

Type 2 high 重症喘息に対する Switching Biologics による Super Responder と Clinical Remission の達成率

呼吸器内科・アレルギー内科 安場 広高

【目的】重症喘息に対する生物学的製剤(以下バイオ)は、最初に選択した製剤が無効で他剤に変更する場合も多く、達成目標を明確にして一定のルールのもとで switch していくことが重要と考えられる。【方法】末梢血好酸球数 $150/\text{mm}^3$ 以上かつ FENO25ppb 以上の Type 2 high 重症喘息 111 例に対し、Super Responder (SR) 達成(年間の増悪ゼロかつ全身ステロイドゼロ)を目標として、severe ECRS や好酸球性併存症があれば、mepolizumab, benralizumab, dupilumab, cycling therapy の順に、それらがなければ、omalizumab, dupilumab, tezepelumab の順に使用することを原則としてバイオ製剤の switch を行い、SR 達成率と Clinical Remission (SR および年間 ACT ≥ 23 , CR) 達成率を検討した。【結果】111 例の SR 達成率は 86%, CR 達成率は 52% と高かった。最終のバイオ別では、omalizumab 24 例, mepolizumab 16 例, benralizumab 27 例, dupilumab 32 例, cycling therapy 8 例, tezepelumab 4 例で、それぞれ SR 達成率は 79%, 81%, 93%, 91%, 100%, 25%, CR 達成率は 46%, 63%, 63%, 44%, 63%, 25% であった。SR, CR 達成率は、severe ECRS 合併 69 例において、非合併 42 例よりも有意に高かった。【結論】Type 2 high 重症喘息に対しては、SR 達成を目標とし、バイオマーカーよりも好酸球性併存症の有無を指標として、バイオを切り替えることが有効であった。

keywords : 気管支喘息, Clinical Remission, 生物学的製剤

1. はじめに

ICS/LABA/LAMA などを用いても短期もしくは長期の全身ステロイド投与を要する重症喘息に対しては、生物学的製剤(以下バイオ)の使用が勧められる。本邦では 5 剤が使用可能であるが、最初に選択した製剤が無効で他剤に変更する場合も多く、達成目標を明確にして一定のルールのもとで switch していくことが重要と考えられる。

FENO 高値(25ppb 以上)かつ末梢血好酸球数高値($150/\text{mm}^3$ 以上)のいわゆる Type 2 high 喘息は、バイオの有効性が高いとされており、今回、当院での多数例の投与経験から、FENO や好酸球数といったバイオマーカーによるのではなく、好酸球性併存症の有無を指標として、増悪ゼロかつ全身ステロイドゼロを目指した Switching Biologics を行った結果、十分な目標達成率に到達できたので報告する。

略号 :

FENO : fractional exhaled nitric oxide
 SR : super responder
 CR : clinical remission
 ECRS : eosinophilic chronic rhinosinusitis
 ACT : asthma control test
 ICS : inhaled corticosteroid
 LABA : long acting β_2 agonist
 LAMA : long acting muscarinic antagonist

JESREC : Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis
 ABPA : allergic bronchopulmonary aspergillosis
 CEP : chronic eosinophilic pneumonia
 EGPA : eosinophilic granulomatosis with polyangiitis
 EOM : eosinophilic otitis media
 FEV : forced expiratory volume
 CRS wNP : chronic rhinosinusitis with nasal polyp
 ACQ : asthma control questionnaire

2. 対 象

2009 年の omalizumab 発売以降, 2024 年 4 月現在に至るまで, バイオ製剤を 1 年以上投与され, 最終の 1 年間の増悪回数, ステロイド投与量, 肺機能, ACT, 好酸球数, FENO を観察し得た, Type 2 high の重症喘息の 111 例を対象とした. Type 2 high の定義は, バイオ製剤投与前における, 末梢血好酸球数の最大値が $150/\text{mm}^3$ 以上かつ FENO が 25ppb 以上を満たす例と定義した. Dupilumab においては, 好酸球性副鼻腔炎の治療を目的として本剤を投与している軽症・中等症喘息は除外した.

3. 方 法

バイオ製剤の switching の基本方針は, 投与前に副鼻腔 CT と末梢血好酸球%から, JES-REC が定義する severe ECRS の有無を調べ, severe ECRS や ABPA, CEP, stable EGPA といった, 好酸球性併存症がある場合は mepolizumab から開始し, Super Responder 達成を目指して, benralizumab, dupilumab, cycling therapy の順に切り替えていった. 好酸球性肺炎合併例のうち 1 例のみ benralizumab から開始している. これら好酸球性併存症がない例では, omalizumab から開始し, dupilumab や tezepelumab への切替を行った. なお, mepolizumab の発売前にはすべて omalizumab から開始し, 好酸球性併存症があれば mepolizumab へ切り替えた. 重症のアトピー性皮膚炎合併もしくは IgE が $1,500\text{IU/mL}$ 以上で omalizumab の投与対象から外れる例, さらに好酸球性副鼻腔炎が高度で嗅覚脱失を早急に改善する必要のある例では, dupilumab から開始した.

Cycling therapy とは, われわれの既報で開発した投与方法で^{1, 2)}, benralizumab もしくは mepolizumab と, dupilumab を交互に, 決められたスケジュールで投与する方法である.

Super Responder (以下 SR) と Clinical Remission (以下 CR) の定義を, 表 1 に示す. CR の定義は, 日本喘息学会の喘息診療実践ガイ

ドライン 2023 (Practical Guideline for Asthma Management ; PGAM) によるものとした³⁾. 無効の判定は 4 カ月, Responder (年間増悪回数が 50% 以上低下), SR, CR の判定は 1 年で行った. CR のうち, 最終 1 年間の %FEV_{1.0} が 70 以上を維持した場合を CR-70, 80 以上を維持した場合を CR-80 と定義した.

表 1. SR, CR の定義

during last one year with each biologic			
SR	no exacerbation no systemic steroid		
CR(PGAM)	as above	ACT ≥ 23	
CR-70	as above	as above	%FEV ₁ ≥ 70
CR-80	as above	as above	%FEV ₁ ≥ 80

Definition of Super responder (SR) and Clinical remission (CR)

Super Responder の判定を行った最終的に投与されたバイオ製剤ごとに, 111 例のバイオ開始時のデータを表 2 に示す. 全 111 例のバイオ開始時の年齢は 11 ~ 89 歳(平均 63.4 歳), 喘息罹病年数は 14.9 ± 1.2 年(mean $\pm$ S.E. 以下同様), %FEV_{1.0} は 72.5 ± 1.9 , 総 IgE 値は $1,084 \pm 345\text{IU/mL}$ であった. バイオ開始前の最大好酸球数は $879 \pm 147/\text{mm}^3$, 最大 FENO は $85 \pm 5\text{ppb}$ であった. バイオ開始時の治療状況は, ICS の使用量の中用量が 30 例, 高用量が 81 例で, ICS/LABA/LAMA は 29 例(26%)に使用されていた. ICS 中用量の大部分が ICS/LABA/LAMA を使用していた. プレドニゾン換算で 7.5mg/日 以下の OCS 使用例は 15 例(14%)であった. バイオ開始前 1 年間の全身ステロイドを要する喘息増悪回数はすべて 1 回以上で, 2.7 ± 0.3 回であった. 併存症については, severe ECRS 合併が 69 例(62%)で, mepolizumab 群(100%), benralizumab 群(93%), cycling therapy 群(100%)ではほぼ全例に合併していた. ABPA, CEP, stable EGPA, EOM は, それぞれ 7 例, 4 例, 3 例, 8 例あって, これらには severe ECRS との重複例も含まれる. 花粉症を含めたアレルギー性鼻炎は 24 例(22%)で, omalizumab 群では 46%と高かった.

表 2. patients' profile

最終バイオ	omalizumab	mepolizumab	benralizumab	dupilumab	cycling	tezepelumab	total
例数	24	16	27	32	8	4	111
男/女	5/19	6/10	10/17	11/21	2/6	1/3	35/76
バイオ開始時年齢 (mean)	38~75 (63)	14~83 (65.4)	43~87 (71.3)	23~89 (59.8)	30~65 (51.5)	58~76 (67.5)	14~89 (63.4)
喫煙歴(なし/過去/現在)	21/3/0	12/4/0	22/5/0	28/4/0	7/1/0	3/1/0	93/18/0
喘息罹病年数	14.9	12.3	13.1	17.7	10.4	24.8	14.9±1.2
バイオ開始時%FEV1.0	74.4	70.0	74.2	70.2	75.6	72.2	72.5±1.9
バイオ開始時IgE IU/mL	1374	558	711	1570	1111	315	1084±345
最大好酸球数 /mm3	162~777 (333)	396~2820 (999)	320~1800 (785)	168~3622 (791)	662~15958 (3130)	259~778 (500)	879±147
最大FENO ppb	25~108 (52)	26~300 (97)	27~276 (99)	26~190 (91)	55~183 (109)	33~60 (47)	85±5
ICS用量(中/高) 例数	6/18	6/10	7/20	10/22	1/7	0/4	30/81
ICS/LABA/LAMA 例数	3	7	2	12	3	2	29(26%)
OCS連用 例数	2	3	3	3	4	0	15(14%)
バイオ前1年増悪回数 回/年	1~10 (2.6)	1~3 (1.7)	1~12 (2.7)	1~20 (3.2)	1~3 (2.1)	2~6 (3.5)	2.7±0.3
severe ECRS 例数	4 (17%)	16 (100%)	25 (93%)	14 (44%)	8 (100%)	1 (25%)	69 (62%)
ABPA 例数	0	1	2	2	1	1	7
CEP 例数	0	1	2	0	1	0	4
stable EGPA 例数	0	1	0	0	2	0	3
EOM 例数	0	2	2	2	2	0	8
Allergic rhinitis 例数	11 (46%)	1 (0.6%)	5 (19%)	6 (19%)	0	1 (25%)	24 (22%)

4. 結 果

(1) バイオ製剤の切り替え理由(図 1)

全身ステロイドを要する喘息増悪の残存を「増悪」、severe ECRS の悪化を「ECRS」、mepolizumab から benralizumab への切替による投与間隔の延長だけを理由とした場合を「投与間隔」、benralizumab 投与中に好酸球数の再上昇を伴った喘息増悪の出現によるものを「耐性化」と記載している。Cycling therapy 1 例と omalizumab 1 例から tezepelumab への双方の矢印は、tezepelumab へ切り替えたものの改善が得られなかったため元に戻した例である。Omalizumab を 600mg (4 本) 2 週ごとに投与していた例で投与本数の減量を目的に dupilumab に変更した 1 例を「本数」と記載した。

Omalizumab に次いで mepolizumab 発売後は、omalizumab から「増悪」や「ECRS」で 17 例が切り替えられた。Mepolizumab から benralizumab へは、「投与間隔」で 29 例、「増悪」で 11 例、皮疹の副作用で 3 例が切り替えられた。Benralizumab から mepolizumab へ戻したのは、「ECRS」で 4 例、「耐性化」で 2 例であった。Benralizumab から dupilumab

へは、「増悪」12 例、「ECRS」8 例、「耐性化」3 例であった。Mepolizumab から dupilumab への直接の切替は、「ECRS」7 例、「増悪」1 例であった。Dupilumab 投与中に好酸球増多を伴った増悪を 2 回以上来した 5 例は cycling therapy に切り替えた。Mepolizumab の 1 例と benralizumab の 1 例でも、ECRS の悪化で cycling therapy に切り替えた。Dupilumab から tezepelumab への切替は、「増悪」の 4 例であった。同一製剤を使用し続けたのは、omalizumab が 22 例、mepolizumab が 9 例、benralizumab が 1 例、dupilumab が 6 例であった。

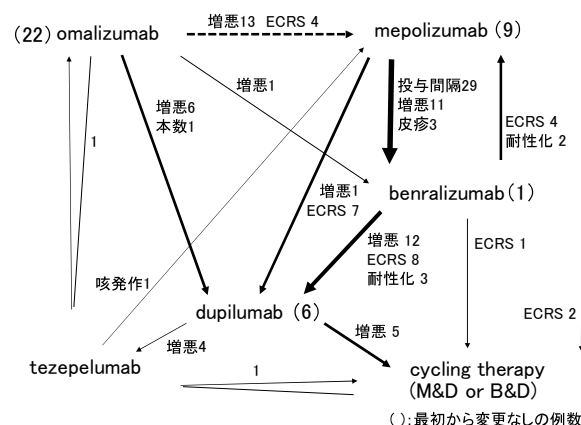


図 1. Type2 high 111 例に対するバイオ製剤の切替理由

(2) 111例の最終バイオごとの Super Responder (SR)と Clinical Remission(CR)の達成率(図2)

Omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab, cycling therapy, tezepelumab, 全111例のそれぞれで, SRの達成率は, 79%, 81%, 93%, 91%, 100%, 25%, 86%であった. CRの達成率はそれぞれ, 46%, 63%, 63%, 44%, 83%, 25%, 52%であった. CR-70の達成率はそれぞれ, 29%, 38%, 48%, 34%, 50%, 25%, 38%であった. CR-80の達成率はそれぞれ, 21%, 25%, 33%, 28%, 38%, 25%, 28%であった. なお, SRを達成できなかった例の中には, 最終1年間の判定の後, 転医やバイオ中止, 本人希望などで他剤への切替がでなかった例が含まれる. たとえば, omalizumabでSRを達成できなかった例は5例あったが, 他剤へ切り替えた2例の他の3例は, 他剤で副作用1例, 転医1例, バイオ中止1例であった.

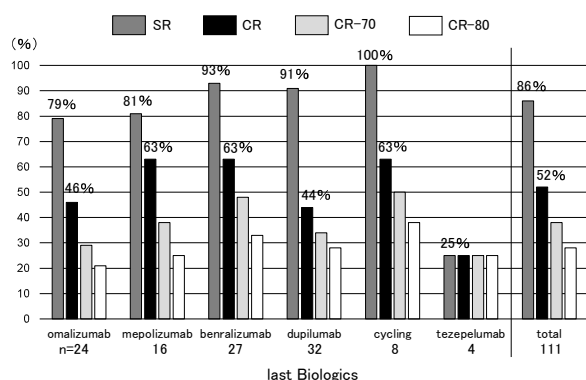


図2. Type2 high 111例のSR, CR達成率

(3) Severe ECRS 合併の有無によるSR, CR達成率(図3)

SRの達成率は, severe ECRS 合併あり群 69例では91%であり, 合併なし群 42例の76%より有意に高かった($p < 0.05$). CRの達成率も, severe ECRS 合併あり群では64%で, 合併なし群の29%より有意に高かった($p < 0.001$). CR-70の達成率も, severe ECRS 合併あり群では43%で, 合併なし群の24%より有意に高かった($p < 0.05$). いずれも Fisher's exact testで検定した.

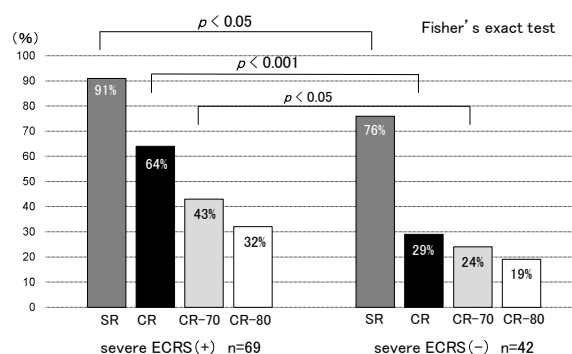


図3. severe ECRS (JESREC)の有無によるSR CR達成率

5. 考 察

重症喘息に対するバイオ製剤の選択は, ガイドライン上は³⁾, FENOと末梢血好酸球数によって, それぞれ25ppbと, 150もしくは300/mm³を境界として4象限に別けて記載されているが, 同一象限に複数の薬剤が記載されているため最初にどの薬剤を使用したらいいのか判然とせず, また, 効果がなかった場合に次にどの薬剤を使用するのかについても明確な指針がない.

われわれは以前からType 2 highの重症喘息に関しては, severe ECRSもしくは鼻茸副鼻腔炎(chronic rhinosinusitis with nasal polyp; CRSwNP)の合併がmepolizumabやbenralizumabの喘息に対する有効性予測に役立つこと^{4~7)}に注目して, バイオの選択を行ってきた. ただし, CRSwNPには好中球性の鼻茸副鼻腔炎が含まれるので, Type 2 highの重症喘息に対するバイオ製剤の効果予測には, 好酸球数が5%以上であることが定義に含まれているJESRECのsevere ECRSのほうに立つと考えられる. またECRS以外の好酸球性併存症のうち, ABPAにはmepolizumabやbenralizumabが有効であり⁸⁾, これらが無効な場合はdupilumabが有効な例がある^{9, 10)}とされている. 慢性好酸球性肺炎(CEP)では好酸球増多が顕著なのでmepolizumabやbenralizumabを使用することになる. 寛解後EGPAについてはmepolizumab 300mg/月が保険適用となっておりbenralizumabの月1回投与も有効¹¹⁾とされている.

また, severe ECRS は高度となると嗅覚脱失が出現し全身ステロイドの投与が必要となる。ECRS そのものへの効果は, dupilumab が最も効果が高く mepolizumab がこれに次ぐ^{12, 13)}とされているので, ECRS が悪化した際には, mepolizumab さらには dupilumab への切り替えが必要となる。

以上のことから, severe ECRS, ABPA, CEP, 寛解後 EGPA といった好酸球性併存症のある重症喘息では, mepolizumab, benralizumab, dupilumab, cycling therapy の順を基本として, Super Responder を目指して切り替えていくことが適切であると考えられる。今回の結果では, この方針で切り替えることによって, これらのバイオによる Super Responder 達成率は 80 ~ 100% と極めて高くなった。また, severe ECRS 合併例では達成率が有意に高いとの結果であったが, これは先に挙げた mepolizumab や benralizumab についての報告に合致しており, dupilumab に関するわれわれの既報¹⁴⁾とも一致している。

Clinical Remission (CR) の達成率に関しても, 特に mepolizumab と benralizumab では 63% と高率であり, mepolizumab の real world 試験による 37%¹⁵⁾と比較しても満足のいく結果である。Type 2 high の 111 例全例でも CR 達成率は 52% であった。CR の定義に関しては, ACT か ACQ か, 肺機能を含めるか含めないかなどで異なった基準が存在するので CR 達成率を直接比較することはできないが, 50% を超える報告はこれまでに存在しない。

Mepolizumab, benralizumab, dupilumab によっても SR が達成できない 8 例には, cycling therapy が有効であった。Cycling therapy の適応としては,

- (1) CEP もしくは寛解後 EGPA を伴い mepolizumab か benralizumab 投与中に ECRS が悪化した例。
 - (2) dupilumab 投与中に好酸球増多を伴う喘息の増悪が 2 回か 3 回起こった例。
- であり, いずれの場合でも全身ステロイド投与

が必要となるのでこれを回避するための唯一の方法と考えられる。

一方で, 好酸球性併存症のない例では, omalizumab を先行することとしたが, SR 達成率は約 80% あり, 他剤へ切り替えることなく最終効果判定を行った例が多かった。Omalizumab で SR を達成できない例は, dupilumab や tezepelumab へ切り替えた。Tezepelumab の SR, CR 達成は 4 例中 1 例と少なかったが, これは他剤無効例から切り替えたためと考えられる。他剤無効であった場合は tezepelumab に切り替えてもさらなる効果が期待できる確率は低いといえるであろう。好酸球性併存症のない例や Type 2 low の重症喘息に対するバイオ製剤は, 今のところ omalizumab, dupilumab, tezepelumab の順に切り替えることが勧められるが, 効果不十分な例も多く, 新しい製剤の開発の必要性も含め今後の課題である。

Severe ECRS は中等症・重症の喘息の約半数に合併し¹⁶⁾, 合併例では FENO も好酸球数も高い典型的な Type 2 high 喘息といえるので, バイオ製剤使用前に副鼻腔 CT を必ず撮って好酸球%とともに JESREC の診断基準を用いて severe ECRS の有無を確認することが必要である。喘息に対するバイオ製剤を使用するにあたっては, 好酸球性併存症をバイオの喘息に対する有効性予測の指標とし, 全身ステロイドを必要とする好酸球性併存症そのものも同時に治療できるようなバイオの選択方針が求められている。

文 献

- 1) Hamada S, Ogino E, Yasuba H: Cycling biologic therapy for severe asthma. *Pulmonology* 28(1): 65-67, 2022.
- 2) Hamada S, Ogino E, Yasuba H: Cycling therapy with benralizumab and dupilumab for severe eosinophilic asthma with eosinophilic chronic rhinosinusitis and eosinophilic otitis media. *Allergol Int* 70(3): 389-391, 2021.

- 3) 日本喘息学会. 喘息診療実践ガイドライン. 協和企画: 東京; 2023.
- 4) Hamada S, Kobayashi Y, Yasuba H: Role of eosinophilic chronic rhinosinusitis in switching to benralizumab treatment in mepolizumab responders. *Int J Clin Pharmacol Ther* **58**(12): 703-708, 2020.
- 5) Kavanagh JE, d' Ancona G, Elstad M, et al.: Real-World Effectiveness and the Characteristics of a "Super-Responder" to Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest* **158**(2): 491-500, 2020.
- 6) Kavanagh JE, Hearn AP, Dhariwal J, et al.: Real-World Effectiveness of Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest* **159**(2): 496-506, 2021.
- 7) Wechsler ME, Scelo G, Larenas-Linnemann DES, et al.: Association Between T2-related Comorbidities and Effectiveness of Biologics in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **209**(3): 262-272, 2024.
- 8) Tomomatsu K, Yasuba H, Ishiguro T, et al.: Real-world efficacy of anti-IL-5 treatment in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Sci Rep* **13**(1): 5468, 2023.
- 9) Kotetsu Y, Ogata H, Sha K, et al.: A Case of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis With Failure of Benralizumab and Response to Dupilumab. *Cureus* **15**(7): e42464, 2023.
- 10) Kawasaki Y, Nishiki K, Ishizaki T: Successful treatment with dupilumab in mepolizumab-resistant allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Respir Med Case Rep* **47**: 101964, 2024.
- 11) Wechsler ME, Nair P, Terrier B, et al.: Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* **390**(10): 911-921, 2024.
- 12) 荻野枝里子, 安場広高: 気管支喘息を合併した難病指定好酸球性副鼻腔炎再発例に対する生物学的製剤と経鼻呼出法による治療. *日本鼻科学会誌* **60**(4): 538-545, 2021.
- 13) Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J, et al.: Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* **149**(4): 1286-1295, 2022.
- 14) Hamada S, Ogino E, Yasuba H: Super-responder and clinical remission in patients with asthma on treatment with single biologic therapy or cycling therapy using dupilumab in a real-world setting. *Int J Clin Pharmacol Ther* **62**(2): 61-68, 2024.
- 15) Pavord I, Gardiner F, Heaney LG, et al.: Remission outcomes in severe eosinophilic asthma with mepolizumab therapy: Analysis of the REDES study. *Front Immunol* **14**: 1150162, 2023.
- 16) 安場広高: 気管支喘息における好酸球性副鼻腔炎(ECRS)の合併 合併率, 肺機能, 微生物の特異 IgE 抗体について. *三菱京都病院医学総合雑誌* **26**: 45-48, 2020.