

論文の内容の要旨

論文題目「Effectiveness and Safety of Omalizumab in Patients with
Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Complicated by Chronic
Bacterial Infection in the Airways」

(慢性気道感染合併アレルギー性気管支肺アスペルギルス症における
オマリズマブの有効性及び安全性の検討)

学位申請者 友松 克允

キーワード： アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、慢性下気道感染、
オマリズマブ、喘息、嚢胞性線維症

背景

アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ABPA）は、*Aspergillus fumigatus*に対する過敏症およびコロニー形成によって引き起こされるアレルギー性疾患である。ステロイドに反応するが、再発を繰り返し、最終的にはステロイドに依存するようになる。全国調査では、多くの患者が1年以上の長期投与を必要としており、ステロイド合併症を引き起こすリスクがある。ABPA患者では気道の構造的変化と副腎皮質ステロイドによる免疫抑制が作用し、緑膿菌や非結核性抗酸菌などの慢性呼吸器感染症を発症する。IgE抗体であるオマリズマブは、少数の報告ではABPA患者に対する有効性も示唆されており、ABPA全国調査では、ABPA患者の約6%にオマリズマブが投与されており、その臨床的特徴として慢性呼吸器感染症に罹患していた患者が多かった。そこで我々は、慢性呼吸器感染症合併患者におけるオマリズマブの有効性と副作用をより詳細に分析した。

方法

2013年に行なった全国調査および症例報告から、オマリズマブが投与されたABPA症例を収集した。すべての臨床データは、診療記録および医師へのアンケートにより後方視的に収集した。ABPAは、ISHAMの診断基準に基づいて診断し、慢性呼吸器感染症は、3ヵ月以上の咳や痰などの呼吸器症状と、緑膿菌または非結核性抗酸菌の喀痰培養陽性が2回以上、または気管支洗浄液の培養陽性が1回以上あることと定義した。本研究は、東海大学病院の臨床研究審査委員会（#18R-068）で承認され、ヘルシンキ宣言に従って実施された。

オマリズマブの臨床効果の評価は、16週間以上投与した症例を対象に治療効果を検討した。副作用については、本剤を1回以上投与した全症例を対象に評価した。有効性の評価は、1) 投与16週目の医師による呼吸器症状の総合評価、2) オマリズマブ投与前後16週間の増悪率、3) ベースラインおよび投与16週後の経口ステロイド量を検討した。増悪は、全身性ステロイド薬の投与またはその増量を必要とする事象と定義した。また、データが得られた患者において肺機能も評価した。

カテゴリー変数はFisher's exact testを用いて比較し、連続変数はMann-Whitney U testまたはWilcoxon signed-rank testと共分散分析を用いて比較した。統計解析にはGraphPad Prism 5.0bおよびIBM SPSS Statistics version 24を使用した。統計的有意性は $p < 0.05$ と定義した。

結果

33例のオマリズマブ投与症例が日本国内の20の臨床施設から登録され、そのうち25例がABPA診断基準を満たしており、12例（48%）が下気道感染症を合併していた。オマリズマブ導入時に19例（76%）が全身性ステロイドによる治療を受けており、そのうち18例が4カ月以上の投与を受けていた。オマリズマブの治療期間の中央値は20カ月で、治療期間は感染症のある群で有意に短かった（10カ月対41カ月、 $p = 0.04$ ）。慢性呼吸器感染症患者では、経口ステロイドを減量または回避する必要性が高かった（58% vs. 8%, $p < 0.01$ ）。有効性は、16週間以上継続した21例で評価し、総合評価による良好または優れた反応は、投与16週時点で慢性感染症患者9名のうち7名（78%）、感染症のない患者12名のうち全員（100%, $p = 0.17$ ）で認めた。投与開始から4カ月間の増悪率は、投与前の4カ月間に比べて有意に減少した（ $p < 0.01$ ）。これらの効果は、慢性呼吸器感染症の有無（ $p = 0.04$ ）に関わらず認められ、群間に有意差は認めなかった（ $p = 0.62$ ）。経口ステロイド治療を受けていた16名の患者では、投与量を9.5mgから5mgに減らすことができ（ $p < 0.01$ ）、慢性呼吸器感染症患者においても5人（83%）で減量可能で、8.8mgから6.0mgに減少できた（ $p = 0.09$ ）。感染症のない9人の患者のうち5人（56%）も減量可能で、群間に有意な差はなかった。肺機能は、投与前後のデータが得られた12人の患者で検討した。慢性呼吸器感染症を有する患者では、治療前のFEV1は感染症のない被験者（1.86L/sec、 $p < 0.01$ ）に比べて有意に低かったが、オマリズマブ投与後にFEV1はわずかながらも有意に改善した（ $p = 0.03$ ）。オマリズマブの投与期間中、アナフィラキシーを含む重篤な有害事象は認めなかった。

考察

本研究は、慢性呼吸器感染症を合併したABPA患者を対象にオマリズマブの臨床効果と安全性を検討した初めての研究である。その結果、増悪の頻度や経口ステロイド量の減少、肺機能の改善など、有意な臨床効果が認められ、良好な忍容性も示し

た。ABPAでは、気管支拡張症の存在や、治療のために高用量のステロイドを投与していることが、呼吸器感染症の素因となる可能性がある。我々の研究では、12例（48%）の患者が緑膿菌（6例）または非結核性抗酸菌（6例）による慢性呼吸器感染症を合併しており、3分の2は全身ステロイドで治療中であった。ABPAの標準的な治療法は、経口ステロイドや抗真菌薬であるが、慢性呼吸器感染症があると、これらの治療法が効かなくなる可能性がある。全身性ステロイドの投与は、緑膿菌や非結核性抗酸菌の感染を悪化させる可能性が高く、抗真菌剤の使用は抗菌薬との薬物相互作用がある。抗菌薬と全身性ステロイドを併用した症例の臨床成績は一貫していない一方で、オマリズマブは免疫抑制作用を示さず、抗真菌薬との薬物相互作用の報告もない。

慢性呼吸器感染症合併ABPAに対する最適な治療法の選択は、嚢胞性線維症の症例ではより重要であると考えられるが、嚢胞性線維症合併ABPA患者を対象としたオマリズマブの臨床試験は、登録者数が少なかったために早期に終了しており、嚢胞性線維症合併ABPA患者へのオマリズマブの使用を推奨されていない。ABPAに対するオマリズマブの効果を結論づけるためには、症例数を増やした更なる検討が必要である。

本研究には後方視的研究であること、長期的効果は確認されていないこと、喘息非合併症例におけるデータが得られていないことなど、いくつかの限界がある。今後、喘息の有無にかかわらずオマリズマブの効果を確認するためには、前向きの無作為化比較試験が必要である。

結論

慢性呼吸器感染症ABPA患者においても、オマリズマブは増悪率、ステロイド投与量、肺機能を改善した。全身性ステロイドの投与を回避または減量することが可能なオマリズマブは、慢性呼吸器感染症を合併している患者において、優れた治療法であると考えられた。