

การรักษา Lupus Nephritis

ด้วย Cyclophosphamide และ Prednisone*

ชาญ โพนกุล**
วิศิษฐ์ สิตปรีชา**
ชญญ์ เพ็ญชาติ**

ได้ศึกษาผลการรักษาผู้ป่วย Lupus nephritis ที่ทำให้ประสิทธิภาพของไตลดลงด้วย prednisone และ cyclophosphamide จำนวน 9 ราย

ผลการศึกษาปรากฏว่าการให้ prednisone ขนาดหลายๆ อย่างเดียวทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้นบ้าง แต่การทำงานของไตที่วัดด้วย glomerular filtration rate ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ และ complement ในน้ำเหลืองไม่ดีขึ้น แต่เมื่อให้ prednisone ร่วมกับ cyclophosphamide การทำงานของไต ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ และ complement ในน้ำเหลืองดีขึ้น อย่างมีนัยสำคัญจึงเชื่อว่าในผู้ป่วย Lupus nephritis ซึ่งประสิทธิภาพของไตลดลงไม่มากนักควรจะได้รับ การรักษาที่ด้วยยาทั้งสองอย่างนี้

ผู้ป่วย systemic lupus erythematosus (SLE) มีพยาธิสภาพที่ไตเป็นชนิด glomerulonephritis ได้ถึงร้อยละ 79—80^{14, 20} ในรายเช่นนี้ ถ้าให้ prednisone ขนาดมากกว่า 60 มก./วัน เป็นเวลา 6 เดือน จะทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตได้นานขึ้น¹⁵ อย่างไรก็ตาม ภาวะไตวายยังคงเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของผู้ป่วย SLE โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มี diffuse glomerulonephritis การพยากรณ์โรคจะเลวมาก^{2, 15, 20} จากการใช้ corticosteroid อย่างเดียวรักษาผู้ป่วย SLE ประเภทนี้ไม่ได้ผล ประกอบกับบางครั้งการใช้ยาปริมาณมากติดต่อกันเป็นระยะเวลานานทำให้

มีโรคแทรกซ้อน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง cushingoid appearance เลือดออกในกระเพาะอาหาร¹⁶ และมีอาการแบบโรคจิต จึงมีผู้นำยาอื่นที่มีคุณสมบัติกดความต้านทานของร่างกาย (immunosuppression) มาใช้รักษาผู้ป่วยเหล่านี้ ยาที่นิยมใช้ได้แก่ azathioprine^{1, 4, 12, 13} และ cyclophosphamide^{3, 8, 10, 18} ซึ่งมีทั้งได้ผลและไม่ได้ผล แต่ส่วนมากเชื่อว่าได้ผลดีขึ้น ผู้ป่วยในรายงานเหล่านี้ ส่วนมากไตยังทำงานปกติ (วัดผลจาก creatinine clearance) ปัจจุบันยังไม่มีข้อยุติว่าควรใช้ corticosteroid อย่างเดียวหรือใช้ร่วมกับ cyclophosphamide จึงจะได้ผลดี ในรายงานนี้

* การศึกษานี้ได้รับทุนอุดหนุนจากสภาวิจัยแห่งชาติ

** แผนกอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เป็นผลศึกษาวิธีรักษาผู้ป่วย Lupus nephritis ซึ่งมีประสิทธิภาพของไตรโคลงด้วย prednisone ขนาดมากกว่าร่วมกับ cyclophosphamide

การเลือกผู้ป่วยและวิธีการ

ผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2515 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2517 ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น SLE โดยอาศัยข้อบ่งชี้ของ Dubois⁶ และการทำงานของไตเสียไปโดยมีบัสสวะน้อย ระดับ urea (BUN) และ creatinine ในเลือดสูงกว่าปกติ glomerular filtration rate (วัดผลจาก creatinine clearance) ต่ำกว่าปกติ จะได้รับการรักษาด้วย prednisone 100 มก/วัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ถ้าไม่ดีขึ้น เพิ่ม cyclophosphamide 150 มก/วัน และค่อยๆ ลด prednisone ติดตามผู้ป่วยโดยดูการเปลี่ยนแปลงของอาการต่างๆ ระดับ BUN, creatinine, complement ในน้ำเหลือง creatinine clearance และปริมาณโปรตีนในบัสสวะต่อวัน ขนาดของ cyclophosphamide เปลี่ยนแปลงตามจำนวนเม็ดโลหิตขาวที่นับได้ โดยลดขนาดลงเพื่อรักษาระดับเม็ดโลหิตขาวไม่ให้ต่ำกว่า 4000 เซลล์/ลบ.มม. เมื่อผู้ป่วยดีขึ้นจะลดขนาดของ prednisone ลงจนเหลือประมาณ 30 มก/วัน และเปลี่ยนเป็นให้วันเว้นวัน ได้ตัดเนื้อไตมาศึกษาพยาธิสภาพด้วยกล้องจุลทรรศน์โดยย้อมสีขึ้นเนื้อด้วยวิธี ธรรมดาและวิธี immunofluorescent สำหรับดู IgG, IgM, IgA, β 1c และ fibrin เมื่อผู้ป่วยกลับบ้าน

ก็ได้รับคำแนะนำ และนัดให้กลับมาตรวจเป็นระยะๆ

ผลการรักษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา 9 ราย อาการและประวัติโดยย่อแสดงในตารางที่ 1 ทุกรายเป็นหญิง อายุตั้งแต่ 15-37 ปี มีอาการสำคัญคือ บวมทั้งตัว ปวดตามข้อ บัสสวะน้อย คลื่นไส้ อาเจียน และอ่อนเพลีย ไม่ค่อยพบผื่นตามหน้าและตัว การตรวจ L.E. cells และ antinuclear factor ให้ผลบวกทุกราย ผลการเปลี่ยนแปลงที่ตรวจพบทางห้องทดลองแสดงในตารางที่ 2 หลังจากรักษาด้วย prednisone อย่างเดียว หน้าทีของไตและโปรตีนในบัสสวะไม่ดีขึ้น แต่ภายหลังให้ cyclophosphamide ร่วมด้วย ระดับการทำงานของไต ซึ่งวัดผลจาก creatinine clearance เพิ่มขึ้นจาก 25.3 มล/นาที เป็น 43.2 มล/นาที ($P < 0.01$) (ในจำนวนนี้มี 2 รายที่ไม่ดีขึ้น) การขับโปรตีนออกทางบัสสวะลดจาก 2.83 กรัม/วัน เหลือ 1.33 กรัม/วัน ($P < 0.05$) ระดับ complement (β 1c) เพิ่มจากค่าเฉลี่ย 33.9 มก/100 มล. (ต่ำสุด 25 มก/100 มล.) เป็น 97.3 มก/100 มล. ($P < 0.005$) (3 รายใน 9 รายเพิ่มเป็นปกติ) อาการผู้ป่วยดีขึ้นทุกราย นอกจาก 2 รายที่ยังมีอาการ uremia อยู่เนื่องจากการทำงานของไตไม่ดีขึ้น แต่ก็ได้พักกลับบ้านได้ ระยะเวลาที่ติดตามอยู่ระหว่าง 3-24 เดือน นานที่สุด 24 เดือน 7 ใน 9 ราย ไม่มีอาการขณะติดตาม และ 1 ราย สามารถตั้งครุภและคลอดปกติ

ตารางที่ 1 อาการและประวัติผู้ป่วยโดยย่อ

ผู้ป่วย	อายุ (ปี)	อาการที่นำมาโรงพยาบาล	LE. เซลล์ และ ANF*	สภาพปัจจุบัน	เวลารักษา (เดือน)	หมายเหตุ
จ.ส.	37	ปวดศีรษะ หน้าบวม แน่นหน้าอก กลืนไส้ อ่อนเพลีย	ผลบวก	ไม่มีอาการ	13	—
ด.ว.	30	ไอ บวมทั่วตัว อ่อนเพลีย ไม่มีแรง	ผลบวก	ไม่มีอาการ	14	—
ว.ธ.	22	อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ เท้าบวม อาเจียน บัสสาวะน้อย	ผลบวก	ไม่มีอาการ นอนกลับบ้าน	3	ขาดการ ติดต่อกับ ถึงแก่ กรรม
พ.จ.	15	ปวดตามข้อ บวมทั่วตัว กลืนไส้ อาเจียน ปวดท้อง บัสสาวะน้อย ผม่วรง	ผลบวก	อ่อนเพลีย กลืนไส้ อาเจียน ชีต	7	จาก Uremia
น.ช.	26	บวมทั่วตัว 4-5 เดือน เป็นไข้ 4-5 วัน ปวดเมื่อยตามตัวลุกขึ้นไม่ได้	ผลบวก	ไม่มีอาการ	22	ขณะติด ตามตั้ง กรรม และ ทดลอง ปกติ
ภ.ป.	20	บวมเป็น ๆ หาย ๆ 1 ปี บวมมาก 2 เดือน ชีต แน่นท้อง	ผลบวก	อ่อนเพลีย คันศีรษะ ผม่วรง ไม่มี ประจำเดือน	7	Uremia
ส.ป.	35	หน้าบวม บัสสาวะน้อย กลืนไส้ อาเจียน เพลีย เหนื่อยง่าย ผื่นคันที่หน้า หน้าอก	ผลบวก	ไม่มีอาการ	8	—
ท.ว.	24	ผื่นตามตัว 9 เดือน อ่อนเพลีย ไม่มีแรง บวม	ผลบวก	ไม่มีอาการ	24	—
จ.ด.	25	ยอกขาเวลาเดิน ไม่มีแรง ปวดข้อ บวมทั่วตัว และผื่นขึ้นตามตัว	ผลบวก	ไม่มีอาการ	8	—

ANF* = Antinuclear factor

ภาวะแทรกซ้อน

ขณะที่ใช้ cyclophosphamide พบผม่วรง 8 ราย ประจำเดือนขาด 1 ราย และบัสสาวะเป็นเลือด 1 ราย

1 ราย ตั้งครรภ์ขณะได้รับ cyclophosphamide เมื่อทราบได้หยุดยาจนเหลือแต่ prednisone ปรากฏว่าผู้ป่วยตั้งครรภ์จนครบกำหนดและคลอด

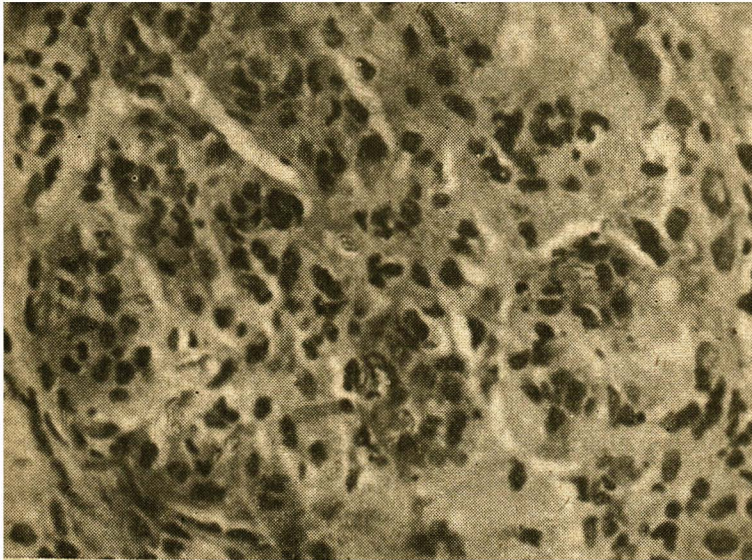
บุตรปกติ

พยาธิสภาพของไต

ศึกษาพยาธิสภาพของไตจากการตัดชิ้นเนื้อไตตรวจทางพยาธิวิทยา 5 ราย พยาธิสภาพที่พบจาก light microscope คือมี proliferation ของ endothelial และ mesangial cells ทุกราย

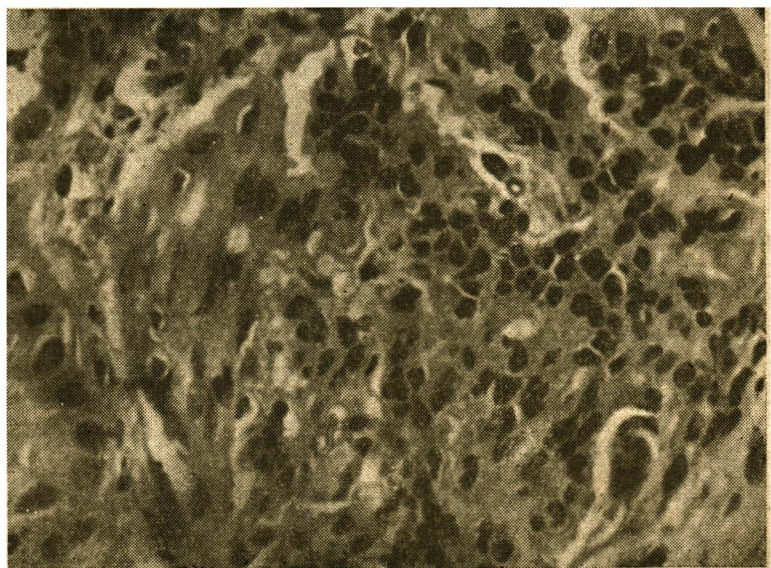
basement membrane ไม่เปลี่ยนแปลงมากนัก Immunofluorescent studies พบว่ามี IgG และ β 1c ติดอยู่ที่ basement membrane ทุกราย และที่ tubular basement membrane เป็นบาง

ราย 3 รายซึ่งพบ IgM ที่ glomerular basement membrane มี 1 ราย ตัดชิ้นเนื้อไต ซ้ำหลังจากอาการดีขึ้นแล้ว 4 สัปดาห์ แต่พบว่า ไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพ



รูปที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงของ glomerulus ภายหลังจากได้รับการรักษาด้วย prednisone 100 มก/วัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ เห็น cellular proliferation mesangial area หนาขึ้น capillary lumen แทบจะไม่พบ

รูปที่ 2 แสดงการเปลี่ยนแปลงของ glomerulus 4 สัปดาห์ต่อมา mesangial area หนาขึ้นและมี cellular proliferation มากมาย capillary lumen แคบลง



ตารางที่ 2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังรักษา

ผู้ป่วย	ก่อนรักษา			หลังรักษา			เวลารับการ รักษา (เดือน)
	Ccr. มล/นาที	T.P. กรัม/วัน	β lc มก/100 มล	Ccr. มล/นาที	T.P. กรัม/วัน	β lc มก/100 มล	
จ.ส.	21.7	2.58	37	63	0.56	142	13
ล.ว.	35.9	2.2	50	69	0.18	78	14
ว.ธ.	19	6.7	58	65	2.4	100	3
พ.จ.	10	2.07	< 25	2.75	1.3	90	7
น.ช.	25.5	1.96	37	55	0.84	148	22
ภ.ป.	17.5	3.03	39	20	2.6	69	7
ศ.ป.	35	4.55	< 25	61.5	1.23	47	8
ท.ว.	32.5	1.33	29	70	0.5	155	24
ฉ.ค.	2.96	1.04	< 25	37.88	2.32	47	8
ค่าเฉลี่ย	25.3	2.83	33.9	43.2	1.33	97.3	
				P < 0.1	P < 0.05	P < 0.005	

Ccr = Creatinine clearance

T.P. = Total protein

β lc = complement

วิจารณ์

ผู้ป่วย SLE ที่โตยังทำงานเป็นปกติอาจจะไม่มีหรือไม่มีพยาธิสภาพที่ไตก็ได้ แต่ผู้ป่วยที่โตทำงานผิดปกติคือ มีระดับ BUN และ creatinine เพิ่มขึ้นจะมีพยาธิสภาพที่ glomeruli ทุกราย และส่วนมากจะเป็นชนิด proliferative glomerulonephritis^{2, 20} ผู้ป่วยเหล่านี้จะมีอาการหนักและไม่สามารถให้ความร่วมมือในการตัดชิ้นเนื้อไตเพื่อตรวจพยาธิสภาพ จึงจำเป็นต้องให้การรักษาทันทีเพราะการพยากรณ์โรคเลวมาก^{2, 15, 20} Corticosteroid เป็นยาขนานแรกที่ใช้และได้ผล

ดี^{7, 17} ปัจจุบันจึงใช้เป็นยาหลัก การศึกษา¹⁷ สงเกตว่าการให้ prednisone อย่างเดียวไม่ได้ผลในทันทีจึงจำเป็นต้องใช้ cyclophosphamide ช่วย กลไกในการกดความต้านทานของ cyclophosphamide เชื่อว่ามีผลทั้งต่อการตอบสนองโดย humoral และ cell mediated⁹ ซึ่งมีรายงานว่าได้ผลดีใน SLE^{3, 8, 10, 18} ในการศึกษา⁷ 7 ราย ใน 9 ราย การรักษาได้ผลทั้งด้านอาการและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ แม้ว่าผู้ป่วยจะมี uremia อยู่บ้างก็ตาม ส่วนอีก 2 ราย ซึ่งหน้าที่ของไตเสียไปมากและเป็นมาก่อนช้านาน อาการต่าง ๆ ดีขึ้นบ้างแต่หน้าที่ของไตไม่ดีขึ้น

แม้ว่าการดำเนินโรคของ SLE จะแตกต่างกัน ได้มาก¹⁶ และยากแก่การวินิจฉัยว่าวิธีรักษาแบบ ไตได้ผลหรือไม่ แต่จากที่พบน่าจะแสดงว่าวิธี รักษาแบบนี้มีส่วนช่วย แม้ว่าการรักษาตามอาการ จะมีความสำคัญเช่นเดียวกันก็ตาม และการ พยากรณ์โรคในรายเช่นนี้อาจจะไม่เลวอย่างที่ คิด^{2, 15, 20} ระดับ complement ในเลือด เป็นเครื่องบอกภาวะความรุนแรงของโรคได้อย่างดี เช่นเดียวกับการทำงานของไต ซึ่งควรจะเป็นข้อ บ่งว่าในรายที่มีระดับ complement ต่ำมาก ๆ และมีระดับ BUN, creatinine เพิ่มขึ้น ควรจะ ได้รับการรักษาอย่างรวดเร็วด้วย corticosteroid และยากดความต้านทานอย่างอื่น โดยเฉพาะ อย่างยิ่ง cyclophosphamide ไม่มีการศึกษา เปรียบเทียบถึงประสิทธิภาพของการใช้ azathio- prine กับ cyclophosphamide แต่จากรายงาน ต่างๆ ที่กล่าวมาแล้วและประสบการณ์ของรายงาน นี้เชื่อว่า cyclophosphamide จะได้ผลดีและ การให้ยากดความต้านทานอย่างเดียวยังจะไม่ดี ไปกว่า prednisone นอกจากนี้จากการศึกษานี้ ยังสนับสนุนว่า¹⁸ prednisone ช่วยให้ผู้ป่วย ทนการได้รับ cyclophosphamide ได้มาก ขึ้นโดยไม่มีการกด การสร้างเม็ดโลหิตขาวมาก นกทั้ง prednisone และยากดความต้านทาน สามารถทำให้ cellularity ที่ glomeruli ลดลง ในขณะที่การทำงานของไตดีขึ้น ผู้ป่วยจาก

รายงานนี้ 1 ราย ที่ทำการตัดชิ้นเนื้อไตตรวจซ้ำ แม้ว่าการทำงานของไตจะดีขึ้นแล้ว แต่ก็ยังพบว่า cellular proliferation ไม่เปลี่ยนแปลง อย่างไรก็ตามยังมีรายงานว่าจากการใช้ prednisone ร่วมกับ azathioprine แม้ว่ายาเหล่านี้จะทำให้ การทำงานของไตดีขึ้น แต่ก็ยังมีผลเป็นเกิดขึ้น ที่ glomeruli ต่อไปเรื่อยๆ⁵ สำหรับการให้ cyclophosphamide รักษา Lupus nephritis ขนาดของ cyclophosphamide ต้องเพียงพอ เช่นเดียวกับที่มีผู้พบว่าการให้ cyclophospha- mide ขนาดน้อยจะไม่มีประโยชน์ใน Lupus arthritis¹¹ ส่วนผลการให้ยาเป็นเวลานานก็พบว่าไม่เป็นอันตรายและได้ผลดี⁸

โรคแทรกซ้อนจากการให้ cyclophospha- mide พบว่าไม่ร้ายแรง ไม่พบปฏิกิริยาอาการ สว่างเม็ดโลหิตขาวจนทำให้เกิดการติดเชื้อซึ่งเกิด ได้ง่ายขณะมีภาวะไตวายแทรกซ้อน อาการแทรก ซ้อนส่วนมากที่พบคือผมร่วง นอกจากนั้นก็มีประ จำเดือนขาด 4 ราย ใน 9 ราย และบัสสภาวะเป็น เลือด 1 ราย โรคแทรกซ้อนเหล่านี้ทุเลาลง เมื่อ หยุดยา

สรุป

ได้รายงานการรักษาผู้ป่วย Lupus nephritis ที่มีประสิทธิภาพของไตลดลง 9 รายด้วย pred- nisone และตามด้วย prednisone ร่วมกับ cyclo- phosphamide ภายหลังจากที่การรักษาด้วย

prednisone อย่างเดียวไม่ได้ผลเต็มที่ พบว่า 7 ราย ใน 9 ราย การทำงานของไตดีขึ้น พร้อมทั้ง ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะน้อยลงและระดับ complement เพิ่มขึ้น ผู้รายงานจึงแนะนำว่าใน Lupus nephritis ที่มีประสิทธิภาพของไตลดลง อยู่ด้วย แต่ไม่รุนแรงนักควรจะให้การรักษาด้วย prednisone ขนาดหลายๆ ร่วมกับ cyclophosphamide ทันที

เอกสารอ้างอิง

1. Adam D, Gordon A, Maxwell M : Azathioprine treatment of immunological renal disease. JAMA 199 : 459-463, 67
2. Balwin SS, Lowenstein J, Rothfield N, et al : The clinical course of the proliferative and membranous forms of lupus nephritis. Ann Int Med 73 : 929-942, 70
3. Cameron JJ, Boulton-Jone M, Robison R, Ogg C : Treatment of lupus nephritis with cyclophosphamide. Lancet 2 : 846-849, 70
4. Corley C, Lessner H, and Larsen W : Azathioprine therapy of "auto immune" diseases. Am J Med 41 : 404-412, 66
5. Drinkard JP, Stanley TM, Donfield L, et al : Azathioprine and prednisone in treatment of a dult with lupus nephritis : Clinical histological and immunological change with therapy. Medicine 49:411-432, 70
6. Dubois EL : Differential diagnosis, criteria for diagnosis and classification of systemic lupus erythematosus. In lupus erythematosus. Edited by E.L. Dubois, McGrawhill New York, 1966
7. Dubois EL, Gommons RR, Starr P, et al : Corticotropin and Cortisone treatment for systemic lupus erythematosus. JAMA 149 : 995-1002, 52
8. Feng PH, Jaratnam FJ, Tock EPC, et al : Cyclophosphamide in treatment of systemic lupus erythematosus 7 year experiences. Brit Med J 2 : 450-452, 73
9. Gershwin ME, Goetzle EJ, Sterinberg, AD : Cyclophosphamide : Use in practice. Ann Int Med 80 : 531-540, 74
10. Hill RD, Scott GW : Letter to the editor. Cytotoxic drug for systemic lupus : Brit Med J 1 : 370, 64
11. Lidsky MD, Sharp JJ, Billing S : Double blind study of cyclophosphamide in rhumatoid arthritis. Arthr and Rheumatology 16 : 148-153, 73
12. Maher JF, Schreiner GE : Treatment of lupus nephritis with Azothioprine : Srch Int Med 125 : 293 298, 70
13. Michael AE, Vernier RL, Drumimond KN: Immunosuppressive therapy of chronic renal disease : New Eng J Med 276 : 817-828, 67
14. Muehreke RG, Kark RM, Pirani CL, et al : Lupus nephritis : A clinical and pathological studies based on renal biopsies. Medicine 36 : 1-145, 57
15. Pollak VE, Pirani CL, Schwartz FD : The natural history of the renal manifestation of systemic lupus erythematosus : J Lab Clin Med 63 : 537-550, 64
16. Rowell NR : Systemic lupus erythematosus. Brit Med J 2 : 427-429, 69
17. Soffer JJ, Bader E : Corticotropin and Cortisone in acute disseminated lypus erythematosus. JAMA 149 : 1002-1008, 52
18. Steinberg AD, Kaltrider HB, Staples PJ, et al : Cyclophosphamide in lupus nephritis. A controlled trial. Ann Int Med 75 : 165-171, 71
19. Steinberg AD, Plotz CH, Wolft JM, et al : Cytotoxic drug in treatment of non malignant disease. Ann Int Med 76 : 619-624, 72
20. Zweiman B, Kornblum J, Cornog J, et al : The prognosis of lupus nephritis : Role of clinical and pathological correlation. Ann Int Med 69 : 44-462, 68