

## 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の再燃を防止する際のテゼペルマブの有効性:症例報告 綿谷奈々瀬、川端慶之、國田裕貴、吉川和也、佐野安希子、東田有智、松本久子

### 概要

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)と診断された 54 歳の女性は、プレドニゾロン(PSL)とメボリズマブ治療で寛解状態にあった。この疾病の過程で、血管炎の再燃は見られなかったが、喘息が管理不能となり、抗好中球細胞質抗体(ANCA)レベルの上昇を伴った。メボリズマブから別の生物学的薬剤であるベンラリズマブに切り替えても喘息管理は改善しなかった。その結果、ベンラリズマブによる治療をテゼペルマブに変更したところ、その後、彼女の症状が即座に改善し、ANCA レベルが低下し、PSL 用量の減薬が可能となった。この症例は、EGPA 関連の重度の喘息において、テゼペルマブが ANCA レベルを低下させる可能性を示している。

### 1.導入

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)は、好酸球増多を伴う全身性血管炎である。殆どの症例で、喘息が EGPA 発症前に現れ、重篤になることも多く、好酸球増多を伴う。低用量の全身性副腎皮質ステロイド(SCS)を用いて全身性寛解にある EGPA 罹患者において、もし吸入副腎皮質ステロイド(ICS)を使用しなければ、喘息の管理ができない。しかし、高用量 ICS/長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬(LABA)では効果がない EGPA 関連の重度の喘息を患っている罹患者が、SCS およびメボリズマブを用いた治療を受けたという報告は殆どない。本論文で、私たちは、テゼペルマブで治療に成功し、同時に抗好中球細胞質抗体(ANCA)レベルが顕著に低下し、SCS 用量を減薬した、EGPA 関連の重度の喘息の症例を報告する。

### 2.症例提示

54 歳の女性が、重度の喘息、血中好酸球増多、下肢と右上肢の痺れのため、当院に入院した。彼女は、42 歳で気管支喘息と好酸球性肺炎を発症した。その後、彼女は、高用量 ICS/長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬およびロイコトリエン拮抗薬を用いた治療を受けたが、頻繁に SCS バーストを必要とする喘息増悪を繰り返した。54 歳のとき、この罹患者は下肢と右上肢の両方に痺れを発症し、ミエロペルオキシダーゼ(MPO)-ANCA レベルが上昇した(32U/mL)。既に罹っている気管支喘息と、好酸球性慢性鼻副鼻腔炎、血中好酸球増多(30%、3,488/ $\mu$ L)、多発単神経炎の合併に基づいて、彼女は EGPA と診断された。5 因子スコアが 0 だったため、メチルプレドニゾロン・パルス療法を開始し、その後、経口プレドニゾロン(PSL)50mg/日と、メボリズマブ 300mg を 4 週間ごとに投与し、その結果、EGPA は寛解した。その後 18 ヶ月にわたり、PSL 用量を 5mg/日まで徐々に減薬し、一方で、4 週間ごとのメボリズマブ 300mg と、高用量 ICS/LABA の投与は継続した。56 歳のとき、MPO-ANCA が一時的に 104.9U/mL にまで増加し、四肢の痺れが伴ったが、神経伝導速度に異常は認められなかった。

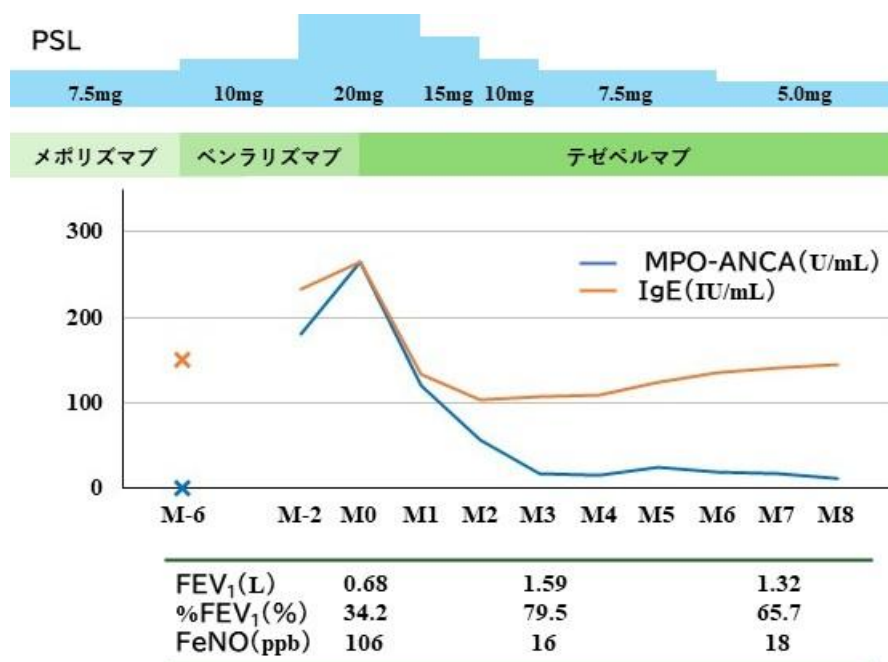


図 1. テゼペルマブ投与(M0)前後の罹患者の臨床経過。

M-6 ヶ月まで約 45 ヶ月間、経口プレドニゾロン(PSL)および 4 週間ごとにメポリズマブ 300mg を継続した。FeNO：呼気中一酸化窒素濃度。

57 歳のとき、彼女は、PSL 用量を 10mg/日まで増薬することを必要とする、喘息増悪を繰り返し始めた。そこで、メポリズマブをベンラリズマブに切り替えたが、喘息管理は改善せず、MPO-ANCA は 183.6U/mL にまで増加し、更に、PSL を 20mg/日、高用量 ICS/LABA、長時間作用性抗コリン薬を用いても、265.8U/mL にまで増加した。喘息症状の悪化以外に、血管炎の再燃や好酸球性慢性鼻副鼻腔炎の症状の悪化を示す他の所見はなかった。そこで、重度の喘息を管理するためにテゼペルマブ 210mg を 4 週間ごとに投与することを開始した。テゼペルマブの 1 回目の投与から 7 日後、彼女の呼吸困難と咳が著しく改善した。テゼペルマブの 2 回目の投与後、MPO-ANCA レベルは 265.8U/mL から 59.4U/mL に減少し、3 回目の投与後、更に 21.2U/mL にまで減少した。1 秒間の強制呼気量と、呼気中一酸化窒素濃度も顕著に改善した(図 1)。そこで、PSL 用量を 20mg/日から 5mg/日まで徐々に減薬し、喘息増悪や血管炎の再燃なく、彼女の状態は安定を維持した。

### 3.考察

EGPA の機序には、全身性小血管炎、気道および全身の激しいタイプ 2 炎症、好酸球性炎症、肉芽腫形成を伴う壊死性血管炎が含まれる。全身性血管炎の寛解を達成した後の喘息の状態は、罹患者ごとに異なるかもしれない。EGPA 寛解期には、通常、SCS や抗 IL-5 クラス抗体を含む基礎的な EGPA 治療に ICS を加えた後で、喘息は管理される。しかし、高用量 ICS/LABA、SCS、抗 IL-5 クラス抗体に効果を示さない EGPA 関連の重度の喘息が報告

されたことは減多にない。最近、EGPA 寛解期に、ANCA 陰性 EGPA に関連した重度の喘息を発症した 2 つの症例が報告された。2 人の EGPA 罹患者で確認された喘息は、SCS およびメボリズマブの治療が無効だった。後者は後にベンラリズマブに切り替えられたが、最終的に、この喘息はテゼベルマブの治療で上手くいった。2 つの症例におけるテゼベルマブの治療戦略と効果は私たちの症例と類似しているし、テゼベルマブが血清 MPO-ANCA レベルを低下させ、全身性血管炎の再燃を防ぐかもしれないことが明白だったことから、私たちの経験は、EGPA 関連の重度の喘息におけるテゼベルマブの使用の新たな支持を提供するものだった。ヒト化胸腺間質性リンパ球新生因子(TSLP)モノクローナル抗体であるテゼベルマブは、重度の喘息を治療するために開発された。TSLP はタイプ 2 炎症の主要な促進因子であり、タイプ 2 の自然リンパ細胞のステロイド耐性と関連している。更に、TSLP はマウス・モデルにおいて CD4<sup>+</sup> T 細胞および IL-4 を通じてポリクローナル B 細胞の活性化を誘導し、自己免疫を促進する。更に、ゲノム・ワイド関連研究では、TSLP 遺伝子の変異が ANCA 状態に依存して EGPA のリスク因子となることが示された。これらの知見は、TSLP が EGPA の機序に果たす考えられ得る役割や、EGPA および EGPA 関連の重度の喘息の治療におけるテゼベルマブの役割を示している。

最近では、臨床的および遺伝的に異なる EGPA のサブセットが特定されてきており、MPO-ANCA 陽性はその異なる特徴の一つとなっている。EGPA の ANCA 陽性率は約 30%~40% の範囲と考えられている。更に、ANCA レベルの増加は EGPA 再燃と関連しているが、喘息管理レベルの増加はそうではない。従って、この症例では全身性血管炎の再燃は認められなかったが、ANCA の増加が EGPA 再燃のリスクを示唆している可能性はある。メボリズマブとベンラリズマブは、難治性または頻繁に再燃する EGPA の寛解を誘導し、維持するのに効果的であると報告されている。最近の報告でも、ステロイド治療後ですら ANCA レベルが高いままである EGPA 症例で、メボリズマブが ANCA レベルを顕著に低下させることが示された。抗 IL-5 クラスの生物学的製剤は、好酸球細胞外トラップ細胞死を減少させ、循環細胞フリーDNA を減少させることで ANCA 産生を抑制する、と考えられている。しかし、私たちの症例では、抗 IL-5 クラスの生物学的製剤と PSL による治療を受けても、罹患者の ANCA レベルは上昇し、テゼベルマブ投与後に急速に低下した。多発血管炎性肉芽腫症では、TNF 族に属する B 細胞活性化因子とインターロイキン-21 によって誘導される B 細胞の活性化が、ANCA 産生のメカニズムに関与していると考えられている。類似のメカニズムが EGPA にも疑われる。私たちの症例では、テゼベルマブが、抗 IL-5 クラスの生物学的製剤では抑制できないタイプ 2 炎症および B 細胞活性化を阻害し、罹患者の喘息および MPO-ANCA レベルの改善をもたらしたのかもしれない。

結論として、テゼベルマブは、PSL 用量を減薬しながら EGPA 関連の重度の喘息を管理し、EGPA 再燃を防ぐことができるかもしれない。EGPA および EGPA 関連の重度の喘息におけるテゼベルマブの有効性を確認するために、更なる研究が必要である。