

# ANCA 関連血管炎による間質性肺炎増悪に対し リツキシマブ投与を行った透析例

宮岡統紀子 板橋美津世 公文佐江子 秋山 健一  
岩 渕 裕 子 片 岡 浩 史 森 山 能 仁 武 井 卓  
新 田 孝 作

Rituximab therapy in the treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive interstitial pneumonia : case report

Tokiko MIYAOKA, Mitsuyo ITABASHI, Saeko KUMON, Kenichi AKIYAMA, Yuko IWABUCHI, Hiroshi KATAOKA, Takahito MORIYAMA, Takashi TAKEI, and Kosaku NITTA

Department of Medicine, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

## 要 旨

症例は 59 歳，女性。58 歳時に尿素窒素 79.1mg/dL，血清クレアチニン 8.08 mg/dL，尿蛋白 3+，血尿 3+，MPO-ANCA 4,490 EU (EIA 法，正常値 20 未満) と急激な腎機能の悪化がみられ，抗好中球細胞質抗体 (ANCA) による急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) と診断され，第 1 回入院となった。ステロイドセミパルス療法，プレドニゾン (PSL) 40 mg，シクロホスファミドパルス療法 (IVCY)，血漿交換を 6 回施行したが腎機能は改善せず維持透析となった。もともと関節リウマチ (RA) による間質性肺炎を認めていたが増悪はなかった。退院後 PSL 17 mg で維持療法を行っていたが，MPO-ANCA 300 U/mL 以上 (CLEIA 法，正常値 3.5 U/mL 以下) と高値が持続していた。透析導入から 9 カ月後，労作時の呼吸苦，胸部 X 線上間質影の増悪を認め ANCA 関連血管炎 (AAV) による間質性肺炎の急性増悪を呈し，第 2 回入院となった。ステロイドパルス療法および PSL 50 mg 投与にて網状影は改善傾向となったが，MPO-ANCA 300 U/mL 以上と高値持続していたため，リツキシマブ 200 mg を計 4 回投与した。その後，MPO-ANCA 186 U/mL まで低下し PSL 20 mg まで減量可能となり，間質影も改善し退院した。リツキシマブ投与から 5 カ月後にニューモシスチス肺炎 (PCP)，急性呼吸促進症候群 (ARDS) を併発した。

本例は間質性肺炎の増悪を呈し再燃した AAV に対し，リツキシマブを含む寛解導入療法を施行したところ，間質性肺炎の改善，MPO-ANCA 値の低下，PSL の減量が可能となった。透析患者であることからリツキシマブを減量し ST 合剤の予防内服を行っていたが，5 カ月後に PCP をきたした。リツキシマブ投与にあたっては十分な感染対策と投与量や投与方法について配慮する必要がある。

We report a patient treated with rituximab for interstitial pneumonia (IP) associated with microscopic polyangiitis (MPA) and who was undergoing hemodialysis. A 59-year-old woman who had been treated with tacrolimus for 1 year for rheumatic arthritis was referred to the Department of Nephrology for fatigue, fever, weight loss, and rapidly developing renal dysfunction. On the first admission, severe renal dysfunction, proteinuria, hematuria, and an elevated titer of MPO-ANCA were observed, and the woman was diagnosed with rapidly progressive glomerulonephritis because of MPA. At that point, IP was found to be present but not active. Although steroid semi-

pulse therapy following an initial prednisolone (PSL) administration of 40 mg/day, IVCY, and plasma exchange were administered, renal dysfunction did not recover, and the patient required maintenance hemodialysis. Upon discharge, a high titer of MPO-ANCA was continuously observed. Nine months after the initiation of hemodialysis, respiratory discomfort and desaturation developed. Interstitial shadow and ground glass opacity were seen on a CT scan, and the patient was diagnosed with exacerbation of interstitial pneumonia caused by MPA recurrence. At the second admission, acute findings identified by imaging techniques had improved. However, the high titer of MPO-ANCA continued in spite of the steroid semi-pulse therapy following PSL administration, and rituximab corresponding to 200 mg/weekly for 1 month was also administered. The dose of rituximab was decreased subsequently because the patient was judged to be compromised by the hemodialysis. At the same time, internal administration of sulfamethoxazole/trimethoprim was initiated. After the rituximab treatment, MPO-ANCA antibodies gradually decreased, and the respiratory condition improved.

Five months after the rituximab treatment, respiratory dysfunction recurred. Based on the CT findings and a high level of  $\beta$ -D-glycan, the patient was diagnosed with ARDS due to pneumocystis pneumonia. In this case, rituximab was effective for IP due to MPA, but pneumocystis pneumonia could not be prevented in spite of prophylactic antibiotics. This case suggests that deliberative dose adjustments, careful patient observation, and prophylactic measures for infection are critical in rituximab treatment.

Jpn J Nephrol 2016 ; 58 : 38-44.

**Key words** : ANCA, microscopic polyangiitis (MPA), interstitial pneumonia (IP), rituximab

## 緒 言

リツキシマブ療法は、B細胞を枯渇させ、難治性血管炎に対し寛解導入および寛解維持が期待できる新しい治療法である。2001年に初めて有用性が報告されて以来、主に欧米で使用経験が蓄積されており、米国では2011年に、本邦でも2013年6月に承認された<sup>1)</sup>。多発血管炎性肉芽腫症(GPA)、顕微鏡的多発血管炎(MPA)のうち、疾患活動性が高い症例や既存治療で十分な効果が得られない症例に本剤の投与を考慮することとなっている。リツキシマブ療法の有効性については、欧米で施行された2件の大きなRCTにおいて、抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(AAV)患者における寛解導入療法としてリツキシマブとシクロホスファミドを比較し非劣性と結論づけられたことでエビデンスが認められた<sup>2,3)</sup>。

本邦におけるAAVは、欧米に比較し発症年齢が高齢であること、MPO-ANCA陽性例が多いこと、MPAが多いことなどの特徴がある。欧米における大きな臨床研究ではMPAの比率は少なく、MPAに合併することが多い間質性肺炎に関する治療検討は少ない。

本症例は、透析導入後も血管炎の活動性が持続し間質性肺炎として再燃した。初発から1年余りの間に再燃し、免疫抑制療法の調整と感染予防とに苦慮した症例であった。リツキシマブはこのように抗体価の高い症例に有用であると考えられるが、本例では投与5カ月後にニューモシスチス肺炎(PCP)をきたしたことから、投与回数や投与間隔に

については議論の余地がある。本邦の今後のリツキシマブ療法を考えるうえで重要な症例と考え報告する。

## 症 例

**患 者** : 59歳, 女性

**主 訴** : 呼吸苦

**既往歴** : 40歳, 虫垂炎にて手術歴あり

**家族歴** : 膠原病, 腎疾患ほか特記すべき家族歴なし

**嗜 好** : 喫煙40本/日×37年。58歳より禁煙, 機会飲酒

**現病歴** : 52歳時(2007年)に関節リウマチ(RA)と診断され間質性肺炎の合併があった。57歳時よりタクロリムスを投与され関節痛は軽快していた。それまで腎機能は正常だったが、58歳時9月より軽度腎障害を認め、タクロリムスによる薬剤性腎障害を疑い漸減中止したが、11月4日BUN 36.9 mg/dL, Cr 2.83 mg/dLと腎機能の悪化を認め、食思不振と2kgの体重減少のため11月27日当科初診となった。初診時尿蛋白3+, 尿潜血3+(沈渣赤血球 $\geq$ 100/HF), BUN 79.1 mg/dL, Cr 8.08 mg/dLと悪化, MPO-ANCA 4,490 EU(正常値20EU未満)と上昇を認めAAVと診断し同日当科緊急入院となった。入院時, 腎エコーでは両腎13cmと腫大しており, 胸部X線では間質性肺炎の所見を認めたが, KL-6 494 U/mLと正常であった。急速進行性糸球体腎炎(RPGN)の臨床重症度分類ではgrade III, Birmingham vasculitis activity score (BVAS)はRPGNと紫斑, 体重減少の項目を満たし合計16点であった。入院後カテーテルを挿入

Table. Laboratory findings on admission when MPA relapsed and interstitial pneumonia exacerbated

Blood cell counts		Blood chemistry		Serological study	
WBC	13.57×10 <sup>4</sup> /μL (Neut 92.6%)	TP	5.9 g/dL	IgM	75 mg/dL
Hb	9.3 g/dL	Alb	2.8 g/dL	IgG	1,034 mg/dL
Ht	28.6%	AST	12 IU/L	IgA	225 mg/dL
Plt	28.1×10 <sup>4</sup> /μL	ALT	7 IU/L	CH50	>60 U/mL
		LD	421 IU/L	C3	102 U/mL
		ALP	163 IU/L	C4	30.2 U/mL
Blood gas analysis (Room air)		γGTP	18 IU/L	MPO-ANCA	≥300 U/mL
pH	7.425	CHE	210 IU/L	PR3-ANCA	<1.0 EU
pCO <sub>2</sub>	36.3 mmHg	Amy	138 mg/dL	anti GBM antibody	<2.0 U/mL
pO <sub>2</sub>	57.2 mmHg	BUN	45.2 mg/dL	KL-6	1,450 U/mL
HCO <sub>3</sub>	23.3 mmol/L	Cr	6.65 mg/dL		
BE	-0.8 mmol/L	UA	5.7 mg/dL	Infection	
		Na	138 mEq/L	Procalcitonin	1.29 ng/mL
Blood coagulation test		K	5.2 mEq/L	βD glucan	12.9 pg/mL
PT%	95.9%	Cl	99 mEq/L	Candida antigenemia	<1 : 2
APTT	24.8 sec	Ca	8.3 mg/dL	Cytomegalovirus	Negative
FIB	608 mg/mL	P	5.3 mg/dL	Aspergillus antigenemia	Negative
FDP	7.8 μg/mL	CRP	6.59 mg/dL	Cryptococcus	Negative
D-dimer	230 ng/mL			T-SPOT	Negative

し血液透析を開始しステロイドセミパルス(mPSL 500 mg ×3日間)1クールを施行し、後療法としてプレドニゾロン(PSL) 40mg, 計6回の血漿交換, シクロホスファミドパルス療法(IVCY) 500 mgを施行するも腎機能は回復せず、維持透析となった。CRPは陰性化するもMPO-ANCAは>300 U/mLと高値持続していたが、PSL 15mgまで減量し4カ月後の59歳時(3月)に退院した。PSL同量を継続し、MPO-ANCA値は高値持続し、KL-6は6月897 U/mL, 7月2,256 U/mLと徐々に上昇したが、7月に施行した胸部CTでは特発性肺線維症(IPF)の増悪はなかった。8月より労作時呼吸苦を自覚するようになり、8月22日維持透析病院にてSpO<sub>2</sub>(room air) 73%と低酸素血症を認め、当科受診した。胸部X線およびCTにて間質性肺炎の増悪を認めたため、同日緊急入院となった。

**検査結果:** Tableに入院時検査所見を示した。経鼻カニューラ3L投与にて低酸素血症を認め、白血球やCRPなどの炎症反応の上昇、LDH, KL-6が上昇、MPO-ANCAは≥300 U/mLと高値であった。

**画像所見:** Fig. 1に入院時の胸部X線写真とCT画像を示した。MPA初発時より下肺野優位に線維化・網状影を認めていたが、今回入院時には上～下肺野に網状影、境界明瞭なすりガラス状の陰影の増悪を認めた。胸水は認めなかった。

**治療経過**(Fig. 2): AAV再燃に伴う間質性肺炎の増悪と

診断した。入院時のBVASは喘鳴、肺病変を併せて6点であった。入院後1日目よりステロイドセミパルス(mPSL 500 mg ×3日間)を行い、後療法としてPSL 50 mg(1 mg/kgBW/日)を開始した。プロカルシトニン(1.29 ng/mL)と軽度上昇しており、各種培養・血液検査では明らかな感染はなかったが、セフトリアキソンナトリウム水和物2g/日の投与を行い、ST合剤の予防投与を開始した。ステロイドパルス後2週目より胸部X線写真上すりガラス状の陰影は減弱し、酸素投与量も1L/分まで改善した。

ANCA値は300 U/mL以上と高値が持続しており、入院29病日より追加治療としてリツキシマブ200 mg/週を計4回投与し、PSL 40 mgに減量した。初回リツキシマブ投与前後において、CD19陽性リンパ球数は投与前89/μL、投与翌日6.8/μL、1週後1.5/μLと投与直後より抑制された。またCD20陽性リンパ球数においても、投与前99.9/μL、投与翌日1.1/μL、投与1週後5.5/μLと抑制された(Fig. 3)。KL-6は1,000～1,300 U/mL程度で経過したが、CT上すりガラス状の陰影、浸潤影の改善を認め(Fig. 4)、在宅酸素療法(HOT)1L/日を導入し第73病日に退院となった。MPO-ANCA値は、それまで1年余りにわたって300 U/mL以上であったが、退院後12日目には167 U/mLに低下した。退院後経過は安定していたが、3カ月後に再度呼吸状態悪化し再入院となった。再入院時、CT上すりガラス状の陰影と浸潤影の増悪を認めたが、MPO-ANCA 60.7 U/mL, KL-6

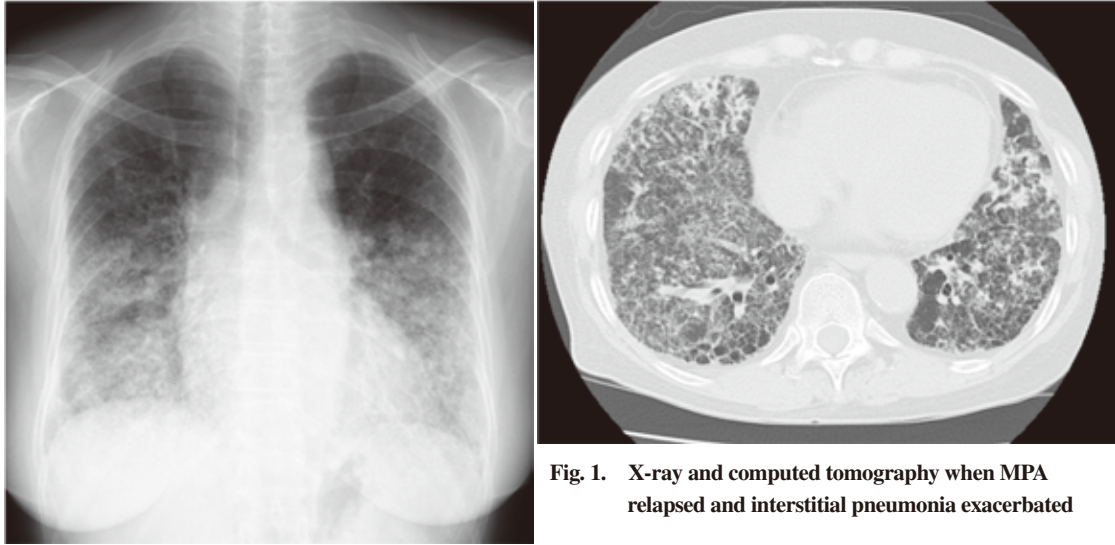


Fig. 1. X-ray and computed tomography when MPA relapsed and interstitial pneumonia exacerbated

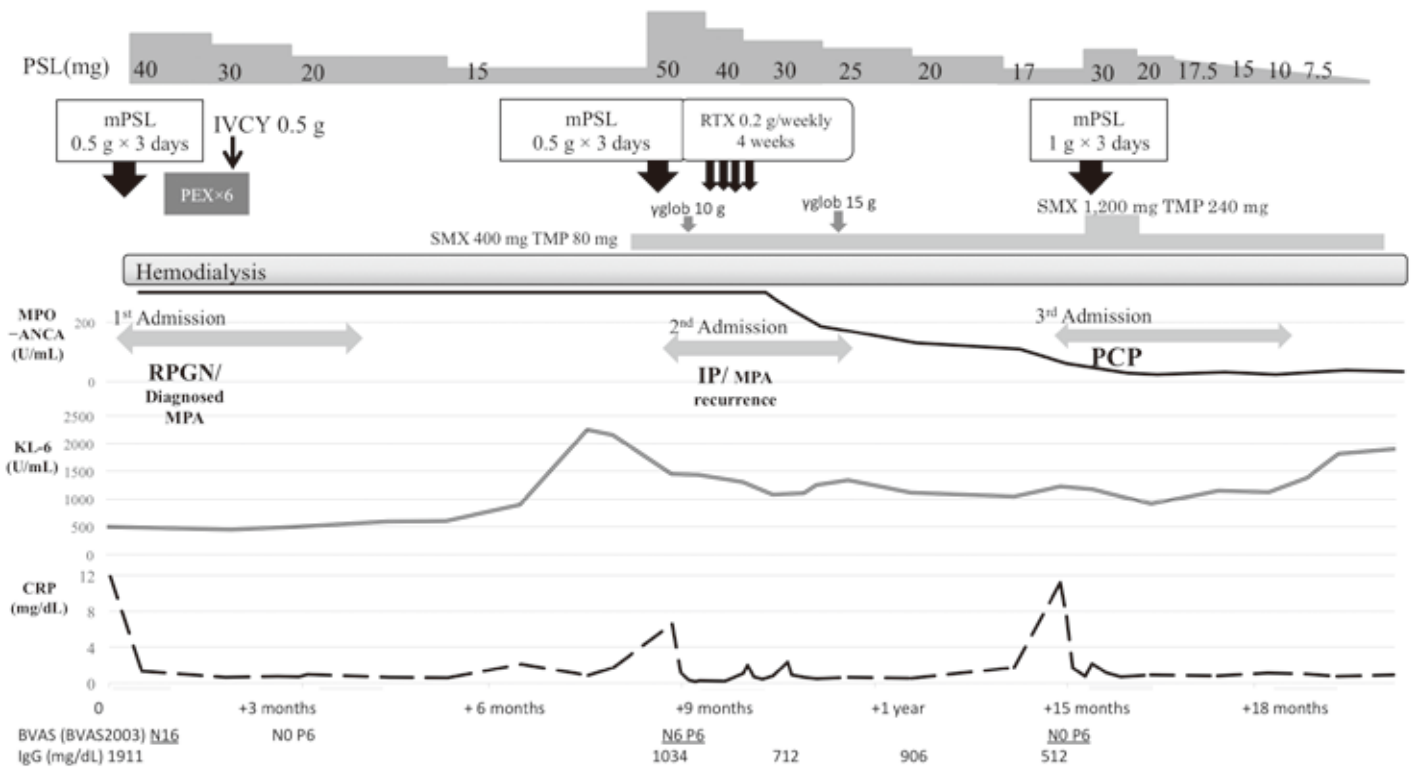


Fig. 2. Clinical course and treatment

PEX : plasma exchange, RTX : rituximab, PCP : pneumocystis pneumonia, SMX : sulfamethoxazole, TMP : trimethoprim, BVAS N : new worse, P : persistent

1,226 U/mL と上昇を認めず,  $\beta$ D グルカン 487.5 pg/mL と上昇をきたしていたため MPA の再燃はなく, PCP の合併と考えられた。ICU にて入院後一時的に biphasic positive airway pressure (BiPAP) による補助を要したが, PCP による ARDS に対してステロイドパルス (mPSL 1g × 3 日間), スルファメトキサゾール (SMX) 1,200mg・トリメトプリム (TMP) 240mg を投与した。呼吸状態と画像上急性所見は改

善し退院となったが, HOT は 4 L/分に増量を要した。その後も MPO-ANCA 20 U/mL 程度で経過しており, 外来にて PSL 5mg/日まで減量された。

### 考 察

本例は RA の既往がある患者に発症した MPO-ANCA 陽



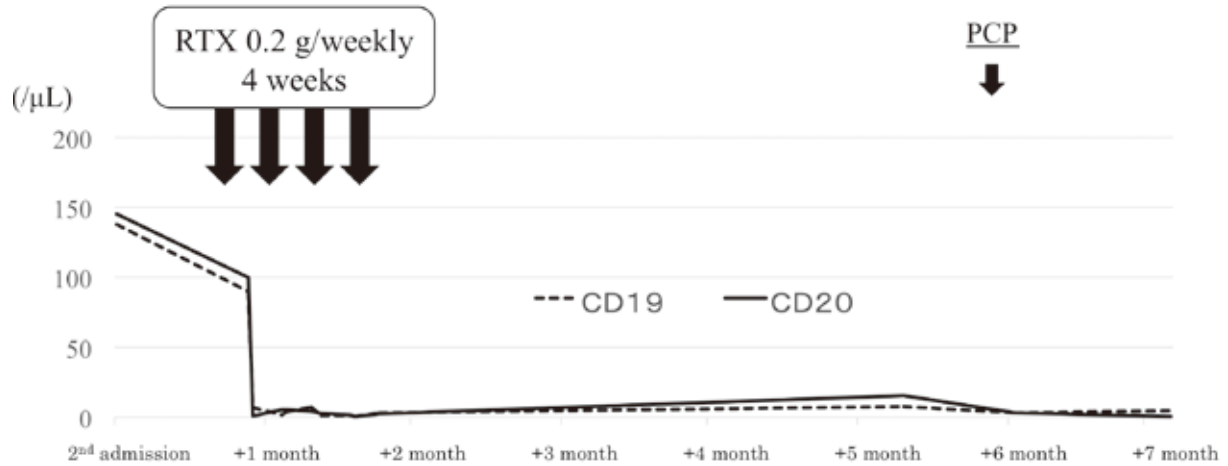


Fig. 3. Alterations of CD19 and CD20 during rituximab treatment

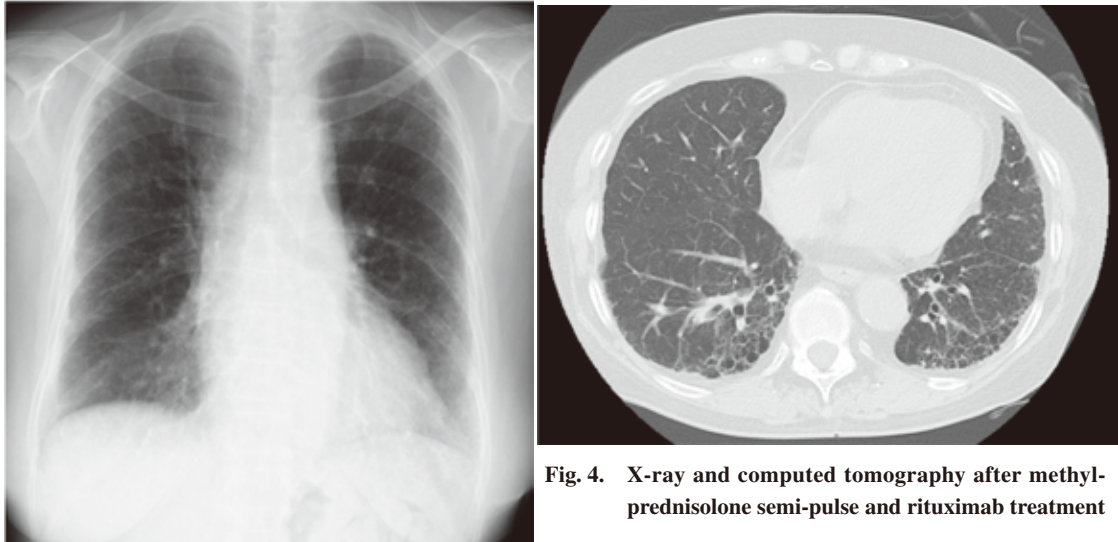


Fig. 4. X-ray and computed tomography after methylprednisolone semi-pulse and rituximab treatment

性の AAV であり、初発時は RPGN を呈し、再燃時には間質性肺炎の増悪として発症した。RA は全身性の疾患であり、関節炎が主体であるが稀に関節外症状を伴うことがあり、中・小型から細小動静脈の血管炎を呈するが、腎血管炎をきたすことは稀である。RA 患者における壊死性糸球体腎炎の報告例はあるが、その大部分が ANCA 陽性であり、その病理像は MPA や GPA に類似しているとされている<sup>4)</sup>。一方、血管炎のない RA においても ANCA が陽性になることがある。本例においては RA の既往はあるものの関節症状はなく、RA に伴う血管炎すなわちリウマトイド血管炎などの病態は否定的と考えた。本例の ANCA 値については、RPGN や間質性肺炎の増悪時には抗体価が高値であることを考えると ANCA は血管炎の病因になっており、本例の病態としては RA に合併した原発性 ANCA 関連血管炎と考えられた。また、本例の ANCA 値の推移に関して

は、第 2 回入院時まで異常高値が持続しており、疾患活動性との関連が問題となった。EULAR ガイドラインにおいて、ANCA 値のみで免疫抑制療法を強弱すべきではないと記載されている。われわれは、初発時には ANCA 値と疾患活動性は相関していないと考え、寛解導入治療開始後 3 カ月目に BVAS 0 点となった時点で寛解と判断し、ステロイドは漸減した。しかし、退院後すぐに再燃をきたした経過より、本例において ANCA 値は潜在的な疾患活動性を示していた可能性が高い。そのため、再燃時にはリツキシマブを含む寛解導入療法を行い、ANCA 値も併せてコントロールし、以後再燃はみられていない。ANCA 値と疾患活動性の評価においては、個別の症例に応じた注意深い対応が必要と考えられる。

AAV のうち MPA では肺胞出血、間質性肺炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) では気管支喘息、壊死性肉

芽腫性気管支肺病変, GPA では肉芽腫性気管支肺病変, 肺胞出血などの肺病変がみられる。本邦では欧米と異なり MPA の頻度が高く, 間質性肺炎, 肺胞出血の合併が高頻度にみられる。これまでの調査において, 本邦では MPO-ANCA 陽性血管炎のうち 29~49% に間質性肺炎が合併していた<sup>5,6)</sup>。これは, 欧米での肺炎合併が 11% との報告に比較して多く, 本邦の血管炎の特徴と捉えられる<sup>7)</sup>。間質性肺炎は血管炎の発症から数年先行してみられる例が多く, 間質性肺炎から数年後に尿潜血を認めるケースも多い。また, 近年は肺以外に臓器障害を伴わない肺限局型 AAV についての概念も確立しつつある。

MPA における間質性肺炎は胸膜直下優位, 肺底優位の網状影, 蜂巣肺など usual interstitial pneumonia (UIP) パターンを呈することが多く, そのほかに広範な間質性肺炎像, リンパ過形成, 気管支炎などの膠原病肺に類似する所見も認められる<sup>8)</sup>。本邦で施行された JMAAV 試験においても, AAV の間質性肺炎の画像所見は High-Resolution CT (HRCT) で通常型間質性肺炎パターンが 48% と最も多く, すりガラス陰影や気管支拡張像を合併していた。また 48% に肺気腫を合併し, Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema (CPFF) 症候群に類似する画像所見を認めた。本例においても RA の既往および喫煙歴があり, AAV 発症前より上肺野に軽度の肺気腫と UIP パターンの間質性肺炎を合併していた。間質性肺炎増悪時の CT 像ではすりガラス状の陰影の増悪と, 一部肺胞出血を疑う浸潤影を呈しており, AAV による間質性肺炎増悪像として典型的であった。急性増悪時は細菌性かあるいは PCP かについて鑑別を行う必要があるが, 培養検査, プロカルシトニン,  $\beta$ D グルカンなどを参考に評価し, 再燃時には感染を疑う所見は認めなかった。治療については, IPF はステロイド治療や抗線維化薬の治療が有用とされているが, 標準的治療は定まっていないのが現状である。一方, AAV における間質性肺炎については AAV に対する標準的治療を行うことが推奨されており, JMAAV 研究では, IVCY に反応するとの特徴が認められた。Comarmond らは, ANCA 関連血管炎の肺線維症 49 例を多施設共同研究にて検討し, ステロイド単独治療はシクロホスファミドやリツキシマブなどの免疫抑制治療との併用に比べ, 生命予後悪化因子の一つであったと報告している<sup>9)</sup>。

AAV に対するリツキシマブの効果については, 前述の RITUXIVUS, RAVE study という 2 件の前向き研究にて初発および再燃例における寛解導入においてシクロホスファミドと比較し非劣性との報告がある<sup>2,3)</sup>。次いで 2013 年本

邦では, シクロホスファミド抵抗性もしくは治療困難な症例に対してリツキシマブを投与する前向き研究 (RiCRAV 研究) が行われており, 7 例中 4 例で完全および部分寛解を認めた<sup>10)</sup>。本症例においても初発時にステロイドパルス, 血漿交換, IVCY を行ったが腎死に至り, 寛解後も早期に再燃を認めたことから標準的治療に抵抗性であったと考え, 寛解時の治療とは異なるリツキシマブ投与を行った。難治例に対する治療法としてはそのほかに, 免疫グロブリン大量点滴静注療法 (IVIG) やミコフェノール酸 モフェチル (MMF), インフリキシマブなども推奨されているが, IVIG は EGPA の難治性神経障害に適応が限られていること, MMF は腎障害症例では慎重投与となっていること, インフリキシマブは RA での間質性肺炎やループス様症状の出現を認める有害事象の報告がある点などを考慮してリツキシマブを選択した。リツキシマブ投与後より停滞していた ANCA 値の改善を認め, ステロイドの減量が可能となりリツキシマブは有用であったと考えられた。

本例は, 間質性肺炎の増悪で再燃した AAV に対しステロイド治療を行うも, ANCA の高値が持続しているため寛解導入療法としてリツキシマブを選択した。リツキシマブに透析性はなく, 高齢者を除き一般的には用量調節は不要と考えられている。しかし, リツキシマブによる重症感染症では呼吸器感染症が多いため, 透析患者であり, かつ肺気腫や間質性肺炎を合併している本例では注意が必要と考えた<sup>11)</sup>。リツキシマブは 200 mg の少量投与にて CD19, 20 を十分抑制することをわれわれは経験しており<sup>12)</sup>, リツキシマブを 200 mg/週に減量し, 計 4 回投与した。低ガンマグロブリンに対して適宜ガンマグロブリン投与を行い, ST 合剤 (スルファメトキサゾール 400 mg・トリメトプリム 80 mg/日) の予防内服を行ったが, 5 カ月後に PCP を発症した。PCP 発症時は PSL 17 mg 内服中であり, IgG 512 mg/dL と低ガンマグロブリン血症を認めていたが, 白血球数 5,660/ $\mu$ L, 好中球 89.9% と好中球減少はなかった。また, CD19 陽性リンパ球数 1.4/ $\mu$ L, CD20 陽性リンパ球数 1.4/ $\mu$ L と両者とも抑制された。リツキシマブによる有害事象に関しては, 前述の RITUXIVUS 試験では従来のシクロホスファミド治療に比べて有害事象は同等との報告であったものの, 重篤な感染症は 18% に認められており, 十分な予防策と経過観察を要する。そのほかにもリツキシマブにおける有害事象としては, 癌, B 型肝炎ウイルスキャリアにおける *de novo* 肝炎, 進行性多巣性白質脳症などの重篤な副作用も報告されており, また, ヒト抗キメラ抗体によるリツキシマブの作用減弱についても注意が必要である。リ

ツキシマブの投与量、投与方法については 375 mg/m<sup>2</sup>/週を計 4 回が最も多く、そのほかに 1g/2 週を計 2 回、500 mg/週を計 4 回、375 mg/m<sup>2</sup>/2 週を計 2 回などが寛解導入療法として行われており、維持療法としても 375 mg/m<sup>2</sup> を 6 カ月ごと、500 mg を 6 カ月ごと、1,000 mg を 6 カ月ごとなどが行われている<sup>13)</sup>。米国のグループでは維持療法として 4 カ月ごとに CD 19 を指標に追加投与を行い、頻回再発例においても寛解維持効果を認めたとの報告があった<sup>14)</sup>。本邦での報告は前述の RiCRAV 試験では GPA が主な対象であり、寛解導入として 375 mg/m<sup>2</sup>/週を計 4 回投与としたが、感染症の合併が多く、7 例中 2 例に死亡を認め、内 1 例が日和見感染によるものであった。本症例における CD19、CD20 の経過をみると、リツキシマブ初回投与にてすでに抑制されており、回数を減らすことも可能であった可能性がある。

本邦の MPA に関するリツキシマブの検討は少ないが、寛解導入療法として 4 回使用する方法的ほかに、寛解導入療法としては減量単回投与とし、維持療法も兼ねて 4~6 カ月ごとの単回反復投与とする方法もあり、その場合には早期ステロイド減量、感染予防効果が勝る可能性がある。本例ではリツキシマブを減量し 4 回投与したが PCP を合併したため、透析患者においてはより慎重に投与量、投与回数を検討する必要がある。今後も本邦における症例の集積が必要と考える。

利益相反自己報告：申告すべきものなし

## 文 献

- Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, Hogan MC. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 2836-2840.
- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DR. European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 211-220.
- Geetha D, Specks U, Stone JH, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Fessler BJ, Ding L, Tchao NK, Ikle D, Jepsen B, Brunetta P, Fervenza FC. Rituximab for ANCA-Associated Vasculitis Immune Tolerance Network Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 221-232.
- Kurita N, Mise N, Fujii A, Mori M, Sai K, Nishi T, Suzuki T, Tagawa H, Sugimoto T. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated crescentic glomerulonephritis with rheumatoid arthritis : a comparison of patients without rheumatoid arthritis. *Clin Exp Nephrol* 2010 ; 14 : 325-332.
- 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 survey in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 1016-1022.
- Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S, Kumagai S, Kurihara Y, Kurokawa MS, Makino H, Nagafuchi H, Nakabayashi K, Nishimoto N, Suka M, Tomino Y, Yamada H, Yamagata K, Yoshida M, Yumura W, Amano K, Arimura Y, Hatta K, Ito S, Kikuchi H, Muso E, Nakashima H, Ohsone Y, Suzuki Y, Hashimoto H, Koyama A, Matsuo S, Kato H. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis : the JMAAV study. *Mod Rheumatol* 2012 ; 22(3) : 394-404.
- Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, Amouroux J, Casassus P, Jarrousse B. Microscopic polyangiitis : clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42(3) : 421-430.
- Homma S, Suzuki A, Sato K. Pulmonary involvement in ANCA-associated vasculitis from the view of the pulmonologist. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17(5) : 667-671.
- Comarmond C, Crestani B, Tazi A, Hervier B, Adam-Marchand S, Nunes H, Cohen-Aubart F, Wislez M, Cadranel J, Housset B, Lloret-Linares C, Sève P, Pagnoux C, Abad S, Camuset J, Bienvenu B, Duruisseaux M, Hachulla E, Arlet JB, Hamidou M, Mahr A, Resche-Rigon M, Brun AL, Grenier P, Cacoub P, Saadoun D. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis : a series of 49 patients and review of the literature. *Medicine* 2014 ; 93(24) : 340-349.
- 尾崎承一. RiCRAV 報告. 厚生労働省 ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究第 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 : 99-102.
- Jillella AP, Dainer PM, Kallab AM, Ustun C. Treatment of a patient with end-stage renal disease with Rituximab : pharmacokinetic evaluation suggests Rituximab is not eliminated by hemodialysis. *Am J Hematol* 2002 ; 71(3) : 219-222.
- Asamiya Y, Moriyama T, Takano M, Iwasaki C, Kimura K, Ando Y, Aoki A, Kikuchi K, Takei T, Uchida K, Nitta K. Successful treatment with rituximab in patient with TTP secondary to severe ANCA-associated vasculitis. *Intern Med* 2010 ; 49 : 1587-1591.
- Charles PI, Néel A, Tieulié N, Hot A, Pugnet G, Decaux O, Marie I, Khellaf M, Kahn JE, Karras A, Ziza JM, Deligny C, Tchérakian C, Guillevin L. French Vasculitis Study Group. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides : a multicentre retrospective study on 80 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014 ; 53(3) : 532-539.
- Pendergraft WF 3rd, Cortazar FB, Wenger J, Murphy AP, Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL. Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-cell depletion in patients with ANCA vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9(4) : 736-744.