

●原 著

生物学的製剤を使用したアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の8例

丸山 智也^a 石黒 卓^a 高久洋太郎^a 柳田 絢子^b
 杉田 英章^b 三宮 忠^b 磯野 泰輔^a 高柳 昇^a

要旨：1993年4月から2022年2月までに埼玉県立循環器・呼吸器病センターで診療した症例のうち、生物学的製剤を用いて治療したアレルギー性気管支肺アスペルギルス症8例を後方視的に検討した。全例が全身ステロイドと抗真菌薬の投与歴を有したが、生物学的製剤により54.5%の頻度で画像所見が改善した。1年以上生物学的製剤を継続した3例中2例は1年以降も良好な治療効果を維持していた。

キーワード：アレルギー性気管支肺真菌症, アレルギー性気管支肺アスペルギルス症, 生物学的製剤, 有効性, 好酸球
 Allergic bronchopulmonary mycosis (ABPM),
 Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA), Biologics, Efficacy, Eosinophil

緒 言

呼吸器系は外界と接しているため真菌由来の疾患の好発臓器である。アレルギー性気管支肺真菌症 (allergic bronchopulmonary mycosis: ABPM) は、気道に腐生した真菌が気道内でI型およびIII型アレルギー反応を起こして発症する慢性気道疾患であり、好酸球はABPMの一義的な病変である粘液栓を形成する中心的な役割を担っている¹⁾。骨髄における好酸球の分化には2型自然リンパ球やTリンパ球などから産生されるinterleukin (IL)-5が重要である。また、真菌アレルギーにおいては*Aspergillus fumigatus*によって引き起こされる好酸球集積にIL-4, IL-13が必須である²⁾。これまでABPMの治療は主に全身ステロイドやイトラコナゾール (itraconazole: ITCZ) などの抗真菌薬が中心であった。近年、生物学的製剤 (ヒト化モノクローナル抗体) の開発により病態に応じたアレルギー疾患の治療が可能になっており、これらの経路を阻害する生物学的製剤は真菌に由来する呼吸器系のアレルギー性疾患の治療にも有用な可能性がある。実際、生物学的製剤がABPMに対して有効であるとの報告が散見されるようになってきたが、高価な薬である影響

か、その報告数は少ない。また、治療経過のよい症例が報告されやすい可能性 (publication bias) があり、生物学的製剤の実際の有効性はよくわかっていない。そこで今回われわれは、ABPMの診断基準を満たし生物学的製剤を使用した症例における生物学的製剤の有効性をまとめること、課題を抽出することを目的に本研究を実施した。

方 法

埼玉県立循環器・呼吸器病センターで1993年4月から2022年2月までに診療を行った、AsanoらによるABPMの診断基準³⁾を満たす症例のうち、生物学的製剤の投与を受けた症例を後方視的に検討した。各生物学的製剤は、気管支喘息に対して保険収載されている投与量、投与間隔が設定されていた。また、それぞれの生物学的製剤を投与する前に、過去に気管支喘息例で報告された各々の生物学的製剤の有効性を予測する指標を満たしている場合 [ベンラリズマブ (benralizumab): 好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ ⁴⁾, メポリズマブ (mepolizumab): 好酸球数 $\geq 300/\mu\text{L}$ (過去12ヶ月以内), 好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ ⁵⁾, オマリズマブ (omalizumab): 血清IgE抗体価 $\geq 76\text{IU/mL}$, 好酸球数 $\geq 260/\mu\text{L}$, 呼気NO $\geq 19.5\text{ppb}$ ⁶⁾, デュピルマブ (dupilumab): 好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ もしくは呼気NO $\geq 25\text{ppb}$ ⁷⁾]は「事前に有効性を予測する指標を有していた症例」、これらの指標を満たしていない場合は「事前に有効性を予測する指標を有していなかった症例」と定義した。

生物学的製剤の有効性の判定は、主にCT所見によって行い、画像的な改善 (肺野陰影や粘液栓の消退) を認めた場合に「有効」、改善も悪化もない場合を「不変」、

連絡先：丸山 智也

〒360-0197 埼玉県熊谷市板井1696

^a埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

^b同 薬剤部

(E-mail: tmaruyama@jikei.ac.jp)

(Received 3 Dec 2022/Accepted 7 Apr 2023)

Table 1 Patient characteristics

Case	Sex	Age at diagnosis	Diagnosis	Causative fungi	Underlying disease	Smoking history	Soil exposure	Treatment prior to induction of biologics
1	F	72	ABPA	<i>Aspergillus fumigatus</i>	No	No	Yes	CS, ITCZ, ICS
2	F	55	ABPA	<i>A. fumigatus</i>	BA	No	No	CS, ITCZ, ICS/LABA
3	M	58	ABPA	<i>A. fumigatus</i>	BA	Yes	No	CS, ITCZ, VRCZ, ICS
4	M	53	ABPA + CPA	<i>A. fumigatus</i>	Old TB	Yes	No	CS, ITCZ, VRCZ
5	F	64	ABPA	<i>A. fumigatus</i>	AF, BA, ASD	No	No	CS, ITCZ, ICS/LABA
6	F	53	ABPA	<i>A. fumigatus</i>	BA, post operation of breast cancer, multiple vertebral fracture due to osteoporosis	No	No	CS, ITCZ, ICS/LABA
7	F	63	ABPA	<i>Aspergillus</i> sp.	BA	No	Yes	CS, ITCZ, ICS/LABA
8	F	57	ABPA	<i>A. fumigatus</i>	HT	No	No	CS, ITCZ, ICS/LABA

F: female, M: male, ABPA: allergic bronchopulmonary aspergillosis, CPA: chronic pulmonary aspergillosis, BA: bronchial asthma, TB: tuberculosis, AF: atrial fibrillation, ASD: atrial septal defect, HT: hypertension, CS: corticosteroid, ITCZ: itraconazole, ICS: inhaled corticosteroid, LABA: long-acting beta agonist, VRCZ: voriconazole.

肺野陰影および粘液栓の増加を認めた場合に「悪化」とみなした。また、効果については短期的な効果 (<6ヶ月) と長期的な効果 (1年以上) に分けた。

そのほかの指標は、過去の研究^{8)~10)}をもとに以下の基準を作成し、参考評価とした。すなわち、好酸球数が500/ μ L未満に減少するか血清IgE抗体価が治療開始前の25%以上低下した場合に「有効」、増多および上昇した場合を「悪化」、どちらにも当てはまらない場合を「不変」と判定した。呼吸機能検査は肺活量、1秒量ともに20%以上増加したら「改善」、20%以上減少したら「増悪」、どちらにも当てはまらない場合を「不変」と定義した。また、自覚症状の有効性に関しては、患者からの申告をもとにした担当医の評価により判定した。治療効果は各治療の機会ごとに判定し、同一患者が別々の機会に異なる2種類の生物学的製剤で治療された場合は2機会とカウントした。

なお、2022年11月の時点でいずれの生物学的製剤もABPMに対しては保険収載されていない。今回報告した症例は従来の治療でコントロールがつかなかった難治例であり、非喘息例に対しては生物学的製剤の有効例が報告されていること、および各製剤において報告されている副作用を十分説明し、同製剤による治療の希望を確認して投与した。

本研究は、埼玉県立循環器・呼吸器病センター倫理委員会で承認された (2021001)。

結 果

1. 症例

埼玉県立循環器・呼吸器病センターで診療を行ったABPMの診断基準を満たす症例は59例、そのうち生物学

的製剤投与例は8例であった。生物学的製剤の投与を受けたすべての症例が過去にステロイドの全身投与や抗真菌薬の投与を受けており、疾患のコントロールが困難、ステロイドの投与量を減らせない、またはステロイドの使用を躊躇する合併症がある、などの理由で同製剤を導入された。生物学的製剤を投与されなかった症例は再発回数0.282回/年 (再発形式: 気管支喘息発作24.3%, 好酸球性肺炎33.3%, 粘液栓73.9%), 再発に対して全身ステロイドの追加または増量を行った回数は1.26回/人/年であった。生物学的製剤を投与された症例は再発回数0.316回/年 (再発形式: 気管支喘息発作18.2%, 好酸球性肺炎40.9%, 粘液栓86.4%), 全身ステロイドの追加または増量を行った回数1.88回/人/年であった。

生物学的製剤の投与を受けた8例の患者背景をTable 1に示した。明らかな喘息の合併は5例 (62.5%) に認められた。疾患の内訳は中枢性気管支拡張を有するアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis: ABPA) 8例、うち1例は慢性肺アスペルギルス症を合併しており、診断されたときの年齢は53~72歳であった。診断から生物学的製剤を投与するまでに全例がステロイドと抗真菌薬の投与を経験し、吸入ステロイドは7例に投与されていた。生物学的製剤を使用した年齢は58~76歳であった (Table 2)。また、生物学的製剤の投与期間は3~49ヶ月であった (Table 3)。ただし生物学的製剤投与中の症例は2022年2月までの期間を投与期間としてカウントした。

Table 2に各症例の生物学的製剤の効果を示した。画像所見に関する生物学的製剤の有効率 (短期効果) は、8例12機会中7機会 (58.3%) であった。自覚症状は6機会 (50.0%), 末梢血好酸球数は9機会 (75.0%) で改善, IgE

Table 2 Treatment effect of biologics

Case	Biologics	Age at start of biologics	Treatment on start of biologics (daily dose)	Before treatment			After treatment (early effect)				
				Eo/FeNO	IgE	FEV ₁ /VC	Chest imaging	Eo	IgE	PFT	Symptoms
1	BEN	76	PSL 7 mg, ICS (BUD 800 µg)	200/unknown	1,749	1.60/2.32	Worsen	Improve	Improve	NC	NC
2	OMA	58	ICS/LABA (BUD 1,280 µg)	900/69	926	2.34/3.02	Improve	Improve	Worsen	NC	Improve
	MEP	61	OMA	800/unknown	1,121	2.38/2.93	Improve	Improve	Improve	Worsen	Improve
3	MEP	69	PSL 7 mg, ITCZ	800/unknown	354	1.64/2.79	Worsen	Worsen	Improve	NC	Improve
	DUP	70	PSL 5 mg, MEP	100/unknown	249	1.64/2.73	Improve	Improve	Improve	Worsen	NC
4	MEP	67	PSL 5 mg, ITCZ	800/unknown	16,737	0.83/1.61	Worsen	Improve	Improve	Unknown	Worsen
5	MEP	72	ICS/LABA (BUD 1,000 µg), PSL 10 mg	200/unknown	577	0.87/1.79	NC	NC	Improve	Worsen	NC
	OMA	72	ICS/LABA (BUD 1,000 µg), PSL 5 mg, MEP	0/unknown	429	0.75/1.72	Worsen	Improve	Improve	Unknown	NC
	DUP	72	OMA, PSL 5 mg	200/unknown	3,350	0.80/1.73	Improve	Improve	Improve	NC	NC
6	MEP	57	PSL 30 mg, ITCZ, ICS/LABA (BUD 600 µg)	1,800/unknown	4,593	2.25/3.37	Improve	Improve	Improve	NC	Improve
7	MEP	72	PSL 5 mg, ICS (BUD 200 µg)	1,200/unknown	1,905	1.58/2.82	Improve	Improve	Improve	Unknown	Improve
8	OMA	71	PSL 1 mg, ICS/LABA (BUD 640 µg)	700/12	843	1.85/2.26	Improve	First worsen but then improve	Improve	Unknown	Improve

BEN: benralizumab, OMA: omalizumab, MEP: mepolizumab, DUP: dupilumab, PSL: prednisolone, ICS: inhaled corticosteroid (dose calculated equivalent to budesonide), BUD: budesonide, Eo: peripheral eosinophil count (/µL), FeNO: fractional exhaled nitric oxide (ppb), IgE: immunoglobulin E (IU/mL), FEV₁: forced expiratory volume in 1 sec (L), VC: vital capacity (L), PFT: pulmonary function test, NC: no change.

Table 3 Positive and adverse effects of biologics

Case	Biologics	Duration of administration of biologics	Early effect of chest imaging	Clinical courses after evaluating early effect
1	BEN	3 months	Worsen, enlargement of mucous plugs and consolidation	Cessation of BEN, increase CS dose
2	OMA	6 months	Improve, shrinking of mucous plugs	Tapering of CS
	MEP	49 months (ongoing)	Improve, disappearance of mucous plugs	Tapering of CS
3	MEP	13 months	Worsen, enlargement of mucous plugs	Change from MEP to DUP
	DUP	5 months	Improve, shrinking of mucous plugs	Tapering of CS
4	MEP	6 months	Worsen, enlargement of consolidation and fungus balls	Cessation of MEP, administration of VRCZ, MCFG but worsening to death
5	MEP	3 months	NC, enlargement of mucous plugs	Change from MEP to OMA
	OMA	4 months	Worsen, development of new lesion (mucous plugs)	Change from OMA to DUP
	DUP	6 months	Improve, disappearance of mucous plugs	Tapering of CS
6	MEP	21 months (ongoing)	Improve, disappearance of mucous plugs	Tapering and cessation of CS
7	MEP	3 months (ongoing)	Improve, disappearance of mucous plugs and consolidation	Tapering of CS
8	OMA	6 months (ongoing)	Improve, shrinking of mucous plugs	Not changed

MCFG: micafungin.

は11機会(91.7%)で低下したが、呼吸機能が改善した症例はなかった。製剤別では、ベンラリズムブは1機会に使用されたが、画像所見や自覚症状は改善を得られなかった。オマリズマブは3機会中2機会(66.7%)で画像所見、自覚症状ともに改善した。メボリズムマブは6機会中3機会(50.0%)で画像所見が改善し、4機会(66.7%)で自覚症状が改善した。デュピルマブは2機会に使用され、2機会とも画像所見が改善したが自覚症状は改善しなかった。Table 3に各症例の臨床経過を示したが、生物学的製剤導入後、全身ステロイドの漸減・中止を行ったのは12機会中6機会であった。

2. 生物学的製剤の有効性を予測する指標の有無と実際の治療効果

生物学的製剤の有効性を予測する指標は、症例3でデュピルマブが投与された1機会を除く11機会認められた。Table 2に治療効果を示した。画像所見に関して、有効性を予測する指標を認めた状態で生物学的製剤を投与した症例のうち、短期的な有効性を認めた症例は11機会中6機会(6薬剤)であった(54.5%)。一方で有効性を予測する指標がなかったのに生物学的製剤が投与されたのはデュピルマブを投与された症例3の1機会のみであり、粘液栓が縮小した。ただ、症例3はデュピルマブを投与する直前こそ好酸球数 $100/\mu\text{L}$ と有効性を予測する指標はなかったもののメボリズムマブ投与時は好酸球 $800/\mu\text{L}$ と高値であった。

3. 短期的な有害事象

Table 3に有害事象を示した。1機会(症例4)でメボリズムマブ投与中に真菌球の増大、慢性肺アスペルギルス症の増悪を認めた。進行性に浸潤影が拡大し、死亡した。それ以外に目立った有害事象は認めなかった。

4. 長期的な効果と有害事象

Table 3に各機会における生物学的製剤の投与期間を示した。1年以上投与したのは症例2, 3, 6の3機会のみであった。短期効果を認めた2機会は1年以降もそれぞれ安定していた。症例2はメボリズムマブ開始後に粘液栓が縮小し、気管支拡張は残存したものの悪化せず経過した。症例6では粘液栓の消失後、画像所見の増悪は認めなかった。一方、短期効果を認めなかった1機会(症例3)は粘液栓が増大し、長期効果も認めなかった。3機会とも有害事象は認めなかった。

考 察

ABPMの再燃と増悪には、気管支喘息発作、粘液栓の再発、好酸球性肺炎の増悪が含まれる¹¹⁾が、ABPMの中

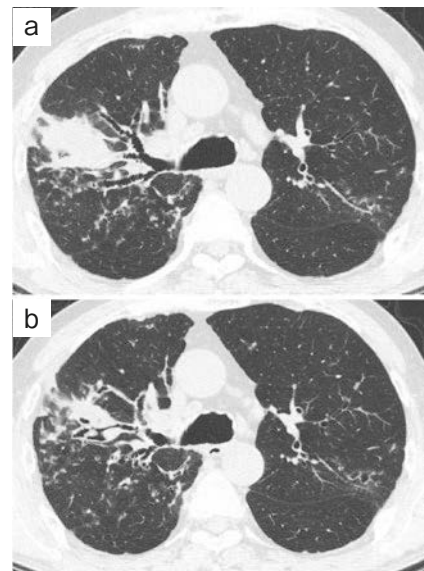


Fig. 1 Chest computed tomography scans of case 3. (a) Before starting dupilumab, mucous plugs were revealed in the right upper lobe. (b) Five months after starting dupilumab, shrinking of the mucous plugs was observed.

心的な病態は粘液栓の形成とそれに続発する好酸球性肺炎である¹²⁾。粘液栓の形成は、肺の不可逆的な構造変化を招くため、ABPMに対する生物学的製剤の有効性を論じるには粘液栓やその二次的病変である好酸球性肺炎の改善を主に評価するのがよいと考え、主な効果は画像所見により判定することにした。その結果、生物学的製剤で画像が改善したのは12機会中7機会(58.3%)であった。それぞれの症例がステロイドの全身投与や抗真菌薬の治療歴を有し、さらなる治療効果や副作用の軽減を求めて生物学的製剤の導入を受けており、これらの症例に対して半数以上の症例に生物学的製剤が有効であったことの臨床的な意義は小さくないと考えた。

過去の研究では、気管支喘息に対するそれぞれの生物学的製剤の有効性を予測する指標が報告されている。今回の検討ではこれらの指標を満たした状態で生物学的製剤を投与した症例のうち、短期的な画像所見の改善を認めた症例は8例11機会中6機会であった(54.5%)。一方で有効性を予測する指標がなかったにもかかわらずデュピルマブを投与された1機会(症例3)は画像所見が改善した(Fig. 1)。ただし症例3はメボリズムマブからデュピルマブへ治療薬を切り替えた症例であり、メボリズムマブの影響でデュピルマブ開始時の末梢血好酸球数が減少していたと考えられる。国内の気管支喘息例における研究では、他の生物学的製剤をデュピルマブに切り替える際にデュピルマブの有効性を予測する指標として末梢血好酸球数 $150/\mu\text{L}$ 以上が報告されている。しかし国外の研究

では否定的な結果となり¹³⁾、コンセンサスは得られていない。これらの結果を踏まえ、気管支喘息における有効性の予測指標を、ABPMの画像所見の改善予測に応用するのは難しい可能性があると考えた。

生物学的製剤が有効であったABPM例はオマリズマブ、メボリズマブ¹⁴⁾、ベンラリズマブ、デュピルマブ¹⁵⁾の4薬剤すべてについて散発的に報告されている。生物学的製剤間の直接的な比較試験はなく、ABPMに対してどの生物学的製剤が最も有効かは不明である。オマリズマブで効果が不十分だった症例にメボリズマブを追加したところ改善したABPA例¹⁶⁾、メボリズマブとステロイドへの抵抗例にデュピルマブが有効だったABPA例¹⁷⁾、ステロイド、ベンラリズマブ、ITCZ不応例にデュピルマブが有効だったABPA例¹⁸⁾などさまざまである。粘液栓の治療についてはオマリズマブよりも抗IL-5抗体、抗IL-5受容体 α 鎖抗体のほうが強力との報告がある¹⁹⁾が、ABPM例では血清IgE抗体価の高い症例が多く、むしろオマリズマブの投与量を設定することが困難であったり高用量・頻回のオマリズマブ投与を要したりすることが臨床的な問題となりうる。自験例では生物学的製剤の変更により画像の改善を認めた症例を3例認めた。生物学的製剤を変更することも治療の選択肢であり、薬剤を選択する際の基準・根拠となる指標のさらなる検討が望まれる。

生物学的製剤は気管支喘息例の症状、呼吸機能を改善させる効果がある²⁰⁾。自験例では生物学的製剤の投与により、複数例で自覚症状や血液検査所見の改善を認めたが、呼吸機能が改善した症例はなかった。気管支喘息とくらべ、中枢性気管支拡張などの構造的変化を伴うABPMでは生物学的製剤による呼吸機能の改善が難しいのかもしれない。また、生物学的製剤の投与期間の短い症例が多かったため、呼吸機能の改善に至らなかった可能性もある。

ABPMは中高年の女性に発症することが多いため、ステロイドの長期投与は骨粗鬆症の増悪を招くおそれがある。本検討では12機会中6機会ですтероイドの漸減・中止が可能であった。症例6は前医ですтероイドを長期かつ大量に処方されていたことも影響したと思われる多発性の脊椎圧迫骨折を認めたが、メボリズマブ投与後はステロイドを中止できた。Liらはオマリズマブで治療したABPA例のシステマティックレビューを行い、ステロイド減量効果65.7%、ステロイド中止効果28.4%と報告している²¹⁾。骨粗鬆症や糖尿病²²⁾などステロイドの投与が望ましくない症例では生物学的製剤の積極的な使用が考慮される。

さらに、感染症の合併例ではステロイドの減量・中止効果^{20) 23)}やステロイドの回避を目的に生物学的製剤の使

用を推奨する意見もある。一方、本検討の症例4はメボリズマブの投与後に慢性肺アスペルギルス症が増悪し、抗真菌薬の投与にも反応せず死亡した。好酸球は脱顆粒^{24) 25)}やサイトカイン産生^{26) 27)}によって真菌感染を制御しており、好酸球を欠損した際の*A. fumigatus*に対する防御反応への影響を調べた研究から、好酸球は*A. fumigatus*感染に対する防御反応に組み込まれている可能性がある²⁸⁾。メボリズマブによる好酸球の抑制が症例4の経過に関連している可能性は否定できず、活動性の真菌感染のある症例に対する投与は慎重であるべきかもしれない。メボリズマブやそれ以外の生物学的製剤が好酸球増多を伴う真菌感染例の経過を悪化させるか、今後症例の集積が望まれる。肺アスペルギルス症はアレルギー型、真菌球型、慢性進行型、侵襲型に分類されるが、各病型は時に移行、重複する²⁹⁾。慢性肺アスペルギルス症の22%はABPAと免疫学的（末梢血好酸球数、非特異的IgE抗体、特異的IgE抗体）な共通点を認める³⁰⁾ため、生物学的製剤の投与前には臨床病型の慎重な分類が求められる。

ABPMに対する生物学的製剤の長期投与における安全性や有効性については不明な点が多い。本検討では1年以上投与を続けた3例のうち、短期効果を認めた2例は1年以上以降も安定していた。一方、短期効果を認めなかった1例は長期効果も認めなかった。3例とも有害事象は問題とならなかったが、生物学的製剤の投与期間は最長でも49ヶ月にとどまり、長期的な安全性・有効性は不明であった。

今回のわれわれの検討の課題は、まず単一施設の後方視的検討であり症例数が少ないことである。また、各症例が受けている他の治療薬の効果も影響している可能性があり、純粋な生物学的製剤だけの効果を検討することは困難であった。また、気管支喘息のコントロールのための喘息コントロールテストやピークフロー値が継続的に記録されている症例に乏しく、今回の検討では評価に用いなかった。

結 語

ABPMに対し生物学的製剤は自覚症状、血液検査、画像所見の改善を期待できる治療薬である一方、無効例も存在した。画像の改善は半数以上に認めた。症例により有効な生物学的製剤が異なったことから、ABPMの病態に関与する主な分子生物学的機序は症例ごとに異なることが示唆された。今後、ABPMに対する生物学的製剤の有効性について体系的な検証が期待される。

本研究は日本医療研究開発機構（AMED）研究費 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）JP18ek0410026の

下で行いました。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Eng SS, et al. The role and immunobiology of eosinophils in the respiratory system: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 50: 140-58.
- 2) Robinson D, et al. Revisiting type 2-high and type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 161-75.
- 3) Asano K, et al. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147: 1261-8.
- 4) Bleecker ER, et al. 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: 2115-27.
- 5) Ortega HG, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1198-207.
- 6) Hanania NA, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 804-11.
- 7) Castro M, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2486-96.
- 8) Stevens DA, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 756-62.
- 9) Salez F, et al. Effects of itraconazole therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 1999; 116: 1665-8.
- 10) Denning DW, et al. Adjunctive therapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis with itraconazole. *Chest* 1991; 100: 813-9.
- 11) Ishiguro T, et al. Treatment of allergic bronchopulmonary mycosis: experience of 55 patients with 124 relapses—a descriptive study. *Clin Case Rep* 2019; 7: 2027-35.
- 12) 蛇沢 晶, 他. 手術例から見たアレルギー性気管支肺アスペルギルス症・真菌症の病理形態学的研究. *日呼吸会誌* 1998; 36: 330-7.
- 13) Nagase H, et al. Biologics for severe asthma: the real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for the efficacy. *Allergol Int* 2023; 72: 11-23.
- 14) Hirota S, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with mepolizumab: case report and review of the literature. *Respir Med Case Rep* 2018; 26: 59-62.
- 15) Nishimura T, et al. Complete withdrawal of glucocorticoids after dupilumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: a case report. *World J Clin Cases* 2021; 9: 6922-8.
- 16) Altman MC, et al. Combination omalizumab and mepolizumab therapy for refractory allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1137-9.
- 17) Mikura S, et al. Successful treatment of mepolizumab- and prednisolone-resistant allergic bronchopulmonary aspergillosis with dupilumab. *Intern Med* 2021; 60: 2839-42.
- 18) Mümmeler C, et al. Differential response to biologics in a patient with severe asthma and ABPA: a role for dupilumab? *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020; 16: 55.
- 19) Tomomatsu K, et al. Rapid clearance of mepolizumab-resistant bronchial mucus plugs in allergic bronchopulmonary aspergillosis with benralizumab treatment. *Allergol Int* 2020; 69: 636-8.
- 20) Tomomatsu K, et al. Effectiveness and safety of omalizumab in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis complicated by chronic bacterial infection in the airways. *Int Arch Allergy Immunol* 2020; 181: 499-506.
- 21) Li JX, et al. Beneficial effects of omalizumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: a synthesis review of published literature. *Respir Med* 2017; 122: 33-42.
- 22) Eldaabossi SAM, et al. Mepolizumab and dupilumab as a replacement to systemic glucocorticoids for the treatment of chronic eosinophilic pneumonia and allergic bronchopulmonary aspergillosis—case series, Almoosa Specialist Hospital. *Respir Med Case Rep* 2021; 34: 101520.
- 23) Yanagihara T, et al. Successful treatment with mepolizumab for allergic bronchopulmonary mycosis complicated with bilateral septic arthritis of the knee joints caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Respir Med Case Rep* 2020; 31: 101316.
- 24) Yoon J, et al. Innate anti-fungal immunity of human eosinophils mediated by a β_2 -integrin, CD11b. *J Im-*

- munol 2008; 181: 2907–15.
- 25) Inoue Y, et al. Nonpathogenic, environmental fungi induce activation and degranulation of human eosinophils. *J Immunol* 2005; 175: 5439–47.
- 26) Linch SN, et al. The role of eosinophils in non-parasitic infections. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2011; 11: 165–72.
- 27) Figueiredo RT, et al. Eosinophils in fungal diseases: an overview. *J Leukoc Biol* 2018; 104: 49–60.
- 28) Lilly LM, et al. Eosinophil deficiency compromises lung defense against *Aspergillus fumigatus*. *Infect Immun* 2014; 82: 1315–25.
- 29) Li L, et al. Pulmonary *Aspergillus* overlap syndromes. *Mycopathologia* 2018; 183: 431–8.
- 30) Sehgal IS, et al. Is there an overlap in immune response between allergic bronchopulmonary and chronic pulmonary aspergillosis? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 969–74.

Abstract

Biologic treatments in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis

Tomoya Maruyama^a, Takashi Ishiguro^a, Yotaro Takaku^a,
Ayako Yanagita^b, Hideaki Sugita^b, Tadashi Sannomiya^b,
Taisuke Isono^a and Noboru Takayanagi^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

^bDepartment of Pharmacy, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

We retrospectively investigated the efficacy of biologics in eight patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. All the patients had been treated with systemic corticosteroid therapy and antifungal agents, and biologics were radiologically effective in 54.5% of patients. In two of the three patients who had been treated with biologics for more than 1 year the beneficial effects were sustained.