

重症好酸球性副鼻腔炎を合併した重症好酸球性喘息に対し cycling biologic therapy が有効であった 8 例

呼吸器内科・アレルギー内科 安場 広高

【目的・方法】 Type 2 high 喘息の典型例である、重症好酸球性副鼻腔炎を合併した重症喘息で、単剤の生物学的製剤(バイオ)では両疾患のコントロールが不良であった 8 例に対し、mepolizumab と dupilumab もしくは benralizumab と dupilumab の 2 剤を交互に投与する cycling therapy を実施した。

【結果】 全例とも年間増悪ゼロ、全身ステロイドゼロの super responder を達成した。Clinical remission を達成した 5 例では、4 例で吸入ステロイドなし、2 例で吸入薬なしでも安定した。Cycling therapy を実施した理由は、好酸球性肺炎か EGPA があって mepolizumab か benralizumab を投与中に好酸球性副鼻腔炎が悪化した例が 3 例、dupilumab を投与中に好酸球増多を伴う喘息の増悪が 2 回か 3 回起こった例が 5 例であった。

【結語】 重症喘息と好酸球性副鼻腔炎を同時に治療するためには、super responder をめざしてバイオを switching した後に、cycling therapy も考慮する必要がある。

keywords：気管支喘息，サイクリング療法，臨床的寛解

1. はじめに

海外での chronic rhinosinusitis with nasal polyp (以下 CRSwNP) と類似する Severe eosinophilic chronic rhinosinusitis (以下 ECRS) は、中等症～重症の喘息の約半数に合併し^{1, 2)}、喘息の重要な難治化因子と考えられ、severe ECRS を合併した重症喘息は、好酸球数と fractional exhaled nitric oxide (以下 FeNO) がともに高値となり³⁾、Type 2 high 重症喘息の典型例であると言える。これまでに、副鼻腔炎と喘息を同時に治療する Airway Medicine の重要性⁴⁾を述べてきたが、inhaled corticosteroid (以下 ICS) の経鼻呼出法を用いても改善しない重症喘息には生物学的製剤(以下バイオ)が必要となる。しかしながら、バイオを用いても例えば、mepolizumab か benralizumab の投与中に ECRS が悪化する例、もしくは dupilumab 投与中に好酸球増多と喘息増悪を来した例に対しては、全身ステロイドの投与を必要としていた。

われわれは、IL-5 を抑制する mepolizumab

か benralizumab と、IL-4/13 を抑制する dupilumab とを交互に投与する cycling therapy によって、これらの 2 つの場合にも全身ステロイドを必要とせずに良好にコントロールできることを報告してきた^{5, 6)}。この治療が有効であった例が 8 例になったため、詳しい経過と全体の特徴について報告する。

2. 投与方法(図 1)

Mepolizumab 100mg と dupilumab 300mg の cycling therapy は、第 1 月第 1 週に mepolizumab を、第 2 月の第 1 週と第 3 週に dupilumab を投与し、2 カ月サイクルで交互に投与した。

Benralizumab 30mg と dupilumab 300mg の cycling therapy は、第 1 月第 1 週に benralizumab を、第 2 月と第 3 月の第 1 週と第 3 週に dupilumab を計 4 回投与し、3 カ月サイクルで行った。

Dupilumab は、初回に限り 600mg を投与し、直前に投与歴がある例では 300mg を継続した。月に 5 週ある場合でも dupilumab は月 2 回投与とした。

mepolizumab & dupilumab

1 st month	2 nd month		
M	D D	M	D D

benralizumab & dupilumab

1 st month	2 nd month	3 rd month	
B	D D	D D	B

図 1. cycling therapy のメニュー

M : mepolizumab 100mg, B : benralizumab 30mg, D : dupilumab 300mg

3. 投与対象(表 1)

全例とも好酸球増多を伴う(662~15,958/ mm^3)重症喘息であり severe ECRS も合併していた。ECRS の定義は Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (以下 JESREC) の臨床診断基準に従って副鼻腔 CT と末梢血好酸球%とで行い、全例とも、末梢血好酸球 5 %以上かつ篩骨洞炎優位の severe ECRS に分類された。Severe ECRS 以外の併存症は、慢性好酸球性肺炎(chronic eosinophilic pneumonia: CEP)が 1 例(Case 1)、ステロイド治療による寛解後の eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (以下 EGPA) が 2 例(Case 5, 6)、好酸球性中耳炎(eosinophilic otitis media : 以下 EOM)と allergic broncho-

pulmonary aspergillosis (以下 ABPA)を合併した例が 1 例(Case 7), EOM 合併が 1 例(Case 8)であった。

Cycling therapy のメニューは、mepolizumab と dupilumab が 4 例(Case 1 ~ 4)、benralizumab と dupilumab が 4 例(Case 5 ~ 8)であった。すべて mepolizumab, benralizumab, dupilumab のうちの 1 種類以上を前投与されており、omalizumab を含めた初回バイオ製剤使用から cycling therapy に入るまでの期間は、19 カ月~ 98 カ月であった。

Cycling therapy を選択した理由については、(1)好酸球性肺炎か EGPA があって mepolizumab か benralizumab 投与中に ECRS が悪化した例が 3 例(Case 1, 5, 6)。

表 1. 8 例のプロフィールと cycling therapy 実施理由

Case No.	age	sex	Eosinophilic Comorbidities	max. Eo / mm^3	max. NO ppb	max. LMS	Steroid burst (/year), continuous steroid (/day) before biologics	Cycling Menu	Biologics before Cycling	duration of biologics before Cycling (months)	duration of Cyclig (months)	Reasons for Cycling
1	35	F	severe ECRS CEP	2,040	65	15	pred. 7.5mg	M & D	B → M	58	14	Worsening of ECRS
2	63	F	severe ECRS	1,128	99	7	6 times	M & D	M → B → D	19	39	2 exacerbations with eosinophilia by D resistance to B
3	46	M	severe ECRS	662	183	15	10 times	M & D	M → M & O → B & O → D	33	50	3 exacerbations with eosinophilia by D resistance to B
4	66	F	severe ECRS	3,698	82	15	2 times	M & D	M → D	43	9	2 exacerbations with eosinophilia by D
5	64	M	severe ECRS EGPA	15,958	121	23	pred. 5mg	B & D	M → B	56	37	Worsening of ECRS
6	52	F	severe ECRS EGPA	1,922	125	21	2 times / pred. 5mg	B & D	M → B → M300	59	33	Worsening of ECRS
7	52	F	severe ECRS ABPA EOM	1,176	55	18	4 times	B & D	M → B → D	52	30	2 exacerbations with eosinophilia by D
8	36	F	severe ECRS EOM	1,430	145	12	10 times	B & D	O → M → B → D	98	45	2 exacerbations with eosinophilia by D

(2) dupilumab 投与中に好酸球増多を伴う喘息の増悪が2回か3回起こった例が5例 (Case 2～4, 7, 8).

であった.

Benralizumab ではなく mepolizumab を選択した理由は, benralizumab 投与中に好酸球増多が出現して耐性を獲得したと考えられた例が2例 (Case 2, 3) および遠方のため自己注射投与で4カ月ごと受診を希望した Case 1, benralizumab の使用経験がなかった Case 4 であった.

Super responder と Clinical remission の定義:

喘息に対する super responder (以下 SR) は, 最終観察の1年以上前から, 全身ステロイドを要する喘息の増悪がなく, 定期的全身ステロイド投与もない状態と定義した. 喘息に対する clinical remission (以下 CR) は, 日本喘息学会の『喘息診療実践ガイドライン (practical guidelines for asthma management: PGAM) 2024』⁷⁾ で定義される通りで, 上記の SR を達成し, かつ1年以上にわたり ACT (asthma control test) が23点以上を維持していることとした.

4. Cycling therapy の効果 (表2)

Cycling therapy 開始後の末梢血好酸球%の最大値は, benralizumab を使用した Case 5～8 では常に0%であったが, mepolizumab を使用した Case 1～4 では, 1.1～14%と好酸球増多が残る例が見られた.

ECRS への効果は, cycling therapy 開始時に比べて3カ月目以降の再評価では, いずれも Lund Mackay Score (LMS) の低下が見られた. Case 4 と Case 7 は直前の dupilumab によりすでに LMS の改善が見られていた. 喘息に対する効果は, 全例とも super responder を達成した.

さらに, 5例では clinical remission を達成しており, この5例のうち4例は ICS 中止が可能となり (Case 3, 5, 6, 8), 残りの1例もシムビコート® 4吸入/月以下の屯用使用 (as needed use) のみとなっている (Case 1).

さらに2例 (Case 3, 5) では, 気管支拡張剤を含むすべての吸入薬が不要となり, バイオ製剤の注射のみで clinical remission を維持している.

5. 各症例の経過

(1) Case 1

バイオ開始時年齢 35 歳の女性.

2011 年 1 月に前医にて慢性好酸球性肺炎 (CEP) と診断, プレドニン® 25mg/日より投与開始, 10mg/日まで漸減するたびに 2013 年 1 月までに3回再発が見られていた. 2014 年 7 月より喘鳴が出現し喘息を発症, シムビコート® 4吸入/日とプレドニン® 15mg/日隔日投与を続けた. これ以降の経過を (図2) に示す. 2018 年 4 月より benralizumab を開始してプレドニン® は中止できた.

2020 年 2 月に嗅覚低下が出現して LMS=14, ethmoid LMS (eLMS)=5 の ECRS を発症した

表2. cycling therapy の効果

Case No.	Max. Eo%	effect for ECRS (LMS)	asthma exacerbation /year	systemic steroids /year	Min.% FEV1.0	Min. ACT	Clinical Remission (PGAM)	last inhalation therapy
1	3.4	13→1	0	0	96.6	25	YES	ICS/LABA as needed
2	14.0	6→1	0	0	86.3	20	NO	ICS/LABA/LAMA
3	1.1	2→1	0	0	70.8	25	YES	none
4	1.3	2→2	0	0	80.9	21	NO	ICS/LABA/LAMA
5	0	6→2	0	0	83.4	25	YES	none
6	0	11→1	0	0	103.4	23	YES	LABA/LAMA
7	0	4→4	0	0	62.1	22	NO	ICS/LABA
8	0	10→0	0	0	42.5	23	YES	LABA/LAMA

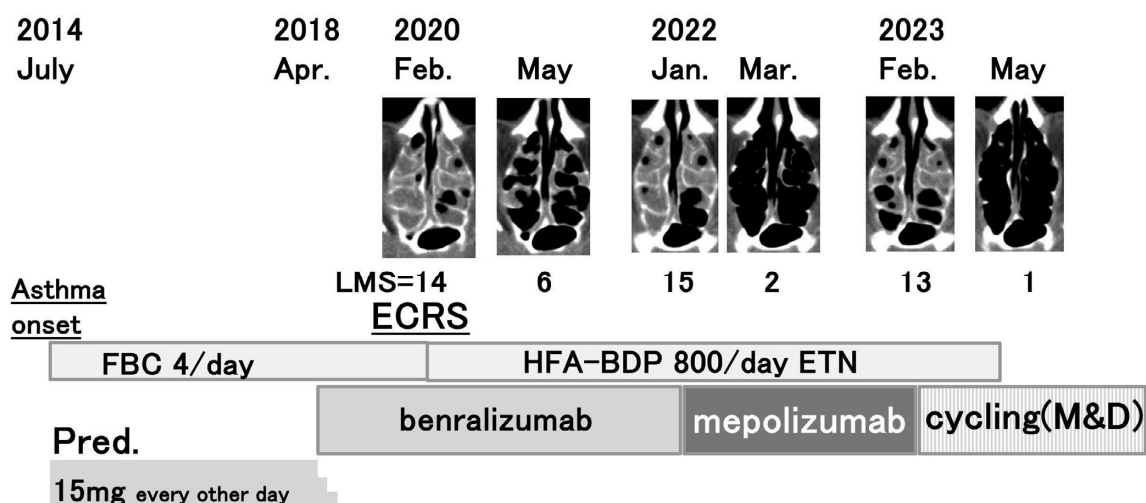


図2. Case 1 の好酸球性肺炎治療後の経過

FBC: formoterol budesonide combination (シムビコート®), HFA-BDP: キュバール®, ETN: exhaled through nose (経鼻呼出法)

ため、キュバール® 800 μ g/日の経鼻呼出法に変更し LMS=6, eLMS=3 まで改善したが、2022 年 1 月に ECRS が再び悪化(LMS=15, eLMS=5)したため、mepolizumab に変更し一時改善(LMS=2, eLMS=2)が見られた。しかし、2023 年 2 月には ECRS が再度悪化(LMS=13, eLMS=4)したので、mepolizumab と dupilumab の cycling therapy に変更した。

ECRS は改善(LMS=1, eLMS=1)し、好酸球性肺炎の再発もなく、喘息増悪は消失し ACT も常に 25 点を保ち、シムビコート® 屯用(月に 4 吸入程度)のみで clinical remission を達成している。

(2) Case 2

バイオ開始時年齢 63 歳の女性。

2017 年 1 月に喘息を発症、シムビコート® 8 吸入/日投与しても、2018 年 2 月以降 7 回喘息の増悪でステロイド投与を受けた。同年 8 月に重症 ECRS を指摘された(LMS=7, eLMS=3)。2019 年 6 月から mepolizumab, 9 月から benralizumab を投与し喘息増悪は消失していたが ECRS は改善しなかった(LMS=6, eLMS=4)。

2020 年 11 月より好酸球増多(18%)とともにステロイド投与必要な喘息増悪が 1 回出現し、benralizumab が耐性化したと考えられたため、dupilumab に変更した。しかし好酸球

増多(42%~45%)とともに喘息が増悪してステロイド投与を 2 回必要としたことから、2021 年 1 月より mepolizumab と dupilumab の cycling therapy を開始した。

それ以降は、高用量 ICS/LABA/LAMA を併用して喘息の増悪はなく ACT は 20 点以上で、比較的良好にコントロールされている。ECRS はほぼ消失した(LMS=1, eLMS=0)。好酸球数は 10%台とやや高値が続いている。

(3) Case 3⁵⁾

バイオ開始時年齢 46 歳の男性。

2013 年に喘息発症、2016 年に鼻茸手術歴あり、重症 ECRS を合併(LMS=15, eLMS=6)。月に 1 回程度、喘息増悪でプレドニン® 屯用を要していた。

2017 年 5 月より mepolizumab, 11 月より mepolizumab と omalizumab の同時併用、2018 年 6 月より benralizumab と omalizumab の同時併用を行ったが、年に 4 回以上の喘息増悪を来した。好酸球は 8.4%に上昇しており benralizumab が耐性と考えられた。2019 年 4 月より dupilumab に変更し、ECRS は改善(LMS=2, eLMS=1)していたが、好酸球増多(13%~18%)を伴う喘息増悪が 3 回起こったため、2020 年 2 月より mepolizumab と dupilumab の cycling therapy を開始した。

以降は、喘息増悪が消失し ECRS もほぼ消失(LMS=1, eLMS=0)した。2021年1月からは吸入薬(ICS/LABA/LAMA)を自己中止したが、その後も ACT は常に 25 点で clinical remission を維持している。2023年1月から4月まで tezepelumab 単剤に変更してみたが(表3), %FEV_{1.0} が70以上から66に低下し, ACT も25点から20点に低下, 喘鳴が出現したため, 再び cycling therapy に戻して安定した。

(4) Case 4

バイオ開始時年齢66歳の女性。

2015年に ECRS 難病指定(LMS=15, eLMS=6), 2017年に発作で喘息発症, キュバール® 800μg/日経鼻呼出法と indacaterol 吸入を開始。2019年12月より mepolizumab 投与開始し LMS=2, eLMS=2 に改善するが, 喘息増悪が1回出現し ECRS も再び悪化した(LMS=13, eLMS=5)ため, 2021年2月より dupilumab に変更。ECRS は改善(LMS=2, eLMS=1)したが, 好酸球増多(25%~36%)を伴う喘息増悪が2回出現したため, 2023年7月より mepolizumab と dupilumab の cycling therapy に変更した。

以降 ECRS は改善したままで喘息の増悪もなく, 高用量 ICS/LABA/LAMA を併用して ACT が21点以上と比較的安定している。

(5) Case 5

バイオ開始時年齢64歳の男性。

2006年より喘息, 2008年に好酸球性肺炎, 2013年に ECRS と多発単神経炎を発症し, EGPA と診断し難病指定。プレドニン® 50mg/

日から投与開始, 2014年と2015年にγグロブリン大量療法実施。プレドニン®を5mg/日に減量しても喘息は安定していたが, 下腿の軽度のしびれと ECRS は残存(プレドニン® 5mg/日投与中でも LMS=14, eLMS=5)。キュバール® 800μg/日経鼻呼出法に加えて2016年7月より mepolizumab 100mgを開始してプレドニン®は中止できた。ECRS には変化がなかった(LMS=14, eLMS=6)。

2018年4月より benralizumab に変更。ECRS のみが悪化した(LMS=23, eLMS=8)ため, 2019年4月に endoscopic sinus surgery (ESS)を実施し一時改善(LMS=4, eLMS=0)。しかし嗅覚低下が再び出現し ECRS が再燃(LMS=6, eLMS=4)したため, 2021年3月より benralizumab と dupilumab の cycling therapy を開始した。

ECRS は改善し(LMS=2, eLMS=0)嗅覚が回復, キュバール®を中止しても喘息症状はなく, ACT は常に 25 点で clinical remission を達成している。

(6) Case 6

バイオ開始時年齢52歳の女性。

2006年に好酸球増多, 喘息発作, 多発単神経炎で EGPA 発症, 難病指定。プレドニン® 50mg/日から漸減し, 5mg/日を継続するが年に2回喘息発作でプレドニン®増量を要した。2016年8月より mepolizumab 100mg投与開始してプレドニン®は中止でき, シムビコート® 8吸入/日を経鼻呼出法で併用したが ECRS は残存(LMS=21, eLMS=7)。2018年4月

表3. Case 3 の tezepelumab 投与前後の経過

	-24w	-12w	0w	4w	8w	13w	15w	17w	19w
	cycling	cycling	teze.	teze.	teze.	teze.	dupi.	dupi.	mepo.
ACT	25	25	25	25	25	20	22	25	25
% FEV _{1.0}	70.8	77.0	70.0	66.8	74.1	66.2	74.1	69.4	73.2
FENO (ppb)	25	21	24	21	27	35	22	17	27
Eo (%)	1.1	0.3	1.3	1.3	4.2	2.2		8.2	2.4
audible piping	—	—	—	+	—	+	—	—	—

より benralizumab, 2019 年 5 月より mepolizumab 300mg を投与. 嗅覚低下と ECRS が改善しないため(LMS=11, eLMS=4), 2021 年 7 月より benralizumab と dupilumab の cycling therapy に変更した.

ECRS は改善し(LMS=1, eLMS=1), ICS を中止して LABA/LAMA のみとしても, ACT は 23 点以上で clinical remission を達成している.

(7) Case 7

バイオ開始時年齢 52 歳の女性.

2005 年に ESS 実施, EOM 合併あり. 2015 年より シムビコート® 8-12 吸入 / 日経鼻呼出法を開始するが重症 ECRS はあまり改善せず(LMS=18, eLMS=7~LMS=10, eLMS=5), 年 4 回喘息増悪も来していたため, ECRS 難病指定申請後の 2017 年 6 月より mepolizumab 開始.

ECRS は一時改善(LMS=6, eLMS=2)したが喘息の増悪は 4 回起こっていた. 2018 年 7 月に沈降抗体陽性と粘液栓充満 CT 所見などで ABPA と診断し, benralizumab に変更するとともにプレドニン® 20mg/日と itraconazole も併用. プレドニン® 中止とともに ECRS が悪化したため(LMS=17, eLMS=7), 2019 年 4 月より dupilumab に変更.

ECRS は改善し(LMS=4, eLMS=2)聴力も回復したが, 好酸球増多(25%~34%)とともに喘息増悪が 2 回出現した. ここまで ABPA の陰影の再発はない. 2021 年 10 月より, benralizumab と dupilumab の cycling therapy を開始. シムビコート® 4 吸入経鼻呼出併用で喘息発作は消失し, ECRS, EOM, ABPA も再発はない.

(8) Case 8⁶⁾

バイオ開始時年齢 36 歳の女性.

2011 年 11 月より omalizumab 300mg/月, 2017 年 5 月より mepolizumab を投与されていたが, 喘息増悪が月 1 回出現していた. ステロイド頻回投与中でも ECRS あり(LMS=11, eLMS=4), EOM 合併. シムビコート®

8 吸入 / 日経鼻呼出法併用により ECRS は一時改善(LMS=6, eLMS=4). 2018 年 6 月より benralizumab に変更して喘息増悪は消失. 2019 年 8 月に ECRS が悪化(LMS=12, eLMS=4)したため dupilumab に変更したが, 好酸球増多(25%~36%)とともに喘息増悪が 2 回出現. 2020 年 1 月より benralizumab と dupilumab の cycling therapy を開始したところ, 喘息増悪は消失し ECRS も改善(LMS=10, eLMS=4~LMS=0)した. ICS 中止し LABA/LAMA のみの併用でも ACT は 23 点以上で clinical remission を達成している.

6. 考 察

ECRS と喘息の関係については, JESREC 臨床診断基準で定義される severe ECRS は中等症・重症喘息の 45%に合併し¹⁾, 海外での CRSwNP も成人発症重症喘息の 54%に合併するとされる²⁾. また, severe ECRS の合併は末梢気道閉塞が強くなり¹⁾ステロイド抵抗性が増大し⁸⁾, CRSwNP の合併は喀痰の多い喘息となり⁹⁾喘息の難治化に関与するとされる¹⁰⁾. バイオマーカーの点からも, severe ECRS は定義の中でも末梢血好酸球が 5%以上であり, ECRS 合併喘息では FeNO が 50ppb 以上になるとされる³⁾.

このように, ECRS の合併は喘息のもっとも重要な重症化因子であり, 好酸球数も FeNO も高くなって Type2 high 喘息の典型例であると言える. ただし, CRSwNP の中には, 好中球性副鼻腔炎や好酸球数の少ない ECRS (moderate ECRS)も含まれるので¹¹⁾, Type2 high 喘息の指標としては CRSwNP よりも severe ECRS の合併を確かめるほうが適している.

喘息へのバイオ製剤の効果については, ECRS や CRSwNP の合併は, 喘息に対する有効性の予測因子になるとされ, mepolizumab^{12, 13)}, benralizumab^{13, 14)}, dupilumab¹⁵⁾, tezepelumab¹⁶⁾などについて, 多くの報告がなされている. 一方で, ECRS もしくは CRSwNP 自体に対する効果については, dupilumab がもっ

とも高く¹⁷⁾, mepolizumab 無効例に対しても dupilumab が有効である¹⁸⁾.

重症喘息に対するバイオ製剤は, 年間増悪ゼロ, 全身ステロイドゼロである Super Responder を達成することを最初の目標として切り替えていくことが重要である. そこで severe ECRS 合併喘息に対するバイオ製剤の選択は, 上記のような理由から, mepolizumab か benralizumab で開始し, 増悪が残るあるいは ECRS が悪化した場合に dupilumab に切り替えるのが良いと考えられる. しかしながら, 高度に活性化した好酸球は dupilumab では抑えられない場合があり, 好酸球数増加に伴って喘息の増悪や好酸球性肺炎を起こす症例がまれならず見られる¹⁹⁾. このような症例では, IL-5 と IL-4/13 を同時に抑制することが必要となる.

さらには, もともと好酸球性肺炎や EGPA といった好酸球増多性疾患があって mepolizumab や benralizumab を投与中に ECRS が悪化した場合も, これら 3つのサイトカインを同時に抑える必要性が出てくる. IL-5 と IL-4/13 をともに抑制するバイオ製剤の開発が試みられたことはあるが²⁰⁾, いまだ上市はされてはいない. したがって現状では, mepolizumab あるいは benralizumab と dupilumab との併用を行う必要があるが, われわれは, いずれの製剤も投与間隔を通常の 1.5 倍程度延ばすことが可能であることを実際に経験しているので, これらを交互に投与する cycling therapy を考案^{5, 6)}し, 同時併用は行わず医療費の増大を避けることができた.

IL-5 と 4/13 をともに抑える方法としては, TSLP 抗体である tezepelumab も候補として挙げられるが, 実際に Case 3 において, cycling therapy で安定している状態で tezepelumab に変更してみたところ, 症状が悪化したため戻すこととなった. TSLP 以外の IL-33 や IL-4 によっても ILC2 や Th2 細胞から IL-5 や IL-13 が産生されるルートが考えられるので, いわゆる「下流」においてこれらをすべて確実に堰き止める方法が適していると思われる.

繰り返しになるが, cycling therapy の適応としては,

(1) 好酸球性肺炎や EGPA などの好酸球増多性疾患を伴い mepolizumab か benralizumab 投与中に ECRS が悪化した例.

もしくは

(2) dupilumab 投与中に好酸球増多を伴う喘息の増悪が 2 回か 3 回起こった例で全身ステロイドを考慮する例.

ということになる.

Cycling therapy を開始するにあたっては, 症例ごとに, mepolizumab, benralizumab, dupilumab の使用歴があって効果や副作用が確かめられていることが望ましい. レセプトの症状詳記にも両剤が必要である理由と, 同時併用ではなく交互月投与であることを銘記する. また, われわれは cycling therapy に mepolizumab と benralizumab のどちらを選ぶかについては, 使用歴があることを優先した.

両剤の喘息への効果の比較は controversial であるが, benralizumab のほうが確実に気道好酸球を減少させ^{21, 22)}末梢血好酸球もゼロになると考えられる. しかしながら, benralizumab の第Ⅲ相試験対象例の 12.0%において benralizumab に対する中和抗体が産生され低下していた好酸球数の増加が起こるとされる²³⁾.

われわれの経験においては, benralizumab 投与 42 例中 4 例(9.5%)において, 投与開始からずっと 0%だった好酸球数が 3%以上に増加し, 何らかの症状悪化が見られたために mepolizumab か dupilumab に変更となっている. Benralizumab の選択に当たってはこの耐性獲得の有無に注意することが必要である.

Cycling therapy によって clinical remission を達成した 5 例はすべて ICS 不要か低頻度の屯用で安定していた. Dupilumab は, ICS を減量中止しても増悪が増加しなかった²⁴⁾, ヒト気道平滑筋のメサコリン気道過敏性を改善した²⁵⁾, super responder 達成例の 68.4%で ICS が不要となり clinical remission 達成例の 31.8%で吸入薬不要となった¹⁵⁾などの報告があ

る。Benralizumab についても ICS の減量が可能であった²⁶⁾とされている。

Clinical remission に関するコンセンサスレポート²⁷⁾には、ICS を中用量以下に減量することが基準の一つとなっておりバイオ製剤治療の目標の一つとして気道過敏性の改善による ICS の減量中止が注目されている。Beyond clinical remission の観点から次なる目標は何なのか、吸入薬やバイオ製剤そのものの中止が可能かどうか、今後の検討が待たれるところである。

喘息と同様に ECRS に関しても、SR や CR の基準があることが望ましい。全身ステロイドなし、かつ LMS もしくは鼻茸の悪化なしという、SR の基準は喘息とほぼ同様であろうが、症状の改善として SNOT22 や visual analog scale、嗅覚評価などを追加して CR の定義の作成が待たれるところである。

今回の 8 例では、ECRS についても SR を達成していると考えられるが、症状の改善は客観的に評価できていない。さらに、喘息と ECRS は高率に合併する疾患であることから、合併例についても SR や CR の評価が必要であり、両者を同時に CR に導き、さらに薬剤を減量中止できれば、遙か先の complete remission につながるのではないかと考えられる。

7. 倫理的配慮および利益相反(conflict of interest)に関する開示

1) 三菱京都病院 倫理委員会審査

承認番号：三菱京都 23 ～ 45

2) 利益相反(conflict of interest)に関する開示 講演料：安場広高(グラクソ・スミスクライン、サノフィ、ノバルティスファーマ)

文 献

- 1) 安場広高：気管支喘息における好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) の合併 合併率、肺機能、微生物の特異 IgE 抗体について。三菱京都病院医学総合雑誌 26: 45-48, 2020.
- 2) Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, et al.: Severe adult-onset asthma: A distinct

phenotype. J Allergy Clin Immunol 132(2): 336-341, 2013.

- 3) Kobayashi Y, Asako M, Ooka H, et al.: Residual exhaled nitric oxide elevation in asthmatics is associated with eosinophilic chronic rhinosinusitis. J Asthma 52(10): 1060-1064, 2015.
- 4) 安場広高：Airway Medicine 上気道と下気道アレルギーの同時吸入療法。日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会会誌 5(1): 1-4, 2017.
- 5) Hamada S, Ogino E, Yasuba H: Cycling therapy with benralizumab and dupilumab for severe eosinophilic asthma with eosinophilic chronic rhinosinusitis and eosinophilic otitis media. Allergol Int 70(3): 389-391, 2021.
- 6) Hamada S, Ogino E, Yasuba H: Cycling biologic therapy for severe asthma. Pulmonology 28(1): 65-67, 2022.
- 7) 日本喘息学会編。喘息診療実践ガイドライン 2024。東京：協和企画；2024.
- 8) Kobayashi Y, Kanda A, Yun Y, et al.: Reduced Local Response to Corticosteroids in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Asthma. Biomolecules 10(2): 326, 2020.
- 9) Martínez-Rivera C, Crespo A, Pinedo-Sierra C, et al.: Mucus hypersecretion in asthma is associated with rhinosinusitis, polyps and exacerbations. Respir Med 135: 22-28, 2018.
- 10) Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, et al.: Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 9(3): 1133-1141, 2021.
- 11) Fujieda S, Imoto Y, Kato Y, et al.: Eosinophilic chronic rhinosinusitis. Allergol Int 68(4): 403-412, 2019.
- 12) Kavanagh JE, d'Ancona G, Elstad M, et al.: Real-World Effectiveness and the

- Characteristics of a “Super-Responder” to Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest* **158**(2): 491-500, 2020.
- 13) Hamada S, Kobayashi Y, Yasuba H: Role of eosinophilic chronic rhinosinusitis in switching to benralizumab treatment in mepolizumab responders. *Int J Clin Pharmacol Ther* **58**(12): 703-708, 2020.
 - 14) Kavanagh JE, Hearn AP, Dhariwal J, et al.: Real-World Effectiveness of Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest* **159**(2): 496-506, 2021.
 - 15) Hamada S, Ogino E, Yasuba H: Super-responder and clinical remission in patients with asthma on treatment with single biologic therapy or cycling therapy using dupilumab in a real-world setting. *Int J Clin Pharmacol Ther* **62**(2): 61-68, 2024.
 - 16) Laidlaw TM, Menzies-Gow A, Caveney S, et al.: Tezepelumab Efficacy in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma with Comorbid Nasal Polyps in NAVIGATOR. *J Asthma Allergy* **16**: 915-932, 2023.
 - 17) Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J, et al.: Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* **149**(4): 1286-1295, 2022.
 - 18) 荻野枝里子, 安場広高: 気管支喘息を合併した難病指定好酸球性副鼻腔炎再発例に対する生物学的製剤と経鼻呼出法による治療. *日本鼻科学会会誌* **60**(4): 538-545, 2021.
 - 19) Olaguibel JM, Sastre J, Rodríguez JM, et al.: Eosinophilia Induced by Blocking the IL-4/IL-13 Pathway: Potential Mechanisms and Clinical Outcomes. *J Investig Allergol Clin Immunol* **32**(3): 165-180, 2022.
 - 20) Godar M, Deswarte K, Vergote K, et al.: A bispecific antibody strategy to target multiple type 2 cytokines in asthma. *J Allergy Clin Immunol* **142**(4): 1185-1193. e4, 2018.
 - 21) Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, et al.: Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med* **167**(2): 199-204, 2003.
 - 22) Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al.: Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* **132**(5): 1086-1096. e5, 2003.
 - 23) アストラゼネカ. ファセンラ市販直後調査 8. その他の注意. 2018. p.11
 - 24) Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al.: Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* **368**(26): 2455-2466, 2013.
 - 25) Manson ML, Säfholm J, James A, et al.: IL-13 and IL-4, but not IL-5 nor IL-17A, induce hyperresponsiveness in isolated human small airways. *J Allergy Clin Immunol* **145**(3): 808-817. e2, 2020.
 - 26) Jackson DJ, Heaney LG, Humbert M, et al.: Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet* **403**(10423): 271-281, 2024.
 - 27) Blaiss M, Oppenheimer J, Corbett M, et al.: Consensus of an American College of Allergy, Asthma, and Immunology, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American Thoracic Society workgroup on definition of clinical remission in asthma on treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* **131**(6): 782-785, 2023.