

好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化予防に関する研究

研究代表者 藤枝 重治 福井大学 教授

研究要旨

本研究班が開設したホームページにて、手術症例の登録と保存的治療症例の登録を継続した。現在手術症例 943 例が登録された。ハンズオンセミナー・手術手技セミナーは順調に開催され、参加者から好評を得ている。市民講座に関しても、患者およびその家族が出席し講演後の多数の質問を受け、啓蒙活動として成功している。生物学的製剤のデュピルマブ、ベンラリズマブは日本人の好酸球性副鼻腔炎にも有用であり、レプチンホルモンは好酸球性炎症の臨床マーカーとなりうる。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎（eCRS）のコントロールに関してステロイド使用は、長期予後の悪化を考慮して国際的には使用抑制の機運がある。その背景には eCRS に対して保険適応となった生物学的製剤の使用がある。これらの難治性副鼻腔炎治療に関する国際的な変化の中であって、国内の現況を適切に捉えた調査は重要である。JESREC スタディ報告以後の予後調査では、術後管理の全国の現況を調査解析する。鼻内視鏡手術（ESS）については、標準術式を普及するためのセミナー開催を共同で実施する。国際治験のデータを事後解析や層別解析を実施して JESREC スタディの知見を交えた解釈を行う。

B. 研究方法

ESS 症例を電子登録システム利用により登録して予後調査を行う。手術症例と術後の再発率、ステロイド使用について調査する。共同研究機関において ESS を施行した症例の術後 6 か月時点の評価を行う。

市民公開講座、ハンズオンセミナーを日本鼻科学会にて実施する。

本研究班の共同研究機関が参加した国際治験 SINUS-52 において用いられた抗体製剤、ヒト IL-4 受容体モノクローナル抗体（デュピルマブ）の国際治験 SINUS-52 に参加した日本人 45 名のデータを解析する。同国際治験 SINUS-52 の被験者情報から好酸球性炎症の程度が治療効果の予測因子となるかどうかを解析するために事後解析を行う。被験者を JESREC スタディの診断基準により改めて層別化を行い、重症度別に解析する。

ヒト IL-5 受容体 α モノクローナル抗体（ベンラリズマブ）についての第 2 相試験を日本人 56 名の参加のもとに実施する。

脂肪細胞から分泌されるレプチンホルモンは気道炎症に関与することが分かっているが、好酸球性炎症に関与し、バイオマーカーとなり得るか解析する。

（倫理面への配慮）

平成 30 年 4 月 1 日から施行された「臨床研究法」に則って、登録システムを作成した。情報管理は万全の体制をとった。患者登録は、各施設において倫理委員会の承認を受けたのちに行うこととした。福井大学において平成 29 年 10 月に倫理委員会の承認を受け、共同研究施設に通知し、順次承認をうけている。実際の登録時には、患者からの同意を文書で得たのち、登録することとした。

C. 研究結果

電子登録システムには手術症例 943 名が登録されている。

第 60 回日本鼻科学会にて市民講座の他に、手術研修目的の臨床ハンズオンセミナーを共催で実施した。

術後 6 か月時点での 250 人の調査結果を比較検討した。血中好酸球数、JESREC スコア、ポリープスコアの中央値は重症度が高いほど高かった。術後 6 か月時点での再発は、eCRS 全体（181 人）では、17.1%、非好酸球性副鼻腔炎（NeCRS）（69 人）では 5.8%と有意差があった。その背景には、経口ステロイド薬の使用は eCRS 全体では 68.6%、NeCRS では 44.6%と多かった。噴霧型点鼻ステロイド薬の使用は eCRS では 56.6%、NeCRS では 13.8%と有意差があり、eCRS が重症ほど使用率が高かった。滴下型点鼻ステロイドは eCRS では 32.6%、NeCRS では 7.7%と噴霧型より少なかった。VAS による改善度は eCRS では、鼻閉、粘稠な鼻汁、頭痛は NeCRS とそん色なかったが、嗅覚障害は NeCRS の 0%に比べて eCRS では 20%

と値が悪く制御が難しいことが示された。

ヒト IL-4 受容体モノクローナル抗体（デュピルマブ）に関する国際治験の日本人参加者データでは、6 か月時点における鼻ポリープスコアと鼻閉スコア、CT スコアは 2 週投与群、4 週投与群ではともに統計学的有意差がみられた。

事後解析では、デュピルマブは 24 週、52 週の時点においてすべての eCRS において、鼻ポリープスコア、鼻閉、CT スコアを有意に改善した。層別化により 24 週の CT スコアでのみ好酸球性炎症の度合いが関与していた。

ベンラリズマブの 2 群において 12 週後の鼻ポリープスコアは有意な縮小は見られなかった。一方で、eCRS 症例を層別化して事後解析すると、血中好酸球率が高いほどベンラリズマブ治療への反応が高い傾向がみられた。

血中のレプチン濃度は、eCRS では NeCRS の 2 倍以上高く、重症ほど高い傾向が示された。また、血液中の好酸球率、鼻ポリープ中の好酸球数とも相関した。リコンビナントレプチンにより鼻ポリープ由来の線維芽細胞を刺激すると eotaxin-3 発現は増加した。これらのことからレプチンは好酸球炎症を惹起すると示唆された。

D. 考察

手術症例の登録は増加しており、令和 3 年度の集計を行うことができている。ハンズオンセミナー・手術手技セミナー・ビデオセミナーは順調に開催され、参加者から好評を得ている。市民講座に関しても、患者およびその家族が出席し、講演後の多数の質問を受け、啓発活動として軌道に乗っていると感じている。

電子登録システムから取り出した 250 人の術後 6 か月の解析では、JESREC スコアの使用は普及しており、eCRS の重症度を認識することにより経口ステロイドを適切に使用して重症度の再発が抑制されていると言える。しかし、経口ステロイドの減量基準を定めていないために経口ステロイド内服が継続されている状況が示唆された。これらのことから、経口ステロイド内服の使用法について示す重要性が示唆された。

国際治験 SINUS-52 からは、デュピルマブは日本人の鼻茸を伴う難治性副鼻腔炎に対しても早い効果と確実な効果の見られる治療法であり、安全性の保たれたものであった。

国際治験 SINUS-52 の事後解析からは、好酸球をマーカーにした層別化によってもデュピルマブの有効性は示されたが、血中好酸球レベルはデュピルマブの効果予測のバイオマーカーにはならないことが分か

った。一方、eCRS 症例を層別化して事後解析すると、血中好酸球率が高いほどベンラリズマブ治療への反応が高い傾向がみられ、血中好酸球率がマーカーとなりうることが示唆された。

レプチンは好酸球炎症を惹起し、好酸球性炎症のマーカーとなりうることが示唆された。

E. 結論

予後調査の症例集積を進めつつ、経口や噴霧型ステロイドの使用抑制と生物学的製剤の使用に関する情報、好酸球性炎症を反映するバイオマーカーに関する知見を適切に収集していく。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) [Fujieda S, Matsune S, Takeno S, Asako M, Takeuchi M, Fujita H, Takahashi Y, Amin N, Deniz Y, Rowe P, Mannent L. The Effect of Dupilumab on Intractable Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Japan.](#)

Laryngoscope. 2021 ;131(6):E1770-E1777. doi: 10.1002/lary.29230.

2) [Fujieda S, Matsune S, Takeno S, Ohta N, Asako M, Bachert C, Inoue T, Takahashi Y, Fujita H, Deniz Y, Rowe P, Ortiz B, Li Y, Mannent LP. Dupilumab efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps from SINUS-52 is unaffected by eosinophilic status.](#)

Allergy. 2022 ;77(1):186-196. doi: 10.1111/all.14906.

3) [Takabayashi T, Asaka D, Okamoto Y, Himi T, Haruna S, Yoshida N, Kondo K, Yoshikawa M, Sakuma Y, Shibata K, Suzuki M, Kobayashi M, Kawata R, Tsuzuki K, Okano M, Higaki T, Takeno S, Kodama S, Yonekura S, Saito H, Nozaki A, Otori N, Fujieda S. A Phase II, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study of Benralizumab, a Humanized Anti-IL-5R Alpha Monoclonal Antibody, in Patients With Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis.](#)

Am J Rhinol Allergy. 2021 ;35(6):861-870. doi: 10.1177/19458924211009429.

4) [Imoto Y, Ueki S, Kato Y, Yoshida K, Morikawa T, Kimura Y, Kidoguchi M, Tsutsumiuchi T, Koyama K,](#)

Adachi N, Ito Y, Ogi K, Sakashita M, Yamada T, Schleimer RP, Takabayashi T, Fujieda S. Elevated Serum Leptin Levels in Patients With Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Front Pharmacol.* 2022 3;12:793607. doi: 10.3389/fphar.2021.793607.

5) Takabayashi T, Yoshida K, Imoto Y, Schleimer RP, Fujieda S. Regulation of the Expression of SARS-CoV-2 Receptor Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Nasal Mucosa. *Am J Rhinol Allergy.* 2022 ;36(1):115-122. doi: 10.1177/19458924211027798.

6) Kato Y, Morikawa T, Kato E, Yoshida K, Imoto Y, Sakashita M, Osawa Y, Takabayashi T, Kubo M, Miura K, Noguchi E, Fujieda S. Involvement of Activation of Mast Cells via IgE Signaling and Epithelial Cell-Derived Cytokines in the Pathogenesis of Pollen Food Allergy Syndrome in a Murine Model. *J Immunol.* 2021 15;206(12):2791-2802. doi: 10.4049/jimmunol.2000518.

7) Kidoguchi M, Morii W, Noguchi E, Yuta A, Ogawa Y, Nakamura T, Kikuoka H, Kouzaki H, Arai H, Ii R, Adachi N, Koyama K, Ninomiya T, Imoto Y, Sakashita M, Fujieda S. HLA-DPB1*05:01 genotype is associated with poor response to sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. *Allergy.* 2022 ;77(5):1633-1635. doi:

10.1111/all.15254.

2. 学会発表

1) JESREC スタディによる内視鏡下鼻副鼻腔手術の予後変化

前川 文子, 坂下 雅文, 徳永 貴広, 竹野 幸夫, 都築 建三, 中丸 裕爾, 太田 伸男, 近藤 健二, 三輪 高喜, 平野 康次郎, 秋山 貢佐, 小林 正佳, 松根 彰志, 加藤 幸宣, 高林 哲司, 藤枝 重治

日本鼻科学会, 2021, 大津 2021/9/23 国内、口頭

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