

EGPAのマネジメント



市立奈良病院 総合診療科

作成者：辻麟太郎

監修：森川暢

分野 : 膠原病
テーマ : 治療

症例 70歳代男性

【主訴】 食欲不振、両大腿筋痛

【現病歴】

10年前に花粉症、3年前に気管支喘息に罹患（コントロールは良好）。

2ヶ月前から両大腿の運動時痛、1週間前から両大腿の自発痛が出現し、4日前から増悪傾向となった。3日前から両大腿の筋力低下としびれが出現、急速に進行して1日前からは臥床生活となった。

近医整形外科からの紹介で総合診療科を受診。末梢血で好酸球数 $19100/\mu\text{L}$ と高値で、好酸球増多症の精査のため入院となった。

ペット飼育歴、生食歴、海外渡航歴に特記すべきものなし。

【既往歴】 高血圧症

【内服歴】 CCB 5mg、ARB 80mg、ICS/LABA 1日1回1吸入

【生活歴】 ADL full、喫煙20本×40年、飲酒ビール350ml 1本/日

【家族歴】 姉：関節リウマチ

身体所見・検査所見

【身体所見】

心音 純・雑音なし、呼吸音 清・ラ音なし

両下腿に散在する紫斑あり

下肢MMT: 股関節屈曲4/4、膝関節伸展・屈曲と足関節伸展・屈曲は全て5/5

両膝2cm下から遠位で全周性の感覚鈍麻あり

膝蓋腱反射-/-、アキレス腱反射+/-、病的反射なし

【心電図】 HR 60、正常洞調律

【経胸壁心エコー】 前壁中隔でPost-systolic shortening様の運動、弁膜症なし

【胸腹部CT】 肺野に異常陰影なし、他異常所見なし

【大腿MRI】 両側大腿筋膜周囲に高信号域

検査所見

【血液検査所見】

WBC	255.5	/x10 ² μl	BUN	16.7	mg/dl	CRP	7.77	mg/dl
Eo	60.8	%	Cre	1.00	mg/dl	フェリチン	349	ng/ml
RBC	376	/x10 ⁶ μl	Na	137	mEq/dl	血沈1時間値	13	
Hb	12.2	g/dl	K	4.6	mEq/dl	血沈2時間値	29	
Plt	24.3	/x10 ⁴ μl	Cl	101	mEq/dl	TSH	3.58	μUI/ml
AST	129	U/l	NT-proBNP	253.4	pg/ml	FT4	1.11	ng/dl
ALT	90	U/l	高感度トロポニンI	0.430	ng/ml	ANA	陰性	
LDH	527	U/l	Dダイマー	3.5	μg/ml	Jo-1	陰性	
CK	5482	U/l				抗ARS抗体	陰性	
CK-MB	66.5	U/l				PR3-ANCA	陰性	
						MPO-ANCA	陰性	

【病理所見】 紫斑からの生検

フィブリノイド血管炎は指摘できないが血管周囲に多数の好中球・好酸球浸潤

プロブレムリスト

好酸球増多症 (15534/ μ L)

高齢発症の喘息の既往

急速に進行した両大腿筋痛・筋力低下

横紋筋融解症

両下腿のデルマトームに沿わないしびれ・感覚鈍麻

NT-proBNP・D-dimer・高感度TnI軽度高値

→好酸球増多症・筋力低下の鑑別として、EGPAが疑われた

Clinical Question

①EGPAの診断～検査～治療の流れは？

②急速進行性の筋力低下でEGPAが発症するか？

定義

Chapel Hill consensus conferenceでの定義（2012年）

Eosinophil-rich and necrotizing granulomatous inflammation often involving the respiratory tract, and necrotizing vasculitis predominantly affecting small to medium vessels, and associated with asthma and eosinophilia. ANCA is more frequent when glomerulonephritis is present.

→

- 中～小血管炎である
- ANCA関連血管炎に分類
- 好酸球浸潤が特徴
- 喘息、好酸球増多症と関連

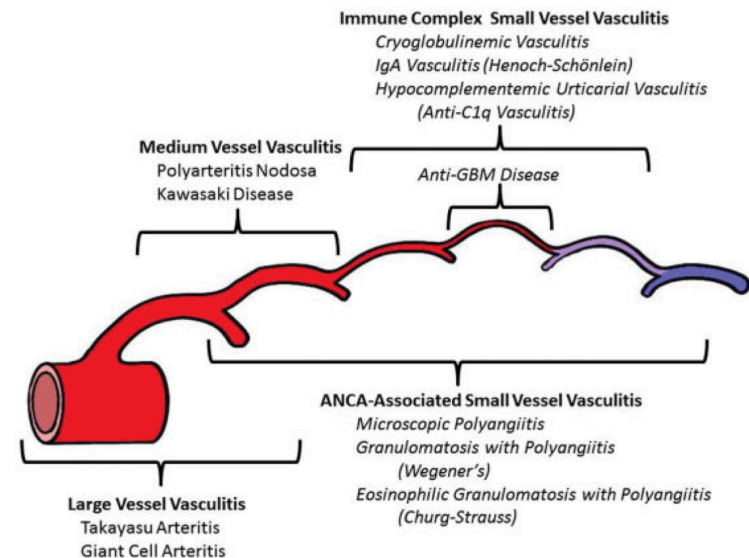


Figure 2. Distribution of vessel involvement by large vessel vasculitis, medium vessel vasculitis, and small vessel vasculitis. Note that there is substantial overlap with respect to arterial involvement, and an important concept is that all 3 major categories of vasculitis can affect any size artery. Large vessel vasculitis affects large arteries more often than other vasculitides. Medium vessel vasculitis predominantly affects medium arteries. Small vessel vasculitis predominantly affects small vessels, but medium arteries and veins may be affected, although immune complex small vessel vasculitis rarely affects arteries. Not shown is variable vessel vasculitis, which can affect any type of vessel, from aorta to veins. The diagram depicts (from left to right) aorta, large artery, medium artery, small artery/arteriole, capillary, venule, and vein. Anti-GBM = anti-glomerular basement membrane; ANCA = antineutrophil cytoplasmic antibody.

Jennette, John C., et al. "2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides." (2013).

分類基準

米国リウマチ学会の分類基準（1990年）

- ・ 利点
最もよく用いられる分類基準で、
UpToDateでも推奨されている
- ・ 欠点
ANCA開発前の基準
validationされていない
他の血管炎とオーバーラップする

下記の4項目以上を満たす
喘息
好酸球増多 > 10%
単あるいは多発ニューロパチー
X線での移動性または一過性の肺浸潤影
副鼻腔の症状・所見
生検での血管外への好酸球浸潤

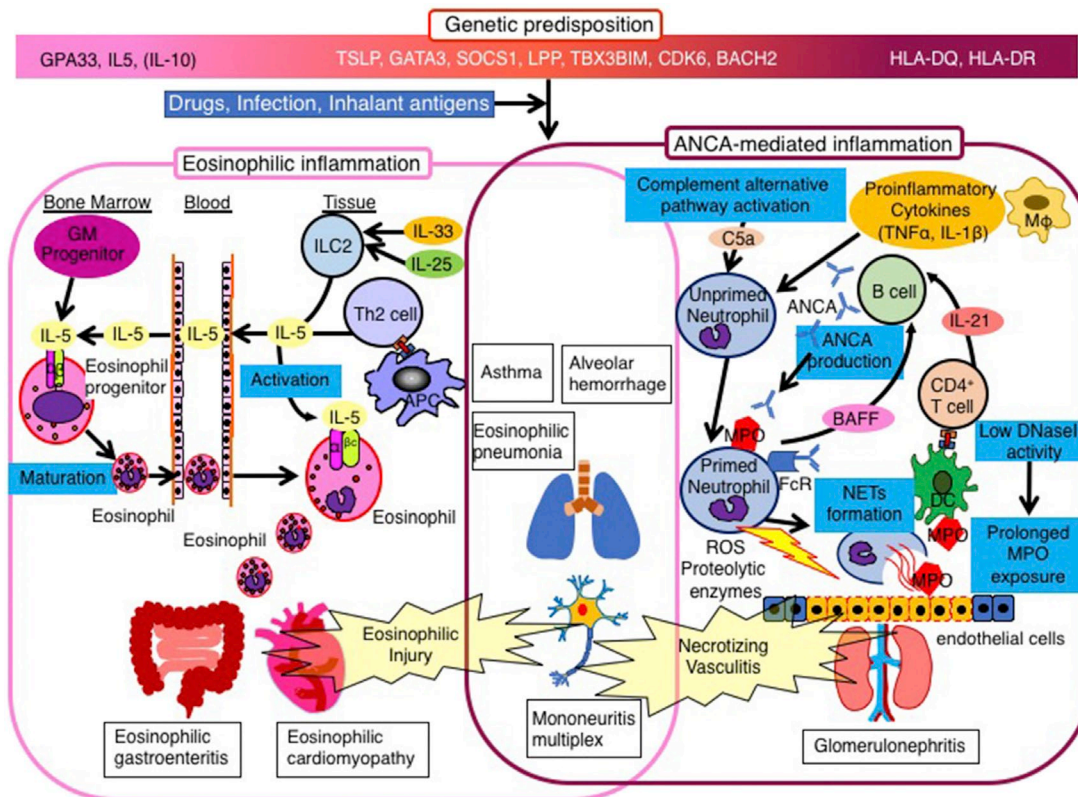
Lanhamらによる分類基準（1984年）

- ・ 利点
組織学的所見が不要
臨床現場では使いやすい
- ・ 欠点
他の好酸球増多症も満たしてしまう

下記の3項目全てを満たす
喘息
末梢血好酸球数 > 1500/ μ L
複数の肺外臓器での全身性血管炎

病態

- 好酸球性の炎症と壊死性血管炎の2面性を持つ
- IL-5とANCAがそれぞれの免疫異常の鍵となっている
- IL-5は好酸球の分化・成熟を促し、細胞傷害性顆粒蛋白質と脂質メディエーターにより組織障害を誘導する
- ANCAは好中球を活性化して、細胞障害因子の脱顆粒と好中球細胞外トラップ（NETs）の形成により血管炎を生じさせる



背景・全体像

- ・中高年に発症 中央値49-59歳、性差なし
- ・他の血管炎と比べANCA陽性率は低い（30-47%）
- ・**喘息はほぼ必発（>90%）で、EGPA診断の5-9年前から見られる**
- ・あらゆる臓器障害が起きる（神経、皮膚、肺、心、消化管、腎）
- ・臓器障害では末梢神経障害（51-98%）が最も多い
- ・末梢血の好酸球数は中央値8000/ μ Lと著明に高い

S. Furuta , et al. Allergology International 68 (2019) 430-436

最近発症した喘息や慢性副鼻腔炎の既往をもつ中高年の
+ 血管炎症状（発熱・倦怠感・体重減少・しびれ・筋力低下）
+ 末梢血で好酸球増多 （※ANCAは陰性でもよい）

というのが典型的な臨床像となる

3段階の病期があると言われるが…

- ・ 従来、前駆期、好酸球増多期、血管炎期の3段階を経ると言われてきたが全ての症例が3段階を辿るわけではない
- ・ 好酸球性の炎症と、血管炎という大きく2つの病態により表現型が異なると考えられ、ANCAの有無が関与している（後述）

前駆期

- ・ 喘息
- ・ 上気道症状（鼻茸、アレルギー性鼻炎、再発性・慢性副鼻腔炎）
- ・ 全身症状（関節痛、筋痛、倦怠感、発熱、体重減少）

好酸球増多期

- ・ 末梢血好酸球増多
- ・ 肺や心臓、消化管を主にした臓器障害

血管炎期

- ・ 消耗症状（発熱、体重減少、倦怠感）や喘息の改善が先行
- ・ 末梢神経や腎臓、皮膚を主にした臓器障害

臓器障害

- ・心臓、消化管の障害は、少ないが予後不良因子となる

臓器	所見・病態
神経	典型的には多発単神経炎だがパターンは様々 (対称性の遠位多発神経炎24%、非対称性の多発神経炎3%、腰椎神経根症3%) 脳梗塞・出血は多くはないが死因の第2位
皮膚	触知可能な紫斑や結節が、四肢や頭皮に出現するのが典型的 多形紅斑、網状皮斑、小水泡、無菌性膿疱、点状・斑状出血、膨疹など様々
肺	好酸球性肺炎に似た、末梢優位の移動性の斑状影が典型的 胸部Xpで異常がなくても高分解能CTで異常がある場合がある 結節影、肉芽腫性病変、肺胞出血はまれ
心臓	EGPAでの死亡要因、予後不良因子 心筋炎・心筋症が主だが、心膜炎、不整脈、弁破壊による弁膜症も起こりうる
消化管	小腸粘膜への浸潤が多い 重症例では、消化管出血、消化管穿孔、腸管虚血を発症する
腎臓	頻度としてはMPAやGPAより少ない 通常、pauci-immune型の巣状・分節性壊死性糸球体腎炎 他のANCA関連血管炎とは見分けがつかない

臓器障害の分布はANCAにより異なる

- ANCAが陽性かどうかで臓器障害の分布が異なる
- 陽性例では末梢神経障害、腎障害が多い
- 陰性例では心障害、肺障害が多い

	Studies (n)	ANCA(+)		ANCA(-)		Odds ratio (95% CI)	I ² (%)
		Events (n)	Total (n)	Events (n)	Total (n)		
Central nervous system	13	38	386	48	716	1.527 (0.952–2.448)	0.000
Peripheral nervous system	15	238	414	352	808	1.701 (1.138–2.544)	43.065
Heart	19	137	821	501	1471	0.427 (0.311–0.587)	32.699
Kidneys	18	316	830	177	1444	5.097 (3.578–7.261)	45.162
Gastrointestinal tract	13	104	490	178	815	1.009 (0.753–1.351)	0.000
Skin	14	231	495	360	821	1.107 (0.767–1.598)	41.510

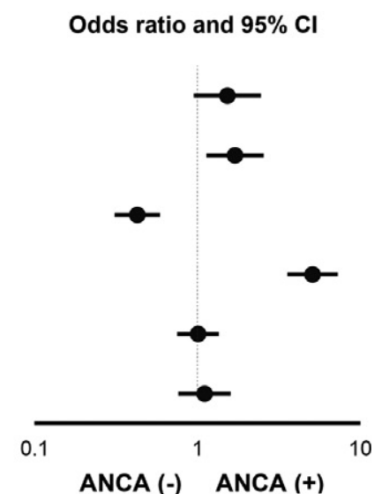


FIGURE 3. Association of ANCA status with organ-specific manifestations among patients with EGPA: central nervous system, peripheral nervous system, heart, kidneys, GI tract, and skin. Numbers of included studies in each meta-analysis are listed in the left-side table.

日本人でのEGPAの特徴

- ・ 地域別のコホート研究の比較
- ・ 日本人では神経障害の合併が多い傾向にある

Table 4

Clinical manifestations among the previous studies.

	Sinico <i>et al.</i>	Durel <i>et al.</i>	Moosig <i>et al.</i>	Comarmond <i>et al.</i>	Saku <i>et al.</i>	Tsurikisawa <i>et al.</i>
Patient number	n = 93	n = 101	n = 150	n = 383	n = 188	n = 121
Study period	1989–2004	1990–2011	1990–2009	1957–2009	1996–2015	1999–2015
Country	Italy	France, UK, Italy	Germany	France	Japan	Japan
Age at onset	51.6 y	49.2 y	49.1 y	50.3 y	59.7 y	53.3 y
Female rate	58%	57%	49%	48%	64%	65%
Eosinophil count	4400/ μ l	ND	1100/ μ l	7569/ μ l	8775/ μ l	8528/ μ l
C-reactive protein	ND	ND	2.50 mg/dl	6.69 mg/dl	2.90 mg/dl	ND
Serum Creatinine	ND	ND	0.90 mg/dl	1.01 mg/dl	0.68 mg/dl	ND
ANCA-positive	37%	43%	30%	31%	47%	35%
Organ involvements						
Nerve	64%	66%	76%	51%	88%	98%
Skin	52%	46%	49%	39%	41%	46%
Eye	ND	20%	12%	6%	5%	ND
ENT	77%	96%	93%	48%	50%	91%
Lung	50%	54%	61%	38%	34%	67%
Heart	16%	20%	46%	16%	11%	73%
Intestine	21%	25%	28%	23%	12%	78%
Kidney	26%	26%	18%	21%	18%	35%

ENT, Ear, Nose and Throat.

ギランバレー症候群（GBS）様に発症することもある

- ・ 本症例では、急速進行性に両大腿の筋力低下をきたし臥床生活となった
- ・ 同様に、数日～数週単位で対称性の両下肢筋力低下をきたし、GBS mimickingとなった例が数例報告されている
- ・ 治療法の選択が異なるため、喘息の既往や好酸球増多症を合併するGBS様の症状ではEGPAを鑑別する

TABLE 1: Characteristics of patients with EGP presenting as GBS.

Reference	Age (sex)	Clinical manifestations	Laboratory findings	NCS	Other	Treatment	Outcome
[7]	58 M	Symmetric weakness, hyporeflexia, and asthma	Eosinophilia, elevated ERS, and p-ANCA+	Mixed demyelinating polyneuropathy and multifocal absent F-waves	Lung infiltrates	P, CyC, and S	Expired
[8]	57 M	Symmetric weakness and hyporeflexia	p-ANCA+ and elevated ERS	Demyelinating polyneuropathy and multifocal absent F-waves	Nephritis	S	Improved
[9]	51 F	Symmetric weakness, hyporeflexia, asthma, and nasal polyposis	Eosinophilia, elevated CRP, and ANCA-	Motor asymmetric axonal polyneuropathy and multifocal absent F-waves		IvIG and S	Improved
[10]	74 M	Symmetric weakness, hyporeflexia, and asthma	Eosinophilia	Mixed demyelinating polyneuropathy		S and CyC	Improved
[11]	64 F	Asymmetric weakness, hyporeflexia, asthma, diplopia, and sinusitis	Elevated ESR, eosinophilia, and p-ANCA+	Motor axonal and demyelinating polyneuropathy and multifocal absent F-waves	Multiorgan disease	IvIG, CyC, and S	Expired
Present case	36 F	Symmetric weakness, hyporeflexia, asthma, purpura, and pansinusitis	Elevated ESR, eosinophilia, and p-ANCA+	Mixed axonal asymmetric polyneuropathy		S and CyC	Improved

NCS: nerve conduction studies; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; IvIG: intravenous immunoglobulin; CyC: cyclophosphamide; P: plasmapheresis; S: steroids.

EGPAの診断

Step 1 疑う

中高年発症の喘息・慢性副鼻腔炎の既往
消耗症状（発熱・倦怠感・体重減少）
臓器障害（心臓、消化器、呼吸器、皮膚、神経）
末梢血での好酸球増多

Step 2 迫る

他の鑑別疾患の除外

臓器障害を検出する
検査の提出

Step 3 評価する

重篤な臓器障害がないか？
Five Factor Scoreでの評価

EGPAの鑑別疾患

1. 他の好酸球増多症の鑑別

鑑別疾患

問診・身体所見・検査

寄生虫

生活環境、職業歴、生食歴、渡航歴を聴取
寄生虫スクリーニング（イヌ回虫、糞線虫含む）
※特にイヌ回虫（無症候性で全世界的に分布）、
糞線虫（ステロイド投与でhyperinfestationしやすい）の除外が重要

血液疾患

骨髄性白血病、全身性肥満細胞腫、
慢性好酸球性白血病、リンパ球異常

肝脾腫、貧血、血小板減少、ステロイド不応の場合に疑う
ビタミンB12・トリプターゼはスクリーニングに有効
末梢血塗抹、骨髄生検・穿刺、FISH法（血清・骨髄）

薬剤性

薬剤歴の聴取、薬剤性肺障害の検索
(<https://www.pneumotox.com/drug/index/>)

好酸球性肺疾患

単純性肺好酸球症、急性/慢性好酸球性肺炎、
アレルギー性気管支肺アスペルギルス症

アスペルギルス属特異的IgE・IgG
アスペルギルス属の喀痰or気管支肺胞洗浄液培養

M. Groh et al. / European Journal of Internal Medicine 26 (2015) 545–553

2. 他の血管炎との鑑別

喘息（ほぼ必発）＋好酸球増多 が鑑別点

好酸球增多の鑑別

© 2020 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

Eosinophil-associated diseases and disorders

Allergic disorders	Immunologic disorders
Asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis	Immunodeficiencies (eg, DOCK8 deficiency, hyper-IgE syndrome, Omenn syndrome)
Drug hypersensitivity (eg, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms [DRESS], eosinophilia-myalgia syndrome, interstitial nephritis, eosinophilic hepatitis)	Autoimmune and idiopathic disorders (eg, sarcoidosis, inflammatory bowel disease, IgG4 disease, other connective tissue disorders)
Infectious diseases	Eosinophilic disorders
Helminths (eg, strongyloidiasis, trichinellosis, filariasis, toxocariasis, schistosomiasis, hookworm)	Idiopathic hypereosinophilic syndrome
Ectoparasites (eg, scabies, myiasis)	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss syndrome)
Protozoans (eg, isosporiasis, sarcocystis myositis)	Eosinophilic gastrointestinal disorders
Fungi (eg, coccidiomycosis, allergic bronchopulmonary aspergillosis, histoplasmosis)	Miscellaneous
Viral (eg, HIV)	Radiation exposure
Neoplastic disorders	Cholesterol emboli
Primary hypereosinophilic syndromes (eg, <i>FIP1L1-PDGFRα</i> , <i>-PDGFRβ</i> , <i>-FGFR1</i> rearrangement)	Hypoadrenalism
Acute or chronic eosinophilic leukemia	IL-2 therapy
Other myeloid neoplasms (eg, chronic myeloid leukemia, systemic mastocytosis)	
Lymphoid malignancies (eg, B cell lymphoma, B or T lymphoblastic leukemia/lymphoma, adult T cell leukemia/lymphoma, cutaneous T cell lymphoma/Sézary syndrome)	
Solid tumors (eg, adenocarcinoma, squamous carcinoma)	

HIV: human immunodeficiency virus; *FIP1L1-PDGFRα*: FIP1-like-1-platelet-derived growth factor receptor alpha; *FIP1L1-PDGFRβ*: FIP1-like-1-platelet-derived growth factor receptor beta; *FGFR1*: fibroblast growth factor receptor 1; DOCK8: dedicator of cytokinesis 8; IgE: immunoglobulin E; IgG4: immunoglobulin G4; IL-2: interleukin 2.

段階的に鑑別していく

①まず、特異的な治療法があるorステロイドが無効な疾患を除外

→血液疾患、寄生虫、薬剤性

②臓器障害が肺に限られるとき

→好酸球性肺炎、アレルギー性肺真菌感染を鑑別

慢性好酸球性肺炎CEPで見られる末梢優位のパターンはEGPAでも見られ、EGPAと一部オーバーラップしていると考えられる

M. Groh et al. / European Journal of Internal Medicine 26 (2015) 545–553

③臓器障害が全身に及ぶ&好酸球増多症を認めるとき

→特発性HES、IgG4関連疾患が重要な鑑別となる

どちらも、米国リウマチ学会・Lanhamらの分類基準を満たしてしまう

ANCA陰性・病理所見に乏しい場合は鑑別が困難となる

鑑別疾患	相違点
特発性HES	アレルギー素因がない、骨髓像、FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子
IgG4関連疾患	組織へのIgG4陽性形質細胞の浸潤、血清IgG4

オーバーラップしている

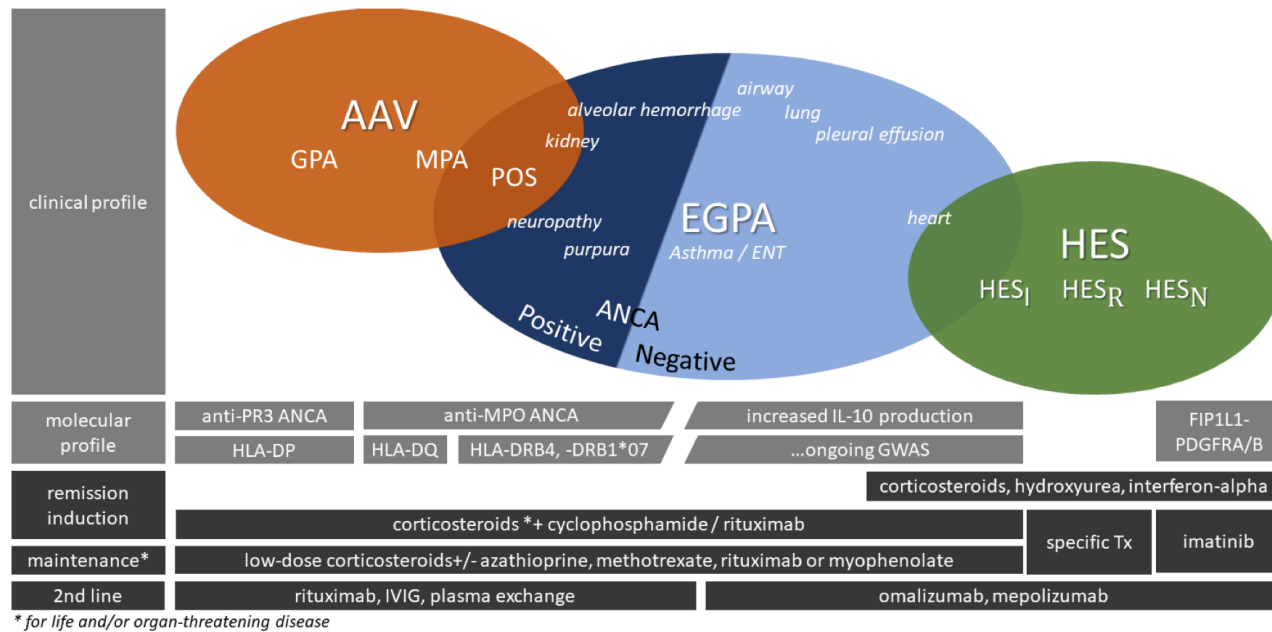


Figure 2. Eosinophil granulomatosis with polyangiitis (EGPA) and overlapping syndromes. The clinical profile of EGPA has distinct but also overlapping symptoms. In the clinical assessment, specific investigations are often needed, since ANCA is negative in most patients. There is a clear overlap between EGPA with a predominant heart involvement and idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES_I). On the other hand, polyangiitis overlap syndrome (POS) has been described for cases that fulfill diagnostic criteria for granulomatosis with polyangiitis (GPA) and EGPA and there is a particular overlap between microscopic polyangiitis (MPA) and EGPA in those with a positive ANCA test presenting with peripheral neuropathy and in some cases kidney and pulmonary disease. A clear distinction is not always possible but should be the aim of the initial investigation. Treatment approaches overlap in some situations. ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibody; AAV, ANCA-associated vasculitis; GPA, granulomatosis with polyangiitis; MPA, microscopic polyangiitis; POS, polyangiitis overlap syndrome; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; ENT, ear,

臓器障害の検出

- ・ EGPAと診断できれば、肺、腎臓、心臓、消化管and/or末梢神経障害の各臓器障害を評価することが推奨されている
- ・ 腎臓、心臓、消化管障害は予後不良と治療抵抗性に関係するため、早期に評価し定期的にフォローすべき

EGPA Consensus Task Forceによる推奨*

臓器	検査	補足
呼吸器	胸部Xp、胸部CT（可能ならHRCT） 呼吸機能検査（少なくともスパイロメトリー）	一部に血管炎の発症から数週間後に喘息を発症することがあり、無症候性でも実施が推奨
心臓	胸部Xp、心電図、NT-proBNP、トロポニンI 経胸壁心エコー 心臓MRI、FDG-PET（必要ならば）	MRI・PETは左記検査より感度が高いが、臨床的な有用性についてはまだ明らかでない
消化器	腹部単純・造影CT、上下部内視鏡	症状（腹痛、嘔気・嘔吐、吐血、下痢、血便、黒色便）がある場合 無症候性でのルーチンの実施は推奨されない
腎臓	血清BUN/Cr、尿検査（蛋白、潜血、円柱） 尿試験紙法（外来管理では毎日早朝尿を確認）	臓器障害の出現、腎毒性（CPA）、薬剤投与量の調整（CPA、MTX）にも関わる
神経・筋	神経伝導検査、筋電図	症状、診察所見に応じて個別に検討

必要な初期検査まとめ

- ・血清 生化学、末梢血、凝固
CK-MB、トロポニンI、NT-proBNP
HIV
アスペルギルス属特異的IgE・IgG
ビタミンB12、トリプターゼ
末梢血塗抹、遺伝子異常
- ・尿定性・沈査
- ・寄生虫スクリーニング（イヌ回虫（トキソカラ症）、糞線虫含む）
- ・喀痰や気管支肺胞洗浄液でのアスペルギルス属培養
- ・心電図、経胸壁心エコー
- ・胸部Xp（必要なら副鼻腔xp）
- ・胸部CT（可能ならばHRCT）、腹部単純・造影CT
- ・呼吸機能検査（少なくともスパイロメトリー）
- ・骨髓穿刺 骨髓像、フローサイトメトリー
- ・生検

生検部位と結果の解釈

- ・特に決まった部位を生検すべきという推奨はない
- ・個々の患者の症状と、安全性・診断能を鑑みて決定
EGPA Consensus Task Forceによる推奨（2015）
- ・他のANCA関連血管炎と区別しにくいため、常に臨床症状を含めて解釈する

臓器	病理像
神経	神経周囲のリンパ球・好酸球浸潤を伴う壊死性血管炎
皮膚	多くは好酸球、時に多形核球や肉芽腫に囲まれた壊死性血管炎
腎	pauci-immune型、巣状分節性の壊死性糸球体腎炎 半月体（糸球体の<50%）を伴う場合もある
心臓	心内膜や心膜への好酸球浸潤 冠動脈炎はまれ
消化器	好酸球浸潤は多いが、血管炎はまれ
上気道	診断的価値は乏しい

重症度評価：Five-Factor Score

- ・重症度評価と治療法の選択には、Five-Factor Score (FFS) を用いる
- ・EGPA以外にPAN、MPA、GPAを含んだ小～中型血管炎の重症度評価スコア
- ・1996年に初版が提唱され、2011年に改訂された
- ・各項目1点で採点し、0点、1点、2点以上で予後が異なる
- ・EGPAでは、高齢、心不全症状が独立した予後不良因子

1996年版	2011年版（2009年版との表記もある）
蛋白尿（>1g/日）	>65歳
心筋障害	心不全症状
腎不全（Cr $\geq$ 1.58 mg/dL）	腎不全（Cr $\geq$ 1.7 mg/dL）
重度の消化管障害（出血、穿孔、梗塞、膵炎など）	重度の消化管障害
中枢神経障害	耳鼻科症状（耳、鼻、咽頭） がない

治療の概要

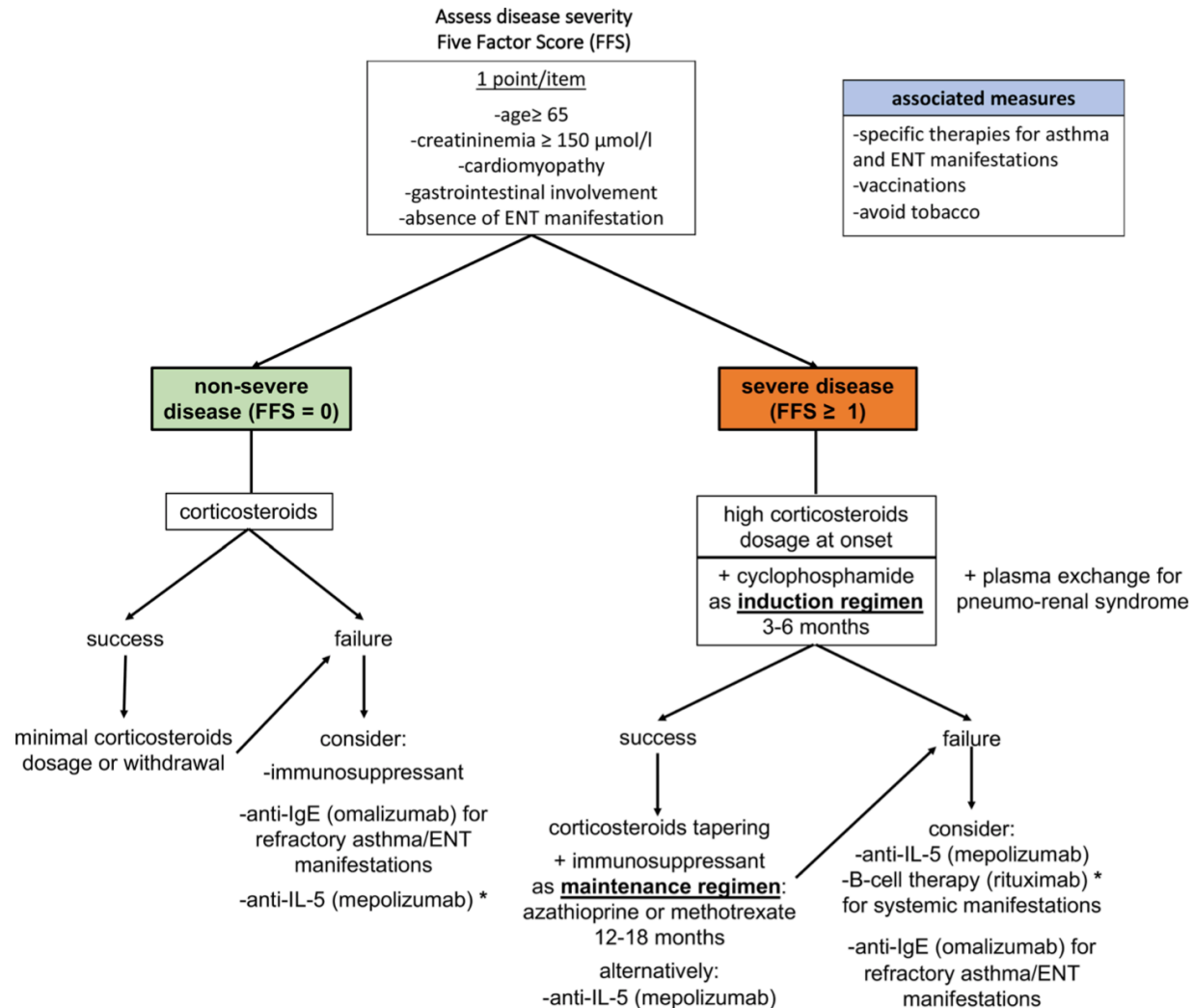
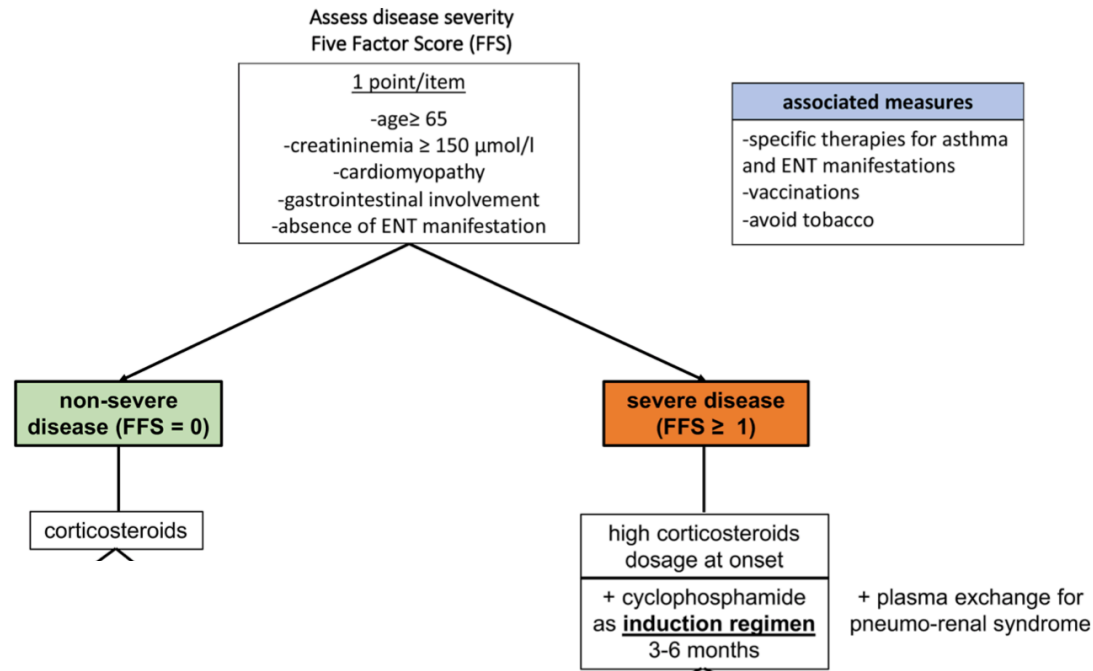


Fig. 2 Main therapeutics and treatment algorithm in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. ENT ear, nose and throat, IgE immunoglobulin E, IL interleukin

初期治療は重症度に応じて



- Five-Factor Score (FFS) 0点では、ステロイド単剤で治療開始
 - PSL 1mg/kgで開始、2-3週継続。3ヶ月後に0.3mg/kg日、6ヶ月後に0.15mg/kg/日まで減量
- FFS 1点以上では、ステロイド高容量＋免疫抑制剤の併用を検討
 - 重症肺胞出血、重症眼症、劇症多発性単神経炎も、重症例に準じて免疫抑制剤の併用を検討する
 - シクロホスファミド（CPA）の経口投与（2mg/kg/日）もしくはパルス療法を選択
 - CPAパルスでは、15mg/kg もしくは0.6mg/m²を2週間毎に3回（最大1.2g/回）、その後15mg/kgもしくは0.7mg/m²を3週間毎に3-6回投与する（投与量は腎機能に応じて調節）
 - 65歳以上では副作用予防のために減量が推奨。性腺毒性もあるため、挙児希望あれば卵子・精子の凍結保存も推奨。

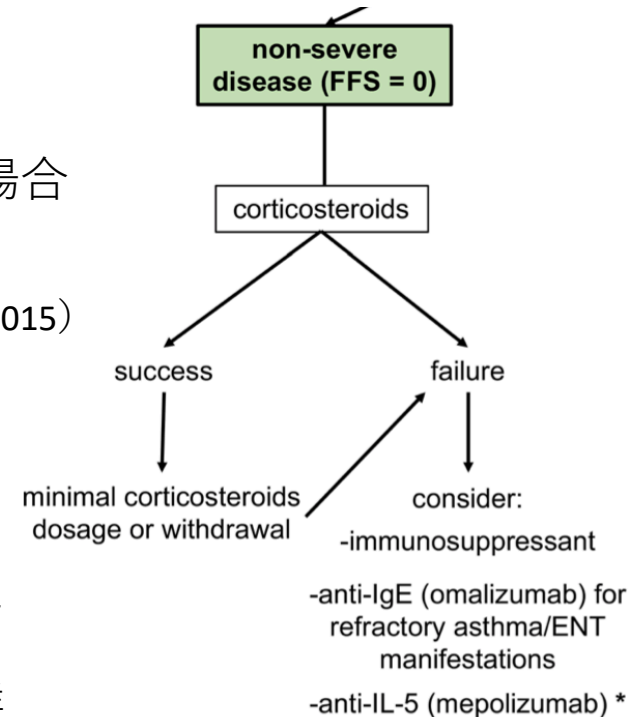
軽症例（FFS 0点）維持療法

- 症状の再燃や喘息を抑えられる最小容量を目指す
- 可能ならPSL < 7.5mg/日で維持するが、85%がPSL 12.9 ± 12.5 mg/日を長期管理に要した
- 再燃時や、3-4ヶ月後に<7.5mg/日に減量できない場合も、免疫抑制剤の併用を検討してもよい

EGPA Consensus Task Forceによる推奨（2015）

- 軽症例での、寛解維持のための免疫抑制剤の効果には依然議論の余地がある
 - FFS 0点のANCA関連血管炎101人（EGPA51人含む）を対象に、ステロイド＋アザチオプリン併用とステロイド＋プラセボを比較したRCT（CHUSPAN2 trial）では、寛解導入及び再発率をアザチオプリン併用群は低下させなかった

Puechal, Xavier, et al. Arthritis & rheumatology 69.11 (2017): 2175-2186.

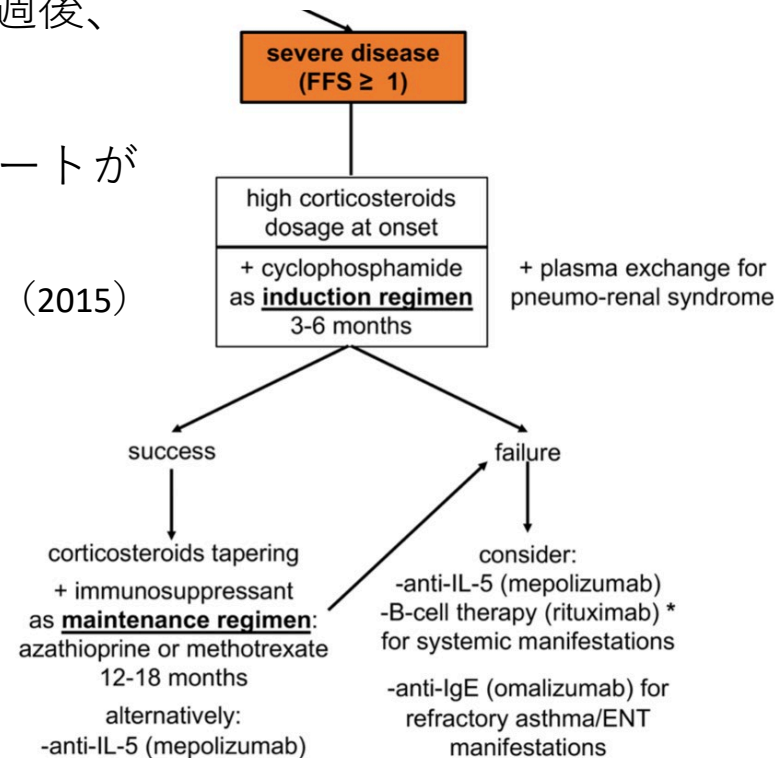


重症例 (FFS ≥ 1 点) 維持療法

- PSLは症状の再燃や喘息を抑えられる最小容量を目指す
- 免疫抑制剤を用いた維持は、CPAパルス終了2-3週後、あるいは経口CPA投与終了数日後から開始する
- 免疫抑制剤にはアザチオプリン、メトトレキセートが用いられる

EGPA Consensus Task Forceによる推奨 (2015)

- 免疫抑制剤の併用は、Case seriesやGPAの管理を外挿して提案されている
- 一方、EGPAのみを対象に、免疫抑制剤を比較、また前向きに検討した研究はなく、どの免疫抑制剤を用いるべきかは今後の研究が待たれる



予後

- ステロイドへの反応性は基本的に良く、ステロイドを中心とした寛解導入療法でほとんどの症例が寛解を達成できる
- 5年、10年生存率はそれぞれ88-97%、78-89%と予後良好である
- 一方、ステロイド減量中の再発が多い
(5年以内の無再発生存率は54-64%)
- 発症時の好酸球数が低いことが、再発の危険因子と指摘されている
- 後遺症として神経障害が最も多く（約40%）、QOL低下をもたらす
- 慢性に残存する末梢神経障害にIVIGが有効である可能性がある

難治例ではメポリズマブなど分子標的薬の併用を考慮

- EGPAの発症に関わる分子や受容体をターゲットにした分子標的薬の効果が研究中である
- 好酸球性の炎症の鍵となるIL-5を標的とした、メポリズマブの有効性が指摘されている（次スライド）
- 特にANCA陰性のEGPAについてはメポリズマブは治療の選択肢となりうる

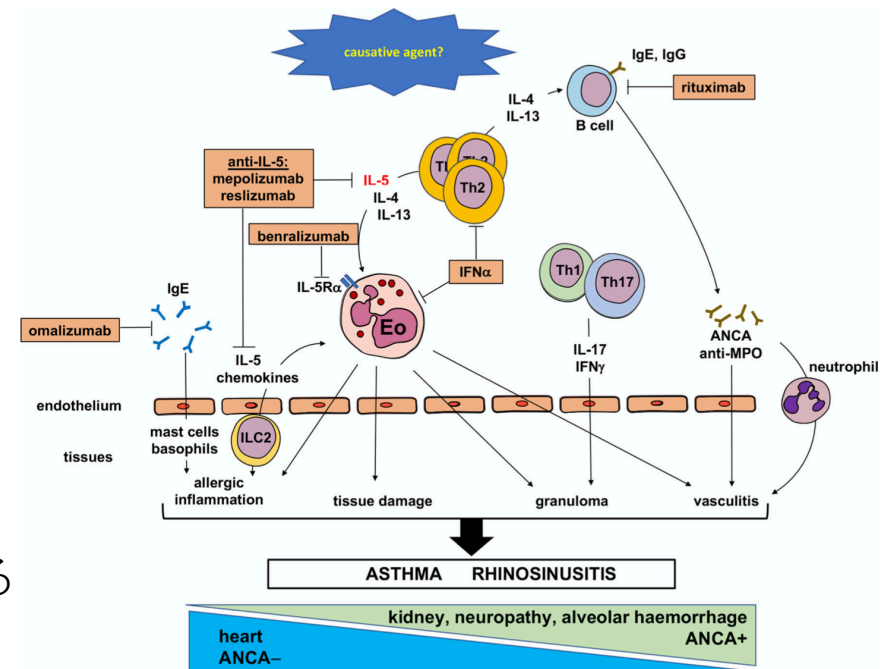


Fig. 1 Immunopathogenesis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and the main targets of emerging biological agents. Initial ill-defined causative and triggering agents induce a predominant T-helper type 2 (Th2) inflammation process. Classical Th2 cells and tissue-resident innate lymphoid cells type 2 (ILC2s) are the main producers of Th2 cytokines [interleukin (IL)-5, IL-4 and IL-13] responsible for eosinophil (Eo) activation and tissue recruitment.

Activated Eos induce tissue lesions in many ways, further enhanced by other cell types [mast cells and/or basophils, T-helper type 1 (Th1) and T-helper type 17 (Th17) T cells, B cells] and humoral mediators (antibodies, cytokines). ANCA anti-neutrophil cytoplasm antibody, *IFNα* interferon- α , *IFNγ* interferon- γ , *IgE* immunoglobulin E, *IgG* immunoglobulin G, *IL-5Rα* IL-5 receptor- α , *MPO* myeloperoxidase

◎MIRRA trial

- 多施設、RCT、二重盲検

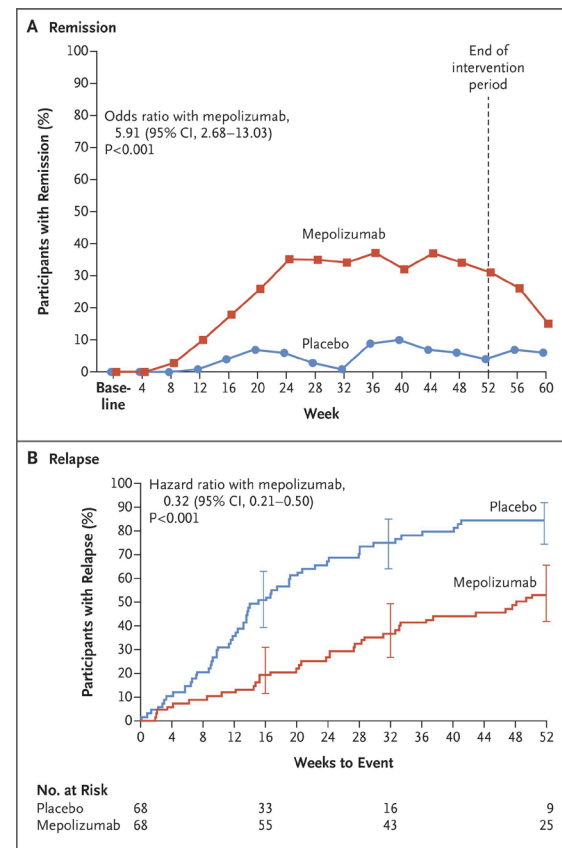
P 18歳以上、再発性・難治性のEGPA患者 136人
I 標準治療＋メポリズマブ300mg 4週毎 52週間 68人
C 標準治療＋プラセボ 68人
O 寛解期間と、36・48週時点での寛解率

- ANCA陽性例は両群とも**10%前後**
- 寛解基準：PSL $\leq$ 4mg/日
- 寛解期間、寛解率共に、メポリズマブ投与群で有意に効果あり（24週以上の寛解期間 28% vs 3%、寛解率32% vs 3%）

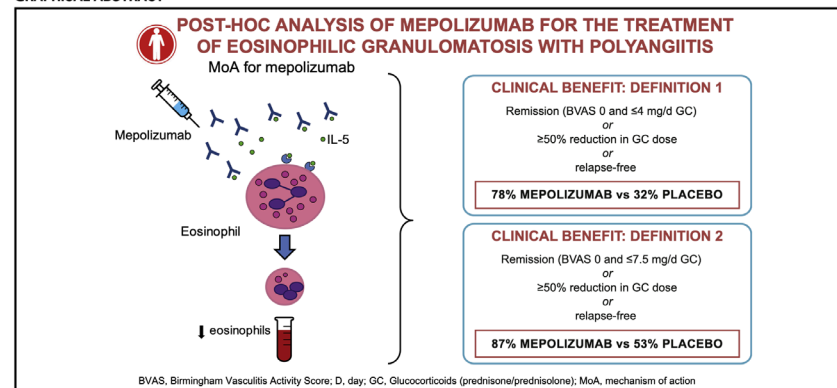
Wechsler, Michael E., et al. NEJM 376.20 (2017): 1921-1932.

- 寛解基準をPSL $\leq$ 7.5mg/日とした事後解析でも有意に効果あり（寛解率87% vs 53%）

Steinfeld, Jonathan, et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology 143.6 (2019): 2170-2177.



GRAPHICAL ABSTRACT



リツキシマブはANCA陽性例でより有効

- ANCAはB細胞から作られるため、ANCA陽性例ではB細胞を抑制するリツキシマブ（RTX）が有効である可能性がある
- RTXを用いたEGPA患者41人（難治例15人、再発例21人、新規発症5人）を対象にした後方視研究では、12ヶ月後に88%がステロイドの減量に成功
- このコホートではANCA陽性例の80%が寛解を達成できたのに対して、ANCA陰性例では38%しか寛解を達成できなかった（ $p=0.013$ ）
- RTXはANCA陰性例よりもANCA陽性例で効果がある可能性がある

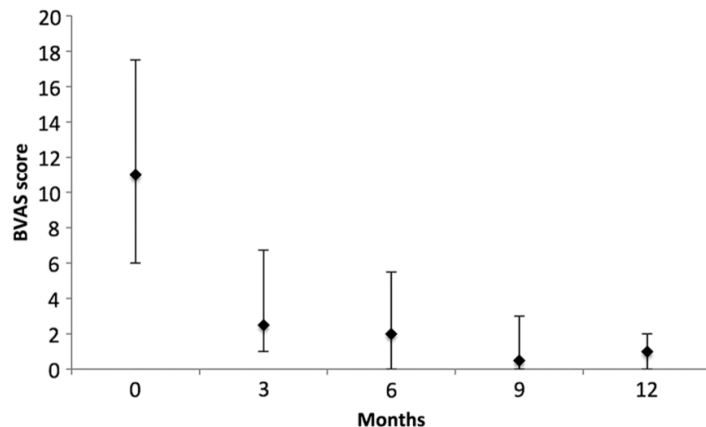


Figure 1 Median (IQR) of the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) at baseline, and at 3, 6, 9 and 12 months after initial rituximab treatment. Baseline: 11.0 (6.0–17.5) vs 6 months: 2.0 (0.0–6.2), $p<0.001$ and 12 months: 1.0 (0.0–2.0), $p<0.001$.

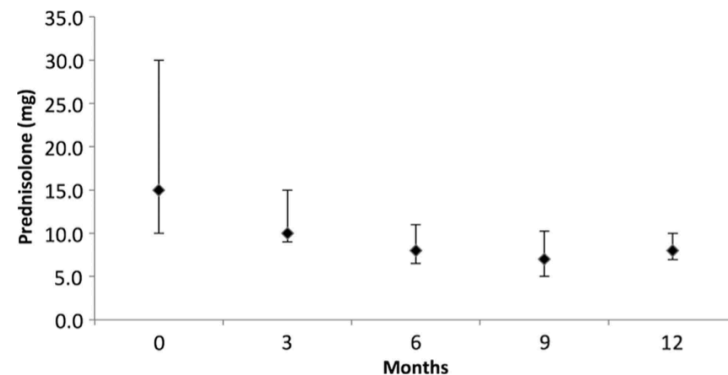


Figure 3 Median (IQR) prednisolone/prednisone dose at baseline, and 3, 6, 9 and 12 months after initial rituximab treatment. Baseline: 15 (10–30) vs 6 months: 8 (6.5–11), $p<0.001$ and 12 months: 8 (6.9–10), $p=0.001$.

Mohammad AJ, et al. Ann Rheum Dis 2014;0:1–6.

S. Furuta, et al. Allergy International 68 (2019) 430-436

今後の治療

- ANCAが陽性かどうかで治療の選択肢が変わる可能性
- 血管炎症状を主体とするANCA陽性群ではRTX
好酸球性の炎症を主体とするANCA陰性群ではメポリズマブ

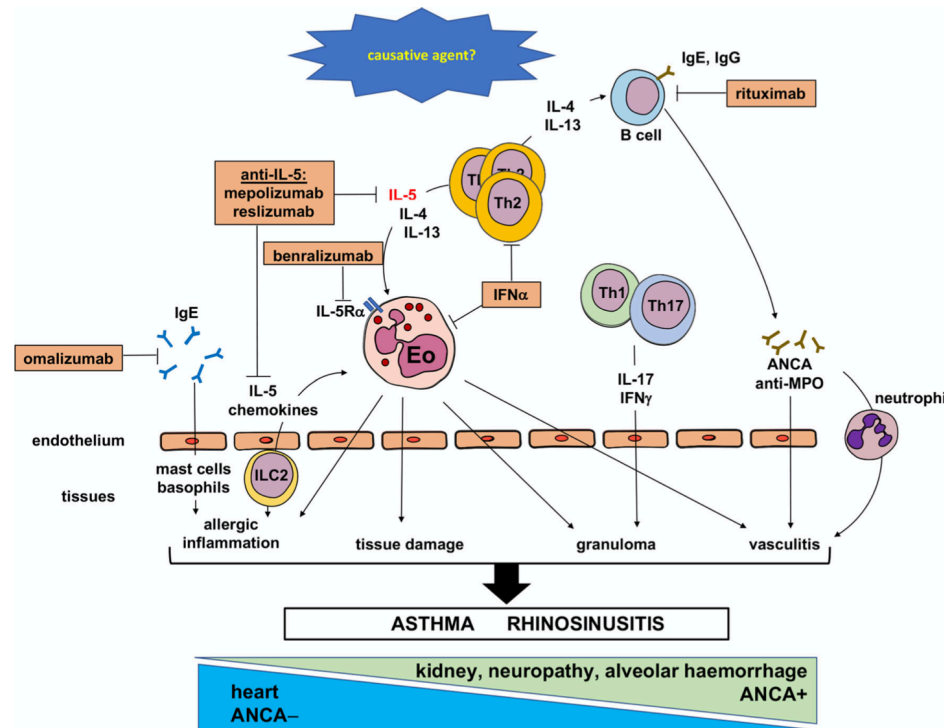


Fig. 1 Immunopathogenesis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and the main targets of emerging biological agents. Initial ill-defined causative and triggering agents induce a predominant T-helper type 2 (Th2) inflammation process. Classical Th2 cells and tissue-resident innate lymphoid cells type 2 (ILC2s) are the main producers of Th2 cytokines [interleukin (IL)-5, IL-4 and IL-13] responsible for eosinophil (Eo) activation and tissue recruitment.

Activated Eos induce tissue lesions in many ways, further enhanced by other cell types [mast cells and/or basophils, T-helper type 1 (Th1) and T-helper type 17 (Th17) T cells, B cells] and humoral mediators (antibodies, cytokines). ANCA anti-neutrophil cytoplasm antibody, IFNα interferon-α, IFNγ interferon-γ, IgE immunoglobulin E, IgG immunoglobulin G, IL-5Rα IL-5 receptor-α, MPO myeloperoxidase

症例の経過

- 骨髓生検を実施し、骨髓像では明らかな芽球を認めず。
- 心筋マーカーが陽性であったため循環器内科に相談したが、心筋障害は考えにくいとの返答であった。
- 肺、腎臓には異常を認めなかった。
- EGPA疑いとしてPSL 60mg/日 単剤で治療を開始した。
- FFSは年齢のみ1点であるが、重篤な神経障害の合併が否定できないため、翌日、膠原病内科のある近隣の病院へ転院。
- その後の治療経過は良好であったと返信があった。
- 後日返却されたFISH法とフローサイトメトリーでは遺伝子異常は陰性で、寄生虫スクリーニングも陰性であった。

Take home message

- 中高年発症の喘息＋好酸球増多＋多彩な臓器障害からEGPAを疑う
- EGPAを疑えば、他の好酸球増多症を鑑別し、Five Factor Scoreで重症度を評価する
- ギランバレー症候群様に発症するEGPAがある
- ANCA陽性・陰性例で病態が異なることが指摘されており、メボリズマブやリツキシマブは治療法の選択肢となりうる