

# 抗嗜中性白血球相關之血管炎

李世瑜<sup>1,\*</sup> 王宏斌<sup>1,\*</sup> 陳宗賢<sup>1</sup> 洪培豪<sup>1,2</sup> 洪冠予<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 戴德森醫療財團法人嘉義基督教醫院 內科部

<sup>2</sup> 嘉南藥理大學 生活應用與保健系

<sup>3</sup> 國立台灣大學醫學院附設醫院新竹分院 內科部

## 摘要

抗嗜中性白血球相關的血管炎 (Anti-neutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitides, AAV) 雖然罕見且原因尚未明瞭，但在過去的幾十年中相關的研究一直非常活躍。AAV 屬於小管徑血管炎，臨床症狀多樣並且影響多種器官，如腎和肺等。AAV 與其他自體免疫性疾病相似，在具有誘發性遺傳背景且暴露於致病環境因素的患者中發生。AAV 的致病機轉，包含其體內的病理組織與臨床表現，常常涉及抗嗜中性白血球抗體 (Anti-neutrophil Cytoplasmic Autoantibody, ANCA) 誘發的中性白血球過度活化，並伴隨炎症細胞因子的分泌。臨床診斷與治療 AAV 時，應避免延誤治療以預防疾病伴隨之器官損害，特別是要注意其腎功能的變化，因為可能導致慢性腎衰竭而需長期洗腎。而由於治療 AAV 時，常有不良反應且容易復發，因此需要長期耐心的追蹤，病患方能獲得適當的病情控制。

**關鍵詞：**抗嗜中性白血球細胞質抗體 (Antineutrophil cytoplasmic antibody)  
抗嗜中性白血球相關的血管炎 (Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitides)  
肉芽腫多發性血管炎 (Granulomatosis with polyangiitis)  
顯微多發性血管炎 (Microscopic polyangiitis)  
嗜伊紅性肉芽腫多發性血管炎 (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis)

## 前言

血管炎泛指任何血管壁的發炎反應及壞死現象，因此，血管炎常常會導致血管阻塞及所支配器官的缺血性變化，進而引起該器官的損傷。引起血管炎的原因非常多樣化，可能是一種原發性的疾病 (原因不明性)，亦可能是續發性疾病 (如：細菌性心內膜炎、紅斑狼瘡、或腫瘤等)，需經由病理組織切片確診。其中抗嗜中

性白血球細胞質抗體 (Antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 相關的血管炎 (Anti-neutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitides, AAV) 為慢性復發的自體免疫疾病，目前其病因尚不是很明確，會因人種與區域而有不同的發生率。台灣於 1997 年至 2008 年間的健保統計分析發現，健保重大傷病之一的肉芽腫併多發性動脈炎 (Granulomatosis with polyangiitis, GPA) 的盛行率只有百萬分之 0.37<sup>1</sup>。顯微多發性血管

炎 (Microscopic polyangiitis, MPA) 因不在 ICD9 疾病編碼中故無健保資料，但依據二個醫學中心個別的統計結果顯示，MPA 發生率又比 GPA 高 (表一)<sup>1,2</sup>。目前，血管炎是為一種不容易鑑別診斷的疾病，因其症狀多元且常常缺乏特異性，因此常因診斷上的延誤、分類的混淆、以及治療上的分歧，導致這些患者的器官損傷，進而引起呼吸衰竭、腎損傷，甚至死亡。

## 血管炎分類

血管炎至今仍無一完善的分類法，早期的命名分類系統以解剖病理為主，但卻常常難以實際應用於臨床，因而逐漸改採臨床、影像及組織上的特徵來分類及命名。2012 年 Chapel Hill Consensus Conference 的修訂版中，增列疾病的病因、免疫機制及影響範圍，與修訂 AAV 及腎小球炎分類等<sup>3</sup>。目前主要血管炎的三大分類以侵犯血管的大小為主，分別為：

### 一、原發性全身性血管炎，細分為：

(一) 大管徑血管之血管炎 (Large Vessel Vasculitis, LVV)，包括：主動脈及其主分枝和同名靜脈 (veins of the same name)，如：高安氏動脈炎 (Takayasu arteritis)、巨細胞主動脈炎 (Giant cell arteritis)；

(二) 中管徑血管之血管炎 (Medium Vessels Vasculitis, MMV)，包括：主要內臟的動靜脈和其最初分枝，如：結節性多動脈炎 (Polyangitis

nodosa)、川崎氏症 (Kawasaki disease)；

(三) 小管徑血管之血管炎 (Small Vessels Vasculitis, SVV)，包括：實質內動脈 (intraparenchymal arteries)、小動靜脈 (arteriole/venules)、和毛細血管 (capillary)，並再分出：1. AAV，如：MPA、GPA (舊稱 Wegener's granulomatosis)、嗜伊紅性肉芽腫多發性血管炎 (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA，舊稱 Churg-Strauss syndrome)、2. Immune complex，如：Anti-glomerular basement membrane disease (anti-GBM disease)、Cryoglobulinemic vasculitis、IgA vasculitis (舊稱 Henoch-Schonlein purpura)、Hypocomplementemic urticarial vasculitis (舊稱 anti-C1q vasculitis)；

(四) 不限定管徑大小血管之血管炎，並再分為：1. Variable vessel vasculitis，如：貝西氏症候群 (Behcet's disease)、Cogan's syndrome、2. Single-organ vasculitis，包括：侷限侵犯於單一器官的動脈或靜脈、3. Vasculitis associated with systemic disease，包括：與某種全身性的疾病相關的血管炎、或全身性疾病引起的次發性血管炎、4. Vasculitis associated with probable etiology，包括：與某種具體的病因相關之血管炎。

二、續發性血管炎，又再細分為與全身性疾病相關的血管炎、及可能原因相關的血管炎。續發性的原因之中有不少是與感染及藥物相關。

表一：台灣與其他國家之 GPA、MPA 和 EPGA 發生率差異

國家	個案總數	GPA(%)	MPA(%)	EGPA(%)	文獻
台灣	18	4 (22.2)	14 (77.8)	0 (0)	Hung et al., 2004 <sup>2</sup>
台灣	24	8 (33.3)	14 (58.3)	2 (8.3)	Wu et al., 2015 <sup>1</sup>
中國	530	199 (37.5)	329 (62.1)	2 (0.4)	Liu et al., 2008 <sup>31</sup>
中國	179	61 (34.0)	93 (52.0)	25 (14.0)	Zhang et al., 2009 <sup>30</sup>
中國	101	14 (13.9)	84 (83.2)	3 (2.9)	Chen et al., 2008 <sup>29</sup>
日本	86	8 (9.3)	69 (80.2)	9 (10.5)	Fujimoto et al., 2011 <sup>19</sup>
日本	125	33 (26.4)	78 (62.4)	14 (11.2)	Sada et al., 2014 <sup>71</sup>
英國	50	33 (66)	15 (30)	2 (4)	Watts et al., 2007 <sup>72</sup>

## ANCA associated vasculitis (AAV) 的病因

壞死性血管炎的最早組織形態學改變是血管內皮細胞腫脹 (swelling)、壞死 (necrosis) 和脫離 (detachment)。而且在靠近血管壁的位置，遷移 (marginating) 和轉移 (transmigrating) 的嗜中性球會發生細胞凋亡 (apoptosis) 與核崩解 (karyorrhexis)。AAV 的發病原因，可能是由於病人本身易感基因 (predisposing genetic)，與環境因子的交互作用所導致，或病人本身自體抗原呈現 (autoantigen presentation) 之改變與異位淋巴組織的新生成所共同造成。多數 AAV 患者體內會出現大量抗體如：ANCAs，它們會與 cytoplasmic-ANCA (c-ANCA) / perinuclear ANCA (p-ANCA) 及抗體恆定區接受器 (Fc receptor) 結合，進而誘導嗜中性白血球表面細胞黏附分子 (adhesion molecule) 改變而黏附到血管壁上，並會破壞嗜中性白血球，釋出活性氧化物、蛋白水解酶與補體活化蛋白而傷害血管壁。而且，同時釋放出的大量前發炎性細胞激素 (proinflammatory cytokine) 會聚集許多的發炎細胞，而形成慢性不可逆的發炎反應，導致血管永久性的損傷<sup>4,5</sup>。

### 一、抗嗜中性白血球細胞質抗體 (ANCA)

ANCA 是一種自體免疫抗體，主要辨識嗜中性球的溶酶體酵素 (neutrophil lysosomal enzymes)，與全身性血管炎及新月體腎絲球腎炎 (crescentic glomerulonephritis) 等關係密切，可依其在細胞內之部位而區分為 c-ANCA 與 p-ANCA 二種亞型，常運用於血管炎檢體酵素免疫分析 (ELISAs) 的定量：

(一) c-ANCA：主要抗原是 29 kDa 的 proteinase 3 (PR3)，PR3 是一種絲胺酸蛋白水解酶 (serine protease)，具有溶解彈性纖維蛋白的酵素活性，而會被  $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶 ( $\alpha$ -1 antitrypsin) 所抑制<sup>6</sup>。PR3 具有抗微生物及促進生長的功能，並參與骨髓細胞之分化，常運用於血管炎檢體免疫螢光標定。PR3 對 GPA 有較高的敏感度 (81%) 與特異度 (97%)，但仍有一小部分

MPA 及 30% 的 EPGA 患者在 PR3 抗體呈陽性反應。然而，anti-PR3 抗體則會抑制 PR3 抗菌活性，造成白血球的防禦機轉缺陷或抑制白血球 (顆粒球或單核球) 的分化。可能誘發產生 PR3 的相關因素，包括：環境刺激因子、感染或藥物 (如：hydralazine、levamisole、cocaine、allopurinol、propylthiouracil) 等<sup>7</sup>。

(二) p-ANCA：主要抗原是 150kDa 的 myeloperoxidase (MPO) 陽離子型 (cationic) homodimer，MPO 為含有血基質 (heme) 過氧化物酶的一種，主要存在嗜中性球的嗜苯胺顆粒 (azurophilic granule) 與單核球的溶酶體 (lysosome)<sup>8</sup>。MPO 利用其具有過氧化的能力，催化產生具有細胞毒性的次氯酸 (hypochlorous acid)、酪胺酸自由基 (tyrosyl radical) 及活性的氧化劑 (reactive oxidant)，而用於殺死細菌、黴菌或病原體等<sup>9</sup>。然而，這種具有細胞毒性的次氯酸等物質，亦可能在宿主組織中誘發氧化損傷，常運用於血管炎檢體免疫螢光標定。MPO 可在 45% 的 MPA、20%-30% 的 GPA 與 60% 的 EPGA 呈現陽性反應。

MPO 與 PR3 可做為不同血管炎之臨床初步判斷根據，若患者體內 p-ANCA 呈陽性，且顯示為 MPO-ANCA，初步推斷可能是 MPA 或 EGPA；若患者體內 c-ANCA 呈陽性，且顯示為 PR3-ANCA，則初步推斷可能是 GPA。流行病學研究揭示了 ANCA 地域上的特異性，在英國和北歐，PR3-ANCA (GPA) 比 MPO-ANCA 常見；而在南歐、亞洲和印度，MPO-ANCA (MPA) 則比 PR3-ANCA (GPA) 更常見<sup>10</sup>。在美國，北部各州有較多的 PR3-ANCA (GPA)，而南部各州有更多的 MPO-ANCA (MPA)<sup>10</sup>。在黑人族群中發生 MPO-ANCA 陽性較白人族群高 (71% V.S. 54%)<sup>11</sup>。而在中國，AAV 以 MPA 佔多數，以 MPO-ANCA 為主；即使在中國 GPA 患者，仍主要是 MPO-ANCA 為主<sup>12</sup>。因此，AAV 在種族或地域上的差異性，ANCA 抗體仍需結合臨床症狀與其他實驗室的檢驗來輔助診斷 AAV。

此外，大多數的免疫缺乏壞死性新月體腎絲球腎炎 (pauci-immune necrotizing crescentic

glomerulonephritis) 患者，與 ANCA 的血管炎相關，然而約為 27 至 38% 的患者血中的 ANCA 為陰性 (表二)<sup>13-15</sup>。血中 ANCA 陰性免疫缺乏壞死性新月體腎絲球腎炎患者較陽性患者的年輕<sup>13,14</sup>；症狀持續時間較短<sup>15</sup>；臨床腎臟方面的表現，如：慢性腎絲球病變、急性腎損傷、腎絲球硬化、蛋白尿和間質纖維化等較為嚴重<sup>13,14,16</sup>。而全身性的病徵如：發燒、體重減輕、關節痛、白血球增加、呼吸系統與耳鼻喉受侵犯等情況則較少發生<sup>13-16</sup>。而至於免疫缺乏

壞死性新月體腎絲球腎炎的患者，血中 ANCA 為陰性患者經治療後與 ANCA 陽性患者相比，二者間之生存率並沒有差異，但 ANCA 陰性患者的未來需終身洗腎的機率比較高<sup>13,14</sup>。

## 二、遺傳因子與調控

利用 HLA (human leukocyte antigen) 之差異，可確定 AAV 血清型和臨床病理學表型的地域和種族差異<sup>17,18</sup>。MHC II 等位基因 (HLA 基因組) 特徵與 ANCA 之特異性 (即 PR3-ANCA

表二：血中 ANCA 陰性與陽性之腎絲球腎炎患者臨床特徵差異 \*

陰性患者特徵	國家			
	台灣	中國	英國	
陰性案例數	15	28	35	
血中 ANCA 陰性 (%)	38	33	27	
年齡 (年)	較年輕	45.1 ± 13.5 vs. 59.1 ± 17.6 <sup>#</sup>	39.7 ± 17.0 vs. 57.6 ± 14.0 <sup>#</sup>	61.0 ± 15.0 vs. 61.0 ± 14.0 <sup>#</sup>
症狀持續時間 (天)	持續時間較短		48 vs. 94.5 <sup>#</sup>	
<b>腎臟</b>				
急性腎絲球病變 (%)	比例較低	24.7 ± 23.4 vs. 30.8 ± 22.5 <sup>#</sup>		
慢性腎絲球病變 (%)	比例較高	62.1 ± 27.4 vs. 44.5 ± 29.6 <sup>#</sup>		
急性腎損傷 (%)	比例較高	100 vs. 68 <sup>#</sup>		
腎絲球發生病變 (%)	比例較高		46.4 vs. 8.8 <sup>#</sup>	
蛋白尿 (克 / 天)	比例較高		5.47 ± 3.32 vs. 2.23 ± 2.27 <sup>#</sup>	
<b>其他症狀</b>				
全身性血管炎 (%)	比例較低	26.7 vs. 72 <sup>#</sup>		
發燒 (%)	比例較低		21.4 vs. 66.7 <sup>#</sup>	
體重減輕 (%)	比例較低		7.1 vs. 35.1 <sup>#</sup>	
關節痛 (%)	比例較低		7.1 vs. 40.4 <sup>#</sup>	
耳 (%)	比例較低		0 vs. 31.6 <sup>#</sup>	
白血球增加 (%)**	比例較低			50 vs. 68 <sup>#</sup>
上呼吸道 (%)	比例較低			47 vs. 69 <sup>#</sup>
癒後結果	腎臟功能變差	陰性患者腎臟功能變差	陰性患者腎臟功能變差	
參考文獻		Hung et al., 2006 <sup>13</sup>	Chen et al., 2007 <sup>14</sup>	Hedger et al., 2000 <sup>15</sup>

\* Negative Pauci-immune Crescentic Glomerulonephritis.

\*\* WBC > 11 × 10<sup>9</sup>/l.

# 血中 ANCA 陰性 vs. 血中 ANCA 陽性。

急性腎絲球病變：cellular 和 fibrocellular crescents 組成；慢性腎絲球病變：fibrous crescents 和 global sclerosis 組成。

或 MPO-ANCA) 相關，而不是與其臨床表現 (GPA 或 MPA) 有關。PR3-ANCA 的 GPA 與 HLA-DP 基因座則具有高度相關，MPO-ANCA 的 MPA 與 HLA-DQ 基因座亦具有高度相關<sup>18</sup>。利用 MHC II 等位基因頻率之研究發現，白色人種的歐洲人群中的 GPA 與 PR3-ANCA 為主，而亞洲人群中的 MPA 則與 MPO-ANCA 為主<sup>19</sup>。而亦有相當多的研究利用 AAV 相關的非 MHC 基因，如：PTPN22、SERPINA1、PRTN3 和 SEMA6A 等<sup>18,20-22</sup>，探討這些分子可能參與 AAV 的發病機制。此外，基因表觀遺傳修飾機制，如：組蛋白 H3K27me3 和 DNA 的甲基化，亦涉及 MPO 與 PRTN3 基因表達的調節，可能也與 AAV 的發病機制有關<sup>23,24</sup>。

### 三、環境因子

可引發 AAV 的環境因素，包括：金黃色葡萄球菌等感染<sup>25</sup>、藥物和空氣中的二氧化矽粉塵等微粒<sup>26</sup>。此外，日本地震 (1995 年 Hanshin-Awaji 和 2011 年東日本) 的環境破壞和隨後的重建，AAV 的發病率和疾病嚴重程度也有顯著的增加，可能與患者呼吸系統出血及間質性肺炎有關<sup>27,28</sup>。

## ANCA associated vasculitis (AAV) 的臨床表現與診斷

AAV 的發病率峰值為 65 至 75 歲，但仍可能發生在任何年齡，而以男性患者為主<sup>10</sup>。目前 AAV 主要以有無肉芽腫 (granuloma)、呼吸道症狀與 c-ANCA/p-ANCA 之類型差異，區分為 MPA、GPA 與 EGPA。此外，MPA 的特徵是壞死性血管炎且無肉芽腫；GPA 在上、下呼吸道有肉芽腫；EGPA 則是有上呼吸道疾病、氣喘及肉芽腫<sup>12</sup>。若是血清之 c-ANCA > 3.0 IU/mL 或 p-ANCA > 5.0 IU/mL，則表示可能患有 AAV。

MPA、GPA 與 EGPA 的發生率亦具有地域和種族差異 (表一)。在台灣，發生 MPA 的機會比 GPA 高 (58.3% ~ 77.8% V.S. 22.2% ~ 33.3%)，而 EGPA 則比較少見 (0% ~ 8.3%)<sup>1,2</sup>。在中國，發生 MPA 的機會亦比 GPA 高 (52.0% ~ 83.2% V.S. 13.9% ~ 37.5%)，而 EGPA 也比較少見

(0.4% ~ 14.0%)<sup>29-31</sup>。於英國則 GPA 比 MPA 的發生率高 (148 比 65/ 百萬分之一)，而 EGPA 同樣也比較少見 (46/ 百萬分之一)<sup>10</sup>。法國的 AAV 患者之非歐洲血統患病率似乎高於歐洲血統 (105 比 53/ 百萬分之一)<sup>10</sup>。AAV 在黑人族群中較為罕見，發生的年齡較年輕 (平均 52 歲 V.S. 57 歲)<sup>11</sup>。由於 MPA、GPA 與 EGPA 有不同之臨床症狀，且其臨床表現甚為複雜，經常以疾病侵犯的部位作為診斷及治療之依據 (表三)。

### 一、顯微多發性血管炎 (MPA)

MPA 主要侵犯小動脈、微血管、小靜脈等全身血管，而當其血管受到損傷時，會誘發纖維蛋白活化修補受損部位，但由於其自體免疫抗體之持續作用，壞死血管處即易產生血栓。組織學上可見小動脈、毛細血管和小靜脈之壞死性血管炎，以及炎症細胞在血管周圍浸潤<sup>32</sup>。MPA 可能以急性或慢性炎症發作，臨床上常發生全身倦怠、發燒、肌肉痛 (myalgia)、咽喉痛 (sore throat) 及關節痛 (arthralgia) 等。MPA 之典型的臨床表現包括：廣泛分布於全身各器官，如：皮膚皮疹、點狀皮下出血、肌肉骨骼疼痛、紫癍、周邊神經病變與腹痛等。嚴重的臨床症狀較常見於腎臟及肺臟。當腎臟血管受犯時，常常會發生快速進行性腎絲球腎炎 (Rapidly Progressive Glomerulonephritis)、顯微性血尿及蛋白尿；肺部組織受犯時，可能出現上、下呼吸道症狀、肺微血管出血、咳血及瀰漫性間質肺病變<sup>7,33</sup>。根據 MPA 的日本 MHLW 分類標準 (1998) 診斷，以其臨床症狀：A. 快速進行性腎絲球腎炎；B. 肺出血；C. 其他器官症狀：包括紫癍、皮下出血、胃腸道出血和多發性單神經炎等三項判別，當出現 A、B 或 C 二種以上症狀且組織學檢查結果為陽性，或出現 A 和 B 症狀且 MPO-ANCA 陽性時，診斷為確定 (definite) 的 MPA<sup>32</sup>；而只出現 A、B 和 C 三種症狀，或出現 A、B 或 C 一個症狀且 MPO-ANCA 呈陽性時，診斷為可能 (probable) 的 MPA<sup>32</sup>。由於病情進展迅速，若太晚治療，容易進展到呼吸衰竭及慢性腎損傷。但若早期治療，大約九成患者症狀可獲緩解，且約有七

成五的患者可完全治癒，因此臨床上的早期發現相當重要<sup>7</sup>。

## 二、肉芽腫併多發性血管炎 (GPA，又稱 Wegener's Granulomatosis)

GPA 主要侵犯小動脈及小靜脈，可能侵犯身體許多器官，也可能侷限於呼吸道，且較常發生在年輕或中年之男性。GPA 的臨床表現區域可能位於上呼吸道及下呼吸道之壞死性、肉芽腫性血管炎。也可能位於腎臟而造成局部節段性腎絲球炎，另外，亦可能散布於其他位置，而造成全身性血管炎<sup>3</sup>。在上呼吸道的症狀以化膿性鼻涕或帶血的鼻涕為最主，而若侵犯到肺部症狀有胸痛、呼吸困難、血痰等表現。

GPA 的肺部病變在 CT 上所呈現的影像較具多樣性，從典型的間質性表現，諸如：毛玻璃狀的陰影、肋膜下及下肺葉且呈現網狀分布、蜂窩狀的纖維化、肺葉間隔增厚、實質化、游絲狀及結節的形成。部分患者也可能有支氣管擴張等非特異性的表現。若是 GPA 侵犯氣管，則會呈現氣管管道狹窄或阻塞之現象。早期可能也會出現鼻部或口腔潰瘍的現象。比較罕見於早期即有明顯的腎臟疾病。若有，則腎臟之早期表現為：顯微性血尿、蛋白尿、顆粒性及紅血球圓柱體，且較少有明顯血尿及大量的蛋白尿。隨著病程的發展，會有高血壓及腎功能損傷的發生，亦可能出現快速進行性腎絲球腎炎 (Rapidly Progressive Glomerulonephritis) 的

表三：GPA、MPA 和 EPGA 之臨床症狀與發生率

		MPA	EGPA	GPA
臨床表現	全身症狀 *	55-80%	30-50%	70-100%
	皮膚	紫癍 (30-60%)	紫癍、假性蕁麻疹 (50-70%)	紫癍 (25-50%)
	耳、鼻、喉	少見 (20-30%)	過敏性鼻炎、非破壞性鼻竇 息肉 (20-80%)	結痂鼻炎、破壞性鼻竇炎、 鞍鼻畸形、鼻中隔畸形、中 耳炎 (50-95%)
	肺部	肺泡出血 (60-80%)	嗜伊紅性白血球增生、胸腔 積水，少結節 (約 50%)	肺泡出血 (65-85%)、 上呼吸道 (90-95%)
	哮喘	無	約 100%	無
	腎絲球腎炎	80%	20%	60-80%
	心肌病	10-20%	10-50%	5-10%
	周圍神經病變	35%	65-75%	20-40%
	靜脈血栓	7-8%	7-8%	7-8%
	其他症狀			眼 (50-60%)、消化道 (5-10%)
檢驗分析	一般檢測	非特異性炎症症候群、 肌酐和尿液分析	嗜伊紅性白血球增生、非特 異性炎症症候群	非特異性炎症症候群、肌酐 和尿液分析
	ANCA 陽性率	70%	30-40%	80-90%
	ANCA 抗體	PR3: 20-30% MPO: 50-70%	PR3: 15-20% MPO: 30-40%	PR3: 70-80% MPO: 10-15%
X 光 /CT	胸部	肺泡出血	不穩定與短暫的肺部浸潤 (少肺泡出血或結節)	肺泡出血、肺結節、支氣管 狹窄
	鼻竇		非糜爛性鼻竇炎	糜爛性鼻竇炎
病灶處病理		小型血管壞死性血管 炎；無肉芽腫	肉芽腫、嗜伊紅性白血球增 生、小型血管壞死性血管炎	肉芽腫、小型血管壞死性血 管炎

\* 發燒、關節痛、肌痛。  
參閱 Pagnoux et al., 2016<sup>73</sup>。

現象。GPA 在組織學上可發現，於耳、鼻、喉、肺或腎臟部位可看到巨細胞 (giant cell) 壞死性肉芽腫性血管炎，以及缺乏免疫沉澱物的壞死性新月體腎絲球腎炎 (necrotizing crescentic glomerulonephritis)，及壞死性小動脈、毛細血管和小靜脈肉芽腫的血管炎<sup>34</sup>。另外，患者之非特異的症狀表現，可能有：發燒、體重減輕、肌肉或關節痛，和慢性鼻竇炎等。GPA 的日本 MHLW 分類標準 (1998) 診斷，以其臨床症狀：A. 耳鼻咽喉症狀，例如：中耳痛和中耳炎、化膿性鼻漏 (purulent rhinorrhea)、鼻出血和塌鼻 (saddle nose)、眼痛、視力障礙和眼球突出、咽潰瘍、聲音嘶啞和喉阻塞等；B. 血痰、咳嗽和呼吸困難等肺部症狀；C. 血尿、蛋白尿、快速進行性腎功能惡化、水腫和高血壓等症狀；D. 其他由於血管炎引起的：(一) 一般症狀：發燒 (38°C 以上，二週以上)、體重減輕 (六公斤以上，持續六個月)，(二) 局部症狀：紫癍、多關節痛、鞏膜炎、多發性單神經炎、缺血性心臟病、胃腸道出血和胸膜炎等四項判別<sup>34</sup>。當同時出現 A、B、C 三種症狀時，或出現 A、B、C 或 D 其中二種以上症狀且組織學檢查結果為陽性，或出現 A、B、C 或 D 其中一種以上症狀且組織學檢查結果及 PR3-ANCA 為陽性時，診斷為確定之 GPA<sup>34</sup>。當出現 A、B、C 或 D 其中二種以上症狀，或出現 A、B、C 或 D 其中一個種症狀且 PR3-ANCA 為陽性時，或出現 A、B、C 或 D 其中一種症狀且組織學檢查結果為陽性時，診斷為可能之 GPA<sup>34</sup>。

### 三、嗜伊紅性肉芽腫多發性血管炎 (EGPA，又稱 Churg-Strauss Syndrome)

EGPA 主要侵犯肺臟、心臟、皮膚、腸道、肌肉骨骼及神經系統。EGPA 患者往往有氣喘或過敏的病史，主要發生以中年人、男性居多。EGPA 的發生有階段性，先有呼吸道的症狀如：晚發型的氣喘、過敏性鼻炎及鼻息肉，而後表現出肺間質浸潤，以及含有大量嗜伊紅性白血球的肋膜積水，血液中嗜伊紅性白血球也會增加，最後發展出全身性血管炎而影響肺臟之外多個器官<sup>3</sup>。發病早期患者常有發燒、體

重減輕的現象，但發生 EGPA 後，氣喘現象反而減輕，皮膚常合併有出血現象，以及紫癍的形成，甚至潰瘍也可能會出現。EGPA 在臨床症狀上，可能於心臟有冠狀動脈血管炎、心肌的炎性浸潤以及心室收縮異常及心律不整。在肺臟，可能有危急的肺泡出血，而且可能影響到眼睛，造成視神經病變及視網膜動脈阻塞。而 EGPA 在腎臟的病變屬於較輕微，且東方人更為罕見；臨床症狀主要是腎絲球腎炎，但往往合併有新月體腎絲球腎炎。EGPA 在組織學上可發現，嗜伊紅性白血球浸潤的小血管肉芽腫或壞死性血管炎，和血管外肉芽腫<sup>35</sup>。EGPA 的日本 MHLW 分類標準 (1998) 診斷，以其臨床症狀：A. 支氣管哮喘或過敏性鼻炎；B. 嗜伊紅性白血球增多；C. 血管炎引起的症狀：(一) 一般症狀：發燒 (38°C 以上，維持二週或更長時間)，體重減輕 (六公斤以上，持續六個月)、(二) 局部症狀：多發性單神經炎、胃腸道出血、紫癍、多關節炎、多關節痛和肌痛 (肌肉無力)。當出現 A 或 B 一種以上症狀且組織學檢查結果為陽性，或出現 A、B 和 C 三種症狀並具有典型臨床病程時，診斷為確定的 EGPA<sup>35</sup>。當出現 A、B 和 C 三種症狀而無典型臨床病程，或出現 A、B 或 C 一種症狀且組織學檢查結果為陽性時，則診斷為可能的 EGPA<sup>35</sup>。

### 四、侷限在腎臟的血管炎 (renal-limited vasculitis)

侷限在腎臟的血管炎 (renal-limited vasculitis) 其特徵是壞死性的腎絲球腎炎 (necrotizing glomerulonephritis)，且無免疫複合體沉積。大部分侷限在腎臟血管炎的患者為 ANCA 陽性，其中 75 至 90% 為 MPO-ANCA，但組織病理無法與 GPA 或 MPA 區分<sup>12</sup>。ANCA 相關的腎血管炎或腎絲球腎炎是腎臟功能快速受損的腎絲球疾病，例如：新月體腎絲球腎炎等，約 20 至 30% 的患者中可在幾年內導致死亡或末期腎衰竭 (end-stage renal disease)<sup>2,36,37</sup>。新月體腎絲球腎炎特徵是腎絲球基底膜 (glomerular basement membrane) 破壞，導致 Bowman 空間內的細胞增殖，並常伴有類纖維素性壞死 (fibrinoid necro-

sis)<sup>38</sup>。腎絲球微血管的破壞使炎症介質與白血球進入 Bowman 空間，誘導上皮細胞增殖與巨噬細胞的成熟，導致細胞形成新月體形態<sup>38</sup>。患者經常出現腎功能快速喪失，伴隨尿液減少或無尿，且可能合併蛋白尿和血尿。此類患者若於診斷或治療時有所延遲，可能會對預後產生負面影響。ANCA 相關的腎絲球腎炎於老年患者的預後較差，而敗血症為其造成死亡的主要原因<sup>2,36</sup>。因此，應避免治療期間所引起的白血球減少症 (Leukopenia)<sup>2,36</sup>。

## ANCA associated vasculitis (AAV) 的治療

血管炎合併一些全身性免疫系統疾病時，稱為續發性血管炎。續發性血管炎的治療，以治療原來的疾病為主；而原發性血管炎的治療，主要由血管炎的嚴重度、受侵犯的內臟器官、及疾病進行的速度來決定<sup>39</sup>。所有 AAV 的患者應被視為嚴重且可能威脅生命的疾病。AAV 的治療可分為初始治療、維持治療、復發治療與長期追蹤，此外，也應該考慮預防卡氏肺囊蟲肺炎 (pneumocystis) 的感染 (圖一)。治療的基本原則是快速診斷、快速啟動治療、早期緩解治療預防器官損傷、維持緩解至最終停藥、及預防藥物毒性<sup>7</sup>。

### 一、初始治療

AAV 的初始治療包括使用高劑量 glucocorticoids 與併用免疫抑制劑 (cyclophosphamide 或 rituximab)。治療三個月後約有 75% 的患者病情得到緩解，六個月後約有 90% 得到緩解<sup>7,12</sup>。

### Glucocorticoids

EGPA、GPA 和 MPA 患者使用 glucocorticoids 治療，以靜脈注射 methylprednisolone，或口服 prednisone 為主 (圖一)。長期使用 glucocorticoid 治療，雖可降低 AAV 的復發<sup>7,40</sup>，但卻可能會引起感染與長期損害<sup>7,41</sup>，因此目前仍建議短期使用 (四個月到十二個月)<sup>42-44</sup>。口服 prednisone 持續使用超過六個月時，會增加感染風險，並且可能無法提供顯著的益處<sup>45</sup>。關

於 glucocorticoids 的最佳治療建議尚未達成普遍共識，主要問題是口服與靜脈注射之相對療效及相對毒性<sup>12</sup>。在所有情況下 AAV 都需要使用 prednisone<sup>7</sup>，而在較嚴重的情況，例如有腎臟病變或是肺部損傷，而需要使用高氧或機械通氣的患者，應以靜脈注射 methylprednisolone 治療病人，且前兩次應該合併使用 cyclophosphamide<sup>7</sup>。

近期臨床試驗證實在 eGFR < 50mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 或因血管炎引起的肺出血之嚴重血管炎的患者，降低口服 glucocorticoid 劑量與口服標準劑量相比，在死亡和末期腎衰竭上，並沒有顯著差異<sup>46</sup>。

### 二、誘導治療

#### (一) Cyclophosphamide

EGPA、GPA 和 MPA 患者使用 cyclophosphamide 治療 (圖一)。而且口服 cyclophosphamide 的時間應持續三至六個月<sup>7</sup>。此外，使用靜脈注射 cyclophosphamide 而使 AAV 的病情獲得緩解後，常常會與 Mesna 合併使用，以將藥物去活化以減少藥物的膀胱毒性。口服 cyclophosphamide 或靜脈注射 cyclophosphamide 於 GPA 或 MPA 的患者，經研究證實於 AAV 緩解、腎臟損傷、死亡或發生不良事件並沒有顯著差異<sup>47,48</sup>。Cyclophosphamide 的長期毒性是由累積劑量決定，因此使用 cyclophosphamide 的患者終生使用劑量不應超過 25 克<sup>7</sup>。由於靜脈注射 cyclophosphamide 之使用劑量較少而使毒性較低，故建議以靜脈注射投藥，初始三次以二週的間隔，接續三次以每三週間隔治療<sup>7</sup>。而且應定期監測使用 cyclophosphamide 的患者，若發生白血球減少症或嗜中性球減少症時，應減少使用劑量<sup>7</sup>。此外，腎功能不全患者通常會降低注射劑量至 0.5g/m<sup>2</sup>。另外，使用 cyclophosphamide 還有一些疑慮，例如：高劑量或長期治療所造成的不孕症，長期使用亦可能造成罹患癌症風險之增加<sup>49,50</sup>。至於對於 cyclophosphamide 的禁忌症患者，可以改用 rituximab 進行治療<sup>7</sup>。

	初始治療	誘導治療	維持治療	預防卡氏肺囊 蟲肺炎
<b>EGPA</b> <b>GPA</b> <b>MPA</b>	<input type="checkbox"/> methylprednisolone(靜脈注射) 500-1000 mg 3-5天 <input type="checkbox"/> prednisone (口服) •高劑量:1 mg/kg/天 (最多80 mg/天) •中劑量: 0.25-0.5 mg/kg/天 (通常10至40 mg/天) •低劑量: ≤10 mg/天	<input type="checkbox"/> cyclophosphamide (口服) 最多2 mg/kg/天 <input type="checkbox"/> cyclophosphamide (靜脈注射) 15 mg/kg/2周3劑, 接續15mg/kg/3周至少3劑 <input type="checkbox"/> rituximab (靜脈注射) 375 mg/m <sup>2</sup> 每週4劑或 在第1天和第15天1000 mg	<input type="checkbox"/> azathioprine 最多2mg/kg/天 <input type="checkbox"/> methotrexate (皮下注射或口服) 最多25mg/周 <input type="checkbox"/> rituximab (靜脈注射) 每6月500mg或每4月1gm <input type="checkbox"/> mycophenolate mofetil (口服) 一天兩次, 最多1500 mg	<input type="checkbox"/> TMP/SMZ, <input type="checkbox"/> dapsone, <input type="checkbox"/> atovaquone, <input type="checkbox"/> aerosolized pentamidine
<b>EGPA</b>		<input type="checkbox"/> Mepolizumab每4週皮下注射 300 mg	<input type="checkbox"/> Mepolizumab每4週皮下注射 300 mg <input type="checkbox"/> Omalizumab每2週皮下注射 300至600 mg	
<b>GPA</b> <b>MPA</b>		<input type="checkbox"/> Methotrexate 口服或皮下注射 最多25 mg/week	<input type="checkbox"/> Leflunomide最多30 mg/day <input type="checkbox"/> SMZ/TMP 每天口服二次最多1 DS tablet	

TMP/SMZ: Trimethoprim/Sulfamethoxazole; 參閱 American College of Rheumatology, Vasculitis Guideline—ANCA-Associated Vasculitis (July 2018).

圖一：GPA、MPA 和 EGPA 之藥物治療。

## (二) Rituximab

利用 B 細胞標靶療法可以選擇性地減少抗體產生，同時保留其他後天性免疫系統與先天性免疫系統的免疫細胞，進而治療血管炎。Rituximab 是一種抗 CD20 單株抗體，可用於治療 AAV。在 RAVE 試驗結果顯示，注射四週的 rituximab (375mg/m<sup>2</sup>/週)<sup>7</sup> 的 GPA 和 MPA，其緩解率為 64%，而口服三至六個月的 cyclophosphamide (2mg/kg/day) 組則為 53%<sup>42</sup>。嚴重腎功能不全患者 (GFR ≤ 18mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 若接受靜脈注射四週的 rituximab (375mg/m<sup>2</sup>/週) 與二次的 cyclophosphamide，或接受靜脈注射三至六個月的 cyclophosphamide 的組合，於 AAV 之緩解、死亡或發生不良事件，並沒有顯著差異。雖然使用 rituximab 患者引起之腎臟損傷較輕微，但二組間於統計上仍無明顯差異<sup>51</sup>。

Rituximab 的主要不良事件為過敏反應，並且可能發生感染及導致 IgG 和 IgM 之下降。此外，一些病例報告顯示 rituximab 可能對嚴重且難治性或復發性之 EGPA 有益<sup>52,53</sup>，但仍須進一步大規模臨床研究證實。Rituximab 對新生 AAV 患者的初始治療與 cyclophosphamide 一樣有效，當有不孕風險與感染高風險的 cyclophosphamide 禁忌症者，可改使用 rituximab<sup>7</sup>。

## (三) 血漿置換術 (Therapeutic Plasma Exchanges)

血漿置換術通常不是應用於 AAV 第一線的標準治療。但可用於治療患有快速進行性腎絲球腎炎或是需機械通氣的嚴重肺泡出血等危及生命徵狀的患者<sup>7</sup>。AAV 且腎功能嚴重受損 (creatinine > 5.66mg/dL) 之患者，於使用 glucocorticoids 和口服 cyclophosphamide，併用血漿置換術在減輕腎功能嚴重損害的程度上的優點併用 methylprednisolone<sup>7</sup>，但併用血漿置換術或 methylprednisolone 對於死亡或末期腎衰竭，則無明顯差異<sup>54</sup>。此外，血漿置換術的使用並沒有顯著降低 eGFR < 50 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 或已因血管炎而引起肺出血的 AAV 患者之死亡率或是需長期透析的發生率<sup>46</sup>。

## (四) Methotrexate/Mycophenolate mofetil

Methotrexate 與 mycophenolate mofetil 是 AAV 之替代緩解劑，可用於病情較輕微且沒有器官損害的患者<sup>7</sup>。得到 GPA 或 MPA 的患者接受口服或皮下注射 methotrexate，以不超過 25 mg/week 為原則。症狀輕微之 AAV 患者，若是其血清 creatinine < 1.70 mg/dL，其口服接受 methotrexate 的治療效果並不會比口服 cyclophosphamide 還要差。但是 methotrexate 對於病情較嚴重與肺部受侵犯患者之治療效果較差<sup>55</sup>，且不應用於治療中度或重度腎功能不全的患者<sup>7</sup>。另外，methotrexate 可用於治療病情比較不嚴重的 GPA 且無腎功能異常的患者<sup>55</sup>，而且 mycophenolate mofetil 可替代 methotrexate<sup>7</sup>。

## (五) 靜脈注射免疫球蛋白 (Immunoglobulins)

靜脈注射 0.4gm/kg/day 免疫球蛋白連續五天或併用其他治療方式，也是治療 AAV 的一種選擇。單一療程的靜脈注射免疫球蛋白較安慰劑組之療效佳，但此效果並未維持超過三個月<sup>56</sup>。而且罹患 GPA 或 MPA 的患者，若接受靜脈注射免疫球蛋白六個月，在第九個月時約有 59% 的患者可以達到症狀完全緩解，而在第二十四個月時約有 57% 的 GPA 或 MPA 患者不會再復發<sup>57</sup>。

## (六) Mepolizumab/Omalizumab

Mepolizumab 是抗 IL-5 的單株抗體，於對抗嗜伊紅性白血球的活化上扮演很重要的角色。主要用在治療嚴重嗜伊紅性白血球氣喘的患者，很自然地，也被研究用在和氣喘及嗜伊紅性白血球相關的 EGPA。在 2017 年發表的 MIRRA trial 中，使用大於或等於 7.5mg/day prednisolone 的復發或頑固型 EGPA 患者，接受 mepolizumab 治療的那組，比上安慰劑組，明顯地得到緩解的累積週數較長 (≥ 24weeks remission 28% v.s.3%, p<0.001)<sup>58</sup>。由於副作用非常小及明顯有效，所以也被核可用在 EGPA 的治療。而且，對於血清 ANCA 陰性的 EGPA 而言，也可以減少類固醇的使用量。其他類似機轉於相關的抗 IL-5 的生物製劑 reslizumab、

benralizumab 等，則仍在做臨床試驗中。另外，對於氣喘治療效果亦不錯的抗 IgE (Omalizumab) 單株抗體對於治療 EGPA 的效果目前仍未十分清楚<sup>59,60</sup>。

### 三、維持治療

在使用 glucocorticoids 和 cyclophosphamide 獲得緩解的 AAV 患者，若後續使用 azathioprine 或 methotrexate 治療，其平均追蹤二十九個月之復發率分別為 36% 和 33%<sup>61</sup>。對於長期口服 cyclophosphamide 而導致副作用較大的病人，應改使用 azathioprine 或 methotrexate<sup>7</sup>。對於有禁忌症的病人也可考慮使用 mycophenolate mofetil 或 leflunomide 替代<sup>7</sup>。EGPA、GPA 和 MPA 的患者也可以使用 mycophenolate mofetil (圖一)。其中，azathioprine 較 mycophenolate mofetil 預防 AAV 復發的效果似乎比較好<sup>62</sup>。獲得緩解的 AAV 患者，不管是使用 cyclophosphamide 或是 methotrexate，一年後 AAV 復發率與存活率於兩組之間沒有顯著差異<sup>63</sup>。所有 AAV 患者在疾病緩解後應繼續維持治療至少二十四個月，而 GPA 患者或 PR3-ANCA 陽性患者則應繼續維持治療五年<sup>7</sup>。

Rituximab 也可用於 AAV 之維持治療，作為固定治療或復發後再治療的藥物<sup>7</sup>。間隔六個月注射 500mg rituximab 三次，於二十八個月時，與使用 azathioprine 的 AAV 復發率相比，分別為 5% 與 28%<sup>64</sup>，而五年後之追蹤亦證實此差異<sup>65</sup>。因此，EGPA、GPA 和 MPA 的患者利用 rituximab 作為 AAV 之維持治療時，應間隔四個月靜脈注射 1 克或間隔六個月靜脈注射 0.5 克，並維持二年之治療時間(圖一)<sup>7</sup>。此外，EGPA 患者於緩解維持治療時，亦可以使用 mepolizumab 每隔四週皮下注射 300mg 或 omalizumab 每隔二週皮下注射 300 至 600 mg。

### 四、特別表徵的處理

GPA 的患者常被侵犯耳、鼻及喉而需接受局部治療。局部使用 mupirocin 於鼻腔有檢驗到金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 的患者，有助於減少疾病之復發<sup>7,66</sup>。若下咽狹窄發

生時，及時使用第一線的手術擴張及局部注射長效類固醇應是必要的<sup>67</sup>。

### 五、預防卡氏肺囊蟲 (*Pneumocystis jiroveci*)

患者於接受 cyclophosphamide 或 rituximab 之誘導治療時，應預防卡氏肺囊蟲 (*pneumocystis jiroveci*) 感染的發生，在總淋巴球數目小於 300 cells/mm<sup>3</sup> 的患者，應更加小心。若是不會對 trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMZ) 過敏，則每天 400/80mg 或每週三次 800/160mg 的方式是較推薦的方法，最好在 cyclophosphamide 使用後三個月再停止<sup>68</sup>。至於只有使用類固醇的個案，是否要預防給藥仍未有共識。若有合併 methotrexate 使用的患者，則應於不同天給予<sup>7</sup>。對於使用 trimethoprim/sulfamethoxazole 有禁忌的患者，可使用吸入性的 pentamidine 取代。

### 預 後

早期使用 cyclophosphamide 的誘導治療，大約可使 80% 到 90% 的病患於半年內達到完全緩解。即便這些年來的 rituximab 的治療及 mycophenolate mofetil 也加入當作誘導治療的行列，cyclophosphamide 依然可以達到相當的效果。然而，使用 mycophenolate mofetil 的病患，似乎再復發率略高於使用 cyclophosphamide 當誘導的那組 (36.5% vs. 20.3%, IRR: 1.97, 95% CI: 0.96 to 4.23, p=0.049)。而有趣的是，復發的病人多是 PR3-ANCA 那組的患者，於 MPO-ANCA 這個亞群之中，mycophenolate mofetil 這組的復發率並未比 cyclophosphamide 這組來得高<sup>69</sup>。此外，與 AAV 同被歸類在小管徑血管之血管炎的 immune complex 類型，為罕見的血管炎與自體免疫併存的臨床病例，臨床診斷上亦不可被疏忽<sup>70</sup>。

### 總 結

血管炎為人體免疫系統異常，而導致血管壁發生發炎反應，進而使血管破裂狹窄或堵塞引發組織缺氧而引起的疾病，臨床上較為罕見。近年來因為累積更多對血管炎之自然病程

的認知及瞭解，而陸續修改血管炎之分類標準與治療指引。當發生 AAV 時，務必先儘速診斷，立即給予免疫抑制劑併用類固醇等組合藥物，以緩解器官病變所造成的傷害，並且進一步降低死亡率。

## 參考文獻

1. Wu CS, Hsieh CJ, Peng YS, Chang TH, Wu ZY. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Taiwan: A hospital-based study with reference to the population-based National Health Insurance database. *J Microbiol Immunol Infect* 2015;48:477-82.
2. Hung PH, Chiang WC, Chen YM, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in Taiwanese. *Nephrology* 2004;9:297-303.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
4. Jennette JC, Falk RJ, Gasim AH. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:263-70.
5. Kerstein A, Schuler S, Cabral-Marques O, et al. Environmental factor and inflammation-driven alteration of the total peripheral T-cell compartment in granulomatosis with polyangiitis. *J Autoimmun* 2017;78:79-91.
6. Hilhorst M, van Paassen P, Tervaert JW, Limburg Renal R. Proteinase 3-ANCA Vasculitis versus Myeloperoxidase-ANCA Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2314-27.
7. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 2014;53:2306-9.
8. Davies MJ. Myeloperoxidase-derived oxidation: mechanisms of biological damage and its prevention. *J Clin Biochem Nutr* 2011;48:8-19.
9. Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing. *Blood* 1998;92:3007-17.
10. Scott DGI, Watts RA. Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:607-10.
11. Geetha D, Poulton CJ, Hu Y, et al. Clinical characteristics and outcome of pauci-immune glomerulonephritis in African Americans. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:778-83.
12. Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1680-91.
13. Hung PH, Chiu YL, Lin WC, et al. Poor renal outcome of antineutrophil cytoplasmic antibody negative Pauci-immune glomerulonephritis in Taiwanese. *J Formos Med Assoc* 2006;105:804-12.
14. Chen M, Yu F, Wang SX, Zou WZ, Zhao MH, Wang HY. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-negative Pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:599-605.
15. Hedger N, Stevens J, Drey N, Walker S, Roderick P. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK: a 10-year retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1593-9.
16. Eisenberger U, Fakhouri F, Vanhille P, et al. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1392-9.
17. Cao Y, Schmitz JL, Yang J, et al. DRB1\*15 allele is a risk factor for PR3-ANCA disease in African Americans. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1161-7.
18. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012;367:214-23.
19. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. *Rheumatology* 2011;50:1916-20.
20. Cao Y, Yang J, Colby K, et al. High basal activity of the PTPN22 gain-of-function variant blunts leukocyte responsiveness negatively affecting IL-10 production in ANCA vasculitis. *PLoS One* 2012;7:e42783.
21. Xie G, Roshandel D, Sherva R, et al. Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPB1\*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis. *Arthritis Rheum* 2013;65:2457-68.
22. Rahmattulla C, Mooyaart AL, van Hooven D, et al. Genetic variants in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1687-92.
23. Ciavatta DJ, Yang J, Preston GA, et al. Epigenetic basis for aberrant upregulation of autoantigen genes in humans with ANCA vasculitis. *J Clin Invest* 2010;120:3209-19.
24. Jones BE, Yang J, Muthigi A, et al. Gene-specific DNA methylation changes predict remission in patients with ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1175-87.
25. Popa ER, Stegeman CA, Abdulhad WH, et al. Staphylococcal toxic-shock-syndrome-toxin-1 as a risk factor for disease relapse in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2007;46:1029-33.
26. Gomez-Puerta JA, Gedmintas L, Costenbader KH. The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2013;12:1129-35.
27. Yashiro M, Muso E, Itoh-Ihara T, et al. Significantly high regional morbidity of MPO-ANCA-related angitis and/or nephritis with respiratory tract involvement after the 1995 great earthquake in Kobe (Japan). *Am J Kidney Dis* 2000; 35:889-95.
28. Takeuchi Y, Saito A, Ojima Y, et al. The influence of the Great East Japan earthquake on microscopic polyangiitis: A retrospective observational study. *PLoS One* 2017;12: e0177482.
29. Chen YX, Yu HJ, Zhang W, et al. Analyzing fatal cases of Chinese patients with primary antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated renal vasculitis: a 10-year retrospective study. *Kidney Blood Press Res* 2008;31:343-9.
30. Zhang W, Zhou G, Shi Q, Zhang X, Zeng XF, Zhang FC. Clinical analysis of nervous system involvement in ANCA-associated systemic vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*

- 2009;27:S65-9.
31. Liu LJ, Chen M, Yu F, Zhao MH, Wang HY. Evaluation of a new algorithm in classification of systemic vasculitis. *Rheumatology* 2008;47:708-12.
  32. Nakabayashi K, Hashimoto H. Microscopic polyangiitis. In: Hashimoto H, eds. *Clinical Manual for Vasculitis*. Tokyo: Research Group of Intractable Vasculitis, Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan; 2002; 24-6.
  33. Kallenberg CG, Heeringa P, Stegeman CA. Mechanisms of Disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:661-70.
  34. Yoshida M. Wegener's granulomatosis. In: Hashimoto H, eds. *Clinical Manual for Vasculitis*. Tokyo: Research Group of Intractable Vasculitis, Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan; 2002; 30-4.
  35. Tsusaka N. Allergic granulomatous angiitis. In: Hashimoto H, eds. *Clinical Manual for Vasculitis*. Tokyo: Research Group of Intractable Vasculitis, Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan; 2002; 27-9.
  36. Booth AD, Almond MK, Burns A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:776-84.
  37. Moiseev S, Novikov P, Jayne D, Mukhin N. End-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:248-53.
  38. Chen M, Kallenberg CG, Zhao MH. ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:313-8.
  39. 吳建陞、謝祖怡、楊凱介等。抗嗜中性白血球細胞質抗體相關血管炎之中華民國風濕病醫學會診斷與治療建議。 *中華民國風濕病雜誌* 2016 ; 30:1-17。
  40. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1166-73.
  41. Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology* 2015;54:471-81.
  42. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-32.
  43. Puechal X, Pagnoux C, Baron G, et al. Adding Azathioprine to Remission-Induction Glucocorticoids for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss), Microscopic Polyangiitis, or Polyarteritis Nodosa Without Poor Prognosis Factors: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:2175-86.
  44. Pagnoux C, Quemeneur T, Ninet J, et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67:1117-27.
  45. McGregor JG, Negrete-Lopez R, Poulton CJ, et al. Adverse events and infectious burden, microbes and temporal outline from immunosuppressive therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with native renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30 (Suppl 1):i171-81.
  46. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2020; 382: 622-31.
  47. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:670-80.
  48. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012;71:955-60.
  49. Heijl C, Harper L, Flossmann O, et al. Incidence of malignancy in patients treated for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: follow-up data from European Vasculitis Study Group clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1415-21.
  50. Le Guenno G, Mahr A, Pagnoux C, Dhote R, Guillevin L, French Vasculitis Study G. Incidence and predictors of urotoxic adverse events in cyclophosphamide-treated patients with systemic necrotizing vasculitides. *Arthritis Rheum* 2011;63:1435-45.
  51. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-20.
  52. Emmi G, Rossi GM, Urban ML, et al. Scheduled rituximab maintenance reduces relapse rate in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:952-4.
  53. Thiel J, Troilo A, Salzer U, et al. Rituximab as induction therapy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis refractory to conventional immunosuppressive treatment: A 36-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1556-63.
  54. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180-8.
  55. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52: 2461-9.
  56. Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000;93:433-9.
  57. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum* 2008;58:308-17.
  58. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 2017;376:1921-32.
  59. Jachiet M, Samson M, Cottin V, et al. Anti-IgE monoclonal

- antibody (Omalizumab) in refractory and relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): data on seventeen patients. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2274-82.
60. Celebi Sozener Z, Gorgulu B, Mungan D, et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): single-center experience in 18 cases. *World Allergy Organ J* 2018;11:39.
61. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359:2790-803.
62. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2381-8.
63. Maritati F, Alberici F, Oliva E, et al. Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: A randomised trial. *PLoS One* 2017;12:e0185880.
64. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771-80.
65. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau E, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1150-6.
66. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1583-94.
67. Souza AWS, Calich AL, Mariz HA, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the induction therapy of ANCA-associated vasculitis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 2017;57 (Suppl 2):484-96.
68. McGeoch L, Twilt M, Famosca L, et al. CanVasc Recommendations for the Management of Antineutrophil Cytoplasm Antibody-associated Vasculitides. *J Rheumatol* 2016;43:97-120.
69. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2019;78:399-405.
70. Draibe J, Salama AD. Association of ANCA associated vasculitis and rheumatoid arthritis: a lesser recognized overlap syndrome. *Springerplus* 2015;4:50.
71. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, et al. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R101.
72. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. 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;66:222-7.
73. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol* 2016;3:122-33.

# Anti-neutrophil Cytoplasmic Autoantibody-associated Vasculitides

Shih-Yu Lee<sup>1</sup>, Hon-Pin Wang<sup>1</sup>, Tsung-Hsien Chen<sup>1</sup>, Peir-Haur Hung<sup>1,2</sup>, and Kuan-Yu Hung<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Department of Internal Medicine,  
Ditmanson Medical Foundation Chiayi Christian Hospital, Chiayi;*

<sup>2</sup>*Department of Applied Life Science and Health,  
Chia-Nan University of Pharmacy and Science, Tainan;*

<sup>3</sup>*Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital,  
Hsin-Chu Branch, Hsin-Chu City, Taiwan*

Although antineutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitides (AAV) rarity and still unknown causes, research on those vasculitides has been very active over the past few decades. AAV are small-vessel vasculitides and the clinical symptoms vary and affect several organs, such as the kidney and lung. AAV is similar to other autoimmune diseases and develops in patients with a predisposing genetic background who have been exposed to causative environmental factors. AAV pathogenic mechanisms should explain the pathologic and clinical manifestations of AAV, which involves ANCA-mediated neutrophil overactivations that subsequently release inflammatory cytokines. AAV clinical diagnosis and treatment should avoid delay to prevent end organ damage, particularly renal disease. Adverse responses to treatment AAV are common, as are relapses, so requiring long term follow-up is needed. (J Intern Med Taiwan 2020; 31: 91-105)