

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)罹患者における末梢循環症状および末梢神経症状に対するメボリズマブの効果

北村登、濱口麻里奈、西原正浩、井汲菜摘、杉山海太、長澤洋介、都築広、芳沢昌栄、谷川悠、大島正嗣、浅谷真也、小林ひとみ、武井正美

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)は壊死性小血管炎である。好酸球の広範な浸潤は多系統の臨床学的症状を引き起こす。神経学的症状は罹患率に大きく寄与する。プレドニゾロン単独治療は、減薬中において 40%の再燃率と関連があることが知られている。IL-5 のアンタゴニスト・モノクローナル抗体であるメボリズマブは、プレドニゾロン抵抗性の症例で、プレドニゾロンの用量を減らし再燃を防ぐために使用できる。しかし、神経学的症状の緩和におけるメボリズマブの使用については不明である。ミクロな末梢循環の指標として用いられるレーザー・ドップラー血流計は、末梢動脈疾患を診断するにあたって、簡単かつ再現性の高い手法であることが示されている。私たちは、再燃性 EGPA 罹患者にメボリズマブを投与し、彼らの症状とラボ・データを記録し、皮膚灌流圧(SPP)を測定することにより、レーザー・ドップラー血流計が末梢循環病理および神経学的病理を定量化できるかを評価した。

これは、後ろ向き観察研究である。2016～2019 年にかけて、日本大学医学部附属板橋病院で、米国リウマチ学会(ACR)の基準を用いて再燃性 EGPA と診断された 6 人の罹患者(女性 5 名、男性 1 名)を検査した。EGPA 発症の平均年齢(平均±SD)は 57.1±17.2 歳、白血球(WBC)数は $14.85 \pm 3.57 \times 10^9/L$ 、末梢好酸球は $7.97 \pm 2.05 \times 10^9/L$ だった。血清免疫グロブリン

表 1 EGPA 罹患者の人口学的特性、診断、ベースライン時の特性のまとめ

	平均±SD
年齢(歳)	57.1±17.2
WBC(/ μ L)	$14,850 \pm 3,574.8$
Eo(/ μ L(%))	$7,975.5 \pm 2,053.2(54.9 \pm 7.4)$
IgE(IU/mL)	$1,974.3 \pm 1014.9$
CRP(mg/dL)	3.41 ± 1.39
ESR(mm/h)	54.8 ± 11.2
MPO-ANCA(IU/mL)	192.9 ± 128.2
BVAS	14.3 ± 1.5
GS(%)	69.1 ± 28.7
臨床学的症状	F : 2/6、BA : 6/6、S : 4/6、N : 6/6、E : 2/6
病理学的所見	白血球破砕性血管炎

WBC : 白血球数、Eo : 好酸球、IgE : 免疫グロブリン E、CRP : C 反応性タンパク質、ESR : 赤血球沈降速度、MPO-ANCA : ミエロペルオキシダーゼ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、GS : 罹患者の神経症状の総合評価尺度、F : 発熱、BA : 気管支喘息、S : 皮膚病変、N : 神経学的疾患、E : 消化器疾患

ン E(IgE)は $1,974.3 \pm 1014.9$ IU/mL、C 反応性タンパク質(CRP)は 3.41 ± 1.39 mg/dL、赤血球沈降速度(ESR)は 54.8 ± 11.2 mm/h だった。ミエロペルオキシダーゼ抗好中球細胞質抗体(MPO-ANCA)陽性は 2/6 症例(192.9 ± 128.2 IU/mL)で認められた。バーミンガム血管炎活動性スコア(BVAS)は 14.3 ± 1.5 だった。罹患者の神経症状の総合評価尺度(GS)は(最大値=100%) $69.1 \pm 28.7\%$ だった。5 人の被験者から得た皮膚生検または末梢神経生検では、白血球破碎性血管炎および/または好酸球浸潤を伴う壊死性血管炎が認められた(表 1)。呼気一酸化窒素濃度(FeNO)測定、SPP、神経伝導検査は、プレドニゾロン治療の 24 週間前後では測定されていなかった。

本研究は日本大学医学部倫理委員会(No.RK-190312-18)によって承認された。ウィルコクソンの符号順位検定を用いて、ベースライン時とメボリズマブ治療開始後 12 週間との間に、統計的に有意な差を検出した。P 値 <0.05 は、統計的に有意と見なされる。データは JMP バージョン 9.0(SAS Institute、ノースカロライナ州ケアリー、米国)で解析した。

EGPA と診断された後、プレドニゾロン 1mg/kg/日の治療を開始した。パルス療法(1000mg メチルプレドニゾロン/3 日)を 5/6 症例に使用した。一般的な症状は部分的に改善したが、神経症状の改善を目的としてすべての罹患者に静注用免疫グロブリン(IVIG : 400mg/kg/5 日)を投与した。他の免疫抑制薬は使用しなかった。24 週間のプレドニゾロン治療の後、CRP は 0.11 ± 0.04 mg/dL、好酸球数は 436.5 ± 279.1 / μ L、血清 IgE は $1,327 \pm 530.4$ IU/mL、BVAS は 6.2 ± 1.2 、GS は $51.8 \pm 25.1\%$ 、平均プレドニゾロンは 8.4 ± 1.9 mg/日だった。プレドニゾロンの減薬期間中の再燃時には、好酸球数、BVAS、GS、CRP が増加した。再燃時に FeNO、SPP、感覚神経伝導(SNC)を測定した。FeNO は増加し(91.2 ± 40.4 ppb)、SPP は 30.0 ± 7.8 mmHg で重度の末梢虚血を示し、腓腹神経の SNC 振幅と速度はそれぞれ 1.2 ± 0.6 μ V、 37.9 ± 2.6 m/s だった。これらの罹患者にはメボリズマブを投与し、すべての因子の改善を分析した。12 週間のメボリズマブ治療の後、CRP、好酸球数、GS が顕著に減少した。腓腹神経の SPP と振幅は顕著に改善した。血清 IgE、FeNO、腓腹神経の速度には顕著な変化が見られなかった(表 2)。

EGPA 罹患者の約 50%がミエロペルオキシダーゼ抗好中球細胞質抗体(MPO-ANCA)陽性であり、これは内皮細胞損傷や組織への直接的な好酸球浸潤を誘発する。MPO-ANCA 陽性の症例は主に神経外膜血管の破壊に起因するものであり、MPO-ANCA 陰性の症例は主に好酸球浸潤による神経外膜血管の閉塞に起因するものであることが示されている。EGPA の合併症には通常、治療に抵抗性を持つ末梢神経障害が含まれる。メボリズマブは好酸球の増殖を抑制し、臓器損傷を改善する。メボリズマブの臨床学的効果には寛解期間の延長、糖質コルチコイド用量の減薬、BVAS の改善が含まれるが、メボリズマブが末梢循環症状や神経症状を改善するというデータは存在しない。私たちは、糖質コルチコイド治療中に再燃した EGPA 罹患者の場合、末梢好酸球数および BVAS の改善と併せて、腓腹神経の SPP と振幅の改善を示した。これらの症例では、好酸球の増加が皮膚疾患と神経症状の再発の主な原因であったため、プレドニゾロンや他の免疫抑制薬を増薬してないことから、メボリズマブの

投与が上手くいったものと考えられる。副腎皮質ステロイドの長期投与は心血管イベントや骨粗鬆症のリスクを高めることが長らく知られている。レーザー・ドップラー血流計による SPP 測定は近年、ミクロな末梢循環の状態の指標として用いられている。SPP を用いて、私たちは、再燃性 EGPA に重度の末梢虚血を見出した。メボリズマブ治療の後、臨床学的症状と併せて腓腹神経の SPP と SNC 振幅が顕著に改善した。メボリズマブの早期介入は神経学的症状の早期回復に繋がるかもしれない。SPP 測定は末梢循環を非侵襲的に判断でき、EGPA 治療の結果を評価する効果的な指標となった。

私たちは、末梢好酸球数および BVAS と並んで腓腹神経の SPP と SNC の測定を用いて、末梢循環および神経学的症状の改善を示した。SPP 測定により末梢循環の非侵襲的判断が可能となった。私たちは、EGPA における神経学的症状の診断、モニタリング、治療に関する更なる研究を行うことを期待している。

神経伝導速度検査の判断にあたり、神経内科医の石原正樹ドクターにお礼を申し上げる。

表 2 メポリズマブ治療前後の変化パラメータ、臨床学的パラメータ、ラボ所見

	治療前	PSL を投与して 24 週間後	再燃、メポリズマブ治療前	メポリズマブを投与して 12 週間後	P 値
CRP(mg/dL)	3.41 ± 1.39	0.11 ± 0.04	0.68 ± 0.26	0.18 ± 0.02	0.036*
Eo(/ μ L)	7,975.5 ± 2,053.2	436.5 ± 279.1	3,702.3 ± 1,372.4	184.7 ± 149.8	<0.001*
IgE(IU/mL)	1,974.3 ± 1014.9	1,327 ± 530.4	1,366.1 ± 569.9	1,060.5 ± 586.9	0.217
FeNO(ppb)	ND	ND	91.2 ± 40.4	55.0 ± 16.7	0.059
SPP(mmHg)	ND	ND	30.0 ± 7.8	53.5 ± 9.4	0.004*
腓腹神経の SNC					
振幅(μ V)	ND	ND	1.2 ± 0.6	2.4 ± 0.7	0.019*
速度(m/sec)	ND	ND	37.9 ± 2.6	40.3 ± 1.4	0.077
BVAS	14.3 ± 1.5	6.2 ± 1.2	10.7 ± 1.6	3.8 ± 1.5	0.004*
GS(%)	69.1 ± 28.7	51.8 ± 25.1	57.3 ± 26.9	27.3 ± 12.9	0.034*
PSL の平均用量	53.3 ± 6.1	8.4 ± 1.9	12.4 ± 2.2	8.8 ± 3.5	0.062

CRP：C 反応性タンパク質、Eo：好酸球、IgE：免疫グロブリン E、FeNO：呼気一酸化窒素濃度、SPP：皮膚灌流圧、SNC：感覚神経伝導、BVAS：バーミンガム血管炎活動性スコア、GS：罹患者の神経症状の総合評価尺度、PSL：プレドニゾロン。平均 ± SD。* $P < 0.005$ 、有意差あり。