

<特集「生物学的製剤による治療の進歩と今後の展望」>

気管支喘息治療における分子標的治療について

金子 美子*, 瀬古友利恵, 高山 浩一

京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学

Biological Therapeutic Agent for Bronchial Asthma Treatment

Yoshiko Kaneko, Yurie Seko and Koichi Takayama

Department of Pulmonary Medicine,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate school of Medical Science

抄 録

吸入ステロイド薬の開発により、喘息症状のコントロールは飛躍的に良好となった。一方、十分な喘息治療を行ってもコントロール不良な一部の重症喘息治療には難渋していたが、本邦でも2009年承認の抗ヒトIgEモノクローナル抗体：オマリズマブを皮切りに、現在抗IL-5抗体、抗IL-5受容体 α 抗体とあわせて2型炎症に対する分子標的薬3剤が使用可能となった。すでにアトピー性皮膚炎で承認されている抗IL-4/13受容体抗体も現在適応申請中であり、複数のサイトカインを抑制する機序から喘息領域においても効果が期待される。実臨床では背景病態に応じた層別化治療が有用であり、いわゆるアトピー型重症喘息では抗IgE抗体が、好酸球優位型では抗IL-5、IL-5受容体 α 抗体が喘息症状の改善や増悪頻度の減少を認めている。現時点では非2型炎症に対する分子標的薬については、開発は試みられるものの未確立である。現在使用の分子標的薬と喘息の長期的予後との関連はまだ未知数であり、実臨床での使い分け指針の明確化とあわせてさらに知見の集約が望まれる。

キーワード：抗IgE抗体、抗IL-5抗体、抗IL-5受容体 α 抗体、抗IL-4/IL-13受容体抗体。

Abstract

Since the development of inhaled corticosteroids, the control of asthma has improved dramatically. Nevertheless, there are cases of poorly controlled, severe asthma for which treatment is insufficient. In Japan, the anti-human IgE monoclonal antibody, omalizumab, which was first approved in 2009, can now be used in a molecular-targeted 3-drug combination with anti-IL-5 antibody and anti-IL-5 receptor α -antibody to treat type 2 inflammation in asthma. With regard to the anti-IL-4/13 receptor antibody, which has been approved for atopic dermatitis, an application for the additional indication in asthma has been filed. Since its mechanism of action inhibits multiple cytokines, it is expected to be effective against asthma. In clinical practice, stratified treatment appropriate for the type of asthma is useful. In severe atopic asthma, anti-IgE antibody,

平成31年2月25日受付 平成31年2月26日受理

*連絡先 金子美子 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

kaneko-y@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.128.04.255

and in eosinophilic asthma, anti-IL-5 and IL-5 receptor α -antibody improve symptoms and decrease the frequency of aggravation. Presently, attempts are being made to develop molecular-targeted drugs for non-type 2 inflammation; however, none have been successful. The correlation between the presently available molecular-targeted drugs and the long-term prognosis of asthma is unknown. In addition to the elucidation of guidelines on their proper use in clinical practice, further studies on these drugs are required.

Key Words: Anti-IgE antibody, Anti-IL-5 antibody, Anti-IL-5R α -antibody, Anti-IL-4/13R antibody.

はじめに

気管支喘息の患者数は3億3,000万人程度と推定されており、慢性疾患として最も頻度の高い疾患の一つである。吸入ステロイド薬が開発され、症状のコントロールは飛躍的に良好となったが、十分な喘息治療を行ってもコントロール不良な重症喘息は約4.7-7.8%と報告され¹⁾、従来の治療に加え分子標的薬が治療適応となる。一方、喘息関連医療費のおよそ半分は、これら難治症例治療で消費しており社会学的側面からも重症喘息の治療戦略は重要視される。喘息の気道炎症病態において、樹状細胞からの抗原提示によりTh2が産生するIL-4はB細胞をからのIgE(免疫グロブリンE)産生を惹起し、IL-5は強力に好酸球活性を後押しし、IL-13は気道リモデリングに参与する。また、Th2に加えてILC2(Group 2 innate lymphoid cells, 2型自然リンパ球)は、ウイルス感染等で刺激を受けた気道上皮から産生されるIL-25, IL-33によって活性化され、同じくIL-5, IL-13を大量に産生し、好酸球活性やB細胞活性に参与する²⁾。これらの炎症は2型炎症と呼ばれ、喘息領域ではこの2型炎症を標的とした生物学的分子標的薬の選択肢が増えてきている。本稿では現在使用可能である喘息領域の分子標的薬を中心に概説する。

気管支喘息治療における 生物学的分子標的治療薬の位置づけ

気管支喘息の管理目標は、I：症状のコントロール、II：将来リスクの回避の二つに集約され、アレルゲンや喫煙などの増悪因子の回避に加えて、治療の主体は吸入ステロイド薬(ICS)+長時間作用性 β_2 刺激薬(LABA)やロイ

コトリエン受容体拮抗薬(LTRA)を中心とした薬物療法である。分子標的治療薬は、治療ステップ4(高容量ICS+LABAにLTRA, テオフィリン製剤など複数の併用薬)における追加治療として、経口ステロイド薬や気管支熱形成術とともに位置づけられる。上記治療ステップ4治療を行ってもなおコントロールが得られず、しばしば増悪し症状が毎日ある、また日常生活が制限されるといった難治性喘息では分子標的薬の併用が検討される。経口ステロイド治療の原則は短期間かつ間欠的投与であり、ステロイドの維持治療を必要とし減量が困難な場合も、分子標的薬や気管支熱形成術の追加が検討される(表1)。

生物学的製剤治療の実際

1. 抗IgE抗体：オマリズマブ

抗ヒトIgEモノクローナル抗体であるオマリズマブは、喘息に対する世界初の分子標的薬として2002年に上梓された。血中の遊離IgEのC ϵ 3ドメインに結合し、IgEがマスト細胞、好塩基球、好酸球などの炎症細胞表面上に存在するFc ϵ RI(高親和性受容体)に結合することを阻害することによって薬理効果を発揮する⁴⁾。

現在、喘息と慢性蕁麻疹が適応疾患であるが喘息における適応基準は、①高容量のICSに複数の喘息治療薬を併用(治療ステップ4)していても症状が安定しない ②通年性の吸入抗原に対して陽性反応を示す ③血清総IgE値が30-1,500IU/Lで、かつ初回投与前IgE値と体重に基づく投与量換算表から投与量が算出されるである。

EXTRA試験⁵⁾では、オマリズマブの有効性を予測する因子として、FeNO(呼気中一酸化窒素

濃度) 高値 (19.5 ppb 以上), 末梢血好酸球高値 (260/μL 以上), 血清ペリオスチン高値 (50ng/mL 以上) が報告されている。すでに10年程度の安全性が確立されており, 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%と報告され長期使用後に中止できる可能性が示唆されている⁶⁾。

2. 抗IL-5抗体: メボリズマブ

IL-5は好酸球の分化, 増殖, 生存, 浸潤及び活性化を制御するため, 好酸球表面に発現するIL-5受容体にIL-5が結合することを阻害するヒト化抗IL-5モノクローナル抗体: メボリズマブの臨床応用は当初, 多いに期待されていた。しかしメボリズマブの最初の臨床研究は, 対象を

表1 喘息治療ステップ

| | | 治療ステップ1 | 治療ステップ2 | 治療ステップ3 | 治療ステップ4 |
|--------|------|--|---|---|--|
| 長期管理薬 | 基本治療 | ICS (低用量) | ICS (低~中用量) | ICS (中~高用量) | ICS (高用量) |
| | | 上記が使用できない場合、以下のいずれかを 用いる ・ LTRA ・ テオフィリン徐放製 剤 ※症状が稀なら必要なし | 上記で不十分な場合に 以下のいずれか1剤を併 用 ・ LABA (配合剤使用可 *5) ・ LAMA*6 ・ LTRA ・ テオフィリン徐放製 剤 | 上記に下記のいずれか1 剤、あるいは複数を用 用 ・ LABA (配合剤使用可 *5) ・ LAMA*6 ・ LTRA ・ テオフィリン徐放製 剤 | 上記に下記の複数を用 併用 ・ LABA (配合剤使用 可) ・ LAMA*6 ・ LTRA ・ テオフィリン徐放製 剤 ・ 抗IgE抗体*2,7 ・ 抗IL-5抗体*7,8 ・ 抗IL-5Rα抗体*7 ・ 経口ステロイド薬* 3,7 ・ 気管支熱形成術*7,9 |
| | 追加治療 | LTRA以外の抗アレルギー薬*1 | | | |
| 発作治療*4 | | SABA | SABA*5 | SABA*5 | SABA |

文献3より一部改変

ICS: 吸入ステロイド薬 LABA: 長時間作用性β₂刺激薬 LAMA: 長時間作用性抗コリン薬 LTRA: ロイコトリエン受容体拮抗薬 SABA: 短時間作用性吸入β₂刺激薬 抗IL-5Rα抗体: 抗IL-5受容体α鎖抗体

*1: 抗アレルギー薬とは次を指す。メチルグルチン遊離抑制薬, ヒスタミンH1受容体拮抗薬, トロンボキサンA₂阻害薬, Th2サイトカイン阻害薬

*2: 通年性吸入アレルギーに対して陽性かつ血清総IgE値が30~1,500 IU/mLの場合に適用となる。

*3: 経口ステロイド薬は短期間の間欠的投与を原則とする。短期間の間欠投与でもコントロールが得られない場合は, 必要最小量を維持量とする。

*4: 軽度の発作までの対応を示す。

*5: プデソニド/ホルモテロール配合剤で長期管理を行っている場合は同剤を発作治療にも用いることができる。長期管理と発作治療を合わせて1日8吸入までとするが, 一時的に1日合計12吸入まで増量可能である。ただし, 1日8吸入を超える場合は速やかに医療機関を受診するよう患者に説明する。

*6: チオトロピウム臭化物水和物のソフトミスト製剤。

*7: LABA, LTRAなどをICSに加えてもコントロール不良の場合に用いる。

*8: 成人および12歳以上の小児に適応がある。

*9: 対象は18歳以上の重症喘息患者であり, 適応患者の選定は日本呼吸器学会専門医あるいは日本アレルギー学会専門医が行い, 手技は日本呼吸器内視鏡学会気管支鏡専門医の指導の下で入院治療において行う。

好酸球性喘息に限定していなかったため気道過敏性や遅発性喘息反応の改善などの有効性が示されなかった⁷⁾。その後、十分なステロイド薬を中心とした既存治療を行うも過去12か月に増悪が2回以上発現した患者、かつ好酸球性炎症が想定される患者（血中好酸球数300/ μ L以上、喀痰中好酸球3%以上、またはFeNO 50 ppb以上）を選定することで、メボリズマブによる喘息増悪頻度の減少を示した⁸⁾。主要評価項目を増悪抑制効果としたMENZA試験⁹⁾、経口ステロイド薬減量効果としたSIRIUS試験¹⁰⁾でも、それぞれ有効性が示された。現在4年程度の安全性が確立しており、血中好酸球150/ μ L以上の患者、または過去12か月に300/ μ L以上が認められた患者を対象とし、血中好酸球数が多いほど増悪抑制効果が得られている¹¹⁾。

3. 抗IL-5受容体 α 抗体：ベンラリズマブ

2018年1月よりヒト化抗IL-5受容体 α モノクローナル抗体であるベンラリズマブが本邦でも承認された。ベンラリズマブはIL-5受容体に直接結合しシグナル伝達経路を遮断するだけでな

く、ナチュラルキラー（Natural Killer : NK）細胞の表面上に発現するFc ϵ R III a（高親和性免疫グロブリンE受容体III a）に結合する。このNK細胞やマクロファージを介したADCC（抗体非依存性細胞障害）活性により、ほぼ完全に好酸球を除去する能力を有する¹²⁾。実際に、治療介入後の患者末梢血好酸球数はほぼ測定されず、あわせて気道内に浸潤・存在している好酸球にも効果が及ぶことが示されている¹³⁾。末梢血好酸球数300/ μ L以上の喘息患者を対象とした第Ⅲ相試験で、約1年間の投与期間中の年間増悪率の抑制及び一秒量の改善を認め¹⁴⁾¹⁵⁾、経口ステロイドを常用内服している患者対象第Ⅲ相試験ではステロイド減量効果を75%に認め、うち52%が完全に経口ステロイド中止となった¹⁶⁾。添付文書では高用量吸入ステロイド使用に加え全身ステロイド薬の投与等が必要な患者とあり、基準となる末梢血好酸球数の記載はないものの、本邦のガイドライン³⁾では前述の抗IL-5抗体と同様の基準が示されている（図1）。

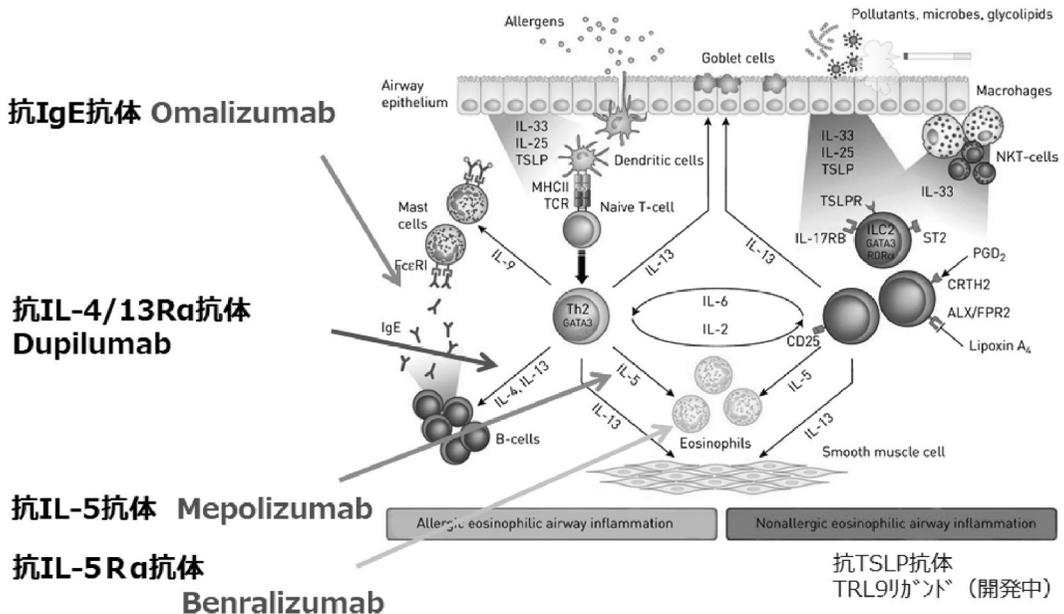


図1 2型気道炎症カスケード
(文献25より一部改変)

生物学的製剤の使い分け総論

生物学的製剤を導入する際は、まず血清総IgE値、吸入抗原への感作、末梢血好酸球数を確認し、血清等IgE値と末梢血好酸球数からその適応を検討する。(表2) アトピー型と好酸球優位型重症喘息は重複する場合も多く、頻回増悪例

が多い。重症喘息のうち両者オーバーラップ型は18~33%と報告され、2型炎症例の半数近くに存在する¹⁷⁾。実臨床では、このオーバーラップ型での使い分けが検討されるが、抗IL-5抗体の治験例では、抗IgE抗体先行既治療例と非先行例で抗IL-5抗体の有効性に差はなくいずれも有用性は期待される。使い分けの明確な根拠と

表2 アトピー型・好酸球優位型重症喘息の特徴と生物製剤の使い分け案

| A. アトピー型 | B. 好酸球優位型 |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 若齢発症 | 非若齢発症 |
| SPT/RAST 陽性 かつ 臨床的に明らかなアレルギー症状がある | SPT/RAST陰性 もしくは 臨床的に明らかなアレルギー症状がない |
| 血清総IgE値>100 IU/mL | 血清総IgE値<100 IU/mL |
| アレルギー性鼻炎 | 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 |
| 呼気 NO 高値 (30~50ppb) | 呼気 NO 著明高値 (50ppb<) |
| 末梢血好酸球数<300/ μ L | 末梢血好酸球数>300/ μ L |

Aの特徴が多ければアトピー型であり、抗IgE抗体を選択する。

Bの特徴が多ければ好酸球優位型であり、抗IL-5/抗IL-5受容体抗体を選択する。

A, B両方の特徴があればオーバーラップ型であり、いずれを選択してもよい。

SPT: skin prick test (プリックテスト), RAST: 特異的IgE抗体検査 (文献24より一部改変)

表3 抗IgE抗体, 抗IL-5抗体, 抗IL-5受容体抗体, 抗IL-4/IL-13受容体抗体の特徴

| | 抗IgE抗体 ゾレア® (オマリズマブ) | 抗IL-5抗体 ヌーカラ® (メボリズマブ) | 抗IL-5受容体 α 抗体 ファセンラ® (ベンラリズマブ) | 抗IL-4/IL-13受容体抗体 デュピクセント® (デュピルマブ) |
|-------------|---|------------------------------|---|--|
| 発売年 | 2009年 | 2016年 | 2018年 | (本稿記載時は承認申請中) |
| 対象 | アトピー型重症喘息 (血清IgE値 30~1500 U/mL) | 重症喘息 | | |
| 用法・用量 | 2~4週毎 皮下注 血清IgE値・体重から換算 | 4週毎 皮下注 100mg | 4週毎3回, 以降8週毎 皮下注 30mg | 2週毎 皮下注 (本稿記載時は承認申請中) |
| 参考所見 | ウイルス感染増悪抑制 | 粘稠痰 | 粘稠痰 | |
| 効果が期待される併存症 | 慢性蕁麻疹*, アレルギー性鼻炎, ABPA, アスピリン喘息, ECRS | EGPA*(高用量) ECRS, ABPA | ECRS, ABPA EGPA | アトピー性皮膚炎* |

*保険適応あり

ECRS: 好酸球性副鼻腔炎, EGPA: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症,

ABPA: アレルギー性気管支肺アスペルギルス症

しては確立しておらず、現時点では個々の症例特徴にあわせて臨機応変に判断することが望ましいが、以下に示すように各製剤特有の特徴やエビデンスも報告されており参考になる¹⁸⁾。

IgEやFcεRIの発現はウイルス感染時に樹状細胞からの1型インターフェロンの産生を抑制し、小児では抗IgE抗体使用によりライノウイルス感染の期間短縮やウイルス感染による増悪を減少させることが示されており¹⁹⁾、ウイルス感染増悪をきたしやすい症例では抗IgE抗体を優先治療してもよいと思われる。粘稠痰を有する症例では、気道中の粘調喀痰の形成には好酸球顆粒蛋白などの関与も示唆されることから²⁰⁾、抗IL-5抗体や抗IL-5受容体α抗体の使用が検討される。また併存症については、慢性蕁麻疹に対し抗IgE抗体が、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)に対して抗IL-5抗体高用量が保険適応となっている。鼻茸の有無で抗IL-5受容体抗体による喘息症状の改善が予測されたとする報告²¹⁾もある(表3)。

生物学的製剤の将来展望

1. 抗IL-4/13受容体抗体：デュピルマブ

アトピー性皮膚炎において既に認可されている抗IL-4/13受容体抗体デュピルマブは、中～高用量ICS/LABA気管支喘息患者に対して、増悪頻度と一秒量の改善を示した²²⁾。IL-4とIL-13は約30%の相当性を有しIL-4受容体αサブユニットはIL-4受容体とIL-13受容体の共通サブユニットであるため、デュピルマブはIL-4、IL-13両者のシグナルを阻害する。また投与後には、血清総IgE、ペリオスチン、エオタキシン-3、TARC(胸腺及び活性化制御ケモカイン)が減少し、これらの産生がIL-4/13の下流にあることがヒトで示されている。2019年度中には気管支喘息への

追加適応承認が見込まれており、喘息患者への新たな治療の選択肢として期待されている。

2. 抗TSLP抗体：テゼベルマブ

ウイルス感染やアレルゲン刺激によって気道上皮細胞から分泌されるTSLPは、樹状細胞に作用しTh2分化を促進するほか、制御性T細胞(Treg)機能を抑制し、ILC2のステロイド抵抗性を惹起する。中～高用量ICS/LABAへの上乗せ効果の検討では、喘息増悪を抑制し好中球性喘息にも有効な可能性が示唆された²³⁾。現在第Ⅲ相臨床試験が進行中である。

おわりに

頻回増悪を認め治療に難渋していた重症例でも、分子標的薬開始後より明らかに増悪頻度が減少しQOLの改善を認めることも実地臨床でしばしば経験する。薬剤により通院頻度や費用負担も異なることから、患者負担も併せて包括的に使用薬剤を検討することが望まれる。

IL-4とIL-13双方を阻害するデュピルマブや、Th2とILC2双方の機能を制御する抗TSLP抗体など、今後は複数のサイトカインの産生や作用を阻害できる、炎症カスケードのより早期に作用する薬剤の開発が予想される。一方、現状の課題としては、非2型炎症の標的とした治療開発は難航していること、これらの分子標的薬が長期予後にどれほど関与できるかについて現段階ではまだ未知数であることなどが挙げられる。

高山浩一はアストラゼネカ(株)、MSD(株)、小野薬品工業(株)、中外製薬(株)、日本ベーリンガーインゲルハイム(株)より講演料を、中外製薬(株)より研究費を受領している。

金子美子、瀬古友利恵は開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 日本呼吸器学会難治性喘息診断と治療の手引き 2019作成委員会. 難治性喘息診断と治療の手引き 2019. 東京: メディカルビュー社, 2019.
- 2) 長瀬洋之. 喘息治療における分子標的治療薬の可能性. アレルギー 2015; 64: 14-22.
- 3) 日本アレルギー学会. 喘息予防・管理ガイドライン 2018. 東京: 協和企画, 2018.
- 4) Humbert M, Busse W, Hanania NA, Lowe PJ, Canvin J, Erpenbeck VJ, Holgate S. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 5: 525-536.
- 5) Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, Lal P, Arron JR, Harris JM, Busse W. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 804-811.
- 6) Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosen K, Chipps BE, Luskin AT, Solari PG. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 162-169.
- 7) Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, Mathur AK, Cowley HC, Chung KF, Djukanovic R, Hansel TT, Holgate ST, Sterk PJ, Barnes PJ. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356: 2144-2148.
- 8) Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651-659.
- 9) Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1198-1207.
- 10) Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189-1197.
- 11) Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, Brightling CE, Pavord ID. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 549-556.
- 12) Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, Reed JL, Woods R, Dall'acqua WW, Stephens GL, Erjefalt JS, Bjermer L, Humbles AA, Gossage D, Wu H, Kiener PA, Spitalny GL, Mackay CR, Molfino NA, Coyle AJ. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1344-1353.
- 13) Assa'ad AH, Rothenberg ME. Eosinophilic asthma: insights into the effects of reducing IL-5 receptor-positive cell levels. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1097-1098.
- 14) Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkstrom V, Goldman M; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2115-2127.
- 15) FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Werkstrom V, Aurivillius M, Goldman M; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2128-2141.
- 16) Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnambal S, Goldman M; ZONDA Trial Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2448-2458.
- 17) Haughney J, Morice A, Blyth KG, Lee AJ, Coutts A, McKnight E, Pavord I. A retrospective cohort study in severe asthma describing commonly measured biomarkers: Eosinophil count and IgE levels. *Respir Med* 2018; 134: 117-123.

- 18) 松本久子. 現適応薬総論 分子標的薬の使い分けをどのように考えるか. 医療ジャーナル 2018; 54: 2423-2428.
- 19) Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, Togias AG, Grindle KG, Bochkov YA, Gruchalla RS, Kattan M, Kercksmar CM, Khurana Hershey G, Kim H, Lebeau P, Liu AH, Szeffler SJ, Teach SJ, West JB, Wildfire J, Pongracic JA, Gern JE. Effects of Omalizumab on Rhinovirus Infections, Illnesses, and Exacerbations of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 985-992.
- 20) Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS, Nagle SK, Schiebler ML, Newell JD, Raymond WW, Lachowicz-Scroggins ME, Di Maio S, Hoffman EA, Castro M, Fain SB, Jarjour NN, Israel E, Levy BD, Erzurum SC, Wenzel SE, Meyers DA, Bleecker ER, Phillips BR, Mauger DT, Gordon ED, Woodruff PG, Peters MC, Fahy JV; National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) Severe Asthma Research Program (SARP). Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest* 2018; 128: 997-1009.
- 21) Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, Menzies-Gow A, Wu Y, Hirsch I, Goldman M, Newbold P, Zangrilli JG. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J* 2018; 52.
- 22) Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, Ford L, Sher L, FitzGerald JM, Katelaris C, Tohda Y, Zhang B, Staudinger H, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Khan A, Chao J, Martincova R, Graham NMH, Hamilton JD, Swanson BN, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2486-2496.
- 23) Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, van der Merwe R. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2017; 377: 936-946.
- 24) Zervas E, Samitas K, Papaioannou AI, Bakakos P, Loukides S, Gaga M. An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asthma. *ERJ Open Res* 2018; 4. pii: 00125-2017.
- 25) de Groot JC, Ten Brinke A, Bel EH. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Res* 2015; 1.

著者プロフィール



金子 美子 Yoshiko Kaneko

所属・職：京都府立医科大学呼吸器内科・助教

略 歴：2000年3月 筑波大学卒業

2000年4月 筑波大学附属病院内科研修

2004年4月 国立病院機構茨城東病院呼吸器内科

2008年4月 龍ヶ崎済生会病院呼吸器内科

2009年4月 筑波大学大学院 人間総合科学研究科

疾患制御医学専攻 呼吸器病態医学分野

2013年4月 京都府立医科大学附属病院呼吸器内科病院助教

2017年4月 現職

専門分野：慢性炎症性肺疾患（アレルギー疾患）

呼吸器一般診療（肺がん、感染症、びまん性肺疾患など）

興味あること：脆弱性をもつ高齢肺がん患者の予後に影響する因子の探索

Steven-Johnson症候群合併呼吸器併存症について

- 主な業績：1. 原発性肺癌に伴う骨転移の治療 金子美子, 内野順治, 高山浩一 *京府医大誌*, **127**, 83-89, 2018.
2. Kanazawa J, Masuko H, Yatagai Y, Sakamoto T, Yamada H, Kaneko Y, Kitazawa H, Iijima H, Naito T, Saito T, Noguchi E, Konno S, Nishimura M, Hirota T, Tamari M, Hizawa N. Genetic association of the functional CDHR3 genotype with early-onset adult asthma in Japanese populations. *Allergol Int*, **66**: 563-567, 2017.
3. Yatagai Y, Sakamoto T, Yamada H, Masuko H, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Hizawa N. Genomewide association study identifies HAS2 as a novel susceptibility gene for adult asthma in a Japanese population. *Clin Exp Allergy*, **44**: 1327-1334, 2014.
4. Kaneko Y, Masuko H, Sakamoto T, Iijima H, Naito T, Yatagai Y, Yamada H, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N. Asthma phenotypes in Japanese adults - their associations with the CCL5 and ADRB2 genotypes. *Allergol Int*, **62**: 113-121, 2013.
5. Kaneko Y, Yatagai Y, Yamada H, Iijima H, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N. The search for common pathways underlying asthma and COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, **8**: 65-78, 2013.

