

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の 診断・病態・治療 -最新の話題も含めて-

釣木澤尚実^{†1)2)}押方智也子^{1)2)*}

IRYO Vol. 72 No. 10 (393-401) 2018

要旨

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA) はアレルギー疾患を背景に末梢血好酸球増多をともなう原因不明の全身性壊死性血管炎である。EGPA は喘息が先行し血管炎を発症することが多いが、その喘息期にも一般の重症喘息と比較して、初診時から重症、末梢血好酸球数増多があるが非特異的な気道過敏性は軽度であるなど、臨床的な特徴があることが明らかになってきている。

初期の血管炎症状は一過性であることも多く、喘息期に経口ステロイドを内服している症例では末梢血好酸球数が著明に増加しない例もあるため、血管炎の早期診断は難しいことも多い。EGPA を疑うときは自覚症状が乏しくとも積極的な全身精査が望まれる。全身精査の上、壊死性血管炎や肉芽腫などの病理診断が得られなくとも総合的な臨床所見から血管炎の診断を強く疑う際には治療を開始する。EGPA の治療の第一選択薬は全身ステロイド薬であるが、重症例、ステロイド治療抵抗性の症例においては免疫抑制剤の投与を早期に開始する。またステロイド・免疫抑制剤に抵抗性の多発単神経炎、心病変については intravenous immunoglobulins (IVIG) を考慮する。anti-CD20 (Rituximab), interferon (IFN)- α , anti-IgE (Omalizumab), anti-IL-5 (Mepolizumab) などの新規治療はそれぞれが期待される薬剤であるが、ステロイドや免疫抑制剤などの組み合わせも含めて効果や副作用などがさらに検証されることが必要である。血管炎症状の中でも末梢神経障害は、薬物治療だけでなくリハビリテーションも重要な治療である。血管炎の治療開始後も喘息の治療、とくに ICS 吸入ステロイド薬は継続して行う。

EGPA は寛解導入後の再燃時には末梢血好酸球数が増加しない症例も多く、日常診療で有用なバイオマーカーは存在しないため長期的な管理が難しいことが多い。American College of Rheumatology の分類基準が普及した後は EGPA の診断は比較的容易になり、それにより早期治療導入が可能になり、EGPA の 5-10 年生存率は改善したが長期的には予後は改善されていくとはいえない。心病変の有無は短期的にも長期的にも予後不良であると考えられているが、IVIG は心病変を有する EGPA の予後を改善させる可能性がある。

キーワード 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症, 全身性壊死性血管炎, 末梢血好酸球増多

1) 国立病院機構埼玉病院 呼吸器内科, 2) 平塚市民病院 アレルギー内科 †医師
著者連絡先: 釣木澤尚実 国立病院機構埼玉病院 〒254-0065 神奈川県平塚市南原 1-19-1
e-mail: n-tsuri@hiratsuka-city-hospital.com

(平成30年3月1日受付, 平成30年9月14日受理)

Diagnosis, Pathology, and Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis, including Latest Issues
Naomi Tsurikisawa¹⁾²⁾ and Chiyako Oshikata¹⁾²⁾, 1) NHO Saitama National Hospital, 2) Hiratsuka City Hospital
(Received Mar. 1, 2018, Accepted Sep. 14, 2018)

Key Words: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, systemic necrotizing vasculitis, eosinophilia in peripheral blood

はじめに

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA) は気管支喘息またはアレルギー疾患を背景に出現する, 末梢血好酸球増多をともなう原因不明の全身性壊死性血管炎である. granulomatosis with polyangiitis (GPA) や microscopic polyangiitis (MPA) と同様に ANCA (抗好中球細胞質抗体) 関連血管炎に分類されるが, GPA や MPA と異なり ANCA 陽性例はそれほど多くはなく, また末梢血や組織中の好酸球数増多をともなうことや喘息やアレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患との関連が強い, 特徴のある血管炎である. ここでは EGPA の診断・病態・治療について最新の知見も踏まえて概説する.

病名と名称変更, 障害される血管部位

EGPA はかつて Churg-Strauss syndrome, アレルギー性肉芽腫性血管炎として知られ, 1951年に米国の病理学者の Churg と Strauss がアレルギー素因を有し, 細小血管の肉芽腫性血管炎と血管外肉芽腫をみる疾患を結節性動脈周囲炎 (現在の PN) より分離, 独立させた¹⁾.

2012年 Chapel Hill Consensus 会議において EGPA は「好酸球が豊富に存在する壊死性肉芽腫性炎症がしばしば呼吸器系を障害し, 壊死性血管炎が主として小～中型血管にみられ, 臨床的に喘息と末梢血好酸球増多をともなう疾患である」と定義され, 名称も現在の EGPA に変更された²⁾. 同時に本邦でも厚生労働省研究班において好酸球性多発血管炎性肉芽腫症という病名に変更された. EGPA は2015年1月から国の医療費助成対象疾病 (指定難病) となっている.

EGPA は GPA や MPA と同様に ANCA 関連血管炎に分類され, 主に小型動静脈が障害されるが, 中型動静脈が障害されることもあり, 幅広く障害されうると考えられる.

典型的な臨床経過と多彩な臨床症状

EGPA の多くの症例は気管支喘息やアレルギー性鼻炎が先行し, 末梢血好酸球数の増加に続いて全身性の血管炎症状が出現する. 代表的な血管炎症状の一つである末梢神経障害の多くはしびれ, 疼痛や

筋力低下がグローブストッキング型の分布を示す多発単神経炎であるが, 単神経炎や多発神経炎も存在する. それ以外には頭頸部では副鼻腔炎が, 肺病変では好酸球性肺炎, 胸膜炎, 縦隔リンパ節腫大が, 心病変では心筋炎, 心膜炎, 心不全, 不整脈が, 消化管病変はびらん, 潰瘍, 出血, 虚血性腸炎, 腹膜炎などが, 皮膚病変では紫斑, 紅斑, 皮下出血, 皮下腫瘍などがある. さらに血管炎症状は中枢神経, 腎臓, 筋肉, 眼, 関節, 耳 (中耳) など全身のあらゆる臓器におこりうる. 発症時は発熱, 体重減少, 関節痛, 筋肉痛などの全身症状をともなうこともある. 喘息は血管炎症状が出現する前に先行することが多いが, 診断後あるいは全身ステロイド治療後に喘息症状が顕在化する症例もある.

EGPA は prevasculitic phase, vasculitic phase, postvasculitic phase に分類³⁾されるが, prevasculitic phase は血管炎発症前の喘息を中心とした時期で時として好酸球数増多, 好酸球性肺炎や好酸球性胃腸炎を併発するが病理では血管炎の所見はない時期と考えられ, 喘息期ともいう. vasculitic phase は血管炎を発症し, 多彩な臨床症状に加え, 病理では好酸球浸潤をともなう壊死性血管炎や肉芽腫が認められる. postvasculitic phase は, 活動性のある血管炎症状はないが, とくに末梢神経障害は残存する. 病理では血管炎治癒像, 小血管の器質化した血栓症があるが好酸球浸潤は少ないといわれている. EGPA の血管炎発症前の喘息の重症度は重症例が多い. EGPA の喘息期は一般の重症喘息と比較して経口ステロイド使用歴が多い, 挿管歴がある, 副鼻腔炎の合併率が多い, 好酸球性肺炎の既往が多いなどの臨床的特徴がある⁴⁾. また EGPA の喘息期の %FEV₁ (1秒率) は一般の重症喘息と同様に低値例が多いが, 非特異的気道過敏性は軽度であるなどの特徴があり⁴⁾, EGPA の喘息は血管炎の一症状であることが推測される.

原因・誘因に関して

EGPA の原因はいまだに不明であり, 誘因がいくつか報告されているが⁵⁾⁶⁾, 因果関係が明らかにされたものはない. EGPA の家族内発症に関する報告は少なく, 著者らが報告⁷⁾した家族を含めて2家族の報告⁸⁾があるのみである. 遺伝性に関しては HLA-DRB 4⁹⁾, HLA-DRB 1¹⁰⁾, IL-10gene¹¹⁾と発症リスクの関与が報告されているが欧米人を対象とした

研究であり、人種差を踏まえると議論の余地がある。

われわれの研究ではEGPA症例の末梢血から単球を *ex vivo* で IL-4, GM-CSF 存在下で培養し、樹状細胞 (Dendritic cells: DC) の分化を誘導する系を用いて疾患活動性を評価すると疾患活動期には immature DC (CD206陽性 DC) が増加、mature DC (CD83陽性 DC) が減少しているが、治療後寛解期には CD83陽性の mature DC が増加し、FOXP3⁺ CD4⁺T 細胞数、IL-10, TGF- β 産生 CD4⁺T 細胞数と相関することを明らかにした¹²⁾。この結果からEGPAの発症や病態にDCの分化異常が関与することが示唆される。

ANCA 陽性例と陰性例の違い

EGPAを90症例集積した血清中のMPO-ANCAの陽性頻度は22.7-42.6%程度であり¹³⁾⁻²⁰⁾、GPAやMPAのような他のANCA関連血管炎と比較して、その特異度は高くはない。PR3-ANCA陽性例はさらに少なく10%以下である。MPO-ANCA陽性例では腎病変・皮疹の頻度が高く、陰性例では心病変の頻度が高いという報告がある¹³⁾¹⁴⁾。またANCAが再燃に関与するという報告¹⁹⁾やANCAは生命予後、再燃の有無を直接反映しないが重症の末梢神経障害と関連があるという報告¹⁵⁾もあり、一定の見解は得られていない。EGPAを含むANCA関連疾患では好中球顆粒にあるPentraxin3が疾患活動性を反映するという報告²¹⁾もあり、病態に関与している可能性がある。

診断基準と分類基準

本邦では血管炎症候群の診療ガイドライン²²⁾ (1998年厚生労働省難治性血管炎分科会の診断基準)がある。1990年の米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology: ACR) の「Churg-Strauss 症候群分類基準」²³⁾が実際の診療では応用されやすい。ACR分類基準は診断基準ではなく、他の血管炎からEGPAを分類するための基準であるが、この分類基準では通常ではなかなか得られにくい壊死性血管炎もしくは血管外肉芽腫の存在を必須としていない。かつての診断基準では壊死性血管炎、血管外肉芽腫の存在を必要としており、そのため診断や治療が遅れたといわれているが、ACRの分類基準が普及しEGPAの診断率が上昇したと考えられて

いる。さらに1996年以前に診断されたEGPAの5年生存率は82.9%であるが、1996年以降に診断された5年生存率は93.4%であるという報告¹⁶⁾もある。

早期診断へのアプローチ

EGPAは血管炎症状出現前に好酸球性肺炎や好酸球性胃腸炎などが一過性に出現することがあり、血管炎を発症した時期を正確に見極めることが難しい場合がある。また喘息期より経口ステロイドを内服している症例では末梢血好酸球数が増加しない例もあり、血管炎症状の判断も難しい場合も多く、早期診断が困難なことがある。しかしいざ血管炎を疑ったら自覚症状や他覚所見がはっきりしなくとも積極的な全身精査をすべきである。

とくに心病変の有無はその後の生命予後にも影響するため積極的な精査が望まれる。心病変の検出に際して、胸痛や背部痛、頰脈、脈不整など自覚症状を有する症例では心エコーで約80%、MRIで約半数に所見があるが、心臓に関する自覚症状を欠き、心電図異常を認めないEGPA30症例の内、19例(63%)に心病変があるという報告がある²⁴⁾。消化管については大腸病変について喘息経過中に併発する好酸球性胃腸炎とEGPAの大腸病変の病理組織学的所見では粘膜下の好酸球浸潤の程度には差はないが、EGPAではとくに粘膜下の浮腫が著明である²⁵⁾。この所見は治療経過中、すなわち全身ステロイドや免疫抑制剤併用下において末梢血好酸球数の増加を認めなくとも局所の好酸球浸潤や浮腫は残存しており、診断の手掛かりとなる可能性がある。また自覚症状に欠き、内視鏡所見に乏しくとも病理所見で好酸球性大腸炎の診断がつくこともあるため大腸内視鏡は積極的に施行すべき検査の一つである。さらに好酸球性中耳炎の有無を確認することは喘息や副鼻腔炎と異なり血管炎発症時期と時期が近いことから、血管炎早期診断につながる可能性がある²⁶⁾。

診断、管理に有用なバイオマーカー

EGPAではtype2サイトカイン²⁷⁾やケモカイン、ECPが増加するという報告があるが、バイオマーカーでEGPAや好酸球増多症を鑑別することは難しいと考えられている²⁸⁾。また末梢血好酸球数や血清IgE、CRPなどは疾患活動性や再燃を予測することは難しいこと²⁹⁾、TARC/CCL17, eotaxin-

3は疾患活動期と寛解時の鑑別は難しいこと³⁰⁾が報告されており、疾患の管理に有用性の高いバイオマーカーはいまだに明らかではない³¹⁾。EGPA活動期にはIL-4やIL-5などのtype2サイトカインだけではなく抑制系サイトカインであるIL-10も同時期に存在すること²⁷⁾や、IFN- γ やTNF- α などの炎症性サイトカイン産生が増加しているという報告³²⁾もある。血管炎の炎症の現場にはさまざまな炎症物質が存在する。さらに免疫グロブリンに関連した報告として、EGPAではIgG4が疾患活動期に高値であり、Birmingham vasculitis activity score(BVAS)や臓器障害数と相関³³⁾、血管炎の血管壁に沈着し神経鞘の線維化に関与するという報告³⁴⁾やFc γ -receptor 3B(FCGR3B)が好中球に発現し、その欠損は免疫複合体のクリアランスを遅延させ炎症を促進すると考えられるがFCGR3B copy number variationsが欠損していると血管炎の臓器障害、とくに腎機能障害と関連するという報告³⁵⁾がありこれらは病態に関与している可能性がある。

EGPAの病態

—われわれの研究からわかってきたこと—

1. EGPA発症・増悪と制御性T細胞の関与

EGPAは血管炎発症前に慢性好酸球性肺炎(Chronic eosinophilic pneumonia:CEP)が先行することがある。しかし、その一方でCEPを併発しながらその後もEGPAを発症しない喘息症例も存在し、後者の方が多い。これらの2つの臨床的あるいは免疫学的な特徴の違いについては十分に解明されていないが、著者らはEGPA発症時には一般喘息と比較してIL-10、TGF- β 産生CD4⁺CD25⁺T細胞が低下するのに対し、CEPではIL-10、TGF- β 産生CD4⁺CD25⁺T細胞が一般喘息、EGPAと比較して高値であることを報告した³⁶⁾。CEPではIL-10産生CD4⁺CD25⁺制御性T細胞が低下しないことによって、EGPAの発症を抑制している可能性がある。

2. 再燃を繰り返すEGPA症例のB細胞のアポトーシス誘導

著者らはEGPA症例には臨床的寛解後に再燃を繰り返す症例と長期間臨床的寛解を維持する症例が存在することに着目し、2年に1回以上再燃する「頻回再燃群」と2年に1回未満再燃する「希少再燃群」

の2群に分類すると頻回再燃群ではCTLA-4⁺CD4⁺CD25⁺T細胞数、FOXP3陽性制御性T細胞数が減少し、それはCD80⁺CD19⁺B細胞数と負の相関があること、さらにCD80⁺CD19⁺B細胞数の増加はCD95⁺CD19⁺B細胞数(Apo-1)と正の相関があり、B細胞のアポトーシスと関連していることを明らかにした。その結果、頻回再燃群ではB細胞数減少、血清IgG低下をきたし、免疫応答が障害されているEGPAが存在することを明らかにした³⁷⁾。

3. Th17細胞の関与

前述したように末梢血好酸球数は再燃時には必ずしも増加しないため、好酸球数の変化は目安にならないことも多い。Th17細胞と血管炎の関与についての報告は散見されるが、EGPAでは十分に解明されていない。著者らはEGPA症例ではTh17細胞(IL-17産生CD4⁺T細胞)頻度は発症時に高く、寛解期に低いこと、末梢血のTh17細胞頻度は大腸粘膜下の好酸球浸潤、浮腫の程度と相関し局所の病態を反映することを明らかにした²⁵⁾。またEGPA症例においては同時期にTh17細胞とTh2細胞が増加していることが確認されている³⁸⁾。EGPAはGPAやMPAなどの他の血管炎と異なり、血管炎と好酸球性炎症が混在していると考えられる。

4. 接着因子・増殖因子の関与

ANCA関連血管炎患者の血清中にはsVCAM-1が増加する報告³⁹⁾やEGPA患者の好酸球表面にはICAM-1が発現している報告⁴⁰⁾がある。われわれの検討ではEGPAでは寛解導入されるとICAM-1やVCAM-1が低下し、VEGFが増加することを確認している²⁵⁾。またTh17細胞頻度はICAM-1と正の相関、VEGFと負の相関を認め、病態に関与していることが示唆される²⁵⁾。

治療に対する考え方と実際

全身精査を行い壊死性血管炎や肉芽腫などの病理診断が得られなくとも総合的な臨床所見から強く血管炎の診断を疑う際は治療を開始する。EGPAの治療の第一選択薬は全身ステロイド薬(systemic corticosteroid:SCS)であり、prednisolone 1mg/kg/日より開始する。重症例や劇症型では先行してステロイドパルスを行う。SCSによる治療に対して効果不十分、治療抵抗性である症例については免疫

抑制剤（とくに cyclophosphamide:CYC）の併用を考慮する²²。CYCは最近では副作用を考慮し intravenous cyclophosphamide(IVCY)を行うことが多い。

EGPAに使用される免疫抑制剤としてはほかに azathioprine (AZA), methotrexate (MTX), cyclosporine, interferon (IFN) $-\alpha^{41}$, anti-TNF- α , anti-IgE (Omalizumab)⁴², anti-CD20 (Rituximab)⁴³, anti-IL-5 (Mepolizumab)⁴⁴などがある。AZA, MTXはCYCの後療法として投与されることが多い。RituximabはEGPAに対しても、SCS, 免疫抑制剤などの標準治療に治療抵抗性である、難治性の症例に対して有効であることが報告⁴³されている。Mepolizumabは寛解導入率を上げる治療成績があるが⁴⁴、血管炎症状について具体的にどのように有効であるかについてはまだ解析不十分である。治療の組み合わせなどこれからの診療成績の結果が待たれる。

免疫抑制剤の投与に関する考え方として重症例、SCS抵抗性に対して投与するほかに、軽症例においてもSCS単独の治療では再燃率が高く、免疫抑制剤の併用により再燃を抑制できるという治療成績⁴⁵や65歳以上の高齢EGPAにおいてもIVCYを低用量一定(500 mg/回)で複数回(最大6コース投与)投与する方法が、従来療法、すなわちIVCY 500 mg/m²を2-3週毎に投与する方法と比較して寛解導入率、寛解後の再燃率、死亡率には両群の差はなく、有害事象(とくに感染症)が従来療法群で有意に多いという結果であり、高齢発症の血管炎に対しては低用量の免疫抑制剤投与が副反応を少なくし、かつ同等の寛解導入が可能であるため、投与量を調節して治療することがQOLを維持する良好な管理となることが示されている⁴⁶。

EGPAでは血管炎診断時に検出できない、潜在化した臓器病変が治療開始後に顕在化し、重症化することがあることにも留意する必要がある。とくに心病変、中枢神経障害が多く、治療開始数年後のこともあるため、これらの臓器障害については診断時に病変を確認できなくても後の血管炎症状出現の可能性を念頭に置くことが必要である。

SCSおよび免疫抑制剤を投与後も末梢神経障害は固定し後遺障害が残ると報告は多く、これらの症例に対してはガンマグロブリン大量療法(intravenous immunoglobulins:IVIG)が有効である⁴⁷。IVIGは多発単神経炎だけでなく心病変に対しても

有効である⁴⁷。また免疫学的な効果も期待され、IVIG投与後にはSCS量の維持量が減量しやすくなることがある⁴⁸。IVIGはSCS単独よりもSCSおよび免疫抑制剤の併用の方が、効果発現が早く、効果持続期間も長く、より有効な治療効果が得られやすい。IVIGはSCS投与前の初期治療としての投与を行うと血管炎症状の改善が期待できないこと、治療早期や重症例では複数回投与が必要になることがあるため、IVIGを行う時の病状や治療内容、治療時期を十分に検討する必要がある。

IVIGの免疫学的な効果判定基準は明らかではないが、著者らはIVIG投与1カ月後にFOXP3⁺CD4⁺T細胞数が有意に増加する場合は少ない投与回数で寛解導入が可能であること⁴⁹、1回で寛解導入ができなくとも繰り返し投与することで長期的に制御性T細胞数が増加し寛解導入できることを確認した⁴⁸。このことから1回のIVIG投与で十分に臨床的効果を確認できないときは、病状、治療内容を見直し再度のIVIG投与を試みる価値がある。EGPAを含めたANCA関連血管炎で一度でもIVIGが投与されるとその後の再燃を抑制するという報告もある⁵⁰。

さらにEGPAの多発単神経炎はSCS, 免疫抑制剤, IVIGなどの薬物治療に加え、リハビリテーションも重要な治療である。亜硝酸剤の貼付薬の局所貼付も有効⁵¹であり、日常のリハビリテーションを効果的に行うことを可能にする。

SCS, 免疫抑制剤などの治療により血管炎症状の管理ができた状態においても、喘息の管理不十分症例が半数以上であったという報告があり、血管炎の喘息症状に関してはSCSに加え吸入ステロイドによる治療を継続する必要がある⁵²。

予 後

GuillevinらはEGPA230症例を解析し、1. 心病変、2. 消化管病変、3. 高齢発症(65歳以上)、4. 腎不全(Cr>1.50 mg/dl)、5. 副鼻腔炎がない、の5項目を予後不良因子として挙げ、Five Factor Score(FFS) ≥ 2 ではEGPAもGPA, MPAと同様に予後不良であると報告した⁵³。しかし、最近報告されているEGPAの20年生存率は文献により45-70%程度と長期的には予後不良である¹⁸⁾⁵³。予後を規定する一番重要な臓器障害は心病変の有無である。Comarmondらの383名のEGPAの解析では心病変があると5年生存率の時点で78.2%と低いことを報

告¹⁶⁾しており, Moosigらのドイツの150名EGPAの解析では心病変があると5年以降, 長期的に生命予後が不良であると報告¹⁸⁾している. 著者らはNHO相模原病院の121名のEGPAの再燃と予後に影響する因子を解析し, 再燃には心病変, 消化管病変の有無が, 生命予後には高齢発症(65歳以上)が唯一有意な因子として抽出されたことを報告した²⁰⁾. われわれの治療成績では心病変の有無は予後に影響しなかった. その理由を後ろ向きに解析すると再燃例の88.6%, 全体では62.8%の症例においてIVIGが投与されていることが影響している可能性が示唆された. IVIGは心病変を有するEGPAの予後を改善させる可能性がある.

ま と め

EGPAの病因・誘因, 先行する喘息期の特徴, 臨床症状, 診断基準, 治療について, また最新の研究報告をまとめた. 診断の向上, 新規治療薬によりEGPAの予後は確実に改善していると思われるが, 長期的には後遺障害も含めて管理が難しい症例も多く, 今後の課題も多いと思われる.

著者の利益相反: 本論文発表内容に関連して申告なし.

[文献]

- 1) Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951 ; 27 : 277-301.
- 2) Jannette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 1-11.
- 3) Churg A. Recent advances in the diagnosis of Churg-Strauss syndrome. *Mod Pathol* 2001 ; 14 : 1284-93.
- 4) Tsurikisawa N, Tsuburai T, Saito H et al. A Retrospective Study of Bronchial Hyperresponsiveness in Asthmatic Patients Prior to the Onset of Churg-Strauss Syndrome. *Allergy Asthma Proc* 2007 ; 28 : 336-43.
- 5) Lane SE, Watts RA, Bentham G et al. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 814-23.
- 6) Ramentol-Sintas M, Martínez-Valle F, Solans-Laqué R. Churg-Strauss Syndrome : an evolving paradigm. *Autoimmun Rev* 2012 ; 12 : 235-40.
- 7) Tsurikisawa N, Morita S, Tsuburai T et al. Familial Churg-Strauss Syndrome in Two Sisters. *Chest* 2007 ; 131 : 592-4.
- 8) Harmanci K, Anil H, Kocak A et al. Familial eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in a mother and daughter. *BMJ Case Rep* 2014 Nov 3 ; 2014. pii : bcr2014206934. doi : 10.1136/bcr-2014-206934.
- 9) Vaglio A, Martorana D, Maggiore U et al. HLA-DRB 4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss Syndrome. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 3159-66.
- 10) Wiczorek S, Hellmich B, Gross WL et al. Associations of Churg-Strauss syndrome with the HLA-DRB 1 locus, and relationship to the genetics of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides : comment on the article by Vaglio et al. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 329-30.
- 11) Wiczorek S, Hellmich B, Arning L et al. Functionally relevant variations of the interleukin-10 gene associated with antineutrophil cytoplasmic antibody-negative Churg-Strauss Syndrome, but not with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 1839-48.
- 12) Tsurikisawa N, Saito H, Oshikata C et al. An increase of CD83⁺ dendritic cells *ex vivo* correlates with increased regulatory T cells in patients with active eosinophilic granulomatosis and polyangiitis. *BMC Immunol* 2014 ; 15 : 32-43.
- 13) Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 2926-35.
- 14) Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005 ; 143 : 632-8.
- 15) Durel CA, Berthiller J, Caboni S et al. Long-Term Followup of a Multicenter Cohort of 101 Patients With Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016 ; 68 : 374-87.
- 16) Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M et al. Eosino-

- philic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) : Clinical characteristics and long-term follow-up of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 270–81.
- 17) Guillevin L, Cohen P, Casassus P et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999 ; 78 : 26–37.
- 18) Moosig F, Bremer JP, Hellmich B et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA) : monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 1011–7 .
- 19) Samson M, Puéchal X, Devilliers H et al. Long-term outcomes 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trial. *J Autoimmun* 2013 ; 43 : 60–9 .
- 20) Tsurikisawa N, Oshikata C, Kinoshita A et al. Long-term prognosis of 121 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Japan. *J Rheumatol* 2017 ; 44 : 1206–15.
- 21) Simon A, Subra JF, Guilpain P et al. Detection of Anti-Pentraxin-3 Autoantibodies in ANCA-Associated Vasculitis. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0147091
- 22) Ozaki S. ANCA-associated vasculitis : diagnostic and therapeutic strategy. *Allergol Int* 2007 ; 56 : 87–96.
- 23) Masi AT, Hunder GG, Lie JT et al. The American collage of rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angitis). *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 1094–100.
- 24) Hazebroek MR, Kemna MJ, Schalla S et al. Prevalence and prognostic relevance of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis : eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Int J Cardiol* 2015 ; 199 : 170–9 .
- 25) Tsurikisawa N, Oshikata C, Tsuburai T et al. Th17 cells reflect colon submucosal pathologic changes in active eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *BMC Immunol* 2015 ; 16 : 75.
- 26) Nakamaru Y, Takagi D, Suzuki M et al. Otologic and Rhinologic Manifestations of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Audiol Neurootol* 2016 ; 21 : 45–53.
- 27) Jakiela B, Szczeklik W, Plutecka H et al. Increased production of IL-5 and dominant Th2-type response in airways of Churg-Strauss syndrome patients. *Rheumatology (Oxford)* 2012 ; 51 : 1887–93.
- 28) Khoury P, Zagallo P, Talar-Williams C et al. Serum biomarkers are similar in Churg-Strauss syndrome and hypereosinophilic syndrome. *Allergy* 2012 ; 67 : 1149–56.
- 29) Grayson PC, Monach PA, Pagnoux C et al. Value of commonly measured laboratory tests as biomarkers of disease activity and predictors of relapse in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015 ; 54 : 1351–9 .
- 30) Dejaco C, Oppl B, Monach P et al. Serum biomarkers in patients with relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *PLoS One* 2015 ; 10 : e0121737–48.
- 31) Zhou XJ, Zhang H. Biomarkers in assessing disease activity in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015 ; 54 : 1342–4 .
- 32) Boita M, Guida G, Circosta P et al. The molecular and functional characterization of clonally expanded CD8⁺TCR^{BV} T cells in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). *Clin Immunol* 2014 ; 152 : 152–63.
- 33) Vaglio A, Strehl JD, Manger B et al. IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 : 390–3 .
- 34) Ohyama K, Koike H, Takahashi M et al. Immunoglobulin G4-related pathologic features in inflammatory neuropathies. *Neurology* 2015 ; 85 : 1400–7 .
- 35) Martorana D, Bonatti F, Alberici F et al. Fcγ-receptor 3B (FCGR3B) copy number variations in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016 ; 137 : 1597–9 .
- 36) Tsurikisawa N, Saito H, Tsuburai T et al. Differences in regulatory T cells between Churg-Strauss syndrome and chronic eosinophilic pneumonia with

- asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 122 : 610–6 .
- 37) Tsurikisawa N, Saito H, Oshikata C et al. Decreases in the numbers of peripheral blood regulatory T cells, and increases in the levels of memory and activated B cells, in patients with active eosinophilic granulomatosis and polyangiitis. *J Clin Immunol* 2013 ; 33 : 965–76.
 - 38) Jakiela B, Sanak M, Szczeklik W et al. Both Th2 and Th17 responses are involved in the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2011 ; 29 (1 Suppl64) : S23–34.
 - 39) Schneeweis C, Rafalowicz M, Feist E et al. Increased levels of BlyS and sVCAM-1 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) - associated vasculitides (AAV). *Clin Exp Rheumatol* 2010 ; 28 (1 Suppl57) : 62–6 .
 - 40) Nakahigashi K, Otsuka A, Miyachi Y et al. A case of Churg-Strauss syndrome : flow cytometric analysis of the surface activation markers of peripheral eosinophils. *Acta Derm Venereol* 2013 ; 93 : 100–1 .
 - 41) Seeliger B, Förster M, Happe J et al. Interferon- α for Induction and Maintenance of Remission in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis : A Single-center Retrospective Observational Cohort Study. *J Rheumatol* 2017 ; 44 : 806–14.
 - 42) Jachiet M, Samson M, Cottin V et al. Anti-IgE Monoclonal Antibody (Omalizumab) in Refractory and Relapsing Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss) : Data on Seventeen Patients. *Arthritis Rheumatol* 2016 ; 68 : 2274–82.
 - 43) Thiel J, Troilo A, Salzer U et al. Rituximab as Induction Therapy in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Refractory to Conventional Immunosuppressive Treatment : A36-Month Follow-Up Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017 ; 5 : 1556–63.
 - 44) Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 1921–32.
 - 45) Ribi C, Cohen P, Pagnoux C et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors : a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 586–94.
 - 46) Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older : results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheumatol* 2015 ; 67 : 1117–27.
 - 47) Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin . *Annals Allergy Asthma Immunol* 2004 ; 92 : 80–7 .
 - 48) Tsurikisawa N, Saito H, Oshikata C et al. High-dose intravenous immunoglobulin treatment increases regulatory T cells in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Rheumatol* 2012 ; 39 : 1019–25.
 - 49) Tsurikisawa N, Saito H, Oshikata C et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Clin Transl Allergy* 2014 ; 4 : 38.
 - 50) Crickx E, Machelart I, Lazaro E et al. Intravenous immunoglobulin as immunomodulating agent in ANCA-associated vasculitides : A French nationwide study of 92 patients. *Arthritis Rheumatol* 2016 ; 68 : 702–12.
 - 51) Tsurikisawa N, Taniguchi M, Suzuki S et al. Effects of a nitro compound patch on neuropathy in Churg-Strauss syndrome. *Allergy* 2003 ; 58 : 686–7 .
 - 52) Latorre M, Baldini C, Seccia V et al. Asthma Control and Airway Inflammation in Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016 ; 4 : 512–9 .
 - 53) Guillevin L, Pagnoux C, Seror R et al. The five-factor score revisited. Assessment of prognosis of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) Cohort. *Medicine* 2011 ; 90 : 19–27.

Diagnosis, Pathology, and Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis, including Latest Issues

Naomi Tsurikisawa and Chiyako Oshikata

Abstract

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA ; also known as Churg-Strauss syndrome) is a disease of uncertain cause that is characterized by allergic granulomatosis, necrotizing vasculitis and peripheral blood eosinophilia. A prodromal asthmatic phase is common and may last for several years before the onset of EGPA. Patients who developed EGPA had clinically severe asthma, eosinophilic inflammation in the peripheral blood, and slight bronchial hyperresponsiveness before the onset of EGPA compared with non-EGPA asthma. It is difficult to diagnosis of EGPA in the early phase, because symptoms related to vasculitis is transitory or sometimes cases of an increase of eosinophilia in peripheral blood of patients receiving systemic corticosteroid treatment for asthma. When EGPA is suspected, careful thorough examination is recommended despite poor subjective symptoms. Treatment should begin immediately according to clinical diagnosis even if pathological diagnosis such as necrotizing vasculitis or extravascular granulomatosis cannot be obtained. The mainstay of treatment for EGPA is systemic corticosteroids therapy. However, in severe cases, cases with resistance to steroid therapy, administration of immunosuppressive drugs should begin immediately. Patients with mononeuritis multiplex not responding to combination therapy with systemic corticosteroids and immunosuppressive agents should be treated with intravenous immunoglobulin (IVIG). It is necessary to further verify the side-effects or combination effects of new drugs such as anti-CD 20 (rituximab), interferon- γ , anti-IgE (omalizumab), or anti-IL-5 (mepolizumab). Rehabilitation for multiple mononeuropathy is as important for EGPA patients as their therapeutic management. Patients with EGPA need to continue inhaled corticosteroid at remission. Long term management of EGPA is difficult, because eosinophils in peripheral blood do not always increase at relapse, and there are not any useful biomarkers indicating disease activity. Increased adoption of the American College of Rheumatology classification has enabled the introduction of early treatment of EGPA, and this might have improved the 5-10-year survival rate. However, the long-term prognosis (twenty years) has not improved. Patients with cardiac involvement had poor prognosis in general. In our study, cardiac involvements were not associated with mortality. We think IVIG in addition to corticosteroids or to corticosteroids plus immunosuppressive agents may have positively influenced the cardiac involvement prognosis.