

慢性特発性蕁麻疹におけるオマリズマブの
治療効果予測となるバイオマーカーの検討（要約）

日本大学大学院医学研究科博士課程

内科系皮膚科学専攻

丹羽 悠介

修了年 2023 年

指導教員 藤田 英樹

背景

蕁麻疹は「膨疹、すなわち紅斑を伴う一過性、限局性の浮腫が出現する疾患であり、多くは痒みをともなう。」と定義され、なかでも個々の皮疹に関する直接の原因ないし誘因なく自発的に膨疹がほぼ毎日出現し、発症から 6 週間を超えて継続しているものは慢性特発性蕁麻疹(chronic spontaneous urticaria, CSU)と呼ばれる¹。マスト細胞や好塩基球の表面には IgE に対する高親和性受容体である FcεRI が発現している。FcεRI は、α鎖、β鎖、γ鎖から構成され、IgE の Fc 領域が FcεRI の α鎖に結合し、さらに抗原により FcεRI が架橋されるとこれらの細胞から脱顆粒が起こる。脱顆粒により、ヒスタミンやロイコトリエンなどの生理活性物質が放出される。これらの生理活性物質が皮膚の小血管や神経に作用して血管拡張と血漿成分の漏出が起こり、膨疹と痒みが惹起される^{2/3}。

CSU 患者には自己抗体の存在が報告されており⁴、主な自己抗体として抗 IgE 自己抗体や抗 FcεRIα鎖自己抗体がある⁵。自己抗体が検出される CSU 患者は検出されない CSU 患者と比較して、重症化しやすく、罹患期間も長期となる傾向にあるため、自己抗体が CSU の重症化や治療効果を阻害している可能性が考えられている⁶。

本邦の蕁麻疹診療ガイドラインでは、抗ヒスタミン薬内服等の既存の治療でも症状が改善しない場合には治療選択肢としてオマリズマブが検討される。オマリズマブは IgE に対するヒト化モノクローナル抗体製剤である。その臨床効果については、初回投与後の 3~5 日で効果が現れる early responder 群と効果が発現するまで 3~4 か月かかる late responder 群があることが報告されている。しかし、オマリズマブ投与開始前に early responder や late responder を予測するために有用なバイオマーカーは報告されていない⁷。

Free IgE は FcεRI の受容体結合部位である (Cε3) に何も結合していない IgE のことである。オマリズマブは free IgE と結合することで複合体を形成するが、その複合体の半減期は 20 日と free IgE (半減期 2.4 日) より長い⁸。日常臨床で行われている従来の方法で測定した血清中 total IgE 値はオマリズマブと結合した複合体と free IgE を合計した値となり、free IgE 値のみを評価をすることはできない。重症喘息患者においては、オマリズマブ治療開始後の血清中 free IgE 値が 50 ng/ml 以下になると治療効果が得られることが報告されている^{9/10}が、CSU 患者における血清中 free IgE の病態や治療反応性における意義は十分に解明されていない。

目的

本研究では、血清中 free IgE の高感度測定系を確立すること、CSU 患者血清中の free IgE 値、total IgE 値および抗 IgE 自己抗体濃度のレベルが CSU 患者にお

けるオマリズマブ治療の治療効果予測のバイオマーカーとなり得るかを調べることを目的とした。

方法

2017年3月～2022年6月までに日本大学医学部附属板橋病院皮膚科に通院中のCSU患者で、既存の治療が無効でオマリズマブ治療に適応のある61人を対象とした。オマリズマブは1回300mgを4週毎に皮下注射した。解析サンプルは、オマリズマブ治療を行うCSU患者の投与開始時とオマリズマブ投与開始12週後（オマリズマブ4回目投与時）の血清を用いた。過去の報告の方法⁹を改良して確立した高感度 free IgE 測定系を用い、血清中の free IgE 値を測定した。Total IgE 値はカルテ情報を参照した。また抗 IgE 自己抗体濃度も ELISA で測定したが、オマリズマブ投与後の抗 IgE 自己抗体濃度については、今回の測定系を用いると血中に残存しているオマリズマブとの合計値になってしまい、抗 IgE 自己抗体のみの値ではないため、今回は検討を行わなかった。蕁麻疹の重症度の評価には連続する7日間の重症度を表す urticaria activity score 7 (UAS7) を用いた。UAS7 スコアリングシステムでは、6点以下でコントロール良好と判定されることから、6点以下をオマリズマブ治療の responder、7点以上を non-responder の2群に分類をした。オマリズマブ投与開始前の free IgE 値 (pre-free IgE と呼ぶ)、total IgE 値 (pre-total IgE と呼ぶ) および抗 IgE 自己抗体濃度がオマリズマブ治療効果の予測に有用かを調べるため、投与開始1週後の UAS7、投与開始0～4週後の平均 UAS7、投与開始8～12週後の平均 UAS7、投与開始約28～32週後（オマリズマブ7～8回目投与時）の平均 UAS7 を用いて重症度を評価し、それぞれの時点における responder と non-responder の2群に分類して比較検討した。またオマリズマブ投与開始12週後（オマリズマブ4回目投与時）の時点での free IgE 値 (post-free IgE と呼ぶ) および total IgE 値 (post-total IgE と呼ぶ) がその後のオマリズマブ治療効果の予測に有用かを調べるため、投与開始12～16週後の平均 UAS7 と投与開始約28～32週後（オマリズマブ7～8回目投与時）の平均 UAS7 を用いて重症度を評価し、それぞれの時点における responder と non-responder の2群に分類して比較検討をした。

結果

従来⁹の方法の固相化の濃度、blocking buffer や sample diluent、その他に静置時間、温度や測定波長を変更することで、測定感度を従来法の 4.69 ng/ml から 1.17 ng/ml へと4倍に高めることができた。

オマリズマブ投与前の pre-free IgE 値と pre-total IgE 値は統計学的に有意な正の相関関係があった。また、pre-free IgE 値と post-free IgE 値および pre-total IgE 値

と post-total IgE 値を比較した。Free IgE 値はオマリズマブ投与により統計学的有意な低下がみられた ($P < 0.0001$)。一方、total IgE 値はオマリズマブ投与により統計学的に有意な上昇がみられた ($P < 0.0001$)。オマリズマブ投与開始 1 週後の UAS7 で分類した responder と non-responder の 2 群間では pre-free IgE 値、pre-total IgE 値、抗 IgE 自己抗体濃度には、有意差はみられなかった。オマリズマブ投与開始 0~4 週後の平均 UAS7 で responder と non-responder を分類すると、pre-free IgE 値と pre-total IgE 値には 2 群間に有意差はみられなかったが、抗 IgE 自己抗体濃度は non-responder 群で統計学的に有意に高値であった ($P = 0.0396$, cut off = 1823 ng/ml, 感度 = 88.24, 特異度 = 47.37)。オマリズマブ投与開始 8~12 週後の平均 UAS7 で responder と non-responder を分類すると、pre-free IgE 値と pre-total IgE 値が responder 群で統計学的に有意に高値であった。Pre-free IgE では cut off 値を 133.3 ng/ml とすると、感度 = 57.14%, 特異度 = 85% であった ($P = 0.0263$)。Pre-total IgE では cut off 値を 327.6 ng/ml とすると、感度 = 71.43%, 特異度 = 72.5% であった ($P = 0.0212$)。また、その傾向は長期に渡って続いており、投与開始約 28~32 週後 (オマリズマブ 7~8 回目投与時) の平均 UAS7 で responder と non-responder を分類した場合にも同様に、free IgE 値と total IgE 値は responder において統計学的に有意に高値であった。Pre-free IgE 値では cut off 値を 133.3 ng/ml とすると、感度 = 66.67%, 特異度 = 90% であった ($P = 0.008$)。Pre-total IgE では cut off 値を 336 ng/ml とすると、感度 = 77.78%, 特異度 = 70% であった ($P = 0.0382$)。さらにオマリズマブ投与開始 12 週後 (オマリズマブ 4 回目投与時) の時点での post-free IgE 値および post-total IgE 値がその後のオマリズマブ治療効果の予測に有用であるか検討した。オマリズマブ投与開始後 12~16 週後の平均 UAS7 で responder と non-responder を分類した場合、post-free IgE 値には 2 群間に有意差はみられなかったが、post-total IgE 値は responder において統計学的に有意に高値であった ($P = 0.0155$, cut off = 483.6 ng/ml, 感度 = 41.18, 特異度 = 96.55)。また、投与開始約 28~32 週後 (オマリズマブ 7~8 回目投与時) の平均 UAS7 で responder と non-responder を分類した場合、post-free IgE 値が responder において統計学的に有意に高値であった ($P = 0.0349$, cut off = 34.26 ng/ml, 感度 = 100, 特異度 = 53.55)。一方、post-total IgE 値を比較すると 2 群間で有意な差はみられなかった。

考察

今回、高感度の free IgE 測定系を確立した。測定感度を従来法の 4.69 ng/ml から 1.17 ng/ml へと 4 倍に高めることができた。

Pre-free IgE 値あるいは pre-total IgE 値を測定することで、オマリズマブ投与開

始 8～12 週後以降少なくとも投与開始約 28～32 週までの治療効果を予測できることが分かった。過去に血清中 pre-total IgE 値が高い方がオマリズマブに有効であると報告されており^{11/12}、今回の結果はそれに合致するものであった。また、今回の結果から pre-free IgE 値あるいは pre-total IgE 値を測定することで、オマリズマブ投与開始後長期 (投与開始約 32 週まで) の治療効果を予測できることを見出した。

さらに、投与開始 12 週後の post-free IgE 値が 34.26 ng/ml 以上であると、投与開始約 28～32 週後において治療効果があると予測できることが分かった。また、post-total IgE 値が 483.6 ng/ml 以上であると、オマリズマブ投与開始後 12～16 週後における有効性があると推定できることが分かった。さらに、free IgE 値は responder か non-responder には関係なく投与開始 12 週後に低下していた。Post-free IgE 値が検出感度以下になってもオマリズマブの有効性が得られない患者が存在しており、CSU の病態に IgE の関与がほとんどない患者群が存在すると考えられる。

オマリズマブ投与開始前の抗 IgE 自己抗体濃度については、投与前の抗 IgE 自己抗体濃度が 1823 ng/ml 以上ではオマリズマブ投与開始 0～4 週後のオマリズマブの効果が期待できないことが分かった。すなわち CSU 患者群の中で抗 IgE 自己抗体濃度が高い患者群はオマリズマブの治療への反応が遅いと推察できる。その機序については、オマリズマブは IgE と結合して 3～6 量体を形成するが、抗 IgE 自己抗体が IgE と結合することで、オマリズマブと IgE の複合体の形成を阻害する可能性が考えられるが、さらなる検証が必要である。

結語

今回の結果から pre-free IgE 値、pre-total IgE 値、post-free IgE 値および pre-抗 IgE 自己抗体濃度を測定することで、オマリズマブ治療を開始する前に治療の有効性の有無をあらかじめ予測できることが判明した。本研究で得られた結果を実臨床に応用することで、治療の最適化や医療経済的負担の軽減につながることを期待される。

引用文献

1. 秀道広、森桶聡、福永淳ほか：蕁麻疹診療ガイドライン2018：日本皮膚科学会雑誌 2018 ;128,2503-2624
2. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM, et al. The development of allergic inflammation. *Nature* 2008;454:445–454.
3. Voehringer D. Protective and pathological roles of mast cells and basophils. *Nat Rev Immunol* 2013;13:362–375.
4. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, et al. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria-- a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986;114:583–590.
5. Kolkhir P, Church MK, Weller K, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1772–1781.e1.
6. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004;59:869–873.
7. Asero R. Chronic spontaneous urticaria treated with omalizumab: what differentiates early from late responders?. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2021;53:47–48.
8. Lowe PJ, Renard D . Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomaker, total IgE. *Br J Clin Pharmacol* 201;72:306–320.
9. Ito R, Gon Y, Nunomura S, et al. Development of assay for determining free IgE levels in serum from patients treated with omalizumab. *Allegol Int* 2014;63:37–47.
10. Masanari M, Holgate ST, Busse WW, et al. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respir Med* 2010;104: 188-196.
11. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1059–1061.e1.
12. Straesser MD, Oliver E, Palacios T, et al. Serum IgE as an immunological marker to predict response

to omalizumab treatment in symptomatic chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1386–1388.