

Chronic kidney disease of unknown etiology in agricultural communities

Somkanya Tungsanga, Pisut Katavetin

*Division of Nephrology, Department of Medicine,
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University*

Abstract

The prevalence of chronic kidney disease in specific areas, including Nicaragua, El Salvador, Sri Lanka and India, has upsurged during the past decades. This emerged unrelated to traditional risk factors, such as diabetes, hypertension or glomerulonephritis, so called ‘chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu)’, and could lead to morbidity and mortality. The prevalence was reported highest among young male sugarcane workers in endemic areas. The etiology of the disease remains unknown. However, agrochemical use, heat stress, dehydration, water contamination, leptospirosis, herbal medicines, and genetic susceptibility were found to be the associated factors. Because patients with CKDu were mostly asymptomatic, they presented in advanced stages. The primary pathological findings consisted of tubulointerstitial fibrosis. No specific treatment was provided beyond standard CKD care. Proving the definite cause of the disease would lead to effective disease prevention and attenuation of disease progression. We herein discuss the epidemiology, endemic nephropathies, clinical manifestations in acute and chronic phases, pathologic findings, possible etiology, treatment, and prevention strategies of CKDu.

Keywords: chronic kidney disease of unknown etiology, chronic kidney disease of nontraditional cause, chronic interstitial nephritis in agricultural communities

Review Article

โรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุในพื้นที่เกษตรกรรม

สมกัญญา ตั้งสง่า, พิสุทธิ กตเวทิน

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา มีรายงานความชุกของโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้นในหลายประเทศ โดยเฉพาะประเทศเกษตรกรรม เช่น นิการากัว เอลซัลวาดอร์ ศรีลังกา และอินเดีย เป็นต้น ซึ่งนำไปสู่อุบัติการณ์การเสียชีวิตจากโรคไตเรื้อรังที่เพิ่มขึ้นตามไปด้วย ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย มีอายุน้อย และส่วนใหญ่เป็นเกษตรกรไร้ราย โดยตรวจไม่พบสาเหตุอื่น ๆ ของโรคไตเรื้อรัง เช่น โรคเบาหวานหรือความดันโลหิตสูง สาเหตุที่พบหลักฐานว่าอาจก่อให้เกิดโรค เช่น การใช้สารเคมีทางการเกษตร การทำงานกลางแดดเป็นเวลานาน ภาวะขาดน้ำ การปนเปื้อนในแหล่งน้ำ การติดเชื้อเลปโตสไปโรซิส ยาสมุนไพร และปัจจัยทางพันธุกรรม เป็นต้น ในช่วงแรกส่วนใหญ่ไม่มีอาการ ตรวจพบเมื่อมีการดำเนินโรคไปมากแล้ว โดยลักษณะทางพยาธิวิทยาพบความผิดปกติแบบเรื้อรังที่เนื้อเยื่อรอบไตและท่อหน่วยไตเป็นหลัก การรักษาจึงเป็นเพียงการรักษาโรคไตเรื้อรังและการรักษาตามอาการ การศึกษาเกี่ยวกับสาเหตุของโรคไตเรื้อรังจึงมีความสำคัญ เนื่องจากจะส่งผลให้สามารถป้องกันการเกิดโรคหรือชะลอการดำเนินโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้นในอนาคต บทความนี้จะกล่าวถึงโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุ ทั้งในด้านระบาดวิทยา ลักษณะที่พบในพื้นที่ถิ่นของโรคบริเวณต่าง ๆ อาการและอาการแสดงทั้งในระยะเฉียบพลันและระยะเรื้อรัง ลักษณะทางพยาธิวิทยา สาเหตุที่เป็นไปได้ การรักษา และแนวทางการป้องกันโรคในระดับต่าง ๆ

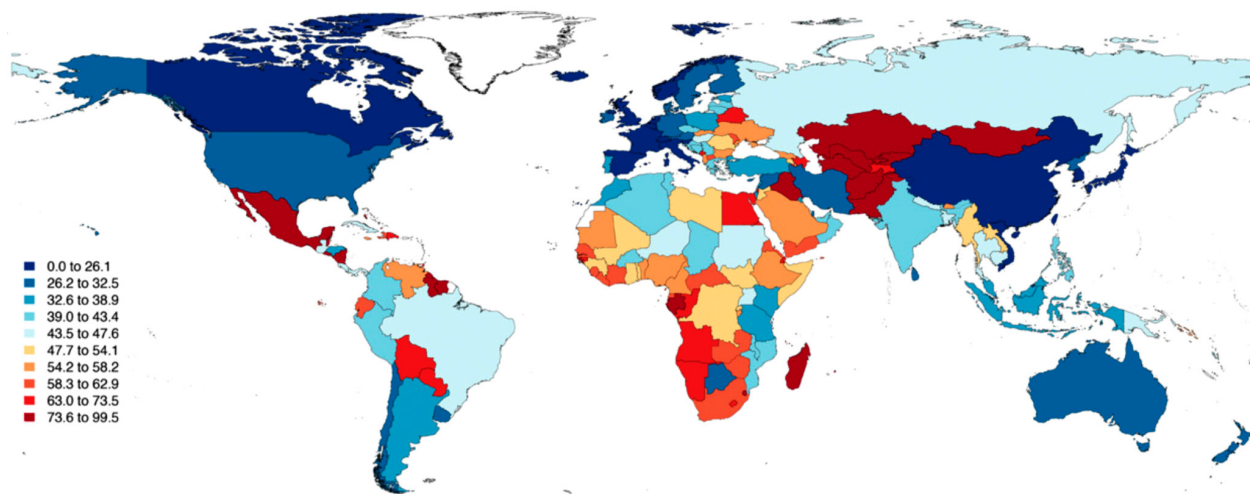
คำสำคัญ: โรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุ, โรคไตเรื้อรังในสังคมเกษตรกรรม, เนื้อเยื่อรอบไตและท่อหน่วยไตอักเสบเรื้อรัง

ต้องการสำเนาฉบับติดต่อกับ พญ. สมกัญญา ตั้งสง่า สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1873 ถ.พระราม 4 ปทุมวัน กทม. 10330 Email: s.tungsanga@gmail.com

บทนำ

โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) เป็นปัญหาที่มีความสำคัญทั้งในระดับประเทศและในระดับโลก จากข้อมูลการศึกษาภาระโรคของประชากรโลกในปี ค.ศ. 2013 (Global burden of disease 2013) พบความชุกของโรคไตเรื้อรังประมาณร้อยละ 11 หรือประมาณ 843.6 ล้านรายทั่วโลก (รูปที่ 1) และพบรายงานการเสียชีวิตจากโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย 956,246 รายต่อปี (15.8 รายต่อประชากรแสนราย) ซึ่งเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 37 เมื่อเทียบกับปี ค.ศ. 1990 โดยพบว่าประเทศในแถบละตินอเมริกาและแคริบเบียนมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคไตเรื้อรังสูงที่สุดอยู่ที่ 32 รายต่อประชากรแสนราย และพบว่าประเทศในแถบเอเชียใต้มีอัตราการเพิ่มขึ้นของความชุกของโรคไตเรื้อรังมากที่สุดอยู่ที่ร้อยละ 82.9 เมื่อเทียบกับปี ค.ศ. 1990¹ ในปี ค.ศ. 2016 โรคไตเรื้อรัง

ถูกจัดเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร (years of life loss; YLLs) อันดับที่ 16 และเมื่อนำข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่ปี ค.ศ. 1990-2016 มาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ สามารถพยากรณ์ได้ว่า ใน 21 ปีข้างหน้า การเสียชีวิตก่อนวัยอันควรจากโรคไตเรื้อรังน่าจะเพิ่มขึ้น จนกลายเป็นอันดับที่ 5 ในปี ค.ศ. 2040² สาเหตุของโรคไตเรื้อรัง ส่วนใหญ่เกิดจากโรคเบาหวาน (ร้อยละ 50.62) และโรคความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 23.26) และมีส่วนหนึ่งที่ไม่มีทราบสาเหตุชัดเจน (ร้อยละ 10-20) โดยพบว่าอัตราส่วนของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่มีทราบสาเหตุชัดเจนจะเพิ่มขึ้นในประเทศที่มีดัชนีลักษณะทางสังคมประชากรต่ำถึงปานกลาง (low to middle socio-demographic index) และพบน้อยลงในประเทศที่มีดัชนีลักษณะทางสังคมประชากรสูง (high socio-demographic index)¹



รูปที่ 1 ความชุกของโรคไตเรื้อรังแบ่งตามประเทศ¹

ในอดีตเคยมีรายงานอุบัติการณ์ของโรคไตเรื้อรังในประเทศแถบคาบสมุทรบอลข่าน (Balkan endemic nephropathy) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุ ทำให้อุบัติการณ์ของโรคนี้เพิ่มสูงถึง 25,000 ราย ในช่วงปี ค.ศ. 1950 จนกระทั่งในปี ค.ศ. 1969 จึงค้นพบว่าสาเหตุหลักของโรคนี้เกิดจากการดริสโตโลคิก (aristolochic acid nephropathy) สารนี้เป็นพิษต่อไต และสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเยื่อบุทางเดินปัสสาวะ³ ในปัจจุบันยังมีอุบัติการณ์ของโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุในอีกหลายพื้นที่ การศึกษาเกี่ยวกับสาเหตุของโรคไตเรื้อรังจึงมีความสำคัญ เนื่องจากมีส่วนช่วยให้เกิดความเข้าใจในกลไกและปัจจัยของการเกิดโรค และจะส่งผลให้สามารถป้องกันการเกิดโรคหรือชะลอการดำเนินโรคได้มีประสิทธิภาพมากขึ้นในอนาคต

โรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุในสังคมเกษตรกรรม

ปัจจุบันมีชื่อเรียกโรคไตเรื้อรังที่ตรวจเพิ่มเติมแล้วไม่พบสาเหตุที่ชัดเจน ร่วมกับไม่มีภาวะที่เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อย เช่น โรคเบาหวาน โรคความดัน และโรคไตอักเสบ เป็นต้น ว่า “โรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุ” (chronic kidney disease of unknown etiology; CDKu หรือ chronic kidney disease of undetermined cause; CKDu หรือ chronic kidney disease of non-traditional cause; CKD-nt) หรืออาจเรียกตามลักษณะทางพยาธิวิทยาได้ว่า chronic interstitial nephritis in agricultural communities (CINAC) หรืออาจเรียกตามพื้นที่ที่พบอุบัติการณ์ของโรค เช่น Mesoamerican nephropathy, Sri Lanka nephropathy, Uddanam nephropathy เป็นต้น

Mesoamerican nephropathy (MeN)

ในช่วงปี ค.ศ. 1970 ได้เริ่มมีรายงานการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะ

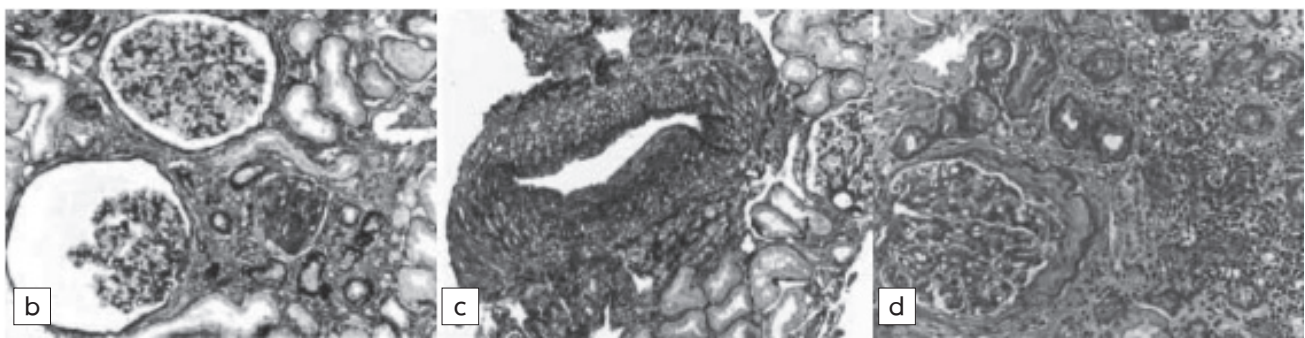
สุดท้าย (end-stage kidney disease; ESRD) ในกลุ่มเกษตรกรไร่้อยที่มีอายุน้อย ในประเทศแถบอเมริกากลาง ซึ่งอุบัติการณ์เหล่านี้ได้เพิ่มขึ้นชัดเจนในช่วงปี ค.ศ. 1990 ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของการเก็บข้อมูลจนกระทั่งในปี ค.ศ. 2002 จึงได้มีข้อมูลจากประเทศเอลซัลวาดอร์ (El Salvador) พบว่าในช่วงระหว่างปี ค.ศ. 1990-2000 มีจำนวนผู้ป่วยใหม่ที่ต้องรับการบำบัดทดแทนไตทั้งหมด 202 ราย โดยในจำนวนนี้มี 135 รายที่ไม่พบสาเหตุชัดเจน (ร้อยละ 66.8) และพบว่ากลุ่มที่ไม่ทราบสาเหตุนี้สัมพันธ์กับเพศชาย อายุน้อยกว่า 60 ปี และอาชีพเกษตรกรต่อมาจึงได้มีรายงานอุบัติการณ์โรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุในประเทศนิการากัว โดยเฉพาะที่หมู่บ้านลาอิสล ซึ่งทำไร่้อยเป็นอาชีพหลัก พบว่ามีจำนวนผู้เสียชีวิตจากโรคไตเรื้อรังในกลุ่มเกษตรกรไร่้อยสูงถึง 20,000 รายในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา ซึ่งผู้ป่วยที่เสียชีวิตส่วนใหญ่เป็นเพศชายอายุน้อย หมู่บ้านนี้จึงถูกขนานนามว่า “เกาะแห่งแม่หม้าย” (The island of widows)⁴ เช่นเดียวกับในประเทศคอสตาริกา ซึ่งก็พบในกลุ่มประชากรที่มีลักษณะใกล้เคียงกัน⁵

ประเทศในทวีปอเมริกากลางนั้นมีจำนวนผู้เสียชีวิตจากโรคไตเรื้อรังก่อนวัยอันควรสูงถึง 47,885 ราย ในช่วงระหว่างปี ค.ศ. 1997-2013 โดยเป็นเพศชายร้อยละ 69 เพศหญิงร้อยละ 31 ในจำนวนนี้มีผู้เสียชีวิตก่อนอายุ 60 ปี จำนวน 19,553 ราย (คิดเป็นร้อยละ 41 ของผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้งหมด) โดยเป็นเพศชายร้อยละ 74 เพศหญิงร้อยละ 26 และเมื่อแยกตามประเทศ พบว่าอัตราการเสียชีวิตจากโรคไตเรื้อรังพบสูงที่สุดที่ประเทศเอลซัลวาดอร์ ซึ่งเท่ากับ 47.36 รายต่อประชากรแสนราย รองลงมาคือ ประเทศนิการากัว ซึ่งเท่ากับ 36.67 รายต่อประชากรแสนราย คิดเป็นประมาณ 10 เท่า เมื่อเทียบกับอัตราการเสียชีวิตจากโรคไตเรื้อรังในประเทศสหรัฐอเมริกา (4.58 รายต่อประชากรแสนราย)⁶

การศึกษาแบบตัดขวางในประชากรผู้ใหญ่จำนวน 775 ราย ในย่านบาโจเล็มปา (Bajo Lempa region) ประเทศเอลซัลวาดอร์ พบความชุกของโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ต้องการบำบัดทดแทนไตร้อยละ 17.9 และโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องรับการบำบัดทดแทนไตร้อยละ 9.8% โดยร้อยละ 54.7 ของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งหมดนี้ ไม่พบโรคเบาหวานหรือความดันโลหิตสูง พบในเพศชายร้อยละ 17 และเพศหญิงร้อยละ 4.1⁷ มีการศึกษาเฉพาะในกลุ่มเกษตรกร 256 ราย จาก 5 พื้นที่ในประเทศเอลซัลวาดอร์ ซึ่งทำไร่ไถนาและไร่ฝ้ายเป็นหลัก พบว่า เกษตรกรที่ทำไร่ไถนาหรือไร่ฝ้ายจะสัมพันธ์กับค่าครีเอตินินในเลือดที่สูงขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ทำไร่กาแฟ โดยจำนวนปีที่ประกอบอาชีพเกษตรกรยิ่งมากจะยิ่งสัมพันธ์กับค่าครีเอตินินในเลือดที่สูงขึ้นมากตามไปด้วย และยังพบว่าประชากรที่อาศัยอยู่ในที่ลุ่มจะมีค่าการทำงานของไตลดลงมากกว่ากลุ่มที่อาศัยบนที่สูง (odd ratio 9.8)⁸

จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 2-3 ในพื้นที่เกษตรกรรม 11 แห่ง ประเทศเอลซัลวาดอร์พบว่า ผู้ป่วยส่วน

ใหญ่ไม่มีอาการ การตรวจปัสสาวะทางห้องปฏิบัติการไม่มีโปรตีนหรือเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ แต่ส่วนใหญ่มีการสูญเสียอิเล็กโทรไลต์ไปทางปัสสาวะทำให้ตรวจเลือดพบระดับโพแทสเซียม โซเดียม และแมกนีเซียมในเลือดต่ำกว่าปกติ และพบว่าอาจมีระดับกรดยูริกในเลือดสูง โดยอาจพบนี้ร่วมด้วยได้ ส่วนอาการทางระบบอื่นพบว่าอาจมีความผิดปกติของหลอดเลือดส่วนปลายที่บริเวณขามมีการสูญเสียการได้ยินชนิดประสาทรับเสียงบกพร่อง (sensorineural hearing loss) หรือมีกล้ามเนื้อกระตุก (myoclonus) ร่วมด้วยได้ และเมื่อนำผู้ป่วยกลุ่มนี้มาเจาะขึ้นเนื้อไตก็พบว่า ลักษณะที่พบทางพยาธิวิทยาส่วนใหญ่เป็น chronic monocytic interstitial nephritis with tubular atrophy ร่วมกับอาจพบ glomerulosclerosis, glomerulomegaly หรือ glomerular tuft collapse ได้ โดยไม่พบลักษณะของ proliferative glomerulonephritis แสดงดังรูปที่ 2 จึงสันนิษฐานว่ากลไกการเกิดโรคน่าจะเกิดผ่าน tubulointerstitial injury เป็นหลัก และมี ischemic injury เป็นกลไกเสริม⁹



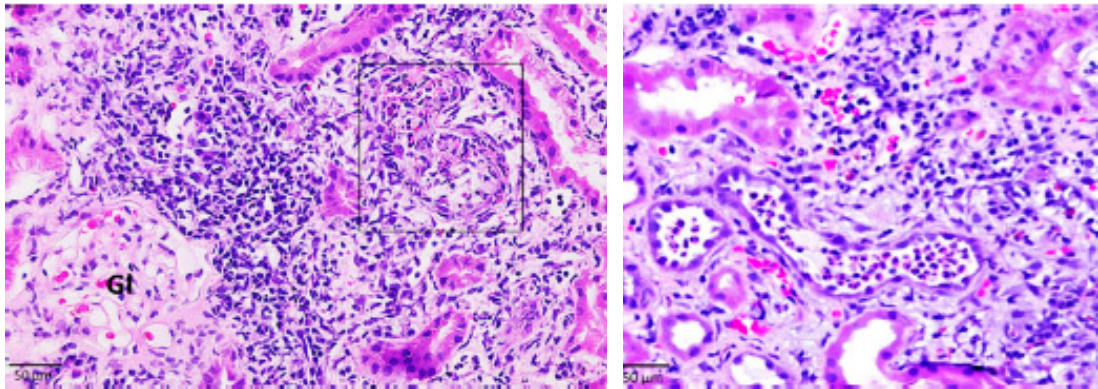
รูปที่ 2 ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบใน chronic Mesoamerican nephropathy พบ chronic monocytic interstitial nephritis with tubular atrophy ร่วมกับ glomerulosclerosis, glomerulomegaly และ glomerular tuft collapse⁹

เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยขณะที่มีการดำเนินโรคของโรคไตเรื้อรังไปแล้ว จึงเริ่มมีนโยบายการเฝ้าระวังเชิงรุก เป็นการศึกษาในพื้นที่เกษตรกรรมไร่ไถนา ประเทศนิการากัว โดยการตรวจติดตามผู้ป่วยใหม่ที่มาห้องฉุกเฉิน รวมถึงมีการตรวจคัดกรองเกษตรกรในพื้นที่ในช่วงก่อนฤดูเก็บเกี่ยว หากมีค่าการทำงานของไตผิดปกติจะถูกติดตามค่าครีเอตินินในเลือดเป็นระยะพบว่าผู้ป่วยที่มีค่าครีเอตินินในเลือดผิดปกติส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 89.5) มีอายุน้อย (ค่ามัธยฐานอายุ 29 ปี) โดยร้อยละ 93 มีค่าครีเอตินินเพิ่มขึ้นที่ 1 สัปดาห์ในช่วงฤดูเก็บเกี่ยว (เฉลี่ยประมาณ 2 เท่าจากระดับตั้งต้น) โดยร้อยละ 50 เข้าเกณฑ์วินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันระยะที่ 2-3 โดยอาการที่พบร่วมได้แก่ ไข้ ปวดศีรษะ ปวดหลัง คลื่นไส้หรืออาเจียน อ่อนแรง และตะคริวเป็นต้น และเมื่อตรวจติดตามผู้ป่วยต่อไปที่ 3 เดือน พบว่าร้อยละ 8.5 มีการดำเนินโรคไปเป็นโรคไตเรื้อรัง นำไปสู่การให้นิยามลักษณะ

ของ acute Mesoamerican nephropathy ดังนี้

- มีค่าครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มก./ดล. หรือ เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่าจากค่าตั้งต้น
- ไม่เป็นโรคเบาหวาน หรือความดันโลหิตสูง
- มีเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ
- มีอาการอย่างน้อย 2 อย่าง ในอาการต่อไปนี้ ได้แก่ ไข้ ปวดศีรษะ ปวดหลัง คลื่นไส้หรืออาเจียน อ่อนแรง หรือมีระดับเม็ดเลือดขาวในเลือดสูง หรือระดับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลในเลือดสูง

และเมื่อนำผู้ป่วยกลุ่มนี้จำนวน 11 รายมาเจาะขึ้นเนื้อไตพบว่าลักษณะทางพยาธิวิทยาเข้าได้กับ acute tubulointerstitial inflammation ร่วมกับ neutrophil infiltration เป็นรอยโรคปฐมภูมิ ส่วนกลomerulus และหลอดเลือด มีลักษณะปกติ ดังรูปที่ 3¹⁰



รูปที่ 3 ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบใน acute Mesoamerican nephropathy พบ acute tubulointerstitial inflammation ร่วมกับ neutrophil infiltration เป็นรอยโรคหลัก¹⁰

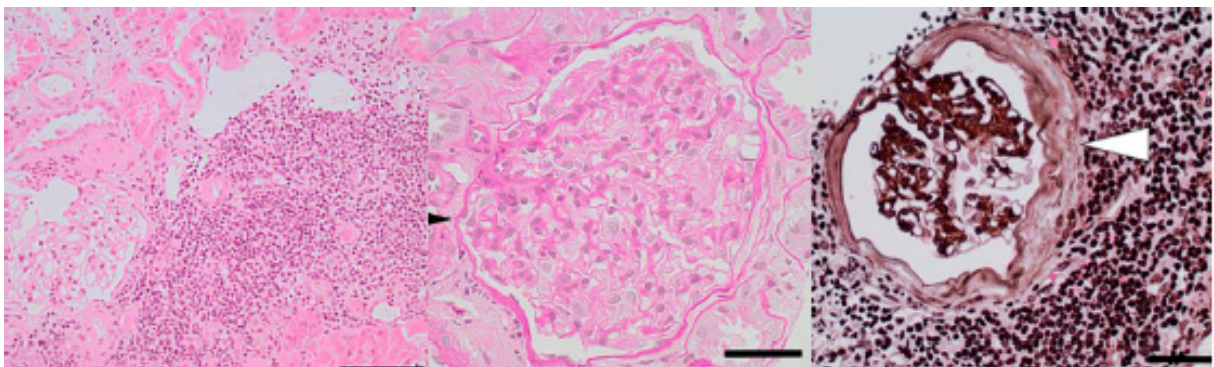
Sri Lankan nephropathy

ปี ค.ศ. 1994 เริ่มมีรายงานการเพิ่มขึ้นของความชุกของโรคไตเรื้อรังในประเทศศรีลังกา โดยเมื่อเปรียบเทียบแต่ละพื้นที่พบว่าในช่วงระหว่างปี ค.ศ. 2002 ถึง 2007 มีการเพิ่มขึ้นของความชุกของโรคไตเรื้อรังมากที่สุดในภาคกลางตอนบน และภาคเหนือของประเทศศรีลังกา ซึ่งอยู่ในเขตที่มีลักษณะภูมิอากาศแบบแห้งแล้ง (dry climate) เมื่อเปรียบเทียบกับภาคกลางและภาคใต้ซึ่งมีลักษณะภูมิอากาศแบบชื้น (wet climate) ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย อยู่ในช่วงอายุประมาณ 40-50 ปี โดยเมื่อประเมินสาเหตุของโรคไตเรื้อรังเพื่อเปรียบเทียบกันในแต่ละพื้นที่แล้ว พบว่าพื้นที่ในภาคกลางตอนบนมีความชุกของโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุมากที่สุด (ร้อยละ 84) เมื่อเปรียบเทียบกับภาคกลาง (ร้อยละ 3) และภาคใต้ (ร้อยละ 9)¹¹

การศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชนิดที่ทราบและไม่ทราบสาเหตุ วิเคราะห์แบบ multivariate logistic regression analysis พบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุนั้น สัมพันธ์กับการสัมผัสปัจจัยเหล่านี้มากกว่ากลุ่มที่ทราบสาเหตุ ได้แก่ ประวัติโรคไตในครอบครัว (odds ratio 4.52) การประกอบอาชีพเกษตรกร (odds ratio 3.04) ประวัติถูกกัด (odds ratio 2.68)

การใช้จ่ายสมุนไพรอายุรเวช (odds ratio 2.36) การใช้จ่ายแม่ลงทางการเกษตร (odds ratio 2.24) และการอุปโภคบริโภคน้ำจากบ่อน้ำ (odds ratio 2.46) แต่สัมพันธ์กับการอุปโภคบริโภคน้ำจากระบบประปำน้อยกว่ากลุ่มที่ทราบสาเหตุ (odds ratio 0.21)¹² จึงเป็นที่มาของสมมติฐานว่าปัจจัยที่ก่อให้เกิดโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุในพื้นที่เหล่านี้ ส่วนหนึ่งอาจมาจากการปนเปื้อนของสารเคมีหรือโลหะหนักในแหล่งน้ำ

ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย Sri Lankan nephropathy นั้นคล้ายกับในผู้ป่วย Mesoamerican nephropathy กล่าวคือส่วนใหญ่ไม่มีอาการ หรืออาจมีอาการที่ไม่เฉพาะเจาะจง เช่น อาการปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ หรือคลื่นไส้อาเจียน ผลการตรวจเลือดพบระดับกรดยูริกในเลือดสูง และอาจพบการสูญเสียของโซเดียม โพแทสเซียม และแมกนีเซียม ทางปัสสาวะ แต่ผลตรวจปัสสาวะกลับไม่พบวาระดับโลหะหนักอยู่ในเกณฑ์ที่เป็นพิษ ส่วนผลการตรวจชิ้นเนื้อไตนั้นก็พบลักษณะของ chronic monocytic interstitial nephritis with tubular atrophy ร่วมกับ glomerulosclerosis และ glomerulomegaly คล้ายกับใน Mesoamerican nephropathy เช่นกัน ดังรูปที่ 4¹³



รูปที่ 4 ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบใน Sri Lankan nephropathy พบ chronic monocytic interstitial nephritis ร่วมกับ tubular atrophy, glomerulosclerosis และ glomerulomegaly คล้ายกับใน Mesoamerican nephropathy¹³

ในปี ค.ศ. 2017 จึงได้มีการกำหนดเกณฑ์การวินิจฉัย โรคเนื้อเยื่อ รบไตอักเสบเรื้อรังในสังคมเกษตรกรรม (chronic interstitial nephritis in agricultural communities; CINAC) ดังนี้¹⁴

1. มีอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate; eGFR) น้อยกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร
2. ตรวจไม่พบโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง หรือพบเพียง

เล็กน้อย

3. อาศัยหรือทำงานอยู่ในพื้นที่เกษตรกรรมที่เป็นถิ่นของโรค
4. ไม่มีโรคอื่นที่เป็นสาเหตุของโรคไตเรื้อรัง เช่น โรคเบาหวาน

ความดันโลหิตสูง หรือโรคของโกลเมอรูลัส

ในปี ค.ศ. 2018 ก็ได้มีการปรับปรุงเกณฑ์การวินิจฉัยโรคไตเรื้อรัง ชนิดไม่ทราบสาเหตุในประเทศศรีลังกาให้ละเอียดขึ้นดังตารางที่ 1¹⁵

ตารางที่ 1 การวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุ¹⁵

ลักษณะผู้ป่วยที่สงสัย (suspected case)
มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร จากสมการ CKD-EPI หรือมีแอลบูมินในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 30 มก./ครีเอตินิน 1 กรัม หรือมีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 150 มก./ครีเอตินิน 1 กรัม จากการตรวจเพียงครั้งเดียว ไม่มีภาวะเหล่านี้ • มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3,000 มก./ครีเอตินิน 1 กรัม • มีโรคเบาหวานจากคำบอกเล่าของผู้ป่วย หรือได้รับยารักษาโรคเบาหวาน หรือมีระดับน้ำตาลแบบสุ่มตรวจในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 200 มก./ดล. • มีความดันโลหิตสูงที่ได้รับยาลดความดันโลหิตมากกว่า 2 ชนิด หรือมีความดันโลหิตมากกว่า 160/100 มม.ปรอท โดยไม่ได้รับการยาลดความดันโลหิต • มีประวัติไตวายเรื้อรังในอดีตที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต • มีอายุมากกว่า 70 ปี
ลักษณะผู้ป่วยที่น่าจะเป็น (probable case)
มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร จากสมการ CKD-EPI หรือมีแอลบูมินในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 30 มก./ครีเอตินิน 1 กรัม หรือมีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 150 มก./ครีเอตินิน 1 กรัม จากการตรวจซ้ำภายหลัง 12 สัปดาห์ และไม่มีภาวะดังที่กล่าวในลักษณะผู้ป่วยที่สงสัย ไม่มีภาวะเหล่านี้ • มีโรคเบาหวานจากการตรวจระดับน้ำตาลตามเกณฑ์วินิจฉัยมาตรฐาน • มีอาการหรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการหรือภาพถ่ายทางรังสี ที่สงสัยภาวะเหล่านี้ - โรคถุงน้ำในไต (polycystic kidney disease) - ความผิดปกติทางโครงสร้างไตแต่กำเนิด (congenital malformation) - โรคภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อตนเอง (autoimmune disease) - โรคของโกลเมอรูลัส (glomerular disease) - หรือมีความดันโลหิตมากกว่า 160/100 มม.ปรอท โดยไม่ได้รับการยาลดความดันโลหิต - มีภาพถ่ายอัลตราซาวด์พบลักษณะเหล่านี้ ▪ ขนาดไตสองข้างต่างกันมากกว่า 1.5 ซม. ▪ ความผิดปกติของไตจากการอุดตันของทางเดินปัสสาวะ (obstructive nephropathy) นิ่วในไต ที่อุดตันทางเดินปัสสาวะ หรือมีก้อนเดียวซึ่งขนาดมากกว่า 10 มม. หรือมีหลายก้อนซึ่งขนาดมากกว่า 5 มม.
ลักษณะผู้ป่วยที่ยืนยัน (confirmed case)
มีลักษณะตามเกณฑ์ผู้ป่วยที่น่าจะเป็นร่วมกับมีผลตรวจชิ้นเนื้อไตเข้าได้กับโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุ หรือมีอาการทางคลินิกเข้าได้กับโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุ ในกรณีที่ไม่สามารถเจาะชิ้นเนื้อไตได้

Uddanam nephropathy

ช่วงปี ค.ศ. 2000 มีรายงานความชุกของโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในเขตรัฐประเทศ และภาคกลางของประเทศอินเดีย จนองค์การอนามัยโลก World Health Organization (WHO) ได้ประกาศให้เป็นพื้นที่ถิ่น (endemic area) ของโรคไตเรื้อรังอันดับที่ 3 รองจากศรีลังกา และนิการากัว ในช่วงปี ค.ศ. 2005 ถึง 2015 มีจำนวนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้นเป็นประมาณ 34,000 ราย (ร้อยละ 18) ในเมืองออตตานัม ประเทศอินเดีย ซึ่งมากกว่าความชุกของโรคไตเรื้อรังในทั้งประเทศอินเดีย (ร้อยละ 1) และพบการเสียชีวิตจากโรคไตกว่า 4,500 ราย โดยส่วนหนึ่งเกิดจากปัญหาการเข้าถึงบริการสาธารณสุขและการขาดแคลนทรัพยากร

ทางการแพทย์ เมื่อพิจารณาสาเหตุของโรคไตเรื้อรัง พบว่าเป็นชนิดที่ไม่ทราบสาเหตุมากถึงร้อยละ 73

ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย อายุประมาณ 30-40 ปี มีอาชีพเกษตรกร ทำสวนมะพร้าว มะม่วงหิมพานต์ และปลูกข้าว ตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่พบการรั่วของโปรตีนหรือเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ ผลตรวจชิ้นเนื้อพบ interstitial fibrosis และ tubular atrophy เช่นเดียวกับที่พบใน Mesoamerican nephropathy และ Sri Lankan nephropathy¹⁶ ปัจจุบันยังมีการศึกษาเกี่ยวกับ Uddanam nephropathy ไม่มากนัก จึงยังมีข้อจำกัดในการวิเคราะห์สาเหตุ โดยสรุปลักษณะของโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุในพื้นที่ต่าง ๆ ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ลักษณะของโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุในพื้นที่ต่าง ๆ

ชื่อโรค	Mesoamerican nephropathy	Sri Lankan nephropathy	Uddanam nephropathy
พื้นที่ถิ่น	อเมริกากลาง นิการากัว เอลซัลวาดอร์	ภาคกลางตอนบน	อัฐประเทศ
อายุ (ปี)	20-50	40-50	40-60
เพศ	ชายต่อหญิง ประมาณ 3:1	ชายต่อหญิง ประมาณ 1.3:1	ชายมากกว่าหญิง
อาชีพ	ไร้อ้อย, ฝ้าย, ข้าวโพด งานก่อสร้าง, เหมืองแร่	นาข้าว	สวนมะม่วงหิมพานต์, มะพร้าว, นาข้าว
สาเหตุทางกายภาพที่เป็นไปได้	ถิ่นอาศัยในที่ลุ่ม, ภาวะเครียดจากความร้อน, ภาวะขาดน้ำ, การออกกำลังกาย	ถิ่นอาศัยในที่ลุ่ม, ภาวะเครียดจากความร้อน, ภาวะขาดน้ำ	ภาวะขาดน้ำ
สาเหตุทางพิษวิทยาที่เป็นไปได้	สารเคมีทางการเกษตร, โลหะหนัก, ยาแก้ปวด, บุหรี่	แคดเมียม, โกลโฟสเตด, น้ำกระด้าง, สารหนู	ซิลิกา, การใช้ยาแก้ปวด
สาเหตุจากการติดเชื้อที่เป็นไปได้	เลปโตสไปโรซิส ไวรัสฮันตา	มาลาเรีย	ยังไม่มีการศึกษา
สาเหตุอื่น ๆ	ปัจจัยด้านพันธุกรรม	ปัจจัยด้านพันธุกรรม	ยังไม่มีการศึกษา

การเกิดโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุในบริเวณอื่น ๆ

นอกจากพื้นที่ดังกล่าวแล้ว ยังพบรายงานของโรคไตเรื้อรังที่เพิ่มขึ้นในบริเวณอื่น ๆ อีกด้วย เช่น เมืองเทอร์รา บลองกา (Terra Blanca) ประเทศสเปน และรัฐเวราครุซ (Veracruz) ประเทศเม็กซิโก ซึ่งมีอาชีพทำไร้อ้อยเช่นกัน นอกจากนี้ยังมีรายงานในประเทศอียิปต์ และประเทศชูดานอีกด้วย¹⁶ ส่วนในประเทศไทยนั้น

อ้างอิงจากโครงการ Thai-SEEK มีรายงานความชุกของโรคไตเรื้อรังร้อยละ 17.5 ของกลุ่มประชากร และเป็นชนิดที่ไม่ทราบสาเหตุร้อยละ 35.8 ของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งหมด¹⁷

สาเหตุของโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุที่เป็นไปได้

ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดของโรคไตเรื้อรังในพื้นที่ดังกล่าว แต่เนื่องจากมีหลักฐานว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในพื้นที่

เหล่านี้มักเป็นผู้ชายอายุน้อยที่ประกอบอาชีพเกษตรกร โดยเฉพาะการทำไร่ไถและนาข้าว จึงสันนิษฐานว่าสาเหตุของการเกิดโรคนี้น่าจะเกี่ยวข้องกับการทำการเกษตร และโรคก็อาจจะเริ่มเกิดขึ้นในช่วงฤดูเก็บเกี่ยว โดยอาจเริ่มจากการเป็นภาวะไตวายเฉียบพลันที่ไม่รุนแรง แต่อาจมีการเป็นซ้ำของภาวะดังกล่าวต่อเนื่องกันเป็นเวลานานจนกลายเป็นโรคไตเรื้อรัง โดยมีสาเหตุที่เป็นไปได้มีดังนี้

สารเคมีทางการเกษตร (agrochemicals)

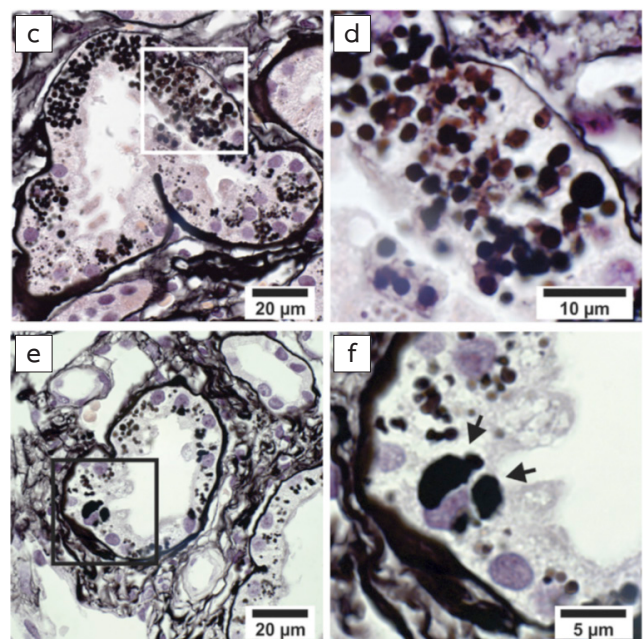
โรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุ นั้น เริ่มมีความชุกเพิ่มขึ้นมากในช่วงหลังปี ค.ศ. 2000 ซึ่งเป็นช่วงที่เริ่มมีการนำเข้าสารปราบศัตรูพืชบางชนิดเข้าประเทศศรีลังกา ซึ่งสารที่นำเข้ามากที่สุดคือ สาร glyphosate โดยเกษตรกรส่วนใหญ่มีโอกาสได้รับสารเคมีทางการเกษตรเข้าร่างกายได้จากหลายทาง เช่น ทางหายใจจากการรับประทานน้ำและอาหารที่ปนเปื้อน และทางการดูดซึมทางผิวหนัง เป็นต้น จึงมีสมมติฐานว่าสารเคมีทางการเกษตรเหล่านี้ อาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคไตเรื้อรัง โดยปกติแล้วสาร glyphosate มีคุณสมบัติทางเคมีเป็นกรดอ่อน มีคุณสมบัติสลายตัวได้ใน 47-92 วัน และไม่ได้มีผลต่อร่างกายมนุษย์โดยตรง แต่มีการศึกษาพบว่า glyphosate มีคุณสมบัติเป็นตัวพา โดยจะรวมตัวกับโลหะหนัก และสารหนูที่ปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อม กลายเป็นโมเลกุลร่างแห (glyphosate-metal-arsenic lattice) ซึ่งส่งผลให้สลายตัวได้ยากขึ้น ต้องใช้ระยะเวลาเพิ่มขึ้นเป็น 7-22 ปี และสารโมเลกุลร่างแหนี้จะผ่านเข้าสู่ร่างกาย กระตุ้นกระบวนการสร้างอนุมูลอิสระ (oxidative stress) และกระตุ้นให้เกิดพังผืดที่เนื้อเยื่อไตได้ (renal fibrosis)¹⁸

สารอีกชนิดที่มีการใช้อย่างแพร่หลายตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ. 1980 คือ สาร paraquat ซึ่งกระตุ้นกระบวนการสร้างอนุมูลอิสระอย่างรุนแรงและทำให้เกิดพังผืดของอวัยวะต่างๆทั่วร่างกายจนถึงขั้นเสียชีวิตได้ นอกจากนี้ยังพบว่าสาร glyphosate ส่งผลยับยั้งการขับสาร paraquat ออกทางปัสสาวะ จึงทำให้สามารถเกิดภาวะเป็นพิษได้ง่ายขึ้น หากได้รับสาร paraquat ร่วมด้วย¹⁹

มีการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุ กับกลุ่มควบคุมที่ไม่เป็นโรคไตในประเทศศรีลังกา พบว่า ผู้โรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุ นั้น สัมพันธ์กับการดื่มน้ำจากบ่อน้ำที่ไม่ได้ทำความสะอาด (unadjusted odds ratio 6.93) และสัมพันธ์กับประวัติการได้รับสารเคมีทางการเกษตรบางชนิด ได้แก่ glyphosate (unadjusted odds ratio 4.33), paraquat (unadjusted odds ratio 2.51), bipyridac (unadjusted odds ratio 2.00), mancozeb (unadjusted odds ratio 1.94) และเมื่อนำน้ำในแหล่งน้ำไปสู่มตรวด เปรียบเทียบพื้นที่ที่มีความชุกของโรคไตเรื้อรังไม่ทราบสาเหตุสูงกับพื้นที่ควบคุม พบว่าพื้นที่ที่มีความชุก

ของโรคไตเรื้อรังไม่ทราบสาเหตุสูง มีระดับ glyphosate ที่สูงกว่า²⁰

มีการตรวจผลชิ้นเนื้อไตผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุ จากประเทศศรีลังกา 18 ราย เอสลวดอร์ 10 ราย อินเดีย 1 ราย และฝรั่งเศส 3 ราย พบลักษณะ argyrophilic granules สะสมอยู่ในเซลล์ท่อหน่วยไตส่วนต้น (proximal tubular cells) ซึ่งมีลักษณะคล้ายกับที่พบในภาวะพิษต่อไตจากยาแคลซินิวรีน (calcineurin inhibitor nephrotoxicity) แสดงดังรูปที่ 5 โดยพบมากที่สุดไนซินเนื้อของผู้ป่วย Sri Lankan nephropathy จึงสงสัยว่า tubular injury ที่พบในลักษณะทางพยาธิวิทยาของโรค ส่วนหนึ่งอาจเกิดผ่านกระบวนการยับยั้งแคลซินิวรีน ซึ่งก็พบว่าสารเคมีทางการเกษตรหลายชนิดมีผลยับยั้งแคลซินิวรีนร่วมด้วย²¹



รูปที่ 5 ลักษณะทางพยาธิวิทยา พบ argyrophilic granules สะสมอยู่ในเซลล์ท่อหน่วยไตส่วนต้น²¹

จึงสันนิษฐานว่าเกษตรกรในพื้นที่ถิ่นของโรคอาจได้รับสารเคมีทางการเกษตรเหล่านี้ระหว่างทำงานและอาจมีการปนเปื้อนของสารเคมีในแหล่งน้ำ เมื่อได้รับติดต่อกันเป็นเวลานานจึงอาจเกิดการกระตุ้นให้เกิดโรคไตเรื้อรังในระยะยาวได้

ภาวะเครียดจากความร้อน และภาวะขาดน้ำ

ภาวะขาดน้ำแบบเฉียบพลัน ร่างกายจะมีการปรับตัวโดยการกระตุ้นผ่าน 2 กลไกหลัก ได้แก่

1. **Vasopressin pathway:** มีการกระตุ้นสมองส่วนไฮโปทาลามัส และต่อมใต้สมองส่วนหลัง ให้มีการสร้างและหลั่งฮอร์โมน vasopressin เพิ่มการดูดกลืนน้ำที่ท่อหน่วยไต เพื่อ

รักษาสมดุลของน้ำในร่างกาย และรักษาความดันโลหิตให้คงที่

2. Polyol pathway: มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ aldose reductase ทำให้มีการเปลี่ยน glucose เป็น sorbitol มากขึ้น ซึ่งจะเพิ่มความสามารถในการดูดกลืนน้ำของท่อหน่วยไตในส่วนเมดัลลา และยังมีคุณสมบัติในการป้องกันเซลล์ไตในส่วนเมดัลลาจากการขาดเลือดอีกด้วย

เมื่อร่างกายมีภาวะขาดน้ำแบบเป็นช้ำนั้น นอกจากการกระตุ้น vasopressin pathway และ polyol pathway ดังในภาวะขาดน้ำแบบเฉียบพลันแล้ว ยังมีการกระตุ้น fructokinase pathway ซึ่งจะมีการเปลี่ยน sorbitol ต่อเป็น fructose มากขึ้น เกิดการสร้างสารอนุมูลอิสระ สารกระตุ้นการอักเสบขึ้นในชั้นต่อนี้ มีการเพิ่มขึ้นของ vasoactive substances และมีการลดลงของ nitric oxide ส่งผลให้มีความดันในโกลเมอรูลัสเพิ่มสูงขึ้น หากเกิดขึ้นต่อเนื่องอาจส่งผลให้เกิดโรคไตเรื้อรังตามมาได้ นอกจากนี้ยังมีการเพิ่มขึ้นของ ketohexokinase และ xanthine oxidase ซึ่งจะทำให้ระดับยูริกเพิ่มสูงขึ้น และอาจส่งผลให้เกิดนิ่วในไตในอนาคตได้

จากการศึกษาในกลุ่มประชากรในประเทศนิการากัว ติดตามอาการและการทำงานของไตในแต่ละช่วงของฤดูเก็บเกี่ยวเป็นเวลา 2 ปี พบว่า ร้อยละ 9.5 ของกลุ่มประชากร มีค่าการทำงานของไตตั้งแต่ต้นปกติ แต่มีการลดลงแบบเฉียบพลันหลังฤดูเก็บเกี่ยว โดยเฉลี่ย 18 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร ต่อปี อีกร้อยละ 9.5 มีการทำงานของไตผิดปกติตั้งแต่ต้น และอีกร้อยละ 81 มีการทำงานของไตปกติคงที่ตลอด 2 ปี โดยพบว่า กลุ่มที่มีการทำงานของไตลดลงแบบเฉียบพลันสัมพันธ์กับการทำงานกลางแจ้ง และการประกอบอาชีพเกษตรกรรม²²

อย่างไรก็ดี ข้อสันนิษฐานนี้มีข้อค้านหลายประการ เช่น²³

- ประเทศคิวบาที่มีสภาพทางภูมิประเทศและสภาพภูมิอากาศใกล้เคียงกับประเทศเอลซัลวาดอร์ แต่กลับมีความชุกของโรคไตเรื้อรังต่ำ
- ความชุกของโรคไตเรื้อรังในแต่ละเมืองของประเทศศรีลังกา มีความแตกต่างกัน แม้จะอยู่ในบริเวณเดียวกันของประเทศ และมีสภาพทางภูมิประเทศ ภูมิอากาศเหมือนกัน (mosaic distribution)
- กลุ่มประชากรที่อาศัยอยู่บนที่สูงอยู่ใกล้ดวงอาทิตย์มากกว่า และมีชั่วโมงการทำงานที่นานกว่ากลุ่มที่อาศัยอยู่บริเวณที่ลุ่ม แต่กลับมีความชุกของโรคไตเรื้อรังต่ำกว่า
- มีรายงานโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุในกลุ่มประชากรที่ไม่ได้ประกอบอาชีพทางเกษตรกรรมด้วย เช่น ทำประมงหรือทำเหมืองแร่
- มีรายงานโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุในกลุ่มประชากรเพศหญิงซึ่งส่วนใหญ่เป็นแม่บ้าน และวัยรุ่น ซึ่งส่วนใหญ่เป็น

นักเรียน ไม่ได้ประกอบกิจกรรมกลางแจ้งเป็นหลัก

- กลุ่มประชากรในประเทศมุสลิม มีการอดอาหารและมักมีภาวะขาดน้ำในช่วงเดือนรอมฎอนเป็นประจำ แต่กลับมีความชุกของโรคไตเรื้อรังต่ำ

การปนเปื้อนของแหล่งน้ำ และความกระด้างของน้ำ

จากข้อมูลที่พบว่ากลุ่มประชากรที่มีถิ่นที่อยู่อาศัยอยู่ในที่สูง ซึ่งมีการอุปโภคบริโภคน้ำจากน้ำพุ นั้น มีอุบัติการณ์การเกิดโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุมากกว่ากลุ่มประชากรที่อาศัยอยู่ในที่ลุ่ม ซึ่งมีการอุปโภคบริโภคน้ำจากบ่อเก็บน้ำ จึงมีข้อสันนิษฐานเกี่ยวกับคุณภาพและความกระด้างของน้ำว่าอาจเป็นสาเหตุของโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุ โดยพบว่าพื้นที่ที่มีความกระด้างของน้ำสูงนั้น อยู่ในบริเวณใกล้เคียงกับพื้นที่ที่มีความชุกของโรค

เมื่อนำตัวอย่างน้ำในแต่ละพื้นที่ไปตรวจเปรียบเทียบกันแล้วพบว่าพื้นที่ที่เป็นถิ่นของโรคมีความเป็นกรดมากกว่าพื้นที่ควบคุม แต่คุณภาพน้ำอื่นๆโดยรวม ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และระดับสารพิษต่างๆในน้ำก็อยู่ในระดับที่ไม่เป็นพิษ จึงไม่สามารถสรุปได้ว่า คุณภาพและความกระด้างของน้ำเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุ¹⁸

การติดเชื้อบางชนิด

การติดเชื้อบางชนิดที่มีผลต่อไต พบได้บ่อยในกลุ่มเกษตรกร เช่น เลปโตสไปโรซิส มาลาเรีย และไวรัสฮันตา เป็นต้น เนื่องจากต้องทำงานในไร่หรือสวน มีโอกาสสัมผัสน้ำขัง หนูและยุง ซึ่งเป็นพาหะนำโรคติดเชื้อบางชนิดได้

การศึกษาทางระบาดวิทยาในประเทศนิการากัวพบว่า พื้นที่ที่มีรายงานความชุกของโรคไตเรื้อรัง และโรคเลปโตสไปโรซินั้น ซ้อนทับกัน จึงมีความเป็นไปได้ว่าโรคเลปโตสไปโรซินั้น ซึ่งพบอาการทางไตร่วมได้บ่อยนั้น อาจเป็นสาเหตุหนึ่งของโรคไตเรื้อรัง แต่มีข้อค้านคือ การระบาดของโรคเลปโตสไปโรซินั้นเกิดในปี ค.ศ. 2010 จึงไม่สามารถอธิบายการเกิดโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุซึ่งเกิดขึ้นตั้งแต่ช่วงก่อนหน้านั้นได้²⁴

ส่วนการศึกษาทางระบาดวิทยาในประเทศศรีลังกาพบว่า โรคเลปโตสไปโรซิสพบมากในภาคใต้ ซึ่งมีสภาพภูมิอากาศชื้น ในขณะที่โรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุนั้นพบมากในภาคกลางตอนบนซึ่งมีสภาพภูมิอากาศแห้งแล้ง การติดเชื้อเลปโตสไปโรซิส จึงไม่สามารถอธิบายการเกิดโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุได้ทั้งหมด

ยาและสารพิษอื่น ๆ

เป็นที่ทราบกันดีว่ายางบางชนิด เช่น ยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ยาสมุนไพร รวมถึงยาอายุเวท ที่ใช้อย่างแพร่หลายนั้น

มีผลต่อการทำงานของไต และอาจส่งผลลดการทำงานของไตอย่างมาก กรณีที่ร่างกายอยู่ในภาวะขาดน้ำร่วมด้วย ส่วนสารพิษที่พบได้บ่อยคือ บุหรี่ ซึ่งจะมีผลลดการไหลเวียนของเลือดที่ไปเลี้ยงไต รวมถึงพิษงูซึ่งมีผลเป็นพิษต่อไตได้ อย่างไรก็ตามประวัติเหล่านี้พบแค่ในผู้ป่วยบางส่วนเท่านั้น จึงอาจเป็นแค่ปัจจัยเสริม ไม่สามารถอธิบายการเกิดโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุได้ทั้งหมด

ปัจจัยทางพันธุกรรม

จากคำถามที่ว่า ทำไมในสภาวะแวดล้อมเดียวกันกลับเกิดการบาดเจ็บของไตขึ้นในเฉพาะบางราย และในบางรายมีการฟื้นตัวจนค่าครีเอตินินในเลือดลดลงได้หลังหยุดเก็บเกี่ยว แต่บางรายกลับมีการดำเนินโรคจนกลายเป็นโรคไตเรื้อรัง จึงมีการศึกษาทางพันธุกรรมด้วยวิธี genome wide association study เพื่อเปรียบเทียบลักษณะทางพันธุกรรมของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังกับกลุ่มควบคุม พบว่ามีความแตกต่างของยีนบางตำแหน่ง ได้แก่ SLC13A3 (sodium-dependent dicarboxylate transporter member 3) และ KCNA10 (voltage-gated potassium channel) ซึ่งยังเป็นแค่การศึกษาเบื้องต้น ยังต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติม

เพื่อยืนยันผลของยีนเหล่านี้ต่อไป²⁵

การรักษา เนื่องจากช่วงแรกผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการ กว่า จะได้รับการวินิจฉัยจึงมักมีการดำเนินโรคไปมากแล้ว และเนื่องจากขณะนี้ยังไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจนของโรคนี้ จึงยังไม่มี การรักษาจำเพาะ การรักษาจึงเป็นเพียงการรักษาตามอาการ การรักษาเพื่อชะลอความเสื่อมของไต และการเตรียมผู้ป่วยก่อนเข้าสู่ระยะสุดท้าย ที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต

การป้องกันโรค

เนื่องจากโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุนั้นเป็นปัญหาที่สำคัญในระดับโลก การป้องกันโรคอย่างมีประสิทธิภาพจึงต้องอาศัยความร่วมมือจากทุกหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง ทั้งในระดับชุมชนและระดับประเทศ ทั้งภาครัฐและภาคเอกชน

การป้องกันโรกระดับปฐมภูมิ

คือการแก้ไขตั้งแต่สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค เพื่อป้องกันไม่ให้เป็นโรค โดยมีแนวทางสืบเนื่องมาจากสาเหตุที่เป็นไปได้ ดังนี้ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคไตเรื้อรัง

สาเหตุ	การป้องกัน
สารเคมีทางการเกษตร	- ระบุตัวสารเคมีที่อาจเป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรค และกำหนดมาตรการในการจำกัดการใช้สารเคมีเหล่านั้น เช่น ประเทศศรีลังกามีมาตรการงดใช้สารไกลโฟเสตแล้วในปัจจุบัน - มีการศึกษาและประเมินผลข้างเคียงของสารเคมีทุกชนิดที่นำเข้าใหม่ - แนะนำใส่อุปกรณ์ป้องกันหากต้องใช้ หรืออยู่ในสิ่งแวดล้อมที่มีการใช้สารเคมี เช่น การใส่หน้ากาก แวนตา ชุดป้องกัน ถุงมือ และรองเท้าว เป็นต้น - แนะนำการปฏิบัติตนเบื้องต้นหากได้รับสารเคมี และอาการที่ควรมาพบแพทย์
ภาวะเครียดจากความร้อน และภาวะขาดน้ำ	- Water-rest-shade campaign จัดให้มีชั่วโมงพัก เพื่อเลี่ยงการเผชิญแสงแดดต่อเนื่องเป็นเวลานาน จัดให้มีที่ร่มให้สามารถหลบแดดได้ จัดให้มีน้ำดื่มสะอาดในสถานที่ทำงาน - แนะนำให้มีการดื่มน้ำอย่างเพียงพอ - อาจพิจารณาให้ยาลดกรดยूरิก ในกรณีที่มียาระดับยูริกในเลือดสูง
การปนเปื้อนของแหล่งน้ำ และความกระด้างของน้ำ	- จัดการระบบน้ำประปาให้ถูกหลักอนามัย ทั้งน้ำอุปโภคและบริโภค - เลี่ยงการใช้น้ำจากบ่อน้ำโดยตรง - มีการทำความสะอาดบ่อน้ำสม่ำเสมอ
การติดเชือบางชนิด	ให้ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับโรคติดเชื้อที่พบบ่อย และแนะนำอาการที่ควรมาพบแพทย์
ยาและสารพิษอื่น ๆ	- ให้ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับสารพิษที่พบบ่อย และยาที่ควรระวัง - แนะนำการปฏิบัติตนเบื้องต้นหากได้รับสารพิษ และอาการที่ควรมาพบแพทย์

นอกจากนี้หมายรวมถึงการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเพื่อให้ทราบถึงสาเหตุที่แน่ชัดของโรคไตเรื้อรังในแต่ละพื้นที่ ซึ่งจะนำไปสู่การแก้ไขที่ตรงจุดมากยิ่งขึ้น

การป้องกันโรคระดับทุติยภูมิ

การตรวจคัดกรองโรคตั้งแต่ผู้ป่วยยังไม่แสดงอาการ ซึ่งปัญหาที่พบจริงในพื้นที่ที่เป็นถิ่นของโรคคือ ประชากรส่วนใหญ่ไม่ได้ตระหนักถึงความสำคัญของโรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุ ไม่มีระบบสวัสดิการตรวจสุขภาพเป็นประจำ และไม่สามารถเข้าถึงระบบสาธารณสุขได้โดยง่าย ประกอบกับในช่วงแรกผู้ป่วยมักไม่มีอาการหรือมีอาการเล็กน้อยที่ไม่จำเพาะ จึงไม่ได้มาพบแพทย์

การตรวจคัดกรองโรคให้ได้ประสิทธิภาพนั้น จึงควรเป็นนโยบายสาธารณสุขระดับประเทศ ในการเฝ้าระวังเชิงรุกเช่น การออกหน่วยตรวจสุขภาพในสถานที่ทำงาน เป็นต้น รวมถึงการพัฒนาเครื่องมือตรวจเลือดที่พกพาได้ง่าย ให้ผลเร็ว เพื่อให้สามารถตรวจเลือดนอกสถานที่โรงพยาบาลได้อย่างสะดวก

นอกจากนี้ ยังควรมีการให้ความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับตัวโรค และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค ซึ่งจะช่วยในการป้องกันโรคได้ทั้งในระดับ ปฐมภูมิ ทุติยภูมิ และตติยภูมิ

การป้องกันโรคระดับตติยภูมิ

คือการแก้ไขปัจจัยต่างๆในกรณีที่เป็นโรคแล้ว เพื่อชะลอการดำเนินโรคไม่ให้เข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และลดการเสียชีวิตจากโรคไตเรื้อรัง ซึ่งนอกจากการพัฒนาการรักษาในพื้นที่ให้ได้มาตรฐานตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคไตเรื้อรังแล้ว ยังควรบริหารจัดการระบบบริการสาธารณสุขให้สามารถเข้าถึงได้ง่าย มีระบบสิทธิการรักษารองรับเพื่อให้ผู้ป่วยเข้าถึงการรักษา และมีทรัพยากรที่เพียงพอสำหรับผู้ป่วยในพื้นที่ สามารถรองรับตามจำนวนผู้ป่วยที่อาจเพิ่มขึ้นได้ โดยเฉพาะในกรณีที่ต้องเข้ารับการรักษาบำบัดทดแทนไต

การวางแผนรับมือกับโรคอย่างมีประสิทธิภาพ (5 C's)

ในการรับมือกับโรคไตเรื้อรังที่มีรายงานความชุกเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ และยังไม่สามารถระบุสาเหตุของโรคได้แน่ชัดนั้น ผู้เขียนขอเสนอว่าต้องอาศัยปัจจัย 5 ประการ ดังนี้

- **Concern and identification** ความตระหนักถึงปัญหา และผลที่อาจเกิดขึ้นในอนาคต มุ่งเน้นการหาสาเหตุของโรค และระบาดวิทยาของโรค
- **Conducting research** การศึกษาวิจัยเพื่อพัฒนาองค์ความรู้ในด้านต่าง ๆ ของโรค
- **Capability for intervention** กระบวนการในการจัดการกับปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจเป็นสาเหตุของโรค รวมถึงการจัดการระบบสาธารณสุขเพื่อให้สามารถเข้าถึงได้ง่าย และเพียงพอ

ต่อจำนวนผู้ป่วย

- **Collaboration** ความร่วมมือจากหน่วยงานที่เกี่ยวข้องทั้งในระดับชุมชนและระดับประเทศ ทั้งภาครัฐและภาคเอกชน
- **Communication** การเข้าถึงประชากรในพื้นที่ การให้ความรู้ความเข้าใจ เพื่อเพิ่มความตระหนักในกลุ่มประชากร เพิ่มความสามารถในการดูแลตนเอง และเพิ่มความร่วมมือตามนโยบายป้องกันโรค

ในบริเวณอเมริกากลางนั้น มีเครือข่ายลาอิสลา (La Isla Network) ซึ่งทำหน้าที่ประสานหน่วยงานจากประเทศต่าง ๆ ที่เป็นถิ่นของโรค รวมถึง Pan American Health Organization (PAHO) และ International Society of Nephrology (ISN) ในการดำเนินการตามนโยบายต่างๆ เช่น Water-rest-shade campaign และในการศึกษาวิจัยแบบพหุสถาบัน เช่น Disadvantaged populations eGFR epidemiology study (DEGREE) ซึ่งกำลังอยู่ในขั้นตอนดำเนินงานวิจัย

สรุป

โรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุพบมากขึ้นในพื้นที่เกษตรกรรม ในหลายประเทศ ปัจจุบันมีข้อสันนิษฐานถึงสาเหตุที่อาจก่อให้เกิดโรค เช่น การใช้สารเคมีทางการเกษตร การทำงานกลางแจ้งเป็นเวลานาน ภาวะขาดน้ำ การปนเปื้อนในแหล่งน้ำ การติดเชื้อเลปโตสไปโรซิส ยาสมุนไพร และปัจจัยทางพันธุกรรม เป็นต้น หรืออาจเป็นผลจากหลายปัจจัยร่วมกันก็ได้ ทั้งนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด ต้องอาศัยการศึกษาวิจัยเพื่อพิสูจน์เพิ่มเติม ซึ่งการศึกษาวิจัยและการดำเนินนโยบายป้องกันโรค ต้องอาศัยความร่วมมือจากหลายหน่วยงานทั้งในระดับชุมชน และในระดับประเทศ เพื่อให้สามารถระบุสาเหตุที่แน่ชัดของโรค แก้ไขสาเหตุนั้น ๆ อย่างมีประสิทธิภาพ นำไปสู่การลดอุบัติการณ์โรคไตเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุได้ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;385(9963): 117-71.
2. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and

- alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052-90.
3. Anandagoda N, Lord GM. Preventing aristolochic acid nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(2):167-8.
 4. Torres C AA, González M, López I, Jakobsson K, Elinder CG, Lundberg I, et al. Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(3):485-96.
 5. Wesseling C, van Wendel de Joode B, Crowe J, Rittner R, Sanati NA, Hogstedt C, et al. Mesoamerican nephropathy: geographical distribution and time trends of chronic kidney disease mortality between 1970 and 2012 in Costa Rica. *Occup Environ Med*. 2015;72(10):714-21.
 6. Ordunez P, Nieto FJ, Martinez R, Soliz P, Giraldo GP, Mott SA, et al. Chronic kidney disease mortality trends in selected Central America countries, 1997-2013: clues to an epidemic of chronic interstitial nephritis of agricultural communities. *J Epidemiol Community Health*. 2018;72(4):280-6.
 7. Orantes CM HR, Almaguer M, Brizuela EG, Hernández CE, Bayarre H, Amaya JC, et al. Chronic kidney disease and associated risk factors in the Bajo Lempa Region of El Salvador: Nefrolempa Study, 2009. *MEDICC Review*. 2011;13(4):14-22.
 8. Peraza S, Wesseling C, Aragon A, Leiva R, García-Trabanino RA, Torres C, et al. Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(4):531-40.
 9. López-Marín L CY, García XA, Flores WM, García YM, Herrera R, Almaguer M, et al. Histopathology of chronic kidney disease of unknown etiology in Salvadoran agricultural communities. *MEDICC Rev*. 2014;16(2):49-54.
 10. Fischer RSB, Vangala C, Truong L, Mandayam S, Chavarria D, Granera Llanes OM, et al. Early detection of acute tubulointerstitial nephritis in the genesis of Mesoamerican nephropathy. *Kidney Int*. 2018;93(3):681-90.
 11. Athuraliya NT AT, Amerasinghe PH, Kumarasiri R, Bandara P, Karunaratne U, Milton AH, et al. Uncertain etiologies of proteinuric-chronic kidney disease in rural Sri Lanka. *Kidney Int*. 2011;80:1212-21.
 12. Wanigasuriya KP, Peiris-John RJ, Wickremasinghe R, Hittarage A. Chronic renal failure in North Central Province of Sri Lanka: an environmentally induced disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101(10):1013-7.
 13. Wijkstrom J, Jayasumana C, Dassanayake R, Priyawardane N, Godakanda N, Siribaddana S, et al. Morphological and clinical findings in Sri Lankan patients with chronic kidney disease of unknown cause (CKDu): Similarities and differences with Mesoamerican Nephropathy. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193056.
 14. Jayasumana C, Orantes C, Herrera R, Almaguer M, Lopez L, Silva LC, et al. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities: a worldwide epidemic with social, occupational and environmental determinants. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(2):234-41.
 15. Wijewickrama ES, Gunawardena N, Jayasinghe S, Herath C. CKD of unknown etiology (CKDu) in Sri Lanka: A multilevel clinical case definition for surveillance and epidemiological studies. *Kidney Int Rep*. 2019;4(6):781-5.
 16. Tatapudi RR, Rentala S, Gullipalli P, Komaraju AL, Singh AK, Tatapudi VS, et al. High Prevalence of CKD of unknown etiology in Uddanam, India. *Kidney Int Rep*. 2019;4(3):380-9.
 17. Ingsathit A, Thakkestian A, Chaiprasert A, Sangthawan P, Gojaseni P, Kiattisunthorn K, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(5):1567-75.
 18. Jayasumana C, Gunatilake S, Senanayake P. Glyphosate, hard water and nephrotoxic metals: are they the culprits behind the epidemic of chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka? *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(2):2125-47.
 19. Gunatilake S, Seneff S, Orlando L. Glyphosate's synergistic toxicity in combination with other factors as a cause of chronic kidney disease of unknown origin. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(15):2734.

20. Jayasumana C, Gunatilake S, Siribaddana S. Simultaneous exposure to multiple heavy metals and glyphosate may contribute to Sri Lankan agricultural nephropathy. *BMC Nephrol.* 2015;16:103.
21. Vervaet BA, Nast CC, Jayasumana C, Schreurs G, Roels F, Herath C, et al. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities is a toxin-induced proximal tubular nephropathy. *Kidney Int.* 2020; 97(2):350-369.
22. Gonzalez-Quiroz M, Smpokou ET, Silverwood RJ, Camacho A, Faber D, Garcia BR, et al. Decline in kidney function among apparently healthy young adults at risk of mesoamerican nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(8):2200-12.
23. Herath C, Jayasumana C, De Silva P, De Silva PHC, Siribaddana S, De Broe ME. Kidney diseases in agricultural communities: a case against heat-stress nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2018;3(2):271-80.
24. Schneider MC, Najera P, Aldighieri S, Bacallao J, Soto A, Marquino W, et al. Leptospirosis outbreaks in Nicaragua: identifying critical areas and exploring drivers for evidence-based planning. *Int J Environ Res Public Health.* 2012;9(11):3883-910.
25. Nanayakkara S, Senevirathna ST, Abeysekera T, Chandrajith R, Ratnatunga N, Gunarathne ED, et al. An integrative study of the genetic, social and environmental determinants of chronic kidney disease characterized by tubulointerstitial damages in the North Central Region of Sri Lanka. *J Occup Health.* 2014;56(1):28-38.