

21

ภาวะไตอักเสบเรื้อรังที่สัมพันธ์กับ มะเร็งของทางเดินปัสสาวะ (carcinogenic chronic tubulointerstitial nephritis)

สุวสิน อุดมกาญจนันท์

1. บทนำ

Chronic tubulointerstitial nephritis (CTIN) เป็นนิยามทางพยาธิวิทยาหมายถึงลักษณะรอยโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังในบริเวณของ renal tubules และ interstitium ได้แก่ tubular atrophy, tubular dilatation, flattened renal tubular epithelial cells, tubular basement membrane thickening และ interstitial fibrosis รวมทั้งอาจพบ macrophage หรือ lymphocyte infiltration ได้^(1,2) แสดงลักษณะทางคลินิกที่เข้าได้กับโรคกลุ่มของ CTIN ในตารางที่ 1 สาเหตุของ chronic tubulointerstitial nephritis มีหลายสาเหตุโดยอาจแบ่งได้ดังตารางที่ 2 หรือหากแบ่งตาม pathophysiology ได้สองลักษณะหลักคือมีสาเหตุจากโรคที่ก่อให้เกิดอาการบาดเจ็บต่อ renal tubular epithelial cell และ interstitium อย่างช้า ๆ ตั้งแต่แรก หรือโรคที่ทำให้เกิด acute tubulointerstitial nephritis (ATIN) ก่อนแต่ไม่ได้รับการตรวจรักษาอย่างเหมาะสม (unrecognized or untreated ATIN)⁽³⁾

ตารางที่ 1. ลักษณะทางคลินิกของ chronic tubulointerstitial nephritis⁽²⁾

มีการทำงานของไตที่ลดลงช้า ๆ
ตรวจพบ tubular proteinuria (มักจะเป็น low-molecular-weight protein) น้อยกว่า 2 กรัม/วัน
Inactive urine sediment
พบ anemia ได้แม้การทำงานของไตจะยังไม่ต่ำมาก

Proximal tubular dysfunctions ได้แก่ • Aminoaciduria • Uricosuria • Phosphaturia • Proximal renal tubular acidosis • Fanconi syndrome
Distal tubular dysfunction (type IV renal tubular acidosis)
Medullary dysfunction (concentration defects)
Salt-wasting syndrome
Salt-sensitive hypertension

ตารางที่ 2. สาเหตุของ chronic tubulointerstitial nephritis

Drugs and toxins • Combination analgesics • Chinese herbs and Balkan endemic nephropathy • 5-Aminosalicylic acid • NSAIDs • Lithium • Lead • Cadmium • Calcineurin inhibitors	Metabolic/genetic disorders • Abnormal uric acid metabolism • Recurrent dehydration (Mesoamerican nephropathy) • Hypokalemia • Hypercalcemia • Hyperoxaluria • Cystinosis • Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease	Autoimmune diseases • Sarcoidosis • Behçet’s syndrome • Sjögren’s syndrome • Inflammatory bowel disease • TINU • IgG4-related systemic disease • Allograft rejection • Systemic lupus erythematosus
Hematologic disorders • Sick cell disease • Light chain nephropathy • Amyloidosis • Myeloma • Lymphoproliferative disorders	Infections • Bacterial pyelonephritis • Hantavirus • Leptospirosis • Xanthogranulomatous pyelonephritis	Miscellaneous • Tumors • Stones • Outlet obstruction • Vesicoureteral reflux • Radiation nephritis • Progressive glomerular disease • Ischemia • Hypertension • Idiopathic

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นโดยการเก็บ urinalysis ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ อาจช่วยแยกโรคไตกลุ่มอื่นๆออกได้ดังแสดงในตารางที่ 3 การตรวจพบ white blood cell (WBC) ในปัสสาวะ อาจจะสนับสนุนว่าสาเหตุของโรคไตเป็นจาก interstitial nephritis แต่การตรวจพบ WBC นี้เพียงอย่างเดียว ไม่สามารถใช้ยืนยันการวินิจฉัยโรค interstitial nephritis ได้เนื่องจากมีความไวและความจำเพาะค่อนข้าง น้อย จำเป็นต้องอาศัยประวัติของการ exposure การดำเนินโรค การตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ รวมถึงการเจาะชิ้นเนื้อไตในรายที่จำเป็นต้องยืนยันการวินิจฉัยเนื่องจากมีผลต่อการรักษา⁽⁴⁾ โดยการรักษาภาวะ CTIN หลักคือการแก้ไขสาเหตุร่วมกับชะลอการเสื่อมของไต บทความนี้กล่าวถึงเฉพาะ 2 สาเหตุหลักของ endemic CTIN nephritis คือ analgesic nephropathy และ aristolochic acid nephropathy ซึ่งมีอุบัติการณ์ของมะเร็งในทางเดินปัสสาวะสูงมาก

ตารางที่ 3. การตรวจปัสสาวะ (urinalysis) เพื่อแยกโรคไตกลุ่มต่าง ๆ เบื้องต้น^(3, 5)

ผลการตรวจ	Interstitial nephritis	Nephritis syndrome	Nephrotic syndrome	Tubular necrosis
Protein	0/+	++	++++	0/+
RBCs	0/+	++++	0	0
RBC casts	0	++	0	0
WBCs	+++	0/+	0	0
WBC casts	+++	0	0	0
RTE cell casts, granular casts	+	+	0	++++

Scale 0, +, ++, +++, ++++ เรียงตามอุบัติการณ์ที่พบน้อยไปมาก

RBC; red blood cell, RTE; renal tubular epithelial cell, WBC; white blood cell

2. Analgesic nephropathy

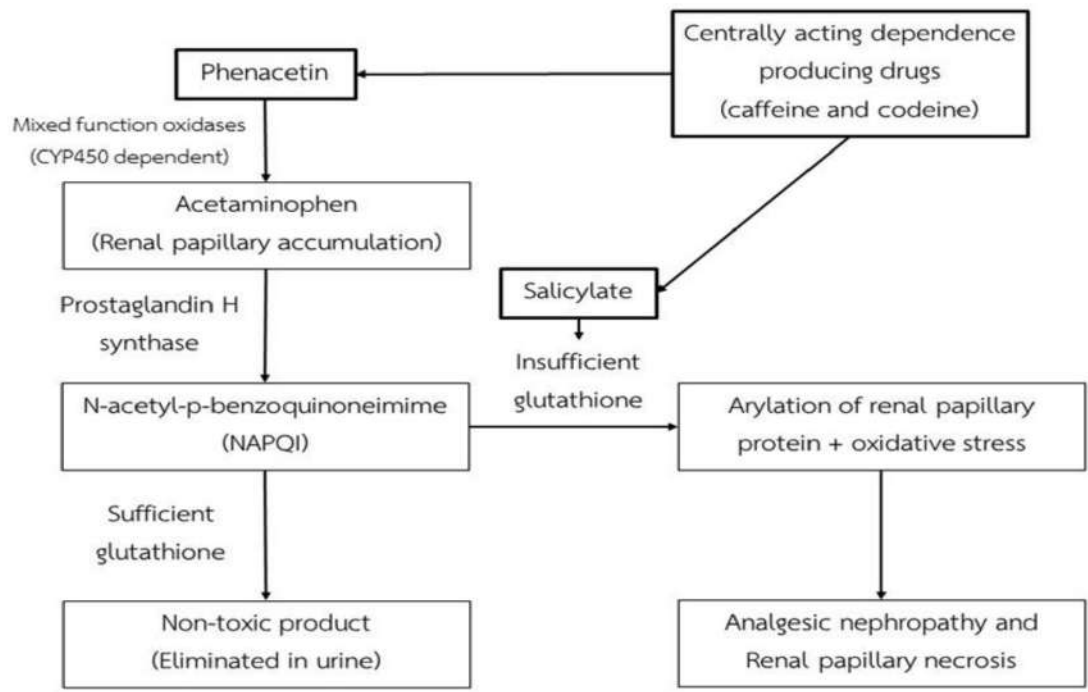
Analgesic nephropathy คือ CTIN ที่เกิดจากการใช้ยาระงับปวดเป็นประจำ (habitual consumption) มักสัมพันธ์กับยาระงับปวดชนิดผสม (mixtures) สำเร็จของ codeine/cafeine ร่วมกับ aspirin/antipyrene/salicylamide และ phenacetin/acetaminophen⁽⁶⁾ ซึ่งจำหน่ายทั่วไปในร้านขายยาและ เป็นปัญหาที่สำคัญในอดีตของประเทศสหรัฐอเมริกา ออสเตรเลีย และประเทศกลุ่มยุโรป เชื่อว่า phenacetin ที่เป็นส่วนผสมของยาระงับปวดเป็นต้นเหตุหลักของ analgesic nephropathy และหลังจากที่ยกเลิกการใช้ ยา phenacetin ในปี พ.ศ. 2527 พบจำนวนผู้ป่วยที่มี analgesic nephropathy ลดลงอย่างมากจนแทบ ไม่มีรายงานเลยในปัจจุบัน⁽⁷⁾

ความสัมพันธ์ของการใช้ยาระงับปวดชนิดอื่นกับการเกิดภาวะโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) ยังไม่ชัดเจน มีรายงานว่ายา acetaminophen สามารถทำให้เกิดไตวายเฉียบพลัน (acute kidney

injury, AKI) ได้^(8,9) โดยที่โอกาสเกิด AKI สัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณยาที่ได้รับ แต่การใช้ยา acetaminophen ขนาดปกติเป็นระยะเวลานานนั้นยังไม่พบหลักฐานว่าสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ CKD⁽¹⁰⁾ เช่นเดียวกับการใช้ยา รับประทานตัวเดียวชนิดอื่นเป็นระยะเวลานานก็ไม่มีรายงานการเกิด CKD ที่ให้ลักษณะทางรังสีวิทยาได้เช่นเดียวกับยา phenacetin⁽¹¹⁾

2.1 พยาธิกำเนิด

เมื่อ phenacetin ถูกกรองผ่าน glomerulus เข้าสู่บริเวณ renal papilla จะถูก oxidize ไปเป็น acetaminophen ที่มีความเข้มข้นสูงสุดที่บริเวณ renal medulla และ papillary tip หลังจากนั้นจะถูกเปลี่ยนไปเป็น N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI) โดยในภาวะปกติที่มี glutathione อย่างเพียงพอ NAPQI จะถูก conjugate ให้กลายเป็นสารประกอบที่ไม่มีพิษและถูกขับออกไปในปัสสาวะ แต่หากมีภาวะขาดแคลน glutathione ร่วม (เช่น จากการมีความเข้มข้นของ salicylate สูงใน medulla) NAPQI ที่เหลือค้างไม่ถูก conjugate ก็จะทำให้เกิด tissue injury ผ่านกระบวนการ lipid peroxidase และการเติมหมู่ aromatic ring เข้าสู่ tissue protein นอกจากนี้ salicylate ยังลดการสร้าง vasodilatory prostaglandins ทำให้มีการลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณ renal medulla และเกิด ischemic injury ดังนั้นกลไกการเกิด CKD และ papillary necrosis เป็นผลร่วมของ phenacetin และ salicylate^(2, 12, 13) (รูปที่ 1)



รูปที่ 1. พยาธิสรีรวิทยาในการเกิดโรคไตเสื่อมเรื้อรังจากยาระงับปวด⁽¹³⁾

2.2 ลักษณะทางคลินิก

มักมีการทำงานของไตลดลงอย่างช้า ๆ พบความผิดปกติของท่อไตในการจัดการสมดุลของน้ำเกลือแร่ และกรด-ด่าง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเป็นเพศหญิงอายุมากกว่า 45 ปี และมักมีอาการติดยาระงับปวด กล่าวคือ ใช้น้ำยาแก้ปวดอย่างน้อย 6 เม็ด/วัน เสพต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 3 ปี หรือ 5 เม็ด/วัน เป็นเวลาอย่างน้อย 5 ปี^(13, 14) มักไม่พบ hematuria แต่อาจพบ sterile pyuria ได้บ้างและ subnephrotic-range proteinuria (น้อยกว่า 1.5 กรัม/วัน)⁽¹⁴⁾

ผู้ป่วยที่มี papilla necrosis อาจมีอาการปวดบั้นเอวหรือ gross hematuria ได้ ในระยะท้ายของโรคอาจพบการสะสมของสารประกอบที่เป็นพิษจาก phenacetin จนเหนี่ยวนำให้เกิดการ mutation ของเนื้อไตบริเวณนั้นจนกลายเป็น transitional cell carcinoma พบว่าผู้ป่วยที่ใช้น้ำยาแก้ปวดเป็นระยะเวลานาน 15 ถึง 25 ปี มีอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งในทางเดินปัสสาวะร้อยละ 8-10⁽¹⁵⁾

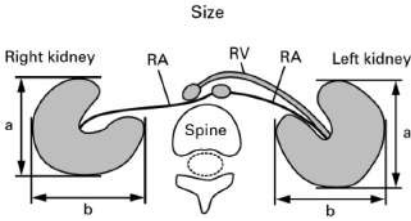
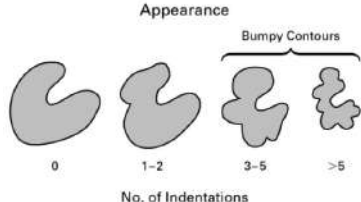
2.3 ลักษณะทางพยาธิวิทยา

ในระยะแรกอาจพบการเกิด sclerosis ของ vasa recta capillaries ที่บริเวณ renal medulla ร่วมกับ patchy tubular necrosis ซึ่งเป็นผลร่วมจากพิษของ phenacetin โดยตรงและ medullary ischemia จากการลดลงของ vasodilatory prostaglandins หากกระบวนการนี้เกิดต่อเนื่องซ้ำ ๆ ก็จะมี papillary necrosis, secondary focal segmental glomerulosclerosis, cortical scarring และ interstitial fibrosis ในที่สุด^(16, 17)

2.4 ภาพรังสีวินิจฉัย

นอกจากลักษณะทั่วไปของ CKD คือมีขนาดไตที่เล็กลงแล้ว ยังสามารถพบความผิดปกติจำเพาะกับโรค analgesic nephropathy ได้ด้วยการตรวจ non-contrast computed tomography (CT) scan (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4. การวินิจฉัยโรคไตเสื่อมเรื้อรังจากยาระงับปวดโดย non-contrast CT scan⁽¹⁸⁻²⁰⁾

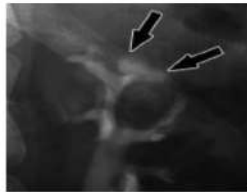
ลักษณะที่พบ	คำอธิบาย	ความไวและความจำเพาะ*
ขนาดของไต (size) 	- เกณฑ์วินิจฉัยคือ a+b น้อยกว่า 103 มม. ในผู้ชาย และ 96 มม. ในผู้หญิง	- ความไว ร้อยละ 95 - ความจำเพาะ ร้อยละ 10
การหว่าของไต (indentation appearance) 	- เกณฑ์วินิจฉัยคือมีการหว่าตั้งแต่ระดับ 3 ขึ้นไป (นับใน section ที่มีการหว่าของไตมากที่สุด)	- ความไว ร้อยละ 50 - ความจำเพาะ ร้อยละ 90
หินปูนเกาะที่ papilla (papillary calcification) Papillary Calcifications 	- ต้องเป็นหินปูนที่บริเวณ papilla และมีลักษณะเป็น triangular หรือ ring like หรือ polygonic calcification บ่งบอกถึงการมี papillary necrosis ในอดีต	- ความไว ร้อยละ 87 - ความจำเพาะ ร้อยละ 97
พบขนาดไตที่เล็กลงร่วมกับการมี indentation ตั้งแต่ระดับ 3 ขึ้นไป หรือมี papillary calcification		- ความไว ร้อยละ 90 - ความจำเพาะ ร้อยละ 90

หมายเหตุ: * ความไวและความจำเพาะต่อการวินิจฉัยโรค analgesic nephropathy ได้จากการศึกษาที่ทำการสัมภาษณ์ผู้ป่วยที่ได้เป็น CKD stage 4 หรือ 5 ที่มี CCr น้อยกว่า 20 มล./นาที เพื่อค้นหาชนิด ปริมาณ และความถี่ของยาระงับปวดที่ใช้ก่อนหน้านี้

- ข้อจำกัดการใช้ non-contrast CT scan ในการวินิจฉัย analgesic nephropathy มีดังนี้คือ
- ก) รายงานการศึกษาเกือบทั้งหมดใช้ผลการสัมภาษณ์เป็นการวินิจฉัยมาตรฐานว่าผู้ป่วยที่มีโรคไตนั้นเกิดจากการการไ้ยาระงับปวด ซึ่งอาจเกิดข้อผิดพลาดได้จาก recall bias หรือ confounding จากสาเหตุของ CKD อื่นที่ไม่ได้ทำการตรวจค้น
 - ข) ค่าความไวและความจำเพาะในตารางที่ 4 เป็นค่าที่ได้จากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแล้วหรือผู้ที่มี CCr น้อยกว่า 20 มล./นาที ดังนั้นไม่พบลักษณะทาง CT-scan หากทำการตรวจค้นในรายที่มีการทำงานของไตยังไม่ต่ำมาก

นอกจากการใช้ non-contrast CT scan แล้ว อาจใช้การตรวจ intravenous pyelography (IVP) ในรายที่มี acute papillary necrosis ร่วม (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5. การวินิจฉัยภาวะ acute papillary necrosis โดยการใช้ intravenous pyelography (IVP) ⁽²¹⁻²⁴⁾

ชนิดของเนื้อเยื่อพาลาที่ตาย	รูปวาด	Intravenous pyelography
Normal calix		
Papillary necrosis: Papillary type “lobster claw” appearance “signet ring” appearance		
Papillary necrosis: Medullary type “egg in a cup” appearance		
Caliceal blunting after papillary sloughing and epithelialization		

2.5 การรักษาโรค analgesic nephropathy

ทำการรักษาโดยการงดใช้ยาระงับปวดชนิดผสมที่เป็นสาเหตุก่อโรค รวมถึงให้การรักษาประคับประคองเพื่อชะลอความเสื่อมของไตและเตรียมตัวผู้ป่วยให้พร้อมสำหรับการบำบัดทดแทนไต เนื่องจากอุบัติการณ์ของมะเร็งในทางเดินปัสสาวะสูงกว่าโรค CKD จากสาเหตุอื่นมาก จึงมีความจำเป็นต้องเฝ้าระวังและตรวจทางรังสีวิทยาเพื่อคัดกรองมะเร็งที่อาจเกิดขึ้น ยังไม่มีข้อกำหนดเรื่องความถี่ในการเฝ้าติดตามชัดเจน อย่างไรก็ตามคำแนะนำทั่วไปคือ การตรวจ CT scan with contrast ของ KUB system ร่วมกับการทำ cystoureteroscopy ทุก 1-2 ปีในผู้ที่มี analgesic nephropathy^(2, 12, 13, 25)

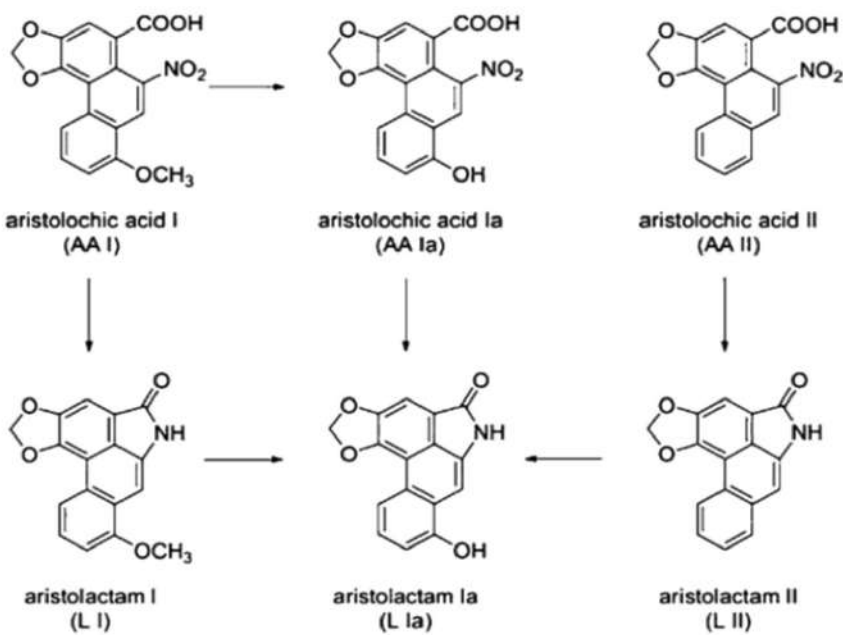
3. Aristolochic acid nephropathy

หมายถึงภาวะ CKD จากสาร aristolochic acid (AA) ซึ่งเป็นสารที่อยู่ในพืชวงศ์โก้งฟาง (birthwort, Aristolochiaceae) โดยสาร AA นี้เป็นสาเหตุให้เกิด end-stage renal disease (ESRD) ในผู้ป่วยจำนวนมากในทวีปยุโรป ไต้หวัน จีน และสหรัฐอเมริกา ปัจจุบันเชื่อว่า AA เป็นต้นเหตุของการเกิด Chinese herb nephropathy และ Balkan endemic nephropathy และ transitional cell corner ซึ่งในประเทศมีรายงาน AA nephropathy 2 ราย สัมพันธ์กับใช้สมุนไพรที่มีส่วนผสมของโคร์เครือ⁽²⁶⁾

พบว่าผู้ป่วยที่มี CKD จากสมุนไพรจีนนี้มีมะเร็งของทางเดินปัสสาวะได้บ่อยถึงร้อยละ 40-50 โดยมักจะเป็น multifocal high-grade transitional cell carcinoma บริเวณทางเดินปัสสาวะส่วนบน โดยสัมพันธ์กับปริมาณของสมุนไพรจีนที่รับประทาน สามารถเกิดได้กับผู้ป่วยตั้งแต่ระยะ pre-dialysis ทำให้ยาและสมุนไพรที่มีส่วนประกอบของ aristolochic acid ถูกห้ามใช้ในระดับนานาชาติตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545 จากการประกาศของ International Agency for Research on Cancer Working Group^(27, 28)

3.1 Chinese herb nephropathy⁽²⁸⁾

เริ่มเป็นที่รู้จักครั้งแรกในปี พ.ศ. 2535 โดยพบกลุ่มผู้ป่วยหญิง 9 รายในประเทศเบลเยียมที่รับประทานยาลดน้ำหนักที่มีส่วนผสมของยาเป็นสมุนไพรจากประเทศจีน มีการดำเนินโรคที่รุนแรงและจำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตในระยะเวลา 2 ปี หลังจากเริ่มรับประทานยานี้ ต่อมาเมื่อมีจำนวนผู้ป่วยมากขึ้น (128 รายในประเทศเบลเยียม) และได้วิเคราะห์ส่วนประกอบพบว่า *Aristolochia clematitis* ในสมุนไพรจีนเหล่านี้ ซึ่งตรงกับรายงานจากหลายประเทศในยุโรปว่าพบผู้ป่วย CKD และเข้าสู่ภาวะ ESRD อย่างรวดเร็วหลังจากรับประทานยาลดน้ำหนักที่มีส่วนผสมของสมุนไพรจีนนี้ และสามารถตรวจพบ AA ติดอยู่กับส่วนหนึ่งของ DNA จากเนื้อไตของผู้ป่วยกลุ่มนี้



รูปที่ 2. แสดงการเปลี่ยนแปลงของ aristolochic acid เมื่อเข้าสู่ร่างกาย⁽²⁹⁾

AA ประกอบด้วยสาร nitrophenanthrene carboxylic acids 2 ชนิดคือ AA I และ AA II และเมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนเป็นสารประกอบหลายชนิดจนได้เป็นสารประกอบสุดท้าย คือ aristolactam Ia (L Ia) ซึ่งเป็นสารที่มีความคงตัวสูงและสามารถสะสมอยู่ในเนื้อไตส่วน cortex ได้นานหลายปี และ aristolactam Ia นี้สามารถจับกับ adenine และ guanine ใน DNA ที่อยู่ในเซลล์เนื้อไตและเป็นสาเหตุให้เกิด nephrotoxicity และ transitional cell CA (รูปที่ 2)

ในระยะแรกจะเกิด acute tubular necrosis จากการลดลงของ antioxidative enzymes และความผิดปกติของ mitochondria โดยเฉพาะใน proximal tubular epithelial cells และลดการ regeneration ของ renal tubules นอกจากนั้นจะมีการกระตุ้นให้ peritubular fibroblasts เปลี่ยนเป็น myofibroblasts มากขึ้น (epithelial-mesenchymal transition) เกิดเป็น progressive tubular atrophy และ interstitial fibrosis ตามมา ในการเกิดมะเร็งของทางเดินปัสสาวะนั้นเป็นผลจาก p53 mutations โดย aristolactam ที่จับอยู่กับ DNA จะทำให้เกิด A:T to T:A base transversions ในบริเวณที่เป็น acceptor splice sites ของ p53 tumor suppressor gene⁽³⁰⁾

ผู้ป่วยจะมีค่า serum creatinine ที่สูงร่วมกับ bland urine sediment และพบโปรตีนในปัสสาวะได้ในระดับต่ำ ๆ บางรายที่อาจพบความผิดปกติของท่อไตเข้าได้กับ Fanconi syndrome หรือมี acute tubular necrosis หลังจากรับประทานยา

3.2 Balkan endemic nephropathy^(13, 31)

ในปี พ.ศ. 2499 (ก่อนการรายงาน Chinese herb nephropathy) มีรายงานการพบผู้ป่วย CKD จำนวนสูงผิดปกติในบริเวณคาบสมุทรบอลข่านตามลุ่มแม่น้ำดานูบซึ่งประกอบไปด้วยประเทศบอสเนีย เฮอร์เซโกวีนา โครเอเชีย มาเซโดเนีย เซอร์เบีย บัลแกเรีย และโรมาเนีย (รูปที่ 3)



รูปที่ 3. แสดงบริเวณที่พบผู้ป่วยไตวายเรื้อรังสูงผิดปกติในคาบสมุทรบอลข่าน⁽³⁰⁾

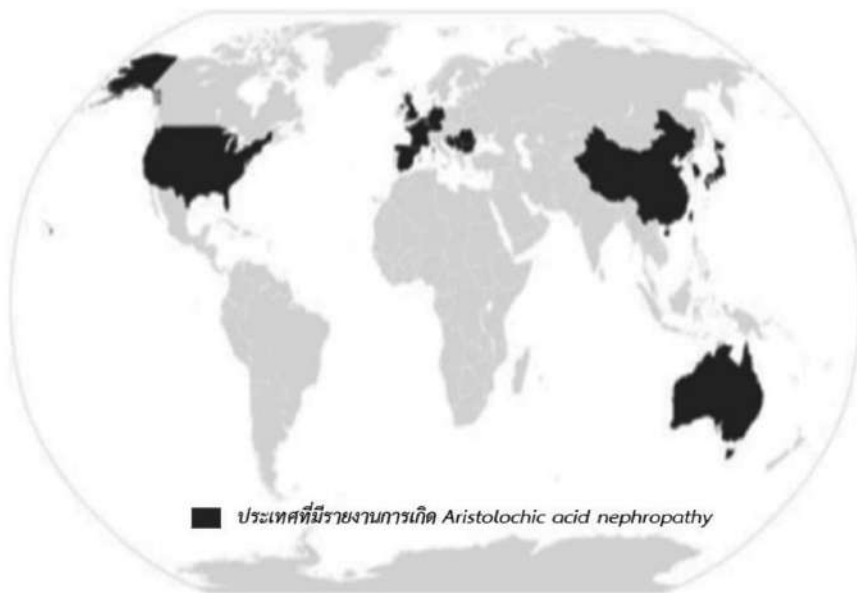
ลักษณะการดำเนินโรคของผู้ป่วย CKD ในบริเวณคาบสมุทรบอลข่านคือมีการทำงานของไตลดลงอย่างช้า ๆ ใช้เวลาตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยถึงการได้รับการบำบัดทดแทนไตยาวนานกว่าผู้ป่วยโรค Chinese herb nephropathy ตรวจปัสสาวะไม่พบความผิดปกติ มักมีความผิดปกติของเกล็ดแร่และสมดุลกรด-ด่างในร่างกาย และมี “ความเฉพาถิ่น” คือ เกิดเฉพาะในหมู่บ้านเดิมซ้ำ ๆ ในขณะที่หมู่บ้านใกล้เคียงไม่พบโรค พบการเกิดโรคได้บ่อยในครอบครัวและผู้ที่อาศัยในบ้านเดียวกับผู้ป่วย แต่ไม่มีลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่ชัดเจน เกิดในผู้ที่อายุมากกว่า 18 ปีเท่านั้น และมีอุบัติการณ์ของมะเร็งในทางเดินปัสสาวะส่วนบนสูง

จึงมีความพยายามสืบค้นสารที่เป็นสาเหตุที่ผู้ป่วยในบริเวณเหล่านี้ได้สัมผัสร่วมกัน สารที่ได้รับความสนใจในระยะแรกคือ ochratoxin A ซึ่งเป็นสารพิษจากเห็ดที่พบในบริเวณนี้และ polycyclic hydrocarbon ซึ่งปนเปื้อนจากถ่านหินที่อยู่ในชั้นดินของคาบสมุทรบอลข่าน แต่สารทั้ง 2 ชนิดนี้สามารถตรวจพบได้ในบริเวณอื่น ๆ ของคาบสมุทรบอลข่านที่ไม่มีภาวะ CKD รวมทั้งพบในบริเวณอื่นของโลกอีกด้วย และจากการทดลองในสัตว์ก็ไม่สามารถทำให้เกิดลักษณะพยาธิวิทยาหรือมะเร็งของทางเดินปัสสาวะในรูปแบบเดียวกันกับผู้ป่วย CKD กลุ่มนี้ จึงไม่สามารถอธิบายโรค CKD ที่เพิ่มสูงเฉพาะบริเวณนี้ได้

ต่อมาเมื่อมีรายงานโรคภาวะ CKD จากยาสมุนไพรจีนที่เป็นผลจาก AA จึงได้มีการทบทวนสาเหตุของภาวะ CKD ในคาบสมุทรบอลข่านนี้ใหม่และพบว่าทั้งลักษณะทางพยาธิวิทยาและการเกิดมะเร็งในทางเดินปัสสาวะมีความคล้ายคลึงกันหลายประการคือ⁽³²⁻³⁴⁾

- ก) ลักษณะพยาธิวิทยามี tubular atrophy ร่วมกับ interstitial fibrosis โดยเริ่มเป็นใน renal cortex ก่อนแล้วจึงพบใน renal medulla ตามมาเมื่อการทำงานของไตแย่ลง โดยพบ mononuclear cell อยู่ในบริเวณ fibrosis นี้ได้น้อยกว่าโรค chronic interstitial nephritis โรคอื่น ๆ (hypocellular/pauci-cellular interstitial fibrosis)
- ข) ตรวจพบ transitional cell carcinoma ของ renal pelvis และ ureter
- ค) สามารถตรวจพบ aristolactam ที่จับอยู่กับ DNA ในเนื้อไตของผู้ป่วยและทำให้เกิด A:T to T:A p53 tumor suppressor gene mutation ได้เช่นเดียวกัน

สิ่งที่แตกต่างกันของภาวะ CKD ในคาบสมุทรบอลข่านและ Chinese herb nephropathy คือระยะเวลาในการเข้าสู่ ESRD โดย Balkan nephropathy จะมีการดำเนินโรคที่ช้ากว่า เมื่อนำข้อมูลที่ได้ทั้งหมดร่วมกับการตรวจทางพิษศาสตร์ในพื้นที่ที่มีรายงานของโรคก็พบความเชื่อมโยงในการเกิดโรคคือ ประชากรในบริเวณคาบสมุทรบอลข่านมีอาหารหลักเป็นขนมปังซึ่งทำมาจากแป้งสาลีที่เก็บเกี่ยวในพื้นที่ โดยในพื้นที่ปลูกข้าวสาลีนี้นั้นมี *Aristolochia clematitis* เป็นวัชพืชสำคัญและพบการปนเปื้อนของ AA ในแป้งสาลีที่นำไปผลิตขนมปัง ดังนั้นผู้ป่วยจะได้รับสาร AA ในปริมาณต่ำอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ทำให้การดำเนินของภาวะ CKD ในคาบสมุทรบอลข่านเกิดช้ากว่า Chinese herb nephropathy ซึ่งเป็นการได้รับสาร AA ในปริมาณสูงและรวดเร็ว (จากการรับประทานยาลดความอ้วน) จึงมีการดำเนินโรคที่เร็วกว่า^(34, 35)



รูปที่ 4. สรุปรายงานการเกิดภาวะ CKD จาก aristolochic acid nephropathy ในระดับนานาชาติ⁽³⁶⁾

3.3 Aristolochic acid ในประเทศไทย

สมุนไพรที่มีสารประกอบ aristolochic acid ในประเทศไทยคือไคร้เครือ ซึ่งได้จากรากของพืชที่มีชื่อเรียกหลายหลายเช่น หนอนตาย กระเช้าผีเมด กระเช้าถุงทอง กระเช้าผีเมด โดยพืชเหล่านี้มีจุดเด่นคือมีส่วนของดอกที่รูปร่างคล้ายกระเปาะของต้นหม้อข้าวหม้อแกงลิง แต่แตกต่างที่ไม่มีฝาปิดและไม่สามารถกินแมลงได้ มักจะมีชื่อว่า “กระเช้า” นำหน้า จากข้อมูลเกี่ยวกับอันตรายของพืชกลุ่มนี้ต่อไตในระดับนานาชาติที่กล่าวไว้ข้างต้นคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติได้ประกาศตัดสมุนไพรกลุ่มไคร้เครือได้แก่ ยาหอมนวโกฐ ยาหอมแก้ลมวิงเวียน ยาหอมอินทจักร์ ยาธาตุนครจบ ยาประสะการพูล ยาประสะเจตพังคี ยาหม้อทธาตุ ยาวิสมพ ยาใหญ่ ยาเขียวหอม และยาอำมฤควาที ออกจากตำรับยาแผนไทยในบัญชียาหลักแห่งชาติในปี พ.ศ. 2554

3.4 การรักษาภาวะ aristolochic acid nephropathy

การป้องกันการเกิดโรคเป็นสิ่งสำคัญที่สุดซึ่งในปัจจุบันไม่มียาสมุนไพร (ที่ลงทะเบียนถูกต้อง) ที่มีส่วนผสมของ AA แล้วในยุโรปและสหรัฐอเมริกา อย่างไรก็ตามยังมีการใช้สมุนไพรที่มีส่วนผสมของ AA ในประเทศจีนและไทยอยู่

เมื่อผู้ป่วยมีภาวะ CKD แล้วการรักษาคือการชะลอความเสื่อมของไตและเตรียมความพร้อมเข้าสู่การบำบัดทดแทนไตเมื่อถึงเวลาที่เหมาะสม มีการศึกษาขนาดเล็กที่รายงานการใช้ corticosteroid ในผู้ป่วยที่มี Chinese herb nephropathy พบว่าสามารถลดการเข้าสู่ภาวะ ESRD ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม⁽³⁶⁾ จึงมีข้อแนะนำในการใช้ corticosteroid ในผู้ป่วยที่มี CKD จาก AA และยังมี estimated GFR มากกว่า 20 มล./นาที/1.73 ตร.ม. โดยเริ่มให้ prednisolone 1 มก./กก. เป็นเวลา 4 สัปดาห์ แล้วจึงค่อย ๆ ลดขนาดยาลงเหลือ 0.15 มก./กก. เพื่อ maintenance หากยังมีการลดลงของ CCr ต่อเนื่องอีกแม้ได้รับ prednisolone แล้ว แนะนำให้หยุด prednisolone หลังได้รับครบ 6 เดือน

ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งทางเดินปัสสาวะโดยการทำ CT scan ร่วมกับ cystoureteroscopy ทุกปี และในผู้ป่วยจะได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตควรจะได้รับการทำให้ bilateral nephroureterectomy ก่อนการปลูกถ่ายทุกราย

ตารางที่ 6. สรุปความแตกต่างของภาวะ CKD จาก analgesic และจาก aristolochic acid⁽³⁵⁾

	Aristolochic acid nephropathy		Analgesic nephropathy
	Chinese herbs nephropathy	Balkan endemic nephropathy	
สาเหตุ	Aristolochic acid	Aristolochic acid	Analgesics (phenacetin) + addictive substances
ระยะเวลาดำเนินโรคเข้าสู่ ESRD	6 เดือนถึง 2 ปี	มากกว่า 20 ปี	มากกว่า 10 ถึง 15 ปี
ภาพรังสีวิทยา	Shrunken, irregular contours, no calcifications	Shrunken, smooth surface, no calcifications	Shrunken, irregular contours, papillary necrosis, calcifications
พยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไต - Cellular infiltration - Fibrosis - Atrophy - Capillariosclerosis - Apoptosis	+ ++ ++ + ++	+ ++ +++ + ++	++ ++ ++ + unknown
มะเร็งในทางเดินปัสสาวะ	+ upper tract	+ upper tract	+

4. สรุป

ภาวะ chronic tubulointerstitial nephritis มักให้การทำงานของไตลดลงอย่างช้า ๆ และเกิดได้จากหลายสาเหตุ ในบทความนี้ได้กล่าวถึงสาเหตุของ chronic tubulointerstitial nephritis ที่สำคัญซึ่งมีอุบัติการณ์ของมะเร็งในทางเดินปัสสาวะสูงคือ analgesic nephropathy และ aristolochic acid nephropathy ซึ่งทั้ง 2 ภาวะนี้พบน้อยลงมากในปัจจุบันเนื่องจากการลดถอนสารประกอบที่เป็นต้นเหตุออกจากบัญชียาทั้งในประเทศไทยและในต่างประเทศ อย่างไรก็ตามยังสามารถพบภาวะนี้ได้ในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาแก้ปวดและยาสมุนไพรที่ไม่ขึ้นทะเบียนยาสมุนไพรที่ถูกต้องตามกฎหมาย ดังนั้นแพทย์ผู้ดูแลจึงควรตระหนักและพร้อมสืบค้นหาสาเหตุจะได้รับทำการรักษาอย่างทันท่วงทีก่อนที่ผู้ป่วยจะเกิด ESRD หรือ urothelial cancer

เอกสารอ้างอิง

1. Braden GL, O'Shea MH, Mulhern JG. Tubulointerstitial diseases. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation. 2005;46(3):560-72.
2. Segal MS, Yu X. Herbal and Over-the-Counter Medicines and the Kidney In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, editors. *Comprehensive clinical nephrology* 6th edition. Edinburgh: Elsevier; 2019. p. 894-902.
3. Perazella MA. Clinical Approach to Diagnosing Acute and Chronic Tubulointerstitial Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(2):57-63.
4. Joyce E, Glasner P, Ranganathan S, Swiatecka-Urban A. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(4):577-87.
5. Oliva-Damaso N, Oliva-Damaso E, Payan J. Acute and Chronic Tubulointerstitial Nephritis of Rheumatic Causes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(4):619-33.
6. Henrich WL, Agodoa LE, Barrett B, et al. Analgesics and the kidney: summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 1996;27(1):162-5.
7. Brunner FP, Selwood NH. End-stage renal failure due to analgesic nephropathy, its changing pattern and cardiovascular mortality. *EDTA-ERA Registry Committee. Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(10):1371-6.
8. Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *J Med Toxicol*. 2008;4(1):2-6.
9. Roy S, Pradhan S, Das K, et al. Acetaminophen induced kidney failure in rats: A dose response study. *Journal of Biological Sciences*. 2015;15(4):187-93.
10. Waddington F, Naunton M, Thomas J. Paracetamol and analgesic nephropathy: Are you kidneying me? *Int Med Case Rep J*. 2015;8:1-5.
11. Michielsen P, Heinemann L, Mihatsch M, Schnulle P, Graf H, Koch KM. Non-phenacetin analgesics and analgesic nephropathy: clinical assessment of high users from a case-control study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(4):1253-9.
12. Sampathkumar K, Rajiv A, Sampathkumar D. Analgesic Nephropathy—A Painful Progression. *Clinical Medicine Insights: Urology*. 2016;9:CMU.S13179.
13. Perazella MA, Rosner MH. Tubulointerstitial Diseases. In: Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, editors. *Brenner & Rector's the kidney* 11th edition. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 1196-222.
14. Vadivel N, Trikudanathan S, Singh AK. Analgesic nephropathy. *Kidney Int*. 2007;72(4):517-20.
15. Dubach UC, Rosner B, Sturmer T. An epidemiologic study of abuse of analgesic drugs. Effects of phenacetin and salicylate on mortality and cardiovascular morbidity (1968 to 1987). *N Engl J Med*. 1991;324(3):155-60.
16. Kennedy A. Analgesic nephropathy. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*. 1975;9:14-23.
17. Nanra RS. Clinical and pathological aspects of analgesic nephropathy. *Br J Clin Pharmacol*. 1980;10 Suppl 2(Suppl 2):359s-68s.
18. De Broe ME, Elseviers MM. Analgesic Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(7):446-52.
19. Elseviers MM, De Schepper A, Corthouts R, et al. High diagnostic performance of CT scan for analgesic nephropathy in patients with incipient to severe renal failure. *Kidney Int*. 1995;48(4):1316-23.
20. Elseviers MM, Waller I, Nenoy D, et al. Evaluation of diagnostic criteria for analgesic nephropathy in patients with end-stage renal failure: results of the ANNE study. *Analgesic Nephropathy Network of Europe. Nephrol Dial Transplant*. 1995;10(6):808-14.
21. Dyer RB, Chen MY, Zagoria RJ. Intravenous urography: technique and interpretation. *Radiographics*. 2001;21(4):799-821; discussion 2-4.

22. Abrol N, Harshe G, Devasia A. Egg in a cup. *Indian J Urol.* 2015;31(1):77-8.
23. Jung DC, Kim SH, Jung SI, Hwang SI, Kim SH. Renal papillary necrosis: review and comparison of findings at multi-detector row CT and intravenous urography. *Radiographics.* 2006;26(6):1827-36.
24. Dyer RB, Chen MY, Zagoria RJ. Classic signs in uro radiology. *Radiographics.* 2004;24 Suppl 1:S247-80.
25. Chang SH, Mathew TH, McDonald SP. Analgesic nephropathy and renal replacement therapy in Australia: trends, comorbidities and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(3):768-76.
26. Cosyns JP. Aristolochic acid and 'Chinese herbs nephropathy': a review of the evidence to date. *Drug Saf.* 2003;26(1):33-48.
27. Martena MJ, van der Wielen JC, van de Laak LF, Konings EJ, de Groot HN, Rietjens IM. Enforcement of the ban on aristolochic acids in Chinese traditional herbal preparations on the Dutch market. *Anal Bioanal Chem.* 2007;389(1):263-75.
28. Debelle FD, Vanherweghem JL, Nortier JL. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. *Kidney Int.* 2008;74(2):158-69.
29. Luciano RL, Perazella MA. Aristolochic acid nephropathy: epidemiology, clinical presentation, and treatment. *Drug Saf.* 2015;38(1):55-64.
30. Grollman AP. Aristolochic acid nephropathy: Harbinger of a global iatrogenic disease. *Environ Mol Mutagen.* 2013;54(1):1-7.
31. Stiborova M, Arlt VM, Schmeiser HH. Balkan endemic nephropathy: an update on its aetiology. *Arch Toxicol.* 2016;90(11):2595-615.
32. Jelaković B, Karanović S, Vuković-Lela I, et al. Aristolactam-DNA adducts are a biomarker of environmental exposure to aristolochic acid. *Kidney Int.* 2012;81(6):559-67.
33. Slade N, Moll UM, Brdar B, Zorić A, Jelaković B. p53 mutations as fingerprints for aristolochic acid: an environmental carcinogen in endemic (Balkan) nephropathy. *Mutat Res.* 2009;663(1-2):1-6.
34. Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, De Plaen JF, Ferluga D, van Ypersele de Strihou C. Chinese herbs nephropathy: a clue to Balkan endemic nephropathy? *Kidney Int.* 1994;45(6):1680-8.
35. De Broe ME. Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy: toward a single entity, aristolochic acid nephropathy. *Kidney Int.* 2012;81(6):513-5.
36. Gokmen MR, Cosyns JP, Arlt VM, et al. The epidemiology, diagnosis, and management of aristolochic acid nephropathy: a narrative review. *Ann Intern Med.* 2013;158(6):469-77.