

難治性および再燃性好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(チャグ・ストラウス症候群)における抗 IgE モノクローナル抗体(オマリズマブ)

#### 17 人の罹患者のデータ

マリー・ジャシエ、マキシム・サムソン、ヴァンサン・コッタン、ジャン・エマニュエル・カーン、ギヨーム・ル・グエンノ、フィリップ・ボニオー、エルヴェ・デヴィリエ、ローレンス・ブイエ、アンヌ・ゴンドゥアン、ファトマ・マフルフ、ナディーヌ・モー・ルオー、ヘルダー・ギル、ボリス・ビエンヴェヌ、アンドレ・コステ、マチュー・グロー、ヴィオレーヌ・ジロー、ステファン・ドミニク、ベルラン・ゴドー、ザビエル・プエシャル、チャヘラ・クアトラ、マーク・ルイヴァール、クレア・ル・ジュンヌ、リュック・マストン、ロイック・ギユヴァン、ベンジャミン・テリア、フランス血管炎研究会

目的。難治性および/または再燃性好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(チャグ・ストラウス症候群)(EGPA)罹患者における抗 IgE モノクローナル抗体であるオマリズマブの有効性と安全性を記述すること。

方法。オマリズマブを投与された EGPA 罹患者を含む全国的な後ろ向き研究を実施した。プレドニゾン投与量が $\leq 7.5\text{mg/日}$ (完全奏功)、または $>7.5\text{mg/日}$ (部分奏功)のとき、喘息および/または副鼻腔の悪化がなければ奏功として定義した。

結果。重度のステロイド依存の喘息(88%)および/または副鼻腔病変(18%)に罹った 17 人の罹患者(年齢の中央値 45 歳)にオマリズマブを投与した。経過観察期間の中央値 22 ヶ月後、6 人の罹患者(35%)が完全奏功に達し、5 人の罹患者(30%)が部分奏功に達し、6 人の罹患者(35%)には改善が見られなかった。バーミンガム血管炎活動性スコアの中央値は、ベースライン時で 2.5 だったものが、12 ヶ月で 0.5 にまで減少した。月あたりの悪化回数の中央値は、ベースライン時で 1 だったものが、12 ヶ月で 0 にまで減少し、1 秒あたりの強制呼気量の中央値は、ベースライン時で予測された比率の 63%から、12 ヶ月で予測された比率の 85% にまで増加した。プレドニゾン投与量の中央値は、ベースライン時で 16mg/日だったものが、6 ヶ月で 11mg/日、12 ヶ月で 9mg/日にまで減少した。寛解を理由に(12.5%)、疾患寛解にも拘わらず生じた有害事象を理由に(12.5%)、難治性疾患を理由に(25%)、再燃を理由に(50%)、経過観察中、8 人の罹患者(47%)がオマリズマブを中止した。再燃には、2 人の罹患者に生じた EGPA に起因する球後視神経炎と、別の 2 人の罹患者に生じた重度の喘息発作が含まれる。

結論。オマリズマブは、喘息および/または副鼻腔症状を伴う EGPA 罹患者に副腎皮質ステロイド減量効果をもたらすかもしれないが、同時に、副腎皮質ステロイドの減量は重度の EGPA 再燃のリスクを高めるかもしれず、EGPA 罹患者におけるオマリズマブの安全性には疑問が生じる、ということが本研究の結果から示唆される。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(チャーク・ストラウス症候群)(EGPA)は、喘息や、血中および組織の好酸球増加症に関連する稀な全身性小血管炎である。EGPA は、抗好中球細胞質抗体(ANCA) ―それに関連する血管炎― のグループに属し、一般的には上気道と下気道の両方、肺、末梢神経、心臓に影響を与える。ANCA は EGPA 罹患者の 31~38%で陽性であり、主にミエロペルオキシダーゼ(MPO)を標的とする免疫蛍光分析で核周囲のラベリング・パターンを示す。ANCA 陽性の罹患者は、この疾患の血管炎症状(例えば、糸球体腎炎や末梢神経障害)を発症する可能性が高いのに対し、ANCA 陰性の罹患者は、心筋症および/または心筋炎を含む心臓症状を呈することが多い。

治療管理は、5 因子スコアによって評価される疾患の重症度に応じて、副腎皮質ステロイド単独、または従来の免疫抑制剤(主にアザチオプリン、メトトレキサート、シクロホスファミド)との併用に基づく。このような治療は、一般的な副作用に加えて、慢性喘息および/または副鼻腔炎を制御するにあたって十分な効果が見られないことが多く、その治療には長期にわたる高投与量の副腎皮質ステロイドが必要である。EGPA は好酸球性疾患や喘息と共通の病態生理学的特徴を共有しているため、これらの症状で使用される新しい治療選択肢が EGPA の治療のために評価されている。メボリズマブは、主要な好酸球生存因子であるインターロイキン 5(IL-5)を標的とするモノクローナル抗体であり、2 つの小規模な予備研究で有望な結果を示しており、現在ランダム化試験で評価中である。

EGPA の機序における IL-5 の極めて重要な役割に加えて、他の Th2 関連サイトカイン(すなわち、IL-4 および IL-13)が、B 細胞応答を促進させることによって関与し、その結果、IgG4、IgE、ANCA の産生が増加する。IgE レベルおよび IgG4 レベルの大幅な上昇は、EGPA 罹患者によく見られる。喘息患者の場合、IgE が、IgE 受容体 ―産生細胞(例えば、好酸球、好塩基球、肥満細胞)― の脱顆粒の原因である可能性がある。オマリズマブは、IgE 上の高親和性受容体結合部位を標的とする組換え型ヒト化モノクローナル抗体である。オマリズマブが遊離 IgE に結合すると、肥満細胞、好塩基球、好酸球、B 細胞の表面に見られる高親和性受容体と低親和性受容体(それぞれ、Fcε 受容体 I [FcεR I] および FcεR II)のいずれとも相互作用が阻害される。また、オマリズマブは好酸球アポトーシスを誘導し、炎症性サイトカインの産生を下方制御するため、抗アレルギー作用と抗炎症作用を示す。最後に、オマリズマブはアレルギー性喘息およびアレルギー性鼻炎の治療への有効性が証明されており、良好な安全性プロファイルを備えている。

文献を見ると、EGPA のデータは少なく、矛盾を含む。オマリズマブが活動性疾患の罹患者に有効かもしれないことを示唆する症例報告もあれば、オマリズマブの治療と EGPA の発症との間に時間的関連性があることを示唆する症例報告もあり、抗 IgE 治療と疾患発症との因果関係に疑問が生じている。これらの知見は、EGPA の治療に対してオマリズマブの使用を劇的に妨げてきた。従って、私たちは、難治性および/または再燃性 EGPA 罹患者における喘息、耳鼻咽喉(ENT)症状、血管炎症状にオマリズマブ治療を施した効果に関する知見を記述し、オマリズマブの症状、有効性、安全性を評価することを目指した。

## 罹患者と方法

**罹患者。**フランスにある 10 の内科および呼吸器科から抽出された罹患者を対象に、全国的な後ろ向き多施設研究を実施した。選択基準は、1)米国リウマチ学会の 1990 年度基準および/または欧州医薬品庁(EMA)のアルゴリズムおよび/または 2012 年のチャペル・ヒル・コンセンサス会議で採用された EGPA の定義に基づく EGPA の診断、および 2)オマリズマブの少なくとも 1 回の注射による治療、である。罹患者は 2007～2014 年に発症した人たちである。研究の後ろ向きデザインと罹患者の数が少ないことを考慮して、症状、それまでの悪化回数、以前の治療ラインとは関係なく、オマリズマブを投与されたすべての EGPA 罹患者が含まれる。活動性血管炎、制御不能な喘息、および/または ENT 症状に関連する制御不能な疾患に由来する罹患者が含まれている可能性がある。難治性または再燃性血管炎の定義は、欧州リウマチ連盟(EULAR)の提言に準拠した。制御不能な喘息および ENT 症状は、罹患者を担当する臨床医の裁量により、それぞれ再燃性、ステロイド依存の喘息の悪化(事前に定義された下限値なし)、ステロイド依存の重度 ENT 症状と定義された。本研究は、「医薬品の臨床試験に関する実施基準」プロトコルとヘルシンキ宣言の原則に従って実施され、地元の治験審査委員会によって承認された。

**ベースライン時の測定。**標準化された症例報告フォームを使用して、EGPA 診断時、オマリズマブの開始時、経過観察中において、治療を行う医師が、臨床データおよび生物学的データを遡及的に収集した。評価には、臨床症状、好酸球数、血清 C 反応性タンパク質(CRP)レベル、血清クレアチニン・レベル、IgE レベル、ANCA 力価と特異性、血尿と尿タンパクの排泄をスクリーニングした尿検査、オマリズマブの開始前と開始後 3、6、12、18、24 ヶ月の治療特性を含む。バーミンガム血管炎活動性スコア(BVAS)を使用して疾患活動性を評価し、血管炎障害指数を使用してベースライン時および経過観察中の損傷を評価した。両方のスコアを遡及的に評価した。

**治療プロトコル、結果、治療に対する奏功。**オマリズマブは月あたり 1～2 回皮下投与された。本研究の後ろ向きデザインを考慮して、各罹患者の投与量は担当の開業医が決定した。投与量は、EMA の提言に従って、重度の喘息治療で推奨されているように、罹患者の IgE レベルと体重に従って計算した。

オマリズマブの開始時の罹患者の特性は、ベースライン特性と呼ばれる。臨床的奏功は、喘息の経過(悪化、ピーク流量測定、肺活量測定)、副鼻腔炎の症状、および BVAS、プレドニゾン投与量、好酸球数、IgE、CRP レベルを使用して評価された血管炎症状、を分析することによって定義した。EGPA タスク・フォースの提言に基づく、鼻炎または副鼻腔炎、喘息発作、および/または好酸球増加症 $<1,000/\text{mm}^3$ といった ENT 症状は、他の血管炎症状がない場合、血管炎活動性を反映していないかもしれない。更に、EULAR の専門家らは、完全奏功の定義に、全身症状を制御する $\leq 7.5\text{mg/日}$ のプレドニゾン投与量を含めるべきであることを推奨している。

オマリズマブの有効性を評価するにあたって、プレドニゾン投与量が $\leq 7.5\text{mg/日}$ で喘息および/または ENT の悪化がない場合、完全奏功と定義し、プレドニゾン投与量が $>7.5\text{mg/日}$ で喘息および/または ENT の悪化がない場合、部分奏功と定義した。オマリズマブによる改善が見られない、すなわち、プレドニゾン投与量が $>7.5\text{mg/日}$ で持続性喘息および/または ENT の悪化が見られた場合、難治性疾患と定義した。完全奏功または部分奏功の後で疾患再燃を伴う初期改善は、再発性疾患と定義した。これらの定義は、EGPA タスク・フォースと EULAR の専門家らの提言に従って策定され、日常的な臨床診療での使用が承認された。難治性および/または再燃性の EGPA 罹患者は、活動性喘息および/または ENT 病変があり、いくつかの症例では、皮膚または筋骨格系の病変といった活動性血管炎症状があった。喘息の悪化を繰り返す罹患者は、週あたり 1 回の悪化(月あたり 4 回の悪化)を最大値として任意に制限した。私たちは、経過観察中に副作用も記録した。

**統計分析。**記述特性は、連続変数の平均 $\pm$ SD として、およびカテゴリー変数の中央値(範囲)として報告される。質的変数はフィッシャーの正確確率検定を使用して比較し、連続変数はノンパラメトリックなマン・ホイットニー検定を使用して比較した。また、ベースライン時(オマリズマブの開始時)で得られた測定値の一部を、ウィルコクソンの符号順位検定を使用して、オマリズマブの開始後 3、6、12 ヶ月で得られた測定値と比較した。すべての検定は有意水準 0.05 の両側検定であった。グラフ作成と統計分析は、Windows 対応の Graph Pad Prism バージョン 4.0 および InStat バージョン 3.0 を使用して実行した。

## 結果

**オマリズマブ治療前の罹患者の特徴。**難治性および/または再燃性 EGPA に罹った年齢中央値が 45 歳(範囲 17~82 歳)の 17 人の罹患者(男性 10 人、女性 7 人)に、少なくとも 1 コースのオマリズマブを投与した。表 1 は、本研究に含まれる罹患者の特性を示している。EGPA の診断時に、すべての罹患者が喘息と血中好酸球増加症を呈し、16 人の罹患者(94%)が副鼻腔の異常を呈し、9 人(53%)が肺浸潤を呈し、5 人(29%)が末梢神経障害を呈し、4 人(24%)が心臓病変を呈していた。皮膚または鼻の生検標本における組織好酸球増加症の浸潤は 6 人の罹患者(35%)で記録された。ベースライン時の BVAS 中央値は 13(範囲 2~31)だった。5 人の罹患者(29%)が ANCA 陽性であり、これらの罹患者のうち 4 人(80%)で MPO 特異性が見られた。オマリズマブの開始前の前治療ラインの中央値は 3(範囲 1~5)だった。前治療には、17 人の罹患者(100%)への副腎皮質ステロイドの処方と、15 人の罹患者(88%)への免疫抑制剤または免疫調節剤の処方が含まれる。また、14 人の罹患者(82%)がアザチオプリンを投与され、8 人の罹患者(47%)がシクロホスファミドを投与され、5 人の罹患者(29%)がメトトレキサートを投与され、2 人の罹患者(12%)がミコフェノール酸モフェチルを投与され、2 人(12%)の罹患者がコトリモキサゾールを用いた治療を行っていた。

**表 1.** EGPA 診断時のオマリズマブ治療の罹患者(*n*=17)の特性\*

女性	7 人(41%)
EGPA 診断時の年齢、中央値(範囲)	45 歳(17~82 歳)
オマリズマブの開始時の年齢、中央値(範囲)	52 歳(18~87 歳)
EGPA 診断時の臨床症状	
喘息	17 人(100%)
持続期間、中央値(範囲)	2 年(0~41 年)
ENT 病変	16 人(94%)
非固定性肺浸潤	9 人(53%)
全身症状	9 人(53%)
皮膚病変	8 人(47%)
関節痛または関節炎	6 人(35%)
末梢神経系病変	5 人(29%)
心臓病変	4 人(24%)
眼科的病変	2 人(12%)
中枢神経系病変	1 人(6%)
腎臓病変	0 人
検査所見	
血中好酸球増加症	17 人(100%)
好酸球数、中央値(範囲)	4,965mm <sup>3</sup> (850~23,530mm <sup>3</sup> )
血清 IgE、中央値(範囲)	1,970IU/mL(28~7,503IU/mL)
ANCA 陽性	5 人(29%)
C 反応性タンパク質、中央値(範囲)	57mg/L(3~218mg/L)
前治療	
オマリズマブの開始前の前治療の回数、中央値(範囲)	3 回(1~5 回)
最初の EGPA 治療からオマリズマブの開始までの時間、中央値(範囲)	78 ヶ月(8~171 ヶ月)
副腎皮質ステロイドの経口摂取	17 人(100%)
メチルプレドニゾロン点滴	8 人(47%)
アザチオプリン	14 人(82%)
静脈内シクロホスファミド	8 人(47%)
メトトレキサート	5 人(29%)
ミコフェノール酸モフェチル	2 人(12%)
コトリモキサゾール	2 人(12%)
その他	1 人(6%)

\*特に断りのない限り、数値は罹患者の人数(%)を示す。EGPA=好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(チャール・スト劳斯症候群)、ENT=耳鼻咽喉、ANCA=抗好中球細胞質抗体。

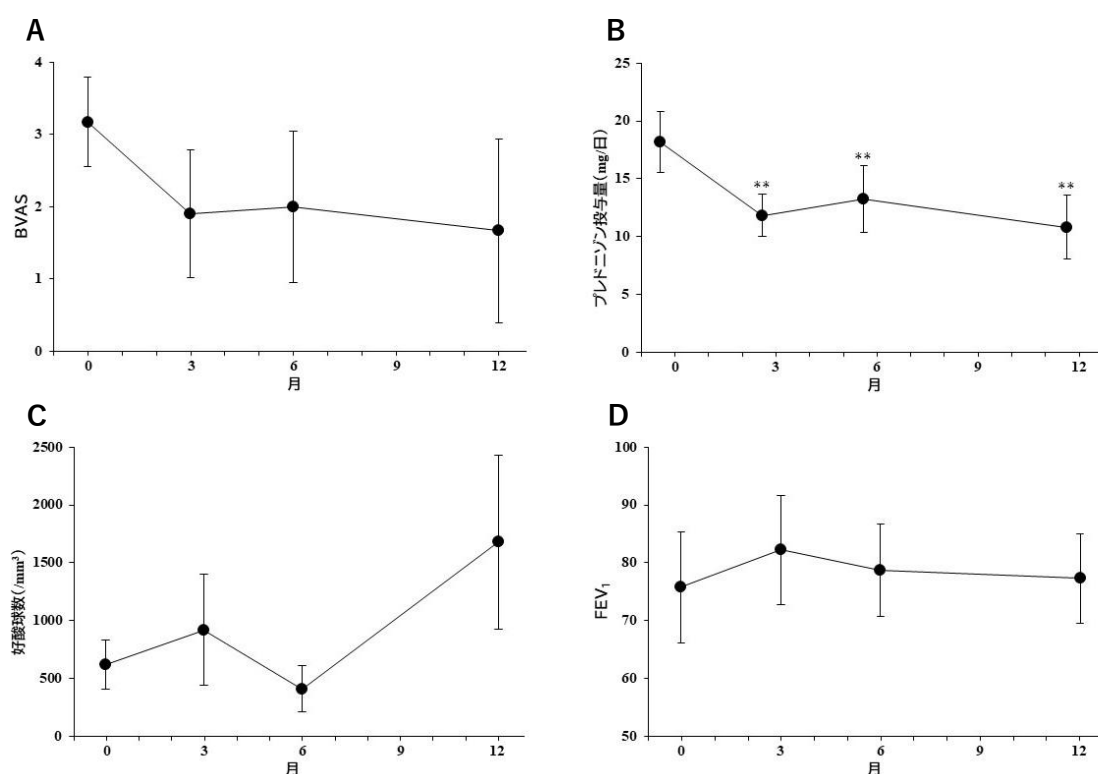
**表 2. オマリズマブの開始を必要とする疾患再燃に関連する特性\***

オマリズマブの開始に対する症状	
重度のステロイド依存の喘息	15 人(88%)
重度の ENT 病変	3 人(18%)
高投与量のステロイド依存	16 人(94%)
掻痒症	1 人(6%)
活動性の臨床症状	
喘息	17 人(100%)
悪化回数、中央値(範囲)	1 回(0～15 回)
ENT 病変	8 人(47%)
非固定性肺浸潤	2 人(12%)
全身症状	2 人(12%)
関節痛または関節炎	2 人(12%)
皮膚病変	2 人(12%)
末梢神経系病変	0 人
心臓病変	0 人
腎臓病変	0 人
検査所見	
好酸球数、中央値(範囲)	743mm <sup>3</sup> (0～2,230mm <sup>3</sup> )
血清 IgE、中央値(範囲)	597IU/mL(22～3,527IU/mL)
ANCA 陽性	1 人(6%)
C 反応性タンパク質、中央値(範囲)	9mg/L(1～64mg/L)
治療	
副腎皮質ステロイドと併用したオマリズマブ	9 人(53%)
プレドニゾン投与量、中央値(範囲)	18.5mg/日(9～40mg/日)
他の免疫抑制剤を併用したオマリズマブ	8 人(47%)
副腎皮質ステロイドの経口摂取	17 人(100%)
プレドニゾン投与量、中央値(範囲)	16 mg/日(6～40mg/日)
メチルプレドニゾン点滴	1 人(6%)
アザチオプリン	5 人(29%)
メトトレキサート	2 人(12%)
ミコフェノール酸モフェチル	1 人(6%)
コトリモキサゾール	1 人(6%)
オマリズマブ治療の特性	
持続期間、中央値(範囲)	64 週(1～216 週)
注射の回数、中央値(範囲)	18 回(1～61 回)
投与量、中央値(範囲)	300mg(150～600mg)
注射の間隔	
2 週間ごと	5 人(29%)
4 週間ごと	11 人(65%)
1 回のみ	1 人(6%)

\* 特に断りのない限り、数値は罹患者の人数(%)を示す。ENT=耳鼻咽喉、ANCA=抗好中球細胞質抗体。

**オマリズマブの開始を必要とする疾患再燃。**表 2 は、オマリズマブの開始を必要とした疾患再燃の特性を示している。オマリズマブは、2 人の罹患者(12%)での二次治療、5 人の罹患者(29%)での三次治療、7 人の罹患者(41%)での四次治療、2 人の罹患者(12%)での五次治療、1 人の罹患者(6%)での六次治療として使用された。15 人の罹患者(88%)が重度のステロイド依存の喘息を患っており、3 人の罹患者(18%)が重度の ENT 病変を患っていた。オマリズマブの開始時で BVAS 中央値は 2.5(範囲 0～8)であり、軽度の血管炎活動性を反映している。オマリズマブは、5 人の罹患者(29%)へ 2 週間ごとに投与し、11 人の罹患者(65%)へ 4 週間ごとに投与した。最も一般的な投薬計画は、4 週間ごとに 300mg を注射することだった(罹患者の 41%)。オマリズマブ治療期間の中央値は 64 週間(範囲 1～216 週間)で、注射回数(中央値は 18 回(範囲 1～61 週間)だった。

**オマリズマブに関連する治療計画。**オマリズマブに関連する治療計画を表 2 に示す。すべての罹患者は副腎皮質ステロイドを経口摂取しており、初期の投与量の中央値は 16mg/日(範囲 6～40)で、9 人の罹患者(53%)はオマリズマブと併用して投与された。8 人の罹患者(47%)には、他の免疫抑制剤と併用してオマリズマブが投与された。



**図 1.** オマリズマブの開始後、追跡調査の最初の 12 ヶ月間における、バーミングハム血管炎活動性スコア(BVAS)(A)、プレドニゾン投与量(B)、好酸球数(C)、1 秒の強制呼気量(FEV<sub>1</sub>)(D)

値は平均値±SEM。 \*\* $p<0.01$  対 前治療。

**表 3.** 経過観察期間中の異なる時間における結果変数

変数	0 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月	オマリズマブ中止後 <sup>†</sup>
プレドニゾン投与量、mg/日	16(6～40)	10(5～30)	11(0～40)	9(0～30)	12.5(0～60)
BVAS	2.5(0～8)	1(0～8)	1(0～8)	0.5(0～8)	2(0～4)
好酸球数、mm <sup>3</sup>	438(0～2,230)	516(120～3,700)	250(70～1,110)	1,023(0～6,000)	857(300～6,000)
CRP、mg/L	3.75(2～13.6)	2.75(2～8)	4.15(2～11)	5(2～29)	3(2～9)
月あたりの悪化回数	1(0～4)	0(0～1)	0(0～0.6)	0(0～1)	0
FEV <sub>1</sub> 、予測%	63(57～123)	91(54～114)	82(59～104)	85(53～105)	68(53～84)
FEV <sub>1</sub> /FVC、予測%	72(39～98)	77(70～99)	74(32～90)	67(48～91)	58(41～76)

値は中央値(範囲)を示す。BVAS=パーミンガム血管炎活動性スコア、CRP=C 反応性タンパク質、FEV<sub>1</sub>/FVC=1 秒あたりの強制呼気量/強制肺活量。

† オマリズマブは、寛解、難治性疾患、再燃を理由に 8 例で中止された。中止後の経過観察の中央値は 25.5 ヶ月(範囲 0～60 ヶ月)であった。



**結果。**オマリズマブを開始して、中央値で 22 ヶ月(範囲 4~70 ヶ月)の経過観察の後、主に治療開始後 3~6 ヶ月で、6 人の罹患者(35%)が完全奏功に達し、5 人の罹患者(30%)が部分奏功に達した。対照的に、6 人の罹患者(35%)は難治性疾患に罹った。完全寛解は、2 人の罹患者が 3 ヶ月、2 人の罹患者が 6 ヶ月、1 人の罹患者が 12 ヶ月で達した(1 人の罹患者で奏効までの時間に関するデータが入手できていない)。部分寛解は、3 人の罹患者が 3 ヶ月、1 人の罹患者が 6 ヶ月で達した(1 人の罹患者で奏効までの時間に関するデータは入手できていない)。奏功が見られた罹患者の改善は、治療の 3 ヶ月後に最も一般的に実現した。

表 3 および図 1 に示すように、BVAS 中央値はベースライン時で 2.5 だったものが、3、6、12 ヶ月でそれぞれ 1、1、0.5 にまで低下した。プレドニゾン投与量の中央値は、ベースライン時で 16mg/日だったものが、3、6、12 ヶ月でそれぞれ 10mg/日、11mg/日、9mg/日にまで減少した。対照的に、好酸球数は時間の経過とともに減少しなかった(図 1C)。喘息症状に関しては、1 秒あたりの強制呼気量(FEV<sub>1</sub>)の中央値が、ベースライン時で 63%だったものが、3、6、12 ヶ月でそれぞれ予測された 91%、82%、85%にまで増加し、月あたりの悪化回数の中央値は、ベースライン時で 1 だったものが、3、6、12 ヶ月で 0 にまで減少した。有意差が認められたのは、ベースライン時の値と比較した各時点でのプレドニゾン投与量のみで、好酸球数、BVAS、FEV<sub>1</sub>には有意差は認められなかった(図 1A~D)。

7 人の罹患者には、喘息および/または ENT 病変に加えて、他の症状が見られた。また、完全奏効(プレドニゾン投与量 $\leq$ 7.5mg/日で喘息および/または副鼻腔の悪化がない)の 2 人の罹患者には皮膚病変(蕁麻疹病変のある罹患者 1 人、激しい掻痒症のある罹患者 1 人)が見られ、これらの罹患者は皮膚症状に対してオマリズマブに奏功を示さなかった。また、部分奏効(プレドニゾン投与量 $>$ 7.5mg/日で喘息および/または副鼻腔の悪化がない)の 2 人の罹患者には筋骨格系病変(関節痛の罹患者 1 人、筋肉痛と発熱の罹患者 1 人)が見られ、これらの罹患者は筋骨格系症状に対してオマリズマブに完全奏効を示した。最後に、オマリズマブに奏功を示さなかった 3 人の罹患者は肺浸潤または無力症を患い、これらの症状に対して奏功を示さなかった。

1 人の罹患者(12.5%)で疾患の寛解を理由に、別の罹患者(12.5%)で疾患寛解にも拘わらず生じた有害事象を理由に(どちらの患罹者も、それぞれ経過観察の 5 ヶ月後と 7 ヶ月後にオマリズマブを中止したが、それ以降も寛解は持続した)、2 人の罹患者(25%)で難治性疾患を理由に、残りの 4 人の罹患者(50%)で疾患の再燃を理由に、経過観察中、8 人の罹患者(47%)がオマリズマブを中止した。オマリズマブ治療中に疾患が再燃した罹患者 4 人のうち 2 人は、それぞれオマリズマブ治療の 12 ヶ月後と 15 ヶ月後に球後視神経炎を発症し、結果的に治療を中止したが、他の 2 人は、それぞれオマリズマブ治療の 1 ヶ月後と 18 ヶ月後に重度の喘息発作を発症した。オマリズマブ中止後の経過観察期間の中央値は 25.5 ヶ月(範囲 0~60 ヶ月)であった。オマリズマブ中止後の最後の経過観察の結果変数を表 3 に示す。

**オマリズマブ治療で球後視神経炎を発症した罹患者の症例報告。**一人目の罹患者である 46 歳の女性は、重度の副腎皮質ステロイド依存の喘息に対してオマリズマブが投与され、プレドニゾンを 30mg/日から 5mg/日に漸減することが可能となった。オマリズマブの開始から

15 ヶ月後、彼女は、全身症状に関連した急速に進行する両側性視覚障害(最良矯正視力 1/20)、血管外肉芽腫の証拠を伴う皮膚病変を経験し、生検標本は好酸球浸潤を示した。罹患者の好酸球数は  $1,300/\text{mm}^3$ 、血清 CRP レベルは  $218\text{mg/L}$  だった。眼科検査および視覚誘発電位検査の結果は、球後視神経炎の診断と一致した。脳の磁気共鳴画像法(MRI)では両側性視神経炎を示したが、脳脊髄液(CSF)検査の結果は正常であった。EGPA 再燃に伴う視神経炎の診断により、オマリズマブを中止した。2 年間の経過観察の後、メチルプレドニゾン・パルス治療に続く、アザチオプリンに関連したプレドニゾンの経口治療を行ったが、改善は認められなかった。

二人目の罹患者である 53 歳の男性も、重度の副腎皮質ステロイド依存の喘息に対してオマリズマブが投与された。オマリズマブとプレドニゾンおよびアザチオプリンの併用開始から 12 ヶ月後、彼は発熱、頭痛、嗅覚障害に関連して左目に進行性の視覚障害を発症した。検査の結果は左眼の球後視神経炎と一致し、最良矯正視力は 1/10 だった。脳の MRI では前頭部肥厚性硬膜炎を示したが、好酸球数は  $200/\text{mm}^3$  で正常、血清 CRP レベルは  $56\text{mg/L}$ 、CSF 検査の結果は正常であった。好酸球数は正常であったものの、EGPA 再燃に関連する視神経炎および肥厚性硬膜炎の診断により、オマリズマブとアザチオプリンを中止した。メチルプレドニゾン・パルス治療とそれに続くプレドニゾンの経口治療を静脈内シクロホスファミドと併用して処方したが、視覚的な改善は見られなかった。

**オマリズマブの安全性。**治療中に発生した 2 例の再燃を除いて、オマリズマブの忍容性は良好であり、重篤な有害事象は観察されなかった。有害事象としては、注射部位の紅斑や掻痒症( $n=1$ )、筋肉痛( $n=1$ )、注射して 1 日後の無力症( $n=1$ )があった。これらの症状は何の処置もせずに治まった。オマリズマブは、開始から 6 ヶ月後に脚の浮腫と痺れのため、1 人の罹患者で中止されたが、薬物の因果関係の証拠はなかった。

## 考察

EGPA 管理は引き続き治療上の課題である。副腎皮質ステロイドや従来の免疫抑制剤は、慢性喘息および/または副鼻腔炎を制御するには効果が不十分なことが多く、副腎皮質ステロイドの長期使用と高投与量に繋がり、重大な罹患率を伴う。EGPA の治療に向けた免疫調節剤という道具(例えば、メポリズマブやリツキシマブ)の使用に関するデータが増加しているにも拘わらず、EGPA における糖質コルチコイドの減薬への満たされぬニーズは依然として残っている。現在の研究で私たちは、難治性および/または再燃性の喘息および/または副鼻腔症状の補助治療として、抗 IgE モノクローナル抗体であるオマリズマブを投与された EGPA 罹患者 17 人のデータを分析した。本研究のサンプル・サイズは小さいにも拘わらず、関連情報が指摘される。

第一に、オマリズマブは治療の最初の 1 年間で迅速かつ持続的な改善をもたらすように見える。実際、プレドニゾン投与量の中央値は、治療の 3 ヶ月後に  $16\text{mg/日}$  から  $10\text{mg/日}$  に漸減し、この傾向は 12 ヶ月の経過観察中も続いた。長期の副腎皮質ステロイド治療に起因する有害事象が相当数あることを考えると、プレドニゾン投与量のこの減少は大きな臨床的

利点である。同様に、喘息の悪化回数も減少し、FEV<sub>1</sub>が増加した。

対照的に、EULAR の提言による完全寛解に達したのは、罹患者の 1/3 にすぎない。第二に、オマリズマブ治療の開始時に BVAS が低かったことを考慮すると、治療中に BVAS がわずかに減少したとは言え、血管炎症状に対するオマリズマブの有効性を評価することはできなかった。しかし、本研究では、オマリズマブが血管炎関連の症状には適応されなかった点に留意することが重要である。

これらの結果の殆どは、喘息症状の治療と副腎皮質ステロイド減量に対するオマリズマブの有意かつ迅速な有効性を示す以前の研究の結果と一致する。しかし、オマリズマブの開始後の重篤な疾患の悪化を記述した症例報告は殆どなかった。これらの症例の場合、オマリズマブが EGPA 発症の直接的な原因であるというよりも、全身性の副腎皮質ステロイドの漸減が既存の EGPA を顕在化させた可能性が高い。従って、EGPA 再燃の可能性を考慮すると、罹患者はオマリズマブ治療の開始後に副腎皮質ステロイドをゆっくりと漸減することが有効かもしれない。

喘息症状およびプレドニゾンの漸減に対するオマリズマブの効果とは対照的に、オマリズマブによる治療中に好酸球数および血清 IgE と CRP レベルの低下は観察されず、これはグレイソンらによる最近の研究の結果と一致する。その研究では、IgE レベルだけでなく、絶対好酸球数と CRP レベルも、EGPA における疾患活動性の縦断的バイオマーカーまたは再燃の予測因子として限界があることが示され、EGPA における疾患活動性のバイオマーカーの欠如が実証された。IgE/抗 IgE 免疫複合体の形成により、オマリズマブによる治療中も血清 IgE レベルが高いままになる可能性があるため、治療奏功のモニタリングに IgE レベルを使用すべきではないことが示唆される。私たちの研究では罹患者数が少なかったため、オマリズマブ奏功を予測する因子を正確に分析することができなかった。しかし、オマリズマブに完全奏効を示した罹患者の特性は他の罹患者の特性と類似しており、治療奏功は年齢、性別、ANCA 陽性、BVAS、CRP レベル、IgE レベルとは無関係であるように見える。アトピー性喘息では、オマリズマブに対する治療奏功は罹患者のベースライン時の血中好酸球数によって異なるように見え、好酸球数が高いと治療が成功すると予測される。私たちの研究の母集団において、オマリズマブの開始時の好酸球数の中央値(490/mm<sup>3</sup>)は、難治性および/または再燃性疾患にも拘わらず低かったが、高投与量の併用プレドニゾンに起因していたことはほぼ確実である。更に、フランス血管炎研究グループ(FVSG)の以前の研究では、383 人の EGPA 罹患者コホートにおいて、好酸球数の低下が再燃に関連する主な予測因子であることが示され、このことは後に前向き研究で確認された。これらの知見は、ベースライン時の好酸球数が少ない私たちの研究の母集団は、十中八九、EGPA 再燃およびオマリズマブ失敗のリスクが高かったことを示唆する。従って、これは、観察された完全奏効の割合が低かったことの説明となる可能性がある。明らかに、治療開始時に好酸球数が高い罹患者を対象に、更にオマリズマブを調査する必要がある。

オマリズマブは、大多数の罹患者で安全であり、忍容性が高いように思える。この生物学的製剤の>375 回の注射に関連して重篤な有害事象は報告されていない。有害事象は軽度で自

已限定的だった。1 件の有害事象は治療中止を必要としたが、薬物の因果関係の証拠はなかった。これらの知見は、喘息におけるオマリズマブの安全性プロファイルに関する他の研究の知見と一致する。しかし、私たちの母集団の 1/4 がオマリズマブ治療中に疾患再燃を経験し、治療の中止に繋がった。2 人の罹患者が重度の喘息発作を経験し、他の 2 人は EGPA 再燃を示唆する球後視神経炎を発症した。私たちの知る限り、虚血性視神経症、脳神経麻痺、球後視神経炎といった、EGPA 罹患者に見られるいくつかの神経学的症状および眼科的症状がこれまでも報告されている。私たちの罹患者の場合、これらの症状は疾患再燃に関連しており、オマリズマブによって直接誘発されたものではないと考えられるが、オマリズマブ関連の有害事象を除外することはできない。これらの知見は、オマリズマブの部分的な有効性と再燃の潜在的リスクを考慮すると、EGPA 罹患者にオマリズマブを使用してもよいのか、という疑問を想起する。しかし、利点/リスクの比率を分析したうえで、オマリズマブを代替治療薬として検討することになるかもしれないが、これは将来の薬剤、特に抗 IL-5 モノクローナル抗体と比較して再評価する必要があるだろう。

私たちの研究にはいくつかの制約がある。第一に、後ろ向きデザインは、疾患活動性を評価する際、いくつかの欠落データと困難性と関連する点である。第二に、殆どの罹患者はオマリズマブと併用して他の薬剤を投与されており、結果の解釈を制限する対照群がなかった点である。しかし、1 人の罹患者を除くすべての罹患者は、オマリズマブによる治療を受けている間、基礎免疫抑制治療を変更しなかったため、有効性の推定が可能だった。第三に、罹患者の臨床症状の不均一性と、時間の経過に伴うセンター間の治療管理の不整合を考慮すると、私たちの母集団は不均一であるように思える点である。しかし、これは FVSG 内の管理の調和とともに減少する傾向にある。

結論として、これは EGPA とオマリズマブ治療の関係性を検証した最大のシリーズ研究である。EGPA においてオマリズマブを評価する前向き臨床試験はまだ予定されていないため、私たちの研究は治療を行う医師に有用なデータを提供する。私たちの結果は、喘息および/または副鼻腔症状を伴う EGPA 罹患者において、オマリズマブが喘息および/または ENT 症状の治療に軽度の有効性を持ち、これらの罹患者に副腎皮質ステロイド減量効果をもたらすかもしれないことを示唆する。しかし、おそらく副腎皮質ステロイド投与量の減量により、治療中の罹患者に重度の EGPA 再燃を引き起こすリスクがあるので、オマリズマブを EGPA の治療に使用してもよいのか、という疑問が生じる。しかし、リスク/利点の比率を分析したうえで、オマリズマブが代替治療薬となる可能性はあるだろう。