

**好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に関連した難治性喘息に対するテゼペルマブ
ニーナ・ヴァンサン・ガルティ、クエンティン・マルカン、エミリー・カテリノ、フェリッ
クス・アッカーマン、アントワヌ・マニャン、コラス・チェラキアン、マチュー・グロー**

概要

従来の免疫抑制剤は、EGPA に関連した喘息マネジメントには効果がない。テゼペルマブは、胸腺間質性リンパ球新生因子(TLSP)を阻害するヒト・モノクローナル抗体であり、喘息治療に対する複数の第Ⅲ相試験で有効性が証明されている。私たちは、適応外テゼペルマブを用いて、EPGA に関連した重度の難治性喘息を患っている最初の 2 人を治療した。これらの予備的知見は、タイプ 2 炎症経路の上流シグナル伝達を標的とすることで、過去に複数の治療ラインに失敗した難治性喘息の罹患者であっても、症状の改善、BVAS の減少、喘息管理テスト・スコアの向上が可能であることを示唆している。それにも拘らず、(両方の罹患者で報告された)喀痰の好酸球増多が続いたことは、デュピルマブ誘発性 IL-4/13 遮断との類似から、TSLP 阻害が好酸球増多のリバウンドを引き起こしたり、EGPA 罹患者における好酸球関連の症状を潜在的に引き起こしたりする可能性がある、という点について疑問を投げ掛ける。

好酸球性喘息は、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)の際立った特徴である。従来の免疫抑制剤は、EGPA に関連した重度の喘息マネジメントには効果がなく、持続的な気流閉塞は最大 50%の罹患者で報告されている。テゼペルマブは、喘息治療に対する複数の第Ⅲ相試験で有効性が証明されている、アラーミン胸腺間質性リンパ球新生因子(TLSP)を阻害するヒト・モノクローナル抗体である。TSLP は、タイプ 2 炎症の主要な上流促進シグナルであり、TSLP の変異(高レベルの TSLP タンパク質分泌に繋がる)が EGPA リスクを増加させることと関連していることから、私たちは、従来の治療法にも拘らず EPGA に関連した重度の難治性喘息を患っている最初の 2 人を、適応外テゼペルマブを用いて治療した。本研究は、フランスの後ろ向き観察研究に関する法令 MR004 に準拠しており、フォッシュ病院の独立倫理委員会(IRB00012437、承認番号 24-01-02)によって承認された。

症例 1:10 年の ANCA 陰性 EGPA の病歴を持つ 73 歳の男性の罹患者が、持続する重度の管理不能な喘息を訴えた。血管炎寛解はシクロホスファミド誘導療法のおかげで達成し、その後、維持療法としてアザチオプリンが処方された。7 年後、経口副腎皮質ステロイド(OCS)による長期治療を必要とする難治性喘息のため、メボリズマブ(4 週間ごとに 100mg 皮下投与)を開始した。有効性が部分的であったため、その後、メボリズマブをベンラリズマブ(4 週間ごとに 30mg 皮下投与)に切り替え、安全を見ながら OCS を減薬した。それにも拘らず、長時間作用性 β_2 刺激薬、高用量の吸入副腎皮質ステロイド、ベンラリズマブを用いた治療も虚しく、4 年後に呼吸器症状が悪化した(肺機能の悪化、喘息管理テスト ACT が 18 点、1 年以内に短期間の OCS と抗生物質を必要とする 3 回の増悪)。ベンラリズマブを中止

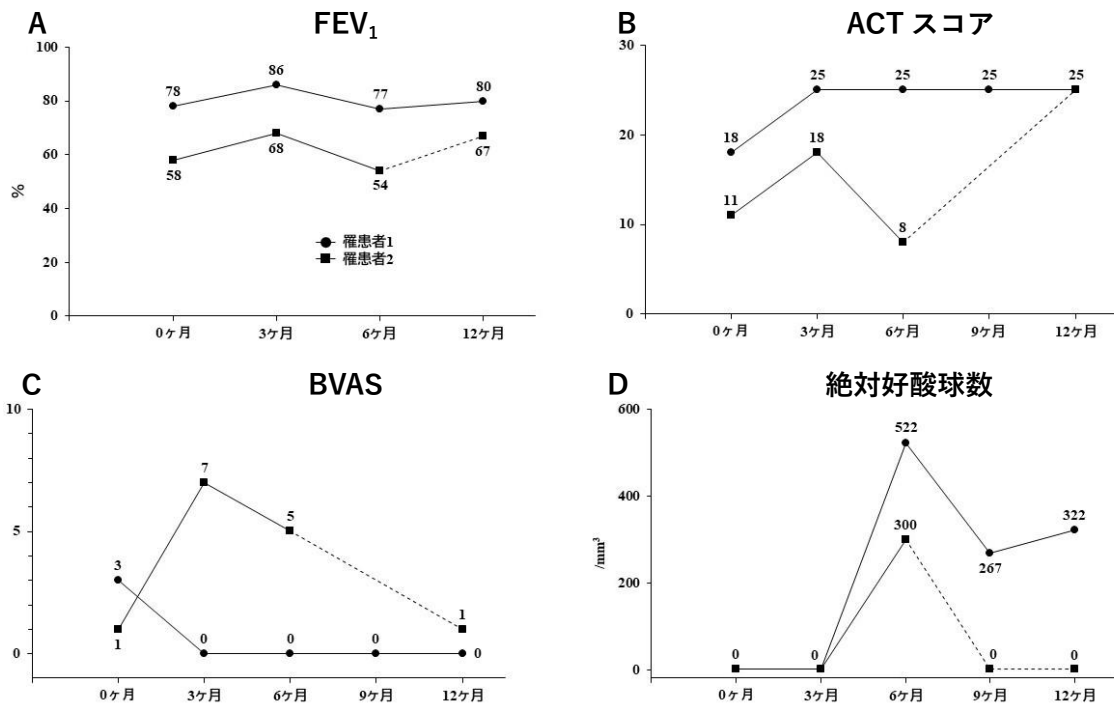


図.1 テゼペルマブ(実線)またはベンラリズマブ(点線)治療下における、(A)1秒間の強制呼気量、(B)喘息管理テスト、(C)バーミンガム血管炎活動性スコア、(D)絶対好酸球数、の変化

し、テゼペルマブ(4週間ごとに 210mg 皮下投与)を開始した。12ヶ月の経過観察の後、耳鼻咽喉(ENT)症状および呼吸器症状、並びにバーミンガム血管炎活動性スコアの著しい改善が報告された(図 1)。それにも拘らず、呼吸器症状の再発はないとは言え、6ヶ月後に絶対好酸球数(AEC)のわずかな増加、12ヶ月後に持続的な喀痰の好酸球増多(19%)が報告された。

症例 2:2007 年に、遅発性喘息、超好酸球増多、多発性神経障害、慢性副鼻腔炎、心膜炎を患っている 52 歳の女性の罹患者が EGPA と診断された。ANCA 血清検査は陰性だった。OCS、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチルを含む複数の治療ラインにより、血管炎は寛解した。メボリズマブと、その後のベンラリズマブ(4週間ごとに 30mg 皮下投与)により、長期の OCS の減薬が可能になったが、ベンラリズマブを投与して 3 年後、喘息管理が失われ、5ヶ月以内に 3 回の喘息増悪(救急外来を受診する必要があった 1 回を含む)が起こった。テゼペルマブ(210 mg を 4 週間ごとに皮下投与)を開始後、初期の呼吸機能が部分的に改善(図 1)したものの、その後、罹患者の状態は徐々に悪化し、わずかに力むだけでも呼吸困難に陥り、咳が出るようになった。ラボ検査では、喀痰に顕著な好酸球増多(56%)が認められ(図 2)、AEC は 0 から 300/mm³ に増加した。短期間の OCS 治療で、著しい臨床的改善が見られ、その後、ベンラリズマブの投与を再開した。

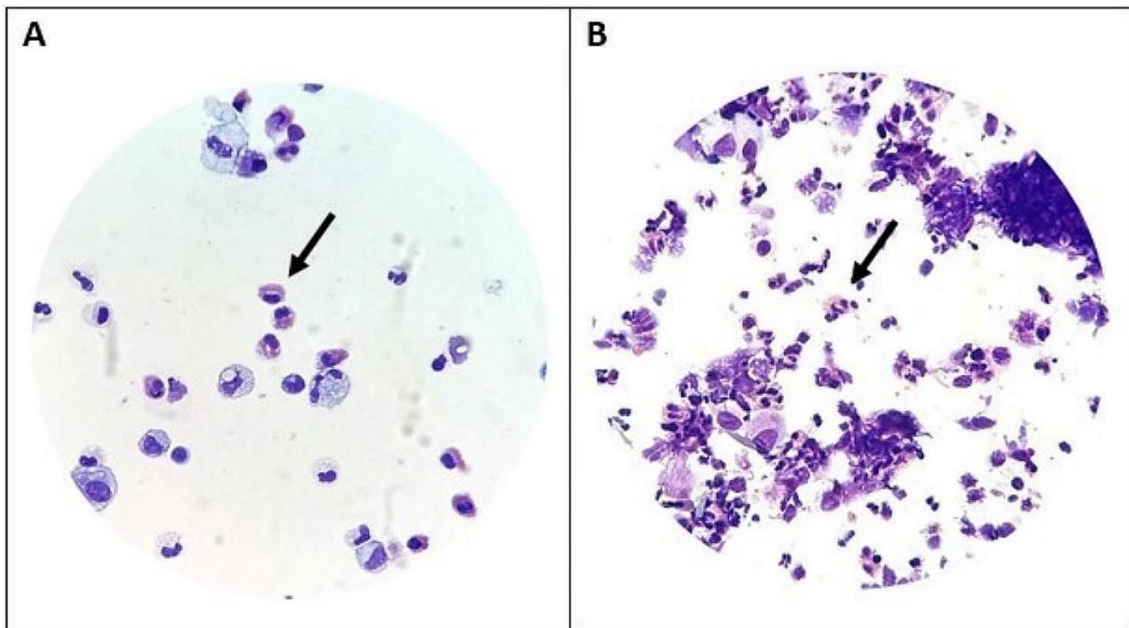


図.2 それぞれ軽度な、および顕著な喀痰の好酸球増多(矢印)を示している、テゼペルマブ治療中の罹患者 1(A)および罹患者 2(B)の誘導喀痰のメイ・グリュンワルド・ギムザ染色($\times 80$)

メポリズマブ(インターロイキン(IL)-5 を、その受容体と結合することから阻害するヒト化モノクローナル抗体)は、EGPA マネジメントにとって画期的だが、MIRRA 研究のメポリズマブ群の罹患者の半数以上が一次エンド・ポイントに到達できなかった。ベンラリズマブ—血液および組織の両方で、IL-5 受容体 α 細胞の持続的な減少を誘導する— は最近、EGPA において、1 対 1 の第Ⅲ相試験でメポリズマブに劣らないことが示された。それにも拘らず、過去にメポリズマブで治療された罹患者は、ベンラリズマブへの奏効が低い傾向にある。51 人の罹患者を対象とした後ろ向き研究で、デュピルマブ(IL-4 受容体複合体と IL-13 受容体複合体に共通する、IL-4 受容体 α サブユニットに結合するモノクローナル抗体)は ENT 症状および呼吸器症状の治療に効果があると証明されたが、最大 2/3 の罹患者は治療誘発性好酸球増多を発症し、15 人(30%)は治療関連の有害事象により最終的にこの薬剤を中止した。これらの知見を総合すると、EGPA に関連した喘息症状を抑えるための革新的な治療の必要性が強調される。

ここで、これらの予備的知見は、過去に複数の治療ラインに失敗した難治性喘息の EGPA 罹患者において、タイプ 2 炎症経路の上流シグナル伝達(それに続く、タイプ 2 サイトカイン・レベル、タイプ 2 先天リンパ細胞、好酸球活性化、の潜在的な低下)を標的とすることで、症状の改善、BVAS の減少、喘息管理テスト・スコアの向上が可能であることを示唆している。特に、症例 1 の ENT 症状および呼吸器症状の著しい改善は有望である。それにも拘らず、症例 1 では(症状が管理されているにも拘らず)喀痰の好酸球増多が続いているこ

と、また治療中の症例2では病状が進行していることは興味深く、デュピルマブ誘発性 IL-4/13 遮断との類似から、TSLP 阻害が好酸球の増加を引き起こしたり、EGPA における好酸球関連の症状を潜在的に引き起こしたりする可能性がある、という点について疑問を投げ掛ける。考えられる説明として、TSLP 阻害があっても、IL-25 や IL-33 といった他のタイプ2 アラーミンが持続的に効果を及ぼしている可能性がある。注目すべきは、EGPA のスコープ外の喘息におけるテゼベルマブの第Ⅲ相試験で、そのような所見は報告されていない点である。同様に、私たちの罹患者はどちらも長期的に OCS を服用していなかったため、EGPA におけるテゼベルマブの潜在的な OCS 減薬効果を評価するには、更なる研究が必要である。最後に、この薬剤が ANCA 陽性の罹患者に有益であるか、また血管炎症状を治療できるかも、更なる前向き研究で検討するに値する。