

ANCA関連血管炎診療の進歩 -Overview-

有村義宏

【要旨】

肺は豊富な血管網を有する臓器でANCA関連血管炎の主要な標的臓器の1つである。我が国のANCA関連血管炎の疫学的特徴として、疾患サブタイプでは顕微鏡的多発血管炎（MPA）が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）に比べ多いこと、ANCAサブタイプではMPO-ANCAがPR3-ANCAに比べ圧倒的に多いこと、GPAの半数はMPO-ANCA陽性例であること、MPAの45%に間質性肺炎の合併が見られることが挙げられる。また、MPO-ANCAは診断や活動性の判定だけでなく、寛解期における再燃予知の指標にもなることが明らかとなった。ANCA関連血管炎の治療は生物学的製剤であるリツキシマブがMPA、GPAに対して、メボリズマブがEGPAに対して保険適用となるなど、新たな時代を迎えている。これら臨床研究の発展により、難病であるANCA関連血管炎の一層の予後改善が期待される。

【日サ会誌 2019; 39: 19-24】

キーワード：ANCA関連血管炎，顕微鏡的多発血管炎，多発血管炎性肉芽腫症，好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

Clinical Advances in ANCA Associated Vasculitis-Overview-

Yoshihiro Arimura

Keywords: ANCA associated vasculitis, microscopic polyangiitis, granulomatosis with polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

はじめに

抗好中球細胞質抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA）関連血管炎は、ANCAが病態に関与すると考えられている血管炎で、毛細血管を主体とした小型血管に壊死性血管炎を来す疾患である。肺は豊富な血管網を有する臓器でANCA関連血管炎の主要な標的臓器の1つである。ANCA関連血管炎には、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）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA）の3疾患が属し、いずれも特徴的な肺病変を認める。MPAでは肺胞出血や間質性肺炎を、GPAでは上・下気道に肉芽腫性血管炎を、EGPAでは喘息および好酸球浸潤を認める肉芽腫性血管炎を生ずる。

本稿では、第38回日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会総会（大会長：東邦大学 本間栄教授）で行われた「本学会と厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班（Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis: JPVAS）との合同シンポジウム：ANCA関連血管炎診療の進歩-肺

病変を中心に-：オーバービュー）の発表内容をもとに、まずANCAの発見，概念，分類の進歩について述べ、次にJPVASの研究業績など臨床のトピックスを概説する。

1. ANCA発見とANCA関連血管炎の概念，分類の進歩

ANCAは1982年オーストラリアのDaviesら¹⁾によりはじめて報告された。傾眠傾向，体重減少，関節痛・筋肉痛，嘔吐，下痢，顕微鏡的血尿と軽度の蛋白尿を認めた8例の報告で、全例に間接蛍光抗体法でANCAを認めた。4例では呼吸器症候（呼吸困難，咯血）を認めた。腎生検ではpauci-immune型の分節性・壊死性糸球体腎炎を認めた。彼らは、これらANCA陽性例は、当地の風土病であるアルボウイルス感染症に症状が類似していること、アルボウイルスに対する抗体価が高いことよりANCAと感染症との関連を推測していた。この論文は、当初ほとんど注目されなかったが、1985年オランダのWoudeら²⁾がGPA患者血清27検体のうち25検体でANCAが陽性で、ANCAがGPAの診断や活動性に有用であること、病因にも重要な役割を果たしている可能性を報告し、一気に注目を集めることに

医療法人社団 吉祥寺あさひ病院
杏林大学 腎臓・リウマチ膠原病内科

Department of Nephrology and Rheumatology, Kyorin University School of Medicine

著者連絡先：有村義宏（ありむら よしひろ）
〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2
杏林大学医学部
E-mail：arimuray@ks.kyorin-u.ac.jp

*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

なった。この報告は、それまで病態不明であったGPAに自己免疫機序の関与があることを明らかにした画期的な発見であった。この報告を契機に小型血管炎や特発性壊死性半月体形成性糸球体腎炎、特発性間質性肺炎例などで次々にANCA陽性例が報告された。1988年からは、ANCA国際会議（International Workshop on ANCA）が定期的に開催されるようになり、1994年には米国チャペルヒルで各国の血管炎の専門医が集まり、ANCA関連血管炎をはじめとした一次性各血管炎の定義や血管炎を主な罹患血管径で分類することなどが提唱された（Chapel Hill Consensus Conference: CHCC1994）³⁾。この分類はわかりやすく、短期間に各国に普及した。さらに2012年には概念、定義、分類を見直す作業、病名変更が行われた（CHCC2012）⁴⁾。本分類ではANCA関連血管炎という概念を確立するとともに、ANCA陰性ANCA関連血管炎という概念も提唱された。ANCA陰性ANCA関連血管炎の名称は一見奇妙に思えるが、抗DNA抗体陰性SLE（seronegative lupus）やリウマトイド陰性関節リウマチ（seronegative RA）と同様に、患者がANCA陰性以外は、ANCA関連血管炎の定義を満たした場合に用いる。ANCA陰性ANCA関連血管炎は、現時点でまだ同定できないANCAがある可能性や未だ発見されていない特異性を持つANCAがある可能性がある。もちろん、ANCAが全く関連していない可能性もあるが、現時点では本概念は、実地臨床や病態解明にとって有用である。EGPAの約半数はANCA陰性で、限局型GPAではANCA陰性例もしばしば経験する。

2. ANCAの発見が我が国の血管炎診療に与えた影響

ANCAの発見は我が国の血管炎、腎炎、間質性肺炎の臨床研究に大きな影響を与えた。それまで非常にまれな疾患と考えられていた血管炎や壊死性半月体形成性糸球体腎炎がANCAの発見により、日常診療でも遭遇する疾患であることが明らかになった。また、特発性間質性肺炎など、これまでの血管炎との関連が不明であった疾患にもANCA陽性例やANCA関連血管炎の合併例があることなどが次々と明らかになった。多くの学会でANCA関連血管炎に関して討議が行われ、特にANCA測定の実用化後は、ANCA関連血管炎の疾患概念は一層普及した⁵⁾。JPVASでも基礎・臨床研究が行われ、我が国からの発信を行うとともに、我が国の実情に応じたANCA関連血管炎に関する診療指針が作成された。2017年に全面的に改訂され発刊された「ANCA関連血管炎診療ガイドライン」⁶⁾では、新規治療薬（リツキシマブなど）を考慮したANCA関連血管炎の治療アルゴリズムが提唱された。また、Table 1に示すようにCHCC2012で改訂された各血管炎の日本語正式病名（JPVASで提唱され日本医学会で承認）も掲載された。一方、日本耳科学会を中心に我が国からANCA関連血管炎に属する新たな疾患概念としてANCA関連血管炎性中耳炎（otitis media with ANCA associated vasculitis: OMAAV）が提唱された⁷⁾。OMAAV

は、従来原因不明とされていた難治性中耳疾患の中に存在する治療抵抗性の急速進行性の感音性難聴で、顔面神経麻痺や肥厚性硬膜炎の合併例が多い疾患である。MPO-ANCA、PR3-ANCAのいずれかが陽性のことが多いが、ANCA陰性のこともある。診断・治療が遅れると聾になることも多く、副腎皮質ステロイドに加えシクロホスファミド（cyclophosphamide: CY）の併用療法が推奨されている。

3. 疾患サブタイプ・ANCAサブタイプと遺伝的背景

我が国のANCA関連血管炎の疫学的特徴として以下が挙げられる（JPVASによる検討⁸⁾）。①ANCA関連血管炎の疾患サブタイプではGPA、EGPAに比べMPAが多い（MPA 50%、GPA 21%、EGPA 9%）。なお、分類不能例を20%（このうち94%がMPO-ANCA陽性）に認める。②ANCAサブタイプではMPO-ANCAがPR3-ANCAに比べ圧倒的に多い（7:1）。③GPAの半数はMPO-ANCA陽性例である。④MPAの45%で間質性肺炎/肺線維症の合併がみられることなどである。なお、Figure 1に示すように、MPO-ANCA陽性肺線維症は圧倒的に我が国からの報告が多い^{9,10)}。

これらの疫学的特徴の要因として、遺伝的背景の関与が考えられている。欧州のゲノムワイド関連解析（genome-wide association study: GWAS）では、同じANCA関連血管炎でありながら、GPAとMPAの関連遺伝因子はかなり異なること、また、PR3-ANCA陽性群とMPO-ANCA陽性群の遺伝因子もかなり異なること（PR3-ANCAはHLA-DP1と、MPO-ANCAはHLA-DQA1との関連が強い）が示された。さらに遺伝因子との関連はGPA、MPAという疾患分類よりも、PR3-ANCA、MPO-ANCAという自己抗体の抗原特異性による分類の方が強いとしている¹¹⁾。我が国の検討では、DRB1*09:01ハプロタイプがMPO-ANCA陽性MPA群に疾患感受性が高いことが明らかになっている（陽性率：MPA患者群50%、健常対照群29%）¹²⁾。このDRB1*09:01は、アジア系集団に高頻度のハプロタイプであるが、ヨーロッパ系集団、アフリカ系集団にはほとんど存在しない。このことが、我が国でのMPO-ANCA陽性例の多い要因の1つと考えられる。一方、ヨーロッパ系集団では、DPB1*04:01がPR3-ANCA陽性GPAの疾患感受性遺伝子として報告されている。このハプロタイプは、我が国でも同様の関連が認められる。このDPB1*04:01は、ヨーロッパ系集団では高頻度であるが、アジア系集団では非常にまれである。このことが、PR3-ANCA陽性GPAが欧米に比べ我が国に少ない要因の1つと考えられる。また、MPO-ANCA陽性GPAに感受性アリルとしてDRB1*08:02が、ANCA関連血管炎の抵抗性アリルとしてDRB1*13:02との関連も見出されている¹³⁾。これらの遺伝的背景は、日本人集団においても、GPA、MPAという疾患分類よりもANCAサブタイプ分類に、より強く関連することが示唆されている。また、我が国に多いMPO-ANCA陽性間質

Table 1. 血管炎の分類 (CHCC2012)

CHCC 2012原文	日本語訳
Large vessel vasculitis, LVV	大型血管炎
Takayasu arteritis, TAK	高安動脈炎
Giant cell arteritis, GCA	巨細胞性動脈炎
Medium vessel vasculitis, MVV	中型血管炎
Polyarteritis nodosa, PAN	結節性多発動脈炎
Kawasaki disease, KD	川崎病
Small vessel vasculitis, SVV	小型血管炎
Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis, AAV	抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎
Microscopic polyangiitis, MPA	顕微鏡的多発血管炎
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's), GPA	多発血管炎性肉芽腫症 (Wegener肉芽腫症)
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss), EGPA	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(Churg-Strauss症候群)
Immune complex vasculitis, SVV	免疫複合体性血管炎
Anti-glomerular basement membrane (Anti-GBM) disease	抗糸球体基底膜抗体病 (抗GBM病)
Cryoglobulinemic vasculitis, CV	クリオグロブリン血症性血管炎
IgA vasculitis (Henoch-Schönlein), IgAV	IgA血管炎 (Henoch-Schönlein紫斑病)
Hypocomplementemic urticarial vasculitis, HUV (Anti-C1q vasculitis)	低補体血症性蕁麻疹様血管炎 (抗C1q血管炎)
Variable vessel vasculitis, VVV	多彩な血管を侵す血管炎
Behçet's disease, BD	Behçet病
Cogan's syndrome, CS	Cogan症候群
Single organ vasculitis, SOV	単一臓器血管炎
Cutaneous leukocytoclastic angiitis	皮膚白血球破砕性血管炎
Cutaneous arteritis	皮膚動脈炎
Primary central nervous system vasculitis	原発性中枢神経系血管炎
Isolated aortitis	限局性大動脈炎
Vasculitis associated with systemic disease	全身疾患関連血管炎
Lupus vasculitis	ループス血管炎
Rheumatoid vasculitis	リウマトイド血管炎
Sarcoid vasculitis	サルコイド血管炎
Vasculitis associated with probable etiology	指定病因を有する血管炎
Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis	C型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎
Hepatitis B virus-associated vasculitis	B型肝炎ウイルス関連血管炎
Syphilis-associated aortitis	梅毒関連大動脈炎
Drug-associated immune complex vasculitis	薬剤関連免疫複合体性血管炎
Drug-associated ANCA-associated vasculitis	薬剤関連ANCA関連血管炎
Cancer-associated vasculitis	がん関連血管炎

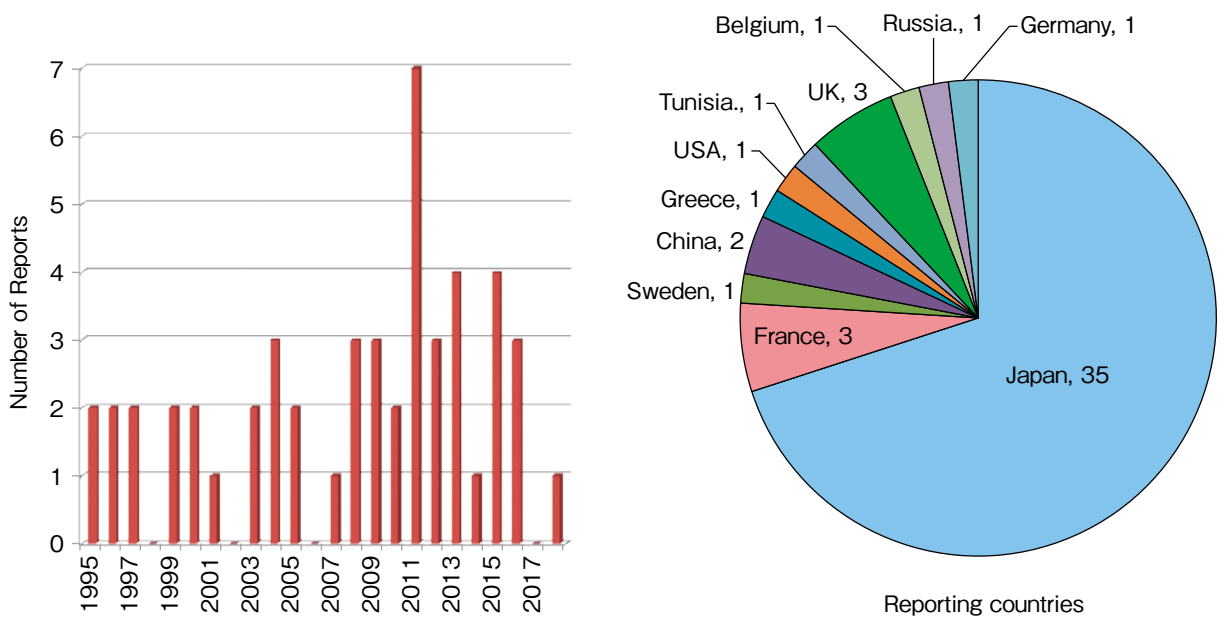


Figure 1. MPO-ANCA陽性間質性肺炎の報告数と国別報告数 (Pub Med : ~2018年7月, n=50)

性肺炎に、mucin 5Bをコードする遺伝子 (MUC5B) のプロモータ領域に位置する一塩基多型 (SNP) rs35705950Tアリルが関連することも報告¹⁴⁾された。このSNPは、これまで特発性肺線維症や関節リウマチにおける間質性肺炎との関連が報告されており、MPAにおける間質性肺炎の病態解明、診断法の開発につながる可能性があり注目されている。

4. ANCAサブタイプと臨床病型を考慮した疾患名の提唱

2017年3月に東京で第18回国際血管炎ANCA学会が開催 (大会長：杏林大学 有村義宏) され、ANCA関連血管炎の名称についても検討された (シンポジウム1: Classification of ANCA-associated vasculitis: Clinical entity vs. autoantibody profile)。前記のようにANCAサブタイプによって遺伝的背景や臨床的特徴に相違があることより、ANCA対応抗原またはANCAと疾患名を同時に記載し呼称することが提案された^{15,16)}。すなわち、MPO-MPA, MPO-GPA, ANCA-EGPA (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis) 等である。本疾患名は、わかりやすく病態をより反映する疾患表記として今後普及していくと思われる。

5. JPVASによる多施設共同研究より

1) 寛解率, 再燃率, 死亡率

JPVASにより施行されたANCA関連血管炎に対する前向きコホート研究 (RemIT-JAV: 2019年4月~2010年12月までの156登録例の解析) で、治療開始6ヵ月時の寛解率はMPAで85%, GPAで87%であった⁸⁾。18ヵ月時点の再燃率はMPA 29%, GPA 15%と、MPAがGPAの約2倍であった。24ヵ月時点でのANCA関連血管炎の死亡率は14% (MPA 18%, GPA 6%) で、腎死 (末期腎不全) はMPA 13人に比しGPAは0人とMPAで腎予後不良であった¹⁷⁾。

2) 我が国と欧米の寛解導入療法の相違

RemIT-JAV研究では寛解導入時の副腎皮質ステロイド薬 (プレドニゾン) の平均投与量は約40 mg/日で、CY投与例は約3割であった¹⁸⁾。欧米ではCY併用療法は約8割に施行されており、我が国ではCY使用例が控えられている実情が明らかとなった。一方で、RemIT-JAV研究の安全性に関する検討では、重症感染症の独立した危険因子としてCY併用よりも副腎皮質ステロイド薬の初期投与量が挙げられた。今後、副腎皮質ステロイド薬の使用量を抑えた免疫抑制薬併用療法の検討も必要と思われる。

3) 寛解期におけるMPO-ANCA値上昇の臨床的意義

寛解期のMPO-ANCA値の上昇がANCA関連血管炎再燃の予知因子になりうるかに関して、これまで全国規模での前向き共同研究の解析はなかった。JPVASと厚生労働省難治性腎疾患に関する調査研究班の合同による多施設

共同研究 (対象271例: RemIT-JAV study + RemIT-JAV-RPGN study: 登録477例: MPA 183例, GPA 34例, EGPA 15例, 分類不能39例, 平均年齢73歳, 女性165例: 61%) において寛解導入後6ヵ月間観察したMPO-ANCA陽性例で、寛解時のANCA再陽性化と再燃の関連が検討された¹⁹⁾。寛解期にANCA陰性化後のANCA値を経時的に測定できたのは181例で、そのうち、再燃例は25例 (14%: 25/181) であった。ANCAが再陽性化した73例の中で、その後再燃したのは19例 (26%: 19/73例) で、ANCA陰性 (108例) で経過し再燃したのは6例 (5.6%: 6/108例) であった。また、治療後にANCA陰性化した症例を再燃例と非再燃例に分け比較検討したコホート内症例対象研究 (nested case control analysis) では、再燃群で寛解期にANCA陽性化したのは19例 (76%), 非再燃群でANCA陽性化したのは9例 (17%) と有意に再燃群で寛解期のMPO-ANCA再陽性例が多かった (odds ratio 26.2 [95% CI 8.2-101], P<0.0001)。これらのことより、寛解期におけるMPO-ANCA再陽性化はANCA関連血管炎再燃の予知因子として有用と思われる。

6. 治療の進歩

1) 標的治療 (Target therapy)

関節リウマチの治療は、生物学的製剤による標的治療の導入より治療のパラダイムシフトとも呼ばれるような画期的な進歩をとげている。ANCA関連血管炎においても、従来の副腎皮質ステロイド薬, CY, アザチオプリンに加え、Figure 2に示すように種々の新規治療法が開発されている。MPA, GPAに対するリツキシマブ治療 (抗CD20抗原陽性B細胞に対するモノクローナル抗体製剤治療), EGPAに対する抗IL-5抗体 (メボリズマブ) 治療などはすでに保険適用となった。また、ステロイド治療抵抗性神経障害を有するEGPAに対する大量γグロブリン療法や急速進行性腎炎症候群を呈するANCA関連血管炎に対する血漿交換療法も保険適用となっている。その他、保険適用に向け、補体阻害薬 (C5s受容体拮抗薬: CLEAR試験), トシリズマブ (IL-6受容体阻害薬: AAVTCZ医師主導試験), アバタセプト (CTLA4-Ig: ABROGATE試験), ベリムマブ (抗BAFFs抗体: BREVAS試験) などの臨床試験が進められている。

2) MPA, GPAに対する治療アルゴリズム (ANCA関連血管炎診療ガイドライン2017より)

MPA, GPAに対する寛解導入療法の基本は副腎皮質ステロイドとCY (点滴または経口) の併用療法である。リツキシマブは、海外の臨床試験²⁰⁾によりCYと同等の寛解導入効果および同等の重症副作用を有することが明らかとなり、我が国でも保険適用となった。しかし、本邦での使用例はまだ少なく、現在厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班で多施設での臨床研究が進行中である。リツキシマブ治療は、ANCA関連血管炎の治療に対して十分な知識、経験をもつ医師のもとで、リツキシマブ使用が適

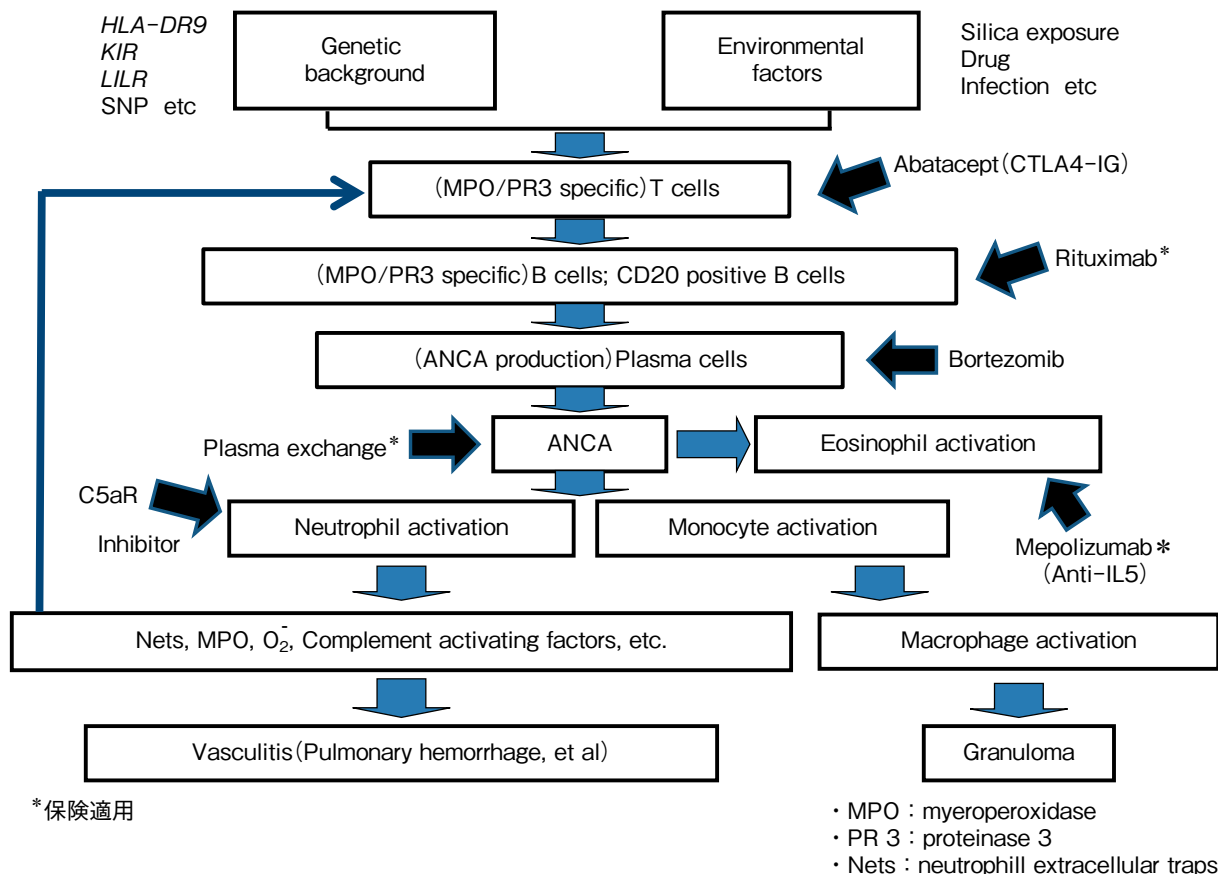


Figure 2. ANCA関連血管炎の病態と標的治療

切とされる症例において副腎皮質ステロイドとCYの代替として副腎皮質ステロイドとリツキシマブを用いても良いとされている。CYが腎排泄性で腎機能低下の際は減量が必要であるのに対し、リツキシマブは腎不全でも減量の必要性がなく十分量を投与できること、再燃例での有効例などが報告されており寛解導入薬として期待される。また、最近リツキシマブは寛解維持療法としてもアザチオプリンに勝る有効性が報告されている。Table 2に現時点での寛解導入治療としてリツキシマブ治療を考慮する症例(私案)を挙げた。

本ガイドラインでは、寛解維持療法の基本は副腎皮質ステロイドとアザチオプリンの併用で、その他リツキシマブ、リウマトレックス、ミコフェノレートモフェチルが選択肢になりうるとされている。これらの治療アルゴリズムは、厚労省難治性血管炎に関する調査研究班のホームページ (<http://www.vas-mhlw.org/html/quick-reference/index.html>) やMindsガイドラインのホームページ (<https://minds.jcqh.or.jp/n/med/4/med0094/G0000931>) よりダウンロードすることができる。

おわりに

ANCA関連血管炎が発見されてから37年が経過した。この間、疾患概念の確立や分類、基礎、臨床研究の進歩は目覚ましいものがある。ANCA関連血管炎は、多くの診療科がかかわる全身性疾患である。様々な専門分野の観点か

Table 2. 寛解導入にリツキシマブ使用を考慮する症例(私案)

- CY禁忌例
- CYで副作用例
- CY無効例
- 再燃例
- 腎不全例(特に末期腎不全例)
- 最重症例
- 若い女性(妊娠可能年齢)
- 悪性腫瘍合併例

ら血管炎に関する基礎・臨床研究が一層進展し、難病であるANCA関連血管炎の予後改善につながることを期待している。

引用文献

- 1) Davies DJ, Moran JE, Niall JF, et al. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? Br Med J 1982; 285: 606.
- 2) van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet 1985; 1: 425-9.
- 3) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994; 37: 187-92.
- 4) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised Interna-

- tional Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
- 5) 有村義宏: 血管炎の歴史—疾患概念と分類, 血管炎 (第2版) —基礎と臨床のクロストーク. *日本臨床*2017; 72 (増刊号): 7-17.
- 6) 有村義宏, 丸山彰一, 本間 栄. 厚生労働科学研究補助金難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患研究事業, 難治性血管炎に関する調査研究班, 難治性腎疾患に関する調査研究班, びまん性肺疾患に関する調査研究班) 編. ANCA関連血管炎診療ガイドライン 2017. 東京: 診断と治療社; 2017.
- 7) 日本耳科学会編. ANCA関連血管炎性中耳炎 (OMAAV) の診療の手引き・2016年度版. 東京: 金原出版; 2016.
- 8) Sada KE, Yamamura M, Harigai M, et al; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R101.
- 9) 有村義宏, 箕島 忍, 田中宇一郎, 他. ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体陽性症例における肺病変の検討. *リウマチ* 1995; 35: 46-55.
- 10) Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology* 2004; 9: 190-6.
- 11) Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012; 367: 214-23.
- 12) Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, et al. Genetic background of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: association of HLA-DRB1*0901 with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1534-40.
- 13) Kawasaki A, Hasebe N, Hidaka M, et al. Protective role of HLA-DRB1*13:02 against microscopic polyangiitis and MPO-ANCA-positive vasculitides in a Japanese population: A case-control study. *J Rheumatol* 2003; 30: 1534-40.
- 14) Namba N, Kawasaki A, Sada KE, et al. Association of MUC5B promoter polymorphism with interstitial lung disease in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1144-6.
- 15) Falk RJ, Jennette JC. Classification of ANCA-associated vasculitis. Clinical entity vs. autoantibody profile: *Rheumatology* 2017; 56 (Supple 3): iii3.
- 16) Komagata Y, Arimura Y. Comparison of clinical features between MPO-ANCA and PR3-ANCA positive AAV in Japanese patients. *Rheumatology* 2017; 56 (Supple 3): iii4.
- 17) Sada KE, Yamamura M, Harigai M, et al. Different responses to treatment across classified diseases and severities in Japanese patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: a nationwide prospective inception cohort study. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 305.
- 18) Watanabe-Imai K, Harigai M, Sada KE, et al; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. Clinical characteristics of and risk factors for serious infection in Japanese patients within six months of remission induction therapy for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis registered in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Mod Rheumatol* 2017; 27: 646-51.
- 19) Watanabe H, Sada KE, Matsumoto Y, et al; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis, and the Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Association between reappearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: subgroup analysis of nationwide prospective cohort studies. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 1626-33.
- 20) Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, et al. European Vasculitis Society (EUVAS). Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1178-82.