7. 気管支喘息治療最近の話題—抗IgE抗体治療を中心として—

足立 満 田中 明彦

Key words : IgE, 難治性重症喘息, オマリズマブ

近年, 気管支喘息患者の喘息コントロールは吸入ステロイド薬(ICS: inhaled corticosteroid)を中心とした抗炎症療法によって著しい改善を認めた。ひと昔前には, 喘息発作で点滴治療を受けている患者が救急外来に並んでいる光景が見られたが, 現在そのような光景を見ることはなくなった。また, 喘息死も 1995 年に 7,253 人とピークを示したのち減少し, 2010 年には 2,065 人となった。しかし一方では, 現在でもガイドラインで推奨される十分なICSと複数の喘息治療薬を使用しているにもかかわらず, 日常的に喘息症状を認める患者も存在する。一般的には喘息患者の 5~10% に重症難治性喘息が存在するといわれており, 昭和大学病院に喘息で通院加療中の患者 566 名を対象とした我々の調査では, 13.4% の患者が米国胸部疾患学会の難治性喘息の定義を満たしていた。近年, 劇的な減少を見せている喘息死も完全に消失したわけではなく, 上述のように本邦では 2010 年には 2,065 人の患者が喘息で亡くなっている。重症難治性喘息の問題は喘息治療において残された最大の課題のひとつであり, 世界的には北米を中心とした SARP(Severe Asthma Research Program)や, 欧州を中心とした ENFUMOSA(European Net-

work For Understanding Mechanisms of Severe Asthma)といった多施設の共同研究によってその課題克服の取り組みがなされている。

高用量のICSに複数の喘息治療薬を使用しているにもかかわらず症状コントロールが困難なアトピー型重症喘息患者を対象に, 喘息に対しては世界初の分子標的治療薬であるヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体オマリズマブ(商品名: ゼレア)(以下, オマリズマブ)の使用が可能となった。2002年にオーストラリアで初めて承認を取得し, その後, 欧米諸国など 80 を超える国でアレルギー性喘息治療薬として承認されている。本邦においても 2009 年 3 月からその使用が可能となった。2009 年に改定された本邦の喘息ガイドライン(JGL2009)では, 重症の喘息患者を対象とした治療ステップであるステップ 4 にオマリズマブは新たに加えられた¹⁾。オマリズマブの適応基準を表に示す。表の 3 項目すべてを満たす患者が適応となる。基準を満たす患者群は, MooreらがSARPから発表したフェノタイプを重視したクラスター分類ではおもにクラスター 4 および 5 に含まれる²⁾。投与方法はオマリズマブを蒸留水(商品名: 日局注射用水)で溶解し, 皮下注射で行う。投与期間に関しては, 一般的

昭和大学内科学講座呼吸器・アレルギー内科

Programs for Continuing Medical Education: A session; 7. Current topics of asthma treatment—Anti-IgE therapy—.

Mitsuru Adachi and Akihiko Tanaka: Division of Allergy and Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Showa University, Japan.

表. オマリズマブの適応基準

	適応基準
1	高用量のICSに複数の喘息治療薬を使用しているにもかかわらず症状が安定しない.*
2	通年性の吸入抗原に対して陽性反応を示す.
3	血清総IgE値が30～700 IU/Lで、初回投与前血清中総IgE値と体重に基づいて決定される投与換算表から投与量が算出される.

*：喘息に起因する明らかな呼吸機能の低下（FEV1.0 が予測正常値に対し80%未満）、毎日喘息症状が観察される、週1回以上夜間喘息症状が観察される のいずれかが改善しないこととする

図1. オマリズマブの重症喘息患者における、重積発作および救急外来受診回数に与える影響（文献4より引用）

には16週間後に効果判定を行い、その効果が認められれば継続投与とする。投与期間に関して明確な基準はない。

血中に存在する遊離型IgEは肥満細胞や好塩基球などの細胞表面に存在する高親和性IgE受容体（FcεRI）を介して細胞膜に結合するが、オマリズマブはIgEのCε3ドメインに結合することで、遊離型IgEの細胞表面への結合を抑制する。一方、オマリズマブは肥満細胞や好塩基球の細胞表面に結合している膜結合型IgEに対しては結合しない。このことは、実地臨床でオマリズマブを使用する際に、極めてアナフィラキシーが少ない

理由のひとつとして考えられる。オマリズマブはIgEを介した一連のアレルギー性炎症カスケードを抑制する。その結果、喘息患者においてT細胞、CD4(+)T細胞、CD8(+)T細胞、B細胞の気道壁への浸潤が抑制される。また、オマリズマブは抗原吸入負荷によって誘導される即時型喘息反応（EAR：early asthmatic response）と遅発型喘息反応（LAR：late asthmatic response）の両方を抑制することも証明されている³⁾。この現象は、IgEをその細胞表面に有する肥満細胞がエフェクター細胞としてのみならず、Th₂優位のアレルギー性炎症のコンダクターとしての役割

図2. オマリズマブ投与前後のACT (Asthma Control Test) の推移

も果たしていることを示唆している。

オマリズマブの臨床応用としては、1999年Milgromらが中等症から重症気管支喘息患者に対する抗IgE抗体療法の有効性を証明したことが先駆けとなった⁴⁾。INNOVATE試験は重症喘息患者419名を対象に行われた多施設二重盲検比較試験で、同試験によってオマリズマブはコントロール不良の重症喘息に対して、重積発作の出現頻度や救急外来の受診回数を減少させることが証明された⁵⁾(図1)。日本人における中等症から重症の喘息患者に対するオマリズマブの臨床効果はOhtaらによって2009年に報告された⁶⁾。当院においては2009年の上市以降2011年8月までの2年5カ月の間に68名の喘息患者に対してオマリズマブを使用した。種々の理由で効果判定不能だった患者5名と喘息以外の他疾患により死亡された1名を除く63名では、使用期間に差はあるがその継続率は73.01%であった。その中には一度中止したものの、中止したことによってその効果が確認された症例も含まれる。オマリズマブを16週間以降も継続使用中の患者の中には、効果判定を保留中の患者やプラセボ効果の影響も一部存在すると思われるが、対象患者は全員が重症難治性喘息患者であることを考え

ると、その継続率からオマリズマブは難治性喘息に対する有力な治療であるといえる。

当院でオマリズマブが使用された難治性重症喘息患者27名を対象に、その使用開始前と16週間後にACT (Asthma Control Test)、呼吸機能、FeNOを測定しオマリズマブの有効性の評価を行った。その結果、ACTはオマリズマブによって有意な改善を認めた(図2)。一方、%FVCと%FEV₁は改善傾向が認められたものの有意差を得るまでには至らなかった。NIOX MINOにて測定されたFeNOに関しては、30 ppbを超える患者のみを評価したところ、16週間後に有意な低下を認めた。また、オマリズマブの使用開始前後6カ月間における、喘息発作に対する経静脈投与による全身性のステロイド量も有意な低下を認めた。実地臨床におけるオマリズマブの効果は喘息症状および喘息増悪率の軽減に最も優れていることが報告されており、我々の症例でも同様のことが認められた。実際、呼吸機能ではほとんど変化が見られない患者において、喘息の増悪率が著しく低下した症例を目にすることは珍しくない。オマリズマブの治療効果判定は、単一の判定基準で判断するのではなく、医師が喘息症状や呼吸機能や患者の訴えなどを参考

図3. オマリズマブの有効性と呼吸機能との関係

に総合的に判断し効果判定をすることが望ましい。我々は、当院でオマリズマブの使用された前述の27名の喘息患者を総合的に効果判定し、19名に有効、8名に無効と判定した。続いて、19名の有効群と8名の無効群とで患者背景および血清総IgE値、ACT、FeNO、呼吸機能等の比較を行い、オマリズマブの有効性に影響を与える因子を検討した。その結果、有効群と無効群とではBMI、喘息発症年齢、罹患年数、アレルギー性鼻炎の合併頻度、花粉症の合併頻度において有意差を認めなかった。オマリズマブ投与前の血清総IgE値、ACT、FeNOに関しても二群間において有意な差を認めなかった。しかし、呼吸機能に関しては%FVCおよび%FEV₁ともに有効群の方が無効群と比較し有意に高値であった(図3)。また、末梢気道閉塞の指標とされる% $\dot{V}$ 50と% $\dot{V}$ 25もともに有効群の方が有意に高値を示した。ただし、% $\dot{V}$ 50と% $\dot{V}$ 25が低い患者の中にも有効であった症例も存在した。以上の結果から、オマリズマブは呼吸機能の低下している患者には有効性が低い可能性が示唆されたが、これは過去にBouquetらがメタアナリシスで示したオマリズマブの有効性を規定する因子とは異なっていた⁷⁾。同報告では%FEV₁が低い患者に有効性が高いことを指摘している。異なる

結果が得られた原因については、患者の平均年齢の差が影響していることが考えられる。彼らの対象患者の平均年齢が41.3±14.6歳であるのに対し、今回登録された患者の平均年齢は61.9±16.8歳であった。我々の症例においても、%FEV₁が低下した若年の重症喘息患者において、オマリズマブが極めて有効であった症例が散見された。また、有意差は得られなかったが有効群患者の平均年齢は無効群と比較し約10歳若かった。つまり、高齢で呼吸機能の低下した重症喘息患者に対しては、オマリズマブの有効性が低いと考えられる。

オマリズマブの使用に関してはまだまだ課題が多く残っている。その一つはどのような患者に積極的に使用していくかという点である。我々の検討からは、呼吸機能の低下した高齢者にはオマリズマブの有効性が低いと予想される。したがって、オマリズマブは重症喘息患者の呼吸機能が、経年的に低下していく前から積極的に使用されるのが望ましいと考えられる。しかし、オマリズマブに重症喘息患者の経年的呼吸機能低下の抑制効果は実証されておらず、リモデリングの抑制効果の有無と同様に今後の検討が望まれる。また近年、通年性吸入抗原に対して陽性反応を示さない難治性重症喘息患者にオマリ

ズマブが有効性を示した報告が散見される⁸⁾。このように、現在の適応基準ではオマリズマブを使用することのできない患者の中にも、オマリズマブが有効である患者が少なからず含まれると考えられる。現在、総IgE値と特異的アレルゲンの陽性反応によって規定されるオマリズマブの適応基準の拡大が検討されており、実際、欧州では血清総IgE値の上限を700 IU/Lから引き上げられた国も存在する。また、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症(ABPA)に有効であるとする論文も散見され⁹⁾、我々自身もオマリズマブのABPA有効症例を複数経験している。その他では、長期間の使用における安全性、いつまで投与すればいいのか、妊婦に対する安全性など、今後解決が待たれる問題点が多く存在する。このように、オマリズマブには未解決な問題が複数存在するが、これまでの使用経験上、安全性に優れていることは明白であり、従来の治療薬ではコントロール不十分な喘息患者に対しても有効性が期待できる貴重な薬剤であるといえる。

著者のCOI(conflicts of interest)開示：足立 満：講演料(アステラス製薬、アストラゼネカ、アボット ジャパン、MSD、杏林製薬、グラクソ・スミスクライン、大正製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム、ノバルティスファーマ)、寄付金(アストラゼネカ、グラクソ・スミスクライン、ノバルティス

ファーマ)

文 献

- 1) 社団法人日本アレルギー学会：喘息予防・管理ガイドライン 2009. 協和企画、東京、2009.
- 2) Moore WC, et al: National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 181: 315-323, 2010.
- 3) Fahy JV, et al: The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 1828-1834, 1997.
- 4) Milgrom H, et al: Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB-E25 Study Group. *N Engl J Med* 341: 1966-1973, 1999.
- 5) Humbert M, et al: Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 60: 309-316, 2005.
- 6) Ohta K, et al: Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology* 14: 1156-1165, 2009.
- 7) Bousquet J, et al: The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 60: 302-308, 2005.
- 8) Menzella F, et al: Long-term benefits of omalizumab in a patient with severe non-allergic asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 7: 9, 2011.
- 9) Tillie-Leblond I, et al: Allergic bronchopulmonary aspergillosis and omalizumab. *Allergy* 66: 1254-1256, 2011.