

成人抗腎絲球基底膜腎炎： 藥物治療之現況與趨勢

傅崇禎 賴輝雄 蔡佩芬 廖盈筑 林慧娟

戴德森醫療財團法人嘉義基督教醫院藥劑科

摘 要

抗腎絲球基底膜疾病 (anti-glomerular basement membrane disease) 為自體抗體攻擊腎絲球與肺泡微血管所引起的小血管炎，可僅侷限於腎臟，或同時侵犯肺臟與腎臟。此病罕見，僅佔末期腎病不到 1%，但為新月型腎絲球腎炎重要病因。雖隨著醫療進展，患者存活率近數十年明顯提升，但腎臟預後仍不佳，特別是診斷時需透析者。近年研究顯示 T 細胞及新型自體抗原在病理機制中扮演關鍵角色，本文將探討抗腎絲球基底膜腎炎流行病學、病理機轉，並針對現行藥物治療選擇及具潛力之標靶藥物進行文獻回顧。

關鍵詞：抗腎絲球基底膜腎炎 (Anti-glomerular basement membrane nephritis)
Goodpasture 症候群 (Goodpasture syndrome)
新月型腎絲球腎炎 (crescentic glomerulonephritis)
免疫抑制劑 (immunosuppressants)
標靶治療 (targeted therapy)

引言

抗腎絲球基底膜疾病 (anti-glomerular basement membrane disease, anti-GBM disease) 即新月型腎絲球腎炎第一型 (crescentic glomerulonephritis type 1)，為自體抗體攻擊腎絲球與肺泡微血管所引起的小血管炎。在命名與分類上，若病變僅侷限於腎臟，稱為抗腎絲球基底膜腎炎 (anti-GBM glomerulonephritis)，若同時侵犯肺臟與腎臟，則被定義為 Goodpasture disease^{1,2}。此外，臨床常以 Goodpasture syndrome 描述肺出血合併腎絲球腎炎之表現，儘管病因

多元，但其核心致病機轉仍以抗腎絲球基底膜疾病為主。

雖此疾病屬罕見，僅佔末期腎病不到 1%，但為新月型腎絲球腎炎重要病因 (約 10-20%)¹。臨床上除典型病程外，亦有非典型表現，可能與免疫檢查點抑制劑、免疫調節藥物或疫苗等觸發因素相關²⁻⁶。隨著醫療進展，患者存活率近數十年明顯提升，但腎臟預後仍不佳，特別是診斷時需透析者²。近年研究顯示，T 細胞及新型自體抗原在病理機制中扮演關鍵角色^{2,7,8}。本文將探討抗腎絲球基底膜腎炎流行病學、病理機轉，並針對現行藥物治療選擇

及具潛力之標靶治療藥物進行文獻回顧。

抗腎絲球基底膜腎炎之流行病學

根據 2023 年臺灣腎病年報收錄 2015 至 2023 年 31 家醫療院所 15,470 位病人之腎臟切片資料，以原發性腎絲球腎炎 (47.9%) 為主，常見診斷包括 A 型免疫球蛋白腎病變 (IgA nephropathy)、膜性腎病變 (membranous nephropathy) 或局部腎絲球硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis)，而抗腎絲球基底膜腎炎屬極為罕見，僅佔 0.6%。在快速進行性腎絲球腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN) 病人中，新月型腎絲球腎炎為最常見病理診斷 (49.47%)，而抗腎絲球基底膜腎炎為其重要病因之一 (約 10-20%)；其他病理診斷依序為 A 型免疫球蛋白腎病變 (25.79%)、局部腎絲球硬化症 (15.79%) 等¹。若以急性腎損傷為臨床表現的原發性腎絲球腎炎中，常見診斷依序為 A 型免疫球蛋白腎病變 (35%)、局部腎絲球硬化症 (28%) 及新月型腎絲球腎炎 (18%)¹。

全球流行病學資料顯示，抗腎絲球基底膜腎炎年發生率約為每百萬人口 1-1.64 例，年齡分布呈雙峰型，第一峰出現在 20 至 30 歲，男性略多於女性；第二峰則在 60 至 70 歲，女性較為常見^{2,9,10}。季節性變化假說亦受到關注，愛爾蘭一項全國性研究顯示，抗腎絲球基底膜腎炎病例群聚與冬季流感流行相關^{2,9}；在嚴重特殊傳染性肺炎 (COVID-19) 疫情期間，亦觀察到病例群聚現象^{2,10,11}。

抗腎絲球基底膜腎炎病理機轉與分類

新月型腎絲球腎炎第一型即抗腎絲球基底膜腎炎，若合併肺出血時則稱為 Goodpasture disease；新月型腎絲球腎炎第二型為免疫複合體相關之新月型腎絲球腎炎；第三型則為少免疫性快速進行性腎絲球腎炎 (pauci-immune RPGN)，常與抗嗜中性白血球細胞質抗體 (anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody, ANCA) 相關血管炎有關¹。

抗腎絲球基底膜腎炎病理機制為基底膜中

第四型膠原蛋白 (type IV collagen) 構象變化，使原本隱藏的抗原表位暴露於免疫系統而引發自體免疫反應，並可因抗原表位差異、免疫球蛋白亞型組成與補體活化強度不同，而呈現典型或非典型的臨床與病理表現，此構象異常由多重因素交互促發，包括遺傳易感性、環境暴露及 T 細胞活化^{2,10}。

典型病程

抗腎絲球基底膜腎炎為自體抗體直接攻擊腎臟與肺臟中抗原所致^{2,10}。腎絲球基底膜主要由第四型膠原蛋白構成，由三條 α 鏈形成三股螺旋結構，每條 α 鏈末端之非膠原區域 (noncollagenous domain, NC1) 影響基底膜完整性與穩定性^{2,10}。抗原位於 $\alpha 3$ 鏈 NC1 區域，在正常狀態下不被宿主免疫系統辨識；當六聚體結構解離為單體時，抗原暴露並與抗體結合，引發免疫反應¹⁰。抗體多屬 IgG，少數為 IgA，主要辨識 $\alpha 3$ 鏈，偶可涉及 $\alpha 5$ 鏈¹⁰。疾病嚴重程度與抗體濃度呈正相關，且因第四型膠原蛋白主要分布於腎絲球與肺泡基底膜，臨床表現亦多侷限於此兩器官^{2,10}。

非典型病程

約 5-10% 病例屬於非典型病例，其特徵為血中缺乏可偵測 $\alpha 3$ NC1 抗體，臨床病程較典型病例緩慢，常呈現進行性腎功能惡化、血尿與大量蛋白尿，且無肺部侵犯^{2,3}。組織病理多表現為毛細血管內增生性 (endocapillary proliferative)、繫膜增生性 (mesangial proliferative) 或膜性增生性 (membranoproliferative) 腎絲球腎炎，可能伴隨血栓性微血管病變，無瀰漫性新月體形成或僅有局部性新月體³。免疫螢光方面，約半數病例呈現單一型免疫球蛋白沉積，另半數為多型免疫球蛋白沉積。其一年腎存活率與整體存活率均優於典型病例³。相較之下，典型病例臨床上多呈現快速進行性腎絲球腎炎，合併血尿與輕度蛋白尿，大多數患者可偵測到血清 $\alpha 3$ NC1 抗體，組織病理呈現瀰漫性壞死與新月體形成，而未受侵犯之腎絲球多為正常^{2,3}，約 34%-62% 伴隨肺部侵犯，病程短促且腎預後不良，一年

腎存活率僅約 25%，病人一年存活率約 73%³。

非典型與典型病例在病理機轉存在明顯差異，其成因包括抗原表位特異性不同、免疫球蛋白亞型差異（如部分病例以補體活化較弱之 IgG2 為主）、補體活化程度較低，及免疫細胞參與少³。腎絲球 C3 沉積比例低於典型病例，顯示補體活化較弱，部分病例僅呈單一型免疫球蛋白沉積，可能進一步降低補體活化³。血清抗體陰性原因包括：抗體結合 α 3NC1 以外之表位（如 α 4NC1、第四型膠原蛋白線性表位）、辨識 α 345NC1 六聚體之構型性表位、由 IgM、IgA 抗體所致，或抗體濃度低但腎絲球親和力高而未能在血中偵測³。

因此，非典型病例診斷需排除 IgG4、IgA 或 IgM 介導之型態，並使用高敏感度或改良檢測技術偵測非典型 IgG 抗體與新型抗原表位，以避免漏診^{2,3}。

雙抗體與新型抗原自體抗體

另有 20-40% 病人同時具有 α 3NC1 抗體與 ANCA 抗體，後者大部分為 myeloperoxidase (MPO) 抗體，其致病機轉仍不明²。部分研究推測 ANCA 抗體先出現，造成腎絲球基底膜受損，使正常被隱藏之基底膜抗原表位顯露。具雙抗體者通常年齡較高，且除腎和肺侵犯外，還具其他器官小血管性血管炎，復發率較典型病例高²。

新型抗原相關自體抗體包括 laminin-521、entactin 與 peroxidase 等^{2,7,12,13}。約三分之一病人可偵測到 laminin-521 抗體，且在合併肺出血者中常見；少部分病例可見 entactin 抗體，並呈現腎絲球基底膜顆粒狀 IgG 沉積^{2,7,13}。另約半數患者具有 peroxidase 抗體，因其結構與 MPO 抗體相似，故可能產生交叉反應，造成部分患者被誤認為 α 3NC1 與 ANCA 雙陽性，亦有病例不具交叉反應性^{2,10,12}。此外，與 MPO 抗體相似，peroxidase 抗體可能與較嚴重血管損傷有關^{2,12}。

T 細胞與遺傳易感性

雖健康成人可能具有低親和力 α 3NC1 抗

體，但僅具特定遺傳背景者會進展為臨床疾病^{2,10}。HLA-DRB1*1501 與 DRB1*0401 等位基因因其抗原特性增加發病風險，相對地，HLA-DR1 與 DR7 則具保護作用^{2,10}。腎臟切片中常可見以 CD4+ T 細胞為主之間質性發炎，而產生高親和力 IgG 自體抗體需 T 細胞協助，顯示 T 細胞在免疫反應中扮演核心角色²。調節性 T 細胞 (Treg) 生成亦受 HLA 影響，如 HLA-DR15 之抗原呈現可能抑制 Treg 分化，使帶有 HLA-DRB1*1501 基因型者罹病風險更高^{2,14}。

環境與外因性誘發因子

環境誘因包含吸入性碳氫化合物、吸菸及氧化壓力暴露；感染亦可能觸發疾病，COVID-19 疫情期間即曾觀察到病例群聚^{2,10,11}。此外，多種免疫調節或癌症標靶藥物（如 CD52 單株抗體 alemtuzumab、TNF- α 阻斷劑、免疫檢查點抑制劑）及 SARS-CoV-2 疫苗（包括 mRNA 疫苗如 Pfizer-BioNtech，以及腺病毒載體疫苗如 AstraZeneca）亦可誘發典型或非典型病例，其確切致病機轉尚未釐清^{2,4,6,10}。

抗腎絲球基底膜腎炎治療

抗腎絲球基底膜腎炎因發病急速且進展迅速，臨床上常無法及早診斷，故治療策略須兼顧迅速清除循環自體抗體、抑制其持續生成，並減輕免疫介導之腎臟與肺部損傷。現行治療以高強度免疫抑制為核心，結合血漿置換與免疫抑制藥物^{2,15}。對標準治療反應不足或具禁忌之病人，CD20 單株抗體如 rituximab 已被應用於特定臨床情境¹⁵⁻¹⁷；進展至末期腎臟病者，腎臟移植則為最終腎臟替代治療選項（詳見圖一）。此外，近年隨著對補體活化、自體抗體清除與免疫調控機轉的理解，多項新興標靶治療正於臨床研究中評估其潛在角色。

標準治療

血漿置換以每日按理想體重 40-50mL/kg（上限 4L）進行，直至血清抗體轉為陰性或至少持續 14 天¹⁵。糖皮質類固醇治療以連續 3

日靜脈注射 methylprednisolone 500-1000mg，隨後改為每日口服 prednisolone 1mg/kg（最高 60mg），持續 4-8 週，並於 6 週內減量至每日 20mg，再依臨床情況於 6-9 個月內緩慢減量¹⁵。Cyclophosphamide 多採每日口服 2-3mg/kg 治療 2-3 個月，55 歲以上病人可減量至每日 2mg/kg；若出現白血球減少需減量或暫停使用¹⁵。目前靜脈脈衝 cyclophosphamide 使用經驗有限且療效未確立；對其不耐受或反應不足者，可改以 rituximab 或 mycophenolate mofetil，但相關證據仍有限¹⁵。

臨床亦常合併給予預防性治療，包含 co-trimoxazole（若無法耐受可改用 dapsone）與抗黴菌藥（如 nystatin 或 fluconazole）預防感染；給予質子幫浦抑制劑或 H₂ 阻斷劑進行腸胃保護；以及補充鈣及維生素 D 等²。

Rituximab

Rituximab 多用於無法接受 cyclophosphamide 或難治性個案。難治性個案相對少見（<10%），目前相關證據主要來自個案報告與小型病例系列¹⁵。在兩項小型研究中，8 位對標準治療反應不佳病人，rituximab 使 7 位達到完全緩解，包括血清抗體消失與腎臟及肺部表現改善，並在追蹤期間維持疾病穩定¹⁶；另一研究顯示，8 位抗腎絲球基底膜腎炎患者（其中 3 位於診斷時需透析）在接受類固醇、血漿置換及 rituximab 治療後，其中 5 位腎功能部分恢復且不需透析，所有患者抗體皆維持陰性，且未觀察到與 rituximab 相關之嚴重不良反應¹⁷。

腎臟移植

進展至末期腎臟病者以腎臟移植為最佳治療，當血清抗體轉為陰性時，術後復發率極低（<3%）²。若移植時仍存在抗體，復發風險顯著上升，因此通常需連續至少 6 個月維持抗體陰性方可考慮移植，rituximab 可用於移植前降低抗體濃度^{2,18}。需特別注意的是，X 性聯 Alport 症候群患者因先天缺乏 $\alpha 5$ 鏈，移植後可能出現新發抗腎絲球基底膜腎炎²。

新興治療

Imlifidase 為來源自 *Streptococcus pyogenes* 的 IgG 降解酶 (IdeS)，可將人類 IgG 降解，並抑制抗體與補體依賴之細胞毒性反應^{2,15}。在一系列病例報告中，3 位接受透析的抗腎絲球基底膜腎炎病人使用 IdeS，雖能立即清除血清抗體，但腎功能未改善¹⁹。目前已有一三期臨床試驗評估 IdeS 用於抗腎絲球基底膜腎炎之療效與安全性 (NCT05679401)^{2,15}。此外，另一重組 IgG 降解酶 ricefidase (KJ103) 臨床試驗 (NCT06607016) 亦同步進行中。

Eculizumab 作為抗 C5 單株抗體，能阻斷 C5 裂解，藉由抑制促發炎因子 C5a 與膜攻擊複合體前驅物 C5b 之生成，進而減少補體介導的發炎反應與細胞毒性²⁰。在一包含兩名對標準治療無反應之個案報告中，其中一名病人依序接受 300、600、900mg eculizumab 後，於 3 年隨訪時血清肌酸酐穩定維持 1.9mg/dL、無血尿，且 $\alpha 3$ NC1 與 ANCA 抗體皆為陰性；另一名僅接受 900mg 治療病人於 1 年隨訪時血清肌酸酐維持 2.6mg/dL、無血尿，且 $\alpha 3$ NC1 抗體持續為陰性²⁰。

其他研究顯示，在動物模型中透過拮抗促發炎細胞激素 (TNF- α 、IL-1 或巨噬細胞遷移抑制因子) 或給予抗發炎細胞激素 (如 IL-4、IL-11)，可達到預防腎絲球腎炎之效²。此外，調控致病性表位或 HLA 亦能減輕腎損傷；經修飾之 T 細胞表位胜肽亦證實可調節 T 細胞反應，進而降低腎臟發炎²。

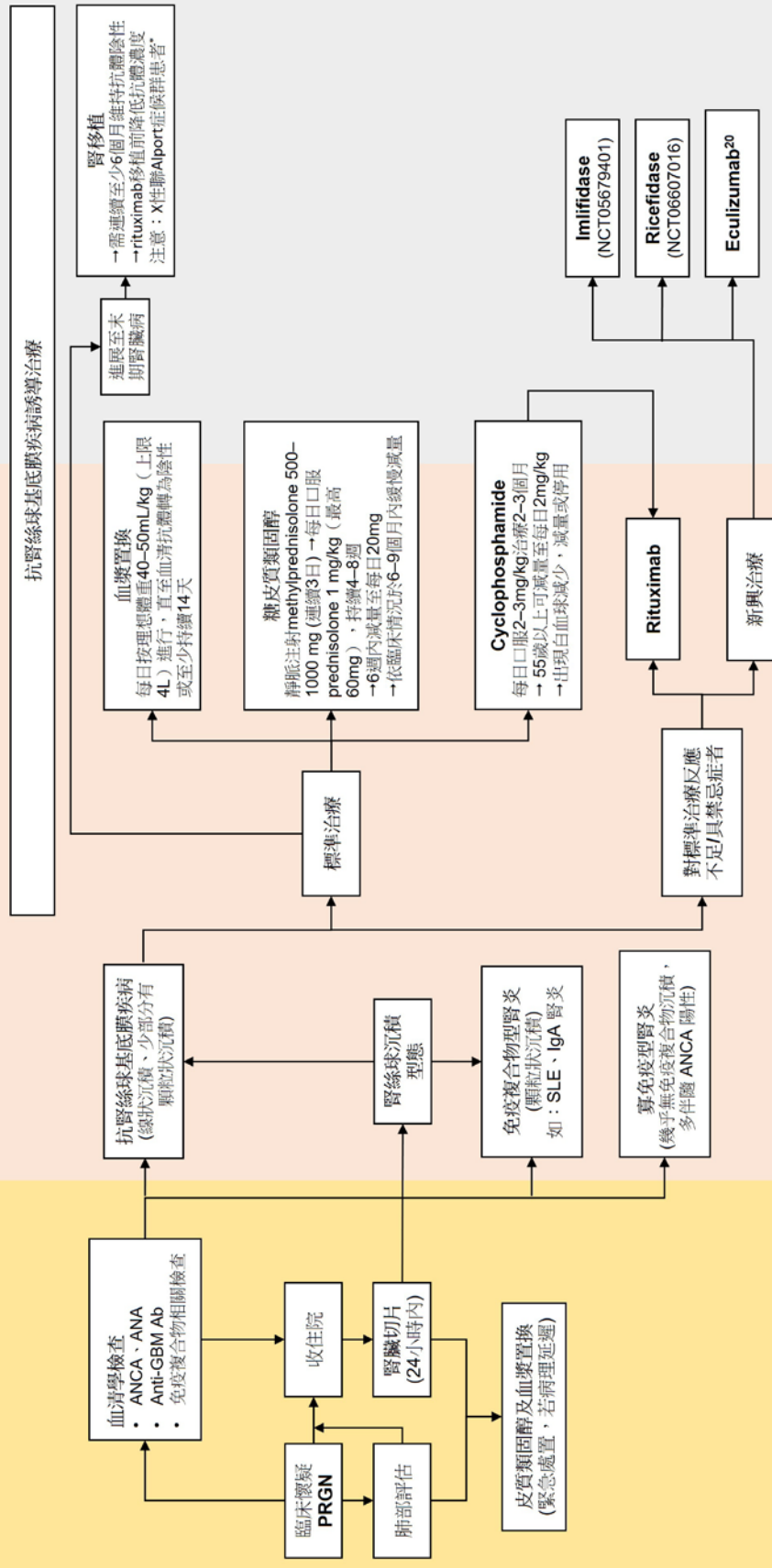
結論

抗腎絲球基底膜腎炎雖屬罕見，但因病程進展迅速且腎臟預後不良，仍為臨床需高度警覺之小血管炎。近年對其致病機轉的理解，已由傳統聚焦於 $\alpha 3$ NC1 自體抗體，擴展至新型自體抗原、T 細胞免疫調控與遺傳易感性等多重交互作用。典型與非典型病例在臨床表現、血清抗體偵測、組織病理型態及補體活化程度上呈現顯著異質性，顯示抗原表位差異與免疫反應強度主導不同疾病表現與預後。現行治療仍

第三階段：維持治療與監測

第二階段：病理分類與誘導緩解

第一階段：初步評估與處置



圖一：成人抗腎絲球基底膜腎炎藥物治療架構

本圖係綜合 KDIGO 臨床實務指引與相關文獻修訂而成^{2, 15, 20-23}。

ANCA: anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. ANA: antinuclear antibody. Anti-GBM Ab: anti-glomerular basement membrane antibody.

以血漿置換、糖皮質類固醇與 cyclophosphamide 為基礎，而 rituximab、imlifidase 與補體抑制劑等新興標靶治療，為難治性或特殊族群提供潛在治療策略，惟其臨床效益多受限於介入時機，仍有賴前瞻性臨床試驗進一步驗證。

參考資料

1. 吳麥斯。2023台灣腎病年報。苗栗縣竹南鎮：財團法人國家衛生研究院、台灣腎臟醫學會；2024。
2. Bharati J, Jhaveri KD, Salama AD, Oni L. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease: Recent Updates. *Adv Kidney Dis Health* 2024;31(3):206-15.
3. Nasr SH, Collins AB, Alexander MP, Schraith DF, Herrera Hernandez L, Fidler ME, et al. The clinicopathologic characteristics and outcome of atypical anti-glomerular basement membrane nephritis. *Kidney Int* 2016;89(4):897-908.
4. Coorey CP, Phua E, Chou A, Shen Y, Mather A. Anti-GBM Disease after Oxford-AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination: A Report of Two Cases. *Case Rep Nephrol Dial* 2022;12(3):234-7.
5. Sacker A, Kung V, Andeen N. Anti-GBM nephritis with mesangial IgA deposits after SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Kidney Int* 2021;100(2):471-2.
6. Klotz N, Alexander MP, Fervenza FC, et al. COVID-19 Vaccination and Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep* 2021;6(12):2969-78.
7. Shen CR, Jia XY, Luo W, et al. Laminin-521 is a Novel Target of Autoantibodies Associated with Lung Hemorrhage in Anti-GBM Disease. *J Am Soc Nephrol* 2021;32(8):1887-97.
8. Klinge S, Yan K, Reimers D, et al. Role of regulatory T cells in experimental autoimmune glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019;316(3):F572-81.
9. Canney M, O'Hara PV, McEvoy CM, et al. Spatial and Temporal Clustering of Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(8):1392-9.
10. 陳紀瑜、黎思源。抗腎絲球基底膜腎炎的最新治療。腎臟與透析2022；34(4)：188-92。
11. Prendecki M, Clarke C, Cairns T, et al. Anti-glomerular basement membrane disease during the COVID-19 pandemic. *Kidney Int* 2020;98(3):780-1.
12. McAdoo SP, Pusey CD. Peroxidase-a Novel Autoantigen in Anti-GBM Disease? *J Am Soc Nephrol* 2018;29(11):2605-7.
13. Saxena R, Bygren P, Butkowski R, Wieslander J. Entactin: a possible auto-antigen in the pathogenesis of non-Goodpasture anti-GBM nephritis. *Kidney Int* 1990;38(2):263-72.
14. Segelmark M, Hellmark T. Anti-glomerular basement membrane disease: an update on subgroups, pathogenesis and therapies. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(11):1826-32.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1-276.
16. Touzot M, Poisson J, Faguer S, et al. Rituximab in anti-GBM disease: A retrospective study of 8 patients. *J Autoimmun* 2015;60:74-9.
17. Yang XF, Jia XY, Yu XJ, Cui Z, Zhao MH. Rituximab for the treatment of refractory anti-glomerular basement membrane disease. *Ren Fail* 2022;44(1):1123-9.
18. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006;6(11):2535-42.
19. Soveri I, Mölne J, Uhlin F, Nilsson T, et al. The IgG-degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes* causes rapid clearance of anti-glomerular basement membrane antibodies in patients with refractory anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int* 2019;96(5):1234-8.
20. Nithagon P, Cortazar F, Shah SI, et al. Eculizumab and Complement Activation in Anti-glomerular Basement Membrane Disease. *Kidney Int Rep* 2021;6(10):2713-7.
21. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease-treatment standard. *Nephrol Dial Transplant* 2025;41(1):42-54.
22. 台灣腎臟醫學會。2020台灣急性腎損傷處置共識；2020。
23. Arimura Y, Muso E, Fujimoto S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis 2014. *Clin Exp Nephrol* 2016;20(3):322-41.

Adult Anti-Glomerular Basement Membrane Nephritis: Current Management and Future Trends

Chong-Jhen Fu, Hui-Hsiung Lai,
Pei-Fen Tsai, Ying-Chu Liao, Hui-Chuan Lin

*Department of Pharmacy,
Ditmanson Medical Foundation Chia-Yi Christian Hospital*

Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease is a small-vessel vasculitis caused by autoantibodies directed against antigens in the glomerular and alveolar capillary basement membranes. It may present as kidney-limited disease or as combined renal and pulmonary involvement. Although rare—accounting for less than 1% of end-stage kidney disease—it represents an important cause of crescentic glomerulonephritis. Despite improvements in medical therapy that have significantly increased patient survival over recent decades, renal outcomes remain poor, particularly among individuals who require dialysis at diagnosis. Recent studies have highlighted the critical roles of T-cell responses and newly identified autoantigens in disease pathogenesis. This review summarizes the epidemiology and pathogenic mechanisms of anti-GBM disease and discusses current treatment strategies as well as emerging targeted therapies.