

学位論文

重症喘息に対してテゼペルマブを投与された
ECRS 患者における画像所見の変化について

氏名 沖中 洋介

所属 山口大学大学院医学系研究科
耳鼻咽喉科学講座

令和8年1月

目 次

1. 研究の背景・目的	1
2. 対象と方法	2
3. 結果	4
4. 考察	5
5. 結語	7
6. 謝辞	8
7. 参考文献	9
8. 図表	14
9. 図表の解説	21

1.研究の背景・目的

好酸球性副鼻腔炎（eosinophilic chronic rhinosinusitis：ECRS）は、びまん性の好酸球性炎症と鼻茸形成を特徴とし、薬物療法や手術療法を行っても再発を繰り返す難治性の慢性副鼻腔炎の一病型である。JESREC studyにより診断基準が確立され、非 ECRS と比較してより重症で、高率に気管支喘息を合併することが報告されている¹。さらに、上気道と下気道の炎症機序が共通するという「one airway, one disease」の概念から、ECRS および気管支喘息の病態にはII型炎症が関与していることが示されている²。EPOS 2020 ガイドラインにおいても、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の多くでII型炎症が主要なエンドタイプを形成すると報告されている³。

Thymic stromal lymphopoietin(TSLP)は、上皮細胞由来のサイトカインであり、II型炎症の上流制御因子として機能する。TSLP は樹状細胞、2型自然リンパ球（ILC2）、好塩基球などを活性化し、好酸球性炎症を惹起する⁴。TSLP 発現は、副鼻腔炎患者の鼻茸および鼻副鼻腔粘膜で増加すると報告されており、病態への関与が示唆されている⁵。

テゼベルマブは TSLP に結合し、TSLP と TSLP 受容体との相互作用を阻害するヒト IgG2 モノクローナル抗体であり、下流の複数の炎症経路を抑制する⁶。PATHWAY 試験や NAVIGATOR 試験では、ベースラインのII型バイオマーカーにかかわらず気管支喘息増悪を有意に抑制することが示され⁷、CASCADE 試験では気道の炎症細胞浸潤を減少させることが報告された⁸。

一方で、デュピルマブやメボリズマブなどの生物学的製剤については、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎で有効性を示す報告があるものの^{9,10}、テゼベルマブによる副鼻腔炎制御のエビデンスは限られている。日本では2022年に重症喘息に対して承認されたものの、副鼻腔炎に対する治療効果については体系的に検証されていない。

以上の背景を踏まえ、本研究では、本邦における ECRS 患者を対象として、テゼベルマブの臨床的有効性について検討することを目的とした。重症喘息に対しテゼベルマブを投与された ECRS 患者7例について、症状、血液バイオマーカーおよび画像所見の経時的変化を解析することで、抗 TSLP 療法が副鼻腔病変に及ぼす影響について検討した。

2.対象と方法

研究デザインと対象

本研究は山口大学医学部附属病院耳鼻咽喉科における後ろ向き観察研究である。2022～2024年に重症喘息に対しテゼベルマブを導入された ECRS 患者の電子カルテを後方確認した。期間中 11 例がテゼベルマブを受けたが、治療前後の副鼻腔 CT が確認可能であった 7 例を解析対象とした。画像フォローが得られなかった 4 例は除外した。

治療プロトコール

全例、テゼベルマブ 210 mg は 4 週毎に皮下注射されていた。過去の生物学的製剤投与歴（デュピルマブ、ベンラリズマブ、メボリズマブ）および中止・切り替え理由（効果不十分、有害事象）は診療録より抽出した。

臨床評価

臨床症状、末梢血好酸球数、呼気 NO (FeNO)、総 IgE は、治療開始時、2 か月、6 か月で評価した。

画像評価

副鼻腔 CT 検査は、治療開始前および治療開始 6 か月以降の複数の時点で施行されていた。CT 撮影の時期は統一されていなかったため、全 7 例で治療開始後に複数回の CT 検査が実施されていた。評価の一貫性を確保するため、治療開始 6 か月以降に施行された CTのうち、最も低い Lund-Mackay score (LMS) ¹⁾ を治療後の評価値として採用した。これにより、一過性の粘膜浮腫の影響を排除し、治療による最大の画像改善効果を評価することを試みた。評価は臨床情報を盲検化した耳鼻咽喉科医 2 名により実施し、1 点以内の差異のみで一致率は高かった。不一致例は協議により確定した。

CT 撮像条件

副鼻腔 CT 検査は、多列検出器 CT 装置 (Aquilion Precision, キヤノンメディカルシステムズ, 栃木) を用いて施行された。撮影は安静呼吸下の仰臥位で行われた。撮影条件は、管電圧 120 kV、ノイズインデックス (SD) 11 HU、検出器構成 0.5 mm × 80 列、ガントリー一回転時間 0.5 秒、ピッチファクター 0.637、マトリックスサイズ 512 × 512 であった。

軸位像は、スライス厚 0.5 mm、スライス間隔 0.5 mm で再構成し、表示視野 (field of view : FOV) は 200 mm とした。画像再構成には、軟部組織評価として AiCE Body Standard を、骨条件評価として AIDR 3D weak FC31 を用いた。いずれの症例においても造影剤の使用はなかった。

評価項目

主要評価項目として、テゼベルマブ投与開始前と投与開始 6 か月以降の LMS を評価した。副次評価項目として、投与開始前、投与開始 2 か月後および 6 か月後における末梢血好酸球数、FeNO、ならびに血清総 IgE 値を評価した。さらに、有害事象および治療中止の有無についても検討した。

統計解析

連続変数は中央値および四分位範囲で示した。症例数が少数 (n=7) であったため、正規分布を仮定せず、Shapiro-Wilk 検定などの正規性検定は実施しなかった。群内の対応のある時点間比較には、正規性を仮定しない Wilcoxon の符号付順位検定を用いた。統計学的有意差は $p < 0.05$ と定義した。すべての統計解析およびグラフ作成には、KaleidaGraph ソフトウェア (Synergy) を使用した。

倫理的配慮

本研究はヘルシンキ宣言に準拠し、山口大学医学部倫理審査委員会の承認を受けて実施した (承認番号: 2025-150)。本研究は既存の診療情報を用いた後ろ向き研究であるため、すべての対象者から文書によるインフォームド・コンセントを取得することは困難であった。このため、個別の同意取得は免除され、施設および国内の倫理指針に基づき、当院ウェブサイト上にオプトアウトによる情報公開を行った。解析に先立ち、すべてのデータは匿名化した。

3.結果

重症気管支喘息を合併した ECRS 患者 7 例を解析対象とした。患者背景および臨床的特徴を Table 1 に示す。年齢中央値は 59 歳（範囲：40～77 歳）であり、女性が 5 例であった。1 例（症例 1）は過去にデュピルマブによる治療を受けていたが、著明な好酸球増多を認めためテゼベルマブへ切り替えられ、その後 24 か月間継続投与された。4 例（症例 4～7）はテゼベルマブ導入後、28～32 か月間にわたり継続投与された。症例 2 は薬剤性蕁麻疹を認め、投与開始 25 か月後にテゼベルマブを中止した。症例 3 は、ベンラリズマブ使用歴があり、テゼベルマブ投与開始 6 か月後に喘息増悪を認めため、デュピルマブへ切り替えられた。アレルギー感作の有無および内容は症例ごとに異なっていた。

画像学的評価は全 7 例で実施可能であった。治療開始前および治療開始 6 か月以降に撮影された前額断副鼻腔 CT では、副鼻腔陰影に症例間でばらつきは認められたものの、全体として改善傾向を示した (Fig. 1)。LMS の経時的推移をみると、症例ごとに変動がみられ、一部の症例では一過性の悪化を示したが、最終的には 7 例中 6 例で治療開始前と比較して LMS の低下を認め、残る 1 例では変化は軽微であった (Fig. 2a)。治療開始 6 か月以降における LMS の中央値は、治療開始前と比較して低下傾向を示したが、統計学的有意差には至らなかった (Wilcoxon 符号付順位検定, $p=0.051$) (Fig. 2b)。有意差は認められなかったものの、7 例中 6 例で数値上の LMS 低下が確認され、画像学的改善傾向が一貫して認められた。

血液バイオマーカーは、治療期間中を通じて症例ごとに異なる変動を示し、一定の傾向は認められなかった。末梢血好酸球数は症例間で大きくばらつき、治療開始前、2 か月後、6 か月後の各時点において有意な差は認められなかった (Fig. 3)。特に症例 1 では、著明な好酸球増多を契機にテゼベルマブへ切り替えられ、投与開始後に好酸球数の漸減が認められた。血清総 IgE 値についても、症例により増減がみられたが、3 時点間で統計学的有意差は認められなかった (Fig. 4)。FeNO については、一部症例では低下傾向を示したものの、全体として有意な変化は認められなかった (Fig. 5)。FEV₁/FVC 比についても有意な変化は認めなかった (Fig. 6)。

治療期間中、全身性バイオマーカーや肺機能検査所見には有意な変化を認めなかった一方で、画像学的評価では LMS の低下傾向が認められ、テゼベルマブ投与を受けた ECRS 患者において副鼻腔の炎症負荷の改善が示唆された。

4. 考察

本研究では、テゼペルマブで治療された重症気管支喘息合併 ECRS 症例 7 例について、治療開始 6 か月以降に LMS の低下傾向を認めた。この結果は、これまで気管支喘息臨床試験で確立されてきた下気道に対する有効性に加え、TSLP 阻害が副鼻腔炎に対しても有益である可能性を示唆するものである。

ECRS は、顕著な II 型炎症を特徴とする慢性副鼻腔炎の一病型であり、気管支喘息を高率に合併することから、上気道と下気道に共通の炎症機序が存在するという「one airway, one disease」の概念を反映している^{2,3}。上皮細胞由来サイトカインである TSLP は、II 型炎症反応の上流で機能する調節因子であり、樹状細胞の活性化および Th2 分化を促進することで、II 型炎症を惹起する⁴。このような機序から、TSLP は II 型炎症を基盤とする疾患における治療標的となりうると考えられる。さらに、TSLP の発現は副鼻腔炎患者の鼻茸および鼻副鼻腔粘膜において亢進していることが報告されており⁵、慢性副鼻腔炎の病態形成への関与が示唆されている。

TSLP シグナルを阻害するモノクローナル抗体であるテゼペルマブは、重症気管支喘息に対して幅広い臨床的有効性を示している。PATHWAY 試験および NAVIGATOR 試験では、ベースラインにおける II 型バイオマーカーの値にかかわらず、テゼペルマブが喘息増悪を有意に抑制することが示されている^{6,7}。これらの結果は、TSLP 阻害が従来の 2 型サイトカインの上流で作用し、好酸球数や IgE 値が高値でない患者においても気道炎症を調節し得ることを示唆している。

本研究では、末梢血好酸球数、血清総 IgE 値、FeNO などの全身性バイオマーカーに有意な変化は認められなかった一方で、画像学的評価においては 7 例中 6 例で LMS の低下を認め、改善傾向が示された。このような全身性バイオマーカーと画像学的評価との乖離は、TSLP 阻害が有する上流制御機構の特性を反映している可能性があり、血中バイオマーカーに明確な変化を伴うことなく、局所の副鼻腔炎症を修飾し得ることを示唆する。

これは、II 型バイオマーカーが低値の患者においても TSLP 阻害が広範な免疫学的効果を示すとする過去の報告とも合致する^{6,7}。実際、PATHWAY 試験および NAVIGATOR 試験では、ベースラインの好酸球数、IgE 値、FeNO の水準にかかわらず、テゼペルマブが気管支喘息増悪を抑制することが示されており、その上流機序により、血中バイオマーカーに顕著な変化を伴わずとも局所気道炎症を調節し得る可能性が示唆されている^{6,7}。さらに、EPOS 2020 において指摘されているように³、ECRS および CRSwNP ではバイオマーカー発現の不均一性が大きく、血中バイオマーカーが必ずしも副鼻腔局所の炎症活動性を反映しないことも、本結果の解釈を支持する要因と考えられる。

ただし、本研究は症例数が少数 (n=7) であるため、全身性バイオマーカーに統計学的有意差が認められなかった点については、真の生物学的効果の欠如ではなく、検出力の不足を反映している可能性も否定できない。TSLP 阻害に対する全身性バイオマーカーの変化については、今後、より大規模な研究により検証される必要がある。

本研究の結果は、テゼベルマブが上気道疾患の治療においても有用である可能性を示唆する、近年蓄積されつつある臨床的知見を補完するものである。IL-4 および IL-13 シグナルを阻害するデュピルマブは、CRSwNP において副鼻腔陰影の改善や鼻茸量の減少に有効であることが報告されている⁹。一方、E CRS における TSLP 阻害に関するエビデンスは依然として限られているが、本研究の結果から、テゼベルマブもまた、他の生物学的製剤と同様に E CRS に対しても有用である可能性を示した。TSLP は炎症カスケードの上流に位置するサイトカインであることから、その阻害により、下流のサイトカインを標的とする薬剤と比較して、より広範な気道炎症の制御が可能となる可能性がある。しかしながら、この仮説については、今後、より大規模かつ対照を設けた研究による検証が必要である。

本研究は、後ろ向き観察研究であること、症例数が少ないこと、ならびに対照群を設定していないことから、結果の一般化は困難である。また、CT 撮影の時期が標準化されておらず、鼻噴霧用ステロイド薬の使用や既往の副鼻腔手術などの併用治療が、結果に影響を及ぼした可能性についても考慮しなければならない。さらに、バイオマーカーの変動性や E CRS の表現型の多様性も、結果の解釈を複雑にしている。加えて、呼吸機能および全身性バイオマーカーの変化には、過去に使用された生物学的製剤、全身性ステロイド薬の使用、ならびに季節変動などが影響した可能性があり、これらを本研究では十分に制御することができなかった。

日本においてテゼベルマブは 2022 年に承認・発売されたが、その適応は重症気管支喘息に限定されており、慢性副鼻腔炎への使用は認められていない。そのため、日本人集団におけるテゼベルマブの副鼻腔疾患に対する潜在的な効果は体系的に評価されておらず、十分な臨床経験を蓄積する機会は依然として限られている。

しかしながら、本研究は、テゼベルマブが重症気管支喘息を合併した E CRS 患者において、副鼻腔の画像学的炎症を改善し得ることを示す予備的エビデンスを提供するものである。今後は、上気道疾患における TSLP 阻害の位置づけをより明確にするとともに、画像学的改善が長期的な症状コントロールや疾患再発の抑制につながるかを検証するため、前向き対照研究が求められる。

5.結語

テゼペルマブ治療は、重症気管支喘息を合併した好酸球性副鼻腔炎患者において、LMSの低下傾向を示したものの、統計学的有意差には至らなかった ($p=0.051$)。一方で、全身性バイオマーカーおよび肺機能は概ね安定しており、TSLP 阻害は血中バイオマーカーの変動を伴わずに、副鼻腔局所の炎症に作用する可能性が示唆された。これらの予備的所見は、テゼペルマブが上気道炎症の管理において一定の役割を果たし得ることを示すものであるが、その有効性を確認するためには、より大規模な前向き研究が不可欠である。

6.謝辞

本研究にあたり、ご理解と多大なる協力を賜りました山口大学大学院医学系研究科呼吸器・感染症内科学講座 松永和人教授に深く感謝を申し上げます。

7.参考文献

1. Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, Asaka D, Takeno S, Ikeda H, Nakayama T, Seki N, Ito S, Murata J, Sakuma Y, Yoshida N, Terada T, Morikura I, Sakaida H, Kondo K, Teraguchi K, Okano M, Otori N, Yoshikawa M, Hirakawa K, Haruna S, Himi T, Ikeda K, Ishitoya J, Iino Y, Kawata R, Kawauchi H, Kobayashi M, Yamasoba T, Miwa T, Urashima M, Tamari M, Noguchi E, Ninomiya T, Imoto Y, Morikawa T, Tomita K, Takabayashi T, Fujieda S. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. *Allergy*. 2015 Aug;70(8):995-1003. doi: 10.1111/all.12644. Epub 2015 May 26.
2. Samitas K, Carter A, Kariyawasam HH, Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. *Allergy*. 2018 May;73(5):993-1002. doi: 10.1111/all.13373. Epub 2017 Dec 22.
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, Toppila-Salmi S, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J, Alobid I, Terezinha Anselmo-Lima W, Bachert C, Baroody F, von Buchwald C, Cervin A, Cohen N, Constantinidis J, De Gaborry L, Desrosiers M, Diamant Z, Douglas RG, Gevaert PH, Hafner A, Harvey RJ, Joos GF, Kalogjera L, Knill A, Kocks JH, Landis BN, Limpens J, Lebeer S, Lourenco O, Meco C, Matricardi PM, O'Mahony L, Philpott CM, Ryan D, Schlosser R, Senior B, Smith TL, Teeling T, Tomazic PV, Wang DY, Wang D, Zhang L, Agius AM, Ahlstrom-Emanuelsson C, Alabri R, Albu S,

Alhabash S, Aleksic A, Aloulah M, Al-Qudah M, Alsaleh S, Baban MA, Baudoin T, Balvers T, Battaglia P, Bedoya JD, Beule A, Bofares KM, Braverman I, Brozek-Madry E, Richard B, Callejas C, Carrie S, Caulley L, Chussi D, de Corso E, Coste A, El Hadi U, Elfarouk A, Eloy PH, Farrokhi S, Felisati G, Ferrari MD, Fishchuk R, Grayson W, Goncalves PM, Grdinic B, Grgic V, Hamizan AW, Heinichen JV, Husain S, Ping TI, Ivaska J, Jakimovska F, Jovancevic L, Kakande E, Kamel R, Karpischenko S, Kariyawasam HH, Kawauchi H, Kjeldsen A, Klimek L, Krzeski A, Kopacheva Barsova G, Kim SW, Lal D, Letort JJ, Lopatin A, Mahdjoubi A, Mesbahi A, Netkovski J, Nyenbue Tshipukane D, Obando-Valverde A, Okano M, Onerci M, Ong YK, Orlandi R, Otori N, Ouennoughy K, Ozkan M, Peric A, Plzak J, Prokopakis E, Prepageran N, Psaltis A, Pugin B, Raftopoulos M, Rombaux P, Riechelmann H, Sahtout S, Sarafoleanu CC, Searyoh K, Rhee CS, Shi J, Shkoukani M, Shukuryan AK, Sicak M, Smyth D, Sindvongs K, Soklic Kosak T, Stjarne P, Sutikno B, Steinsvag S, Tantilipikorn P, Thanaviratananich S, Tran T, Urbancic J, Valiulius A, Vasquez de Aparicio C, Vicheva D, Virkkula PM, Vicente G, Voegels R, Wagenmann MM, Wardani RS, Welge-Lussen A, Witterick I, Wright E, Zabolotniy D, Zsolt B, Zwetsloot CP. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.

4. Ziegler SF, Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin in normal and pathogenic T cell development and function. *Nat Immunol.* 2006 Jul;7(7):709-14. doi: 10.1038/ni1360.
5. Nagarkar DR, Poposki JA, Tan BK, Comeau MR, Peters AT, Hulse KE, Suh LA, Norton J, Harris KE, Grammer LC, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Schleimer RP, Kato A. Thymic stromal lymphopoietin activity is increased in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Sep;132(3):593-600.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.005. Epub 2013 May 17. PMID: 23688414
6. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, van der Merwe R. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2017 Sep 7;377(10):936-946. doi: 10.1056/NEJMoa1704064. Erratum in: *N Engl J Med.* 2019 May 23;380(21):2082. doi: 10.1056/NEJMx180026.
7. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, Brightling CE, Griffiths JM, Hellqvist Å, Bowen K, Kaur P, Almqvist G, Ponnarambil S, Colice G. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2021 May 13;384(19):1800-1809. doi: 10.1056/NEJMoa2034975.
8. Diver S, Khalifaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME, Johnston J, Molino N, Parnes JR, Megally A, Colice G, Brightling CE; CASCADE study investigators. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness

in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Nov;9(11):1299-1312. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00226-5. Epub 2021 Jul 10. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2021 Nov;9(11):e106. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00446-X.

9. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, Mullol J, Greos LS, Bosso JV, Laidlaw TM, Cervin AU, Maspero JF, Hopkins C, Olze H, Canonica GW, Paggiaro P, Cho SH, Fokkens WJ, Fujieda S, Zhang M, Lu X, Fan C, Draikiwicz S, Kamat SA, Khan A, Pirozzi G, Patel N, Graham NMH, Ruddy M, Staudinger H, Weinreich D, Stahl N, Yancopoulos GD, Mannent LP. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019 Nov 2;394(10209):1638-1650. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1. Epub 2019 Sep 19. Erratum in: *Lancet.* 2019 Nov 2;394(10209):1618. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32218-4.
10. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, Smith SG, Martin N, Mayer B, Yancey SW, Sousa AR, Chan R, Hopkins C; SYNAPSE study investigators. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised,

double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Oct;9(10):1141-

1153. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7. Epub 2021 Apr 16.

11. Lund, VJ, Mackay, IS; Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993 Dec;31(4):183–4.

この論文は *Medical Science & Innovation* に掲載予定の *Radiologic Improvement in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis During Tezepelumab Therapy for Severe Asthma: A Case Series* から引用したものである。

8. 図表

Table 1

Case	Age	Sex	Clinical Course	Allergies
1	59	Female	Dupilumab → eosinophilia → currently continuing for 24 months	None
2	67	Female	Tezepelumab → discontinued after 25 months due to urticaria	None
3	40	Female	Benralizumab → tezepelumab → asthma exacerbation at 6 months → switched to dupilumab	Dust mites, house dust
4	57	Male	Continuing tezepelumab for 32 months	Japanese cedar, Japanese cypress, grasses
5	64	Female	Continuing tezepelumab for 28 months	Dust mites, house dust, Japanese cedar, Japanese cypress
6	59	Female	Continuing tezepelumab for 30 months	Dust mites, house dust, Japanese cedar, animal dander
7	77	Male	Continuing tezepelumab for 29 months	Moth

Fig. 1

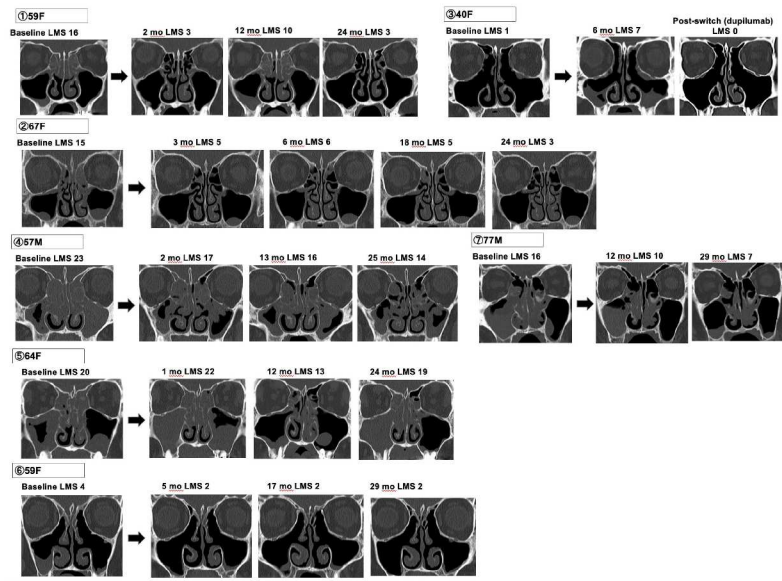


Fig. 2

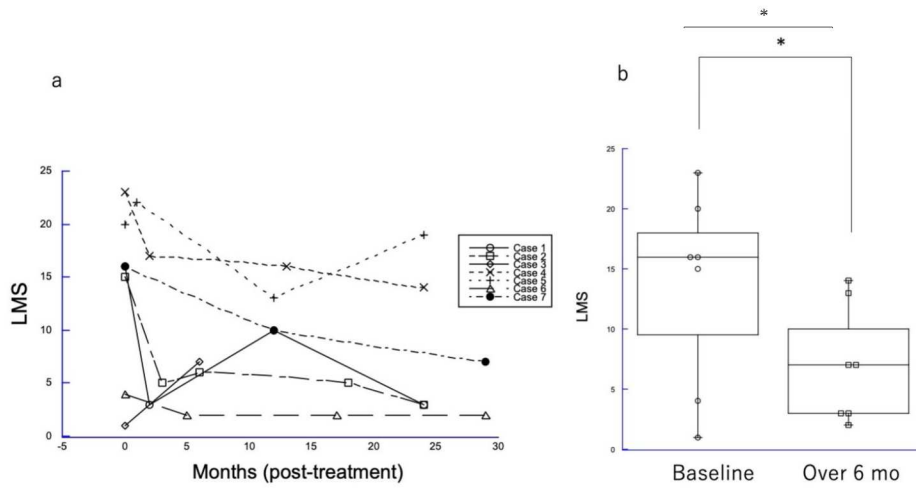


Fig. 3

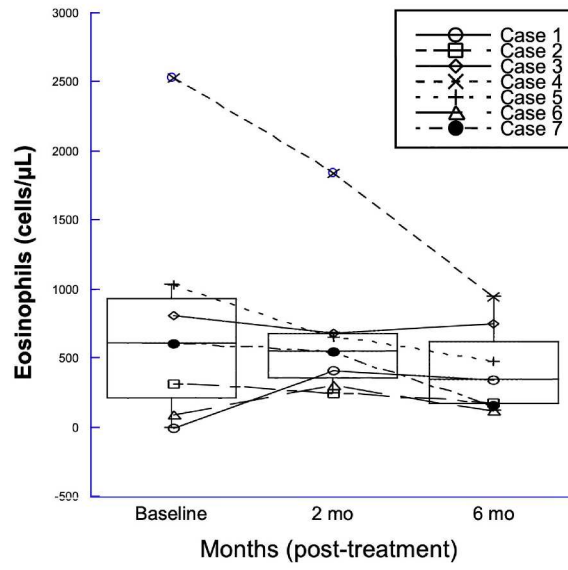


Fig. 4

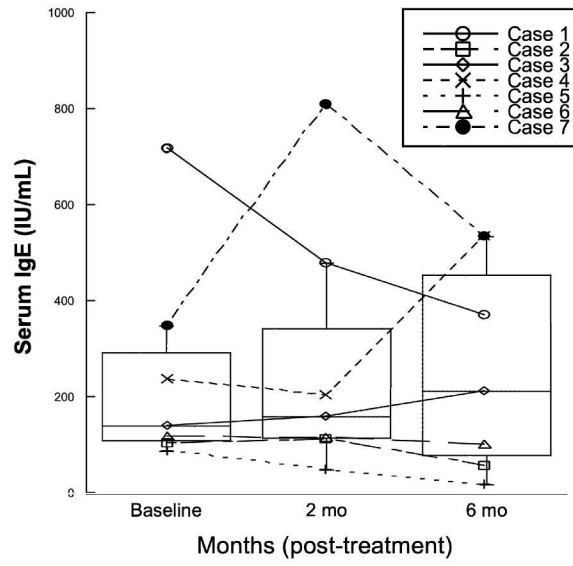


Fig. 5

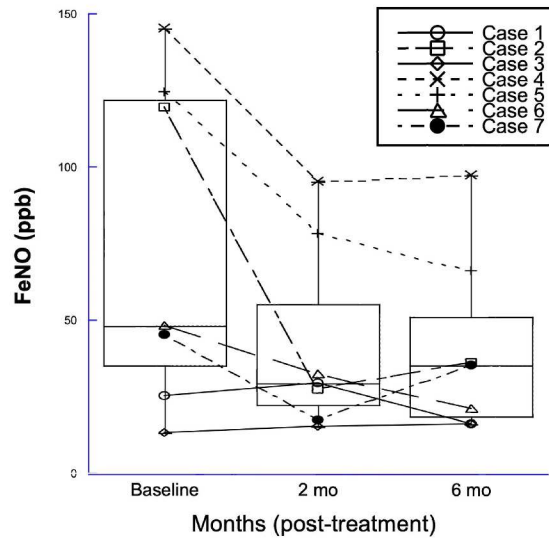
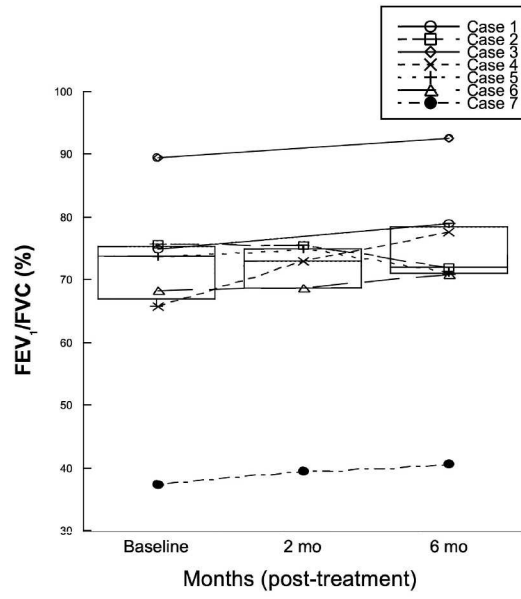


Fig. 6



9. 図表の解説

Table1 7例の患者背景および治療プロファイル

本表は、7例の患者における年齢、性別、生物学的製剤使用歴とテゼベルマブ治療期間、アレルギー感作の有無などの患者背景および臨床的特徴を示す。

Fig.1 テゼベルマブ治療前後における副鼻腔 CT 画像の経時的変化

各症例において、テゼベルマブ治療開始前および治療開始 6 か月以降に撮影された前額断副鼻腔 CT 画像を示す。副鼻腔陰影の変化には症例間でばらつきが認められたが、7例中6例で画像学的改善が認められ、1例では明らかな改善を認めなかった。各時点における Lund-Mackay score (LMS) を算出した。

Fig.2 テゼベルマブ治療前後における Lund-Mackay score (LMS) の変化

(a) 7例すべてにおける治療開始前からフォローアップ期間までの LMS の経時的変化を示す。縦軸は LMS、横軸は治療開始後の月数を表し、各症例の推移を折れ線グラフで示した。
(b) ベースラインおよび治療開始 6 か月以降における LMS の箱ひげ図による比較を示す。箱は四分位範囲 (interquartile range : IQR) を、中央の横線は中央値を示し、ひげは最小値から最大値を表す。治療開始 6 か月以降では LMS の中央値は低下傾向を示したが、統計学的有意差には至らなかった (* : Wilcoxon 符号付順位検定、 $p = 0.051$)。

Fig.3 テゼベルマブ治療前後における血中好酸球数の経時的変化

治療開始前およびテゼベルマブ治療開始後 2 か月、6 か月時点における血中好酸球数を示す。各症例の推移を折れ線グラフで示し、各時点の中央値 (中央線)、四分位範囲 (箱)、および最小値-最大値 (ひげ) を示す箱ひげ図を重ねて表示した。3 時点間において、血中好酸球数に有意な差は認められなかった。

Fig.4 テゼベルマブ治療前後における血清 IgE 値の経時的変化

治療開始前およびテゼベルマブ治療開始後 2 か月、6 か月時点における血清 IgE 値を示す。各症例の推移を折れ線グラフで示し、各時点の中央値、四分位範囲、ならびに最小値-最大値を示す箱ひげ図を重ねて表示した。3 時点間において、血清 IgE 値に有意な差は認められなかった。

Fig.5 テゼベルマブ治療前後における呼気一酸化窒素 (FeNO) 値の経時的変化

治療開始前およびテゼベルマブ治療開始後 2 か月、6 か月時点に測定した呼気一酸化窒素 (FeNO) 値を示す。各症例の推移を折れ線グラフで示し、各時点の中央値、四分位範囲、ならびに最小値-最大値を示す箱ひげ図を重ねて表示した。3 時点間において、FeNO 値に

有意な差は認められなかった。

Fig.6 テゼペルマブ治療前後における FEV₁/FVC 比の経時的変化

治療開始前およびテゼペルマブ治療開始後 2 か月、6 か月時点における FEV₁/FVC 比を示す。各症例の推移を折れ線グラフで示し、各時点の中央値、四分位範囲、ならびに最小値-最大値を示す箱ひげ図を重ねて表示した。3 時点間において、FEV₁/FVC 比に有意な差は認められなかった。