

研究分担者 松根彰志 日本医科大学 教授

研究要旨

生物学的差衛材（デュピルマブ、DPM）投与を開始した、鼻茸を伴う副鼻腔炎（CRS_wNP）の中の好酸球性鼻副鼻腔炎（E CRS）症例において、DPM 投与後比較的早期の段階から鼻茸の縮小や嗅覚障害の改善および SNOT22 スコアの改善を認めた。更にその後も治療効果の継続も認めた。末梢血中の建艦内皮細胞増殖因子(VEGF)は、末梢血総 IgE や好酸球分画 (%) とともに periostin 等よりは、治療開始後、より早期に有意な変動を認め、生物学的製剤の E CRS の治療効果判定の優れたバイオマーカーの 1 つとなる可能性がある。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎に対する生物学的製剤（デュピルマブ皮下注 300mg）（以後、DPM）の治療により、臨床症状の改善とともに動きの見られる血液中のバイオマーカーを検討する。

B. 研究方法

研究対象

当科にて DPM 投与を開始し、治療開始後 24 週まで観察を行い、治療効果の解析の対象となった E CRS 症例は 11 例（2021 年 6 月時点）であった。男性 8 例、女性 3 例で、投与開始時の年齢は 53.5±5.5 歳であった。11 例中 8 例で気管支喘息の既往があり、その内の 2 例がアスピリン不耐症であった。また、全例で内視鏡下鼻内副鼻腔手術（ESS）歴があった。DPM 投与前に PSL を内服していたのは 7 例であった。

評価項目

アンケートにより患者満足度を評価する SNOT-22(8)、内視鏡検査で鼻茸を評価する鼻茸スコア(9)、prednisolone (PSL) 使用量、末梢血総 IgE 値(成人の正常値: ≤170IU/mL)、末梢血好酸球比率(%）、末梢血中の血管内皮細胞増殖因子 (VEGF)、periostin、IL-4、IL-13 及び IL-33 である。

末梢血総 IgE は、alastat 3g 法 (SIEMENS、Germany) にて測定した。末梢血の好酸球割合 (%) は院内中央検査室の自動測定器で計測した。測定法および使用した測定キットは以下の如くである。VEGF (Thermo Fisher scientific, MA) periostin (Thermo Fisher scientific, MA), IL-4 (CLEIA; Chemiluminescent enzyme immunoassay in SRL, Inc., Tokyo), IL-13 (TechnoPro, Inc. TechnoPro R&D Company, Japan), IL-33 (Thermo Fisher scientific, MA)。IL-4 以外は、ELISA キットを用い

て当院内の検査施設で測定した。IL-4 は、院外の SRL 検査施設で測定した

(倫理面への配慮)

投与開始時、並びにそれ以降にほぼ 3 カ月に 1 回の採血を伴うので、同意取得を行った。

本研究の研究デザインは、当院の倫理委員会での承認を得てから行った。

C. 研究結果

SNOT-22

SNOT-22 スコアを DPM 投与開始時とそれ以降で評価した。総スコアに関しては、投与後 2 週時点と投与後 6or8 週時点では有意な改善を認めなかった ($p>0.10$) が、投与後 22or24 週時点で有意な改善を認めた ($p<0.01$) (Fig. 1-a)。また、嗅覚・味覚症状に関連する項目に着目すると、投与後 2 週時点からスコアの有意な改善を認めた ($p<0.01$)

(Fig. 1-b)。

2) 鼻茸スコア

DPM 投与後の鼻茸スコアの推移を示した (Fig. 2)。DPM 投与後 2 週時点で鼻茸スコアの有意な低下を認めた ($p<0.01$)。また、投与後 22or24 週時点では全例で鼻茸スコアが 0 点 ($p<0.01$) であり、投与後 2 週以降も持続的な鼻茸縮小効果を認めた。

3) プレドニゾロン (PSL) の使用について

DPM 投与前に PSL を内服していた 7 例中、1 例のみ DPM 投与後一時的に点鼻ステロイド薬の併用があったが、PSL 内服の継続が必要とあった症例はなく、全例で PSL 内服を中止することができた。

4) 血中バイオマーカー

治療開始時と投与後平均 13.3 週時点の末梢血総 IgE (IU/mL) と末梢血好酸球比率 (%) を比較した。末梢血総 IgE は有意な低下を認めた ($p<0.01$)。一方、末梢

血好酸球比率は全例で上昇を認めた($p < 0.01$)。また、末梢血 VEGF 値 (pg/mL) は投与後平均 15.6 週時点で投与開始時より有意に低下した ($n=9$, $p < 0.01$)。

一方で、末梢血 periostin (ng/mL) と IL-4 (pg/mL) では、いずれも投与後、各々 12.7 週、12.6 週にそのような有意な変化を認めなかった (periostin; $n=10$, $p > 0.1$ / IL-4; $n=11$, $p > 0.1$)。血中の IL-13 と IL-33 は、検出不可であった。

D. 考察

Th2 サイトカインである IL-4/IL-13 は、好酸球の分化・増殖・組織への遊走、B 細胞のクラススイッチ、上皮バリア機能の破綻、杯細胞の過形成、過剰なフィブリン網の形成に参与する。DPM は、IL-4 受容体複合体及び IL-13 受容体複合体に共通の IL-4 受容体 α サブユニットに特異的に結合することで、IL-4/IL-13 による作用を阻害する。CRSwNP では、ILC2 (2 型自然リンパ球) 及び Th2 から産生される Type2 サイトカイン (IL-4/IL-5/IL-13) の増加に加え、IgE の産生亢進を特徴とした Type2 炎症が優位の炎症性疾患である (12)。DPM は、IL-4/IL-13 のシグナル伝達を阻害し、Type2 炎症を抑制することによって、CRSwNP の病態の改善に寄与すると考えられている。

SNOT-22 はアンケートによる患者満足度評価であるため、主観的印象が非常に重要となってくるが、鼻副鼻腔炎に関する自覚症状・QOL 調査票として信頼性が示されている。本検討では、DPM 投与中に感染を併発した症例で自覚症状の一時的な増悪を認めたが、DPM 投与後 22or24 週時点で総スコアの有意な改善を認めた。統計的な有意差を認めるまでは 24 週程度要したが、これは、経過中に感染による増悪の症例が数例あったため、Fig. 1-a をみてもわかるように、おおむね投与後 2 週間以降からスコアの改善傾向が認められた。DPM 適正使用ガイドラインでは、DPM 投与後 24 週までの時点で治療効果判定をすることとなっているが、本検討の SNOT-22 の総スコアの推移からも治療効果判定の時期としては適切な時期であると考えられる。

鼻茸スコアは DPM 投与後 2 週時点で有意な改善を認め、それ以降も鼻茸縮小効果を維持していた。既報でも、DPM 投与後 8 週時点で鼻茸スコアの有意な改善を認めたとの報告があり (13)、DPM 投与により比較的早期の時点で鼻茸の縮小が期待できると示唆された。また、SNOT-22 の嗅覚・味覚に関連するスコアが投与後 2 週時点で改善を認めたことに関しては、この鼻茸スコアの早期改善との関連が示唆された。

また、PSL 使用量についても検討した。本検討では DPM 投与後、PSL 内服は全例で中止することができた。

既報でも、DPM 投与後に PSL 使用量の有意な減少を認めており、本検討と同様の結果となった。これまで副作用が懸念されていた PSL を長期に渡り離脱できない症例が、この治療によって救われる可能性がある。ただし、PSL の長期投与で中途半端な改善状態が続き、本剤の「患者要件」を満たされずに PSL 内服を継続している例も少なからずあるのが現状である。「PSL 内服の総使用量が一定の量を超えた場合」に、本剤の使用が可能となるよう「患者要件」の見直しを検討することが重要と考える。

DPM 投与後の末梢血総 IgE の低下に関しては、IL-4 受容体の阻害作用により B 細胞の IgE へのクラススイッチが阻害されたことによる効果が早期に現れたと思われる。一方、DPM 投与後、血中好酸球比率は有意に上昇した。既報では、DPM 投与後、好酸球遊走因子である鼻粘膜上皮細胞からの eotaxin の減少を認めたとの報告があり (12)、eotaxin 減少に伴う好酸球の組織への遊走が阻害されたため、血中好酸球比率の上昇が生じたと示唆された。ただし、これは早期の一時的な変化であり、中長期的には血中好酸球は減少すると考えられている。

VEGF はホモダイマーのポリペプチドであり、血管内皮細胞、間質線維芽細胞、腺組織、好酸球などから産生され、血管透過性や血管新生を促進する (16) (17) ことで、アレルギー性鼻炎や鼻副鼻腔炎においても鼻茸形成に参与するといわれている。既報では、鼻茸中の炎症細胞や粘膜上皮細胞で VEGF 発現が非常に高値であるという報告がある。そこで、本検討でも、DPM 投与前後の血中 VEGF 値を測定したところ、DPM 投与後に末梢血 VEGF が有意に低下した。このことから、末梢血 VEGF 値は CRSwNP に対する DPM の治療効果判定のバイオマーカーとなりうると思われる。

本剤は、IL-4/IL-13 の受容体抗体であり、IL-4 の効果は減弱しても少なくとも投与開始早々に血中 IL-4 そのものを減少させる効果はないと思われる。一方、periostin は細胞外マトリックスタンパク質の一種で、IL-4/IL-13 により periostin の発現が誘導される (23)、との報告がある。IL-4 の減少が認められない時点では、periostin の減少には至らない可能性が考えられる。periostin が気道系の Type 2 炎症で重要な役割を果たしている可能性は高いが、(24) 血中の periostin のデータについては様々である。鼻副鼻腔炎局所で periostin の産生亢進を報告する論文においても血中 periostin の上昇は認められていないとの報告もあれば、(25)、好酸球性副鼻腔炎では、非好酸球性副鼻腔炎と比べて重症度に関係なく、血中 periostin の有意な上昇を認めるとの報告もある。

局所において重要な役割をはたしてサイトカイン

等が、血中のバイオマーカーとして現時点では使えないという例は多々あり、気道系の Type 2 炎症においても IL-33 や IL-25 等珍しくない。28) また、下気道炎症の臨床でバイオマーカーとして広く使われているものが、上気道炎症で必ずしも同様ではないことも珍しくなく、呼気中 NO と気管支喘息、鼻鼻副鼻腔炎の関係などその例といえる。好酸球性鼻副鼻腔炎における、診断や治療に使えるバイオマーカーは、他領域の専門家の協力を得つつも、本邦の耳鼻咽喉科医自身で手間をかけて確立するしかないと考える。

鼻副鼻腔炎における VEGF と periostin とを比較検討する報告は、海外では存在する 25) が本邦では無い。29) 今回、われわれは DPM の効果とその間の血中の VEGF と periostin の両方を検討した。長期での変動は、今回検討できていないので種々の可能性が考えられるが、少なくとも DPM 投与開始後、3~4 カ月程度という比較的早期の血中でのバイオマーカーとしての可能性を考える時、VEGF は 1 つの有望な選択肢である。今後、本研究結果を踏まえ、更に多施設で対象症例を増やして検証を行う必要がある

E. 結論

当科で DPM 投与を開始した ECRS 症例では、DPM 投与後比較的早期の段階から鼻茸の縮小や嗅覚障害の改善および SNOT22 スコアの改善を認め、その後も治療効果の継続を認めた。末梢血 VEGF は、末梢血総 IgE や好酸球分画 (%) とともに治療開始後有意な変動を認め、ECRS の治療効果判定のバイオマーカーの 1 つとなる可能性がある。

F. 健康危険情報

認めていない。

G. 研究発表

1. 論文発表 (商業誌の総説は除外)

松根 彰志

Local Allergic Rhinitis の現状と課題 (総説)
耳鼻咽喉科展望 64 巻 1 号 10-18、2021.

Fujieda S, Matsune S *et al.* The Effect of Dupilumab on Intractable Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Japan. *Laryngoscope*. 2021 Jun;131(6):E1770-E1777.

Fujieda S, Matsune S *et al.* Dupilumab efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps from SINUS-52 is unaffected by eosinophilic status. *Allergy*. 2022 Jan;77(1):186-196.

書籍

松根彰志

鼻副鼻腔炎 今日の治療指針 2022 医学書院
(東京) 総編集 福井次矢、高木 誠、
小室一成 pp 1605-1608、2022 年

2. 学会発表

香中優美、松根彰志 他

好酸球性副鼻腔炎手術症例におけるアレルギー性鼻炎合併についての検討 (京都市) 一般演題
2021 年 5 月 12 日-15 日

臼倉典宏、香中優美、松根彰志 他

当科における好酸球性副鼻腔炎に対する Dupilumab の早期治療効果に関する検討
第 122 回日本耳鼻咽喉科学会 (京都市) 一般演題
2021 年 5 月 12 日-15 日

松根彰志

コロナ禍のアレルギー性鼻炎診療に役立つお話いろいろ

第 1 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会
(金沢市) ランチョンセミナー

2021 年 6 月 30 日

慢性副鼻腔炎におけるマクロライド抗菌薬療法

第 60 回日本鼻科学会・20th ARSR

(大津市) シンポジウム

2021 年 9 月 23 日-25 日

臼倉典宏、香中優美、松根彰志 他

当科における好酸球性副鼻腔炎に対する Dupilumab の早期治療効果に関する検討

第 60 回日本鼻科学会・20th ARSR (大津市)

2021 年 9 月 23 日-25 日

松根彰志 他

アレルギー性鼻炎と好酸球性鼻副鼻腔炎の関連性
第 70 回日本アレルギー学会 (横浜市)

シンポジウム

2021 年 10 月 8 日-10 日

松根彰志、他

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 (CRSwNP) に対する dupilumab の迅速かつ持続的な改善効果: SINUS-24/52 第 3 相試験

第 70 回日本アレルギー学会 (横浜市) 一般演題

2021 年 10 月 8 日-10 日

小町太郎、綿矢 慶、松根彰志、大久保公裕

好酸球性副鼻腔炎に対するデュピルマブ投与症例の検討

第 70 回日本アレルギー学会 (横浜市) 一般演題

2021 年 10 月 8 日-10 日

春名良洋、臼倉典宏、松根彰志

頸部腫脹症例の鑑別診断に関する一例

神奈川県地方部会（横浜市）一般演題
2021年12月4日、
春名良洋、臼倉典宏、香中優美、若山望、
松根彰志
難治性副鼻腔炎に対する Dupilumab の治療効果
第39回川崎市医師会医学会 川崎市 一般演題
2022年2月19日

3. その他
なし

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