

Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis

Chumphon Sirisuksakun, Bancha Satirapoj

Division of Nephrology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital

Abstract

Acute interstitial nephritis (AIN) is an important cause of acute kidney injury. Antibiotics, proton-pump inhibitors, and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are relatively common causes of drug-induced AIN. The pathogenesis of drug-induced AIN involves an allergic response resulting in drug hypersensitivity. The typical triad of symptoms, i.e., rash, fever, and eosinophilia, is only found in 10% of the patients. AIN develops weeks or months after the initiation of the medications. Therefore, drug-induced AIN should be considered in patients with unexplained acute kidney injury and subsequent tissue diagnosis is required. The principles of treatment include the rapid removal of culprit medications and considering for initiation of immunosuppression to reduce chronic kidney disease progression. To date, the efficacy of corticosteroids for treatment of drug-induced AIN has been evaluated in only observational studies. High-dose corticosteroids should be considered in patients with high-probability of responses including the history of recent uses of the responsible drugs, and mild to moderate interstitial fibrosis from kidney biopsies. Corticosteroids should be discontinued if no meaningful improvement in renal function after 8 weeks because they may potentiate adverse reactions without adding more benefits.

Keywords: interstitial nephritis; pain killers; AKI; acute kidney injury; nephrotic syndrome

Corresponding author: Bancha Satirapoj

Email: satirapoj@yahoo.com



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

ยากับการเกิดโรคไตอักเสบ

จุมพล สิริสุขสกุล, บัญชา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรมโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

ภาวะ acute interstitial nephritis (AIN) เป็นสาเหตุสำคัญของภาวะไตวายเฉียบพลัน ยาปฏิชีวนะ ยาลดกรดในกระเพาะอาหาร และยาแก้ปวดชนิด non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) เป็นสาเหตุหลักของยาที่ทำให้เกิด AIN กลไกการเกิดโรคเกิดจากภาวะภูมิคุ้มกันไวเกินต่อยา อาการแสดงของโรคหลัก 3 ข้อ คือ ผื่น ไข้ และเม็ดเลือดขาว eosinophil เพิ่มขึ้นพบเพียงร้อยละ 10 ของยาที่ทำให้เกิด AIN การเกิด AIN ใช้ระยะเวลาเป็นสัปดาห์ หรือเดือนหลังได้รับยา จำเป็นต้องคิดถึงโรคนี้ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันไม่ทราบสาเหตุ และจำเป็นต้องทำการตรวจชิ้นเนื้อไตเพื่อการวินิจฉัยโรค หลักการรักษาโรคคือการหยุดยาที่เป็นสาเหตุของโรคให้เร็วที่สุด ร่วมกับการพิจารณาใช้ยากดภูมิในรายที่เหมาะสมเพื่อชะลอการเกิดโรคไตเรื้อรัง จากข้อมูลการรักษาในปัจจุบันส่วนใหญ่มาจากการศึกษาแบบสังเกต เพื่อดูประสิทธิภาพของการใช้สเตียรอยด์ขนาดสูง พบว่าการหยุดยาที่เป็นสาเหตุได้เร็ว ร่วมกับการใช้ยาสเตียรอยด์ในรายที่เพิ่งเกิดอาการและมีลักษณะพยาธิสภาพจากชิ้นเนื้อไตเป็นพังผืดไม่รุนแรงจะมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดี ควรหยุดยาสเตียรอยด์หากไม่มีการตอบสนองหลังการรักษามากกว่า 8 สัปดาห์ เพราะว่ายายาจะเพิ่มความเสี่ยงจากผลข้างเคียงของการรักษา

คำสำคัญ: ไตวาย; ไตวายเฉียบพลัน; ไตอักเสบ; ยาแก้ปวด; ยาแก้อักเสบ; โปรตีนรั่ว

บทนำ

โรคไตวายเฉียบพลันจากการอักเสบของเนื้อเยื่อฮิดเกอะ (acute interstitial nephritis, AIN) เป็นภาวะที่มีการแทรกซึมของเซลล์เม็ดเลือดขาวที่ก่อการอักเสบภายใน interstitium ส่งผลให้เกิดการอักเสบของท่อไต (tubulitis) การบาดเจ็บของเซลล์ท่อไต (tubular injury) และมีการบวมน้ำภายในเนื้อเยื่อฮิดเกอะของไต (interstitial edema) ซึ่งสามารถทำให้เกิดการฝ่อของท่อไต (tubular atrophy) และพังผืดภายในไต (interstitial fibrosis) ภายหลังจนเกิดเป็นภาวะไตเรื้อรัง โดยมีการรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลการตรวจชิ้นเนื้อไตในหลายประเทศ พบโรคไตวายเฉียบพลันจากโรค acute interstitial nephritis ประมาณร้อยละ 2-6¹ และพบโรคนี้ในผู้ป่วยไตวายที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไตประมาณร้อยละ 7-19¹

ระบาดวิทยา

ยาเป็นสาเหตุหลักของ AIN (drug-induced AIN) มากกว่าร้อยละ 70 ในประเทศที่พัฒนาแล้ว และเป็นสาเหตุประมาณร้อยละ 50

ในประเทศที่กำลังพัฒนา¹ โดยยาประเภทใดก็ได้ตามสามารถทำให้เกิดโรคได้ อย่างไรก็ตามมีกลุ่มยาบางประเภทที่เป็นสาเหตุได้บ่อยได้แก่ ยาปฏิชีวนะ ยาต้านไวรัส ยาแก้ปวด ยาแก้ปวดชนิดบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) และยาลดกรดกระเพาะอาหาร เป็นต้น โดยพบว่าจากการเก็บรวบรวมข้อมูลผลชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยที่มีการอักเสบเฉียบพลันจาก AIN จำนวน 133 ราย พบว่าสาเหตุเกิดจากยาถึงร้อยละ 70² โดยกลุ่มยาที่พบเป็นสาเหตุสามอันดับแรกได้แก่ กลุ่มยาปฏิชีวนะพบเป็นสาเหตุร้อยละ 49 กลุ่มยาลดกรดกระเพาะอาหารพบเป็นสาเหตุร้อยละ 14 และกลุ่มยาแก้ปวด NSAIDs พบเป็นสาเหตุร้อยละ 11 โดยสามอันดับแรกของชนิดยาที่พบเป็นสาเหตุได้บ่อยที่สุดได้แก่ omeprazole ร้อยละ 12, amoxicillin ร้อยละ 8 และ ciprofloxacin ร้อยละ 8 ดังนั้นการทราบถึงกลไกการเกิดโรค อาการแสดงทางคลินิก การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ตลอดจนไปจนถึงการรักษาตามข้อมูลหลักฐานทางวิชาการล่าสุดในปัจจุบัน จึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: บัญชา สติระพจน์

อีเมล: satirapoj@yahoo.com



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

ในการรักษา drug-induced AIN เพื่อป้องกันการเกิดโรคไตวายเรื้อรังในอนาคต

กลไกการเกิดโรค

ปัจจุบันเชื่อว่ากลไกการเกิด drug-induced AIN เป็นปฏิกิริยาการตอบสนองของร่างกายไวเกินต่อยา หรืออาจเกิดจากการเสียบระบบภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนในร่างกายของผู้ป่วยเอง³ โดยสาเหตุที่เชื่อว่าเกิดจากภาวะปฏิกิริยาการตอบสนองของร่างกายไวเกินต่อยาเนื่องจากมีลักษณะเด่นของโรคได้แก่⁴ พบอาการแสดงของปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน เช่น ผื่น ผื่นลมพิษ อาการแพ้แบบ anaphylaxis และ serum sickness ไม่พบคำอธิบายอื่นถึงสาเหตุของอาการแสดงของปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันจากคุณสมบัติของยา ระยะเวลาแสดงอาการหลังจากได้รับยาส่วนใหญ่เกิดภายใน 7-10 วัน การที่ยาสามารถทำให้เกิดการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้ดีภายหลังจากการได้รับยาประกอบไปด้วยกลไกดังนี้⁵ เนื้อเยื่อของผู้ป่วยถูกผลกระทบและเกิดเปลี่ยนแปลงหลังจากได้รับยา ทำให้สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันภายหลังจากการได้รับยา เกิดการสร้างแอนติบอดีต่อยา ซึ่งไปจับกับยาและเกิดเป็นสารเชิงซ้อนของแอนติบอดีและยา (immune complex) ซึ่งสามารถกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันของร่างกาย เช่น โรคไตวายเฉียบพลันจากยาเมทิซิลลิน (methicillin) มีรายงานว่าพบสารเชิงซ้อนของแอนติบอดีและยาติดที่ตำแหน่ง tubular basement membrane เข้าได้กับลักษณะที่พบใน anti-TBM disease⁶ ตัวยาอาจมีคุณสมบัติที่ทำให้เกิดการนำเสนอแอนติเจน (antigen presentation) ได้ดีต่อ T-cell receptor หรือ major histocompatibility complex protein ที่มีลักษณะเฉพาะ โดยมีหลักฐานจากการค้นพบว่ายาบางชนิด เช่น flucloxacillin มีลักษณะจับกันได้ดี (high affinity) ต่อ HLA-B*57:01⁷ หรือยา carbamazepine มีลักษณะจับกันได้ดี (high affinity) ต่อ HLA-B*15:02⁸ ตัวยาถูกกระบวนการเมแทบอลิซึมของร่างกายเปลี่ยนเป็นตัวยามีคุณสมบัติก่อให้เกิดการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (immunogen) แอนติเจนของยาเองโดยปกติอาจไม่สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันเองได้ เรียกแอนติเจนชนิดนี้ว่า hapten แต่เมื่อ hapten ถูกโปรตีน (carrier protein) ในร่างกายจับตัวแบบถาวรเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน (complex) ซึ่งมีคุณสมบัติก่อให้เกิดการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน เช่น กรณีของยา β -lactams ที่จับกับโปรตีนในร่างกายเช่น แอลบูมิน แล้วกลายเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่มีคุณสมบัติกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย จะเห็นได้ว่ามีหลายเหตุผลสนับสนุนว่ายาสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายได้หลายวิธี หลังจากนั้นจะเกิดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายเพิ่มขึ้น และส่งผลให้เกิดกระบวนการอักเสบตามมา โดยเกิดการกระตุ้นการดำเนินไปสู่ drug-induced AIN สามารถแบ่งได้เป็นสามระยะ⁵ ดังนี้

ระยะที่มีการนำเสนอแอนติเจน (antigen-recognition phase)

เป็นระยะที่มีการนำเสนอแอนติเจนให้กับเม็ดเลือดขาวชนิด Helper T-cell โดยกระบวนการนี้เกิดขึ้นเมื่อมีแอนติเจน หรือ hapten ถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัส ซึ่งในที่นี้ก็คือ โมเลกุลของยา ซึ่งจะจับกับซีรัมโปรตีนกันอย่างถาวรเป็นสารประกอบเชิงซ้อน ซึ่งจะถูกนำเข้าสู่เซลล์ท่อไต และเซลล์ที่อยู่บริเวณ interstitium เช่น เซลล์ dendritics ด้วยกระบวนการ endocytosis เมื่อถูกนำเข้าสู่เซลล์จะเกิดกระบวนการภายในเซลล์ dendritics เพื่อตัดแปลงและประกอบแอนติเจนเข้ากับกลุ่มโปรตีน major histocompatibility complex class II ก่อนถูกนำเสนอบนผิวเซลล์ dendritics ซึ่งเมื่อเซลล์ dendritics เคลื่อนที่ผ่านทางระบบท่อน้ำเหลืองเพื่อมาบริเวณท่อน้ำเหลืองข้างเคียง จะนำเสนอแอนติเจนนี้ให้กับ Helper T-cell แอนติเจนของยาที่กระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยวิธีนี้เรียกว่า hapten ซึ่งตั้งต้นแล้ว hapten จะไม่สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน แต่เมื่อจับกับซีรัมโปรตีนที่เป็นตัวพาของยา ซึ่งเดิมก็ไม่สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้เช่นกัน เนื่องจากคุณสมบัติ self-tolerance ของระบบภูมิคุ้มกันร่างกาย การจับกันของ hapten และซีรัมโปรตีนดังกล่าวจะกลายเป็นโมเลกุลใหม่ที่สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้ อาจกล่าวได้ว่ายาประเภทนี้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของแอนติเจนของร่างกาย ในที่นี้คือซีรัมโปรตีนให้ผิดปกติไปจากเดิม นอกจากนี้ยาบางชนิดยังสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของแอนติเจนของร่างกายผ่านคุณสมบัติความเป็นพิษต่อไต ซึ่งทำลายโครงสร้างเนื้อเยื่อไต ก่อให้เกิดแอนติเจนชนิดใหม่ (neo-antigen) หรือทำให้ self-antigen ที่เดิมจะไม่สัมผัสกับเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน สามารถสัมผัสและกระตุ้นปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันได้

Integrative phase

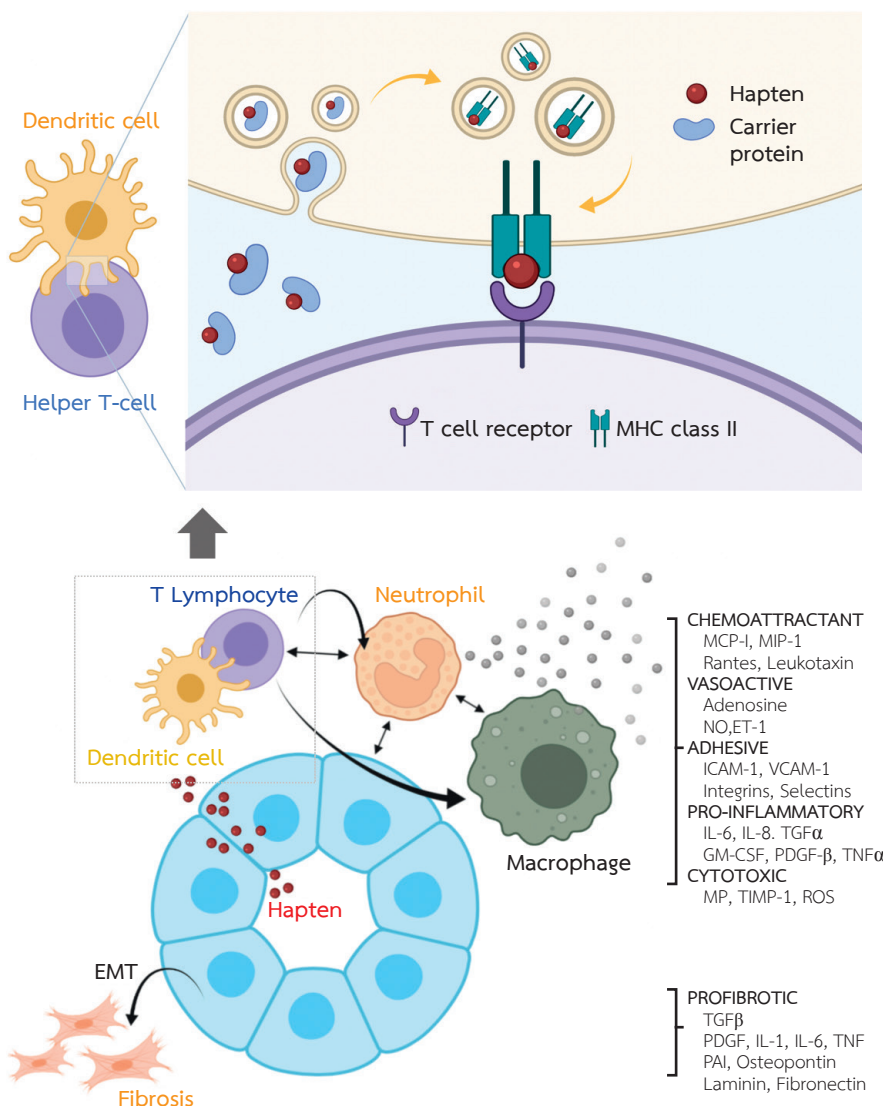
หลังจากที่เม็ดเลือดขาวชนิด Helper T-cell ถูกการกระตุ้นโดยเซลล์ dendritics แล้ว จะเกิดการขยายเพิ่มจำนวนตนเองต่อไป สามารถสร้างและหลั่งสาร cytokines กระตุ้นตนเองและเม็ดเลือดขาวข้างเคียงทั้ง lymphocyte, neutrophil, และ macrophage ให้เกิดกระบวนการอักเสบของเนื้อไตข้างเคียงโดยสาร cytokines ที่มีคุณสมบัติเป็นสารดึงดูดเม็ดเลือดขาวอื่นๆ (chemoattractant) เช่น Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1), Macrophage Inflammatory Protein 1 (MIP-1), Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted (RANTES) และ Leukotaxin เป็นต้น สารที่มีคุณสมบัติขยายหลอดเลือด เช่น Adenosine, Nitric oxide (NO) และ Endothelin 1 (ET-1) เป็นต้น หรือสารที่มีคุณสมบัติทำให้เม็ดเลือดขาวยึดเกาะ เช่น Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1), Vascular Adhesion Molecule 1 (VCAM-1) เป็นต้น หรือสารที่มีคุณสมบัติก่อการอักเสบเช่น Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 8 (IL-8),

Transforming Growth Factor alpha (TGF- α), Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF), Platelet-Derived Growth Factor beta (PDGF- α) และ Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- β) เป็นต้น หรือสารที่มีฤทธิ์ทำลายเซลล์ เช่น Microparticles (MP), Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1 (TIMP-1) และ Reactive Oxygen Species (ROS) ฯลฯ รวมทั้งผ่านทางการกระตุ้นการทำลายเซลล์ในเนื้อไตโดยตรง อย่างไรก็ตามผลของการทำงานเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาวจะเกิดการอักเสบรุนแรง หรือไม่เกิดการอักเสบใน effector phase ขึ้นกับว่ามีการกระตุ้น Regulatory T-cell ซึ่งยับยั้งการอักเสบมากน้อยเพียงใด

Effector phase

เป็นผลลัพธ์ขั้นสุดท้ายของการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่ง

แสดงออกมาเป็นปฏิกิริยาที่เซลล์เม็ดเลือดขาวกระทำต่อเนื้อเยื่อไต ซึ่งอาจไม่มีการอักเสบ หรือเป็นการอักเสบที่มีความรุนแรงน้อยไปจนถึงการอักเสบรุนแรงมาก ซึ่งหากมีการดำเนินต่อของการอักเสบ เช่นจากการไม่ได้รับการแก้ไขสาเหตุ จะเกิดกระบวนการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ในเนื้อไตไปเป็นเซลล์ fibroblast (epithelial-mesenchymal transition) ที่สร้างโปรตีนคอลลาเจน และเกิดเป็นพังผืดจากสารกระตุ้นการเกิดพังผืด (profibrotic substances) เช่นสาร Transforming Growth Factor beta (TGF- β), Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor (TNF), Plasminogen Activator Inhibitor (PAI), Osteopontin, Laminin, Fibronectin เป็นต้น โดยสามารถสรุปกลไกการเกิดโรคดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงกระบวนการเกิดโรคไตวายเฉียบพลันจากการอักเสบของเนื้อเยื่อไตเกาะที่เกิดจากยา (Drug-induced acute interstitial nephritis) ดัดแปลงจาก Raghavan, R. et al.⁵

MHC, major histocompatibility complex; EMT, epithelial-mesenchymal transition; MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1; MIP-1, macrophage inflammatory protein 1; NO, nitric oxide; ET-1, endothelin 1; ICAM-1, intracellular adhesion molecule 1; VCAM-1, vascular adhesion molecule 1; IL, interleukin; TGF, transforming growth factor; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony stimulating factor; PDGF, platelet-derived growth factor; TNF, tumor necrosis factor; MP, microparticles; TIMP-1, tissue inhibitor of metalloproteinase 1; ROS, reactive oxygen species; PAI, plasminogen activator inhibitor

อาการแสดงทางคลินิก

อาการแสดงทางคลินิกของ drug-induced AIN มีลักษณะอาการได้หลากหลาย และมีหลายระดับความรุนแรง โดยสามารถมีอาการตั้งแต่ระดับความรุนแรงต่ำหรือไม่มีอาการ โดยตรวจพบจากการตรวจเลือดหรือปัสสาวะผิดปกติเท่านั้น จนถึงระดับความรุนแรงสูงที่ทำให้มีปัสสาวะออกน้อยลง หรือจำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนทางไตได้ โดยสำหรับอาการแสดง สามารถแบ่งออกได้เป็นอาการแสดงทางไต และอาการแสดงนอกไต

อาการแสดงทางไต ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน ชนิดปัสสาวะออกปกติมากกว่าปัสสาวะออกน้อย อย่างไรก็ตาม ขึ้นกับระดับความรุนแรงของโรค ตรวจพบเม็ดเลือดขาวออกมาในปัสสาวะ (leukocyturia) อาจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ (microscopic hematuria) ร่วมด้วย และมักมีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบ non-nephrotic proteinuria ผู้ป่วยส่วนน้อยเท่านั้นที่พบภาวะเลือดออกในทางเดินปัสสาวะ หรือโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบ nephrotic-range proteinuria⁹

อาการแสดงนอกไตพบได้หลากหลาย และพบเป็นอาการร่วมของโรคแตกต่างกันในระหว่างยาแต่ละชนิด โดยอาการแสดงนอกไตประกอบด้วย ไข้ อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยตามตัว ปวดข้อ และ

ข้ออักเสบ เป็นต้น โดยยาแต่ละชนิดอาจมีความจำเพาะต่ออาการแสดงนอกไตแตกต่างกัน กลุ่มยา rifampicin, sulfonamide, allopurinol, phenytoin และ clometacin อาจพบภาวะข้ออักเสบร่วมด้วย ยา mefenamic acid อาจพบอาการของระบบทางเดินอาหาร ยา rifampicin, sulfonamide อาจพบภาวะเม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) ยา rifampicin อาจพบภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ยา allopurinol และ phenytoin อาจพบผื่นลอก (exfoliation) ยาในกลุ่ม fenoprofen, indomethacin, diclofenac, allopurinol และ thiazide อาจพบภาวะหลอดเลือดอักเสบ ยา phenytoin อาจพบภาวะกล้ามเนื้ออักเสบหรือต่อมน้ำเหลืองโตได้ เป็นต้น สรุปในลักษณะอาการนอกไตที่พบในยาแต่ละชนิดตามตารางที่ 1¹⁰ อย่างไรก็ตามอาการดังกล่าว ไม่มีอาการใดที่จำเพาะเพียงพที่จะใช้วินิจฉัย drug-induced AIN โดยการพบอาการ 3 อาการที่เป็นลักษณะเฉพาะของโรคนี้ได้แก่ ไข้ ผื่น และภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil สูง ที่แสดงอาการพร้อมกันขณะเกิดภาวะไตวายพบได้น้อยกว่าร้อยละ 5-10 เท่านั้น^{11,12} แต่ลักษณะอาการนอกไตที่อาจช่วยบ่งบอก drug-induced AIN คืออาการไข้ และอาการผื่นที่มีลักษณะดังนี้

ตารางที่ 1 อาการร่วมที่สัมพันธ์กับยาที่เกี่ยวข้องกับ drug-induced AIN²

Drug class	Associated clinical features
Antibiotics	
β -Lactams	Fever and rash, eosinophilia, eosinophiluria, and pyuria
Sulfonamides	Fever and rash, eosinophilia, eosinophiluria, and pyuria
Fluoroquinolones	Eosinophiluria and pyuria
Rifampicin	Fever and rash, eosinophilia, eosinophiluria, and pyuria
Erythromycin	Inconsistent pyuria
Vancomycin	Inconsistent pyuria
Minocycline	Not applicable
Ethambutol	Not applicable
Chloramphenicol	Not applicable
Antiviral medications	
Abacavir	Rash
Indinavir	Eosinophiluria, crystalluria
Atazanavir	Crystalluria
Aciclovir	Crystalluria

Drug class	Associated clinical features
Anticonvulsants	
Phenytoin	Rash, inconsistent pyuria
Carbamazepine	Inconsistent pyuria
Phenobarbital	Inconsistent pyuria
Analgesics	
NSAIDs	Edema and congestive heart failure, hyponatremia and hyperkalemia, nephrotic syndrome
Selective COX 2-inhibitors	Edema and congestive heart failure, hyponatremia and hyperkalemia, nephrotic syndrome
Gastrointestinal medications	
Proton pump inhibitors	Rare rash, inconsistent pyuria
H ₂ receptor antagonists	Rare rash, inconsistent pyuria
Other	
5-Aminosalicylates	Rare rash, inconsistent pyuria
Diuretics	Rare rash, inconsistent pyuria, hyponatremia, and hypokalemia
Allopurinol	Rare rash (sometimes severe), inconsistent pyuria
Captopril	Rare rash, inconsistent pyuria
Interferon	Rare rash, inconsistent pyuria, and proteinuria
Ciclosporin	Rare rash, inconsistent pyuria, and hypertension
Antiangiogenesis drugs	Rare rash, inconsistent pyuria, hypertension, and proteinuria

อาการไข้ เป็นอาการแสดงนอกไตที่อาจพบร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ โดยทั่วไปจะไม่มีอาการไข้ในกลุ่ม drug-induced AIN จากยา NSAIDs และกลุ่มยาฆ่าเชื้อชนิด non- β -lactams แต่จะพบอาการไข้ได้ถึงร้อยละ 50-100 ในกลุ่มยาฆ่าเชื้ออนุพันธ์ของเพนิซิลลิน โดยเฉพาะยาเมทิซิลลิน (methicillin)¹⁰ โดยเมื่อพิจารณาจากสาเหตุทั้งหมดที่สามารถทำให้เกิด AIN พบอาการไข้ได้ประมาณร้อยละ 30¹¹ โดยอาการไข้ที่พบส่วนใหญ่เป็นลักษณะไข้ต่ำ ๆ หรือลักษณะไข้สูงเป็นพัก ๆ และส่วนใหญ่เกิดภายใน 2 สัปดาห์หลังจากได้ยา อย่างไรก็ตามอาจพบไข้เกิดได้เร็วภายในไม่กี่ชั่วโมง หรือไม่กี่วันหลังจากได้รับยา กรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับยานั้นมาก่อน¹²

อาการผื่น เช่นเดียวกับอาการไข้ อาจพบเป็นหนึ่งในอาการแสดงนอกไต โดยสามารถพบได้ร้อยละ 15-50 และขึ้นกับชนิดยา โดยส่วนใหญ่พบผื่นร่วมด้วยในกลุ่มยาที่ทำให้เกิดอาการแพ้ (hypersensitivity reaction) เช่นยาในกลุ่มอนุพันธ์ของเพนิซิลลิน, sulfonamides, allopurinol, และ phenytoin เป็นต้น โดยลักษณะผื่นส่วนใหญ่เป็นลักษณะ morbilliform หรือ maculopapular ขึ้นที่บริเวณลำตัว แต่สามารถพบผื่นที่รุนแรงเป็นลักษณะหลุด

ลอกของชั้นผิวหนังชนิด toxic epidermal necrolysis หรือเป็นลักษณะเป็นผื่นแดงทั่ว ๆ (diffuse erythroderma) เช่นที่พบในยา allopurinol¹³ แต่อาการผื่นไม่ไวพอที่จะใช้วินิจฉัยโรคเนื่องจากพบว่ายาลบางชนิด เช่น ยา NSAIDs หรือยาลดกรดกระเพาะอาหารอาจไม่พบอาการผื่นแม้จะเป็นโรคชนิดรุนแรง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

จากที่กล่าวไปข้างต้น ผู้ป่วยบางรายอาจพบลักษณะผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่เข้าได้กับโรคนี้ โดยสามารถแบ่งการส่งตรวจที่ช่วยในการวินิจฉัยเบื้องต้น¹⁰

การตรวจเลือด

พบว่าความผิดปกติของการตรวจซีรัมที่พบได้บ่อยสุดในผู้ป่วย drug-induced AIN คือการมีระดับยูเรีย และครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้น โดยส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นภายใน 7-10 วันหลังจากได้รับยาที่เป็นสาเหตุ (culprit drug) นอกจากนี้ยังอาจพบภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ร่วมกับภาวะความเป็นกรดในเลือดที่มีคลอไรด์สูง (hyperchloremic metabolic acidosis) ซึ่งเกิดจากพยาธิสภาพหลักบริเวณท่อไตและ tubulointerstitium ผู้ป่วยส่วนน้อยอาจพบ

ลักษณะความผิดปกติของการทำงานของไตกลับเกลือแร่ของท่อไต ซึ่งสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรคไตวายเฉียบพลัน ขึ้นกับชนิดของยาที่เป็นสาเหตุของโรค โดยลักษณะความผิดปกติอาจพบเป็น salt-wasting nephropathy ความผิดปกติของการขับกรด (renal acidification) หรือการขับโพแทสเซียม ความผิดปกติของการทำงานของไตกลับเกลือแร่ของท่อไตส่วนต้น ซึ่งอาจดำเนินโรคเป็นลักษณะ Fanconi syndrome¹² ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil สูง เป็นความผิดปกติที่เป็นลักษณะเฉพาะของโรคนี้ และอาจพบได้สูงถึงร้อยละ 80 กรณีที่เกิดจากยาฆ่าเชื้อกลุ่ม β -lactams แต่อาจพบไม่ถึง 1 ใน 3 ของยาฆ่าเชื้อกลุ่ม non- β -lactams ความผิดปกติอื่นที่อาจพบได้เช่น ระดับซีรัมแอนติบอดีชนิดอี (serum IgE) สูงขึ้น หรือระดับ erythrocyte sedimentation rate (ESR) สูงที่บ่งบอกถึงกระบวนการอักเสบหรือกระบวนการแพ้พบได้ในผู้ป่วยบางราย

การตรวจปัสสาวะ

การตรวจปัสสาวะส่วนใหญ่พบโปรตีนรั่วในปัสสาวะจาก urine dipstick test ในระดับ 1-2+ สัมพันธ์กับปริมาณโปรตีนรั่วที่เกิดจากพยาธิสภาพบริเวณท่อไต (tubular-range proteinuria) อาจตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ โดยส่วนใหญ่พบได้น้อยกว่าร้อยละ 50 แต่อาจพบได้มากขึ้นถึงร้อยละ 90 กรณีเกิดจากยาบางชนิดโดยเฉพาะยาฆ่าเชื้อกลุ่ม β -lactams โดยเฉพาะ methicillin ส่วนน้อยเท่านั้นที่พบลักษณะเลือดออกในปัสสาวะที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า

ตรวจพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ หรือพบเป็นลักษณะตะกอนเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะได้ โดยในกรณีที่พบตะกอนของเม็ดเลือดขาว (white blood cell cast) ในผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะควรนึกถึง drug-induced AIN โดยพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ เกือบทุกรายในกรณีที่เกิดจากยา methicillin อย่างไรก็ตามอาจพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะน้อยกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มีสาเหตุจากยาชนิดอื่น ลักษณะเม็ดเลือดขาวที่พบในปัสสาวะ หากเป็นชนิด eosinophil (eosinophiluria) จะมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคประมาณร้อยละ 67 และ 87 ตามลำดับ¹⁴⁻¹⁷ ดังแสดงในตารางที่ 2¹⁰ การย้อมปัสสาวะชนิดพิเศษเรียกว่า Hansel stain ช่วยเพิ่มความไวในการตรวจพบเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil ในปัสสาวะ แต่ไม่มีผลต่อความไวในการวินิจฉัยโรค และต้องระมัดระวังในการแปลผล eosinophiluria เนื่องจากอาจพบได้ในโรคอื่นได้แก่ ภาวะปัสสาวะอักเสบ กรวยไตอักเสบ ต่อมลูกหมากอักเสบ โรคภูมิแพ้เฉียบพลันในหลอดเลือดไต โรคไตวายเฉียบพลันที่เกิดจากพยาธิสภาพของเซลล์ท่อไต หรือโรคการอักเสบของโกลเมอรูลัสร่วมกับการทำงานของไตบกพร่องเฉียบพลัน (rapidly progressive glomerulonephritis) สำหรับการตรวจทางซีรัมเคมีของปัสสาวะเช่น ปริมาณเกลือแร่ และความเข้มข้นของปัสสาวะไม่มีบทบาทสำคัญที่ช่วยการวินิจฉัยโรคนี้

ตารางที่ 2 ประสิทธิภาพการใช้การตรวจพบเม็ดเลือดขาว eosinophil ในปัสสาวะเพื่อวินิจฉัย drug-induced AIN¹⁰

Reference	Patients (n)	Sensitivity	Specificity	Other diagnoses
Corwin et al. (1985) ¹⁴	65	88%	52%	- Urinary tract infection - Radiocontrast-induced nephrotoxicity - Chronic kidney disease
Nolan et al. (1986) ¹⁵	92	91%	85%	- Acute tubular necrosis - Pyelonephritis - Glomerulonephritis - Rapidly progressive glomerulonephritis - Prostatitis
Corwin et al. (1989) ¹⁶	183	63%	93%	- Acute tubular necrosis - Urinary tract infection - Diabetic nephropathy
Ruffing et al. (1994) ¹⁷	199	63%	94%	- Glomerulonephritis - Chronic kidney disease - Pyelonephritis
Total	529	67%	87%	NA
Abbreviation: NA, not applicable				

พยาธิสภาพไต

การตรวจวินิจฉัยขึ้นเนื้อไตเป็นการตรวจที่จำเป็นสำหรับการวินิจฉัยโรคไตวายเฉียบพลันจาก AIN โดยพบลักษณะของเซลล์ท่อไตอักเสบ (tubulitis) ร่วมกับพยาธิสภาพของ interstitium ที่พบได้ทั้งการบวม (interstitial edema) การแทรกซึมของเซลล์ (interstitial infiltration) หรือพังผืด (interstitial fibrosis) ขึ้นกับระยะของโรค โดยไม่พบความผิดปกติของหลอดเลือดและโกลเมอรูลัส การแทรกซึมของเซลล์ (interstitial infiltration) ประกอบไปด้วยเซลล์เม็ดเลือดขาว lymphocyte และ monocyte เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งอาจมีการปะปนของเซลล์ eosinophil, plasma cell, neutrophil หรือ histiocyte ร่วมด้วย จากการศึกษาย้อนพิเศษเพื่อระบุชนิดของเซลล์ที่แทรกซึมในผู้ป่วย AIN จากยา NSAIDs และยาปฏิชีวนะชนิด β -lactams¹⁸ พบการแทรกซึมของเซลล์ (interstitial infiltration) ชนิด T lymphocyte ร้อยละ 71.7 ประกอบไปด้วย CD4⁺ และ CD8⁺ T lymphocyte ในสัดส่วนเท่ากัน monocyte ร้อยละ 15.2 และ B lymphocyte ร้อยละ 7.4 อย่างไรก็ตามการพบเซลล์ eosinophil ปริมาณมากอาจบ่งบอกถึงสาเหตุจากยา หรือการพบเซลล์ neutrophil ปริมาณมากอาจบ่งบอกถึงการติดเชื้อจากแบคทีเรีย โดยผู้ป่วย drug-induced AIN จะพบลักษณะการแทรกซึมของเซลล์ได้ทุกชนิด โดยส่วนใหญ่ไม่พบเซลล์ eosinophil โดยเฉพาะในรายที่เกิดจากยา NSAIDs นอกจากนี้อาจพบลักษณะการแทรกซึมของเซลล์ (interstitial infiltration) ชนิด epithelioid histiocyte ที่รวมกลุ่มเป็นลักษณะ non-caseating granuloma ซึ่งแยกไม่ได้จาก granulomatous interstitial nephritis จากสาเหตุอื่น ๆ แต่เป็นสิ่งที่บ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ลักษณะของเซลล์ท่อไตอักเสบจะพบการอักเสบบริเวณชั้นเยื่อใต้เซลล์ท่อไต (tubular basement membrane) โดยการแทรกซึมของเซลล์ (interstitial infiltration) ซึ่งส่วนใหญ่ประกอบไปด้วย lymphocyte ร่วมกับพบลักษณะของการบาดเจ็บเซลล์ท่อไต เช่น luminal ectasia, cytoplasmic simplification, irregular luminal contours, prominent nucleoli, loss of brush border, และ apoptotic figures การตรวจชิ้นเนื้อโดยวิธี immunofluorescence และ electron microscopy ส่วนใหญ่เป็นปกติ จึงไม่ช่วยในการวินิจฉัยโรค หากพบการติดสารเรืองแสงที่บริเวณชั้นเยื่อใต้เซลล์ท่อไต (tubular basement membrane) ส่วนใหญ่พบในโรคภูมิคุ้มกันตนเองมากกว่า เช่น ไตอักเสบรูปัส Sjogren's syndrome หรือ IgG4 immune complex tubulointerstitial nephritis แต่ก็มีรายงานว่าพบเคสที่มีการติดสารเรืองแสงของอิมมูโนโกลบูลินที่บริเวณชั้นเยื่อใต้เซลล์ท่อไต (tubular basement membrane) ในรายที่เกิดจากยา methicillin⁶

แนวทางการวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคไตวายเฉียบพลันจาก drug-induced AIN ต้องหา ยาที่เป็นเหตุของโรค (culprit drug) โดยพิจารณาจากความถี่ของการเกิดโรคจากยาชนิดนั้น ประวัติการได้รับยาก่อนหน้า ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาก่อนเกิดอาการ รวมถึงอาการแสดงอื่นที่อาจบ่งชี้ถึงยาบางประเภท และพิจารณาการตรวจชิ้นเนื้อไตในรายที่มีโรคไตวายไม่ทราบสาเหตุ ในรายที่มีข้อห้ามในการเจาะไต อาจพิจารณาส่งตรวจสแกนไต Gallium scintigraphy โดยมีหลักการโดยอาศัยการตรวจการดูดซับสารรังสีชนิด gallium ของไตที่เวลา 48-72 ชั่วโมง โดยเป้าหมายหลักของการตรวจชนิดนี้ เพื่อแยกโรคไตวายเฉียบพลัน acute tubular necrosis ที่จะไม่พบการดูดซับสารรังสี ออกจากโรคไตวายเฉียบพลันจาก AIN

แนวทางการรักษา

การรักษาแบบอนุรักษ์

การรักษาหลักที่สำคัญที่สุดคือ การสืบค้นยาที่เป็นสาเหตุก่อให้เกิดโรคไตวายเฉียบพลัน เพื่อหยุดยาดังกล่าวให้เร็วที่สุด ซึ่งอาจทำได้ยาก เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาหลายชนิดในเวลาใกล้เคียงกัน ดังนั้นต้องอาศัยข้อมูลทางคลินิกอื่นเช่น ระยะเวลาเกิดอาการแสดงของโรคหลังได้รับยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุ อาการแสดงทางคลินิกหรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่อาจพบได้ บ่อยจากยาที่สงสัย ซึ่งในการสืบค้นชนิดยาและหยุดยาที่ก่อให้เกิดโรคควรทำภายใน 2 สัปดาห์ เนื่องจากการรักษาโรคช้าจะนำมาสู่โรคไตเรื้อรังในระยะยาวได้ถึงร้อยละ 36¹⁹ ในทางปฏิบัติควรหยุดยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับในเวลาใกล้เคียงกันหากไม่มีความจำเป็นต้องใช้ยา อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับยาที่สงสัยว่าจะเป็นสาเหตุ ร่วมกับอาการไตวายอยู่ในระดับไม่รุนแรง อาจพิจารณาหยุดยาทีละตัวที่สงสัยมากที่สุดก่อน โดยพิจารณาถึงอุบัติการณ์การเกิดโรคของยาแต่ละชนิด นอกจากนี้ควรระมัดระวังการใช้ยาในกลุ่มอื่นที่สามารถเกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันข้ามได้เช่น ระหว่างกลุ่มยา cephalosporins และ penicillins ยาแต่ละชนิดในกลุ่ม NSAIDs หรือภายในกลุ่มยาที่มี sulfa ring เป็นส่วนประกอบในโครงสร้าง เช่น ยาปฏิชีวนะ sulfonamide, ยาขับปัสสาวะชนิด loop diuretic, thiazides, ยา dapsone และยาขับกรดยูริกทางปัสสาวะ sulfinpyrazone เป็นต้น

การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

จากกลไกการเกิดโรค ซึ่งเป็นผลจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันที่มีสาเหตุจากยาทำให้เกิดการตอบสนองของร่างกายไวเกินต่อยา จึงมีบทบาทการใช้สเตียรอยด์ จากการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาขนาดเล็กเก็บข้อมูลจากศูนย์วิจัยเพียงศูนย์เดียว ขาดการศึกษาแบบทดลองสุ่มขนาดใหญ่ และวิเคราะห์ข้อมูลแบบเหมารวมโดยไม่ได้พิจารณา

ปัจจัยควบคุมที่มีผลต่อการรักษา ทำให้อาจเกิดความคลาดเคลื่อนของผลการศึกษามีข้อจำกัดของการศึกษาเช่น การพิจารณาเลือกใช้ยาสเตียรอยด์ถูกกำหนดโดยแพทย์ผู้รักษา ไม่ได้มีกฎเกณฑ์เลือกผู้ป่วยที่ชัดเจน ทำให้เกิดอคติในการเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา โดยส่วนใหญ่เลือกใช้ยาสเตียรอยด์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับครีเอตินินในเลือดสูง แต่พิจารณาไม่ใช่ว่าในกลุ่มที่โรคไม่รุนแรง อาจทำให้ผลการศึกษามีอคติไปในทางที่ทำให้ยาสเตียรอยด์ทำให้เกิดโทษได้ โดยสามารถสรุปผลการศึกษาประสิทธิภาพการใช้ยาสเตียรอยด์รวมทั้งข้อจำกัดของแต่ละการศึกษาดังนี้

การศึกษาของ Clarkson et al.¹¹ ซึ่งตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2004 รวบรวมข้อมูลผู้ป่วย drug-induced AIN ที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาสเตียรอยด์ โดยศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อทางไตที่ไม่ได้มีลักษณะการอักเสบที่ไกลเมอรูลัส หรือมีภาวะกรวยไตอักเสบร่วมด้วย โดยเปรียบเทียบผลการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ โดยดูจากค่าครีเอตินินในเลือดที่ 1 เดือน 6 เดือน และ 12 เดือน ไม่พบความแตกต่างของค่าครีเอตินินในเลือดในกลุ่มที่ได้รับยาสเตียรอยด์ เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยา โดยในการศึกษานี้ระบุว่า drug-induced AIN มีสาเหตุเป็นสาเหตุชัดเจนมากกว่าร้อยละ 90 อย่างไรก็ตามในการศึกษาไม่ได้ระบุว่าได้หยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุหรือไม่ที่เวลาใด รวมทั้งระยะเวลานับตั้งแต่มีอาการของโรคจนถึงการได้รับตรวจชิ้นเนื้อทางไตก็กระยะเวลานานตั้งแต่ 2-6 สัปดาห์หลังมีอาการ

ต่อมา Gonzalez et al.⁹ ได้ตีพิมพ์ผลการรักษาซึ่งตรงกันข้ามกับการศึกษาของ Clarkson et al.¹¹ ถึงประสิทธิภาพของยาสเตียรอยด์ในปี ค.ศ. 2008 โดยการศึกษานี้ได้มีการระบุยาที่เป็นสาเหตุ และระยะเวลาหยุดยาดังกล่าวชัดเจน โดยยาที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่เป็นยาปฏิชีวนะร้อยละ 54 ในกลุ่มที่ได้รับยาสเตียรอยด์ และร้อยละ 67 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ และยา NSAIDs ร้อยละ 35 ในกลุ่มที่ได้รับยาสเตียรอยด์ และร้อยละ 33 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ พบว่าการที่ได้รับยาสเตียรอยด์ลดระดับครีเอตินินในเลือดหลังสิ้นสุดการรักษาและอัตราการได้รับการบำบัดทดแทนทางไตด้วยวิธีฟอกเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการศึกษานี้ได้พบปัจจัยสำคัญที่เป็นตัวกำหนดประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์หลังหยุดยาที่เป็นสาเหตุ คือระยะเวลาการเริ่มรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ควรได้รับภายใน 1-2 สัปดาห์ถึงจะมีประสิทธิภาพการรักษาดีกว่าการไม่ใช้ยา ขณะเดียวกันหากได้รับยาสเตียรอยด์ ช้ากว่า 34 วัน หรือประมาณ 5 สัปดาห์ จะทำให้การทำงานของไตไม่กลับสู่ใกล้เคียงก่อนการเกิดเป็นโรค นอกจากนี้การศึกษายังเพิ่มเติมในกลุ่มที่ได้รับยาสเตียรอยด์และมีการตอบสนองที่ดีคือค่าการทำงานของไตดีขึ้นเท่ากับช่วงก่อนเกิดโรค ระดับความรุนแรงของการเกิดพังผืด (interstitial fibrosis) น้อย เทียบกับกลุ่มตอบสนองต่อยา

สเตียรอยด์ไม่สมบูรณ์ คือค่าการทำงานของไตดีขึ้น แต่ยังต่ำกว่าช่วงก่อนเกิดโรค ความรุนแรงของการเกิดพังผืด (interstitial fibrosis) สูงกว่า ซึ่งการเกิดพังผืดของเนื้อเยื่อไต (interstitial fibrosis) เป็นสิ่งที่บ่งบอกถึงระยะเวลาการเกิดโรคสอดคล้องกับผลการศึกษาที่พบว่า การให้ยาสเตียรอยด์เร็วทำให้มีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่า

ต่อมาเมื่อมีการศึกษาที่สนับสนุนประสิทธิภาพการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ โดย Raza et al.²⁰ พบว่า การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ทำให้อัตราการของไตดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการของไตที่ดีขึ้นกับการพิจารณาเริ่มใช้ยาสเตียรอยด์ล่าช้า ซึ่งขัดแย้งกับผลการศึกษาของ Muriithi et al.² ซึ่งพบว่า ยาสเตียรอยด์มีประโยชน์ในการรักษาและการรักษาโดยหยุดยาที่เป็นสาเหตุ และเริ่มใช้ยาสเตียรอยด์ล่าช้าจะทำให้ผลการรักษาลดลง โดยพบว่าการเริ่มยาสเตียรอยด์ภายใน 15 วัน 30 วัน และ 130 วัน จะสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาแบบสมบูรณ์ การตอบสนองต่อยาแบบไม่สมบูรณ์ และไม่ตอบสนองต่อยาตามลำดับ สอดคล้องไปกับผลการศึกษาของ Gonzalez et al.⁹ โดยยังพบว่า การตรวจพบพยาธิสภาพแบบ granuloma ในชิ้นเนื้อไตสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาที่ไม่ดี

นอกจากนี้ ผลการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ในระยะยาวก็พบว่ามีประสิทธิภาพ โดย Predecki et al.²² พบว่าผู้ป่วย drug-induced AIN ที่ได้รับยาสเตียรอยด์ มีค่าอัตราการของไตที่ 2 ปีเพิ่มขึ้น และอัตราการบำบัดทดแทนทางไตลดลง ซึ่งระยะเวลาการได้รับยาสเตียรอยด์มีความหลากหลายตั้งแต่ 1 สัปดาห์จนถึง 5 ปี โดยมีค่ากลางของระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาสเตียรอยด์ คือ 6 เดือน อย่างไรก็ตาม Valluri et al.²¹ ได้ตีพิมพ์ผลการรักษาถึงประสิทธิภาพการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ขัดแย้งกับการศึกษาส่วนใหญ่ กล่าวคือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์มีอัตราการตอบสนองแบบสมบูรณ์ ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่ได้ยาสเตียรอยด์ โดยข้อจำกัดที่สำคัญของการศึกษานี้คือ ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาสเตียรอยด์มีค่าครีเอตินินในเลือดตั้งต้นที่สูงกว่ากลุ่มไม่ได้ยา และผู้ป่วยส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 86 มีภาวะไตวายมานานกว่า 3 สัปดาห์ขึ้นไป

การศึกษาล่าสุดตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2018 โดย Fernandez-Juarez et al.²³ ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษา 182 ราย ถือว่ามีจำนวนมากที่สุดเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ โดยผู้ป่วยในการศึกษามีค่าครีเอตินินในเลือดที่สูงที่สุดตั้งต้นเฉลี่ยที่ 5.7 มก./ดล.และมีสัดส่วนผู้ป่วยไตวายที่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไตร้อยละ 19 ผู้ป่วยส่วนน้อยเท่านั้นที่มีอาการแสดงของการแพ้ ตรวจพบเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil ขึ้นในเลือดประมาณ 1 ใน 3 ถึง 1 ใน 4 ตรวจพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะประมาณ 3 ใน 4 ตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะประมาณครึ่งหนึ่ง ผลขึ้นเนื้อไตส่วนใหญ่คือ ประมาณ

ครึ่งหนึ่งมีลักษณะพังผืดในเนื้อเยื่อไตไม่รุนแรงคือน้อยกว่าร้อยละ 25 ประมาณร้อยละ 30 ไม่สามารถระบุชนิดยาที่เป็นสาเหตุได้มีค่ากลางของการหยุดยาที่เป็นสาเหตุที่ 11 วัน ผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษานี้ได้รับยาสเตียรอยด์ โดยได้รับยาสเตียรอยด์ขนาดสูงอย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนปรับลดขนาด พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 87 ตอบสนองต่อยาทั้งแบบสมบูรณ์และแบบไม่สมบูรณ์ มีเพียงร้อยละ 13 ที่ไม่ตอบสนองต่อยา โดยผู้ป่วยที่มีการตอบสนองแบบสมบูรณ์มีสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์ภายใน 15 วันหลังได้รับการวินิจฉัยสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยา คือร้อยละ 70 เทียบกับร้อยละ 29 ตามลำดับ การได้รับยาสเตียรอยด์ในขนาดสูงหรือได้รับยานานเกินกว่า 8 สัปดาห์ไม่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองที่มากขึ้น และจากการวิเคราะห์พหุตัวแปร พบว่าการเริ่มยาสเตียรอยด์ล่าช้า และการตรวจพบพังผืดในเนื้อเยื่อไต (interstitial fibrosis) มากกว่าร้อยละ 50 เพิ่มความเสี่ยงของการรักษาต่อการไม่ตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์ 1.02 เท่า และ 8.7 เท่าตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากผลการศึกษาทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพการรักษา drug-induced AIN โดยใช้ยาสเตียรอยด์สามารถสรุปและเปรียบเทียบผลการรักษาในแต่ละงานวิจัยดังตารางที่ 3 นอกจากยาสเตียรอยด์ยังมีข้อมูลการรักษาด้วยยากดภูมิชนิดอื่นเช่น mycophenolate mofetil²⁴ ซึ่งมีข้อมูลการใช้ยานี้รักษาโรคไตวายเฉียบพลันจาก AIN จากหลายสาเหตุรวมถึงสาเหตุจากยา โดยอาจพิจารณาในรายที่ต้องการเลี่ยงผลข้างเคียงจากการใช้ยาสเตียรอยด์ หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ โดยขนาดยา mycophenolate mofetil ที่ใช้ในการศึกษาคือ 500-1000 มิลลิกรัม รับประทานวันละสองเวลา พบว่าผู้ป่วยในการศึกษามีการทำงานของไตที่ดีขึ้นหรือคงที่

การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน แม้ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาในรูปแบบการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมถึงประสิทธิภาพการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน แต่ผลการศึกษาในปัจจุบันสามารถสรุปเป็นแนวทางการรักษาได้ดังนี้ โรคไตวายเฉียบพลันจาก AIN

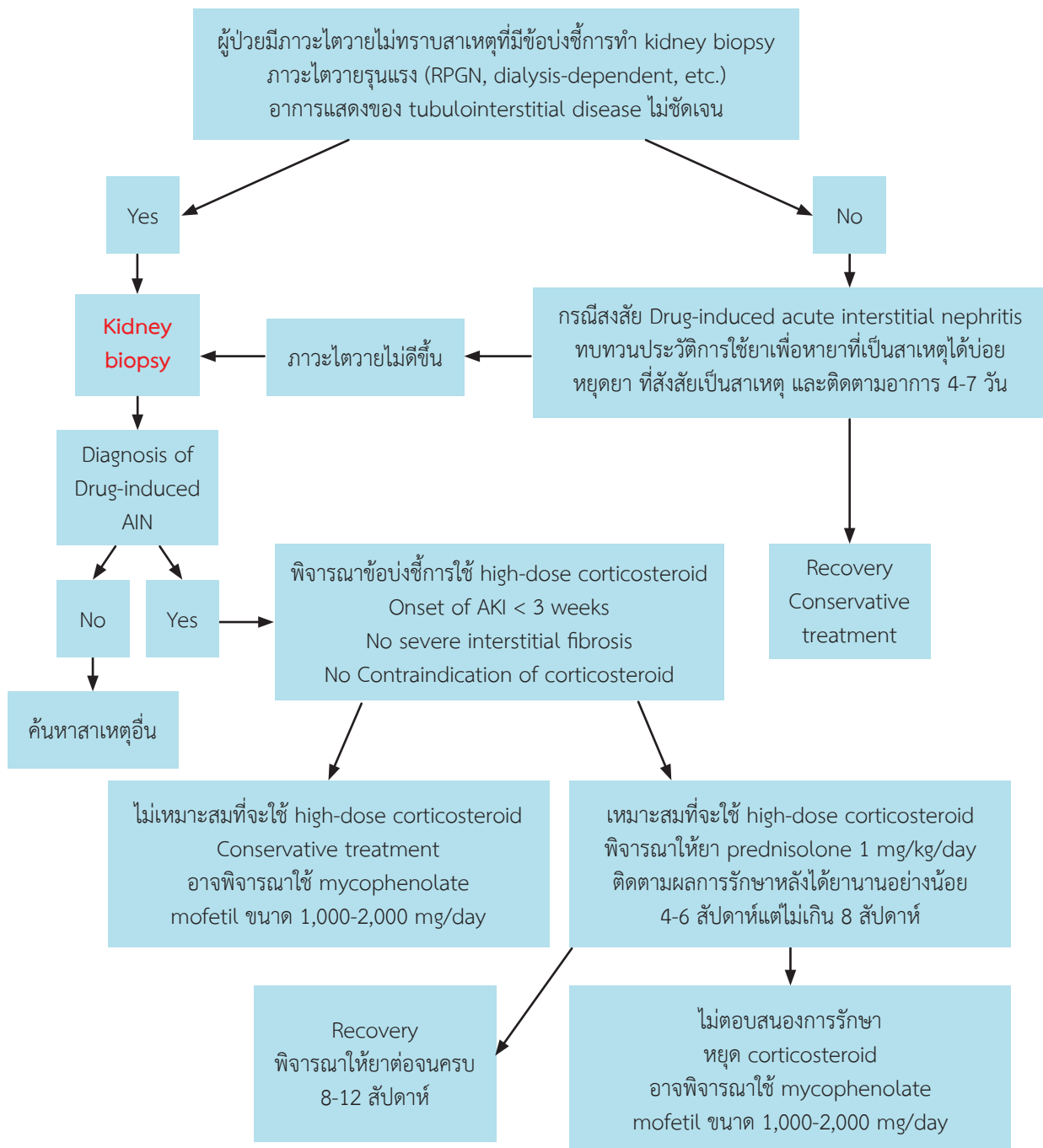
ควรเป็นหนึ่งในการวินิจฉัยแยกโรคของผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายไม่ทราบสาเหตุ ภายหลังจากการรักษาเบื้องต้นภายใน 5-7 วัน ด้วยการหยุดยาที่ไม่จำเป็นหรืออาจเป็นสาเหตุของโรค หากไม่ตอบสนองควรพิจารณาตรวจชิ้นเนื้อไตเพื่อให้ได้การวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องและรวดเร็ว หากได้รับการวินิจฉัยโรคไตวายเฉียบพลันจาก drug-induced AIN จากการตรวจชิ้นเนื้อไต ควรรีบให้การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ ถ้าพิจารณาระยะเวลาการดำเนินโรคแล้วไม่เกิน 3 สัปดาห์ และไม่มีภาวะพังผืดในเนื้อเยื่อไตรุนแรงพิจารณาใช้ยาสเตียรอยด์ขนาดสูง และคงยาไว้อย่างน้อยประมาณ 4-6 สัปดาห์ แต่ไม่เกิน 8 สัปดาห์หากมีการตอบสนอง และค่อยพิจารณาลดยาตามลำดับ ควรพิจารณาหยุดยาสเตียรอยด์ หรือพิจารณาการรักษาด้วยวิธีอื่น เช่น การใช้ยา mycophenolate mofetil ขนาด 1-2 กรัมต่อวัน หากไม่พบการตอบสนองต่อยา สเตียรอยด์ขนาดสูงภายหลังการรักษาที่ 4-6 สัปดาห์หลังได้รับยา โดยสามารถสรุปเป็นแนวทางการวินิจฉัยและรักษาภาวะโรคไตวายเฉียบพลันจาก drug-induced AIN ดังแผนภูมิที่ 1

บทสรุป

โรคไตวายเฉียบพลันจาก AIN มีสาเหตุหลักของโรคโดยมีกลไกการเกิดโรคหลักจากกระบวนการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันไวเกินทำให้มีอาการแสดงทางไตและอาการแสดงนอกไต โรคนี้ควรอยู่ในการวินิจฉัยแยกโรคเสมอในผู้ป่วยไตวายไม่ทราบสาเหตุ ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไตเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้องและรวดเร็ว เนื่องจากการรักษาในปัจจุบันพบว่า การพิจารณาหยุดยาที่เป็นสาเหตุได้เร็ว และการเลือกใช้ยากดภูมิชนิดสเตียรอยด์ในรายที่เพิ่งเกิดอาการ อาจช่วยป้องกันการเกิดโรคไตเรื้อรังในภายหลังได้ อย่างไรก็ตามข้อมูลประสิทธิภาพการรักษาด้วยยากดภูมิชนิดสเตียรอยด์มาจากการศึกษาแบบสังเกตเท่านั้น ซึ่งอาจมีข้อจำกัดในการแปลผล การศึกษาในรูปแบบการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมมีความจำเป็นอย่างมากเพื่อให้ได้ข้อมูลที่มีหลักฐานทางวิชาการน่าเชื่อถือเพื่อนำมาใช้รักษาผู้ป่วยต่อไป

ตารางที่ 3 ประสิทธิภาพของการรักษาด้วยสเตียรอยด์ในโรค drug-induced AIN โดยเปรียบเทียบจาก Moledina et al.³ และ Prendecki et al.²²

Author, Year	Cases	Drug-induced etiology (%)	Treatment	Severity of AKI % RRT, Cr or eGFR	CS treated (%)	Follow-Up (months)	Comment
Clarkson et al., 2004 ¹¹	60	92	Methylprednisolone 500 mg IV 2-4 days, oral prednisolone 0.75 mg/kg tapered over 3-6 weeks	58% RRT, median peak Cr 7.6 mg/dL	60	12	No difference in Cr at 1 year, patient received CS late (median delay >3 wk)
Gonzalez et al., 2008 ⁹	61	100	Methylprednisolone 250-500 mg IV 3-4 days, oral prednisolone 1 mg/kg tapered over 8-12 weeks	23% RRT, median peak Cr 5.7 mg/dL	85	19	Higher Cr at last follow-up and more RRT dependent in those not steroid treated (44.4% versus 3.8%)
Raza et al., 2012 ²⁰	49	67	Oral prednisolone 1mg/kg to maximum 60 mg/day	22% RRT, median peak Cr 6.2 mg/dL	75	19	Greater improvement in Cr in CS-treated (3.4 fold versus 2.1 fold)
Muriithi et al., 2014 ²⁰	133	70	21% received initial IV Methylprednisolone, median starting dose of oral prednisolone 60 mg for median 7.5 weeks	24% RRT, median peak Cr 4.3 mg/dL	86	6	CS-treated patients had better kidney outcomes with early versus late CS therapy
Valluri et al., 2015 ²¹	171	73	Prednisolone dose not stated, median duration of treatment 3 months	19% RRT, median peak Cr 3.7 mg/dL	63	12	No difference in Cr at 1, 3, 6 months, no difference in % complete recovery, higher initial Cr in CS-treated
Prendecki et al., 2017 ²²	187	25% (unknown cause 48%)	Most patients received prednisolone 40 or 60 mg/day	12% RRT, eGFR 21 mL/min in steroid group, 25 mL/min in no steroid group	85%	24	CS-treated had better eGFR at 2 year and less dialysis (5% versus 24%)
Fernandez-Juarez et al., 2018 ²³	182	70% (unknown cause 30%)	48% received IV pulse corticosteroids, median starting dose of oral prednisolone 0.8 mg/kg/d	19% RRT, median peak Cr 5.7 mg/dL	100%	6	Shorter interval between diagnosis and CS initiation not duration of CS was associated with greater recovery at 6 Mo



แผนภูมิที่ 1 แสดงแนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคไตวายเฉียบพลันจากการอักเสบของเนื้อเยื่อไตที่เกิดจากยา (Drug-induced acute interstitial nephritis)

เอกสารอ้างอิง

- Perazella MA, Rosner MH. Tubulointerstitial diseases. In: YU ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, editors. Brenner & Rector's the kidney. 11 ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 1196-222.
- Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *Am J Kidney Dis* 2014;64(4):558-66.
- Moledina DG, Perazella MA. Treatment of drug-induced acute tubulointerstitial nephritis: the search for better evidence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(12):1785-7.
- Thong BYH, Tan T-C. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71(5):684-700.
- Raghavan R, Shawar S. Mechanisms of drug-induced interstitial nephritis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24(2):64-71.
- Border WA, Lehman DH, Egan JD, Sass HJ, Glode JE, Wilson CB. Antitubular basement-membrane antibodies in methicillin-associated interstitial nephritis. *N Engl J Med* 1974;291(8):381-4.
- Wuillemin N, Adam J, Fontana S, Krähenbühl S, Pichler WJ, Yerly D. HLA haplotype determines hapten or p-i T cell reactivity to flucloxacillin. *J Immunol* 2013;190(10):4956-64.
- Ko TM, Chung WH, Wei CY, Shih HY, Chen JK, Lin CH, et al. Shared and restricted T-cell receptor use is crucial for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(6):1266-76.e11.
- González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008;73(8):940-6.
- Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(8):461-70.
- Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon P, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(11):2778-83.
- Rosser J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001;60(2):804-17.
- Mills RM. Severe hypersensitivity reactions associated with allopurinol. *JAMA* 1971;216(5):799-802.
- Corwin HL, Korbet SM, Schwartz MM. Clinical correlates of eosinophiluria. *Arch Intern Med* 1985;145(6):1097-9.
- Nolan CR, Anger MS, Kelleher SP. Eosinophiluria--a new method of detection and definition of the clinical spectrum. *N Engl J Med* 1986;315(24):1516-9.
- Corwin HL, Bray RA, Haber MH. The detection and interpretation of urinary eosinophils. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113(11):1256-8.
- Ruffing KA, Hoppes P, Blend D, Cugino A, Jarjoura D, Whittier FC. Eosinophils in urine revisited. *Clin Nephrol* 1994;41(3):163-6.
- D'Agati VD, Theise ND, Pirani CL, Knowles DM, Appel GB. Interstitial nephritis related to nonsteroidal anti-inflammatory agents and beta-lactam antibiotics: a comparative study of the interstitial infiltrates using monoclonal antibodies. *Mod Pathol* 1989;2(4):390-6.
- Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(1):8-11.
- Raza MN, Hadid M, Keen CE, Bingham C, Salmon AH. Acute tubulointerstitial nephritis, treatment with steroid and impact on renal outcomes. *Nephrology (Carlton)* 2012;17(8):748-53.
- Valluri A, Hetherington L, McQuarrie E, Fleming S, Kipgen D, Geddes CC, et al. Acute tubulointerstitial nephritis in Scotland. *QJM* 2015;108(7):527-32.
- Prendecki M, Tanna A, Salama AD, Tam FW, Cairns T, Taube D, et al. Long-term outcome in biopsy-proven acute interstitial nephritis treated with steroids. *Clin Kidney J* 2017;10(2):233-9.
- Fernandez-Juarez G, Perez JV, Caravaca-Fontán F, Quintana L, Shabaka A, Rodriguez E, et al. Duration of treatment with corticosteroids and recovery of kidney function in acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(12):1851-8.
- Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J, Nickolas TL, D'Agati VD, Schwimmer JA, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(4):718-22.