

## บทความพิเศษ

# Rationale and Strategies for Diagnosis and Management of Lupus Nephritis

## บัญชา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

โรคไตอักเสบรูบัส (Lupus nephritis) พบประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย systemic lupus erythematosus (SLE)<sup>1-2</sup> และเป็นสาเหตุสำคัญของการเจ็บป่วย และเสียชีวิตในผู้ป่วย SLE โดยการวินิจฉัย lupus nephritis อ้างอิงตามเกณฑ์ของ American Rheumatism Association (ARA) ฉบับแก้ไขปี 1997 คือ การตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะออกต่อเนื้อมากกว่า 500 มก.ต่อวัน หรือตรวจปัสสาวะด้วย dipstick พบโปรตีนมากกว่า 3+ หรือตรวจพบ cellular cast

### พยาธิกำเนิดโรค

จากหลักฐานในปัจจุบันพบว่า Lupus nephritis เกิดจากการสร้าง autoantibody ต่อ self-antigen คือ double stranded DNA, Sm antigen, C1q จาก auto-reactive B และ T-lymphocyte cells ร่วมกับความผิดปกติของขบวนการ phagocytosis ของ macrophage cells ทำให้การขจัด immune complex ลดลง แล้วเกิดการสะสม immune complex ในไต ทำให้เกิดการกระตุ้นขบวนการอักเสบผ่าน inflammatory cells, complements และ inflammatory cytokines ต่างๆ ก่อให้เกิดพยาธิสภาพไต โดยกลไกของการเกิด immune complex กับพยาธิสภาพไตสามารถแบ่งได้ดังนี้

**1. Immune complex formation** ส่วนใหญ่เกิดจาก anti-dsDNA จับกับ dsDNA ในกระแสเลือด แล้วเกิดการสะสมบริเวณ glomeruli และ renal tubule โดยพบว่า immune complex ขนาดใหญ่ และประจุลบจะสะสมบริเวณ mesangium และ subendothelial ของ glomeruli ส่วน immune complex

ขนาดเล็ก และประจุบวกจะหลุดลอดผ่านผนังชั้น glomerular basement membrane (GBM) และสะสมบริเวณ subepithelial ของ glomeruli แล้วเกิดการกระตุ้นระบบ complement และ chemotactic neutrophil กับ mononuclear cells ทำให้เกิดพยาธิสภาพไตอักเสบตามมา

**2. Autoantibody** ในกระแสเลือดมีการ cross reactivity กับ non-nucleosomal glomerular antigens (**planted antigens**) บน GBM ของผู้ป่วย lupus nephritis ทำให้เกิดเป็น **in situ immune complexes** แล้วกระตุ้นผ่านระบบ complement และ inflammatory cytokines จึงเกิดไตอักเสบ

**3. Autoantigens** อยู่ภายในกระแสเลือดหลุดไปติดอยู่ภายในไต แล้ว autoantibody จากกระแสเลือดตามมาจับกับ antigens เกิดเป็น in situ immune complexes

### ปัจจัยทางพันธุกรรม

สาเหตุที่แท้จริงของ lupus nephritis ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตามพบว่าฝาแฝดไข่ใบเดียวกันเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรค SLE และ lupus nephritis จากการศึกษาวินิจฉัยพบว่าผู้ป่วยที่มี polymorphism ของ immunoglobulin receptor บนผิวเซลล์ macrophage ได้แก่ Fc-gamma-RII-H131, Fc-gamma-RIIIa-F158 receptor และ Fc-gamma-RIIIb เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด lupus nephritis เชื่อว่าเป็นผลมาจากเซลล์ macrophage ทำการกำจัด immune complex ในร่างกายลดลง<sup>3-5</sup>

### อาการและอาการแสดงของโรค

ผู้ป่วย lupus nephritis มีอาการ และอาการแสดงในหลายระบบของร่างกาย โดยจากการศึกษาของผู้เขียนได้แสดงอาการของระบบต่างๆ ในผู้ป่วย lupus nephritis ดังตารางที่ 1<sup>6</sup> ลักษณะการ

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 14 ธันวาคม 2552 ได้ตีพิมพ์เมื่อ 18 ธันวาคม 2552  
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ร.อ.บัญชา สติระพจน์ แผนกโรคไต กองอายุรกรรม  
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

ดำเนินโรคของ lupus nephritis พบทั้งช่วงสงบ และช่วงกำเริบของโรคเป็นระยะๆ ได้ โดยสามารถประเมินจาก Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) หรือ Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) สำหรับอาการแสดงทางไตพบได้ประมาณครึ่งหนึ่งถึงสองในสามของผู้ป่วย SLE แต่เมื่อพิจารณาจากพยาธิสภาพไตพบว่า อุบัติการณ์ของ lupus nephritis สูงถึงร้อยละ 80-100 ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการบวม ปัสสาวะมีเม็ดเลือดแดง ที่สำคัญตรวจพบเป็น red blood cell (RBC) cast หรือ dysmorphic RBC ปัสสาวะมีไข่ขาวหรือโปรตีนรั่วออกมา การทำงานของไตลดลง ร่วมกับความดันโลหิตสูง อย่างไรก็ตามผู้ป่วย lupus nephritis มีอาการแสดงของโรคหลากหลายตั้งแต่ไม่มีอาการแสดงทางไตใดๆ เรียกว่า asymptomatic hematuria หรือ asymptomatic proteinuria เกิดไตอักเสบแบบ nephritis หรือ nephrotic syndrome (โปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3.5 กรัม) เกิดไตวายอย่างรวดเร็วที่เรียกว่า rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) และจนสุดท้ายเกิดกรวยไตอักเสบเรื้อรัง (chronic glomerulonephritis) นอกจากอาการแสดงทางไตจากพยาธิสภาพใน glomeruli แล้ว ผู้ป่วย lupus nephritis สามารถตรวจพยาธิสภาพใน renal tubule เกิด tubulointerstitial nephritis<sup>7</sup> ทำให้เกิด renal tubular acidosis (RTA) ซึ่งพบได้ทั้งกลุ่ม type 1 RTA ที่มีระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ และ type 4 RTA ที่มีระดับโปแตสเซียมในเลือดสูง และการเกิดพยาธิสภาพจาก immune complex สะสมในหลอดเลือดไต เรียกว่า immunoglobulin microvascular casts หรือ lupus vasculopathy มีอาการแสดงคล้ายกลุ่มอาการ thrombotic microangiopathy จาก thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) ได้ และมีผลทำให้เกิดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วย lupus nephritis<sup>8</sup>

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ส่วนใหญ่ของผู้ป่วย SLE ให้ผลบวกต่อ anti-nuclear antibody (ANA) สูงถึงร้อยละ 90 แต่มีความจำเพาะเจาะจงเพียงร้อยละ 30 ดังนั้น ANA จัดว่าเป็นการตรวจระยะเบื้องต้น (screening test) เพื่อช่วยการวินิจฉัยได้ดี อย่างไรก็ตามส่วนใหญ่ของผู้ป่วย SLE ที่ให้ผลลบต่อ ANA จะไม่เกิด lupus nephritis การตรวจ Anti-double stranded DNA antibodies ช่วยในการวินิจฉัย lupus nephritis มีความจำเพาะเจาะจงสูงถึงร้อยละ 90-95 แต่มีความไว

ในการตรวจสูงเพียงร้อยละ 40 จากระดับของ antibodies titer สามารถบอกถึง activity ของโรค จึงมีประโยชน์ในการช่วยติดตามการรักษา และการตรวจ Anti-Sm antibodies มีประโยชน์ในการวินิจฉัย เช่นเดียวกับ anti-double stranded DNA antibodies คือ มีความจำเพาะเจาะจงสูงถึงร้อยละ 90 แต่มีความไวในการตรวจสูงเพียงร้อยละ 30

การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีไตอักเสบกำเริบ (renal flare) หรือการกลับเป็นซ้ำของโรค (renal relapse) อาศัยอาการ อาการแสดงคลินิกทางไต และการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เปลี่ยนแปลงได้แก่ ปริมาณเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะมี RBC cast หรือ dysmorphic RBC เพิ่มขึ้น ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้นจนสามารถเข้าสู่ระดับ nephrotic range ได้ การทำงานของไตลดลง โดยสามารถประเมินจากค่า blood urea nitrogen (BUN), creatinine หรือ creatinine clearance การเพิ่มขึ้นของระดับ anti-double stranded DNA titer และการลดลงของระดับ complement โดยเฉพาะ C3, CH50 ผลการตรวจดังกล่าวมักจะสัมพันธ์กับความรุนแรงพยาธิสภาพที่เกิดขึ้น แต่อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วย lupus nephritis จำนวนหนึ่งมีอาการแสดงดังกล่าวไม่ชัดเจน จำเป็นต้องประเมินจากพยาธิสภาพไตเป็นลำดับต่อไป

### การเจาะชิ้นเนื้อไต (Renal biopsy)

Renal biopsy จะมีประโยชน์ทั้งในแง่การวินิจฉัยโรค ประเมินความรุนแรงของโรค และการพยากรณ์โรค เพื่อช่วยในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยต่อไป ผู้ป่วย lupus nephritis บางรายมีเพียงอาการทางไต ไม่สามารถให้การวินิจฉัยโรค SLE ได้ การตรวจพยาธิสภาพไตสามารถบ่งบอกถึงการวินิจฉัย lupus nephritis จาก 1) การตรวจด้วยเทคนิค light microscopy พบ hematoxylin bodies แต่อย่างไรก็ตามพบเพียงร้อยละ 2 ของผู้ป่วย lupus nephritis หรือการตรวจพบ wire loop / hyaline thrombi ซึ่งเกิดจาก subendothelial immune deposit ทำให้ผนัง capillary หนาตัว หรือเกิด thrombi อุดตันใน capillary lumen 2) การตรวจ immunofluorescence (IF) ย้อมติด immunoglobulin ทั้ง 3 isotype (IgG, IgA, IgM) ร่วมกับ complement (C3, C1q) เรียกลักษณะการย้อมติด IF แบบนี้ว่า "full-house" 3) การตรวจด้วยเทคนิค electron microscopy พบ electron dense deposit ที่มีการเรียงตัวของ fibrillar ขนาด 10-15 นาโนเมตร เป็นลักษณะ "fingerprinting" หรือตรวจพบ electron dense deposit ภายใน

renal endothelial cells เรียกว่า “tubuloreticular inclusion” แต่อย่างไรก็ตามลักษณะ tubuloreticular inclusion สามารถพบได้ในผู้ป่วย HIV nephropathy และผู้ป่วย hepatitis C ที่ได้รับยา interferon-alpha แม้ว่าการทำ renal biopsy มีประโยชน์ดังกล่าว แต่ renal biopsy เป็นหัตถการที่มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ ดังนั้นควรพิจารณาทำในผู้ป่วย lupus nephritis ที่มีข้อบ่งชี้ ดังต่อไปนี้

1. **การวินิจฉัยโรค** เช่น จากข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยไม่สามารถวินิจฉัยโรค SLE ได้ ซึ่งผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีเพียงอาการแสดงทางไต เช่น nephritis หรือ nephrotic syndrome

2. **การประเมินความรุนแรง (activity index) และความเรื้อรัง (chronicity index) ของโรค** แสดงดังตารางที่ 2 ซึ่งในกรณีพยาธิสภาพไตมี activity index สูง จำเป็นต้องให้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันเต็มที่ ในทางตรงกันข้ามหากพยาธิสภาพไตมี chronicity index สูงบ่งชี้ถึงการอักเสบเรื้อรังเกิดขึ้น มักจะไม่ตอบสนองต่อการรักษาแล้ว ดังนั้นการตรวจดู index ดังกล่าวจะช่วยในการพยากรณ์โรค และวางแผนการรักษาต่อไป ดังกรณีต่อไปนี้

- ผู้ป่วยมีอาการ และอาการแสดงไม่ชัดเจนว่าพยาธิสภาพไตอักเสบหรือไม่ หรือเป็นระยะใดของโรค ซึ่งมีความสำคัญต่อการปรับเปลี่ยน หรือวางแผนการรักษาต่อไป

- ผู้ป่วยจำเป็นต้องให้ยากดภูมิคุ้มกันระยะยาว และยาที่เลือกใช้ก็มีผลข้างเคียงสูง

- เมื่อติดตามการรักษาพบว่า ผู้ป่วยมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะตลอด (persistent proteinuria) ซึ่งพยาธิสภาพไตอาจเกิดจากไตกำลังอักเสบ (active nephritis) ไตเกิดการเปลี่ยนแปลงของระยะของโรค (transformation) เช่น class IV เปลี่ยนเป็น class V หรือไตเกิดเป็นพังพืด (renal scar) ไปแล้ว

- ผู้ป่วยเกิดไตวายเพิ่มขึ้น หรือหน้าที่ไตเสื่อมอย่างรวดเร็ว เช่น กรณีสงสัย RPGN หรือ severe proliferative LN ซึ่งการทำ renal biopsy จะช่วยในการวางแผนการรักษา

- ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย prednisolone รับประทาน 1 มก./กก. ต่อวัน นาน 8 สัปดาห์ หรือมีการกลับเป็นซ้ำของโรค

### การแบ่งกลุ่มพยาธิสภาพไต

การตรวจพยาธิสภาพไตจัดว่าเป็นดัชนีที่ดีมากในการช่วยประเมินความรุนแรงโรค และบ่งบอกถึงพยากรณ์โรคในผู้ป่วย

lupus nephritis ในอดีตตั้งแต่ปี พ.ศ. 2525 องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้มีการแบ่งกลุ่มพยาธิสภาพ lupus nephritis และมีการแก้ไขปรับปรุงมาเรื่อยๆ จนในปี พ.ศ. 2546 มีการประชุมของ International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society (ISN/RPS)<sup>9</sup> ได้มีการแก้ไขปรับปรุงการแบ่งกลุ่มของโรคใหม่เป็น 6 ระยะ ตามลักษณะพยาธิสภาพไตจากการตรวจด้วยเทคนิค Light microscopy เป็นหลัก ดังแสดงในตารางที่ 3 เพื่อให้เกิดความเข้าใจตรงกันในแต่ละกลุ่มของพยาธิสภาพชัดเจนขึ้น และเพิ่มการประเมินความรุนแรงของโรค และความเรื้อรังของโรคในแต่ละกลุ่มพยาธิสภาพ โดยปัจจุบันการใช้การแบ่งกลุ่มพยาธิสภาพ lupus nephritis ตาม ISN/RPS ได้มีการใช้อย่างแพร่หลายมากขึ้น และสามารถบ่งบอกถึงความรุนแรงของโรค การดำเนินโรค และโอกาสการเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

### แนวทางการรักษา

หลักการรักษาในผู้ป่วย lupus nephritis พิจารณาตามปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดไตเรื้อรัง และการเสียชีวิตของผู้ป่วยคือ เพศชาย ระดับ serum creatinine สูง ความดันโลหิตสูง ภาวะโลหิตจาง และการตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานซ้ำ หรือการเกิดโรคกำเริบบ่อย ร่วมกับลักษณะทางพยาธิสภาพไตที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยแต่ละราย<sup>10-12</sup> ซึ่งแสดงในตารางที่ 4 แนวทางการรักษา lupus nephritis ในปัจจุบันสามารถแบ่งตามลักษณะทางพยาธิสภาพไตได้ดังนี้

1. **Mesangial lupus nephritis (class I และ II)** จะตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 1 กรัมต่อวัน ปัสสาวะมีเม็ดเลือดแดงเล็กน้อย ความดันโลหิต และการทำงานไตมักปกติ มีการพยากรณ์โรคดีมาก โอกาสการเกิดไตเรื้อรังน้อย ดังนั้นการรักษาเน้นตามอาการ และอาการแสดงนอกไตของ SLE เป็นหลัก แต่ยังคงจำเป็นต้องมีการติดตามอาการของผู้ป่วยเป็นระยะ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีโอกาสเกิดการเปลี่ยนแปลงของพยาธิสภาพแบบรุนแรงในระยะอื่น ๆ ได้

2. **Focal proliferative lupus nephritis (class III)** จะมีความรุนแรงกว่า class I และ II โดยในกลุ่ม class III A หรือ A/C ส่วนใหญ่ตรวจพบปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้น ปัสสาวะมีเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น ความดันโลหิตสูง และการทำงานไตเสื่อมลง ประมาทหนึ่งในสามของผู้ป่วยเกิด nephrotic syndrome และหนึ่งในสี่ของผู้ป่วยเกิดไตเสื่อมตั้งแต่แรกวินิจฉัยจากผลการตรวจ renal biopsy ส่วนในกลุ่ม class III C จะตรวจพบความ

ต้นโลหิตสูง และการทำงานไตเสื่อมลง แต่ผลการตรวจปัสสาวะมีเม็ดเลือดแดง และ RBC cast น้อย เนื่องจากการดำเนินโรคเข้าสู่โรคไตเรื้อรังแล้ว แนวทางการรักษาสำหรับผู้ป่วยระยะนี้ขึ้นกับความรุนแรงของพยาธิสภาพ เช่น จำนวน glomeruli อักเสบมาก ตรวจพบ necrosis หรือ crescent formation ดังแสดง activity index ในตารางที่ 2 บ่งบอกถึงพยาธิสภาพรุนแรง ควรพิจารณาให้การรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วย lupus nephritis class IV ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่มี การทำงานไตปกติ โปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 3.5 กรัม/วัน และพยาธิสภาพไตไม่รุนแรงอาจพิจารณาให้ยา prednisolone 0.5-1.0 มก./กก./วัน เป็นระยะเวลา 8-12 สัปดาห์

### 3. Diffuse proliferative lupus nephritis (class IV)

เป็นกลุ่มที่พบบ่อยที่สุด จะมีอาการรุนแรง โดยเฉพาะ class IV A ส่วนใหญ่ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน ปัสสาวะมีเม็ดเลือดแดงจำนวนมาก ความดันโลหิตสูง และการทำงานไตลดลงอย่างรวดเร็ว โอกาสเกิดไตเรื้อรังสูง จึงมีการพยากรณ์โรคไม่ดี ดังนั้นจำเป็นต้องรีบให้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันอย่างเต็มที่ เพื่อป้องกันการเสื่อมของไต และลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย จะกล่าวในรายละเอียดต่อไป

### 4. Membranous lupus nephritis (class V) พบร้อยละ

10-20 ของผู้ป่วย lupus nephritis ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาด้วยอาการ nephrotic syndrome คือ บวม ระดับ albumin ในเลือดต่ำ และปัสสาวะมีโปรตีนมากกว่า 3.5 กรัมต่อวัน โดยอาจไม่มีอาการทางระบบอื่นๆ ของโรค SLE ในช่วงแรกของการวินิจฉัยโรค รวมทั้งผลการตรวจ complement และ anti-dsDNA อาจอยู่ในเกณฑ์ปกติ ดังนั้นการทำ renal biopsy มีประโยชน์อย่างมากในการวินิจฉัยผู้ป่วยระยะนี้ นอกจากนี้ประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วยมาด้วยปัสสาวะมีโปรตีนน้อยกว่า 3.5 กรัมต่อวัน ผลการตรวจเลือด และปัสสาวะส่วนใหญ่ไม่พบการเกิดไตอักเสบรุนแรง ได้แก่ ปริมาณเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะน้อย โดยเฉพาะ RBC cast หรือ dysmorphic RBC การทำงานของไตและความดันโลหิตเป็นปกติ ดังนั้นผู้ป่วยระยะนี้มีความรุนแรงโรคน้อยกว่า class III A หรือ class IV แต่อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามผู้ป่วยระยะนี้พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพ (transformation) เป็น proliferative lupus nephritis ได้สูงถึงร้อยละ 35 ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของผู้ป่วยระยะนี้คือ การเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน เช่น renal thrombosis, pulmonary emboli สำหรับแนวทางการรักษาผู้ป่วย

ระยะนี้ในปัจจุบันไม่มีข้อมูลสนับสนุนชัดเจน แนะนำว่ากรณีผู้ป่วยพบร่วมกับ class III A หรือ class IV A พิจารณาเลือกการรักษาแบบ proliferative lupus nephritis ดังจะกล่าวต่อไป ส่วนกรณีผู้ป่วยมีอาการ nephrotic syndrome และมีการทำงานไตเสื่อม ควรพิจารณาเลือกใช้ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งต่อไปนี้<sup>13-14</sup>

1) cyclosporine รับประทานขนาด 4-6 มก./กก./วัน 2) IV cyclophosphamide (IVCY) ขนาด 0.5-1 กรัมต่อ ตร.ม.ของพื้นที่ผิวกาย 3) mycophenolate mofetil (MMF) รับประทานขนาด 2-3 กรัม/วัน ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 6 เดือน ร่วมกับยา prednisolone 0.5 มก./กก. ส่วนกรณีผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 3.5 กรัมต่อวัน และการทำงานของไตปกติ ควรพิจารณาเลือกให้ยา prednisolone รับประทานขนาด 0.5-1 มก./กก. ต่อวัน หรือ cyclosporine รับประทานขนาด 4-6 มก./วัน ระยะสั้นเพียง 8-12 สัปดาห์ ร่วมกับการควบคุมความดันโลหิตสูงให้ต่ำกว่า 130/80 มม.ปรอท ด้วยยากกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi) หรือ/และ angiotensin receptor blocker (ARB)

### 5. Advanced sclerosing lupus nephritis (class VI)

จะมีลักษณะอาการเข้าได้กับโรคไตเรื้อรัง ปัสสาวะยังคงมีโปรตีนและเม็ดเลือดแดงได้ ร่วมกับความดันโลหิตสูง และระดับการทำงานของไตลดลงแบบเรื้อรัง แต่มักจะมีขนาดเล็ก ดังนั้นจึงควรรักษาแบบประคับประคองเป็นหลัก เช่น การควบคุมความดันโลหิตให้น้อยกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท ควบคุมไขมันในเลือดให้ LDL-cholesterol น้อยกว่า 100 มก./ดล. ไม่ควรให้ยากดภูมิคุ้มกัน เนื่องจาก มักไม่เปลี่ยนแปลงผลการรักษา กลับจะเกิดผลเสียจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันด้วย

## การรักษา Proliferative lupus nephritis (Class III A, A/C และ class IV A, A/C)

### หลักการรักษามี 2 ระยะคือ

1. การรักษาในระยะ induction เป็นการรักษาระยะที่มีความสำคัญมาก หวังผลให้พยาธิสภาพที่รุนแรงสงบลงอย่างรวดเร็ว ลดโอกาสการเกิดไตวาย และการเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ในปัจจุบันจะเลือกใช้ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มต่างๆ ร่วมกับ prednisolone เสมอ เนื่องจากมีการศึกษายืนยันชัดเจนว่า การให้ยา prednisolone เพียงอย่างเดียวมีอัตราการเกิดไตเรื้อรัง และอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าการได้รับยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มอื่นร่วมด้วยเสมอ



**2. การรักษาในระยะ maintenance** เป็นการรักษาต่อเนื่องจากระยะ induction เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค เนื่องจากผู้ป่วย lupus nephritis มีโอกาส เป็นซ้ำสูงถึงร้อยละ 50 หลังการรักษา 3 ปีแรก และพยายามปรับยาให้ทั้งควบคุมโรคได้ และเกิดผลข้างเคียงจากยาน้อยที่สุด

### การรักษาผู้ป่วย Proliferative lupus nephritis ระยะ induction (ตารางที่ 1)

#### 1. ยา Intravenous cyclophosphamide (IVCY)

การศึกษาระยะแรกของยา IVCY เริ่มจาก National Institute of Health (NIH) ของประเทศสหรัฐอเมริกาศึกษาติดตามผู้ป่วย 107 รายนานถึง 10 ปี พบว่า การรักษาด้วย IVCY ร่วมกับ low dose prednisolone (0.5 มก./กก. ต่อวัน) สามารถลดการเกิดไตเรื้อรังได้ถึงร้อยละ 40 เมื่อเทียบกับยา prednisolone เพียงอย่างเดียว<sup>15</sup> และจากการทำ meta-analysis ในผู้ป่วย lupus nephritis จำนวน 915 ราย ยา IVCY ร่วมกับ prednisolone สามารถลดอัตราการเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ดีกว่ายา prednisolone เพียงอย่างเดียว<sup>16</sup> สำหรับระยะเวลาของการรักษาอ้างอิงจากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้ IVCY แบบ induction เดือนละครั้งนาน 6 เดือน แล้วให้ยาต่อแบบ maintenance ทุก 3 เดือนจนครบ 2 ปี มีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยา IVCY เพียง 6 เดือน<sup>17</sup> ต่อมา NIH ได้ทำการศึกษาถึงประสิทธิผลของยา IVCY ร่วมกับ intravenous methylprednisolone (IVMP) ใน ผู้ป่วย proliferative lupus nephritis พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา IVCY ร่วมกับ IVMP มีอัตราการเสื่อมของหน้าที่ไตน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ IVCY เพียงอย่างเดียว เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 10 ปี โดยที่ผลข้างเคียงของการรักษา คือ การติดเชื้อ การเกิดมะเร็ง การเป็นหมัน ผมหงอก ไม่แตกต่างกัน<sup>18</sup> ดังนั้นการรักษาด้วย IVCY ร่วมกับ IVMP ถือว่ามีประสิทธิผลในการรักษาสูง น่าจะได้ประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีไตอักเสบอย่างรุนแรง แต่คงต้องระวังปัญหาแทรกซ้อนจากการกดภูมิคุ้มกันมากเกินไป โดยเฉพาะการติดเชื้อแทรกซ้อน ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วย lupus nephritis ของประเทศไทย<sup>19</sup>

จากข้อมูลศึกษาที่ผ่านมาแนะนำการใช้ยา IVCY ขนาด 0.5-1 กรัมต่อ ตร.ม.ของพื้นที่ผิวกาย ร่วมกับยา prednisolone 0.5 มก./กก. ต่อวัน เดือนละครั้งติดต่อกัน 6 เดือน แล้วให้ต่อทุก 3 เดือน นาน 2 ปี รวมทั้งหมดประมาณ 12 ครั้ง เป็นมาตรฐานในการรักษา proliferative lupus nephritis ซึ่งแสดงหลักการให้ยา IVCY ใน

ตารางที่ 5 อย่างไรก็ตามการรักษาด้วย IVCY ยังมีข้อจำกัดคือ อัตราการหายของโรค (induce remission) เพียงร้อยละ 70-80 อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคสูงถึงร้อยละ 45 และยา IVCY มีผลข้างเคียงค่อนข้างสูง จึงมีการศึกษาในกลุ่มอื่นๆ เพิ่มเติมต่อไป

การศึกษา Euro-lupus Nephritis trial<sup>20</sup> ในกลุ่มประเทศทางยุโรป พยายามจะลดขนาดการให้ยา IVCY เพื่อจะลดผลข้างเคียงของยา จึงได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยา IVCY ขนาดต่ำคือ 500 มก.ต่อวัน ทุก 2 สัปดาห์ ทั้งหมด 6 ครั้ง และให้ยา azathioprine (AZA) ต่อจนครบอย่างน้อย 30 เดือน ถือว่าเป็นกลุ่ม Low dose IVCY เทียบกับการให้ IVCY 0.5-1.0 กรัม/ตร.ม.ต่อวัน ปรับตาม nadir WBC count เดือนละครั้งนาน 6 เดือน แล้วให้ยาทุก 3 เดือนอีก 2 ครั้ง ถือว่าเป็นกลุ่ม High dose IVCY ทั้งสองกลุ่มจะได้ IVMP และ prednisolone ร่วมด้วย พบว่า ประสิทธิภาพการรักษา และอัตราการเข้าสู่ไตวายเรื้อรังใกล้เคียงกัน หลังติดตามนานถึงประมาณ 6 ปี<sup>21</sup> แต่มีแนวโน้มเกิดผลข้างเคียงจากการติดเชื้อในกลุ่ม Low dose IVCY น้อยกว่า High dose IVCY ดังนั้นการรักษาด้วย Low dose IVCY จัดว่าเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษา proliferative lupus nephritis แต่คงต้องพึงระวังว่าผู้ป่วยในการศึกษานี้มีความรุนแรงของโรคน้อยกว่าในการอื่นๆ ที่ผ่านมา

#### 2. ยา Oral cyclophosphamide (POCY)

การรักษาด้วย PO CY ขนาด 50-100 มก.ต่อวัน ร่วมกับ prednisolone ในช่วง 6 เดือนแรก แล้วต่อด้วยการให้ AZA พบว่าประสิทธิภาพการรักษาใกล้เคียงกับการให้ IVCY ร่วมกับ prednisolone เมื่อติดตามนาน 2 ปี<sup>22</sup> แต่ผลข้างเคียงในกลุ่ม PO CY สูงกว่าชัดเจนคือ การติดเชื้อ herpes zoster ร้อยละ 19 เทียบกับ 9 และการขาดประจำเดือนร้อยละ 50 เทียบกับ 29 เมื่อพิจารณาถึงปริมาณยา cyclophosphamide ที่ได้รับพบว่าผู้ป่วยที่ได้ PO CY จะได้รับยาปริมาณสูงกว่า IVCY ดังนั้นในอนาคตจึงมีโอกาสเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และ hemorrhagic cystitis สูงตามมา จากข้อมูลการศึกษาของยา PO CY ที่มีจำกัด และการติดตามการรักษาไม่นานพอ จึงทำให้การพิจารณาเลือกรักษาด้วย ยา PO CY ในผู้ป่วย proliferative LN น้อยกว่าการเลือกรักษาด้วยยา IVCY

#### 3. ยา Mycophenolate mofetil (MMF)

เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte แตกต่างจากเซลล์อื่นๆ ในร่างกาย คือการสร้าง purine ซึ่งเป็นสารต้นกำเนิดในการสร้าง

ตารางที่ 1 แนวทางการรักษา proliferative lupus nephritis

**Treatment of proliferative lupus nephritis**  
(class III and class IV)

Induction treatment: 4-6 months	Maintenance treatment: 2 yr
- Oral MMF 2-3 g/day or - IV cyclophosphamide 0.5-1.0 g/m <sup>2</sup> monthly or - IV cyclophosphamide 0.5 g every 2 whk for 3 months or - IV cyclophosphamide 1-3 mg/kg/day	- Oral MMF 1-2 g/day or - Oral azathioprine 1-2 mg/kg/day or - IV cyclophosphamide 0.5-1.0 g/m <sup>2</sup> every 3 mo or - Oral cyclosporine 5-6 mg/kg/day
<b>Plus</b>	<b>Plus</b>
- Ora prednisolone 0.5-1 mg/kg/day for 6-8 wks, then tapered gradually to 5-10 mg daily - +/- IV methylprednisolone 0.5-1.0 g/day for 3 days	- Low dose prednisolone 5-10 mg/day or on alternative day

DNA ผ่านเพียงขบวนการ de novo pathway เท่านั้น ไม่ผ่านขบวนการ salvage pathway ยา MMF จะออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) ในขบวนการ de novo pathway ที่พบใน proliferative lymphocyte ดังนั้นยา MMF จึงมีความจำเพาะต่อการแบ่งตัวของ proliferative lymphocyte การศึกษาในระยะแรกของการใช้ยา MMF ในสัตว์ทดลองพบว่า สามารถลดความรุนแรงของการเกิด lupus nephritis และลดการเสื่อมของไตได้ ต่อมาจึงเริ่มนำมาใช้ในผู้ป่วย resistant/relapse lupus nephritis ต่อ cyclophosphamide หรือ AZA พบว่าสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ และความรุนแรงของโรคได้ดี

การศึกษาในฮ่องกง เปรียบเทียบการให้ MMF ขนาด 2 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 6 เดือน แล้วลดขนาดยาเหลือ 1 กรัมต่อวัน เป็นเวลาอีก 6 เดือน กับ POCY 2.5 มก./กก. ต่อวัน เป็นเวลา 6 เดือน แล้วเปลี่ยนเป็น AZA ขนาด 1.5 มก./กก. ต่อวัน เป็นเวลาอีก 6 เดือน ทั้งสองกลุ่มได้ prednisolone ร่วมด้วย พบว่าประสิทธิภาพของยาทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกัน เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 12 เดือน (complete remission ในกลุ่ม MMF ร้อยละ 81 และใน POCY ร้อยละ 76) และเมื่อติดตามผู้ป่วยต่อเป็นระยะเวลา 63 เดือน ขณะที่ผลข้างเคียงจากการรักษาคือ การติด

เชื้อ การนอนโรงพยาบาล การขาดประจำเดือน ผมหร่วง เม็ดเลือดขาวต่ำ พบได้น้อยลงอย่างชัดเจนในกลุ่มที่ได้ยา MMF<sup>23</sup>

การศึกษาต่อมาในสหรัฐอเมริกา ส่วนใหญ่เป็นชาว African Americans เปรียบเทียบยา MMF ขนาด 3 กรัมต่อวัน กับ IVCY ซึ่งเป็นมาตรฐานการรักษา lupus nephritis ดังกล่าวข้างต้น พบว่า MMF มีอัตราการเกิด complete remission (ร้อยละ 22.5) สูงกว่า IVCY (ร้อยละ 2.5) อย่างชัดเจน<sup>24</sup> รวมทั้งพบอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนคือ การติดเชื้อ และการนอนโรงพยาบาลน้อยในกลุ่ม MMF การศึกษาต่อมาจาก Aspreva Lupus Management Study (ALMS) ซึ่งเป็นการศึกษา randomized control trial ขนาดใหญ่ จำนวนผู้ป่วย 370 ราย พบว่าประสิทธิภาพของยา MMF ในระยะ induction ไม่แตกต่างกันกับยา กับ IVCY<sup>14</sup> ดังนั้นปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันว่า MMF มีประสิทธิภาพในการรักษา proliferative lupus nephritis เทียบเท่าหรือดีกว่ายา IVCY และมีผลข้างเคียงของยาต่ำกว่า อย่างไรก็ตามยา MMF ขาดการศึกษาสนับสนุนถึงประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย lupus nephritis ที่มีการลดลงของการทำงานของไตอย่างรวดเร็วที่มีระดับ serum creatinine มากกว่า 3 มก./ดล. หรือการทำงานไตน้อยกว่า 30 มล./นาที จึงเป็นข้อจำกัดของการใช้ยา MMF ในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว

#### 4. ยา Rituximab

Rituximab เป็น monoclonal antibody ต่อ CD19 และ CD20 ของเซลล์ B lymphocyte มีรายงานการศึกษาพบว่ายา rituximab ทางหลอดเลือดดำขนาด 0.5-1 กรัม ในวันที่ 1 และวันที่ 15 หรือ ขนาด 375 มก./สัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ สามารถลด proteinuria และการทำงานของไตดีขึ้นในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ที่ต้องการรักษาด้วยยา IVCY และ MMF<sup>25-27</sup> อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันมีผู้ป่วยจำนวนจำกัด และขาดการศึกษาแบบ randomized control trial จึงควรพิจารณาใช้ยาก่อนในผู้ป่วยที่ต้องการรักษามาตรฐาน หรือพิจารณาแล้วแต่กรณีในผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป

#### 5. ยา Intravenous immunoglobulin (IVIG)

Intravenous immunoglobulin (IVIG) จะจับกับ Fc gamma receptor บนผิวเซลล์ ทำให้ลดการสร้าง autoantibody, complement และ cytokine มีผลลดการอักเสบจากการควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการรายงานผู้ป่วยจำนวนจำกัด พบว่ายา IVIG ในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis สามารถลด proteinuria และการทำงานของไตดีขึ้น<sup>28</sup> แต่เนื่องจากข้อมูลการศึกษามีผู้ป่วยจำนวนจำกัดจึงไม่สามารถสรุปถึงข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนได้ ดังนั้นจึงอาจพิจารณาให้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องการรักษามาตรฐาน หรือพิจารณาแล้วแต่กรณีในผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป

#### 6. การทำ Plasmapheresis

Plasmapheresis เชื่อว่าสามารถกำจัด immune complex, cytokines และ toxic antibodies ในกระแสเลือดออกจากร่างกายได้อย่างรวดเร็ว จึงมีผลลดการอักเสบ ระหว่างรอการออกฤทธิ์ของยากดภูมิคุ้มกัน จากการศึกษารายงานผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ที่มีการดำเนินโรคแบบรุนแรง พบว่าการทำ plasmapheresis ร่วมกับการรักษามาตรฐาน สามารถลดความรุนแรงของโรค และพยากรณ์ชีพไตดีขึ้น<sup>29</sup> แต่การศึกษาต่อมาแบบ randomized control trial พบว่าการทำ plasmapheresis ร่วมกับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน<sup>30-31</sup> แต่การทำ plasmapheresis เพิ่มอัตราการติดเชื้อ และการเสียชีวิตจากการติดเชื้อมากขึ้น<sup>32</sup> ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ทำ plasmapheresis ในการรักษา lupus nephritis ทุก ราย อาจพิจารณาเป็นรายๆ เช่น ผู้ป่วยที่ต้องการรักษามาตรฐาน ผู้ป่วย lupus nephritis ที่มี thrombotic microangiopathy กับ antiphospholipid antibodies ร่วมด้วย

### การรักษาผู้ป่วย Proliferative lupus nephritis ระยะ maintenance (ตารางที่ 1)

#### 1. ยา Intravenous cyclophosphamide (IVCY)

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ IVCY แบบ maintenance ทุก 3 เดือน จนครบ 2 ปี หลังจาก induction มีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยา IVCY เพียง 6 เดือน<sup>17</sup> จากข้อมูลในปัจจุบัน พบว่า ยามีผลข้างเคียงค่อนข้างสูง โดยเฉพาะการเป็นหมันในผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์ และการติดเชื้อแทรกซ้อน ดังนั้นจึงเป็นข้อจำกัดของการเลือกใช้ยาก่อนนี้ อย่างไรก็ตามยา IVCY ถือเป็นมาตรฐานการรักษาในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis เนื่องจากมีหลักฐานการศึกษาในปัจจุบันที่ติดตามผู้ป่วยระยะยาว และมีประสิทธิภาพการรักษาดี ส่วนการเลือกใช้ยา POCY มีข้อจำกัดมากกว่า IVCY เนื่องจากปริมาณที่ผู้ป่วยได้รับจะสูงกว่าการให้ IVCY จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงของยา ได้แก่ มะเร็ง กระเพาะปัสสาวะ hemorrhagic cystitis การเป็นหมัน และการติดเชื้อแทรกซ้อน

#### 2. ยา Azathioprine

การใช้ยา AZA ขนาด 1-2.5 มก./วัน เป็นระยะเวลา 1-2 ปี หลังจาก lupus nephritis เข้าสู่ระยะสงบ เป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพ และมีผลข้างเคียงต่ำ โอกาสเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ตับอักเสบ และตับอ่อนอักเสบน้อยมาก ข้อดีของยา AZA อีกข้อคือ AZA สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยในผู้ป่วยขณะตั้งครรภ์ จากหลักฐานการศึกษาในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis หลังได้ induction ด้วย IVCY ตามการรักษามาตรฐาน 6 เดือน แล้วแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ได้ MMF 500-3,000 มก.ต่อวัน กลุ่มที่ 2 ได้ยา AZA 1-3 มก./กก.ต่อวัน และ กลุ่มที่ 3 ได้ IVCY 0.5-1.0 กรัม/ตร.ม.ต่อวัน ทุก 3 เดือน ทั้งสามกลุ่มรักษาต่อเนื่องนานประมาณ 2 ปี พบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม MMF และ AZA มีอัตราการการเสียชีวิต การเกิดไตเรื้อรัง การกลับเป็นซ้ำของโรคน้อยกว่าการรักษามาตรฐานด้วย IVCY<sup>33</sup> อย่างไรก็ตามยา AZA มีข้อจำกัดในการเลือกใช้ช่วงระยะ induction เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับ AZA ช่วง induction เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และโรคกลับเป็นซ้ำมากกว่าการรักษามาตรฐานด้วยยา IVCY<sup>34</sup>

#### 3. ยา Mycophenolate mofetil (MMF)

นอกจากยา MMF สามารถรักษา proliferative lupus nephritis แบบ induction แล้ว MMF ยังได้ผลดีในการรักษาแบบ maintenance ด้วย ยืนยันจากการศึกษาในผู้ป่วย proliferative

lupus nephritis หลังได้ induction ด้วย IVCY ตามการรักษามาตรฐาน 6 เดือน แล้วแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ดังกล่าวข้างต้น พบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม MMF และ AZA มีอัตราการการเสียชีวิต การเกิดไตวายเรื้อรัง การกลับเป็นซ้ำของโรคน้อยกว่าการรักษามาตรฐานด้วย IVCY<sup>33</sup> รวมทั้งผลข้างเคียงจากการเป็นหมัน และการติดเชื้อรุนแรง พบน้อยในกลุ่ม MMF ด้วย จึงสรุปได้ว่า MMF เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษา และผลข้างเคียงต่ำ ดังนั้น MMF จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในปัจจุบันสำหรับการรักษาแบบ induction และ maintenance ในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis และน่าจะมียาในการรักษาผู้ป่วยที่ติดต่อกับการรักษา ผู้ป่วยมีการกลับเป็นซ้ำของโรค และผู้ป่วยที่ทนผลข้างเคียงของยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นไม่ได้

#### 4. ยา Calcineurin inhibitor

Calcineurin inhibitor เป็นยากดภูมิคุ้มกันหลักในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเปลี่ยนอวัยวะ ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ cyclosporine และ tacrolimus จากการศึกษาระยะแรกแบบไม่ควบคุมพบว่า ยามีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย lupus nephritis ที่ติดต่อยา IVCY สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ชะลอการเสื่อมของหน้าที่ไตได้ผลในระดับหนึ่ง แต่เนื่องจากการศึกษามีผู้ป่วยจำนวนน้อย และยาเองมีผลข้างเคียงต่อไต (nephrotoxicity) จึงเป็นข้อจำกัดในการใช้ยาในผู้ป่วย lupus nephritis ที่มีการทำงานไตเสื่อม ต่อมาจากการศึกษา randomized control trial เปรียบเทียบระหว่างยา AZA กับยา cyclosporine ในการรักษา proliferative lupus nephritis ระยะ maintenance ติดตามระยะเวลา 4.7 ปี พบว่า ยาทั้งสองกลุ่มสามารถลดการกำเริบของโรคเท่ากัน อย่างไรก็ตาม ยา cyclosporine สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้รวดเร็วกว่ากลุ่ม AZA<sup>35</sup>

#### การรักษาอื่นๆ ร่วมกับการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน

- **การควบคุมความดันโลหิต** น้อยกว่า 130/80 มม.ปรอท ด้วยการจำกัดเกลือในอาหาร และเลือกใช้ยารักษาความดันโลหิตกลุ่ม ACEi หรือ/และ ARB ซึ่งออกฤทธิ์ลด intraglomerular pressure และช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการกรองของ glomerular

capillary wall ทำให้สามารถลด proteinuria และชะลอการเสื่อมของไตได้ เป้าหมายของการรักษาคือ ควบคุม proteinuria น้อยกว่า 0.5-1 กรัม/วัน หรือลดลงร้อยละ 30-50

- **การควบคุมไขมันในเลือด** ด้วยยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors (statins) แนะนำให้ระดับ LDL-cholesterol น้อยกว่า 100 มก./ดล. (2.6 มิลลิโมล/ลิตร) เช่นเดียวกับกับผู้ป่วยไตเรื้อรัง ปัจจุบันมีข้อมูลสนับสนุนว่ายา statins สามารถชะลอการเสื่อมของไต (36-37) และปัจจุบันมีแนวโน้มปรับระดับเป้าหมายของ LDL-cholesterol ต่ำกว่า 70 มก./ดล. อย่างไรก็ตามต้องพึงระวังผลข้างเคียงที่สำคัญของ statins คือ rhabdomyolysis โดยเฉพาะในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ใช้ยา statins ร่วมกับ fibrates

#### สรุป

Lupus nephritis เป็นโรคที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ มีอาการและอาการแสดงหลากหลาย ปัจจุบันสามารถแบ่งกลุ่มโรคตามลักษณะพยาธิสภาพได้เป็น 6 ระยะ ตาม ISN/RPS สำหรับการรักษา lupus nephritis แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย และตามลักษณะพยาธิสภาพไตที่เกิดขึ้น ในกรณี proliferative lupus nephritis จำเป็นต้องรีบเร่งในการรักษา และเลือกให้ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม cyclophosphamide หรือ MMF ร่วมกับยา prednisolone ในระยะ induction และกลุ่ม cyclophosphamide, MMF หรือ AZA ร่วมกับยา prednisolone ในระยะ maintenance เพื่อลดการเกิดไตเรื้อรัง และลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย ดังสรุปแนวทางการรักษาในรูปแบบที่ 1 อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งสูงถึงร้อยละ 10-20 ไม่ตอบสนองต่อการรักษาใดๆ จึงใช้ยาควบคุมภาวะผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันกลุ่มอื่นๆ ร่วมด้วย ได้แก่ rituximab, IVIG, plasmapheresis แต่อย่างไรก็ตามหากมองในทางกลับกันพบว่า ผู้ป่วย lupus nephritis ในประเทศไทยมีสาเหตุการเสียชีวิตส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อถึงร้อยละ 52<sup>19</sup> อาจเป็นผลจากการให้ยากดภูมิคุ้มกันมากเกินไป และภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องของผู้ป่วยเอง ดังนั้นแพทย์ผู้รักษาควรมีการปรับเปลี่ยนยากดภูมิคุ้มกันให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย และมันติดตามเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนขณะทำการรักษา



ตารางที่ 2 อาการ และอาการแสดงของระบบต่างๆ ในผู้ป่วย lupus nephritis<sup>6</sup>

Systemic manifestation	n (%)
- Musculoskeletal system	61 (76.3)
- Malar rash	59 (73.8)
- Hematological system	41 (51.3)
- Alopecia	40 (50.0)
- Photosensitivity	45 (56.3)
- Fever	36 (45.0)
- Oral ulcer	32 (40.5)
- Cutaneous vasculitis	22 (27.5)
- Discoid LE	22 (27.5)
- Nervous system	17 (21.3)
- Raynaud's phenomenon	14 (17.5)
- Respiratory system	13 (16.3)
- Cardiovascular system	4 (5.0)
- Gastrointestinal system	4 (5.0)

  

Renal manifestation	n (%)
- Edema	69 (86.2)
- RBC in urine > 5 cell/HPF	54 (73.0)
- Urine albumin dipstick > 3+	49 (66.2)
- Hypertension (> 140/90 mmHg)	34 (42.5)
- GFR < 50 (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	19 (23.8)
- BUN > 20 mg/dL	30 (37.5)
- Creatinine > 1.5 mg/dL	13 (16.3)
- 24 hr Urine protein > 3.5 g/day	13 (20.3)
- CH50 < 50%	9 (81.8)
- C3 < 0.3 d/L	2 (5.6)

ตารางที่ 3 การประเมินความรุนแรงของพยาธิสภาพไตในผู้ป่วย lupus nephritis

Activity index	Chronicity index
	<b>Glomerular abnormalities</b>
1. Cellular proliferation	1. Glomerular sclerosis
2. Fibrinoid necrosis, karyorrhexis	2. Fibrous crescents
3. Cellular proliferation	
4. Hyaline thrombi, wire loop	
5. Leukocyte infiltration	
	<b>Tubulointerstitial abnormalities</b>
6. Mononuclear cell infiltration	3. Interstitial fibrosis
	4. Tubular atrophy

- แต่ละข้อให้คะแนนตามความรุนแรงของพยาธิสภาพตั้งแต่ 0 ถึง 3 ยกเว้น fibrinoid necrosis และ cellular crescents จะให้คะแนนเป็น 2 เท่า
- คะแนน activity index สูงสุดเท่ากับ 24 และ chronicity index สูงสุดเท่ากับ 12

ตารางที่ 4 การจัดแบ่งกลุ่มพยาธิสภาพไตอักเสบภูมิคุ้มกันตาม WHO ปี 2537 และ ISN/RPS ปี 2546<sup>9</sup>

WHO 2537		ISN/RPS 2546	
<b>Class I</b>	<b>Normal glomeruli by LM, IF, EM</b>	<b>Class I</b>	<b>Minimal mesangial LN</b> -Normal glomeruli by LM, but mesangial immune deposits by IF
<b>Class II</b>	<b>Purely mesangial disease</b> IIa: Normocellular mesangial by LM but mesangial deposits by IF and/or EM IIb: Mesangial hypercellularity with mesangial deposits by IF and/or EM	<b>Class II</b>	<b>Mesangial proliferative LN</b> - Purely mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion by LM, with mesangial immune deposits - May be a few isolated subepithelial or subendothelial deposits visible by IF or EM, but not by LM
<b>Class III</b>	<b>Focal segmental proliferative GN (&lt;50%)</b>	<b>Class III</b>	<b>Focal LN</b> - Focal, segmental (III-S) or global GN (III-G) involving < 50% of all glomeruli, typically with focal subendothelial immune deposits III (A): active lesions III (A/C): active and chronic lesions III (C): chronic lesions
<b>Class IV</b>	<b>Diffuse proliferative GN (50%)</b>	<b>Class IV</b>	<b>Diffuse LN</b> - Diffuse, segmental (IV-S) or global GN (IV-G) involving > 50 % of all glomeruli, typically with diffuse subendothelial immune deposits. -This class includes cases with diffuse wire loop deposits but with little or no glomerular proliferation IV (A): active lesions IV (A/C): active and chronic lesions IV (C): chronic lesions

**ตารางที่ 4** การจัดแบ่งกลุ่มพยาธิสภาพไตอักเสบปัสตาม WHO ปี 2537 และ ISN/RPS ปี 2546<sup>9</sup> (ต่อ)

<p><b>Class V    Membranous GN</b></p> <p>Va: pure membranous</p> <p>Vb: associated mild mesangial proliferation</p> <p>Vc: associated focal proliferative disease</p> <p>Vd: associated diffuse proliferative disease</p>	<p><b>Class V    Membranous LN</b></p> <p>-Global or segmental subepithelial immune deposits or their morphologic sequelae by LM and by IF or EM , with or without mesangial alterations</p> <p>-Class V lupus nephritis may occur in combination with class III or IV in which case both will be diagnosed</p>
	<p><b>Class VI    Advanced sclerosis LN</b></p> <p>-&gt; 90% of glomeruli globally scleroses without residual activity</p>

Abbreviations: EM = Electron microscopy; GN = Glomerulonephritis; IF = Immunofluorescence; LM = Light microscopy; LN = lupus nephritis

**ตารางที่ 5** ปัจจัยที่บ่งบอกพยากรณ์โรคไม่ดีในผู้ป่วย lupus nephritis

#### Demographic

Black race  
Male gender

#### Clinical and laboratory

Failure to achieve or marked delay, i.e.>3 months, to renal remission  
Multiple relapses of lupus nephritis  
Renal insufficiency  
Anemia (i.e. Hematocrit < 26%)

#### Renal pathology

Mixed membranous and proliferative glomerulonephritis  
Proliferative glomerulonephritis (focal or diffuse) with fibrinoid necrosis and/or cellular crescent  
Very high activity index  
Moderated to high chronicity index (especially tubular atrophy and/or interstitial fibrosis)  
Combinations of active (e.g. cellular crescents or fibrinoid necrosis) and chronic histologic features (e.g. tubular atrophy or interstitial fibrosis)

**ตารางที่ 6** หลักการให้ pulse intravenous cyclophosphamide (IVCY) ตามมาตรฐานของ NIH

---

**Estimate glomerular filtration rate (GFR) by standard methods.**

**Calculate body surface area (m<sup>2</sup>):**

$$BSA = \sqrt{\frac{\text{height (cm)} \times \text{weight (kg)}}{3600}}$$

**IVCY dosing and administration:**

- Initial dose IVCY is 0.75 g/m<sup>2</sup> (start with 0.5 g/m<sup>2</sup> if GFR < 1/3 of expected normal).
- Administer IVCY is 150 mL normal saline over 30-60 minutes.

**Obtain WBC at day 10 and 14 after each IVCY treatment**

- Adjust subsequent doses of IVCY to keep nadir WBC above 1,500/μL (escalate IVCY to maximum dose of 1.0 g/m<sup>2</sup> unless WBC nadir falls below 1,500/μL)

**Repeat IVCY doses monthly (every 3 weeks in patients with extremely aggressive disease) for 6 months, then quarterly for one year after remission is achieved;**

- Remission is defined by inactive urine sediment, proteinuria < 1 g/day and a state of minimal or no activity of extrarenal lupus (also ideally, normalization of serum complement and anti-DNA)

**Protect bladder against IVCY induce hemorrhagic cystitis.**

- Induce diuresis with 5% dextrose and 0.45% saline
- Encourage frequent voiding
- Continue high dose of oral fluids through 24 hours
- IV or orally mesna after IVCY dosing
- If patients anticipated to have difficulty with sustaining diuresis or with voiding, insert a 3-way Foley catheter with continuous bladder flushing with standard irrigating solution (e.g. 3 liters) for 24 hours

**Antiemetics (usually administered orally)**

- Dexamethasone 10 mg single dose plus serotonin receptor antagonist or ondansetron (zofran) 8 mg tid for 1-2 days

**Monitor fluid balance during diuresis**

---



## เอกสารอ้างอิง

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine*. 2003 Sep;82(5):299-308.
2. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine*. 2006 May;85(3):147-56.
3. Gelmetti AP, Freitas AC, Woronik V, Barros RT, Bonfa E, Monteiro RC. Polymorphism of the Fc gamma RII alpha IgG receptor in patients with lupus nephritis and glomerulopathy. *J Rheumatol*. 2006 Mar;33(3):523-30.
4. Karassa FB, Trikalinos TA, Ioannidis JP. The Fc gamma RIIIA-F158 allele is a risk factor for the development of lupus nephritis: a meta-analysis. *Kidney Int*. 2003 Apr;63(4):1475-82.
5. Aitman TJ, Dong R, Vyse TJ, Norsworthy PJ, Johnson MD, Smith J, et al. Copy number polymorphism in Fc gr3 predisposes to glomerulonephritis in rats and humans. *Nature*. 2006 Feb 16;439(7078):851-5.
6. Satirapoj B, Wongchinsri J, Patumanon J. Renal manifestations in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *J Nephrol Soc Thai*. 2006 Sep;12:178-87.
7. Park MH, D'Agati V, Appel GB, Pirani CL. Tubulointerstitial disease in lupus nephritis: relationship to immune deposits, interstitial inflammation, glomerular changes, renal function, and prognosis. *Nephron*. 1986;44(4):309-19.
8. Descombes E, Droz D, Drouet L, Grunfeld JP, Lesavre P. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine*. 1997 Sep;76(5):355-68.
9. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004 Feb;65(2):521-30.
10. Austin HA, 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int*. 1994 Feb;45(2):544-50.
11. Contreras G, Pardo V, Cely C, Borja E, Hurtado A, De La Cuesta C, et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14(11):890-5.
12. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis*. 2000 May;35(5):904-14.
13. Austin HA, 3rd, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Apr;20(4):901-11.
14. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, Solomons N, Siempos II, Appel GB. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int*. 2009 Nov 4.
15. Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis*. 1997 Feb;29(2):193-9.
16. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2004 Feb;43(2):197-208.
17. Gourley MF, Austin HA, 3rd, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1996 Oct 1;125(7):549-57.
18. Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Annals of internal medicine*. 2001 Aug 21;135(4):248-57.
19. Shayakul C, Ong-aj-yooth L, Chirawong P, Nimmannit S, Parichatikanond P, Laohapand T, et al. Lupus nephritis in Thailand: clinicopathologic findings and outcome in 569 patients. *Am J Kidney Dis*. 1995 Aug;26(2):300-7.
20. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002 Aug;46(8):2121-31.
21. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2004 Dec;50(12):3934-40.
22. Mok CC, Ho CT, Siu YP, Chan KW, Kwan TH, Lau CS, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *Am J Kidney Dis*. 2001 Aug;38(2):256-64.
23. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Apr;16(4):1076-84.
24. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Eng JM* 2005 Nov 24;353(21):2219-28.
25. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T, Jacobson SH, Henriksson EW, van Vollenhoven RF. Histopathologic and clinical outcome of

- rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis and rheumatism*. 2007 Apr;56(4):1263-72.
26. Vigna-Perez M, Hernandez-Castro B, Paredes-Saharopulos O, Portales-Perez D, Baranda L, Abud-Mendoza C, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R83.
  27. Melander C, Sallee M, Trolliet P, Candon S, Belenfant X, Daugas E, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Mar;4(3):579-87.
  28. Levy Y, Sherer Y, George J, Rovinsky J, Lukac J, Rauova L, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2000 Apr;29(5):321-7.
  29. Euler HH, Schroeder JO, Harten P, Zeuner RA, Gutschmidt HJ. Treatment-free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide. *Arthritis and rheumatism*. 1994 Dec;37(12):1784-94.
  30. Wallace DJ. Apheresis for lupus erythematosus. *Lupus*. 1999;8(3):174-80.
  31. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *The New England journal of medicine*. 1992 May 21;326(21):1373-9.
  32. Aringer M, Smolen JS, Graninger WB. Severe infections in plasmapheresis-treated systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1998 Mar;41(3):414-20.
  33. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *The New England journal of medicine*. 2004 Mar 4;350(10):971-80.
  34. Grootsholten C, Bajema IM, Florquin S, Steenbergen EJ, Peutz-Kootstra CJ, Goldschmeding R, et al. Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis. *Arthritis and rheumatism*. 2007 Mar;56(3):924-37.
  35. Moroni G, Doria A, Mosca M, Alberighi OD, Ferraccioli G, Todesco S, 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 Sep;1(5):925-32.
  36. Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Mayo Clinic proceedings*. 2007 Nov;82(11):1381-90.
  37. Campese VM, Park J. HMG-CoA reductase inhibitors and renal function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Nov;2(6):1100-3.