

全身性紅斑性狼瘡腎炎治療的新進展

陳瑋昇¹ 林孝義^{1,2} 黃德豐^{1,2}

¹台北榮民總醫院 內科部過敏免疫風濕科

²國立陽明大學醫學系

摘要

全身性紅斑狼瘡是一種非常重要且具代表性的自體免疫疾病，它可以侵犯身體的任何一個器官，而腎臟侵犯很常發生。嚴重的狼瘡腎炎如果不給予適當治療會進展到末期腎病(ESRD)，甚至死亡。本文主要探討瀰漫增生型狼瘡腎炎傳統與新發展的治療趨勢。高劑量類固醇加上免疫抑制劑或細胞毒殺藥物(cytotoxic agents)是現今治療該疾病的主流。對於瀰漫增生型狼瘡腎炎治療基本上分為急性期誘導治療以達到腎炎緩解以及慢性維持治療(maintain therapy)避免復發。Cyclophosphamide-based的急性期誘導治療目前有兩大主要的治療準則：美國國家衛生研究院(NIH trial)和歐洲風濕病聯盟(ELNT trial)。近年來Mycophenolate mofetil (MMF)用於增生性狼瘡腎炎的誘導治療或維持治療都有很好的效果，且副作用較cyclophosphamide少，是另一個不錯的選擇。此外新發展的生物製劑(biologic agents)，如B細胞消除療法(B cell depleting therapy)、Abetimus sodium、Belimumab也陸續被用來治療狼瘡腎炎，其初步經驗十分令人鼓舞。如何將這些治療方式做最好的組合，使治療效果最好但副作用最少是今後努力的目標。

關鍵詞：全身性紅斑狼瘡 (Systemic lupus erythematosus)
狼瘡腎炎 (Lupus nephritis)
環磷醯胺 (Cyclophosphamide)
環孢靈素 (Cyclosporine)
霉酚酸酯 (Mycophenolate mofetil)

前言

全身性紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosus)是一種全身性免疫疾病，全世界任何人種都可罹患此病，種族和性別的差異性對疾病的臨床變化與預後影響非常大；一般而言，男性黑人的病情比較嚴重，預後也比較差¹。

在台灣，漢人得到該疾病的機會不低，病情也可以非常嚴重，值得國內專家共同努力來治療該疾病。全身性紅斑性狼瘡的臨床表現非常多樣化，它可以侵犯身上任何一個器官，腎臟是其中最常受影響的器官之一。狼瘡腎炎通常在紅斑性狼瘡開始發病的二到三年內出現；其臨

床表現包括蛋白尿、血尿、血清肌酐酸值上升、高血壓和尿毒症等；約有百分之十到十五的腎炎會進展至末期腎病。

腎臟切片可以幫助確定診斷，評估腎炎的嚴重度，提供客觀資料供醫師選擇最佳的治療策略並預知未來病情的進展。西元1982年世界衛生組織(World Health Organization, WHO)將狼瘡腎炎的病理變化分為六型(WHO I、WHO II、WHO III、WHO IV、WHO V、WHO VI)(表一)，西元2004年專家學者作了修訂，針對第三及第四型腎炎(增生型腎炎，proliferative nephritis)，增加了活動性(active)與慢性(chronic)變化的分類²；藉此希望能夠更明確細分腎炎的活性與嚴重度，進一步作為藥物治療評估與病情預後研究之依據。狼瘡腎炎的腎臟組織變化、病程和藥物治療之間的關係相當複雜，單靠病理切片無法窺其全貌；但是，如果沒有病理切片作佐證，治療效果與何種藥物為優，卻會淪為各說各話，莫衷一是。為了學術目的暨病人健康，若臨床狀況許可狼瘡腎炎病人在接受高劑量免疫抑制劑或新的藥物治療前，宜先作腎臟切片。

狼瘡腎炎的致病機轉有：(1)B淋巴球過度活化，(2)自體抗體引發組織傷害，(3)免疫複合體造成組織發炎等³。近年來，針對這些致病機轉研發了許多新藥，使得狼瘡腎炎的治療露出曙光。狼瘡腎炎的治療從早期單用類固醇，到免疫抑制劑的發明，和各種生物製劑的發展，皆大大地改善病人的生活品質和預後。近年來有關瀰漫增生型狼瘡腎炎(第四型腎炎)(不包含抗磷脂抗體相關的腎炎)的治療有許多大型的研究成果陸續被發表，本文主要針對該型腎炎之治療，作詳細的回顧並介紹最新的治療方法。

紅斑性狼瘡腎炎的治療

成功治療狼瘡腎炎的基本要素包括：正確的治療策略(包括藥物及劑量)和病人的及時配合，二者缺一不可。專業的醫師必須熟悉全世界各種治療策略，各個策略的優點與缺點宜深入探討；病人宜在充分了解各種治療藥物的利與弊後，儘早接受專業醫師的建議，接受治療，病友透過網路、病人教育課程了解該疾病與治療

表一：世界衛生組織World Health Organization (WHO) 形態學的狼瘡腎炎的分類(西元1982修訂)

Class I	正常的腎絲球 (Normal glomeruli)
Class II	純腎臟細胞病變 (Pure mesangiopathy)
Class III	局部腎絲球腎炎 (Focal segmental glomerulonephritis)
Class IV	廣泛性增生性腎絲球腎炎 (Diffuse glomerulonephritis)
Class V	膜性腎絲球腎炎 (Membranous glomerulonephritis)
Class VI	硬化性腎絲球腎炎 (Advanced sclerosing glomerulonephritis)

策略是非常重要的，如此腎炎得到緩解的機率一定會大大提高，復發的機會也會降低，甚至可以完全康復⁴。

醫師治療狼瘡腎炎必須依照其臨床症狀與病理組織切片的變化嚴重度，調整其治療策略。在抗磷脂質抗體症候群之病人，抗磷脂抗體(antiphospholipid antibodies)在腎炎扮演重要的角色；其腎臟切片組織可以出現血管栓塞或血管內皮增生的現象；治療該併發症最有效的藥物是抗凝血劑，不是類固醇或免疫調節劑。如果腎臟切片變化不是抗磷脂質抗體症候群的併發症時，一般的治療方式如下：如果只是輕微的尿液分析異常或腎臟病理切片為WHO第一型或第二型時，採用中低劑量口服類固醇的治療方式，腎炎達成緩解的機率還蠻高的。第五型膜性狼瘡腎炎的最佳治療藥物和策略目前還沒有定案，除了類固醇為必要之藥物外，cyclophosphamide(CYC)、azathioprine(AZA)、mycophenolate mofetil (MMF)，和cyclosporine都會被使用以增加腎炎緩解的機會。第三型的狼瘡腎炎如果不給予積極治療可能轉為第四型腎炎，其治療策略與第四型腎炎類似，但預後比較好。第四型的狼瘡腎炎其治療策略基本上分為急性期誘導治療和慢性維持治療(maintenance therapy)。

急性期誘導治療(Induction therapy)

目前廣為全世界各大醫學中心採納作為急性期誘導治療的療程(protocol)有三種：(A)美國國家衛生研究院(National Institute of Health, NIH)的研究，(B)歐洲風濕病聯盟研究(European Lupus Nephritis trial, ELNT)，和(C)高劑量Mycophenolate mofetil(MMF)。這三種療程的效果何者為優，全世界各國的專家看法不一致，但是仍有一些共識：(1)藥效強者，腎炎緩解率

高，復發率低；Cyclophosphamide是目前公認最強、最有效的藥物；(2)高劑量的Cyclophosphamide藥效強，發生副作用的機會與嚴重度也相對較高，主要的副作用包括出血性膀胱炎、性腺萎縮、卵巢功能不全或消失、次發性惡性腫瘤、疱疹病毒感染及其他重大感染等⁵；(3)長期每日口服CYC的病人會因為累積的總劑量較脈衝靜脈注射組來的高，發生副作用的機率與嚴重度相對也比較厲害；(4)病理組織切片結果顯示急性發炎病灶變化比例越高，慢性發炎病灶變化比例越低者，其治癒率越高；(5)同一療程，其療效常因種族、社會階層與個人體質不同有所差異；(6)越早接受有效的治療，緩解的機率越高。

一、美國國家衛生研究院研究(NIH trial)

美國國家衛生研究院在八〇年代進行一系列的大型臨床試驗，確認cyclophosphamide (CYC)為治療第四型狼瘡腎炎不可或缺的藥物^{5,7}。該研究機構的研究主要分為三大階段：

第一階段：高劑量靜脈CYC、口服CYC和口服高劑量類固醇三組之比較

此階段的研究成果在1986年由Austin等人發表在新英格蘭醫學期刊。該研究將107位第四型狼瘡腎炎病人分為三組，分別接受不同治療方法。A組是大劑量靜脈注射CYC (0.5~1.0gm/m²)，每三個月打一劑；若白血球小於2000/mm³則停止注射；B組是口服CYC(最高劑量是4gm/kg/day)；C組是高劑量口服類固醇(初始劑量：1mg/kg/day，4~8週後逐漸減量)；其中A組和B組必須併用低劑量口服類固醇(最高劑量0.5mg/kg/day)。該研究發現不論口服或靜脈注射CYC(合併低劑量口服類固醇)皆比單獨使用高劑量口服類固醇在維持腎功能上有較好的效果；病人不會進行到末期腎病的比率分別為95%：90%：76% (A：B：C)；大劑量靜脈注射CYC併用低劑量口服類固醇組和單獨服用高劑量類固醇組之間的差異，在統計學上有顯著差異(P=0.027)。又在十年的前瞻性追蹤研究發現，單獨服用高劑量類固醇的病人進展到末期腎病機會隨著疾病的進行而大增(由五年的24%增加到十年的60%)；相對地在大劑量靜脈注射CYC一組，病

人進展為末期腎病的比率在五年與十年之間沒有明顯增加⁵。

第二階段：短期高劑量注射CYC與長期高劑量注射CYC之比較

1992年Boumpas等人在Lancet雜誌發表一個針對65位嚴重性狼瘡腎炎病人(大多數為第四型腎炎)的研究，比較長期高劑量靜脈注射CYC與6個月高劑量靜脈注射CYC對腎功能之影響⁶。結果顯示在連續六個月每月使用高劑量CYC後再加上每三個月一次高劑量CYC達一年以上的組別，其五年血清肌酸酐(serum creatinine)上升二倍的機率與進展為末期腎病的比率(10% vs. 25%)均較六個月高劑量CYC組來的低，前者分別為15%比35%，後者是10%比25%。結論是長期高劑量CYC比短期高劑量CYC有效。

第三階段：併用脈衝CYC與脈衝類固醇與單獨使用的比較

基於第一階段與第二階段的研究結果，新的治療於是產生1996年Gourley等人在Pulse plus研究⁷中針對82位第四型狼瘡腎炎病患進行研究，比較同時併用高劑量類固醇(1 g/M²)和高劑量CYC(0.75 g/M²)(A組)、單純使用CYC(B組)或單純使用類固醇(C組)三組之間療效的差異。追蹤病人五年後發現，在血清肌酸酐上升二倍的機率分別為0%：5%：30% (A：B：C)，腎臟緩解(renal remission)的機率分別為85%：62%：29% (A：B：C)；P<0.001，在在顯示合併療法(A組)的療效最好。經過以上三階段的研究後，NIH的醫療專家建立了所謂的NIH regimen，一致認為pulse plus的療程是治療第四型狼瘡腎炎最好的方案。

二、歐洲風濕病聯盟(ELNT trial)

2002年歐洲的風濕病聯盟(European League Against Rheumatism)發表一篇前瞻性的隨機試驗研究(Euro-Lupus Nephritis Trial, ELNT trial)⁸，比較依體表面積換算的較高劑量(初始劑量0.5gm/m²然後依據白血球調整劑量，連續六個月每月一次接著每三個月一次，總共八次)與較低的固定劑量(500 mg，每兩個星期注射一次，共六次，總累積劑量是3 gm)對於廣泛增生性狼瘡腎炎治療效果；病人無論是接受傳統的高劑量

或試驗性的低劑量，在pulse CYC治療後都改用口服AZA(2mg/kg/day)來治療。結果顯示低劑量的誘導治療和高劑量的效果相當，分別有71%(低劑量)與54%(高劑量)的病人臨床上達到緩解(未達統計學上顯著差異)；腎臟復發(renal flare)的比率分別是27%(低劑量)與29%(高劑量)，統計上也沒有差異；副作用在低劑量的組別也較少但未達統計上的顯著差異。在西元2004年ELNT後續追蹤研究(平均73個月)進一步發現在早期(前6個月)對治療的反應較佳(24小時蛋白尿減少的比率較多)的病人其長期腎臟預後(ESRD或肌酸酐上升二倍的機率)比較好⁹。

三、Mycophenolate mofetil (MMF)

用MMF來治療增生性狼瘡腎炎近幾年來是熱門的研究主題。起初MMF被用來治療CYC療法失敗的狼瘡腎炎病人，後來也用於起始的急性期誘導治療。香港的Chan團隊於西元兩千年發表於新英格蘭醫學期刊的前瞻性隨機試驗研究中¹⁰，把42位第四型狼瘡腎炎病人分兩組，在誘導期治療的前六個月A組：口服MMF(2g/day)和B組：口服CYC(2.5mg/kg/day)分別都加上類固醇(初始劑量0.8mg/kg/day,每兩週漸漸減少至10mg/day)，在六個月後CYC用AZA(1.5mg/kg/day)取代，一年後兩組均用AZA(1mg/kg/day)取代之。追蹤達一年發現：在完全緩解、部份緩解跟復發上沒有明顯差異，但副作用卻可減少。這個研究在持續追蹤達五年後發現跟CYC組相比，在完全緩解和部份緩解仍然沒有明顯差異¹¹。2005年Ginzler等人針對140個狼瘡腎炎病人為期24週的研究發現MMF(起始劑量1g/day，最大劑量3g/day)跟靜脈注射的CYC(0.5 to 1 g/m² of BSA)相比較，MMF組在腎臟完全緩解率較佳(22.5% v.s 5.8%; P<0.005)，在部分緩解上兩組沒有顯著差異(29.6% v.s 24.6%; p=0.51)。而嚴重感染與住院率在MMF組較少，但發生腹瀉機會較高¹²。

三種誘導期治療之比較

NIH 和 ELNT 比較

詳細分析ELNT trial 和NIH trial的研究內容，學者發現這兩者之間存在一些差異性。相較於NIH trial，ELNT trial的病人其腎炎比較輕微，

只有22%病人的血清肌酸酐值大於1.3 mg/dl，28%有腎病症後群；黑人的紅斑性狼瘡預後較差，而ELNT的病人中黑人較NIH少；ELNT的試驗中，接受高劑量CYC的總治療時間和累積劑量都較NIH的研究為低。有了這些差異，究竟是歐洲的治療策略與美國的治療何者為優，仍需更嚴謹的研究才能比較。

Cyclophosphamide 和 MMF 比較

之前提過Chan等人研究中¹¹，病人雖然都是增生性腎炎但病情較輕微，平均血中肌酸只有1.2 mg/dL、都是中國人沒有白種人或黑人；追蹤五年在完全緩解和部份緩解沒有明顯差異，雖然發現使用MMF治療的這一組病人其腎炎復發率較高(沒達統計學意義)，但此研究MMF是與口服CYC比較，而不是跟NIH 或是ELNT 的pulse CYC比較。2007年一篇綜合分析研究(meta-analysis)認為MMF當誘導治療其達到完全緩解的機會較高(odd ratio:2.19 and 3.89)^{12,13}，在部份緩解率和總緩解率(完全加部份)上則沒有差別¹⁴。

在安全性方面，因為MMF在體內會迅速被水解成活性代謝物：mycophenolic acid (MPA)。而MPA會抑制細胞嘌呤代謝中合成鳥糞素(guanine)的重要酵素inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH)。因為淋巴球中沒有合成guanine的拯救途徑(salvage pathway)，所以MPA對淋巴球增生具有高選擇性的抑制作用。相較於CYC，MPA對於合成代謝快的組織(如中性球、皮膚、骨髓、小腸等)影響較小。Bin 等人的研究中，MMF治療組的病人較不會產生卵巢衰竭、感染、白血球過低等併發症，但產生腸胃道症狀機會比CYC組來的高¹⁴。目前台灣健保局尚未給付該藥物來治療狼瘡腎炎，民眾每月的經濟負擔高(約新台幣壹萬元)。

Azathioprine 和 CYC 比較

因為在安全性上AZA相較於CYC來的高，所以有人把AZA合併Methylprednisolone 脈衝療法當做緩解治療。但是在Dutch Lupus Nephritis Study中，第四期狼瘡腎炎患者分別接受CYC(750mg/m²)加口服類固醇跟AZA(2mg/kg/day)合併Methylprednisolone 脈衝療法(AZA/MP)來作比較，平均追蹤6.4年結果發現AZA/MP組在血清

肌酸酐(serum creatinine)上升二倍的機率比CYC組有意義的升高。進一步分析腎臟切片發現經治療後活動性指標(activity index)兩組下降程度沒有差別，但是慢性指標(chronicity index)上升的程度AZA/MP組(2.7 to 3.8)相較CYC組(2.7 to 3.0)有統計意義($P=0.05$)。這研究顯示pulse CYC和AZA + pulse MP都可以降低狼瘡腎炎的活動性病灶，阻止慢性病灶的進行是CYC比AZA+MP來的有效¹⁵。所以目前AZA較少用於急性期誘導治療，較常被使用於慢性期維持性治療。

慢性期維持治療(Maintenance therapy)

傳統的NIH療法主要是在急性期每月pulse CYC之後，六個月後調整成爲三個月一次的pulse CYC，之後就逐漸停止CYC的使用，開始所謂維持治療。目前維持治療常用的藥物有AZA、MMF等等。

Azathioprine (AZA) 和Mycophenolate mofetil (MMF) 比較

Contreras團隊2004年在新英格蘭醫學雜誌發表的研究¹⁶，顯示在狼瘡腎炎維持期的治療，不論是單獨使用MMF(500~3000mg/day)或單獨使用AZA(1~3 mg/kg/day)都比單獨使用三個月一次的pulse CYC治療效果更好，MMF組在無復發存活率(relapse free survival)和AZA組在存活率分別比CYC組好，並達統計學意義；且住院率，感染或無月經等副作用的機會都較CYC少。2007年一篇綜合分析研究把MMF和AZA用於維持治療來做比較，對於病人的預後(死亡、ESRD、血清肌酸酐升高兩倍)和發生無月經與帶狀皰疹的機會兩者並沒有顯著的差別¹⁴。雖然MMF是否優於AZA目前沒有定論，但有兩個比較MMF與AZA當作維持治療的研究正在進行，分別是MAINTAIN trial和ALMS trial，預計在2010年以前會完成，屆時會有更清楚的答案。

新發展的生物製劑(biologic agents)

目前B細胞的過度活化被認爲是全身性紅斑狼瘡最重要的免疫機轉，B細胞消除療法用來治療淋巴瘤已有多年的經驗，近年來用在治療全身性紅斑狼瘡有很多新進展。目前有許多不同作法機轉的生物製劑都在進行臨床試驗中(表二)。

表二：新開發治療狼瘡腎炎的生物製劑

B 細胞消除法(B-cell depletion)	Rituximab; Epratuzumab
移除ds-DNA抗體(Pharmapheresis of antibodies to dsDNA)	Abetimus
阻斷T細胞協同刺激路徑(Blockade of T-cell costimulation)	Abatacept, Belatacept
阻斷B細胞活化(Blockade of B-cell stimulation)	Belimumab

B cell depleting therapy (B 細胞消除療法)

Rituximab (Mebthera)

Rituximab是一種直接對抗CD20的螯合單株抗體(chimeric monoclonal antibody)，CD20是存在B淋巴球上的醣蛋白，不存在漿細胞上，所以不會影響免疫球蛋白的產生。Rituximab已被證實對B-cell淋巴瘤有很好的治療效果也有相當好的安全性。Sfikakis等人的研究針對10位對於傳統免疫抑制療法失敗的病人使用Rituximab(4-weekly infusions of 375 mg/m²)，有5位達到完全緩解並且維持數月，顯示Rituximab對狼瘡腎炎也有療效¹⁷。目前認爲其作用不只影響B細胞，也會間接調節T細胞的功能。2007年一個追蹤六個月的研究中，於治療前後分別做腎臟切片來比較，發現合併使用CYC和Rituximab對於CYC無效的增生性狼瘡腎炎，在治療後其活動性指標(active index)由治療前的6減少爲3。在紅斑狼瘡疾病活動性指標(SLEDAI)的平均值從15降至3，anti-double strand DNA antibody也從174IU/ml減少到56IU/ml。表示合併使用CYC和Rituximab對於CYC無效的增生性狼瘡腎炎在臨床及病理方面都有進步¹⁸。這代表Rituximab有加成效果(add-on effect)，目前正進行大規模的臨床試驗(LUNAR trial)，來獲得更多資料以建立標準的治療方案。

此外Ocrelizumab是第二代的anti-CD20 monoclonal antibody，相較於rituximab是螯合單株抗體，Ocrelizumab是全人類(fully humanized)的單株抗體，2007年底也開始進行狼瘡腎炎的第三期研究(BELONG trial)，近期會有結果發表。

Epratuzumab

Epratuzumab是Fully-humanized anti-CD22 monoclonal antibody，在淋巴瘤(non-Hogkin

lymphoma)已有臨床試驗顯示其療效。Annett等人在一個第一/二期研究發現Epratuzumab主要影響的是狼瘡病人的naive and transitional B細胞，並且Epratuzumab只會阻止狼瘡病人過度活化的B細胞而不影響正常人過度活化的B細胞，這個發現說明了Epratuzumab對狼瘡病人和正常人的B細胞有不同的調節機轉¹⁹。也顯示anti-CD22製劑與anti-CD20製劑有不同的免疫功能。對全身性紅斑狼瘡及狼瘡腎炎的療效有更大規模的臨床試驗正在進行中。

Abetimus sodium(LJP394)

其學名為Abetimus sodium。成分為一個無免疫活性的polyethylene glycol加上四個雙股DNA的抗原決定位(epitope)，這些epitope都可以和血液中的抗雙股DNA (anti-double strand DNA) 抗體結合，所以它可以有效的降低血液中anti-double strand DNA的濃度。LJP394的主要作用機轉有二，除了降低自體免疫抗體及複合物的形成，以減少自體免疫複合體在腎絲球沈積外，也可以誘導淋巴球的凋亡(apoptosis)。2003年發表的多中心第二 / 三期研究，狼瘡腎炎的病患被隨機的分配至安慰劑或LJP394的治療，至於CYC或類固醇的使用則不受限制。LJP394雖然不能減少腎炎的再發作，但是使用CYC的頻率少了41%。如果病人的anti-double strand DNA IgG抗體對LJP394有高親和力的話，LJP394可以有效的減少67%腎炎的再發作，使用CYC的頻率則少了62%，而且優點是這個藥物的副作用和安慰劑差不多，顯示其安全性高²⁰。目前有比較每週Abetimus 300mg跟900mg和對照組的第三期臨床試驗(ASPEN trial)在進行。

Belimumab (LymphoStat-B)

BAFF(B-cell activating factor)又稱為BLyS (B-lymphocyte stimulator) 是腫瘤壞死因子配體超家族(TNF ligand superfamily)的一員。B淋巴球的增生、成熟和存活需要BAFF的調控。研究發現全身紅斑狼瘡病人的BAFF較高，並且跟疾病活動指標(SLEDAI)成正相關²¹。Belimumab 是全人類的抗BLyS/BAFF的單株抗體(fully humanized anti-BLyS monoclonal antibody)，可以減少循環B細胞(Circulating B cell)。在2006年

Furie RLJ等人的第二期臨床試驗中，針對449個疾病活動度中等的紅斑狼瘡病人做研究，顯示Belimumab可以有效降低疾病活動度和改善生活品質²²。而其對於狼瘡腎炎療效的第三期研究正在進行中，預計2009年會有初步的結果發表。

Abatacept

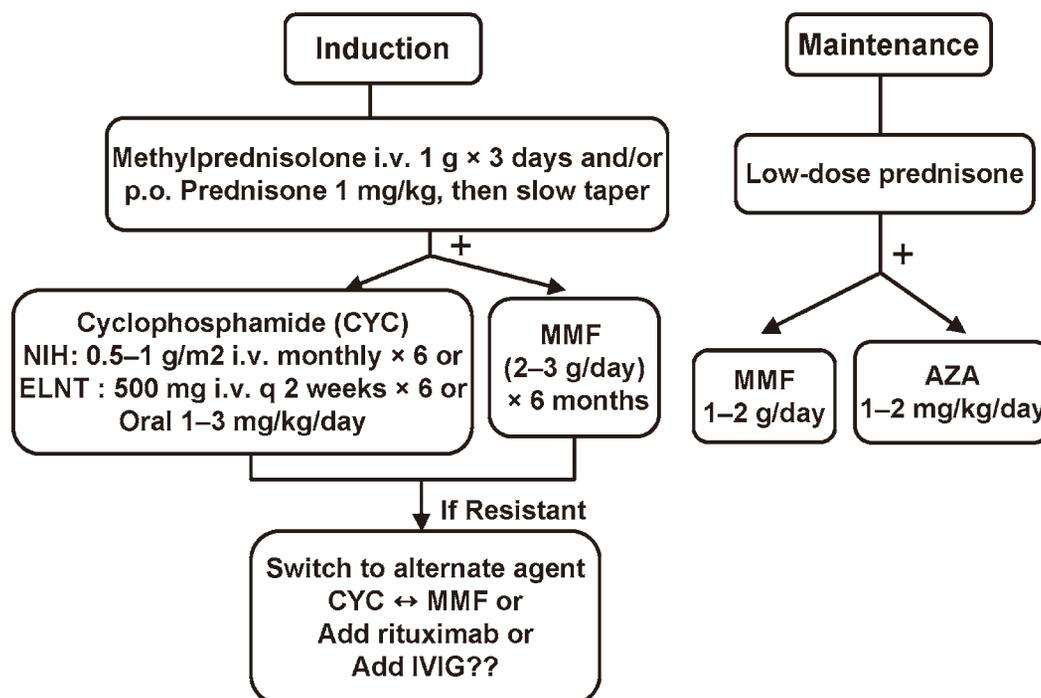
B7分子是表現在抗原呈獻細胞(APC)上主要的輔助刺激因子，T淋巴球上的Cytotoxic T-lymphocyte antigen(CTLA4)與CD28都是B7分子的受體。B7/CD28的結合可以活化T淋巴球，但CTLA4/B7結合是釋放出抑制訊號給被活化的T淋巴球，而且結合強度是B7/CD28的20倍。Abatacept (CTLA4-Ig)是一種CTLA4與免疫球蛋白的融合蛋白(fusion protein)，透過CTLA4跟B7較強的結合去抑制輔助刺激路徑(costimulatory pathway)。在狼瘡老鼠的動物實驗中，CTLA4-Ig可以降低anti-dsDNA和蛋白尿的發生率、改善存活率。Abatacept已用於治療類風濕性關節炎和乾癬病人有不錯的成績。有了這些經驗和理論基礎，2007年4月已開始進行CTLA4-Ig合併MMF來治療狼瘡腎炎的安全性與效果的第二 / 三期多中心隨機雙盲臨床試驗。

其它危險因子的預防和治療

在較安全和有效的免疫抑制劑使用下，狼瘡病人死於失控的狼瘡活性已經不常見，狼瘡病人的壽命也因此延長許多。心血管疾病在晚期狼瘡病人已成為主要的死因。包括高血壓、高血脂、腎病症候群、長期類固醇使用、抗磷脂症候群都是可能的危險因子。所以積極預防和處理這些危險因子是很重要的。一般而言，嚴格控制血壓在(130/80以下)，使用血管張力素轉換酶抑制劑(ACE inhibitor, ACEIs)或是血管張力素受器阻斷劑(angiotensin receptor blockers, ARBs) 以及使用降血脂藥物 (statin) 和注意飲食來控制高血脂症或改善血脂異常亦是很重要的課題。

結論及未來展望

瀰漫增生型狼瘡腎炎治療主要包括兩大部份：急性期誘導治療和慢性期維持治療。急性期誘導治療希望能快速的緩解病情而慢性期則



圖一：廣泛增生性狼瘡腎炎的治療策略⁴。

以最低且有效劑量的維持治療來避免復發、保存腎功能而防止或減緩走向末期腎病變，以及盡量減少治療藥物的副作用。近二十年來，治療以NIH和ELNT為主流(pulse類固醇加上pulse CYC)。但是仍有多達百分之二十的病人在五年後進入慢性腎衰竭或治療失敗。有些輔助療法如血漿分離術(plasmapheresis)和靜脈注射免疫球蛋白(IV Immunoglobulins) 在傳統治療效果不彰時也可以考慮短期合併使用。近來的研究希望使用較安全的藥物，如用MMF或AZA來取代或減少CYC的使用是未來的趨勢。許多新的生物製劑的研發，如Rituximab、LJP394、Belimumab等，初步均有不錯療效。如何將這些治療方式做最好的組合，使治療效果最好但副作用最少是今後努力的目標(圖一)。透析治療或腎臟移植可用於嚴重腎衰竭及治療效果不好的病人，有些病人(如chronic index較高)這樣治療會比接受大劑量的細胞毒殺藥物有更好的存活率。雖然目前仍沒有很好的預防方法可以避免狼瘡病人出現狼瘡腎炎，但是我們希望狼瘡病友們能與醫師密切合作，早期發現早期治療，如

此才能達到最好的治療效果。

參考文獻

1. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 413-24.
2. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521-30.
3. Tang S, Lui SL, Lai KN. Pathogenesis of lupus nephritis: an update. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10: 174-9.
4. Waldman M, Appel GB. Update on the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 2006; 70: 1403-12.
5. Austin HA, 3rd, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314: 614-9.
6. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340: 741-5.
7. Gourley MF, Austin HA 3rd, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 549-57.
8. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121-31.
9. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome

- in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3934-40.
10. Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1156-62.
 11. Chan TM, Tse KC, Tang CS, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1076-84.
 12. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow CN, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2219-28.
 13. Ong LM, Hooi LS, Lim TO, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil for lupus nephritis. *Nephrology* 2005; 10: 504-10.
 14. Zhu B, Chen N, Lin Y, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1933-42.
 15. Grootsholten C, Bajema IM, Florquin S, et al. Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 924-37.
 16. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971-80.
 17. Sfikakis PP, Boletis JN, Tsokos GC. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 550-7.
 18. Gunnarsson I, Sundelin B, Jónsdóttir T, et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1263-72.
 19. Jacobi AM, Goldenberg DM, Hiepe F, et al. Differential effects of epratuzumab on peripheral blood B cells of SLE patients versus normal controls. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 450-7.
 20. Alarcon-Segovia D, Tumlin JA, Furie RA, et al. LJP 394 for the prevention of renal flare in patients with systemic lupus erythematosus: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 442-54.
 21. Becker-Merok A, Nikolaisen C, Nossent HC. B-lymphocyte activating factor in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in relation to autoantibody levels, disease measures and time. *Lupus* 2006; 15: 570-6.
 22. Furie R, Lisse J, Merrill JT, et al. Belimumab (fully human monoclonal antibody to B-lymphocyte stimulator [BLyS]) improves or stabilizes SLE activity in a multicenter phase 2 trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: S790.

The Recent Advance in the Treatment of Lupus Nephritis

Wei-Sheng Chen¹, Hsiao-Yi Lin^{1,2}, and De-Feng Huang^{1,2}

¹*Division of Allergy, Immunology, and Rheumatology, Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital;*

²*Department of Medicine, National Yang Ming University, Taiwan*

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a common systemic autoimmune disease in the Asian population. It can involve any organ in the body and the kidney is one of organs which is most affected. About half SLE patients have lupus nephritis in their life, but approximately 10% to 15% lupus nephritis patient fail to treatment and progress to end stage renal disease (ESRD). High dose methylprednisolone plus cytotoxic agents is the treatment of choice at the present time. For diffuse proliferative lupus nephritis, the management divides into induction therapy and maintenance therapy. Cyclophosphamide-based induction therapy has two major regimens: NIH and ELNT (Euro-Lupus Nephritis Trial). In recent years, Mycophenolate mofetil (MMF) is another good choice for induction therapy because it is safer than cyclophosphamide. Azathioprine and MMF are main treatment of maintenance therapy at present. In addition, many new biologic agents are used to treat lupus nephritis recently; the preliminary experience is extremely inspiring. This article will discuss the traditional and emerging treatment of diffuse proliferative lupus nephritis. (*J Intern Med Taiwan* 2009; 20: 40-47)