

# 抗嗜中性白血球細胞質抗體相關血管炎四大國際指引 比較：2021 ACR/VF、2022 EULAR、2024 KDIGO 與 2025 BSR 誘導 / 維持建議與個體化挑戰

鄭翰<sup>1</sup> 蕭博仁<sup>2</sup> 葉揚恩<sup>3</sup> 李文騰<sup>4</sup> 林孝義<sup>5</sup>

<sup>1</sup> 國軍桃園總醫院內科部 風濕免疫過敏科

<sup>2</sup> 國軍桃園總醫院內科部 腎臟內科

<sup>3</sup> 新光醫療財團法人新光吳火獅紀念醫院內科部

<sup>4</sup> 新光醫療財團法人新光吳火獅紀念醫院 腎臟內科

<sup>5</sup> 振興醫療財團法人振興醫院 過敏免疫風濕科

## 摘要

抗嗜中性白血球細胞質抗體相關血管炎(AAV)為一群罕見但具潛在致命性的自體免疫性小血管炎，包含GPA、MPA與EGPA，皆以壞死性、寡免疫型血管炎為特徵，常伴有MPO或PR3-ANCA抗體。近年研究強調ANCA抗原特異性具診斷與預後價值，推動AAV分類從傳統臨床表型轉向結合免疫表現之架構。國際指引如2021 ACR/VF、2022 EULAR、2024 KDIGO與2025 BSR相繼更新，針對疾病分層、治療策略與新興標靶藥物（如avacopan、mepolizumab與benralizumab）提出具實證等級之建議。本文綜整四大指引重點與異同，期能提供臨床醫師實用參考與決策，以因應AAV診療朝向個別化發展之趨勢。

**關鍵詞：**抗嗜中性白血球細胞質抗體 (Anti-neutrophil cytoplasmic antibody)  
抗嗜中性白血球細胞質抗體相關血管炎 (Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitides)  
肉芽腫多血管炎 (Granulomatosis with polyangiitis)  
顯微性多血管炎 (Microscopic polyangiitis)  
嗜伊紅性肉芽腫多血管炎 (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis)

## 前言

抗嗜中性白血球細胞質抗體相關血管炎 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides, AAV) 為一群罕見且高度潛在致命

性的自體免疫性小血管炎，2012年 Chapel Hill Consensus 會議將其歸類為小管徑血管之血管炎 (small vessel vasculitis, SVV)<sup>1</sup>。包含肉芽腫性多血管炎 (granulomatosis with polyangiitis, GPA，舊稱 Wegener's granulomatosis)、顯微性多血管

炎 (microscopic polyangiitis, MPA) 與嗜伊紅性肉芽腫性多血管炎 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA, 舊稱 Churg-Strauss syndrome)。三者皆以壞死性血管炎與寡免疫 (pauci-immune) 複合物沉積為特徵，常伴有針對 myeloperoxidase (MPO) 或 proteinase 3 (PR3) 之抗嗜中性白血球細胞質抗體 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)。

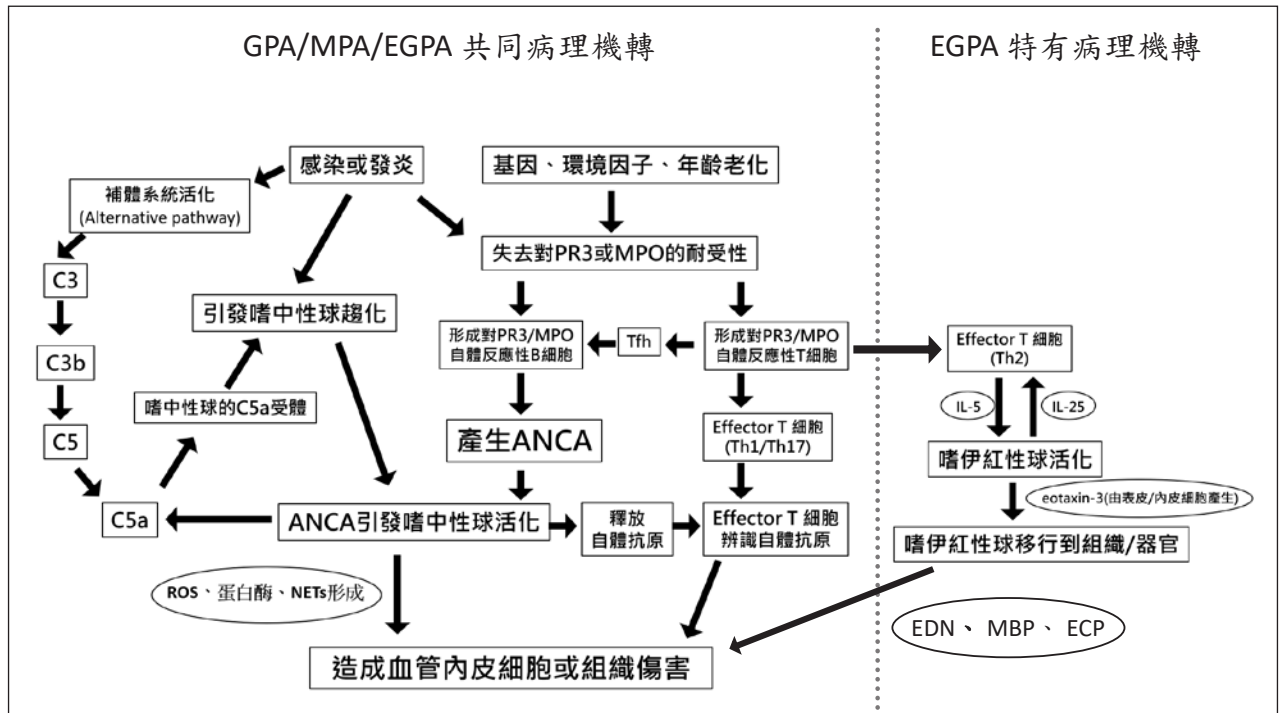
本刊曾於 2020 年發表 AAV 病理機轉與治療策略之綜論<sup>2</sup>，國內亦有中華民國風濕病醫學會於 2016 年提出診療建議<sup>3</sup>，惟近年國際指引快速演進。自 2021 年美國風濕病醫學會與血管炎基金會 (American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation, ACR/VF)、2022 年歐洲風濕病學聯盟 (The European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR)、2024 年腎臟疾病改善全球預後組織 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 以

及 2025 年英國風濕病學會 (British Society for Rheumatology, BSR)<sup>4-7</sup>，陸續提出結合疾病分層與新興標靶治療之指引。近年如 C5a 受體拮抗劑 avacopan 及抗 IL-5/IL-5R (receptor) 單株抗體已證實療效並納入指引，然國內臨床經驗仍有限。

因此，本文簡要整理 AAV 關鍵致病機轉，作為後續討論新興治療策略之免疫學背景，並系統性比較四大國際指引之共通處與差異，以協助臨床醫師掌握 AAV 診療策略之最新發展。

### ANCA associated vasculitis (AAV) 的病理機轉

AAV 之致病機轉涉及多階段自體免疫反應 (圖一)，共同病理表現為白血球破碎性血管炎 (leukocytoclastic vasculitis) 與小至中型血管之類纖維素性壞死 (fibrinoid necrosis)，主要由嗜中性球活化所致，進而造成腎臟與呼吸道等



圖一：ANCA associated vasculitis 之致病機轉圖解。

本圖分別展示 GPA/MPA/EGPA 之共同機轉 (左側) 與 EGPA 特有機轉 (右側)，涵蓋補體活化、嗜中性球與嗜伊紅性球之參與機轉、ANCA 之生成與誘發路徑等。

(本圖為作者依據下列文獻之觀念統整後自行繪製: Vaglio A et al., *Allergy*<sup>19</sup>, 2013; Shochet L et al., *Front Immunol*, 2020<sup>33</sup>; Kitching AR et al., *Nat Rev Dis Primers*, 2020<sup>42</sup>。)

ECP, eosinophilic cationic protein; EDN, eosinophil-derived neurotoxin; IL, interleukin; MBP, major basic protein; MPO, myeloperoxidase; NETs, neutrophil extracellular traps; PR3, proteinase 3; ROS, reactive oxygen species; Tfh, T follicular helper cells

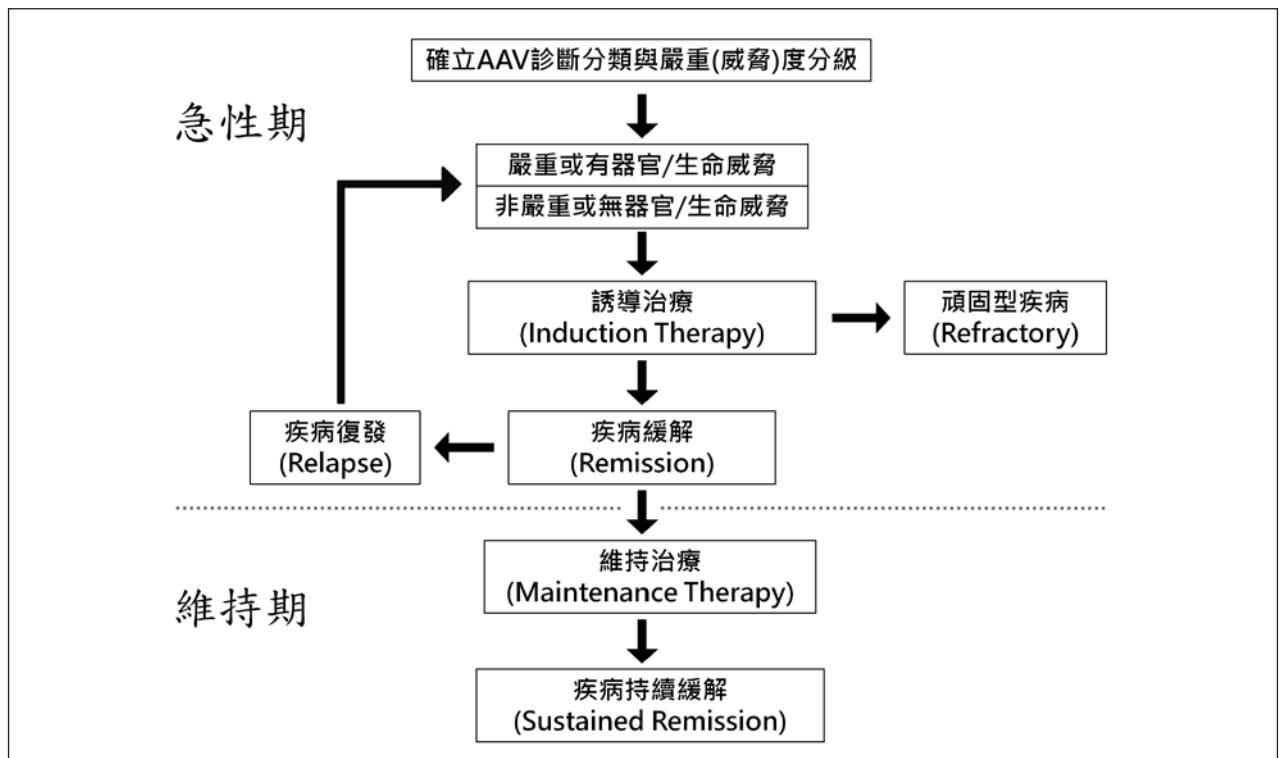
器官損傷。疾病起始於對嗜中性球胞內顆粒蛋白 PR3 與 MPO 之免疫耐受喪失，可能與中樞及周邊免疫耐受缺陷相關，包括調節性 T 細胞 (regulatory T cells, Treg) 與 B 細胞功能異常，無法有效抑制自體反應性淋巴球<sup>8</sup>。Th1 與 Th17 效應型 T 細胞 (effector T cells) 進一步放大局部發炎反應，加劇組織損傷<sup>9</sup>。

免疫耐受喪失後，濾泡輔助型 T 細胞 (T follicular helper cells, Tfh) 促進自體反應性 B 細胞分化為漿細胞，產生 IgG 型 ANCA<sup>10</sup>。B 細胞活化因子 (B-cell activating factor, BAFF) 不僅支持 B 細胞存活，亦可由 ANCA 活化之嗜中性球釋放，形成正回饋循環<sup>11</sup>。ANCA 的致病作用需經嗜中性球預啟動 (priming)，常由 TNF- $\alpha$  或微生物成分經 Toll 樣受體路徑誘發，使 PR3 與 MPO 轉移至細胞膜表面<sup>12</sup>。ANCA 與抗原結合後，藉 Fc 片段與 Fc $\gamma$  receptor 促進嗜中性球活化<sup>13</sup>，並增加黏附分子表現，使其與腎絲球及肺部微血管內皮細胞結合，進而釋放顆粒酵素、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 與嗜中性球胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps,

NETs)，造成內皮傷害與典型血管病變<sup>14</sup>。

補體替代途徑在 AAV 中具關鍵角色。ANCA 活化之嗜中性球促進 C5a 生成，經 C5a 受體進一步增強嗜中性球活化與趨化，形成自我放大的發炎循環<sup>14</sup>。動物研究顯示，缺乏補體替代途徑 (alternative pathway) 專屬的 factor B 可對 ANCA 腎絲球腎炎具保護效果，而經典途徑 (classical pathway) 與凝集素途徑 (lectin pathway) 則無此現象；此外，C5a 亦可活化樹突細胞，連結先天與適應性免疫<sup>15</sup>。除嗜中性球外，單核球與巨噬細胞亦可表現 PR3 與 MPO 並參與局部炎症<sup>16</sup>，GPA 肉芽腫病灶中的 CD4<sup>+</sup> T 細胞則與慢性發炎與纖維化相關<sup>17</sup>。

EGPA 雖具 AAV 共通之 ANCA 與 Th1/Th17 路徑，然其致病機轉以 Th2 偏向免疫反應與嗜伊紅性球為核心。IL-4、IL-5 與 IL-13 促進 IgE/IgG4 生成與嗜伊紅性球增生<sup>18</sup>，嗜伊紅性球於 eotaxin-3/CCR3 訊號引導下進入組織，釋放 EDN、MBP 與 ECP 等毒性蛋白，引發壞死與纖維化，並透過 IL-25 強化 Th2 反應，形成慢性發炎循環<sup>19</sup>。



圖二：ANCA associated vasculitis 臨床分層與治療策略流程

(本圖依據中華民國風濕病醫學會、ACR/VF、EULAR、KDIGO、BSR 指引架構統整後自行繪製 [3-7])

近年新興標靶治療發展，反映對上述致病路徑之理解，例如 C5a 受體拮抗劑阻斷嗜中性球之趨化與活化，抗 IL-5/IL-5R 單株抗體則針對 EGPA 中嗜伊紅性球主導之 Th2 免疫反應。隨治療選項日趨多元，以下將比較不同國際指引對其臨床定位與應用策略異同。

## ANCA associated vasculitis (AAV)

## 國際四大指引比較

### 一、各指引 GPA/MPA 治療建議異同

早期 AAV 預後極差，1950 年代未治療 GPA 病患中位存活期僅數月<sup>20</sup>。類固醇與烷化劑的引入顯著改善存活<sup>21</sup>，使現行治療流程策略以「誘導緩解」與「維持緩解」為核心（圖二），並依疾病活動度與風險分層進行個別化治療（表一）；若出現器官或生命威脅，則須採取積極免疫抑制。2021 年 ACR/VF 指引<sup>4</sup>以「嚴

表一：AAV 嚴重度定義比較與 GPA/MPA 誘導治療 (Induction) 比較

	2021 ACR/VF 治療指引	2022 EULAR 治療指引	2024 KDIGO 治療指引	2025 BSR 治療指引
<b>AAV 分類方式 與疾病表現</b>	嚴重型：肺泡出血、 腎炎、中樞神經病灶  非嚴重型：鼻竇炎、 關節炎、皮膚病灶	器官 / 生命威脅型： 腎絲球腎炎、肺出 血、腦膜侵犯、中樞 神經病變、眼眶後病 變、心臟或腸繫膜病 灶，多發性單神經病 變  非器官 / 生命威脅型： 未造成骨侵蝕或軟骨 塌陷的鼻腔 / 鼻竇病 變、無潰瘍皮膚病 灶、局限於骨骼肌的 肌炎、非空洞性肺結 節	器官 / 生命威脅型  非器官 / 生命威脅型	器官 / 生命威脅型  非器官 / 生命威脅型  非器官威脅性的表現 （例如鼻腔與鼻竇病 變），在特定臨床情 境下仍可能造成顯著 局部破壞造成生命威 脅（如骨質侵蝕、軟 骨塌陷或功能喪失）
<b>GPA/MPA 誘導治療比較</b>				
嚴重 / 器官生命威脅型	有條件推薦： RTX + 類固醇優於 CYC + 類固醇；  初期治療可考慮脈衝 或高劑量類固醇	首選建議 RTX/CYC + 類固醇；  復發 (relapse) 病人優 先用 RTX	首選建議 RTX/CYC + 類固醇；  SCr > 4 mg/dL 或 腎功能迅速惡化時 以 CYC 優先，亦可 RTX + CYC 併用	首選建議 RTX/CYC + 類固醇；  有器官或生命威脅個 案可考慮併用 RTX + CYC
非嚴重 / 非器官生命威脅型	有條件推薦： 1. MTX 優 於 RTX/ CYC； 2. MTX + 類固醇優 於單用類固醇； 3. MTX 優 於 AZA/ MMF、TMP-SMX	RTX + 類固醇為首 選；  MTX 或 MMF 為替 代方案	建議以 RTX/CYC + 類固醇為主，不偏好 使用免疫抑制強度較 低之藥物  若 RTX/CYC 不宜： 1. MMF 可替代 CYC （適用於 MPO- ANCA，於 PR3- ANCA 復發率高） 2. MTX 僅限無腎病 且須留意高復發率	RTX + 類固醇為首 選；  MTX 或 MMF 為替 代方案

CYC 給藥途徑	靜脈或口服皆可，依病況與毒性考量	未建議	靜脈：白血球低、累積劑量高或難以配合服藥者 口服：考量費用或無法就近注射，且可自行服藥者	推薦靜脈給藥
類固醇劑量 / 減量考量	有條件推薦：低劑量方案優於傳統劑量方案；  嚴重病患可先用 3 g 脈衝靜脈 methylprednisolone，接著一星期高劑量口服類固醇，再快速減量	Prednisolone 50-75 mg/day 起始，於 4-5 個月內漸降至 5 mg/day  有器官或生命威脅者初期可先使用靜脈脈衝注射 MP 1-3 g	建議口服 prednisolone 劑量為第一週 1 mg/kg/day，之後依 PEXIVAS trial 的減量療程調整劑量；臨床嚴重表現者可用脈衝靜脈 MP 1-3 g 作為起始；  以 CYC 誘導：類固醇應於 6 個月內降至 5 mg/day 以 RTX 誘導：原則上可於 6 個月內停用類固醇	Prednisolone 50-75 mg/day 或 1 mg/kg/day 起始，於 4-5 個月內漸降至 5 mg/day (PEXIVAS trial)； 非嚴重或無器官生命威脅病患可考慮 0.5 mg/kg/day 起始 (LoVAS regimen)  有器官 (腎炎、肺泡出血) 或生命威脅初期可先使用靜脈脈衝注射 MP 1-3 g
Avacopan 角色	未提及 (因當時該藥尚未通過 FDA 核准，而非 ACR/VF 對其療效持保留態度)	誘導治療期間 Avacopan 可作為減少類固醇暴露輔助藥物	Avacopan 可作為類固醇減量的替代選項來使用，推薦用於易出現類固醇副作用病人與腎功能較差病人	Avacopan 可以作為類固醇減量的替代選項來使用
血漿置換 (PLEX)	活動性腎炎或肺泡出血時，有條件反對常規使用  ANCA/GBM overlap 可考慮使用	可考慮用於因活動性腎絲球腎炎導致 SCr > 3.4 mg/dL (300 μmol/L) 病患  不建議常規用於肺泡出血  肺腎症候群應同步測 anti-GBM 抗體，ANCA/GBM overlap 者早期 PLEX	建議 PLEX 適應症包括： 1. SCr > 3.4 mg/dL 2. 急速上升 SCr 3. 需透析 4. 肺泡出血合併低氧 5. ANCA/GBM overlap	可考慮用於因活動性腎絲球腎炎導致 SCr > 3.4 mg/dL (300 μmol/L) 病患  不建議常規用於未合併嚴重腎侵犯之肺泡出血

AZA, azathioprine; CYC, cyclophosphamide; GC, glucocorticoids; MMF, mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate; PLEX, plasma exchange; RTX, rituximab; SCr, serum creatinine; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

重 / 非嚴重」二分法指引誘導治療，惟 2022 年 EULAR<sup>5</sup> 指出此分類可能低估進展風險，改以「器官功能威脅」或「生命威脅」進行風險導向分層。2024 年 KDIGO<sup>6</sup> 更納入腎臟風險評估 (如血清肌酸酐 (serum creatinine, SCr) > 3.4 mg/dL、快速惡化或需透析) 及 Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) 作為疾病活動度量化工具<sup>22</sup>。2025 年 BSR<sup>7</sup> 則強調依疾病表現的動態性做風險評估。本文據此比較 2021 ACR/VF、2022 EULAR、2024 KDIGO 與 2025 BSR

對誘導與維持治療之建議。另 EGPA 腎臟侵犯率低，KDIGO 未提出相關建議，故 EGPA 部分僅比較 ACR/VF、EULAR 與 BSR 指引。

#### (一) GPA/MPA 誘導治療

從 2021 ACR/VF、2022 EULAR、2024 KDIGO 與 2025 BSR 四大指引對 GPA/MPA 誘導治療建議可見，雖然皆採「類固醇合併 rituximab 或 cyclophosphamide」作為主要架構，但在疾病分層與用藥選擇上有所不同，各指引

誘導治療比較列於表一。

### 1. 嚴重 / 器官或生命威脅病人：

ACR/VF 採傳統的「嚴重 / 非嚴重」二分法，建議嚴重 GPA/MPA 病患使用 rituximab 或 cyclophosphamide 合併類固醇，並有條件推薦 rituximab 優先，原因基於 rituximab 在 RAVE 臨床隨機對照試驗中已證實具備與 cyclophosphamide 相當的誘導治療效果<sup>23</sup>。儘管目前 cyclophosphamide 療程累積劑量已較以往降低、毒性減少，rituximab 仍因整體毒性較低而優先考慮。EULAR、KDIGO 與 BSR 則改以「器官或生命威脅」分類，同列 rituximab 與 cyclophosphamide 為首選，並納入 avacopan 以降低類固醇使用。KDIGO 進一步指出，對於 SCr > 4 mg/dL 或 eGFR 明顯下降的患者，由於 RAVE 試驗未納入此類族群，rituximab 的證據有限，因此建議以 cyclophosphamide 為首選，必要時加上血漿置換。CYCLOPS<sup>24</sup>、MEPEX<sup>25</sup>、RITUXVAS<sup>26</sup> 等試驗已證實 cyclophosphamide 在重度腎功能不全的療效。此外 KDIGO 與 BSR 也建議可考慮 rituximab 與 cyclophosphamide 的合併策略，但強調現有證據主要來自 RITUXVAS 試驗與非隨機研究<sup>27,28</sup>，潛在毒性需審慎權衡。

### 2. 非嚴重 / 非器官或生命威脅病人：

ACR/VF 根據 2005 年 NORAM 試驗<sup>29</sup>，建議 methotrexate 合併低劑量類固醇為非嚴重 GPA/MPA 病患誘導治療首選。若病患復發頻繁、肝腎功能異常或順從性差，rituximab 可替代。此外指引指出三種免疫抑制劑 (methotrexate、azathioprine、mycophenolate mofetil) 雖缺乏直接比較，仍應依病人條件選用，例如：methotrexate 不建議使用於中度至重度腎功能不全者；懷孕或對 methotrexate/mycophenolate mofetil 不耐受者則建議使用 azathioprine；若為 thiopurine S-methyltransferase (TPMT) 完全缺乏或具高風險 TPMT/NUDT15 基因型患者，應避免使用 azathioprine，並考慮改用 methotrexate 或 mycophenolate mofetil。EULAR 和 BSR 則推薦 rituximab 為首選，因為 RAVE 試驗也納入此類病人，

而 rituximab 為基礎之誘導治療有較高的持續緩解率及較低的類固醇暴露量，Methotrexate 與 mycophenolate mofetil 為替代。KDIGO 仍將 rituximab 或 cyclophosphamide 合併類固醇視為主方案，免疫抑制強度較低的藥物則作為替代，例如 mycophenolate mofetil 可替代 cyclophosphamide，特別適用於 MPO-ANCA，但在 PR3-ANCA 病人中復發率較高<sup>30</sup>。

### 3. 誘導治療其他藥物與治療建議

#### (1) 類固醇使用建議

誘導治療中，四大指引均強調類固醇為治療核心，並強調減量策略以降低副作用<sup>31</sup>。ACR/VF 建議嚴重 GPA/MPA 病患以靜脈脈衝注射 3 g methylprednisolone (MP) 作為起始，之後轉為高劑量口服類固醇，再逐步加速減量 (taper)。EULAR 建議起始 prednisolone 50-75 mg/day，於 4-5 個月減至 5 mg/day，有器官或生命威脅病患亦可初期先使用靜脈脈衝注射 MP (1-3 g)。KDIGO 建議 prednisolone 第一週 1 mg/kg/day，再逐步減量，6 個月內降至 5 mg/day 以下，亦支持起始脈衝 MP 於器官或生命威脅病患。BSR 建議非嚴重或非器官生命威脅病患可考慮 prednisolone 0.5 mg/kg/day 起始，並依 LoVAS regimen<sup>32</sup> 在 18 周內逐漸減量至停用。

#### (2) Avacopan 應用

Avacopan 為口服 C5aR1 拮抗劑，透過抑制補體活化途徑，減少發炎反應與組織損傷<sup>33</sup>，2021 年獲 FDA 核准作為誘導期輔助治療。ADVOCATE 試驗顯示，avacopan 合併短期低劑量類固醇療程 (4 週內停藥，平均每日劑量 5 mg) 與標準漸減類固醇療程 (20 週停藥，平均每日劑量 13 mg) 之療效相比，前者在第 26 週緩解率具非劣性 (BVAS=0 且停用類固醇達 4 週，72% vs 70%)，第 52 週持續緩解率更佳 (66% vs 55%,  $p=0.007$ )，且腎功能改善顯著 (16.1 mL/min vs 7.7 mL/min)、類固醇總暴露較低 (1.7 g vs 3.8 g)<sup>34</sup>。然而 avacopan 的應用，ACR/VF 並未納入建議，主要因當時指引的文獻搜尋與撰寫早於 FDA 通過核准時間點，且整體證據仍在累積階段，而非對其療效持保留態度。EULAR 與 BSR 視 avacopan 為可減少類固

醇之選項，適用需降低類固醇暴露者。KDIGO 更明確建議 avacopan 可做為類固醇毒性風險高或腎功能不佳病人的替代選項。

### (3) 血漿置換治療 (Plasma exchange, PLEX)

四大指引均依據 MEPEX<sup>25</sup> 與 PEXIVAS<sup>35</sup> 試驗結果提出 PLEX 建議。MEPEX 納入 SCr  $\geq 5.7$  mg/dL 之重度腎損傷個案，顯示 PLEX 可降低 ESRD，但對死亡率無影響。較為近期的 PEXIVAS 納入 eGFR  $< 50$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 或合併肺泡出血者，結果未顯著改善死亡或 ESRD 風險。考量 PLEX 治療同時會增加嚴重感染風險，各指引對其態度均較保守。ACR/VF 僅於病情危急或誘導藥物效果不佳時以拯救療法 (salvage) 有條件建議使用。EULAR 支持用於活動性腎絲球腎炎合併 SCr  $> 3.4$  mg/dL (300  $\mu$ mol/L) 病患，對於肺泡出血不建議常規使用。KDIGO 對 PLEX 適應症說明最為明確，認為使用時機包括：SCr  $> 3.4$  mg/dL、SCr 急速上升、需緊急透析、肺泡出血併低血氧症。但 BSR 指出 PEXIVAS 並未支持 PLEX 可改善肺泡出血病人之預後，因此不建議於無嚴重腎臟侵犯之肺泡出血病人常規使用 PLEX，此立場與 EULAR 相符，並質疑 KDIGO 於肺泡出血併低血氧症考慮 PLEX 之建議缺乏充分實證支持。對於抗嗜中性白血球細胞質抗體 / 抗腎絲球基底膜抗體 (anti-glomerular basement membrane antibody, anti-GBM) 之重疊症 (ANCA/anti-GBM overlap)，ACR/VF、EULAR、KDIGO 三大指引皆建議可考慮使用 PLEX。

## (二) GPA/MPA 維持治療

四大指引皆建議 GPA/MPA 於誘導緩解後進行免疫抑制維持治療，惟藥物選擇與療程略有差異 (表二)。ACR/VF 依 MAINRITSAN1 試驗結果<sup>36</sup>，建議 rituximab 為嚴重型病患之首選維持治療，復發率低於傳統免疫抑制劑。若考量成本或病患偏好，azathioprine 或 methotrexate 為替代選項，其他尚包括 mycophenolate mofetil、leflunomide 及 trimethoprim/sulfamethoxazole。Rituximab 建議採固定間隔投與，優於依 ANCA 濃度或 CD19<sup>+</sup> B 細胞數量決定再投與；儘管

MAINRITSAN2 顯示兩策略復發率相近<sup>37</sup>，惟樣本數不足且專家認為單以 ANCA 或 B 細胞監測不足以預測復發風險。非嚴重型個案若以 methotrexate、azathioprine 或 mycophenolate mofetil 誘導緩解，建議延續相同藥物作為維持治療。類固醇宜低劑量並快速減量，維持療程建議至少 18 個月。

EULAR 同樣以 rituximab 為首選並建議固定間隔給藥，methotrexate 與 azathioprine 為主要替代，指引中對於是否具生命器官威脅並未在維持治療策略上作明確區分。類固醇降量較為明確，建議 prednisolone 每日 5 mg 作為長期維持目標，再依個案狀況減量，療程建議 24-48 個月，高復發風險病人可延長。

KDIGO 著重腎臟風險管理，建議接受 rituximab 誘導者持續以 rituximab 維持，特別適用於 PR3-ANCA、復發或需減少類固醇病人；若 IgG  $< 300$  mg/dL 或 rituximab 不易取得，可改用 azathioprine，不耐受時則考慮 mycophenolate mofetil 或 methotrexate (限 eGFR  $\geq 60$  mL/min)。RITAZAREM 研究證實 rituximab 維持治療優於 azathioprine<sup>38</sup>。雖 RAVE 研究顯示 MPO-AAV 復發率較低<sup>23</sup>，但 KDIGO 尚未建議免除維持治療，整體療程建議 18 個月至 4 年。

BSR 與 ACR、EULAR 立場一致，將 rituximab 定位為首選，建議每 4-6 個月投與 500-1000 mg，azathioprine 或 methotrexate 為替代，療程 24-48 個月；mycophenolate mofetil 因復發風險較高<sup>39</sup>，僅限其他藥物無法使用者。

## (三) GPA/MPA 復發 (relapse) 與頑固型 (refractory) 治療病程

AAV 治療與追蹤中，釐清復發高風險族群有助長期個別化管理。研究指出，疾病臨床表現型 (phenotype) 與 ANCA 血清型 (serotype) 皆與復發風險相關。臨床表現型部分，GPA 患者的復發率普遍高於 MPA。無論哪種臨床表現型，其中又以 PR3-ANCA 陽性個案的復發風險高於 MPO-ANCA 陽性者<sup>40,41</sup>。緩解後持續 ANCA 陽性或陰性轉陽性 (seroconversion) 亦為預後警訊<sup>42,43</sup>。其他復發高風險因子包

表二：GPA/MPA 維持治療 (Maintenance)、復發 (relapse) 與頑固型 (refractory) 治療比較

	2021 ACR/VF 治療指引	2022 EULAR 治療指引	2024 KDIGO 治療指引	2025 BSR 治療指引
<b>GPA/MPA 維持治療比較</b>				
維持治療藥物	嚴重型個案：有條件推薦 RTX 優於 AZA、MTX  非嚴重型個案：若以 MTX、AZA 或 MMF 緩解者，建議持續使用相同藥物作為維持治療。	RTX 為首選	建議使用 RTX 或 AZA  有復發病史、PR3-ANCA 病人、體弱高齡者或需減少類固醇暴露者優先選擇 RTX。若基礎 IgG < 300 mg/dL 或 RTX 取得困難，則考慮使用 AZA	RTX 為首選
替代藥物	有條件推薦：AZA、MTX 優於 MMF、LEF、TMP-SMX	MTX 或 AZA 為主要替代方案	MMF 或 MTX 可作為 AZA 替代選項，但 GFR < 60 ml/min 時不建議使用 MTX	MTX 或 AZA 為替代方案  MMF 僅用於因禁忌症或無法耐受 RTX、AZA、MTX 之病人
類固醇使用	與免疫抑制併用，但建議低劑量，未定義減量標準	建議 prednisolone 5 mg/d；個別化減量	建議使用 AZA 時合併低劑量類固醇	可考慮誘導療程結束後 6-12 個月內逐漸停用類固醇
RTX 投與時機	有條件推薦：定期投與 RTX 優於依 ANCA 濃度或 B 細胞數變化時再投與	推薦定期投與 RTX 優於依 ANCA 濃度或 B 細胞數變化時再投與	無特別偏好定期投與 RTX 或 ANCA 濃度 / B 細胞數變化時再投與  以 RTX 誘導後病人應繼續接受 RTX 維持治療	推薦定期投與 RTX（每 4-6 個月注射 500mg-1000mg）優於依 ANCA 濃度或 B 細胞數變化時再投與
療程建議	疾病穩定後，療程長度依病人狀況與偏好決定（未訂上限），但至少 18 個月	建議維持治療持續 24-48 個月；復發高風險者可延長	建議維持治療 18 個月至 4 年	建議維持治療持續 24-48 個月；經常復發者可延長
其他特殊情境建議	未特別說明	無	若病人經 3 個月治療後仍需透析，且無腎外症狀，可考慮停止免疫抑制治療	僅有腎侵犯而須持續透析病人，可考慮停用免疫抑制劑治療
<b>GPA/MPA 復發與頑固型 治療比較</b>				
嚴重型 / 生命器官威脅型復發	有條件推薦 RTX 優於 CYC 作再誘導  若原本未用 RTX → 推薦 RTX  若維持期已用 RTX → 建議改用 CYC 而非再追加 RTX	RTX 優先於 CYC	首選 RTX  若終生累積 CYC 劑量 < 36 g 方可再次考慮使用 CYC，但 RTX 對 PR3-AAV 效果更佳	首選 RTX

非嚴重型 / 非生命器官威脅型復發	建議考慮更換為其他誘導緩解治療選項	增加 RTX 劑量或免疫抑制強度與療程時間，適度調整類固醇劑量	增加免疫抑制劑（首選 RTX），避免使用 CYC  MMF 可考慮但再發率高	未特別強調，但依治療指引流程圖可選擇 RTX、MTX、MMF+類固醇 / Avacopan
復發病患維持治療是否延長	無明文期限，鼓勵個別化調整，依復發風險延長	若為復發病人，建議維持治療延長至 48 個月以上	建議治療期 18 個月至 4 年，復發或高風險可延長	經常復發者可延長
頑固型病人 (refractory) 處理建議 (重新評估診斷，須排除感染、治療副作用與其他共病)	有條件推薦：若對 RTX 或 CYC 無反應，建議互換治療藥物 (RTX/CYC)，優於同時合併使用兩者。  有條件推薦：必要時加 IVIG	不再侷限於 RTX 與 CYC 互換，建議根據個別病程調整治療，包括暫時升高類固醇劑量、必要時考慮合併 RTX+CYC 或加用 IVIG。	增加類固醇劑量； 若前次用 CYC → 加 RTX，反之亦然；可考慮 PLEX	若對 RTX 或 CYC 無反應，建議互換治療藥物 (RTX、CYC)

AZA, azathioprine; CYC, cyclophosphamide; GC, glucocorticoids; IVIG, Intravenous immunoglobulin; LEF, leflunomide; MMF, mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate; PLEX, plasma exchange; RTX, rituximab; SCr, serum creatinine; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

括 rituximab 治療後 12 個月內 B 細胞再增生 (repopulation)、持續性血尿、誘導期使用較低劑量 cyclophosphamide 或採用 methotrexate、mycophenolate mofetil 作為誘導藥物<sup>30,43-45</sup>。

在復發 (relapse) 與頑固型 (refractory) AAV 病人之處置上，各指引均以 rituximab 與 cyclophosphamide 為核心藥物，惟排序略有差異 (表二)。

對於嚴重 / 器官或生命威脅性復發，根據 RAVE 試驗<sup>23</sup>，rituximab 優於 cyclophosphamide，所以四大指引皆將 rituximab 列為再誘導 (re-induction) 首選，KDIGO 並提到 rituximab 於 PR3-ANCA 病人中效果更佳<sup>46</sup>。而 cyclophosphamide 的使用，ACR/VF 建議指出，若復發發生於 rituximab 治療期間，則建議改用 cyclophosphamide。EULAR 考量累積毒性所以不建議重複使用 cyclophosphamide。KDIGO 指出，僅當病人終生累積使用 cyclophosphamide 未達 36 g 時，才可考慮再次使用。

對於非嚴重 / 非器官威脅性復發，ACR/VF 僅建議可更換為其他誘導藥物；EULAR 與 KDIGO 則建議調整 rituximab 劑量、延長維持療程。MAINRITSAN-3 試驗顯示，延長 rituximab 至 36 個月能顯著降低復發率，且未增加嚴重不

良事件或感染之發生率<sup>47</sup>。KDIGO 亦提醒，使用 mycophenolate mofetil 作為維持治療時，應留意復發率與類固醇暴露較高<sup>48</sup>。

對於頑固型病人，四大指引均建議 rituximab 與 cyclophosphamide 視病情與副作用可互換使用。有些中心使用二者合併於器官或生命威脅性個案，但相關實證仍有限。ACR/VF 與 EULAR 皆指出可考慮合併靜脈免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG)<sup>49</sup>。EULAR 亦強調應重新檢視診斷與反應，排除感染或惡性腫瘤等因素。KDIGO 則建議若合併腎功能惡化或肺泡出血併低血氧者，可考慮加上 PLEX。

#### (四) 各指引 GPA/MPA 其他臨床建議異同

在四大指引的其他臨床建議部分，2021 ACR/VF、2022 EULAR 與 2024 KDIGO、2025 BSR 多數建議方向一致，但在操作細節仍有差異 (表三)。

ANCA 抗體監測方面，ACR/VF、BSR 不建議僅依 ANCA 濃度變化調整治療。EULAR 則強調治療應依臨床評估，ANCA 僅作輔助依據。KDIGO 未提相關建議。

IgG 濃度監測方面，ACR/VF 建議 rituximab 治療中若 IgG < 3 g/L 且反覆感染，

表三：GPA/MPA 其他建議比較

	2021 ACR/VF 治療指引	2022 EULAR 治療指引	2024 KDIGO 治療指引	2025 BSR 治療指引
以 ANCA 濃度作為藥物調整依據	條件性反對單憑 ANCA 濃度調整免疫抑制劑。  應將 ANCA 視為輔助指標，重點仍在症狀與客觀檢查，持續 ANCA 陽性並不代表必須延長免疫抑制	反對僅依 ANCA/CD19 + B 細胞決策  定期使用評分系統 (BVAS) 區分活動病灶與不可逆損傷，避免因「假性活動」加重治療。	無相關建議	反對僅依 ANCA/CD19 + B 細胞決策
低 IgG 處理建議	並未明列監測 IgG 頻率，若 RTX 維持治療中出現 IgG < 3 g/L 且有反覆感染，建議補充免疫球蛋白 (IVIG)	未直接提及，但建議每次使用 RTX 前應定期監測 IgG，若有次發性免疫不全時，依國際共識處理	未明列，但可依基礎 IgG 濃度為 RTX、AZA 選擇依據	建議每次使用 RTX 前應定期監測 IgG (與 2014 版 BSR 建議相同 58)
IVIG 使用建議	不建議常規使用  可使用時機 1. 難治性個案 2. IgG < 3 g/L 且反覆感染	非標準治療  可使用時機 1. 器官 / 生命威脅性病灶仍持續活動 2. 難治性個案 3. 感染風險高、免疫抑制受限	未納入正式建議清單  可使用時機 器官威脅持續活動或肺泡出血合併低血氧但不宜使用類固醇時 (例如加護病房接受呼吸器治療者若感染與死亡風險高，應盡量減少類固醇使用)	無相關建議
使用 TMP-SMX 作為 PJP 預防使用建議	明確建議 PJP 預防  接受 CYC 或 RTX 者，條件性建議給予 TMP-SMX 預防 PJP  接受 prednisolone ≥ 20 mg/day 或併用 MTX、AZA、MMF 亦可考慮給予  與 MTX 併用時安全性存疑，有毒性增加疑慮	明確建議 PJP 預防  建議所有接受高劑量 prednisolone (≥ 30 mg/day 四星期以上) 或 CYC、RTX 誘導治療的病人給予 TMP-SMX 預防 PJP  與 MTX 併用時安全性存疑，有毒性增加疑慮。對 TMP-SMX 過敏者或無法耐受可考慮 dapsone、atovaquone 或吸入性 pentamidine	明確建議 PJP 預防  接受 CYC 或 RTX 者，建議給予 TMP-SMX 預防 PJP  對於需反覆接受 RTX 輸注、有結構性肺部病變，或持續需免疫抑制劑或類固醇治療之患者，可考慮進行較長期之預防性治療。	明確建議 PJP 預防 (與 2014 版 BSR 建議相同)  TMP-SMX 對於 GPA 合併感染引起鼻竇症狀有益處
移植評估	針對已達緩解且進入 CKD stage 5 (ESRD) 的 AAV 病人，條件性建議考慮接受腎臟移植  緩解之 AAV 不視為移植禁忌，惟須術後監測復發。	無相關建議	應在臨床完全緩解 ≥ 6 個月後再行移植  ANCA 持續陽性不需延後移植	應在臨床完全緩解至少 6-12 個月後再行移植  ANCA 持續陽性不需延後移植
抗凝血藥物角色	AAV 病人有較高靜脈血栓風險 (深層靜脈栓塞與肺栓塞)，對於發生於疾病活動期且無其他明確危險因子的靜脈血栓事件，可視為暫時性誘發事件，可考慮短期抗凝，無需終身治療	無相關建議	無相關建議	應定期監測心血管血栓風險 (與 2014 版 BSR 建議相同)

AZA, azathioprine; CKD, Chronic kidney disease; CYC, cyclophosphamide; GC, glucocorticoids; IVIG, Intravenous immunoglobulin; LEF, leflunomide; MMF, mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate; PLEX, plasma exchange; RTX, rituximab; SCr, serum creatinine; TMP-SMX, trimethoprim/sulfamethoxazole.

應考慮延後用藥。EULAR、BSR 建議每次 rituximab 注射前監測 IgG，若明顯下降或有感染風險時應延後治療。KDIGO 雖未訂監測頻率，但 IgG < 300 mg/dL 為改用 azathioprine 考量之一。靜脈注射 IVIG 除了 BSR 未提及外，其他三指引皆僅建議於特殊情況使用（如低 IgG 且反覆感染或頑固型病人），不列為常規治療。

Pneumocystis jirovecii 肺炎 (PJP) 為一種機遇性感染，常見於免疫抑制病人，文獻指出在風濕性疾病使用免疫抑制劑的病患中以 GPA 發生率最高<sup>50</sup>。PJP 預防方面，四大指引均推薦使用 trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) 為首選藥物，使用於 cyclophosphamide 全療程、rituximab 誘導治療結束後至少 6 個月，或每日 prednisolone ≥ 20 mg 者。EULAR 建議劑量為每日 400/80 mg 或隔日 800/160 mg。ACR/VF 與 EULAR 亦指出與 methotrexate 併用時應留意毒性風險。

AAV 相關末期腎病變 (End-stage renal disease, ESRD) 患者接受腎臟移植方面，2011 年一篇回溯性多中心世代研究指出，腎臟移植對此類患者而言是安全且有效的治療選擇，且在現今免疫抑制治療下，移植後復發率相對罕

見<sup>51</sup>。ACR/VF 建議，對於已達穩定緩解並進入末期腎病 (chronic kidney disease stage 5) 之 AAV 患者，應積極考慮腎臟移植，已達緩解的 AAV 本身並不構成移植的禁忌。KDIGO、BSR 則建議病患在臨床緩解至少達 6 個月後再進行移植，且 ANCA 抗體陽性與否不應作為延後移植的依據。至於 EULAR 指引中則未針對器官移植提出具體建議。

抗凝血治療方面，ACR/VF 指出若於疾病活動期發生靜脈栓塞，且無其他高風險因子，應視為暫時性誘發事件，考慮短期抗凝治療。BSR 則建議應定期監測心血管血栓風險。EULAR 與 KDIGO 未提出建議。

## 二、各指引 EGPA 的治療異同

EGPA 表現包括氣喘 / 過敏性鼻炎、組織性嗜伊紅性球增多，以及血管炎等特徵，本篇建議聚焦於免疫抑制藥物於治療血管炎表現中的應用。然而，氣喘與過敏性症狀之治療措施（包括吸入性藥物及過敏原避免）在疾病管理中亦有關鍵地位。風濕科醫師與氣喘 / 過敏科醫師，以及其他相關專科間的合作，有助於提升 EGPA 患者整體照護品質。

表四：EGPA 誘導治療 (induction)、維持治療 (maintenance) 與復發 (relapse) 治療比較

	2021 ACR / VF 治療指引	2022 EULAR 治療指引	2025 BSR 治療指引
<b>EGPA 誘導治療</b>			
嚴重 / 器官生命威脅型	CYC 與 RTX 有條件建議優於 MEP  建議 CYC 用於具有心臟侵犯、嚴重神經系統或腸胃道症狀患者	CYC 為首選，RTX 可作為替代藥物  建議 CYC 用於具有心臟侵犯、嚴重神經系統或腸胃道症狀患者	CYC 為首選，RTX 可作為替代藥物
非嚴重 / 非器官生命威脅型	有條件推薦使用 MEP 優於 MTX/AZA/MMF  有條件推薦使用 MTX、AZA、MMF 優於 CYC、RTX	以單用類固醇為標準，病情穩定、預後風險較低者應避免不必要的免疫抑制治療	Anti-IL-5(MEP) 或 Anti-IL-5R (benralizumab) 為首選  MTX、MMF、AZA 可作為替代藥物
併用類固醇劑量說明	嚴重型：靜脈脈衝或口服高劑量  非嚴重型：有條件建議 MEP/傳統免疫抑制併用類固醇優於單用類固醇	器官生命威脅型：高劑量起始後漸降  非器官生命威脅型：建議單用類固醇且逐步減量。	建議免疫抑制劑併用類固醇

<b>EGPA</b>			
<b>維持治療與復發治療</b>			
嚴重 / 器官生命威脅型維持治療	若以 CYC 為誘導，條件性建議使用 MTX、AZA、MMF 優於 RTX 作為維持用藥	可使用 MTX、AZA、mepolizumab 或 RTX 作為維持用藥（建議無優先順序）	Anti-IL-5(MEP) 或 Anti-IL-5R (benralizumab) 為首選
	若以 RTX 誘導，可繼續 RTX，或考慮 MTX、AZA、MMF	不建議持續使用 CYC 作維持用藥	RTX、MTX、MMF、AZA 可作為替代藥物或與 Anti-IL-5(MEP)、Anti-IL-5R (benralizumab) 併用
	條件性建議 MTX、AZA、MMF 優於 MEP 作為維持用藥	MEP 特別適用於有殘餘氣喘症狀的類固醇依賴病患	
非嚴重 / 非器官生命威脅型維持治療	未提出明確建議（僅提到多數患者可能需長期低劑量類固醇控制氣喘 / 過敏）	指出尚無充分證據支持免疫抑制劑（如 AZA）優於單用類固醇，無器官威脅但需減類固醇者亦可考慮 MEP	Anti-IL-5(MEP) 或 Anti-IL-5R (benralizumab) 為首選，MTX、MMF、AZA 可作為併用藥物或替代藥物
嚴重 / 器官威脅型復發	若初次誘導使用 CYC → 建議復發時改用 RTX	建議以高劑量類固醇 + CYC 作為復發誘導標準方案	未特別強調，但依治療指引流程圖可選擇 RTX、CYC
	若初次誘導使用 RTX → 建議復發時繼續 RTX	RTX 為可接受替代選擇，特別適用於需避免 CYC 者	
	若 RTX 誘導後短期內復發，或有心臟病灶可考慮重新用 CYC		
非嚴重 / 非器官威脅型復發或頑固型	若正在使用 MTX/AZA/MMF，條件性建議加用 MEP 優於改換其他傳統免疫抑制劑	建議單用類固醇作為再誘導治療 MEP 亦可考慮用於頑固型的非嚴重 / 器官威脅型或需要減類固醇者	未特別強調，但依治療指引流程圖可選擇 Anti-IL-5(MEP)、Anti-IL-5R (benralizumab)、MTX、MMF、AZA
	若僅使用低劑量類固醇，建議加用 MEP 優於 MTX、AZA、MMF		
類固醇使用建議	無具體減量計畫建議，指出需依臨床狀況個別調整，多數患者長期需使用低劑量類固醇控制氣喘與鼻炎	根據 GPA/MPA 減量原則，強調盡量減類固醇用量但保持控制。 有氣喘 / ENT 症狀時，應與呼吸科 / 耳鼻喉科協同治療	強調盡量減類固醇用量但保持控制
Anti-IL-5 (Mepolizumab) 或 Anti-IL-5R (benralizumab) 定位	嚴重型 EGPA 的維持治療 MEP 不列入優先使用藥物（ACR 態度較為保留），強調應先使用傳統免疫抑制劑 (MTX/AZA/MMF)  非嚴重型 EGPA 的復發與維持為 MEP 主力適應症	MEP 可作為器官威脅型 EGPA 的維持治療（EULAR 態度較為開放）  MEP 為非器官威脅型復發 EGPA 標準選擇，並對類固醇依賴性氣喘有益處	MEP 或 Anti-IL-5R (benralizumab) 對緩解嗜伊紅性呼吸道症狀（氣喘、鼻竇炎）有益處

AZA, azathioprine; CYC, cyclophosphamide; GC, glucocorticoids; IVIG, Intravenous immunoglobulin; LEF, leflunomide; MEP, mepolizumab; MMF, mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate; PLEX, plasma exchange; RTX, rituximab; SCr, serum creatinine; TMP-SMX, trimethoprim/sulfamethoxazole.

### (一) EGPA 的誘導治療

ACR/VF、EULAR 與 BSR 皆依臨床嚴重度決定 EGPA 誘導治療策略(表四)。對於具器官功能危險或生命威脅之 EGPA，各指引一致建議以 cyclophosphamide 合併高劑量類固醇為主要治療。ACR/VF 同列 rituximab 為首選，EULAR 與 BSR 則視 rituximab 為替代方案。ACR/VF 與 EULAR 皆強調於心臟、神經或腸胃道侵犯時優先使用 cyclophosphamide；rituximab 則較適用於活動性腎絲球腎炎、曾接受 cyclophosphamide 或具生殖毒性顧慮者。ACR/VF 認為 ANCA 陽性病患較適合 rituximab，惟 EULAR 削弱此血清學導向觀點，強調治療決策應採多因子評估。類固醇策略方面，ACR/VF 支持初期使用靜脈 methylprednisolone 脈衝療法後轉口服並加速減量；EULAR 依器官侵犯程度調整；BSR 則強調所有活動性 EGPA 皆應以類固醇為基礎，並合併免疫調節治療以降低累積毒性，建議緩慢減量至接近生理劑量(約 3 mg/day)。

而 2025 年 REOVAS 試驗<sup>52</sup>亦顯示，rituximab 合併類固醇於活動性 EGPA 誘導緩解並未優於依疾病嚴重度分層之傳統誘導策略(以 Five-Factor Score 作為治療分流依據)，亦未降低類固醇用量或復發率，支持目前器官或生命威脅性 EGPA 仍以 cyclophosphamide 為主要誘導治療，非器官或非生命威脅性疾病則以類固醇為基礎治療之臨床取向。

對於非嚴重或無器官生命危險之 EGPA，近年標靶治療成為重要選項。MIRRA 試驗顯示，mepolizumab 可使逾半數病患達到臨床緩解並顯著減少類固醇使用<sup>53</sup>。ACR/VF 條件性推薦 mepolizumab 合併類固醇為非嚴重 EGPA 誘導治療首選，其次為傳統免疫抑制劑；cyclophosphamide、rituximab 與單用類固醇順位較後。2024 年發表 MANDARA 試驗<sup>54</sup>顯示 benralizumab 於復發或難治性 EGPA 之療效不劣於 mepolizumab，並具良好安全性與類固醇減量效果，因此 BSR 將 anti-IL-5 (mepolizumab) 與 anti-IL-5R (benralizumab) 定位為非嚴重 EGPA 之首選治療。相較之下，EULAR 對初發且無不良預後因子之 EGPA 採較保守策略，建議以

類固醇單一治療為主，其依據為 2017 年研究顯示 azathioprine 合併類固醇並未優於單用類固醇<sup>55</sup>。

此外，三大指引於預後評估方面，皆支持以 Five-Factor Score (FFS) 進行分層治療和 cyclophosphamide 使用與否決策，其五項指標包括：年齡大於 65 歲、心臟功能不全、腎功能不全(定義為病程中穩定之血清肌酸酐高峰值 (stabilised peak serum creatinine) > 150 μmol/L (約 1.7 mg/dL))、腸胃道侵犯、缺乏耳鼻喉侵犯表現(亦即若存在耳鼻喉侵犯表現則與較佳預後相關)，分數越高代表預後越差<sup>56</sup>，同時皆建議診斷初期須進行心臟評估。

### (二) EGPA 的維持與復發治療

針對嚴重或具器官/生命威脅之 EGPA 維持治療，ACR/VF 建議於 cyclophosphamide 誘導後首選傳統免疫抑制劑 (azathioprine、methotrexate 或 mycophenolate mofetil)，並條件性不建議以 rituximab 作為首選，主因其維持治療實證有限；惟若誘導期即使用 rituximab，則可續用。EULAR 則將 methotrexate、azathioprine、mepolizumab 與 rituximab 列為可接受選項，並不建議續用 cyclophosphamide，另推薦 mepolizumab 用於類固醇依賴個案<sup>57</sup>。BSR 對曾具器官或生命威脅性 EGPA 且經 cyclophosphamide 或 rituximab 誘導達成緩解者，建議持續免疫抑制治療，並可合併 mepolizumab 或 benralizumab 以降低復發風險。

非嚴重 EGPA 維持治療方面，ACR/VF 未明訂特定藥物，指出多數病人仍需長期低劑量類固醇控制氣喘與鼻竇症狀。EULAR 則維持目前尚無充分實證支持免疫抑制劑優於單用類固醇的立場，但對有類固醇減量需求者可考慮 mepolizumab<sup>57</sup>。BSR 依 MIRRA 與 MANDARA 試驗<sup>53,54</sup>，建議以 mepolizumab 或 benralizumab 作為首選維持策略，特別適用於嗜伊紅性呼吸道表現者(如氣喘、鼻竇炎)。

類固醇使用上，ACR/VF 強調最低有效劑量原則，以個別化策略控制過敏與氣喘症狀。EULAR 雖未提供 EGPA 專屬減量流程，惟建議

參照 GPA/MPA 策略，並於呼吸或耳鼻喉症狀明顯者與相關科別協同決策，以避免過早停藥或過度治療。BSR 亦建議在維持疾病緩解下漸進式減量策略。

嚴重型 EGPA 復發時，ACR/VF 建議：若初次誘導為 cyclophosphamide，復發時改用 rituximab；若先用 rituximab，則可續用。若短期內即嚴重復發或合併心臟侵犯，可重新考慮 cyclophosphamide。EULAR 則主張高劑量類固醇合併 cyclophosphamide 為器官或生命威脅復發首選，rituximab 則為替代，適用於 cyclophosphamide 劑量限制或藥物毒性者。

對於非嚴重 / 非器官威脅型復發（如氣喘或鼻竇惡化）或頑固型病人，ACR/VF 建議在原有治療上可考慮加用 mepolizumab。EULAR 依 MIRRA 試驗結果，亦將 mepolizumab 列為此類病人之首選生物製劑<sup>53</sup>。上述指引之比較列於表四。

## 結論

抗嗜中性白血球細胞質抗體相關血管炎為臨床表現高度異質且治療具挑戰性的自體免疫疾病，近年國際指引更新強調分層治療，並納入生物製劑等新興療法，反映治療策略朝向個別化發展。本文比較 2021 ACR/VF、2022 EULAR、2024 KDIGO 與 2025 BSR 指引異同，發現治療原則上雖具有高度共識，但於風險分層、標靶生物製劑使用時機與維持治療策略上仍存在差異，並因發布時間不同，可能導致某些新證據未被納入較早的指引。臨床醫師於實務決策時，宜依病人臨床表現與疾病嚴重度，優先參考與該情境證據最為充分之指引（如 EGPA 可著重 ACR/VF、EULAR 或 BSR 之建議）。鑒於現有證據多源自歐美族群，對台灣病人之適應性尚缺乏直接驗證，臨床應用時仍需審慎評估。

## 參考文獻

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65(1):1-11.
- 李世瑜、王宏斌、陳宗賢、洪培豪、洪冠予。抗嗜中性白血球相關之血管炎。內科學誌 2020，31(2)：91-105。
- 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。Formosan Journal of Rheumatology 2016，30(1)：1-17。
- Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(8):1366-83.
- Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2024;83(1):30-47.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney Int* 2024;105(3S):S71-116.
- Biddle K, Jade J, Wilson-Morkeh H, et al. British Society for Rheumatology Guideline Steering Group. The 2025 British Society for Rheumatology management recommendations for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2025;64(8):4470-94.
- Tan DS, Gan PY, O'Sullivan KM, et al. Thymic deletion and regulatory T cells prevent antimyeloperoxidase GN. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(4):573-85.
- Hutton HL, Holdsworth SR, Kitching AR. ANCA-associated vasculitis: pathogenesis, models, and preclinical testing. *Semin Nephrol* 2017;37(58):418-35.
- Brouwer E, Tervaert JW, Horst G, et al. Predominance of IgG1 and IgG4 subclasses of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in patients with Wegener's granulomatosis and clinically related disorders. *Clin Exp Immunol* 1991;83(3):379-86.
- Holden NJ, Williams JM, Morgan MD, et al. ANCA-stimulated neutrophils release BLYS and promote B cell survival: a clinically relevant cellular process. *Ann Rheum Dis* 2011;70(12):2229-33.
- Pfister H, Ollert M, Fröhlich LF, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies against the murine homolog of proteinase 3 (Wegener autoantigen) are pathogenic in vivo. *Blood* 2004;104(5):1411-8.
- Williams JM, Ben-Smith A, Hewins P, et al. Activation of the G(i) heterotrimeric G protein by ANCA IgG F(ab')<sub>2</sub> fragments is necessary but not sufficient to stimulate the recruitment of those downstream mediators used by intact ANCA IgG. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(3):661-9.
- Johnson PA, Alexander HD, McMillan SA, Maxwell AP. Up-regulation of the granulocyte adhesion molecule Mac-1 by autoantibodies in autoimmune vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1997;107(3):513-9.
- Dick J, Gan PY, Ford SL, et al. C5a receptor 1 promotes autoimmunity, neutrophil dysfunction and injury in experimental anti-myeloperoxidase glomerulonephritis. *Kidney Int* 2018;93(3):615-25.
- Rousselle A, Kettritz R, Schreiber A. Monocytes promote crescent formation in anti-myeloperoxidase antibody-induced glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2017;187(9):1908-

- 15.
17. Abdulahad WH, Lamprecht P, Kallenberg CG. T-helper cells as new players in ANCA-associated vasculitides. *Arthritis Res Ther* 2011;13(4):236.
18. Kiene M, Csernok E, Müller A, Metzler C, Trabandt A, Gross WL. Elevated interleukin-4 and interleukin-13 production by T cell lines from patients with Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44(2):469-73.
19. Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy* 2013;68(3):261-73.
20. Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J* 1958;2(5091):265-70.
21. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al.: Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 98(1):76-85, 1983.
22. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009;68(12):1827-32.
23. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):221-32.
24. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150(10):670-80.
25. 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(7):2180-8.
26. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):211-20.
27. McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Gopaluni S, et al. Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(1):63-73.
28. Cortazar FB, Muhsin SA, Pendergraft WF 3rd, et al. Combination therapy with rituximab and cyclophosphamide for remission induction in ANCA vasculitis. *Kidney Int Reports* 2018;3(2):394-402.
29. 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(8):2461-9.
30. 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(3):399-405.
31. Waki D, Nishimura K, Tokumasu H, et al. Initial high-dose corticosteroids and renal impairment are risk factors for early severe infections in elderly patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: a retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(8):e19173.
32. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y et al. Effect of reduced-dose vs high-dose glucocorticoids added to rituximab on remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(21):2178-87.
33. Shochet L, Holdsworth S, Kitching AR. Animal Models of ANCA Associated Vasculitis. *Front Immunol* 2020;11:525.
34. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2021;384(7):599-609.
35. Walsh M, Merkel PA, Peh C-A, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2020;382(7):622-31.
36. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371(19):1771-80.
37. Charles P, Terrier B, Perrodeau E, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAIN-RITSAN2). *Ann Rheum Dis* 2018;77(8):1143-9.
38. Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2023;82(7):937-44.
39. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *JAMA* 2010;304(21):2381-8.
40. Windpessl M, Bettac EL, Gauckler P, Shin JI, Geetha D, Kronbichler A. ANCA Status or Clinical Phenotype - What Counts More? *Curr Rheumatol Rep* 2021;23(6):37.
41. Deshayes S, Martin Silva N, Khoy K, et al. Clinical impact of subgrouping ANCA associated vasculitis according to antibody specificity beyond the clinicopathological classification. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(10):1731-9.
42. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):71.
43. Alberici F, Smith RM, Jones RB, et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(7):1153-60.
44. Vandenbussche C, Bitton L, Bataille P, et al. Prognostic value of microscopic hematuria after induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis. *Am J Nephrol* 2019;49(6):479-86.
45. Faurouchou M, Westman K, Rasmussen N, et al. Brief report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64(10):3472-7.
46. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):1166-9.
47. Charles P, Perrodeau É, Samson M, et al. Long-Term rituxi-

- mab use to maintain remission of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2020;173(3):179-87.
48. Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for the induction of remission in nonlife-threatening relapses of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(7):1021-8.
49. Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000;93(7):433-9.
50. Vernovsky I, Dellaripa PF. Pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis in patients with rheumatic diseases undergoing immunosuppressive therapy: prevalence and associated features. *J Clin Rheumatol* 2000;6(2):94-101.
51. Geetha D, Eirin A, True K, et al. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a multicenter experience. *Transplantation* 2011;91(12):1370-5.
52. Terrier B, Pugno G, de Moreuil C, et al. French vasculitis study group. Rituximab versus conventional therapy for remission induction in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2025;178(9):1249-57.
53. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 2017;376(20):1921-32.
54. Wechsler ME, Nair P, Terrier B, et al. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2024;390(10):911-21.
55. 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(11):2175-86.
56. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011;90(1):19-27.
57. Canzian A, Venhoff N, Urban ML, et al. Use of biologics to treat relapsing and/ or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: data from a European collaborative study. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(3):498-503.
58. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(12):2306-9.

# Toward Precision Medicine in ANCA-Associated Vasculitis: A Comparative Review and Clinical Implications of the 2021ACR/VF, 2022EULAR, 2024KDIGO and2025 BSR Guidelines

Han Cheng<sup>1</sup>, Po-Jen Hsiao<sup>2</sup>, Yang-En Yeh<sup>3</sup>, Wen-Teng Lee<sup>4</sup>, and Hsiao-Yi Lin<sup>5</sup>

<sup>1</sup>*Division of Rheumatology, Immunology, and Allergy, Armed Forces Taoyuan General Hospital;*

<sup>2</sup>*Division of Nephrology, Armed Forces Taoyuan General Hospital;*

<sup>3</sup>*Department of Internal Medicine, Shin Kong Wu Huo-Shih Memorial Hospital;*

<sup>4</sup>*Division of Nephrology, Shin Kong Wu Huo-Shih Memorial Hospital;*

<sup>5</sup>*Division of Allergy, Immunology and Rheumatology, Cheng Hsin General Hospital*

Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides (AAV) comprise a group of rare but potentially life-threatening autoimmune small vessel vasculitides, including granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA), and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). All are characterized by necrotizing, pauci-immune vasculitis and are frequently associated with anti-myeloperoxidase (MPO) or anti-proteinase 3 (PR3) ANCA. Recent advances have highlighted the prognostic value of ANCA specificity, prompting a shift in classification from traditional clinical phenotypes to an integrated framework combining immunological and clinical features. In response to emerging evidence and novel therapies, several international organizations have issued updated guidelines, including the 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation (ACR/VF), the 2022 European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), the 2024 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), and the 2025 British Society for Rheumatology (BSR). These guidelines provide refined recommendations on disease stratification, treatment algorithms, and the roles of targeted agents such as avacopan, mepolizumab and benralizumab. While these developments offer promising directions for personalized medicine, their implementation in real-world practice may be influenced by local drug accessibility, healthcare infrastructure, and reimbursement policies. This review consolidates the key contents and contrasts of the 2021 ACR/VF, 2022 EULAR, 2024 KDIGO and 2025 BSR guidelines, with the aim of providing a practical and up-to-date reference for clinicians managing AAV in the context of evolving international consensus and regional clinical realities.