

## 耳鼻咽喉科疾患と免疫系パラダイムシフト

山田 武千代

秋田大学大学院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

(平成 30 年 5 月 16 日掲載決定)

### Immunological paradigm shift in Otorhinolaryngology

Takechiyo Yamada

*Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Akita University Graduate School of Medicine*

**Key words :** otorhinolaryngology, endotype, biomarker, precision medicine

#### はじめに

昭和 45 年に戦後新設第一号の国立大学として秋田大学医学部が設置され、当科は開設以来本日まで、教室のメインテーマである鼻アレルギー、頭頸部癌、難聴、神経耳科学、睡眠時無呼吸の各分野において、基礎ならびに臨床研究を積極的に行っている。県内で唯一の特定機能病院であり、耳鼻咽喉科全域、耳、鼻副鼻腔、咽・喉頭、頸部どの分野でも高度な医療を提供する必要があり、社会ニーズに応じて、遊離皮弁などの自家移植による再建を必要とする頭頸部悪性腫瘍手術、聴力改善手術、人工聴覚臓器手術、頭蓋底外科手術、音声機能改善手術、内視鏡下鼻副鼻腔手術、神経再建手術など、守備範囲を広く高レベルで耳鼻咽喉科・頭頸部外科の手術も要求され対応している。更に抗原特異的免疫療法や分子標的薬など免疫系システムを鑑みた治療が必要となっており、耳鼻咽喉科疾患と免疫系パラダイムシフト、精密医療について概説する。

#### 耳鼻咽喉科疾患の特徴

耳鼻咽喉科は・頭頸部外科医（図 1）は、聴覚、嗅覚、

味覚、平衡覚などの感覚器、嚥下摂食、音楽を聴く、歌う、会話など、感覚器、接触嚥下、コミュニケーションの各エキスパートであり、QOL の向上と人生を楽しむための機能に携わる。頭頸部癌、気道、花粉症、外傷、顔面神経麻痺、嚥下障害、難聴と取り扱う患者数も多い。感覚器障害は脳との関係も強く、認知症に関しては嗅覚のみならず、聴覚も関連し 45 歳から 65 歳で難聴になると約 2 倍認知症になりやすくなる。

内視鏡手術を積極的に行い侵襲の少ない手術も必要である。咽頭喉頭にある腫瘍や癌を皮膚切開なしで内視鏡下に切除する方法 (ELPS) では手術時間は平均 1~1.5 時間で、出血は少量、入院期間は 1 週間前後、高齢者の方にも適した術式である。難治性鼻副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、鼻副鼻腔腫瘍、頭蓋底腫瘍に対する手術は、手術機器の先端がリアルタイムでナビゲーションできるシステムを導入し内視鏡を使用し安全で確実な手術を行っている (ESS)。外耳道、中耳、内耳まで炎症から腫瘍など症例に応じて耳内からアプローチして内視鏡を用いる手術 (TEES) が可能で外耳道形成術、鼓膜形成術、鼓室形成術、アブミ骨手術などが適応である。3D 内視鏡も期待される。

#### 免疫系パラダイムシフト

耳鼻咽喉科・頭頸部外科疾患の研究分野も、生理学、生化学、薬理学、解剖学、公衆衛生学、腫瘍学、アレルギー免疫学など幅広い。パラダイムシフトとは、当然のことと考えられていた認識などが革命的にもしくは劇的に変化することとされ、人々が天動説を信じて

---

Correspondence : Takechiyo Yamada, M.D.  
Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Akita University Graduate School of Medicine,  
1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan  
Tel : 81-18-884-6167  
Fax : 81-18-836-2622  
E-mail : ymdtkcy@med.akita-u.ac.jp

(2)

耳鼻咽喉科の免疫系パラダイムシフト

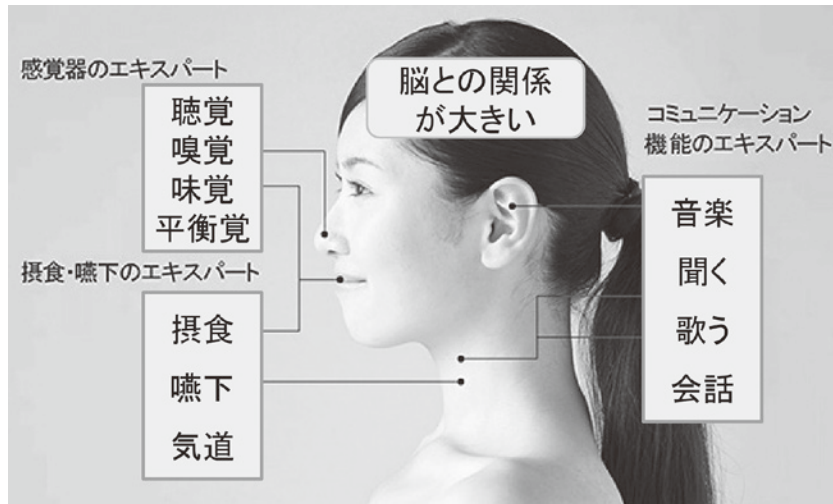


図1. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域  
 (“耳鼻咽喉科・頭頸部外科医を目指す” Version 2, 一般社団法人日本耳鼻咽喉科学会”より改変)

いた時代にコペルニクスが唱えた地動説が代表である。今や国民病といわれるスギ花粉症<sup>1)</sup>やダニに対する舌下免疫療法（一部小児も含め）、頭頸部癌に対する免疫チェックポイント阻害剤が保険収載となり、患者の免疫状態を考えて治療する時代に突入した（耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域の免疫系パラダイムシフト）。米国のオバマ前大統領が明らかにした医療施策“Precision Medicine Initiative（プレジジョン・メディシン・イニシアチブ）”により、欧米を中心に急速に普及・浸透した。プレジジョン・メディシン（Precision Medicine）<sup>2)</sup>とは患者の病態を精密に分類し適合した治療法を選択する精密医療のことで、個別化医療、オーダーメイド医療、テーラーメイド医療、ゲノム医療、層別化医療などが含まれる。アレルギー疾患でも精密医療が注目されるようになった<sup>3,4)</sup>。免疫系の変化を捉えて、新規治療、病態の予測、治療効果の予測を目指したい。

### フェノタイプ・エンドタイプ

フェノタイプが臨床の特徴により分類される多様性に対し、遺伝子多型・異常によるジェノタイプ、治療効果や機能的メカニズムを反映するエンドタイプが存在する。図2では、フェノタイプ、ジェノタイプ、エンドタイプの関係を示す。疾患を治療する場合のフェノタイプングの目標は、究極的にはエンドタイプを特

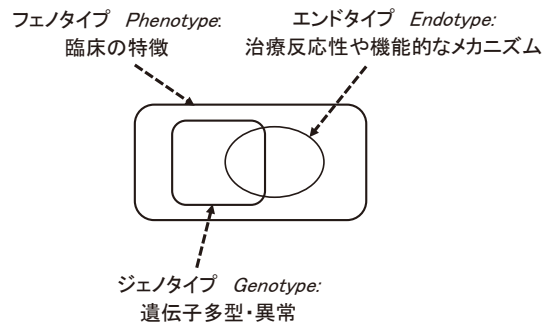


図2. フェノタイプ・ジェノタイプ・エンドタイプ

定し、疾患の根底にある特定の根本原因を標的とする治療を向上することである。

### アレルギー性鼻炎・副鼻腔炎・ 頭頸部癌の精密医療

精密医療では、図3のように、それぞれの疾患に対して病態の観察とバイオマーカー検索を行う。フェノタイプに分類し、治療を予測する分子を検索、エンドタイプに従って治療を行う。長期的な治療結果を観察して、バイオマーカーの検索とともにエンドタイプにフィードバックすることで精密医療の効果を判定できる。

アレルギー性鼻炎を例にすると、鼻アレルギー診療

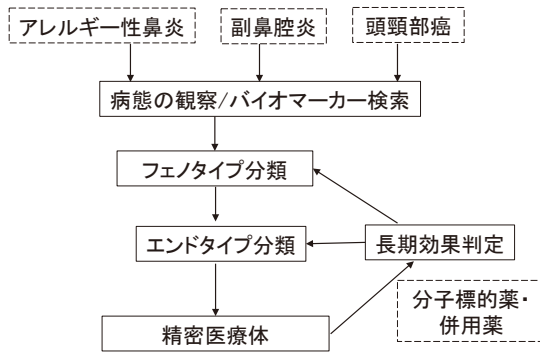


図3. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域の精密医療

ガイドライン 2016 では、症状が同程度の場合は充全型、スコアが高い症状で鼻閉型、くしゃみ・鼻漏型に分類し、花粉症か通年性アレルギー性鼻炎、鼻閉型・充全型かくしゃみ・鼻漏型で治療法を選択するが、精密医療では改めた検証も必要となる。抗原回避や発症予防のための介入、受容体拮抗薬（ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬<sup>5,6</sup>）、ロイコトリエン受容体拮抗薬<sup>6</sup>、PGD<sub>2</sub>・TXA<sub>2</sub> 受容体拮抗薬、ケミカルメディエーター遊離抑制薬、Th2 サイトカイン阻害薬、第2世代抗ヒスタミン薬・血管収縮薬配合剤、漢方薬などの薬物療法、鼻噴霧用ステロイド薬<sup>7</sup>、点鼻用血管収縮薬・ $\alpha$ 交感神経作動薬、アレルゲン免疫療法<sup>8,9</sup>、粘膜下下甲介切除術手術や後鼻神経切断術<sup>10</sup>などの手術療法、食事療法、新規分子標的薬も存在する。原因抗原、アレルゲンコンポーネントに対する特異的抗体価、アレルギー担当細胞、抗原やコンポーネントに対する反応性の違い、血清バイオマーカー、家族歴・遺伝子多型、腸内フローラ、肥満、うつ、生活習慣などのストレスなども治療に影響する因子となり得る。治療予測因子の検索では、大規模な生物学的データベース、プロテオミクス、メタボロミクス、ゲノミクス、患者を特徴付ける多様な細胞アッセイ、モバイルヘルス技術を駆使して、様々な治療に対する因子のエビデンス・ベースを構築する必要がある。治療前の臨床病態、遺伝子多型による分類、機能的なメカニズムとして、呼気 NO 濃度、血清分子レベル、尿中分子レベル、腸内フローラ、ゲノム解析、末梢血リンパ球機能、抗原に対する T 細胞、B 細胞、好塩基球の反応<sup>11</sup>などで治療効果予測因子を検索する。

小規模な臨床研究で臨床効果を予測する因子を模索すると、くしゃみ・鼻漏型のスギ花粉症では、初期療

法として、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬が代表的であるが、飛散前血清 MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1, CCL2) 濃度が高いフェノタイプでは、飛散前血清 MCP-1 濃度が低いフェノタイプに比べ、飛散ピーク時のくしゃみ・鼻漏スコア ( $p < 0.01$ ) が有意に高かった。鼻閉型・充全型のスギ花粉症では、初期療法として、ロイコトリエン受容体拮抗薬が選択肢の一つであるが、飛散前口呼気 NO 濃度 50 ppb 以上のフェノタイプでは、飛散前口呼気 NO 濃度 50 ppb 未満に比べ、飛散ピーク時の鼻閉スコア ( $p < 0.01$ ) が有意に高かった。気道の好酸球性炎症の評価に用いられる呼気 NO 濃度は、GE analytical instruments Sievers 280i を使用し<sup>7</sup>、鼻呼吸と口呼吸の呼気 NO 濃度を測定した。鼻腔 NO 濃度は、鼻呼気濃度から口呼吸の呼気 NO 濃度を減じて計算した。通年性アレルギー性鼻炎では、鼻閉型・充全型、くしゃみ・鼻漏型、軽症から重症まで、鼻噴霧用ステロイド薬は適応とされている。飛散前口呼気 NO 濃度が 100 ppb 以上と高いフェノタイプでは、通年性アレルギー性鼻炎に対する鼻噴霧用ステロイド薬の経鼻症状スコアに対する改善度は有意に優れていた。飛散前口呼気 NO 濃度や、飛散前血清ケモカイン濃度で、アレルギー性鼻炎の薬物の臨床効果を予測する因子の存在を示したが小規模な臨床研究の結果であり、暴露室を用いた実験や大規模な臨床研究が必要となる。

鼻アレルギー治療ガイドラインに従った治療にもかかわらずコントロールが不十分な中等度から重度のアレルギー性鼻炎を有する患者は、メタアナリシスの結果からも、抗 IgE 抗体 omalizumab の有効性が示されている。鼻症状スコアの統計的有意な減少、薬物スコアの減少、QOL 改善、安全性が示されておりエンドタイプが期待される<sup>12</sup>。

図4はスギ花粉症における抗原特異的免疫療法（舌下免疫療法）での血清バイオマーカーの変動を示す。スクリーニングの結果では、長期舌下免疫療法において、長期舌下免疫療法で、血清 3a, C5a, IL-4, IL-17A, TSLP 濃度の有意な減少、Apolipoprotein A4 は有意な増加が認められた。長期舌下免疫療法4年目に血清 IL-17 濃度が減少しないフェノタイプが存在し長期舌下免疫療法に抵抗性を示した。治療1年目に TSLP が高いエンドタイプは長期舌下免疫療法に抵抗性であった。スギ舌下免疫療法の十分な効果が期待されるには3~4年以上治療が必要である。治療効果には個人差があり治療前に長期効果を予測することがで

(4)

耳鼻咽喉科の免疫系パラダイムシフト

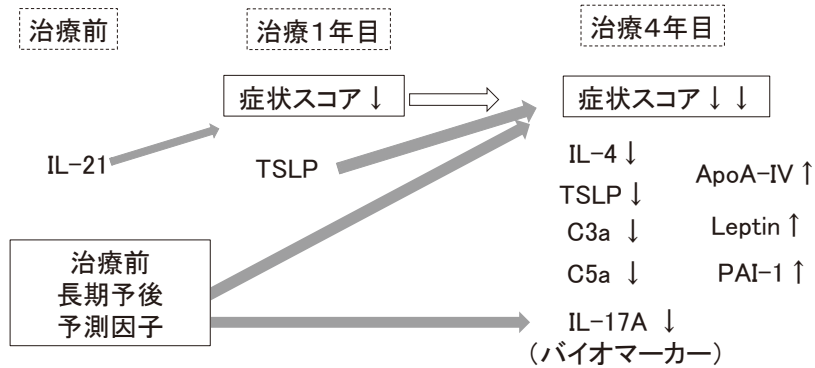


図4. スギ花粉症における抗原特異的免疫療法と血清バイオマーカー

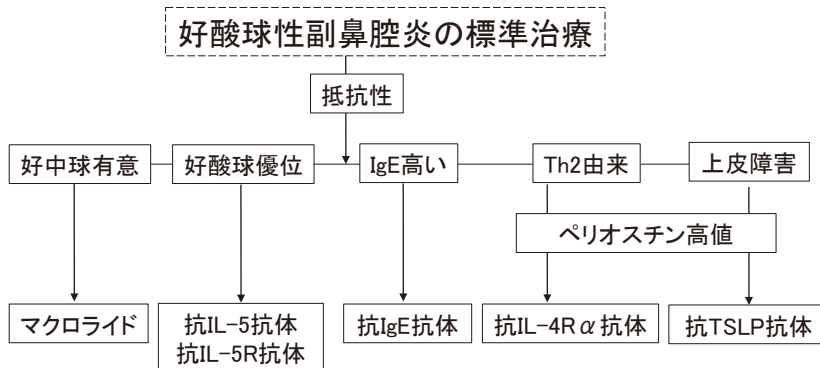


図5. 好酸球性副鼻腔炎の個別化医療の将来像

されば、医療経済及び患者にとって福音となる。

### 好酸球性副鼻腔炎の個別化医療の将来像

好酸球性副鼻腔炎では気管支喘息や好酸球性中耳炎を合併すると難治性となり、好酸球性中耳炎では9割以上が気管支喘息を合併する。気管支喘息の新規治療は一部保険収載となっているため、耳鼻咽喉科の難治性疾患である好酸球性副鼻腔炎や好酸球性中耳炎の治療において、気管支喘息の個別化医療の将来像が参考となる。好酸球優位では、抗IL-5抗体 mepolizumab, 抗IL-5R抗体 benralizumab, IgE高値の場合は抗IgE抗体 omalizumab, ペリオスチン高値では、抗IL-4Rα抗体 dupulimab, 抗TSLP (epithelial-cell-derived cytokine thymic stromal lymphopoietin) 抗体 tezepelumab を用いることになる。

好中球浸潤に関連するIL-8が鼻汁中に多い鼻茸患

者においてマクロライド療法の効果を我々は確認した<sup>13)</sup>。鼻茸患者に関しては、手術が必要な再発性鼻茸患者に対する無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、鼻噴霧ステロイド薬に加えて、抗IL-5抗体 mepolizumab を4週間毎に750 mgの実薬またはプラセボを合計6回投与し第25週に観察している。実薬群 ( $n=54$ ) ではプラセボ群 ( $n=51$ ) と比較して、手術が不要となった症例は (16 [30%]: 5 [10%],  $p=0.006$ ) と有意差が認められ、内視鏡的鼻ポリプスコア、全てVAS症状スコアが有意に改善した<sup>14)</sup>。抗IL-4Rα抗体 dupulimabはIL-4Rα鎖を有するIL-4受容体およびIL-13受容体に作用するが、鼻茸患者に対するランダム化試験 (鼻噴霧ステロイド薬単独と抗体併用) では、自覚症状、鼻茸サイズスコア、CTスコア、鼻腔通気度、嗅力検査で有意な改善が認められ、血清総IgEが50%減少、血清Eotaxin-3も40%減少している<sup>15)</sup>。ペリオスチンは気管支喘息を含むアレルギー

ギー性疾患の病因に重要な役割を果たしており，吸入コルチコステロイドに対する低反応性，好酸球増加症，高分率の一酸化窒素，アスピリン不耐性，上気道病変と関連し，血清ペリオスチン値が抗IL-13抗体，抗IgE抗体の気管支喘息の効果予測のみならず，好酸球性副鼻腔炎のエンドタイプとなる可能性もある<sup>16)</sup> (図5)。

### 最後に

耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域の免疫系パラダイムシフトにおいて，精密医療の推進により，従来の画一的な医療から最適で安全な患者中心医療を目指す必要がある。難治性な病態に関しては同一の疾患として治療を行い，分子病態に基づいた疾患サブグループごとの治療の確立，エンドタイプの長期的な効果判定と検証も重要となる。個人に適応した予防的介入を疾患が発症する前に行う先制医療も期待される。

### 参考文献

- 1) Yamada, T., *et al.* (2014) Present state of Japanese cedar pollinosis: the national affliction. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **133**, 632-639.
- 2) Collins, F.S., *et al.* (2015) A new initiative on precision medicine. *N. Engl. J. Med.*, **372**, 793-795.
- 3) Oberle, A.J., *et al.* (2017) Precision medicine in asthma: the role of bronchial thermoplasty. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, **23**, 254-260.
- 4) Greve, D.G., *et al.* (2017) Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin. Transl. Allergy*, **7**, 22.
- 5) Yamamoto, H., *et al.* (2010) Efficacy of oral olopatadine hydrochloride for the treatment of seasonal allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy Asthma. Proc.*, **31**, 296-303.
- 6) Yamamoto, H., *et al.* (2012) Efficacy of prophylactic treatment with montelukast and montelukast plus add-on loratadine for seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma. Proc.*, **33**, 17-22.
- 7) Yamada, T., *et al.* (2012) Efficacy of mometasone furoate nasal spray for nasal symptoms, quality of life, rhinitis-disturbed sleep, and nasal nitric oxide in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma. Proc.*, **33**, 9-16.
- 8) Masuyama, K., *et al.* (2016) Guiding principles of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in Japanese patients. *Auris. Nasus. Larynx.*, **43**, 1-9.
- 9) Sakashita, M., *et al.* (2015) Long-term sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis and the levels of IL-17A and complement components 3a and 5a. *Cytokine*, **75**, 181-185.
- 10) Mori, S., *et al.* (2002) Long-term effect of submucous turbinectomy in patients with perennial allergic rhinitis. *Laryngoscope*, **112**, 865-869.
- 11) Imoto, Y., *et al.* (2015) Peripheral basophil reactivity, CD203c expression by Cryj1 stimulation, is useful for diagnosing seasonal allergic rhinitis by Japanese cedar pollen. *Immun. Inflamm. Dis.*, **3**, 300-308.
- 12) Tsubouri, S., *et al.* (2014) Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, **2**, 332-240.
- 13) Yamada, T., *et al.* (2000) Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *Am. J. Rhinol. Allergy*, **14**, 143-148.
- 14) Bachert, C., *et al.* (2017) Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **140**, 1024-1031.
- 15) Bachert, C., *et al.* (2016) Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **315**, 469-479.
- 16) Izuhara, K., *et al.* (2016) Using Periostin as a Biomarker in the Treatment of Asthma. *Allergy Asthma. Immunol. Res.*, **8**, 491-498.