症例報告

インフルエンザ・ワクチン接種後に顕微鏡的多発血管炎と側頭動脈炎を合併した稀な一例

小西 舞^{*1}, 小荒田秀一^{*1}, 山口 健^{*2}, 田代知子^{*1}, 副島幸子^{*1}
末松梨絵^{*1}, 井上久子^{*1}, 多田芳史^{*1}, 大田明英^{*1}, 長澤浩平^{*1}

A Case of Microscopic Polyangiitis and Giant Cell Arteritis after Influenza Vaccination

Mai KONISHI^{*1}, Syuichi KOARADA^{*1}, Ken YAMAGUCHI^{*2}, Satoko TASHIRO^{*1}, Sachiko SOEJIMA^{*1},
Rie SUEMATSU^{*1}, Hisako INOUE^{*1}, Yoshifumi TADA^{*1}, Akihito OHTA^{*1} and Kohei NAGASAWA^{*1}

¹Division of Rheumatology and ^{*2}Division of Pathology, Saga University, 5-1-1 Nabeshima, Saga 849-8501, Japan

(Received January 29, 2011)

summary

We report a case of microscopic polyangiitis (mPA) and giant cell arteritis (GCA) (polyangiitis overlap syndrome) after influenza vaccination. A 67-year-old female with chronic kidney disease, who had been observed by a physician, presented fever and headache after immunization of influenza vaccine. She was diagnosed as having with mPA and GCA based on symptoms, worsening of renal function, biopsy of temporal artery (giant cell arteritis) and skin (microscopic polyangiitis), pulmonary involvement and the presence of myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCA). She was treated with prednisolone (PSL) and the symptoms were improved. However, two months later she was presented with general physical weariness. She was diagnosed as having with pneumocystis pneumonia, cytomegalovirus infection and cryptococcosis. Despite intensive treatment, she was died and autopsy was performed. The present case suggests that the influenza vaccination may cause different types of vasculitis, mPA and GCA, through the common mechanism in pathophysiology. This patient is also the first case of mPA and GCA proven by histological examination.

Key words——Microscopic Polyangiitis and Giant Cell Arteritis after Influenza Vaccination; polyangiitis overlap syndrome

抄 録

症例は67歳女性。主訴は頭痛、四肢の小結節・紅斑。近医にて慢性腎不全・高脂血症を治療中であったが、インフルエンザワクチン接種を行った。接種2週間後、微熱、頭痛が出現し、CRP高値、MPO-ANCA陽性、腎機能障害、側頭部の圧痛、四肢の紅斑を指摘され、紹介受診となった。紅斑の組織像で動脈周囲に炎症細胞浸潤、フィブリノイド壊死を認め、側頭動脈の組織では炎症細胞浸潤と巨細胞を伴う血管炎を認めた。CTで両肺に多発する斑状影を認め、肺出血または間質性肺炎と考えられた。顕微鏡的多発血管炎(mPA)と側頭動脈炎(GCA)の合併と診断し、副腎ステロイドによる治療を開始した。CRP、MPO-ANCAの陰性化を認め、腎機能も改善した。その後、日和見感染症を併発し死亡され剖検がなされた。剖検では、半月対形成性糸球体病変が証明された。本例はインフルエンザ・ワクチン接種を契機として2つの血管炎が同時に発症しており、組織学的に巨細胞性血管炎と微小血管炎が証明された世界初の報告である。血管炎症候群に共通する発症機序を示唆する貴重な症例と考えられた。

I. はじめに

最近、血管炎症候群の病態解明はすすんできているが、いまだに血管炎の発症因子の解明は十分ではない。感染症は血管炎を含む自己免疫疾患の発症の因子として重要であるとされている。一方、感染症

に対するワクチンにも微生物の菌体成分が含まれており、血管炎を誘導する原因物質となる可能性が指摘されている。今回、インフルエンザワクチン接種後に顕微鏡的多発血管炎(mPA)と側頭動脈炎(GCA)を発症した症例を経験した。本例は組織学的に巨細胞性の大血管炎とANCA(anti-neutrophil cytoplasmic antibody)関連の微小血管炎が同時に証明された世界初の報告である。また、本例はワク

^{*1}佐賀大学医学部膠原病・リウマチ内科

^{*2}病因病態科学講座・臨床病態病理学分野

チン接種を契機として2つの血管炎が発症あるいは顕在化しており、血管炎に共通する発症/増悪要因や機序を示唆する貴重な症例と考えられたので文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

症 例：67 歳 女性

主 訴：側頭部痛、四肢の紅斑

既往歴：高脂血症、慢性胃炎

生活歴：特記事項なし

現病歴：2000年頃より慢性腎不全（Cr 2 mg/dl 台で推移）で近医通院中であった。しかしながら、長年にわたり軽度の腎障害ということで、詳細な解析はなされていなかった（尿所見未検査、ANCA 測定なし）。2008年11月インフルエンザワクチンを同院にて接種した。2週間後より微熱、側頭部痛が出現した。近医で側頭部の圧痛、四肢の紅斑、CRP 高値、貧血の進行、腎機能障害の増悪（2009年1月 Cr 2.9 mg/dl, 2月 Cr 3.1 mg/dl）を認め、精査加療目的に2009年2月17日に当科へ紹介され入院となった。

入院時現症：身長 151.2 cm, 体重 46.1 kg, 体温

37.6°C, 血圧 132/78 mmHg で左右差なし、脈拍 92 回/分・整、意識清明。眼瞼結膜に貧血あり、眼球結膜黄染なし。視力低下などの眼症状なし。表在リンパ節触知せず。右側頭動脈に圧痛を伴う一部索状の結節を認めた。胸部では、右下肺背側でわずかに乾性ラ音を聴取したが、心音は異常なかった。腹部では異常を認めなかった。右母指、左手関節外側に圧痛を伴う小紅斑と、右大腿後面・下腿には圧痛のない紅斑を認めた。筋力低下や近位筋痛はなかった。

入院時検査所見（表1）：血算で白血球数は 6,900/ μ l と正常であったが、貧血（Hb 8.6 g/dl）を認め、生化学検査にて腎機能障害（BUN 52.0 mg/dl, Cr 3.18 mg/dl, Cr クリアランス 17.1 mg/min）を認めた。尿検査では潜血、尿タンパク陽性で、尿沈渣で多数の赤血球と顆粒円柱を数個認めた。尿タンパクは1日約 1.1 g であった。炎症・免疫学的検査では CRP 5.58 mg/dl と上昇し、赤沈 60 mm/hr と亢進していた。抗核抗体は 80 倍と軽度陽性であったが、核抗原に対する特異的自己抗体は陰性であった。MPO-ANCA は 136 EU と高値であったが、PR3-ANCA、抗糸球体基底膜抗体は陰性であった。HLA の検索は行わなかった。

表1 検査所見

【血算】		【凝固系】		【炎症・免疫】	
WBC	6600/ μ l	PT-INR	1.05	CRP	5.58 mg/dl
Neu	72.5%	APTT	86.4%	RF	<2 IU/l
Lym	20.0%	Fibrinogen	692.7 mg/dl	ANA	80 倍
Mo	5.5%	【生化学】		IgG	1730 mg/dl
Eo	2.0%	TP	7.3 g/dl	IgM	149 mg/dl
Ba	0.0%	Alb	3.2 g/dl	IgA	275 mg/dl
RBC	295×10^4 / μ l	BUN	52.0 mg/dl	C3	171 mg/ml
Hb	8.6 g/dl	Cr	3.18 mg/dl	C4	33 mg/dl
Ht	27.0%	Ccr	17.1 mg/min	CH50	63 CH50/ml
MCV	91.5 fl	AST	22 IU/l	抗 dsDNA 抗体	14 IU/ml
MCH	29.2 pg	ALT	13 IU/l	抗 Sm 抗体	<7.0 U/ml
Plt	30.8×10^4 / μ l	LDH	163 IU/l	抗 SS-A/Ro 抗体	<7.0 U/ml
【尿検査】		ALP	275 IU/l	免疫複合体 C1q	<1.5 mg/ml
pH 5		γ GTP	17 IU/l	抗糸球体基底膜抗体	<10 EU
白血球 (-)		Na	135 mEq/l	PR3-ANCA	<10 EU
蛋白 (2+)		K	5.0 mEq/l	MPO-ANCA	136 EU
RBC (2+)		Cl	102 mEq/l	KL-6	218 U/ml
1 日尿蛋白	1.095 g	Ca	8.3 mg/dl	フェリチン	96.2 ng
【尿沈渣】		T-Cho	190 mg/dl	赤沈	60 mm/hr
顆粒円柱	数個	TG	94 mg/dl		
赤血球多数		Glu	99 mg/dl		
		TSH	2.83 μ IU/ml		
		free T3	1.9 pg/ml		
		free T4	1.1 ng/dl

図1 胸部 CT 両肺の比較的中枢側に優位に斑状・地図状に多発する淡いすりガラス影を認めた

図2 側頭動脈病理所見

A. 動脈壁全層に渡って炎症細胞の浸潤がみられた (HE 染色, 40 倍). B. A の拡大像で多核巨細胞もみられた (矢印) (HE 染色, 400 倍). C. 同部位の EVG 染色, 40X 倍.

胸部 X 線では明らかな異常所見はなかったが、胸部 CT 検査 (図 1) をしたところ肺の比較的内側優位に散在性に斑状・地図状の淡いすりガラス影が多発しており (矢印)、肺泡出血あるいは間質性肺炎が疑われた。胸腹部 CT・MRI では動脈病変を認めなかった。側頭動脈の病理所見では、側頭動脈に炎症細胞浸潤と巨細胞を認めた (図 2A)。皮膚生検では 200 μ m 程度の小動脈周囲にリンパ球、形質細胞、好中球などの炎症細胞浸潤とフィブリノイド壊死を認めた (図 2B)。

入院後経過：入院後、腎機能は Cr 3.59 mg/dl とさらに増悪し、上記の病理所見より顕微鏡的多発血管炎 (mPA) と側頭動脈炎 (GCA) と診断した。胸部 CT のすりガラス影については、間質性肺炎と肺泡出血の鑑別も必要であったが、呼吸器症状は全くなく、KL-6 も陰性であった。患者より気管支鏡の希望が得られず、肺泡出血の可能性も否定できないために、直ちに、プレドニゾロン (PSL) 50 mg/日より治療開始した。PSL 開始後、自覚症状は消失し、Cr は 3.22 mg/dl まで改善した。mPA の寛

図3 皮膚病理像

A. 200 μ m 程度の動脈周囲にリンパ球，形質細胞，好中球の炎症細胞浸潤がみられ，フィブリノイド壊死もみられた(HE 染色，40 倍)．B. その拡大像 (HE 染色，400 倍)

図4 剖検病理像(腎臓)

A. 半月体形成 (PAM 染色，400 倍) B. 血管のリモデリング (EVG 染色，100 倍)

解導入には，シクロホスファミドとステロイドの併用療法が推奨され，初期にはプレドニソロン換算 1 mg/kg が用いられ，2 ヶ月以内に 20 mg/日ないし 3 ヶ月以内に 15 mg/日以下まで早期に減量して副作用を軽減させることが推奨されるが，本例では，免疫抑制剤併用を患者が希望せず，ステロイド単独療法であったために緩徐に減量していった．胸部 CT での異常陰影もすみやかに消失したために，最終的に気管支鏡は施行しなかった．検査データ上，CRP, MPO-ANCA とともに陰性化し尿所見も改善した(図4：経過表)．経過は良好であり PSL を 27.5 mg へ減量し，退院となった(図5)．ステロイド治療開始後より，ニューモシスチス肺炎の予防のために ST 合剤(0.5 g/日)を投与していたが，薬疹が出現したため中止し，イセチオン酸ペンタミジン(300 mg/2 週)吸入を続けていた．しかし，経過中，6 月上旬より倦怠感が増強し，6 月 10 日に再入院し

た． β D グルカンは 423.7 pg/ml と上昇し，C7-HRP も 2/74000 細胞と陽性化し，クリプトコッカス抗原+であった．ニューモシスチス肺炎，サイトメガロウイルス感染症，肺クリプトコッカス症の日和見感染症を併発していると考え，抗生物質，抗真菌薬，抗ウイルス薬で加療するも腎機能障害が進行し，さらに汎血球減少，播種性血管内凝固症候群(DIC)，偽膜性腸炎を併発し，2009 年 7 月永眠された．剖検にて，1) GCA，2) mPA，3) 偽膜性腸炎，4) びまん性肺胞障害，肺アスペルギルス症，細菌性肺炎，5) 低形成性骨髓の所見が認められた．腎糸球体では半月体形成が多数みられており(図3)，さらに，小型の動脈では血管炎後の remodeling 像がみられた．これらの所見は，mPA による腎病変に矛盾しない所見であった．

【入院後経過】

図5 臨床経過表

III. 考 察

本症例はインフルエンザワクチン接種後、mPAとGCAの2つの血管炎を同時に発症あるいは増悪をきたしたと考えられた。皮膚生検で小型動脈周囲に炎症細胞浸潤とフィブリノイド壊死を認めており、剖検で半月体形成性腎糸球体病変もみられた。また、胸部CTのすりガラス影、MPO-ANCA陽性、腎障害などもみられており、mPAと診断された。また、側頭動脈の病理像では炎症細胞浸潤と巨細胞を認め、GCAに矛盾しない所見であった。発症年齢、頭痛、側頭動脈の異常を含めた臨床症状と病理像より、アメリカ・リウマチ学会 (American College of Rheumatology; ACR) の分類基準の5項目を満たしていた。これらの点より、本症例は、mPAとGCAの診断基準を同時に満たすと考えられた。

mPAとGCAの合併 (polyangiitis overlap syndrome)¹⁾はこれまで4例の症例報告がされているが^{2,3)}、その本態はmPAであると報告されている。既報告例では巨細胞がいずれも証明されておらず、

大血管レベルと微小血管レベルの炎症が同時に起こったのではなく、大血管を栄養している微小血管の炎症によって二次性に大血管レベル (側頭動脈) の炎症が起こったものであると考えられている。本例の側頭動脈の生検像では、側頭動脈と中型の動脈炎はみられたが、それよりも小型の動脈炎はみられなかった。また、本症例は、MPO-ANCAが陽性であったが、既報告例においても4例中3例がMPO-ANCAが陽性であった。GCAの9-30%においてMPO-ANCAまたはPR3-ANCAが陽性であると報告されており⁴⁻⁶⁾、GCAにおいてMPO-ANCAが陽性であることが、微小血管炎の存在を直接示唆するわけではなく、MPO-ANCAのGCAにおける病態生理上の意義はいまだ明確ではない。また、血管傷害の機序は巨細胞性血管炎であるGCAとmPAは異なっている。GCAは自己反応性T細胞とマクロファージによる肉芽腫性炎症であるが、mPAは抗好中球細胞質抗体 (ANCA) が直接にpauci-immune型の壊死性半月体形成性腎炎や微小血管炎を引き起こすとされている^{7,8)}。本例はわれわれが検索した限りでは、組織学的に巨細胞を有

表2 mPA+TA 合併例のまとめ

症例	年齢・性別	ANCA	治療	病 理 像			文 献
				微小血管炎	栄養血管炎	巨細胞	
1	76 M	MPO	CS, CP	+	-	-	Hamidou MA ら, 2003
2	77 M	MPO	CS	+	+	-	
3	76 M	—	CS		+	-	
4	77 M	MPO	mPSL pulse, CS	+	+	-	Morinaga A ら, 2007
5	67 F	MPO	CS	+	-	+	本例

CS: 糖質ステロイド, CP: シクロホスファミド, mPSL pulse: ステロイドパルス療法

症例	臨 床 所 見								
	頭痛	顎関節痛	眼症状	発熱	筋痛	耳炎	単神経炎	タンパク尿	血尿
1	+		+	+		+	+	+	+
2		+		+	+		+		
3	+	+	+	+	+	+			
4	+			+				+	
5	+			+				+	+

する肉芽腫性血管炎と微小血管炎が同時に証明された世界で初の症例であり、貴重な症例であると考えられた。

既報と本症例を含めて mPA と GCA の合併は 5 例を認めた (表 2)。病理学的特徴は前述したとおり、5 例中 4 例で微小血管炎、3 例で栄養血管炎を認めたが、巨細胞を認めたのは本症例のみであった。症状に関しては、発熱と頭痛は共通してみられる傾向があったが、血管炎に伴う症状は様々であり、本症例が女性という以外は、本例に特徴的なものではなく、症状は症例毎に異なっていた。また、本症例は、以前より慢性腎不全が指摘されており、くすり型 ANCA 関連腎炎が潜在していた可能性もあるが、発症前の検索はなされておらず、今回、臨床的経過のみで急速進行性糸球体腎炎 RPGN と確定診断は困難であると考えられる。しかしながら、インフルエンザワクチン接種後に、新たな皮疹が出現しており、病理像よりフィブリノイド壊死が証明されたことから、ワクチンによって mPA が顕在化した蓋然性は高いと思われる。

また、本例ではインフルエンザワクチン接種を契機として血管炎が発症したと考えられる。インフルエンザワクチン接種後に血管炎を含むさまざまな自己免疫疾患が発症することが報告されている⁹⁻¹³⁾。関節リウマチ、全身性エリテマトーデス (SLE)、リウマチ性多発筋痛症をはじめとして、結節性多発動脈炎⁸⁾、mPA^{9,10)}、アレルギー性肉芽腫性血管炎、皮膚白血球破碎性血管炎、Henoch-Schonlein

紫斑病、巨細胞性血管炎¹¹⁻¹³⁾などの血管炎が報告されている。現在のところ、インフルエンザワクチンと自己免疫疾患の関連について、その原因・機序を確定した報告はないが、何らかの遺伝的素因のある人に対して、ワクチン接種が少なくとも自己免疫現象を誘導する可能性は示唆されている。

ワクチンによる自己免疫を背景とした血管壁傷害の機序は、さまざまな仮説が提唱されているが、いまだに未解明の部分が多い。ワクチンによる血管傷害には、抗原特異的反応と抗原非特異的反応の二つの機序があると想定されている。血管壁成分と菌体成分が分子相同性を有することによる抗原特異的な反応と、ワクチンによりバイスタンダー効果が惹起され抗原非特異的に自己反応性 T 細胞が活性化されるという機序である^{10,11)}。他にも、ワクチンにより、サイトカイン産生が増強したり、MHC クラス II 分子が異常発現したりすることで、通常では提示されないような自己抗原が提示される可能性も指摘されている¹⁴⁾。また、インフルエンザ・ワクチンは不活化ワクチンであるが、さまざまな不純物の混入が考えられるため、アジュバント効果が存在している。このアジュバント効果により自然免疫系の toll-like receptor (TLR) を介して、IFN α の産生が起こり、さらには獲得免疫系の発動を促し、最終的に自己抗原に対する異常な反応を誘導する可能性も指摘されている¹⁵⁾。

血管炎の発症には、感染症、薬剤、化学物質などが関与することが、示唆されている¹⁶⁾。感染症には、

HBV (B型肝炎ウイルス), HCV (C型肝炎ウイルス), HIV (ヒト免疫不全ウイルス), HTLV-1 (成人T細胞白血病ウイルス), CMV (サイトメガロウイルス), パルボウイルス B19 などが関与することが報告されており, mPA ではとくに上気道感染症との関連が指摘されている. また, 抗甲状腺薬, D-ペニシラミン, プロトンポンプ阻害剤などの薬剤により, ANCA が産生され, mPA が発症する可能性も示唆されている.

最後に, 本例の発症機序について考察する. 本例では HLA の検討は行っていないが, 日本人における mPA の発症に, 遺伝的素因として HLA-DRB1*0901-DQBI*0303 ハプロタイプの関連が報告されている¹⁷⁾. もちろん, 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) の産生機序については不明であるが, 本患者は, 背景に何らかの遺伝的素因があり, 腎機能障害が以前よりあった点からも, 潜在的に MPO-ANCA が陽性あるいは, くすぶり型の mPA の状態であった可能性は否定できない. この際に, インフルエンザワクチンを接種したことにより, 非特異的炎症により好中球が活性化され, 細胞質内に局在していた MPO が細胞表面に発現し, そこに既存の MPO-ANCA が結合したことも考えられる. この結合により, FcγR を介して好中球がさらに活性化され, 活性酸素の産生や蛋白分解酵素を放出し微小血管の血管内皮細胞や血管壁を障害した可能性がある. また, GCA においても, MPO-ANCA と大型動脈に対する栄養動脈の微小血管炎の関与を指摘する論文もある^{4~6)}. 本例の GCA ついても mPA と類似した機序により, 側頭動脈を栄養する微小血管に MPO-ANCA を介在した微小血管炎が先行して起こり, さらに大血管の炎症が持続することで, 最終的に巨細胞を伴う肉芽腫形成性の大型血管炎に帰結した可能性がある. 上記のように, 本例の両血管炎に共通する発症機序として, インフルエンザワクチンと MPO-ANCA の免疫学的機構が関与した可能性が考えられるが, これはあくまでも推論的な仮説にとどまる.

われわれの症例は, ワクチンによる自己寛容の破綻が両血管炎に共通する発症要因として関与した可能性を示唆する貴重な症例であると考えられる. しかしながら, インフルエンザワクチン接種が血管炎症候群の発症因子として機能するには, ほかに多様な要因が複雑に関与しており, その病態はいまだに不明確である. 今後, さらなる症例の集積と基礎

的な研究が必要であると考えられる.

IV. 結 語

インフルエンザワクチン接種を契機に, mPA と GCA を発症した一例を経験した. 本症例では異なる血管炎がワクチン接種を契機に同時に発症しており, 血管炎の発症機序の解明に資する貴重な一例であると考えられた.

文 献

- 1) Koarada S., Tada Y., Aihara S., et al. : Polyangiitis overlap syndrome with eosinophilia associated with an elevated serum level of major basic protein. *Intern. Med.* **38** : 739-743, 1999.
- 2) Hamidou M. A., Moreau A., Toquet C., et al. : Temporal arteritis associated with systemic necrotizing vasculitis. *J. Rheumatol.* **30** : 2165-2169, 2003.
- 3) Morinaga A., Ono K., Komai K., et al. : Microscopic polyangiitis presenting with temporal arteritis and multiple cranial neuropathies. *J. Neurol. Sciences.* **256** : 81-83, 2007.
- 4) McHugh N. J., James I. E., Plant G. T. : Anticardiolipin and antineutrophil antibodies in giant cell arteritis. *J. Rheumatol.* **17** : 916-922, 1990.
- 5) Bosch X., Font J., Mirapeix E., et al. : Antineutrophil cytoplasmic antibodies in giant cell arteritis. *J. Rheumatol.* **18** : 787-788, 1991.
- 6) Gil H., Mauny F., Meaux-Ruault N., et al. : Usefulness of antineutrophil cytoplasmic antibodies in giant cell arteritis. *Rev Med Interne.* **29** : 780-784, 2008.
- 7) Sneller M. C., Fauci A. S. : Pathogenesis of vasculitis syndromes. *Med. Clin. Nor. Am.* **81** : 221-242, 1997.
- 8) Xiao H., Heeringa P., Hu P., et al. : Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J. Clin. Invest.* **110** : 955-963, 2002.
- 9) Kelsall J. T., Chalmers A., Sherlock C. H., et al. : Microscopic polyangiitis after influenza vaccination. *J. Rheumatol.* **24** : 1198-1202, 1997.
- 10) Uji M., Matsushita H., Iwata S. : Microscopic polyangiitis after influenza vaccination. *Intern. Med.* **44** : 892-896, 2005.
- 11) Pou M. : Development of autoimmune dis-

- eases after vaccination. *J. Clin. Rheumatol.* **14** : 243–244, 2008.
- 12) Perez C., Loza E., Tinture T. : Giant cell arteritis after influenza vaccination. *Arch. Intern. Med.* **160** : 2677, 2000.
- 13) Finsterer J., Artner C., Kladosek A., et al. : Cavernous sinus syndrome due to vaccination-induced giant cell arteritis. *Arch. Intern. Med.* **161** : 1008–1009, 2001.
- 14) Schattner A. : Lymphokines in autoimmunity—a critical review. *Clin. Immunol. Immunopathol.* **70** : 177–89, 1994.
- 15) Crow M. K., Kirou KA. : Interferon- α in systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Rheumatol.* **16** : 541–547, 2004.
- 16) Tanemoto M., Miyakawa H., Hanai J. et al. : Myeloperoxidase–antineutrophil cytoplasmic antibody–positive crescentic glomerulonephritis complicating the course of Graves’ disease : report of three adult cases. *Am. J. Kidney. Dis.* **26** : 774–780, 1995.
- 17) Tsuchiya N, Kobayashi S, Hashimoto H, et al. Association of HLA–DRB1*0901–DQB1*0303 haplotype with microscopic polyangiitis in Japanese. *Genes Immun.* **7** : 81–84, 2006.