

## ベンラリズマブの効果が不十分であった好酸球性副鼻腔炎 合併難治性喘息に対してデュピルマブが奏功した1例

堀 賢一郎 天 野 裕 樹 澤 田 昌 浩

**要旨**：症例は75歳，男性．9年前に当院で気管支喘息と診断され，好酸球性副鼻腔炎と共に他院で加療されていた．X-1年9月に喘息コントロールが不良であったため当科紹介となった．労作時呼吸苦，鼻閉を訴え，末梢血好酸球数，FeNO，総IgEが高値であった．ICS/LABA，LTRAで治療したが，喘息コントロールが不十分であったため，X年3月から9月までベンラリズマブを5回投与した．末梢血好酸球数は0になったが，鼻閉の改善，喘息コントロールは十分でなく患者の満足度は高くなかった．X年11月よりベンラリズマブを中止し，デュピルマブの投与を開始したところ，鼻閉，呼吸機能，FeNO，総IgEの改善を認め，ベンラリズマブ投与時より患者の満足度が上昇した．ベンラリズマブの効果が不十分であっても，デュピルマブの効果が期待できる症例があると考えられる．

### 【はじめに】

難治性喘息は高用量の吸入ステロイド薬 (ICS) と長時間作用性 $\beta$ 2刺激薬 (LABA) などを用いてもコントロール不良な喘息で，全喘息患者の5-10%に存在するといわれている<sup>1)</sup>．近年，難治性喘息の治療のために種々の生物学的製剤が保険収載されるようになった．生物学的製剤の選択基準は今のところ存在せず，個々の症例の病態を踏まえたうえで適切な生物学的製剤の選択をする必要がある．

今回，我々はベンラリズマブの効果が不十分であった好酸球性副鼻腔炎合併難治性喘息に対してデュピルマブが奏功した症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する．

症例：75歳 男性

主訴：労作時呼吸苦

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：特記すべきことなし

喫煙歴：なし

現病歴：X-9年に気管支喘息と診断され，好酸球性副鼻腔炎と共に他院で加療されていた．X-1年9月に喘息コントロールが不良であるため当科紹介となった．

来院時身体所見：身長 166cm，体重 61kg，体温 37.0℃，脈拍 67回/分(整)，眼瞼結膜：貧血なし，眼球結膜：黄疸なし，頸部リンパ節：触知せず，心雑音：聴取せず，wheeze：聴取せず，腹部：軟，平坦，下腿：浮腫なし．

来院時検査所見：白血球 5500/ $\mu$ l，Neu 3141/ $\mu$ l，Lym 1260/ $\mu$ l，Mono 352/ $\mu$ l，Eos 688/ $\mu$ l，Baso 61/ $\mu$ l，Hb 14.1g/dl，血小板 23.8万/ $\mu$ l，TP 6.8g/dl，T.Bil 0.6mg/dl，AST 15 IU/l，ALT 13IU/l，ALP 288IU/l，BUN 16.9 mg/dl，Cr 0.89mg/dl，Na 143mEq/l，K 4.5 mEq/l，Cl 108mEq/l，CRP 1.80mg/dl，IgE 502IU/ml，PR3-ANCA(-)，MPO-ANCA(-)， $\beta$ -D-グルカン 8.2pg/ml，アスペルギルス抗原(-)．

来院時画像所見：胸部X線 (図1) で左下肺野の透過性の低下を認めた．胸部CT (図2) で左下葉に浸潤影及び気管支内腔に粘液栓を認めた．

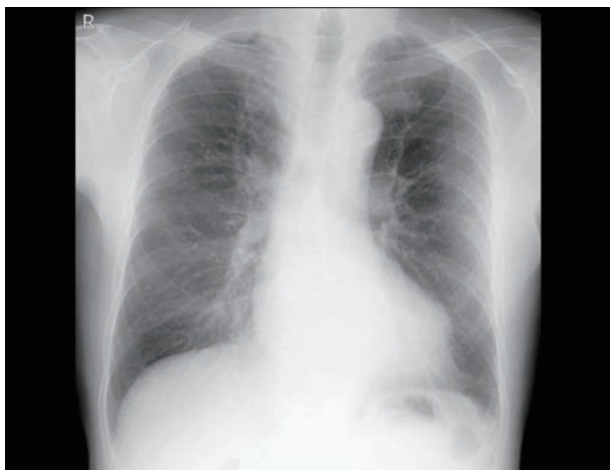


図1 来院時胸部X線画像



図2 来院時胸部CT画像

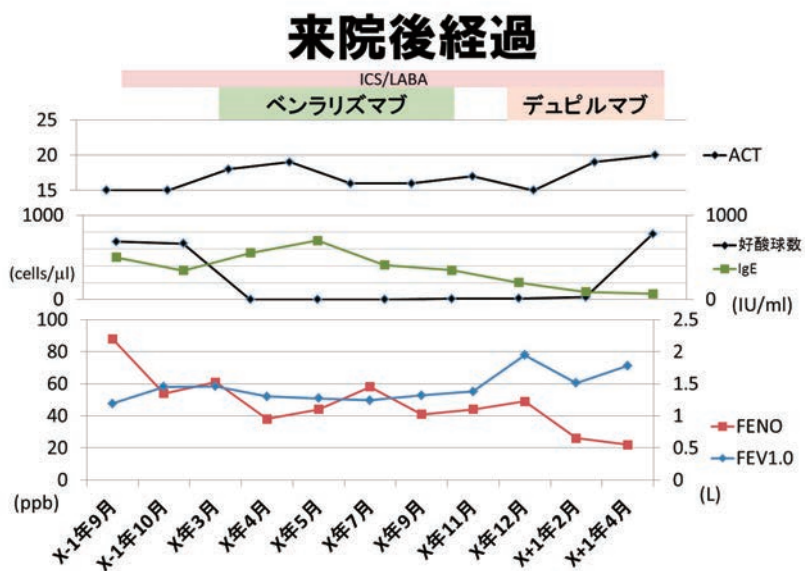


図3 来院後経過



図4 デュピルマブ治療後胸部CT画像

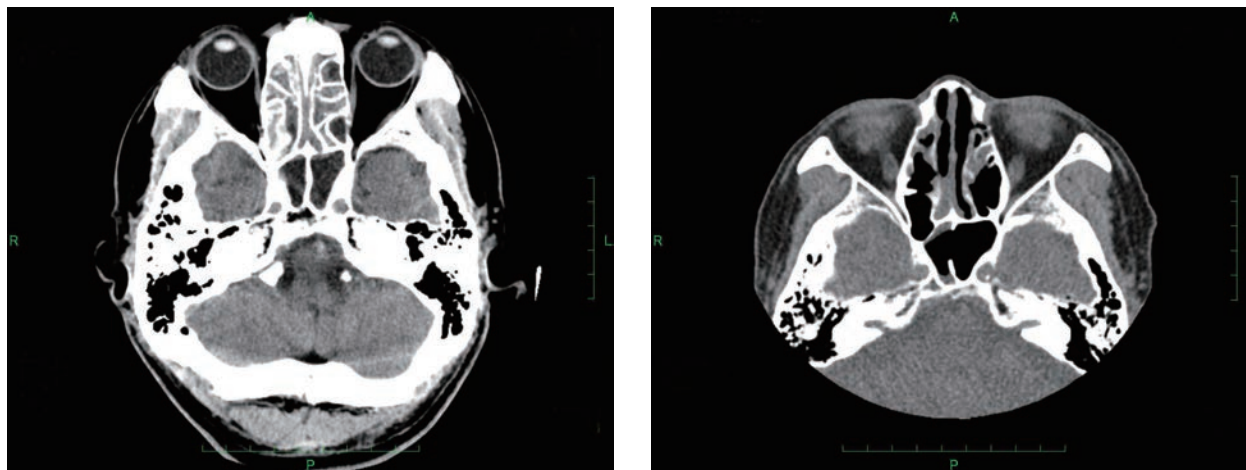


図5 左：X-7年時点の頭部CT画像；右：デュピルマブ治療後の副鼻腔CT画像

来院後経過（図3）：当院でもICS/LABAで治療を継続したが，喘息コントロールが不十分であった．X年3月から9月までベンラリズマブを5回投与した．ベンラリズマブにより末梢血好酸球数は0になったが，鼻閉の改善，喘息コントロールは十分でなく患者の満足度は高くなかった．X年11月よりベンラリズマブを中止し，デュピルマブの投与を開始したところ，末梢血好酸球数の増加がみられたが，鼻閉，FEV1.0，喘息コントロールテスト（ACT），FeNO，総IgEはいずれも改善がみられた．デュピルマブ治療後胸部CT（図4）では左下葉の浸潤影は消失し，副鼻腔CT（図5）では篩骨洞及び蝶形骨洞の含気が改善していた．

### 【考 察】

喘息の主な病態は，Th2細胞とグループ2自然リンパ球，及びこれらが産生するサイトカインによって活性化される好酸球，マスト細胞などが主体となるタイプ2炎症反応と考えられている<sup>2)</sup>．タイプ2炎症反応における主要なサイトカインはIL-4，IL-5及びIL-13である．デュピルマブはIL-4，IL-13のシグナル伝達を阻害することで，Th0細胞からTh2細胞への分化・増殖，B細胞からIgE産生細胞へのクラススイッチ，好酸球の血管から気道組織への遊走，気道上皮での杯細胞過形成及び粘液産生，平滑筋肥

大を抑制する<sup>3)</sup>．

デュピルマブの第III相試験であるQUEST試験では，中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及び他の長期管理薬でコントロールできない気管支喘息患者1902例に対してデュピルマブ投与群とプラセボ群を比較したところ，年間喘息増悪発生率及び12週時におけるベースラインからのFEV1.0の変化量においてデュピルマブ群がプラセボ群に対する優越性が示された<sup>4)</sup>．

### 【結 語】

ベンラリズマブで効果不十分であったが，デュピルマブが奏功した難治性喘息の1例を経験した．合併していた好酸球性副鼻腔炎もデュピルマブにより改善した．ベンラリズマブの効果が不十分な難治性喘息に対してデュピルマブの投与を考慮できると考える．

### 【参考文献】

- 1) 佐野博幸，東田有智：難治性喘息の診断と治療．呼吸器内科 35(3)：230-236，2019
- 2) 山田正雄：喘息病態の新理解（Th2，ILC2，好中球）．日内会誌 108(6)：1114-1118，2019
- 3) Ando K, Tanaka A, Sagara H: Comparative Efficacy and Safety of Dupilumab and Benralizumab in Patients with Inadequately Controlled Asthma: A Systematic Review. Int J Mol Sci 21 (889) : 1-18, 2020

- 4) Castro M, Corren J, Pavord ID et al : Dupilumab  
Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncon-  
trolled Asthma. N ENGL J MED 378(26) :  
2486-2496, 2018