

# アレルギー疾患における好酸球の役割： 喘息に対する抗IL-5療法がもたらした知見

長瀬 洋之

## 要旨

喘息の標準治療は進歩したが、日常生活に支障を来している重症患者は未だに喘息全体の5%程度存在し、分子標的薬はその新たな治療選択肢である。IL (interleukin)-5は、炎症形成に重要な役割を担っている好酸球の強力な活性化因子である。現在、抗IgE抗体と抗IL-5抗体に加え、抗IL-5受容体 $\alpha$  (IL-5R $\alpha$ ) 抗体の臨床使用が可能になっている。抗IL-5抗体の開発過程では、対象患者を好酸球性喘息に限定しなかったため、当初、その有効性が示されず、好酸球の重要性が揺らいだ時期もあったが、好酸球性喘息に限定した試験では有効性が示され、2016年に臨床適用に至った。この過程で喘息病態の多様性が再認識され、分子標的治療においては、分子病態で患者を選択する重要性が示唆された。分子標的薬選択のバイオマーカーが十分確立していない点が課題として残っているが、抗IL-5療法の登場で重症喘息治療の選択肢は増え、また一歩、治療体系は進歩した。

[日内会誌 108 : 587~593, 2019]

**Key words** 喘息, IL-5, 好酸球, メボリズマブ, ベンラリズマブ

## はじめに

### —アレルギー性炎症における好酸球—

吸入ステロイド薬 (inhaled corticosteroids : ICS) を中心とした標準治療でコントロールできない重症喘息患者は、未だに5%程度存在する。重症患者のQOL (quality of life) は低く、その治療に喘息医療費全体の半分以上を要するとの報告もある。分子標的薬は重症喘息に対する新たな治療選択肢である。抗Ig (immunoglobulin) E 抗体と抗IL (interleukin)-5抗体に加え、抗IL-5受容体 $\alpha$  (IL-5R $\alpha$ ) 抗体も臨床使用できるようになり (表1)、最新のガイドラインにも重症例への位置付けが記載された<sup>1)</sup>。

IL-5は、アレルギー性炎症で重要な役割を担っている好酸球の強力な活性化因子である。好酸球は、末梢白血球の10%未満を占める顆粒球であり、1879年にEhrlichがエオジン染色で赤く染まる細胞として初めて報告した。以降、約140年が経過したが、好酸球の役割に関する理解は、時代によって変遷があった。

好酸球は、即時型アレルギー反応を担うヒスタミンに対する中和酵素を有しており、遅発型反応で気道に出現することから、炎症の火消し役として、善玉の役割を担うと当初考えられた。しかし、1970年代に、好酸球の有する顆粒蛋白が、強力な細胞傷害作用を有することが報告され、喘息における中心的な悪玉細胞として位置付けられるようになった。当時の喘息治療

帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学

The Cutting-edge of Medicine ; The role of eosinophils in allergic inflammation indicated by the effect of anti-IL-5 therapy to asthma.

Hiroyuki Nagase : Division of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine, Japan.

表1 喘息適応を有する分子標的治療薬の増悪抑制効果

| 薬剤<br>試験名, phase                            | n  | 臨床背景      |                        |                          |  |                                   | 増悪抑制効果                 |     |                        |                       |    |
|---|----|-----------|------------------------|--------------------------|--|-----------------------------------|------------------------|-----|------------------------|-----------------------|----|
|   |    | 年齢<br>(歳) | OCS<br>常用率             | 血中<br>好酸球数               | 増悪回数                                   | %FEV <sub>1</sub>                 | 増悪<br>定義               | 増悪率 | 増悪<br>減少率              | 文献                    |    |
| IgE抗体<br>オマリズマブ<br>INNOVATE                 | p3 | 419       | PB : 43.3<br>Om : 43.4 | PB : 20.0%<br>Om : 23.4% | ND                                     | PB : 2.41<br>Om : 2.64<br>(/14 m) | PB : 61.6<br>Om : 61.0 | A   | PB : 0.91<br>Om : 0.68 | -26%                  | 10 |
| IL-5抗体<br>メボリズマブ<br>MENSA (1)               | p3 | 576       | PB : 49.0<br>Mp : 51.0 | PB : 23%<br>Mp : 27%     | PB : 320/ $\mu$ l<br>Mp : 290/ $\mu$ l | PB : 3.6/年<br>Mp : 3.8/年          | PB : 62.4<br>Mp : 59.3 | B   | PB : 1.74<br>Mp : 0.83 | -53%<br>(-65~<br>-36) | 3  |
| IL-5R $\alpha$ 抗体<br>ベンラリズマブ<br>SIROCCO (2) | p3 | 1,205     | PB : 48.6<br>Be : 47.6 | PB : 14%<br>Be : 19%     | PB : 480/ $\mu$ l<br>Be : 460/ $\mu$ l | PB : 3.1/年<br>Be : 2.8/年          | PB : 56.4<br>Be : 55.5 | C   | PB : 1.33<br>Be : 0.65 | -51%<br>(-63~<br>-36) | 5  |

いずれの試験もICS/LABAへの上乗せ効果が検討されており、気道可逆性陽性例が対象となっている。

(1) MENSA試験は保険適応の皮下注射群の結果を示す。

(2) SIROCCO試験は、好酸球数300/ $\mu$ l以上の症例について、保険適応の維持量30 mg 8週間隔投与の結果を示す。

増悪の定義：A 全身性ステロイド投与を要する悪化，B 全身性ステロイド3日間以上，または救急外来受診または入院を要する悪化，C 全身性ステロイド使用，経口内服者は増量を3日間以上，または点滴を1回，またはER (emergency room) 受診，または入院を要する悪化

ND：記載なし，OCS：経口ステロイド薬はプレドニゾン相当量

Om：オマリズマブ，Mp：メボリズマブ，Be：ベンラリズマブ，PB：プラセボ

は気管支拡張療法が中心であったが、好酸球による炎症性疾患へと疾患概念のパラダイムシフトが起こった。そして、強力な抗好酸球作用を有するICSが1990年代前半から普及した。病棟から喘息患者は激減し、好酸球性炎症を治療標的とする概念の正しさが臨床的にも実感された。

しかし、その後、抗IL-5抗体に関する初期の臨床試験のネガティブデータによって、好酸球の中心的役割に暗雲が立ち込めることになってしまう。本稿では、まず喘息におけるアレルギー性気道炎症について述べ、喘息を中心としたアレルギー疾患病態における好酸球の役割について、抗IL-5療法（本稿では抗IL-5抗体と抗IL-5R $\alpha$ 抗体を示すこととする）に関する知見を踏まえて概説する。

## 1. 喘息の気道炎症病態 (図1)

気道から侵入したアレルゲンは樹状細胞に取り込まれ、未分化なTリンパ球であるTh0に抗原提示される。Th0は、感染防御を担うTh1、抗体産生やアレルギー反応に関与するTh2、好中球

性炎症に関与するTh17等に分化する。喘息においては、Th2とTh2由来サイトカインであるIL-4、IL-5ならびにIL-13が重要な役割を担っている。IL-5は、好酸球の代表的な活性化因子である。IL-4及びIL-13はIgE産生を増強し、IL-13はさらに気道リモデリングにも関与する。

また、形態はリンパ球様であるが、抗原特異的な受容体を有さない自然リンパ球が存在し、IL-5やIL-13等のサイトカインを大量に産生するのがILC2 (group 2 innate lymphoid cells) である。従って、IL-5とIL-13の産生系は少なくとも2系統存在する。これらのTh2とILC2による炎症は、2型炎症と呼ばれている。

## 2. 喘息の気道炎症における好酸球の役割

好酸球は、骨髄で分化成熟し、骨髄から血中への流出、血管内皮への接着、血管内皮間隙をすり抜けて組織内への侵入ならびに組織内の遊走を経て、炎症局所にたどり着く。遊走については、エオタキシン等のCCR3リガンドであるケモカインの作用が強力である<sup>2)</sup>。

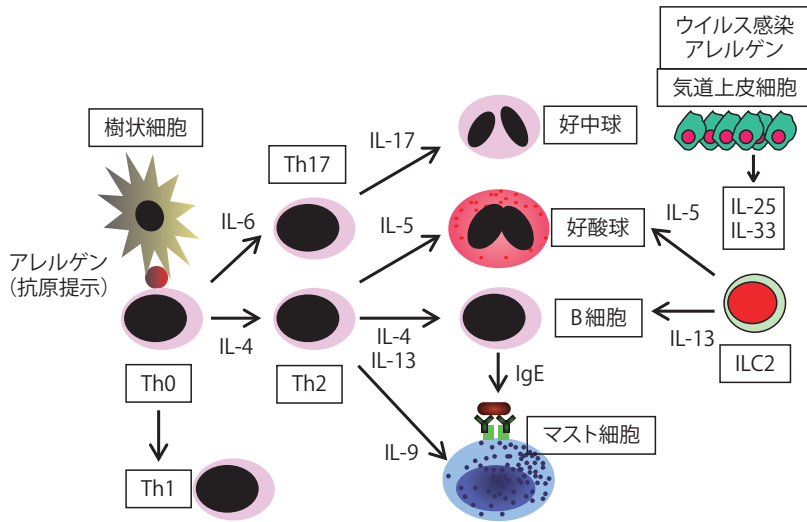


図1 喘息の気道炎症病態

炎症局所に到達した好酸球は、eosinophil cationic protein (ECP) 等の細胞傷害性の強い顆粒蛋白の脱顆粒によって気道上皮細胞を傷害し、気道過敏性を惹起する。さらに、好酸球はTGF (transforming growth factor)- $\beta$ 産生を介して気道リモデリングに関与していることも示唆されている。実際、喀痰好酸球比率は、1秒量低下、気道過敏性、喘息重症度ならびに基底膜肥厚と相関する。重症喘息の約6割が好酸球性喘息とされている。

IL-5は好酸球の最強の活性化因子であり、分化、成熟、末梢血への動員、生存延長ならびにTGF- $\beta$ 産生増強を介したりリモデリング促進等、多くの活性化プロセスに関与している。好酸球実験では、IL-5は必ず陽性コントロールとして検討する。これらの背景から、IL-5は、1990年代から、喘息治療の標的分子として期待されてきた。

### 3. 抗IL-5抗体に関する臨床開発の経緯 —揺らぐ好酸球性炎症中心説と その復権—

抗IL-5抗体であるメボリズマブは、喘息に対するはじめての分子標的薬として期待され、24例を対象とした臨床試験の結果が2000年に発表された<sup>3)</sup>。試験結果は予想に反するもので、喀痰好酸球はほぼ消失したものの、気道過敏性は全く改善せず、喘息における好酸球の役割に大きな疑問が投げかけられた。好酸球の有無を問わず、気道過敏性は変わらなかったわけであり、喘息病態における“好酸球不要論”まで登場し、以降10年程、好酸球研究にとって逆風の時代となった。しかし、その後の臨床試験において、初めて増悪頻度が検討され、その減少傾向が認められた。また、これらの2試験は、対象を好酸球性喘息に限定していなかった。これらの点を踏まえ、好酸球性喘息を対象を絞り、主要評価項目を増悪とした検討が行われた。

まず、少数の検討において有意な増悪抑制が認められ、その後の大規模試験においても、同

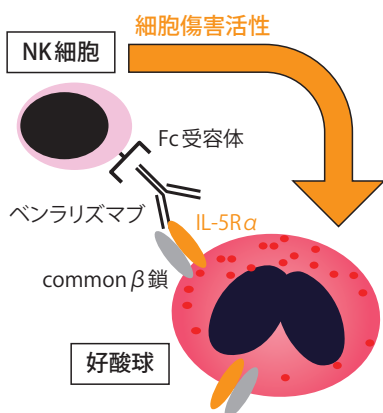


図2 ベンラリズマブのADCC活性による好酸球傷害

一の結果が得られた<sup>4)</sup>。さらに、経口ステロイド薬の減量効果や患者選択のバイオマーカーとして末梢血好酸球の有用性が示され、ついに2016年にメボリズマブは保険適用となった。ネガティブスタディから苦節16年を経て、好酸球の重要性も復権した。

抗IL-5抗体の開発過程において、当初は対象患者を好酸球性喘息に限定しなかったため、有効性が証明されなかった。同様に、対象患者を選択しなかったTNF (tumor necrosis factor)- $\alpha$ やIL-17の阻害についても、喘息では有効性が証明されなかった。分子標的薬は、標的分子が生体内で作用していることを確認して使用する必要があることが教訓として示唆された。血中好酸球数は、抗IL-5療法の効果予測の良いバイオマーカーであり、血中好酸球数が多いほど増悪抑制効果は高い。抗IL-5抗体を投与する際は、臨床試験のエントリー基準に則り<sup>4)</sup>、投与時に血中好酸球数が150/ $\mu$ l以上か、過去1年に300/ $\mu$ l以上を確認できた患者に投与することが、効果を担保するうえで重要である。

#### 4. 抗IL-5受容体 $\alpha$ 抗体ベンラリズマブ

IL-5受容体は、IL-5R $\alpha$ 鎖と、IL-3やGM-CSF

(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) の受容体と共通したcommon  $\beta$ 鎖とのヘテロダイマーである。ベンラリズマブは抗IL-5R $\alpha$ 抗体である。作用機序としては、IL-5の作用を阻害する他に、抗体依存性細胞傷害(antibody-dependent cellular cytotoxicity : ADCC) 活性を有する点がメボリズマブと異なる。ADCC活性とは、ベンラリズマブが好酸球に発現するIL-5R $\alpha$ に結合すると、NK (natural killer) 細胞等の細胞傷害性を有する細胞が、好酸球を傷害して除去する機構である (図2)。ベンラリズマブは、その糖鎖部位のフコースを除去することでADCC活性が高まるように設計された抗体であり、末梢血好酸球除去力は迅速で強く、肺組織における好酸球除去力も高い。

ベンラリズマブの臨床成績としては、血中好酸球数  $\geq 300/\mu$ lで、中～高用量ICS/LABA (long-acting  $\beta_2$  agonist) を投与されている患者において、年間増悪率が率比0.49に抑制された (表1)<sup>5)</sup>。その他、呼吸機能・症状の改善効果や経口ステロイド薬の減量効果も示されている。血中好酸球が150/ $\mu$ l以上の患者でも増悪を有意に抑制したが、やはり、血中好酸球数に相関して増悪抑制効果が高いため、血中好酸球数が多いほど効果が期待される。

#### 5. 抗IL-5療法の安全性の検証

好酸球は、寄生虫、ウイルスならびに細菌に対する抗微生物作用を有していることが実験的検討で示唆されており<sup>6)</sup>、好酸球除去が易感染性につながらないかという懸念があった。しかし、メボリズマブについて、平均3.8年の観察で、重大なリスクの増加は示唆されていない。ベンラリズマブについても、約1年間の臨床試験の統合解析では、プラセボ群と比較し、上気道感染症、副鼻腔炎ならびにインフルエンザとも実薬群で低頻度であった。抗IL-5療法の安全性は確立しつつあるが、さらに長期安全性を観

察していくことが望ましい。

## 6. 血中好酸球数と抗IL-5療法の効果の乖離について

このように、抗IL-5療法の有用性は確立しつつあるが、増悪を完全に抑制できるわけではなく(表1)、全ての好酸球性喘息に対して有効であるわけではない。血中好酸球数と抗IL-5療法の効果の乖離について、いくつかの解釈がある。

まず、組織好酸球がIL-5非依存的に生存している可能性である。抗IL-5抗体では、血中と異なり、組織好酸球は完全には除去されないことが報告されている。その機序として、組織好酸球では、IL-5R発現が血中より低下していることから、IL-5以外の因子に依存して生存している可能性が想定されている。

もう1点は、善玉好酸球とされるresident eosinophils (rEOS)が存在している可能性がある<sup>7)</sup>。rEOSは気道炎症を抑制すると想定され、IL-5非依存的に生存しているとされている。この場合、残存好酸球に病的意義がないことになり、好酸球数と炎症病態に乖離が生ずる可能性がある。しかし、rEOSの存在はマウスのみで報告されており、ヒトでも存在するかどうかは不明である。

好酸球性喘息であっても、IL-4とIL-13を阻害するIL-4R $\alpha$ 抗体デュピルマブは、血中や喀痰中の好酸球数を減らさないが、増悪抑制効果を示すことも報告されている<sup>8)</sup>。好酸球を数的のみならず、質的に捉えることで、抗IL-5療法の効果予測の精度が高まる可能性はあるが、今後の検討課題である。

## 7. 分子標的薬をいかに選択するか

当施設の調査では、重症喘息患者の25%は、オマリズマブ、メボリズマブならびにベンラリ

ズマブの全てに適応があり<sup>9)</sup>、分子標的薬をいかに選択するかは重要な課題である。しかし、抗IL-5療法は、抗IgE抗体の適応を満たす患者に対しても有効で、逆に抗IgE抗体も、血中好酸球高値群で効果が大きい。このため、好酸球数やIgE値では薬剤は選択できず、他のバイオマーカーも確立していない。現状において、選択の参考になる事項を以下に述べる(表2)。

1) 抗IL-5療法は、血中好酸球数と増悪回数が多いほど効果が高い。オマリズマブでは末梢血好酸球数が減少しないことが報告されており、好酸球性炎症が中心的な患者では、病態を十分制御できない可能性がある。ベンラリズマブは、組織好酸球除去力が強いことが報告されている。

2) 抗IgE抗体は、短期効果で長期効果の予測が可能とされているが、メボリズマブは予測不可能であるため、双方に適応がある場合、抗IgE抗体を先行して使用するべきとする論調がある。

3) 抗IgE抗体は、長期使用後に中止できる可能性が示唆されている。オマリズマブを5年間投与後に中止した場合、その後1年間の非増悪率は47.7%であり、長期投与による病態調節作用が示唆されている。一方、抗IL-5療法については、中断後の長期予後に関する十分な知見が報告されていない。

4) 併存症への有効性については、オマリズマブは特発性蕁麻疹に対して適応があり、保険適用ではないが、アレルギー性鼻炎や花粉症に対する有効性を示すエビデンスが多い。メボリズマブは、投与量が喘息の3倍量ではあるが、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA)に対して承認されている。好酸球性副鼻腔炎は、喘息に高頻度に合併する難治病態であるが、組織好酸球除去力の強いベンラリズマブの効果が期待され、我が国(NCT02772419)や海外(NCT03450083, NCT03401229)において臨床試験が行われている。



表2 喘息に対する分子標的薬の特徴

|               | オマリズマブ | メボリズマブ | ベンラリズマブ |
|---------------|--------|--------|---------|
| 末梢血好酸球減少      | ×      | ○      | ○       |
| 組織好酸球減少       | △      | △      | ○       |
| 短期効果による長期効果予測 | ○      | ×      | ND      |
| 長期投与後の中止可能性   | △      | ND     | ND      |
| 併存症への適応       | 特発性蕁麻疹 | EGPA   | ND      |
| 投与間隔          | 2, 4週  | 4週     | 8週（維持期） |
| 長期安全性         | 約10年   | 約4年    | 約1年     |

○：エビデンスあり，△：部分的に支持するエビデンスあり，×：エビデンスなし，ND：未報告

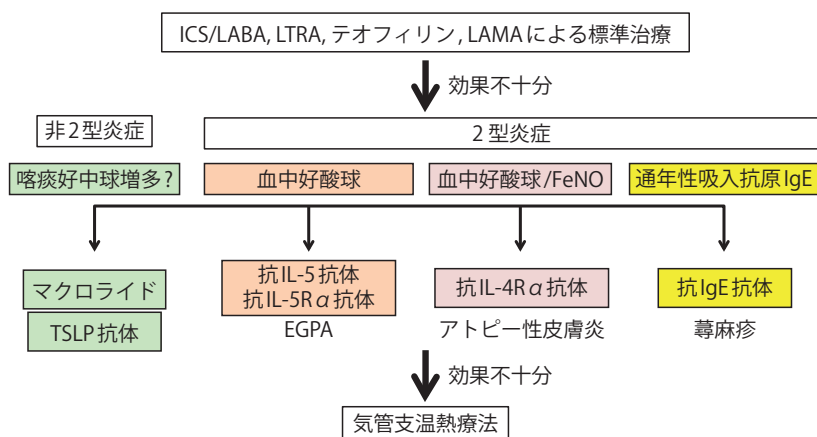


図3 喘息表現型に基づいた層別化医療の将来像

マクロライドは臨床的エビデンスはあるが、喘息への保険適応はない。抗IL-4Rα抗体とTSLP抗体は現時点では喘息に対して未承認である。

LTRA:leukotriene receptor antagonist,LAMA:long-acting muscarinic antagonist

5) ベンラリズマブは、維持期には8週間隔投与となり、患者の通院負担が軽い。

6) オマリズマブは10年程度、メボリズマブは4年程度の臨床的安全性が確立している。

以上の事項を参考に、薬剤の適応を決定することが現実的な対応となる。現時点では、末梢血好酸球数が500/μl以上等と多く、増悪も多い患者では、好酸球性炎症が病態の中心にあると考えて、抗IL-5療法を先行することもよいと考えられる。

## おわりに

本稿では、喘息を中心に、抗IL-5療法の現状について概説した。抗IL-5療法は、喘息のみならず、EGPAにも適応があり、さらにアトピー性皮膚炎（NCT03563066）や好酸球性胃炎（NCT03473977）等、他の好酸球性疾患でも効果が検討されている。

IL-5の喘息病態における重要性が示唆されてから、臨床適用まで20年以上を要したが、最近の治療開発のペースは加速しており、IL-4Rα抗体やTh2分化に関与するTSLP（thymic stromal

lymphopoietin) 抗体は有力な候補薬剤として臨床試験が行われてきている。

喘息に対する分子標的治療で重要な点は、one-size-fits-allではなく、病態に多様性があることを念頭に、層別化医療を行う必要があることである。今後の喘息診療の層別化医療の将来像を図3に示す。薬剤開発に加え、適切な患者選

択によって、喘息死の減少を含めたアレルギー疾患のコントロール改善が実現されるよう期待している。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：長瀬洋之；講演料 (アストラゼネカ, 杏林製薬, 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)

## 文献

- 1) 日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会：喘息予防・管理ガイドライン 2018. 協和企画, 東京, 2018.
- 2) Nagase H, et al : Expression of CXCR4 in eosinophils : functional analyses and cytokine-mediated regulation. *J Immunol* 164 : 5935-5943, 2000.
- 3) Leckie MJ, et al : Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 356 : 2144-2148, 2000.
- 4) Ortega HG, et al : Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 371 : 1198-1207, 2014.
- 5) Bleecker ER, et al : Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO) : a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 388 : 2115-2127, 2016.
- 6) Nagase H, et al : Expression and function of Toll-like receptors in eosinophils : activation by Toll-like receptor 7 ligand. *J Immunol* 171 : 3977-3982, 2003.
- 7) Mesnil C, et al : Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J Clin Invest* 126 : 3279-3295, 2016.
- 8) Castro M, et al : Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 378 : 2486-2496, 2018.
- 9) 路 昭暉, 他 : 重症持続型喘息患者における分子標的薬 (Omalizumab, Mepolizumab) の適応症例の臨床背景について. *アレルギー* 66 : 568, 2017.
- 10) 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.