

好酸球性副鼻腔炎を合併した気管支喘息に対する ビレーズトリ® 経鼻呼出法の効果

呼吸器・アレルギー内科 安場 広高

好酸球性副鼻腔炎(ECRS)を合併した気管支喘息には ICS 経鼻呼出法が有用であることを示してきたが、ICS/LABA/LAMA の 3 剤合剤であるビレーズトリ® も経鼻呼出法が有用かどうかについて検討した。49 例においてビレーズトリ® 経鼻呼出法を開始したところ、副鼻腔 CT 所見(LMS)が有意に改善し、肺機能(% FEV_{1,0})と自覚症状(ACT score)も有意な改善が見られた。さらに、ICS を増量するためにビレーズトリ® に HFA-BDP 400 μg/day を追加したダブル経鼻呼出法が有効な例も存在した。強力な気管支拡張作用と ECRS 改善効果を持つビレーズトリ® 経鼻呼出法が有用であることが示された。

keywords：好酸球性副鼻腔炎，ビレーズトリ®, 経鼻呼出

1. はじめに

好酸球性副鼻腔炎(ECRS)は、中等症・重症の気管支喘息の約半数に合併する¹⁾、喘息のもっとも重要な難治化因子であり、これらを同時に治療する Airway Medicine の手法としては、吸入ステロイド(ICS)の経鼻呼出法がもっとも安価で簡便であり、バイオ製剤を使用する前に試みるべき治療法としてわれわれは提唱してきた。経鼻呼出法に適した ICS は、粒子径が細かいことが重要であり、HFA-BDP(キューバル®)高用量の経鼻呼出と、高い吸気流速で吸う FBC(シムビコート®)の高用量の経鼻呼出が、ECRS の改善効果がもっとも高い^{2, 3)}。しかし、ECRS 合併喘息では末梢気道閉塞が強

く¹⁾、1 秒率の低下⁴⁾を来している例が多いことから、実際には LABA や LAMA といった気管支拡張剤吸入の併用も行っている。さらに、高用量の ICS は最近、骨粗鬆症のリスクが高まる⁵⁾との報告もあり、可能な限り中用量での吸入が望ましい。

ビレーズトリ® は FBC と同じ ICS/LABA に、LAMA である glycopyrronium が入った三剤合剤であり、ICS も budesonide の中用量が用いられている。したがって、ビレーズトリ® の経鼻呼出法が ECRS にも有効であれば、ICS の副作用を減らしながら気管支拡張効果を最大にできるため、理想的であると考えられる。そこで、ビレーズトリ® の経鼻呼出法の ECRS への効果と喘息への効果を検討することとした。

略号：

ECRS：eosinophilic chronic rhinosinusitis
HFA-BDP：Hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate
FBC：Formoterol budesonide combination
ICS：inhaled corticosteroid
LABA：long acting β_2 -agonist
LAMA：long acting muscarinic antagonist
ACT：Asthma control test
ACQ：Asthma control questionnaire
FENO：fractional exhaled nitric oxide
LMS：Lund-Mackay score

2. 対象・方法

2021年2月～2022年1月の間に、ビレーズトリ® 2吸入2回を経鼻呼出法で開始した ECRS 合併喘息を前向きに検討した。同意は口頭で取得した。開始時と3カ月後(初診例は1カ月後)に、スパイロメトリー、副鼻腔CT、ACT、ACQ7を実施して比較した。なおACQ7に関しては2021年9月から追加した。エントリー例数は67例あった。このうち、アドヒアランス不良、嘔声などの副作用で他剤に変更、途中で喘息の悪化のために全身ステロイド使用、来院せず、の例を除いて、評価可能例数は49例であった。

ECRSの診断と重症度分類は、副鼻腔CT所見と末梢血好酸球%とから、JESRECの臨床診断基準⁶⁾を用いて行った。49例中、中等症 ECRS が4例、重症 ECRS が45例であった。経鼻呼出法は、必ずスパーサーを使用して吸入指導を念入りに行った。スパーサーはエアロチェンバー Plus®(アムコ)を用いて、3秒で吸って3秒息こらえをして3秒かけて鼻からゆっくり吐くと、指導した。

ビレーズトリ® 開始前の治療薬は、薬剤なしの初診例が6例、中用量FBC(シムビコート® 2吸入2回)経鼻呼出が3例、中用量HFA-BDP(キュバール® 400 μ g/日)経鼻呼出が5例(うちLABA併用2例)、高用量FBC(シムビコート® 4吸入2回)経鼻呼出が5例、高用量HFA-BDP(キュバール® 800 μ g/日)経鼻呼出が18例(うちLABA併用9例、LABA/LAMA併用4例)、高用量ciclesonide(オルベスコ® 800 μ g/日)経鼻呼出とLABAの併用3例、中用量FBCと中用量HFA-BDPの経鼻呼出での併用が1例、経鼻呼出を行わないICS/LABAもしくはICS/LABA/LAMAが8例であった。すなわち、評価可能な ECRS 合併喘息49例は、35例ですでにICS経鼻呼出法を実施中であった。

バイオ製剤の併用は、omalizumabが2例、mepolizumabが2例、benralizumabが5例、

dupilumabが4例あったが、ビレーズトリ® 開始3カ月前から変更はなかった。

3. 結果

有意差検定は統計ソフト Prism8 for Mac を用いて Wilcoxon matched-pairs signed rank test にて行った。有意水準は5%とした。

(1)副鼻腔CT所見への効果(表1および図1)

ビレーズトリ® 経鼻呼出法により、評価可能49例全例について、副鼻腔CTスコアであるLMS(24点満点)は 6.6 ± 0.6 から 5.1 ± 0.5 に有意に改善し(mean \pm SE, $p=0.0086$)、ECRSでもっとも重要な篩骨洞LMS(ethmoid LMS; 8点満点)は、 2.8 ± 0.2 から 2.2 ± 0.2 に有意に改善した($p=0.0129$)。また、total LMSが40%以上改善した著効例は、49例中14例の29%であった。

(2)肺機能への効果(表1および図2)

肺機能は1例で測定不能であった。ビレーズトリ® 経鼻呼出法により、中枢気道閉塞の指標である%FEV₁₀は、 77.0 ± 2.9 から 80.4 ± 2.6 に有意に改善した($p=0.0108$)。末梢気道閉塞の指標である%MMEFも、 44.8 ± 3.4 から 51.4 ± 3.9 に有意に改善した($p=0.0015$)。43例で測定できたFENO(呼気ガス一酸化窒素)は、 59.7 ± 7.9 ppbから 54.6 ± 7.5 ppbであり有意な変化は見られなかった。

(3)喘息症状への効果(表1および図2)

44例で検討できたACT点数は、 21.7 ± 0.6 から 23.0 ± 0.4 へと有意な改善が見られた($p=0.0251$)。24例で検討したACQ7スコアは、 1.01 ± 0.20 から 0.72 ± 0.12 で改善傾向は見られたが有意ではなかった($p=0.2407$)。

(4)ビレーズトリ® 経鼻呼出法が有効であった重症 ECRS 合併気管支喘息の初診例(症例1:表2, 図3)

症例は72歳男性。何年も前から咳と痰が続いており、2021年8月から息切れと喘鳴を伴うようになった。同年8月13日に痰が詰まって救急搬送されたが病院到着時には改善していたので、呼吸器外来受診を指示されたのみだっ

た。嗅覚低下と味覚低下が存在した。過去喫煙歴あり、聴診所見には異常なく、胸部CTでは気腫像は認めなかった。SpO₂=96とやや低め。特異IgEはスギ・ヒノキ・カンジダのみclass 2で陽性。8月19日呼吸器外来初診し、ビレーズトリ®エアロチェンバー経鼻呼出法を開始した。1カ月後の9月16日には、表2に示すように、肺機能とFENOは改善し、自覚症状を表すACTとACQ7もコントロール不良から良好になり、ECRSの副鼻腔所見であるLMSと篩骨洞LMSも改善し、末梢血好酸球%も低下した。嗅覚低下と味覚低下も消失した。図3に示す副鼻腔CT所見においても、篩骨洞と上顎洞の炎症の顕著な改善が認められる。

(5)キュバール®とビレーズトリ®のダブル経鼻呼出法が有効であった例(症例2:図4)

66歳男性で、10年以上前から重症ECRSを合併した喘息にて通院中。キュバール®800μg/dayの経鼻呼出法で重症ECRSは改善していたが、喘息症状が続くため、キュバール®400μg/dayの経鼻呼出法にシムビコート®4吸入/日の経鼻呼出法を併用し、テオドール®とモンテルカスト®の内服も併用していた。2021年8月より、シムビコート®4吸入/日の経鼻呼出法をビレーズトリ®経鼻呼出法に変更し、テオドール®内服を中止した。3カ月後には、朝のピークフロー値が430から460に、夕のピークフロー値が450から500(L/min)にそれぞれ改善した。副鼻腔CT所見も、LMSが8から4に、篩骨洞LMSが4から1に、さらに改善が見られた。

表1. ビレーズトリ®経鼻呼出法の効果

	n	開始前(Pre.)	開始後(Post)	p value
total LMS	49	6.6±0.6	5.1±0.5	0.0086 *
ethmoid LMS	49	2.8±0.2	2.2±0.2	0.0129 *
%FEV _{1.0}	48	77.0±2.9	80.4±2.6	0.0108 *
%MMEF	48	44.8±3.4	51.4±3.9	0.0015 *
FENO(ppb)	43	59.7±7.9	54.6±7.5	0.5441
ACT score	44	21.7±0.6	23.0±0.4	0.0251 *
ACQ7 score	24	1.01±0.20	0.72±0.12	0.2407

mean ±S.E.
(Wilcoxon matched-pairs signed rank test)

※ total LMSが40%以上改善の著効例=14/49=29%

表2. 症例1の検査結果の経過

	初診時	1カ月後
%FEV _{1.0}	39.8	61.4
%MMEF	10.9	23.2
FEV1.0%(G)	40.1	54.2
FENO(ppb)	68	36
ACT	12	24
ACQ7	4.3	0.7
SNOT22	43	9
total LMS	9	1
ethmoid LMS	4	1
Eo%	19.6	9.6

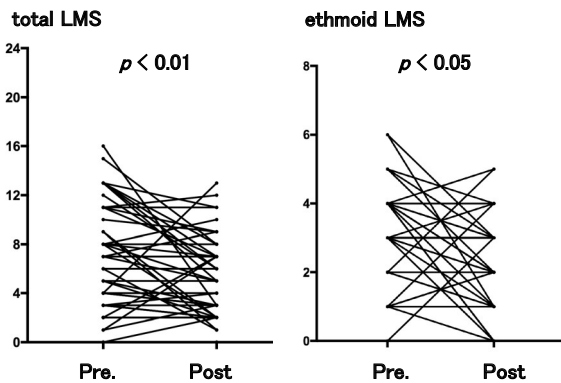


図1. ビレーズトリ®経鼻呼出法の副鼻腔CT所見への効果

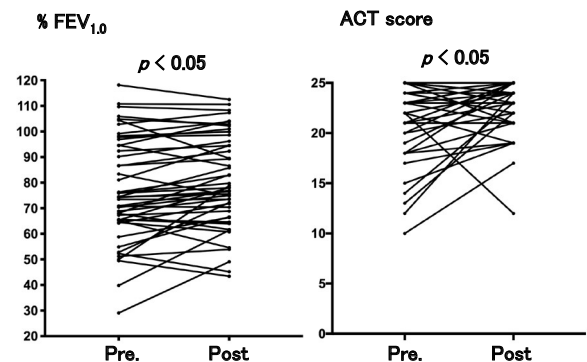


図2. ビレーズトリ®経鼻呼出法の肺機能と喘息症状に対する効果

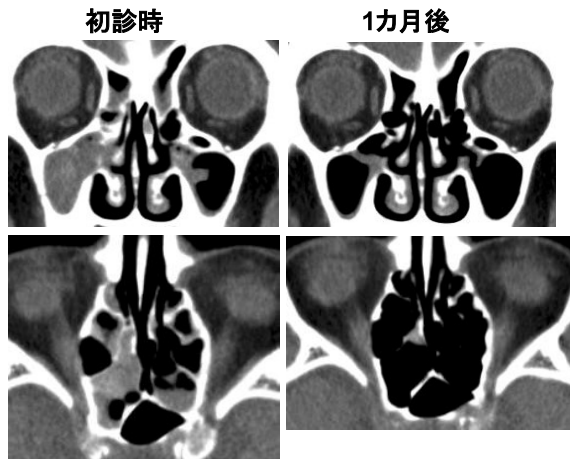


図3. 症例1の副鼻腔CT所見の経過

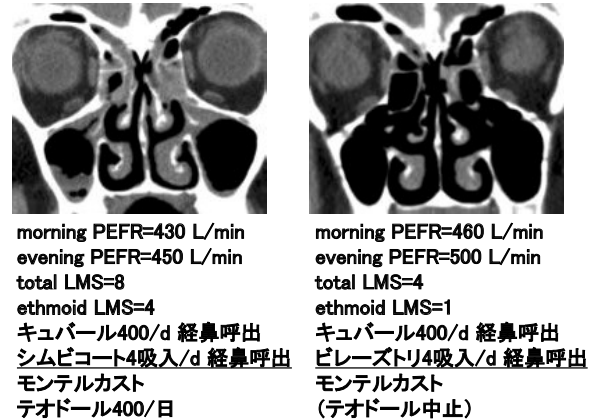


図4. 症例2の経過

4. 考 察

好酸球性副鼻腔炎(E CRS)は、JESREC study⁶⁾によって定義される疾患で、海外では鼻茸副鼻腔炎(CRSwNP)とされている疾患とだいたい同義である。E CRS 合併の喘息への影響としては、先述の末梢気道閉塞が強くなる¹⁾こと以外にも、喘息が寛解しない⁷⁾、ICS/LABA 吸入の屯用は失敗し連用が必要になる⁸⁾、増悪も多いし内服ステロイドの量も増える⁹⁾、ステロイド抵抗性が高まる¹⁰⁾、FENOが50ppbの高値となる¹¹⁾など、喘息のもっとも重要な難治化因子であることが明らかとなっている。また、重症喘息の鼻粘膜中の ILC2 細胞数と FEV_{1.0} の経年低下量が相関する¹²⁾ともされ、上気道と下気道の同時治療、Airway Medicine が重要と考えられる。それには ICS 経鼻呼出法、ESS (Endoscopic sinus surgery), mepolizumab もしくは dupilumab のバイオ製剤があるが、ICS 経鼻呼出法が費用的にもっとも安価でかつ汎用性がある。

今回の検討で、ビレーズトリ®エアロチェンバー経鼻呼出法は、E CRS の CT スコアである LMS を有意に改善した一方で、LMS が 40% 以上改善した著効例は 29% に過ぎなかった。これは、もともと他の ICS の経鼻呼出法を行って E CRS がある程度改善傾向にあった例(49 例中の 35 例)が多かったためと考えられ、最初か

らビレーズトリ®経鼻呼出を行ってれば、著効例はもう少し増えていたと思われる。われわれの過去のデータでは、HFA-BDP や FBC の高用量 ICS 経鼻呼出法の著効率も約 60% 程度だったので、ICS が中用量のビレーズトリ®でこの程度の著効率が得られたことは満足できる結果だったと考えている。さらに、CT での LMS の改善がわずかであっても、鼻閉や喘鳴などの自覚症状が改善する例も見られるので、積極的に推奨していく価値はあると考える。E CRS の程度と効果の関係については、ESS 手術歴あり 10 例とそれ以外との比較も、LMS の程度による比較でも特に効果に差はなく、どの時点で開始しても効果は見られると考えられた。

肺機能に関しては、中枢気道の指標である % FEV_{1.0} と末梢気道の指標である % MMEF をともに有意に改善させることができた。E CRS があると末梢気道閉塞が強くなる¹⁾ので、ビレーズトリ®による E CRS 改善が末梢気道閉塞の改善をもたらすと同時に、ビレーズトリ®に含まれる LABA/LAMA の強力な気管支拡張効果によって、すべての気道の閉塞が改善したと考えられる。この点は、ICS 単独や ICS/LABA の経鼻呼出法よりも有利な点であり、一つのデバイスで 3 剤を使用できることがメリットになっている。

喘息の症状スコアである ACT も有意な改善

が見られ、咳や喘鳴、息切れにも有効であった。なお、QOLの指標であるACQ7に関しては有意差が出なかったが、今回はACQ7の調査を開始したのが遅れたため症例数が少なくなってしまったことが原因で、今後さらに症例を追加すれば有意となる可能性が高いと考える。

提示した症例1は、ビレーズトリ®経鼻呼出法が著効した、E CRS合併喘息の初診例で、喀痰が多い喘息であったことが特徴であった。嗅覚障害も伴っていたため最初からE CRS合併を疑って副鼻腔CTを実施した。喀痰の多い喘息の特徴を調べた研究で、多変量解析でもっとも関連が深かったのは嗅覚障害すなわちE CRSの合併であるとの報告もある¹³⁾。E CRSの合併は後鼻漏だけでなく気道分泌の亢進ももたらすと考えられ、喀痰の多い喘息患者は積極的にE CRSの有無を調べる必要があると言える。なお、本例のように経鼻呼出が有効な例では末梢血好酸球%が1カ月程度で低下する²⁾ので、CT再検の前にE CRSへの効果の予想が好酸球%の低下を確認することで可能となる。

症例2では、キューバル®400とビレーズトリ®のダブル経鼻呼出法が有効であった。E CRSがさらに改善し、肺機能(ピークフロー値)も改善した。キューバル®400と併用していたFBC4吸入経鼻呼出をビレーズトリ®に変更したことによりLAMAが追加になったので、肺機能が改善するのは当然であろう。しかしE CRSまでもが改善したことに関しては、ICS/LABAの部分FBCと同じなのであるから、LAMA追加によって改善が見られた可能性がある。抗コリン剤であるアトロベント®やフルブロン®の点鼻薬が販売されていた(現在はフロンガス対策で販売中止)ので、E CRSに対してLAMAの経鼻呼出がICS経鼻呼出に上乘せ効果があることも考えられ、今後の検討が必要である。

ICS/LABA/LAMAのトリプル吸入製剤には、他にもテリルジー®とエナジア®がある。エナジア®中用量の経鼻呼出が無効でビレーズトリ®経鼻呼出法に切り替えたところE CRS

の改善が見られた例を経験している。また、テリルジー®に含まれるのと同じICS/LABAであるレルベア®では高用量を息こらえをせずに経鼻呼出すると呼気中にわずかに放出されるが1日1吸入なのでE CRSの治療には不向きである(未発表データ)。以上から、トリプル吸入製剤の中で経鼻呼出法が有効なのはビレーズトリ®に限ると考えられる。

以上より、肺機能低下を伴うE CRS合併喘息に対しては、まずビレーズトリ®エアロチェンバー経鼻呼出法を試し、E CRSに効果がなかった場合は、可能な例には積極的にESSを実施して難病指定を取ったうえで、再発予防と喘息の改善を目的として、mepolizumab, dupilumabの順にバイオ製剤投与を行う¹⁴⁾、という方針で治療を進めていくことが適切である。

5. 結 語

E CRS合併喘息の特徴は、痰が多い、1秒率が70%未満、FENOが50ppb以上、通年性の鼻炎と言われてきた、蓄膿の手術歴がある、末梢血好酸球が5%以上、嗅覚障害があるなどの特徴があるので、これらが見られる喘息患者には副鼻腔CTを必ず撮影してE CRSがあれば、ビレーズトリ®経鼻呼出法から開始することが、E CRSの改善のみならず喘息の症状と肺機能の改善をももたらす極めて有用な治療の選択枝となる。

文 献

- 1) 安場広高: 気管支喘息における好酸球性副鼻腔炎(E CRS)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誌 26: 45-48, 2020.
- 2) Kobayashi Y, Yasuba H, Asako M, et al.: HFA-BDP Metered-Dose Inhaler Exhaled Through the Nose Improves Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis With Bronchial Asthma: A Blinded, Placebo-Controlled Study. Front Immunol 9: 2192, 2018.

- 3) Hamada S, Hira D, Kobayashi Y, et al.: Effect of nasally exhaling budesonide/formoterol dry powder inhaled at “fast” inspiratory flow on eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Int J Clin Pharmacol Ther* **56**(11): 539-543, 2018.
- 4) Hamada S, Tatsumi S, Kobayashi Y, et al.: Radiographic Evidence of Sinonasal Inflammation in Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome: An Underrecognized Association. *J Allergy Clin Immunol Pract* **5**(6): 1657-1662, 2017.
- 5) Chalitsios CV, Shaw DE, McKeever TM.: Risk of osteoporosis and fragility fractures in asthma due to oral and inhaled corticosteroids: two population-based nested case-control studies. *Thorax* **76**(1): 21-28, 2021.
- 6) Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, et al.: Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JES-REC Study. *Allergy* **70**(8): 995-1003, 2015.
- 7) Westerhof GA, Coumou H, de Nijs SB, et al.: Clinical predictors of remission and persistence of adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* **141**(1): 104-109, 2018.
- 8) 安場広高：Step down 後の安定した喘息と咳喘息に対する ICS/LABA の屯用使用. *三菱京都病院医学総合雑誌* **25**: 30-34, 2019.
- 9) Canonica GW, Malvezzi L, Blasi F, et al.: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps impact in severe asthma patients: Evidence from the Severe Asthma Network Italy (SANI) registry. *Respir Med* **166**: 105947, 2020.
- 10) Kobayashi Y, Kanda A, Yun Y, et al.: Reduced Local Response to Corticosteroids in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Asthma. *Biomolecules* **10**(2): 326, 2020.
- 11) 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.
- 12) Lee TJ, Fu CH, Wang CH, et al.: Impact of chronic rhinosinusitis on severe asthma patients. *PLoS One* **12**(2): e0171047, 2017.
- 13) 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.
- 14) 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. *日本鼻科学会誌* **60**(4): 538-545, 2021.