

ไตอักเสบเฉียบพลันชนิด interstitial จากการใช้ยา (drug induced acute interstitial nephritis)

บทคัดย่อ

ไตอักเสบเฉียบพลันชนิด interstitial (acute interstitial nephritis :AIN) จากยา เป็นภาวะที่มีการอักเสบของไตอันเนื่องมาจากหลายสาเหตุ เช่นผลของยาต่อภูมิคุ้มกันของร่างกาย และข้ามปฏิกิริยามาที่เซลล์ไตภาวะนี้มักทำให้การทำงานของไตเสื่อมลง (acute kidney injury) และตรวจพบมีเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และ cast ในปัสสาวะ และอาจจะทำให้นำไปสู่ภาวะโรคไตเรื้อรังได้ในระยะยาว หากไม่รักษาได้ทันที่ อาการแสดงที่อาจพบร่วมด้วยได้แก่ ไข้ ผื่น ต่อม้ำเหลืองโต ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิลในกระแสเลือดสูงขึ้น ยาที่เป็นสาเหตุของ AIN ที่พบบ่อยได้แก่ยาต้านจุลชีพ, ยากลุ่ม proton pump inhibitors, ยาด้านการอักเสบกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs), ยาแก้ปวด, และยารักษาโรคมะเร็งกลุ่ม immune checkpoint inhibitors การดูแลรักษาที่สำคัญที่สุดได้แก่การวินิจฉัย และและกรณีเกิดจากยาให้หยุดยาที่เป็นสาเหตุ การให้ยากดภูมิคุ้มกันในรายที่เป็นรุนแรง การติดตามอาการการทำงานของไต และการบันทึกประวัติอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวในประวัติผู้ป่วยเพื่อป้องกันการอาการไม่พึงประสงค์ซ้ำ

คำสำคัญ: drug-induced, interstitial nephritis, management, ไตอักเสบจากยา, การดูแลรักษา

จุดประสงค์

บทความนี้เป็นการทบทวนเรื่อง ไตอักเสบเฉียบพลันชนิด interstitial จากการใช้ยา เพื่อให้ผู้อ่านมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับ ภาวะไตอักเสบเฉียบพลันชนิด interstitial จากการใช้ยา และสามารถวินิจฉัย และหยุดยาที่เป็นสาเหตุ ทราบกลไกการเกิดโรค ตลอดจนประเมินอาการ และทราบการดูแลผู้ป่วยอย่างเหมาะสม

บทนำ

ไตอักเสบเฉียบพลันชนิด interstitial (acute interstitial nephritis: AIN) คือภาวะไตอักเสบที่เกิดขึ้นในเวลาอันรวดเร็ว กลไกหลักเกิดจากภูมิคุ้มกันของร่างกายที่มีต่อเซลล์ไต หากตรวจสอบจากพยาธิวิทยาจะพบมีการแทรกตัวเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบในบริเวณเนื้อเยื่อ interstitial ที่อยู่รอบท่อไต และที่ท่อของหน่วยไต (tubular) รายงานครั้งแรกโดย Councilman ในปี คศ. 1898⁽¹⁻³⁾ ภาวะนี้ เป็นหนึ่งในสาเหตุของโรคไตวายเฉียบพลัน นอกเหนือจากภาวะหัวใจล้มเหลวที่แย่งแบบเฉียบพลัน (acute decompensated heart failure) โรคลำไส้อักเสบเฉียบพลัน (acute gastroenteritis) และภาวะติดเชื้อโลหิตเป็นพิษ (sepsis)⁽⁴⁾ มีรายงานอุบัติการณ์ของภาวะ ประเมินค่อนข้างยากเนื่องจากส่วนมากรายงานจากการศึกษาย้อนหลัง และผู้ป่วยหลายรายวินิจฉัยจากอาการและอาการแสดงที่ไม่จำเพาะ ไม่ได้รับการเจาะไตเพื่อตรวจชิ้นเนื้อ อย่างไรก็ตามจากการรวบรวมรายงานที่มีตามทวีปต่าง ๆ ทั่วโลก ความชุกของการรายงานผู้ป่วย AIN ไม่ต่างกันในแต่ละทวีป ตั้งแต่อ้อยละ 0.6-2.6 ของผู้ป่วยไตทั้งหมด จำนวนนี้เกิดจากยาร้อยละ 50-78⁽⁵⁾ ⁽⁶⁾ และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ เนื่องมาจากมีการใช้ยาเพิ่มมากขึ้น ปัญหาของ AIN คือการจะให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอนต้องใช้การตรวจทางพยาธิวิทยา ทำให้คนไข้อยู่ละ 40-60 ไม่ได้รับการวินิจฉัย หรือวินิจฉัยล่าช้านำไปสู่การเกิดโรคไตเสื่อมแบบเรื้อรัง (Chronic kidney disease) และร้อยละ 3-4 ของผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย (End state kidney disease; ESKD) เกิดจากโรค AIN นี้^(7, 8)

สาเหตุของการเกิด AIN

การเกิด AIN มีได้จากหลายสาเหตุ นอกเหนือจากยาแล้ว AIN ยังสามารถเกิดจากสาเหตุอื่น อาทิเช่นภาวะโรคติดเชื้อ (bacteria, virus, spirochetes, ฯลฯ), immune-complex reaction จากโรคทางภูมิคุ้มกันต่างๆ (systemic lupus erythematosus หรือ SLE, Sjögren's syndrome, ฯลฯ), sarcoidosis, tubulo-interstitial uveitis syndrome (TINU), IgG-4 related disease, สารพิษบางชนิด (โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ตะกั่ว)⁽⁹⁾ แต่โดยมากเกิดจากการใช้ยา⁽⁷⁾ ซึ่งพบอยู่ระหว่าง 50-78 % ของผู้ป่วยที่ทำตรวจชิ้นเนื้อและยืนยันได้ว่ามีภาวะ AIN⁽⁵⁻⁷⁾ โดยเฉพาะอย่างยิ่งจะพบ AIN จากยา (70-78%) ในประเทศที่พัฒนาแล้ว ขณะที่พบ 50-54% ในประเทศที่กำลังพัฒนา⁽⁵⁾ ภาวะที่

นอกเหนือจากยาพบบ่อยในประเทศที่กำลังพัฒนา และโดยมากเกิดจากการติดเชื้อ ดังนั้นเมื่อพบผู้ป่วยสงสัย AIN จึงควรต้องพิจารณาแยกสาเหตุของโรค AIN จากยาหรือสาเหตุอื่นร่วมเพื่อรักษาให้ตรงเหตุ ตารางที่ 1 สรุปสาเหตุของ AIN ที่มีรายงาน

ตารางที่ 1 สาเหตุของการเกิด AIN (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 5, และ 9-15)

สาเหตุ	ตัวอย่าง
ยา	1. ยาด้านจุลชีพ (antimicrobials) 2. ยาด้านการอักเสบ (anti-inflammatories) 3. ยาลดการหลั่งกรด proton-pump inhibitors (PPIs) 4. ยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน Immune checkpoint inhibitors 5. ยากันชัก 6. ยากลุ่มอื่นๆ
การติดเชื้อ	Virus
	Bacteria
	เชื้อโรคอื่นๆ
Immune complex disease	Systemic lupus erythematosus
	Sjögren's syndrome
	Inflammatory bowel disease (IBD)
	IgG4 related disease
	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)
Systemic Diseases	มะเร็งบางชนิด, Sarcoidosis, Toxic substance

สำหรับยาที่พบเป็นสาเหตุของการเกิด AIN ได้บอายนัน Barreto และ Rule ได้แบ่งยาที่มีรายงานการเกิด AIN ออกเป็นหมวดใหญ่ ๆ ได้ 6 หมวด⁽¹⁶⁾ ดังนี้

1. ยาด้านจุลชีพ (antimicrobials)
2. ยาด้านการอักเสบกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs)
3. ยาลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร เช่น proton-pump inhibitors (PPIs)
4. ยากระตุ้นภูมิคุ้มกันกลุ่ม Immune checkpoint inhibitors
5. ยากันชัก
6. ยากลุ่มอื่นๆ

จากยาทั้ง 6 กลุ่มพบว่า ร้อยละ 80 ถึง 90 เกิดจากยา 3 กลุ่มหลักรวมกันได้แก่ ยาด้านจุลชีพ NSAIDs และ PPIs ส่วน AIN จากการได้ยา กลุ่ม Immune checkpoint inhibitors มีรายงานเพิ่มขึ้นในระยะหลัง เนื่องจากการใช้ยากลุ่มนี้มากขึ้น ในตารางที่ 2 ได้สรุปยาที่ทำให้เกิด AIN แบ่งตามกลุ่มยา

ตารางที่ 2 ยาที่มีรายงานการเกิด AIN ดัดแปลงจาก⁽¹⁶⁾

กลุ่มยา	ยา
1. ยาด้านจุลชีพ	
• Beta-lactam	ยากลุ่ม penicillins และยากลุ่ม cephalosporins
• Non-betalactams	1. Sulfonamide antibiotics 2. Rifampicin 3. Fluoroquinolones 4. Vancomycin 5. Acyclovir 6. Anti-retroviral
2. ยาด้านการอักเสบ	1. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 2. Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors 3. 5-amino salicylic (5-ASA) derivatives
3. ยาลดการหลั่งกรด	proton-pump inhibitors (PPIs)
4. ยากระตุ้นภูมิคุ้มกันกลุ่ม Immune checkpoint inhibitors	1. Anti-PD1 antibody(เช่น pembrolizumab, nivolumab) 2. Anti-PD-L1 antibody(เช่นdurvalumab) 3. Anti-CTLA-4 antibody(เช่น Ipilimumab)
5. ยากันชัก	Carbamazepine, phenytoin, phenorbital
6. ยากลุ่มอื่นๆ	Allopurinol, furosemide, Hydrochlorothizide

อาการ และ อาการแสดง (5, 9, 17)

การวินิจฉัย AIN จากยา จะต้องอาศัยการประวัติ อาการ อาการแสดง และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ทั้ง urinalysis, complete blood count, blood chemistry, liver functions test การวัดระดับ inflammatory markers

ตลอดจนการทำการตรวจชิ้นเนื้อที่ไตเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา ในรายที่การวินิจฉัยทำได้ยาก จัดเป็นการวินิจฉัยที่จำเพาะที่สุด เพื่อยืนยันว่าเป็น AIN อาการและอาการแสดงของ AIN โดยทั่วไปได้แก่⁽¹⁷⁾

1. อาการและอาการแสดงในระบบต่างๆ

1.1 ระบบทั่วไป ไข้ บางรายเป็นไข้หนาวสั่น ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ

1.2 ระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน

1.3 อาการทางผิวหนัง ผื่น ซึ่งมีตั้งแต่ maculopapular rash, erythroderma ไปจนถึงมีตุ่มพอง toxic epidermal necrolysis

1.4 อาการทางระบบเนื้อเยื่อและข้อ ได้แก่ ปวดตามข้อ ต่อม่าน้ำเหลืองโต

1.5 อาการทางระบบไต ขาบวมจากการเสียโปรตีนอัลบูมิน ปัสสาวะมีฟอง หรือมีสีเข้มขึ้น ปัสสาวะลดลงหรือ ความดันสูงขึ้นจากการทำงานของไตที่ลดลง

2. ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

2.1. ผลตรวจเลือดที่พบมีความผิดปกติ

2.1.1. มีการเพิ่มขึ้นของ blood urea nitrogen (BUN) และ serum creatinine (Scr)

2.1.2. มีการเพิ่มขึ้นของ eosinophil ในกระแสเลือด (eosinophilia)

2.1.3. การเสียสมดุลของเกลือแร่ (electrolytes and acid-base disturbance)

2.1.4. การทำงานของตับผิดปกติ ค่า Aminotransferase สูงขึ้น

2.1.5. ชีด (Anemia)

2.1.6. ระดับ Immunoglobulin E (IgE) ในกระแสเลือดสูงขึ้น

2.2. ผลตรวจปัสสาวะที่พบว่ามีความปกติ

2.2.1. การตรวจด้วย Dipsticks

2.2.1.1. พบมีเลือดปนในปัสสาวะ

2.2.1.2. พบเอนไซม์ Leukocyte elastase ในปัสสาวะ

2.2.1.3. พบโปรตีนในปัสสาวะ

2.2.2. การตรวจภายใต้กล้องจุลทรรศน์และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

2.2.2.1. ตรวจพบ เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และ Renal tubular ปนในปัสสาวะ

2.2.2.2. ตรวจพบ White blood cell cast, red blood cell cast, renal tubular cell cast เจือปนในปัสสาวะ

2.2.2.3. ตรวจพบ Eosinophil ในปัสสาวะ(Eosinophiluria)

2.3. การเพิ่มขึ้นของค่าที่บ่งบอกการอักเสบ ได้แก่ erythrocyte sedimentation rate (ESR) C-reactive protein (CRP) , มีรายงานการใช้ new marker เพื่อวินิจฉัยแยกโรคจากไตวายจากภาวะ acute tubular necrosis ได้แก่ Interleukin-9 ในเลือดและ Tumor necrotic factor alpha จากปัสสาวะ⁽¹⁸⁾

เราจะสงสัยภาวะ AIN จากยากรณีนี้พบว่าผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลมีค่า Creatinine ที่เพิ่มขึ้นช้าๆ ส่วนมากจะยังปัสสาวะได้ปกติ (nonoliguric acute renal injury) และมีประวัติได้ยาที่มีอุบัติการณ์ของ AIN ได้บ่อย ในเวลาใกล้เคียงกัน และถ้าพบมี classical clinical triad ของอาการและอาการแสดงนอกไต อันได้แก่ ไช้ ผื่น ร่วมกับการพบ eosinophilia จะช่วยการวินิจฉัยได้มาก⁽¹⁹⁾ อาการต่างๆ ทางไต โดยมากจะแสดงอาการในช่วงเวลา 2-3 สัปดาห์หลังเริ่มใช้ยา แต่ยาบางชนิด เมื่อได้รับประทานไปแล้วอาจตรวจพบมี การอักเสบที่ไตจากพยาธิวิทยาตั้งแต่ 7 วันหลังทานรับประทาน ขณะที่ยาบางชนิด เช่น NSAIDs และ immune checkpoint inhibitors อาจจะต้องได้รับยาติดต่อกัน นานหลายเดือนถึงหลายปีก่อนจะมีอาการ หรือแม้แต่หยุดยาไปแล้วก็ยังสามารถเกิด AIN ได้ ในขณะที่ ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาที่เป็นสาเหตุมาก่อน อาการแสดงอาจจะปรากฏเร็วขึ้นได้ภายใน 3-5 วัน^(17, 19) อาการและอาการแสดงดังกล่าวข้างต้นไม่จำเป็นต้องพบในผู้ป่วยทุกราย ซึ่งความถี่ในการพบอาการเหล่านี้ ได้แสดงในตารางที่ 3 ผู้ป่วยที่มี “classic clinical triad” ซึ่งเป็นอาการที่ทำให้วินิจฉัยได้ว่าการแพ้ยา มีเพียงร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วย^(16, 20)

ตารางที่ 3 ความชุกของอาการและอาการแสดงต่างๆในผู้ป่วย AIN ที่เกิดจากยา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 9, 17, และ 21)

อาการ/ภาวะ	สัดส่วนของผู้ป่วยที่พบคิดเป็นร้อยละของผู้ป่วย
ไตวาย	100
ไตวายที่จำเป็นต้องทำการล้างไต	40
ปวดข้อ	45
ไช้	36
ผื่น	22
Eosinophil > 500 ตัว/มล.	35
การตรวจพบเลือดปนในปัสสาวะ(microhematuria)	67
ปัสสาวะเป็นเลือด (gross hematuria)	5
การตรวจพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ	82
Non-nephrotic proteinuria	93
Nephrotic range proteinuria	2.5
Complete nephrotic syndrome	0.8

การดำเนินโรคของ AIN จากยาชนิดต่าง ๆ

AIN จากยาฆ่าเชื้อเกิดได้จากทั้ง Beta-lactam และ non-beta-lactam ต้นแบบของยา beta-lactam คือยา Methicillin ซึ่งพบบ่อยจนปัจจุบันไม่ใช้ยาชนิดนี้แล้ว มักมีอาการแสดงหลังได้รับยาเป็นวันหรือสัปดาห์แต่ไม่เกิน 3 สัปดาห์⁽¹⁷⁾ มักมีอาการของ drug hypersensitivity ร่วมด้วยถึง 75% ได้แก่ ไข้ ผื่น ปวดข้อ อาการทางไต จะพบมีเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และ protein ร่วในปัสสาวะ แต่ระดับ protein ที่รั่วปริมาณน้อยกว่าจากยา NSAIDS^(16, 20) การพยากรณ์โรคดี มักหายเมื่อหยุดยา สำหรับยา non-beta-lactam ที่พบเกิด AIN ได้บ่อยคือ Rifampicin การเกิด AIN ขึ้นกับระดับยาที่ได้รับ⁽²²⁾ และจะมีอาการ ปัสสาวะออกน้อย ตับอักเสบ เกล็ดเลือดต่ำ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 70 ต้องการการล้างไต มีรายงานการตรวจพบ Anti-rifampicin antibody ในคนไข้เหล่านี้ Sulfonamide ก็ทำให้เกิด hypersensitivity มีไข้ ผื่นขึ้น เม็ดเลือดขาว eosinophil สูงขึ้นในเลือด และ AIN พบบ่อยในผู้ป่วย HIV⁽²³⁾

ยา NSAIDs ยากลุ่มนี้ทำให้เกิดผลทั้งทางตรง (direct toxicity) ได้แก่เกิด การอักเสบที่ tubular และ interstitial ทำให้มีเม็ดเลือด ออกมาในปัสสาวะ ตลอดจนผลทางอ้อม (indirect toxicity) ที่มีต่อ เส้นเลือดที่ไต และไตส่วน glomerular ทำให้เกิด macroproteinuria ผู้ป่วยเกิด Glomerulonephritis, minimal changes, papillary necrosis ทำให้ขาบวมปัสสาวะเป็นฟอง ความดันสูง^(16, 20, 24, 25) ซึ่งไม่ค่อยพบจากยาอื่น

ยา PPI^(2, 17, 26) ทำให้เกิด AIN รายงานครั้งแรกในปี 1992 ต่อมา ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง พบว่ามีรายงานการเกิด AIN มากกว่าผู้ป่วยที่ทานยาลดกรดชนิด H2 receptor antagonist 1.3-2 เท่า การดำเนินโรคจะค่อยเป็นค่อยไปมากกว่ามักวินิจฉัยหลังทานยาไปแล้วเฉลี่ย 11 สัปดาห์ การทำงานของไตที่ลดลงจะช้ากว่า AIN จากยากลุ่ม beta-lactam อาการแสดงส่วนมากจะเป็น อ่อนเพลีย ปวดเมื่อย และหนึ่งในสามพบมี eosinophil ในเนื้อไต และพบมีพังผืดที่ไตมากกว่ายาอื่นอาจจะเพราะอาการน้อย ทำให้วินิจฉัยโรค AIN ได้ช้า โรคจึงเรื้อรังมากกว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้พยากรณ์โรคดี มักจะหายเมื่อหยุดยา และรายงานการล้างไตน้อย

ยาใหม่กลุ่ม Immune checkpoint inhibitors⁽²⁵⁾ ปัจจุบันใช้กันมากขึ้น ทำให้มีรายงานการเกิด ผลข้างเคียงที่ไตมากขึ้น เนื่องจากยากลุ่มนี้ไปมีผลต่อการทำงานของ T-lymphocyte เพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกันต้านทานที่มีต่อเซลล์มะเร็ง ทำให้เกิด autoimmune toxicity ต่อเนื้อเยื่อส่วนต่างๆ ของร่างกายและต่อเนื้อเยื่อไตด้วย ระยะเวลาที่จะเกิด AIN จะเริ่ม 1-8 เดือนหลังรับยาไปแล้ว และอาจจะเกิดหลังหยุดยาไปแล้ว 1-2 เดือน เนื่องจากยามีครึ่งชีวิตที่ยาวทำให้ยาอยู่ในร่างกายได้นาน

กลไกพยาธิกำเนิด

จากการที่ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาที่ไตพบการอักเสบแบบเฉียบพลันบริเวณเนื้อเยื่อ interstitial

และท่อไต จึงเชื่อว่ากลไกหลัก เกิดมาจากภาวะภูมิคุ้มกันไวเกินต่อยา (hypersensitivity reaction)⁽⁶⁻⁸⁾ เกิดจาก 2 กลไก ได้แก่ T-cell mediated hypersensitivity⁽³⁰⁾ และ Immunoglobulin-mediated hypersensitivity ในบทความนี้จะเน้นไปที่ AIN ที่เป็น T-cell mediated hypersensitivity เป็นหลัก เนื่องจากพบได้บ่อยกว่า ชนิดที่เป็น immunoglobulin-mediated การอักเสบดังกล่าวทำให้มีการบวมเนื้อไต การลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงไต นำไปสู่การลดลงของอัตราการกรองของเสียของหน่วยไต (glomerular infiltration rate :GFR) และเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน นอกจากนี้การอักเสบที่เกิดขึ้น ทำให้มีการลดจำนวนของหน่วยไต (nephron)ซึ่งทำหน้าที่กรองของเสีย นำไปสู่ การทำงานของไตลดลงอย่างถาวร และเกิดภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง (chronic kidney disease: CKD) ตามมา⁽³¹⁾

กระบวนการ/ขั้นตอนที่นำไปสู่การเกิดการอักเสบชนิด T-cell mediated hypersensitivity แบ่งได้เป็นขั้นตอนการเกิดดังนี้^(27, 32)

1. Antigen presentation phase: ยาซึ่งมีขนาด molecule เล็กจะถูก metabolized เป็น reactive metabolite ซึ่งจะมีคุณสมบัติเป็น hapten และ conjugate กับ protein ต่างๆ ได้เป็น antigen ซึ่งจะถูกดักจับโดย dendritic cell ที่อยู่บริเวณรอบท่อหน่วยไต ซึ่ง dendritic cell จะเดินทางกลับไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ใกล้เคียงและนำเสนอ antigen เหล่านี้ด้วย class II major histocompatibility complex (MHC) ต่อ naive T-cell ซึ่ง activated T-cell ที่เกิดขึ้นจะมี differentiation ไปเป็น effector T-cell ซึ่งจะเดินทางกลับไปที่ไตเพื่อกำจัด antigen⁽³²⁾
2. Immune regulatory phase: ในสภาวะปกติไตจะมี Tissue specific suppressor/regulatory T-cell ซึ่งจะควบคุม การทำงานของ T-cell กลุ่มอื่น และ tissue resident myeloid cell เช่น dendritic cell และ macrophage ที่อยู่ในไตไม่ให้เกิดการหลั่ง pro-inflammatory cytokine เพิ่มขึ้น^(28, 29, 32) ซึ่ง immune-regulatory mechanism เหล่านี้อาจจะเป็นสาเหตุ ที่ทำให้ AIN พบไม่บ่อย
3. Effector phase: drug-reactive T-cell ที่เกิดจากการได้รับยาจะถูกกระตุ้นโดย antigen presenting cell ที่อยู่ในไต เช่น activated renal tubular cell, dendritic cell, macrophage ให้มีการหลั่ง cytokine กระตุ้นให้มีการอักเสบของเนื้อเยื่อในไต จากการทำงานของ lymphocyte ชนิดต่างๆ, neutrophil, macrophage, mast cell, eosinophil, ซึ่ง T-cell mediated reaction ที่เกิดขึ้น สามารถแบ่งเป็นชนิดย่อยต่างๆ ตาม effector system ที่เกี่ยวข้องดังตารางที่ 4 ในบรรดา effector system ทั้ง 4 ชนิด Type IVb ซึ่งเป็นการอักเสบชนิดที่มี eosinophil

เด่นมีรายงานพบบ่อยมากที่สุด อย่างไรก็ตาม effector system อื่นที่เหลืออีก 3 ชนิด ก็มีรายงานเช่นกัน อาทิ AIN จาก ยากลุ่ม proton-pump inhibitors (PPIs) เป็น reaction จาก T helper 1 และ T helper 17⁽³²⁾ อย่างไรก็ตามการยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าการพบสัดส่วน effector T-cell ปริมาณที่ต่างกันในการตรวจชิ้นเนื้อจะสัมพันธ์กับการพยากรณ์ของโรค⁽²⁰⁾

ตารางที่ 4 แสดง ชนิดย่อยของกลไกการเกิด AIN จากการทำงานของ T-cell โดยแบ่งตาม cytokine และ effector system (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 9, 17, 21,30, และ 32)

Delayed Type Reaction	Effector T-Cell	Cytokine	Effector System/บทบาท	หมายเหตุ
Type IVa	T helper 1 cell	Interferon- γ /Interleukin-12	- กระตุ้นการทำงานของ monocyte และ macrophage - กระตุ้นการสร้าง complement-fixing antibodies และทำให้มีการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ ที่เกิดจากการทำงานของระบบ complements - ส่งเสริมให้มีหลัง interleukin 12 และ tissue necrotic factor ทำให้มีกระบวนการอักเสบของเนื้อเยื่อเพิ่มขึ้น - เร่งการทำงานของ CD8 T-cell	● พบ AIN จาก PPIs
Type IVb	T helper 2 cell	Interleukin- 4, Interleukin- 5, Interleukin-13	- กระตุ้น B-lymphocyte (B-cell) ให้มีการสร้าง immunoglobulin E (IgE) และ immunoglobulin G4(IgG4) - ลดการทำงานของ macrophage - เพิ่มการทำงานของ mast cell และ eosinophil	● พบ บ่อย ที่สุด
Type IVc	Cytotoxic T-cell	Perforin/ granzyme, FAS ligand	Direct cytotoxicity	พบไม่เด่นจากการตรวจชิ้นเนื้อ
Type IVd	T-cell	Interleukin- 8, Granulocyte-monocyte colony stimulating factor	กระตุ้นการเกิดกระบวนการอักเสบของเนื้อเยื่อจากการทำงานของ neutrophil	

สำหรับกลไก immunoglobulin mediated hypersensitivity จากยาบางชนิด จะเป็น reaction จาก immune complex ซึ่งพบได้น้อยกว่า reaction จาก T-cell mediated ส่วนใหญ่มีรายงานจากการใช้ยาบางชนิดเท่านั้น เช่น methicillin, rifampicin, allopurinol, phenytoin ซึ่ง immunoglobulin ที่เกี่ยวข้องจะเป็น immunoglobulin G (IgG) โดยยาจะทำหน้าที่เป็น hapten เกิด conjugate กับ tubular membrane proteins และทำให้เกิดการสร้าง anti-tubular membrane antibodies ซึ่ง immune complex ที่เกิดขึ้นจากการจับกันระหว่าง antibodies และ antigens จะทำให้มีการกระตุ้น complement system ทำให้มีการอักเสบของท่อไตตามมาในที่สุด⁽³²⁾

ผลจากการอักเสบของไตไม่ว่าจาก T-cell mediated หรือจาก immune complex ทำให้มีการเพิ่ม interstitial matrix, tubular atrophy, tissue ischemia และการกระตุ้นการทำงานของ fibroblast จาก transforming growth factor- β (TGF- β) ที่สร้างเพิ่มขึ้นในกระบวนการอักเสบซึ่งกระบวนการหลังนี้ทำให้มีการสร้างพังผืดในเนื้อไต (interstitial fibrosis) ทำให้การทำงานของไตลดลงถาวร

แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่เกิด AIN จากยา⁽¹⁶⁾

การแก้ไขภาวะ AIN จากยา แบ่งได้ 4 ส่วนคือ 1. การวินิจฉัยโรคและหายาที่เป็นสาเหตุ 2. การหยุดยาที่สงสัย 3. การใช้ยากดภูมิที่เหมาะสม และ 4. การป้องกันการเกิดอาการซ้ำ

1. การวินิจฉัย AIN จากยา ต้องอาศัยการทำงานจากหลายภาคส่วน เริ่มจากแพทย์ผู้ดูแลรักษาผู้ป่วย มีบทบาทสำคัญในการวินิจฉัย โดยต้องคิดถึงภาวะนี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อมในโรงพยาบาล ไตเสื่อมที่หาสาเหตุไม่ได้ นอกจากนี้อาศัยประวัติอาการ และอาการแสดงทางคลินิกที่มีความไวในการวินิจฉัย ได้แก่ มองหา ภาวะไข้ ร่วมกับผื่นแดงร่วมกับการพบ eosinophil ในกระแสเลือดสูงขึ้น (clinical triads) การตรวจหา eosinophil ในปัสสาวะ ประสานงานกับทีมสหสาขาวิชาชีพที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ เกสซอร์คลินิกมีบทบาทในการจัดทำประวัติยาของผู้ป่วย และสืบหาหาที่อาจจะเป็นสาเหตุของการเกิด AIN และบันทึกเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ต้องการ

2. ขั้นตอนต่อไปคือหยุดยาที่สงสัย เพื่อลดระยะเวลาการสัมผัสยาที่อาจจะเป็นสาเหตุ เนื่องจากหากหยุดยาที่สงสัยช้าเกินไปอาจจะทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดพังผืดในไตเพิ่มขึ้นและเกิดไตวายเรื้อรังได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้ยารักษาต่ออาจจะพิจารณาเปลี่ยนเป็นยาอื่นที่มีความเสี่ยงในการเกิดต่ำกว่าทดแทน เช่นเปลี่ยน Proton pump inhibitor เป็น H₂-blocking agent แทน

3. พิจารณาการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน จะใช้กรณีที่หยุดยาแล้วโรค AIN ยังดำเนินต่อ ยากดภูมิคุ้มกันที่มีข้อมูลว่าใช้ได้ผลดี คือยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ โดยขนาดยาที่มีการใช้รักษา ส่วนใหญ่แนะนำให้เริ่มจาก methylprednisolone loading dose ขนาด 200-500 มิลลิกรัมต่อวันติดต่อกันนาน 2-4 วัน หลังจากนั้นให้ prednisolone ขนาด 0.5-1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และควรติดตามการทำงานของไตทุก 1-3 สัปดาห์ หากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาได้ดีควรทำการค่อยๆลดขนาดยาลงช้าๆทุก 2-6 สัปดาห์ ในระหว่างนี้ต้องระวังผลข้างเคียงที่สำคัญจากการใช้ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง การติดเชื้อ Pneumocystis jirovecii ผลข้างเคียงต่างๆต่อระบบประสาท ได้แก่ ภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรง กระดูกพรุน เป็นต้น

ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ได้หรือใช้ไม่ได้ผลหรือผู้ป่วยมีอาการกลับซ้ำหลังจากใช้ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ ยาอื่นที่มีคำแนะนำได้แก่ mycophenolate mofetil ขนาด 500 - 1000 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง มีรายงานว่าสามารถค่อยๆลด คอร์ติโคสเตียรอยด์ลงจนสามารถหยุดยาได้ ส่วน Antithymocyte Globulin มีรายงานการใช้เป็นกรณีศึกษา ว่าสามารถใช้ ในผู้ป่วยที่ใช้ยาอื่น แล้วไม่สามารถควบคุมอาการได้ผลดี จำนวน 1 รายงาน อย่างไรก็ตาม ยากลุ่มที่ไม่ใช่คอร์ติโคสเตียรอยด์ มีรายงานการศึกษาค่อนข้างน้อยจึงควรระมัดระวังใช้ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความจำเป็นจริงๆเท่านั้น

4. ขั้นตอนสุดท้าย คือการป้องกันการเกิดอาการซ้ำ ซึ่งแนวทางที่จำเป็น ได้แก่

- 4.1 บันทึก ข้อมูลการเกิด AIN ดังกล่าวลงในประวัติการอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วย
- 4.2 ติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิดและ
- 4.3 ส่งต่อการติดตามผู้ป่วยในคลินิกโรคไตเมื่อจำเป็น

สรุป

AIN เป็นภาวะที่มีการอักเสบของไตเนื่องจากภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อต้านยา ภาวะนี้อาจจะทำให้เกิด ภาวะโรคไตเรื้อรังได้ หากไม่รักษาได้ทันท่วงที ยาที่เป็นสาเหตุของ AIN ที่พบบ่อยได้แก่ยาจุลชีพ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่ม beta-lactams, ยากลุ่ม proton pump inhibitors, ยาต้านการอักเสบกลุ่ม NSAIDs, ยาแก้ชัก, และยากลุ่ม immune check point inhibitors การดูแลรักษาที่สำคัญที่สุดได้แก่ การวินิจฉัยอย่างรวดเร็ว การหยุดยาที่เป็นสาเหตุ พิจารณาการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยบางราย การติดตามการทำงานของไต และการบันทึกประวัติอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวในประวัติผู้ป่วยเพื่อป้องกันการแพ้ซ้ำ

Reference

1. Councilman WT. Acute Interstitial Nephritis. *J Exp Med*. 1898;3(4-5):393-420.
2. Brewster UC, Perazella MA. Proton pump inhibitors and the kidney: critical review. *Clin Nephrol*. 2007;68(2):65-72.
3. Joh K, Aizawa S, Yamaguchi Y, Inomata I, Shibasaki T, Sakai O, et al. Drug-induced hypersensitivity nephritis: lymphocyte stimulation testing and renal biopsy in 10 cases. *Am J Nephrol*. 1990;10(3):222-30.
4. Hamzic-Mehmedbasic A, Rebic D, Balavac M, Muslimovic A, Dzemicdzic J. Clinical analysis of etiology, risk factors and outcome in patients with acute kidney injury. *Mater Sociomed*. 2015;27(2):70-4.
5. Praga M, Sevillano A, Aunon P, Gonzalez E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(9):1472-9.
6. Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(3):433-47.
7. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(4):558-66.
8. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Bragg-Gresham J, Chen X, Gipson D, et al. US Renal data system 2019 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1 Suppl 1):A6-A7.
9. Praga M, Gonzalez E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2010;77(11):956-61.
10. De Pascalis A, Buongiorno E. Acute interstitial nephritis, a rare complication of Giardiasis. *Clin Pract*. 2012;2(1):e6.
11. Francois H, Mariette X. Renal involvement in primary Sjogren syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(2):82-93.
12. Ali A, Al-Windawi S. Tubulointerstitial lupus nephritis. *J Nephropathol*. 2013;2(1):75-80.
13. Dhingra S, Qureshi R, Abdellatif A, Gaber LW, Truong LD. Tubulointerstitial nephritis in systemic lupus erythematosus: innocent bystander or ominous presage. *Histol Histopathol*. 2014;29(5):553-65.
14. Imasawa T, Kitamura H, Nishimura M, Kawaguchi T, Takata K, Yoshino T, et al. Lupus nephritis class I accompanied by tubulointerstitial nephritis with marked T-lymphocyte infiltration in an HTLV-1 positive patient. *CEN Case Rep*. 2013;2(1):90-7.
15. Mubarak M. Hidden face of lupus nephritis exposed: Isolated tubulointerstitial lupus nephritis. *J Nephropathol*. 2013;2(1):71-2.
16. Barreto EF, Rule AD. Management of drug-associated acute interstitial nephritis. *Kidney360*. 2020;1(1):62-4.
17. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(8):461-70.
18. Moledina DG, Parikh CR. Differentiating Acute Interstitial Nephritis from Acute Tubular Injury: A Challenge for Clinicians. *Nephron*. 2019;143(3):211-6.
19. Caravaca-Fontan F, Fernandez-Juarez G, Praga M. Acute kidney injury in interstitial nephritis. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25(6):558-64.
20. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2001;60(2):804-17.
21. Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(3):506-15.
22. Alexopoulos E. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail*. 1998;20(6):809-19.
23. Perazella MA. Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. *Am J Med Sci*. 2003;325(6):349-62.
24. Bakhriansyah M, Souverein PC, van den Hoogen MWF, de Boer A, Klungel OH. Risk of nephrotic syndrome for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Users. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(9):1355-62.
25. Shingarev R, Glezerman IG. Kidney complications of Immune Checkpoint Inhibitors: a review. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(4):529-37.

26. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):238-46.
27. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int.* 1989;35(5):1257-70.
28. Hu M, Wang YM, Wang Y, Zhang GY, Zheng G, Yi S, et al. Regulatory T cells in kidney disease and transplantation. *Kidney Int.* 2016;90(3):502-14.
29. Burzyn D, Benoist C, Mathis D. Regulatory T cells in nonlymphoid tissues. *Nat Immunol.* 2013;14(10):1007-13.
30. Spanou Z, Keller M, Britschgi M, Yawalkar N, Fehr T, Neuweiler J, et al. Involvement of drug-specific T cells in acute drug-induced interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(10):2919-27.
31. Joyce E, Glasner P, Ranganathan S, Swiatecka-Urban A. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(4):577-87.
32. Krishnan N, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis: pathology, pathogenesis, and treatment. *Iran J Kidney Dis.* 2015;9(1):3-13.