

特集：血管炎

中・小型血管炎の病態

Pathophysiology of medium- and small vessel vasculitis

山田 秀裕

Hidehiro YAMADA

中・小型血管炎の病態

血管炎の分類は他稿に詳しく述べられているので詳細は省略するが、中型血管炎とは、各臓器を還流する主要動脈とその第一分枝を主体に動脈炎をきたす疾患群である。結節性多発動脈炎、川崎病、原発性中枢神経系血管炎などがある。これに対し、小型血管炎は多種多彩であるが、抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎と免疫複合体性血管炎とに大別される。

一般論として、いずれの疾患も、複数の遺伝的因子を背景に、種々の環境因子による反復刺激を契機に発症するものと推定されている。最初の生体反応として自然免疫反応、すなわち樹状細胞や組織マクロファージなどがパターン認

識分子による刺激を受けて炎症を惹起し、好中球などの浸潤による血管壁の障害が起こる。一方でリンパ球浸潤、肉芽形成、血管新生などによる損傷組織の修復機転が惹起される。さらに、自己免疫機序の介入により正常な組織修復が障害されると炎症が遷延し、血管壁や組織の損傷とリモデリングが進行し、出血や臓器障害をきたすと推定される(図1)。このような一般論としての慢性炎症とその結果としての臓器障害は、各疾患とも共通していると思われる。しかし、遺伝的・環境的因子や炎症反応の各段階に関与する炎症細胞・サイトカインなどの炎症関連分子は、疾患ごとに異なるため、障害血管の分布や障害臓器などの異なった臨床像や病型に反映されると考えられる。

中・小型血管炎の病態は、疾患により共通点と相違点が

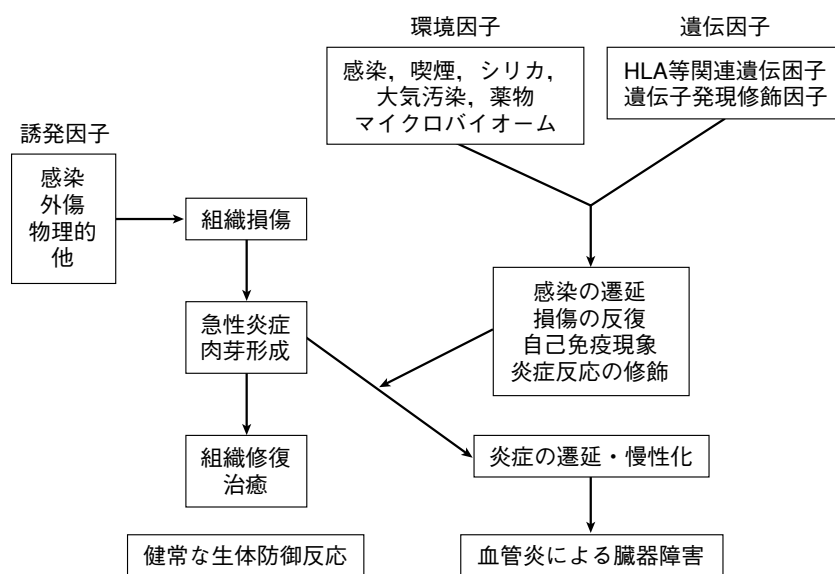


図1 血管炎の発症機序に関する仮説

表 1 結節性多発動脈炎の臨床病態

臨床病態	非 HBV n=225	HBV 関連 n=123	P
男/女(比)	137/88(1.6)	83/40(2.1)	
年齢(平均)	51	52	
全身症状	93 %	94 %	
神経障害	74 %	88 %	0.003
多発性単神経炎	64 %	82 %	<0.001
中枢神経障害	5 %	4 %	
腎障害	44 %	62 %	0.002
血尿	15 %	15 %	
蛋白尿	20 %	24 %	
高血圧	27 %	49 %	<0.001
腎動脈の瘤/狭窄	63 %	71 %	
皮膚病変	58 %	35 %	<0.001
結節	24 %	6 %	<0.001
紫斑	24 %	18 %	
網状皮斑	20 %	18 %	0.02
消化器障害	31 %	50 %	<0.001
腹痛	28 %	50 %	<0.001
消化管出血	4 %	3 %	
穿孔	4 %	6 %	
胆嚢炎	2 %	7 %	
消化管動脈瘤/狭窄	49 %	72 %	0.006
手術を要したもの	11 %	20 %	0.02
心血管障害	20 %	26 %	
心筋症	4 %	13 %	0.004
心膜炎	5 %	7 %	
指端壊疽・間歇跛行	6 %	7 %	
眼障害	8 %	11 %	
網膜血管炎	4 %	6 %	

(文献 1 より引用, 改変)

あるので、各疾患ごとに病態をまとめる。

結節性多発動脈炎 (PAN) の病態

この疾患は、単一疾患というより異なる疾患群から成る。多くは原因不明の特発性であるが、B 型肝炎ウイルス (HBV) や C 型肝炎ウイルス感染に関連して発症する二次性 PAN がある。主に中型筋性動脈に壊死性血管炎をきたし、ときに小型の筋性動脈にも及ぶが、顕微鏡的多発血管炎などとは異なり、毛細血管炎や細静脈炎はなく、抗好中球細胞質抗体との関連もない。肺動脈病変もみられない。中年以降に好発し、50 代に最も多い。発熱、体重減少、筋痛、関節痛などの全身症状が 90 % 以上にみられ、末梢神経障害、腎障害、皮膚病変が最も多くみられる (表 1)。腎病

変は、腎弓状動脈などの中型筋性動脈が炎症の主座であるため、腎組織の虚血症状によるレニン・アンジオテンシン系の活性、腎性高血圧が主病態である。蛋白尿や尿潜血はあっても軽度であり、赤血球円柱はみられない。その病態は、HBV 関連 PAN などのように免疫複合体の関与が示唆されるものから、関与の乏しいものまでである。非 HBV 型 PAN に比べ HBV 関連 PAN は、重症臓器障害が多く死亡率も高いが、再発率は低い。しかし、多変量解析で PAN 全体の死亡率に寄与した因子は、HBV 感染ではなく、高齢者、手術を要する消化管障害、新たに発症した高血圧などであり、血清クレアチニン値は関連がなかった¹⁾。

川崎病

生後 6 カ月から 4 歳以下の乳幼児に好発する原因不明の急性熱性疾患であり、1967 年に川崎富作博士により世界で初めて報告された。病態の主体は全身の中小動脈血管炎である。血管炎の主体は冠動脈にあり、冠動脈の拡張や動脈瘤を形成し、小児期の虚血性心疾患を惹起する。

病理学的検討では、多臓器に病変が及ぶが、長期的障害となるのは動脈病変のみである。冠動脈の病理組織上、超急性期では血管壁における好中球の激しい浸潤がみられるが、その後急速にマクロファージ、リンパ球 (大半が CD8T 細胞) および IgA 形質細胞に変化する。フィブリノイド壊死は通常認めない。内膜内皮細胞と弾性板が破壊され、重症例では中膜平滑筋にまで及ぶ。血管壁の弾性板や結合組織の破壊により動脈が拡張し動脈瘤が形成される。発症 2 週間以内に起こる致死的冠動脈病変には、好中球浸潤がみられ²⁾、急性期末梢血に発現される遺伝子群は、主に好中球由来のアドレノメジュリン、グランカルシン、グラヌリンなどである³⁾。自然免疫の関与が示唆される。急性期が過ぎるとこれらの発現は低下し、代わりに CD8 陽性 T 細胞や NK 細胞由来の遺伝子群が発現してくる。2 週以降の冠動脈への浸潤細胞は CD8 陽性 T 細胞主体となり⁴⁾、獲得免疫反応の関与が示唆される。

冠動脈壁に浸潤する形質細胞は、オリゴクロナルに IgA を産生することが示され⁵⁾、この IgA に対応する抗原が、川崎病患者の細気管支上皮細胞内封入体として多数検出されたことから、病因抗原が呼吸器経路で侵入することが示唆される⁶⁾。さらに細胞内封入体が RNA ウイルスであることが示唆されている⁷⁾。

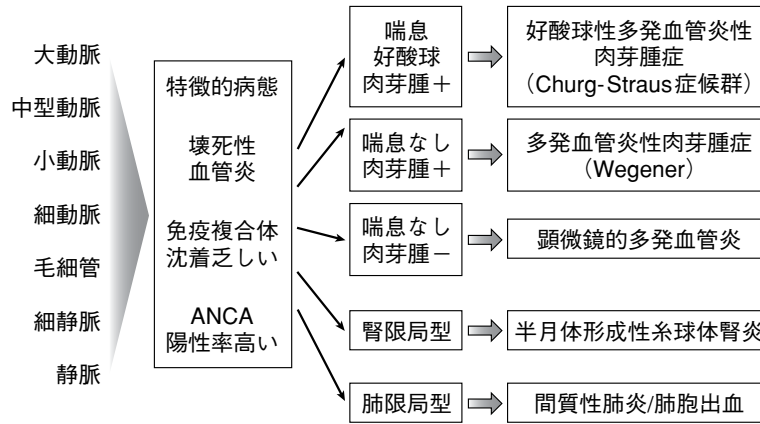


図 2

表 2 3群間での腎組織所見頻度の比較

	I	II	III	P	
	PR3-ANCA (+)GPA (n=22)	MPO-ANCA (+)GPA (n=39)	MPO-ANCA (+)MPA (n=44)	I vs II	II vs III
Normal glomeruli	38.7±31.4	36.7±29.8	20.4±25.8	n. s	<0.01
Cellular crescent	71.0±34.4	41.9±34.8	44.8±37.3	<0.01	n. s
Fibrous crescent	12.1±24.0	30.7±31.4	27.9±30.4	<0.05	n. s
Interstitial fibrosis	18 %	67 %	82 %	<0.01	n. s
Glomerular sclerosis	0.0(0~37.5)	0.0(0~100)	1.2(0~40.0 %)	n. s	n. s

(文献 8 より引用)

小型血管炎の病態 1：ANCA 関連血管炎

1. ANCA 関連血管炎の分類

ANCA 関連血管炎は、細小動静脈主体の壊死性血管炎で、免疫複合体沈着が乏しく ANCA が高率に認められることを特徴とする。臨床病型は 5 つに大別され、好酸球浸潤やアレルギーの関与の有無、肉芽腫性病変の有無、単一臓器限局性により図 2 のように疾患分類されている。このなかで好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) は、末梢血や障害組織の好酸球増多・浸潤と関連するアレルギー症状を随伴する点が特異的である。しかし、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) (Wegener) と顕微鏡的多発血管炎 (MPA) は、組織所見と臨床像とで分類されているが、臨床的にはその判別が困難なことがあり、むしろ両者に共通する病態が多い。病因論的に両者を分ける必然性については以前から疑問が呈され、GPA 対 MPA という分類より、PR3-ANCA 対 MPO-ANCA 関連血管炎という分類の妥当性が示唆されてきた。以下、その傍証を列記する。

中国には MPO-ANCA 陽性 GPA と診断される症例が少

表 3 ANCA 特異性と病態

	PR3-ANCA	MPO-ANCA
肉芽腫性病変	特徴的	なし
腎病変の病勢	急性	くすぶり型～亜急性
腎外臓器障害	多彩	少数
主な肺病変	肉芽腫 (結節, 空洞)	慢性間質性肺炎 UIP パターン
再発率	高い	低い
関連遺伝子 (欧州人)	HLA-DP, PRTN3 SERPINA1	HLA-DQ

なくない。その腎組織所見を比較すると、表 2 のように細胞性 (活動性) 半月体形成は PR3-ANCA GPA に多く、MPO-ANCA GPA と MPO-ANCA MPA には少ない (表 2)⁸⁾。逆に線維性半月体や間質の線維化は MPO-ANCA GPA や MPO-ANCA MPA に多く、PR3-ANCA GPA には少ない。すなわち、急性期病変と慢性期病変の判別は、GPA 対 MPA より ANCA の違いに依存していた。一方、ANCA 関連肺病変として、頻度の少ないびまん性肺胞出血のほかに肺結節性肉芽腫性病変と間質性肺炎 (主に慢性 UIP 型) が知ら

れているが、前者は PR3-ANCA と関連し、後者は報告例のほとんどすべて MPO-ANCA である⁹⁾。以上の特徴を表 3 に示す。

最近、この考えを支持する研究成果が報告された。Mahr らは、2つの血管炎研究グループ(FVAS/EUVAS)による多施設共同前向き臨床試験に登録された 673 例の ANCA 関連血管炎症例(GPA 59%, MPA 41%)を対象とし、登録時臨床データを用いたクラスター分析を行った¹⁰⁾。入力変数として、腎、肺、上気道、眼、皮膚、神経、心血管、消化管病変、性、ANCA が用いられた。その結果、腎病変のない群(84 例)、腎病変があり PR3-ANCA 陽性群(270 例)、腎病変があり PR3-ANCA 陰性群(217 例)、心血管病変群(58 例)、消化管病変群(49 例)の 5 群に分けられた。各群のアウトカム(死亡率や再燃率)は大きく異なっていた。従来の GPA 対 MPA の亜分類よりも、このような新しい分類法が臨床的に有用である可能性が示唆された。

一方、Lyons らは、英国の ANCA 関連血管炎 1,233 例と対照例 5,884 例のゲノムワイド関連解析を行い、さらに北欧州の ANCA 関連血管炎 1,454 例と対照 1,666 例による検証を行った¹¹⁾。その結果、抗 PR3-ANCA は HLA-DP, $\alpha 1$ アンチトリプシン(SERPINA1), PR3(PRTN3)と強く関連し、抗 MPO-ANCA は HLA-DQ と関連していた。すなわち、PR3 や MPO に対する自己免疫反応は異なる遺伝子により規定されており、GPA や MPA という臨床像発現に先行することを示している。したがって、ANCA 関連血管炎の病因や治療反応性などを考えるうえで、GPA 対 MPA の比較のみならず ANCA 特異性による差異を検討すべきであり、近い将来、ANCA 関連血管炎は PR3-ANCA 関連血管炎と MPO-ANCA 関連血管炎に分類されるようになるだろう。

2. ANCA と病原性

ANCA 関連血管炎の活動性と ANCA 抗体価は相関することが多いが、そうでない例も少なくない。85 例の GPA 症例を前向きに調査した研究では、PR3-ANCA 価の上昇が疾患の再燃を予測するうえで、感度 79%, 特異度 68%であった¹²⁾。これに対し、別の大規模前向き臨床試験においては、PR3-ANCA が上昇してもしなくてもともに再燃率は 45%であり、再燃を予測できなかった¹³⁾。これは、すべての ANCA が病原性を持つとは限らないことを示す。ANCA 対応抗原には異なるエピトープが知られている。Roth らは、MPO-ANCA が認識するエピトープには病原性のものと非病原性のものがあり、病原性の MPO-ANCA は活動期に上昇し、寛解期に減少するが、非病原性 ANCA は活動性と相関せず、健常人にも検出されることを示した¹⁴⁾。

1) ANCA による好中球活性化

好中球が TNF- α , IL-1, IL-18, C5a などでプライミングされると細胞膜表面に PR3 や MPO が発現される^{15~18)}。同時にプライミングされた血管内皮細胞に好中球が接着し、そこに ANCA が結合し、同時に Fc 部分が Fc γ R-II に結合すると、好中球は脱顆粒とともに活性酸素を放出する^{19,20)}。Savage らは、ANCA が血管内皮細胞への好中球の接着を安定化させ、遊走を促進することを明らかにした²¹⁾。プライミングされた好中球が血管壁に接着した状態で脱顆粒や活性酸素放出することにより、血管壁損傷、血管炎に至る。さらに、活性化された好中球からは因子 B やプロペルジンが放出され、補体型を活性化し強力な好中球走化因子 C5a を産生し、血管炎を増幅することになる。

さらに、PR3-ANCA は好中球からの B 細胞刺激因子(BLyS)産生を誘導し²²⁾、好中球による NETs(neutrophil extracellular traps)を刺激することが示されている²³⁾。NETs により放出される PR3 や MPO が抗原提示細胞に取り込まれ、ANCA 誘導に働くことが示されている²⁴⁾。

2) 動物モデルにおける ANCA の病原性と補体代替経路の関与

MPO 欠損マウスを MPO で免疫し、そのマウスの脾細胞を免疫不全マウスに移入すると、免疫複合体に乏しい半月体形成性腎炎や全身性血管炎を発症させる²⁵⁾。抗 MPO-含有免疫グロブリンを野生マウスに移入しても層状半月体形成性腎炎をきたす²⁶⁾。このモデルにおいて、因子 B や C5 欠損マウスでは半月体形成性腎炎が起こらないことから、補体活性化代替経路の関与が必須である²⁷⁾。さらに抗 C5 抗体投与により半月体形成性腎炎が抑制された²⁸⁾。補体代替経路の活性化の関与は、ANCA 関連腎炎組織にもその活性化産物が検出されることなどにより示された^{29,30)}。

これに対し、PR3-ANCA の病原性に関する同様の研究では、壊死性糸球体腎炎が再現されたが、肉芽腫性病変の再現はできず、PR3-ANCA GPA の疾患モデルには至っていない。

3) ANCA 関連血管炎における細胞性免疫の関与

動物モデルにおける MPO-ANCA 関連血管炎の発症に、Th17 ヘルパー T 細胞が重要であり、MPO の免疫原性 T 細胞エピトープが糸球体病変形成に必須であることが示されている^{31,32)}。GPA 患者においても、活動期に Th17 細胞の増加や、Th17 を誘導する IL-23 や IL-17 の産生亢進が報告されている³³⁾。

また、CD20 陽性 B 細胞を除去するリツキシマブを投与された患者において、T 細胞性尿管炎・尿管萎縮が報

告され、治療1~2年後の腎機能障害に影響することが示された³⁴⁾。B細胞除去によりT細胞が異常に活性化された結果か否かは明らかでないが、ANCA関連腎炎におけるT細胞の関与と新たな治療標的が示唆された。

4) ANCA 関連血管炎の誘発因子と発症機序

上述したような発症における遺伝的因子に加え、環境因子としてシリカや黄色ブドウ球菌の関与が推定されている。シリカ曝露はANCA関連血管炎発症とオッズ比4.4の有意な関連が認められている³⁵⁾。GPA患者の63%が慢性的黄色ブドウ球菌の保菌者であり³⁶⁾、特にトキシックショック症候群毒素(TSST-1)を持つブドウ球菌保菌者は再発リスクが13倍であったと報告されている³⁷⁾。このような細菌由来の成分がToll様受容体(TLR)を発現する樹状細胞やマクロファージを活性化させ、炎症を惹起することが推定される。

近年のANCA関連血管炎の病態解明は急速に進んでいる。その一部を紹介したが、これまでの知見を総括し、以下のような発症機序が推定されている³⁸⁾。

ステップ1: ブドウ球菌などの感染がTLRを介して気道上皮やマクロファージを活性化させ、炎症性サイトカインなどを放出させる。

ステップ2: サイトカインが好中球をプライムしPR3を発現させ、同時に血管内皮細胞の接着分子を発現させる。

ステップ3: 遊走してきたマクロファージがTLRを介した刺激によりさらに炎症性サイトカインを放出し、IL-23などを介したTh17ヘルパーT細胞を誘導する。

ステップ4: Th17から産生されたIL-17が好中球を引き寄せ肉芽腫を形成する。

ステップ5: サイトカインでプライムされた好中球は血管内皮細胞に接着する。

ステップ6: NETsによる好中球からの自己抗原PR3の放出と抗原提示細胞による取り込みと抗原提示、B細胞やT細胞への抗原刺激によりANCAが産生される。濾胞性ヘルパーT細胞からのIL-21および活性化好中球からのB細胞刺激因子によりB細胞が活性化され、PR3-ANCAが産生される。

ステップ7: PR3-ANCAがさらに好中球を活性化させ脱顆粒と活性酸素放出をきたす。その結果、血管内皮細胞障害(白血球核破砕性血管炎)を引き起こす。

ステップ8: 調節性T細胞やB細胞が機能しないためPR3-ANCA産生はさらに亢進する。

ステップ9: IL-15で刺激されたエフェクターT細胞が血管内皮細胞に作用して血管壁の炎症を遷延させる。

このような仮説は、今後さまざまな分子標的治療薬の臨床治験により明らかにされるであろう。

3. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)

ANCA関連血管炎のなかでは比較的少なく、わが国での有病率は100万人当たり17.8人であった。平均年齢は55歳、男女比は1:2、測定された症例のうちMPO-ANCA陽性率が50%、PR3-ANCAが2.5%であった³⁹⁾。ANCA関連血管炎に分類されているが、EGPAにおけるANCAの意義は不明であり、EGPAに付随する現象に過ぎないのかも知れない。

EGPAには、それ以外の免疫異常が認められる。アレルギー性鼻炎や気管支喘息などのアレルギーが前景に出ておりTh2型免疫反応の亢進が示唆される一方、肺血管中心性肉芽腫形成からはTh1型免疫反応の関与が示唆される^{40,41)}。また、他のアレルギー性疾患患者に比べIL-10産生CD4+CD20+調節性T細胞が活動期に増加し、寛解期に減少することから、喘息患者からのEGPA発症には、調節性T細胞機能の変調の関与が示唆される⁴²⁾。好酸球増多にはIL-4, IL-13, IL-5などのTh2サイトカインが関与し、エオタキシン-3による遊走促進とアポトーシスの低下が関連すると考えられる⁴³⁾。高γグロブリン血症や高IgE血症は液性免疫異常の関与が示唆される。

遺伝的素因に関する研究はあるが、いずれも少数例での検討のため、明らかではない。最も多数例のEGPA103症例での検討では、IL-10遺伝子多型が発症のリスク因子であることが示されている⁴⁴⁾。

EGPAの発症に薬剤投与の関与を示唆する報告が多い。特にロイコトリエン受容体拮抗薬で多いが、多くの場合、ステロイド依存性気管支喘息患者にみられ、ステロイド減量を伴っていることから、潜在するEGPAをステロイド減量により顕在化させたものと推定される。吸入ステロイドや抗IgE抗体のオマリズマブでも報告があるが^{45,46)}、ステロイド全身投与量の減量に伴う場合が多く、ロイコトリエン受容体拮抗薬の場合と同様に、潜在するEGPAを顕在化させたものと推定される。

小型血管炎の病態2: 免疫複合体性血管炎

免疫複合体形成による小型血管炎には、IgA血管炎(Henoch-Schönlein紫斑病)、クリオグロブリン血症性血管炎、過敏性血管炎(薬剤性)、膠原病による血管炎、ウイルス感染症による血管炎があり、免疫複合体の血管壁への沈着と補体の活性化が病態形成に関与する。

これらの疾患の病態に関しては文字数と時間の関係で別の機会に譲る。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Pagnoux C, Seror R, Henegar C, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 616-626.
- Naoe S, Takahashi K, Masuda H, Tanaka N. Kawasaki disease. With particular emphasis on arterial lesions. *Acta Pathol Jpn* 1991 ; 41 : 785.
- Popper SJ, Shimizu C, Shike H, et al. Gene-expression patterns reveal underlying biological processes in Kawasaki disease. *Genome Biol* 2007 ; 8(12) : R261.
- Brown TJ, Crawford SE, Cornwall ML, et al. CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2001 ; 184(7) : 940.
- Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, et al. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol* 2001 ; 166(2) : 1334.
- Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, et al. Cytoplasmic inclusion bodies are detected by synthetic antibody in ciliated bronchial epithelium during acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2005 ; 192(10) : 1757.
- Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, et al. RNA-containing cytoplasmic inclusion bodies in ciliated bronchial epithelium months to years after acute Kawasaki disease. *PLoS One* 2008 ; 3(2) : e1582.
- Chen M, et al. Renal histology in Chinese patients with anti-myeloperoxidase autoantibody-positive Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 139-145.
- Yamada H. ANCA-associated lung fibrosis. *Semin Res Crit Care Med* 2011 ; 32(3) : 322-327.
- Mahr A, Katsahian S, Varet H, et al. Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis : a cluster analysis. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 1003-1010.
- Lyons, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 214-223.
- Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels : a prospective study. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 2025-2033.
- Finkelstein J, Merkel PA, Schroeder D, et al. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 2007 ; 147 : 611-619.
- Roth AJ, Ooi JD, Hess JJ, et al. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. *J Clin Invest* 2013 ; 123 : 1773-1783.
- Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to de-granulate and produce oxygen radicals *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 4115-4119.
- Hewins P, Morgan MD, Holden N, et al. IL-18 is upregulated in the kidney and primes neutrophil responsiveness in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 605-615.
- Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 289-298.
- Yuan J, Gou SJ, Huang J, et al. C5a and its receptors in human anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther* 2012 ; 14 : R140.
- Porges AJ, Redecha PB, Kimberly WT, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies engage and activate human neutrophils via Fc gamma RIIa. *J Immunol* 1994 ; 153 : 1271-1280.
- Mulder AH, Heeringa P, Brouwer E, et al. Activation of granulocytes by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) : a Fc gamma RII-dependent process. *Clin Exp Immunol* 1994 ; 98 : 270-278.
- Radford DJ, Luu NT, Hewins P, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies stabilize adhesion and promote migration of flowing neutrophils on endothelial cells. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 2851-2861.
- Holden NJ, Williams JM, Morgan MD, et al. ANCA-stimulated neutrophils release BlyS and promote B cell survival : a clinically relevant process. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 2229-2233.
- Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönemarker U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med* 2009 ; 15 : 623-625.
- Sangaletti S, Tripodo C, Chiodoni C, et al. Neutrophil extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil anti-gens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and associated autoimmunity. *Blood* 2012 ; 120 : 3007-3018.
- Xiao H, Heeringa P, Hu P, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002 ; 110 : 955-963.
- Huugen D, Xiao H, van Esch A, et al. Aggravation of anti-myeloperoxidase antibody-induced glomerulonephritis by bacterial lipopolysaccharide : role of tumor necrosis factor-alpha. *Am J Pathol* 2005 ; 167 : 47-58.
- Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, et al. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol* 2007 ; 170 : 52-64.
- Huugen D, van Esch A, Xiao H, et al. Inhibition of complement factor C5 protects against anti-myeloperoxidase antibody-mediated glomerulonephritis in mice. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 646-654.
- Gou SJ, Yuan J, Chen M, et al. Circulating complement activa-

- tion in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 129-137.
30. Xing GQ, Chen M, Liu G, et al. Complement activation is involved in renal damage in human antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated pauci-immune vasculitis. *J Clin Immunol* 2009 ; 29 : 282-291.
 31. Gan PI, Steinmetz OM, Tan DS, et al. Th17 cells promote auto-immune anti-myeloperoxidase glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 925-931.
 32. Ooi JD, Chang J, Hickey MJ, et al. The immunodominant myeloperoxidase T-cell epitope induces local cell-mediated injury in antimyeloperoxidase glomerulonephritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : E2615-E2624.
 33. Nogueira E, Hamour S, Sawant D, et al. Serum IL-17 and IL-23 levels and autoantigenic-specific Th17 cells are elevated in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 2209-2217.
 34. Berden AE, Jones RB, Erasmus DD, et al. Tubular lesions predict renal outcome in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis after rituximab therapy. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 313-321.
 35. Hogan SL, Saterly KK, Dooley MA, et al. Silical exposure in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 134-142.
 36. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994 ; 120 : 12-17.
 37. Popa ER, Stegeman CA, Abdulahad WH, et al. Staphylococcal toxic-shock-syndrome-toxin-1 as a risk factor for disease relapse in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007 ; 46 : 1029-1033.
 38. Kallenberg CGM, Stegeman CA, Abdulahad WH, et al. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis : new possibilities for intervention. *Am J Kidney Dis* 2013 ; 62(6) : 1176-1187.
 39. Sada KE, Amano K, Uehara R, et al. A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan. *Mod Rheumatol* 2013[e-pub ahead of print]
 40. Schmitt WH, Csernok E, Kobayashi S, et al. Churg-Strauss syndrome : serum markers of lymphocyte activation and endothelial damage. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 : 445.
 41. Hellmich B, Csernok E, Gross WL. Proinflammatory cytokines and autoimmunity in Churg-Strauss syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2005 ; 1051 : 121.
 42. 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.
 43. Zwerina J, Axmann R, Jatzwauk M, et al. Pathogenesis of Churg-Strauss syndrome : recent insights. *Autoimmunity* 2009 ; 42 : 376.
 44. Wieczorek S, Hellmich B, Arning L, et al. Functionally relevant variations of the interleukin-10 gene associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-negative Churg-Strauss syndrome, but not with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58(6) : 1839.
 45. Le Gall C, Pham S, Vignes S, et al. Inhaled corticosteroids and Churg-Strauss syndrome : a report of five cases. *Eur Respir J* 2000 ; 15 : 978.
 46. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-strauss syndrome in patients treated with omalizumab. *Chest* 2009 ; 136(2) : 507.