

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるレスリズマブの経口コルチコステロイド減薬効果

ブライアン・ケント、グレイン・ダンコーナ、マリアナ・フェルナンデス、リンダ・グリーン、クリス・ロクサス、ルイズ・トムソン、アレクサンドラ・ナンザー、ジョアン・カヴァナ、サンギータ・アガルワル、デイビッド・ジャクソン

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症は、血管周囲の好酸球性炎症、重度の喘息、末梢好酸球増多、副鼻腔疾患を特徴とし、しばしば心病変、神経学的病変、腎病変を合併する、稀だが壊滅的な血管炎である。EGPA の治療の頼みの綱は、メトトレキサート、アザチオプリン、シクロホスファミド、リツキシマブといった免疫抑制の併用の有無に拘らず、全身性副腎皮質ステロイド(OCS)を使用することである。これらの薬剤の長期使用は、薬物に関係のある著しい疾病率と関連しており、治療にも拘らず EGPA 罹患者の再燃リスクは依然として重大である。インターロイキン(IL)-5 は、好酸球の発生、移動、活性化を調節する重要なサイトカインである。EGPA では、高用量の IL-5 中和抗体であるメボリズマブにより疾患管理が改善され、優れた安全性プロファイルで OCS 療法の必要性が減少する。レスリズマブは、現在、重度の好酸球性喘息の治療に対して認可されているもう一つの IL-5 中和抗体である。しかし、EGPA 管理におけるレスリズマブの有用性を探る、公表されたデータは 一私たちの知る限り一 存在しない。本論文で、私たちは、レスリズマブを開始した、重度の喘息を持つ、難治性で、OCS 依存の EGPA 罹患者コホートにおける、臨床学的結果および罹患者の報告結果を紹介する。

疾患の管理を維持するために長期にわたる継続的な OCS を必要とし、過去に OCS 投与量の減少の取り組みに失敗した、診断確定済みの EGPA 罹患者、および重度の好酸球性喘息の罹患者に対して、3mg/kg の用量で 4 週ごとにレスリズマブ点滴を開始した。すべての罹患者は、私たちの専門治療センターの呼吸器科医とリウマチ科医が共同運営する EGPA 専門クリニックに通院していた。OCS 投与量は 4 週間ごとのコンサルテーション時に見直され、担当医師が適切と判断した場合に調整された。OCS 投与量、肺機能、呼気一酸化窒素濃度(FENO)、入院の必要性を含む臨床データが、罹患者の報告結果尺度、7 項目の喘息管理アンケート(ACQ7)、簡易版喘息 QOL アンケート(ミニ AQLQ)と併せて、ベースライン時、およびその後の 48 週目の治療時に記録された。

OCS 依存の EGPA と重度の好酸球性喘息を患っている 9 人の罹患者が、2017 年 4 月～2018 年 2 月にかけて、レスリズマブを開始した。罹患者は主に中年(平均±標準偏差: 48.2±11.7 歳)で、44%が女性、全員が成人になって喘息を発症した。過去に記述された EGPA コホートと同じく、22%が抗好中球細胞質抗体陽性であり、4 人(44%)が組織学的に EGPA と確定された。すべての罹患者が副鼻腔疾患を持っており、44%が EGPA の神経症状、33%が心病変を有していた。罹患者は中用量から高用量の OCS を服用していた(1 日プレドニゾロン投

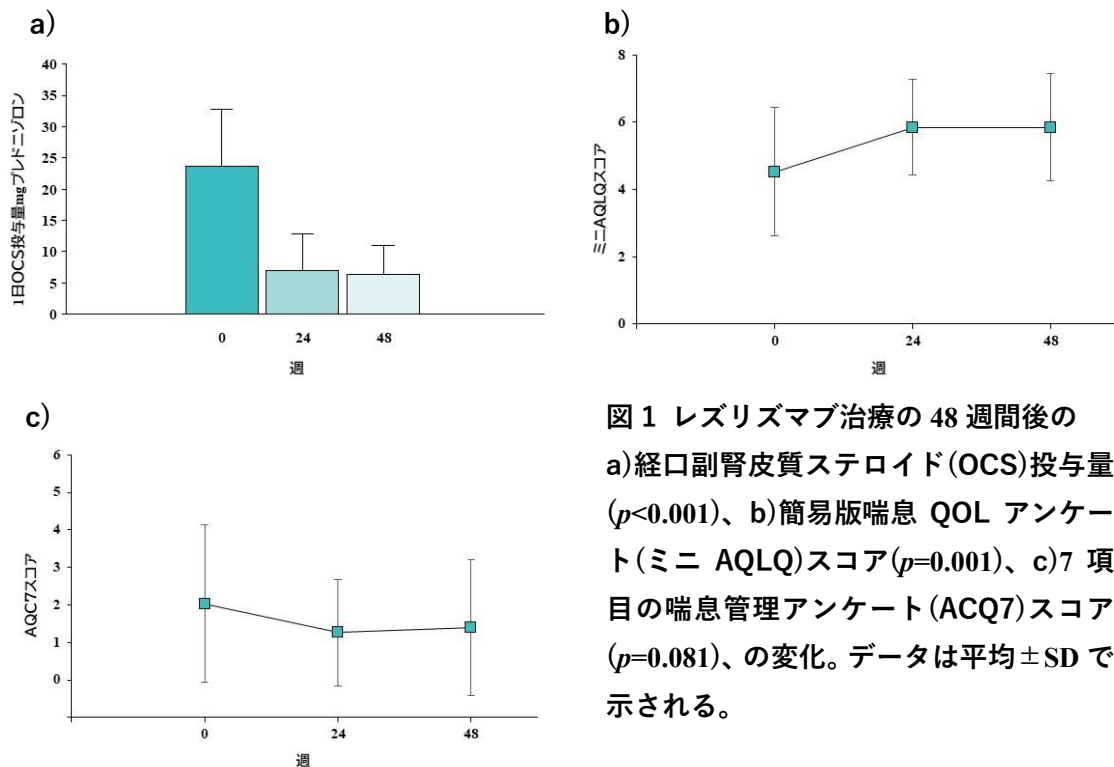


図 1 レズリズマブ治療の 48 週間後の
a)経口副腎皮質ステロイド(OCS)投与量
 ($p<0.001$)、**b)簡易版喘息 QOL アンケート**
 (ミニ AQLQ)スコア($p=0.001$)、**c)7 項目の喘息管理アンケート (ACQ7)スコア**
 ($p=0.081$)、の変化。データは平均±SD で示される。

与量の平均は 23.4 ± 9.1 mg/日、すべての罹患者が ≥ 10 mg/日)。すべての罹患者は少なくとも 1 種類の他の免疫調節薬(メトトレキサートが 44%、リツキシマブが 22%、ミコフェノール酸が 22%、アザチオプリン/メボリズマブ/免疫グロブリン静注/タクロリムスがそれぞれ 11%)による治療を受けていた。OCS 治療を継続中にも拘らず、症状スコアは、疾患の管理が最適でないことを示唆していた(ACQ7 は 2.1 ± 2.1 、ミニ AQLQ は 4.6 ± 1.8)。FENO は持続性気道炎症を示唆した(61.4 ± 53.3 ppb)。

それに続く治療の 48 週目、維持治療の OCS 投与量の平均が、プレドニゾロン換算で 23.4 ± 9.1 mg/日から 5.9 ± 4.8 mg/日($p<0.001$)にまで顕著に減少した(図 1a)。すべての罹患者は、維持治療の OCS 投与量を $\geq 50\%$ 減らし、7 人(78%)は、欧州リウマチ学会が寛解と一致すると示唆したプレドニゾロン閾値 7.5mg/日以下にまで減薬し、2 人の罹患者は OCS を完全にやめることができた。これは、ミニ AQLQ スコアの 4.6 ± 1.8 から 5.9 ± 1.6 ($p=0.001$)(図 1b)への上昇と、ACQ7 スコアの 2.1 ± 2.1 から 1.5 ± 1.8 ($p=0.081$)への非統計的に顕著な改善と同時に起こった(図 1c)。1 秒間の絶対強制呼気量(FEV_1)($\Delta 0.11 \pm 0.43$ L/s、 $p=0.465$)、予測 $FEV_1\%$ ($\Delta 2.4 \pm 15.2\%$ 、 $p=0.654$)、バーミンガム血管活動性スコア(0 週目は 6.7 ± 4.1 、48 週目は 4.1 ± 2.0 、 $p=0.054$)には有意な変化が観察されなかった。OCS 服用を減薬したにも拘らず、末梢好酸球数は抑制を維持し($\Delta -0.05 \pm 0.12 \times 10^9/L$ 、 $p=0.275$)、FENO に顕著な変化は見られず($\Delta 6.7 \pm 60.0$ ppb、 $p=0.748$)、悪化頻度や入院の増加も見られなかった。治療を制限する有害作用は認められなかった、1 人の罹患者はレスリズマブ点滴後に筋肉痛を訴え、1 人は適

切な疾患管理にも拘らず末梢神経障害症状の進行が見られた。

治療と関係のある毒性、日和見感染、ガンと関連し、効果にばらつきのある治療手段を補完するために、効果的かつ安全な新しい EGPA 治療が必要である。EGPA 罹患者における IL-5 の阻害を介して好酸球性炎症を調節することは直感的にも魅力的な戦略である。この戦略は、メカニズム的妥当性を、明白な臨床学的有効性や、EGPA および重度の喘息における優れた中期的な安全性プロファイルと結び付ける。

私たちのデータは、レスリズマブが重度の好酸球性喘息を併発する EGPA 罹患者において治療選択肢となり、難治性で、管理が最適でない疾患を持つ罹患者において OCS 服用が顕著に減少しているように見えることを促進するかもしれない、と示唆する。これらの罹患者における OCS 投与量の減少は、臨床的にも統計的にも潜在的に有意であると考えられる。しかし、レスリズマブは万能薬ではない。全体的な BVAS スコアに顕著な改善は見られないし、このことは、気道疾患の管理を達成するよりも、神経障害といった EGPA の肺外症状を管理する際に、効果が劣るかもしれない点を示唆する。これは、最近発表された高用量メボリズマブの無作為化比較試験(RCT)と一致しているように見える一方で、全集団に顕著な改善があったにも拘らず、疾患寛解を達成しなかった罹患者は一定数いた。

本報告にはいくつかの重要な制約がある。これらのデータは前向きに収集されたが、臨床試験ではないため、バイアスのリスクがある。対照群が存在しないため、プラセボ効果の可能性や、平均への回帰に起因する OCS 投与量の減少と QOL スコアの改善の可能性を否定できない。しかし、私たちの観察は、EGPA における IL-5 遮断の別の方法を示した既存報告と一致しており、最近実施されたメボリズマブの RCT では、健康状態の悪い罹患者コホートにおいて、OCS 投与量の変化は、プラセボ群の変化を有意に上まわっていた。最後に、私たちの罹患者は、持続的な重度の喘息という EGPA 表現型を持っていたが、レスリズマブは、肺外血管炎性疾患の表現型を調節する際に、あまり効果を発揮しないかもしれない。まとめると、疾患管理を維持するために継続的な OCS を必要とする、重度の好酸球性喘息を持った EGPA 罹患者コホートの場合、静注レスリズマブによる 48 週間の治療は、罹患者の報告結果の改善と同時に、OCS 使用の顕著な減少と関連した。