

症 例 報 告

難治性好酸球喘息に対する メポリズマブ（Mepolizumab）の効果

京都第二赤十字病院 呼吸器内科

古谷 渉 久野はるか 廣瀬 和紀
長谷川 功 久保田 豊

要旨：当院に通院中の難治性好酸球性喘息の8例に対してメポリズマブを投与した。使用前後の末梢血好酸球数、血漿 IgE、呼気一酸化窒素（fraction of exhaled nitric oxide: FeNO）、1秒量を測定し、さらに喘息コントロールテスト（asthma control test: ACT）を用いてコントロール状況を評価した。末梢血好酸球数は全例で大きく低下した。血漿 IgE は投与前後で変化しなかった。FeNO は若干低下する傾向が見られたが、1秒量は増加しなかった。また、ACT 値は6例で上昇した。ACT 値の上昇した6例でメポリズマブは有効と考えられたが、低下した2例も存在した。メポリズマブの適正な使用のためには何らかの指標が求められ、そのためには症例の蓄積が必要である。

Key words：好酸球性喘息、メポリズマブ、呼気一酸化窒素、1秒量、喘息コントロールテスト

緒 言

吸入ステロイドの普及により喘息死は、1995年の7253人をピークに2016年には1511人と減少しているが¹⁾、喘息患者のおよそ5-10%にそのコントロールに多剤を要し難渋する群が存在する。日常的にステロイド全身投与が必要な症例が存在し、ステロイド関連の合併症のリスクが懸念される。また、成人喘息は、アトピー型喘息が大部分を占める小児喘息とは異なり、その多様な経過や治療反応性から近年、様々な表現型に分類されることが多い²⁾。表現型の1つである好酸球性喘息に対する追加治療としてヒト化抗 IL-5 モノクローナル抗体であるメポリズマブが2016年6月に上市された。今回我々は、メポリズマブを導入した難治性好酸球性喘息の8症例を対象に、末梢血好酸球数、血漿 IgE、呼気一酸化窒素（fractional exhaled nitric oxide: FeNO）、1秒量および自覚症状について asthma control test (ACT) を用いてメポリズマブの臨床効果を評価した。

対 象 と 方 法

好酸球性喘息とは喘息の表現型の1つであり、

喘息患者の中で末梢血や喀痰中の好酸球数の上昇を認めるものをいう³⁾。一般的に好酸球増多症とは末梢血好酸球数が1500/ μ l以上と定義されるが、好酸球性喘息には明確な好酸球数に関する定義は存在せず、報告ごとに異なる。多くの場合、定点での評価で好酸球数が150/ μ l以上あるいは過去に300/ μ l以上が認められた例を好酸球性喘息と定義している^{4,5)}。今回、150/ μ l以上を好酸球性喘息の定義とした。次に、難治性喘息とは十分な治療を行ってもコントロールが不良な喘息を指す。具体的には本邦のガイドラインの治療ステップ4を行っても症状を有する症例を言う。これら条件を満たし、2016年8月から2017年11月の間に追加治療として新たにメポリズマブを導入した当院通院中の難治性好酸球性喘息患者8例を対象とし、メポリズマブの効果を後ろ向きに評価した。8例の患者概要を表1に示した。男女比は2/6人で、年齢は57から80歳で、中央値は72.5歳であった。全例、高用量の吸入ステロイド薬、長時間作用性 β_2 刺激薬を使用しており、4例で長時間作用性抗コリン薬、抗ロイコトリエン受容体拮抗薬を6例、徐放型テオフィリン製剤を3例、経口ステロイド剤を5例で併用していた。末梢血

表 1 各症例データ

症例	性別	年齢	喫煙歴	好酸球数 (μ l)	FeNO (ppb)	IgE (U/l)	1 秒量 (l)	ACT	治療薬	合併症	効果判定 までの期間
1	女性	73	-	211	40	92	0.94	12	ICS/LABA, LAMA, LTRA, Theo, PSL, 抗ヒ剤, OM	心房細動	8 週
2	男性	72	+	212	25	1201	0.93	18	ICS/LABA, LTRA, Theo	COPD, 副鼻腔 炎, 前立腺肥大	4 週
3	女性	57	-	862	280	3663	1.93	19	ICS/LABA, LTRA, PSL	ABPA	4 週
4	女性	80	-	1105	50	785	1.63	11	ICS/LABA, LAMA, LTRA, Thee	副鼻腔炎	8 週
5	女性	66	-	1368	264	254	1.12	7	ICS/LABA, LAMA, LTRA, PSL	副鼻腔炎	4 週
6	男性	70	-	451	65	5026	1.79	20	ICS/LABA, PSL	ABPA, アレル ギー性鼻炎	4 週
7	女性	78	-	799	25	18	1.5	17	ICS/LABA, 抗ヒ剤, PSL	肺癌術後	8 週
8	女性	75	-	773	48	168	1	19	ICS/LABA, LAMA, LTRA	好酸球性中耳炎	4 週

FeNO: fraction of exhaled nitric oxide, ACT: asthma control test, ICS/LABA: inhaled corticosteroid/ long-acting β_2 -agonist, LAMA: long-acting muscarinic antagonist, LTRA: leukotriene receptor antagonist, Thee: theophylline, PSL: prednisolone, 抗ヒ剤: 抗ヒスタミン剤, OM: omalizumab

好酸球数は全例 $200/\mu$ l (723 ± 385 , 中央値 \pm SD) 以上あり, 表現型として好酸球性喘息に分類した. 全例, FeNO は 25 ppb 以上 (50 ± 100 , 中央値 \pm SD) であった. IgE は $18 \sim 5028$ U/l (520 ± 2612 , 中央値 \pm SD) であった. 1 秒量は $0.93 \sim 1.93$ l (1.31 ± 0.38 , 中央値 \pm SD) であった. 緊急受診を要したことのあった症例は 1 例であり, ACT は全例で 20 未満であり, 全例でコントロール不良であった. 気道関連の合併症は, 副鼻腔炎の合併が 5 例, 好酸球性中耳炎の合併が 1 例, アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis: ABPA) の合併が 2 例, 喫煙歴を有する慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) の合併が 1 例であった.

これらの全症例に対してメポリズマブを 4 週ごとに 100 mg 皮下注射した. 治療開始前後に末梢血好酸球数, 血漿 IgE, FeNO, 1 秒量を測定し, また, ACT を用いて喘息のコントロール状況を点数化した. 治療開始後の評価は投与開始のおよそ 4 週間後から 8 週間後 (平均期間 5.5 週) に行った. 前後の有意差の判定には Wilcoxon 符号付き順位検定を用いた. メポリズマブの有効性の評価には ACT 値を用いた.

結 果

投与後の各評価項目の推移を図 1 に示した.

ACT 値は 8 例中 6 例で上昇したが, 2 例では低下し, 有効例 6 例 (表 1, 症例 3-8), 無効例 2 例 (表 1, 症例 1-2) と判断した. ただし, 低下した 1 例についても, 緊急受診は無くなった. また, 末梢血好酸球数が $300/\mu$ l 以上の症例に限ると ACT は有意差を持って改善していた ($p < 0.05$). 好酸球数は全例で有意差を持って低下した ($p < 0.05$). 血漿 IgE は 1 例で上昇したものを除けば, 大きな変化は認めなかった. FeNO, 1 秒量については, 有意差は認められなかった.

副鼻腔炎を認めた 5 例中 4 例は副鼻腔炎の症状は軽快し, 好酸球性中耳炎の合併例では中耳炎症状は改善傾向であった. ABPA の合併例では 2 例中 2 例で喘息症状の改善が認められた. COPD 合併症例では今回はメポリズマブの効果は認められなかった.

経口ステロイド剤を使用していた 4 例中 2 例では投与量の減量が可能であり, 残り 2 例では併用薬の一部を中止あるいは減量することができた.

その後の各症例の ACT 値の推移を表 2 に示した. 評価の時期は様々であるが, 概ね 4 週間後, 8 週間後の評価と比較して相異無い結果であった.

なお, 使用中に明らかな有害事象は経験しなかった.

考 察

メポリズマブは IL-5 に直接結合し, IL-5 が好

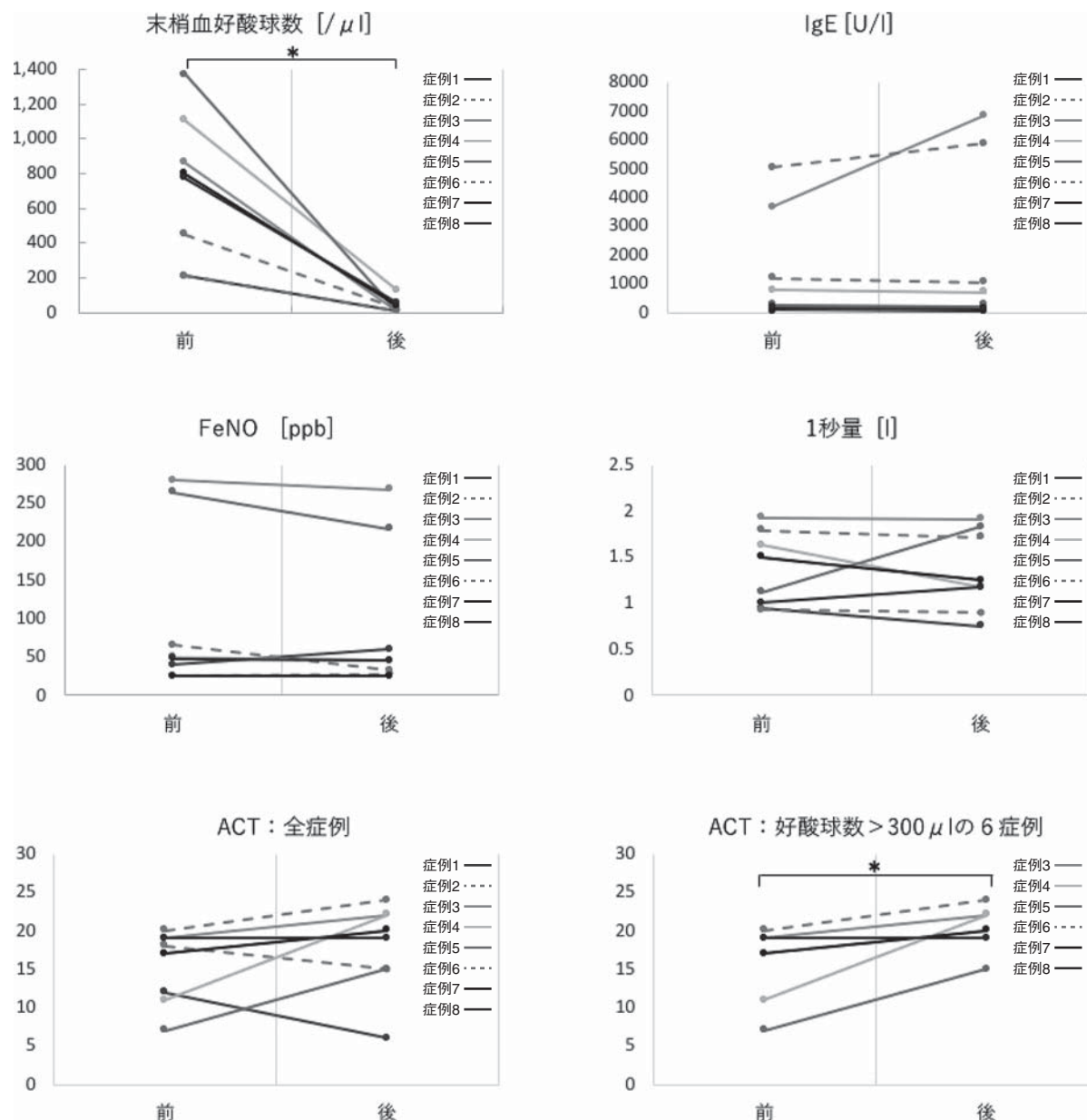


図1 メポリズマブ投与前後での各パラメータの推移
FeNO: fraction of exhaled nitric oxide, ACT: asthma control test

表2 ACTの推移

症例	導入前	初回(評価週数)	2回目(評価週数)
1	12	6 (8週)	10 (52週)
2	18	15 (4週)	ND
3	19	22 (4週)	ND
4	11	22 (8週)	24 (36週)
5	7	15 (4週)	13 (32週)
6	20	24 (4週)	24 (52週)
7	17	20 (8週)	20 (48週)
8	19	19 (4週)	23 (20週)

ACT: asthma control test, ND: no data

酸球の表面に発現する IL-5 受容体 α 鎖への結合を阻害することにより好酸球の増殖、分化、浸潤、活性化を抑制するとされ、末梢血の好酸球数を低下させる。また、詳細な作用機序は解明されていないが、気道における好酸球の低下作用も証明されている⁶⁾。

本検討では、投与開始4週後または8週後のデータをもとにメポリズマブの効果の評価を行った。Ortega らの報告では、メポリズマブにより末梢血の好酸球数は初回投与から4週後には大きく低下し、2, 3回目投与には最下点に達し、同じ

く初回投与の4週後には1秒量の改善や喘息症状の改善による生活の質の改善が認められたとされており⁴⁾、投与開始後4週後あるいは8週後に評価を行うのは妥当と考えられた。当院の8例でもメボリズマブを導入後、全例で好酸球数の強力な低下作用を認めた。血漿IgEは導入後に有意な変化は見られなかった。B細胞に対するIgE産生のシグナルはIL-4やIL-13を介され、メボリズマブはこれらの経路に影響を与えないことから予想通りの結果であった。FeNOについても導入後、有意差は認めなかった。FeNOは喘息患者において喀痰中の好酸球数や気管支の好酸球浸潤そして気管支肺胞洗浄液中の好酸球数と正の相関するため、気道の好酸球性炎症の評価に用いられている。しかし、喘息患者の気道でのNOの産生はIL-4、IL-13からSTAT-6を介して誘導される誘導型NO合成酵素の発現や気道の好酸球やマクロファージに発現する誘導型NO合成酵素の影響を受けるとされる⁷⁾。抗IL-5抗体は喀痰中の好酸球も低下させるが、IL-4やIL-13を介する経路のNO合成酵素の発現は低下させないため、FeNOの低下作用は弱かったと推測される。また、1秒量も改善しなかった。Ortegaらの報告によるとメボリズマブ投与後の32週後の評価では1秒量が有意差を持って上昇すると報告されているが⁵⁾、Pavordらの報告では投与後52週の評価では1秒量は増加する傾向があるものの有意差は示されていない⁸⁾。今回の8症例でも長期投与では1秒量が改善した可能性はあるが評価できていない。

今回用いたACTは患者に対して5つの質問を行い、各質問を5段階で点数化することで喘息のコントロール状況を簡便に評価することが可能なため広く用いられている⁹⁾。合計25点満点で20点以上はコントロール良好であると判断する。今回、8例中6例でACTは上昇したものの、20点以上であった症例は3例であり、喘息のコントロールの改善にまでは至らない例が半数であった。気道関連合併症に対してもメボリズマブは一定の効果が認められた。副鼻腔炎合併例の4例や好酸球性中耳炎合併例、ABPA合併例についても効果が認められた。ABPAの合併する喘息に対するメボリズマブの有効性をTerashimaらは報告し

ており¹⁰⁾、本例も同様であった。また、副鼻腔炎や中耳炎症状を合併する喘息症状を有する好酸球性多発血管炎性肉芽腫症や重度の鼻茸を有する鼻炎に対してのメボリズマブの有効性は報告されており¹¹⁾、喘息に対する効果の予測にこれら合併症の併存が指標になる可能性がある。PavordらはCOPD合併の難治性好酸球性喘息に対してメボリズマブを使用し、喘息の発作回数を有意に低下させたと報告している¹²⁾が、今回の1例ではACT値は低下し、有効とは言えなかった。末梢血の好酸球数の上昇は軽度であり、好酸球性喘息以外の要素が影響した可能性があった。

今回、メボリズマブを導入した8例中6例でメボリズマブは有効と判断された。しかし、無効と判断した2例および有効例中の3例では費用に見合う程の効果が無いなどの理由で6ヶ月から13ヶ月に中止しており、好酸球性難治性喘息に対する追加治療としてメボリズマブは有効であるものの、表現型の評価のためには末梢血好酸球数以外の指標が求められる。

結 語

今回我々は難治性好酸球性喘息の8例に対してメボリズマブを投与した。6例でACT値の改善があり有効と判断したが、不十分な症例も存在した。適切に使用するためには個々の症例についてさらなる喘息の表現型の評価が必要と考えられた。

本論文の要旨は、第58回日本呼吸器学会学術講演会で発表した。

開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) 厚生労働省 平成28年人口動態統計 統計表(第7表): https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei/16/dl/11_h7.pdf [accessed 2018-8-28]
- 2) C Bostantzoglou, V Delimpoura, K Samitas et al. Clinical asthma phenotypes in the real world: opportunities and challenges. *Breathe*. 2015; 11: 186-193.
- 3) H H Walford, T A Doherty. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J Asthma Allergy*. 2014; 7: 53-65.
- 4) Ortega H, Liu M, Pavord I et al. Mepolizumab Treat-

- ment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med* 2014 ; **371** : 1198-1207
- 5) Yancy S, Keene O, Albers F et al. Biomarker for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017 ; **140** : 1509-18
- 6) Choy M, Dixit D, Bridgeman M et al. Mepolizumab (Nucala) For Severe Eosinophilic Asthma. *P & T*. 2016 ; **41** : 619-622
- 7) Alvig K, Malinovski A. Basic aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Respir Monograph*. 2010 ; **49** : 1-31
- 8) Pavord I, Korn S, Howarth P et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM) : a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 ; **380** : 651-9
- 9) Melosini L, Dente FL, Bacci E et al. Asthma control test (ACT) : comparison with clinical, functional, and biological markers of asthma control. *J Asthma*. 2012 ; **49** : 317-23
- 10) Terashima T, Shinozaki T, Iwami E et al. A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with mepolizumab. *BMC Pulmonary Medicine* 2018 ; **18** : 53
- 11) M E. Wechsler, P Akuthota, D Jayne et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2017 ; **376** : 1921-1932
- 12) Ian D. Pavord, Pascal Chanez, Gerard J. Criner et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017 ; **377** : 1613-1629

Eight cases of intractable eosinophilic asthma treated with mepolizumab

Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital

Wataru Furutani, Haruka Kuno, Kazuki Hirose,
Isao Hasegawa, Yutaka Kubota

Abstract

Mepolizumab was administered to eight outpatients at our hospital with intractable eosinophilic asthma. To evaluate the clinical add-on effects, we measured the peripheral blood eosinophil count and plasma IgE, fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and forced expiratory volume in one second (FEV₁) values and conducted the Asthma Control Test (ACT) before and after administration. Consequently, the eosinophil count was reduced in all cases, but the IgE level was unchanged. The FeNO level showed a slight decreasing trend, but the FEV₁ was not increased. The ACT was mostly improved. Mepolizumab was effective in most cases, but the add-on effects was not satisfactory in some cases. These findings suggest the need for another index in order to optimize the use of mepolizumab.

Key words : Eosinophilic asthma, Mepolizumab, Fractional exhaled nitric oxide (FeNO), Forced expiratory volume in one second (FEV₁), Asthma Control Test (ACT)