

# 抗酸菌症関連を含む気管支拡張症の治療と薬剤開発の動向

複十字病院

呼吸器センター 伊藤 優志, 森本 耕三

### はじめに

近年、気管支拡張症は世界的に増加傾向にあり、本邦でも関心が高まりつつある。原因は感染後、免疫不全症、原発性線毛機能不全症候群、膠原病など多岐に渡るが、主たる病態として、気道感染・気道炎症・気道破壊・粘液線毛クリアランスの異常による悪循環（Vicious cycle）を介して進行していくと理解されている<sup>(1)</sup>。進行例では、咳、痰、血痰、呼吸困難などを呈し、QOLを著しく低下させる。各原因疾患に対する治療が優先されるが、特発性の症例も多く、原因が特定されても増悪を繰り返す症例が一定数存在する。このため、気道クリアランス、喀痰調整薬、マクロライド系薬、抗菌薬による総合的なアプローチが行われるが、治療選択肢に乏しい状況にある。

### 抗酸菌感染と気管支拡張症

特発性を除いた気管支拡張症の中では、抗酸菌感染や小児期の肺炎などによる「感染後」の気管支拡張症が最も多い<sup>(2)</sup>。結核治療後の患者を対象としたシステマティックレビューによると、胸部CTで35-86%に気管支拡張を認めたと報告されている<sup>(3)</sup>。結核後の気管支拡張症の頻度には地域差があり、欧米と比べてアジアで多い傾向にある<sup>(4)</sup>。インドの非嚢胞性線維症性気管支拡張症（non-cystic fibrosis bronchiectasis : NCFB）のレジストリによると、2,195例中780例（35.5%）が結核後の気管支拡張症であった<sup>(5)</sup>。本邦の単施設の報告では147例中9例（6.1%）で<sup>(6)</sup>、シンガポール、台湾、中国においては、それぞれ31.1%、12.0%、16.0%であったと報告されており、本邦の割合は明らかに低い<sup>(7, 8)</sup>。

一方、本邦では肺非結核性抗酸菌（nontuberculous mycobacteria : NTM）症とNCFBの合併が多く、レ

ジストリ研究では74%に肺NTM症の合併を認めている<sup>(9)</sup>。Zhou Yらのシステマティックレビューでは、NCFBに肺NTM症を合併する割合は約10%と報告されているが<sup>(10)</sup>、米国の大規模レジストリ研究では、1,826例のNCFBのうち63%に肺NTM症の既往や感染があったと報告されている<sup>(11)</sup>。臨床現場では肺NTM症治療後の気管支拡張症が問題となるケースが多く、緑膿菌感染も治療中や治療後に増えることが報告されている<sup>(12)</sup>。

### 気管支拡張症の治療

気管支拡張症の治療は慢性安定期と増悪期にわけて考えられる。慢性安定期には原疾患の治療に加えて、喀痰調整薬やリハビリテーションが重要であり、頻回に増悪する症例に対しては、マクロライド長期投与が推奨されている<sup>(13, 14)</sup>。欧米のガイドラインでは、緑膿菌が定着し増悪を繰り返す症例に対して吸入抗菌薬の使用が推奨されているが、本邦では嚢胞性線維症（Cystic fibrosis : CF）に対するトブラマイシン吸入（トービイ®）以外の吸入抗菌薬は保険収載されていない。気管支拡張症の増悪時には14日間の抗菌薬投与が推奨されているが、投与期間に関しては症例毎に短縮・延長を検討すべきとされている。慢性安定期に吸入ステロイドや気管支拡張薬が使用されることもあるが、エビデンスは乏しく、現時点ではルーチンの使用は推奨されていない。これらの治療選択肢だけでは不十分であり、頻回の増悪を繰り返し、点滴治療をサイクルで使用せざるを得ない症例も経験する。

そんな中、好中球性炎症を標的としたDPP-1阻害薬や、吸入抗菌薬のコリスチメタン酸ナトリウムでは第3相試験が行われている。さらに、CFTRに作用する分子標的薬や、好酸球性炎症をターゲットとした治療

戦略が提案されており、以下、近年の薬剤開発動向について紹介する。

### DPP-1 (Cathepsin C) 阻害薬

喀痰中の好中球エラスターゼ濃度の上昇は気管支拡張症増悪のリスク因子であり、好中球エラスターゼが気管支拡張症の好中球性炎症においてさまざまな役割を担っていると考えられている<sup>(15)</sup>。DPP-1 (Cathepsin C) は骨髄中の好中球セリンプロテアーゼの活性化に関与する酵素である。DPP-1 阻害薬が骨髄中の好中球セリンプロテアーゼを阻害することで、結果的に肺内の好中球エラスターゼを抑制する。

DPP-1 阻害薬である Brensocatib (INS1007) の第2相無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (WILLOW study, NCT03218917) の結果が報告された。主要評価項目である初回増悪までの期間の25パーセントイル値は、プラセボ群で67日、Brensocatib 10 mg群で134日 (p=0.03)、Brensocatib 25 mg群で96日 (p=0.04) と有意に延長していた<sup>(16)</sup>。現在、第3相試験 (ASPEN study, NCT04594369) が進行中であり、気管支拡張症に対する新規薬剤としての期待が高まっている。同様の作用機序を有する BII291583 の第2相試験 (NCT05238675) も現在進行中である<sup>(17)</sup>。

経口の好中球エラスターゼ阻害薬 (AZD9668, BAY85-8501) や吸入の好中球エラスターゼ阻害薬 (CHF6333) の開発が試みられているが、既報の第2相試験においては有効性を示すことができていない。経口の好中球エラスターゼ阻害薬である BII323495 (NCT04656275) は第1相試験が終了している。

### 吸入抗菌薬

緑膿菌が定着し増悪を繰り返す NCFB に対し、吸入抗菌薬の使用が推奨されているものの、エ

ビデンスは不十分である。トブラマイシン吸入薬 (NCT03715322)<sup>(18)</sup> やリポソーム化シプロフロキサシン吸入薬 (NCT01515007, NCT02104245)<sup>(19)</sup> の第3相無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、QOLの改善や喀痰中の緑膿菌量の減少は示されたが、増悪抑制効果を示すことはできなかった。

しかし、I-neb<sup>®</sup>を用いたコリスチメタン酸ナトリウムの吸入薬 (Colistimethate sodium delivered via I-neb: CMS I-neb) の第3相試験 (PROMISE- I, NCT03093974) では、CMS I-neb群で有意に増悪頻度が低いという結果であり (0.58回/年 vs 0.95回/年, p=0.00101)<sup>(20)</sup>、現在、CMS I-nebを用いた同様の第3相試験 (PROMISE- II, NCT03460704) が進行中である。緑膿菌の定着した NCFB に対する吸入抗菌薬は、未だ FDA 承認されていない状況にあるが、CMS I-neb は 2022年4月に「Breakthrough Therapy」として指定されている。

### CFTR modulators

CF は CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) 遺伝子の異常により、上皮細胞に発現する Cl イオンチャネルの機能が低下し、外分泌機能異常を呈する疾患である。CF に対する治療薬の1つに、CFTR に作用し外分泌機能異常を改善する CFTR modulators がある。CFTR modulators には、CFTR の膜貫通領域に直接作用し、チャネルを安定化させる CFTR potentiator と、小胞体でのフォールディングを改善させ形質膜発現を促進する CFTR corrector がある。2019年には、CFTR potentiator である Ivacaftor<sup>®</sup> と、CFTR corrector である Elexacaftor<sup>®</sup> と Tezacaftor<sup>®</sup> の合剤である Trikafta<sup>®</sup> が、FDA で承認されている。少なくとも1つの F508del 遺伝子変異を

有するCF患者が適応であり、CF患者の生存期間を有意に延長し、高い有効性を示している。


現在、NCFBに対してCFTR potentiator (QBW251)の第2相試験 (NCT04936366) が進行中である。原発性線毛機能不全症候群においても、CFTR potentiatorと上皮型イオンチャネル (ENaC) 阻害薬を併用した第2相試験 (CLEAN-PCD, NCT02871778) が実施・終了しており、最終結果報告が待たれる状況である。

#### **Type2炎症が関与する気管支拡張症に対する治療戦略**

気管支拡張症は好中球性炎症が主体と考えられているが、Type2炎症が関与する症例も一定数存在する<sup>(21)</sup>。Shoemark Aらは、気管支拡張症の22.6%で血液中の好酸球数が300 cells/ $\mu$ L以上であり、そのような症例では増悪までの期間が有意に短かったと報告している (HR, 3.99; 95% CI, 2.20-7.85;  $P < 0.0001$ )<sup>(22)</sup>。Type2炎症が関与する気管支拡張症に対する抗IL-5モノクローナル抗体の有用性を示唆する報告もあり<sup>(21)</sup>、現在NCFBに対するBenralizumabの第3相試験 (NCT05006573) が進行中である。Type2炎症が関与する気管支拡張症の病態解明や治療戦略は今後の検討課題の1つである。

#### **まとめ**

これまで、NCFBに対する多数の新規薬剤のRCTが行われてきたが、CXCR2拮抗薬 (AZD5069) やPDE4阻害薬 (Roflumilast) など、有効性を示すことができなかった薬剤も多い。吸入抗菌薬に関しても、増悪抑制効果を示すには至っていない。近年、第2相試験や第3相試験で増悪抑制効果を示す薬剤が出てきており、紹介した。さらに、吸入免疫グロブリン製剤であるCSL787など、これまでとは異なる作用機序を

有する薬剤も開発されてきており、今後の展開を期待したい。

#### 参考文献:

- (1) Flume PA, Chalmers JD et al., Lancet. 2018
- (2) Polverino E, Goeminne PC, et al., Eur Respir J. 2017
- (3) Meghji J, et al. : PLoS One. 2016 Aug 12;11 (8) :e0161176.
- (4) Gao YH, et al. : Respirology. 2016 Nov;21 (8) :1376-1383.
- (5) Dhar R, et al. : Lancet Glob Health. 2019 Sep;7 (9) :e1269-e1279.
- (6) Kadowaki T, et al. : Respir Investig. 2015 Jan;53 (1) :37-44.
- (7) Fong I, et al. : Chron Respir Dis. 2022 Jan-Dec;19:14799731221098714.
- (8) Qi Q, et al. : Respirology. 2015 Aug;20 (6) :917-24.
- (9) Asakura T, et al. : Am J Respir Crit Care Med 201:A4370, 2020.
- (10) Zhou Y, et al. : BMJ Open. 2022 Aug 1;12 (8) :e055672.
- (11) Aksamit TR, et al. : Chest. 2017 May;151 (5) :982-992.
- (12) Fujita K, et al. :BMJ Open Respir Res. 2014 Aug 28;1 (1) :e000050.
- (13) Polverino E, et al. : Eur Respir J. 2017 Sep 9;50 (3) :1700629.
- (14) Hill AT, et al. : BMJ Open Respir Res. 2018 Dec 28;5 (1) :e000348.
- (15) Chalmers JD, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2017 May 15;195 (10) :1384-1393.
- (16) Chalmers JD, et al. : N Engl J Med. 2020 Nov 26;383(22):2127-2137.
- (17) Chalmers JD, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2022;205:A1470.
- (18) Guan WJ, et al. : Chest. 2022 Jul 19:S0012-3692 (22) 01247-8.
- (19) Haworth CS, et al. : Lancet Respir Med. 2019 Mar;7 (3) :213-226
- (20) Charles SH, et al. : Eur Respir J. 2021 58:RCT4267
- (21) Oriano M, et al. Biomedicines. 2021 Jul 2;9 (7) :772.
- (22) Shoemark A, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2022