

บทที่ 5

การอภิปราย

โดยทั่วไปเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเป็นผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompromised host) กลุ่มหนึ่ง มีหลักฐานที่แสดงว่าผู้ป่วย ESRD มีความผิดปกติของ CMIR ที่เกี่ยวข้องกับ T cell คือ การตรวจพบ cutaneous anergy, การอยู่รอดของกราฟท์ (graft survival) ยาวนาน, เพิ่มอุบัติการณ์ติดเชื้อไวรัส เช่น ภายหลังติดเชื้อ hepatitis B virus จะเกิดพาหะโรคอย่างเรื้อรัง (chronic carrier) สูง การตอบสนองต่อวัคซีนลดลง (พบ non responder ร้อยละ 50) พบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อภายในเซลล์ (intracellular infection) กับมะเร็ง (malignancy) มากขึ้น ผลต่างๆ เหล่านี้ทำให้ผู้ป่วย ESRD ส่วนใหญ่เสียชีวิตจากการติดเชื้อ (ร้อยละ 15) เป็นสาเหตุที่สำคัญรองลงมาจากภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด (ร้อยละ 50) [45]

การวิจัยครั้งนี้ต้องการศึกษาว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่รักษาด้วยวิธีการล้างไตผ่านทางหน้าท้องนาน 6 เดือน สามารถทำให้ภูมิคุ้มกันชนิด cell mediated ดีขึ้นหรือไม่ และอัตราการติดเชื้อทั้งหมดเป็นอย่างไร เนื่องจากมีปัจจัยสำคัญหลายอย่างที่มีผลต่อความบกพร่องในหน้าที่ของระบบภูมิคุ้มกัน ได้แก่ uremic toxin โดยเฉพาะสาร middle molecular weight molecule (MMWM) ภาวะทุโภชนาการ การล้างไตที่พอเพียง (adequacy dialysis) ภาวะเหล็กสะสมเกินขนาด ภาวะซีด ระดับแคลเซียมในเซลล์เพิ่มขึ้น โรคมะเร็ง cirrhosis active SLE การได้รับยา immunosuppression หรือ steroid ดังนั้นการศึกษานี้จึงได้ประเมินภาวะต่างๆ เหล่านี้ร่วมด้วย และได้คัดเลือกผู้ป่วยที่มีโรคหรือได้รับยาดังกล่าวซึ่งมีผลต่อภูมิคุ้มกันชนิด CMIR ออกไป

จากข้อมูลในตารางที่ 4.1 ซึ่งแสดงลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยขณะเริ่มทำการศึกษา พบว่าผู้ป่วยทุกรายมีภาวะไตเสื่อมการทำงานลงอย่างถาวรในระดับ end stage คือ มี GFR มัธยฐาน 1.95 ml/min ซึ่งเป็นระดับที่ต้องเริ่มการล้างไต จากการศึกษา [37] พบว่าเมื่อ Krt/V urea ต่ำกว่า 2.0 ต่อสัปดาห์ หรือประมาณเท่ากับ GFR 10.5 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร ที่ประมาณจากค่าเฉลี่ยของ urea clearance และ creatinine clearance ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงต่อภาวะทุโภชนาการ ยูรีเมีย และอัตราการอยู่รอดจะลดลง สำหรับโรคพื้นฐานที่เป็นสาเหตุของไตวายเรื้อรัง พบโรคเบาหวาน 5 คน จากการศึกษาในอดีตพบว่า ผู้ป่วยเบาหวานยังคงมีภูมิคุ้มกันชนิด CMIR ปกติ แต่ภาวะนี้จะส่งผลโดยตรงต่อภูมิคุ้มกันชนิด phagocytosis ซึ่งอาศัย neutrophil เป็นหลัก สำหรับภาวะ secondary หรือ tertiary hyperparathyroidism ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจะมีระดับ parathyroid hormone สูงเกิน 2-3 เท่าของระดับปกติ ทำให้มีการเพิ่มของ cytosolic Ca^{2+} ทำให้เกิดความผิดปกติขึ้นภายในระดับเซลล์ต่างๆ รวมทั้ง T cell โดยจะพบมี total T cell, อัตรา

ส่วนระหว่าง CD_4^+ และ CD_8^+ ลดลง มีผลยับยั้งการตอบสนองของ lymphocyte ต่อ PHA [26] จากผู้ป่วยที่นำมาศึกษาพบว่า ระดับ PTHi มัธยฐานในผู้ป่วย 11 คน มีค่า 129 pg/ml ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ปกติของผู้ป่วย ESRD จึงไม่น่าจะมีผลต่อการศึกษาการทำงานของ T cell นอกจากนี้มีผู้ป่วย 10 คนได้รับยา calcium channel antagonist เพื่อรักษาโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วย ซึ่งจะส่งผลทำให้สามารถช่วยควบคุมระดับ cytosolic Ca^{2+} ให้อยู่ในเกณฑ์ปกติได้ แม้ว่าการศึกษานี้จะไม่ได้วัดระดับ cytosolic Ca^{2+} โดยตรง

สำหรับการล้างไตที่พอเพียงด้วยวิธี CAPD นี้ จะทำให้สามารถกำจัดสาร uremic toxin ออกได้เต็มที่โดยเฉพาะชนิด middle molecular toxin ซึ่งเชื่อว่ามีบทบาทในการกดภูมิคุ้มกันชนิด CMIR ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง จากการศึกษาของ CANUSA ในปี 1996 [38] พบว่า adequacy dialysis และภาวะทางโภชนาการมีความสัมพันธ์กับอัตราการตาย อัตราการรอดของการรักษา และอัตราการนอนโรงพยาบาล โดยถ้าผู้ป่วย CAPD ที่ได้รับการรักษาพอเพียงและมีค่า weekly Kt 2.1 หรือ weekly creatinine clearance 70 L/1.73 ตารางเมตร จะมีอัตราการรอดชีวิตถึงร้อยละ

V

ละ 75 ใน 2 ปี

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าค่ามัธยฐาน weekly Kt เท่ากับ 2.2 ซึ่งอยู่ในระดับสูงกว่าเกณฑ์

V

ที่กำหนด แต่ถ้าใช้ค่าเฉลี่ยจะได้ค่า weekly Kt เท่ากับ 2.9 ซึ่งสูงเกินจริง ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยลำดับ

V

ที่ 16 มีค่าสูงเกินไป ส่วนผู้ป่วยลำดับที่ 3 มีค่า weekly Kt เท่ากับ 0.21 ซึ่งต่ำกว่าเกณฑ์ที่กำหนด

V

ทั้งนี้เนื่องจากประสิทธิภาพในการแลกเปลี่ยนสารของเยื่อช่องท้องด้วยการทดสอบ PET อยู่ในกลุ่ม low average transporter ทำให้การแลกเปลี่ยนของเสียจากเลือดของผู้ป่วยออกมายังน้ำยาล้างไตช้ามาก ทำให้ของเสียออกจากร่างกายผู้ป่วยน้อยมาก ระดับของเสียในร่างกายสูงขึ้น อย่างไรก็ตามค่า weekly nCCr ในผู้ป่วยรายนี้ก็ยังคงอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ การศึกษาครั้งนี้ได้ค่ามัธยฐาน week nCCr เท่ากับ 75.2 L/1.73 ตารางเมตร ซึ่งก็อยู่ในระดับสูงกว่าเกณฑ์ที่กำหนดแนวทางในการแก้ไขผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตไม่เพียงพอ ซึ่งมักพบในกลุ่ม low average, low transporter สามารถทำได้โดยการเพิ่มปริมาณน้ำยาล้างไตในแต่ละครั้ง เพื่อเพิ่มการแลกเปลี่ยนของเสียออกจากผู้ป่วยมากขึ้น ถ้าไม่ได้ผลอาจต้องเปลี่ยนการรักษาไปเป็นการฟอกเลือดแทน

สำหรับภาวะทุโภชนาการเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำ dialysis โดยเฉพาะผู้ป่วย CAPD พบได้ร้อยละ 30-40 ภาวะนี้จะมีผลโดยตรงต่อผลการรักษาทางคลินิก (clinical outcome) และต่อระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยด้วย พบว่าระดับความเข้มข้นของซีรั่มอัลบู

มินซึ่งสะท้อนถึงปริมาณ visceral protein ที่สะสมในร่างกายมีความสัมพันธ์กับอัตราการตายและการเจ็บป่วยของผู้ป่วย ผู้ป่วยที่มีระดับซีรัมอัลบูมินต่ำกว่า 4 กรัม/ดล. จะมีอัตราการตายสูงกว่ากลุ่มที่มีระดับซีรัมอัลบูมินสูงกว่า 4 กรัม/ดล. ถึง 2-4 เท่า [39] อย่างไรก็ตาม กวาระดับซีรัมอัลบูมินจะต่ำลงก็มักมีภาวะทุโภชนาการมากแล้ว เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตยาวประมาณ 20 วัน แนวทางหนึ่งที่จะช่วยแก้ไขภาวะทุโภชนาการได้คือ ผู้ป่วยต้องรับประทานอาหารโปรตีนมากกว่า 1.2 กรัม/กก./วัน และควรได้พลังงานจากอาหารมากกว่า 35 กิโลแคลอรี/กก./วัน ในด้านผลกระทบต่อระบบภูมิคุ้มกัน ภาวะนี้จะทำให้เกิดความผิดปกติต่อ T cell มากกว่า B cell จำนวน T cell จะลดลง มีความผิดปกติของหน้าที่ T cell โดยพบว่า การตอบสนองต่อ PHA และ Con A ลดลง และมีการลดลงของปฏิกิริยา delayed cutaneous reaction ต่อ microbial และ protein antigen [40] ผลทำให้ผู้ป่วยติดเชื้อได้ง่ายกว่าคนปกติ

สาเหตุของภาวะทุโภชนาการเกิดจากกินอาหารไม่เพียงพอ, สูญเสียสารอาหารในเลือดออกไปกับน้ำยา dialysate (protein 5-10 กรัม/วัน, amino acid 2-3 กรัม/วัน), ภาวะยูรีเมีย, ความเป็นกรดในเลือดสูงและการเจ็บป่วยที่เกิดขึ้น นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม high หรือ high average membrane transporter จะมีภาวะทุโภชนาการและ longterm outcome แย่กว่ากลุ่มอื่น [41] ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้จะสูญเสียปริมาณโปรตีนและอัลบูมินออกมาทางน้ำยาล้างไตทางช่องท้องมากกว่า [42] จากการศึกษา (ตารางที่ 4.3) พบผู้ป่วยกลุ่ม high transporter 1 คน และ high average transporter 5 คน คิดเป็นร้อยละ 37.5 ของผู้ป่วยทั้งหมด ในตารางที่ 4.4 เป็นการประเมินภาวะทางโภชนาการโดยอาศัยดัชนีชี้วัดหลายๆ อย่างร่วมกัน ทั้งนี้เนื่องจากไม่มีดัชนีชี้วัดตัวใดเป็น index ที่ดีพอ และตัวประเมินแต่ละชนิดก็มีความไวแตกต่างกัน พบว่าการประเมิน anthropometry เช่น BMI ได้ค่ามัธยฐาน 20.8 kg/m² บ่งถึงทุโภชนาการระดับ mild การวัด sum SF ได้ค่ามัธยฐาน 19.3 มม. บ่งถึงทุโภชนาการระดับ severe, การประเมินค่าทางชีวเคมี เช่น ระดับความเข้มข้นซีรัมอัลบูมินได้ค่ามัธยฐาน 3.4 gm/dl บ่งถึงทุโภชนาการระดับ mild, การประเมินการบริโภคอาหารโปรตีนโดยใช้ nPCR ขณะผู้ป่วยอยู่ในภาวะ steady state ได้ค่ามัธยฐาน 0.93 gm/kg/d ซึ่งต่ำกว่าเกณฑ์ที่ต้องการเล็กน้อย โดยทั่วไป nPCR มีความสัมพันธ์กับ Kt/V urea เป็นแบบกราฟที่เส้นตรง [43] หมายความว่าผู้ป่วยที่ได้รับ dialysis อย่างเพียงพอยอมทำให้หายจากภาวะ uremia และทำให้ผู้ป่วยอยากกินอาหารมากขึ้น การบริโภคอาหารโปรตีนก็ควรมากขึ้นตาม

จากตารางที่ 4.5 เป็นการตรวจภูมิคุ้มกันชนิดอาศัยเซลล์ (CMIR) พบว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวก่อนการรักษาอยู่ในเกณฑ์ปกติ หลังการรักษาจำนวนเพิ่มขึ้นเล็กน้อย แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนจำนวน, ร้อยละของ lymphocyte ทั้งหมดและ helper T cell (CD4) ซึ่งวัดด้วยวิธี flow cytometer ก่อนการรักษามีจำนวนน้อยกว่าปกติ ซึ่งคล้ายกับหลายๆ การศึกษาในอดีต และ

หลังจากทำ CAPD นาน 6 เดือน มีจำนวน, รัยยะของ lymphocyte ทั้งหมดและ helper T cell (CD4) เพิ่มขึ้นสู่ค่าปกติอย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่บางการศึกษาในอดีตไม่สามารถทำให้จำนวน lymphocyte เพิ่มขึ้นได้ น่าจะอธิบายได้จาก adequacy ของ dialysis ในอดีตต่ำกว่าเกณฑ์ที่แนะนำในปัจจุบัน นอกจากนี้การศึกษาของ Giacchino และคณะ [44] ก็พบว่า จำนวน helper T cell หลังทำ CAPD นาน 12 เดือน จะมีจำนวนเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่ผู้ป่วยซึ่งทำ hemodialysis ไม่สามารถเพิ่มจำนวน helper T cell ได้ โดยได้อธิบายว่า CAPD สามารถกำจัดสาร middle molecular weight toxin มากกว่าการทำ hemodialysis โดยวิธีดั้งเดิม ส่วนจำนวนและรัยยะของ suppressor T cell (CD8) ก่อนการรักษาพบว่ามีจำนวนน้อยกว่าปกติแต่ค่ารัยยะอยู่ในระดับปกติ และหลังการทำ CAPD นาน 6 เดือน พบว่าจะมีจำนวน CD8 เพิ่มขึ้นสู่ปกติแต่ค่ารัยยะของ CD8 สามารถลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญ ผลจากการที่ระดับของ T cell ต่ำลงทั้ง CD4 และ CD8 ทำให้อัตราส่วนระหว่าง CD4 กับ CD8 ไม่มีการเปลี่ยนแปลง แต่พบว่ามี การลดลงของค่ารัยยะของ suppressor activity หลังการศึกษา จากการศึกษาพบว่าอัตราส่วนของ CD4 กับ CD8 ก่อนการรักษาเท่ากับ 1.2 ซึ่งต่ำกว่าปกติเล็กน้อย (ค่าปกติ 1.6 ± 0.3) และหลังการทำ CAPD นาน 6 เดือน มีค่าเพิ่มขึ้นเป็น 1.6 ซึ่งเท่ากับค่าปกติ อย่างมีนัยสำคัญ แสดงว่าหลังการรักษาทำให้จำนวน CD4 เพิ่มขึ้นมากกว่า CD8 T cell มีรายงานในอดีตอธิบายสาเหตุที่ lymphocyte ในผู้ป่วย ESRD มีจำนวนน้อยกว่าปกติว่าพบ thymus gland ขนาดเล็กลง, ไม่มี secondary follicle ใน lymph node, อายุขัยของ lymphocyte สั้นกว่าปกติ จากผลของ uremia ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงด้าน metabolic และภาวะขาดสารอาหาร

นอกจากผลของจำนวน lymphocyte ที่ต่ำกว่าปกติ ทำให้ผู้ป่วย ESRD มีภูมิคุ้มกัน CMIR บกพร่องแล้ว หน้าที่การทำงาน (function) ของ lymphocyte เองก็มีส่วนทำให้ภูมิคุ้มกันชนิดนี้บกพร่องมากยิ่งขึ้น จากผลการศึกษาในห้องทดลองโดยการกระตุ้น T lymphocyte ด้วย mitogen phytohemagglutinin (PHA) ด้วยความเข้มข้น 2 ขนาด เป็นเวลา 3 วัน เพื่อดูการตอบสนองของ T lymphocyte ในการแบ่งตัว และสร้าง DNA พบว่าก่อนการรักษามีค่า count per minute (Δ CPM) น้อยกว่าคนปกติ และหลังการรักษากลับมีค่าลดลงกว่าเดิม แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ อาจอธิบายได้ว่าถึงแม้ค่า Δ CPM ก่อนการรักษาจะต่ำกว่าของคนปกติ แต่ก็ยังอยู่ในช่วงเกณฑ์ปกติคือมีค่ามากกว่า 2000 และเพื่อหลีกเลี่ยงผลที่ lymphocyte อาจมีค่าครึ่งชีวิตลดลงเมื่ออยู่ในหลอดทดลอง จึงได้วัด stimulation index ซึ่งก็มีค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ พบว่าการตอบสนอง T lymphocyte ต่อ mitogen จะบกพร่องก็ต่อเมื่อการทดสอบ delayed hypersensitivity skin test บกพร่องก่อน เนื่องจากการทำ skin test จะอาศัย specific recall T cell ซึ่งจะพบความผิดปกติได้เป็นอันดับแรกสุด ระยะต่อมาจึงจะมี lymphocyte activation test ผิดปกติ สุดท้ายจึงจะพบ

mixed lymphocyte culture test ผิดปกติ ดังนั้นการตรวจหาการทำงานของ T cell วิธี in vitro test จึงต้องกระทำควบคู่ไปกับ in vivo test (skin test) เสมอ

ผลการทดสอบ delayed hypersensitivity skin test ด้วย multi CMI skin test ซึ่งประกอบด้วยแอนติเจน 7 ชนิด และสารเปรียบเทียบ 1 ชนิด จากการศึกษาพบว่าผลการทดสอบก่อนการรักษาเป็นลบจำนวน 14 คน เป็นบวกเพียง 2 คน (ผู้ป่วยลำดับที่ 4 และ 16) หลังการทำ CAPD นาน 6 เดือน ผลการทดสอบเป็นบวก 13 คน เป็นลบ 2 คน (ผู้ป่วยลำดับที่ 9 และ 12) มี 1 คน เสียชีวิตก่อนการทดสอบซ้ำ สาเหตุเนื่องจากผู้ป่วยทั้ง 2 รายนี้มีอัตราส่วน CD4 ต่อ CD8 ต่ำกว่าปกติ ผู้ป่วยลำดับที่ 9 ยังมี anemia อยู่ ผู้ป่วยลำดับที่ 12 มี inadequate dialysis จึงเป็นผลทำให้การทดสอบภูมิคุ้มกันผิดปกติ

การวิจัยนี้ไม่ได้ศึกษาต่อไปว่า กลไกที่ทำให้ T cell ทำหน้าที่ผิดปกติเกิดจากอะไร มีการศึกษาในผู้ป่วยทำ hemodialysis เชื่อว่าเกิดจากสาร middle molecule เช่น guanidine derivative ที่อยู่ในพลาสมาของผู้ป่วย uremia มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ T cell ได้ และเกิดจากความผิดปกติระดับ cellular ของตัว T cell เอง

การศึกษานี้ไม่พบการติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อโรคซึ่งสัมพันธ์กับภูมิคุ้มกันชนิด CMIR เลย แต่พบการติดเชื้อแบคทีเรียซึ่งสัมพันธ์กับความผิดปกติของภูมิคุ้มกันชนิดอาศัย neutrophil phagocytosis และ killing มากกว่าชนิดอาศัย T lymphocyte แสดงว่า T cell deficiency ในผู้ป่วยไตวายเหล่านี้ไม่รุนแรงพอที่จะเกิดความเสี่ยงต่อโรคการติดเชื้อ intracellular organism เช่นที่พบใน immunodeficiency disorder อื่นๆ เช่น AIDS และผู้ป่วยหลังเปลี่ยนไตที่รับยา immunosuppression ขนาดสูง

สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีความผิดปกติของ CMIR ที่เกี่ยวข้องกับ T cell ได้แก่ จำนวนและร้อยละของ lymphocyte ทั้งหมดต่ำลงรวมทั้งของ helper T cell (CD4) และ suppressor T cell (CD8) ก็ต่ำลงด้วย ทำให้อัตราส่วนของ CD4 กับ CD8 T cell ไม่มีการเปลี่ยนแปลง หลังการรักษาด้วยวิธี CAPD นาน 6 เดือน ทำให้จำนวนและร้อยละของ lymphocyte ทั้งหมดและ CD4 T cell เพิ่มขึ้นสู่ค่าปกติ แต่ร้อยละของ CD8 T cell ลดลง ทำให้อัตราส่วนของ CD4 กับ CD8 T cell เพิ่มขึ้น นอกจากนี้หน้าที่การทำงาน (function) ของ lymphocyte เองก็บกพร่อง พบว่าการตอบสนองของ T lymphocyte ต่อ PHA stimulation test ทั้งก่อนและหลังการรักษามีค่าไม่เปลี่ยนแปลงและน้อยกว่าคนปกติ การทดสอบ delayed hypersensitivity skin test ก็พบว่าบกพร่อง แต่หลังจากรักษาด้วยวิธี CAPD นาน 6 เดือน สามารถทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (11 ใน 14 คน หรือร้อยละ 78.6) มีผลการทดสอบเป็นบวกได้ ไม่พบการติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อโรคซึ่งสัมพันธ์กับภูมิคุ้มกันชนิด CMIR เลย ดังนั้น CAPD น่าจะเป็นทางเลือกที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่จะต้องทำ longterm dialysis

การวิจัยเกี่ยวกับความผิดปกติของ T cell ที่น่าศึกษาต่อไป ได้แก่

1. กลไก (mechanism) ที่ทำให้ T cell ทำงานผิดปกติเกิดจากอะไร
2. บทบาทของเซลล์อื่นๆ ในระบบภูมิคุ้มกันและ cytokine ต่างๆ มีผลต่อการทำงานผิดปกติของ T cell หรือไม่
3. ผู้ป่วย ESRD ในไทยมีการทดสอบ skin test ต่อแอนติเจนชนิดโตบกพร่องมากที่สุด
4. ศึกษาเปรียบเทียบภูมิคุ้มกันชนิด CMIR ระหว่างผู้ป่วยที่ทำ CAPD กับ conventional หรือ high flux hemodialysis ในช่วงระยะเวลาต่างๆ หลังการรักษา และมีปัจจัยอะไรบ้างที่ทำให้ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มแตกต่างกัน