

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
好酸球性副鼻腔炎における治療指針作成とその普及に関する研究

研究分担者 中村真浩 順天堂大学 助教

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎は鼻閉、後鼻漏、嗅覚障害などの症状を来す鼻副鼻腔粘膜の慢性 Type2 炎症性疾患である。また、鼻症状のみならず睡眠障害にも関与があることが注目されている。今回、我々の調査によって好酸球性副鼻腔炎術後再発症例に対し Dupilumab による介入を行うことによって、睡眠障害を改善できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎は粘性鼻漏、鼻閉、後鼻漏、嗅覚障害、頭重感などの症状だけでなく睡眠障害を来すことが知られている。Dupilumab は type2 炎症の主要な要素である IL-4 および IL-13 のシグナル伝達を阻害するモノクローナル抗体である。Dupilumab による睡眠障害への効果の報告は限定的である。

今回、好酸球性副鼻腔炎患者に対し、Dupilumab による介入が睡眠に与える影響について検討した。

B. 研究方法

好酸球性副鼻腔炎に対し内視鏡下鼻・副鼻腔手術Ⅳ型施行後に再発を来し、Dupilumab 投与の適応となった生物学的製剤の投与歴のない 16 名を対象とした。Dupilumab 導入後 3 ヶ月以内に有害事象による継続困難となった症例は除外することとした。

Dupilumab 導入 3 ヶ月後の症状スコアと ESS、PSQI を評価し、治療介入前後のスコアの比較を行った。Dupilumab は 300mg を 2 週間間隔で皮下投与を行った。症状スコアは鼻漏・鼻閉を最も悪いものを重度として、最重症（スコア 4）、重症（スコア 3）、中等症（スコア 2）、軽症（スコア 1）、無症状（スコア 0）として 5 段階で、後鼻漏・頭重感・嗅覚障害を重症（スコア 3）、中等症（スコア 2）、軽症（スコア 1）、無症状（スコア 0）として 4 段階で集計した。またその 5 種類の症状スコアの合計を総症状スコアとして 17 点満点として治療前後で比較した。QOL スコアは最も不良をスコア 4 とし、良好をスコア 0 として 5 段階で評価した。睡眠スコアは日本語版 Epworth Sleep Scale (EpSS)、日本語版 Pittsburgh Sleep Quality Index

(PSQI) を用いた。

（倫理面への配慮）

侵襲を伴わない非介入研究である。個人情報 は匿名化し保護されている。

C. 研究結果

1. 対象患者の基本情報

対象者の特性を表 1 に示す。全対象患者 16 名（男性 8 名、女性 8 名）で平均年齢 51.3 ± 13.6 歳であった。末梢血中好酸球は平均 10.0 ± 7.16 % であり、JESREC スコアの中央値は 15 点（最小 11 点、最大 17 点）であった。気管支喘息合併例は 11 名であり全体の 61.1 % であった。Dupilumab 導入前の総症状スコアの合計は平均 8.94 ± 3.15 であり、QOL スコアの平均は 1.81 ± 0.63, EpSS の平均は 10.93 ± 4.06, PSQI の平均は 9.63 ± 3.44 であった。今回、Dupilumab 導入後 3 ヶ月以内に有害事象による継続困難となった症例はいなかった。

表1 対象者の背景

	n=16
性別, 男性 (%)	8 (50.0)
年齢 (歳)	
Mean ± SD	51.3 ± 13.6
Median (Min-Max)	50 (18-74)
末梢血中好酸球(%), Mean ± SD	10.0 ± 7.16
鼻茸スコア, Median (Min-Max)	6 (6-8)
JESRECスコア, Median (Min-Max)	15 (11-17)
気管支喘息合併, 人数 (%)	11 (61.1)
総症状スコア, Mean ± SD	8.94 ± 3.15
QOLスコア, Mean ± SD	1.81 ± 0.63
PSQIスコア, Mean ± SD	9.63 ± 3.44

JESREC=Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinuitis; QOL = Quality of Life; PSQI = Pittsburgh sleep quality index; SD = Standard deviation. By Wilcoxon signed rank test for paired data or Fisher exact test. p <0.05 was considered statistically significant. *p <0.05, **p <0.01, ***p <0.001, n.s.: non significant

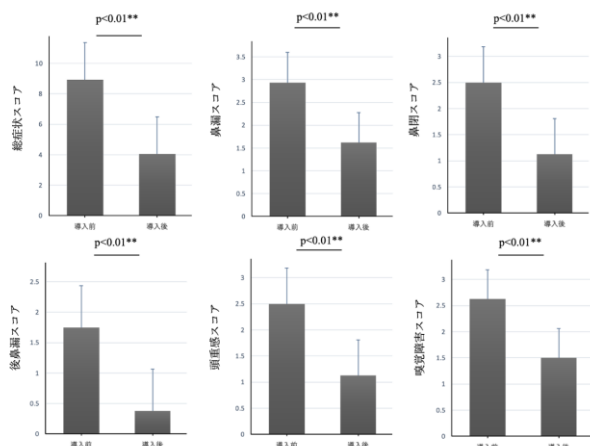
2. 症状スコアと ESS, PSQI スコアの変化

Dupilumab 導入 3 ヶ月後の平均鼻茸スコアは有

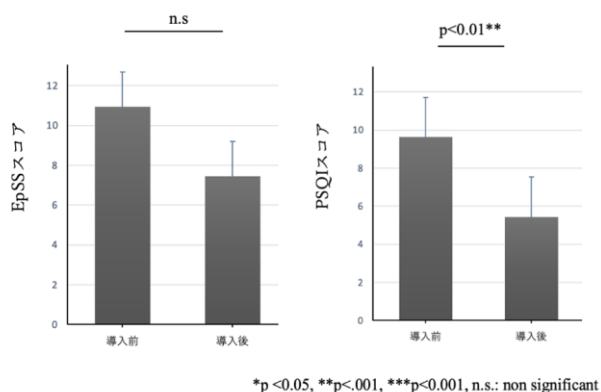
意に改善を認めた (mean±SD, 導入前後: 6.38 ± 0.78 vs 1.56 ± 1.50, $p < 0.01$)。

また、Dupilumab 導入前後の症状スコアの比較を図 1 にそれぞれ示す。鼻漏スコア、鼻閉スコア、後鼻漏スコア、頭重感スコアおよび嗅覚障害スコアにおいて統計学的に有意な改善を示した (mean±SD, 導入前後: 鼻漏スコア、2.94 ± 1.03 vs 1.63 ± 1.11, $p < 0.01$; 鼻閉スコア、2.50 ± 1.06 vs 1.13 ± 0.93, $p < 0.01$; 後鼻漏スコア、1.75 ± 1.15 vs 0.38 ± 0.70, $p < 0.01$; 頭重感スコア、0.94 ± 0.90 vs 0.13 ± 0.33, $p < 0.01$; 嗅覚障害スコア、2.63 ± 0.78 vs 1.50 ± 1.00, $p < 0.01$)。

【図 1】 Dupilumab 導入前後の症状スコアの変化



【図 2】 Dupilumab 導入前後の睡眠スコアの変化



PSQI スコアについてそれぞれのコンポーネント (C1~7) を含めた Dupilumab 導入前後の比較を表 2 に示す。導入前後で有意に改善を認めたコンポーネントは「C1 睡眠の質」、「C2 入眠時間」、「C3

睡眠時間」、「C5 睡眠困難」、「C7 日中の眠気」であった。また、合計 PSQI スコアも導入 3 ヶ月後に有意に改善を認めた (mean±SD, 導入前後: 9.63 ± 3.44 vs 5.44 ± 2.78, $p < 0.01$)。EpSS スコアは導入前後で統計学的有意差を認めなかった。

EpSS スコアと症状スコアの相関について検討したところ、Dupilumab 導入前後の鼻閉スコアに正の相関を有意に認めた ($r=0.58$, $p=0.03$)。

表2 Dupilumab導入前後のコンポーネント別PSQIスコアの比較

	導入前	導入後	p-value
	Mean ± SD	Mean ± SD	
C1 睡眠の質	2.06 ± 0.75	1.06 ± 0.66	<0.01**
C2 入眠時間	1.44 ± 1.12	0.69 ± 0.85	<0.01**
C3 睡眠時間	2.06 ± 0.83	1.56 ± 0.93	0.03*
C4 睡眠効率	0.50 ± 1.00	0.00 ± 0.00	n.s.
C5 睡眠困難	1.38 ± 0.48	0.94 ± 0.43	0.01*
C6 睡眠薬の使用	0.50 ± 1.06	0.38 ± 0.99	n.s.
C7 日中の眠気	1.69 ± 0.68	0.81 ± 0.81	<0.01**
合計 PSQI スコア	9.63 ± 3.44	5.44 ± 2.78	<0.01**

PSQI = Pittsburgh sleep quality index; SD = Standard deviation

By Wilcoxon signed rank test for paired data or Fisher exact test.

$p < 0.05$ was considered statistically significant. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, n.s.: non significant.

D. 考察

好酸球性副鼻腔炎は鼻副鼻腔粘膜の Type2 炎症による慢性疾患である。国外では鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 (chronic rhinosinusitis with nasal polyp: CRSwNP) として以前から注目されており、鼻漏、鼻閉、後鼻漏、頭重感、嗅覚障害による生活の質の低下が注目され、上気道のみならず下気道の炎症とも関連している。慢性副鼻腔炎による症状の評価には SNOT-22 を用いられることが多く、そこに含まれる睡眠ドメインを用いて睡眠障害を来すと報告されてきた。

本研究では 3 ヶ月間の Dupilumab 投与により好酸球性副鼻腔炎症例に対し、PSQI を用いて睡眠障害の改善が得られることが示唆された。PSQI 質問表は 9 つの質問を集計し、C1~C7 の 7 種類のコンポーネントに分けられる。これらのスコアの合計のカットオフ値を 6 未満とすることで睡眠障害の診断の感度 89.6%、特異度 86.5%と報告されている。今回、Dupilumab 導入前後において「C1 睡眠の質」、「C2 入眠時間」、「C3 睡眠時間」、「C5 睡眠困難」、「C7 日中の眠気」で有意にスコアの改善を認め、IL-4 および IL-13 シグナル伝達による type 2 炎症が引き起こす症状がこれらに影響を与えていることが示唆された。一方で、EpSS スコアと症状スコアの間に相関を認めた項目は鼻閉スコアのみであった。コンポーネント別の改善度や症状スコアとの相関をより詳細に検討するためには症例数や治療期間が不足しているため、今後

はより多くの症例を集積する必要があると考える。

Dupilumab 導入によって鼻茸スコアの有意な低下、鼻漏、鼻閉、後鼻漏、頭重感、嗅覚障害すべての症状スコアの有意な改善は、多くの既報の通り本研究のような小さなサンプルサイズでも確認できた。これらに加えて PSQI を用いた睡眠障害の評価が可能であっただけでなく、内包された7つのコンポーネントの変化についても睡眠障害の要素を確認できた。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎患者に対し、Dupilumab による介入が睡眠に与える影響について検討した。3ヶ月の Dupilumab 投与は症状スコアおよび睡眠障害スコアを有意に改善した。また、PSQI を用いた睡眠障害の評価が可能であっただけでなく、内包された7つのコンポーネントの変化についても睡眠障害の要素を確認できた。鼻閉が強い好酸球性副鼻腔炎症例は日中の眠気を自覚することが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamura M, Anzai T, Ishimizu E, Ashikawa K, Inoshita A, Takata Y, Matsumoto F. Intravascular papillary endothelial hyperplasia of the maxillary sinus extending into the contralateral nasal cavity. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2024 Mar 19. Online ahead of print.

2. Nakamura M, Anzai T, Saeki H, Ide T, Inoshita A, Takata Y, Matsumoto F. A Patient With Lobular Capillary Hemangioma Originating From the Inferior Turbinate Following Cauterization With Silver Nitrate. J Craniofac Surg. 2023 Nov 13;35(2):e139-e140.

3. Trujillo-Paez JV, Peng G, Le Thanh Nguyen H, Nakamura M, Umehara Y, Yue H, Ikutama R, Takahashi M, Ikeda S, Ogawa H, Okumura K, Niyonsaba F. Calcitriol modulates epidermal tight junction barrier function in human keratinocytes. J Dermatol Sci. 2024 Feb

7:S0923-1811(24)00015-X.

4. Inomata T, Sung J, Nakamura M, Iwagami M, Akasaki Y, Fujio K, Nakamura M, Ebihara N, Ide T, Nagao M, Okumura Y, Nagino K, Fjimoto K, Eguchi A, Hirose K, Midorikawa-Inomata A, Muto K, Fujisawa K, Kikuchi Y, Nojiri S, Murakami A. Using the AllerSearch Smartphone App to Assess the Association Between Dry-Eye and Hay Fever: mHealth-Based Cross-Sectional Study. J Med Internet Res. 2023 Sep 12;25:e38481.

2. 学会発表

第4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 好酸球性副鼻腔炎に対する Dupilumab 投与の睡眠障害改善効果に関連する因子の検討

Tokyo Total Allergy Conference 2nd 好酸球性副鼻腔炎の診療アプローチ

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