

研究要旨

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の中でも高い難治性・再発性の特性を持つ好酸球性副鼻腔炎は内視鏡下鼻・副鼻腔手術後の再発がしばしば問題となり、一般的に用いられてきた副腎皮質ステロイドも反復投与の蓄積による合併症が問題視されている。抗 IL-4/13 受容体モノクローナル抗体 Dupilumab が用いられるようになり、術後再発の制御が困難であった好酸球性副鼻腔炎症例の副腎皮質ステロイドの投与のエピソードを抑制してきた。今回、好酸球性副鼻腔炎術後再発例に対する Dupilumab の有効性を検討した。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎は内視鏡下鼻・副鼻腔手術後の再発がしばしば問題となり、一般的に用いられてきた副腎皮質ステロイドも反復投与の蓄積による合併症が問題視されている。2020 年より本邦で鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して保険適応となった抗 IL-4/13 受容体モノクローナル抗体 Dupilumab が用いられるようになり、術後再発の制御が困難であった好酸球性副鼻腔炎症例の副腎皮質ステロイドの投与のエピソードを抑制してきた。今回、好酸球性副鼻腔炎術後再発例に対する Dupilumab の有効性を検討した。

B. 研究方法

2019年5月から2021年2月に当院で Dupilumab が開始された好酸球性副鼻腔炎症例 30 例を対象に、経過中の副腎皮質ステロイド経口投与のエピソードの有無を調査した。また、好酸球性副鼻腔炎に対し 2016年7月から 2019年12月までに最終手術を行い、当院外来で Dupilumab 投与無く経過観察している 31 例と、患者背景および無再発期間について比較検討した。SCS を必要としたエピソードの有無を検討項目とし、それまでの期間を「無再発期間」として両群の比較検討を行った。ただし好酸球性副鼻腔炎以外の疾患に対して副腎皮質ステロイド経口投与が継続的に行われている症例については除外した。

（倫理面への配慮）

侵襲を伴わない非介入研究でありモニタリングおよび監査は実施しない。また研究に参加することによる被験者の費用負担は発生しない。

C. 研究結果

検討し得た Dupilumab 投与群は男性 17 例、女性 11 例で年齢中央値 52 歳、末梢血好酸球数中央値 12.5%、JESREC score 中央値 17 であった。一

方、Dupilumab 非投与群は男性 22 例、女性 8 例で年齢中央値 46.5 歳、末梢血好酸球数中央値 8.4%、JESREC score 中央値 15 であった。

		非Dupilumab群 (n=30)	Dupilumab群 (n=28)
性別	男性	22	17
	女性	8	11
年齢中央値[範囲]		46.5 [28-76]	52 [35-81]
血中好酸球率中央値[範囲]		8.4 [3.1-20.2]	12.5 [1.8-20.6]
血中好酸球数中央値[範囲]		511.9 [130.2-1171.6]	601.7 [151.2-1530.0]
JESREC スコア中央値[範囲]		15 [11-17]	17 [15-17]
CT スコア中央値[範囲]		16 [6-27]	21 [6-28]

CT スコア：Lund Mackay スコア + 嗅裂陰影（なし；0、あり；2）

【観察期間内再発数・再発率】

	非Dupilumab群 (n=30)	Dupilumab群 (n=28)	合計 (n=58)
再発あり	12	1	13
再発なし	18	27	45
再発率(%)	40.0	3.5	22.4

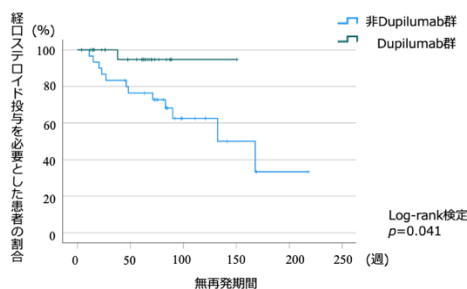
平均観察期間 (週間) 84.8 vs 54.4 $p=0.02$

【重症度別 再発数・再発率】

	非Dupilumab群 (n=30)		
	軽症 (n=1)	中等症 (n=12)	重症 (n=17)
再発あり	1	2	9
再発なし	0	10	8
再発率(%)	100	16.6	52.9

	Dupilumab群 (n=28)		
	軽症 (n=1)	中等症 (n=9)	重症 (n=18)
再発あり	0	0	1
再発なし	1	9	17
再発率(%)	0	0	5.5

副腎皮質ステロイド経口投与のエピソードが無かった期間を無再発期間と定義して Kaplan-Meier 法を用いて logrank 検定を行ったところ、Dupilumab 非投与群に比べ Dupilumab 投与群は有意にイベント発生率が抑制されていた。



D. 考察

好酸球性副鼻腔炎に対し Dupilumab の投与によって副腎皮質ステロイド全身投与のエピソードを有意に抑制した結果を今回の比較的小さなサンプルサイズでも確認できた。その中で Dupilumab 投与下においても 1 例で再発を認めた。

欧州のポジションペーパー EPOS2020 ではバイオ製剤の反応性を予測すべく 5 項目のクライテリアを提唱し、CRSwNP の中でもより Type 2 炎症であるものに focus を促している。(Fokkens WJ et al. *Rhinology* 2020;58:1-464) 今回 non responder となってしまう症例はこれらを 5 項目である (組織中 Eo 10 個以上、血中 Eo 250、ないし total IgE100 以上)、年間 2 コース以上の短期副腎皮質ステロイド全身投与もしくは 3 ヶ月以上の少量長期副腎皮質ステロイド全身投与、QOL の顕著な低下 (40 点以上の SNOT-22)、嗅覚脱失)、気管支喘息の診断) 全て満たしているため、Type2 炎症として合致しており、十分な病勢もあることが確認されている。すなわち生物学的製剤の選択において、今後これら以外の新たなバイオマーカーの一般化が必要と考えられた。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎に対し Dupilumab の投与により副腎皮質ステロイド全身投与のエピソードを有意に抑制した。

一方で Dupilumab 継続投与での再発例および中断例を認めた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamura M, Kamiya K, Furuhashi A, Ikeda K, Niyonsaba F. S100A7 Co-localization

and Up-regulation of Filaggrin in Human Sinonasal Epithelial Cells. *Current Medical Science*. 2021,41,863-868.

2. Inomata T, Nakamura M, Iwagami M, Sung J, Nakamura M, Ebihara N, Fujisawa K, Muto K, Nojiri S, Ide T, Okano M, Okumura Y, Fujio K, Fujimoto K, Nagao M, Hirose K, Akasaki Y, Murakami A. Individual characteristics and associated factors of hay fever: A large-scale mHealth study using AllerSearch. *Allergology International*. 2022,29:S1323-8930(22)00001-6.

3. Inomata T, Nakamura M, Iwagami M, Sung J, Nakamura M, Ebihara N, Fujisawa K, Muto K, Nojiri S, Ide T, Okano M, Okumura Y, Fujio K, Fujimoto K, Nagao M, Hirose K, Akasaki Y, Murakami A. Symptom-based stratification for hay fever: A crowdsourced study using the smartphone application AllerSearch. *Allergy*. 2021,76,3820-3824.

4. 井出拓磨, 中村真浩, 佐田直子, 井下綾子, 池田勝久. エメダスチンフマル酸塩含有テープ剤の満足度と使用率の検討. *日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会誌*. 2021,1,55-60.

5. 中村真浩, 井出拓磨, 井下綾子, 池田勝久, 松本文彦. 通年性アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法と睡眠障害の変化の検討. *日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会誌*. 2022,1.

6. 中村真浩. 【チャートでみる耳鼻咽喉科診療】診断から治療へ 鼻科領域 急性鼻炎. *JOHNS*. 2021,37,1093-1096.

2. 学会発表

中村真浩 井出拓磨 野島愛来 伊藤伸
田島勝利 池田勝久 松本文彦 好酸球性副鼻腔炎に対する Dupilumab の有効性の検討, 第 2 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会総会・学術講演会

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

なし