

厚生労働科学研究委託費
(難治性疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー-疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー-疾患実用化研究分野))
委託業務成果報告(業務項目)

AERD における Omalizumab の効果と効果発現機序の解明

担当責任者	谷口正実	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	センター長
研究協力者	林浩昭	国立病院機構相模原病院	アレルギー科 医師
	福富友馬	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	診断・治療薬開発研究室 室長
	三井千尋	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	病態総合研究部 研究員
	関谷潔史	国立病院機構相模原病院	アレルギー呼吸器科 医長
	粒来崇博	国立病院機構相模原病院	アレルギー科 医長

研究要旨：

背景・目的：すでに Omalizumab (抗 IgE 抗体薬) は、上市されて 4 年が経過し (海外では 8 年経過)、難治性のアレルギー性喘息患者での奏効率が国内外で 60%程度と報告されている。我々は、AERD に Omalizumab が著効する経験を多くし、また全国の専門医からの意見でも AERD で著効例があるとの報告を受けた。しかし AERD の多くは非アトピー性もしくは弱アトピー性喘息であり、なぜ効果が得られるのか不明であった。今回の研究では、AERD における Omalizumab の有効性、効果発現経過、およびその機序を明らかにする。さらに AERD に効果発現する特有の機序が存在する可能性をも併せて検討する。

方法：Omalizumab に保険適応のある難治性喘息患者 21 例に通常の医療行為同様の Omalizumab 投与を行い、上下気道の症状を VAS、発作受診、ステロイド使用量、ならびに肺機能、尿中 LTE4、尿中 PGD2Mなどを測定した。

結果・考察：今回初めて、AERD に Omalizumab が著効し、かつ初回投与後 1 週間で 60%の症例で奏効することが判明した。この効果発現機序は、慢性難治性じんましんにおける効果経過と類似しており、マスト細胞活性化抑制が推定される。またその傍証として、尿中 LTE4 とマスト細胞活性化指標である PGD2M が約 90%も減少することが初めて確認された。尿中 LTE4 高値とマスト細胞活性化は、AERD の本質的な基本病態であり、その両者に著効したことは、AERD 体質そのものを Omalizumab は改善している可能性がある。

結論：Omalizumab は、尿中 LTE4 減少やマスト細胞活性化抑制を介して、AERD 患者に即効的に高い有効率を示す。今後は、この効果発現機序から、AERD の病態解明につなげたい。

A．研究目的

背景・目的：すでに Omalizumab (抗 IgE 抗体薬) は、上市されて 4 年が経過し (海外では 8 年経過)、難治性のアレルギー性喘息患者での奏効率が国内外で 60%程度と報告されている。我々は、AERD に Omalizumab が著効する経験を多くし、また全国の専門医からの意見でも AERD で著効例があるとの報告を受けた。しかし AERD の多くは非アトピー性もしくは弱アトピー性喘息であり、なぜ効果が得られる

のか不明であった。今回の研究では、AERD における Omalizumab の有効性、効果発現経過、およびその機序を明らかにする。さらに AERD に効果発現する特有の機序が存在する可能性をも併せて検討する。

B．研究方法

・ An observational study between 2009 and 2013

- Twenty-one severe AERD patients, who were previously diagnosed by a systemic aspirin provocation test, were enrolled

- All patients had one or more positive results in either a skin test or a serum-specific IgE test for common environmental allergens

- The conventional dose and interval of omalizumab treatment were used

After excluding three patients who discontinued omalizumab treatment within one year, data from 18 patients who continued with the omalizumab treatment for more than one year were analyzed

The primary reason for discontinuation of omalizumab treatment in the three patients was the high out-of-the-pocket therapy expense.

(倫理面への配慮)

検査結果や臨床背景は、(独)国立病院機構相模原病院におけるカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。調査の個人情報は暗号化されており、保護には十分配慮した。なお、研究内容は倫理委員会での承認済みである。

C . 研究結果

Eighteen patients comprised 2 males and 16 females with the median age of 57.5 years, and the median asthma onset age was 37.0 years. The median serum IgE level was 84.7 (interquartile range, 54.0–300.3) IU/ml. Sixteen out of 18 patients (88.9%) had received systemic corticosteroid therapy. Thirteen out of 18 patients (72.2%) had three or more exacerbations, and 5 out of 18 patients (27.8%) required at least one admission to hospital because of exacerbation during one year before the

beginning of omalizumab treatment.

Table 1 shows the efficacy of one-year omalizumab treatment for asthma. The number of asthma exacerbation episodes per year, the number of hospitalizations per year, and daily systemic corticosteroid doses significantly and markedly decreased after one-year treatment with omalizumab. Table 2 shows the efficacy of omalizumab for improving visual analogue scale (VAS) scores for asthma and nasal symptoms. The scores of all items of VAS for asthma and nasal symptoms significantly and markedly decreased after one-year treatment with omalizumab. Surprisingly, 11 out of the 18 patients (61.1%) reported a rapid improvement in symptoms within a few days to one week of initiating omalizumab treatment. These rapid responders reported the rapid improvement of chest tightness and/or dyspnea on exertion. All eighteen AERD patients reported an improvement in symptoms within three months of treatment initiation and wanted to continue the omalizumab treatment (Fig.1). Recently, Professor Maurer in Germany and his colleagues have reported that some patients with chronic idiopathic urticaria showed very rapid improvement after omalizumab treatment. We consider that this phenomenon of rapid improvement with omalizumab treatment in AERD patients may be due to the same mechanisms such as mast cell stabilization, as in patients with chronic idiopathic urticaria.

However, one-year omalizumab treatment did not improve pulmonary function in 18 AERD patients. Many previous studies also showed minimal improvement of pulmonary function after omalizumab treatment in

adult asthma despite accompanying clinical improvements.

図 2

表 1

Table 1. The efficacy of one-year omalizumab treatment for asthma

	Before	After	P value
Exacerbations (no. per one year)	5.0 (2.0–8.0)	0 (0–2.3)	0.001
Hospitalizations (no. per one year)	0 (0–1.0)	0 (0–0)	0.039
Systemic corticosteroids (mg/day) (Prednisolone equivalents)	5.0 (5.0–8.1)	1.3 (0–4.0)	0.001
Inhaled corticosteroid dose (µg/day) (Fluticasone equivalents)	560.0 (320.0–800.0)	360.0 (240.0–600.0)	0.092

(Hayashi H. Taniguchi M. et al. in submission)

表 2

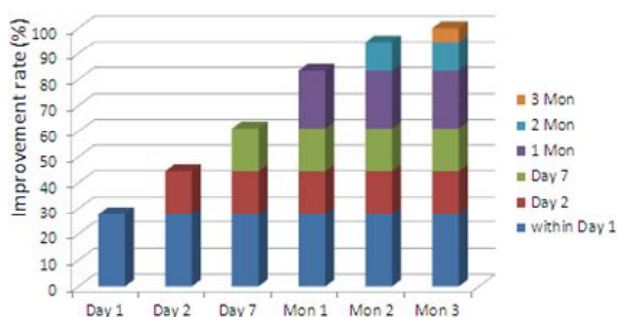
Table 2. The efficacy of omalizumab for improving visual analogue scale (VAS) scores for asthma and nasal symptoms in 18 AERD patients

	Before	After	P value
VAS for asthma symptoms (cm)			
Dyspnea	6.3 (3.4–8.6)	1.3 (0.4–2.9)	< 0.001
Wheezing	7.1 (3.6–8.7)	1.3 (0.5–2.1)	< 0.001
Cough	6.7 (2.7–8.6)	1.3 (0–2.3)	< 0.001
VAS for nasal symptoms (cm)			
Nasal congestion	7.0 (3.0–8.4)	1.1 (0–3.6)	< 0.001
Anterior rhinorrhea	5.8 (3.0–9.1)	1.0 (0–2.7)	< 0.001
Loss of sense of smell	9.1 (7.3–10.0)	3.9 (1.1–8.0)	< 0.001

(Hayashi H. Taniguchi M. et al. in submission)

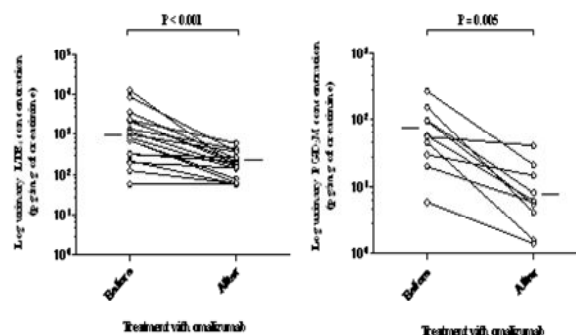
図 1

Fig1. Rapid improvement in subjective symptoms within one week of initiating omalizumab treatment



(Hayashi H. Taniguchi M. et al. in submission)

Fig2. Urinary LTE4 and PGD2M before and after omalizumab treatment for one year in AERD



(Hayashi H. Taniguchi M. et al. in submission)

Fig2. show the concentrations of urinary LTE4 and PGD2M before and after omalizumab treatment for one year in AERD patients. The X axes of both figures indicate the log scale of urinary concentrations. Almost all AERD patients showed marked decreases in urinary LTE4 and PGD2M concentrations after one year treatment with omalizumab. However, unfortunately, we did not study the time course of change in the concentration of these biomarkers; thus, I cannot discuss the time course of the concentration of these biomarkers after starting omalizumab treatment. To the best of our knowledge, this is the first study demonstrating that omalizumab treatment significantly inhibits either cysLT overproduction or mast cell activation in AERD patients.

D . 考察

今回初めて、AERD に Omalizumab が著効し、かつ初回投与後 1 週間で 60%の症例で奏効することが判明した。この効果発現機序は、慢性難治性じんましんにおける効果経過と類似しており、マスト細胞活性化抑制が推定される。

またその傍証として、尿中 LTE4 とマスト細胞活性化指標である PGD2M が約 90%も減少することが初めて確認された。尿中 LTE4 高値とマスト細胞活性化は、AERD の本質的な基本病態であり、その両者に著効したことは、AERD 体質そのものを Omalizumab は改善している可能性がある。

E . 結論

Omalizumab は、尿中 LTE4 減少やマスト細胞活性化抑制を介して、AERD 患者に即効的に高い有効率を示す。今後は、この効果発現機序から、AERD の病態解明につなげたい。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

「委託業務成果報告（総括）」

G . 研究発表 1 . 論文発表 参照

2 . 学会発表

「委託業務成果報告（総括）」

G . 研究発表 2 . 学会発表 参照

H . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他