ANL Secondary Publication

好酸球性中耳炎の治療における抗 IL-5 抗体 mepolizumab の臨床効果

Clinical efficacy of anti-IL-5 monoclonal antibody mepolizumab in the treatment of eosinophilic otitis media

飯野ゆき子, 高橋 英里, 井田沙絵子, 菊地さおり
Yukiko Iino, Eri Takahashi, Saeko Ida, Saori Kikuchi

Department of Otolaryngology, Tokyo Kita Medical Center

Auris Nasus Larynx 2019 ; 46(2) : 196-203.

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.anl.2018.07.011>

はじめに：近年さまざまな分子標的薬が中等症から重症の気管支喘息患者に対して用いられている。中でも mepolizumab (抗 IL-5 抗体) は重症で難治性の好酸球性気管支喘息に対しての有効性が報告されている。よってこの mepolizumab が好酸球性中耳炎の治療薬として有効か否かを後ろ向きに調査した。

対象：好酸球性中耳炎で1年以上治療し観察し得た症例中、9例は呼吸器内科医から mepolizumab の投与を6カ月以上受けていた (mepolizumab 群)。同時期に mepolizumab の投与を受けていない13例をコントロール群とした。両群とも基本治療としてトリアムシロンの鼓室内注入を行った。

評価方法：臨床的効果は5項目 (貯留液／耳漏の量、中耳粘膜病態、副腎皮質ステロイドの鼓室内投与頻度、同全身投与頻度、抗菌薬全身投与頻度) からなる重症度スコアを用いた。症状スコアは耳症状に関する7項目からなる質問票を用いた。また骨導閾値および surrogate marker (末梢血好酸球数と血清総 IgE 値) の変化を調べた。さらに mepolizumab 投与前後で4例の貯留液あるいは中耳粘膜を採取し組織学的に調べた。

結果：

1. 重症度スコアと症状スコア

図1 (Fig. 3) に両群の平均重症度スコアの推移を示す。Mepolizumab 群では baseline に比較して3カ月 ($P < 0.05$)、6カ月 ($P < 0.01$)、9カ月 ($P < 0.05$)、12カ月 ($P < 0.05$) といずれも有意にスコアの低下を見た。一方コントロール群では baseline に比較してスコアの有意な変化は認められなかった。図2 (Fig. 4) に mepolizumab 群9例の症状スコアの変化を示した。baseline に比較して有意な低下を見た。

2. 骨導聴力変化

3分法による平均骨導聴力と4kHzの骨導聴力で評価した。両群とも baseline と1年後の骨導聴力に有意な変化は認められなかった。

3. Surrogate marker の変化

Mepolizumab 群では baseline の末梢血好酸球数は $686 \pm 245/\mu\text{l}$ から治療後 $70 \pm 71/\mu\text{l}$ と有意に減少した ($P < 0.0001$)。総 IgE 値は有意な変化は認められなかった。

4. 中耳貯留液、中耳粘膜の病理組織

Mepolizumab 群4例で投与前後の組織学的変化を検討した。表1 (Table 5) に示すように投与前には多数認められた好酸球が投与後には著明に減少しているのが明らかとなった。

考察：今回の研究では mepolizumab の add-on 治療の有効性について検討した。その結果、重症度スコア、症状スコア共に baseline に比較して有意な低下を見た。しかし個別に見ると、9例中2例の non-responder が存在した。今回は

図1 (Fig. 3) The average severity score changes in the mepolizumab and control groups. The data indicate mean $\pm$ standard deviation.

図2 (Fig. 4) The symptom score changes of the nine mepolizumab group patients.

表1 (Table 5) Histopathology of middle ear specimens before and after the treatment in four mepolizumab group patients

	Infiltrating cells	No. eosinophils ($\times 400$)
Case 1		
Before (MEE)	Plasma. Neut. Eo.	20
After 12 mo. (MEE)	Plasma. Neut.	1 ~ 2
Case 2		
Before (MEM)	Plasma. Lymph. Eo.	100
After 8 mo. (MEM)	Lymph. Plasma.	0 ~ 1
Case 3		
Before (MEM)	Lymph. Plasma. Eo.	62
After 12 mo. (MEM)	Neut. M ϕ	0 ~ 5
Case 4		
Before (MEM)	Plasma. Lymph. Neut. Eo.	15
After 6 mo. (MEE)	Neut. M ϕ	0 ~ 1

MEM: middle ear mucosa; MEE: middle ear effusion

Plasma: plasma cell; Lymph: lymphocyte; Neut: neutrophil; M ϕ : macrophage;

Eo: eosinophil.

No. of eosinophils: The number of eosinophils in one field was counted in fields under $\times 400$ magnification.

症例数も少ないため、mepolizumab がどのような症例に有効かを統計学的に解析することはできなかった。しかしこの2例は中耳粘膜病変が高度の肉芽型の症例であった。

結論: 抗 IL-5 抗体療法は中耳腔への好酸球誘導を阻止することで有効性が期待できる。しかしこの治療は肉芽型の好酸球性中耳炎には有効性が低かった。本治療は中耳粘膜病変の軽度な治療抵抗性の好酸球性中耳炎症例に対しては一つの選択肢となり得る。