

膠原病 Journal Club

2022/2/9 住友

2022 American College of Rheumatology/European
Alliance of Associations for Rheumatology
Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis
with Polyangiitis

[Ann Rheum Dis 2022; Ahead of print]

背景

- EGPAは病理学的に定義される血管炎：呼吸器を中心とした好酸球が豊富な壊死性肉芽腫性炎症, 小～中血管の壊死性血管炎.
40～60%でMPO-ANCA陽性.
- 1990年ACR criteriaが発表されたが, 独立テスト・検証セットなく導出しており, 現在の基準からは外れている.
- また, 20人のEGPAを他の血管炎患者787人と比較したが, その多くは巨細胞性動脈炎であり, EGPAとの区別が容易な比較群であった.
- これらの方法論的な弱点にもかかわらず, EGPAの1990年のACR基準は数十年にわたって変更されていなかった.

ACR Churg-Strauss症候群 分類基準 (1990)

[Arthritis Rheum. 1990; 33(8): 1094-1100.]

主要症状

1. 喘息もしくはアレルギー疾患の既往
2. 好酸球増多症：WBC分画中10%以上
3. 単神経障害あるいは多発神経炎
4. 肺浸潤影（非固定性）
5. 副鼻腔異常
6. 血管外組織の好酸球浸潤：組織所見

判定

6項目中4項目以上を満たす場合Churg-Strauss症候群と判定（感度 85.0%, 特異度 99.7%）

Lanham Churg-Strauss症候群 分類基準 (1984)

[Medicine (Baltimore). 1984; 63(2): 65-81.]

基準項目

1. 喘息
2. 末梢血好酸球数が, 最大値で $1.5 \times 10^9 / L$ を超える
3. 全身性血管炎に起因する2臓器以上の臓器障害（肺を除く）

判定

3項目すべてを満たす場合Churg-Strauss症候群と判定

厚生省研究班 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 診断基準 (1998修正案)

[厚生省特定疾患系統的脈管傷害調査研究班 1998年報告書]

主要症状

1. 気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎
2. 好酸球増加
3. 血管炎症状：発熱(>38°C >2週間), 体重減少(6M以内6kg以上), 多発性単神経炎, 消化管出血, 紫斑, 多関節炎, 筋肉痛, 筋力低下

臨床経過の特徴

主要症状の1, 2が先行し, 3が発症する

主要組織所見

1. 周囲に著明な好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫またはフィブリノイド壊死性血管炎
2. 血管外肉芽腫の存在

判定

確実 (definite) : ①主要臨床所見3項目+主要組織所見1項目, ②主要臨床所見3項目+臨床経過の特徴を示す

疑い (probable) : ①主要臨床所見1項目+主要組織所見1項目, ②主要臨床所見3項目, 臨床経過の特徴なし

- 参考となる検査所見：白血球>1万/ μ l, 血小板>40万/ μ l, 血清IgE >600 IU/ml, MPO-ANCA+, RF+, 胸部Xp(浸潤影)

Revised International Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) (2012)

EGPA 定義

[Arthritis Rheum. 2013; 65(1): 1-11.]

1. 好酸球に豊む壊死性肉芽腫性炎症 で, しばしば気道を含む. 壊死性血管炎 は主に小から中軽度の血管に影響を及ぼし, 喘息および好酸球増多症に関連する.
2. ANCAは, 糸球体腎炎が存在するときに, より頻繁にみられる.

方法

- 血管炎専門家/統計学者/Data managerからなる国際委員会が DCVAS (Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis) projectを監督
- 5段階でcriteriaを作成.
 1. Systemic vasculitisの分類項目の候補を作成
 2. DCVAS 前向き観察研究の症例を集積
 3. AAVに特化した分類項目を選択
 4. 専門家のレビューによるDCVAS 症例セットの選択
 5. EGPA分類基準の項目/スコア導出と検証

結果

- 委員会が作成した候補分類項目は1000以上あった.
- DCVAS前向き観察研究には, 32か国136施設から6991例が参加 (2011/1-2017/12).
- DCVAS case reportから, 回帰分析に使用するAAVに特異的な候補項目を91選定した (臨床45, 検査18, 画像12, 生検16).
- Expertが小血管炎2871例をレビューし, 2072例をSVVと認定. EGPAは226例. 比較群にはランダムに選ばれた887例が使われ, 合計1113例のデータセットが作られた.
- Development set 557例 (EGPA 107, 比較群 450)
Validation set 556例 (EGPA 119, 比較群 437)

Table 1 Demographic and disease features of cases of EGPA and comparators*

	EGPA (n=226)	Comparators (n=887)*	P value
Age (years), mean±SD	52.9±14.4	56.2±17.6	0.009
Sex: female, n (%)	113 (50.0)	445 (50.2)	1.000
Maximum serum creatinine, mean±SD			<0.001
μmol/L	85.0±53.6	205.90±237.0	
mg/dL	0.96±0.6	2.33±2.7	
cANCA positive, n (%)	17 (7.5)	251 (28.3)	<0.001
pANCA positive, n (%)	83 (36.7)	289 (32.6)	0.271
Anti-PR3-ANCA positive, n (%)	7 (3.1)	264 (29.8)	<0.001
Anti-MPO-ANCA positive, n (%)	98 (43.4)	323 (36.4)	0.065
Maximum eosinophil count ≥1×10 ⁹ /L, n (%)	208 (92.0)	53 (6.0)	<0.001

*Diagnoses of comparators for the classification criteria for EGPA included granulomatosis with polyangiitis (n=300), microscopic polyangiitis (n=291), polyarteritis nodosa (n=51), non-ANCA-associated small-vessel vasculitis that could not be subtyped (n=51), Behçet's disease (n=50), IgA vasculitis (n=50), cryoglobulinemic vasculitis (n=34), ANCA-associated vasculitis that could not be subtyped (n=25), primary central nervous system vasculitis (n=19) and antglomerular basement membrane disease (n=16).

cANCA, cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; MPO-ANCA, myeloperoxidase–antineutrophil cytoplasmic antibody; pANCA, perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody; PR3-ANCA, proteinase 3–antineutrophil cytoplasmic antibody.

比較群の内訳（小～中血管炎）

- GPA (n=300)
- MPA (n=291)
- PN (n=51)
- 分類不能の非ANCA小血管炎 (n=51)
- Behçet病 (n=50)
- IgA血管炎 (n=50)
- クリオグロブリン血管炎 (n=34)
- 分類不能のANCA関連血管炎 (n=25)
- PCNSV (n=19)
- 抗GBM抗体血管炎 (n=16)

分類基準項目の選定

- Lasso回帰により91項目から11の独立項目が選定された。
- 委員会により, EGPAの臨床的関連と特異性から7項目に絞られた。
- ロジスティック回帰(β 係数)に基づいて重みづけがなされた。

Predictor Variables	Odds Ratio (95% CI)	P-value
● Serum eosinophil count $>1 \times 10^9/L$	122.88 (34, 596)	<0.001
● Nasal polyps (鼻茸)	21.56 (3.84, 156.37)	<0.001
● Evidence of obstructive airway disease (閉塞性気道病変)	17.3 (4.15, 83.65)	<0.001
● cANCA or anti-PR3-ANCA	0.03 (0, 0.15)	<0.001
Pauci-immune glomerulonephritis (pauci-immune 糸球体腎炎)	0.02 (0, 0.27)	0.01
● Extravascular eosinophil inflammation (血管外の好酸球性炎症)	15.72 (1.71, 172.54)	0.02
Non-productive cough (乾性咳嗽)	6.07 (1.46, 28.97)	0.02
● Mononeuritis multiplex or motor neuropathy (多発性単神経炎)	3.75 (1.05, 13.73)	0.04
● Hematuria	0.26 (0.06, 0.94)	0.05
Dyspnea (呼吸困難)	2.98 (10.77, 12.48)	0.12
Maximum value of serum creatinine (血清Cr最高値)	1.00 (1.00, 1.00)	0.97

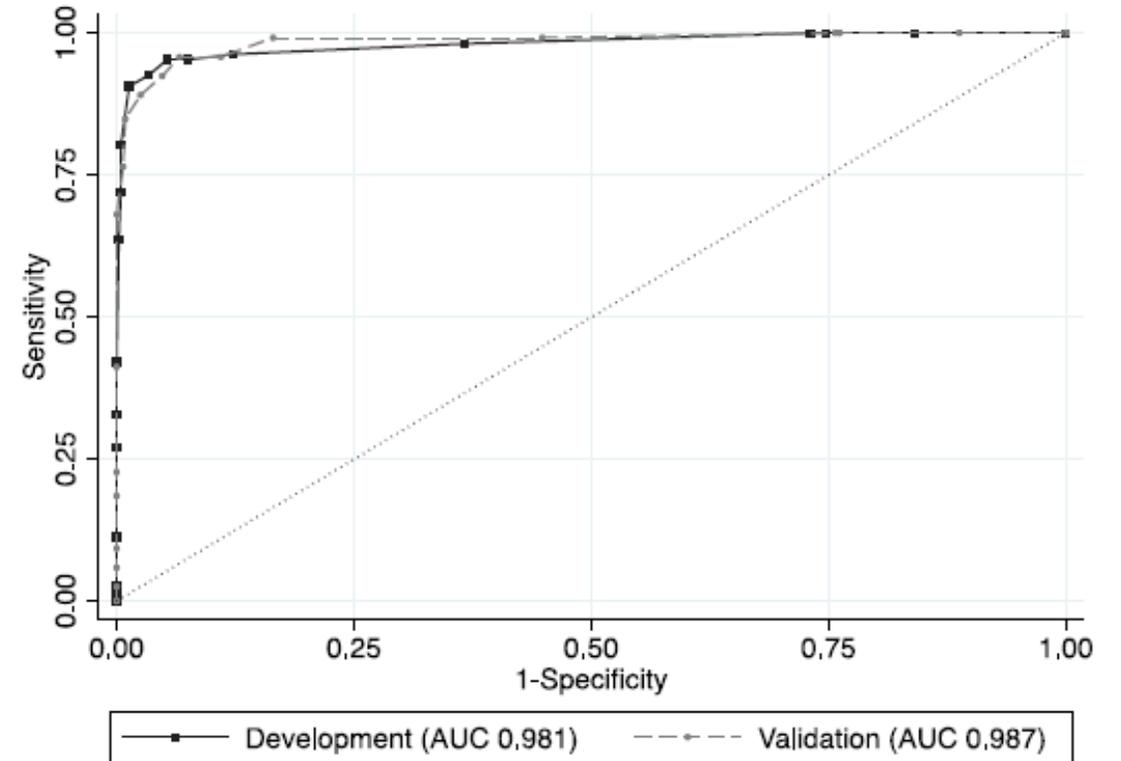
分類基準項目の選定

- Lasso回帰により91項目から11の独立項目が選定された。
- 委員会により, EGPAの臨床的関連と特異性から7項目に絞られた。
- ロジスティック回帰(β 係数)に基づいて重みづけがなされた。

Predictor Variables	Odds Ratio (95% CI)	Beta Coefficient	Risk Score
Eosinophil count $>1 \times 10^9/L$	109.57 (36.05, 410.43)	4.70	+5
Nasal polyps	14.44 (3.64, 66.45)	2.89	+3
Evidence of obstructive airway disease	19.75 (5.91, 60.31)	-3.27	+3
cANCA or anti-PR3-ANCA	0.04 (0.01, 0.15)	2.67	-3
Extravascular eosinophil inflammation	10.68 (1.59, 97.24)	2.37	+2
Mononeuritis multiplex or motor neuropathy	3.19 (1.07, 9.62)	1.16	+1
Hematuria	0.23 (0.07, 0.67)	-1.48	-1

ANCA: anti-neutrophil cytoplasmic antibody; cANCA: cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody; PR3: proteinase 3

Threshold Score	Sensitivity (%)	Specificity (%)
1	99.2	55.1
2	95.8	83.5
3	95.8	89.0
4	92.4	95.2
5	89.1	97.5
6	84.9	99.1
7	76.5	99.3
8	68.1	100.0



- cut-off ≥ 6 として, Validation setで感度 84.9% (95% CI 77.2-90.8%), 特異度 99.1% (95% CI 98.3-99.8%).

- AUCはdevelopment set 0.98, validation set 0.99.

感度・特異度の比較

- 医師が提出した診断を使用したDCVASデータベースの2871人（EGPA 315人, ランダムに選択した対照群 2556人）に新分類基準を適用すると, 感度 75%, 特異度 99%と感度が低下した.
- これは, EGPAの診断がより明確でない患者集団（専門家のレビューに合格しなかった症例）では感度が低下することを示す.
- 1990年ACR分類基準をDCVASデータセットに適用すると, **感度 44%**と低く, 特異度は99%と高値であった. AUCは0.72 (95%CI 0.68-0.75) だった.

CLASSIFICATION CRITERIA FOR **EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS**

CONSIDERATIONS WHEN APPLYING THESE CRITERIA

- These classification criteria should be applied to classify a patient as having eosinophilic granulomatosis with polyangiitis when a diagnosis of small- or medium-vessel vasculitis has been made
- Alternate diagnoses mimicking vasculitis should be excluded prior to applying the criteria

CLINICAL CRITERIA

Obstructive airway disease	+3
Nasal polyps	+3
Mononeuritis multiplex	+1

LABORATORY AND BIOPSY CRITERIA

Blood eosinophil count $\geq 1 \times 10^9$ /liter	+5
Extravascular eosinophilic-predominant inflammation on biopsy	+2
Positive test for cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (cANCA) or antiproteinase 3 (anti-PR3) antibodies	-3
Hematuria	-1

Sum the scores for 7 items, if present. A score of ≥ 6 is needed for classification of **EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS**.

ACR/EULAR EGPA 分類基準 (2022)

[Ann Rheum Dis. 2022; *(*) : **-**.]

分類基準適用に際して

- 小・中血管炎の診断がついている患者に適用される
- 分類基準を適用する前に血管炎のmimickerの代替診断を除外する

臨床項目

Score

- 閉塞性気道病変
- 鼻茸
- 多発性単神経炎

+3

+3

+1

検査項目

Score

- 血中好酸球数 $\geq 1,000/\mu\text{L}$ ($1 \times 10^9/\text{L}$)
- 生検における血管外の好酸球主体の炎症
- C-ANCA もしくは PR3-ANCA 陽性
- 血尿

+5

+2

-3

-1

判定

7項目の合計 **6以上**でEGPAと分類 (感度 85%, 特異度 99%)

Discussion 1

- 新分類基準は、他のAAVや小～中血管炎を比較群とし、ANCAを項目に組み込んだ基準で、感度/特異度が高い基準である。臨床試験で、均一な集団を抽出するために設計された。
- 分類基準であり、診断を目的としたものではない。1990ACRと同様、非血管炎mimicsと区別するには有用ではないと予想される。
- Vasculitis mimics (SSやRA)が除外され、小～中血管炎が診断された群に適用されるべき基準である。
- HESや好酸球性悪性疾患からEGPAを弁別するものでもない。

Discussion 2

- 陰性項目は、本分類基準が研究目的であることを示している。
 - 糸球体腎炎はEGPAの診断につながり得るが、他のAAVより有意に少ない (GPA 27.8%, MPA 48.5%, EGPA 4.9%).
 - PR3-ANCA陽性EGPAは少数いるが、GPAではるかに多い。
- MPO-ANCAはEGPAの40-60%で認めるが、MPAなど他疾患でより一般的であるためfinal criteriaからは外れた。

Discussion 3

- Limitation

- 北米/欧州/アジアが対象であり, アフリカ/南米の検証が必要.
- 小児への適用は注意が必要.
- 疾患の均一な集団を特定することを目的としているため, ヘテロな集団を対象とした研究には適切でない.

- Strength

- 医師の診断を専門家がレビューしている
- 独立したテストセットで検証している
- 重みづけされている
- 1990 ACR分類基準と比較して優れている