症例報告

アフェレシス療法が有効であった MPO-ANCA 関連血管炎の 2 症例

福家 吉伸 石原 有子 北井 真貴 鈴木 緑
 奈倉 千苗美 藤井 由季 丸山 高史 岡田 一義
 藤田 宜是 松本 紘一
 日本大学医学部内科学系腎臓高血圧内分泌内科学分野

キーワード : plasmapheresis, ANCA 関連血管炎, MPO-ANCA, 単純血漿交換法, 二重濾過血漿交換法
 〈要旨〉

ANCA 関連血管炎において, 単純血漿交換 (PEX) や二重濾過血漿交換法 (DFPP) は重症例で施行され, その有効性が報告されている. 一方, PEX によるアレルギー反応や DFPP による出血傾向, 感染症の増悪などの重篤な副作用をひき起こす場合があり, その施行には十分な検討が必要と考えられる. 症例 1 は 75 歳, 男性, MPO-ANCA 関連血管炎に急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) および肺胞出血を併発したため, ステロイドパルス療法と PEX を 2 クール施行した. 症例 2 は 43 歳, 女性, 非常に急速な腎機能障害の進行を認めたためステロイドパルス療法と DFPP を施行した. DFPP 例において一時的に IgG およびフィブリノゲンの低下を認めたが, いずれの症例も plasmapheresis による明らかな副作用はなく, MPO-ANCA titer の著明な低下と肺胞出血や RPGN を含む重篤な症候の速やかな改善を認め, 良好な経過を得た. 今回提示した MPO-ANCA 関連血管炎の 2 症例では免疫抑制療法に加えて plasmapheresis が病態改善に有効であったと考えられる. 本疾患における PEX および DFPP の選択には肺胞出血を含む出血傾向や全身の状態を検討し判断する必要がある.

Two cases of MPO-ANCA-associated vasculitis effectively treated with plasmapheresis

Yoshinobu Fuke, Yuko Ishihara, Maki Kitai, Midori Suzuki, Chinami Nagura, Yuki Fujii,
 Takashi Maruyama, Kazuyoshi Okada, Takayuki Fujita and Koichi Matsumoto
 Department of Medicine, Division of Nephrology, Hypertension and Endocrinology, Nihon University School of Medicine

Key words : plasmapheresis, ANCA-associated-vasculitis, MPO-ANCA, plasma exchange, double filtration plasmapheresis

〈Abstract〉

The efficiency of plasmapheresis (PP) has been demonstrated in patients with ANCA-associated vasculitis and has been reported by many authors. However, plasma exchange (PEX) causes sometimes allergic reaction and double filtration plasmapheresis (DFPP) also removes fibrinogen and IgG from plasma, possibly resulting in worsening pulmonary hemorrhage and severe infection. Case 1 : A 75-yr-old male with MPO-ANCA-associated vasculitis complicated with rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) and diffuse pulmonary hemorrhage. We promptly initiated PEX with intravenous methylprednisolone therapy. Case 2 : A 43-yr-old female with MPO-ANCA-associated vasculitis showed very rapidly aggravated renal function and was treated with DFPP and intravenous methylprednisolone therapy. The MPO-ANCA titers of the two patients dramatically decreased, and their symptoms including diffuse pulmonary hemorrhage and/or the renal function, were remarkably improved without serious complications following PP, although levels of both IgG and fibrinogen were temporarily

extremely lower after DFPP. Our case report indicates the efficiency of PP together with immunosuppressive therapy for pulmonary bleeding and RPGN in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis. It is necessary to determine whether PEX or DFPP is more available to treat this disease according to hemorrhagic diathesis including pulmonary hemorrhage and general condition.

緒 言

ANCA 関連血管炎は急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN) や肺出血をひき起こし、重篤な場合は死に至る予後不良の疾患である。抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) は本疾患の病態において中心的な役割を果たし、ANCA titer が疾患活動性に関係するという報告もなされている^{1~4)}。MPO-ANCA 関連血管炎に対する plasmapheresis (PP) の施行については明確な適応基準は定まっていないのが現状であるが、厚生労働省特定疾患対策事業の難治性血管炎調査研究班では、RPGN や肺出血を伴う肺腎症候群では副腎皮質ステロイド大量療法や免疫抑制剤に加えて、早い時期より PP を併用することを推奨している^{5,6)}。また、65 歳以上の高齢者や感染症のリスクが高く免疫抑制療法が十分に使えない症例に対しても施行の検討が勧められている^{5,6)}。また、MPO-ANCA や PR3-ANCA titer が高い症例や高サイトカイン血症を呈する症例では、早期に PP の導入をすべきであるとしている⁶⁾。今回われわれは、肺出血や急速に進行する腎機能障害を呈した MPO-ANCA 関連血管

炎に単純血漿交換法 (plasma exchange : PEX) もしくは二重濾過血漿交換法 (double filtration plasmapheresis : DFPP) が有用であった 2 症例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例 1 : 75 歳, 男性.

主訴 : 発熱, 関節痛.

既往歴 : 急性心筋梗塞 (66 歳), 前立腺肥大症 (70 歳), 気管支拡張症 (67 歳).

家族歴 : 特記事項なし.

現病歴 : 2008 年 5 月初旬より 37 度台の発熱と関節痛が持続していた。当院外来を受診し、炎症反応高値と尿潜血強陽性であったため尿路感染症と考え抗生物質の投与を受けるも改善を認めなかった。次第に腎機能低下を認めたため 2008 年 6 月 21 日に入院となった。

入院時現症 : 身長 158.0 cm, 体重 52.0 kg, 血圧 138/64 mmHg, 脈拍 61 回/整, 体温 37.6℃, 呼吸 14 回/分, 意識清明, 皮疹なし, 呼吸音・心音に異常なし, 腹部に異常所見なし, 神経学的に異常所見なし, 四肢に浮腫なし。

表 1 Laboratory findings on admission (case 1)

Urinalysis		Blood chemistry		Complete blood count	
PH	5.5	TP	5.6 g/dL	WBC	11,400/ μ L
Protein	(2+)	Alb	2.0 g/dL	Hb	8.9 g/dL
Glucose	(-)	T-bil	0.17 mg/dL	RBC	299×10^4 / μ L
Occult blood	(3+)	AST	35 IU/L	Htc	26.2 %
U-NAG	15.5 U/L	ALT	32 IU/L	Plt	39.7×10^4 / μ L
U- β_2 MG	15,777 μ g/L	BUN	46.8 mg/dL	Coagulation	
Sediment		sCr	4.0 mg/dL	PT	13.2 sec
WBC	100/HPF	UA	10.5 mg/dL	APTT	27.8 sec
RBC	100/HPF	Na	136 mEq/L	Fibrinogen	414 mg/dL
Granular cast	20-29/WPF	K	3.3 mEq/L	FDP	12.8 μ g/dL
Hyaline cast	20-29/WPF	Cl	103 mEq/L	Serological study	
24 hours urine		Ca	8.2 mg/dL	C3	103 mg/dL
Protein	1.64 g/day	Fe	12 μ g/dL	C4	18 mg/dL
Ccr	10.1 mL/min	TIBC	82 μ g/dL	CH50	30.8 U/mL
		Ferritin	71 ng/mL	IgG	1,240 mg/dL
		CRP	10.3 mg/dL	IgA	211 mg/dL
				ANA	(-)
				MPO-ANCA	1,140 EU
				PR3-ANCA	<10 EU
				ESR	44 mm/hr

図 1 Clinical course (case 1)
m-PSL: methylprednisolone,
PSL: prednisolone,
PEX: plasma exchange

入院時検査所見 (表 1): 白血球 $11,400/\mu\text{L}$ および CRP が 10.3 mg/dL と炎症所見を認めた。ヘモグロビン濃度 (Hb) 8.9 g/dL およびヘマトクリット (Htc) 26.2% と貧血を呈していた。血清クレアチニン (sCr) 4.0 mg/dL , BUN 46.8 mg/dL , クレアチニンクリアランス (Ccr) 10.1 mL/min と腎機能障害を認めた。尿検査では定性にて尿潜血、蛋白ともに強陽性であり、尿沈渣では赤血球 100/HF 以上であり顆粒円柱を検出した。1 日蓄尿での尿蛋白量は 1.75 g/日 であった。血清学的検査では MPO-ANCA titer は $1,140\text{ EU}$ であった。胸部 X 線では右肺に軽度の胸水を認めるほかは異常所見を認めなかった。心電図に異常所見を認めなかった。

臨床経過 (図 1): 6 月 29 日、突然の咯血にて呼吸状態が急速に悪化したため人工呼吸器による管理を行った。胸部 CT では両側に広範な肺出血を示す所見であった (図 3)。RPGN と MPO-ANCA titer の高値から MPO-ANCA 関連血管炎と診断し、ステロイドパルス療法 (methylprednisolone $1,000\text{ mg} \times 3\text{ 日}$) に加えて PEX を第 7, 8, 9, 10 病日に連日 4 日間行った。PEX の治療条件として血流量は 100 mL/min とし、新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP) 4 L を 3 時間で置換した。血漿分離器は平均孔径 $0.3\text{ }\mu\text{m}$, 有効膜面積 0.5 m^2 のポリエチレンビニールアルコール膜 (プラズマフロー PO-05W, 旭メディカル), 抗凝固薬としてナファモスタット・メシレート 30 mg/hr を使用した。PEX により ANCA titer は $1,140\text{ EU}$ から 326 EU (−72%) まで低下した。一方, PEX 前後でフィブリノーゲンは 555 mg/dL から 255 mg/dL へ低下するも正常範囲を維持し, IgG も $1,240\text{ mg/dL}$ か

ら $1,041\text{ mg/dL}$ とほぼ変化を認めなかった (表 3)。7 月 7 日には肺出血および呼吸状態が改善したため人工呼吸器を離脱したが, 7 月 27 日に再度咯血を認めたため 2 度目の PEX とステロイドパルス療法を施行した。その後, 経口 prednisolone (PSL) 40 mg を開始し, 8 月 8 日より 30 mg に漸減した。また, 8 月 8 日より PSL 30 mg/日 に加えて cyclosporine (CYA) 100 mg/日 を併用した。8 月 13 日, CYA のトラフ値は 58 ng/mL であった。9 月 9 日, MPO-ANCA titer は正常範囲内 ($<20\text{ EU}$) まで低下し腎機能も安定したため, 10 月 7 日退院となった。退院後も MPO-ANCA titer の上昇, 腎機能増悪および感染症の合併を認めていない。

症例 2: 43 歳, 女性。

主訴: 背部痛, 下腿浮腫

既往歴: 急性糸球体腎炎 (10 歳)。

家族歴: 特記すべき事項なし。

現病歴: 2008 年 11 月 5 日より左背部痛と下腿浮腫が持続していた。11 月 8 日, 当院泌尿器科を受診し尿検査にて尿蛋白, 潜血強陽性と腎機能障害を認めたため当科依頼となり, 11 月 10 日精査加療目的にて入院となった。

入院時現症: 身長 160.0 cm , 体重 54.0 kg , 血圧 $182/118\text{ mmHg}$, 脈拍 92 回/分 , 体温 37.3°C , 呼吸 16 回/分 , 意識清明, 皮疹なし, 呼吸音・心音に異常なし, 腹部に異常所見なし, 神経学的に異常所見なし, 下腿に指圧痕を伴う中程度の浮腫あり。

入院時検査所見 (表 2): Hb 8.3 g/dL および Htc 23.9% と貧血を呈していた。sCr 2.61 mg/dL , BUN 24.4 mg/dL , Ccr 19.4 mL/min と腎機能障害を認めた。尿検査では定性にて尿潜血, 尿蛋白ともに強陽性であり, 尿沈渣では赤血球 100/HF 以上と顆粒円柱および赤血球円柱を検出した。1 日蓄尿での尿蛋白量は 2.71 g/日 であった。血清学的検査では MPO-ANCA titer は $5,210\text{ EU}$ であった。胸部 X 線および心電図は異常所見を認めなかった。

臨床経過 (図 2): 入院 2 病日より急激な尿量の減少と腎機能低下を認めた。MPO-ANCA titer の著明な高値と急激な腎機能の悪化より MPO-ANCA 関連血管炎と診断し, ステロイドパルス療法 (methylprednisolone $1,000\text{ mg} \times 3\text{ 日}$) を開始し, 同時に DFPP を第 5, 6 病日に施行した。DFPP の治療条件として, 血流量は 100 mL/min とし, 一次膜として PE と同様にポリエチレンビニールアルコール膜 (プラズマフロー PO-05W, 旭メディカル), 血漿成分分画膜として平均孔径 $0.01\text{ }\mu\text{m}$, 有効膜面積 1.7 m^2 のポリエチレンビ

表 2 Laboratory findings on admission (case 2)

Urinalysis		Blood chemistry		Complete blood count	
PH	6.0	TP	6.2 g/dL	WBC	4,800/ μ L
Protein	(2+)	Alb	3.4 g/dL	Hb	8.3 g/dL
Glucose	(-)	T-bil	0.42 mg/dL	RBC	255 $\times 10^4$ / μ L
Occult blood	(3+)	AST	29 IU/L	Htc	23.9 %
U-NAG	19.5 U/L	ALT	30 IU/L	Plt	17.8 $\times 10^4$ / μ L
U- β_2 MG	18,448 μ g/L	BUN	24.4 mg/dL	Coagulation	
Sediment		sCr	2.61 mg/dL	PT	12.1 sec
WBC	5-9/HPF	UA	8.9 mg/dL	APTT	35.5 sec
RBC	100/HPF	Na	141 mEq/L	Fibrinogen	413 mg/dL
Granular cast	5-9/WPF	K	4.1 mEq/L	FDP	5.0 μ g/dL
Hyaline cast	20-29/WPF	Cl	107 mEq/L	Serological study	
24 hours urine		Ca	8.2 mg/dL	C3	65 mg/dL
Protein	2.71 g/day	Fe	44 μ g/dL	C4	20 mg/dL
Ccr	19.4 mL/min	TIBC	199 μ g/dL	CH50	17.7 U/mL
		Ferritin	213 ng/mL	IgG	1,692 mg/dL
		CRP	0.61 mg/dL	IgA	592 mg/dL
				ANA	$\times 160$
				MPO-ANCA	5,210 EU
				PR3-ANCA	<10 EU
				ESR	36 mm/hr

図 2 Clinical course (case 2)

m-PSL ; methylprednisolone,

PSL ; prednisolone,

DFPP ; double filtration plasmapheresis

ニールアルコール共重合体（カスケードフロー EC-20W, 旭メディカル）を使用し、3時間で3Lの血漿を処理した。アルブミン希釈液 600 mL（乳酸リンゲル液 450 mL に 25% アルブミン製剤 150 mL を希釈）を置換液として用いた。DFPP 施行にて MPO-ANCA titer は 5,210 EU から 2,320 EU（-44%）まで低下した。一方、DFPP 前後でフィブリノーゲンは 485 mg/dL から 57 mg/dL へと著明に低下し、IgG も 1,692 mg/dL から 515 mg/dL へと著明に低下したが、置換液からのアルブミン補充により、血清アルブミン値は 2.9 g/dL から 3.5 g/dL に上昇した（表 3）。腎機能の

改善が不十分なため、2週間後に2度目のステロイドパルス療法を施行し、12月28日よりCYA 100 mg/日を追加した。1月5日、CYAのトラフ値は74 ng/mLであった。12月11日にエコーガイド下経皮的腎生検を施行した。1月28日、MPO-ANCA titer が900 EUまで低下しsCrも1.23 mg/dLと改善したため退院となった。2月1日、MPO-ANCA titer は162 EU, sCr は0.96 mg/dLまで改善している。

腎臓組織所見：12月11日をエコーガイド下経皮的腎生検を施行した。光学顕微鏡で採取された糸球体は14個であり、うち1個で全節性硬化、6個で細胞性から線維性半月体を認め、多核球や単核球の浸潤を伴っていた。間質は単核球や多核球浸潤を所々に認め、その周囲で尿細管の萎縮を伴っていた。小葉間動脈では内膜の肥厚と細動脈の硝子化を軽度認めた。蛍光抗体法では補体および免疫グロブリンの有意な沈着を認めなかった。pauci-immune型のnecrotizing crescentic glomerulonephritisでありMPO-ANCA関連血管炎の所見に一致するものであった。

II. 考 察

ANCA 関連血管炎に対する PP は、主に PEX と DFPP が行われている。PEX は血漿から遠心分離法または膜分離法により血漿成分を分離廃棄し、代わりに等量の FFP を補充する方法である。一方で、PEX では FFP に含まれる血漿蛋白成分によるアナフィラ

表 3 Comparisons of total protein, albumin, IgG, fibrinogen and MPO-ANCA titer between before and after plasmapheresis

		Plasma exchange (case 1)		DFPP (case 2)	
		Before	After	Before	After
TP	g/dL	5.6	5.0	6.3	5.7
Alb	g/dL	2.0	2.7	2.9	3.5
IgG	mg/dL	1,240	1,041	1,692	515
Fibrinogen	mg/dL	555	255	485	57
MPO-ANCA	EU	1,180	326	5,210	2,320

図 3 A chest computed tomography (CT) of case 1 without contrast on the 9th hospital day.

Widespread area of ground-grass opacity, consolidation and pleural effusion were detected in both lungs by CT scan.

キシーを含むアレルギー反応や感染症の危険性を伴うことがある。症例 1 では肺胞出血を合併し、全身の血管炎所見が高度であった。ANCA 関連血管炎では細小血管炎の惹起に好中球の活性に伴うさまざまなサイトカインも病態に関与していると考えられている⁷⁾。このため症例 1 では MPO-ANCA の除去に加えサイトカインの除去や凝固因子の補充も期待できる PEX を選択した。また、2 回目の PEX についても再度肺胞出血を認めたため、MPO-ANCA を除去することに加え凝固因子の補充やサイトカインの除去を期待して施行した。

DFPP は PEX と同じ方法で血漿成分を分離後に二次フィルターを通し、原因関連物質の存在する分画を選択的に除去し、それ以外の血漿成分は再び体内に返す方法であり、置換液として電解質液によりアルブミン製剤を希釈して用いる。このため PEX とくらべてアレルギー反応や感染症のリスクが低いと考えられる。一方でこの分画中に存在する IgG やフィブリ

ノーゲン等も同時に除去されるため一過性に免疫機能の著明な低下や出血傾向の危険性がある。症例 2 では MPO-ANCA titer の著明な高値と RPGN を呈したが、肺胞出血を含めた出血傾向や強い全身の炎症所見を認めなかったことから DFPP を選択した。

今回提示した 2 症例では PP の施行が MPO-ANCA titer の著明な低下と、肺胞出血や RPGN など重篤な症候の改善に有効であることが示された。一方、PEX もしくは DFPP の選択には肺胞出血を含む出血傾向や全身の状態を検討し判断する必要があると考えられる。

寛解導入には、免疫抑制薬として cyclophosphamide (CP) や azathioprine (AZ) の使用が推奨されている^{8,9)}。PSL および CP の投与により ANCA 関連血管炎は短期的には 80~90% の寛解にいたるとされている^{10,11)}。しかし、CP 中止により約半数が再発し、長期の免疫抑制療法を必要とする症例を稀ならず経験する^{10,12)}。AZ や CP は感染症や骨髄抑制などの副作用が発現し易く、特に長期間の CP 療法は性腺抑制、発癌などの多彩な副作用を高率にひき起こす可能性がある¹⁰⁾。Mizoribine (MZR) は AZ と同様のプリン代謝阻害薬であるが、肝毒性や骨髄抑制が比較的少ない薬剤である¹³⁾。Hirayama ら¹⁴⁾は、ANCA 関連血管炎に対する MZR の先制的治療が寛解維持に有効である可能性を報告している。一方、カルシニューリン阻害薬である CYA を ANCA 関連血管炎に用いた報告は非常に少ないのが現状である。Kawasaki ら¹⁵⁾は、肺出血を伴う MPO-ANCA 関連血管炎に対して CYA と同様の作用機序をもつ免疫抑制薬 Tacrolimus hydrate を用い、寛解導入と寛解維持に有効であった症例を報告している。また、Haubitz ら¹⁶⁾は、低用量の CYA 投与が寛解維持に有効であることを報告している。これらの報告は CYA を含むカルシニューリン阻害薬が ANCA 関連血管炎の治療に有効である可能性を示している。本症例は 2 例とも約 2 mg/kg BW/日の中容量 CYA にて開始し良好な経過を得た。一方で CYA では長期の使用により尿細管間質障害の発症の

指摘があり、今後 MPO-ANCA titer の正常化とともに漸減と慎重な経過観察が必要と考えられる。

結 語

肺出血や RPGN を呈した MPO-ANCA 関連血管炎に対して免疫抑制療法に加えて PP により良好な経過を得た 2 症例を経験した。本疾患における PEX もしくは DFPP の選択には肺胞出血を含む出血傾向や全身の状態を検討し判断する必要があると考えられる。

なお、本症例の主旨は第 54 回日本透析医学会学術集会・総会（2009 年 6 月）、横浜において発表した。

文献

- 1) Pettersson E, Heigl Z : Antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA and pANCA) titers in relation to disease activity in patients with necrotizing vasculitis : a longitudinal study. *Clin Nephrol* 37 : 219-228, 1992
- 2) Geffriaud-Ricouard C, Noël LH, Chauveau D, Houhou S, Grünfeld JP, Lesavre P : Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients. *Clin Nephrol* 39 : 125-136, 1993
- 3) Segelmark M, Westman K, Wieslander J : How and why should we detect ANCA?. *Clin Exp Rheumatol* 18 : 629-635, 2000
- 4) Tervaert JW, van der Woude FJ, Fauci AS, Ambrus JL, Velosa J, Keane WF, Meijer S, van der Giessen M, van der Hem GK, The TH : Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 149 : 2461-2465, 1989
- 5) 厚生労働省厚生科学研究特定疾患対策研究事業、難治性血管炎に関する調査研究班（班長 橋本博史）：ANCA 関連血管炎の治療指針（2001 年）。難治性血管炎の診療マニュアル。50-51, 2002
- 6) 山路 健, 津田裕士 : ANCA 関連血管炎。新版アフレシスマニュアル—難治疾患の治療革命—（日本アフレシス学会編），p293-296, 秀潤社，東京，2004
- 7) Ohlsson S, Wieslander J, Segelmark M : Circulating cytokine profile in anti-neutrophilic cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis : prediction of outcome? *Mediators Inflamm* 13 : 275-283, 2004
- 8) 堺 秀人, 黒川 清, 小山哲夫, 有村義宏, 木田 寛, 重松秀一, 鈴木理志, 二瓶 宏, 横野博史, 上田尚彦, 川村哲也, 下条文武, 斉藤喬雄, 原田孝司, 比企能之, 吉田雅治 : 急速進行性腎炎症候群の診察指針。日腎会誌 44 : 55-82, 2002
- 9) Kokolina E, Alexopoulos E, Dimitriadis C, Vainas A, Giamalis P, Papagianni A, Ekonomidou D, Memmos D : Immunosuppressive therapy and clinical evolution in forty-nine patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Ann N Y Acad Sci* 1051 : 597-605, 2005
- 10) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS : Wegener granulomatosis : an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 116 : 488-498, 1992
- 11) Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ : Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 7 : 33-39, 1996
- 12) Andrassy K, Erb A, Koderisch J, Waldherr R, Ritz E : Wegener's granulomatosis with renal involvement : patient survival and correlations between initial renal function, renal histology, therapy and renal outcome. *Clin Nephrol* 35 : 139-147, 1991
- 13) Kokado Y, Ishibashi M, Jiang H, Takahara S, Sonoda T : Low dose cyclosporine, mizoribine and prednisolone in renal transplantation : A new triple-drug therapy. *Clin Transplant* 4 : 191-197, 1990
- 14) Hirayama K, Kobayashi M, Hashimoto Y, Usui J, Shimizu Y, Hirayama A, Yoh K, Yamagata K, Nagase S, Nagata M, Koyama A : Treatment with the purine synthesis inhibitor mizoribine for ANCA-associated renal vasculitis. *Am J Kidney Dis* 44 : 57-63, 2004
- 15) Kawasaki S, Nakamura H, Honda E, Iwanaga N, Kawakami A, Ida H, Origuchi T, Honda S, Tsuchihashi Y, Yoshimine H, Eguchi K : Tacrolimus as a reinforcement therapy for a patient with MPO-ANCA-associated diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Rheumatol* 26 : 1211-1214, 2007
- 16) Haubitz M, Koch KM, Brunkhorst R : Cyclosporin for the prevention of disease reactivation in relapsing ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 13 : 2074-2076, 1998