

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 酒井 菜摘
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 1147 号
学位授与の日付 令和5年9月20日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Effect of Benralizumab on Mucus Plugs in Severe Eosinophilic Asthma
(重症好酸球性喘息におけるベンラリズマブによる粘液栓への効果)

論文審査委員 主査 教授 堀井 新
副査 教授 石川 浩志
副査 准教授 後藤 眞

博士論文の要旨

背景と目的 粘液栓は、重症喘息における気道閉塞と関連し、活性化した好酸球がその形成に関与している。抗インターロイキン5 (IL-5) 受容体抗体であるベンラリズマブは、末梢血好酸球のみならず気道好酸球も顕著に減少させるが、粘液栓に対する作用は明らかにされていない。申請者らは、ベンラリズマブの粘液栓に対する効果をMDCT (multi-detector Computed Tomography) 画像を用いて検討した。

方法 ベンラリズマブを投与され、ベンラリズマブ導入前と導入後約4カ月にCTを撮影された患者12名を対象とし、ベンラリズマブ投与前後の粘液栓の数を比較した。また、臨床背景と治療効果の相関を検討した。粘液栓とは、気管支が粘液物質で閉塞された状態をいう。この際、肋骨または横隔膜から2cm以内の肺区域は、その区域の気管支は内腔が細く確認できないため、除外した。肺を18区域に分けて、区域内に閉塞する気管支があれば1、なければ0として、カウントした。本研究は新潟大学倫理審査委員会の承認下で施行された (承認番号 2018-2524)。

結果 対象は12例で男女比は1で、年齢は66歳、喘息罹患歴は20.5年と長期で、BMIは23.9kg/m²、喫煙歴のない人が9人、過去喫煙者が3人、併存症として、慢性副鼻腔炎は8名の症例に認められ、吸入ステロイド使用量は900 μ g/日、経ロステロイド常用症例が3名含まれた。生物学的製剤を前治療として使用されていた症例は4名 (オマリズマブが2名、メボリズマブが2名) で、前年の年間増悪は5回だった。ACT (Asthma Control Test) は17点、AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) は4.7点で血中好酸球数は735/ μ lと高値、血中IgEは697IU/mL、%一秒量 (予測一秒量に対する実測値の割合) は69.1%、一秒率 ((1秒量 \div 努力肺活量 \times 100)) は61.6%、粘液栓スコアは5.5点だった。喀痰好酸球比率は40.3%と高く、喀痰上静中のeosinophil cationic protein (ECP) 濃度は36.3ng/mlだった (データはいずれも中央値)。

粘液栓スコアと血中好酸球数には有意な相関はなかった。一方で粘液栓スコアと喀痰好酸球比率には正の相関を認めた。さらに粘液栓スコアと%一秒量との間に有意な逆相関が認められた。粘液栓スコアと呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO)、ACT、増悪頻度については有意な相関は認められなかった。

喀痰中好酸球比率とECP、さらに粘液栓スコアとECPには有意な相関がみられ、気道内の好酸球、特に活性化した好酸球が粘液栓形成に関与していると推察された。

ベンラリズマブ導入により、血中および喀痰中の好酸球比率が顕著に低下し、喘息症状、AQLQ スコア、%一秒量、増悪頻度が有意に改善された。

さらに、ベンラリズマブ導入後、粘液栓スコアの数は有意に減少した。粘液栓の数が 50 パーセント以上減少した群と、50 パーセント以下減少した群で比べると、治療前の喀痰好酸球比率は 50%以上減少した群で高く、ECP に関しても同様だった。

さらに、粘液栓の減少率と%一秒量の変化量には正の相関があり、ACT の変化量とも正の相関を認めていた。

考察 本研究はベンラリズマブによる治療を受けた患者における粘液栓および喀痰の好酸球の変化に関する初めての報告である。重症喘息において、気道好酸球は慢性気道炎症の重症化に関与し、気道過敏性亢進や気道リモデリングに影響を及ぼす。ベンラリズマブは、好酸球表面に発現する IL-5 受容体 α 鎖に対し作用し、IL-5 の結合を阻害するとともに、抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC 活性) を介して、好酸球を速やか且つほぼ完全に除去する。主要第 III 相試験では、ベンラリズマブによって、コントロール不良の好酸球性重症喘息患者の喘息増悪頻度が減少し、呼吸機能および喘息症状が改善する結果が示されている。

ベンラリズマブと粘液栓の関係について、Hearn らは、ベンラリズマブが粘液栓の有無にかかわらず重症の好酸球性喘息に有効であることを報告している。一方、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) および好酸球性気管支炎の患者において、ベンラリズマブが粘液栓の改善に有効であることを示す症例報告もある。いずれも細胞外トラップ細胞死 (ETosis : extracellular trap cell death) に関連していると考えられている。好酸球からの組織因子の放出に伴うフィブリン形成や、ETosis に起因するデブリも、粘液栓形成のメカニズムとして考えられている。今回、ベンラリズマブがこれらの機序を阻害し粘液栓を減少させた可能性が考えられた。

FEV1 の増加は、ベンラリズマブの臨床試験で報告されているが、その基礎となるメカニズムは不明である。CT による粘液栓の解析と ^{129}Xe 磁気共鳴画像による換気障害率 (VDP : ventilation defect Percentage) の解析の報告では粘液栓数と VDP の間に有意な相関があることが示された。また、粘液栓数が多い患者では、VDP が有意に改善された。このことは、粘液栓が換気障害に直接影響することを示唆している。本研究でも粘液栓スコアの減少率と%一秒量の変化との間に相関があることが確認され、粘液栓の減少が%一秒量の増加のメカニズムである可能性が示唆された。

本研究の限界として症例数の少なさ、治療前の喀痰中好酸球数が高い集団であったためベンラリズマブが効果的な患者群が対象となっていた可能性があり、症例の偏りがあげられる。

末梢血や喀痰の好酸球と粘液栓の多いことは、抗体製剤選択の際の一助になる可能性がある。

審査結果の要旨

粘液栓は重症喘息における気道閉塞と関連しており、活性化好酸球の形成に関与している。抗インターロイキン 5 受容体抗体であるベンラリズマブは、末梢血好酸球のみならず気道中の好酸球をも著明に減少させるが、粘液栓に対する効果は明らかにされていない。本研究では、ベンラリズマブの粘液栓に対する有効性を CT 画像を用いて検討した。

ベンラリズマブを投与され、CT での評価が可能な重症好酸球性喘息患者 12 名を対象とし、ベンラリズマブ投与前後の粘液栓数を比較した。また、臨床背景と治療効果の相関についても検討した。

粘液栓数は、ベンラリズマブ導入後に有意に減少した。粘液栓数は、喀痰上清中の喀痰好酸球比率および喀痰上静中の eosinophil cationic protein 濃度と相関し、一秒量と逆相関した。ベンラリズマブ導入により、血中および喀痰中好酸球が顕著に低下し、喘息症状、QOL スコア、一秒量、増悪頻度が有意に改善した。

さらに、粘液栓の減少と症状スコアまたは一秒量の変化との間には有意な相関がみられた。

これらのデータは、ベンラリズマブが粘液栓を減少させることにより、重症好酸球性喘息患者の症状と呼吸機能を改善する可能性があることを示唆している。

本研究は、好酸球性重症喘息に対するベンラリズマブの効果発現機序、特に呼吸機能改善のメカニズムを示す貴重な報告と考えられ、本論文は、博士論文としての価値に値する。