

特集：腎臓学この一年の進歩

腎炎・ネフローゼ症候群

Annual progress in nephrology : glomerulonephritis and nephrotic syndrome

鈴木 祐介 富野康日己

Yusuke SUZUKI and Yasuhiko TOMINO

はじめに

2007年と2009年から開始された Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR) と, Japan Kidney Disease Registry (J-KDR) への登録は順調に進み, 2013年には累積患者数が2万人を超えている。この腎臓病総合レジストリーの活動報告が2012年から2013年にかけて相次いで報告され^{1~4)}, 本邦における腎領域臨床の実態像が徐々に見えてきた。2013年に発表された「2009~2010年のJ-RBR/J-KDR」のCommittee report¹⁾における腎生検に占める主要臨床診断率では, 慢性腎炎症候群, ネフローゼ症候群, 急速進行性腎炎症候群を合わせると, 2009年84.5%, 2010年85.3%と約85%を占めている。2007~2008年が76.9~79.1%であることを考えると, 相対的に増加傾向にある可能性もある。いずれにしても, 腎炎・ネフローゼ症候群がわが国の腎臓学における現時点の最重要疾患であることは疑いがない。

本稿では, 腎炎・ネフローゼ症候群の基礎・臨床研究のなかから, 特にこの1年に新たな知見の多かったANCA関連血管炎とIgA腎症の2疾患に焦点を当て, 2012~2013年に報告された論文を中心に概説したい。

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎研究の進歩

抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) が病態に深くかかわる ANCA 関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis : AAV) は, 本邦で増加の著しい血管炎の一つである⁵⁾。原因不明の希少性の高い難治性疾患であり, 難治性血管炎に関する調査研究班の研究対象

疾患となっている。また, 「厚生労働省難治性疾患克服事業 進行性腎障害に関する調査研究班」では, AAV がその主な原因疾患となる「急速進行性糸球体腎炎 (RPGN)」が, 4 対象疾患 (IgA 腎症, ネフローゼ症候群, 多発性嚢胞腎, RPGN) の一つとして研究されている。本邦の AAV では, ミエロペルオキシダーゼ (MPO)-ANCA 陽性の顕微鏡的多発性血管炎 (microscopic polyangiitis : MPA) が, プロテアーゼ 3 (PR3)-ANCA 陽性の Wegener 肉芽腫症患者の約 3 倍以上を占めているのが特徴である⁵⁾。

後述するように, 近年, この AAV において血管炎や糸球体腎炎が惹起される機序の解明が進む一方で, 2011年に AAV の疾患名称の変更を含んだ, 血管炎の新しい分類が提案された。その後討議が重ねられ, 2013年1月に20年ぶりとなる新しい Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) 2012 分類が公表された (表)⁶⁾。1994年に公表された CHCC1994 では⁷⁾, 原発性血管炎 10 疾患を罹患血管サイズにより大型血管, 中型血管, 小型血管の3つに分類した。その簡便さやわかりやすさから, 「Chapel Hill 分類」として今日まで世界的に広く用いられてきた。しかし, 20年以上が経過し, 病因・病態の研究が進み問題点が指摘されるようになり, 今回 CHCC2012 として分類や定義が大幅に改定となった。

CHCC2012 での改定の主なポイントは^{6,8)}, CHCC1994 の大型血管炎 (large-vessel vasculitis : LVV), 中型血管炎 (medium-vessel vasculitis : MVV), 小型血管炎 (small-vessel vasculitis : SVV) の3つのカテゴリーに, variable vessel vasculitis : VVV, single-organ vasculitis : SOV, vasculitis associated with systemic disease, vasculitis associated with probable etiology の4つのカテゴリーが新たに追加された点である。これにより, CHCC1994 の2倍以上の26疾患が含まれることになった。

表 CHCC2012 血管炎新分類

| |
|--|
| Large-vessel vasculitis (LVV) Takayasu arteritis (TAK) Giant cell arteritis (GCA) |
| Medium-vessel vasculitis (MVV) Polyarteritis nodosa (PAN) Kawasaki disease (KD) |
| Small-vessel vasculitis (SVV) Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis (AAV) Microscopic polyangiitis (MPA) Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA) Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Immune complex SVV Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease Cryoglobulinemic vasculitis (CV) IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) (IgAV) Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (anti-C1q vasculitis) |
| Variable vessel vasculitis (VVV) Behçet's disease (BD) Cogan's syndrome (CS) |
| Single-organ vasculitis (SOV) Cutaneous leukocytoclastic angiitis Cutaneous arteritis Primary central nervous system vasculitis isolated aortitis Others |
| Vasculitis associated with systemic disease Lupus vasculitis Rheumatoid vasculitis Sarcoid vasculitis Others |
| Vasculitis associated with probable etiology Hepatitis C virus associated cryoglobulinemic vasculitis Hepatitis B virus associated vasculitis Syphilis associated aortitis Drug associated immune complex vasculitis Drug associated ANCA associated vasculitis Cancer associated vasculitis Others |

(文献 6, 8 より引用)

LVV, MVV には変更はないものの, SVV はさらに 2 つのサブカテゴリーに分類されることになった。前述の AAV と免疫複合体型小血管炎 (immune complexes SVV) に分けられた (表, 図)。さらに, MPA の呼称変更はないが, Wegener 肉芽腫症は granulomatous with polyangiitis : GPA, Churg-Strauss 症候群は, eosinophilic granulomatosis with

polyangiitis : EGPA と変更され, 3 疾患の新しい名称の略称は MPA/GPA/EGPA と末尾がすべて「PA」となっておりやすくなった。一方, 免疫複合体型血管炎では Henoch-Schönlein 紫斑病が IgA vasculitis : IgAV に, 本態性クリオグロブリン血症が cryoglobulinemic vasculitis : CV に変更された。Henoch-Schönlein 紫斑病は, 主に細血管を傷害し, 血管炎の IgA 優位免疫沈着が病理学的特徴であることから, この名称への変更が適当との判断となった。また, anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease と hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (anti-C1q vasculitis) の 2 疾患が新たに追加された。anti-GBM disease は Goodpasture's syndrome と同義語で, 糸球体や肺泡毛細血管の基底膜に抗基底膜自己抗体が結合することによって生じる臓器特異的血管炎であるという理解から追加された。HUV は, 糸球体腎炎や関節炎, 閉塞性肺疾患などを呈する細血管炎であるが, 病態生理学的に抗 C1q 抗体が特徴的に関連することから, anti-C1q vasculitis という別称も記載された。

ちなみに, これまであった eponym (人名がつけられた疾患) で Takayasu arthritis や Kawasaki disease の日本人の名前を冠した疾患名称の変更はなかったが, Wegener, Churg-Strauss, Goodpasture, Henoch-Schönlein の eponym は名称変更のコンセンサスが得られ, 上記の新名称となった。特に Friedrich Wegener に関しては, 第二次世界大戦時ナチ党員であったという史実より, 米国リウマチ学会, 米国腎臓学会, 欧州リウマチ学会の強い要請で名称変更に至った経緯がある⁹⁾。

CHCC2012 分類は, 既存の血管炎疾患の名称と定義の確立を目的としており, 臨床で用いる診断基準とは異なっている。しかし, この分類は病因や病態・病理などの側面も考慮されているため, この分類に基づく既存疾患の用語体系の理解は, 血管炎症候群および糸球体腎炎の病態を把握・理解し, 治療につなげるうえで重要と言える。

AAV の病態を理解するうえで, 病因を明らかにすることは重要であるが, なかでも ANCA の産生機序およびその起炎性を解明することが, その本質的課題である。この 1 年でそれに関する重要な報告がいくつかみられた。

近年, AAV 発症・進展における, 好中球細胞外トラップ : neutrophil extracellular traps (NETs) 形成の病的役割が注目されている。NETs は, 文字通り細菌感染などによって活性化された好中球が細菌を捕獲・殺菌するように周辺に張り巡らすネットであり, 好中球由来 DNA を中心とした線維性マトリックスが折り重なった網である^{10~12)}。NETs

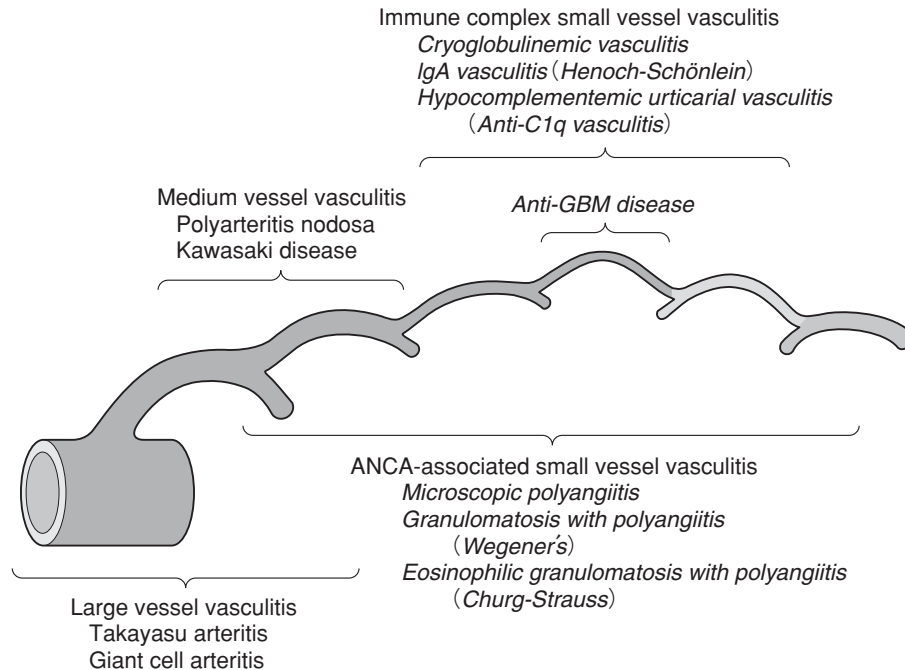


図 大型血管炎，中型血管炎，小型血管炎の病変分布

(文献 6, 8 より引用)

には histone などの核蛋白以外に，エラスターゼ，カテプシン G，ミエロペルオキシダーゼ (MPO) を含む抗菌作用を有する酵素群も含まれている。好中球は，好中球細胞死のアポトーシスやネクローシスとは別の細胞死の 1 形態を取ることが知られていた¹³⁾。好中球は，この異なる細胞死の過程で NETs を放出し，自然免疫において何らかの役割を果たしていると考えられる¹¹⁾。

この NETs 形成，およびその維持には好中球が産生する活性酸素種が重要とされる^{10,11)}。TNF- α ^{14,15)} や補体^{16,17)} などプライミングを受けた好中球は，ANCA によって活性酸素種を放出し病態形成に関与することが以前から知られている。Kessenbrock らは，この点に着目して AAV における NETs 形成を検討した¹⁸⁾。彼らは，ヒト好中球は感染がなくても ANCA によって NETs を誘導することや，その NETs には MPO や PR3 が分布していることを確認した。さらに腎生検病理組織上，好中球浸潤部位に NETs が高率に局在することと，NETs 形成が疾患活動性と相関することを見出している。AAV では先行感染を認めることや，NETs 形成に感染が深くかわることを考えると，感染による NETs 形成と ANCA による NETs 形成のどちらが重要であるのか¹⁹⁾，あるいは NETs に MPO が包含されることを考えると，そもそも ANCA 形成に NETs がかわるのではないかという疑問が残る。その点で，Sangaletti らの報

告は興味深い²⁰⁾。彼らは，NETs が好中球の細胞質抗原の抗原提示を樹状細胞 (DC) に行い，それが ANCA 産生といった獲得免疫の形成に重要な働きをしている可能性を初めて実験的に示した。この好中球成分の DC への抗原提示やその後の pathogenic ANCA 産生は，アポトーシスやネクローシスではなく NETs 形成を伴う細胞死 (NETosis) の際に効率が明らかに高いが，これは DNase 処理で減弱した。このことから，NETs の免疫原性は DNA が主体となって構成される NETs 骨格と密接に関連している可能性がある。以前から，アポトーシスした好中球の好中球細胞質抗原では，non-pathogenic ANCA の産生が誘導されることが知られている^{21,22)}。抗原提示における NETs 構造が抗原エピソードの DC への提示に深くかかわっている可能性がある。このことは，ANCA に限らず自己免疫性疾患全般にとって重要な知見と考えられる。感染や何らかの原因で腎糸球体毛細血管を含む全身の血管局所で形成された NETs では，ANCA 産生が誘導され，産生された ANCA がさらに好中球を活性化させる。さらに NETs 形成を促進・維持させ，血管炎の病態が加速している可能性が示唆される。

このように，ANCA が血管炎あるいは糸球体腎炎を直接的に惹起していることは，さまざまな実験により明らかであったが，ではなぜ ANCA の抗体価が疾患活動性と相関しないのか，正常人のなかにも ANCA 陽性例があること，逆

に ANCA 陰性血管炎がなぜ起こるのか、といった臨床的疑問が未解決のままであった。こういった背景から、MPO-ANCA 抗体のエピトープからの発症機構の解析が行われ、特定の反応部位が病態と密接に関連することが想定されていた^{23,24)}が、その詳細は不明だった。2013 年 Roth らは、これに関して重要な報告をした²⁵⁾。彼らは、MALDI-TOF/TOF-MS を用いてエピトープマッピングを行い、起炎性のある MPO-ANCA の対応エピトープ MPO447-459 を特定した。正常者ではこのエピトープに対する抗体は陰性であった。しかし、MPO-ANCA 陰性 ANCA 血管炎症例でも、このエピトープに対する抗体は陽性で、疾患活動性と関連した。こういった症例では、血清中にセルロプラスミンの分解したフラグメントが存在し、MPO と MPO-ANCA の反応を阻害するため ELISA 上陰性となっている可能性が考えられた。ヒトの MPO447-459 を含む MPO442-460 をマウスに免疫すると、血尿を伴う腎炎が惹起された。こういったことより、起炎性にかかわる特定のエピトープが存在すること、逆に MPO-ANCA のなかで他のエピトープを認識している抗体には起炎性が乏しい可能性があり、これまでの測定で確認された MPO-ANCA には多様性があり、それが上記の MPO-ANCA 抗体価と疾患活動性の乖離を生んでいた可能性が考えられた。この仕事に参加した Kitching らのグループは、同時期に immunodominant MPO CD4⁺ T cell のエピトープ (MPO409-423) も同定している²⁶⁾。MPO409-423 特異的 CD4⁺ クローンを T 細胞も B 細胞も存在しない Rag1 KO マウス移入すると、巣状壊死性血管炎・腎炎を再構成できることを証明した。これは、特異的 MPO を認識する CD4⁺ T cell は、小血管上に MPO が存在すればその局所で、delayed type hypersensitivity (DTH) 様の壊死性糸球体腎炎を惹起できることを意味している。これは、AAV が pauci-immune となる病態機序の一つを説明できることになり、重要な発見である。

IgA 腎症の研究の進歩

IgA 腎症の腎予後を予測するために、これまで多くの臨床病理学的な検討が行われてきた。2009 年には Oxford 分類²⁷⁾が、2011 年には「厚生労働省難治性疾患克服事業 進行性腎障害に関する調査研究班」IgA 腎症分科会が中心となり、組織学的な重症度に臨床的重症度を加味し透析導入リスクを層別化した新たな予後分類と、各分類における治療指針を示した「IgA 腎症診療指針—第 3 版—」²⁸⁾が報告された。後者は現在その検証 validation が各方面で進んでお

り、特に各リスク群における治療反応性などは、「厚生労働省難治性疾患克服事業 進行性腎障害に関する調査研究班」を中心に、前述の J-KDR の二次研究として全国規模で行われている「IgA 腎症前向きコホート研究 Japan IgA nephropathy cohort study : J-IGACS」で解析が進められている。一方 Oxford 分類に関しては、過去 5 年間世界各国のさまざまな人種において検証が進み、一段落した感がある。ここ最近でも多くの報告がなされている^{29~33)}。

Oxford 分類では、メサンギウム細胞増多(M)、分節性糸球体硬化(S)、尿細管萎縮・間質の線維化(T)の3つが、従来腎予後と関連しているとされる臨床パラメーター(尿蛋白量、eGFR、平均血圧など)の予後規定因子とは独立した予後予測因子であることが示された²⁷⁾。13 の Oxford 追試験をまとめて解析した最近の総説では³³⁾、T が 10 試験、S と M はそれぞれ 4 試験で予後予測因子としての有用性が確認されたとしている。Katafuchi らの検討では³⁴⁾、S よりもむしろ管外性病変(Ex)が有意な末期腎不全への予後予測因子としてあがっている。これは、Oxford 分類の exclusion criteria が尿蛋白 0.5 g/day 未満かつ eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満としており、軽症例と高度腎機能障害例を除外していることや、1 年以上の観察期間を条件としていることなどから、半月体形成や係蹄壊死の重要性が確認できなかった可能性が指摘されている。2014 年の Oxford 分類改訂のポイントになる可能性も考えられる。逆に、Gutiérrez らスペインのグループは³⁵⁾、腎機能正常、微小血尿のみ、あるいは尿蛋白 0.5 g/day 未満の軽症 IgA 腎症患者を対象に、平均 9 年の観察期間で Oxford 分類の検証を行った。これらの軽症患者群では約 38 %の患者が臨床的寛解(レニン・アンジオテンシン抑制薬の使用は 23 %に過ぎない)を示した一方、約 15 %の患者が進行した(蛋白 0.5 g/day 以上)。この患者群に Oxford 分類を用い検討したところ、95 %の患者は T 病変を認めず、管内増殖性病変は 8.5 %、S を 15.6 %にのみ認め、S のみが独立した予後予測因子であったと報告している。このことは、軽症例の IgA 腎症患者を多くみる機会のあるわれわれにも重要な情報と考える。Tanaka らは、698 例の日本人コホートを解析し、eGFR と蛋白尿を含む臨床情報と Oxford 分類の S、M、T を加えた「Prediction rule」を作成し、その有用性を報告している³⁶⁾。これ以外にも、糸球体密度³⁷⁾や糸球体径³⁸⁾、血栓性微小血栓³⁹⁾などの予後予測に関連する組織学的因子も最近いくつか発表されている。

Moldoveanu らが HAA レクチンを用い血清糖鎖異常

IgA1 を定量化することに成功⁴⁰⁾して以来、糖鎖異常 IgA1 の病因にかかわる知見が急速に集積している。現在、糖鎖異常 IgA1 (1st hit) とその糖鎖異常 IgA を認識する内因性の anti-glycan IgG/IgA 自己抗体 (2nd hit) による糖鎖異常 IgA1 を含む免疫複合体形成 (3rd hit) が IgA 腎症の進行にかかわるとするマルチヒット仮説が考えられている⁴¹⁾。最近になり、この糖鎖異常 IgA およびその内因性抗体が IgA 腎症の予後に関連するとして 2 報の報告が出された。Zhao らは⁴²⁾、275 例の中国人の IgA 腎症患者に関して前向きに平均 4 年間糖鎖異常 IgA1 を測定・観察した。血清糖鎖異常 IgA1 レベルが、蛋白尿、高血圧、eGFR などで補正してもより強く腎機能低下と関連したと報告している。一方、Berthoux らは⁴³⁾、97 例のフランス人の IgA 腎症患者を対象に平均 13.8 年の観察期間で、診断時血清 IgG と IgA タイプの anti-glycan 抗体レベルと予後との関連を検討した。診断時の各内因性抗体の血清レベルは、死亡や透析導入に関連していた。Kaplan-Meier 生存曲線でも、IgG タイプの内因性抗体が高い群では死亡および透析移行が多いことが明らかになった。また、高抗体価群では、5 年、10 年の survival rate がそれぞれ 76 %、56 % と、低抗体価群の 94 %、80 % に比べて明らかに低いことが示された。つまり、糖鎖異常 IgA と内因性 IgG あるいは IgA 自己抗体との免疫複合体形成は、予後と関連することが示された。これは、最近報告された糸球体 IgG 沈着量^{44,45)}が、組織学的予後不良因子である事実と関連しており、非常に興味深い。

われわれは、予後予測ばかりではなく、IgA 腎症のリアルタイムの疾患活動性評価にも用いることができないかを検証した (投稿中)。扁摘パルス療法施行後 1 年以上経過を終えた 50 症例を対象として、治療前後の血清糖鎖異常 IgA および免疫複合体を解析し、これらバイオマーカーの値と疾患の活動性との相関を解析した。横断解析にて血尿、蛋白尿の程度とこれらバイオマーカーとは有意に関連していた。縦断解析では、血尿の改善とこれらバイオマーカーの減少率はよく関連していたが、蛋白尿においては相関しなかった。これは、蛋白尿には IgA 腎症の活動性に基づくものと、硬化性病変などによる質の違う蛋白尿が混在している可能性が考えられた。

こういった糖鎖異常 IgA に関連したバイオマーカー以外にも、尿中 epidermal growth factor⁴⁶⁾、上皮細胞⁴⁷⁾、mannose-binding lectin⁴⁸⁾、advanced oxidation protein products (AOPPs)⁴⁹⁾、FGF23⁵⁰⁾、CD89-IgA 複合体⁵¹⁾ などさまざまなバイオマーカーと、組織重症度や蛋白尿、予後との相関性を示す報告が、ここ数年急増している。

Matsuzaki ら⁵²⁾は、日本腎臓学会認定教育病院を含む 1,194 施設に対して IgA 腎症の治療に関するアンケート調査を行い、314 施設 (31.4 %) から有効回答が得られ、本邦の治療実態を解析した。治療プロトコールは、ステロイドパルス治療を①3 週間に 3 回のパルスを行う方法 (仙台社保方式) と②2 カ月ごとに 3 回施行する方法 (Pozzi 方式) の主に 2 つに大別されたが、合計で 66.2 % の施設において扁摘+ステロイドパルスの併用療法 (扁摘パルス) が施行されていることが明らかになった。わが国において扁摘パルス療法はいまや標準治療と言えるほど広く普及している。さらに、本邦において IgA 腎症患者の腎移植治療においても、扁摘の有用性を示す報告も増加している⁵³⁾。その一方で、最近報告された KDIGO ガイドライン⁵⁴⁾では、扁摘および扁摘パルス療法に関して否定的な見解が示され、RCT や前向き研究に基づくエビデンスの不足を指摘している。「厚生労働省難治性疾患克服事業 進行性腎障害に関する調査研究班」IgA 腎症分科会が行った RCT は完了しており、良好なデータが出ている。世界的コンセンサス形成のために、公表が待たれる。一般に IgA 腎症の経過は緩徐であり、予後不良な症例であっても、10~20 年の経過で末期腎不全になることが多い。そのため、扁摘パルスを含めさまざまな治療の効果判定において、糖尿病性腎症のように末期腎不全や Cr の倍加などを outcome に設定した評価は必ずしも適当とは言えない。これが治療薬開発のハードルを高くしている一つの要因とも言える。われわれは、「厚生労働省難治性疾患克服事業 進行性腎障害に関する調査研究班」IgA 腎症分科会を介して IgA 腎症の寛解、再発・再燃に関するアンケート調査を行い、そのコンセンサスを基に「IgA 腎症の寛解基準」を提唱した^{55,56)}。この寛解基準は治療効果判定の有用なサロゲートマーカーになることが期待され、今後これが検証され、より適切な寛解基準にブラッシュアップされることが望まれる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Kawamura T, Takeda T, Hataya H, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Shimizu A, Kitamura H, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Nagata M, Taguchi T, Makino H ; Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis ; Committee for Kidney Disease Registry ; Japanese Society of Nephrology. Japan Renal

- Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry : Committee Report for 2009 and 2010. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 155-173.
2. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Nagata M, Kawamura T, Honda M, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Taguchi T, Makino H ; Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis and Working Group for Renal Biopsy Database, Japanese Society of Nephrology, Tokyo, Japan. Japan Renal Biopsy Registry : the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 493-503.
 3. Yokoyama H, Taguchi T, Sugiyama H, Sato H ; Committee for the Standardization of Renal Pathological Diagnosis and for Renal Biopsy and Disease Registry in the Japanese Society of Nephrology. Membranous nephropathy in Japan : analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 557-563.
 4. Yokoyama H, Sugiyama H, Sato H, Taguchi T, Nagata M, Matsuo S, Makino H, Watanabe T, Saito T, Kiyohara Y, Nishi S, Iida H, Morozumi K, Fukatsu A, Sasaki T, Tsuruya K, Kohda Y, Higuchi M, Kiyomoto H, Goto S, Hattori M, Hataya H, Kagami S, Yoshikawa N, Fukasawa Y, Ueda Y, Kitamura H, Shimizu A, Oka K, Nakagawa N, Ito T, Uchida S, Furuichi K, Nakaya I, Umemura S, Hiromura K, Yoshimura M, Hirawa N, Shigematsu T, Fukagawa M, Hiramatsu M, Terada Y, Uemura O, Kawata T, Matsunaga A, Kuroki A, Mori Y, Mitsui K, Yoshida H ; Committee for the Standardization of Renal Pathological Diagnosis and for Renal Biopsy and Disease Registry of the Japanese Society of Nephrology, and the Progressive Renal Disease Research of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese : analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 903-920.
 5. 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 : 580-588.
 6. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 1-11.
 7. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 187-192.
 8. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 603-606.
 9. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, Hoffman GS, Jayne DR, Jennette JC, Kallenberg CG, Luqmani R, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Specks U, Watts RA ; American College of Rheumatology ; American Society of Nephrology ; European League Against Rheumatism. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) : an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011 ; 63 : 863-864.
 10. Phillipson M, Kubes P. The neutrophil in vascular inflammation. *Nat Med* 2011 ; 17 : 1381-1390.
 11. Brinkmann V, Zychlinsky A. Beneficial suicide : why neutrophils die to make NETs. *Nat Rev Microbiol* 2007 ; 5 : 577-582.
 12. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004 ; 303 : 1532-1535.
 13. Takei H, Araki A, Watanabe H, Ichinose A, Sendo F. Rapid killing of human neutrophils by the potent activator phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) accompanied by changes different from typical apoptosis or necrosis. *J Leukoc Biol* 1996 ; 59 : 229-240.
 14. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 4115-4119.
 15. Ben-Smith A, Dove SK, Martin A, Wakelam MJ, Savage CO. Antineutrophil cytoplasm autoantibodies from patients with systemic vasculitis activate neutrophils through distinct signaling cascades : comparison with conventional Fcγ receptor ligation. *Blood* 2001 ; 98 : 1448-1455.
 16. Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, Falk RJ, Jennette JC. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol* 2007 ; 170 : 52-64.
 17. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, Ertl LS, Baumgart T, Wang Y, Seitz LC, Penfold ME, Gao L, Hu P, Lu B, Gerard NP, Gerard C, Schall TJ, Jaen JC, Falk RJ, Jennette JC. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol* 2013[Epub ahead of print]
 18. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönemarker U, Back W, Gross WL, Werb Z, Gröne HJ, Brinkmann V, Jenne DE. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med* 2009 ; 15 : 623-625.
 19. 鈴木和男. 血管炎発症のメカニズム : ANCA と好中球ライソゾーム酵素 MPO の関与. *Annual Review 腎臓* 2012 ; 43-52.
 20. Sangaletti S, Tripodo C, Chiodoni C, Guarnotta C, Cappetti B, Casalini P, Piconese S, Parenza M, Guiducci C, Vitali C,

- Colombo MP. Neutrophil extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil antigens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and associated autoimmunity. *Blood* 2012 ; 120 : 3007-3018.
21. Patry YC, Trewick DC, Gregoire M, Audrain MA, Moreau AM, Muller JY, Meflah K, Esnault VL. Rats injected with syngenic rat apoptotic neutrophils develop antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 1764-1768.
 22. Abdgawad M, Pettersson Å, Gunnarsson L, Bengtsson AA, Geborek P, Nilsson L, Segelmark M, Hellmark T. Decreased neutrophil apoptosis in quiescent ANCA-associated systemic vasculitis. *PLoS One* 2012 ; 7 : e32439.
 23. Tomizawa K, Mine E, Fujii A, Ohashi YY, Yamagoe S, Hashimoto Y, Ishida-Okawara A, Ito M, Tanokura M, Yamamoto T, Arimura Y, Nagasawa T, Mizuno S, Suzuki K. A panel set for epitope analysis of myeloperoxidase (MPO)-specific antineutrophil cytoplasmic antibody MPO-ANCA using recombinant hexamer histidine-tagged MPO deletion mutants. *J Clin Immunol* 1998 ; 18 : 142-152.
 24. Suzuki K, Kobayashi S, Yamazaki K, Gondo M, Tomizawa K, Arimura Y, Nakabayashi K, Ozaki S, Yoshida M, Yoshida T, Tsusaka N, Muso E, Okazaki T, Hashimoto H. Analysis of risk epitopes of anti-neutrophil antibody MPO-ANCA in vasculitis in Japanese population. *Microbiol Immunol* 2007 ; 51 : 1215-1220.
 25. Roth AJ, Ooi JD, Hess JJ, van Timmeren MM, Berg EA, Poulton CE, McGregor J, Burkart M, Hogan SL, Hu Y, Winnik W, Nachman PH, Stegeman CA, Niles J, Heeringa P, Kitching AR, Holdsworth S, Jennette JC, Preston GA, Falk RJ. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. *J Clin Invest* 2013 ; 123 : 1773-1783.
 26. Ooi JD, Chang J, Hickey MJ, Borza DB, Fugger L, Holdsworth SR, Kitching AR. The immunodominant myeloperoxidase T-cell epitope induces local cell-mediated injury in antimyeloperoxidase glomerulonephritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : E2615-2624.
 27. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, Berthoux F, Bonsib S, Bruijn JA, D'Agati V, D'Amico G, Emancipator S, Emma F, Ferrario F, Fervenza FC, Florquin S, Fogo A, Geddes CC, Groene HJ, Haas M, Herzenberg AM, Hill PA, Hogg RJ, Hsu SI, Jennette JC, Joh K, Julian BA, Kawamura T, Lai FM, Leung CB, Li LS, Li PK, Liu ZH, Mackinnon B, Mezzano S, Schena FP, Tomino Y, Walker PD, Wang H, Weening JJ, Yoshikawa N, Zhang H. The Oxford classification of IgA nephropathy : rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 534-545.
 28. IgA 腎症診療指針—第3版—. 日腎会誌 2011 ; 53 : 123-135.
 29. Tanaka S, Ninomiya T, Katafuchi R, Masutani K, Tsuchimoto A, Noguchi H, Hirakata H, Tsuruya K, Kitazono T. Development and validation of a prediction rule using the Oxford classification in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 [Epub ahead of print]
 30. Gutiérrez E, Zamora I, Ballarín JA, Arce Y, Jiménez S, Quereda C, Olea T, Martínez-Ara J, Segarra A, Bernis C, García A, Goicoechea M, García de Vinuesa S, Rojas-Rivera J, Praga M ; Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN). Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1753-1760.
 31. Lim BJ, Joo DJ, Kim MS, Kim YS, Kim SI, Kim Y, Huh KH, Koh MJ, Jeong HJ. Usefulness of Oxford classification in assessing immunoglobulin A nephropathy after transplantation. *Transplantation* 2013 ; 95 : 1491-1497.
 32. Lv J, Shi S, Xu D, Zhang H, Troyanov S, Cattran DC, Wang H. Evaluation of the Oxford classification of IgA nephropathy : a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013 ; 62 : 891-899.
 33. Roberts IS. Oxford classification of immunoglobulin A nephropathy : an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013 [Epub ahead of print]
 34. Katafuchi R, Ninomiya T, Nagata M, Mitsui K, Hirakata H. Validation study of Oxford classification of IgA nephropathy : the significance of extracapillary proliferation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2806-2813.
 35. Gutiérrez E, Zamora I, Ballarín JA, Arce Y, Jiménez S, Quereda C, Olea T, Martínez-Ara J, Segarra A, Bernis C, García A, Goicoechea M, García de Vinuesa S, Rojas-Rivera J, Praga M ; Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN). Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1753-1760.
 36. Tanaka S, Ninomiya T, Katafuchi R, Masutani K, Tsuchimoto A, Noguchi H, Hirakata H, Tsuruya K, Kitazono T. Development and validation of a prediction rule using the Oxford classification in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 [Epub ahead of print]
 37. Tsuboi N, Kawamura T, Koike K, Okonogi H, Hirano K, Hamaguchi A, Miyazaki Y, Ogura M, Joh K, Utsunomiya Y, Hosoya T. Glomerular density in renal biopsy specimens predicts the long-term prognosis of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 39-44.
 38. Kataoka H, Ohara M, Shibui K, Sato M, Suzuki T, Amemiya N, Watanabe Y, Honda K, Mochizuki T, Nitta K. Overweight and obesity accelerate the progression of IgA nephropathy : prognostic utility of a combination of BMI and histopathological parameters. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 706-712.
 39. El Karoui K, Hill GS, Karras A, Jacquot C, Moulonguet L, Kourilsky O, Frémeaux-Bacchi V, Delahousse M, Duong Van Huyen JP, Loupy A, Bruneval P, Nochy D. A clinicopathologic

- study of thrombotic microangiopathy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 137-148.
40. Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, Tomana M, Julian BA, Mestecky J, Huang WQ, Anreddy SR, Hall S, Hastings MC, Lau KK, Cook WJ, Novak J. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 1148-1154.
 41. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB, Wyatt RJ, Scolari F, Mestecky J, Gharavi AG, Julian BA. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1795-1803.
 42. Zhao N, Hou P, Lv J, Moldoveanu Z, Li Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Novak J, Zhang H. The level of galactose-deficient IgA1 in the sera of patients with IgA nephropathy is associated with disease progression. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 790-796.
 43. Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, Yanagawa H, Maillard N, Mariat C, Tomino Y, Julian BA, Novak J. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1579-1587.
 44. Wada Y, Ogata H, Takeshige Y, Takeshima A, Yoshida N, Yamamoto M, Ito H, Kinugasa E. Clinical significance of IgG deposition in the glomerular mesangial area in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 73-82.
 45. Bellur SS, Troyanov S, Cook HT, Roberts IS ; Working Group of International IgA Nephropathy Network and Renal Pathology Society. Immunostaining findings in IgA nephropathy : correlation with histology and clinical outcome in the Oxford classification patient cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 2533-2536.
 46. Torres DD, Rossini M, Manno C, Mattace-Raso F, D'Altri C, Ranieri E, Pontrelli P, Grandaliano G, Gesualdo L, Schena FP. The ratio of epidermal growth factor to monocyte chemoattractant peptide-1 in the urine predicts renal prognosis in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 327-333.
 47. Asao R, Asanuma K, Kodama F, Akiba-Takagi M, Nagai-Hosoe Y, Seki T, Takeda Y, Ohsawa I, Mano S, Matsuoka K, Kurosawa H, Ogasawara S, Hirayama Y, Sekine S, Horikoshi S, Hara M, Tomino Y. Relationships between levels of urinary podocalyxin, number of urinary podocytes, and histologic injury in adult patients with IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 1385-1393.
 48. Liu LL, Jiang Y, Wang LN, Liu N. Urinary mannose-binding lectin is a biomarker for predicting the progression of immunoglobulin (Ig) A nephropathy. *Clin Exp Immunol* 2012 ; 169 : 148-155.
 49. Camilla R, Suzuki H, Daprà V, Loiacono E, Peruzzi L, Amore A, Ghiggeri GM, Mazzucco G, Scolari F, Gharavi AG, Appel GB, Troyanov S, Novak J, Julian BA, Coppo R. Oxidative stress and galactose-deficient IgA1 as markers of progression in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1903-1911.
 50. Lundberg S, Qureshi AR, Olivecrona S, Gunnarsson I, Jacobson SH, Larsson TE. FGF23, albuminuria, and disease progression in patients with chronic IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 727-734.
 51. Vuong MT, Hahn-Zoric M, Lundberg S, Gunnarsson I, van Kooten C, Wramner L, Seddighzadeh M, Fernström A, Hansson LÅ, Do LT, Jacobson SH, Padyukov L. Association of soluble CD89 levels with disease progression but not susceptibility in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 1281-1287.
 52. Matsuzaki K, Suzuki Y, Nakata J, Sakamoto N, Horikoshi S, Kawamura T, Matsuo S, Tomino Y. Nationwide survey on current treatments for IgA nephropathy in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2013[Epub ahead of print]
 53. Hotta K, Fukasawa Y, Akimoto M, Tanabe T, Sasaki H, Fukuzawa N, Seki T, Togashi M, Harada H. Tonsillectomy ameliorates histological damage of recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)* 2013 ; doi : 10.1111/nep.12151.[Epub ahead of print]
 54. Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012 ; 2(Suppl) : 139-274.
 55. Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Sakamoto N, Joh K, Kawamura T, Tomino Y, Matsuo S. Proposal of remission criteria for IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2013[Epub ahead of print]
 56. IgA 腎症の寛解基準の提唱. *日腎会誌* 2013 ; 55 : 1249-1254.