

ผลการรักษาโรคไตอักเสบรุนแรง (Long term outcomes in severe lupus nephritis)

ไพบุณย์ อรุณมานะกุล พ.บ., วว. อายุรศาสตร์,
วว. อายุรศาสตร์โรคไต
กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลจอมทอง

*Paiboon Arunmanakul M.D.,
Board of internal medicine and nephrology
Department of Medicine, Chomthong Hospital,*

บทคัดย่อ

โรคไตอักเสบจากภูมิแพ้ เป็นโรคที่พบได้บ่อยโดยเฉพาะในแถบเอเชีย และเป็นที่น่าทึ่งกันว่าไตอักเสบรุนแรงที่มีจำนวนเซลล์เพิ่มในหน่วยไต (Diffuse proliferative lupus nephritis) มีพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในระยะยาว แต่สำหรับกลุ่มที่เกิดมีเซลล์เข้าไปอยู่ในกระเปาะกรองของหน่วยไต (crescentic lesion) ยังไม่มีการการศึกษาอย่างจริงจังวัตถุประสงค์ของการศึกษาเพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิก และการดำเนินโรคของผู้ป่วยไตอักเสบรุนแรงที่มีจำนวนเซลล์เพิ่มในหน่วยไต โดยเปรียบเทียบกลุ่มศึกษาที่ 1 ซึ่งมี crescentic lesion น้อยกว่า 30% กับกลุ่มศึกษาที่ 2 ซึ่งมี crescentic lesion มากกว่าหรือเท่ากับ 30% ขึ้นไป ทำการศึกษาโดยทบทวนผลการตรวจพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตและรายงานผู้ป่วยย้อนหลังตั้งแต่ มกราคม 2542 ถึง ธันวาคม 2545 เลือกผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็นไตอักเสบรุนแรงที่มีจำนวนเซลล์เพิ่มในหน่วยไต โดยศึกษาถึงอาการแสดงทางคลินิก, ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ, การรักษาที่ได้รับ, ผลการรักษา, ระดับการทำงานของไต, อัตราการคงอยู่ของการทำงานของไต และอัตราการรอดของผู้ป่วย

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้งหมด 89 รายที่เข้าการศึกษา แบ่งเป็นกลุ่มที่ 1 จำนวน 52 ราย และกลุ่มที่ 2 จำนวน 37 ราย ไม่มีความแตกต่างในเรื่องของอายุ, เพศ, ความดันโลหิต, ระยะเวลาของโรคก่อนการเจาะชิ้นเนื้อไต, ผลการตรวจ ANA, serum albumin, serum cholesterol, 24 hr urine protein, C4 และ CH50 ผู้ป่วยกลุ่ม 1 มีอาการแสดงแบบ nephritis มากกว่า (91.9% vs 69.2% $P < 0.05$), ระดับของ serum creatinine (SCr) ที่สูงกว่า (292.5 ± 203.9 vs 177.32 ± 168.4 $\mu\text{mol/L}$, $P < 0.01$), ระดับของ C3 ต่ำกว่า (523.3 ± 212.0 vs 653.8 ± 298.4 $\mu\text{g/ml}$, $P < 0.05$) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ได้รับการรักษาด้วย Intravenous Methyl prednisolone (IVMP) และ Intravenous Cyclophosphamide (IVCY) มากกว่า กลุ่มที่ 1 (32.4% vs 11.5%, $P < 0.05$) โดยมีอัตราการคงอยู่ของการทำงานของไตที่ 1 ปีและ อัตราการคงอยู่ของการทำงานของไตที่ 5 ปี เท่ากับ 91% และ 84% เทียบกับ 83% และ 57% ตามลำดับ มีผู้ป่วยเสียชีวิตกลุ่มละ 1 ราย และอัตราการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำ ไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม

โดยสรุปจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคไตอักเสบรุนแรงที่มีจำนวนเซลล์เพิ่มในหน่วยไต กลุ่มที่มี crescentic lesion ตั้งแต่ 30% มีอาการแสดงของ nephritic มากกว่า, SCr สูงกว่า, C3 ต่ำกว่า, และมีผลการรักษาที่แยกว่า ในแง่ของอัตราการตอบสนองต่อการรักษา, อัตราการเกิด SCr เพิ่มขึ้นสองเท่า, และอัตราการคงอยู่ของการทำงานของไต

คำสำคัญ: โรคไตอักเสบรุนแรง, การคงอยู่ของการทำงานของไต

Abstract

Lupus nephritis is one of the most common forms of glomerulonephritis, particularly in Oriental region. Proliferative lupus nephritis is associated with poor long-term outcomes. However, natural course of crescentic lupus nephritis is not well understood.

Objective: To determine clinical course associated with patients with crescentic lupus nephritis (glomerular crescents $\geq 30\%$) compared with proliferative lupus nephritis with crescent $<30\%$, including clinical presentations, remission rate, treatment modalities, renal function, and renal and patient survival. **Methods:** Pathologic reports and all medical records of patients with proliferative lupus nephritis were retrospectively reviewed for clinical presentations, laboratory reports at the biopsy time, 6 months and 12 months after treatment, modality of treatment and treatment outcomes. Patients were divided into 2 groups based on percentage of glomerular crescents in pathological reports: group 1 with glomerular crescents $< 30\%$ and group 2 with crescent $\geq 30\%$. **Results:** 89 patients diagnosed during 1999-2003 were included in this study, 52 patients in group 1 and 37 patients in group 2. Patients with crescents $\geq 30\%$ were associated more nephritis feature (91.9% vs 69.2%, $P < 0.05$), higher serum creatinine levels (292.5 ± 203.9 vs $177.32 \pm 168.4 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.01$), and lower C3 levels (523.3 ± 212.0 vs $653.8 \pm 298.4 \mu\text{g/ml}$, $P < 0.05$). There were no differences in age, sex, SBP, DBP, duration of disease, serum albumin, cholesterol, C4, CH50, and urine protein. In group 2 received double intravenous pulse (IVMP+IVCY) therapy higher than group 1 (32.4% vs 11.5%, $P < 0.05$). Both groups had same maintenance therapies. Patients with more crescentic lupus nephritis were associated with poorer outcome, including initial remission rate (48.6% vs 80.7%, $P < 0.01$), time to doubling serum creatinine (53.8 vs 34.3 months, $P < 0.05$), and one renal survival (91% vs 84% $P < 0.05$). There were 2 patient deaths, one in each group during the study period. There was no difference in relapse rates in both groups.

Conclusion: Patients with crescentic lupus nephritis $\geq 30\%$ were associated with more nephritic feature, higher serum creatinine levels, lower C3 levels, and poorer treatment outcomes, regarding remission rate, time to doubling serum creatinine, and renal survival.

Keywords: Lupus nephritis, Crescent, Renal survival

บทนำ

โรคไตอักเสบภูมิคุ้มกันที่มีจำนวนเซลล์เพิ่มในหน่วยไต (Diffuse proliferative lupus nephritis :DLPN) เป็นโรคไตอักเสบจากภูมิคุ้มกันที่พบได้บ่อยในประเทศไทย และก่อให้เกิดภาวะไตวายเรื้อรังได้ ซึ่งต้องการการรักษาที่เหมาะสมตาม ISN 2003¹ Diffuse proliferative lupus nephritis

จัดเป็น lupus nephritis class IV ซึ่งมีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ช่วยบอกถึงความรุนแรงของโรคคือ endocapillary proliferation, karyorrhexis, fibrinoid necrosis, rupture of glomerular basement membrane, crescent, subendothelial deposit, และ hyaline thrombi, Crescentic lesion² หมายถึง การมีการอักเสบเกิดขึ้นใน Bowman space ทำให้เกิดการ

เพิ่มขึ้นของเซลล์ และ/หรือ พังพืดเกิดขึ้นใน bowman space เชื่อว่าเกิดจากการฉีกขาดของ glomerular capillary ทำให้มีสารแปลกปลอมและ เซลล์เพิ่มมากขึ้นใน bowman space และกระตุ้นให้เกิดกระบวนการอักเสบที่รุนแรง โรคไตอักเสบลุกลามที่มีจำนวนเซลล์เพิ่มในหน่วยไต เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่าพยากรณ์โรคไม่ดีเมื่อเทียบกับ โรคไตอักเสบลุกลาม Class อื่นๆ นอกจากนี้ยังพบว่า โรคไตอักเสบลุกลามที่มีจำนวนเซลล์เพิ่มในหน่วยไตที่มี crescentic lesion จะยังมีความรุนแรงของโรคมักขึ้น³ แต่ยังไม่มีการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกและผลการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มที่มี crescentic lesion และไม่มี crescentic lesion โดยทั่วไปเชื่อว่า จำนวนของ crescentic lesion ที่มีความสำคัญทางคลินิก³ คือมากกว่า 50% ซึ่งเป็นที่มาของ criteria ของ Rapid progressive glomerulonephritis (RPGN) โดยโรคไตอักเสบลุกลามที่มีจำนวนเซลล์เพิ่มในหน่วยไต ที่มี crescentic lesion ถูกจัดกลุ่มตามกระบวนการเกิดโรคเป็น immune complex mediated⁴

อย่างไรก็ตามจากเหตุผลดังกล่าวข้างต้น เราเชื่อว่าจำนวนของ crescentic lesion ที่พบอาจจะไม่ต้องมากถึง 50% ก็อาจจะมีผลทางคลินิกได้และเราเลือกจำนวน ที่ 30% มาทำการศึกษา วัตถุประสงค์การศึกษาเพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคไตอักเสบลุกลามที่มีจำนวนเซลล์เพิ่มในหน่วยไตเพื่อใช้ทำนายการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไต เพื่อศึกษาความแตกต่างของลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคไตอักเสบลุกลามที่มีจำนวนเซลล์เพิ่มในหน่วยไตกลุ่มที่มี crescent ตั้งแต่ 30% เทียบกับกลุ่มที่มี crescent น้อยกว่า 30% เพื่อศึกษาผลของการรักษาของโรคไตอักเสบลุกลามที่มีจำนวนเซลล์เพิ่มในหน่วยไตกลุ่มที่มี crescent ตั้งแต่ 30% เทียบกับกลุ่มที่มี crescent น้อยกว่า 30% และเพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิกที่อาจใช้ในการทำนายผลการรักษา

วิธีการศึกษา

ศึกษาย้อนหลังรายงานผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของไต ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ตั้งแต่ มกราคม 2542 ถึง ธันวาคม 2545 โดยมีเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยดังนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น ผู้ป่วยโรคไตอักเสบลุกลามที่มีจำนวนเซลล์เพิ่มในหน่วยไต มี glomerulus ในรายงานไม่น้อยกว่า 10 glomeruli จำนวนเปอร์เซ็นต์ crescent โดยใช้จำนวน crescentหารด้วยจำนวน non sclerotic glomeruli แบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น กลุ่ม 1 มีเปอร์เซ็นต์ crescent <30% กลุ่ม 2 มีเปอร์เซ็นต์ crescent ≥30% ทบทวนรายงานผู้ป่วยที่ได้รับคัดเลือก เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มในด้านข้อมูลพื้นฐาน คืออายุ, เพศ, ความดันโลหิต, ระยะเวลาของโรคก่อนได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไต และลักษณะทางคลินิกเมื่อผู้ป่วยมาทำการเจาะชิ้นเนื้อไต (Clinical presentation) โดยแยกเป็น กลุ่มอาการ Nephritic มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3 กรัม ใน 24 ชั่วโมงไม่มีลักษณะของ nephritis กลุ่มอาการ Nephritis มีโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 3 กรัมใน 24 ชั่วโมง มีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ หรือมีความดันโลหิต สูง หรือมีการเสื่อมการทำงานของไตที่เกิดจากการอักเสบของไต กลุ่มอาการ nephritonephrotic มีอาการร่วมของ nephrotic และ nephritis เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม ชนิดของยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับเพื่อชักนำให้โรคสงบ (Induction therapies), ยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับเพื่อป้องกันการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำ (maintenance therapies) และเปรียบเทียบผลการรักษา และการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำ โดยดูจำนวนที่เกิด และระยะเวลาที่เกิดโดยแยกเป็น Complete remission (CR) ไม่มีอาการของโรค, ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการกลับมาปกติ (C3, C4, โรคสงบสมบูรณ์ CH50, serum albumin) และโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 1 กรัมใน 24 ชั่วโมง Partial remission (PR) ไม่มีอาการของโรค, ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการกลับ

มาปกติ (C3, C4, โรคสงบลงบ้าง CH50, serum albumin) และโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 3 กรัมใน 24 ชั่วโมง Doubling SCr ระดับของ SCr เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 เท่าของระดับก่อนการรักษา และไม่ลดลง SCr เพิ่มขึ้นสองเท่าอีก หรือสูงขึ้นเรื่อยๆ Treatment failure ไม่สามารถทำให้โรคสงบ หรือระดับของ SCr สูงขึ้นเรื่อยๆ หรือมีการเปลี่ยนการรักษาล้มเหลว การรักษา เนื่องจากไม่ตอบสนองต่อการรักษา Dead ผู้ป่วยเสียชีวิต End stage renal failure (ESRD) การทำงานของไตเสื่อมลงจนต้องเริ่มทำการรักษาทดแทนไตอย่างถาวร ไตวายระยะสุดท้าย, Relapse มีอาการแสดงหรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแสดงถึงการกลับเป็นซ้ำ โรคกลับเป็นซ้ำ หลังจากโรคสงบ จำนวนหาอัตราการยังคงทำงานอยู่ของไต (Renal survival) ที่ 1 ปี และ 5 ปี, จำนวนหาอัตราการสงบของโรค (remission rate) และอัตราการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำ (relapse rate) จำนวนหาปัจจัยที่มีผลต่อการสงบของโรค, การคงอยู่ของการทำงานของไต, การเกิดโรคกลับเป็นซ้ำ

การใช้สถิติ ข้อมูลเบื้องต้น อายุ, ความดันโลหิต, ระยะเวลาของโรคก่อนได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไต, ผลการ

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปในกลุ่มศึกษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบแบบเฉียบพลัน

| | กลุ่มที่ 1 (n = 52) Crescent < 30% | กลุ่มที่ 2 (n = 37) Crescent \geq 30% | P value |
|----------------------------|------------------------------------|---|----------|
| Age (year) | 32.2 \pm 10.34 | 33.7 \pm 11.8 | P = 0.52 |
| Male (%) | 8 (15.4%) | 5 (13.5%) | P = 1.0 |
| Female (%) | 44 (84.6%) | 32 (86.5%) | |
| SBP (mmHg) | 141.1 \pm 26.7 | 141.1 \pm 27 | P = 0.99 |
| DBP (mmHg) | 89.2 \pm 16.9 | 85.9 \pm 18.1 | P = 0.38 |
| Time before biopsy (month) | 32.2 \pm 57 | 47.5 \pm 60.9 | P = 0.23 |
| ANA positive (%) | 48(92.3 %) | 35(94.4 %) | P = 1.0 |
| Nephrotic (%) | 16 (30.8%) | 3 (8.1%) | P < 0.05 |
| Nephritis (%) | 7 (13.5%) | 3 (8.1%) | |
| Nephritonephrotic (%) | 29 (55.8%) | 31 (83.8%) | |

ตรวจทางห้องปฏิบัติการ (C3, C4, CH50, serum albumin และ โปรตีนในปัสสาวะ) เปรียบเทียบโดยใช้ independent sample t-test หรือ one-way ANOVA ข้อมูลที่เป็นจำนวน เช่น เพศ, การรักษาที่ได้รับ, Remission rate เปรียบเทียบโดยใช้ cross-tab analysis และ chi-square อัตราการยังคงทำงานอยู่ของไต (Renal survival), และอัตราการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำ (relapse rate) คำนวณโดยใช้ Cox regression survival analysis ปัจจัยที่มีผลต่อการสงบของโรค (Remission rate) เปรียบเทียบโดย logistic regression analysis การคำนวณใช้ Program SPSS 12.0

ผลการศึกษา

ผลรายงานการตรวจทางพยาธิวิทยาของไต พบว่ามีผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 427 ราย มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไตอักเสบแบบเฉียบพลันที่มีจำนวนเซลล์เพิ่มในหน่วยไตทั้งหมด 94 ราย มีผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามรายงานผู้ป่วยได้ 5 ราย (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 2 ข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรัง

| | กลุ่มที่ 1 Crescent < 30% | กลุ่มที่ 2 Crescent \geq 30% | P value |
|---------------------|---------------------------|--------------------------------|----------|
| Albumin (g/L) | 26.7 \pm 7.2 | 26.3 \pm 5.9 | P = 0.77 |
| Cholesterol (mg/dl) | 330.4 \pm 116 | 356.3 \pm 108.8 | P = 0.31 |
| Urine protein (g/D) | 4.2 \pm 3.1 | 5.4 \pm 4.0 | P = 0.13 |
| Cr (๓mol/L) | 180 \pm 173.8 | 299.7 \pm 210.1 | P < 0.01 |
| C3 (g/L) | 0.65 \pm 0.3 | 0.52 \pm 0.2 | P < 0.05 |
| C4 (g/L) | 0.16 \pm 0.08 | 0.14 \pm 0.08 | P = 0.27 |
| CH50 (U/ml) | 21.4 \pm 21.5 | 16.3 \pm 10.4 | P = 0.18 |

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ Oral prednisolone 0.5 รักษาต่อด้วย การรักษาระยะต่อเนื่อง (maintenance mg/kg/D และได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ในระยะชักนำให้โรค therapy) ดังตารางที่ 3

สงบ(induction therapy) เมื่อโรคสงบผู้ป่วยจะได้รับการ

ตารางที่ 3 การรักษาที่ได้รับของกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรัง

| | | กลุ่มที่ 1 Crescent < 30% | กลุ่มที่ 2 Crescent \geq 30% |
|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| Induction therapy P<0.05 | IV Cyclophosphamide (%) | 33 (63.5%) | 18 (48.6%) |
| | IVCY and IVMP (%) | 6 (11.5%) | 14 (37.8%) |
| | Mycophenolic acid (%) | 10 (19.2%) | 1 (2.7%) |
| | Oral Cyclophosphamide (%) | 3 (5.7%) | 2 (5.4%) |
| | IVCY and plasmapheresis (%) | 0 | 1 (2.7%) |
| | IVMP and oral CYC (%) | 0 | 1 (2.7%) |
| Maintenance therapy P=0.05 | IV Cyclophosphamide (%) | 19(44.1%) | 8(38.1%) |
| | IVCY and IVMP(%) | 2(4.7%) | 5(23.8%) |
| | Mycophenolic acid (%) | 8(18.6%) | 1 (4.8 %) |
| | Oral Cyclophosphamide (%) | 3 (7 %) | 1 (4.8 %) |
| | Azathioprine (%) | 9 (20.9 %) | 2 (9.5 %) |
| | No maintenance | 2 (4.7 %) | 4 (19 %) |

เราพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ SCr ตั้งแต่ 3 mg% สามารถตอบสนองต่อการรักษาเพียง 38.5% เทียบกับ 79.4% ในกลุ่มที่ SCr น้อยกว่า 3 mg% (P< 0.001) และ กลุ่มที่ 1 มีอัตราการสงบของโรค สูงกว่า กลุ่มที่ 2 80% vs 48.6% (P < 0.01) (ตารางที่ 4) พบว่าการรักษาที่ได้รับไม่มี

ผลต่ออัตราการสงบของโรค แต่ผู้ป่วยที่มีระดับ SCr ตั้งแต่ 3 mg% สามารถตอบสนองต่อการรักษาเพียง 38.5% เทียบกับ 79.4% ในกลุ่มที่ SCr น้อยกว่า 3 mg% (P< 0.001) และ urine protein มีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิดสงบของโรค (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 4 ผลการรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรัง

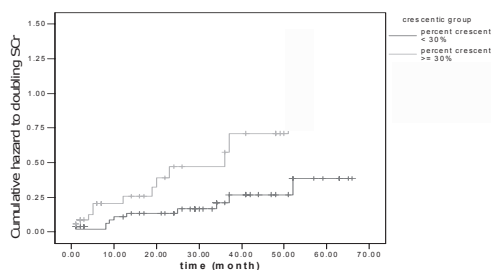
| | กลุ่มที่ 1 Crescent < 30% | กลุ่มที่ 2 Crescent \geq 30% |
|------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| Complete remission (%) | 26 (50%) | 11 (29.7%) |
| Partial remission (%) | 16 (30.8%) | 7 (18.9%) |
| Failure (%) | 6 (11.5%) | 11 (29.7%) |
| Dead (%) | 2 (3.8%) | 1 (2.7%) |
| Against advice (%) | 2 (3.8%) | 7 (18.9%) |

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่มีผลต่อการสงบของโรค และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด SCr เพิ่มขึ้นสองเท่าผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรัง

| | | Factors | Hazard ratio | 95 % CI | P value |
|--|-----------------------|----------------------|--------------|-------------|-----------|
| ปัจจัยที่มีผลต่อการสงบของโรค | Univariate analysis | Crescent \geq 30 % | 0.226 | 0.088-0.58 | P < 0.005 |
| | | SCr | 1.581 | 1.197-2.09 | P = 0.001 |
| | | Urine protein | 1.000 | 1.000-1.000 | P < 0.05 |
| | Multivariate analysis | SCr | 1.583 | 1.143-2.193 | P = 0.006 |
| | | Crescent < 30 % | 3.093 | 0.94-10.17 | P = 0.06 |
| | | Urine protein | 1.000 | 1.000-1.000 | P = 0.04 |
| ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด SCr เพิ่มขึ้นสองเท่า | Univariate analysis | Crescent < 30% | 0.355 | 0.153-0.823 | P = 0.01 |
| | | SCr | 1.309 | 1.128-1.518 | P < 0.001 |
| | | Urine protein | 1.000 | 1.000-1.000 | P < 0.05 |
| | Multivariate analysis | SCr | 1.424 | 1.185-1.711 | P < 0.001 |
| | | Crescent < 30% | 0.687 | 0.264-1.789 | P = 0.44 |
| | | | | | |

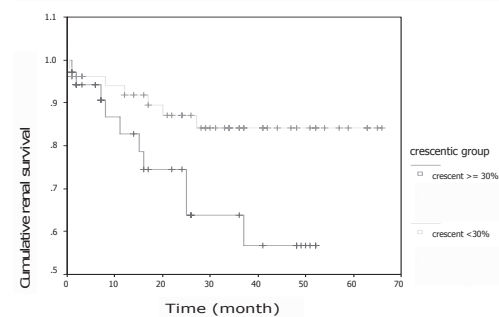
เราพบว่ากลุ่มที่ 1 มีอัตราการเกิด SCr เพิ่มขึ้นสองเท่าต่ำกว่า โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยก่อนเกิดเท่ากับ 53.8 เดือน เทียบกับ 34.3 เดือนในกลุ่มที่ 2 (รูปที่ 1) และพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด SCr เพิ่มขึ้นสองเท่าคือ ระดับของ SCr (ตารางที่ 5)

รูปที่ 1 แสดงอัตราการเกิด SCr เพิ่มขึ้นสองเท่า



P<0.05

รูปที่ 2 แสดงอัตราการยังคงทำงานอยู่ของไต



P < 0.05

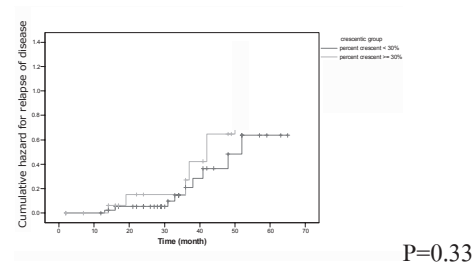
เราพบว่ากลุ่มที่ 1 มีการยังคงทำงานอยู่ของไตดีกว่ากลุ่มที่ 2 โดยมี อัตราการคงอยู่ของการทำงานของไตที่ 1 ปี และ อัตราการคงอยู่ของการทำงานของไตที่ 5 ปี เท่ากับ 91% และ 84% เทียบกับ 83% และ 57% ตามลำดับ

(รูปที่ 2) โดยปัจจัยที่สัมพันธ์การยังคงทำงานอยู่ของไต คือ การเกิดการสงบของโรค (ตารางที่ 6)
 ตารางที่ 6 ปัจจัยที่มีผลต่อการยังคงทำงานอยู่ของไต

| | Factors | Hazard ratio | 95 % CI | P value |
|-----------------------|----------------|--------------|--------------|-----------|
| Univariate analysis | SCr | 1.373 | 1.171-1.61 | P < 0.001 |
| | Crescent < 30% | 0.361 | 0.137-0.952 | P = 0.06 |
| | Remission | 0.022 | 0.005-0.097 | P < 0.001 |
| Multivariate analysis | SCr | 1.164 | 0.958- 1.415 | P = 0.126 |
| | Remission | 36.82 | 7.981-169.89 | P < 0.001 |

เราพบว่าทั้ง 2 กลุ่มมี อัตราการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำไม่แตกต่างกัน (รูปที่ 3) โดยปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำคือ การได้รับ azathioprine หรือไม่ได้รับยาในระหว่างการรักษาต่อเนื่อง (ตารางที่ 7)

รูปที่ 3 อัตราการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำ



ตารางที่ 7 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำ

| Factors | Hazard ratio | 95 % CI | P value |
|-----------------------------|--------------|-------------|----------|
| Azathioprine as maintenance | 4.089 | 1.22- 13.72 | P < 0.05 |
| No maintenance | 7.83 | 1.31- 46.7 | P < 0.05 |

อภิปรายผล

ผู้ศึกษาได้ทำการศึกษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบลุกลามที่มีจำนวนเซลล์เพิ่มในหน่วยไตโดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มี crescentic lesion ตั้งแต่ 30% กับกลุ่มที่มี crescent น้อยกว่า 30% พบว่ามีความแตกต่างกันโดยเฉพาะผลการรักษาและ อัตราการอยู่รอดของไต แสดงว่าจำนวนของ crescentic lesion ที่น้อยกว่า 50% ก็บ่งชี้ถึงความสำคัญทางคลินิกแต่จำนวนที่เหมาะสมจะเป็นเท่าไรอาจต้องมีการศึกษาต่อไปจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีความแตกต่างกันในอาการแสดงทางคลินิก คือ กลุ่มที่มี crescent มาก จะมีระดับของ SCr ที่สูงกว่าและมีระดับของ C3 ที่ต่ำกว่า นั้นช่วยชี้ว่า crescentic lesion เป็น pathology ที่ superimpose

ไปบน glomerular injury ที่รุนแรง³ แต่เราพบว่าอาการทางคลินิก ไม่สามารถบ่งถึงการแสดงทางพยาธิสภาพได้ แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการทำ kidney biopsy และ kidney pathologic finding แต่การทำ kidney biopsy มีอัตราการเกิดผลแทรกซ้อนได้จึงมีความพยายามใช้ การตรวจ autoantibodies เช่น anti C1q⁵ ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับ kidney involvement และ disease activity ได้ดี แต่ปัจจุบันยังไม่มีการนำมาใช้อย่างแพร่หลายในทางคลินิก จากการศึกษพบว่าผู้ป่วยที่มี crescentic lesion มากกว่า มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาที่ต่ำกว่าและมีโอกาสเกิดการเพิ่มขึ้นสองเท่าของ SCr มากกว่า เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้³ แต่เมื่อพยายามหาปัจจัยที่มี

ความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาและการเกิดการเพิ่มขึ้นสองเท่าของ SCr กลับพบว่าจำนวน crescentic lesion ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับอัตราการตอบสนองต่อการรักษาหรือโอกาสเกิด เพิ่มขึ้นสองเท่าของ SCr แต่กลับเป็นระดับของ SCr เองที่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาและการเกิดการเพิ่มขึ้นสองเท่าของ SCr จากการศึกษาก่อนหน้านี้โดย วสันต์ สุเมธกุล และคณะ⁶ พบเช่นกันว่าจำนวน crescentic lesion ไม่ได้เป็น predictor ที่ดีสำหรับผลการรักษาเพราะจำนวนของ crescentic lesion สามารถเพิ่มขึ้นได้อย่างรวดเร็วในระยะเวลาสั้นๆ อย่างไรก็ตาม kidney pathologic finding น่าจะยังคงมีความสำคัญอยู่ โดยพบจากการศึกษาโดย Austin HA และคณะ⁷ พบว่า activity index score >7 และ chronicity index score > 3 รวมทั้ง cellular crescent และ interstitial fibrosis มีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี การวิเคราะห์ผลการรักษา Diffuse proliferative lupus nephritis จากการศึกษาที่ NIH ซึ่งเป็นที่มาของการใช้ IVCY plus prednisolone⁸ และ IVCY plus IVMP⁹ สำหรับรายที่โรครุนแรง จากการศึกษาของเราพบว่า แม้ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ได้รับ IVCY plus IVMP ในสัดส่วนที่มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 แต่มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาที่ต่ำกว่าและมีโอกาสเกิดการเพิ่มขึ้นสองเท่าของ SCr มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และยังพบว่าเมื่อเปรียบเทียบการรักษาด้วย IVCY กับ IVCY plus IVMP พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน แสดงว่าการให้ IVMP อาจจะไม่ได้ประโยชน์มากขึ้น แต่การศึกษานี้มีข้อจำกัดในการแปลผล เพราะ ไม่ได้เป็น randomizes controlled trial จึงต้องระมัดระวังการแปลผลในแง่นี้ นอกจากนี้เราไม่ได้วิเคราะห์ในเรื่องของผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากการรักษาอีกด้วย ดังกล่าวข้างต้นระดับของ SCr มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา โดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยมีระดับ SCr ตั้งแต่ 3 mg% จะตอบสนองต่อการรักษาเพียง 38.5%

เปรียบเทียบกับ 79.4% ในกลุ่มที่ SCr น้อยกว่า 3 mg% จากการศึกษาพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับ การยังคงทำงานอยู่ของไต (renal survival) คือ การตอบสนองต่อการรักษา โดยกลุ่มที่ได้รับการรักษาแล้วเกิดโรคสงบ เกิดไตวายระยะสุดท้าย เพียง 3.33% ขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้เกิดโรคสงบเกิดไตวาย 53.57% เพราะฉะนั้นจำเป็นที่ผู้ป่วยจะต้องได้รับการรักษาจนเกิดโรคสงบ แต่การรักษาปัจจุบันสามารถทำให้ผู้ป่วยเกิด โรคสงบ ได้เพียง 67.4% เพราะฉะนั้นจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมียา หรือการรักษาใหม่ๆ¹⁰ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี SCr ตั้งแต่ 3 mg% เช่น anti CD40L-monoclonal antibodies, CTLA4-Ig, LJP394, anti C5 monoclonal antibody, anti IL10 monoclonal antibody ซึ่งยังอยู่ใน phase clinical trial

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณเจ้าหน้าที่รพ.พมหาราชนครเชียงใหม่ที่ให้ความร่วมมือในการศึกษาครั้งนี้ ขอขอบคุณคณาจารย์ทุกท่านที่ประสิทธิ์ประสาทวิชา ขอขอบอาจารย์หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์รพ.พมหาราชนครเชียงใหม่ ที่ให้คำแนะนำและสั่งสอนผู้วิจัย ขอขอบคุณอาจารย์ชิดชนก เรือนก้อน สายวิชาวชิบาลเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ให้ความช่วยเหลือในด้านการใช้สถิติ ขอขอบคุณเพื่อนแพทย์รพ.จอมทองทุกท่าน รวมทั้งขอบคุณครอบครัวที่เป็นกำลังใจให้ผู้วิจัยได้ทำงานสำเร็จ

เอกสารอ้างอิง

1. Jan J. Weening, Vivette D. D'Agati et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 65: 521-530, 2004

2. Gerald B. Appel, Jai Radhakrishnan, and Vivette D. D'Agati Secondary Glomerular Disease In: Barry M. Brenner (eds) Brenner & Rector's The Kidney. 7th ed. 2004 pp. 1381-1481
3. Howard A. Austin III, Dimitrios T. Boumpas and James E. Balow Crescentic nephritis in systemic lupus erythematosus. In: Rapid Progressive Glomerulonephritis. Oxford medical publication pp 186-206
4. Ronald J. Falk, J. Charles Jennette, and Patrick H. Nachman Primary Glomerular Disease In: Barry M. Brenner (eds) Brenner & Rector's The Kidney. 7th ed. 2004 pp. 1293-1380
5. Marc A. Seelee, L.A. Trouw and M.R. Daha Diagnostic significance of anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Nephrol Hypertens 12: 619-624, 2003
6. V Sumethkul, P Chalermpanyakorn, S changsirikulchai and P Radinahamed Lupus nephritis: a challenging cause of rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. Lupus 9: 424-428, 2000
7. Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Bolow JE: predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: Contributions of clinical and histologic data. Kidney Int 43: 544-550, 1994
8. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NGH, Steinberg AD, Platz PH, et al. Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisolone and cytotoxic drugs. N Engl J Med 1986; 314: 2156-63
9. Gourley MF, Austin HA, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. Ann Intern Med 125:549-557, 1996
10. C C Mok, R W S wong, K N Lai treatment of severe proliferative lupus nephritis: the current state. Ann Rheum Dis 2003; 62: 799-804