg 投与	37(54)	肺(n=30)、ENT(n=12)、関節(n=10)、皮膚(n=9)、心臓(n=2)、消化器(n=2)
3	15 人の罹患者が治療	5(33)	NA
4	3 人の罹患者が治療、6 ヶ月おきに 2 週間の間隔を空けて 1,000mg 投与を 2 回	4(29)	肺/ENT(n=2)、末梢神経(n=1)、肺/心臓/末梢神経(n=1)
5	4 人の罹患者が治療、6 ヶ月後に 500mg の点滴を 1 回(n=3)、6 ヶ月おきに 500mg の点滴を 10 回(n=1)	2(33)	肺/ENT(n=1)、末梢神経(n=1)
6	22 人の罹患者が治療、375/m ² /週の点滴を 4 回(n=3)、2 週間の間隔を空けて 1,000mg 投与(n=2)を 2 回、600mg 投与を 1 回	4(10)	NA
7	1 人の罹患者(33%)が 6 ヶ月目に治療	1(33)	眼と関節(n=1)

略語 RTX：リツキシマブ、ENT：耳鼻咽喉、NA：未評価

チコイドなしの寛解率も 4 つの研究で報告されており、それぞれ 5%、16%、17%、67% だった(表 4)。

更に、ANCA 陽性の罹患者と ANCA 陰性の罹患者のリツキシマブ治療の寛解率も比較されていた(表 5)。ムハンマドらは、2 つの群の間で有意な差を示し、ANCA 陽性の罹患者の方が ANCA 陰性の罹患者よりも良好な寛解率を示した(80% 対 38%、 $p=0.013$)。他の研究でも、ANCA 陽性の罹患者の方が ANCA 陰性の罹患者に比べて寛解率が良好であることを示していたが、統計的に有意な差はなかった(表 5)。

3.5. リツキシマブ治療後の再燃率

一般的に、糖質コルチコイドや免疫抑制薬で治療していても、EGPA 罹患者の最大 80% が再燃する。登録された研究における再燃とは、EGPA の兆候および/または症状の再発、かつ BVAS の増加による免疫抑制薬の再投与、または糖質コルチコイド用量の増加、と定義されていた。表 6 に包括的に示されているように、殆どの研究が、主に肺と喘息に関与する約 30% の再燃率(範囲 10~54%)を報告していた。腎臓に関与する疾患の再燃は報告されていなかった。

ティシェイラらは、リツキシマブ治療後の ANCA 陽性の罹患者と ANCA 陰性の罹患者の再燃なし生存率を比較した。単独の喘息/耳/鼻/咽喉の再燃に関して、ANCA 陽性の罹患者の方が ANCA 陰性の罹患者よりも、再燃なし生存期間が長い($p=0.04$)ことが示されたが、他の再燃に関して、2 つの群の間で有意な差は認められなかった。ティールらは、EGPA 罹患

表 7 有害事象

No.	主な有害事象
1	低ガンマグロビン血症(<i>n</i> =4)
2	重症感染症(呼吸器感染症、 <i>n</i> =12、尿路感染症、 <i>n</i> =3、乳様突起炎、 <i>n</i> =1、蜂巣炎、 <i>n</i> =1)
3	肺炎(<i>n</i> =2)、気管支炎(<i>n</i> =1)、脳幹星状細胞腫(<i>n</i> =1)、不整脈(<i>n</i> =1)
4	低ガンマグロビン血症(<i>n</i> =5)、セミノーマ(<i>n</i> =1)、前立腺がん(<i>n</i> =1)
5	重症感染症(膿性気管支炎、 <i>n</i> =2)、重度の気管支痙攣(<i>n</i> =1)
6	中等度の感染症(<i>n</i> =9)、重症感染症(胸部感染症、 <i>n</i> =3、上気道感染症、 <i>n</i> =2、腎盂腎炎、 <i>n</i> =1)、輸注反応(<i>n</i> =10)、胸腺腫(<i>n</i> =1)、低カルシウム血症(<i>n</i> =1)、急性錯乱(癲癇、 <i>n</i> =1)、関節硬直/顔面腫脹(<i>n</i> =1)、肩部の膿疱症/発疹(<i>n</i> =1)、アキレス腱自然断裂(<i>n</i> =1)
7	中等度の感染症(上気道感染症、 <i>n</i> =1)

者におけるリツキシマブとシクロホスファミドの有効性を比較した。両群間で、奏効および再燃なし生存期間に有意な差はなかった。

表 6 に示されているように、リツキシマブの維持治療は研究ごとに異なっており、殆どの研究が、リツキシマブの維持治療の効果を具体的に報告していなかった。エミーらは、計画的なリツキシマブの維持治療が、再燃に対して必要に応じてリツキシマブを投与したときと比べて再燃率を顕著に減少させた、と報告した。

3.6. 安全性プロファイル

リツキシマブの安全性プロファイルの詳細を表 7 に示す。この薬剤は EGPA 治療において良好な耐容性を示した。この使用に関連する最も一般的な有害事象は感染症だった。その他の有害事象には、一部の症例で認められた、低ガンマグロビン血症や輸注反応が含まれた。新たな安全事象は報告されていなかった。

4. 考察

本研究で、リツキシマブが寛解の誘導および維持に効果的であり、新たに診断された疾患の罹患者や、再燃性および難治性 EGPA 罹患者において糖質コルチコイド用量を減らせることも示した。また、私たちの知見は、ANCA 陽性の罹患者におけるリツキシマブの優れた便益も示唆している。新たな安全上の問題は報告されていない。

私たちが取り組んでいる研究で報告された寛解率は、リツキシマブが GPA および MPA に与える効果に関する他の研究で報告された寛解率と同等のように見えた。リツキシマブ治療後の糖質コルチコイド用量の顕著な減薬はすべての研究で観察されたが、糖質コルチコイドの完全な離脱で寛解に達することのできた罹患者の割合は高くなかった。更に、ANCA 陽性の EGPA 罹患者は ANCA 陰性の罹患者よりもリツキシマブへの奏効が良好である傾向があった。この観察結果は、ANCA 陽性の EGPA が、ANCA 陰性 EGPA よりも GPA や

MPA との表現型の類似性が高いかもしれないことを示唆する。実際、最近のゲノムワイド関連研究では、EGPA は主に 2 つの表現型の特徴から成ることが確認された。ANCA 陽性の罹患者は主に血管炎を患い、しばしば糸球体腎炎や末梢神経障害を発症し、ANCA 陰性の罹患者は主に、しばしば心病変や肺浸潤を伴う好酸球增多を患う。これら 2 つの異なる臨床学的表現型は、遺伝的差異とも関連しており、前者は HLA-DQ と、後者は粘膜応答に関する遺伝子変異と関連している。しかし、ANCA 陽性に拘らず、B 細胞が EGPA の機序に重要な役割を果たしていることから、ANCA 陰性が EGPA に対してリツキシマブを使用する障壁であるはずがない。

本研究では、EGPA 罹患者において、リツキシマブが寛解誘導後の維持療法として他の免疫抑制薬よりも優れているかどうかは、依然として不明である。しかし、ANCA 関連血管炎の無作為化比較試験では、低用量リツキシマブ(6 ヶ月おきに 500mg)を用いた維持療法が、毎日アザチオプリンを服用するよりも寛解維持に効果的であることが報告されている。ある研究では、定期的なリツキシマブの維持治療が、リツキシマブを必要に応じて投与した治療と比べて再燃率を顕著に減少させたことを示した。今後、定期的なレジメンで低用量のリツキシマブを使う方が、EGPA 罹患者において、毎日アザチオプリンを服用するよりも寛解維持に寄与し、優れているかもしれない。この結論は、進行中の無作為化比較試験(MAINRITSEG)によって提供されるだろう。

本研究は主に、EGPA 罹患者におけるリツキシマブ治療後の肺、末梢神経系、心臓、腎臓の病変に及ぼす効果を示している。従って、リツキシマブが中枢神経系の病変を改善できるかどうかは依然として不明である。EGPA 罹患者では中枢神経系の病変は一般的に稀で 10% 未満だが、影響を受けた罹患者は重大な罹患率と死亡率に見舞われる。複数の症例報告で、難治性 EGPA における中枢神経系の病変が、リツキシマブ治療で上手く改善したことが示されている。リツキシマブで治療した中枢神経系の病変を伴う EGPA の症例を更に増やす必要がある。

本研究では、リツキシマブに関連する最も一般的な有害事象は罹患者の感染だった。進行性多巣性白質脳症のリスクもリツキシマブに特有の有害事象として考慮する必要がある。本研究では進行性多巣性白質脳症の事象は報告されていない。しかし、リツキシマブ治療では、重篤な感染症のリスクを考慮すべきである。更に、リツキシマブの安全性の懸念として、低ガンマグロブリン血症が、何人かの罹患者で観察された。私たちが取り組んでいる研究では、リツキシマブの輸注反応の症例がいくつかあった。ほぼすべての EGPA 罹患者は、喘息といったアレルギー傾向を持ち、リツキシマブによる過敏性反応を示しやすかったのかもしれない。従って、綿密なモニタリングが必要である。

シクロホスファミド治療を受けた ANCA 関連血管炎の罹患者は、一般集団よりも悪性腫瘍のリスクが高かった。最近の研究で、ANCA 関連血管炎の罹患者の悪性腫瘍リスクは、リツキシマブ治療を受けた罹患者の方が、シクロホスファミド治療を受けた罹患者よりも低いことが示された。更に、リツキシマブ治療は、一般集団と比較して、悪性腫瘍のリスクの

増加と関連しなかった。私たちが取り組んでいる研究では、リツキシマブ治療後に悪性腫瘍（胸腺腫、セミノーマ、前立腺がん）は3件しか確認されなかつたが、観察期間が充分でないかもしれない。以上のことから、リツキシマブはEGPA罹患者におけるシクロホスファミドの代替選択肢となるかもしれない。

私たちの研究にはいくつかの制約がある。第一に、EGPAにおけるリツキシマブに関する殆どの研究は、後ろ向き研究デザインから導き出されており、バイアスや交絡因子のリスクを無視することができない。第二に、病気の希少性ゆえに、各研究の罹患者数が少ない。第三に、殆どの研究では対照群が含まれておらず、私たちは、リツキシマブが他の治療より優れていると結論づけることができない。糖質コルチコイドの減薬効果の正確な評価には対照群も必要である。それでも尚、本研究は、EGPA治療に対してリツキシマブを使用する実世界の経験を反映しており、現在利用可能なデータをまとめたものである。

結論として、リツキシマブは、新たにEGPAを発症した罹患者、または再燃性および難治性EGPA罹患者において、寛解の誘導および維持、そして糖質コルチコイド用量の減薬に効果的であり、ANCA陽性の罹患者に潜在的により大きな便益をもたらす。私たちの結果を確かなものにするために、2つの前向き無作為化比較試験の結果が待たれるところである。