



Dupilumab in the Treatment of Eosinophilic Otitis Media: A Case Report

Jong Kwan Kim^{ID}, Myung Ho Jin^{ID}, Min Woo Kim^{ID}, and Min Young Kwak^{ID}

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Daejeon Eulji Medical Center, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea

호산구성 중이염에서 Dupilumab의 치료 1예

김종관 · 진명호 · 김민우 · 곽민영

을지대학교 의과대학 대전을지대학교병원 이비인후-두경부외과학교실

Received July 28, 2023

Revised August 22, 2023

Accepted August 24, 2023

Address for correspondence

Min Young Kwak, MD

Department of Otorhinolaryngology-

Head and Neck Surgery,

Daejeon Eulji Medical Center,

Eulji University School of Medicine,

95 Dunsanseo-ro, Seo-gu,

Daejeon 35233, Korea

Tel +82-42-611-3136

Fax +82-42-259-1162

E-mail drmignon@naver.com

Eosinophilic otitis media (EOM) differs from classic chronic otitis media as it is a refractory disease with the accumulation of eosinophils in thick mucinous middle ear effusion and mucosa. A 66-year-old male with a history of asthma, chronic sinusitis with polyposis, nasal polypsis, and multiple sets of ventilation tubes was presented to our center for the management of hearing loss and otorrhea. He had a history of consistent otorrhea and hearing loss even with the ventilation tube insertions and medical treatment. Both systemic and intratympanic steroid was administered, but the effect was insignificant and other systemic adverse effects occurred. Finally, the otologic symptoms including hearing loss and otorrhea improved after being given a Dupilumab injection. This case report discusses Dupilumab treatment resulting in remission in a patient suffering from refractory EOM.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2024;67(4):234-9

Keywords Dupilumab; Eosinophil; Hearing loss; Otitis media; Steroids.

서론

호산구성 중이염은 처음 보고된 점성이 높은 중이 삼출액을 동반하는 난치성 중이염으로 보통 기관지 천식, 만성 부비동염과 비용종증과 관련이 있는 제2형 염증 반응으로 알려져 있다.^{1,2)} 제2형 면역 반응은 일반적으로 외부 기생충 감염으로부터 신체를 보호하기 위한 Th2 세포 반응의 활성화로 나타나는 면역 체계 전략이다. Th2 세포는 interleukin (IL)-4, IL-5, IL-9, IL-13과 같은 사이토카인을 방출하고, immunoglobulin E (IgE) 항체 형성을 촉진하여 비만 세포, 호염기구, 호산구와 같은 특정 면역 세포가 활성화 시키면서, 점액 분비와 부종 발생, 평활근 세포 수축 및 면역 반응을 위한 입

자를 방출한다. 이러한 제2형 면역 반응이 외부 감염과 같은 상황에서는 도움이 되지만 비정상적으로 과활성화되고 잘 조절되지 않을 때는 제2형 염증 반응이라고 한다.^{1,2)}

호산구성 중이염은 2011년 Iino 등³⁾에 의해 처음 진단 기준이 제안되었다. 진단 기준은 1개의 주기준(major criteria)과 4개의 부기준(minor criteria)으로 이루어졌으며, 주기준과 2개 이상의 부기준을 만족시키면 호산구성 중이염으로 진단할 수 있다. 주기준은 호산구 세포가 우세한 이루를 갖는 만성 중이염 또는 삼출성 중이염이며, 부기준은 1) 끈끈한 점성이 높은 중이 삼출액, 2) 일반적인 치료에 불응하는 중이염, 3) 기관지 천식, 4) 비용종증이 있다. 제외 기준은 이전에 Churg-Strauss 증후군으로 알려진 다발혈관염을 동반한 호산구성 육아종증 및 과호산구성 증후군인 경우이다.

호산구성 중이염은 국소적 혹은 전신 스테로이드 치료에 비교적 반응하는 편이나 일부 환자에서 이러한 스테로이드

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

치료에도 불응하거나 내성을 갖는 경우가 있기 때문에 다른 치료 전략이 필요할 수 있다.⁴⁾ 최근에는 천식, 용종을 동반한 부비동염 등과 같은 제2형 염증 반응 관련 질환에 대하여 생물학적 제제가 효과적인 대안이 될 수 있다고 보고되고 있다. 저자는 난치성 이루를 보이는 호산구성 중이염 환자에서 생물학적 제제인 단클론항체(dupilumab) 치료를 통해 호전을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

66세 남자 환자가 10년 전부터 시작된 양측 이루와 청력 저하를 주소로 내원하였다. 환자는 20년 전부터 호흡기 내과에서 천식 치료를 받아오고 있으며, 비부비동염과 비염증에 대한 3차례의 수술을 받았지만 비염 재발이 있어 왔고, NSAIDs 과민증, 당뇨, 심근경색, 부정맥에 과거력이 있었다. 귀 증상에 대해서는 10년 전부터 항생제 및 고막 절개술, 수차례의 환기관 삽입술 받아온 이력이 확인되었다(Fig. 1A). 타과에서 최근에 시행한 백혈구 중 호산구는 1.1%, 총 IgE는 35.0 IU/mL로 각각 정상 범위였으며, 그 외 혈액 검사 결과는 혈당 외에 정상 소견으로 확인되었다.

내원 당일 내시경 검사를 통해 우측 고막의 천공과 폴립양 조직, 끈끈한 점액성의 황갈색 이루를 확인하였고, 좌측 고막에 삼출액이 있는 것을 확인하였다(Fig. 1B). 순음 청력 검사에서 양측 전주파수에 기골도 차이가 있는 혼합성 난청이 확인되었다(Fig. 2A). 측두골 전산화단층촬영에서 양측 중이강과 유양동에 연부조직 음영이 확인되었으며(Fig. 3A), 세균 배양검사상 균은 검출되지 않았다. 경구용 항생제 치료 2주 경과 후 경과 변화 없어, 고실 내 스테로이드 주사 치료 10차례, 항히스타민제, 류코트리엔 조절제를 시도하였으나 호전되지 않았다. 이후 경구용 스테로이드 복용을 시도하였으나 수일간 투약 후 혈당 상승 부작용 확인되어 중단하였다. 치료 2개월 경과 후 내시경 검사상 폴립양 조직의 크기는 다소 감소하였으나, 끈끈한 점액성 이루가 지속적으로 배액 되는 양

상 관찰되었다(Fig. 4).

이후 폴립양 조직 및 점액을 병리 조직학 검사를 시행하였으나, 의미 있는 호산구 세포가 관찰되지는 않았다. Dupilumab 피하 주사를 4차례 2주 간격으로 계획하였으며 투약 과정에서 주사 관련 부작용은 관찰되지 않았다. 첫 번째 주사 후 환자의 특별한 변화는 관찰되지 않았으며(Fig. 5A), 두 번째 주사 이후 이루와 청력 호전과 같은 주관적 증상 호전을 보였으나, 흡입기(suction)를 통해서 이루가 다량 배액되었다(Fig. 5B). 세 번째 주사 이후로는 증상 및 배액 되는 이루가 없었고, 천식과 비폐색 비루 증상도 함께 호전되었다(Fig. 5C). Dupilumab 주사 후 청력 검사에서 기골도 차이는 개선되었으며(Fig. 2B), 측두골 전산화단층촬영 검사에서 연부조직 음영이 감소된 것을 확인하였다(Fig. 3B). 네 번째 주사 이후 dupilumab 치료는 중단되었으며 환자는 약 4개월간의 무증상 기간 동안 높은 만족도를 보였다. 하지만 이루가 다시 재발하였고 고가의 비용 문제 때문에 다른 보존적 치료를 하면서 경과 관찰 중에 있다.

고 찰

호산구성 중이염은 IL-4, IL-5 및 IL-13 등의 과잉 생산으로 인하여 발병하는 염증 기전을 가지며, 중이강 내에 호산구 침윤을 특징으로 하는 질환이다. Chen 등⁵⁾의 체계적인 보고에 따르면, 호산구성 중이염에서 고실 내 코르티코스테로이드 주입과 전신 스테로이드 치료를 통한 성공률을 각각 45%, 20%로 보고하였다.

호산구성 중이염에서 조직병리학적 진단

호산구성 중이염의 진단에서 주요 기준은 세포학적 조직학적 검사에서 우세한 호산구의 확인이다. 본 사례에서 호산구성 중이염 진단 가능성이 매우 높지만 삼출물 및 조직 검사에서 호산구가 의미 있게 검출되지 않았던 것은 검사 전 스테로이드 및 각종 약물 치료에 영향을 받은 것으로 사료된다.

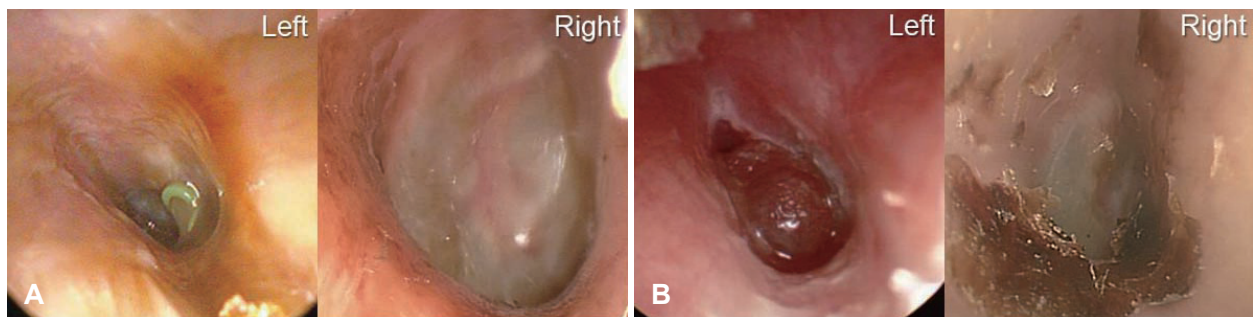


Fig. 1. Endoscopic findings at previous visit in 2017 (A), and at recent visit (B).

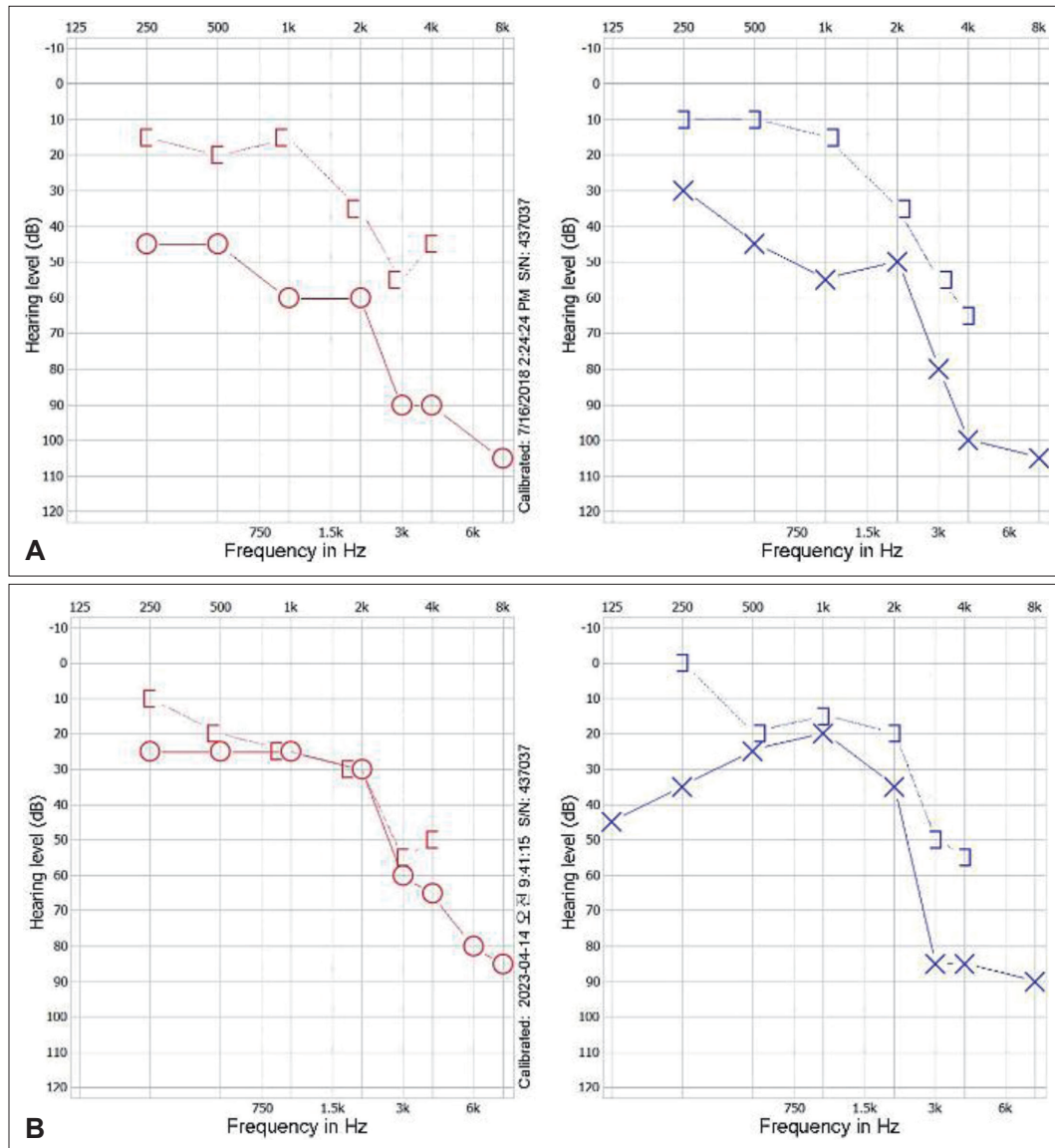


Fig. 2. Pure tone audiometry results at first visit (A) and 4 months (B) after final treatment. The air-bone gap in both ears decreased.

천식 및 비염증 환자에서 스테로이드 사용과 혈중 호산구 수의 연관성에 관한 연구들에 따르면, 혈중 및 조직 호산구 수는 스테로이드 치료 시작 후 감소하여 치료 중단 몇 주 후까지도 이전 수준으로 돌아오지 않는다고 하였다.^{6,7)} 중이 삼출액이 세균 감염과 관련이 있는 경우에는 호중구의 침윤이 자주 관찰되는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 따라서 호산구성 중이염이 의심된다면 항생제 사용으로 세균 감염이 조절되고 삼출액이 점성이 된 후에 호산구 확인을 위한 병리조직 검사를 시행하고, 검사 이후에 호산구성 중이염 치료를 시도하는 것이 이상적인 것으로 보인다. 하지만 검사를 위해 삼출액이나 중이강 내 조직을 수집하는 과정이 쉽지는 않기 때문에 호산구 확인이 순조롭지 않을 수 있다.

Dupilumab (a humanized IgG4 monoclonal antibody)

호산구성 제2형 염증의 치료제로 사용되는 생물학적 제제는 단클론항체로, IgG의 아형으로 구성되어 있는데, 신장 배설이 되지 않고 체내 단백질 분해 대사 기전을 통해 제거되기 때문에 낮은 청소율과 긴 반기를 특징으로 한다. 그중 dupilumab (듀피켄트프리필드주, Dupixent; Sanofi Genzyme, Cambridge, MA, USA)은 IgG4의 아형으로 IL-4Rα 수용체를 표적으로 함으로써 IL-4와 IL-13을 동시에 억제할 수 있다. 다른 단클론항체로 유리 IgE와 결합하는 omalizumab (IgG1), IL-5를 타겟으로 하는 mepolizumab이나 reslizumab이 있다. Benralizumab은 주로 호산구에 존재하는 IL-5의

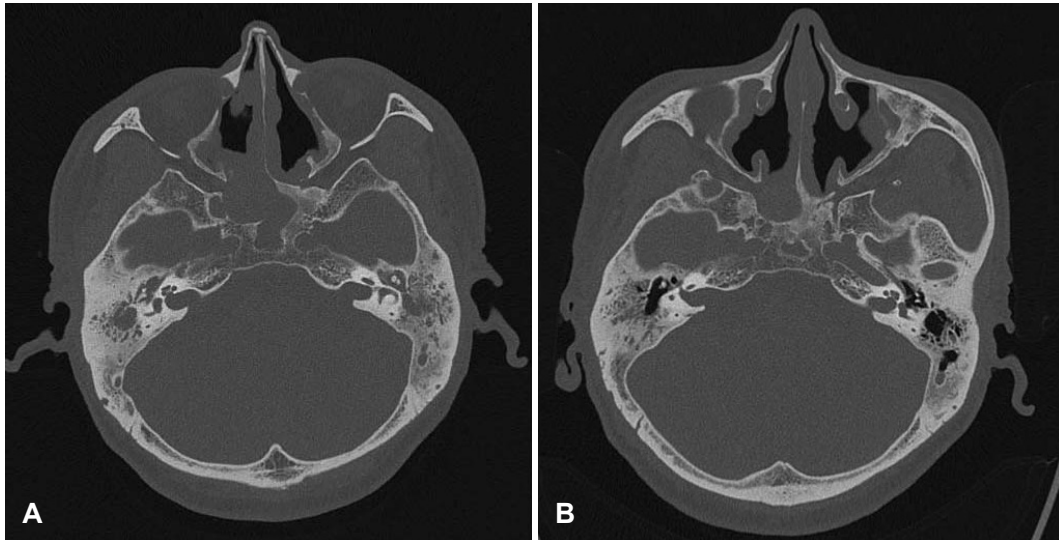


Fig. 3. Temporal CT images at first visit (A) and 4 months (B) after final treatment. CT prior to initial treatment showed a soft-tissue density extending from the tympanic cavity to the mastoid cavity. B: CT scan at 6 weeks after dupilumab treatment showed that soft-tissue density decreased in size.



Fig. 4. Endoscopic findings after initial treatment (steroid etc.). The polyps of the left ear decreased, but thick mucopus discharge from middle ear with a micro-suction tip in both ears.

수용체 아형인 IL-5R α 를 차단하는 것으로 알려져 있다.⁸⁾ Table 1에 기존 문헌에서 사용되었던 다른 생물학적 표적치료제의 종류의 특성을 제시하였다.

Dupilumab은 2017년 미국식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)에서 성인의 중증 아토피 피부염, 천식, 비용종을 동반하는 만성 비부비동염, 호산구성 식도염으로 적응증이 확대되고 있으며, 최근 각 질환별로 유소아 및 청소년층으로 적용 연령층이 폭넓게 늘어나고 있다.

Dupilumab에 대한 다른 호산구성 질환 관련 문헌들을 살펴보면, 호산구성 비부비동염에서 dupilumab은 주관적 증상 및 객관적 검사(후각 및 비용종 점수, CT)에서 상당한 개선을 가져다 주지만 치료 중단 시 다시 증상이 재발되는 문제가 있고, 질병의 자연사가 dupilumab에 의해 완전히 변경되는 것은 아니라는 한계점을 설명하고 있다. 하지만 치료의 적용은 스테로이드 사용을 줄이고, 부비동염 재수술 지연 및

횃수의 감소, 병원 방문, 질병 관련 삶의 질을 향상한다는 점에서 효과적인 치료 옵션으로 고려될 수 있다.⁹⁾ 약물 중단 시 재발 문제를 해결하기 위해 치료의 장기 유지 용법 및 안전성에 대한 연구들이 보고되고 있다.¹⁰⁾ 비용종을 동반한 부비동염에서 평균 12개월 동안 dupilumab을 적용했던 최근의 연구에서는 치료 시작 후 첫 달에서 3개월까지 유의하게 증상이 개선됨을 보고하였으며, 시간이 지남에 따라 장기적으로 반응을 확인하면서 개별적으로 치료를 조정할 것을 권유하기도 하였다.¹¹⁾

하지만 높은 치료 비용으로 인해 치료의 선택 및 유지가 부담으로 작용한다. 국내에서는 비급여 가격은 300 mg 기준 69만 원대이며 국내 적응증은 아토피 피부염, 천식, 비용종을 동반한 만성 비부비동염이 있다. 보험 급여는 산정 특례를 적용받는 소아(만 6세 이상) 및 성인의 중증 아토피 피부염 환자에서만 인정되고 있다. 약제의 가장 흔한 부작용은 홍

반, 부종, 가려움, 통증과 같은 주사 부위 반응이 있으며 이는 초회 투여 시 매우 흔한 반응으로 보고되고 있다. 그 외 결막염, 상기도 감염, 관절통, 포진상 습진 및 대상 포진 등이 있다고 한다.

호산구 중이염에서 duplimab 치료에 대한 기존 문헌

호산구성 중이염에서 기존 치료에 불응하거나 내성이 있거나, 부작용의 위험이 증가하는 경우 새로운 치료제의 사용이 고려될 수 있다. 2021년 Ilno 등,¹²⁾ 2021년 van der Lans 등¹³⁾

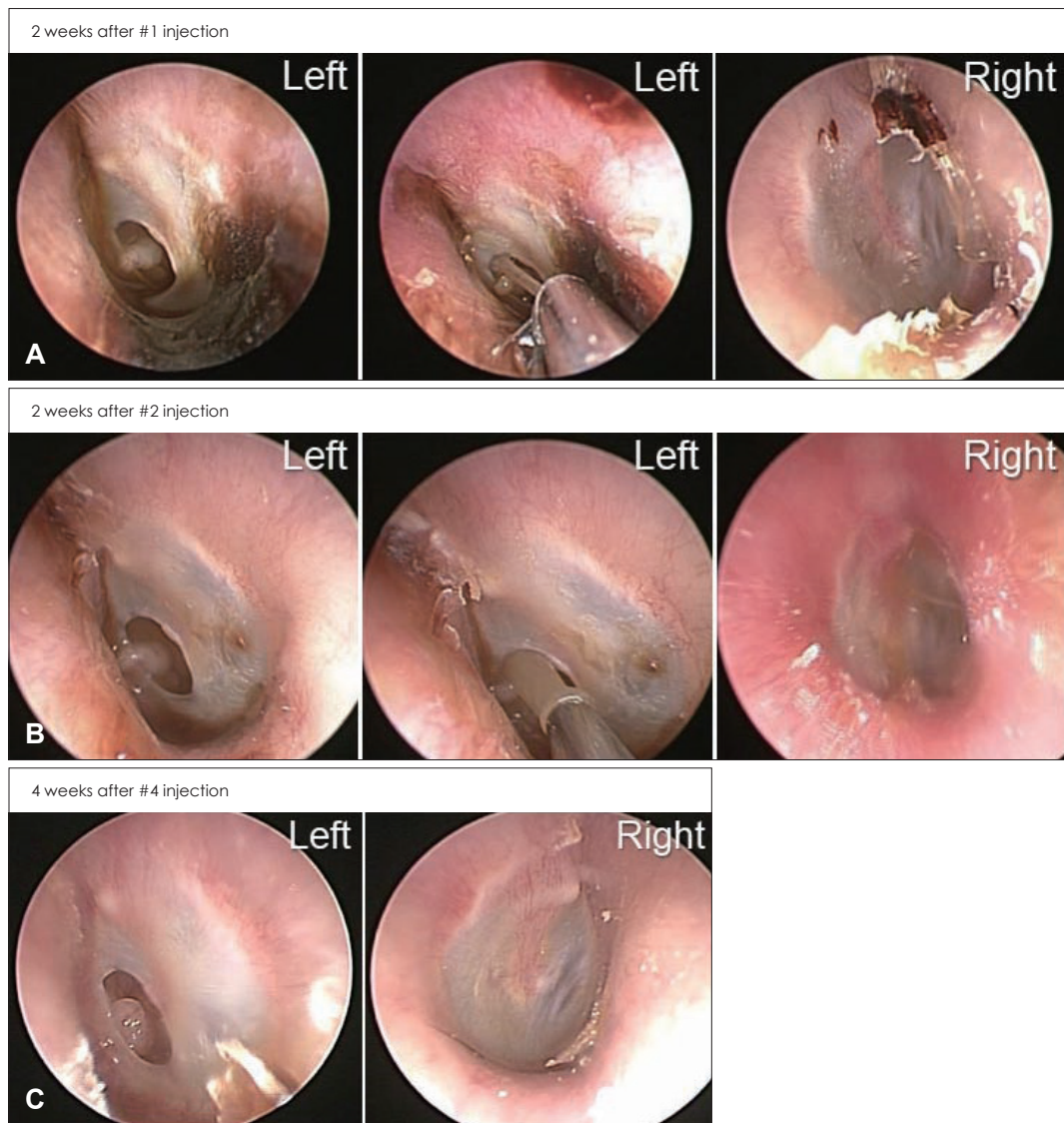


Fig. 5. Endoscopic findings at 2 weeks (A), 4 weeks (B), and 8 weeks (C) after dupilumab treatment. The size of polyps and discharge reduced remarkably in the left ear, and effusion disappeared in the right ear.

Table 1. Characteristics of biologic therapies

	Dupilumab	Omalizumab	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab
Trade name	Dupixent	Xolair	Nucala	Cinquair	Fesenna
Action	Inhibit IL-13 and IL-4	Blocks IgE interaction with FcεRI	IL-5 antagonist	IL-5 antagonist	IL-5 receptor α antagonists
Approval	≥ 6 month of age	≥ 6 yrs of age	≥ 6 yrs of age	≥ 18 yrs of age	≥ 12 yrs of age
Route	SC	SC	SC	IV	SC
Dose interval	300 mg every 2 week	150–375 mg every 2–4 week	100 mg (fixed) every 4 week	3 mg/kg every 4 week	30 mg every 4 week

IL, interleukin; IgE, immunoglobulin E; SC, subcutaneous; IV, intravenous

은 불응성 호산구성 중이염 환자들에서 dupilumab의 효과를 보고 하였다. Iino 등은 mepolizumab과 benralizumab을 사용하다가 반응하지 않아 dupilumab을 6개월 이상 투약 후 증상 척도 및 청력 검사, CT 검사를 통해 효과가 있음을 확인하였다. 2023년 Nakashima 등¹⁴⁾은 호산구성 중이염 dupilumab 치료 효과를 대조군과 비교하여 보고하였다. Dupilumab 치료군에서 스테로이드와 dupilumab을 함께 투약하면서 스테로이드 용량을 줄여나갔으며, dupilumab 투약 기간을 2, 3, 4주 간격으로 늘려 나갔다. 치료군과 대조군을 비교하였을 때 스테로이드 사용량, 악화 빈도, 중증도 점수에서 dupilumab 치료군이 유의하게 높았다. 또한 Kikuchi 등¹⁵⁾은 불응성 호산구성 중이염 환자에서 mepolizumab과 reslizumab의 연속 치료가 천식과 부비동염에는 효과를 보였지만, 호산구성 중이염만 호전이 없어 dupilumab으로 전환하였다. 이후 수개월 내에 완전한 관해로 이어졌으며 1년 추적 경과에서 재발이 없음을 보고하였다. 또한 이후에 고막 성형술을 시행하였으며 수술 후 1년까지 경과에서 재발 없음을 보고하며, 분자생물학적 약물 치료와 함께 수술적 치료의 치료 가능성을 제안하였다.

호산구성 중이염에서 생물학적 표적치료제의 장기적 관해 가능성에 대한 연구 결과는 여전히 제한적이지만, 생물학적 표적 치료제가 호산구성 중이염 치료에서 치료의 판도를 전환할 수 있을지 귀추가 주목된다.

Acknowledgments

This research was supported by National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No. RS-2022-00165906).

Author Contribution

Conceptualization: Min Young Kwak. Data curation: Min Woo Kim, Myung Ho Jin. Formal analysis: Jong Kwan Kim. Funding acquisition: Min Woo Kim, Myung Ho Jin. Investigation: Jong Kwan Kim. Methodology: Jong Kwan Kim. Project administration: Min Young Kwak. Resources: Jong Kwan Kim. Software: Jong Kwan Kim. Supervision: Min Young Kwak. Validation: Min Young Kwak. Visualization: Min Woo Kim, Myung Ho Jin. Writing—original draft: Jong Kwan Kim. Writing—review & editing: Min Young Kwak.

ORCIDs

Jong Kwan Kim <https://orcid.org/0000-0002-4201-0157>
 Myung Ho Jin <https://orcid.org/0000-0002-3797-404X>
 Min Woo Kim <https://orcid.org/0000-0002-4025-6305>
 Min Young Kwak <https://orcid.org/0000-0003-1546-7861>

REFERENCES

- 1) Iino Y. Eosinophilic otitis media; state-of-the-art diagnosis and treatment. *Auris Nasus Larynx* 2023;50(4):479-89.
- 2) Kanazawa H, Yoshida N, Iino Y. New insights into eosinophilic otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15(12):76.
- 3) Iino Y, Tomioka-Matsutani S, Matsubara A, Nakagawa T, Nonaka M. Diagnostic criteria of eosinophilic otitis media, a newly recognized middle ear disease. *Auris Nasus Larynx* 2011;38(4):456-61.
- 4) De Corso E, Montuori C, Settini S, Mele DA, Cantiani A, Corbò M, et al. Efficacy of biologics on refractory eosinophilic otitis media associated with bronchial asthma or severe uncontrolled CRSwNP. *J Clin Med* 2022;11(4):926.
- 5) Chen T, Ashman PE, Bojrab DI 2nd, Johnson AP, Hong RS, Benson B, et al. Diagnosis and management of eosinophilic otitis media: A systematic review. *Acta Otolaryngol* 2021;141(6):579-87.
- 6) Ortega H, Llanos JP, Lafeuille MH, Duh MS, Germain G, Lejeune D, et al. Effects of systemic corticosteroids on blood eosinophil counts in asthma: Real-world data. *J Asthma* 2019;56(8):808-15.
- 7) Won TB, Jang E, Min SK, Kim SW. Treatment outcomes and predictors for systemic steroids in nasal polyposis. *Acta Otolaryngol* 2012;132(Suppl 1):S82-7.
- 8) Bachert C, Han JK, Wagenmann M, Hosemann W, Lee SE, Backer V, et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147(1):29-36.
- 9) Grose E, Li AY, Lee JM. Clinical outcomes of dupilumab therapy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps in a Canadian tertiary care rhinology practice. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2023;19(1):26.
- 10) Jendoubi F, Shourik J, Seneschal J, Giordano-Labadie F, Raison-Peyron N, Du-Thanh A, et al. Longer dupilumab dosing intervals in adult patients with atopic dermatitis: Experience from a French multicentre retrospective cohort study. *Br J Dermatol* 2022;187(4):602-3.
- 11) De Corso E, Pasquini E, Trimarchi M, La Mantia I, Pagella F, Ottaviano G, et al. Dupilumab in the treatment of severe uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): A multicentric observational phase IV real-life study (DUPREAL). *Allergy* 2023;78(10):2669-83.
- 12) Iino Y, Sekine Y, Yoshida S, Kikuchi S. Dupilumab therapy for patients with refractory eosinophilic otitis media associated with bronchial asthma. *Auris Nasus Larynx* 2021;48(3):353-60.
- 13) van der Lans RJJ, van Spronsen E, Fokkens WJ, Reitsma S. Complete remission of severe eosinophilic otitis media with dupilumab: A case report. *Laryngoscope* 2021;131(12):2649-51.
- 14) Nakashima D, Nakayama T, Minagawa S, Adachi T, Mitsuyama C, Shida Y, et al. Dupilumab improves eosinophilic otitis media associated with eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int* 2023;72(4):557-63.
- 15) Kikuchi S, Yoshida S, Sugiyama T, Iino Y. A case of eosinophilic otitis media successfully treated by tympanoplasty with use of dupilumab. *Otolaryngol Case Rep* 2021;21:100381.