
ANCA-associated Glomerulonephritis

Eakchakarj Tansakul, Praopilad Srisuwarn

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital,
Mahidol University, Bangkok, Thailand*

Abstract

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis is a group of systemic diseases that involves small blood vessels of multiple organ systems. ANCA-associated vasculitis is classified into three subtypes: granulomatosis with polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and microscopic polyangiitis. The kidney involvement known as ANCA-associated glomerulonephritis which represents severe manifestation of ANCA-associated vasculitis is more commonly observed with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. The underlying mechanisms involve the attack of antibodies on the neutrophils which in turn activates immunologic and complement systems resulting in injuries of small blood vessels. To make a diagnosis, serologic tests for antibodies are particularly helpful because of the convenience and the high diagnostic yield. Nevertheless, the kidney biopsy remains a gold standard for diagnosis and is necessary prior to treatment with immunosuppression. For the past decades, cyclophosphamide has been the cornerstone for induction therapy in combination with plasma exchange in severe cases. Recently, rituximab has shown comparable efficacy with cyclophosphamide with less toxicities. Avacopan has demonstrated non-inferior efficacy to glucocorticoid with less metabolic side effects. Novel insights into the pathogenesis is crucial in finding new therapeutic targets that will help improve outcomes and prognosis of patients with ANCA-associated vasculitis.

Keywords: immune complex; glomerulonephritis; pauci-immune; ANCA; RPGN; CGN; nephrotic syndrome

Corresponding author: Eakchakarj Tansakul

Email: eakchakarj@gmail.com



All material is licensed under terms of
the Creative Commons Attribution 4.0
International (CC-BY-NC-ND 4.0)
license unless otherwise stated.

ภาวะไตอักเสบจาก ANCA

เอกฉกาจ ต้นสกุล, เพราพิลาศ ศรีสุวรรณ

สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

โรคหลอดเลือดแดงอักเสบชนิด anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) เป็นกลุ่มโรคที่มีการอักเสบของหลอดเลือดแดงขนาดเล็กในหลายระบบทั่วร่างกาย สามารถจำแนกออกได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ granulomatosis with polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis และ microscopic polyangiitis การมีโรคในอวัยวะไตที่เรียกว่า ANCA-associated glomerulonephritis บ่งถึงความรุนแรงของโรค และพบได้บ่อยกว่าใน granulomatosis with polyangiitis และ microscopic polyangiitis กลไกการเกิดโรคมีความเกี่ยวข้องกับการสร้างแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล ซึ่งจะไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันและระบบคอมพลีเมนต์ ส่งผลให้เกิดการอักเสบและการบาดเจ็บของหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก การตรวจหาแอนติบอดีสามารถช่วยในการวินิจฉัยโรคได้เป็นอย่างดี เนื่องจากสะดวกและมีความแม่นยำสูง อย่างไรก็ตามการเจาะไตและการตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยาเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัย โดยเฉพาะก่อนการตัดสินใจให้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ยา cyclophosphamide ถูกใช้เป็นยานำ (induction) ในการรักษามานานหลายสิบปี โดยมักใช้ร่วมกับการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาในกรณีที่มีโรคไตรุนแรง ส่วนการรักษาใหม่พบว่า ยา rituximab สามารถใช้เป็นยานำได้ด้วยประสิทธิภาพที่ใกล้เคียงกับยา cyclophosphamide และมีผลข้างเคียงน้อยกว่า ส่วนยา avacopan พบว่ามีประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่ายาสเตียรอยด์ในกรณีที่ผลข้างเคียงทางเมตาบอลิซึมน้อยกว่า ความรู้ใหม่ที่เกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดมีความจำต่อการคิดค้นวิธีการรักษาใหม่ ซึ่งจะช่วยให้ผลลัพธ์ของการรักษา และการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดแดงอักเสบชนิด ANCA ดีขึ้น

คำสำคัญ: ไตอักเสบ; ไตวาย; โรคไตเรื้อรัง; ยากดภูมิ; เพรดนิโซโลน; โปรตีนรั่ว; เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ

บทนำ

โรคหลอดเลือดอักเสบ (systemic vasculitis) เป็นกลุ่มอาการที่มีการอักเสบของหลอดเลือด เกิดขึ้นได้ที่บริเวณหลอดเลือดขนาดใหญ่, ขนาดกลาง หรือขนาดเล็ก ซึ่งนำไปสู่การตีบแคบของหลอดเลือด และเกิดเน่าตายของเนื้อเยื่อ (necrotizing vasculitis) บทความนี้จะกล่าวถึงกลุ่มโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) (ANCA-associated vasculitis, AAV) โดยมุ่งเน้นภาวะไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA (ANCA-associated glomerulonephritis) ในแง่ของการจำแนกชนิดของโรค ระบาดวิทยา กลไกการเกิดโรค การวินิจฉัย และแนวทางดูแลรักษาผู้ป่วย

การจำแนกชนิดของกลุ่มโรค

โรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA เป็นภาวะที่มี

การอักเสบและเกิดการเน่าตายของหลอดเลือดขนาดเล็กโดยที่ไม่มีการสะสมของภูมิคุ้มกันหรือมีเพียงเล็กน้อย กลุ่มโรคนี้ถูกจัดแบ่งหมวดหมู่ตามลักษณะทางคลินิกและลักษณะทางพยาธิวิทยา อ้างอิงตามฉันทามติของ Chapel Hill¹ ในปี ค.ศ. 2012 (Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitis) โดยจำแนกเป็น 3 กลุ่มโรค ดังต่อไปนี้

1. Granulomatosis with polyangiitis (GPA) พบการอักเสบเรื้อรังแบบ granuloma พบอาการไตอักเสบได้บ่อย และมักมีอาการของระบบทางเดินหายใจทั้งส่วนบนและส่วนล่าง
2. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) พบการอักเสบเรื้อรังแบบ granuloma ร่วมกับมีอาการแสดงของโรคหอบหืด สัมพันธ์กับระดับเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิลที่สูงขึ้น (eosinophilia) และมักไม่พบการอักเสบที่ไต
3. Microscopic polyangiitis (MPA) พบอาการแสดง

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: เอกฉกาจ ต้นสกุล

อีเมล: eakchakarj@gmail.com



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ทางไตและหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบได้บ่อย โดยไม่พบการอักเสบเรื้อรังแบบ granuloma

ต่อมาได้มีการนิยามภาวะ Renal-limiting vasculitis (RLV) เพิ่มเติม โดยหมายถึงกลุ่มอาการหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบ ANCA ที่มีอาการแสดงที่ไตเพียงอย่างเดียว โดยไม่พบอาการในระบบอื่น

ระบาดวิทยา

การศึกษาทางระบาดวิทยาของโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA ในปี ค.ศ.2017 พบว่าความชุกของโรคนี้อยู่ที่ 300-421 ต่อประชากรหนึ่งล้านคน² และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องอันเนื่องมาจากความก้าวหน้าของการตรวจวินิจฉัย โรคนี้นพบได้ทุกช่วงอายุ แต่จะพบได้มากในผู้สูงอายุ 65-75 ปี พบในประชากรผิวขาวมากกว่าผิวดำ และพบในเพศชายมากกว่าหญิงเล็กน้อย³ อย่างไรก็ตามพบว่าอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA มีความผันแปรตามสภาพภูมิศาสตร์ โดย GPA จะพบมากในทวีปยุโรปและอเมริกา ขณะที่ MPA จะพบมากกว่าในแถบทวีปเอเชีย ได้แก่ประเทศจีนหรือญี่ปุ่น^{2,3} รายงานประเทศไทยในปี ค.ศ. 1999 โดยศาสตราจารย์นายแพทย์วสันต์ สุเมธกุล รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากโรงพยาบาลรามธิบดี ที่มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับภาวะ rapid progressive glomerulonephritis (RPGN) พบว่ามีสาเหตุจากโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA จำนวน 15 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 30 ราย คิดเป็นร้อยละ 50⁴

ปัจจัยทางพันธุกรรมที่สัมพันธ์กับการเกิดโรค ได้แก่ ประวัติครอบครัว จากฐานข้อมูลทางพันธุกรรม (registry) พบความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA ภายในครอบครัวเดียวกันเพิ่มขึ้น 1.56 เท่า⁵ ความสัมพันธ์ของยีนชนิด PRTN3 (encoding PR3) และ SERPINA1 (encoding α 1- antitrypsin) ทำให้มีระดับ PR3 ในพลาสมาเพิ่มขึ้นและนำไปสู่ PR3-AAV ภาวะ HLA-DQ polymorphisms สัมพันธ์กับการเกิด anti-MPO ANCA⁶ ปัจจัยภายนอกจากยาที่กระตุ้นให้เกิดโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA (drug-induced ANCA vasculitis) ได้แก่ propylthiouracil, hydralazine, allopurinol ซึ่งยังไม่ทราบกลไกการเกิดโรคแน่ชัด⁷ และผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอาการน้อยกว่าผู้ป่วยทั่วไปและมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า อย่างไรก็ตามกลไกการเกิดโรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่ชัดเจน ปัจจัยกระตุ้นจากสิ่งแวดล้อมหรือการติดเชื้อ พบว่าผู้ป่วยที่เป็นพาหะของเชื้อ *Staphylococcus aureus* ในโพรงจมูกอาจจะจะมีการเป็นซ้ำของ GPA มากกว่า แต่ยังมีหลักฐานความเชื่อมโยงค่อนข้างน้อย

กลไกการเกิดโรค

กลไกการเกิดโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA (รูปที่ 1) ประกอบด้วยกระบวนการ ดังต่อไปนี้

1. Primed neutrophil

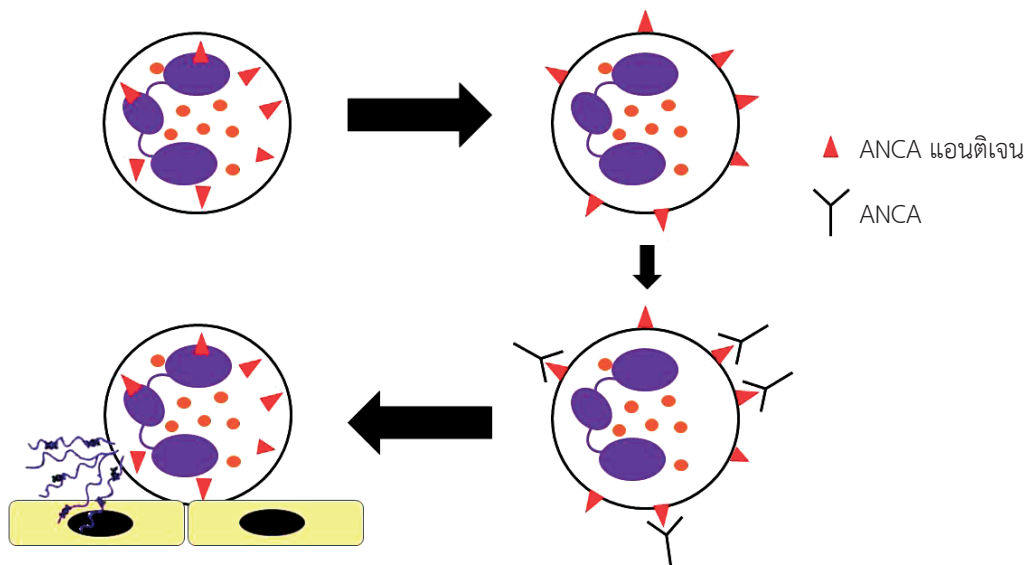
ในสภาวะปกติเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลจะอยู่ในลักษณะตั้งต้น (unprimed neutrophil) และมีแอนติเจนของ ANCA เป็นโปรตีนเอนไซม์ที่อยู่ภายใน azurophilic granules ได้แก่ proteinase 3 (PR3) และ myeloperoxidase (MPO) เมื่อมีปัจจัยบางอย่าง ได้แก่ ปัจจัยทางพันธุกรรม ปัจจัยการอักเสบหรือการติดเชื้อดังกล่าวมาก่อนหน้านี้จะทำให้มีการหลั่งของ cytokines ส่งผลให้แอนติเจนดังกล่าวมีการแสดงออกที่ผิวของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลมากขึ้น กลายเป็นเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลที่ถูกกระตุ้น (primed neutrophil)

2. การสร้างภูมิคุ้มกันต่อ ANCA และการกระตุ้นระบบ complement

ปัจจัยทางพันธุกรรม หรือ ปัจจัยการอักเสบหรือการติดเชื้อที่กล่าวมา ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมีการตอบสนองต่อแอนติเจนของตัวเอง (loss of tolerance) T cell และ B cell ถูกกระตุ้นให้ทำงานตอบสนองต่อแอนติเจนชนิด PR3 และ MPO เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันแอนติบอดีต่อ ANCA จากนั้น แอนติบอดีจะไปจับกับแอนติเจนที่มีการแสดงออกที่ผิวของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลมากขึ้นจากกระบวนการ priming ทำให้เกิดการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (neutrophil activation) และมีการกระตุ้นขบวนการอักเสบผ่าน alternative complement pathway เป็นหลัก โดย C5a จะไปจับกับ C5a receptor บนผิวเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล ทำให้การกระตุ้นกระบวนการ priming และ activation เกิดมากขึ้น

3. การอักเสบและบาดเจ็บของหลอดเลือดขนาดเล็ก

เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลที่ถูกกระตุ้นจะเคลื่อนตัวไปยึดจับกับเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด ทำให้เกิดการอักเสบและบาดเจ็บของหลอดเลือดผ่านกระบวนการต่างๆ อาทิ มีการหลั่งสารอักเสบชนิดต่างๆ (inflammatory mediators), มีการปล่อยอนุมูลอิสระออกซิเจน (reactive oxygen species, ROS), กระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลหลั่งสาร chromatin และโปรตีนต่างๆ รวมถึงแอนติเจนของ ANCA (neutrophil extracellular traps, NETs) ก่อให้เกิดกระบวนการ NETosis ทำให้ผนังหลอดเลือดเกิดการอักเสบและบาดเจ็บในที่สุด^{2,3} นอกจากนี้กระบวนการกระตุ้น complement ที่เกิดขึ้นผ่าน C5a จะกระตุ้นให้เกิด C5b-9 เกิดเป็น membrane attack complex (MAC) ทำให้หลอดเลือดได้รับบาดเจ็บมากขึ้น



รูปที่ 1 กลไกการเกิดโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA

การวินิจฉัยภาวะไตอักเสบ ANCA

การวินิจฉัยโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA จำเป็นต้องอาศัยลักษณะทางคลินิก การตรวจทางห้องปฏิบัติการ serology และลักษณะพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไต ประกอบร่วมกัน

อาการและอาการแสดง

โรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA มักนำผู้ป่วยมาด้วยอาการอ่อนเพลีย ปวดเมื่อยตามตัว น้ำหนักลด และอาจมีอาการมาแล้วหลายเดือนก่อนมาพบแพทย์ มีอาการแสดงที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะหลากหลายระบบ ซึ่งแต่ละกลุ่มโรค (GPA, EGPA, MPA, RLV) จะมีอาการแสดงที่ต่างกัน ระบบทางเดินหายใจ จมูกและไซนัส มักพบความผิดปกติในระบบนี้ได้บ่อยในกลุ่มโรค GPA อาการแสดงอาจมีหายใจเหนื่อย ไอเรื้อรัง ไอออกเลือด อันเป็นผลมาจากการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็กที่บริเวณปอด อาจพบบริเวณโพรงจมูกอักเสบ ไซนัสอักเสบ หรือพบลักษณะดังจมูกยุบ (saddle nose deformity) อาจพบเยื่อจมูกอักเสบมีความผิดปกติ เห็นเป็นจุด (nodule) หรือเป็นโพรง (cavity) สำหรับกลุ่มโรค EGPA มักพบว่ามีอาการของโรคหอบหืด ระบบผิวหนัง สามารถพบผื่นแดงหรือจำตามบริเวณผิวหนังได้ ระบบประสาท อาการแสดงที่พบบ่อยที่สุดคือการอักเสบของเส้นประสาทแบบ mononeuritis multiplex ผู้ป่วยจะมีอาการชาที่บริเวณมือ แขน ขา และระบบไตและทางเดินปัสสาวะ พบความผิดปกตินี้ได้บ่อย และผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางไตจัดเป็นปัจจัยที่พยากรณ์ถึงอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มสูงขึ้นของโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA อาการแสดงที่พบ ได้แก่ อาการปัสสาวะเป็นเลือดจากภาวะไตอักเสบที่มีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ ตรวจพบความดันโลหิตสูง หรือการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็วภายในสัปดาห์หรือไม่กี่เดือน

โดยอาการแสดงทางไตจะพบในผู้ป่วยทุกรายในกลุ่มโรค RLV, พบได้บ่อยในกลุ่มโรค MPA, GPA และพบน้อยในกลุ่มโรค EGPA

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการมี 2 วิธี ด้วยกัน คือ indirect immunofluorescence (IIF) เริ่มต้นเมื่อปี ค.ศ. 1985 โดย van der Woude และคณะได้นำการตรวจนี้ใช้ในโรค GPA เป็นครั้งแรก และได้มีการพัฒนาต่อมาจนตรวจได้มากขึ้น วิธีนี้ใช้หลักการจับกันของแอนติบอดีโดยใส่แอนติบอดีที่ย้อมสารเรืองแสงลงไปจับกับแอนติบอดีที่ต้องการตรวจของผู้ป่วย หากพบการเรืองแสงเกิดขึ้นแสดงถึงผลตรวจเป็นบวก บริเวณที่ติดสีเรืองแสงสามารถแบ่งชนิดได้ 2 แบบ คือ ติดสีบริเวณไซโตพลาสซึม (c-ANCA) และติดสีบริเวณรอบนิวเคลียส (p-ANCA) และ enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) วิธีการนี้จะทำการยึดแอนติเจนหรือแอนติบอดีไว้กับเพลท จากนั้นจึงใส่ซับสเตรทและเอนไซม์ลงไปทำปฏิกิริยา หากผลเป็นบวกจะเกิดเป็นสีและวัดค่าของสีนั้นเป็นตัวเลข ข้อดีคือสามารถบอกได้ทั้งในเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณ แบ่งผลการตรวจออกเป็น 2 ชนิดตามชนิดของแอนติบอดีที่ตรวจพบ ได้แก่ anti-MPO (สัมพันธ์กับ p-ANCA) และ anti-PR3 (สัมพันธ์กับ c-ANCA) ซึ่งทั้งสองชนิดสัมพันธ์กับกลุ่มโรคและอาการแสดงที่แตกต่างกัน

จากฉันทามติการตรวจทาง serology ของโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA ในปี ค.ศ. 2017⁹ เนื่องด้วยการตรวจวิธี ELISAs ได้มีการพัฒนามีประสิทธิภาพสูงและแม่นยำมากขึ้น ส่วนการตรวจวิธี IIF อาจให้ผลลัพธ์ไม่คงที่ในชุดตรวจของแต่ละบริษัท จึงแนะนำให้ใช้การตรวจด้วยวิธี ELISAs เป็นอันดับแรก หากผลตรวจเป็นลบและลักษณะทางคลินิกยังเข้าได้กับโรคหลอดเลือด

เลือดขนาดเล็กอีกเสบชนิด ANCA จึงควรพิจารณาตรวจเพิ่มเติม โดยตรวจวิธี ELISAs ที่ใช้เทคนิคที่ส่องหรือวิธี IIF เพิ่มเติม อย่างไรก็ดี ผลการตรวจด้วยวิธี ELISAs นี้ ไม่สามารถนำไปใช้ในการติดตามหรือประเมินผู้ป่วยระหว่างการดูแลรักษาได้ เนื่องจากอาจยังตรวจพบพบแอนติบอดี ANCA เป็นบวกอยู่หลังการรักษาหรืออาจพบว่าผลตรวจจากกลไกกลายเป็นผลบวกเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ตัวโรคสงบอยู่เดิม แม้จะมีข้อมูลว่าผลการตรวจด้วยวิธี ELISAs

ช่วยในการทำนายการกำเริบของตัวโรคในอนาคต แต่ก็ยังไม่มีหลักฐานบ่งชี้ถึงประโยชน์ที่ชัดเจนในการติดตามผู้ป่วยด้วยวิธีดังกล่าว จึงยังไม่แนะนำให้ใช้ผลการตรวจดังกล่าวมาเป็นแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอีกเสบชนิด ANCA¹⁰

ความถี่เป็นร้อยละของอาการแสดงและผลตรวจทาง serology ในกลุ่มโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอีกเสบชนิด ANCA แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อาการแสดง และ ผลตรวจทาง serology

อวัยวะ	ชนิดของกลุ่มโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอีกเสบชนิด ANCA และความถี่เป็นร้อยละ		
	MPA	GPA	EGPA
ไต	90	80	20
ผิวหนัง	40	40	40
ปอด	50	90	90
หูด คอ จมูก	35	90	70
กล้ามเนื้อ	60	60	50
ระบบประสาท	30	50	40
ทางเดินอาหาร	52	50	40
Anti-PR3	40	70	5
Anti-MPO	50	25	40
Negative	10	5	55

ANCA; anti-neutrophil cytoplasmic antibody, MPA; microscopic polyangiitis, GPA; granulomatosis with polyangiitis, EGPA; eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, MPO; myeloperoxidase, PR3; Proteinase 3

การเจาะไตเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา

การเจาะไตเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยาถือเป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัยภาวะไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA โดย Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ได้ออกแนวปฏิบัติ Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases ในปี ค.ศ. 2021 แนะนำให้ทำการเจาะตรวจชิ้นเนื้อไตเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาในผู้ป่วยทุกรายโดยที่ไม่ต้องไม่ทำให้การรักษาล่าช้าเนื่องจากรอการเจาะชิ้นเนื้อไต¹⁰

การตรวจด้วย light microscopy จะพบลักษณะการอักเสบและเนื้อตายบริเวณ glomeruli ทำให้ glomeruli แตกออกและหลังสารสื่อกลางการอักเสบเข้าสู่ Bowman space ชักนำการเข้ามารวมตัวของเซลล์อักเสบหลายชนิด เช่น T lymphocyte, macrophage ก่อให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์ parietal epithelium รวมกันเป็นชั้นลักษณะคล้ายพระจันทร์ เรียกว่า crescentic

formation โดยในกลุ่มโรค ANCA -associated glomerulonephritis จะพบว่า crescent ที่เกิดขึ้นนั้นมีหลากหลายระยะปนกัน (multi-stage) ทั้ง cellular, fibrocellular และ fibrous ซึ่งจะแตกต่างจากกลุ่มโรค anti-glomerular basement membrane disease (anti-GBM disease) ที่มีลักษณะ crescent เป็นระยะเดียวกัน พร้อมกับพบลักษณะการตายของเนื้อเยื่อและการสะสมของไฟบริน (fibrinoid necrosis) และสามารถพบลักษณะการอักเสบแบบ granuloma ได้ ซึ่งลักษณะพยาธิวิทยาที่พบจาก light microscopy แบ่งออกได้เป็น 4 ประเภท ได้แก่ (1) sclerotic class มี sclerotic glomeruli มากกว่าร้อยละ 50; (2) focal class มี glomeruli ที่ปกติมากกว่าร้อยละ 50; (3) crescent class มี glomeruli ที่พบ crescent มากกว่าร้อยละ 50 และ (4) mixed class ไม่เข้ากับลักษณะของทั้ง 3 ประเภทข้างต้น การแบ่งลักษณะพยาธิวิทยาที่พบจาก light microscopy

เป็น 4 ประเภทที่มีประโยชน์ในแง่ช่วยบอกการพยากรณ์โรค โดย sclerotic class มีการพยากรณ์โรคแย่ที่สุด พบว่าอัตราการอยู่รอดของไตที่ 1 ปี อยู่ที่ร้อยละ 50 ในขณะที่ focal class มีการพยากรณ์โรคดีที่สุด พบว่าอัตราการอยู่รอดของไตที่ 1 ปี อยู่ที่ร้อยละ 93 ส่วน crescent และ mixed class มีอัตราการอยู่รอดของไตที่ 1 ปี อยู่ที่ร้อยละ 84 และร้อยละ 69 ตามลำดับ¹¹

การตรวจด้วย immunofluorescence กลุ่มโรคนี้จะแยก immunofluorescence ไม่ติดหรือติดเพียงเล็กน้อย ทำให้โรค ANCA-associated glomerulonephritis มีอีกชื่อคือ pauci-immune glomerulonephritis ส่วนการตรวจด้วย electron microscopy จะไม่พบลักษณะของ electron-dense deposit

การประเมินความรุนแรงของโรค

การประเมินความรุนแรงของโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA สามารถใช้ Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) ในการประเมินตัวโรคได้ โดยจะมีระดับคะแนนตั้งแต่ 0-63 คำนวณจากการประเมินอาการแสดงของแต่ละระบบของร่างกาย ระดับคะแนนที่มากหมายถึงตัวโรคที่กำลังกำเริบ (active) หรือมีอาการแสดงมากและ KDIGO ได้ให้นิยามการประเมินตัวโรคไว้ดังนี้¹⁰

1. Disease activity หมายถึง ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงในอวัยวะใดก็ได้ที่เกิดจากตัวโรค
2. Remission หมายถึง การหายไปของอาการแสดงของหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบหรือไตอักเสบ โดยในแง่ไตอักเสบอ้างอิงนิยามคือมีค่าอัตราการกรองของไต (glomerular infiltration rate, GFR) คงตัวหรือดีขึ้น ในขณะที่การตรวจพบเม็ดเลือดแดงหรือโปรตีนรั่วในปัสสาวะไม่สามารถใช้บ่งบอกภาวะของโรคได้
3. Relapse หมายถึง ภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของ disease activity ภายหลังจากตัวโรคสงบโดยสมบูรณ์หรือบางส่วน แบ่งเป็น 2 แบบ ได้แก่ major relapse คือมีการกำเริบของตัวโรคที่เป็นอันตรายต่อชีวิตหรืออวัยวะ เช่น diffuse alveolar hemorrhage และ minor relapse คือมีการกำเริบแต่ยังไม่เข้าเกณฑ์ของ major relapse
4. Treatment-resistant disease หมายถึง การคงอยู่ของอาการหลอดเลือดอักเสบขณะที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิในปริมาณและความแรงในช่วงระยะ induction therapy

แนวทางดูแลรักษา

การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้จะแบ่งออกเป็น 2 ระยะ ได้แก่ induction phase ซึ่งเป็นระยะที่มีการให้ยากดภูมิขนาดสูงเพื่อชักนำให้ตัวโรคเข้าสู่ระยะสงบ ใช้ระยะเวลาประมาณ 3-6 เดือน (ตารางที่ 2) และ maintenance phase เป็นระยะที่มีการให้ยากดภูมิต่อเนื่องหลังตัวโรคสงบในระยะยาวเพื่อลดการกำเริบของตัวโรค โดย

เผื่อหวังให้มีผลข้างเคียงจากยาให้น้อยที่สุด (ตารางที่ 3)

Induction Phase

Cyclophosphamide

เป็นยาหลักที่ใช้ในการ induction มาตั้งแต่อดีต มีข้อมูลที่แสดงถึงประสิทธิภาพที่ดีในการทำให้อาการโรคเข้าสู่ภาวะโรคสงบ (remission)¹² แต่มีข้อเสียคือผลข้างเคียงของยาที่ค่อนข้างมาก ทั้งในระยะสั้น เช่น การติดเชื้อ และผลข้างเคียงระยะยาว เช่น มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และไขกระดูกเสื่อม ในปี ค.ศ. 2009 Kirsten de Groot และคณะ ได้ทำการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบระหว่างการให้ยา cyclophosphamide แบบรับประทาน (oral CY) และ cyclophosphamide แบบให้ทางหลอดเลือด (IVCY) (CYCLOPS study)¹³ โดยที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับสเตียรอยด์เช่นเดียวกัน พบว่าทั้งสองกลุ่มใช้ระยะเวลาเพื่อเข้าสู่ remission ไม่แตกต่างกัน และเมื่อติดตามระยะยาวไปอีก 4.3 ปี พบว่าผลลัพธ์ยังคงเดิมในทั้งสองกลุ่ม แต่กลุ่ม oral CY ได้รับปริมาณยาสะสมปริมาณมากกว่า (15.9 กรัม และ 8.2 กรัม) และพบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่พบความแตกต่างของการติดเชื้อระหว่างทั้งสองกลุ่ม ในขณะที่ติดตามระยะยาวพบว่ากลุ่ม IVCY มีการกำเริบของตัวโรคมากกว่า เช่นเดียวกับกลุ่มโรค PR3-ANCA ที่พบว่ามีโอกาสกำเริบมากกว่า MPO-ANCA ดังนั้น KDIGO จึงแนะนำเลือกการให้ยา cyclophosphamide แบบทางหลอดเลือด (IVCY) กรณีที่ผู้ป่วยสามารถมารับยาที่โรงพยาบาลได้ ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำ ผู้ป่วยที่มียา cyclophosphamide สะสมปริมาณสูง ผู้ป่วยที่มีปัญหาในเรื่องความสม่ำเสมอของการกินยา¹⁰

Rituximab

กลไกออกฤทธิ์เป็น anti-CD20 ยามีเฉพาะรูปแบบการให้ทางหลอดเลือด การศึกษาในปี ค.ศ. 2010 John H. Stone และคณะ ได้ทำการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมที่แสดงความไม่ด้อยกว่า เปรียบเทียบระหว่างการให้ยา rituximab กับ oral CY (RAVE study)¹⁴ พบว่าประสิทธิภาพของการให้ยา rituximab ไม่ด้อยกว่า oral CY ในการชักนำเข้าสู่ complete remission ที่ระยะเวลา 6 เดือน โดยกลุ่มที่ได้รับยา rituximab พบว่าเกิดผลข้างเคียงเม็ดเลือดขาวต่ำน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ oral CY อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้การติดตามระยะยาวจนถึง 18 เดือนพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา rituximab สามารถชักนำให้เข้าสู่ complete remission ที่ 6 เดือนและ 12 เดือนเหนือกว่า oral CY และพบการกำเริบของโรค (relapse disease) น้อยกว่า oral CY แสดงให้เห็นว่าการให้ยา rituximab มีประสิทธิภาพที่ใกล้เคียงกับยา cyclophosphamide ในการรักษาผู้ป่วยโดยที่ผลข้างเคียงต่ำกว่าและอาจมีประสิทธิภาพเหนือกว่าในกลุ่มที่มีการกำเริบของโรค

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่รวมถึงประชากรที่มีค่า serum creatinine มากกว่า 4 mg/dl และผู้ป่วยที่มีเลือดออกในปอดที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ ดังนั้นข้อมูลประสิทธิภาพของยา rituximab ที่ใช้ในการ induction สำหรับผู้ป่วยที่อาการรุนแรงดังกล่าวจึงยังมีข้อจำกัด

การศึกษาในปี ค.ศ. 2010 เช่นเดียวกัน Rachel B. Jones และคณะ ได้ทำการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม ระหว่างการให้ยา rituximab ร่วมกับ IVCY แบบลดจำนวนครั้งเปรียบเทียบกับ IVCY ขนาดที่ใช้ในการศึกษา CYCLOPS (RITUXVAS study)¹⁵ โดยที่การศึกษานี้รวมผู้ป่วยที่มีค่า serum creatinine มากกว่า 4 mg/dl พบว่าอัตราการชักนำเข้าสู่ระยะสงบ (remission) ไม่แตกต่างกันและผลข้างเคียงตลอดระยะ 12 เดือนของการศึกษาไม่แตกต่างกัน ทาง KDIGO จึงแนะนำการให้ยา rituximab มากกว่า cyclophosphamide โดยเฉพาะในกรณีที่มีการกำเริบของโรค ผู้ป่วยที่อายุมากหรือเปราะบาง ผู้ป่วยที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ และผู้ป่วยที่มีค่า serum creatinine มากกว่า 4 mg/dl สามารถใช้ยา rituximab ร่วมกับ cyclophosphamide สำหรับ induction therapy ได้¹⁰

Methotrexate หรือ Mycophenolate mofetil

ยาทั้งสองชนิดสามารถเป็นตัวเลือกในการ induction ได้ในผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรง โดยพบว่าประสิทธิภาพในการทำให้โรคเข้าสู่ remission ไม่ด้อยกว่าการให้ยา cyclophosphamide แต่อย่างไรก็ตามพบว่าเกิดการกำเริบของตัวโรคได้มากกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาสองชนิดนี้

Plasma Exchange

เป็นการรักษาเสริมจากยากดภูมิข้างต้น (adjunctive therapy) ในปีค.ศ. 2007 David R.W. Jayne และคณะ ได้ทำการศึกษาดทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบระหว่างการให้ plasma exchange กับการใช้ intravenous methylprednisolone (IVMP) ในผู้ป่วย GPA หรือ MPA ที่มีอาการแสดงทางไตรุนแรง นิยามโดยใช้ค่า serum creatinine มากกว่า 5.7 mg/dl (MEPEX study)¹⁶ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการให้ plasma exchange มีอัตราการฟื้นตัวของไตที่ระยะเวลา 3 เดือนสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ IVMP และพบการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ระยะเวลา 12 เดือนต่ำกว่า อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่นับรวมผู้ป่วยที่มีภาวะ diffuse alveolar hemorrhage (DAH) ที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ รวมทั้งเมื่อติดตามต่อเนื่องที่ระยะเวลา 3.95 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้ทำ plasma exchange มีอัตราการเสียชีวิตหรือการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้ายไม่แตกต่างกัน

ในปี ค.ศ. 2020 Michael Walsh และคณะ ได้ทำการศึกษาดทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมขนาดใหญ่ที่มีการศึกษาผลของตัวแปรอิสระ 2 ตัวพร้อมกัน กลุ่มแรกเปรียบเทียบระหว่างการให้ plasma exchange กับไม่ทำ plasma exchange กลุ่มที่สองเปรียบเทียบระหว่างการให้สเตียรอยด์ขนาดปกติกับการให้สเตียรอยด์แบบลดขนาดลง (PEXIVAS study)¹⁷ ผลการศึกษาพบว่าการทำ plasma exchange หรือ การให้สเตียรอยด์แบบลดขนาดลง ไม่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตหรือลดการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ อย่างไรก็ตามแม้ว่าผลจากการศึกษานี้จะไม่สามารถแสดงประโยชน์ของการให้ plasma exchange ในผู้ป่วยกลุ่มโรค AAV ได้ แต่พบว่าการใช้สเตียรอยด์แบบลดขนาดลงช่วยลดอัตราการติดเชื้ออย่างรุนแรงที่เวลา 1 ปีได้โดยได้ประสิทธิภาพการรักษาคงเดิม ปัจจุบันแนวปฏิบัติของ KDIGO¹⁰ แนะนำให้พิจารณาทำ plasma exchange ในผู้ป่วยที่มีค่า serum creatinine มากกว่า 5.7 mg/dl ที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตหรือมีภาวะ DAH และแนะนำให้สเตียรอยด์แบบลดขนาดลงตาม PEXIVAS study

Avacopan

กลไกออกฤทธิ์ยับยั้ง complement C5a ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลและระบบ complement โดยการศึกษาในปี ค.ศ. 2021 โดย David R.W. Jayne และคณะ (ADVOCATE study)¹⁸ ได้ทำการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมที่แสดงความไม่ด้อยกว่าเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา avacopan และ prednisolone พบว่ากลุ่มที่ได้รับ avacopan ทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ remission ที่เวลา 26 สัปดาห์ไม่ด้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ prednisolone และเหนือกว่า prednisolone ที่เวลา 52 สัปดาห์ และยังพบผลข้างเคียงด้านเมตาบอลิซึมและการติดเชื้อในกลุ่มที่ได้รับ prednisolone สูงกว่า ดังนั้น แนวปฏิบัติของ KDIGO¹⁰ จึงแนะนำให้ใช้ยา avacopan เป็นตัวเลือกทดแทนของสเตียรอยด์ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม AAV ได้ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ในกลุ่มที่ได้รับ prednisolone มีการหยุดยาเมื่อถึงสัปดาห์ที่ 20 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา avacopan นั้นได้รับยาต่อเนื่องจนจบการศึกษาที่เวลา 52 สัปดาห์ จึงอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้กลุ่มที่ได้ prednisolone เข้าสู่ remission ที่เวลา 52 สัปดาห์น้อยกว่า

สำหรับผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการรักษาช่วง induction ในกรณีที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันนานเกินกว่า 3 เดือนแล้วผู้ป่วยยังต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตอยู่ อาจแนะนำให้หยุดให้ยากดภูมิคุ้มกันได้เนื่องจากโอกาสที่ภาวะไตอักเสบจะฟื้นตัวน้อยมาก

ตารางที่ 2 รายละเอียดของการศึกษาในช่วง induction therapy

การศึกษา	CYCLOPS	RAVE	RITUXVAS	MEPLEX	PEXIVAS	ADVOCATE
ประชากร	ผู้ป่วย AAV ที่มีอาการแสดงทางไต	ผู้ป่วย AAV ที่ได้รับวินิจฉัยใหม่ หรือมีอาการกำเริบ	ผู้ป่วย AAV ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่	ผู้ป่วย AAV ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ และระดับ serum creatinine >5.8 mg/dL	ผู้ป่วย AAV ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ และระดับ GFR ต่ำกว่า 50 ml/min หรือมี DAH	ผู้ป่วย AAV ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่
เกณฑ์คัดออก	Serum creatinine >5.7 mg/dL	Serum creatinine >4.0 mg/dL	-	ตรวจพบ anti-GBM antibody หรือ DAH	ตรวจพบ anti-GBM antibody	มีภาวะ DAH
กลุ่มรักษา	IVCY	Rituximab	Rituximab และ IVCY แบบสลับขนาดลง	PE	กลุ่มหนึ่ง PE กลุ่มสอง สเตียรอยด์แบบลดขนาดลง	Avacopan
กลุ่มควบคุม	Oral CY	Oral CY	IVCY	IVMP	กลุ่มหนึ่ง ไม่ทำ PE กลุ่มสอง สเตียรอยด์ขนาดปกติ	Prednisolone
ผลลัพธ์หลัก	ระยะเวลาจนถึงโรคสงบ	โรคสงบที่ 6 เดือน	โรคสงบที่ 12 เดือน	การฟื้นตัวของไตที่ 3 เดือน	ผลรวมของอัตราเสียชีวิตและเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย	โรคสงบที่ 26 สัปดาห์
ผลการศึกษา	ไม่แตกต่างระหว่างกลุ่ม	Rituximab ไม่ดีกว่า oral CY	ไม่แตกต่างระหว่างกลุ่ม	PE มีการฟื้นตัวของไตมากกว่า	ไม่แตกต่างระหว่างกลุ่ม	Avacopan ไม่ดีกว่า Prednisolone ที่ 26 สัปดาห์
หมายเหตุ	Oral CY: ปริมาณยาสะสมมากกว่าเมื่อเทียบกับ IVCY: กำเริบมากกว่า	rituximab เห็นดีกว่า oral CY ในผู้ป่วยที่โรคกำเริบ	ผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน	อัตราการรอดชีวิตและผลข้างเคียงไม่แตกต่าง การติดตามระยะยาวไม่พบประโยชน์ในกลุ่ม PE	กลุ่มที่ใช้สเตียรอยด์แบบลดขนาดลง สามารถลดปริมาณลงได้มากถึงร้อยละ 50 และมีการติดเชื้อมากกว่า	Avacopan เห็นดีกว่าที่ 52 สัปดาห์ กลุ่มสเตียรอยด์มีผลข้างเคียงทางเมตาบอลิซึมมากกว่า

ANCA; anti-neutrophil cytoplasmic antibody, AAV; ANCA-associated vasculitis, GFR; glomerular filtration rate, GBM; glomerular basement membrane, DAH; diffuse alveolar hemorrhage, PE, plasma exchange; IVCY; intravenous cyclophosphamide, oral CY; oral cyclophosphamide, IVMP; intravenous methylprednisolone, PR3; proteinase 3

ตารางที่ 3 รายละเอียดของการรักษาในช่วง maintenance

การศึกษา	CYCAZAREM	WEGENT	MAINRITSAN1	MAINRITSAN2	REMAIN
ประชากร	ผู้ป่วย AAV	ผู้ป่วย AAV	ผู้ป่วย AAV ที่ได้รับวินิจฉัยใหม่หรือมีอาการกำเริบ	ผู้ป่วย AAV ที่ได้รับวินิจฉัยใหม่หรือมีอาการกำเริบ	ผู้ป่วย AAV ที่เวลา 18-24 เดือนหลังเริ่มยากดภูมิคุ้มกัน
เกณฑ์คัดออก	ระดับ serum creatinine >5.7 mg/dL	-	-	-	-
กลุ่มรักษา	Azathioprine	Methotrexate	Rituximab	Rituximab ปรับขนาดเมื่อ CD19 ⁺ B cell ต่ำ หรือผลตรวจ ANCA เป็นบวก	Azathioprine + Prednisolone 48 เดือน
กลุ่มควบคุม	Oral CY	Azathioprine	Azathioprine	Rituximab ให้ตามปกติ	หยุด Azathioprine + Prednisolone ที่ 24 เดือน
ผลลัพธ์หลัก	อัตราการกำเริบ	ผลข้างเคียงจากยา	อัตราการกำเริบที่ 28 เดือน	อัตราการกำเริบที่ 28 เดือน	อัตราการกำเริบ
ผลการศึกษา	ไม่แตกต่างระหว่างกลุ่ม	ไม่แตกต่างระหว่างกลุ่ม	Rituximab มีอัตราการกำเริบน้อยกว่า	ไม่แตกต่างระหว่างกลุ่ม	กลุ่มที่ได้จนถึง 48 เดือน มีอัตราการกำเริบน้อยกว่า
หมายเหตุ	พบเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่าในกลุ่ม cyclophosphamide	Methotrexate มีอัตราการกำเริบไม่ต่างจาก Azathioprine	ผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน	กลุ่มที่ให้ rituximab ปรับตามผล CD19 ⁺ B cell และผลตรวจ ANCA serology ใช้ปริมาณยาน้อยกว่า	กลุ่มที่ได้ถึง 48 เดือน มีผลข้างเคียงมากกว่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ANCA; anti-neutrophil cytoplasmic antibody, AAV; ANCA-associated vasculitis, oral CY; oral cyclophosphamide

Maintenance phase

Azathioprine

ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างพิวรีน เป็นยาที่มีประสิทธิผลใช้มาอย่างยาวนานและเป็นชนิดรับประทาน ในปี ค.ศ. 2003 David Jayne และคณะ ได้ทำการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา azathioprine กับ oral CY ในช่วง maintenance phase (CYCAZAREM study)¹⁹ พบว่าการให้ยา azathioprine เป็นระยะเวลา 18 เดือนมีอัตราการกำเริบของโรคไม่ต่างจากการให้ยา oral CY โดยที่พบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide ต่อมาในปี ค.ศ. 2017 Alexandre Karras และคณะได้ศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาการให้ยา azathioprine ในช่วง maintenance phase ในผู้ป่วย AAV (REMAIN study)²⁰ ระหว่างการให้ยานาน 24 เดือน และ 48 เดือน พบว่าการให้ยา 48 เดือนมีอัตราการกำเริบของโรคที่ต่ำกว่า และพบผลข้างเคียงมากกว่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แนวปฏิบัติของ KDIGO¹⁰ จึงแนะนำให้ใช้ยา azathioprine ร่วมกับ prednisolone ในช่วง maintenance therapy และควรให้ยา azathioprine เป็นระยะเวลา 18 เดือนถึง 48 เดือน

Rituximab

ข้อมูลการศึกษาส่วนใหญ่ในผู้ป่วยที่ได้รับยา rituximab เพื่อ maintenance therapy จะเป็นผู้ที่ได้รับ induction ด้วย cyclophosphamide มาก่อน ในปี ค.ศ. 2014 Loïc Guillevin และคณะ ได้ทำการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบการให้ยา rituximab ฉีดไปจนถึงเดือนที่ 18 กับยา azathioprine (MAINRITSAN study)²¹ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา rituximab มีอัตราการกำเริบของโรคที่ 28 เดือนต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน และผลลัพธ์นี้ยังคงแสดงให้เห็นหลังจากติดตามต่อไปจนถึงเดือนที่ 60 ต่อมาได้มีการศึกษา MAINRITSAN2²² โดย pierre Charles และคณะ ให้ยา rituximab โดยปรับขนาดยาตามผลตรวจ CD19⁺ B cell และผลตรวจ serology ของ ANCA พบว่าการให้ยาแบบปรับขนาดยาและแบบกำหนดขนาดยาตาม MAINRITSAN1 (fixed dose) ให้ผลลัพธ์ใกล้เคียงกัน โดยการให้แบบปรับขนาดยาสามารถลดจำนวนการให้ยา rituximab ลดลงได้ถึงเกือบร้อยละ 35

แนวปฏิบัติของ KDIGO¹⁰ แนะนำให้ใช้ยา rituximab ในช่วง maintenance therapy และแนะนำให้ระยะเวลาอย่างน้อย 18 เดือน สำหรับการให้ยาที่นานกว่า 18 เดือนนั้นยังไม่มีข้อมูลรองรับ อย่างไรก็ตาม ในปี ค.ศ. 2020 มีการศึกษาต่อเนื่องจาก MAINRITSAN2 โดยให้ยา rituximab ต่อไปอีกเป็นเวลา 18 เดือน หลังจากครบการประเมนผู้ป่วยที่เวลา 28 เดือนแล้ว พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา rituximab ต่อเนื่องเกิดอัตราการกำเริบของโรคต่ำกว่ากลุ่มยาหลอก²³ ดังนั้นจึงมีแนวโน้มที่จะให้ยาในช่วง

maintenance ของผู้ป่วยกลุ่มโรคนี้จะใช้ระยะเวลาที่ค่อนข้างยาวเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ

Methotrexate

เป็นยาทางเลือกที่สามารถใช้ในช่วง maintenance therapy ต่อหลังจากการ induction ด้วย methotrexate เช่นเดียวกัน ในปี ค.ศ. 2018 Christian Pagnoux และคณะ ได้ทำการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบการให้ยา methotrexate กับ azathioprine (WEGENT study)²⁴ พบว่ายาทั้งสองมีอัตราการกำเริบของโรคไม่แตกต่างกัน และไม่พบว่ายา methotrexate มีผลข้างเคียงที่ต่ำกว่าการให้ยา azathioprine และเมื่อติดตามต่อเนื่องในระยะยาว 10 ปีก็พบว่าอัตราการกำเริบยังคงไม่แตกต่างกัน

การรักษาภาวะไตอักเสบ ANCA ในสถานการณ์ต่าง ๆ

Relapse

เกิดการกำเริบของของตัวโรคเป็นซ้ำดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น แนะนำให้การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วยยา rituximab โดยพบว่าได้ผลการรักษาที่เหนือกว่าการให้ยา cyclophosphamide ตามข้อมูลของ RAVE study¹⁴ นอกจากนี้มีการรายงานผลเบื้องต้นของ RITAZAREM study²⁵ ที่ให้การรักษาด้วยยา rituximab ในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของตัวโรค พบว่าได้ผลลัพธ์ที่ดีมาก โดยร้อยละ 90 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab ในช่วง induction therapy สามารถชักนำเข้าสู่ remission ได้ในระยะเวลา 4 เดือน

Refractory

หรือ treatment-resistant disease แนะนำให้รักษาโดยการเพิ่มยา rituximab ในผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide หรือเพิ่มยา cyclophosphamide ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยา rituximab อยู่ แนะนำให้เพิ่มขนาดยาสเตียรอยด์ และอาจพิจารณาการทำ plasma exchange ได้

กลุ่มที่ตรวจไม่พบแอนติบอดีต่อ ANCA (ANCA-negative)

พบได้ร้อยละ 10 ถึง 30 โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอายุเฉลี่ยที่ต่ำกว่า ผู้ป่วยภาวะไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ทั่วไป รวมถึงมีอาการแสดงนอกจากระบบไตและทางเดินปัสสาวะน้อยกว่า ลักษณะทางพยาธิวิทยาขึ้นเนื้อไตมักพบรุนแรงกว่า แนวทางการรักษาให้ทำการรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วย AAV ที่ตรวจพบแอนติบอดีของ ANCA โดยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้แยกว่า และมีอัตราการอยู่รอดของไตที่ต่ำกว่า

กลุ่มที่ตรวจพบแอนติบอดีต่อ anti-GBM ร่วมด้วย

พบว่าผู้ป่วย anti-GBM disease ตรวจพบ ANCA แอนติบอดีได้ร้อยละ 30 ถึง 38 และ ผู้ป่วยที่มีภาวะไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA สามารถตรวจพบ anti-GBM antibody ร้อยละ 5 ถึง 14 การรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้แนะนำให้ในช่วง induction therapy ให้พิจารณาการรักษาด้วยการทำ plasma exchange และให้ยากดภูมิคุ้มกัน

เช่นเดียวกับโรค anti-GBM disease สำหรับช่วง maintenance therapy ต่อเนื่องให้การรักษาทตามแนวทางของภาวะไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA

การเข้ารับการปลูกถ่ายไต

ผู้ป่วยภาวะไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตแล้วมีอัตราการกลับเป็นซ้ำอยู่ที่ 0.02-0.03 ต่อผู้ป่วย-ปี และอัตราการอยู่รอดของไตที่ 1 ปีหลังรับการปลูกถ่ายไตอยู่ที่ร้อยละ 94.5 ซึ่งใกล้เคียงกับการกลับเป็นซ้ำของโรคโกลเมอรูลัสอื่นๆ โดยชนิดของกลุ่มโรค AAV ไม่มีผลต่อการกำเริบของโรคไตอักเสบ ผลตรวจและระดับแอนติบอดีของ ANCA (titer) ที่เป็นบวกในขณะที่ได้รับการปลูกถ่ายไตไม่ได้เป็นข้อห้ามในการเข้ารับการปลูกถ่ายไตและไม่ใช่อุปสรรคต่อการดำรงชีวิตของผู้ป่วยโรคไต (graft loss) แต่อาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคกำเริบได้เร็วมากขึ้น จึงแนะนำให้ผู้ป่วยภาวะไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA สามารถเข้ารับการปลูกถ่ายไตได้ แต่อาการของตัวโรคต้องสงบมานานไม่น้อยกว่า 6 เดือน

โดยสรุปภาวะไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA เป็นโรคที่มีความผิดปกติของภูมิคุ้มกันทำให้เกิดการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็กและมีอาการแสดงทางไต พยากรณ์โรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่ามีการเสียชีวิตที่สูงและมีโอกาสเกิดการดำเนินโรคไปสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้ายหากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันที่เหมาะสมเพื่อให้ตัวโรคเข้าสู่ระยะสงบและลดการกำเริบ รวมถึงการติดตามรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างต่อเนื่องในระยะยาวจะช่วยให้ผลดีต่อผู้ป่วยไม่เพียงประสงค์ต่าง ๆ และมีคุณภาพชีวิตที่ดี

References

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
- Kitching AR, Anders H-J, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nature Reviews Disease Primers.* 2020;6(1):71.
- Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(10):1680-91.
- Sumethkul V, Changsirikulchai S, Radinahamed P, Chalermksanyakorn P. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) and rapidly progressive crescentic glomerulonephritis in Thai population. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 1999;17(4):281-7.
- Knight A, Sandin S, Askling J. Risks and relative risks of Wegener's granulomatosis among close relatives of patients

- with the disease. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):302-7.
- Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DRW, et al. Genetically Distinct Subsets within ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine.* 2012;367(3):214-23.
- Weng C-H, Liu Z-C. Drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Chin Med J (Engl).* 2019;132(23):2848-55.
- Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(1):124-37.
- Bossuyt X, Cohen Tervaert J-W, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suárez LF, Guillevin L, et al. Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nature Reviews Rheumatology.* 2017;13(11):683-92.
- KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4s):S1-s276.
- Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2010;21(10):1628-36.
- Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* 1983;98(1):76-85.
- de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(10):670-80.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine.* 2010;363(3):221-32.
- Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. *New England Journal of Medicine.* 2010;363(3):211-20.
- Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2007;18(7):2180-8.

17. Walsh M, Merkel PA, Peh C-A, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(7):622-31.
18. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(7):599-609.
19. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JWC, Dadoniené J, et al. A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(1):36-44.
20. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K, Puechal X, Tervaert JWC, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1662-8.
21. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1771-80.
22. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1143-9.
23. Charles P, Perrodeau É, Samson M, Bonnotte B, Néel A, Agard C, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020;173(3):179-87.
24. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa J-J, Ruivard M, Ducroix J-P, et al. Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(26):2790-803.
25. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Aljayyousi R, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(9):124