

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における再燃性または難治性の鼻副鼻腔症状および/または喘息症状に対するデュピルマブ:ヨーロッパの後ろ向き研究

ペレンジェール・モリーナ、ロベルト・パドアン、マリア・レティツィア・ウルバン、パヴェル・ノヴィコフ、マルコ・カミナーティ、カミーユ・タイユ、アントワーヌ・ニール、ローレンス・ブイエ、パオロ・フラティチエリ、ニコラ・シュライニッツ、クリスティーヌ・クリスティデス、ローラ・モワ、ベルトラン・ゴドー、アン・ナイト、ヤン・ヴァルター・シュレーダー、シルヴァン・マルシャン・アダム、ヘルダー・ジル、ヴァンサン・コタン、セシル・オードリー・デュレル、エレナ・ジェラン、ボリス・ルレ、マルク・ルヴァール、マチュー・グロー、マキシム・サムソン、ルカ・モローニ、イエンス・ティール、アンナ・ケルンダー、ヤン・ウィレム・コーベン・テルヴァールト、ジュリア・コスタンツォ、マルコ・フォルチ、ソニア・リツェッロ、パスカル・コーベン、ジャコモ・エミ、ベンジャミン・テリア

概要

背景 好酸球性多発性血管炎性肉芽腫症(EGPA)は、しばしば糖質コルチコイド依存性の喘息症状および/または耳鼻咽喉(ENT)症状と関連する。免疫抑制剤および/またはメポリズマブが効果を示さない場合、デュピルマブが選択肢となる可能性がある。私たちは、再燃性および/または難治性 EGPA におけるデュピルマブの適応外使用の安全性と有効性について記述する。

罹患者と方法 私たちは、デュピルマブで治療された EGPA 罹患者を対象に、多施設観察研究を実施した。バーミンガム血管炎活動性スコア(BVAS)=0 かつプレドニゾン用量 $\leq 4\text{mg}/\text{日}$ のとき完全奏効、BVAS=0 かつプレドニゾン用量 $>4\text{mg}/\text{日}$ のとき部分奏効と定義した。好酸球数 $>500/\text{mm}^3$ のとき好酸球增多と定義した。

結果 51 名の罹患者が対象となった。デュピルマブの主な適応症は、その 92%が生活に支障をきたす ENT 症状だった。中央値 13.1 ヶ月の経過観察の後、18 人の罹患者(35%)が有害事象(AE)を報告し、そのうち 2 人は重篤な AE だった。好酸球增多は 34 人の罹患者(67%)で報告され、13 週目(IQR : 4~36)に $2,195/\text{mm}^3$ (IQR : 1,268~4,501)のピークが現れ、そのうち 41%が再燃と関連した。21 人の罹患者(41%)が完全奏効、12 人の罹患者(24%)が部分奏効に達した。16 人の罹患者(31%)が、デュピルマブ治療中に EGPA 再燃を経験し、14/16 の罹患者(88%)が血中好酸球增多と関連した。デュピルマブ開始時の好酸球数の中央値は、再燃した群の方が再燃しなかった群よりも著しく低く、抗 IL-5/IL-5R を中止してからデュピルマブに切り替えるまでの期間の中央値も同様だった。

結論 これらの結果は、デュピルマブが、EGPA に関連した ENT 症状を呈する罹患者の治療に効果的であるかもしれないことを示唆する。しかし、EGPA の炎症は罹患者の 1/3 で発生し、そのうち 88%で好酸球增多が先行していたことから、注意が必要であることを示唆

する。

導入

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)は、100万人あたり 10.7～17.8人の有病率である、最も稀な抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連の血管炎(AAV)である。EGPA は、肺、末梢神経、皮膚および/または心臓に関与する血中好酸球增多、組織好酸球增多、喘息症状、耳鼻咽喉(ENT)症状、全身症状を特徴とする。EGPA 罹患者の 10%～40%が、通常は糸球体腎炎や多発性单ニューロパシーと関連する ANCA 抗体のミエロペルオペルオキシダーゼ(MPO)を保有し、一方で ANCA 隆性罹患者は心筋症を発症しやすい傾向にある。

最近の欧洲リウマチ学会の AAV 管理に関する推奨勧告は、EGPA の治療に対処したものである。臓器を脅かす、または生命を脅かす症状を伴う、初めて発症した、または再燃した EGPA における寛解誘導には、糖質コルチコイド(GC)とシクロホスファミドの組み合わせが推奨されている。一方、臓器を脅かす、または生命を脅かす症状のない EGPA 罹患者の場合、GC 単独治療が推奨される。しかし、罹患者の多くの割合は依然として、約半数の罹患者で持続する可能性のある血管炎および/または GC 依存性の喘息症状および/または生活に支障をきたす ENT 症状の再発を経験する。更に、GC の長期的な使用は深刻な有害事象(AE)と関連する。新たな推奨勧告はまた、抗インターロイキン(IL)-5 モノクローナル抗体であるメポリズマブの役割にも言及し、臓器を脅かす、または生命を脅かす活動性疾患のない再燃性または難治性 EGPA 罹患者にメポリズマブを使用することを推奨する。しかし、通常の治療では、鼻茸におけるメポリズマブの効果が期待外れとなることがたびたびあり、特に吸入型の副腎皮質ステロイドや手術が適切でない、または実現不可能である場合、他の代替案の検討が必要となる。

IL-4R α と結合し、IL-4 と IL-13 のシグナル伝達を阻害するヒトモノクローナル抗体であるデュピルマブは、好酸球增多>150/mm³ および/または呼気一酸化窒素濃度>20ppb に関する重度の喘息の治療と、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎(CRSwNP)の治療に対して承認されているが、再燃性または難治性 EGPA における安全性と有効性に疑問を投げ掛けている。しかし、文献では、デュピルマブ誘発型の好酸球增多および EGPA の症例報告がいくつかあり、このアプローチのリスクと便益の比率について議論されている。

本研究の目的は、再燃性または難治性 EGPA の治療に対するデュピルマブの適応外使用の安全性と有効性を記述することである。

罹患者と方法

罹患者

私たちは、米国リウマチ学会の分類基準を満たし、再燃性または難治性 EGPA に対してデュピルマブを投与された EGPA 罹患者を対象に、ヨーロッパで後ろ向き多施設研究を実施

した。活動性血管炎(バーミンガム血管炎活動性スコア、BVAS>0)、または活動性の喘息症状、または経口 GC 用量の増薬を必要とする鼻副鼻腔症状の悪化、が認められたとき、再燃性疾患と定義した。プレドニゾンの減薬中に、活動性疾患により GC を 7.5mg/日以下に減らすことができない場合、難治性疾患と定義した。

臨床学的特徴の評価

臨床学的データおよび生物学的データは、標準化された症例報告書を用いて、EGPA 診断時、治療前、デュピルマブ開始時、経過観察中に遡及的に収集した。臨床学的評価および生物学的評価には、0 日、15 日、1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、それに続く最後の経過観察までの 6 ヶ月ごとの、BVAS バージョン 3 を用いた疾患症状の評価、好酸球数と C 反応性タンパク質と血清クレアチニン・レベルの決定、ANCA 抗体価と特異性、血尿とタンパク尿をスクリーニングする尿分析、1 秒あたりの強制呼気量(FEV₁)と FEV₁/強制肺活量、治療特性、が含まれる。最後に、私たちは、再燃と AE に関するデータも収集した。好酸球数が 500/mm³ を超える場合、好酸球增多と定義した。

治療に対する奏効

血管炎症状、喘息症状と ENT 症状、プレドニゾン用量、における変化の経過を分析することによって臨床学的奏功を定義した。喘息症状、ENT 症状および血管炎症状が見られず(BVAS が 0)、換算プレドニゾン用量≤4mg/日であるとき、完全奏効と定義した。喘息症状、ENT 症状および血管炎症状が見られず(BVAS が 0)、換算プレドニゾン用量>4mg/日であるとき、部分奏効と定義した。デュピルマブ使用中の全身性再燃は、活動性疾患に起因する呼吸器系以外の症状の再発または新たな発症と定義され、BVAS 項目として含めた。

統計解析

データは平均±SD または中央値で表され、連続変数には適切な IQR、カテゴリ変数には数値(%)を用いた。私たちは、ウィルコクソンの一致ペア検定($p<0.05$ のとき有意であるとみなし)を使用した。グラフ解析および統計解析は、GraphPad Prism V.8.0 を用いて実施した。

結果

罹患者の特徴

51 名の罹患者が本研究の対象である(図 1)。年齢の中央値は 52 歳(IQR : 45~57)で、59%が女性だった。すべての罹患者(100%)が EGPA 診断時に喘息を呈しており、ほぼ全員(98.0%)が 1,000/mm³ 以上の好酸球增多を呈していた。罹患者の特徴および過去の治療を表 1 にまとめている。デュピルマブは主に三次治療として使用された。33 人の罹患者(65%)がデュピルマブ治療前に少なくとも 1 回の抗 IL-5/IL-5R 療法を受けており、そのうち 26 人(51%)がメポリズマブ、16 人(31%)がベンラリズマブ、1 人(2%)がレスリズマブだった。

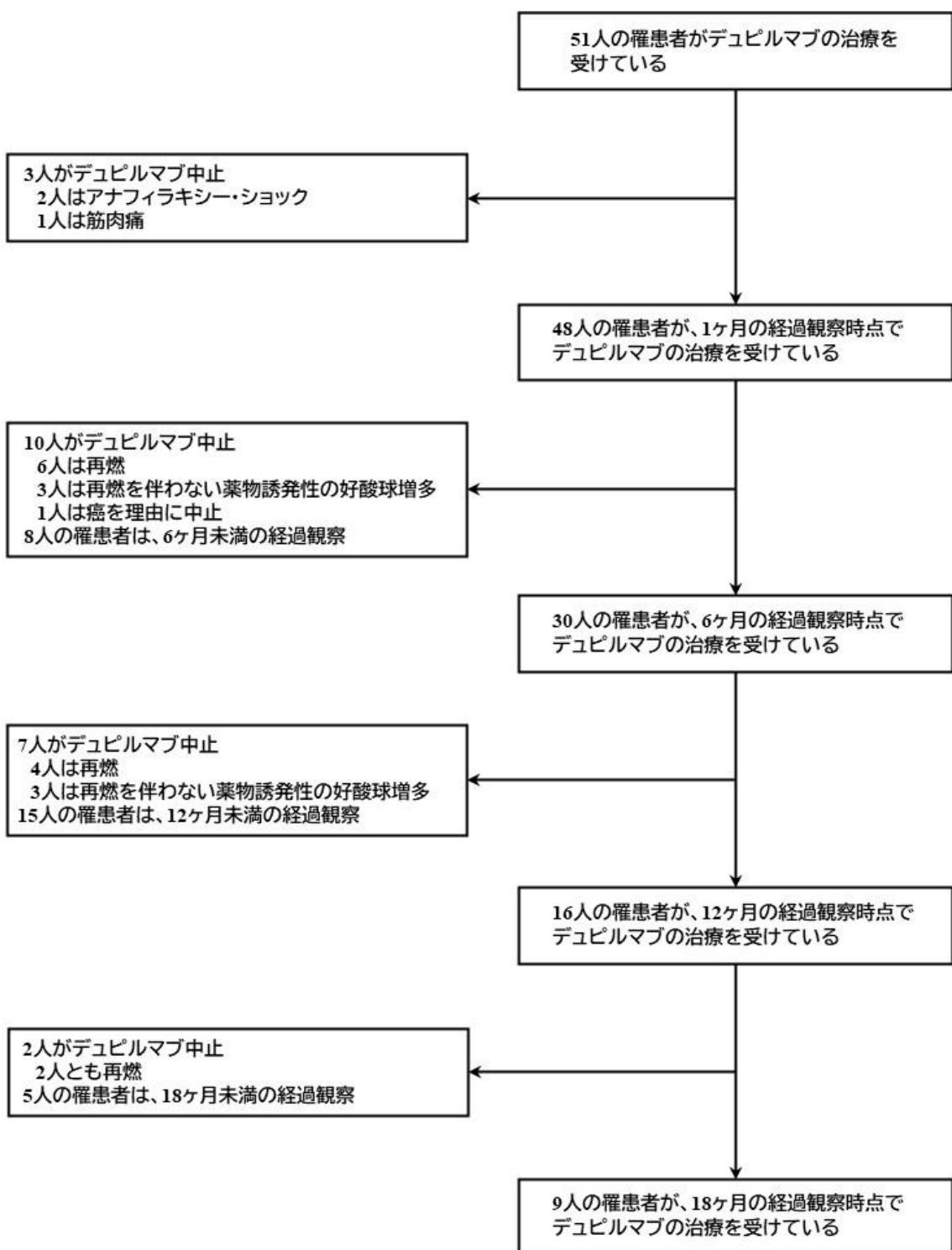


図1 デュピルマブの治療を受けた 51 人の罹患者の、治療開始から 18 ヶ月の経過診察までのフロー・チャート

表1 EGPA 診断時の 51 人の罹患者の特徴と、デュピルマブの使用以前に受けている過去の治療

| 人口統計学的特徴 | 罹患者(n=51) |
|----------------------------------|--------------------|
| 女性、人数(%) | 30(59) |
| 年齢、中央値(IQR) | 52(45~57) |
| EGPA 診断時の特性 | |
| 喘息、人数(%) | 51(100) |
| 血清好酸球数>1,000/mm ³ | 50(98) |
| 鼻副鼻腔病変、人数(%) | 49(96) |
| 肺浸潤、人数(%) | 35(69) |
| 末梢神経障害、人数(%) | 26(51) |
| 単ニユーロバチー、人数(%) | 16(31) |
| 多発性神経炎、人数(%) | 10(20) |
| 好酸球リッチな浸潤、人数(%) | 17(33) |
| 全身の兆候、人数(%) | 27(53) |
| 筋骨格症状、人数(%) | 25(49) |
| 皮膚病変、人数(%) | 21(41) |
| 心病変、人数(%) | 11(22) |
| 中枢神経系の病変、人数(%) | 5(10) |
| 消化管病変、人数(%) | 4(8) |
| 腎病変、人数(%) | 3(6) |
| 眼病変、人数(%) | 2(4) |
| BVAS、中央値(IQR) | 13(10~18) |
| ANCA 陽性、人数(%) | 19(37) |
| 血清好酸球数/mm ³ 、中央値(IQR) | 3,600(1,980~7,000) |
| 過去の治療 | |
| デュピルマブ以前に過去の治療の回数、中央値(IQR) | 2(1~3) |
| プレドニゾン、人数(%) | 51(100) |
| メチルプレドニゾロン・パルス、人数(%) | 18(35) |
| アザチオプリン、人数(%) | 20(39) |
| メトトレキサート、人数(%) | 15(29) |
| 静注シクロホスファミド、人数(%) | 13(25) |
| 経口シクロホスファミド、人数(%) | 3(6) |
| 静注用免疫グロブリン、人数(%) | 3(6) |
| ミコフェノール酸モフェチル、人数(%) | 2(4) |
| コトリモキサゾール、人数(%) | 2(4) |
| シクロスボリン、人数(%) | 2(4) |
| メポリズマブ、人数(%) | 26(51) |
| 100mg/4週の投与、人数 | 15/26 |
| 300mg/4週の投与、人数 | 3/26 |
| 投与不可、人数 | 8/26 |
| ベンラリズマブ、人数(%) | 16(31) |
| 30mg/8週の投与、人数 | 6/16 |
| 8週間 30mg/4週の投与の後、30mg/8週の投与、人数 | 5/16 |
| 投与不可、人数 | 5/16 |
| リツキシマブ、人数(%) | 11(22) |
| オマリズマブ、人数(%) | 5(10) |
| レスリズマブ、人数(%) | 1(2) |

ANCA：抗中球細胞質抗体、BVAS：バーミンガム血管炎活動性スコア、EGPA：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

表2 デュピルマブの開始時の EGPA の特徴

| デュピルマブの適応症 | 罹患者(n=51) |
|--------------------------------|-------------|
| 管理できない ENT 症状、人数(%) | 47(92) |
| 鼻茸 | 32(63) |
| 副鼻腔炎 | 32(63) |
| 頻繁な副鼻腔感染症(>2/年) | 10(20) |
| 高用量の GC 依存性、人数(%) | 29(57) |
| プレドニゾン閾値中央値(IQR)、mg/日 | 15(10~20) |
| 管理できない喘息、人数(%) | 27(53) |
| 最後の 6 ヶ月で急性悪化の回数、中央値(IQR)、回 | 6(3~15) |
| デュピルマブ開始時の疾病の特徴 | |
| 肺病変、人数(%) | 34(67) |
| 喘息 | 34(67) |
| 肺浸潤 | 3(6) |
| ENT 病変、人数(%) | 47(92) |
| 生活に支障をきたす鼻づまり | 42(82) |
| 無臭覚 | 41(80) |
| 鼻水 | 31(61) |
| 筋骨格症状、人数(%) | 4(8) |
| 皮膚病変、人数(%) | 2(4) |
| 心症状、人数(%) | 2(4) |
| 消化器病変、人数(%) | 1(2) |
| 末梢神経障害、人数(%) | 1(2) |
| BVAS、中央値(IQR) | 2(1~4) |
| 好酸球数、中央値(IQR)、/mm ³ | 375(79~793) |
| ANCA 陽性、人数(%) | 9(18) |
| デュピルマブに関連した治療 | |
| メトレキサート、人数(%) | 10(20) |
| アザチオプリン、人数(%) | 5(10) |
| コトリモキサゾール、人数(%) | 3(6) |
| ミコフェノール酸モフェチル、人数(%) | 1(2) |
| | 1(2) |

ANCA:抗好中球細胞質抗体、BVAS:バーミンガム血管炎活動性スコア、EGPA:好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、ENT:耳鼻咽喉、GC:糖質コロナイド

デュピルマブの開始を必要とする EGPA の症状

デュピルマブ開始時の EGPA 罹患者の特徴および併用治療は表 2 にまとめている。デュピルマブの適応症は、47 症例(92%)が生活に支障をきたす ENT 症状、29 症例(57%)が高用量の GC 依存性、27 症例(53%)が喘息の管理不良だった。9 人の罹患者に対し、メトレキサート($n=5$)、アザチオプリン($n=3$)、ミコフェノール酸モフェチル($n=1$)を含む免疫抑制薬と併用してデュピルマブが投与された。

デュピルマブは主に 600mg の負荷用量で使用され、その後 2 週間おきに 300mg が投与された(88%)。5 人の罹患者には他のレジメン — 負荷用量なしで 2 週間おきに 300mg、2 週間おきに 200mg の注射 — が実施された。デュピルマブ開始後の経過観察の中央値は 13.2 ヶ月(5.4~17.8)だった。

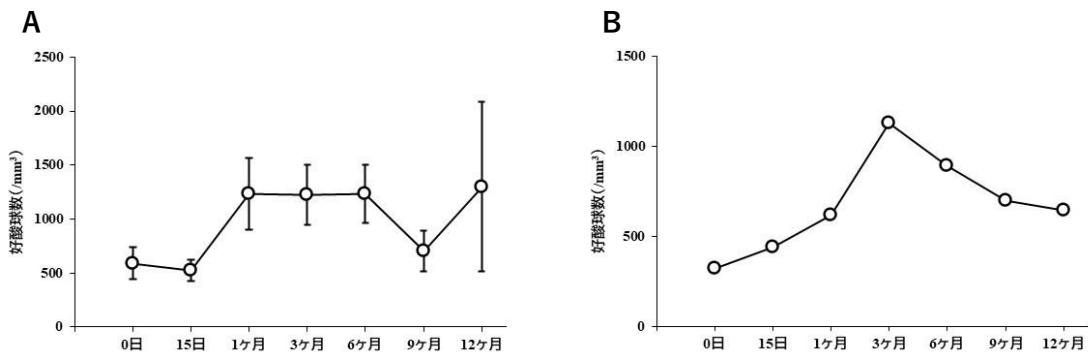


図 2 デュピルマブ治療を受けた罹患者における好酸球数。(A)すべての罹患者における好酸球数の推移(平均値と平均値の標準誤差で表示)。(B)好酸球增多を経験した罹患者のみにおける好酸球数の推移(中央値で表示)

デュピルマブの安全性

18人の罹患者(35%)が臨床学的に関連性のある AE を報告し、その殆どが軽度から中等度—頭痛($n=4$)、注射部位反応($n=3$)、筋肉痛($n=3$)、関節痛($n=2$)、インフルエンザ様症候群($n=2$)、咳($n=1$)、膀胱炎($n=1$)、鼻炎($n=1$)、結膜炎($n=1$)、手の感覚異常($n=1$)、乾癬の悪化($n=1$)—だった。2人の罹患者は、致死的ではないアナフィラキシー・ショックを経験した。

好酸球增多は 34 人の罹患者(67%)で報告され、ピークの好酸球数の中央値は $2,195/\text{mm}^3$ (IQR : 1,268~4,501)で、治療期間の中央値 13 週間後に発生した(図 2)。好酸球增多は 14/34(41%)で症状がなく、14 人(41%)で EGPA 再燃と関連し、医師の評価によると 6 人(18%)で EGPA とは無関係な症状と関連した。症状のある 14 人の罹患者と、症状はないが血中好酸球数が高いためデュピルマブを中止した 2 人の罹患者を含む、好酸球增多を発症した 16 人(47%)でデュピルマブは中止された。好酸球增多を経験した 34 人の罹患者コホートのうち、16人はプレドニゾン用量を減らし、18人は安定したプレドニゾン用量を維持するか、プレドニゾンをまったく服用しなかった。また、好酸球增多を呈した罹患者と、そうではなかった罹患者との間でプレドニゾン減薬に差は見られなかった(データは示されていない)。

デュピルマブの有効性

21人の罹患者(41%)が完全奏効に達し、12人の罹患者(24%)が部分奏効に達した。14人の罹患者(27%)は完全奏効にも部分奏効にも到達せず、残りの 4 人の罹患者は早期に治療を中止したため治療の効果は評価できなかった。プレドニゾン用量の中央値は、デュピルマブ開始時に $8\text{mg}/\text{日}$ ($5\sim13.8$)で、1ヶ月で $5\text{mg}/\text{日}$ ($2.5\sim7.5$)(0 日と比較して $p=0.001$)、3ヶ月で $5\text{mg}/\text{日}$ ($0\sim8$)(0 日と比較して $p=0.0003$)、6ヶ月で $3.5\text{mg}/\text{日}$ ($0\sim5$)(0 日と比較して $p=0.003$)、12ヶ月で $2.5\text{mg}/\text{日}$ ($0\sim5$)(0 日と比較して $p=0.04$)に減薬した(図 3A)。プレドニゾンを完全

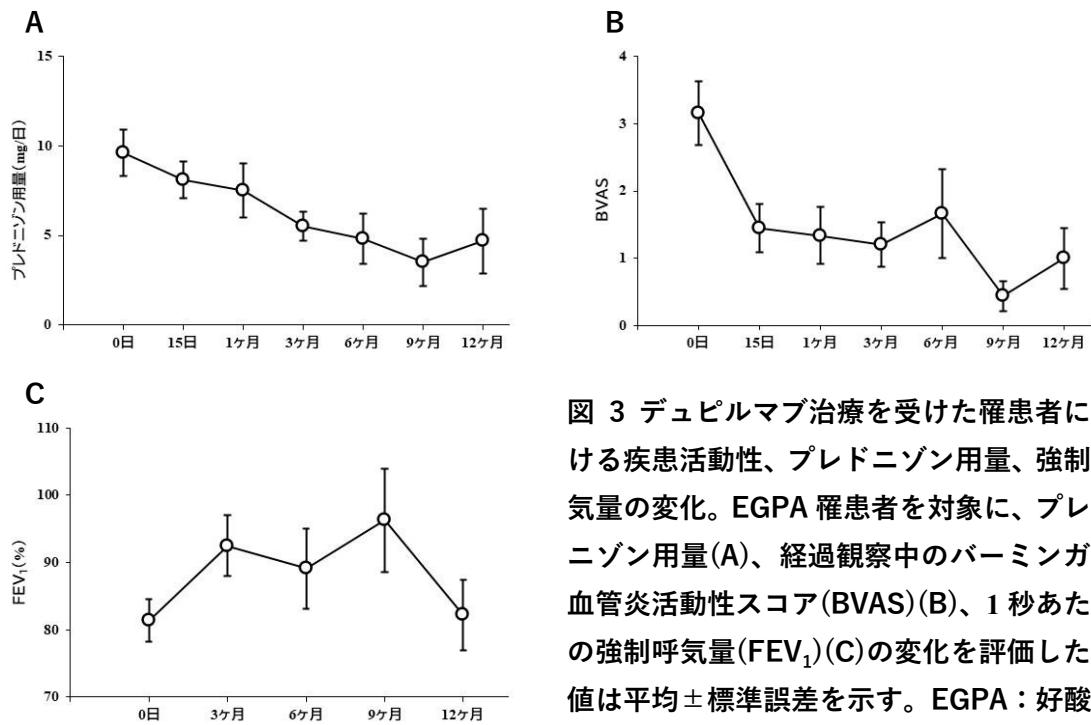


図 3 デュピルマブ治療を受けた罹患者における疾患活動性、プレドニゾン用量、強制呼気量の変化。EGPA 罹患者を対象に、プレドニゾン用量(A)、経過観察中のバーミンガム血管炎活動性スコア(BVAS)(B)、1秒あたりの強制呼気量(FEV₁)(C)の変化を評価した。値は平均±標準誤差を示す。EGPA：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、FEV₁：1秒あたりの強制呼気量。

に中止できた罹患者は、わずか 8 人だった。BAVAS の中央値は、デュピルマブ開始時に 2 だったが、1 ヶ月で 0(0~2)(0 日と比較して $p<0.0001$)、3 ヶ月で 0(0~1)(0 日と比較して $p<0.0001$)、6 ヶ月で 0(0~2)(0 日と比較して $p=0.001$)、12 ヶ月で 0(0~1.5)(0 日と比較して $p=0.01$) に減少した(図 3B)。FEV₁ の中央値は、デュピルマブ開始時に 85%(71~92)(25 人の罹患者のデータが利用可能)で、3 ヶ月で 92%(79~103)(14 人の罹患者のデータが利用可能)(0 日と比較して $p=0.04$)、6 ヶ月で 90%(69~103)(15 人の罹患者のデータが利用可能)(0 日と比較して $p=0.04$)、12 ヶ月で 79%(68~98)(8 人の罹患者のデータが利用可能)(0 日と比較して $p=0.64$) に増加した(図 3C)。

経過観察中、16 人の罹患者(31%)がデュピルマブで EGPA 再燃を経験し、そのうち 14/16 の症例(88%)で血中好酸球增多と関連し、12/16 の罹患者(75%)がデュピルマブ中止になった。再燃には、全身症状($n=5$)、関節痛($n=4$)、肺の病変($n=4$)、筋肉痛($n=2$)、鼻痂皮($n=2$)、鼻副鼻腔症候群($n=2$)、中耳炎($n=1$)、糸球体腎炎($n=1$)、心筋症($n=1$)、消化器の病変($n=1$)、を伴う 10 人の罹患者で認められた全身性炎症、5 人の罹患者で認められた喘息の悪化、1 人の罹患者で認められた ENT および喘息の悪化を含む。重篤な症候(例えば、糸球体腎炎、心筋症、消化管の病変)は 3 人の異なる罹患者で認められた。血中好酸球增多が認められずに再燃した 2 人の罹患者は、喘息の悪化があり、全身性炎症はなかった。EGPA 再燃にも拘らずデュピルマブを継続した 4 人の罹患者のうち、2 人は追加の免疫抑制剤を開始し、1 人はアザチ

オプリンからメトトレキサートに切り替え、残りはデュピルマブに加えてベンラリズマブを開始した。再燃しなかった罹患者の 21/35(60%)と比べると、再燃した 16 人の罹患者のうち 12 人の罹患者(75%)が、デュピルマブ開始前にメポリズマブまたはベンラリズマブを投与されていた。しかし、好酸球数の中央値は、再燃した罹患者の方が、再燃しなかった罹患者よりも有意に低く($100/\text{mm}^3$ (IQR : 0~525)対 $410/\text{mm}^3$ (IQR : 86~1,425), $p=0.019$)、抗 IL-5/IL-5R 中止からデュピルマブへの切り替えまでの期間の中央値も同様である(0.5 ヶ月(IQR : 0~1.9)対 4.7 ヶ月(IQR : 1.3~9), $p=0.017$)。

考察

再燃性または難治性 EGPA 罹患者に対して、IL-5 を標的とするメポリズマブが承認されて、EGPA の治療に大きな進展があったものの、管理できない喘息や、より一般的には持続的な鼻茸に関連する症状が現れるかもしれない。重要なのは、MIRRA 研究(好酸球性多発炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの調査研究)において、52 週時点での「22 項目の鼻副鼻腔炎に関する自覚症状調査票」のスコアにおける、ベースライン時からの変化は約-7.5 ポイントだったのに対し、臨床学的に重要な最小差は 8.9 ポイントと報告されており、従ってプラセボ群との差は有意とは言えず、このことは、抗 IL-5 療法が一部の罹患者には効果がないかもしれないことを示唆する。

デュピルマブは、IL-4 受容体 α サブユニット(IL-4Ra)を標的とし、IL-4 と IL-13 によって活性化されるシグナル伝達経路を遮断することができるヒト組換 IgG4 抗体である。IL-4 サイトカインと IL-13 サイトカインは、タイト・ジャンクション・タンパク質を変化させ、それにより上皮バリアの通過性を高めることにより、T2 炎症として知られる Th2 適応応答において重要な役割を果たす。デュピルマブは中等度から重度の好酸球性喘息および CRSwNP の治療で承認されているため、難治性 EGPA に関連した喘息症状および ENT 症状の治療に対しても魅力があるように思える。これらの研究では、一過性の好酸球增多は最初の数週間に起こり、治療期間終了時までにベースライン時のレベルに戻った。アトピー性皮膚炎の初期研究では、罹患者の 2%未満で一過性の好酸球增多を示したが、アトピー性皮膚炎の実世界のコホートでは、デュピルマブによる薬物誘発性的好酸球增多の平均有病率は 9%に達した。重度のステロイド依存性の喘息では、プラセボ群の 1%と比較して、デュピルマブ群の罹患者の 13%で、研究期間中に好酸球数が $3,000/\text{mm}^3$ を超えた。

再燃性または難治性 EGPA に関連した鼻副鼻腔症状および/または喘息症状におけるデュピルマブの有効性は 65%で、そのうち 41%が完全奏効、24%が部分奏効に達した。デュピルマブは、BVAS およびプレドニゾン用量で測定されたように、疾患の活動性においても顕著な減少を示した。しかし、私たちの研究では、高い割合の罹患者(66%)が、デュピルマブで好酸球增多を経験した。従って、この血中好酸球数の増加は、第III相試験と比較して、私たちの研究の母集団の方で、はるかに一般的だった。更に、私たちの EGPA 母集団でのデュピルマブ治療中の好酸球增多は、AE や EGPA 再燃と関連していることが多かったのに対

し、第Ⅲ相試験では、臨床学的 AE は例外的に観察され、喘息または CRSwNP の罹患者のみで発生した。しかし、プレドニゾン用量の減薬が好酸球增多の発生と関連しているようには見えない。症状に関連する好酸球增多のリスクゆえに、私たちの研究では、医師によってデュピルマブが頻繁に中止された。しかし、プレドニゾン用量の減薬が好酸球增多の発生と関連しているようには見えない。私たちの研究の 1/3 の罹患者がデュピルマブで再燃し、そのうち半数が、管理できない喘息症状や ENT 症状を示し、残りの半数が全身症状を示した。これらの罹患者の多くが、デュピルマブ開始時に活動性 EGPA に罹ってなかつたことを鑑みると、再燃率は特に重要で、このことから EGPA におけるデュピルマブの便益/リスクのバランスに関する疑問が浮上するし、これらの遡及的データで以てこれに回答するには依然として困難を伴う。しかし、デュピルマブは ENT 症状や喘息症状を改善し、GC の減薬効果があるかもしれないが、血管炎の症状には殆ど効果がなく、おそらく疾患の最初の数ヶ月または数年は避けた方がよいように思える。デュピルマブ使用時のこのような好酸球增多の原因を特定するのは複雑である。モンテルカストやオマリズマブの場合、これらの治療と EGPA 発症の間に時間的な関連性が観察されているが、これらと同様に、デュピルマブが EGPA 再燃に及ぼす直接的な効果、或いはより可能性が高い、鼻副鼻腔症状および/または喘息症状の改善に関連したプレドニゾン用量の減薬効果、は依然として検討中である。カミナティらは、デュピルマブは IL-4/IL-13 シグナル伝達を阻害する一方で、血液から組織への好酸球移動をも阻害するため、その結果、循環中の血清好酸球の増加を招く、という主要な病因論仮説を提案し、この仮説は、プレドニゾン用量を減らさなかつた罹患者でさえ好酸球增多が観察された事実によって裏づけられた。デュピルマブを始める前に抗 IL-5/IL-5R を中止したこと、1 つの説明になる得るだろう。興味深いことに、過去に抗 IL-5/IL-5R を実施した罹患者の割合は、再燃した群と再燃しなかつた群で差がなかつたが、デュピルマブ開始時の好酸球数の中央値は、再燃した群の方が再燃しなかつた群よりも顕著に低く、抗 IL-5/IL-5R を中止してからデュピルマブに切り替えるまでの期間の中央値も同様だった。好酸球性喘息に対して、抗 IL-5/IL-5R からデュピルマブに切り替えた後に新しく EGPA を発症した症例は殆ど報告されていない。これらのデータは、抗 IL-5/IL-5R からデュピルマブへの切り替えは慎重に行うべきであり、それぞれの生物製剤には最低 3~6 ヶ月の間隔を設けるべきであることを示唆する。

最後に、私たちは、いくつかの限界を認めなければならない。本研究は、対照群や標準化された GC 減薬を用いない後ろ向き多施設研究であり、高いバイアス・リスクと関連しているかもしれない。本研究は、EGPA におけるデュピルマブの今後の前向き研究の設計と目的に情報を提供できそうな、独自の遡及的データを提供する。

結論として、本研究は、再燃性または難治性 EGPA の治療におけるデュピルマブ使用を評価する最大数の罹患者を対象としたシリーズ研究である。利用可能な前向きデータがない場合、EGPA を管理する臨床医にとって有用なデータを提供する。私たちの結果は、管理できない喘息症状および/または生活に支障をきたす ENT 症状および/または GC 依存性を伴

う EGPA 罹患者において、デュピルマブがこれらの症状の治療に効果的であり、GC を減薬できるかもしれないことを示唆する。しかし、再燃率は高く、再燃は、デュピルマブ開始時の少ない好酸球数と、抗 IL-5/IL-5R の中止からデュピルマブ開始までの短い期間と、が関連している。一般的な一過性の好酸球增多は重篤な症状と関連しないことが多いものの、再燃リスクの高い罹患者を特定するために、好酸球は厳重にモニタした方がよい。