

## アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 9 例に対する IL-5 関連抗体製剤の使用経験

呼吸器・アレルギー内科 安場 広高

アレルギー性気管支肺アスペルギルス症(ABPA)の 9 例に対し、IL-5 を抑制して好酸球の活性化を抑える mepolizumab もしくは benralizumab を投与した効果について検討した。初発例 3 例は短期間のステロイド併用を要したのみで改善し再発はない。再発例の 6 例中 5 例では、投与後は再発が消失した。喘息発作の回数も明らかに減少し、OCS 投与も 7 例で完全に中止できた。IL-5 関連抗体製剤による好酸球の抑制は、ABPA 治療に極めて有用である。

keywords : ABPA アレルギー性気管支肺アスペルギルス症, mepolizumab, benralizumab

### 1. はじめに

Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA: アレルギー性気管支肺アスペルギルス症)は、気管支喘息に合併し、IgE 高値と好酸球浸潤を基本とする疾患である。従来は、内服ステロイド(oral corticosteroid: OCS)で治療されてきたが、抗 IgE 抗体である omalizumab の有効性が示されており、最近では、好酸球浸潤を抑制する抗 IL-5 抗体の mepolizumab や抗 IL-5 受容体抗体の benralizumab が有効であった例も報告されている。これらのバイオ製剤を使用することにより、OCS の減量と合併する喘息のコントロールを目指すことが重要である。当科において、ABPA の 9 例に対し、mepolizumab もしくは benralizumab を投与し、OCS の減量と喘息増悪の抑制を達成できたので報告する。

### (1) 対象症例(表 1)

ABPA の診断は、新しいアレルギー性気管支肺真菌症の診断基準<sup>1)</sup>に従った。すなわち、①喘息の既往あるいは喘息様症状、②末梢血好酸球数(ピーク時)  $\geq 500$ 、③血清総 IgE 値(ピーク時)  $\geq 417$ 、④アスペルギルスに対する特異的 IgE 陽性、⑤アスペルギルスに対する沈降抗体陽性、⑥喀痰・気管支洗浄液でアスペルギルス培養陽性、⑦粘液栓内のアスペルギルス染色陽性、⑧ CT で中枢性気管支拡張、⑨粘液栓喀出の既往あるいは CT で中枢気管支内粘液栓あり、⑩ CT で粘液栓の濃度上昇(high attenuation mucous: HAM)、のうち、6 項目以上を満たしていることであり、陽性所見は表の中で薄墨で示してある。9 例とも、診断基準に合致していた。なお、好酸球性副鼻腔炎(E CRS)合併は 4 例、好酸球性中耳炎(EOM)合併は 2 例であった。

### 略号:

ABPA: Allergic bronchopulmonary aspergillosis  
OCS: oral corticosteroid  
IL-5: interleukin 5

E CRS: eosinophilic chronic rhinosinusitis  
EOM: eosinophilic otitis media

(2) mepolizumab もしくは benralizumab の効果(表 2)

ABPA の初回治療として投与したのは、症例 1～3 であった。症例 1 と 2 は最初に OCS 併用をそれぞれ 1.5 カ月と 3 カ月を必要としたがその後は投与はなく、症例 3 は benralizumab の投与のみで OCS は投与しなかった。mepolizumab もしくは benralizumab 投与中は、ABPA の再発は見られなかった。症例 2

は、その後、喘息の増悪が消失しなかったため、dupilumab に変更することにより増悪が消失した。症例 3 は、アトピー性皮膚炎を合併していたため、その治療も兼ねるために dupilumab に変更した。いずれも、dupilumab 投与中も ABPA の再発は見られていない。

ABPA の再発例に投与したのは、症例 4～9 の 6 例であった。症例 6 を除いた 5 例では、mepolizumab もしくは benralizumab 開始後

表 1. 9 例のプロフィール

症例	年齢	性	粘液栓 充満	中枢性 気管支拡張	高吸収 粘液栓	喘息	IgE>417	特異 IgE>0.35	沈降抗体	Eo>500	ECRS	EOM
1	80	F	あり	あり	あり	あり	191	2.44	n.d.	1500	なし	なし
2	52	F	あり	なし	なし	あり	570	2.24	陽性	936	重症	あり
3	52	M	なし	あり	なし	あり	19366	100以上	陽性	1170	重症	なし
4	64	F	あり	あり	あり	あり	2348	46.8	陽性	981	なし	なし
5	67	F	あり	あり	あり	なし	443	0.65	陰性	755	なし	なし
6	67	M	なし	あり	あり	あり	717	2	陰性	972	重症	あり
7	72	F	なし	あり	なし	あり	1259	143	陽性	1160	重症	なし
8	43	M	あり	あり	あり	あり	14040	126	陽性	1554	なし	なし
9	61	F	あり	あり	あり	あり	6115	39.9	n.d.	776	なし	なし

薄墨部分 = ABPA の診断基準に合致する項目

ECRS: eosinophilic chronic rhinosinusitis

EOM: eosinophilic otitis media

表 2. 9 例の mepolizumab, benralizumab による治療効果

症例		前治療	投与薬, 投与期間(月)	OCS併用	開始後 再発	喘息への 効果	後治療
1	初回治療	なし	mepo. 16M → benra. 12M	1.5カ月	なし	増悪なし	
2	初回治療	OCS短期投与	benra. 9M	3カ月	なし	増悪減少	dupi. 12M
3	初回治療	なし	benra. 6M	なし	なし	増悪なし	dupi. 12M
4	再発	oma.	mepo. 24M → benra. 24M	なし	なし	増悪減少	
5	再発	OCS短期投与	mepo. 20M	1回	なし	増悪減少	
6	再発	OCS短期投与	mepo. 20M → benra. 18M	1回	1回	増悪なし	
7	再発	OCS定期	benra. 9M → mepo. 12M	なし	なし	OCS中止	
8	再発	OCS短期投与	benra. 18M	なし	なし	OCS中止	
9	再発	OCS短期投与	benra. 19M	なし	なし	不変	

oma.: omalizumab mepo.: mepolizumab

benra.: benralizumab dupi.: dupilumab

に ABPA の再発は見られていない。症例 6 は、mepolizumab 投与開始 17 カ月後に浸潤影の再発が 1 回見られたが、プレドニゾン 10 mg/day を 7 日間投与して陰影が消失したので mepolizumab の投与を継続した。

合併する喘息への効果は、9 例中 5 例で喘息増悪が消失しており、うち 2 例では、使用していた OCS を完全に中止できている。残りの 4 例中 3 例では喘息増悪が明らかに減少しており、不変であったのは症例 9 のみであった。

(3) ABPA に対し、omalizumab から mepolizumab, benralizumab に変更して再発が消失した症例(症例 4 : 図 1)

現在 67 歳, 女性, 1994 年初発で, 左肺舌区の無気肺の切除術による病理標本で ABPA と診断。その後, 対側肺に浸潤影が再発し喘息発作も起こし, その都度 OCS 投与を受けていた。

4 回目の再発時の 2010 年 12 月より, omalizumab 600mg を 4 週ごとに投与開始した。投与開始後も, 2012 年, 2015 年, 2016 年の 3 回, ABPA が再発し喘息発作も起こしたため, ステロイドの点滴を計 5 回行った。2016 年 6 月より mepolizumab 100mg 4 週ごと, 2018 年 6 月より benralizumab 30mg 8 週ごとの投与に変更したところ, 現在までの 4 年間, ABPA の再発はなく, 喘息増悪も 1 回のみとなった。総 IgE 値も好酸球%も低下したままである。

(4) benralizumab 投与による ABPA の胸部レントゲン所見の改善(症例 8 : 図 2)

初回治療時と 1 回目の再発時は, OCS にて治療されたが, 2019 年 1 月の 2 回目の再発時は, 右下葉に浸潤影(矢印)を認め, benralizumab の投与を開始したところ, 陰影は消失した。OCS は使用していない。

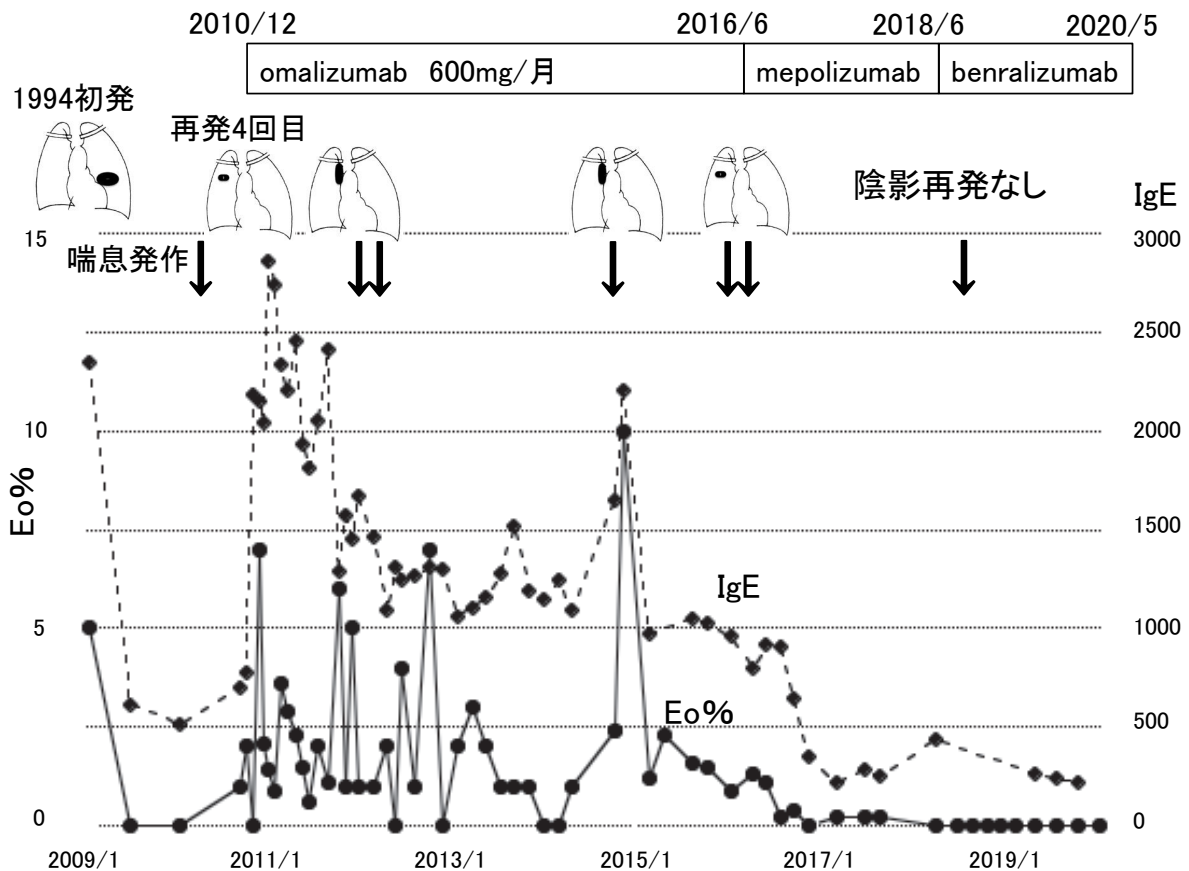


図 1. 症例 4 の経過

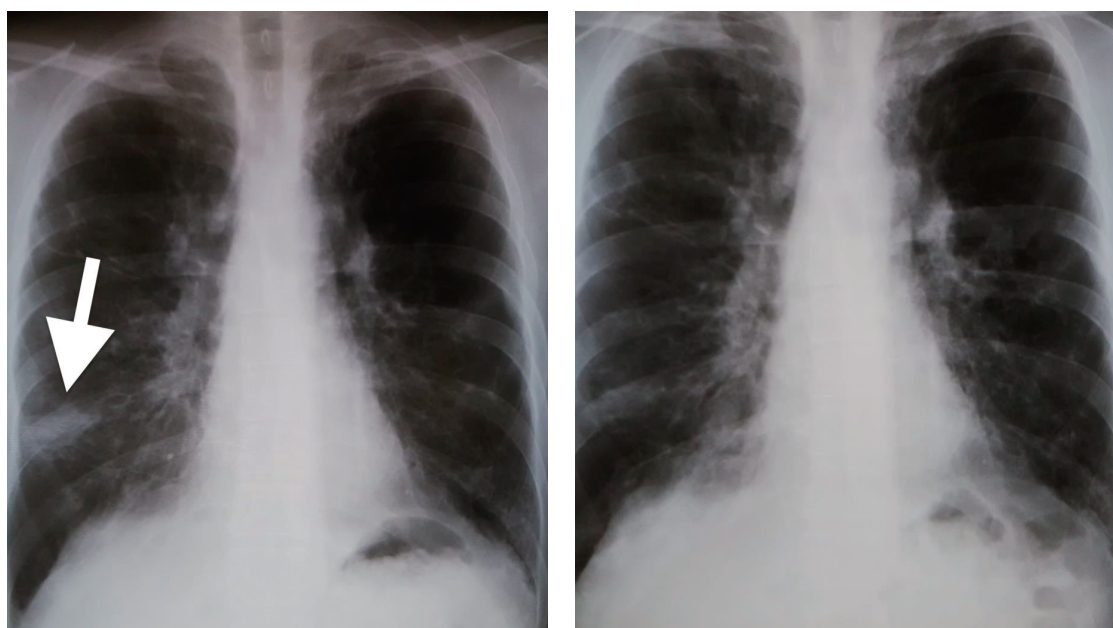


図2. 症例8の胸部レントゲン所見  
左：benralizumab投与前，右：投与後

## 2. 考 察

ABPA に対するバイオ製剤の効果については、抗 IgE 抗体である omalizumab を投与した 13 例の報告<sup>2)</sup>で増悪が減少しアスペルギルスへの好塩基球の反応が低下したとされている。別の 14 例の retrospective な報告<sup>3)</sup>では、omalizumab 開始により増悪が消失し、IgE が 1,000IU/mL 未満の方が効果が高かったとしている。一方、好酸球を抑制する抗 IL-5 抗体の mepolizumab や抗 IL-5 受容体抗体の benralizumab の ABPA に対する効果に関しては、症例報告<sup>4~6)</sup>がなされ始めている。われわれの症例 4 は、IgE = 2,348IU/mL と高値で omalizumab の効果が限定的であり、mepolizumab や benralizumab に変更することにより再発が消失した。

ABPA の最初の段階の病因は、*Aspergillus fumigatus* に対する特異 IgE 抗体と、IgG 抗体である沈降抗体とが陽性であることである。しかしながら、ABPA が喘息発作を伴いながら再発を繰り返し、徐々に難治化していく理由としては、中枢気管支に粘稠な粘液栓子がか

き、その奥に炎症が起こることが重要である。最近この粘液栓子は、IL-5 によって活性化された好酸球が Etosis という特殊な細胞死を起こし、粘稠な DNA net と好酸球内顆粒を放出することによって形成されていることが判明している<sup>7)</sup>。したがって、ABPA の再発や難治化に対しては、IL-5 を抑制する mepolizumab や benralizumab の方が、より効果的であろうと考えられる。初発例の 2 例において、最初に短期間でも OCS の併用を要したが、このことは、できあがってしまった粘液栓子を除去するには OCS が必要だが、その後の再発の予防には IL-5 の抑制だけで効果があることを表している。

なお、症例 1, 4, 6 では、mepolizumab から benralizumab へ変更になっているが、これは、mepolizumab で安定しているため投与間隔がより長い benralizumab に変更したものである。いずれの薬剤も特に効果に差はなかった。症例 7 では、benralizumab から mepolizumab に変更になっているが、これは、benralizumab の中和抗体ができたためと考えられる好酸球増多が出現し無効となったためであった。

今回の症例で、喘息増悪やアトピー性皮膚炎にも対処するために後治療として dupilumab に変更した例が 2 例あったが、いずれも ABPA の再発は見られていない。Dupilumab は、IL-4 と IL-13 の受容体の抗体で、好酸球の組織浸潤を抑制するとされる。IL-5 抗体と異なり、好酸球の産生や活性化は抑制しないので投与中に末梢血好酸球増多が残存するが、ABPA への効果についても、今後検討する必要がある。

### 3. 結 語

ABPA の 9 例に対し、mepolizumab もしくは benralizumab を投与した。初発 3 例には粘液栓が除去できないためか、OCS 併用を要したが、投与期間は短かった。再発を繰り返していた 6 例中 5 例では、投与後は ABPA の再発が消失した。喘息発作の回数も明らかに減少し、OCS 投与も 7 例で完全に中止できた。IL-5 関連抗体製剤による好酸球の抑制は、ABPA 治療の第一選択と言っても過言ではないと考える。

### 文 献

- 1) アレルギー性気管支肺真菌症研究班. アレルギー性気管支肺真菌症の診療の手引き. 東京: 医学書院; 2019.
- 2) Voskamp AL, Gillman A, Symons K, et al.: Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* **3**(2): 192-199, 2015.
- 3) Aydın Ö, Sözüner ZÇ, Soyuyigit Ş, et al.: Omalizumab in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis: One center's experience with 14 cases. *Allergy Asthma Proc* **36**(6): 493-500, 2015.
- 4) Terashima T, Shinozaki T, Iwami E, et al.: A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with mepolizumab. *BMC Pulm Med* **18**(1): 53, 2018.
- 5) Matsumoto N, Shigekusa T, Matsuo A, et al.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis complicated by eosinophilic chronic rhinosinusitis successfully treated with mepolizumab. *Respirol Case Rep* **7**(7): e00465, 2019.
- 6) Soeda S, Kono Y, Tsuzuki R, et al.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with benralizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract* **7**(5): 1633-1635, 2018.
- 7) Ueki S, Hebisawa A, Kitani M, et al.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis-a luminal hypereosinophilic disease with extracellular trap cell death. *Front Immunol* **9**: 2346, 2018.