

臨床検査アップデート19 Up date

血管炎について

Vasculitis Causes, Symptoms, and Treatments

さとう こういち¹⁾ : 佐藤 晃 一¹⁾ : 古市 賢 吾¹⁾ : 和田 隆 志²⁾
 Koichi SATO Kengo FURUICHI Takashi WADA

はじめに

血管炎とは全身の血管壁に炎症を起こし、さまざまな臓器障害を引き起こす全身性炎症疾患である。2012年に改訂された血管炎症候群の国際分類(Chapel Hill Consensus Conferenca : CHCC2012)において、炎症を起こす血管の太さにより分類されている。大型血管とは、大動脈とその主要分枝、そしてそれらに対応する静脈を指し、大型血管炎には高安動脈炎と巨細胞性動脈炎が含まれる。中型血管とは、主要臓器動静脈とその第一分枝血管が該当し、結節性多発動脈炎と川崎病の2疾患が中型血管炎に該当する。小型血管には、臓器内の動脈、細動脈、毛細血管、細静脈、静脈が含まれ、小型血管炎には、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic anti-

body : ANCA) 関連血管炎、免疫複合体性小型血管炎がある。さらに、CHCC2012では顕微鏡的多発血管炎(MPA)、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)の3つの疾患がANCA関連血管炎と定義されている。免疫複合体性小型血管炎には抗糸球体基底膜抗体病、クリオグロブリン血症性血管炎、IgA血管炎、低補体血症性蕁麻疹様血管炎(抗C1q血管炎)がそれぞれ含まれている¹⁾(図1)。

この度、平成29年9月に抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体(myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody : MPO-ANCA)の測定方法に「ラテックス免疫比濁法」が保険収載された。本稿では、今回新たに保険収載された「ラテックス免疫比濁法」の概要およびANCA関連血管炎について解説する。

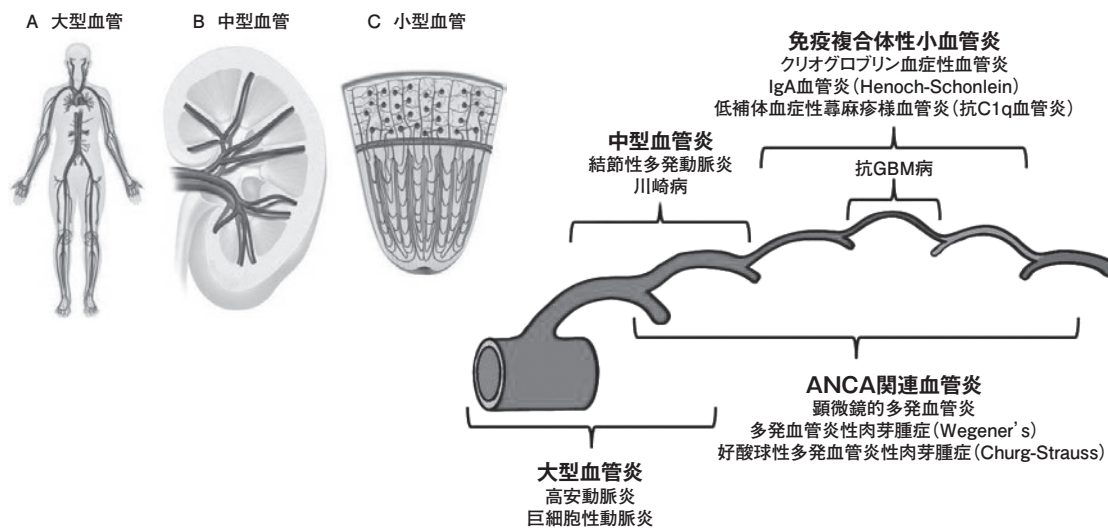


図1 大血管炎、中型血管炎、小型血管炎の病変分布 (文献1より引用改変)

1) 金沢大学附属病院 腎臓内科
 2) 金沢大学医薬保健研究域医学系腎臓内科学
 ☎920-8641 石川県金沢市宝町13-1

1) Division of Nephrology, Kanazawa University Hospital
 2) Department of Nephrology and Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University (13-1 Takaramachi Kanazawa, Ishikawa)

I. ANCAの種類および測定方法

ANCAはANCA関連血管炎の診断において重要な自己抗体である。1982年にDavisら²⁾による巣状壊死性糸球体腎炎の患者血清中でのANCAの発見に始まり、その後、ANCAは好中球の細胞質内顆粒とリソソームを対応抗原とする自己抗体の総称として認識された。現在、対応抗原として10種類以上の好中球顆粒内含有物質が同定されているが、myeloperoxidase (MPO)、proteinase3 (PR3)において血管炎との強い関連性が示されている。MPOやPR3以外に、elastase、azurocidin、cathepsin Gなどのminor target antigenに対するANCAも知られている。EUVASの報告によるとANCA関連血管炎の4.3%でMPO-ANCAおよびPR3-ANCA陰性例が存在し、minor target antigenに対するANCAの関与も考えられる。

ANCAの測定方法として、perinuclear ANCA (p-ANCA)やcytoplasmic ANCA (c-ANCA)として同定を行う間接蛍光抗体法(indirect immunofluorescence : IIF)と定量的な測定を行う酵素免疫測定法(enzyme immunoassay : EIA)がある。EIAには、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)、発光酵素免疫測定法(chemiluminescent enzyme immunoassay : CLEIA)および蛍光酵素色素免疫測定法(fluorescence enzyme immunoassay : FEIA)がわが国で実施されている。また、今回、平成29年9月にMPO-ANCAの測定方法に「ラテックス免疫比濁法」(latex turbidimetric immunoassay : LA)が新たに保険収載された。

1. IIF³⁾

IIFの測定原理は、スライドにエタノールとホルマリンで固定したヒト好中球に希釈患者血清を反応させる。その後、さらに、蛍光色素を標識した抗ヒ

トIgG抗体を反応させ、蛍光顕微鏡にて蛍光の有無を観察しANCAを検出する。

MPOは好中球の細胞質顆粒中に存在するが、エタノール固定によって、顆粒から遊離したMPOが核内分子と結合し、核周囲の細胞質が強く染色される。一方、ホルマリンで固定された好中球では、MPOは顆粒内から遊離せず細胞質内にとどまった状態で染色される。PR3では、エタノールで固定しても、MPOのように顆粒から遊離するという現象が生じないため、細胞質がびまん性に染色される。ホルマリンで固定した場合は、MPOと同様に細胞質に顆粒上の染色が認められる。以上より、エタノール固定にて核周囲の部位に特異蛍光を認め、ホルマリン固定では細胞質に顆粒状の特異蛍光を認めた場合は、p-ANCAと判定し、エタノール固定およびホルマリン固定ともに細胞質に顆粒状に特異蛍光を認めた場合は、c-ANCAと判定する(表1)。

2. EIA³⁾

EIAの測定原理は、①プレートの抗原固相、②洗浄、③被験抗体(患者血清中に含まれるANCA)の添加(一次反応)、④洗浄、⑤酵素標識抗ヒトIgG抗体の添加(二次反応)、⑥洗浄、⑦酵素基質の添加の①~⑦の工程で行う。ELISAでは、発色性の酵素基質を添加することで、被験抗体の量を発色の度合いを比色測定することで定量する。酵素活性の測定の際に化学発光を利用したものがCLEIAで、蛍光発光を利用したものがFEIAである。

工程①の抗原固相には直接固相方式と間接固相方式の2種類の的方法がある。直接固相方式とは、抗原が直接プレートに固相化されている方法であり、この方法では、抗原認識部位(エピトープ)が限られている場合もある。

間接固相方式には、固相の方法によりキャプチャー方式とアンカー方式の2種類にさらに分類される。キャプチャー方式とは、プレートにモノクロー

表1 染色像によるANCAの判定(文献3より引用改変)

染色像(好中球の蛍光部位)		判定
エタノール固定好中球	ホルマリン固定好中球	
細胞質	細胞質	c-ANCA陽性
核/核周囲	細胞質	p-ANCA陽性
核/核周囲	—	ANCA陰性 (抗核抗体の存在)
—	—	陰性

ナル抗体を吸着させ、被験試料を添加することで、抗原はプレート上の抗体に捕捉されることとなる。そして、捕捉された抗原を標識抗体で検出する方法である。アンカー方式とは、スペイサーを介して抗原をプレートに固相化させる。その後の原理はキャプチャー法と同様である。キャプチャー法は固相化を行う際に、モノクローナル抗体によりエピトープの1つを占拠するという欠点を有していたが、アンカー方式ではこの欠点が改良され、より多くのエピトープの認識できると考えられる(図2)。

3. LA

平成29年9月に従来のMPO-ANCA測定法に加え、LA法は新たな測定方法として新規保険収載された。

LAの測定原理は、MPO抗原感作ラテックスに、MPO-ANCAを反応させ、免疫複合体の沈降物を形

成させる。その凝集塊に光を照射し、散乱による照射光の減衰(吸光度)を自動分析器で測定する⁴⁾(図3)。このLA法の特徴として、汎用自動分析器を用いてMPO-ANCAの測定が可能であり、そのため、従来のELISA法などと比較して、短時間で測定結果を得られることが挙げられる。また、既存法と同等の感度、特異度を有する検査とされている。

II. ANCA 関連血管炎の機序

ANCAはANCA関連血管炎の疾患マーカーとして有用であるが、ANCAそのものが病原性を持つことも知られている。Xiaoらは、MPO欠損マウスにマウスMPOを免疫して得られるMPO-ANCAや脾細胞の移入によって半月体形成性糸球体腎炎が引き起こされることを報告した⁵⁾。血管炎を引き起こす

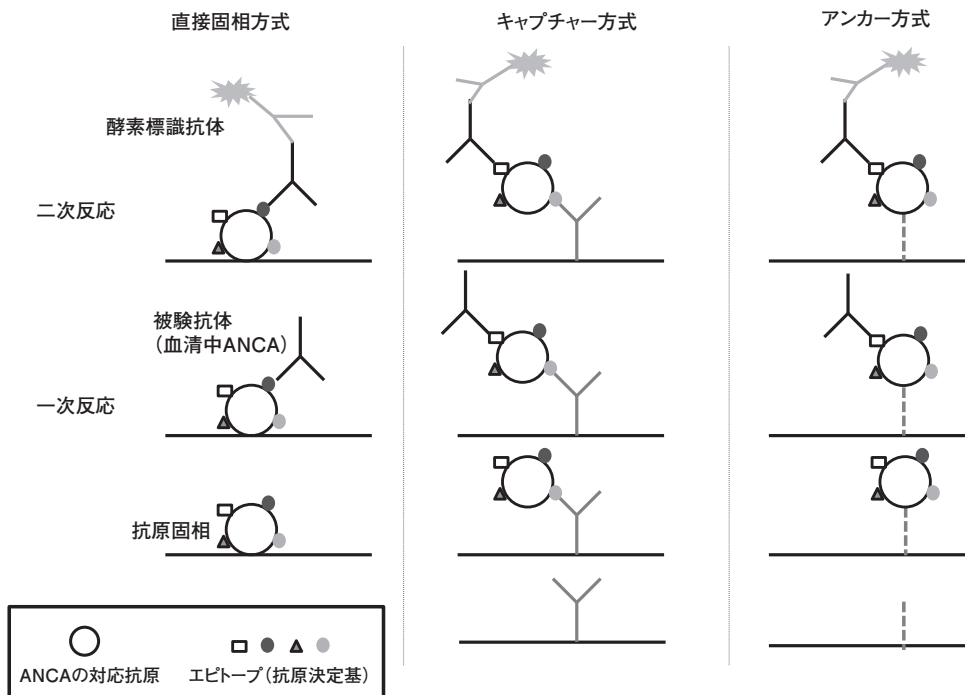


図2 EIAにおける抗原固相方式(文献3より引用改変)

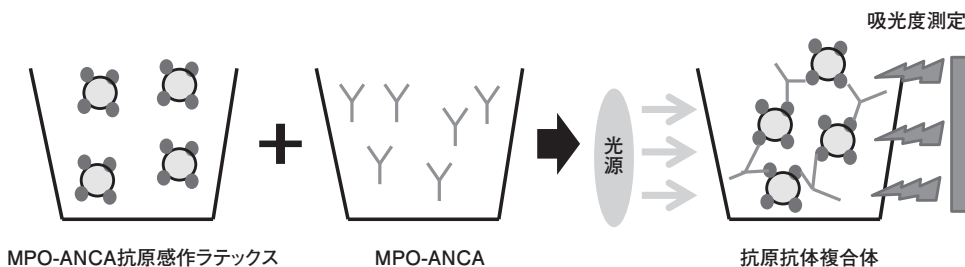


図3 ラテックス免疫比濁法の測定原理(文献4より引用改変)

機序として、ANCA-サイトカインシークエンス説が提唱されている。この説は、①種々の原因により産生された炎症性サイトカインが好中球に作用することで、ANCAの対応抗原であるMPOやPR3が感作された好中球の細胞膜表面に表出しANCAと結合する、②ANCAがMPOやPR3といったANCA対応抗原とFcγ受容体を架橋することで好中球が活性化し、③活性化した好中球からのサイトカインの異常産生を介して血管内皮細胞を障害するというものである⁶⁾。

近年、ANCAには好中球の過剰活性化の誘導の結果、サイトカインの異常産生を介した血管内皮細胞の障害が生じることに加えて、好中球細胞外トラップ(neutrophil extracellular traps: NETs)を誘導することがKessenbrockらにより報告された⁷⁾。NETsとは2004年にBrinkmannらによって報告された好中球の新たな細胞死形態であり、活性化刺激を受けた好中球が細胞死に至る際に、デオキシリボ核酸(DNA)とMPOなどの細胞質内抗菌蛋白を混ぜ合わせ、網状の構造物として細胞外に放出したものである⁸⁾。これにより、好中球の細胞死後も殺菌できるという生体防御に必要な不可欠な自然免疫システムである。しかし、NETsには、血管内皮細胞障害活性や血栓形成活性があることも明らかになり⁹⁾、ANCA関連血管炎の病態に深く関与していると考えられる

ようになった。一方、ANCAがNETsを誘導するだけでなく、ANCAの産生にNETsが関与していることも明らかになってきた。生体内における血清中のDNase IはNETsの主要な分解因子であるが、DNase I抵抗性NETsを免疫したラットを用いた動物実験において、MPO-ANCAの産生を認め、肺出血および糸球体腎炎の発症が示されている¹⁰⁾。このことから、何らかの遺伝的背景を有するANCA関連血管炎の患者において、NETsの形成や分解に異常を来たす環境要因が加わった場合に、ANCAの産生が起こりANCA関連血管炎が引き起こされる可能性が考えられる。また、産生されたMPO-ANCAはさらなるNETsを誘導し、NETsとANCAを介した悪循環が形成される¹¹⁾。

Ⅲ. ANCA 関連血管炎の症状

全身の血管壁に炎症を起こし、さまざまな臓器障害を引き起こす全身性炎症疾患である。血管壁に炎症を起こした結果、炎症による発熱、全身倦怠感、食欲不振、体重減少、関節痛など非特異的な全身症状と血管の閉塞による血流不全や、周囲の炎症病変による組織破壊によって生じる臓器障害症状を認める。臓器障害としては、腎病変、肺病変をはじめとして、表2に示すように様々な臓器障害を認める¹²⁾。

表2 ANCA 血管炎の臓器障害 (文献12より引用改変)

臓器	病態
頭蓋内	脳梗塞、脳出血、肥厚性硬膜炎(合併する絞扼性脳神経障害)、脳神経炎、静脈洞炎・血栓症
眼	上強膜炎、強膜炎、角膜炎、眼窩病変(眼窩腫瘍、眼窩尖端症候群)(GPA)、虚血性視神経炎、網膜血管炎、涙腺炎(GPA)
耳	中耳炎、乳突蜂巣炎、外耳道炎(GPA)、内耳炎(MPA)、顔面神経麻痺(GPA)
鼻・副鼻腔	鼻・副鼻腔炎(骨・軟骨破壊所見ありはGPA)、鞍鼻や鼻中隔穿孔(GPA)
口腔内・舌・咽頭	口腔内粘膜潰瘍、莓状菌肉炎(GPA)
気管・気管支	気管支喘息(EGPA)、声門化・気管狭窄(GPA)
肺	間質性肺炎(MPA)、好酸球性肺炎・移動性浸潤影(EGPA)、結節性・腫瘤性・空洞性病変(GPA)、固定浸潤影(GPA)、びまん性肺出血(MPA、GPA)
心臓	心筋炎、不整脈、冠動脈炎
漿膜	胸膜炎、心膜炎
消化管	潰瘍、出血
肝・胆・膵	肝機能障害、胆嚢炎、膵炎、門脈血栓
副腎	副腎梗塞・出血
腎臓	糸球体腎炎(MPA、GPA)、尿管間質性腎炎(GPA、EGPA)
尿管・膀胱・前立腺	尿管狭窄(GPA)、前立腺炎(GPA)
生殖器系	精巣炎(GPA)、卵巣炎(GPA)、卵管炎(GPA)
筋肉・関節	筋内血管炎・関節痛
末梢神経	多発単神経炎、単神経炎
皮膚	皮膚血管炎、網状皮斑、皮下結節、皮膚潰瘍、壊疽
血液	好酸球增多症(EGPA)

おもなものを太字で記載。(MPA)、(GPA)、(EGPA)は各疾患で当該臓器障害の頻度が比較的高いことを示す。

わが国に多い MPA では、顕微鏡的血尿、蛋白尿、腎機能障害といった腎病変を認めることが多い。高齢者で原因不明の炎症反応高値の持続、発熱、貧血に加え、血尿や蛋白尿といった検尿異常を認める場合には ANCA 関連血管炎を念頭に置き ANCA の測定を行うことが望ましい。

1. MPA

臓器障害として、腎障害を最も高頻度に認め、急速進行性糸球体腎炎の経過をたどることが多い。腎限局型の場合もあるが、肺泡出血や間質性肺炎といった肺病変も併存する肺腎症候群を呈する場合もある。わが国の MPA の大きな特徴として、間質性肺炎を認めることが多いことが知られている。その他の症状として、単神経領域に一致した麻痺やしびれといった多発単神経炎などの末梢神経障害や、紫斑や皮下出血といった皮膚障害も高頻度に認める。GPA、EGPA で認める耳鼻咽喉科領域の症状はあまり呈さない。

2. GPA

本疾患は上気道、肺および腎臓が主な罹患臓器である。

上気道症状 (E) として、滲出性中耳炎などの耳症状、膿性鼻漏、鼻出血、鞍鼻などの鼻症状、咽頭潰瘍、気道閉塞などの咽頭症状を認める。肺症状 (L) として、気管支の炎症と狭窄による咳嗽、喘鳴、呼吸困難などの症状を認める。腫瘍性病変が気管や気管支内に認めることもあり、気道閉塞を来すこともある。また、肺実質内に肉芽腫病変が多発し、空洞の形成や血痰を認めることがある。腎症状 (K) としては、前述の MPA と同様に、検尿異常、糸球体腎炎を発症し、急速進行性糸球体腎炎の経過をたどることもある。E、L、K が同時に出現することもあるが、一般的には E → L → K の順に症状が出現する。

3. EGPA

本疾患の発症経過には、①喘息などを伴う好酸球性副鼻腔炎を発症する時期、②好酸球增多や喘息が増悪する時期、③血管炎を発症する時期と大きく分けて 3 つの段階が存在する。典型的には喘息発症してから血管炎を発症するまで数年以内とされている

が、中には喘息発症から 10 年以上経過してから血管炎を発症する例も存在する。

血管炎発症時の症状として、本疾患のほとんどで多発単神経炎などの末梢神経障害 (90% 以上) を呈し、末梢血にて好酸球の著明な増加を認める。その他、約 2/3 程度の症例で紫斑などの皮膚症状を認め、約 1/2 程度の症例で消化管潰瘍に伴う腹痛などといった消化器症状を認める。MPA や GPA のように腎障害を認めることは少なく、合併頻度は 10 ~ 15% 程度とされている。

本疾患は ANCA 関連血管炎に分類されるが、本疾患での MPO-ANCA 陽性率は 30-40% と高率ではないことが示され、MPO-ANCA 陰性でも本疾患は否定できない^{13,14)}。PR3-ANCA の陽性率は、数% 以下である。

IV. ANCA 関連血管炎の治療

わが国では厚生労働省の難治性疾患等政策研究事業研究班の 3 班 (「難治性血管炎に関する調査研究班」(研究代表者: 有村義宏)、「難治性腎疾患に関する調査研究班」(研究代表者: 丸山彰一)、「びまん性肺疾患に関する調査研究班」(研究代表者: 本間栄)) により「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017」が作成され、それに基づき日常診療が行われている。

ANCA 関連血管炎の治療において、治療アルゴリズムでは①寛解導入、②寛解維持の 2 つに分けて考える¹²⁾。治療に際して疾患活動性の評価が重要である。疾患活動性の指標として、1994 年に Luqmani ら¹⁵⁾ によって策定され、2008 年に Mukhtyar ら¹⁶⁾ によって改訂されたバーミンガム血管炎活動性スコア (BVAS) が広く用いられる。「寛解」の定義として、「4 週間にわたる BVAS = 0」が多くの臨床試験で用いられている。

1. 寛解導入治療

寛解導入治療の標準治療はグルココルチコイド (GC) + シクロフォスファミド (CY) である。CY には経口投与 (POCY) と静脈投与 (IVCY) があるが、「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017」では、IVCY の方が POCY より 1, 2 年死亡というアウトカムで優れていた点、重篤合併症発現および重篤感染

症発現が低かった点から IVCY の方が優先される。

ANCA 関連血管炎の寛解導入にはリツキシマブ (RTX) も選択肢とされる。海外において RAVE¹⁷⁾ と RITUXVAS¹⁸⁾ という大規模臨床試験において MPA および GPA に対して安全性と有効性が示された。現在、2014 年の英国リウマチ学会・英国リウマチ医療従事者協会 (BSR/BHPR) ガイドラインでは初期治療として GC と RTX の併用が推奨され¹⁹⁾、2016 年の EULAR recommendations においても同様である²⁰⁾。わが国においても 2015 年 6 月に MPA および GPA に対して RTX の適用追加が承認され使用可能であるが、わが国では欧米と比較して高齢患者の割合が高く免疫抑制薬や GC の使用法に違いがあることや、「シクロフォスファミド抵抗性 ANCA 関連血管炎に対するリツキシマブの有用性の検討」(RiCRAV) において重症感染症に注意を要する結果が報告されているため、寛解導入において GC+CY の方が優先される。

血漿交換 (PE) は治療開始後に末期腎不全への進展リスクを減少させる報告があり、EEBSR/BHPR ガイドラインにおいて、重篤な腎障害を認める場合や肺胞出血などの重篤な合併症を呈した場合は GC と CY に加え、PE を併用することが推奨されている¹⁹⁾。一方、わが国の急速進行性糸球体腎炎全体の全国調査を解析した疫学研究では、ANCA 型急速進行性糸球体腎炎の腎機能高度低下例に対する PE の追加で腎予後、生命予後の改善は認められなかった²¹⁾。

2. 寛解維持治療

寛解維持治療の標準治療としては、低用量 GC とアザチオプリン (AZA) もしくはメトトレキサート (MTX) が推奨されている。AZA は CYCAZAREM 試験における CY との比較試験で有効性が示されており寛解維持治療の標準治療に推奨されている²²⁾。また、2008 年に Pagnoux らによって寛解維持治療において MTX は AZA と同等の有効性があることが示されている²³⁾。現在、「再発性 ANCA 関連血管炎 (AAV) の寛解維持療法におけるリツキシマブとアザチオプリンを比較する、オープンラベル、ランダム化国際共同試験」によって、AZA と RTX の維持治療における比較試験が実施されているが、現時点では十分なエビデンスがないことから、維持治療において AZA や MTX が RTX に優先される。

寛解を達成した後は GC を漸減することが多くのガイドラインに示されているが、減量のスピードに関しては十分なコンセンサスが得られていないのが現状である。わが国で行われた PSL の減量に関する後ろ向きコホート研究では、寛解維持期間中 0.8mg/月より減量スピードが速い場合は再燃のリスクが高いと報告されている²⁴⁾。また、その他には、寛解時の臓器障害の程度を反映する Vasculitis damage index (VDI) 値が高値であること²⁵⁾ や寛解導入療法開始から 24 か月目の PSL 内服量が 2.5mg 以下であることが再燃のリスク因子として報告されている²⁶⁾。

おわりに

本稿では血管炎、主に ANCA 関連血管炎について概説した。ANCA 関連血管炎は多臓器に血管炎を来す疾患であり、診断・治療に遅ればば個体死や腎死を引き起こす可能性のある疾患である。そのため、早期診断・治療が望まれる。今回、MPO-ANCA の測定方法として新たに「ラテックス免疫比濁法」が保険収載され、迅速な ANCA の検出が可能となった。これによって ANCA 関連血管炎の早期診断・治療に結びつくことを期待する。

文 献

- 1) Jennette JC et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatism*. 2013 ; **65** : 1-11.
- 2) Davies DJ et al. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology?. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 ; **285** : 606.
- 3) 猪原登志子. 日本臨床 71. 東京 : 日本臨床社 : 2013. 269-277.
- 4) 厚生労働省. 「中央社会保険医療協議会総会 (第 359 回) 審議会資料」, <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000175057.pdf> (引用 2018/1/15)
- 5) Xiao H et al. *J Clin Invest*. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. 2002 ; **110**(7): 955-963.
- 6) Csernok E et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and pathogenesis of small vessel vasculitides. *Autoimmun Rev*. 2003 ; **2**(3): 158-164.
- 7) Kessenbrock K et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med*. 2009 ; **15**(6): 623-625.
- 8) Brinkmann V et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2003 ; **303**(5663): 1532-1535.

- 9) Doring Y et al. Footprints of neutrophil extracellular traps as predictors of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013 ; **33** (8): 1735-1736.
- 10) Nakazawa D et al. Abnormal conformation and impaired degradation of propylthiouracil-induced neutrophil extracellular traps: implications of disordered neutrophil extracellular traps in a rat model of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012 ; **64** (11): 3779-3787.
- 11) Nakazawa D et al. Possible implication of disordered neutrophil extracellular traps in the pathogenesis of MPO-ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol.* 2013 ; **17** (5): 631-633.
- 12) 有村義宏 他(編). ANCA関連血管炎診療ガイドライン 2017. 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業. 東京: 診断と治療社; 2017.
- 13) Sablé-Fourtassou R et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 2005 ; **143** (9): 632-638.
- 14) Sinico RA et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005 ; **52** (9): 2926-2935.
- 15) Luqmani RA et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJ Med.* 1994 ; **87** (11): 671-678.
- 16) Mukhtyar C et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis.* 2009 ; **68** (12): 1827-1832.
- 17) Stone JH et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 ; **363** (3): 221-232.
- 18) Jones RB et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 ; **363** (3): 211-220.
- 19) Ntatsaki E et al. BSR and BHPH guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014 ; **53** (12): 2306-2309.
- 20) Yates M et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016 ; **75** (9): 1583-1594.
- 21) Yamagata K et al. Rheumatology. Apheresis for MPO-ANCA-associated RPGN-indications and efficacy: lessons learned from Japan nationwide survey of RPGN. 2005 ; **20** (4): 244-251.
- 22) Jayne D et al. *N Engl J Med.* A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. 2003 ; **349** (1): 36-44.
- 23) Pagnoux C et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008 ; **359** : 2790-2803.
- 24) Wada T et al. Risk factors associated with relapse in Japanese patients with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol.* 2012 ; **39** (3): 545-551.
- 25) Kitagawa K et al. Risk factors associated with relapse or infectious complications in Japanese patients with microscopic polyangiitis. *Clin Exp Nephrol.* 2016 ; **20** (5): 703-711.
- 26) Hara A et al. Risk Factors for Relapse of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis in Japan: A Nationwide, Prospective Cohort Study. *J Rheumatol* in press.