

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の最新情報

古田俊介、岩本太郎、中島裕史

概要

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)(旧称チャージ・ストラウス症候群)は、好酸球リッチな肉芽腫性炎症、および喘息と好酸球増多に関連する小乃至中血管の血管炎を特徴とする、稀な抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連の血管炎の一つの型である。その希少性と、好酸球性炎症といった独特の特徴により、EGPA に関する研究の進展は、ANCA 関連血管炎の他の型と比べて数年間ほど遅れている。しかし近年、研究対象として EGPA への注目が徐々に高まっている。EGPA の既存の基準における問題を解決するため、大規模な国際コホートによって作成された EGPA の新たな分類基準が導入され、今後の研究が加速すると予測されている。EGPA における ANCA の機序と役割は依然として殆ど解明されていない。しかし、糸球体腎炎は ANCA 陰性の罹患者よりも ANCA 陽性の罹患者の方が多く、心不全は ANCA 陽性の罹患者よりも ANCA 陰性の罹患者の方が多い、と報告されてきた。更に、最近のゲノムワイド関連研究では、EGPA には、ANCA 陽性および ANCA 陰性のサブグループに対応する遺伝的に異なる 2 つのサブグループが存在することが示唆されている。EGPA における糖質コルチコイドへの奏効は一般的に良好だが、EGPA 罹患者はしばしば再燃を経験する。現在、臨床試験結果の蓄積に基づく EGPA の標準的な治療法は存在しない。最近、メボリズマブの EGPA に対する臨床学的便益が無作為化比較試験で証明され、メボリズマブが EGPA に対して認可された。更に、様々な新薬も評価中である。将来的に、これらの薬の最適な使用方法を見つけ、再燃防止といった未達成のニーズを解決することが必要となるだろう。

導入

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)(旧称チャージ・ストラウス症候群)は、1951 年にチャージとストラウスによって初めて記述された。彼らは壊死性血管炎、好酸球性炎症、血管外肉芽腫を発症した喘息の罹患者を見出した。この疾患は現在、好酸球リッチな肉芽腫性炎症、および喘息と好酸球増多に関連する小乃至中血管の血管炎を特徴とする、抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連の血管炎(AAV)の一つの型として認識されている。EGPA は AAV の中で最も稀であり、EGPA の年間発生率と有病率は、地理的地域や適用基準に依存するものの、それぞれ 100 万人あたり 0.9~2.4 人、10.7~17.8 人と報告されている。その希少性と、好酸球性炎症といった独特の特徴により、AAV、顕微鏡的多発血管炎(MPA)、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)の他の型と比べて、EGPA に関する研究の進展は数年間ほど遅れている。EGPA における ANCA の機序と役割は依然として殆ど解明されておらず、臨床試験結果の蓄積に基づく EGPA の標準的な治療法は存在しない。しかし近年、研究対象として EGPA への注目が高まっている。本レビューで、私たちは EGPA における最近のトピックスを取

表 1 2012 年チャペル・ヒル合意会議による ANCA 関連血管炎の定義

CHCC2012 年版の名称	CHCC2012 年版の定義
ANCA 関連血管炎	免疫沈着物が殆どないか、まったくなく、主に小血管(例えば、毛細血管、細静脈、細動脈、小動脈)に影響を与える、MPO-ANCA または PR3-ANCA に関連する壊死性血管炎。すべての罹患者に ANCA が認められるわけではない。ANCA 反応性、例えば、PR3-ANCA、MPO-ANCA、ANCA 陰性、を示す接頭語を追加する。
顕微鏡的多発血管炎	免疫沈着物が殆どないか、まったくなく、主に小血管(例えば、毛細血管、細静脈、細動脈)に影響を与える壊死性血管炎。小動脈と中動脈に関与する壊死性動脈炎が認められるかもしれない。壊死性糸球体腎炎が非常に頻発する。肺毛細血管炎がしばしば生じる。肉芽腫性炎症は認められない。
多発血管炎性肉芽腫症	普通は上下気道に関与する壊死性肉芽腫性炎症、かつ主に小乃至中血管(例えば、毛細血管、細静脈、細動脈、動脈、静脈)に影響を与える壊死性血管炎。壊死性糸球体腎炎が一般的である。
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	気道にしばしば関与する好酸球リッチな壊死性肉芽腫性炎症、かつ主に小乃至中血管に影響を与え、喘息および好酸球増多と関連する壊死性血管炎。糸球体腎炎が存在する場合、ANCA の頻度が高い。

り上げる。

疾患の定義と分類基準

EGPA には、目的や方法が異なる複数の基準が開発された。EGPA を含む原発性全身性血管炎性症候群の術語体系は、チャペル・ヒル合意会議(CHCC)によって定義された(表 1)。米国リウマチ学会(ACR)は 1990 年に、チャージ・ストラウス症候群を含む 7 つの血管炎性症候群の分類基準を提案した(表 2)。ランハムらが 1984 年に開発した基準も、広く用いら

表 2 米国リウマチ学会によるチャージ・ストラウス症候群の 1990 年版分類基準

基準
喘息
好酸球増多>10%
神経障害、単発性または多発性
肺浸潤、非固定
鼻副鼻腔異常
血管外好酸球

分類の目的上、これら 6 つの基準のうち少なくとも 4 つが陽性である場合、罹患者はこの疾患を有するとみなされる。

表 3 ランハムらによる診断基準

基準
喘息
末梢血好酸球数のピーク値 $>1.5 \times 10^6/\text{cc}$
2 つ以上の肺外臓器に関与する全身性血管炎

この疾患の診断には、3 つの基準すべてを満たすべきである。

れている(表 3)。

CHCC のオリジナルの定義は 1994 年に発表された。この合意は、術語体系の標準化を目的として専門家の意見によって形成された。その主要な概念は、組織学的症状と臨床学的症状に基づいて、支配的な病変血管のサイズにより、様々な血管炎を分類することだった。2012 年に、CHCC の定義が、最近の進展を反映して改訂され、単一臓器での血管炎や、多彩な血管を侵襲する血管炎といった新しいカテゴリーが追加され、血管炎を記述的な名称へと改名した。チャージ・ストラウス症候群は公式に EGPA と改名された。2012 年の CHCC システムで、小血管炎は、AAV と免疫複合体性小血管炎に細分化された。MPA、GPA、EGPA を含む AAV は、ANCA に関連する微量免疫性壊死性血管炎のグループとして定義された。EGPA は、好酸球リッチで壊死性の肉芽腫性炎症と、支配的に小乃至中血管に影響を及ぼす壊死性血管炎と、喘息および好酸球増多との関連性と、を特徴とする AAV のサブグループとして定義された。

1990 年の ACR 分類基準は、この疾患の最も一般的な分類基準だが、ANCA 検査が普及する前に開発された。方法論的には、持ち寄ったそれぞれの医師によって EGPA(チャージ・ストラウス症候群)と診断された 20 症例を絶対的基準として用い、小、中、大血管の血管炎の非選択対照群と比較した。更に、ACR 基準の検証は、今まで行われたことがない。1984 年、ランハムと彼の関係者らは、彼らの施設にいるチャージ・ストラウス症候群の 16 人の罹患者と、文献上の 138 症例をレビューした。彼らは、3 つの臨床学的所見から成る診断基準を提案した。ランハム基準は AAV の概念が確立される前に開発され、組織学的所見を必要とはしなかった。超好酸球増多症候群の識別は、ランハム基準では明確ではない。従って、研究目的には充分でないかもしれない。しかし、その簡潔さがこの疾患の本質を捉えているため、日常の臨床実践ではランハム基準が依然として広く使われている。ランハム基準では気管支喘息の存在が、この疾患を診断するのに必要だが、ACR 基準では、喘息は必須ではない。

ACR 基準のみを適用した結果、各血管炎の間で頻繁に重複が生じる。CHCC システムは、組織学に対する要件により制限があり、その結果、分類されていない症例が多く出てしまう。診断の重複や、分類されていない症例を減らすため、ワッツらは 2007 年に、AAV および結節性多発動脈炎を診断するためのステップ型アルゴリズムを開発した。EGPA(チャージ・ストラウス症候群)の診断ステップはこの診断アルゴリズムの最も上位にあり、

EGPA(チャージ・スト劳斯症候群)の有無は、ACR とランハム基準を使って判断される。これらのシステムの問題点や、血管炎の新たな分類と診断基準の必要性は、2010 年に欧州リウマチ学会(EULAR)/ACR のワーキング・グループで検討された。これにより、改訂分類基準と、検証された一連の診断基準との両方の開発を目的とした、大規模で国際的な前向き観察研究「血管炎診断分類研究(DCVAS)」が開始された。最近、226 人の EGPA 罹患者を含む DCVAS データセットを用いた EGPA の新しい分類基準案が、第 19 回国際血管炎ワークショップと ANCA ワークショップで提案され、EULAR と ACR による最終承認を待っている。DCVAS では、専門家パネルの合意により絶対的基準を満たす症例が選定され、各 AAV の下部タイプを他の小血管の血管炎と比較することにより、データ・ドリブンな方法で分類項目が特定された。EGPA の新しい分類基準も、このデータセット内で検証されてきた。新しい基準は、従来のものよりも感度と特異度が高いと期待されている。

機序

EGPA の機序は依然として殆ど解明されていない。しかし、多くの自己免疫疾患と同様に、遺伝因子と環境因子の両方が EGPA の発症に寄与しているように思える。最近、ライアンズらは、684 人の EGPA 罹患者を対象に初のゲノムワイド関連研究(GWAS)を実施し、リスク遺伝子が ANCA 状態によって分類されることを見出した。MPA や他の自己免疫疾患と同様に、MPO-ANCA 陽性の EGPA のとき、HLA-DQ がリスク対立遺伝子として検出された。好酸球性炎症に寄与するかもしれない GATA3、TSLP、LPP、BACH2 の変異が、すべての EGPA で検出された。一方、IRF1/IL5 と GPA33 の変異は、MPO-ANCA 陰性の EGPA と関連していた。GPA33 遺伝子は、腸管上皮および気管支組織におけるバリア機能を維持する役割を有していると考えられる、細胞表面の糖タンパク質をコード化している。この事実は、ANCA 状態が特定の臓器症状と強く相関する理由の手掛かりを与えるかもしれない。EGPA 以外の AAV では、大気汚染物質、感染症、薬物といった環境因子との関連が調査されてきた。シリカの導入によって誘発される好中球のアポトーシスは、ANCA 発症のトリガーとして機能するかもしれない。黄色ブドウ球菌に由来するペプチドは、補完 PR3 に由来するペプチドと高い相同性を持ち、これが PR3-ANCA 発症の基盤となる可能性がある。コカイン、レバミソール、プロピルチオラシルといった薬物は、AAV のトリガーとしてよく知られている。最近の研究では、プロピルチオラシルが好中球細胞外トラップ(NET)の異常構造を誘導し、その結果、DNase I による分解に対する耐性や、その後の MPO-ANCA 産生および血管炎の発症を引き起こすことが明らかになった。しかし、環境因子が EGPA に関与しているかどうかは依然として殆ど解明されていない。喘息治療に対するシステイニル・ロイコトリエン受容体拮抗薬の考えられ得る機序の役割が示唆されてきているが、現在では、それは EGPA のトリガーではない、と考えられている。

好酸球性炎症は EGPA の主要な特徴の一つである。この観点から、主要な好酸球活性化サイトカインである IL-5 が、EGPA の機序に関与しているように見える。IL-5 は Th2 細胞

によって産生され、ヒト好酸球の分化と成熟を誘導する。更に、IL-5 はヒト好酸球のアポトーシスを阻害する。グループ 2 の自然リンパ球(ILC2)も、獲得免疫がなくても IL-5 を産生する。活性化された好酸球は、細胞障害性顆粒タンパク質や脂質メディエーターを放出することで炎症反応を促進する効果を発揮し、それによって組織損傷や炎症を誘発する。好酸球から放出される細胞障害性顆粒タンパク質には、主要塩基性タンパク質(MBP)、好酸球陽イオン・タンパク質(ECP)、好酸球ペルオキシダーゼ(EPO)、好酸球由来神経毒(EDN)が含まれる。

ANCA の存在は EGPA のもう一つの側面である。MPA と GPA に関しては、実験データ、および ANCA と疾患活動性との関連性に基づき、小血管の血管炎の形成における ANCA の直接的な機序の役割が確立されている。ANCA は好中球を活性化し、その後、活性化された好中球が、脱顆粒化と NET の形成を介して血管壁を攻撃する。一方で、ANCA が EGPA に果たす役割、特に ANCA と好酸球性炎症との関連性については依然として明確ではない。糸球体腎炎や肺出血といった EGPA の一部の疾患は、ANCA 陽性の EGPA 罹患者でより頻繁に観察され、MPA や GPA と同様に、局所的な好酸球性炎症なしに小血管の血管炎を示すことが多い。EGPA における ANCA も、少なくともそのような疾患において機序を有していると推測されている。

好酸球性炎症、および EGPA における ANCA 介在性血管炎の根底にあると考えられ得るメカニズムを図 1 にまとめている。

組織病理学

EGPA の組織学的所見の特徴は、好酸球浸潤、および血管周囲と血管外に肉芽腫を伴う小血管の壊死性血管炎である。血管炎は、血管壁のフェブリノイド壊死と内部弾性板の破裂を呈す。EGPA 罹患者の肉芽腫は、柵状巨細胞に囲まれた好酸球性壊死性マトリクスから成り、これを柵状肉芽腫と呼ぶ。しかし、これらの組織学的所見が必ずしも同じ場所で見つかるわけではない。

EGPA の典型的な病理組織学的症状は、影響を受けた臓器ごとに異なる。皮膚の紫斑では、好酸球性血管炎から、好酸球浸潤のない白血球碎屑性血管炎まで、幅広い状態が観察される。好酸球浸潤がない症例では、他の小血管の血管炎と組織学的に区別するのは困難である。壊死性血管炎と好酸球性肉芽腫は、肺炎と肺結節で見られる。心病変は、心筋炎、心内膜炎、小血管の血管炎を引き起こす、心筋内および心内膜内の好酸球浸潤の混合を呈す。消化管病変は、好酸球浸潤を伴う糜爛、時には血管炎や好酸球性肉芽腫を呈す。

一方で、末梢神経病変や腎病変では好酸球浸潤が殆ど観察されない。末梢神経障害は、神経鞘スペースの小動脈に見られる壊死性血管炎を特徴とする。腎組織構造は、微量免疫性壊死性半月体形成性糸球体腎炎を特徴とする。好酸球浸潤は時に腎臓の間質で観察される。興味深いことに、末梢神経障害と糸球体腎炎は ANCA 陽性の EGPA 罹患者に関連する臓器病変である。

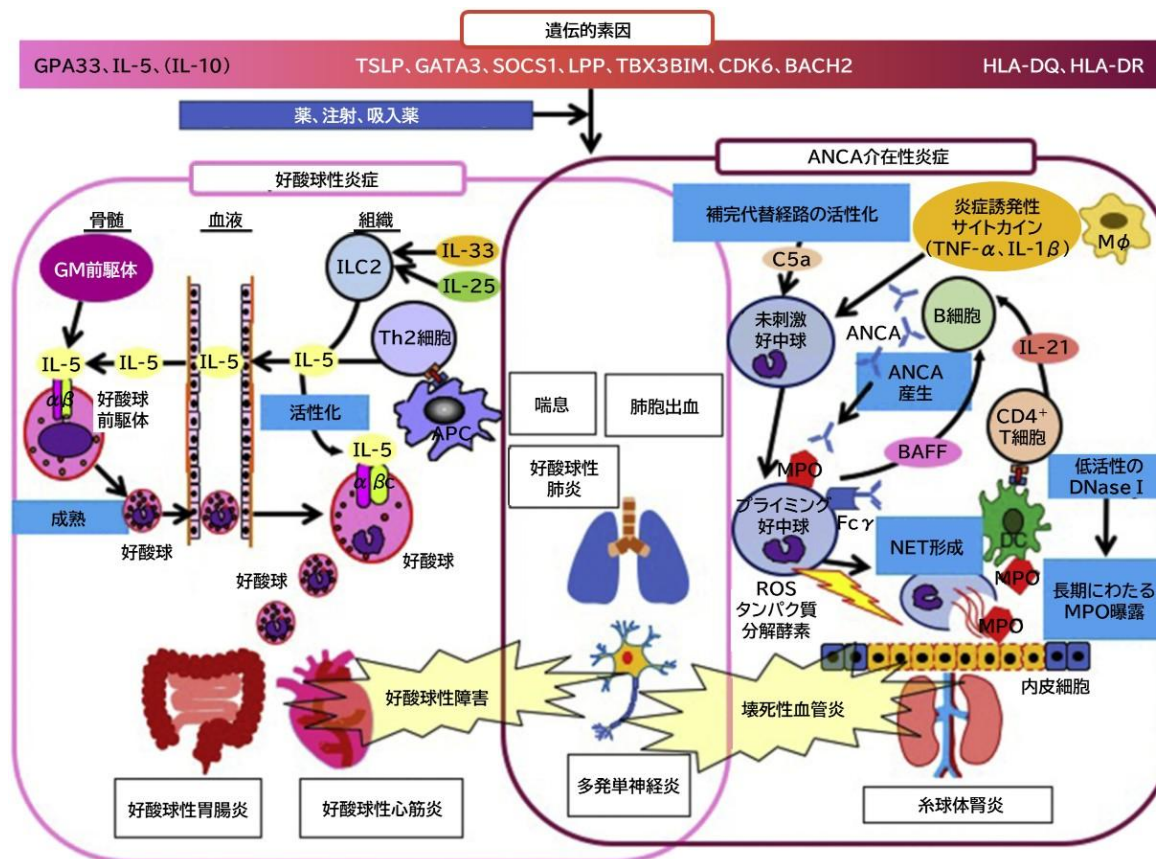


図 1 EGPA の発症に関与すると推定される遺伝的素因、好酸球性炎症、ANCA 介在性炎症の概要

環境因子が遺伝的素因と相俟って好酸球性炎症と ANCA 介在性炎症を引き起こす。好酸球性炎症：IL-5 は主に Th2 細胞および ILC2 によって産生される。IL-5 は好酸球上の IL-5 受容体と結合し、骨髄における好酸球産生を誘導するとともに、組織内における好酸球の活性化と長期にわたる生存を誘導する。ANCA 介在性炎症：炎症誘導性サイトカインと補体代替経路が好中球をプライミングする。ANCA はプライミング好中球と、その細胞表面に発現する $\text{Fc}\gamma$ 受容体または MPO タンパク質を介して結合し、活性酸素種(ROS)の産生、タンパク質分解酵素の放出、好中球細胞外トラップ(NET)の形成を引き起こす。ANCA：抗好中球細胞質抗体、APC：抗原提示細胞、BAFF：TNF 族に属する B 細胞活性化因子、GM 前駆体：顆粒球マクロファージ前駆体、ILC2：グループ 2 の自然リンパ球、MPO：ミエロペルオキシダーゼ、NET 形成：好中球細胞外トラップ形成。

表 4 過去の研究の臨床症状

	シニコーら	ドゥレルら	ムージグら	カマルマンドら	策ら	釣木澤ら
罹患者の人数	<i>n</i> =93	<i>n</i> =101	<i>n</i> =150	<i>n</i> =383	<i>n</i> =188	<i>n</i> =121
研究期間	1989～2004 年	1990～2011 年	1990～2009 年	1957～2009 年	1996～2015 年	1999～2015 年
国	伊	仏、英、伊	独	仏	日本	日本
発症年齢	51.6 歳	49.2 歳	49.1 歳	50.3 歳	59.7 歳	53.3 歳
女性の比率	58%	57%	49%	48%	64%	65%
好酸球数	4,400/ μ L	ND	1,100/ μ L	7,569/ μ L	8,775/ μ L	8,528/ μ L
C 反応性タンパク質	ND	ND	2.50mg/dL	6.69mg/dL	2.90mg/dL	ND
血清クレアチニン	ND	ND	0.90mg/dL	1.01mg/dL	0.68mg/dL	ND
ANCA 陽性	37%	43%	30%	31%	47%	35%
組織病変						
神経	64%	66%	76%	51%	88%	98%
皮膚	52%	46%	49%	39%	41%	46%
眼	ND	20%	12%	6%	5%	ND
ENT	77%	96%	93%	48%	50%	91%
肺	50%	54%	61%	38%	34%	67%
心臓	16%	20%	46%	16%	11%	73%
腸	21%	25%	28%	23%	12%	78%
腎臓	26%	26%	18%	21%	18%	35%

ENT：耳、鼻、咽喉

人口統計学的症状と臨床学的症状

異なる地理的地域から抽出した大規模な EGPA 罹患者コホートを対象とした研究がいくつか存在する(表 4)。これらのコホートにおける罹患者の特徴は概ね共通していたが、一部の症状はコホート間で異なっていた。これらの違いは、適用される基準、紹介バイアス、根底にある遺伝的差異によって引き起こされたのかもしれない。これらの研究によると、EGPA 発症時の年齢の中央値は 49～59 歳である。EGPA 罹患者に極端なジェンダー・バイアスはなく、女性の割合は 48～64%である。ほぼすべての罹患者(>90%)に気管支喘息の既往があり、喘息発症から EGPA 診断までの期間の中央値は 5～9 年である。殆どの研究で好酸球数は、ACR 基準またはランハム基準に従うと非常に高かった一方で(中央値は約 8,000/ μ L)、ドイツのグループは、緩やかな好酸球の上昇(中央値は 1,100/ μ L)を報告した。血清 C 反応性タンパク質レベルの中央値は 2.5～6.6mg/dL である。血清クレアチニン・レベルの上昇は著しくなく(中央値は 0.68～1.01mg/dL)、これは AAV、MPA、GPA の他の型とは異なる。ANCA は EGPA 罹患者の 30～47%で陽性であり、通常 ANCA のサブタイプは MPO-ANCA である。

臓器病変に関して言うと、過去の多くの研究で末梢神経および副鼻腔が最も頻度の高い臓器である(それぞれ 51～98%、48～96%)。末梢神経病変は通常、複数の単神経障害を示すが、遠位性対称性多発性神経障害(24%)、非対称性多発性神経障害(3%)、腰椎神経根症(3%)がときどき観察される。続いて、肺病変も頻繁に見られる(約 40～60%)。好酸球性肺炎に非常に似ている末梢優位の移動性斑状浸潤は、EGPA 罹患者の肺に見られる典型的な症状である。肺結節、肉芽腫性腫瘤病変、肺泡出血は比較的稀である。EGPA では心病変や消化器病変は少ないが、神経病変、副鼻腔病変、肺病変よりも、死亡リスクと強い関連がある。腎病変は、殆どの研究で約 20～25%の罹患者で観察され、MPA や GPA に比べてはるかに少ない。腎生検は通常、AAV の他の型と区別できない、半月体形成を伴う微量免疫巣状分節性壊死性糸球体腎炎を示す。好酸球浸潤または好酸球性肉芽腫は通常、腎生検標本には見られない。臓器病変の頻度は、ANCA 陽性と ANCA 陰性の EGPA 罹患者で異なる。糸球体腎炎、肺泡出血、末梢神経障害は ANCA 陰性の罹患者よりも ANCA 陽性の罹患者の方が多く、心病変は ANCA 陽性の罹患者よりも ANCA 陰性の罹患者の方が多い。ANCA 陽性の EGPA 罹患者の臨床学的症状は、AAV、MPA、GPA の他の型に近い。興味深いことに、最近の GWAS により、EGPA が遺伝的および臨床的に異なる 2 つのサブセットから成ることが明らかにされた。ANCA 陽性の EGPA は MPA と MHC 関連性を共有しており、ANCA 陰性の EGPA は遺伝的に喘息により近い(表 5)。

鑑別診断

EGPA の鑑別診断には、他の小血管の血管炎や好酸球性疾患も含まれる。臓器病変の症状は他の血管炎と類似しているが、EGPA は通常、好酸球増多と喘息の存在によって区別される。好酸球性疾患については、寄生虫感染、薬物アレルギー、ホジキンリンパ腫といった血

表 5 EGPA の遺伝的、臨床学的サブグループ

	グループ 1	グループ 2
遺伝関連	HLA-DQA1、HLA-DRB1 (ANCA 関連血管炎と共有)	GPA33、IL-5 (喘息と共有)
MPO-ANCA	陽性	陰性
糸球体腎炎	頻度が高い	頻度が低い
神経障害	頻度が高い	頻度が低い
心不全	頻度が低い	頻度が高い
リツキシマブ奏効	どちらかと言えばよい	どちらかと言えば悪い
メボリズマブ奏効	データ不足	よい

液悪性腫瘍をまず除外すべきである。臨床学的症状が肺に限定されているなら、次に好酸球性肺炎およびアレルギー性気管支肺真菌症を検討すべきである。両疾患とも喘息罹患者に多く発生し、移動性肺浸潤を示す。罹患者に好酸球増多を伴う肺外臓器病変がある場合、特発性の超好酸球増多症候群(HES)や IgG4 関連疾患が重要な鑑別診断となり得る。HES は通常、アレルギー疾患の既往がない罹患者に発症し、骨髓検査と FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子の検査が診断手順に必要となる。IgG4 関連疾患は、IgG4 を分泌する形質細胞と線維症を特徴とする局所的/全身性疾患であり、場合によっては好酸球増多や喘息を伴う。組織病理学的検査は IgG4 関連疾患の診断に不可欠であり、血清 IgG4 レベルの測定が有用である。HES および IgG4 関連疾患は、1990 年の ACR 基準またはランハム基準を満たし得る。ANCA 陰性および/または組織病理学的検査を行っていない症例では、これらの疾患と EGPA を区別するのに難儀することがある。

治療

これまでのところ、EGPA はその希少性と、機序における好酸球の関与といった独特の特徴により、殆どの無作為化比較試験から除外されてきた。EGPA の治療に関する信頼できる証拠は限られており、現時点で EGPA の治療に向けて強く推奨される治療は存在しない。糖質コルチコイドは通常、EGPA の寛解誘導療法として用いられる。糖質コルチコイドは直接のおよび間接的なメカニズムを通じてヒト好酸球を減少させることができ、EGPA における好酸球性炎症の軽減に効果的である。糖質コルチコイドと併用して、免疫抑制剤が EGPA の治療にしばしば用いられる。フランス血管炎研究グループは、1996 年に MPA、EGPA、結節性多発動脈炎の大規模な混合コホートを用いて、小乃至中血管の血管炎を患う罹患者の死亡リスクを予測する 5 因子スコア(FFS)を開発し、その後、2011 年に FFS を再検討した(表 6)。同じグループの追試では、寛解誘導期にシクロホスファミドを使用すると、FFS の高い重度の EGPA 罹患者の死亡率が改善されることが示唆された。免疫抑制剤の有無に拘らず糖質コルチコイド療法は、大多数の EGPA 罹患者で首尾よく寛解へと導くが、糖質

表 6 フランス血管炎研究グループによる改訂 5 因子スコア

因子
年齢>65 歳
症状を伴う心不全の存在
重度の消化器病変(腸穿孔、出血、膵炎)の存在
腎不全(クレアチニン>150 μ mol/L)の存在
耳鼻咽喉症状の欠如

コルチコイドの減薬中に EGPA 罹患者が頻繁に再燃を経験することはよく知られている。免疫抑制剤を用いた長期にわたる維持療法は、EGPA の再燃防止のためによく用いられる。しかし、免疫抑制剤の維持療法の有効性は依然として議論の余地がある。大規模な後ろ向き研究では、維持療法としてのアザチオプリンの有効性が示唆されているが、EGPA($n=51$)、MPA($n=25$)、結節性多発動脈炎($n=19$)を含む重症ではない血管炎に対する無作為化比較試験(CHUSPAN2)では、アザチオプリンが再燃防止においてプラセボより優れていないことが示された。CHUSAPAN2 試験で混合された被験者は、各血管炎に対する結論の確実性を低下させた。更に、アザチオプリンは、この試験ではわずか 12 ヶ月しか投与されていない。EGPA に対して長期にわたるアザチオプリンの維持療法の有効性は依然として明確ではない。

インターロイキン-5 は好酸球活性化の重要な媒介因子としてよく知られている。このことから、インターロイキン-5 に対するヒト化モノクローナル抗体であるメボリズマブの有効性が、EGPA 罹患者で評価された。二重盲検無作為化プラセボ対照試験(MIRRA)の結果は、2017 年に報告された。MIRRA 試験では、7.5mg/日以上プレドニゾロンを服用している再燃性または難治性 EGPA 罹患者が、標準的な治療に加えてメボリズマブを投与する群($n=68$)と、プラセボ群($n=68$)に無作為に割り振られた。ANCA 陽性の罹患者の割合は、メボリズマブ群とプラセボ群でそれぞれ 10%と 9%であり、EGPA 罹患者の母集団と比べて ANCA 陰性に偏っていた。糖質コルチコイドの投与量は、標準化されたスケジュールに従って急速に減らされた。MIRRA 試験では、プレドニゾロン 4mg/日以下の投与量が、寛解の定義に含まれていた。本試験では、メボリズマブ群はプラセボ群よりも、累積寛解期間が有意に長く(参加者の 28%対 3%が、 ≥ 24 週の累積寛解を達成した、 $p<0.001$)、高い割合の参加者が 36 週目と 48 週目で寛解した(32%対 3%、 $p<0.001$)。有害効果が最小限であるメボリズマブの有効性が明確に示され、EGPA に対してメボリズマブが認可された。しかし、メボリズマブ単独またはプレドニゾロン 4mg/日以下の併用では、再燃性/難治性 EGPA 罹患者の大多数において、持続的な寛解が達成できないことも示された。最近の MIRRA 試験の事後分析では、本試験の当初の解析よりも実世界のターゲット用量に近い、プレドニゾロン 7.5mg/日以下の寛解率は、メボリズマブ群の方がプラセボ群よりも高い(87%対 53%、 $p<0.001$)ことが

示された。メボリズマブは現在、EGPA に対して、特に ANCA 陰性の EGPA 罹患者における糖質コルチコイドの減薬に対して、よい治療選択肢となっているが、その最適な使用はまだ十分に研究されていない。別の抗インターロイキン-5 モノクローナル抗体であるレスリズマブと、抗インターロイキン-5 受容体モノクローナル抗体であるベンラリズマブが、現在 EGPA 対して研究されている(それぞれ、NCT02947945 と NCT03010436)。

B 細胞によって産生される病原性自己抗体(ANCA)の存在は AAV の主な特徴の一つである。抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブによる B 細胞除去療法は、すでに MPA と GPA の標準的な治療の一部として確立されている。AAV の他の型に加え、後ろ向き研究では、リツキシマブも EGPA 罹患者に効果的であることが示唆された。ムハンマドらは、リツキシマブで治療された 41 人の EGPA 罹患者(15 人が難治性、21 人が再燃性、5 人が新たに発症した疾患)について報告した。12 ヶ月までに 88%の罹患者が改善し、全罹患者で糖質コルチコイドの投与量が減少した。同じコホートで、ANCA 陽性の罹患者の 80%が寛解を達成したのに対し、ANCA 陰性の罹患者ではわずか 38%しか寛解を達成しなかった($p=0.013$)。彼らは、リツキシマブは、ANCA 陰性の EGPA 罹患者よりも、ANCA 陽性の EGPA 罹患者に対して効果的である、と示唆した。現在、フランスのグループによる 2 つの無作為化プラセボ対照試験(REOVAS 試験[NCT02807103]と MAINRITSEG 試験[NCT03164473])が、EGPA に対するリツキシマブの有効性を、寛解誘導療法としてはシクロホスファミドと比較して、寛解維持療法としてはアザチオプリンと比較して、評価しているところである。

他の薬剤に関して言うと、IFN- α が Th2 応答を抑制することが知られており、小規模な研究では、EGPA の寛解誘導および寛解維持の両方で有効性が示唆された。しかし、否定的な安全性プロファイルにより、その使用は制限されている。抗 IgE モノクローナル抗体であるオマリズマブが、ときどき EGPA に対して用いられる。これは EGPA 罹患者の喘息に効果的である。しかし、EGPA への効果は依然として明確ではない。重度の EGPA に対する寛解誘導における高用量の免疫グロブリン静注療法(IVIG)の有効性が報告され、2010 年に IVIG が日本で難治性 EGPA に対して認可された。日本人グループはまた、IVIG が慢性の残存する末梢神経障害に有効であるかもしれないことを示唆したが、試験のサンプル・サイズが限定的だった($n=23$)。神経障害からの回復メカニズムはまだ明らかにされていない。確かに、EGPA の治療選択肢は増加しているが、標準的な治療法はまだ確立されていない。糖質コルチコイドの併用や治療の最適な組み合わせといった、これらの治療の最適な活用については、今後の試験で検討されるべきである。最近の GWAS では、ANCA 陽性の EGPA 罹患者と ANCA 陰性の EGPA 罹患者の間で治療戦略が異なるかもしれない、と示唆された。

結果

EGPA における糖質コルチコイドへの奏効は概ね良好であり、多くの症例で、糖質コルチコイドをベースとした誘導療法は寛解を達成した。従って、生存率の観点で言えば、EGPA 罹患者の予後は良好である。疾患発症から 5 年および 10 年の累積生存率はそれぞれ 88~97% および 78~89% である。EGPA での死亡は稀だが、過去の研究では、疾患発症の年齢が高いことや、死亡のリスク因子としての心不全を明らかにした。

一方で、EGPA 罹患者は糖質コルチコイドの減薬中に再燃することが多く、再燃回数が AAV 罹患者の累積的な臓器損傷と関連していることが報告されている。疾患発症から 5 年後の累積再燃フリーの生存率は 54~64% である。複数の研究で、疾患発症時の低い好酸球数が再燃のリスク因子として特定されたが、その根底にあるメカニズムは不明である。糖質コルチコイドの減薬中の喘息の悪化が再燃の高いリスクに対する兆候である、と考えられたこともある。最近、策らはこの問題を調査し、EGPA における喘息の悪化と血管炎の再燃は互いに独立していることを報告した。

気管支喘息による持続性気道閉塞を除き、神経学的損傷は EGPA 罹患者の約 40% で最も頻繁に観察される後遺症である。神経学的損傷単独では罹患者の生存に影響を与えない。しかし、罹患者の身体機能や生活の質を著しく悪化させる。IVIG は、EGPA 罹患者の慢性の残存する末梢神経障害に効果的であるかもしれない。

過去の後向き研究で報告された結果は、従来の糖質コルチコイドおよび免疫抑制剤で治療されたコホートのデータに基づいている。メボリズマブやリツキシマブといった新しい治療法は、EGPA の結果を変える可能性があるだろう。

結論

EGPA の新しい分類基準が発表され、今後の研究が加速するだろう。最近の GWAS は、異なる 2 つのサブグループを示唆しており、臨床学的症状はサブグループ間で部分的に異なる。メボリズマブは現在、EGPA に対して認可されており、様々な新薬が評価中である。これらの薬の最適な使用方法を見つけ、再燃防止といった未達成のニーズを解決することが必要となるだろう。