

特集：血管炎

血管炎の疫学と分類～国際比較研究・国際的動向～

Epidemiology and classification of vasculitis～international comparative study and latest international trend

藤元昭一*¹ 小林茂人*² 鈴木和男*³

Shouichi FUJIMOTO*¹, Shigeto KOBAYASHI*², and Kazuo SUZUKI*³

はじめに

原発性血管炎の臨床疫学的徴候には地域差があることが知られてきた。大型血管炎では、高安動脈炎が多い日本に対し、欧米では巨細胞性動脈炎の頻度が高い。中型血管炎の代表である川崎病は、わが国での発症頻度は欧米に比べて約 10 倍程度は高い。小型血管炎のなかでは、わが国では P/MPO-ANCA 陽性の顕微鏡的多発血管炎(MPA)が多いのに対し、欧米では C/PR3-ANCA 陽性の多発血管炎性肉芽種症(GPA)の頻度が高い。

しかし、国際的に統一された血管炎の分類基準はなく、1990 年代に策定された米国リウマチ学会(ACR)の分類基準、Chapel Hill Consensus Conference(CHCC)の概念・定義による基準、わが国の厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班による診断基準が各々用いられ、血管炎の国際比較研究の問題点とも考えられてきた。

本稿では、今日の血管炎の分類・診断基準の問題点、臨床疫学的徴候の地域差、最近の診断・分類基準作成のための国際共同研究について概説する。

分類基準の変遷と問題点

元来の代表的な血管炎の基準には、1) 1990 年の ACR による「この血管炎の患者がどの疾患なのか」を決めるための分類基準¹⁾、2) 1994 年の CHCC による、特に病理学的な基準を主体に示された概念・定義による基準²⁾、3) 1998 年のわが国の、特に医療給付のために策定された診断基準³⁾

がある。そして、原発性血管炎を分類する際に、これらの基準が統一性を持たずに使われてきた。例えば、わが国では目の前の患者が血管炎かもしれないと疑った場合、患者の症候、組織所見あるいは検査所見などを厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班が 1998 年に示した診断基準項目と照らし合わせ、基準を満たせばこの患者は確実例であると臨床的に診断している。そして、医療費補助対象疾患であれば、特定疾患医療受給証の交付を申請している。

しかし、その診断(分類)は必ずしも ACR や CHCC の基準と合致しないことは以前より指摘されていた⁴⁾。各々の基準作成の目的が違っていたこと、いずれも 15 年以上前の古い基準であることに大きな理由があると考えられる。また、ACR の基準には MPA が含まれていないこと、ACR および CHCC の基準には除外診断が盛り込まれていないことも、わが国の診断基準との違いである。さらに、わが国では 1990 年代後半には診断の一助として保険収載項目となった ANCA の検査が ACR および CHCC の基準では考慮されておらず、2000 年代になって国際的に統一された基準が必要であるとの考えが、欧州を中心として広まってきた。

例えば、Lane ら⁵⁾は、中・小型血管炎患者を ACR および CHCC の基準を用いて、WG(現, GPA)、CSS(現, EGPA ; 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症)、MPA、PAN(結節性多発動脈炎)の各疾患群に分類するという検討を行っている。その結果、99 例の血管炎患者を ACR の基準で分類すると、2 つの診断名がつく患者(診断名の重なり)が 45 例、分類不能患者が 11 例であった。一方、CHCC の基準で分類すると、2 つの疾患名が当てはまる患者はいなかったが、分類不能患者が 37 例であった。このように、例えば血管炎の疫学に関する国際間の比較をする場合には、正確な共通の分類法が必要ではないかと考えられた。

*1 宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座、*2 順天堂越谷病院内科、*3 帝京大学アジア国際感染症制御研究所、医学研究科国際感染症・危機管理学

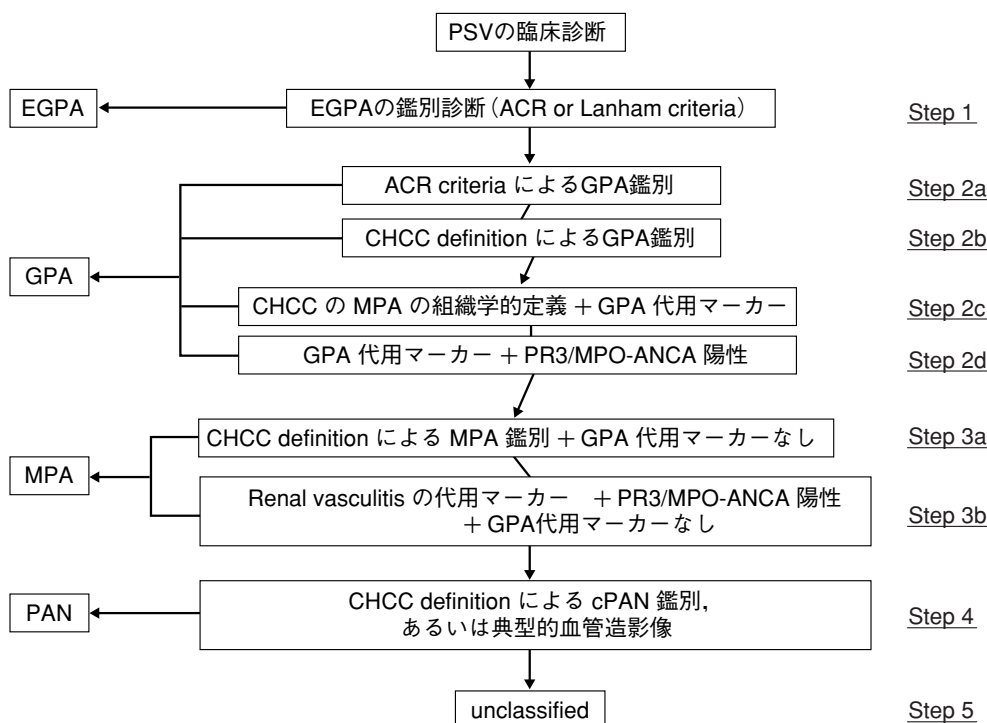


図 1 EMEA vasculitis classification algorithm

ACR : American College of Rheumatology, CHCC : Chapel Hill Consensus Conference, cPAN : classic polyarteritis nodosa, EGPA : eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, MPA : microscopic polyangiitis, MPO : myeloperoxidase, PR3 : proteinase 3, GPA : granulomatosis with polyangiitis, PSV : primary systemic vasculitis (文献 6 より引用, 改変)

そこで、2003 年以降 Watts ら⁶⁾を中心として、主に血管炎の疫学調査研究を目的として、全身性血管炎の臨床診断がなされた患者を対象に、前記の 4 つの疾患にできるだけ分類されるようなアルゴリズムが検討され作成された [EMEA (European Medicines Evaluation Agency) vasculitis classification algorithm] (図 1)。この分類法では、最初に ACR および Lanham criteria (この基準だけを満たす少数の EGPA 患者が存在するため) を用いて、EGPA 患者か否かを判別する (step 1)。次に、GPA か否かを ACR 基準および CHCC の組織学的定義を用いて判別する (Step 2a, b)。さらに、CHCC の MPA の組織学的定義に一致するとともに GPA の代用マーカー (上/下気道の特徴的な所見や糸球体腎炎を疑う尿所見) を有する場合、あるいは GPA の代用マーカーと ANCA (PR3-あるいは MPO-ANCA) が陽性の場合には GPA と分類する (Step 2c, d)。続いて Step 3, 4 では、MPA と PAN を鑑別するために、CHCC の MPA および PAN の定義と腎血管炎の代用マーカーおよび ANCA を用いている。このアルゴリズムでは、PAN に対する ACR 基準は、特異性が低いとの理由で用いていない。最終的には、このアルゴリズムに則った症例診断の確認作業 (validation

study) がなされ、各診断者間の症例分類の一致率が高いことが確認された。

その後、EMEA アルゴリズムを用いての血管炎分類の評価が他施設でも行われ、有用であることが報告されている^{7,8)}。さらに、新たに改訂された CHCC 2012 の血管炎の定義⁹⁾を用いても本アルゴリズムは有用であることを、最近 Watts らは報告している¹⁰⁾。

臨床疫学的徴候の地域差

1. 疫学調査の差異

疫学調査報告を比較して考える場合に、発症率 (incidence) と罹患率 (prevalence) を混同しないこと、どの範疇の疾患群を扱っているかを明らかにしておくことが重要である。調査方法も異なっており、英国を主体とした血管炎の疫学研究は、住民の移動が非常に小さく、疾患の発症が必ず把握できる医療システムが確立されている地域で、前向きに発症率を調査している (a prospective, population-based survey)。一方本邦などでは、全国の血管炎診療に関連する施設へのアンケート調査の集計に基づいて、罹患率の概数

を調査している (a nationwide, retrospective, hospital-based survey)。

欧州を中心とした血管炎の疫学調査の多くは rheumatologists により行われており, primary systemic vasculitides (PSV) として MPA, GPA, EGPA の 3 疾患の初発症例を集めた発症率の報告が多い。これら 3 疾患の年間 100 万人当たりの発症率は 10~20 例であり, その内訳は, GPA 3~11 例, MPA 3~8 例, EGPA 1 例前後と報告されている^{11~14)}。発症時の平均年齢は約 60 歳だが, ピークは 65~74 歳にある。性差は明らかではない。一方, 米国では nephrologists と pathologists により ANCA-associated small vessel vasculitis として MPA [腎限局型血管炎 (renal-limited vasculitis : RLV) をしばしば含む], GPA, EGPA をまとめた罹患率に関する報告が多い。

一方本邦からは, rheumatologists を中心とした厚生労働省血管炎研究班からの血管炎全国アンケート調査の集計に基づく罹患率の報告がなされた¹⁵⁾。それによると, 年間 100 万人当たりの罹患患者数は, MPA 13.8 例, GPA 2.3 例, EGPA 1.0 例であり, これらの 3 疾患全体では 17.1 例と報告されている。さらに nephrologists を主体とした厚生労働省進行性腎障害研究班において RPGN 全国アンケート調査が行われており, 本邦の MPA や RLV による RPGN の詳細が明らかにされている^{16,17)}。

このように, 血管炎の分類・診断基準以外にも, 調査方法, 調査の施行者などが異なることから, 疾患頻度を正確に比較することは難しい。

2. ANCA 関連血管炎の発症率—日英比較

われわれは, ヒューマンサイエンス財団から研究助成を受けて発足された「抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の本邦・欧州間での臨床疫学調査および診断薬と治療法開発に関する研究」の研究班 (主任研究者: 橋本博史, 2004~2006 年) において, 宮崎県における原発性腎血管炎 (primary renal vasculitis) の発症率調査を retrospective に行った。腎血管炎の症例抽出にあたっては, EUVAS グループに倣って, 以下のすべての条件を満たす例とした: ①新規発症 MPA (CHCC 基準による), GPA および EGPA (ACR 基準による), RLV, ②活動性血管炎による腎症, ③ ANCA 陽性 (ただし, 組織学的に血管炎に合致すれば ANCA 陰性でも可)^{18,19)}。結果として, 2000 年 1 月~2004 年 12 月の 5 年間に 56 例の症例が検出され, 成人 (≥ 15 歳) では 1 年間に人口 100 万人当たり 14.8 例 (95 % CI 10.8~18.9), 高齢者 (≥ 65 歳) では 44.8 例 (95 % CI 33.2~56.3) の発症率であった²⁰⁾。この数値は, 英国 Bristo (12.4

例)²¹⁾, Norfolk (18 例, 95 % CI 13~24)²²⁾, スウェーデン Orebro (16 例, 95 % CI 12~31)²³⁾ の腎血管炎の発症率と大差はなかった。

これに引き続き, 宮崎県の retrospective study と同じ診断基準で, 同じ 5 年間 (2000 年 1 月~2004 年 12 月) に英国 Norfolk で行われた prospective study の結果を比較検討した。宮崎では全例が MPA であったが, Norfolk では GPA, MPA, EGPA (各々の年間発症数は 5.8, 4.9, 1.4 例/100 万人) が含まれており, 両国間で原発性腎血管炎の発症率はほぼ同等であるにもかかわらず, 疾患内容が異なることが明らかとなった。また, 宮崎と Norfolk では ANCA の種類も異なっており, MPO-ANCA がそれぞれ 91.1 % vs. 55.6 %, PR3-ANCA が 0 % vs. 33.3 % であった²⁴⁾。この結果は, 本邦の RPGN (主に pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎) や MPA/RLV の 80~95 % は MPO-ANCA が陽性であるのに対し, 欧米では PR3-ANCA の陽性例が 25~35 % 程度にみられるという, 今までの報告^{15~18,19,23,25,26)} を裏づけるものであった。

その後, われわれは rheumatologists の参画も得て, 2005~2009 年の 5 年間の新規発症 ANCA 関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis : AAV) の前向き調査を行い, Watts らの同時期の Norfolk での調査結果と比較した²⁷⁾。この日英比較研究では, どちらも血管炎分類は EMEA アルゴリズムを用いて行った。AAV 患者数の年間発症率 (15 歳以上の成人) に大差を認めなかったが [22.6 (95 % CI 19.1~26.2) vs. 21.8 (95 % CI 12.6~30.9)/100 万人], 宮崎県では MPA の発症率が高いのに対し [18.2 (95 % CI 14.3~22.0)/100 万人/年], 英国 (Norfolk) では GPA が高かった [14.3 (95 % CI 5.8~23.0)/100 万人/年]。ANCA サブクラスの頻度は, 宮崎県では MPO 陽性 84 %, Norfolk では PR3 陽性 58 % であった (図 2, 3)。これらの同じ分類基準を用いた同時期の疫学調査により, わが国の ANCA 関連血管炎では MPO-ANCA 陽性の MPA が多いのに対し, 欧州では PR3-ANCA 陽性の GPA が優位であることが確認された。

さらに最近, Cambridge 大学を主体とした欧州とわが国の難治性血管炎に関する調査研究班の間で, MPA に関する臨床像と予後に関する比較検討が行われた。わが国の症例では発症年齢が高い, MPO-ANCA 陽性の比率が高い, 血清クレアチニン値が低い, 間質性肺炎の合併が多いという英国との違いがあり, また治療内容は異なるものの, 生命予後や腎予後に差はないことが確認されている²⁸⁾ (表 1, 2, 図 4)。現在, GPA について同様の日英比較研究が進行中である。これらの結果は, 現在わが国も参加して進行中の国

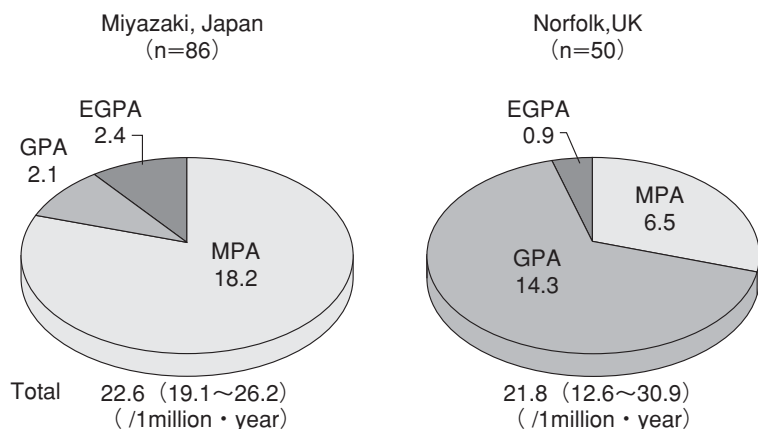


図 2 Annual incidence of PSV during 2005~2009

EGPA : eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, MPA : microscopic polyangiitis, GPA : granulomatosis with polyangiitis, PSV : primary systemic vasculitis

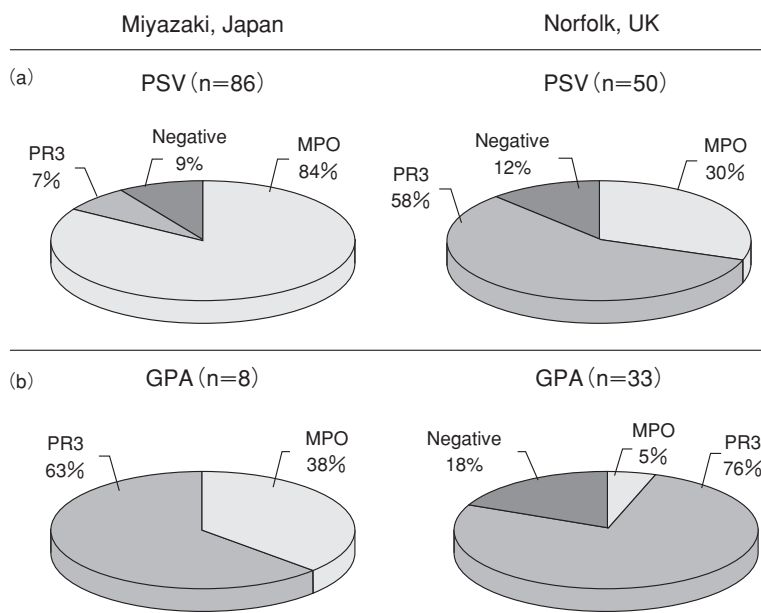


図 3 ANCA status of PSV (a) and GPA (b) during 2005~2009

MPO : myeloperoxidase, PR3 : proteinase 3, GPA : granulomatosis with polyangiitis, PSV : primary systemic vasculitis

際共同臨床試験 (PEXIVAS, UMIN=000009523 ; RITAZAREM, UMIN=000012409) の結果を解釈する際にも意味があるのではないかと考えられる。

注 1 : Japan study group for MPO-ANCA Associated Vasculitis

注 2 : European Vasculitis Society

表 1 MPA 日欧比較研究における対象患者の背景

・後向き観察研究 (1999~2012) : Japan (n=312), UK (n=147)

	JAPAN	UK	p 値
男 : 女	142 : 70	81 : 66	
発症年齢 (歳)	71.0	64.8	p=0.06
MPO-(P-)ANCA (%)	95.8	69.4	p<0.01
PR3-(c-)ANCA (%)	3.2	22.4	p<0.01
SCr (mg/dL)	1.75	2.44	p<0.01

・前向き臨床研究 : JMAAV (n=48), EUVAS (n=254)

	JMAAV ^{注1}	EUVAS ^{注2}
男 : 女	17 : 31	133 : 121
発症年齢 (歳)	70.0	64.5
MPO-(P-)ANCA (%)	100	69.8
PR3-(c-)ANCA (%)	0	29.8
SCr (mg/dL)	1.20	3.69

表 2 MPA 日欧比較研究における対象患者の治療内容

・後向き観察研究 (1999~2012) : Japan (n=312), UK (n=147)

	JAPAN	UK
免疫抑制薬	41.7 %	95.2 %
シクロホスファミド	32.1 %	76.2 %
アザチオプリン	15.1 %	66.7 %
mPSL pulse	34.0 %	26.5 %

・前向き臨床研究 : JMAAV (n=48), EUVAS (n=254)

	JMAAV ^{注1}	EUVAS ^{注2}
免疫抑制薬	64.6 %	100 %
シクロホスファミド	58.3 %	99.2 %
アザチオプリン	12.5 %	90.6 %
mPSL pulse	39.6 %	17.3 %

欧州リウマチ学会/米国リウマチ学会 (EULAR/ACR) 主導による原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための多施設国際共同研究 (Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis study : DCVAS)

前述したように、現行の分類システムが現在の臨床試験に適合していないことより、2006年にEULAR/ACRを中心に血管炎の分類基準の見直しの検討が開始された。運営委員 (主任研究者 : Luqmani R & Watts R) による予備的な

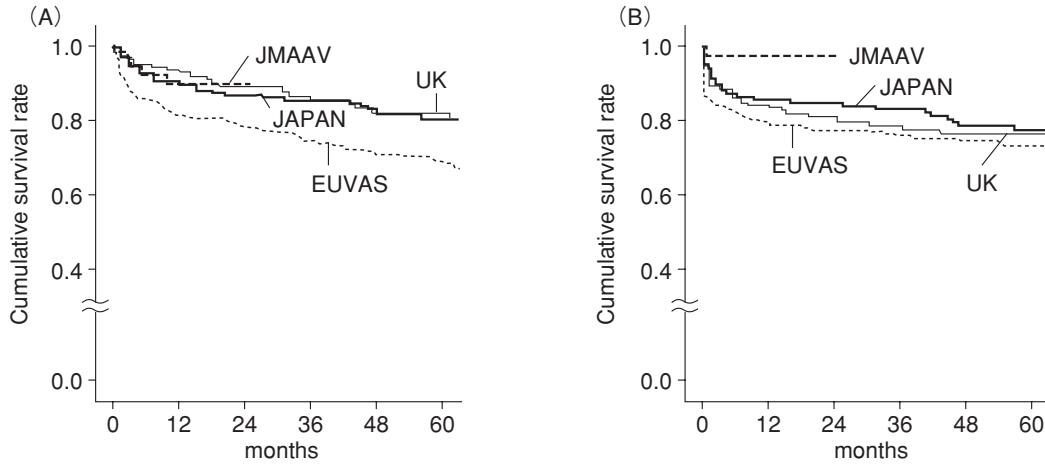


図 4 生命予後(A), 腎生存率(B)の日欧比較

JMAAV : Japanese study group for MPO-ANCA Associated Vasculitis, EUVAS : European Vasculitis Society

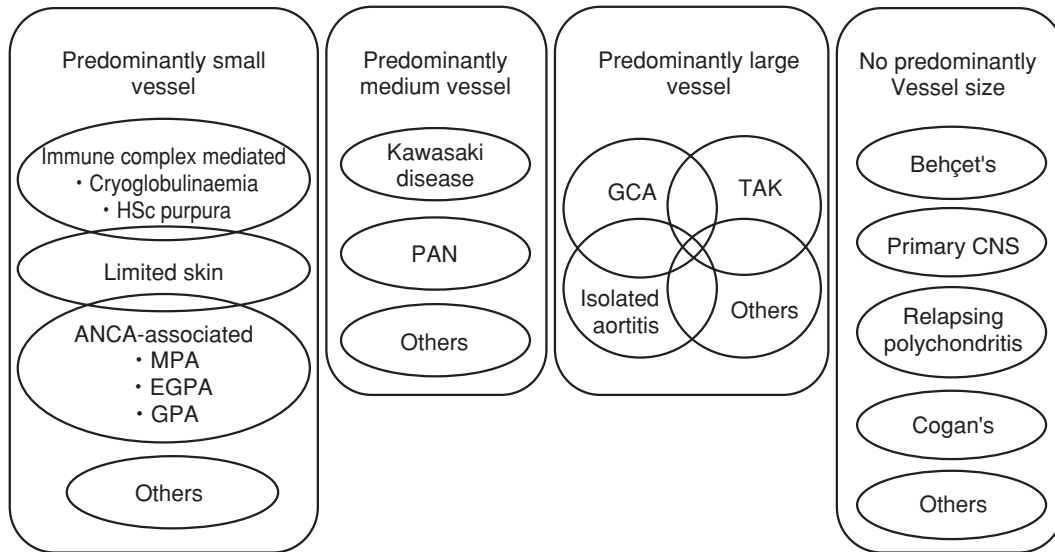


図 5 Revised draft classification schema for the primary vasculitides

CNS : central nervous system vasculitis, EGPA : eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, GPA : granulomatosis with polyangiitis, GCA : giant cell arteritis, HSc : Henoch-Schönlein purpura, MPA : microscopic polyangiitis, PAN : polyarteritis nodosa, TAK : Takayasu arteritis

(文献 31 より引用, 改変)

調査により、血管炎の ACR 分類基準と CHCC 定義には限界があることが確認され、本研究の目標は、国際的な研究においても診療においても使用可能な原発性全身性血管炎 (PSV) の分類・診断基準を作成することとして位置づけられた²⁹⁾。第 1 回および第 2 回会議“EULAR/ACR endorsed points to consider in the diagnosis of the systemic vasculitides”が 2008 年 3 月および 12 月にスイス (EULAR house, Zurich) で開催され、新分類基準策定の方向性が示された^{30,31)} (図 5)。項目として、血管障害を血管炎と非炎症性

に分類、傷害される血管炎の大きさで分類する群に“傷害される血管の口径に特異性がない群” (unclassified) を追加、すべての状態は個々に“classification tree”の形で階層的に分類、診断の信頼性・確実性を 3 段階 (definite, probable, possible) とする、などが検討された。研究実施計画書初版 (2009 年 7 月) の提示と日本の参画への打診があり (厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性血管炎に関する調査研究班国際協力分科会長; 鈴木和男先生), 本研究班長の榎野博史教授を日本側の主任研究者として, DCVAS 多施設国

際共同研究に参加することとなった。

原発性全身性血管炎の 6 疾患[GPA, MPA, EGPA, PAN, 巨細胞性動脈炎(GCA), 高安動脈炎(TAK)]と疾患対照症例(非血管炎患者)の症例登録が 2010 年から開始されている。毎年の EULAR/ACR 会議や ANCA ワークショップに合わせて、本研究の進展状況や問題点の確認などが討論されている。また、2012 年 3 月にわが国で開催されたアジア太平洋血管炎・ANCA 国際会議(会長：鈴木和男先生)では、DCVAS の主任研究者である Luqmani(Oxford, UK)により中間報告がなされた³²⁾。2013 年 9 月末の時点で、世界 109 施設より 2,872 例の症例登録が行われている(DCVAS Web 上でのわが国からの登録確認症例数は 15 施設からの 112 例)。目標は 3,500 例であるが、疾患によっては登録症例が少なく、また、対照疾患症例の登録が少ない状況であり、症例登録期間の延長が 2015 年 12 月までとなっている。

症例収集終了後に、新分類基準・診断基準の作成・検証が運営委員会メンバーを中心に行われる予定であり、完成にはしばらく時間を要すると考えられる。本試験の目的である、国際的に統一された新分類基準・診断基準が作成され、研究においても診療においても使用される状況が待たれる。

なお、2013 年に発表された CHCC 基準の改訂版⁹⁾は、各血管炎の名称・定義づけを目的として作成されたものであり、各々の対象患者を分類、あるいは診断するための基準作成を目的としている DCVAS とは異なる^{31,33)}。

おわりに

ANCA 関連血管炎の疫学が、本邦と欧米とでは異なることが明らかとなってきた。このことは、厚生労働省進行性腎障害研究班の RPGN 分科会が指摘しているように、本邦特有の治療法確立の重要性につながっているとも考えられる。一方、20 年ぶりに改訂された血管炎の定義が示され⁹⁾、今後は血管炎の分類・診断の世界的な統一基準が策定される予定である。現在、ANCA 関連血管炎の国際共同臨床試験にわが国も参画する時代となってきている。今後、同じ分類・診断基準の下で、さまざまな血管炎の疫学や臨床に関する国際比較研究・国際共同試験が進展することが期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot RW Jr, Masi AT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 1065-1072.
- 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.
- 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(班長：橋本博史)難治性血管炎の診療マニュアル。2002 年 3 月。
- Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med* 1998 ; 129 : 345-352.
- Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DG. Primary systemic vasculitis : clinical features and mortality. *QJM* 2005 ; 98 : 97-111.
- Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, Mahr A, Segelmark M, Cohen-Tervaert JW, Scott D. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 222-227.
- Liu LJ, Chen M, Yu F, Zhao MH, Wang HY. Evaluation of a new algorithm in classification of systemic vasculitis. *Rheumatology(Oxford)*2008 ; 47 : 708-712.
- Kamali S, Artim-Esen B, Erer B, Ozdener L, Gul A, Ocal L, Aral O, Inanc M. Re-evaluation of 129 patients with systemic necrotizing vasculitides by using classification algorithm according to consensus methodology. *Clin Rheumatol* 2012 ; 31 : 325-328.
- 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.
- Abdulkader R, Lane SE, Scott DG, Watts RA. Classification of vasculitis : EMA classification using CHCC 2012 definitions. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 1888.
- Watts RA, Lane SE, Scott DG, Koldings W, Nossent H, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Bentham GA. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 : 1156-1157.
- Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis : a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 414-419.

13. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years : Results from German vasculitis register. *Arthritis Rheum* 2005 ; 53 : 93-99.
14. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, Rodriguez-Ledo P, Llorca J. The epidemiology of the systemic vasculitides in northwest Spain : Implications of the Chapel Hill Consensus Conference Definitions. *Arthritis Rheum* 2003 ; 49 : 388-393.
15. 松本美富士, 小林茂人, 橋本博史, 他. 日本における難治性血管炎の全国疫学調査. In : 厚生省特定疾患に関する疫学調査研究班, 1998 年度研究報告書. 1998 : 15-23.
16. Yamagata K, Usui J, Sugiyama H, Nitta K, Wada T, Muso E, Arimura Y, Koyama A, Makino H, Matsuo S. Clinical findings on ANCA-associated renal vasculitis from the Japan RPGN registry obtained via a questionnaire survey. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 646-649.
17. 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.
18. Jayne DRW ; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Update on the European Vasculitis Study Group trials. *Curr Opin Rheumatol* 13 ; 2001 : 48-55.
19. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noel LH, Waldherr R, Jayne DRW, Rasmussen N, Brujin JA, Hagen C. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis : A prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 1732-1742.
20. Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, Fukudome K, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H, Nakao H, Nunoi H. Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki prefecture : The first population-based, retrospective, epidemiologic study in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 1016-1022.
21. Satchell SC, Nicholls AJ, D' Souza RJ, Beaman M. Renal vasculitis : vasculitis : increasing a disease of the elderly? *Nephron Clin Prac* 2004 ; 97 : c142-c146.
22. Lane SE, Scott DG, Heaton A, Watts RA. Primary renal vasculitis in Norfolk—increasing incidence or increasing recognition? *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 23-27.
23. Tidman M, Olander R, Svalander C, Danielsson D. Patients hospitalized because of small vessel vasculitides with renal involvement in the period 1975-1995 : organ involvement, ANCA patterns, seasonal attack rates and fluctuation of annual frequencies. *J Intern Med* 1998 ; 244 : 133-141.
24. Watts RA, Scott DG, Jayne DR, Ito-Ihara T, Muso E, Fujimoto S, Harabuchi Y, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H. Renal vasculitis in Japan and the UK—are there differences in epidemiology and clinical phenotype? *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 3928-3931.
25. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ ; Glomerular Disease Collaborative Network. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 23-32.
26. Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, Plaisance M, Pusey CD, Jayne DRW. Outcome of ANCA associated renal vasculitis : A 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 776-784.
27. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DR, Scott DG, Hashimoto H, Nunoi H. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U. K. *Rheumatology (Oxford)* 2011 ; 50 : 1916-1920.
28. Furuta S, Chaudhry AN, Hamano Y, Fujimoto S, Nagafuchi H, Makino H, Matsuo S, Ozaki S, Endo T, Muso E, Ito C, Kusano E, Yamagata M, Ikeda K, Kashiwakuma D, Iwamoto I, Westman K, Jayne D. Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan. *J Rheumatol* 2014 Jan 15. [Epub ahead of print]
29. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, Flossmann O, Hall C, Hollywood J, Jayne D, Jones R, Lanyon P, Muir A, Scott D, Young L, Luqmani RA. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 1827-1832.
30. Basu N, Watts R, Bajema I, Baslund B, Bley T, Boers M, Brogan P, Calabrese L, Cid MC, Cohen-Tervaert JW, Flores-Suarez LF, Fujimoto S, de Groot K, Guillevin L, Hatemi G, Hauser T, Jayne D, Jennette C, Kallenberg CG, Kobayashi S, Little MA, Mahr A, McLaren J, Merkel PA, Ozen S, Puechal X, Rasmussen N, Salama A, Salvarani C, Savage C, Scott DG, Segelmark M, Specks U, Sunderkötter C, Suzuki K, Tesar V, Wiik A, Yazici H, Luqmani R. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 1744-1750.
31. Watts RA, Suppiah R, Merkel PA, Luqmani R. Systemic vasculitis—is it time to reclassify? *Rheumatology (Oxford)* 2011 ; 50 : 643-645.
32. Craven A, Robson J, Ponte C, Grayson PC, Suppiah R, Judge A, Watts R, Merkel PA, Luqmani RA. ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS). *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 619-621.
33. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 603-606.