

第77回東京女子医科大学学会総会
シンポジウム「生物学的製剤を用いた分子標的治療の進歩」

(6) 重症難治性喘息の治療における生物学的製剤の役割

東京女子医科大学呼吸器内科

タマオキ ジュン
玉置 淳

(受理 平成23年11月9日)

The 77th Annual Meeting of the Society of Tokyo Women's Medical University
Symposium "Progress in Molecular Targeting Therapy Using Biologics"

(6) Role of Biological Drugs in the Treatment of Severe Refractory Asthma

Jun TAMAOKI

Department of Medicine, Chest Institute, Tokyo Women's Medical University

Long-term control of asthma has improved remarkably in recent years due to the use of anti-inflammatory agents including inhaled corticosteroids. However, there still exists patients with severe refractory asthma whose asthmatic symptoms are resistant to conventional anti-asthma therapy. Therefore, various biological drugs have recently been developed for the treatment of severe refractory asthma. These include anti-IgE antibody, anti-IL-5 antibody, anti-TNF α antibody and soluble TNF α receptor, and the concept of the drugs is to reduce eosinophilic and neutrophilic airway inflammation by acting on specific molecules. There is increasing evidence that, in patients with severe refractory asthma, biological drugs have little effect on pulmonary function but can decrease asthma exacerbations and exhibit improvement in asthma-related QOL. Further studies are needed to determine long-term efficacy and safety of the new drugs for the treatment of severe asthma.

Key Words: refractory asthma, cytokine, IgE antibody, acute exacerbations

はじめに

気管支喘息の基本病態は気道の慢性炎症であり、主に好酸球、Tリンパ球、マスト細胞などの炎症細胞が気道粘膜に浸潤し、気道過敏性や気道攣縮の発現に中心的な役割を果たしている。そこで、最近の治療ガイドラインである「Global Initiative for Asthma (GINA) 2010」¹⁾やわが国の「喘息予防・管理ガイドライン2009年版」²⁾では、抗炎症効果をもっとも強力でかつ副作用の少ない薬剤である吸入ステロイド(ICS)が、すべての重症度の喘息における第1選択の長期管理薬として推奨されている。また、 β_2 刺激薬、テオフィリン製剤、抗ロイコトリエン薬なども、ICSの代替薬あるいは追加薬として用いられ、喘息のコントロールは飛躍的に改善しつつある。しかし、ICSをはじめ通常の抗喘息薬ではコントロー

ルが困難な、いわゆる重症難治性喘息という群がある。その患者数は全喘息患者の10~15%にすぎないが、救急外来の受診や入院が多いことからその管理や治療に費やされる医療コストは喘息全体の50%近くを占めるといわれている³⁾。したがって、これら重症難治性喘息に対する新しい薬剤を開発することは、今後の喘息診療の大きな課題の一つである。近年その一環として、最新のバイオテクノロジーによりいわゆる生物学的製剤が開発され、重症難治性喘息に対する有効性が注目されている。

1. 抗IL-5抗体

喘息患者の気管支粘膜には多数の好酸球の浸潤が認められるが、この好酸球性気道炎症と喘息の重症度や気道過敏性が相関するという多くの報告がある。Th2細胞から産生・遊離されるサイトカインで

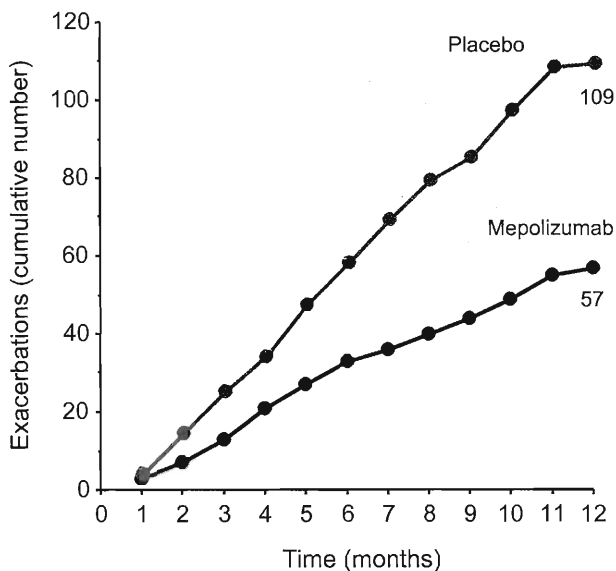


Fig. 1 Effect of mepolizumab, an anti-IL-5 antibody, on cumulative number of exacerbations in patients with severe refractory asthma.

あるIL-5は、好酸球の分化、増殖、活性化を強力に促進する。したがって、IL-5の作用を抑制することができれば、気道内好酸球は減少し喘息が治療できると考えられるようになった。そこで、IL-5を阻害する薬剤として開発されたものが抗IL-5抗体(mepolizumab)である。本薬剤はわが国では未承認であるが、欧米では2000年以降、軽症喘息において臨床試験が行われた。その結果、mepolizumab投与により末梢血と喀痰中の好酸球は減少したものの、呼吸機能や気道過敏性は改善しなかった⁴⁾。

このような成績は当初の期待を大きく裏切るものであり、その理由として薬剤の投与量や投与間隔が不適切であった可能性が議論され、また喘息病態における好酸球の役割まで疑問視されるという事態が引き起こされた。しかし、最近になって、好酸球性気道炎症を有する重症難治性喘息を対象とした試験が行われ、mepolizumab投与群ではplacebo群に比較して呼吸機能や気道過敏性については有意な改善はみられなかったが、喘息増悪の頻度の低下(Fig. 1)、QOLスコアの改善、経口ステロイドの減量効果などが認められた⁵⁾。したがって、一部の患者群では好酸球がエフェクター細胞として重要な役割を果たしており、このような症例においては抗IL-5抗体の有効性が期待される。

2. 抗IgE抗体

喘息やアレルギー性鼻炎でみられるさまざまな症状は、IgEを介する即時型アレルギー反応に起因す

るものである。すなわち、マスト細胞や好塩基球の細胞膜表面には高親和性IgE受容体(FcεRI)が存在しており、そのリガンドであるIgEが抗原と結合し架橋することで脱顆粒が起り、ヒスタミン、ロイコトリエン、サイトカインなどが局所に遊離される。これらは直接、あるいは間接的に気道攣縮を引き起こすとともに、炎症細胞の浸潤を促進し喘息の遅延型反応や気道過敏性の増悪にも関わる。また、FcεRIIをもつB細胞や好酸球、マクロファージもIgEで活性化される。

そこで、このような反応を抑制するために開発された薬剤がヒト化抗IgE抗体(omalizumab)であり、わが国でも2009年に薬価収載された。これは、マウス抗ヒトIgE抗体のうち、ヒトIgEのFc部分のCε3に特異性を有するマウス単クローン抗体の特異的結合部位のみを残し、遺伝子組み換えによってヒトIgG1で置換した95%がヒトIgG1からなる分子である⁶⁾。よって、この抗体はIgE分子のFc部分Cε3に結合して、FcεRIおよびFcεRIIへのIgE結合を阻害する。その結果、炎症細胞が抗原に曝露されてもメディエーターの遊離は減弱し、アレルギー反応に基づく症状は軽減される(Fig. 2)。これまでの臨床試験では、中等症～重症のアトピー性喘息においてomalizumabが投与された群では、placebo群と比較して呼吸機能に対する明らかな効果はないものの(Fig. 3)喘息の増悪頻度が有意に少なく(Fig. 4)、またステロイド薬の減量効果も認められている⁷⁾。その後、本薬剤の有効性と安全性に関するエビデンスが集積し、「喘息予防・管理ガイドライン2009年版」¹²⁾でも治療ステップ4の薬剤に位置づけられている。Omalizumabの投与量は体重と血清IgE値から決められ、2または4週毎に皮下注射で投与される。安全性については、もっとも頻度の高い有害事象は注射部位の疼痛であり、またアナフィラキシーの発現が0.2%にみられるため、投与後30分～1時間程度は医療施設内での経過観察が勧められる。また、本薬剤は重症のアレルギー性鼻炎やChurg-Strauss症候群、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症などにも有効とされているが、非常に高価な薬剤であることから、わが国における適応は高用量のICSおよび複数の喘息治療薬を併用しても症状が安定せず、通年性吸入抗原に対して陽性を示す重症喘息患者に限定されている⁸⁾。

3. 抗TNFα療法

代表的な炎症性サイトカインの1つである

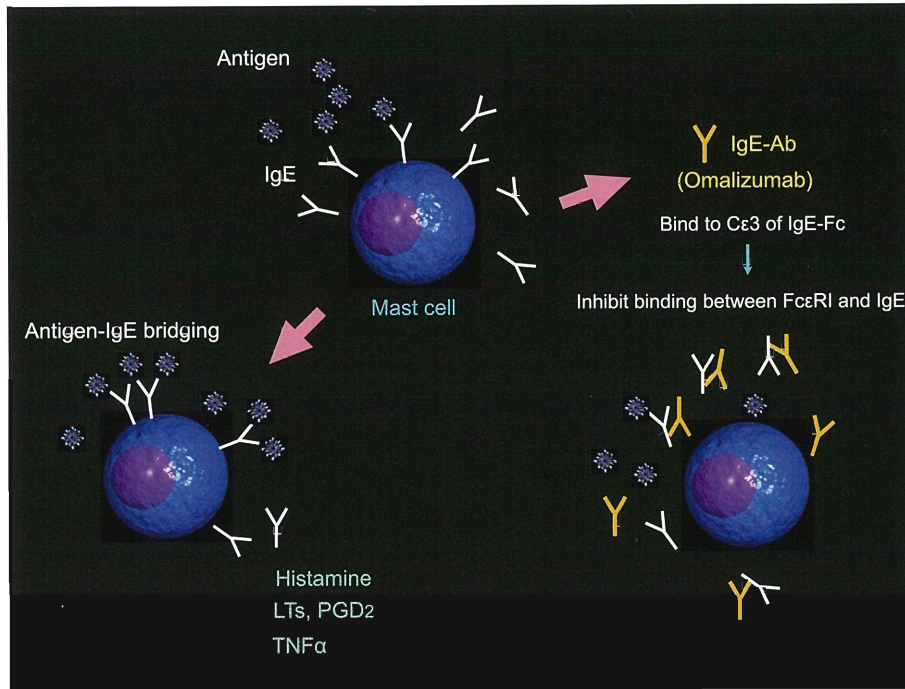


Fig. 2 Allergen-induced activation of mast cells and its inhibition by omalizumab, a humanized monoclonal antibody against IgE. Omalizumab binds to Cε3 at Fc fragment of IgE, thereby inhibiting binding of IgE to IgE receptors.

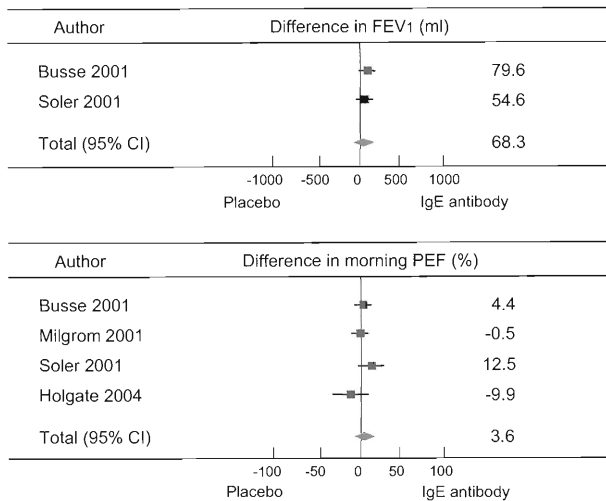


Fig. 3 Meta-analysis of the effect of IgE antibody on pulmonary function in patients with severe asthma. Pulmonary function was determined by forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) and peak expiratory flow (PEF). Addition of IgE antibody to oral corticosteroid had no effect on pulmonary function.

TNFαは、関節リウマチ、クローン病、ベーチェット病などの病態形成に関与しているが、喘息においても重症化と関連する分子と想定されている。その可能性を支持する所見として、喘息患者の気道ではTNFα遺伝子、TNFα蛋白、TNFα変換酵素の発現

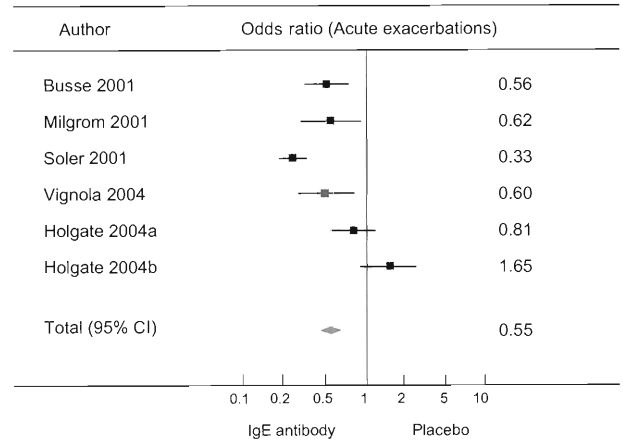


Fig. 4 Meta-analysis of the effect of IgE antibody on acute exacerbations in patients with severe asthma. Addition of IgE antibody to oral corticosteroid significantly reduces the frequency of acute exacerbations.

がいずれも増加していること、TNFαの吸入により気道過敏性の亢進や好中球性気道炎症が惹起されることなどがある。また、TNFαは好酸球の集積、Tリンパ球からのサイトカイン産生、上皮細胞における接着分子の発現などを亢進させる作用も有している。

抗TNFα薬には、抗TNFα抗体と可溶性TNFα受容体の2種類がある。抗TNFαモノクローナル抗

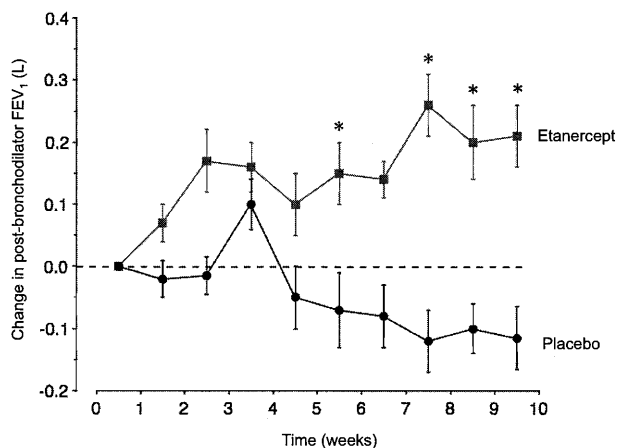


Fig. 5 Effect of etanercept, a soluble TNF α receptor, on post-bronchodilator FEV $_1$ in patients with severe refractory asthma. Patients received subcutaneous etanercept or placebo twice a week for 10 weeks, and FEV $_1$ was measured after inhaled salbutamol. * $p < 0.05$, significantly different from corresponding values of placebo.

体(infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab)がすべてのタイプのTNF α と結合するのに対して、可溶性TNF α 受容体(etanercept)はTNF α 受容体TNFR-2の細胞外リガンド結合部位とヒトIgG1のFc部分を結合させた2量体融合たんぱく質で可溶性TNF α トリマーとのみ結合し、TNF α との結合を阻害する。これら抗TNF α 療法は、すでにわが国でも関節リウマチの治療薬として導入され、その臨床効果も確認されている。

喘息に対する抗TNF α 療法については、欧米においてinfliximab(レミケード)とetanercept(エンブレル)を使用した成績が発表されている。前者の報告では⁹⁾、高用量のICSでコントロール不十分な中等症喘息を対象として、infliximabを静脈内投与するとピークフロー(PEF)には効果がなかったものの、PEFの日内変動が改善し急性増悪の回数も減少したという。一方、後者のetanerceptは皮下注射で投与されるが、軽症～中等症の喘息患者の呼吸機能や気道過敏性を改善させなかったと報告されている¹⁰⁾。しかし、重症難治性喘息を対象とした場合には、喘息症状の軽減、1秒量(FEV $_1$)の増加(Fig. 5)、気道過敏性の改善(Fig. 6)などが認められている¹¹⁾。抗TNF α 療法の有害事象については多くの報告があるが、もっとも注意すべき副作用は感染症であり、なかでも結核とニューモシスチス肺炎、真菌感染症、敗血症などが重要である。結核は粟粒結核や肺外結核が多いとされ、薬剤の投与前には結核感

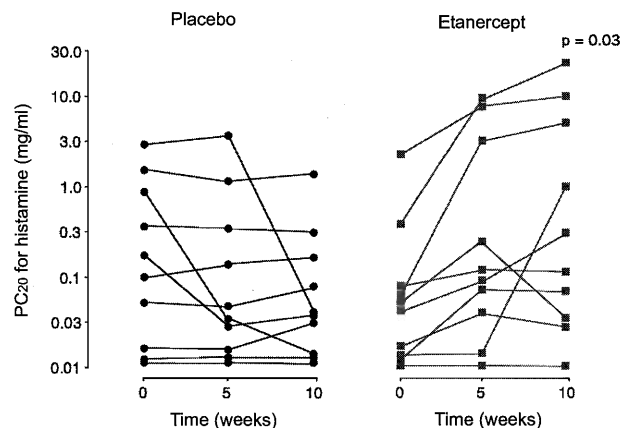


Fig. 6 Effect of etanercept on airway hyperresponsiveness in patients with severe refractory asthma. Patients received subcutaneous etanercept or placebo twice a week for 10 weeks, and the concentration of methacholine required to produce a 20% fall in FEV $_1$ (PC $_{20}$) was determined.

染のスクリーニングが必要である。そのほかに、注射部位の局所反応、上気道炎、自己抗体の発現、SLE、多発性硬化症、間質性肺炎、血液毒性などの副作用も報告されている。

おわりに

重症難治性喘息の治療における生物学的製剤の意義と現状について概説した。喘息の病態はきわめて多様性(heterogeneity)あるいは複雑さ(complexity)に富み、その傾向は重症かつ難治性の症例において顕著である。したがって、各々の症例において症状の増悪や病態の進展に関わる分子を明らかにし、それを標的とした個別化治療を行う必要がある。その意味では、今後生物学的製剤の開発がさらに進み、病型に応じた新しい治療法の発展が期待される。

文 献

- 1) Global Strategy for Asthma Management and Prevention updated 2010, Global Initiative for Asthma (GINA) 2010. <http://www.ginasthma.org/> (accessed on Apr 26, 2011)
- 2) 喘息予防・管理ガイドライン 2009 作成委員: 薬物によるコントロール。「喘息予防・管理ガイドライン 2009」(社団法人日本アレルギー学会 喘息ガイドライン専門部会監修), pp92-112, 協和企画, 東京(2009)
- 3) Sterk ME: Difficult asthma. Proc Am Thorac Soc 3: 116-123, 2006
- 4) Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J et al: Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and late asthmatic response. Lancet 356: 2144-2148, 2000
- 5) Haldar P, Brightling CE, Hargadon B et al: Mepolizumab and exacerbations of refractory eosino-

- philic asthma. *N Engl J Med* **360**: 973–984, 2009
- 6) **Strunk RC, Bloomberg GR**: Omalizumab for asthma. *N Engl J Med* **354**: 2689–2695, 2006
 - 7) **Walker S, Monteil M, Phelan K et al**: Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD003559, 2006
 - 8) **大田 健**: 呼吸器疾患の新治療: ゾレア (オマリズマブ). *呼吸* **28**: 53–58, 2009
 - 9) **Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC et al**: The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor- α in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **174**: 753–762, 2006
 - 10) **Rouhani FN, Meitin CA, Kaler M et al**: Effect of tumor necrosis factor antagonism on allergen-mediated asthmatic airway inflammation. *Respir Med* **99**: 1175–1182, 2005
 - 11) **Berry MA, Hargadon B, Shelley M et al**: Evidence of a role of tumor necrosis factor α in refractory asthma. *N Engl J Med* **354**: 697–708, 2006
-