

# 小葉間動脈レベルの病変を伴う MPO-ANCA 関連血管炎を合併した膜性腎症の 1 例

藤井理恵 山田宗治 大島泰斗 小松秀平  
廣瀬 剛 小島 糾 杉崎健太郎 富安朋宏  
吉川憲子 吉田雅治 尾田高志

A case of membranous nephropathy complicated by MPO-ANCA-associated vasculitis

Rie FUJII, Muneharu YAMADA, Taito OSHIMA, Shuuhei KOMATSU, Go HIROSE, Tadasu KOJIMA, Kentaro SUGISAKI, Tomohiro TOMIYASU, Noriko YOSHIKAWA, Masaharu YOSHIDA, and Takashi ODA

Department of Nephrology and Blood Purification, Kidney Disease Center,  
Tokyo Medical University Hachioji Medical Center, Tokyo, Japan

## 要 旨

先行した膜性腎症に、小葉間動脈レベルの病変を伴う ANCA 関連血管炎が合併した稀な 1 例を経験した。症例は 71 歳、男性。20XX 年 9 月中旬頃より持続する発熱・全身倦怠感のため、10 月上旬に当院を受診。炎症反応高値を伴う腎炎性尿所見を認め、精査加療目的で入院となった。MPO-ANCA > 300 U/mL と高力価陽性であり、ANCA 関連血管炎と考え第 6 病日より PSL 50 mg/日 (0.8 mg/kg/日) で治療を開始した。第 3 病日に施行した腎生検では、採取された 10 個の糸球体のうち硬化糸球体を 2 個、線維細胞性半月体を 1 個認め、peritubular capillaritis が散見された。また、小葉間動脈にフィブリノイド壊死を認めた。蛍光抗体法で IgG、C3 の糸球体係蹄壁への顆粒状沈着、電子顕微鏡で上皮下および基底膜内に electron dense deposit を認めたため、ANCA 関連血管炎と膜性腎症 (Stage II~IV) の合併と診断した。治療開始後、速やかに炎症反応、尿所見、ANCA 力価は改善した。PSL を 30 mg まで減量後、第 65 病日に退院となった。MPO-ANCA 関連血管炎と膜性腎症の合併例には、膜性腎症が先行するもの、ANCA 関連血管炎が先行するものなど、種々の報告がある。先行する ANCA 関連血管炎に合併する膜性腎症では MPO を抗原とする免疫複合体の関与が報告されているが、本例では、MPO は IgG 陽性である糸球体係蹄壁には陰性であり、MPO を抗原とする免疫複合体の関与は考えにくかった。また、二次性膜性腎症に関連する薬物・悪性腫瘍・感染症などの所見は認めず、IgG のサブクラス染色では IgG4 が強陽性、IgG1 が陽性であった。以上より、本例は先行した膜性腎症に MPO-ANCA 関連血管炎が合併した可能性が高いと考えられた。

We report a case of membranous nephropathy (MN) complicated by myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated nephritis with vasculitis of a renal interlobular artery. A 71-year-old man was referred to our hospital for evaluation of persistent pyrexia, microscopic hematuria, proteinuria, mild renal dysfunction and elevated C-reactive protein. Based on his clinical and laboratory findings, including high-titer MPO-ANCA, he was initially diagnosed with MPO-ANCA-associated vasculitis. Oral prednisolone (50 mg/day, 0.8 mg/kg/day) therapy was started on the 6th day of admission. Renal biopsy revealed 2 global sclerosis lesions and 1 fibrocellular crescent out of 10 glomeruli, and existence of peritubular capillaritis in a patchy distribution and fibrinoid necrosis in an interlobular artery. Immunofluorescent staining showed granular staining of IgG and C3

along the glomerular capillary walls, and IgG1 and IgG4 were the dominant subclasses in the IgG deposition. Electron microscopic examination revealed electron-dense deposits in the glomerular subepithelial and intramembranous area. These findings suggested the coexistence of MPO-ANCA-associated vasculitis and MN (Stage II~IV). After starting the therapy, his fever, hematuria, serum CRP and MPO-ANCA titer improved. Although coexistence of ANCA-associated vasculitis and MN is relatively rare, there are variations in the combination of these two etiologies: ANCA-associated vasculitis precedes MN and MN precedes ANCA-associated nephritis. In the case of MPO-ANCA-associated vasculitis preceding MN, MPO is the antigen that causes MN in the immune complex. However, MPO was not observed along the capillary walls by immunofluorescent staining in this case. No diseases, which cause secondary MN, such as infections and malignancy, were found. These findings suggested that MN preceded ANCA-associated vasculitis in this case.

Jpn J Nephrol 2017 ; 59 : 1078-1086.

**Key words** : MPO-ANCA, vasculitis, membranous nephropathy, immune complex, prednisolone

## 緒 言

ANCA 関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis : AAV) は主に小血管 (毛細血管, 細静脈, 細動脈など) レベルの血管炎であり, 腎病変では半月体形成性腎炎を呈する。一方, 結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa : PAN) はそれより太い血管が主たる病変で, 腎以外の皮膚, 末梢神経などにも多発することが多く, 糸球体腎炎, 細動脈, 毛細血管, 細静脈などの血管炎は通常伴わない。Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) 2012<sup>1)</sup> では小葉間動脈レベルの血管炎は ANCA 関連血管炎でも PAN でも存在しうる病変とされている。ANCA 関連血管炎の血管レベルと PAN の血管レベルの血管病変がオーバーラップする症例も時に報告されている<sup>2)</sup>。

ANCA 関連血管炎と膜性腎症の合併例は, 少数例の限られた報告ではあるが, 膜性腎症が先行するもの, ANCA 関連血管炎が先行するものなど, 種々の合併が報告されている。合併例では, ミエロペルオキシダーゼ (myeloperoxidase : MPO) が抗原となって発症する可能性なども指摘されているが, 詳細な機序や病態は検討されていない。

今回われわれは, MPO-ANCA 陽性の小葉間動脈レベルの血管病変を伴う ANCA 関連血管炎と膜性腎症を合併した 1 例を経験した。文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

**患 者** : 72 歳, 男性

**主 訴** : 発熱, 全身倦怠感

**既往歴** : 高血圧症, 脂質異常症

**現病歴** : 20XX 年 9 月中旬頃より咽頭痛と 37℃ 台の発熱を認め, 近医で上気道炎の診断で抗菌薬を処方された。し

かし症状改善なく, 炎症反応の上昇もみられたことから, 10 月上旬に当院紹介受診となった。受診時の検査で尿蛋白, 尿潜血 (糸球体型赤血球) および炎症反応高値を認めたため, 精査加療目的で入院となった。

**入院時現症** : 身長 169.3 cm, 体重 54.1 kg (最近数カ月で体重増減なし), 体温 37.1℃, 血圧 101/68 mmHg, 脈拍 90 回/分, 酸素飽和度 >95% (室内気)。神経学的所見に異常なし。心・肺に聴診上異常なし。腹部は平坦・軟で腸蠕動音正常・圧痛なし。四肢に皮疹や浮腫を認めなかった。

**入院時検査所見** : Table 1 に結果を示す。末梢血白血球数は 10,300/ $\mu$ L と上昇。ヘモグロビンは 13.7 g/dL で貧血を認めなかったが, 赤沈 1 時間値が 94 mm と亢進を認めた。血清尿素窒素は 16.4 mg/dL, 血清クレアチニンは 1.02 mg/dL と軽度の腎機能障害を認めた。免疫血清学的所見では CRP 8.14 mg/dL と炎症反応の上昇および, IgG 2,330 mg/dL, IgA 572 mg/dL と免疫グロブリンの上昇を認めたが, 免疫電気泳動では M-peak は認めなかった。MPO-ANCA は 300 U/mL 以上と高力価陽性であった。抗核抗体, 抗糸球体基底膜抗体はいずれも陰性であった。尿検査では 0.68 g/gCr と軽度の蛋白尿を認め, 尿沈渣では 1 視野に 50~90 個の赤血球と少数の糸球体型血尿, 顆粒円柱を認めた (Table 2)。

入院時, 胸部 X 線写真では左肺に少量の胸水を認めたが, 間質性肺炎や出血などの肺野病変は認めなかった。腹骨盤造影 CT では両腎に萎縮はなく, 腎の形態やサイズに異常所見を認めなかった。また, 病的なリンパ節腫大も認めなかった。

**入院後経過** : 初診時検査で炎症反応に加え尿蛋白陽性, 腎炎性の尿所見, 軽度腎機能障害, MPO-ANCA が 300 U/mL 以上の高力価陽性であったことから ANCA 関連腎炎を疑い, 入院第 6 病日よりプレドニゾロン (prednisolone : PSL) を 0.8 mg/kg/日 (50 mg/日) で治療を開始した。第 3 病

Table 1. Laboratory data on admission

【Hematology】		【Biochemistry】		【Serology】	
WBC	10,300/ $\mu$ L	TP	8.1 g/dL	CRP	8.14 mg/dL
Seg	74.6%	Alb	2.6 g/dL	IgG	2,330 mg/dL
Eo	1.3%	AST	27 IU/L	IgA	572 mg/dL
Baso	0.1%	ALT	16 IU/L	IgM	94 mg/dL
Lym	11.5%	ALP	317 IU/L	CH50	58.8 U/mL
Mono	12.5%	LDH	185 IU/L	C3	125 mg/dL
RBC	443 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	TC	146 mg/dL	C4	17.1 mg/dL
Hb	13.7 g/dL	BUN	16.4 mg/dL	PCT	0.1 ng/mL
PLT	44 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	Cr	1.02 mg/dL	KL-6	277 U/mL
ESR 1hr	94 mm	eGFR	55.9 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	ASO	77 IU/mL
		UA	5.7 mg/dL	HBs antigen	0.02 IU/mL
		Na	133 mEq/L	HCV antibody	0.06 IU/mL
		K	4.3 mEq/L	Anti-nuclear antibody	40×
		Cl	99 mEq/L	PR3-ANCA	<1.0 U/mL
		Ca	8.7 mg/dL	MPO-ANCA	>300 U/mL
		IP	2.9 mg/dL	Anti-GBM antibody	<2.0 U/mL
		Glu	103 mg/dL		
		HbA1c	6.10%		

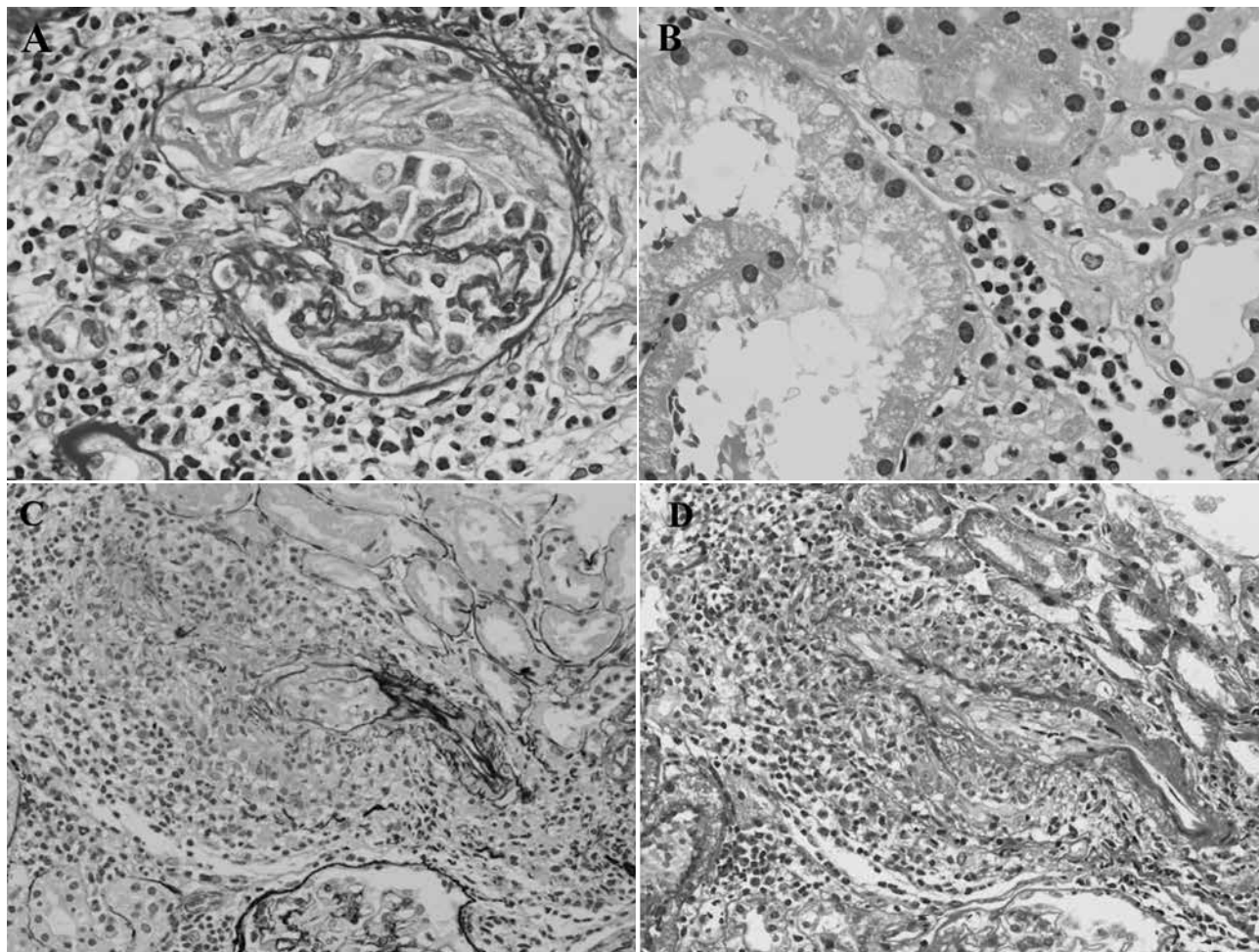
Table 2. Urinalysis data on admission

【Qualitative】		【Sediment】		【Biochemistry】	
Specific gravity	1.011	Red blood cells	50 ~ 99/HPF	Protein	0.68 g/gCr
pH	5.5	Dysmorphic RBC	(-)	$\beta_2$ -MG	<190 $\mu$ g/L
Glucose	(-)	White blood cells	1 ~ 4/HPF	NAG	27.47 IU/L
Protein	(2+)	Hyaline casts	(3+)		
White blood cells	(-)	Granular casts	(1+)		
Red blood cells	(2+)	Fatty casts	(-)		
		Red blood cell casts	(-)		

日に施行した腎生検では、糸球体は光顕で10個確認され、全節性硬化糸球体を2個、線維細胞性半月体を1個認め(Fig. 1A)、peritubular capillaritisが散見された(Fig. 1B)。また弾性板の破壊とフィブリン析出を伴う血管周囲の炎症細胞浸潤を認め、小葉間動脈レベルの血管炎が確認された(Fig. 1C,D)。PAM染色では、一部糸球体糸球壁の肥厚とわずかな点刻像を認めた。免疫蛍光染色ではFig. 2に示すようにIgGとC3の糸球体糸球壁への顆粒状沈着を認めた(Fig. 2A,B)。IgGのサブクラス染色ではIgG4が強陽性、IgG1が陽性であった(Fig. 2F,C)。電顕所見では上皮および基底膜内にelectron dense depositを認め(Fig. 3)、膜性腎症の病期stage II~IVと考えられた。腎生検において小葉間動脈レベルの比較的太い血管の病変を認め、半月体形成率も10%程度と低かったため、PANも疑い腹部Angio CT

を施行したが、腎内を含め、中小動脈に動脈瘤や狭窄像は認めなかった。MPO-ANCA高力価陽性、病理所見および画像所見から、本例はANCA関連血管炎と膜性腎症の合併例と診断した。

Fig. 4に経過を示すように、治療開始後速やかに炎症反応、尿所見、ANCA力価は改善を認めた。しかし第34病日に胸部圧迫感を自覚し、循環器内科で急性心筋梗塞と診断され経皮的冠動脈形成術を施行した。その後の経過は良好であり、PSLは漸減し第65病日にPSL 30 mgで退院となった。現在、外来でPSLを5 mgまで減量し、再燃など認めず経過観察中である。入院経過中、腎機能は急激な悪化をきたすことなく経過し、他の膠原病の合併は認めなかった。また、二次性の膜性腎症を引き起こす感染症や薬剤の使用、および悪性腫瘍の合併もみられなかった。



**Fig. 1. Light micrograph**

A : Micrograph of PAS staining showing a fibrocellular crescent formation (original magnification  $\times 400$ ).

B : Micrographs of HE staining showing peritubular capillaritis in patchy distribution (original magnification  $\times 200$ ).

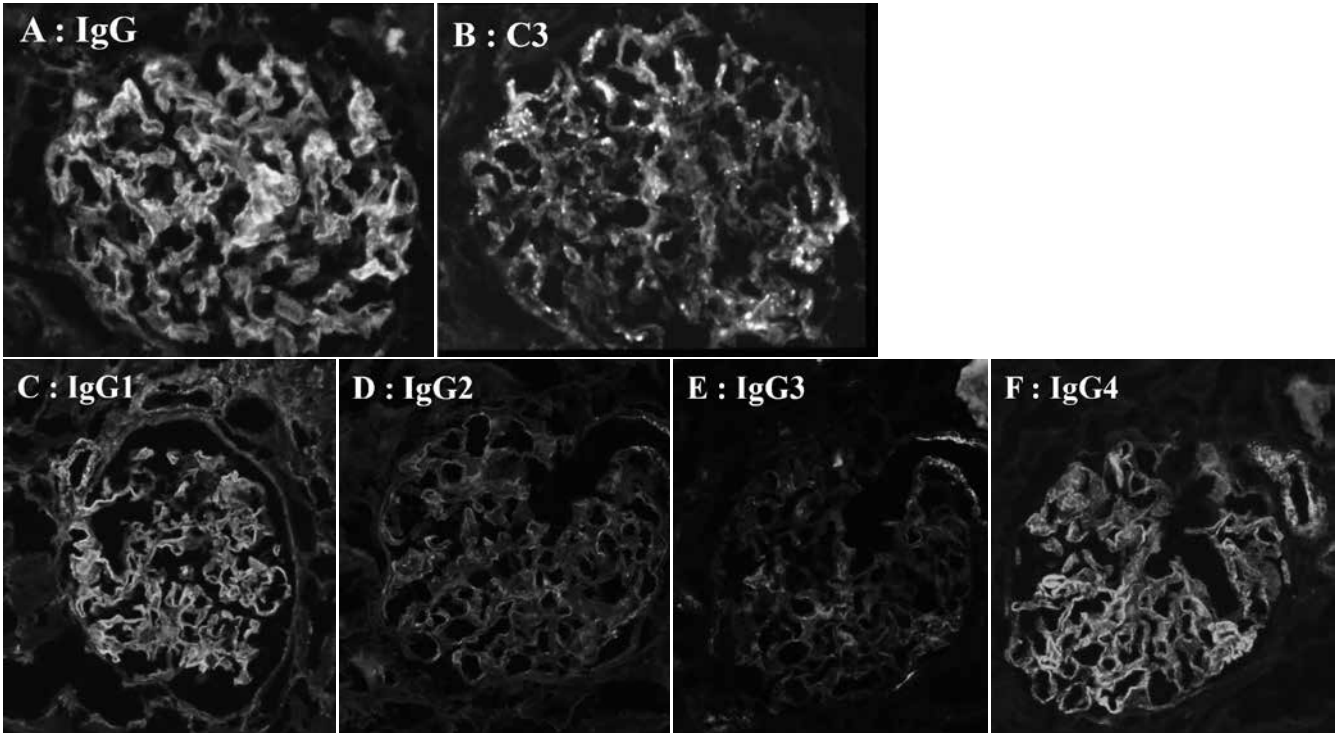
C,D : Micrographs of PAM staining (C) and Masson staining (D) showing vasculitis of an interlobular artery. Destruction of elastic lamina, deposition of fibrin and massive perivascular inflammatory cell infiltration are observed (original magnification  $\times 200$ ).

ANCA 関連腎炎と、膜性腎症の関連性を検討するため、蛍光二重染色により、MPO と IgG の局在を解析した。MPO は、一次抗体として mouse anti-human MPO antibody (R&D systems, USA) を、二次抗体として Alexa Fluor 594-conjugated goat anti-mouse IgG (Thermo Fisher Scientific, USA) を用いて間接蛍光抗体法で染色し、IgG は FITC-conjugated goat anti-human IgG (Agilent Technologies, USA) を用いた直接法で染色した。さらに対比染色に 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) を用いて核染色を行った。この結果、MPO は浸潤した好中球には陽性であったが、糸球体係蹄壁に沈着した IgG 陽性部位には陰性であった (Fig. 5)。また腎組織における M タイプホスホリパーゼ A2 受容体 (M-type phospholi-

pase A2 receptor : PLA2R) 染色と、血清中の抗 PLA2R 抗体測定とをそれぞれ行った。PLA2R 染色は polyclonal rabbit anti-PLA2R antibody (Sigma-Aldrich, USA) を用いた間接蛍光抗体法で、血清抗 PLA2R 抗体は anti-PLA2R ELISA (IgG) kit (Euroimmune, Germany) を用いて検討したが、結果はいずれも陰性であった。

## 考 察

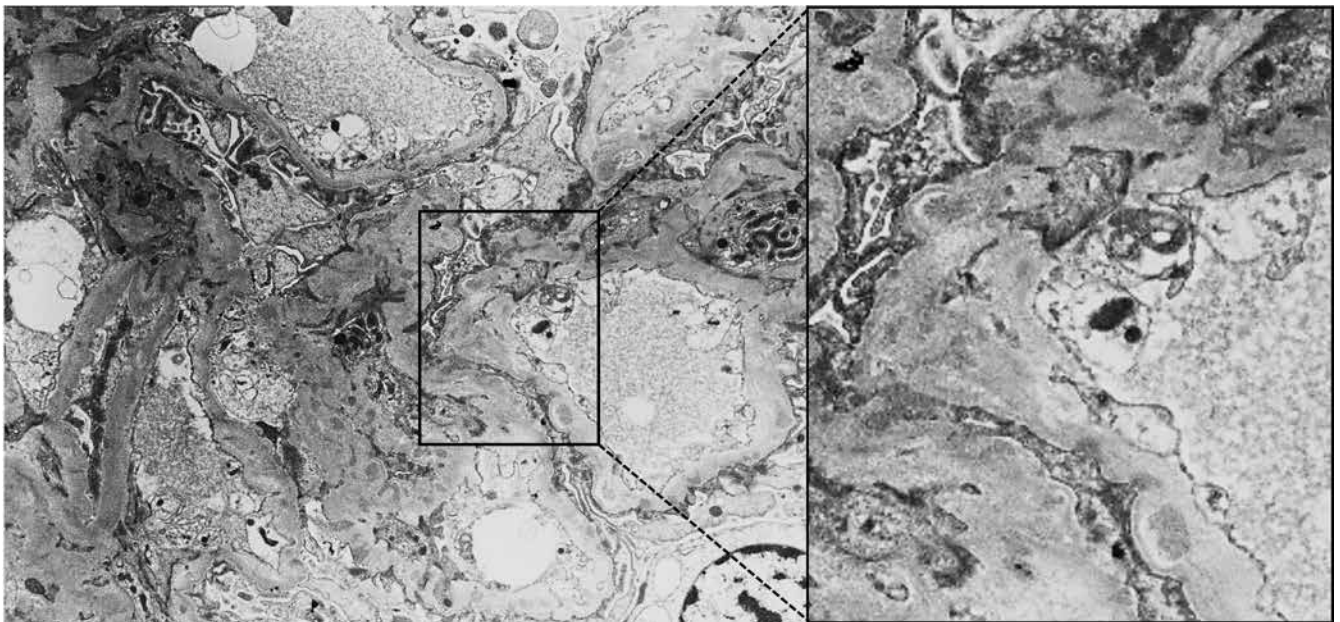
本例は、発熱・全身倦怠感が主訴の 72 歳男性が、尿蛋白・尿潜血陽性の腎炎性尿所見、腎機能障害、MPO-ANCA 高力価陽性などの検査所見を示したことから、MPO-ANCA



**Fig. 2. Immunofluorescent microscopy (IF)**

A,B : IF staining for IgG(A) and C3(B) reveals granular deposition in the glomerular capillary wall and mesangial region (original magnification  $\times 400$ ).

C ~ F : IF staining for IgG subclasses reveals dominant IgG1(C) and IgG4(F) deposition in the glomerular capillary wall and mesangial region. IgG2(D) and IgG3(E) stainings yielded essentially negative results (original magnification  $\times 400$ ).



**Fig. 3. Electron microscopy**

Electron microscopic examination shows existence of electron-dense deposits in the subepithelial area of the glomerular basement membrane (GBM), a part of which was incorporated inside the GBM (as obviously shown in the higher magnification image inset), resulting in the diagnosis of membranous nephropathy (MN), stage II ~ IV.

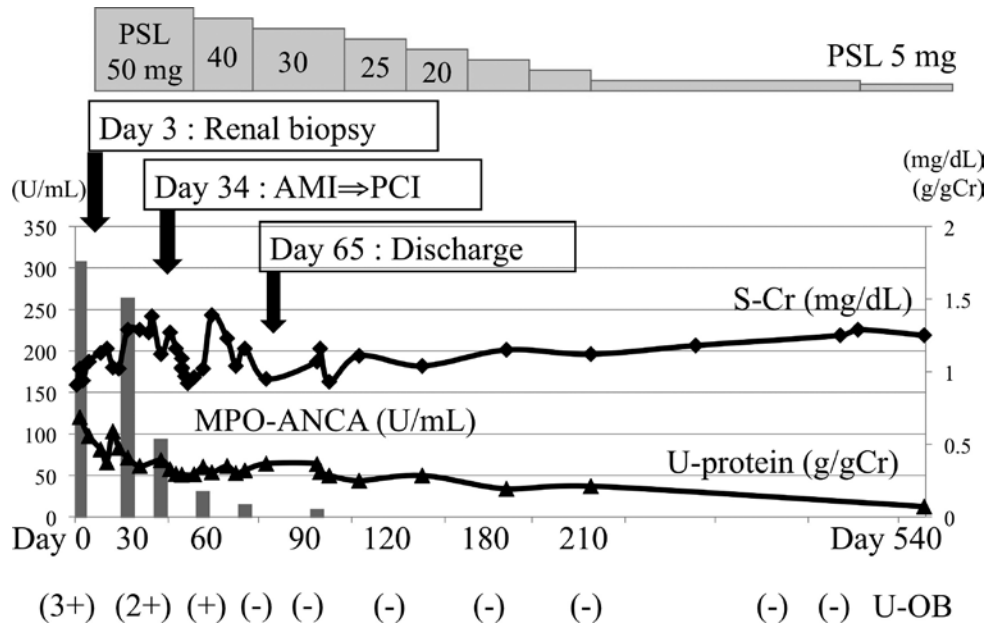


Fig. 4 Clinical course

PSL : prednisolone, MPO-ANCA : myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody, AMI : acute myocardial infarction, PCI : percutaneous coronary intervention

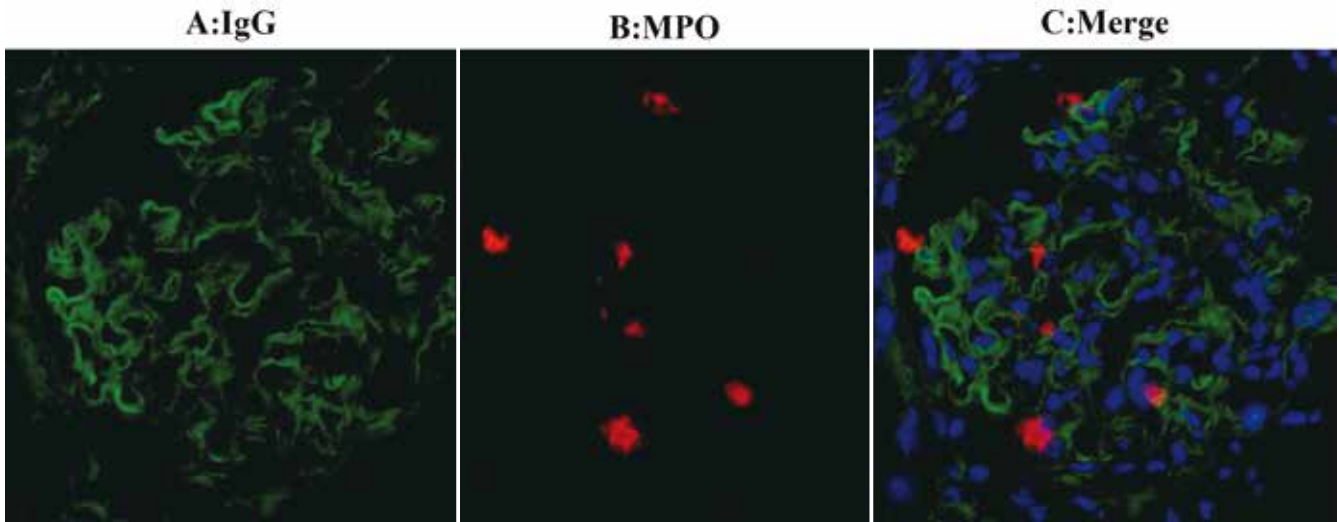


Fig. 5. Double immunofluorescent staining for IgG and MPO

A : Direct IF staining for IgG using FITC conjugated goat anti-human IgG. Staining for IgG was positive on glomerular capillary walls.  
 B : Indirect IF staining for myeloperoxidase (MPO) using mouse anti-human MPO antibody as the 1st antibody and Alexa Fluor 594 (red) conjugated goat anti-mouse IgG as the 2nd antibody. Staining for MPO was positive on the cytoplasm of infiltrating neutrophils.  
 C : Merged image of A and B with counter staining (4',6-diamidino-2-phenylindole : DAPI) showing different distributions of MPO and IgG in the glomerulus.

陽性の ANCA 関連血管炎を当初考えた。一方、腎生検では一部の糸球体に線維細胞性半月体を認め、間質に peritubular capillaritis を認めるとともに、糸球体基底膜の肥厚と点

刻像、免疫蛍光染色で IgG と C3 の糸球体係蹄壁への沈着、電子顕微鏡所見での上皮下および基底膜内に electron dense deposit を認めた。以上から、MPO-ANCA 関連血管炎と膜

性腎症(病期 stage II~IV)が併存しているものと考えられた。

本例の腎生検所見において、弾性板の破壊とフィブリン析出を伴う、小葉間動脈レベルの比較的太い血管の病変が確認された。半月体形成率も 10% 程度と低かったため、PAN も疑い腹部 Angio CT を施行したが、小動脈瘤や狭窄像は認めず、PAN は否定的と考えられた。ステロイド治療開始後より速やかに ANCA 抗体価が低下し、顕微鏡的血尿は改善した。膜性腎症では多数の顕微鏡的血尿や半月体形成を認めることは稀である。これらより本例は ANCA 関連血管炎と膜性腎症の合併と診断した。

CHCC 2012<sup>1)</sup>では小型血管を臓器内動脈、細動脈、毛細血管、細静脈、臓器内静脈と明確に定義し、ANCA 関連血管炎は、「免疫沈着物をほとんど認めない壊死性血管炎で、主に小血管(毛細血管、細静脈、細動脈など)を傷害する。壊死性動脈炎は小血管だけでなく中型動脈をも傷害する」とされた。一方で PAN は、「中・小動脈の壊死性血管炎で、糸球体腎炎あるいは細動脈、毛細血管、細静脈の血管炎を伴わず、ANCA と関連のない疾患」とされる。本例では、10 個中 1 個の糸球体のみに活動性の低い線維細胞性半月体が認められ、小葉間動脈レベルの比較的太い血管に病変を認めた。小葉間動脈レベルの血管炎は CHCC 2012 では PAN でも ANCA 関連血管炎でも存在しうる血管病変である。少数の半月体形成は、膜性腎症のみでもみられ予後不良因子として知られている<sup>3)</sup>。一方、MPO-ANCA 陽性の PAN 症例もみられることなどから、PAN も鑑別疾患として考慮に入れた。しかしながら、腎内の小動脈を含め腹部大動脈分岐以下の多発する小動脈瘤や狭窄・閉塞などの所見は認めなかった。さらに、腎生検組織を詳細に観察したところ、peritubular capillaritis が明らかに認められたため、最終的に ANCA 関連血管炎と診断した。なお、本例では第 34 病日に急性心筋梗塞を発症した。しかしながら、経皮的冠動脈形成時の血管内超音波所見では、冠動脈には通常の粥状硬化に加え、動脈硬化高度例に比較して厚い中膜の所見が認められたが、血管炎との関連性は明らかではなかった。腎生検は、全糸球体のごく一部分での評価であり、採取される動脈も少ないという制限がある。さらに MPO-ANCA 関連血管炎の血管に関する検討では半月体形成率などの糸球体毛細血管に焦点がおかれ、小動脈の血管炎に関する報告はわずかである。Vizjak らは、小動脈炎に限定された ANCA 関連血管炎において、その合併率は 23% と報告している<sup>4)</sup>。Chen らの報告では、MPO-ANCA 陽性の ANCA 関連血管炎症例 44 例のうち 2 例に小葉間動脈の壊

死性血管炎を認めたとしている<sup>5)</sup>。また Endo らが 50 例の ANCA 関連血管炎における小動脈炎合併例の評価をした報告<sup>6)</sup>では、腎小動脈に血管炎所見を認めたのは 10 例であり、MPO-ANCA 陽性患者はそのうち 6 例であった。さらにその 6 例での半月体形成率は 28~79% であった。前述のように、MPO-ANCA 関連血管炎は糸球体細動脈と腎小動脈の血管炎であり半月体形成を特徴としているが、半月体と腎小動脈炎との共存の意義は明らかではない。Endo らは、ANCA 陽性かつ腎小動脈の血管炎のグループでは interleukin 6 の過剰産生に関連した全身性の炎症マーカーである CRP が優位に高値(11.58±6.19 mg/dL に対して 2.7±3.55 mg/dL,  $p < 0.05$ )であり、肺合併症を含め全身の血管炎を伴う可能性が高いと報告している<sup>6)</sup>。本例でも、CRP が 8.14 mg/dL と高値であり、前述の報告に合致したデータであったが、半月体形成率は 10% であった。

ANCA 関連腎炎は pauci-immune glomerulonephritis に分類されるが、免疫複合体の沈着は稀ではなく、126 例中 54% に認めたとする報告もある<sup>7)</sup>。一方、膜性腎症は成人におけるネフローゼ症候群の原因疾患として最も頻度が高く、1/4 以上を占めるとされる<sup>8)</sup>。病理学的には膜性腎症は上皮下に免疫複合体が沈着し、基底膜の変化をもたらす<sup>9)</sup>。成人の原発性膜性腎症ではポドサイトに発現する PLA2R が責任抗原となり、これに対する抗 PLA2R 抗体(IgG)が結合して免疫複合体が形成されることが Beck らにより報告され、原発性膜性腎症の 70% に血清中に抗 PLA2R 抗体が検出されるとしている<sup>10)</sup>。本邦からは、22 例の原発性膜性腎症のうち 73% で血清抗 PLA2R 抗体あるいは PLA2R 抗原の組織染色が陽性<sup>11)</sup>、38 例の原発性膜性腎症のうちの 50% で血清抗 PLA2R 抗体が陽性かつ 52.6% で PLA2R 抗原が組織染色で陽性<sup>12)</sup>、100 例の原発性膜性腎症のうち 53% で血清中の抗 PLA2R 抗体が陽性<sup>13)</sup>などの報告がある。本例において血清中抗 PLA2R 抗体および組織染色による PLA2R 抗原を検討したところ、結果はいずれも陰性であった。しかしながら、前述のように PLA2R の組織染色や ELISA で血清中抗体の評価では少なくとも原発性膜性腎症の 3 割で陰性であること、本例の IgG サブクラスの蛍光免疫染色は IgG4 が強陽性、IgG1 が陽性であったことより、原発性である可能性が示唆される。

ANCA 関連腎炎と膜性腎症の合併例は 1993 年に Gaber らによって初めて報告された<sup>14)</sup>。以降、膜性腎症が先行するもの、ANCA 関連腎炎が先行するものなど、これら 2 疾患については種々の合併報告がある<sup>7,15~23)</sup>。これら 2 疾患の合併例における因果関係については本邦からの報告に次の

ような指摘がある。ANCA 関連腎炎の先行した合併例では蛍光抗体染色による MPO と IgG の糸球体係蹄壁での局在の一致から、ANCA とその対応抗原 MPO による免疫複合体が膜性腎症惹起に関与する可能性があるという指摘である<sup>18,19)</sup>。一方、膜性腎症が先行し、ANCA 関連腎炎が続発したとされる報告では、尿蛋白が先行し、腎生検組織で比較的長期の膜性腎症の経過が疑われたことから、先行した膜性腎症に ANCA 関連腎炎が合併したものと推察されている<sup>20,23)</sup>。本例では MPO と IgG の共染色を行ったが、MPO は糸球体係蹄壁の IgG 陽性部位には陰性であり、膜性腎症の原因抗原として MPO は否定的であった。また、膜性腎症のステージは II～IV と比較的進行した病期であったことから、膜性腎症が先行していた可能性が高いものと推察された。

## 結 語

膜性腎症に小葉間動脈レベルの病変を伴う ANCA 関連血管炎を合併した 1 例を報告した。膜性腎症のステージは II～IV と比較的進行した病期であり、本例は先行した膜性腎症に ANCA 関連血管炎が合併したものと考えられた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

- 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 CGM, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DGI, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 1–11.
- Yokoi Y, Nakamura I, Kaneko T, Sawayanagi T, Watahiki Y, Kuroda M. Pancreatic mass as an initial manifestation of polyarteritis nodosa: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2015 ; 21 : 1014–1019.
- Wang J, Zhu P, Cui Z, Qu Z, Zhang YM, Wang F, Wang X, Wang JW, Zhu SN, Liu G, Zhou FD, Zhao MH. Clinical features and outcomes in patients with membranous nephropathy and crescent formation. *Medicine* 2015 ; 94 : e2294.
- Vizjak A, Rott T, Koselj-Kajtna M, Rozman B, Kaplan-Pavlovic S, Ferluga D. Histologic and immunohistologic study and clinical presentation of ANCA-associated glomerulonephritis with correlation to ANCA antigen specificity. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 539–549.
- Chen M, Yu F, Wang SX, Zou WZ, Zhang Y, Zhao MH, Wang HY. Renal histology in Chinese patients with anti-myeloperoxidase autoantibody-positive Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 139–145.
- Endo A, Hoshino J, Suwabe T, Sumida K, Mise K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hayami N, Sawa N, Takaichi K, Ohashi K, Fujii T, Ubara Y. Significance of small renal artery lesions in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *J Rheumatol* 2014 ; 41 : 1140–1146.
- Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 2145–2152.
- Ponticelli C, Glassock RJ. Glomerular diseases: membranous nephropathy: a modern view. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 609–616.
- Chen Y, Schieppati A, Cai G. Immunosuppression for membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 787–796.
- Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 11–21.
- Hayashi N, Akiyama S, Okuyama H, Matsui Y, Adachi H, Yamada H, Maruyama S, Imai E, Matsuo S, Yokoyama H. Clinicopathological characteristics of M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R)-related membranous nephropathy in Japanese. *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19 : 797–803.
- Hihara K, Iyoda M, Tachibana S, Iseri K, Saito T, Yamamoto Y, Suzuki T, Wada Y, Matsumoto K, Shibata T. Anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody and glomerular PLA2R expression in Japanese patients with membranous nephropathy. *PLOS One* 2016 ; 11 : e0158154.
- Akiyama S, Akiyama M, Imai E, Ozaki T, Matsuo S, Maruyama S. Prevalence of anti-phospholipase A2 receptor antibodies in Japanese patients with membranous nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19 : 653–660.
- Gaber LW, Wall BM, Cooke CR. Coexistence of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis and membranous glomerulopathy. *Am J Clin Pathol* 1993 ; 99 : 211–215.
- Tse WY, Howie AJ, Adu D, Savage COS, Richards NT, Wheeler DC, Michael J. Association of vasculitic glomerulonephritis with membranous nephropathy: a report of 10 cases. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 1017–1027.
- Kanahara K, Yorioka N, Nakamura C, Kyuden Y, Ogata S, Taguchi T, Yamakido M. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis with membranous nephropathy in remission. *Intern Med* 1997 ; 36 : 841–846.
- Suwabe T, Ubara Y, Tagami T, Sawa N, Hoshino J, Katori H, Takemoto F, Hara S, Aita K, Hara S, Takaishi K. Membranous glomerulopathy induced by myeloperoxidase-anti-neutrophil



- cytoplasmic antibody-related crescentic glomerulonephritis. Intern Med 2005 ; 44 : 853-858.
18. Matsumoto K, Honda H, Shibata T, Sanada D, Wada Y, Ashikaga E, Kuroki A, Kitazawa K, Akizawa T. MPO-ANCA crescentic glomerulonephritis complicated by membranous nephropathy : MPO demonstrated in epimembranous deposits. NDT Plus 2009 ; 2 : 461-465.
  19. Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S, Asaba K, Onozato ML, Uozaki H, Fukayama M, Fujita T. Detection fo myeloperoxidase in membranous nephropathy-like deposits in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. Hum Pathol 2011; 42 : 649-658.
  20. 渡辺沙也花, 有村義宏, 野村和史, 川嶋聡子, 吉原 堅, 要伸也, 山田 明. 膜性腎症を合併した MPO-ANCA 関連血管炎の 1 例. 日腎会誌 2011 ; 53 : 46-52.
  21. Shimada M, Fujita T, Nakamura N, Narita I, Shimaya Y, Murakami R, Yamabe H, Osawa H, Okumura K. A case of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated glomerulonephritis and concurrent membranous nephropathy. BMC Nephrology 2013 ; 14 : 7.
  22. Zou R, Liu G, Cui Z, Chen M, Zhao MH. Clinical and immunologic characteristics of patients with ANCA-associated glomerulonephritis combined with membranous nephropathy. Medicine 2015 ; 94 : 1472-1479.
  23. 小高健三, 藤垣喜秀, 奈倉倫人, 古西純子, 田村好古, 太田樹, 柴田 茂, 内田俊也. 膜性腎症の先行が疑われた MPO-ANCA 関連腎炎の 1 例. 腎と透析 2015 ; 78 : 945-949.