

血管炎的診斷與治療：嗜中性白血球細胞質抗體之檢驗與新免疫劑的應用

The diagnosis and treatment of vasculitis : The evaluation of antineutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA) and application of new immunosuppressants.

台中榮民總醫院 過敏免疫風濕科 陳得源

前言：

血管炎的特點，在於它侵犯血管而造成發炎性反應及壞死現象，進而導致血管阻塞及所支配器官的缺血性變化。依病因，血管炎可分為原發性（原因不明性）或續發性（如細菌性心內膜炎、全身性紅斑狼瘡、藥物、或腫瘤等）。

由於臨床表徵的多樣化及缺乏特異性的血清學診斷，血管炎的確定診斷仍需病理組織切片來證實。但組織切片的深度、大小與時機，及病理醫師看法的分歧，也會造成病理診斷上的困難。因為診斷上的延誤、分類的混淆、以及治療上的分歧，造成一些全身性血管炎病人的預後仍然不佳。因此，尋求較具特異性的血清學診斷方法、血管炎分類的統一、及發展新免疫抑制劑，將是大家努力的目標。

血管炎的分類

大多數血管炎的分類是依據受侵犯血管的大小及發炎反應的特質（壞死性、過敏性、或肉芽腫性）來分類，如附表一。最近歐洲國家於 1994 年將主要血管炎 予以定義且加以分類，如附表二。

嗜中性白血球細胞質抗體（ANCA）

自從 Wiik 於 1980 發表嗜中性白血球細胞質抗體與類風濕關節炎的關係後，目前對於此抗體在血管炎的診斷及致病機轉都有快速的進展，也使得血管炎的診斷及分類有明顯的改變。

嗜中性白血球細胞質抗體的抗原主要存在於是嗜中性白血球及單核球細胞質內的酵素。用乙醇（ethanol）固定嗜中性白血球的細胞質抗原，以免疫螢光檢驗方法，依螢光染色型態可將嗜中性白血球細胞質抗體分為 C-ANCA 及 P-ANCA。C-ANCA 就是 Cytoplasmic ANCA，意指螢光深色位於細胞質內，其抗原主要存在於是嗜中性白血球細胞質的嗜芳安藍顆粒 azurophilic granule 的 proteinase 3 (PR3)，而 P-ANCA 即 Perinuclear ANCA，指螢光深色位於核的邊緣，其抗原包含很多酵素，主要為 Myeloperoxidase (MPO)，其他如 elastase, lactoferrin, cathepsin G 等。由於 P-ANCA 與嗜中性白血球的抗核抗體（ANA）不易區分，此時就必須再以福馬林（formalin）固定嗜中性白血球的抗原作區別。當 P-ANCA

以福馬林固定細胞時，會呈現細胞質螢光深色（與 C-ANCA 類似），而抗核抗體就無細胞質螢光深色。

除了免疫螢光檢查外，可使用酵素免疫分析法（ELISAs）來確認嗜中性白血球細胞質抗體之抗原種類，而且可做定量分析。目前最常用者為 C-ANCA 的主要抗原 proteinase 3（PR3）及 p-ANCA 的 Myeloperoxidase（MPO）。一些學者研究發現利用酵素免疫分析法測量的嗜中性白血球細胞質抗體濃度，可利用來追蹤某些血管炎（如韋格納肉芽腫症 Wegener's granulomatosis，WG）的疾病活動度，也可用來預測血管炎的復發。最近的學者也發現，同時使用免疫螢光檢查及抗原特異性酵素免疫分析法，可提昇嗜中性白血球細胞質抗體對於全身性血管炎的診斷率。例如免疫螢光 C-ANCA 加上陽性的抗 PR3 抗體，對於 WG 的診斷敏感度（Sensitivity）為 73%，而其特異性（Specificity）高達 99%。由於 ANCA 的檢查結果可立即得知，這對於嚴重血管炎病患急需決定治療時，ANCA 無異是最適宜的檢查。

嗜中性白血球細胞質抗體與疾病的關係

嗜中性白血球細胞質抗體（ANCA）與全身性血管炎關係密切。具有 ANCA 的血管炎主要包括韋格納肉芽腫症，Churg-Strauss 徵候群，顯微多發性血管炎（Microscopic polyangiitis）、原發性之免疫缺乏壞死性及半月狀腎絲球腎炎（Primary pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis），尤其併有快速進行性腎絲球腎炎（Rapidly progressive glomerulonephritis，RPGN）。其中 C-ANCA 主要出現於韋格納肉芽腫症的患者。在一項總數達 13652 血管炎患者的分析中，發現 C-ANCA 對於韋格納肉芽腫症的診斷敏感率為 66%，而特異性則高達 98%。出現 P-ANCA 的疾病較多，如顯微多發性血管炎、Churg-Strauss 徵候群、原發性之免疫缺乏壞死性及半月狀腎絲球腎炎、自體免疫疾病（紅斑狼瘡、類風濕關節炎等）相關性血管炎、慢性發炎性疾病（如潰瘍性大腸炎），及感染性疾病（如細菌性內膜炎及 C 型肝炎）。

血管炎的治療

續發性血管炎的治療，以治療原來疾病為主；而原發性血管炎的治療，主由血管炎的嚴重度、受犯的內臟器官、及疾病進行的速度來決定。依療程可分

- 1> 初始治療（Induction therapy）：依美國 NIH 所發表的治療原則為口服 prednislone 1mg/kg/day 及口服 Cyclophosphamide 2mg/kg/day。爾後，prednislone 劑量遞減至隔日服用，而口服 Cyclophosphamide 則繼續給予至疾病得到緩解一年後才停止。但對於病情較嚴重或有重要器官侵犯者，則可先給 methylprednisolone 1000mg/day 連續三天的脈衝治療 或併用血漿置換術（plasmapheresis）。即使給予上述的治療，全身性血管炎五年的存活率仍只有

75%。因此，勢必需要一些新的治療，其中包括①靜脈免疫球蛋白（IVIG）0.4gm/kg/day 連續五天，此對於一些傳統治療無效或不適用 Cyclophosphamide 治療者（如白血球過低）有所幫助，②抗胸腺細胞球蛋白（Anti-thymocyte globulin），此可移除參與血管炎反應的 T 細胞，③單株抗體（如 anti-CD4，anti-CDw52），對於某些頑固型血管炎的患者具有療效，④細胞素抑制劑，如抗腫瘤壞死因子或腫瘤壞死因子接受體，其對於血管炎的療效仍在評估。

<2>維持治療：主要使用口服類固醇及口服 Cyclophosphamide。由於長期口服 Cyclophosphamide 副作用較大，因此可改用 Azathioprine、Methotrexate(MTX)、Cyclosporine 或 Mycophenolate mofetil (MMF)。

<3>復發的治療：如同初始治療的方法。最近學者發現血管炎的復發與感染有關，因此可使用口服 trimethoprim-Sulfamethoxazole 或鼻腔塗抹外用抗生素可減少 WG 的復發。

結論

由於對血管炎的警覺性、血管炎定義及分類的統一、血清學診斷方法（尤其是嗜中性白血球細胞質抗體）的進展、新型治療藥物的發展、與治療方法的改善，已使得全身性血管炎的併發症與死亡率大幅減少。

附表一

血管炎的分類

全身性壞死性血管炎

典型結節多發動脈炎 (PAN)

過敏性血管炎及肉芽腫 (Churg-Strauss 氏病)

"重疊症候群" (Polyangiitis overlap Syndrome)

過敏性血管炎

Henoch-Schönlein 氏紫斑

血清病及類血清病反應

其他藥物有關血管炎

血管炎伴發於感染症

血管炎伴發腫瘤 (最都為淋巴性)

血管炎伴發結締組織病

血管炎伴發其他原發疾病

補體系統的先天性缺乏症

結節性血管炎 (Erythema elevatum diutinum)

Wegener 氏肉芽腫病

巨大細胞動脈炎

顱部或顱動脈炎

Takayasu 氏動脈炎

其他血管炎症候群

黏膜皮膚淋巴節症候群 (川崎氏病)

Behcet 氏病

阻塞性血栓血管炎 (Buerger)

其他血管炎

(Am. J. Med. 1986 ; 81 : 79-85)

附表二. 血管炎的命名與定義 (Chapel Hill Consensus Conference, 1994)

大血管的血管炎	
巨大細胞 (顯) 動脈炎	Granulomatous arteritis of the aorta and its major branches. Often involves the temporal artery. Usually occurs in patients older than 50 and often is associated with polymyalgia rheumatica.
Takayasu 氏動脈炎	Granulomatous inflammation of the aorta and its major branches. Usually occurs in patients younger than 50.
中等大小血管的血管炎	
典型結節性多發動脈炎	Necrotizing inflammation of medium-sized or small arteries without glomerulonephritis.
川崎氏病	Associated with mucocutaneous lymph node syndrome. Coronary arteries are often involved. Usually occurs in children.
小血管的血管炎	
Wegener 氏肉芽腫病	Granulomatous inflammation involving the respiratory tract, and necrotizing vasculitis affecting small to medium-sized vessels. Necrotizing glomerulonephritis is common.
Churg-Strauss 症候群	Eosinophil-rich and granulomatous inflammation involving the respiratory tract, associated with asthma and eosinophilia.
顯微多發性血管炎	Necrotizing vasculitis, with few or no immune deposits affecting small vessels. Necrotizing arteritis involving small and medium-sized may be present. Necrotizing glomerulonephritis is very common. Pulmonary capillaritis often occurs.
Henoch-Schönlein 紫斑	Vasculitis, with IgA-dominant immune deposits. Typically involves skin, gut, and glomeruli, and is associated with arthralgias or arthritis.
冷凝球蛋白性血管炎	Vasculitis, with cryoglobulin immune deposits, associated with cryoglobulins in serum. Skin and glomeruli are often involved.
皮膚白血球分解 (leukocytoclastic) 血管炎	Isolated cutaneous leukocytoclastic angiitis without systemic vasculitis or glomerulonephritis.

參考文獻

1. J. H. Stone, et al. "Essential" cutaneous vasculitis : what every rheumatologist should know about vasculitis of the skin. *Curr Opin Rheumatol* 2001, 13 : 23-34
2. R. Nowack, et al. New developments in pathogenesis of systemic vasculitis. *Current Opinion in Rheumatol* 1998, 10 : 3-11
3. H. K. Choi, et al. DRUG-ASSOCIATED ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODY – POSITIVE VASCULITIS. *Arthritis RHEUMATISM* 2000;41: 405-413
4. J. T. Lie, et al. HISTOPATHOLOGIC SPECIFICITY OF SYSTEMIC VASCULITIS. *Rheum Dis Clin North America* 1995; 21:883-994.
5. E. C. Hagen, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney International*, 1998; 53:743-753
6. M. Segelmak, et al. How and why should we detect ANCA ? *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:629-635
7. M. H. Genetics, et al. Proteinase 3 gene polymorphism and Wegener's granulomatosis. *Kidney International* 2000;58: 2437-2477
8. W. L. Gross, et al. Diagnosis and evaluation of vasculitis. *Rheumatology* 2000 ; 39 : 245-252
9. M. Gencik, The Association of CD 18 Alleles with Anti-myeloperoxidase Subtypes of ANCA-Associated Systemic Vasculitides. *Clinical Immunol* 2000; 94: 9-12
10. M. P. Rastaldi, et al. Glomerular Monocyte-Macrophage Features in ANCA-Positive Renal Vasculitis and Cryoglobulinemic Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11 : 2036-2043
11. R. J. Falk, et al. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis : A Chapel Hill Perspective. *Semin Nephrol* 2000; 20: 233-243
12. J. W. Cohen Tervaert, et al. Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet* 1990 ; 336 : 709-11
13. P. Lamprecht, et al. Birmingham vasculitis activity score, disease extent index and complement factor C3c reflect disease activity best in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2000 ; 18 : 319-325
14. D. J. MD, Update on the European Vasculitis Study Group trials. *Curr Opin Rheumatol* 2001, 13 : 48-55

- 15. C. GM. Kallenberg, et al. New treatments of ANCA-Associated vasculitis. SARCOIDOIS VASCULITIS AND DIFFUSE LUNG DISEASE 2000 ; 17 : 125-129**
- 16. V. T. MD, et al. Influnce of Plasma Exchange on Serum Levels of Cytokines and Adhesion Molecules in ANCA-Positive Renal Vasculitis. Blood Purif 1998 ; 16 : 72-80**
- 17. R.N. et al. Mycophenolate Mofetil for Maintenance Therapy of Wegener`s Granulomatosis and Microscopic Polyangiitis : A Pilot Study in 11 Patients with Renal Involvement. J Am Soc Nephrol 1999;10:1965-1971**
- 18. F. Brijker, et al. Outcome analysis of patients with vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. Clin Nephrol 1999;52:344 - 351**
- 19.B. A. Cohen, et al. Pauci-Immune Renal Vasculitis : Natural History, Prognostic Factors, and Impact of Therapy.Amer J Kidney Dis 2000;36: 914-24.**