

MPO-ANCA 関連血管炎の臨床病理学的アプローチ による腎病態の検討

板橋美津世* 湯村和子** 塚田三佐緒* 代田さつき*
武井卓* 小川哲也* 芳田工* 内田啓子*
土谷健* 新田孝作*

Clinico-histopathological analysis of renal changes in MPO-ANCA-associated vasculitis

Mitsuyo ITABASHI*, Wako YUMURA**, Misao TSUKADA*, Satsuki SHIROTA*, Takashi TAKEI*,
Tetsuya OGAWA*, Takumi YOSHIDA*, Keiko UCHIDA*, Ken TSUCHIYA*, and Kosaku NITTA*

*Department of Medicine IV, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, **Division of Nephrology and Kidney Center,
Department of Medicine, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

要 旨

目的：急速進行性の腎障害を有し、腎生検を施行した MPO-ANCA 関連血管炎の症例を対象とし、病理および臨床所見、治療内容および予後について検討した。

方法：血管炎としての活動病態を Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) で評価した。腎生検所見は、糸球体、間質および血管病変をスコアリングして評価した。腎予後は、1 年後に維持透析に至った群と、透析離脱例も含めた腎機能保存群に分けて検討した。

結果：平均年齢は 58.6±13.9 歳で、60 代が 44% と最も多かった。血管炎の活動性は BVAS で平均 14.8±3.2 であった。CRP は腎限局型では 1.2±1.4、多臓器型では 12.6±10.5 と有意に腎限局型は低値であった (p=0.0079)。一方、MPO-ANCA は腎限局型では 393±320EU、多臓器型では 355±280EU であり、両群の間に有意差はなかった (p=0.793)。腎生検時の血清クレアチニン値は腎生存群では 3.57±2.31 mg/dL であり、透析移行群における 9.10±2.6 mg/dL に比し有意に低値であった (p=0.000259)。腎病理所見では、全糸球体における全節性硬化糸球体率は、腎生存群が 24.7±19.9%、透析移行群が 68.5±19.7% と透析移行群は有意に高値であった (p=0.002)。半月体形成率と腎予後には明らかな相関はなかった。初期治療 1 年後の時点で腎生存率は 67% であった。

結語：腎単独型に比し、多臓器型では有意に CRP が高かった。腎生検による全節性硬化糸球体の割合は腎予後と強い相関を示し、腎生検時の血清クレアチニン値は腎予後に関係する因子であった。

Objective : The pathological and clinical findings, therapies and prognoses of MPO-ANCA-associated vasculitis, were investigated in cases who showed rapidly progressive nephritic syndrome and received renal biopsy.

Methods : Vasculitis activity was evaluated by BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score). The renal biopsy findings were evaluated by scoring glomeruli, interstitial and vascular lesions. The renal prognoses were studied by dividing the cases into a dialysis group, which went onto maintenance dialysis in one year and another group without dialysis, which maintained renal functions.

Results : The average age was 58.6±13.9 years, and the 60s age bracket was the largest. Vasculitis activity was 14.8±3.2 on the average by BVAS. CRP was 1.2±1.4 for the kidney-located type group, and 12.6±10.5 for the multiorgan-damaged group respectively, which shows the former to be significantly lower

($p=0.0079$). Serum creatinine at renal biopsy was 3.57 ± 2.31 mg/dL in the dialysis-independent group, and this was significantly lower than the serum creatinine level of 9.10 ± 2.6 mg/dL of the dialysis group ($p=0.000259$). As for the renal pathological findings, the percentage of global sclerosis among all the glomeruli was 24.7 ± 19.9 % in the dialysis-independent group vs. 68.5 ± 19.7 % in the dialysis group, which shows the latter to be significantly higher ($p=0.002$).

Conclusion : CRP was significantly higher in the multi-organ-damaged group relative to the kidney-located type group. The percentage of global sclerosis determined by renal biopsy and the amount of serum creatinine at the renal biopsy were key factors in determining the renal prognosis. The absence of a significant correlation between the percentage of crescentic formation and the renal prognosis suggests the possibility of suppressing progress to global sclerosis.

Jpn J Nephrol 2008 ; 50 : 927-933.

Key words : MPO-ANCA, crescentic glomerulonephritis, Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), rapidly progressive glomerulonephritis, renal biopsy

緒 言

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎にはウェゲナー肉芽腫, 顕微鏡的多発血管炎, Churg-Straus 症候群などが含まれる。欧米では ANCA 関連血管炎のうちウェゲナー肉芽腫が約 6 割を占めるとい報告が多い¹⁾。本邦では, ウェゲナー肉芽腫に比し顕微鏡的多発血管炎が多いといわれ, ANCA 関連腎炎では PR3-ANCA に比し MPO-ANCA 陽性が欧米に比し圧倒的に多い²⁾。

本邦では ANCA の測定が保険適用となり, ANCA 関連血管炎の早期発見が可能となり, 検診で発見されるケースも増えてきている。最近では, 高齢者の増加とともに ANCA 関連血管炎患者は徐々に増加し, 早期診断治療も可能となってきた。MPO-ANCA 関連血管炎は, 障害臓器として腎臓, 肺が多く, 急速進行性腎炎を示している。しかし, その多彩な病態, 治療, 腎予後についてはいまだ検診が少ない。

今回われわれは, 急速進行性の腎障害を有し腎生検を施行した MPO-ANCA 関連血管炎の症例を対象とし, 病理および臨床所見と予後との関係について検討した。

対象および方法

1. 対象患者

対象は, 1995 年から 2004 年までの 10 年間に当科に入院し, 血清学的に MPO-ANCA 陽性で, 臨床的には急速進行性腎炎を呈し, 腎生検を施行した 18 例である。うち男性は 7 例, 女性は 11 例で, 年齢は 28~74 歳 (平均 58.6 歳) である。

2. 方法

腎生検の実施時期は原則的に治療前とし, 腎生検時の血管炎の活動性は Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), 厚生労働省進行性腎障害研究班による臨床重症度分類を用いて評価した。BVAS は①全身症状, ②皮膚病変, ③粘膜/眼病変, ④耳鼻咽喉部病変, ⑤胸部病変, ⑥心血管病変, ⑦腹部病変, ⑧腎病変, ⑨神経系病変の 9 項目より成り, 4 週間以内に新たに出現したか増悪したものを陽性所見としてスコア化したものである。臨床病態の解析のために, 臨床病型は BVAS の項目を用いて行い, 腎の項目のみ陽性であったものを腎限局型, 腎の項目に加え腎以外の他の項目も陽性となったものを多臓器型と定義した。

腎予後については, 1 年後の時点で維持透析に至った透析移行群と, 透析離脱例も含めた腎機能が保存された腎生存群の 2 群に分けて検討した。寛解を BVAS 0 点とし, 再発は新たに BVAS 2 点以上となった時点と定義した。

腎病理所見は腎生検のパラフィン切片を Periodic acid Schiff 染色, Hematoxylin Eosin 染色, Masson 染色, PAM 染色にて評価した。それぞれの糸球体は半月体 (細胞性, 線維細胞性, 線維性), 硬化 (分節性, 全節性) を算出し, 全糸球体の数で除して割合 (%) を出した。尿細管間質病変は, 間質の細胞浸潤と線維化を, “なしを 0, 軽度 (0%~25%) を 1, 中等度 (25%~50%) を 2, 高度 (50%~) を 3” とスコアリングした。間質に浸潤する細胞の種類, 血管炎, 動脈硬化は “なしを 0, ありを 1” とした。また, 蛍光抗体法にて IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q を染色した。

臨床検査所見は腎生検時の尿検査 (尿蛋白, 尿沈渣における赤血球数), 血清クレアチニン値, CRP, MPO-ANCA を用いた。合併症状における肺病変の有無は胸部 X 線, 胸部 CT で確認した。

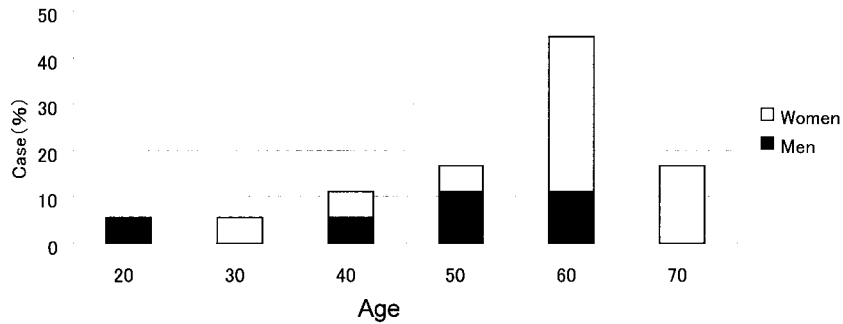


Fig. 1. Distribution of age at the time of renal biopsy in ANCA-associated vasculitis

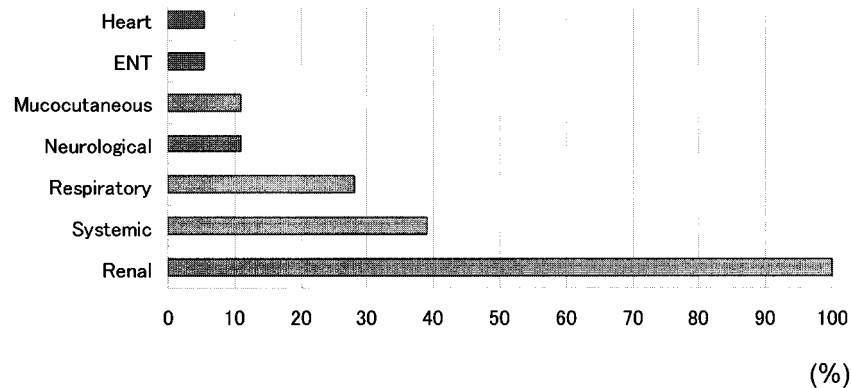


Fig. 2. Clinical symptoms in association with BVAS
ENT : ear, nose and throat

統計解析は Student *t* test および χ^2 検定を用いた。なお、測定値は平均値 \pm 標準偏差で表わした。

結 果

腎生検時の臨床所見は、平均年齢 58.6 ± 13.9 歳、男女比はやや女性に多く、60代が44% (8例/18例)とピークであった (Fig. 1)。腎生検時の検査所見は、血清クレアチニン値 4.5 ± 3.0 mg/dL, CRP 7.5 ± 9.7 mg/dL, MPO-ANCA 379 ± 291 EUであった。尿検査では尿蛋白が 1.46 ± 1.41 g/日、尿沈渣では赤血球が平均 43 ± 36 /HPFであった。ネフローゼ症候群を示した症例は2例であった。

血管炎の重症度は、厚生労働省特定疾患対策研究事業「進行性腎障害に関する調査研究」による臨床学的重症度は、Grade I : 33%, Grade II : 56%, Grade III : 0%, Grade IV : 11%であり、平均では 1.8 ± 0.89 と比較的軽症例が多かった。血管炎の活動性は BVAS で評価し平均 14.8 ± 3.2 であった。項目別合併頻度を Fig. 2 に示した。腎の項目はすべての症例で最大点数の12点であり、BVASの大部分

を占めた。腎の項目のみ陽性となった腎限局型は22% (7例)であった。腎以外の項目では全身症状が39%、肺病変が28%と多かった。肺病変のうち、間質性肺炎 (4例)が最も多く、肺出血は1例のみであった。

臨床病型と CRP, MPO-ANCA の関係を調べた。臨床病型は BVAS により腎限局型 (39%, 7例)、多臓器型 (61%, 11例)に分け、2群間における CRP, MPO-ANCA の値に関連性があるかどうかを調べた。CRP は腎限局型では 1.2 ± 1.4 mg/dL、多臓器型では 12.6 ± 10.5 mg/dL と有意に腎限局型は低値であった ($p=0.0079$)。一方、MPO-ANCA は腎限局型では 393 ± 320 EU、多臓器型では 355 ± 280 EU であり、両群の間に有意差はなかった ($p=0.793$) (Fig. 3)。

腎予後は、1年後に維持透析が必要でなかった腎生存群は67% (12例)、透析移行群は33% (6例)であった。この2群間における腎生検施行時の血清クレアチニン値は腎生存群では平均 3.57 ± 2.31 mg/dL であったのに対し、透析移行群では 9.10 ± 2.6 mg/dL と有意に腎生存群では低値であった ($p=0.000259$)。また、MPO-ANCA は腎生存群では 368 ± 305 EU、透析移行群では 380 ± 285 EU と2群間に有意差は

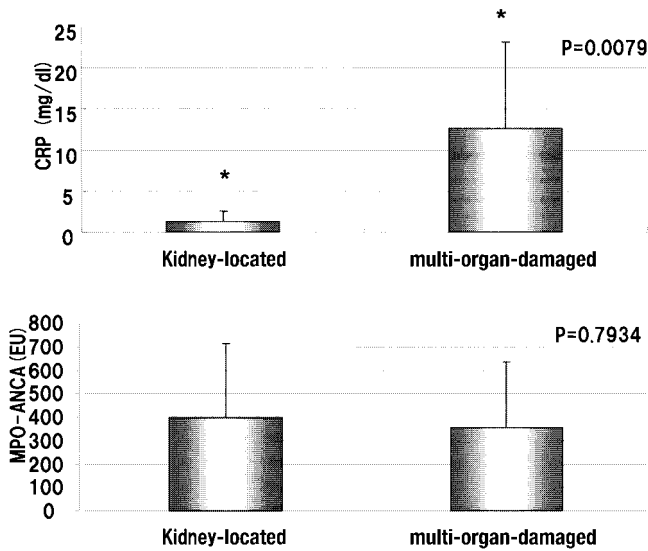


Fig. 3. Relation of CRP and MPO-ANCA to kidney-located or multi-organ-damaged group

* $p < 0.05$ was considered statistically significant. CRP values were significantly higher in the multi-organ-damaged group than that in the kidney-located group.

なかった ($p=0.934$) (Fig. 4)。

腎生検は基本的には治療前に施行したが、発熱など全身状態不良時やクレアチニン高値であった2例は、ステロイド治療を先行させ、その治療後6~17日後に施行した。腎生検方法は、経皮的針生検が15例、開放腎生検が3例であった。採取糸球体は平均 26.9 ± 18.4 個であり、全例で半月体形成を認め、半月体の多くは全周性であった。間質細胞浸潤は中等度~高度に認め、浸潤細胞は単核球が多かったが、好中球や形質細胞を認めた例も多かった。壊死性血管炎は全体の22% (4例)に認め、小葉間動脈レベルで2例、細動脈レベルで1例認められた。小葉間動脈にフィブリノイド壊死を認めた2例は、いずれも多臓器病変を有しCRPが高度に上昇していた ($20.95 \sim 23.4$ mg/dL)が、腎病変

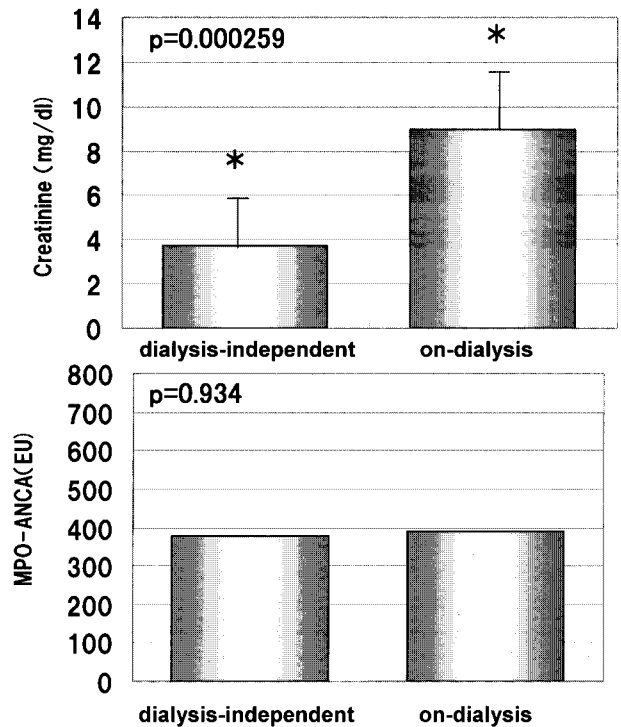


Fig. 4. Relation of serum creatinine and MPO-ANCA to renal prognosis

* $p < 0.05$ was considered statistically significant. Creatinine levels were significantly higher in the dialysis group than in the dialysis-independent group.

に関しては血清クレアチニンは軽度の上昇 ($2.12 \sim 2.22$ mg/dL)にとどまり、尿蛋白や赤血球尿も軽微であった。蛍光抗体法では pauci-immune 型と考えられる免疫グロブリンや補体の沈着がない例は全体の56% (10例)であり、その他の症例はIgG, IgM, IgA, C3などに軽度の沈着を認めたが、いわゆるIgA腎症や膜性腎症、免疫複合体腎炎を示唆する病変は光顕上もなかった。

腎病理所見と腎予後との関連を調べるために、腎生存群、

Table. Pathological findings of patients with ANCA-associated vasculitis

Pathology	Dialysis-independent (%)	On-dialysis (%)	p value
Crescent	47.8 ± 16.6	48.7 ± 30.0	0.934
cellular	28.0 ± 25.9	16.4 ± 11.0	0.315
fibrocellular	13.7 ± 14.8	15.6 ± 15.7	0.803
fibrous	6.1 ± 10.7	16.7 ± 40.8	0.399
Global sclerosis	25.2 ± 20.2	64.3 ± 18.7	0.002
Interstitial infiltration (0/1/2/3)	2.4 ± 0.8	3.0 ± 0.0	0.115
Interstitial fibrosis (0/1/2/3)	2.3 ± 0.8	3.0 ± 0.0	0.090
Vasculitis (0/1)	0.3 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.709
Arteriosclerosis (0/1)	0.9 ± 0.7	0.5 ± 0.7	0.517

透析移行群の両群間における腎病理所見の比較を Table に示した。全系球体における全節性硬化糸球体率は、腎生存群が $24.7 \pm 19.9\%$ 、透析移行群が $68.5 \pm 19.7\%$ と透析移行群は有意に高値であった ($p=0.002$)。全系球体における細胞性半月体、線維細胞性半月体、線維性半月体の割合は両群間に有意差はなかった。間質の線維化は透析移行群のほうが高度である傾向があったが、有意差はなかった。

初期治療は進行性腎障害研究班、難治性血管炎研究班による治療指針に基づいて施行した。ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン $1\text{g} \times 3$ 日間)が 5 例、ステロイドセミパルス療法(メチルプレドニゾロン $0.5\text{g} \times 3$ 日間)が 6 例、プレドニゾロンは体重当たり平均 0.76mg/kg を使用した。免疫抑制薬の併用は 4 例であり、シクロホスファミドパルス療法 1 例、シクロホスファミドの内服が 3 例(体重当たり $1 \sim 1.25\text{mg/kg}$)であった。MPO-ANCA の高値であった例や多臓器病変を認めた症例に対し、血漿交換療法(PE 2 例、DFPP 2 例)を併用した。腎予後と初期治療の関係については、腎生存群、透析移行群におけるステロイド投与量、投与期間、シクロホスファミド・ミゾリピンなどの免疫抑制薬の併用の有無について調べた。その結果、両群間の治療において有意差はいずれにも認めなかった。ただ、血漿交換療法については、透析移行群では施行例がゼロであったのに対し、腎生存群は 12 例中 4 例に施行しており、その有効性についてはさらに検討する必要があると思われた。

初期治療開始後 1 カ月目には、全例で BVAS の新規に悪化した点数が 0 点となり寛解に至った。初期治療後 1 カ月間における透析移行例は 6 例(33%)であった。そのうち 2 例は初期治療により透析から離脱したが、別の 2 例が新たに透析導入となり、1 年後の時点で維持透析となった症例は 6 例(33%)であった。初期治療後 1 カ月間における死亡例はなかったが、1 例は初期治療から半年後にサイトメガロウイルス感染にて死亡した。

治療による CRP、MPO-ANCA の推移としては、CRP は初期治療前が $7.5 \pm 9.7\text{mg/dL}$ であったが、1 カ月後には $0.17 \pm 0.28\text{mg/dL}$ と著明な低下を認め、最も鋭敏に治療効果を反映した。MPO-ANCA は治療前が $379 \pm 291\text{EU}$ であったのに対し 1 カ月後には $241 \pm 288\text{EU}$ と緩やかな低下傾向を認めた。

本症例群においては、その後 54 ± 36 カ月のフォローアップを行ったところ、1 例において 6 年後に MPO-ANCA の上昇を伴った RPGN の再燃を認めた。

考 察

血管炎症候群は Jenette を中心とし、Chapelhill 会議により血管径を基準とする分類がなされた^{1,3)}。小型血管に炎症をきたすもののうち、顕微鏡的多発血管炎(MPA)、ウェゲナー肉芽腫、アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)は結節性多発動脈炎より分離されたもので、その傷害血管は細動脈、毛細血管、細静脈である。ANCA はその病因の一つとされ、MPA、AGA、ウェゲナー肉芽腫は ANCA 関連血管炎とよばれている。本邦では MPO-ANCA 関連血管炎が多いが、その病態や組織に関する解析は十分とは言えない。

MPA の診断基準は 1998 年厚生労働省の難治性血管炎班会議により作成され、腎臓病変、間質性肺炎や肺出血などの肺病変、その他の臓器症状を満たす場合と定義されている⁶⁾。臓器病変は腎、肺に多いが、多臓器に多彩な臨床症状を示すこともあり、その把握が困難なことも多い。Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) はヨーロッパにおいて主にウェゲナー肉芽腫を対象に作られた血管炎の活動性評価の指標であり、本邦ではまだ広く普及しているとは言えない。しかし、MPA においても BVAS は血管炎の多彩な全身症状を評価し病型診断をする際に有用な手段となると考えられ、われわれは BVAS を用いて腎生検施行時の臓器病変も評価した^{7,8)}。腎の項目のうち血尿、蛋白尿、急速進行性腎障害はすべての症例で認め、次に全身症状の発熱、体重減少、筋肉痛などが続いた。肺の項目はほとんどが間質性肺炎であった。間質性肺炎には無症状で胸部 X 線では検出できない軽微なものもあり、KL-6 によるスクリーニングや胸部 CT による評価が必須であった。

今回われわれの検討では、腎限局か多臓器型かを最も反映した血清パラメーターは CRP であった。多臓器型では CRP が有意に高いが、腎限局型では CRP は有意に低値であり、自覚症状もなかった。腎生検時の血清クレアチニン値は腎限局型では $6.22 \pm 3.99\text{mg/dL}$ 、多臓器型では $4.8 \pm 3.01\text{mg/dL}$ と有意差はなかったものの、腎限局型のほうが高い傾向にあった。これは、腎限局型では健診などで早期に発見されるケースと、尿毒症症状が出るまで見過ごされるケースがあり、無症状であるがゆえに診断が遅れやすい傾向にあった。検尿異常や GFR 低下の早期発見が課題と考える。

腎生検所見は、全例が半月体形成性腎炎を呈し、尿細管間質病変は高度であった。わが国では厚生省進行性腎障害に関する調査研究の RPGN 分科会による半月体形成率、半月体病期、尿細管・間質病変の程度を基にした病理組織学

所見スコア⁹⁾や、1993年に急速進行性腎炎症候群における Shigematsu らによる糸球体・間質病変の組織学的表記法¹⁰⁾が作成されているが十分な検討はなされていない。一方ヨーロッパにおいては、European Vasculitis Study Group (EUVAS)により病理組織の定量的な評価法が示され、予後との関連についての検討がなされている。de Lind van Wijngaarden らは18カ月後の腎機能予後と関連する因子として、正常糸球体数、尿細管萎縮、上皮細胞内細胞浸潤をあげ、なかでも正常糸球体数と腎予後との相関を強調している¹⁸⁾。これらの EUVAS の研究は、MPA 単独の評価ではなくウェゲナー肉芽腫の比率も高いことから、本邦に多い MPA や MPO-ANCA 関連腎炎における検討が求められる^{11~18)}。今回われわれの MPO-ANCA 関連腎炎の検討でも、硬化糸球体の割合は腎予後と強い相関を示したが、間質細胞浸潤、線維化は有意な予後悪化因子とはなりえなかった。硬化糸球体の割合は、今回の検討では全節性硬化糸球体の割合としており、正確には虚血や虚脱による変化を除外する必要があるだろう。今回の母集団は平均年齢が58.6歳であり、加齢による変化は無視できず、発症前の既往歴や潜在的な腎機能低下も考慮する必要があるかもしれない。また、半月体形成率と腎予後とは有意な相関がなく、これは EUVAS の結果と同様であった。

結 語

腎限局型に比し、多臓器型では有意に CRP が高かった。腎生検による硬化糸球体の割合は腎予後と強い相関を示し、血清クレアチニン値と腎予後は関連していた。半月体形成率と腎予後とは有意な相関がなく、早期発見、早期治療の重要性が示唆された。

本論文は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「難治性血管炎に関する研究班」ならびに「進行性腎障害に関する研究班」の補助を受けたことに謝辞を表す。

文 献

1. Jenette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 187-192.
2. Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, Fukudome K, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H, Nakao H, Nunoi H. Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki prefecture : The first population-based, retrospective, epidemiologic survey. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 1016-1022.
3. Jenette JC, Falk RJ. Clinical and pathological classification of ANCA-associated vasculitis : what are the controversies ? *Clin Exp Immunol* 1995 ; 101 (Suppl 1) : 18-22.
4. Janette JC, Falk RJ. Pathogenesis of the vascular and glomerular damage in ANCA-positive vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 (Suppl 1) : 16-20.
5. Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, Maeda N, Falk RJ, Jennette JC. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002 ; 110 : 955-963.
6. Nakabayashi K, Hashimoto H. Microscopic polyangitis. In : Hashimoto H (ed). *Clinical manual for vasculitis*. Tokyo : Research Group of Intractable Vasculitis, Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan, 2002 : 24-26.
7. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, Savage C, Adu D. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994 ; 87 : 671-678.
8. Lane SE, Watts RA, et al. Primary systemic vasculitis : clinical features and mortality. *QJM* 2005 ; 98 : 97-111.
9. 米田雅美, 山口 裕, 山本 泉, 小倉 誠, 宇都宮保典, 佐中 孜, 細谷龍男. MPO-ANCA 関連腎炎の重複腎生検による腎病理推移についての組織学的検討. *日腎会誌* 2007 ; 49 : 438-445.
10. Shigematsu H, Yamaguchi N, Koyama A. Glomerulointerstitial events in rapidly progressive nephritic syndrome, with special reference to histologic grade and stage on the renal lesions. *Clin Exp Nephrol* 1998 ; 2 : 330-338.
11. Bajema IM, Hagen EC, Hansen BE, Hermans J, Noel LH, Waldherr R, et al. The renal histopathology in systemic vasculitis : an international survey study of inter- and intra-observer agreement. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 1989-1995.
12. Bajema IM, Hagen EC, Hermans J, Noel LH, Waldherr R, Ferrario F, van der Woude FJ, Bruijijn JA. Kidney biopsy as a predictor for renal outcome in ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999 56 : 1751-1758.
13. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noel LH, Waldherr R, Jayne DR, Rasmussen N, Bruijijn JA, Hagen EC ; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis : a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 1732-1742.
14. Hauer HA, Bajema IM, Hagen EC, Noel LH, Ferrario F, Waldherr R, van Houwelingen HC, Lesavre P, Sinico RA, van der Woude F, Gaskin G, Verburgh CA, de Heer E, Bruijijn JA. Long-term renal injury in ANCA-associated vasculitis : an analysis of 31 patients with follow-up biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 587-596.
15. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noel LH, Waldherr R, Javne DR, Rasmussen N, Bruijijn JA, Hagen EC ; European Vasculitis Study Group (EUVAS).

- Renal histology in ANCA-associated vasculitis : differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 80-89.
16. Vergunst CE, van Gulp E, Hagen EC, van Houwelingen HC, Hauer HA, Noel LH, Waldherr R, Ferrario F, van der Woude FJ, Bruijin JA, Bajema IM ; EC/BCR Project for ANCA-Assay Standardisation. An index for renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 532-538.
17. de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Noel LH, Ferrario F, Waldherr R, Hagen EC, Bruijin JA, Bajema IM. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis : A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2264-2274.
18. de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Noel LH, Ferrario F, Waldherr R, Bruijin JA, Bajema IM, Hagen EC ; EUVAS. Chances of renal recovery for dialysis-dependent ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2189-2197.