アレルギー学からみた内科疾患： 病態解明から新規治療の開発へ

4) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

中島 裕史

Key words 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症, Th2細胞, 抗IL-5抗体

はじめに

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis : EGPA) は1951年に病理学者のChurgとStraussが古典的結節性動脈周囲炎 (periarteritis nodosa : PN) から喘息, 好酸球増多を伴った一群を独立させたことに始まる。現在は, 顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis : MPA), 多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis : GPA) と共に, ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 関連血管炎に分類される (図1)¹⁾。アトピー素因の少ない好酸球増多が目立つ重症喘息あるいは好酸球性副鼻腔炎が先行し, 末梢血好酸球数の著明な増多と共に, 全身諸臓器の好酸球性肉芽腫性炎症と血管炎症状で発症する。MPAやGPAに比して症例数が少なく, その病態及び治療戦略には未解明な点が多い。本稿ではEGPAの免疫学的な病態を中心に概説する。

1. EGPAの臨床像

EGPAは, 気管支喘息あるいは好酸球性副鼻腔炎を背景に発症する血管炎症候群であり, 細小血管に好酸球浸潤を伴う壊死性血管炎, 肉芽腫性病変を認め, 著明な末梢血好酸球数の増多を伴う。有病率は17.8/100万人。好発年齢は40～50代であり, 女性にやや多い²⁾。

EGPAの臨床経過は3つの相からなる。第1相は喘息及び好酸球性鼻副鼻腔炎の時期, 第2相は好酸球増多, 好酸球性肺炎, 喘息悪化 (難治性喘息) の時期, 第3相は全身性血管炎発症の時期である。喘息発症から血管炎発症までは5～10年が典型的だが, ほぼ同時に発症する例から, 20年以上経過してから発症する例まで存在する²⁾。

先行する気管支喘息はほとんどが成人発症であり, 発症時から重症で好酸球増多が目立つ症例が多い。気管支喘息は難治性であり, 気道リ

千葉大学附属病院アレルギー・膠原病内科

114th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Symposium : 2. Allergy and internal medicine : from elucidation of pathogenesis to development of novel treatment ; 4) Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.

Hiroshi Nakajima : Department of Allergy and Clinical Immunology, Chiba University Hospital, Japan.

本講演は, 平成29年4月15日 (土) 東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

図1 Chapel Hill Consensus Conference 2012による血管炎の分類
(文献1より作図)

モデリングによる持続的気流閉塞を来しやすい。アトピー素因は半数以下にしか認めず、強いアトピー素因を有する症例は少ない。上気道病変は、アスピリン喘息に類似し、好酸球性鼻副鼻腔炎を認め、嗅覚障害を来しやすい。時に好酸球性中耳炎も合併する。

血管炎症状としては、全身症状（発熱、体重減少、筋肉痛）、多発性単神経炎（四肢末梢のしびれ・疼痛、感覚鈍麻、麻痺）、消化管障害（腹痛、消化管出血）、皮膚症状（紫斑、紅斑）、耳鼻・肺障害（好酸球性副鼻腔炎、間質性肺炎、肺胞出血）、心臓障害（心不全、不整脈）、中枢神経障害を認める^{2,3)}。多発性単神経炎の合併頻度は約90%と高く、後遺障害を残しやすい。一方、EGPAではMPAやGPAに比して腎病変が少ないことが知られている。検査所見としては、著明な好酸球増多やCRP (C-reactive protein) の軽度上昇に加え、LDH (lactate dehydrogenase) やCK (creatin kinase) の上昇、血清総IgE (immunoglobulin E) 値の著増、RF (rheumatoid factor) 陽性、血小板数の増加を認める。末梢白血球中の好酸球比率は30%以上のことが多く、白血

球数の増多も伴う。難治性喘息に対しステロイドの全身投与が行われていると好酸球増多が目立たないこともある。EGPAのANCA陽性率は40%程度にとどまるが、ANCA陽性例では、ANCA陰性例に比して腎病変、末梢神経病変、耳鼻咽頭病変が多く、心臓病変が少ないことが示されている（表）³⁾。我々は、本邦においても、ANCA陽性EGPA例では、腎病変が多く、心臓病変が少ないことを確認している（表）。ANCA陰性EGPAでは好酸球増多症候群/好酸球性白血病との鑑別が重要である。

2. EGPAの病態

EGPAは病理学的には好酸球やリンパ球浸潤を伴う肉芽腫性壊死性血管炎を呈する。その病態の詳細は不明であるが、遺伝的要因と外的要因の両者の関与が示唆されている（図2）。

1) 遺伝的要因

近年、ANCA関連血管炎においてゲノムワイド関連解析 (genome wide association study ;

表 EGPAにおける臓器障害の発現頻度 (文献3より改変・追加)

障害	French Vasculitis Study Group Cohort			Chiba EGPA Study Group Cohort		
	ANCA 陽性 (108)	ANCA 陰性 (240)	p	ANCA 陽性 (84)	ANCA 陰性 (101)	p
耳鼻咽喉頭症状	59.3	44.2	<0.01	54.8	47.5	0.38
心血管系症状	18.5	30.4	0.012	5.9	15.8	0.038
呼吸器症状	92.6	91.3	0.68	36.9	33.7	0.75
腎障害	26.9	16.3	0.02	32.1	6.9	<0.01
神経学的症状	66.7	47.5	<0.01	86.9	89.1	0.66
皮膚症状	45.4	36.3	0.11	35.7	45.5	0.1

図2 EGPAの病因・病態 (文献5より改変・追加)

GWAS)が行われ, PR3 (proteinase 3)-ANCA陽性はHLA (human leukocyte antigen)-DPのサブタイプ及び α 1-antitrypsinとproteinase 3と関連し, MPO (myeloperoxidase)-ANCA陽性はHLA-DQと関連することが示された⁴⁾。しかし, この研究にはEGPA症例は含まれておらず, EGPAに関するGWASは存在しない。他方, 候補遺伝子関連解析により, EGPAはHLA DRB1*04とHLA-DRB1*07及びHLA-DRB4と関連し, HLA-DRB3とHLA-DRB1*13は抑制的に作用することが報告された^{5,6)}。MHC (major histocompatibility complex) class IIと関連することより, EGPAの病態形成にCD4陽性T細胞が関与していることが示唆される。また, IL (interleukin)-10プロ

モーターの遺伝子多型がANCA陰性EGPAと関連することが示されている^{5,6)}。

2) 外的要因

アレルギーへの曝露, 感染, ワクチン等の外的要因がEGPAの発症を誘発することが示唆されている⁶⁾。喘息治療薬とEGPA発症との関連も報告されており, 古くはロイコトリエン受容体拮抗薬, 最近では抗IgE抗体 (オマリズマブ) との関連が示された⁶⁾。しかし, これらの薬剤は直接EGPAを誘発するのではなく, その抗喘息作用により全身的なステロイド投与を遅らせることでEGPAを顕在化させていると推測されている⁶⁾。近年, シリカの曝露がEGPAを含むANCA関連血管

炎の発症に関与していることも示された⁶⁾。

3) 血管炎の誘発機構

EGPA患者の90%以上において気管支喘息が先行しており、気管支喘息とEGPAは多くの病態を共有していると考えられている。気管支喘息においては吸入抗原や非特異的刺激による気道上皮細胞の活性化がTSLP (thymic stromal lymphopoietin), IL-25, IL-33等の上皮細胞由来サイトカインの産生を誘発し、これらのサイトカインが、樹状細胞や自然リンパ球を刺激し、2型自然リンパ球 (innate lymphoid cell 2: ILC2) を中心とする自然免疫系及びTh2細胞を中心とする獲得免疫系を活性化する⁷⁾。EGPAにおいてもIL-4, IL-5等のTh2サイトカインの発現が亢進していること、Th2細胞や好酸球の局所集積に関与するCCL17 (chemokine (C-C motif) ligand 17) (TARC: thymus and activation regulated chemokine) やCCL26 (eotaxin-3) 等のケモカインの産生が亢進していることが報告されており、気管支喘息と類似の分子機構が関与していることが推測されている⁵⁾。しかし、EGPAにおいてこれらの免疫応答を始動するメカニズムは不明である。

(1) 好酸球の役割

好酸球性炎症はEGPAの特徴的病態であり、肺、消化管、皮膚、腎、末梢神経、心臓等あらゆる臓器が好酸球による組織障害の標的となり得る^{2,3)}。EGPAにおける好酸球による組織障害機構の詳細は不明だが、活性化好酸球は細胞障害作用や凝固促進作用を有するeosinophil-derived neurotoxin (EDN), major basic protein (MBP), eosinophil peroxidase (EPO), eosinophil cationic protein (ECP) 等の顆粒蛋白を含んでいるため、これらを放出することにより、組織を損傷すると考えられている。EGPAでは好酸球性白血病で検出されるような特異的な遺伝子変異は検出されず、抗IL-5抗体 (メボリズマブ) によるIL-5の中和により好酸球数が減少すること

より、IL-5が好酸球増多に重要な役割を果たしていることが示唆される⁸⁾。メボリズマブの投与は好酸球数を減らすだけでなく、EGPAの活動性を抑制することより⁸⁾、IL-5による好酸球誘導がEGPAの病態に関与していることが推測されるが、いずれの研究も小規模な探索的なものであり、大規模臨床試験の結果が待たれる。

一方、Terrierらは、EGPAでは、末梢血好酸球数の増多と相関して血清IL-25値の上昇が認められ、IL-25の産生細胞は好酸球であり、IL-25のレスポンドはT細胞であることを報告した⁹⁾。これらの研究成果は、一般にエフェクター細胞と考えられている好酸球がEGPAにおいては免疫調節細胞として機能し、好酸球とT細胞のクロストークが病態形成に寄与していることを示唆している (図2)。

(2) T細胞の役割

T細胞はEGPAの炎症部位に多く存在し、EGPAの活動期にT細胞活性化の指標である可溶性IL-2受容体の血清レベルが上昇することから、T細胞はEGPAの病態に重要な役割を果たしていることが推測される⁶⁾。また、EGPAではT細胞が発現するT細胞受容体 (T-cell receptor: TCR) は比較的限定されていることが示されており、抗原特異的なT細胞増殖が起きていることが示唆される⁶⁾。

EGPAにおいて、組織に浸潤しているCD4陽性T細胞はTh2細胞のマーカーであるCRTH2を発現している。EGPA患者の末梢血CD4陽性T細胞を*in vitro*で刺激するとIL-4, IL-5, IL-13を産生することも示されている。さらに、EGPA患者の肺胞洗浄液中細胞ではIL-4, IL-5等Th2サイトカインのmRNA (messenger RNA (ribonucleic acid)) 発現が増加していることが示されている。以上より、EGPAではTh2細胞が活性化されていることが推測される⁵⁾。

一方、EGPA患者の皮膚病変では、Th1細胞の存在が示されており、病態への関与が示唆されている。EGPAの活動期ではTh17細胞が増加し

ていることも示されている⁵⁾。興味深いことに、Th17細胞の増加は制御性T細胞の減少を伴うこと、そして、制御性T細胞の減少はEGPAの再燃と関連することが示されており、制御性T細胞はEGPAの再燃阻止に関与していることが推測される⁵⁾。

(3) B細胞及びANCAの役割

リツキシマブによるB細胞除去が、治療抵抗性EGPAに有効であることが示されており⁸⁾、MPAやGPAと同様に、EGPAの病態にもB細胞は関与していることが示唆される。また、EGPA患者においてANCA陽性例ではMPA類似の病態を伴うことが多く、ANCA陰性例では好酸球増多症候群類似の病態を伴うことが多いことより³⁾、ANCAはEGPAの病態に関与していることが推測される。この考えは、マウスモデルにおいてMPO-ANCAが糸球体障害や肺障害を誘発するという事実と一致する。一方、マウスモデルにおいて、MPO-ANCAは好酸球性炎症を誘発しないことより、EGPAにおける好酸球性炎症にはANCA以外のメカニズムが関与していると考えられる。EGPAではANCA陽性例と陰性例で共通する病態が多く（表）、EGPAの病態形成におけるANCAの関与は比較的限定的であると推察される。

興味深いことに、近年、EGPA患者では血清IgG4 (immunoglobulin G4) 値が高く、IgG4値

は疾患活動性の指標であるBirmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) と相関し、治療に伴い低下することが示された¹⁰⁾。EGPAにおけるIgG4高値が、Th2細胞活性化の結果なのか、それとも病態形成に一次的に寄与しているのかは不明であり、今後のさらなる研究が待たれる。

おわりに

EGPAは、MPAやGPA等の他のANCA関連血管炎に比して症例数が少なく、また、動物モデルも存在しないため、その病態の詳細は不明である。しかし、患者検体を用いた解析やメポリズマブやリツキシマブを用いた探索的治療研究により、病態解明の糸口は見えつつある。今後の大規模臨床試験の結果に期待したい。

校正時追記

多施設共同臨床試験においてEGPAに対するメポリズマブの有用性が証明された。

Wechsler ME, et al: Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 376: 1921–1932, 2017.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：中島裕史；寄附金（アステラス製薬，小野薬品工業，グラクソ・スミスクライン，田辺三菱製薬，中外製薬，日本化薬，ファイザー， Bristol・マイヤーズスクイブ）

文献

- 1) Jennette JC, et al : 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 65 : 1–11, 2013.
- 2) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）：ANCA関連血管炎診療ガイドライン2017. 診断と治療社，2017.
- 3) Comarmond C, et al : Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) : clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 65 : 270–281, 2013.
- 4) Lyons PA, et al : Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 367 : 214–223, 2012.
- 5) Chaigne B, et al : Dividing the Janus vasculitis? Pathophysiology of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Autoimmun Rev* 15 : 139–145, 2016.
- 6) Gioffredi A, et al : Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis : an overview. *Front Immunol* 5 : 549, 2014.
- 7) Hirose K, et al : Allergic airway inflammation : key players beyond the Th2 cell pathway. *Immunol Rev* (in press).
- 8) Groh M, et al : Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med* 26 : 545–553, 2015.
- 9) Terrier B, et al : Interleukin-25 : a cytokine linking eosinophils and adaptive immunity in Churg-Strauss syndrome. *Blood* 116 : 4523–4531, 2010.
- 10) Vaglio A, et al : IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 71 : 390–393, 2012.