

PR3-ANCA 異常高値を示した多発血管炎性肉芽腫に 対して血漿交換療法が奏効した 1 例

進藤 充稔 大河原 晋 伊藤 聖学 北野 泰佑
後藤 佐和子 宮澤 晴久 植田 裕一郎 賀来 佳男
平井 啓之 星野 太郎 森 穂波 吉田 泉
田部井 薫 森下 義幸

A case of rapidly progressive glomerulonephritis exhibiting granulomatosis with polyangiitis (GPA) and extremely high level of PR3-ANCA with improvement of renal dysfunction after plasma exchange therapy

Mitsutoshi SHINDO, Susumu OOKAWARA, Kiyonori ITO, Taisuke KITANO, Sawako GOTO, Haruhisa MIYAZAWA, Yuichiro UEDA, Yoshio KAKU, Keiji HIRAI, Taro HOSHINO, Honami MORI, Izumi YOSHIDA, Kaoru TABELI, and Yoshiyuki MORISHITA

Division of Nephrology, First Department of Integrated Medicine, Saitama Medical Center,
Jichi Medical University, Saitama, Japan

要 旨

症例は 68 歳, 男性。入院 5 カ月前より近医耳鼻科および眼科で左滲出性中耳炎および左ブドウ膜炎と診断されていた。入院 7 日前の当院眼科紹介受診時には, 食欲不振, 歩行困難, 腎障害(血清 Cr 1.71 mg/dL)を認めた。再診時に血清 Cr 7.59 mg/dL と急激な腎機能悪化を認めたため, 当科に緊急入院となった。入院時, 炎症反応高値 (CRP 18.98 mg/dL), 貧血 (Hb 8.5g/dL), 腎障害(血清 Cr 7.56 mg/dL)に加え, 尿潜血, 尿蛋白, 顆粒円柱, 赤血球円柱を認めた。後日, 血清 proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA) 3,500U/mL 以上 (chemiluminescence enzyme immunoassay 法による 10 倍希釈)であることが確認された。入院後も進行性腎機能障害を認めたため第 3 病日より血液透析を開始した。第 8 病日の腎生検にて壊死性細胞性半月体形成を認め, 主要症状, 腎組織所見, PR3-ANCA 高値の所見より多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis : GPA) と診断した。第 11 病日よりステロイドパルス療法を開始し, ステロイド内服療法および新鮮凍結血漿を用いた血漿交換療法を施行した。経過中にステロイド精神病を認めたために, PSL を早期減量とし第 25 病日から静注 cyclophosphamide を追加した。その後, 腎機能の改善により第 38 病日, 計 16 回の血液透析を最後に血液透析を離脱し, 第 49 病日に退院となった。退院後も症状の再燃を認めなかったが PR3-ANCA 値は 350 U/mL 以上そのまま経過したために, 退院 9 カ月後に維持療法としての azathioprin を追加内服とした。その後, PR3-ANCA 値の速やかな低下を認めた。

本症例は, PR3-ANCA の異常高値を示し透析を必要とする高度腎機能障害を認めたが, 治療が奏効し腎機能の回復とともに血液透析を離脱しえた。退院約 2 年後の現在, PR3-ANCA は 10.0 U/mL まで低下を認め, 原疾患の再発なく経過している。

A 68-year-old Japanese man was diagnosed with left otitis media with effusion and left uveitis more than 5 months before admission. He was urgently admitted to our hospital for progressive deterioration of his renal function [serum creatinine (Cr) 7.59 mg/dL] with proteinuria and urinary red blood cell casts, inflammation, and ane-

mia. Additionally, his serum proteinase 3 antinuclear antibody (PR3-ANCA) level, determined by using the chemiluminescence enzyme immunoassay method, had increased to more than 3,500 U/mL. Hemodialysis (HD) was initiated on the third day after admission and renal biopsy was performed on the eighth day. The histological findings showed necrotic cellular crescents, hence, he was diagnosed as granulomatosis with polyangiitis on the basis of the clinical criteria. Methylprednisolone pulse therapy was administered from the 11th day. Thereafter, the administration of oral prednisolone (PSL) was started, and plasma exchange was initiated for the purpose of RP3-ANCA removal. In his clinical course, PSL was tapered as soon as possible because of the development of steroid psychosis, and we started intravenous cyclophosphamide on the 25th day instead of tapering the PSL. Subsequently, his renal function improved even without HD, and he was discharged on the 49th day. Although his PR3-ANCA level was still high after discharge, the administration of azathioprine led to a decrease in the PR-3 ANCA levels. About 2 years after discharge, the PR3-ANCA level decreased to 10.0 U/mL, and there has been no sign of GPA recurrence.

Jpn J Nephrol 2016 ; 58 : 596-603.

Key words : PR3-ANCA, granulomatosis with polyangiitis, plasma exchange, rapidly progressive glomerulonephritis

緒 言

多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis : GPA, 旧名 : Wegener 肉芽腫症) は, ①鼻, 眼, 耳, 上気道および肺の壊死性肉芽腫性炎症, ②腎の巣状分節性壊死性糸球体腎炎, ③全身の中小型動脈の壊死性血管炎, の3つの臨床病理学的な特徴を有する全身性炎症性疾患である。GPA による腎障害は, 急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN) の形をとることが知られている¹⁾。本症例は, 血清 proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA) の異常高値を伴った GPA による RPGN を呈し血液透析の施行が必要となったものの, ステロイド治療および血漿交換 (plasma exchange : PE) の施行により透析離脱が可能となるまで腎機能の回復を認めた貴重な症例であり, 文献的考察を含めて報告する。

症 例

患 者 : 68 歳, 男性

主 訴 : 食欲不振, 倦怠感, 歩行困難

既往歴 : 虫垂切除

家族歴 : 特記事項なし

生活歴 : 喫煙歴なし, 飲酒歴ビール 350 mL/日 (48 年間)

職 業 : 農業

現病歴 : 入院 5 カ月前より左耳難聴の悪化, 左眼の眼痛と充血があり, 近医耳鼻科および眼科で左滲出性中耳炎および左ブドウ膜炎とそれぞれ診断されていた。入院 3 カ月前の血液生化学検査では血清 Cr 0.87 mg/dL であったが, その後, ブドウ膜炎の精査のための当院眼科紹介受診時(入

院 7 日前)では血清 Cr 1.71 mg/dL と増悪傾向であった。この頃から食欲不振や歩行困難を自覚しており, 当院眼科再診時に血清 Cr 7.59 mg/dL と急激な腎機能悪化を認めたため緊急入院となった。

入院時現症 : 身長 160 cm, 体重 55.3 kg, 血圧 124/75 mmHg, 脈拍数 88/分 (整), 体温 36.7°C。意識は JCS I-2 であった。眼瞼結膜は蒼白, 眼球結膜には充血を認めた。口腔内に異常所見を認めず, 表在リンパ節は触知しなかった。左下肺野背側に吸気時断続性ラ音を聴取した。心音および腹部に異常所見を認めず, 下腿浮腫や冷感も認めなかった。神経学的所見にも異常を認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1) : 血液生化学検査では, 炎症反応の上昇, 貧血と高度腎機能障害を認めた。また, 尿所見では尿潜血, 尿蛋白ともに陽性で, 赤血球円柱も認められた。後日, 10 倍希釈法により PR3-ANCA 値が 3,500U/mL 以上 (chemiluminescence enzyme immunoassay 法 : CLEIA 法) であること, myeloperoxidase-ANCA と抗糸球体基底膜抗体がともに陰性であることが確認された。

心電図 : 正常洞調律

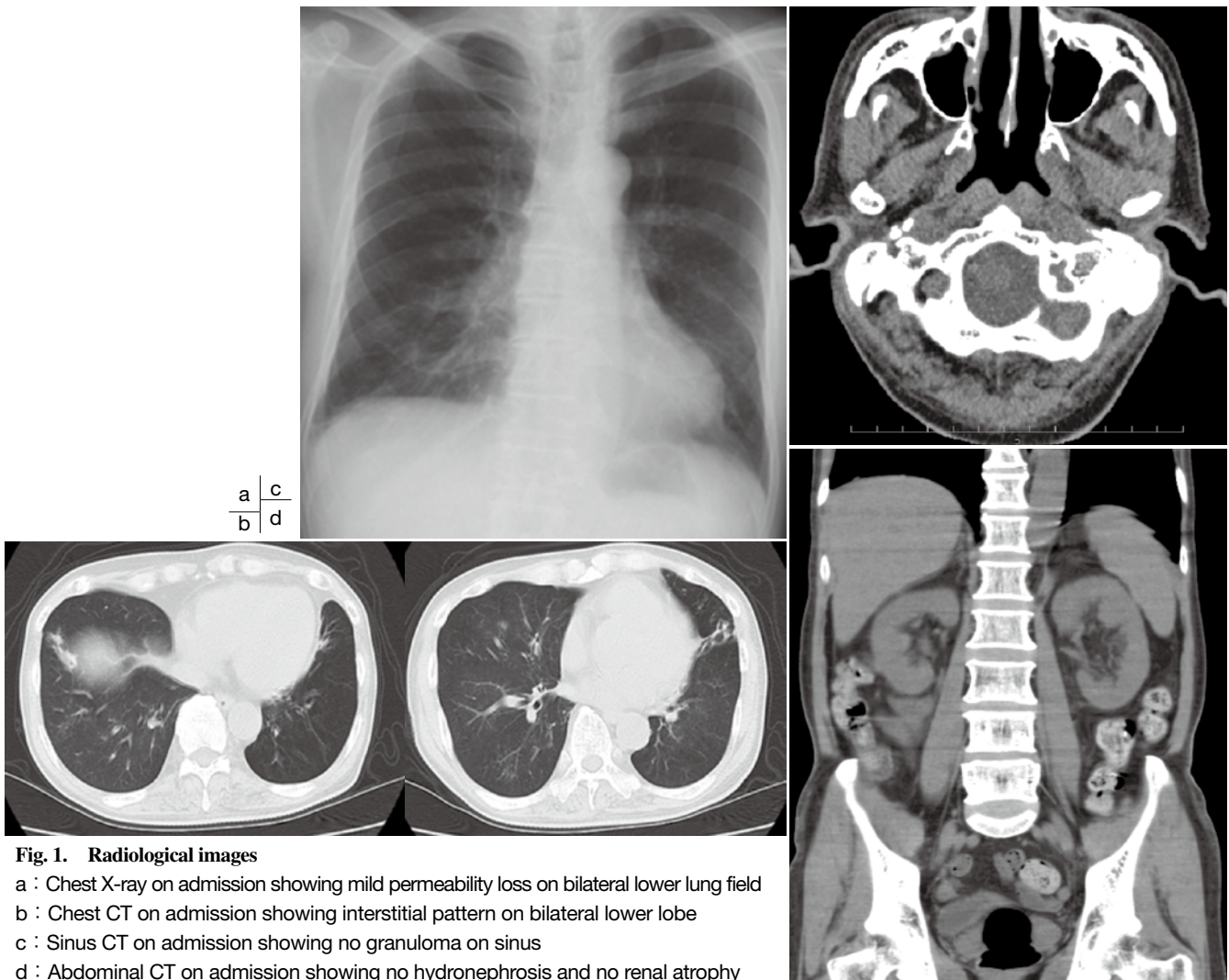
胸部 X 線検査 (Fig. 1a) : 右下肺野と左下肺野に軽度透過性低下を認めた。

胸部単純 CT 検査 (Fig. 1b) : 右肺 S9 区域と左肺 S6 区域に間質陰影を認めた。

入院後経過 : 入院前より認められた食欲不振および脱水状態が急激な腎機能低下に影響を与えている可能性を考慮して輸液負荷を行ったが, 腎機能の改善は得られなかった。第 3 病日には BUN 140 mg/dL, 血清 Cr 10.8 mg/dL まで腎機能の悪化を認めたために同日より血液透析を開始した。第 6 病日に PR3-ANCA の異常高値が判明したために第

Table 1. Laboratory examinations on admission

CBC		Blood Chemistry		Immunological test		Urinalysis	
WBC	14,700/ μ L	TP	7.0g/dL	IgG	2,120mg/dL	specific gravity	1.009
RBC	294 \times 10 ⁴ / μ L	Alb	2.0g/dL	IgA	442mg/dL	pH	6
Hb	8.5g/dL	AST	32mU/mL	IgM	132mg/dL	protein	2+
Ht	24.4%	ALT	47mU/mL	M protein	-	blood	3+
Plt	24.8 \times 10 ⁴ / μ L	LDH	180mU/mL	ANA	<40times	leukocyte	-
		ALP	405mU/mL	C3	124mg/dL	HPF	
Hemogram		CK	30mU/mL	C4	27mg/dL	RBC	>100/HPF
NEUT	87.0%	CRP	18.9mg/dL	CH-50	52.4U/mL	hyalin cast	10 ~ 19/WF
LYMP	6.5%	Na	130mmol/L	RF	63IU/mL	epithelial cast	10 ~ 19/WF
MONO	4.5%	K	4.2mmol/L	IC	<1.5pg/mL	granular cast	20 ~ 29/WF
EOSI	1.0%	Cl	105mmol/L	MPO-ANCA	<1.0U/mL	RBC cast	1 ~ 4/WF
BASO	1.0%	Ca	7.6mg/dL	PR3-ANCA	>3,500U/mL	NAG	16.8IU/L
		P	7.6mg/dL	anti-GBM	<3.0U/mL	β_2 MG	17,171 μ g/L
Coagulation		BUN	109ml/dL			Urinary BJP	-
PT-INR	1.25	Cr	7.56mg/dL				
APTT	36.6sec	UA	4.7mg/dL				
D-dimer	6.0 μ g/mL	HbA1c (NGSP)	6.6%				
		BG	165mg/dL				

**Fig. 1. Radiological images**

a : Chest X-ray on admission showing mild permeability loss on bilateral lower lung field

b : Chest CT on admission showing interstitial pattern on bilateral lower lobe

c : Sinus CT on admission showing no granuloma on sinus

d : Abdominal CT on admission showing no hydronephrosis and no renal atrophy

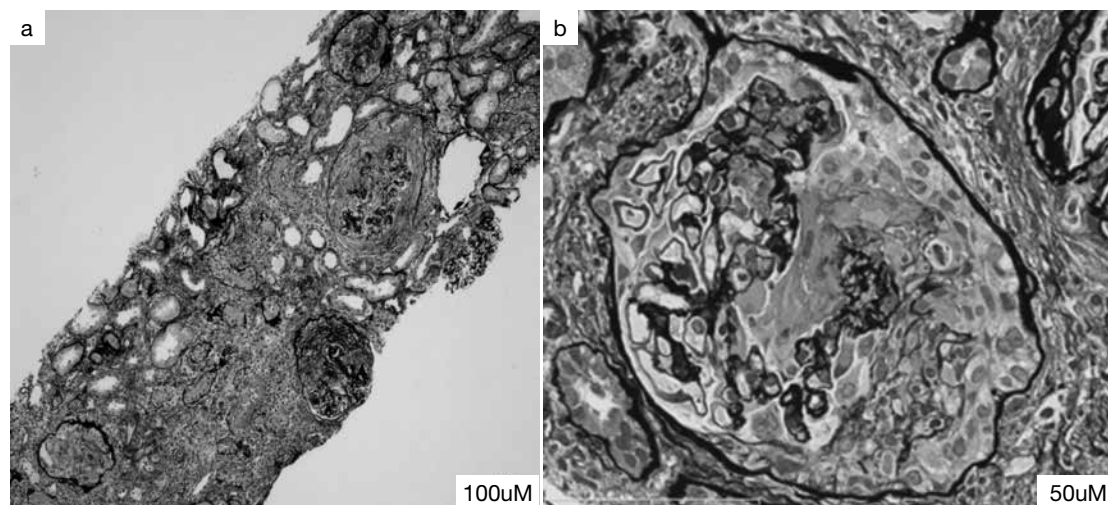


Fig. 2. Renal biopsy findings

a : Light microscopic findings showing cellular infiltration in tubulointerstitium (PAM staining, $\times 100$)

b : Light microscopic findings showing necrotizing glomerulonephritis with cellular crescents (PAM staining, $\times 400$)

8病日に腎生検を施行した。全系球体 21 個中, 18 個に壊死性細胞性半月体形成を認め, 高度の尿細管萎縮および間質への著明な細胞浸潤も認めた (Fig. 2)。巨細胞, 多核細胞および肉芽腫は明らかではなく, 免疫染色や電顕所見でも明らかな deposit を認めなかった。厚生労働省による診断基準²⁾に基づき, 主要症状 (中耳炎, 肺, 腎), 腎組織所見, PR3-ANCA 高値より GPA と診断した。また, 臨床重症度は grade IV に相当する³⁾ことより, ANCA 陽性 RPGN の治療法に則り, 第 11 病日よりステロイドパルス療法 (methylprednisolone 1 g/日 $\times 3$ 日間) を開始し, 第 14 病日より prednisolone (PSL) 45 mg/日 (0.8 mg/kg/日) の内服を追加した。さらに, PR3-ANCA 異常高値の是正および腎機能の改善を期待して, 第 16 病日より新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma : FFP) 30 単位を使用した PE を週 2 回, 3 週間の計 6 回にわたり施行した。PSL 開始後に性行動異常および意欲減退といったステロイド使用に起因する精神症状の出現を認めたため, 第 21 病日から第 28 病日にかけて PSL を 20mg/日まで早期に漸減とし, 第 25 病日から静注 cyclophosphamide 400mg (intravenous cyclophosphamide : IVCY) を追加した。その後, 精神症状の改善とともにブドウ膜炎, 中耳炎の寛解を認めた。さらに腎機能の改善も認め, 第 38 病日, 16 回目の血液透析を最終として離脱となり第 49 病日に退院となった。退院後 3 週間ごとに IVCY (計 7 回) を施行したが, PR3-ANCA は 350 U/mL 以上の高値のままに経過した。入院後の PR3-ANCA の測定は希釈法での測定を施行しえなかったために, その値の詳細は不明であった。

全身状態とともに腎機能および炎症反応も安定した経過であったが, 退院 9 カ月後に維持療法としての azathioprine 50mg/日 (1 mg/kg) を追加内服した。その後, PR3-ANCA 値の低下を認め (Fig. 3), 退院約 2 年後の現在, PR3-ANCA は 10.0U/mL まで低下し, 原疾患の再発なく経過している。

考 察

GPA は上下気道に肉芽腫性炎症や腎の壊死性糸球体腎炎を特徴とし, 全身の中小血管に壊死性血管炎を伴う全身性炎症性疾患であり, その病態には主に PR3-ANCA の関与が考えられている。PR3-ANCA 関連血管炎は欧米では最も頻度の高い血管炎である一方で, わが国では MPO-ANCA 関連血管炎が圧倒的に多く, PR3-ANCA 関連血管炎は日常臨床では経験することが比較的少ない疾患となっている^{1,4)}。本症例は, 厚生労働省による診断基準²⁾に基づいて GPA と診断し, さらに, ACR の WG 分類⁵⁾および Watts らの分類アルゴリズム⁶⁾においても GPA としての診断基準を満たしていた。また, 厚生労働省の GPA 診断基準²⁾における眼症状として, びまん性眼窩炎症による眼痛, 視力低下および眼球突出があげられているが, 近年では GPA の症状としてブドウ膜炎, 強膜炎やドライアイのみみられることが知られており⁷⁾, 本症例も眼症状は GPA の一症状と考えられた。しかしながら, わが国において GPA と診断される症例のなかには欧米での PR3-ANCA 陽性顕微鏡的多発血管炎に相当する症例も含まれる可能性もあり, わが国と欧

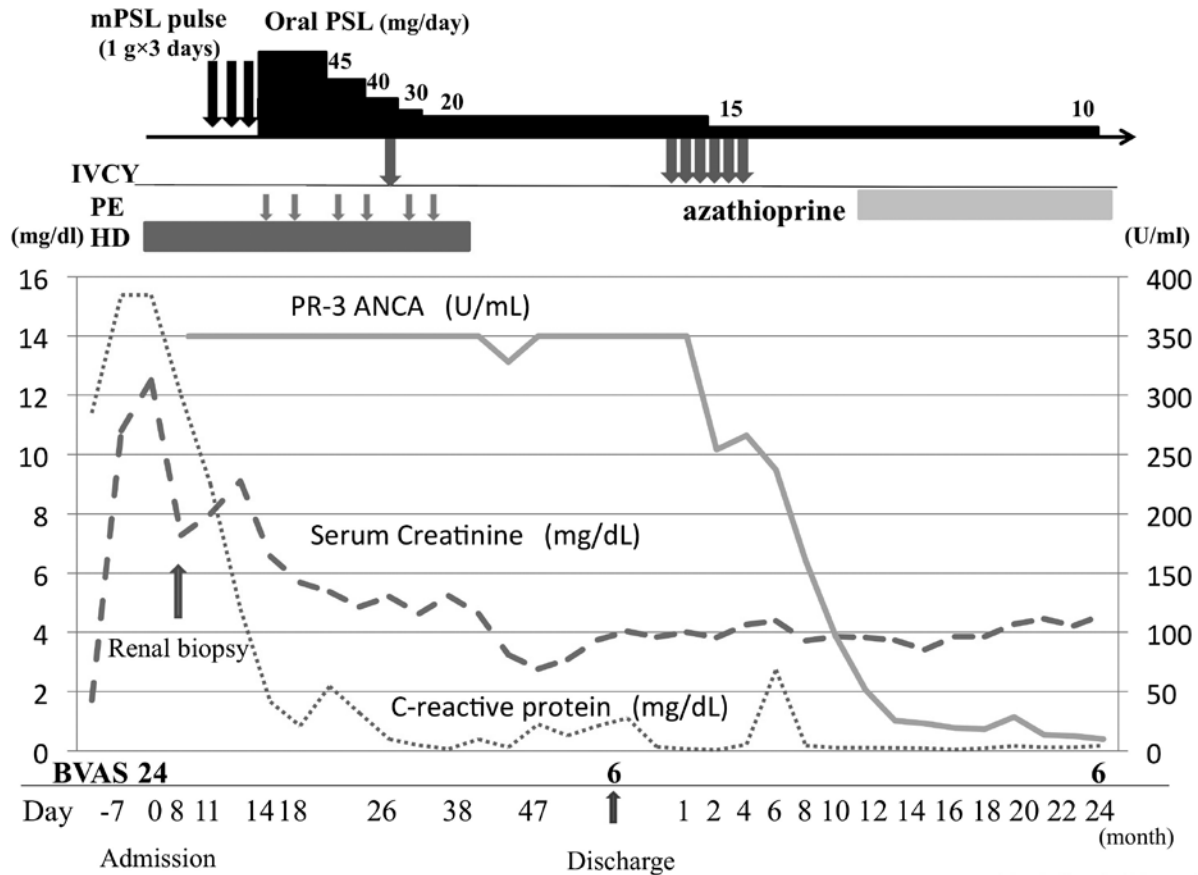


Fig. 2. Clinical course

米での GPA の疾患概念の若干の相違にも注意が必要かもしれない。ANCA 関連血管炎による腎障害に関しては、好中球細胞質のアズール顆粒内抗原に対する自己抗体である ANCA が好中球を過剰活性化し、壊死性糸球体腎炎を惹起する⁸⁾ことにより腎組織の不可逆性変化をもたらす。GPA の診断には組織所見が必須であり、本症例では急性腎不全の経過であること、さらには PR3-ANCA の高値を認めたことより腎生検による組織診断がなされた。GPA の腎臓での特徴的な組織像としては、壊死性糸球体腎炎を 75～85% に認めることがあげられる⁹⁾。尿細管間質においては、病初期には炎症性細胞浸潤や浮腫を認め、進行例では尿細管萎縮や間質の線維化にまで至るものも少なくない。免疫蛍光所見は一般に pauci-immune 型とされ、免疫グロブリンや補体の沈着は少なく、電顕所見でも deposit はほとんど見られない。本症例においても肉芽腫の形成を認めず、ほぼすべての糸球体に壊死性細胞性半月体形成を認めた。これらの検査結果を踏まえ、ANCA 陽性 RPGN としてステロイド治療を開始した^{10,11)}。RPGN の診療指針¹⁰⁾では、臨床重症

度 grade IV に相当する場合は、本来であれば PSL 療法に免疫抑制薬の併用が原則となるが、わが国の ANCA 関連血管炎による RPGN では欧米に比べて高齢での有病率が高く、さらには死亡原因の多くは感染症であること、免疫抑制薬併用による治療開始により感染症の発症率が増加していること、などが報告されている¹²⁾。本症例では、治療開始時に透析を必要とする状態、さらには高齢であったことから、免疫抑制薬による有害事象を考慮し、PSL 単独での初期治療を選択した。

また、本症例では PR3-ANCA 高値の是正、および腎機能の改善を期待して第 16 病日より血漿交換療法を併用した。PE の治療効果発現には、ANCA を含めた細胞障害性を有する病因メディエータの迅速な除去¹³⁾とともに、FFP を置換液に使用する場合には正常な免疫グロブリンを大量に補充することも有益と推察される。一方で、double filtration plasmapheresis (DFPP) では原因関連物質の存在する分画を選択的に除去することが可能であり、血液製剤投与に関連する感染リスクが PE より低い。PE および DFPP の治療効

果の比較に関して、腎機能改善効果では差異を認めないものの ANCA の低減には PE が有効である、という症例報告がなされている¹⁴⁾ものの、この 2 種類の治療モードにおける治療効果の差異に関する大規模な検討はいまだになされておらず、今後の課題であると思われる。ANCA 値が活動性に関係すること¹⁵⁾や寛解時の陽性所見が再発のリスクとされていること^{16,17)}もあり、本症例では血液浄化療法として PE の選択を行った。海外の報告では、ANCA 陽性 RPGN に対する PE は、生命予後改善の観点からは必ずしも有効であるとされてはいないこと、腎機能高度低下例に対する PE の併用が腎予後の改善に対する有効性について十分なエビデンスがあるとはいえない^{18,19)}とされる一方、わが国でも高度な腎機能障害を認めた ANCA 陽性血管炎に対して PE を併用している報告や¹³⁾、高度腎障害症例においてさえ PE は腎生存率の点で有効であったとする報告^{18,20~22)}もなされており、本症例もステロイド治療に PE を併用したことが腎予後の改善に寄与した可能性も考えられる。また、本症例ではステロイド精神病をきたしたために PSL の早期減量が必要であった。その一方で、PSL を早期に漸減することによる病状再燃を考慮し免疫抑制薬の IVCY の併用を選択した。CY の経口あるいは静注の選択により、腎機能の予後や生命予後に差はないとされているが、経口による CY 投与では白血球減少による感染リスクなどの有害事象が増加するとの報告もあり²³⁾、本症例では IVCY を選択した。その後、現在まで感染症などの合併症併発もなく経過している。

本症例の入院時には PR3-ANCA > 3,500 U/mL を確認しえたが、このような PR3-ANCA 高値を呈した症例は、われわれが検索しえた限りにおいてほかの報告を見つけることができなかった。本症例の ANCA の測定法は CLEIA 法を用いた。従来までの ANCA 検査は ELISA 法を基本原理としていたが、この方法では PR3 の抽出純度に問題があり PR3-ANCA の偽陽性を認めることもあった²⁴⁾。CLEIA 法に関して、C-ANCA 陽性例を疾患群、健常人を非疾患群とした場合は診断効率が 1.3 ~ 1.7U/mL で最大であり、GPA 症例を疾患群、顕微鏡的多発血管炎(MPA)、アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)、結節性多発動脈炎(PN)、高安動脈炎、悪性関節リウマチ、側頭動脈炎、皮膚型 PN の症例を非疾患群とした場合の感度、特異度はそれぞれ 55%、98% であったと報告されている^{25,26)}。本症例では GPA の診断基準を満たすとともに PR3-ANCA の上昇を認めることより、偽陽性の可能性はないものと考えられた。一方では、ANCA 測定値は、必ずしも疾患活動性を反映するわけでは

なく、寛解後においても ANCA 値の低下を認めない症例や、再発徴候が全くないにもかかわらず ANCA 値の再上昇を認める症例なども報告されており^{27,28)}、臨床経過における病状および病勢の判断には、PR3-ANCA 値のみならず、症状や CRP を含む他のパラメータを含めた総合的な判断が必要である。本症例では再発徴候がないにもかかわらず PR3-ANCA の持続的な高値を示していたために寛解維持療法として azathioprine を追加し、その後、ANCA 値の低下を確認することができた。azathioprine は核酸合成阻害薬に属する薬剤であり、B リンパ球の増殖を抑制することにより ANCA 産生の抑制を介した血管内皮障害の軽減、さらにはマクロファージの抑制および PR3-ANCA 産生の抑制を介した肉芽腫形成の抑制など、本症例のような GPA 症例においても有用な薬剤の一つとして考えられている²⁹⁾。本症例においても、このような機序により PR3-ANCA の低下を得ることができたものと推測されるが、同じ核酸合成阻害薬に属する CY との PR3-ANCA 低下作用の差異など、臨床的疑問についての詳細はいまだに不明であり、今後、このような症例の蓄積を待って更なる検討を加える必要があると考えている。また azathioprine に関しては、GPA 新規発症の寛解維持療法における長期投与が再発率の減少をもたらす一方で、低用量での使用や中止は再発率の増加をきたすこと³⁰⁾、さらには、臨床的に寛解が得られた場合でも PR3-ANCA が陰性化しなかった場合には高頻度に再発する可能性^{16,17)}があることなども指摘されている。これらの知見を踏まえ、本症例では ANCA 値は低下傾向に転じているものの依然陽性所見を示していることから、PSL および azathioprine の有害事象に注意しつつ、治療の継続と注意深いフォローアップが必要であると考えられる。

結 語

今回、全身型 GPA による RPGN を呈し、ステロイド投与および PE の積極的な併用により、腎機能の改善とともに血液透析からの離脱が可能となった貴重な 1 例を経験した。

本論文の要旨は第 44 回日本腎臓学会東部学術大会(2014 年 10 月 24 日)において報告した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版. 日腎会誌 2011 ; 53 : 509-555.
2. 厚生省保健医療局疾病対策課(監). ウェゲナー肉芽腫症, 難病の診断と治療指針 I. 東京: 六法出版社, 1997 : 250-256.
3. Koyama A, Yamagata K, Makino H, Arimura Y, Wada T, Nitta K, Nihei H, Muso E, Taguma Y, Shigematsu H, Sakai H, Tomino Y, Matsuo S. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan : etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13(6) : 633-650.
4. Yamagata K, Usui J, Sugiyama H, Nitta K, Wada T, Muso E, Arimura Y, Koyama A, Makino H, Matsuo S. Clinical findings on ANCA-associated renal vasculitis from the Japan RPGN registry obtained via a questionnaire survey. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17(5) : 650-651.
5. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, Calabrese LH, Fries JF, Lie JT, Lightfoot RW Jr. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33(8) : 1101-1107.
6. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, Mahr A, Segelmark M, Cohen-Tervaert JW, Scott D. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66(2) : 222-227.
7. Tarabinsy AB, Schuttler M, Papaliadis GN, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis : clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol* 2010 ; 55(5) : 429-444.
8. 白井丈一, 山縣邦弘. ANCA 関連血管炎による腎病変. *医学のあゆみ* 2011 ; 236(8) : 777-782.
9. Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël LH, Waldherr R, Jayne DR, Rasmussen N, Bruijn JA, Hagen EC, European Vasculitis Study Group (EUVAS). Renal histology in ANCA-associated vasculitis : differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 2002 ; 61(1) : 80-89.
10. Sakai H, Kurokawa K, Koyama A, Arimura Y, Kida H, Shigematsu H, Suzuki S, Nihei H, Makino H, Ueda N, Kawamura T, Gejyo F, Saito T, Harada T, Hiki Y, Yoshida M. Guidelines for the management of rapidly progressive glomerulonephritis. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2002 ; 44(2) : 55-82.
11. Yamagata K, Usui J, Saito C, Yamaguchi N, Hirayama K, Mase K, Kobayashi M, Koyama A, Sugiyama H, Nitta K, Wada T, Muso E, Arimura Y, Makino H, Matsuo S. ANCA-associated systemic vasculitis in Japan : clinical features and prognostic changes. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16(4) : 580-588.
12. Yamagata K, Usui J, Sugiyama H, Nitta K, Wada T, Muso E, Arimura Y, Koyama A, Makino H, Matsuo S. Clinical findings on ANCA-associated renal vasculitis from the Japan RPGN registry obtained via a questionnaire survey. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 646-649.
13. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 1149-1153.
14. Ito C, Ando Y, Akimoto T, Kusano E, Asano Y. Comparison of plasma exchange (PEX) vs. double filtration plasmapheresis (DFPP) with or without steroid administration in a case of MPO-ANCA-positive immune complex type crescentic glomerulonephritis. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2000 ; 42(5) : 374-380.
15. 吉田雅治, 桜井悦夫, 小崎正巳, 中林公正, 長沢俊彦. Wegener 肉芽腫症の好中球細胞質に対する自己抗体. *リウマチ* 1990 ; 30 : 3-9.
16. Slot MC, Tervaert JW, Boomsma MM, Stegeman CA. Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004 ; 51(2) : 269-273.
17. Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG, Stegeman CA. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2006 ; 45(6) : 724-729.
18. Sugiyama K, Sada KE, Kurosawa M, Wada J, Makino H. Current status of the treatment of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17(1) : 51-58.
19. Yamagata K, Hirayama K, Mase K, Yamaguchi N, Kobayashi M, Takahashi H, Koyama A. Apheresis for MPO-ANCA-associated RPGN-indications and efficacy : lessons learned from Japan nationwide survey of RPGN. *J Clin Apher* 2005 ; 20 : 244-251.
20. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, Mirapeix E, Savage CO, Sinico RA, Stegeman CA, Westman KW, van der Woude FJ, de Lind van Wijngaarden RA, Pusey CD, European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18(7) : 2180-2188.
21. Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis--a clinical randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplan* 2011 ; 26 : 206-213.
22. Gregersen JW, Kristensen T, Krag SR, Birn H, Ivarsen P. Early plasma exchange improves outcome in PR3-ANCA-positive renal vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2012 ; 30 : 39-47.
23. Walters GD, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. *BMC Nephrol* 2010 ; 11 : 12.
24. Arimura Y, Marumo T, Fujii A, Nakabayashi K, Nagasawa T. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody enzyme immunosorbent assay. *Rinsho Byori* 2001 ; 49(6) : 571-574.
25. 永淵裕子, 中野弘雅, 金田 誠, 瀬戸美苗, 新井次郎, 尾崎承一. 全自動臨床検査システム STACIA による ANCA 測定の臨床的有用性 : ANCA 関連血管炎の迅速検査対応への可能性. *医学と薬学* 2012 ; 67(5) : 767-776.

26. 松下雅和, 松平 蘭, 金田 誠, 瀬戸美苗, 丹野瑞木, 宮脇治男, 丸山清稔, 新井次郎, 高崎芳成. 新しい ANCA 測定試薬ステイシア MEBLux テスト MPO-ANCA および PR3-ANCA の基礎性能および臨床的有用性の検討. 医学と薬学 2011 ; 66(5) : 823-838.
27. Kawamoto S, Koda R, Yoshino A, Takeda T, Ueda Y. A case of PR3-ANCA positive granulomatosis with polyangiitis recurrent with acute kidney injury after 7 years remission. Nihon Jinzo Gakkai Shi 2014 ; 56(7) : 1097-1103.
28. Finkielman JD, Merkel PA, Schroeder D, Hoffman GS, Spiera R, St Clair EW, Davis JC Jr, McCune WJ, Lears AK, Ytterberg SR, Hummel AM, Viss MA, Peikert T, Stone JH, Specks U, WGET Research Group. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. Ann Intern med 2007 ; 147(9) : 611-619.
29. Yoshida M. Immunosuppressive therapy update 2010 for ANCA-associated glomerulonephritis and intractable nephrotic syndrome. Nihon Jinzo Gakkai Shi 2010 ; 52(1) : 1-9.
30. Springer J, Nutter B, Langford CA, Hoffman GS, Villa-Forte A. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) : impact of maintenance therapy duration. Medicine (Baltimore) 2014 ; 93(2) : 82-90.