
Chimeric Antigen Receptor T-cells in Kidney Disease

Jirapath Tangkitchot, Karn Pongsuwan

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand

Abstract

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cells are T-lymphocytes genetically modified to recognize and kill specific antigens on cells, especially cancer cells. This emerging form of immunotherapy is gaining increasing significance in modern medicine. Initially developed to treat hematologic malignancies, CAR T-cell technology has evolved to target a broader range of cancers, including non-hematologic malignancies, as well as kidney-related diseases such as lupus nephritis, HIV-related kidney disease, and renal cell carcinoma. Research on CAR T-cell therapy for these conditions is growing, with more studies involving human subjects. However, as a relatively new therapeutic approach, most available data currently comes from case reports or series. Despite promising outcomes, CAR T-cell therapy can lead to severe complications, underscoring the need for large-scale studies and randomized controlled trials to establish sufficient evidence for its use in patient care.

Keywords: CAR-T cells; SLE; aids; malignancy; autoimmune disease; glomerulonephritis; renal cell carcinoma

Corresponding author: Jirapath Tangkitchot

Email: tunarthahaha@gmail.com

Received: 3 September 2025; Revised: 6 October 2025; Accepted: 23 October 2025

[https://doi.org/ 10.63555/jnst.2025.282228](https://doi.org/10.63555/jnst.2025.282228)



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

ทีเซลล์ไคเมอร์ิกในการรักษาโรคทางไต

จิรภัทร ตั้งกิจโชติ, กานต์ พงษ์สุวรรณ

หน่วยวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

ทีเซลล์ไคเมอร์ิก (Chimeric antigen receptor [CAR] T-cell) คือ ลิแกนด์ชนิดที่ที่ถูกดัดแปลงทางพันธุวิศวกรรมให้สามารถตรวจจับแอนติเจนที่จำเพาะและทำลายเซลล์เป้าหมายนั้น ๆ ได้ เป็นการรักษามีคุ้มกันบำบัดชนิดหนึ่งที่มีบทบาทมากขึ้นในปัจจุบัน โดยเริ่มแรกมีการพัฒนาขึ้นเพื่อรักษามะเร็งทางโลหิตวิทยา ต่อมาได้มีการพัฒนาต่อยอดเพื่อนำไปรักษามะเร็งชนิดอื่น ๆ ที่ไม่ใช่มะเร็งทางโลหิตวิทยา รวมถึงโรคที่มีอาการทางไตมาเกี่ยวข้อง เช่น โรคไตอักเสบเรื้อรัง การติดเชื้อเอชไอวี หรือ มะเร็งชนิด renal cell carcinoma เป็นต้น ซึ่งมีข้อมูลการศึกษาในมนุษย์มากขึ้นเรื่อย ๆ ในปัจจุบัน แต่เนื่องจากการเป็นวิธีการรักษาแนวทางใหม่ จึงมีการศึกษาในรูปแบบของการรายงานผู้ป่วยเป็นส่วนใหญ่ อย่างไรก็ตาม แม้ว่าผลการศึกษการใช้ CAR T-cell ในโรคต่าง ๆ จะให้ผลลัพธ์ที่ดี แต่ก็เป็นการรักษาที่อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงได้ จึงยังคงต้องการการศึกษาขนาดใหญ่รวมถึงการสุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบ เพื่อให้มีหลักฐานมากเพียงพอที่จะนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยในอนาคตได้

คำสำคัญ: ภูมิคุ้มกันบกพร่อง; คาร์ทีเซลล์; เอ็ดส์; โรคไตเรื้อรัง

บทนำ

ทีเซลล์ไคเมอร์ิก (Chimeric antigen receptor [CAR] T-cell) เป็นลิแกนด์ชนิดที่ผ่านกระบวนการทางพันธุวิศวกรรม เพื่อเพิ่มความสามารถในการตรวจจับและทำลายเซลล์เป้าหมายได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยมีการดัดแปลงลิแกนด์ชนิดที่ให้ความจำเพาะกับแอนติเจนบนผิวเซลล์ที่เป็นเป้าหมายในการทำลาย¹ โดยเริ่มแรกได้มีการพัฒนา CAR T-cell ขึ้นมาเพื่อใช้รักษาโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน เช่น มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งไขกระดูกมัยอีโลมา เป็นต้น^{2, 3} โดยมีข้อมูลว่าการใช้ CAR T-cell สามารถรักษามะเร็งทางโลหิตวิทยาได้อย่างมีประสิทธิภาพและทำให้โรคสงบได้ นอกจากนี้ CAR T-cell ยังถูกพัฒนาเพื่อรักษามะเร็งชนิดอื่น ๆ ที่ไม่ใช่มะเร็งทางโลหิตวิทยาอีกด้วย

ปัจจุบันเริ่มมีข้อมูลการศึกษาการใช้ CAR T-cell ในการรักษาโรคต่าง ๆ นอกเหนือจากโรคมะเร็ง เช่น โรคภูมิคุ้มกันทำลายตัวเอง (autoimmune diseases)⁴ โรคติดเชื้อไวรัสเอชไอวี (Human

immunodeficiency virus infection) เป็นต้น⁵ นอกจากนี้ ข้อมูลการใช้ CAR T-cell ในการรักษาโรคทางไตก็มีมากขึ้น เช่นเดียวกัน ไม่ว่าจะเป็นมะเร็งของเซลล์เนื้อเยื่อไต (renal cell carcinoma) หรือโรคไตอักเสบเรื้อรัง (lupus nephritis) ซึ่งให้ผลการรักษาที่ค่อนข้างมีประสิทธิภาพ⁴

บทความปริทัศน์นี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษารวบรวมความรู้เกี่ยวกับการรักษาโรคทางไตโดยการใช้ CAR T-cell ซึ่งเป็นการรักษาแนวทางใหม่ที่อาจเปลี่ยนแนวทางการรักษาโรคทางไตได้ในอนาคต

ส่วนประกอบของ CAR T-cell^{6,7}

CAR T-cell ประกอบไปด้วยส่วนประกอบสำคัญ 4 ส่วน (รูปที่ 1) ได้แก่

Antigen-recognition domains

เป็นส่วนประกอบสำคัญที่ใช้ในการตรวจจับแอนติเจน โดยมีคุณสมบัติที่จำเพาะเจาะจงกับแอนติเจนของเซลล์เป้าหมาย และป้องกันการตรวจจับเซลล์อื่น ๆ ที่ไม่ใช่เป้าหมาย เพื่อลดผล

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: จิรภัทร ตั้งกิจโชติ

อีเมล: tunarthahaha@gmail.com

รับบทความ: 3 กันยายน 2568; ปรับปรุงแก้ไข: 6 ตุลาคม 2568; รับผิดชอบ: 23 ตุลาคม 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.

ข้างเคียงจากการใช้ CAR T-cell⁶ อย่างไรก็ตามแม้จะมีความจำเพาะมาก ก็ยังมีรายงานการเกิดผลข้างเคียงจากปฏิกิริยาข้ามกลุ่มต่อเซลล์ในร่างกายที่ไม่ได้เป็นเป้าหมาย เช่น การใช้ CAR T-cell ที่มีตำแหน่งตรวจจับที่จำเพาะกับ Melanoma-associated antigen 3 (MAGE-A3) ในการรักษาเมลาโนมา (melanoma) สามารถเกิดปฏิกิริยาข้ามกลุ่มกับหัวใจและเส้นประสาท ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อระบบไหลเวียนโลหิตและประสาทได้ เป็นต้น⁸

Hinge and transmembrane domains (HTM)

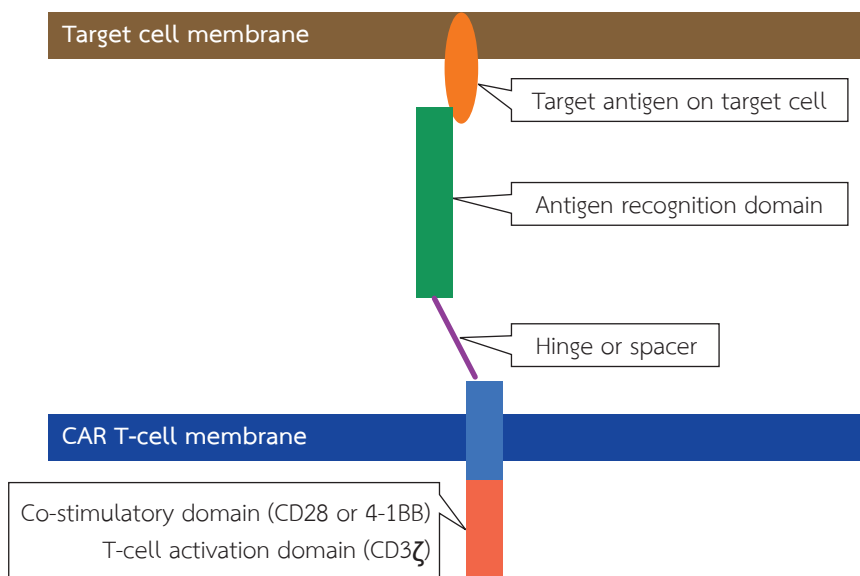
คือส่วนประกอบที่เชื่อมระหว่าง antigen-recognition domains กับส่วนประกอบภายในเซลล์ของ CAR T-cell ซึ่งมีข้อมูลว่าส่วนของ HTM ที่แตกต่างกัน ส่งผลต่อการทำงานของ CAR T-cell มีข้อมูลจากการศึกษาของ Alabanza และคณะ เปรียบเทียบระหว่างการใช้ HTM ที่มาจาก CD28 และ CD8a พบว่า CAR T-cell ที่มี CD8a เป็นส่วนประกอบสามารถปล่อยไซโตไคน์ที่เป็นพิษ (toxic cytokine) ได้น้อยกว่าเมื่อเทียบกับ CD28⁹ ซึ่งอาจทำให้ผลข้างเคียงลดลง แต่ไม่มีผลต่อผลการรักษามะเร็ง

Co-stimulatory domain

เป็นส่วนประกอบที่ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของ CAR T-cell ได้แก่ CD28 หรือ 4-1BB co-stimulatory domain ข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับผลของการรักษาเมื่อใช้ co-stimulatory domain ที่แตกต่างกันนั้นยังไม่ชัดเจน บางการศึกษาพบว่าการใช้ CD28 หรือ 4-1BB domain ให้ผลการรอดชีวิตที่ปราศจากการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็ง (progression free survival, PFS) ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด B-cell ที่ไม่แตกต่างกัน¹⁰ แต่บางการศึกษาพบว่าการใช้ 4-1BB domain ช่วยให้การรอดชีวิตของ CAR T-cell สูงขึ้นเมื่อเทียบกับ CD28¹¹

CD3ζ signaling domain

เป็นส่วนประกอบที่เป็นตัวกระตุ้นให้มีการทำงานของ CAR T-cell ในการออกฤทธิ์กำจัดเซลล์เป้าหมาย ผ่านกระบวนการฟอสฟอริเลชันของ immunoreceptor tyrosine-based activation motifs (ITAMs) โดย CD3ζ signaling domain จะประกอบไปด้วย 3 ITAMs⁶



รูปที่ 1 ส่วนประกอบของ Chimeric antigen receptor (CAR) T-cells⁶

Antigen-recognition domain ทำหน้าที่ตรวจจับและจับกับแอนติเจนเป้าหมาย (target antigen) โดยมี hinge และ transmembrane domain ทำหน้าที่เชื่อมต่อกับ co-stimulatory domain ซึ่งจะส่งสัญญาณผ่าน signaling domain เพื่อกระตุ้นให้ CAR T-cell สามารถออกฤทธิ์ในการกำจัดเซลล์เป้าหมายได้

ขั้นตอนการผลิต Chimeric antigen receptor T-cells^{12,13}

การคัดแยกเม็ดเลือดขาว

เป็นขั้นตอนการเริ่มต้นกระบวนการผลิต CAR T-cell โดยใช้กระบวนการแยกเม็ดเลือดขาวออกมาจากเลือดของผู้ป่วย โดยเฉพาะลิมโฟไซต์ชนิดที เพื่อนำมาใช้ในกระบวนการดัดแปลงทางพันธุวิศวกรรมต่อไป

การดัดแปลงทางพันธุวิศวกรรม

ลิมโฟไซต์ชนิดทีที่ถูกคัดแยกมาจะถูกดัดแปลงทางพันธุวิศวกรรมเพื่อให้สามารถแสดงตัวรับ CAR บนผิวเซลล์ โดยทั่วไปมักจะใช้ไวรัสเวกเตอร์ เช่น Lentivirus หรือ Retrovirus เพื่อส่งยีนที่เข้ารหัส CAR ลงไปในลิมโฟไซต์ชนิดที เกิดเป็น CAR T-cell ซึ่งมีคุณสมบัติในการตรวจจับแอนติเจนที่จำเพาะกับเซลล์เป้าหมาย

การเพาะเลี้ยงเซลล์

CAR T-cell ที่ถูกสร้างขึ้นมาจะถูกนำไปเพาะเลี้ยงเพื่อเพิ่มจำนวน โดยใช้สารเพาะเลี้ยงจำพวกไซโตไคน์ต่าง ๆ เช่น interleukin (IL)-2, 7 และ 15 เป็นต้น โดยต้องควบคุมสภาพแวดล้อมทั้งอุณหภูมิและความชื้นอย่างเข้มงวด และใช้เวลาเพาะเลี้ยงประมาณ 1-2 สัปดาห์

การลดปริมาณเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วย

ก่อนการใส่ CAR T-cell เข้าไปในตัวผู้ป่วยเพื่อทำการรักษา จำเป็นจะต้องลดปริมาณเม็ดเลือดขาวในตัวผู้ป่วยก่อน เพื่อสร้างสภาพแวดล้อมที่เหมาะสมให้ CAR T-cell ทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยในปัจจุบันมักใช้ยา cyclophosphamide ร่วมกับ fludarabine ในการลดปริมาณเม็ดเลือดขาว

การถ่ายเซลล์แก่ผู้ป่วย

เป็นการถ่าย CAR T-cell ให้แก่ผู้ป่วยผ่านทางเส้นเลือดดำส่วนปลาย โดยปริมาณของการใช้ CAR T-cell จะมากขึ้นขึ้นอยู่กับโรคที่รักษา

การใช้ Chimeric antigen receptor T-cells ในการรักษาโรคทางไต

ภายหลังความสำเร็จในการพัฒนา CAR T-cell เพื่อรักษาโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา ได้มีการพัฒนา CAR T-cell เพื่อใช้ในการรักษาโรคอื่น ๆ อีกมากมาย ซึ่งบางโรคมีความเกี่ยวข้องกับระบบไต ดังนี้

โรคลูปัสและโรคไตอักเสบรูมาตอยด์ (Systemic Lupus Erythematosus)

เป็นภาวะที่มีการสร้างภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อตนเองที่ผิดปกติ ส่งผลให้เกิดภาวะการอักเสบเรื้อรังที่ระบบอวัยวะต่าง ๆ เช่น ระบบผิวหนัง กล้ามเนื้อ หัวใจและหลอดเลือด รวมถึงระบบทางไต¹⁴ ปัจจุบันการวินิจฉัยโรคแพ้ภูมิตัวเองจำเป็นต้องอาศัยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ รวมถึงการส่งตรวจทางพยาธิวิทยา อ้างอิงจาก ACR/EULAR ปี 2019¹⁵

การรักษาโรคลูปัสในปัจจุบัน มีเป้าหมายเพื่อลดอาการในระบบต่าง ๆ และให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาน้อยที่สุด รวมทั้งทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น การเลือกแนวทางการรักษาจะขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง ได้แก่ ความรุนแรงของโรค จำนวนของอวัยวะที่มีอาการ สภาพร่างกาย โรคประจำตัวของผู้ป่วย และโอกาสในการตั้งครรภ์ เป็นต้น โดยการรักษาหลักในปัจจุบัน คือ การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่งมีหลายชนิด ได้แก่ corticosteroid, azathioprine, mycophenolate mofetil/mycophenolic acid, methotrexate, calcineurin inhibitors, cyclophosphamide และ biologic agents เป็นต้น¹⁴

เนื่องด้วยพยาธิกำเนิดของโรคลูปัสและไตอักเสบรูมาตอยด์ เชื่อว่า

เกี่ยวข้องกับลิ้มโฟไซด์ชนิดบีที่สร้างภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ จึงมีการพัฒนาการรักษาโดยใช้ B-cell-directed immunotherapy มีเป้าหมายเพื่อลดปริมาณลิ้มโฟไซด์ชนิดบีของผู้ป่วยลง ซึ่งให้ผลการรักษาที่ค่อนข้างดี จนทำให้ถูกบรรจุลงในการรักษาโรคลูปัสในปัจจุบัน เช่น Belimumab (anti-B-cell activating factor) และ Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) เป็นต้น^{16, 17} อย่างไรก็ตามการรักษานี้ ยังคงมีรายงานในเรื่องการกลับมาเป็นซ้ำ หลังจากหยุดการรักษาแล้ว หลังจากนั้นการรักษาโรคแพ้ภูมิตัวเอง จึงมุ่งเน้นไปที่การลดจำนวนลิ้มโฟไซด์ชนิดบีโดยที่ ทำให้โรคสงบมากที่สุดแม้จะไม่ได้รับยา จนมีการค้นพบการรักษาด้วย CAR T-cell¹⁸

การใช้ CAR T-cell ในการรักษาโรคลูปัส มีรายงานผลการรักษาที่ค่อนข้างดี แต่เนื่องจากการเป็นรักษาใหม่ รายงานส่วนมากจึงเป็นการรายงานผู้ป่วย จากรายงานผู้ป่วยของ Mackensen และคณะ¹⁹ ที่ใช้ anti-CD19 CAR T-cell ในการรักษาโรคแพ้ภูมิตัวเองที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน จำนวน 5 ราย โดยทั้ง 5 รายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไตอักเสบรูมาตอยด์ หลังจากให้ anti-CD19 CAR T-cell พบการลดลงของจำนวนลิ้มโฟไซด์ชนิดบีและให้ผลการรักษาที่ดี ทั้งในแง่ของอาการทางระบบต่าง ๆ เช่น ระบบทางไต ระบบโลหิต และระบบผิวหนัง เป็นต้น และในแง่ของผลทางห้องปฏิบัติการ โดยอาการไตอักเสบในผู้ป่วยทุกรายดีขึ้นอย่างชัดเจน โดยพบว่าผู้ป่วยมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะลดลง ค่าครีเอตินินคงที่ ค่าคอมพลีเมนต์สูงขึ้น รวมถึง anti-dsDNA ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับก่อนได้รับการรักษาด้วย CAR T-cell นอกจากนี้ยังทำให้โรคสงบเป็นระยะเวลานานมากถึง 12-24 เดือน ต่อมาการศึกษาของ Fabian และคณะ¹⁸ ในการใช้ anti-CD19 CAR T-cell ในการรักษาโรคภูมิคุ้มกันทำลายตัวเองชนิดต่าง ๆ รวมถึงโรคแพ้ภูมิตัวเองที่มีภาวะไตอักเสบรูมาตอยด์ ก็ให้ผลการศึกษาไปในทิศทางเดียวกัน

โรคมะเร็งทางไต

CAR T-cell เริ่มมีข้อมูลในการใช้รักษาโรคมะเร็งทางไต โดยเฉพาะใน renal cell carcinoma (RCC) ตั้งแต่ปี 2003 แต่ยังไม่ให้ผลการรักษาที่ยังไม่เป็นที่น่าพอใจและทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ หลังจากนั้นจึงมีการพัฒนาการใช้เซลล์เคโมริกมาเรื้อย ๆ จนกระทั่ง Lo และคณะ²⁰ ได้พัฒนาเซลล์ภูมิคุ้มกันบำบัดมะเร็งที่มีความจำเพาะกับ Carbonic anhydrase IX (CAIX) โดยมีเป้าหมายเพื่อรักษา RCC ที่มีการแสดงออกของ CAIX บนผิวเซลล์ ซึ่งให้ผลการรักษาในหลอดทดลองที่ค่อนข้างดีเมื่อใช้ร่วมกับ IL-2 ต่อมาจึงได้มีการนำเอา CAR T-cell มาใช้ร่วมกับการรักษามาตรฐาน Li และคณะ²¹ ได้นำ CAIX CAR T-cell มาใช้รักษาร่วมกับ sunitinib ช่วยให้ CAR T-cell ออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น และช่วยลดจำนวนของ myeloid derived suppressor cells (MDSCs) ได้

นอกจาก RCC แล้ว ในสัตว์ทดลองยังพบว่าการใช้ anti-mesenchymal-epithelial transition factor (c-Met) CAR T-cell ร่วมกับ axitinib สามารถใช้รักษา renal papillary carcinoma ได้ แต่ยังขาดข้อมูลการรักษาในมนุษย์²²

ต่อมามีการค้นพบ CD70 ที่พบมากและมีความจำเพาะใน RCC จึงได้มีการพัฒนาผลิต anti-CD70 CAR T-cell ขึ้น โดยมีการศึกษา phase-I ของการใช้ allogeneic anti-CD70 CAR T-cell ในการรักษาผู้ป่วย advanced renal cell carcinoma 10 ราย ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย Immune checkpoint inhibitors และ VEGF-targeting therapies (TRAVERSE study)²³ พบว่ามีการตอบสนองต่อการรักษา (objective response) ถึงร้อยละ 30 และอัตราการควบคุมโรค (disease control rate) ร้อยละ 100 โดยมีผลข้างเคียงของการรักษาที่สามารถยอมรับได้

โรคมะเร็งไขกระดูกมัลติโกลมา (Multiple myeloma)

เป็นโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาชนิดหนึ่ง เกิดจากความผิดปกติในการแบ่งตัวของพลาสมาเซลล์ (plasma cell) มักพบในผู้สูงอายุ ส่วนใหญ่จะมีอาการทางไตร่วมด้วย เช่น อะไมลอยด์โดสิสของไต ภาวะไตวายจากการสะสมของ light chain หรือการอุดตันโดย myeloma cast เป็นต้น²⁴ การรักษาหลักในปัจจุบัน คือ การให้ยาในกลุ่ม immunomodulatory agents หรือ proteasome inhibitors และอาจต้องได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก²⁴

CAR T-cell ได้เริ่มเข้ามามีบทบาทในการรักษา multiple myeloma (MM) และอาจทำให้สามารถควบคุมโรคให้สงบในระยะยาวได้มากขึ้น จากการศึกษาของ Rodriguez-Otero และคณะ²⁵ พบว่า การใช้ anti-B-cell maturation antigen CAR T-cell ใน MM ที่มีการกลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลักเพิ่ม PFS 13.3 เดือน ต่อ 4.4 เดือน และอัตราการตอบสนองของตัวโรคโดยรวม (overall response rate) ร้อยละ 71 ต่อ 42 หรืออัตราการเกิดภาวะโรคสงบ (complete response rate) ร้อยละ 39 ต่อ 5 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน นอกจากนี้จากการศึกษาย้อนหลังพบว่าในผู้ป่วย MM ที่มีการกลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลักที่มีภาวะความผิดปกติของระบบต่าง ๆ รวมถึงภาวะไตวาย การรักษาด้วย CAR T-cell ก็ยังให้ผลการรักษาที่ดีเช่นเดียวกัน²⁶

การติดเชื้อเอชไอวี (Human immunodeficiency virus infection)

ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV มักมีอาการทางไตร่วมด้วย ได้แก่ HIV-associated nephropathy (HIVAN), HIV-associated immune complex kidney disease (HIVICK), ภาวะไตวายจากการใช้ยาต้านไวรัส และการติดเชื้อฉวยโอกาส เป็นต้น²⁷ ในทางทฤษฎีเชื่อว่าเซลล์ที่ติดเชื้อ HIV ควรถูกกำจัดโดยลิมโฟไซต์ชนิดทีของร่างกาย จึงได้มีการนำ CAR T-cell ที่มีเป้าหมายในการกำจัดเซลล์ที่ติดเชื้อ HIV มาใช้ในการรักษา จากการศึกษาของ Malika และคณะ²⁸ ที่นำ bNAbs-derived CAR T-cell เพื่อนำมาใช้รักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV จำนวน 14 ราย พบว่า CAR T-cell ช่วยชะลอการแบ่งตัวของ HIV ได้หลังจากหยุดยาต้านไวรัส และยังสามารถลดจำนวนของ cell-associated viral US RNA และ HIV-proviruses ได้ แต่อย่างไรก็ตาม พบว่า HIV มีการเพิ่มจำนวนขึ้น หลังจากที่ CAR T-cell ลดจำนวนลง จึงทำให้การใช้ CAR T-cell ในการรักษา HIV นั้นยังคงต้องรอการศึกษาและพัฒนาต่อไป (ตารางที่ 1)

ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาด้วย CAR T-cell

การรักษาด้วย CAR T-cell ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนผ่านหลายกลไก ได้แก่ การเกิดปฏิกิริยาข้ามกลุ่มกับเซลล์ทั่วไปในร่างกายผู้รับ การแพ้แบบต่าง ๆ และการปล่อยไซโตไคน์จากลิมโฟไซต์ชนิดที เป็นต้น ซึ่งภาวะแทรกซ้อนมีทั้งที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วภายหลังการรักษาและระยะยาว รวมถึงเพิ่มโอกาสการติดเชื้อต่าง ๆ โดยภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ ได้แก่

Cytokine release syndrome (CRS)²⁹

เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุด เกิดจากการตอบสนองของร่างกายต่อไซโตไคน์ที่ถูกปล่อยมาจาก CAR T-cell เพื่อกำจัดเซลล์เป้าหมาย เช่น IL-6, IL-8, interferon- γ และ tumor necrosis factor เป็นต้น อาการที่พบได้บ่อย ได้แก่ ไข้ หัวใจเต้นเร็ว และความดันโลหิตต่ำ นอกจากนี้ยังสามารถพบอาการผิดปกติในระบบอื่น ๆ เช่น ตับอักเสบ เม็ดเลือดต่ำ และไตวายเฉียบพลัน เป็นต้น (ตารางที่ 2) ความรุนแรงของอาการมีได้หลายระดับ ตั้งแต่รุนแรงน้อยไปจนถึงเสียชีวิต ขึ้นอยู่กับปริมาณของไซโตไคน์ที่ CAR T-cell ผลิตออกมา และขนาดของก้อนมะเร็ง (ตารางที่ 3) การรักษาภาวะ CRS ส่วนใหญ่จะเป็นการรักษาตามอาการเป็นหลัก แต่ถ้าอาการรุนแรงมาก อาจให้การรักษาด้วยยากดภูมิเพื่อลดการอักเสบและปริมาณไซโตไคน์ได้ เช่น tocilizumab, methylprednisolone และ dexamethasone เป็นต้น

ตารางที่ 1 สรุปการศึกษาของการใช้ CAR T-cell ในโรคทางไต

ชื่อโรค	เป้าหมายของ CAR T-cell	ผลการศึกษา	ระยะเวลาการติดตาม (เดือน)	เอกสารอ้างอิง
โรคภูมิแพ้และโรคไตอักเสบภูมิแพ้ (SLE และ lupus nephritis)	CD19	• Drug-free remission 100%	8	[19]
	CD19	• Drug-free remission 100%	15	[18]
โรคมะเร็งทางไต (Renal cell carcinoma)	CAIX	• ให้ผลการรักษาที่ดีในสัตว์ทดลองที่เป็น renal cell carcinoma	NA	[20]
		• ให้ผลการรักษาที่ดีในสัตว์ทดลองที่เป็น renal cell carcinoma ที่มีการแพร่กระจายไปยังระบบต่างๆ	NA	[21]
	CD70	• Objective response rate 30% • Disease control rate 100%	8	[23]
โรคมะเร็งไขกระดูกมัลติโบลมา (MM)	BCMA	• Progression free survival 13.3 months • Objective response rate 71% • Complete response rate 39%	18.6	[25]
การติดเชื้อเอชไอวี (HIV infection)	HIV envelope glycoprotein	• Objective response rate 71% • Complete response rate 42%	7	[28]

ตารางที่ 2 อาการและอาการแสดงของภาวะ Cytokine release syndrome²⁹

Organ system	Signs and symptoms
Constitutional	fevers, rigors, malaise, fatigue, anorexia, arthralgia
Cardiovascular	tachycardia, widened pulse pressure, hypotension, arrhythmias, decreased left ventricular ejection fraction, troponinemia, QT prolongation
Pulmonary	tachypnea, hypoxia
Renal	acute kidney injury, hyponatremia, hypokalemia, hypophosphatemia, tumor lysis syndrome
Gastrointestinal	nausea, emesis, diarrhea
Musculoskeletal	myalgias, elevated creatine kinase, weakness
Neurologic	headaches, changes in level of consciousness, delirium, aphasia, apraxia, ataxia, hallucinations, tremors, dysmetria, myoclonus, facial nerve palsy, seizures
Hepatic	transaminitis, hyperbilirubinemia
Hematologic	anemia, thrombocytopenia, neutropenia, febrile neutropenia, lymphopenia, B-cell aplasia, prolonged PT/PTT, elevated D-Dimer, hypofibrinogenemia, Disseminated intravascular coagulation (DIC), hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)

ตารางที่ 3 ความรุนแรงของ Cytokine release syndrome³⁰

Grade	Signs and symptoms
ระดับ 1	อาการไข้ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร
ระดับ 2	ภาวะความดันโลหิตต่ำที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำ ภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการให้ออกซิเจนความเข้มข้นน้อยกว่าร้อยละ 40
ระดับ 3	ภาวะความดันโลหิตต่ำที่ต้องได้รับยากระตุ้นความดันโลหิต 1 ชนิด, ภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการให้ออกซิเจนความเข้มข้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40
ระดับ 4	ผู้ป่วยที่อาการรุนแรงอันตรายถึงแก่ชีวิต และต้องได้รับการรักษาโดยเร่งด่วน
ระดับ 5	อาการรุนแรงมากจนเสียชีวิต

Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS)³¹

เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อย กลไกการเกิดคล้ายกับ CRS แต่เกิดในระบบประสาทและสมองเป็นหลัก เนื่องจากไซโตไคน์สามารถผ่านตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง (blood brain barrier) ทำให้เกิดการอักเสบที่ระบบประสาทได้ หรืออาจเป็นผลมาจากภาวะความดันโลหิตต่ำหรือไข้จาก CRS เอง ภาวะนี้อาจเกิดพร้อมกับภาวะ CRS หรือไม่ก็ได้ อาการที่พบมีได้หลากหลายตั้งแต่รุนแรงน้อยไปถึงมาก เช่น ปวดศีรษะ ซึม และชัก เป็นต้น การรักษาส่วนมากจะเป็นการรักษาตามอาการเช่นเดียวกับ CRS แต่ถ้าอาการรุนแรงมาก การใช้ corticosteroid ช่วยลดอาการทางระบบประสาทได้

Graft versus host disease (GVHD)³²

CAR T-cell จะมองว่าเนื้อเยื่อของผู้รับเป็นสิ่งแปลกปลอมและเริ่มทำลายเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกายผู้รับ ซึ่งแบ่งเป็น acute และ chronic GVHD ตามระยะเวลาหลังการปลูกถ่าย โดยตัดระยะเวลาที่ 100 วัน อาการที่พบบ่อย ได้แก่ ผื่น ตับอักเสบ และท้องเสีย เป็นต้น การรักษาส่วนใหญ่จะต้องใช้ยากดภูมิคุ้มกันเพื่อลดการตอบสนองของเซลล์ภูมิคุ้มกัน

สรุป

การรักษาด้วย CAR T-cell ถือเป็นแนวทางการรักษาใหม่ที่มีข้อมูลการศึกษามากขึ้นเรื่อย ๆ ในปัจจุบัน โดยเฉพาะในโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา และยังถูกพัฒนาต่อยอดเพื่อใช้ในการรักษาโรคกลุ่มอื่น ๆ เช่น โรคภูมิคุ้มกันทำลายตัวเอง และโรคมะเร็งที่ไม่ใช่มะเร็งทางโลหิตวิทยา เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตามการใช้ CAR T-cell โดยเฉพาะในข้อบ่งชี้ของโรคทางไต ยังคงเป็นประเด็นที่ต้องการการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ให้ดียิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Dabas P, Danda A. Revolutionizing cancer treatment: a comprehensive review of CAR-T cell therapy. *Med Oncol* 2023;40(9):275. doi: 10.1007/s12032-023-02146-y.
2. Zhang X, Zhu L, Zhang H, Chen S, Xiao Y. CAR-T Cell Therapy in Hematological Malignancies: Current Opportunities and Challenges. *Front Immunol* 2022;13:927153. doi: 10.3389/fimmu.2022.927153.
3. Huang J, Huang X, Huang J. CAR-T cell therapy for hematological malignancies: Limitations and optimization strategies. *Front Immunol* 2022;13:1019115. doi: 10.3389/fimmu.2022.1019115.
4. Blache U, Tretbar S, Koehl U, Mougiakakos D, Fricke S. CAR T cells for treating autoimmune diseases. *RMD Open* 2023;9(4). doi: 10.1136/rmdopen-2022-002907.
5. Wu L, Feng Y, Huang Y, Feng J, Hu Y, Huang H. CAR-T Cell Therapy: Advances in Kidney-Related Diseases. *Kidney Dis (Basel)* 2024;10(2):143–52. doi: 10.1159/000536194.
6. Chung JB, Brudno JN, Borie D, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T cell therapy for autoimmune disease. *Nat Rev Immunol* 2024;24(11):830–45. doi: 10.1038/s41577-024-01035-3.
7. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J* 2021;11(4):69. doi: 10.1038/s41408-021-00459-7.
8. Morgan RA, Chinnsamy N, Abate-Daga D, Gros A, Robbins PF, Zheng Z, et al. Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy. *J Immunother* 2013;36(2):133–51. doi: 10.1097/CJI.0b013e3182829903.

9. Alabanza L, Pegues M, Geldres C, Shi V, Wiltzius JJW, Sievers SA, et al. Function of Novel Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptors with Human Variable Regions Is Affected by Hinge and Transmembrane Domains. *Mol Ther* 2017;25(11):2452–65. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.07.013.
10. Cappell KM, Kochenderfer JN. A comparison of chimeric antigen receptors containing CD28 versus 4-1BB costimulatory domains. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(11):715–27. doi: 10.1038/s41571-021-00530-z.
11. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020;396(10254):839–52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0.
12. Alnefaie A, Albogami S, Asiri Y, Ahmad T, Alotaibi SS, Al-Sanea MM, et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cells: An Overview of Concepts, Applications, Limitations, and Proposed Solutions. *Front Bioeng Biotechnol* 2022;10:797440. doi: 10.3389/fbioe.2022.797440.
13. Ayala Ceja M, Khericha M, Harris CM, Puig-Saus C, Chen YY. CAR-T cell manufacturing: Major process parameters and next-generation strategies. *J Exp Med* 2024;221(2). doi: 10.1084/jem.20230903.
14. Siegel CH, Sammaritano LR. Systemic Lupus Erythematosus: A Review. *JAMA* 2024;331(17):1480–91. doi: 10.1001/jama.2024.2315.
15. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(9):1400–12. doi: 10.1002/art.40930.
16. Wise LM, Stohl W. Belimumab and Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Tale of Two B Cell-Targeting Agents. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:303. doi: 10.3389/fmed.2020.00303.
17. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2020;383(12):1117–28. doi: 10.1056/NEJMoa2001180.
18. Muller F, Taubmann J, Bucci L, Wilhelm A, Bergmann C, Volkl S, et al. CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease - A Case Series with Follow-up. *N Engl J Med* 2024;390(8):687–700. doi: 10.1056/NEJMoa2308917.
19. Mackensen A, Muller F, Mougiakakos D, Boltz S, Wilhelm A, Aigner M, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2022;28(10):2124–32. doi: 10.1038/s41591-022-02017-5.
20. Lo AS, Xu C, Murakami A, Marasco WA. Regression of established renal cell carcinoma in nude mice using lentivirus-transduced human T cells expressing a human anti-CAIX chimeric antigen receptor. *Mol Ther Oncolytics* 2014;1:14003. doi: 10.1038/mto.2014.3.
21. Li H, Ding J, Lu M, Liu H, Miao Y, Li L, et al. CAIX-specific CAR-T Cells and Sunitinib Show Synergistic Effects Against Metastatic Renal Cancer Models. *J Immunother* 2020;43(1):16–28. doi: 10.1097/CJI.0000000000000301.
22. Mori JI, Adachi K, Sakoda Y, Sasaki T, Goto S, Matsumoto H, et al. Anti-tumor efficacy of human anti-c-met CAR-T cells against papillary renal cell carcinoma in an orthotopic model. *Cancer Sci* 2021;112(4):1417–28. doi: 10.1111/cas.14835.
23. Srour S, Kotecha R, Curti B, Chahoud J, Drakaki A, Tang L, et al. Abstract CT011: a phase 1 multicenter study (TRAVERSE) evaluating the safety and efficacy of ALLO-316 following conditioning regimen in pts with advanced or metastatic clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). *Cancer Research* 2023;83(8_Supplement):CT011–CT.
24. Malard F, Neri P, Bahlis NJ, Terpos E, Moukalled N, Hungria VTM, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers* 2024;10(1):45. doi: 10.1038/s41572-024-00529-7.
25. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK, et al. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2023;388(11):1002–14. doi: 10.1056/NEJMoa2213614.
26. Hansen DK, Sidana S, Peres LC, Colin Leitzinger C, Shune L, Shrewsbury A, et al. Idecabtagene Vicleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience From the Myeloma CAR T Consortium. *J Clin Oncol* 2023;41(11):2087–97. doi: 10.1200/JCO.22.01365.
27. Diana NE, Naicker S. The changing landscape of HIV-associated kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2024;20(5):330–46. doi: 10.1038/s41581-023-00801-1.
28. Hale M, Mesojednik T, Romano Ibarra GS, Sahni J, Bernard A, Sommer K, et al. Engineering HIV-Resistant, Anti-HIV Chimeric Antigen Receptor T Cells. *Mol Ther* 2017;25(3):570–9. doi: 10.1016/j.ymthe.2016.12.023.

29. Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood* 2016;127(26):3321–30. doi: 10.1182/blood-2016-04-703751.
30. Schuster SJ, Maziarz RT, Rusch ES, Li J, Signorovitch JE, Romanov VV, et al. Grading and management of cytokine release syndrome in patients treated with tisagenlecleucel in the JULIET trial. *Blood Adv* 2020;4(7):1432–9. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001304.
31. Sterner RC, Sterner RM. Immune effector cell associated neurotoxicity syndrome in chimeric antigen receptor-T cell therapy. *Front Immunol* 2022;13:879608. doi: 10.3389/fimmu.2022.879608.
32. Malard F, Holler E, Sandmaier BM, Huang H, Mohty M. Acute graft-versus-host disease. *Nat Rev Dis Primers* 2023;9(1):27. doi: 10.1038/s41572-023-00438-1.