

บทที่ 1

บทนำ

ที่มาและความสำคัญของปัญหา

กลุ่มอาการเนโฟรติก (nephrotic syndrome, NS) เป็นโรคไตเรื้อรังที่พบบ่อยในเด็ก และพบมากกว่าผู้ใหญ่ถึง 15 เท่า มีการรั่วของโปรตีนออกมาทางปัสสาวะ โดยเกิดจากการมี glomerular permeability เพิ่มขึ้นอาการทางคลินิกที่พบได้มากที่สุด คือ อาการบวมทั่วตัว บางรายอาจมีความดันโลหิตสูง ปัสสาวะเป็นเลือด (hematuria) แต่พบได้น้อย

เกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการเนโฟรติก¹ ประกอบด้วย

1. อาการบวมทั่วตัว (generalized edema)
 2. ภาวะโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) มากกว่า 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรือมากกว่า 40 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อชั่วโมง
 3. อัลบูมินในเลือด (albuminemia) น้อยกว่า 2.5 กรัมต่อเดซิลิตร
 4. โคลเลสเตอรอลในเลือดสูง (hypercholesterolemia) มากกว่า 250 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
- กลุ่มอาการเนโฟรติกแบ่งตามสาเหตุการเกิดโรคได้ 3 กลุ่มดังนี้

1. แบบปฐมภูมิ (primary nephrotic syndrome : PNS) หรือชนิดไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic nephrotic syndrome) เป็นความผิดปกติทางพยาธิสภาพของไตโดยตรง
2. แบบทุติยภูมิ (secondary nephrotic syndrome : SNS) เป็นความผิดปกติของไกล-เมอรูลัสที่เป็นผลจากความผิดปกติของระบบอื่น ส่วนมากพบในช่วงอายุมากกว่า 8 ปี เช่น Lupus nephritis, Henoch schonlein nephritis และ IgA nephropathy
3. แบบความผิดปกติแต่กำเนิด (Congenital nephrotic syndrome) กลุ่มอาการเนโฟรติกที่พบในเด็กแรกเกิดจนถึงอายุไม่เกิน 3 เดือน พบมากที่สุดเป็นแบบฟินนิช (Finnish type congenital) มีการถ่ายทอดแบบยีนด้อย (autosomal recessive) พบในแถบสแกนดิเนเวีย ประมาณ 1 ต่อ 8000 หรือเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน NPHS1 หรือ NPHS2 ไม่ค่อยพบในคนไทยและแถบเอเชีย

กลุ่มอาการเนโฟรติกแบ่งตามลักษณะทางพยาธิวิทยา (histopathology)²⁻³ ได้ดังนี้

1. Minimal change nephrotic syndrome (MCNS) พบมากที่สุดในเด็ก ร้อยละ 76.6
2. Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) พบร้อยละ 6.9

3. Diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis (MesPGN) พบร้อยละ 4.6
4. Membranoproliferative glomerulonephritism (MPGN) หรือ mesangiocapillary glomerulonephritis (MCGN) พบร้อยละ 7.5
5. Diffuse membranous glomerulonephropathy (MGN) พบร้อยละ 1.5
6. Chronic glomerulonephritis (CGS) พบร้อยละ 0.6

กลุ่มอาการเนโฟรติกในเด็ก ส่วนมากพบเป็นแบบปฐมภูมิหรือแบบที่ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic nephrotic syndrome) พบได้ร้อยละ 90 โดยอุบัติการณ์ของการเกิด idiopathic nephrotic syndrome ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบประมาณ 2-7 คน ต่อเด็กอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี 100,000 คน พบในแถบเอเชียพบมากกว่ายุโรป 6 เท่า พบในเด็กชายมากกว่าเด็กหญิง 2 เท่า แต่ในวัยรุ่นมีอัตราส่วนใกล้เคียงกัน อายุเมื่อเริ่มมีอาการ ส่วนใหญ่อยู่ระหว่างอายุ 2 ถึง 6 ปี¹⁻²

ส่วนอุบัติการณ์ในประเทศไทยยังไม่ทราบแน่นอน แต่มีการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิด idiopathic nephrotic syndrome ในจังหวัดเชียงใหม่พบประมาณ 3.48 คน ต่อเด็กอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี 100,000 คนต่อปี³

การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสตีรอยด์สามารถแบ่งกลุ่มเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ดังนี้

1. Steroid responsive nephrotic syndrome คือ กลุ่มอาการเนโฟรติกที่ตอบสนองต่อยาสตีรอยด์ คือ urine protein trace หรือ ผลเป็นลบ ติดต่อกันอย่างน้อย 3 วัน ภายในระยะเวลา 8 สัปดาห์
2. Steroid resistant nephrotic syndrome (SRNS) คือ กลุ่มอาการเนโฟรติกที่คัดต่อยาสตีรอยด์ คือ ได้ยาสตีรอยด์มานานกว่า 8 สัปดาห์ แต่ยังคงตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะอยู่

จากการศึกษาของ ISKDC พบว่าร้อยละ 80 ของ idiopathic nephrotic syndrome จะตอบสนองดีต่อยาสตีรอยด์ โดยใช้ระยะเวลาประมาณ 10 -15 วันและผู้ป่วยร้อยละ 90 ตอบสนองภายในเวลา 4 สัปดาห์ ส่วนใหญ่มีพยาธิวิทยาของไตแบบ MCNS¹ แม้จะมีเพียงส่วนน้อยของกลุ่ม idiopathic nephrotic syndrome ที่ไม่ตอบสนองต่อยาสตีรอยด์ (SRNS) แต่พบเป็นสาเหตุที่สำคัญที่ทำให้เกิดไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (End Stage Renal Disease, ESRD) ในผู้ป่วยเด็ก หลังการติดตามผู้ป่วย SRNS เป็นระยะเวลา 10 ปี พบว่ามีการกลายเป็น ESRD ร้อยละ 30 ถึง 40^{4,6}

ลักษณะทางพยาธิวิทยา (histopathology) ของไตเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการไม่ตอบสนองต่อยาสตีรอยด์ โดยพบแบบ focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) สูงสุด ร้อยละ 70 รองลงมาพบเป็นแบบ diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis (MPGN) พบร้อยละ 44 และแบบ minimal change nephrotic syndrome (MCNS) พบร้อยละ 7⁶

ในผู้ป่วยกลุ่ม SRNS ควรทำการตัดชิ้นเนื้อ (Renal biopsy) เพื่อตรวจลักษณะทางพยาธิวิทยาของไตก่อนพิจารณาให้ยากดภูมิที่ไม่ใช่ยาสตีรอยด์ กลุ่มยาที่มีรายงานมาใช้รักษา SRNS ได้ผล เช่น Levamisole ซึ่งออกฤทธิ์เป็น immunostimulant และ immunomodulator แต่พบผลข้างเคียงมาก เช่น neutropenia agranulocytosis อาเจียน ผื่น นอนไม่หลับ และเมื่อหยุดยาฤทธิ์ในการควบคุมโรคก็จะหมดลงด้วย หรือยากกลุ่ม Alkylating agents ในอดีตเลือกใช้ cyclophosphamide แต่พบผลข้างเคียงค่อนข้างสูง เช่น กัดการทำงานของไขกระดูก leucopenia พบได้บ่อย hemorrhagic cystitis การระคายเคืองกระเพาะอาหารและลำไส้ ผม่ว และยังพบพิษในระยะยาว เช่น pulmonary fibrosis เป็นหมัน

ในระยะหลังมีการใช้ยากกลุ่ม calcineurin inhibitors เช่น cyclosporine หรือกลุ่ม nucleotide synthesis inhibitors เช่น azathioprine หรือ mycophenolate mofetil และ อาจให้ร่วมกับ ACEI เพื่อลดการเกิดโปรตีนในปัสสาวะ¹²

มีการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การรักษาด้วยยา cyclosporine มีประสิทธิภาพดีกว่า cyclophosphamide ในผู้ป่วยกลุ่ม SRNS ตัวอย่างเช่น การศึกษาแบบ Randomized Controlled Multicentre Trial โดย Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie ที่เยอรมันตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2544 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2547 พบว่าการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม SRNS ที่มีผลพยาธิวิทยาเป็นแบบ MCNS FSGS หรือ MesPGN ด้วยยา cyclosporine ได้ผลดีกว่าการรักษาด้วยยา cyclophosphamide คือพบ complete remission (CR) หรือ partial remission (PR) 9 คนจาก 15 คน คิดเป็นร้อยละ 60.0 และ 3 คนจาก 17 คน คิดเป็นร้อยละ 17.65 ตามลำดับ⁸

การศึกษาของ Hafeez และคณะ ที่ Department of Nephrology at the Children's Hospital, Lahore ตั้งแต่เดือน มกราคม พ.ศ. 2545 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2547 ในผู้ป่วยเด็ก steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome เปรียบเทียบการรักษา 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 รักษาด้วยยา cyclophosphamide และ oral steroids กลุ่มที่ 2 รักษาด้วยยา cyclosporine และ oral steroids กลุ่มที่ 3 รักษาด้วย pulse methyl prednisolone (MPP) และ oral steroid และยา cyclophosphamide พบว่ากลุ่มที่ 2 มี CR สูงสุด คือ ร้อยละ 75 รองมาคือกลุ่มที่ 1 และ 3 คือ ร้อยละ 50 และ 33.3 ตามลำดับ⁹

ในปัจจุบันพบว่าการเลือกใช้ยา cyclosporine ในผู้ป่วยกลุ่ม SRNS ได้ผลดีกว่าการรักษาด้วยยาตัวอื่นอย่างมีนัยสำคัญจึงมีการแนะนำให้เลือกใช้ยา cyclosporine เป็นยาตัวแรกในผู้ป่วย SRNS⁸ ดังนั้นในปัจจุบันจึงมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา cyclosporine ในผู้ป่วย SRNS เพิ่มมากขึ้น ตัวอย่างเช่น

การศึกษาแบบ retrospective Study ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2536 ถึงพ.ศ. 2547 ของ Hussein Sheashaa และคณะในอียิปต์ พบว่ามีผู้ป่วย idiopathic nephrotic syndrome ทั้งหมด 197 คน พบเป็นผู้ป่วย

กลุ่ม SRNS 94 คน และ steroid dependent 103 คน โดยผู้ป่วยทั้งหมดรักษาด้วยยา cyclosporine สามารถมี CR ได้สูงถึง ร้อยละ 67 และ PR ร้อยละ 6.6¹⁰

การศึกษาแบบ open randomized trial ของ Claudio Ponticelli และคณะ ในอิตาลี โดยเก็บตัวอย่างประชากรทั้งเด็กและผู้ใหญ่ตั้งแต่พ.ศ. 2532 จนได้กลุ่มตัวอย่างประชากร SRNS กลุ่มละ 20 คน เปรียบเทียบระหว่างประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาด้วยยา cyclosporine และการรักษาแบบตามอาการ (symptomatic treatment) ผลการศึกษาพบมีผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 45 คนแล้วคัดออกเหลือ 41 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ยา cyclosporine 22 คนและ กลุ่มที่ได้ symptomatic treatment 19 คน สามารถมี CR ร้อยละ 67 และ PR ร้อยละ 6.6 แล้วประเมินที่ 0 และ 6 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้ยา cyclosporine มีอาการลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$) ผล urine protein serum protein และ cholesterol ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และสามารถมี remission ประมาณร้อยละ 60¹¹

การศึกษาของ Yuko Hamasaki และคณะ ในญี่ปุ่น โดยศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยา cyclosporine ร่วมกับยาสตีรอยด์ ในผู้ป่วยกลุ่ม SRNS ที่มีอายุระหว่าง 1 ปีถึง 18 ปี พบว่าผู้ป่วยที่มีพยาธิวิทยาแบบ MCNS และ MesPGN มี remission ร้อยละ 82.1 และ แบบ FSGS มี remission ร้อยละ 85.7⁵

ดังนั้นการรักษา SRNS ในปัจจุบันใช้ยา cyclosporine มากกว่ายา cyclophosphamide และในปัจจุบันยังไม่ค่อยมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา cyclosporine ในผู้ป่วยเด็กไทยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น SRNS ดังนั้นผู้วิจัยจึงทำการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา cyclosporine ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น SRNS ที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อศึกษาผลการรักษาของยา cyclosporine ในผู้ป่วยเด็กกลุ่มอาการเนโฟรติกที่ไม่ตอบสนองต่อยาสตีรอยด์
2. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาของยา cyclosporine ในผู้ป่วยเด็กกลุ่มอาการเนโฟรติกที่ไม่ตอบสนองต่อยาสตีรอยด์
3. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงของยา cyclosporine ในผู้ป่วยเด็กกลุ่มอาการเนโฟรติกที่ไม่ตอบสนองต่อยาสตีรอยด์

สัญลักษณ์และคำย่อ

CGS	=	Chronic glomerulonephritis
FSGS	=	Focal segmental glomerulosclerosis
MCGN	=	mesangiocapillary glomerulonephritis
MCNS	=	Minimal change nephrotic syndrome
MesPGN	=	Diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis
MGN	=	Diffuse membranous glomerulonephropathy
MPGN	=	Membranoproliferative glomerulonephritis
NS	=	nephrotic syndrome
SRNS	=	steroid resistant nephrotic syndrome

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบลักษณะอายุ เพศ และปัจจัยทางพยาธิวิทยาของไตที่มีผลต่อการเกิดโรคกลุ่มอาการเนโฟรติกที่ไม่ตอบสนองต่อยาสตีรอยด์ในเด็ก
2. ทราบปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาผู้ป่วยเด็กกลุ่มอาการเนโฟรติกที่ไม่ตอบสนองต่อยาสตีรอยด์ด้วยยา cyclosporine
3. ทราบผลการรักษา และผลข้างเคียงของยา cyclosporine ในผู้ป่วยเด็กกลุ่มอาการเนโฟรติกที่ไม่ตอบสนองต่อยาสตีรอยด์