

出國報告（出國類別：開會）

第 18 屆國際 IgA 腎病研討會心得報告

服務機關：臺中榮民總醫院

姓名職稱：陳呈旭/腎臟科主治醫師(專任教師)

派赴國家/地區：捷克/布拉格

出國期間：114 年 9 月 17 日至 114 年 9 月 22 日

報告日期：114 年 10 月 20 日

摘要

(摘要約 200-300 字)

第 18 屆國際 IgA 腎病變研討會聚焦於疾病自然史、機轉、風險預測與治療可及性。會議指出，IgAN 在不同地區具明顯異質性：亞洲患者常在腎功能尚可時即有病理進展；歐美則強調早期風險分層與監測。共同共識為「蛋白尿控制」與「動態風險預測」是延緩腎損傷的關鍵。多組學與 AI 數位病理成為新趨勢，藉由整合臨床、影像與分子資料，推動精準診斷與個人化治療。非侵入性生物標誌物（如呼氣 VOCs、尿液 Gd-IgA1）被視為早期診斷的新方向。未來挑戰包括如何在全球落實治療平權、促進新藥可及與跨國資料共享，最終目標是建立整合性「IgA 腎病變圖譜」，以數位與分子病理為核心，實現精準腎臟醫學。

關鍵字：（至少一組）

數位化腎臟病理平台（Digital Pathology Platform）、全片掃描（WSI, Whole Slide Imaging）、空間多體學（Spatial Multi-Omics）分析、揮發性有機化合物（Volatile Organic Compounds VOCs）

目次

一、 目的	1
二、 過程	1
三、 心得	錯誤! 尚未定義書籤。
四、 建議事項	100
(至少四項, 包括改進作法)	
(一) 建立數位化腎臟病理平台	
(二) 導入分子病理與空間多體學 (Spatial Multi-Omics) 分析	
(三) 應用精準醫療分層高風險患者的治療	
(四) 推動非侵入性生物標誌研究平台	
五、 附錄	錯誤! 尚未定義書籤。

一、目的

參加第 18 屆國際 IgA 腎病研討會並發表論文

二、過程

(一) 第一日 (9/17)：歡迎儀式及參展商與參會代表見面會

1. 第 18 屆國際 IgA 腎病研討會於 2025/9/17 傍晚舉行歡迎酒會



地主捷克 Vladimir Tesar 教授(當地組織委會主席)及國際 IgA 腎病變網絡召集人 Jonathan Barratt 教授共同開幕



英國萊斯特大學 IgA 腎臟疾病權威 Jonathan Barratt 教授團隊，整個團隊精銳盡出(中間一位是國防研究生)



會場與國際學者交談及結交國際 IgA 腎病變學者



合作夥伴國防醫學大學賈淑敏老師及研究生也發表兩篇論文



與日本東京順天堂大學鈴木佑介教授團隊合影



與日本東京順天堂大學鈴木佑介教授團隊合影

在一個小時的歡迎酒會時間，與：

日本東京順天堂大學鈴木佑介教授(Prof. Yusuke Suzuki)：國際公認 IgA 腎病變研究權威，致力於發病機轉與臨床治療策略研究，推動新一代病理分類與免疫學發展。

日本東京順天堂大學醫學部附屬千葉縣浦安病院(Urayasu Hospital)鈴木仁教授(Prof. Hitoshi Suzuki)醫師：專注 IgA 腎病變的臨床與分子研究，率先揭示 Gd-IgA1 在疾病診斷與預後中的關鍵角色。

日本愛知縣藤田医科大学(Fujita Health University)高橋和男教授(Prof. Takahashi Kazuo)運用蛋白質體／醣蛋白體分析技術，揭示 IgA1 異常葡萄糖基化(包括 O-及 N-醣型)在 IgAN 病理機轉中的關鍵角色。

日本福岡豐資會加野醫院(Kano Hospital)副院長片淵律子(Ritsuko Katafuchi) 醫師：以臨床觀察輕鏈(light chain)單型或優勢沉積在腎臟病理上的臨床意義。

及中國和義大利學者短暫交談。是一個非常專一疾病的學會年會，集合各國專家齊聚一堂討論 IgA 腎病變的最新進展及各自的研究成果。

(二) 第二日 (9/18)

(1) 第一堂課 PATIENT PANEL: What do patients want?

Jonathan Barratt 教授邀請 4 位病人參與現身說法，每個均有自己的病程，如何找到 Barratt 教授，提供治療新方向，加入臨床試驗，改善病情。綜整大概 IgA 腎病變患者所期望的不僅是疾病的穩定控制，更希望醫療團隊能以全人關懷的角度傾聽與回應。他們希望醫師能清楚說明疾病進展、治療選擇及副作用，並在決策過程中給予充分參與的機會。病人也關心能否獲得最新治療資訊、負擔得起的藥物與長期支持。持續而有溫度的照護、個人化的追蹤與醫病間的同理互動，都是他們重視的重點。同時，他們期盼研究能促進早期診斷與精準醫療，改善生活品質。最終，他們希望能成為醫療與研究的合作夥伴，讓自身經驗成為推動照護進步的重要力量。

(2) 第二堂課：探討 IgA 腎病變的自然病程，依據三位講者分別從亞洲、歐洲與北美區域探討

1. 亞洲區域(由 Suceena Alexander 報告)

在印度南部的 GRACE IgANI 前瞻性隊列研究中，Alexander 等人報告了該區域 IgAN 患者的基本特徵、預後風險並給出三年追蹤結果。基本特徵：在收納約 201 例患者，為南亞首個系統化、前瞻式、規範化追蹤的 IgAN 研究。腎臟切片病理，發現「活動性腎小球病變(active glomerular lesions)較少，而節段硬化(segmental sclerosis)與腎間質纖維化(tubulointerstitial fibrosis)出現比例較高的特徵。多數患者在診斷時雖然 eGFR 尚屬較好保存，但蛋白尿水平反而偏低(尤其是男性患者)，利用兩套風險預測工具估算：中位 5 年至末期腎病 (ESKD) 的絕對風險約為 19.8% (IQR 2.7-57.4)；而進展至「eGFR 降低 50%或 ESKD」的中位 5 年風險約為 35.5%。在三年追蹤期間(2017 - 2020 年)約 97%的患者完成追蹤。約 39.4%的患者 (76/193) 出現每年 eGFR 降幅 ≥ 5 mL/min/1.73m² 的快速進展。約 36.9% 的患者在三年內達成複合終點($\geq 50\%$ eGFR 降低、eGFR

< 15 mL/min/1.73m²、接受腎替代或死亡)。此外，研究指出蛋白尿降至 < 1 g/day 的患者，其進展至複合終點的時間顯著延長。

這樣結果顯示，亞洲（此為南亞）患者在被動診斷時雖然表面看似腎功能保存佳、蛋白尿較低，但病理上已經顯示較多已經進展的硬化與纖維化變化，表示隱匿進展可能較快。5 年內進展至重大腎損害的風險可觀，三年內即有較高比例進入快速進展組。控制蛋白尿(尤其降至< 1 g/day)為減緩進程的重要可變因素。Alexander 教授提醒：不能單從蛋白尿低或腎功能尚佳就低估進展風險，應結合病理、基本特徵與動態變化監控。

2. 歐洲區域(由 Chee Kay Cheung 報告)

Cheung 參與很多病理機轉研究與臨床試驗，他以 IgAN 自然病程與歐洲視角出發，IgAN 在歐洲雖然不是所有腎病中的最常見，但仍為一個重要的進展至慢性腎病與末期腎病的病因。進展風險取決於多項因素：包括蛋白尿水平、血壓控制、腎功能基本值 (eGFR)、腎臟切片病理的 MEST-C 分數 (Mesangial hypercellularity, Endocapillary hypercellularity, Segmental glomerulosclerosis, Tubular atrophy/ interstitial fibrosis, Crescents) 等。若蛋白尿得以緩解 (例如：至 < 0.5 - 1 g/day)，其預後顯著改善。他指出蛋白尿緩解與較佳腎功能保存有正相關。雖然很多患者初期看似緩慢演進，但仍有一部分患者會在短期內快速惡化，這意味著早期識別高風險群體至關重要。IgAN 的自然病程呈高度異質性：有些患者可多年穩定，有些則快速進展。關鍵臨床指標 (如蛋白尿、血壓、高危病理變化) 在進展風險預測中扮演核心角色。他強調「監測」與「早期風險分層」的重要性，藉以早期介入、改善預後。治療管道正在快速發展，未來可能改變自然病程預期。

3. 北美區域 (由 John Sim 報告)

Sim 在美國的團隊探討 IgAN 的發生率、蛋白尿水平與腎功能進展間的關係，對其自然病程提供了北美狀況。根據美國大型整合醫療系統(Kaiser Permanente Southern California)研究，2010-2021 年期間發現腎臟切片病理證實 IgAN 的年化發生率約為 1.4/10 萬人年(標準化至美國人口)。在不同族群中，亞裔/太平洋島裔患者發病率偏高(約 4.5 例/10 萬人年)。在蛋白尿的量與腎功能惡化之間，他們發現 baseline 尿蛋白肌酐比(UPCR) ≥ 0.5 g/g 即與 ≥50% eGFR 降低或腎衰竭風險提升有關。具體而言，baseline UPCR 0.5~1 g/g 的風險比(HR)約 2.4；1-2 g/g 約 3.2；>2 g/g 約 5.1。若以「時間平均蛋白尿」為指標，UPCR >2 g/g 的 HR 可高達約 41。baseline eGFR 較低、有糖尿病者風險也較高；但年齡 ≥30 歲反而與較低風險相關。他總結，在北美，由於檢查與腎臟切片策略、族群組成不同，其 IgAN 的發病率雖較亞洲為低，但仍不可忽視。即便蛋白尿並未超過過去認為的「高危門檻 (如 >1 g/day)」，只要達到 0.5 g/g 就已顯著提高進展風險，需要早期控制蛋白尿。北美資料顯示「蛋白尿控制」與「腎功能 baseline」是預後關鍵，因此監測與早期介入尤其重要。此外族群差異(如亞裔高風險)也提醒自然病程可能因地域、種族、檢查策略不同而顯著異質。

最後座長張宏綜合比較總結：

- (A)地域差異：亞洲（特別南亞）患者儘管初期蛋白尿較低、腎功能看似較好，但病理已展露進展跡象，三年內進入快速進展的比例較高；歐洲則強調變異性大，需早期風險分層；北美則展示蛋白尿從 0.5 g/g 即為高風險的証據。
- (B)關鍵風險因子：無論在哪一區域，「蛋白尿」的量與變化幅度、baseline eGFR、血壓控制、病理變化(如：纖維化、硬化)皆為共通的進展預測因子。
- (C)診斷與腎臟切片策略：不同地區因健康檢查、尿篩查、腎臟切片政策不同，患者納入時的病程早晚不同，進而影響「自然病程」的觀察結果。
- (D)監測與介入時機：自然病程的異質性提示「等待觀察」可能錯過介入黃金期。早期將蛋白尿降至低位、控制血壓、識別高風險病理慢變者是普遍共識。
- (E)考慮地域特性：例如在亞洲，儘管蛋白尿低但病理變化已較重，提示應更早期採取積極監測；在北美，族群差異與腎臟切片策略可能影響風險評估；歐洲則提醒風險分層工具（如 MEST-C）在實務中的價值。

(3) 第三堂課：Sean Barbour：IgA 腎病變風險預測的未來展望

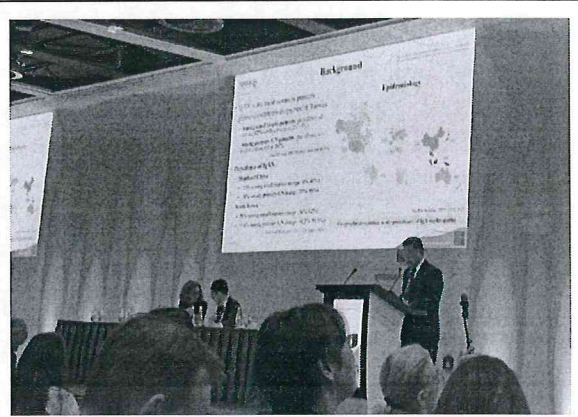
加拿大英屬哥倫比亞大學(UBC)的 Sean Barbour 教授致力於建立全球性 IgA 腎病變(IgAN)風險預測模型。他主持的 International IgAN Prediction Tool 整合歐洲、北美與亞洲 4000 多名患者資料，結合臨床變項(eGFR、蛋白尿、血壓)與病理指標(Oxford MEST-C)，可預測五年內腎功能喪失或進入末期腎病的風險，現已被臨床廣泛應用。Barbour 指出，現有模型仍侷限於靜態基線資料，難以反映疾病動態變化與族群差異。未來預測發展方向包括：(1) 動態模型，納入隨訪期間蛋白尿與 eGFR 變化；(2) 多組學整合，結合基因、尿液與免疫標誌物；(3) AI 與機器學習，持續更新預測；(4) 族群校正，強化個人化應用。他強調，風險預測不僅是數據運算，更是臨床決策與病人共同討論的重要工具，將引領 IgAN 邁向精準醫療時代。

(4) 第四堂課：接著是 free communication：職被安排第一位發表「獨特的呼氣揮發性有機化合物特徵區分 IgA 腎病變與非 IgA 慢性腎病：一種新型非侵入性診斷方法(Distinct Breath Volatile Organic Compound Signatures

Differentiate IgA Nephropathy from Non-IgA Chronic Kidney Disease: A Novel Non-Invasive Diagnostic Approach)」，IgA 腎病變診斷須仰賴腎臟切片，臨床亟需非侵入性替代方法。本研究探討呼氣中揮發性有機化合物是否可區分 IgAN 與非 IgA 型慢性腎臟病。共納入 161 位受試者，包含健康對照、非 IgA CKD 與 IgAN 病人。呼氣樣本經背景校正後以氣相層析分析，並進行統計比較。結果顯示 51 種 VOCs 具顯著差異，其中多數在非 IgA CKD 升高、於 IgAN 下降，另有部分如乙酸酐與丙烯？則特异性升高於 IgAN。一氧化氮濃度亦在 IgAN 中顯著降低。本研究顯示 IgAN 具獨特呼氣代謝特徵，VOCs 分析具非侵入性診斷與篩檢潛力。



Barratt 教授邀請 4 位病人參與現身說法



職被安排發表口頭報告

(三) 第三日 (9/19)

針對 IgA 腎病變發病機轉的論述，並加以地域化觀察，最後再討論「如何確保所有 IgAN 患者都能取得治療」的策略。

1. 拉丁美洲/全球南方視角：Irene de Lourdes Noronha 主講

Noronha 等人在拉丁美洲腎病研究中，特別強調補體系(尤其交替途徑 alternative complement pathway)在 IgAN 中的角色。一項由 Noronha 共同作者的隨機臨床試驗指出：在腎臟切片證實的 IgAN 患者中，使用針對交替補體途徑的藥物 Iptacopan(作用於因子 B)可以在 9 個月內使蛋白尿顯著下降。從機轉角度而言，除了傳統「IgA1 異常、免疫複合物沉積、腎小球損傷」機轉外，補體啟動、補體成分於腎小球內的作用可能在該區域的患者中尤為重要。在北美/拉丁地區，儘管關於 IgAN 的族群-基因差異研究較少，但這類針對補體的發現意味著：疾病機制或許在不同地區具備某些特异性(可能受遺傳、環境、感染背景影響)。因此，在該視角下，可歸納機轉重點如下：

(a) IgA1 及其免疫複合物在系統中產生、沉積於腎小球系膜區，觸發炎症。

(b) 補體交替途徑活化，導致進一步腎小球損傷、腎間質纖維化。

(c) 拉丁美洲疾患負擔、檢查策略、感染背景或許導致補體相關通路被「放大」或較常參與。從「確保治療可得性」的觀點，顯示若補體靶向藥物成為標準，則在低收入或資源受限地區，補體藥物的可及性(費用、批准使用、保險覆蓋)尤其是治療的關鍵。

2. 亞洲/南亞/東南亞視角：Vivekanand Jha 及 Adrian Liew 以亞洲研究視角報告

Jha 在其全球腎病健康工作的角色中，指出亞洲與低中收入國家在腎病(包括 IgAN)負擔上的特殊挑戰。他雖不僅限於機轉，但從亞洲視角加以延伸，可看到：亞洲患者在機轉研究中顯示某些特徵與西方不同。整體 IgAN 機轉中通行的「四次擊中 (four-hit)」模型也在亞洲被廣泛應用：

第一擊(Hit 1)：個體體內產生過量或異常的黏膜源 IgA₁(尤其為去 galactose 的 IgA₁，Gd-IgA₁)。

第二擊(Hit 2)：產生針對 Gd-IgA₁的自體抗體(IgG 或 IgA 型)。

第三擊(Hit 3)：Gd-IgA₁ + 抗體形成免疫複合物，於血液中循環。

第四擊(Hit 4)：免疫複合物沉積於腎小球系膜，引發系膜細胞活化、細胞增殖、細胞外基質

增生、補體激活、炎症與纖維化。

在亞洲背景中，有一些特點值得注意：

亞洲（特別東亞及南亞）患者在診斷時可能已有較重病理損傷（如腎間質纖維化）但蛋白尿水平可能較低，提示「潛伏」機轉活動可能更早。

感染、腸道—腎軸 (gut-kidney axis)、黏膜免疫反應在亞洲可能更為活躍。近期研究指出腸道免疫與微生物群與 IgAN 關聯。

在亞洲/南亞資源受限情境下，早期篩查少、腎臟切片策略不同，使得「已進入第四擊」階段才被發現更常見。從機轉角度來看，這意味著早期免疫反應與黏膜/腸道誘因在亞洲或許佔比更高。

因此，亞洲機轉視點強調：黏膜免疫異常 (mucosal IgA over-production)、腸道/上呼吸道反覆刺激、Gd-IgA₁ 生成、免疫複合物沉積、補體/系膜細胞反應早起。

對於「確保治療可得性」而言，亞洲情境提醒：早期篩查、腎臟切片可及性、低成本監測（例如 Gd-IgA₁ 生物標誌物）與可負擔治療方案至關重要。

3. 北美/歐洲視角 (Bonnie Schneider 以美國為例)

雖然 Schneider 主要從病人倡議與教育角度參與，但從北美/歐洲機轉研究豐富，因此也可整理其機轉視野。北美/歐洲研究常用的機轉模型，也與上述四擊模型一致，但在族群遺傳、補體路徑、B-細胞通路、腸道免疫等方面有較多資料。重點包括：

(a) 遺傳易感：多個 GWAS 發現 IgAN 在不同族群中有不同風險等位基因，歐洲/北美患者與亞洲相比其基因背景不同。

(b) B-細胞活化通路（如 TNFSF13/APRIL、BAFF）在歐洲/北美研究中被證實與 Gd-IgA₁ 生成密切相關。

(c) 補體系統的活化（特別替代途徑）被歐美研究重視，與腎小球損傷、纖維化有關。

(d) 腎小球內細胞反應包括系膜細胞活化、細胞外基質增生、腎小球內壓升高、腎間質纖維化，是共同機轉。

因此，從北美/歐洲角度，機轉可歸納為：黏膜/腸道異常 → 產生 Gd-IgA₁ → 自體抗體 → 免疫複合物 → 沉積 → 系膜活化/補體啟動 → 腎損傷與進展。

北美/歐洲情境中，「精準標誌物開發」、「靶向治療（如抗-APRIL/抗-BAFF）」研究較為成熟。這意味著雖然機轉理解深入，但「實際可得治療」仍受藥物價格、健康體系、保險覆蓋限制。從「確保治療可得性」角度，北美/歐洲提醒的是：藥物監管、定價、專利、保險與衛生系統覆蓋是決定因素。

Hernan Trimarchi 教授綜合機轉比較與要點：

三個地域雖然研究重點略有不同（拉丁美洲：補體通路；亞洲：黏膜—腸道免疫、早期沉積；北美歐洲：遺傳/B-細胞通路/補體）但其機轉框架高度一致。

(a) 四擊模型為全球共通理解平台：Gd-IgA₁ → 抗體 → 免疫複合物 → 腎損傷。各地的研究則補充「為何產生異常 IgA₁」「為何免疫複合物沉積」「為何補體與纖維化被誘發」等細節。

(b) 地域差異提示：環境刺激（黏膜感染、腸道微生物）、遺傳背景、醫療系統檢查時機與腎臟切片策略都可能影響機轉表現及早期介入機會。

(c) 從治療可得性立場看，不論地域，機轉理解的進展已經使得新的治療靶點（如：APRIL/

BAFF 抑制、補體抑制、腸道黏膜靶向治療) 出現。但「誰能取得」成為決勝點。

如何確保所有 IgAN 患者都能取得治療? 基於上述機轉理解與地域差異, 可從以下幾個策略出發:

(i) 擴大篩查與早期診斷:

在高風險地區(如亞洲、南亞、拉丁美洲)加強尿檢(血尿+蛋白尿)與早期腎臟切片, 盡早發現尚未進入重度腎損傷階段的患者。

(ii) 加入生物標誌物(如 Gd-IgA₁、補體成分)及低成本測試, 以補充醫療資源不足地區。

(iii) 促進全球批准與價格可及性: 新靶向藥物(例如抗-APRIL/BAFF、補體抑制劑)應在低收入國家加快註冊流程與價格談判。制定分級定價機制、推動公共衛生體系納入、建立藥物援助計畫, 確保不因經濟而無法取得。

(iv) 加強國際合作(如: World Health Organization、地方腎臟協會)推動全球藥物可及性。

(v) 醫療系統強化與教育

在資源有限地區建立腎病中心、培養腎臟專科醫師, 提高病理檢查、腎臟切片能力。

(vi) 患者與醫護教育重要: 如 IgA Nephropathy Foundation(由 Bonnie Schneider 所參與)所強調, 病人知情、早期介入與自我管理可提高治療覆蓋與遵從。

(vii) 建立標準化照護流程(如 Kidney Disease: Improving Global Outcomes-KDIGO 指南), 確保不同地區均有據可循。

(viii) 研究與資料共享:

鼓勵不同地區建立 IgAN 資料庫, 探討地域/種族機轉差異, 以針對當地特性發展可及治療。促成製藥公司、學術界與病人團體三方合作, 將研究成果快速轉為臨床與政策。推動低成本、低副作用的治療策略, 適用於資源受限環境。

職今日有兩篇 posters: 也是今天課程主要討論重點

(1) Urinary Galactose-Deficient IgA1 as a Potential Early Biomarker for IgA Nephropathy

(2) The Genetic study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy in Taiwan

Urinary Galactose-Deficient IgA1 as a Potential Early Biomarker for IgA Nephropathy
Chen CH¹, Chen AM², Ka SM³

Introduction
IgA nephropathy (IgAN) is the most common form of primary glomerulonephritis worldwide and a leading cause of chronic kidney disease (CKD) and end-stage kidney disease (ESKD). While environmental and immunological factors contribute to disease development, genetic susceptibility plays a critical role in the pathogenesis of IgAN.

Objective and Methods
1. Participants: 50 patients with biopsy-proven IgAN and 50 age- and sex-matched healthy controls were recruited. Urinary IgA1 and galactose-deficient IgA1 (Gd-IgA1) were measured in the urine using a sensitive and specific enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results
Urinary Gd-IgA1 levels were significantly elevated in patients with IgAN compared to healthy controls (p < 0.001). The elevation was significantly associated with proteinuria (p < 0.01) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) (p < 0.05).

Conclusion
Urinary Gd-IgA1 is a potential early biomarker for IgAN, associated with proteinuria and lower eGFR.

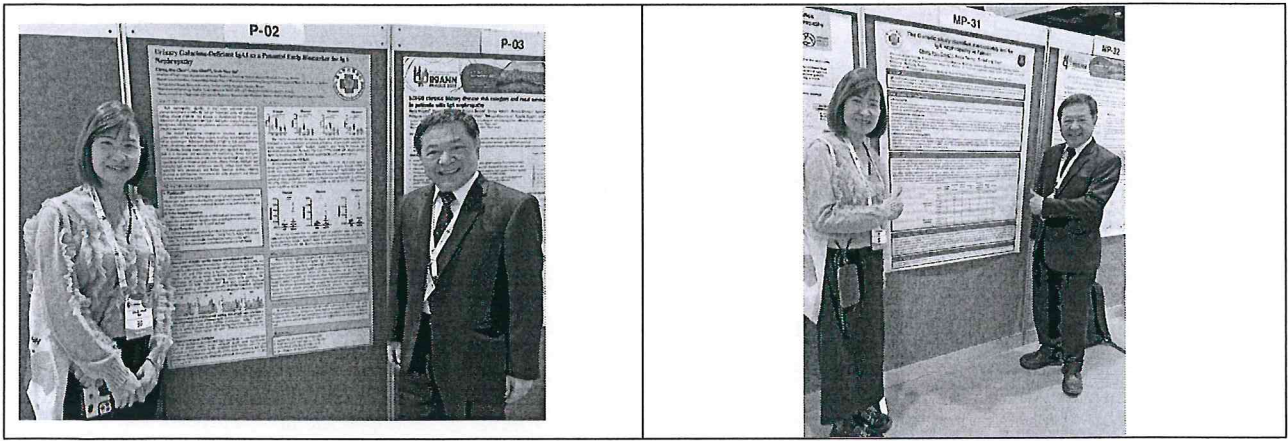
The Genetic study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy in Taiwan
Cheng-Hsu Chen^{1,2}, Yu-Lu Tseng¹, Shih-Feng Tsai³

Introduction
IgA nephropathy (IgAN) is the most common form of primary glomerulonephritis worldwide and a leading cause of chronic kidney disease (CKD) and end-stage kidney disease (ESKD). While environmental and immunological factors contribute to disease development, genetic susceptibility plays a critical role in the pathogenesis of IgAN.

Materials and Methods
A total of 100 patients with biopsy-proven IgAN (IgAN group) was recruited from Taichung Veterans General Hospital, Taiwan. Control data included healthy individuals (HC), various diseases, autoimmune glomerulonephritis (AGN), IgA nephropathy, membranous, and IgAN and other controls.

Results
In this cohort of 100 individuals, a total of 100 variants were identified in the C5orf46 gene, spanning 53 distinct variants. Database comparison with ClinVar and UniProt revealed one variant classified as Pathogenic (P100), four as Variants of Uncertain Significance (VUS), 17 as Benign, and three with no reliable information in the ClinVar. 121 variants were identified across the entire gene, including one P100, one VUS, and 118 Benign.

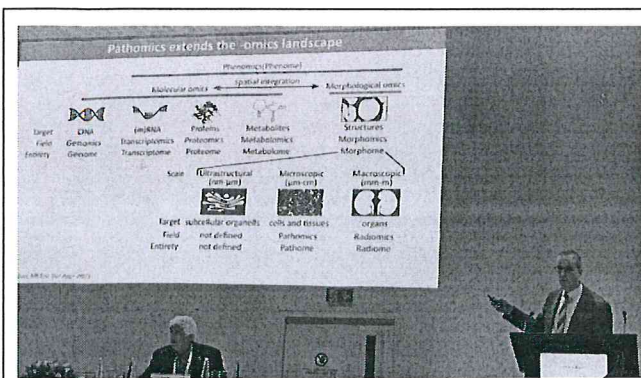
Conclusion
Based on previous studies, we explored genetic associations with IgAN in the Taiwanese population and identified two variant classes in the C5orf46 and C5orf46 genes. Our findings represent a significant contribution to the study of IgAN in the Taiwanese population, although most of these variants are classified as non-pathogenic. Integrating these results with clinical data will allow future studies to explore the specific pathogenic mechanisms of these variants, providing crucial insights for more accurate diagnosis and ultimately the development of personalized treatment strategies. Such research not only advances our fundamental understanding of IgAN but also opens the way for improved clinical outcomes and a higher quality of life for patients.



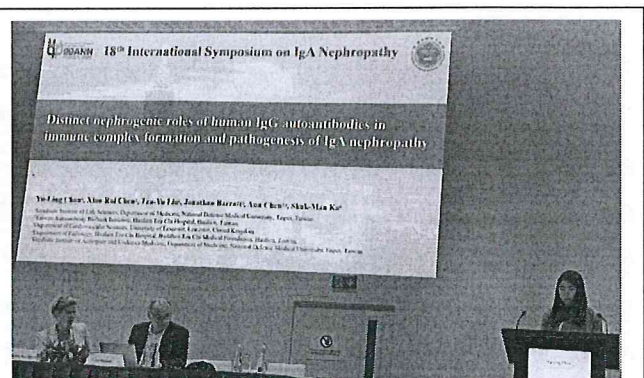
因課程非常扎實，且大多數人都在彼此交流，poster 區較少人前來觀看，有點可惜！

下午德國亞琛工業大學（RWTH Aachen University）的 Peter Boor 教授：IgA 腎病變與 IgA 血管炎腎病的 Pathomics 與次世代病理研究成果

在八月份前去德國亞琛工業大學拜訪過 Peter Boor 教授，他是「Pathomics」與「次世代數位腎病理學」的先驅。他結合全視野影像（WSI）、人工智慧（AI）與多組學技術，推動從傳統病理切片走向「影像-分子-臨床」整合的新世代診斷模式。Boor 團隊開發之 FLASH (Fast Large-scale AI Segmentation of Histology) 模型，可自動分割腎絲球、間質、血管與炎症區域，定量化組織損傷，並成功應用於 IgA 腎病變與 IgA 血管炎腎病 (IgAVN) 的病理特徵量化。他展示 AI 量化之纖維化比例、系膜區域擴張與細胞浸潤指標能精準預測腎功能惡化，且優於人工 MEST-C 分級。近期 Boor 團隊更將數位影像特徵與轉錄體、空間轉錄體學結合，建立「patho-genomic map」，揭示 IgAN 與 IgAVN 間在免疫與纖維化路徑的差異。此技術將使病理診斷邁向客觀化與精準化，成為未來臨床試驗與個人化治療的重要工具。在會後和他提出 IgA 腎病變與 IgA 血管炎腎病之 Pathomics 構想，目前在他實驗室的蔡宗穎醫師未來可以延續合作。



IgA 腎病變與 IgA 血管炎腎病的 Pathomics 與次世代病理研究成果



國防陳安教授及賈淑敏教授博士班周同學發表合作之論文

(四) 第四日 (9/20)最後一天的現況概觀：IgA 腎病變的臨床與病理挑戰

目前眾所周知 IgA 腎病變是全球最常見的原發性腎絲球腎炎，但其臨床異質性極高。部分患

者數十年無症狀，另有部分則於短期內進展至末期腎病。這種差異反映出疾病的多層機轉與診斷、治療的侷限。三位學者分別從病理學、臨床研究與治療策略三個面向，描繪 IgAN 的現況與未來方向。

(1) Terry Cook 教授：重新定義病理學與預後指標

英國帝國學院(Imperial College London)的 Terry Cook 教授長期領導 Oxford Classification 的病理研究。他以現行 MEST-C 分級 (Mesangial hypercellularity, Endocapillary hypercellularity, Segmental sclerosis, Tubular atrophy/interstitial fibrosis, Crescents) 雖已成為國際標準，但其解釋仍具主觀性，且無法完全捕捉微觀免疫變化。Cook 教授強調「digital and molecular pathology integration」的重要性：藉由人工智慧分析全視野影像，並結合組織轉錄體 (spatial transcriptomics) 與免疫表型，可揭示 IgA 沉積後系膜細胞活化、補體參與、間質反應等關鍵途徑。他最近研究發現，病理特徵如纖維化與內皮細胞激活標誌物 (如 VCAM-1、C3d) 與腎功能惡化高度相關，未來應納入預後模型中。他的願景是「從光鏡病理走向 patho-genomic diagnosis」，使診斷不僅描述形態，更能反映疾病生物學本質。

(2) John Feehally 教授：全球臨床與免疫機轉整合

John Feehally 教授 (Leicester University) 為國際 IgA Nephropathy Network 的創始人之一，也是「四次擊中 (four-hit)」模型的重要推手。他研究與評論聚焦於 IgAN 的免疫病理機轉：

1. 黏膜免疫失衡導致 galactose-deficient IgA₁ (Gd-IgA₁) 過度生成；
2. 體內產生針對 Gd-IgA₁ 的自體抗體；
3. 形成免疫複合物；
4. 沉積於腎小球系膜，引發炎症與纖維化。

他強調這一模型已被全球數據所驗證，但仍需補充「早期觸發機制」與「個體差異」。他呼籲跨國合作，以多組學與族群研究闡明為何亞洲患者病情更重、進展更快。在臨床層面，他認為治療策略應兼顧病理類型與免疫活性——目前的基礎治療 (RAS 抑制劑、血壓控制、蛋白尿抑制) 須與靶向治療 (如 corticosteroid tapering、補體抑制劑、抗-APRIL/BAFF) 相結合，並以風險預測模型 (如 Barbour 的 IgAN Prediction Tool) 個人化應用。

(3) Vlado Perkovic 教授：轉譯研究與全球治療公平

Vlado Perkovic 教授 (UNSW Sydney/George Institute) 聚焦於臨床試驗與全球治療可及性。他主持多項關鍵臨床研究，包括 DAPA-CKD 與 EMPA-KIDNEY，證實 SGLT2 抑制劑能顯著降低 IgAN 患者腎功能惡化風險，標誌著 IgAN 管理邁向「非免疫靶向」與「系統性腎保護」的新時代。他指出未來治療不應僅依病理分類，而應整合臨床表現、免疫活性與分子標誌物。這代表治療邏輯從「one-size-fits-all」轉向「precision nephrology」。然而，他亦強調全球不平等問題：在低中收入國家，SGLT2 抑制劑、補體與 APRIL 抑制劑等新藥仍難以取得。為確保治療公平，他倡議多國監管機構合作、推動價格分級政策、加強基層腎病照護網絡，使新療法惠及所有患者。

Loreto Gesualdo 教授最後對未來方向，綜合三位專家的觀點，IgAN 的未來發展可歸納為三大方向：

(1)整合性診斷：結合影像、病理、分子、臨床數據，建立數位化「IgAN Atlas」；AI-pathomics 與多組學將取代單一病理判讀。

(2)動態風險預測：結合基線與隨訪資料（eGFR、蛋白尿變化、AI-量化病理特徵），形成可即時更新的臨床決策支持系統。

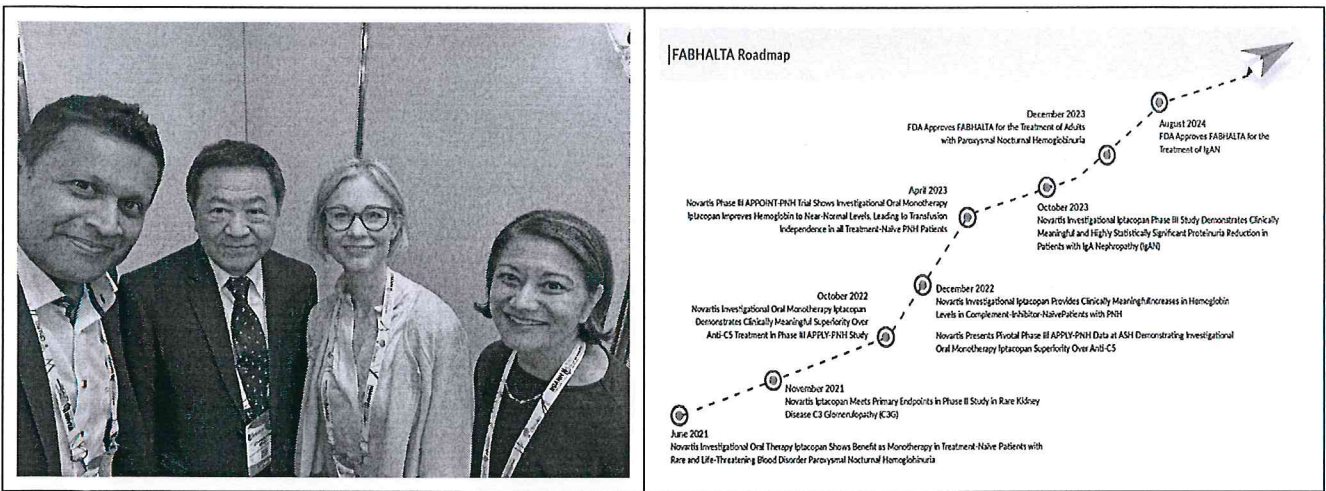
(3)全球治療可及性：推動以證據為本的分層治療策略與政策支援，確保 SGLT2、補體、APRIL/BAFF 抑制劑能跨區取得。

Ali Gharavi 教授結語：Terry Cook 教授代表病理學的數位化未來，John Feehally 教授 提供免疫學與臨床整合的理論框架，Vlado Perkovic 教授 則以臨床試驗與政策視角推動全球治療平權。他們共同指向一個願景：

「讓 IgA 腎病變的診斷更精準、治療更個人化、資源分配更公平。」

這正是未來十年 IgAN 研究與臨床實踐的核心目標。

會議期間與 Novartis(諾華)及 Biogen 公司 Medical team 討論未來臨床試驗的可能，希望能引進新的治療方式，來改善病人的病程。



FABHALTA Roadmap

- June 2021: Novartis Investigational Oral Therapy Iptacopan Shows Benefit as Monotherapy in Treatment-Naïve Patients with Rare and Life-Threatening Blood Disorder Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria
- November 2021: Novartis Iptacopan Meets Primary Endpoints in Phase II Study in Rare Kidney Disease C3 Glomerulopathy (C3G)
- October 2022: Novartis Investigational Oral Monotherapy Iptacopan Demonstrates Clinically Meaningful Superiority Over Anti-C5 Treatment in Phase III APPLY-FNII Study
- December 2022: Novartis Investigational Iptacopan Provides Clinically Meaningful Increases in Hemoglobin Levels in Complement Inhibitor-Naïve Patients with PNH
- December 2022: Novartis Presents Pivotal Phase II APPLY-FNII Data at ASN Demonstrating Investigational Oral Monotherapy Iptacopan Superiority Over Anti-C5
- April 2023: Novartis Phase II ASPPOINT-FNII Trial Shows Investigational Oral Monotherapy Iptacopan Improves Hemoglobin to Near-Normal Levels, Leading to Transfusion Independence in All Treatment-Naïve PNH Patients
- October 2023: Novartis Investigational Iptacopan Phase III Study Demonstrates Clinically Meaningful and Highly Statistically Significant Proteinuria Reduction in Patients with IgA Nephropathy (IgAN)
- December 2023: FDA Approves FABHALTA for the Treatment of Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria
- August 2024: FDA Approves FABHALTA for the Treatment of IgAN

Norvatis(諾華) Medical team 討論 IgAN 臨床試驗及諾華將收購 Regulus Therapeutics 和 farabursen，後者是一種用於治療多囊腎自體顯性多囊腎(ADPKD)的研究 microRNA 抑制劑

三、 建議事項

(一) 建立數位化腎臟病理平台 (Digital Pathology Platform)，目前所腎臟切片均有作病理影像數位化，使用全片掃描 (WSI, Whole Slide Imaging)，如有研究需求，在通過 IRB 及人體資料庫申請後，仍需花費時間人工調閱。另外，過去本院腎臟切片未作全片掃描，亦須花費很多人力重新作過去 20-30 年的病理切片作 WSI，除能院內研究也可與國際合作。

(二) 導入分子病理與空間多體學 (Spatial Multi-Omics) 分析：在腎臟切片樣本中導入空

間轉錄體學 (Spatial Transcriptomics)、分子標記免疫染色 (mIHC / IMC)、蛋白質體及代謝體分析，結合臨床表現與預後資料。目前與研究部蕭自宏研究員討論

IgAN/MN/ANCA 之空間基因體學研究

(三) 參加全院全基因體學收案，整合電子病歷、全基因體分析、空間基因體學，促進精準醫療 (Precision Medicine) 策略應用，針對高風險患者的治療分層。

(四) 延續與陽明交通大學李焜耀教授團隊之揮發性有機化合物 (Volatile Organic Compounds VOCs) 研究，結合 VOCs 分析與臨床、病理資料，建立 IgA 腎病變之呼氣代謝指紋，用於早期診斷及疾病活動度監測，推動非侵入性生物標誌研究平台。