



วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต
Thai Journal of Tuberculosis
Chest Diseases and Critical Care

วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต

ปีที่ 33 ฉบับที่ 2 เมษายน-มิถุนายน 2555

สารบัญ

นิพนธ์ต้นฉบับ / Original Article

- | | | |
|---|---|----|
| ● ลักษณะการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูงและผลลัพธ์การรักษาในผู้ป่วยโรคหืด | ปรียานุช ศิริมัย | 43 |
| ● ประโยชน์ของการปรับสูตรยาสูตรที่หนึ่งในการรักษาวัณโรคเสมหะบวกรายใหม่ | ไพรัช เกตุรัตนกุล
สมคิด อุ่นเสมอธรรม | 50 |

บทบทวนวารสาร / Review Article

- | | | |
|--|---------------------|----|
| ● Pulmonary Veno-occlusive Disease | นภัทร ชิตวรากร | 58 |
| ● Thoracic Endometriosis Syndrome | วรชัย แสงทองพินิจ | 66 |
| ● โรคซาร์คอยด์ระบบการหายใจ (Respiratory Sarcoidosis) | สิรภัทร ตูลาธรรมกิจ | 72 |
| ● ข้อเสนอแนะในการเตรียมต้นฉบับ | | 83 |

วารสารวัณโรค โรคทรวงอก และเวชบำบัดวิกฤต

■ เจ้าของและผู้จัดพิมพ์

สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย
ในพระบรมราชูปถัมภ์

■ ที่ปรึกษา

บัญญัติ ปริญญาพันธ์	นิตดา ศรียาภัย
สงคราม ทรัพย์เจริญ	ชัยเวช นุชประยูร
ทวีศักดิ์ บำรุงตระกูล	ประพาฬ ยงใจยุทธ
นันทา มาระเนตร	วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์
อรรถ นานา	สุมาลี เกียรติบุญศรี
สุชัย เจริญรัตนกุล	

■ บรรณาธิการ

วันชัย เดชสมฤทธิ์ฤทัย

■ รองบรรณาธิการ

อภิชาติ คณิตทรัพย์

■ ผู้ช่วยบรรณาธิการ

মনেপল গুলপ্রাণিত	พิมล รัตนอำมพวัลย์
------------------	--------------------

■ คณะบรรณาธิการ

วรรณิ์ ทิพย์พยอม	ยงยุทธ พลอยส่องแสง
พงศ์พัฒน์ พงศ์วัฒนกุลศิริ	ชายชาญ โพธิรัตน์
สมเกียรติ วงษ์ทิม	วัชราน บุญสวัสดิ์
วิไลวรรณ วิริยะไชย	อภิรักษ์ ปาลวัฒน์วิไชย
อังคณา ฉายประเสริฐ	อานนท์ จาตุกานนท์
อดิสร วงษา	ยิ่งศักดิ์ ศุภนิธยานนท์
เจริญ ชูโชติถาวร	ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล
นิธิพัฒน์ เจียรกุล	ฉันทาย สิทธิพันธ์
พูนทรัพย์ วงศ์สุรเกียรติ์	ชาญ เกียรติบุญศรี
เฉลิม ลีวศรีสกุล	บัณฑิตย์ พรหมเคี่ยมอ่อน
กิตติพงศ์ มณีโชติสุวรรณ	ครรชิต ช่อหิรัญกุล
ธีระศักดิ์ แก้วอมตวงศ์	วิสาขสิริ ตันตระกูล
กมล แก้วกิตติณรงค์	วิบูลย์ บุญสร้างสุข
วิวัฒน์ ภัยโยติลภชัย	

■ เลขานุการ

ทักษิณียา สุธรรมสมัย	เกตุสุดา สุนทวงษ์
----------------------	-------------------

■ ผู้จัดการ

สุขุม กาญจนพิมาย	เลขา นุ่มน้อย
ผู้ช่วยฝ่ายธุรกิจ	เกตุสุดา สุนทวงษ์
ผู้ช่วยฝ่ายโฆษณา	

■ สำนักงาน

สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย
ในพระบรมราชูปถัมภ์
1281 ถนนพหลโยธิน แขวงสามเสนใน กรุงเทพฯ 10400
โทรศัพท์ 0-2270-1033, 0-2279-1354
โทรสาร 0-2271-1547

■ สำนักงานบรรณาธิการ

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค
ตึกอักษฎาณค์ ชั้น 2
โรงพยาบาลศิริราช
ถนนพราวณนง แขวงบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700
โทรศัพท์ 0-2419-7757
โทรสาร 0-2419-7760

■ เว็บไซต์ <http://www.thaichest.org>

Thai Journal of Tuberculosis Chest Diseases and Critical Care

■ Publisher

Anti-tuberculosis Association of Thailand
under the Royal Patronage of His Majesty the King

■ Advisory Board

Banyat Prijyanonda	Nadda Sriyabhaya
Songkram Supcharoen	Chaivej Nuchprayoon
Thavisakdi Bumrungtrakul	Praparn Youngchaiyud
Nanta Maranetra	Visidith Udompanich
Arth Nana	Sumalee Kiatboonsri
Suchai Charoenratanakul	

■ Editor

Wanchai Dejsomritrutai

■ Associate Editor

Apichart Kanitsap

■ Assistant Editor

Manaphol Kulpraneet	Pimon Ruttanaumpawan
---------------------	----------------------

■ Editorial Board

Vanee Dhippaom	Yongyuth Ploysongsang
Pongpat Pongswatanakulsiri	Chaychan Phohtirana
Somkiat Wongthim	Watchara Boonsawat
Vilaivan Viriyachaiyo	Apirak Palwatwichai
Angkana Chaiprasert	Anon Jatakanon
Adisorn Wongsas	Yingsak Supanitayanon
Charoen Chuchotitaworn	Chairat Permpikul
Nitipatana Chierakul	Chanchai Sittipunt
Phunsup Wongsurakiat	Charn Kiatboonsri
Chalerm Liwsrisakul	Bundit Promkiamon
Kittipong Maneechotesuwan	Kunchit Chohirunkul
Theerasuk Kawamatawong	Visasiri Tantrakul
Kamol Kaewkittinaron	Viboon Boonsarnsuk
Wiwat Piyayodilokchai	

■ Secretary

Tasneeya Suthamsmai	Ketsuda Suntavong
---------------------	-------------------

■ Manager

Sukhum Karnchanapimai	
Business Assistant	Lekha Numnoy
Advertising Assistant	Ketsuda Suntavong

■ Office

Anti-tuberculosis Association of Thailand under the
Royal Patronage of His Majesty the King
1281 Paholyothin Road, Samsen-nai, Bangkok 10400
Tel. : 0-2270-1033, 0-2279-1354
Fax : 0-2271-1547

■ Office of the editor

Division of Respiratory Disease and Tuberculosis
Asdang Building, 2nd floor
Siriraj Hospital
Prannok Rd. Bangkoknoi, Bangkok 10700
Tel. : 0-2419-7757
Fax : 0-2419-7760

■ Website Address

<http://www.thaichest.org>



ลักษณะการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดและผลลัพธ์การรักษาในผู้ป่วยโรคหืด

ปรียานุช ศิริมัย ปร.ด.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลประจวบคีรีขันธ์

กระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ในการศึกษาลักษณะของการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดในผู้ป่วยโรคหืดที่มีความแตกต่างกันในประเด็นต่าง ๆ ได้แก่ ความถี่ในการใช้ยา เทคนิคในการใช้ยา และความรู้เกี่ยวกับยา ได้แก่ ข้อบ่งใช้และระยะเวลาการใช้ยาที่มีผลต่อผลลัพธ์ของการรักษาของโรคหืด ได้แก่ ผลการควบคุมโรคหืดและสถานะสุขภาพ เป็นรูปแบบการวิจัยเชิงพรรณนา โดยการศึกษาแบบตัดขวาง (cross-sectional study) ทำการสัมภาษณ์ผู้ป่วยโรคหืดจำนวน 116 คนในแผนกผู้ป่วยนอกร่วมไปกับการประเมินเทคนิคการใช้ยา การวัดความรู้ที่มีเกี่ยวกับยา การประเมินผลการควบคุมโรคหืดตามเกณฑ์ของ GINA¹ และประเมินสถานะสุขภาพ

ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดในความถี่ 4-7 วันต่อสัปดาห์ทำให้ผลการควบคุมโรคหืดในระดับ controlled เพิ่มขึ้น 12.1 เท่า (95% CI: 2.44 ถึง 59.79) และทำให้สถานะสุขภาพ category ดีเพิ่มขึ้น 6.0 เท่า (95% CI: 1.37 ถึง 26.07) ส่วนการที่ผู้ป่วยมีเทคนิคการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดอย่างถูกต้องจะทำให้ผลการควบคุมโรคหืดในระดับ controlled เพิ่มขึ้น 1.04 เท่า (95% CI: 1.01 ถึง 1.07) และทำให้สถานะสุขภาพในระดับ category ดีเพิ่มขึ้น 1.03 เท่า (95% CI: 1.00 ถึง 1.06) สำหรับการที่ผู้ป่วยมีความรู้เกี่ยวกับข้อบ่งใช้และระยะเวลาการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดอย่างถูกต้องจะทำให้ผลการควบคุมโรคหืดในระดับ controlled เพิ่มขึ้น 1.02 เท่า (95% CI: 1.00 ถึง 1.04) และทำให้สถานะสุขภาพในระดับ category ดีเพิ่มขึ้น 1.57 เท่า (95% CI: 1.11 ถึง 2.23)

สรุปได้ว่าการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดในความถี่ 4-7 วันต่อสัปดาห์ การมีเทคนิคการใช้ยาอย่างถูกต้อง การมีความรู้เกี่ยวกับข้อบ่งใช้และระยะเวลาการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดจะเพิ่มผลลัพธ์ในการรักษาทั้งผลการควบคุมโรคหืดในระดับควบคุมโรคได้และมีสถานะสุขภาพอยู่ใน category ดีเพิ่มขึ้น

บทนำ

โรคหืดเป็นโรคที่ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังของทางเดินหายใจซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีอาการไอ หายใจลำบาก หายใจมีเสียงหวีด และหอบเหนื่อย ยาที่ใช้ในการรักษาโรคหืดในปัจจุบันจะใช้เพื่อป้องกันและควบคุมอาการของโรคหืดตลอดจนเพื่อใช้ในการทำให้ภาวะการอุดกั้นของทางเดินหายใจกลับมาเป็นปกติ (reverse airflow obstruction)¹ ในปัจจุบันยาหลักในการรักษาโรคหืดคือยาสเตียรอยด์ชนิดสูด¹⁻² (inhaled corticosteroid) เนื่องจากเป็นยาที่ทำให้สมรรถภาพของปอดดีขึ้น ความไวของหลอดลมลดลง ช่วยลดอาการ ความถี่และความรุนแรงของการจับหืดและเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วย¹⁻² พบว่ามีปัจจัยหลายอย่างที่อาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิผลของยาสเตียรอยด์ชนิดสูด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ความร่วมมือในการใช้ยา และเทคนิคในการสูดยาของผู้ป่วย³ จากการดำเนินงานในคลินิกโรคหืด โรงพยาบาลประจวบคีรีขันธ์ พบว่าการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดที่ไม่ถูกต้องเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้การรักษาโรคหืดไม่ประสบผลสำเร็จ เมื่อวิเคราะห์หาสาเหตุพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 50 มีปัญหาการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดไม่ถูกต้อง¹⁰ โดยผู้ป่วยมักใช้ยาไม่ครบตามสั่ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยมักลืมใช้ยาในขณะที่เริ่มควบคุมอาการของโรคได้และไม่มีอาการหอบ ทำให้การรักษาโรคหืดไม่ประสบความสำเร็จเท่าที่ควรสำหรับเทคนิคในการสูดยา พบว่าผู้ป่วยมักมีความสับสนเนื่องจากยาสูดเป็นยาที่มีวิธีการใช้ซับซ้อนและมีหลายรูปแบบ ตลอดจนเทคนิคในการสูดของยาแต่ละรูปแบบมีความแตกต่างกัน ทำให้ผู้ป่วยสูดยาไม่ถูกต้อง เพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าวจึงทำการศึกษาเพื่อหาลักษณะของการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดที่มีความเหมาะสมในการทำผลลัพธ์ของการรักษาโรคหืดบรรลุเป้าหมาย เพื่อนำไปใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาลักษณะของการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดในผู้ป่วยโรคหืดที่มีความแตกต่างกันในประเด็นต่างๆ ได้แก่ ความถี่ในการใช้ยา เทคนิคในการใช้ยา และความถี่เกี่ยวกับยา ที่มีผลต่อผลลัพธ์ของการรักษาของโรคหืด

2. ศึกษาลักษณะของการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดที่มีความเหมาะสมเพื่อนำมาใช้เป็นแนวทางการดูแลผู้ป่วย

วัสดุและวิธีการ

เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา โดยการศึกษาแบบตัดขวาง (cross-sectional study) กลุ่มเป้าหมายคือ ผู้ป่วยโรคหืดที่เข้ารับการรักษาในคลินิกโรคหืด โรงพยาบาลประจวบคีรีขันธ์ ในช่วงเดือนมกราคม-มีนาคม พ.ศ. 2553 โดยสุ่มตัวอย่างแบบเจาะจง (purposive sampling) เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยมีดังนี้ (1) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืด (2) อายุ 18 ปีขึ้นไป (3) ได้รับการรักษาโรคหืดอย่างน้อย 1 ชนิดได้แก่ ยาพ่นสเตียรอยด์, ยาขยายหลอดลมกลุ่ม beta-2-agonist ชนิดพ่นสูด หรือรับประทาน หรือยาในกลุ่ม xanthine derivative ได้แก่ theophylline หรือ aminophylline เก็บข้อมูลโดยการสัมภาษณ์ตามแบบสอบถามที่ประกอบด้วยส่วนต่างๆ ที่สำคัญ คือ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลเกี่ยวกับโรคหืดและการรักษา ได้แก่ อาการของโรค ยาที่ใช้รักษา ประวัติความเจ็บป่วย แบบประเมินเทคนิคการใช้ยาสูด ประเมินความรู้เกี่ยวกับยาที่ใช้ และข้อคำถามในการประเมินสถานะสุขภาพ ซึ่งใช้นำข้อคำถามข้อเดียวของการประเมินสถานะสุขภาพโดยรวม (general health) จากแบบสัมภาษณ์คุณภาพชีวิต Short-Form 36 Items Health Survey ของ The Medical Outcomes Study (MOS) ฉบับภาษาไทยที่ได้รับการแปลและทดสอบคุณสมบัติด้านความตรงและความเที่ยงแล้ว⁴ โดยข้อคำถามดังกล่าวถามว่า “โดยทั่วไปท่านคิดว่าสุขภาพของท่านเป็นอย่างไรในขณะนี้” คำตอบจะเป็น 5 ระดับให้เลือกตอบ 1 คำตอบ คือ ดีเลิศ ดีมาก ดี พอใช้ ไม่ดี โดยผู้ที่ตอบ ดีเลิศ ดีมาก ดี จะถูกจัดอยู่ในสถานะสุขภาพ category “ดี” ส่วนผู้ที่ตอบ พอใช้ ไม่ดี จะถูกจัดอยู่ในสถานะสุขภาพ category “ไม่ดี”

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาเพื่อแสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย มีการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) กับตัวแปร การได้รับยา ลักษณะการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูด ระดับการควบคุมโรค และสถานะสุขภาพ ใช้การวิเคราะห์ multivariate analysis โดยใช้ logistic regression เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะของการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดกับผลลัพธ์ในการรักษา

ผลการศึกษา

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (N=116)

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
หญิง	68 (58.6)
อายุเฉลี่ย (mean±SD)	49.4 ±16.1
ระยะเวลาการป่วยด้วยโรคหืด (mean±SD)	16.5±15.4
มีโรคอื่นร่วมด้วย	71 (61.7)
สูบบุหรี่	26 (23.0)
ได้รับยาสตีรอยด์ชนิดสูด	62 (53.4)
ความถี่ในการใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูด	
น้อยกว่า 4 วัน/สัปดาห์	15 (24.2)
4-7 วัน/ สัปดาห์	47 (75.8)
สามารถใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูดได้ถูกวิธี	50 (82.0)
มีความรู้เกี่ยวกับข้อบ่งใช้และระยะเวลาการใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูด	14 (21.2)
ระดับของผลการควบคุมโรคหืด (asthma control)	
ควบคุมอาการได้ (controlled)	58 (50.9)
ควบคุมอาการได้ไม่ดี (partly controlled)	36 (31.6)
ควบคุมอาการไม่ได้ (uncontrolled)	20 (17.5)
การรายงานสถานะสุขภาพของผู้ป่วย	
ดีเยี่ยม	4 (3.5)
ดีมาก	13 (11.2)
ดี	34 (29.3)
พอใช้	49 (42.2)
ไม่ดี	16 (13.8)

จากตารางที่ 1 จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการสัมภาษณ์มีจำนวนทั้งสิ้น 116 ราย ร้อยละ 58.6 เป็นเพศหญิง อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยอยู่ที่ 49.4±16.1 ปี ระยะเวลาการป่วยด้วยโรคหืด 16.5±15.4 ปี พบว่าร้อยละ 61.7 มีโรคอื่นร่วมด้วย มีผู้ป่วยร้อยละ 23 ที่สูบบุหรี่ ผู้ป่วยที่ได้รับยาสตีรอยด์ชนิดสูดมีร้อยละ 53.4 พบว่าร้อยละ 75.8 ของผู้ป่วยมีความถี่ของการใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูด 4-7 วันต่อสัปดาห์ จากการ

ประเมินเทคนิคการใช้ยาพบว่า มีจำนวนถึงร้อยละ 82 ของผู้ป่วยที่สามารถใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูดได้อย่างถูกต้องสำหรับความรู้เกี่ยวกับยาสตีรอยด์ชนิดสูด พบว่ามีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 21.2 ที่มีความรู้เกี่ยวกับข้อบ่งใช้ (indication) และระยะเวลาการใช้ยา (duration) สำหรับระดับผลการควบคุมโรคหืด (asthma control) พบว่าร้อยละ 50.9 มีการควบคุมโรคได้อย่างสมบูรณ์ สำหรับการรายงานสถานะสุขภาพของผู้ป่วย พบว่าส่วนใหญ่ของผู้ป่วยรายงานสถานะสุขภาพอยู่ในระดับดีขึ้น คือ ระดับดีร้อยละ 29.3 ดีมากร้อยละ 11.2 และดีเยี่ยมร้อยละ 29.3 โดยพบว่ามีร้อยละ 42.2 รายงานสถานะสุขภาพอยู่ในระดับพอใช้

ตารางที่ 2. แสดงการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูดกับการควบคุมโรคอย่างสมบูรณ์

Characteristic	Adjusted OR	95%CI
มีการใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูดสม่ำเสมอ 4-7 วัน/สัปดาห์	12.1	2.44-59.79
มีเทคนิคการใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูดอย่างถูกต้อง	1.04	1.01-1.07
ทราบข้อบ่งใช้และระยะเวลาการใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูดอย่างถูกต้อง	1.02	1.00-1.04

ตัวแปรที่ควบคุมได้แก่ อายุ เพศ ระยะเวลาการเป็นโรค โรคที่เป็นร่วม และการสูบบุหรี่

ตารางที่ 2 และ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะการใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูดกับผลลัพธ์การรักษาโรคหืด ได้แก่ ผลการควบคุมโรคหืด และสถานะสุขภาพของผู้ป่วย โดยตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะการใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูดกับผลการควบคุมโรคหืดในระดับที่ควบคุมอาการได้ (controlled) พบว่า ความถี่ในการใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูดมีผลกับระดับการควบคุมโรคหืดในระดับ controlled โดยผู้ป่วยที่ใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูดในความถี่ 4-7 วันต่อสัปดาห์จะทำให้ผลการควบคุมโรคหืดในระดับ

controlled เพิ่มขึ้น 12.1 เท่า (95% CI: 2.44 ถึง 59.79) เมื่อเทียบกับระดับการไม่สามารถควบคุมโรคหืด สำหรับ การที่ผู้ป่วยมีเทคนิคการใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูดอย่าง ถูกต้อง จะทำให้ผลการควบคุมโรคหืดในระดับ controlled เพิ่มขึ้น 1.04 เท่า (95% CI: 1.01 ถึง 1.07) เมื่อเทียบกับระดับ การไม่สามารถควบคุมโรคหืด ส่วนการที่ผู้ป่วยมีความรู้เกี่ยวกับข้อบ่งใช้และระยะเวลาการใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูดอย่าง ถูกต้อง จะทำให้ผลการควบคุมโรคหืดในระดับ controlled เพิ่มขึ้น 1.02 เท่า (95% CI: 1.00 ถึง 1.04) เมื่อเทียบกับ ระดับการไม่สามารถควบคุมโรคหืด

ตารางที่ 3. แสดงการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการ ใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูดในลักษณะการใช้ที่ แตกต่างกันกับสถานะสุขภาพของผู้ป่วยใน ระดับดีถึงดีเยี่ยม

Characteristic	Adjusted OR	95%CI
มีการใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูด สม่ำเสมอ 4-7 วัน/สัปดาห์	6.0	1.37-26.07
มีเทคนิคการใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูดอย่างถูกต้อง	1.03	1.00-1.06
ทราบข้อบ่งใช้และระยะเวลาการใช้ ยาสตีรอยด์ชนิดสูดอย่างถูกต้อง	1.57	1.11-2.23

ตัวแปรที่ควบคุมได้แก่ อายุ เพศ ระยะเวลาการเป็น โรค โรคที่เป็นร่วม และการสูบบุหรี่

ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะการ ใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูดกับสถานะสุขภาพจากการประเมิน ตนเองของผู้ป่วยที่อยู่ในระดับ category ดี พบว่า ความถี่ ในการใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูดมีผลกับสถานะสุขภาพใน ระดับดีถึงดีเยี่ยมของผู้ป่วย โดยผู้ป่วยที่ใช้ยาสตีรอยด์ ชนิดสูดในความถี่ 4-7 วันต่อสัปดาห์จะทำให้สถานะสุขภาพ ในระดับดีเพิ่มขึ้น 6.0 เท่า (95% CI: 1.37 ถึง 26.07) เมื่อ

เทียบกับสถานะสุขภาพในระดับ category ไม่ดี สำหรับการ ที่ผู้ป่วยมีเทคนิคการใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูดอย่างถูกต้องจะ ทำให้สถานะสุขภาพในระดับดีเพิ่มขึ้น 1.03 เท่า (95% CI: 1.00 ถึง 1.06) เมื่อเทียบกับสถานะสุขภาพในระดับพอใช้ หรือไม่ดี ส่วนการที่ผู้ป่วยมีความรู้เกี่ยวกับข้อบ่งใช้และ ระยะเวลาการใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูดอย่างถูกต้องจะทำให้ สถานะสุขภาพในระดับดีถึงดีเยี่ยมเพิ่มขึ้น 1.57 เท่า (95% CI: 1.11 ถึง 2.23) เมื่อเทียบกับสถานะสุขภาพในระดับ พอใช้หรือไม่ดี

วิจารณ์

ตามแนวทางการรักษาโรคหืดในปัจจุบันยาสตีรอยด์ชนิดสูดจัดเป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาโรคหืด เนื่องจากเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุด^{1,2} อย่างไรก็ตาม พบว่า ปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาทำให้การใช้ยาสตีรอยด์ ชนิดสูดไม่เกิดประสิทธิผลเท่าที่ควร¹⁻³ ในการศึกษาครั้งนี้ผู้วิจัย ได้ศึกษาผลของการใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูดในลักษณะต่างๆ ที่อาจส่งผลต่อผลลัพธ์การรักษาในผู้ป่วยโรคหืด โดยมุ่งเน้น ที่ความถี่ในการใช้ยา เทคนิคในการสูดยา และองค์ความรู้ ในการใช้ยาที่มีในผู้ป่วยโรคหืด จากผลการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วยที่ใช้ยาในความถี่ 4-7 วันต่อสัปดาห์จะเพิ่มผลลัพธ์ ในการรักษาทั้งผลการควบคุมโรคหืดในระดับ controlled (เพิ่ม 12.1 เท่า; 95% CI: 2.44 ถึง 59.79) และสถานะสุขภาพ ของผู้ป่วยที่อยู่ใน category ดี (ประเมินตนเองในระดับดี ดีมาก ดีเยี่ยม) เพิ่มขึ้น 6.0 เท่า (95% CI: 1.37 ถึง 26.07) ดังนั้น การแนะนำให้ผู้ป่วยใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูดให้ สม่ำเสมอจึงเป็นสิ่งสำคัญและจำเป็นในการรักษาโรคหืดเพื่อ ทำให้เกิดผลลัพธ์ที่ดีในการรักษา ปัญหาความไม่ร่วมมือ ในการใช้ยาเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในการรักษาโรคเรื้อรัง⁵ โดยเฉพาะโรคที่ไม่มีอาการ จะพบความไม่ร่วมมือในการใช้ ยาได้มาก สำหรับในโรคหืด แม้จะเป็นโรคที่แตกต่างจาก โรคเรื้อรังอื่นตรงที่อาการของโรคค่อนข้างชัดเจน แต่เมื่อ ผู้ป่วยได้รับการรักษาไประยะหนึ่ง และอาการของโรคเริ่ม หาย หรืออาการหอบลดน้อยลงก็เป็นสาเหตุที่ผู้ป่วยจะให้ ความสำคัญกับการใช้น้อยลงเช่นกัน ซึ่งทำให้ผู้ป่วยใช้ยา น้อยกว่าที่แพทย์สั่ง ข้อมูลจากการสัมภาษณ์พบว่า สาเหตุ

ที่ผู้ป่วยใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดไม่สม่ำเสมอ หรือหยุดใช้ยาเองบ่อยที่สุดมาจากความเข้าใจผิดว่าโรคหอบหรือหายแล้ว นอกจากนั้นการที่ผู้ป่วยได้รับยาขยายหลอดลม (short acting beta-2 agonist) ร่วมกับยาสเตียรอยด์ชนิดสูดแล้วไม่ได้รับคำแนะนำถึงความแตกต่างของยา 2 ชนิดนี้ ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะใช้เฉพาะยาขยายหลอดลมเนื่องจากการออกฤทธิ์เร็วทำให้เห็นผลของการใช้ยาชัดเจนว่ายาช่วยให้อาการหอบทุเลาลง ในขณะที่ผู้ป่วยใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดแล้วไม่รู้สึกถึงความแตกต่างเนื่องจากยาออกฤทธิ์ช้าต้องใช้เวลา 2-4 สัปดาห์จึงจะเห็นผลทำให้ผู้ป่วยเข้าใจผิดว่ายาสเตียรอยด์ชนิดสูดเป็นยาที่ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษา จึงเลือกใช้แต่เฉพาะยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์เร็วเพียงอย่างเดียว ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Cochrane และคณะ³ ซึ่งพบว่าการใช้ยาสเตียรอยด์เกิดผลการรักษาทางคลินิกเข้าเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดความไม่ร่วมมือในการใช้ยา GINA¹ ได้ให้คำแนะนำว่าควรให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงความแตกต่างของยาสเตียรอยด์ชนิดสูดและยาสูดขยายหลอดลม การที่ผู้ป่วยทราบความสำคัญของยาทั้ง 2 ชนิดจึงทำให้ผู้ป่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาและสามารถใช้ยาได้อย่างถูกต้อง ปัญหาที่พบอีกอย่างหนึ่ง คือ การลืมสูดยาในมือเช้าเนื่องจากการเร่งรีบไปทำงานหรือไปเรียน ผู้ป่วยบางรายให้เหตุผลในการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดน้อยกว่าที่สั่งว่า กลัวอาการข้างเคียงหรือพิษของยาทำให้ใช้ยาเฉพาะที่จำเป็นหรือช่วงที่มีอาการเท่านั้น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Boulet⁶ ที่พบว่าการใช้ยาสูดขยายหลอดลมอย่างสม่ำเสมอของยาสเตียรอยด์ชนิดสูดจะมีผลกับความร่วมมือในการใช้ยา ดังนั้น การอธิบายข้อมูลประกอบการจ่ายยาที่มีความชัดเจนจากบุคลากรการแพทย์โดยเฉพาะเภสัชกรจะมีส่วนช่วยให้ผู้ป่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาได้

จากผลการศึกษา (ตารางที่ 2 และ 3) พบว่าถ้าผู้ป่วยมีเทคนิคการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดอย่างถูกต้องจะทำให้ผลการควบคุมโรคหืดในระดับ controlled เพิ่มขึ้น 1.04 เท่า (95% CI: 1.01 ถึง 1.07) เมื่อเทียบกับระดับการไม่สามารถควบคุมโรคหืด และทำให้สถานะสุขภาพในระดับดี เพิ่มขึ้น 1.03 เท่า (95% CI: 1.00 ถึง 1.06) เมื่อเทียบกับสถานะสุขภาพในระดับพอใช้ หรือไม่ดี จากข้อมูลแม่เทคนิค

ในการสูดยาจะมีผลต่อผลลัพธ์ในการรักษาน้อยกว่าความถี่ของการสูดยากก็ตาม แต่ก็มีความสำคัญต่อประสิทธิผลในการรักษาโรคหืดเช่นเดียวกัน¹⁻³ แม้ว่า metered-dose inhalers (MDIs) จะเป็นยาที่มีความซับซ้อนในการใช้ แต่ในปัจจุบันมีการออกแบบผลิตภัณฑ์ของ inhaler มากมายหลายรูปแบบเพื่อให้การสูดยาทำได้ง่ายขึ้น และทำให้ผู้ป่วยสามารถใช้ยาได้ถูกต้องมากขึ้น เช่นผลิตภัณฑ์ในรูปแบบผงแห้ง (dry powder inhaler) เป็นต้น เนื่องจากยาในรูปแบบผงแห้งจะลดความยุ่งยากในขั้นตอนการกดยาพร้อมการสูดที่มักพบว่าเป็นปัญหาในการใช้ MDIs ได้³ GINA¹ ได้ให้คำแนะนำว่าผู้ป่วยโรคหืดจำเป็นต้องได้รับการสอน และสาธิตอุปกรณ์ในการสูดยา (inhaler device) และบุคลากรการแพทย์ควรตรวจสอบเทคนิคในการใช้ยาสูดของผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอ เนื่องจากพบว่า ผู้ป่วยที่สามารถใช้ยาอย่างถูกต้องมีโอกาสกลับมาใช้ยาไม่ถูกต้องเมื่อเวลาผ่านไป มีการศึกษาพบว่า การให้เอกสารที่สอนวิธีการใช้ inhaler แก่ผู้ป่วยนั้นไม่เพียงพอ ควรสอนเทคนิคการใช้ inhaler โดยการอธิบายร่วมไปกับการสาธิต และการฝึกหัดการใช้ด้วย⁷

เกี่ยวกับความรู้ในการใช้ยาพบว่า การที่ผู้ป่วยมีความรู้เกี่ยวกับข้อบ่งใช้และระยะเวลาการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดอย่างถูกต้องจะทำให้ผลการควบคุมโรคหืดในระดับ controlled เพิ่มขึ้น 1.02 เท่า (95% CI: 1.00 ถึง 1.04) เมื่อเทียบกับระดับการไม่สามารถควบคุมโรคหืด และทำให้สถานะสุขภาพใน category ดี เพิ่มขึ้น 1.57 เท่า (95% CI: 1.11 ถึง 2.23) เมื่อเทียบกับสถานะสุขภาพในระดับพอใช้หรือไม่ดี ความรู้เกี่ยวกับข้อบ่งใช้จะทำให้ผู้ป่วยทราบความสำคัญของยา และสามารถแยกความแตกต่างระหว่างยาที่ได้รับ โดยเฉพาะการได้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดร่วมกับยาขยายหลอดลม short-acting beta-2 agonist ทำให้เพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูด ดังที่ได้อธิบายแล้วข้างต้น สำหรับความรู้เกี่ยวกับระยะเวลาในการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูด พบว่ามีความสำคัญเช่นเดียวกันเนื่องจากยาออกฤทธิ์ด้านการอักเสบ ดังนั้นผู้ป่วยต้องใช้ยาอย่างต่อเนื่องทุกวันตามสั่งหากไม่ได้รับคำแนะนำผู้ป่วยมักเกิดความสับสนกับการใช้ยาขยายหลอดลมชนิดสูด โดยอาจใช้ยาสเตียรอยด์เฉพาะเมื่อมีอาการ หรือใช้ต่อเนื่องในช่วงแรกเมื่อ

อาการหอบดีขึ้น หรือควบคุมอาการได้แล้ว และมักหยุดใช้ยาเองก่อนแพทย์สั่ง

การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ในการรักษาโรคหืดใน 2 ด้าน คือวัดผลการควบคุมโรคหืดซึ่งเป็นการวัดผลลัพธ์ทางคลินิก (clinical outcome) และสถานะสุขภาพซึ่งเป็นการวัดผลลัพธ์ทางความเป็นมนุษย์ (humanistic outcome) สำหรับผลการควบคุมโรคหืดเป็นแนวคิดใหม่ในการประเมินโรคหืดโดย GINA ได้นำมาใช้เป็นครั้งแรกในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2549 ซึ่งเป็นการวัดโดยนำเกณฑ์หลายๆ ข้อมารวมกัน (composite measure) เนื่องจากการใช้เกณฑ์ข้อเดียวไม่เพียงพอที่จะวัดผลของโรคหืดที่มีต่อผู้ป่วยหลายๆ ด้าน เช่น การทำงานของปอด การประกอบกิจกรรมในชีวิตประจำวัน เป็นต้น¹ ปัจจุบันแนวทางการรักษาโรคหืดในประเทศไทย² ได้กำหนดให้การวัดผลการควบคุมโรคหืดอยู่ในมาตรฐานการรักษา ซึ่งผู้ป่วยจะต้องได้รับการประเมินทุกครั้งที่มารับการรักษ ผลการควบคุมโรคหืดแบ่งเป็น 3 ระดับคือระดับควบคุมอาการได้ (controlled) ระดับควบคุมอาการได้ไม่ดี (partly controlled) ระดับที่ควบคุมอาการของโรคไม่ได้ (uncontrolled) ในการศึกษาที่วัดผลการควบคุมโรคหืดในระดับ controlled ซึ่งเป็นเป้าหมายในการรักษาโรคหืดสำหรับการประเมินสถานะสุขภาพจัดเป็นการประเมินการวัดผลลัพธ์ทางความเป็นมนุษย์ (humanistic outcome) ซึ่งเป็นผลลัพธ์ที่มีความสำคัญในโรคหืดเนื่องจากโรคหืดเป็นโรคที่มีอาการชัดเจน และรุนแรงซึ่งมีผลกับการดำเนินชีวิตและการทำกิจกรรมในชีวิตประจำวันของผู้ป่วยได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ยังไม่สามารถควบคุมอาการของโรคได้ ทำให้ไม่สามารถประกอบกิจกรรมในชีวิตประจำวัน หรือไม่สามารถทำงานประกอบอาชีพซึ่งส่งผลกระทบต่อทั้งร่างกายและจิตใจ ดังนั้นการประเมินคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพจึงมีความสำคัญในโรคหืด¹⁰ จากการที่การประเมินผลลัพธ์ในโรคหืดมีความสำคัญ และมีความหลากหลายในแต่ละการศึกษา ดังนั้น ในปี พ.ศ. 2553 National Institutes of Health (NIH) ได้ร่วมมือกับ the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ได้ทำการกำหนดมาตรฐานและรูปแบบของการประเมินผลลัพธ์การรักษาโรคหืดให้เป็นไปในทางเดียวกัน โดย NIH ได้มุ่งเน้นการประเมิน

ผลลัพธ์ที่ผู้ป่วยเป็นผู้รายงาน(patient-reported outcomes) โดยเฉพาะอย่างยิ่งการประเมินคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพ (health-related quality of life) เป็นตัวชี้วัดที่สำคัญในการประเมินการควบคุมโรคหืด⁸⁻⁹ ซึ่งในการศึกษาได้ทำการวัดเฉพาะสถานะสุขภาพที่ผู้ป่วยประเมินตนเองเท่านั้น

สรุป

จากผลการศึกษาพบว่าการใช้ยาในความถี่ 4-7 วันต่อสัปดาห์ มีเทคนิคการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดอย่างถูกต้อง การที่มีความรู้เกี่ยวกับข้อบ่งใช้และระยะเวลาการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดจะเพิ่มผลลัพธ์ในการรักษาทั้งผลการควบคุมโรคหืดในระดับควบคุมโรคได้และมีสถานะสุขภาพของผู้ป่วยที่อยู่ใน category ดีเพิ่มขึ้น ดังนั้น บุคลากรการแพทย์ควรให้ความรู้แก่ผู้ป่วยโรคหืดตลอดจนมีการติดตามการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดเพื่อให้เกิดการใช้ยาได้อย่างถูกต้อง สามารถเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา และทำให้การรักษาบรรลุเป้าหมายในที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication; 2007.
2. อภิชาติ คณิตทรัพย์, มุกดา หวังวีรวงศ์, บรรณาธิการ. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคหืดในประเทศไทย สำหรับผู้ใหญ่และเด็ก พ.ศ. 2555. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: สมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย; 2555.
3. Cochrane MG, Bala MV, Downs KE, Mauskopf J, Ben-Joseph RH. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. Chest 2000; 117: 542-50.
4. วชิร เลอমানกุล, ปารณีย์ มีแถม. การพัฒนาแบบสอบถามคุณภาพชีวิต SF-36 ฉบับภาษาไทย. ไทยเภสัชสาร 2543; 24: 92-111.

5. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005; 353: 487-97.
6. Boulet LP. Perception of the role and potential side effects of inhaled corticosteroids among asthmatic patients. Chest 1998; 113: 587-92.
7. Nimmo CJ, Reesor D, Chen NM, *et al.* Assessment of patient acceptance and inhalation technique of a pressurized aerosol inhaler and two breath-actuated devices. Ann Pharmacother 1993; 27: 922-7.
8. Busse WW, Morgan WJ, Taggart V, Togias A. Asthma outcomes workshop: Overview. J Allergy Clin Immunol 2012; 129: S1-8.
9. Shen J, Johnston M, Hays RD. Asthma outcome measures. Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res 2011; 11: 447-53.
10. ปรียานุช ศิริมัย, จุฬารักษ์ ลิ้มวัฒนานนท์, วัชรานุกูลสวัสดิ์. คุณภาพชีวิตด้านสุขภาพของผู้ป่วยโรคหืดที่เป็นผู้ใหญ่. วารสารแพทย์เขต 6-7 2550; 26: 81-91.

ABSTRACT

Sirimai P. Inhaled corticosteroids use patterns and patient outcomes in asthmatic patients. Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care 2012; 33: 43-49.

Pharmacy, Prachuap Khiri Khan Hospital. Ministry of Public Health.

The objective of this study was to determine the association between inhaled corticosteroids (ICSs) use patterns (frequency, inhalation technique and knowledge) and patient outcomes (controlled level of asthma and one item self-perception question of health status evaluation). A cross-sectional study was performed in out-patient asthma clinic at a general hospital. All patients were interviewed using developed questionnaire and were reviewed for inhalation techniques as well as knowledge of ICSs. The results showed that there were significance differences between patients with different ICS use patterns in outcomes evaluation. Multivariate analysis indicated that patients who used ICSs 4-7 days per week were associated with asthma controlled achievement (odds ratio [OR], 12.1; 95% confidence interval [CI], 2.44 – 59.79) and reported health status in good category (excellence, very good or good) significantly more than patients who had less frequent of ICSs taken (OR, 6.0; 95% CI, 1.37 - 26.07) adjusted for age, sex, disease duration, comorbidities and smoking status. In patients having ICSs corrected inhalation techniques were associated with asthma controlled achievement (OR, 1.04; 95% CI, 1.01 – 1.07) and reported health status in good category more than patients who had wrong ICSs inhalation techniques with significance (OR, 1.03; 95% CI, 1.00 – 1.06). Having knowledge on ICSs (indication and duration of use) was associated with asthma controlled achievement and reported better health status (OR, 1.02; 95 % CI, 1.00 – 1.04 and OR, 1.57; 95 % CI, 1.11 – 2.23) respectively. In summary by using one item self-perception question, results showed that patterns of ICSs use including frequency of 4-7 days per week, corrected ICSs techniques and knowledge on indication and duration of ICSs were associated with controlled level of asthma control and better reported health status.



ประโยชน์ของการปรับสูตรยาสูตรที่หนึ่ง ในการรักษาวัณโรคเสมหะบวกรายใหม่

ไพรัช เกตุรัตนกุล พ.บ.

สมคิด อุ้นเสมอธรรม พ.บ.

ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

สถาบันร่วมผลิตแพทย์ กรมการแพทย์-มหาวิทยาลัยรังสิต

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ที่จะวิเคราะห์ประโยชน์ของการขยายการรักษาระยะเข้มข้น และการเพิ่มยาอีแธมบิวตอลในระยะต่อเนื่อง ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคเสมหะบวกรายใหม่

การรวบรวมข้อมูล : เป็นการศึกษาย้อนหลังระยะเวลา 3 ปี โดยเลือกผู้ป่วยวัณโรคเสมหะบวกรายใหม่ที่มีผลการเพาะเชื้อและมีผลการรักษา แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้ (1) ผู้ป่วยทั้งหมด (2) ผู้ป่วยที่ยังมีผลเสมหะย้อมเชื้อเป็นบวกในเดือนที่สอง (3) ผู้ป่วยที่ดื้อยาไอโซไนอะซิด ตั้งแต่ก่อนเริ่มการรักษา และเปรียบเทียบผลการรักษาของการปรับสูตรยาในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

ผลการศึกษา : การศึกษานี้มีผู้ป่วยทั้งหมด 528 คน ผู้ป่วยที่มีผลเสมหะย้อมเชื้อเป็นบวกในเดือนที่สอง 123 คน และผู้ป่วยที่มีการดื้อยาไอโซไนอะซิด ตั้งแต่ก่อนเริ่มการรักษา 68 คน พบว่า การขยายระยะเข้มข้น ไม่มีประโยชน์ในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม การเพิ่มยาอีแธมบิวตอลในระยะต่อเนื่อง มีผลการรักษาล้มเหลวมากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด และกลุ่มที่มีผลเสมหะย้อมเชื้อเป็นบวกในเดือนที่สอง แต่มีแนวโน้มที่ผลการรักษาประสบความสำเร็จมากกว่าในกลุ่มที่ดื้อยาไอโซไนอะซิด ตั้งแต่ก่อนเริ่มการรักษา

สรุป : การขยายการรักษาระยะเข้มข้นในผู้ป่วยวัณโรคเสมหะบวกรายใหม่ไม่มีประโยชน์ ส่วนการเพิ่มยาอีแธมบิวตอลในระยะต่อเนื่อง ควรพิจารณาเป็นรายๆ ไป

บทนำ

จากรายงานขององค์การอนามัยโลก¹ ประเทศไทยจะมีผู้ป่วยวัณโรคเสมหะบวกรายใหม่มากกว่า 30,000 รายในแต่ละปี ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้จะเป็นแหล่งแพร่เชื้อในชุมชน ดังนั้น การค้นหาผู้ป่วย การวินิจฉัยโรค และการรักษาที่มีประสิทธิภาพจึงเป็นสิ่งสำคัญมากในงานวัณโรค เพื่อที่จะลดความรุนแรงของโรค ลดการเสียชีวิต ลดการแพร่เชื้อ และทำให้วัณโรคหมดไปในที่สุด

โดยทั่วไป ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่จะมีโอกาสต้อยาน้อย แนวทางการรักษาขององค์การอนามัยโลก² แนะนำให้ทำการรักษาด้วยยาสูตรที่ 1 ซึ่งประกอบด้วยยาไอโซไนอะซิด ไรแฟมปีซิน พัยราซิโนไมด์ อีแธมบิวตอล (HRZE) ใน 2 เดือนแรกที่เรียกว่า ระยะเข้มข้น (intensive phase) และให้ยาไอโซไนอะซิด ไรแฟมปีซิน (HR) อีก 4 เดือนที่เรียกว่าระยะต่อเนื่อง (continuation phase) ซึ่งเมื่อสิ้นสุดการรักษาในเดือนที่ 2 อาจมีผู้ป่วยที่ยังคงมีผลเสมหะย้อมเชื้อเป็นบวกอยู่ประมาณ ร้อยละ 20³⁻⁴ และมีการศึกษาพบว่า การที่เสมหะไม่เปลี่ยนจากบวกเป็นลบ (sputum no-conversion) นี้จะบ่งชี้ถึงผลการรักษาที่ล้มเหลว (failure) หรือมีการกลับเป็นซ้ำ (relapse)⁵⁻⁶ ดังนั้น การตรวจเสมหะย้อมเชื้อในเดือนที่ 2 จึงเป็นสิ่งสำคัญที่จะช่วยตัดสินใจในการขยายการรักษา ระยะเข้มข้นออกไปอีก 1 เดือน ถ้าผลการย้อมเชื้อเป็นบวก หรือปรับลดยาเข้าสู่ระยะต่อเนื่อง ถ้าผลการย้อมเชื้อเป็นลบ²

ในปี พ.ศ. 2552 องค์การอนามัยโลกได้ปรับปรุงแนวทางการรักษา โดยระบุว่า ไม่ว่าผลเสมหะย้อมเชื้อในเดือนที่ 2 จะเป็นอย่างไรก็ไม่แนะนำให้ขยายการรักษา ระยะเข้มข้นอีก ให้ปรับลดยาเข้าสู่การรักษา ระยะต่อเนื่องได้เลย และอาจเพิ่มยาอีแธมบิวตอลในระยะต่อเนื่อง ถ้าท้องถิ่นนั้นมีอุบัติการณ์ของการดื้อยาปฏิชีวนะต่อยาไอโซไนอะซิดสูง (primary INH resistance)⁷ การเปลี่ยนแปลงคำแนะนำนี้ สร้างความไม่แน่ใจให้แก่งานวัณโรคของประเทศต่างๆ ที่มีอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะต่อยาไอโซไนอะซิดสูง รวมทั้งประเทศไทยด้วย⁸⁻⁹

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ที่จะวิเคราะห์ประโยชน์ของการขยายการรักษา ระยะเข้มข้น และการเพิ่มยาอีแธมบิวตอลในระยะต่อเนื่อง ในผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะบวกรายใหม่ 3 กลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วยทั้งหมด ผู้ป่วยที่ยังมีผลเสมหะย้อมเชื้อเป็นบวกในเดือนที่ 2 และผู้ป่วยที่มีการดื้อยาปฏิชีวนะต่อยาไอโซไนอะซิด

วัสดุและวิธีการ

เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) ระยะเวลา 3 ปี ตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2550 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2553 โดยได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการวิจัยของโรงพยาบาลราชวิถีทำการรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียน ได้แก่ อายุ เพศ ผลการตรวจเลือดโรคเอดส์ (HIV) ผลเสมหะย้อมเชื้อเมื่อเริ่มการรักษา และเมื่อสิ้นสุดเดือนที่ 2 ผลการเพาะเชื้อวัณโรคก่อนการรักษา (pretreatment culture and drug susceptibility test) และผลการรักษา (outcomes)

ผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกจะถูกจำแนกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ (1) ผู้ป่วยทั้งหมด (2) ผู้ป่วยที่มีผลเสมหะย้อมเชื้อเป็นบวกในเดือนที่สอง (3) ผู้ป่วยที่มีการดื้อยาปฏิชีวนะต่อยาไอโซไนอะซิด

ผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มจะถูกจำแนกตามสูตรการรักษาว่า มีการขยายการรักษา ระยะเข้มข้นหรือไม่ และมีการเพิ่มยาอีแธมบิวตอลในระยะต่อเนื่องหรือไม่ ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาสูตรอื่น จะถูกจำแนกเป็นกลุ่มอื่นๆ

ประชากรที่ศึกษา

การศึกษานี้คัดเลือกผู้ป่วยวัณโรคเสมหะบวกรายใหม่จากผู้ป่วยวัณโรคที่ขึ้นทะเบียนที่งานโรคปอด โรงพยาบาลราชวิถี กรุงเทพมหานคร โดยต้องมีผลการเพาะเชื้อยืนยันว่าเป็นวัณโรค ผลการทดสอบความไวของยา และผลการรักษาผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่เพียงพอ หรือผลการเพาะเชื้อพบเป็นวัณโรคเทียม (non-tuberculous mycobacterium) จะถูกคัดออก

การวิเคราะห์ข้อมูล

จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลก ผู้ป่วยวัณโรคเสมหะบวกรายใหม่ในประเทศไทย มีอัตราการรักษาหายร้อยละ 86¹ ซึ่งเมื่อคำนวณโดยใช้สูตรของ Lwanga และ Lemeshow 1991 ที่ระดับความเชื่อมั่น ร้อยละ 95 จะได้จำนวนประชากรน้อยที่สุดที่ 250 ราย¹⁰ การวิเคราะห์ทางสถิติจะใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS 17.0 โดยมีค่า p-value ที่น้อยกว่า 0.05 เป็นค่าที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อมูลที่เป็น continuous variables จะนำเสนอด้วยค่า median และ interquartile range (IQR) ส่วนข้อมูลที่เป็น category variables จะนำเสนอเป็นจำนวนนับ (n) และค่าร้อยละ (%) ทำการวิเคราะห์ค่าสถิติด้วย Pearson Chi-square test หรือ Fisher's Exact test ตามความเหมาะสมของข้อมูล และมีการคำนวณ odds ratios และค่า 95% confidence intervals

นิยามศัพท์ที่ใช้ในการศึกษา

- สำเร็จ (success) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีผลการรักษาหาย (cure) หรือ ครบ (complete)
- ล้มเหลว (failure) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีผลการรักษาล้มเหลว คือ มีผลเสมหะย้อมเชื้อเป็นบวกในเดือนที่ 5 หรือ แพทย์ลงความเห็นว่าเป็นล้มเหลว และเปลี่ยนสูตรการรักษาหรือเสียชีวิตก่อนสิ้นสุดการรักษา

ผลการศึกษา

ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2550 จนถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2553 (3 ปี) มีผู้ป่วยวัณโรคเสมหะบวกรายใหม่ 856 คนได้รับการขึ้นทะเบียนที่โรงพยาบาลราชวิถี ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 528 คน (61.7%) ที่ได้รับการคัดเลือกเข้าในการศึกษา โดยเป็นผู้ป่วยชายมากกว่าผู้ป่วยหญิง และมี median age ที่ 37 ปี ได้รับการตรวจเลือดโรคเอดส์ 471 คน (89.2%) และพบผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอดส์ร่วมด้วย 80 คน

ในภาพรวมพบว่า ร้อยละ 19.9 ของผู้ป่วยในการศึกษานี้ มีการดื้อยาวัณโรคอย่างน้อย 1 ชนิด มีผู้ป่วย 68 คน ที่มีการดื้อยาปฏิชีวนะคือไอโซไนอะซิด หรือคิดเป็นร้อยละ 12.9 และมีผู้ป่วย 15 คน ที่มีการดื้อยาหลายขนาน (multi-drug resistance) หรือคิดเป็น ร้อยละ 2.8

เมื่อสิ้นสุดการรักษาระยะเข้มข้นที่ 2 เดือนมีผลการตรวจเสมหะย้อมเชื้อวัณโรค 360 คน (68.2%) และพบว่ายังให้ผลบวก 123 คน (23.3%) ผู้ป่วยวัณโรคในการศึกษานี้มีผลการรักษาล้มเหลว 105 คน คิดเป็น ร้อยละ 19.9 ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1

ประโยชน์ของการปรับสูตรยาสูตรที่ 1

กลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด

ผู้ป่วยทั้งหมด 528 คน ได้รับการรักษาด้วยการขยายการรักษาระยะเข้มข้น 179 คน มีผลการรักษาล้มเหลว 16 คน คิดเป็น ร้อยละ 8.9 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการขยายการรักษาระยะเข้มข้นและล้มเหลวร้อยละ 4.7 (OR 1.98, 95% CI 0.88-4.49; p=0.10) ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอื่นที่ไม่ใช่ HRZE ในระยะเข้มข้น 137 คน มีผลการรักษาล้มเหลว 79 คน คิดเป็น ร้อยละ 57.7 (OR 27.51, 95% CI 13.40-56.51; p<0.001)

ผู้ป่วยที่มีการเพิ่มยาอีแธมบิวตอล ในระยะต่อเนื่อง 30 คน พบการรักษาล้มเหลว 6 คน คิดเป็น ร้อยละ 20.0 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการเพิ่มยาอีแธมบิวตอลและล้มเหลว ร้อยละ 5.3 (OR 4.49, 95% CI 1.62-12.43; p=0.004) ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอื่นที่ไม่ใช่ HR ในระยะต่อเนื่อง 176 คน มีผลการรักษาล้มเหลว 82 คน คิดเป็นร้อยละ 46.6 (OR 15.65, 95% CI 8.84-27.71; p<0.001) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1. ข้อมูลผู้ป่วยวัณโรคในการศึกษา (n=528)

	ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
เพศ	ชาย	328	62.1
	หญิง	200	37.9
อายุ : ปี	Median (IQR)	37 (27-50)	
ผลตรวจเลือดโรคเอชไอวี			
	Negative	391	74.0
	Positive	80	15.2
	Unknown	57	10.8
การทดสอบความไวของยา	ไม่ดื้อยา	423	80.1
	ดื้อยารานาไมด็อกซิน	105	19.9
	ดื้อยา ไอโซไนอะซิด	68	12.9
	ดื้อยา ริแฟมปีซิน	15	2.8
	ดื้อยา อีแธมบิวตอล	12	2.3
	ดื้อยา สเตอริฟโตมัยซิน	53	10.0
	ดื้อยาหลายขนาน	15	2.8
ผลเสมหะย้อมเชื้อที่ 2 เดือน			
	Negative	237	44.9
	Positive	123	23.3
	Unknown	168	31.8
ผลการรักษา	สำเร็จ	423	80.1
	ล้มเหลว	105	19.9

ตารางที่ 2. ผลการรักษาจำแนกตามสูตรยาในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด (n=528)

สูตรยา	จำนวน	สำเร็จ N=423 (%)	ล้มเหลว N=105 (%)	Crude OR (95% CI)	p-value
ระยะเข้มข้น					
ไม่ขยาย	212	202 (95.3)	10 (4.7)	Reference	
ขยาย	179	163 (91.1)	16 (8.9)	1.98 (0.88-4.49)	0.100
อื่นๆ	137	58 (42.3)	79 (57.7)	27.51 (13.40-56.51)	<0.001*
ระยะต่อเนื่อง					
ไม่เพิ่ม อีแธมบิวตอล	322	305 (94.7)	17 (5.3)	Reference	
เพิ่ม อีแธมบิวตอล	30	24 (80.0)	6 (20.0)	4.49 (1.62-12.43)	0.004*
อื่นๆ	176	94 (53.4)	82 (46.6)	15.65 (8.84-27.71)	<0.001*

* มีนัยสำคัญทางสถิติ p<0.05

กลุ่มผู้ป่วยที่ผลเสมหะย้อมเชื้อเป็นบวกในเดือนที่ 2

เมื่อสิ้นสุดการรักษาในเดือนที่ 2 มีผู้ป่วยที่ยังมีผลเสมหะย้อมเชื้อเป็นบวก 123 คน ได้รับการรักษาด้วยการขยายการรักษาระยะเข้มข้น 101 คน มีผลการรักษาล้มเหลว 8 คน คิดเป็น ร้อยละ 7.9 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการขยายการรักษาระยะเข้มข้นและล้มเหลว ร้อยละ 9.1 (OR 0.86, 95% CI 0.10-7.60; $p=0.89$) ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอื่นที่ไม่ใช่ HRZE ในระยะเข้มข้น 11 คน มีผลการรักษาล้มเหลว 6 คน คิดเป็น ร้อยละ 54.5 (OR 12.0, 95% CI 1.12-128.84; $p=0.04$)

ผู้ป่วยที่มีการเพิ่มยาอีแธมบิวตอลในระยะต่อเนื่อง 14 คน พบการรักษาล้มเหลว 4 คน คิดเป็น ร้อยละ 28.6 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการเพิ่มยาอีแธมบิวตอล และล้มเหลวร้อยละ 5.9 (OR 6.40, 95% CI 1.47-27.83; $p=0.02$) ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอื่นที่ไม่ใช่ HR ในระยะต่อเนื่อง 24 คน มีผลการรักษาล้มเหลว 6 คน คิดเป็นร้อยละ 25.0 (OR 5.33, 95% CI 1.47-19.42; $p=0.01$) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3. ผลการรักษาจำแนกตามสูตรยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังมีผลเสมหะย้อมเชื้อเป็นบวกในเดือนที่ 2 ($n=123$)

สูตรยา	จำนวน	สำเร็จ N=108 (%)	ล้มเหลว N=15 (%)	Crude OR (95% CI)	p-value
ระยะเข้มข้น					
ไม่ขยาย	11	10 (90.9)	1 (9.1)	Reference	
ขยาย	101	93 (92.1)	8 (7.9)	0.86 (0.10-7.60)	0.89
อื่นๆ	11	5 (45.5)	6 (54.5)	12.00 (1.12-128.84)	0.04*
ระยะต่อเนื่อง					
ไม่เพิ่ม อีแธมบิวตอล	85	80 (94.1)	5 (5.9)	Reference	
เพิ่ม อีแธมบิวตอล	14	10 (71.4)	4 (28.6)	6.40 (1.47-27.83)	0.02*
อื่นๆ	24	18 (75.0)	6 (25.0)	5.33 (1.47-19.42)	0.01*

* มีนัยสำคัญทางสถิติ $p<0.05$

กลุ่มผู้ป่วยดื้อยาปฐมภูมิต่อยาไอโซไนอะซิด

ในการศึกษานี้ มีผู้ป่วยดื้อยาปฐมภูมิต่อยาไอโซไนอะซิด 68 คน ได้รับการรักษาด้วยการขยายการรักษาระยะเข้มข้น 18 คน มีผลการรักษาล้มเหลว 5 คน คิดเป็น ร้อยละ 27.8 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการขยายการรักษาระยะเข้มข้น และล้มเหลวร้อยละ 30.8 (OR 0.87, 95% CI 0.23-3.26; $p=0.83$) ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอื่นที่ไม่ใช่ HRZE ในระยะเข้มข้น 24 คน มีผลการรักษาล้มเหลว

13 คน คิดเป็นร้อยละ 54.2 (OR 2.56, 95% CI 0.84-8.46; $p=0.09$)

ผู้ป่วยที่มีการเพิ่มยาอีแธมบิวตอลในระยะต่อเนื่อง 3 คน ไม่พบการรักษาล้มเหลว เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการเพิ่มยาอีแธมบิวตอล และล้มเหลวร้อยละ 37.9 ($p=0.53$) ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอื่นที่ไม่ใช่ HR ในระยะต่อเนื่อง 36 คน มีผลการรักษาล้มเหลว 15 คน คิดเป็น ร้อยละ 41.7 (OR 1.17, 95% CI 0.43-3.18; $p=0.76$) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4. ผลการรักษาจำแนกตามสูตรยาในกลุ่มผู้ป่วยดื้อยาปฏิชีวนะต่อยาไอโซไนอะซิด (n=68)

สูตรยา	จำนวน	สำเร็จ N=42 (%)	ล้มเหลว N=26 (%)	Crude OR (95% CI)	p-value
ระยะเข้มข้น					
ไม่ขยาย	26	18 (69.2)	8 (30.8)	Reference	
ขยาย	18	13 (72.2)	5 (27.8)	0.87 (0.23-3.26)	0.83
อื่นๆ	24	11 (45.8)	13 (54.2)	2.56 (0.84-8.46)	0.09
ระยะต่อเนื่อง					
ไม่เพิ่ม อีแธมบิว	29	18 (62.1)	11 (37.9)	Reference	
ดอล					
เพิ่ม อีแธมบิวดอล	3	3 (100.0)	0 (0)	-	0.53
อื่นๆ	36	21 (58.3)	15 (41.7)	1.17 (0.43-3.18)	0.76

วิจารณ์

การรักษาผู้ป่วยวัณโรคที่มีการดื้อยาไอโซไนอะซิด จะมีการรักษาที่ไม่ดีเท่าผู้ป่วยที่ไม่มีการดื้อยา¹¹ ดังนั้น จึงมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งในหลายๆ ประเทศที่มีการรักษาที่ไม่ดี อัตราการดื้อยาปฏิชีวนะต่อยาไอโซไนอะซิดในการศึกษานี้ อยู่ในระดับสูงที่ร้อยละ 12.9 ซึ่งสูงกว่าค่าเฉลี่ยทั่วโลกที่ร้อยละ 7.4 ผลการรักษาในการศึกษานี้ จึงน่าสนใจ และมีประโยชน์ในการประเมินประสิทธิภาพของการใช้ยาสูตรต่างๆ เพื่อเป็นข้อมูลในการกำหนดสูตรยาที่เหมาะสม ในการรักษาวัณโรคปอดเสมหะบวกรายใหม่ในประเทศไทย

การศึกษานี้ไม่พบประโยชน์ของการขยายระยะเวลาการรักษาระยะเข้มข้น และการเพิ่มยาอีแธมบิวดอล ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด กลุ่มผู้ป่วยที่มีผลเสมหะย้อมเชื้อเป็นบวกในเดือนที่ 2 และกลุ่มที่มีการดื้อยาปฏิชีวนะต่อยาไอโซไนอะซิด สูตรการรักษาที่มียา rifampicin ตลอดระยะเวลา 6 เดือน จะมีประสิทธิภาพดีกว่าและเพียงพอในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคเสมหะบวกรายใหม่ แม้จะมีอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะต่อยาไอโซไนอะซิด สูงถึงร้อยละ 12.9

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังมีผลเสมหะย้อมเชื้อเป็นบวกในเดือนที่ 2 การขยายหรือไม่ขยายการรักษาระยะเข้มข้น ไม่ได้ทำให้ผลการรักษามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ อาจเนื่องจากการที่ยังมีผลเสมหะย้อมเชื้อเป็นบวกในเดือนที่ 2 ไม่ได้สัมพันธ์กับการดื้อยาก่อนการรักษา ดังจะเห็นได้จากผลการศึกษานี้¹³ และจากการศึกษานี้ด้วย (ไม่ได้แสดงข้อมูลในส่วนนี้)

เป็นที่น่าแปลกใจว่า การเพิ่มยาอีแธมบิวดอลในระยะต่อเนื่อง จะมีผลการรักษาที่ล้มเหลวมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด และกลุ่มผู้ป่วยที่ยังมีผลเสมหะย้อมเชื้อเป็นบวกในเดือนที่ 2 ทั้งนี้ อาจเนื่องจากความลำเอียงในการเลือกสูตรยา เพราะการให้ยามากกว่าปกติ มักจะเป็นสิ่งที่กระทำกันในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น มีรอยโรคมากกว่า มีการติดเชื้อเอชไอวีด้วย หรือมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องอื่นๆ มีการตอบสนองต่อการรักษาที่ไม่ดี เป็นต้น ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้จะมีโอกาสเป็นวัณโรคดื้อยามากกว่า จึงมีผลการรักษาที่ล้มเหลวมากกว่า อย่างไรก็ตาม การเพิ่มยาอีแธมบิวดอลในระยะต่อเนื่อง มีแนวโน้มผล

การรักษาที่ดีกว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการดื้อยาปฏิชีวนะต่อยาไอโซไนอะซิด ซึ่งเป็นการสนับสนุนประโยชน์ของการเพิ่มยาอีแรมบิวตอลในการป้องกันปัญหาการดื้อยา rifampicin protection)

การแพ้ยาเป็นสาเหตุที่สำคัญที่ทำให้ไม่สามารถใช้ยาสูตรมาตรฐานสูตรที่ 1 ได้ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะมีผลการรักษาที่ล้มเหลวมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา rifampicin ตลอด 6 เดือน

ข้อจำกัดที่สำคัญของการศึกษานี้คือ เป็นการศึกษาย้อนหลัง กลุ่มวัณโรคดื้อยาปฏิชีวนะต่อยาไอโซไนอะซิดมีจำนวนประชากรน้อยเกินไป และอาจมีความไม่แน่นอนในการรับประทานยาอย่างต่อเนื่อง เพราะไม่มีการกำกับกับการกินยา อย่างไรก็ตาม ได้มีการรวบรวมและทบทวนข้อมูลต่างๆ อย่างระมัดระวังมากที่สุด เพื่อลดข้อจำกัดดังกล่าว ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ จะมีความชัดเจนขึ้นหากมีการศึกษาในแบบ prospective โดยมีขนาดประชากรที่มากกว่านี้ และมีการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ multivariate analysis

สรุป

แม้จะมีอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะต่อยาไอโซไนอะซิดสูง สูตรยารักษาผู้ป่วยวัณโรคเสมหะบวกรายใหม่ ที่มียา rifampicin ตลอดระยะเวลาการรักษา 6 เดือน ยังมีประสิทธิภาพดี การศึกษานี้สนับสนุนแนวทางการรักษาที่ไม่แนะนำให้ขยายการรักษาระยะเข้มข้นส่วนการเพิ่มยาอีแรมบิวตอลในระยะต่อเนื่อง ควรพิจารณาเป็นรายๆ ไป

เอกสารอ้างอิง

- World Health Organization. WHO report 2011: Global Tuberculosis Control. Geneva: World Health Organization 2011, WHO/HTM/TB/2011.16.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd edition. Geneva: World Health Organization 2003, WHO/CDS/TB/2003.313.
- Bawri S, Ali S, Phukan C, *et al.* A study of sputum conversion in new smear positive pulmonary tuberculosis cases at the monthly intervals of 1st, 2nd and 3rd month under direct observed treatment, short course (DOTS) regimen. Lung India 2008; 25:118-23.
- Wang JY, Lee LN, Yu CJ, *et al.* Tami Group. Factors influencing time to smear conversion in patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. Respiriology 2009; 14:1012-9.
- Zhao FZ, Levy MH, Wen S. Sputum microscopy results at two and three months predict outcome of tuberculosis treatment. Int J Tuberc Lung Dis 1997; 1:570-2.
- Salaniponi FM, Christensen JJ, Gausi F, *et al.* Sputum smear status at two months and subsequent treatment outcome in new patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3:1047-8.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis guidelines, 4th edition. Geneva: World Health Organization 2009, WHO/HTM/TB/2009.420.
- Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, *et al.* Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. N Eng J Med 1998; 338:1641-9.
- Riantawan P, Punnotok J, Chaisuksuwan R, Pransujarit V. Resistance of Mycobacterium tuberculosis to antituberculosis drugs in the central region of Thailand, 1996. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2:616-20.
- Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies - a practical manual. Geneva: World Health Organization 1991.
- Menzies D, Benedetti A, Paydar A, *et al.* Effect of duration and intermittency of rifampin on tubercu-

- losis treatment outcomes: A systematic review and meta-analysis. Plos Med 2009; 6: e1000146.
12. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva: World Health Organization 2008, WHO/HTM/TB/2008.394.
13. Caetano Mota P, Carvalho A, Valente I, *et al.* Predictors of delayed sputum smear and culture conversion among a Portuguese population with pulmonary tuberculosis. Rev Port Pneumol 2012; 18:72-9.

ABSTRACT

Kateruttanakul P, Unsematham S. The Benefits of Category-I Regimen Modification in New Smear-Positive Tuberculosis. Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care 2012; 33: 50-57.

Department of Medicine, Rajavithi Hospital, College of Medicine, Rangsit University.

Objective : To explore the benefits of the intensive phase extension and ethambutol addition in the continuation phase among different groups of new smear-positive pulmonary tuberculosis patients.

Design: A 3-year retrospective cohort study. New sputum culture-positive tuberculosis patients with known treatment outcomes were selected and were categorized into three different groups: (1) overall, (2) 2-month smear-positive patients, (3) pretreatment isoniazid-resistant patients. Statistically differences on treatment outcomes between treatment regimens in different groups of patients were described.

Result: Five hundred and twenty-eight patients were sputum culture-positive cases and had treatment outcomes, of which 123 patients were persisting positive smear after 2 months of treatment and 68 patients were pretreatment isoniazid resistance. The benefits of the intensive phase extension could not be demonstrated in all three groups. Ethambutol addition in the continuation phase was significantly associated with greater treatment failure among overall group and no-conversion patients. The addition of ethambutol had a tendency for success among pretreatment isoniazid-resistant patients.

Conclusion: The intensive phase extension was not recommended and ethambutol addition in the continuation phase should be considered individually.



Pulmonary Veno-occlusive Disease

นภัทร ชิตวรกร พ.บ.

แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) เป็นโรคที่พบบได้น้อย โดยได้รับการรายงานเป็นครั้งแรกเมื่อ 70 ปีก่อน¹ ปัจจุบัน PVOD ถูกจัดเป็น subgroup ของ pulmonary artery hypertension (PAH) โดยถูกจัดเป็นกลุ่ม¹⁻² โดยนิยามของ PAH นั้น ประกอบด้วย mean pulmonary arterial pressure (mPAP) ≥ 25 mmHg ขณะพัก และ pulmonary capillary wedge pressure (Pcwp) ≤ 15 mmHg²

ในขณะที่พยาธิสภาพของเส้นเลือดที่เปลี่ยนแปลงใน PAH จะพบที่ตำแหน่ง pre-capillary pulmonary arteries พยาธิสภาพใน PVOD จะพบที่ post-capillary venous pulmonary vessels^{1,3} อย่างไรก็ตาม อาการแสดงของโรคทั้ง 2 นี้ไม่แตกต่างกัน แต่การพยากรณ์โรคของ PVOD เลวกว่า PAH อย่างชัดเจน รวมทั้งการตอบสนองกับยากีแตกต่างกันด้วย ดังนั้น การวินิจฉัยแยกโรค PVOD จาก PAH จึงมีความสำคัญในทางเวชปฏิบัติ

ระบาดวิทยา (Epidemiology)

เนื่องจาก PVOD เป็นโรคที่พบบได้น้อย จึงยังไม่มีการศึกษาที่รายงานถึงความชุกและอุบัติการณ์จริงของโรคนี้ อย่างไรก็ตาม Montani และคณะ ได้ประมาณอุบัติการณ์ของ idiopathic PVOD ในประเทศฝรั่งเศสไว้ อยู่ที่ 0.1-0.2 ต่อ 1,000,000 ราย โดยคำนวณจากอุบัติการณ์ของ idiopathic PAH จาก French National PAH Registry อย่างไรก็ตาม PVOD สามารถพบร่วมกับโรคอื่น เช่น HIV infection, connective tissue disease (CTD), bone marrow transplant, sarcoidosis, pulmonary Langerhans cell

granulomatosis ซึ่งอาจทำให้อุบัติการณ์จริงสูงกว่าค่าที่ประมาณไว้⁴

มีรายงานการเกิดโรคนี้ในผู้ป่วยตั้งแต่อายุ 2 เดือน ถึง 74 ปี^{3,5} อย่างไรก็ตามอายุเฉลี่ยที่พบโรคนี้อยู่ที่ประมาณ 40-52 ปี^{3,6} โดยเมื่อเปรียบเทียบกับอายุของผู้ป่วยในกลุ่ม PAH พบว่าไม่แตกต่างกัน^{3,6}

โดยทั่วไป PAH มักพบในเพศหญิงมากกว่าชาย แต่ในทางตรงกันข้าม PVOD กลับพบในเพศชายในอัตราส่วนที่ใกล้เคียงหญิง หรือบางรายงานพบในเพศชายมากกว่าหญิง^{3,6}

ปัจจัยเสี่ยง (Risk factors)

ปัจจัยทางพันธุกรรม (Genetic factors)

Voordes และคณะ ได้รายงานถึง PVOD ที่เกิดในเด็กอายุ 2 เดือน ซึ่งมีประวัติครอบครัวว่ามีพี่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น PVOD เช่นกัน⁵ ทำให้เชื่อว่าพันธุกรรมเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งในโรคนี้ ก่อให้เกิดการศึกษาทางด้านพันธุกรรมในโรค PVOD ส่งผลให้ในปัจจุบันมีรายงานถึง BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor type II) mutation หลายรายงาน^{3, 7-8} อย่างไรก็ตามอัตราส่วนของ BMPR2 mutation ที่พบใน familial PVOD มีจำนวนร้อยละ 23 ซึ่งน้อยกว่าอัตราส่วน BMPR2 mutation ที่พบใน familial PAH (84%)⁹ ส่วน idiopathic PAH พบ BMPR2 mutation ได้ร้อยละ 10-40¹⁰

โรคอโตอิมมูน (Autoimmune disease)

Dorfmüller และคณะ ได้ทำการศึกษาพยาธิสภาพจากเนื้อเยื่อปอดในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นระยะสุดท้ายของ PAH associated with CTD ผลการศึกษาพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพเด่นที่หลอดเลือดดำและหลอดเลือดดำขนาดเล็ก (veins or pre-septal venules) พบได้ถึงร้อยละ 75 (6 จาก 8 ราย) ในขณะที่ถ้าเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น non-CTD PAH จะพบพยาธิสภาพที่หลอดเลือดดำเพียงร้อยละ 17.2 (5 จาก 29 ราย)¹¹ จากการศึกษาจึงทำให้เกิดสมมติฐานว่า สาเหตุที่ผู้ป่วยกลุ่ม CTD associated PAH มีการตอบสนองต่อการรักษาที่จำเพาะต่อ PAH ที่ไม่ดี เนื่องมาจากพยาธิสภาพส่วนใหญ่เกิดที่หลอดเลือดดำมากกว่า อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์ของ PVOD และโรคอโตอิมมูน ยังไม่มีหลักฐานชัดเจน นอกจากนี้ Montani และคณะ กลับพบว่า autoimmune background (antinuclear, antiphospholipid และ thyroid antibodies) ในผู้ป่วยกลุ่ม PVOD ไม่ต่างจากผู้ป่วยกลุ่ม PAH แต่อย่างใด³

การสัมผัสสารพิษและบุหรี่ (Toxic and tobacco exposure)

ในปัจจุบัน ความสัมพันธ์กับยาลดความอ้วน (anorexigens: fenfluramine derivatives) ในผู้ป่วย PVOD ยังไม่มีหลักฐานชัดเจน ซึ่งต่างจากผู้ป่วย PAH ที่พบความ

เสี่ยงในการเกิดโรคในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอย่างชัดเจน¹²⁻¹³ โดย Montani และคณะ พบว่าจำนวนผู้ป่วย PVOD ที่มีประวัติการได้รับยาในกลุ่มนี้พบได้ร้อยละ 4.2 เปรียบเทียบกับในผู้ป่วยกลุ่ม PAH ที่พบประวัติการได้รับยาในกลุ่มนี้ได้ถึงร้อยละ 33.3 ($p < 0.01$)³

ความสัมพันธ์กับยาหรือสารอื่นๆ ในผู้ป่วย PVOD ยังไม่ชัดเจน เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่เป็นเพียงแค่วางงานตัวอย่างผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม ยาที่มีการรายงานในผู้ป่วย PVOD ส่วนใหญ่เป็นยาเคมีบำบัด ซึ่งมีความหลากหลายของสูตรยา อาทิ bleomycin, mitomycin ร่วมกับ cisplatin,¹⁴ bleomycin/mitomycin/cisplatin ร่วมกับ vinblastine,¹⁵ BCNU (carmustine)¹⁶ จึงทำให้ความสัมพันธ์จากยาชนิดต่างๆ กับความเสี่ยงในการเกิดโรคนี้ไม่ชัดเจน

สำหรับปัจจัยด้านการสูบบุหรี่ จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย PVOD มีอัตราการสูบบุหรี่ (ประเมินจากจำนวน pack/year) มากกว่าผู้ป่วยกลุ่ม PAH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลนี้ไม่ได้เป็นจากการที่ผู้ป่วยกลุ่ม PVOD เป็นเพศชายในอัตราส่วนที่มากกว่ากลุ่ม PAH เนื่องจากเมื่อเปรียบเทียบตามเพศแล้ว จำนวน pack/year ที่เพิ่มขึ้นนี้ พบทั้งในเพศชายและหญิง³

พยาธิวิทยา (Histopathology)

พยาธิสภาพส่วนใหญ่จะอยู่ที่ post-capillary ของ pulmonary vasculature อย่างไรก็ตาม อาจตรวจพบพยาธิสภาพในหลอดเลือดแดงได้เช่นกัน ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบเป็น loose, fibrous remodeling ของชั้น intima ที่ตำแหน่ง septal veins และ pre-septal venules โดยอาจเป็นมากจนกระทั่งอุดตันหลอดเลือดทั้งหมด ความผิดปกติที่เกิดขึ้นที่ตำแหน่ง pre-septal venules ถือเป็นลักษณะที่จำเป็นในการวินิจฉัยโรคนี้^{4,10} เนื่องมาจากความผิดปกติที่เกิดขึ้นในตำแหน่ง septal vein สามารถเกิดจากสาเหตุอื่นๆ ได้ อาทิ ตามหลังการทำ catheter ablation ในผู้ป่วยที่เป็น atrial fibrillation¹⁷ พยาธิสภาพของ septal vein มักเป็น paucicellular, cushion-like fibrous obstruction ในขณะที่พยาธิสภาพของ pre-septal venule จะเป็น dense pattern โดยมีการเพิ่มจำนวนของเซลล์ รวมถึงเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ

พยาธิสภาพอื่นๆ ที่พบร่วม ได้แก่ การขยายขนาดของท่อน้ำเหลืองบริเวณปอดและเยื่อหุ้มปอด

นอกจากนี้ การอุดตันของ post-capillary vasculature ทำให้เกิด capillary angiectasia และ capillary angioproliferation ส่งผลให้เกิดการหนาตัวของ alveolar septal capillary^{3, 9-10}

Occult pulmonary hemorrhage พบได้บ่อยในผู้ป่วย PVOD อาจพบ intra-alveolar haemorrhage และ hemosiderin-laden macrophages^{3,9}

ลักษณะทางคลินิก (Clinical features)

อาการและอาการแสดงของโรคนี้ไม่แตกต่างจาก PAH และทำให้การแยกโรคทั้งสองโดยการอาศัยจากประวัติและการตรวจร่างกายเป็นไปได้ยาก

อาการนำที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการเหนื่อยแบบค่อยเป็นค่อยไป (progressive dyspnea) โดยอาการในช่วงแรกอาจไม่ชัดเจน ทำให้ผู้ป่วยอาจมาพบแพทย์ซ้ำ และเกิดความล่าช้าในการวินิจฉัย ส่งผลให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการเหนื่อยที่เป็นค่อนข้างมากในขณะที่ได้รับการวินิจฉัย (NYHA FC III-IV) เช่นเดียวกับผู้ป่วยโรค PAH⁴

สำหรับอาการไอเป็นเลือดนั้น เดิมเชื่อว่าผู้ป่วย PVOD น่าจะมีอาการไอเป็นเลือดบ่อยกว่าผู้ป่วย PAH เพราะ PVOD สามารถทำให้เกิด alveolar hemorrhage ได้ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่าอาการไอเป็นเลือดใน PVOD และ PAH ไม่แตกต่างกัน³

การตรวจร่างกายระบบหัวใจและหลอดเลือดพบ loud P₂ และ systolic murmur ของ tricuspid regurgitation พบอาการแสดงของหัวใจล้มเหลวฝั่งขวา (right-sided heart failure) ได้ในระยะหลังของโรค การตรวจร่างกายทางระบบการหายใจ อาจได้ยิน crackles ได้ โดยมีรายงานว่าพบ crackles ได้ในผู้ป่วย 6 จาก 11 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น PVOD¹⁸ พบ clubbing และ Raynaud's phenomenon ได้ทั้งใน PVOD และ PAH ไม่แตกต่างกัน³

การตรวจสืบค้นเพิ่มเติม (Investigation)

ภาพรังสีทรวงอก (Chest radiography)

การตรวจภาพรังสีทรวงอก พบลักษณะของ PAH ได้แก่ main pulmonary artery enlargement ร่วมกับลักษณะของ postcapillary congestion คือ prominent septal (Kerley B) lines นอกจากนี้ อาจพบ pleural effusion ร่วมด้วยได้ ลักษณะที่พบได้แต่ไม่บ่อย ได้แก่ multifocal airspace consolidation ซึ่งแสดงถึง parenchymal hemorrhage, pulmonary edema, หรือ pulmonary infarction¹⁹

High resolution computed tomography (HRCT)

มีหลายการศึกษาที่พบว่า HRCT สามารถแยกระหว่าง PVOD และ PAH ได้ โดยพบว่าในผู้ป่วยที่เป็น PVOD จะพบความผิดปกติจาก HRCT ได้แก่ centrilobular ground-glass opacities, septal lines และ mediastinal lymph node enlargement ได้มากกว่าในกลุ่ม PAH อย่างมีนัยสำคัญ^{3,20} โดยมีการศึกษา พบว่า การที่พบลักษณะดังที่ได้กล่าวไปแล้ว 2 ข้อขึ้นไป มีความไว และความจำเพาะในการวินิจฉัยแยกโรค PVOD ออกจาก PAH ถึงร้อยละ 75 และ 84.6 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น PVOD อาจพบลักษณะดังกล่าวเพียงแค่ 1 ข้อ หรือไม่พบลักษณะดังกล่าวเลย²⁰

การตรวจสมรรถภาพปอด (Pulmonary function test & Oxygen parameter)

พบได้ตั้งแต่ normal, restriction และ obstruction¹⁸ โดยเมื่อเปรียบเทียบค่า parameter ต่างๆ อันได้แก่ FEV₁ (forced expiratory volume in 1 second), TLC (total lung capacity), VC (vital capacity) และ FEV₁/VC พบว่าไม่แตกต่างกันกับผู้ป่วยในกลุ่ม PAH³

การตรวจ DL_{CO} (diffusing lung capacity of carbon monoxide) ส่วนใหญ่พบว่าค่า DL_{CO} จะลดต่ำลง อย่างไรก็ตาม DL_{CO} อาจปกติหรือสูงกว่าปกติได้โดยอธิบายจากภาวะ alveolar hemorrhage ที่อาจพบได้ในภาวะ PVOD อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Montani และคณะ พบว่า DL_{CO} และ DL_{CO}/VA (diffusing lung capacity of carbon monoxide/alveolar volume) ในผู้ป่วยที่เป็น PVOD มีค่า

ต่ำกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม PAH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้จากการศึกษานี้ยังพบว่า ค่า DLCO ที่น้อยกว่า 55 มีความไว 64.3% และความจำเพาะ 89.5% ในการวินิจฉัยแยก PVOD ในกลุ่มผู้ป่วย PAH³

ค่า PaO₂ ขณะพักในผู้ป่วย PVOD มีค่าต่ำกว่า PAH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (61 ± 17 mmHg เทียบกับ 75 ± 14 mmHg ตามลำดับ)³ โดยสาเหตุที่ PaO₂ ในผู้ป่วยกลุ่ม PVOD ต่ำอาจเป็นเพราะในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีภาวะ pulmonary edema หรือ pulmonary hemorrhage ร่วมด้วย

การทดสอบ 6-minute walk (6MWT) พบว่าระยะทางการทดสอบมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา โดยในการศึกษาจาก Rabiller และคณะ พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม PVOD สามารถเดินได้ระยะทางน้อยกว่ากลุ่ม PAH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (216 ± 138 ม. เทียบกับ 372 ± 82 ม. ตามลำดับ, $p=0.02$)⁶ ในขณะที่การศึกษาจาก Montani และคณะ พบว่าระยะทางของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (ระยะทางใน PVOD 273.7 ± 137.2 ม. เทียบกับ PAH 283.3 ± 127.8 ม., $p=0.81$) อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบว่าระดับ O₂ ที่ต่ำที่สุด ในกลุ่ม PVOD ต่ำกว่าในกลุ่ม PAH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (80.3 ± 8.9 เทียบกับ 87.2 ± 7.1 , ตามลำดับ $p=0.015$)³

Bronchoalveolar lavage (BAL)

โดยปกติ bronchoscopy ไม่ได้ทำเป็นประจำในผู้ป่วยกลุ่ม PAH และการทำ transbronchial biopsy ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ถือว่าเป็นข้อห้าม อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็น PVOD การทำ BAL อาจมีประโยชน์ในการแยกโรค โดยในขณะที่ส่องกล้อง จะพบลักษณะ hyperaemia ที่บริเวณ lobar และ segmental bronchi ซึ่งเกิดจาก vascular engorgement²¹

ผลการตรวจสารน้ำที่ได้จากการทำ BAL ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบในผู้ป่วย PVOD และ PAH พบว่าจำนวนเซลล์ในกลุ่ม PVOD มีแนวโน้มสูงกว่ากลุ่ม PAH ($410,250 \pm 366,500$ เซลล์/มล. ต่อ $204,300 \pm 158,200$ เซลล์/มล., ตามลำดับ) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁶

สำหรับ haemosiderin-laden macrophages พบได้ในกลุ่มผู้ป่วย PVOD $40 \pm 37\%$ เปรียบเทียบกับในกลุ่ม PAH ที่พบ haemosiderin-laden macrophages ได้ $3 \pm 6\%$ ซึ่งแตก

ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.004$) ส่วน Golde score ผลเป็นไปในทางเดียวกันคือ Golde score ในกลุ่ม PVOD สูงกว่ากลุ่ม PAH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (81 ± 88 ต่อ 4 ± 10 , ตามลำดับ $p=0.002$)⁶ ซึ่งสามารถอธิบายเหตุผลนี้ได้จากการที่ PVOD มีภาวะ occult alveolar hemorrhage

Hemodynamic

พบว่า hemodynamic parameter ของ PVOD และ PAH ไม่แตกต่างกัน ยกเว้น mean systolic arterial pressure และ right atrial pressure ที่ผู้ป่วยในกลุ่ม PVOD จะมีค่าต่ำกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม PAH อย่างมีนัยสำคัญ³

Pulmonary capillary wedge pressure (Ppcw)

เดิมเคยมีความเชื่อว่า ในผู้ป่วยที่เป็น severe PAH ที่มีภาพรังสีทรวงอกที่เข้าได้กับภาวะ pulmonary congestion ร่วมกับมี Ppcw ที่สูง เป็นข้อมูลที่บ่งบอกว่าผู้ป่วยน่าจะเป็น PVOD⁹ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาหลายการศึกษาพบว่าค่า Ppcw ในผู้ป่วยที่เป็น PVOD มักอยู่ในเกณฑ์ปกติ และไม่แตกต่างกับผู้ป่วยในกลุ่ม PAH^{3, 6, 18}

สาเหตุที่ค่า Ppcw ในผู้ป่วย PVOD ปกติ มีผู้อธิบายว่า⁴ การวัด Ppcw จะทำการ occlude pulmonary artery ด้วย inflated balloon ดังนั้น ความดันที่วัดได้ จะเป็นความดันของ pulmonary vein ที่ขนาดเท่ากับขนาดของ pulmonary artery ที่โดน occlude ซึ่งเป็นตำแหน่งที่อยู่ปลายต่อตำแหน่งของรอยโรค (รูปที่ 6) การวัด Pc (capillary pressure) ที่ตำแหน่งที่เกิดพยาธิสภาพจริงจึงจะเป็นการบอกถึงความดันที่เกิดขึ้นจากตัวโรค ซึ่งยังไม่สามารถทำได้ในปัจจุบัน

Acute vasodilator testing

ในกลุ่มผู้ป่วย PAH การทำ acute vasodilator testing ได้ประโยชน์ได้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ กล่าวคือ ถ้าผลเป็นกลุ่ม responder (mPAP ต้องลดลงจากค่า baseline มากกว่า 10 mmHg และค่า mPAP หลังทดสอบต้องน้อยกว่า 40 mmHg รวมทั้ง cardiac output เท่าเดิมหรือเพิ่มขึ้น)² สามารถบอกถึงการตอบสนองต่อการใช้ยา calcium channel blockers (CCB) และบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ดี เมื่อเทียบกับกลุ่ม nonresponders²²

ในผู้ป่วย PVOD การทำ acute vasodilator test ด้วยยาต่างๆ ไม่ว่าจะเป็น CCB, prostacyclin, nitric oxide (NO) หรือ adenosine อาจทำให้เกิดภาวะ pulmonary edema ได้ทันทีขณะทำการทดสอบ 18 อย่างไรก็ตาม Montani และคณะ ได้ทำ acute vasodilator testing ในผู้ป่วยที่เป็น PVOD จำนวน 24 ราย โดยการใช้ inhaled NO (10 ppm for 5–10 min) พบว่าไม่เกิดภาวะ acute pulmonary edema³ จากการศึกษานี้อาจพอสืบได้ว่าการใช้ inhaled NO มีความปลอดภัยในผู้ป่วย PVOD

นอกจากนี้ ถึงแม้ในผู้ป่วย PVOD ที่ได้ทำ acute vasodilator test และผลการทดสอบได้ผลเป็นกลุ่ม responder ร่วมกับไม่เกิดภาวะ pulmonary edema ขณะทดสอบ แต่เมื่อมีการให้ยา CCB ผู้ป่วยก็ยังสามารถเกิด pulmonary edema ได้^{3, 18} โดยสามารถเกิด pulmonary edema ได้ระหว่างช่วง 3 วันถึง 6 เดือนหลังเริ่มยา¹⁸

จากที่ได้กล่าวไปแล้ว จะเห็นได้ว่าการทำ acute vasodilator test ในผู้ป่วยกลุ่ม PVOD มีความเสี่ยงต่อการเกิด pulmonary edema ร่วมกับผลที่ได้ไม่สามารถใช้ในการพยากรณ์การตอบสนองต่อ CCB ส่งผลให้บทบาทของ acute vasodilator test ในผู้ป่วย PVOD ไม่ชัดเจน⁴

การพยากรณ์โรค (Prognosis)

การพยากรณ์โรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้เลวกว่ากลุ่ม PAH โดยมีรายงานว่า อัตราการเสียชีวิตที่ 1 ปีหลังได้รับการวินิจฉัยสูงถึงร้อยละ 72¹⁸ บางการศึกษารายงานว่า ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดจะเสียชีวิตภายใน 2 ปี²³

การรักษา (Treatment)

Conventional therapy

เนื่องจากในผู้ป่วย PVOD อาจพบประวัติการสูบบุหรี่ได้มาก จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยงดบุหรี่ และอาจจำเป็นต้องใช้ยาในการงดบุหรี่เมื่อมีข้อบ่งชี้¹⁰

ในผู้ป่วย PVOD ที่มีภาวะ chronic hypoxemia แนะนำให้ใช้การรักษาด้วยออกซิเจน (oxygen therapy) เพื่อทำให้ระดับ SaO₂ มากกว่า 90% เพื่อลด hypoxic vasoconstriction ที่เป็นหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้โรคเลวลง⁴

หลักการของการใช้ warfarin ในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ ลดการเกิด organized thrombi และ in situ thrombosis ซึ่งพบได้ใน PAH และ PVOD²⁴ ในปัจจุบันผู้ป่วยในกลุ่ม idiopathic PAH มีคำแนะนำให้ใช้ warfarin โดยปรับตามระดับ INR ให้อยู่ที่ 1.5-2.5⁴ หรือ 2.0-3.0²⁵ อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยกลุ่ม PVOD มีความเสี่ยงที่จะเกิด alveolar hemorrhage ดังนั้นการใช้ยา warfarin ในผู้ป่วย PVOD จึงควรติดตามด้วยความระมัดระวัง

ผู้ป่วยสามารถทำงานได้ตามปกติราบเท่าที่ไม่มีอาการเหนื่อย และควรได้รับคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงยาที่อาจทำให้ภาวะ pulmonary hypertension เป็นมากขึ้น อาทิ beta-adrenergic receptor blockers หรือยาที่ส่งผลต่อ metabolism ของ warfarin¹⁰

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการฉีดวัคซีน pneumococcal และ influenza¹⁰ ยาขับปัสสาวะจะได้ประโยชน์ในแง่ลดอาการที่เกิดจาก right ventricular volume overload หลังจากที่ยอดอาหารแล้วยังคุมอาการไม่ได้¹⁰

เนื่องจากการตั้งครรภ์และการคลอดบุตร ทำให้อาการของโรคแย่ลง และสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูง ผู้ป่วยหญิง PVOD วัยเจริญพันธุ์ทุกคน จึงควรได้รับคำแนะนำถึงวิธีการคุมกำเนิด¹⁰

การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน (Immunosuppressive therapy)

French Reference Center for Pulmonary Hypertension แนะนำการใช้ corticosteroid หรือ immunosuppressive โดยพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่เป็น sarcoidosis หรือ CTD (ยกเว้น scleroderma)⁴ อย่างไรก็ตาม ไม่มีแนวทางการรักษาหรือข้อมูลที่ชัดเจน ดังนั้น การเลือกใช้ยาในกลุ่มนี้ จึงควรพิจารณาเป็นรายๆ

Specific PAH therapy

ในปัจจุบันมีข้อมูลของยาในกลุ่ม vasodilator ในผู้ป่วย PAH เป็นจำนวนมาก ในขณะที่ข้อมูลในผู้ป่วยกลุ่ม PVOD ยังมีไม่มาก นอกจากนี้การใช้ยาในกลุ่มนี้ ไม่ว่าจะเป็น prostacyclins, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors และ CCB ในผู้ป่วย

PVOD สามารถกระตุ้นให้เกิด pulmonary edema ได้ โดยอธิบายจากฤทธิ์การขยายหลอดเลือดของยาในกลุ่มนี้ ออกฤทธิ์ในตำแหน่ง pre-capillary มากกว่าที่ capillary และ vein ซึ่งเป็นตำแหน่งที่เกิดการอุดตันของเส้นเลือด ผลดังกล่าวทำให้ปริมาณเลือดไหลไปยังตำแหน่งที่มีรอยโรคมากขึ้น ส่งผลให้ hydrostatic pressure ในบริเวณนั้นสูงขึ้นและเกิดการรั่วของสารน้ำเข้าไปใน pulmonary interstitial และ alveoli นอกจากนี้ ในผู้ป่วย PVOD ความสามารถในการดูดกลืนน้ำ (fluid reabsorption) ลดลงเนื่องจากมีความผิดปกติที่ lymphatic drainage ร่วมด้วย⁴

โดยในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น PAH แต่เกิดภาวะ pulmonary edema หลังได้ specific PAH therapy ถือเป็นประวัติสำคัญที่จะต้องนึกถึงโรค PVOD และควรทำการตรวจเพิ่มเติม⁴

ผลการรักษาด้วยยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วย PVOD ส่วนใหญ่เป็นเพียงกรณีศึกษาที่มีจำนวนผู้ป่วยไม่มากนัก ยาที่มีการรายงานว่าสามารถทำให้อาการของผู้ป่วยคงที่และดีขึ้นได้ประกอบด้วย continuous intravenous epoprostenol,^{26, 27} iloprost therapy²⁸ and oral sildenafil²⁹ อย่างไรก็ตามแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มนี้เป็น bridging therapy ระหว่างรอปลูกถ่ายอวัยวะ

การปลูกถ่ายปอด (Lung transplant)

เนื่องจากการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย PVOD ไม่ดี ประกอบกับการใช้ยามีข้อจำกัดหลายประการ ไม่ว่าจะเป็นการศึกษาที่มีจำนวนผู้ป่วยไม่มาก และผลข้างเคียงจากยา แพทย์ผู้รักษาจึงควรพิจารณาและให้ข้อมูลถึงการปลูกถ่ายอวัยวะตั้งแต่ระยะแรกของโรค โดยสามารถทำเป็น single-lung, bilateral-lung หรือ heart-lung transplant⁴ โดยทั่วไปแนะนำให้ส่งต่อผู้ป่วยไปยังศูนย์ที่สามารถทำการปลูกถ่ายอวัยวะทันทีที่วินิจฉัยโรคนี้ได้²

ในปีพ.ศ. 2548 มีการรายงานถึงการเกิดโรค PVOD ซ้ำหลังผู้ป่วยได้รับการทำ heart-lung transplant เป็นระยะเวลา 3 เดือน³⁰ อย่างไรก็ตาม หลังจากนั้นเป็นต้นมา ก็ไม่มีรายงานถึงการเกิดโรคซ้ำอีกเลย

สรุป (Conclusion)

PVOD เป็นโรคที่พบได้น้อย และถูกจัดเป็น subgroup หนึ่งในของ PAH อย่างไรก็ตามถึงแม้อาการแสดงจะคล้ายคลึงกัน แต่แนวทางการวินิจฉัย แนวทางการรักษา การตอบสนองของยา และการพยากรณ์ของโรค มีความแตกต่างกันมาก ดังตารางที่ 1 โดยการตอบสนองกับการรักษา รวมทั้งการพยากรณ์ของโรค แย่กว่า PAH มาก การวินิจฉัยโรค PVOD ตั้งแต่ระยะเริ่มแรก จึงมีความสำคัญ และแพทย์ผู้รักษาต้องคิดถึงโรคนี้เสมอ โดยเฉพาะเมื่อมีผู้ป่วยที่เกิดภาวะ pulmonary edema หลังได้ยาในกลุ่ม PAH-specific therapy เพื่อการส่งต่อผู้ป่วยมายังศูนย์ปลูกถ่ายอวัยวะทันทีที่วินิจฉัยได้

เอกสารอ้างอิง

1. Hora J. Zur histologie der klinischen primaren pulmonal-sklerose. [On the histology of clinical primary pulmonary sclerosis]. Frankf Z Pathol 1934; 47:100-18.
2. Galie N, Hoepper MM, Humbert M, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009; 30:2493-537.
3. Montani D, Achouh L, Dorfmüller P, *et al.* Pulmonary veno-occlusive disease: Clinical, functional, radiologic, hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. Medicine (Baltimore) 2008; 87: 220-33.
4. Montani D, Price LC, Dorfmüller P, *et al.* Pulmonary veno-occlusive disease. Eur Respir J 2009; 33:189-200.

5. Voordes CG, Kuipers JR, Elema JD. Familial pulmonary veno-occlusive disease: a case report. *Thorax* 1977; 32:763-6.
6. Rabiller A, Jais X, Hamid A, *et al.* Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2006; 27:108-13.
7. Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, *et al.* Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:889-94.
8. Aldred MA, Vijayakrishnan J, James V, *et al.* BMPR2 gene rearrangements account for a significant proportion of mutations in familial and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006; 27:212-3.
9. Montani D, Price LC, Gunther S, *et al.* Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary haemangiomas. *Eur Respir Monogr* 2012; 57: 182-93.
10. Huertas A, Girerd B, Dorfmueller P, *et al.* Pulmonary veno-occlusive disease: advances in clinical management and treatments. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5:217-29.
11. Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, *et al.* Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol* 2007; 38:893-902.
12. Abenham L, Moride Y, Brenot F, *et al.* Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335:609-16.
13. Souza R, Humbert M, Sztrymf B, *et al.* Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases. *Eur Respir J* 2008; 31:343-8.
14. Joselson R, Warnock M. Pulmonary veno-occlusive disease after chemotherapy. *Hum Pathol* 1983; 14:88-91.
15. Knight BK, Rose AG. Pulmonary veno-occlusive disease after chemotherapy. *Thorax* 1985; 40:874-5.
16. Lombarda CM, Churg A, Winokur S. Pulmonary veno-occlusive disease following therapy for malignant neoplasms. *Chest* 1987; 92:871-6.
17. Di Biase L, Fahmy TS, Wazni OM *et al.* Pulmonary vein total occlusion following catheter ablation for atrial fibrillation: clinical implications after long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2493-99.
18. Holcomb BW Jr, Loyd JE, Ely EW, Johnson J, Robbins IM. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest* 2000; 118:1671-79.
19. Frazier AA, Franks TJ, Mohammed TL, *et al.* From the Archives of the AFIP: Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomas. *Radiographics* 2007; 27:867-82.
20. Resten A, Maitre S, Humbert M, *et al.* Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Roentgenol* 2004; 183:65-70.
21. Matthews AW, Buchanan R. A case of pulmonary veno-occlusive disease and a new bronchoscopic sign. *Respir Med* 1990; 84:503-5.
22. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351:1425-36.
23. Shackelford GD, Sacks EJ, Mullins JD, McAlister WH. Pulmonary veno-occlusive disease: case report and review of the literature. *Am J Roentgenol* 1977; 128:643-8.

24. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. The pathology of pulmonary veno-occlusive disease. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1974; 364:69-79.
25. Mandel J, Mark EJ, Hales CA: Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1964-73.
26. Montani D, Jaïs X, Price LC, *et al.* Cautious epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 34:1348-56.
27. Resten A, Maitre S, Humbert M *et al.* Pulmonary arterial hypertension: thin-section CT predictors of epoprostenol therapy failure. *Radiology* 2002; 222:782-8.
28. Hoeper MM, Eschenbruch C, Zink-Wohlfart C, *et al.* Effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in pulmonary veno-occlusive disease. *Respir Med* 1999; 93:62-4.
29. Barreto AC, Franchi SM, Castro CR, Lopes AA. One-year follow-up of the effects of sildenafil on pulmonary arterial hypertension and veno-occlusive disease. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38:185-95.
30. Izbicki G, Shitrit D, Schechtman I. Recurrence of pulmonary veno-occlusive disease after heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:635-7.

Thoracic Endometriosis Syndrome

วรชัย แสงทองพินิจ พ.บ.

แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

โรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ เกิดจากการที่มีการเจริญของเยื่อบุโพรงมดลูกไปในอวัยวะอื่นที่นอกเหนือจากมดลูกและเยื่อบุโพรงมดลูก พบได้ประมาณร้อยละ 5-15 ในผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์ โดยมีรายงานการเกิดได้ในแทบทุกอวัยวะของร่างกาย แต่โดยส่วนใหญ่จะพบภายในอุ้งเชิงกราน (pelvic endometriosis) และเยื่อบุช่องท้อง¹

Thoracic endometriosis syndrome (TES) เกิดจากการที่มีการฝังตัวและเจริญของเยื่อบุโพรงมดลูกในปอด เยื่อหุ้มปอด หรือกระบังลม ซึ่งพบในปอดขวาบ่อยกว่าปอดซ้ายมาก อาการแสดงหลักมี 4 กลุ่ม ประกอบไปด้วย

1. Catamenial pneumothorax (พบได้มากที่สุด)
2. Catamenial hemothorax
3. Catamenial hemoptysis
4. Lung nodules

TES พบได้ในหญิงวัยเจริญพันธุ์อายุเฉลี่ยประมาณ 30-34 ปี (ในขณะที่ pelvic endometriosis จะพบที่อายุเฉลี่ยประมาณ 24-29 ปี)² แต่เดิมมีความเข้าใจว่าภาวะนี้พบได้น้อยมาก เช่น จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มีภาวะลมรั่วในเยื่อหุ้มปอดชนิดปฐมภูมิเป็นระยะเวลา 21 ปี ในจำนวนนี้พบเป็นผู้หญิง 196 ราย โดยพบว่าเป็น catamenial pneumothorax เพียง 11 ราย (ความชุกร้อยละ 5.6)³ แต่จากการศึกษาของ Alifano และคณะได้รวบรวมผู้ป่วยหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยในช่วงแรกว่าเป็นภาวะลมรั่วในเยื่อหุ้มปอดชนิดปฐมภูมิ แต่ตรวจพบในภายหลังว่าเป็น catamenial pneumothorax

ถึงร้อยละ 24.6⁴ ดังนั้น จึงมีความเป็นไปได้ว่าอาจยังมีการวินิจฉัยโรค catamenial pneumothorax ได้ต่ำกว่าความเป็นจริงอยู่มาก โดยความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรค อาการ และการแสดงของโรคในกลุ่มนี้ สามารถนำไปสู่การวินิจฉัย และการดูแลรักษาที่ดียิ่งขึ้น

พยาธิกำเนิด

พยาธิกำเนิดยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่า catamenial hemothorax และ pneumothorax เกิดจากเยื่อบุโพรงมดลูกที่ฝังตัวที่เยื่อหุ้มปอด แต่ catamenial hemoptysis นั้นเกิดจากเยื่อบุโพรงมดลูกที่ฝังตัวในเนื้อปอด ซึ่งเยื่อบุโพรงมดลูกที่เจริญผิดที่เหล่านี้ ในช่วงมีประจำเดือนจะมีการตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน estrogen และ progesterone เช่นเดียวกับเยื่อบุโพรงมดลูกปกติ กล่าวคือจะมีการขยายตัวและเพิ่มจำนวน ต่อมาจะมีการแตกออก และหลุดลอกของเยื่อบุโพรงมดลูกและหลอดเลือดฝอยบริเวณนั้น ทำให้เกิดอาการตามแต่อวัยวะที่เยื่อบุโพรงมดลูกนั้นฝังตัว เช่น เกิดลมรั่วหรือเลือดออกในช่องเยื่อหุ้มปอดถ้ามีการฝังตัวที่เยื่อหุ้มปอด และมีอาการไอเป็นเลือดถ้ามีการฝังตัวในเนื้อปอดหรือภายในหลอดลม⁵

ส่วนกลไกการเข้าไปฝังตัวของเยื่อบุโพรงมดลูกในช่องทรวงอกยังไม่ทราบแน่ชัดและยังคงมีการถกเถียงกันมาก แต่มี 3 ทฤษฎีหลักที่พยายามอธิบายดังนี้

1. Coelomic metaplasia⁶

โดยทฤษฎีนี้อาศัยหลักฐานที่ว่าเยื่อโพรงมดลูกมีเซลล์ต้นกำเนิดคล้ายคลึงกับเยื่อช่องท้องและเยื่อหุ้มปอด ซึ่งในชั้นการแบ่งตัวจึงมีโอกาสที่เซลล์ในเยื่อหุ้มปอดจะแบ่งตัวไปเป็นเยื่อโพรงมดลูก อย่างไรก็ตาม ทฤษฎีนี้ไม่สามารถอธิบายการพบเยื่อโพรงมดลูกที่อยู่ในเนื้อปอด (Intrapulmonary endometriosis) และการที่พบภาวะนี้มากกว่าในปอดข้างขวา

2. การกระจายไปตามทางเดินน้ำเหลืองหรือเส้นเลือด (Lymphatic or vascular embolisation)^{1,2}

ทฤษฎีนี้สามารถอธิบาย intrapulmonary endometriosis รวมไปถึงการฝังตัวในอวัยวะอื่นๆ ทั้งหมดได้ จากการศึกษาโดยการตรวจศพพบข้อสังเกตที่น่าสนใจคือ intrapulmonary endometriosis มักจะพบในปอดทั้งสองข้าง ในขณะที่การฝังตัวที่เยื่อหุ้มปอดและกระบังลมมักจะพบทางด้านขวา⁷ จึงเกิดความเชื่อว่า intrapulmonary endometriosis น่าจะเกิดจากการกระจายไปตามทางเดินน้ำเหลืองหรือเส้นเลือด แต่การฝังตัวที่เยื่อหุ้มปอดและกระบังลมน่าจะเกิดจากการเคลื่อนที่ของเยื่อโพรงมดลูกมาตามช่องท้องและผ่านต่อมาทางกระบังลม

3. การเคลื่อนที่ของเยื่อโพรงมดลูกมาตามช่องท้องและผ่านต่อมาทางกระบังลม (Transperitoneal transdiaphragmatic migration)⁸

ทฤษฎีการเคลื่อนที่ของเยื่อโพรงมดลูกย้อนขึ้นไปทางท่อนำไข่และเข้าสู่ช่องท้องได้รับการยอมรับว่าเป็นไปได้มากที่สุดในการเกิดโรค pelvic endometriosis จึงมีความเชื่อว่าน่าจะสามารถอธิบาย TES ได้เช่นเดียวกัน โดยเฉพาะการที่พบภาวะนี้ในช่องเยื่อหุ้มปอดขวาได้มากกว่า เนื่องจากการเคลื่อนที่ของของเหลวในเยื่อช่องท้องนั้นมีแบบแผนเฉพาะคือ จะเคลื่อนจากช่องอุ้งเชิงกรานไปทาง paracolic gutter ข้างขวา และไปสู่ใต้กระบังลมขวา⁹ หลักฐานที่สนับสนุนการเคลื่อนที่ลักษณะนี้คือการเกิดการอักเสบบริเวณระหว่างใต้กระบังลมขวาและตับในผู้ป่วยที่มีปีกมดลูกอักเสบจากเชื้อ *Chlamydia* spp. หรือ *Gonorrhea* spp. (Fitzhugh-Curtis syndrome)¹⁰ ต่อมาเยื่อโพรง

มดลูกก็จะเคลื่อนผ่านกระบังลมขวาทางรูเล็กๆ ที่กระบังลมซึ่งรูเหล่านี้พบที่ด้านขวามากกว่าเช่นกัน โดยอาจมีมาตั้งแต่เกิดหรือเกิดขึ้นมาภายหลังจากการที่มีการเกาะของเยื่อโพรงมดลูกใต้กระบังลมและมีการตายของเนื้อเยื่อตามรอบประจำเดือนจนเกิดเป็นรูทะลุ ซึ่งอธิบายการเกิดโรค hepatic hydrothorax ที่พบในช่องเยื่อหุ้มปอดขวามากกว่าเช่นกัน¹¹

ลักษณะทางคลินิก

คำว่า “Catamenial” มีความหมายว่า “ที่เกี่ยวข้องกับประจำเดือน”¹² ด้วยเหตุนี้อาการแสดงในทุกโรคจึงมักสัมพันธ์กับรอบประจำเดือน โดยมักพบภายใน 72 ชั่วโมงหลังมีประจำเดือน แต่ก็ไม่จำเป็นจะต้องเกิดในทุกรอบประจำเดือน มีลักษณะทางคลินิกตามแต่ละอาการแสดงหลัก ดังนี้

1. Catamenial pneumothorax

เป็นอาการที่พบได้มากที่สุด ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอดที่กลับเป็นซ้ำหลายครั้งในช่วงที่มีประจำเดือน โดยจากการศึกษาหนึ่งพบว่ามีความถี่การเกิดลมรั่วประมาณ 3.17 ครั้ง (พบตั้งแต่ 2-10 ครั้ง) ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยและรักษา⁴ ผู้ป่วยมักได้รับการวินิจฉัย pelvic endometriosis หรือภาวะมีบุตรยากมาก่อนหน้า¹³ ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดเป็นข้างขวาข้างเดียว^{2, 14} อาการไม่แตกต่างจากภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอดทั่วไป คือมีเจ็บหน้าอก ไอ หายใจไม่สะดวก โดยส่วนใหญ่จะมีอาการไม่มาก ส่วนน้อยอาจพบร่วมกับ catamenial hemothorax ได้

2. Catamenial hemothorax

พบได้ประมาณร้อยละ 14 โดยในกลุ่มนี้จะพบ pelvic endometriosis ร่วมด้วยทุกราย² เกือบทั้งหมดพบทางด้านขวาเช่นกัน โดยมักพบปริมาณ hemothorax ไม่มาก อาจตรวจพบเซลล์เยื่อโพรงมดลูกจากการส่งน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดตรวจทางเซลล์วิทยา การตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบว่า มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดโดยไม่มีลักษณะจำเพาะ แต่การตรวจภาพรังสีคอมพิวเตอร์ อาจพบลักษณะของ multiloculated effusion, pleural nodules หรือ pleural masses ได้^{15, 16}

3. Catamenial hemoptysis

พบได้น้อยมาก โดยเท่าที่มีรายงานพบเพียงประมาณ 30 รายเท่านั้น¹⁷ โดยจากการศึกษาหนึ่งพบ catamenial hemoptysis 8 ราย จากผู้ป่วย TES 110 ราย คิดเป็นร้อยละ 7² ส่วนมากเลือดออกจากปอดด้านขวาโดยมีการฝังตัวของเยื่อโพรงมดลูกที่เนื้อปอดและหลอดเลือดขนาดใหญ่ ปริมาณเลือดที่ออกต่อครั้งประมาณ 5-15 มิลลิลิตร โดยยังไม่มีการรายงานการเกิด massive hemoptysis หรือการเสียชีวิต การวินิจฉัยต้องแยกสาเหตุที่พบบ่อยกว่าออกไปก่อน เช่น วัณโรคปอด bronchiectasis และมะเร็งปอด

การตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอกอาจไม่พบความผิดปกติ หรืออาจพบเป็น nodular infiltration การตรวจภาพรังสีคอมพิวเตอร์จะพบความผิดปกติได้มากขึ้น โดยพบ nodule, thin-walled cavity, ground-glass opacities อย่างไรก็ตามภาพรังสีคอมพิวเตอร์ มักไม่สามารถให้การวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีรอยโรคเฉพาะในหลอดเลือดได้¹⁸

การส่องกล้องหลอดลมเพื่อส่งชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยา มักไม่ได้ตำแหน่งที่มีรอยโรคเนื่องจากรอยโรคในเนื้อปอดมักพบในส่วนปลายและอยู่เกือบชิดเยื่อหุ้มปอด (peripheral lesions) และรอยโรคในหลอดเลือดมักพบได้น้อยมาก แต่การส่องกล้องหลอดลมอาจมีประโยชน์ในการช่วยหาตำแหน่งที่มีเลือดออกได้

4. Lung nodules

พบร่วมกับ pelvic endometriosis ด้วยทุกราย และมักพบร่วมกับอาการแสดงแบบอื่นๆ ซึ่งส่วนมากจะเป็น catamenial hemothorax แต่อาจพบเฉพาะ lung nodules ก็ได้แต่พบได้น้อยมากเพียงร้อยละ 6² lung nodule เป็นได้ทั้งชนิดก้อนเดี่ยวและหลายก้อน ยังคงพบรอยโรคที่ปอดชวามากกว่าเช่นกัน แต่จะไม่เด่นชัดเท่าอาการแสดงชนิดอื่น

การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม

1. ภาพถ่ายรังสีทรวงอก และภาพรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอก

สามารถตรวจพบลักษณะของลมหรือน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด หรือพบจุดหรือก้อนในปอด ตามแต่อาการแสดง

ดังที่ได้กล่าวข้างต้น ก้อนในปอดอาจมีการเปลี่ยนแปลงขนาดของก้อนระหว่างช่วงของประจำเดือนได้ อย่างไรก็ตามไม่มีลักษณะที่จำเพาะเจาะจงในการวินิจฉัย โดยถ้าประวัติความสัมพันธ์กับประจำเดือนไม่ชัดเจน มักต้องได้รับการตรวจพิเศษต่อไป

2. การส่องกล้องตรวจช่องเยื่อหุ้มปอด (Video-assisted thoracoscopy หรือ pleuroscopy)

ตั้งแต่ยุคที่มีการพัฒนาระบบกล้องถ่ายวิดีโอที่ทันสมัยขึ้น video-assisted thoracoscopy ก็ได้มาแทนที่ thoracoscopy แบบเดิม ซึ่งสามารถเห็นภาพชัดเจนและตรวจได้อย่างละเอียดทั้งเยื่อหุ้มปอดชั้น visceral และ parietal เนื้อปอด รวมไปถึงกระบังลม โดยรอยโรคในตำแหน่งเหล่านี้พบได้บ่อย โดยเฉพาะในผู้ป่วย catamenial pneumothorax จะเห็นเยื่อโพรงมดลูกเป็นก้อนสีน้ำตาลม่วง หรือแดงขนาดเล็กกว่า 1 เซนติเมตร แต่ก็พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 8.5 ตรวจไม่พบรอยโรค¹⁹ นอกจากนี้การตรวจบริเวณกระบังลมอาจพบรูบริเวณกระบังลม ซึ่งมักเป็นรูขนาดเล็กกว่า 1 เซนติเมตร²⁰ แต่รูขนาดใหญ่ก็มีรายงานว่าพบได้เช่นกัน

3. การส่องกล้องตรวจช่องเยื่อบุช่องท้อง (Video-assisted laparoscopy หรือ peritoneoscopy)²¹

การตรวจ peritoneoscopy เพื่อวินิจฉัย pelvic endometriosis หรือประเมินผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกขณะมีประจำเดือน สามารถดูรอยโรคบริเวณใต้กระบังลมได้ด้วย โดยกระบังลมซ้ายจะเห็นได้ชัดเจน ส่วนกระบังลมขวาที่มักพบรอยโรคได้บ่อยกว่าต้องใช้อุปกรณ์ดันเนื้อตับออกก่อนเพื่อให้เห็นได้ชัดขึ้น หรืออาจต้องใส่พอร์ทเพิ่มอีกช่องบริเวณชายโครงขวา

4. การส่องกล้องหลอดลม (Bronchoscopy)

การตรวจพบรอยโรค tracheobronchial endometriosis จากการส่องกล้องหลอดลมพบได้น้อยมาก โดยมักพบเป็นรอยโรคสีแดงหรือม่วงจำนวนมาก กระจายทั้งสองข้างของหลอดลม และเลือดออกง่ายถ้าไปสัมผัสถูกบริเวณรอยโรค การทำ bronchial brush บริเวณรอยโรคส่งตรวจทางเซลล์วิทยาได้ผลการวินิจฉัยที่ดีกว่า bronchial biopsy โดยจากการศึกษาของ Wang และคณะในผู้ป่วย catamenial

hemoptysis 4 รายพบว่า bronchial biopsy พบเพียงลักษณะของจุดเลือดออก mucosa ปกติ และ subepithelial fibrosis ในขณะที่การทำ bronchial brush ส่งตรวจทางเซลล์วิทยาพบลักษณะเซลล์รูปทรงสี่เหลี่ยมขนาดเล็กของเยื่อบุโพรงมดลูก²⁹ ในกรณีที่ผลตรวจทางพยาธิวิทยาไม่ได้การวินิจฉัย อาจใช้วิธีการส่องกล้องหลอดลมซ้ำที่กลางรอบประจำเดือน ถ้าพบว่าการหายไปของรอยโรคเดิม ก็สามารถช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยได้²² กรณีสงสัย lung nodules ที่อาจเป็น intrapulmonary endometriosis ถ้าขนาดมากกว่า 2 เซนติเมตร การพิจารณาทำ transbronchial lung biopsy โดยนำด้วยเครื่อง fluoroscope ก็สามารถให้การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาได้ แต่โอกาสที่จะได้การวินิจฉัยยังไม่ทราบแน่ชัด

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สำคัญคือการตรวจพบ endometrial stroma, endometrial gland, จุดเลือดออก และอาจพบมี hemosiderin-laden macrophages อยู่ภายใน โดย hemosiderin-laden macrophages จะย้อมติดสี Perl การส่งย้อมทางอิมมูโนวิทยา endometrial stroma จะให้ผลบวกใน CK7, CK10 และ hormonal receptor (estrogen และ progesterone receptor)

การรักษา

1. การรักษาด้วยการส่องกล้องหลอดลม

มีรายงานการรักษาโดยการทำ rigid bronchoscopy และใช้ Nd-YAG (neodymium-yttrium aluminium garnet) laser ในผู้ป่วย catamenial hemoptysis 1 ราย และติดตามอาการร่วมกับการส่องกล้องหลอดลมต่อไปเป็นระยะเวลา 17 เดือน ไม่พบว่ามีอาการไอเป็นเลือดหรือมีการโตขึ้นใหม่ของรอยโรคเดิม²³ การรักษาด้วยวิธีนี้มีข้อจำกัดคือใช้ได้เฉพาะกรณีที่มีย่อยโรคในหลอดลมขนาดใหญ่ ซึ่งพบได้น้อยมากและรอยโรคต้องมีขนาดไม่ใหญ่และจำนวนไม่มากเท่านั้น โดยต้องอาศัยประสบการณ์และความชำนาญของแพทย์ผู้รักษา

2. การเจาะน้ำในเยื่อหุ้มปอดและการใส่สายระบายทรวงอก

ผู้ป่วย catamenial pneumothorax ควรได้รับการรักษาด้วยวิธีใส่สายระบายทรวงอกร่วมกับการใส่สาร sclerosing agents เข้าในช่องเยื่อหุ้มปอด เช่น tetracycline หรือ talc โดยมีการศึกษาที่ติดตามผู้ป่วย 1 ปีพบว่าการใช้ talc มีโอกาสกลับเป็นซ้ำที่น้อยกว่า 2 ส่วนวิธีการผ่าตัดติดตาม หรือการใช้เข็มดูดลมออกจากช่องเยื่อหุ้มปอดไม่แนะนำ เพราะมีอุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำที่สูงมาก

ผู้ป่วย catamenial hemothorax อาจพิจารณาการรักษาด้วยการเจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือการใส่สายระบายทรวงอก แต่เป็นเพียงแค่การรายงานกรณีผู้ป่วย

3. Video-assisted thoracoscopy และ video-assisted thoracic surgery

มีประโยชน์ทั้งในแง่การวินิจฉัยและการรักษา และมีหลักฐานถึงประสิทธิภาพที่ดีของการรักษาด้วยวิธีนี้ ในผู้ป่วย catamenial pneumothorax และ hemothorax ในกรณีที่พบรอยโรคหรือรูที่กระบังลมสามารถตัดออกและเย็บซ่อมแซมด้วย endoscopic stapler ได้²⁰ และสามารถทำการตัด bullous lesion, รอยโรคบริเวณเยื่อหุ้มปอดชั้น visceral หรือทำ pleurectomy ถ้าพบรอยโรคบริเวณเยื่อหุ้มปอดชั้น parietal ได้²⁰ หลังจากตัดรอยโรคดังกล่าวออกแล้ว มักจะตามด้วยการทำ pleurectomy และหรือ talc pleurodesis

4. การผ่าตัดเปิดช่องทรวงอก (Open surgery)

แม้ว่าการรักษาด้วยวิธี video-assisted thoracic surgery จะมีการพัฒนาขึ้นเป็นอย่างมาก แต่การรักษา catamenial pneumothorax ด้วยวิธีการผ่าตัดก็ยังคงมีความสำคัญ เนื่องจากสามารถทำการตัดรอยโรคออกได้ครบถ้วนและง่ายกว่า มีรายงานการวางตาข่าย (polyglactin mesh) เหนือต่อกระบังลมเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำในกรณีที่มีย่อยโรคหลงเหลือ¹⁴ ข้อมูลการรักษา catamenial hemothorax ด้วยการผ่าตัดมีน้อย แต่ก็มียาการรักษาที่สำเร็จด้วยวิธี surgical pleurectomy

Catamenial hemoptysis ที่มีข้อห้ามในการรักษาด้วยยาฮอร์โมน หรือมีการกลับเป็นซ้ำหลังหยุดยา อาจพิจารณาการผ่าตัดเนื้อปอดในส่วนที่มีรอยโรคออก (wedge

resections, subsegmentectomy หรือ segmentectomy)²⁴

การตัดมดลูกและรังไข่ออกทั้งสองข้าง เป็นการรักษาจำเพาะของโรคนี้ แต่พิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษาวิธีอื่น ๆ เท่านั้น และในกรณีที่มีการให้ฮอร์โมนทดแทนหลังผ่าตัด ก็พบการกลับเป็นซ้ำได้เช่นกัน²

5. การรักษาด้วยยา

มีจุดมุ่งหมายที่จะยับยั้งฮอร์โมนที่กระตุ้นการเจริญและการฝังตัวของเยื่อบุโพรงมดลูก ยาที่ใช้ได้แก่ ยาเม็ดคุมกำเนิด danazol และ gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists^{1-2, 13} แม้ว่าในช่วงหลัง GnRH agonists มีการใช้อย่างแพร่หลายกว่ายาชนิดอื่น แต่ก็ยังไม่ชัดเจนว่ายามีประสิทธิภาพเหนือกว่ากัน ดังนั้นการเลือกใช้ยาจึงพิจารณาตามราคา, ผลข้างเคียง และความต้องการมีบุตรของผู้ป่วยเป็นสำคัญ

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโดยไม่มีการรักษาอื่นพบมีการกลับเป็นซ้ำมากกว่าร้อยละ 50 โดยเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยการผ่าตัดพบมีอัตราการกลับเป็นซ้ำที่ 6 และ 12 เดือน ที่ร้อยละ 5 และ 25 ตามลำดับ ในขณะที่การรักษาด้วยยามีการกลับเป็นซ้ำถึงร้อยละ 50 และ 60 ตามลำดับ² ดังนั้นการรักษาหลักจึงยังคงเป็นการผ่าตัดหรือ video-assisted thoracic surgery หลังจากนั้นจึงตามด้วยการรักษาด้วยยาต่ออีก 6 เดือน^{4,13}

การพยากรณ์โรค

มีข้อมูลการศึกษาที่ติดตามผู้ป่วย catamenial pneumothorax หลังได้รับการรักษาด้วยวิธี thoracoscopic pleurodesis 8 ราย ติดตามที่ระยะเวลาเฉลี่ย 6.6 เดือน พบมีการกลับเป็นซ้ำเพียง 1 ราย²⁰ แต่อีกการศึกษาที่ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลานานกว่า (เฉลี่ย 55.7 เดือน) พบว่ามีการกลับเป็นซ้ำถึง 3 จาก 5 ราย¹⁴ จากข้อมูลในปัจจุบันสรุปได้ว่า catamenial pneumothorax มีอัตราการกลับเป็นซ้ำหลังรักษามากกว่าภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอดเองโดยไม่ทราบสาเหตุ (primary spontaneous pneumothorax) โดยไม่ขึ้นกับวิธีในการรักษา

ข้อมูลในแง่การพยากรณ์โรคของ TES ชนิดอื่น ยังคงมีข้อมูลน้อยมากและต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

สรุป

TES เกิดจากการฝังตัวของเยื่อบุโพรงมดลูกในช่องทรวงอกได้ทั้ง หลอดลม เนื้อปอด และเยื่อหุ้มปอด รวมไปถึงกระบังลม ส่วนใหญ่จะพบในผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์ช่วงอายุ 30-40 ปี อาการแสดงของผู้ป่วยมีได้ทั้ง ลมรั่วหรือเลือดออกในเยื่อหุ้มปอด ไอเป็นเลือด และก้อนในปอด หรืออาจพบหลายอาการแสดงร่วมกันก็ได้ ปอดขวาพบรอยโรคได้บ่อยกว่าปอดซ้ายมาก ภาพรังสีทรวงอกและภาพรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอกอาจปกติ พบลมหรือน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด หรือพบก้อนในปอดที่อาจมีการเปลี่ยนแปลงขนาดของก้อนระหว่างช่วงของรอบประจำเดือนได้ การตรวจด้วยวิธีการส่องกล้องในช่องเยื่อหุ้มปอดมีประโยชน์ทั้งในแง่การวินิจฉัยและการรักษา การรักษาโดยผ่านการส่องกล้องในช่องเยื่อหุ้มปอดและการผ่าตัดยังคงเป็นการรักษาหลัก การใช้ยา GnRH agonists ได้ถูกนำมาใช้ร่วมกับการรักษาในช่วงหลัง และมีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำได้

เอกสารอ้างอิง

1. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. N Engl J Med 1993; 328:1759-69.
2. Joseph J, Sahn SA. Thoracic endometriosis syndrome: new observations from an analysis of 110 cases. Am J Med 1996; 100:164-70.
3. Shearin RP, Hepper NG, Payne WS. Recurrent spontaneous pneumothorax concurrent with menses. Mayo Clin Proc 1974; 49:98-101.
4. Alifano M, Jablonski C, Kadiri H, et al. Catamenial and noncatamenial, endometriosis-related or nonendometriosis-related pneumothorax referred for surgery. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176:1048-53.
5. Foster DC, Stern JL, Buscema J, Rock JA, Woodruff JD. Pleural and parenchymal pulmonary endometriosis. Obstet Gynecol 1981; 58:552.
6. Suginami H. A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in

- unusual sites and instances. *Am J Obstet Gynecol*. Jul 1991; 165:214-8.
7. Kovacic JL, Toll GD. Thoracic endometriosis with recurrent spontaneous pneumothorax. *JAMA* 1966; 196:595.
8. Liu DT, Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93:859-62
9. Kirschner PA. Porous diaphragm syndromes. *Chest Surg Clin N Am* 1998; 8:449-72.
10. Curtis AH. A cause of adhesions in the right upper quadrant. *JAMA* 1930; 94:1220-1.
11. Liebermann FL, Hidemura R, Peters RL. Pathogenesis and treatment of hydrothorax complicating cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* 1966; 64:341-51.
12. Mosby's Medical Dictionary. 8th edition. Elsevier 2009.
13. Alifano M, Trisolini R, Cancellieri A, Regnard JF. Thoracic endometriosis: current knowledge. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:761-9.
14. Bagan P, Le Pimpec Barthes F, Assouad J, Souilamas R, Riquet M. Catamenial pneumothorax: retrospective study of surgical treatment. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:378-81.
15. Ziedalski TM, Sankaranarayanan V, Chitkara RK. Thoracic endometriosis: a case report and literature review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:1513-4.
16. Byanyima RK. Menstruation in an unusual place: a case of thoracic endometriosis in Kampala, Uganda. *Afr Health Sci* 2001; 1:97-8.
17. Terada Y, Chen F, Shoji T, *et al*. A case of endobronchial endometriosis treated by subsegmentectomy. *Chest* 1999; 115:1475-8.
18. Wang HC, Kuo PH, Kuo SH, *et al*. Catamenial hemoptysis from tracheobronchial endometriosis: reappraisal of diagnostic value of bronchoscopy and bronchial brush cytology. *Chest* 2000; 118:1205-8.
19. Korom S, Canyon H, Missbach A, *et al*. Catamenial pneumothorax revisited: clinical approach and systematic review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128:502-8.
20. Alifano M, Roth T, Broet SC, *et al*. Catamenial pneumothorax: a prospective study. *Chest* 2003; 124:1004-8.
21. Redwine DB. Diaphragmatic endometriosis: diagnosis, surgical management, and long-term results of treatment. *Fertil Steril* 2002; 77:288-96.
22. Hope-Gill B, Prathibha BV. Catamenial haemoptysis and clomiphene citrate therapy. *Thorax* 2003; 58:89-90.
23. Puma F, Carloni A, Casucci G, *et al*. Successful endoscopic Nd-YAG laser treatment of endobronchial endometriosis. *Chest* 2003; 124:1168-70.
24. Weber F. Catamenial hemoptysis. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:1750-1.
25. Christoph M. Kronauer. Catamenial pneumothorax. *N Engl J Med* 2006; 355:10.
26. Marshall MB, Ahmed Z, Kucharczuk JC, *et al*. Catamenial pneumothorax: optimal hormonal and surgical management. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27:662-6.
27. Leong AC, Coonar AS, Lang-Lazdunski L. Catamenial pneumothorax: surgical repair of the diaphragm and hormone treatment. *Ann R Coll Surg Engl* 2006; 88:547-9.
28. Park CM, Goo JM, Lee HJ, *et al*. Nodular ground-glass opacity at thin-section CT: histologic correlation and evaluation of change at follow-up. *Radiographics* 2007; 27:391-408.
29. Wang HC, Kuo PH, Kuo SH, *et al*. Catamenial hemoptysis from tracheobronchial endometriosis. *Chest* 2000; 118:1205-8.

โรคซาร์คอยด์ระบบการหายใจ (Respiratory Sarcoidosis)

สิริภัทร ตูลาธรรมกิจ พ.บ.

แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

เป็นโรคที่พบการอักเสบแบบแกรนูโลมาที่หลายระบบ อวัยวะการทำงานของร่างกาย โดยพบอุบัติการณ์แตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ อาทิในแอฟริกันอเมริกัน 35.5 ต่อประชากร 100,000 รายต่อปี ส่วนชาวอเมริกันผิวขาวพบ 10.9 ต่อประชากร 100,000 รายต่อปี และชาวญี่ปุ่นพบ 1-2 ต่อประชากร 100,000 รายต่อปี โดยที่กลุ่มอายุส่วนใหญ่ อยู่ระหว่าง 30-40 ปี^{1, 2}

สาเหตุการเกิดโรคที่แท้จริงยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีหลายสมมติฐาน^{1, 3} ดังนี้

1. ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เนื่องจากกลไกการเกิดโรคเหมือนกับการอักเสบแบบแกรนูโลมา (granulomatous disease) ซึ่งเกิดจากมีแอนติเจนมากระตุ้น human leukocyte antigen class II และ T-cell receptor เกิดการอักเสบเป็นแกรนูโลมา โดยลักษณะของแกรนูโลมามี histiocyte CD4+ T-lymphocyte เป็นแกนกลาง ล้อมรอบด้วย CD8+ T-lymphocyte, fibroblast, regulatory T cells และ B-lymphocyte ตามลำดับ โดยสารประกอบที่สำคัญคือ interferon (IFN) - γ , interleukin (IL) -12 และ tumor necrosis factor (TNF) α ³

2. การได้รับสารพิษโดยที่ไม่สามารถระบุชนิดได้

3. สาเหตุจากสภาวะแวดล้อมที่ผิดปกติ เนื่องจากอวัยวะส่วนใหญ่ที่ผิดปกติคือ ปอด ดวงตา และผิวหนัง ซึ่งเป็นอวัยวะที่สามารถเกิดโรคจากการสัมผัสแอนติเจนในอากาศ อาทิ ยาฆ่าแมลง เชื้อรา หรือโมเลกุลสารในชั้นบรรยากาศ ดังมีรายงานอุบัติการณ์ในทหารอเมริกัน กลุ่มคนที่ทำงานด้านโลหะ พนักงานดับเพลิง หรือช่างก่อสร้าง

4. สาเหตุความผิดปกติทางพันธุกรรม พบว่ามีรายงานอุบัติการณ์เกิดโรคในพื้นที่สูงเพิ่มขึ้น โดยพบว่าหากมีโรคซาร์คอยด์ที่เกี่ยวข้องกับดวงตาและตับ จะมีการเกิดโรคคล้ายคลึงกันในพี่น้อง ซึ่งในปัจจุบันมีการวิเคราะห์ถึงระดับพันธุกรรมว่า ยีนบางชนิดอาจเป็นปัจจัยเสี่ยง⁴ เช่น HLA-DRB1*1101, HLADPB1*0101 รวมถึงยีน HLA-DRB1*0301 อาจเกี่ยวข้องกับ Löfgren syndrome

5. สาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสหรือแบคทีเรียบางชนิด เนื่องจากสามารถแยกส่วนประกอบทางโปรตีนได้เข้ากับเชื้อ *Propionibacterium acnes*⁵ รวมถึงพบองค์ประกอบทางโปรตีน และมีปฏิกิริยาตอบสนองของเม็ดเลือดขาวชนิด T-cell ต่อโปรตีนของเชื้อไมโคแบคทีเรีย (mycobacterial catalase-peroxidase (mKatG))^{6, 7} ได้ในเนื้อเยื่อซาร์คอยโดซิส รวมถึงในอดีตที่ใช้วิธีการวินิจฉัยด้วยการนำเนื้อเยื่อที่ม้ามของผู้ป่วยโรคซาร์คอยด์ที่ทราบวินิจฉัยอยู่แล้ว นำมาฉีดเข้าใต้ผิวหนังในผู้ป่วยที่สงสัย หากมีการเกิดแกรนูโลมา จะถือว่าเป็นโรคซาร์คอยด์ การตรวจวิธีนี้เรียกว่า Kveim-Siltzbach test

อาการและการแสดง

ส่วนใหญ่ไม่มีอาการผิดปกติ แต่จะมาพบแพทย์ด้วยภาพรังสีทรวงอกผิดปกติ บางครั้งอาจพบว่ามีอาการผิดปกติ เช่น อ่อนเพลีย เหนื่อยออกกลางคืน น้ำหนักลด อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการผิดปกติที่อวัยวะอื่นๆ ได้แก่ ปอด (ร้อยละ 90), ต่อมน้ำเหลือง (ร้อยละ 75), ตับ (ร้อยละ 60), ม้าม (ร้อยละ 40), ผิวหนัง (ร้อยละ 25),

ตา (ร้อยละ 25), ระบบอื่นๆ ที่พบเล็กน้อย ได้แก่ กระดูก และกล้ามเนื้อ ระบบประสาทส่วนกลาง หัวใจ ระบบต่อมไร้ท่อ และระบบทางเดินอาหาร⁸

กลุ่มอาการโรคซาร์คอยด์

Löfgren syndrome พบในผู้ป่วยโรคซาร์คอยด์ชนิดเฉียบพลัน โดยเฉลี่ยพบร้อยละ 9-34 ของผู้ป่วยโรคซาร์คอยด์ โดยกลุ่มอาการนี้ประกอบด้วย ต่อมน้ำเหลืองที่ซัฟฟอดโต (hilar lymphadenopathy) ร่วมกับ ข้ออักเสบ (arthritis) และ ผื่นหนังอักเสบชนิด erythema nodosum⁹

Heerfordt syndrome ประกอบด้วย เยื่อบุตาอักเสบ (uveitis) ต่อมน้ำลายพาโรติดโต และเส้นประสาทสมองผิดปกติ

อาการแสดงของโรคซาร์คอยด์ที่ระบบการหายใจ

ส่วนใหญ่ไม่มีอาการผิดปกติที่ระบบการหายใจ และมาพบแพทย์ด้วยภาพรังสีทรวงอกผิดปกติ ดังที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยบางส่วนมาพบแพทย์ด้วยอาการเหนื่อย ไอ หายใจไม่อิ่ม รวมถึงมีเสียงหายใจดังหวีดได้เช่นเดียวกัน

โดยเราสามารถแบ่งระดับความรุนแรงของโรคซาร์คอยด์ที่ระบบการหายใจ ออกได้เป็น 5 ระดับ ตามภาพถ่ายรังสีทรวงอกที่ผิดปกติ^{1, 24} ดังนี้

ระดับ 0 คือ ภาพรังสีทรวงอกไม่มีต่อมน้ำเหลืองโตหรือผิดปกติในเนื้อปอด

ระดับ 1 คือ ภาพรังสีทรวงอกมีต่อมน้ำเหลืองบริเวณซัฟฟอดโต และช่องอกโตเท่านั้น ไม่มีความผิดปกติในเนื้อปอด

ระดับ 2 คือ ภาพรังสีทรวงอกมีต่อมน้ำเหลืองบริเวณซัฟฟอดโต และช่องอกโต ร่วมกับความผิดปกติในเนื้อปอด

ระดับ 3 คือ ภาพรังสีทรวงอกไม่มีต่อมน้ำเหลืองโต แต่มีความผิดปกติในเนื้อปอดเพียงอย่างเดียว

ระดับ 4 คือ ภาพรังสีทรวงอกมีความผิดปกติในเนื้อปอดเข้าได้กับลักษณะของพังผืดในเนื้อปอด

การจัดแบ่งระดับต่างๆนั้น ไม่ได้แบ่งจากความรุนแรงของโรค แต่เพื่อที่จะทราบโอกาสการหายจากโรค โดยหากเป็นระดับ 1 โอกาสหายขาดมากกว่าร้อยละ 90 ในระยะ

เวลา 2 ปี หากเป็นระดับ 3 โอกาสหายขาดในระยะเวลา 2 ปี น้อยกว่าร้อยละ 33 ทั้งนี้ไม่แตกต่างกันตามเชื้อชาติ ดังนั้น การเริ่มรักษาจะเริ่มที่ระดับ 2 เป็นต้นไป อย่างไรก็ตาม ภาพรังสีทรวงอกจะไม่สัมพันธ์กับอาการเหนื่อย หรือระยะทางที่เดินได้ใน 6 นาที (six minute walk distance)

สำหรับการตรวจภาพรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอก ทำให้สามารถพบความผิดปกติที่ชัดเจนขึ้น¹⁰ โดยอาจมีลักษณะความผิดปกติของภาพรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอกได้หลากหลายรูปแบบ ทั้งที่เป็นแบบเฉพาะเจาะจงที่พบได้ในผู้ป่วยโรคซาร์คอยด์ หรือเป็นแบบไม่เฉพาะเจาะจงซึ่งอาจจะพบได้ทั้งโรคซาร์คอยด์หรือโรคอื่นก็ได้¹⁰ ดังตารางที่ 1.

ซึ่งภาพรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอกที่พบนั้น อาจจะพบเพียงชั่วคราว หรือเป็นรอยโรคถาวรก็ได้ ขึ้นอยู่กับลักษณะภาพถ่ายทางรังสี¹⁰ ดังแสดงตารางที่ 2

สำหรับการตรวจวินิจฉัยอื่นๆ ได้แก่

การตรวจสไปโรเมตริย์

โดยปกติจะพบลักษณะเข้าได้กับความผิดปกติแบบ restriction อย่างไรก็ตามสามารถพบความผิดปกติแบบ obstruction ได้เช่นเดียวกัน ถ้ามีการตีบแคบทางเดินหายใจ ไม่ว่าจะเป็นเกิดจากพังผืด, จากโรคที่เกี่ยวข้องกับหลอดลม, จากภาวะหลอดลมไวเกิน หรือจากการที่เนื้อปอดเป็นพังผืดตึงรั้งหลอดลม สำหรับ ค่า DLCO ลดลงเป็นได้จาก restriction หรือ แรงดันเลือดในหัวใจด้านขวาสูง (pulmonary hypertension)¹¹

โรคซาร์คอยด์ที่ทางเดินหายใจ (airway involvement)¹²

โดยการเกิดบริเวณทางเดินหายใจ เกิดได้ตั้งแต่ช่องจมูก ปาก ลงไปจนถึงหลอดลมส่วนปลาย (terminal bronchioles) ดังแสดงในตารางที่ 3

บริเวณช่องจมูกและปาก พบการเกิดแผล ความผิดปกติของการไต่กลืนลดลง รวมถึงการที่มีก้อนการอักเสบแบบแกรนูโลมา (granulomatous mass) การมีเยื่อจมูกอักเสบ มีการเชื่อมติดผิดปกติของ septum และ turbinate โดยพบอุบัติการณ์การเกิดโรคร้อยละ 2.3-6

ตารางที่ 1. แสดงลักษณะภาพรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอกที่พบได้ในโรคนโรคซาร์คอยด์ ทั้งที่เป็นลักษณะเฉพาะเจาะจง และที่ไม่เฉพาะ

- **Typical features**

Lymphadenopathy: hilar, mediastinal (right paratracheal), bilateral, symmetric, and well defined
 Nodules: micronodules (2–4 mm in diameter; well defined, bilateral); macronodules (≥ 5 mm in diameter, coalescing)
 Lymphangitic spread: peribronchovascular, subpleural, interlobular septal
 Fibrotic changes: reticular opacities, architectural distortion, traction bronchiectasis, bronchiolectasis, volume loss
 Bilateral perihilar opacities
 Predominant upper- and middle-zone locations of parenchymal abnormalities

- **Atypical features**

Lymphadenopathy: unilateral, isolated, anterior and posterior mediastinal
 Airspace consolidation: masslike opacities, conglomerate masses, solitary pulmonary nodules, confluent alveolar opacities (alveolar sarcoid pattern)
 Ground-glass opacities
 Linear opacities: interlobular septal thickening, intralobular linear opacities
 Fibrocystic changes: cysts, bullae, blebs, emphysema, honeycomb-like opacities with upper- and middle-zone predominance
 Miliary opacities
 Airway involvement: mosaic attenuation pattern, tracheobronchial abnormalities, atelectasis
 Pleural disease: effusion, chylothorax, hemothorax, pneumothorax, pleural thickening, calcification
 Pleural plaquelike opacities
 Mycetoma, aspergilloma

ตารางที่ 2. แสดงลักษณะภาพรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอกที่แสดงความผิดปกติชั่วคราว หรือถาวร

- Reversible parenchymal abnormalities	
Micronodules, macronodules	
Airspace consolidation: confluent alveolar opacities	
Ground-glass opacities	
Interlobular septal thickening	
Intralobular linear opacities	
- Irreversible parenchymal abnormalities	
Honeycomb-like opacities, cysts, bullae, emphysema	
Architectural distortion	
Traction bronchiectasis, bronchiolectasis	
Volume loss in upper lobes, retraction of hila	
Mycetoma (in 10% of patients with end-stage sarcoidosis and a preexisting cavity)	

ตารางที่ 3. แสดงโรคซาร์คอยด์ที่เกี่ยวข้องกับทางเดินหายใจ

Mucosal erythema and edema	Nonspecific finding
Granular mucosa	Nonspecific
Cobble stone mucosa	More common in lobar and segmental bronchi
Mucosal plaques (yellowish)	Also occurs in other disorders
Mucosal nodules (waxy yellow)	Characteristic feature: may occlude bronchi
Bronchial stenosis	Lobar and segmental bronchi affected more frequently than central airways; mucosal biopsy may or may not show granulomas
Airway distortion	More likely in advanced parenchymal disease
Bronchiectasis	Traction bronchiectasis associated with advanced parenchymal disease; usually asymptomatic
Bronchiolitis	Uncommon; CT scan may suggest diagnosis
Extrinsic compression	Uncommon; may occur with significant thoracic lymphadenopathy
Airway hyperreactivity	Occurs in up to 20% of sarcoid patients; endobronchial involvement increases the risk
Airflow limitation (FEV1/FVC ratio < 80)	Occurs in 60% of sarcoid patients; seen in any stage
Hemoptysis	Uncommon from airway involvement
Obstructive sleep apnea	Due to laryngeal involvement; more common in patients with lupus pernio
Supraglottic structures	Oral, nasal, and pharyngeal mucosal changes as noted above, hoarseness, dysphagia, laryngeal paralysis, and airway obstruction

บริเวณส่วน supraglottic พบว่าบริเวณช่องหลอดคอพบมีตุ่ม ก้อน หรือพังผืดได้ ทำให้ขวางลมที่เข้าออก ทำให้เกิดอาการเหนื่อย เสียงเปลี่ยน ไอ จุกบริเวณลำคอ กลืนลำบาก หรือมีการเกิดเสียงผิดปกติเวลาหายใจ stridor ได้

สำหรับภาวะหลอดลมไวเกินสามารถพบได้ในโรคซาร์คอยด์ ร้อยละ 5-83 ของผู้ป่วย โดยส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 80 มีความผิดปกติที่พบได้จากการตรวจสไปโรเมตรี โดยค่าอาจจะกลับสู่ปกติภายใน 2 ปี

โรคซาร์คอยด์ที่เยื่อหุ้มปอด (pleural involvement)

พบได้ทุกระดับของโรค โดยจำเป็นอย่างยิ่งที่จะวินิจฉัยโดยแยกโรคอื่นออกก่อน มักจะพบด้านขวามากกว่าซ้าย บางครั้งพบลักษณะเป็น ไชมัน (chylothorax), เยื่อหุ้มปอดหนาหรือตุ่มบริเวณเยื่อหุ้มปอด หรืออาจพบว่ามีลมรั่วในช่องอกได้ (pneumothorax)

โรคซาร์คอยด์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension)

ส่วนใหญ่มักจะพบระยะท้ายของโรค ระดับที่ 3-4 อย่างไรก็ตามการที่ไม่มีพังผืดในเนื้อปอด ก็ไม่สามารถแยกโรคซาร์คอยด์ออกได้ทั้งหมด

ทั้งนี้สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงนั้น พบว่าเกิดจากกลไกการเกิดโรคที่หลากหลาย^{15, 16} ดังนี้

1. การอักเสบแบบแกรนูโลมาที่หลอดเลือด (intrinsic sarcoid vasculopathy)
2. หลอดเลือดแข็ง (vascular restriction)
3. มีการกดเบียดหลอดเลือดขนาดเล็ก ทั้งจากการอักเสบ หรือจากความผิดปกติของเนื้อปอดข้างเคียง (vascular compression)
4. ภาวะความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือดต่ำ (hypoxia)
5. ภาวะความไวของหลอดเลือด (vasoreactivity)
6. กล้ามเนื้อหัวใจทำงานผิดปกติ (myocardial dysfunction)

7. ภาวะหลอดเลือดดำของปอดอุดตัน (pulmonary venoocclusive disease) ทั้งจากการอักเสบแกรนูโลมา หรืออักเสบโรคซาร์คอยด์

8. Portopulmonary hypertension

จากปัจจัยดังกล่าวข้างต้น ส่งผลให้เกิดภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงได้ทั้งหมด เพื่อการรักษาที่ได้ประสิทธิภาพ จำเป็นต้องลดปัจจัยทั้งหมด ไม่ว่าจะเป็น การแก้ไขภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ หรือการรักษาภาวะการอักเสบจากตัวโรคซาร์คอยด์เอง สำหรับการให้ยาขยายหลอดเลือดแดงในปอด ยังไม่พบหลักฐานชัดเจน แต่ผู้เชี่ยวชาญแนะนำการให้ยากลุ่ม endothelin receptor antagonists หรือกลุ่ม phosphodiesterase-5 inhibitors อาจจะได้ประโยชน์ ส่วนการให้ยากลุ่มสเตียรอยด์ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม

การตรวจวินิจฉัยนำล้างหลอดลมถุงลม (bronchoalveolar lavage) พบจำนวนของเม็ดเลือดขาวชนิด CD4+ เพิ่มขึ้น¹⁷

การตรวจเลือดเพื่อวัดระดับ angiotensin converting enzyme (ACE) พบว่าระดับ ACE สูงถึงร้อยละ 60 ของผู้ป่วยซาร์คอยโดซิส โดย ACE สร้างจาก epithelioid cell ของแกรนูโลมาจากโรคซาร์คอยด์ อย่างไรก็ตามการใช้ระดับของ ACE ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนที่จะใช้วินิจฉัย หรือรักษาโรคซาร์คอยด์ เนื่องจากมีค่าความเชื่อถือทางสถิติในระดับปานกลาง (positive predictive values 84% และ negative predictive value 74%) รวมทั้งพบระดับ ACE ในเลือดสูงจากสาเหตุอื่นได้อีกเช่นกัน ไม่ว่าจะเป็นการติดเชื้อวัณโรค เชื้อรา ภาวะไทรอยด์เป็นพิษ หรือ โรคผิดปกติทางเมตาบอลิซึม เช่น Gaucher disease ได้¹⁸

ส่วนการตรวจระดับเลือดที่บ่งชี้ถึงการอักเสบชนิดอื่นๆ เช่น IL-2 receptor หรือ chitotriosidase ยังคงต้องรอข้อมูลเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

การตรวจเพิ่มเติมทางรังสีวิทยา

การตรวจ F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) การตรวจภาพถ่ายรังสี PET จะบ่งบอกถึงภาวะการอักเสบแกรนูโลมาเฉียบพลัน อย่างไรก็ตาม การตรวจ PET ไม่ได้ใช้เป็นการวินิจฉัยโรคโดยทั่วไป ทั้งนี้เนื่องจากการตรวจมีราคาสูง รวมทั้งสามารถพบความผิดปกติได้จากสาเหตุอื่น ในทางปฏิบัติได้นำวิธีการตรวจ PET เพื่อที่จะหาตำแหน่งที่เกิดการอักเสบ เพื่อเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา ทำให้เพิ่มโอกาสในการวินิจฉัยได้ และรวมถึงการช่วยวินิจฉัยการอักเสบในตำแหน่งที่ไม่สามารถเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยาได้

การตรวจภาพถ่ายทางนิวเคลียร์ radioactive gallium-67 uptake จะตรวจพบการติดสีบริเวณ ด้านหลังโพรงจมูก (nasopharynx), ต่อมน้ำตา (lacrimal gland) และต่อมน้ำลายพาโรติด (parotid gland) ซึ่งจะมีลักษณะเข้าได้กับ Panda sign และการติดสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองในช่องอก และบริเวณหลอดลมด้านขวา ทำให้มีลักษณะเข้าได้กับ Lambda sign

การวินิจฉัย¹¹

การวินิจฉัยโรคซาร์คอยด์ จำเป็นต้องมีข้อบ่งชี้ทุกข้อต่อไปนี้

1. จำเป็นต้องแยกโรคอื่นที่เป็นสาเหตุออกไปก่อน
2. พบมีการอักเสบแบบแกรนูโลมาเกี่ยวข้ออย่างน้อย 2 ระบบ
3. มีลักษณะทางพยาธิวิทยาเข้าได้กับการอักเสบแบบแกรนูโลมา (noncaseating epithelioid-cell granulomas) โดยที่ไม่พบเชื้อก่อโรคที่เป็นต้นเหตุของการอักเสบนั้น
4. หากสามารถวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาเข้าได้กับโรคซาร์คอยด์ที่ระบบใดระบบหนึ่งแล้ว สำหรับอีกระบบที่เกิดการอักเสบ ไม่จำเป็นต้องได้เนื้อเยื่อเพื่อการตรวจทางพยาธิวิทยาเพิ่มเติม

ชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาที่ส่งตรวจทางพยาธิวิทยา ควรเลือกจากตำแหน่งที่เก็บตรวจได้ง่ายก่อน เช่น ผิวหนัง ต่อม น้ำเหลือง ต่อมน้ำตา หรือต่อมน้ำลาย อย่างไรก็ตามหากไม่สามารถหาเก็บได้จากที่อื่น นอกจากที่ปอดแล้ว สามารถทำการเก็บชิ้นเนื้อส่งตรวจจากการส่องกล้องทางหลอดลมไม่ว่าจะเป็นเนื้อเยื่อบริเวณเนื้อเยื่อปอด หรือเนื้อเยื่อหลอดลมก็ตาม โดยโอกาสพบสูงถึงร้อยละ 85

สำหรับการตรวจวินิจฉัยต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกด้วยวิธีการตรวจวิธีส่องกล้องทางหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์ช่วยหาตำแหน่งในการเจาะชิ้นเนื้อตรวจ (endoscopic ultrasound-guided, fine needle aspiration of intrathoracic lymph nodes) ซึ่งมีโอกาสพบความผิดปกติร้อยละ 82

อย่างไรก็ตาม การที่พยาธิสภาพเป็นการอักเสบแบบแกรนูโลมา ก็ยังไม่ได้เป็นข้อวินิจฉัยที่ชัดเจนสำหรับโรคซาร์คอยด์ เนื่องจากพบได้จากการอักเสบจากสาเหตุอื่นเช่นกัน^{20, 26}

ดังนั้นการที่พบแกรนูโลมาจำเป็นต้องมีการตรวจเพิ่มเติม เพื่อที่จะช่วยวินิจฉัยแยกสาเหตุของแกรนูโลมาอื่นๆออกไป

สำหรับแนวทางการวินิจฉัยสำหรับโรคซาร์คอยด์สามารถทำได้ตามแผนภูมิที่ 1

การพยากรณ์โรค

การดำเนินของโรคแบ่งออกได้เป็น 5 ระดับคือ

1. โรคหายได้เองโดยไม่ได้ทำการรักษา (spontaneous regression)
2. โรคหายขาดหลังการรักษา (improvement with treatment)
3. ยังคงมีพยาธิสภาพที่รอยโรคแบบเดิมอยู่ (persistent of lesions)
4. โรคหายแล้วกลับมาเป็นใหม่ (relapse, recurrence)
5. โรคกำเริบเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ (deterioration)

ตารางที่ 4. แสดงภาวะที่สัมพันธ์กับการอักเสบแกรนูโลมา

สาเหตุ	แกรนูโลมา	การวินิจฉัย
Infectious agents	Tuberculosis, atypical	PPD; sputum or BAL culture
Mycobacteria	mycobacterial infection	
Fungi	Histoplasmosis, coccidioidomycosis	Serologic testing (histo); sputum or biopsy stains, serologies, skin tests (cocci)
Bacteria	Brucellosis	Culture (low yield); serologies
Spirochetes	Syphilis	RPR
Parasites	Leishmaniasis, toxoplasmosis	Tissue biopsy, culture, leishmanin test (leishmaniasis); serologies; BAL, lung biopsy cultures (toxoplasmosis)
Neoplasms	Carcinoma, sarcomas, malignant nasal granuloma	Full sectioning and histopathologic examination of lymph nodes
Hypersensitivity pneumonitis (HP)	Farmers' lung, bird breeder's lung, suberosis (HP secondary to moldy cork), bagassosis (HP secondary to moldy sugarcane)	Detailed history for likely exposures; examination of biopsies for other features characteristic of HP; precipitins
Metals	Chronic beryllium disease, zirconium or aluminum granulomas	Detailed history for likelihood of exposure; blood and/or BAL beryllium lymphocyte proliferation test
Silicates	Silicosis with granulomatous inflammation	Detailed history for likelihood of exposure; review of radiographic findings for features of silicosis; biopsy microanalysis for dust
Vasculitic granulomatoses and autoimmune disorders	Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, lymphomatoid granulomatosis, polyarteritis nodosa, bronchocentric granulomatosis, systemic lupus erythematosus, primary biliary cirrhosis, juvenile rheumatoid arthritis	Pathologic review for features of vasculitis; autoantibody studies, including c-ANCA, p-ANCA, ANA, anti-dsDNA, rheumatoid factor

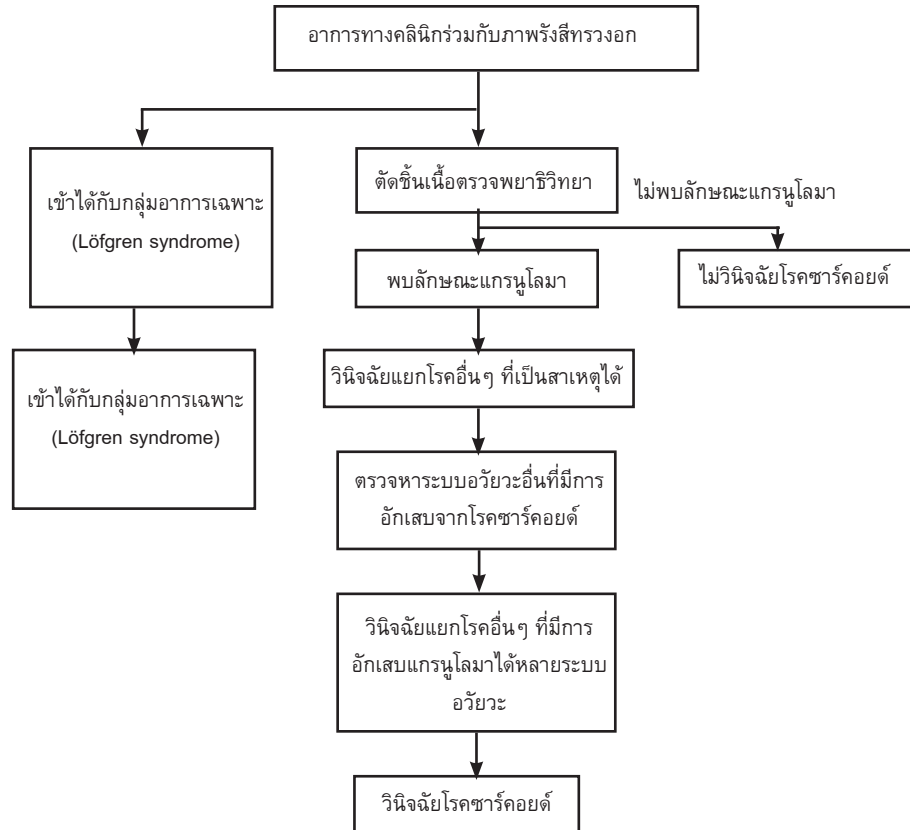
การรักษา

การรักษาทางยา

ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการทางคลินิก การตรวจพบการอักเสบแบบแกรนูโลมา ไม่ว่าจะเป็นจากการตรวจร่างกาย ภาพถ่ายรังสี การตรวจชิ้นเนื้อ หรือการตรวจทางภูมิคุ้มกัน ทั้งหมดไม่ได้เป็นข้อบ่งชี้สำหรับการเริ่มการรักษา เนื่องจากต้องชั่งน้ำหนักเทียบระหว่างผลดีกับผลเสียของการสเตียรอยด์ กับระบบอวัยวะที่อักเสบ ซึ่งจะทำให้มีการรักษาที่เหมาะสมที่สุด²⁵

สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการ การให้การรักษาแบบเฉพาะที่ เพื่อทำให้เกิดประโยชน์สูงสุด และภาวะแทรกซ้อนน้อยที่สุด เช่น การเลือกใช้ยาทาเฉพาะที่ เป็นต้น

การรักษาด้วยการให้สเตียรอยด์ ไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนที่จะป้องกันการดำเนินโรคมากขึ้นจนนำไปสู่การเป็นพังผืดที่ปอด สามารถสรุปแผนการรักษาดังตารางที่ 5^{21, 25}



แผนภูมิที่ 1. แสดงแนวทางการวินิจฉัยของโรคซาร์คอยด์¹ (ดัดแปลงจาก Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2011; 83: 573–581.)

ตารางที่ 5. แสดงการรักษาโรคซาร์คอยด์ที่ระบบทางเดินหายใจ

Chest X-ray stage 0/1 and no symptoms	No systemic therapy, Level 1A
Chest X-ray stage 2 to 4 with symptomatic	Treat with corticosteroids, Level 1A
	Initial dosage of 20–40 mg prednisone or its equivalent, Level 1B
	Treat for 12–24 mo, Level 1C
Steroid-sparing alternatives for chronic pulmonary sarcoidosis	Methotrexate; Dose of 5–15 mg once a week, Level 1A
	Folic acid; Dose 1 mg/d may reduce toxicity, Level 1B
	Azathioprine; Dose 50–200 mg daily, Level 1B
	Leflunomide; Dose 10–20 mg daily, Level 1B
	Mycophenolate, Level 1C
Treatment of refractory sarcoidosis	Infliximab intravenously 3–5 mg/kg initially, 2 wk later, then once a month, Level 1A

การรักษาอื่นๆ

การปลูกถ่ายอวัยวะ

พบว่าหากมีค่าแรงดันเลือดหัวใจห้องบนขวาสูงกว่า 15 มม.ปรอท (right atrial pressure > 15 mmHg) เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่สำคัญในกลุ่มผู้ป่วยที่รอการปลูกถ่ายปอด พบว่า ในกลุ่มที่ปลูกถ่ายปอดใหม่นั้น พบว่ามีการเกิดการกลับเป็นโรคซาร์คอยด์ซ้ำ²² อย่างไรก็ดีตาม ไม่มีผลต่อการรอดชีวิต หรือปัจจัยเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนนั้น

พยากรณ์โรค

พบว่าโรคสามารถสงบได้ถึงสองในสามของผู้ป่วย โดยที่ส่วนใหญ่ (มากกว่าร้อยละ 50) โรคจะสงบภายในระยะเวลา 3 ปี ส่วนที่เหลือจะมีการอักเสบต่อระบบอื่นๆ ส่งผลให้อวัยวะที่เกี่ยวข้องเสื่อมหน้าที่ลง สำหรับการกลับเป็นซ้ำส่วนใหญ่เกิดภายในปีแรก โดยพบอุบัติการณ์น้อยกว่าร้อยละ 5 ของผู้ป่วยทั้งหมด อย่างไรก็ดีตาม การกลับเป็นซ้ำสามารถเกิดได้ทุกระบบ และทุกวัย

สาเหตุการเสียชีวิตส่วนใหญ่ของผู้ป่วยโรคซาร์คอยด์เกิดจากการทำลายปอดถาวร เกิดเป็นพังผืดที่เนื้อปอด (pulmonary fibrosis) ซึ่งส่งผลให้เกิดระบบหายใจล้มเหลว บางส่วนอาจเสียชีวิตจากการอักเสบที่ระบบหัวใจ หรือระบบประสาทได้

การกำเริบเฉียบพลัน (acute pulmonary exacerbation)²³

คำจำกัดความของการกำเริบเฉียบพลันคือ อาการที่เลวลงหลังจากหยุดการรักษาด้วยสเตียรอยด์ โดยสามารถวินิจฉัยได้จาก

1. การลดลงของสไปโรเมตริย์ คือ ลดลงทั้ง forced expiratory volume in 1 second (FEV1) และ forced vital capacity (FVC) มากกว่าร้อยละ 10 จากภาวะปกติ
2. อาการทางระบบทางเดินหายใจเลวลง
3. การเพิ่มของสารที่บ่งบอกถึงการกำเริบเฉียบพลัน
4. จำเป็นต้องเริ่มให้ หรือให้สเตียรอยด์อีกครั้ง

5. อาการทางปอดที่เลวลง ร่วมกับการทำงานผิดปกติของปอด ทำให้ต้องวินิจฉัยแยกโรคอื่นออก เช่น bronchiectasis, bronchitis, pneumonia, inactive fibrosis from sarcoidosis, cardiac sarcoidosis, ischemic heart disease, airway reactivity, obesity, steroid myopathy, psychogenic dyspnea, pulmonary hypertension

โดยที่ระยะเวลาที่อาการกำเริบต้องไม่น้อยกว่า 1 เดือน โดยลักษณะทางภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบเป็น lung nodule ลักษณะเป็น perilymphatic และ conglomerations of nodules การที่มีต่อมน้ำเหลืองที่ทรวงอกโต ไม่ได้เป็นหลักฐานที่แสดงถึงการกำเริบของโรค

โดยสรุปแล้วโรคซาร์คอยด์เป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับหลายอวัยวะของร่างกาย ด้วยลักษณะทางพยาธิวิทยาจะพบเป็นแกรนูโลมาที่มีลักษณะ noncaseating granuloma ซึ่งจะพบแทรกอยู่ในเนื้อเยื่อที่เกิดอาการอักเสบ โดยเฉพาะที่ระบบการหายใจ และหากพบว่ามีอาการอักเสบแกรนูโลมาที่อวัยวะหนึ่งแล้ว จำเป็นต้องค้นหาอวัยวะอื่นร่วมด้วยเสมอ อย่างไรก็ดีตาม ยังไม่ทราบแน่ชัดว่า สาเหตุใดที่ทำให้โรคซาร์คอยด์บางคนหายได้เอง สำหรับกลุ่มที่อาการเป็นตลอดและมากขึ้นเรื่อยๆ จนทำให้ระบบต่างๆ ทำงานบกพร่อง จำเป็นต้องทำการรักษา ซึ่งยาส่วนใหญ่ที่ใช้คือสเตียรอยด์ ความรู้ที่ค้นพบในปัจจุบัน ยังไม่ทราบถึงสาเหตุของการเกิดโรคที่แท้จริง จำเป็นต้องมีการศึกษาต่อไปในอนาคตเพื่อที่จะทราบถึงสาเหตุของการเกิดโรค อันจะนำมาถึงการรักษาและป้องกันการเกิดโรคได้ต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2011; 83:573-581.
2. Prezant DJ, Dhala A, Goldstein A, et al. The incidence, prevalence, and severity of sarcoidosis in New York City firefighters. Chest 1999; 116:1183-93.
3. Zissel G, Prasse A, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis — immunopathogenetic concepts. Semin Respir Crit Care Med 2007; 28:3-14.

4. Rossman MD, Thompson B, Frederick M, *et al.* HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *Am J Hum Genet* 2003; 73:720-35.
5. Eishi Y, Suga M, Ishige I, *et al.* Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2002; 40:198-204.
6. Chen ES, Wahlstrom J, Song Z, Willett MH, *et al.* T cell responses to mycobacterial catalase-peroxidase profile a pathogenic antigen in systemic sarcoidosis. *J Immunol* 2008; 181:8784-96.
7. Drake WP, Dhason MS, Nadaf M, *et al.* Cellular recognition of Mycobacterium tuberculosis ESAT-6 and KatG peptides in systemic sarcoidosis. *Infect Immun* 2007; 75:527-30.
8. Mayock RL, Bertrand P, Morrison CE, *et al.* Manifestations of sarcoidosis. *Am. J. Med* 1963; 35:67-89.
9. Grunewald J, Eklund A. Lofgren's syndrome: human leukocyte antigen strongly influences the disease course. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:307-12.
10. Criado E, Sánchez M, Ramírez J, *et al.* Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high- resolution CT with pathologic correlation. *RadioGraphics* 2010; 30:1567-68.
11. Costabel U, Ohshimo S, Guzman J. Diagnosis of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14:455-61.
12. Polychronopoulos VS, Prakash U. Airway involvement in sarcoidosis. *Chest* 2009; 136:1371-80.
13. Nunes H, Humbert M, Capron F, *et al.* Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006; 61:68-74.
14. Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, *et al.* Survival in sarcoidosis associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation. *Chest* 2010; 138:1078-85.
15. Handa T, Nagai S, Miki S, *et al.* Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006; 129:1246-52.
16. Corte TJ, Wells AU, Nicholson AG. Pulmonary hypertension in sarcoidosis: a review. *Respirology* 2011; 16:69-77.
17. Oswald-Richter KA, Culver DA, Hawkins C, *et al.* Cellular responses to mycobacterial antigens are present in bronchoalveolar lavage fluid used in the diagnosis of sarcoidosis. *Infect Immun* 2009; 77:3740-8.
18. Tomita H, Ina Y, Sugiura Y, *et al.* Polymorphism in the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene and sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:255-9.
19. Braun JJ, Kessler R, Constantinesco A, *et al.* 18F-FDG PET/CT in sarcoidosis management: review and report of 20 cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:1537-43.
20. Statement on sarcoidosis: joint statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:736-55.
21. Lannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2153-65.
22. Milman N, Andersen CB, Burton CM, *et al.* Recurrent sarcoid granulomas in a transplanted lung derive from recipient immune cells. *Eur Respir J* 2005; 26:549-52.

23. Panselinas E, Judson MA. Acute pulmonary exacerbations of sarcoidosis. *Chest* 2012; 142: 827-36.
24. Dempsey OJ, Paterson EW, Kerr KM, *et al.* Sarcoidosis. *BMJ* 2009; 339:620-5.
25. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001114.

ข้อแนะนำในการเตรียมต้นฉบับ

วารสารโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต ยินดีรับพิจารณาตีพิมพ์ต้นฉบับ รายงานวิจัย รายงานผู้ป่วย ทบทวนวารสาร และงานเขียนวิชาการในลักษณะอื่นๆ ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษเพื่อตีพิมพ์และเผยแพร่ความรู้ ทั้งนี้ด้วยวัตถุประสงค์ที่จะส่งเสริมความก้าวหน้าความร่วมมือทางวิชาการของบรรดาแพทย์และบุคลากรทางสาธารณสุขที่มีความสนใจในสาขาวิชานี้

เพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ดังกล่าวและเพื่อความสะดวกรวดเร็วในการตีพิมพ์บทความของท่าน คณะบรรณาธิการขอเรียนแนะนำการเตรียมต้นฉบับสำหรับวารสารโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต ดังนี้

1. รูปแบบของต้นฉบับ โปรดส่งเวลาพลิกดูการจัดรูปแบบกระดาษจากบทความต่างๆ ที่ตีพิมพ์อยู่ในวารสารฉบับนี้และกรุณาถือเป็นตัวแบบในการพิมพ์ต้นฉบับของท่าน (โดยเฉพาะอย่างยิ่งในหน้าแรกของบทความทุกประเภท ซึ่งวารสารโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต ต้องการรักษาไว้ซึ่งลักษณะเฉพาะบางประการเกี่ยวกับรูปแบบการเรียงพิมพ์ชื่อเรื่อง บทความ ชื่อผู้พิมพ์ วุฒิของผู้พิมพ์ สถาบันในสังกัดของผู้พิมพ์และบทคัดย่อ) สำหรับกระดาษพิมพ์ที่ดีอาจเป็นกระดาษพิมพ์สีนํ้าหรือยาวก็ได้ โดยควรพิมพ์หน้าเดียว และควรมีความยาวไม่เกิน 10 หน้ากระดาษพิมพ์

2. องค์ประกอบของต้นฉบับ ต้นฉบับทุกประเภทควรประกอบด้วยส่วนต่างๆ เรียงลำดับดังนี้

2.1 ชื่อเรื่อง ควรให้สั้นและบ่งบอกถึงขอบเขตของเนื้อเรื่องได้ชัดเจน ถ้าต้นฉบับเป็นผลงานที่ได้รับทุนสนับสนุนหรือเคยบรรยายในที่ประชุมวิชาการมาก่อน อาจใส่เครื่องหมายดอกจันกำกับที่อักษรตัวสุดท้ายของชื่อเรื่องนั้นๆ และให้แจ้งความเป็นมาไว้ที่เชิงอรรถท้ายหน้ากระดาษแผ่นแรกของต้นฉบับ

2.2 ชื่อผู้พิมพ์ วุฒิ สถาบันในสังกัด ใส่ชื่อและสกุลของผู้พิมพ์ตามปกติพร้อมด้วยปริญญาหรือคุณวุฒิการศึกษาไม่เกิน 3 อักษร ในบรรทัดถัดไปให้ระบุชื่อหน่วยงานในสังกัดของผู้พิมพ์ ถ้าต้นฉบับเป็นผลงานของคณะบุคคลที่ไม่ได้อยู่ในสังกัดหน่วยงานเดียวกัน ให้ใส่เครื่องหมายดอกจันกำกับความแตกต่างไว้ที่อักษรของผู้ร่วมพิมพ์แต่ละคน แล้วจึงระบุหน่วยงานในสังกัดของบุคคลเหล่านั้นในบรรทัดถัดไป

2.3 บทคัดย่อ ต้นฉบับที่เป็นนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วยทุกประเภทจำเป็นต้องมีบทคัดย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ โดยให้พิมพ์คัดย่อภาษาไทยก่อน แล้วจึงตามด้วย Abstract

ในกรณีที่นิพนธ์ต้นฉบับหรือรายงานผู้ป่วยเป็นต้นฉบับภาษาไทย ไม่ต้องระบุชื่อผู้พิมพ์ ชื่อเรื่อง และสถาบันต้นสังกัดไว้ในบทคัดย่อภาษาไทย แต่ให้ระบุชื่อเหล่านั้นเป็นภาษาอังกฤษไว้ใน Abstract

ในกรณีที่นิพนธ์ต้นฉบับหรือรายงานผู้ป่วยเป็นต้นฉบับภาษาอังกฤษ ให้ระบุชื่อผู้พิมพ์ ชื่อเรื่อง และสถาบันในสังกัดไว้ในบทคัดย่อภาษาไทย แต่ไม่จำเป็นต้องระบุชื่อเหล่านั้นเป็นภาษาอังกฤษไว้ใน Abstract

สำหรับต้นฉบับในลักษณะอื่นๆ เช่น บทความพิเศษ บททบทวนวารสาร บันทึกเวชกรรม ฯลฯ ไม่จำเป็นต้องมีบทคัดย่อ

2.4 เนื้อเรื่อง ในกรณีของนิพนธ์ต้นฉบับควรมีขั้นตอนในการนำเสนอเนื้อเรื่องตามลำดับคือ บทนำ วัสดุและวิธีการ ผล วิจารณ์สรุป สำหรับต้นฉบับประเภทอื่นๆ ผู้พิมพ์อาจพิจารณาจัดลำดับหัวข้อในการนำเสนอเนื้อเรื่องได้เองตามความเหมาะสม

สำหรับต้นฉบับทุกประเภทที่เป็นภาษาอังกฤษ ผู้พิมพ์ควรให้วามรอบคอบเป็นพิเศษกับการใช้หลักไวยากรณ์ และควรพิสูจน์อักษรทุกๆ ตัวในต้นฉบับ ก่อนที่จะส่งต้นฉบับนั้นไปให้คณะบรรณาธิการ

สำหรับต้นฉบับที่เป็นภาษาไทย ควรหลีกเลี่ยงการใช้ภาษาไทยปนภาษาต่างประเทศโดยไม่จำเป็น ศัพท์แพทย์ภาษาต่างประเทศที่มีบัญญัติเป็นภาษาไทยและใช้กันแพร่หลายแล้ว ขอให้พยายามใช้ภาษาไทย โดยอาจจะใส่ภาษาต่างประเทศไว้ในวงเล็บเมื่อใช้ครั้งแรก แต่ไม่จำเป็นต้องกล่าวถึงภาษาต่างประเทศอีกในการใช้ครั้งต่อไป

หากมีตาราง แผนภูมิ สไลด์ และรูปภาพ คำบรรยายตาราง แผนภูมิ และรูปภาพให้พิมพ์ไว้ด้านบนหรือด้านล่างของตาราง หรือแผนภูมิ หรือรูปภาพเหล่านั้น

2.5 กิตติกรรมประกาศ หากผู้พิมพ์ต้องการบันทึกคำกล่าวขอบคุณบุคคลหรือสถาบันใดไว้ในต้นฉบับก็อาจกระทำได้โดยขอให้ใช้ข้อความที่กะทัดรัดพอสมควร

2.6 เอกสารอ้างอิง ต้นฉบับทุกประเภทจะต้องอ้างอิงเอกสารที่ใช้ประกอบการเขียน (ยกเว้นบทความพิเศษและบทบรรณาธิการ) ถ้าข้อความในเนื้อเรื่องเอามาจากผู้แต่งคนเดียวโดยเฉพาะ ให้กำกับการอ้างอิงไว้ด้วยหมายเลขเรียงตามลำดับ โดยให้หมายเลขที่กำกับในรายชื่อเอกสารอ้างอิงตรงกันกับหมายเลขในเนื้อเรื่องด้วย

การอ้างอิงเอกสารให้ใช้ระบบแวนคูเวอร์ (Vancouver) และการย่อวารสารให้ใช้ตามดัชนีเมดิคัส (Index Medicus) ตัวอย่าง เช่น :-

2.6.1 การอ้างอิงหนังสือตำรา

ถ้าเป็นตำราของผู้เขียนคนเดียวหรือหลายคน ให้ใส่ชื่อผู้พิมพ์ทุกๆ คน เช่น
Crofton JW, Douglas AC. Respiratory diseases. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1981.

ถ้าเป็นตำราประเภทรวบรวมบทความของผู้พิมพ์หลายคน ให้ใส่ชื่อบรรณาธิการหรือคณะบรรณาธิการ เช่น
Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, editors. Oxford textbook of medicine. Oxford : Oxford University Press; 1983.
บัญญัติ ปริษณานนท์, สมบุญ ผ่องอักษร (บรรณาธิการ). วัณโรค. พิมพ์ครั้งที่ 2. สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์. กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์อักษรสัมพันธ์; 2524.

ในกรณีที่อ้างอิงเฉพาะบทความใดบทความหนึ่งจากหนังสือตำราประเภทบทความ เช่น
Reynolds HY. Normal and defective respiratory host defenses. In : Pennington JE, editor. Respiratory infections. New York: New York Press: 1983. p.1-24.

ประภาพร ใจยุทธ. โรคหืด. ใน: บัญญัติ ปริษณานนท์ (บรรณาธิการ). โรคระบบการหายใจและวัณโรค. กรุงเทพฯ: โครงการตำรา-ศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล; 2522. p. 212-44.

2.6.2 การอ้างอิงบทความในวารสาร

ถ้าเป็นบทความที่มีผู้พิมพ์ไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อผู้พิมพ์ทุกๆ คน แต่ถ้าเกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อเพียง 3 คนแรก เช่น
Douglas NJ, Calverley PMA, Leggett RJE, et al. Transient hypoxaemia during sleep in chronic bronchitis and emphysema. Lancet 1979; 1;1-4.

ประกิจ วาทีสาทกิจ, ประไพ สุเทวี บุรี, พูนเกษม เจริญพันธ์, สุมาลี

เกียรติบุญศรี, ศรีสุวรรณ บุรณรัชดา, การจัดบริการรักษาผู้ป่วยนอก. วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก 2529; 7: 107-10.

ถ้าเป็นบทความหรือรายงานของหน่วยงานใดหน่วยงานหนึ่ง เช่น

College of General Practitioner. Chronic bronchitis in Great Britain. Br Med J 1961; 2: 973-99.

ศูนย์วัณโรคเขต 5 อุบลราชธานี. รายงานการให้ภูมิคุ้มกันโรคขั้นพื้นฐานปี 2520. วารสารโรคติดต่อ 2521; 4: 20-35.

2.6.3 การอ้างอิงเอกสารในลักษณะอื่นๆ

ถ้าเป็นต้นฉบับที่ยังไม่ได้พิมพ์เผยแพร่ แต่กำลังอยู่ในระหว่างตีพิมพ์ เช่น

Boysen PG, Block AJ, Wynne JW, et al. Nocturnal pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest (in press).

สงคราม ทรัพย์เจริญ, ชัยเวช นุชประยูร, บัญญัติ ปริษณานนท์. การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อวัณโรคต้านยาปฏิชีวนะกับผลการรักษา. วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต (กำลังตีพิมพ์).

ถ้าเป็นรายงานประจำปี หรือเอกสารเผยแพร่ความรู้ของหน่วยงานใดหน่วยงานหนึ่งซึ่งตีพิมพ์เป็นครั้งคราว เช่น
National Center for Health Statistics. Acute condition-incidence and associated disability. United States July 1968—June 1969. Rockville, Maryland: National Center for Health Statistics, 1972.
สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์และกระทรวงสาธารณสุข. รายงานการประชุมสัมมนาวิชาการวัณโรคระดับชาติครั้งที่ 2 วันที่ 8-9 กรกฎาคม พ.ศ. 2528 ณ โรงแรมไฮแอทเซ็นทรัลพลาซา, กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ศิริราช; 2530.

ในกรณีที่เป็นการรายงานการอภิปราย หรือสัมมนาวิชาการ ซึ่งตีพิมพ์เผยแพร่ในวารสาร เช่น

CIBA symposium. Terminology, definition, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. Thorax 1959; 14:286-99.

3. การส่งต้นฉบับ เมื่อต้นฉบับของท่านพิมพ์เสร็จสมบูรณ์ตามหลักเกณฑ์ที่แนะนำไว้ในข้อ 1 และข้อ 2 แล้ว กรุณาส่งเวลาตรวจดูรูปแบบและองค์ประกอบของต้นฉบับอีกครั้งพร้อมกับฟิสิกซ์อักษรด้วยตนเองให้ละเอียดที่สุด แล้วจึงส่งต้นฉบับพิมพ์จำนวน 2 ชุด พร้อมกรอกแบบฟอร์มการส่งต้นฉบับ (ท้ายเล่ม) และแผ่น Diskette

มาให้คณะกรรมการ โดยเจ้าหน้าที่ของดังนี้

บรรณาธิการวารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค

ตึกอักษฎา ชั้น 2

โรงพยาบาลศิริราช

ถนนพหลโยธิน แขวงบางกอกน้อย

กรุงเทพฯ 10700

หรือ ส่งไฟล์ต้นฉบับมาที่ e-mail : tasneeya@gmail.com

4. การพิสูจน์อักษรในกระบวนการเรียงพิมพ์ เมื่อ

คณะกรรมการได้รับต้นฉบับของท่านแล้วพิจารณาเห็นว่าไม่มีสิ่งใดขาดตกบกพร่อง ก็จะส่งให้ผู้มีคุณวุฒิ 2 ท่าน เป็นผู้ทบทวนบทความก่อนจะเร่งดำเนินการตีพิมพ์ออกเผยแพร่และจะ

มีหนังสือแจ้งให้เจ้าของต้นฉบับได้รับทราบ การเรียงพิมพ์และการพิสูจน์อักษรโดยเจ้าหน้าที่ของวารสารฯ ในขั้นตอนนี้จะถือเอาต้นฉบับพิมพ์ของท่านเป็นเกณฑ์ ท่านจะแก้ไขเพิ่มเติมข้อความใดๆ เข้าไปอีกไม่ได้ เพราะการทำเช่นนั้นจะก่อให้เกิดความยุ่งยากในกระบวนการผลิตหลายประการ อีกทั้งจะทำให้สิ้นเปลืองเวลา-วัสดุ-ค่าจ้างในการพิมพ์มากขึ้น

ในกรณีที่ท่านต้องการพิสูจน์อักษรในขั้นตอนนี้ด้วยตนเอง โปรดแจ้งความจำนงค์ล่วงหน้าไว้ในต้นฉบับพิมพ์หรือในจดหมายที่แนบมากับต้นฉบับพิมพ์ด้วย

5. สำเนาพิมพ์ ผู้พิมพ์สามารถดาวน์โหลดสำเนาพิมพ์ (reprint) ได้ที่เว็บไซต์ <http://www.thaichest.org>

“จัดเตรียมต้นฉบับให้เรียบร้อยสมบูรณ์ เพื่อประโยชน์ของวารสารและบทความของท่านเอง”

กิตติกรรมประกาศ ผู้กอบกวนบทความ

คณะกรรมการวารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต ขอขอบคุณผู้มีรายนามดังต่อไปนี้ ที่กรุณาเสียสละเวลาอันมีค่าในการทบทวนและประเมินบทความ เพื่อพิจารณารับไว้ตีพิมพ์ในวารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต สำหรับวารสารฉบับ ปีที่ 32 พ.ศ. 2554

กมล แก้วกิตติณรงค์
จันทาย สิทธิพันธุ์
ธีระศักดิ์ แก้วอมตวงศ์
นิธิวัฒน์ เจียรกุล
ยิ่งศักดิ์ สุภานิตยานนท์
วิวัฒน์ ภิโยธิตกชัย
อรรณวุฒิ ดีสมโชค

เจริญ ชูโชติถาวร
ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล
นัฐพล ฤทธิ์ทยมัย
พิมล รัตนอำมพวัลย์
วิบูลย์ บุญสร้างสุข
วิสาข์สิริ ตันตระกูล
อังคณา ฉายประเสริฐ



แบบฟอร์มการส่งต้นฉบับเพื่อรับการพิจารณาตีพิมพ์ใน
วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต

ชื่อ-นามสกุล วันที่

สถานที่ติดต่อ

หมายเลขโทรศัพท์ มือถือ E-mail

บทความเรื่อง ไทย

อังกฤษ

ประเภทของบทความ ☐ นิตยสารต้นฉบับ (original article) ☐ บททบทวนวารสาร (review article)
☐ รายงาน (report) ☐ จดหมายถึงบรรณาธิการ (letters to the editor)
☐ อื่นๆ

	ชื่อผู้พิมพ์	วุฒิ (ย่อ)	สถานที่ทำงาน
1.	ไทย	ไทย	ไทย
	อังกฤษ	อังกฤษ	อังกฤษ
2.	ไทย	ไทย	ไทย
	อังกฤษ	อังกฤษ	อังกฤษ
3.	ไทย	ไทย	ไทย
	อังกฤษ	อังกฤษ	อังกฤษ
4.	ไทย	ไทย	ไทย
	อังกฤษ	อังกฤษ	อังกฤษ
5.	ไทย	ไทย	ไทย
	อังกฤษ	อังกฤษ	อังกฤษ
6.	ไทย	ไทย	ไทย
	อังกฤษ	อังกฤษ	อังกฤษ

(กรุณาพิมพ์เพิ่มเติมหากมีผู้ร่วมนิพนธ์มากกว่า 6 ท่าน)

รายการทบทวนก่อนส่งต้นฉบับ

- ☐ มีบทคัดย่อ (สำหรับนิพนธ์ต้นฉบับ) ทั้งภาษาไทยและอังกฤษ ☐ ตารางหรือรูปหากมีเจ้าของได้ขออนุญาตหรืออ้างถึงแหล่งที่มา
- ☐ ใช้ font Cordia New ขนาด 16 ☐ เอกสารอ้างอิงใช้ระบบแนวคูเวอร์
- ☐ ความยาวไม่เกิน 10 หน้ากระดาษ A4 (single space) ☐ แนบสำเนาเอกสารรับรองการทำวิจัยในคน (ถ้ามี)
- ☐ ตารางและรูปมีคำอธิบายครบถ้วน ☐ แนบไฟล์ต้นฉบับหรือส่งทาง e-mail

ข้าพเจ้าขอรับรองว่าผู้ร่วมนิพนธ์ตั้งมีรายนามข้างต้นยินดีที่จะส่งบทความเพื่อรับการพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต และบทความฉบับนี้ไม่เคยลงตีพิมพ์หรืออยู่ในระหว่างการพิจารณาเพื่อลงตีพิมพ์ในวารสารฉบับอื่น

(.....)

ผู้ส่งบทความ

สำหรับเจ้าหน้าที่ Reference No.

