

บทความพิเศษ

IgA Nephropathy: A Clinical Perspective

บัญชา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

IgA nephropathy หรือเรียกว่า Berger's disease วินิจฉัยโรคครั้งแรก โดยพยาธิแพทย์ชาวฝรั่งเศสชื่อ Berger กับ Hinglais ตั้งแต่ปี 2511 ปัจจุบันพบว่า IgA nephropathy เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของ primary glomerular disease ทั้งในต่างประเทศ¹ และในประเทศไทย² จากการคาดประมาณร้อยละ 5-15 ของประชากรทั่วไปมีการสะสมของ IgA บริเวณ mesangium ของ glomerulus และประมาณร้อยละ 0.5 ของประชากรกลุ่มดังกล่าวเกิดอาการแสดงของโรคไตทางคลินิก³ ได้แก่ ปัสสาวะเป็นเลือด (hematuria) ไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ (proteinuria) ความดันโลหิตสูง เป็นต้น ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมีการดำเนินโรคอย่างช้าๆ พบประมาณร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วยเข้าสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในระยะเวลาประมาณ 20 ปี

การแบ่งกลุ่มโรค IgA nephropathy

1) Primary หรือ idiopathic IgA nephropathy เป็นกลุ่มโรคส่วนใหญ่ของผู้ป่วย พบร้อยละ 80 ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด มีกลไกการเกิดโรคดังจะกล่าวต่อไป พยาธิสภาพส่วนใหญ่เกิดในไตจากการสะสมของ IgA

2) Secondary IgA nephropathy จากรายงานในปัจจุบันพบโรคตับแข็งเป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของ secondary IgA nephropathy พบร้อยละ 9⁴ และสามารถสรุปโรคที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด IgA nephropathy แสดงดังตารางที่ 1 โรคดังกล่าวอาจมีผลเพิ่มการสร้าง IgA หรือลดการกำจัด IgA ออกจากร่างกาย ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีลักษณะพยาธิสภาพทางไตย้อมติด IgA เช่นเดียวกับ primary IgA nephropathy แต่ส่วนใหญ่ไม่มีอาการ และอาการแสดงทางคลินิกของโรคไต

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 11 มิถุนายน 2552 ได้ให้ตีพิมพ์เมื่อ 15 มิถุนายน 2552
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ร.อ.บัญชา สติระพจน์ แผนกโรคไต กองอายุรกรรม
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

กลไกการเกิด IgA nephropathy (รูปที่ 1)

1) การเพิ่มปริมาณการสร้าง IgA1

IgA สามารถแบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ IgA1 และ IgA2 และแบ่งออกเป็น 2 รูปแบบ คือ monomeric IgA และ polymeric IgA ส่วนใหญ่ของผู้ป่วย IgA nephropathy พบ polymeric IgA1 เพิ่มขึ้นในเลือด^{5,6} และสะสมในพยาธิสภาพไต⁷ เชื่อว่าเกิดจากความผิดปกติของ mucosal system ทำให้เกิดการสร้าง polymeric IgA1 มากขึ้น เนื่องจากระบบเยื่อต่างๆ สร้าง polymeric IgA1 เป็นส่วนใหญ่ เช่นเดียวกับที่ตรวจพบในพยาธิสภาพไตของ IgA nephropathy อย่างไรก็ตามการศึกษาตามมาไม่สนับสนุนสมมติฐานดังกล่าวเนื่องจาก จำนวน mucosal polymeric IgA plasma cells ลดลงบริเวณเยื่อต่างๆ ในผู้ป่วย IgA nephropathy กลับพบจำนวน polymeric IgA1 plasma cells เพิ่มขึ้นในไขกระดูกของผู้ป่วย IgA nephropathy ซึ่งภาวะปกติไขกระดูกสร้าง monomeric IgA1 เป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นปัจจุบันไม่มีข้อสรุปแน่ชัดของแหล่งการสร้าง polymeric IgA1 ในผู้ป่วย IgA nephropathy เชื่อว่าเกิดจากความผิดปกติของ mucosa system ร่วมกับการตอบสนองของร่างกายให้ไขกระดูกสร้าง polymeric IgA1 มากขึ้น

2) การลดการกำจัด IgA1 และ IgA immune complex

ความผิดปกติของโครงสร้าง IgA1 จาก aberrantly glycosylated IgA1 ทำให้ไม่สามารถจับกับ asialoglycoprotein receptor บริเวณตับได้ ซึ่งเป็นขบวนการสำคัญในการกำจัด IgA1 ในร่างกาย ร่วมกับขบวนการกำจัด IgA ผ่านการทำงานของเม็ดเลือดขาวลดลง เนื่องจากปริมาณ CD89 บนผิวของเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วย IgA nephropathy ลดลง ทำให้ความสามารถของ Fc receptor ในเม็ดเลือดขาวในการจับตัวกับ IgA ลดลงตามมา^{8,9}

3) ความผิดปกติของโครงสร้าง IgA กับ การเกิดพยาธิสภาพไต¹⁰

การเพิ่มขึ้นของปริมาณ IgA ในร่างกายอย่างเดียวไม่สามารถทำให้เกิด IgA nephropathy ดังตัวอย่างในผู้ป่วย IgA

ตารางที่ 1 โรคร่วมที่สัมพันธ์กับการเกิด IgA nephropathy

Increased systemic IgA synthesis

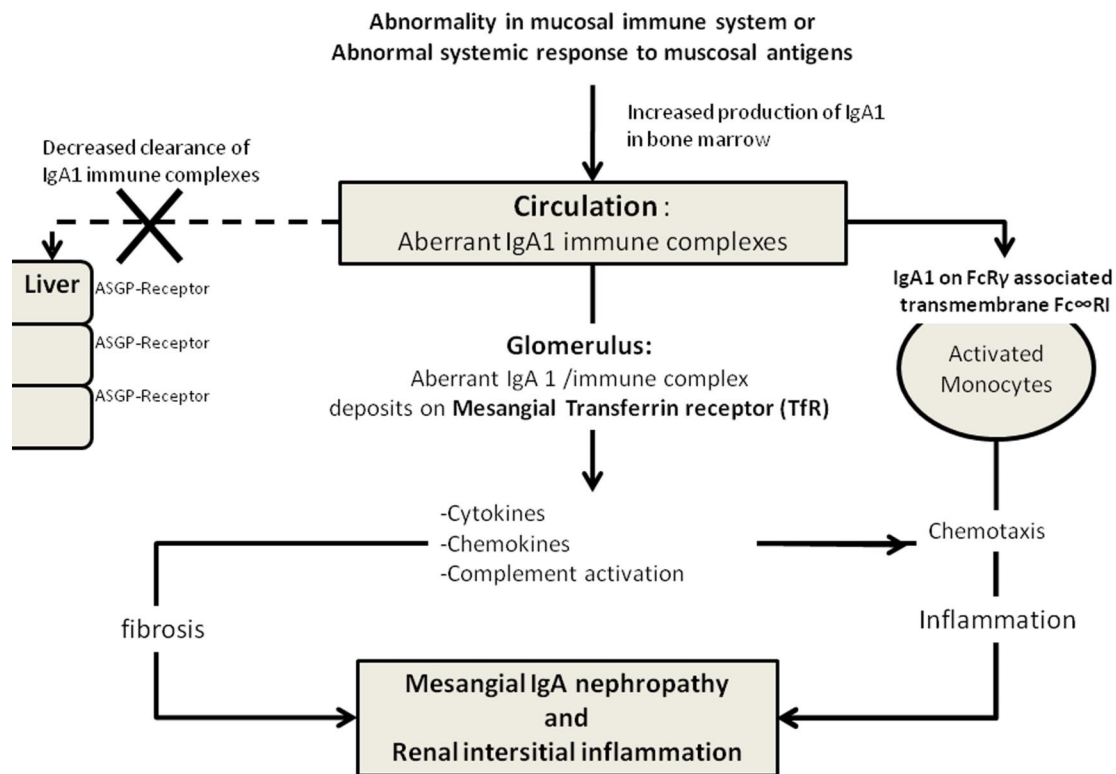
- Dermatopathology (Psoriasis, Burns, Dermatitis herpetiformis)
- Lymphoid malignancy (IgA myeloma, non-Hodgkins & Hodgkins lymphoma)

Increased mucosal IgA synthesis

- Inflammatory bowel disease & Gluten enteropathy
- Chronic mucosal infections (bronchiectasis, cystic fibrosis, periodontal disease)

Decreased systemic IgA clearance

- Liver disease (cirrhosis)
- Inflammation with change in Fc RI expression of monocytes (ankylosing spondylitis, HIV infection, Disseminated tuberculosis, Mycosis fungoides)



รูปที่ 1 แสดงกลไกการเกิด IgA nephropathy

myeloma พบอัตราการเกิด IgA nephropathy น้อยมาก ดังนั้นเชื่อว่ามียับยั้งอื่น ๆ ที่มีผลต่อการเกิด IgA nephropathy ซึ่งจากการศึกษาในปัจจุบันพบความผิดปกติของโครงสร้าง IgA เป็นปัจจัยสำคัญต่อการเกิดโรค

IgA ประกอบด้วย constant region domain เชื่อมกันด้วย hinge region ที่มี amino acid 3 ชนิด คือ proline, serine และ threonine จับกับ O-linked glycan chains ซึ่งประกอบด้วย N-acetylgalactosamine, galactose และ/หรือ sialic acid ปัจจุบันจากหลักฐานพบว่า ตำแหน่งของ hinge region กับ O-linked glycan chains ของ IgA1 เกิดการลดลงของ core 1 β 1,3-galactosyltransferase ทำให้เกิด aberrantglycosylation ของ O-linked glycans หรือเกิด galactose deficiency บริเวณตำแหน่ง IgA1 hinge (รูปที่ 2) ในผู้ป่วย IgA nephropathy ทำให้ร่างกายเกิดการสร้าง IgG หรือ IgA antibodies เพื่อกำจัด aberrantly O-galactosylated IgA1 เกิดเป็น IgA1-IgG/IgA1-IgA immune complex เพิ่มขึ้นในเลือด แล้วเกิดการหลุดลอดของ immune complex และ aberrantly glycosylated IgA1 ผ่าน fenestrate ของ glomerular capillary จับกับ CD71 (transferrin receptor, TfR) และโปรตีน fibronectin กับ type IV collagen บริเวณ glomerular mesangium เกิดการกระตุ้นการสร้าง inflammatory cyto-kines/chemo-kines (interleukin-6, interleukin-8, interleukin-1 β , transforming growth factor- β) และ complement โดยเฉพาะ C3, membrane attack complex (C5b-9) และ properdin ผ่านระบบ alternative pathway กับ mannose-binding lectin (MBL) pathway ทำให้เกิด mesangial proliferation และการสร้าง extracellular matrix จึงเกิดพยาธิสภาพไตตามมา

นอกจากนี้ aberrantly glycosylated IgA1 สามารถจับกับ Fc γ R ; associated transmembrane Fc μ RI บนผิวของ monocyte หรือ macrophage เกิดการกระตุ้นให้เกิดการสะสมของ inflammatory cells บริเวณ renal interstitium และเกิดพยาธิสภาพไตอักเสบรุนแรงมากขึ้น

ระบาดวิทยาของโรค

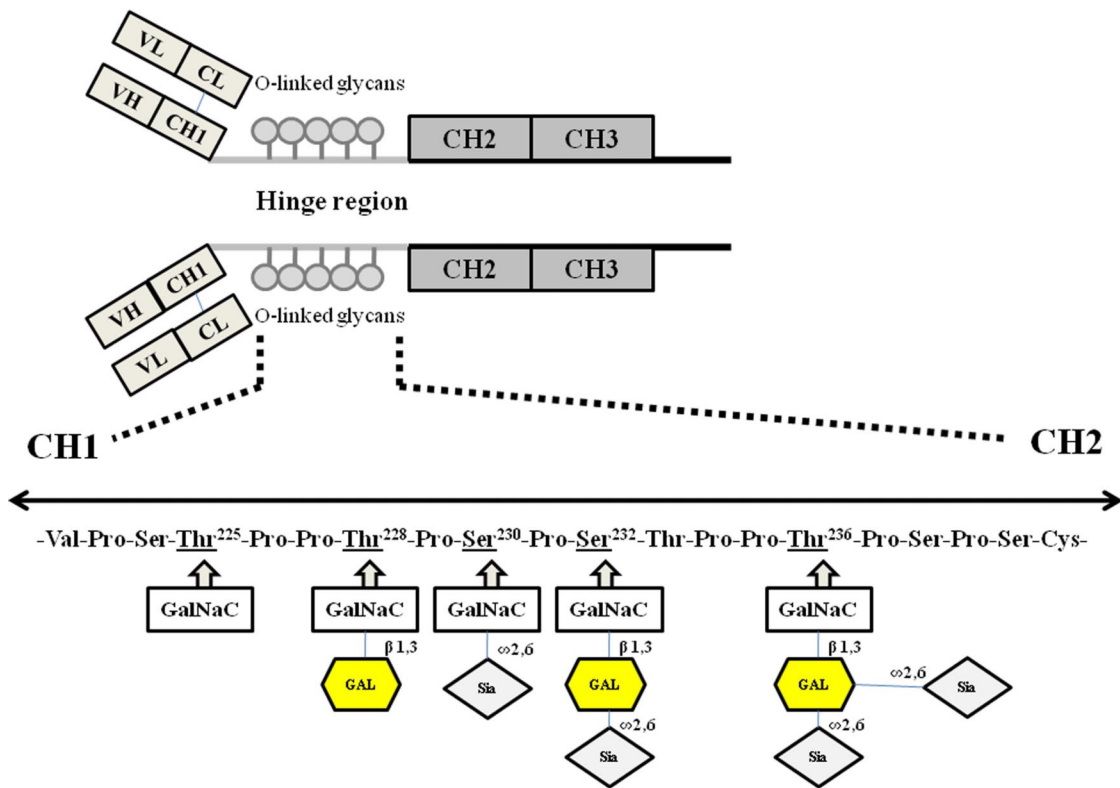
IgA nephropathy สามารถพบได้ทุกช่วงอายุ ส่วนใหญ่พบช่วงอายุ 20-30 ปี พบเพศชายบ่อยกว่าเพศหญิง จากรายงานที่ผ่านมามีพบบ่อยในประชากรชาวยุโรป และเอเชีย แต่พบน้อยใน

ประชากรชาว African Americans จากรายงานการตรวจพยาธิสภาพไตของผู้ป่วย primary glomerular disease ในประเทศไทยปี 2546-2549 พบ IgA nephropathy เป็นสาเหตุส่วนใหญ่พบถึงร้อยละ 35

อาการทางคลินิกของ IgA nephropathy

ส่วนใหญ่ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมีอาการปัสสาวะออกเป็นเลือดเป็นๆ หายๆ (recurrent macroscopic hematuria) โดยผู้ป่วยบางรายเกิดปัสสาวะเป็นเลือดหลังจากการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ เรียกว่า synpharyngitic hematuria หรือการติดเชื้อระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วยบางรายมีอาการไข้ต่ำๆ ปวดเอวร่วมขณะมีปัสสาวะเป็นเลือด ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับการติดเชื้อและหัวใจในระบบทางเดินปัสสาวะ ประมาณร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วยตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ โดยไม่มีอาการแสดงทางคลินิกของโรคไต (asymptomatic persistent microscopic hematuria) โดยมีลักษณะ dysmorphic red blood cells (RBC) ซึ่งสามารถพบใน glomerular disease อื่นๆ ได้เพียงร้อยละ 5 ของผู้ป่วยมาด้วยอาการ nephrotic syndrome พบ proteinuria มากกว่า 3.5 กรัม/1.73 ตารางเมตรต่อวัน ร่วมกับอาการอื่นๆ ตามมาคือ generalized edema, hypoalbuminemia (น้อยกว่า 3.0 กรัม/ดล.), hypercholesterolemia (มากกว่า 200 มล./ดล.)

ผู้ป่วย IgA nephropathy บางราย พบน้อยกว่าร้อยละ 5 มาด้วยกลุ่มอาการไตวายฉับพลัน สามารถวินิจฉัยแยกโรคเป็น 2 กลุ่ม คือ 1) rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) เกิดลักษณะพยาธิสภาพไตแบบ crescentic glomerulonephritis 2) acute tubular necrosis เกิดจากการอุดตันท่อไตจาก RBC casts หรือจาก iron ที่เกิดจากการแตกของเม็ดเลือดแดงใน tubules¹¹ ซึ่งอาการไตวายฉับพลันในกลุ่มนี้จะฟื้นตัวได้เองในระยะเวลา 4-8 สัปดาห์ กลุ่มอาการสุดท้ายพบน้อยมากในผู้ป่วย IgA nephropathy คือ malignant hypertensionซึ่งส่วนใหญ่เกิดในผู้ป่วย IgA nephropathy มาเป็นระยะเวลา นาน แต่ไม่มีอาการแสดงใดๆ ทางคลินิกมาก่อน เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้รับการตรวจสุขภาพมาก่อน



รูปที่ 2 โครงสร้างของ IgA1 บริเวณตำแหน่ง hinge region ที่มีการเรียงตัวของ 18 amino acids และพบ 5-6 amino acids (Serine, Threonine) จับกับ O-linked glycans ซึ่งประกอบด้วยการจับตัวของ N-acetylgalactosamine, galactose และ/หรือ sialic acid ที่มีความหลากหลาย

การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคอาศัยการตรวจพยาธิสภาพชิ้นเนื้อไตเป็นสำคัญ จากลักษณะทาง light microscopy พบ mesangial cell proliferation และ expansion ของ extracellular matrix ลักษณะทาง immunofluorescence microscopy พบการย้อมติด IgA (IgA1 subclass) แต่บริเวณ glomerular mesangium และบางรายพบบริเวณ glomerular capillary walls ในผู้ป่วยบางรายพบการย้อมติดของ IgG, IgM, Lamda light chain, Kappa light chain และ complements C3 ร่วมด้วย แต่ปริมาณการย้อมติดของ immunoglobulin เหล่านี้น้อยกว่า IgA และลักษณะทาง electron microscopy พบการสะสมของ electron dense จาก IgA immune complex บริเวณ glomerular mesangium และ paramesangium ร่วมกับการบางตัวของผนังของ glomerular basement membrane (GBM) ซึ่ง

ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับ thin basement membrane disease จากกลไกการเกิดโรคของ IgA nephropathy ในปัจจุบันพบว่าเกิดจากความผิดปกติของ glycosylated IgA subclass 1 (IgA1) บริเวณ hinge region ของโมเลกุล¹² และส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมีระดับของ IgA และ IgA containing immune complex เพิ่มขึ้นในเลือด ดังนั้นการตรวจหาระดับความผิดปกติของ glycosylated IgA1 ในเลือด อาจช่วยในการวินิจฉัยโรคได้ ซึ่งข้อมูลในปัจจุบันพบว่าการตรวจระดับ galactose-deficient IgA1 ในเลือดของกลุ่มประชากรชาวยุโรปมีความไวร้อยละ 76.5 และความจำเพาะร้อยละ 94 ในการวินิจฉัย IgA nephropathy¹³ แต่อย่างไรก็ตามยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมก่อนนำวิธีนี้มาประยุกต์ใช้ในทางคลินิก เนื่องจากไม่มีการศึกษาในผู้ป่วย IgA nephropathy ที่มีความเสี่ยงต่อการดำเนินโรคเข้าสู่ไตเรื้อรัง

ระยะสุดท้าย และกลุ่มประชากรเชื้อชาติอื่นๆ ร่วมด้วย

การวินิจฉัยแยกโรคทาง glomerular hematuria

การตรวจพบ asymptomatic persistent microscopic glomerular hematuria จากการตรวจสุขภาพประจำปี หรือตรวจพบโดยบังเอิญ ผู้ป่วยจะไม่อาการแสดงใดๆ จำเป็นต้องแยกโรค IgA nephropathy จากโรค thin basement membrane disease, Alport syndrome, membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) ออกจากประวัติโรคไตในครอบครัว รูปแบบการถ่ายทางกรรมพันธุ์ และลักษณะการดำเนินโรค ซึ่งสามารถสรุปในตารางที่ 2 อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยบางรายไม่สามารถวินิจฉัยแยกโรคได้ทางคลินิกต้องอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อไตเพื่อยืนยันการวินิจฉัย

การดำเนินโรค

การดำเนินโรคของ IgA nephropathy เป็นไปแบบอย่างช้าๆ ประมาณร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วยเข้าสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในระยะเวลาประมาณ 20 ปี^{14,15} พบน้อยกว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วยที่รอยโรคหายเองได้ในผู้ใหญ่ แตกต่างกับผู้ป่วยเด็กมีโอกาสหายเองของโรคสูงกว่า

ปัจจัยเสี่ยงของโรค

ปัจจัยเสี่ยงต่อการดำเนินโรคเข้าสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้ายคือ 1) proteinuria มากกว่า 0.5-1.0 กรัม/วัน ติดต่อกันนานมากกว่า 6 เดือน พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการติดตามการรักษา และบอกการพยากรณ์โรคในผู้ป่วย IgA nephropathy¹⁵⁻¹⁷ 2) ระดับ serum creatinine สูงแรกเริ่มของการวินิจฉัยโรค และในกรณีผู้ป่วยที่มี estimated glomerular filtration rate (GFR) น้อยกว่า 30-35 มล/นาที/1.73 ตารางเมตร หรือเข้าสู่ chronic kidney disease (CKD) ระยะที่ 4 โอกาสการตอบสนองต่อการรักษา น้อยมาก แม้ว่าให้การรักษาอย่างเหมาะสม¹⁸ 3) microscopic hematuria ติดต่อกันนานมากกว่า 6 เดือน 4) ความดันโลหิตสูง 5) พยาธิสภาพไตพบ glomerulosclerosis, tubular atrophy, interstitial fibrosis, immune complex บริเวณ capillary wall และ glomerular crescent ดังสรุปปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อ IgA nephropathy ดังตารางที่ 3

หลักการรักษา IgA nephropathy

การรักษา IgA nephropathy ขึ้นกับอาการแสดง และปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วยแต่ละราย ดังสรุปต่อไปนี้ (ตารางที่ 4)

A. ผู้ป่วยมาด้วยกลุ่มอาการ recurrent macroscopic hematuria หรือ asymptomatic persistent microscopic hematuria โดยไม่พบปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวข้างต้น โดยเฉพาะปริมาณ proteinuria น้อยกว่า 0.5-1 กรัม/วัน และความดันโลหิตปกติ ไม่มีความจำเป็นต้องให้ยารักษา เน้นการติดตามการรักษาอย่างสม่ำเสมอ

B. ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการดำเนินโรคเข้าสู่ไตเรื้อรัง พิจารณาการรักษาดังต่อไปนี้

1. การควบคุมความดันโลหิต น้อยกว่า 125/75 มม.ปรอท ด้วยการจำกัดเกลือในอาหาร และเลือกให้ยารักษาความดันโลหิตกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi) หรือ/และ angiotensin receptor blocker (ARB) ในกรณีไม่สามารถลดความดันโลหิตได้ตามเป้าหมาย พิจารณาเลือกให้ยารักษาความดันโลหิตกลุ่มอื่นร่วม เช่น ยาขับปัสสาวะ หรือพิจารณาเลือกให้ยา ACEi ร่วมกับ ARB เนื่องจากสามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการลดปริมาณ proteinuria¹⁹ และชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วย IgA nephropathy ได้²⁰

2. การลดปริมาณ proteinuria พิจารณาเลือกให้ยารักษาความดันโลหิตกลุ่ม ACEi หรือ/และ ARB ซึ่งออกฤทธิ์ลด intraglomerular pressure และช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการกรองของ glomerular capillary wall ทำให้สามารถลด proteinuria และชะลอการเสื่อมของไตได้^{21,22} เป้าหมายของการรักษา คือ ควบคุม proteinuria น้อยกว่า 0.5-1 กรัม/วัน หรือลดลงร้อยละ 30-50 กรณีไม่สามารถลด proteinuria ได้ตามเป้าหมายหลังการรักษา 3-6 เดือน พิจารณาเลือกให้ยาควบคุมภูมิคุ้มกันดังจะกล่าวต่อไป

3. ยาควบคุมภูมิคุ้มกัน จากหลักฐานการศึกษาของยาควบคุมภูมิคุ้มกันในผู้ป่วย IgA nephropathy ในปัจจุบันมีจำนวนจำกัด ส่วนใหญ่ติดตามผู้ป่วยระยะสั้น และให้ผลการรักษาขัดแย้งกันอยู่มาก ดังนั้นการเลือกให้ยาควบคุมภูมิคุ้มกันในผู้ป่วย IgA nephropathy ยังไม่ข้อสรุปแน่ชัด อย่างไรก็ตามสามารถสรุปเป็นหลักการตามหลักฐานการศึกษาที่มีในปัจจุบันดังต่อไปนี้

1) Corticosteroids จากหลักฐานในปัจจุบันพบว่า

ตารางที่ 2 การวินิจฉัยแยกโรค asymptomatic persistent microscopic glomerular hematuria

	IgA nephropathy	Alport Syndrome	Thin base membrane disease
Prevalence	most common	rare	5-9%
Associated	rash, URI	hearing loss, cataract	-
Family History	negative	X-link trait	autosomal dominant
Progress to ESRD	yes	yes	no
Pathogenesis	abnormal IgA regulate	absent μ 5 type IV collagen	defect μ 4 type IV collagen

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีต่อการพยากรณ์โรคในผู้ป่วย IgA nephropathy

	Good prognosis	Poor prognosis	No impact on prognosis
Clinical profiles			
Recurrent macroscopic hematuria	Increasing age Duration of preceding symptoms Severity of proteinuria Hypertension Renal impairment Increased body mass index		Gender Ethnicity Serum IgA level
Renal pathology			
Minimal light microscopic abnormalities	Capsular adhesions and crescents Glomerular sclerosis Tubular atrophy Interstitial fibrosis Vascular wall thickening Capillary loop IgA deposits Mesangiolytic GBM abnormalities		Intensity of IgA deposits Co-deposition of mesangial IgG, IgM or C3

prednisolone สามารถลดปริมาณ proteinuria²³ และชะลอการเสื่อมของไต²⁴ ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ GFR มากกว่า 70 มล/นาที่/1.73 ตารางเมตร อย่างไรก็ตามในการศึกษาดังกล่าวมีข้อจำกัด เนื่องจากส่วนใหญ่ของผู้ป่วยในการศึกษามีการใช้ ACEi หรือ/และ ARB น้อยมาก²⁴ หรือเพียงร้อยละ 14 ดังนั้นควรพิจารณาเลือกใช้ prednisolone รับประทาน 2.0 มก./กก. วันเว้นวัน นาน 2 เดือน ปรับลดขนาดยาในระยะเวลา 6 เดือน ในกรณีผู้ป่วยหลังได้รับยา ACEi/ARB แล้วพบ proteinuria มาก

กว่า 1 กรัม/วัน และมีระดับ GFR มากกว่า 70 มล/นาที่/1.73 ตารางเมตร²⁵ หรือกรณีผู้ป่วย IgA nephropathy ที่มีอาการ nephrotic syndrome และพยาธิสภาพไตเหมือน minimal change disease (MCD) ซึ่งส่วนใหญ่ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย prednisolone²⁶

2) Immunosuppressive agents จากการศึกษาในผู้ป่วยที่มี serum creatinine 1.48-2.84 มก./ดล. พบว่ายา prednisolone 40 มก./วัน ปรับลดขนาดยาเหลือ 10 มก./วัน

ตารางที่ 4 แนวทางการรักษาผู้ป่วย IgA nephropathy³³

Clinical presentation	Proposed treatment
Recurrent macroscopic hematuria or asymptomatic persistent microscopic hematuria with proteinuria < 0.5 g/day; GFR normal	No treatment; annual medical check-ups
Proteinuria 0.5-1.0 g/day with GFR normal	Consider initiating ACEi or ARB
Proteinuria > 1.0 g/day with GFR normal or slowly decreasing but still > 30 mL/min	<p>Optimize supportive therapy; if persistent proteinuria > 1.0 g/day after 6 mo consider immunosuppression</p> <p>Corticosteroid²⁴ in patients with a GFR > 70 mL/min</p> <ul style="list-style-type: none"> - Methylprednisolone intravenously 1 g/day for 3 days in months 1, 3 and 5 and oral prednisolone 0.5 mg/kg on alternate days for 6 mo OR - Oral prednisolone 2.0 mg/kg every other day for 2 mo, with a rapid tapered to 0.5 mg/kg every other day for an additional 4 mo, then taper to discontinuation <p>Combination treatment²⁷ in patients with a GFR between 30 and 70 mL/min</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oral prednisolone 40 mg/day tapered to 10 by 2 yr and oral cyclophosphamide 1.5 mg/kg/day for 3 mo, followed by azathioprine 1.5 mg/kg/day for at least 2 yr <p>Fish oil consider in addition to ACEi/ARB in patients with a gradual reduction in GFR and proteinuria > 1.0 g/day</p>
Nephrotic syndrome	Following earlier-described proposal
GFR < 30 mL/min	Optimize supportive therapy
Rapidly progressive glomerulonephritis	<p>Consider treatment as patients with ANCA-associated RPGN</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oral cyclophosphamide 1.5-2.0 mg/kg/day or cyclophosphamide intravenously 0.5-1.0 g/m²/mo for 3-6 mo and methylprednisolone intravenously 1 g/day for 3 days followed by prednisolone 1.0 mg/kg/day for 2-3 mo, then taper to 5-10 mg on alternate days for 1-2 yr

ร่วมกับ cyclophosphamide 1.5 มก./กก.ต่อวัน ในช่วง 3 เดือนแรกตามด้วย azathioprine 1.5 มก./กก.ต่อวัน เป็นระยะเวลาประมาณ 2 ปี สามารถลดปริมาณ proteinuria และชะลอการเสื่อมของไต²⁷ ดังนั้นแนะนำให้เลือกใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว (มากกว่าร้อยละ 10 ต่อปี) หรือกรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย ACEi/ARB ที่มีระดับ GFR ลดลงอยู่ระหว่าง 30-70 มล/นาที/1.73 ตารางเมตร

การพิจารณาให้ยา prednisolone ร่วมกับ mycophenolate mofetil (CellCept) สามารถลด proteinuria ได้^{28,29} แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลการศึกษาระยะยาวว่าสามารถชะลอการเสื่อมของไต นอกจากนี้จาก meta-analysis และ การศึกษาอื่นๆ ไม่พบประสิทธิผลของยาในการรักษาในผู้ป่วย IgA nephropathy^{30,32} ปัจจุบันยังไม่แนะนำให้เลือกใช้ mycophenolate mofetil เป็นการรักษามาตรฐาน

ส่วนยาควบคุมภูมิคุ้มกันกลุ่มอื่นๆ ได้แก่ calcineurin inhibitors (cyclosporin หรือ tacrolimus), leflunomide, mizoribine และ intravenous immunoglobulins เป็นต้น เป็นข้อมูลการศึกษาขนาดเล็ก และขาดการศึกษาแบบ randomized control trial ดังนั้นจึงไม่สามารถยืนยันประสิทธิผลของยากลุ่มดังกล่าวได้³³

4. การควบคุมไขมันในเลือด ด้วยยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors (statins) แนะนำให้ระดับ LDL-cholesterol น้อยกว่า 100 มก./ดล. (2.6 มิลลิโมล/ลิตร) เช่นเดียวกับกับผู้ป่วย CKD ปัจจุบันมีข้อมูลสนับสนุนว่ายา statins สามารถชะลอการเสื่อมของไต^{34,35} และปัจจุบันมีแนวโน้มปรับระดับเป้าหมายของ LDL-cholesterol ต่ำกว่า 70 มก./ดล. อย่างไรก็ตามต้องพึงระวังผลข้างเคียงที่สำคัญของ statins คือ rhabdomyolysis โดยเฉพาะในผู้ป่วย CKD ที่ใช้ยา statins ร่วมกับ fibrates

5. Fish Oil หรือ Omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA) ที่มีปริมาณของ eicosapentaenoic acid (EPA) 1.8 กรัม และ docosahexaenoic acid (DHA) 1.2 กรัม รับประทานนาน 2 ปี สามารถชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วย IgA nephropathy ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้าย คือ proteinuria มากกว่า 3.0 กรัม/วัน และมีระดับการทำงานของไตลดลง³⁶ แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาอื่นๆ³⁷ และ meta-analysis ไม่พบประสิทธิผลของยา³⁸ ดังนั้นอาจ

พิจารณาเลือกใช้ n-3 PUFA เป็นเพียงยาช่วยในการรักษาผู้ป่วย IgA nephropathy ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

6. Tonsillectomy สามารถรักษาให้โรคสงบ และป้องกันการเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในผู้ป่วย IgA nephropathy^{39,40} อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาแบบ randomized control trial และติดตามผู้ป่วยระยะยาว ดังนั้นจึงไม่สามารถยืนยันประสิทธิผลของการรักษาด้วย tonsillectomy ในผู้ป่วย IgA nephropathy ได้แน่ชัด

C. ผู้ป่วยเกิด RPGN หรือ crescentic glomerulonephritis แม้ว่าในปัจจุบันไม่มีการศึกษาแบบ randomized control trial ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จากรายงานผู้ป่วยพบว่า ยา cyclophosphamide รับประทาน 1.5-2 มก./กก.ต่อวัน หรือยา cyclophosphamide ทางหลอดเลือดดำ 0.5-1.0 กรัม/ตรม. ทุกเดือน ร่วมกับกาให้ยา intravenous methylprednisolone (IVMP) 15-30 มก./กก.ต่อวัน ในช่วงสามวันแรก ตามด้วย prednisolone 1 มก./กก. ต่อวัน ปรับลดขนาดยาหลังโรคสงบ สามารถชะลอการเสื่อมของไต^{41,42} ดังนั้นแนะนำให้ใช้ยาควบคุมภูมิคุ้มกันดังกล่าวเหมือนกับการรักษาในผู้ป่วย RPGN ทั่วไป

Renal transplantation เป็นการรักษาบำบัดทดแทนทางไตที่ดีที่สุด เมื่อผู้ป่วย IgA nephropathy เข้าสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้ายควรได้รับการปลูกถ่ายไต อย่างไรก็ตามหลังการปลูกถ่ายไตพบผู้ป่วย IgA nephropathy เกิดโรคซ้ำถึงร้อยละ 50-60 และเป็นสาเหตุของการทำงานของไตลดลงหลังการปลูกถ่ายไตร้อยละ 13^{43,44} และเป็นสาเหตุของการสูญเสียไตใหม่หลังการปลูกถ่ายไตร้อยละ 5 ดังนั้นจำเป็นต้องเฝ้าระวังการเกิดโรคซ้ำหลังการปลูกถ่ายไตอย่างสม่ำเสมอ

เอกสารอ้างอิง

1. D'Amico G: The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. Q J Med 1987;64(245):709-27.
2. Parichatikanond P, Chawanasantorapoj R, Shayakul C, et al. An analysis of 3,555 cases of renal biopsy in Thailand. J Med Assoc Thai 2006;89(Suppl 2):S106-11.
3. Glassock RJ: IgA nephropathy: challenges and opportunities. Cleve Clin J Med 2008;75(8):569-76.
4. Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C, Berliet JM, Berthoux F: Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: an

- extensive study with univariate and multivariate analyses. *Am J Kidney Dis* 1991;18(1):12-9.
5. Coppo R, Basolo B, Piccoli G, et al. IgA1 and IgA2 immune complexes in primary IgA nephropathy and Henoch-Schonlein nephritis. *Clin Exp Immunol* 1984;57(3):583-90.
 6. Tomana M, Matousovici K, Julian BA, Radl J, Konecny K, Mestecky J: Galactose-deficient IgA1 in sera of IgA nephropathy patients is present in complexes with IgG. *Kidney Int* 1997;52(2):509-16.
 7. Allen AC, Bailey EM, Brenchley PE, Buck KS, Barratt J, Feehally J: Mesangial IgA1 in IgA nephropathy exhibits aberrant O-glycosylation: observations in three patients. *Kidney Int* 2001; 60(3):969-73.
 8. Grossetete B, Launay P, Lehuen A, Jungers P, Bach JF, Monteiro RC: Down-regulation of Fc alpha receptors on blood cells of IgA nephropathy patients: evidence for a negative regulatory role of serum IgA. *Kidney Int* 1998;53(5):1321-35.
 9. Van Zandbergen G, van Kooten C, Mohamad NK, et al. Reduced binding of immunoglobulin A (IgA) from patients with primary IgA nephropathy to the myeloid IgA Fc-receptor, CD89. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(12):3058-64.
 10. Novak J, Julian BA, Tomana M, Mestecky J: IgA glycosylation and IgA immune complexes in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2008;28(1):78-87.
 11. Praga M, Gutierrez-Millet V, Navas JJ, et al.: Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1985;28(1):69-74.
 12. Barratt J, Feehally J, Smith AC: Pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2004;24(3):197-217.
 13. Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, et al.: Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int* 2007;71(11):1148-54.
 14. Manno C, Strippoli GF, D'Altri C, Torres D, Rossini M, Schena FP: A novel simpler histological classification for renal survival in IgA nephropathy: a retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2007;49(6):763-75.
 15. Coppo R, D'Amico G: Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol* 2005;18(5):503-12.
 16. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC: Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4):728-35.
 17. Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, Rademacher DM: Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(7):1197-203.
 18. Komatsu H, Fujimoto S, Sato Y, et al.: "Point of no return (PNR) in progressive IgA nephropathy: significance of blood pressure and proteinuria management up to PNR. *J Nephrol* 2005;18(6): 690-5.
 19. Russo D, Minutolo R, Pisani A, et al.: Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38(1):18-25.
 20. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9352):117-24.
 21. Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E, Morales E, Hernandez E: Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(6):1578-83.
 22. Li PK, Leung CB, Chow KM, et al.: Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Kidney Dis* 2006;47(5): 751-60.
 23. Katafuchi R, Ikeda K, Mizumasa T, et al.: Controlled, prospective trial of steroid treatment in IgA nephropathy: a limitation of low-dose prednisolone therapy. *Am J Kidney Dis* 2003;41(5): 972-83.
 24. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, et al.: Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(1):157-63.
 25. Lv J, Zhang H, Chen Y, et al.: Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;53(1):26-32.
 26. Lai KN, Lai FM, Ho CP, Chan KW: Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long-term controlled trial. *Clin Nephrol* 1986;26(4):174-80.
 27. Ballardie FW, Roberts IS: Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(1):142-8.
 28. Chen X, Chen P, Cai G, et al.: [A randomized control trial of mycophenolate mofetil treatment in severe IgA nephropathy]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002;82(12):796-801.
 29. Tang S, Leung JC, Chan LY, et al.: Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005;68(2):802-12.
 30. Xu G, Tu W, Jiang D, Xu C: Mycophenolate mofetil treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis. *Am J Nephrol* 2009; 29(5):362-7.
 31. Maes BD, Oyen R, Claes K, et al.: Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-con-

- trolled randomized study. *Kidney Int* 2004;65(5):1842-9.
32. Frisch G, Lin J, Rosenstock J, et al.: Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(10):2139-45.
 33. Floege J, Eitner F: Immune modulating therapy for IgA nephropathy: rationale and evidence. *Semin Nephrol* 2008; 28(1):38-47.
 34. Agarwal R: Effects of statins on renal function. *Mayo Clin Proc* 2007;82(11):1381-90.
 35. Campese VM, Park J: HMG-CoA reductase inhibitors and renal function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(6):1100-3.
 36. Donadio JV, Grande JP: The role of fish oil/omega-3 fatty acids in the treatment of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2004; 24(3):225-43.
 37. Hogg RJ, Lee J, Nardelli N, et al.: Clinical trial to evaluate omega-3 fatty acids and alternate day prednisone in patients with IgA nephropathy: report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(3): 467-74.
 38. Dillon JJ: Fish oil therapy for IgA nephropathy: efficacy and interstudy variability. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(11):1739-44.
 39. Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, et al.: Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4):736-43.
 40. Xie Y, Nishi S, Ueno M, et al.: The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2003;63(5):1861-7.
 41. Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R: Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(7): 1321-9.
 42. McIntyre CW, Fluck RJ, Lambie SH: Steroid and cyclophosphamide therapy for IgA nephropathy associated with crescentic change: an effective treatment. *Clin Nephrol* 2001;56(3): 193-8.
 43. Floege J: Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation. *Semin Nephrol* 2004;24(3):287-91.
 44. Coppo R, Amore A, Cirina P, et al.: IgA serology in recurrent and non-recurrent IgA nephropathy after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(12):2310-5.