



Pulmonary Renal Syndrome in ANCA-associated Vasculitis

พชรพร กาญจนกังวาลกุล พ.บ.

แพทย์ประจำบ้านต่อ ยอด สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

บทนำ

ภาวะเลือดออกในถุงลมฝอยในปอดและไตอักเสบ เป็นกลุ่มอาการที่มีความผิดปกติร่วมกันหรือมีการอักเสบรุนแรงของปอดและไต ทำให้เกิดเป็นภาวะเลือดออกกระจายทั่วในถุงลม (diffuse alveolar hemorrhage; DAH) ร่วมกับมีการอักเสบรุนแรงและรวดเร็วของหน่วยกรองของไต (rapidly progressive glomerulonephritis; RPGN) ซึ่งประกอบด้วยกลุ่มโรคหลายชนิดที่มีลักษณะทางคลินิกและภาพถ่ายรังสีที่จำเพาะ โดยโรคที่พบได้บ่อยคือ กลุ่มโรค antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA)-associated vasculitis และ anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease ทั้งนี้ภาวะนี้มีการดำเนินโรคที่รวดเร็วและรุนแรงจนอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ การวินิจฉัยภาวะเลือดออกในถุงลมฝอยในปอดและไตอักเสบอย่างรวดเร็ว รวมถึงการเลือกการรักษาภาวะนี้จึงมีความสำคัญเป็นอย่างมาก

การศึกษาความชุกของโรคและกลไกการเกิดโรค

ภาวะเลือดออกในถุงลมฝอยในปอดและไตอักเสบ เกิดได้จากหลายสาเหตุ โดยทั้งนี้สามารถแบ่งได้เป็นสองกลไกหลัก ได้แก่ กลุ่มโรค ANCA-associated vasculitis ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุด คิดเป็นร้อยละ 70 ของผู้ป่วย รองลงมาเกิดจากกลุ่มโรค immune complex-mediated vasculitis คิดเป็นร้อยละ 20 ของผู้ป่วย (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. การวินิจฉัยแยกโรคของภาวะ pulmonary renal syndrome (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 2)

Category	Examples
ANCA-associated vasculitis	Granulomatosis with polyangiitis (GPA) Microscopic polyangiitis (MPA) Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)
Anti-GBM disease	Anti-GBM disease
ANCA-negative vasculitis	IgA disease Cryoglobulinemia
Drug-induced vasculitis	Cocaine D-penicillamine
Autoimmune connective tissue disease	Systemic lupus erythematosus (SLE) Polymyositis Diabetes mellitus Mixed connective tissue disease (MCTD) Systemic sclerosis

Classifying the differential diagnoses of pulmonary renal syndromes into groups based on the underlying pathological process. ANCA: anti-neutrophil cytoplasm antibodies; GBM: glomerular basement membrane.

ลักษณะทางคลินิก

ลักษณะทางคลินิกของกลุ่มอาการปอดและไตร่วม (pulmonary renal syndrome) มักไม่จำเพาะ และมีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับสาเหตุพื้นฐานของโรค ควรพิจารณาวินิจฉัย pulmonary renal syndrome ในผู้ป่วยที่มีเงาที่ปอดสองข้างในปอด (bilateral pulmonary infiltrates) ร่วมกับภาวะช็อคจากระดับฮีโมโกลบินที่ลดลง และไตวาย ภาวะเลือดออกในถุงลม (diffuse alveolar hemorrhage; DAH) พบได้บ่อยในผู้ป่วย GPA เมื่อเทียบกับ MPA และ EGPA ตามลำดับ อาการไอเป็นเลือด (hemoptysis) เป็นอาการที่พบบ่อยที่สุดใน DAH แต่อาจไม่พบในผู้ป่วยได้ถึงร้อยละ 30 ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 อาจมีภาวะการหายใจล้มเหลวเฉียบพลันที่ต้องได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ²

ANCA-associated vasculitis

ANCA-associated vasculitis (AAV) เป็นกลุ่มโรคที่มีลักษณะเด่น คือการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็กถึงขนาดกลาง³ โดยหากจำแนกตาม phenotypes จะสามารถแยกโรคได้ดังนี้ granulomatosis with polyangiitis (ชื่อเดิม Wegener's granulomatosis), eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (ชื่อเดิม Churg-Strauss syndrome) และท้ายสุดคือ microscopic polyangiitis นอกจากนี้ ยังมีการจำแนกกลุ่มอาการทางคลินิก โดยใช้ชนิดของ ANCA เป็นคำนำหน้า เช่น PR3-ANCA ซึ่งสัมพันธ์กับอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคที่สูงกว่า และ MPO-ANCA ซึ่งสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่า⁴

จากการสำรวจพบว่าอุบัติการณ์ของ ANCA-associated vasculitis (AAV) ในทวีปอเมริกาเหนือและยุโรปอยู่ที่ประมาณ 20 รายต่อประชากรหนึ่งล้านคนต่อปี โดยที่อาจพบได้มากขึ้นในประชากรชาวเอเชีย โรคนี้มีแนวโน้มพบในเพศชายมากกว่าเล็กน้อย และมักพบสูงสุดในช่วงอายุระหว่าง 60 ถึง 70 ปี⁵ ทั้งนี้มีหลักฐานจากการศึกษาทางระบาดวิทยาจำนวนมากที่สนับสนุนความสัมพันธ์ระหว่างการสัมผัสมลพิษสิ่งแวดล้อมประเภทต่างๆ การสัมผัสซิลิกาในระยะยาว การขาดรังสียูวี การสูบบุหรี่ และการติดเชื้อจากจุลชีพ กับความเสี่ยงของโรคที่เพิ่มขึ้น

นอกจากนี้ ปัจจัยแวดล้อมอื่นๆ อาจมีบทบาทในการเพิ่มความไวต่อการเกิดโรคได้เช่นกัน⁶ (ตารางที่ 2)

AAV ที่เป็สาเหตุหลักของการเกิดภาวะเลือดออกในถุงลมฝอยในปอดและไตอักเสบ ประกอบด้วย microscopic polyangiitis (MPA), granulomatosis with polyangiitis (GPA) และ eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) การตรวจทางซีโรโลยี พบว่ามีประโยชน์ในการแยกแยะระหว่างกลุ่มโรคเหล่านี้เนื่องจากความแตกต่างทางคลินิกและพยาธิวิทยา มักมีลักษณะคล้ายคลึงกันและแยกได้ยาก⁷ โดยพบผู้ป่วย ANCA-associated vasculitis มากถึงร้อยละ 95 ที่มีแอนติบอดี ANCA ตรวจพบได้ในซีรัม⁸ โดยสามารถตรวจหา ANCA ได้ด้วยวิธี indirect immunofluorescence และ enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ผลการตรวจ ANCA ที่ให้ผลบวกสามารถสนับสนุนการวินิจฉัยโรค granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA) หรือ eosinophilic

ตารางที่ 2. ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค AAV (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 6)

ปัจจัยเสี่ยงที่อาจเกี่ยวข้อง
ฤดูกาล โดยเฉพาะฤดูหนาว
มลพิษทางอากาศ
การสัมผัสซิลิกอนไดออกไซด์ (Silicon dioxide)
การสูบบุหรี่
การทำงานหรือการสัมผัสในภาคเกษตรกรรม
ความแตกต่างของละติจูดและระดับรังสียูวี
การติดเชื้อ <i>Staphylococcus aureus</i>
การติดเชื้อไวรัส เช่น Epstein-Barr virus (EBV)
การติดเชื้อรา
การได้รับยาบางชนิดและวัคซีน

granulomatosis with polyangiitis (EGPA)⁹ แอนติบอดีที่ตรวจพบอาจจำเพาะต่อ proteinase-3 (PR3) หรือ myeloperoxidase (MPO)¹⁰

ทั้งนี้อาการทางคลินิกของโรคในกลุ่ม ANCA-associated vasculitis มีความแตกต่างกันในแต่ละชนิดของโรคที่ได้กล่าวไป สามารถจำแนกได้ดังต่อไปนี้

1. Granulomatosis with polyangiitis (GPA)

โรคนี้มักแสดงลักษณะสำคัญสามประการได้แก่ การอักเสบแบบแกรนูโลมาของทางเดินหายใจ, necrotizing vasculitis และ glomerulonephritis โดยสามารถพบความผิดปกติได้ทั้งในทางเดินหายใจส่วนบนและส่วนล่าง อาการของทางเดินหายใจส่วนบน ได้แก่ ไซนัสอักเสบ แผลในช่องปากและการตีบแคบของกล่องเสียงหรือหลอดลม ส่วนอาการของทางเดินหายใจส่วนล่าง ได้แก่ ไอ ไอเป็นเลือด เจ็บหน้าอก และหายใจลำบาก¹¹ การเกิด DAH แม้จะพบน้อย แต่หากเกิดขึ้นมักมีอาการไม่ชัดเจนและอาจกลับเป็นซ้ำได้¹² โดยมักพบร่วมกับการมีพยาธิสภาพที่ไตหรือภาวะไตอักเสบ¹³⁻¹⁴

2. Microscopic polyangiitis (MPA)

ลักษณะทางคลินิกมีความคล้ายคลึงกับโรค granulomatosis with polyangiitis (GPA) แต่ไม่มีลักษณะของแกรนูโลมา ผู้ป่วยมักพบผื่นทางผิวหนังและอาการปวดข้อเป็นอาการร่วมที่พบบ่อย¹⁵ และเกิด necrotizing glomerulonephritis ในขณะที่เกิด DAH มากถึงร้อยละ 30-50 ของผู้ป่วยและมักมีความรุนแรงถึงขั้นเป็นอันตรายต่อชีวิต¹²

3. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)

ผู้ป่วยมักเริ่มแสดงอาการด้วยโรคหืดและไซนัสอักเสบ ต่อมาจะมี eosinophilia ร่วมกับหลอดเลือดอักเสบ¹⁶ การแทรกซึมของเซลล์อีโอซิโนฟิลสามารถก่อให้เกิดความเสียหายต่ออวัยวะสำคัญ เช่น ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติช่วงคลายตัว (diastolic cardiomyopathy) มักสัมพันธ์กับอัตราการใช้ชีวิตที่สูง¹⁷ การพบภาวะไตอักเสบร่วมด้วย แต่โดยทั่วไปมักไม่รุนแรง¹⁵ การตรวจ ANCA ให้ผลบวกประมาณร้อยละ 30-50 ของผู้ป่วยและโดยส่วนมากจะสัมพันธ์กับโรคที่รุนแรงมากขึ้น โดยพบการมีภาวะไตอักเสบ,

diffuse alveolar hemorrhage และภาวะระบบประสาทส่วนกลางผิดปกติได้บ่อย อย่างไรก็ตามการเกิด DAH โดยรวมพบได้น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับโรคในกลุ่ม ANCA-associated vasculitis ชนิดอื่น⁷

การประเมินเพื่อวินิจฉัย AAC

การวินิจฉัยที่รวดเร็วมีความสำคัญอย่างยิ่ง เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีภาวะระบบการหายใจล้มเหลวและไตวายระยะสุดท้าย เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ทั้งนี้การตรวจต่างๆ ที่สามารถช่วยให้การวินิจฉัย มีดังนี้

1. การตรวจทางซีโรโลยี (ANCA)

- การตรวจ ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ใช้เพื่อตรวจหาแอนติเจนจำเพาะของ ANCA
- การตรวจ indirect immunofluorescence assay สามารถพบรูปแบบหลักได้ 2 แบบ ได้แก่
 - c-ANCA (cytoplasmic pattern)
 - p-ANCA (perinuclear pattern)

หากผลการตรวจ ANCA ให้ผลบวกด้วยวิธี immunofluorescence ควรมีการยืนยันผลด้วยการตรวจ ELISA เพื่อระบุชนิดของแอนติเจนจำเพาะ

โดยทั่วไป GPA มักสัมพันธ์กับ PR3-ANCA ในขณะที่ MPA มักสัมพันธ์กับ MPO-ANCA¹⁹ สำหรับ EGPA มักมี ANCA negative หรือ MPO-ANCA positive ในบางกรณี^{7,19} ทั้งนี้การตรวจทางซีโรโลยีมีประโยชน์ในการระบุสาเหตุของโรค ควรประเมิน pre-test probability ร่วมกับผลการตรวจเสมอ เพื่อหลีกเลี่ยงการแปลผลผิดพลาดจาก false positive หรือ false negative⁷

2. การตรวจทางรังสีวิทยา

ภาพถ่ายรังสีทรวงอกมักแสดงลักษณะของเงาทึบในช่องอากาศทั้งสองข้าง ซึ่งอาจพบร่วมกับหรือไม่พบลักษณะ air bronchogram ก็ได้ โดยรอยโรคมักกระจายอยู่บริเวณรอบขั้วปอด และพบบ่อยในปอดส่วนกลางและส่วนล่าง อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 25 อาจไม่พบความผิดปกติใดๆ บนภาพถ่ายรังสีทรวงอก⁷ ลักษณะที่พบบ่อยใน computed tomography (CT) ได้แก่ บริเวณที่มีการรวมตัวของฝ้า (consolidation)

ตารางที่ 3. การเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกในกลุ่มโรค ANCA-associated vasculitis (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 18)

Systems	GPA	MPA	EGPA
Constitutional symptoms	70-100 %	55-80 %	30-50 %
Skin	Purpura (10-50 %)	Purpura (35-60 %)	Purpura, Pseudo-urticarial rash (50-70 %)
ENT	Frequent (50-95 %): crusting, rhinitis, destructive sinusitis, saddle nose deformity, nasal septum deformity, otitis media	Few patients (2-30 %), not specific, not destructive, and not granulomatous	Frequent (20-80 %): allergic rhinitis, sinus polyposis (not destructive)
Lungs	Frequent (60-80 %): lung plain and/or excavated nodules, alveolar hemorrhage, bronchial and/or subglottic stenosis	Frequent (60-80 %): alveolar hemorrhage	Frequent (50 %): transient patchy infiltrates, eosinophil pleural effusion, rarely nodule
Asthma	No	No	Yes (approximately 100 %)
Kidney involvement	Frequent (60-80 %): glomerulonephritis (necrotizing extra-capillary)	Very frequent (80 %): glomerulonephritis (necrotizing extra-capillary)	Not frequent (20 %): glomerulonephritis (necrotizing extra-capillary)
Peripheral neuropathy (mononeuritis multiplex)	Possible (25 %)	Possible (25 %)	Very frequent (65-75 %)
Other classical manifestation	• Eye involvement (scleritis, orbital tumor) • Pachymeningitis • Venous thrombosis (7-8 %)	Venous thrombosis (7-8%)	• Cardiac manifestation (10-50%; cardiomyopathy) • Venous thrombosis (7-8 %)

ตารางที่ 4. การตรวจทางซีโรโลยีในกลุ่มโรค ANCA-associated vasculitis (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 20-21)

Disease	ANCA positive (%)	PR3 positive (%)	MPO positive (%)
Granulomatosis with polyangiitis (GPA)	90	75	-
Microscopic polyangiitis (MPA)	60	-	65
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)	30-70	5	45

สลับกับบริเวณที่มีความหนาแน่นลักษณะ ground-glass opacity หากพบการหนาตัวของ interlobular septa มักมีลักษณะหยาบ

ในผู้ป่วย GPA อาจพบก้อนหรือตุ่มที่มีลักษณะเป็นโพรง (cavitating nodules/masses) ในขณะที่ใน EGPA มักพบผนังทางเดินหายใจหนาตัว และตุ่มขนาดเล็กที่ไม่เกิดโพรง (non-cavitating nodules) ในขณะที่การตรวจ multiphase CT angiography มีประโยชน์ในการระบุแหล่งเลือดออกในกรณีที่มีไอเป็นเลือดปริมาณมาก และสามารถช่วยในการประเมินกายวิภาคของหลอดเลือดแดงหลอดลมได้อย่างละเอียด^{19,22-23} ทั้งนี้ในแต่ละโรคกลุ่มอาจมีรายละเอียดจำเพาะที่แตกต่างกันไปดังนี้

1. GPA (Granulomatosis with polyangiitis) อาจพบเป็นเงาทึบลักษณะเป็นก้อน (nodular opacities) ตุ่มหรือก้อนที่มีโพรงภายใน (cavitating nodules/masses) หรือลักษณะของแผลที่เยื่อทางเดินหายใจส่วนบน (upper respiratory tract ulceration)

2. MPA (microscopic polyangiitis) อาจพบบริเวณ ground-glass opacity แบบหลายจุด (multifocal ground-glass opacity) มีตุ่มขนาดเล็กบริเวณศูนย์กลางของปอดหลอดลม (centrilobular nodules) ซึ่งเห็นได้ไม่ชัด และกระจายบางบริเวณ และอาจมีลักษณะเงาทึบแบบเป็นเส้นตรงและร่างแห (linear and reticular opacities)

3. EGPA (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis) พบเป็นบริเวณ ground-glass opacity แบบเฉพาะจุดบริเวณรอบนอกของปอดหรือฝ้ายที่กระจายเงาทึบลักษณะเป็นเส้นร่างแห (linear reticular infiltration) อาจมีลักษณะการกระจายแบบสุ่ม (random distribution) ผนังหลอดลมพบมีการหนาตัว (bronchial wall thickening) และอาจพบหลอดลมโป่งพอง (bronchiectasis)

3. การส่องกล้องหลอดลม (bronchoscopy)

การส่องกล้องหลอดลมมีประโยชน์ในการวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดฝอยในปอดแตก (diffuse alveolar hemorrhage; DAH) โดยการตรวจน้ำล้างหลอดลมถุงลม (bronchoalveolar lavage; BAL) จะพบว่า ตัวอย่างที่ดูดกลับมาในลำดับถัดไปมีเลือดปนเพิ่มขึ้น และจากการตรวจ

เซลล์วิทยาอาจตรวจพบ hemosiderin-laden macrophages มากกว่าร้อยละ 5 เป็นตัวบ่งชี้ DAH ซึ่งจะเริ่มปรากฏหลังเลือดออกอย่างน้อย 48 ชั่วโมง¹

4. การตรวจชิ้นเนื้อเพื่อวินิจฉัยโรค (diagnostic biopsy)

ผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาที่ให้ผลบวกต่อ ANCA-associated vasculitis มีประโยชน์อย่างมากทั้งในแง่ของการวินิจฉัยเบื้องต้น และการประเมินการกลับเป็นซ้ำของโรค²⁴ ทั้งนี้หลักฐานทางพยาธิวิทยาที่บ่งชี้ถึงภาวะหลอดเลือดอักเสบ เช่น pauci-immune glomerulonephritis หรือ necrotizing vasculitis ในอวัยวะใด ๆ ก็ตาม เช่น ชิ้นเนื้อจากไตหรือปอดนั้น ยังคงถือเป็นมาตรฐานสูงสุดในการวินิจฉัย (gold standard)²⁵⁻²⁶

การตรวจชิ้นเนื้อปอดในภาวะ alveolar hemorrhage มักพบลักษณะของ fibrin ภายในถุงลม ร่วมกับแมโครฟาจที่มี hemosiderin อยู่ภายในถุงลม (hemosiderin-laden alveolar macrophages) โดย hemosiderin จะเริ่มปรากฏชัดภายใน 48 ชั่วโมง หลังจากมีเลือดออก จึงสามารถใช้แยกแยะ DAH ออกจากการบาดเจ็บจากการผ่าตัดได้¹² ภาวะที่พบบ่อยร่วมกันที่สุดคือ capillaritis ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 63 ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี vasculitis ร่วมด้วย ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ capillaritis ได้แก่ ลิ่ม fibrin ที่อุดตันในหลอดเลือดฝอย fibrinoid necrosis ของผนังหลอดเลือดฝอย และการสะสมของนิวโทรฟิลที่แตกในเนื้อเยื่อระหว่างถุงลม (interstitium)¹² นอกจากนี้อาจพบลักษณะของ diffuse alveolar damage (DAD) ร่วมด้วย เช่น alveolar edema, capillary congestion, ลิ่มเลือดในหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular thrombi) และการสร้าง hyaline membrane²⁷⁻²⁹

การรักษา

หลักการรักษาสำคัญในภาวะนี้คือ ควรเริ่มวินิจฉัยและการรักษาโดยเร็วที่สุด เนื่องจากมีอัตราการเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อนสูง³⁰⁻³² การรักษาที่เหมาะสมที่สุดควรพิจารณาตามกลไกของโรคที่เป็นสาเหตุ และควรประเมินเป็นรายบุคคล (ตารางที่ 6) การรักษา pulmonary-renal

ตารางที่ 5. การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาของกลุ่มโรค ANCA (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 25)

Site	Access route or method	Diagnostic yield	Most frequent lesion	Sampling error/issues and considerations
Kidney	Percutaneous	≥99 %	Crescentic glomerulonephritis	Low number of glomeruli; atypical lesions (tubulointerstitial nephritis)
Lung	Open	90%	Vasculitic features	Non-specific inflammation; invasive procedure with a high complication rate
Lung	Transbronchial or CT-guided	≥50 %	Features of mixed inflammatory infiltrate	Biopsy of necrotic areas; complications associated with the procedure (possible pneumothorax)
Ear, nose, and throat	Nasal	>30 %	Non-specific inflammation and granulomatous or vasculitic features	Inadequate sampling (improve accuracy by taking biopsies >5 mm at the edge of the inflamed area)
Ear, nose, and throat	Tracheal-subglottic stenosis	90 %	Features of mixed inflammatory infiltrate	Vasculitis features are rare and only present in 10-15% of patients
Eye	Orbit fine needle aspiration or open	>60 %	Features of mixed inflammatory infiltrate	Rare disease feature as the eye is generally a non-inflamed area
Skin	Punch biopsy	70-90 %	Features of mixed inflammatory infiltrate	Non-specific findings e.g., perivascular and acute and chronic inflammation without characteristic features of ANCA-associated vasculitis
Muscle	Open	55-60 %	Features of mixed inflammatory infiltrate	More likely positive in women and MPO-ANCA vasculitis

syndrome ควรเริ่มโดยไม่ล่าช้า เนื่องจากมีอัตราการเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อนสูง โดยทั่วไปการรักษาประกอบด้วยกลูโคคอร์ติคอยด์ในขนาดสูงร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน และในบางกรณีอาจพิจารณาใช้การแลกเปลี่ยนพลาสมา (plasmapheresis) นอกจากนี้การดูแลแบบประคับประคองเองก็มีบทบาทสำคัญในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง การเลือกวิธีการรักษาควรอิงตามสาเหตุพื้นฐานของโรค โดยเฉพาะ

ในกรณีของ ANCA-associated vasculitis การรักษาแบ่งออกเป็นสองระยะ ได้แก่ ระยะเหนี่ยวนำให้โรคเข้าสู่ภาวะสงบ (induction phase) และระยะควบคุมการกลับเป็นซ้ำ (maintenance phase) นอกจากนี้มักมีการให้ยาต้านจุลชีพชนิดครอบคลุมเชื้อกว้างเป็นการชั่วคราวจนกว่าจะมีการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมเพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยไม่มีการติดเชื้อ³³

ตารางที่ 6. การจำแนกและแนวทางการรักษากลุ่มอาการปอดและไตร่วม (pulmonary renal syndrome) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 2)

Subgroup	Induction Treatment	Maintenance Treatment
GPA / MPA / EGPA	Glucocorticoid, CYC/rituximab, Consider PLEX	Glucocorticoid, AZA/MTX/CYC/rituximab
Double positive disease	Glucocorticoid, Immunosuppressant, PLEX	Glucocorticoid, Immunosuppressant
Anti-GBM	Glucocorticoids, Consider PLEX, Consider IVIG, Consider anticoagulation	-
Antiphospholipid syndrome	Glucocorticoids, Consider PLEX, Consider IVIG, Consider anticoagulation	-
SLE	Glucocorticoids, CYC/MMF, Consider PLEX	MMF/AZA

GPA; Granulomatosis with Polyangiitis, MPA; microscopic polyangiitis, EGPA; Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, CYC; cyclophosphamide, AZA; azathioprine, MMF; mycophenolate, MTX; methotrexate, PLEX; plasma exchange, IVIG; intravenous immunoglobulin

แนวทางการรักษา ANCA-associated vasculitis

หลักการรักษาโรคกลุ่มนี้จะถูกแบ่งเป็น 2 ช่วง ได้แก่ ระยะเหนี่ยวนำการรักษา (induction phase) (ตารางที่ 7) โดยมีเป้าหมายเพื่อยับยั้งกระบวนการอักเสบอย่างรวดเร็ว เพื่อลดความเสียหายของเนื้อเยื่อ รวมทั้งกระตุ้นให้อาการของโรคเข้าสู่ระยะสงบ (induce remission)²⁶ ในขณะที่ระยะควบคุมโรค (maintenance phase) จะเป็นการรักษาเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค

กลูโคคอร์ติคอยด์เป็นแกนหลักของการรักษา โดยแนวทางมาตรฐานสำหรับระยะเหนี่ยวนำประกอบด้วยการ

ให้ methylprednisolone เป็นเวลา 3-5 วัน ตามด้วยการลดขนาดยาจนถึง 1 มก./กก. ต่อวันในเดือนแรก และค่อยๆ ลดลงในเดือนถัดไป³⁴ มีรายงานว่า การลดขนาดกลูโคคอร์ติคอยด์อย่างรวดเร็วร่วมกับการใช้ cyclophosphamide และ rituximab ไม่มีความแตกต่างในด้านอัตราการสงบของโรค หรือการกลับเป็นซ้ำเมื่อเทียบกับการลดขนาดช้า อีกทั้งยังพบภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่า³⁵⁻³⁶ นอกจากนี้การศึกษา PEXIVAS แสดงให้เห็นว่าขนาดยา กลูโคคอร์ติคอยด์ต่ำ ไม่ด้อยกว่าขนาดมาตรฐาน และผลลัพธ์นี้ได้รับการสะท้อนในแนวทางเวชปฏิบัติ³⁴ โดยทั่วไปกลูโคคอร์ติคอยด์จะให้

ตารางที่ 7. แนวทางการรักษา ANCA associated vasculitis during induction phase (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงอ้างอิง 26)

แนวทางการรักษา	หมายเหตุ
Rituximab + ลดขนาดกลูโคคอร์ติคอยด์ที่ละน้อย	หรือใช้ avacopan แทนกลูโคคอร์ติคอยด์
Cyclophosphamide + ลดขนาดกลูโคคอร์ติคอยด์ที่ละน้อย	หรือใช้ avacopan แทนกลูโคคอร์ติคอยด์
Rituximab + Cyclophosphamide + ลดขนาดกลูโคคอร์ติคอยด์ที่ละน้อย	การใช้ร่วมกันในบางกรณี
พิจารณา plasma exchange	ในรายที่มีข้อบ่งชี้เฉพาะ - SCr >3.4 mg/dl - Requiring dialysis or with rapidly increasing SCr - Diffuse alveolar hemorrhage who have hypoxemia - Double positive disease (anti-GBM positive)

ในขนาดต่ำอย่างน้อย 18 เดือน ควบคู่กับยาที่ลดการใช้สเตียรอยด์ (steroid-sparing agent) ในผู้ป่วยที่มี PR3-ANCA positive ซึ่งมีแนวโน้มกลับเป็นซ้ำของโรคสูง มักให้ยานานขึ้นเป็น 24-36 เดือน³⁶⁻³⁷

ทั้งนี้มีการแนะนำให้ใช้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันร่วมกับกลูโคคอร์ติคอยด์ในผู้ป่วยที่มีการคุกคามต่ออวัยวะสำคัญ (organ-threatening disease)²⁶ rituximab เป็นยาที่ American College of Rheumatology แนะนำให้ใช้เป็นทางเลือกหลักแทน cyclophosphamide เนื่องจากมีความเป็นพิษต่อร่างกายน้อยกว่า³⁴ การศึกษาหลายฉบับแสดงให้เห็นว่า rituximab ไม่ด้อยกว่าการใช้กลูโคคอร์ติคอยด์ร่วมกับ cyclophosphamide ชนิดรับประทานและ azathioprine³⁸⁻³⁹ rituximab มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ cyclophosphamide ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตเกี่ยวข้อง และในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค⁴⁰

Cyclophosphamide ทางหลอดเลือดดำ ให้ขนาดยารวมสะสมต่ำกว่าและมีความเป็นพิษน้อยกว่า ชนิดรับประทานทุกวัน ขณะที่ยังคงมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน⁴¹ ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยจาก cyclophosphamide ได้แก่ ภาวะติดเชื้อรุนแรง มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และภาวะเม็ดเลือดต่ำ⁴² เนื่องจากภาวะแทรกซ้อนที่สัมพันธ์กับขนาดยา cyclophosphamide จึงไม่แนะนำให้ใช้ในระยะการรักษาควบคุม (maintenance)

การรักษาระยะควบคุมโรค (maintenance) แนะนำให้ใช้กลูโคคอร์ติคอยด์ขนาดต่ำร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน

ได้แก่ azathioprine, rituximab, methotrexate หรือ mycophenolate mofetil American College of Rheumatology แนะนำให้ใช้ rituximab ในระยะ maintenance เนื่องจากพบว่ามีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่า methotrexate และ azathioprine เป็นเวลา maintenance 24-48 เดือน³⁴ ในยุโรปศูนย์การแพทย์ส่วนใหญ่จะเปลี่ยนไปใช้ระยะ maintenance ภายหลังการเหนี่ยวนำ 6-12 เดือน⁷⁻⁸ ในขณะที่ KDIGO guideline 2025 แนะนำให้ในช่วงระยะ maintenance อยู่ที่ 18-48 เดือน ภายหลังช่วงของการเหนี่ยวนำ 3-6 เดือน โดยจะแนะนำให้ใช้ rituximab หรือ azathioprine ร่วมกับกลูโคคอร์ติคอยด์ขนาดต่ำ หรืออาจแนะนำให้พิจารณา mycophenolate mofetil (MMF) หรือ methotrexate (MTX) เป็นทางเลือกแทน azathioprine ในกรณีที่โรคไม่รุนแรง (non-severe ANCA-associated vasculitis) หรือผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อ azathioprine ได้²⁶ (ตารางที่ 8)

Plasmapheresis เคยเป็นแนวทางหลักในการรักษา ระยะเหนี่ยวนำในกลุ่มอาการปอดและไตร่วม (pulmonary renal syndrome) ที่เกิดจาก AAV ร่วมกับภาวะไตอักเสบแบบรวดเร็ว (RPGN) หรือภาวะเลือดออกในถุงลมปอด (DAH) โดยกลไกการออกฤทธิ์ของ plasmapheresis ยังไม่เป็นที่เข้าใจอย่างชัดเจน แต่เชื่อว่าสามารถลดระดับ ANCA ในเลือด และกำจัดไซโตไคน์ที่กระตุ้นการอักเสบสารคอมพลีเมนต์ และปัจจัยการแข็งตัวของเลือดในระบบไหลเวียนได้ในปริมาณมาก มีงานวิจัยก่อนหน้านี้เสนอว่าการใช้

ตารางที่ 8. แนวทางการเลือกใช้ยาใน induction phase (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 26)

แนะนำให้ Rituximab	แนะนำให้ Azathioprine
โรคมีการกลับเป็นซ้ำ (Relapsing disease)	IgG 300 mg/dL
โรค PR3-ANCA	การเข้าถึง rituximab จำกัด
ผู้สูงอายุที่เปราะบาง	
จำเป็นต้องหลีกเลี่ยงการใช้ glucocorticoid	
แพ้ azathioprine	

plasmapheresis สามารถช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายระยะสุดท้าย⁴³ และ ลดการฟุ้งพลาการล้างไตลงได้ถึงร้อยละ 50 ภายในเวลา 12 เดือน ในผู้ป่วยที่มี renal vasculitis รุนแรง⁴⁴ อย่างไรก็ตามการศึกษา PEXIVAS ไม่พบประโยชน์เพิ่มเติมจากการใช้ plasmapheresis ร่วมกับการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยที่มีความรุนแรง แม้ว่าผู้ป่วยในการศึกษานี้ทั้งหมดจะไม่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไต (renal biopsy) แต่ผลลัพธ์ของการศึกษาได้ชี้ให้เห็นอย่างชัดเจนว่า ไม่ควรใช้ plasmapheresis เป็นแนวทางปกติในระยะเห็ยนำสำหรับผู้ป่วยที่มีไตวายเข้ามาเกี่ยวข้อง ทั้งนี้ยังคงมีผู้ป่วยบางกลุ่มที่มี RPGN รุนแรง โดยเฉพาะผู้ที่มีระดับ ANCA สูงมากหรือผู้ที่ใกล้เข้าสู่การบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) ซึ่งอาจได้รับประโยชน์จากการใช้ plasmapheresis ขณะที่ทาง American College of Rheumatology ไม่แนะนำให้ใช้ plasmapheresis อย่างเป็นกิจวัตรในผู้ป่วยที่มี glomerulonephritis แต่แนะนำให้พิจารณาใช้ในรายที่มีความเสี่ยงสูงต่อการดำเนินโรคไปสู่ภาวะไตวายระยะสุดท้าย³⁴ หลักฐานสนับสนุนการใช้ plasmapheresis ในกรณีของ diffuse alveolar hemorrhage (DAH) ยังมีอย่างจำกัด^{8,44-45} แม้ว่าจะงานวิจัยบางฉบับจะรายงานว่าการเสียชีวิตจากเลือดออกในปอดลดลง⁴⁶ แต่ยังไม่มียหลักฐานชัดเจนว่าช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในระยะยาวและแทบไม่มีข้อมูลรองรับบทบาทของ plasmapheresis ในการรักษาโรคที่ไม่รุนแรง⁴⁴ ในการศึกษา PEXIVAS ไม่พบผลลัพธ์ทางการรักษาที่แตกต่างกันในการวิเคราะห์กลุ่มย่อยพบแนวโน้มว่ามีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มี DAH⁴⁷ American College of Rheumatology จึงไม่แนะนำให้ใช้ plasmapheresis เป็นกิจวัตรในผู้ป่วยที่มี DAH แต่อาจพิจารณาใช้ในรายที่มีอาการรุนแรงวิกฤต หรือไม่ตอบสนองต่อการเห็ยนำให้อาการสงบตามแนวทางมาตรฐาน³⁴

แนวทางการดูแลเพิ่มเติม

การดูแลเพิ่มเติม (additional management) ที่นอกเหนือไปจากการรักษาแบบจำเพาะด้วยยากดภูมิต้าน

มีข้อแนะนำเพิ่มเติมอีกมากมาย อันได้แก่ การคัดกรองการติดเชื้อ เช่น ตรวจหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBV) ไวรัสตับอักเสบดี (HCV) เชื้อเอชไอวี (HIV) วัณโรคแฝง (latent TB) และพยาธิ strongyloides การป้องกันการติดเชื้อ เช่น *Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP)* ด้วยการให้ co-trimoxazole หรือ dapsone หรือ pentamidine แบบพ่น การป้องกันเชื้อรา candida โดยใช้ clotrimazole แบบบอมหรือ fluconazole สัปดาห์ละครั้ง การให้ยาต้านไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังหรือเคยติดเชื้อมาก่อน โดยเฉพาะในผู้ที่ได้รับ rituximab ควรพิจารณาการป้องกัน การป้องกันโรคกระดูกพรุนด้วยการให้แคลเซียมร่วมกับวิตามินดี การป้องกันโรคกระเพาะ โดยพิจารณาใช้ยาในกลุ่ม H2 antagonist หรือ proton pump inhibitor (PPI) การวางแผนการตั้งครรภ์ที่ควรได้รับการประเมิน และวางแผนล่วงหน้าอย่างรอบคอบในผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์

สรุป

สาเหตุของกลุ่มอาการปอดและไตร่วม (pulmonary renal syndrome) สามารถจำแนกได้อย่างกว้างๆ เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ หลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA (ANCA-associated vasculitis) หลอดเลือดอักเสบที่มีการตกตะกอนของ immune complex (immune complex-mediated vasculitis) และโรคที่ไม่สัมพันธ์กับ ANCA (ANCA-negative diseases) โดยที่อาการไอเป็นเลือด (hemoptysis) เป็นอาการที่พบบ่อยที่สุดในภาวะเลือดออกในถุงลมปอด (diffuse alveolar hemorrhage: DAH) แต่พบว่าอาการนี้อาจไม่ปรากฏในผู้ป่วย พบเพียงประมาณร้อยละ 30-35 เท่านั้น ดังนั้นจึงควรพิจารณาถึงภาวะนี้เป็นลำดับแรกๆ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะหายใจล้มเหลวโดยไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด ทั้งนี้การรักษาประกอบด้วย การให้กลูโคคอร์ติคอยด์ ร่วมกับยากดภูมิต้าน และ plasmapheresis ควบคู่ไปกับการดูแลแบบประคับประคอง เช่น การใช้เครื่องช่วยหายใจ และการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) การเห็ยนำให้อาการสงบในผู้ป่วยที่มีโรคกำเริบ (active disease) ถือเป็นสิ่งสำคัญ

และควรเริ่มรักษาโดยไม่ชักช้าและพิจารณาถึงข้อแตกต่างในผู้ป่วยแต่ละรายไป ในขณะที่ระยะควบคุมโรค (maintenance phase) โดยเฉพาะเรื่องระยะเวลาการรักษาในยังเป็นประเด็นที่มีช่องว่างขององค์ความรู้ที่จำเป็นต้องพิจารณาและศึกษาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. West SC, Arulkumaran N, Ind PW, *et al.* Pulmonary-renal syndrome: a life threatening but treatable condition. *Postgrad Med J* 2013; 89:274-83.
2. Boyle N, O'Callaghan M, Ataya A, *et al.* Pulmonary renal syndrome: A clinical review. *Breathe* 2022; 1:220208.
3. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-associated vasculitis: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2019; 75:124-37
4. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, *et al.* ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6:71.
5. Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12:1680-91.
6. Zhao WM, Wang ZJ, Shi R, *et al.* Environmental factors influencing the risk of ANCA-associated vasculitis. *Front Immunol* 2022; 13:991256.
7. McCabe C, Jones Q, Nikolopoulou A, *et al.* Pulmonary-renal syndromes: an update for respiratory physicians. *Respir Med* 2011; 105:1413-21.
8. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, *et al.* A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349:36-44.
9. Csernok E. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and pathogenesis of small vessel vasculitides. *Autoimmun Rev* 2003; 2:158-64.
10. Brusselle GG. Pulmonary-renal syndromes. *Acta Clinica Belgica* 2007; 62:88-96.
11. Anderson G, Coles E, Crane M, *et al.* Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *QJM* 1992; 83:427-38.
12. Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004; 25:583-92.
13. Haworth S, Savage C, Carr D, *et al.* Pulmonary haemorrhage complicating Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290:1775-8.
14. Travis WD, Carpenter HA, Lie J. Diffuse pulmonary hemorrhage. An uncommon manifestation of Wegener's granulomatosis. *Am J Surg Pathol* 1987; 11:702-8.
15. Schwarz MI, Brown KK. Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax* 2000; 55: 502-10.
16. Brown KK. Pulmonary vasculitis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:48-57.
17. Kitching AR, Anders H-J, Basu N, *et al.* ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6:71.
18. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol* 2016; 3:122-33.
19. Ioachimescu OC, Stoller JK. Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosing it and finding the cause. *Cleve Clin J Med* 2008; 75:258-80.
20. Rees AJ. Pulmonary injury caused by anti-basement membrane antibodies. *Semin Respir Crit Care Med* 1984; 5:264-72.
21. Ewan PW, Jones HA, Rhodes CG, *et al.* Detection of intrapulmonary hemorrhage with carbon

- monoxide uptake. Application in Goodpasture's syndrome. *N Engl J Med* 1976; 295:1391-6.
22. Papiris SA, Manali ED, Kalomenidis I, *et al.* Bench-to-bedside review: pulmonary-renal syndromes-an update for the intensivist. *Crit Care* 2007; 11:213.
23. Lee RW, D'Cruz DP. Pulmonary renal vasculitis syndromes. *Autoimmun Rev* 2010; 9:657-60.
24. Yates M, Watts RA, Bajema IM, *et al.* EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:1583-94.
25. Kronbichler A, Bajema IM, Bruchfeld A, *et al.* Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis. *Lancet* 2024; 403:683-98.
26. Kidney Disease: improving global outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Kidney Int* 2024; 105:S71-S116.
27. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, *et al.* Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76:192-202.
28. Leatherman JW. Immune alveolar hemorrhage. *Chest* 1987; 91:891-7.
29. Mark E, Ramirez J. Pulmonary capillaritis and hemorrhage in patients with systemic vasculitis. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109:413-8.
30. Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:42-7.
31. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, *et al.* Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76:192-202.
32. Holguin F, Ramadan B, Gal AA, *et al.* Prognostic factors for hospital mortality and ICU admission in patients with ANCA-related pulmonary vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2008; 336:321-6.
33. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, *et al.* Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun* 2009; 32:240-5.
34. Chung SA, Langford CA, Maz M, *et al.* 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73:1366-83.
35. Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM, *et al.* A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58:260-8.
36. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, *et al.* Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2020; 382:622-31.
37. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, *et al.* Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005; 143:621-31.
38. Specks U, Merkel PA, Seo P, *et al.* Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013; 369:417-27.
39. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 211-20.

40. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363:221-32.
41. Groot KD, Adu D, Savage CO. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:2018-27.
42. West CP, Dyrbye LN, Rabatin JT, *et al.* Intervention to promote physician well-being, job satisfaction, and professionalism: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174:527-33.
43. Walsh M, Catapano F, Szpirt W, *et al.* Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011; 57:566-74.
44. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, *et al.* Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2180-8.
45. Jayne D. Review article: Progress of treatment in ANCA-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton)* 2009; 14:42-8.
46. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, *et al.* Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1149-53.
47. Walsh M, Merkel PA, Peh C-A, *et al.* Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2020; 382: 622-31.