
New Advances in the Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Approaches for Primary Podocytopathies

Tanisorn Harnsirikarn^{1,2}, Palita Chittinandana²

¹Renal Unit, Department of Internal Medicine, Rajavithi Hospital, Bangkok, Thailand

²Renal Unit, Department of Internal Medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital, Royal Thai Air Force, Bangkok, Thailand

Abstract

Podocytopathies are a common group of glomerular diseases that can lead to end-stage kidney disease and various treatment-related complications. Traditionally, podocytopathies were classified based on histopathological findings, which do not reflect the true pathogenesis of each patient. Recently, there have been significant advancements in our understanding of podocyte biology and disease mechanisms, including the discovery of disease-causing genes and mutations in familial podocytopathies, the roles of various podocyte molecules and ion channels in health and disease, and the identification of pathogenic antibodies targeting podocyte proteins such as nephrin. These advances have led to a more mechanistic classification of podocytopathies, enabling personalized treatment selection and the development of novel therapeutic approaches.

Keywords: foot process; glomerular disease; ESKD; CKD; chronic kidney disease; proteinuria; albuminuria; glomerulonephritis

Corresponding author: Tanisorn Harnsirikarn

Email: t.harnsirikarn@gmail.com

Received: 11 March 2025; Revised: 7 April 2025; Accepted: 16 April 2025

<https://doi.org/10.63555/jnst.2025.277904>



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

ความก้าวหน้าใหม่ในกลไกการเกิดโรคและแนวทางการรักษาความผิดปกติของพอดไซท์ชนิดปฐมภูมิ

ธนิศร หาญศิริการ^{1,2}, ปาลิตา จิตตินันท์²

¹งานโรคไต แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลราชวิถี

²หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

บทคัดย่อ

ความผิดปกติของพอดไซท์เป็นกลุ่มโรคของโกลเมอรูลัสที่พบได้บ่อย ซึ่งอาจนำไปสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายและผู้ป่วยอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา เดิมทีกลุ่มโรคถูกจำแนกตามลักษณะที่ตรวจพบทางพยาธิวิทยาซึ่งไม่สะท้อนถึงพยาธิกำเนิดที่แท้จริงของผู้ป่วยแต่ละราย ในช่วงที่ผ่านมาองค์ความรู้เกี่ยวกับชีววิทยาของพอดไซท์และความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคของกลุ่มโรคนี้พัฒนาไปมาก ได้แก่ การค้นพบยีนก่อโรคและการกลายพันธุ์ที่ทำให้เกิดความผิดปกติของพอดไซท์ที่สืบทอดภายในครอบครัว บทบาทของโมเลกุลและช่องไอออนต่าง ๆ ของพอดไซท์ทั้งในภาวะปกติและภาวะที่เป็นโรค การค้นพบแอนติบอดีที่สามารถทำให้เกิดการบาดเจ็บของพอดไซท์ เช่น แอนติบอดีต่อโปรตีน nephrin เป็นต้น นำมาสู่การจำแนกโรคตามกลไก การเลือกการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย และการพัฒนาวิธีการรักษาใหม่ตามมา

คำสำคัญ: ไตอักเสบ; โปรตีนรั่ว; ไตวาย; ไตเรื้อรัง; ไตเสื่อม; ปัสสาวะเป็นฟอง

บทนำ

ความผิดปกติของพอดไซท์ (Podocytopathies) เป็นพยาธิสภาพที่พบได้ในโรคไตจำนวนมาก โดยเฉพาะโรคไตที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะส่วนใหญ่จะมีพยาธิสภาพของพอดไซท์ (Podocyte) แทบทั้งสิ้น ซึ่งความผิดปกติอาจเริ่มต้นที่ podocyte หรืออาจเป็นพยาธิสภาพที่พบร่วมกับโรคโกลเมอรูลัส (Glomerular disease) อื่นที่มีการดำเนินโรคไปถึงจุดหนึ่งแล้วหรืออาจเป็นการบาดเจ็บของ podocyte ผ่านกลไกอื่นในโรคทางระบบที่มีไซโรคของโกลเมอรูลัส (Systemic diseases with podocyte injury)¹

ในทางปฏิบัติ podocytopathies มักถูกใช้แทนกลุ่มโรคของโกลเมอรูลัสที่มีพยาธิสภาพที่ podocyte เป็นหลัก ก่อนหน้าที่จะมีการใช้คำนี้กันอย่างแพร่หลายนั้น โรคในกลุ่มนี้มักถูกเรียกหรือจำแนกตามลักษณะพยาธิกายวิภาค (Pathology) ที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์ทั่วไป (Light microscopy) ออกเป็น Minimal change disease (MCD), Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), Diffuse mesangial sclerosis (DMS) และ Collapsing

glomerulopathy (CG)² เพราะในอดีตนั้นความรู้เกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคเหล่านี้ยังมีอยู่น้อยและพบว่าการแบ่งในลักษณะนี้สามารถทำนายพยากรณ์โรคและการตอบสนองต่อการรักษาได้ระดับหนึ่ง อาทิเช่น MCD มีโอกาสจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์มากกว่า FSGS³ ทำให้การจำแนกลักษณะนี้ถูกนำมาใช้ในทางคลินิกอยู่เป็นระยะเวลานาน แต่การจำแนกโรคในลักษณะนี้ส่งผลให้เกิดปัญหาตามมาเพราะแท้จริงแล้ว สาเหตุและกลไกการเกิดโรคในผู้ป่วยแต่ละรายนั้นมีความแตกต่างกันอย่างมาก แม้จะมีลักษณะทางพยาธิกายวิภาคแบบเดียวกัน การรักษาที่นำมาใช้จึงขาดความจำเพาะต่อโรค ส่งผลให้ความก้าวหน้าของการรักษาใหม่ ๆ ที่มีประสิทธิภาพสำหรับโรคกลุ่มนี้ถูกพัฒนาได้ช้าและใช้ระยะเวลานาน จนกระทั่งในช่วงที่ผ่านมาเทคโนโลยีใหม่ทางการวิจัยทำให้องค์ความรู้และความเข้าใจเกี่ยวกับกลุ่มโรคนี้เพิ่มขึ้นอย่างมาก นำมาสู่การจำแนกโรคแบบใหม่และการรักษาใหม่ที่ดีขึ้นมาถึงขั้นการทดลองในมนุษย์มากขึ้น

ในบทความปริทัศน์นี้ จึงได้ทบทวนองค์ความรู้เกี่ยวกับกลไก

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ธนิศร หาญศิริการ

อีเมล: t.harnsirikarn@gmail.com

รับบทความ: 11 มีนาคม 2568; **ปรับปรุงแก้ไข:** 7 เมษายน 2568; **รับตีพิมพ์:** 16 เมษายน 2568



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

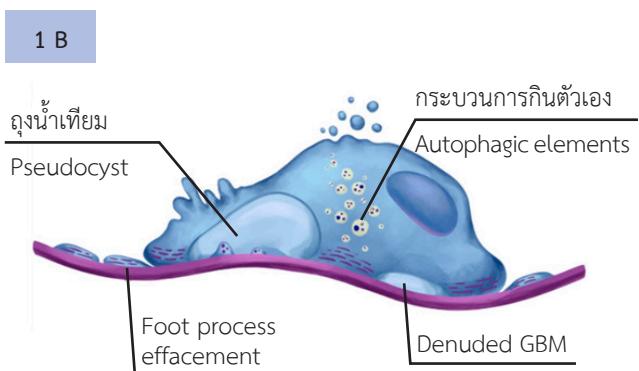
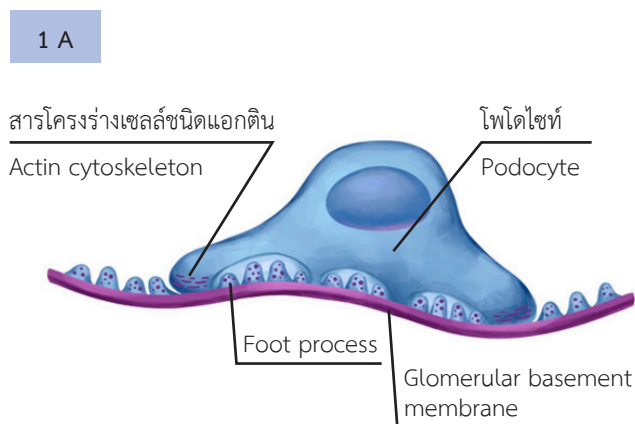
การเกิดโรคในปัจจุบัน และเป้าหมายการรักษาใหม่ ๆ ที่สำคัญใน MCD และ FSGS ในผู้ใหญ่ที่อาจมีบทบาทในเวชปฏิบัติในอนาคต

ชีววิทยาและความผิดปกติของพอดไซท์ (Podocyte Biology and Pathobiology)

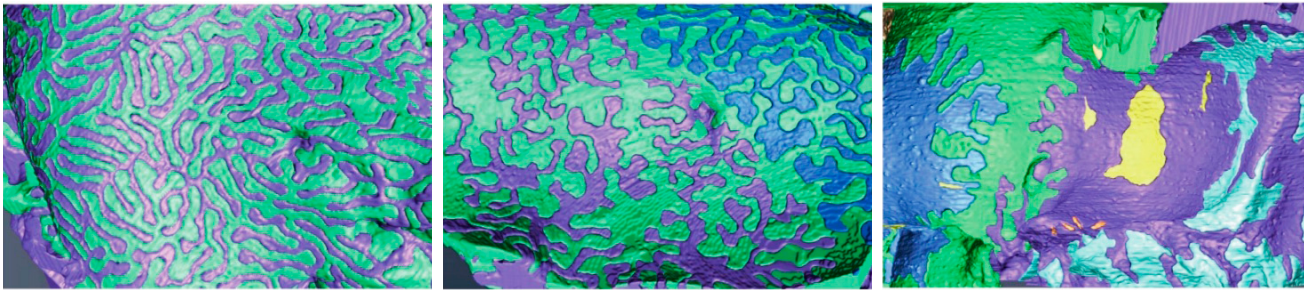
Podocyte เป็นเซลล์ที่แบ่งตัวและเปลี่ยนแปลงมาเพื่อทำหน้าที่เซลล์นี้เป็นส่วนสำคัญในชั้นตัวกรองของโกลเมอรูลัส (Glomerular filtration barrier หรือ GFB) ในภาวะปกติ podocyte จะมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างโดยยื่นส่วนของเซลล์ยาวออกไปลักษณะเหมือนเป็นขา (foot process) และสานเข้ากับขาของ podocyte ตัวอื่นเพื่อทำให้เกิด GFB ที่สมบูรณ์ (Interdigitation) podocyte จะอยู่ส่วนนอกต่อ Glomerular basement membrane (GBM) และเชื่อมติดกันด้วยโมเลกุลต่าง ๆ หลายชนิดที่อยู่ส่วนปลายของ foot process (รูปที่ 1A) โมเลกุลเหล่านี้จะทำหน้าที่ร่วมกันในการป้องกันไม่ให้สารต่าง ๆ ถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัส องค์ประกอบและโครงสร้างนี้ถูกเรียกว่า slit diaphragm การที่ podocyte สามารถคงรูปร่างและหน้าที่ไว้ได้ตลอดนั้นต้องอาศัยกลไกหลายส่วน ได้แก่ actin ซึ่งเป็นสารโครงสร้างของเซลล์ (cytoskeleton) ที่สำคัญที่ทำให้ podocyte สามารถสร้างและคงรูปร่างของ foot process ไว้ได้ในภาวะปกติ³ การทำงานของ actin ใน podocyte มีความซับซ้อนและมีโมเลกุลที่เกี่ยวข้องเป็นจำนวนมาก สารโครงสร้างเหล่านี้ต้องมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและความยาวอยู่ตลอดเวลาโดยอาศัยโมเลกุลต่าง ๆ และพลังงานที่สูงมากในเซลล์ รวมทั้ง

การควบคุมระดับแคลเซียมและประจุต่าง ๆ ภายในเซลล์ผ่านโมเลกุลที่สำคัญหลายตัวที่จะทำให้ปฏิกิริยาต่าง ๆ ดำเนินไปได้ในสภาวะที่เหมาะสม สารโครงสร้างเหล่านี้ยังต้องถูกเชื่อมและประกอบเข้ากับเยื่อบุเซลล์ที่บริเวณ slit diaphragm และเชื่อมต่อเข้ากับ foot process ของอีกเซลล์และ GBM อีกทีหนึ่ง การใช้พลังงานที่สูงมากนี้ทำให้กระบวนการทำงานของไมโทคอนเดรีย (Mitochondria) เป็นอีกกระบวนการที่สำคัญในการทำงานที่ปกติของ podocyte เช่นกัน⁴

มีสาเหตุหลายประการที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บของ podocyte เช่น ยา สารพิษ การติดเชื้อไวรัส ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม ความเครียดเชิงกล (Mechanical stress) หรือความผิดปกติทางพันธุกรรม ในผู้ป่วยรายหนึ่งอาจพบหลายสาเหตุร่วมกัน การบาดเจ็บของ podocyte ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยแต่ละรายก็สามารถพบระดับความรุนแรงที่ต่างกัน พยาธิสภาพของ podocyte ที่มักจะพบได้ระยะแรกของผู้ป่วยทุกราย คือ การสูญเสียลักษณะที่สานกันเป็นระเบียบของ foot process โดยจะเริ่มหดและหนาตัว หรือเรียกว่า foot process effacement (FPE) ทำให้ slit diaphragm ลดจำนวนลงและถูกบิดจนเสียรูปไป ลักษณะเหล่านี้สามารถเห็นได้ในกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (Electron microscopy) ถ้าสาเหตุนั้นมีความรุนแรงจนทำให้เกิดหลุดออกหรือตายของ podocyte จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของ GBM ที่เรียกว่า denuded GBM และ pseudocyst (รูปที่ 1B, รูปที่ 2)^{3,5}



รูปที่ 1A (ซ้าย) ลักษณะและองค์ประกอบของ podocyte มีการยื่นส่วนของเซลล์ออกไปหลายแขนง ลักษณะเหมือนขาเรียกว่า foot process เกาะอยู่บน Glomerular basement membrane (GBM) โดยอาศัยการทำงานของสารโครงสร้างเซลล์ต่าง ๆ เช่น Actin รูปที่ 1B (ขวา) พยาธิสภาพเมื่อเกิดการบาดเจ็บต่อ podocyte จะเกิด Foot process effacement และลอกหลุดออกมาจาก GBM ทำให้มี GBM ส่วนที่ไม่มี podocyte ปกคลุม (Denuded GBM) เห็นเป็นลักษณะคล้ายถุงน้ำ (Pseudocyst) ได้เมื่อมีขนาดใหญ่พอ และเมื่อการบาดเจ็บรุนแรงมากขึ้นจะเกิดกระบวนการกินตัวเอง (Autophagy) และการตายของเซลล์ตามมา³



รูปที่ 2 ภาพตัดขวางจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องกราดด้วยระบบลำแสงไอออนแบบโฟกัส (Focused-ion beam/scanning electron microscope tomography) แสดงการเกิด foot process effacement ของหนูลทดลองที่ได้รับการทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อ podocyte ด้วยยา Puromycin (ซ้าย) ภาพ foot process ที่ปกติ; (กลาง) ภาพ foot process ที่มีเริ่มมีพยาธิสภาพโดยมีลักษณะการกว้างขึ้น; (ขวา) ภาพ foot process เมื่อการบาดเจ็บดำเนินต่อไป มีการแยกออกจากกันจนเกิดช่องว่างระหว่าง podocyte (แสดงด้วยส่วนสีเหลือง)³⁴

เมื่อเกิดการบาดเจ็บของ podocyte ร่างกายจะมีกลไกการซ่อมแซมและการตอบสนองต่อการบาดเจ็บหลายระดับ กรณีที่ยังไม่เกิดการตายของ podocyte แต่สูญเสียการทำงานไปชั่วคราว เมื่อสามารถจัดสาเหตุออกไปได้ podocyte จะสามารถเปลี่ยนแปลงรูปร่างของตัวเซลล์กลับมาในลักษณะเดิม แต่ในกรณีที่มีการสูญเสีย podocyte ไปเกินร้อยละ 20 นั้นจากการศึกษาของ Wiggins RC ได้แสดงให้เห็นว่า เซลล์ที่เหลืออยู่จะไม่สามารถมาทดแทนส่วนที่เสียไปได้และจะไม่สามารถสร้าง podocyte ขึ้นมาใหม่ได้ เซลล์เยื่อชั้นนอก (Parietal epithelial cell หรือ PEC) จะแบ่งตัวและสร้างสารต่าง ๆ เข้ามาอุดบริเวณที่ถูกทำลายไปจากการสูญเสีย podocyte เกิดเป็น segmental sclerosis ร่วมกับการมีการขยายตัวของ mesangium (Mesangial expansion)⁶ ดังที่เห็นในพยาธิสภาพของ FSGS สมมติฐานนี้ถูกเรียกต่อมาว่า Podocyte depletion hypothesis

กระบวนการซ่อมแซมนี้มีความแตกต่างออกไป ในกรณีเด็กที่อายุน้อยกว่า 5 ปี ร่างกายจะยังมีความสามารถในการแบ่งตัวสร้าง podocyte ขึ้นมาทดแทนได้ จึงเห็นลักษณะของ podocyte ที่มีการขยายขนาดขึ้น (Podocyte hypertrophy) ร่วมกับพังผืดบริเวณ mesangium (Mesangial sclerosis) เรียกลักษณะทางพยาธิวิทยาแบบนี้ว่า Diffuse mesangial sclerosis ถึงแม้จะสามารถสร้าง podocyte ขึ้นมาได้แต่ podocyte ก็ไม่สามารถทำงานได้ และ mesangium ที่ขยายตัวขึ้นสามารถกีดขวางช่องว่างภายในหลอดเลือดฝอย (Capillary lumen) จนทำให้ความสามารถในการกรองของไตลดลงและกลายเป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในที่สุด⁷

ความเข้าใจถึงกระบวนการทำงานที่ปกติและการเปลี่ยนแปลงเมื่อเกิดการบาดเจ็บของ podocyte นี้จะถูกนำมาใช้ต่อยอดในการจำแนก วินิจฉัย และการพัฒนาการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้

ประวัติของการจำแนกประเภทของ minimal change disease และ focal segmental glomerulosclerosis

ในช่วงก่อน ค.ศ.1900 ผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการเนโฟรติก (Nephrotic syndrome) จะถูกจำแนกออกเป็นชนิดปฐมภูมิ (primary) และทุติยภูมิ (secondary) เท่านั้น องค์ความรู้ในขณะนั้นทราบเพียงว่าผู้ป่วยติดเชื้อซิฟิลิส เบาหวานและพิษจากปรอทสามารถเกิดกลุ่มอาการนี้ได้ ผู้ป่วยเหล่านี้จะถูกจัดเป็น secondary nephrotic syndrome แต่ถ้าไม่ทราบสาเหตุก็จะถูกจัดเป็น primary nephrotic syndrome แต่ต่อมาเมื่อมีการตัดชิ้นเนื้อไต (Kidney biopsy) และการวิเคราะห์ทางพยาธิวิทยา ก้าวหน้าขึ้น การจำแนกผู้ป่วย Nephrotic syndrome ออกตามลักษณะทางพยาธิวิทยา (Histopathological classification) เช่น MCD, FSGS, Membranous nephropathy (MN) จึงได้รับความนิยมมากขึ้น ร่วมกับการแบ่งสาเหตุออกเป็น primary หรือ ไม่พบสาเหตุ (idiopathic) และ secondary ตั้งแต่ช่วงกลางศตวรรษที่ 20⁸

MCD และ FSGS เป็นลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบบ่อยในกลุ่ม podocytopathies การวิจัยช่วงก่อนหน้าส่วนใหญ่ใช้วิธีการจำแนกโรคตามลักษณะพยาธิกายวิภาค เช่น การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วย FSGS ก็จะรวบรวมผู้ป่วยที่ไม่สามารถระบุสาเหตุทั้งหมดมาเข้าร่วมการศึกษา แต่ดังที่กล่าวไปข้างต้นว่าการจำแนกประเภทเหล่านี้ไม่ได้สะท้อนถึงกลไกและสาเหตุการเกิดโรคที่แท้จริง ทำให้ผลลัพธ์การศึกษาที่ผ่านมาจึงไม่เห็นประโยชน์ชัดเจนของการรักษาใหม่ ๆ เพราะผู้ป่วยบางส่วนได้รับการรักษาที่ไม่ตรงกับกลไกการเกิดโรคของผู้ป่วยรายนั้น และได้รับผลเสียจากการรักษา เช่น ผู้ป่วย FSGS จากพันธุกรรมผิดปกติเข้าร่วมการศึกษาที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่ง FSGS จากสาเหตุนี้ส่วนมากไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ขนาดสูงหรือยากดภูมิคุ้มกัน ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงจากยาที่มากขึ้น เป็นต้น ต่อมาเมื่อข้อมูล

มากขึ้นจึงมีการเสนอการจำแนก FSGS ตามลักษณะทางพยาธิกายวิภาค เรียกว่า Columbia classification การจำแนกนี้สามารถช่วยทำนายพยากรณ์ของโรคได้ละเอียดมากขึ้น โดยแบ่ง FSGS ออกเป็น 5 ชนิด (Variants) ได้แก่ Collapsing, Cellular, Tip, Perihilar และ Not otherwise specified (NOS)^{7,9} โดยยังไม่สามารถที่จะบอกกลไกการเกิดโรคได้แน่ชัด แต่อาจใช้เป็นข้อมูลประกอบในการวิเคราะห์กลไกและสาเหตุได้ เช่น Perihilar variant มักเกิดจากกลไกของภาวะการกรองของโกลเมอรูลัสที่สูงผิดปกติ (hyperfiltration) เป็นต้น

ในช่วงที่ผ่านมาไม่นานมีการค้นพบองค์ความรู้ที่ทำให้แนวความคิดเกี่ยวกับการจำแนกสาเหตุของกลุ่มโรคนี้เปลี่ยนไปจนถึงในปัจจุบัน ประการแรก คือ การค้นพบการกลายพันธุ์ของยีนหลายตัวที่ทำให้เกิด Monogenic FSGS ซึ่งคิดเป็นประมาณร้อยละ 10 ถึง 30 ของกลุ่มอาการเนโฟรติกที่ต้องการรักษาด้วยสเตียรอยด์ (steroid-resistant nephrotic syndrome หรือ SRNS) จึงเกิดการศึกษาศาสตร์ที่สร้างจากยีนเหล่านี้และทำให้ความเข้าใจเกี่ยวกับกลุ่มโรคนี้เพิ่มมากขึ้น จนเริ่มมีผู้เชี่ยวชาญหรือกลุ่มผู้เชี่ยวชาญให้คำแนะนำเกี่ยวกับบทบาทของการส่งตรวจ

ทางพันธุกรรมในผู้ป่วย FSGS ซึ่งจะกล่าวต่อไปภายหลัง ประการที่สอง คือ การเกิดแนวความคิดเกี่ยวกับสมมติฐานการมีอยู่ของโมเลกุลหรือสารบางอย่างในเลือดที่ทำให้ podocyte เสียการทำงานไป เรียกว่า Circulating permeability factor (CPF) ที่ทำให้การทำงานของ podocyte เสียไปและเกิดกลุ่มอาการเนโฟรติกแบบเฉียบพลัน ดังที่เห็นในผู้ป่วยกลุ่มที่เรียกว่า Primary หรือ Idiopathic nephrotic syndrome เดิม

ในปัจจุบันจึงมีผู้เชี่ยวชาญหลายกลุ่มได้ทำการเสนอการแบ่งประเภทของ podocytopathies ใหม่ตามสาเหตุของการเกิดโรค โดยมีความแตกต่างกันอยู่เล็กน้อย ส่วนใหญ่มักจะแบ่งเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ สาเหตุทางพันธุกรรม สาเหตุจาก CPF ภาวะการกรองที่สูงผิดปกติ และสาเหตุภายนอกที่ทำให้ podocyte บาดเจ็บโดยตรง เช่น ยา สารพิษ หรือ การติดเชื้อ และแบ่งเป็นกลุ่มที่ยังไม่สามารถจัดเข้ากลุ่มใดได้แน่ชัด (ตารางที่ 1)¹⁰ ส่วนแนวทางเวชปฏิบัติโรคทางโกลเมอรูลัสของ Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) ในปี ค.ศ.2021 จะรวมกลุ่มที่เกิดจากภาวะการกรองที่ผิดปกติและสาเหตุภายนอกเข้าไว้ด้วยกันเป็นกลุ่ม secondary causes¹¹

ตารางที่ 1 ตารางแสดงการจำแนกประเภทของ podocytopathies ตามสาเหตุกลไกการเกิดโรค (Pathogenesis-based classification)¹⁰

ชนิด	กลไกการเกิดโรค	พยาธิสภาพ	อาการทางคลินิก	การรักษา	การกลับเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไต
ปฐมภูมิ หรือ CPF-mediated	มีการสร้าง CPF ทำให้ podocyte บาดเจ็บ	MCD หรือ FSGS และ extensive FPE	กลุ่มอาการเนโฟรติกแบบเฉียบพลัน	ยากดภูมิคุ้มกัน การล้างพลาสมา	พบได้บ่อย
ทุติยภูมิ หรือ toxic	เกิดการบาดเจ็บต่อ podocyte จากสาเหตุอื่น ๆ โดยตรง (ผู้ป่วยบางส่วนอาจมียีน <i>APOL1</i> ที่ผิดปกติอยู่ก่อน)	MCD หรือ FSGS สามารถพบชนิด Collapsing ได้บ่อย และอาจพบ TRI ได้	มีได้หลากหลายตั้งแต่โรคไตเรื้อรังหรือกลุ่มอาการเนโฟรติก	กำจัดสาเหตุ	พบได้บ้าง อาจกลับเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายหลายเดือน
พันธุกรรม	ความผิดปกติของยีนซึ่งทำให้โครงสร้างหรือการทำงานของ podocyte ผิดปกติ	MCD หรือ FSGS หรือ MesGN	กลุ่มอาการเนโฟรติกที่ไม่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์	RAASi	พบได้น้อยมาก
ภาวะการกรองที่สูงผิดปกติ	การเปลี่ยนแปลงซึ่งตามหลังจากอัตรากรองต่อหน่วยไตที่มากเกินไป	FSGS มักพบชนิด Perihilar ร่วมกับ Glomerulomegaly และ segmental FPE	โปรตีนรั่วในปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นอย่างค่อยเป็นค่อยไป	RAASi	พบได้น้อยมาก

CPF, circulating permeability factor; FPE, foot process effacement; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; MCD, minimal change disease; MesGN, mesangioproliferative glomerulonephritis; RAASi, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor; TRI, tubulo-reticular inclusion

Genetic (monogenic) podocytopathy ในผู้ใหญ่

ในปัจจุบันมีการตรวจ Next generation sequencing (NGS) ซึ่งเป็นวิธีการตรวจทางพันธุกรรมที่สามารถศึกษาข้อมูลทางพันธุกรรมของผู้ป่วยได้ทั้งจีโนม (Genome) ในการตรวจครั้งเดียว ในช่วงแรกการศึกษาส่วนใหญ่เริ่มในผู้ป่วยเด็กที่เป็น SRNS เนื่องจากเป็นกลุ่มที่เชื่อว่ามีโอกาสเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมสูงที่สุด ผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนมากจะพบลักษณะพยาธิสภาพเป็น FSGS โดยมีโอกาสพบความผิดปกติทางพันธุกรรม

ได้ประมาณร้อยละ 30¹² และจะสูงถึงร้อยละ 100 และ 57 สำหรับทารกแรกเกิดและทารกขวบปีแรกที่มีกลุ่มอาการเนโฟรติก¹³ ส่วนการศึกษาในผู้ใหญ่ที่เป็น SRNS นั้นจะพบความผิดปกติได้ประมาณร้อยละ 10 และจะลดลงตามอายุที่มากขึ้น ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดสำหรับข้อบ่งชี้และชนิดของการตรวจทางพันธุกรรมในผู้ใหญ่ คำแนะนำของ KDIGO ในปี ค.ศ.2021 ให้คำแนะนำไว้ว่าอาจพิจารณาเลือกตรวจทางพันธุกรรมในรายที่มีลักษณะดังตารางแสดง (ตารางที่ 2)¹¹

ตารางที่ 2 การจำแนกชนิดของ Genetic focal segmental glomerulosclerosis และข้อควรพิจารณาในการส่งตรวจทางพันธุกรรม¹¹

FSGS จากสาเหตุทางพันธุกรรม	
รูปแบบการกลายพันธุ์ของโปรตีนใน podocyte หรือ glomerular basement membrane ที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพ	- ถ่ายทอดภายในครอบครัว - เกิดขึ้นเองใหม่ - มีกลุ่มความผิดปกติอื่นร่วมด้วย
ข้อควรพิจารณาในการส่งตรวจทางพันธุกรรมในผู้ป่วย FSGS ที่เป็นผู้ใหญ่	
- เมื่อมีประวัติในครอบครัวชัดเจนและ/หรือมีลักษณะที่สงสัยกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติภายนอกไตร่วมด้วย - ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโดยเฉพาะกรณีข้อมูลทางคลินิกไม่สามารถจำแนกชนิดได้ชัดเจน - เพื่อลดโอกาสการได้รับยากดภูมิคุ้มกันโดยไม่จำเป็น โดยเฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยมีประวัติไม่ตอบสนองต่อการรักษามาก่อนหน้า - ประเมินความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำหลังการปลูกถ่ายไต - ประเมินศักยภาพในการเป็นผู้บริจาคไตว่ามีความเสี่ยงต่อผู้แสดงความจำนงค์จะบริจาคเองหรือไม่ โดยเฉพาะกรณีที่มีความเสี่ยงต่อการมียีน <i>APOL1</i> ที่ผิดปกติ - เพื่อประกอบการตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์	

ยีนที่ก่อให้เกิดความผิดปกติทางพันธุกรรมเหล่านี้แบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม คือ ยีนของโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบของ slit diaphragm เช่น *NPHS2* ที่เป็นยีนของ podocin เป็นต้น ต่อมาคือยีนของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของ actin รวมทั้งการควบคุมแคลเซียมและประจุต่าง ๆ ในเซลล์ เช่น *TRPC5* และ *TRPC6* (Transient receptor potential cation channel 5 และ 6) เป็นต้น และสุดท้ายคือกลุ่มยีนของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับเยื่อหุ้มเซลล์ของ podocyte¹⁴ โดยยีนที่มีความสำคัญหรือพบบ่อยในผู้ใหญ่ หรือมีการรักษาที่มุ่งเป้าไปที่โปรตีนเหล่านี้ มีดังนี้

NPHS2

ยีน *NPHS2* จะถูกถอดและแปลรหัสออกมาเป็นโปรตีน podocin ยีนนี้ถูกค้นพบเป็นลำดับที่สองต่อจาก *NPHS1* ซึ่งสร้างโปรตีน nephrin และทำให้เกิดกลุ่มอาการเนโฟรติกในทารกแรกเกิด (Congenital nephrotic syndrome) ความผิดปกติของยีนนี้พบประมาณร้อยละ 15 ของ monogenic FSGS ในผู้ใหญ่ ความผิดปกตินี้ถ่ายทอดในลักษณะของยีนด้อย (Autosomal recessive) และสามารถมีอาการในช่วงเด็กหรือผู้ใหญ่ก็ได้ โดย

ขึ้นกับชนิดของการกลายพันธุ์ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีนอื่น¹⁴ แต่จุดที่แตกต่างจากการกลายพันธุ์อื่น คือ สามารถพบการกลับเป็นซ้ำของโรคได้หลังจากปลูกถ่ายไตถึงประมาณร้อยละ 38 กลไกที่อธิบายปรากฏการณ์นี้เชื่อว่าเกิดจาก Anti-podocin antibody ที่ถูกสร้างจากระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย เนื่องจากเข้าใจว่า podocin ปกติที่มีอยู่ในไตที่ปลูกถ่ายเป็นสิ่งแปลกปลอม¹⁵

APOL1

โปรตีน *APOL1* มีอยู่ในระบบหมุนเวียนและในไตของมนุษย์ บทบาทหนึ่งที่สำคัญของโมเลกุลนี้ คือ การกลายพันธุ์บางรูปแบบ *APOL1* จะสามารถในทำลายเชื้อ *Trypanosoma brucei* ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคเหงาหลับ (Sleeping sickness) ที่พบมากในแอฟริกา ดังนั้นการกลายพันธุ์ของยีนนี้จะพบในผู้ที่สืบเชื้อสายมาจากแอฟริกาโซนกลางและตะวันตกในอดีต (African ancestry) เพราะกระบวนการคัดเลือกตามธรรมชาติ (Natural selection) ทำให้ผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีนนี้ในพื้นที่ดังกล่าวมีโอกาสรอดชีวิต

สูงขึ้นตั้งแต่ในอดีต รูปแบบหรือ allele การกลายพันธุ์ของยีนนี้หลัก ๆ มีอยู่ 2 รูปแบบ คือ G1 และ G2 ส่วนยีนปกติที่ไม่กลายพันธุ์จะเรียกว่า G0 การศึกษาเชิงระบาดวิทยาได้เกิดข้อสังเกตว่า ผู้ที่มีเชื้อสายแอฟริกันมีโอกาสเกิดโรคไตเรื้อรังมากกว่าผู้ที่ไม่ใช่เชื้อสายอย่างมีนัยสำคัญ นำมาซึ่งการค้นพบถึงความสัมพันธ์ของโรคไตกับการกลายพันธุ์ของยีนนี้ในเวลาต่อมา โรคไตที่สัมพันธ์กับ APOL1 นั้นถ่ายทอดแบบยีนด้อย โดย APOL1 ที่ผิดปกติจะทำงานมากกว่า APOL1 แบบปกติ หน้าที่ของ APOL1 นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่สมมติฐานเดิมที่มีข้อมูลรองรับมากที่สุด คือ การทำหน้าที่เป็นช่องให้โมเลกุลของคลอไรด์ไหลเข้าสู่เซลล์ ความเข้มข้นในเซลล์จะสูงมากขึ้น เกิดการดึงน้ำเข้ามาในเซลล์ ทำให้เซลล์บวมและตายในที่สุด กลไกนี้เป็นกลไกที่เกิดกับเซลล์ของ *Trypanosoma brucei* เช่นกัน นอกจากนั้นยังพบว่า APOL1 ที่ทำงานมากเกินไปยังมีความสัมพันธ์กับภาวะเครียดของอวัยวะภายในเซลล์หลายอย่าง ได้แก่ ไมโทคอนเดรีย ร่างแหเอนโดพลาสมิซึม (Endoplasmic reticulum) และไลโซไซม์ (Lysozyme) และภาวะการอักเสบที่มากขึ้น¹⁶

ผู้ที่มีการกลายพันธุ์ทั้ง 2 แอลลีลบางส่วนไม่พบว่าเกิดความผิดปกติในไต จึงเชื่อว่าการเกิดโรคไตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องอาศัยปัจจัยอื่นร่วมด้วย เช่น ความดันโลหิตที่สูง ยา หรือสภาพแวดล้อมบางอย่าง อาทิเช่น มลภาวะทางอากาศ เป็นต้น ผู้ป่วยโรคไตที่สัมพันธ์กับ APOL1 จึงมีอาการและอาการแสดงที่หลากหลาย ตั้งแต่โรคไตเรื้อรังที่มีอัตราการเสื่อมของไตเร็ว โดยมีปริมาณโปรตีนรั่วในปัสสาวะเล็กน้อยไปจนถึงระดับเนโฟรติก และอาจมีความดันโลหิตสูงร่วม¹⁷ นอกจากนั้นผู้ป่วยที่มียีน APOL1 ที่ผิดปกติยังมีความเสี่ยงต่อการเกิด Secondary FSGS จากสาเหตุบางอย่าง เช่น การติดเชื้อเอชไอวี การได้ยา Interferon เป็นต้น¹⁰ ในปัจจุบันมีการพัฒนาการรักษาที่มุ่งเป้าหมายที่ APOL1 แล้ว ซึ่งจะกล่าวต่อไปในภายหลัง

TRPC5 และ TRPC6

ยีนในกลุ่มนี้ถูกแปลรหัสออกมาเป็นช่องไอออนรูปแบบ Canonical transient receptor potential channel ชนิดต่าง ๆ ยีน TRPC6 เป็นยีนแรกและเป็นยีนที่มีข้อมูลมากที่สุด การกลายพันธุ์ของยีนนี้ถูกรายงานตั้งแต่ปีค.ศ.2005 ว่าทำให้เกิด FSGS ในครอบครัวได้ มีลักษณะการถ่ายทอดแบบยีนเด่น (Autosomal dominant) ช่องไอออน TRPC6 ทำหน้าที่อยู่ในส่วนปลายของ foot process ใน slit diaphragm โปรตีนนี้ทำหน้าที่เป็นช่องทางให้แคลเซียมผ่านเข้าสู่เซลล์และทำงานร่วมกับโมเลกุลที่สำคัญหลายตัว เช่น nephrin และ podocin การกลายพันธุ์ส่วนมากมักทำให้ช่องไอออน TRPC6 ทำงานมากกว่าปกติ ส่งผลให้มีระดับแคลเซียมในเซลล์สูงมากขึ้น ไปกระตุ้น calcineurin ให้ทำงานมากขึ้น และส่งผลให้ actin ที่ต่อกันเป็นสายยาวถูกตัดได้มากขึ้น จนเกิดความผิดปกติของการทำงานของเซลล์และพยาธิสภาพ

ตามมา การศึกษาต่อมาจึงพบอีกว่าช่องไอออน TRPC6 ที่ปกติเองมีปริมาณการแสดงออกที่ผิวเซลล์มากขึ้นในโรคไตอื่น ๆ เช่นกัน เช่น โรคไตจากความดันโลหิตสูง ซึ่งการทำงานมากขึ้นของช่องไอออนนี้เชื่อว่าส่งผลเสียต่อไตในระยะยาว และเริ่มมีข้อมูลในสัตว์ทดลองว่าการทำงานของช่องไอออน TRPC6 ที่เพิ่มนี้อาจเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการเกิด glomerulosclerosis ในโรคโกลเมอรูลัสและพังผืดในไตจากภาวะอุดกั้นของระบบทางเดินปัสสาวะ (Obstructive nephropathy) อีกด้วย จึงมีความพยายามที่จะพัฒนายาที่ยับยั้งช่องไอออน TRPC6 ซึ่งอาจใช้ได้ทั้งผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์และผู้ป่วยโรคไตอื่น ๆ ที่มีการแสดงออกของยีน TRPC6 มากขึ้นได้^{14,18}

TRPC5 เป็นอีกช่องไอออนในกลุ่มเดียวกันที่ยังไม่เคยมีรายงานผู้ป่วยจากการกลายพันธุ์ของยีนนี้ แต่กลับพบว่าในหนูทดลองที่มีการกลายพันธุ์ของยีนนี้ก็กลับมีการบาดเจ็บของไตน้อยกว่าหนูที่ไม่มีการกลายพันธุ์เมื่อกระตุ้นให้เกิดการบาดเจ็บด้วยปัจจัยเดียวกัน และการใช้ยาที่ยับยั้งช่องไอออนนี้ในหนูที่มีความดันโลหิตสูงจากการให้ Angiotensin II พบว่าสามารถชะลอความเสื่อมของไตได้ และเป็นเป้าหมายการรักษาที่สำคัญอีกช่องไอออนหนึ่ง⁴

Circulating permeability factor-related podocytopathy หรือ Primary podocytopathy

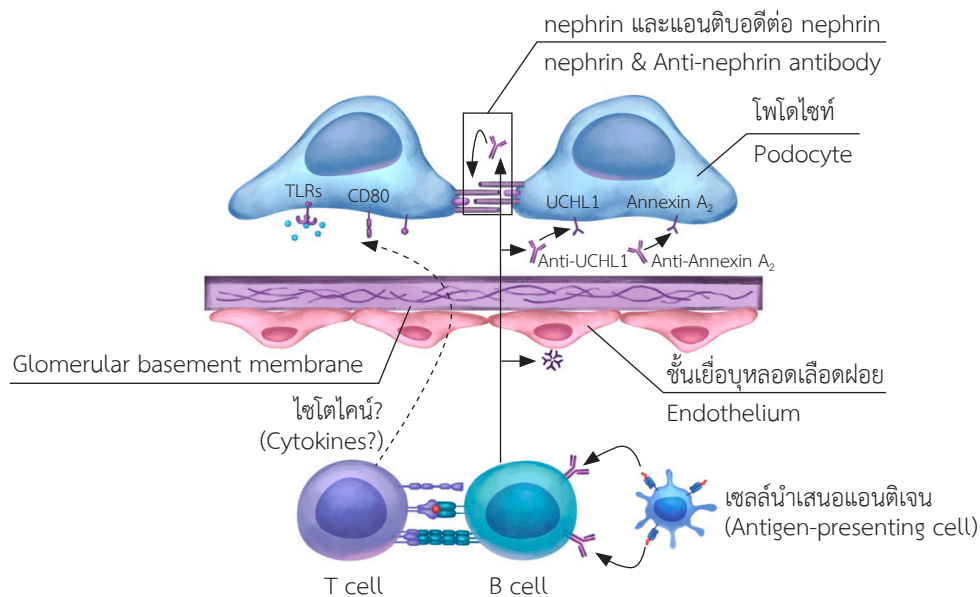
ตั้งแต่ ค.ศ.1972 มีการค้นพบว่าผู้ป่วยที่เข้าสู่โรคไตระยะสุดท้ายที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมีโอกาสกลับเป็นซ้ำของโรคสูงถึงร้อยละ 30 โดยส่วนมากจะเริ่มตรวจพบความผิดปกติได้ในช่วง 2-6 วันหลังจากการปลูกถ่ายไต แต่มีรายงานการพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะตั้งแต่กระบวนการปล่อยเลือดเข้าสู่ไตปลูกถ่ายในห้องผ่าตัด (reperfusion) หลายรายด้วยกัน ประกอบกับรายงานต่อมาพบว่าการทำการกรองพลาสมา (plasmapheresis) สามารถควบคุมตัวโรคได้ชั่วคราว ทำให้เชื่อว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีโมเลกุลบางอย่างที่มีคุณสมบัติทำให้เกิดการสูญเสียการทำงานของ podocyte อย่างจำเพาะอยู่ในระบบหมุนเวียนโลหิต โมเลกุลนี้ต่อมาถูกเรียกว่า Permeability factor, Circulating factor หรือ Circulating permeability factor นั่นเอง แม้นักวิจัยจะพยายามค้นหาและพยายามระบุว่า CPF นั้นคือโมเลกุลใดมาอย่างยาวนาน แต่ก็ยังไม่สามารถระบุได้ชัดเจน Robert J. Shalhoub ได้เสนอสมมติฐานว่าโรคนี้เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน และเชื่อว่าโมเลกุลเหล่านี้มีที่มาจาก T cell เนื่องจากโรคนี้ตอบสนองต่อการให้ยากดภูมิคุ้มกัน การที่ไม่พบแอนติบอดีจากการย้อมชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา และการที่พบโรคนี้ในผู้ป่วย Hodgkin's disease ได้บ่อย สมมติฐานนี้ได้ถูกใช้อธิบายพยาธิกำเนิดโรคนี้เป็นเวลานาน แต่ก็ยังไม่สามารถยืนยันถึงการมีอยู่จริงของ CPF ได้ แพทย์บางส่วนยังตั้งข้อสังเกตอีกว่าหากโรคนี้เป็นจาก CPF ดังกล่าวจริง ทำไม

ถึงพบโอกาสกลับเป็นซ้ำเพียงร้อยละ 30 ไม่ใช่ทุกราย⁵

ต่อมามีรายงานกรณีศึกษาใน ค.ศ.2012 โดย Lorenzo Gallon และคณะ ที่รายงานว่ามีการนำไตจากผู้มีชีวิตปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วยที่เป็นโรคไตระยะสุดท้ายจาก Primary FSGS พบว่าเกิดการกลับเป็นซ้ำ ซึ่งยืนยันด้วยการตรวจทางพยาธิวิทยาโรคที่กลับเป็นซ้ำ ทำให้ผู้รับบริจาคไตมีความเจ็บป่วยที่แย่ลงและมีการทำงานของไตที่แย่ลงเช่นกัน จากนั้นไตดังกล่าวได้ถูกนำไปปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วยอีกรายหนึ่งซึ่งเป็นโรคไตจากเบาหวาน พบว่าไตดังกล่าวที่เกิดการกลับเป็นซ้ำของ FSGS สามารถฟื้นตัวได้รวดเร็วอย่างน่าทึ่ง กรณีศึกษานี้เองทำให้สมมติฐานการมีอยู่ของ CPF ถูกยืนยันว่า

ถูกต้องแม้จะยังไม่สามารถระบุตัวตนของ CPF ได้อย่างชัดเจน^{5,19}

การศึกษากลไกการเกิดโรคของ CPF-related podocytopathy ในปัจจุบันจะมุ่งไปยังการระบุตัวตนของ CPF และแหล่งที่มาของสารนี้ ที่ผ่านมามีโมเลกุลที่ถูกเสนอว่าอาจเป็น CPF เช่น Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) ใน Primary FSGS แต่ภายหลังพบว่าสารนี้มิได้เป็นสาเหตุของ podocytopathy แต่อย่างใด ยังคงมีสารที่ยังอยู่ กระบวนการศึกษาวิจัยและสารใหม่ ๆ ที่พบมากขึ้นตลอด (รูปที่ 3) ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะกลไกหรือโมเลกุลที่มีข้อมูลมากขึ้นในช่วงที่ผ่านมา



รูปที่ 3 บทบาทของ B cell ในกลไกการเกิดโรคของ podocytopathies ผ่านกลไกภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง โดยเกิดการกระตุ้น B cell ให้สร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนของโมเลกุลบน podocyte อาทิเช่น nephrin, annexin A₂ และ UCHL1 เป็นต้น นอกจากนี้ ยังแสดงถึงกลไกของ T cell ที่อาจมีส่วนเกี่ยวข้องผ่านการหลั่งไซโตไคน์และ/หรือสารอื่น ๆ ที่อาจมีผลต่อ podocyte²⁰

CD, cluster of differentiation; TLRs, toll-like receptors; UCHL1, ubiquitin C-terminal hydrolase L1

แอนติบอดีต่อ nephrin (Anti-nephrin antibody) และอื่น ๆ

เนื่องจากลักษณะจากการย้อม immunofluorescence ไม่พบหลักฐานของ immune complex หรือโปรตีนคอมพลีเมนต์ และไม่พบการสะสมที่หนาแน่นของอิเล็กตรอน (Electron dense deposit) ในกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน ทำให้เดิมเชื่อว่า Primary MCD และ FSGS ไม่ควรเกิดจากกระบวนการภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (Autoimmunity) ผ่านการสร้างแอนติบอดี แต่ในช่วงหลายปีที่ผ่านมา มีรายงานและการศึกษาควบคุมแบบสุ่มที่ใช้ Rituximab เป็นแอนติบอดีสังเคราะห์ต่อ CD20 ซึ่งสามารถกำจัด B lymphocyte ได้ พบว่ายานี้มีประสิทธิภาพในการรักษา podocytopathy ในผู้ป่วยเด็กที่มีการกลับเป็นซ้ำบ่อยหรือต้องใช้สเตียรอยด์อยู่ตลอด (Steroid-dependent)²¹ และตามมาด้วย

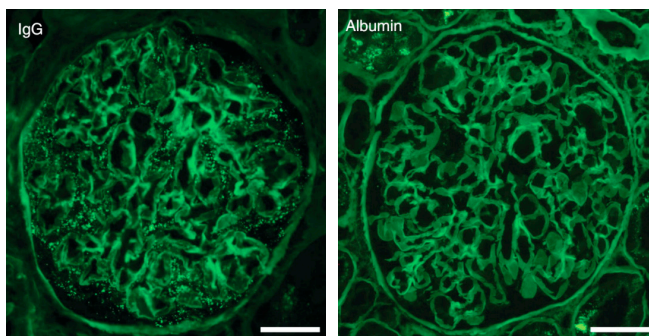
ข้อมูลทิศทางเดียวกันในผู้ใหญ่²² หลังจากนั้นในปี ค.ศ.2017 เริ่มมีกลุ่มนักวิจัยและแพทย์บางส่วนเสนอและเชื่อในสมมติฐานว่าด้วยความผิดปกติของ B lymphocyte ที่สร้างแอนติบอดีต่อ podocyte ว่าอาจเป็นสาเหตุของโรคกลุ่มนี้ จากข้อสังเกตต่าง ๆ เช่น รายงานของการหายจากโรคตามหลังการติดเชื้อหัด (measles) ซึ่งมีหลักฐานของการสังเคราะห์อิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin) ที่ลดลง และยังสามารถอธิบายได้ว่าทำไมโรคนี้ถึงตอบสนองต่อสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกัน⁵ รวมทั้ง rituximab ดังกล่าวก่อนหน้า

การศึกษา podocyte ในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง เริ่มพบการมีอยู่ของแอนติบอดีต่อ nephrin ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญอย่างมากใน slit diaphragm พบว่าแอนติบอดีนี้

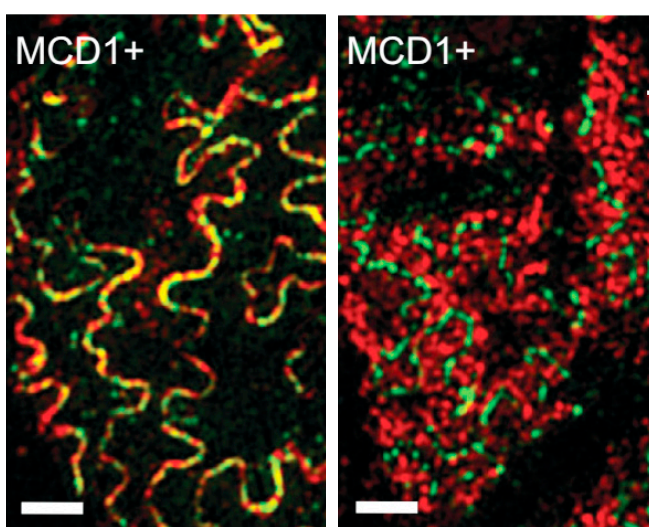
จะทำให้ nephrin เคลื่อนออกจากบริเวณ slit diaphragm ไปยังบริเวณอื่นในเซลล์ ทำให้การเชื่อมต่อระหว่าง foot process ของ podocyte ถูกแยกออกจากกัน และสูญเสียการทำงานของ slit diaphragm ในที่สุด ปรากฏการณ์นี้ถูกพบในโรค pemphigus เช่นกัน จนต่อมาในปี ค.ศ.2021 Andrew J.B.Watts และคณะ ได้รายงานการค้นพบแอนติบอดีในน้ำเหลืองและชิ้นเนื้อไตของผู้ป่วย MCD ที่มีได้เป็นแต่กำเนิด พบแอนติบอดีต่อ nephrin ได้ร้อยละ 66 และ 34 ในเด็กและผู้ใหญ่ตามลำดับ และพบอีกว่าเมื่อนำน้ำเหลืองของผู้ป่วยที่มีแอนติบอดีเหล่านี้ไปฉีดในหนูทดลอง หลังจากการรักษามาตรฐาน จะพบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญหรือผลตรวจของแอนติบอดีเป็นลบในทุกราย ในส่วนของการตรวจทางพยาธิวิทยา มีการสังเกตก่อนหน้าว่าในผู้ป่วย MCD บางรายจะพบอิมมูโนโกลบูลินจี (IgG) สะสมในลักษณะเป็นจุดเล็ก ๆ (punctate) ใน immunofluorescence (รูปที่ 4) ซึ่งเดิมที่ยังไม่แน่ชัดว่าอธิบายจากกลไกใด โดยบางส่วนเชื่อว่าอาจเป็นเพียงผลบวกหลง ต่อมาการศึกษาที่ยืนยันว่าลักษณะที่เห็นนี้เป็น

ผลบวกจริง การใช้กล้องจุลทรรศน์แบบโฟกัสร่วม (Confocal microscopy) และกล้องจุลทรรศน์การส่องสว่างแบบมีโครงสร้างชนิดความละเอียดสูง (Super-resolution structured illumination microscopy) ศึกษาในรายละเอียดเพิ่มเติมพบว่าการสะสม (deposit) ที่เห็นเหล่านี้ คือ แอนติบอดีต่อ nephrin (รูปที่ 5) ในผู้ป่วยที่มีแอนติบอดีในน้ำเหลืองที่มีชิ้นเนื้อเก็บไว้ 9 รายก็พบว่าเจอ punctate IgG deposit ทุกราย²³

แอนติบอดีอื่น ๆ ที่มีรายงานในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ แอนติบอดีต่อ annexin A2, UCLH1 และ CD40 อย่างไรก็ตามข้อมูลยังมีไม่มาก และยังคงต้องรอการยืนยันถึงบทบาทความสำคัญอีกครั้ง รวมทั้งยังไม่มีการศึกษาขนาดใหญ่ที่มีการตรวจแอนติบอดีเหล่านี้ในการศึกษาเดียวกัน จึงไม่ทราบข้อมูลทางระบาดวิทยาแน่ชัดในขณะนี้ ในอนาคตการค้นพบแอนติบอดีเหล่านี้อาจนำไปสู่การวินิจฉัย ติดตาม จำแนกผู้ป่วย podocytopathy รวมทั้งช่วยเลือกการรักษาที่แม่นยำและเหมาะสมกับผู้ป่วยได้ดีขึ้น เหมือนกับที่เกิดขึ้นในโรค MN



รูปที่ 4 ภาพจากกล้อง immunofluorescence ใน MCD (ซ้าย) แสดงชิ้นเนื้อที่ย้อมด้วยแอนติบอดีต่ออิมมูโนโกลบูลินจี (IgG) ซึ่งติดด้วยสาร Fluorescein isothiocyanate (FITC) ในลักษณะเป็นจุดเล็ก ๆ (punctate) กระจายทั่ว (diffuse) โกลเมอรูลัส (ขวา) แสดงชิ้นเนื้อที่ย้อมด้วยแอนติบอดีต่ออัลบูมิน (Albumin) ซึ่งติดด้วยสาร FITC ไม่พบการย้อมติดดังเช่นในภาพซ้าย เพื่อยืนยันว่าการติดอิมมูโนโกลบูลินจีมีใช้ผลบวกหลง (แถบแสดงมาตราส่วนมีความยาว 20 ไมโครเมตร)²³



● IgG
● Nephrin

● IgG
● Synaptopodin

รูปที่ 5 ภาพจากกล้องจุลทรรศน์การส่องสว่างแบบมีโครงสร้างชนิดความละเอียดสูง (Super-resolution structured illumination microscopy) จากชิ้นเนื้อไตที่มีโรค MCD (ซ้าย) แสดงการย้อมติดสีแดงบ่งบอกถึงการกระจายตัวของ nephrin ตามแนว GBM เนื่องจาก nephrin อยู่ในบริเวณ slit diaphragm ซึ่งชิดกับ GBM ส่วนสีเขียวแสดงการย้อมติดอิมมูโนโกลบูลินจี ซึ่งซ้อนทับกับ nephrin (Colocalization) (ขวา) แสดงการย้อมติดสีแดงบ่งบอกถึงการกระจายตัวของ Synaptopodin ทั่ว ๆ ใน podocyte ซึ่งไม่ซ้อนทับกับบริเวณย้อมติดสีเขียวที่บ่งบอกถึงอิมมูโนโกลบูลินจี²³

ไซโตไคน์ (cytokines)

จากสมมติฐานของ Shalhoub เกี่ยวกับบทบาทของ T cell ในพยาธิกำเนิดของ podocytopathy การศึกษาส่วนหนึ่งจึงมุ่งหาคำตอบว่า T cell ทำให้ podocyte สูญเสียการทำงานผ่านกระบวนการใด ไซโตไคน์จึงเป็นหนึ่งในกลุ่มของสารที่เชื่อว่าเป็นสิ่งที่สร้างมาจาก T cell และทำให้เกิดพยาธิสภาพของ podocyte ไซโตไคน์ที่มีการศึกษาค่อนข้างมาก ได้แก่ Interleukin-13 (IL-13) และ Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) การศึกษาที่ผ่านมาพบว่ายีนของ IL-13 แสดงออกมากขึ้นและมีการสร้าง IL-13 จาก T cell ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรค แต่ IL-13 เองสามารถพบสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคอื่น เช่น โรคหืด โรคสะเก็ดเงิน โดยที่ผู้ป่วยไม่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ จึงทำให้ความเป็นไปได้ที่ IL-13 จะเป็นกลไกที่ทำให้เกิดความผิดปกติยังไม่ชัดเจน ในส่วนการศึกษาของ TNF-alpha ในผู้ป่วย SRNS แสดงให้เห็นว่ามีระดับที่สูงกว่าปกติ และยังพบว่า podocyte มีการแสดงออกของยีนของ TNF-alpha มากขึ้นเช่นกัน ร่วมกับรายงานในอดีตซึ่งทดลองใช้แอนติบอดีต่อ TNF-alpha ในผู้ป่วย SRNS พบว่ารายงานสามารถหายจากโรคได้ อีกการศึกษาหนึ่งซึ่งน่าสนใจของผู้ป่วย FSGS มาใส่ podocyte ปกติที่เพาะเลี้ยงไว้พบว่าการกระตุ้น TNF-alpha ได้ร้อยละ 21 ในขณะนี้จึงเชื่อ TNF-alpha pathway อาจเป็นหนึ่งในกลไกที่ตามมาหลังจากที่ CPF มากระทำต่อ podocyte⁵

FSGS จากภาวะการกรองที่สูงผิดปกติ (Hyperfiltration-related FSGS หรือ Maladaptive FSGS)

กลไกการบาดเจ็บของ podocyte ในกลุ่มนี้เชื่อว่าเริ่มต้นจากการเกิดความเครียดเชิงกลที่กระทำต่อ GFB ที่มากขึ้น พยาธิสภาพที่มักพบในกล้องจุลทรรศน์ทั่วไปคือ FSGS มักพบที่เป็นชนิด Perihilar และอาจพบลักษณะโกลเมอรูลัสที่โตขึ้น (Glomerulomegaly) ลักษณะที่ตรวจพบในกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนเองจะเห็นการบาดเจ็บของ podocyte และ FPE เด่นชัดบริเวณที่ใกล้ขั้วของโกลเมอรูลัสเพราะเป็นจุดที่เผชิญกับแรงกระทำมากที่สุด จากที่ธรรมชาติของโรคเกิดจากการสะสมจากการบาดเจ็บต่อเนื่องเป็นเวลานานและพยาธิสภาพของ podocyte มิได้กระจายเท่ากันทั่ว ๆ ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะไม่มีอาการ แต่มีเพียงโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะมีการทำงานของไตที่ค่อย ๆ ลดลงและกลายเป็นไตเรื้อรัง รวมทั้งไม่ได้กลับเป็นซ้ำทันทีหลังการปลูกถ่ายไต สาเหตุที่สำคัญของโรคกลุ่มนี้มักเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีจำนวนหน่วยไต (nephron) ลดลง เช่น การผ่าตัดไตออกข้างหนึ่ง ภาวะไตเจริญเติบโตผิดปกติตั้งแต่กำเนิด หรือกลุ่มที่ตั้งต้นมีจำนวนหน่วยไตปกติ เช่น ภาวะอ้วน ความดันโลหิตสูง เป็นต้น^{1,10}

สาเหตุทุติยภูมิอื่น ๆ (Other Secondary FSGS)

สาเหตุของโรคกลุ่มนี้ ได้แก่ การติดเชื้อ เช่น ไวรัสเอชไอวี (Human immunodeficiency virus หรือ HIV) โรคซิฟิลิส ไวรัสพาร์โวบี 19 (Parvovirus B19) การได้รับยาต่าง ๆ เช่น Interferon และ Pamidronate โรคเมเร็งบางชนิดและภาวะอวัยวะทั่วร่างกาย การตรวจพบทางพยาธิวิทยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักพบเป็น Collapsing variant ของ FSGS แต่ก็มีรายงาน variant อื่น ๆ หรือ MCD เช่นกัน การเกิดโรคจากสาเหตุเหล่านี้มีความสัมพันธ์อย่างมากกับปัจจัยทางพันธุกรรมด้วย เช่น ความสัมพันธ์ของยีน *APOL1* ที่ผิดปกติดังกล่าวไปแล้วกับการติดเชื้อเอชไอวี SARS-CoV-2 หรือการได้รับยา Interferon เป็นต้น ส่วนบางสาเหตุอาจไม่เกี่ยวข้อง เช่น Pamidronate เป็นต้น การรักษาในกลุ่มนี้มักมุ่งเน้นที่การแก้สาเหตุ แต่โรคอาจดีขึ้นหรือไม่สามารถฟื้นได้ในหลายกรณี การรักษาในกลุ่มที่พยาธิสภาพมีการเปลี่ยนแปลงถาวรจะมุ่งเน้นการชะลอความเสื่อมของโรคไตเช่นเดียวกับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง¹⁰

อนาคตของการรักษา podocytopathy ในผู้ใหญ่

จากความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคในกลุ่ม podocytopathies ซึ่งจะเห็นได้ว่ามีความแตกต่างกันในแต่ละกลุ่มอย่างมาก การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ในอนาคตมีแนวโน้มมุ่งเป้าไปตามกลไกที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพในผู้ป่วยแต่ละราย (individualization) โดยอาศัยทั้งข้อมูลทางคลินิก การตรวจทางห้องปฏิบัติการ รวมถึงพยาธิวิทยาและพันธุกรรมต่าง ๆ ประกอบกัน

การรักษาในปัจจุบันอาจแบ่งโดยสังเขปเป็นกลุ่มของยากดภูมิคุ้มกันหรือยาที่มุ่งเป้าเพื่อกำจัดหรือยับยั้งการสร้าง CPF กลุ่มของยาออกฤทธิ์เกี่ยวกับระบบการหมุนเวียนโลหิตในไต กลุ่มของยาที่ใช้กำจัดสาเหตุอื่น ๆ นอกจาก CPF และกลุ่มของยาที่มุ่งเป้าที่กระบวนการต่าง ๆ ใน podocyte โดยตรง ซึ่งในปัจจุบันมียาหลายตัวที่กำลังมีการศึกษาอยู่ในการทดลองระยะที่ 2 และ 3²⁴

ยากดภูมิคุ้มกัน

เป้าหมายของการใช้ยาในกลุ่มนี้ คือ ยับยั้งการสร้างหรือขจัด CPF ดังนั้นจึงเลือกใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่สงสัยหรือเป็น CPF-related/primary podocytopathy เท่านั้น อย่างไรก็ตามเนื่องจากปัจจุบันยังไม่สามารถตรวจหาหลักฐานของ CPF ได้ในทางปฏิบัติ จึงใช้การมีหรือไม่มีกลุ่มอาการเนโฟรติกและสาเหตุอื่น ๆ มาเป็นตัวบ่งชี้ซึ่งอาจไม่ถูกต้องในผู้ป่วยทุกราย ยาตัวแรก ที่แนะนำให้ใช้กรณีไม่มีข้อห้าม คือ สเตียรอยด์ขนาดสูง (High-dose glucocorticoid) อย่างไรก็ตามสเตียรอยด์เป็นยาที่มีผลข้างเคียงสูง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาช้าจะถูกแนะนำให้ใช้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานได้ 16 สัปดาห์¹¹ ซึ่งมีโอกาสมีผลข้างเคียงสูงมาก ดังนั้นการพัฒนาการรักษาที่มีความจำเพาะและผลข้างเคียงต่ำจึงเป็นสิ่งสำคัญ

สำหรับผู้ป่วย MCD ในผู้ใหญ่ นั้น ปัจจุบัน KDIGO ได้แนะนำให้ใช้ยา Cyclophosphamide, Calcineurin inhibitor (CNI) หรือ Mycophenolate mofetil (MMF) เป็นยาลำดับแรกในกรณีที่มีผู้ป่วยมีอาการหรือปฏิกิริยาการใช้สเตียรอยด์ ส่วนในกรณีผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำบ่อย (frequently relapsing) หรือต้องได้รับสเตียรอยด์อยู่ตลอดเวลา (steroid-dependent) อาจพิจารณา Rituximab เป็นอีกทางเลือกหนึ่งได้เนื่องจากมีข้อมูลดังกล่าวข้างต้น แต่ในกรณีของ CPF-related FSGS นั้นยาที่ถูกแนะนำให้ใช้มากที่สุดจะเป็นยาในกลุ่ม CNI¹¹

ยาที่กำลังมีการพัฒนาหรือศึกษาจนถึงระดับในมนุษย์แล้ว มักเป็นยาที่มุ่งเป้าที่ B cell เป็นหลัก เนื่องจากข้อมูลเชื่อว่า CPF เหล่านี้น่าจะสร้างจาก B cell และส่วนหนึ่งเป็นแอนติบอดีต่อแอนติเจนของ podocyte ยาในกลุ่มแรก ได้แก่ Monoclonal antibody ต่อ anti-CD20 ได้แก่ Rituximab และ Obinutuzumab โดยสำหรับ Rituximab ซึ่งมีการใช้อยู่แล้วในโรคนี้กำลังมีการศึกษาที่จะขยายข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยให้กว้างมากขึ้น มีการศึกษาในประเทศอังกฤษเปรียบเทียบการใช้ Rituximab กับยาหลอกในผู้ป่วยที่เป็น MCD หรือ FSGS ทั้งผู้ป่วยใหม่และกลับเป็นซ้ำ โดยได้สเตียรอยด์ขนาดสูงทุกราย (TURING; ISRCTN16948923)²⁵ อีกการศึกษาหนึ่งในฝรั่งเศสเป็นการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ Rituximab ร่วมกับการถอนสเตียรอยด์เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ระยะสงบของโรคหลังได้สเตียรอยด์ขนาดสูงตอนเริ่มต้น เทียบกับการรักษาปกติ (RIFIREINS; NCT03970577)²⁶ ส่วน Obinutuzumab ซึ่งเป็นแอนติบอดีต่อ CD20 รุ่นใหม่ซึ่งมีกลไกในการทำลาย B cell ที่แตกต่างและมีประสิทธิภาพมากกว่า Rituximab กำลังมีการศึกษาในระยะที่ 2 ในผู้ป่วย FSGS อยู่เช่นกัน (NCT04983888)²⁴ ยาในกลุ่มอื่น ๆ ที่มีการศึกษาที่ดำเนินอยู่ตั้งแต่ระยะที่ 2 ได้แก่ VB-119 ซึ่งเป็นแอนติบอดีต่อ CD19 ซึ่งเป็นโมเลกุลบนผิวของ B lymphocyte เช่นกัน (NCT05441826)²⁴

ยาที่มุ่งเป้าที่กระบวนการภายใน podocyte

องค์ความรู้ที่ได้จาก Monogenic podocytopathy ประกอบกับเทคโนโลยีต่าง ๆ ในการศึกษาข้อมูลการเปลี่ยนแปลงระดับเซลล์โปรตีน และการแสดงออกของยีนจำนวนมากพร้อม ๆ กัน ทำให้การเข้าใจกลไกที่เกิดขึ้นใน podocyte ทั้งในภาวะปกติและเมื่อเกิดการบาดเจ็บมากขึ้น ได้แก่ กลไกที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของ actin cytoskeleton จนถึงกลไกที่เกี่ยวข้องกับการสร้างและทำงานของ slit diaphragm เป็นต้น จึงได้มีการพัฒนาหรือสารที่จะยับยั้งเป้าหมายต่าง ๆ ที่มีหลักฐานว่ารบกวนกลไกเหล่านี้ซึ่งเป็นผลที่ตามหลังจากการบาดเจ็บและอาจนำไปสู่การตายหรือพยาธิสภาพอื่นต่อไป²⁴

กลไกหนึ่งที่ที่น่าสนใจ คือ การเพิ่มขึ้นของระดับแคลเซียมใน podocyte จะส่งสัญญาณไปกระตุ้น Calcineurin ซึ่งสลาย

หมู่ฟอสเฟตออกจาก Synaptopodin และทำให้เกิดการสลายตัวของ actin ได้ง่ายขึ้น ดังที่ปรากฏในผู้ป่วย Monogenic FSGS จากการทํางานมากผิดปกติของกลุ่ม TRPC นั้นเอง¹⁸ กลไกนี้ยังเป็นกลไกที่เชื่อว่าอธิบายประสิทธิภาพในการลดโปรตีนรั่วในปัสสาวะของยาในกลุ่ม CNI ที่ไม่ได้ผ่านกลไกการกดภูมิคุ้มกันหรือการหดตัวของหลอดเลือดได้อีกด้วย (Podocyte stabilization effect)²⁷ ดังนั้น CNI อาจยับยั้งกลไกที่อาจเป็นกระบวนการที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพใน Monogenic FSGS จากบางยีนได้ CNI จึงยังเป็นที่ถกเถียงว่าอาจนำมาใช้ใน Monogenic FSGS ทั่วไปหรือจากยีนใดยีนหนึ่งได้หรือไม่ ข้อแนะนำจาก KDIGO ปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยกลุ่มนี้¹⁸ แต่จากหลายการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยเด็กที่เป็น SRNS จะตอบสนองต่อ CNI ได้ร้อยละ 44 ถึง 83 ส่วนในผู้ป่วยที่สงสัยหรือพิสูจน์ว่าเป็น Monogenic FSGS อาจตอบสนองได้ถึงร้อยละ 22²⁸ ในผู้ใหญ่ยังมีข้อมูลอยู่น้อยมาก ส่วน Voclosporin ซึ่งเป็น CNI ตัวใหม่ที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในโรคไตอักเสบรูบัส (Lupus nephritis) นั้นยังไม่มีข้อมูลการนำมาใช้ในผู้ป่วย Primary podocytopathies เท่าใดนัก

นอกจากการยับยั้งที่ Calcineurin แล้ว ได้มีการพัฒนายาที่ยับยั้งช่องไอออนที่สำคัญในกลุ่ม TRPC โดยตรงอยู่มากมาย ยาที่มีการศึกษาทางคลินิกถึงระยะที่ 2 แล้ว ได้แก่ ยาที่ยับยั้ง TRPC5 คือ GFB-887 ในผู้ป่วย FSGS หรือ MCD ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือโรคไตจากเบาหวาน (NCT04387448)²⁹ และยาที่ยับยั้ง TRPC6 คือ BI-794198 ซึ่งศึกษาในผู้ป่วย FSGS (NCT05213624)³⁰ โดยที่การศึกษาเหล่านี้มีได้จำกัดแต่เพียงใน Monogenic FSGS แต่ใช้ในลักษณะประชากรที่กว้างขึ้น เนื่องจากผลการศึกษาที่พบการแสดงออกที่มากขึ้นในโรคไตอื่นดังกล่าวไปก่อนหน้านี้

เป้าหมายในการรักษาในกลุ่มนี้ยังมีการศึกษาอีกหลายการศึกษา และมีแนวโน้มมากขึ้นเรื่อย ๆ อาทิเช่น การให้ยาเพื่อไปแทรกแซงการสื่อสารระหว่าง podocyte และเซลล์เยื่อบุโกลเมอรูลัสโดยรอบ การให้ยาเพื่อช่วยการทำงานของไมโทคอนเดรีย การให้ยาเพื่อยับยั้งไซโตไคน์ต่าง ๆ ที่อาจมีผลต่อ podocyte^{4,5,24}

ยาที่แก้ไขสาเหตุเฉพาะของ podocytopathy

กรณีที่ podocytopathy เหล่านี้เกิดจากสาเหตุที่สามารถระบุได้ เช่น การติดเชื้อไวรัสบางชนิด หรือ มะเร็งทางโลหิตวิทยา การรักษาสาเหตุ ได้แก่ การให้ยาด้านไวรัส หรือการรักษาโรคมะเร็งอาจหยุดการดำเนินโรค รวมทั้งทำให้หายจากโรคได้ ส่วนการรักษาในกลุ่ม Primary podocytopathies จะเน้นการใช้ในยากดภูมิคุ้มกัน

สำหรับ Monogenic podocytopathy นั้นยังไม่มียาที่สามารถรักษาที่พยาธิกำเนิดได้ มีเพียงการใช้ยาในกลุ่มที่เกี่ยวข้องกับระบบหมุนเวียนโลหิตในไต (Renal hemodynamics) เพื่อชะลอความเสื่อม และการปลูกถ่ายไตเมื่อโรคดำเนินเข้าใกล้หรือเข้าสู่

ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายเท่านั้น แต่ในปีที่ผ่านมา มีรายงานการศึกษาที่ยืนยันถึงประสิทธิภาพของโรค คือ การศึกษา Inaxaplin ซึ่งเป็นยาชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ APO1 ในผู้ป่วย APO1-mediated kidney disease การศึกษานี้เป็นการศึกษาระยะที่ 2a ในผู้ป่วย 16 รายจาก 12 สถาบันใน 3 ประเทศ โดยศึกษาผู้ป่วย FSGS ที่ได้รับการยืนยันด้วยการตัดชิ้นเนื้อไต และมีการกลายพันธุ์ของยีน *APO1* ในทั้ง 2 แอลลีล และมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 0.7 กรัมต่อวัน และค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส (Estimated glomerular filtration rate หรือ eGFR) ตั้งแต่ 27 มล.ต่อนาทีต่อ 1.73 ตร.ม. ขึ้นไป โดยให้ยา Inaxaplin นานทั้งหมด 13 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญที่ร้อยละ 47.6 ผลข้างเคียงที่พบ ได้แก่ อาการปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน และปวดหลัง³¹ จากผลการศึกษาทำให้องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา รับรองให้ใช้ Inaxaplin ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ สำหรับผลทางคลินิกในระยะยาวต้องรอข้อมูลในอนาคตเพิ่มเติมต่อไป

ยาที่มีผลต่อระบบหมุนเวียนโลหิตภายในไตและยับยั้งกระบวนการเกิดพังผืดในไต

ภาวะการกรองที่สูงผิดปกติของโกลเมอรูลัสเป็นกระบวนการที่เป็นที่รู้จักกันมานานพอสมควร ภาวะนี้ทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อ podocyte โปรตีนรั่วในปัสสาวะและดำเนินโรคจนกลายเป็นโรคไตเรื้อรังได้ โดยระหว่างกระบวนการจะเกิดการสะสมของพังผืด (Kidney fibrosis) ร่วมด้วย ภาวะนี้พบในโรคไตจากหลากหลายสาเหตุ การใช้ยาในกลุ่มนี้สามารถประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยในกลุ่ม podocytopathy ได้แทบทุกสาเหตุโดยเฉพาะในกรณีที่ไม่มีการรักษาจำเพาะอื่น ๆ มิใช่แค่เพียงกลุ่มที่เกิดจากภาวะการกรองที่สูงผิดปกติตั้งแต่แรก เพราะถ้าผู้ป่วยมีพยาธิสภาพที่ไม่สามารถกลับเป็นปกติได้แล้ว ก็จะทำให้เกิดกระบวนการเสื่อมของไตที่ดำเนินต่อไปโดยมีกลไกร่วมกันบางส่วน ยาที่ใช้ยับยั้งกระบวนการเสื่อมเหล่านี้ รวมทั้งเป็นยาหลักในชะลอไตเสื่อมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีโปรตีนรั่วมาอย่างยาวนาน คือ ยาในกลุ่ม Renin-Angiotensin-Aldosterone system inhibitor (RAASI) ซึ่งได้รับการพิสูจน์ถึงประสิทธิภาพด้วยการศึกษาทั้งในหลอดทดลองและการศึกษาทางคลินิกมากมาย^{1,11}

ยากลุ่มถัดไปที่ถูกค้นพบและนำมาใช้ร่วมกับ RAASI ในการชะลอไตเสื่อม คือ Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor (SGLT2i) กลไกการออกฤทธิ์ส่วนหนึ่งของยากลุ่มนี้ คือ การลดภาวะการกรองที่สูงผิดปกติและยับยั้งการเกิดพังผืดในไตเช่นกัน ข้อดีของการใช้ยาในกลุ่มนี้ คือ สามารถใช้ในโรคไตที่มีโปรตีนรั่วได้จากหลายสาเหตุ สำหรับข้อมูลในผู้ป่วย podocytopathy ยังเป็นแค่เพียงประชากรกลุ่มย่อยในการศึกษาขนาดใหญ่ของยาเหล่านี้ เช่น ในการวิเคราะห์ผู้ป่วย FSGS ที่ยืนยันด้วยการตัดชิ้นเนื้อไต

ในการศึกษา The Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) ของยา Dapagliflozin พบว่ามีผู้ป่วยทั้งหมด 104 ราย ถูกสุ่มอยู่ในกลุ่มยาจริงและยาหลอกเป็นจำนวน 45 และ 59 รายตามลำดับ พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทั้งผลลัพธ์ปฐมภูมิ (Primary outcome) ในการศึกษา คือ ผลรวมการลดลงของ eGFR ตั้งแต่ร้อยละ 50 การเข้าสู่โรคไตระยะสุดท้าย หรือ การเสียชีวิตจากโรคไตหรือโรคหัวใจ โดยมี Hazard ratio เท่ากับ 0.62 (95% confidence interval 0.17 ถึง 2.17)³² ประสิทธิภาพในการชะลอไตเสื่อมของ SGLT2i ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงยังเป็นที่ถกเถียงกันและต้องรอข้อมูลเพิ่มเติมในอนาคต

Endothelin เป็นอีกโมเลกุลหนึ่งซึ่งเมื่อจับกับตัวรับชนิด A (ET_A receptor) แล้วจะกระตุ้นให้เกิดการบีบตัวของหลอดเลือดไตขาออก (Efferent arteriole) เกิดภาวะความดันสูงในโกลเมอรูลัสและเกิดภาวะการกรองที่สูงผิดปกติและการสร้างพังผืดตามมา นอกจากนั้น โมเลกุลนี้มีหลักฐานว่ากระตุ้นกระบวนการตายของ podocyte แบบ apoptosis และแทรกแซงการทำงานของ actin และสารโครงร่างได้อีกด้วย²⁴ ล่าสุดมีรายงานการศึกษา DUPLEX ซึ่งเป็นการทดลองแบบสุ่มควบคุมเปรียบเทียบการใช้ยา Sparsentan เป็นยาที่ฤทธิ์ยับยั้ง ET_A receptor และ Angiotensin II receptor ในโมเลกุลเดียวกับยา Irbesartan ในผู้ป่วย FSGS ที่เป็นผู้ใหญ่ พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของอัตราการลดลงของ eGFR เฉลี่ยไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่กลุ่มที่ได้รับ Sparsentan มีการลดลงของปริมาณโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ³³ จึงเป็นที่น่าสนใจว่ายากลุ่มนี้จะเข้ามามีบทบาทเพิ่มเติมในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้หรือไม่

สรุป

ความเข้าใจที่มีต่อกลไกการเกิดโรคของ podocytopathies นำมาสู่การเปลี่ยนแปลงในหลายด้าน ทั้งทิศทางการวิจัย การจำแนกผู้ป่วย การพัฒนาวิธีการวินิจฉัยและออกแบบการรักษาใหม่ ๆ ซึ่งจะมีความแม่นยำและความเหมาะสมต่อผู้ป่วยแต่ละรายมากขึ้นในอนาคต การจำแนกผู้ป่วยออกตามสาเหตุ เช่น Primary podocytopathies จาก CPF จะมุ่งเน้นการให้ยากดภูมิคุ้มกันเพื่อยับยั้งการสร้างสารเหล่านี้ หรือในรายที่เกิดภาวะการกรองที่สูงผิดปกติจะมุ่งเน้นการแก้ไขสาเหตุ และให้ยาเพื่อลดความดันในโกลเมอรูลัสและยับยั้งการสร้างพังผืดมากกว่าที่จะให้ยากดภูมิคุ้มกันเป็นต้น ในปัจจุบันยังมียาที่อยู่ในกระบวนการพัฒนาทั้งในระดับหลอดทดลอง สัตว์ทดลอง จนถึงการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ถึง 3 อยู่อีกมาก ซึ่งอาจจะเปลี่ยนแปลงแนวทางการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้อย่างมากในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Kopp JB, Anders HJ, Susztak K, Podesta MA, Remuzzi G, Hildebrandt F, et al. Podocytopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):68. DOI: 10.1038/s41572-020-0196-7
2. Cirillo L, Lugli G, Raglianti V, Ravaglia F, Buti E, Landini S, et al. Defining diagnostic trajectories in patients with podocytopathies. *Clin Kidney J*. 2022;15(11):2006-19. DOI: 10.1093/ckj/sfac123
3. De Vriese AS, Wetzels JF, Glasscock RJ, Sethi S, Fervenza FC. Therapeutic trials in adult FSGS: lessons learned and the road forward. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(9):619-30. DOI: 10.1038/s41581-021-00427-1
4. Daehn IS, Duffield JS. The glomerular filtration barrier: a structural target for novel kidney therapies. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(10):770-88. DOI: 10.1038/s41573-021-00242-0
5. Salfi G, Casiraghi F, Remuzzi G. Current understanding of the molecular mechanisms of circulating permeability factor in focal segmental glomerulosclerosis. *Front Immunol*. 2023;14:1247606. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1247606
6. Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE, Sanden SK, Hussain S, Filipiak WE, et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(10):2941-52. DOI: 10.1681/ASN.2005010055
7. Ravaglia F, Melica ME, Angelotti ML, De Chiara L, Romagnani P, Lasagni L. The Pathology Lesion Patterns of Podocytopathies: How and why? *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:838272. DOI: 10.3389/fcell.2022.838272
8. Saleem MA. Molecular stratification of idiopathic nephrotic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(12):750-65. DOI: 10.1038/s41581-019-0217-5
9. D'Agati VD, Alster JM, Jennette JC, Thomas DB, Pullman J, Savino DA, et al. Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(3):399-406. DOI: 10.2215/CJN.06100612
10. Ahn W, Bombach AS. Approach to Diagnosis and Management of Primary Glomerular Diseases Due to Podocytopathies in Adults: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(6):955-64. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.12.019
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4S):S1-S276. DOI: 10.22141/2307-1257.11.1.2022.355
12. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, Sen ES, Colby E, Ding WY, et al. Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney Int*. 2017;91(4):937-47. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.013
13. Santin S, Bullich G, Tazon-Vega B, Garcia-Maset R, Gimenez I, Silva I, et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):1139-48. DOI: 10.2215/CJN.05260610
14. Massengill S, Trachtman H. Genetic Spectrum of Nephrotic Syndrome: Impact of Podocytopathy in Adult Life. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2022;29(3):221-4. DOI: 10.1053/j.ackd.2022.04.005
15. Bertelli R, Ginevri F, Caridi G, Dagnino M, Sandrini S, Di Duca M, et al. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podocin. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(6):1314-21. DOI: 10.1016/s0272-6386(03)00364-0
16. Vasquez-Rios G, De Cos M, Campbell KN. Novel Therapies in APOL1-Mediated Kidney Disease: From Molecular Pathways to Therapeutic Options. *Kidney Int Rep*. 2023;8(11):2226-34.
17. Sedor JR. APOL1 Kidney Disease: Discovery to Targeted Therapy in 10 Years. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.08.028
18. Dryer SE, Roshanravan H, Kim EY. TRPC channels: Regulation, dysregulation and contributions to chronic kidney disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865(6):1041-66. DOI: 10.1016/j.bbdis.2019.04.001
19. Gallon L, Leventhal J, Skaro A, Kanwar Y, Alvarado A. Resolution of Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis after Retransplantation. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(17):1648-9. DOI: 10.1056/NEJMc1202500
20. Campbell RE, Thurman JM. The Immune System and Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(12):1823-34. DOI: 10.2215/CJN.07180622
21. Basu B, Sander A, Roy B, Preussler S, Barua S, Mahapatra TKS, et al. Efficacy of Rituximab vs Tacrolimus in Pediatric Corticosteroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*. 2018;172(8):757-64. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.1323

22. Fenoglio R, Sciascia S, Beltrame G, Mesiano P, Ferro M, Quattrocchio G, et al. Rituximab as a front-line therapy for adult-onset minimal change disease with nephrotic syndrome. *Oncotarget*. 2018;9(48). DOI: 10.18632/oncotarget.25612
23. Watts AJB, Keller KH, Lerner G, Rosales I, Collins AB, Sekulic M, et al. Discovery of Autoantibodies Targeting Nephric in Minimal Change Disease Supports a Novel Autoimmune Etiology. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(1):238-52. DOI: 10.1681/ASN.2021060794
24. de Cos M, Meliambro K, Campbell KN. Novel Treatment Paradigms: Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney Int Rep*. 2023;8(1):30-5. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.10.004
25. The use of rituximab in the treatment of nephrotic glomerulonephritis (TURING) [Internet]. ISRCTN registry. 2019. Available from: <https://www.isrctn.com/ISRCTN16948923>.
26. Rituximab From the FIRst Episode of Idiopathic Nephrotic Syndrome (RIFIREINS) [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03970577>.
27. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med*. 2008;14(9):931-8. DOI: 10.1038/nm.1857
28. Malakasioti G, Iancu D, Milovanova A, Tsygin A, Horinouchi T, Nagano C, et al. A multicenter retrospective study of calcineurin inhibitors in nephrotic syndrome secondary to podocyte gene variants. *Kidney Int*. 2023;103(5):962-72. DOI: 10.1016/j.kint.2023.02.022
29. Walsh L, Reilly JF, Cornwall C, Gaich GA, Gipson DS, Heerspink HJL, et al. Safety and Efficacy of GFB-887, a TRPC5 Channel Inhibitor, in Patients With Focal Segmental Glomerulosclerosis, Treatment-Resistant Minimal Change Disease, or Diabetic Nephropathy: TRACTION-2 Trial Design. *Kidney Int Rep*. 2021;6(10):2575-84. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.07.006
30. Trachtman H, Kretzler M, Desmond HE, Choi W, Manuel RC, Soleymanlou N. TRPC6 Inhibitor BI 764198 in Focal Segmental Glomerulosclerosis: Phase 2 Study Design. *Kidney Int Rep*. 2023;8(12):2822-5. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.09.026
31. Egbuna O, Zimmerman B, Manos G, Fortier A, Chirieac MC, Dakin LA, et al. Inaxaplin for Proteinuric Kidney Disease in Persons with Two APOL1 Variants. *N Engl J Med*. 2023;388(11):969-79. DOI: 10.1056/NEJMoa2202396
32. Wheeler DC, Jongs N, Stefansson BV, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis: a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(9):1647-56. DOI: 10.1093/ndt/gfab335
33. Rheault MN, Alpers CE, Barratt J, Bieler S, Canetta P, Chae DW, et al. Sparsentan versus Irbesartan in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N Engl J Med*. 2023;389(26):2436-45. DOI: 10.1056/NEJMoa2308550
34. Miyaki T, Kawasaki Y, Hosoyamada Y, Amari T, Kinoshita M, Matsuda H, et al. Three-dimensional imaging of podocyte ultrastructure using FE-SEM and FIB-SEM tomography. *Cell Tissue Res*. 2020;379(2):245-54. DOI: 10.1007/s00441-019-03118-3