

# 台灣兒童全身性紅斑狼瘡

## 2026臨床診療指引

Taiwan Guideline for the Diagnosis and Management  
of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus



台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會



## 理事長序



全身性紅斑狼瘡 (systemic lupus erythematosus, SLE) 為一種可影響多重器官之自體免疫疾病。於兒童期發病者 (childhood-onset SLE, cSLE)，常呈現較高疾病活性與更具侵襲性的臨床表現，對生長發育、器官功能及長期健康影響深遠。過去兒童狼瘡之臨床診斷與治療多依循成人指引，然研究與實務已顯示，兒童患者在流行病學、疾病嚴重度及器官侵犯型態上均具明顯差異，且正處於生長與青春期發展之關鍵階段。故其治療除須有效控制疾病外，亦需兼顧成長發育與未來生育等長期影響，凸顯建立專屬兒童狼瘡診療指引之必要性。



有鑑於此，台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會整合國內專家，依據本土流行病學資料與臨床經驗，並結合國際最新實證與相關指引，共同制定「台灣兒童全身性紅斑狼瘡臨床診療指引」，以回應兒科臨床照護之實際需求。

本指引為國際首部以兒童全身性紅斑狼瘡為核心之整合性診療指引。其內容系統性涵蓋診斷策略、疾病監測、治療架構及全人照護，並轉化為具體可行之臨床流程，以支持不同病程與複雜情境下之精準決策。同時強調全人照護理念，納入感染預防、疫苗接種、心理社會支持與轉銜醫療，促進醫療團隊與家庭之共同參與，建立連續且整合之照護模式。



本學會並同步推動英文版指引論文投稿國際醫學期刊，促進台灣經驗與全球兒童狼瘡照護之接軌與交流。未來將持續依循最新證據定期檢視與更新指引內容，使其與時俱進。期盼本指引之發表，不僅提升我國兒童狼瘡之照護品質，亦能作為國際臨床實務之重要參考，最終改善病童之長期健康與生活品質。

台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會

姚宗杰 理事長

2026年5月



## 編輯委員名單

### 發行人

姚宗杰

### 總編輯

孫海倫

### 執行編輯 (依負責章節順序排列)

呂克桓、孫海倫、江伯倫、胡雅喬、黃璟隆、吳昭儀、  
邱益煊、魏長菁、姚宗杰

### 編輯委員 (依姓氏筆畫排列)

于鴻仁、王志堯、王志祿、王壯銘、王怡人、王 玲、  
王麗潔、洪志興、俞欣慧、徐世達、陳力振、傅令嫻、  
葉國偉、雷偉德、楊崑德、楊曜旭、歐良修、蔡易晉、  
謝奇璋、蘇冠文





## 目錄

第一章、	緒論與流行病學	8
1.1	緒論	8
1.2	兒童全身性紅斑狼瘡流行病學	9
1.3	兒童與成人全身性紅斑狼瘡之異同	11
第二章、	致病機轉	15
2.1	基因	17
2.1.1	多基因易感性及單基因突變	17
2.1.2	台灣本土基因研究數據	18
2.2	免疫失調	19
2.2.1	自然免疫：清除缺陷與第一型干擾素途徑的活化	19
2.2.2	補體失調：保護者與破壞者的雙重角色	19
2.2.3	後天免疫：B 細胞與 T 細胞的交互失調	20
2.3	誘發因子	21
2.3.1	環境因子：紫外線	21
2.3.2	病毒感染	21
2.3.3	內生性因子：性荷爾蒙	22

<b>第三章、</b>	<b>診斷與分類標準</b>	<b>23</b>
3.1	全身性紅斑狼瘡應用診斷標準之演進	24
3.2	兒童全身性紅斑狼瘡臨床診斷建議流程	27
3.3	狼瘡腎炎的診斷標準	29
3.3.1	腎臟切片時機與監測	31
3.3.2	灰色地帶的臨床決策深入探討	31
<b>第四章、</b>	<b>監測工具與治療目標</b>	<b>33</b>
4.1	兒童狼瘡監測工具與頻率	34
4.1.1	監測時程與臨床評估	34
4.1.2	疾病活性評估	34
4.1.3	醫病評估	38
4.1.4	兒童特異性監測項目	38
4.1.5	器官損傷指數	38
4.2	兒童狼瘡治療目標	40
4.2.1	兒童低疾病活動度狀態	40
4.2.2	類固醇治療下之臨床緩解	40
4.2.3	停用類固醇之臨床緩解	41
<b>第五章、</b>	<b>治療概論</b>	<b>42</b>
5.1	簡介	42
5.2	藥物個論	44
5.2.1	奎寧類藥物	44
5.2.2	類固醇	44
5.2.3	免疫抑制劑	46
5.2.4	生物製劑	50
5.2.5	細胞治療	53

第六章、	兒童狼瘡腎炎治療	59
6.1	狼瘡腎炎分類	60
6.2	治療準則	63
6.3	治療架構	65
6.3.1	Class I/II 狼瘡腎炎	65
6.3.2	Class III/IV (±V) 狼瘡腎炎	66
6.3.3	單純 Class V 狼瘡腎炎	69
6.3.4	後續治療	69
6.3.5	難治性狼瘡腎炎	70
6.3.6	特殊情況:血栓性微血管病變	71
6.3.7	非免疫治療	71
6.3.8	監測與反應評估	72
6.3.9	腎臟替代療法	72
第七章、	其他器官系統治療	74
7.1	皮膚黏膜系統	74
7.2	骨骼肌肉系統	75
7.3	漿膜炎	75
7.4	血液系統	76
7.4.1	白血球減少	76
7.4.2	血小板減少	76
7.4.3	自體免疫性溶血貧血	76
7.4.4	抗磷脂症候群	77
7.5	神經精神系統	78
7.6	其他重症狼瘡表現	79
7.6.1	瀰漫性肺泡出血	79
7.6.2	微血管病性溶血性貧血	79
7.6.3	巨噬細胞活化症候群	81
7.6.4	狼瘡性心肌炎	81

第八章、	全人照護與未來展望	82
8.1	日常生活注意事項	83
8.1.1	防曬	83
8.1.2	均衡飲食	83
8.1.3	規律身體活動	84
8.1.4	拒菸酒	84
8.2	感染預防	85
8.3	疫苗接種	86
8.3.1	非活性疫苗	86
8.3.2	活性減毒疫苗	87
8.4	心血管健康	87
8.5	骨骼健康	88
8.6	懷孕及哺乳	89
8.7	醫病溝通、藥物遵從性、心理社會支持與轉銜/過渡期照護	90
8.7.1	醫病溝通	90
8.7.2	藥物遵從性	90
8.7.3	心理社會支持	90
8.7.4	轉銜/過渡期照護	91
8.8	未來展望	92
第九章、	總結	93
附錄		94
附錄一	三種全身性紅斑狼瘡分類標準於兒童族群之詳細臨床與免疫標準	94
附錄二	紅斑性狼瘡疾病活動指數 2000 Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K)	96
附錄三	病患整體評估 Patient/Parent Global Assessment (PaGA)	98
附錄四	醫師整體評估 Physician Global Assessment (PGA)	103
附錄五	兒童型系統性紅斑狼瘡損傷指數 Pediatric-Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (Ped-SDI)	106
參考資料		117



## 圖表目錄

表一：兒童與成人全身性紅斑狼瘡流行病學	10
表二：兒童與成人全身性紅斑狼瘡之特徵比較	14
表三：台灣兒童全身性紅斑狼瘡患者關鍵基因研究總結	18
表四：三種全身性紅斑狼瘡分類標準於兒童族群之比較	26
表五：兒童全身性紅斑狼瘡腎臟切片適應症	29
表六：兒童全身性紅斑狼瘡臨床檢測的生物標記項目與臨床意義	36
表七：兒童全身性紅斑狼瘡治療目標之共識定義	41
表八：兒童全身性紅斑狼瘡治療藥物總表	53
表九：2018 年修訂版 ISN/RPS 狼瘡腎炎分類	61
表十：兒童全身性紅斑狼瘡NIH 活動性指標與慢性指標	62
表十一：狼瘡腎炎緩解定義與治療反應評估	63
表十二：狼瘡腎炎類固醇減量時間表	66
表十三：兒童全身性紅斑狼瘡預後因素	79
表十四：兒童全身性紅斑狼瘡患者於孕前、孕期與哺乳期之用藥建議	89
圖一：兒童全身性紅斑狼瘡的致病機轉	16
圖二：兒童全身性紅斑狼瘡之序列式診斷流程圖	27
圖三：兒童全身性紅斑性狼瘡臨床監測與追蹤流程圖	39
圖四：兒童全身性紅斑狼瘡治療流程圖	43
圖五：兒童狼瘡腎炎治療流程圖	73



## 第一章

# 緒論與流行病學



### 1.1 緒論

全身性紅斑狼瘡 (systemic lupus erythematosus, SLE), 是一種全身性的自體免疫疾病, 其特徵為免疫系統失調導致多器官發炎而產生臨床的各種症狀。在全身性紅斑狼瘡患者中, 18 歲前發病, 定義為兒童全身性紅斑狼瘡 (childhood-onset SLE, cSLE), 簡稱兒童狼瘡, 約佔所有全身性紅斑狼瘡患者的20%[1]。

儘管兒童狼瘡在兒童族群中相對罕見, 但它對患者個人、家庭乃至整體醫療系統構成了極為顯著且沈重的負擔[2]。過去臨床上將兒童視為「縮小的成人」, 而直接挪用成人全身性紅斑狼瘡 (adult-onset SLE, aSLE, 簡稱成人狼瘡) 的診斷標準與治療模式[3]。但目前更多的臨床與基礎研究證據顯示, 兒童狼瘡在疾病表現型、免疫病生理機轉、藥物治療乃至長期預後, 均顯著不同於成人狼瘡[3]。

雖然全球普遍認為兒童狼瘡有其獨特性, 由於受限於兒科臨床研究的難度[4], 目前除歐洲 SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe) 曾提出證據導向建議外[5], 直至 2024 年美國風濕病學會 (American College of Rheumatology, ACR) 發布新版狼瘡性腎炎 (lupus nephritis, LN) 指引時, 才有篇幅特別針對兒童與青少年提出治療建議[6]。顯示出兒童狼瘡的臨床處置的確有特殊性。其挑戰在於不僅需控制器官嚴重發炎, 還需兼顧避免治療相關的副作用, 以免影響兒童未來的營養與生長發育[7]。在此前提下, 若直接引用成人的指引, 不僅無法滿足兒童狼瘡的特殊需求, 更可能導致治療不足或過度的潛在風險[7]。因此, 建立一份獨立、嚴謹且切合兒童特殊需求的兒童狼瘡專門指引, 是優化兒童患者長期預後與生活品質的當務之急。

## 1.2 兒童全身性紅斑狼瘡流行病學

### 1.2.1 兒童全身性紅斑狼瘡流行病學

兒童狼瘡與成人相比，其臨床表現往往呈現出更強的侵襲性與嚴重度[5]。因此，精確掌握兒童狼瘡的流行病學特徵，對於建立早期診斷、治療方針、甚至制定公共衛生政策都至關重要。本章節將回顧全球與台灣的兒童狼瘡的流行病學資料，並比較兒童與成人狼瘡差異。

#### 1.2.1.1 國際兒童全身性紅斑狼瘡現況

國際兒童狼瘡的流行病學研究顯示，其發生率與盛行率因地區、種族及研究方法的差異而有所不同。全球兒童狼瘡年發生率介於每 10 萬名兒童 0.36 - 2.5 例，盛行率範圍則約達每 10 萬名兒童 1.89 - 34.1 例[8]。儘管統計數據有所差異，但仍有幾項一致的特徵：首先，兒童狼瘡在非白人（包括亞洲裔、非洲裔、西班牙裔及美洲原住民）中更為盛行且疾病表現型更嚴重[9]；其次，兒童狼瘡於 5 歲以下極為罕見，中位診斷年齡通常落在 11 至 12 歲，正值青春期發展的關鍵時期[9]。此外，性別分佈也呈現出與青春期密切相關的動態變化，青春期前，女性對男性的比例相對較低（3.3:1）；青春期後，女性對男性比例則上升至 6:1 - 9:1，接近成人狼瘡的性別分佈[10]。

#### 1.2.1.2 台灣兒童全身性紅斑狼瘡現況

台灣關於的成人狼瘡流行病學統計資料較為完整，但針對兒童狼瘡的全國性資料較少且數據差異較大。一項 2004 年的健保資料庫調查（15 歲以下）估計，兒童狼瘡盛行率為男孩每 10 萬人 1.8 例，女孩 11.2 例，整體為 6.3 例[2]。而 2020 年依健保資料庫統計 2005-2013 年間（n=1,472），的結果顯示為：女性對男性比例為 6.2:1，平均診斷年齡為 15.5 ± 3.3 歲。值得注意的是，此平均診斷年齡（15.5 歲）顯著高於全球文獻報導的中位發病年齡（11-12 歲），其中 81.1% 的患者在 ≥13 歲時診斷[11]。

### 1.2.1.3 兒童與成人狼瘡流行病學

台灣的成人狼瘡流行病學顯示出高於國際的平均疾病負擔：其盛行率呈現上升趨勢，從 2001 年的每 10 萬人 42.2 例上升至 2007 年的 67.4 例[12]，另一項研究更報告 2011 年的盛行率為 81.1 例[13]。在發生率方面，成人狼瘡發生率估計約為每 10 萬人年 4.9 - 9.9 例[12]，而台灣兒童狼瘡發生率則因統計年齡而有所差異，統計資料顯示：10歲以下的發生率為0.76/10萬人年；10 - 14歲為4.81/10萬人年；15-19歲為7.66/10萬人年；也有另一數據顯示10歲以下女童發生率為：0.73/10萬人年，男童則為：0.12 /10萬人年而10-19歲兒童狼瘡發生率約為女生：9.04/10萬人年，男生則為1.31/10萬人年[12, 14]，可以看出隨著年齡增加就越接近成人的發生率。此數據顯著高於白種人[15]，但與其他亞洲國家相近[16]，證實了台灣及亞洲地區確實承受著較嚴峻的狼瘡疾病負擔與較高的發生率。

• 表一：兒童與成人全身性紅斑狼瘡流行病學

指標	兒童狼瘡		成人狼瘡	
	台灣	國際	台灣	國際
發生率 (每10萬人/年)	0.76 - 4.81 <sup>[12, 14]*</sup>	0.36 - 2.5 <sup>[8]</sup>	7.4 - 9.9 <sup>[14]</sup>	1 - 10 <sup>[15]</sup>
盛行率 (每10萬人)	6.3 <sup>[2]**</sup> (15歲以下)	1 - 6 <sup>[7]</sup>	42.2 - 81.1 <sup>[13]</sup>	20 - 70 <sup>[15]</sup>
女性：男性	4.7:1 - 6.2:1 <sup>[11]</sup>	青春前期前： 3.3:1 青春後期後： 6:1 - 9:1 <sup>[10]</sup>	9.14:1 <sup>[14]</sup>	10:1 <sup>[15]</sup>
平均診斷 年齡	13 - 15.5 ± 3.3 <sup>[11, 17]</sup>	11 - 12 (中位數) <sup>[9]</sup>	36.7 <sup>[18]</sup>	28.3 - 37.0 <sup>[7]</sup>

\*10歲以下：0.76/ 10萬人年；10-14歲：4.81 / 10萬人年；15-19歲：7.66/10萬人年

\*\*15 歲以下：女生11.2/ 10萬人；男生：1.8/ 10萬人

## 1.3 兒童與成人全身性紅斑狼瘡之異同

以下就臨床表現與追蹤處置等七大關鍵面向的相異處提出討論：

### 1.3.1 疾病嚴重度

兒童狼瘡患者初次診斷時的 SLEDAI (SLE disease activity index) 分數顯著高於成人 (多倫多世代數據:  $16.8 \pm 10.1$  vs  $9.3 \pm 7.6$ ,  $p < 0.0001$ )，且此疾病的高活動度常常持續整個病程，尤其在全身性及腎臟活動度均高於成人[19, 21]。此外，兒童患者也有近四分之一的復發率[19]。因此高疾病活動度、高損傷風險與高復發率三者交互影響的循環，相較於成人狼瘡，臨床在照顧病童上是極大的挑戰。

### 1.3.2 臨床表現

兒童狼瘡與成人狼瘡在臨床表現上有顯著差異，兒童狼瘡呈現更廣泛且嚴重的全身性發炎表現，包括發燒、淋巴結腫大、黏膜皮膚侵犯 (如：蝴蝶斑)、狼瘡腎炎及血管炎[22]。此外，兒童患者的器官侵犯更具威脅性，其神經精神表現 (neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, NPSLE) 風險顯著較高，如：癲癇發生率約為成人患者的兩倍，且更常出現血液學異常 (如：溶血性貧血、血小板或白血球低下)。而成人患者的臨床表現則常以胸膜炎、乾燥症候群、雷諾氏現象及光敏感[7]。這反映了兩者疾病模式的差異：即兒童狼瘡病程急遽且具高度侵襲性，而成人狼瘡較偏向慢性、纖維化或血管病變的病程。

### 1.3.3 腎臟侵犯

腎臟侵犯是兒童狼瘡最具破壞性的特徵，與成人狼瘡有顯著的不同。兒童患者發生狼瘡腎炎的比例顯著較高 ( $42.7-83\%$  vs  $27.1-67\%$ )，風險約為成人的3倍 (OR 3.03)[7]。其組織病理學常以較嚴重的增生型腎炎 (Class III/IV) 為主。台灣資料顯示 Class IV 佔比高達69.7%[23]，且其他研究也佐證兒童患者的腎臟侵犯更常伴隨預後不良的組織病理切片下的新月體 (crescent) 及尿液細胞圓柱體 (cast)[24]。使兒童患者進展至末期腎病 (end stage renal disease, ESRD) 的風險增加，提高死亡率 [25]。

### 1.3.4 血清學

兒童與成人狼瘡在血清學上有明顯差異，反映了不同的病理機轉也提高兒童患者的診斷挑戰。一篇統合分析顯示兒童有較高的 anti-dsDNA 及 IgG/IgM anticardiolipin 抗體陽性率，而類風濕因子 (RF) 陽性率普遍低於成人[22]。兒童患者 Anti-dsDNA 抗體陽性率 (61% - 93%) 及效價 (titer) 顯著高於成人 (25% - 78%)[26]，此高陽性頻率與高效價特徵被視為兒童腎炎高發生率與高嚴重度的主要因素。然而，臨床需特別注意 ANA 陰性率的病童：儘管罕見，但在青春期前，若僅依賴 ANA 來作為篩檢工具，可能會遺漏少數 ANA 陰性或單基因相關之早發性 (5歲以前) 的兒童個案[27]。

### 1.3.5 遺傳學

兒童與成人狼瘡以多基因型表現為主[7]。但是單基因狼瘡 (monogenic lupus) 的表現在兒童的佔比遠高於成人，特別是在五歲以下發病、具家族史或屬難治型的病童，且發病年齡與遺傳風險呈負相關，顯示這類兒童狼瘡為高度遺傳相關的疾病[7]。而此類少見單基因兒童狼瘡的致病突變多集中於補體缺陷 (如 C1q) 或核酸降解異常 (如 TREX1)，後者會導致胞內核酸堆積並激活 STING 途徑，引發「第一型干擾素病變」(type I interferonopathy)。可以解釋大多數的兒童狼瘡患者均表現出強烈的 IFN 基因特徵，遠高於成人[7]。綜上所述，兒童狼瘡基因的角色遠比成人重要。

### 1.3.6 併發症與共病

兒童狼瘡患者承受沉重的長期併發症負擔，此源於疾病本身與長期免疫抑制劑的藥物治療的影響。目前的存活率可高達95%以上，但是兒童狼瘡患者死亡風險仍顯著高於成人 (HR: 3.1) [21]，台灣數據顯示與同年齡層相比：18歲以下患者死亡風險高於成人 (HR: 6.49 vs 1.75)[28]。主要死因為嚴重感染 (42%) 與腎衰竭 (30.7%) [29]。其次，兒童期發病之狼瘡患者在追蹤至成人期時，因長期治療與累積性類固醇暴露所致的不可逆器官損傷更為常見[30]。與成人期發病之狼瘡患者相比，兒童狼瘡患者的類固醇相關損傷風險較高，如：白內障與缺血性股骨頭壞死[30, 31]。此外，紅斑性狼瘡的慢性全身性發炎與長期類固醇暴露被認為可能促進動脈粥樣

硬化進展並提高心血管事件風險[32]。一般而言，兒童狼瘡以肌肉骨骼系統的共病較常見而成人則以心衰竭、糖尿病與結核病較常見[28]。

### 1.3.7 治療與處置

兒童狼瘡的治療與處置是兒科風濕病學中最複雜的挑戰。由於疾病嚴重度高，常需接受高強度免疫抑制劑[33]。然而，既要控制疾病，又須確保藥物副作用不影響還在生長發育的兒童。如：高劑量類固醇雖能控制疾病但卻抑制生長，長期服用更會增加如：缺血性股骨頭壞死、月亮臉等類固醇副作用的風險。兩者常處於根本衝突，使得多學科團隊的介入不可或缺[33]。此團隊須共同應對病童特有的挑戰，包括監測身高與青春期發育、維護骨骼健康、提供社會心理支持與遵囑性、甚至是未來生育能力的保存與兒童到成人過渡期的照護銜接[33]。

綜合上述差異，再次凸顯了制訂獨立兒童狼瘡指引的必要性。成人指引主要針對已發育成熟的個體，目標在於緩解症狀與防止併發症；相較之下，兒童的目標則是除緩解症狀與防止併發症外更要確保個體正常發展。關於生長與發育的監測，將於第 4.1 節「兒童狼瘡監測工具與頻率」中闡明；而社會心理支持、治療遵囑性、生育力保存及過渡期照護等議題，則於第 8.1 節「日常生活注意事項、疫苗接種與感染預防」中提供詳細指引。

• 表二：兒童與成人全身性紅斑狼瘡之特徵比較

特徵	兒童 狼瘡	成人 狼瘡
<b>疾病嚴重度</b> 診斷時 SLEDAI <sup>[21]</sup> / 疾病復發率 <sup>[19]</sup> ***	高	低
<b>臨床表現</b> 發燒*** / 淋巴結腫大*** / 口腔潰瘍* / 神經精神表現*** / 抽搐*** <sup>[7, 34]</sup>	常見	少見
胸膜炎*** / 肺部侵犯*** / 乾燥症候群 / 雷諾氏現象* / 光敏感 <sup>[7]</sup>	少見	常見
<b>腎臟侵犯</b> 狼瘡腎炎 (LN) ** <sup>[7]</sup> / 增生型腎炎 (Class III/IV) <sup>[23]</sup>	常見	少見
<b>血液檢查</b> 白血球減少* / 貧血*** / 血小板減少*** <sup>[7, 34]</sup>	常見	少見
<b>血清學</b> Anti-dsDNA 高 <sup>[26]</sup> / 類風濕因子(RF)陰性 <sup>[22]</sup>	常見	少見
<b>遺傳學</b> 單基因狼瘡 / IFN-I 特徵 <sup>[7, 35]</sup>	較常見	少見
<b>併發症與共病</b> 心血管疾病風險 <sup>[20,21]</sup> / 總體死亡率 <sup>[21]</sup> / 末期腎病 <sup>[24, 36]</sup> / 類固醇相關損傷*** <sup>[30]</sup>	較高	較低
<b>治療與處置建議</b> 生長發育 / 生殖能力保存 / 同儕壓力 / 遵醫囑性 / 銜接照顧 <sup>[33]</sup>	強烈	弱

顯著性：\* (有差異, p<0.05), \*\* (顯著, p<0.01), \*\*\* (極顯著, p<0.001)



## 第二章 致病機轉

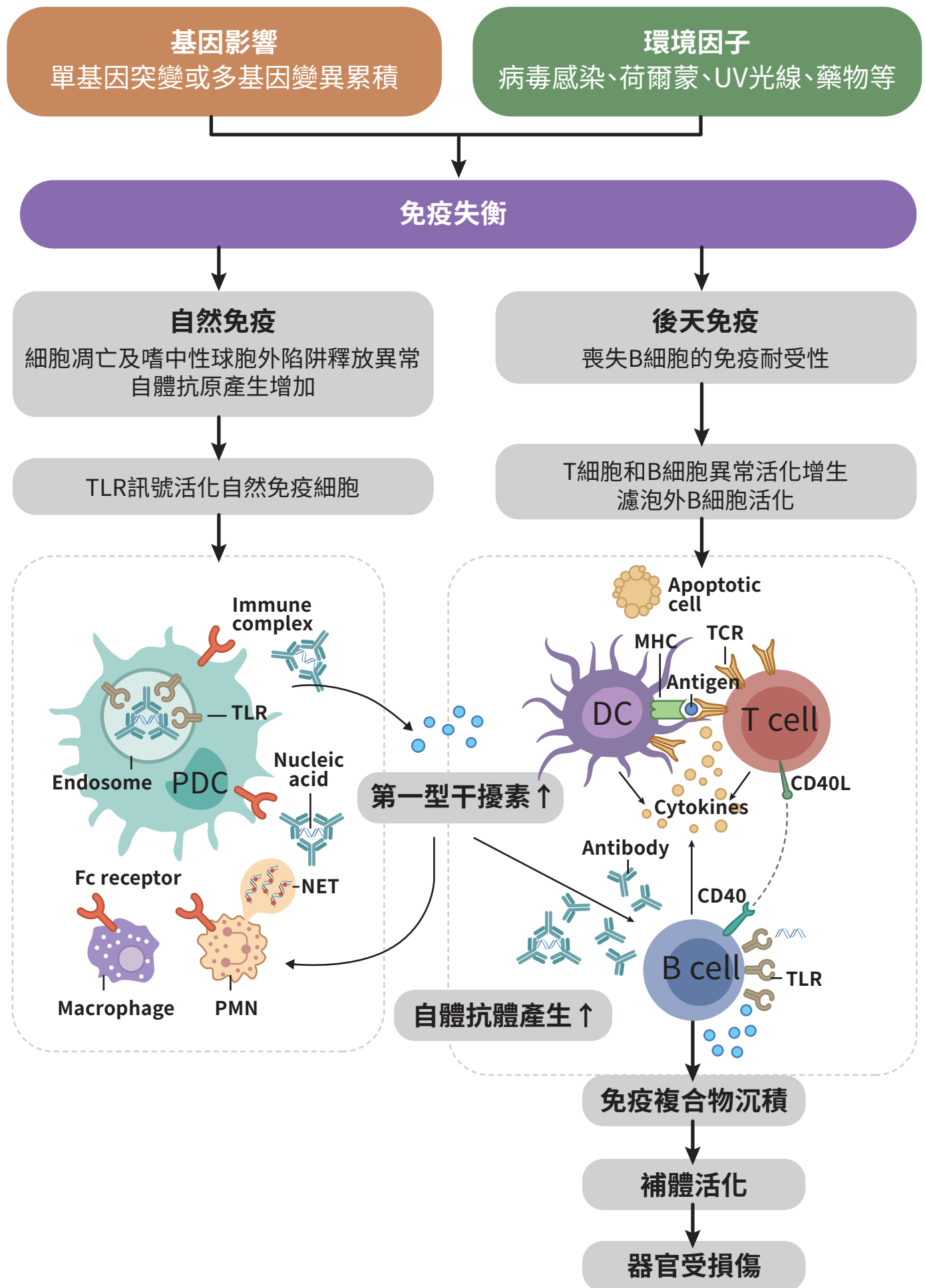


兒童狼瘡的致病機轉是一個複雜、動態且多因子的過程，涉及基因易感性 (genetic predisposition)、免疫系統失調 (immune dysregulation) 與環境及內因性誘發因子三者間的病理交互作用[37, 38]。其中，基因構成了疾病發展的基礎，環境與內因性因子觸發疾病發作，而免疫調節異常則是疾病持續進展與損傷的核心。

與成人狼瘡相比，兒童狼瘡展現出獨特的病理生理學輪廓。臨床上，兒童狼瘡通常表現為更具侵襲性的表型，伴隨顯著較高的器官損傷盛行率，尤以狼瘡腎炎和神經精神系統侵犯 (NPSLE) 為甚。此種嚴峻的臨床表現，歸因於其潛在更強的遺傳傾向，以及在兒童狼瘡中表現尤為顯著的第一型干擾素特徵 (type I interferon signature) [7]。本章節旨在解析這些複雜的交互作用，闡明兒童狼瘡如何從潛在的遺傳易感狀態演變為活躍的全身性自體免疫疾病。



• 圖一：兒童全身性紅斑狼瘡的致病機轉<sup>[39, 40]</sup>



## 2.1 基因

基因易感性構成了兒童狼瘡發病的關鍵基礎，且其基因的角色顯著高於成人狼瘡。兒童狼瘡的遺傳架構並非多基因與單基因的絕對二分，而呈現一種連續性分佈[40]；在此連續體中，兒童狼瘡較成人狼瘡更傾向於由單基因變異所驅動[41]。

### 2.1.1 多基因易感性及單基因突變

大多數兒童狼瘡病例屬於多基因遺傳疾病，其致病易感性源自於累積的基因變異，其單獨存在不一定致病，但攜帶越多此類的基因變異，患病風險越高[41]。目前透過全基因組關聯分析 (Genome-Wide Association Study, GWAS) 已發現超過 100 個相關位點。此類的多基因變異大致可以依照功能分為四大類：(1) 與免疫訊號傳導相關基因，例如第一型干擾素下游路徑的IRF5、STAT4、IFN-I 訊號；(2) B淋巴細胞活化和功能相關基因，例如BLK、BANK1等調控B細胞活化和耐受性的基因；(3) 與免疫複合物清除相關基因及 (4) 人類白血球抗原 (HLA) class II 呈現[41, 42]。在這些免疫調節的關鍵途徑中，單一核苷酸多型性 (Single Nucleotide Polymorphism, SNPs) 的累積效應影響全身性紅斑狼瘡的發病風險[42]。

然而，單基因突變也可導致全身性紅斑狼瘡的發病，這類基因突變通常會導致極高風險的狼瘡，且病情往往較嚴重或發病較早，在兒童狼瘡患者中，由單基因突變導致的狼瘡佔比顯著高於成人，特別容易在小於5歲的早發型兒童狼瘡患者發現[41, 42]。這類突變主要包括TLR7的功能增強型突變、補體系統如C1QA、C2等基因突變所造成的補體缺陷，或涉及干擾素路徑相關基因 TREX1、SAMHD1 等清除細胞內核酸的功能缺失，這些均構成了兒童狼瘡的核心病理機制[42]。

值得注意的是，單基因突變與多基因風險並非截然二分的獨立機制，而是匯聚於特定的病理途徑[41]。以 IFN-I 途徑為例，TREX1 等單基因突變因造成胞內 DNA 清除障礙，直接誘發下游訊號；而 IRF5 或 STAT4 等多基因變異則增強了訊號傳導的敏感度[41, 42]。無論哪種途徑，兩者最終均導致第一型干擾素系統的過度活化而致病[41, 42]。

## 2.1.2 台灣本土基因研究數據

來自台灣林口長庚紀念醫院的兩項關鍵研究，也指出兒童狼瘡遺傳結構的異質性。一篇針對小於 5 歲極早發型患者的分析顯示，高達 43% (3/7) 具有明確的單基因病因，包括 *TREX1* (表現為 Aicardi-Goutières syndrome) 及 *SLC7A7* (表現為 Lysinuric protein intolerance) 突變[43]。此結果提示，部分臨床符合全身性紅斑狼瘡分類標準的極早發病例，實質上是由特定單基因病變所致的類狼瘡表現 (lupus-like manifestations) [43]。另一方面，一個較大樣本 (n=118, 平均 12.3 歲) 的定序研究發現，30.5% 的患者攜帶罕見且具潛在致病性的先天性免疫缺陷疾病 (inborn error of immunity, IEI, 或舊稱 primary immunodeficiency diseases, PID) 相關基因變異，特別是涉及 NF- $\kappa$ B 訊號傳導途徑 (如 *BCL11B*, *NFKB1*)，並指出大多數兒童狼瘡並非單基因，而是多基因風險上再加罕見變異所致[44]。綜合上述發現，台灣本土證據勾勒出兒童狼瘡遺傳致病機制的年齡依賴性特徵：極早發 (<5 歲) 群體具有高度的單基因致病風險；而一般兒童狼瘡群體 (5-18 歲) 則更傾向於寡基因 (oligogenic) 模式，即在多基因風險背景下，由罕見 IEI 變異進一步推升致病風險。其他大型兒童狼瘡研究及回顧文獻亦支持這種由單基因逐漸過渡至寡基因與多基因的模式。因此，對於小於 5 歲發病、具顯著感染史或自體免疫家族史的兒童狼瘡患者，臨床應強烈建議進行基因檢測，以利精確診斷、預後評估及潛在標靶治療的選擇。

• 表三：台灣兒童全身性紅斑狼瘡患者關鍵基因研究總結

研究	患者群體	方法	主要基因發現	臨床意義
Lee WF et al., 2022	發病年齡 <5 歲 (n=7)	全外顯子定序 (WES)	43% 具致病基因： • <i>TREX1</i> • <i>SLC7A7</i>	1. 極早發兒童狼瘡具高比例的類狼瘡單基因變異 2. 需基因鑑別診斷
Wu CY et al., 2023	發病年齡 < 18 歲 (n=118)	IEI 標靶基因定序	30.5% 攜帶罕見致病性的 IEI 基因變異： • <i>TREX1</i> • <i>NFKB1</i> • <i>NFKB2</i> • <i>BCL11B</i>	兒童狼瘡群體具有較高比例 IEI 基因變異

WES: Whole Exome Sequencing; IEI: inborn error of immunity

## 2.2 免疫失調

免疫失調是全身性紅斑狼瘡致病機轉的核心。其主要病理特徵為自身耐受性喪失[37, 45]，導致自身反應性 (autoreactive) T 細胞和 B 細胞活化，體內產生高親和力的病理性自體抗體 (autoantibody)，包括標誌性的 anti-dsDNA 和 anti-Sm 抗體 [46-48]。致病機轉涉及多層次的免疫失調，涵蓋自然免疫與後天免疫的異常。兩者透過細胞激素及細胞間的直接交互作用，建立自我強化的致病性正回饋迴路，包括第一型干擾素通路[49]、B 細胞與 T 細胞功能障礙[46-48]、補體缺陷[45]、嗜中性球胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NETs) 異常、凋亡細胞清除缺陷[50, 51]及表觀遺傳修飾異常[52]。相較成人狼瘡，兒童狼瘡常呈現更強的第一型干擾素特徵 (type I IFN signature) 及更活躍的濾泡外 B 細胞 (extrafollicular B cell, EF B cell) 反應[46, 47, 53]。這些兒童特有的免疫特徵有助解釋其較嚴重的臨床表現，並成為標靶療法設計的理論基礎。

### 2.2.1 自然免疫：清除缺陷與第一型干擾素途徑的活化

兒童狼瘡的病理機制始於自然免疫系統的恆定失衡，主要特徵為清除內源性細胞碎片 (如凋亡細胞) 及嗜中性球胞外陷阱釋放 (netosis) 的能力缺損。在兒童狼瘡患者中，NETs 的生成增加與降解受損，導致異常累積，成為 dsDNA 及 histone 等自體抗原的持續來源[50, 51]。這些富含核酸的細胞碎片經由類鐸受體 (toll-like receptor, TLR)——特別是辨識 RNA 的 TLR7 與辨識 DNA 的 TLR9——異常活化漿細胞樣樹突細胞 (plasmacytoid dendritic cell, pDC)，誘導以 IFN- $\alpha$  為主的第一型干擾素大量分泌[49, 53-55]。作為關鍵的致病介導因子，第一型干擾素營造出強烈的促發炎微環境，藉由降低 T 細胞活化閾值並促進 B 細胞分化與存活，驅動後天免疫耐受性的崩潰[47]。此種全身性第一型干擾素的過度表現構成了兒童狼瘡的核心分子標記，其強度在兒童族群中顯著高於成人，且與中樞神經及腎臟侵犯和疾病活動度高度相關，有助解釋兒童狼瘡臨床表現較為急劇及器官傷害累積較快[7, 49]。

### 2.2.2 補體失調：保護者與破壞者的雙重角色

補體系統在兒童狼瘡的致病機轉中展現出矛盾的雙重角色。在生理狀態下，C1q

與 C4 負責清除凋亡細胞碎片與免疫複合物。因此，C1q、C4 或 C2 的遺傳性同型合子缺損 (homozygous deficient) 是全身性紅斑狼瘡最強的單一遺傳風險因子，其中 C1q 缺陷的致病率高達 90% [37, 45]。其機轉在於：清除功能受損導致自體核酸抗原累積，進而驅動漿細胞樣樹突細胞活化及第一型干擾素生成。

然而，疾病建立後，補體系統轉而主導組織損傷。沉積於組織的免疫複合物強烈活化補體經典路徑，釋放 C3a 與 C5a 等過敏毒素 (anaphylatoxins) 招募發炎細胞，並形成膜攻擊複合物 (membrane attack complex, MAC) 直接造成細胞溶解與組織破壞。[56, 57] 此消耗性活化過程導致血清 C3 與 C4 濃度下降，確立了其作為評估兒童狼瘡疾病活動度，特別是腎炎活性的關鍵臨床生物標記地位 [58, 59]。

### 2.2.3 後天免疫：B 細胞與 T 細胞的交互失調

在持續性第一型干擾素刺激的背景下，後天免疫系統的耐受性隨之崩解，其中 B 細胞與 T 細胞的交互失調扮演了關鍵角色。兒童狼瘡患者體內產生自體反應性 B 細胞的調節機制發生障礙，使周邊耐受性喪失 [46-48]。自體抗體透過淋巴組織濾泡中的生發中心反應產生，但其選擇過程異常，使自身反應性 B 細胞無法被有效清除 [46-48]。這些異常機制包括：逃離負向篩選 (negative selection)、無法產生不反應性 B 細胞 [46-48]。

此外，部分 B 細胞經由濾泡外途徑活化。增生的周邊輔助 T 細胞 (T peripheral helper cells, Tph) 促使此途徑活化，並分泌 IL-21，驅動濾泡外 B 細胞 (特別是 DN2 亞群) 分化為抗體分泌細胞 [46-48]。濾泡外途徑活化後，相關 B 細胞次族群隨之增生，包括 DN2 (double negative-2) B 細胞、漿母細胞 (plasmablasts) 等等 [46-48]。這些細胞的增加已證實與 SLEDAI 及狼瘡自體抗體呈顯著正相關，在兒童狼瘡和嚴重狼瘡腎炎中尤具致病性。值得注意的是，此機制形成致病性正回饋迴路：DN2 B 細胞分泌 IFN- $\gamma$  與 IFN- $\alpha$  等細胞激素，促進周邊輔助 T 細胞的分化與活化；活化後的 T 細胞則透過 IL-21 刺激 B 細胞增殖與漿母細胞分化。此 Tph-B 細胞間的相互促進機制不僅解釋了兒童狼瘡腎臟病變的快速進展，也提示單純標靶 B 細胞或 T 細胞的療法可能因未能阻斷此雙向迴路而效果受限。同時，調節性 T 細胞功能減弱與 Tfh/Tph、Th17 等效應 T 細胞群的相對擴張，進一步降低對自體反應性 B 細胞的制衡，使上述 T-B 交互失調得以長期維持 [46-48]。

## 2.3 誘發因子

在由遺傳易感性與免疫失調的條件下，誘發因子被視為在特定時間點誘發或加劇疾病進程的關鍵後天因素。這些因子提供了必要的刺激，將潛在的自體免疫傾向轉化為顯著的臨床疾病。

### 2.3.1 環境因子：紫外線

紫外線 (ultraviolet, UV) 暴露是兒童狼瘡公認的疾病誘發因子，其臨床相關性即為光敏感性 (photosensitivity)，此亦為兒童狼瘡的常見表現[60]。其致病機轉為 UVB 作為強效細胞凋亡誘導劑，誘導皮膚角質細胞 (keratinocytes) 大量凋亡[61, 62]。在兒童狼瘡患者中，由於先天的凋亡細胞清除機制缺陷，導致因 UV 暴露而產生的大量核酸抗原無法被有效移除[62]。這些異常累積的自體抗原隨後被皮膚內的漿細胞樣樹突細胞捕獲，進而活化第一型干擾素途徑與發炎細胞激素產生，加劇局部皮膚發炎 (如蝴蝶斑) 與全身性的免疫反應。此機轉亦解釋了全身性紅斑狼瘡患者對 UV 輻射具更高敏感性的臨床觀察[63]。

### 2.3.2 病毒感染

目前許多研究發現部分病毒感染與全身性紅斑狼瘡的發病或是疾病惡化有關，但病毒誘發全身性紅斑狼瘡的機轉並非單一路徑，而是多種免疫失衡疊加累積的結果。相關的病毒包括 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV)、人類細小病毒 B19 (parvovirus B19)、巨細胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 等，其中 EB 病毒與全身性紅斑狼瘡的相關性，在流行病學、血清學證據及機轉探討證據最強[64]。

而病毒造成全身性紅斑狼瘡的致病機制主要涉及兩種途徑。其一為分子擬態 (molecular mimicry)，即病毒蛋白 (如 EBV 的 EBNA-1) 與宿主自體抗原 (Sm 抗原) 間的結構極為相似，可誘發抗原決定位擴散 (epitope spreading)，進而產生交叉反應性的自體抗體[65, 66]。其二，病毒感染加強了先前所述全身性紅斑狼瘡病患的免疫失調，如：病毒 DNA/RNA 被先天性免疫受體 (如 TLR7、TLR9) 偵測後，誘發強烈第一型干擾素途徑和後續發炎反應的活化[65]；受病毒感染後的細胞也會釋放出大量核酸，加劇自體抗體的生成[65]。最後，病毒本身的特性亦是關鍵。以 EB 病毒為例，其為一種專門感染 B 細胞的病毒，能對 B 細胞進行直接活化。其病毒蛋白 (如 LMP-1)

會偽裝成人體的訊號分子(例如 CD40)，藉此干擾關鍵的 B 細胞訊號路徑(如 NF- $\kappa$ B) [65, 66]。此過程使受 EBV 感染的 B 細胞得以規避免疫系統的正常監控，獲得異常生存優勢，從而導致本該被清除的 B 細胞存活，並最終產生自體抗體[65, 66]。此外，部分病毒(如: human endogenous retroviruses、EBV) 會透過改變 DNA 甲基化、組蛋白修飾與 microRNA 表現，長期影響免疫細胞的反應模式，特別是在干擾素相關與全身性紅斑狼瘡易感基因上。這些表觀遺傳學變化使個體更容易發展為自體免疫疾病[66]。

### 2.3.3 內生性因子:性荷爾蒙

兒童狼瘡的發病高峰與青春期高度重疊，此現象強烈提示性荷爾蒙在致病機轉中扮演著關鍵的角色。數據顯示，兒童狼瘡在青春期前 (<10 歲) 的性別分佈較為均衡；然而進入青春期 (10-14 歲) 後，女性發病率急遽上升，最終形成 8-9:1 的顯著女性好發趨勢[10]。雌激素(特別是 estradiol) 在女性青春期顯著上升，並已被證實具有促進自體免疫 (pro-autoimmune) 的效應[67]。與外源性觸發因子不同，性荷爾蒙更可能扮演疾病調節的角色。例如，雌激素可促進 B 細胞活化因子 (B cell activating factor, BAFF) 的轉錄，而 BAFF 是 B 細胞存活的關鍵因子，其體內濃度與全身性紅斑狼瘡疾病活性密切相關[68]。因此，在具遺傳易感性的個體中，青春期所帶來的體內荷爾蒙環境劇變，可能極大地加劇了潛在的免疫失調，從而決定了兒童狼瘡的發病時點與顯著的性別分佈。



## 第三章

# 診斷與分類標準



狼瘡腎炎是兒童狼瘡預後不良(如末期腎臟病、死亡)的最主要決定因素。然而，兒童狼瘡的診斷面臨獨特挑戰。首先，現有主要分類標準(1997 ACR, 2012 SLICC, 2019 EULAR/ACR)均基於成人標準延伸與驗證而來[69]。其次，兒童狼瘡病患常表現出高比例的無症狀狼瘡腎炎(silent lupus nephritis)，即臨床症狀與病理結果的不同步(clinicopathological dissociation)—當尿液檢查正常或輕微異常時，腎臟組織學卻已存在顯著活動性病變。此特性易導致診斷延遲，錯失早期治療介入的關鍵時機。

鑑於兒童狼瘡的嚴重性、狼瘡腎炎的高盛行率及其無症狀表現的特性，建立一套針對兒科族群、兼顧特異性(specificity)與早期敏感性(sensitivity)的診斷流程至關重要。本章節旨在回顧現有全身性紅斑狼瘡分類標準在兒童狼瘡的應用效能，並依據實證提出適用於臺灣臨床應用的兒童狼瘡及狼瘡腎炎共識建議。



## 3.1 全身性紅斑狼瘡應用診斷標準之演進

全身性紅斑狼瘡診斷標準的改變，反映了對疾病病理生理學認識的深化：從早期的臨床表現組合，到強調免疫學異常，最終發展至以血清學為必要標準的加權評分系統。然而，上述各版標準應用在兒童狼瘡族群時，均存在其特定的缺點與侷限性。

### 1. 1997 ACR 標準 (1997 American College of Rheumatology Criteria)

1997 年 ACR 標準 (11 項中  $\geq 4$  項) 在兒童狼瘡族群中展現了高特異性，兒科研究證實可達 89.4% [70]。此高特異性使其在具典型多系統為主的兒童狼瘡患者中，仍為一項有效的診斷工具 [69]。然而，該標準的重大缺陷在於敏感性不足，尤其是在疾病早期；兒科研究顯示其敏感性變異大，疾病初期可低至 49%，整體介於 68.7% - 82.1% [69, 71]。此標準的局限在醫師需等患者隨著病程演進，表現足夠的臨床症狀，才能達到確診門檻。此特性在疾病早期或以單一器官 (如腎臟或血液) 為首發表現的非典型病例中，易造成顯著的診斷延遲 [70]。

### 2. 2012 SLICC 標準 (2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics Criteria)

為了解決 1997 ACR 標準的敏感性不足，SLICC 於 2012 年提出新標準。此標準擴增至 17 項 (11 項臨床、6 項免疫)，並建立雙軌確診途徑：(1) 滿足  $\geq 4$  項 (含  $\geq 1$  臨床與  $\geq 1$  免疫)，或 (2) 經切片證實的狼瘡腎炎且 ANA 或 Anti-dsDNA 呈陽性 [72]。2012 SLICC 顯著提升了兒童狼瘡的分類敏感性，兒科研究顯示高達 95.4% - 98.0% [71]，一份兒童狼瘡統合分析亦證實其具有最高的匯總敏感性 (93.76%) [73]。此標準的關鍵創新為「獨立腎臟標準」(stand-alone renal criterion)，允許僅憑血清學陽性加腎臟切片證據即可分類 [72]；對於僅呈現腎臟病變，或以腎炎為初次表現的兒童狼瘡而言，此設計具有關鍵臨床價值，有效解決了 1997 ACR 在此情境下的侷限性 [74]。然而，敏感性的提升伴隨特異性的相對下降，部分研究顯示其特異性低於 1997 ACR 標準 (可降至 81.7%) [70]。

### 3. 2019 EULAR/ACR 標準 (2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Criteria)

2019 EULAR/ACR 標準旨在整合前代標準的特異性與敏感性，採用獨特的雙階段判定：首要條件為 ANA 陽性 (ANA  $\geq$  1:80)，在此基礎上，若患者在 10 項定義的臨床及免疫領域中累積加權分數達 10 分，即可歸類為全身性紅斑狼瘡[59]。在兒童狼瘡應用分析中，2019 EULAR/ACR 展現了良好的平衡：其敏感性 (85 - 96%) 與 SLICC 相當，而特異性 (83 - 97.8%) 則優於或與 SLICC 相當[75-77]。此標準的優勢在於其加權系統，賦予高特異性項目 (如 Anti-dsDNA) 及高嚴重性項目 (如 Class III/IV LN) 極高權重 (10 分)[75, 77, 78]。此設計有效解決 1997 ACR 在無症狀狼瘡腎炎等非典型表現上的分類局限性；例如，ANA 陽性患者僅憑 Class IV LN 切片 (10 分) 即可滿足分類[77, 78]。因此，2019 EULAR/ACR 顯著提升了以腎臟為主要表現兒童狼瘡亞型的識別敏感度。然其局限性亦不容忽視：首先，ANA 作為首要條件，在鑑別其他 ANA 高陽性率的兒科疾病 (如混合型結締組織疾病或幼年型皮肌炎) 時，特異性面臨挑戰[79]；其次，兒童狼瘡患者的 ANA 陽性率隨年齡增加而上升，這表示年齡較小的兒童狼瘡患者，或某些自體抗體表現較低之遺傳傾向的兒童狼瘡患者，可能因 ANA 陽性的診斷必要條件而被延遲診斷[80]。最後，其加權計分系統在臨床實際應用上，相較於 1997 ACR 或 2012 SLICC 標準，操作較為繁瑣不便。

• 表四：三種全身性紅斑狼瘡分類標準於兒童族群之比較

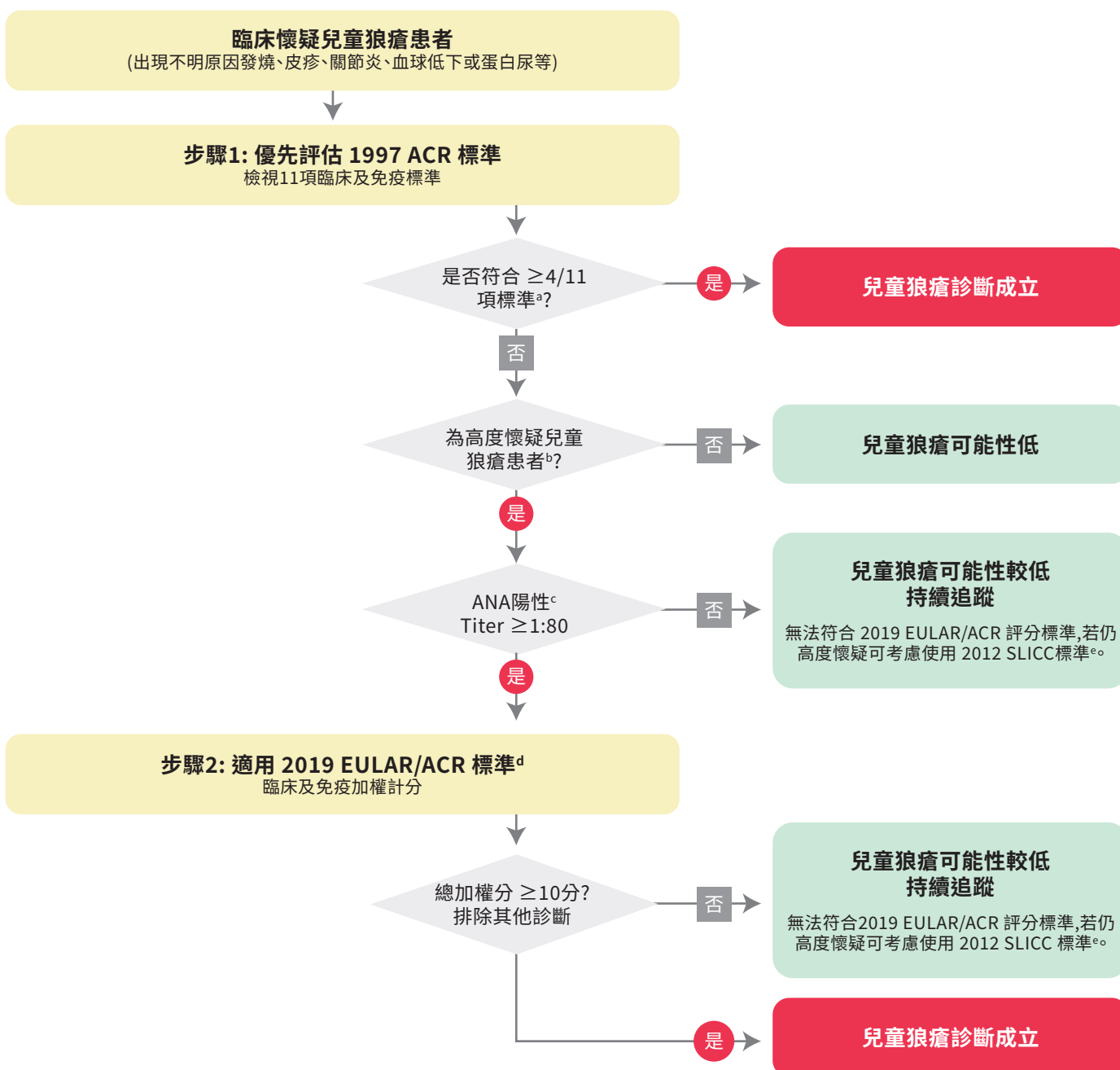
詳細臨床與免疫標準詳見附錄一

特性	1997 ACR[69]	2012 SLICC[51]	2019 EULAR/ACR[52]
<b>分類結構</b>	11 項標準中符合 ≥4 項	17 項標準中符合 ≥4 項 (含 1 臨床 + 1 免疫) 或 切片證實 LN + ANA/Anti-dsDNA (+)	必要條件: ANA ≥1:80 計分: 臨床 + 免疫加權 計分 ≥10
<b>全身性紅斑狼瘡敏感性</b>	<b>低至中</b> (49% - 82.1%) 註: 早期敏感性最低	<b>高</b> (86% - 98.0%) 註: 統合分析中最高	<b>高</b> (81% - 97.4%) 註: 早期診斷敏感性高
<b>全身性紅斑狼瘡特異性</b>	<b>極高</b> (89.4% - 96.4%)	<b>中至高</b> (81.7% - 96.5%)	<b>高</b> (86.5% - 97.8%) 註: 普遍優於 SLICC
<b>對全身性紅斑狼瘡的優勢</b>	高特異性, 適用於典型多系統疾病	最高的敏感性; 獨立腎臟標準有助於狼瘡腎炎診斷	高敏感性與高特異性的最佳平衡; 加權系統能識別嚴重、單一器官侵犯
<b>對全身性紅斑狼瘡的限制</b>	早期或非典型 (如單純狼瘡腎炎) 疾病的敏感性極低, 導致診斷延遲	特異性較 ACR 1997 低	ANA 作為首要條件, 在兒科族群中可能因其他自體免疫疾病高陽性率而降低特異性; 年齡較低的族群或基因變異導致的兒科組群有較高的比率 ANA 為陰性

## 3.2 兒童全身性紅斑狼瘡臨床診斷建議流程

在臨床應用時，診斷的及時性與準確性同等重要。考量到三套標準各自的優劣（1997 ACR 的高特異性、2019 EULAR/ACR 的高敏感性與優化結構），以及兒童狼瘡疾病的嚴重性，本指引建議採用一個務實的「序列式診斷流程」（sequential diagnostic algorithm）。此流程的設計理念為特異性優先，敏感性補強—首先使用高特異性的 ACR 1997 標準快速篩選出典型的兒童狼瘡病例，再對其餘臨床高度懷疑的病例啟用高敏感性的 EULAR/ACR 2019 標準進行救援式診斷，以確保早期或非典型病例不被遺漏。

• 圖二：兒童全身性紅斑狼瘡之序列式診斷流程圖



註：

<sup>a</sup>1997 ACR 具有極高特異性 (89.4% - 96.4%)，若患者已表現出典型的多系統症狀，使用此標準可以最快速、精確地完成分類，無需進行複雜的計分，可立即啟動治療。<sup>b</sup>如有家族史、不明原因的嚴重單一器官侵犯如腎炎，或多重但未達 4 項的臨床表徵。<sup>c</sup>ANA 是 2019 EULAR/ACR 標準的強制性首要條件。若 ANA 陰性，則兒童性狼瘡的可能性極低，且無法進入步驟 2 的評分系統。若 ANA 陽性 (titer  $\geq$  1:80)，則該患者可能屬於 1997 ACR 無法識別的早期、非典型或以腎臟為主的兒童狼瘡。<sup>d</sup>此步驟利用 2019 EULAR/ACR 標準，旨在納入 1997 ACR 因敏感性不足而遺漏的病例。<sup>e</sup>2019 EULAR/ACR 具備更高的早期敏感性，以及對單一器官或血清學異常的識別能力。此流程設計本身也促進了對無症狀狼瘡腎炎的積極篩檢。2019 EULAR/ACR 之計分系統賦予腎臟項目極高權重 (4-10分)，這促使臨床醫師為完成評分而必須進行尿液檢查 (urine analysis/urine-protein creatinine ratio, UPCR)，一旦發現異常 (詳見 4.3 節)，便會導向腎臟切片評估，進而提升狼瘡腎炎的早期診斷率。<sup>f</sup>仍有一小部分 (1-2%) 的兒童狼瘡病患 ANA 維持陰性，和某些基因遺傳、補體缺陷或疾病早期檢測相關，因此若臨床上即使 ANA 陰性，仍強烈懷疑罹患兒童狼瘡，可以使用 2012 SLICC 標準輔助診斷。

### 3.3 狼瘡腎炎的診斷標準

狼瘡腎炎是決定兒童狼瘡預後的關鍵因素。目前診斷主要根據臨床實驗室檢驗結果與腎臟切片的組織病理學綜合評估後確立。儘管非侵入性生物標記可提供重要的篩檢資訊，腎臟切片仍是目前確診與指導治療的黃金標準。鑑於兒童狼瘡具有高盛行率、病理表現嚴重且常呈無症狀隱匿進展的特性，本指引強調應採行積極篩檢與較低門檻的切片策略。本指引綜合 ISN/RPS (2003/2018) 分類系統及 ACR、EULAR/ERA-EDTA、APLAR、SHARE、CARRA/PReS 等國際權威指引，制定了專屬於兒童狼瘡的腎臟切片決策分級，涵蓋「第一級：明確適應症」與「第二級：強烈考慮適應症」。

• 表五：兒童全身性紅斑狼瘡腎臟切片適應症

分級	適應症	臨床/實驗室標準	理由
第一級 明確適應症	顯著蛋白尿	<p><b>持續性 (至少 2 次以上) 顯著蛋白尿：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>UPCR <math>\geq 1000</math> mg/g (或 24 小時尿蛋白 <math>\geq 1</math> g/day)</li> </ul> <p><b>或</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>UPCR <math>\geq 500</math> mg/g (或 24 小時尿蛋白 <math>\geq 0.5</math> g/day) 合併下列任一次要條件：                             <ul style="list-style-type: none"> <li>活動性尿液沉渣 (Active urinary sediment)：出現血尿 <math>&gt;5</math> RBCs/HPF、膿尿 <math>&gt;5</math> WBCs/HPF、細胞圓柱</li> <li>血清學活性證據：C3/C4 補體低下、Anti-dsDNA 升高</li> </ul> </li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>應先排除功能性蛋白尿、尿路感染或其他非腎絲球原因。</li> <li>依據 CARRA/PReS 核心兒童狼瘡資料集與臨床實務，兒童族群難以準確收集 24 小時尿液，建議優先採用清晨單次 UPCR 及尿液試紙六級分類，並同時評估尿比重、白血球與潛血，以提升蛋白尿追蹤的準確性。</li> </ol>
	不明原因之腎功能惡化	<p><b>不明原因的 eGFR 下降</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>排除脫水、藥物中毒或其他非狼瘡腎炎造成的腎損傷後，仍出現持續下降；</li> <li>兒科患者使用 <b>modified Schwartz 公式</b> 計算 eGFR                             <ul style="list-style-type: none"> <li><math>eGFR = 0.413 \times [\text{身高 (cm)} / \text{血清肌酐 (mg/dL)}]</math>；</li> <li>除測量血清肌酐外，必須同步監測身高、體重與 BMI</li> <li>例外：對於已知進入慢性腎臟病的 16 歲以上青少年，宜使用 CKiD U25 公式</li> </ul> </li> </ul>	腎功能急性惡化是組織損傷的強烈訊號，需立即評估

分級	適應症	臨床/實驗室標準	理由
第二級 強烈考慮	持續性 低度蛋白尿	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 持續蛋白尿 <math>\geq 0.5</math> g/day， 或</li> <li>• 持續蛋白尿 0.2 - 0.5 g/day + 次要條件 次要條件 (符合以下其一)：               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 活動性尿沉渣：如出現血尿 (&gt;5 RBCs/HPF)</li> <li>- 膿尿 (&gt;5 WBCs/HPF)、細胞圓柱</li> <li>- 血清學活動性證據 (如 C3/C4 低下、 Anti-dsDNA 升高)</li> </ul> </li> </ul>	鑑於兒童狼瘡具高比例無症狀狼瘡腎炎及快速進展風險，此表現可能提示早期增生性腎炎 (Proliferative LN)
	持續性 單純性血尿	<p>持續鏡下血尿 (&gt;5 RBC/HPF) 且 來源為腎絲球 (具變形紅血球或紅血球圓柱體)</p>	判定前必須嚴格排除尿路感染、結石、劇烈運動或經期等因素

註：UPCR = urine protein-creatinine ratio (尿蛋白-肌酐比值)

### 3.3.1 腎臟切片時機與監測

鑑於兒童狼瘡的高風險及其病程常具隱匿性，臨床篩檢不應延遲至出現水腫、高血壓等明顯症狀時才介入，而應維持主動且規律的監測[73, 74, 76]。常規監測項目應涵蓋血清肌酸酐、eGFR 等血液檢查，以及詳盡的尿液評估[59, 73, 76]。在尿液監測方面，依據 CARRA/PReS 核心兒童狼瘡資料集建議，考量兒童族群收集準確的 24 小時尿液較為困難，實務上多依賴單次尿蛋白/肌酐比值 (Urine protein-creatinine ratio UPCR) 與尿液分析之趨勢變化[76]。因此，臨床建議更強調使用清晨單次 UPCR 及尿液試紙 6 級分類，並同時評估尿比重、白血球與潛血，以獲得最準確的追蹤數據[73, 76]。

在切片建議上，本指引綜合 ISN/RPS 病理分類架構及 ACR、EULAR/ERA-EDTA、APLAR 等建議，制定「第一級：明確適應症」，凡患者符合以下任一條件即強烈建議進行腎臟切片：

1. 排除功能性或感染因素後，至少確認兩次以上的持續性顯著蛋白尿，標準為：
  - 單次 UPCR  $\geq 1000$  mg/g 或 24 小時尿蛋白  $\geq 1.0$  g/day[59]；或
  - 蛋白尿  $\geq 0.5$  g/day 但伴隨活動性尿液沉渣 (如  $>5$  RBCs/HPF 的血尿、 $>5$  WBCs/HPF 的膿尿或細胞圓柱) 或血清學活躍跡象 (C3/C4 補體低下或 Anti-dsDNA 升高) [59, 73, 74]
2. 排除脫水、藥物中毒或其他非狼瘡因素後出現不明原因的 eGFR 下降[59, 73, 74]。針對兒科患者務必使用 Modified Schwartz formula 進行精確計算，因此兒童狼瘡病患除了測定血清肌酸酐之外，還必須規則監測身高、體重與 BMI[73, 75, 76]。

### 3.3.2 灰色地帶的臨床決策深入探討

鑑於兒童狼瘡的高侵襲性與「無症狀狼瘡腎炎」的高盛行率[59, 76]，本指引主張應採用更嚴謹的蛋白尿閾值，此觀點獲多項證據支持：高達 30% 尿液檢查正常的兒童狼瘡患者切片下仍可見顯著組織學病變，且在蛋白尿  $< 1.0$  g/day 且無活動性尿沉渣的患者中，約 60% 已有活動性狼瘡腎炎病變，若未及時發現將累積成不可逆的慢性損傷[73, 74]。

基於此，本共識制定了「第二級：強烈考慮」切片的適應症，強調需連續兩次尿檢確認以捕捉早期病變：

1.持續性低度蛋白尿，即持續蛋白尿  $\geq 0.5$  g/day，或持續蛋白尿 0.2 - 0.5 g/day 但伴隨以下任一條件[73, 74]：

- 活動性尿液沉渣 (如  $>5$  RBCs/hpf 的血尿、 $>5$  WBCs/hpf 的膿尿或細胞圓柱) [59, 73, 74]
- 血清學活動性證據 (如 C3/C4 補體低下、Anti-dsDNA 升高) [73, 74]

2.持續性單純性血尿，定義為排除尿路感染、結石、劇烈運動或經期等干擾因素後，確認為持續且源自腎絲球 (具變形紅血球或紅血球圓柱體) 的鏡下血尿 ( $>5$  RBC/HPF) [73, 74]。

綜上所述，本共識的積極策略與 SHARE 指引及 APLAR 共識所強調「在臨床高度懷疑腎病時應降低切片門檻」之精神相符，雖多數國際指引仍以  $\geq 0.5$  g/day 為主要門檻，但在持續低補體、高 anti-dsDNA 或高 SLEDAI 活動度的情況下，面對持續存在的微量蛋白尿 (0.2-0.5 g/day) 或單純腎絲球性血尿，我們建議臨床醫師應更傾向早期進行腎臟切片，以免錯失治療關鍵時機。



## 第四章

# 監測工具與治療目標



鑑於兒童狼瘡具有高嚴重度與致死風險，本指引旨在建立一套積極且標準化的監測與治療原則。臨床處置的核心策略包含：精確的活動度監測、明確的達標治療 (treat-to-target, T2T)，以及長期的損傷評估；其中更特別強調生長發育的監測與高頻率追蹤。

本章節內容涵蓋標準化監測工具與時程 (4.1)，以及依循國際共識 (Paediatric Rheumatology European Society, PReS; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, CARRA) 所定義的治療目標 (4.2)。我們的終極目標是透過積極控制疾病、預防復發並最小化藥物 (尤其是類固醇) 副作用，有效遏止不可逆的器官損傷，藉此改善台灣兒童狼瘡患者的長期腎臟預後與整體存活率。



## 4.1 兒童狼瘡監測工具與頻率

### 4.1.1 監測時程與臨床評估

達標治療策略的執行仰賴標準化的回診時程，以密切監測兒童狼瘡的多變病程並即時調整治療。本指引依據疾病狀態制定了動態調整的追蹤架構，並與國際共識一致[77]。

針對新診斷、處於疾病活動期(含正在進行起始治療或經歷復發)的患者，建議回診頻率為每 2-4週一次，穩定後可延長至每1-3個月一次；特別是活動性狼瘡腎炎或病情嚴重者，在治療初期應採取更密集的每月一次監測，直至疾病活性受控，此階段評估重點涵蓋疾病活性、醫病雙向評估、常規血清學及腎臟功能[59, 73, 74]。

當疾病活性受控、進入穩定狀態或達到兒童狼瘡低疾病活動度 (childhood low disease activity state, cLLDAS) 目標時，回診頻率建議維持在符合國際共識的每 3 個月一次[76, 77]；對於已達到完全腎臟反應或臨床緩解 (clinical remission on glucocorticoids, cCR) 狀態者，則可適度放寬至每 3-6 個月一次 [59, 76]。

此外，由於兒童狼瘡發病年齡早於成人，疾病本身、藥物或治療期間的併發症(如：感染)皆可能造成身體器官永久損傷[73, 76-78]。因此，應於初次診斷後 6-12 個月時建立器官損傷指標 (SLICC/ACR Damage Index, SDI) 的基準資料，此後每年定期評估[77, 79]。

除上述常規評估外，本指引亦強調兒童特有的生長與發育監測：身高、體重與 BMI 應於每次回診同步測量[59, 70, 78]；青春期發育評估 (tanner stage) 自 9-10 歲起每年進行一次，若上述生長發育有遲緩跡象則加密至每 6 個月評估一次[78]。關於藥物安全監測與長期健康與共病管理的監測，將於第七章節中提供詳細指引。

### 4.1.2 疾病活性評估

客觀量化疾病活性是達標治療策略的基礎[76, 77]。臨床建議以 SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) 作為評估當下狀態與定義治療目標 (cLLDAS/cCR) 的首選工具[76, 77]。其他疾病活性指標，包括 BILAG score (British Isles Lupus Assessment Group Score) 可用於精細評估特

定器官病變與復發嚴重度[76, 79]，以及狼瘡反應者指數 (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index, SRI) 可以用於追蹤治療成效方面的評估[79]，因上述兩種評估方式較繁複，臨床使用不易，本指引仍以SLEDAI-2K為主要疾病活性評估指標。SLEDAI-2K的中文版評估量表見本指引附錄二。

評估兒童狼瘡疾病活性時，常規生物標記應於每次回診或至少每 3 個月執行一次[59, 73, 76, 78]，包含：(1) 核心評估指標—用於評估全身疾病活動度 (Global disease activity) 與主要器官侵犯，包括全血球計數、發炎指數、腎功能和腎臟評估 (尿液分析及 UPCR)；(2) 與兒童狼瘡活性相關的血清學指標 (如 C3、C4、anti-dsDNA 等)—用於監測兒童狼瘡疾病活性趨勢與復發風險。其細項與臨床意義列於「表六：兒童全身性紅斑狼瘡臨床檢測的生物標記項目與臨床意義」中。

此外，本指引亦提出經兒童狼瘡驗證的新型生物標記，未來或能輔助臨床監測，早期偵測疾病活性。例如，狼瘡腎炎患者追蹤可採用尿液 NGAL 與 MCP-1。此類標記具備非侵入性與優越的預測價值。有別於傳統標記多反映當下的發炎狀態，研究顯示尿液 NGAL 可在臨床腎炎復發前 3-6 個月即開始上升。在臨床實務上，若看似穩定的患者出現尿液 NGAL 數值連續攀升，可能預示亞臨床腎臟復發 (subclinical renal flare)。另外，Anti-C1q 自體抗體在已有狼瘡腎炎的患者中，可作為腎炎活動與復發風險的輔助性血清標誌，可與 anti-dsDNA、補體及尿檢結果整合解讀[73]。醫師可藉由上述指標的變化作為警訊，主動提高監測頻率並考慮早期優化治療，以期在顯著蛋白尿與實質腎損傷發生前及時介入。

• 表六：兒童全身性紅斑狼瘡臨床檢測的生物標記項目與臨床意義

監測項目	檢體	參考數值 (cut-off levels) 與定義	臨床重要性與判讀
<b>核心評估指標</b>			
全血球計數	血液	<ul style="list-style-type: none"> <li>白血球低下 (WBC &lt;4000/<math>\mu</math>L)</li> <li>淋巴球低下 (lymphocyte &lt;1000/<math>\mu</math>L)</li> <li>血小板低下 (platelet &lt;100k/<math>\mu</math>L)</li> <li>溶血性貧血: 血色素 (Hb) 下降伴隨 reticulocyte 上升。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>淋巴球低下常與高活動度相關。</li> <li>血小板低下嚴重時需緊急處置。</li> </ul>
發炎指數 (ESR / CRP)	血液	<p>【異常】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>高於實驗室正常上限</li> <li>較個人基準值顯著上升</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>發炎指數不具有SLE特異性，但可以鑑別患者整體發炎狀況。</li> <li>ESR: SLE 活動時常升高，但不具特異性。</li> <li>CRP: SLE 活動時通常正常或微升。若 CRP 顯著升高，優先懷疑細菌感染或漿膜炎。</li> </ul>
尿蛋白/肌酐比值 (UPCR, Spot Urine)	尿液	<p>【嚴重度分級】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>正常: &lt;200 mg/g</li> <li>異常: &gt;500 mg/g</li> <li>腎病症候群範圍: &gt;2000 mg/g 或 尿蛋白排泄量 &gt;1 g/m<sup>2</sup>/day</li> </ul> <p>【治療目標 (T2T)】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3個月: 數值下降 <math>\geq</math>25%</li> <li>6個月: 數值下降 <math>\geq</math>50%</li> <li>12個月完全緩解: &lt;500-700 mg/g</li> </ul> <p>(兒童理想目標: &lt;200 mg/g)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>黃金指標: 蛋白尿下降速度直接決定長期腎臟存活率。</li> <li>若治療 3-6 個月未達標，應視為治療反應不佳，需考慮換藥或重做切片。</li> <li>兒童特點: 兒童腎臟儲備力較好，建議應追求數值完全正常化 (UPCR &lt;200 mg/g)。</li> </ul>
尿液沉渣 (Urine Sediment)	尿液	<p>【活動性定義】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RBC: &gt;5 / HPF</li> <li>出現 RBC Casts (紅血球圓柱)</li> <li>變形紅血球 (acanthocytes) &gt;5%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>活動性發炎指標: 若 UPCR 升高同時伴隨活躍尿沉渣，強烈提示增生性狼瘡腎炎復發。</li> <li>若 UPCR 升高但尿沉渣乾淨，可能僅是慢性損傷或疤痕化。</li> </ul>

監測項目	檢體	參考數值 (cut-off levels) 與定義	臨床重要性與判讀
<b>核心評估指標</b>			
<b>腎絲球過濾率 (eGFR)</b>	血液	<b>【惡化定義】</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>急性惡化：較個人基準值下降 &gt;15-20%</li> <li>慢性損傷：長期低於年齡預期值</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>器官損傷指標：治療目標為維持 eGFR 穩定</li> <li>兒童特點：需使用 modified Schwartz 公式計算 (需身高數據)。</li> </ul>
<b>免疫活性與預警指標</b>			
<b>補體 (Complement; C3, C4)</b>	血液	<b>【異常】</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>低於實驗室正常下限</li> <li>較個人基準值顯著下降</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>消耗性指標：反映免疫複合物沉積。提示全身性活動 (尤其是腎臟、血液、血管炎)</li> <li>若補體持續低下但無臨床症狀，需密切觀察，但未必馬上加藥。</li> <li>在狼瘡腎炎的治療中，補體回升通常早於蛋白尿改善；若治療後補體持續低下，提示持續性免疫活動。</li> </ul>
<b>Anti-dsDNA</b>	血液	<b>【異常】</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>陽性或高效價</li> <li>數值顯著爬升</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>致病性指標：與腎炎、血管炎及嚴重皮膚活動高度相關。</li> <li>高風險組合：若「C3/C4 下降 + dsDNA 升高」同時出現，為疾病復發的強烈預測指標，建議縮短回診間距。</li> </ul>
<b>其他抗體 (Anti-Sm, Ro/La, aPLs)</b>	血液	<b>【異常】</b> 陽性	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anti-Sm：特異性高，與中樞神經/腎臟侵犯有關。</li> <li>aPLs (抗磷脂抗體)：血栓風險評估 (lupus anticoagulant, aCL, anti-β2GPI)。初次陽性或有症狀，建議每一年檢測一次。</li> </ul>

### 4.1.3 醫病評估

完善的兒童狼瘡評估須結合醫師與病患/家屬的觀點。醫師整體評估 (Physician Global Assessment, PGA) (0-3分) 是達標治療的核心指標，目標為降至  $\leq 1$  (cLLDAS) 或  $< 0.5$  (cCR)[76, 77]。家長/病人整體評估 (Patient/Parents' Global Assessment, PaGA) 則依 CARRA/PReS 建議列為必要監測，用以反映疲勞、疼痛等生活品質 (patient-reported outcome, PRO) 議題[76]。

兩者若出現低 PGA、高 PaGA 的落差，常暗示患者受藥物副作用或非典型症狀所苦[76]。因此，本指引強調以 PGA 確立治療終點，並藉由 PaGA 落實以患者為中心的整體照護[76]。常用於兒童狼瘡的 PGA 和 PaGA 量表資料見附錄三與四。

### 4.1.4 兒童特異性監測項目

兒童狼瘡的監測必須納入兒科特有的發育指標。生長與青春期發育的監測尤為關鍵，因其易受慢性疾病活性與類固醇治療的雙重負面影響[70, 78, 80]。本指引建議，每 3 個月一次的回診均應測量身高、體重並計算 BMI，將數據繪製於生長曲線上並評估其生長速率[76, 78]。

此外，應至少每年進行一次正式的青春期的評估 (Tanner staging) 並記錄初經狀態[76, 78]。此嚴格監測的基本原理在於，生長遲緩與青春期延遲在兒童版器官損傷指數中均被定義為不可逆的器官損傷項目[73, 78]。

### 4.1.5 器官損傷指數

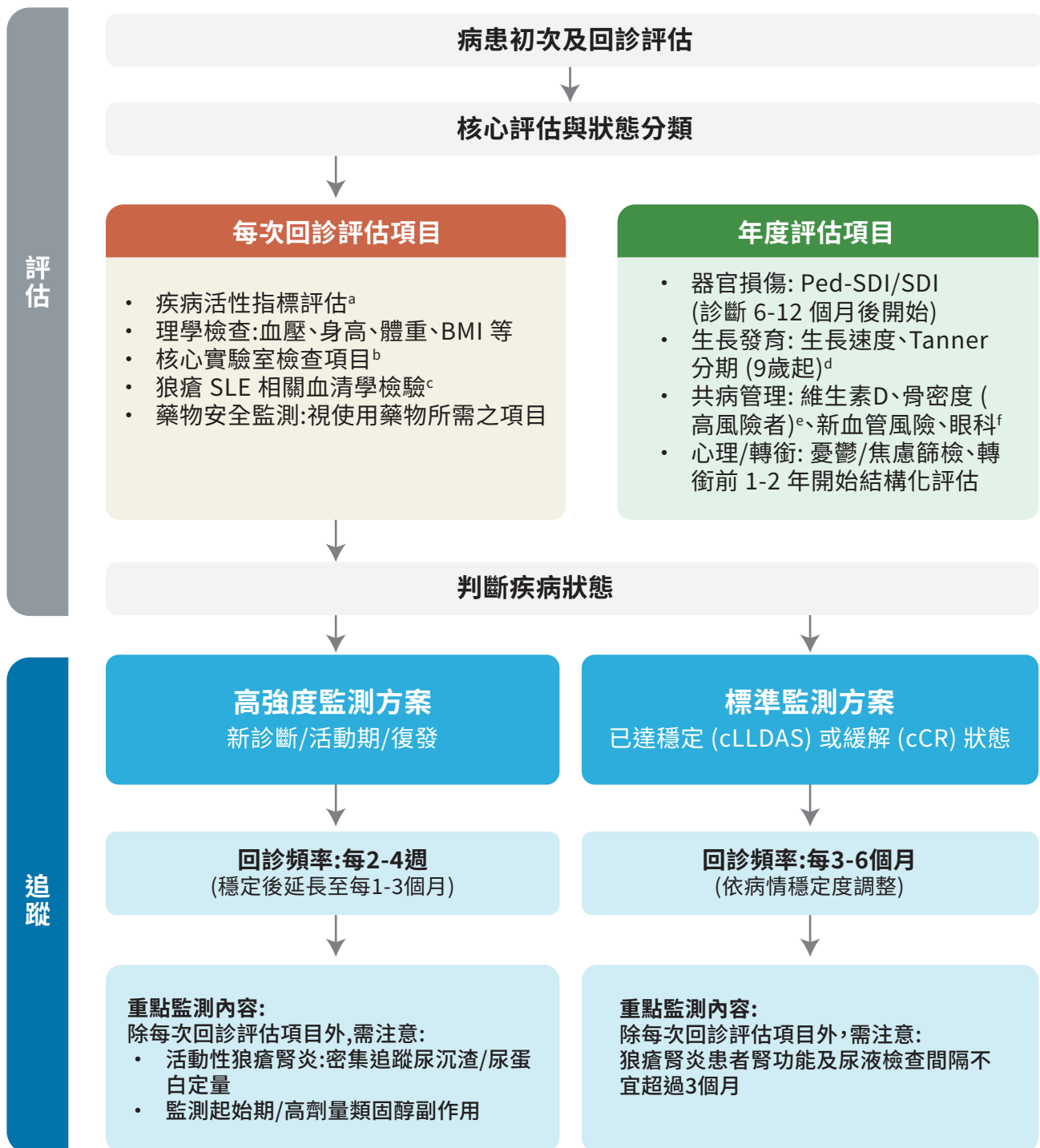
達標治療策略的最終目標是預防不可逆的器官損傷，因此標準化的損傷評估實屬必要。本指引建議在診斷時進行評估，之後每年評估一次。若遇到重大臨床事件，應待病程穩定並確認損傷持續  $\geq 6$  個月後再次評估[81, 82]。關於評估工具，本指引建議優先採用兒童版 SDI (Ped-SDI)。

若使用標準成人 SLICC/ACR 損傷指數 (SDI)，則應額外監測以下三點：(1) 青春期的發育延遲；(2) 與疾病活動度相關的生長速度下降；(3) 長期類固醇治療相關的生長副作用。此建議的理由在於，成人 SDI 未能涵蓋兒童狼瘡關鍵的兒科特異性指標，特別是生長遲緩與青春期的延遲。

這兩項指標均是兒童狼瘡疾病活性與長期類固醇治療所造成的嚴重且不可逆的後果[82]。因此，若僅使用成人 SDI，將會系統性地低估兒童狼瘡疾病本身及類固

醇毒性在兒童患者身上所造成的真實長期損傷負擔。常用於兒童狼瘡的SDI量表資料見本指引附錄五。

• 圖三：兒童全身性紅斑性狼瘡臨床監測與追蹤流程圖



<sup>a</sup>疾病活性指標評估: SLEDAI-2K、PGA、PaGA; <sup>b</sup>核心實驗室檢查項目包括: CBC、Cre/eGFR、ALT/AST、ESR/CRP、尿液常規檢查(U/A)、UPCR; <sup>c</sup>包括補體C3/C4及anti-dsDNA antibody; <sup>d</sup>若生長發育有遲緩跡象則改成每6個月評估一次; <sup>e</sup>每1-2年進行檢測; <sup>f</sup>初次使用Hydroxychloroquine時需做基準評估, 接下來年度追蹤。

## 4.2 兒童狼瘡治療目標

達標治療策略的核心重點在於設定清楚且可測量的治療目標。本指引依循國際兒童狼瘡 T2T 工作小組 (International cSLE T2T Task Force) 的最新共識，採用分層的治療目標，依序為：首先達到兒童低疾病活動度狀態，進而推進至使用類固醇控制下無臨床症狀的臨床緩解 (cCR)，並以實現停用類固醇的臨床緩解 (cCR-0) 作為最終目標[76, 77]。

### 4.2.1 兒童低疾病活動度狀態

兒童低疾病活動度狀態 (cLLDAS) 是兒童狼瘡治療的主要目標，其定義為一個若能持續維持，即與疾病復發、器官損傷及藥物毒性等不良預後呈低度相關的狀態 [77]。根據 PReS 認可的國際共識，cLLDAS 必須同時滿足以下條件：(1) SLEDAI-2K 評分  $\leq 4$ ，且無主要器官病變；(2) 與上次評估相比，無新發疾病特徵；(3) PGA  $\leq 1$  (0-3 分量表)；(4) 穩定維持奎寧類藥物、免疫抑制劑或生物製劑之治療；以及 (5) Prednisolone (或等效劑量) 劑量  $\leq 0.15$  mg/kg/day 或每日最高  $\leq 7.5$  mg，並取兩者中較低者 [77]。cLLDAS 與成人的關鍵區別在於引入體重校正：50 公斤以下者劑量需  $\leq 0.15$  mg/kg/day，50 公斤以上者才適用 7.5 mg 上限。此設計旨在避免固定劑量 7.5 mg 對兒童造成過量暴露並抑制生長，以確保發育安全 [77]。

### 4.2.2 類固醇治療下之臨床緩解

使用類固醇下的臨床緩解 (cSLE clinical remission on glucocorticoids, cCR) 是較 cLLDAS 更嚴謹的治療目標，定義為在極低劑量糖皮質素及維持性免疫抑制治療下達到臨床疾病無活動性 [76, 83]。依據兒童狼瘡緩解國際共識，cCR 必須同時滿足以下所有標準：(1) 臨床 SLEDAI-2K 評分 = 0 (此定義允許血清學標記異常，如低補體或 anti-dsDNA 陽性)；(2) PGA  $< 0.5$  (0-3 分量表)，此標準較 cLLDAS 嚴格；(3) Prednisolone (或等效劑量) 劑量須同時滿足  $\leq 0.1$  mg/kg/day 且每日最高 5 mg/day；(4) 患者處於穩定的維持治療 (奎寧類藥物、免疫抑制劑及/或生物製劑)。

### 4.2.3 停用類固醇之臨床緩解

停用類固醇的臨床緩解 (clinical remission on glucocorticoids-0, cCR-0) 是所有兒童狼瘡患者的最理想治療目標，代表在完全不使用全身性類固醇的情況下，達到臨床疾病無活性的狀態[83]。鑑於類固醇對兒童的長期危害(包括生長抑制、骨質疏鬆、器官損傷)，實現 cCR-0 對於改善患者的長期預後至關重要。cCR-0 的共識定義標準與 cCR 幾乎完全相同，唯一的區別在於完全停用類固醇[83]。本指引採用經國際 PReS 認可的達標治療定義，旨在使台灣兒童狼瘡的臨床實踐與全球最高標準保持一致。

• 表七：兒童全身性紅斑狼瘡治療目標之共識定義

標準	兒童低疾病活動度 (cLLDAS) <sup>[77]</sup>	臨床緩解-使用類固醇 (cCR) <sup>[83]</sup>	臨床緩解-停用類固醇 (cCR-0) <sup>[83]</sup>
SLEDAI-2K	≤4, 且無主要器官活性	0	0
醫師整體評估 (0-3 分)	≤1.0	≤0.5	<0.5
類固醇劑量 (Prednisolone 或等效劑量)	≤0.15 mg/kg/day 或 ≤7.5 mg/day (取兩者中較低者)	≤0.1 mg/kg/day 且 ≤5 mg/day	0
維持治療	穩定接受奎寧類藥物、免疫抑制劑及/或生物製劑藥物控制		

# 治療概論



### 5.1 簡介

跨團隊整合照護是兒童狼瘡疾病管理的核心。兒童狼瘡為一種以全身性發炎為主軸的自體免疫疾病，可影響一個或多個器官系統，且多需長期使用免疫調節/免疫抑制藥物以維持控制。治療的共同目標在於：有效降低疾病活動度、預防復發與器官損害、達成並維持疾病緩解，同時盡可能減少藥物相關不良反應及對生長發育的影響。

兒童狼瘡與成人狼瘡使用的藥物種類大致相同，但由於兒童狼瘡相關隨機對照試驗與高品質實證指引相對不足，臨床治療策略多參考成人經驗，並結合兒科特性與臨床實務進行優化與調整。在基礎治療方面，hydroxychloroquine (HCQ) 除非有明確禁忌或無法耐受，建議所有患者皆應長期使用；並應遵循每日最大建議劑量上限，以降低視網膜病變風險。此外，兒童狼瘡的治療原則以跨器官的整合性治療為主，僅在單一器官明顯受影響時採器官特異性策略；當多器官同時受影響時，應優先處理威脅生命或可能造成不可逆損傷的器官。對於器官威脅或危及生命的急性發作（如嚴重神經精神徵候、第 III / IV / V 型腎炎、肺出血、心肌炎、血栓性微血管病變、巨噬細胞活化症候群等），可考慮使用 methylprednisolone 脈衝治療 (pulse therapy) 以迅速控制發炎；相對地，若僅有皮膚表現且無全身或器官受影響，通常以局部治療合併基礎治療即可。對於單獨使用 HCQ 治療或 HCQ 合併類固醇治療後仍無法有效控制病情的患者，或是無法將類固醇減量至可接受的長期維持劑量（prednisolone  $\leq 5$  mg/day 或等效劑量）者，應考慮及早加免疫抑制劑[84]。



• 圖四：兒童全身性紅斑狼瘡治療流程圖

藥物治療	根據疾病活動度與受侵犯器官嚴重程度選擇藥物		
	HCQ (除非有禁忌症)		
	所有患者皆應做足防曬措施,以整體綜合性治療為原則,僅在單一器官明顯受影響時採器官特異性治療		
	僅皮膚黏膜症狀	輕中度疾病 Class I/II 狼瘡腎炎 (骨關節炎、神經精神症狀及抽搐、漿膜炎、AIHA、ITP 等)	嚴重疾病 Class III/IV (±V) 狼瘡腎炎 (嚴重神經精神症狀、TMA、MAS、肺泡出血、心肌炎等)
一線選擇	局部外用治療 (GC/CNI)	中至高劑量類固醇 ± 免疫抑制劑 或 生物製劑(Rituximab/ Belimumab)	高劑量類固醇脈衝治療 ± 免疫抑制劑 或 生物製劑(Rituximab/ Belimumab)
二線選擇	<ul style="list-style-type: none"> <li>· MTX</li> <li>· MPAA</li> <li>· Belimumab</li> <li>· Anifrolumab</li> </ul>	部分可併用: <ul style="list-style-type: none"> <li>· NSAID, 如骨關節炎及漿膜炎</li> <li>· IVIG, 如 AIHA</li> <li>· 抗精神病/抽搐藥物, 如神經精神表現</li> <li>· 抗凝血劑, 如部分 APS</li> </ul>	部分可併用: <ul style="list-style-type: none"> <li>· 血漿置換</li> <li>· IVIG</li> <li>· 補體抑制劑, 如 TMA</li> </ul>

兒童狼瘡整體治療強度需依疾病活動度與受影響器官之嚴重程度動態調整;每次治療調整或更改前,必須主動評估病人服藥順從性,以避免將「未規律用藥」誤判為「治療失敗」,進而導致不必要的加強免疫抑制。臨床上亦須強調:每一種藥物皆有其特定副作用、適用時機、建議劑量與必要監測項目,醫師在開立與追蹤治療時,應同時兼顧療效與安全性,並依個別風險進行規劃與衛教,以降低累積毒性與可避免的不良事件。

本章節將先概述兒童狼瘡常用藥物之適應症、劑量原則、療效監測與安全性管理,後續再依各器官系統之臨床表現提供分層治療建議。

## 5.2 藥物個論

### 5.2.1 奎寧類藥物

Hydroxychloroquine (HCQ) 為兒童狼瘡治療的核心藥物，除非有明確禁忌（如過敏或嚴重視網膜疾病），或無法耐受，建議所有患者皆應長期使用[5]。HCQ 在 SLE 及狼瘡性關節炎中的治療作用，被認為與調節免疫系統活性有關，包括干擾溶酶體功能與抗原呈現、抑制 Toll 樣受體訊號傳導、以及降低細胞激素產生，從而減少發炎反應與自體抗體形成[85]。HCQ 常用於治療 SLE 的黏膜皮膚、肌肉骨骼和全身性表現，並具有光保護、降血脂和抗血栓作用[81]。亦能降低 SLE 疾病活動度、預防復發、減少不可逆器官損傷的累積，並降低整體死亡率，在促進類固醇減量 (steroid sparing) 策略中發揮關鍵作用[82]。

劑量的給予應為有效的最低劑量，而且依其理想體重計算，以不超過 5 mg/kg/day 為原則[83]。如未超過每日建議最高劑量，發生視網膜病變的機率極低。所有病人在接受 HCQ 用藥前應先接受眼科檢查，此外對於具有額外風險因素的患者（如合併使用 tamoxifen、eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>、HCQ 劑量 >5 mg/kg/day），應在治療滿 1 年後開始每年監測；否則，應在治療滿 5 年後開始年度監測[81, 86]。除視網膜病變其風險與累積劑量及療程長度相關外，長期使用和高累積劑量亦可能產生多種副作用，例如腸胃道不適、皮疹、頭痛、心律不整、心肌病變等[81]。2025 美國風濕病學會建議，即使在病情持續緩解的情況下，多數 SLE 患者應繼續使用 HCQ 治療[6, 83] 此外，HCQ 在懷孕期間（安全性證據建立於每日劑量不超過 400 mg）及哺乳期間，皆被認定為安全且可持續使用的紅斑狼瘡藥物[87]。

### 5.2.2 類固醇

類固醇為控制兒童狼瘡急性疾病活動、緩解發作病灶與保護重要器官損害的關鍵用藥之一。其能有效抑制 IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$  及 IFN- $\gamma$  等促發炎細胞激素的合成，並藉由下調內皮細胞表面的黏附分子 (adhesion molecules) 來阻斷白血球移向發炎部位。此外，類固醇能促進 Th1 細胞凋亡，並使淋巴球從血液重新分布至組織中，從而快速緩解自體免疫驅動的組織損傷[88]。其劑量和給藥途徑取決於疾病的臨床

表現和嚴重程度，口服藥物主要以 prednisone 為主，常見劑量為 0.5-1 mg/kg/day (不超過 60 mg/day)[89]。2025 美國風濕病學會提出，類固醇主要用於初步控制免疫相關的發炎反應，並在病情活動或急性發作時根據需要使用，對於出現器官威脅或危及生命的急性發作患者，建議採用 methylprednisolone 脈衝治療 (pulse therapy)，之後改為口服類固醇 ( $\leq 0.5$  mg/kg/day, 最大劑量 60 mg/day) 並逐步減量 (目標6個月內降至  $\leq 5$  mg/day)，此治療策略優於僅以高劑量口服類固醇緩慢減量的方式，且應儘早且有計畫地降低類固醇劑量，理想情況下應完全停用[6]。妊娠期間若需要類固醇，優先使用非氟化類固醇 (non-fluorinated) 如：

prednisone/prednisolone/methylprednisolone，因其多可在胎盤被代謝，降低胎兒暴露。維持期類固醇劑量建議控制在 prednisone 等效劑量  $\leq 5$  mg/day；若出現復發可短期加量，待病情控制後應盡速減量回維持劑量。在出現器官威脅或危及生命的急性發作患者時，可考慮短期類固醇脈衝治療，再改口服並逐步減量[87]。

類固醇可快速緩解症狀，但長期治療會導致不良反應風險增加。一項縱向研究表明，與 18 歲以後發病的患者相比，兒童期發病的成年患者發生類固醇相關損害的風險顯著更高[30]。此外，英國2025兒童狼瘡的多中心研究結果顯示，430位兒童狼瘡患者整體累積損傷率達 34.4%。在多變項分析中，任何靜脈注射 methylprednisolone 暴露均與損傷顯著相關。最常見的損傷類型包括皮膚損傷 (如潰瘍、脫髮) 及肌肉骨骼損傷 (如骨質疏鬆與股骨頭壞死)，均與類固醇使用劑量及持續時間相關。即使在低疾病活動度 (SLEDAI-2K  $\leq 4$ ) 的患者中，接受靜脈注射類固醇的損傷風險仍顯著增加。另有研究顯示，在患有風濕性疾病的兒童中，平均每日類固醇劑量每增加 0.5 mg/kg，骨折風險就會增加2倍[90]。分析台灣的健保資料，發現與每日 prednisolone 劑量  $\leq 7.5$  mg 的患者相比，每日劑量介於 7.5–30 mg 的患者發生無血管性壞死的風險顯著較高，而每日劑量超過 30 mg 的患者風險亦進一步升高[11]。綜合結果顯示，類固醇暴露是兒童狼瘡長期損傷的可修正危險因子，治療策略應依循達標治療原則，維持低疾病活動度，並盡可能降低類固醇累積劑量與使用時間，以減少器官損傷與治療相關毒性[90]。使用期間，監測身高和體重非常重要，隨著類固醇治療的逐漸減量或停用，身高和體重應有所改善[89]。多項研究顯示，類固醇的使用約造成 20% 兒童狼瘡患者身高偏矮及青春期延遲發生[91, 92]。除了攝取足夠的鈣和維

生素D預防骨骼病變外，具高風險特徵（如接受長期或高劑量類固醇治療、生長遲緩、既往骨折史等）者，建議可每年進行骨密度掃描[89]。

### 5.2.3 免疫抑制劑

在狼瘡的治療策略中，免疫抑制劑於疾病控制、降低發炎活動度以及促進類固醇減量過程中具有重要地位。在一般狼瘡治療中，常使用的免疫抑制劑包含 methotrexate (MTX)、azathioprine (AZA)、mycophenolic acid analog (MPAA)、calcineurin inhibitors (CNI)如tacrolimus (TAC)或cyclosporin (CsA)。由於 cyclophosphamide (CYC)具有生殖腺毒性，高劑量靜脈注射應僅保留給出現器官威脅或危及生命的疾病狀態[84]。若為對治療反應不佳或具抗藥性疾病的患者，亦可考慮使用生物製劑[84]。

#### • Azathioprine (AZA)

AZA透過抑制嘌呤合成，進而主要是透過代謝物抑制 DNA 合成，進而產生免疫抑制效果，是一項成熟且廣泛使用的免疫抑制劑[93]。AZA常應用於兒童狼瘡，主要作為非腎炎狼瘡及狼瘡腎炎治療過程中的類固醇減量之維持治療藥物。雖然AZA在兒童狼瘡中的應用缺乏大型高品質隨機對照試驗支持，但其使用已獲得多項專家共識指引與臨床實務肯定，相關證據主要來自成人狼瘡研究及兒童回溯性世代研究[72]。在狼瘡腎炎方面，KDIGO 2024 臨床實務指引建議AZA可作為 CYC或 MPAA起始治療後的維持治療選項，特別適用於第 III / IV / V 型腎炎狼瘡腎炎[94]。指引亦指出，相較於MPAA，AZA在預防腎臟復發的效果較差，且與較高的白血球低下風險相關；然而，在MPAA無法使用或耐受不佳的情況下，AZA仍為合理的替代選擇[94]。此外，AZA亦可用於中度非腎型狼瘡表現的治療，包括關節炎、皮疹與血球減少，並可使用於對 HCQ無反應或無法將類固醇劑量降低至長期使用劑量的患者[84]。值得注意的是，部分帶有TPMT或NUDT15基因變異的患者在使用AZA時，可能出現嚴重骨髓抑制（血球低下）及明顯落髮等不良反應，因此建議可於用藥前進行相關基因檢測並充分告知風險，且治療期間需密切監測血球變化[95, 96]。另一方面，AZA可安全使用於懷孕期間[87, 93, 97]，對於進入生育年齡的青少年兒童狼瘡患者而言具有重要的臨床意義。

## • Mycophenolic acid analogs (MPAA)

MPAA以mycophenolate mofetil (MMF)或腸溶型mycophenolic acid (MPA)的形式給藥，以降低腸胃道相關的副作用[72, 98]。其透過抑制嘌呤合成，減少淋巴球增殖與抗體生成，發揮免疫抑制作用[97]。隨機臨床試驗證據支持MPAA為一項有效且安全的免疫抑制劑，可用於狼瘡治療，包括兒童狼瘡[72, 98]。在一項多中心、觀察者盲性的隨機試驗中，於標準治療(類固醇與HCQ)基礎上加用MPAA，較僅接受標準治療者，能顯著降低新診斷、尚未治療且anti-dsDNA抗體偏高之狼瘡患者發生嚴重疾病復發及進展為狼瘡腎炎的風險，且未增加不良事件發生率，支持其良好安全性[99]。此結果對兒童狼瘡尤具臨床重要性，因預防器官侵犯與降低類固醇暴露為治療核心目標。除隨機試驗外，觀察性研究與兒童回溯性世代研究亦提供進一步證據，支持MPAA於兒童狼瘡的應用。MPAA已被證實在狼瘡腎炎與非腎炎狼瘡表現中皆具療效[100-102]。在多中心兒童研究中，MPAA可有效降低疾病活動度並作為類固醇減量之維持治療藥物，其中54%兒童出現臨床改善、31%達到疾病穩定，且無腎臟侵犯者的治療反應率較高[100]。對於經腎臟切片證實之狼瘡腎炎患童，MPAA可顯著改善腎功能、補體濃度及整體疾病活動度，且多數患者能在維持疾病控制的情況下成功減量類固醇[101]。長期世代分析顯示，在兒童期發病之增生型狼瘡腎炎中，MPAA在維持或改善估算腎絲球過濾率方面優於其他免疫抑制治療，且療效可持續長達7年追蹤[101]。此外，MPAA亦可有效控制黏膜皮膚與血液學表現[103]。在兒童族群中，MPAA的安全性表現良好，多數不良事件為輕微，且因毒性而停藥的比例低[102]。值得注意的是MPAA在懷孕期間會顯著增加流產率及多重先天畸形，因此在孕期明確禁用，且建議停藥後至少六週才可考慮懷孕[97]。若母體病情屬危及生命或器官威脅且對其他較安全治療無反應，可在第二、第三孕期審慎風險效益評估下例外考慮使用[87]。

## • Methotrexate (MTX)

MTX具有研究證據支持，可作為兒童狼瘡中類固醇減量之維持治療藥物[104, 105]。其主要藥理作用為透過抑制嘌呤生物合成途徑，促使細胞外腺苷濃度升高，進而活化腺苷受體，發揮抗發炎效果[106]。多項小型兒童病例系列與回溯性研究顯示，MTX可改善關節炎與皮疹等臨床表現，並在部分患者中協助降低或停用類固醇或其他免疫抑制劑[104]。然而，MTX在少量狼瘡腎炎患者，療效證據較不一致，且在兒童

狼瘡中研究也呈現了相互矛盾的結果，尤其在合併狼瘡腎炎的患者中反應較差[104]。因此，MTX不被視為狼瘡腎炎治療的一線藥物[107]。臨床上可採口服或皮下注射給藥，並需依個別耐受性與毒性反應調整劑量。在安全性方面，常見不良反應包括腸胃道症狀與肝功能指數上升，但因毒性而停藥的情形並不常見[108-110]；治療期間建議合併補充葉酸以降低抗代謝相關副作用。整體而言，MTX多保留用於具有持續性、非腎型且非危及生命之疾病活動的兒童狼瘡患者，特別是關節與皮膚表現明顯，且無法順利減量類固醇或對HCQ反應不佳者[104, 108]。懷孕期間或受孕前12週內暴露於MTX會顯著增加自發性流產及重大先天畸形風險。因此，MTX治療需於懷孕前至少1-3個月停藥，並確認藥物完全清除後方可考慮懷孕[97]。

### • Cyclophosphamide (CYC)

CYC為重症且具器官威脅之兒童狼瘡的起始治療基石藥物，其作用機轉為DNA烷基化，抑制細胞分裂與複製，從而產生強效免疫抑制作用。CYC特別適用於增生型狼瘡腎炎(III/IV型)，以及嚴重的神經精神或肺部侵犯[105]。多項前瞻性與回溯性研究顯示，CYC在誘導疾病緩解與保護腎功能方面具有顯著療效，可達到高比例的完全或部分緩解，並能顯著降低蛋白尿、SLEDAI疾病活動度分數及類固醇使用需求。此外，CYC亦被證實可改善合併重大器官侵犯之SLE患者存活率，涵蓋腎臟、神經精神、心肺、腸胃道及血液學系統之病變[105, 111]。在狼瘡腎炎治療中，靜脈注射CYC通常採間歇性的「脈衝」給藥方案，最常見為：每月一次500-1000 mg/m<sup>2</sup>，連續6個月(NIH protocol)，或每2週一次500 mg，連續3個月(Euro-Lupus protocol)，並合併類固醇治療[112]。這些方案已證實可降低兒童族群的腎臟疾病活動度、改善蛋白尿，並有助於維持腎功能。此外，於神經精神症狀SLE患者中，亦可見類固醇使用量降低之益處[113]。然而，CYC的臨床應用受限於感染風險增加、生殖腺毒性及惡性腫瘤風險，因此使用時需嚴格篩選適應症，並進行密切且持續的不良反應監測[105]。CYC不建議用於妊娠第一孕期之紅斑狼瘡患者，主要因器官形成期(organogenesis)暴露可能造成致畸風險。美國婦產科醫學會建議第一孕期應避免使用；但在第二、第三孕期，若母體病情屬危及生命或器官威脅且對其他較安全治療無反應，才可在審慎風險效益評估下例外考慮使用[87, 97]。

- **鈣調神經磷酸酶抑制劑 Calcineurin inhibitors (CNI)**

鈣調神經磷酸酶抑制劑包含Cyclosporine (CsA)、tacrolimus (TAC) 與 voclosporin (VCS)，其作用機轉為抑制calcineurin活性、降低IL-2分泌，進而抑制T細胞活化與免疫反應[114]。合併類固醇及MPAA時CNIs可作為高風險的 Class III/IV (±V) 狼瘡腎炎患者的「三重療法」並臨床研究證據支持其作為兒童狼瘡的治療選項，適用於難治型狼瘡腎炎，以及在傳統免疫抑制劑治療失敗或具禁忌症時，亦可用於部分非腎炎狼瘡表現[94]。

- **Cyclosporine (CsA)**

在兒童狼瘡腎炎中，低劑量CsA (3–5 mg/kg/day) 合併類固醇已被證實可有效降低蛋白尿與疾病活動度，尤其適用於經腎臟切片證實之3和4型狼瘡腎炎，且對類固醇及細胞毒性藥物反應不佳的患者[72, 116]。然而，停藥後復發並不少見，且長期腎臟安全性需密切監測[94]。此外，個案報告與小型研究亦顯示，CsA可用於難治型腎外兒童狼瘡表現，包括血球減少症與間質性肺病，並可在部分病例中協助類固醇減量 [117, 118]。在較廣泛的狼瘡族群中，CsA在促進類固醇減量效果與AZA相當，但其臨床應用受限於腎毒性、高血壓、高尿酸及其他不良反應，因此需嚴密監測[94, 119, 120]。懷孕期間使用CsA並未發現與藥物相關的重大先天畸形或流產風險增加，但相關早產、胎兒生長遲緩、高血壓及子癲前症的風險可能較高，需密切監測母胎狀況 [120]。當懷孕狼瘡病人需要免疫抑制治療且其他藥物不適用時，CsA是可考慮的選項，但需嚴格監測妊娠併發症及胎兒發育[87, 97]。

- **Tacrolimus (TAC)**

相較之下，TAC具有更為一致的臨床證據，顯示其為一項有效且相對安全的免疫抑制劑，特別適用於兒童狼瘡合併狼瘡腎炎[98, 122]。在兒童狼瘡腎炎的臨床試驗中，TAC顯示高度緩解率；一項長達十年回溯性研究亦證實，作為維持治療可帶來良好的長期預後與低細胞毒性[122]。此外，對於在MMF維持治療期間復發的患童，TAC作為加成治療亦能達到高比例的腎臟緩解，且未出現嚴重不良反應，及成功減量類固醇 [123, 124]。臨床上，對於無法耐受標準劑量 MPAA 或不適合/不願意使用CYC的患者，TAC亦可作為首選的替代治療方案之一[94]。TAC因其生殖毒性較低，是懷孕狼瘡患

者(尤其合併狼瘡腎炎)可行且相對安全的免疫抑制治療選項;建議監測藥物濃度以維持谷濃度 $\geq 2.6$  ng/mL,並密切追蹤母體與胎兒狀態[87, 125]。

#### • Voclosporin (VCS)

目前尚無臨床試驗證據支持VCS用於兒童狼瘡。其療效與安全性證據僅來自成人狼瘡腎炎研究(AURA-LV與AURORA-1試驗),顯示在MPAA與類固醇基礎上加用VCS可提升腎臟反應率,且不良事件相近[126]。KDIGO 2024建議其用於成人活動性狼瘡腎炎( $eGFR \geq 45$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) [94];兒童之安全性、療效與劑量尚未建立。相較於CsA與TAC已具較完整的妊娠安全性資料、可作為妊娠期間免疫抑制治療的選項,VCS因缺乏充分證據,故不建議用於懷孕的狼瘡患者[94]。

### 5.2.4 生物製劑

#### • Belimumab (BEL)

BEL是一種人類單株抗體,能專一性地結合血液中的B淋巴球刺激劑(BLyS),透過阻斷BLyS與B細胞受體的結合,進而抑制B細胞的存活並縮短其壽命,從源頭減少導致狼瘡發作的自體抗體生成[127]。BEL為第一個獲得核准、專門用於紅斑性狼瘡及狼瘡腎炎的生物製劑,亦於美國FDA 2022年通過核准用於5歲以上的兒童狼瘡病患。BEL可透過降低整體疾病活動度、減少疾病復發風險與嚴重度,並協助減量類固醇,為狼瘡患者帶來臨床效益[128, 129]。隨機對照試驗與統合分析顯示,相較於安慰劑,BEL可提高達到具臨床意義之疾病活動改善的比例(例如SRI-4、SLEDAI等指標)[128, 130]。此外,BEL亦可降低新發器官損害與慢性器官傷害進展的風險,包括狼瘡腎炎;在狼瘡腎炎中,相關研究亦顯示其可改善腎臟預後與腎臟結局[131]。兒童PLUTO試驗納入5–17歲、臨床活動性明顯的兒童狼瘡(SLEDAI  $\geq 6$ )患者,隨機分派接受BEL靜脈注射10 mg/kg或安慰劑,並合併標準治療。52週後,主要終點SRI-4雖未達統計學上的差異,但BEL組在SRI-4反應率的數值上較高,在PRINTO/ACR 30與PRINTO/ACR 50反應率皆較佳;且嚴重疾病惡化比例較低,顯示惡化風險下降。安全性方面,兩組整體不良事件相近,但嚴重不良事件在BEL組較少[132]。整體而言,PLUTO試驗證實了BEL用於兒童活動性狼瘡的安全性符合臨床預期。在療效方面,治療組在多項指標上展現了顯著改善或趨勢,特別是降低嚴重惡化風險[132]。BEL在

妊娠與哺乳期的使用雖有零星個案報告[133, 134]，但仍缺乏足夠的研究與證據，因此美國婦產科醫學會(ACOG)及歐洲抗風濕病聯盟(EULAR)不建議在此族群常規使用，僅在必要時考慮用以有效控制母體疾病活動[87, 97]。

### • Rituximab (RTX)

RTX是一種單株抗體。透過專一性結合B細胞表面的CD20抗原並啟動免疫反應來清除過度活躍的B細胞[135]。在紅斑狼瘡中多屬適應症外(off-label)使用，主要用於病情嚴重、反覆發作且對傳統治療反應不佳，或無法耐受常規免疫抑制劑的患者。其常見臨床適應情境包括：難治型狼瘡腎炎、神經精神性狼瘡、自體免疫性血球低下，以及其他嚴重腎外表現，如持續性關節炎、血小板低下與皮膚型狼瘡等[136-138]。以成人為主的RTX統合分析納入1,112位對其他免疫抑制藥物反應不佳之難治型狼瘡。RTX整體臨床反應率72%，其中完全緩解49%、部分反應32%；狼瘡腎炎與非腎炎之完全反應率分別為51%與46%，神經精神性狼瘡於單一研究中反應率可達90%。治療後疾病活動度整體下降，且類固醇劑量皆顯著減少；蛋白尿在部分研究中改善，狼瘡腎炎多呈下降趨勢但未達統計顯著[139]。安全性方面，最常見不良事件為感染與輸注相關反應；少數研究報告嚴重感染或敗血症等嚴重事件，提示臨床使用時仍需審慎評估感染風險並加強監測[139]。台大兒醫回溯性研究比較「血清學活動但無重大臨床惡化」的40名兒童狼瘡病患接受RTX維持治療(375 mg/m<sup>2</sup>，最高500 mg，每6-12個月)與53名未使用RTX的同期對照。結果顯示RTX可明顯改善疾病活動度與血清學指標，並具顯著類固醇減量效果(prednisolone等效劑量6個月內0.2 → 0.1 mg/kg/day)。相較對照組，RTX組的復發、需類固醇脈衝與住院比例均顯著較低，且無死亡或末期腎病。此外，達到疾病控制者較早開始RTX，顯示早期維持性RTX可能有助於更快達成控制並降低復發與嚴重器官傷害[136]。然而，鑒於目前尚缺乏支持RTX用於治療非腎炎狼瘡與狼瘡腎炎的隨機對照試驗關鍵證據，2023 EULAR的狼瘡治療建議指出，RTX應保留用於難治且威脅器官功能的疾病狀態，或對標準治療具有禁忌時使用[84]。美國婦產科醫學會及歐洲抗風濕病聯盟(EULAR)指出，雖然既有個案報告與系列研究的結果在某種程度上令人稍感安心，但現有證據仍不足以確立RTX於妊娠或哺乳期之安全性，故目前不建議在孕婦中常規使用，僅在必要時考慮用以有效控制母體疾病活動[87, 140]。

## • Anifrolumab (ANI)

ANI為一種第一型干擾素受體拮抗劑，已獲核准用於中重度成人狼瘡。隨機對照試驗顯示，ANI可降低整體疾病活動度、減少類固醇使用量，並改善皮膚病變[141]。相較於成人族群的隨機對照試驗，關於兒童狼瘡使用ANI的文獻證據極為有限，僅止於病例報告與小型病例系列。目前唯一發表的臨床經驗描述2名兒童狼瘡患者，其難治性皮膚型狼瘡病灶在接受ANI治療後出現明顯改善；兩位患者皆具有干擾素訊號升高，且對標準治療反應不佳。這些個案顯示ANI可能對具有難治性黏膜皮膚侵犯的兒童狼瘡具潛在療效，但尚不足以確立其安全性、適當劑量，或推論至更廣泛的兒童狼瘡族群[142]。目前美國食品藥物管理局僅核准ANI用於中重度成人紅斑性狼瘡，未核准用於兒童患者[143]。故ANI在兒童狼瘡中的使用仍屬於適應症外與研究性治療。目前尚無已發表的研究資料可供評估其在妊娠期間的使用或安全性。

## • Obinutuzumab (OBI)

OBI為第二代、去醣基化 (glycoengineered) 的抗CD20單株抗體，其作用機轉包含增強抗體依賴性細胞毒殺 (ADCC) 與直接誘導B細胞凋亡。機轉研究顯示，OBI相較於RTX，可達到更深層且更持久的B細胞清除效果，此特性可能轉化為對RTX反應不佳患者的較佳臨床療效[144, 145]。目前尚無直接的臨床試驗證據支持OBI用於兒童狼瘡。現有關於OBI在紅斑性狼瘡中的臨床資料完全來自成人族群，包括隨機對照試驗與真實世界研究，顯示其在重症或難治型狼瘡腎炎及非腎炎狼瘡表現中，能降低疾病活動度並達成腎臟緩解[144, 146, 147, 148]。OBI於2025年10月獲美國FDA核准用於狼瘡腎炎成人患者[143]。目前尚無已發表的研究資料可供評估其在妊娠期間的使用或安全性。

## • 其他研發中的生物製劑及小分子用藥

B細胞與漿細胞標靶治療仍為狼瘡藥物發展的核心方向。Telitacicept (泰愛) 為一種 TACI-Fc 融合蛋白，可同時抑制 BlyS 與 APRIL，進而抑制 B細胞與漿細胞功能，已於中國核准用於活動性 SLE，在 cSLE 中亦顯示可改善疾病控制並減少類固醇使用，整體安全性可接受[149-152]。Ianalumab (VAY136) 為靶向 BAFF-R 的全人源 IgG1 單株抗體，具雙重機轉 (B細胞耗竭與訊號阻斷)，可廣泛抑制各階段 B細胞活性；目前雖已有兒科研究規劃，但尚無兒童狼瘡的臨床試驗結果[153-156]。此外，針對漿細

胞與自體抗體的治療亦持續發展，包括抗 CD38 抗體 daratumumab、FcRn 抑制劑 nipocalimab，以及蛋白酶體抑制劑（如 bortezomib、zetomipzomib），可分別透過清除漿細胞或降低 IgG 來抑制自體抗體生成[157-163]。第一型干擾素路徑亦為重要標靶，例如 litifilimab 已於皮膚型狼瘡試驗中展現療效 [164, 165]。目前多項新藥（如 dapirolizumab pegol、upadacitinib、cenerimod 等）正進入第三期試驗，並持續拓展新的免疫調控機轉。整體而言，SLE 治療正由傳統免疫抑制轉向精準標靶與多機轉整合策略，未來有望依據免疫表型進行個別化治療。

### 5.2.5 細胞治療

細胞治療是針對難治型兒童狼瘡的一項新興治療選擇，其目標是在傳統免疫抑制劑與生物製劑治療失敗的患者中，達成持久緩解並促進免疫系統重建 (immune reconstitution)。目前較常被研究的治療模式包括：造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)、間質幹細胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 治療，嵌合抗原受體 (CAR)-T/NK 細胞治療、以及調節型 T 細胞 (Treg) 治療。然而，現有證據仍有限；隨著未來更多研究累積，細胞治療有望為兒童狼瘡患者提供更持久且有效的治療選擇。

#### • 造血幹細胞移植

造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 可作為重症且難治型兒童狼瘡在傳統免疫抑制與生物製劑治療失敗後的挽救性治療 (salvage therapy) 選項。臨床上曾採用自體與異體 HSCT，其中以自體 HSCT 較常見，主要因其移植物抗宿主病 (GvHD) 風險較低。其治療理念在於先進行免疫消融 (immune ablation)，再藉由免疫重建 (immune reconstitution) 「重置」自體反應性淋巴球族群，期望達成長期緩解[166, 167]。兒童狼瘡的臨床經驗顯示，HSCT 可使部分患者達到持續緩解並改善生活品質，甚至有個案可達到停藥狀態並在移植後維持正常發育。然而，其復發風險仍不容忽視 (5 年內復發率可高達約 50%)，且移植相關的併發症與死亡風險亦相對顯著，包括感染、血球低下，以及巨噬細胞活化症候群等，尤其在已有進展性器官損害的患者中更為突出[167-169]。因此，嚴格的病人選擇、在不可逆器官傷害形成前掌握移植時機，以及個別化的前處理 (conditioning) 方案，是影響預後與

安全性的關鍵。

### • 間質幹細胞治療

間質幹細胞 (MSC) 治療在兒童狼瘡屬於研究性 (investigational) 療法，主要被用於對傳統免疫抑制劑或生物製劑治療反應不佳的嚴重、難治性病例。MSC可來源於骨髓、脂肪組織與臍帶等，並透過多面向的免疫調節作用發揮效果：抑制自體反應性T與B細胞、促進調節性T與B細胞族群，並抑制促發炎細胞激素的產生及其相關訊號途徑[170]。臨床研究與統合分析顯示，MSC治療可降低疾病活動度、蛋白尿與抗dsDNA抗體濃度，並改善腎功能，且整體安全性良好、嚴重不良事件發生率偏低[171]。目前研究最常見的是異體臍帶來源MSC；其分泌體 (secretome) 也可能進一步調控B細胞活化與抗原呈現。在機制層面，MSC透過上調耐受型樹突細胞與調節性細胞激素、並矯正Th17、Th1與Treg細胞之間的失衡，以恢復免疫恆定[170, 171]。儘管結果具前景，MSC治療目前仍非標準治療；原因包括療效仍具變異性、缺乏針對兒童狼瘡的大型隨機對照試驗，以及細胞來源、劑量與長期預後的最佳策略仍未確立[172]。

### • 嵌合抗原受體T/NK細胞治療

嵌合抗原受體T細胞 (CAR-T) 是難治性兒童狼瘡的研究性療法，對於對傳統免疫抑制劑與生物製劑反應不佳的重症患者而言，展現高度潛力。CAR-T最常見的策略為靶向CD19的B細胞CAR-T，可造成深度且持續的B細胞清除，進而帶來快速的臨床與血清學緩解、使自體抗體濃度回復正常，並促進免疫耐受的重建[173]。在兒童狼瘡中，早期臨床研究與系列病例報告顯示，CAR-T可達到高比例的無藥物緩解 (drug-free remission)，包含狼瘡腎炎與其他嚴重器官侵犯的改善；且在B細胞再生後仍可維持反應，不過，目前最長追蹤時間僅約 6 個月[10]。近年的試驗進一步拓展CAR-T標靶至BCMA，以處理長壽命漿細胞，期望更有效清除自體抗體並改善狼瘡腎炎的腎臟預後。例如CD19/BCMA雙標靶CAR-T已在治療難治性狼瘡中報告約80%緩解率與血清學指標正常化，且免疫重建呈現偏向naïve B細胞的表型[174, 175]。安全性方面，現有資料顯示CAR-T在兒童狼瘡多數情況下耐受性良好，不良事件以輕度細胞激素釋放症候群 (CRS) 與可逆性血球減少較常見；神經毒性 (ICANS) 相對罕見，但兒童族群仍需進行年齡適配的監測與管理。兒科的特殊挑戰包括T細胞採集與製備的技術面限制、年齡相關毒性風險，以及病童與家庭的心理社會層面照護需求[10]。

嵌合抗原受體NK細胞 (CAR-NK) 治療是近年新興的研究性的免疫細胞療法。相較於自體CAR-T, CAR-NK可望採用同種異體 (allogeneic) 來源 (如健康捐贈者或臍帶血), 具備可現成 (off-the-shelf) 供應、可規模化製造、週轉時間較短等優勢; 且NK細胞的生物學特性使其理論上較不易引發移植物抗宿主病 (GvHD), 並可能降低細胞激素釋放症候群及神經毒性風險[176]。目前臨床證據主要來自成人之第一期試驗: 部分復發/難治性狼瘡受試者追蹤12個月後可達到疾病緩解且能將類固醇維持在低劑量範圍; 同時觀察到B細胞再生後以naïve B細胞為主的免疫重建型態, 暗示免疫耐受可能被重新建立[177]。安全性方面, 該研究顯示CAR-NK整體耐受性佳: 細胞激素釋放症候群發生率低且多為輕度, 未見免疫效應細胞相關神經毒性, 亦未觀察到劑量限制毒性[177]。

### • 調節型T細胞治療

調節型T細胞 (Treg) 治療是兒童狼瘡的一項研究性免疫調節策略, 其核心目標在於恢復免疫耐受並抑制驅動疾病活動度的自體免疫反應。臨床與機制研究顯示, 兒童狼瘡 (尤其合併狼瘡腎炎者) 常見Treg功能失調或功能相對不足, 與致病性T細胞亞群擴增及免疫調控能力受損相關[178]。目前針對狼瘡的Treg強化策略主要包含下列方向。其一, 低劑量IL-2治療可選擇性擴增並活化Treg, 在臨床試驗中顯示可改善疾病控制且整體安全性良好。IL-2治療可提升Treg數量並恢復其抑制功能; 此外, 治療後的Treg亦呈現特定的活化狀態與組織歸巢 (tissue-homing) 表型, 提示其可能透過功能與定位的雙重調整來重建免疫平衡[179, 180]。此外, IL-2/CD25融合蛋白亦可誘導更強而持續的Treg擴增, 並在小鼠狼瘡腎炎模型中減輕腎臟發炎與免疫病理變化[181]。其二, 自體Treg的體外擴增後回輸在狼瘡患者已有成人個案報告, 顯示可造成短暫的Treg數量上升並調節局部免疫反應, 但整體臨床效益仍有限, 且兒科資料相對稀少[182]。其三, 基因工程化Treg為更具前瞻性的路徑, 包括針對特定自體抗原的抗原專一性Treg (例如Smith抗原), 或設計為嵌合抗原受體 (CAR) Treg (例如針對CD19 B細胞) 以提升抑制的精準度與效力[183, 184]。這類策略在狼瘡的小鼠模型中已展現強效抑制自體免疫、改善狼瘡腎炎並恢復免疫恆定的能力, 且未見顯著毒性訊號, 然而目前仍需更多人體試驗加以驗證[183, 184]。

## • 調節型T細胞治療

調節型T細胞 (Treg) 治療是兒童狼瘡的一項研究性免疫調節策略，其核心目標在於恢復免疫耐受並抑制驅動疾病活動度的自體免疫反應。臨床與機制研究顯示，兒童狼瘡（尤其合併狼瘡腎炎者）常見Treg功能失調或功能相對不足，與致病性T細胞亞群擴增及免疫調控能力受損相關[161]。目前針對狼瘡的Treg強化策略主要包含下列方向。其一，低劑量IL-2治療可選擇性擴增並活化Treg，在臨床試驗中顯示可改善疾病控制且整體安全性良好。IL-2治療可提升Treg數量並恢復其抑制功能；此外，治療後的Treg亦呈現特定的活化狀態與組織歸巢 (tissue-homing) 表型，提示其可能透過功能與定位的雙重調整來重建免疫平衡[162, 163]。此外，IL-2/CD25融合蛋白亦可誘導更強而持續的Treg擴增，並在小鼠狼瘡腎炎模型中減輕腎臟發炎與免疫病理變化[164]。其二，自體Treg的體外擴增後回輸在狼瘡患者已有成人個案報告，顯示可造成短暫的Treg數量上升並調節局部免疫反應，但整體臨床效益仍有限，且兒科資料相對稀少[165]。其三，基因工程化Treg為更具前瞻性的路徑，包括針對特定自體抗原的抗原專一性Treg (例如Smith抗原)，或設計為嵌合抗原受體 (CAR) Treg (例如針對CD19<sup>+</sup> B細胞) 以提升抑制的精準度與效力[166, 167]。這類策略在狼瘡的小鼠模型中已展現強效抑制自體免疫、改善狼瘡腎炎並恢復免疫恆定的能力，且未見顯著毒性訊號，然而目前仍需更多人體試驗加以驗證[166, 167]。

• 表八：兒童全身性紅斑狼瘡治療藥物總表

藥品	兒童用法用量	臨床用途 / 效果	重要不良反應	監測項目與頻率	注意事項	食藥署核准	健保給付
<b>奎寧</b>							
Hydroxychloroquine (HCQ)	≤5 mg/kg/day (依實際體重) (Max: 400 mg/day)	除非有禁忌症 (例如過敏或嚴重視網膜疾病), 否則建議所有SLE患者使用; 可降低疾病活動度、	常見: 腸胃不適、頭痛、皮疹、色素沉著; 罕見: 視網膜病變 (<2%)、心毒性、神經肌肉毒性	每12個月監測視網膜毒性	NA	○	○
<b>類固醇</b>							
Methylprednisolone pulse	脈衝劑量: 10-30 mg/kg/dose x 1-3 days (Max: 1000 mg/dose)	嚴重疾病, 通常與其他免疫抑制劑併用	感染、體重上升、高血壓、高血糖、情緒與睡眠障礙、骨質疏鬆、庫欣氏症、缺血性股骨頭壞死等	*每1-3個月: 血壓、體重/BMI、血糖、血脂 每年: 評估眼睛、骨骼健康	建議使用最小有效劑量並盡早減量; 若需升高劑量應先檢視其他免疫治療	○	○
Prednisolone	0.5-1 mg/kg/day起始 (Max: 60 mg/day) 目標: 6個月內減至≤5 mg/day	不同疾病嚴重度, 常搭配免疫抑制劑				○	○
<b>免疫抑制劑</b>							
Azathioprine (AZA)	1-3 mg/kg/day 每日分1-2次	中度疾病; 可作為減少類固醇用量之治療; 腎炎維持治療 (尤其懷孕期間)	腸胃不適、白血球低下、感染、可能增加惡性腫瘤風險等	*前1-2個月每2週檢查 CBC/DC, AST, ALT。之後每1-3個月檢查一次	TPMT或NUDT15缺陷者有嚴重骨髓抑制風險, 可於用藥前進行基因型檢測	○	○
Cyclophosphamide (CYC)	NIH: 500-1000 mg/m <sup>2</sup> IV 每月1次, 共6個月 (最大劑量1200 mg/dose) Euro-Lupus: 500 mg IV 每2週1次500 mg, 共3個月	嚴重/危及器官疾病; 腎炎起初期、神經精神疾病	血球減少、感染、出血性膀胱炎、卵巢早衰、惡性腫瘤風險等	*藥物輸注時監測血壓、尿量、尿液分析。 *輸注前與輸注後2週檢測 CBC/DC, creatinine及尿液分析	不常使用口服型; 血球減少約20天後恢復	Off-label use	○
Methotrexate (MTX)	10-15 mg/m <sup>2</sup> 或 1 mg/kg 皮下或口服 每週1次 (Max: 25 mg/wk)	中度疾病, 尤其皮膚與關節症狀	腸胃不適、肝毒性、感染、脫髮、黏膜炎、間質性肺炎等	*前3個月: 每月檢查 CBC/DC, AST, ALT, creatinine *之後: 每3個月檢查一次	合併補充葉酸可以降低抗代謝相關副作用	Off-label use	○
Mycophenolate mofetil (MMF)	300-600 mg/m <sup>2</sup> /dose 每日2次 (Max: 2g/day)	中到重度疾病, 狼瘡腎炎標準療法、亦可作為類固醇減量的替代用藥 (起始與後續治療)	腸胃道症狀、血球減少、感染等	*開始及每次調藥後: 約2週檢查 CBC/DC *劑量穩定後: 每1-3個月定期檢查	停藥後至少六週才可考慮懷孕; 不確定是否懷孕的育齡女性建議於用藥前、用藥後8-10天及後續就診時驗孕	Off-label use	第3-4、5型狼瘡腎炎
Mycophenolic acid (MPA)	180-360 mg/m <sup>2</sup> /dose 每日2次 (Max: 1.2g/day)						
Cyclosporine (CsA)	3-5 mg/kg/day 每日分2次	中到重度疾病; 狼瘡腎炎 (與 MPAA 併用); 可用於血液學疾病維持	腎毒性、高血壓、多毛、牙齦增生、高尿酸、病毒感染的	*初期每1-2週監測血中藥物濃度, 穩定後每1-3個月 *前3個月: 每月檢查 CBC/DC, AST, ALT, creatinine、sugar、uric acid、 之後每3個月檢查一次 *長期監測: 每6個月檢查血脂, 並定期監測血壓	腎毒性較高, 不建議長期使用	Off-label use	○
Tacrolimus (TAC)	0.05-0.1 mg/kg/day 每日分2次	中到重度疾病; 狼瘡腎炎 (與 MPAA 併用)	腎毒性、高血壓			Off-label use	健保不給付

藥品	兒童用法用量	臨床用途 / 效果	重要不良反應	監測項目與頻率	注意事項	食藥署核准	健保給付
<b>免疫抑制劑</b>							
Voclosporin (VCS)	兒童目前尚無建議劑量 (成人:23.7 mg BID)	狼瘡腎炎 (與 MPAA + GCs 併用)	腎毒性、高血壓、感染	目前尚無建議	不需血中濃度監測,因缺乏孕期安全性資料,不建議用於懷孕之狼瘡患者		尚未核准
<b>生物製劑</b>							
Belimumab (BEL)	靜脈輸注 10 mg/kg/dose 每2週一次共3次,之後每個月一次 皮下注射: 15-40 kg:每2週 200 mg ≥40 kg:每週 200 mg	中到重度疾病;活動性紅斑性狼瘡及狼瘡腎炎(與標準治療併用)	輸注反應	不需特殊監測	每次輸注時監測不良反應;不建議用於活動性神經精神疾病	○	需專案申請或自費
Rituximab (RTX)	375 mg/m <sup>2</sup> 每週1次共4次 或 750 mg/m <sup>2</sup> 每2週1次 共2次 (Max: 1g/dose)	中重度疾病;難治性狼瘡腎炎(與標準治療併用)	輸注反應、低免疫球蛋白、中性球低下、感染	*3個月時及之後每6個月:檢查 CBC/DC *每6個月:檢查 IgG 濃度	根據其他疾病推斷的劑量	Off-label use	健保不給付
Anifrolumab (ANI)	兒童目前尚無建議劑量 初步兒童劑量建議:≥12歲或≥10歲且≥40 kg 每4週靜脈注射 300 mg	中重度疾病;對皮膚病灶特別有效	輸注反應、感染(尤其帶狀疱疹)、上呼吸道感染	目前尚無建議	建議≥18歲患者 在用藥前先接受至少一劑帶狀疱疹疫苗 不建議用於活動性狼瘡腎炎或 CNS 疾病		尚未核准
Obinutuzumab (OBI)	兒童目前尚無建議劑量 (成人1 g IV 於第 0, 2, 24, 26, 52 週)	活動性紅斑性狼瘡(與標準治療併用)及狼瘡腎炎(與 MPAA 併用)	輸注反應、低免疫球蛋白、B細胞數量低下、中性球低下、感染	*3個月時及之後每6個月:檢查 CBC/DC *每6個月:檢查 IgG 濃度	-		尚未核准



## 第六章

# 兒童狼瘡腎炎治療



與成人相比，兒童狼瘡患者的腎臟侵犯比例更高(約 50-80%)、病程更具侵襲性，且高達 15% 的患者可能進展至末期腎臟病 [35]。有腎臟侵犯的兒童狼瘡患者相較於無腎臟侵犯者，累積性器官損傷明顯較高 (SLICC/ACR 損傷指數 >1:70% vs. 11%)。兒童狼瘡腎炎患者 5-10 年的存活率為 76.7-97.8%，腎臟存活率為 70.5-96.7%；成人患者 5 年存活率和腎臟存活率則分別為 80-99% 和 68-99%。兒童狼瘡腎炎患者在 1、5、10、15 及 20 年無腎損傷存活率分別為 97%、94%、93%、83% 和 83%。若病童需腎臟替代療法、起始治療後 12 個月未達緩解，以及反覆狼瘡腎炎復發，均為預後不良的危險因子[3]

腎臟侵犯的臨床表現多樣，從無症狀的尿液異常到急性腎損傷皆可能發生，且部分病理變化需經由腎臟切片檢查加以確認。[86]因此腎臟切片檢查不僅有助於確診，更對評估疾病活動性指標 (NIH activity index) 與慢性指標 (NIH chronicity index)、指導治療決策及判斷預後具有重要價值[86]。



## 6.1 狼瘡腎炎分類

早期診斷並及時治療活動性狼瘡腎炎對於保護腎功能至關重要[86, 183]。連續監測腎功能與蛋白尿變化有助於早期發現狼瘡腎炎，但確診仍需依賴腎臟切片檢查。臨床管理決策應建立在全面性評估的基礎上，包括臨床表現、尿液檢查及實驗室參數，並需定期追蹤以監測疾病進展。

腎臟切片需由具經驗的腎臟病理醫師判讀，並依照國際腎臟學會／腎臟病理學會 (ISN/RPS) 分類系統進行分型 (見表九) [86]。該系統將狼瘡腎炎劃分為六型 (Class I 至 VI)，以利於預後評估與治療決策的制定[186]。臨床醫師應特別注意活動性與慢性病理特徵的描述，尤其要區分可經免疫抑制治療逆轉的活動性病變，以及無法逆轉的慢性損傷 (見表十) [86]。

在臨床上，雖然腎臟切片能提供最關鍵的組織學資訊以指引治療，但並非每位患者都能及時接受切片。在無法進行切片時，具腎炎表現者 (如血尿、高血壓、腎功能受損) 通常依 Class III/IV 原則治療；如只有表現重度蛋白尿 ( $\geq 1$  g/day) 則依 Class V 原則處置。對於兒童狼瘡患者，若蛋白尿  $>500$  mg/g 或出現無法解釋的腎功能下降，建議進行腎臟切片，因為即使缺乏明顯蛋白尿，組織學上仍可能存在活動性病變。對於曾達緩解但後續出現蛋白尿、血尿或腎功能惡化而懷疑狼瘡腎炎復發者，或已接受適當治療  $\geq 6$  個月卻持續或惡化的腎臟異常，也建議重複切片。然而，是否重複切片需整合臨床判斷與病人意願[6]。

• 表九：2018 年修訂版 ISN/RPS 狼瘡腎炎分類[184]

分類	病理特徵
<b>Class I 微小繫膜型狼瘡腎炎 (Minimal mesangial lupus nephritis)</b>	Normal glomeruli by light microscopy, but mesangial immune deposits by immunofluorescence
<b>Class II 繫膜增生型狼瘡腎炎 (Mesangial proliferative lupus nephritis)</b>	Mesangial hypercellularity or mesangial matrix expansion by light microscopy, with mesangial immune deposits
<b>Class III 局部增生性狼瘡腎炎 (Focal lupus nephritis)</b>	Active or inactive focal (<50% of glomeruli) endocapillary or extracapillary glomerulonephritis with subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations
<b>Class IV 瀰漫增生性狼瘡腎炎 (Diffuse lupus nephritis)</b>	Active or inactive diffuse (≥50% of glomeruli) endocapillary or extracapillary glomerulonephritis with subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations
<b>Class V 膜性狼瘡腎炎 (Membranous lupus nephritis)</b>	Global or segmental subepithelial immune deposits, with or without mesangial alterations; may occur in combination with Class III or IV
<b>Class VI 進行硬化性狼瘡腎炎 (Advanced sclerosing lupus nephritis)</b>	≥90% globally sclerosed glomeruli without residual activity

病理特徵描述依據 2018 ISN/RPS 修訂版

• 表十：兒童全身性紅斑狼瘡NIH 活動性指標與慢性指標[85]

指標類型	指標項目	計分方式
Activity Index 活動性指標 (最高 24 分)	Endocapillary hypercellularity	0-3
	Leukocyte infiltration	0-3
	Subendothelial hyaline deposits (wire loops)	0-3
	Fibrinoid necrosis / karyorrhexis	$(0-3) \times 2$
	Cellular crescents	$(0-3) \times 2$
	Interstitial inflammation	0-3
Chronicity Index 慢性指標 (最高 12 分)	Glomerular sclerosis	0-3
	Fibrous crescents	0-3
	Tubular atrophy	0-3
	Interstitial fibrosis	0-3

依據 NIH Activity Index and Chronicity Index

## 6.2 治療準則

### • 治療目標

狼瘡腎炎治療的首要目標為儘早控制腎臟及全身性疾病活動度，以預防不可逆腎損傷及疾病復發，同時降低治療相關不良事件（特別是類固醇相關副作用）、終末期腎臟病及死亡風險，並提升整體生活品質[6]。治療反應評估應於第 3 個月與第 6 個月進行監測，蛋白尿應分別下降  $\geq 25\%$  與  $\geq 50\%$ ，並應於治療第 12 個月內達到部分或完全腎臟緩解（見表十二），同時達成兒童狼瘡低疾病活動度或緩解狀態，以符合達標治療 (T2T) 策略[86]。在兒童與青少年族群中，治療目標除維持腎功能與控制疾病外，尚須兼顧成長、性徵發育與骨骼健康[6]。

### • 指引依據

本章節治療建議主要參考 2024 KDIGO 狼瘡腎炎臨床實務指引[86]、2025 EULAR 全身性紅斑狼瘡治療建議[107]及 2024 APLAR 狼瘡腎炎共識[187]，並整合兒童相關文獻與台灣本土經驗。

### • 表十一：狼瘡腎炎緩解定義與治療反應評估[86, 107]

類別	項目	內容
評估項目	常規監測	UPCR、eGFR、尿沉渣、血清學、藥物副作用
緩解定義	完全腎臟緩解 (CRR)	UPCR $< 500$ mg/g; eGFR 穩定或改善 ( $\pm 10\%$ - $15\%$ ); 無活動性尿沉渣
	部分腎臟緩解 (PRR)	UPCR 較基線下降 $\geq 50\%$ 且 $< 3$ g/g; eGFR 穩定或改善 ( $\pm 10\%$ - $15\%$ )
	無腎臟反應	未能在 6-12 個月內達到 PRR 或 CRR
	主要腎臟反應 (PERR)	UPCR $\leq 700$ mg/g, eGFR 無惡化超過基線 20%

類別	項目	內容
治療目標	3 個月	蛋白尿下降 $\geq 25\%$
	6 個月	蛋白尿下降 $\geq 50\%$
	12 個月	達到 PRR 或 CRR
	長期	維持 CRR + 類固醇 $\leq 5$ mg/day
高風險因子	腎功能	eGFR $< 60$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
	病理分類	Class III/IV $\pm$ V(符合任一項)
	活動性指標與慢性指標	活動性指標 $\geq 12/24$ 分 或 慢性指標 $\geq 4/12$ 分
	腎外表現	中樞神經系統狼瘡、嚴重血液學異常、血管炎
	種族因素	亞洲裔、非洲裔、西班牙裔
	社經因素	依從性差、醫療資源不足

CRR: Complete Renal Response; PRR: Partial Renal Response; PERR: Primary efficacy renal response

## 6.3 治療架構

狼瘡腎炎的治療架構，是依據腎臟病理分類來制定。Class I-II 屬非增生型病變，腎功能通常不受影響，一般不需在標準狼瘡治療外增加免疫抑制劑量。相對地，預後較差的增生型狼瘡腎炎 (Class III-IV) 與膜性狼瘡腎炎 (Class V)，則是免疫抑制治療的主要對象主[5]。

傳統上，治療被分為「起始期 (induction)」與「維持期 (maintenance)」兩階段 [3]。然而，隨著對疾病更深入的理解及新藥物的發展，此二分法已不再適用。當代的治療觀念強調一體化的連續治療策略：以「初始治療 (Initial Therapy)」快速控制疾病活性，並無縫接軌至「後續治療 (Subsequent Therapy)」，以鞏固療效並預防復發。初始治療的關鍵評估點為 6 個月，若未達療效目標，即需考慮調整方案；而完整的療程 (初始加後續治療) 則建議持續至少 3-5 年，才考慮逐步減藥[6, 107]。

因此，兒童狼瘡腎炎的現代治療架構 (圖六)，主要是依據病理分類 (Class III/IV ± V vs. Class V) 與疾病嚴重度，來選擇最適切的初始與後續治療組合方案。

### 6.3.1 Class I/II 狼瘡腎炎

若患者尚未使用 hydroxychloroquine (HCQ)，強烈建議在無禁忌的情況下立即使用並持續服用，以控制並預防狼瘡的臨床表現[6, 188]。

#### • Class I/II 狼瘡腎炎的處理原則

對於單純的 Class I 或 Class II 狼瘡腎炎，因其本身預後良好，免疫抑制治療的強度應取決於腎外臨床表現的嚴重程度，使用口服類固醇 (prednisone 0.25-0.5 mg/kg/day)，而非針對腎臟病理分類本身。

#### • Class I/II 合併蛋白尿 (UPCR >3000 mg /g) 的特殊情況

若 Class I/II 患者出現腎病範圍蛋白尿 (UPCR >3000 mg/g)，應高度懷疑為「狼瘡足細胞病變 (lupus podocytopathy)」。此情況應比照「微小病變腎病 (minimal change disease)」的原則，使用較高劑量的類固醇進行治療 (例如：

prednisone 1 mg/kg/day) [188]。若治療反應不佳或反覆復發，應考慮重複腎臟切片以排除病理分類的轉變[6]。

### 6.3.2 Class III/IV (±V) 狼瘡腎炎

Class III (局部增生性) 與 Class IV (瀰漫增生性) 狼瘡腎炎 (±V) 為最常見且嚴重的類型，需積極免疫抑制治療。

#### • 類固醇

類固醇是治療 Class III/IV 狼瘡腎炎不可或缺的一環。治療應以靜脈脈衝 methylprednisolone (IVMP) 開始，後續銜接口服類固醇，並在確保疾病控制的前提下盡快減量[107]。

#### • 初始治療 (Initial Therapy) 劑量建議[3, 89, 107]:

靜脈脈衝治療：建議劑量為 IVMP 10-30 mg/kg/次，連續三天。關於單次最大劑量，雖然傳統上對於嚴重病例可使用至 1000 mg，但近年研究更傾向於較低的劑量 (如 500 mg) 以減少副作用，並同樣證實有良好療效。綜合考量下，本指引建議 IVMP 最大劑量為 1000 mg/次，但臨床醫師應根據疾病嚴重程度進行個體化評估，對於非危及生命的患者，可考慮使用較低的劑量上限。脈衝治療後，口服 prednisone 起始劑量為 0.5-1 mg/kg/day (最大 60 mg/day)。

#### • 後續治療 (Subsequent Therapy) 與減量策略[107, 189]:

口服類固醇應在 4-6 個月內，根據臨床反應逐步減量至  $\leq 5$  mg/day 的維持劑量。對於達到並持續維持完全腎臟緩解的患者，可考慮在數年後緩慢停藥。在減量過程中，建議每 1-3 個月評估疾病活動度、尿蛋白及腎功能，並應常規補充鈣質與維生素 D 以預防骨質疏鬆。

#### • 表十二：狼瘡腎炎類固醇減量時間表[6, 107]

時間	劑量	備註
第 0-4 週	0.5-1 mg/kg/day	最大劑量 60 mg/day
第 4-8 週	0.4-0.6 mg/kg/day	逐步減量
第 8-12 週	0.3-0.4 mg/kg/day	逐步減量
第 12-16 週	0.2-0.3 mg/kg/day	逐步減量
第 16-24 週	$\leq 5$ mg/day	目標達成
長期	逐步停用或維持最低劑量	視病情而定

### • 其他合併的起始治療 (Initial Therapy)

使用 mycophenolic acid analogs (MPAA) 或低劑量 cyclophosphamide (CYC) 合併類固醇作為起始治療[6]。

Class III/IV 狼瘡腎炎的治療在近數十年經歷了重大變革。從早期單用類固醇，到後來 CYC 的引入顯著改善了存活率。2000 年代後，MPAA 的出現則提供了一種療效相當、但安全性更優的替代方案，特別是在生育能力保留與較低的惡性腫瘤風險方面，使其逐漸成為多數成人指引的首選[6]。

Mycophenolic acid analogs (MPAA) 在兒童，MMF 的建議劑量為 300-600 mg/m<sup>2</sup>/dose bid (最大劑量 2-3 g/day) [83]。多項成人隨機對照試驗已證實，MPAA 在誘導緩解方面不劣於 CYC，且性腺毒性與感染風險更低[86, 190, 191]。此結論亦在兒童族群中獲得支持：一項中國大型回溯性研究 (n=161) 及一項台灣小型研究 (n=33) 均顯示 MMF 與 CYC 的療效相當，後者更觀察到 MMF 組在腎功能改善 (eGFR) 方面顯著優於 CYC 組[192, 193]。

Cyclophosphamide (CYC) 方面，現行歐美指引 (2024 ACR, 2025 EULAR) 基於多項成人試驗結果，皆建議優先採用 Euro-Lupus 低劑量方案 (500 mg IV 每 2 週一次，共 6 次，總劑量 3 g)，而非傳統的高劑量方案。研究證實，低劑量方案在維持同等腎臟反應率的同時，展現了更佳的耐受性與較低的累積毒性。儘管相關的兒童數據多來自觀察性研究，但考量到病患一生中可能需要多次面對免疫抑制治療，Euro-Lupus 低劑量方案因其較佳的安全性，仍被視為兒科臨床的較佳選擇[86]。

### • 高風險 Class III/IV (±V) 之三重療法 (Triple Therapy)

對於高風險的 Class III/IV (±V) 狼瘡腎炎患者 (高風險定義見表十一)，可在標準雙重療法 (類固醇 + MPAA) 的基礎上，加入第三種藥物形成「三重療法」，以期達到更佳的腎臟反應。選擇 belimumab 或 calcineurin Inhibitor (CNI) 作為第三種藥物，取決於患者的臨床特徵，特別是腎外疾病活動度與蛋白尿的嚴重程度，若為高風險 Class III/IV (±V) 狼瘡腎炎患者，合併中度至重度腎外表現者，優先選擇含 belimumab 的三重療法 (類固醇 + MPAA + belimumab) [6]。

Belimumab 可合併 MPAA 或 Euro-Lupus CYC 組成三重療法，適用於 5 歲以上兒童。其核心療效已由 BLISS-LN 試驗證實：合併標準治療可顯著提高主要療效腎臟反應 (PERR: 43% vs 32%) 與完全腎臟反應 (CRR: 30% vs 20%) [129]。

Belimumab 特別適用於具有顯著腎外表現 (如皮膚黏膜、肌肉骨骼症狀) 的患者，

因其已被證實能有效降低整體疾病活動度並減少嚴重復發[194]。此外，對於 eGFR  $\leq 45$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>、血壓控制不佳 ( $>165/105$  mmHg)、或腎臟切片已出現明顯慢性變化的患者，建議優先考慮含 belimumab 的方案，以避免 CNI 相關的腎毒性與高血壓風險[6]。

給藥方式包括靜脈注射 (IV) 與皮下注射 (SC) 兩種途徑。靜脈注射劑量為 10 mg/kg，於第 0、2、4 週各給予一次起始劑量，之後每 4 週一次維持劑量。皮下注射為美國 FDA 核准用於狼瘡腎炎的給藥途徑，台灣目前尚未取得相關核准；其劑量依體重調整：體重  $\geq 40$  kg 者，起始給予 400 mg 每週一次，共 4 次，之後維持 200 mg 每週一次；體重 15 kg 至未滿 40 kg 者，起始給予 200 mg 每週一次，共 4 次，之後維持 200 mg 每 2 週一次

在亞洲族群中，BLISS-LN 亞洲次族群分析 (包含 9.9% 台灣患者) 亦顯示出相似的療效與安全性，belimumab 治療組在第 104 週達到 PERR 的比例顯著較高 (53% vs 37%)、CRR 比例較高 (35% vs 25%)，且腎臟相關事件或死亡風險降低 63%，安全性良好[195]。

對於高風險 Class III/IV (±V) 狼瘡腎炎，且蛋白尿  $\geq 3000$  mg/g 的患者，建議優先使用含 CNI 的三重療法 (類固醇 + MPAA + CNI) [6]。

其他三重療法：MPAA 合併 calcineurin inhibitor (CNI) 亦可組成三重療法，而 CNI 選擇包括：cyclosporine (CsA)：3-5 mg/kg/day 分兩次 (目標血中濃度 50-150 ng/mL)、tacrolimus (TAC)：0.05-0.1 mg/kg/day 分兩次 (目標血中濃度 4-6 ng/mL)、voclosporin (VCS)：成人 23.7 mg BID (兒童劑量尚無建議，不需常規監測血中濃度且台灣尚未取得相關核准) [126]。而 cyclosporine 因腎毒性較高，不建議作為長期維持治療的首選。CNI 除具有抑制 T 細胞活化的免疫調節作用外，亦能直接穩定足細胞的肌動蛋白細胞骨架、減少足細胞損傷，並降低腎絲球濾過屏障的通透性，從而快速減少蛋白尿[196, 197]。Voclosporin 是新一代的鈣調磷酸酶抑制劑，為 cyclosporine A 的結構類似物，其分子經過修飾以增強穩定性並改善藥物動力學特性。與傳統 cyclosporine 相比，voclosporin 具有更一致且可預測的藥物動力學特性、較低的個體間變異性，且不需常規進行血中濃度監測[114]。AURORA 試驗顯示 voclosporin 合併 MMF 可顯著提高 CRR (41% vs 23%)，且達成  $\geq 50\%$  UPCR 降幅的中位時間僅約 29 天，顯著優於對照組的 63 天 (HR 2.0,  $P < 0.001$ ) [126]。

### 6.3.3 單純 Class V 狼瘡腎炎

單純 Class V (膜性) 狼瘡腎炎的治療策略主要依據蛋白尿的嚴重程度進行分層(蛋白尿 1000 mg/g 為界)。由於其病理生理機轉與增生型腎炎 (proliferative nephritis) 不同, 治療選擇也需有所區別[6]:

對於活動性、新發或復發的單純 Class V 狼瘡腎炎, 且蛋白尿  $\geq 1000$  mg/g 的患者, 建議使用類固醇合併 MPAA、CNI 或短期 CYC [6]。值得注意的是, 根據 BLISS-LN 試驗的次族群分析, Belimumab 對於單純 Class V 患者的療效較不明顯(主要腎臟反應 PERR 勝算比 OR:0.65; 完全腎臟反應 CRR 勝算比 OR:0.83), 因此不建議將 Belimumab 作為此類患者優先選擇的藥物 [129]。

對於活動性、新發或復發的純 Class V 狼瘡腎炎, 且蛋白尿  $< 1000$  mg/g 的患者, 條件性建議使用類固醇 ± MPAA、AZA 或 CNI [6]。目前缺乏高品質的臨床試驗證據, 因為此族群通常被排除於大型研究之外。然而, 考量到低度蛋白尿仍有進展為重度蛋白尿的風險, 且一旦進展, 後續治療反應可能變差, 因此臨床上傾向採取「積極但溫和」的介入策略。然而, 此類患者需密切監測, 因低度蛋白尿可能進展至  $> 1000$  mg/g, 且在進展後可能對治療較不敏感, 因此傾向採取積極但溫和的介入, 以避免疾病進展[6]。

### 6.3.4 後續治療

對於達到腎臟緩解的狼瘡腎炎患者, 應持續維持治療至少 3-5 年。之後, 可在審慎評估復發風險因子後, 考慮逐步停止免疫抑制劑和/或生物製劑[6]。

MPAA 為首選維持治療藥物, 劑量可較起始期略減, 但應維持有效劑量; 建議持續使用 3-5 年以上[86]。若起始期使用 CYC, 應於達成緩解後轉換為 MPAA 或 AZA[107]。此外, Belimumab 亦可持續使用於維持期[107]。BLISS-LN 延伸研究顯示長期使用安全性良好, 並可降低腎臟復發風險。若選用 CNI 使用, 則需注意長期腎毒性風險[107], 其中 Voclosporin, AURORA-2 延伸研究顯示使用至 3 年 eGFR 大致穩定; 而 tacrolimus 超過 2 年的資料有限; cyclosporine 則因腎毒性較高, 不建議長期使用。

停藥時機需權衡長期免疫抑制的風險與復發可能性。停藥前應評估復發預後因子(見表十三)。WIN-LUPUS 試驗針對維持治療 2 至 3 年且病情穩定至少 1 年的患者進行研究; 結果顯示, 停藥組的復發率高於持續治療組 (27.3% vs. 12.5%)。

此外，觀察性研究顯示，較長的治療時間、較長的緩解期及持續使用 HCQ 與較低的復發風險相關[107]。

• 表十三：兒童全身性紅斑狼瘡預後因素[107]

類別	治療反應不佳／進展至 CKD	腎臟疾病復發風險增加
類別	eGFR <60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	治療時間 <3 年
	蛋白尿 (UPCR >3000 mg /g)	一年內治療未達完全緩解
	高血壓	未遵從治療
	曾有狼瘡腎炎復發病史	未使用 HCQ
	男性	持續腎外/血清學活動度 年輕 (<30 歲) / 男性
病理	慢性指標 >3 分且合併活動性病變	重複切片仍有活動性指標 ≥2
	新月體形成	
	嚴重腎間質發炎	

### 6.3.5 難治性狼瘡腎炎

對於治療反應不足或難治型狼瘡腎炎患者，應先排除不依從因素，再依個別情況調整治療，並可考慮參與臨床試驗[6]。

對於任何類型之狼瘡腎炎，在治療 6-12 個月後仍未達到至少部分腎臟反應的患者，建議提升治療強度。然而，在將疾病歸類為「持續活動性疾病」或「難治性」之前，必須先排除所有可能造成無反應的原因，特別是治療不依從、或出現新併發症；因此，評估病人是否按時用藥，包括在可行時監測藥物血中濃度（如 MPAA 或 CNI），是重要的第一步[6, 107]。提升治療強度策略包括將雙重療法 (dual therapy) 升級為三重療法 (triple therapy)、或更換三重療法組合、或加入抗 CD20 藥物[6, 107]。

在抗 CD20 藥物選擇上，rituximab (RTX) 的給藥方式包括：375 mg/m<sup>2</sup> 每週一次 × 4 次，及 750 mg/m<sup>2</sup> 每 2 週一次 × 2 次 (最大 1 g/dose)。研究分析顯示約 50-80% 的難治性患者在 RTX 治療後可達部分或完全緩解[139]。兒童觀察性研究 (JIR 數據庫, n=41) 顯示 RTX 可顯著改善疾病活動度 (SLEDAI-2K: 12.0 → 4.0)

並具類固醇減量效益 (0.92 → 0.27 mg/kg/day) [138]。此外，Obinutuzumab (OBI) 為第二代抗 CD20 單株抗體，可誘發更深度且持續的 B 細胞耗竭，REGENCY 試驗 (第三期) 顯示 OBI 合併 MMF 在第 76 週 CRR 顯著優於安慰劑 (46.4% vs 33.1%, P=0.0232) [129]。而成人建議劑量為 1 g IV 於第 0、2、24、26 週，兒童尚無建議劑量 [107]。

### 6.3.6 特殊情況：血栓性微血管病變

對於合併血栓性微血管病變 (TMA) 特徵的狼瘡腎炎患者，應依病因給予目標性治療，包括 GCs、B 細胞治療、補體抑制劑、caplacizumab、血漿置換及抗凝血劑 [107] [198]。

當狼瘡腎炎患者出現 TMA 的臨床或病理證據時，精準的鑑別診斷至關重要，因為不同的致病機轉對應著截然不同的治療策略 [107] [181]。

**血栓性血小板減少性紫斑症 (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, TTP)** 的診斷依據為 ADAMTS13 活性顯著降低，標準治療為血漿置換合併免疫抑制治療 (如 GCs 或 Rituximab)。對於難治性病例，可考慮使用 Caplacizumab；然而，此藥物在 SLE-TTP 患者中的使用經驗仍侷限於零星案例。在台灣，Caplacizumab 的適應症可用於 12 歲以上且體重 40 公斤以上的青少年 aTTP 病人 [107] [198]。

**補體介導的溶血性尿毒症候群 (Complement-Mediated HUS, CM-HUS)** 的核心治療為補體 C5 抑制劑，可選用 Eculizumab 或 Ravulizumab。在兒童族群中，目前僅有 Eculizumab 具有明確的兒童使用劑量與適應症 [107, 199, 200]。

**抗磷脂症候群腎病變 (APS Nephropathy)** 的診斷線索為血清中存在高效價的抗磷脂抗體。對於合併蛋白尿 (UPCR >3000 mg /g) 且血清白蛋白顯著低下 (<2.0-2.5 g/dL) 的患者，若無高度出血風險，建議接受抗凝血治療 [6, 107]。

### 6.3.7 非免疫治療

所有狼瘡腎炎病患視情況建議採用非免疫療法，包括 RAAS 阻斷劑、SGLT2 抑制劑、statins 及骨骼保護劑。以「非免疫治療」一詞取代過去的「輔助治療」，以突顯其在長期腎功能保護中與免疫治療同等重要的角色。RAAS 阻斷劑 (如 ACEI/ARB) 適用於持續性蛋白尿或高血壓患者，此外血壓目標應維持 <130/80 mmHg。SGLT2

抑制劑則適用於病情穩定但仍有持續性蛋白尿，或 eGFR <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 的患者，當 eGFR <20 時則禁用。但兒童使用目前無適應症。Statin 類則應依據心血管風險評估使用。骨骼保護措施可考慮補充鈣質與維生素 D、規律運動、維持正常體重，必要時使用 bisphosphonates (腎功能下降者需謹慎) [107]。

### 6.3.8 監測與反應評估

狼瘡腎炎活動度監測應定期評估蛋白尿：未達 CRR 者至少每 3 個月一次；已達持續緩解者每 3-6 個月一次。臨床試驗多以蛋白尿作為主要腎臟病活動度指標。雖然 24 小時尿液收集是評估蛋白尿的標準方法，但在日常臨床實務中不易執行，建議以隨機尿蛋白/肌酸酐比值 (UPCR) 進行監測。若可行，清晨首次尿液為隨機尿液 (spot urine) 中最準確的檢體。此外，皆應定期接受血清學監測，每次門診時應檢測補體 (C3、C4) 及 anti-dsDNA，數值異常可能預示復發，但不建議僅依血清學異常 (無臨床惡化) 調整治療。再者，評估治療依從性時可監測 MPAA 濃度，及使用特定藥物時亦須監測血中濃度，如 CNI (tacrolimus, cyclosporine)，其中 voclosporin 不需常規監測血中濃度 [6]。

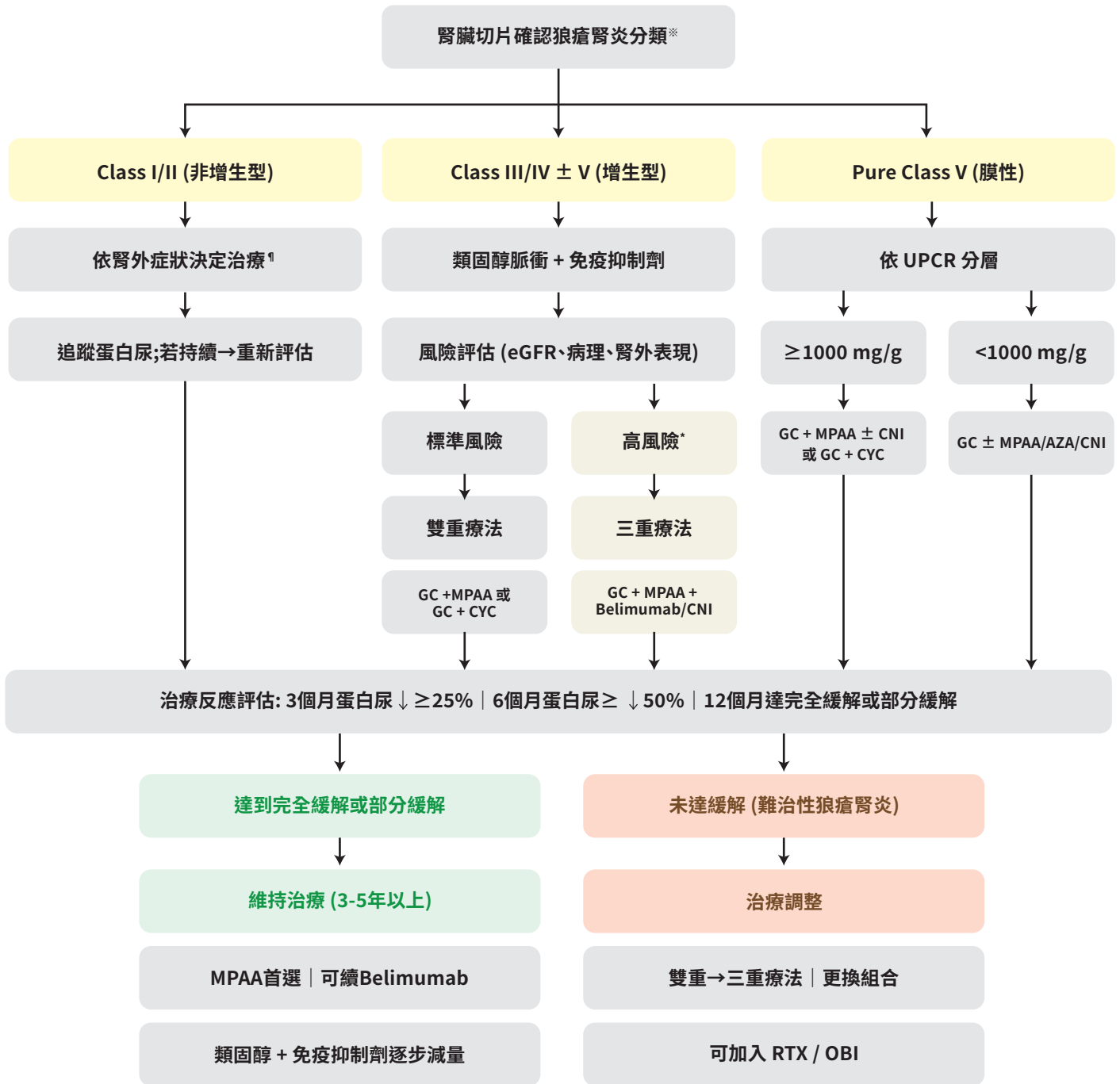
### 6.3.9 腎臟替代療法

所有腎臟替代療法均可用於全身性紅斑狼瘡患者；對於腎外疾病穩定至少 6 個月的患者，應考慮腎臟移植 (包括活體移植及透析前移植) [107]。約 10-22% 的狼瘡腎炎患者最終會進展至末期腎臟病。治療選項包括血液透析、腹膜透析或腎臟移植 [6]。

針對狼瘡腎炎合併末期腎臟病患者，腎臟移植強烈建議優於僅接受透析，因其可明顯降低死亡率、心血管事件、感染風險及狼瘡腎炎復發。此外，透析前移植與較佳的移植腎存活率相關，且不需等待完全臨床或血清學緩解，前提是無其他器官的重大活動性病變，而移植腎後狼瘡腎炎復發率低 (約 10%)，且多為輕度繫膜型病變 [6, 107]。透析選擇方面，血液透析與腹膜透析在疾病復發、感染風險與死亡率方面無顯著差異；然而，血液透析心血管事件風險較高，腹膜透析感染風險較高 (尤其腹膜炎)，且具抗磷脂抗體者血管通路併發症與移植腎血栓風險較高 [6, 107]。ERA 登錄資料顯示，接受腎臟替代療法的狼瘡腎炎患者預後持續改善，10 年存活率已接近其他腎衰竭病因 (HR 1.11)。然而，美國研究指出，接受透析的兒童狼瘡腎炎患

研究指出，接受透析的兒童狼瘡腎炎患者住院率較高，且接受腎臟移植的比例低於其他病因[107]。

• 圖 五：兒童狼瘡腎炎治療流程圖



**【非免疫治療(Non-immunologic Therapy)】適用於所有狼瘡腎炎患者：**

ACE /ARB抑制劑 (蛋白尿或高血壓) | SGLT2i (eGFR <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>或持續蛋白尿，eGFR ≥20 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 可啟用) | statins (依心血管風險) | 骨骼保護(鈣、維生素D)

\*基礎治療：所有狼瘡腎炎患者皆應使用 Hydroxychloroquine (HCQ)，除非有禁忌症。

\*\*Class II 合併持續性蛋白尿者：考慮低劑量類固醇 (0.25-0.5 mg/kg/day)。

\*高風險族群 (Class III/IV ± V，符合任一項)：(1) eGFR <60; (2) NIH Activity Index ≥12/24 或 Chronicity Index ≥4/12; (3) NPSLE、嚴重血球低下或血管炎



## 第七章

# 其他器官系統治療



器官特異性表現中非狼瘡性腎炎呈現於此章節；狼瘡腎炎則呈現於前章中。

### 7.1 皮膚黏膜系統

皮膚表現在兒童狼瘡中相當常見，於台灣的兒童狼瘡患者中，超過70%具有不同形式的皮膚侵犯[17]。治療上，應加強防曬教育與皮膚照護，建議使用可同時阻擋UVA/UVB的防曬產品（化學性SPF  $\geq 70$ 、物理性SPF  $\geq 50$ ），並搭配遮陽衣物、帽子及避免正午強烈日曬等非藥物措施[83]。初始藥物治療除HCQ外，第一線治療應以局部治療為主，包括外用類固醇或CNI（如 tacrolimus、pimecrolimus）；必要時可短期使用口服或皮內注射類固醇。臉部建議僅短期使用低效類固醇以避免皮膚萎縮，身體其他部位則可使用中高效製劑。於第一線治療無反應，及對於中重度或反覆發作的皮膚型狼瘡，第二線治療可考慮使用MTX、MPAA或BEL。此外，尚可考慮AZA、CYC、RTX等治療選項，惟應依個別患者之疾病嚴重度、受影響的器官型態及安全性風險進行審慎評估後選用[83, 84]。近年，BEL與ANI皆已證實可改善狼瘡之黏膜皮膚表現：其中BEL的臨床證據涵蓋成人與兒童族群，而ANI之研究則主要納入成人受試者。兩者於不同評估工具下均可呈現一致且具臨床意義之黏膜皮膚改善，適合作為對傳統治療反應不足患者之治療選項；惟ANI目前尚未取得兒童狼瘡之適應症，臨床使用時宜特別留意[201, 202]



## 7.2 骨骼肌肉系統

在台灣，超過50%的兒童狼瘡患者出現關節病變[17]。雖然進展為永久性關節損傷的比例相對不高，但關節病變與生活品質下降及工作能力受損密切相關[203]。狼瘡相關的關節表現範圍廣泛，從關節痛到變形性關節病變，甚至侵蝕性關節炎皆可能出現。雖然非類固醇消炎藥（NSAIDs）與類固醇可用於快速緩解症狀，但治療的核心目標在於透過免疫調節劑與免疫抑制劑達到長期疾病控制與維持，以降低關節損傷風險並改善長期預後。兒童狼瘡關節炎的治療原則建議以HCQ為基礎，並視病情輔以NSAIDs、短期類固醇及免疫抑制劑。對於以關節表現為主，且過去未曾有顯著其他器官侵犯病史的患者，可優先考慮使用MTX；而對於曾有或目前合併其他器官侵犯者，則MPAA可能為較佳選擇[82]。此外，BEL亦已被證實可用於對標準治療反應不佳的患者，能改善關節及皮膚症狀，並具有類固醇減量效果[132]。

## 7.3 漿膜炎

在兒童狼瘡患者中，發生漿膜炎的機率低於成人狼瘡，其盛行率依不同研究世代與地理區域而異，約介於6-18% [34, 204, 205]。統合分析資料顯示，相較於成人狼瘡，兒童發生肋膜炎的風險顯著較低，且整體而言，兒童族群中的漿膜炎表現較為少見[34]。台灣兒童狼瘡的統計，發現將近20%的兒童狼瘡患者有漿膜炎，這些患者病程一般較嚴重，表現為較高疾病活動度、較多腎臟與中樞神經侵犯及較高死亡風險，其中漿膜炎與末期腎臟病皆為獨立死亡危險因子，而晚發型漿膜炎及合併末期腎病者其長期存活率最差[206]。由於心包炎與肋膜炎在治療策略上具有相似性，因此相關建議合併討論。初始治療可併用非類固醇消炎藥（NSAIDs）與秋水仙素（colchicine），並視臨床需要加入口服類固醇。現有證據的確定性偏低，且不足以明確指引臨床醫師在傳統免疫抑制劑與生物製劑之間的選擇。2025 ACR狼瘡治療指引專家共識，以肋膜炎心包炎為主要表現的患者，或許可考慮IL-1阻斷療法[83]。

## 7.4 血液系統

在台灣，超過70%的兒童狼瘡患者的血液系統曾受影響[17]。狼瘡的血液學表現範圍廣泛，常見包括白血球減少、貧血、血小板減少，甚至全血球減少；其多數與疾病活動所致的免疫機制相關，但藥物影響與共病因素亦不容忽視[207]。當出現可能危及生命之血液學表現（如重度細胞減少、疑似巨噬細胞活化症候群（MAS）或血栓性微血管病變（TMA）等）時，建議及早與血液科醫師共同管理，以利即時鑑別診斷並迅速啟動治療[83]。相關治療策略將於後續「嚴重／重症」段落另行詳述。

### 7.4.1 白血球減少

白血球減少是狼瘡的典型血液學表現之一，約半數患者曾出現，多與疾病活動度密切相關。中性球減少可因感染、藥物或脾功能亢進(hypersplenism)引起[207]。對於歸因於狼瘡且無症狀的白血球減少，包括中性球或淋巴球絕對計數低於1,000/uL者，在未合併其他狼瘡疾病活動徵象的情況下，通常不需啟動免疫抑制治療。針對狼瘡相關的中性球減少，僅在其嚴重且合併感染時，可考慮使用G-CSF，但須謹慎，因曾有狼瘡族群使用後出現病情惡化的報告[83]。

### 7.4.2 血小板減少

對於慢性且無症狀、血小板數 $< 30,000/uL$ 的狼瘡相關血小板減少，建議有條件地啟動類固醇治療，並可合併MPAA、AZA、CNI、RTX、BEL和／或靜脈注射免疫球蛋白（IVIG），其效益優於單純觀察或僅使用類固醇。相較之下，若血小板減少已出現臨床症狀（例如活動性或顯著出血），則建議有條件地以類固醇聯合IVIG和／或RTX治療為優先，而非添加傳統免疫抑制劑[83]。

### 7.4.3 自體免疫性溶血貧血

自體免疫性溶血貧血（Autoimmune Hemolytic Anemia, AIHA）是一種因溫型或冷型自體抗體所致的紅血球破壞性溶血性貧血，可再細分為原發性或繼發性。在狼瘡患者中約有10%可能出現自體免疫性溶血貧血。其中溫型抗體自體免疫性溶血貧血為最常見亞型（48–70%），以類固醇為第一線治療，約有80%的患者有效，對

於病情嚴重或需減少類固醇暴露者可加用RTX[208]。2025 ACR建議對於因狼瘡所致且具症狀的自體免疫性溶血貧血(例如出現缺血性表現和/或血流動力學不穩定),建議有條件地優先採用類固醇合併靜脈注射免疫球蛋白(IVIG)和/或RTX治療,其效益優於加用傳統免疫抑制劑。在病情較輕、代償良好的情況下,則可考慮短期類固醇或傳統免疫抑制劑/生物製劑類免疫抑制治療作為替代選項[83]。

#### 7.4.4 抗磷脂症候群

兒童狼瘡的特徵之一為產生多自體種抗體,其中包括抗磷脂抗體(antiphospholipid antibodies, aPLs),包括:anticardiolipin antibodies (aCL)、anti- $\beta$ 2 glycoprotein-I antibodies (anti- $\beta$ 2 GPI)及lupus anticoagulant (LA)。當這些抗體在兒童狼瘡患者中持續呈現陽性,並伴隨血管栓塞或青少年妊娠併發症時,則稱為兒童狼瘡相關抗磷脂症候群(cSLE-APS)[209]。雖然兒童狼瘡相關抗磷脂症候群相對罕見,但兒童狼瘡患者中抗磷脂抗體的檢出率卻相當高,約為40%,且38-75%的兒童狼瘡患者至少具有一種形式的抗磷脂抗體[210]。

兒童狼瘡合併抗磷脂抗體陽性患者,在疾病開始和追蹤期間,更常出現血液學、皮膚和非血栓性神經系統表現。特別是疾病初期較高anti- $\beta$ 2 GPI抗體與較高的疾病活動度相關,而較高的疾病活動度又與較嚴重的組織損傷相關[210]。一項巴西多中心大型回顧性研究顯示,靜脈血栓(60%)和動脈血栓(52%,主要為腦中風)是兒童狼瘡相關抗磷脂症候群患者最常見的血栓類型。且與無抗磷脂症候群的兒童狼瘡患者相比,患者有顯著更高的中樞神經系統表現、腦血管疾病、多發性神經病變和累積性疾病損傷,且更常需要使用CYC治療[209]。此外,兒童狼瘡相關抗磷脂症候群患者亦更常合併血液學異常,包括免疫性血小板減少症(ITP)與自體免疫性溶血性貧血(AIHA)等。一項為期10年的橫斷面研究顯示,抗磷脂抗體陽性患者發生組織損傷的風險是抗磷脂抗體陰性患者的2.5倍[210]。

在抗磷脂症候群的嚴重亞型中,災難性抗磷脂症候群(catastrophic antiphospholipid syndrome, CAPS)屬於罕見但危及生命的狀況,其特徵是在短時間內發生多發性血栓與微血栓。先前,感染被認為是兒童與青少年發生災難性抗磷脂症候群的重要誘發因素之一[209]。

2023 EULAR建議,抗凝血治療主要用於腦血管疾病,例如與抗磷脂抗體相關的缺中風,對其他表現的效益則不明[84]。2024英國血液學會建議,所有抗磷脂症候群患者

或具高風險抗體表現型(如三重抗體陽性),以及曾發生中風或無誘因靜脈血栓患者,應接受長期抗凝血治療。且首選為維生素 K 拮抗劑(vitamin K antagonists, VKA) [211]。

## 7.5 神經精神系統

神經精神系統侵犯(NPSLE)是狼瘡的一種潛在嚴重且危及生命的併發症,臨床症狀範圍廣泛,涉及頭痛、癲癇、情緒/認知/運動障礙、意識混亂、和腦血管疾病等。研究顯示,約有14-50%的兒童狼瘡患者被確定患有神經精神表現。即使不考慮在一般人群中常見焦慮或頭痛表現,神經精神性狼瘡的盛行率仍高,在台灣本土的報告中達到34.6%[17, 212]。在兒童狼瘡中,神經精神併發症似乎比成人更嚴重,並與更高的發病率和死亡率相關。其病理機轉可能涉及兩種途徑:(1)缺血性或血栓性途徑,導致腦部微血管病變、血管阻塞和出血;(2)自體免疫或發炎途徑,透過發炎介質或自體抗體與顱內免疫複合物形成或血腦屏障破壞的交互作用,促進神經精神症狀的發展[213]。

對於出現新發或不明原因神經精神症狀者,應如同一般非狼瘡病患進行完整檢查,並排除感染、高血壓、代謝異常及藥物副作用等其他病因。依臨床表現選擇相應檢查,包括腰椎穿刺與腦脊液分析(主要為排除中樞感染)、腦波、神經心理測驗、眼科檢查、神經傳導研究及腦部核磁共振等;唯腦部核磁共振正常並不能排除神經精神性狼瘡。若懷疑認知功能障礙,應與神經心理師合作或使用經驗證的兒童評估工具(如: Ped-ANAM) [5]。2025 ACR建議治療應採多專科合作模式,特別是與神經科及精神科/心理專科共同管理[83]。

對於嚴重神經精神症候(如狼瘡視神經炎、急性意識混亂狀態或多發性單神經炎),建議以大劑量類固醇脈衝治療合併靜脈注射CYC、MPAA或RTX治療為首選,而非單用類固醇。而狼瘡脊髓炎建議以大劑量類固醇脈衝治療合併靜脈注射CYC。狼瘡性精神病,應合併抗精神病藥與免疫抑制治療。難治性或嚴重神經精神性疾病的輔助治療可考慮血漿置換或靜脈免疫球蛋白(IVIG)治療。當有癲癇發作若歸因於活動性狼瘡,建議使用抗癲癇藥合併類固醇與免疫抑制治療。對於大腦中沒有癲癇活動證據的單次癲癇發作,通常不構成長期抗癲癇治療的適應症。進行仔細評估,並治療潛在原因,包括潛在神經精神性狼瘡的抗發炎治療,通常足以防止進一步的癲癇發作[5]。若單獨出現的認知功能障礙一般不建議常規使用免疫抑制治療,應以認知

訓練與支持性療法為主；僅在有明確發炎證據時才考慮免疫治療。整體原則為辨明可逆性發炎機制並針對活動性病變積極治療，以減少神經永久性損害。

現行2023 EULAR建議及2025更新的ACR 狼瘡指引並未將生物製劑納入中樞神經或精神表現的標準治療選項。因為因此類患者在生物製劑的臨床試驗中多半被排除，是以生物製劑在神經精神表現方面的證據不足[84]。

## 7.6 其他重症狼瘡表現

### 7.6.1 瀰漫性肺泡出血

瀰漫性肺泡出血 (Diffuse Alveolar Hemorrhage, DAH)：兒童狼瘡患者中，胸膜與肺部相關表現相當常見，約17–42%的患者以呼吸系統症狀作為初始症狀，其中以輕至中度胸膜炎最為常見。瀰漫性肺泡出血是一種急性、罕見且潛在致命風險的肺部併發症。其臨床特徵包括突發性呼吸症狀，如呼吸困難、低血氧、咳血、心搏過速及/或咳嗽，並伴隨胸部X光或高解析度電腦斷層(HRCT)出現新發肺浸潤，以及血紅素的迅速下降。一項多中心世代研究顯示，在847位兒童狼瘡患者中，共有19例(2.2%)曾被診斷患有瀰漫性肺泡出血，其中9例(47%)死亡，顯示其高度致命性。與非瀰漫性肺泡出血對照組相比，瀰漫性肺泡出血患者具有更高比例的全身性症狀、漿膜炎及敗血症。其疾病活動度亦顯著較高，此外，患者較常出現血小板減少、接受靜脈注射類固醇治療及靜脈CYC等比例亦顯著較高[214]。由於缺乏大型隨機試驗，目前瀰漫性肺泡出血治療多依據病例報告與病例系列研究。一項大型系統性回顧收納140位成人狼瘡患者、174次瀰漫性肺泡出血發作，結果顯示最常使用的治療為類固醇(98%)，其次為CYC(54%)、血漿置換(31%)、AZA(7%)、靜脈注射免疫球蛋白 (IVIG) (5%)、MPAA(3%)、RTX(6%)以及造血幹細胞移植(2%)[215]。

### 7.6.2 微血管病性溶血性貧血

微血管病性溶血性貧血是一種罕見但可能危及生命的臨床症候群，其特徵包括微血管性溶血性貧血 (Microangiopathic Hemolytic Anemia, MAHA)、血小板減少，以及程度不一的器官損害，常見受影響器官包括腎臟 (如急性腎衰竭) 與中樞神經系統功能異常。當主要驅動因素為補體蛋白的基因性或後天性缺陷時，稱為原發性微血管病性溶血性貧血，即補體相關的微血管病性溶血性貧血或非典型溶血

性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS) ;若補體活化發生於其他疾病過程中,則稱為繼發性微血管病性溶血性貧血,常見誘因包括感染、自體免疫疾病、惡性高血壓、惡性腫瘤、移植、妊娠或藥物相關等[216]。

除了少數例外情況外,多種自體免疫疾病皆可能與微血管病性溶血性貧血相關,其中狼瘡為是最常見的後天性微血管病性溶血性貧血病因之一,其在狼瘡患者中的發生率約為3-9%[216]。林口長庚醫院的研究顯示,狼瘡腎炎併發腎臟微血管病性溶血性貧血的患者預後極差:具有較高的腎炎復發率、較低的緩解率,並面臨顯著增加的死亡與透析風險。此外,該族群患者的血清補體因子H (CFH) 濃度與血漿ADAMTS13活性均顯著低於一般狼瘡腎炎患者,顯示補體調節與凝血機制失衡可能參與其病理機轉。雖然狼瘡病患的微血管病性溶血性貧血多屬繼發性,但在部分患者中仍可檢出補體調節相關基因缺陷,如CFI與CFHR2[217]。

值得注意的是,微血管病性溶血性貧血是狼瘡的一項獨立預後因子,與較高的死亡率及末期腎病風險增加有關;在狼瘡患者中,死亡率可高達33.3-62.5%[218],然而一項基於狼瘡腎炎腎臟切片的研究顯示,微血管病性溶血性貧血可見於多達24.3%的狼瘡腎炎患者[219]。目前,尚無針對狼瘡合併微血管病性溶血性貧血的標準化治療方案,常見治療方案包括免疫抑制劑、高劑量類固醇和血漿置換,其餘多數為個案報告。一項個案報告顯示,對於2名傳統治療無效的患者,採用低劑量RTX起始治療,隨後以BEL維持治療是一種有希望的方法,最終兩位患者均完全康復,並成功停用類固醇沒有復發[218]。若臨床評估高度懷疑為補體過度活化相關之微血管病性溶血性貧血,則可考慮使用補體抑制劑。其中eculizumab已被證實具治療效益。Eculizumab為一種重組全人源化IgG2/IgG4單株抗體,可與C5結合,從而阻止末端補體複合物的形成。在兒童族群方面,一項2026年發表之回顧性研究納入22名狼瘡性腎炎併發血栓性微血管病變兒童患者結果顯示eculizumab組達部分腎臟緩解時間顯著縮短( $P=0.04$ ),完全緩解率較高,血紅素恢復亦更為迅速( $P<0.05$ ),且觀察期間無死亡或嚴重感染事件,安全性良好。上述結果提示,在排除TTP (ADAMTS13 缺乏症)、感染及藥物相關因素後及早使用eculizumab,或可有效改善兒童狼瘡性腎炎併發血栓性微血管病變之腎臟預後,惟仍有待更大規模研究加以驗證[220] 此外,eculizumab用於兒童狼瘡性腎炎併發血栓性微血管病變仍屬off-label使用,其台灣核准適應症中,僅對血漿治療反應不佳之非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS)具有兒童建議使用劑

量[199]。

### 7.6.3 巨噬細胞活化症候群

巨噬細胞活化症候群(MAS) 是狼瘡的一種潛在致命併發症，其特徵為T淋巴球與巨噬細胞的過度活化與增生，進而引起大量細胞激素的生成，即「細胞激素風暴」。巨噬細胞活化症候群被視為噬血性淋巴組織細胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)的次發性或後天性型態，與風濕性疾病相關[204]。巨噬細胞活化症候群具高度致命性，台大兒醫的資料顯示，在小兒自體免疫疾病中合併巨噬細胞活化症候群之患者，其五年存活機率为65.63%[222]。一項回顧性世代研究顯示，在403位兒童狼瘡患者中，共有38位(9%)曾被診斷出患有巨噬細胞活化症候群。多數患者使用類固醇治療，並視病情嚴重程度合併其他藥物，如: IVIG及CNIs。對於重症或難治型患者，使用了更積極的治療手段，如Etoposide、IL-1 抑制劑Anakinra、及血漿置換術等[221]。

### 7.6.4 狼瘡性心肌炎

狼瘡相關心臟病變可見於多達50%的患者。雖然心包膜炎為狼瘡最常見的心臟相關表現，但心臟其他結構亦可能受影響，包括心內膜、心肌、傳導系統與冠狀動脈。其中狼瘡性心肌炎(Lupus Myocarditis, LM)屬於需要迅速辨識與處置的嚴重併發症，因為其可能進展為心律不整、傳導障礙、擴張型心肌病變及心衰竭。狼瘡性心肌炎的治療包括高劑量類固醇，視病情嚴重程度合併其他免疫抑制治療，並同步接受標準心臟科支持性醫療照護。由於狼瘡相關心肌炎相對罕見，缺乏大型前瞻性研究，目前治療多依據個案或小型病例系列進行[223]。一篇涵蓋147位成人狼瘡性心肌炎患者的觀察性研究綜述指出，95.7%的患者接受類固醇治療。其他常見併用藥物包含CYC、AZA、MPAA、IVIG及RTX。然而，兒童狼瘡性心肌炎的治療經驗極為有限，雖曾有個案報告成功的以類固醇脈衝合併IVIG和CYC治療治癒[224]，其最佳治療策略仍有賴進一步的多中心研究加以釐清。



## 第八章

# 全人照護與未來展望



長期以來，兒童狼瘡的治療方案與成人患者相同，但與成人患者相比，兒童通常需要更積極的治療才能控制病情。兒童狼瘡及狼瘡性腎炎的照護不僅依賴藥物治療，更需要從日常生活、心理社會支持到長期醫療規畫等多層面進行整合與連續性管理。本章旨在從生活管理、疫苗與感染預防、衛教與依從性、過渡期照護，以及未來治療趨勢等面向，提供全面性的照護架構與實務建議，以協助臨床團隊在疾病全程中提供更完整且具前瞻性的支持。



## 8.1 日常生活注意事項

兒童狼瘡患者的一般生活管理重點包括防曬、維持均衡飲食、規律作息與身體活動、以及避免菸酒暴露。

### 8.1.1 防曬

有相當比例患者具光敏感性；紫外線暴露可能誘發或加重皮膚病灶，亦可能與全身性疾病活動度上升相關。因此建議避免強烈日曬，並盡量避開紫外線最強時段從事戶外活動。外出時應採取完整防護，包括穿著防護性衣物（如長袖、寬邊帽等），並於所有暴露皮膚塗抹廣效型防曬乳（SPF  $\geq$  50），且每2小時或游泳／大量流汗後應重新補擦。防曬策略宜依個別患者光敏感程度與生活型態調整[226, 227]

### 8.1.2 均衡飲食

均衡飲食，避免高脂肪、高熱量食物，對預防體重增加及代謝症候群至關重要。建議多攝取蔬果、全穀、優質蛋白質，限制油炸、加工食品及飽和脂肪。惟接受長期類固醇治療者，飲食需要注意低鹽攝取，以預防類固醇誘發的高血壓和液體滯留，尤其在有腎炎或高血壓傾向的患者中更需嚴格執行。同時，控制糖分攝取，避免高糖食物及含糖飲料，以降低類固醇相關高血糖及糖尿病風險。建議選擇全穀類、低升糖指數食物，並分次少量進食以穩定血糖[72, 227]。

骨質疏鬆是兒童長期使用類固醇的主要風險之一，特別是對於持續慢性類固醇治療（如prednisone同效劑量 $\geq$  2.5 mg/day且 $>$ 3個月）之兒童，更應強化骨骼健康評估並適度補充鈣與維生素D以減少骨質流失。飲食可選擇低脂乳製品、深綠色蔬菜、豆類等富含鈣質食物，並根據年齡及疾病狀況補充維生素D。每日由飲食與補充品合計之元素鈣建議依年齡維持於1,000–1,300 mg/day，並監測血清25(OH)D，補充維生素D以維持25(OH)D  $\geq$  30–50 ng/mL[228]。

若合併腎臟侵犯（如狼瘡腎炎），飲食需個別化調整：建議限制鈉攝取（例如每日鈉 $\leq$  2 g）並依腎功能調整鈣、磷攝取量。若eGFR  $<$  60，可考慮限制蛋白質攝取以延緩腎功能惡化（例如 $<$  1 g/kg/day），並建議由腎臟科／營養師共同評估[229, 230]。

目前文獻對於特定補品(如草本、抗氧化劑、複合維生素)長期安全性與療效尚缺乏大型隨機對照試驗支持,不建議常規使用。臨床上應以科學證據支持的營養素(如維生素D、鈣、Omega-3脂肪酸)為主,並根據個體風險與疾病狀態調整補充策略[72, 227, 230]。至於苜蓿芽及其製品,因其所含刀豆氨基酸(L-canavanine)可能誘發或加重狼瘡症狀,建議避免攝取[229]。

### 8.1.3 規律身體活動

建議兒童狼瘡患者維持規律身體活動,以促進心血管健康、減輕疲勞並提升生活品質。依個人耐受度與疾病活動度調整之中等強度有氧運動一般屬安全,且可改善心肺功能與心理狀態;若處於疾病活動期或合併肌肉骨骼受累,運動計畫應適度調整[231]。然而,對於正在使用抗凝血或抗血小板治療者,應避免或審慎進行高創傷風險活動(如接觸性運動或具跌落風險之運動);關節急性發炎時,運動亦應避免過度使用受影響關節[232]。此外,除非另有禁忌,疾病穩定或僅輕度活動者,可逐步達到WHO建議:每週150–300分鐘中等強度身體活動,並每週至少2天進行肌力訓練[232]。緩解期鼓勵適度運動以改善疲勞且不增加疾病活動;發作期則應避免劇烈運動,並加強壓力管理與睡眠品質,以降低惡化風險。

### 8.1.4 拒菸酒

酒精可能影響部分藥物代謝與肝功能,並增加皮膚與器官損傷風險;重度飲酒亦可能加劇免疫抑制與慢性發炎,因此建議患者避免或限制酒精攝取[231, 233]。

## 8.2 感染預防

由於免疫功能失調和免疫抑制治療,兒童狼瘡患者的感染風險顯著增加。事實上,感染是導致兒童狼瘡患者死亡最常見的原因之一,也可能誘發疾病復發[235, 236]。林口長庚資料顯示,約 17% 狼瘡患者曾發生菌血症,且一旦出現菌血症,短期與中期存活率明顯下降;致病菌以金黃色葡萄球菌 (*S. aureus*)、沙門氏菌 (non-typhoidal *Salmonella*) 與大腸桿菌 (*E. coli*) 最常見,其中院內感染的克雷白氏菌 (*Klebsiella*)、不動桿菌 (*Acinetobacter*) 與綠膿桿菌 (*Pseudomonas*) 與較

高死亡風險密切相關[237]。台北榮總發現侵襲性麴菌症 invasive aspergillosis (IA) 雖罕見但死亡率極高，多合併肺炎、菌血症與 CMV 等共感染；高劑量或脈衝類固醇、AZA、RTX、血漿置換、急性呼吸窘迫症候群、共感染與 CMV 血症皆為顯著死亡危險因子，而敗血性休克為最常見死因[238]。此外，分析台灣健保資料庫發現，雖然不同年齡層之間感染性疾病的發生率並無顯著差異，在兒童狼瘡患者中，感染性疾病以帶狀疱疹的累積發生率最高[239]。近期，台大兒醫透過整合臨床指標與實驗室數據，試圖區分兒童狼瘡的疾病活動與感染，其結果發現：結合發炎指標、血球比例、補體與疾病活動/損傷指數，能以良好準確度同時辨識感染與疾病惡化，有助於臨床判斷與治療決策[240]。

此外，2023 年歐洲兒科風濕科感染預防指引建議[241]：接受高度免疫抑制治療的患者應考慮 *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) 之預防性治療。強烈建議的情境包括：接受 CYC 脈衝治療、RTX 合併高劑量類固醇 (Prednisone >20 mg/day 持續 ≥4 週)，以及長期高劑量類固醇使用 (>0.4 mg/kg/day 或 >30 mg/day ≥4 週，或 >0.2 mg/kg/day 或 >15 mg/day ≥8 週)。在特定高風險情境下亦可考慮使用，包括高風險疾病(如合併間質性肺病)、多重免疫抑制治療、顯著淋巴球低下 (ALC <500 或 CD4 <200)、RTX 治療(建議持續至治療後約 6 個月)，以及使用 TNF- $\alpha$  抑制劑且合併多項風險因子者。當 prednisone 劑量降至 <15 mg/day，且其他風險因子已解除時，可考慮停止預防。

藥物方面，首選為 trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) (每週 3 天給藥；TMP 5 mg/kg/day 或 150 mg/m<sup>2</sup>/day，單次最高劑量 160 mg)，除可預防 PJP 外，亦具抗弓形蟲之效果。對於 TMP-SMX 禁忌、不耐受或過敏之患者，可考慮使用 dapsone 作為替代藥物(使用前須確認無 G6PD 缺乏)。

感染很可能引起疾病加重，因此預防重於治療，避免各種感染發生，並養成均衡飲食和適度運動的健康生活型態，以增加抵抗力[242]。加強住家環境清潔、衛生與通風，出入公共場所注意保暖，並戴口罩，常洗手，與感冒者保持距離，以減少呼吸道感染機會。此外，注意身體清潔衛生，以減少泌尿道感染機會，忌食生食或不乾淨食物，以降低腸胃道感染機會，任何小傷口都應留意，以減少蜂窩性組織炎之發生[243]

## 8.3 疫苗接種

疫苗接種是降低兒童狼瘡臨床照護中感染性疾病負擔的重要介入措施。建議所有兒童狼瘡患者於可行範圍內，在開始免疫抑制治療前完成必要疫苗接種。因此，應建議所有兒童狼瘡患者依循國家兒童常規疫苗計畫及一般旅遊接種建議，完成常規非活性疫苗接種，並至少每年評估一次疫苗接種狀況與補種需求[243]。疫苗接種原則上應安排於疾病穩定或緩解期進行。若臨床情況允許，疫苗接種應盡量在開始免疫抑制治療、尤其是B細胞清除(B-cell depletion)相關治療前2-4週完成，以提升免疫反應；惟不應因此延誤必要之治療時程[243]。對於接受免疫抑制治療之兒童狼瘡患者，原則上避免施打活性減毒疫苗[243]。然而，既有報告指出，在一系列接受免疫抑制治療之兒童狼瘡患者中，接種麻疹—腮腺炎—德國麻疹(MMR)與水痘／帶狀疱疹疫苗追加劑並未觀察到嚴重不良事件[244]；因此，若個案具明確暴露風險且疾病與用藥狀況允許，可與感染科共同評估後個別化決策。疫苗施打原則及注意事項詳見下：

### 8.3.1 非活性疫苗

疫苗施打時機以疾病穩定、免疫抑制劑劑量較低時為佳，並應避免活性疫苗於高劑量免疫抑制治療期間施打[243]。2022美國風濕病學會建議[245]：若每日prednisone劑量 $\leq 10$  mg，可接種所有非活性疫苗；若 $>10$  mg但 $<20$  mg，亦可考慮接種所有非活性疫苗；若 $\geq 20$  mg，則除流感疫苗外，建議延後其他非活性疫苗，待劑量降低後再施打，以提升免疫反應。

此外，應依循國家兒童常規疫苗計畫及一般旅遊接種建議，按時接種所有不活化疫苗，包括：流感、B型肝炎疫苗(HepB)、A型肝炎疫苗(HepA)、注射式小兒麻痺疫苗(IPV)、肺炎鏈球菌疫苗(PCV13, PCV15, PPV23)、百日咳、白喉、破傷風相關疫苗：五合一(DTaP-Hib-IPV) / 六合一(DTaP-Hib-IPV-HepB) / 減量破傷風白喉百日咳混合疫苗(Tdap)、b型嗜血桿菌疫苗(Hib)、SARS-CoV-2 (COVID-19)、人類乳突病毒(HPV)、帶狀疱疹(18歲以上，建議使用重組疫苗Shingrix)及其他如：狂犬病疫苗、流行性腦脊髓膜炎疫苗、百日咳類毒素等，以降低感染風險與相關併發症[246]。破傷風疫苗應依一般族群建議施打。若患者在過去6個月內接受過B細胞清

除治療，且有需要接受破傷風類毒素疫苗接種時，則建議改採被動免疫[243]

### 8.3.2 活性減毒疫苗

活性疫苗(如卡介苗、麻疹、腮腺炎、德國麻疹、MMR、水痘、活性減毒日本腦炎疫苗(JE-CV)及帶狀疱疹疫苗(Zostavax)，僅於疾病穩定且未使用高劑量免疫抑制劑及生物製劑時考慮，否則應避免。施打疫苗前應評估疾病活動度，建議於疾病緩解期施打，並加強臨床監測以降低發作風險[243]；在特定條件下的麻疹-腮腺炎-德國麻疹(MMR)加強劑和水痘疫苗可於使用MTX治療時施打[243]；另黃熱病疫苗應避免用於所有接受免疫抑制治療之患者[243]。

## 8.4 心血管健康

台灣兒童狼瘡患者約有16%合併心血管疾病，發生率明顯高於一般同齡族群[247]。紅斑性狼瘡會加速動脈粥樣硬化，使年輕患者成為中風與心肌梗塞的高風險族群；林口長庚研究顯示，約78.5%的兒童期發病狼瘡患者已出現早期血管壁增厚，且在疾病初期即開始進展，其中淋巴球低下、腎功能惡化與發炎指標上升等因素，會進一步加速動脈硬化的發生。值得注意的是，使用免疫抑制劑具有保護血管的效果，若患者能依醫囑規律治療，有助於減緩動脈粥樣硬化並及早預防心血管疾病[248]。其他危險因子包括高血壓、血脂異常、慢性發炎、類固醇使用與持續疾病活動，並導致長期器官損傷與心衰竭風險增加，因此及早評估與介入心血管風險對改善預後至關重要[14, 247, 249, 250]。約三分之一的兒童狼瘡患者在發病近3年後出現動脈高血壓。多因子分析顯示，狼瘡性腎炎、肥胖和腎外疾病活動度高是高血壓的獨立預測因子。建議所有兒童狼瘡患者及時接受動脈高血壓和蛋白尿的輔助治療。腎素-血管張力素-醛固酮系統(RAAS)阻斷劑的降血壓及抗蛋白尿作用在狼瘡治療中特別重要。蛋白尿是長期腎臟預後的強預測因子。因此，血管緊張素轉換酶抑制劑(ACE-I)和血管緊張素受體阻斷劑(ARB)的使用被認為是一種腎臟保護策略[72]。

此外，應強調戒菸並避免二手菸暴露、維持規律運動、控制體重，並嚴格管理血壓(目標 <130/80 mmHg)。建議至少每年進行心血管風險評估，內容包括血壓、血脂、BMI、腎功能、疾病活動度及抗磷脂抗體；必要時可加做影像學檢查以評估早期血管病變[251]。若合併血脂異常且LDL >100 mg/dL，可考慮使用statin治療。HCQ具抗發炎及心血管保護效益，除非有禁忌，建議常規使用。治療策略上應盡可

能減量類固醇，並以免疫抑制劑或生物製劑有效控制疾病活動度。對於抗磷脂抗體陽性患者，特別是已有血栓病史者，應評估使用低劑量阿司匹林或抗凝治療的適應症與風險[251, 252]。臨床上建議與腎臟科與心臟科共同追蹤，並依個案進行個別化治療與監測。

## 8.5 骨骼健康

類固醇治療對於全身性紅斑狼瘡患者，尤其是兒童與青少年之生長與發育具有明顯不利影響，最主要表現為生長遲緩與最終身高降低。長期或高劑量類固醇可抑制生長激素—IGF 軸、降低生長板活性，進而造成骨齡延遲、青春期發育受影響與骨質疏鬆；同時亦會增加體重上升、庫欣樣 (Cushingoid) 外觀、代謝症候群及感染等風險[253]。在兒童狼瘡族群中，約有四分之一患者最終身高低於同齡標準；其中累積類固醇劑量為獨立風險因子，並與疾病活動度、營養狀態、男性、以及診斷時身高較低等因素共同影響生長結局[91]。高劑量或長期口服類固醇 (例如 prednisone >7.5 mg/day) 亦與股骨頭壞死等不可逆損害風險增加相關，凸顯臨床上應採取「最低有效劑量、盡速減量」並積極導入類固醇減量策略的重要性[11]。

對於開始或持續接受慢性類固醇治療 (劑量  $\geq 2.5$  mg/day，且持續 >3 個月) 的兒童 (<18 歲)，若無背痛且無臨床上明顯骨折，原則上不建議常規進一步骨骼影像評估；惟若出現背痛或臨床上疑似／明顯骨折，則建議進行骨礦物質密度 (BMD) 測量，並合併椎體骨折評估 (VFA) 或脊柱 X 光檢查，以偵測椎體骨折[228]。在骨骼保護方面，對所有符合上述慢性類固醇用藥條件的兒童，建議優化適齡飲食並補充鈣與維生素 D，同時進行生活型態調整。每日由飲食與補充品合計之元素鈣建議依年齡維持於 1,000–1,300 mg/day，並監測血清 25(OH)D，補充維生素 D 以維持 25(OH)D  $\geq 30$ –50 ng/mL[228]。此外，對於 4–17 歲且持續類固醇劑量  $\geq 0.1$  mg/kg/day、用藥 >3 個月並屬骨質疏鬆性骨折高風險者，可有條件建議使用口服或靜脈注射雙磷酸鹽類治療[228]。

## 8.6 懷孕及哺乳

建議狼瘡患者在病情達到臨床緩解或低疾病活動度後再規劃受孕，以降低母體與胎兒併發症風險。患者（不分性別）應及早接受生殖健康與用藥諮詢，並與婦產科／高危險妊娠團隊共同規劃，必要時調整治療以維持病情穩定；疫苗接種與用藥調整亦應盡可能於孕前完成。孕期類固醇使用以最低有效劑量為原則，並於病情控制後盡速減量，維持劑量目標為prednisone等效劑量 $\leq 7.5$  mg/day。如孕期需使用NSAIDs，應避免長期連續使用，且應於妊娠28週後避免／停用。此外，若母體於妊娠後期曾接受可跨胎盤轉運之生物製劑，新生兒之活性減毒疫苗（如BCG）接種時程應依藥物種類與暴露時點進行個別化評估與安排[87]。針對狼瘡患者於懷孕與哺乳期間之用藥與照護，2024年EULAR的更新指引，重點提示如下：

### • 表十四：兒童全身性紅斑狼瘡患者於孕前、孕期與哺乳期之用藥建議[87]

時期	可用	可考慮	避免
孕前 (備孕期)	HCQ、AZA、TAC、CsA RAAS抑制劑	類固醇（以最低有效劑量維持）、NSAIDs（短期使用）、必要時IVIG；BEL、RTX（生物製劑宜提前規劃、避免接近受孕時點）	MTX、MPAA、CYC（致畸/生殖毒性；需停用1-3個月始可懷孕）
孕期	HCQ、AZA、TAC、CsA； 類固醇（控制活動後盡速減量；維持劑量 $\leq 5$ mg/day為原則）	重症可考慮類固醇脈衝治療、IVIG；NSAIDs（必要時短期/間歇使用；28週後避免）、CYC（僅限極端重症特殊情境）	MTX、MPAA CYC、RAAS 抑制劑常規不建議
哺乳期	HCQ、AZA、TAC、CsA、 類固醇、NSAIDs（首選Ibuprofen）；部分RAAS抑制劑（captopril, enalapril, benazepril, quinapril）生物製劑多可相容	必要時短期較高劑量類固醇、IVIG	CYC、MPAA

## 8.7 醫病溝通、藥物遵從性、心理社會支持與轉銜/過渡期照護

### 8.7.1 醫病溝通

兒童狼瘡與狼瘡性腎炎衛教範圍廣泛，除包括上述防曬、均衡飲食、施打疫苗、管理心血管腎臟及骨骼等健康外，藥物遵從性亦是不可或缺。此外，隨著患者年齡增長，認知能力與疾病知識逐漸豐富，醫療團隊應適時協助患者了解自身病情，並教導自我監測的技巧，例如鼓勵患者主動表達身體不適、觀察疾病徵兆等。當患者進入青少年階段，更應給予其更多的話語權，促進醫病之間的雙向溝通，讓患者逐步參與治療決策過程。這樣的培養不僅能提升患者的自我照護能力，更能夠日後順利轉銜至成人醫療照護、實踐醫病共享決策奠定穩固的基礎[254]。

### 8.7.2 藥物遵從性

由於兒童狼瘡患者多在較小年齡即被診斷，病程漫長且往往需要長期用藥；相較成人狼瘡，更容易出現反覆發作與器官損傷累積[33]。因此，用藥不遵從性在此族群相當常見，且與多重因素相關，包括健忘、社經資源不足、家庭功能不佳、多重用藥負擔、藥物不良反應，以及焦慮、憂鬱等精神共病。臨床上，醫師於開立或調整用藥前，應與患者及照顧者充分溝通，說明治療目標與藥物效益、用藥必要性與可能副作用，並強調不規則用藥可能增加疾病復發、器官傷害與長期不良預後風險，以提升患者對治療的理解與接受度，進而改善健康相關生活品質。建議於每次或至少定期追蹤時，均將用藥遵從性列為常規評估項目；尤其在升階或調整治療前，應先確認是否存在不依從，並針對可修正的障礙提出具體策略（如用藥提醒、簡化處方、處理副作用、強化家庭支持、協助面對同儕壓力與學校適應等）。同時，建議結合多專業團隊（腎臟科、護理／個案管理師、藥師、社工與心理師）提供連續性支持。透過個別化治療規劃與跨專業合作，可有效提升兒童狼瘡（尤其青少年）患者的治療遵從性與疾病自我管理表現[254]。

### 8.7.3 心理社會支持

兒童患者多處於青春期的階段，身心快速轉變，疾病本身的複雜與多變性，加上焦慮、憂鬱與家庭因應困難等常見心理健康議題，皆可能顯著影響健康相關生活品

質。一項回顧性研究顯示，在181位兒童狼瘡的青少年中，常見健康狀況與社會心理問題包括：心情低落、睡眠問題、學校與教育困難以及用藥不依從，且超過半數的患者曾接受心理輔導[255]。多中心研究亦指出，約30%的青少年與年輕成人具有憂鬱或焦慮，另有14%出現自傷意念，顯示情緒困擾在此族群相當普遍[256]。同時，疾病所帶來的衝擊亦可能影響自我管理與自尊；質性訪談研究顯示，青少年與年輕成人常感覺「用藥提醒了自己的疾病身份」，因而產生與同儕不同的感受。因此，建議在兒科風濕門診中常規且主動進行心理健康篩檢與需求評估，必要時及早轉介心理專業人員，以提供更完整的支持與介入。

#### 8.7.4 轉銜/過渡期照護

兒科照護多以家屬為中心、較保護與家長式；成人照護則強調患者自主與自我管理。青春期至年輕成人在兩種模式轉換時常感到孤立與不安，且因前額葉成熟較晚，衝動控制與理性決策能力尚在發展，較難權衡治療風險與效益，增加不良後果風險。轉銜期是慢性疾病患者的高風險階段：常見疾病仍處於活動、轉銜後活動度上升、失訪、照護中斷與用藥依從性下降；在兒童狼瘡族群甚至可見轉銜後近期疾病活躍、腎臟新發病變與憂鬱/焦慮比例上升等問題[254]。轉銜照護應為「有目的、可規劃」的流程，包含轉銜前準備—實際轉銜—轉銜後追蹤三階段，並在疾病與心理社會狀態相對穩定時進行正式轉銜[254]。

轉銜前與患者/家庭充分溝通期待與流程、制定個別化計畫；安排至少一次兒科與成人端共同門診以協調治療；妥善排程並對缺診者積極追蹤以降低失訪；定期評估轉銜準備度並以檢核表記錄於病歷；必要時納入心理師與多專業團隊支持，以提升轉銜成效[254]。逐步增加青少年參與疾病管理與共享決策；提供符合發展階段且可重複強化的衛教；強調用藥依從並善用提醒工具，必要時以治療藥物濃度監測輔助評估；轉銜後建議原兒科團隊於前3個月保持可聯繫性，以降低照護斷裂風險[254]。

## 8.8 未來展望

近年隨著早期診斷與免疫抑制治療的進步，兒童狼瘡的整體存活率已顯著提升，然而患者仍常在年輕時即累積多重器官損傷，且疾病活動往往延續至成年期，對長期預後與生活品質造成深遠影響。因此，未來兒童狼瘡照護應以「達標治療 (treat-to-target)」與「精準醫療 (precision medicine)」為核心，根據個別病人的臨床表現與致病機轉進行分層治療，在疾病早期即積極控制發炎反應，同時降低類固醇暴露與藥物毒性，以達到持久緩解並預防器官損傷。

然而，相較於成人族群，兒童狼瘡的高品質實證資料仍顯不足，臨床治療多仰賴成人研究外推，亦使新興治療在兒科族群的核准與可近性明顯落後。此一現況凸顯跨國合作與多中心研究的重要性，透過建立兒童狼瘡專屬的臨床資料庫、整合多體學資料並積極參與國際臨床試驗，方能產生具代表性且高品質的實證，進一步優化治療策略並促進新療法在兒科族群的應用。值得注意的是，近年細胞治療 (如造血幹細胞移植、CAR-T 細胞治療等) 已在難治型自體免疫疾病中展現潛在療效，提供「免疫重建」甚至無藥物緩解的可能，未來若能透過嚴謹的臨床研究驗證其安全性與長期效果，或可為兒童狼瘡帶來嶄新的治療契機。

此外，兒童狼瘡的照護不應侷限於藥物治療本身，心理健康支持、疾病教育、治療依從性建立、生長發育監測及由兒科轉銜至成人醫療體系的過渡照護皆同等重要。唯有所有照顧兒童狼瘡的醫師與跨專業醫療團隊共同合作，建立整合性且連續性的全人照護模式，才能全面提升兒童狼瘡患者的長期健康與生活品質。



## 第九章 總結



台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會 (TAPAAIR) 於2026年制定之兒童狼瘡照護共識，為國際首部以兒童狼瘡為核心的整合性診療指引。於診斷面向，本指引建議採用「序列式診斷流程」：優先使用特異性較高的1997 ACR分類標準；若未符合，則進一步銜接敏感性較高的2019 EULAR/ACR分類標準進行加權計分。治療目標則設定為達成兒童低疾病活動度 (cLLDAS)，並進一步朝向停用類固醇的臨床緩解 (cCR-0)。此外，本指引強調兒童狼瘡常具有較高疾病活動度與較高器官損傷風險 (尤以腎臟與神經系統為甚)，並伴隨強烈遺傳傾向；因此治療需採達標治療策略，在有效控制病情的同時，兼顧兒童生長發育並降低類固醇相關副作用。

本治療指引系統性彙整台灣本土兒童狼瘡之臨床資料、流行病學研究、治療經驗與專家共識，並依據狼瘡性腎炎與腎外器官系統表現，分別提出具體且可操作的治療建議。同時，針對各類治療藥物之適用時機、劑量調整原則與追蹤監測重點進行完整整理，以強化臨床實務的可用性與一致性。

兒童狼瘡治療應被視為一項需要長期投入的全人照護歷程。本共識特別強調多專科協同照護的重要性，並納入疫苗接種策略、骨骼健康與心血管風險管理等預防性照護面向。同時，建議於青春期早期即啟動轉銜照護 (transition care) 計畫，以確保病童能順利銜接並過渡至成人醫療體系，達成持續且穩定的疾病管理。



# 附錄

• 附錄一：三種全身性紅斑狼瘡分類標準於兒童族群之詳細臨床與免疫標準

	1997 ACR	2012 SLICC	2019 EULAR/ACR
	評分項目		
皮膚與 黏膜	蝴蝶斑	急性皮膚狼瘡 (含蝴蝶斑、光敏感等)	急性皮膚狼瘡 (6分)
	圓盤狀紅疹	慢性皮膚狼瘡 (含局部或 全身性圓盤狀狼瘡等)	亞急性或圓盤狀狼瘡 (4分)
	口腔潰瘍	口腔或鼻咽潰瘍	口腔潰瘍 (2分)
	光敏感	非疤痕性掉髮	非疤痕性掉髮 (2分)
關節	關節炎 (非侵蝕性， ≥2個周邊關節)	滑膜炎 (影響至≥2個關節，腫脹 或壓痛伴隨晨僵)	關節侵犯 (6分) (≥2個關節出現滑液膜炎 的表現：1.關節腫脹或2. 關節壓痛合併晨僵)
漿膜炎	漿膜炎 (胸膜炎或心包膜 炎)	漿膜炎 (典型胸膜/心包膜疼痛超 過一天或積液)	胸膜或心包膜積液 (5分) 急性心包膜炎 (6分)
	腎臟病變 (蛋白尿 >0.5 g/24h 或 RBC casts)	1. 腎臟切片符合狼瘡性腎 炎表現 2. 腎臟病變 (蛋白尿 > 0.5 g/24h 或 RBC casts)	24小時蛋白尿 > 0.5 g 或 UPCR >500 mg/g (4分) 腎切片 Class II 或 V (8分) 腎切片 Class III 或 IV (10分)
神經 精神	神經精神病變 如抽蓄 (seizure) 或精神病症狀 (psychosis)	精神病變 (抽搐、精神病症狀、單/多 神經炎、脊髓炎等)	譫妄 (2分) 精神病症狀 (3分) 抽搐 (5分)

臨床

		1997 ACR	2012 SLICC	2019 EULAR/ACR
臨床	<b>評分項目</b>			
	血液	符合以下其一： 1. 溶血性貧血 2. 白血球 < 4000/mm <sup>3</sup> 3. 淋巴球 < 1500/mm <sup>3</sup> 4. 血小板 < 10萬/mm <sup>3</sup>	白血球 < 4000/mm <sup>3</sup> 或 淋巴球 < 1000/mm <sup>3</sup>	白血球低下 (3分)
			-----	-----
			血小板 < 10萬/mm <sup>3</sup>	血小板低下 (4分)
		溶血性貧血	自體免疫溶血 (4分)	
全身性	-	-	發燒 > 38.3°C (2分)	
ANA	陽性	陽性	陽性為必要入選條件 (在HEp-2細胞上表現濃度of ≥1:80)	
免疫	特異性 抗體	符合以下其一： 1. Anti-dsDNA (+) 2. Anti-Sm (+) 3. 抗磷脂抗體 (+)	Anti-dsDNA (+) ----- Anti-Sm (+) -----	Anti-dsDNA 或 Anti-Sm 陽性 (6分) -----
			抗磷脂抗體 (+) (Anti-Cardiolipin抗 體或anti-β2GP1抗 體陽性、lupus anticoagulant陽性 或RPR test偽陽性)	抗磷脂抗體陽性 (2分) (中至高濃度的 Anti-Cardiolipin抗體 陽性、anti-β2GP1抗體 陽性、或lupus anticoagulant陽性)
補體	-	C3、C4、CH50低下	C3 或 C4 低於標準下限 (3分) ----- C3 且 C4 皆低於標準下 限(4分)	
Coombs Test	-	Direct Coomb's test陽性 (在無溶血 性貧血情況下)	-	

• 附錄二：紅斑性狼瘡疾病活動指數 2000 Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K)

原始的 SLEDAI (系統性紅斑狼瘡疾病活動指數) 於 1985 年開發，作為衡量 SLE 疾病活動的臨床指標。然而，在原始版本中，蛋白尿、皮疹、脫髮和黏膜病變僅在「首次出現」或「復發」時才被計入分數。這樣做的初衷是為了區分「活動性病變」與「慢性損傷」。然而，臨床醫師認為這些症狀若持續存在，仍應視為活動性疾病，且在臨床試驗中若不計入這些持續性病變，可能會錯誤解讀治療效果。因此，多倫多大學狼瘡診所的研究團隊開發了 SLEDAI-2K，其主要目的是修改上述四項指標的定義，使其包含持續性活動性疾病表現，並驗證其作為死亡率預測因子及臨床疾病活動度量表的有效性

- **相關性**：SLEDAI-2K 與原始 SLEDAI 高度相關 ( $r = 0.97, p = 0.0001$ )。SLEDAI-2K 的評分項目與原始 SLEDAI 相同，但在特定項目的定義上有所放寬 (包含持續性症狀)。
- **評估時間範圍**：由醫師評估過去 10 天內的臨床表現。若症狀出現在就診時或就診前 10 天內，則予以計分。
- **預測能力**：SLEDAI-2K 與原始 SLEDAI 在預測死亡率方面具有同等的顯著性 ( $p = 0.0001$ )
- **計分方式**：若症狀存在則計分 (不論嚴重程度)，若不存在則為 0 分。
- **總分意義**：總分範圍 0-105 分。分數越高代表疾病活動度越高。
- **完整評估項目與計分表**：

權重 (分數)	臨床表現 (項目)	定義與說明
8	抽搐 (Seizure)	近期發作，排除代謝性、感染性或藥物因素。
8	精神病症狀 (Psychosis)	幻覺、妄想、語無倫次、緊張性行為等，排除尿毒症或藥物因素。
8	器質性腦症候群 (Organic Brain Syndrome)	認知功能改變、定向感喪失、記憶力減退等，排除代謝性或藥物因素。
8	視力障礙 (Visual Disturbance)	因視網膜病變或視神經炎導致的視力變化，排除高血壓、感染或藥物因素。
8	顱神經病變 (Cranial Nerve Disorder)	顱神經新發生的感覺或運動神經病變。
8	狼瘡性頭痛 (Lupus Headache)	嚴重持續性頭痛，麻醉性止痛藥無效。
8	腦血管意外 (CVA)	新發的腦中風症狀，排除動脈硬化引起。

權重 (分數)	臨床表現 (項目)	定義與說明
8	血管炎 (Vasculitis)	潰瘍、壞疽、觸痛性指頭結節、指甲周邊血管梗塞、碎裂狀出血或切片證實的血管炎。
4	關節炎 (Arthritis)	2 個或以上數量的關節出現關節痛合併發炎跡象 (壓痛、腫脹或積液)。
4	肌炎 (Myositis)	近端肌肉疼痛或無力，且伴隨 CPK/aldolase 升高，或肌電圖/切片證實。
4	尿圓柱 (Urinary Casts)	顆粒性或紅血球圓柱。
4	血尿 (Hematuria)	高倍視野下 >5 個紅血球 (排除結石、感染或其他原因)。
4	蛋白尿 (Proteinuria)	新發或是近期增加，單次尿液 >0.5 g/24h。
4	膿尿 (Pyuria)	高倍視野下 >5 個白血球 (排除感染原因)。
2	皮疹 (Rash)	持續性發炎性皮疹。
2	脫髮 (Alopecia)	異常斑塊狀或瀰漫性脫髮。
2	黏膜潰瘍 (Mucosal Ulcers)	口腔或鼻部潰瘍。
2	肋膜炎 (Pleurisy)	肋膜炎性胸痛且有摩擦音、積液或肋膜增厚。
2	心包膜炎 (Pericarditis)	心包膜疼痛且有摩擦音、積液或心電圖確認。
2	低補體 (Low Complement)	C3、C4 或 CH50 低於正常值下限。
2	抗 DNA 抗體升高 (Increased DNA Binding)	Anti-dsDNA 抗體高於正常範圍 (由實驗室標準決定 >25% binding)。
1	發燒 (Fever)	體溫 >38°C，排除感染原因。
1	血小板低下 (Thrombocytopenia)	血小板 <100,000 /mm <sup>3</sup> 。
1	白血球低下 (Leukopenia)	白血球 <3,000 /mm <sup>3</sup> ，排除藥物原因。

#### 文獻引用

1. Gladman DD, et al. J Rheumatol . 2002 Feb;29(2):288-91.

### • 附錄三：病患整體評估 Patient/Parent Global Assessment (PaGA)

病患整體評估 (PaGA) 是一種病患報告結果測量工具，用於捕捉病患對其系統性紅斑性狼瘡 (SLE) 疾病活動度的主觀感受。與醫師整體評估 (PGA) 相輔相成，PaGA 提供了病患視角的疾病評估，對於全面了解疾病影響和治療效果至關重要。

病患報告結果 (PROs) 在 SLE 管理中日益受到重視，因為這些測量工具能夠獨特地捕捉病患對疾病的感受，而這些感受可能不完全反映在醫師的評估中。研究顯示，醫師與病患對疾病嚴重程度的認知存在不完全一致的情況，這凸顯了將病患視角納入疾病評估的重要性。<sup>1,2</sup>現行PaGA的測量工具種類多樣，根據這些工具運用在cSLE的評估的實證，本指引建議優先使用PRINTO/ACR juvenile SLE Core Set Measures for JSLE Improvement中的PaGA進行例行的評分，以及PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) 病患報告結果測量資訊系統進行進階的評估。

#### **PRINTO/ACR 兒童系統性紅斑狼瘡治療反應改善核心評估項目 (PRINTO/ACR juvenile SLE Core Set Measures for JSLE Improvement)**

在兒童狼瘡的臨床試驗中，由於病患數量稀少、疾病異質性高，且缺乏評估治療效果的標準化標準，因此試驗執行面臨困難。為了解決這些問題，國際小兒風濕病試驗組織 (PRINTO) 與美國風濕病學會 (ACR) 合作，開發並驗證了一套針對cSLE 治療反應的改善定義(註)<sup>3</sup>。此定義的開發結合了統計方法和專家共識，透過對 128 份病患資料的評估，最終確立了一個具備良好再現性、高效度，且能反映臨床專家共識的評估標準，進一步協助醫師在臨床試驗或日常診療中，更有效率地判斷病童對治療是否有適當反應，並促進不同療法間的比較。<sup>3</sup>

其中Parent's Global Assessment (PaGA)的部分事由家長或照顧者填寫，針對過去四週的狀況，進行患者整體健康狀況與幸福感的家長主觀評估。使用10 cm VAS 或 0-10 數字評分量表，0 = 患者狀況極佳，10 = 患者狀況極差。

(註)PRINTO/ACR 改善定義的核心標準與組成如下<sup>3</sup>：

該定義要求在以下 5 項核心測量指標中，至少有 2 項較基線改善達 50% 或以上，且剩餘指標中不得有超過 1 項惡化超過 30%。這 5 項核心指標包括<sup>3</sup>：

- 醫師對整體疾病活動度的評估 (PGA)：使用 10 公分視覺類比量表 (VAS) 由醫師評估病患整體的疾病活動程度。

- 全球疾病活動度工具 (Global disease activity tool)：使用歐洲共識狼瘡活動度測量 (ECLAM)、SLEDAI 或 SLAM 等工具進行評估。
- 腎臟侵犯評估 (Renal involvement)：透過 24 小時尿蛋白 (24-hour proteinuria) 進行測量。
- 父母對病患整體福祉的評估 (Parent's global assessment)：使用 10 公分視覺類比量表 (VAS) 由父母評估病患的整體健康福祉。
- 健康相關生活品質評估 (HRQOL)：透過兒童健康問卷 (CHQ) 父母版中的生理摘要分數 (Physical Summary Score, CHQ PhS) 來測量兒童的身體健康狀況。

### **PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 病患報告結果測量資訊系統)**

傳統的 PaGA 是以單一分數 (通常是 0-10 分的視覺類比量表 VAS) 評估整體健康狀況，其優點是簡單，但缺點是過於籠統，無法區分評分是源於身體功能限制、疼痛、疲勞或情緒困擾等具體問題，使臨床醫師難以針對性介入。相比之下，PROMIS 是由美國國立衛生研究院 (NIH) 開發的系統，它將健康概念分解為具體的「領域」(如疲勞、焦慮、憂鬱)，能獨立測量各個健康面向。

PROMIS 適用於適用於 8-18 歲兒童，已被納入 2024 兒 CARRA/PReS-endorsed 共識，作為兒童病患報告結果 (PRO) 工具。它的目的並非取代 PaGA，而是作為擴展資料集 (Expanded Dataset) 的核心組件，用以捕捉 PaGA 無法呈現的具體症狀。<sup>4</sup>

項目	問題數	Baseline	Follow-up	Annually	Flare/AE
PROMIS Paediatric Global Health	7個	v	v	v	v

- 評估兒童的一般健康狀況、生理健康狀況、心理健康狀況和社會健康狀況<sup>8</sup>
- 兒童自我評估量表Pediatric Global Health (PGH-7)<sup>5</sup>:

題項概念	題目內容	作答選項
整體健康	整體而言,你會說你的健康狀況是:	5 = 非常好 4 = 很好 3 = 好 2 = 普通 1 = 差
生活品質	整體而言,你會說你的生活品質是:	5 = 非常好 4 = 很好 3 = 好 2 = 普通 1 = 差
身體健康	整體而言,你會如何評價你的身體健康?	5 = 非常好 4 = 很好 3 = 好 2 = 普通 1 = 差
心理健康	整體而言,你會如何評價你的心理健康,包括你的心情與思考能力?	5 = 非常好 4 = 很好 3 = 好 2 = 普通 1 = 差
感到難過	你多常感到非常難過?	5 = 非常好 4 = 很好 3 = 好 2 = 普通 1 = 差
與朋友玩得開心	你多常和朋友玩得很開心?	5 = 非常好 4 = 很好 3 = 好 2 = 普通 1 = 差
父母傾聽想法	你的父母多常會傾聽你的想法?	5 = 非常好 4 = 很好 3 = 好 2 = 普通 1 = 差

小於8歲兒童可由家長代評<sup>5</sup>:

題項概念	題目內容	作答選項
整體健康	整體而言,你會說你孩子的健康狀況是:	5 = 非常好 4 = 很好 3 = 好 2 = 普通 1 = 差
生活品質	整體而言,你會說你孩子的生活品質是:	5 = 非常好 4 = 很好 3 = 好 2 = 普通 1 = 差
身體健康	整體而言,你會如何評價你孩子的身體健康?	5 = 非常好 4 = 很好 3 = 好 2 = 普通 1 = 差
心理健康	整體而言,你會如何評價你孩子的心理健康,包括心情與思考能力?	5 = 非常好 4 = 很好 3 = 好 2 = 普通 1 = 差
感到難過	你的孩子多常感到非常難過?	5 = 非常好 4 = 很好 3 = 好 2 = 普通 1 = 差
與朋友玩得開心	你的孩子多常和朋友玩得很開心?	5 = 非常好 4 = 很好 3 = 好 2 = 普通 1 = 差
父母傾聽想法	你的孩子多常覺得你會傾聽他/她的想法?	5 = 非常好 4 = 很好 3 = 好 2 = 普通 1 = 差

- 總分為7-35分。若分數較高，代表兒童在整體健康、生活品質、身體與心理狀態、情緒困擾程度、以及社會互動等面向上，整體表現較佳。若分數較低，代表整體健康狀況較差，或在多個健康構面上存在較多困擾。

項目	問題數	Baseline	Follow-up	Annually	Flare/AE
PROMIS Paediatric Fatigue Short-Form	10個	v	v	v	v

- 兒童疲勞－簡式量表。評估過去7天狀態<sup>6</sup>：

問題內容	從未	幾乎沒有	有時	經常	幾乎總是
1 因為疲倦，使我很難跟上學校的課業。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
2 因為疲倦，使我無法像我希望的那樣和朋友玩或外出。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
3 我感到虛弱。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
4 我很容易感到疲倦。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
5 因為太疲倦，我在完成事情上有困難。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
6 因為太疲倦，我在開始做事情時有困難。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
7 我非常疲倦，以致很難集中注意力。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
8 我太疲倦而無法從事運動或體育活動。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
9 我太疲倦而無法從事戶外活動。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
10 我太疲倦而無法享受我喜歡做的事情。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

- 兒童焦慮症狀－簡式量表。評估過去7天狀態<sup>7</sup>：

問題內容	從未	幾乎沒有	有時	經常	幾乎總是
1 我覺得好像會發生可怕的事情。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
2 我感到緊張。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
3 我感到害怕。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
4 我感到擔心。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
5 當我在家時會感到擔心。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
6 我很容易感到害怕。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
7 我會擔心事情可能會發生在我身上。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
8 我晚上上床睡覺時會感到擔心。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

項目	問題數	Baseline	Follow-up	Annually	Flare/AE
PROMIS Paediatric Depressive Symp-	8個	v	v	v	v
<ul style="list-style-type: none"> <li>兒童憂鬱症狀－簡式量表。評估過去7天狀態<sup>8</sup>：</li> </ul>					
問題內容	從未	幾乎沒有	有時	經常	幾乎總是
1 我無法停止感到悲傷。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
2 我感到孤單。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
3 我覺得我生活中的一切都出了問題。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
4 我覺得自己什麼事情都做不好。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
5 我感到寂寞。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
6 我感到難過。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
7 我感到不快樂。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
8 對我來說，要感到快樂很困難。	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

#### 文獻引用

1. Karlson EW, et al. *Lupus*. 2003;12(4):280-286.
2. Scherlinger M, et al. *RMD Open*. 2025 Sep 23;11(3):e006106.
3. Ruperto N, et al. *Arthritis Rheum*. 2006 Jun 15;55(3):355-63.
4. Sadun RE, et al. *Ann Rheum Dis*. 2025 Feb;84(2):158-168.
5. Forrest CB, et al. *Qual Life Res*. 2013 Nov 22;23(4):1221-1231.
6. NIH. <https://heal.nih.gov/files/CDEs/2023-07/promis-pediatric-fatigue-10a-crf.pdf>
7. NIH. <https://heal.nih.gov/files/CDEs/2023-07/promis-pediatric-anxiety-sf-crf.pdf>
8. NIH. <https://heal.nih.gov/files/CDEs/2023-07/promis-pediatric-depressive-symptoms-8a-crf.pdf>

## • 附錄四：醫師整體評估 Physician Global Assessment (PGA)

醫師整體評估 (PGA) 是一種視覺類比量表 (Visual Analogue Scale, VAS)，反映臨床醫師對系統性紅斑性狼瘡 (SLE) 整體疾病活動度的判斷。PGA 的概念最早由 Liang 等人於 1988 年提出，建議使用 10 公分視覺類比量表來評估疾病活動度。1991 年，Petri 等人正式提出「醫師整體評估」這一術語，採用 0-3 分的視覺類比量表，當評分自上次就診以來增加  $\geq 1$  分時，即表示疾病惡化 (flare)。<sup>1</sup>

隨後，PGA 被整合到多個重要的 SLE 評估工具中，包括 SELENA 惡化指數 (SELENA Flare Index)、系統性反應指數 (Systemic Responder Index, SRI)，以及狼瘡低疾病活動狀態 (Lupus Low Disease Activity State, LLDAS) 和各種緩解定義中。2019 年，歐洲抗風濕病聯盟 (EULAR) 與美國風濕病學會 (ACR) 聯合建議將 PGA 用於 SLE 的常規監測。<sup>1</sup>

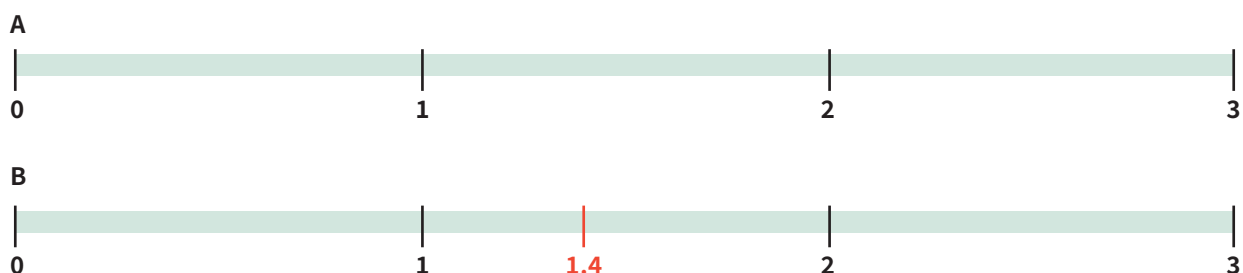
### PISCOS 國際標準化共識

由於 PGA 在不同研究中使用的量表長度、評估時間範圍和評分方式存在差異，2022 年發表的 PISCOS (Physician Global Assessment International Standardisation COnsensus in SLE) 研究旨在建立 PGA 評分的國際標準化共識<sup>2</sup>

### 評估標準與計分方式

- 評估量表：PGA 採用 0-3 分的視覺類比量表 (VAS)，0 分代表「無疾病活動」，3 分代表「最嚴重的疾病活動」。量表中包含 1 和 2 兩個內部標記點，用於將疾病活動度分類為輕中重度。PGA 圖示和評分標記方法如圖一所示：<sup>2</sup>

## • 圖一、PGA 圖示與評分方式<sup>2</sup>



(A) PGA 圖示，由一條 0-3 的視覺類比量表 (VAS) 構成，並設有錨定數值。疾病活動度分類為輕中重度：0 = 無疾病活動、0.5-1 = 輕度疾病活動、>1-2 = 中度疾病活動、>2-3 = 重度疾病活動。

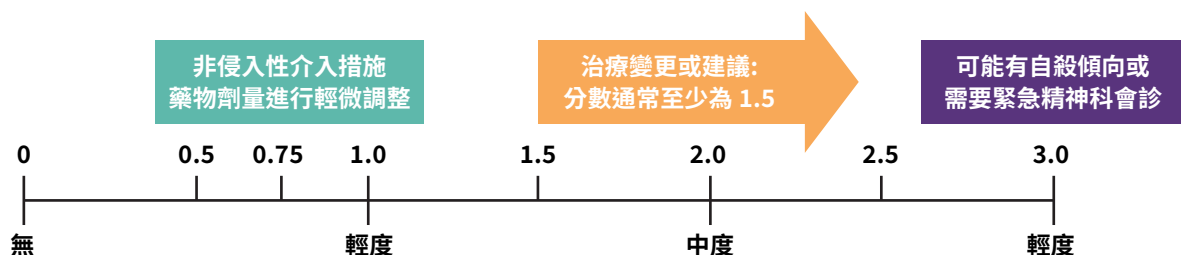
(B) PGA 的正確評分方式：在 0-3 的 VAS 上以垂直刻度線標示，作為保留一位小數的連續測量值（例如在 0-3 量表上標示 1.4）

- **評估時間範圍**：PGA 旨在評估過去一個月內的整體疾病活動度。<sup>2</sup>
- **評估內容**：PGA 應評估整體疾病活動度，考慮活動性表現的嚴重程度和臨床實驗室結果，但排除器官損傷以及與疾病活動無關的主觀症狀。<sup>2</sup>
- **評分者資格**：僅有經驗豐富的醫師可以進行 PGA 評分，且應盡可能由同一位醫師在每次就診時進行評分，以確保一致性。<sup>2</sup>

## 臨床應用

- **兒童狼瘡低疾病活動狀態 (cLLDAS)**：PGA  $\leq 1$  (0-3 量表) 同樣是達到 cLLDAS 的標準之一。<sup>3</sup>
- **高臨床價值**：PGA 具有極高的臨床價值，其評分不僅與標準疾病活動指標（如 SLEDAI-2K）及疾病復發 (flares) 呈現顯著的正相關，更能捕捉到標準量表可能遺漏的疾病活動資訊。此外，較高的 PGA 分數 (>1) 與患者報告的生活品質 (HRQoL) 下降有強烈關聯，特別是在心理健康層面，且能有效反映患者自覺的健康惡化情況。<sup>4</sup>
- **第二型症狀評估**：2023 年，Clowse 等人開發了第二型 PGA (Type 2 PGA)，專門用於評估 SLE 的第二型症狀 (疲勞、憂鬱、廣泛性疼痛和腦霧)，彌補了傳統 PGA 主要關注第一型症狀 (經典的 SLE 徵象和發炎症狀) 的不足。(表三)<sup>5</sup>

### • 圖二、Type 2 PGA 評分之建議指引<sup>5</sup>



#### Type2PGA=0的定義

- 無患者報告症狀或多重症狀引起的痛苦
- 日常生活功能良好
- 情緒情緒表現正常

當PGA為0-0.25時,通常不討論第二型症狀(Type2)。

臨床照護提供者對 Type 2 症狀對病人情緒、身體及社會功能影響的整體印象，主導最終的 Type 2 PGA 分數。

- Type 1 PGA 評分：0 代表無 type 2 SLE 活動；1 代表輕度活動；2 代表中度活動；3 代表重度活動。
- 僅當病人功能表現良好，且無任何 type 2 SLE 症狀時，才可給予 Type 2 PGA 分數為 0。
- Type 2 PGA 分數為 1.5 (與 Type 1 PGA 相同) 表示有升級治療或強化先前建議之意圖。
- Type 2 PGA 分數為 3 應用於處於嚴重痛苦狀態、需要高層級介入或住院治療的病人。
- 即使並非所有 type 2 症狀皆出現，或症狀嚴重程度不完全相同，仍可能出現較高的 Type 2 PGA 分數。
- 症狀歸因會影響 Type 2 PGA 的評分。與狼瘡無關的共病或其他因素，可能導致臨床醫師降低 Type 2 PGA 分數，但不會使分數降至 0。

#### 文獻引用

1. Chessa E, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 1;59(12):3622-3632.
2. Parodis I, et al. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(5):e441-e451.
3. Cody EM, et al. *Lupus Sci Med*. 2023 May 30;10(1):e000884.
4. Louthrenoo W, et al. *Lupus*. 2021;30(10):1547-1559.
5. Clowse MEB, et al. *Lupus Sci Med*. 2023 Dec 17;10(2):e001016.

- 附錄五：兒童型系統性紅斑狼瘡損傷指數 Pediatric-Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (Ped-SDI)

### 評估說明

**定義：**自紅斑狼瘡確診後發生的不可逆損傷(非活動性發炎所致)，臨床評估下確認且持續至少 6 個月。

- 重複發作需相隔至少 6 個月方可記為 2 分
- 同一病灶不可重複計分
- 兒童體表面積進行校正計算

### 評估時機：

- 確診時基線評估(建立 0 分基準)
- 每年至少一次例行評估
- 重大臨床事件後待病程穩定並確認損傷 ≥ 6 個月後再次評估

### 完整評估項目與計分表

#### 1. 眼部損傷 (Ocular) - 任一眼臨床評估

項目	不可逆損傷指標	計分
白內障	曾經發生過任何白內障	1 分
視網膜病變/視神經萎縮	視網膜改變或視神經萎縮	1 分

#### 2. 神經精神損傷 (Neuropsychiatric)

項目	不可逆損傷指標	計分
認知功能障礙或嚴重精神病症狀	認知功能受損(如記憶缺陷、計算困難、注意力不集中、語言表達/理解困難、工作能力下降)或主要精神病症狀	1 分
長期癲癇	需要藥物治療持續 ≥ 6 個月的癲癇發作	1 分

## 2. 神經精神損傷 (Neuropsychiatric)

項目	不可逆損傷指標	計分
腦血管意外	曾發生過中風/腦梗塞(超過1處記2分)	1分 (>1處: 2分)
顱神經或周邊神經病變	顱神經或周邊神經病變(不含視神經)	1分
橫斷性脊髓炎	脊髓橫斷性發炎	1分

## 3. 腎臟損傷 (Renal)

項目	不可逆損傷指標	計分
腎功能下降	估計或實測腎絲球過濾率(eGFR) <50%	1分 (>1處: 2分)
蛋白尿	24小時蛋白尿 ≥3.5克	1分
終末期腎病	無論是否進行透析或移植	3分

## 4. 肺部損傷 (Pulmonary)

項目	不可逆損傷指標	計分
肺動脈高壓	右心室突出或第二音亢進	1分
肺纖維化	臨床及放射線影像所示的肺纖維化	1分
肺縮小症	放射線影像所示肺容積縮小	1分

#### 4. 肺部損傷 (Pulmonary)

項目	不可逆損傷指標	計分
胸膜纖維化	放射線影像所示胸膜纖維化	1 分
肺梗塞/肺葉切除	放射線影像所示肺梗塞或肺葉切除 (非惡性腫瘤相關)	1 分

#### 5. 心血管損傷 (Cardiovascular)

項目	不可逆損傷指標	計分
心絞痛或冠狀動脈旁路手術	發作性心絞痛或進行過冠狀動脈繞道手術	1 分
心肌梗塞	曾發生過心肌梗塞 (超過1次記2分)	1 分 (>1 次: 2 分)
心肌病變	心室功能障礙/心肌病變	1 分
瓣膜疾病	舒張期雜音、收縮期雜音 >3/6	1 分
長期心包炎/心包膜切除	持續 ≥6 個月的心包炎或進行心包膜切除術	1 分

#### 6. 周邊血管損傷 (Peripheral Vascular)

項目	不可逆損傷指標	計分
跛行	持續 ≥6 個月的間歇性跛行	1 分
輕微組織缺損	指尖組織缺損	1 分

## 6. 周邊血管損傷 (Peripheral Vascular)

項目	不可逆損傷指標	計分
顯著組織缺損	明顯組織缺損 (如手指/肢體喪失, 超過1處記2分)	1分 (>1處: 2分)
靜脈血栓伴症狀	靜脈血栓伴水腫、潰瘍或靜脈鬱滯	1分

## 7. 胃腸道損傷 (Gastrointestinal)

項目	不可逆損傷指標	計分
腸/脾/肝/膽囊梗塞或切除	曾發生十二指腸以下腸道、脾臟、肝臟或膽囊梗塞或切除 (超過1處記2分)	1分 (>1處: 2分)
腸系膜供血不足	腸系膜血流灌注不足	1分
慢性腹膜炎	持續性腹膜發炎	1分
上消化道狹窄/手術	食道或上消化道狹窄或曾進行上消化道手術	1分
胰臟功能不足	需要酵素補充治療或伴假性囊腫	1分

## 8. 肌肉骨骼損傷 (Musculoskeletal)

項目	不可逆損傷指標	計分
肌肉萎縮/無力	肌肉明顯萎縮或無力	1分
變形或侵蝕性關節炎	變形性或侵蝕性關節炎 (含可復位變形, 不含缺血性壞死)	1分

## 8. 肌肉骨骼損傷 (Musculoskeletal)

項目	不可逆損傷指標	計分
骨質疏鬆伴骨折	骨質疏鬆伴病理性骨折或椎體塌陷 (不含缺血性壞死)	1 分
缺血性股骨頭壞死	股骨頭或其他骨缺血性壞死 (超過1處記2分)	1 分 (>1 處: 2 分)
骨髓炎	細菌性或無菌性骨髓炎	1 分
肌腱斷裂	肌腱撕裂或斷裂	1 分

## 9. 皮膚與其他損傷 (Skin & Other)

項目	不可逆損傷指標	計分
瘢痕性禿髮	由狼瘡引起的永久性禿髮 (伴瘢痕形成)	1 分
廣泛瘢痕或脂肪萎縮	廣泛瘢痕或皮下脂肪萎縮 (不含頭皮及指尖)	1 分
皮膚潰瘍	持續 >6 個月的皮膚潰瘍 (不含血栓栓塞相關)	1 分
性腺功能衰退	卵巢功能衰竭導致的過早停經或睪丸功能障礙	1 分
糖尿病	確診糖尿病 (無論是否進行治療)	1 分
惡性腫瘤	確診惡性腫瘤 (不含上皮增生/異形增生, 超過1處記2分)	1 分 (>1 處: 2 分)

## 10. 生長與發育 (Growth & Development)

項目	不可逆損傷指標	計分
生長遲緩	符合以下 3 項特徵中至少 2 項：1. 身高低於年齡的第 3 百分位。2. 過去 6 個月內的生長速度低於年齡的第 3 百分位。3. 生長曲線跨越至少兩條百分位線 (百分位線標準：5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 95%)。  註：需評估最終身高，以驗證生長遲緩是否導致永久性身材矮小。	1 分
青春期延遲	第二性徵發育遲緩：依據 Tanner 分期，其性徵發育較同年齡平均值落後超過 2 個標準差 (>2 SD)。	1 分

### 計分方法與解釋

#### 計分規則：

- 每個評估項目按有無損傷判定計分 (見各表格)
- 部分項目支持更高分值 (如 2 分) 用於多處病灶
- 總分範圍：0-49 分 (各領域可分別統計)

#### 評估結果解釋：

SDI 總分	臨床意義
0 分	無臨床損傷 (基線或完全恢復)
1-3 分	輕度損傷累積
4-6 分	中度損傷累積
≥7 分	重度損傷累積，預後較差

## 各領域損傷分布

### 12 大器官系統統計：

SDI 總分	臨床意義
領域	最高可得分
眼部	2 分
神經精神	7 分
腎臟	5 分
肺部	5 分
心血管	5 分
周邊血管	5 分
胃腸道	6 分
肌肉骨骼	7 分
皮膚及其他	6 分
生長與發育	2 分
合計	49 分

### 臨床應用建議

#### 評估頻率：

- 確診後基線評估：建立初始記錄（通常為 0 分，如已存在不可逆損傷則記錄）
- 穩定期：每 12 個月評估一次
- 活躍期/急性發作後：待病程穩定（≥6 個月後）重新評估

#### 特殊注意事項：

1. 持續時間要求：大多損傷需持續 ≥6 個月方可記分
2. 兒童特異性：進行體表面積校正，特別是腎臟及肺部評估
3. 多器官損傷：優先記錄高風險器官（神經、腎、心肺）
4. 治療相關損傷：糖尿病、缺血性壞死等需考慮藥物毒性因素
5. 預防優先：定期監測有助於及早發現並干預損傷進展
6. 參考標準的選擇：評估生長遲緩與青春期延遲時，應優先使用本國/當地標準的生長曲線圖
7. 關於「不可逆」的定義修正：雖然 SDI 原則上評估不可逆損傷，但兒童具有較強的生長與恢復潛力。若在後續的追蹤評估中已獲得改善，該項分數可以歸零。

## 預後指標：

- SDI 進展速率：每年增加  $\geq 1$  分提示預後不良
- 早期損傷：診斷後 5 年內出現損傷 → 長期生存風險增加
- 多領域累積損傷：與更高死亡率相關

## 相關監測項目

### 應併用評估工具：

- 疾病活動指數：SLEDAI-2K、BILAG-2004
- 生活品質評估：SF-36、健康功能量表
- 生長發育評估：Tanner stages

### 建議每年檢測清單：

- 實驗室：CBC、生化肌酸酐、尿蛋白/肌酸酐比、補體、anti-dsDNA
- 器官監測：眼科檢查、心臟超音波、肺功能檢測、骨密度掃描
- 生長發育：身高、體重、性發育分期、骨齡

### 文獻引用

1. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363-369.
2. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, et al. The Reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(5):809-813.
3. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus (EULAR/PReS SHARE initiative). *Lupus.* 2017;26(12):1257-1272.
4. Chan EY, Marks SD. Childhood-onset lupus nephritis: unique aspects and challenges in management. *Kidney Int.* 2025. [in press]
5. Gutiérrez-Suárez R, Ruperto N, Gastaldi R, et al. A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2989-2996. doi:10.1002/art.22048

## 縮寫表

Abbreviation	Full Name
ACE / ACEI	Angiotensin-Converting Enzyme / Inhibitor
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ACR	American College of Rheumatology
AD	Autosomal Dominant / Atopic Dermatitis
ADAMTS(13)	A Disintegrin and Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif
ADCC	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity
AE	Adverse Event
AIHA	Autoimmune Hemolytic Anemia
ALCAM	Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule
ALT / AST	Alanine / Aspartate Aminotransferase
ANA	Antinuclear Antibody
ANAM	Anifrolumab
ANI	Anifrolumab
APLAR	Asia Pacific League of Associations for Rheumatology
APRIL	A Proliferation-Inducing Ligand
APS	Antiphospholipid Syndrome
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker
AURA / AURORA	AURA-LV / AURORA trials
AZA	Azathioprine
BAFF	B-cell Activating Factor
BANK(1)	B-cell scaffold protein with ankyrin repeats
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BCL	B-cell Lymphoma (e.g., Bcl-N)
BCMA	B-cell Maturation Antigen
BDCA	Blood Dendritic Cell Antigen
BEL	Belimumab
BID	Bis in die (Twice a day)
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
BL	Baseline
BLISS	BLISS-LN / BLISS-SC trials
BLK	B Lymphoid Tyrosine Kinase
BMD	Bone Mineral Density
BMI	Body Mass Index
CAPS	Catastrophic Antiphospholipid Syndrome
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CAR-NK	Chimeric Antigen Receptor Natural Killer cell
CARRA	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance
CAR-T	Chimeric Antigen Receptor T cell
CBC	Complete Blood Count
CD	Cluster of Differentiation
CFH / CFI / CFHR	Complement Factor H / I / H-Related
CH(50)	Total Hemolytic Complement
CHQ	Childhood Health Questionnaire
CK / CPK	Creatine (Phospho)kinase
CKD	Chronic Kidney Disease
CL	Cardiolipin
CM	Centimeter / Clinical Manifestations
CMV	Cytomegalovirus
CNI	Calcineurin Inhibitor
CNS	Central Nervous System
CO	Cardiac Output
CR / CRR	Complete Response / Complete Renal Response
CRP	C-Reactive Protein
CRS	Cytokine Release Syndrome
CSF	Cerebrospinal Fluid / Colony Stimulating Factor
CV / CVA	Cardiovascular / Cerebrovascular Accident
CY / CYC	Cyclophosphamide
DAH	Diffuse Alveolar Hemorrhage
DAHLIAS	DAHLIAS trial

Abbreviation	Full Name
DC	Dendritic Cell
DD	Disease Duration / Differential Diagnosis
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DPWG	Dutch Pharmacogenetics Working Group
DT	Diphtheria, Tetanus (vaccine)
EB / EBV	AEpstein-Barr Virus
EBNA / LMP	EBV Nuclear Antigen / Latent Membrane Protein
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measurement
EDTA	European Dialysis and Transplant Association
EF	Ejection Fraction
ERA	European Renal Association
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate
ESRD	End-Stage Renal Disease
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
FDA	Food and Drug Administration
GC	Glucocorticoids
GFR	Glomerular Filtration Rate
GP(I)	(Beta-N) Glycoprotein I
GWAS	Genome-Wide Association Study
HCQ	Hydroxychloroquine
HD	High Dose / Hemodialysis
HE	Hematoxylin and Eosin
HLA	Human Leukocyte Antigen
HLH	Hemophagocytic Lymphohistiocytosis
HPV	Human Papillomavirus
HRCT	High-Resolution Computed Tomography
HR / HRQOL	Hazard Ratio / Health-Related Quality of Life
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation
HUS	Hemolytic Uremic Syndrome
IA	Intra-articular / Immunoabsorption
ICANS	Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome
IEI	Inborn Errors of Immunity
IFN	Interferon
IGF	Insulin-like Growth Factor
IL	Interleukin
IPV	Inactivated Poliovirus Vaccine
IRF	Interferon Regulatory Factor
ISN	International Society of Nephrology
ITP	Immune Thrombocytopenia
IVIG	Intravenous Immunoglobulin
IVMP	Intravenous Methylprednisolone
JE	Japanese Encephalitis
JIR	Juvenile Inflammatory Rheumatism
JSLE	Juvenile Systemic Lupus Erythematosus
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LA	Lupus Anticoagulant
LDL	Low-Density Lipoprotein
LLDAS	Lupus Low Disease Activity State
LM	Lupus Membranous / Light Microscopy
LN	Lupus Nephritis
MAC / MAS	Macrophage Activation Syndrome
MAHA	Microangiopathic Hemolytic Anemia
MCP	Monocyte Chemoattractant Protein
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMF / MPA	Mycophenolate Mofetil / Mycophenolic Acid
MMPA / MPAA	Mycophenolic Acid AUC
MMR	Measles, Mumps, Rubella
MSC	Mesenchymal Stem Cell
MTX	Methotrexate

Abbreviation	Full Name
NET	Neutrophil Extracellular Trap
NF / NFKB	Nuclear Factor / NF-Kappa B
NGAL	Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
NIH	National Institutes of Health
NK	Natural Killer (cell)
NOBILITY	NOBILITY trial
NPSLE	Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus
NSAID	Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug
NUDT(15)	Nudix Hydrolase 15
OBI	Obinutuzumab
OR	Odds Ratio
PDC	Plasmacytoid Dendritic Cell
PERR	Primary Efficacy Renal Response
PID	Primary Immunodeficiency Disease
PJP	Pneumocystis Jirovecii Pneumonia
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PRR	Partial Renal Response
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosterone System
RNA	Ribonucleic Acid
RPS	Renal Pathology Society
RTX	Rituximab
SPF	Sun Protection Factor
SRI	SLE Responder Index
TAPAAIR	Taiwan Pediatric Allergy, Asthma and Immunology Rheumatology Society
TCR	T Cell Receptor
TMA	Thrombotic Microangiopathy
TMP-SMX	Trimethoprim-Sulfamethoxazole
TTP	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura
UPCR	Urine Protein-Creatinine Ratio
UV / UVA / UVB	Ultraviolet / Ultraviolet A / Ultraviolet B
WIN-LUPUS	WIN-LUPUS trial

## 參考資料

1. Marchi-Silva R, De Aquino BM, Londe AC, Mazzola TN, Julio PR, Wampler Muskardin T, et al. New insights on childhood lupus nephritis. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2025;18:1-12.
2. Huang JL, Yao TC, See LC. Prevalence of pediatric systemic lupus erythematosus and juvenile chronic arthritis in a Chinese population: a nation-wide prospective population-based study in Taiwan. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(6):776-80.
3. Chan EY, Marks SD. Childhood-onset lupus nephritis: unique aspects and challenges in management. *Kidney Int* 2025;108(5):799-810.
4. Soliman SA, et al. Urine ALCAM, PF4 and VCAM-1 surpass conventional metrics in identifying nephritis disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Front Immunol* 2022;13:885307.
5. Groot N, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017;76(11):1788-1796.
6. Sammaritano LR, et al. 2024 American College of Rheumatology (ACR) guideline for the screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol* 2025;77(9):1115-1135.
7. Pan L, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: characteristics and the prospect of glucocorticoid pulse therapy. *Front Immunol* 2023;14:1128754.
8. Charras A, Smith E, Hedrich CM. Systemic lupus erythematosus in children and young people. *Curr Rheumatol Rep* 2021;23(3):20.
9. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2012;59(2):345-64.
10. Simopoulou T, Gkoutzourelas A, Katsiari CG. CAR T cells in pediatric systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2026 Feb;45(2):657-667.
11. Tsai HL, et al. Epidemiology and risk factors for avascular necrosis in childhood systemic lupus erythematosus in a Taiwanese population. *Sci Rep* 2020;10(1):15563.
12. Chiu YM, Lai CH. Nationwide population-based epidemiologic study of systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Lupus* 2010;19(10):1250-5.
13. Barber MRW, et al. The global epidemiology of SLE: narrowing the knowledge gaps. *Rheumatology (Oxford)* 2023;62(Suppl 1):i4-i9.
14. Leong PY, et al. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Taiwan: a nationwide population-based study. *Sci Rep* 2021;11(1):5631.
15. Pons-Estel GJ, et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39(4):257-68.
16. Pongkulkiat P, et al. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Thailand based on national health data. *Lupus Sci Med* 2025;12(2).
17. Huang JL, et al. Pediatric lupus in Asia. *Lupus* 2010;19(12):1414-8.
18. Chen XH, et al. Increased risk of retinal vasculitis in patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide population-based cohort study. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:739883.
19. Hersh AO, et al. Differences in long-term disease activity and treatment of adult patients with childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61(1):13-20.
20. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145(5):408-15.
21. Hersh AO, et al. Childhood-onset disease as a predictor of mortality in an adult cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(8):1152-9.
22. Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus* 2011;20(13):1345-55.
23. Lee PY, et al. The outcome of patients with renal involvement in pediatric-onset systemic lupus erythematosus--a 20-year experience in Asia. *Lupus* 2013;22(14):1534-40.
24. Mina R, Brunner HI. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2013;15(4):218.
25. Zhou Y, Song HM. Type I interferon pathway in pediatric systemic lupus erythematosus. *World J Pediatr* 2024;20(7):653-668.
26. Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus--are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36(1):53-80, vii-viii.
27. Khan QA, et al. Diagnostic dilemma of ANA-negative pediatric systemic lupus erythematosus in a South Asian female. *Clin Med Insights Case Rep* 2023;16:11795476231174321.
28. Chen YM, et al. Onset age affects mortality and renal outcome of female systemic lupus erythematosus patients: a nationwide population-based study in Taiwan. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(1):180-5.
29. Huang JL, et al. The morbidity and mortality associated with childhood onset systemic lupus erythematosus. *Changcheng Yi Xue Za Zhi* 1994;17(2):113-20.
30. Heshin-Bekenstein M, et al. Longitudinal disease- and steroid-related damage among adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2019;49(2):267-272.

31. Malattia C, Martini A. Paediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27(3):351-62.
32. Lopez-Pedrerera C, et al. Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: role of proinflammatory cytokines and therapeutic approaches. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010.
33. Boteanu A, et al. Management of childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) over the last two decades in Spain. *Pediatr Rheumatol Online J* 2025;23(1):59.
34. Huang X, et al. Differences in the clinical manifestations and mortality of systemic lupus erythematosus onset in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2022;183(1):116-126.
35. Avar-Aydin PO, Brunner HI. Revisiting childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Turk Arch Pediatr* 2024;59(4):336-344.
36. Oni L, et al. Kidney outcomes for children with lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2021;36(6):1377-1385.
37. Sestan M, et al. The role of genetic risk factors in pathogenesis of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Curr Issues Mol Biol* 2023;45(7):5981-6002.
38. Sutanto H, Yuliasih Y. Disentangling the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: close ties between immunological, genetic and environmental factors. *Medicina (Kaunas)* 2023;59(6).
39. Dai X, Fan Y, Zhao X. Systemic lupus erythematosus: updated insights on the pathogenesis, diagnosis, prevention and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther* 2025;10(1):102.
40. Afrashteh Nour M, et al. The emerging role of noncoding RNAs in systemic lupus erythematosus: new insights into the master regulators of disease pathogenesis. *Ther Adv Chronic Dis* 2023;14:20406223231153572.
41. Sayadi A, et al. Rare and common single nucleotide variants in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 2025;12(1).
42. Chen L, Morris DL, Vyse TJ. Genetic advances in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29(5):423-433.
43. Lee WF, et al. Characteristics and genetic analysis of patients suspected with early-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J* 2022;20(1):68.
44. Wu CY, et al. Contribution of genetic variants associated with primary immunodeficiencies to childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Allergy Clin Immunol* 2023;151(4):1123-1131.
45. Yang W, et al. Genome-wide association study in Asian populations identifies variants in ETS1 and WDFY4 associated with systemic lupus erythematosus. *PLoS Genet* 2010;6(2):e1000841.
46. Yurasov S, et al. Defective B cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 2005;201(5):703-11.
47. Baxter RM, et al. Expansion of extrafollicular B and T cell subsets in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Front Immunol* 2023;14:1208282.
48. Talaat RM, et al. Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: correlation with disease activity. *Cytokine* 2015;72(2):146-53.
49. Ronnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med* 2019;6(1):e000270.
50. Munoz LE, et al. The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6(5):280-9.
51. Mahajan A, Herrmann M, Munoz LE. Clearance deficiency and cell death pathways: a model for the pathogenesis of SLE. *Front Immunol* 2016;7:35.
52. Ameratunga R, et al. Challenges for gene editing in common variable immunodeficiency disorders: current and future prospects. *Clin Immunol* 2024;258:109854.
53. Postal M, et al. Type I interferon in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol* 2020;67:87-94.
54. Scofield RH, Wren JD, Lewis VM. The toll like receptor 7 pathway and the sex bias of systemic lupus erythematosus. *Front Immunol* 2025;16:1479814.
55. Nickerson KM, et al. Toll-like receptor 9 suppresses lupus disease in Fas-sufficient MRL mice. *PLoS One* 2017;12(3):e0173471.
56. Weinstein A, Alexander RV, Zack DJ. A review of complement activation in SLE. *Curr Rheumatol Rep* 2021;23(3):16.
57. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001;344(15):1140-4.
58. Petri M, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64(8):2677-86.
59. Aringer M, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78(9):1151-1159.
60. Kurz B, et al. [Ultraviolet radiation in the pathogenesis of lupus erythematosus]. *Dermatologie (Heidelb)* 2024;75(7):528-538.
61. Bijl M, Kallenberg CG. Ultraviolet light and cutaneous lupus. *Lupus* 2006;15(11):724-7.
62. Kuhn A, Wenzel J, Weyd H. Photosensitivity, apoptosis, and cytokines in the pathogenesis of lupus erythematosus: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014;47(2):148-62.
63. Reefman E, et al. Skin sensitivity to UVB irradiation in systemic lupus erythematosus is not related to the level of

- apoptosis induction in keratinocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(5):538-44.
64. Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:370516.
  65. Munroe ME, et al. Epstein-Barr functional mimicry: pathogenicity of oncogenic latent membrane protein-1 in systemic lupus erythematosus and autoimmunity. *Front Immunol* 2020;11:606936.
  66. Younis S, et al. Epstein-Barr virus reprograms autoreactive B cells as antigen-presenting cells in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2025;17(824):eady0210.
  67. Kim JW, et al. Sex hormones affect the pathogenesis and clinical characteristics of systemic lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:906475.
  68. Yang Q, et al. Sex hormone influence on female-biased autoimmune diseases hints at puberty as an important factor in pathogenesis. *Front Pediatr* 2023;11:1051624.
  69. Abdwani R, et al. Evaluating the performance of ACR, SLICC and EULAR/ACR classification criteria in childhood onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J* 2021;19(1):141.
  70. Aslan E, et al. The performance of the 2019 EULAR/ACR classification criteria in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2025;34(5):511-518.
  71. Lu W, Zhang Y, Weng C, Wang Q, Tang M, Liu Z, et al. Utility of the ACR-1997, SLICC-2012 and EULAR/ACR-2019 classification criteria for systemic lupus erythematosus: a single-centre retrospective study. *Lupus Sci Med* 2022;9(1):e000718.
  72. Trindade VC, et al. An update on the management of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Paediatr Drugs* 2021;23(4):331-347.
  73. Lerkvaleekul B, et al. Evaluating performance of the 2019 EULAR/ACR, 2012 SLICC, and 1997 ACR criteria for classifying adult-onset and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:1093213.
  74. Mannemuddhu SS, et al. Does kidney biopsy in pediatric lupus patients "complement" the management and outcomes of silent lupus nephritis? Lessons learned from a pediatric cohort. *Pediatr Nephrol* 2023;38(8):2669-2678.
  75. Levinsky Y, et al. Performance of 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in a paediatric population-a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(11):5142-5148.
  76. Zhang Y, et al. Validation and optimization of classification criteria for childhood-onset systemic lupus erythematosus in a multi-center Chinese cohort. *Front Immunol* 2025;16:1611349.
  77. Aljaberi N, et al. Performance of the new 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus in children and young adults. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021;73(4):580-585.
  78. Batu ED, et al. The performances of the ACR 1997, SLICC 2012, and EULAR/ACR 2019 classification criteria in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2021;48(6):907-914.
  79. Cheng S, et al. Evaluation of the 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in children and adults. *Clin Rheumatol* 2022;41(10):2995-3003.
  80. Smith EMD, et al. Limited sensitivity and specificity of the ACR/EULAR-2019 classification criteria for SLE in JSLE?-observations from the UK JSLE Cohort Study. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(11):5271-5281.
  81. Gheet FS, et al. Hydroxychloroquine in children with proliferative lupus nephritis: a randomized clinical trial. *Eur J Pediatr* 2023;182(4):1685-1695.
  82. Dima A, et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2022;14:1759720x211073001.
  83. Sammaritano LR, Askanase A, Bermas BL, Dall'Era M, Duarte-García A, Hiraki LT, et al. 2025 American College of Rheumatology (ACR) guideline for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2025. doi: 10.1002/acr.25690. Online ahead of print.
  84. Fanouriakis A, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2024;83(1):15-29.
  85. Peng-Cheng L, et al. Advancements on the impact of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. *Heliyon* 2024;10(9):e30393.
  86. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of lupus nephritis. *Kidney Int* 2024;105(1s):S1-s69.
  87. Ruegg L, et al. EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update. *Ann Rheum Dis* 2025;84(6):910-926.
  88. Strehl C, et al. Glucocorticoids-all-rounders tackling the versatile players of the immune system. *Front Immunol* 2019;10:1744.
  89. Thakral A, Klein-Gitelman MS. An update on treatment and management of pediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Ther* 2016;3(2):209-219.
  90. Hanif M, et al. Contributors to organ damage in childhood lupus: corticosteroid use and disease activity. *Rheumatology (Oxford)* 2025;64(5):3028-3038.
  91. Jongvilaikasem P, Rianthavorn P. Longitudinal growth patterns and final height in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Eur J Pediatr* 2021;180(5):1431-1441.
  92. Rygg M, et al. A longitudinal PRINTO study on growth and puberty in juvenile systemic lupus erythematosus. *Ann*

- Rheum Dis 2012;71(4):511-7.
93. Abu-Shakra M, Shoenfeld Y. Azathioprine therapy for patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10(3):152-3.
  94. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of lupus nephritis. *Kidney Int* 2024;105(1S):S1-S69.
  95. Coenen MJH, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between TPMT/NUDT15 and thiopurines. *Eur J Hum Gene*. 2026 Jan;34(1):152-160.
  96. Wang CW, et al. Implementation of NUDT15 genotyping to prevent azathioprine-induced leukopenia for patients with autoimmune disorders in Chinese population. *Clin Pharmacol Ther* 2022;112(5):1079-1087.
  97. ACOG Committee Opinion No. 776: immune modulating therapies in pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2019;133(4):e287-e295.
  98. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2019;393(10188):2344-2358.
  99. You Y, et al. Mycophenolate mofetil and new-onset systemic lupus erythematosus: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2024;7(9):e2432131.
  100. Falcini F, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of juvenile onset SLE: a multicenter study. *Lupus* 2009;18(2):139-43.
  101. Tian SY, et al. Comparative effectiveness of mycophenolate mofetil for the treatment of juvenile-onset proliferative lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69(12):1887-1894.
  102. Kazyra I, et al. Mycophenolate mofetil treatment in children and adolescents with lupus. *Arch Dis Child* 2010;95(12):1059-61.
  103. Tselios K, et al. Mycophenolate mofetil in nonrenal manifestations of systemic lupus erythematosus: an observational cohort study. *J Rheumatol* 2016;43(3):552-8.
  104. Sato EI. Methotrexate therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10(3):162-4.
  105. Ortmann RA, Klippel JH. Update on cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26(2):363-75, vii.
  106. Chan ESL, Cronstein BN. Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther* 2002;4(4):266.
  107. Fanouriakis A, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: 2025 update. *Ann Rheum Dis* 2026;85(1):75-90.
  108. Ravelli A, et al. Methotrexate therapy in refractory pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998;25(3):572-5.
  109. Kipen Y, Littlejohn GO, Morand EF. Methotrexate use in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6(4):385-9.
  110. Mittal MHM. Methotrexate. *StatPearls* [Internet]. 2024 Dec 11 [cited 2026 Feb 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556114/>.
  111. Hussenbocus Y, et al. Low dosage use of cyclophosphamide improves the survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2022;41(7):2043-2052.
  112. Cannon LA, et al. Use of EuroLupus cyclophosphamide dosing for the treatment of lupus nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus in North America. *J Rheumatol* 2022;49(6):607-614.
  113. Fernandes Moça Trevisani V, et al. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(2):Cd002265.
  114. van Gelder T, et al. Voclosporin: a novel calcineurin inhibitor for the treatment of lupus nephritis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2022;15(5):515-529.
  115. Mok CC, et al. The Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology consensus statements on the management of systemic lupus erythematosus. *Lancet Rheumatol* 2021;3(7):e517-e531.
  116. Baca V, et al. Effect of low-dose cyclosporine A in the treatment of refractory proteinuria in childhood-onset lupus nephritis. *Lupus* 2006;15(8):490-5.
  117. Wang SW, Cheng TT. Systemic lupus erythematosus with refractory hemolytic anemia effectively treated with cyclosporin A: a case report. *Lupus* 2005;14(6):483-5.
  118. Deng L, et al. Case report: successful treatment of refractory interstitial lung disease with cyclosporine A and pirfenidone in a child with SLE. *Front Immunol* 2021;12:708463.
  119. Moroni G, et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(5):925-32.
  120. Griffiths B, et al. The BILAG multi-centre open randomized controlled trial comparing ciclosporin vs azathioprine in patients with severe SLE. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(4):723-32.
  121. Paziana K, et al. Ciclosporin use during pregnancy. *Drug Saf* 2013;36(5):279-94.
  122. Tanaka H, Aizawa T, Endo M. Long-term outcome of tacrolimus-based immunosuppressive treatment for patients with paediatric-onset lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)* 2024;29(12):901-908.
  123. Mao Y, et al. Addition of cyclosporine/tacrolimus for pediatric relapsed lupus nephritis during mycophenolate mofetil maintenance therapy. *J Int Med Res* 2019;47(1):105-113.
  124. Choi CB, Won S, Bae SC. Outcomes of multitarget therapy using mycophenolate mofetil and tacrolimus for refractory or relapsing lupus nephritis. *Lupus* 2018;27(6):1007-1011.

125. Nakai T, et al. A retrospective analysis of the safety of tacrolimus use and its optimal cut-off concentration during pregnancy in women with systemic lupus erythematosus: study from two Japanese tertiary referral centers. *Arthritis Res Ther* 2024;26(1):15.
126. Rovin BH, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10289):2070-2080.
127. Blair HA, Duggan ST. Belimumab: a review in systemic lupus erythematosus. *Drugs* 2018;78(3):355-366.
128. Singh JA, Shah NP, Mudano AS. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;2(2):CD010668.
129. Kostopoulou M, et al. Management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: systematic literature review to inform the 2025 update of EULAR recommendations. *EULAR Rheumatol Open* 2025;1(3):210-219.
130. Navarra SV, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377(9767):721-31.
131. Urowitz MB, et al. Impact of belimumab on organ damage in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2022;74(11):1822-1828.
132. Brunner HI, et al. Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79(10):1340-1348.
133. Kao JH, et al. Pregnancy outcomes in patients treated with belimumab: report from real-world experience. *Semin Arthritis Rheum* 2021;51(5):963-968.
134. Vela-Casasempere P, et al. Considering belimumab during pregnancy: a more viable option over time. *Lupus* 2024;33(7):700-715.
135. Rougé L, et al. Structure of CD20 in complex with the therapeutic monoclonal antibody rituximab. *Science* 2020;367(6483):1224-1230.
136. Mo S, et al. Progress of rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Front Med (Lausanne)* 2024;11:1472019.
137. Sans-Pola C, et al. Off-label use of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus with extrarenal disease activity: a retrospective study and literature review. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1159794.
138. Cognard J, et al. Indications, efficacy and safety of rituximab in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a retrospective study of the JIR cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2025;64(9):4921-4929.
139. Alshaiqi F, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: a meta-analysis. *Eur J Rheumatol* 2018;5(2):118-126.
140. Loren AW, et al. Management of cancer during pregnancy: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2026;44(3):200-251.
141. Morand EF, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2020;382(3):211-221.
142. Shmizu M, et al. Anifrolumab for refractory cutaneous lupus lesions in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2025;34(5):533-536.
143. U.S. Food and Drug Administration. GAZYVA® (obinutuzumab) [prescribing information]. Silver Spring: FDA [cited 2026 May 21]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/125486s030lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125486s030lbl.pdf).
144. Arnold J, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in systemic lupus erythematosus patients with secondary non-response to rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61(12):4905-4909.
145. Reddy V, et al. Obinutuzumab induces superior B-cell cytotoxicity to rituximab in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patient samples. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(7):1227-1237.
146. Furie RA, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in active lupus nephritis. *N Engl J Med* 2025;392(15):1471-1483.
147. Rovin BH, et al. Kidney outcomes and preservation of kidney function with obinutuzumab in patients with lupus nephritis: a post hoc analysis of the NOBILITY trial. *Arthritis Rheumatol* 2024;76(2):247-254.
148. Furie RA, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2026 Mar 6.
149. Zeng L, et al. Telitacicept: a novel horizon in targeting autoimmunity and rheumatic diseases. *J Autoimmun* 2024;148:103291.
150. Wu D, et al. Telitacicept in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2024;83(4):475-487.
151. van Vollenhoven RF, et al. A phase 3 trial of telitacicept for systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2025;393(15):1475-1485.
152. Luo C, et al. Efficacy of telitacicept in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a prospective multicenter cohort study with inverse probability of treatment weighting-adjusted comparison to a historical control group treated with belimumab. *Arthritis Rheumatol* 2026;78(3):684-694.
153. Carter LM, Ehrenstein MR, Vital EM. Evolution and trajectory of B-cell targeted therapies in rheumatic diseases. *Lancet Rheumatol* 2025;7(5):e355-e367.
154. Bowman SJ, et al. Safety and efficacy of subcutaneous ialalumab (VAY736) in patients with primary Sjogren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial. *Lancet* 2022;399(10320):161-171.
155. Cuker A, et al. Ialalumab plus eltrombopag in immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2025.
156. Agmon-Levin N, et al. B cell depletion and BAFF receptor blockade with ialalumab (VAY736) for the treatment of

- moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: a phase 2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial with subsequent open-label treatment. *Ann Rheum Dis* 2026;85(3):476-488.
157. Ostendorf L, et al. Targeting CD38 with daratumumab in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2020;383(12):1149-1155.
  158. Ostendorf L, et al. Daratumumab in systemic lupus erythematosus: a single-arm phase 2 trial. *Nat Commun* 2026;17(1):1312.
  159. Antozzi C, et al. Safety and efficacy of nipocalimab in adults with generalised myasthenia gravis (Vivacity-MG3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2025;24(2):105-116.
  160. Noaiseh G, et al. Efficacy and safety of nipocalimab in patients with moderate-to-severe Sjogren's disease (DAHL-IAS): a randomised, phase 2, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2025;406(10518):2435-2448.
  161. Mok CC. Targeting the ubiquitin-proteasome pathway in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol* 2025;21(5):531-542.
  162. Modica RF, et al. Bortezomib is efficacious in the treatment of severe childhood-onset neuropsychiatric systemic lupus erythematosus with psychosis: a case series and mini-review of B-cell immunomodulation in antibody-mediated diseases. *Clin Rheumatol* 2023;42(7):1965-1979.
  163. Alexander T, et al. Proteasome inhibition with bortezomib induces a therapeutically relevant depletion of plasma cells in SLE but does not target their precursors. *Eur J Immunol* 2018;48(9):1573-1579.
  164. Werth VP, et al. Trial of anti-BDCA2 antibody litifilimab for cutaneous lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2022;387(4):321-331.
  165. Furie RA, et al. Trial of anti-BDCA2 antibody litifilimab for systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2022;387(10):894-904.
  166. Achini-Gutzwiller FR, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune diseases in children: a review of current literature, registry activity and future directions on behalf of the autoimmune diseases and paediatric diseases working parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol* 2022;198(1):24-45.
  167. Collins E, Gilkeson G. Hematopoietic and mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus--where are we now? *Clin Immunol* 2013;148(3):328-34.
  168. Su G, et al. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation for severe paediatric systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2013;32(12):1727-34.
  169. Chen J, et al. Use of CD34+ autologous stem cell transplantation in the treatment of children with refractory systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2005;24(5):464-8.
  170. Radmanesh F, et al. The immunomodulatory effects of mesenchymal stromal cell-based therapy in human and animal models of systemic lupus erythematosus. *IUBMB Life* 2020;72(11):2366-2381.
  171. Li J, et al. Immunomodulatory activity of mesenchymal stem cells in lupus nephritis: advances and applications. *Front Immunol* 2022;13:843192.
  172. Farge D, et al. Allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells as treatment for systemic lupus erythematosus: a single-centre, open-label, dose-escalation, phase 1 study. *Lancet Rheumatol* 2025;7(4):e261-e273.
  173. Mackensen A, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2022;28(10):2124-2132.
  174. Feng J, et al. Co-infusion of CD19-targeting and BCMA-targeting CAR-T cells for treatment-refractory systemic lupus erythematosus: a phase 1 trial. *Nat Med* 2025;31(11):3725-3736.
  175. Wang W, et al. BCMA-CD19 compound CAR T cells for systemic lupus erythematosus: a phase 1 open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2024;83(10):1304-1314.
  176. Rafei H, Daher M, Rezvani K. Chimeric antigen receptor (CAR) natural killer (NK)-cell therapy: leveraging the power of innate immunity. *Br J Haematol* 2021;193(2):216-230.
  177. Gao J, et al. Efficacy and safety of allogeneic CD19 CAR NK-cell therapy in systemic lupus erythematosus: a case series in China. *Lancet* 2026;406(10522):2968-2979.
  178. Balasubramanian P, et al. Single-cell RNA profiling of blood CD4(+) T cells identifies distinct helper and dysfunctional regulatory clusters in children with SLE. *Nat Immunol* 2025;26(11):2100-2111.
  179. Raeber ME, et al. Interleukin-2 immunotherapy reveals human regulatory T cell subsets with distinct functional and tissue-homing characteristics. *Immunity* 2024;57(9):2232-2250 e10.
  180. Akbarzadeh R, Riemekasten G, Humrich JY. Low-dose interleukin-2 therapy: a promising targeted therapeutic approach for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2023;35(2):98-106.
  181. Xie JH, et al. Mouse IL-2/CD25 fusion protein induces regulatory T cell expansion and immune suppression in preclinical models of systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2021;207(1):34-43.
  182. Dall'Era M, et al. Adoptive Treg cell therapy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(3):431-440.
  183. Doglio M, et al. Regulatory T cells expressing CD19-targeted chimeric antigen receptor restore homeostasis in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun* 2024;15(1):2542.
  184. Eggenhuizen PJ, et al. Smith-specific regulatory T cells halt the progression of lupus nephritis. *Nat Commun* 2024;15(1):899.

185. KDIGO. Top 10 takeaways for clinicians from the KDIGO 2024 lupus nephritis guideline [cited 2025 Nov 11]. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/01/KDIGO-2024-Lupus-Nephritis-Guideline-Top-10-Takeaways-for-Clinicians.pdf>.
186. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int* 2007;71(6):491-5.
187. Mok CC, et al. The 2024 APLAR consensus on the management of lupus nephritis. *Int J Rheum Dis* 2025;28(1):e70021.
188. Groot N, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017;76(12):1965-1973.
189. Figueroa-Parra G, et al. Impact of glucocorticoid dose on complete response, serious infections, and mortality during the initial therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis of the control arms of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol* 2024;76(9):1408-1418.
190. Fanouriakis A, et al. 2019 update of the joint European League against rheumatism and European renal Association-European dialysis and transplant association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):713-723.
191. Ginzler EM, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353(21):2219-2228.
192. Chen L, et al. Effects of alternative remission criteria on outcome of pediatric proliferative lupus nephritis: a multi-center retrospective study of pediatric proliferative lupus nephritis. *Am J Transl Res* 2021;13(5):4510-4520.
193. Chen HG, et al. Comparison of mycophenolic acid with cyclophosphamide for the treatment of pediatric lupus nephritis: a retrospective study from a tertiary center hospital in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2023;56(5):1105-1113.
194. Manzi S, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis* 2012;71(11):1833-1838.
195. Yu X, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with lupus nephritis: subgroup analyses of a phase 3 randomized trial in the East Asian population. *Am J Kidney Dis* 2023;81(3):294-306.e1.
196. Liao R, et al. Tacrolimus protects podocytes from injury in lupus nephritis partly by stabilizing the cytoskeleton and inhibiting podocyte apoptosis. *PLoS One* 2015;10(7):e0132724.
197. Faul C, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008;14(9):931-8.
198. Taiwan Food and Drug Administration. Colicor (rituximab) lyophilized powder for injection 10 mg [prescribing information]. Taipei: TFDA; 2025. [in Chinese]
199. Taiwan Food and Drug Administration. Solirys (eculizumab) concentrate for solution for infusion 300 mg [prescribing information]. Taipei: TFDA; 2024. [in Chinese]
200. Taiwan Food and Drug Administration. Uplizna (inebilizumab) solution for infusion 100 mg/mL [prescribing information]. Taipei: TFDA; 2024. [in Chinese]
201. Morand EF, et al. Efficacy of anifrolumab across organ domains in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of pooled data from the TULIP-1 and TULIP-2 trials. *Lancet Rheumatol* 2022;4(4):e282-e292.
202. Kneeland R, et al. Improvement in cutaneous lupus erythematosus after twenty weeks of belimumab use: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2023;75(8):1838-1848.
203. Conti F, et al. The chronic damage in systemic lupus erythematosus is driven by flares, glucocorticoids and antiphospholipid antibodies: results from a monocentric cohort. *Lupus* 2016;25(7):719-26.
204. Font J, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis* 1998;57(8):456-9.
205. Liang Y, et al. The prevalence and risk factors for serositis in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Rheumatol Int* 2017;37(2):305-311.
206. Kao WC, et al. Serositis as an indicator of poor prognosis in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J* 2025;23(1):36.
207. Santacruz JC, et al. A practical perspective of the hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Cureus* 2022;14(3):e22938.
208. Jäger U, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the first international consensus meeting. *Blood Rev* 2020;41:100648.
209. Islabão AG, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome: a multicenter study with 1519 patients. *Autoimmun Rev* 2020;19(12):102693.
210. Petrovic G, Pasic S, Soldatovic I. Association of antiphospholipid antibodies with clinical manifestations in children with systemic lupus erythematosus. *J Clin Med* 2023;12(4).
211. Arachchillage DJ, et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2024;205(3):855-880.
212. Yu HH, et al. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20-year study. *Lupus* 2006;15(10):651-7.

213. Unal D, et al. Diagnosis and management of pediatric neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: an update. *Paediatr Drugs* 2024;26(4):381-395.
214. Blay G, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a severe disease flare with serious outcome. *Adv Rheumatol* 2018;58(1):39.
215. Ednalino C, Yip J, Carsons SE. Systematic review of diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: focus on outcome and therapy. *J Clin Rheumatol* 2015;21(6):305-10.
216. Yamaguchi M, et al. Case report: thrombotic microangiopathy concomitant with macrophage activation syndrome in systemic lupus erythematosus refractory to conventional treatment successfully treated with eculizumab. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:1097528.
217. Tseng MH, et al. Complement factor I mutation may contribute to development of thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:621609.
218. Yang Z, et al. Treatment of thrombotic microangiopathy associated with systemic lupus erythematosus with low-dose rituximab as an induction agent and belimumab as a maintenance agent. *BMC Pediatr* 2025;25(1):141.
219. Gai Y, et al. Systematic review of the outcomes and prognostic factors of patients with systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathy. *Kidney Int Rep* 2025;10(7):2243-2254.
220. Yu S, et al. Early eculizumab treatment improves renal outcomes in pediatric lupus nephritis with thrombotic microangiopathy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2026.
221. Borgia RE, et al. Features, treatment, and outcomes of macrophage activation syndrome in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2018;70(4):616-624.
222. Wang CY, et al. Etiologies and long-term outcome of pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome in Taiwan: a single-center retrospective study. *Front Immunol* 2025;16:1596113.
223. Thomas G, et al. Lupus myocarditis: initial presentation and longterm outcomes in a multicentric series of 29 patients. *J Rheumatol* 2017;44(1):24-32.
224. Chen YJ, Lin YJ, Guo MM. Pediatric lupus presenting as pulmonary hypertension, myocarditis, and massive pericardial effusion in an 11-year-old girl: a case report and literature review. *Front Pediatr* 2022;10:772422.
225. Lin KYK, et al. Renal vascular lesions in childhood-onset lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2025;40(1):131-141.
226. Silva CA, Aikawa NE, Bonfa E. Updates in the care and management of children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2024;36(5):315-321.
227. Silva CA, et al. Management considerations for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients and implications on therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12(3):301-13.
228. Humphrey MB, et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol* 2023;75(12):2088-2102.
229. Brown AC. Lupus erythematosus and nutrition: a review of the literature. *J Ren Nutr* 2000;10(4):170-83.
230. Jiao H, et al. Diet and systemic lupus erythematosus (SLE): from supplementation to intervention. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(19).
231. Kim SK, et al. Effect of alcohol consumption and smoking on disease damage in systemic lupus erythematosus: data from the Korean Lupus Network (KORNET) registry. *Lupus* 2017;26(14):1540-1549.
232. Blaess J, et al. Recommendations for physical activity and exercise in persons living with systemic lupus erythematosus (SLE): consensus by an international task force. *RMD Open* 2024;10(2).
233. Tharmalingam J, et al. Impact of alcohol on inflammation, immunity, infections, and extracellular vesicles in pathogenesis. *Cureus* 2024;16(3):e56923.
234. Raymond WD, et al. Smoking associates with increased BAFF and decreased interferon- $\gamma$  levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 2021;8(1).
235. Tsai PH, Jang SS, Liou LB. Septicaemia is associated with increased disease activity and mortality in systemic lupus erythematosus: a retrospective analysis from Taiwan. *Lupus* 2020;29(2):191-198.
236. Lai CC, et al. Risk factors for mortality in systemic lupus erythematosus patients: analysis of adult and pediatric cohorts in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2022;85(11):1044-1050.
237. Chen MJ, et al. Long-term outcome and short-term survival of patients with systemic lupus erythematosus after bacteraemia episodes: 6-yr follow-up. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(9):1352-7.
238. Hung ML, et al. Invasive aspergillosis in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study on clinical characteristics and risk factors for mortality. *Lupus* 2018;27(12):1944-1952.
239. Yu CY, et al. Comorbidities of systemic lupus erythematosus prior to and following diagnosis in different age-at-onset groups. *Lupus* 2022;31(8):963-973.
240. Luo KL, et al. Differential parameters between activity flare and acute infection in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Sci Rep* 2020;10(1):19913.
241. Clemente Garulo D, et al. Position statement on infection screening, prophylaxis, and vaccination in pediatric patients with rheumatic diseases and immunosuppressive therapies, part 2: infection prophylaxis. *Eur J Pediatr* 2023;182(9):4271-4284.
242. Furer V, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):39-52.
243. Jansen MHA, et al. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflam-

- matory rheumatic diseases: update 2021. *Ann Rheum Dis* 2023;82(1):35-47.
244. Uziel Y, et al. Live attenuated MMR/V booster vaccines in children with rheumatic diseases on immunosuppressive therapy are safe: multicenter, retrospective data collection. *Vaccine* 2020;38(9):2198-2201.
245. Bass AR, et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2023;75(3):449-464.
246. Taiwan Centers for Disease Control. Current immunization schedule for children (114th edition, version 01). Taipei: Taiwan CDC; 2025 [cited 2026 May 21]. Available from: <https://www.cdc.gov.tw>. [in Chinese]
247. Chan PC, et al. Comorbidities of pediatric systemic lupus erythematosus: a 6-year nationwide population-based study. *J Microbiol Immunol Infect* 2016;49(2):257-63.
248. Huang YL, et al. Lymphopenia is a risk factor in the progression of carotid intima-media thickness in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;60(12):3766-75.
249. Mirguet A, et al. Long-term outcomes of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2025;64(4):2209-2213.
250. Siegel CH, Sammaritano LR. Systemic lupus erythematosus: a review. *JAMA* 2024;331(17):1480-1491.
251. Drosos GC, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2022;81(6):768-779.
252. Cheung AK, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2021;99(3):S1-S87.
253. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of long-course oral corticosteroids in children. *PLoS One* 2017;12(1):e0170259.
254. Renson T, et al. The unique challenges of childhood-onset systemic lupus erythematosus and lupus nephritis patients: a proposed framework for an individualized transitional care plan. *Pediatr Nephrol* 2025;40(10):3045-3053.
255. DeCoste C, et al. Adolescent health care needs and relationship to disease in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2024;76(6):841-849.
256. Rubinstein TB, et al. Multicenter study of utility and acceptability of depression and anxiety screening in adolescents and young adults with childhood-onset systemic lupus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2023;75(4):724-733..

# 台灣兒童全身性紅斑狼瘡2026臨床診療指引

## Taiwan Guideline for the Diagnosis and Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus

出版者：台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會

發行人：姚宗杰

總編輯：孫海倫

執行編輯：呂克桓、孫海倫、江伯倫、胡雅喬、黃璟隆、吳昭儀、  
邱益煊、魏長菁、姚宗杰 (依負責章節順序排列)

編輯委員：于鴻仁、王志堯、王志祿、王壯銘、王怡人、王玲、  
王麗潔、洪志興、俞欣慧、徐世達、陳力振、傅令嫻、  
葉國偉、雷偉德、楊崑德、楊曜旭、歐良修、蔡易晉、  
謝奇璋、蘇冠文 (依姓氏筆畫排列)

地址：台北市中正區衡陽路6號3樓306室

電話：(02) 2311-4670

網址：<https://www.air.org.tw/>

出版機關電子信箱：paai86@ms32.hinet.net

出版機關電話：02-23114670

企劃協力：泛思醫學

出版年月：2026年5月

I S B N：978-626-95229-3-4 (平裝)

978-626-95229-4-1 (EPUB)

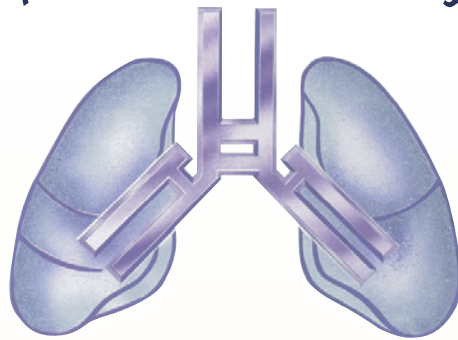
978-626-95229-5-8 (PDF)

本指引手冊之版權屬於台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會所有，  
未經事先書面同意，不得擅自翻印、轉載、複製、抄襲，違者必究。





Taiwan Academy of Pediatric Allergy,  
Asthma, and Immunology



台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會



贊助印製：

**GSK**

荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司

**CSL Behring**

Biotherapies for Life™

傑特貝林有限公司