

臨床 総論 4. EGPA

- 2015 ERS/FDIME Consensus task force, 2021 ACR Recommendation
- RTX, AZA, Mepolizumab

EGPA（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）とは？

- 1951年に報告した2名の医師にちなんで Churg-Strauss Syndromeと命名.

気管支喘息に加えて好酸球増多・発熱・腎障害・末梢神経障害・心不全を呈し, 血管障害に由来すると報告



Dr. Jacob Churg

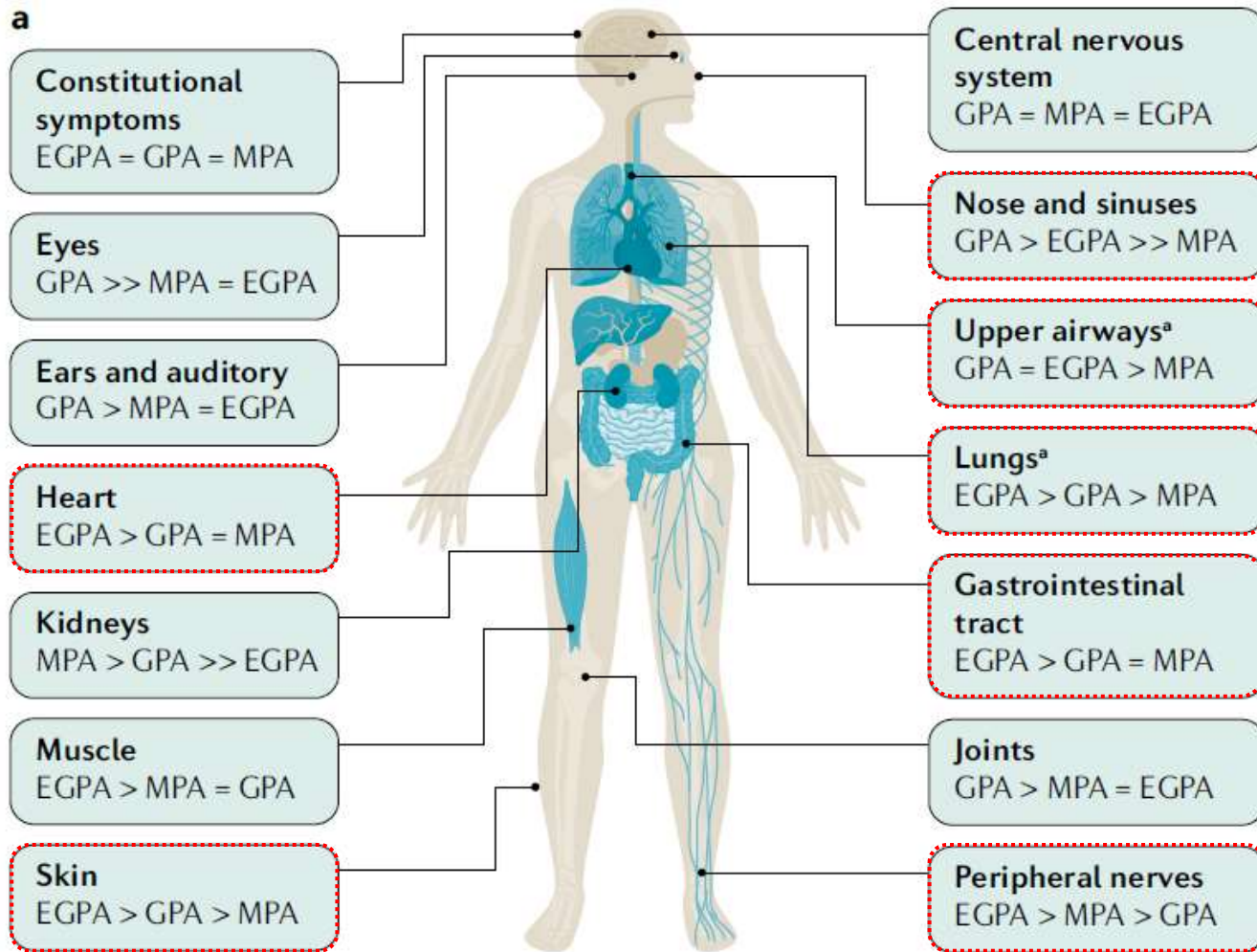


Dr. Lotte Strauss

[Our Dermatol Online. 2017;7: 366-68.]

- 2012年 EGPAと名称変更 [Chapel Hill Consensus Conference (CHCC)]
- 喘息および好酸球増多があり, 好酸球に富む肉芽腫症炎症があり, 小～中型血管の壊死性血管炎を呈する.
- 30-40%がMPO-ANCA陽性, 55-65%がANCA陰性.
- 多彩な病変を呈するが, 疾患の原因はまだ明確にはなっていない.

各臓器障害



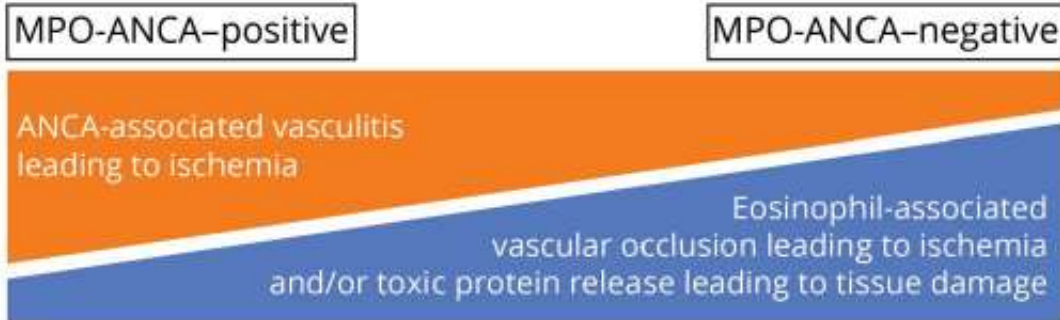
[Nat Rev Dis Primers. 2020; 6: 71.]

- 先行症状として気管支喘息やアレルギー性鼻炎がある。
- 肺：90%以上で気管支喘息はある。肺実質に所見があるのは50～70%。移動性の斑状Consolidation, 気管支病変, mucoid impaction, 肺胞出血
- 末梢神経：頻度が高い。
- 腎：ANCA陽性例で見られる。
- 心：死因の50%を占める重篤な病態。ANCA陰性に多く, 30-45%, 好酸球性心筋症や内膜障害による血栓など。
- 消化管：血管炎症状に先行して症状が出やすい

神経病変

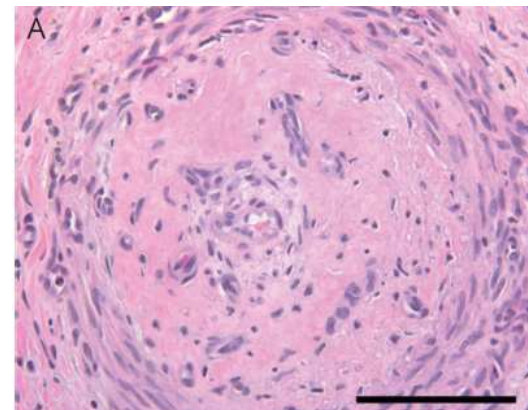
- 血管炎病変が主体
- CRP高い
- 上肢症状多い
- 好酸球性病変が主体
- 好酸球による血管閉塞
- 神経内鞘の好酸球浸潤

MPO-ANCA-positive	MPO-ANCA-negative
<ul style="list-style-type: none"> • Higher frequency of findings suggestive of vasculitis-defined as the destruction of vascular structures with or without fibrinoid necrosis • Higher serum levels of C-reactive protein • Higher frequency of upper-limb symptoms as initial neuropathic manifestation 	<ul style="list-style-type: none"> • Higher number of eosinophils in vascular lumen • Higher number of vessels occluded by eosinophils • Higher incidence of eosinophil infiltration in the endoneurium

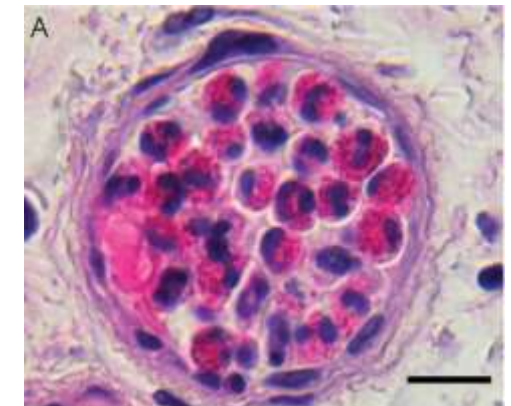


[Neurology 2020;94:1-12.]

- 末梢神経障害は, 50%以上に発生
- 多発単神経炎 54%, ポリニューロパチー 16%, モノニューロパチー 23% [J Clin Neurol 2017;13(1):77-83.]
- EGPA腓腹神経生検82例の検討で, ANCA+(32.9%)は血管炎病変主体, ANCA-(67.1%)は好酸球病変主体だった [Neurology 2020;94:1-12.]

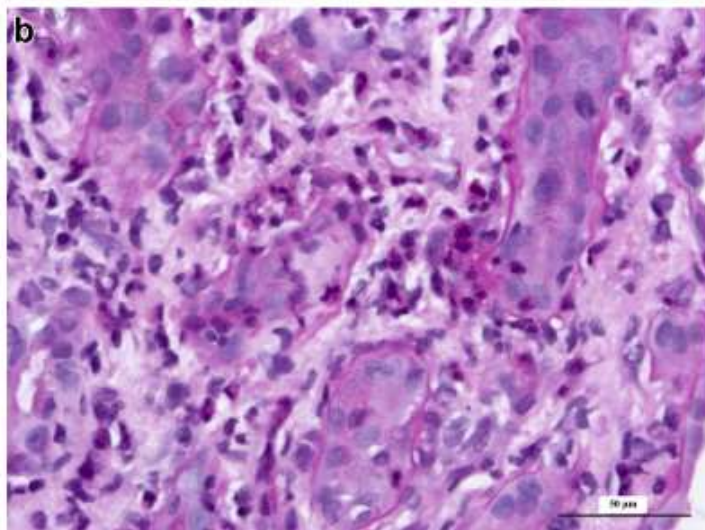
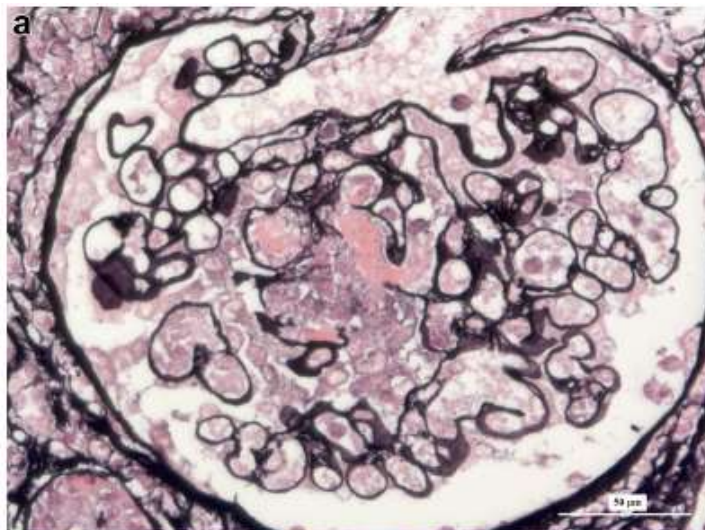


神経上膜の血管破壊 (ANCA+)



神経上膜の血管閉塞 (ANCA-)

腎病変



- EGPAの25-35%で認める。
- 63例の腎生検では、ANCA+(84%)は典型的なNecrotizing pauci-immune GNを呈し、ANCA-(16%)はMNなど非典型的所見を認めた。
- 間質の好酸球浸潤は、50%以上で認める共通所見だった[Rheumatology 2021;60:359-65.]

	ANCA+ (n = 53)	ANCA- (n = 10)
Acute renal failure, n (%)	41(77)	6 (60)
Initial creatinine, median (range), $\mu\text{mol/l}$	199 (82-1070)	153 (75-256)
Proteinuria, n (%)	50 (94)	10 (100)
Median proteinuria, median (range), g/day	1.0 (0.1-7.8)	2,7 (0,2-17)
Microscopic haematuria, n (%)	47 (89)	6 (60)
Acute dialysis, n (%)	5 (9)	0 (0)
Renal histology, n (%)		
Pauci-immune necrotizing GN and acute interstitial nephritis	27 (51)	1 (10)
Isolated pauci-immune necrotizing GN	20 (38)	1 (10)
Isolated acute interstitial nephritis	5 (9)	1 (10)
Membranous nephropathy	1 (2)	5 (50)
Membranoproliferative GN	0 (0)	2 (20)

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management

[Rheumatology 2020; 59: iii84–iii94] EGPAのReview

- ANCA+とANCA-で表現型が異なることを意識し, Mimickerを鑑別する. RTXとMepolizumabは今後より標準的な治療になる.
- 1年間で100万人あたり0.5-4.2人が発症, 有病率は100万人あたり14–18人.
- Th2(>Th1)の反応, IL-4, 5, 13上昇し好酸球の浸潤と血管炎をおこす. チロシンキナーゼ経路による好酸球の増殖も関係があるとされる. トリガーとしてロイコトリエン拮抗薬の関連があるかもしれないがControversial.
- Prodromal phaseに喘息や副鼻腔炎→ Eosinophilic, vasculitis phaseに移る.
 - 肺病変 40-60%, 移動性の斑状のConsolidation, 気管支病変や, mucoid impaction, 血管炎としての肺胞出血
 - 心病変 **ANCA陰性に多く**, 30-45%, 好酸球性心筋症や内膜障害による血栓など
 - 消化管 腹痛, 下痢, 血便がメインだが, 穿孔やイレウス, 膵炎なども起こる
 - 糸球体腎炎 **頻度は低い**が, MPAやGPAよりも **高度**. 患者全体の5%がRPGNのパターン
 - 紫斑 血管炎症状, Palpable, Livedo racemosaや潰瘍も起こりうる, 蕁麻疹用の皮疹も出現する
 - 神経障害 血管炎症状, 50%以上に発生し, 運動感覚障害ともに起こる
 - その他 静脈血栓が10%に. 動脈病変も起こりうる, MPO-ANCA陽性で多い
- **ANCA陽性**: 肺胞出血, 腎障害, 皮膚障害, 神経障害, 5年再発の頻度が高い. **ANCA陰性**: 肺浸潤影, 心筋炎, 心膜炎が多く, 10年生存率が低い.
- IgE上昇, IgG4も上昇し, 定義上のIgG4とのオーバーラップもみられる.
- 鑑別: 寄生虫, ABPA, 好酸球性肺炎, HES, 他のAAV. 有用なバイオマーカーはない.
- 予後リスク: Five factor score(1996/2009). 2009年では, 高齢, 心病変, ENT病変がないことが有意な予後不良因子.
- 治療: GC, 予後不良例におけるCY, 血漿交換(ANCA+, 肺胞出血や腎障害). ANCA陽性例をメインにRTX, Mepolizumab. 今後BenralizumabやReslizumab, dupilumabなどが用いられるだろう.

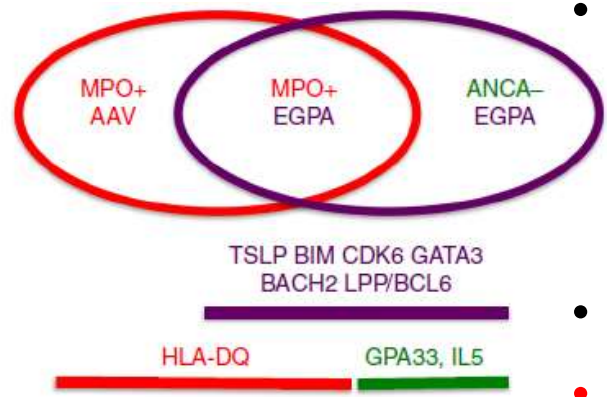
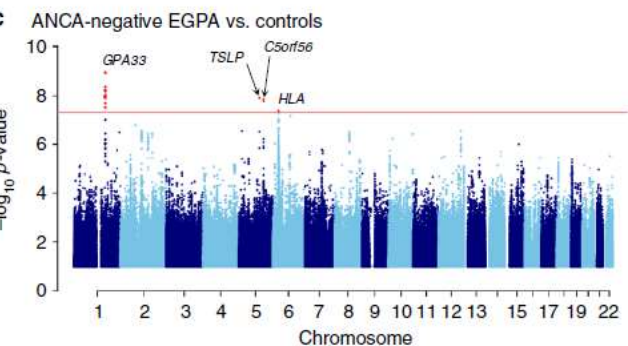
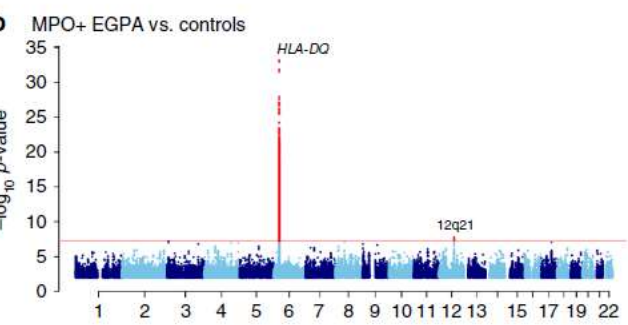
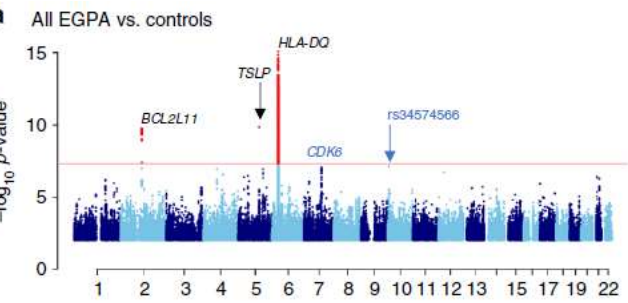
Discussion

- EOTAXIN3: 37人EGPA, 123人HC, 138人対照(HES/寄生虫/SLEなど)で, カットオフを80pg/mlとすると, Active EGPAとその他の鑑別において, 感度87.5%, 特異度98.6%, ROC 0.9887と良好. Eotaxin3遺伝子のSNPとEGPAとの関連は示せず(Rheumatology 2011;50:1823-7). Eotaxin3は血管内皮や活動性の病変で免疫細胞が分泌するケモカインで, 好酸球の動員や活性化に関連し, EGPAの活動性に相関する報告もある. HES等腫瘍性増殖で上がらないかも.
- 神経障害のパターンは多発単神経炎(MM) 54%, Polyneuropathy 16%, Mononeuropathy 23%との報告(J Clin Neurol 2017;13(1):77-83)

Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status

Paul A Lyons et al.[#] [Nat Commun. 2019;10(1):5120.]

	All patients n = 534 (%)	ANCA -ve n = 352 (%)	MPO+ ve n = 159 (%)	MPO+ ve vs. ANCA -ve P-value	Bonferroni-corrected P-value
Eosinophilia	534 (100)				
Asthma	534 (100)				
Neuropathy	339 (63.5)	201 (57.1)	125 (78.6)	4.5 × 10 ⁻⁶	3.6 × 10 ⁻⁵
Lung infiltrates	301 (56.4)	216 (61.4)	72 (45.3)	0.00098	0.0078
ENT	458 (85.8)	309 (87.8)	128 (80.5)	0.042	0.34
Cardiomyopathy	135 (25.3)	107 (30.4)	23 (14.5)	0.00020	0.0016
Glomerulonephritis	83 (15.5)	33 (9.4)	46 (28.9)	3.2 × 10 ⁻⁸	2.6 × 10 ⁻⁷
Lung haemorrhage	22 (4.1)	14 (4.0)	7 (4.4)	1.0	1.0
Purpura	137 (25.7)	91 (25.9)	37 (23.3)	0.60	1.0
Positive biopsy*	212 (41.3 [†])	145 (42.9 [†])	60 (38.5 [†])	0.40	1.0

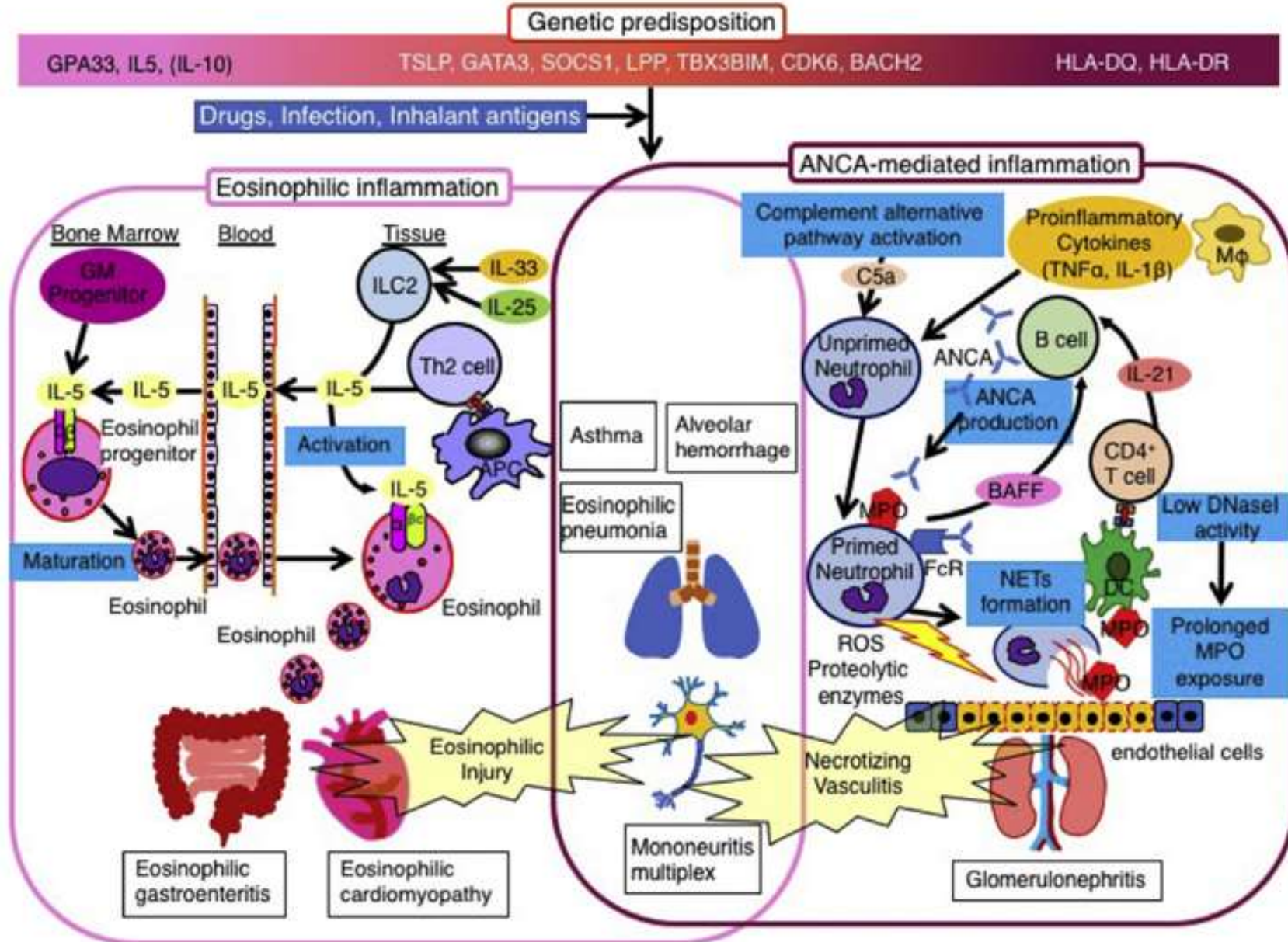


Clinical feature	% of patients with feature		
	MPO+ AAV (non EGPA)	MPO+ EGPA	ANCA- EGPA
Glomerulonephritis	85	29*	9
Neuropathy	20	79*	57
Asthma	n.d.	100	100
Eosinophilia	4.5	100	100
Pulmonary hemorrhage	17	4	4
Ear nose or throat	32	81	88
Pulmonary infiltrates	20	45	61*
Cardiac involvement	3	15	30*
Rituximab response	98	80	38

- EGPAのGWAS (676人のEGPA, 6809人のCtrl)
- ANCA+ EGPA: *HLA-DQ*
- ANCA- EGPA: *GPA33, IL5/IRF* (HLA-DQ無関係)
- 両群EGPAに共通: *TSLP, BCL2L11, CDK6, BACH2, LPP*
- 7/8 variants好酸球数と関連.
- **ANCA+ EGPA:** EGPAの1/3, MPO-AAVの臨床的特徴(糸球体腎炎)を共有. **HLA-class II**と関連する自己免疫疾患の側面が大きい. RTX*治療反応性高い. *本邦未承認
- **ANCA- EGPA:** 好酸球性臓器障害が主, 肺・心病変, 自己抗体なし, HLA class I / IIと関連なし. IBD と関連する *GPA33*からは, **粘膜/バリア機能不全**が予想される. *IL5*関連するためMepolizumabがより有効かもしれない.

Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

Shunsuke Furuta*, Taro Iwamoto, Hiroshi Nakajima [Allergy International 2019;68:430e436]



- EGPAは、ANCAが主体となる病態と、好酸球性炎症が主体となる病態が混在している。
- ANCAが主体：壊死性血管炎主体，糸球体腎炎，再発
- 好酸球性炎症：心筋炎，胃腸炎
- 混在：喘息，EP，多発性単神経炎

Table 4 | Key clinical trials of therapies for EGPA

[Nat Rev Dis Primers. 2020; 6: 71.]

Trial	Population	Intervention (n)	Key result	Other findings	Refs
Ribi et al.	Treatment failure or relapse on GCs alone, limited disease, 1996 FFS=0	GCs and IV-CYC (10) versus GCs and AZA (9)	No significant differences in remission; CYC 5/10, AZA 7/9	Most patients remained on GCs	245
Puéchal et al.	New diagnosis, limited disease, 1996 FFS=0, included other AAV	GCs (25) versus add-on AZA (26)	No effect on combined end point of remission induction and relapse	No change in exacerbations of asthma or rhinosinusitis; long-term outcomes similar	210,246
MIRRA	Relapsing or refractory EGPA, stable GC dose (7.5–50 mg)	GCs (68) versus add-on SC-mepolizumab every 4 weeks for 52 weeks (68)	Mepolizumab effective, mainly in allergy-related manifestations	Post hoc analysis suggests >75% of patients derived benefit	143,211
Guillevin et al.	Non-severe EGPA (included PAN)	GCs versus add-on PLEX (18 in total)	No benefit, results grouped together with patients with PAN	Reflects historical grouping of disease	247
Guillevin et al.	Severe EGPA (included PAN)	IV-CYC and GCs (6) versus add-on PLEX (8)	No benefit, results grouped together with patients with PAN	Reflects historical grouping of disease	248

- GPA/MPAと異なりRCTが殆どないのが現状 (MIRRA試験を除く)
- 寛解導入：大量GC (PSL 1mg/kg), 難治・重症例 (FFS \geq 1) で IVCY/RTX.
- 維持療法：AZA・MTX併用, Mepolizumab (MEP) も考慮.
- 難治性の末梢神経障害ではIVIg併用が有効. [Allergol Int. 2007;56(2):97-103]

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss) (EGPA)

Consensus Task Force recommendations for evaluation and management [Eur J Intern Med. 2015;26(7):545-53.]

European Respiratory Society (ERS), Foundation for the Development of Internal Medicine in Europe (FDIME)

1. 有用なactivityマーカーはまだない
2. 寛解導入：GCが適切. 重症で PSL 1mg/kg [A]
3. 寛解導入：重要臓器病変（心臓・消化管・CNS・重症末梢神経障害・重症眼・肺胞出血・糸球体腎炎）ではGCとCY併用. FFS以外の高リスク因子も考える [B]
4. 維持療法：重症患者でAZA or MTX推奨 [C]
5. 非重症例でGC単独, PSL<7.5mg 困難例で免疫抑制剤 (CHUSPAN 5年で1/3再燃) [C]
6. PEは通常行わず. ANCA陽性/RPGN/肺病変で検討 [D]
7. RTX：ANCA陽性腎病変や肺腎症候群で考慮 [C]
8. IVIG：治療抵抗性や妊娠中で2nd choice. 重症感染症 or 薬剤性低IgGでIg補充 [C]
9. IFN α ：2nd/3rd choice [C]
10. ロイコトリエン受容体拮抗薬 [B]

Five Factor score revisited

1. 年齢65歳以上
2. 腎不全(Cr \geq 1.7mg/dL)
3. 心不全（肺水腫など臨床症状あり）
4. 重症消化器病変（穿孔・出血・膵炎）
5. 上気道病変(耳・鼻・咽喉頭病変)がない (GPA/EGPA)

[Medicine. 2011;90:19-27.]

FFS(2011) \geq 1でEGPA高リスク
CY勧めるが証明するRCTはない

poCY : 2mg/kg

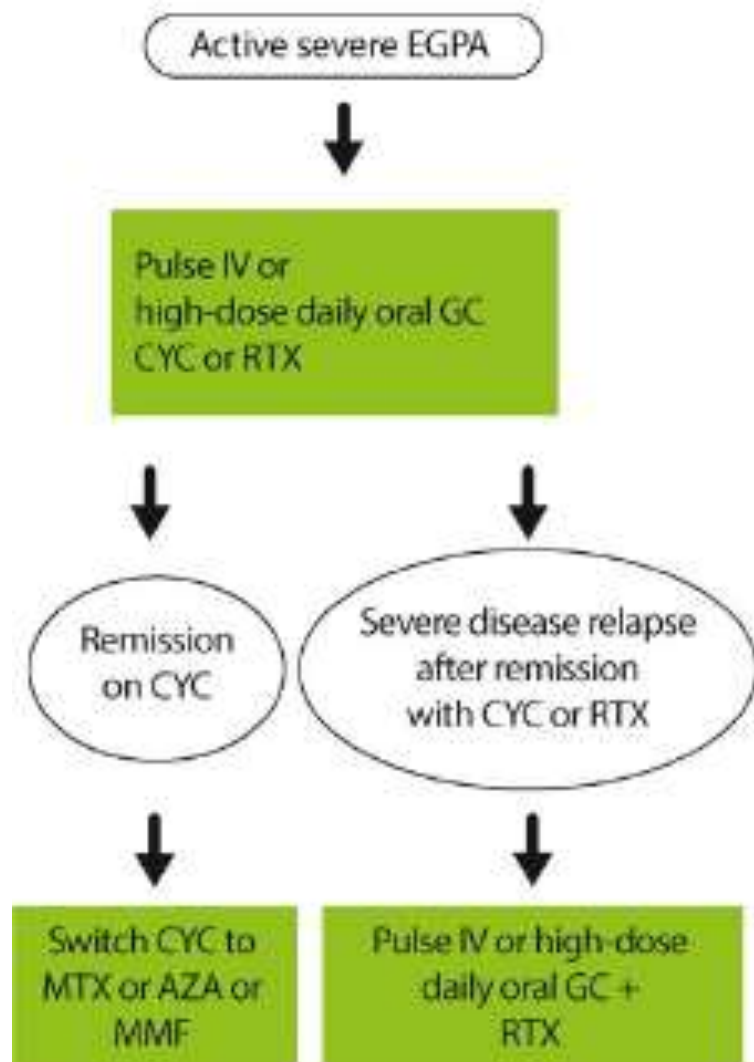
IVCY :

15mg/kg or 0.6g/m² (max 1.2g) → 0/2/4w

15mg/kg or 0.7g/m² (max 1.2g) → 7/10/13w

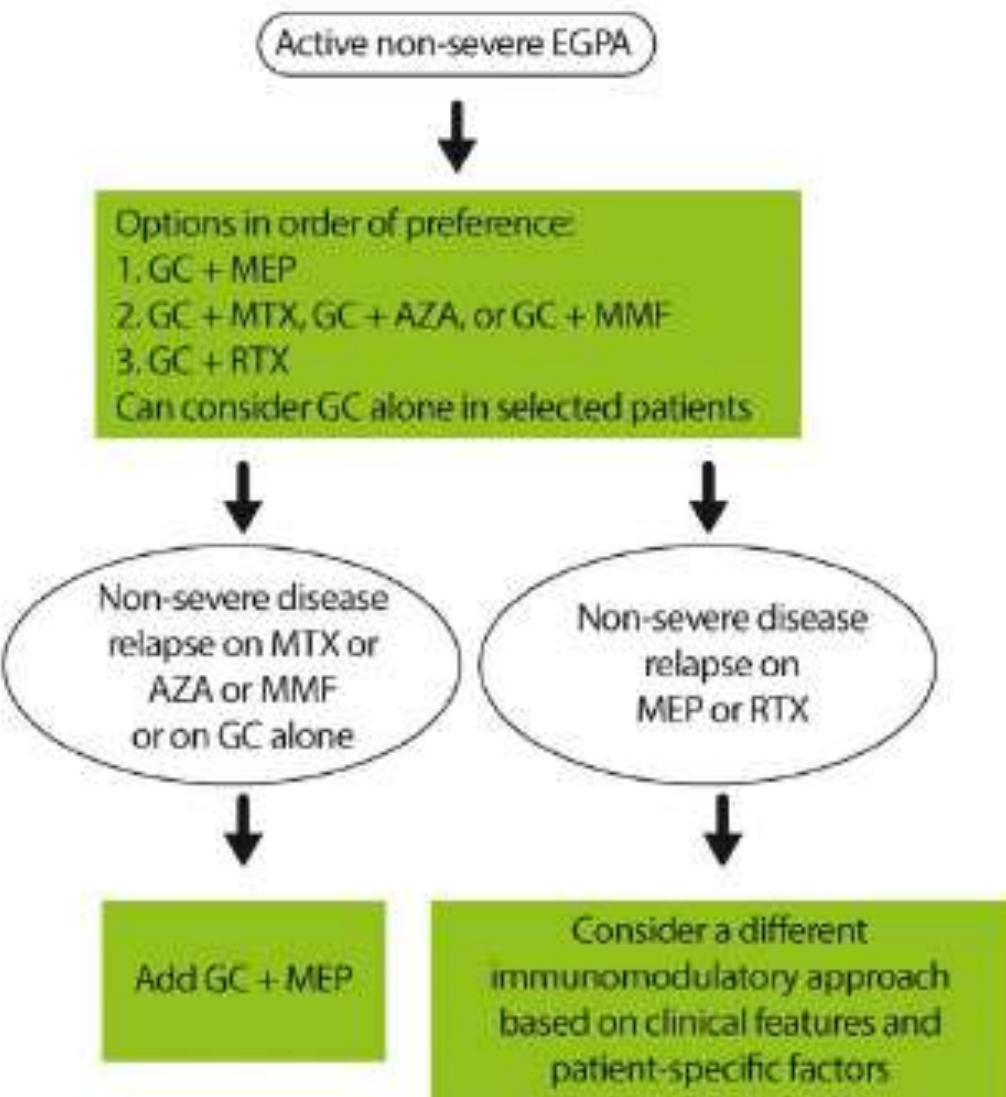
腎機能で調整 [CYCLOPS]

活動性が高く重症のEGPA患者



- Active : EGPAに由来する新規の持続 or 悪化する兆候・症状
- Severe : 生命・臓器を脅かす症状 (肺胞出血, 糸球体腎炎, CNS血管炎, 多発性単神経炎, 心病変, 腸管虚血, 四肢/指の虚血)
- 寛解導入 : IV pulse GC or 高用量GC
CY or RTX
- 維持 (CY寛解導入後) : MTX/AZA/MMF
- 再燃時 (CY or RTX 寛解導入後) :
IV pulse GC or 高用量GC+RTX

活動性が高いが重症ではないEGPA患者



- Non-severe disease : 生命・臓器を脅かす症状のない血管炎 (副鼻腔炎, 気管支喘息, mildな全身症状, 合併症のない皮膚疾患, mildな炎症性関節炎)
- 寛解導入 :
 1. GC + MEP
 2. GC + MTX/AZA/MMF
 3. GC + RTXの順に推奨
- 再燃時 (MTX/AZA/MMF or GC単剤導入) : GC+MEP追加
- 再燃時 (MEP or RTXで導入) : 異なるapproachを考える

Recommendation/statement	Level of evidence
<p>活動性が高い重症例の寛解導入</p> <ul style="list-style-type: none"> Ungraded position statement: IV pulse GCか高用量GCで初期治療する Ungraded position statement: CYかRTXによる寛解導入を考慮される場合がある Recommendation: 寛解導入にはCYかRTXをMepolizumabよりは条件付きで推奨する 	<p>Very low Very low Low</p>
<p>活動性が高い非重症例の寛解導入</p> <ul style="list-style-type: none"> Recommendation: MepolizumabとGCによる治療を, MTX/AZA/MMFとGCによる治療よりは条件付きで推奨する Recommendation: MTX/AZA/MMFとGCによる治療を, GC単剤よりは条件付きで推奨する Recommendation: MTX/AZA/MMFとGCによる治療を, CY/RTXより条件付きで推奨する 	<p>Very low to low Low Very low to low</p>
<p>寛解維持</p> <ul style="list-style-type: none"> Recommendation: CYで寛解に至った重症例では, MTX/AZA/MMFによる維持療法をRTXよりは条件付きで推奨する Recommendation: 何らかの治療で寛解に至った重症例では, MTX/AZA/MMFによる維持療法をMepolizumabよりは条件付きで推奨する Ungraded position statement: GCの投与期間については, 患者の臨床状態, 価値観, 好みによって決められるべきである 	<p>Very low Very low Very low to low</p>

Recommendation/statement	Level of evidence
<p>再燃時の治療</p> <ul style="list-style-type: none"> Recommendation: CYで寛解導入した重症例が再燃した場合, RTXによる再寛解導入をCYよりは条件付きで推奨する Recommendation: RTXで寛解導入した重症例が再燃した場合, RTXによる再寛解導入をCYにswitchするよりは条件付きで推奨する Recommendation: 寛解導入した非重症例 (喘息 and/or 副鼻腔疾患) が, MTX/AZA/MMF投与中に再燃した場合, Mepolizumab追加を他剤切り替えよりは条件付きで推奨する Recommendation: 寛解導入した非重症例 (喘息 and/or 副鼻腔疾患) が, 低用量GC単剤投与中に再燃した場合, Mepolizumab追加をMTX/AZA/MMF追加よりは条件付きで推奨する Recommendation: IgE値が高く, 寛解導入した非重症例 (喘息 and/or 副鼻腔疾患) が MTX/AZA/MMF投与中に再燃した場合, Mepolizumab追加をOmalizumab追加よりは条件付きで推奨する 	<p>Very low</p> <p>Very low</p> <p>Very low</p> <p>Very low</p> <p>Very low</p>
<p>その他の状況</p> <ul style="list-style-type: none"> Recommendation: コルチコステロイド拮抗薬投与中の新規診断EGPAでは, 同剤の継続を条件付きで推奨する Ungraded position statement: 活動性の喘息 and/or 副鼻腔疾患のあるEGPAでは, コルチコステロイド拮抗薬は禁忌ではない Recommendation: EGPAでは, 診断時に心エコー検査を行うことを条件付きで推奨する Recommendation: EGPAでは, FFSを用いた治療方針を推奨する Ungraded position statement: CYかRTXによる寛解導入を考慮される場合がある Recommendation: CYもしくはRTX投与しているEGPAでは, PcP予防薬投与を条件付きで推奨する 	<p>Very low</p> <p>Very low</p> <p>Very low</p> <p>Very low</p> <p>Very low</p> <p>Low</p>

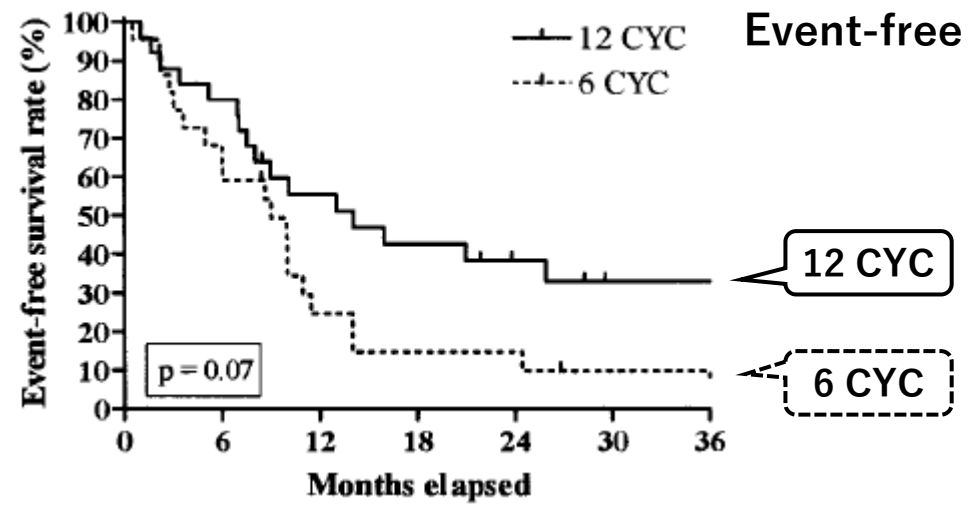
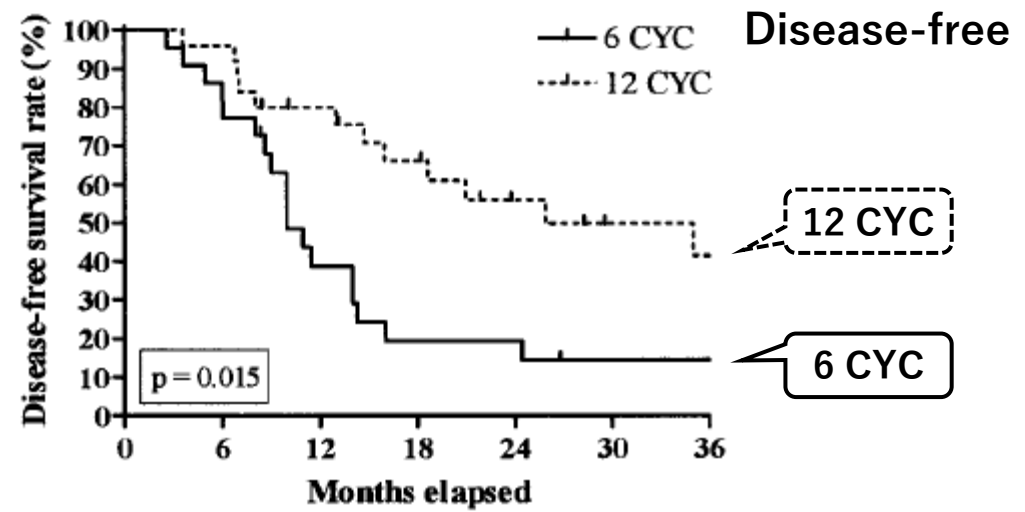
Churg-Strauss Syndrome With Poor-Prognosis Factors: A Prospective Multicenter Trial Comparing Glucocorticoids and Six or Twelve Cyclophosphamide Pulses in Forty-Eight Patients

FRENCH VASCULITIS STUDY GROUP

FFSありCSS (2007)

[Arthritis Rheum. 2007;57(4):686-93.]

- Prospective RCT, Multicenter, 8年観察.
- FFS (1996) ≥ 1 の新規診断CSS 48人に対する IVCY 6回と12回の比較試験. FFS1:n26, 2:n19 3:n3
- 6 CYC群 (n=23): IVCY 600mg/m²/2-4w*6
- 12 CYC群 (n=25): IVCY 600mg/m²/2-4w*12
- GC: pulse後 PSL 1mg/kg*3w, 以後漸減中止
- CYはNeu<1500で50%減, Cr>500 μ mol/Lで500mg/m²に減量, Mesnaは投与, ST使用
- Outcome: 寛解導入率, 再燃, AE, 死亡
- 結果: 寛解導入率 (6CYC 91.3%/12 CYC 84%, NS), 再燃率 (78.2%/52%, p 0.07), AE (47.8%/52%, NS), 死亡 (8.7%/8%, NS) 有意差なし.
- Minor relapseに限ると 6CYCより12CYCが優位なため (77.7%/46.1%, p 0.02), 募集が打切られ試験中断.
- 結論: 重症CSSの治療には, 12回IVCYが6回IVCYより優れている.



Treatment of Churg-Strauss Syndrome Without Poor-Prognosis Factors

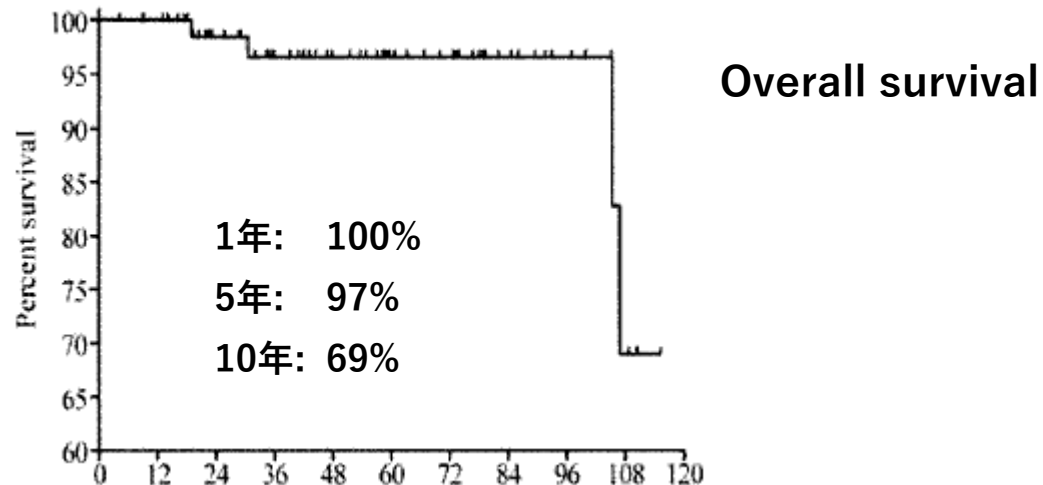
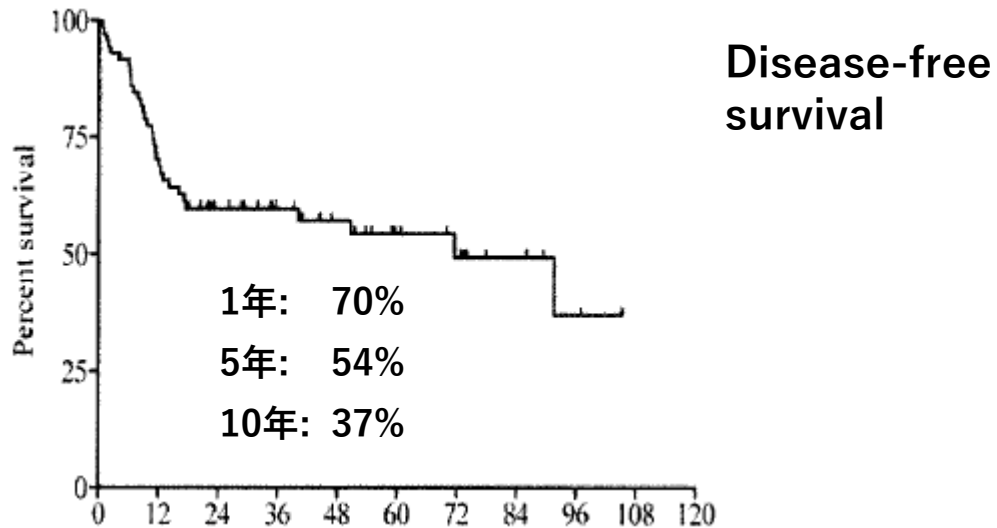
CHUSPAN (2008)

FFS0 再燃
IVCY/AZA

[Arthritis Rheum. 2008;58(2):586-94.]

A Multicenter, Prospective, Randomized, Open-Label Study of Seventy-Two Patients

French Vasculitis Study Group



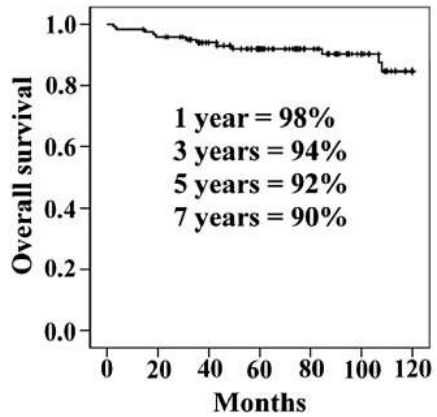
- Open-label, Multicenter, RCT, 10年観察.
- FFS (1996)=0の新規 CSS 72人をCS単剤で加療, 治療失敗 (PSL>20mg) or 再燃 19 例にAZAとIVCYを割付け比較.
- CS: pulse後 PSL 1mg/kg*3w, 以後漸減
- 93%がCS単剤で寛解, 35%が再燃 (主に治療1年目).
- AZA群 (n=10): AZA 2 mg/kg, 6カ月
IVCY群 (n=9): IVCY 600 mg/m²/2-4w*6回
- 結果: AZA 5/10, IVCY 7/9で寛解達成 (有意差なし).
生存率は 1年 100%, 5年97%.
- Follow終了時79%が低用量CSを必要で, 主に呼吸器症状を制御する. 31%で副作用あり.
- 結論: FFS 0の生命予後は良好でCSが第一選択 (FFSの有用性が確認された). 再燃率は高く, 追加治療は必要, AZA, IVCYともある程度有効. 多くでCS維持内服を要する.

CHUSPAN解析 (2013)

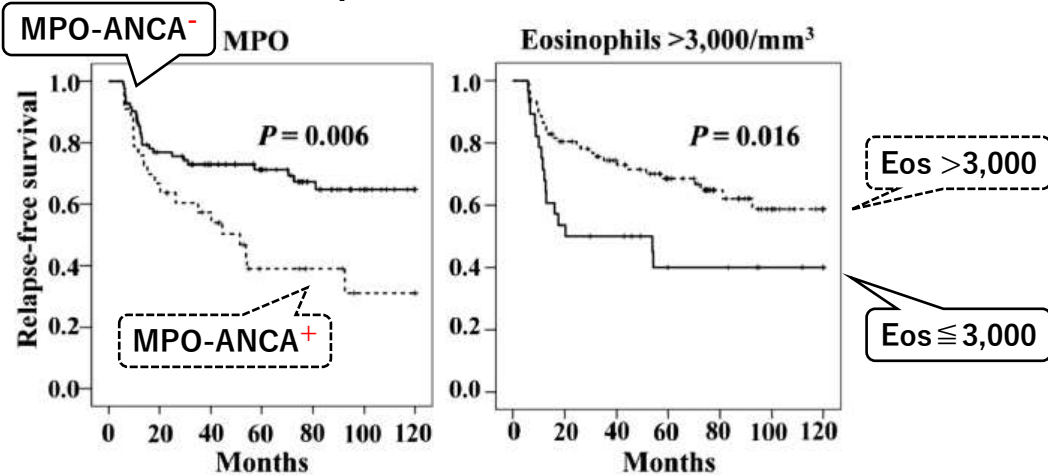
[J Autoimmun. 2013;43:60-9.]

Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials French Vasculitis Study Group

Overall survival



Relapse-free survival



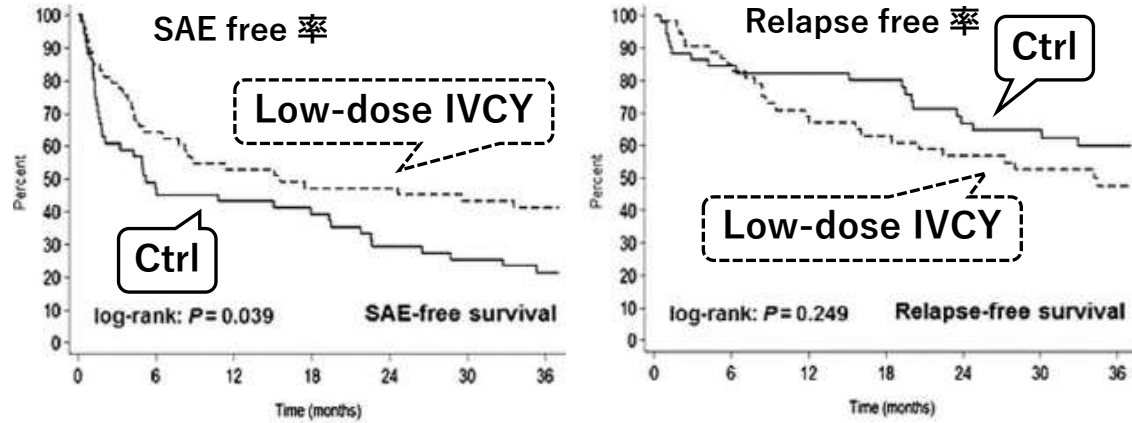
- FVSGの2つのOpen-label, RCTをまとめた解析
- 新規 EGPA 118人, FFS有り無し含む [A&R. 2007;57(4):686-93.] [A&R. 2008;58(2):586-94.]
- Follow-up期間は81.3 ± 39.6カ月.
- 寛解は>90%だが, 再燃は38%で認める.
- 再燃した57%がPSL <10 mg/dayとなった時点で再燃.
- 長期寛解は29%, 死亡は10%.
- 生存率は高く, 初回の重症度によらず7年で90%.
- 65歳以上が死亡に関連する唯一の因子.
- 再燃リスクは, MPO-ANCA陽性で高く, Eos >3000 /mm³で低い.
- 慢性喘息と末梢神経障害が合併症として多い.
- 結論: EGPAの生命予後は, FFSで層別化して治療すると非常に良い. 再燃は頻回で, 特にMPO-ANCA陽性と, baselineの好酸球 <3000/mm³の患者で見られる.

Treatment of Systemic Necrotizing Vasculitides in Patients Aged Sixty-Five Years or Older

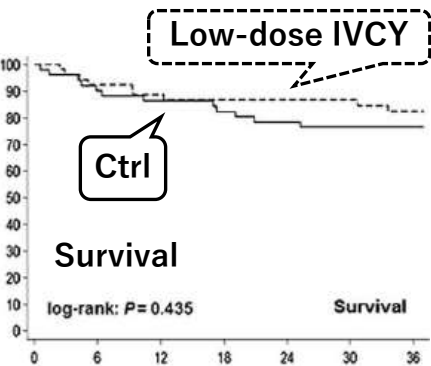
CORTAGE (2015)

[Arthritis Rheumatol. 2015;67(4):1117-27.]

Results of a Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Trial of Corticosteroid and Cyclophosphamide-Based Induction Therapy



- Open-label, multicenter, RCT, 3年観察.
- 高齢 (65歳以上) の新規診断 SNV (Systemic necrotizing vasculitides) に対するIVCYの比較試験.
- **Low-dose CY群:** IVCY 500 mg/body/2-3w*6 (計2.8g). GC 60mg → 9M off, n=53 (GPA21/MPA21/EGPA8/PAN3).
- **Ctrl群:** IVCY 500 mg/m²/2-3w*max6 (計5.5g). GC 60mg → 26M off, n=51 (GPA15/MPA23/EGPA6/PAN7). EGPA/PANは1996 FFS ≥ 1のみCY使用, 0ならGCのみ.
- 維持はAZA or MTX (or MMF), 最低18M維持
- Primary outcome: 3年間で重篤な有害事象 ≥ 1
Secondary outcome: 寛解 (BVAS 0; 1M), 再燃率
- 結果: Low-dose CY群がSAE少ない(60%/78%, p=0.04).
- 寛解失敗 (11%/14%, p=0.71), 再燃率 (44%/29%, p=0.15), 死亡 (17%/24%, p=0.41)に有意差なし.
- 結論: 高齢SNVではLow-dose CYがSAE少ない. 寛解率に差はない. 再燃はLow-dose CYの方が多いが有意差はない (GC急速減量の影響もありうる).



Supplementary Table 3. Outcomes according to Five-Factor Scores (FFS) at diagnosis (only patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, or eosinophilic granulomatosis with polyangiitis), and experimental (Exp) or conventional (Conv) treatment

Outcome parameter*	FFS = 0			FFS ≥ 1		
	Exp (n = 13)	Conv (n = 12)	All (n = 25)	Exp (n = 19)	Conv (n = 24)	All (n = 43)
Induction failure	1 (8)	0	1 (4)	1 (5)	5 (21)	6 (14)
Relapse†	2 (17)	4 (33)	6 (25)	8 (44)	3 (16)	10 (27)
SAEs	6 (46)	6 (50)	12 (48)	15 (79)	20 (83)	34 (79)
Death	2 (15)	0	2 (8)	3 (16)	9 (38)	12 (28)

* Values are numbers (%) of patients.
† Denominator for the percentage of relapses is the number of patients who achieved remission with their assigned study treatment.
SAEs = serious adverse events.

▲ PAN/MPA/EGPAのみをFFSの有無でわけて比較.
FFS ≥ 1の場合はCtrl群もIVCYをした症例のみとなりCY同士の比較できる. Low-dose IVCY群では寛解導入失敗率が低く, 再燃率が高く, 死亡率が低い(有意差は不明)

CHUSPAN2 (2017)

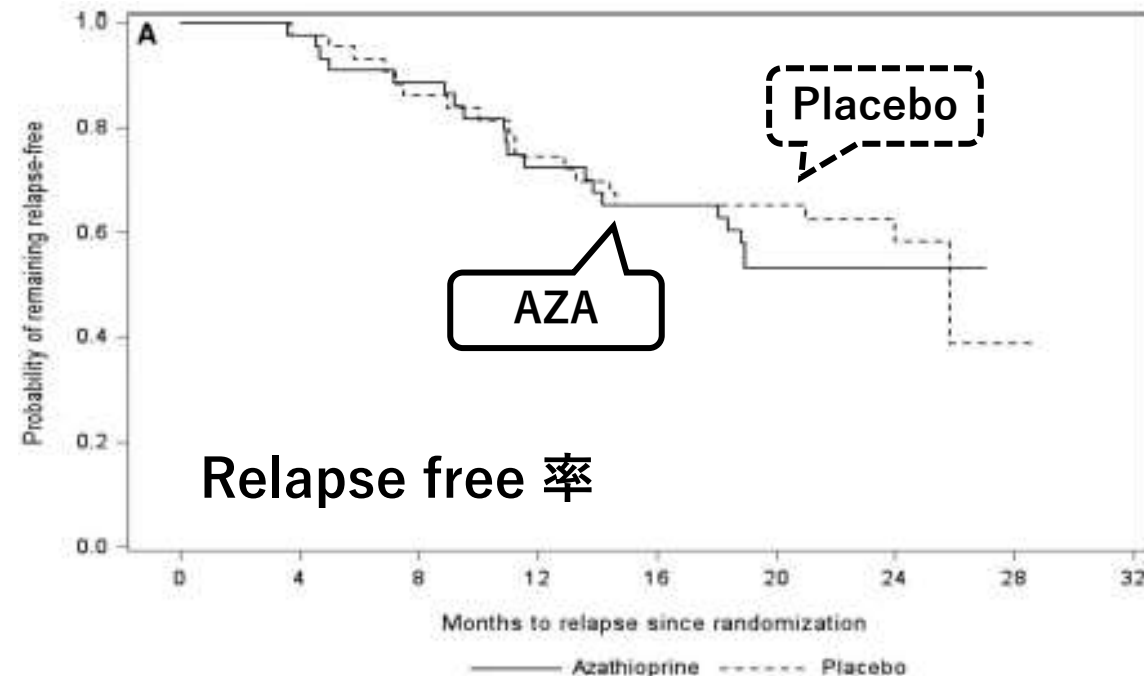
[Arthritis Rheumatol. 2017;69(11):2175-2186.]

Adding Azathioprine to Remission-Induction Glucocorticoids for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss), Microscopic Polyangiitis, or Polyarteritis Nodosa Without Poor Prognosis Factors

A Randomized, Controlled Trial

French Vasculitis Study Group

FFS陰性の新規軽症血管炎(EGPA/MPA/PN)
GCにAZA追加で寛解導入したが **failure**

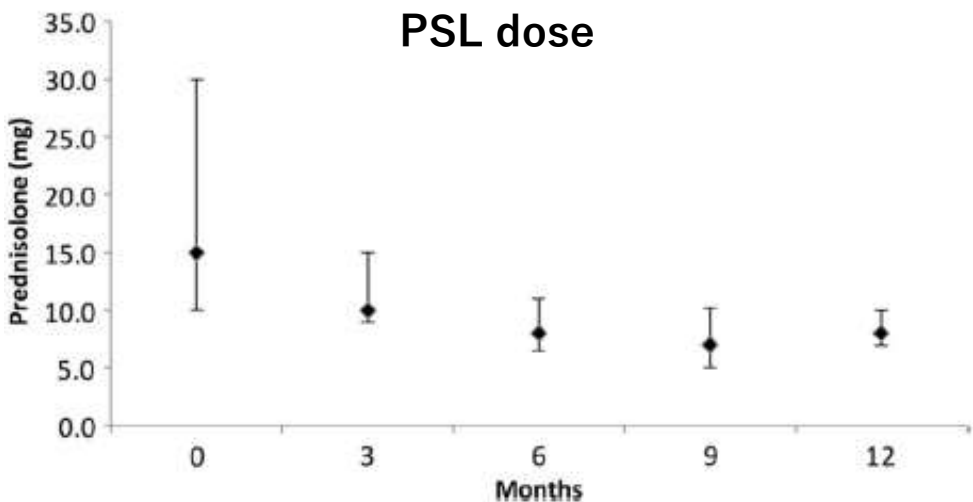
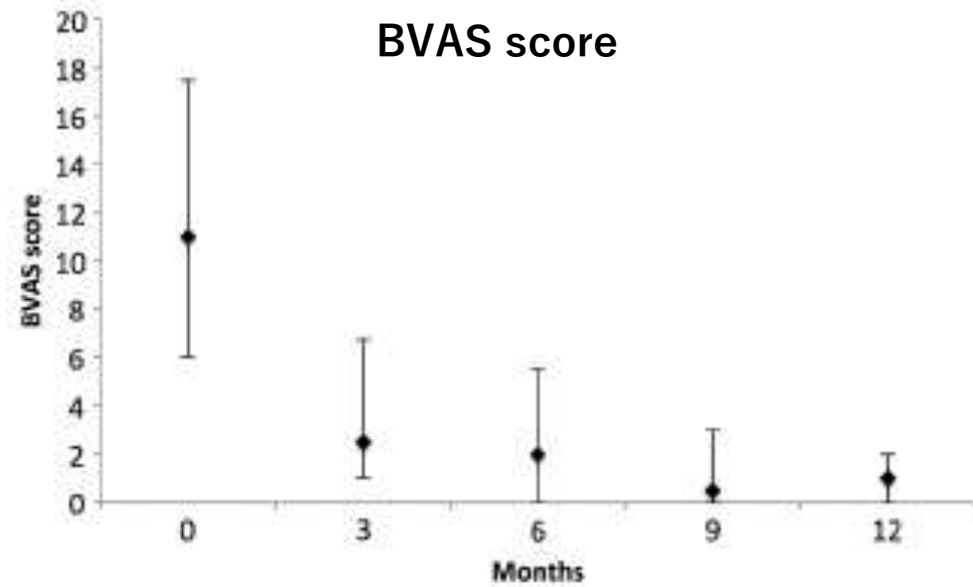


- Double-blind, multicenter, RCT, 52w.
- 軽症SNV (Systemic necrotizing vasculitides)はGCで寛解導入するが、2年で1/3再燃する。AZA追加の効果を検証。
- 新規発症SNV 95人(1996 FFS=0, EGPA 51/MPA 25/PAN 19) を2群割付
- **AZA群** (n=46): PSL 1mg/kg*3w (12M漸減off) + AZA 2mg/kg (12Mで中止)
- **Placebo群** (n=49): PSL + Placebo
- Primary end point: 24Mの寛解・再燃率
- 結果: 24M再燃 AZA 47.8% vs Placebo 49% (p=0.86). GC量も変わりなし
- 非重症SNV寛解導入にAZA追加は効果なし。

Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss)

RTX retro解析 (2016)

[Ann Rheum Dis. 2016;75(2):396–401.]



- Multicenter, RTX投与の後ろ向き解析.
- EGPA 41人 (治療抵抗性 15, 再燃 21, 新規 5). ANCA+ 44% (PR3 10%, MPO 22%).
- RTX: 375 mg/m²/w*4 (n10), 1000 mg/2w*2 (n30). (19人: 1クールのみ, 22人: 複数回)
- 定義: 寛解 = BVAS 0, 部分寛解 = BVAS < 50%
- 6ヶ月: 寛解 34%, 部分寛解 49% (計83%)
12ヶ月: 寛解 49%, 部分寛解 39% (計88%)
- PSLは6ヶ月/12ヶ月で全患者で減量.
- ANCA陽性例の方が寛解率高い: 12Mの時点で ANCA+ CR 80%, ANCA- CR 38% (p=0.013)
- 副作用: 感染 15例 (重症感染 6例).
- 結論: RTXはPSL量を減じ, 寛解率高い.

Intravenous immunoglobulin for chronic residual peripheral neuropathy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome): a multicenter, double-blind trial

末梢神経障害IVIg (2015)

[J Neurol. 2015;262:752–759.]

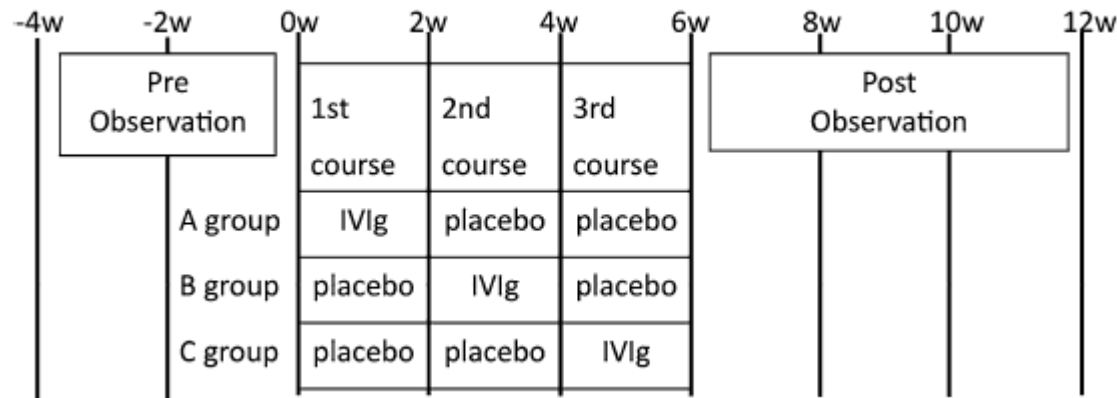


Table 2 Sequential changes in MMT sum scores after intravenous immunoglobulin administration

	a. Baseline ^a	b. 2 weeks	c. 4 weeks	d. 6 weeks	e. 8 weeks	p values*				
						b-a	c-a	d-a	e-a	
MMT sum scores and the change in MMT sum scores										
Group A (n = 8)	110.00 ± 12.56	118.13 ± 11.15	122.75 ± 9.99	123.81 ± 10.16	124.50 ± 9.07	0.046	0.015	0.016	0.011	
	–	8.13 ± 9.49	12.75 ± 11.29	13.81 ± 12.44	14.50 ± 11.87					
Group B (n = 8)	117.19 ± 11.50	123.00 ± 13.20	128.06 ± 13.05	127.81 ± 11.40	128.63 ± 11.21	0.022	0.019	0.014	0.006	
	–	5.81 ± 5.62	10.88 ± 10.12	10.63 ± 9.24	11.44 ± 8.36					
Group C (n = 7)	112.86 ± 23.83	120.36 ± 12.49	123.50 ± 10.22	124.36 ± 9.99	128.07 ± 8.01	0.214	0.151	0.125	0.059	
	–	7.50 ± 14.26	10.64 ± 17.12	11.50 ± 17.09	15.21 ± 17.29					
All patients (n = 23)	113.37 ± 16.02	120.50 ± 11.91	124.83 ± 10.97	125.37 ± 10.23	127.02 ± 9.34	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	
	–	7.13 ± 9.76 ^b	11.46 ± 12.41	12.00 ± 12.57	13.65 ± 12.30					

- Double-blind, multicenter, three-arm treatment period, randomized, pre-post trial.
- 採血検査では寛解と評価されるが、末梢神経炎が残存しているEGPA患者 23人が対象。
- ランダムに3群に分け、各群IVIg 1コースと placebo 2コースを投与する(左上図)。
- 評価は2週毎, 8週間行う。

結果

- MMT合計score, IVIg 2w後改善 (p=0.002). 8週後の最終評価の時点まで効果は持続。
- MMTスコア3以下の筋肉数, IVIg 2w後減少 (p=0.004).
- 神経炎の疼痛VAS, IVIg 2w後改善 (p=0.005).

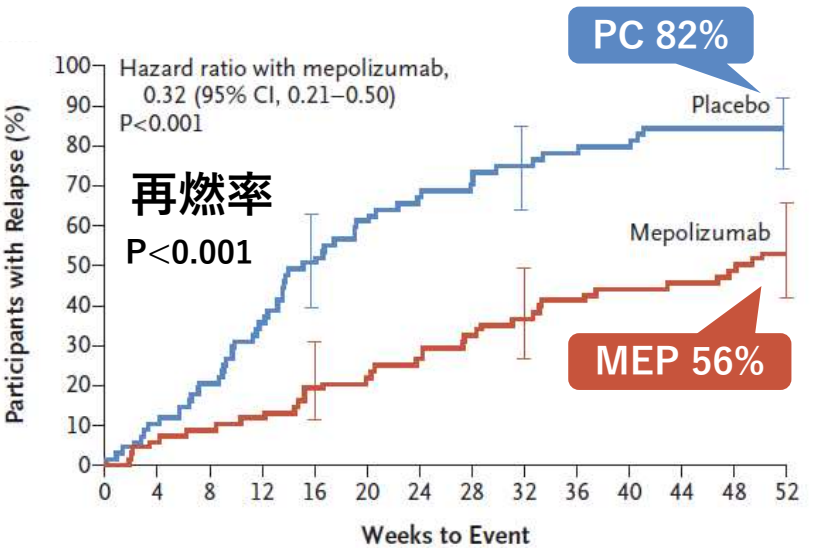
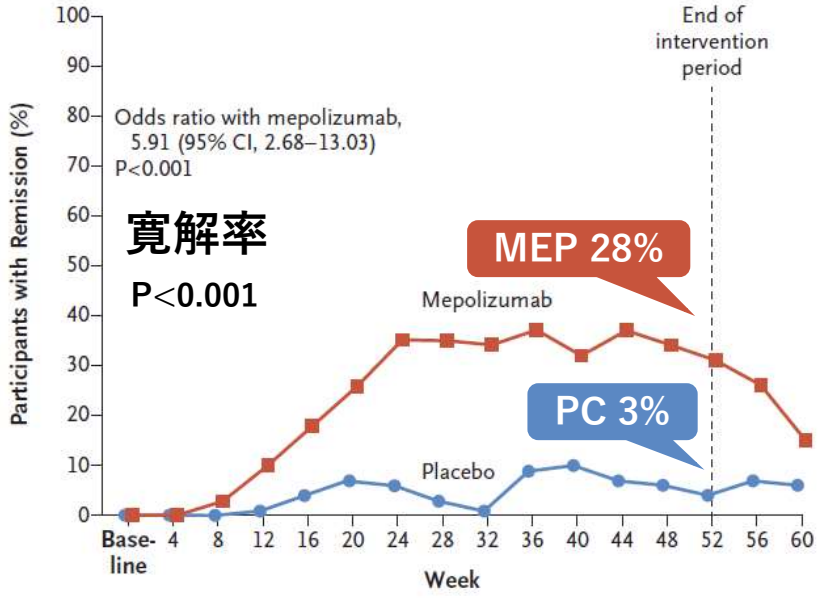
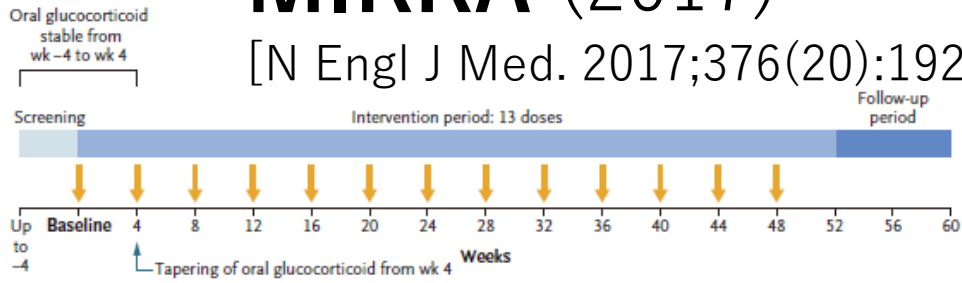
結論

- 採血検査では寛解と評価されるが末梢神経炎が残存しているEGPAに対して, IVIgは考慮すべき治療法である。

Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

MIRRA (2017)

[N Engl J Med. 2017;376(20):1921-32.]



- Double blind, multicenter, RCT, 52w.
- Mepolizumab (MEP: ヌーカア) : 抗IL-5抗体
- 対象: 4w以上治療し, PSL定常量±免疫抑制剤となった再燃/治療抵抗性のEGPA 136名, 1:1割付.
- **MEP群** (68人; ANCA+7人): 300mg/4w (48wまで)
- **Placebo群** (68人; ANCA+6人): Placebo(PC)/4w sc
- 併用: PSL 2-4w固定後減量. MTX, AZPは固定 (IVCY除外)
- 寛解率*: MEP 28% vs PC 3% (OR 5.91, P<0.001)
*(BVAS 0, 52wPSL<4mg)
- 再燃率: MEP 56% vs PC 82% (OR 0.32, P<0.001)
- 44-52wでPSL<4mg: MEP 44% vs PC 7% (OR 0.20, p<0.001)
- 結論: MEPは寛解率を増やし, GC減らす