

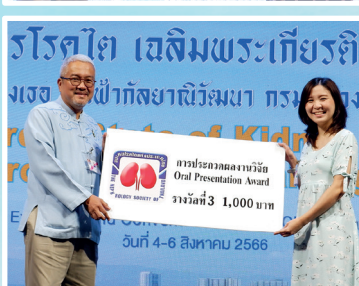
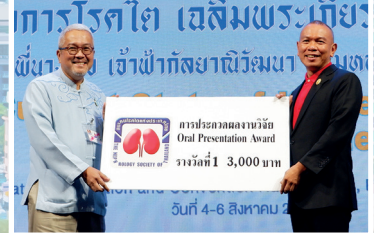
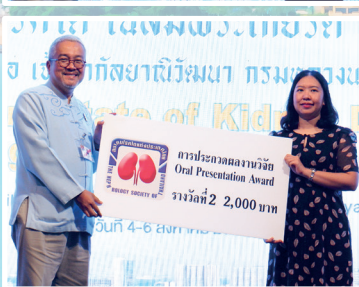
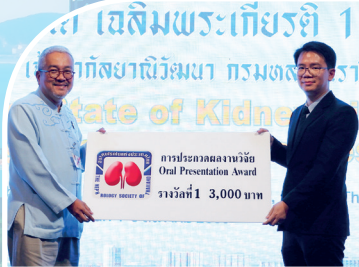


Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ISSN 2774-0676 (Online)

งานประชุมวิชาการโรคไต
เฉลิมพระเกียรติ 100 ปี วันประสูติ
วันที่ 4-6 สิงหาคม 2566



<https://he01.tci-thaijo.org/index.php/JNST/index>

Vol. 29 No 3 July-September 2023
ปีที่ 29 ฉบับที่ 3 เดือน กรกฎาคม-กันยายน 2566



Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

Vol. 29 No 3 July–September 2023 / ปีที่ 29 ฉบับที่ 3 เดือน กรกฎาคม–กันยายน 2566

Editorial Team

Editor-in-Chief

Sinee Dithabanchong Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand

Editorial Board Members

Subject Editors

Sirirat Anutrakulchai Khon Kaen University, Thailand
• *Tropical renal disease*

Anutra Chittinandana Bhumibol Adulyadej Hospital, Thailand
• *Chronic kidney disease and hypertension*

Somchai Eiam-Ong Chulalongkorn University, Thailand
• *Hemodialysis and apheresis*

Wisit Kaewput Phramongkutklo College of Medicine, Thailand
• *Acute kidney injury and chronic kidney disease*

Talerngsak Kanjanabuch Chulalongkorn University, Thailand
• *Peritoneal dialysis and glomerular disease*

Sookkasem Khositseth Thammasat University, Thailand
• *Pediatric Nephrology*

Nuttasith Larpparisuth Siriraj Hospital, Mahidol University, Thailand
• *Kidney transplantation*

Watanyu Parapiboon Maharaj Nakhonratchasima Hospital
• *Peritoneal dialysis and tropical renal disease*

Bunyong Phakdeekitcharoen Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand
• *Cystic kidney diseases and electrolyte, acid-base disorders*

Suchai Sritippayawan Siriraj Hospital, Mahidol University, Thailand
• *Peritoneal dialysis and nephrolithiasis*

Vasant Sumethkul Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand
• *Kidney transplantation and glomerular disease*

Prapaipim Thirakhuat Phramongkutklo College of Medicine, Thailand
• *Pediatric Nephrology*

Associate Editors

Suthiya Anumas Thammasat University, Thailand

Piyanut Kaewdougntien Police General Hospital, Thailand

Sawinee Kongpetch Khon Kaen University, Thailand

Kornitip Phonphok Rajavithi Hospital, Thailand

Thana Thongsricome Chulalongkorn University, Thailand

Sansanee Thotsiri Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand

Journal Manager

Pattrawan Incharoen Nephrology Society of Thailand

กองบรรณาธิการ

หัวหน้ากองบรรณาธิการ

สินี ดิษฐบรรจง โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

สมาชิกกองบรรณาธิการ

บรรณาธิการตามสาขาวิชา

เกลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
• *Peritoneal dialysis and glomerular disease*

วิศิษฐ์ แก้วพุด วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
• *Acute kidney injury and chronic kidney disease*

สุขเกษม โฆษิตเศรษฐ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
• *Pediatric Nephrology*

อนุตตร จิตตินันท์ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช
• *Chronic kidney disease and hypertension*

ประไพพิมพ์ อีร์คุบต์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
• *Pediatric Nephrology*

วทันย พาราพิบูลย์ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา
• *Peritoneal dialysis and tropical renal disease*

บรรจง รักดีกิจเจริญ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
• *Cystic kidney diseases and electrolyte, acid-base disorders*

นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
• *Kidney Transplantation*

สุชาย ศรีทิพวรรณ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
• *Peritoneal dialysis and nephrolithiasis*

วสันต์ สุเมธกุล โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
• *Kidney Transplantation and glomerular disease*

ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น
• *Tropical Renal Disease*

สมชาย เอี่ยมอ่อง จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
• *Hemodialysis and Apheresis*

รองบรรณาธิการ

ปิยะณัฐ แก้วดวงเทียน โรงพยาบาลตำรวจ

สาวินี คงเพชร มหาวิทยาลัยขอนแก่น

คันสนีย์ ทศศิริ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ธนา ทองศรีคำ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรทิพย์ ผลโคก โรงพยาบาลราชวิถี

สุทธียา อนุมาศ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ผู้จัดการวารสาร

ภัทรวรรณ อินเจริญ สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

Journal of the Nephrology Society of Thailand (JNST)

Online ISSN 2774-0676

Royal Golden Jubilee Building, 4th Floor, 2 Soi Soonvijai, New Petchburi Road, Bangkok 10310, Thailand Tel. +66 (0) 27166091, +66 (0) 27167450, +66 (0) 27181898

E-mail : journalnephrothai@gmail.com

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 4 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถ.เพชรบุรีตัดใหม่ กรุงเทพฯ 10310 เบอร์โทรศัพท์ : 02-7166091, 02-7167450, 02-7181898

ออกแบบรูปเล่มและภาพประกอบ บริษัท เนติกุลการพิมพ์ จำกัด โทร/แฟกซ์ : 0-2669-3131-4

144 **Review** Article

144 New Adjunctive Therapy for Antibody-Mediated Rejection

Pongpon Suttiruk, Kampantong Tangweerapong, Piyavadee Homkrailas

154 ANCA-associated Glomerulonephritis

Eakchakarj Tansakul, Praopilad Srisuwarn

166 Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis

Tanin Apiyangkool, Bancha Satirapoj

181 Metformin Associated Lactic Acidosis

Sitthipong Yimsawad

188 **Original** Article

188 Factors Associated with Hemofilter Clotting in Patients with Acute Kidney Injury Requiring Continuous Renal Replacement Therapy

Salinthip Tiaochoktrakul, Thummaporn Naorungroj,

Kornchanok Vareesangthip, Thawee Chanchairujira

197 Effect of Low-dose Heparin Anticoagulation on Number of Dialyzer Reuse in Maintenance Hemodialysis: A Randomized Crossover Study

Wipawee Hantrakul, Thanit Chirananthavat

204 **Clinical** Pathology

204 C3 Glomerulonephritis: A Case Report and Literature Review

Thidarat Luxsananan, Nuttasith Larpparisuth, Ngeontra Tantranont

New Adjunctive Therapy for Antibody-Mediated Rejection

Pongpon Suttiruk, Kampantong Tangweerapong, Piyavadee Homkrailas

Division of Nephrology, Department of Medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital,

Royal Thai Air Force, Bangkok, Thailand.

Abstract

Antibody-mediated rejection is one of the most serious complications after kidney transplantation. Rejection is the second most common cause of graft lost following death with functioning graft. The current standard treatment consists of combined plasmapheresis and intravenous immunoglobulin, which aims at removing alloantibody. The recent systematic review revealed variable responses among different studies ranging between 0 - 83%. With better understanding of the complex mechanisms underlying antibody-mediated rejection, other novel adjunctive therapy has been increasingly used in addition to the standard treatment. Current promising adjunctive therapies are rituximab which targets B-cells, bortezomib which targets plasma cells and eculizumab which targets the complement system. Alkylating agents and anti-thymocyte globulin have been proven ineffective. Other treatments that may add benefits to the standard treatment include imlifidase, interleukin-6 receptor antagonist, interleukin-6 antibody, and CD-38 monoclonal inhibitor.

Keywords: ABMR; treatment; kidney transplant; kidney allograft; rejection

Corresponding author: Pongpon Suttiruk

Email: oou_70@hotmail.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.

การรักษาเสริมใหม่สำหรับภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดี

พงศ์พล สุทธิรักษ์, กำปันทอง ตั้งวิระพงษ์, ปิยะวดี หอมไกรลาศ

หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

บทคัดย่อ

ภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดี เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไต และเป็นสาเหตุอันดับที่สองของการสูญเสียไต รองลงมาจากการเสียชีวิตในขณะที่ไตที่ได้รับการปลูกถ่ายยังสามารถทำงานได้ การรักษาที่เป็นมาตรฐานของภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดีในปัจจุบัน คือ การเปลี่ยนถ่ายพลาสมา ร่วมกับการให้อิมมูโนโกลบูลิน จากการศึกษาแบบการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) พบว่ามีการตอบสนองที่แตกต่างกัน ตั้งแต่ร้อยละ 0 ถึง ร้อยละ 83 เนื่องจากความเข้าใจที่เกี่ยวกับพยาธิกำเนิดที่ซับซ้อนของภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดีมีเพิ่มมากขึ้นในปัจจุบัน ทำให้มีการนำวิธีการรักษาใหม่ ๆ มาใช้ร่วมกับการรักษาโดยวิธีมาตรฐาน การรักษาเสริมที่พบว่าสามารถช่วยภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดีได้ คือ rituximab ซึ่งออกฤทธิ์ที่เซลล์ B-lymphocyte เป็นหลัก bortezomib ที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อพลาสมาเซลล์ และ eculizumab ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของคอมพลีเมนต์ ส่วนการรักษาเสริมที่พบว่าไม่ได้ผล ได้แก่ alkylating agents และ anti-thymocyte globulin การรักษาเสริมอื่นที่พบว่าอาจจะมีประโยชน์ คือ imlifidase, interleukin-6 receptor antagonist, interleukin-6 antibody และ CD-38 monoclonal inhibitor เป็นต้น

คำสำคัญ: สลัดไต; สลัดไตจากแอนติบอดี; เปลี่ยนไต; ปลูกถ่ายไต

บทนำ

การปลูกถ่ายไตเป็นการบำบัดทดแทนไตที่ดีที่สุดในปัจจุบัน สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายเนื่องจากมีอัตราการรอดชีวิตใกล้เคียงกับประชากรปกติซึ่งสูงกว่าการบำบัดทดแทนไตโดยวิธีฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและการล้างไตทางช่องท้อง¹ ปัจจุบันมีผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไตในประเทศไทยจนถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 จำนวน 6,212 ราย จาก 31 สถาบัน โดยจำนวนนี้มีอัตราการรอดของไตที่ระยะเวลา 1 ปี ร้อยละ 93.2 ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต (Living Donor) และ ร้อยละ 83.3 ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคสมอตาย (Deceased Donor)² ภาวะปฏิเสธไต (Rejection) เป็นสาเหตุสำคัญสาเหตุหนึ่งของการสูญเสียไตในทุกช่วงเวลาโดยพบเป็นสาเหตุอันดับสองคือร้อยละ 14.9 รองจากการเสียชีวิตโดยที่ไตปลูกถ่ายยังสามารถทำงานได้ (Death with functioning graft) ซึ่งมีร้อยละ 41.7² แม้จะมีการรักษาที่เป็นมาตรฐานแต่ภาวะปฏิเสธไต โดยเฉพาะภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดี (antibody-mediated rejection; AMR) ยังคงเป็นสาเหตุอันดับต้น ๆ ของการสูญเสียไต

ซึ่งทำให้ยังมีการค้นหาการรักษาเสริม (adjunctive treatment) อีกมากมายในปัจจุบัน

รูปแบบของภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดี

ปัจจุบัน AMR สามารถจำแนกตามลักษณะทางจุลกายวิภาคศาสตร์ ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ Banff 2019 Classification criteria โดยจะต้องประกอบด้วย 1) หลักฐานของการมีแอนติบอดีต่อไตจากผู้บริจาค (donor-specific antibody; DSA) ในกระแสเลือด 2) หลักฐานของการมีหรือเคยมีอันตรกิริยาระหว่างแอนติบอดีกับผนังหลอดเลือดในไต และ 3) หลักฐานของการบาดเจ็บของเนื้อไต^{3,4} โดยสามารถแบ่งชนิดของการเกิด AMR ได้ดังนี้

1. ภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดีแบบฉับพลัน (Active antibody-mediated rejection)

ภาวะการปฏิเสธเนื้อเยื่อไตอย่างฉับพลัน โดยส่วนใหญ่จะเกิดในระยะเวลาหลายวันจนถึงสัปดาห์หลังปลูกถ่ายไตและสามารถเกิดในช่วงใดก็ได้ ซึ่งพบว่าหากเกิดในช่วงระยะเวลาหลังจาก 1 ปี มักเกิดร่วมกับภาวะปฏิเสธไตจากเซลล์ (T cell-mediated

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: พงศ์พล สุทธิรักษ์

อีเมล: oou_70@hotmail.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.

rejection; TCMR)⁵

2. ภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดีแบบเรื้อรังต่อเนื่อง (Chronic active antibody-mediated rejection)

ภาวะการปฏิเสธเนื้อเยื่อไตอย่างเล็กน้อยเป็นระยะเวลานาน ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการสูญเสียการทำงานของไตแบบเรื้อรัง (Chronic allograft dysfunction) โดยส่วนใหญ่ไม่สามารถแก้ไขให้กลับเป็นปกติได้แม้จะได้รับการรักษาและสัมพันธ์กับอัตราการสูญเสียไตที่สูง⁶

3. ภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดีแบบเรื้อรัง (Chronic antibody-mediated rejection)

ภาวะการปฏิเสธไตที่สามารถบ่งบอกได้จากจุลกายวิภาคแต่ไม่พบหลักฐานของอันตรกิริยาระหว่างแอนติบอดีและหลอดเลือดไต ซึ่งไม่พบหลักฐานการได้ประโยชน์จากการรักษาภาวะปฏิเสธไตในระยะนี้^{6,7}

การรักษา AMR จะมีประโยชน์ในระยะที่มีการกำเริบหรือมีหลักฐานของอันตรกิริยาระหว่างแอนติบอดีกับไต ซึ่งพบได้ใน active AMR และ chronic active AMR เท่านั้น

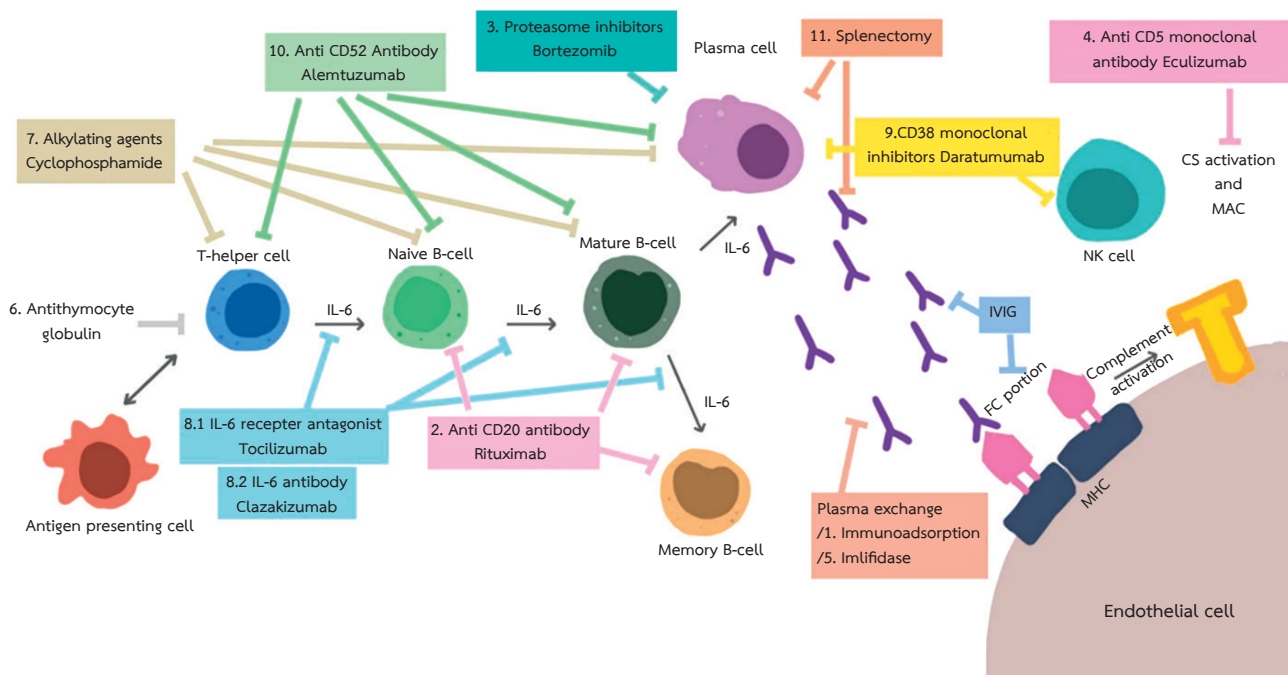
การรักษาพื้นฐานในภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดี

หลักการทางพยาธิสรีรวิทยาพื้นฐานในการรักษา AMR มุ่งเน้นกำจัด DSA ในกระแสเลือดด้วยการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา (Therapeutic plasma exchange; TPE) และการลดการกระตุ้นหรือการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันจาก B-lymphocyte โดยการให้

Intravenous immunoglobulin (IVIg) เพื่อยับยั้งการตอบสนองของ B-cell ผ่าน Fc portion โดย Immunoglobulin จะทำหน้าที่จับกับส่วนที่ใช้ในการจับ Fc fragment และกระตุ้นให้เกิดการตายของ B-cell ตามมา⁸ ในปี 2009 Lefaucheur C. และคณะ ได้ศึกษาเปรียบเทียบการทำ TPE ร่วมกับให้ IVIg เทียบกับการให้ IVIg ขนาดสูงเพียงอย่างเดียว พบว่าการรักษาร่วมกันมีประสิทธิภาพที่ดีกว่าและอัตราการรอดของไตที่ 36 เดือนสูงกว่าการให้ IVIg เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ (91.7% vs 50%)⁹ อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาโดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) พบความขัดแย้งในผลลัพธ์โดยมีอัตราการตอบสนองอยู่ที่ร้อยละ 0 ถึง 93 โดยสาเหตุที่ทำให้แต่ละรายงานมีความแตกต่างกันเกิดจากคำจำกัดความในการวินิจฉัย AMR ระยะเวลาในการเกิดภาวะปฏิเสธไต และจำนวนครั้งรวมถึงปริมาณ IVIg ที่ใช้ในการรักษา¹⁰ แม้จะยังไม่มีหลักฐานชัดเจนแต่การรักษาดังกล่าวยังคงแนะนำเป็นทางเลือกหลัก ทั้งใน FDA public workshop: antibody mediated rejection in renal transplant patient¹¹ และ KDIGO guideline 2009¹² โดยยังคงต้องติดตามผลการรักษาระยะยาวและเน้นย้ำความสำคัญในการหาการรักษาด้วยยาทางเลือกใหม่ ๆ เพื่อให้ได้ผลที่ดีที่สุด

การรักษาเสริมสำหรับภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดี

การรักษาเสริมสำหรับภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดี อาจแบ่งได้ตามวิธีและกลไกการออกฤทธิ์ดังนี้ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาสำหรับการรักษาเสริมในภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดี

ดัดแปลงมาจาก Böhmig GA et al. *Transplant International* 2019; 32: 775-788¹³

IL-6, interleukin 6; IVIG, intravenous immunoglobulin; MHC, major histocompatibility complex; MAC, membrane attack complex

การกำจัดแอนติบอดีด้วยวิธี Immunoadsorption (IA)

การรักษาหลักการเช่นเดียวกับ TPE โดยมีการกรองพลาสมาในลำดับแรก ตามด้วยการนำพลาสมาผ่านตัวกรอง immuno-adsorption อีกครั้งหนึ่ง ทำให้สามารถลดระดับแอนติบอดีได้ปริมาณมากและจำเพาะมากขึ้น¹⁴ Hamilton P. และคณะ ได้ศึกษาวิธีรักษา AMR ด้วยวิธี IA โดยการทดลองแบบสุ่มแบบมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled study; RCT) กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและมีการปฏิเสธไตอย่างรุนแรงจนต้องได้รับการฟอกไต 10 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม พบว่ากลุ่มที่นำมารักษาด้วยวิธี IA เพิ่มเติมสามารถหยุดฟอกไตได้ 4 ราย เปรียบเทียบกับ 1 รายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาพื้นฐานด้วยการปรับยาควบคุมคุ้มกันเพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยวิธีดังกล่าวพบไม่ได้ผลในผู้ป่วยที่มี chronic AMR¹⁵ Doberer K. และคณะ ได้รายงานผลการรักษาด้วยวิธี IA ร่วมกับ TPE ในผู้ป่วย AMR ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาจำนวน 4 ราย พบว่าสามารถลด DSA ลงได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยผู้ป่วย 3 รายมีการทำงานของไตคงที่ และ 1 รายสูญเสียไต¹⁶

ยาแอนติบอดีต่อ CD20 (Anti-CD20 antibody)

Rituximab เป็น Chimeric anti-CD20 antibody ต่อแอนติเจนที่ผิวเซลล์ของ B-lymphocyte ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นให้เกิดการทำลายของ B-cell ผ่านทางกลไกคอมพลีเมนต์และยับยั้งการเติบโตของ B-cell ไปสู่พลาสมาเซลล์เพื่อป้องกันการสร้างแอนติบอดีซึ่งจะก่อให้เกิดภาวะปฏิเสธไตในเวลาต่อมา Rituximab ไม่มีฤทธิ์ต่อพลาสมาเซลล์เนื่องจากไม่มีการแสดง CD20 antigen ที่ผิวเซลล์⁶ หลักฐานของการใช้ Rituximab ปรากฏเป็นระดับการรายงานผลผู้ป่วย โดยใช้ Rituximab 375 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ในผู้ป่วย 8 ราย¹⁶ และให้ Rituximab ขนาด 500 มิลลิกรัมในผู้ป่วย 7 ราย¹⁷ ร่วมกับ TPE และ IVIg พบอัตราการรอดของไตอยู่ที่ร้อยละ 75-100 ต่อมาการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective Study) พบหลักฐานการรอดของไตที่ 2 ปี อยู่ที่ร้อยละ 90-92 ในกลุ่มที่ได้รับ Rituximab 375 มิลลิกรัม/ตารางเมตรร่วมกับ TPE และ IVIg เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ Rituximab อยู่ที่ร้อยละ 50-60^{9,18}

อย่างไรก็ตามผลการตอบสนองของ Rituximab ต่อ AMR กลับเป็นตรงกันข้ามในการศึกษาแบบ RCT 3 การศึกษาโดยในการศึกษาของ Zarkhin V. และคณะ ในผู้ป่วยเด็ก 20 รายที่ได้รับการวินิจฉัย active AMR ซึ่งนับเป็นปริมาณผู้ป่วยที่น้อยและมีความแตกต่างกันในกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยค่อนข้างมาก โดยให้ Rituximab 375 มิลลิกรัม/ตารางเมตรทุกสัปดาห์เป็นเวลา 4 สัปดาห์เพิ่มเติมเปรียบเทียบกับให้ Corticosteroids และปรับยากดภูมิคุ้มกัน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ Rituximab มีปริมาณ B-cell ในเลือดและเนื้อเยื่อไตบริจาคลดลงอย่างรวดเร็วแต่ไม่มีความแตกต่างของการรอดของไต

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁹ ส่วนในการศึกษา RITUX-ERAH ในผู้ป่วย 38 รายที่มีภาวะ AMR ในปีแรกของการปลูกถ่ายไต โดยเปรียบเทียบการให้ยา Rituximab 375 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ในวันที่ 5 ของการรักษา ร่วมกับ Corticosteroids/IVIg/TPE เปรียบเทียบกับการไม่ได้ยา Rituximab พบว่าไม่มีความแตกต่างของการสูญเสียไตอย่างมีนัยสำคัญ²⁰ ซึ่งมีลักษณะที่คล้ายกันในการศึกษาวิจัยของ Moreso F. และคณะ ที่ศึกษาในผู้ป่วย Chronic active AMR จำนวน 25 ราย ไม่พบความแตกต่างของค่าอัตราการกรองของไต (Glomerular filtration rate, GFR), ระดับโปรตีนในปัสสาวะ, Banff score และระดับ DSA²¹

จากการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้นพบว่าผลข้างเคียงจากการได้ยา Rituximab ร้อยละ 50 มีการติดเชื้อฉวยโอกาสได้แก่ Cytomegalovirus, Polyomavirus, อีสุกอีใส และเชื้อรา รวมถึงอาจจะต้องระวังในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย⁶ แม้หลักฐานยังคงมีความขัดแย้งแต่ Rituximab ก็ได้รับการแนะนำให้เป็นหนึ่งในยารักษาทางเลือกจากแนวทางการรักษาภาวะปฏิเสธไตของ KDIGO 2009¹² สำหรับประเทศไทยมีการเก็บข้อมูลจากโรงพยาบาลศิริราชระหว่างปี ค.ศ. 2005-2012 ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย AMR และได้รับ Rituximab 375 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ร่วมกับการทำ TPE และให้ IVIg 16 ราย พบว่า ร้อยละ 80 มีการตอบสนองที่ดีและมีการทำงานของไตปลูกถ่ายที่คงที่ ซึ่งข้อมูลในส่วนของประสิทธิภาพอย่างชัดเจน, จำนวนครั้งและขนาดของยา, อาการข้างเคียง และผลการรักษาในระยะยาวยังต้องอาศัยการติดตามต่อไป

กลุ่มยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งโปรติโอโซม (Proteasome Inhibitors)

เมื่อพิจารณาจากพยาธิสรีรวิทยาของ AMR แล้ว กลไกหนึ่งที่จะเป็นไปได้ในการรักษาภาวะนี้ คือ การขัดขวางพลาสมาเซลล์ ซึ่งมีผลโดยตรงต่อการสร้างแอนติบอดี Bortezomib เป็นยาที่อนุมัติใช้ในการรักษา multiple myeloma โดยมีกลไกหลักคือออกฤทธิ์ยับยั้ง proteasome ซึ่งมีหน้าที่โดยตรงในการสลายโปรตีนที่ผิดปกติภายในเซลล์²² จึงทำให้พลาสมาเซลล์ที่มีการสร้างโปรตีนชนิดแอนติบอดีตลอดเวลามีการคั่งของโปรตีนที่ผิดปกติจำนวนมากและส่งผลกระทบต่อสุขภาพไปในที่สุดซึ่งจะยับยั้งการสร้างแอนติบอดีต่อไตบริจาคได้²³ Bortezomib แสดงผลการตอบสนองที่ดีอย่างชัดเจนในระดับการรายงานผลของ Walsh RC. และคณะ ซึ่งได้มีการนำ Bortezomib ขนาด 1.3 มิลลิกรัม/ตารางเมตรมาใช้รักษา AMR ในวันที่ 1 4 8 และ 11 ในผู้ป่วย 2 รายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการรักษาพื้นฐานร่วมกับ Rituximab หลังให้การรักษาพบว่าสามารถยับยั้งภาวะปฏิเสธไตได้ร้อยละ 100 และสามารถกำจัด DSA ได้ภายใน 14 วัน โดยเมื่อ Walsh RC. และคณะนำ Bortezomib ไปใช้ในการรักษาผู้ป่วย 13 รายที่มีภาวะปฏิเสธไตในช่วงต้น (ภายใน 6 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายไต) และ

ในผู้ป่วย 17 รายที่มีภาวะปฏิเสธไตในช่วงหลัง (ภายหลัง 6 เดือน หลังปลูกถ่ายไต) ร่วมกับการรักษาพื้นฐานและ Rituximab พบว่า สามารถยับยั้งภาวะปฏิเสธไตได้ถึงร้อยละ 87.5 และ 53.8 ตามลำดับ²⁴

นอกจากนี้ Waiser J. และคณะได้ศึกษาแบบเปรียบเทียบย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับ Bortezomib ร่วมกับการให้ Corticosteroids/IVIg/TPE 10 รายพบว่าอัตราการรอดของไตอยู่ที่ร้อยละ 60 เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย Rituximab ร่วมกับ Corticosteroids/IVIg/TPE ที่มีอัตราการรอดของไตอยู่เพียงร้อยละ 11 แสดงให้เห็นผลลัพธ์ที่ดีกว่าอย่างชัดเจน²⁵ ส่วนในระดับ RCT จากงานวิจัย BORTEJECT ได้มีการนำผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะปฏิเสธไตหลังจากปลูกถ่าย 180 วัน (late-antibody-mediated rejection) โดยแบ่งผู้ป่วย 21 รายเป็นกลุ่มที่ได้รับ Bortezomib ขนาด 1.3 มิลลิกรัม/ตารางเมตรในวันที่ 1 4 8 และ 11 ต่อรอบ เป็นจำนวน 2 รอบและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 23 ราย ยังไม่พบความแตกต่างของการลดลงของการทำงานของไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁶ ผลข้างเคียงที่สำคัญของ Bortezomib ได้แก่ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 32 โดยมีค่าต่ำสุดอยู่ที่ร้อยละ 40 ของค่าปกติและสามารถหายไปได้เองในเวลา 10 วัน เส้นประสาทเสื่อมซึ่งสัมพันธ์กับการให้ยาในปริมาณที่มากและอาจจะต้องพิจารณาหยุดยาในกรณีที่มีอาการรุนแรง การให้ Bortezomib อาจจะต้องพิจารณาลดขนาดของยาในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับบกพร่องเนื่องจากมีการกำจัดยาผ่านทางเอนไซม์ Cytochrome P450²⁷

กลุ่มยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของคอมพลีเมนต์ (Complement Inhibitor)

ในกระบวนการเกิด AMR ต้องใช้คอมพลีเมนต์ (Complement) เป็นขั้นตอนสุดท้ายในการทำลายเซลล์ของอวัยวะปลูกถ่าย Eculizumab เป็นยาที่มีฤทธิ์เป็นแอนติบอดีต่อคอมพลีเมนต์ C5 ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในขั้นตอนสุดท้ายของการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ทุกเส้นทาง^{6,28} เบื้องต้นมีข้อบ่งชี้ในการใช้รักษาภาวะ Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria และ Atypical hemolytic uremic syndrome ข้อมูลการนำ Eculizumab มาใช้รักษา AMR เริ่มแรกในระดับรายงานผู้ป่วย โดยศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย AMR จำนวน 15 รายซึ่งได้รับการวินิจฉัยในช่วงแรกของการปลูกถ่ายไต (Early post-transplantation period) และได้รับยา Eculizumab ขนาด 900 มิลลิกรัมภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังได้รับการวินิจฉัย ร่วมกับการให้ IVIg/TPE พบผลการตอบสนองภายใน 1 สัปดาห์ของการรักษาโดยมีค่ามัธยฐานของ GFR สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 21 มิลลิตร/นาที่ เพิ่มขึ้นเป็น 34 มิลลิตร/นาที่ นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วยเพียงร้อยละ 16.7 ยังคงมีการปฏิเสธไตที่ 6 เดือนและไม่พบการสูญเสียของไตเมื่อติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 1 ปี 6 เดือน²⁹

Eculizumab ยังถูกนำมาใช้สำหรับป้องกัน AMR ในผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไตที่ไม่มีความเข้ากันของไตปลูกถ่าย (Cross-match positive patients) โดยมีการเปรียบเทียบระหว่างการให้ TPE 40 ราย และการให้ TPE ร่วมกับให้ยา Eculizumab 30 ราย ด้วยขนาดยา 1200 มิลลิกรัมก่อนผ่าตัด และขนาดยา 600 มิลลิกรัม หลังผ่าตัดวันแรกและทุกสัปดาห์เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบอัตราการเกิด AMR ในระยะเวลา 1 ปีแรกแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ 43.8 และ ร้อยละ 6.7 ตามลำดับ³⁰ แม้จะมีผลการตอบสนองที่ค่อนข้างเป็นที่น่าพอใจ Eculizumab ยังมีผลข้างเคียงที่ต้องเฝ้าระวัง ได้แก่ ปฏิกิริยาตอบสนองรุนแรงให้ยา (Infusion reaction) ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (Fatal meningococcal infection) ซึ่งอาจมีความจำเป็นต้องได้รับวัคซีนก่อนให้ยา การประเมินความปลอดภัยและการตอบสนองของยาในระยะยาว และราคาของยาที่สูงอีกด้วย⁶

ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งสลายอิมมูโนโกลบูลิน

Imilfidase เป็นเอนไซม์ยับยั้งสลายโปรตีนโดยทำหน้าที่ยับยั้งสลายอิมมูโนโกลบูลินเป็นหลักซึ่งได้จากการสกัดเอนไซม์จากเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pyogenes* โดยจะทำหน้าที่ยับยั้งสลายอิมมูโนโกลบูลินที่ลำดับกรดอะมิโนจำเพาะบริเวณ Hinge region ซึ่งเป็นตำแหน่งสำคัญของ Fc portion ของอิมมูโนโกลบูลิน ทำให้มีการลดลงของแอนติบอดีจำเพาะต่อเนื้อไตบริจาค³¹ หลังจากการศึกษาระยะที่ 2 ในผู้ป่วยรอรับการปลูกถ่ายไต 25 รายที่มีความเสี่ยงต่อการปฏิเสธไตปลูกถ่ายสูงคือมี panel-reactive antibody ร้อยละ 95 และ/หรือมีความไม่เข้ากันของไตปลูกถ่าย พบผู้ป่วย 10 รายเกิดภาวะ AMR ในช่วง 2 สัปดาห์ ถึง 5 เดือนแรกหลังการปลูกถ่าย โดยมีเพียง 1 รายที่มีการสูญเสียการทำงานของไตปลูกถ่ายอย่างถาวร³² ปัจจุบันได้มีการนำ Imilfidase มาศึกษาทดลองแบบ RCT ในภาวะ AMR โดยศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง Imilfidase กับ TPE โดยในทั้งสองกลุ่มได้ยาในกลุ่ม Corticosteroids IVIg และ Rituximab ซึ่งผลการศึกษายังอยู่ระหว่างการวิจัย (NCT03897205)

Anti-thymocyte globulin (ATG)

กลไกหลักของการสร้างแอนติบอดีต่อไตบริจาคจำเป็นจะต้องมี T-lymphocyte เพื่อส่งสัญญาณให้ B-lymphocyte เปลี่ยนแปลงเป็น Plasma cell เพื่อสร้างแอนติบอดี ATG เป็นยาในกลุ่มยับยั้งการทำงานของ T-cell โดยเป็นแอนติบอดีต่อแอนติเจน CD2 CD3 และ CD45 ซึ่งอยู่บนผิวเซลล์ ตัวยาจะกระตุ้นให้เกิดการตายของเซลล์ผ่านทางกระบวนการที่ใช้คอมพลีเมนต์ และ Apoptosis แม้ใน KDIGO 2009 จะแนะนำการใช้ ATG เป็นยาทางเลือกชนิดหนึ่งในการรักษา AMR แต่จากการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังของ Lefaucheur C. และคณะ³³ พบว่าการให้ Corticosteroids ร่วมกับ ATG เปรียบเทียบกับการให้ Corticosteroids ร่วมกับ IVIg ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่ของการ

สูญเสียไตปลูกถ่าย นอกจากนี้ยังไม่มีการศึกษาเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า การศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุม หรือรายงานผู้ป่วยที่ได้ประโยชน์จากการให้ ATG นอกจากนั้นผลข้างเคียงที่สำคัญของยาดังกล่าว คือ การลดลงของเซลล์เม็ดเลือดขาวจนอาจจะทำให้เกิดการติดเชื้อที่อันตรายถึงชีวิตและการติดเชื้อฉวยโอกาสต่าง ๆ ได้มาก จึงไม่นิยมนำ ATG มาใช้รักษา AMR ในปัจจุบัน

Alkylating agents

เป็นยาที่ออกฤทธิ์ทำลาย DNA ของเซลล์ที่ยังมีการแบ่งตัวโดยเฉพาะเซลล์ในกลุ่มของระบบภูมิคุ้มกัน โดยการใช้ cyclophosphamide ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบกับยาชนิดอื่น ๆ หรือยาหลอกในแง่ของการรักษาทางเลือกร้อยละ 34 สำหรับหลักฐานที่พบเป็นการรายงานการรักษาผู้ป่วยของ Waiser J. และคณะ³⁴ ที่มีการให้ยา Cyclophosphamide ร่วมกับการทำ TPE และการให้ IVIg ในผู้ป่วย 13 ราย พบว่ามีอัตราการรอดของไตร้อยละ 77 ซึ่งไม่แตกต่างกับการรักษาด้วยการทำ TPE ร่วมกับการให้ IVIg โดยไม่ให้ยา Cyclophosphamide ในการศึกษาอื่นๆ แม้ Cyclophosphamide จะเป็นยาที่มีราคาไม่แพง แต่เมื่อพิจารณาจากผลข้างเคียงที่สำคัญได้แก่การติดเชื้อรุนแรง อันตรายต่อระบบสืบพันธุ์และโอกาสการเกิดมะเร็งในอนาคต ร่วมกับยังไม่มีหลักฐานที่สนับสนุนประโยชน์จากการได้ยา ทำให้ Cyclophosphamide ไม่เป็นที่นิยมในปัจจุบัน²⁸

Interleukin-6 receptor antagonists

Tocilizumab เป็นยาแอนติบอดีต่อ Interleukin-6 receptor โดยกลไกออกฤทธิ์ คือ การจับกับ receptor ดังกล่าวเพื่อยับยั้งการถ่ายทอดสัญญาณการตอบสนองของภูมิคุ้มกันผ่านทาง Interleukin-6 ซึ่งมีหน้าที่สำคัญในการกระตุ้นการตอบสนองต่อ B-cell และ T-cell³⁵ ในการรักษา AMR ได้มีการนำมาใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย chronic AMR จำนวน 36 รายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย IVIg และ TPE ร่วมกับการให้ยา Rituximab โดยให้ยาในขนาด 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ขนาดสูงสุด 800 มิลลิกรัม) ทางหลอดเลือดดำทุกเดือนเป็นเวลา 6-25 เดือน พบอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 91 และอัตราการอยู่รอดของไตร้อยละ 80 ซึ่งสูงกว่าการรายงานอื่น ๆ ในงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่ไม่ได้รับยา³⁶ นอกจากนี้ยังพบการลดลงของแอนติบอดีต่อเนื้อไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย สำหรับผลข้างเคียงที่สำคัญในยาในกลุ่มนี้คือการติดเชื้อฉวยโอกาส ได้แก่ Polyoma virus และ Cytomegalovirus จนเป็นเหตุทำให้ต้องหยุดการรักษา รวมถึงมีการรายงานโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ โรคสมองขาดเลือดและโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วย 3 รายจากการรายงานการรักษาข้างต้น³⁶ ซึ่งอาจต้องสืบค้นเพิ่มเติมและเฝ้าระวังต่อไป

Clazakizumab ได้ถูกทดลองในระยะที่ 2 เพื่อสังเกตความปลอดภัยของยาเป็นวัตถุประสงค์หลัก และประสิทธิภาพของยา

เป็นวัตถุประสงค์รอง โดยดำเนินการวิจัยในผู้ป่วย 20 รายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น active AMR หรือ chronic active AMR ที่ระยะเวลา 1 ปีหลังปลูกถ่ายไต โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ได้ Clazakizumab 25 มิลลิกรัมฉีดใต้ผิวหนัง 3 ครั้งคือ วันแรก สัปดาห์ที่ 4 และสัปดาห์ที่ 8 จำนวน 10 รายเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก 10 ราย พบอัตราการหายจากภาวะปฏิเสธไตหลังการรักษา 1 ปีสูงถึงร้อยละ 38.9 และมีอัตราการลดลงของการทำงานของไตปลูกถ่ายน้อยกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีผลข้างเคียงสำคัญคือภาวะติดเชื้อรุนแรงร้อยละ 25 ซึ่งยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป³⁷

ยาที่ยับยั้งการทำงานของ CD38

(CD-38 monoclonal inhibitors)

พลาสมาเซลล์มีหน้าที่สร้างแอนติบอดีซึ่งเป็นกลไกสำคัญใน AMR ยา Daratumumab เป็นแอนติบอดีต่อ CD-38 ซึ่งพบอยู่บนผิวเซลล์ของพลาสมาเซลล์ โดยเมื่อมีการจับกับแอนติเจน CD-38 แล้วจะทำหน้าที่กระตุ้นคอมพลีเมนต์เพื่อสลายพลาสมาเซลล์และยับยั้งการสร้างแอนติบอดีได้ Daratumumab ได้มีการนำมาใช้รักษา AMR เป็นจำนวนไม่มาก จากการรายงานผู้ป่วยพบการใช้ดังกล่าวรักษาผู้ป่วย AMR ที่รุนแรงหลังจากปลูกถ่ายไตที่รักษาด้วย IVIg, TPE, Rituximab และ Eculizumab แล้วไม่ตอบสนอง เมื่อได้รับ Daratumumab ขนาด 16 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/สัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่ามีแอนติบอดีจำเพาะต่ออวัยวะปลูกถ่ายลดลงร้อยละ 33 และหลังจากเจาะตรวจชิ้นเนื้อซ้ำหลังการให้ยาครบสุดท้ายไม่พบภาวะปฏิเสธไตเช่นก่อนการรักษา³⁸

ยาแอนติบอดีต่อ CD52 (Anti CD52 antibody)

Alemtuzumab เป็นแอนติบอดีต่อแอนติเจน CD52 ซึ่งพบอยู่บนผิวเซลล์ของ B-cell และ T-cell โดยเมื่อจับกับแอนติเจนดังกล่าวบนผิวเซลล์แล้วจะส่งผลให้มีการทำลายเซลล์ดังกล่าวผ่านทางระบบคอมพลีเมนต์และแอนติบอดี³⁹ ทำให้มีการลดลงของทั้ง B-cell และ T-cell อย่างรวดเร็ว โดยใช้ระยะเวลา 6-12 เดือนสำหรับ T cell และ 6 เดือนสำหรับ B cell สำหรับการฟื้นฟูกลับสู่ระดับเดิม มีรายงานการนำ Alemtuzumab มาใช้ในการรักษา AMR จำนวนหนึ่ง โดยในรายงานการรักษาผู้ป่วยของ Thomas PG. และคณะ⁴⁰ มีการนำ Alemtuzumab มาใช้ในผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับการปลูกถ่ายไตครั้งที่ 4 ที่วินิจฉัย AMR ได้รับ Alemtuzumab 30 มิลลิกรัม 2 ครั้ง พบการหายจากภาวะปฏิเสธไตจากชิ้นเนื้อไตปลูกถ่าย อย่างไรก็ตามพบการกลับเป็นซ้ำที่ 3 เดือนและส่งผลต่อการสูญเสียไตในเวลาถัดมา สำหรับอีกรายงานหนึ่งของ Jirasiritham S. และคณะ⁴¹ นำ Alemtuzumab มาใช้ในผู้ป่วยที่ AMR ร่วมกับ TCMR ในวันที่สองหลังปลูกถ่ายไตและไม่ตอบสนองต่อการทำ TPE ร่วมกับการให้ IVIg โดยให้ Alemtuzumab ฉีดใต้ผิวหนัง 30 มิลลิกรัมพบสามารถเพิ่มปริมาณปัสสาวะได้ใน 48 ชั่วโมงและไม่มีการกลับเป็นซ้ำที่ 8 เดือน เนื่องจากยังไม่มีบททดลอง

เปรียบเทียบอย่างชัดเจน รวมถึงการใช้ยาในการรักษา AMR เป็นการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ซึ่งมีผลในทางกฎหมายของหลายประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกาและสหภาพยุโรป Alemtuzumab จึงยังไม่ได้นำมาใช้รักษาภาวะดังกล่าวในปัจจุบัน

การตัดม้าม

พลาสมาเซลล์เป็นเซลล์ที่พบมากในม้ามโดยเมื่อมีการกระตุ้นทางภูมิคุ้มกันจะมีการปล่อยแอนติบอดีออกมาปริมาณมาก การตัดม้ามเป็นวิธีหนึ่งซึ่งใช้ในการกำจัดพลาสมาเซลล์จำนวนมากอย่างรวดเร็วซึ่งมีส่วนช่วยในการขจัดแอนติบอดีในกรณีที่มีการกระตุ้นภูมิคุ้มกันอย่างรุนแรงจนการทำ TPE และ/หรือ IVIg ไม่สามารถกำจัดแอนติบอดีได้ทัน หรือการให้ Anti-CD20 ซึ่งไม่สามารถยับยั้งการทำงานของพลาสมาเซลล์ได้ การรักษา AMR โดยการตัดม้ามพบในรายงานผู้ป่วย 5 ราย⁴² โดยเมื่อได้รับการวินิจฉัย AMR แล้วได้มีการเริ่มทำ TPE และให้ IVIg ภายใน 24 ชั่วโมงและดำเนินการตัดม้ามภายใน 48 ชั่วโมง พบว่าการทำงานของไตปลูกถ่ายดีขึ้นภายใน 48 ชั่วโมงและเห็นผลชัดเจนที่ 1 เดือน และยังคงพบการลดลงของแอนติบอดีต่อไตปลูกถ่ายมากกว่าร้อยละ 50 อย่างไร

ก็ตามวิธีการดังกล่าวมีข้อจำกัดคือระยะเวลาที่ต้องดำเนินการอย่างรวดเร็ว สำหรับผลข้างเคียงสำคัญของการตัดม้าม คือ ภาวะติดเชื้อรุนแรงโดยเฉพาะแบคทีเรียที่มีแคปซูล ได้แก่ *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* และ *Staphylococcus aureus* รวมถึงอาจจะพบอุบัติการณ์ของความดันหลอดเลือดในปอดสูงได้

แนวทางการใช้ยาเพื่อเป็นการรักษาเสริมในภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดี

ในปัจจุบันได้มีข้อตกลงแนวทางการใช้ยาในการรักษาเสริมสำหรับ AMR จาก Transplantation Society Working Group ปี ค.ศ.2019²⁸ โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็นภาวะปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันจากแอนติบอดีในช่วงแรก (ภายใน 30 วันหลังปลูกถ่ายไต) ภาวะปฏิเสธไตเฉียบพลันจากแอนติบอดีในช่วงหลัง (ภายหลัง 30 วันหลังปลูกถ่ายไต) และภาวะปฏิเสธไตแบบเรื้อรังต่อเนื่องดังนี้ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อตกลงคำแนะนำการรักษาภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดีจากหลักฐานที่มีในปัจจุบันและคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญ

ระยะเวลา	แอนติบอดีต่อไตปลูกถ่าย (DSA)	ลักษณะทางพยาธิวิทยา	การรักษาพื้นฐาน	การรักษาเสริม
ภาวะปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันในช่วงแรก (Early active antibody-mediated rejection)	มีหรือไม่มีแอนติบอดีต่อไตปลูกถ่ายอยู่ก่อน	active antibody-mediated rejection	TPE (ทุกวันหรือวันเว้นวัน 6 ครั้ง) IVIg 100 มก./กก หลังทำ TPE ทุกครั้ง หรือ IVIg 2 ก./กก. หลัง TPE ครั้งสุดท้าย Corticosteroids	Complement inhibitors Rituximab 375 มก./ม ² Splenectomy
ภาวะปฏิเสธไตเฉียบพลันจากแอนติบอดีในช่วงหลัง (Late active antibody-mediated rejection)	มีแอนติบอดีต่อไตปลูกถ่ายอยู่ก่อน	active antibody-mediated rejection	TPE (ทุกวันหรือวันเว้นวัน 6 ครั้ง) IVIg 100 มก./กก หลังทำ TPE ทุกครั้ง หรือ IVIg 2 ก./กก. หลัง TPE ครั้งสุดท้าย Corticosteroids	Rituximab 375 มก./ม ²
		Chronic active antibody-mediated rejection	ปรับระดับยากดภูมิคุ้มกันในระดับที่เหมาะสม	IVIg
	แอนติบอดีต่อไตปลูกถ่ายเกิดขึ้นใหม่	active antibody-mediated rejection	ปรับระดับยากดภูมิคุ้มกันในระดับที่เหมาะสม ตรวจสอบการรับประทานยา	TPE/IVIg Rituximab
		Chronic active antibody-mediated rejection	ปรับระดับยากดภูมิคุ้มกันในระดับที่เหมาะสม	IVIg

ดัดแปลงจาก Schinstock CA, et al. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus from the Transplantation Society Working Group. Transplantation. 2020 May;104(5):911–22.²⁸

ภาวะปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันในช่วงแรก**(Early active antibody-mediated rejection)**

จากหลักฐานในปัจจุบันแนะนำให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับการทำ TPE/IVIg เป็นการรักษหลัก ส่วนการรักษาเสริมยังคงแนะนำให้ 1) Rituximab แม้จะมีการทดลองแบบสุ่ม 3 การทดลองที่ยังไม่สามารถสรุปประโยชน์ของยาได้เนื่องจากจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่น้อยเกินไป¹⁹⁻²¹ 2) ยาในกลุ่ม Complement inhibitors ได้แก่ Eculizumab ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพในการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง²⁹ และ 3) การตัดม้ามที่พบว่าได้ประโยชน์ในช่วงแรกของการปลูกถ่ายไต⁴¹

ภาวะปฏิเสธไตเฉียบพลันจากแอนติบอดีในช่วงหลัง**(Late active antibody-mediated rejection)**

การรักษาหลักในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มุ่งเน้นการปรับยากดภูมิคุ้มกันให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม ส่วนการรักษาเสริมพิจารณาตามการกำเริบของแอนติบอดีต่อไตของผู้บริจาค โดยหากผู้ป่วยมีแอนติบอดีต่อไตของผู้บริจาคอยู่ก่อน (Preexisting DSA) และมีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่บ่งชี้ไปถึงภาวะปฏิเสธไตแบบเรื้อรังต่อเนื่อง แนะนำให้ Rituximab ตามการศึกษาของ Moreso F. และคณะ²¹ แต่หากเป็นการเกิดขึ้นใหม่ของแอนติบอดีต่อไตของผู้บริจาค (De novo DSA) ร่วมกับมีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่บ่งชี้ไปถึงการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลัน แนะนำให้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับการทำ TPE/IVIg โดยอาจจะพิจารณาให้ Rituximab ร่วมด้วย

ภาวะปฏิเสธไตแบบเรื้อรังต่อเนื่อง**(Chronic active antibody-mediated rejection)**

เป้าหมายของการรักษาภาวะปฏิเสธไตแบบเรื้อรังต่อเนื่องมุ่งเน้นที่การชะลอของการลดลงของ GFR และลดปริมาณแอนติบอดีต่อไตปลูกถ่าย โดยคำนึงถึงความสมดุลกับผลข้างเคียงจากยากดภูมิคุ้มกัน โดยไม่พบหลักฐานว่ามีประโยชน์สำหรับยาที่นำมาใช้ในการรักษาทั้งหลักและเสริมในภาวะนี้

สรุป

การตอบสนองต่อการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันส่งผลให้มีแอนติบอดีต่อไตจากผู้บริจาคอันเป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดการปฏิเสธไต การรักษา AMR ยังมีความแตกต่างของผลการรักษาซึ่งขึ้นอยู่กับปัจจัยของผู้ป่วยแต่ละราย ถึงแม้ว่าในปัจจุบันจะมีทางเลือกของการรักษาเพิ่มขึ้นแต่การรักษาส่วนใหญ่ยังคงใช้ TPE และ IVIg เป็นหลัก ส่วนการรักษาเสริมต่าง ๆ ยังมีข้อจำกัดที่จำเป็นต้องศึกษาเพิ่มเติมเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษา AMR

เอกสารอ้างอิง

1. System USRD. 2020 USRDS Annual Data Report: Epidemiology

of kidney disease in the United States [Internet]. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD %8, 2020; Available from: <https://adr.usrds.org/2020>

2. สุรสิทธิ์ พรหมมูล. รายงานข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะประจำปี พ.ศ.2562. Bangkok Medical Publisher Ltd. Part.; 2563.
3. Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW. Brenner & Rector's the kidney [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 22]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20161038580>
4. Loupy A, Haas M, Roufosse C, Naesens M, Adam B, Afrouzian M, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2020 Sep;20(9):2318–31.
5. Racusen LC, Haas M. Antibody-Mediated Rejection in Renal Allografts: Lessons from Pathology. CJASN. 2006 May;1(3):415–20.
6. Kim M, Martin ST, Townsend KR, Gabardi S. Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Options. Pharmacotherapy. 2014 Jul;34(7):733–44.
7. Sablik KA, Clahsen-van Groningen MC, Looman CWN, Damman J, Roelen DL, van Agteren M, et al. Chronic-active antibody-mediated rejection with or without donor-specific antibodies has similar histomorphology and clinical outcome - a retrospective study. Transpl Int. 2018 Aug;31(8):900–8.
8. Fehr T, Gaspert A. Antibody-mediated kidney allograft rejection: therapeutic options and their experimental rationale. Transpl Int. 2012 Jun;25(6):623–32.
9. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, Verine J, Gautreau C, Charron D, et al. Comparison of Combination Plasmapheresis/IVIg/Anti-CD20 Versus High-Dose IVIg in the Treatment of Antibody-Mediated Rejection. American Journal of Transplantation. 2009 May;9(5):1099–107.
10. Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The Treatment of Acute Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients—A Systematic Review. Transplantation. 2012 Oct 27;94(8):775–83.
11. Velidedeoglu E, Cavaill  -Coll MW, Bala S, Belen OA, Wang Y, Albrecht R. Summary of 2017 FDA Public Workshop: Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplantation. Transplantation. 2018 Jun;102(6):e257–64.
12. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. American Journal of

- Transplantation. 2009 Nov;9:S1–155
13. Böhmig GA, Eskandary F, Doberer K, Halloran PF. The therapeutic challenge of late antibody-mediated kidney allograft rejection. *Transplant International*. 2019 Aug;32(8):775-88.
14. Hamilton P, Harris R, Mitra S. Immunoabsorption Techniques and Its Current Role in the Intensive Care Unit. In: Karkar A, editor. *Aspects in Continuous Renal Replacement Therapy* [Internet]. IntechOpen; 2019 [cited 2021 Aug 28]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/aspects-in-continuous-renal-replacement-therapy/immunoabsorption-techniques-and-its-current-role-in-the-intensive-care-unit>
15. Böhmig GA, Wahrmann M, Regele H, Exner M, Robl B, Derfler K, et al. Immunoabsorption in Severe C4d-Positive Acute Kidney Allograft Rejection: A Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant*. 2007 Jan;7(1):117–21.
16. Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, Fort M, Modesto A, Mari A, et al. Rituximab Therapy for Acute Humoral Rejection After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2007 May 15;83(9):1277–80.
17. Mulley WR, Hudson FJ, Tait BD, Skene AM, Dowling JP, Kerr PG, et al. A Single Low-Fixed Dose of Rituximab to Salvage Renal Transplants From Refractory Antibody-Mediated Rejection. *Transplantation*. 2009 Jan 27;87(2):286–9.
18. Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, Illoh O, Kerman R, Reyes M, et al. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. *Clinical Transplantation*. 2009 Jan;23(1):63–73.
19. Zarkhin V, Li L, Kambham N, Sigdel T, Salvatierra O, Sarwal MM. A Randomized, Prospective Trial of Rituximab for Acute Rejection in Pediatric Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2008 Dec;8(12):2607–17.
20. Sautenet B, Blancho G, Büchler M, Morelon E, Toupance O, Barrou B, et al. One-year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial. *Transplantation*. 2016 Feb;100(2):391–9.
21. Moreso F, Crespo M, Ruiz JC, Torres A, Gutierrez-Dalmau A, Osuna A, et al. Treatment of chronic antibody mediated rejection with intravenous immunoglobulins and rituximab: A multicenter, prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Am J Transplant*. 2018 Apr;18(4):927–35.
22. Enna SJ, Bylund DB, Elsevier Science (Firm). *XPharm: the comprehensive pharmacology reference* [Internet]. Amsterdam; Boston: Elsevier; 2008 [cited 2021 Aug 29]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/referenceworks/9780080552323>
23. Perry DK, Burns JM, Pollinger HS, Amiot BP, Gloor JM, Gores GJ, et al. Proteasome Inhibition Causes Apoptosis of Normal Human Plasma Cells Preventing Alloantibody Production: Proteasome Inhibition of Alloantibody Production. *American Journal of Transplantation*. 2008 Oct 31;9(1):201–9.
24. Walsh RC, Brailey P, Girnita A, Alloway RR, Shields AR, Wall GE, et al. Early and Late Acute Antibody-Mediated Rejection Differ Immunologically and in Response to Proteasome Inhibition. *Transplantation*. 2011 Jun 15;91(11):1218–26.
25. Waiser J, Budde K, Schutz M, Liefeldt L, Rudolph B, Schonemann C, et al. Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012 Mar 1;27(3):1246–51.
26. Eskandary F, Regele H, Baumann L, Bond G, Kozakowski N, Wahrmann M, et al. A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *JASN*. 2018 Feb;29(2):591–605.
27. Schwartz R, Davidson T. Pharmacology, pharmacokinetics, and practical applications of bortezomib. *Oncology (Williston Park)*. 2004 Dec;18(14 Suppl 11):14–21.
28. Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, Chong AS, Haas M, Knechtle S, et al. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantation Society Working Group. *Transplantation*. 2020 May;104(5):911–22.
29. Tan EK, Bentall A, Dean PG, Shaheen MF, Stegall MD, Schinstock CA. Use of Eculizumab for Active Antibody-mediated Rejection That Occurs Early Post-kidney Transplantation: A Consecutive Series of 15 Cases. *Transplantation*. 2019 Nov;103(11):2397–404.
30. Cornell LD, Schinstock CA, Gandhi MJ, Kremers WK, Stegall MD. Positive Crossmatch Kidney Transplant Recipients Treated With Eculizumab: Outcomes Beyond 1 Year: Late Outcomes After Eculizumab. *American Journal of Transplantation*. 2015 May;15(5):1293–302.
31. Huang E, Jordan SC. Imlifidase as a Potential Treatment

- for Antibody-Mediated Rejection. *Curr Transpl Rep*. 2021 Jun;8(2):157–61.
32. Jordan SC, Lorant T, Choi J, Kjellman C, Winstedt L, Bengtsson M, et al. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):442–53.
 33. Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, Duong-Van-Huyen J-P, Suberbielle C, Anglicheau D, et al. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *The Lancet*. 2013 Jan;381(9863):313–9.
 34. Waiser J, Duerr M, Budde K, Rudolph B, Wu K, Bachmann F, et al. Treatment of Acute Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection With Cyclophosphamide. *Transplantation*. 2017 Oct;101(10):2545–52.
 35. Sebba A. Tocilizumab: The first interleukin-6-receptor inhibitor. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2008 Aug 1;65(15):1413–8.
 36. Choi J, Aubert O, Vo A, Loupy A, Haas M, Puliya D, et al. Assessment of Tocilizumab (Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal) as a Potential Treatment for Chronic Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy in HLA-Sensitized Renal Allograft Recipients. *Am J Transplant*. 2017 Sep;17(9):2381–9.
 37. Doberer K, Duerr M, Halloran PF, Eskandary F, Budde K, Regele H, et al. A Randomized Clinical Trial of Anti-IL-6 Antibody Clazakizumab in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *JASN*. 2021 Mar;32(3):708–22.
 38. Jordan S, Vescio R, Toyoda M, Ammerman N, Huang E, Peng A, et al. Daratumumab for Treatment of Antibody-Mediated Rejection in a Kidney Transplant Recipient. *Am J Transplant*. 2019;19.
 39. Hu Y, Turner MJ, Shields J, Gale MS, Hutto E, Roberts BL, et al. Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology*. 2009 Oct;128(2):260–70.
 40. Thomas PG, Ishihara K, Vaidya S, Gugliuzza KK. Campath and renal transplant rejection. *Clin Transplant*. 2004 Dec;18(6):759–61.
 41. Jirasiritham S, Khunprakant R, Techawathanawanna N, Jirasiritham Si, Mavichak V. Treatment of Simultaneous Acute Antibody-Mediated Rejection and Acute Cellular Rejection With Alemtuzumab in Kidney Transplantation: A Case Report. *Transplantation Proceedings*. 2010 Apr;42(3):987–9.
 42. Locke JE, Zachary AA, Haas M, Melancon JK, Warren DS, Simpkins CE, et al. The Utility of Splenectomy as Rescue Treatment for Severe Acute Antibody Mediated Rejection. *Am J Transplant*. 2007 Apr;7(4):842–6.

ANCA-associated Glomerulonephritis

Eakchakarj Tansakul, Praopilad Srisuwarn

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital,
Mahidol University, Bangkok, Thailand*

Abstract

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis is a group of systemic diseases that involves small blood vessels of multiple organ systems. ANCA-associated vasculitis is classified into three subtypes: granulomatosis with polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and microscopic polyangiitis. The kidney involvement known as ANCA-associated glomerulonephritis which represents severe manifestation of ANCA-associated vasculitis is more commonly observed with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. The underlying mechanisms involve the attack of antibodies on the neutrophils which in turn activates immunologic and complement systems resulting in injuries of small blood vessels. To make a diagnosis, serologic tests for antibodies are particularly helpful because of the convenience and the high diagnostic yield. Nevertheless, the kidney biopsy remains a gold standard for diagnosis and is necessary prior to treatment with immunosuppression. For the past decades, cyclophosphamide has been the cornerstone for induction therapy in combination with plasma exchange in severe cases. Recently, rituximab has shown comparable efficacy with cyclophosphamide with less toxicities. Avacopan has demonstrated non-inferior efficacy to glucocorticoid with less metabolic side effects. Novel insights into the pathogenesis is crucial in finding new therapeutic targets that will help improve outcomes and prognosis of patients with ANCA-associated vasculitis.

Keywords: immune complex; glomerulonephritis; pauci-immune; ANCA; RPGN; CGN; nephrotic syndrome

Corresponding author: Eakchakarj Tansakul

Email: eakchakarj@gmail.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.

ภาวะไตอักเสบจาก ANCA

เอกฉกาจ ต้นสกุล, เพราพิลาศ ศรีสุวรรณ

สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

โรคหลอดเลือดแดงอักเสบชนิด anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) เป็นกลุ่มโรคที่มีการอักเสบของหลอดเลือดแดงขนาดเล็กในหลายระบบทั่วร่างกาย สามารถจำแนกออกได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ granulomatosis with polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis และ microscopic polyangiitis การมีโรคในอวัยวะไตที่เรียกว่า ANCA-associated glomerulonephritis บ่งถึงความรุนแรงของโรค และพบได้บ่อยกว่าใน granulomatosis with polyangiitis และ microscopic polyangiitis กลไกการเกิดโรคมีความเกี่ยวข้องกับการสร้างแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล ซึ่งจะไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันและระบบคอมพลีเมนต์ ส่งผลให้เกิดการอักเสบและการบาดเจ็บของหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก การตรวจหาแอนติบอดีสามารถช่วยในการวินิจฉัยโรคได้เป็นอย่างดี เนื่องจากสะดวกและมีความแม่นยำสูง อย่างไรก็ตามการเจาะไตและการตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยาเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัย โดยเฉพาะก่อนการตัดสินใจให้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ยา cyclophosphamide ถูกใช้เป็นยานำ (induction) ในการรักษามานานหลายสิบปี โดยมักใช้ร่วมกับการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาในกรณีที่มีโรคไตรุนแรง ส่วนการรักษาใหม่พบว่า ยา rituximab สามารถใช้เป็นยานำได้ด้วยประสิทธิภาพที่ใกล้เคียงกับยา cyclophosphamide และมีผลข้างเคียงน้อยกว่า ส่วนยา avacopan พบว่ามีประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่ายาสเตียรอยด์ ในขณะที่มีผลข้างเคียงทางเมตาบอลิซึมน้อยกว่า ความรู้ใหม่ที่เกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดมีความจำต่อการคิดค้นวิธีการรักษาใหม่ ซึ่งจะช่วยให้ผลลัพธ์ของการรักษา และการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดแดงอักเสบชนิด ANCA ดีขึ้น

คำสำคัญ: ไตอักเสบ; ไตวาย; โรคไตเรื้อรัง; ยากดภูมิ; เพรดนิโซโลน; โปรตีนรั่ว; เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ

บทนำ

โรคหลอดเลือดอักเสบ (systemic vasculitis) เป็นกลุ่มอาการที่มีการอักเสบของหลอดเลือด เกิดขึ้นได้ที่บริเวณหลอดเลือดขนาดใหญ่, ขนาดกลาง หรือขนาดเล็ก ซึ่งนำไปสู่การตีบแคบของหลอดเลือด และเกิดเน่าตายของเนื้อเยื่อ (necrotizing vasculitis) บทความนี้จะกล่าวถึงกลุ่มโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) (ANCA-associated vasculitis, AAV) โดยมุ่งเน้นภาวะไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA (ANCA-associated glomerulonephritis) ในแง่ของการจำแนกชนิดของโรค ระบาดวิทยา กลไกการเกิดโรค การวินิจฉัย และแนวทางดูแลรักษาผู้ป่วย

การจำแนกชนิดของกลุ่มโรค

โรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA เป็นภาวะที่มี

การอักเสบและเกิดการเน่าตายของหลอดเลือดขนาดเล็กโดยที่ไม่มีการสะสมของภูมิคุ้มกันหรือมีเพียงเล็กน้อย กลุ่มโรคนี้ถูกจัดแบ่งหมวดหมู่ตามลักษณะทางคลินิกและลักษณะทางพยาธิวิทยาอ้างอิงตามฉันทามติของ Chapel Hill¹ ในปี ค.ศ. 2012 (Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitis) โดยจำแนกเป็น 3 กลุ่มโรค ดังต่อไปนี้

1. Granulomatosis with polyangiitis (GPA) พบการอักเสบเรื้อรังแบบ granuloma พบอาการไตอักเสบได้บ่อย และมักมีอาการของระบบทางเดินหายใจทั้งส่วนบนและส่วนล่าง
2. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) พบการอักเสบเรื้อรังแบบ granuloma ร่วมกับมีอาการแสดงของโรคหอบหืด สัมพันธ์กับระดับเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิลที่สูงขึ้น (eosinophilia) และมักไม่พบการอักเสบที่ไต
3. Microscopic polyangiitis (MPA) พบอาการแสดง

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: เอกฉกาจ ต้นสกุล

อีเมล: eakchakarj@gmail.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.

ทางไตและหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบได้บ่อย โดยไม่พบการอักเสบเรื้อรังแบบ granuloma

ต่อมาได้มีการนิยามภาวะ Renal-limiting vasculitis (RLV) เพิ่มเติม โดยหมายถึงกลุ่มอาการหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบ ANCA ที่มีอาการแสดงที่ไตเพียงอย่างเดียว โดยไม่พบอาการในระบบอื่น

ระบาดวิทยา

การศึกษาทางระบาดวิทยาของโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA ในปี ค.ศ.2017 พบว่าความชุกของโรคนี้อยู่ที่ 300-421 ต่อประชากรหนึ่งล้านคน² และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องอันเนื่องมาจากความก้าวหน้าของการตรวจวินิจฉัย โรคนี้นพบได้ทุกช่วงอายุ แต่จะพบได้มากในผู้สูงอายุ 65-75 ปี พบในประชากรผิวขาวมากกว่าผิวดำ และพบในเพศชายมากกว่าหญิงเล็กน้อย³ อย่างไรก็ตามพบว่าอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA มีความผันแปรตามสภาพภูมิศาสตร์ โดย GPA จะพบมากในทวีปยุโรปและอเมริกา ขณะที่ MPA จะพบมากกว่าในแถบทวีปเอเชีย ได้แก่ประเทศจีนหรือญี่ปุ่น^{2,3} รายงานประเทศไทยในปี ค.ศ. 1999 โดยศาสตราจารย์นายแพทย์วสันต์ สุเมธกุล รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากโรงพยาบาลรามธิบดี ที่มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับภาวะ rapid progressive glomerulonephritis (RPGN) พบว่ามีสาเหตุจากโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA จำนวน 15 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 30 ราย คิดเป็นร้อยละ 50⁴

ปัจจัยทางพันธุกรรมที่สัมพันธ์กับการเกิดโรค ได้แก่ ประวัติครอบครัว จากฐานข้อมูลทางพันธุกรรม (registry) พบความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA ภายในครอบครัวเดียวกันเพิ่มขึ้น 1.56 เท่า⁵ ความสัมพันธ์ของยีนชนิด PRTN3 (encoding PR3) และ SERPINA1 (encoding α 1- antitrypsin) ทำให้มีระดับ PR3 ในพลาสมาเพิ่มขึ้นและนำไปสู่ PR3-AAV ภาวะ HLA-DQ polymorphisms สัมพันธ์กับการเกิด anti-MPO ANCA⁶ ปัจจัยภายนอกจากยาที่กระตุ้นให้เกิดโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA (drug-induced ANCA vasculitis) ได้แก่ propylthiouracil, hydralazine, allopurinol ซึ่งยังไม่ทราบกลไกการเกิดโรคแน่ชัด⁷ และผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอาการน้อยกว่าผู้ป่วยทั่วไปและมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า อย่างไรก็ตามกลไกการเกิดโรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่ชัดเจน ปัจจัยกระตุ้นจากสิ่งแวดล้อมหรือการติดเชื้อ พบว่าผู้ป่วยที่เป็นพาหะของเชื้อ *Staphylococcus aureus* ในโพรงจมูกอาจจะจะมีการเป็นซ้ำของ GPA มากกว่า แต่ยังมีหลักฐานความเชื่อมโยงค่อนข้างน้อย

กลไกการเกิดโรค

กลไกการเกิดโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA (รูปที่ 1) ประกอบด้วยกระบวนการ ดังต่อไปนี้

1. Primed neutrophil

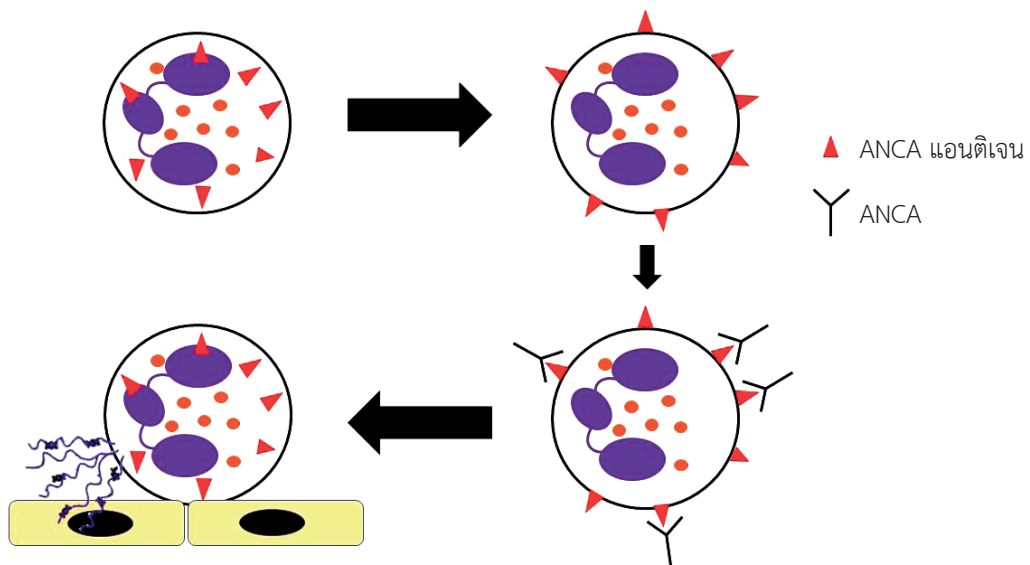
ในสภาวะปกติเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลจะอยู่ในลักษณะตั้งต้น (unprimed neutrophil) และมีแอนติเจนของ ANCA เป็นโปรตีนเอนไซม์ที่อยู่ภายใน azurophilic granules ได้แก่ proteinase 3 (PR3) และ myeloperoxidase (MPO) เมื่อมีปัจจัยบางอย่าง ได้แก่ ปัจจัยทางพันธุกรรม ปัจจัยการอักเสบหรือการติดเชื้อดังกล่าวมาก่อนหน้านี้จะทำให้มีการหลั่งของ cytokines ส่งผลให้แอนติเจนดังกล่าวมีการแสดงออกที่ผิวของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลมากขึ้น กลายเป็นเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลที่ถูกกระตุ้น (primed neutrophil)

2. การสร้างภูมิคุ้มกันต่อ ANCA และการกระตุ้นระบบ complement

ปัจจัยทางพันธุกรรม หรือ ปัจจัยการอักเสบหรือการติดเชื้อที่กล่าวมา ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมีการตอบสนองต่อแอนติเจนของตัวเอง (loss of tolerance) T cell และ B cell ถูกกระตุ้นให้ทำงานตอบสนองต่อแอนติเจนชนิด PR3 และ MPO เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันแอนติบอดีต่อ ANCA จากนั้น แอนติบอดีจะไปจับกับแอนติเจนที่มีการแสดงออกที่ผิวของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลมากขึ้นจากกระบวนการ priming ทำให้เกิดการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (neutrophil activation) และมีการกระตุ้นขบวนการอักเสบผ่าน alternative complement pathway เป็นหลัก โดย C5a จะไปจับกับ C5a receptor บนผิวเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล ทำให้การกระตุ้นกระบวนการ priming และ activation เกิดมากขึ้น

3. การอักเสบและบาดเจ็บของหลอดเลือดขนาดเล็ก

เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลที่ถูกกระตุ้นจะเคลื่อนตัวไปยึดจับกับเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด ทำให้เกิดการอักเสบและบาดเจ็บของหลอดเลือดผ่านกระบวนการต่างๆ อาทิ มีการหลั่งสารอักเสบชนิดต่างๆ (inflammatory mediators), มีการปล่อยอนุมูลอิสระออกซิเจน (reactive oxygen species, ROS), กระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลหลั่งสาร chromatin และโปรตีนต่างๆ รวมถึงแอนติเจนของ ANCA (neutrophil extracellular traps, NETs) ก่อให้เกิดกระบวนการ NETosis ทำให้ผนังหลอดเลือดเกิดการอักเสบและบาดเจ็บในที่สุด^{2,3} นอกจากนี้กระบวนการกระตุ้น complement ที่เกิดขึ้นผ่าน C5a จะกระตุ้นให้เกิด C5b-9 เกิดเป็น membrane attack complex (MAC) ทำให้หลอดเลือดได้รับบาดเจ็บมากขึ้น



รูปที่ 1 กลไกการเกิดโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA

การวินิจฉัยภาวะไตอักเสบ ANCA

การวินิจฉัยโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA จำเป็นต้องอาศัยลักษณะทางคลินิก การตรวจทางห้องปฏิบัติการ serology และลักษณะพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไต ประกอบร่วมกัน

อาการและอาการแสดง

โรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA มักนำผู้ป่วยมาด้วยอาการอ่อนเพลีย ปวดเมื่อยตามตัว น้ำหนักลด และอาจมีอาการมาแล้วหลายเดือนก่อนมาพบแพทย์ มีอาการแสดงที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะหลากหลายระบบ ซึ่งแต่ละกลุ่มโรค (GPA, EGPA, MPA, RLV) จะมีอาการแสดงที่ต่างกัน ระบบทางเดินหายใจ จมูกและไซนัส มักพบความผิดปกติในระบบนี้ได้บ่อยในกลุ่มโรค GPA อาการแสดงอาจมีหายใจเหนื่อย ไอเรื้อรัง ไอออกเลือด อันเป็นผลมาจากการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็กที่บริเวณปอด อาจพบบริเวณโพรงจมูกอักเสบ ไซนัสอักเสบ หรือพบลักษณะดังจมูกยุบ (saddle nose deformity) อาจพบเยื่อจมูกอักเสบมีความผิดปกติ เห็นเป็นจุด (nodule) หรือเป็นโพรง (cavity) สำหรับกลุ่มโรค EGPA มักพบว่ามีการอักเสบของโรคหอบหืด ระบบผิวหนัง สามารถพบผื่นแดงหรือจำตามบริเวณผิวหนังได้ ระบบประสาท อาการแสดงที่พบบ่อยที่สุดคือการอักเสบของเส้นประสาทแบบ mononeuritis multiplex ผู้ป่วยจะมีอาการชาที่บริเวณมือ แขน ขา และระบบไตและทางเดินปัสสาวะ พบความผิดปกตินี้ได้บ่อย และผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางไตจัดเป็นปัจจัยที่พยากรณ์ถึงอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มสูงขึ้นของโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA อาการแสดงที่พบ ได้แก่ อาการปัสสาวะเป็นเลือดจากภาวะไตอักเสบที่มีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ ตรวจพบความดันโลหิตสูง หรือการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็วภายในสัปดาห์หรือไม่กี่เดือน

โดยอาการแสดงทางไตจะพบในผู้ป่วยทุกรายในกลุ่มโรค RLV, พบได้บ่อยในกลุ่มโรค MPA, GPA และพบน้อยในกลุ่มโรค EGPA

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการมี 2 วิธี ด้วยกัน คือ indirect immunofluorescence (IIF) เริ่มต้นเมื่อปี ค.ศ. 1985 โดย van der Woude และคณะได้นำการตรวจนี้ใช้ในโรค GPA เป็นครั้งแรก และได้มีการพัฒนาต่อมาจนตรวจได้มากขึ้น วิธีนี้ใช้หลักการจับกันของแอนติบอดีโดยใส่แอนติบอดีที่ย้อมสารเรืองแสงลงไปจับกับแอนติบอดีที่ต้องการตรวจของผู้ป่วย หากพบการเรืองแสงเกิดขึ้นแสดงถึงผลตรวจเป็นบวก บริเวณที่ติดสีเรืองแสงสามารถแบ่งชนิดได้ 2 แบบ คือ ติดสีบริเวณไซโตพลาสซึม (c-ANCA) และติดสีบริเวณรอบนิวเคลียส (p-ANCA) และ enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) วิธีการนี้จะทำการยึดแอนติเจนหรือแอนติบอดีไว้กับเพลท จากนั้นจึงใส่ซับสเตรทและเอนไซม์ลงไปทำปฏิกิริยา หากผลเป็นบวกจะเกิดเป็นสีและวัดค่าของสีนั้นเป็นตัวเลข ข้อดีคือสามารถบอกได้ทั้งในเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณ แบ่งผลการตรวจออกเป็น 2 ชนิดตามชนิดของแอนติบอดีที่ตรวจพบ ได้แก่ anti-MPO (สัมพันธ์กับ p-ANCA) และ anti-PR3 (สัมพันธ์กับ c-ANCA) ซึ่งทั้งสองชนิดสัมพันธ์กับกลุ่มโรคและอาการแสดงที่แตกต่างกัน

จากฉันทามติการตรวจทาง serology ของโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA ในปี ค.ศ. 2017⁹ เนื่องด้วยการตรวจวิธี ELISAs ได้มีการพัฒนามีประสิทธิภาพสูงและแม่นยำมากขึ้น ส่วนการตรวจวิธี IIF อาจให้ผลลัพธ์ไม่คงที่ในชุดตรวจของแต่ละบริษัท จึงแนะนำให้ใช้การตรวจด้วยวิธี ELISAs เป็นอันดับแรก หากผลตรวจเป็นลบและลักษณะทางคลินิกยังเข้าได้กับโรคหลอดเลือด

เลือดขนาดเล็กอีกเสบชนิด ANCA จึงควรพิจารณาตรวจเพิ่มเติม โดยตรวจวิธี ELISAs ที่ใช้เทคนิคที่ส่องหรือวิธี IIF เพิ่มเติม อย่างไรก็ดี ผลการตรวจด้วยวิธี ELISAs นี้ ไม่สามารถนำไปใช้ในการติดตามหรือประเมินผู้ป่วยระหว่างการดูแลรักษาได้ เนื่องจากอาจยังตรวจพบพบแอนติบอดี ANCA เป็นบวกอยู่หลังการรักษาหรืออาจพบว่าผลตรวจจากกลไกกลายเป็นผลบวกเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ตัวโรคสงบอยู่เดิม แม้จะมีข้อมูลว่าผลการตรวจด้วยวิธี ELISAs

ช่วยในการทำนายการกำเริบของตัวโรคในอนาคต แต่ก็ยังไม่มีหลักฐานบ่งชี้ถึงประโยชน์ที่ชัดเจนในการติดตามผู้ป่วยด้วยวิธีดังกล่าว จึงยังไม่แนะนำให้ใช้ผลการตรวจดังกล่าวมาเป็นแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอีกเสบชนิด ANCA¹⁰

ความถี่เป็นร้อยละของอาการแสดงและผลตรวจทาง serology ในกลุ่มโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอีกเสบชนิด ANCA แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อาการแสดง และ ผลตรวจทาง serology

อวัยวะ	ชนิดของกลุ่มโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอีกเสบชนิด ANCA และความถี่เป็นร้อยละ		
	MPA	GPA	EGPA
ไต	90	80	20
ผิวหนัง	40	40	40
ปอด	50	90	90
หูด จมูก	35	90	70
กล้ามเนื้อ	60	60	50
ระบบประสาท	30	50	40
ทางเดินอาหาร	52	50	40
Anti-PR3	40	70	5
Anti-MPO	50	25	40
Negative	10	5	55

ANCA; anti-neutrophil cytoplasmic antibody, MPA; microscopic polyangiitis, GPA; granulomatosis with polyangiitis, EGPA; eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, MPO; myeloperoxidase, PR3; Proteinase 3

การเจาะไตเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา

การเจาะไตเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยาถือเป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัยภาวะไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA โดย Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ได้ออกแนวปฏิบัติ Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases ในปี ค.ศ. 2021 แนะนำให้ทำการเจาะตรวจชิ้นเนื้อไตเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาในผู้ป่วยทุกรายโดยที่ไม่ต้องไม่ทำให้การรักษาล่าช้าเนื่องจากอาการเจ็บไต¹⁰

การตรวจด้วย light microscopy จะพบลักษณะการอักเสบและเนื้อตายบริเวณ glomeruli ทำให้ glomeruli แตกออกและหลังสารสื่อกลางการอักเสบเข้าสู่ Bowman space ชักนำการเข้ามารวมตัวของเซลล์อักเสบหลายชนิด เช่น T lymphocyte, macrophage ก่อให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์ parietal epithelium รวมกันเป็นชั้นลักษณะคล้ายพระจันทร์ เรียกว่า crescentic

formation โดยในกลุ่มโรค ANCA -associated glomerulonephritis จะพบว่า crescent ที่เกิดขึ้นนั้นมีหลากหลายระยะปนกัน (multi-stage) ทั้ง cellular, fibrocellular และ fibrous ซึ่งจะแตกต่างจากกลุ่มโรค anti-glomerular basement membrane disease (anti-GBM disease) ที่มีลักษณะ crescent เป็นระยะเดียวกัน พร้อมกับพบลักษณะการตายของเนื้อเยื่อและการสะสมของไฟบริน (fibrinoid necrosis) และสามารถพบลักษณะการอักเสบแบบ granuloma ได้ ซึ่งลักษณะพยาธิวิทยาที่พบจาก light microscopy แบ่งออกได้เป็น 4 ประเภท ได้แก่ (1) sclerotic class มี sclerotic glomeruli มากกว่าร้อยละ 50; (2) focal class มี glomeruli ที่ปกติมากกว่าร้อยละ 50; (3) crescent class มี glomeruli ที่พบ crescent มากกว่าร้อยละ 50 และ (4) mixed class ไม่เข้ากับลักษณะของทั้ง 3 ประเภทข้างต้น การแบ่งลักษณะพยาธิวิทยาที่พบจาก light microscopy

เป็น 4 ประเภทที่มีประโยชน์ในแง่ช่วยบอกการพยากรณ์โรค โดย sclerotic class มีการพยากรณ์โรคแย่ที่สุด พบว่าอัตราการอยู่รอดของไตที่ 1 ปี อยู่ที่ร้อยละ 50 ในขณะที่ focal class มีการพยากรณ์โรคดีที่สุด พบว่าอัตราการอยู่รอดของไตที่ 1 ปี อยู่ที่ร้อยละ 93 ส่วน crescent และ mixed class มีอัตราการอยู่รอดของไตที่ 1 ปี อยู่ที่ร้อยละ 84 และร้อยละ 69 ตามลำดับ¹¹

การตรวจด้วย immunofluorescence กลุ่มโรคนี้จะแยก immunofluorescence ไม่ติดหรือติดเพียงเล็กน้อย ทำให้โรค ANCA-associated glomerulonephritis มีอีกชื่อคือ pauci-immune glomerulonephritis ส่วนการตรวจด้วย electron microscopy จะไม่พบลักษณะของ electron-dense deposit

การประเมินความรุนแรงของโรค

การประเมินความรุนแรงของโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด ANCA สามารถใช้ Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) ในการประเมินตัวโรคได้ โดยจะมีระดับคะแนนตั้งแต่ 0-63 คำนวณจากการประเมินอาการแสดงของแต่ละระบบของร่างกาย ระดับคะแนนที่มากหมายถึงตัวโรคที่กำลังกำเริบ (active) หรือมีอาการแสดงมากและ KDIGO ได้ให้นิยามการประเมินตัวโรคไว้ดังนี้¹⁰

1. Disease activity หมายถึง ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงในอวัยวะใดก็ได้ที่เกิดจากตัวโรค
2. Remission หมายถึง การหายไปของอาการแสดงของหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบหรือไตอักเสบ โดยในแง่ไตอักเสบอ้างอิงนิยามคือมีค่าอัตราการกรองของไต (glomerular infiltration rate, GFR) คงตัวหรือดีขึ้น ในขณะที่การตรวจพบเม็ดเลือดแดงหรือโปรตีนรั่วในปัสสาวะไม่สามารถใช้บ่งบอกภาวะของโรคได้
3. Relapse หมายถึง ภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของ disease activity ภายหลังจากตัวโรคสงบโดยสมบูรณ์หรือบางส่วน แบ่งเป็น 2 แบบ ได้แก่ major relapse คือมีการกำเริบของตัวโรคที่เป็นอันตรายต่อชีวิตหรืออวัยวะ เช่น diffuse alveolar hemorrhage และ minor relapse คือมีการกำเริบแต่ยังไม่เข้าเกณฑ์ของ major relapse
4. Treatment-resistant disease หมายถึง การคงอยู่ของอาการหลอดเลือดอักเสบขณะที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิในปริมาณและความแรงในช่วงระยะ induction therapy

แนวทางดูแลรักษา

การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้จะแบ่งออกเป็น 2 ระยะ ได้แก่ induction phase ซึ่งเป็นระยะที่มีการให้ยากดภูมิขนาดสูงเพื่อชักนำให้ตัวโรคเข้าสู่ระยะสงบ ใช้ระยะเวลาประมาณ 3-6 เดือน (ตารางที่ 2) และ maintenance phase เป็นระยะที่มีการให้ยากดภูมิต่อเนื่องหลังตัวโรคสงบในระยะยาวเพื่อลดการกำเริบของตัวโรค โดย

เผื่อหวังให้มีผลข้างเคียงจากยาให้น้อยที่สุด (ตารางที่ 3)

Induction Phase

Cyclophosphamide

เป็นยาหลักที่ใช้ในการ induction มาตั้งแต่อดีต มีข้อมูลที่แสดงถึงประสิทธิภาพที่ดีในการทำให้อาการโรคเข้าสู่ภาวะโรคสงบ (remission)¹² แต่มีข้อเสียคือผลข้างเคียงของยาที่ค่อนข้างมาก ทั้งในระยะสั้น เช่น การติดเชื้อ และผลข้างเคียงระยะยาว เช่น มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และไขกระดูกเสื่อม ในปี ค.ศ. 2009 Kirsten de Groot และคณะ ได้ทำการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบระหว่างการให้ยา cyclophosphamide แบบรับประทาน (oral CY) และ cyclophosphamide แบบให้ทางหลอดเลือด (IVCY) (CYCLOPS study)¹³ โดยที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับสเตียรอยด์เช่นเดียวกัน พบว่าทั้งสองกลุ่มใช้ระยะเวลาเพื่อเข้าสู่ remission ไม่แตกต่างกัน และเมื่อติดตามระยะยาวไปอีก 4.3 ปี พบว่าผลลัพธ์ยังคงเดิมในทั้งสองกลุ่ม แต่กลุ่ม oral CY ได้รับปริมาณยาสะสมปริมาณมากกว่า (15.9 กรัม และ 8.2 กรัม) และพบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่พบความแตกต่างของการติดเชื้อระหว่างทั้งสองกลุ่ม ในขณะที่ติดตามระยะยาวพบว่ากลุ่ม IVCY มีการกำเริบของตัวโรคมากกว่า เช่นเดียวกับกลุ่มโรค PR3-ANCA ที่พบว่ามีโอกาสกำเริบมากกว่า MPO-ANCA ดังนั้น KDIGO จึงแนะนำให้เลือกการให้ยา cyclophosphamide แบบทางหลอดเลือด (IVCY) กรณีที่ผู้ป่วยสามารถมารับยาที่โรงพยาบาลได้ ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำ ผู้ป่วยที่มียา cyclophosphamide สะสมปริมาณสูง ผู้ป่วยที่มีปัญหาในเรื่องความสม่ำเสมอของการกินยา¹⁰

Rituximab

กลไกออกฤทธิ์เป็น anti-CD20 ยามีเฉพาะรูปแบบการให้ทางหลอดเลือด การศึกษาในปี ค.ศ. 2010 John H. Stone และคณะ ได้ทำการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมที่แสดงความไม่ด้อยกว่า เปรียบเทียบระหว่างการให้ยา rituximab กับ oral CY (RAVE study)¹⁴ พบว่าประสิทธิภาพของการให้ยา rituximab ไม่ด้อยกว่า oral CY ในการชักนำเข้าสู่ complete remission ที่ระยะเวลา 6 เดือน โดยกลุ่มที่ได้รับยา rituximab พบว่าเกิดผลข้างเคียงเม็ดเลือดขาวต่ำน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ oral CY อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้การติดตามระยะยาวจนถึง 18 เดือนพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา rituximab สามารถชักนำให้เข้าสู่ complete remission ที่ 6 เดือนและ 12 เดือนเหนือกว่า oral CY และพบการกำเริบของโรค (relapse disease) น้อยกว่า oral CY แสดงให้เห็นว่าการให้ยา rituximab มีประสิทธิภาพที่ใกล้เคียงกับยา cyclophosphamide ในการรักษาผู้ป่วยโดยที่ผลข้างเคียงต่ำกว่าและอาจมีประสิทธิภาพเหนือกว่าในกลุ่มที่มีการกำเริบของโรค

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่รวมถึงประชากรที่มีค่า serum creatinine มากกว่า 4 mg/dl และผู้ป่วยที่มีเลือดออกในปอดที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ ดังนั้นข้อมูลประสิทธิภาพของยา rituximab ที่ใช้ในการ induction สำหรับผู้ป่วยที่อาการรุนแรงดังกล่าวจึงยังมีข้อจำกัด

การศึกษาในปี ค.ศ. 2010 เช่นเดียวกัน Rachel B. Jones และคณะ ได้ทำการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม ระหว่างการให้ยา rituximab ร่วมกับ IVCY แบบลดจำนวนครั้งเปรียบเทียบกับ IVCY ขนาดที่ใช้ในการศึกษา CYCLOPS (RITUXVAS study)¹⁵ โดยที่การศึกษานี้รวมผู้ป่วยที่มีค่า serum creatinine มากกว่า 4 mg/dl พบว่าอัตราการชักนำเข้าสู่ระยะสงบ (remission) ไม่แตกต่างกันและผลข้างเคียงตลอดระยะ 12 เดือนของการศึกษาไม่แตกต่างกัน ทาง KDIGO จึงแนะนำการให้ยา rituximab มากกว่า cyclophosphamide โดยเฉพาะในกรณีที่มีการกำเริบของโรค ผู้ป่วยที่อายุมากหรือเปราะบาง ผู้ป่วยที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ และผู้ป่วยที่มีค่า serum creatinine มากกว่า 4 mg/dl สามารถใช้ยา rituximab ร่วมกับ cyclophosphamide สำหรับ induction therapy ได้¹⁰

Methotrexate หรือ Mycophenolate mofetil

ยาทั้งสองชนิดสามารถเป็นตัวเลือกในการ induction ได้ในผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรง โดยพบว่าประสิทธิภาพในการทำให้โรคเข้าสู่ remission ไม่ด้อยกว่าการให้ยา cyclophosphamide แต่อย่างไรก็ตามพบว่าการกำเริบของตัวโรคได้มากกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาสองชนิดนี้

Plasma Exchange

เป็นการรักษาเสริมจากยากดภูมิข้างต้น (adjunctive therapy) ในปีค.ศ. 2007 David R.W. Jayne และคณะ ได้ทำการศึกษาดูแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบระหว่างการให้ plasma exchange กับการใช้ intravenous methylprednisolone (IVMP) ในผู้ป่วย GPA หรือ MPA ที่มีอาการแสดงทางไตรุนแรง นิยามโดยใช้ค่า serum creatinine มากกว่า 5.7 mg/dl (MEPEX study)¹⁶ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการให้ plasma exchange มีอัตราการฟื้นตัวของไตที่ระยะเวลา 3 เดือนสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ IVMP และพบการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ระยะเวลา 12 เดือนต่ำกว่า อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่นับรวมผู้ป่วยที่มีภาวะ diffuse alveolar hemorrhage (DAH) ที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ รวมทั้งเมื่อติดตามต่อเนื่องที่ระยะเวลา 3.95 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้ทำ plasma exchange มีอัตราการเสียชีวิตหรือการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้ายไม่แตกต่างกัน

ในปี ค.ศ. 2020 Michael Walsh และคณะ ได้ทำการศึกษาทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมขนาดใหญ่ที่มีการศึกษาผลของตัวแปรอิสระ 2 ตัวพร้อมกัน กลุ่มแรกเปรียบเทียบระหว่างการให้ plasma exchange กับไม่ทำ plasma exchange กลุ่มที่สองเปรียบเทียบระหว่างการให้สเตียรอยด์ขนาดปกติกับการให้สเตียรอยด์แบบลดขนาดลง (PEXIVAS study)¹⁷ ผลการศึกษาพบว่าการทำ plasma exchange หรือ การให้สเตียรอยด์แบบลดขนาดลง ไม่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตหรือลดการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ อย่างไรก็ตามแม้ว่าผลจากการศึกษานี้จะไม่สามารถแสดงประโยชน์ของการให้ plasma exchange ในผู้ป่วยกลุ่มโรค AAV ได้ แต่พบว่าการให้สเตียรอยด์แบบลดขนาดลงช่วยลดอัตราการติดเชื้ออย่างรุนแรงที่เวลา 1 ปีได้โดยได้ประสิทธิภาพการรักษาคงเดิม ปัจจุบันแนวปฏิบัติของ KDIGO¹⁰ แนะนำให้พิจารณาทำ plasma exchange ในผู้ป่วยที่มีค่า serum creatinine มากกว่า 5.7 mg/dl ที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตหรือมีภาวะ DAH และแนะนำให้สเตียรอยด์แบบลดขนาดลงตาม PEXIVAS study

Avacopan

กลไกออกฤทธิ์ยับยั้ง complement C5a ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลและระบบ complement โดยการศึกษาในปี ค.ศ. 2021 โดย David R.W. Jayne และคณะ (ADVOCATE study)¹⁸ ได้ทำการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมที่แสดงความไม่ด้อยกว่าเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา avacopan และ prednisolone พบว่ากลุ่มที่ได้รับ avacopan ทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ remission ที่เวลา 26 สัปดาห์ไม่ด้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ prednisolone และเหนือกว่า prednisolone ที่เวลา 52 สัปดาห์ และยังพบผลข้างเคียงด้านเมตาบอลิซึมและการติดเชื้อในกลุ่มที่ได้รับ prednisolone สูงกว่า ดังนั้น แนวปฏิบัติของ KDIGO¹⁰ จึงแนะนำให้ใช้ยา avacopan เป็นตัวเลือกทดแทนของสเตียรอยด์ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม AAV ได้ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ในกลุ่มที่ได้รับ prednisolone มีการหยุดยาเมื่อถึงสัปดาห์ที่ 20 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา avacopan นั้นได้รับยาต่อเนื่องจนจบการศึกษาที่เวลา 52 สัปดาห์ จึงอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้กลุ่มที่ได้ prednisolone เข้าสู่ remission ที่เวลา 52 สัปดาห์น้อยกว่า

สำหรับผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการรักษาช่วง induction ในกรณีที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันนานเกินกว่า 3 เดือนแล้วผู้ป่วยยังต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตอยู่ อาจแนะนำให้หยุดให้ยากดภูมิคุ้มกันได้เนื่องจากโอกาสที่ภาวะไตอักเสบจะฟื้นตัวน้อยมาก

ตารางที่ 2 รายละเอียดของการศึกษาในช่วง induction therapy

การศึกษา	CYCLOPS	RAVE	RITUXVAS	MEPLEX	PEXIVAS	ADVOCATE
ประชากร	ผู้ป่วย AAV ที่มีอาการแสดงทางไต	ผู้ป่วย AAV ที่ได้รับวินิจฉัยใหม่ หรือมีอาการกำเริบ	ผู้ป่วย AAV ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่	ผู้ป่วย AAV ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ และระดับ serum creatinine >5.8 mg/dL	ผู้ป่วย AAV ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ และระดับ GFR ต่ำกว่า 50 ml/min หรือมี DAH	ผู้ป่วย AAV ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่
เกณฑ์คัดออก	Serum creatinine >5.7 mg/dL	Serum creatinine >4.0 mg/dL	-	ตรวจพบ anti-GBM antibody หรือ DAH	ตรวจพบ anti-GBM antibody	มีภาวะ DAH
กลุ่มรักษา	IVCY	Rituximab	Rituximab และ IVCY แบบสลับขนาดลง	PE	กลุ่มหนึ่ง PE กลุ่มสอง สเตียรอยด์แบบลดขนาดลง	Avacopan
กลุ่มควบคุม	Oral CY	Oral CY	IVCY	IVMP	กลุ่มหนึ่ง ไม่ทำ PE กลุ่มสอง สเตียรอยด์ขนาดปกติ	Prednisolone
ผลลัพธ์หลัก	ระยะเวลาจนถึงโรคสงบ	โรคสงบที่ 6 เดือน	โรคสงบที่ 12 เดือน	การฟื้นตัวของไตที่ 3 เดือน	ผลรวมของอัตราเสียชีวิตและเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย	โรคสงบที่ 26 สัปดาห์
ผลการศึกษา	ไม่แตกต่างระหว่างกลุ่ม	Rituximab ไม่ดีกว่า oral CY	ไม่แตกต่างระหว่างกลุ่ม	PE มีการฟื้นตัวของไตมากกว่า	ไม่แตกต่างระหว่างกลุ่ม	Avacopan ไม่ดีกว่า Prednisolone ที่ 26 สัปดาห์
หมายเหตุ	Oral CY: ปริมาณยาสะสมมากกว่า เม็ดเล็กลงกว่าเดิมกว่า IVCY: กำเริบมากกว่า	rituximab เห็นดีกว่า oral CY ในผู้ป่วยที่โรคกำเริบ	ผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน	อัตราการรอดชีวิตและผลข้างเคียงไม่แตกต่าง การติดตามระยะยาว ไม่พบประโยชน์ในกลุ่ม PE	กลุ่มที่ใช้สเตียรอยด์แบบลดขนาดลง สามารถลดปริมาณลงได้มากถึงร้อยละ 50 และมีการติดเชื้อมากกว่า	Avacopan เห็นดีกว่าที่ 52 สัปดาห์ กลุ่มสเตียรอยด์มีผลข้างเคียงทางเมตาบอลิซึมมากกว่า

ANCA; anti-neutrophil cytoplasmic antibody, AAV; ANCA-associated vasculitis, GFR; glomerular filtration rate, GBM; glomerular basement membrane, DAH; diffuse alveolar hemorrhage, PE, plasma exchange; IVCY; intravenous cyclophosphamide, oral CY; oral cyclophosphamide, IVMP; intravenous methylprednisolone, PR3; proteinase 3

ตารางที่ 3 รายละเอียดของการรักษาในช่วง maintenance

การศึกษา	CYCAZAREM	WEGENT	MAINRITSAN1	MAINRITSAN2	REMAIN
ประชากร	ผู้ป่วย AAV	ผู้ป่วย AAV	ผู้ป่วย AAV ที่ได้รับวินิจฉัยใหม่หรือมีอาการกำเริบ	ผู้ป่วย AAV ที่ได้รับวินิจฉัยใหม่หรือมีอาการกำเริบ	ผู้ป่วย AAV ที่เวลา 18-24 เดือนหลังเริ่มยากดภูมิคุ้มกัน
เกณฑ์คัดออก	ระดับ serum creatinine >5.7 mg/dL	-	-	-	-
กลุ่มรักษา	Azathioprine	Methotrexate	Rituximab	Rituximab ปรับขนาดเมื่อ CD19 ⁺ B cell ต่ำ หรือผลตรวจ ANCA เป็นบวก	Azathioprine + Prednisolone 48 เดือน
กลุ่มควบคุม	Oral CY	Azathioprine	Azathioprine	Rituximab ให้ตามปกติ	หยุด Azathioprine + Prednisolone ที่ 24 เดือน
ผลลัพธ์หลัก	อัตราการกำเริบ	ผลข้างเคียงจากยา	อัตราการกำเริบที่ 28 เดือน	อัตราการกำเริบที่ 28 เดือน	อัตราการกำเริบ
ผลการศึกษา	ไม่แตกต่างระหว่างกลุ่ม	ไม่แตกต่างระหว่างกลุ่ม	Rituximab มีอัตราการกำเริบน้อยกว่า	ไม่แตกต่างระหว่างกลุ่ม	กลุ่มที่ได้จนถึง 48 เดือน มีอัตราการกำเริบน้อยกว่า
หมายเหตุ	พบเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่าในกลุ่ม cyclophosphamide	Methotrexate มีอัตราการกำเริบไม่ต่างจาก Azathioprine	ผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน	กลุ่มที่ให้ rituximab ปรับตามผล CD19 ⁺ B cell และผลตรวจ ANCA serology ใช้ปริมาณยาน้อยกว่า	กลุ่มที่ได้ถึง 48 เดือน มีผลข้างเคียงมากกว่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ANCA; anti-neutrophil cytoplasmic antibody, AAV; ANCA-associated vasculitis, oral CY; oral cyclophosphamide

Maintenance phase

Azathioprine

ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างพิวรีน เป็นยาที่มีประสิทธิผลใช้มาอย่างยาวนานและเป็นชนิดรับประทาน ในปี ค.ศ. 2003 David Jayne และคณะ ได้ทำการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา azathioprine กับ oral CY ในช่วง maintenance phase (CYCAZAREM study)¹⁹ พบว่าการให้ยา azathioprine เป็นระยะเวลา 18 เดือนมีอัตราการกำเริบของโรคไม่ต่างจากการให้ยา oral CY โดยที่พบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide ต่อมาในปี ค.ศ. 2017 Alexandre Karras และคณะได้ศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาการให้ยา azathioprine ในช่วง maintenance phase ในผู้ป่วย AAV (REMAIN study)²⁰ ระหว่างการให้ยานาน 24 เดือน และ 48 เดือน พบว่าการให้ยา 48 เดือนมีอัตราการกำเริบของโรคที่ต่ำกว่า และพบผลข้างเคียงมากกว่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แนวปฏิบัติของ KDIGO¹⁰ จึงแนะนำให้ใช้ยา azathioprine ร่วมกับ prednisolone ในช่วง maintenance therapy และควรให้ยา azathioprine เป็นระยะเวลา 18 เดือนถึง 48 เดือน

Rituximab

ข้อมูลการศึกษาส่วนใหญ่ในผู้ป่วยที่ได้รับยา rituximab เพื่อ maintenance therapy จะเป็นผู้ที่ได้รับ induction ด้วย cyclophosphamide มาก่อน ในปี ค.ศ. 2014 Loïc Guillevin และคณะ ได้ทำการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบการให้ยา rituximab ฉีดไปจนถึงเดือนที่ 18 กับยา azathioprine (MAINRITSAN study)²¹ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา rituximab มีอัตราการกำเริบของโรคที่ 28 เดือนต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน และผลลัพธ์นี้ยังคงแสดงให้เห็นหลังจากติดตามต่อไปจนถึงเดือนที่ 60 ต่อมาได้มีการศึกษา MAINRITSAN2²² โดย pierre Charles และคณะ ให้ยา rituximab โดยปรับขนาดยาตามผลตรวจ CD19⁺ B cell และผลตรวจ serology ของ ANCA พบว่าการให้ยาแบบปรับขนาดยาและแบบกำหนดขนาดยาตาม MAINRITSAN1 (fixed dose) ให้ผลลัพธ์ใกล้เคียงกัน โดยการให้แบบปรับขนาดยาสามารถลดจำนวนการให้ยา rituximab ลดลงได้ถึงเกือบร้อยละ 35

แนวปฏิบัติของ KDIGO¹⁰ แนะนำให้ใช้ยา rituximab ในช่วง maintenance therapy และแนะนำให้ระยะเวลาอย่างน้อย 18 เดือน สำหรับการให้ยาที่นานกว่า 18 เดือนนั้นยังไม่มีข้อมูลรองรับ อย่างไรก็ตาม ในปี ค.ศ. 2020 มีการศึกษาต่อเนื่องจาก MAINRITSAN2 โดยให้ยา rituximab ต่อไปอีกเป็นเวลา 18 เดือน หลังจากครบการประเมนผู้ป่วยที่เวลา 28 เดือนแล้ว พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา rituximab ต่อเนื่องเกิดอัตราการกำเริบของโรคต่ำกว่ากลุ่มยาหลอก²³ ดังนั้นจึงมีแนวโน้มที่จะให้ยาในช่วง

maintenance ของผู้ป่วยกลุ่มโรคนี้จะใช้ระยะเวลาที่ค่อนข้างยาวเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ

Methotrexate

เป็นยาทางเลือกที่สามารถใช้ในช่วง maintenance therapy ต่อหลังจากการ induction ด้วย methotrexate เช่นเดียวกัน ในปี ค.ศ. 2018 Christian Pagnoux และคณะ ได้ทำการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบการให้ยา methotrexate กับ azathioprine (WEGENT study)²⁴ พบว่ายาทั้งสองมีอัตราการกำเริบของโรคไม่แตกต่างกัน และไม่พบว่ายา methotrexate มีผลข้างเคียงที่ต่ำกว่าการให้ยา azathioprine และเมื่อติดตามต่อเนื่องในระยะยาว 10 ปีก็พบว่าอัตราการกำเริบยังคงไม่แตกต่างกัน

การรักษาภาวะไตอักเสบ ANCA ในสถานการณ์ต่าง ๆ

Relapse

เกิดการกำเริบของของตัวโรคเป็นซ้ำดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น แนะนำให้การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วยยา rituximab โดยพบว่าได้ผลการรักษาที่เหนือกว่าการให้ยา cyclophosphamide ตามข้อมูลของ RAVE study¹⁴ นอกจากนี้มีการรายงานผลเบื้องต้นของ RITAZAREM study²⁵ ที่ให้การรักษาด้วยยา rituximab ในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของตัวโรค พบว่าได้ผลลัพธ์ที่ดีมาก โดยร้อยละ 90 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab ในช่วง induction therapy สามารถชักนำเข้าสู่ remission ได้ในระยะเวลา 4 เดือน

Refractory

หรือ treatment-resistant disease แนะนำให้รักษาโดยการเพิ่มยา rituximab ในผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide หรือเพิ่มยา cyclophosphamide ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยา rituximab อยู่ แนะนำให้เพิ่มขนาดยาสเตียรอยด์ และอาจพิจารณาการทำ plasma exchange ได้

กลุ่มที่ตรวจไม่พบแอนติบอดีต่อ ANCA (ANCA-negative)

พบได้ร้อยละ 10 ถึง 30 โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอายุเฉลี่ยที่ต่ำกว่า ผู้ป่วยภาวะไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ทั่วไป รวมถึงมีอาการแสดงนอกจากระบบไตและทางเดินปัสสาวะน้อยกว่า ลักษณะทางพยาธิวิทยาขึ้นเนื้อไตมักพบรุนแรงกว่า แนวทางการรักษาให้ทำการรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วย AAV ที่ตรวจพบแอนติบอดีของ ANCA โดยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้แยกว่า และมีอัตราการอยู่รอดของไตที่ต่ำกว่า

กลุ่มที่ตรวจพบแอนติบอดีต่อ anti-GBM ร่วมด้วย

พบว่าผู้ป่วย anti-GBM disease ตรวจพบ ANCA แอนติบอดีได้ร้อยละ 30 ถึง 38 และ ผู้ป่วยที่มีภาวะไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA สามารถตรวจพบ anti-GBM antibody ร้อยละ 5 ถึง 14 การรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้แนะนำให้ในช่วง induction therapy ให้พิจารณาการรักษาด้วยการทำ plasma exchange และให้ยากดภูมิคุ้มกัน

เช่นเดียวกับโรค anti-GBM disease สำหรับช่วง maintenance therapy ต่อเนื่องให้การรักษาทตามแนวทางของภาวะไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA

การเข้ารับการปลูกถ่ายไต

ผู้ป่วยภาวะไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตแล้วมีอัตราการกลับเป็นซ้ำอยู่ที่ 0.02-0.03 ต่อผู้ป่วย-ปี และอัตราการอยู่รอดของไตที่ 1 ปีหลังรับการปลูกถ่ายไตอยู่ที่ร้อยละ 94.5 ซึ่งใกล้เคียงกับการกลับเป็นซ้ำของโรคโกลเมอรูลัสอื่นๆ โดยชนิดของกลุ่มโรค AAV ไม่มีผลต่อการกำเริบของโรคไตอักเสบ ผลตรวจและระดับแอนติบอดีของ ANCA (titer) ที่เป็นบวกในขณะที่ได้รับการปลูกถ่ายไตไม่ได้เป็นข้อห้ามในการเข้ารับการปลูกถ่ายไตและไม่ใช่อุปสรรคต่อการดำรงชีวิตของผู้ป่วยไตอักเสบ (graft loss) แต่อาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคกำเริบได้เร็วมากขึ้น จึงแนะนำให้ผู้ป่วยภาวะไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA สามารถเข้ารับการปลูกถ่ายไตได้ แต่อาการของตัวโรคต้องสงบมานานไม่น้อยกว่า 6 เดือน

โดยสรุปภาวะไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA เป็นโรคที่มีความผิดปกติของภูมิคุ้มกันทำให้เกิดการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็กและมีอาการแสดงทางไต พยากรณ์โรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่ามีการเสียชีวิตที่สูงและมีโอกาสเกิดการดำเนินโรคไปสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้ายหากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันที่เหมาะสมเพื่อให้ตัวโรคเข้าสู่ระยะสงบและลดการกำเริบ รวมถึงการติดตามรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างต่อเนื่องในระยะยาวจะช่วยลดผลลัพธ์อันไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ และมีคุณภาพชีวิตที่ดี

References

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
- Kitching AR, Anders H-J, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nature Reviews Disease Primers.* 2020;6(1):71.
- Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(10):1680-91.
- Sumethkul V, Changsirikulchai S, Radinahamed P, Chalermksanyakorn P. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) and rapidly progressive crescentic glomerulonephritis in Thai population. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 1999;17(4):281-7.
- Knight A, Sandin S, Askling J. Risks and relative risks of Wegener's granulomatosis among close relatives of patients

- with the disease. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):302-7.
- Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DRW, et al. Genetically Distinct Subsets within ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine.* 2012;367(3):214-23.
- Weng C-H, Liu Z-C. Drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Chin Med J (Engl).* 2019;132(23):2848-55.
- Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(1):124-37.
- Bossuyt X, Cohen Tervaert J-W, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suárez LF, Guillevin L, et al. Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nature Reviews Rheumatology.* 2017;13(11):683-92.
- KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4s):S1-s276.
- Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2010;21(10):1628-36.
- Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* 1983;98(1):76-85.
- de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(10):670-80.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine.* 2010;363(3):221-32.
- Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. *New England Journal of Medicine.* 2010;363(3):211-20.
- Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2007;18(7):2180-8.

17. Walsh M, Merkel PA, Peh C-A, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(7):622-31.
18. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(7):599-609.
19. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JWC, Dadoniené J, et al. A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(1):36-44.
20. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K, Puechal X, Tervaert JWC, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1662-8.
21. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1771-80.
22. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1143-9.
23. Charles P, Perrodeau É, Samson M, Bonnotte B, Néel A, Agard C, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020;173(3):179-87.
24. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa J-J, Ruivard M, Ducroix J-P, et al. Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(26):2790-803.
25. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Aljayyousi R, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(9):124

Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis

Tanin Apiyangkool, Bancha Satirapoj

Division of Nephrology, Department of medicine, Phramongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) has become increasingly prevalent in the recent years, and it is one of the important causes of chronic kidney disease. The presentation may range from asymptomatic proteinuria to full-blown nephrotic syndrome. To make a correct diagnosis, kidney biopsy is mandatory. An autoimmune process is believed to be involved in the pathogenesis of primary FSGS, but the mechanisms remain poorly understood. The treatment includes symptomatic management to reduce proteinuria and blood pressure and immunosuppressive therapy. Glucocorticoid is the first line treatment with calcineurin inhibitor as an alternative therapy. The goal is to reduce proteinuria, lower blood pressure and preserve kidney function.

Keywords: kidney failure; glomerular disease; immune complex; CKD; renal failure; glomerulonephritis

Corresponding author: Tanin Apiyangkool

Email: benz.docmed@gmail.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.

โรค Focal segmental glomerulosclerosis ชนิดปฐมภูมิ

ธนิษฐ์ อภิยางกุล, บัณฑิตา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) ชนิดปฐมภูมิ เป็นภาวะที่พบได้บ่อยขึ้นในปัจจุบัน และเป็นสาเหตุที่สำคัญสาเหตุหนึ่งของโรคไตเรื้อรัง ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะเพียงเล็กน้อย ไปจนถึงมีอาการของกลุ่มโรคเนฟโรติก การวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องจำเป็นต้องอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อไตเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา สาเหตุของโรคเชื่อว่าเกิดจากการที่ร่างกายมีภาวะภูมิคุ้มกันต้านทานต่อตนเอง แต่ข้อมูลเท่าที่มีในปัจจุบันยังไม่สามารถระบุกลไกการเกิดโรคได้อย่างแน่ชัด การรักษาประกอบด้วยการรักษาตามอาการ และการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่งยากดภูมิคุ้มกันที่แนะนำให้ใช้เป็นตัวแรก คือ ยาสเตียรอยด์ ส่วนยาในกลุ่ม calcineurin inhibitors สามารถใช้เป็นยาทางเลือกได้ โดยการรักษานี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ลดความดันโลหิต และ รักษาระดับการทำงานของไตไว้ให้นานที่สุด

คำสำคัญ: ปัสสาวะเป็นฟอง; บวม; ไตวาย; ไตเสื่อม; ไตอักเสบ

บทนำ

ข้อมูลทางระบาดวิทยาของโรคทางไกลเมอรูลัสที่พบในประเทศไทย พบว่ามีอัตราการตรวจพบ focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) เพิ่มขึ้น โดยพบเป็นอันดับที่ 3 ของโรคทางไกลเมอรูลัสทั้งหมด¹ จากการรวบรวมข้อมูลในปี พ.ศ.2546 พบความชุกของ FSGS ในอัตราส่วน 7 รายต่อประชากรหนึ่งล้านคน^{2,3} โดยพบว่า FSGS เป็นสาเหตุของการเกิดกลุ่มอาการเนฟโรติกในผู้ใหญ่ประมาณร้อยละ 40 และเป็นสาเหตุในเด็กประมาณร้อยละ 20 นอกจากนี้ข้อมูลจากหลายการศึกษาายังแสดงให้เห็นว่าโรค FSGS เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และการเข้ารับการรักษาโดยการบำบัดทดแทนไต “focal segmental glomerulosclerosis” เป็นคำอธิบายลักษณะที่ตรวจพบทางพยาธิวิทยาของการเกิดพังผืดในไกลเมอรูลัส โดยอาจพบเพียงบางส่วนในระยะแรก (focal glomerulosclerosis) จนกระทั่งกลายเป็นพังผืดทั่วไกลเมอรูลัส (global glomerulosclerosis) ในระยะหลัง ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรค FSGS ชนิดปฐมภูมียังมีไม่มากนัก ดังนั้นการทำความเข้าใจกลไกการเกิดโรค ลักษณะพยาธิสภาพและพยาธิวิทยา รวมไปถึงข้อมูลของการรักษาเท่าที่มีอยู่ปัจจุบัน

จะช่วยให้สามารถทำการวินิจฉัยโรค FSGS ชนิดปฐมภูมิได้อย่างถูกต้อง และสามารถให้การดูแลรักษาผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม ทั้งนี้เพื่อลดโอกาสการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายของผู้ป่วย

โครงสร้างของไกลเมอรูลัส

โครงสร้างของไกลเมอรูลัสประกอบด้วยโครงสร้างที่สำคัญ 3 ชนิด^{2,3,4} คือ ผนังหลอดเลือดฝอย glomerular basement membrane (GBM) และเซลล์ podocyte โดยลักษณะของเซลล์ podocyte มีลักษณะยื่นออกมาเป็นลักษณะคล้ายนิ้ว เรียกว่า foot process และ foot process จะมีการยึดเกาะกับผนังของ GBM และมีการเกาะกันระหว่าง foot process ด้วยกันเอง ดังแสดงในรูปที่ 1 จะเห็นว่า Nephrin, Podocin และ Nephrin-like protein type 1 (NEPH1) จะเรียงตัวเป็นโครงสร้างที่สำคัญตรงช่องว่างระหว่างเซลล์ ทำให้เกิดการเลือกกรองผ่านของสารส่วนตำแหน่ง GBM จะถูกยึดติดกับ podocyte ด้วยโปรตีน Integrin และ Dystroglycan กับ Laminin ซึ่งเป็นส่วนประกอบใน GBM ความสำคัญของโครงสร้างทั้งหมด คือ เมื่อเซลล์ของ podocyte มีการเคลื่อนไหว จะทำให้มีการกระตุ้นการสร้าง

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ธนิษฐ์ อภิยางกุล

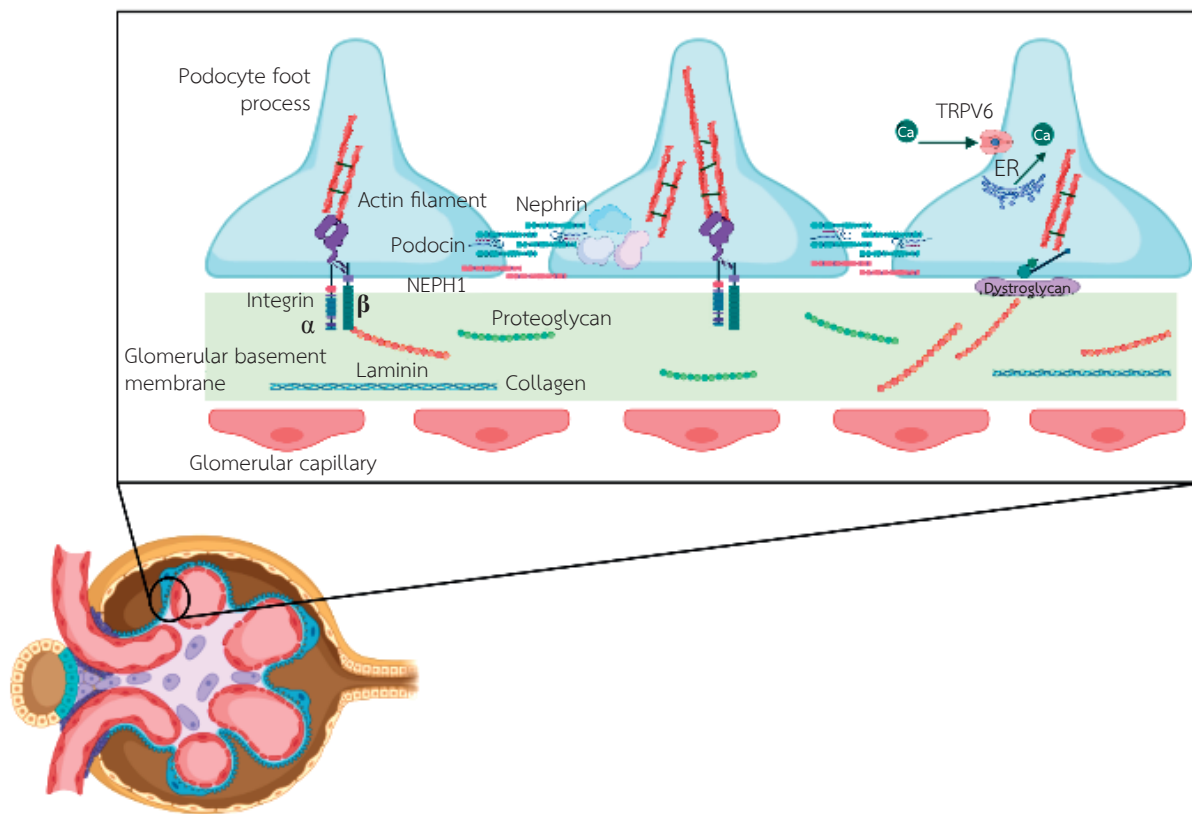
อีเมล: benz.docmed@gmail.com



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

หรือ สลายสายแอกติน (actin filament) ซึ่งเป็นองค์ประกอบของโครงสร้างเซลล์ ทำให้เซลล์ของ podocyte และ GBM เคลื่อนที่ได้อย่างสัมพันธ์กัน และถ้าหากมีโครงสร้างใดก็ตามเกิดความผิดปกติ จะส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ podocyte

ทำให้ลักษณะโครงสร้างเซลล์ผิดปกติ หรือที่เรียกว่าเกิด foot process effacement ส่งผลให้การกรองสารผ่านของไตผิดปกติ และเกิดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ



รูปที่ 1 โครงสร้างความสัมพันธ์ระหว่างเซลล์ podocyte กับ glomerular basement membrane

ดัดแปลงมาจาก Vivette D, D'Agati, et al.³ และ Luca Perico, Sara Conti, et al.⁴

NEPH1: Nephlin-like protein type 1; TRPV6: Transient receptor potential vanilloid subfamily member 6

กลไกการเกิดโรค

ในปัจจุบันเชื่อว่ามีกลไกที่สำคัญต่อการเกิดโรคทั้งหมด 3 กลไก^{2,3} คือ (1) การสูญเสียผนังการกรองเกิดจากการที่มีการบาดเจ็บของเซลล์ podocyte การทำงานของโครงสร้างผิวเซลล์กับโครงสร้างภายในเซลล์ไม่สัมพันธ์กัน จึงทำให้เกิด foot process effacement; (2) การลดลงของ podocyte เนื่องจากเป็นเซลล์ที่ไม่มีการสร้างทดแทน ในกรณีที่มีการบาดเจ็บรุนแรงจนทำให้เซลล์ตายจะทำให้ปริมาณของเซลล์ลดลง และ (3) การเปลี่ยนแปลงของยีนส์ เนื่องจากการทำงานของโครงสร้างในตำแหน่ง foot process ต้องอาศัยการทำงานของโปรตีนหลายชนิด ดังนั้นหากมีความผิดปกติของยีนส์ที่ควบคุมการสร้างโปรตีนก็จะทำให้โครงสร้างของ podocyte กับ GBM ผิดปกติ และเกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะได้

อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงของ FSGS มีได้หลากหลาย ตั้งแต่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ โดยไม่แสดงอาการผิดปกติ โดยสามารถพบโปรตีนรั่วได้ตั้งแต่ 1-30 กรัมต่อวัน กลุ่มอาการเนฟโรติกซึ่งพบได้ร้อยละ 50-70 ความดันโลหิตสูงร้อยละ 30-65 เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะร้อยละ 30-75 และอัตราการกรองของไตลดลงร้อยละ 20-50 มีอาการแสดงของการทำงานท่อไตที่ผิดปกติ เช่น มีน้ำตาลรั่วออกมาในปัสสาวะ ความสามารถในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นของไตผิดปกติ เป็นต้น⁵

การจำแนกชนิดของ Focal Segmental Glomerulosclerosis

การจำแนก FSGS ตามสาเหตุของการเกิดโรคสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ FSGS ชนิดปฐมภูมิ (primary FSGS) และ

โรค FSGS ชนิดทุติยภูมิ (secondary FSGS) หรือจำแนกตามลักษณะที่ตรวจพบทางพยาธิวิทยาโดยอาศัย Columbia classification แต่อย่างไรก็ตาม The kidney disease: improving global outcome (KDIGO) 2021 clinical practice guideline

for the management of glomerular disease ได้แนะนำให้อาศัยลักษณะอาการทางคลินิก ความผิดปกติทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตทางกล้องจุลทรรศน์ และกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนเพื่อแบ่งโรคออกเป็น 4 กลุ่ม⁶ ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1

ปฐมภูมิ (Primary)	พันธุกรรม (Genetic)	ทุติยภูมิ (Secondary)	ไม่ทราบสาเหตุ (NOS)
มีอาการของ กลุ่มโรคเนฟโรติก EM: diffuse foot process effacement	มีประวัติครอบครัว มีอาการเข้าได้กับ sporadic FSGS	มีประวัติติดเชื้อไวรัส มีประวัติได้รับยา เป็นการปรับตัวของ โกลเมอรูลัสจาก ความดันภายในที่เพิ่มขึ้น	อาการไม่เข้ากับกลุ่มโรค เนฟโรติก EM: segmental foot process effacement ไม่พบสาเหตุของ FSGS แบบทุติยภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดงการจัดกลุ่มโรค Focal Segmental Glomerulosclerosis ตาม KDIGO 2021

ดัดแปลงจาก Garabed Eknoyan, et al.⁶

NOS: not otherwise specified; EM, electron microscopy; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis

FSGS ชนิดปฐมภูมิ

เป็นกลุ่มโรคที่สาเหตุของการเกิดพยาธิสภาพอยู่ที่ตำแหน่งของเซลล์ podocyte การวินิจฉัยโรคในกลุ่มนี้จะต้องประกอบด้วยอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับกลุ่มอาการเนฟโรติก และการตรวจชิ้นเนื้อไตโดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบลักษณะของ diffuse foot process effacement โดยโรคในกลุ่มนี้สมัยก่อนเรียกว่า idiopathic FSGS เนื่องจากไม่ทราบสาเหตุและกลไกการเกิดโรคที่แน่ชัด แต่จากข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันทำให้มีแนวคิดว่าการเกิดโรคในกลุ่มนี้น่าจะเกิดจากระบบภูมิคุ้มกันที่ทำงานผิดปกติ โดยหลักฐานสนับสนุนแนวคิดนี้มาจากหลายการศึกษา เช่น การศึกษาในทารกแรกคลอดที่มีมารดาเป็น FSGS หลังจากคลอดพบว่าทารกจะมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะชั่วคราว และภาวะดังกล่าวสามารถหายไปเองหลังจากระยะเวลาผ่านไป ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการเกิดภาวะนี้อาจเกิดจากการมีสารบางอย่างจากมารดาที่สามารถผ่านรกมายังทารกได้ โดยที่ทารกเองไม่สามารถสร้างสารชนิดนั้นได้ ทำให้เมื่อเวลาผ่านไปอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะดีขึ้น⁷ หรืออีกกรณีศึกษาในผู้ป่วยไตเรื้อรังจาก FSGS เมื่อมาทำการปลูกถ่ายไตพบว่ามีการกลับมาเป็นซ้ำของโรค FSGS ได้อย่างรวดเร็ว แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมี circulating antibody ต่อเซลล์ podocyte ซึ่งเมื่อได้รับการปลูกถ่ายไตจึงเกิดอาการและอาการแสดงของ FSGS ขึ้นกับไตที่ได้รับการปลูกถ่าย นอกจากข้อมูลในเบื้องต้นแล้ว ยังมีการศึกษาแบบสังเกตการณ์หลายการศึกษาที่สนับสนุนทฤษฎีดังกล่าว⁷ เช่น FSGS มีอาการ

ดีขึ้นหลังจากให้การรักษาโดยใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ไม่ว่าจะเป็นยาในกลุ่มสเตียรอยด์ หรือ cyclophosphamide นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่าอาการของผู้ป่วย FSGS ดีขึ้นเองหลังจากที่ผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อหัด ซึ่งในภาวะดังกล่าวจะมีการยับยั้งการทำงานของ T-lymphocyte จึงทำให้เกิดทฤษฎีว่า T-lymphocyte อาจมีบทบาทในการเกิดโรค FSGS ชนิดปฐมภูมิ

ในปัจจุบันแนวคิดเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันร่างกาย หรือที่เรียกว่า autoimmunity มีการศึกษาทดลองหลายการศึกษา⁸ และมีการค้นพบว่าอาจเกิดจากการทำงานผิดปกติ ของ T-lymphocyte หรือ B-lymphocyte หรือการมีสารต่อต้านร่างกายบางชนิดในเลือดผู้ป่วย (circulating antibody) ดังแสดงในรูปที่ 2 ข้อมูลของ circulating antibody ในปัจจุบันยังไม่การสรุปที่ชัดเจนว่าสารชนิดใดมีความจำเพาะกับโรค FSGS ชนิดปฐมภูมิ จึงขอสรุปเฉพาะสาเหตุที่อาจเกี่ยวข้องและมีข้อมูลการศึกษายืนยันดังนี้

Cardiotrophin-like cytokine factor-1 (CLCF1)

เป็นสารที่อยู่ในกลุ่มของ interleukin-6 โดยปกติจะตรวจพบได้ที่ตำแหน่งต่อมน้ำเหลือง ม้าม หรือเม็ดเลือดขาว จากข้อมูลการศึกษาพบว่าระดับของ CLCF-1 ในผู้ป่วยมีระดับสูงกว่าคนปกติถึง 100 เท่า และจากการศึกษาในหลอดทดลองยังพบว่า CLCF-1 มีผลเพิ่มการกรองผ่านของแอลบูมินในโกลเมอรูลัส และมีผลลดปริมาณของ Nephrin ในเซลล์ podocyte เพาะเลี้ยง⁸

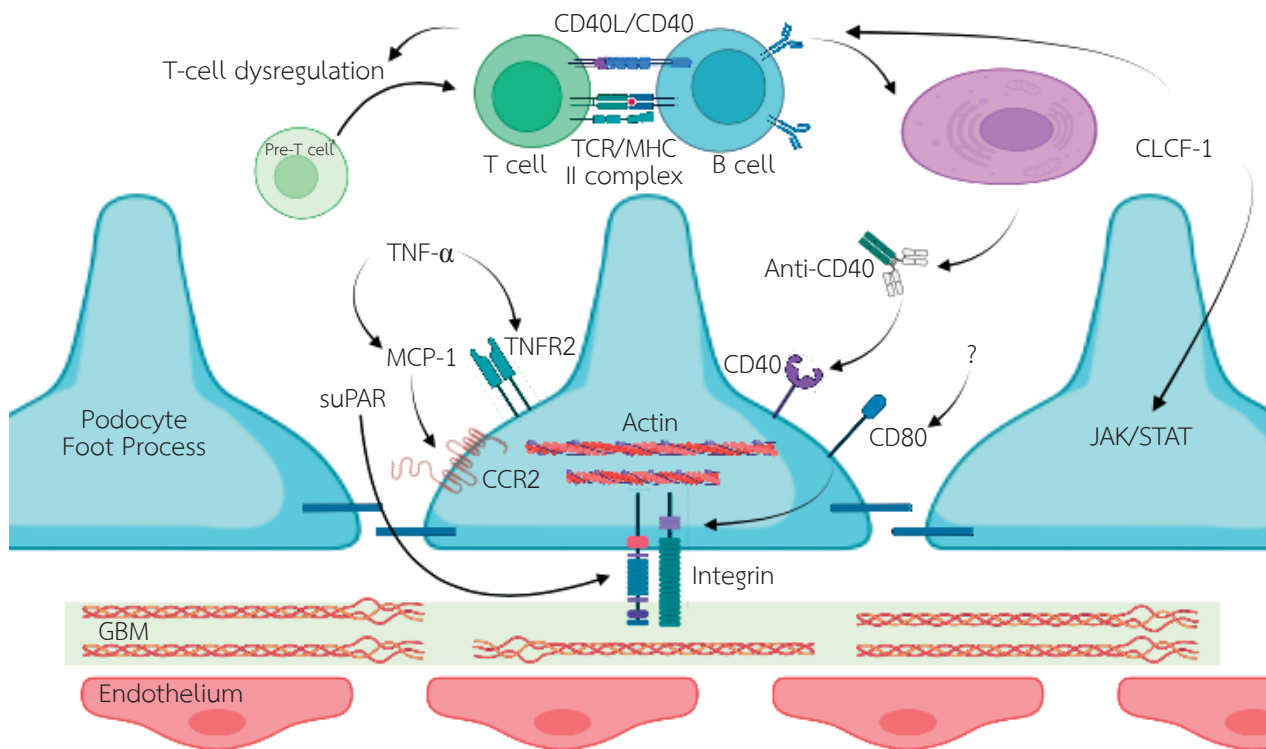
Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR)

เป็นโปรตีนที่ถูกตัดออกมาจาก urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) โดยจากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย FSGS มีระดับของ suPAR ในเลือดสูงกว่าคนปกติ และจากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า suPAR จะไปกระตุ้นผ่าน integrin ตรงตำแหน่งของ GBM ส่งผลให้มีการกระตุ้นและเกิดการเรียงตัวของสายแอกตินที่ผิดปกติ ซึ่งทำให้เกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาเพิ่มเติมพบว่าระดับ suPAR ที่สูงขึ้นสามารถพบได้ในกลุ่มโรคเนฟโรติกอื่นๆ ด้วย จึงมีข้อสันนิษฐานว่า suPAR อาจไม่ได้เป็นสารที่จำเพาะเจาะจงกับโรค FSGS ชนิดปฐมภูมิ แต่ก็ยังมีทฤษฎีเชื่อว่า suPAR อาจมีการถูกตัดโดยเอนไซม์บางชนิดทำให้กลายเป็นโปรตีนที่มีขนาดเล็กกว่า และอาจจำเพาะกับโรค FSGS ชนิดปฐมภูมิ⁹

Anti-CD40

จากการศึกษาในหลอดทดลองพบมี CD40 อยู่บนผิวเซลล์ของ podocyte ในผู้ป่วย FSGS ซึ่งโดยปกติจะไม่พบ CD40 ที่ผิวเซลล์ของ podocyte และยังพบว่า anti-CD40 ทำงานร่วมกับการกระตุ้นของ tumor necrosis factor (TNF)-alpha ส่งผลให้เกิดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะได้¹⁰

นอกจากข้อมูลที่ได้กล่าวในเบื้องต้นแล้วยังพบ circulating factors อื่นๆ อาทิเช่น angiopoietin related protein3 (ANGPTL3) และ apolipoprotein A-1b11 การศึกษาในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตพบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะไตเรื้อรังจาก FSGS และยังคงมีระดับ serum apolipoprotein A-1b สูง จะมีโอกาสเกิดการกลับมาเป็นโรค FSGS ซ้ำหลังจากปลูกถ่ายไตสูงกว่าผู้ที่มีระดับ apolipoprotein A-1b ต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปที่ 2 ทฤษฎีการเกิด autoimmunity ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของการเกิด Focal Segmental Glomerulosclerosis ชนิดปฐมภูมิ ดัดแปลงมาจาก Manuel Alfredo Podesta, Claudio Ponticelli⁷

ASC: antibody-secreting cell; B: B cell; CCR2: C-C motif chemokine receptor type 2; CLCF-1: cardiotrophin-like cytokine factor-1; GBM: glomerular basement membrane; JAK/STAT: Janus kinases (JAK) and signal transducer and activator of transcription proteins (STAT) signaling pathway; MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1; Pre-T: T-cell precursor; suPAR: soluble urokinase plasminogen activator receptor; T: T cell; TNF: tumor necrosis factor; TNFR2: TNF receptor 2

FSGS จากความผิดปกติทางพันธุกรรม (Genetic FSGS)

จากโครงสร้างและความสัมพันธ์ระหว่างเซลล์ podocyte และ GBM จะพบว่าโปรตีนหลายชนิดที่ทำงานร่วมกัน ถ้าหากมีความผิดปกติของยีนส์ที่ทำหน้าที่ในการสร้างโปรตีน จะส่งผลให้โครงสร้างและการทำงานของ podocyte ทำงานผิดปกติเกิด foot process effacement ได้⁴ Genetic FSGS พบว่าเกิดจากความผิดปกติของยีนส์ที่ควบคุมการสร้างโปรตีนที่ตำแหน่งของ slit diaphragm เช่น nephrin, podocin, TRPC6 หรือกลุ่มโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับสายแอกติน เช่น α -actinin-4, inverted formin-2, myosin1E ส่วนยีนส์อื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับการเกิดได้แก่ APOL1 ซึ่งในปัจจุบันพบว่าสัมพันธ์กับการเกิดโรค FSGS ความดันโลหิตสูง และโรคไตเรื้อรัง

FSGS ชนิดทุติยภูมิ

เป็นกลุ่มโรคที่มีสาเหตุมาจากโรคในระบบอื่นๆ แล้วมีผลทำให้เกิด FSGS สาเหตุของ FSGS ชนิดทุติยภูมิ⁶ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 1

FSGS ที่ไม่ทราบสาเหตุการเกิดโรค (Not otherwise classified)

เป็นกลุ่มโรคที่ไม่เข้ากับกลุ่มโรค FSGS ชนิดปฐมภูมิ แต่ยังไม่สามารถหาสาเหตุการเกิดโรคได้ ปัจจุบันเชื่อว่าน่าจะเป็นโรคในกลุ่มโรค FSGS ชนิดทุติยภูมิ หรือ genetic FSGS แต่อาจต้องอาศัยการศึกษาที่มีมากกว่าในปัจจุบัน

ตารางที่ 1 สาเหตุของการเกิด focal segmental glomerulosclerosis ชนิดทุติยภูมิ

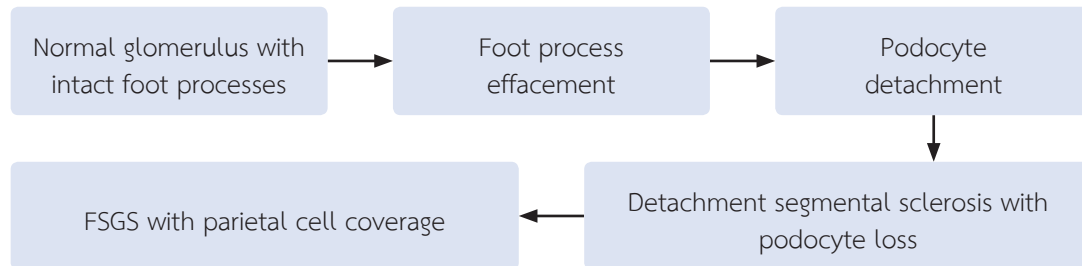
การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ podocyte จาก	
การติดเชื้อไวรัส	HIV CMV Parvovirus B19, EBV, HCV Hemophagocytic syndrome SARS-COV-2
ยา	Direct-acting antiviral therapy mTOR inhibitors, Calcineurin inhibitors Anthracyclines Heroin Lithium Interferon Anabolic steroids NSAIDs
การปรับตัวของโกลเมอรูลัสต่อความดันภายในที่เพิ่มขึ้นจาก	
จำนวนเนฟรอนลดลง	Reflux nephropathy Renal dysplasia Oligomeganephronia Sickle cell disease Age-related FSGS
จำนวนเนฟรอนเท่าเดิม	Obesity-related glomerulopathy Primary glomerular disease Systemic conditions, e.g., diabetes nephropathy, hypertensive nephrosclerosis

ดัดแปลงมาจาก Garabed Eknoyan, et al.⁶

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

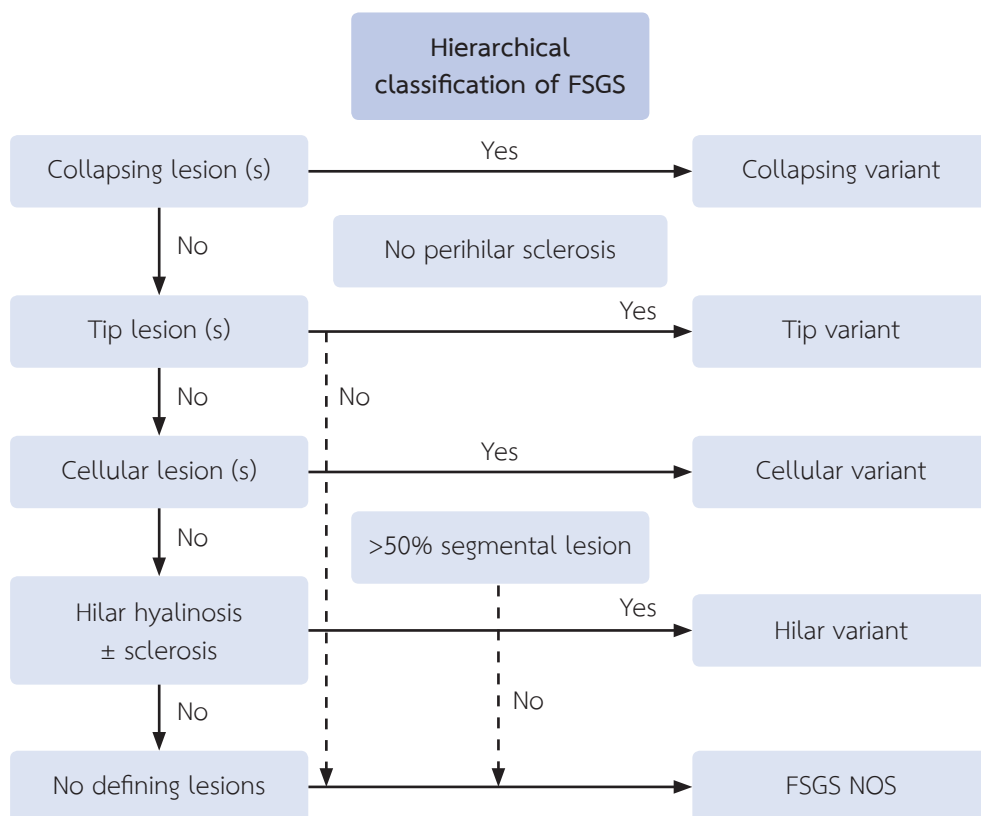
ปัจจุบันเชื่อว่ากลไกการเกิดโรคเริ่มต้นจากการมีการบาดเจ็บของเซลล์ podocyte จากนั้นเกิด foot process effacement และส่งผลให้เกิดการหลุดออกของเซลล์ podocyte จาก GBM ส่งผลให้เกิดการอักเสบตรงบริเวณดังกล่าว และเกิดลักษณะพังผืด

ที่เป็น segmental sclerosis ตามมาในภายหลัง^{2,3} ดังแสดงใน **แผนภูมิที่ 2** และปัจจุบันได้มีการจัดกลุ่มโรคโดยใช้ลักษณะทางพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อ โดยการจัดกลุ่มนี้มีประโยชน์ช่วยในการพยากรณ์โรคได้^{10,11} ซึ่งรายละเอียดการวินิจฉัยแสดงใน **แผนภูมิที่ 3** และ **ตารางที่ 2**



แผนภูมิที่ 2 พยาธิกำเนิดของ focal segmental glomerulosclerosis

ดัดแปลงมาจาก Vivette D, D'Agati, et al.³



แผนภูมิที่ 3 การแบ่งชนิดของ focal segmental sclerosis ตาม Columbia classification

ดัดแปลงมาจาก Man-Hoon Han, Yong-Jin Kim.¹²

FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; NOS, not otherwise specified

ตารางที่ 2 ชนิดและรายละเอียดของ Focal Segmental Glomerulosclerosis variant ตาม Columbia classification

Histologic subtype	ลักษณะทางพยาธิวิทยา	ภาวะที่เกี่ยวข้อง	อาการและอาการแสดง	โอกาสเกิด ESKD (%)
NOS	At least 1 glomerulus with segmental increase in matrix obliterating the capillary lumina There may be segmental glomerulus capillary wall collapse without overlying podocyte hyperplasia	พบได้ทั้งโรคในกลุ่ม primary และ secondary FSGS พบได้บ่อยที่สุด อาจเปลี่ยนแปลงมาจากชนิดอื่นๆ	กลุ่มโรคไตเนฟโรติก หรือ มีโปรตีนรั่วน้อยกว่าระดับเนฟโรติก	30-40
Perihilar	Perihilar hyalinosis with or without sclerosis >50% of glomeruli with segmental lesions must have perihilar sclerosis and/or hyalinosis	พบได้บ่อยในกลุ่มโรคที่เป็น adaptive FSGS	มักมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะน้อยกว่าระดับเนฟโรติก ระดับแอลบูมินในเลือดมักปกติ	30-50
Cellular	At least 1 glomerulus with segmental endocapillary hypercellularity occluding lumina, with or without foam cells and karyorrhexis	มักเป็นโรคในกลุ่ม primary FSGS แต่ก็สามารถพบได้ใน secondary FSGS เป็นชนิดที่พบน้อยที่สุด อาจเป็นรูปแบบแรก ก่อนเปลี่ยนไปเป็นชนิดอื่น	มักมีอาการเข้าได้กับกลุ่มโรคไตเนฟโรติก	30
Tip	At least 1 segmental lesion involving the tip domain Tubular pole must be identified in the defining lesion The lesion must have either an adhesion or confluence of podocytes with parietal or tubular cells at tubular lumen	มักพบใน primary FSGS	มักมีอาการเข้าได้กับกลุ่มโรคไตเนฟโรติก พยากรณ์โรคดีที่สุด ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์	5-20
Collapse	At least 1 glomerulus with segmental or global collapse and overlying podocyte hypertrophy and hyperplasia	พบได้ทั้ง primary และ secondary FSGS ไวรัส: HIV-1, parvovirus B19, SV40, EBV, CMV, hemophagocytic syndrome ยา: pamidronate, interferon Vaso-occlusive disease	กลุ่มโรคไตเนฟโรติก ที่มีอาการรุนแรง มีความรุนแรงมากที่สุด และมีพยากรณ์โรคแย่ที่สุด ไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์	70

ดัดแปลงจาก Vivette D, D'Agati, et al.³

NOS, not otherwise classified; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; ESKD, end-stage kidney disease

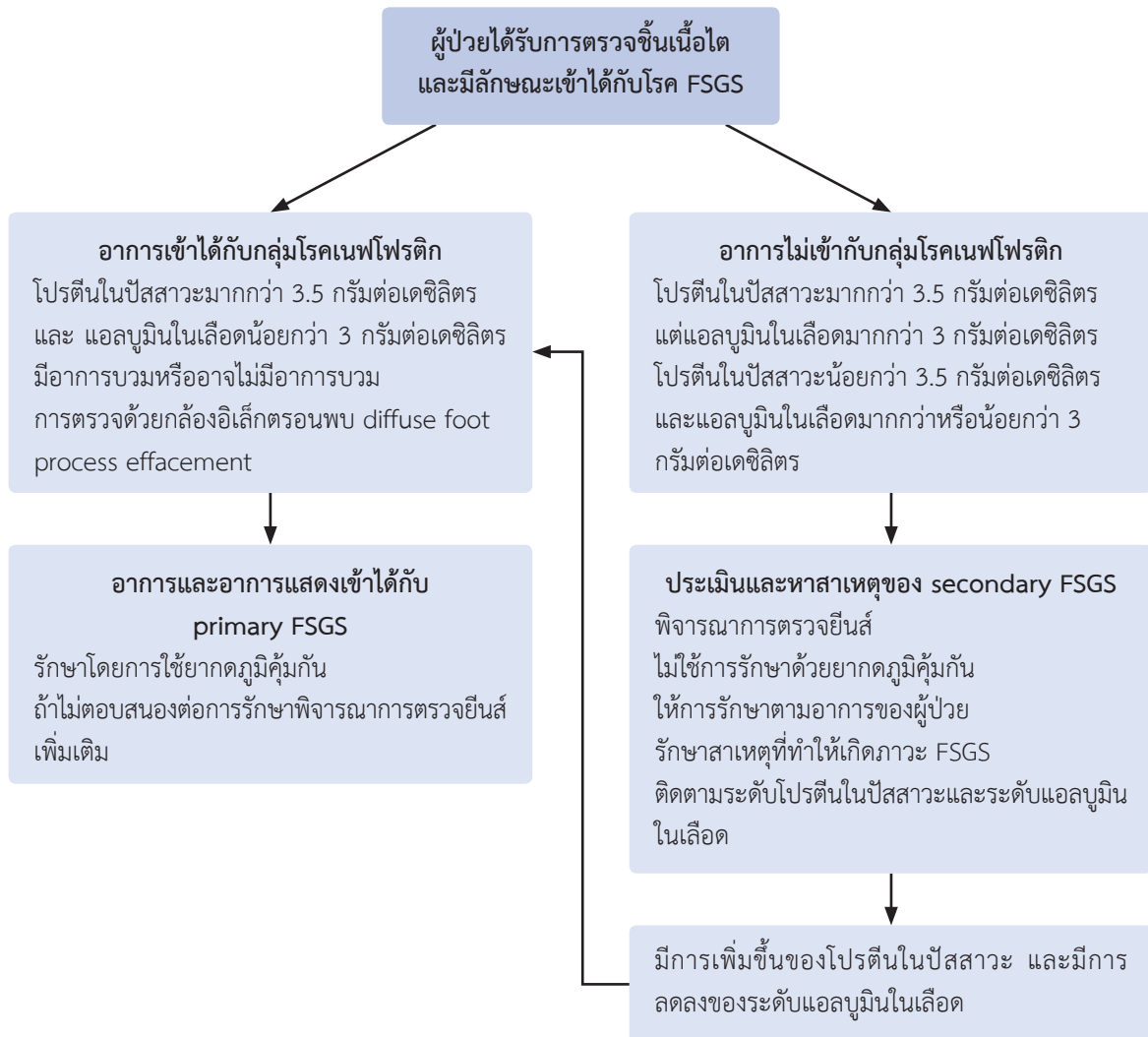
แนวทางการวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรค FSGS ประกอบด้วยการซักประวัติและการตรวจร่างกาย โดยผู้ป่วยอาจมีอาการแสดงได้หลากหลายดังที่ได้กล่าวไว้เบื้องต้น และต้องค้นหาสาเหตุในการเกิดโรคในกลุ่มโรค FSGS ชนิดทุติยภูมิไว้ด้วย นอกจากนี้ต้องใช้ผลตรวจทางชิ้นเนื้อไตประกอบจึงจะสามารถให้การวินิจฉัยโรคนี้ได้ ซึ่งตามคำแนะนำของ KDIGO

2021 clinical practice guideline for the management of glomerular disease⁶ ได้ให้คำแนะนำเพิ่มเติมเกี่ยวกับการวินิจฉัยโรค FSGS ดังนี้ FSGS ในผู้ใหญ่ที่อาการและอาการแสดงไม่เข้ากับกลุ่มอาการเนฟโรติก ควรได้รับการตรวจหา สาเหตุของโรค FSGS ชนิดทุติยภูมิ (ดังแสดงในตารางที่ 1) การตรวจค้นหาโรคทางพันธุกรรม ให้พิจารณาส่งตรวจในผู้ป่วยที่มี (1) ลักษณะเข้าได้

กับกลุ่มอาการของโรค และ/หรือ มีประวัติโรคดังกล่าวในครอบครัว; (2) เพื่อช่วยการวินิจฉัยในกรณีอาการและอาการแสดงทางคลินิกไม่เข้ากับโรค; (3) ในกรณีที่มีข้อจำกัดในการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณีที่มีการต้องการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน; (4) เพื่อประเมินความเสี่ยงของการกลับมาเป็นซ้ำในกรณีที่ผู้ป่วยจะเข้ารับ

การปลูกถ่ายไต; (5) เพื่อประเมินความเสี่ยงของผู้บริจาคไต หรือในกรณีที่สงสัยว่ามีความหลากหลายของ APOL1 และ (6) ในการตรวจเพื่อวินิจฉัยก่อนคลอด แนวทางการส่งตรวจเพื่อวินิจฉัยโรค FSGS ได้แสดงไว้ในแผนภูมิที่ 4



แผนภูมิที่ 4 แนวทางการส่งตรวจเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่ผลตรวจทางพยาธิเข้าได้กับ focal segmental glomerulosclerosis
ดัดแปลงจาก Garabed Eknoyan, et al.⁶

การรักษา

FSGS มีอาการและอาการแสดงแตกต่างกันในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่¹³ และจากการศึกษาพบว่า การตอบสนองต่อการรักษาที่มีความแตกต่างกัน โดยในผู้ป่วยเด็กจะมีการตอบสนองต่อ

การได้รับยากดภูมิคุ้มกันดีกว่าในผู้ใหญ่ รายละเอียดของคำจำกัดความที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อการรักษาได้แสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 คำจำกัดความที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อการรักษา

Complete remission
มีการลดลงของโปรตีนในปัสสาวะเหลือน้อยกว่า 0.3 กรัมต่อวัน หรือ อัตราส่วนระหว่างโปรตีนและครีเอตินินในปัสสาวะน้อยกว่า 300 มิลลิกรัมต่อกรัม มีระดับครีเอตินินในเลือดคงที่ และระดับแอลบูมินในเลือดมากกว่า 3.5 กรัมต่อเดซิลิตร
Partial remission
มีการลดลงของโปรตีนในปัสสาวะเหลืออยู่ระหว่าง 0.3-3.5 กรัมต่อวัน หรือ อัตราส่วนระหว่างโปรตีนและครีเอตินินในปัสสาวะอยู่ระหว่าง 300-3500 มิลลิกรัมต่อกรัม และมีการลดลงของโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 50%
Relapse
มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3.5 กรัมต่อวัน หรือ อัตราส่วนระหว่างโปรตีนและครีเอตินินในปัสสาวะมากกว่า 3500 มิลลิกรัมต่อกรัม หลังจากผู้ป่วยมี complete remission หรือมีระดับโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 หลังจากได้ partial remission
Steroid resistant
มีระดับของโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3.5 กรัมต่อวัน หรือ อัตราส่วนระหว่างโปรตีนและครีเอตินินในปัสสาวะมากกว่า 3500 มิลลิกรัมต่อกรัม และลดลงน้อยกว่าร้อยละ 50 จากตอนเริ่มต้น โดยได้รับยา prednisolone 1 มก./กก./วัน หรือ 2 มก./กก/วัน เว้นวัน อย่างน้อย 16 สัปดาห์
Steroid dependent
มี Relapse เกิดขึ้นภายใน 2 สัปดาห์หลังหยุดการรักษาด้วยยา glucocorticoid
Calcineurin inhibitor-resistant
มีระดับของโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3.5 กรัมต่อวัน หรือ อัตราส่วนระหว่างโปรตีนและครีเอตินินในปัสสาวะมากกว่า 3500 มิลลิกรัมต่อกรัม และลดลงน้อยกว่าร้อยละ 50 จากตอนเริ่มต้น โดยได้รับการรักษาด้วยยา cyclosporine และมีระดับยาในเลือด 100-175 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร หรือได้รับยา tacrolimus และมีระดับยาในเลือด 5-10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร อย่างน้อย 4-6 เดือน
Calcineurin inhibitor-dependent
มี Relapse เกิดขึ้นภายใน 2 สัปดาห์หลังหยุดการรักษาด้วยยา cyclosporine หรือ tacrolimus โดยได้รับยามาอย่างน้อย 12 เดือน

ดัดแปลงจาก Garabed Eknoyan, et al.⁶

การศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยโรค FSGS แบบปฐมภูมิมีอยู่น้อย และการศึกษาบางส่วนเป็นการศึกษาในผู้ป่วยเด็กเป็นหลัก ดังนั้นในการรักษาบางครั้งจึงอาจต้องใช้ข้อมูลการรักษาของโรคอื่นเช่น minimal change disease มาร่วมประกอบการตัดสินใจ ซึ่งแนวทางการรักษาต่อจากนี้จะต้องอิงตาม KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular disease⁵ เป็นหลัก โดยสามารถแบ่งแนวทางการรักษาออกเป็น 2 ส่วนใหญ่ๆ คือ การรักษาตามอาการ และการรักษาโดยใช้ยากดภูมิคุ้มกัน

การรักษาตามอาการ

ประกอบด้วยกำกัดเกลือในอาหาร การหยุดสูบบุหรี่ และดื่มแอลกอฮอล์ การใช้ยาขับปัสสาวะหากมีภาวะน้ำเกินในร่างกาย การให้ยาไขมันในกลุ่ม statin และการให้ยาลดความดันโลหิต

ในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor หรือ angiotensin receptor blocker เพื่อลดโปรตีนในปัสสาวะและชะลอการเสื่อมของไต

การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน

หลักการพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกันตามคำแนะนำของ KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular disease⁶ คือ (1) การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ใหญ่ไม่ควรใช้ในกรณีที่เป็น FSGS ชนิดทุติยภูมิ หรือกลุ่ม FSGS-NOS; (2) แนะนำการใช้สเตียรอยด์รูปแบบรับประทานเป็นยาชนิดแรกในการรักษาผู้ป่วย FSGS ชนิดปฐมภูมิ และ (3) แนะนำการปรับขนาดของยากดภูมิคุ้มกัน ระยะเวลาในการใช้ยา รวมถึงการประเมินผลของการรักษาตามตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ขนาดของยากดภูมิคุ้มกันและแนวทางการบริหารยา

ชนิดของยา	ขนาดและระยะเวลาของการให้ยา
Glucocorticoids	ขนาดยาเริ่มต้น Prednisolone 1 มก./กก./วัน (ขนาดสูงสุด 80 มก./วัน) หรือ 2 มก./กก./วัน รับประทานวันเว้นวัน (ขนาดสูงสุด 120 มก./วัน)
	ระยะเวลาการให้ยาขนาดสูง (High-dose glucocorticoid treatment duration) - ให้ยาขนาดสูงติดต่อกันอย่างน้อย 4 สัปดาห์ จนกระทั่งผู้ป่วยมี complete remission นานสูงสุด 16 สัปดาห์ - ผู้ป่วยที่มี remission จะมีการลดลงของระดับโปรตีนในปัสสาวะภายใน 16 สัปดาห์ - ถ้าไม่มีการตอบสนอง ไม่มีความจำเป็นต้องรอให้ยาจนครบ 16 สัปดาห์ โดยเฉพาะถ้าเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา
	การลดปริมาณยาสเตียรอยด์ (Glucocorticoid tapering) - ถ้าผู้ป่วยได้ complete remission ให้ใช้ยาปริมาณสูงต่ออย่างน้อย 2 สัปดาห์ หรือจนโปรตีนรั่วในปัสสาวะหายไป หลังจากนั้นให้ลดปริมาณยา 5 มก. ทุก 1-2 สัปดาห์ และหยุดยาหลังจากได้ยาครบ 6 เดือน - ถ้าผู้ป่วยได้ partial remission ภายใน 8-12 สัปดาห์ หลังจากได้ยาสเตียรอยด์ปริมาณสูง ให้ใช้ยาปริมาณเดิม จนกระทั่งผู้ป่วยได้ complete remission หรือได้ยาจนครบ 16 สัปดาห์ จากนั้นให้ลดปริมาณยา 5 มก. ทุก 1-2 สัปดาห์ และหยุดยาหลังจากได้ยาครบ 6 เดือน - ถ้าผู้ป่วยเข้าได้กับภาวะ steroid resistant หรือมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาสเตียรอยด์ ควรลดปริมาณการใช้ยาสเตียรอยด์ลงอย่างรวดเร็ว โดยไม่เกิดผลข้างเคียงจากการลดปริมาณยาและพิจารณาเลือกใช้ในกลุ่ม CNI
Calcineurin inhibitors	ขนาดยาเริ่มต้น - Cyclosporine 3-5 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง หรือ tacrolimus 0.05-0.1 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง - ควรมีการติดตามระดับยาในเลือดเพื่อลดการเกิดผลเสียต่อไต - เป้าหมายระดับยา Cyclosporine ในเลือด 100-175 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร - เป้าหมายระดับยา Tacrolimus ในเลือด 5-10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร
	ระยะเวลาในการให้ยาเพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา (Treatment duration to determining efficacy) ผู้ป่วยควรได้รับยา Cyclosporine หรือ Tacrolimus ให้ได้ระดับตามเป้าหมายอย่างน้อย 4-6 เดือน ก่อนได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Calcineurin inhibitor-resistant FSGS
	ระยะเวลาการให้ยา - ในผู้ป่วยที่ได้ partial หรือ complete remission ควรได้รับยา Cyclosporine หรือ Tacrolimus ให้ได้ระดับตามเป้าหมายอย่างน้อย 12 เดือน เพื่อลดโอกาสในการกลับมาเป็นโรคซ้ำ - สามารถลดปริมาณยา Cyclosporine หรือ Tacrolimus ในช่วง 6-12 เดือนหลังได้รับยา

ดัดแปลงจาก Garabed Eknoyan, et al.⁶

การมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะในปริมาณที่สูงมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรัง¹⁴ มีการศึกษาย้อนหลังที่รวบรวมข้อมูลในผู้ป่วยโรค FSGS ชนิดปฐมภูมิจำนวน 81 ราย ติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 10 ปี พบว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะสูงเข้าได้กับกลุ่มอาการเนฟโรติก จะมีการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายร้อยละ 43 ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่าระดับของกลุ่มอาการเนฟโรติก จะพบการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายร้อยละ 8 จึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องให้การรักษาลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ มีการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่มที่ใช้ยาสเตียรอยด์ กับกลุ่มที่ไม่ใช้ยาสเตียรอยด์¹⁶

พบว่าการได้ยาสเตียรอยด์ส่งผลให้ผู้ป่วยมี complete remission สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ยากดภูมิคุ้มกันกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา¹⁷ พบว่าโรค FSGS ชนิดปฐมภูมิมิโอกาสหายได้เองร้อยละ 30 แต่เมื่อได้รับยากดภูมิคุ้มกันพบว่าโอกาสหายจากโรคเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 75 แม้ว่าการศึกษาของการใช้ยาสเตียรอยด์จะยังมีไม่มากนัก และการใช้ยาสเตียรอยด์อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น การติดเชื้อ การเกิดภาวะกระดูกพรุน หรือการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง แต่การที่ผู้ป่วยยังคงมีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะจะเพิ่มโอกาสการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

อย่างชัดเจน ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าการใช้ยาสเตียรอยด์มีประโยชน์เมื่อเปรียบเทียบกับผลเสียที่ได้รับจากยา จึงเป็นเหตุผลสำคัญที่ KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular disease⁶ แนะนำการใช้ยาสเตียรอยด์เป็นยาชนิดแรกในการรักษาผู้ป่วย FSGS ชนิดปฐมภูมิ

ประเด็นต่อมาคือระยะเวลาในการใช้ยาสเตียรอยด์ขนาดสูง การศึกษาของ Claudio Ponticelli และคณะ⁷ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์ขนาดสูงนานเกิน 16 สัปดาห์มีโอกาสเกิด complete remission ร้อยละ 61 เทียบกับร้อยละ 15 ในกลุ่มที่ได้ยาน้อยกว่า 16 สัปดาห์ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁸ อีกหนึ่งการศึกษาที่สนับสนุนแนวคิดดังกล่าวคือการศึกษาของ Shouichi Fujimoto¹⁹ ในผู้ป่วย minimal change disease จำนวน 33 ราย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการได้รับยาสเตียรอยด์ ถ้าเพิ่มระยะเวลาการให้ยาจาก 4 สัปดาห์ เป็น 16 สัปดาห์ จะเพิ่มโอกาสในการเกิด remission ได้อีกร้อยละ 10-25 แต่ถ้าให้ยานานเกิน 16 สัปดาห์ พบว่าไม่สามารถเพิ่มจำนวนขอ remission ได้อีก ในผู้ป่วย FSGS ชนิดปฐมภูมิที่มีการตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์น้อยกว่าผู้ป่วย minimal change disease อยู่แล้ว จึงอาจพอสรุปได้ว่าการให้สเตียรอยด์ขนาดสูงนานเกิน 16 สัปดาห์ ไม่น่าจะได้ประโยชน์ในผู้ป่วย FSGS ชนิดปฐมภูมิเช่นเดียวกัน จึงเป็นที่มาของการใช้ระยะเวลา 16 สัปดาห์ เป็นตัวกำหนดการวินิจฉัยภาวะ steroid-resistant FSGS นั่นเอง

การรักษาทางเลือกอื่น ได้แก่ การใช้ยาในกลุ่ม calcineurin inhibitors (CNI) จากการศึกษาพบว่าการใช้ยา cyclosporine คู่กับการใช้ยาสเตียรอยด์พบว่าสามารถเพิ่มโอกาสในการเกิด remission จากร้อยละ 62.5 เมื่อใช้ยาสเตียรอยด์เพียงอย่างเดียวเป็นร้อยละ 85.7 เมื่อใช้ยา cyclosporine คู่กับยาสเตียรอยด์¹⁵ การศึกษาของ Neill Duncan และคณะ²⁰ ถึงประสิทธิภาพของยา tacrolimus พบว่าการใช้ยา tacrolimus ช่วยเพิ่มโอกาสการเกิด remission ได้²⁰ หลักฐานการศึกษาประสิทธิภาพของยา CNI ในการรักษาผู้ป่วยโรค FSGS ชนิดปฐมภูมียังมีอยู่น้อย ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตามข้อมูลเท่าที่มีพอที่จะสรุปได้ว่ายาในกลุ่ม CNI สามารถนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วย FSGS ชนิดปฐมภูมิได้ ด้วยเหตุผลดังกล่าวจึงทำให้ KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular disease⁶ ได้แนะนำให้เลือกใช้ยาในกลุ่ม CNI เป็นการรักษาทางเลือกสำหรับผู้ป่วย FSGS ชนิดปฐมภูมิ โดยเฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการใช้ยาสเตียรอยด์

การรักษาผู้ป่วย steroid-resistant FSGS

Steroid-resistant FSGS คือผู้ป่วยที่มีระดับของโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3.5 กรัมต่อวัน หรือ อัตราส่วนระหว่างโปรตีนและครีเอตินินในปัสสาวะมากกว่า 3500 มิลลิกรัมต่อกรัม และลดลงน้อยกว่าร้อยละ 50 จากตอนเริ่มต้น โดยได้รับยา prednisolone 1 มก./กก./วัน หรือ 2 มก./กก วันเว้นวัน อย่างน้อย 16 สัปดาห์ ตามคำแนะนำของ KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular disease⁶ แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม CNI คือ cyclosporine หรือ tacrolimus ร่วมกับการใช้ยากลับสเตียรอยด์เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน ซึ่งคำแนะนำที่ได้มาจากผลการศึกษาแรกๆของ Claudio Ponticelli และคณะ⁷ ได้ศึกษาการใช้ยา cyclosporine ร่วมกับ prednisolone เปรียบเทียบกับการใช้ยา prednisolone เพียงอย่างเดียว โดยติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 ปี ผลการศึกษาพบว่า การใช้ยาสองชนิดร่วมกันจะเพิ่มโอกาสในการเกิด remission (partial หรือ complete) ได้จากร้อยละ 10 เป็นร้อยละ 60 และลดระดับโปรตีนในปัสสาวะได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการกรองของไตในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน²¹ การศึกษาที่สองเป็นของ Danial Cattran และคณะ²² ได้ศึกษาการใช้ยา cyclosporine ในการรักษาผู้ป่วยเช่นเดียวกับการศึกษาแรก พบว่ากลุ่มที่ได้ cyclosporine จะมีโอกาสเกิด remission สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา prednisolone เพียงอย่างเดียว แต่อย่างไรก็ตามพบว่ามีโอกาสกลับมาเป็นซ้ำสูง และการได้รับยา cyclosporine เป็นระยะเวลานานติดต่อกันสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้²² จากการศึกษาทั้งสองพบว่าอัตราการกลับมาเป็นซ้ำหลังจากหยุดยาใน 12 เดือนยาสูงถึงร้อยละ 69 โดยสรุปยา cyclosporine สามารถเพิ่มโอกาสในการเกิด remission ในผู้ป่วย steroid-resistant FSGS และช่วยลดระดับโปรตีนในปัสสาวะในระยะยาว เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยากลับสเตียรอยด์เพียงอย่างเดียว โดยที่อัตราการกรองของไตในผู้ป่วยที่ใช้ยา cyclosporine มีค่าคงที่ และการหยุดยา cyclosporine เร็วเกินไปในช่วง 12 เดือนแรกของการรักษาจะทำให้โอกาสกลับมาเป็นซ้ำสูง จึงควรให้การรักษาด้วยยา cyclosporine เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 12 เดือน จากข้อมูลที่ได้กล่าวมาทั้งหมดทำให้ KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular disease⁶ แนะนำการใช้ยากลับสเตียรอยด์ CNI ในการรักษาภาวะ steroid-resistance FSGS ซึ่งแนวทางการบริหารยาได้สรุปไว้ในตารางที่ 5 ส่วนยา tacrolimus แม้ยังไม่มีการศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม แต่ด้วยกลไกของยาที่เหมือนกับ cyclosporine จึงน่าจะมีประโยชน์เช่นเดียวกับ cyclosporine

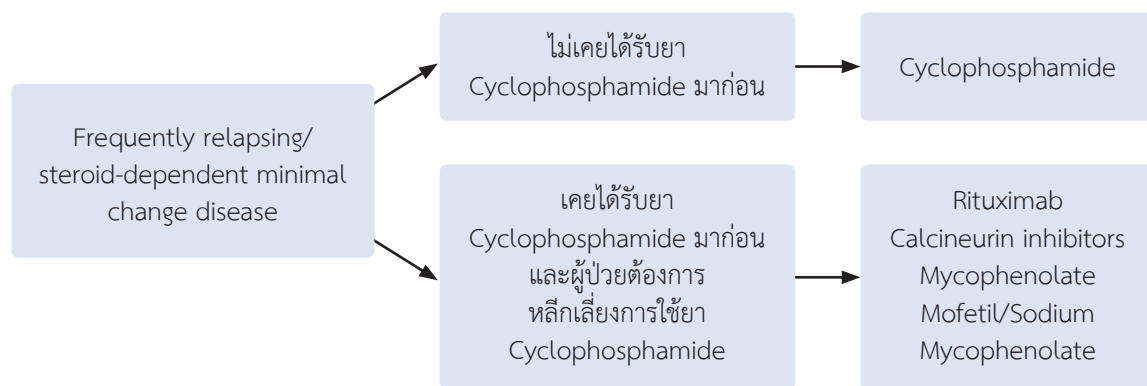
ตารางที่ 5 การรักษา steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis

ชนิดของยา	ขนาดและระยะเวลาของการให้ยา
Calcineurin inhibitors	ขนาดยาเริ่มต้น : - Cyclosporine 3-5 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง หรือ Tacrolimus 0.05-0.1 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง - ควรมีการติดตามระดับยาในเลือดเพื่อลดการเกิดผลเสียต่อไต - เป้าหมายระดับยา Cyclosporine ในเลือด 100-175 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร - เป้าหมายระดับยา Tacrolimus ในเลือด 5-10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร
	ระยะเวลาในการให้ยากลุ่ม calcineurin inhibitor เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา (Treatment duration to determining calcineurin inhibitor efficacy) ผู้ป่วยควรได้รับยา Cyclosporine หรือ Tacrolimus ให้ได้ระดับตามเป้าหมายอย่างน้อย 4-6 เดือน ก่อนได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น calcineurin inhibitor-resistant FSGS
	ระยะเวลาการให้ยา calcineurin inhibitor (Total calcineurin inhibitor treatment duration) - ในผู้ป่วยที่ได้ partial หรือ complete remission ควรได้รับยา Cyclosporine หรือ Tacrolimus ให้ได้ระดับตามเป้าหมายอย่างน้อย 12 เดือน เพื่อลดโอกาสในการกลับมาเป็นโรคซ้ำ - สามารถลดปริมาณยา Cyclosporine หรือ Tacrolimus ในช่วง 6-12 เดือนหลังได้รับยา - พิจารณาหยุดยา Cyclosporine หรือ Tacrolimus ถ้าอัตราการกรองของไตลดลงต่ำกว่า 30 มล./นาที/1.73 ตร.ม.

ดัดแปลงจาก Garabed Eknoyan, et al.⁶

การรักษา relapsing FSGS

เนื่องจากข้อมูลการรักษา relapsing FSGS ยังมีไม่มาก management of glomerular disease⁶ จึงได้แนะนำให้รักษา ปัจจุบันทาง KDIGO 2021 clinical practice guideline for the เหมือนกับผู้ป่วย relapse MCD ดังแผนภูมิที่ 5



แผนภูมิที่ 5 แนวทางการรักษากรณีผู้ป่วยมีการกลับเป็นซ้ำของโรค

ดัดแปลงจาก Garabed Eknoyan, et al.⁶

การพยากรณ์โรค

จากข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันพบว่าปัจจัยที่มีผลในการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายของผู้ป่วย FSGS ได้แก่ ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ การเพิ่มขึ้นของค่าครีเอตินิน และความดันโลหิตสูง

ลักษณะพยาธิของชิ้นเนื้อไตเป็น collapsing variant มี tubulointerstitial fibrosis ในปริมาณมาก และมีการสะสมของ IgM และ C3 บริเวณ mesangium การไม่ตอบสนองหลังการรักษา และไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้^{5,10}

ตารางที่ 6 สรุปการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคและการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน

Study	Design	N	Population	Study group	Control	Primary outcome	Result
ผลของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะต่อการพยากรณ์โรค							
James J. (1995)	Retrospective cohort	81	Biopsy proven FSGS patients	Non-nephrotic range proteinuria	Nephrotic range proteinuria	10-year renal survival	Nephrotic patients had significant poorer prognosis compared with non-nephrotic patients (57% vs 92%)
Goumenos D.S. (1999)	Prospective cohort	51	Biopsy proven FSGS patients	Steroid therapy alone or in combination with azathioprine or cyclosporine	Non-steroid therapy	5-year renal survival	Non-treated patients had significant poorer prognosis compared with treated patients Non-treated patients had significant poorer remission compared with treated patients (30.7% vs 75%)
Stephan T. (2005)	Prospective cohort	281	Biopsy proven FSGS patients	Non-response (NR) or partial remission (PR)	Complete remission	10-year renal survival	NR<PR<CR (55% vs 82% vs 94%) High dose prednisolone was associated with a higher rate of CR and PR
ระยะเวลาในการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน							
Claudio P. (1999)	Prospective cohort	80	Biopsy proven FSGS patients	Treatment with corticosteroid >16 weeks	Treatment with corticosteroid <16 weeks	Complete remission	Treatment with corticosteroid >16 weeks showed a higher rate complete remission (61% vs 15%)
Shouichi F. (1991)	Observational study	33	Biopsy proven MCD patients	MCD patients treated with corticosteroid	-	Complete remission	The extension of high dose glucocorticoid therapy to 16 weeks resulted in an increase in remission rate 10-25%
การใช้ยา calcineurin inhibitor							
Goumenos D.S. (1999)	Prospective cohort	51	Biopsy proven FSGS patients	Steroid therapy alone or in combination with azathioprine or cyclosporine	Non-steroid therapy	Remission	The combination of low-dose prednisolone with azathioprine or cyclosporine resulted in higher CR or PR compared with high dose prednisolone alone (80% vs 85.7% vs 62.5%)
Neill D. (2010)	Observational study	6	Biopsy proven FSGS patients	Tacrolimus treatment	-	Remission	All 6 patients treated with tacrolimus achieved PR after 6.5±5.9 month
การรักษา steroid resistant FSGS							
Claudio P. (1993)	Randomized controlled trial	45	Steroid-resistant FSGS	Cyclosporine + Glucocorticoid	Glucocorticoid	Remission	Cyclosporine resulted in a 60% remission rate in patients with steroid resistant FSGS
Daniel C. (1999)	Randomized controlled trial	49	Steroid-resistant FSGS	Cyclosporine + Glucocorticoid	Glucocorticoid	Remission	Cyclosporine resulted in a 60% remission rate in patients with steroid resistant FSGS (70% vs 4%) Renal function was better preserved in the cyclosporine group

สรุป

FSGS ชนิดปฐมภูมิเป็นโรคที่อยู่ในกลุ่มที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ถ้าไม่ได้รับการดูแลรักษาจะมีการดำเนินโรคไปสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในที่สุด การวินิจฉัยโรคจำเป็นต้องอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยา กลไกการเกิดโรคเชื่อว่าเกิดจากภาวะภูมิคุ้มกันต้านตัวเอง ส่วนการรักษาการรักษาร่วมกับการรักษาตามอาการ และการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่งยากดภูมิคุ้มกันที่แนะนำเป็นตัวแรกคือยาสเตียรอยด์ และพิจารณาใช้ยาในกลุ่ม calcineurin inhibitor ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์

เอกสารอ้างอิง

- Paisal P, Ratana C, Chairat S, Boonyarit C, Somkiat V, Kriengsak V, et al. An analysis of 3,555 cases of renal biopsy in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2006;89:106-11.
- Chagriya K, Jeffrey K, Paul E. Trends in the epidemiology of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003;23(2):172-82.
- Vivette D, D'Agati, Frederick J. K, Ronald J. F. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Eng J Med* 2011;365: 2398-411.
- Luca P, Sara C, Ariela B, Giuseppe R. Podocyte-actin dynamics in health and disease. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(11):692-710.
- Gerald B. Appel, Vivette D. D'Agati. Primary and secondary causes of focal and segmental glomerulosclerosis. In: John F, Jurgen F, Marcello T, Richard J. *Comprehensive clinical nephrology*. 6 ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
- Garabed Eknoyan, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in adult. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular disease. *Kidney Int* 2021;P.161-71.
- Manuel A. P, Claudio P. Autoimmunity in focal segmental glomerulosclerosis: A long-standing yet elusive association. *Front Med* 2020;7:604961.
- Savin VJ, Sharma M, Zhou J, Gennochi D, Fields T, Sharma R, et al. Renal and hematological effects of CLCF-1, a B-cell stimulating cytokine of the IL-6 family. *J Immunol Res* 2015;714964.
- Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011;17:952-60.
- Delville M, Sigdel TK, Wei C, Li J, Hsieh S-C, Fornoni A, et al. A circulating antibody panel for transplant prediction of FSGS recurrence after kidney transplantation. *Sci Transl Med* 2014;6:256ra136.
- Natalia P, Conxita J, Joana S, Lluís G, Francisco G. R, Carlos J, et al. Apolipoprotein A-Ib as a biomarker of focal segmental glomerulosclerosis recurrence after kidney transplantation: diagnostic performance and assessment of its prognostic value - a multi-center cohort study. *Transpl Int* 2019;32(3):313-22.
- Man-Hoon H, Yong-Jin K. Practical application of Columbia classification for focal segmental glomerulosclerosis. *Biomed Int* 2016;9375753.
- Shabaka A., Ana T. R, Geme F. Focal segmental glomerulosclerosis: State-of-the-art and clinical perspective. *Nephron* 2020;144(9):413-427.
- Stephen M. K, Rush P. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(11):1769-776.
- Jame J. R, Stephen M. K, Schwartz M. Focal segmental glomerulosclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995;25(4):534-42.
- Stephen T, Catherine A. W, Judith A. M, James W. S, Daniel C. C. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1061-68.
- Goumenos D.S., Tsagalis G, Nahas A, John S, Periklis D, John V, et al. Immunosuppressive treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: A five-year follow-up study. *Nephron clin pract* 2006;104:c75-82.
- Claudio P, Margarita V, Banfi G, Cesana B, Pozzi C, Pani A, et al. Can prolong treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1999;34(4):618-25.
- Shouichi F, Yoshitaka Y, Hisanaga S, Morita S, Eto T, Tanaka K. Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. *Am J Kidney Dis* 1991;17(6):687-92.
- Neill D, Ajay D, Jane O, Thomas C, Megan G, Adam M, et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;25(8):2537-41.
- Claudio P, Gianfranco R, Edenfonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, et al. A Randomized trial of cyclosporine in steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney int* 1993;43(6):1377-84.
- Daniel C, Gerald B, Hebert L, Hunsicker L, Pohl M, Hoy W, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999;56(6):2220-6.

Metformin Associated Lactic Acidosis

Sitthipong Yimsawad

Health Promotion Center Region 1 Chiangmai, Department of Health, Ministry of Health, Thailand

Abstract

Metformin is recommended as the first-line treatment for type 2 diabetes mellitus and its use is widespread all over the world. The drug can be prescribed as a single agent or in combination with other glucose lowering medications. The use of metformin is associated with a reduction in the risk of death from cardiovascular disease. Gastrointestinal symptoms are the most frequent side effect. Metformin-associated lactic acidosis (MALA) is a less common but life-threatening complication of metformin. MALA is caused by an accumulation of metformin and lactic acid in the body as a result of reduced renal excretion. Prompt diagnosis and management are required to reduce adverse patient outcomes. The management includes close monitoring, correction of electrolytes and acid-base disturbances, treatment of other comorbid conditions and, in severe cases, removal of metformin from the body by hemodialysis. Prevention can be achieved through risk assessment prior to prescribing the medication and adjustment of the dosage in patients with reduced kidney function. The patients should be advised to stop taking the medication when suspicious symptoms of MALA occur and promptly seek medical attention.

Keywords: DM; metabolic acidosis; metformin; lactic acidosis; chronic kidney disease; renal failure

Corresponding author: Sitthipong Yimsawad

Email: yimsawad@gmail.com

Received: 14 April 2023; Revised 19 June 2023; Accepted: 24 June 2023



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

ภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน

สิทธิพงษ์ ยิ้มสวัสดิ์

ศูนย์อนามัย เขต 1 เชียงใหม่ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ

เมทฟอร์มิน (Metformin) ได้รับการแนะนำให้ใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จึงทำให้มีการใช้กันอย่างแพร่หลายทั่วโลก ยาเมทฟอร์มินสามารถใช้เป็นยาเบาหวานเพียงชนิดเดียว หรือใช้ร่วมกับยาเบาหวานชนิดอื่น ๆ จากการศึกษาพบว่าการใช้ยาเมทฟอร์มิน สามารถช่วยลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด อาการทางระบบทางเดินอาหาร เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด ภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน (Metformin-Associated Lactic Acidosis, MALA) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้ไม่บ่อย แต่บางครั้งอาจมีอันตรายถึงแก่ชีวิต สาเหตุเกิดจากการคั่งของยาเมทฟอร์มินและกรดแล็กติกในร่างกาย เนื่องจากความสามารถในการขับยาออกจากร่างกายทางไตลดลง ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัยและดูแลรักษาอย่างเร่งด่วน ซึ่งการดูแลรักษานั้นประกอบไปด้วย การติดตามอาการอย่างใกล้ชิด การรักษาภาวะสมดุลกรด-ด่างและเกลือแร่ การรักษาโรคร่วมอื่นๆ และการเร่งขับยาเมทฟอร์มินออกจากร่างกาย ซึ่งในกรณีที่รุนแรงอาจจำเป็นต้องอาศัยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม การป้องกันสามารถทำได้โดย พิจารณาใช้ยาด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง และปรับขนาดยาลดลงตามระดับการทำงานของไต นอกจากนี้ยังต้องให้คำแนะนำเพื่อเฝ้าระวังอาการของภาวะกรดแล็กติกคั่ง โดยให้หยุดยาทันทีเมื่อมีอาการดังกล่าว และเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลโดยเร็วที่สุด

คำสำคัญ: ยาเบาหวาน; ภาวะเลือดเป็นกรด; เมทฟอร์มิน; โรคไตเรื้อรัง; ไตวาย

บทนำ

เมทฟอร์มิน (Metformin) เป็นยารักษาเบาหวานชนิดที่ 2 กลุ่ม biguanide (1,1-dimethylbiguanide) ซึ่งได้มาจากพืชกลุ่ม Galega officinalis (French lilac) ใช้รักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ตั้งแต่ ค.ศ. 1950 กันอย่างแพร่หลายและราคาถูก⁽¹⁾ ปัจจุบันจึงแนะนำให้ใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องจากมีประโยชน์ช่วยเพิ่มความไวต่ออินซูลิน (Insulin sensitivity) ลดน้ำหนัก ลดภาวะไขมันพอกตับ (hepatic steatosis) ลดระดับกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) และลดความเสี่ยงจากการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด^(2,3) ยามีกลไกลดระดับน้ำตาลในเลือดโดยลดการสร้างกลูโคสจากตับ (hepatic gluconeogenesis) ผ่าน AMP-activated protein kinase (AMPK) และ fructose-1, 6 biphosphatase pathway ทำให้อัตราส่วนของ AMP/ATP เพิ่มขึ้น⁽⁴⁾ ส่งผลให้กระบวนการสังเคราะห์กลูโคสและการสลายไกลโคเจน

จากตับลดลง การดูดซึมน้ำตาลจากทางเดินอาหารลดลง เพิ่มการใช้กลูโคสของเซลล์กล้ามเนื้อ ไขมันและตับจากการช่วยเพิ่มความไวต่ออินซูลิน⁽⁵⁾

เมทฟอร์มินเป็นยาที่ละลายน้ำได้ดี oral bioavailability ร้อยละ 40-60 น้ำหนักโมเลกุล 165 ดาลตัน ดูดซึมได้ดีบริเวณลำไส้เล็ก ส่วนต้นร้อยละ 90 บางส่วนของลำไส้เล็กส่วนปลายและลำไส้ใหญ่ ร้อยละ 10⁽⁶⁾ โดยผ่านโปรตีนบนผิวเซลล์ที่มีชื่อว่า Plasma membrane monoamine transporter (PMAT) และ Organic cation transporter 1 และ 3 (OCT1 and OCT3) ระดับยาในเลือดสูงสุด 1-3 ชั่วโมง หลังรับประทานยาแบบการปลดปล่อยตัวยาทันที (intermediate release) และ 6-8 ชั่วโมง หลังรับประทานยาคอนกรีต (extended release) ระดับยาในเลือดหลังรับประทานยาเมทฟอร์มิน 500 มก. และ 1,500 มก. อยู่ระหว่าง 1.0-1.6 มก./ลิตร และ 3.0 มก./ลิตรตามลำดับ ซึ่ง

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: สิทธิพงษ์ ยิ้มสวัสดิ์

อีเมล: yimsawad@gmail.com

รับบทความ: 14 เมษายน 2566; ปรับปรุงแก้ไข 19 มิถุนายน 2566; รับผิดชอบ: 24 มิถุนายน 2566



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

ระดับยาในเลือดที่เหมาะสมในภาวะอดอาหาร คือ 0.5-1.0 มก./ลิตร และหลังรับประทานอาหาร คือ 1-2 มก./ลิตร ยาเมทฟอร์มมีนมีค่าครึ่งชีวิตของประมาณ 1.5-4.9 ชั่วโมง^(7,8) ไม่จับกับโปรตีนในเลือด มีปริมาณการรองรับการกระจายยาของร่างกาย (volume of distribution; V_d) อยู่ระหว่าง 63-276 ลิตร และขจัดยาแบบไม่เปลี่ยนรูปแบบออกทางไต โดยผ่านโปรตีนขนส่งผิวเซลล์ Organic cation transporter 2 (OCT2) ซึ่งจะนำยาเข้าสู่เซลล์ท่อไต และขับออกทางปัสสาวะ การขับยาเมทฟอร์มมีนออกทางไตนั้นคิดเป็นประมาณร้อยละ 90 ของปริมาณยาทั้งหมดในร่างกาย ส่วนที่เหลือขับออกทางน้ำดีผ่านโปรตีนขนส่งผิวเซลล์ Multidrug and toxin extrusion 1 transporter (MATE1) และ MATE2-K⁽⁸⁾

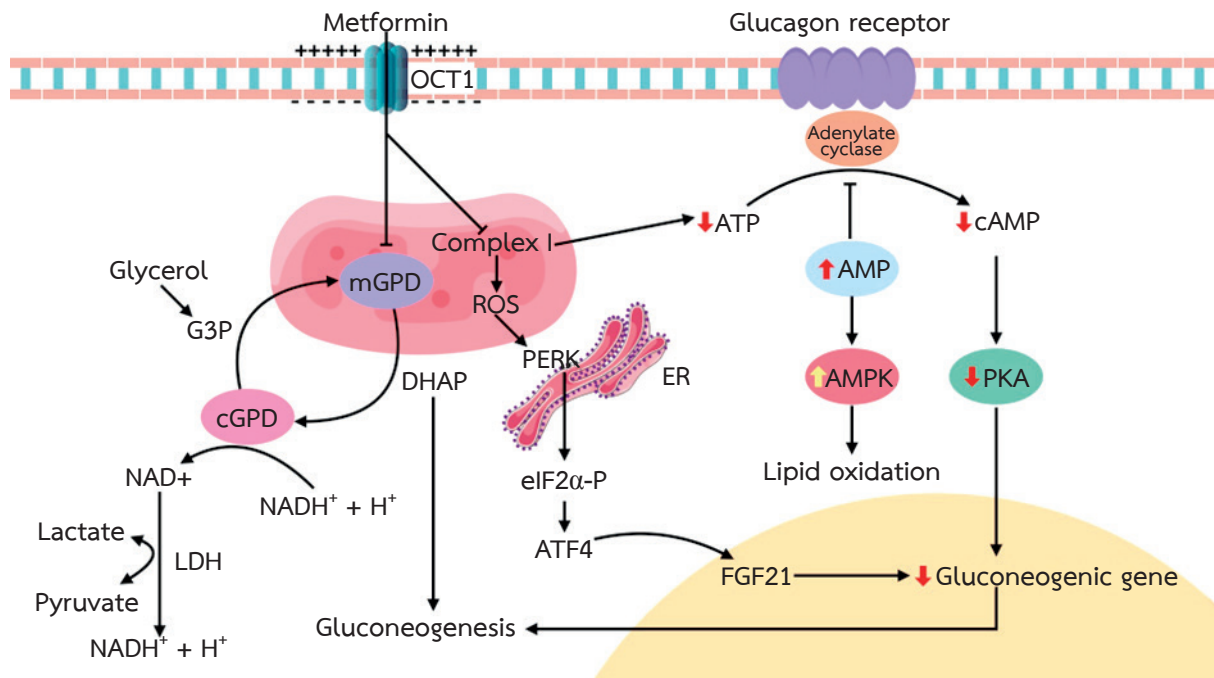
อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเมทฟอร์มมีนที่พบได้บ่อยคืออาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้พบได้ร้อยละ 11.7 อาเจียน ร้อยละ 5.8 อึดแน่นท้อง ร้อยละ 15.4 ท้องเสีย ร้อยละ 14.4-23.7⁽⁹⁾ ส่วนภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาที่พบได้น้อยแต่มีความรุนแรง คือ ภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มมีน (Metformin-Associated Lactic Acidosis, MALA) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 36.2-50^(10,11) จากรายงานผู้ป่วยจำนวน 77,601 รายที่ได้รับยาเมทฟอร์มมีน พบอุบัติการณ์เกิด MALA จำนวน 7.61 รายต่อผู้ป่วย 100,000 รายต่อปี ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ แต่อุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเป็น 17.18-39 รายต่อผู้ป่วย 100,000 รายต่อปี ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงปานกลางถึงรุนแรง⁽¹²⁾ เนื่องจากเมทฟอร์มมีนเป็นยาตัวแรกในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จึงทำให้มีการใช้ยากันอย่างแพร่หลาย บทความนี้ได้ทบทวนและรวบรวมองค์ความรู้เกี่ยวกับภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มมีนเพื่อให้เป็นประโยชน์ในการ วินิจฉัย รักษา และป้องกันโรคได้อย่างเหมาะสม

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มมีน

การออกฤทธิ์ของยาเมทฟอร์มมีนส่งผลต่อการหายใจระดับเซลล์ (cellular respiration) โดยยับยั้งการทำงานของ respiratory-chain Complex I ภายในไมโทคอนเดรีย ส่งผลให้การสร้าง ATP ลดลง อัตราส่วน ADP/ATP, AMP/ATP เพิ่มขึ้น adenosine monophosphate (AMP) และ AMP-activated protein kinase (AMPK) เพิ่มขึ้นซึ่งจะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ fructose-1, 6-bisphosphatase (FBPase), pyruvate carboxylase⁽¹³⁻¹⁵⁾, adenylate cyclase ทำให้ลดการสร้าง cyclic adenosine monophosphate (cAMP) และลดการทำงานของเอนไซม์ protein kinase A (PKA) ส่งผลยับยั้งการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างกลูโคสภายในตับ (gluconeogenic gene) ลดการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างกลูโคส ตับจึงผลิต

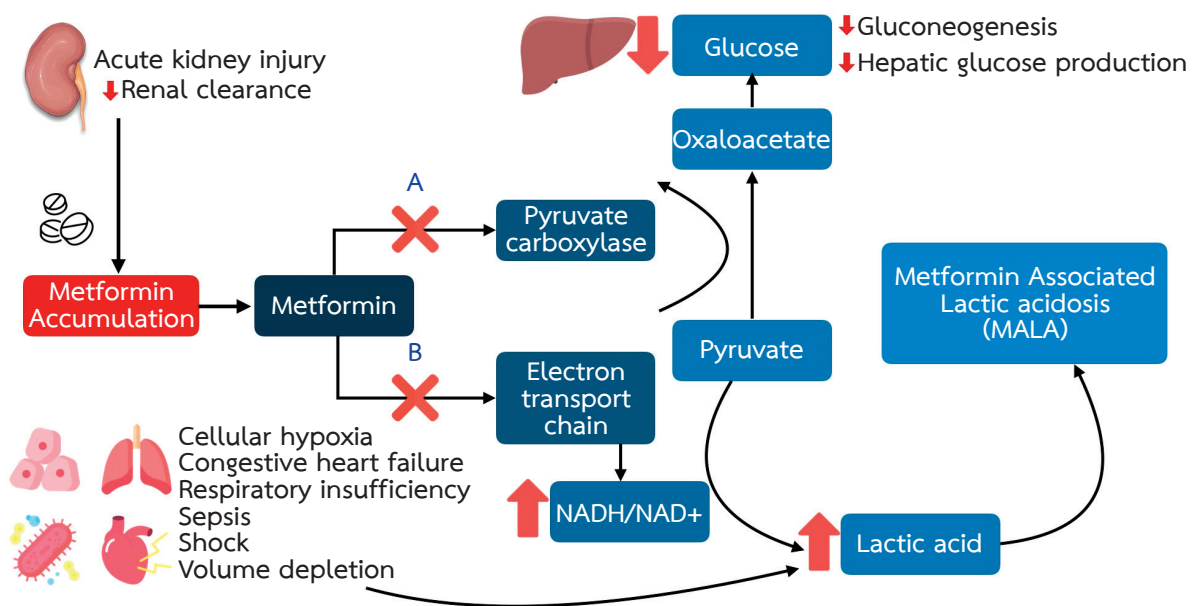
กลูโคส (hepatic gluconeogenesis) ได้น้อยลง AMPK ที่เพิ่มขึ้นยังยับยั้งการทำงานของ acetyl-CoA carboxylase 1, 2 (ACC1, ACC2) ของกระบวนการสร้างไขมัน (Lipid oxidation) ในตับจึงลดการสะสมไขมันและเพิ่มความไวต่ออินซูลิน เมื่อ Respiratory-Chain Complex I ภายในไมโทคอนเดรียถูกยับยั้งทำให้อนุมูลอิสระ (reactive oxygen species, ROS) ในร่างกายเพิ่มขึ้น กระตุ้นการทำงานของ Protein kinase like endoplasmic reticulum (PERK) บริเวณระหว่างเยื่อหุ้มไมโทคอนเดรียและ endoplasmic reticulum เกิดการกระตุ้นการส่งสัญญาณภายในเซลล์ผ่านกระบวนการ eukaryotic translation factor 2 α (eIF2 α) phosphorylation และ activating transcription factor 4 (ATF4) กระตุ้นการทำงานของ fibroblast growth factor 21 (FGF21) เพื่อยับยั้งการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างกลูโคส ตับจึงผลิตกลูโคสได้น้อยลง (รูปที่ 1)

ยาเมทฟอร์มมีนยังออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ mitochondrial Glycerophosphate Dehydrogenase (mGPD) ในไมโทคอนเดรีย โดยไม่ยับยั้ง Glycerophosphate Dehydrogenase บริเวณไซโตพลาสซึม (cGPD) ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกระบวนการสร้างน้ำตาลในตับ (Redox regulation of gluconeogenesis) โดยขัดขวางการเปลี่ยน glyceral-3-phosphate (G3P) เป็น dihydroxyacetone phosphate (DHAP) ทำให้ glycerol จากเซลล์ไขมันไม่สามารถเปลี่ยนเป็นกลูโคสได้ส่งผลให้ตับสร้างกลูโคสได้ลดลง ทั้งยังทำให้กระบวนการออกซิเดชันของ NAD^+ ลดลง เกิดการคั่งของ cytosolic NADH อัตราส่วน NADH/NAD^+ เพิ่มขึ้นซึ่งจะขัดขวางการนำ pyruvate เข้าสู่วัฏจักรเครบส์ (Krebs' cycle) pyruvate จึงเปลี่ยนเป็น lactate โดยใช้เอนไซม์ lactate dehydrogenase (LDH) ได้มากขึ้นเกิดการคั่งของกรดแล็กติกในเลือด⁽¹⁴⁾ ในภาวะที่ไตทำงานได้ปกติ กรดแล็กติกในเลือดที่เกิดขึ้นสามารถขับผ่านอัตราการกรองของไต ท่อไต และออกทางปัสสาวะได้ตามลำดับ ทำให้ไม่เกิดภาวะภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มมีน กล่าวคือยาเมทฟอร์มมีนออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างกลูโคสโดยการลดซับสเตรตที่สำคัญ คือ pyruvate และ glycerol ทำให้กระบวนการสร้างกลูโคสจากตับช้าลงและสร้างกรดแล็กติกเพิ่มขึ้น⁽¹⁶⁾ ซึ่งปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มมีน ได้แก่ การขับยาออกจากร่างกายได้น้อยลงเนื่องจากการทำงานของไตลดลง ซึ่งพบได้บ่อยขึ้นในกลุ่มผู้สูงอายุที่ใช้ยาที่มีผลต่อการทำงานของไตและความดันโลหิต การขับกรดแล็กติกได้ลดลงซึ่งพบได้ในภาวะตับทำงานผิดปกติ การสร้างกรดแล็กติกเพิ่มขึ้น ได้แก่ ภาวะขาดน้ำรุนแรง หัวใจล้มเหลว ติดเชื้อในกระแสเลือด ช็อค ขาดออกซิเจน และการบริโภคแอลกอฮอล์ปริมาณมาก⁽¹⁷⁾ (รูปที่ 2)



รูปที่ 1 กลไกการทำงานของเมทฟอร์มินในการยับยั้งการกลูโคสจากตับ (Molecular Mechanisms of Metformin-Induced Inhibition of Hepatic Glucose Output)

ดัดแปลงมาจาก Foretz M et al. *Cell Metab.* 2014;20(6):953-66⁽⁴⁾ และ Hur KY et al. *J Diabetes Investig.* 2015;6(6):600-9⁽¹⁶⁾
 ATF4, activating transcription factor 4; AMPK, AMP-activated protein kinase; cAMP, cyclic AMP; Complex 1, respiratory chain complex 1; DHAP, dihydroxyacetone phosphate; eIF2 α , eukaryotic translation factor 2 α ; FGF21, fibroblast growth factor 21; G3P, glycerol-3-phosphate; cGPD, cytosolic glycerophosphate dehydrogenase; mGPD, mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase; OCT1, organic transporter 1; PKA, protein kinase A; PERK, Protein kinase like endoplasmic reticulum; ROS, reactive oxygen species



รูปที่ 2 พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน

ดัดแปลงมาจาก Asif S et al. *Cureus.* 2019;11(4):e4397⁽¹⁸⁾

การเกิดภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน (MALA) ในภาวะของเหลวในร่างกายพร่อง (hypovolemia) และไตวายเฉียบพลัน (Acute kidney injury) ทำให้ระดับยาในร่างกายที่สูงขึ้นส่งผลให้ 1) มีการยับยั้งเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างกลูโคสจากตับ (gluconeogenesis) ขัดขวางการแปลง pyruvate เป็นกลูโคส และ 2) ยับยั้งห่วงโซ่การขนส่งอิเล็กตรอนของไมโทคอนเดรีย (electron transport chain) ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยน pyruvate เป็นกรดแล็กติกเพิ่มขึ้น

การวินิจฉัยโรค

อาการของภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน ไม่มีลักษณะเฉพาะ อาการคล้ายกับภาวะเลือดเป็นกรดที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ เช่น เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย อ่อนเพลีย น้ำตาลในเลือดต่ำ หายใจหอบเหนื่อย ใจสั่น ความดันโลหิตต่ำ เวียนศีรษะ ระดับความรู้สึกตัวลดลงจนถึงโคม่าได้⁽¹⁹⁻²¹⁾ การวินิจฉัยอาศัยจากประวัติการรับประทานยาเมทฟอร์มิน ร่วมกับตรวจพบภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง ซึ่งพิจารณาจากค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของเลือดแดงน้อยกว่า 7.35 หรือไบคาร์บอเนตในเลือดน้อยกว่า 15 มิลลิโมลต่อลิตร ค่าระดับกรดแล็กติกในเลือดมากกว่า 5.0 มิลลิโมลต่อลิตร^(22,23) ผลตรวจวิเคราะห์ไตรโกลีเซอิดพบ High anion gap metabolic acidosis⁽²⁴⁾ นอกจากนี้ถ้าสามารถตรวจระดับยาเมทฟอร์มินในเลือดได้ และมีค่ามากกว่า 5 มก./ลิตร ก็จะช่วยสนับสนุนว่าเป็นสาเหตุได้ ถ้าระดับยาเมทฟอร์มินในเลือดน้อยกว่า 2.5 มก./ลิตร จะมีโอกาสเกิดพิษจากยาด้านน้อยมาก⁽⁸⁾ ส่วนภาวะอื่นๆ ที่ควรวินิจฉัยแยกโรค ได้แก่ ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากสาเหตุอื่นๆ เช่น ภาวะ ketoacidosis จากเบาหวาน หรือ การรับประทานแอลกอฮอล์ การได้รับสารพิษ เช่น methanol, ethylene glycol, toluene, salicylate ยาอื่นๆ ที่ทำให้ภาวะกรดแล็กติกคั่งเช่น linezolid, propofol, isoniazid, ยาต้านไวรัสกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), acetaminophen (massive overdose) ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ช็อคและตับวาย เป็นต้น^(14,24) จากการศึกษาในประเทศไทยพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์การเสียชีวิตภายใน 30 วัน ได้แก่ มีความรุนแรงของโรคมามากโดยมีคะแนนสูงจากการประเมินด้วย APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) เริ่มรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต (Renal replacement therapy) นานกว่า 6 ชั่วโมง และไม่ได้เลือกวิธีบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (Hemodialysis)⁽¹¹⁾ ส่วนระดับกรดแล็กติก ความเป็นกรด-ด่างและระดับยาเมทฟอร์มินในเลือดไม่พบความสัมพันธ์กับการเสียชีวิต^(10,25)

การรักษา

ในการดูแลรักษาผู้ป่วยประกอบไปด้วยการรักษาตามอาการ

และ การรักษาภาวะเลือดเป็นกรด การรักษาแบบตามอาการ ได้แก่ การดูแลทางเดินหายใจ สัญญาณชีพ ให้สารน้ำทดแทนอย่างเพียงพอ การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ถ้าพบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ควรให้สารน้ำทดแทนที่มีน้ำตาลเดกซ์โทรสทางหลอดเลือดดำ 0.5-1 กรัมต่อ กิโลกรัม นอกจากนี้ต้องดูแลความผิดปกติของเกล็ดเลือดอื่น ๆ และ ให้การรักษาโรคและปัจจัยร่วมที่เป็นสาเหตุของภาวะเลือดเป็นกรด⁽²⁶⁾ ส่วนการรักษาภาวะเลือดเป็นกรดนั้น ประกอบไปด้วย การให้สารละลายโซเดียมไบคาร์บอเนต ตามข้อบ่งชี้ คือ ถ้าภาวะเลือดเป็นกรดรุนแรง pH น้อยกว่า 7.1 หรือน้อยกว่า 7.2 มีเป้าหมายในการรักษาคือให้ระดับ pH มากกว่า 7.1 หรือมากกว่า 7.3 ในผู้ป่วยที่มีไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย การใช้สารละลายโซเดียมไบคาร์บอเนตในการรักษาภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของกรดแล็กติก ยังเป็นที่ถกเถียงกันเพราะอาจเกิดผลเสียเกิดขึ้นกับร่างกาย เช่น ภาวะโซเดียมเกิน ภาวะเลือดเป็นด่างมากเกินไป เกิดการเลื่อนไปทางซ้ายของ hemoglobin dissociation curve ส่งผลทำให้ฮีโมโกลบินปล่อยออกซิเจนได้ยากขึ้น เกิดภาวะผิดปกติของโพแทสเซียม แคลเซียม เพิ่มการผลิตคาร์บอนไดออกไซด์ กล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวลดลง และเกิดการขยายตัวของหลอดเลือด หลังได้รับการฉีดโซเดียมไบคาร์บอเนต⁽²⁷⁻²⁹⁾ ดังนั้นการรักษาจึงจำเป็นต้องระมัดระวังอย่างสูง

นอกจากการให้สารละลายโซเดียมไบคาร์บอเนตแล้ว ยังสามารถขจัดยาออกจากร่างกายได้โดยอาศัย Extracorporeal treatments หรือ ECTRs⁽³⁰⁾ สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงควรได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต โดยเฉพาะวิธีฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เนื่องจากยาเมทฟอร์มินมีโมเลกุลเล็ก น้ำหนักโมเลกุลเพียง 165 ดาลตัน ยาไม่จับกับโปรตีนในเลือด การรักษาวิธีนี้จึงสามารถเร่งขจัดยาเมทฟอร์มินออกจากร่างกาย และแก้ไขภาวะเลือดเป็นกรดได้ดี⁽³¹⁾ ข้อบ่งชี้ของการฟอกเลือดมีดังต่อไปนี้ ระดับกรดแล็กติกในเลือดมากกว่า 20 มิลลิโมล/ลิตร ภาวะเลือดเป็นกรดรุนแรง pH น้อยกว่าเท่ากับ 7.0 และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยโซเดียมไบคาร์บอเนต และการรักษาตามอาการภายใน 2-4 ชั่วโมง การมีภาวะเหล่านี้ร่วมด้วย ได้แก่ ภาวะช็อค ระบบการไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ (Hemodynamic instability) และจำเป็นต้องใช้ยากระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด (vasopressors) แม้ว่า จะได้รับสารน้ำทางหลอดเลือดอย่างเพียงพอแล้ว (30 มล./กก.) ภาวะไตวาย ซีรัมครีเอตินินมากกว่า 2 มก./ดล. ในผู้ใหญ่ หรือมากกว่า 1.5 มก./ดล. ในผู้สูงอายุ หรือมากกว่า 2 เท่าของค่าขอบบนของค่าปกติในเด็ก หรือ เป็นโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะ 3b ขึ้นไป (อัตราการกรองของไตน้อยกว่า 45 มล./นาที/1.73 ตร.ม.) ปัสสาวะออกน้อย (oliguria) หรือไม่มีปัสสาวะ (anuria) ภาวะตับวาย มีการทำงานผิดปกติของตับ โดยมีค่าการแข็งตัวของเลือด (INR) มากกว่า 1.5 และมีกลุ่มอาการผิดปกติทางสมองระดับต่างๆ

จากโรคตับ ระดับความรู้สึกตัวลดลง การเลือกวิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ให้พิจารณาจากความเสถียรของระบบการไหลเวียนโลหิต และสัญญาณชีพของผู้ป่วย ถ้าคงที่สามารถเลือกวิธีฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบเป็นช่วง (Intermittent hemodialysis) ร่วมกับน้ำยาฟอกเลือดชนิดไบคาร์บอเนต ถ้าผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตค่อนข้างต่ำ หรือมีแนวโน้มจะเกิดความไม่เสถียรของระบบไหลเวียนโลหิตระหว่างการฟอกเลือด หรือมีสัญญาณชีพไม่คงที่ สามารถเลือกวิธีฟอกเลือดเป็นช่วงแบบยืดระยะเวลา (Sustained low efficiency hemodialysis, SLED) หรือใช้วิธีบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT)⁽³²⁻³⁴⁾

การป้องกัน

เนื่องจากยาเมทฟอร์มินถูกขับแบบไม่เปลี่ยนรูปแบบออกทางไต ดังนั้นผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังจึงสามารถขับยาออกจากร่างกายได้ลดลง เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียง และการเกิดภาวะกรดแล็กติกคั่ง ดังนั้นในการใช้ยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจึงต้องใช้ยาด้วยความระมัดระวัง และปรับขนาดยาตามระดับการทำงานของไตเมื่อค่าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 45-59 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.มีความเสี่ยงต่อภาวะปริมาณเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ลดลง และภาวะขาดออกซิเจนในเลือด ชนิดและขนาดของยาที่แนะนำให้ใช้ในช่วงแรก คือ ยาชนิดออกฤทธิ์เร็ว (immediate release) ขนาดเริ่มต้น 500 มก. หรือ 850 มก. วันละครั้ง เพิ่มขนาดยา 500 มก./วัน หรือ 850 มก./วัน ทุก 7 วันจนถึงขนาดสูงสุด ปรับลดขนาดยาตามระดับการทำงานของไตเมื่อค่าอัตราการกรองของไตเท่ากับ 30-44 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ถ้าเป็นยาชนิดออกฤทธิ์ยาว (extended release) พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงจากระบบทางเดินอาหาร โดยให้เริ่มยาในขนาดครึ่งหนึ่งของปกติ และเพิ่มขนาดยาถึงครึ่งหนึ่งของขนาดยาสูงสุด ห้ามใช้ยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ให้ติดตามระดับการทำงานของไตทุก 3-6 เดือน ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และหยุดยาเมทฟอร์มินทันทีเมื่อพบความเสี่ยงต่อภาวะปริมาณเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ลดลง และภาวะขาดออกซิเจนในเลือด เช่น ภาวะขาดน้ำรุนแรง หัวใจล้มเหลว ติดเชื้อในกระแสเลือด ช็อค ไตวายเฉียบพลัน แนะนำให้หยุดยาเมทฟอร์มินเป็นเวลา 3 วัน หลังจากการฉีดสารทึบรังสีเข้าหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 30-60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และเริ่มยาใหม่ได้หลังการติดตามการทำงานของไตแล้วพบว่าไม่ลดลง แนะนำให้หยุดยาเมทฟอร์มินเป็นเวลา 2 วัน ก่อนหรือระหว่างการงดน้ำและอาหารเพื่อทำการผ่าตัดที่ต้องใช้ยาระงับความรู้สึกแบบทั่วร่างกาย (General anesthesia) เนื่องจากอาจนำไปสู่ภาวะความดันโลหิตต่ำและ

การทำงานของไตลดลง⁽³⁵⁻³⁸⁾

บทสรุป

ภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินเป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรศาสตร์ที่มีความรุนแรง มีอัตราการเสียชีวิตสูง ไม่มียาต้านพิษ จึงจำเป็นต้องให้การวินิจฉัย และดูแลรักษาอย่างเร่งด่วน การดูแลรักษาต้องเป็นแบบบูรณาการ ประกอบไปด้วย การรักษาตามอาการ การรักษาภาวะสมดุลกรด-ด่างและเกลือแร่ การรักษาโรคร่วม และพยายามเร่งขจัดยาเมทฟอร์มินออกจากร่างกายตามข้อบ่งชี้ การป้องกันสามารถทำได้โดยอาศัยความระมัดระวังการให้ยาในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง และปรับขนาดยาตามระดับการทำงานของไตที่ลดลง นอกจากนี้ยังต้องให้คำแนะนำผู้ป่วยเพื่อเฝ้าระวังอาการของภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน แนะนำให้หยุดยาทันทีเมื่อมีอาการดังกล่าว และเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลทันที

เอกสารอ้างอิง

1. Hadden DR. Goat's rue - French lilac - Italian fitch - Spanish sainfoin: gallega officinalis and metformin: the Edinburgh connection. J R Coll Physicians Edinb. 2005;35(3):258-60.
2. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S140-S57.
3. Lv Z, Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:191.
4. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. Cell Metab. 2014;20(6):953-66.
5. Jackson RA, Hawa MI, Jaspan JB, Sim BM, Disilvio L, Featherbe D, et al. Mechanism of metformin action in non-insulin-dependent diabetes. Diabetes. 1987;36(5):632-40.
6. Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the intestine. Diabetologia. 2008;51(8):1552-3.
7. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. New England Journal of Medicine. 1996;334(9):574-9.
8. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. Clin Pharmacokinet. 2011;50(2):81-98.
9. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. Diabetes Obes Metab. 2017;19(4):473-81.

10. Blumenberg A, Benabbas R, Sinert R, Jeng A, Wiener SW. Do Patients Die with or from Metformin-Associated Lactic Acidosis (MALA)? Systematic Review and Meta-analysis of pH and Lactate as Predictors of Mortality in MALA. *J Med Toxicol*. 2020;16(2):222-9.
11. Thammavaranucupt K, Phonyangnok B, Parapiboon W, Wongluechai L, Pichitporn W, Sumrittivanicha J, et al. Metformin-associated lactic acidosis and factors associated with 30-day mortality. *PLoS One*. 2022;17(8):e0273678.
12. Richy FF, Sabido-Espin M, Guedes S, Corvino FA, Gottwald-Hostalek U. Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2291-5.
13. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85.
14. Pham AQ, Xu LH, Moe OW. Drug-Induced Metabolic Acidosis. *F1000Res*. 2015;4.
15. Hunter RW, Hughey CC, Lantier L, Sundelin EI, Peggie M, Zeqiraj E, et al. Metformin reduces liver glucose production by inhibition of fructose-1-6-bisphosphatase. *Nat Med*. 2018;24(9):1395-406.
16. Hur KY, Lee MS. New mechanisms of metformin action: Focusing on mitochondria and the gut. *J Diabetes Investig*. 2015;6(6):600-9.
17. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016;65(2):20-9.
18. Asif S, Bennett J, Marakkath B. Metformin-associated Lactic Acidosis: An Unexpected Scenario. *Cureus*. 2019;11(4):e4397.
19. Ashraf S, Upreti P, Karki S, Khan M, Nasr R. Metformin-Associated Lactic Acidosis: A Case Report and Review. *Cureus*. 2022;14(4):e24220.
20. Schadle P, Tschritter O, Kellerer M. Metformin Associated Lactic Acidosis in Clinical Practice - A Case Series. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129(11):842-7.
21. Gan SC, Barr J, Arieff AI, Pearl RG. Biguanide-associated lactic acidosis. Case report and review of the literature. *Arch Intern Med*. 1992;152(11):2333-6.
22. Almirall J, Briculle M, Gonzalez-Clemente JM. Metformin-associated lactic acidosis in type 2 diabetes mellitus: incidence and presentation in common clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(7):2436-8.
23. Lalau JD, Lemaire-Hurtel AS, Lacroix C. Establishment of a database of metformin plasma concentrations and erythrocyte levels in normal and emergency situations. *Clin Drug Investig*. 2011;31(6):435-8.
24. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(5):274-85.
25. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin-treated patients. Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug Saf*. 1999;20(4):377-84.
26. Teale KF, Devine A, Stewart H, Harper NJ. The management of metformin overdose. *Anaesthesia*. 1998;53(7):698-701.
27. Feeney-Stewart F. The sodium bicarbonate controversy. *Dimens Crit Care Nurs*. 1990;9(1):22-8.
28. Cuhaci B, Lee J, Ahmed Z. Sodium bicarbonate controversy in lactic acidosis. *Chest*. 2000;118(3):882-4.
29. Rosival V. Evaluating sodium bicarbonate controversy. *Chest*. 2001;119(5):1622-3.
30. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med*. 2015;43(8):1716-30.
31. Harding SA, Biary R, Hoffman RS, Su MK, Howland MA. A Pharmacokinetic Analysis of Hemodialysis for Metformin-Associated Lactic Acidosis. *J Med Toxicol*. 2021;17(1):70-4.
32. Correia MS, Horowitz BZ. Continuous extracorporeal clearance in metformin-associated lactic acidosis and metformin-induced lactic acidosis: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*. 2022;60(11):1266-76.
33. Deepak V, Neel S, Lohana AC, Tanase A. Metformin-associated Lactic Acidosis Successfully Treated with Continuous Renal Replacement Therapy. *Cureus*. 2019;11(8):e5330.
34. Regolisti G, Antoniotti R, Fani F, Greco P, Fiaccadori E. Treatment of Metformin Intoxication Complicated by Lactic Acidosis and Acute Kidney Injury: The Role of Prolonged Intermittent Hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(2):290-6.
35. Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline Update. *Ann Intern Med*. 2023;176(3):381-7.
36. Hanna RM, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. Metformin in chronic kidney disease: a strong dose of caution. *Kidney Int*. 2020;98(5):1101-5.
37. Jones GC, Macklin JP, Alexander WD. Contraindications to the use of metformin. *BMJ*. 2003;326(7379):4-5.
38. Landewe-Cleuren S, van Zwam WH, de Bruin TW, de Haan M. [Prevention of lactic acidosis due to metformin intoxication in contrast media nephropathy]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2000;144(40):1903-5.

Factors Associated with Hemofilter Clotting in Patients with Acute Kidney Injury Requiring Continuous Renal Replacement Therapy

Salinthip Tiaochoktrakul¹, Thummaporn Naorungroj², Kornchanok Vareesangthip¹, Thawee Chanchairujira¹

¹*Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand*

²*Division of Critical Care, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand*

Abstract

Background: Hemofilter clotting compromises efficacy of continuous renal replacement therapy (CRRT). However, risk factors associated with filter clotting are not well characterized. Recently, a new calculation of filtration fraction (FF) which incorporates systemic and post-filter hematocrit into the formula (FF_{Hct}) has been purposed. This study aimed to evaluate the associations between FF_{Hct} , conventional FF, and other related factors with filter survival in patients receiving CRRT.

Method: This prospective cohort study was conducted in patients with acute kidney injury undergoing CRRT without anticoagulation. Factors related to filter clotting were documented at baseline and every 8 hours for 72 hours or until filter loss.

Results: Twenty-one patients using 48 filters were included. The median filter survival was 20.5 hours, and all filters clotted within 72 hours. In the multivariate analysis, the independent predictors for filter clotting were $FF_{Hct} \geq 20\%$ (HR: 2.18, 95% CI: 1.10 - 4.31, $p=0.03$), sites of dialysis catheter other than the right internal jugular vein (HR: 2.23, 95% CI: 1.16 - 4.29, $p=0.02$), and platelet count $\geq 100,000/\mu l$ (HR: 2.22, 95% CI: 1.08 - 4.60, $p=0.03$). Arterial pressure circuit (<150 mmHg), sieving coefficient (<0.9), conventional FF cut-off of ($\geq 20\%$), and post-filter hematocrit ($\geq 35\%$) were not associated with filter survival.

Conclusion: $FF_{Hct} \geq 20\%$ was an independent predictor of decreased filter lifespan in patients with acute kidney injury undergoing CRRT without anticoagulation. Future trials are needed to validate these preliminary findings.

Key Words: hemodialysis; renal replacement therapy; RRT; dialyzer; dialysis; acute renal failure

Corresponding author: Thawee Chanchairujira

Email: thawee.cha@mahidol.ac.th

Received: 1 June 2023; **Revised** 12 July 2023; **Accepted:** 22 July 2023



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

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการอุดตันของตัวกรองในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง

สลิลทิพย์ เตียวโชตตระกูล¹, ธรรมพร เนาว์รุ่งโรจน์², กรชนก วารีแสงทิพย์¹, ทวี ชานุชัยรุจิรา¹

¹สาขาวิชาเวชศาสตร์โรคไต, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

²สาขาวิชาเวชบำบัดวิกฤต, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

บทนำ: การอุดตันของตัวกรองเป็นปัจจัยสำคัญ ที่ทำให้ประสิทธิภาพของการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องลดลง ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยเสี่ยงต่อการอุดตันของตัวกรอง ในการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องยังมีอยู่น้อย เร็วๆ นี้ได้มีการกล่าวถึงการคำนวณ filtration fraction (FF) วิธีใหม่ โดยนำค่าความเข้มข้นเลือดก่อนผ่านตัวกรอง และหลังผ่านตัวกรอง (FF_{Hct}) มาใช้ในสูตร ซึ่งอาจเป็นวิธีที่ดีกว่าในการประเมินความเสี่ยงต่อการอุดตันของตัวกรอง การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่าง ค่า FF_{Hct} , ค่า FF ที่คำนวณด้วยวิธีเก่า (conventional FF) รวมถึงปัจจัยอื่นๆที่เกี่ยวข้อง กับการอุดตันของตัวกรองในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง

ระเบียบวิธีวิจัย: การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องที่ไม่ได้รับสารป้องกันการเกิดลิ่มเลือด การเก็บข้อมูลปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการอุดตันของตัวกรอง จะเริ่มตั้งแต่มีก่อนการบำบัดทดแทนไต และเก็บข้อมูลทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 72 ชั่วโมง หรือจนกว่าตัวกรองจะใช้งานไม่ได้

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 21 คน โดยใช้ตัวกรองทั้งหมด 48 ตัว พบว่าอายุการใช้งานของตัวกรอง มีค่ามัธยฐาน 20.5 ชั่วโมง ตัวกรองทั้งหมดเกิดการอุดตันก่อน 72 ชั่วโมง จากการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปรพบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับอายุที่สั้นลงของตัวกรอง คือ $FF_{Hct} \geq 20$ (HR: 2.18, 95% CI: 1.10 - 4.31, $p=0.03$) การมีสายฟอกเลือดตำแหน่งอื่นที่ไม่ใช่ internal jugular vein ด้านขวา (HR: 2.23, 95% CI: 1.16 - 4.29, $p=0.02$) และปริมาณเกล็ดเลือด $\geq 100,000$ ต่อไมโครลิตร (HR: 2.22, 95% CI: 1.08 - 4.60, $p=0.03$) ส่วนค่าความดัน arterial ในวงจรการบำบัดทดแทนไต (<-150 มม.ปรอท) ค่า sieving coefficient (<0.9) ค่า conventional FF (≥ 20) และ ค่าความเข้มข้นของเลือดหลังตัวกรอง (≥ 35) ไม่มีความสัมพันธ์กับอายุการใช้งานของตัวกรอง

สรุป: ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง โดยไม่ใช้สารป้องกันการเกิดลิ่มเลือด ค่า $FF_{Hct} \geq 20$ มีความสัมพันธ์กับอายุการใช้งานของตัวกรองที่สั้นลง อย่างไรก็ตามจำเป็นต้องรอผลการศึกษาก่อนการยืนยันผลการศึกษาเบื้องต้นนี้

คำสำคัญ: ฟอกเลือด; การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม; เฮพาริน; ไตวาย; ฟอกไต; ไตบาดเจ็บ

ผู้ประพันธ์บทความ: ทวี ชานุชัยรุจิรา

อีเมล: thawee.cha@mahidol.ac.th

รับบทความ: 12 มิถุนายน 2566; ปรับปรุงแก้ไข 12 กรกฎาคม 2566; รับผิดชอบ: 22 กรกฎาคม 2566



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

Introduction

Continuous renal replacement therapy (CRRT) is a preferred modality of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury (AKI) and hemodynamic instability. Adequacy of CRRT depends on several factors including well-functioning vascular access, the modality and dose of CRRT and the use of anticoagulation to ensure patency of the filter and circuit¹. The 2012 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury recommends regional citrate anticoagulation to prolong filter lifespan in those without contraindications, i.e., impaired liver function, shock with muscle hypoperfusion or high serum lactate². However, patients in the intensive care unit often present with metabolic acidosis, high serum lactate and coagulopathy^{3,4}. Moreover, the safety of regional citrate anticoagulation requires monitoring of ionized calcium, and the test is available only in large tertiary care hospitals. These limitations prohibit the use of regional citrate anticoagulation as well as systemic heparinization during CRRT. Therefore, CRRT is commonly performed without anticoagulant, which increases the risk of filter clot resulting in decreased treatment efficacy and increased risk of blood loss.

The risk of filter clotting also depends on other factors such as stasis of blood flow and hyperviscosity within the filter. This could be assessed by post-filter hematocrit or calculation of filtration fraction (FF), which is the ratio of ultrafiltrate flow rate to plasma flow rate. The recommended FF cut-off to prevent filter clotting is typically below 25% in post-dilution CRRT⁵. The data on the optimum cut-off value of FF was derived from the studies in 1980s that used continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH) as the primary mode of CRRT^{6,7}. In CAVH, the ultrafiltration rate cannot be precisely controlled limiting the applicability of the results to continuous venovenous hemofiltration (CVVH), which is the most commonly used mode of CRRT at present. Moreover, the reported FF in the previous study was merely the observed value in terms of the achievement

of solute clearance, not filter clotting. The later study in 1992 demonstrated that post-filter hematocrit closed to 45% was a predictor of filter clotting. Again, the primary mode of CRRT in the study was also CAVH⁸.

The end-of-filter hematocrit reflects the degree of hemoconcentration which may be more relevant than the conventional FF in predicting the risk of filter clotting. Recently, a new equation of FF deriving from pre-filter and post-filter hematocrits (FF_{Hct}) has been proposed^{6,15}. However, the optimum FF_{Hct} value for preventing filter clotting is unknown. The objective of this study is to evaluate the associations between FF_{Hct} , conventional FF, post-filter hematocrit, and other related factors with filter survival in patients receiving CRRT.

Materials and methods

Study design and participants

This was a single center prospective cohort study conducted in the medical intensive care unit at Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand during July 2021 to July 2022. The study was approved by the Ethics Committee of Siriraj Hospital, Mahidol University. Informed consent was obtained from all participants. Patients who were at least 18 years old, diagnosed with AKI, and fulfilled the indication for CRRT without anticoagulation were included. The exclusion criteria were patients with chronic kidney disease stage 5 or end-stage kidney disease and those receiving systemic anticoagulation.

Data collection

Demographic data were recorded at baseline. Laboratory tests were collected at baseline and then every 8 hours for 72 hours or until filter loss. Filter lifespan was defined as the time from initiation of CRRT until filter loss. For calculations of FFs and sieving coefficient, the effluent urea nitrogen concentration, BUN, pre-filter hematocrit, and post-filter hematocrit were collected. Sieving coefficient was a ratio of urea nitrogen concentration in the effluent to BUN. Conventional FF and FF_{Hct} were calculated as follows¹⁵:

$$\begin{aligned}\text{Conventional FF for CWH} &= \frac{Q_{\text{eff}}}{QB \times (1 - \text{Hct}_{\text{pre}}) + Q_{\text{RF-pre}}} \\ \text{Conventional FF for CWHDF} &= \frac{Q_{\text{Net-UF}} + Q_{\text{RF-pre}} + Q_{\text{RF-post}}}{QB \times (1 - \text{Hct}_{\text{pre}}) + Q_{\text{RF-pre}}} \\ \text{FF}_{\text{Hct}} &= \frac{\text{Hct}_{\text{post}} - \text{Hct}_{\text{pre}}}{\text{Hct}_{\text{post}} \times (1 - \text{Hct}_{\text{pre}})}\end{aligned}$$

Q_{eff} , effluent flow rate = $Q_{\text{Net-UF}} + Q_{\text{RF-pre}} + Q_{\text{RF-post}}$; QB , blood flow rate; Hct , hematocrit; Hct_{pre} , pre-filter Hct ; Hct_{post} , post-filter Hct ; $Q_{\text{Net-UF}}$, net ultrafiltration rate; $Q_{\text{RF-pre}}$, pre-dilution replacement fluid rate; $Q_{\text{RF-post}}$, post-dilution replacement fluid rate

Continuous renal replacement therapy prescription

The size of double lumen dialysis catheters was 11-11.5 French. The lengths of double lumen dialysis catheter for right internal jugular vein, left internal jugular vein and femoral vein cannulation were 12, 15 and 24 centimeters, respectively. CRRT was performed using a Prismaflex M100 hemofilter with initial prescribed effluence dose of 30 mL/kg/hour, which can be adjusted according to the patient's status by the attending nephrologist. If the prescribed dose was ≤ 2000 mL/hr, CWH mode was performed with a ratio of $Q_{\text{RF-pre}} : Q_{\text{RF-post}} = 1:1$. If the prescribed dose was > 2000 mL/hr, CWHDF was performed using fixed rates of $Q_{\text{RF-pre}}$ at 1000 mL/hr and $Q_{\text{RF-post}}$ at 500 mL/hr with dialysate flow rate adjusted to achieve the total effluence dose. The replacement fluid was bicarbonate-buffered solution. The parameters associated with CRRT treatment including blood flow rate, arterial pressure, venous pressure, transmembrane pressure, effluent flow rate and net fluid loss were recorded hourly.

Outcomes

The primary outcome was hemofilter survival. The secondary outcomes were the associations between FF_{Hct} , conventional FF, post-filter hematocrit and other related parameters with hemofilter survival.

Sample size calculation

The sample size was calculated by using the incidence of filter clotting reported by MacEwen et al⁹. Aiming for 80% power to detect an effect at an alpha level of 0.05 for predicting 78.2% of filter clotting would require a total of 77 filters.

Statistical analysis

Data were presented as mean $\pm$ standard deviation, median (interquartile range) or frequency (percentage). Filter lifespan was evaluated using Kaplan-Meier method. Cox's Proportional Hazard model was used to evaluate factors associated with filter survival. Factors with p-value ≤ 0.1 from the univariate analysis and other relevant factors were selected as covariates in the multivariate model. Cox's Proportional Hazard model was performed with backward stepwise likelihood ratio method. The statistical analyses were performed using SPSS software (IBM spss. 25.0, SPSS Inc). P-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 21 patients and 48 filters were included in this study. Baseline demographic and laboratory data of all patients are presented in **Table 1**. The mean age was 62.9 ± 13.1 years, 52% were female. The average SOFA and APACHE II scores at the time of initiation of CRRT were 13.7 ± 3.4 and 30.7 ± 6.1 , respectively. The average serum creatinine was 3.1 mg/dL. The two main indications for dialysis initiation were metabolic acidosis (61.9%) and volume overload (52.4%). The average hematocrit was $27 \pm 6\%$. Sixty seven percent had at least one bleeding risk (platelet count $< 40,000/\mu\text{L}$, INR > 1.5 , aPTT > 60 seconds, receiving antiplatelets or anticoagulants, or prior bleeding within 7 days). All antiplatelets and anticoagulants were withheld prior to initiation of CRRT in all participants, this was due to the attending physician's decision.

Table 1. Baseline demographics and laboratory data of all patients

Parameters	N=21
Age, years	62.9±13.1
Female, n (%)	11 (52.4)
Body weight, kg	71.6±24.4
Body mass index, kg/m ²	27.2±8.4
Mechanical ventilation, n (%)	21 (100)
Mean arterial pressure, mmHg	86.2±15.2
Central venous pressure, mmHg	17.1±5.3
Norepinephrine, µg/kg/min	0.11 (0.07, 0.26)
Adrenaline, µg/kg/min	0.22±0.99
SOFA score	13.7±3.4
APACHE II score	30.7±6.1
Comorbidities, n (%)	
Diabetes mellitus	10 (47.6)
Hypertension	12 (57.1)
Dyslipidemia	8 (38.1)
Coronary artery disease	2 (9.5)
Cerebrovascular disease	1 (4.8)
Chronic kidney disease	6 (28.6)
Others	8 (38.1)
Indications for CRRT, n (%)	
Metabolic acidosis	13 (61.9)
Volume overload	11 (52.4)
Hyperkalemia	3 (14.3)
Uremia	1 (4.8)
Laboratory investigations	
Hematocrit, %	27±6
Platelets × 10 ³ /µl	99 (69, 211.5)
PT, seconds	17.5 (14.4, 30.8)
INR	2.5 (1.4, 3.4)
aPTT, seconds	42.8±18.0
BUN, mg/dl	56.3±27.7
Creatinine, mg/dl	3.1 (2.0, 5.3)
Potassium, mmol/l	4.4±0.8
HCO ₃ ⁻ , mmol/l	14.1±5.2
Lactate, mmol/l	4.4 (2.2, 13.0)

SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; APACHE, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; CRRT, continuous renal replacement therapy; PT, prothrombin time; INR, international normalized ratio; aPTT, activated partial thromboplastin time; HCO₃⁻, bicarbonate

Dialysis catheter placement sites were right femoral vein in 11 patients (52.4%), right internal jugular vein in 8 patients (38.1%), left internal jugular vein in 1 patient (4.8%), and left common femoral vein in 1 patient (4.8%). Sixty percent of the patients received CVWH and 40% received CVVHDF. The average initial CRRT dose was 30±8 mL/kg/hour. Baseline parameters of CRRT and parameters nearest to the time of filter clot are shown in **Table 2**. The average blood flow rate was 170±36 mL/min. At the beginning of CRRT, conventional FF was 19.7±7.9%, and FF_{Hct} was 19.5±13.8%. All filters clotted within 72 hours. The median filter lifespan was 20 hours and 30 minutes (interquartile range 688 to 2,293 minutes). The duration between the collection of parameters at the time nearest to filter clotting and the actual filter clotting time ranged between 30 minutes to 8 hours. The average conventional FF and FF_{Hct} were 18.2±3.6% and 19.0±9.0%, respectively. The average post-filter hematocrit was 31±5% and the average sieving coefficient was 0.92±0.08.

In univariate analysis, dialysis catheter placement sites other than the right internal jugular vein, systemic hematocrit ≥28%, platelet count ≥100,000/µL, arterial pressure <150 mmHg, venous pressure ≥115 mmHg and transmembrane pressure ≥260 mmHg were significantly associated with decreased filter lifespan (**Table 3**). There was no association between post-filter hematocrit of ≥35% with filter survival. For post-filter hematocrit of ≥40%, the number of patients was too small for a meaningful assessment. In multivariate analysis, factors that were independently associated with decreased filter lifespan were FF_{Hct} ≥20%, dialysis catheter placement site other than the right internal jugular vein, and platelet count ≥100,000/µL. Kaplan-Meier survival curve according to FF_{Hct} <20% and ≥20% at the time of clotting is illustrated in **Figure 1**.

Table 2 Baseline parameters of continuous renal replacement therapy and parameters at the time nearest to filter clot

Parameters (N = 48)	Baseline	At the time nearest to filter clotting
Conventional FF, %	19.7±7.9	18.2±3.6
FF _{Hct} , %	19.5±13.8	19.0±9.0
Sieving coefficient of urea	0.94±0.06	0.92±0.08
Post-filter hematocrit, %	31±9	31±5
Pre-filter hematocrit, %	26±4	27±4
Systemic hematocrit, %	27±5	28±3
Arterial pressure, mmHg	-84±43.5	-147±37
Venous pressure, mmHg	78±40	116±53
Transmembrane pressure, mmHg	89±2	268±90
Blood flow rate, ml/min	170±36	199±7
Pre-dilution replacement flow rate, ml/hr	928±142	975±149
Post-dilution replacement flow rate, ml/hr	738±231	808±243
Dialysate flow rate, ml/hr	922±418	1179±593
Total effluent outflow, ml/hour	2,062±520	2,274±635
Fluid loss, ml/kg/hour	0 (0, 0.5)	0.8 (0.0, 1.6)
Platelet x 10 ³ , /ul	98 (54, 170)	91 (51, 162)
PT, seconds	18 (15, 40)	18 (15, 30)
INR	1.9 (1.5, 2.8)	1.8 (1.4, 2.5)
aPTT, seconds	40±13	37±7

FF, filtration fraction; PT, prothrombin time; INR, international normalized ratio; aPTT, activated partial thromboplastin time; CRRT, continuous renal replacement therapy; FF, filtration fraction

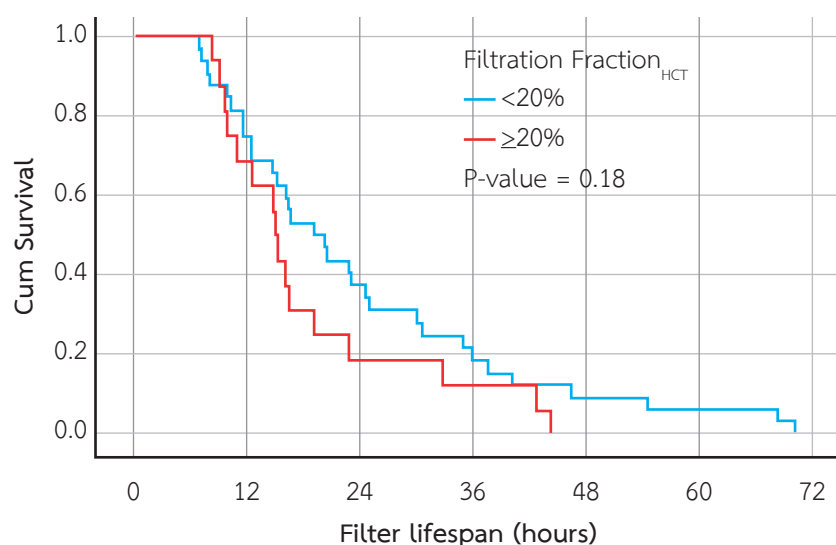


Figure 1. Filter survival according to the filtration fraction_{Hct} <20% and ≥20%
Hct, hematocrit

Table 3 Univariate and multivariate analyses of factors associated with filter clotting

Factors		N	Univariate		Multivariate	
			HR (95%CI)	P-value	HR (95%CI)	P-value
Conventional FF	< 20% ≥ 20%	34 14	1.00 (reference) 1.12 (0.59, 2.11)	0.73	1.00 (reference) 1.40 (0.68, 2.88)	0.37
FF _{Hct}	< 20% ≥ 20%	32 16	1.00 (reference) 1.54 (0.83, 2.85)	0.18	1.00 (reference) 2.18 (1.10, 4.31)	0.03
FF _{Hct}	< 25% ≥ 25%	43 5	1.00 (reference) 2.02 (0.77, 5.30)	0.15	-	-
Post-filter Hct	< 35% ≥ 35%	41 7	1.00 (reference) 0.73 (0.31, 1.74)	0.48	-	-
Post-filter Hct	< 40% ≥ 40%	46 2	1.00 (reference) 2.38 (0.55, 10.34)	0.48	1.00 (reference) 1.92 (0.31, 11.68)	0.48
Pre-filter Hct	< 28% ≥ 28%	30 18	1.00 (reference) 0.91 (0.50, 1.65)	0.74	-	-
Systemic Hct	< 28% ≥ 28%	24 24	1.00 (reference) 1.83 (1.02, 3.28)	0.04	1.00 (reference) 1.44 (0.69, 3.00)	0.33
Sieving coefficient	≥ 0.9 < 0.9	34 14	1.00 (reference) 0.79 (0.41, 1.50)	0.47	1.00 (reference) 1.46 (0.66, 3.23)	0.35
Vascular access site	Rt IJV Non-Rt IJV	20 28	1.00 (reference) 2.37 (1.26, 4.48)	<0.01	1.00 (reference) 2.23 (1.16, 4.29)	0.02
Inotropic drug	No Yes	11 37	1.00 (reference) 1.12 (0.56, 2.21)	0.75	-	-
Mode of CRRT	CWHDF CVWH	19 29	1.00 (reference) 1.00 (0.55, 1.82)	0.99	-	-
Dose of CRRT (mL/kg/hr)	< 30 ≥ 30	17 31	1.00 (reference) 1.70 (0.89, 3.24)	0.11	-	-
Arterial pressure (mmHg)	≥ -150 < -150	27 21	1.00 (reference) 2.20 (1.15, 4.22)	0.02	1.00 (reference) 1.81 (0.92, 3.57)	0.09
Venous pressure (mmHg)	< 115 ≥ 115	25 23	1.00 (reference) 2.02 (1.06, 3.85)	0.03	1.00 (reference) 1.01 (0.38, 2.65)	0.99
TMP (mmHg)	< 260 ≥ 260	21 27	1.00 (reference) 1.97 (1.08, 3.58)	0.03	1.00 (reference) 1.54 (0.82, 2.91)	0.18
Platelet count × 10 ³ (cells/μL)	< 100,000 ≥ 100,000	26 22	1.00 (reference) 2.43 (1.27, 4.64)	<0.01	1.00 (reference) 2.22 (1.08, 4.60)	0.03
PT (seconds)	≥ 20 < 20	23 25	1.00 (reference) 1.24 (0.70, 2.20)	0.47	-	-
INR	≥ 1.5 < 1.5	39 9	1.00 (reference) 1.99 (0.83, 4.74)	0.12	-	-
aPTT (seconds)	≥ 35 < 35	29 19	1.00 (reference) 1.20 (0.67, 2.16)	0.54	-	-

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; FF, filtration fraction; TMP, transmembrane pressure; Hct, hematocrit; IJV, internal jugular vein; CRRT, continuous renal replacement therapy; CVWH, continuous venovenous hemofiltration; CWHDF, continuous venovenous hemodiafiltration; PT, prothrombin time; INR, international normalized ratio; aPTT, activated partial thromboplastin time

Discussion

The main findings of the present study included several factors that were identified as independent risk factors for decreased filter survival in patients undergoing CRRT without anticoagulant. These risk factors included FF_{Hct} of $\geq 20\%$, dialysis catheter placement site other than the right internal jugular vein, and platelet count of $\geq 100,000/\mu L$. However, there were no associations between conventional $FF \geq 20\%$, post-filter hematocrit $\geq 35\%$, sieving coefficient < 0.9 , and arterial pressure < -150 with filter lifespan.

The association between $FF_{Hct} \geq 20\%$ and decreased filter lifespan may be attributed to a more accurate representation of the end-of-filter hemoconcentration. Unlike conventional FF formula, which incorporates ultrafiltration, blood flow, pre-dilution and post-dilution replacement fluid rates, FF_{Hct} utilizes only pre-filter and post-filter hematocrit values. In the situation where post-filter replacement fluid is prescribed, the post-filter hematocrit rises exponentially as the rate of replacement fluid increases. On the other hand, the rate of pre-filter replacement fluid has minimal impact on the post-filter hematocrit. Since hemoconcentration, rather than filtration fraction itself, defines the risk of clot formation, the conventional FF formula may not accurately reflect the extent of end-of-filter hemoconcentration. Therefore, FF_{Hct} may serve as a better alternative to the conventional FF in assessing the risk of filter clotting.

Although post-filter hematocrit has been commonly used as an indicator of hemoconcentration, the present study did not establish an association between post-filter hematocrit of 35% or higher and decreased filter lifespan. Additionally, the number of filters with post-filter hematocrit of 40% or higher was too small for meaningful analysis. The average sieving coefficient at the time of filter clotting was 0.92 indicating sufficient solute clearance, suggesting that other factors were responsible for filter clotting. The association between dialysis catheter placement site other than the right internal jugular vein and decreased filter survival may be explained by the direct route of the right internal jugular venous catheter into the right atrium providing better

blood flow with less turbulence. This finding aligns with the recommendation from the KDIGO guideline, which suggests the use of right internal jugular vein as the first choice for dialysis catheter placement³.

The median filter lifespan in the present study was 20.5 hours which was comparable with the data from the prior systematic review and meta-analysis that reported the average filter lifespan of 22 ± 11 hours⁸. Several randomized controlled trials have demonstrated the benefit of CVVHDF in prolonging filter survival (44% lower failure rate) when compared with CVVH¹⁰⁻¹². However, the present study did not find a significant difference between the mode of CRRT on filter survival. As for other CRRT parameters, there were no associations between arterial pressure and transmembrane pressure of the CRRT circuit with filter survival. On the other hand, the previous study reported the association between increased transmembrane pressure with the risk of filter clotting¹³. The present study revealed the association between increased platelet count with decreased filter survival. Similar finding was reported by the previous single-center, retrospective, observational study conducted at a tertiary referral center in Melbourne, Australia¹⁴. This same study also reported an increase in filter lifespan with higher blood flow rate. However, the present study used a fixed blood flow rate preventing an analysis of different blood flow rates on filter clotting.

The present study was limited by the collection of data every 8 hours instead of continuous monitoring resulting in a lag time between the last dataset and the time of filter clotting. The variation in blood flow rates as a result of vascular access problems was neither recorded nor considered in the calculation. The statistical power is also likely to be affected by the small sample.

Conclusion

FF_{Hct} was an independent predictor of decreased hemofilter survival in patients with AKI who underwent CRRT without anticoagulation. This finding suggests that FF_{Hct} could serve as a compelling alternative to the conventional FF in assessing the risk of filter clotting. Furthermore, increased platelet count and dialysis

catheter placement sites other than the right internal jugular vein were also identified as predictors of decreased filter lifespan. However, it is important to note that these findings should be further validated through future studies with larger sample size to solidify their significance and clinical implications.

Authors' contribution

Salinthip Tiaochoktrakul, Kornchanok Vareesangthip, Thummaporn Naorungroj and Thawee Chanchairujira contributed to the Initiation (idea), conceptualization of hypothesis, the research operation, data curation, storage, data analysis and interpretation, criticism of the results, writing and reviewing the manuscript.

Acknowledgements

This study is supported by Siriraj Research Development Fund (Managed by Routine to Research: R2R).

References

1. Brain M, Winson E, Roodenburg O, McNeil J. Non-anti-coagulant factors associated with filter life in continuous renal replacement therapy (CRRT): a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017 Feb 20;18(1):69.
2. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-184.
3. Ferreruela M, Raurich JM, Ayestarán I, Llompарт-Pou JA. Hyperlactatemia in ICU patients: Incidence, causes and associated mortality. *J Crit Care*. 2017 Dec;42:200–5.
4. Helms J, Severac F, Merdji H, Clere-Jehl R, François B, Mercier E, et al. Performances of disseminated intravascular coagulation scoring systems in septic shock patients. *Ann Intensive Care*. 2020 Jul 10;10(1):92.
5. Joannidis M, Oudemans-van Straaten HM. Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Lond Engl*. 2007;11(4):218.
6. Kramer P, Kaufhold G, Gröne HJ, Wigger W, Rieger J, Matthaei D, et al. Management of anuric intensive-care patients with arteriovenous hemofiltration. *Int J Artif Organs*. 1980 Jul;3(4):225–30.
7. Lauer A, Saccaggi A, Ronco C, Belledonne M, Glabman S, Bosch JP. Continuous Arteriovenous Hemofiltration in the Critically Ill Patient. *Ann Intern Med*. 1983 Oct;99(4):455–60.
8. Jenkins RD, Funk JE, Chen B, Golper TA. Operational Instability in Extracorporeal Filtration of Blood. *Blood Purif*. 1992;10(5–6):292–308.
9. MacEwen C, Watkinson P, Winearls C. Circuit life versus bleeding risk: the impact of achieved activated partial thromboplastin time versus achieved filtration fraction. *Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther*. 2015 Jun;19(3):259–66.
10. Ricci Z, Ronco C, Bachetoni A, D'amico G, Rossi S, Alessandri E, et al. Solute removal during continuous renal replacement therapy in critically ill patients: convection versus diffusion. *Crit Care Lond Engl*. 2006;10(2):R67.
11. Davies HT, Leslie G, Pereira SM, Webb S a. R. A randomized comparative crossover study to assess the affect on circuit life of varying pre-dilution volume associated with CVVH and CVVHDF. *Int J Artif Organs*. 2008 Mar;31(3):221–7.
12. Califano AM, Bitker L, Baldwin I, Fealy N, Bellomo R. Circuit Survival during Continuous Venovenous Hemodialysis versus Continuous Venovenous Hemofiltration. *Blood Purif*. 2020;49(3):281–8.
13. Kakajiwal A, Jemielita T, Hughes JZ, Windt K, Denburg M, Goldstein SL, et al. Membrane pressures predict clotting of pediatric continuous renal replacement therapy circuits. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2017 Jul;32(7):1251–61.
14. Dunn WJ, Sriram S. Filter lifespan in critically ill adults receiving continuous renal replacement therapy: the effect of patient and treatment-related variables. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med*. 2014 Sep;16(3):225–31.
15. Hatamizadeh P, Tolwani A, Palevsky P. Revisiting filtration fraction as an index of hemofilter clotting in continuous venovenous hemofiltration. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15:1660-2.

Effect of Low-dose Heparin Anticoagulation on Number of Dialyzer Reuse in Maintenance Hemodialysis: A Randomized Crossover Study

Wipawee Hantrakul, Thanit Chirananthavat

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Police General Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Heparin is commonly used to prevent clotting of dialyzer in maintenance hemodialysis. Higher dose of unfractionated heparin may increase the risk of bleeding, whereas lower dose may increase the risk of clotting and limit the number of dialyzer reuse. The present randomized crossover study compared the efficacy and safety of low-dose heparin anticoagulation with standard-dose heparin anticoagulation in maintenance hemodialysis.

Method: Seventy five stable maintenance hemodialysis patients underwent 1:1 randomization to receive low-dose heparin anticoagulation protocol (LDP) (loading 15 units/kg and maintenance 500 units/hour) or standard-dose heparin anticoagulation protocol (SDP) (loading 50 units/kg and maintenance dose 1,000 units/hour). Primary outcome was the difference in the number of dialyzer reuse. Secondary outcomes were differences in activated partial thromboplastin time (aPTT), Kt/V, erythropoietin and iron requirements, iron parameters and adverse events.

Results: The number of dialyzer reuse was significantly lower in the LDP group compared with the SDP group (17±4 vs. 13±5 treatments, $p<0.001$). LDP group had lower aPTT values at 2 hours (36±13 vs. 70±36 seconds, $p<0.001$) and 4 hours (31±10 vs. 55±30 seconds, $p<0.001$) after dialysis initiation and Kt/V (1.7±0.4 vs. 1.9±0.4, $p=0.001$) compared with SDP group. Hemoglobin was higher in the LDP group. There were no differences in erythropoietin and iron requirements and iron parameters. Two minor bleeding at the vascular access site occurred in the SDP group. Other minor adverse events were not different between the two groups.

Conclusion: Using low-dose heparin anticoagulation resulted in a lower number of dialyzer reuse compared with standard-dose heparin. The negative impact on dialysis adequacy was also evident. Thus, low-dose heparin anticoagulation should not be recommended in the prevention of dialyzer clotting in maintenance hemodialysis patients with low risk of bleeding.

Keywords: anticoagulation; heparin; dialysis; dialyzer; kidney failure; TCV; ESRD; ESKD

Corresponding author: Thanit Chirananthavat

Email: thanitnet@gmail.com

Received: 9 June 2023; **Revised** 29 June 2023; **Accepted:** 22 July 2023



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

ผลของการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเฮพาริน ขนาดต่ำต่อจำนวนการใช้ตัวกรองซ้ำในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม: การศึกษาแบบสุ่มและข้ามกลุ่ม

วิภาวี ฮันตระกูล, ธนิต จิรนนท์รัช

หน่วยโรคไต, กลุ่มงานอายุรกรรม, โรงพยาบาลตำรวจ

บทคัดย่อ

บทนำ: การใช้เฮพารินเพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือดภายในตัวกรอง เป็นมาตรฐานในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม การใช้เฮพารินในขนาดสูงอาจส่งผลให้เกิดเลือดออกเพิ่มขึ้น ในขณะที่ถ้าใช้เฮพารินในขนาดต่ำ อาจเพิ่มการแข็งตัวของเลือดภายในตัวกรอง ทำให้สามารถใช้ตัวกรองซ้ำ (dialyzer reuse) ได้ในจำนวนครั้งที่ลดลง การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มและข้ามกลุ่ม (randomized crossover) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้เฮพารินขนาดต่ำกับขนาดมาตรฐาน ในการป้องกันการแข็งตัวของเลือดในตัวกรองในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ระเบียบวิธีวิจัย: ผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 75 คน ได้รับการสุ่มเพื่อรับเฮพารินขนาดต่ำ (loading 15 ยูนิต/กิโกรัม และ maintenance 500 ยูนิต/ชั่วโมง) หรือ ขนาดมาตรฐาน (50 ยูนิต/กิโกรัม และ maintenance 1,000 ยูนิต/ชั่วโมง) โดยมีวัตถุประสงค์หลัก คือ ความแตกต่างของจำนวนครั้งของการใช้ตัวกรองซ้ำ และวัตถุประสงค์รอง คือ ความแตกต่างของ activated partial thromboplastin time (aPTT), Kt/V, ขนาดยาอิริโทรพอยอิตินและธาตุเหล็ก ระดับของธาตุเหล็กในเลือด และผลข้างเคียงต่างๆ

ผลการศึกษา: จำนวนครั้งของการใช้ตัวกรองซ้ำของกลุ่มที่ได้รับเฮพารินขนาดต่ำ น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับเฮพารินขนาดมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (17 ± 4 vs. 13 ± 5 ครั้ง, $p < 0.001$) กลุ่มที่ได้รับเฮพารินขนาดต่ำมีค่า aPTT ที่ชั่วโมงที่ 2 (36 ± 13 และ 70 ± 36 วินาที, $p < 0.001$) และ ชั่วโมงที่ 4 (31 ± 10 และ 55 ± 30 วินาที, $P < 0.001$) หลังเริ่มต้นฟอกเลือด และ ค่า Kt/V (1.7 ± 0.4 และ 1.9 ± 0.4 , $p = 0.001$) ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับเฮพารินขนาดมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับฮีโมโกลบินของกลุ่มที่ได้รับเฮพารินขนาดต่ำ มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับเฮพารินขนาดมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญ ไม่พบความแตกต่างกันของขนาดยาอิริโทรพอยอิตินและธาตุเหล็ก และ ระดับของธาตุเหล็กในเลือด ในกลุ่มที่ได้รับเฮพารินขนาดมาตรฐานพบว่ามีเลือดออกเล็กน้อยที่เส้นฟอกเลือดจำนวน 2 ครั้ง นอกจากนี้ไม่พบความแตกต่างของผลข้างเคียงอื่นๆ ระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม

สรุป: การใช้เฮพารินขนาดต่ำส่งผลให้สามารถใช้ตัวกรองซ้ำได้ในจำนวนครั้งที่ต่ำกว่าการใช้เฮพารินขนาดมาตรฐาน และ ยังพบผลในทางลบต่อความพอเพียงของการฟอกเลือด ดังนั้นจึงไม่ควรแนะนำให้ใช้เฮพารินขนาดต่ำเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดสำหรับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำต่อภาวะเลือดออก

คำสำคัญ: เฮพาริน; การแข็งตัวของเลือด; ตัวกรอง; การฟอกไต; ไตวาย; การบำบัดทดแทนไต; การใช้ตัวกรองซ้ำ

Introduction

Heparin is one of the most commonly used anticoagulant agents to prevent clotting of hemodialysis (HD) circuit, dialyzer, and blood. Heparin is a sulfate

polysaccharide that binds to antithrombin and inhibits thrombin and factor Xa. Heparin can reduce the incidence of blood clots but, on the other hand, higher dose of heparin can increase the risk of bleeding. Patients receiving

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ธนิต จิรนนท์รัช

อีเมล: thanitnet@gmail.com

รับบทความ: 9 มิถุนายน 2566; ปรับปรุงแก้ไข 29 มิถุนายน 2566; รับผิดชอบ: 22 กรกฎาคม 2566



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

maintenance HD are already at increased risk of bleeding due to impaired platelet function from accumulation of uremic toxins. Gastrointestinal bleeding, intracerebral hemorrhage and intra-abdominal bleeding are among the most common bleeding incidences in HD patients. Heparin can also inhibit lipoprotein lipase which normally breaks down triglycerides resulting in an elevation of triglycerides and increasing the risk of atherosclerosis. Heparin also suppresses angiotensin II receptors in the kidney causing a reduction in aldosterone resulting in an increase in serum potassium.¹

Standard-dose heparin protocol (SDP) is the standard anticoagulant protocol of unfractionated heparin for maintenance HD. To alleviate the adverse effects of high dose heparin, low-dose heparin protocol (LDP) has been proposed.² The previous study comparing low-dose heparin (loading 5-10 units/pounds body weight and maintenance 10 units/pounds body weight/hour) with regional heparin revealed lower rate of bleeding complication with low-dose heparin (10% vs. 19%, $p < 0.05$).³ Another study using 50% reduction in the heparin dose showed no difference in the thrombosis rate compared with regional heparin. However, heparin-coated filter was used in this study.⁴ The previous small study comparing SDP to LDP in maintenance HD revealed no difference in the number of dialyzer reuse. Lower erythropoietin dose and activated partial thromboplastin time (aPTT) were noted in the LDP group. However, the number of patients in each group was small making it difficult to draw a meaningful conclusion.²

Most countries continue to favor unfractionated heparin anticoagulation during HD procedure because of the ease of use and low cost. In Thailand, the standard loading and maintenance doses are 50 units/kg and 800-1,500 units/hour, respectively. Among patients with increased risk of bleeding, flushing with normal saline or regional citrate anticoagulation is recommended.⁵ In the United States, typical loading and maintenance doses are 75-100 units/kg and 1000-1500 units/hour, respectively. In the Europe, the SDP consists of 50 units/kg loading with the maintenance rate of 800-1,500 units/hour, whereas the LDP consists of 10-25 units/kg loading with the

maintenance rate of 500-1000 units/hour.⁶ Dose reduction in patients at high risk of bleeding is a common practice in both the United States and Europe.

The present randomized crossover study was designed to examine the efficacy and safety of LDP compared with SDP in maintenance HD. The primary outcome was the difference in the number of dialyzer reuse and secondary outcomes were differences in aPTT, Kt/V, erythropoietin and iron requirements, iron parameters and adverse events.

Materials and Methods

Study Design and Setting

This is a randomized crossover trial in maintenance HD patients at Nawuti Somdet Ya Hospital, Bangkok, Thailand between April 2020 to January 2022. The study was approved by the Institutional Review Board of Police General Hospital and written informed consents were obtained from all participants.

Participants

Patients receiving outpatient in-center hemodialysis were screened for participation. The eligibility criteria were age ≥ 18 years, receiving HD 3 times/week and using unfractionated heparin as an anticoagulant. The exclusion criteria were: (1) receiving warfarin; (2) acute infection (body temperature $\geq 38.0^\circ\text{C}$); (3) congestive heart failure (swelling, shortness of breath, crepitations, volume overload on the chest x-ray); (4) hospitalization during the past month; (5) acute vascular event including coronary event, cerebrovascular accident and limb ischemia; (6) history of < 10 times of dialyzer reuse; and (7) hepatitis or HIV infection.

Outcomes

The primary outcome was the difference in the number of dialyzer reuse. The dialyzer was replaced with the new one when the mean total cell volume (TCV) was $< 80\%$ or when the reuse reached 20 times. Secondary outcomes were differences in TCV, aPTT, spKt/V, hemoglobin, erythropoietin and intravenous iron requirements, iron parameters, platelet count, serum potassium and triglycerides, and adverse events.

Estimation of the Sample Size

Based on the previous study, we hypothesized that the use of LDP would not influence the number of dialyzer reuse compared with SDP. The number of patients from that study was 100 per arm.²

Randomization and Crossover

The patients were randomized 1:1 to receive LDP

(loading 15 units/kg and maintenance 500 units/hour) or SDP (loading 50 units/kg and maintenance 1,000 units/hour) until the TCV became <80% or the number of maximum reuse (20 times) was reached. The patient was then assigned a different regimen of heparin until the same endpoint was reached. (Figure 1)

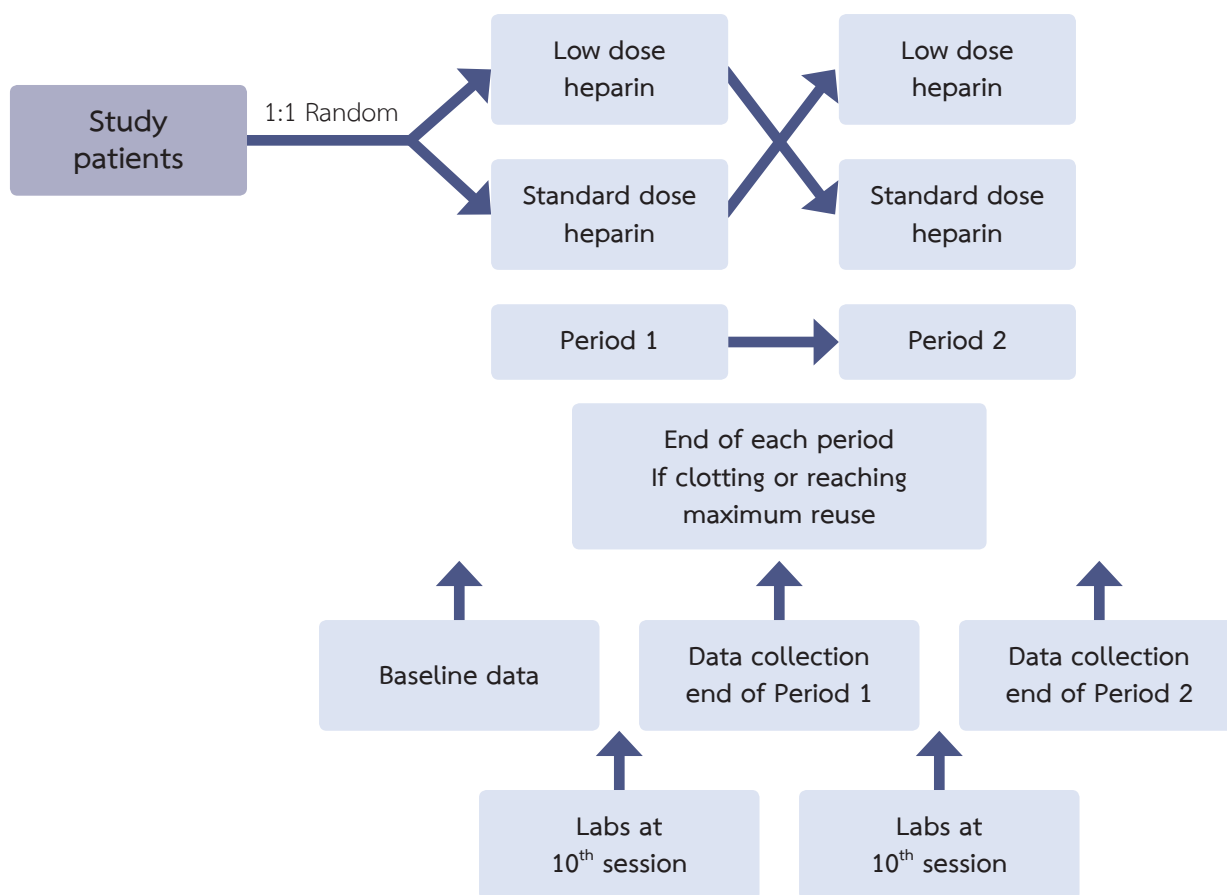


Figure 1. Study Diagram

Biochemical data

Baseline demographic data including age, sex, dry body weight, height, body mass index, dialysis vintage, underlying diseases, etiology of kidney failure, the use of antiplatelet agents, types of vascular access, blood flow, dialysate flow and ultrafiltration rates were recorded at baseline. Blood collection for laboratory tests were collected at the 10th HD session and at the end of the study. For aPTT test, blood was taken prior to the start of HD, at 2 hours into HD session and at the end of HD session. Bleeding events were recorded throughout the

study period.

Statistical analysis

Data are presented as mean±standard deviation, median (interquartile range), frequency and proportion. Since this was a crossover study, the changes in primary and secondary outcomes were evaluated over a period of 3 months for each stage of the study. Differences between two groups were compared using Student's t-test, Wilcoxon signed-rank test, or Fisher's exact test. P<0.05 was considered statistically significant.

Results

One hundred patients were screened, and 75 patients were included in the final analysis (Figure 2). Baseline characteristics of all patients are shown in Table 1. The mean age was 55.9 ± 14.8 years and the average body mass index was 23.1 ± 4.6 kg/m². Forty three percent were females and 39% were diabetic. The median dialysis vintage was 5.6 years. Etiologies of end-stage kidney disease were hypertension 62.7% and diabetic nephropathy 33.4%. Table 2 shows the type of vascular access, blood and dialysate flow rates and ultrafiltration rate for the LDP and SDP groups after randomization. The most common type of vascular access was arteriovenous fistula. Blood flow and dialysate flow rates and ultrafiltration rate were comparable between the two groups. Table 3 shows the dose of unfractionated heparin in the LDP and SDP groups. The loading and maintenance doses were significantly lower in the LDP group compared with the SDP group.

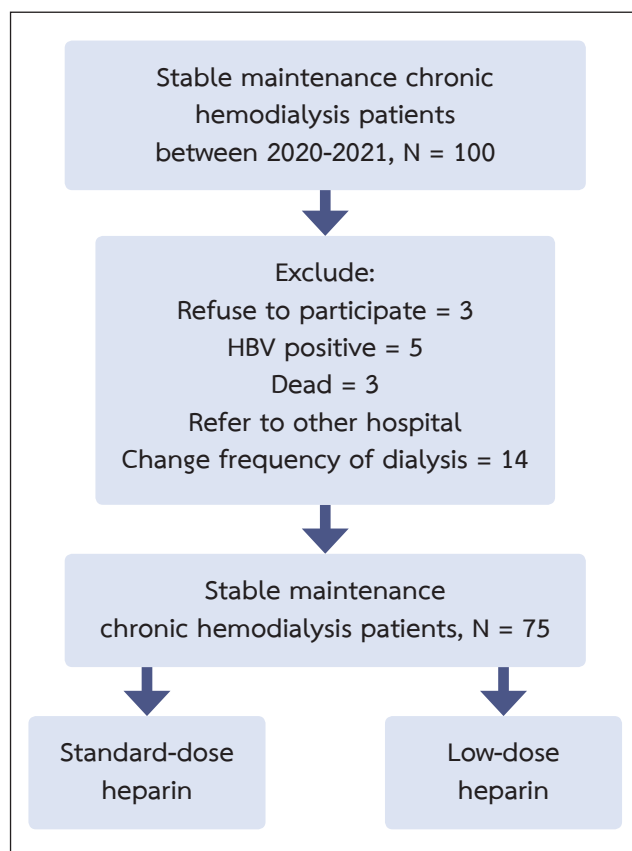


Figure 2 Study Flow Chart

Table 1. Baseline characteristics of all patients

Parameters	N=75
Age (years)	55.9±14.8
Female (n/%)	32 (42.7%)
Body weight (kg)	61.1±15.1
Height (cm)	162±8.8
Body mass index (kg/m ²)	23.1±4.6
Dialysis vintage (years)	5.6 (3.2,9)
Underlying diseases (n/%)	
Hypertension	73 (97.3%)
Diabetes mellitus	29 (38.7%)
Cardiovascular disease	15 (20%)
Others	28 (37%)
Etiology of kidney failure (n/%)	
Hypertension	47 (62.7%)
Diabetic nephropathy	25 (33.4%)
Others	3 (4%)
Use of antiplatelets and anticoagulants (n/%)	
Aspirin	20 (26.7%)
Aspirin and clopidogrel	4 (5.3%)
Aspirin and ticagrelor	1 (1.3%)
Apixaban	1 (1.3%)
Clopidogrel	1 (1.3%)

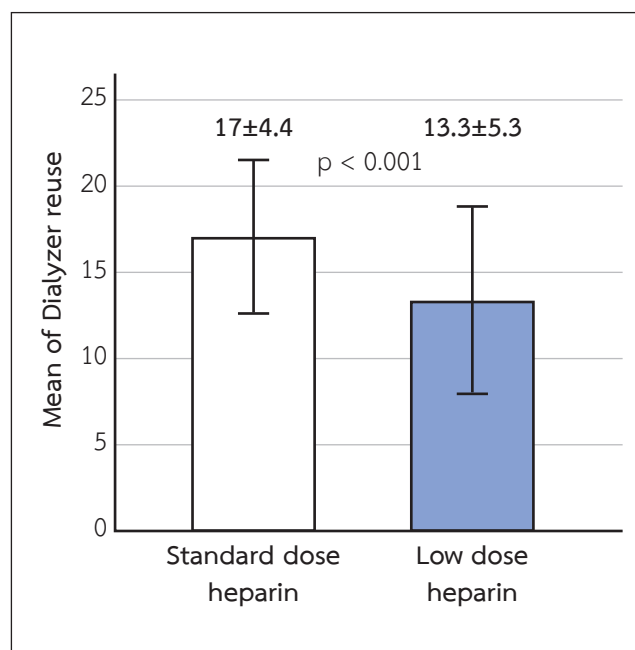
Table 2. Hemodialysis parameters

Parameters	Standard Dose	Low Dose
Double lumen catheter (n/%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
Arteriovenous fistula (n/%)	53 (70.7%)	53 (70.7%)
Arteriovenous graft (n/%)	8 (10.7%)	8 (10.7%)
Tunneled cuffed catheter (n/%)	13 (17.3%)	13 (17.3%)
Blood flow rate (mL/min)	354.7±60.5	353.3±61.7
Dialysate flow rate (mL/min)	524±81.9	520±75.3
Ultrafiltration rate (mL/hour)	684.7±220.1	695.3±225.4

Table 3. The amount of unfractionated heparin

Unfractionated Heparin	Standard Dose	Low Dose	P-value
Loading dose (units/kg)	46±7	13±3	<0.001
Total loading dose (units)	2773±768	817±307	<0.001
Maintenance dose (units/hour)	993±58	500±0	<0.001
Total maintenance dose (units)	2980±173	1500±0	<0.001
Total dose (units)	5753±844	2317±307	<0.001

The LDP group had significantly lower number of dialyzer reuse compared with the SDP group (13.3 ± 5.3 vs. 17 ± 4.4 , $p < 0.001$) (Figure 3). The TCV was also substantially lower in the LDP group. The aPTT values at 2 hours and 4 hours after the start of HD session were lower in the LDP group (Table 4). Lower spKt/V was observed in the LDP group. Hemoglobin was higher in the LDP group, but erythropoietin and iron requirements, transferrin saturation and serum ferritin were similar among the two groups. There were no differences in platelet count, serum triglyceride and potassium between the two groups (Table 5). Minor bleeding at vascular access site occurred only twice in the SDP group (0.2% vs. 0%, $p = 0.507$). There was no incidence of major bleeding such as gastrointestinal bleeding or intracerebral hemorrhage in either group.

**Figure 3.** Number of dialyzer reuse**Table 4.** Total cell volume and activated partial thromboplastin time after the start of hemodialysis session

Parameters	Standard Dose	Low Dose	P-value
TCV (ml)	95.2±15.5	78.3±19	<0.001
aPTT (seconds)			
0 hour	32.3±12.6	31.8±17.8	0.8724
2 hours	69.8±35.9	36.3±12.7	<0.001
4 hours	54.5±29.8	31.3±10	<0.001

TCV, total cell volume; aPTT, activated partial thromboplastin time

Table 5. Dialysis adequacy, erythropoietin and iron requirements and laboratory data

Parameters	Standard Dose	Low Dose	P-value
spKt /V	1.9±0.4	1.7±0.4	0.001
Hemoglobin (g/dL)	9.3±1.3	9.7±1.3	0.015
Erythropoietin (units/week)	9324±3445	9149±3455	0.17
Intravenous iron (mg/month)	428.6±221.7	371.4±239.0	0.414
Transferrin saturation (%)	31.2±13.1	31.2±13.7	0.99
Ferritin (ng/mL)	258.1 (139.7,427.4)	318.8 (121.3,450.5)	0.095
Platelets (cells × 1000/μL)	192.6±59.5	191.7±64.9	0.818
Serum triglyceride (mg/dL)	118 (82,160)	115 (74,167)	0.798
Serum potassium (mmol/L)	4.2±0.5	4.2±0.6	0.628

Discussion

The main findings of the present study included LDP significantly reduced the number of dialyzer reuse compared with SDP. This was associated with lower TCV and spKT/V in the LDP group. Apart from lower hemoglobin in the SDP group, other parameters including erythropoietin and intravenous iron requirements, iron parameters, platelet count serum triglyceride and potassium were comparable between the two groups. Minor bleeding at vascular access site occurred twice in the SDP group.

The reduced number of dialyzer reuse in the LDP group was likely due to an increase in minute clotting within the dialyzer. This was supported by lower aPTT values at 2 hours and 4 hours after the start of HD in the LDP group. The previous study has demonstrated the association between higher aPTT and decreased likelihood of blood clots in the dialyzer.⁷ The average value of TCV was also significantly lower in the LDP group which reflected the continued reduction in the effective dialyzer volume due to repeated clotting. This resulted in lower spKt/V in the LDP group.

The average hemoglobin in the LDP group was substantially higher compared with the SDP group. Bleeding events, erythropoietin and intravenous iron requirements and iron parameters were similar between the two groups and could not explain the difference in hemoglobin. It is possible that minute bleeding at vascular access site might occurred more frequently in the SDP group. This small amount of bleeding might be considered trivial at the time but the cumulative effect over several HD sessions could result in a decrease in hemoglobin in the SDP group.

Other side effects of high dose heparin including thrombocytopenia, increased serum triglyceride and potassium were not different between the LDP and SDP groups confirming the safety of SDP in maintenance HD. The strength of this study is the study design which is a randomized crossover trial. The present study is limited by small number of patients and the use of surrogate outcomes.

In conclusion, LDP resulted in a lower number of dialyzer reuse compared with SDP. This was associated with reduced TCV and dialysis adequacy in the LDP group. LDP offered no advantage in terms of side effects compared with SDP. Therefore, LDP should not be recommended in prevention of dialyzer clotting in maintenance HD patients with low risk of bleeding.

References

1. Shen JI, Winkelmayer WC. Use and safety of unfractionated heparin for anticoagulation during maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:473–486.
2. Murea M, Russell GB, Daeiagh P, et al. Efficacy and safety of low-dose heparin in hemodialysis. *Hemodial Int.* 2018;22(1):74–81.
3. Swartz RD, Port FK. Preventing hemorrhage in high-risk hemodialysis: regional versus low-dose heparin. *Kidney Int.* 1979;16(4):513–518.
4. Chanard J, Lavaud S, Maheut H, Kazes I, Vitry F, Rieu P. The clinical evaluation of low-dose heparin in haemodialysis: a prospective study using the heparin-coated AN69 ST membrane. *Nephrology.* 2008;23:2003–2009.
5. Chairat Shayakul, editor. *Hemodialysis Clinical Practice Recommendation 2014.* Bangkok (Thailand): October Press Publishing; 2014.
6. Claudel SE, Miles LA, Murea M. Anticoagulation in hemodialysis: A narrative review. *Semin Dial.* 2020;34:103–115.
7. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. *Handbook of dialysis.* 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.

C3 Glomerulonephritis: A Case Report and Literature Review

Thidarat Luxsananan¹, Nuttasith Larpparisuth¹, Ngeontra Tantranont²

¹*Division of Nephrology, Department of medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand*

²*Department of Pathology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand*

Abstract

Membranoproliferative glomerulitis is a characteristic pathological finding in several systemic diseases including systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, and plasma cell dyscrasia. The malfunction of C3 complement system causing the uncommon nephritic syndrome called C3 glomerulonephritis is also associated with pathological changes which are characteristic of membranoproliferative glomerulonephritis. High clinical suspicion and kidney biopsy are required to make a diagnosis of C3 glomerulonephritis. Like other glomerulonephritis, prompt treatment with immunosuppression can improve renal outcome. This is a report a 73-year-old man presenting with rash on both feet and acute kidney injury with nephritic urine sediments. The results of kidney biopsy were compatible with C3 glomerulonephritis. Further testing with serum immunofixation was not suggestive of monoclonal gammopathy, which is commonly associated with this condition in patients older than 50 years.

Keywords: glomerulonephritis; immune complex; GN; glomerular disease; proteinuria; hematuria; immunosuppressive

Corresponding author: Thidarat Luxsananan

Email: francine_net@hotmail.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.

ภาวะไตอักเสบ C3 glomerulonephritis

จิตรัตน์ ลักษณะนันท์¹, นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ¹, เจนตรา ทันธรานนท์²

¹สาขาวิทย์วิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

²ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ภาวะไตอักเสบ membranoproliferative glomerulonephritis เป็นลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบได้ในโรคเชิงระบบหลายโรค ได้แก่ โรคเอสแอลอี โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคไซเกร็น ภาวะที่เซลล์พลาสมาผลิตอิมมูโนโกลบูลินมากผิดปกติ เป็นต้น อีกสาเหตุหนึ่งที่มีความสำคัญแต่พบได้ไม่บ่อยคือ การอักเสบของโกลเมอรูลัสอันเป็นผลจากการทำงานที่ผิดปกติของคอมพลีเมนต์ชนิด C3 โดยเรียกภาวะนี้ว่า C3 glomerulonephritis การวินิจฉัยภาวะ C3 glomerulonephritis ต้องอาศัยการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไต ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตอักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุชัดเจน การวินิจฉัยที่ถูกต้องและรวดเร็ว สามารถนำไปสู่การรักษาด้วยยากดภูมิได้อย่างทันท่วงที ซึ่งอาจส่งผลให้ผลลัพธ์ทางไตดีขึ้น บทความนี้เป็นรายงานผู้ป่วยชายอายุ 73 ปี มีอาการเป็นผื่นที่ขาทั้ง 2 ข้าง ร่วมกับมีภาวะไตวายเฉียบพลัน และมีโปรตีนและเม็ดเลือดแดงรั่วในปัสสาวะ ผู้ป่วยได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไตซึ่งพบว่าผลตรวจเข้าได้กับภาวะ C3 glomerulonephritis การตรวจเพิ่มเติมโดย serum immunofixation ไม่พบว่ามีภาวะ monoclonal gammopathy ร่วมด้วย ซึ่งภาวะ monoclonal gammopathy นี้มักพบร่วมกับภาวะ C3 glomerulonephritis ในผู้ป่วยที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป

คำสำคัญ: ไตอักเสบ; โปรตีนรั่ว; เนฟโรติก; ไตวาย; โรคไตเรื้อรัง

บทนำ

ภาวะไตอักเสบ Membranoproliferative glomerulonephritis เป็นลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบร่วมได้ในโรคต่าง ๆ หลายโรค เช่น ภาวะไตอักเสบจากภูมิคุ้มกัน (Lupus nephritis) โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคไซเกร็น (Sjogren's Syndrome) ภาวะไตอักเสบภายหลังจากการติดเชื้อ (Postinfectious glomerulonephritis) ภาวะไตอักเสบที่สัมพันธ์กับภาวะที่เซลล์พลาสมาผลิตอิมมูโนโกลบูลินมากผิดปกติ (monoclonal gammopathy) อีกสาเหตุหนึ่งที่แม้จะพบได้ไม่บ่อยแต่มีความสำคัญ คือ การอักเสบของโกลเมอรูลัสอันเป็นผลจากการทำงานที่ผิดปกติของระบบคอมพลีเมนต์ โดยเฉพาะชนิด C3 หรือที่เรียกว่า C3 glomerulonephritis การวินิจฉัยภาวะนี้ต้องอาศัยการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยที่มีภาวะไตอักเสบที่ไม่ทราบสาเหตุ อันจะนำไปสู่สามารถนำมาซึ่งการรักษาอย่างทันท่วงที

บทความนี้เป็นรายงานผู้ป่วยชายอายุ 73 ปี ที่มาด้วยอาการผื่นที่ขาทั้ง 2 ข้าง ร่วมกับมีภาวะไตวายเฉียบพลัน ตรวจพบโปรตีนและเม็ดเลือดแดงรั่วในปัสสาวะ การตรวจเพิ่มเติมไม่พบภาวะ

monoclonal gammopathy ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของไตเข้าได้กับภาวะ C3 glomerulonephritis อันเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยในเวชปฏิบัติ และโดยมากผู้ป่วย C3 glomerulonephritis ที่มีอายุมากกว่า 50 ปี มักพบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะ monoclonal gammopathy

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 73 ปี ไม่มีโรคประจำตัว

2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการปวดข้อเท้า 2 ข้าง ไม่บวมแดง ร่วมกับพบผื่นแดงนูนเล็กน้อย กดไม่จางที่ขา 2 ข้าง เริ่มขึ้นจากตำแหน่งข้อเท้าลามขึ้นมาที่หน้าแข้งและปลายเท้า ไม่คัน ไม่เจ็บ ต่อมาขาทั้ง 2 ข้างเริ่มบวม โดยไม่มีหนังตาบวม และไม่มีท้องบวมโต ไม่มีตัวเหลืองตาเหลือง นอนราบได้ ไม่มีอาการลุกขึ้นมานั่งหอบเหนื่อยกลางดึก ไม่แน่นหน้าอก ปัสสาวะออก 4-5 ครั้งต่อวัน ปฏิเสธประวัติปัสสาวะกลางคืน ปัสสาวะเป็นฟอง/เป็นเลือด/สีน้ำตาลเนื้อมีปวดเมื่อยตามตัว มีไข้ต่ำ ๆ ปฏิเสธประวัติรับประทานยาแก้ปวด ยาสมุนไพร หรือ ยาฆ่าเชื้อ

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: จิตรัตน์ ลักษณะนันท์

อีเมล: francine_net@hotmail.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.

11 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน ตรวจร่างกายพบความดันโลหิต 121/73 มิลลิเมตรปรอท ชีพจร 76 ครั้งต่อนาที อุณหภูมิ 36.3 องศาเซลเซียส พบผื่นแดงเป็นลักษณะ bleb และ vesicles ที่หลังเท้าทั้ง 2 ข้าง

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น cellulitis ได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล และได้รับยา ceftriaxone ร่วมกับ clindamycin เป็นเวลา 6 วัน ระหว่างที่เข้ารับการรักษาดังกล่าวในโรงพยาบาลพบว่าความดันโลหิตอยู่ในเกณฑ์ปกติ (ความดัน systolic 130-160 มิลลิเมตรปรอท) แต่ตรวจติดตามค่าครีเอตินีน (serum creatinine) พบว่าเพิ่มขึ้นจาก 1.28 มก./ดล. เป็น 4.9 มก./ดล. ในช่วงเวลา 6 วัน ตรวจปัสสาวะพบ albumin 2+, WBC 20-30/ HPF, RBC 30-50/ HPF ผลตรวจอุตราสารพบว่าไตข้างขวามีขนาด 10.8 x 5.2 ซม. ไตข้างซ้ายมีขนาด 10.4 x 5.4 ซม. ไม่พบภาวะกรวยไตบวม (hydronephrosis) หรือ นิ่ว หลังผู้ป่วยได้รับสารน้ำทางหลอดเลือดแล้ว ตรวจติดตามการทำงานของไตพบว่าไม่ดีขึ้น จึงส่งตัวผู้ป่วยไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลประจำจังหวัด ผู้ป่วยได้รับ

การรักษาด้วยยา dexamethasone เป็นเวลา 3 วัน แต่ยังคงพบความดันโลหิตสูงตลอด และขาทั้ง 2 ข้างยังบวมมาก จึงย้ายมารักษาต่อที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย

แรกรับที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย พบว่าผื่นที่ขาทั้ง 2 ข้างเริ่มแห้งตกสะเก็ด แต่ยังมีขาบวมอยู่ ไม่มีอาการปวดข้อแล้ว ไม่มีอาการชาหรืออ่อนแรงที่แขนและขา ไม่มีอาการหายใจเหนื่อย หายใจเสียงวี๊ด ไอเสมหะ ไอเป็นเลือด น้ำมูกเรื้อรัง ผื่นม่วง ผื่นแพ้แสง ผื่นที่หน้า หรืออาการปวดท้อง

การตรวจร่างกายพบ ความดันโลหิต 172/98 มิลลิเมตรปรอท ชีพจร 78 ครั้งต่อนาที อุณหภูมิ 36.5 องศาเซลเซียส not pale, no jaundice, no saddle nose, no superficial lymphadenopathy, generalized pitting edema 2+ both legs, multiple ill-defined erythematous and hyperpigmented patches with hemorrhagic crust both legs ตรวจร่างกายระบบอื่นปกติ

ตารางที่ 1 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผลการตรวจปัสสาวะ	ผลการตรวจเลือด
Sp.gr. 1.008 Albumin 2+ WBC 2-3 cells/HPF, RBC 20-30 cells/HPF No cast Urine protein creatinine ratio (UPCR) 2.3 g/g creatinine	BUN 77.7 mg/dL, creatinine 2.67 mg/dL, Na 139 mmol/L, K 4.5 mmol/L, Cl 109 mmol/L, CO ₂ 21 mmol/L Calcium 8.4 mg/dL, PO ₄ 4.6 mg/dL Plasma glucose 118 mg/dL
	Serum albumin 2.7 g/dL, globulin 3.9 g/dL
	C3 20.3 mg/dL (83 – 177), C4 6.87 mg/dL (17 – 40)
	Total bilirubin 0.33 mg/dL, AST 16 U/L ALT 23 U/L ALP 63 U/L
	Hb 13 g/dL, Hct 39.2 %, WBC 15260 cells/mm ³ , N 82.9 %, L 7.3 %, Platelets 488000 cells/mm ³

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม

- HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV: Negative
- Serum protein electrophoresis: Possible monoclonal spike present in gamma globulin region
- Immunofixation: No monoclonal gammopathy detected
- ANA: Negative
- Anti-PR3, Anti-lactoferrin, Anti-MPO, Anti-elastase, Anti-cathepsin G, Anti-BPI: Negative

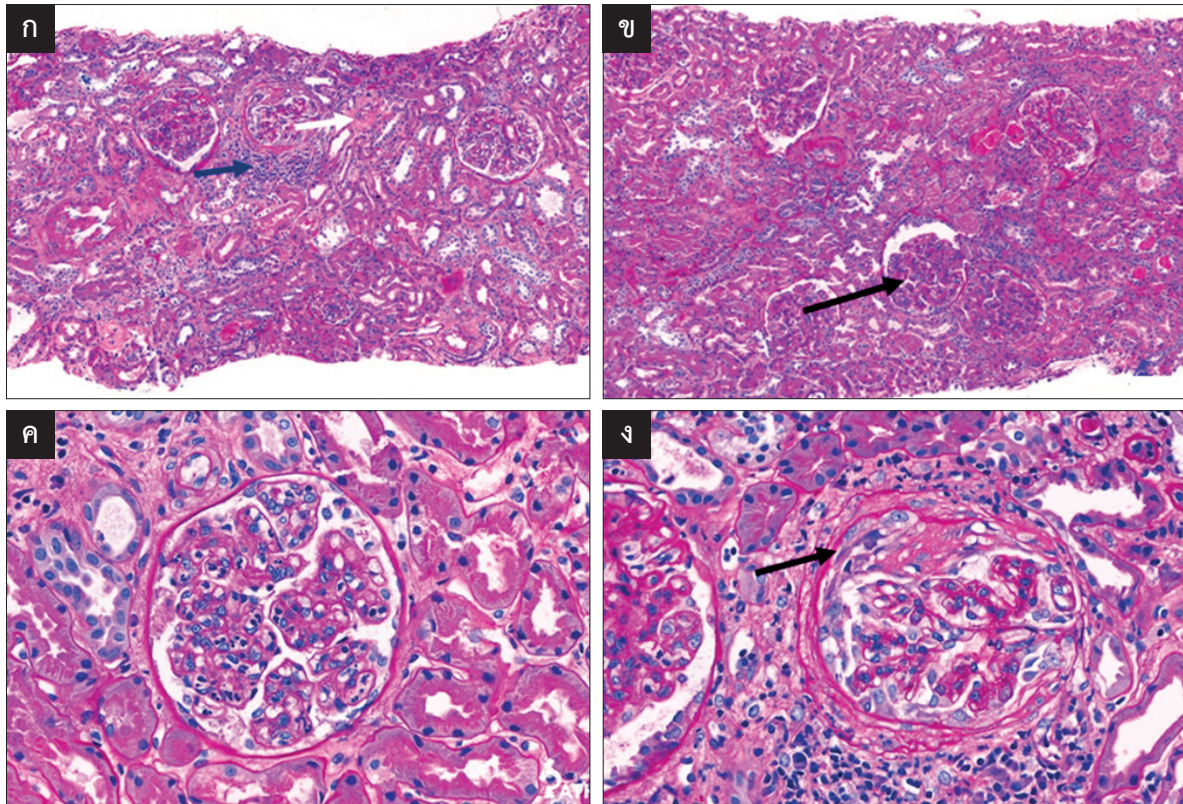
ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis)

ที่ผิวหนัง และมีภาวะไตวายเฉียบพลันอันน่าจะเป็นจากการอักเสบของโกลเมอรูลัส เนื่องจากตรวจพบโปรตีนและเม็ดเลือดแดงรั่วในปัสสาวะ หลังจากติดตามการทำงานของไตพบว่าระดับครีเอตินีนในเลือดอยู่ระหว่าง 2.5 – 2.8 มก./ดล. หลังจากซักประวัติ ตรวจร่างกายแล้วไม่พบสาเหตุอื่นของภาวะไตวายเฉียบพลัน ผู้ป่วยจึงได้รับการเจาะตรวจชิ้นเนื้อไตเพิ่มเติมเนื่องจากสงสัยภาวะ rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN)

ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อไต ดังแสดงในรูปที่ 1 พบโกลเมอรูลัสจำนวน 24 โกลเมอรูลัส โดยมีลักษณะของ global sclerosis 3 โกลเมอรูลัส fibrocellular crescent 1 โกลเมอรูลัส โกลเมอรูลัสที่เหลือทั้งหมดมี endocapillary

และ mesangial hypercellularity ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของเซลล์ neutrophil นอกจากนี้ยังพบว่ามี tubular atrophy และ interstitial fibrosis ประมาณร้อยละ 10 พบลักษณะของ acute

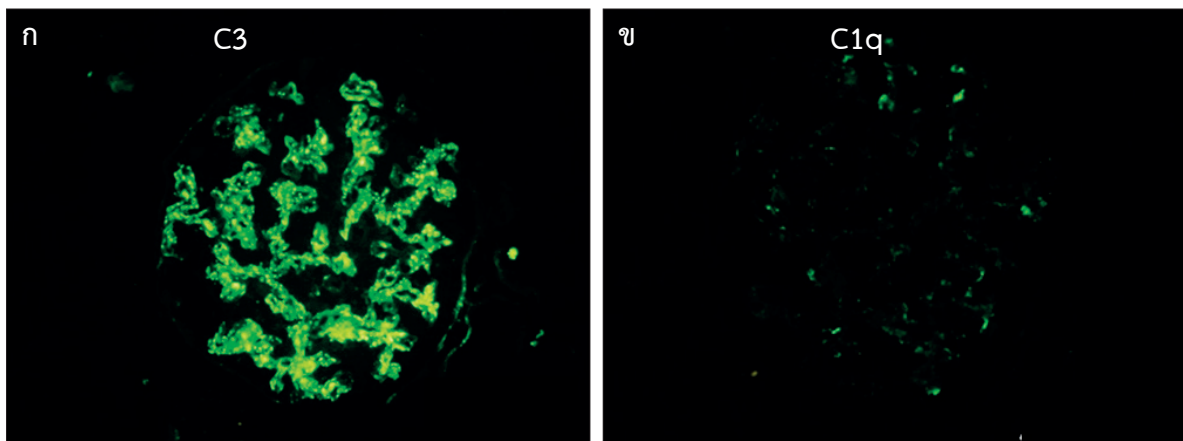
tubular injury กระจายตัวเป็นหย่อมๆ และมีเซลล์ lymphocyte ในบริเวณของ interstitium เล็กน้อย ผนังของหลอดเลือดแดงมีลักษณะปกติ



รูป 1 พยาธิวิทยาของไต

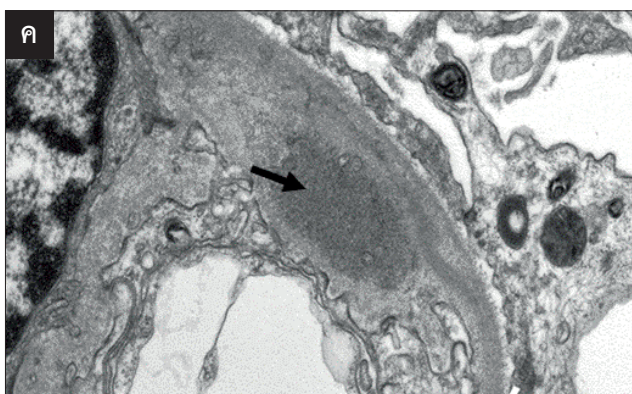
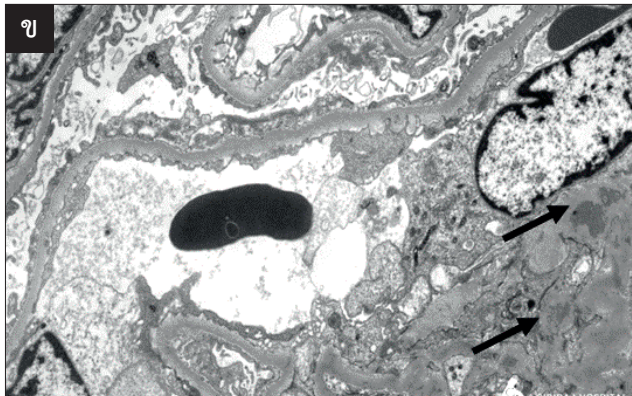
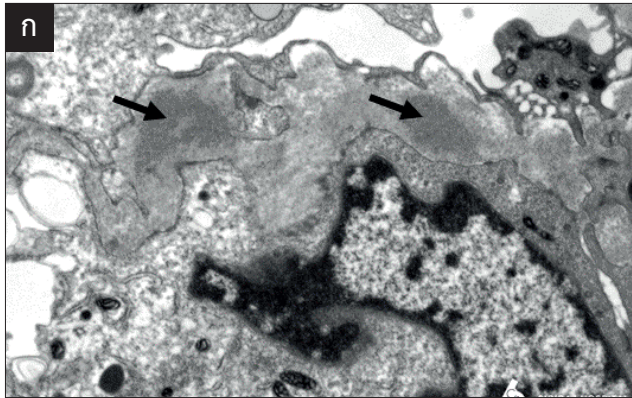
ก. Global sclerotic glomerulus (ลูกศรสีขาว) และ เซลล์เม็ดเลือดขาวในบริเวณ interstitium (ลูกศรสีดำ) (10X, PAS); ข. Endocapillary และ mesangial hypercellularity ในโกลเมอรูลัส (10X, PAS); ค. Endocapillary และ mesangial hypercellularity ในโกลเมอรูลัส ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของ neutrophil (40X, PAS); ง. Fibrocellular crescent ในโกลเมอรูลัส (ลูกศร) (40X, PAS)

การย้อม immunofluorescence พบว่ามีการติด C3 ปริมาณ 3+ (รูปที่ 2ก) และ C1q ปริมาณ trace (รูปที่ 2ข) บริเวณ glomerular capillary wall และ mesangium



รูปที่ 2 ผลการย้อม immunofluorescence

การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน ดังแสดงในรูปที่ 3 พบ electron-dense deposits ที่บริเวณ subepithelium, intramembranous, subendothelium และ mesangium พบ foot process effacement ประมาณร้อยละ 80 ไม่พบ subepithelial hump หรือ tubuloreticular inclusion



รูป 3 ภาพจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน

ก. แสดง subepithelial deposits (ลูกศร) และ foot process effacement; ข. แสดง Mesangial deposits (ลูกศร); ค. แสดง Subendothelial deposits (ลูกศร)

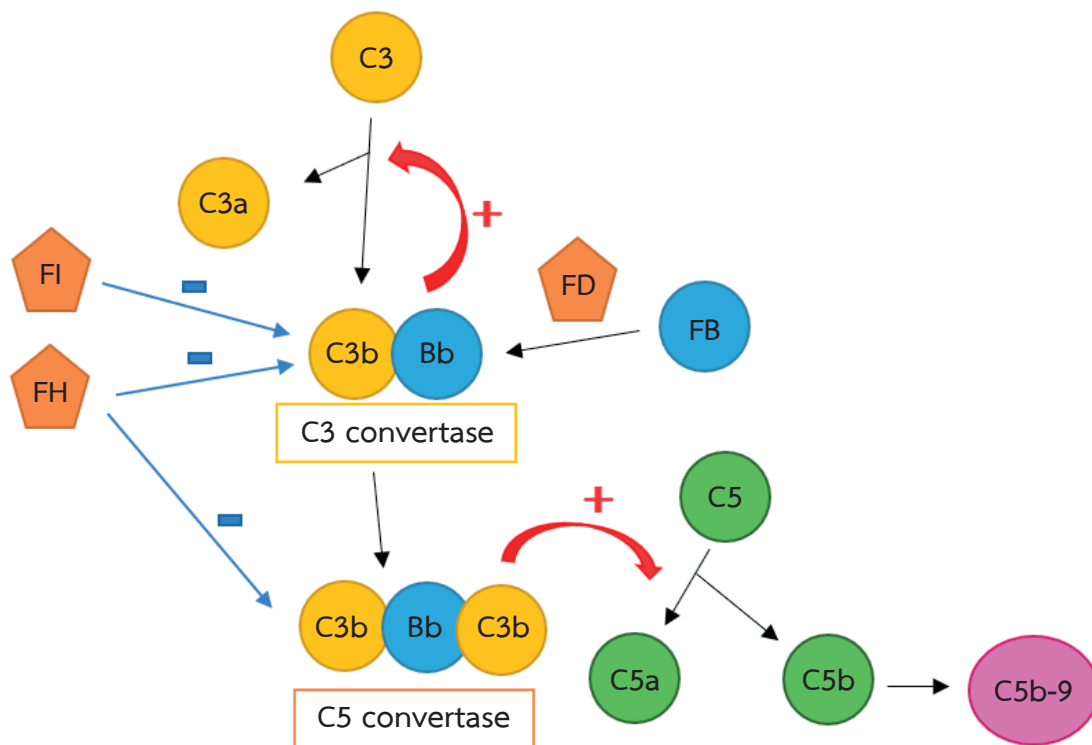
ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น C3 glomerulonephritis ซึ่งไม่สัมพันธ์กับ paraproteinemia ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย prednisolone 15 มก./วัน และ azathioprine 100 มก./วัน เมื่อติดตามผู้ป่วยหลังได้รับการรักษาไปแล้ว 6 เดือน พบว่าซีรัม ครีเอทีนีนลดลงมาอยู่ที่ 1.36 มก./ดล. และ ผลตรวจปัสสาวะ albumin – negative, WBC 0-1 cell/HPF, RBC 0-1 cell/HPF, no cast

บททวนวรรณกรรม

ภาวะไตอักเสบ C3 glomerulonephritis เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยในเวชปฏิบัติ อุบัติการณ์ของโรคนี้ในปัจจุบันยังไม่มีรายงานชัดเจน แต่มีรายงานอุบัติการณ์รวมของกลุ่มโรค C3 glomerulopathy ซึ่งประกอบไปด้วย C3 glomerulonephritis และ Dense deposition disease ในประเทศสหรัฐอเมริกา ที่พบ 1 – 3 รายต่อประชากร 1 ล้านราย¹ และประเทศสหราชอาณาจักรและไอร์แลนด์ที่พบ 1 – 2 รายต่อประชากร 1 ล้านราย²

กลไกการเกิดโรค

ภาวะไตอักเสบ C3 glomerulonephritis เกิดจากความผิดปกติของการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์ตามกระบวนการ alternative ซึ่งตามปกติแล้วการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์จะถูกควบคุมโดยปัจจัยยับยั้งหลายชนิด กระบวนการ alternative นี้จะเริ่มจากคอมพลีเมนต์ชนิด C3 ที่จะสลายตัวได้เองเกิดเป็น C3a และ C3b ซึ่ง C3b จะจับกับ Factor Bb อันได้มาจากการสลายตัวของ factor B โดยสาร C3 convertase หรือ Factor D ซึ่งมีหน้าที่ย้อนกลับไปกระตุ้นการสลายตัวของ C3 เกิดเป็นวงจรกระตุ้นการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์ต่อไปเรื่อยๆ และนอกจากนี้ C3 convertase ที่รวมตัวกับ C3b เพิ่มอีก 1 ตัว จะกลายเป็น C5 convertase ที่สามารถสลาย C5 เป็น C5a และ C5b ซึ่งจะกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์จนสุดท้ายเกิดเป็น C5b-9 complex ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีปัจจัยยับยั้งการกระตุ้นของระบบคอมพลีเมนต์ให้ไม่เกิดมากเกินไปดังแสดงในรูปที่ 4 ซึ่งหากปัจจัยยับยั้งเหล่านี้ทำงานผิดปกติไปจะส่งผลให้มีการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์มากขึ้นกว่าปกติ เกิดการสร้าง C5b-9 complex ที่มีหน้าที่เจาะรูผนังโกลเมอรูลัส ทำให้เม็ดเลือดขาวเข้ามาในโกลเมอรูลัส หลังสารไซโตไคน์และเอนไซม์ย่อยสลายโปรตีนมาทำลายเซลล์ผนังหลอดเลือดฝอย ต่อมาจะเกิดการซ่อมแซมโดยการสร้าง basement membrane ใหม่ขึ้นมาทับบน immune complex จึงทำให้เห็นผนังของโกลเมอรูลัสเป็น 2 ชั้นในการตรวจทางพยาธิวิทยา



รูปที่ 4 กระบวนการกระตุ้นและควบคุมการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์ตามกระบวนการ alternative pathway
Bb, activated factor B; FB, factor B; FH, factor H; FI, factor I

สาเหตุที่ทำให้เกิดโรคนี้ ได้แก่ ความผิดปกติทางพันธุกรรม ทำให้การทำงานของระบบคอมพลีเมนต์แบบ alternative มากขึ้น ซึ่งอาจเกิดจากการทำงานที่มากขึ้นของปัจจัยกระตุ้น ได้แก่ ความผิดปกติของยีน C3 ความผิดปกติของยีน Factor B และความผิดปกติของสายพันธุกรรมทำให้ยีน FHR มาต่อกันอย่างผิดปกติ (fusion gene) หรือเกิดจากการทำงานที่ลดลงของปัจจัยที่ยับยั้งระบบคอมพลีเมนต์ตามกระบวนการ alternative ได้แก่ ความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการทำงานของ Factor H Factor I และ membrane cofactor protein (MCP) นอกจากความผิดปกติทางพันธุกรรมแล้วการสร้าง autoantibody ต่อระบบคอมพลีเมนต์

ก็เป็นอีกสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคได้ ได้แก่ การสร้าง C3 Nephritis factor (C3 NeF) ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด C5 Nephritis factor (C5 NeF) C4 Nephritis factor (C4 NeF) แอนติบอดีต่อ C3b แอนติบอดีต่อ Factor B และแอนติบอดีต่อ Factor H และสาเหตุสุดท้ายที่ควรได้รับการมองหาโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปีเนื่องจากเป็นสาเหตุที่ต้องการการรักษาที่จำเพาะคือ monoclonal immunoglobulin พบในผู้ป่วยโรคมะเร็งไขกระดูกมัลติโพลีไมเอโลมา และ monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) ซึ่งจะทำหน้าที่คล้าย FHR ซึ่งจะทำให้ Factor H ทำงานลดลง (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 สาเหตุและกลไกของการเกิดโรค C3 glomerulonephritis

สาเหตุ	กลไกที่ทำให้เกิดโรค
ยีนควบคุมคอมพลีเมนต์ C3	ทำให้การทำงานของ C3 มากขึ้น
ยีนควบคุม Factor B	Factor B จะถูกย่อยสลายโดย Factor D ได้เป็น Ba และ Bb เพื่อไปรวมกับ C3b เกิดเป็น C3bBb หรือ C3 convertase ได้มากขึ้น
Factor-H-related fusion proteins	ความผิดปกติของสายพันธุกรรมทำให้ยีน FHR มาต่อกันอย่างผิดปกติ (Fusion gene) เช่น FHR5 _{1,2} -FHR5 ₁₋₉ , FHR3 _{1,2} -FHR1 ₁₋₅ , FHR1 _{1,2} -FHR5 ₁₋₉ , FHR1 ₁₋₄ -FHR1 ₁₋₅ , FHR5 _{1,2} -FHR2 ₁₋₄ จะทำให้กระตุ้นการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์เพิ่มมากขึ้น
ยีนควบคุม Factor H	ลดการทำงานของ Factor H ซึ่งมีหน้าที่ทำลาย C3 convertase และ C5 convertase
ยีนควบคุม Factor I	ลดการทำงานของ Factor I ซึ่งมีหน้าที่ทำลาย C3 convertase
ยีนควบคุม Membrane cofactor protein (MCP)	ลดการทำงานของ MCP ซึ่งเป็นโปรตีนที่ผิวเซลล์ มีหน้าที่ส่งเสริมการทำงานของ Factor I
C3 Nephritis factor (C3 NeF)	เป็นแอนติบอดีต่อ C3 Convertase ทำหน้าที่เพิ่มความคงตัวของ C3 Convertase
C5 Nephritis factor (C5 NeF)	เป็นแอนติบอดีต่อ C5 Convertase ทำหน้าที่เพิ่มความคงตัวของ C5 Convertase
C4 Nephritis factor (C4 NeF)	เป็นแอนติบอดีต่อ C4b2a ทำหน้าที่เพิ่มความคงตัวของ C3 Convertase และ C5 Convertase
แอนติบอดีต่อ C3b	จับกับ C3b และ C3c ทำหน้าที่เพิ่มความคงตัวของ C3 Convertase และ เพิ่มการทำงานของ C5 convertase
แอนติบอดีต่อ Factor B	จับกับ Factor Bb ทำให้มีการเพิ่มการทำงานของ C3 convertase
แอนติบอดีต่อ Factor H	จับกับ Factor H ทำให้การเพิ่มการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์

อาการและอาการแสดง

จากการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา^{1,3,4} สหราชอาณาจักร และไอร์แลนด์² ฝรั่งเศส⁵ อิตาลี⁶ สเปน⁷ และอินเดีย⁸ พบว่าโรคไตอักเสบ C3 glomerulonephritis พบได้ทุกช่วงอายุ โดยจากรายงานอายุของผู้ป่วยขณะวินิจฉัยอยู่ระหว่าง 12–73 ปี และไม่มี ความแตกต่างของอัตราการเกิดโรคระหว่างเพศหญิงและชาย อาการที่ตรวจพบขณะวินิจฉัย ได้แก่ โปรตีนรั่ว และ เม็ดเลือดแดงรั่ว ในปัสสาวะ การทำงานของไตลดลง ความดันโลหิตสูง ซึ่งเป็นกลุ่มอาการ nephritis ปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะอาจต่ำกว่าหรือเข้าเกณฑ์โรคไตเนโฟรติกก็ได้ โดยจากรายงานพบว่าร้อยละ 30–50 ผู้ป่วยมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่าเกณฑ์โรคไตเนโฟรติก และมีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับโรคไตเนโฟรติก โดยการศึกษาในประเทศฝรั่งเศสพบร้อยละ 26.8⁵ ประเทศอเมริการ้อยละ 32.6¹ ประเทศอิตาลีร้อยละ 29⁶ และ ประเทศอินเดียร้อยละ 51.7⁸ ส่วนการพบเม็ดเลือดแดงรั่วในปัสสาวะ พบได้ร้อยละ 65–85 การรายงานในประเทศสหราชอาณาจักรและไอร์แลนด์พบปัสสาวะเป็นเลือดร้อยละ 23² และจากประเทศอิตาลีพบร้อยละ 38⁶ ผู้ป่วยบางรายอาจพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในเลือด โดย

พบระดับครีเอตินินเฉลี่ยขณะวินิจฉัยอยู่ระหว่าง 1.5–2.0 มก./ดล. และพบผู้ป่วยไตวายรุนแรงจนต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต ร้อยละ 2.6–14.3⁹ ส่วนความดันโลหิตสูงนั้นพบประมาณร้อยละ 35 – 65^{2,5,8} หรือพบลักษณะเข้าได้กับกลุ่มอาการ Nephritis ประมาณร้อยละ 28 – 32^{7,8}

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยโรคไตอักเสบ C3 Glomerulonephritis อาศัย การตรวจทางพยาธิวิทยา โดยมักมีลักษณะของ membranoproliferative glomerulonephritis ซึ่งจะพบได้ร้อยละ 50–70 ของผู้ป่วยทั้งหมด นอกจากนี้อาจพบ mesangial hypercellularity ร้อยละ 15–35 crescentic formation ร้อยละ 2–32 glomerulosclerosis ร้อยละ 1–6 การตรวจ immunofluorescence พบการติด C3 เด่น โดยหากมีการติดตัวอื่นร่วมด้วย จะต้องมีการติด C3 ที่มากกว่า 2 ระดับ โดยสามารถติดได้ทั้งบริเวณผนังหลอดเลือดของโกลเมอรูลัสและ mesangium การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบ subepithelial deposits ได้ประมาณร้อยละ 61–63 intramembranous deposits

ร้อยละ 49–52 subendothelial deposits ร้อยละ 49–71 subepithelial hump ร้อยละ 41–48.5 mesangial deposition ร้อยละ 68–99 deposition ที่ผนังหลอดเลือดของโกลเมอรูลัส ร้อยละ 97 และ foot process effacement ร้อยละ 3.9–21.4^{1–3,6,8}

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญเบื้องต้นเพื่อการวินิจฉัยและประเมินอาการของโรค C3 glomerulonephritis ได้แก่

การตรวจปัสสาวะเพื่อดูเม็ดเลือดแดงรั่วและปริมาณโปรตีน การตรวจวัดระดับซีรั่มครีเอตินินเพื่อประเมินการทำงานของไต และการตรวจระดับคอมพลีเมนต์โดยจะพบระดับ C3 ต่ำได้ประมาณร้อยละ 40–70 และ C4 ต่ำได้ประมาณร้อยละ 0–60^{1–3,5–7} นอกจากการตรวจเบื้องต้นเพื่อการวินิจฉัยแล้ว จากคำแนะนำในแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบของ KDIGO ปีค.ศ. 2021 (KDIGO)⁹ ได้แนะนำการตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของโรค ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาความผิดปกติของการทำงานของ alternative complement pathway

Functional assays	CH50, AP50, FH function
Quantification of complement components and regulators	C3, C4, FI, FH, FB, Properdin
Measurement of complement activation	C3d, Bb, sMAC
Autoantibodies	Anti-FH, Anti-FB, nephritic factors (C3, C4, C5)
Genetic testing	C3, CFH, CFI, CFB, and CFHR1-5 MLPA
Plasma cell disorders	Serum free light chains, serum and urine electrophoresis and immunofixation
Immunofluorescence studies on kidney biopsy specimen	IgA, IgG, IgM, C1q, C3, fibrinogen, kappa, lambda, C4d (usually bright C3, negative or minimal Ig, negative C4d)

(ดัดแปลงมาจาก KDIGO clinical practice guideline on glomerular disease 2021⁹)

AP50, complement alternate pathway activation 50%; Bb, activated factor B; C3d, complement component 3d; C4d, complement component 4d; CFB, complement factor B; CFH, complement factor H; CFHR1-5, complement factor H-related protein 1-5; CFI, complement factor I; CH50, complement hemolytic activity 50%; FB, factor B; FH, factor H; FI, factor I; Ig, immunoglobulin; IgA, immunoglobulin A; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification; sMAC, soluble membrane attack complex.

การวินิจฉัยแยกโรค

เนื่องจากภาวะไตอักเสบ C3 glomerulonephritis เป็นภาวะที่พบได้น้อย อาการและอาการแสดงของโรคไม่สามารถแยกโรคจากภาวะไตอักเสบจากสาเหตุอื่นๆ ได้อย่างชัดเจน และการวินิจฉัยโรคนั้นจำเป็นต้องอาศัยจากผลการตรวจทางพยาธิวิทยา จึงต้องวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะหรือโรคที่มีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาคลายคลึงกัน อาการทางคลินิกใกล้เคียงกัน และมีความชุกของโรคมกกว่า หรือเป็นโรคที่จำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัยให้แน่ชัดเนื่องจากการรักษาที่จำเพาะต่อโรค ได้แก่ 1) ภาวะไตอักเสบภายหลังการติดเชื้อ (acute postinfectious glomerulonephritis): ซึ่งเป็นภาวะไตอักเสบที่เกิดตามหลังการติดเชื้อแบคทีเรีย โดยผู้ป่วยจะมีภาวะไตอักเสบภายหลังการติดเชื้อที่ผิวหนัง 4–6 สัปดาห์ หรือภายหลังการติดเชื้อในลำคอเป็นเวลา 2–4 สัปดาห์ ระดับ

ของ C3 มักต่ำ ในขณะที่ระดับของ C4 เป็นปกติ และหากเป็นไตอักเสบเฉียบพลันจากการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส อาจตรวจพบ anti-Streptolysin O, anti-DNase-B หรือ anti-hyaluronidase ได้ ร่วมกับภาวะไตอักเสบเฉียบพลัน มีค่าการทำงานของไตผิดปกติ ปัสสาวะออกน้อยลง บวม ปัสสาวะปนเลือด ตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ หรืออาจมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะได้ โดยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและอาการดังกล่าวข้างต้น มีความใกล้เคียงกับภาวะไตอักเสบ C3 glomerulonephritis มาก นอกจากนี้ประวัติการติดเชื้อนำมาก่อนมีอาการไตอักเสบ ก็สามารถพบได้ในผู้ป่วยไตอักเสบ C3 glomerulonephritis ได้เช่นกัน จากการศึกษาผู้ป่วยไตอักเสบ C3 glomerulopathy ในประเทศสหราชอาณาจักรและไอร์แลนด์จำนวน 80 ราย แบ่งเป็น C3 glomerulonephritis จำนวน 59 ราย และ Dense

deposition disease จำนวน 21 ราย พบว่ามีผู้ป่วย 4 ราย ที่มีประวัติมีการติดเชื้อทางเดินหายใจมาก่อนที่จะเกิดอาการไตอักเสบ และจากจำนวนผู้ป่วย 4 รายดังกล่าว มีผู้ป่วย 1 ราย เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไตอักเสบเฉียบพลันจากการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส แต่เมื่อติดตามอาการของผู้ป่วยต่อมาพบว่าการทำงานของไตไม่ดีขึ้น ร่วมกับพบว่าระดับของคอมพลีเมนต์ยังคงต่ำ จึงได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไตและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะไตอักเสบ C3 glomerulopathy² นอกจากนี้จากการศึกษาเชิงวิเคราะห์ในประเทศสหรัฐอเมริกาซึ่งมีผู้ป่วยไตอักเสบ C3 glomerulonephritis จำนวน 102 ราย พบว่าผู้ป่วย 28 ราย (ร้อยละ 27.5) มีการติดเชื้อนำมาก่อน โดย 16 รายติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน 9 รายติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ 1 รายติดเชื้อในปอด 1 รายติดเชื้อ HIV และ 1 รายติดเชื้อที่เยื่อหุ้มหัวใจ มีการตรวจพบ anti-Streptolysin O 2 ราย และ anti-DNAse-B 1 ราย จะเห็นได้ว่าภาวะ 2 ภาวะนี้แยกออกจากกันได้ยาก และต้องอาศัยการติดตามอาการ³ 2) ภาวะไตอักเสบ C3 ที่สัมพันธ์กับ monoclonal gammopathy (Monoclonal gammopathy associated-C3 glomerulonephritis) ภาวะไตอักเสบที่เกิดจากการความผิดปกติของการทำงานของพลาสมาเซลล์ทำให้เกิดการสร้างโปรตีนอิมมูโนโกลบูลินที่ผิดปกติสามารถทำให้เกิดความผิดปกติทางไตได้หลายประเภท โดยหนึ่งในนั้นคือภาวะ monoclonal gammopathy associated-C3 glomerulonephritis ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการปัสสาวะเป็นฟอง ปัสสาวะมีเลือดปน ระดับซีรั่มครีเอตินินในเลือดสูง หรืออาจมาด้วยกลุ่มอาการเนโฟรติกก็ได้ การตรวจทางพยาธิวิทยาเข้าได้กับ C3 glomerulonephritis โดยการตรวจ immunofluorescence อาจติดหรือไม่ติด light chain ชนิด Kappa หรือ Lambda ก็ได้ ผู้ป่วยภาวะไตอักเสบ C3 glomerulonephritis ที่สัมพันธ์กับ monoclonal gammopathy จะมีอายุเฉลี่ยสูงกว่า จากรายงานผู้ป่วยจำนวน 32 รายในประเทศสหรัฐอเมริกา พบอายุเฉลี่ยของผู้ป่วย 10 รายที่มี monoclonal gammopathy อยู่ที่ 54.5 ปี ในขณะที่กลุ่มที่ไม่พบ monoclonal gammopathy มีอายุเฉลี่ย 31.5 ปี และหากพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50 ปี จะตรวจพบ monoclonal gammopathy ถึงร้อยละ 60 ในขณะที่ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 50 ปี พบเพียงร้อยละ 18.2¹⁰ และจากรายงานที่ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 10 ปีในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าผู้ป่วยภาวะไตอักเสบ C3 glomerulopathy จำนวน 95 ราย มีการตรวจพบภาวะ monoclonal gammopathy ร้อยละ 37.9 และพบความชุกของ monoclonal gammopathy ในผู้ป่วยที่อายุสูงกว่า 50 ปีสูงถึงร้อยละ 65.1¹¹ ผู้ป่วยภาวะไตอักเสบ C3 glomerulonephritis ที่สัมพันธ์กับ monoclonal gammopathy มักมีซีรั่มครีเอตินินสูงกว่า ปริมาณโปรตีนรั่ว

ในปัสสาวะมากกว่า และตรวจพบระดับ C3 ต่ำได้น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่พบ monoclonal gammopathy สำหรับกลไกการเกิดโรคเชื่อว่าเกิดจากการที่ monoclonal immunoglobulin มาทำหน้าที่เป็นแอนติบอดีต่อ Factor H โดยมีหลักฐานสนับสนุนจากการศึกษารายงานผู้ป่วยชาวจีนอายุ 76 ปี ตรวจเลือดพบ monoclonal IgG ชนิด lambda ซึ่งพิสูจน์ได้โดยวิธี western blot และ immunofixation electrophoresis ว่าเป็นแอนติบอดีจับกับ Factor H โดยตรง¹² 3) Dense deposition disease เป็นภาวะที่อยู่ในกลุ่มเดียวกันกับภาวะไตอักเสบ C3 glomerulonephritis ซึ่งแยกจากกันได้โดยการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนซึ่งภาวะ Dense deposition disease จะพบลักษณะเป็น highly dense, osmophilic deposits ที่มีลักษณะเป็น 'sausage-shaped' ที่ชั้น lamina densa เนื่องจากในผู้ป่วยรายนี้มีอายุมากกว่า 50 ปี แต่ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้ง serum protein electrophoresis และ immunofixation ไม่พบภาวะ monoclonal gammopathy และด้วยข้อจำกัดในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ จึงทำให้ไม่ได้ตรวจความผิดปกติของการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์เพิ่มเติม แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากผู้ป่วยเริ่มแสดงอาการตอนอายุมาก ความผิดปกติที่เกิดขึ้นคิดว่าน่าจะมีสาเหตุมาจาก autoantibody มากกว่าเป็นตั้งแต่กำเนิด

การรักษา

จากคำแนะนำในแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบของ KDIGO ปี ค.ศ. 2021 ในกรณีที่ผู้ป่วยมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัม/วัน ร่วมกับมีเม็ดเลือดแดงรั่วในปัสสาวะ หรือมีการลดลงของการทำงานของไตนานติดต่อกันมากกว่า 6 เดือน แนะนำให้รักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน โดยให้ใช้ยา mycophenolate mofetil เป็นตัวแรก และพิจารณาให้ยา eculizumab หากไม่ตอบสนองต่อการรักษา⁹ จากการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 60 คน จากประเทศสเปน ที่มีการติดตามการรักษานานเฉลี่ย 47 เดือน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 จำนวน 22 คน ได้รับการรักษาด้วย mycophenolate mofetil ร่วมกับสเตียรอยด์ กลุ่มที่ 2 จำนวน 18 คน ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันที่ไม่ใช่ mycophenolate mofetil คือ ได้รับความอิมมูโนซัปเพรสชันเพียงอย่างเดียว หรือได้รับความอิมมูโนซัปเพรสชันร่วมกับ cyclophosphamide และกลุ่มที่ 3 จำนวน 20 คน ไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันมีโอกาสเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 7 เทียบกับร้อยละ 35 P=0.012) ไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายเลยในกลุ่มที่ได้รับยา mycophenolate mofetil ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ

มีโอกาสเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายร้อยละ 16 แต่อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์ทางสถิติไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.083$) การได้รับยากดภูมิโดยเฉพาะกลุ่มที่ได้รับยา mycophenolate mofetil มีโอกาสเกิดโรคสงบมากกว่า และมีโอกาสของการเกิดการเพิ่มขึ้นของซีรั่มครีเอตินีนอย่างน้อย 2 เท่าน้อยกว่า⁷ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา และตุรกีที่สนับสนุนผลการศึกษานี้ โดยเป็นการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 73 คน ติดตามการรักษาเฉลี่ยนาน 32 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ mycophenolate mofetil มีโอกาสเกิดโรคสงบถึงร้อยละ 67 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยากดภูมิอื่นๆ ที่พบโอกาสเกิดโรคสงบเพียงร้อยละ 29–39¹³

สำหรับยา eculizumab ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของคอมพลีเมนต์ C5 ทำให้มีการลดลงของการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์ที่เป็นกลไกหลักของการเกิดโรค จากการรายงานผู้ป่วยในประเทศฝรั่งเศสและประเทศแคนาดาจำนวน 26 ราย เป็นผู้ใหญ่ 13 ราย และ เด็กและวัยรุ่น 13 ราย โดยในกลุ่มผู้ใหญ่ 13 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 10 รายที่ประสบความสำเร็จหลังผลจากการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ กล่าวคือผู้ป่วย 7 ราย เคยได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันอื่น เช่น cyclophosphamide, mycophenolate mofetil หรือ rituximab และ ผู้ป่วยอีก 3 ราย เคยได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์อย่างเดียว นอกจากนี้อีก 3 รายไม่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันอื่นมาก่อน ผลการศึกษาพบว่ามีโอกาสเกิดโรคสงบร้อยละ 38 และเมื่อติดตามผู้ป่วยไปจนถึงวันที่หยุด eculizumab หรือวันสุดท้ายที่มาติดตามอาการ พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดโรคไตเรื้อรังร้อยละ 61 และโรคไตเรื้อรังจนต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตร้อยละ 23 โดยปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองของยา eculizumab ได้ดี คือ อัตราการกรองของโกลเมอรูลัส (estimated glomerular filtration rate) ที่ต่ำ การดำเนินโรคเร็ว และผลการตรวจทางพยาธิวิทยาพบ cellular crescent¹⁴ นอกจากนี้ยังมียาอื่น ๆ ที่อยู่ในระหว่างการศึกษาเพิ่มเติม เช่น avacopan, OMS721, AMY101, APL2, LNP023, ACH0144471 ซึ่งจำเป็นต้องรอผลการรักษาโรคต่อไป สำหรับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตจากการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 21 รายในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า มีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ถึงร้อยละ 66.7 หลังผ่าตัดปลูกถ่ายไตไปแล้ว 28 เดือน และ หลังการติดตามผู้ป่วยนานเฉลี่ย 77 เดือนพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 50 ที่มีโรคกลับเป็นซ้ำสูญเสียการทำงานของไต¹⁵

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วย prednisolone 15 มก./วัน และ azathioprine 100 มก./วัน เมื่อติดตามหลังการรักษาไปแล้ว 6 เดือน พบว่าซีรั่มครีเอตินีนลดลงมาอยู่ที่ 1.36 มก./ดล. และ

ผลตรวจปัสสาวะอยู่ในเกณฑ์ปกติ ซึ่งดูแนวโน้มตอบสนองต่อการรักษาดี ช่วยสนับสนุนว่ากลไกการเกิดโรคน่าจะเป็นผลมาจาก autoantibody ถึงแม้ว่าผลของการรักษาด้วย azathioprine ยังไม่มีรายงานชัดเจน แต่ในผู้ป่วยรายนี้จะตอบสนองต่อ azathioprine ซึ่งออกฤทธิ์ในลักษณะเดียวกับ mycophenolate mofetil ได้ดี และยา azathioprine มีราคาถูกกว่า ดังนั้นการรักษาด้วย azathioprine ร่วมกับ prednisolone อาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยที่อายุมากดังเช่นรายนี้

พยากรณ์โรค

รายงานการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยภาวะไตอักเสบ C3 glomerulonephritis มีความแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา แต่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันจะมีพยากรณ์โรคที่ดีกว่า การศึกษาในประเทศสเปนที่ติดตามผู้ป่วยจำนวน 60 ราย นานเฉลี่ย 47 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันมีโอกาสเกิดโรคไตวายระยะสุดท้ายร้อยละ 20 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันมีโอกาสเกิดโรคไตวายระยะสุดท้ายสูงถึงร้อยละ 65⁹ ปัจจัยที่พบว่าสามารถส่งผลต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ได้แก่ มีซีรั่มครีเอตินีนที่สูงตอนที่วินิจฉัยโรค อายุมาก โปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัม/วัน และการตรวจทางพยาธิวิทยาที่พบ global sclerosis crescentic formation พบหลอดเลือดแดงมี hyalinosis การตรวจ immunofluorescence ที่ติดสีเฉพาะ C3 และการเพิ่มขึ้นของ Interstitial infiltration และ tubular atrophy ทุกๆ ร้อยละ 10^{1,2,3,5}

สรุป

ภาวะไตอักเสบ C3 glomerulonephritis เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย มีสาเหตุมาจากการทำงานที่ผิดปกติของ alternative complement pathway จำเป็นต้องทำการวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะ membranoproliferative glomerulonephritis อื่น และต้องอาศัยการเจาะชิ้นเนื้อไตเพื่อตรวจทางกล้องจุลทรรศน์ ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปี มีความจำเป็นต้องค้นหาภาวะ monoclonal gammopathy ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลจากงานวิจัยในรูปแบบสุ่มขนาดใหญ่ที่เปรียบเทียบวิธีการรักษาต่าง ๆ จากคำแนะนำในแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบของ KDIGO แนะนำให้ใช้ยา mycophenolate mofetil เป็นตัวแรก และอาจพิจารณาให้ยา eculizumab หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา ผู้ป่วยในรายงานนี้ตอบสนองดีต่อยา azathioprine ร่วมกับสเตียรอยด์ ซึ่งอาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษาในผู้ป่วยสูงอายุ

เอกสารอ้างอิง

1. Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, Regunathan-Shenk R, Canetta PA, Ahn W, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2018 Apr;93(4):977–85.
2. Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA, Traynor C, Flanagan M, Wong L, et al. C3 Glomerulopathy: Clinicopathologic Features and Predictors of Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Jan 7;9(1):46–53.
3. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, De Vriese AS, Sethi S. C3 Glomerulopathy: Ten Years' Experience at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2018 Aug;93(8):991–1008.
4. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Vrana JA, Nasr SH, et al. C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. *Kidney Int.* 2012 Aug;82(4):465–73.
5. Servais A, Noël L-H, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey M-A, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int.* 2012 Aug;82(4):454–64.
6. Iatropoulos P, Noris M, Mele C, Piras R, Valoti E, Bresin E, et al. Complement gene variants determine the risk of immunoglobulin-associated MPGN and C3 glomerulopathy and predict long-term renal outcome. *Mol Immunol.* 2016 Mar;71:131–42.
7. Rabasco C, Caverio T, Român E, Rojas-Rivera J, Olea T, Espinosa M, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015 Nov;88(5):1153–60.
8. Viswanathan GK, Nada R, Kumar A, Ramachandran R, Rayat CS, Jha V, et al. Clinico-pathologic spectrum of C3 glomerulopathy-an Indian experience. *Diagn Pathol.* 2015 Dec;10(1):6.
9. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4):S1–276.
10. Zand L, Kattah A, Fervenza FC, Smith RJH, Nasr SH, Zhang Y, et al. C3 Glomerulonephritis Associated With Monoclonal Gammopathy: A Case Series. *Am J Kidney Dis.* 2013 Sep;62(3):506–14.
11. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, Sethi S. C3 glomerulopathy associated with monoclonal Ig is a distinct subtype. *Kidney Int.* 2018 Jul;94(1):178–86.
12. Li L-L, Li Z-Y, Wang S-X, Yu X-J, Tan Y, Wang Y, et al. Monoclonal immunoglobulin mediates complement activation in monoclonal gammopathy associated-C3 glomerulonephritis. *BMC Nephrol.* 2019 Dec;20(1):459.
13. Avasare RS, Canetta PA, Bomback AS, Marasa M, Caliskan Y, Ozluk Y, et al. Mycophenolate Mofetil in Combination with Steroids for Treatment of C3 Glomerulopathy: A Case Series. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Mar 7;13(3):406–13.
14. Le Quintrec M, Lapeyraque A-L, Lionet A, Sellier-Leclerc A-L, Delmas Y, Baudouin V, et al. Patterns of Clinical Response to Eculizumab in Patients With C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2018 Jul;72(1):84–92.
15. Zand L, Lorenz EC, Cosio FG, Fervenza FC, Nasr SH, Gandhi MJ, et al. Clinical Findings, Pathology, and Outcomes of C3GN after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2014 May;25(5):1110–7.



Nephrology

Journal of the
Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย