

การรักษา IgA nephropathy

พันธิตธา ศิริปัญญาชนะ	พ.บ. ว.ว. (อายุรศาสตร์) ว.ว. (อายุรศาสตร์โรคไต)*
ทวีชัย ทีปประสาน	พ.บ. ว.ว. (อายุรศาสตร์) ว.ว. (อายุรศาสตร์โรคไต)**
ธันนดา ตระการวณิช	พ.บ. ว.ว. (อายุรศาสตร์) ว.ว. (อายุรศาสตร์โรคไต)**
สาธิต คุระทอง	พ.บ. อ.ว. (อายุรศาสตร์) อ.ว. (อายุรศาสตร์โรคไต) อ.ว. (เวชศาสตร์ครอบครัว)** ¹

บทคัดย่อ

IgA nephropathy (IgAN) เป็นภาวะไตอักเสบที่พบได้บ่อยที่สุดและเป็นสาเหตุของไตวายได้ร้อยละ 15 ถึง 20 ภายใน 10 ปี หลังจากแสดงอาการของโรค ดังนั้นจึงมีการศึกษามากมายเพื่อหาวิธีการรักษาที่เหมาะสมเพื่อชะลอการเสื่อมของไตและลดโอกาสเกิดไตวายในผู้ป่วย การศึกษาการรักษาของ IgAN มีความหลากหลายมากเนื่องจากมีความแตกต่างของลักษณะของผู้ป่วยที่เข้าร่วม ระยะของโรค และ primary endpoint การทบทวนวรรณกรรมนี้เพื่อศึกษา clinical trials ต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการรักษา ซึ่งพบว่า นอกเหนือจากการรักษา supportive ถ้าเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ คือมีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะแบบไม่มีอาการหรือมีโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.5 กรัมต่อวัน การทำงานของไตปกติ ไม่พบความดันโลหิตสูง ไม่ต้องทำการรักษาแต่ติดตามการรักษาปีละครั้งอย่างน้อย 10 ปี สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลางถึงสูงคือ มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 0.5-1 กรัมต่อวันและ/หรือมีการทำงานของไตลดลงและ/หรือมีความดันโลหิตสูง หลังการรักษา supportive หากยังมีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 0.5-1 กรัมต่อวัน การทำงานของไตมากกว่า 30-50 มล./นาที และคงที่ ควรให้สเตียรอยด์ในการรักษา แต่ถ้การทำงานของไตน้อยกว่า 30-50 มล./นาที ให้การรักษา supportive ถ้าผู้ป่วยมาด้วย nephrotic syndrome หรือ RPGN ให้การรักษาโดยการให้ immunosuppression ร่วมด้วย การพิจารณาการรักษา IgA nephropathy นั้นคงจะขึ้นกับลักษณะผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไปและขึ้นกับระยะของโรคเพื่อประโยชน์ในการรักษาสูงสุด สามารถชะลอการเกิดไตวายและเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาน้อยที่สุด

* อายุรแพทย์โรคไต โรงพยาบาลจุฬารัตน์ 9

** หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

¹ ผู้ติดต่อ, อีเมล: sathit@edu.vajira.ac.th

Abstract

Treatment of Immunoglobulin A Nephropathy

Phanthitra	Siripanjana	MD, FRCPT*
Taveechai	Teeprasan	MD, FRCPT**
Thananda	Trakarnvanich	MD, FRCPT**
Sathit	Kurathong	MD, FRCPT** ¹

* Nephrologist, Chularat 9 Hospital

** Department of Internal Medicine. Renal Unit, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University

¹ Corresponding authors, email-address: sathit@edu.vajira.ac.th

IgA nephropathy (IgAN) is the most common form of glomerulonephritis throughout the world. It can slowly progress to chronic renal failure in 15–20% of cases during a period of 10 years after the first diagnosis. Currently, therapies for IgAN aim to slow the deterioration of kidney function and delay onset of renal replacement therapy. IgAN has a very variable course, ranging from a benign asymptomatic hematuria to a rapidly progressive glomerulonephritis. Thus, the research should take into account the diversity of clinical manifestations, risk of progression and primary endpoint. This review intends to analyze previous research on treatments of IgAN, which could be classified into 3 subgroups: 1) Low risk IgAN, which included patients with normal kidney function and blood pressure with asymptomatic hematuria and minimal proteinuria (≤ 0.5 g/day), requires only supportive therapy and annual follow-up. 2) Moderate risk IgAN, include patients with renal insufficiency, hypertension or moderate proteinuria ($\geq 0.5-1$ g/d), may need steroid therapy after supportive therapy with RAS blocker unless $GFR < 30-50$ ml/min/1.73m². 3) IgAN patients presented with nephrotic syndrome or RPGN should be treated with immunosuppressive therapy. In conclusion, the decision on which patients to treat should be based on the prognostic factors and the risk of progression. Monitoring and supportive treatment, e.g. blood pressure management, RAS blocker should be considered in all patients.

บทนำ

การรักษา IgA nephropathy (Treatment of Immunoglobulin A Nephropathy)

IgA nephropathy (IgAN) ค้นพบโดย Berger และ Hinglais ในประเทศฝรั่งเศส ในปี ค.ศ. 1968¹ เป็น primary glomerulonephritis ที่พบได้บ่อยที่สุด² เป็นสาเหตุของไตวายได้ร้อยละ 15 ถึง 20 ภายใน 10 ปีหลังจากแสดงอาการของโรค

และร้อยละ 30 ถึง 40 ใน 20 ปี อุบัติการณ์สูงสุดอยู่ในช่วงอายุ 20–39 ปี พบในเพศชายมากกว่าหญิง พบบ่อยในชาวคอเคเซียนและเอเชีย อุบัติการณ์ของโรคแตกต่างกันในแต่ละประเทศขึ้นกับการคัดกรองโรคและหลักเกณฑ์การเจาะชิ้นเนื้อไตในประเทศนั้น ๆ เช่น ประเทศญี่ปุ่นมีการคัดกรองเด็กในวัยเรียนโดยตรวจปัสสาวะและเจาะชิ้นเนื้อไตถ้าพบ microscopic hematuria จึงพบอุบัติการณ์สูงกว่าประเทศสหรัฐอเมริกา

ผู้ป่วย IgAN จะสามารถแสดงอาการได้หลากหลายตั้งแต่ไม่

มีอาการใดๆจนถึงอาการรุนแรง โดยส่วนใหญ่ร้อยละ 40-50 มีอาการปัสสาวะเป็นเลือด โดยมักเกิดตามหลังการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน ร้อยละ 30-40 แสดงอาการโดยพบ microscopic hematuria และ non-nephrotic proteinuria มีเพียงส่วนน้อย (<5%) ภาวะ nephrotic syndrome หรือ rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN)

เนื่องจาก IgAN เป็นโรคที่พบบ่อยที่สุดและมีอาการแสดงของโรคแตกต่างกันหลายระยะ โดยไม่มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) ที่ขนาดใหญ่พอ และมีความแตกต่างกันในด้านผู้ป่วย ค่าการทำงานของไตเริ่มต้น ปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ ทำให้เปรียบเทียบการศึกษาได้ยาก และไม่สามารถสรุปแนวทางการรักษาได้ชัดเจน จึงเป็นเหตุผลในการทบทวนงานวิจัยที่ตีพิมพ์ระหว่างปี ค.ศ. 1987 ถึง 2012 โดยเน้นการศึกษา RCT หรือที่สำคัญในแต่ละวิธีการรักษา

1. Supportive treatment

ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงจะมี renal survival น้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีความดันโลหิตสูง³ การควบคุมความดันโลหิตจึงมีความสำคัญมาก นอกจากนี้ การควบคุมปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ การหยุดสูบบุหรี่ก็มีความสำคัญเช่นเดียวกัน และยังมียาอื่น ๆ ที่มีการศึกษาใน IgAN ดังนี้

1.1 การควบคุมความดันโลหิตสูง และการให้ยา angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)/angiotensin II receptor blocker (ARB)

การศึกษาของ Kanno⁴ เพื่อดูความสำคัญของการลดความดันในผู้ป่วย IgAN ที่มีค่า Cr เฉลี่ย 1.1 mg/dl และโปรตีนรั่วในปัสสาวะ โดยให้ยาความดันโลหิตสูงคือ ACEI (benazepril) และยาด้านแคลเซียม (amlodipine) แบ่งเป็นสองกลุ่ม โดยกลุ่มแรกควบคุมความดันให้ต่ำกว่า 140/85 mmHg ส่วนกลุ่มที่สองควบคุมความดันให้ต่ำกว่า 130/70 mmHg หลังจากติดตามไป 3 ปี พบว่า creatinine clearances (CICr) ลดลงในกลุ่มแรก (85.7 ± 2.4 เป็น 72.9 ± 2.4 มล/นาที, $p < 0.05$) ในขณะที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่สอง (87.2 ± 4.7 เป็น 85.9 ± 5.9 มล/นาที) เมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษานี้สรุปได้ว่าการลดความดันโลหิตสามารถป้องกันการเสื่อมของไตได้ในผู้ป่วย IgAN ที่มียังไม่มีการเสื่อมของไต

ต่อมา Cattran⁵ ศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective) ใน Toronto Glomerulonephritis Registry ในผู้ป่วย 115 รายที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัม/วัน ติดตามการรักษาอย่างน้อย

3 เดือนแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ (1) กลุ่มความดันโลหิตสูงที่ได้รับยา ACEI (2) กลุ่มความดันโลหิตสูงที่ได้ยาดั้วอื่น (3) กลุ่มที่ไม่มีความดันโลหิตสูง พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา ACEI มีการลดลงของการทำงานของไตช้ากว่ากลุ่มที่ได้รับยาความดันอื่น (-0.4 มล/นาที/เดือน เทียบกับ -1.0 มล/นาที/เดือน; $p = 0.007$) ระยะเวลาของการลดลงหนึ่งในสามของค่า CICr นานกว่า ($p = 0.004$) และร้อยละของผู้ป่วยที่ไม่พบโปรตีนรั่วในปัสสาวะสูงกว่า (18.5% เทียบกับ 1.8%; $p = 0.003$) เมื่อมีการเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ความดันปกติพบว่าอัตราการลดลงของ CICr และการเกิดไตวายไม่ต่างกัน ทั้ง ๆ ที่กลุ่มที่ไม่มีความดันมีค่าไตเริ่มต้นน้อยกว่าและลักษณะทางพยาธิวิทยาอ่อนกว่า

การศึกษา RCT โดย Praga⁶ ในผู้ป่วย 44 รายที่โปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 0.5 กรัม/วันและ Cr ต่ำกว่า 1.5 mg/dl ได้รับยา enalapril ($n = 23$) เทียบกับกลุ่มควบคุม ($n = 21$) ซึ่งได้รับยาความดันโลหิตอื่นที่ไม่ใช่ ACEI พบว่า 13% ในกลุ่ม enalapril และ 57% ในกลุ่มควบคุมมีการเพิ่มขึ้นของ Cr มากกว่า 50% จากค่าตั้งต้น ($p < 0.05$) จาก Kaplan-Meier และ renal survival ในกลุ่ม enalapril สูงกว่ากลุ่มควบคุม หลัง 4 ปี (100% เทียบกับ 70%) และ 7 ปี (92% เทียบกับ 55%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

หลังจากนั้นมีการศึกษาของ Coppo⁷ เป็น multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial ในเด็กและผู้ป่วยอายุน้อยที่มีโปรตีนในปัสสาวะ 1-3.5 กรัม/วัน และ CICr มากกว่า 50 ml/min/1.73 m² เปรียบเทียบระหว่างการให้ยา ACEi (benazepril) กับยาหลอก ติดตามเฉลี่ย 38 เดือน พบว่า 3.1% ในกลุ่ม ACEI และ 14.7% ในกลุ่มยาหลอกมีการลดลงของ CICr มากกว่า 30% และพบว่าการลดลงของ CICr ร่วมกับมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะจนถึงระยะ nephrotic เท่ากับ 3.1% ในกลุ่ม ACEI เทียบกับ 26.5% ในกลุ่มยาหลอก ($p = 0.035$) โปรตีนในปัสสาวะคงที่หรือตอบสนองบางส่วน 40.6% ในกลุ่ม ACEI เทียบกับ 8.8 % ในกลุ่มยาหลอก ($p = 0.033$) การหายไปของโปรตีนในปัสสาวะ 12.5% ในกลุ่ม ACEI และไม่พบเลยในกลุ่มยาหลอก ($p = 0.029$) จากการศึกษาที่พบว่า ACEI มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ยังมีการทำงานของไตดี แต่ข้อจำกัดคือไม่ได้ศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่

Russo⁸ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 8 รายที่มีความดันโลหิตปกติ โปรตีนรั่วในปัสสาวะ 1-3 กรัม/วัน CICr 69-119 ml/min เปรียบเทียบการให้ ACEI หรือ ARB และเพิ่มขนาดยาเป็นสองเท่าหรือให้ยาทั้งสองตัวพร้อมกัน พบว่าการให้ยาดั้วใดตัวหนึ่งสามารถลดโปรตีนในปัสสาวะได้ 38% และ 30% ตามลำดับ

แต่ไม่ลดเพิ่มเมื่อเพิ่มยาเป็นสองเท่า การใช้ ACEI ร่วมกับ ARB สามารถลดโปรตีนได้ถึง 73% ($p < 0.05$) โดยการลดลงของโปรตีนในปัสสาวะไม่ขึ้นกับความดันโลหิตและการทำงานของไต เป็นการศึกษาแรกที่ชี้ว่าทั้งสองชนิดแล้วให้ผลลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้มากกว่ายาตัวเดียวแต่การศึกษามีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อย คงต้องการการศึกษา RCT ที่ใหญ่กว่านี้ เพื่อเป็นการยืนยันผลการศึกษา

สรุปว่าการให้ ACEI/ARB ในผู้ป่วย IgAN ที่ยังมีการทำงานของไตดี ทั้งในอายุน้อยและในผู้ใหญ่ พบว่ามีประโยชน์ในการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและชะลอการลดลงของ Cr ได้

1.2 น้ำมันปลา (fish oil)

Fish oil เป็นส่วนประกอบของ ω -3 polyunsaturated fatty acid (ω -3PUFA), eicosapentaenoic acid (EPA) และ docosahexaenoic acid (DHA) ช่วยเพิ่มระดับ EPA และ DHA ในไต เพิ่มการเปลี่ยน EPA โดย arachidonate 5-lipoxygenase เป็นกลุ่ม non-inflammatory ผลของ fish oil ได้แก่ anti-atherogenic มีผลต่อ thrombosis และ hemostasis สามารถลด triglyceride, ลด glomerular cell proliferation in vivo and in vitro⁸, ลด glomerular และ interstitial inflammation โดยลด mesangial cell contractility, ลด platelet aggregation, ลด vasoconstriction, antiproliferation และ anti-inflammation จึงนำมาซึ่งการศึกษา fish oil ใน IgAN

การศึกษา multicenter RCT เปรียบเทียบระหว่างการใช้ fish oil กับ olive oil ในผู้ป่วย 102 รายที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวันหรือมี Cr เพิ่มขึ้นมากกว่า 25% ใน 6 เดือนแต่ไม่เกิน 3 mg/dl ติดตามการรักษา 2 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้ fish oil มีการเพิ่มขึ้นของ Cr มากกว่าเดิม 50% น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก (6% เทียบกับ 33%; $p = 0.002$) นอกจากนั้นพบว่าผู้ป่วยเสียชีวิตหรือเข้าสู่ ESRD 40% ในกลุ่มยาหลอก เทียบกับ 10% ในกลุ่ม fish oil หลังติดตามไป 4 ปี และกลุ่มเดียวกันนี้ยังได้ติดตามต่อไปอีกเฉลี่ย 6.4 ปี พบว่ากลุ่มยาหลอกมีการเพิ่มขึ้นของ Cr มากกว่าเดิม 50% เมื่อเทียบกับกลุ่ม fish oil (29 รายเทียบกับ 17 ราย; $p = 0.002$)¹⁰ มีการศึกษา fish oil ขนาดสูงเปรียบเทียบกับขนาดต่ำ ใน severe IgAN ติดตามอย่างน้อย 2 ปี พบว่าทั้งสองขนาดให้ผลไม่แตกต่างกันในการชะลอการเสื่อมของไต¹¹ อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาอีกหลายการศึกษาที่ไม่พบประโยชน์ของการให้ fish oil¹²⁻¹³ จึงนำมาซึ่งการทำ meta-analysis ของ Dillon ในปี ค.ศ. 1997 ไม่พบประโยชน์ในการให้ fish oil¹⁴ อาจยังต้องการการศึกษาที่มีกลุ่มตัวอย่างจำนวนมาก และ RCT trial แยกในแต่ละ

ระยะของโรครวมทั้งมีการติดตามที่นานขึ้น อาจเห็นประโยชน์ของ fish oil ในการรักษาได้ ในปัจจุบัน เนื่องจากผลข้างเคียงของ fish oil น้อย จึงนิยมใช้ร่วมกับ ACEI/ARB ได้

1.3 การตัดต่อมทอนซิล (Tonsillectomy)

มีการศึกษาวิจัยมากโดยเฉพาะในประเทศญี่ปุ่น พบว่าการตัดต่อมทอนซิลทำให้มีการลดการกระตุ้นของเยื่อเมือกจากการติดเชื้อและลดการอักเสบแบบเรื้อรัง โดยผ่านแกนเยื่อเมือกและไขกระดูก

มีการศึกษา retrospective เทียบ tonsillectomy กับกลุ่มควบคุมหลายการศึกษา เช่น การศึกษาของ Rasche¹⁵ ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติของการตัดต่อมทอนซิลเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ส่วนการศึกษา ของ Xie¹⁶ ในผู้ป่วย 48 รายที่ได้รับการตัดต่อมทอนซิลเทียบกับ 70 รายที่ไม่ได้รับการตัดต่อมทอนซิล ติดตามไป 20 ปีพบว่า renal survival ที่ 10 ปีในทั้งสองกลุ่มอยู่ที่ 98% กับ 89% ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อติดตามต่อไปอีก 20 ปีกลับพบว่า renal survival อยู่ที่ 90% กับ 63.8% ตามลำดับ ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่การศึกษานี้เป็นกลุ่มผู้ป่วยระยะเริ่มต้น และมีความรุนแรงน้อยกว่าผู้ป่วยในการศึกษาของ Rasche

การศึกษาของ Chen¹⁷ เป็น retrospective study ติดตามการรักษา 130 เดือนในผู้ป่วย 54 รายซึ่งได้รับการผ่าตัดต่อมทอนซิล เทียบกับ 58 รายที่ไม่ได้ผ่าตัด โดยค่า Cr เริ่มต้นประมาณ 1 mg/dl พบว่ามี clinical remission 46.3% และ 27.6% ในผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับการตัดต่อมทอนซิล แต่ไม่พบว่าเป็น independent factor สำหรับ clinical remission จาก multivariate analysis ($p = 0.386$) Kaplan-Meier analysis ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติต่อ renal survival rate การศึกษาของ Akagi ในปี ค.ศ. 2004 เปรียบเทียบระหว่าง 41 รายที่ทำการตัดต่อมทอนซิลกับ 30 รายที่ไม่ได้ตัดต่อมทอนซิล หลังติดตามไป 12 ปี พบ clinical remission 24% ในกลุ่มที่ได้รับการตัดต่อมทอนซิลกับ 13.3% กลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด

จากการศึกษาต่าง ๆ อาจเห็นประโยชน์ในกลุ่มระยะเริ่มต้นและอาการไม่รุนแรง แต่ยังไม่สามารถสรุปประโยชน์ของการทำ tonsillectomy ได้ จึงมีการศึกษาต่อโดยการทำ tonsillectomy ร่วมกับให้ pulse steroid คือการศึกษาของ Hotta¹⁸ เป็น retrospective study ในผู้ป่วย 329 ราย ติดตามไปนานกว่า 36 เดือน (เฉลี่ย 82.3 ± 38.2 เดือน) ค่า Cr เริ่มต้น 0.96 ± 0.22 mg/dl โปรตีนในปัสสาวะเฉลี่ย 1.38 ± 1.17 กรัม/วัน พบว่า 157 จาก 329 ราย (ร้อยละ 48) กลับมามีปัสสาวะเป็นปกติ (clinical remission) และมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาของ Miura¹⁹ เป็น multicenter retrospective study ในผู้ป่วย 2,746 ราย ในปี

ตารางที่ 1 angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) / angiotensin II receptor blocker (ARB) ในการรักษา IgAN

การศึกษา/ ชนิดของ การรักษา	เกณฑ์การคัดเลือก	การรักษา	ตัวชี้วัด	อัตราการรอด ของไต (renal survival)	โปรตีน รั่วใน ปัสสาวะ	หมายเหตุ
Kanno et al. ³ Prospective controlled trial	Hypertension Scr 1.1 ± 0.2 มก./เดซิลิตร และโปรตีนรั่วใน ปัสสาวะ	ACEI+CCB กลุ่มที่ 1 คุม BP<140/85 กลุ่มที่ 2 คุม BP<130/80	Creatinine clearance	-	-	CiCr ลดลงในกลุ่มที่ 1 (85.7 ± 2.4 มล./นาทีถึง 72.9 ± 2.4 มล./นาที, p<0.05) ในขณะที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ในกลุ่มที่สอง (87.2 ± 4.7 มล./ นาทีถึง 85.9 ± 5.9 มล./นาที, p < 0.05)
Catran et al. ⁴ Retrospective analysis	Uprot ≥ 1 ก./วัน	กลุ่มที่ 1 ได้ ACEI กลุ่มที่ 2 ได้ยาคืออื่น กลุ่มที่ 3 ไม่มีความดันสูง	Creatinine clearance, proteinuria	-	ลดลง	กลุ่มที่ได้รับยา ACEI มีการ ลดลงของ CiCr น้อยกว่ากลุ่ม ที่ได้รับยาความดันอื่น (-0.4 มล./นาที/เดือน เทียบกับ -1.0 มล./นาที/เดือน; p = 0.007)
Praga et al. ⁵ Prospective	Uprot ≥ 0.5 ก./วัน และ Scr = 1.5 มก./เดซิลิตร	ได้รับ enalapril (n=23) เทียบกับ control (n=21)	การเพิ่มขึ้นของ Cr > 50%	ดีกว่าในกลุ่ม ที่ได้ enalapril p<0.05	-	
Coppo et al. ⁶ multicenter, placebo- controlled, double- blind RCT	เด็กและผู้ป่วย อายุน้อย Uprot 1-3.5 กรัม/วัน และ CrCl >50 นาที/ มล./1.73ม2	เทียบการให้ยา benazepril กับ placebo	การลดลงของ creatinine clearance > 30%	-	ลดลง	3.1% ในกลุ่ม ACEI และ 14.7% ในกลุ่ม placebo มีการลดลงของ creatinine clearance > 30%
Russo et al. ⁷	BP ปกติ Uprot 1-3 กรัม/วัน creatinine clearance 69-119 มล./ นาที	การให้ ACEI กับ ARB, เพิ่มขนาดยาเป็น สองเท่าและให้ยา สองตัวร่วมกัน	การลดลงของ โปรตีน	-	ลดลง	ACEI หรือ ARB สามารถ ลด Uprot ได้ 38% และ 30% การใช้ทั้ง ACEI ร่วมกับ ARB สามารถลด โปรตีนได้ถึง 73%; P < 0.05

คศ. 2000–2006 พบ clinical remission rate ตาม criteria ของปีศาจะ เมื่อติดตามไป 6 และ 12 เดือนเป็น 32.0% และ 45.6% ตามลำดับและเมื่อทำการศึกษาครั้งที่สองพบ clinical remission rate เท่ากับ 54.1% จากการศึกษาี้สรุปว่าถ้ารักษาผู้ป่วยในระยะเริ่มต้นและอาการไม่มาก จะมีแนวโน้มในการตอบสนองต่อการรักษาคล้ายกับการศึกษาที่ตัดต่อมทอนซิลเพียงอย่างเดียว

ต่อมาการศึกษาของ Sato²⁰ เป็น retrospective study ในผู้ป่วย 70 รายที่มีค่า Cr > 1.5 mg/dl เปรียบเทียบการตัดต่อมทอนซิลร่วมกับทำให้ pulse steroid กับการรักษาโดยให้สเตียรอยด์และการรักษาแบบประคับประคอง พบว่าการรักษาโดยการตัดต่อมทอนซิลร่วมกับทำให้ pulse steroid ส่งผลให้อุบัติการณ์ของ ESRD ต่ำกว่าอีกสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ แต่หากค่า Cr > 2 mg/dl กลับไม่พบความสำคัญทางสถิติ

Kawaguchi²¹ ทำการศึกษาแบบ retrospective ในผู้ป่วย 388 รายที่มี hematuria และมีโปรตีนในปีศาจะ ≤ 0.5 กรัม/วัน ในประเทศญี่ปุ่น โดยดู clinical remission คือไม่พบโปรตีนในปีศาจะและพบเม็ดเลือดแดงในปีศาจะไม่เกิน 1 ตัว/HPF พบว่ากลุ่มที่ได้ตัดต่อมทอนซิลร่วมกับได้ pulse steroid มี remission สูงกว่าผู้ที่ไม่ได้รับการตัดต่อมทอนซิลหรือไม่ได้ pulse steroid โดยที่กลุ่มที่ได้ตัดต่อมทอนซิลร่วมกับทำให้ pulse steroid มีอายุน้อยกว่าและมีลักษณะพื้นฐานดีกว่า และประโยชน์ยังคงชัดเจน แม้หลังปรับตามข้อบ่งชี้ของการรักษา

จากนั้นมีการศึกษาแบบ prospective controlled อีก 2 การศึกษาโดย Komatsu²² ในปี คศ. 2008 เปรียบเทียบการตัดต่อมทอนซิลร่วมกับ pulse steroid กับทำให้ pulse steroid อย่างเดียว โดยมี Cr เฉลี่ย 1 mg/dl โปรตีนในปีศาจะเฉลี่ย 1.06 และ 1.41 กรัม/วัน พบว่า remission rate ที่ 24 เดือนเป็น 61.8% เทียบกับ 17.6% (p < 0.001) แต่มีข้อจำกัดคือไม่ใช่ RCT และมีลักษณะพื้นฐานที่แตกต่างกันเล็กน้อย ต่อมา Miyazaki ได้ศึกษาในญี่ปุ่นซึ่งเป็น RCT แรกโดยโปรตีนต่อวันอยู่ระหว่าง 1–3.5 กรัม และ Cr < 1.5 mg/dl ผู้ป่วยมีการอักเสบเรื้อรังของทอนซิลแต่ยังอยู่ในระหว่างการวิจัยซึ่งผลการศึกษาที่น่าจะบอกถึงผลการรักษาของการตัดต่อมทอนซิลได้

Wang ได้ทำ meta-analysis ของการทำ tonsillectomy²³ พบว่าในกลุ่มที่ทำ tonsillectomy มี clinical remission rate สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ทำ และยังคงสูงกว่าเมื่อทำการติดตามไป 5 ปี และ 10 ปี

สรุปว่า แม้จะได้ประโยชน์ในการศึกษาส่วนใหญ่ในผู้ป่วยที่มี Cr ไม่มาก แต่ยังไม่ได้มีการแนะนำให้ทำการผ่าตัด tonsil ในผู้ป่วย

IgAN ทุกราย คงต้องรอการศึกษาที่เป็น RCT ขนาดใหญ่ ซึ่งติดตามระยะเวลายาว รวมถึงต้องประเมินผลข้างเคียงของการผ่าตัด อาจมีข้อบ่งชี้หากผู้ป่วยมี macroscopic hematuria ตามหลังการอักเสบของทอนซิลบ่อย ๆ

2. Immunosuppressive agent

2.1 ยากลุ่มสเตียรอยด์

มีการทำการศึกษามากการศึกษาและหลายระยะของโรค เช่น การศึกษาของ Hogg²⁴ เป็น placebo-controlled, double-blind RCT ในผู้ป่วยที่มี GFR มากกว่า 50 มล./นาทีและมีโปรตีนรั่วในปีศาจะปานกลางถึงมาก เปรียบเทียบการให้สเตียรอยด์จำนวน 33 ราย เทียบกับการให้ omega 3 fatty acids (O3FA) จำนวน 32 รายและกลุ่ม placebo โดย 33 รายได้สเตียรอยด์ 60 mg/m² วันเว้นวันไป 3 เดือนจากนั้น 40 mg/m² วันเว้นวันไป 9 เดือนจากนั้น 30 mg/m² วันเว้นวันไปอีก 12 เดือน อีก 32 รายได้รับ O3FA 4 กรัม/วันเป็นเวลา 2 ปี และ 31 รายได้รับยาหลอก โดยดูการเปลี่ยนแปลงของ GFR ลดลงน้อยกว่า 60% จากเดิม ไม่พบความแตกต่างในทั้งสองกลุ่ม แต่มีข้อจำกัดคือติดตามการรักษาไม่นานและจำนวนผู้ป่วยน้อย

การศึกษาของ Pozzi²⁵ เป็น RCT ในผู้ป่วย 86 รายที่มีโปรตีนรั่วในปีศาจะ 1–3.5 กรัม/วันและ Cr น้อยกว่า 1.5 mg/dl เปรียบเทียบระหว่างการรักษาแบบประคับประคองกับการให้สเตียรอยด์ โดยให้ methylprednisolone 1 กรัมต่อวันติดต่อกัน 3 วันแรกของเดือนที่ 1, 3 และ 5 บวกกับการให้รับประทาน prednisone 0.5 mg/kg วันเว้นวันเป็นเวลา 6 เดือน พบว่า 9 รายจาก 43 รายในกลุ่มสเตียรอยด์ และ 14 รายจาก 43 รายในกลุ่มควบคุมมีการเพิ่มขึ้นของ Cr มากกว่า 50% เมื่อติดตามการรักษาไป 5 ปี (p=0.048) จากนั้น Pozzi ได้ติดตามต่อไปอีก 10 ปี²⁶ พบว่า renal survival ในกลุ่มที่ได้สเตียรอยด์ดีกว่ากลุ่มที่ควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (97% เทียบกับ 53%; p=0.0003) และพบว่าผู้ที่ไม่ได้ดำเนินโรคไปถึง endpoint จะมีโปรตีนรั่วลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่ผู้ที่มีการดำเนินโรคจะพบว่ามีโปรตีนในปีศาจะเพิ่มขึ้น จากการศึกษาี้พบว่า สเตียรอยด์มีประสิทธิภาพในการรักษาในทุกระยะของพยาธิสภาพเนื้อเยื่อไต นอกจากนั้นจาก Cox multivariate regression analyses พบว่านอกจากสเตียรอยด์แล้ว พยาธิสภาพเนื้อเยื่อไตที่มีคะแนนน้อย การลดลงของโปรตีนรั่วในปีศาจะภายหลัง 6 เดือน และการไม่เพิ่มขึ้นของโปรตีนในปีศาจะเป็น independent predictors ของผลการตอบสนองที่ดี

การศึกษาของ Katafuchi²⁷ เป็น prospective RCT ของสเตียรอยด์ขนาดต่ำ 20 mg/day แล้วลดลงเหลือ 5 mg/day

ตารางที่ 2 Steroids ในการรักษา IgAN

การศึกษา/ ชนิดของ การรักษา	เกณฑ์การคัดเลือก	การรักษา	ตัวชี้วัด	อัตราการรอด ของไต (renal survival)	โปรตีน ใน ปัสสาวะ	หมายเหตุ
Hogg et al. (24) randomized, placebo- controlled, double-blind trial	GFR \geq 50 ml/ min และมี moderate to severe proteinuria	เทียบระหว่าง prednisolone: omega-3: ยาหลอก	การเปลี่ยน- แปลงของ GFR $<$ 60% จากค่าเริ่มต้น	-	-	ไม่พบความแตกต่าง ระหว่างกลุ่ม
Pozzi et al. (25) (26) randomized control trial (RCT)	Uprot 1-3.5 กรัม/วันและ Scr $<$ 1.5 มก./ดล.	Methylprednisol one+predniso- lone เทียบกับ supportive	การเพิ่มของ GFR $>$ 50%	ดีกว่าในกลุ่ม ที่ได้สเตียรอยด์ 97% เทียบกับ 53%; p=0.0003	ลดลง	
Katafuchi et al. (27) prospective, RCT	Scr $<$ 1.5 มก./ดล. UPCR 2.2 \pm 2.0	Prednisolone low dose 20 mg/d ลดลง เหลือ 5 mg/d รวม 2 ปี	urine protein- creatinine ratio	เท่ากัน	ลดลง	
Lv et al. (28) RCT	Uprot 1-5 ก./วัน	Cilazapril vs cilazapril ร่วมกับ prednisolone	การเพิ่มของ GFR $>$ 50%	Combination ดีกว่า ได้สเตียรอยด์ อย่างเดียว	ลดลง	Pilot study จำนวนน้อย
Manno et al. (29) long- term, prospective, open-label, multicenter RCT	Uprot \geq 1 ก./วัน มี eGFR \geq 50 มล./นาที/ 1.73 ม2	เทียบ ramipril กับ ramipril ร่วมกับ prednisolone	การเพิ่มขึ้นของ Scr $>$ 2 เทา หรือมี ESRD	กลุ่มที่ได้ ramipril ร่วมกับ prednisolone ดีกว่ากลุ่มที่ได้ สเตียรอยด์	ลดลง	

รวม 2 ปีในผู้ป่วย 43 รายที่มีลักษณะพยาธิสภาพเนื้อเยื่อไตปานกลางเทียบกับกลุ่มควบคุม 47 ราย พบว่าโปรตีนในปัสสาวะลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่ renal survival เท่ากัน การศึกษานี้ไม่เห็นประโยชน์ในการรักษาอาจเนื่องมาจากขนาดของสเตียรอยด์ต่ำไปและจำนวนผู้เข้าทำการศึกษาไม่มาก

การศึกษาของ Lv²⁸ เป็น RCT ในผู้ป่วย 63 รายที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ 1-5 กรัม/วัน โดยผู้ป่วย 30 รายได้รับ cilazapril อย่างเดียว (กลุ่ม ACEI) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับสเตียรอยด์ร่วมกับ cilazapril (กลุ่ม combination) 33 ราย ติดตามไป 48 เดือน พบว่า 24.1% ของกลุ่ม ACEI มีการเพิ่มขึ้นของ Cr มากกว่า 50% เปรียบเทียบกับเพียง 3% ของกลุ่ม combination จาก Kaplan-Meier kidney survival ในกลุ่ม combination ดีกว่ากลุ่มที่ได้สเตียรอยด์อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลัง 24 และ 36 เดือน (96.6% เทียบกับ 75.7%, 96.6% เทียบกับ 66.2%; p=0.001 ทั้งคู่) โปรตีนในปัสสาวะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่ม combination เทียบกับกลุ่ม cilazapril โดย multivariate analysis พบว่าการรักษาแบบ combination และการลดลงของโปรตีนเป็น independent predictors ของ kidney survival แต่มีข้อจำกัดคือจำนวนผู้ป่วยไม่มาก ทำการศึกษาในที่เดียวและมีลักษณะตั้งต้นทั้งสองกลุ่มไม่เท่ากัน

การศึกษาของ Manno²⁹ เป็นการศึกษาแบบ long-term, prospective, open-label, multicenter RCT ในผู้ป่วย 97 รายเพื่อเปรียบเทียบการให้สเตียรอยด์ร่วมกับ ramipril กับการให้ ramipril อย่างเดียวในผู้ป่วยที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน และมี eGFR มากกว่า 50 มล./นาที/ 1.73 ตร.ม. พบว่า 26.5% ของกลุ่ม ramipril อย่างเดียวมีการเพิ่มขึ้นของค่า Cr มากกว่า 2 เท่าหรือมี ESRD ในขณะที่กลุ่มที่ให้สเตียรอยด์ร่วมกับ ramipril มีเพียง 4.2% นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้สเตียรอยด์ร่วมกับ ramipril สามารถลดความเสี่ยงในการดำเนินโรค (hazard ratio 0.13; 95% confidence interval 0.03-0.61; p=0.01) มีอัตราการลดลงของ eGFR มากกว่ากลุ่มที่ได้ ramipril อย่างเดียว (-6.17 ± 13.3 เทียบกับ -0.56 ± 7.62 มล./นาที/ 1.73 ตร.ม./ปี; p=0.013) และโปรตีนในปัสสาวะลดลงในกลุ่มที่ได้ ramipril ร่วมกับสเตียรอยด์

โดยสรุปจากการศึกษาต่าง ๆ การให้สเตียรอยด์มีประโยชน์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวันและการทำงานของไตยังดีอยู่ โดยสามารถลดโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะและชะลอความเสื่อมของไตได้

2.2 Azathioprine (AZA)

Pozzi³⁰ ทำการศึกษาแบบ multicenter RCT ของการรักษาด้วย AZA ร่วมกับสเตียรอยด์ในผู้ป่วย 207 รายที่มีค่า Cr ต่ำกว่า 2.0 mg/dl และมีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1.0 กรัมต่อวัน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ methylprednisolone 3 วันในเดือนที่ 1, 3 และ 5 ร่วมกับ prednisone 0.5 mg/kg วันเว้นวันร่วมกับ AZA 1.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันเป็นเวลา 6 เดือน (n=101) ส่วนอีกกลุ่มได้สเตียรอยด์อย่างเดียว (n=106) หลังติดตามไปเฉลี่ย 4.9 ปี พบว่า 12.9% ของกลุ่ม AZA กับ 11.3% ของกลุ่มสเตียรอยด์มีการเพิ่มขึ้นของ Cr มากกว่า 50% (p=0.83) สำหรับ renal survival ที่ 5 ปี เท่ากันทั้งสองกลุ่ม (88% เทียบกับ 89%; p=0.83) AZA ไม่ได้มีผลลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มเติม แต่พบผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น สรุปได้ว่า AZA ไม่มีประโยชน์ในการรักษา IgAN

2.3 Mycophenolate mofetil (MMF)

MMF มีประสิทธิภาพเป็น noncompetitive inhibitor ของ inosine 5'-monophosphate dehydrogenase ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในกระบวนการสร้าง purine สามารถยับยั้งการ proliferation ของทั้ง B และ T lymphocytes ยังสามารถลดการสร้างแอนติบอดี และมีผลต่อ adhesion molecules นอกจากนั้นอาจมีผลต่อความสัมพันธ์ระหว่างเม็ดเลือดขาวและ endothelium เนื่องจากมีประสิทธิภาพและผลข้างเคียงไม่มากทั้งจากการศึกษาในผู้ป่วยที่เปลี่ยนไตจึงมีการศึกษานำ MMF มาใช้ในการรักษา IgAN

Tang³¹ ได้ทำการศึกษา RCT ในผู้ป่วย 40 รายที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน ทุกๆรายได้รับยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB โดยสุ่มให้ MMF 24 สัปดาห์เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับติดตามไป 72 สัปดาห์โดยดูผลของการลดลงโปรตีนในปัสสาวะ พบว่า 80% ของกลุ่มที่ได้ MMF มีการลดลงโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 50% เทียบกับ 30% ในกลุ่มที่ไม่ได้รับ MMF จากการศึกษานี้พบว่า MMF สามารถลดโปรตีนในปัสสาวะได้ หลังจากนั้น Tang ทำการศึกษาต่อในผู้ป่วยกลุ่มเดิมต่ออีก 6 ปี³² พบว่า 11 รายได้รับการฟอกเลือด (2 รายจากกลุ่ม MMF และ 9 รายจากกลุ่มควบคุม) 3 รายจากกลุ่มที่ได้รับ MMF และ 10 รายจากกลุ่มควบคุมมีการเพิ่มขึ้นของ Cr เป็นสองเท่าหรือมี ESRD และพบว่าการลดลงของ eGFR ต่อปีต่ำกว่าในกลุ่ม MMF อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนการลดลงของโปรตีนในปัสสาวะในกลุ่ม MMF พบเฉพาะ 24 เดือนแรก หลังจากนั้นไม่แตกต่างกัน

ในทางกลับกัน การศึกษา single-center, prospective RCT ของ Maes³³ ในผู้ป่วย 34 รายกระจายแบบ 2:1 ได้รับการควบคุมเกลือและ ACEI ทุกรายเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับ MMF 2 กรัมต่อวัน (N=21) กับกลุ่มที่ไม่ได้ (N=13) ไม่พบความแตกต่างระหว่างสองกลุ่ม โดยใช้ endpoint คือ การลดลงของ inulin clearance มากกว่า 25% หรือการเพิ่มขึ้นของ Cr มากกว่า 50% ใน 3 ปี จากการศึกษาพบว่าไม่มีประโยชน์ของการให้ MMF 2 กรัมต่อวัน และต่อมามีการศึกษาของ Frisch³⁴ ในผู้ป่วย 32 รายที่มีโปรตีนรั่วมากกว่า 1 กรัมต่อวันและมีความเสี่ยงอย่างน้อยสองข้อในต่อไปนี้เป็นคือ ผู้ชาย ความดันโลหิตสูงมากกว่า 150/90 mmHg หรือได้รับยาลดความดัน CICr 20-80 ml/min หรือมี glomerulosclerosis หรือ tubulointerstitial atrophy and fibrosis ในเนื้อเยื่อไต ได้รับยา MMF 2 g/day เป็นเวลา 1 ปี เทียบกับยาหลอก ติดตามไป 2 ปี พบว่าไม่พบนัยสำคัญทางสถิติในการเพิ่มขึ้น 2 เท่าของ Cr และการลดลงของโปรตีนในปัสสาวะ จึงไม่พบประโยชน์ของ MMF ในการรักษาผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง การศึกษา meta-analysis โดย Xu³⁵ จาก 4 RCTs พบว่า MMF ไม่มีความสำคัญทางสถิติในการลดโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะหรือชะลอความเสื่อมของไต ดังนั้น ในขณะนี้จึงยังไม่มีหลักฐานในการใช้ MMF ในการรักษาผู้ป่วย IgAN ทั้งในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำและความเสี่ยงสูง

2.4 Cyclosporine

เนื่องจาก cyclosporine ยับยั้งการกระตุ้น T lymphocyte และมีการใช้ในการรักษาโรคไตหลายชนิด จึงมีรายงานว่าศึกษาใน IgAN โดย Lai³⁶ ศึกษาแบบ randomized prospective single blind ในผู้ป่วย 19 รายที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1.5 กรัมต่อวัน โดยที่ 9 รายได้รับ cyclosporin 5 มก./กก./วัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์เทียบกับ 10 ราย ที่ได้รับยาหลอก พบว่าสามารถลดโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะและเพิ่มแอลบูมินในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่กลับพบว่าการเพิ่มขึ้นของ Cr ในเลือดและการลดลงของ CICr อย่างมีนัยสำคัญ ทั้งที่ค่า cyclosporine อยู่ในระดับของการรักษา แต่เมื่อหยุดยาพบว่าค่าไตกลับลดลงมาได้

การศึกษาโดย Chabova³⁷ ในผู้ป่วย 6 รายที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3.5 กรัม/วันและไม่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์ โดยให้ cyclosporine 5 มก./กก./วัน รักษาระดับในเลือด 70-150 นาโนกรัม/มิลลิลิตรให้นาน 12 เดือนและให้ร่วมกับ prednisone 5-10 มก. วันเว้นวัน พบว่าสามารถลดโปรตีนในปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญ

สำหรับ cyclosporine ในการรักษา IgAN นั้นยังไม่สามารถ

สรุปได้ อาจต้องการการศึกษาขนาดใหญ่เป็น controlled trial และติดตามการรักษาที่นานเพียงพอเพราะยา cyclosporine เอง มีผลข้างเคียงต่อไต

2.5 Combination and cyclophosphamide

Ballardie³⁸ ได้ทำการศึกษาแบบ single-center, multiple-referral source study ใน 38 ผู้ป่วยที่มี progressive IgAN มี Cr>1.47 mg/dl และเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 15% ต่อปีก่อนศึกษา โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ prednisolone 40 mg/day ลดเหลือ 10 mg/day ใน 2 ปีรวมกับการให้ cyclophosphamide 1.5 mg/kg/d เป็นเวลา 3 เดือนหลังจากนั้นให้ AZA ต่อ 2 ปี เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ติดตามอย่างน้อย 2-6 ปี พบว่าสามารถชะลอการเกิดไตวายได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลัง 3 ปี โดยมีผล renal survival 82, 82, 72, และ 72% ที่ 2, 3, 4 และ 5 ปีตามลำดับเทียบกับ 68, 47, 26, และ 6% ในกลุ่มควบคุม สามารถชะลอการเสื่อมของไตลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จาก -5.19 เป็น -1.07 ml/min/yr และมีการลดลงของโปรตีนในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ลดเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะได้ จากการศึกษาสนับสนุนการให้สเตียรอยด์กับยา cytotoxic ใน moderately progressive IgAN

Yoshikawa³⁹ ทำการศึกษา RCT ในปี ค.ศ. 2006 (Japanese Pediatric IgAN Treatment study Group) ทำในผู้ป่วยเด็ก IgAN ที่มีอาการรุนแรง 80 รายจาก 20 ศูนย์ เปรียบเทียบการให้ prednisolone, AZA, warfarin และ dipyridamole (combination) กับกลุ่มที่ได้รับ prednisolone อย่างเดียวเป็นเวลา 2 ปี โดยพยาธิสภาพเป็น diffuse mesangial proliferation และไม่ได้ ACEI พบว่า 36 ราย (92.3%) ในกลุ่ม combination กับ 29 รายจาก 39 ราย (74.4%) ในกลุ่ม prednisolone มีการลดลงของโปรตีนในปัสสาวะเหลือน้อยกว่า 0.1 g/m²/d เมื่อครบ 2 ปี (p=0.007) ร้อยละของ sclerosed glomeruli ไม่เปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่ได้รับ combination แต่เพิ่มขึ้นในกลุ่ม prednisolone จาก 3.1 ± 4.8 เป็น 14.6 ± 15.2 % (p=0.0003) ผลข้างเคียงในทั้งสองกลุ่มเท่ากัน จากการศึกษาพบว่าการรักษาแบบ combination อาจให้ผลดีกว่า prednisolone ใน severe IgAN

Roccatello⁴⁰ ทำการศึกษาในผู้ป่วย IgAN ที่มี crescent ซึ่งพบได้น้อย โดยกลุ่มแรก 12 รายให้ pulse methylprednisolone 1 กรัม 3 ครั้ง ตามด้วย prednisone (0.8 mg/kg x 2 สัปดาห์ 0.6 mg/kg x 2 สัปดาห์, 0.4 mg/kg x 4 สัปดาห์และค่อย ๆ ลดลงทีละ 5 mg จนหยุดได้) รวมกับการให้ 1.5 mg/kg ของ

cyclophosphamide x 2 เดือน พบว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษามี renal survival ที่ 5 ปี ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (37.5 เทียบกับ 91.6%, $p=0.01$) จากการศึกษาที่พบว่าการให้ prednisone และ cyclophosphamide ในระยะเวลาสั้นมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยที่มี crescent ช่วยชะลอการดำเนินโรคสู่ภาวะไตวาย

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่น่าสนใจที่ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาที่เป็น RCT คือ Stop IgAN⁴¹ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น กลุ่มที่มี GFR มากกว่า 60 มล./นาที ให้ pulse methylprednisolone กับ prednisolone อีกกลุ่มมี GFR 30-60 มล./นาที มาให้ prednisolone, cyclophosphamide และต่อยด้วย AZA และติดตามการรักษาเป็นเวลา 3 ปี

สรุปว่าในการรักษาผู้ป่วย IgAN ที่มีความรุนแรงของโรค มีการเพิ่มขึ้นของค่าไตหรือมีพยาธิสภาพในไตรุนแรงนั้นพบว่าทำให้ immunosuppressive สามารถช่วยชะลอความเสื่อมของไตได้

สรุป มีการศึกษาการรักษา IgAN มากมาย แต่ผลการศึกษามีทั้งได้ผลและไม่ได้ผลจึงยังไม่มีแนวทางที่เป็นมาตรฐาน การรักษาจึงขึ้นอยู่กับลักษณะของผู้ป่วย ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ค่าการทำงานของไตเริ่มต้น โดยอาจสรุปได้ดังนี้⁴²

1. ผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำคือ asymptomatic hematuria หรือมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 g/d การทำงานของไตปกติ ไม่มีความดันโลหิตสูง ไม่ต้องรักษาแต่ติดตามการรักษาปีละครั้งอย่างน้อย 10 ปี

2. ผู้ป่วยความเสี่ยงปานกลางถึงสูงคือ มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ >0.5-1 ก./วัน และ/หรือมี GFR ลดลง และ/หรือมีความดันโลหิตสูง ให้การรักษาแบบประคับประคอง คือ จำกัดเกลือ หยุดสูบบุหรี่ ควบคุมน้ำหนัก ควบคุมความดันโลหิต และให้ยา ACEI/ARB ถ้ายังมีโปรตีนในปัสสาวะ > 0.5-1 ก./วัน โดย GFR คงที่หรือ >30-50 มล./นาที ให้การรักษาแบบประคับประคองต่อ 3-6 เดือน และให้สแตียรอยด์ถ้ายังไม่ดีขึ้น แต่ถ้า GFR<30-50 มล./นาที ให้การรักษาประคับประคองเท่านั้น

3. ผู้ป่วยมาด้วย nephrotic syndrome หรือ RPGN พิจารณาให้ immunosuppression ร่วมกับ

การพิจารณาการรักษา IgAN นั้นขึ้นกับผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป ขึ้นกับระยะของโรคและลักษณะทางพยาธิวิทยาเพื่อประโยชน์ในการรักษาสูงสุด ชะลอการเกิดไตวายและเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาที่ดีที่สุด ในเร็ว ๆ นี้คงจะมีแนวทางในการรักษา IgAN เพื่อช่วยเป็นแนวทางในการรักษาที่ชัดเจนมากยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

- Berger J, Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-IgG. *J Urol Nephrol* 1968;74(9):694-5.
- D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgAN. *QJ Med* 1987;64(245):709-27.
- Kanno Y, Okada H, Saruta T, Suzuki H. Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgAN: a 3-year follow-up. *Clin Nephrol* 2000;54(5):360-5.
- Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S. Long-term benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with severe immunoglobulin a nephropathy: a comparison to patients receiving treatment with other antihypertensive agents and to patients receiving no therapy. *Am J Kidney Dis* 1994;23(2):247-54.
- Praga M, Gutiérrez E, González E, Morales E, Hernández E. Treatment of IgAN with ACE Inhibitors: A Randomized and Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(6):1578-83.
- Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Piccoli A, Cochat P, Stone R, et al. IgACE: A Placebo-Controlled, Randomized Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Children and Young People with IgAN and Moderate Proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(6):1880-8.
- Russo D, Pisani A, Balletta MM, De Nicola L, Savino FA, Andreucci M, et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgAN. *Am J Kidney Dis* 1999;33(5):851-6.
- Grande JP, Walker HJ, Holub BJ, Warner GM, Keller DM, Haugen JD, et al. Suppressive effects of fish oil on mesangial cell proliferation in vitro and in vivo. *Kidney Int* 2000;57(3):1027-40.
- Donadio JV, Bergstralh EJ, Offord KP, Spencer DC, Holley KE. A Controlled Trial of Fish Oil in IgAN. *N Engl J Med* 1994;331(18):1194-9.

10. Donadio JV, Grande JP, Bergstralh EJ, Dart RA, Larson TS, Spencer DC. The Long-Term Outcome of Patients with IgAN Treated with Fish Oil in a Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(8):1772-7.
11. Donadio JV, Larson TS, Bergstralh EJ, Grande JP. A Randomized Trial of High-Dose Compared with Low-Dose Omega-3 Fatty Acids in Severe IgAN. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(4):791-9.
12. Cheng IK, Chan PC, Chan MK. The effect of fish-oil dietary supplement on the progression of mesangial IgA glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5(4):241-6.
13. Bennett WM, Walker RG, Kincaid-Smith P. Treatment of IgAN with eicosapentanoic acid (EPA): a two-year prospective trial. *Clin Nephrol* 1989; 31(3):128-31.
14. Dillon J. Fish oil therapy for IgAN: efficacy and interstudy variability. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(11): 1739-44.
15. Rasche FM, Schwarz A, Keller F. Tonsillectomy does not prevent a progressive course in IgAN. *Clin Nephrol* 1999;51(3):147-52.
16. Xie Y, Chen X, Nishi S, Narita I, Gejyo F. Relationship between tonsils and IgAN as well as indications of tonsillectomy. *Kidney Int* 2004;65(4): 1135-44.
17. Chen Y, Tang Z, Wang Q, Yu Y, Zeng C, Chen H, et al. Long-term efficacy of tonsillectomy in Chinese patients with IgAN. *Am J Nephrol* 2007;27(2):170-5.
18. Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, Tomioka S, Chiba S, Horigome I, et al. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgAN. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4):736-43.
19. Miura N, Imai H, Kikuchi S, Hayashi S, Endoh M, Kawamura T, et al. Tonsillectomy and steroid pulse (TSP) therapy for patients with IgAN: a nationwide survey of TSP therapy in Japan and an analysis of the predictive factors for resistance to TSP therapy. *Clin Exp Nephrol* 2009 Oct;13(5):460-6.
20. Sato M, Hotta O, Tomioka S, Horigome I, Chiba S, Miyazaki M, et al. Cohort study of advanced IgAN: efficacy and limitations of corticosteroids with tonsillectomy. *Nephron Clin Pract* 2003;93(4):c137-45.
21. Kawaguchi T, Ieiri N, Yamazaki S, Hayashino Y, Gillespie B, Miyazaki M, et al. Clinical effectiveness of steroid pulse therapy combined with tonsillectomy in patients with immunoglobulin A nephropathy presenting glomerular haematuria and minimal proteinuria. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15(1):116-23.
22. Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, Sato Y, Yamada K, Kitamura K. Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy on clinical remission of IgAN: a controlled study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Sep;3(5):1301-7.
23. Wang Y, Chen J, Wang Y, Chen Y, Wang L, Lv Y. A meta-analysis of the clinical remission rate and long-term efficacy of tonsillectomy in patients with IgAN. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6):1923-31.
24. Hogg RJ, Lee J, Nardelli N, Julian BA, Cattran D, Waldo B, et al. Clinical trial to evaluate omega-3 fatty acids and alternate day prednisone in patients with IgAN: report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(3):467-74.
25. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, et al. Corticosteroids in IgAN: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9156): 883-7.
26. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P, et al. Corticosteroid effectiveness in IgAN: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(1):157-63.
27. Katafuchi R, Ikeda K, Mizumasa T, Tanaka H, Ando T, Yanase T, et al. Controlled, prospective trial of steroid treatment in IgAN: a limitation of low-dose prednisolone therapy. *Am J Kidney Dis* 2003;41(5):972-83.

28. Lv J, Zhang H, Chen Y, Li G, Jiang L, Singh AK, et al. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgAN: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:26-32.
29. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgAN. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(12):3694-701.
30. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, Scaini P, Del Vecchio L, Fogazzi G, et al. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgAN. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(10):1783-90.
31. Tang S, Leung JCK, Chan LYY, Lui YH, Tang CSO, Kan CH, et al. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgAN. *Kidney Int* 2005;68(2): 802-12.
32. Tang SCW, Tang AWC, Wong SSH, Leung JCK, Ho YW, Lai KN. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgAN. *Kidney Int* 2010;77(6): 543-9.
33. Maes BD, Oyen R, Claes K, Evenepoel P, Kuypers D, Vanwalleghem J, et al. Mycophenolate mofetil in IgAN: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int* 2004;65(5): 1842-9.
34. Frisch G, Lin J, Rosenstock J, Markowitz G, D'Agati V, Radhakrishnan J, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgAN: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(10):2139-45.
35. Xu G, Tu W, Jiang D, Xu C. Mycophenolate mofetil treatment for IgAN: a meta-analysis. *Am J Nephrol* 2009;29(5):362-7.
36. Lai KN, Lai FM, Li PK, Vallance-Owen J. Cyclosporin treatment of IgAN: a short term controlled trial. *Br Med J* 1987;295(6607):1165-8.
37. Chábová V, Tesar V, Zabka J, Rychlík I, Merta M, Jirsa M Jr, et al. Long-term treatment of IgAN with cyclosporin A a preliminary report. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(10):2206-7.
38. Ballardie FW, Roberts ISD. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgAN. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(1):142-8.
39. Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, Awazu M, Hattori S, Nakanishi K, et al. Steroid treatment for severe childhood IgAN: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(3):511-7.
40. Roccatello D, Ferro M, Cesano G, Rossi D, Berutti S, Salomone M, et al. Steroid and cyclophosphamide in IgAN. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(6):833-5.
41. Eitner F, Ackermann D, Hilgers R-D, Floege J. Supportive Versus Immunosuppressive Therapy of Progressive IgAN (STOP) IgAN trial: rationale and study protocol. *J Nephrol* 2008;21(3):284-9.
42. Floege J, Eitner F. Current therapy for IgAN. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(10):1785-94.