



วารสารวัณโรค โรคทรวงอก และเวชบำบัดวิกฤต

Thai Journal of Tuberculosis
Chest Diseases and Critical Care

ปีที่ 38 ฉบับที่ 3 กันยายน-ธันวาคม 2562
Volume 38 Number 3 September-December 2019

บททบทวนวรรณกรรม / Review Article

- Rheumatoid Arthritis-Associated Lung Diseases

Phasawee Thandechahirun

- Pulmonary Veno-occlusive Disease

วงศ์กร กัลยพฤกษ์

- กาวะแพลงกูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอด
Bronchopleural Fistula

วรุตม์ ต้นตึกวิวัฒน์

ธิตวิวัฒน์ ศรีประศาสน์

รายงานผู้ป่วย / Case Report

- Endobronchial Schwannoma

สรายกุธ เอี่ยมสะอาด

ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร

แจ่มศักดิ์ ไชยคุณา

เวชปฏิบัติ / Clinical Practice

- Easy Tricks in Article Appraisal

วันชัย เดชสมฤกษ์กุล



วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต
Thai Journal of Tuberculosis
Chest Diseases and Critical Care

วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต

ปีที่ 38 ฉบับที่ 3 กันยายน-ธันวาคม 2562

สารบัญ

บทความทบทวนวารสาร / Review Article

- | | | |
|---|---|-----|
| ● Rheumatoid Arthritis-Associated Lung Diseases | Phasawee Thandechahirun | 73 |
| ● Pulmonary Veno-occlusive Disease | วงศ์กร กัลยพฤษ | 91 |
| ● ภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอด
Bronchopleural Fistula | วรวิมล ตันติทวีวัฒน์
ธิดิวัฒน์ ศรีประสาสน์ | 102 |

รายงานผู้ป่วย / Case Report

- | | | |
|----------------------------|--|-----|
| ● Endobronchial Schwannoma | สรายุทธ เอี่ยมสอาด
ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร
แจ่มศักดิ์ ไชยคุนา | 112 |
|----------------------------|--|-----|

เวชปฏิบัติ / Clinical Practice

- | | | |
|------------------------------------|----------------------|-----|
| ● Easy Tricks in Article Appraisal | วันชัย เดชสมฤทธิฤทัย | 118 |
|------------------------------------|----------------------|-----|

วารสารวัณโรค โรคทรวงอก และเวชบำบัดวิกฤต

■ เจ้าของและผู้จัดพิมพ์

สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

■ ที่ปรึกษา

สงคราม ทวีชัยเจริญ	ชัยเวช นุชประยูร
ประพาฬ ยงใจยุทธ	นันทา มาระเนตร
วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์	อรรถ นานา
สุมาลี เกียรติบุญศรี	สุชัย เจริญรัตนกุล

■ บรรณาธิการ

วันชัย เดชสมฤทธิ์ฤทัย

■ รองบรรณาธิการ

อภิชาติ คณิตทรัพย์

■ ผู้ช่วยบรรณาธิการ

มนะพล กุลปรานีเด	สันติ สิลัยรัตน์
นัฐพล ฤทธิ์ทยมัย	

■ คณะบรรณาธิการ

กมล แก้วกิตติณรงค์	กัลยา ปัญจพรผล
กิตติพงศ์ มณีโชติสุวรรณ	ครรชิต ปิยะเวชวิรัตน์
เจริญ ชูโชติถาวร	แจ่มศักดิ์ ไชยคุนา
ฉันทชัย สิทธิพันธ์	เฉลิม ลิ่วศรีสกุล
ชายชาญ โพธิรัตน์	ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล
ณรงค์ภณ ทุมวิภาต	ณัฐพงศ์ เจียมจริยธรรม
ดวงรัตน์ วัฒนกิจไกรเลิศ	ธีระศักดิ์ แก้วอมตวงศ์
นาฏพรุ สวงวงศ์	นิธิพัฒน์ เจริญกุล
ประพันธ์ กิตติวรวิทย์กุล	ประภาพร พรสุริยะศักดิ์
เปี่ยมลาภ แสงสายัณห์	วรางคณา กิริตชนานนท์
วัชรรา บุญสวัสดิ์	วิภา รัชชัยพิชิตกุล
วิสาขสิริ ตันตระกูล	ศรายุทธ ลูเขียน กิเตอร์
ศิวศักดิ์ จูทอง	ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร
สุทัศน์ รุ่งเรืองหิรัญญา	อดิสร วงษา
อนันตพงษ์ พันธุ์มณี	อนันต์ วัฒนธรรม
อรรถวุฒิ ตีสัมโชค	อังกณา ฉายประเสริฐ

■ เลขาธุการ

ทัศนีย์ สุธรรมสมัย	เกตสุดา สุนทวงษ์
--------------------	------------------

■ ผู้จัดการ

นาฏพรุ สวงวงศ์

■ ผู้ช่วยผู้จัดการ

เกตสุดา สุนทวงษ์

■ สำนักงาน

สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์
1281 ถนนพหลโยธิน แขวงสามเสนใน กรุงเทพฯ 10400
โทรศัพท์ 0-2270-1033, 0-2279-1354
โทรสาร 02-2271-1547

■ สำนักงานบรรณาธิการ

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค
ตึกอักษณารักษ์ ชั้น 2 โรงพยาบาลศิริราช
ถนนพรมานนถ เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700
โทรศัพท์ 0-2419-7757
โทรสาร 0-2411-0107

■ เว็บไซต์

<http://www.thaichestjournal.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

Songkram Supcharoen	Chaivej Nuchprayoon
Praparn Youngchaiyud	Nanta Maranetra
Visidith Udompanich	Arth Nana
Sumalee Kiatboonsri	Suchai Charoenratanakul

■ Editor

Wanchai Dejsomritrutai

■ Associate Editor

Apichart Kanitsap

■ Assistant Editor

Manaphol Kulpraneet	Santi Silairatana
Nuttapol Rittayamai	

■ Editorial Board

Kamol Kaewkittinarong	Kanlaya Panjapornpon
Kittipong Maneechotesuwan	Kunchit Piyavechviratana
Charoen Chuchotitaworn	Jamsak Tscheikuna
Chanchai Sittipunt	Chalerm Liwsrisakul
Chaychan Phothiratan	Chairat Permpikul
Narongpon Dumavibhat	Nattapon Jaimchariyatam
Doungrut Watanakijkrilert	Theerasuk Kawamatawong
Natphatu Sanguanwong	Nitipatana Chierakul
Prapun Kittivoravitkul	Prapaporn Pornsuriyasak
Piamlap Sangsayan	Warangkana Keeraticchananont
Watchara Boonsawat	Wipa Reechaipichitkul
Visasiri Tantrakul	Sarayut L Geater
Siwasak Juthong	Supparerk Disayabutr
Suthat Rungruanghiranya	Adisorn Wongsas
Anakapong Phunmanee	Anan Wattanatham
Athavuth Deesomchok	Angkana Chairprasert

■ Secretary

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

■ Manager

Natphatu Sanguanwong

■ Assistant Manager

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
Wanglang Rd, Bangkoknoi, Bangkok 10700
Tel: 0-2419-7757
Fax: 0-2411-0107

■ Website Address

<http://www.thaichestjournal.org>

Rheumatoid Arthritis-Associated Lung Diseases

Phasawee Thandechahirun, M.D.

Fellow-in-training

*Division of Respiratory Disease and Tuberculosis, Department of Medicine,
Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University*

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is the second most prevalent autoimmune condition, affecting 1% of the world population. It is a chronic, inflammatory, autoimmune disease that primarily involves the peripheral synovial joints with high morbidity and enhanced mortality, and is associated with autoantibodies targeting various molecules including modified self-epitopes. The basic pathogenesis of RA is connected with pathogenic humoral and cellular immunity to citrullinated proteins. Therefore, a significant proportion of RA patients exhibits RA-related autoantibodies, which include rheumatoid factor and antibodies to citrullinated protein antigens (ACPAs)¹. The subclinical phase of RA where ACPAs are detected before the onset of clinically apparent disease may persist from 3 to 5 years²⁻⁵. ACPA reactivity is directed against various citrullinated intracellular and extracellular antigens, including vimentin, histones, fibrinogen, and enolase. Reactivity to citrullinated antigens correlates with the presence of the HLA-DRB1*04:01 shared epitope, which includes HLA-DRB1*04:01, HLA-DRB1*04:04, and HLADRB1*01:01, haplotypes associated with risk of developing RA⁶⁻⁷. Citrullination of specific anchor residues enhances the ability of peptides to bind and be presented by the major histocompatibility complex class II (MHC II)-shared epitope alleles, allowing the activation and expansion of citrulline-specific CD4⁺ T cells, and the subsequent promotion of ACPA generation⁸⁻¹².

Genetic factors clearly play a critical role in RA risk, severity, and progression. The most important genetic risk allele for RA resides in the class II major histocompatibility (MHC) locus, accounting for about 40% of the genetic influence¹³. The odds ratio of developing RA in individuals with MHC class II HLA-DR4 alleles is about 5:1. A so-called shared “susceptibility epitope” (SE) was identified in amino acids 70 through 74 in the third hypervariable region of the DR β chain. The sequence associated with disease is generally glutamine-leucine-arginine-alanine-alanine (QKRAA), which is present in some DR4 and DR14, in addition to DR1 β chains¹³. The SE is also associated with increased disease severity,

such as extra-articular manifestations and progression of erosions¹⁴. The SE region predominantly faces away from the antigen binding groove that binds processed peptides for presentation to T cells, which has raised some questions about their precise contributory role¹⁵. RA-specific peptides that bind to QKRAA-containing molecules have been difficult to identify¹⁶. This observation led to the notion that SE might also partially contribute by shaping the T cell repertoire in the thymus, altering intracellular HLA-DR trafficking and antigen loading, or serving as an autoantigen. RA-associated alleles present citrullinated peptides efficiently to T cells, which, in turn, produce higher amounts of cytokines

IL-17 and IFN- γ than to native peptide. Adaptive immune responses to citrullinated peptides are also characterized by the presence of “anti-citrullinated peptide antibodies” (ACPAs), observed in 80%–90% of RA patients. Together these data support the hypothesis that HLA-DR risk for RA is based at least in part on the increased efficiency of antigen presentation for altered peptides rather than native proteins. Citrullination of peptides in the presence of environmental stress is ubiquitous in mammalian cells and is not a unique feature of RA. Instead, the production of antibodies recognizing citrullinated peptides differentiates individuals at risk. The emergence of numerous other post-translationally modified protein targets, e.g., via carbamylation or acetylation, recognized by autoantibodies in RA is consistent with the notion of altered presentation of post-translationally modified peptides; other families of altered peptides could be implicated in discrete subsets of patients¹³.

There are two potential models for the sequence of events leading to the development of clinically detectable RA. In the first model, a pre-RA phase comprises the early generation of autoantibodies (ACPAs) that can bind post-translationally modified self-proteins, particularly via citrullination. This is followed by amplification of the range of specificities of ACPA and by the elaboration of cytokines and chemokines, complement, and metabolic disturbance in the months prior to clinical development of disease. A transition event that requires a “second hit” (as yet poorly understood) permits the development of synovitis. The latter is characterized by frank inflammation, stromal compartment changes, and tissue modification leading to articular damage¹³. In the second model, which is not mutually exclusive, there is an early interaction between innate immune activation and stromal factors that lead to

stromal cell alteration, including epigenetic modifications that initiate a cycle of inflammatory stromal-mediated damage. Autoimmunity can arise as a result of these interactions that in turn can contribute directly or in an amplification loop to disease perpetuation¹³.

Rheumatoid arthritis produces destructive joint inflammation that is a key feature. The normal knee is a synovial joint that encloses a space containing a clear, viscous, largely acellular fluid filtrate of plasma and is bordered by synovium, a tissue consisting of lining cells, stromal matrix molecules, and blood vessels. Traditionally, platelets and rheumatoid arthritis do not go together. A recent study has reported that they do. Microparticles, vesicles shed by activated platelets¹⁷ and their presence in knee joint fluid in rheumatoid arthritis, may be incendiary devices in the conflagration of a hot, swollen, and painful rheumatoid joint¹⁸. A mouse model demonstrated that activation of glycoprotein VI, a platelet-specific receptor for collagen, induces microparticle shedding¹⁹. In addition, fibroblast-like cells that line the synovial cavity of the joint can also trigger microparticle release¹⁹. Because these fibroblast-like synoviocytes and collagen are present in the inflamed synovium, platelet interactions in this milieu could lead to local release of microparticles and their translocation into the joint space. Confirmation in humans showed that microparticles from the joint fluid of patients with rheumatoid arthritis can reciprocally activate fibroblast-like synoviocytes, and this interaction induces synoviocytes to secrete inflammatory chemokines and cytokines¹⁹. Interleukin-1—a pleiotropic cytokine that is rapidly synthesized by activated human platelets²⁰ and is packaged into microparticles¹⁹—accounted for much of this stimulatory activity. Thus, a vicious cycle ensues: Fibroblast-like synoviocytes induce the formation of platelet-derived microparticles. The microparticles then

deliver interleukin-1, which triggers synoviocytes to synthesize other cytokines and chemokines, some of which attract polymorphonuclear leukocytes and thereby fan the fire of inflammation.

In addition to the involvement of synovial joints, pulmonary complications are an important extra-articular feature of RA and a major cause of morbidity and mortality²¹⁻²². The underlying pathogenesis probably involves multiple cellular compartments, including epithelium, lung fibroblasts, and the innate and adaptive immune system. Heterogeneity in the extent and progression of lung fibrosis probably reflects differences in underlying pathogenic mechanisms. A growing understanding of the key pathogenic drivers of lung fibrosis might lead to the development of more effective targeted therapies.

Lung involvement in RA

The commencement of pulmonary symptoms usually occurs within 5 years after the initial RA diagnosis. The multiplicity of pulmonary disease processes exists across lung structures as shown in table 1, including airway disease, interstitial lung disease, pulmonary vasculopathy and extrapulmonary restriction. The most common form of RA-associated lung disease is interstitial lung disease²³. The diagnostic evaluation of pulmonary abnormalities is complexed by underlying risk for infection, the use of therapeutic drugs with known pulmonary toxicity, and the frequency of lung disease related to rheumatoid arthritis itself. Therefore, the assessment and management of RA-associated lung diseases necessarily requires a multidisciplinary approach.

Table 1 Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis

Parenchymal
Interstitial lung disease (i.e. UIP, NSIP, acute interstitial pneumonia/diffuse alveolar damage and organizing pneumonia)
Pleural disease
Pleural effusion
Pneumothorax
Bronchopleural fistula
Trapped lung syndrome
Airway obstruction
Cricoarytenoid arthritis
Bronchiectasis
Follicular bronchiolitis
Obliterative (constrictive) bronchiolitis
Nodules
Rheumatoid nodules
Vascular disease
Rheumatoid vasculitis
Pulmonary hypertension

Interstitial lung disease (ILD)

Interstitial lung disease (ILD) can occur in any of the connective tissue diseases (CTD) with varying frequency and severity and has now been appreciated to be a major cause of morbidity and mortality of patients with connective tissue diseases (CTDs). With improved overall survival in these disorders, clinicians are required to evaluate and manage a rapidly increasing number of patients with clinically important ILD.

The prevalence of ILD is varying depending on the diagnostic tools and population studied. Original studies using simple chest radiography estimated the prevalence of ILD at 5 %²⁴. However, when assessed by High Resolution Computed Tomography (HRCT), lung abnormalities have been found in 50–70 % of unselected

RA patients²⁵. ILD is the most common manifestation among other forms of RA lung involvement and may be an early feature of RA. The diagnosis of ILD in RA portends a poor prognosis.

Epidemiology and risk factors

The epidemiology of parenchymal lung disease occurring in the context of autoimmune rheumatic disease is difficult to determine for several reasons. First, the classification criteria for individual diseases are not always well defined and many current criteria have limitations in specificity or sensitivity²⁶. In addition, overlap syndromes and undifferentiated CTD is frequent and pose both a clinical and epidemiological challenge²⁷. Although the overlap between the pathology and clinical features of parenchymal lung disease across the spectrum of CTDs is clear, differences in the pattern and frequency of lung involvement, and also in the rate of progression and long-term outcome can be observed²⁸⁻²⁹. The disease that is most often associated with lung fibrosis is systemic sclerosis (SSc) and studies have defined the timing and frequency in the major SSc subsets. Thus, patients with diffuse SSc are roughly twice likely to be affected by moderate-to-severe lung fibrosis than patients with limited SSc^{27, 30}. However, as limited SSc is at least twice as common as diffuse disease the number of cases with lung fibrosis in the two subsets is similar in most reported cohorts. A nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) pattern is most often seen in SSc, but a usual interstitial pneumonia (UIP) pattern is more frequent in RA than in the other CTDs³¹. Indeed, the occurrence of clinically significant lung fibrosis in the context of poorly defined or undifferentiated conditions has led to the concept of lung-dominant CTD³².

RA can have a UIP or NSIP pattern of lung disease, with UIP more common³¹. Although rheumatoid arthritis is found mostly in females. However, both

rheumatoid arthritis associated-ILD (RA-ILD) and rheumatoid nodule are more common in males, with a male to female ratio as high as 2:1³³⁻³⁴. Saag KG et al. found that history of smoking is a major risk factor, odd ratio 3.5 for smoke >25 pack-years³⁵. A high level of rheumatoid factor is a risk factor for extra-articular manifestations of RA, including ILD³⁶.

Pathogenesis^{13, 37 - 38}

Cellular pathogenesis of fibrosis in CTD involves multiple cell types and the interplay between the various cellular components probably determines the pattern and severity of fibrosis. Key cellular interactions might determine the development and pattern of lung fibrosis through fibrotic lung injury. Cells in the epithelial, endothelial and interstitial compartments, together with components of the innate and adaptive immune system, interact with the ECM and with each other to produce architectural disruption and collagen-rich ECM. Inflammation and fibrosis can co-exist, especially at early stages, the former of which will be delineated in detail later. A plausible model of pathogenesis for parenchymal lung involvement in connective tissue disease includes initial alveolar epithelial injury triggered by environmental pathogens or inflammation. These processes result in damage to lung tissue and initiation of repair pathways, including the recruitment of fibroblasts and myofibroblasts. Close anatomical and functional interactions between alveolar epithelial and endothelial compartments result in the recruitment of circulating cellular components and mediators including platelets and progenitor cells. Myofibroblasts are critical profibrotic cells that persist in affected lung tissue. The extent of this persistence determines the pattern and type of fibrotic reaction. Interplay with ECM components via matricellular proteins including integrins and microfibrils together with soluble factors such as CTGF drive the process, and the degree

of irreversible destruction and architectural disruption probably determine the progression or reversibility of the lung condition.

Inflammation is likely to be one of the earliest events in CTD-ILD pathogenesis, leading to the influx of inflammatory cells into the interstitial and alveolar airspaces. Resultant epithelial damage occurs to some extent and studies focusing on this aspect suggest that the degree of alveolar epithelial damage at this stage is a major determinant of the likelihood of progression of the disease³⁹⁻⁴⁰. A variety of methods have been used to assess the extent of alveolar epithelial damage including diethylenetriamine penta-acetate (DTPA) clearance and serum levels of surfactant D or KL-6 glycoprotein⁴¹⁻⁴². Inflammation disintegrates lung tissue with loss of normal architecture. The extent to which this process occurs and the degree of disruption to the normal lung extracellular matrix, especially the basal matrix layers that delineate the alveolar structure, probably determines the extent to which recovery and resolution of the process occurs and, ultimately, the potential for recovery of lung structure and function¹⁴.

Once inflammation and epithelial damage have been established, resident interstitial pulmonary fibroblasts that are normally present in the connective tissue spaces of the lung and are located in the alveolar wall become activated⁴³. These resident pulmonary fibroblasts seem to be activated through a variety of pathways and mediators, including transforming growth factor (TGF)- β -dependent pathways critical to their normal function⁴⁴. These cells then regulate and control other cellular processes that lead to the development of a profibrotic microenvironment in the damaged lung tissue; one consequence of the activation of resident fibroblasts is the activation and recruitment of active TGF- β from the lung tissue⁴⁵. The activation of latent matrix-bound

TGF- β is probably a conserved and important injury response process requiring initiation to minimize and localize pathology and might be especially important for some forms of infectious pathogen. That infection, environmental or chemical stimuli for lung epithelial damage and inflammation has an important role in initiation, amplification or persistence of these processes and might determine the progression of lung fibrosis in CTD is plausible⁴³⁻⁴⁴.

The developmental process of lung fibrosis requires activated fibroblasts and myofibroblasts to produce increased amounts of extracellular matrix proteins and populate fibrogenic cellular scarring within the lung⁴³. This population of activated fibroblasts and myofibroblasts has three potential sources and all might be highly relevant in the development of interstitial fibrosis. There is a generation of profibrotic myofibroblasts after lung injury. Experimental evidence indicates that the profibrotic myofibroblast population is a key inducer of the fibrotic response to injury that develops and persists at sites of fibrosis. In the lung, these cells probably arise from resident fibroblasts, transdifferentiation of epithelial cells and from circulating progenitor cells including fibrocytes. Resident fibroblasts seem to influence this process, probably controlling recruitment, differentiation and persistence in a TGF- β dependent manner via regulation of the local microenvironment in the injured lung tissue. Experimental work in transgenic mice suggests that the resident interstitial pulmonary fibroblasts are critical to the retention and/or differentiation of these circulating cells as they are recruited to sites of injury in mutant mice in which TGF- β signaling in resident fibroblasts is genetically attenuated, but they do not develop into a population of fibrogenic myofibroblasts⁴⁶⁻⁴⁸. Pulmonary epithelial cells might contribute to the profibrotic mesenchymal cell population

in lung fibrosis. Multiple reports demonstrate epithelial–mesenchymal transdifferentiation, although the precise importance and role of the process remain unclear⁴⁹.

The overall model of the development of lung fibrosis supports the concept that minor injury and possibly chronic disease processes lead to the development of a lung microenvironment that favors fibrosis. The lung is primed to develop fibrosis in response to injury and in certain contexts, which is likely to be more severe and persistent than in individuals who do not have CTD. SSc and other autoimmune rheumatic diseases, therefore, provide a scenario in which lung fibrosis or parenchymal lung disease occurs and it is likely that intrinsic differences in the pathogenic mechanisms of associated disease are reflected in the different patterns of lung fibrosis and inflammation. In addition, subtypes of individual disease are relevant and might have other surrogate markers such as the hallmark autoantibodies of SSc. For example, patients with anti-topoisomerase antibodies are more likely to develop clinically significant lung fibrosis and those with anti-RNA polymerase III antibodies less likely. Other minor antibodies are also associated with increased risk of lung fibrosis in SSc, including anti-U11/U12 ribonucleoprotein (RNP) antibodies or anti-Th/To RNP antibodies. Similarly, there is an upregulation of the citrullination pathway in RA-ILD⁵⁰.

Despite considerable studies, mostly in systemic sclerosis, there are quite a few researches particularly focusing on RA-ILD-associated pathogenesis of lung fibrosis that possibly can be assumed comparable to other CTDs. The pathogenesis of RA-ILD is unknown but may be related to genetic susceptibility, immune dysregulation, and impair wound healing. Autoimmunization provides a source of antigenic stimulation in RA, and reaction of the rheumatoid factor with immune complexes produces insoluble complexes, which might

occur in the capillaries. First large capillary bed is in the lungs. IgM and rheumatoid factor deposit in rheumatoid lung tissue⁵¹. Alveolar macrophage dysfunction results in the recruitment of inflammation and immune effector cell such as neutrophil and lymphocyte to lungs. T lymphocyte abnormality in RA may be predicted that patients will have clinical progression and evolution to ILD. HLA-DRB1 alleles were found having a high binding affinity to citrullinated proteins^{52,34}. Smoking may contribute to RA-ILD development by promoting the citrullination of lung proteins, thus leading to the development of anti-CCP antibody⁵³. Aubart and colleagues found that high anti-CCP antibody levels were associated with RA-related lung disease³⁴. Several lines of data support the concept in which the lung represents the site for immune tolerance breakdown. Many studies are demonstrating the presence of RF and anti-CCP antibodies in the airways of patients with preclinical RA, which are not associated with corresponding changes in serum⁵⁴. This discordant phenomenon is even markedly enhanced in RA-ILD bronchoalveolar lavage fluid (BALF) relative to matched serum⁵. The association of RA-ILD with citrullinated autoantigen targets in the lung is supported by studies demonstrating the relationship between RA-ILD and anti-PAD3/PAD4 antibodies capable of activating protein deimination⁵⁵, suggesting that alternative post-translational modifications of lung-derived proteins may generate “cryptic” epitopes capable of driving autoimmune/ inflammatory responses which culminate in interstitial lung abnormalities⁵⁶. Collectively, these data support the conceptual pathogenesis in which environmental insults (such as smoking) lead to oxidative stress which, in conjunction with posttranslational modifications and associated autoimmune responses, triggers inflammatory processes characterized by cellular

infiltration and release of selected cytokines, chemokines, and growth factors. In cooperation with growth factors such as PDGF, many of these cytokines (IL-4, IL-13, and TGF- β) promote fibroblast differentiation and proliferation, providing a potential link between inflammation and fibrosis. Simultaneously, matrix metalloproteinases (MMPs) elaborated from damaged epithelia promote cellular recruitment (through breakdown of tissue barriers) as well as activation of cytokines and pro-fibrotic mediators (through cleavage of molecular precursors), thereby contributing to the cross-talk between inflammatory cascades and tissue remodeling pathways⁵⁶.

RA-ILD is most commonly classified as UIP, overlapping mechanistically and phenotypically with IPF. However, subclinical disease can radiographically resemble NSIP, raising the question of whether RA-ILD encompasses a spectrum of temporally linked histopathologic subtypes or is comprised of pathogenically distinct subsets⁵⁶. These paradigms suggest at least two possible pathways that could explain the coexistence of RA and ILD: (1) RA-ILD with an NSIP pattern may occur as a result of an immune response against post-translationally modified proteins (e.g., citrullinated proteins) taking place in another site (such as the joints) that subsequently cross-react with similar antigen targets in the lungs; (2) RA-ILD may represent a disease process in which interstitial lung abnormalities (including UIP) trigger an immune response against posttranslationally modified proteins (generated in response to smoking or other oxidative stressors) that promotes articular disease indicative of RA⁵⁷. This leads to a considerable number of studies as to whether biomarkers in serum and bronchoalveolar fluid could differentiate between IPF and RA-ILD.

Clinical manifestation

RA-ILD can present unique challenges to diagnosis

and management, often leading to delays that may augment morbidity and mortality as some patients may remain asymptomatic even the presence of significantly abnormal radiologic findings suggestive of RA-associated ILD (RA-ILD). In addition, despite recent advances in our diagnostic armamentarium with high-resolution CT scans and digital quantification schemes, for example, there is still a significant lack of comprehension regarding the natural history of RA-ILD— limiting our ability to predict which patients will have a progressive disease pattern warranting more aggressive treatment. In view of the potential mechanistic and epidemiological overlap between RA-ILD and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), understanding factors that determine the risk of disease progression is clearly important.

Dyspnea on exertion and nonproductive cough are the most common pulmonary symptoms. Pleuritic and nonpleuritic chest pain, fever and hemoptysis are rare²⁴.

Physical signs might be absent despite abnormal radiographic findings. Tachypnea and basilar crackles are common. If the disease is severe, cyanosis, peripheral edema and sign of pulmonary hypertension may be detected⁴.

Pulmonary symptoms usually occur 5 years after arthritic symptoms. Although pulmonary symptoms often follow the arthritis, simultaneous onset or exacerbation may occur. The severity of pulmonary disease does not correlate with the severity of underlying arthritis.

The presence of ILD has been largely ignored in the management of RA, mainly because more typical symptoms of cough and dyspnea are subclinical in most patients. Given that early recognition and treatment of RA-ILD is of paramount importance to potentially slow/ alter disease course, the discovery and validation of biomarkers that can enhance our ability to diagnose early stage RA-ILD and/or predict response to treatment in

clinical trials has garnered significant attention. Although the pathogenesis of RA-ILD remains poorly defined, early identification and institution of anti-fibrotic therapy in other models of fibrosing disorders has actually led to amelioration of disease progression, exemplifying the importance of this strategic approach in conditions such as RA-ILD, in which early disease may be a precursor to pulmonary fibrosis.

Radiographic Features

The chest radiograph findings include bibasilar ground-glass opacities, reticular and nodular opacities. In advanced disease, finding of pulmonary hypertension may be found. With new exacerbation, new opacities can become superimposed on fibrotic areas.

Computed tomography (CT) can detect abnormalities earlier than chest radiography. HRCT pattern is thought to mirror the histopathologic pattern. The most common is usual interstitial pneumonia pattern, HRCT scans show subpleural, basal predominant, reticular abnormalities with honeycombing, and traction bronchiectasis but a relative absence of ground-glass opacities³³. Nonspecific interstitial pneumonia is the second most common pattern that is characterized by basilar predominant ground-glass opacities and the absence of honeycombing³³.

Pulmonary function test

Abnormalities associated with RA-ILD are identical to other fibrosing lung diseases. There are reductions in lung volumes and diffusing capacity for carbon monoxide, oxygen desaturation during exercise and, in late disease, resting hypoxemia. Abnormal pulmonary function may be found in patients with normal chest radiography⁵⁸.

Bronchoalveolar lavage (BAL)

Patients with RA-ILD tend to have alveolitis characteristics by an increase in macrophages and neutrophils whereas those without lung disease have BAL lymphocytosis⁵⁹. Abnormal BAL findings can also be seen in patients with RA and subclinical ILD⁶⁰ and elevated lymphocyte counts in these patients may help to distinguish them from those with normal physiology and chest radiographs⁶¹. However, bronchoalveolar lavage (BAL) findings are not specific for the diagnosis of RA-ILD, but do play an important role in the exclusion of infection (e.g. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia), drug reactions, co-existing disease or malignancy⁶². Quantification of alveolar proteins has provided further insight regarding potential pathogenic mechanisms distinguishing RA patients with various stages of ILD. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) levels of platelet-derived growth factor isoforms AB and BB were higher in RA patients with subclinical ILD relative to RA patients without radiographic evidence of ILD⁶³. More importantly, elevated BALF levels of IFN- γ and TGF β -1 were associated with an increased risk of radiographic progression in patients with subclinical RA-ILD⁶³.

Histopathology

Usual interstitial pneumonia

UIP is more common in RA-ILD, which is different from other types of connective tissue disease that nonspecific interstitial pneumonia is most common⁶⁴. Lee et al found the UIP pattern in RA-ILD patients (56%). This was followed by NSIP (33 %) and organizing pneumonia (11 %). In UIP, a characteristic heterogeneous pattern of fibroblast foci amid regions of normal tissue is seen⁶⁵. More extensive disease and rapid decline of pulmonary function during follow-up were found to associate with poor prognosis.

Nonspecific interstitial pneumonia

Fibrotic NSIP may occur often than cellular NSIP. The lesions are often characterized by, relatively uniform appearance at low magnification due to a cellular interstitial infiltrate of mononuclear inflammatory cells associated with varying degrees of interstitial fibrosis⁶⁵.

Lymphocytic interstitial pneumonia

LIP is a spectrum of pulmonary lymphoid proliferation ranging from follicular bronchitis/bronchiolitis to low-grade malignant lymphoma. It is characterized by infiltration of the interstitium and alveolar spaces of the lung by lymphocytes, plasma cells. Although LIP is commonly seen in Sjögren's syndrome, it has also been reported in RA and is associated with autoantibody production (especially with dysproteinemias)

Organizing pneumonia

Characteristics of OP include excessive proliferation of granulation tissue, which consists of loose collagen-embedded fibroblasts and myofibroblasts, within small airway, and alveolar duct, along with chronic inflammation in surround alveoli. OP has a better prognosis than other RA-ILD.

Prognosis and management

The treatment for RA-ILD is quite empirical because there have been no randomized placebo-controlled trials. Patients with non-UIP histopathologic patterns are more likely to respond to steroid and/or immunosuppressive agents.

Asymptomatic patients can be monitored through clinical assessment, pulmonary function test, and chest radiography at 6-12 months interval or whenever the symptoms get worse.

Treatments should be considered in the following patients: younger age, histopathologic patterns other

than UIP, and worsening of symptoms, pulmonary function test or HRCT over the preceding 3-6 months.

For symptomatic patients who have evidence of progressive respiratory impairment or have non-UIP histopathologic types (based on HRCT or biopsy), initial treatment should be prednisolone 0.5 mg/kg/day after excluding infection. The maximum dose is 60 mg/day as a higher dose carries a significant risk of infection without providing additional benefit. If response occurs (usually within 1-3 months), prednisolone should be slowly tapered to the maintenance dose of 10 mg/day.

For patients who fail to respond to initial treatment with glucocorticoid, immunosuppressive agents such as azathioprine (3 mg/kg orally up to 200 mg/day), mycophenolate mofetil (250 mg given twice a day initially with a target dose of 1.5 to 2 g/day), or cyclophosphamide (100 to 120 mg orally/day as a single daily dose) could be added³³.

For patients who develop rapidly progressive acute interstitial lung disease (Hamman-Rich syndrome) or organizing pneumonia after excluding infection, high-dose intravenous glucocorticoids (methylprednisolone 1-2 g/day) should be given. If those patients develop impending or ongoing respiratory failure, immunosuppressive agents may be added at the same time.

Airway Disease in Rheumatoid Arthritis

Along with interstitial lung disease, airway disease is now regarded as one of the major lung complications in RA. Both upper and lower airway diseases can be involved.

Upper airway involvement

The prevalence of laryngeal involvement in RA ranges from 13-75 % in different series⁶⁶. Cricoarytenoid arthritis is the most common cause

of upper airway obstruction. Other causes are less common such as rheumatoid nodules on the vocal cord or vasculitis involving the recurrent laryngeal or vagus nerves, causing vocal cord paralysis. Upper airway disease is frequently found in females with longstanding and severe RA⁶⁷. Early manifestation includes hoarseness of voice, dysphagia, odynophagia, tenderness of the throat, pain on coughing or speaking, and exertional dyspnea. Acute stridor or obstructive respiratory failure might occur from sudden subluxation or superimposed airway edema from infection or recent endotracheal intubation. However, symptoms usually are absent until significant obstruction occurs.

HRCT is more sensitive than direct laryngoscopy and can detect abnormalities before symptoms develop. These HRC findings include prominent hyperdense intra-articular sclerotic foci in the arytenoid and cricoid cartilages, increased spacing between the arytenoid and cricoid cartilages due to joint effusion, and subluxation of the joint⁶⁸.

Mild symptoms may be treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and other medications to control RA joint inflammation. For more severe obstruction, surgical intervention with mobilization of the cricoarytenoid joints and lateral fixation of one of the cords may be required in addition to immediate airway management³³.

Lower airway involvement

The prevalence of small airway obstruction and bronchial hyperresponsiveness remains uncertain as studies have been confounded by smoking or RA-ILD. Mori et al found that the prevalence of obstructive small airway disease was 30.3 % in RA patients without RA-ILD or bronchiolitis on HRCT. However, 17.4 % of the participants in this study were former or current smokers. Factors that were significantly associated with abnormal

FEF₂₅₋₇₅ include respiratory symptoms, smoking history, and disease duration more than 10 years⁶⁹. The prevalence of small airways abnormalities detected from HRCT is greater than physiologic airway obstruction detected from PFT⁷⁰.

Bronchiectasis

Bronchiectasis is the feature of permanent irreversible dilatation of cartilage-containing airways. Symptoms typically include recurrent cough, sputum production, and respiratory infections. The prevalence in case series has varied from 0 % to 10 %. HRCT can detect bronchiectasis up to 30 % in RA without ILD⁷¹⁻⁷². The most common radiographic abnormalities are bibasilar diffusely interstitial marking and focal opacities. However, cysts and air-fluid levels can be found. Obstructive and restrictive patterns can be found in PFT.

Shared genetic risk factors in terms of share epitope (SE) might contribute to the association between bronchiectasis and RA. In RA patients with bronchiectasis, more protease inhibitor phenotype MM and HLADR4- antigen positive were observed⁵². Remy et al found that CFTR abnormalities may predispose to the development of bronchiectasis in RA⁷². RA patients with bronchiectasis, recurrent pulmonary infections, and respiratory failure could have a mortality rate of 7.3 times of the general population, 5 times of RA patients alone, 2.4 times of bronchiectasis patients alone⁷³. Treatment is similar to other forms of bronchiectasis.

Obliterative bronchiolitis

Obliterative bronchiolitis (OB) is rare but fatal, characterized by progressive concentric narrowing of membranous bronchioles that associated with previous penicillamine treatment. OB is more common in women and patients with positive rheumatoid factor tests.

The clinical manifestations include abrupt onset of dyspnea and dry cough. Its rapid onset allows us to distinguish this condition from other pulmonary diseases in RA.

Physical examination may find inspiratory rales and mid-inspiratory squeak. Chest radiography can be normal but may show signs of air trapping. HRCT often shows bronchial wall thickening, centrilobular emphysema, areas of low attenuation with a mosaic pattern, and bronchiectasis⁷⁴. PFT may reveal airflow obstruction, normal or reduced diffusing capacity (DLCO), and mild to moderate arterial hypoxemia as well as respiratory alkalosis in arterial blood gases. BAL may show an increase in the percentage of neutrophils (range 60 to 78 %)⁷⁴.

Constrictive bronchiolitis is the most common histopathologic finding that shows lymphoplasmacytic infiltration of airway walls that are confined to small bronchi and bronchioles. Bronchiolar lumens are obliterated and bronchial walls are destroyed by granulation tissue. Parenchymal involvement may be affected only to the surrounding bronchiolitis⁷⁴.

The initial treatment of RA-associated OB is to discontinue the offending agent such as penicillamine, gold, or sulfasalazine. The use of antibiotics and bronchodilators is usually ineffective. The prognosis is generally poor due to the lack of satisfactory response to immunosuppressive agents. High-dose corticosteroids are often used. Azathioprine, cyclophosphamide⁷⁵, etanercept (a TNF-inhibitor)⁷⁶, erythromycin⁷⁷, could be used. However, data from large series or randomized trials are lacking. In severe cases, a lung transplant may be necessary.

Follicular bronchiolitis

Follicular bronchiolitis is defined as lymphoid hyperplasia of bronchus-associated lymphoid tissue⁷¹. The obstruction is caused by external compression of bronchioles which is different from direct luminal occlusion seen in OB. In the study of Tansey and colleagues, follicular bronchiolitis (23 %) was most commonly seen in RA patients.

Clinical presentations include dyspnea (100%), both fever and cough infrequently occur. High level (1:640 to 1:2560) of rheumatoid factor is usually seen.

Chest radiography shows bilateral reticular or nodular opacities. The most common findings in HRCT are bilateral, diffuse centrilobular nodule (less than 3 mm.), and ground-glass opacity. Mosaic patterns and honeycombing are usually not seen. PFT shows both obstructive and restrictive pattern, but restrictive is more common.

The optimal treatment of follicular bronchiolitis in RA is not known. Patients with mild symptoms may be observed without treatment. For symptomatic patients, corticosteroid and macrolide may be used³³.

Rheumatoid Nodules

Rheumatoid nodule is the only pulmonary manifestation specifically for RA. Prevalence of pulmonary rheumatoid nodules in RA patients depends on methods used for detection such as chest radiography can detect lung nodules approximately 0.2 % of RA patients. HRCT increases the yield of detection to 22 %⁷⁸. Rheumatoid nodules often occur in patients with longstanding disease and with concomitant subcutaneous rheumatoid nodules. The HLA-DR4 haplotype (including the heterogeneous group of DRB1 alleles) is predictive of the risk of developing subcutaneous nodules in RA.

Patients are usually asymptomatic, but hemoptysis (from cavitation lesion), pleural effusion, pyopneumothorax and pneumothorax (from erosion pleural space) can occur.⁷¹

The nodules in the lung could be recurrent or appearing first in one lung then the other lung later. These nodules may be solitary or multiple and may enlarge, remain static or shrink to scar. They are round and vary in size from 0.5-7 cm. They are located in subpleural areas or interlobular septa in the middle and upper lung zones⁷⁸. The central necrosis may occur in some of pulmonary nodules. Histopathology of the nodules is a central area of necrosis surrounded by palisading macrophages and then inflammatory cells including lymphocytes and plasma cells. The radiographic finding may mimic malignancy.

The etiology of rheumatoid nodule is unknown. It is hypothesized that repeated trauma including local vascular damage resulting in neoangiogenesis and granulation formation. Endothelial injury causes accumulation of IgM immune complex on small vessel walls. The deposit of RF induces the activation of monocytes and macrophages. These cells secrete interleukin-1, prostaglandin E2 and angiogenic factors. Chemotactic factors and fibronectin are responsible for the necrotic matrix and formation of palisading granuloma. This can suggest that rheumatoid nodules may result from vasculitis process⁷⁹.

Differentiation of rheumatoid nodules from lung cancer is essential, especially in patients with a history of smoking. Prognosis of rheumatoid nodules is good, with spontaneous resolution. Complications are rare.

Pleural disease

Pleural disease is one of the most common pulmonary complication of RA. In autopsy studies, 38-73% of RA patients had pleural involvement; however, symptomatic pleurisy was less frequent⁸⁰⁻⁸¹. Biopsy reveals nonspecific chronic inflammation and fibrosis. The incidence of clinical pleural effusion in RA is 2-5 %. Male and subcutaneous nodules are thought to be at high risk of pleural involvement, usually at the age of 45 years³¹. Pleural disease is common in longstanding RA but can precede joint disease. A high prevalence of HLA-B8 and Dw3 is associated with rheumatoid pleural effusion⁸².

Mechanisms of pleural effusion include impaired fluid resorption in pleura, necrosis of subpleural rheumatoid nodules, and local production of cytokines and immune complexes leading to endothelial injury and capillary permeability³³.

The patients may be asymptomatic with effusion discovered in routine chest radiographs. When symptoms occur, chest pain and fever are common. These symptoms may mimic bacterial pneumonia. Usually, pleural effusion is small-moderate volume and unilateral.

Pleural effusion can be diagnosed on chest radiography, with blunting of the costophrenic angles in the upright position. Further evaluation of possible comorbid ILD, subpleural cavitating rheumatoid nodules, pleural thickening, or unexpandable lung might require HRCT to aid in diagnosis.

Thoracentesis should be performed for any effusion with >1 cm of layering on decubitus films. Rheumatoid effusion is a sterile exudative fluid with low pH (<7.3), low glucose (<60 mg/dl) and high lactate dehydrogenase (may be >700 IU/L).

This low glucose level is secondary to impaired membrane transport of glucose (due to pleural

thickening) and increased utilization by inflammatory cell⁸³.

A low level of pH reflects ongoing inflammation in the pleural cavity with a high rate of glucose metabolism and lactate and carbon dioxide accumulation⁸². Infection should be ruled out as low pH, low glucose, and high LDH level seen in rheumatoid effusion is also typical for bacterial empyema.

Sterile empyematous effusion is pus-like appearance with a very high WBC content (>50,000/mm³), low pH (<7.2) and glucose content (<40 mg/dl), and massive cellular debris without organisms found. This may be caused by rupture necrotic subpleural rheumatoid nodule into pleural space and subsequent formation of bronchopleural fistula⁷⁸. Long-standing chronic pleural inflammation may result in the formation of fibrous peel causing trapped lung. Chronic pleural inflammation may cause pseudochyloous pleural, milky appearance due to elevated cholesterol level (>200 mg/dl). Among the causes for pseudochyloous pleural exudates, long-standing TB and rheumatoid pleural effusion were the most common.

The rheumatoid factor is increased in pleural effusion and is usually greater than 1:320 and greater than found in serum. A finding of RF in the pleural effusion is strongly suggestive of a rheumatoid origin for the pleural exudate. RA cell or ragocytes (WBC with phagocytic intracellular inclusions and ability to liberate RF) are seen but are not diagnostic because they can be found in tuberculous pleurisy and malignant pleural effusions⁸⁴. There are giant multinucleated macrophages, elongated macrophages, and background of granular debris in cytology examination³³.

Rheumatoid pleuritis and rheumatoid effusion usually resolve spontaneously (within an average of 14 months) or with treatment of RA joint disease. However,

symptomatic patients may require thoracentesis. When diseases do not resolve spontaneously, corticosteroid and immunosuppressive drugs may be beneficial. Complete resolution of pleural effusion with high doses of oral corticosteroid was reported⁸².

Pulmonary hypertension

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is extremely rare in RA. This may be associated with vasculitis, symptoms and sign of systemic vasculitis should occur simultaneously. Secondary pulmonary hypertension has also been reported in patients with RA. Dawson et al found that 6% of RA patients had pulmonary hypertension due to lung disease⁸⁵.

Lung cancer

The risk of developing lung cancer may be slightly greater in patients with RA than in the general population. In one cohort study of 8768 patients with diagnosis RA, patients with RA were 43% (odds ratio 1.43) more likely to develop lung cancer than patients without RA⁸⁶.

Conclusion

Pulmonary involvement is common among patients with rheumatoid arthritis. Almost all components of the lung structure are targets of injury, especially ILD. The presence of ILD is important because it leads to significant morbidity and mortality. The mechanism of lung injury is caused by genetic, environmental exposure and drug use. Some patients may develop pulmonary disease before arthritis symptoms, however, some patients with pulmonary involvement may be asymptomatic. Advanced screening tools allow us to detect and treat at an early stage.

References

- Holers VM. Autoimmunity to citrullinated proteins and the initiation of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol* 2013; 25:728-35.
- Brink M, Hansson M, Mathsson L, *et al.* Multiplex analyses of antibodies against citrullinated peptides in individuals prior to development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013; 65:899-910.
- Arend WP, Firestein GS. Pre-rheumatoid arthritis: predisposition and transition to clinical synovitis. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8:573-86.
- Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, *et al.* Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50:380-6.
- Reynisdottir G, Karimi R, Joshua V, *et al.* Structural changes and antibody enrichment in the lungs are early features of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:31-9.
- Blass S, Engel JM, Burmester GR. The immunologic homunculus in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2499-506.
- Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30:1205-13.
- De Rycke L, Peene I, Hoffman IE, *et al.* Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1587-93.
- Vincent C, de Keyser F, Masson-Bessiere C, Sebbag M, Veys EM, Serre G. Anti-perinuclear factor compared with the so called "antikeratin" antibodies and antibodies to human epidermis flaggrin, in the diagnosis of arthritides. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:42-8.
- Kidd BA, Ho PP, Sharpe O, *et al.* Epitope spreading to citrullinated antigens in mouse models of autoimmune arthritis and demyelination. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:R119.
- Scally SW, Petersen J, Law SC, *et al.* A molecular basis for the association of the HLA-DRB1 locus, citrullination, and rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 2013; 210:2569-82.
- Hill JA, Southwood S, Sette A, Jevnikar AM, Bell DA, Cairns E. Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *J Immunol* 2003; 171:538-41.
- Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity* 2017; 46:183-96.
- de Carvalho EF, Parra ER, de Souza R, A'B Saber AM, Machado Jde C, Capelozzi VL. Arterial and interstitial remodelling processes in non-specific interstitial pneumonia: systemic sclerosis versus idiopathic. *Histopathology* 2008; 53:195-204.
- Firestein GS, Zvaifler NJ. How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis?: II. T cell-independent mechanisms from beginning to end. *Arthritis Rheum* 2002; 46:298-308.
- Kirschmann DA, Duffin KL, Smith CE, *et al.* Naturally processed peptides from rheumatoid arthritis associated and non-associated HLA-DR alleles. *J Immunol* 1995; 155:5655-62.
- Perez-Pujol S, Marker PH, Key NS. Platelet microparticles are heterogeneous and highly dependent on the activation mechanism: studies using a new digital flow cytometer. *Cytometry A* 2007; 71:38-45.

18. Zimmerman GA, Weyrich AS. Immunology. Arsonists in rheumatoid arthritis. *Science* 2010; 327:528-9.
19. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, *et al.* Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science* 2010; 327:580-3.
20. Denis MM, Tolley ND, Bunting M, *et al.* Escaping the nuclear confines: signal-dependent pre-mRNA splicing in anucleate platelets. *Cell* 2005; 122:379-91.
21. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev* 2015; 24:1-16.
22. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, *et al.* Rheumatoid arthritis-Interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:372-8.
23. Yohe ME, Gryder BE, Shern JF, *et al.* MEK inhibition induces MYOG and remodels super-enhancers in RAS-driven rhabdomyosarcoma. *Sci Transl Med* 2018;10. (488). Pii: eaan4470. Doi: 10.1126/scitranslmed.aan 4470
24. O'Dwyer DN, Armstrong ME, Cooke G, Dodd JD, Veale DJ, Donnelly SC. Rheumatoid Arthritis (RA) associated interstitial lung disease (ILD). *Eur J Intern Med* 2013; 24:597-603.
25. Cortet B, Flipo RM, Remy-Jardin M, *et al.* Use of high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:815-9.
26. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet* 2012; 380:689-98.
27. Cottin V. Significance of connective tissue diseases features in pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22 :273-80.
28. Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, *et al.* Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J* 2011; 37:1411-7.
29. Szodoray P, Hajas A, Kardos L, *et al.* Distinct phenotypes in mixed connective tissue disease: subgroups and survival. *Lupus* 2012; 21:1412-22.
30. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, *et al.* Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:1625-35.
31. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, *et al.* Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010; 35:1322-8.
32. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest* 2010; 138:251-6.
33. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev* 2015; 24:1-16.
34. Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P, *et al.* High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011; 38:979-82.
35. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, *et al.* Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1711-9.
36. Turesson C, Jacobsson LT, Sturfelt G, Matteson EL, Mathsson L, Ronnelid J. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:59-64.

37. Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease--mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10:728-39.
38. Catrina AI, Ytterberg AJ, Reynisdottir G, Malmstrom V, Klareskog L. Lungs, joints and immunity against citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:645-53.
39. Hsu E, Shi H, Jordan RM, Lyons-Weiler J, Pilewski JM, Feghali-Bostwick CA. Lung tissues in patients with systemic sclerosis have gene expression patterns unique to pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2011; 63:783-94.
40. Peljto AL, Steele MP, Fingerlin TE, *et al.* The pulmonary fibrosis-associated MUC5B promoter polymorphism does not influence the development of interstitial pneumonia in systemic sclerosis. *Chest* 2012; 142:1584-8.
41. Stock CJ, Sato H, Fonseca C, *et al.* Mucin 5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with development of lung fibrosis in systemic sclerosis or sarcoidosis. *Thorax* 2013; 68:436-41.
42. Hant FN, Ludwicka-Bradley A, Wang HJ, *et al.* Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma. *J Rheumatol* 2009; 36:773-80.
43. Hoyles RK, Khan K, Shiwen X, *et al.* Fibroblast-specific perturbation of transforming growth factor beta signaling provides insight into potential pathogenic mechanisms of scleroderma-associated lung fibrosis: exaggerated response to alveolar epithelial injury in a novel mouse model. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1175-88.
44. Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL, Silver RM. Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40:241-9.
45. Walker N, Badri L, Wettlaufer S, *et al.* Resident tissue-specific mesenchymal progenitor cells contribute to fibrogenesis in human lung allografts. *Am J Pathol* 2011; 178:2461-9.
46. Borie R, Quesnel C, Phin S, *et al.* Detection of alveolar fibrocytes in idiopathic pulmonary fibrosis and systemic sclerosis. *PLoS One* 2013; 8:e53736.
47. Sonnylal S, Denton CP, Zheng B, *et al.* Postnatal induction of transforming growth factor beta signaling in fibroblasts of mice recapitulates clinical, histologic, and biochemical features of scleroderma. *Arthritis Rheum* 2007; 56:334-44.
48. Hoyles RK, Derrett-Smith EC, Khan K, *et al.* An essential role for resident fibroblasts in experimental lung fibrosis is defined by lineage-specific deletion of high-affinity type II transforming growth factor beta receptor. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:249-61.
49. Goh NS, Desai SR, Anagnostopoulos C, *et al.* Increased epithelial permeability in pulmonary fibrosis in relation to disease progression. *Eur Respir J* 2011; 38:184-90.
50. Samara KD, Trachalaki A, Tsitoura E, *et al.* Upregulation of citrullination pathway: From Autoimmune to Idiopathic Lung Fibrosis. *Respir Res* 2017; 18:218.
51. Tomasi TB, Fudenberg HH, Finby N. Possible relationship of rheumatoid factor and pulmonary disease. *Am J Med* 1962; 33:243-8.
52. Wordsworth BP, Lanchbury JS, Sakkas LI, Welsh KI, Panayi GS, Bell JI. HLA-DR4 subtype frequencies in rheumatoid arthritis indicate that DRB1 is the major susceptibility locus within the HLA class II region. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86:10049-53.

53. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, *et al.* Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1488-92.
54. Willis VC, Demoruelle MK, Derber LA, *et al.* Sputum autoantibodies in patients with established rheumatoid arthritis and subjects at risk of future clinically apparent disease. *Arthritis Rheum* 2013; 65:2545-54.
55. Giles JT, Darrah E, Danoff S, *et al.* Association of cross-reactive antibodies targeting peptidyl-arginine deiminase 3 and 4 with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *PLoS One* 2014; 9:e98794.
56. Brito Y, Glassberg MK, Ascherman DP. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Current Concepts. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19(12):79.
57. Paulin F, Doyle TJ, Fletcher EA, Ascherman DP, Rosas IO. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis: shared mechanistic and phenotypic traits suggest overlapping disease mechanisms. *Rev Invest Clin* 2015; 67:280-6.
58. Avnon LS, Manzur F, Bolotin A, Heimer D, Flusser D, Buskila D, *et al.* Pulmonary functions testing in patients with rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J* 2009; 11(2):83-7.
59. Garcia JG, Parhami N, Killam D, Garcia PL, Keogh BA. Bronchoalveolar lavage fluid evaluation in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:450-4.
60. Gilligan DM, O'Connor CM, Ward K, Moloney D, Bresnihan B, FitzGerald MX. Bronchoalveolar lavage in patients with mild and severe rheumatoid lung disease. *Thorax* 1990; 45:591-6.
61. Tishler M, Grief J, Fireman E, Yaron M, Topilsky M. Bronchoalveolar lavage--a sensitive tool for early diagnosis of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13:547-50.
62. Kim DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12:346-53.
63. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, Novero LJ, Wu HP, Ren P, *et al.* Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2008; 168:159-66.
64. Lee HK, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho JY, Colby TV, *et al.* Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127:2019-27.
65. Kim EJ, Collard HR, King TE, Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 2009; 136:1397-405.
66. Lawry GV, Finerman ML, Hanafee WN, Mancuso AA, Fan PT, Bluestone R. Laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. Clinical, laryngoscopic, and computerized tomographic study. *Arthritis Rheum* 1984; 27:873-82.
67. Geterud A, Ejnell H, Mansson I, Sandberg N, Bake B, Bjelle A. Severe airway obstruction caused by laryngeal rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13:948-51.
68. Greco A, Fusconi M, *et al.* Cricoarytenoid joint involvement in rheumatoid arthritis: radiologic evaluation. *Am J of Otolaryngol* 2012; 33:753-5.
69. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Small airway obstruction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2011; 21:164-73.
70. Wilsher M, Voight L, Milne D, *et al.* Prevalence of airway and parenchymal abnormalities in newly

- diagnosed rheumatoid arthritis. *Respir Med* 2012; 106:1441-6.
71. Chansakul T, Dellaripa PF, Doyle TJ, Madan R. Intra-thoracic rheumatoid arthritis: Imaging spectrum of typical findings and treatment related complications. *Eur J Radiol* 2015; 84:1981-91.
 72. Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, Mauri F, Delcambre B. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology* 1994; 193:375-82.
 73. Puéchal X, Génin E, Bienvenu T, Le Jeune C, Dusser DJ. Poor survival in rheumatoid arthritis associated with bronchiectasis: A family-based cohort study. *PloS One* 2014; 9:e110066.
 74. Lynch JP, 3rd, Weigt SS, DerHovanessian A, Fishbein MC, Gutierrez A, Belperio JA. Obliterative (constrictive) bronchiolitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33:509-32.
 75. van de Laar MA, Westermann CJ, Wagenaar SS, Dinant HJ. Beneficial effect of intravenous cyclophosphamide and oral prednisone on D-penicillamine-associated bronchiolitis obliterans. *Arthritis Rheum* 1985; 28:93-7.
 76. Cortot AB, Cottin V, Miossec P, Fauchon E, Thivolet-Béjui F, Cordier J-F. Improvement of refractory rheumatoid arthritis-associated constrictive bronchiolitis with etanercept. *Respir Med* 2005; 99:511-4.
 77. Hayakawa H, Sato A, Imokawa S, Toyoshima M, Chida K, Iwata M. Bronchiolar disease in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1531-6.
 78. Ozkaya S, Bilgin S, Hamsici S, Findik S. The pulmonary radiologic findings of rheumatoid arthritis. *Respiratory Medicine CME* 2011; 4:187-92.
 79. Garcia-Patos V. Rheumatoid nodule. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26:100-7.
 80. Fingerman DL, Andrus FC. Visceral lesions associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum dis* 1943 ;3:168.
 81. Horler A, Thompson M. The pleural and pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1959; 51:1179-203.
 82. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35:368-78.
 83. Dodson WH, Hollingsworth JW. Pleural Effusion in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 1966; 275:1337-42.
 84. Faurschou P, Faarup P. Pleural granulocytes with cytoplasmic inclusions from patients with malignant lung tumours and mesothelioma. *Eur J Respir Dis* 1980; 61:151-5.
 85. Dawson JK, Goodson NG, Graham DR, Lynch MP. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:1320-5.
 86. Khurana R, Wolf R, Berney S, Caldito G, Hayat S, Berney SM. Risk of development of lung cancer is increased in patients with rheumatoid arthritis: a large case control study in US veterans. *J Rheumatol* 2008; 35:1704-8.

Pulmonary Veno-occlusive Disease

วงศ์กร กัลยพฤกษ์ พ.บ.

แพทย์ประจำบ้านต่อยอด

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (Pulmonary hypertension, PH) คือภาวะที่มีค่าความดันเฉลี่ยหลอดเลือดแดงปอด (mean pulmonary artery pressure, mPAP) ในขณะพักสูงกว่าปกติ คือมากกว่า 20 มม.ปรอท จากการใส่สายสวนหัวใจซีกขวา (right heart catheterization, RHC) ตามนิยามขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO)¹ โรคและความผิดปกติในหลายตำแหน่งของปอด หัวใจและหลอดเลือด สามารถส่งผลให้เกิดภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงได้

Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) และ pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH) เป็นโรคที่มีความผิดปกติที่หลอดเลือดดำและหลอดเลือดฝอยปอด ที่ส่งผลให้เกิด PH เช่นกัน โดยอุบัติการณ์ของโรคทั้ง 2 นี้ พบได้น้อยมากเมื่อเทียบกับผู้ป่วย PH อื่นๆ โดยกลุ่มโรคนี้อาจเกิดขึ้นเองหรือเกิดร่วมกับโรคหรือสาเหตุอื่น จากข้อมูลทางด้านพยาธิวิทยาในปัจจุบัน ได้มีการเสนอให้ PVOD และ PCH ให้เป็นโรคในกลุ่มเดียวกัน² ดังนั้น ในหัวข้อนี้จะใช้คำว่า PVOD แทนกลุ่มโรคดังกล่าว

ผู้ป่วย PVOD มักมีอาการ และอาการแสดงคล้ายคลึงกับผู้ป่วยโรคความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary arterial hypertension, PAH) PVOD จึงได้ถูกจัดไว้ในหมวดหมู่ย่อยหนึ่งของ PAH¹ แต่เนื่องจากการดำเนินโรคที่รุนแรงกว่า และมีแนวโน้มจะเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจากการให้ยารักษาในกลุ่ม pulmonary vasodilators ได้ PVOD จึงมีการพยากรณ์โรคที่เลวกว่ามาก

การจำแนกกลุ่มโรค

การจำแนกโรคกลุ่ม PH ในปัจจุบัน จากการประชุม World Symposium on PH ครั้งที่ 6 ในปี 2562 ที่เมือง Nice ประเทศฝรั่งเศส ยังคงแบ่ง PH ออกเป็น 5 กลุ่มหลักๆ อ้างอิงตามพยาธิกำเนิด อาการแสดงทางคลินิก และแนวทางการรักษา (ตารางที่ 1)¹ โดย PVOD ได้ถูกจัดอยู่ในกลุ่มย่อยของ PAH หัวข้อ 1.6: PAH with overt features of venous/capillaries (PVOD/PCH) involvement เนื่องจากลักษณะจุลพยาธิวิทยาการไหลเวียนโลหิต อาการ และสาเหตุหรือภาวะที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคนั้นใกล้เคียงกับ PAH มาก^{1,3} ถึงแม้จะมีตำแหน่งของพยาธิสภาพที่ต่างกัน โดย PAH มีพยาธิสภาพที่หลอดเลือดแดงปอดส่วน pre-capillary ส่วน PVOD มีพยาธิสภาพที่หลอดเลือดดำปอดส่วน post-capillary และที่หลอดเลือดฝอยปอด (capillary pulmonary vessel)²

ระบาดวิทยา

PVOD เป็นโรคที่พบได้น้อยและวินิจฉัยยาก เนื่องจาก การวินิจฉัยที่แน่นอนอาศัยการตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อปอด ซึ่งมักไม่ได้ตรวจในทุกราย การรายงานอุบัติการณ์ของโรคจึงเป็นจากการประมาณ มีการประมาณอุบัติการณ์การเกิด PVOD จากอุบัติการณ์การเกิด primary pulmonary hypertension (PPH) อยู่ที่ 0.1 ถึง 0.24 คนต่อประชากรหนึ่งล้านคน⁴⁻⁶ อย่างไรก็ตาม อุตการณ์นี้ ไม่ได้รวมผู้ป่วย PVOD ที่เกิดจากสาเหตุหรือภาวะอื่นๆ เช่น PVOD ที่เกิดในผู้ป่วย connective tissue disease เป็นต้น สัดส่วนจำนวนผู้ป่วยชายและหญิงในโรค PVOD จะมีสัดส่วนพอๆ กัน คือประมาณ 1:1 ซึ่งแตกต่างจากสัดส่วนในผู้ป่วย PAH ที่จะเป็นเพศหญิงมากกว่า^{3,7}

ตารางที่ 1 การจำแนกกลุ่มผู้ป่วย pulmonary hypertension ทางคลินิก

1. Pulmonary arterial hypertension (PAH)

- 1.1 Idiopathic PAH
- 1.2 Heritable PAH
- 1.3 Drug- and toxin-induced PAH
- 1.4 PAH associated with:
 - 1.4.1 Connective tissue disease
 - 1.4.2 HIV infection
 - 1.4.3 Portal hypertension
 - 1.4.4 Congenital heart disease
 - 1.4.5 Schistosomiasis
- 1.5 PAH long-term responders to calcium channel blocker
- 1.6 PAH with overt features of venous/capillaries involvement
- 1.7 Persistent PH of the newborn syndrome

2. PH due to left heart disease

- 2.1 PH due to heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF)
- 2.2 PH due to heart failure with reduced LVEF
- 2.3 Valvular heart disease
- 2.4 Congenital/acquired cardiovascular conditions leading to post-capillary PH

3. PH due to lung disease and/or hypoxia

- 3.1 Obstructive lung disease
- 3.2 Restrictive lung disease
- 3.3 Other lung disease with mixed restrictive/obstructive pattern
- 3.4 Hypoxia without lung disease
- 3.5 Developmental lung disorders

4. PH due to pulmonary artery obstructions

- 4.1 Chronic thromboembolic PH
- 4.2 Other pulmonary artery obstructions

5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms

- 5.1 Hematological disorders
- 5.2 Systemic and metabolic disorders
- 5.3 Others
- 5.4 Complex congenital heart disease

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1

สาเหตุการเกิดโรค และปัจจัยเสี่ยง

PVOD เป็นโรคที่อาจเกิดขึ้นเองหรือเกิดร่วมกับโรคหรือสาเหตุอื่นคล้ายคลึงกับ PAH แต่เนื่องจากเป็นโรคที่พบได้น้อย ปัจจัยร่วมที่มีรายงานจะเป็นจากการรายงานผู้ป่วยจำนวนน้อยเท่านั้น เช่น PVOD พบร่วมกับโรค systemic sclerosis โรคติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) รวมทั้งยา สารพิษในสิ่งแวดล้อม และการประกอบอาชีพ มีรายงานโรคนี้พบจากความผิดปกติทางพันธุกรรมด้วย

ความผิดปกติทางพันธุกรรม

(Genetic Factors)

จากการรายงานพบหลายครอบครัว มีสมาชิกหลายคนเป็น PVOD⁸⁻¹⁰ ซึ่งได้นำไปสู่การค้นพบความสัมพันธ์ของโรค PVOD กับการกลายพันธุ์ของยีน *EIF2AK4* (Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase) และยีน *BMPR2* (Type II bone morphogenic protein receptor) โดยมีการรายงาน การกลายพันธุ์ของยีน *EIF2AK4* ในผู้ป่วยโรค PVOD ทั้งในรายที่มีและไม่มีสมาชิกในครอบครัวคนอื่นเป็นโรคด้วย¹⁰⁻¹² มีรายงานพบการกลายพันธุ์ของ *EIF2AK4* ร้อยละ 31.3 ในผู้ป่วย PVOD เทียบกับร้อยละ 2.2 ในผู้ป่วย PAH¹³ ซึ่งสนับสนุนความสัมพันธ์ของยีน *EIF2AK4* กับการเกิด PVOD ส่วนการกลายพันธุ์ของยีน *BMPR2* นั้นส่วนมากพบในผู้ป่วย PAH¹²⁻¹³ แต่ก็มีรายงานพบการกลายพันธุ์ของยีน *BMPR2* ในผู้ป่วย PVOD บ้าง^{3,14}

จากแนวทางการรักษาผู้ป่วย PH ในปี พ.ศ. 2558¹⁵ ได้ให้ความสำคัญกับการให้คำแนะนำเรื่องการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแก่ผู้ป่วย idiopathic PAH และ PVOD ไม่ว่าจะเป็นประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นด้วยหรือไม่ และยังแนะนำให้ใช้ข้อมูลของการกลายพันธุ์ของยีนในการช่วยให้การวินิจฉัย PVOD หากไม่สามารถตรวจยืนยันทางพยาธิวิทยาได้ เช่น เมื่อตรวจพบ bi-allelic mutation ของยีน *EIF2AK4* ในผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงของ PVOD ที่มีประวัติ PVOD ในครอบครัว เป็นต้น

การได้รับยา สารเคมี และบุหรื

การใช้ยาลดอาการอยากอาหารเพื่อลดน้ำหนัก (anorexigen) ได้แก่ aminorex และ fenfluramine เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด PAH ชัดเจน¹⁵ แต่ข้อมูลความสัมพันธ์ของยากลุ่มนี้ กับการเกิด PVOD ยังมีน้อย โดยมีการรายงานผู้ป่วยรายหนึ่ง พบผู้ป่วย PVOD 1 คน มีประวัติใช้ยากลุ่มนี้ คิดเป็นร้อยละ 4.2 ในขณะที่ผู้ป่วย PAH พบประวัติการใช้ยากลุ่มนี้ ร้อยละ 33.3³

ยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งหลายๆ ชนิด มีรายงานสัมพันธ์กับการเกิด PVOD ได้แก่ mitomycin, bleomycin, carmustine (BCNU) และ cyclophosphamide¹⁶⁻¹⁹ และยังมีรายงานการเกิด PVOD หลังจากการปลูกถ่ายไขกระดูก (bone marrow transplantation)²⁰⁻²¹

Trichloroethylene เป็นตัวทำละลายอินทรีย์ชนิดหนึ่งที่มีรายงานความสัมพันธ์กับการเกิด PVOD จากการศึกษานี้ผู้ป่วย PVOD³³ รายเทียบกับผู้ป่วย PAH พบประวัติการสัมผัส trichloroethylene จากการประกอบอาชีพร้อยละ 42 ในผู้ป่วย PVOD เทียบกับร้อยละ 3.1 ในผู้ป่วย PAH โดยอาชีพหลักที่สัมผัส trichloroethylene ได้แก่ ช่างโลหะ ช่างเครื่อง ช่างทาสีและทำความสะอาดตึก¹²

การสูบบุหรี่กับการเกิด PVOD มีรายงานจาก 2 case series เทียบผู้ป่วย PVOD กับ PAH พบจำนวนผู้ที่สูบบุหรี่ในกลุ่ม PVOD สูงกว่าใน PAH^{3,12}

Autoimmune Disorders

PAH เป็นภาวะร่วมที่พบได้บ่อยใน connective tissue disease (CTD) เช่น systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus (SLE), mixed connective tissue disease (MCTD) และพบได้ไม่บ่อยนักใน rheumatoid arthritis, dermatomyositis และ Sjögren's syndrome¹⁵ Dorfmueller และคณะ ได้สังเกตว่าการตอบสนองต่อยาขยายหลอดเลือดปอดในผู้ป่วย PAH-associated CTD ไม่ดีเมื่อเทียบกับผู้ป่วย idiopathic PAH จึงได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับพยาธิสภาพของโรคในผู้ป่วย PAH-associated CTD และพบว่าร้อยละ 75 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีความผิดปกติในหลอดเลือดดำปอด (pulmonary vein) ร่วมด้วย เทียบกับผู้ป่วย idiopathic

PAH พบมีพยาธิสภาพผิดปกติในหลอดเลือดดำปอดเพียงร้อยละ 17.2²² และจากการศึกษาดังกล่าว ผู้ป่วยครึ่งหนึ่งในกลุ่ม PAH-associated CTD เป็นโรค systemic sclerosis ซึ่งพบมีพยาธิสภาพผิดปกติในหลอดเลือดดำปอดทั้งหมด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Gunther และคณะ²³ ที่ได้ศึกษาลักษณะของ PVOD จาก high resolution computed tomography (HRCT) ของปอดในผู้ป่วย systemic sclerosis ซึ่งพบว่าร้อยละ 61.5 ของผู้ป่วย systemic sclerosis ที่มี pre-capillary PH มีลักษณะของ HRCT ที่เข้าได้กับ PVOD ข้อมูลจาก 2 การศึกษาชี้ให้เห็นว่า มีหลักฐานว่าพบพยาธิสภาพที่ post-capillary pulmonary veins ในผู้ป่วย CTD ที่มี PAH ได้บ่อย โดยเฉพาะในผู้ป่วย systemic sclerosis

นอกจากกลุ่มโรค CTD แล้ว ยังมีรายงานขนาดเล็กพบ PVOD ในโรคกลุ่ม inflammatory disorders อื่นๆ อีก ได้แก่ sarcoidosis, Langerhans' cell granulomatosis และ Hashimoto's thyroiditis²⁴

โรคติดเชื้อ

PAH ที่พบร่วมกับการติดเชื้อ HIV ได้ถูกจำแนกอยู่ในกลุ่มย่อย 1.4: PAH with other associated conditions¹ แต่สำหรับความสัมพันธ์ของ PVOD กับการติดเชื้อ HIV นั้น มีข้อมูลการรายงานผลตรวจทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วย HIV-related pulmonary hypertension พบ PVOD ประมาณร้อยละ 6.06²⁵ ในส่วนของการติดเชื้ออื่นที่สัมพันธ์กับการเกิด PVOD นั้น ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน ส่วนใหญ่เป็นการตรวจ serology ต่อเชื้อชนิดต่างๆ ให้ผลบวก (เช่น *toxoplasma gondii* และ measles) หรือมีอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับการติดเชื้อบางชนิด (Epstein-Barr or cytomegalovirus) ในช่วงระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัย PVOD⁴

พยาธิวิทยา

พยาธิสภาพของ PVOD คือมีการอุดตันของหลอดเลือดดำปอดจากพังผืด (fibrous tissue) ในหลอดเลือดทั่วไป โดยพังผืดจะเกาะตัวแบบหลวมๆ หรือหนาแน่นต่างกันไป การอุดตันที่หลอดเลือดดำทำให้เกิดภาวะความดันในหลอดเลือด

เลือดต่ำสูง ส่งผลให้ผนังหลอดเลือดต่ำชั้น intima ของหลอดเลือดดำปอดขนาดเล็ก (venules และ small veins) ใน lobular septa มีการหนาตัวขึ้น การเปลี่ยนแปลงนี้พบได้น้อยมากในหลอดเลือดดำที่มีขนาดใหญ่⁴ ซึ่งการหนาตัวขึ้นของหลอดเลือดดำปอดขนาดเล็กนี้ ทำให้ลักษณะของหลอดเลือดดำมีโครงสร้างคล้ายหลอดเลือดแดง ทั้งในชั้น internal และ external elastic lamina แต่จะสามารถแยกหลอดเลือด 2 ชนิดนี้ได้จากตำแหน่งทางกายวิภาค โดยหลอดเลือดดำอยู่ในส่วน interlobular septa ในขณะที่หลอดเลือดแดง อยู่บริเวณ centriacinar ซึ่งจะวิ่งคู่ไปกับหลอดลม²⁶ การอุดตันของหลอดเลือดดำนอกจากทำให้เกิดภาวะความดันในหลอดเลือดต่ำสูงแล้ว ยังทำให้เกิดภาวะ hemosiderosis และ pulmonary congestion ได้ โดยภาวะ pulmonary congestion หากเกิดเป็นระยะเวลานาน จะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงไปสู่ interstitial fibrosis²⁶ การอุดตันของหลอดเลือดดำ ยังนำไปสู่การสร้างหลอดเลือดใหม่ในลักษณะ fine anastomosis รอบๆ หลอดเลือดดำที่อุดตัน²⁷

หลอดเลือดฝอยบริเวณถุงลมปอด (alveolar capillaries) อาจได้รับผลกระทบ โดยจะมีลักษณะบวมและคดเคี้ยว (engorge and tortuous)⁴ หรือมีการเพิ่มขึ้นของชั้น alveolar capillary เป็น 2 หรือ 3 ชั้น³ ซึ่งทำให้เกิดเป็นลักษณะของ pulmonary capillary hemangiomatosis ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาผู้ป่วย PVOD/PCH 38 ราย² พบลักษณะทางพยาธิวิทยาของ PCH ได้ในผู้ป่วย PVOD และสรุปได้ว่า PCH นั้นเป็นกระบวนการ reactive angioproliferative ที่เกิดสืบเนื่องต่อจากภาวะ PVOD

พยาธิสภาพของหลอดเลือดแดงปอดในผู้ป่วย PVOD ส่วนใหญ่จะพบ medial hypertrophy และการหนาตัวของชั้น intima แบบ eccentric ซึ่งลักษณะดังกล่าวคล้ายกับลักษณะของหลอดเลือดที่เกิดจาก thromboembolic pulmonary hypertension และในปัจจุบัน ยังคงเป็นที่สงสัยว่าการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดแดงปอดในผู้ป่วย PVOD นั้นเป็นเหตุสืบเนื่องจากการอุดตันของหลอดเลือดดำปอดหรือเกิดจากสาเหตุตั้งต้นเหตุเดียวกัน ส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพทั้งหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดงโดยตรง^{26,28}

ลักษณะทางคลินิก และการวินิจฉัย

การซักประวัติและการตรวจร่างกาย

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย PVOD นั้นคล้ายคลึงกับอาการของผู้ป่วย PH อื่นๆ และอาจพบอาการแสดงของ pulmonary edema ได้ ซึ่งไม่ได้เป็นอาการที่จำเพาะ ข้อมูลจากการศึกษาผู้ป่วย PVOD 2 รายงาน^{3,29} พบว่าอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่พบบ่อย คือ เหนื่อยนอนราบไม่ได้ อาการของภาวะหัวใจห้องขวาวาย เป็นลมวูบ และอาการไอแห้งๆ ร่วมกับมีรายงานอาการไอเป็นเลือดในผู้ป่วยบางส่วน²⁻³

การตรวจร่างกายมักพบอาการแสดงของภาวะ pulmonary hypertension และหัวใจห้องขวาวาย เช่น prominent P2 component of the second heart sound, tricuspid regurgitation murmur, distention of jugular vein, right ventricular heaving และขาบวม²⁹ อาการแสดงของ pulmonary edema มักจะไม่พบในผู้ป่วย PAH²⁹ จึงอาจเป็นตัวช่วยในการแยกแยะระหว่างผู้ป่วย PAH และ PVOD ได้ ส่วนการตรวจร่างกายอื่นๆ ที่อาจพบได้ เช่น clubbing of fingers และ cyanosis สามารถพบได้ทั้งในผู้ป่วย PAH และ PVOD^{3, 29}

การตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอก

มักพบลักษณะของ pulmonary edema ร่วมกับลักษณะของ pulmonary hypertension จากภาพถ่ายรังสีทรวงอก เช่น พบ enlarged proximal pulmonary arteries, peripheral interstitial infiltrate, septal lines และ right-sided pleural effusions อาจช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย PVOD²⁹ ส่วนภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอกจะพบลักษณะของ pulmonary hypertension ร่วมกับ pulmonary edema เช่นเดียวกัน จากการศึกษาของ Resten A. และคณะ³⁰ ได้เปรียบเทียบภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอกของผู้ป่วย PVOD กับผู้ป่วย PAH พบว่า ground-glass opacities, smooth thickened interlobular septa และ mediastinal adenopathy พบได้บ่อยในผู้ป่วย PVOD^{3, 31} ส่วนลักษณะอื่นๆ เช่น inhomogeneous lung parenchyma with a mosaic attenuation, well-defined pulmonary nodules,

pulmonary artery to thoracic aorta ratio > 1.0 และ pleuro-pericardial effusion สามารถพบได้ในผู้ป่วย PVOD แต่ไม่ใช่ลักษณะที่จำเพาะ^{3, 29-30, 32}

การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง

(Echocardiography)

Transthoracic echocardiography เป็นการประเมินที่สำคัญและช่วยในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ PH สำหรับบทบาทของ echocardiography ในผู้ป่วย PVOD ที่สำคัญ นอกจากการประเมินความรุนแรงของ PH และยังช่วยประเมินการทำงานของหัวใจฝั่งซ้ายว่าผิดปกติหรือไม่²⁴

จลนศาสตร์การไหลเวียนโลหิต

(Hemodynamic Parameters)

PVOD ได้รับการจัดให้อยู่ใน pulmonary hypertension กลุ่มที่ 1¹ เนื่องจากมีค่าจลนศาสตร์การไหลเวียนโลหิตจากการใส่สายสวนหัวใจซีกขวา (right heart catheterization, RHC) เช่นเดียวกับที่พบใน PAH คือ มีการเพิ่มขึ้นของ mPAP ในขณะพัก > 20 mmHg ร่วมกับ pulmonary arterial wedge pressure (PAWP) ≤ 15 mmHg และ pulmonary vascular resistance (PVR) ≥ 3 Wood units (WU) ซึ่งเป็นค่าจลนศาสตร์การไหลเวียนโลหิตของ pre-capillary PH (PAH group)¹ การที่ PAWP เป็นปกติในผู้ป่วย PVOD เนื่องจาก PAWP เป็นค่าเฉลี่ยที่แสดงถึงความดันของหลอดเลือดดำปอดขนาดใหญ่ส่วนกลาง (central pulmonary vein) และหัวใจห้องซ้ายบน³³ ไม่ได้เป็นค่าที่แสดงถึงความดันในหลอดเลือดดำปอดขนาดเล็กในผู้ป่วย PVOD² ในผู้ป่วย PVOD ระหว่างการวัด PAWP หลังจากเริ่มวัดทันที อาจมีการเพิ่มขึ้นของค่าความดัน PAWP ในช่วงแรก หลังจากนั้นค่าความดันจะค่อยๆ ต่ำลงจนเป็นปกติ จากการที่เลือดค่อยๆ ระบายผ่านหลอดเลือดดำปอดที่ผิดปกติ ออกไปสู่หัวใจห้องซ้ายบน⁴ จึงเป็นเหตุผลที่ว่า ความผิดปกติในหลอดเลือดดำและหลอดเลือดฝอยปอดใน PVOD ไม่ส่งผลกระทบให้มีค่า PAWP สูง ค่าจลนศาสตร์การไหลเวียนโลหิตของผู้ป่วย PVOD จึงเหมือนกับในผู้ป่วย PAH แม้ว่า PVOD จะมีความผิดปกติที่ post-capillary pulmonary vessel

Acute Vasodilator Testing

การทดสอบ acute vasodilator หรือ vasoreactivity testing นั้นโดยส่วนมากจะทำในระหว่างการใส่สายสวนหัวใจ ชีทขาวในผู้ป่วย PAH สำหรับในผู้ป่วย PVOD การทดสอบนี้อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรง คือ pulmonary edema ได้^{29, 34} แม้ว่าจะไม่ได้เกิดกับผู้ป่วย PVOD ทุกราย ดังรายงานการใช้ inhaled nitric oxide ในการทำ vasodilator test ไม่พบว่าเกิดภาวะ pulmonary edema ในผู้ป่วย PVOD³ แต่ผลการทดสอบนี้ ไม่สามารถใช้ทำนายการตอบสนองหรือทำนายการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ calcium channel blocker ในผู้ป่วย PVOD ได้^{3, 29} การทดสอบ acute vasoreactivity testing จึงไม่ได้เป็นการตรวจที่จำเป็นในผู้ป่วย PVOD¹⁵ แต่หากได้ทำการทดสอบนี้ในผู้ป่วย PAH แล้วเกิด pulmonary edema ในระหว่างการทำการทดสอบความน่าจะเป็นในการวินิจฉัย PVOD ก็จะมีมากขึ้น⁴

Pulmonary Function, Gas Exchange และ Exercise Testing

Spirometry ในผู้ป่วย PVOD โดยส่วนมากจะใกล้เคียงปกติ จากข้อมูลการศึกษาของ Montani และคณะ³ พบค่าเฉลี่ยของ forced expiratory volume in 1 second (FEV1) / force vital capacity (VC) ที่ร้อยละ 80.7 ซึ่งเป็นค่าที่อยู่ในเกณฑ์ปกติ และใกล้เคียงกับค่าที่วัดได้ในผู้ป่วย PAH แต่ก็มีรายงานจากบางการศึกษา²⁹ พบมี mild obstructive defect 27%, mild restrictive defect 18.2% และ combine defect 18.2% ในผู้ป่วย PVOD

การตรวจที่สำคัญ คือ ค่า diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) ผู้ป่วย PVOD มักพบมีการลดลงของ DLCO ในระดับที่รุนแรงกว่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วย PAH^{3, 31} และมากกว่าครึ่งของผู้ป่วย PVOD มีการลดลงของ DLCO < 50% predicted^{3, 29, 31} ซึ่งการที่ DLCO ต่ำได้มากในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจอธิบายได้จากตัว pulmonary hypertension เอง ร่วมกับภาวะ interstitial edema²⁴

ภาวะ hypoxemia พบได้บ่อยในผู้ป่วย PAH แต่ในผู้ป่วย PVOD มักพบว่าภาวะ hypoxemia มีความรุนแรง

มากกว่าทั้งในขณะพักและขณะออกกำลังกาย พบภาวะ hypoxemia รุนแรงมากขึ้นหลังการตรวจ 6-minute-walk test (6MWT) ในผู้ป่วย PVOD โดยจะมีระดับ SpO₂ หลังการทดสอบต่ำกว่าผู้ป่วย PAH มาก ส่วนระยะทางที่เดินได้ในการตรวจ 6MWT นั้นไม่ต่างกัน³

Bronchoalveolar lavage

แม้ว่าการทำ bronchoscopy จะไม่ใช่การตรวจที่ทำกันเป็นประจำในผู้ป่วย PAH แต่มีข้อมูลเกี่ยวกับการตรวจ bronchoalveolar lavage (BAL) fluid ว่าอาจมีประโยชน์ในการแยกโรคในผู้ป่วย PVOD ได้ เนื่องจากตำแหน่งพยาธิสภาพของหลอดเลือดดำปอดในผู้ป่วย PVOD อยู่ที่หลอดเลือด post-capillary การอุดตันในตำแหน่งดังกล่าวทำให้ความดันใน pulmonary capillary สูงขึ้นและมี alveolar hemorrhage ได้³¹ จากการศึกษาหนึ่ง ได้รวบรวมข้อมูลผู้ป่วย PVOD และ PAH ที่ได้รับการทำ bronchoscopy พบว่าผล BAL fluid analysis ไม่มีความแตกต่างในเรื่องของ alveolar cell count และ cell differential counts แต่พบ hemosiderin-laden macrophage และ Golde score ที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่ม PVOD เมื่อเทียบกับ PAH³¹ นอกจากนี้ยังมีการศึกษา ตรวจ hemosiderin-laden macrophages ในเสมหะผู้ป่วย PVOD ซึ่งพบมีปริมาณที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย idiopathic PAH และ SSc-associated PH³⁵ การศึกษาดังกล่าว ได้กำหนดค่า cut-off ของ Golde score ในเสมหะที่ 200 ซึ่งจะให้ค่า sensitivity และ specificity ในการวินิจฉัย PVOD ที่ 100% และ 97% ตามลำดับ

นอกจากนี้ การตรวจส่องกล้องหลอดลม (bronchoscopy) ในผู้ป่วย PVOD อาจพบรอยโรคในผนังหลอดลม เช่น hyperemia ที่ lobar และ segmental bronchi ร่วมกับ longitudinal streak ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการขยายตัวของหลอดเลือดในชั้น submucosa จาก congestion ของหลอดเลือดดำปอด ลักษณะความผิดปกตินี้จะไม่พบในบริเวณ trachea และ main bronchi เนื่องจากการไหลเวียนของเลือดในตำแหน่งนี้ออกไปทาง bronchial vein³⁶

แนวทางการวินิจฉัย (Diagnostic Approach)

การวินิจฉัย PVOD ที่แน่นอน คือการตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อปอด ซึ่งการตัดชิ้นเนื้อปอดในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนสูง และแพทย์บางท่านยังถือว่าการทำหัตถการดังกล่าวเป็นข้อห้ามในผู้ป่วย PH ดังนั้น แนวทางการวินิจฉัยที่มีความเสี่ยงต่ำกว่า invasive น้อยกว่าจึงเข้ามามีบทบาทมากขึ้น ซึ่งการวินิจฉัย PVOD อาจทำได้โดยใช้ลักษณะอาการ อาการแสดงร่วมกับภาพรังสีทรวงอก ค่าจุลนศาสตร์การไหลเวียนโลหิตจากการใส่สายสวนหัวใจชีกขวา ผลการตรวจ echocardiogram ผลตรวจสมรรถภาพปอดและการตรวจทางพันธุศาสตร์

ลักษณะผลการตรวจที่สนับสนุนการวินิจฉัย PVOD มีดังนี้

- ลักษณะอาการและอาการแสดงของ PH
- ค่าจุลนศาสตร์การไหลเวียนโลหิตจากการใส่สายสวนหัวใจชีกขวาเข้าได้กับ PAH
- การเกิดภาวะ pulmonary edema หลังจากการทดสอบ vasoreactivity หรือเกิดหลังจากการให้การรักษาโดยขยายหลอดเลือดต่างๆ
- การทดสอบสมรรถภาพปอดพบมีการลดลงของ DLco โดยเฉพาะมีค่าต่ำมากถึง $< 50\%$
- ภาวะ hypoxemia ที่รุนแรง ไม่ว่าจะเป็นขณะพักหรือหลังการตรวจ 6MWT
- ลักษณะที่พบจาก HCRT chest ได้แก่ septal line, centrilobular ground-glass opacities/nodules และ mediastinal lymphadenopathies
- ประวัติครอบครัว พบสมาชิกในครอบครัวที่ได้รับ การวินิจฉัย PVOD ร่วมกับตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน EIF2AK4 แบบ bi-allelic

การดูแลรักษา

การให้ออกซิเจน (Oxygen Therapy)

ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องออกซิเจน ควรได้รับการแก้ไข โดยการให้ออกซิเจนเพื่อบรรเทาการเกิดภาวะหลอดเลือด

แดงปอดหดเกร็งจากภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxemic pulmonary vasoconstriction) ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ PH เลวลง แม้ว่าจะมีรายงาน³⁷ การให้การรักษาด้วยออกซิเจนในผู้ป่วย PPH แล้วไม่พบการเปลี่ยนแปลงของค่า PVR ชัดเจนก็ตาม เนื่องจากผลข้างเคียงจากการให้ออกซิเจนนั้นมีน้อย จึงยังแนะนำให้ใช้ออกซิเจนเมื่อมีภาวะพร่องออกซิเจนในผู้ป่วย PH รวมถึง PVOD ด้วย โดยอ้างอิงมาจากข้อมูลการให้ออกซิเจนในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง แนะนำให้ใช้ออกซิเจนเมื่อ partial pressure of oxygen (PaO_2) < 60 มม.ปรอท หรือ oxygen saturation (SpO_2) $< 91\%$ ¹⁵

ยากันเลือดแข็งตัว (Anticoagulants)

แนวปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วย PH ในปัจจุบัน¹⁵ แนะนำให้ใช้ยากันเลือดแข็งตัวในผู้ป่วย idiopathic PAH, hereditary PAH และ PAH ที่เกิดจากการใช้ยาต้านน้ำหนักรักษา ซึ่งคำแนะนำเหล่านี้ อ้างอิงหลักฐานมาจากการศึกษาแบบ observational และยังไม่มีการสรุปเรื่องการให้ยากันเลือดแข็งตัวในผู้ป่วย PVOD แต่เนื่องจากลักษณะการเปลี่ยนแปลงค่าจุลนศาสตร์การไหลเวียนโลหิตในผู้ป่วย PVOD เหมือนกับ PAH ผู้เชี่ยวชาญบางกลุ่มได้มีการใช้ warfarin ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ไม่มีข้อห้าม⁴ โดยตรวจติดตามระดับ international normalized ratio (INR) ให้อยู่ในช่วง 2.0 ถึง 3.0 และแม้ว่าผู้ป่วย PVOD จะมีรายงานการพบอาการไอออกเลือดในสัดส่วนที่มากกว่า PAH³ การมีอาการไอออกเลือดเล็กน้อยในผู้ป่วย PVOD ไม่ได้เป็นข้อห้ามในการใช้ยากันเลือดแข็งตัวในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ยกเว้นพบมีอาการไอออกเลือดในปริมาณมากกว่า 50 มิลลิลิตร ใน 24 ชั่วโมง

PAH-specific Therapy

ข้อมูลการใช้ยาขยายหลอดเลือดที่ใช้ในการรักษา PAH ในผู้ป่วย PVOD มาจากรายงานผู้ป่วยจำนวนน้อยซึ่งพบว่า ในผู้ป่วย PVOD แม้ว่าการใช้ยาประเภทนี้จะมีโอกาสเกิด pulmonary edema ได้ แต่การใช้ยาในผู้ป่วยบางรายอาจทำให้สมรรถภาพการทำงาน การออกกำลังกาย รวมทั้งมีค่าจุลนศาสตร์การไหลเวียนโลหิตดีขึ้น³⁸⁻⁴⁴ การเลือกใช้ยาใดนั้นขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ไม่ว่าจะเป็น สถานการณ์หรือลักษณะอาการของผู้ป่วยในขณะนั้น ความต้องการของผู้ป่วย ผลข้างเคียงการใช้ยา ราคา ยา การเข้าถึงยาของสถานพยาบาล ใน

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ มียาหลายขนานที่มีรายงานว่าทำให้อาการดีขึ้น โดยการให้เป็นยาเดี่ยว ได้แก่ epoprostenol หยดเข้าหลอดเลือดดำตลอดเวลา⁴² iloprost ชนิดพ่นสูด⁴⁰ sildenafil⁴⁵ หรือ bosentan^{38,46} โดยมีข้อมูลสนับสนุนทั้งการให้เริ่มต้นเป็นยาเดี่ยวหรือให้ยาผสมโดยเพิ่มยาทีละขนาน^{39,41} ส่วนการใช้ยาในกลุ่ม calcium channel blocker นั้นมีรายงานในผู้ป่วยกลุ่มเล็กเช่นกัน^{29,44}

การเริ่มยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ผู้เชี่ยวชาญบางกลุ่ม แนะนำให้เริ่มเป็นยาเดี่ยวในผู้ป่วย WHO functional class II และ III ที่มี cardiac index บกพร่องมาก หรือมีภาวะหัวใจวายที่ไม่ตอบสนองกับการรักษาอื่น หรือให้ในผู้ป่วย WHO functional class IV โดยเริ่มให้ในขนาดต่ำและติดตามอาการอย่างใกล้ชิดในโรงพยาบาลหรือใน intensive care unit โดยอาจให้ร่วมกับยาขับปัสสาวะได้⁴⁷

การผ่าตัดเปลี่ยนปอด (Lung transplantation)

ในปัจจุบันการรักษาโดยการการผ่าตัดเปลี่ยนปอดเป็นการรักษาเพียงอย่างเดียวในผู้ป่วย PVOD ที่ทำให้หายใจได้ และเนื่องจากโรคมีความรุนแรง แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วย PVOD ควรพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยไปยังศูนย์ผ่าตัดเปลี่ยนปอด ตั้งแต่แรกทีวินิจฉัย PVOD

จากการศึกษาผู้ป่วยที่รอคิวผ่าตัดเปลี่ยนปอด⁴⁸ พบว่าผู้ป่วย PVOD ร้อยละ 22 เสียชีวิตในระหว่างรอผ่าตัด เทียบกับผู้ป่วย PAH ที่เสียชีวิตร้อยละ 11 ในระหว่างรอคิวผ่าตัด ซึ่งเป็นการยืนยันเรื่องการดำเนินโรคที่เลวและรุนแรงกว่าในผู้ป่วย PVOD สำหรับเทคนิคการผ่าตัดนั้น การผ่าตัดเปลี่ยนปอดทั้งสองข้างเป็นวิธีที่ทำบ่อยที่สุดใน PVOD²⁴ แต่ก็มีรายงานการผ่าตัดเปลี่ยนปอดแบบข้างเดียว หรือผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจและปอด⁴⁹⁻⁵⁰ ในปัจจุบัน ยังไม่มีรายงานการกลับเป็นซ้ำของ PVOD ที่ได้รับการยืนยันจากพยาธิวิทยาแต่มีรายงานลักษณะอาการที่สงสัยการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วย PVOD หลังผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจและปอด 1 ราย⁴⁹

บทสรุป

PVOD ถูกจัดอยู่ในกลุ่มย่อยของ PAH เนื่องจากมีลักษณะอาการเหมือนผู้ป่วย PAH แต่มีการดำเนินโรคที่

รุนแรงและการพยากรณ์โรคที่เลวกว่า เนื่องด้วยข้อจำกัดของการตัดชิ้นเนื้อปอดเพื่อยืนยันการวินิจฉัยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การวินิจฉัย PVOD จึงมักใช้การสืบค้นข้อมูลจากการตรวจ non-invasive หรือ less-invasive แทน โดยอาจให้การวินิจฉัย PVOD ได้ในผู้ป่วยที่มีลักษณะอาการของหัวใจซีกขวายว และพบลักษณะของ pulmonary edema และ mediastinal lymphadenopathies จาก HRCT chest ร่วมกับการวัดค่าจลนศาสตร์การไหลเวียนโลหิตจากการใส่สายสวนหัวใจซีกขวาพบมี PH พร้อมกับ PAWP ปกติ ในส่วนของการรักษาให้หายขาดยังคงเป็นการผ่าตัดเปลี่ยนปอด ซึ่งควรได้รับการพิจารณาตั้งแต่แรกวินิจฉัย PVOD เนื่องจากการดำเนินโรคที่รุนแรง ส่วนการรักษาด้วยยาขยายหลอดเลือด ส่วนมากจะใช้ระหว่างรอการผ่าตัดเปลี่ยนปอด โดยสามารถลดอาการเหนื่อยได้ แต่ต้องเฝ้าระวังความเสี่ยงของ pulmonary edema ที่เกิดขึ้นได้บ่อยและรุนแรง หลังจากการให้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Simonneau G, Montani D, Celermajor DS, *et al.* Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019; 24:53.
2. Lantuejoul S, Sheppard MN, Corrin B, Burke MM, Nicholson AG. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. Am J Surg Pathol 2006; 30:850-7.
3. Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, *et al.* Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. Medicine 2008; 87:220-33.
4. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:1964-73.

5. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336:111-7.
6. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, *et al.* Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1023-30.
7. Chin K, Channick RN. Pulmonary hypertension. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus SC, Murray JF, Nadel JA, Slutsky AS, editors. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*, 6th ed. Philadelphia:Elsevier Inc; 2016:1031-49.
8. Voordes CG, Kuipers JR, Elema JD. Familial pulmonary veno-occlusive disease: a case report. *Thorax* 1977; 32:763-6.
9. Davies P, Reid L. Pulmonary veno-occlusive disease in siblings: case reports and morphometric study. *Hum Pathol* 1982; 13:911-5.
10. Eyries M, Montani D, Girerd B, *et al.* EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014; 46:65-9.
11. Best DH, Sumner KL, Austin ED, *et al.* EIF2AK4 mutations in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Chest* 2014; 145:231-6.
12. Montani D, Lau EM, Descatha A, *et al.* Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2015; 46:1721-31.
13. Hadinnapola C, Bleda M, Haimel M, *et al.* Phenotypic Characterization of EIF2AK4 Mutation Carriers in a Large Cohort of Patients Diagnosed Clinically With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2017; 136:2022-33.
14. 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.
15. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46:903-75.
16. Gagnadoux F, Capron F, Lebeau B. Pulmonary veno-occlusive disease after neoadjuvant mitomycin chemotherapy and surgery for lung carcinoma. *Lung Cancer* 2002; 36:213-5.
17. Lombard CM, Churg A, Winokur S. Pulmonary veno-occlusive disease following therapy for malignant neoplasms. *Chest* 1987; 92:871-6.
18. Perros F, Gunther S, Ranchoux B, *et al.* Mitomycin-Induced Pulmonary Veno-Occlusive Disease: Evidence From Human Disease and Animal Models. *Circulation* 2015; 132:834-47.
19. Ranchoux B, Gunther S, Quarck R, *et al.* Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol* 2015; 185:356-71.
20. Hackman RC, Madtes DK, Petersen FB, Clark JG. Pulmonary venoocclusive disease following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1989; 47:989-92.
21. Gutman JA, Allen CT, Madtes DK, Schramm J, Delaney C. Pulmonary veno-occlusive disease following reduced-intensity cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42:559-61.
22. 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.
23. Gunther S, Jais X, Maitre S, *et al.* Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2995-3005.
24. Montani D, Lau EM, Dorfmueller P, *et al.* Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2016; 47: 1518-34.
25. Mesa RA, Edell ES, Dunn WF, Edwards WD. Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:37-45.
26. Corrin B, Nicolson AG. *Pathology of the Lungs*. 3rded. Elsevier; 2011:427-29.
27. Schraufnagel DE, Sekosan M, McGee T, Thakkar MB. Human alveolar capillaries undergo angiogenesis in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 1996; 9:346-50.
28. Wagenvoort CA, Wagenvoort N, Takahashi T. Pulmonary veno-occlusive disease: involvement of pulmonary arteries and review of the literature. *Hum Pathol* 1985; 16:1033-41.
29. Holcomb BW, Jr., Loyd JE, Ely EW, Johnson J, Robbins IM. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest* 2000; 118:1671-9.
30. Resten A, Maitre S, Humbert M, *et al.* Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:65-70.
31. Rabiller A, Jais X, Hamid A, *et al.* Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2006; 27:108-13.
32. Swensen SJ, Tashjian JH, Myers JL, *et al.* Pulmonary venoocclusive disease: CT findings in eight patients. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167:937-40.
33. Weed HG. Pulmonary "capillary" wedge pressure not the pressure in the pulmonary capillaries. *Chest* 1991; 100:1138-40.
34. Palmer SM, Robinson LJ, Wang A, Gossage JR, Bashore T, Tapson VF. Massive pulmonary edema and death after prostacyclin infusion in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest* 1998; 113:237-40.
35. Lederer H, Muggli B, Speich R, *et al.* Haemosiderin-laden sputum macrophages for diagnosis in pulmonary veno-occlusive disease. *PloS One* 2014; 9(12):e115219.
36. Matthews AW, Buchanan R. A case of pulmonary veno-occlusive disease and a new bronchoscopic sign. *Respir Med* 1990; 84:503-5.
37. Morgan JM, Griffiths M, du Bois RM, Evans TW. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in systemic sclerosis and primary pulmonary hypertension. *Chest* 1991; 99:551-6.
38. Barboza CE, Jardim CV, Hovnanian AL, Dias BA, Souza R. Pulmonary veno-occlusive disease: diagnostic and therapeutic alternatives. *J Bras Pneumol* 2008; 34:749-52.
39. Creagh-Brown BC, Nicholson AG, Showkathali R, Gibbs JS, Howard LS. Pulmonary veno-occlusive disease presenting with recurrent pulmonary oedema and the use of nitric oxide to predict response to sildenafil. *Thorax* 2008; 63:933-4.
40. 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.

41. Kuroda T, Hirota H, Masaki M, *et al.* Sildenafil as adjunct therapy to high-dose epoprostenol in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Heart Lung Circ* 2006; 15:139-42.
42. Montani D, Jais 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.
43. Okumura H, Nagaya N, Kyotani S, *et al.* Effects of continuous IV prostacyclin in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest* 2002 Sep; 122:1096-8.
44. Salzman GA, Rosa UW. Prolonged survival in pulmonary veno-occlusive disease treated with nifedipine. *Chest* 1989; 95:1154-6.
45. 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.
46. Ye XQ, Yan CS, Zhang XY, Cai Y, Guo F, Kuang JL. Lengthy diagnostic challenge in a rare case of pulmonary veno-occlusive disease: case report and review of the literature. *Intern Med* 2011; 50:1323-7.
47. Mandel J, LeVarge B. Treatment and prognosis of pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis in adults: UpToDate; 2019 [updated Jan 18, 2019]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-pulmonary-veno-occlusive-disease-pulmonary-capillary-hemangiomatosis-in-adults>.
48. Wille KM, Sharma NS, Kulkarni T, *et al.* Characteristics of patients with pulmonary venoocclusive disease awaiting transplantation. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11:1411-8.
49. Izbicki G, Shitrit D, Schechtman I, *et al.* Recurrence of pulmonary veno-occlusive disease after heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:635-7.
50. Takahashi K, Chen F, Ikeda T, *et al.* Single-lobe lung transplantation for rapidly deteriorating pulmonary venoocclusive disease. *Ann Thorac Surg* 2013; 95:689-91.



ภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอด Bronchopleural Fistula

วรวิทย์ ตันติทวิวัฒน์ พ.บ.*

ธิตวิวัฒน์ ศรีประสาสน์ พ.บ.*

* โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

บทนำ

แผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอดเป็นภาวะแทรกซ้อนที่ร้ายแรงที่เกิดขึ้นได้ตามหลังการผ่าตัดทรวงอก รวมถึงตามหลังภาวะปอดอักเสบติดเชื้อ ที่ส่งผลให้ผู้ป่วยมีระยะเวลาในการใช้เครื่องช่วยหายใจที่นานขึ้น จำเป็นต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้น รวมถึงมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง แม้ว่าปัจจุบันการรักษาโรคทางทรวงอกจะมีความก้าวหน้ามากขึ้น มีการศึกษาปัจจัยเสี่ยง มีมาตรการในการป้องกัน รวมถึงการรักษาทั้งการผ่าตัดและการรักษาโดยการส่องกล้องทางเดินหายใจโดยเทคนิคต่างๆ แต่อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอดก็ยังสูงถึงร้อยละ 20 ถึง 70 ทั้งนี้ขึ้นกับสาเหตุของการเกิดภาวะดังกล่าว¹

นิยามและความสำคัญ

แผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอด (bronchopleural fistula) เป็นภาวะที่มีทางเชื่อมที่ผิดปกติระหว่างหลอดลม (ทั้งหลอดลมใหญ่ (trachea), แขนงหลอดลมใหญ่ขวาและซ้าย (main bronchus) และแขนงย่อยของหลอดลม (segmental bronchus) กับช่องเยื่อหุ้มปอด ซึ่งทำให้เกิดภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด (pneumothorax) เนื่องจากมีการไหลผ่านของอากาศจากหลอดลมออกส่งผลทำให้การติดเชื้อในช่องเยื่อหุ้มปอดตามหลัง อันเนื่องมาจากการปนเปื้อนจากบริเวณที่ไม่ปลอดเชื้อของทางเดินหายใจเข้าสู่บริเวณปลอดเชื้อของช่องเยื่อหุ้มปอด ส่วนคำว่า alveolo-pleural fistula นั้นหมายถึง รูรั่วที่เกิดขึ้นจากการมีพยาธิสภาพภายในเนื้อปอด (lung parenchyma) ออกสู่บริเวณช่องเยื่อหุ้มปอด นอกจากนี้ยังมีอีกคำนิยามหนึ่งคือภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอดเรื้อรัง (persistent air leakage) ซึ่งเป็นภาวะที่มีลมรั่วออกสู่ช่องเยื่อหุ้มปอดด้วยสาเหตุต่างๆ ที่มีระยะเวลานานต่อเนื่อง ซึ่งระยะเวลาดังกล่าวนั้นมีตัวเลขที่แตกต่างกันไป เฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 5-7 วัน²

การมีทางเชื่อมระหว่างหลอดลมกับช่องเยื่อหุ้มปอดนั้นสามารถเกิดขึ้นตามหลังการผ่าตัดปอดได้ทั้งการผ่าตัดชนิด pneumonectomy, lobectomy รวมทั้ง segmentectomy โดยพบอุบัติการณ์ของการเกิดรูรั่วดังกล่าวหลังการผ่าตัดมีความแตกต่างกันออกไป พบว่าในการผ่าตัดชนิด pneumonectomy สามารถพบได้ร้อยละ 4.5 -20 ในขณะที่การผ่าตัดชนิด lobectomy พบอุบัติการณ์การเกิดที่น้อยกว่าคือเพียงร้อยละ 0.1-1 ของการผ่าตัดเท่านั้น³ แต่การเกิดทางเชื่อมระหว่างหลอดลมกับช่องเยื่อหุ้มปอดทำให้เกิดภาวะ

แทรกซ้อนในผู้ป่วยได้สูงถึงร้อยละ 25-70 ในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดปอด⁴ ทำให้ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาลนานมากขึ้น และทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงมากถึงร้อยละ 20 ถึงร้อยละ 70^{1,5} โดยสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในผู้ป่วยคือการเกิดภาวะปอดอักเสบติดเชื้อจากการสำลัก (aspiration pneumonia) หนองที่อยู่ในช่องเยื่อหุ้มปอดที่ติดเชื้อ สาเหตุรองลงมาคือการเกิดภาวะการหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome)⁶

โดยภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอดนั้นอาจแบ่งได้หลายแบบ เช่น การแบ่งตามความสัมพันธ์กับการผ่าตัด (แผลรูเชื่อมที่เกิดขึ้นหลังการผ่าตัดปอด และแผลรูเชื่อมที่ไม่สัมพันธ์กับการผ่าตัด) หรือแบ่งตามตำแหน่งของรูรั่วที่ประเมินได้โดยการเห็นจากการส่องกล้องทางเดินหายใจ (ส่วนกลาง (central) และส่วนปลาย (peripheral)) เป็นต้น¹

สาเหตุ (Etiology)⁷⁻⁹

จากการศึกษาในอดีตพบว่าปัจจัยเสี่ยงหลายปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอดหลังการผ่าตัดปอดและหลอดลม โดยพบได้บ่อยในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดปอด เช่น การผ่าตัด pneumonectomy การผ่าตัดปอดด้านขวา (เนื่องจากต้องมีการผ่าตัดที่มากกว่า (extensive resection)) การผ่าตัดที่แผลเย็บมีขนาดใหญ่ (large bronchial stump) โดยเฉพาะเมื่อขนาดเกินกว่า 25 มิลลิเมตร การผ่าตัดที่ยังหลงเหลือเซลล์มะเร็งบริเวณรอยต่อ (residual tumor) หรือการที่ผู้ป่วยต้องได้รับการฉายแสงหรือยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด รวมถึงการที่ผู้ป่วยต้องใช้เครื่องช่วยหายใจหลังการผ่าตัด เป็นต้น โดยมักพบรูรั่วบริเวณแผลผ่าตัดนั้นมักพบในฝั่งตรงข้ามกับปอดส่วนที่เหลือ เนื่องจากเป็นบริเวณที่มีความเสี่ยงในการขาดเลือดมากกว่า และมักมีสารคัดหลั่ง (secretion) ไปค้างมากกว่า ทำให้มีเชื้อแบคทีเรียเติบโตได้มากกว่าในบริเวณดังกล่าว

นอกเหนือจากปัจจัยด้านการผ่าตัดแล้ว พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบที่รุนแรงชนิด necrotizing pneumonia จากเชื้อต่างๆ การที่มีภาวะโพรงฝีในปอด (lung abscess) ก็เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะดังกล่าวได้ นอกจากนี้อุบัติเหตุที่มีการทะลุเข้าเนื้อปอด (penetrating trauma) รวมถึงอุบัติเหตุจากการทำหัตถการการเจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (thoracentesis) หรือการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอด (pleural biopsy) ก็เป็นสาเหตุของภาวะดังกล่าวได้ด้วยเช่นกัน

ปัจจัยด้านการรักษาสามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้ได้ เช่น การรักษาด้วยการฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัด การรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตอรอยด์

นอกจากนี้พบว่าปัจจัยด้านตัวผู้ป่วยเองก็มีส่วนในการส่งเสริมให้เกิดภาวะรูรั่วดังกล่าวด้วย เช่น ผู้ป่วยโรคมะเร็ง โดยเฉพาะมะเร็งปอด มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งไทรอยด์ และมะเร็งต่อมไทรอยด์ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักต้องเข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือเข้ารับการฉายรังสีซึ่งมักรวมถึงบริเวณปอดหรือหลอดลมร่วมด้วย ผู้ป่วยโรคเบาหวาน ผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการ ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่หรือมีโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง หรือผู้ป่วยโรคมะเร็ง เป็นต้น ซึ่งอธิบายได้จากการที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะมีการหายของแผลต่างๆ ได้ช้ากว่าคนปกติทั่วไป

ลักษณะทางคลินิก (Clinical presentation)¹⁰⁻¹¹

ภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดภายหลังการผ่าตัดทรวงอกนั้นสามารถแยกออกได้เป็น 3 แบบตามระยะเวลาหลังการผ่าตัด คือ แบบเฉียบพลัน (acute, ใน 1 สัปดาห์), กึ่งเฉียบพลัน (subacute, 1 สัปดาห์ถึง 1 เดือน) และเรื้อรัง (chronic, นานกว่า 1 เดือน) การเกิดแบบเฉียบพลันนั้นมักเกิดจากการปริแตกของแผลผ่าตัดที่หลอดลมซึ่งจำเป็นต้องรีบแก้ไขโดยเฉพาะกรณีที่เกิดขึ้นใน 4 วัน เนื่องจากอาจทำให้เกิดภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอดที่รุนแรง (tension pneumothorax) หรือภาวะปอดอักเสบรุนแรงจากการสำลักน้ำผ่านรอยรั่ว (pulmonary flooding) ผู้ป่วยมักมีอาการเหนื่อยแบบเฉียบพลัน ความดันโลหิตต่ำ ไอมีเสมหะเป็นหนองหรือน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอด ลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอดตลอดเวลา (persistent air leak) หรือการที่ปริมาณน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดลดลงหรือหายไปจากภาพถ่ายรังสีทรวงอก

การเกิดแบบกึ่งเฉียบพลันหรือแบบเรื้อรังนั้นมักสัมพันธ์กับการติดเชื้อ โดยมักพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompromised) หรือรายที่มีโรคประจำตัวมาก โดยผู้ป่วยมักมีอาการไข้ อ่อนเพลีย น้ำหนักลดลง โดยปกติในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดปอด หลังการผ่าตัดจะพบว่าในช่องเยื่อหุ้มปอดมีน้ำที่เนื้อปอดส่วนที่ตัดออกไป ในรายที่ภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอดเกิดแบบกึ่งเฉียบพลัน หรือแบบเรื้อรังนั้น

จะพบการเปลี่ยนแปลงของภาพรังสีทรวงอกเช่นเห็นระดับน้ำเกิดขึ้น (air-fluid level, hydropneumothorax) หรือมีฟองอากาศในช่องเยื่อหุ้มปอดซึ่งเป็นลักษณะของการติดเชื้อในช่องเยื่อหุ้มปอด (empyema thoracis) หรือในรายที่เป็นเรื้อรังจะพบพังผืดเกิดขึ้นในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural fibrosis)

สำหรับการประเมินความรุนแรงของรอยรั่วที่เกิดขึ้นนั้น สามารถประเมินได้หลายวิธี โดยวิธีที่นิยมใช้กันทั่วไปคือการแบ่งระดับความรุนแรงตามปริมาณลมที่ถูกระบายออกมาโดยอาจสามารถแบ่งเป็น 5 ระดับ¹² คือ

ตารางที่ 1 ระดับความรุนแรงของภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด

ระดับ	คำนิยาม
0	ไม่มีฟองอากาศหลังจากให้ผู้ป่วยไอ 3 ครั้งติดกัน
1	มีฟองอากาศมากกว่า 1 ฟองหลังจากให้ผู้ป่วยไอ 3 ครั้งติดกัน
2	มีฟองอากาศออกต่อเนื่องขณะให้ผู้ป่วยไอ
3	มีฟองอากาศออกเล็กน้อยในขณะที่ผู้ป่วยหายใจปกติ
4	มีฟองอากาศออกปริมาณมากขณะที่ให้ผู้ป่วยหายใจปกติ

การตรวจวินิจฉัย (Investigation)

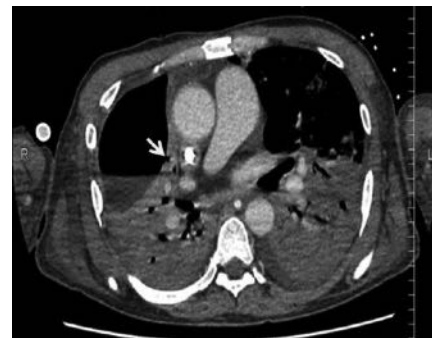
การตรวจทางรังสีวิทยา (Radiology)

ภาพถ่ายรังสีทรวงอก (chest radiography) มักแสดงลักษณะที่ไม่จำเพาะเจาะจง โดยมากมักต้องอาศัยลักษณะอาการและภาพถ่ายรังสีทรวงอกเก่าเปรียบเทียบ โดยอาจพบการเปลี่ยนแปลงหรือหายไปของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) (ดังรูปที่ 1) หรือพบลักษณะของฟองอากาศ (air bubbles) เกิดขึ้นใหม่ภายในโพรงน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด โดยอาจเห็นร่วมกับการเกิดเงาฝ้าขึ้นใหม่ในปอดส่วนอื่น (ดังรูปที่ 1)



รูปที่ 1 ลักษณะการเปลี่ยนแปลงของภาพรังสีทรวงอก ซ้าย เป็นภาพถ่ายรังสีทรวงอกเดิม แสดงให้เห็นโพรงน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดด้านขวาที่มีอยู่เดิม ขวา เป็นภาพถ่ายรังสีทรวงอกใหม่ แสดงให้เห็นถึงการหายไปของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดด้านขวา โดยมีลมเข้ามาแทรกแทน ร่วมกับการเกิดเงาฝ้าขึ้นใหม่ในปอดด้านซ้าย

ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ (chest computed tomography) มักพบลักษณะโพรงน้ำและอากาศในช่องเยื่อหุ้มปอด (hydropneumothorax) โดยอาจพบลักษณะของฟองอากาศที่เกิดขึ้นภายในร่วมด้วย และพบเงาฝ้าเกิดขึ้นในบริเวณอื่น ทั้งนี้จะพบตำแหน่งรูรั่วที่เป็นทางเชื่อมระหว่างแขนงหลอดลมกับช่องเยื่อหุ้มปอดได้ ดังรูปที่ 2 โดยโอกาสที่จะตรวจพบรูรั่วดังกล่าวนี้มีประมาณร้อยละ 50¹³



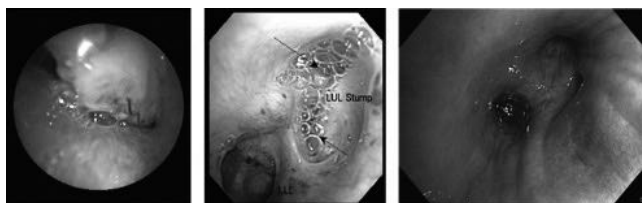
รูปที่ 2 ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอก แสดงโพรงน้ำและอากาศในช่องเยื่อหุ้มปอดด้านขวา ร่วมกับเงาฝ้าผิดปกติในปอดทั้งสองข้าง และพบรอยรูรั่วบริเวณแขนงหลอดลมของปอดส่วนบนด้านขวา (ลูกศร)

การส่องกล้องตรวจหลอดลม

(Bronchoscopy)

การส่องกล้องตรวจหลอดลมเป็นการตรวจที่สำคัญ

เนื่องจากช่วยในการวินิจฉัยภาวะแผลรุกรานระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอด โดยเฉพาะในรายที่รอยรั่วอยู่ในหลอดลมแขนงใหญ่ส่วนกลาง หรือในรายที่เข้ารับการผ่าตัดทรวงอกมาก่อน นอกจากนี้ยังเป็นการช่วยตรวจแยกวินิจฉัยโรคอื่นๆ ที่มีลักษณะอาการใกล้เคียงกันได้ โดยเฉพาะโรคปอดอักเสบติดเชื้อและวัณโรค โดยอาจพบลักษณะแผลที่เป็นรอยรั่วขอบเขตชัด แผลที่เป็นรอยรั่วที่มีเนื้อตาย (necrotic tissue) ปกคลุมอยู่ หรือในบางครั้งที่มีลักษณะแผลผ่าตัดอาจพบว่าปกติได้ โดยในรายที่เห็นรอยรั่วดังกล่าวไม่ชัดเจน อาจใช้วิธีการพรมน้ำเกลือผ่านทางกล้องส่องหลอดลม ลงบนพื้นผิวบริเวณดังกล่าว แล้วสังเกตฟองอากาศที่จะเกิดขึ้น นอกจากนี้ยังมีรายงานการใช้สาร methylene blue ฉีดเข้าช่องเยื่อหุ้มปอดผ่านทางสายระบายจากทรวงอก (chest drain) ร่วมกับการส่องกล้องหลอดลม โดยการดูสี methylene blue ที่ซึมผ่านเข้ามาในหลอดลมเพื่อช่วยระบุตำแหน่งของรอยรั่วที่ผู้ป่วยมี ดังรูปที่ 3

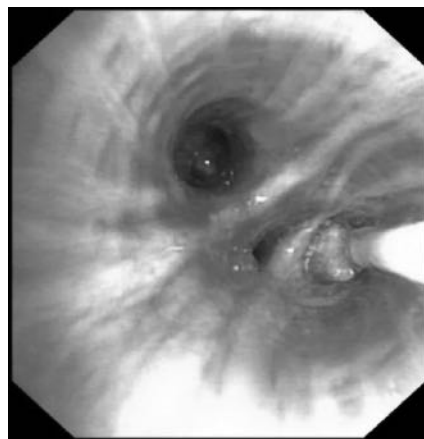


รูปที่ 3 การส่องกล้องตรวจหลอดลม (bronchoscopy) ชำย แสดงรอยแผลผ่าตัดหลอดลม (bronchial stump) ที่มีเนื้อตายปกคลุมอยู่ กลาง แสดงฟองอากาศที่เกิดขึ้นบนรอยรั่วบนรอยแผลผ่าตัดหลอดลม ขวา ภาพหลอดลมที่มีสี methylene blue ซึมผ่านจากช่องเยื่อหุ้มปอดเข้ามาภายในหลอดลม

การหาตำแหน่งรอยรั่วโดยใช้ pulmonary balloon catheter

ในรายที่ไม่สามารถระบุตำแหน่งรอยรั่วได้จากการส่องกล้องหลอดลม หรือในรายที่สงสัยรอยรั่วจากหลอดลมส่วนปลายหรือจากถุงลม (peripheral bronchopleural fistula หรือ alveolopleural fistula) นั้น การใช้อุปกรณ์ที่มีบอลลูนในส่วนปลาย (pulmonary balloon catheter) อุดในหลอดลมแขนงต่างๆ ทีละแขนง แล้วสังเกตลมรั่วที่ถูกระบายออกกว่า

หมดไปหรือไม่ สามารถช่วยในการระบุตำแหน่งของรอยรั่วได้



รูปที่ 4 การส่องกล้องตรวจหลอดลมร่วมกับการใช้ pulmonary balloon catheter เพื่อระบุตำแหน่งรอยรั่ว

เนื่องจากการส่องกล้องทางเดินหายใจร่วมกับการใช้ pulmonary balloon catheter แล้วสังเกตฟองอากาศที่ถูกระบายออกนั้นอาจมีความคลาดเคลื่อนหรือความผิดพลาดได้ จึงมีรายงานการใช้เทคนิคอื่น เช่น การตรวจระดับก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ที่ปลายสาย pulmonary balloon catheter หลังจากอุดหลอดลมแล้วเป็นเวลา 15-20 วินาที ซึ่งจะพบว่าในแขนงหลอดลมที่มีรูรั่วมีระดับก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ต่ำกว่าหลอดลมปกติ ซึ่งเฉลี่ยแล้วพบว่าค่าที่วัดได้จะต่ำกว่าประมาณ 5 มิลลิเมตรปรอท¹⁴ นอกจากนี้ยังมีการใช้อุปกรณ์ร่วมกับระบบประมวลผลที่ชื่อ Chartis system™ ที่ใช้วัดความดันหลังการอุดด้วยบอลลูน ซึ่งโดยปกติใช้ในการวัดหา collateral ventilation ในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง มาร่วมใช้ในการหาตำแหน่งรูรั่วที่เกิดขึ้น¹⁵

การดูแลรักษา (Management)

การใส่สายระบายจากทรวงอก (Chest drain)¹⁶

การใส่สายระบายจากทรวงอกนั้นช่วยในการระบายอากาศ (pneumothorax) และน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (effusion) ซึ่งในบางครั้งอาจกลายเป็นโพรงหนอง (empyema thoracis) ได้ เป็นสิ่งแรกที่ต้องคำนึงถึง ซึ่งเป็นการช่วยลดการปนเปื้อน (decontamination) และระบายหนองที่ตกค้างภายใน โดยควรรีบทำในรายที่ยังไม่ได้ใส่สายดังกล่าว ในรายที่ใส่สาย

ดังกล่าวแล้วก็ควรที่จะประเมินประสิทธิภาพการทำงานของสายว่าดีหรือไม่ อาจต้องมีการปรับเปลี่ยนตำแหน่งสาย หรือต้องใส่สายมากกว่า 1 เส้น หรือต้องใช้การตรวจภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์หรือทำ ultrasonography ช่วยในการวางตำแหน่งสาย ทั้งนี้เพื่อให้การระบายอากาศและของเหลวที่มีอยู่นั้นทำได้อย่างมีประสิทธิภาพ สายระบายดังกล่าวควรเป็นสายที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางขนาดใหญ่และมีความยาวไม่มาก สายดังกล่าวควรต่อลงขวระบายโดยใช้ระบบระบายชนิด under water sealed bottle และพยายามหลีกเลี่ยงการใช้ negative pressure suction เนื่องจากอาจทำให้รูรั่วที่มีนั้นไม่ปิด หรือปิดช้าลงได้ หากจำเป็นต้องใช้ในรายที่ลมรั่วออกปริมาณมากแม้ว่าจะได้ทำการใส่สายระบายหลายเส้นแล้วไม่ดีขึ้นนั้น ควรใช้แรงดันลบที่น้อยที่สุดที่สามารถระบายลมออกได้ เพื่อป้องกันการเกิดรูรั่วถาวร (fistula tract)

การรักษาแบบระดับประคองและการดูแลทั่วไ¹⁶⁻¹⁸

การดูแลระดับประคองในผู้ป่วยที่มีภาวะแผลรูลเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอดนั้นถือว่ามีความสำคัญมาก เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีลักษณะอาการและสขภาวะที่ไม่ดี และมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนรวมถึงเสียชีวิตที่สูง การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะนั้นมีความจำเป็นเนื่องจากผู้ป่วยมักจะมีการติดเชื้อในช่องเยื่อหุ้มปอด หรือเกิดโพรงหนองในช่องเยื่อหุ้มปอดร่วมด้วยได้ ยาปฏิชีวนะที่ใช้ั้นควรครอบคลุมเชื้อทั้งแกรมบวก แกรมลบ และเชื้อในกลุ่ม anaerobe เนื่องจากมีโอกาที่จะปนเปื้อนเชื้อจากการสำลักหรือทางเดินอาหารร่วมด้วยได้

การให้การรักษาด้วยโภชนบำบัด ภาวะทุพโภชนาการนั้นนอกจากเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะแผลรูลเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอดแล้ว จะเป็นผลสืบเนื่องตามหลังได้ด้วย⁹ เช่นเดียวกับโรคอื่นๆ ที่ภาวะทุพโภชนาการนี้ส่งผลเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยและเพิ่มอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย¹⁹

การให้การรักษาด้วยการทำกายภาพบำบัดต่างๆ ทั้งการฝึกการหายใจ การฝึกการไออย่างมีประสิทธิภาพ รวมถึงการจัดท่าทางเพื่อระบายเสมหะต่างๆ นั้น เป็นการ

รักษาที่อาจทำควบคู่ไปกับการรักษาอื่น แต่ทั้งนี้ไม่มีการศึกษาที่น่าเชื่อถือรับรองผลของการรักษาดังกล่าว นอกจากนี้การจัดท่าทางเพื่อระบายเสมหะ หรือน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดนั้นต้องคำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ป่วยด้วย เนื่องจากมีโอกาสที่ผู้ป่วยจะสำลักน้ำหรือหนองผ่านรูรั่วเข้าไปยังปอดฝั่งตรงข้าม ซึ่งจะยิ่งทำให้ผู้ป่วยมีอาการเลวลงอย่างรวดเร็วได้

ในรายที่มีปัญหาด้านการหายใจ มีระบบการหายใจล้มเหลว การช่วยระดับประคองการหายใจ (respiratory support) ด้วยอุปกรณ์ต่างๆ นั้นมีความจำเป็น ดังที่กล่าวข้างต้นควรหลีกเลี่ยงการช่วยหายใจแรงดันบวก (positive pressure ventilation) แต่ในรายที่มีระบบการหายใจล้มเหลวนั้นอาจหลีกเลี่ยงการใช้อุปกรณ์ดังกล่าวไม่ได้ การตั้งเครื่องช่วยหายใจในผู้ป่วยที่มีภาวะแผลรูลเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอดนั้นมีหลักการในการตั้งเครื่องช่วยหายใจกว้างๆ ดังต่อไปนี้¹⁶

- พยายามหลีกเลี่ยงการใช้เครื่องช่วยหายใจโดยไม่จำเป็น หรือหยุดใช้ให้เร็วที่สุดเมื่อหมดข้อบ่งชี้
 - สามารถเลือกใช้ได้ทั้งแบบ pressure support ventilation, pressure-control หรือ volume-control ventilation ได้
 - ตั้งเครื่องช่วยหายใจโดยใช้ปริมาตรอากาศที่หายใจ (tidal volume ventilation) และความดันบวกขณะหายใจออกสุด (positive end expiratory pressure, PEEP) ให้น้อยที่สุด
 - ค่าความดันสูงสุดขณะหายใจเข้า (peak inspiratory pressure) ให้น้อยกว่า 30 เซนติเมตรน้ำ และระยะเวลาช่วงการหายใจเข้า (inspiratory time) ให้สั้น โดยยอมรับภาวะ permissive hypercapnia ที่อาจเกิดขึ้น
 - พยายามแก้ไขภาวะความไม่สัมพันธ์ระหว่างเครื่องช่วยหายใจและผู้ป่วยที่อาจเกิดขึ้น เช่น missed triggering, auto-triggering, delayed cycling อันเป็นผลที่เกิดจากภาวะแผลรูลเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอด
- ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้เครื่องช่วยหายใจแบบทั่วไบนั้น อาจใช้การช่วยหายใจโดยวิธีพิเศษอื่นๆ เช่น การใช้ระบบ neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) เพื่อลดความไม่สัมพันธ์กันระหว่างผู้ป่วยกับเครื่องช่วยหายใจ²⁰ high frequency oscillatory ventilation (HFOV) เพื่อลด

ปริมาตรอากาศที่ไหลผ่านรูเชื่อมที่มีอยู่ และลดค่าความดันสูงสุดขณะหายใจเข้า (peak inspiratory pressure) รวมถึงลดความเข้มข้นของออกซิเจนที่ใช้ในการหายใจเข้า ซึ่งทำให้แผลที่มีหายเร็วขึ้น^{16,21-22} independent lung ventilation เป็นการใช้เครื่องช่วยหายใจ 2 เครื่องในการช่วยหายใจปอด 2 ข้าง ซึ่งมีคุณลักษณะหรือคุณสมบัติในการแลกเปลี่ยนก๊าซที่แตกต่างกัน เป็นการช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการแลกเปลี่ยนก๊าซและช่วยป้องกันการบาดเจ็บของเนื้อปอดจากการตั้งเครื่องช่วยหายใจที่ไม่เหมาะสม แต่การใช้วิธีดังกล่าวจำเป็นต้องใช้ความชำนาญอย่างมาก ควรใช้ท่อหายใจที่แยกปอดทั้งสองข้างจากกัน (double lumen endotracheal tube) และมีความจำเป็นต้องใช้ยา sedation และ paralysis ร่วมด้วยเสมอ และสุดท้ายในรายที่มีภาวะพร่องออกซิเจนหรือระบบการหายใจล้มเหลวที่แก้ไขไม่ได้ การใช้ extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)¹⁶ นั้นอาจเป็นทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจเพื่อประคับประคองผู้ป่วยระหว่างรอผลการเชื่อมหายหรือก่อนเข้ารับการรักษาด้วยวิธีอื่น

การรักษาด้วยการผ่าตัด (Surgical management)²³⁻²⁵

การผ่าตัดเป็นการแก้ไขภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอด ซึ่งมีโอกาสหายขาดได้ค่อนข้างสูง การผ่าตัดสามารถทำได้โดยหลายเทคนิค แต่การตัดสินใจที่จะผ่าตัดผู้ป่วยโดยเทคนิคใดหรือในช่วงเวลาใดนั้นขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยโดยเฉพาะเรื่องความพร้อมทางร่างกายของผู้ป่วยและสภาพหรือการปนเปื้อนในช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยที่สภาพร่างกายไม่พร้อมหรือมีการปนเปื้อนในช่องเยื่อหุ้มปอดนั้น การใส่สายระบาย การให้ยาปฏิชีวนะร่วมกับรักษาแบบประคับประคองและการให้โภชนาบำบัด น่าจะเป็นแนวทางที่เหมาะสม ส่วนในรายที่พบรูรั่วหลังการผ่าตัดทรวงอกใหม่ๆ นั้น การรีบผ่าตัดซ้ำเพื่อซ่อมแซมเป็นการช่วยแก้ไขภาวะดังกล่าวและช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนอื่นที่จะเกิดขึ้นตามมาได้ ความสำเร็จในการผ่าตัดแก้ไขในแต่ละรายในแต่ละเทคนิคนั้นมีความแตกต่างกันออกไปตั้งแต่ร้อยละ 60 ถึง 90

การผ่าตัดแก้ไขนั้นมียุทธวิธีกันหลายเทคนิคขึ้นมิตั้งแต่การผ่าตัด debridement เพื่อนำ necrotic tissue ออกและทำการล้างเอาสิ่งปนเปื้อนออกจากช่องเยื่อหุ้มปอด การผ่าตัด reclosure เพื่อซ่อมแซมรูรั่วโดยการใช้ vascularized flap tissue (เช่น omentum, pericardial fat pad, กล้ามเนื้อทรวงอก เป็นต้น) เพื่อมาปิดรูรั่วที่มี ไปจนถึงการผ่าตัด Eloesser flap เพื่อเปิดระบายสิ่งปนเปื้อนออกจากช่องเยื่อหุ้มปอดออกสู่ภายนอก อันเป็นการผ่าตัดแบบชั่วคราว ในรายที่ไม่สามารถทนการผ่าตัดที่นานได้ แล้วรอให้สภาพร่างกายดีขึ้นจึงค่อยไปเข้ารับการผ่าตัดแก้ไขในขั้นสุดท้ายต่อไป

การรักษาโดยเทคนิคการส่องกล้องหลอดลม (Bronchoscopic management)

การส่องกล้องหลอดลมร่วมกับการทำหัตถการทางหลอดลมนั้นเป็นทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจเพื่อช่วยปิดรูรั่วที่มี โดยสามารถที่จะช่วยปิดรูรั่วดังกล่าวได้ทั้งส่วนที่อยู่ตรงกลางและส่วนปลายด้วยเทคนิคที่แตกต่างกันไป แม้ว่าจะสามารถปิดรูรั่วได้สำเร็จตามแต่ก็พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอดนั้นยังคงมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงถึงร้อยละ 40 การส่องกล้องหลอดลมร่วมกับการทำหัตถการทางหลอดลมนั้นไม่ควรที่จะนำมาเปรียบเทียบกับหรือทดแทนกับการผ่าตัดในรายที่สามารถผ่าตัดได้ แต่ควรที่จะพิจารณาเลือกวิธีการดังกล่าวในผู้ป่วยที่สภาพร่างกายยังไม่เหมาะสมหรือไม่พร้อมที่จะเข้ารับการผ่าตัด หรือการผ่าตัดนั้นมีความเสี่ยงต่อผู้ป่วยอย่างมาก เช่น ใช้การรักษาด้วยการส่องกล้องเพื่อรักษาผู้ป่วยในช่วงแรก จากนั้นให้การรักษาประคับประคองและให้โภชนาบำบัด จนผู้ป่วยมีสภาพร่างกายที่พร้อมจึงให้ผู้ป่วยเข้ารับการผ่าตัดแก้ไขต่อไป เป็นต้น

การส่องกล้องหลอดลมร่วมกับการทำหัตถการทางหลอดลมนั้นมีหลายวิธีที่สามารถทำได้ เช่น tissue sealant and glue^{7,26} เป็นการใช้สารที่มีคุณสมบัติคล้ายกาวฉีดลงบนรูรั่วที่พบ (ในรายที่รูรั่วอยู่ในส่วนกลางหรืออยู่บนแผลผ่าตัดหลอดลม) หรือนิโดดุดแขนงหลอดลมขนาดเล็ก

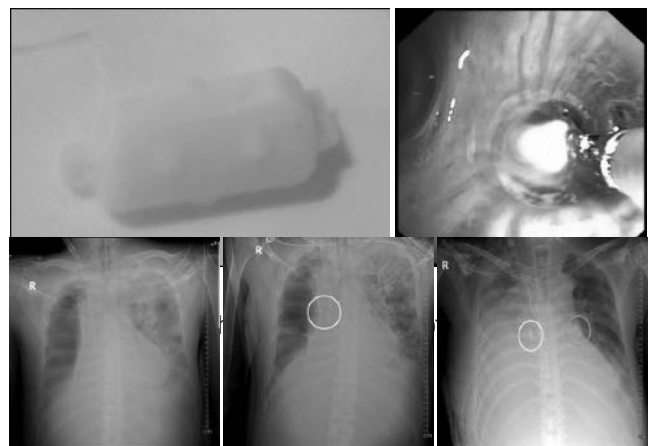
โดยใช้ร่วมกับ pulmonary balloon ในรายที่รื้อรื้ออยู่ส่วนปลาย ที่มองไม่เห็นจากการส่องกล้องทางเดินหายใจ ตัวอย่างสาร ที่นำมาใช้เช่น fibrin glue (Coseal), polyethylene glycol (FocalSeal-L), albumin derivative (Cryolife), cyanoacrylate glue (Histoacryl), oxidized regenerated cellulose (Surgicel) เป็นต้น โดยมีข้อพึงระวังระหว่าง การใช้คือผู้ป่วยควรที่จะได้รับ sedation ที่เพียงพอเพื่อ ไม่ให้ผู้ป่วยไอหรือหายใจที่แรง ระวังสารที่ฉีดเข้าไปโดน หน้าเลนส์ของกล้องโดยการฉีดสารดังกล่าวให้ห่างจากหน้า กล้องพอควรและระวังการไหลกลับของสารระหว่างการฉีด ระหว่างการทำหัตถการห้ามทำการ suction เด็ดขาด เนื่องจาก สารดังกล่าวหากเข้ามาอยู่ใน working channel จะทำให้ กล้องเสียหายได้เช่นกัน ดังนั้นการฉีดจึงต้องทำผ่านสาย catheter เท่านั้นและเมื่อฉีดเสร็จแล้ว ห้ามดึงสายดังกล่าว กลับเข้ามาในกล้อง ให้นำออกจากตัวผู้ป่วยพร้อมกล้อง แล้ว ค่อยนำสายออกจาก working channel เมื่อสารที่ฉีด แห้งสนิทแล้วเท่านั้น

การใช้สารในกลุ่ม sclerosing agents เพื่อให้เกิดแผล พังผืดขึ้นมาปิดรื้อดังกล่าว⁷ เช่น การใช้ absolute ethanol²⁷ ฉีดเข้าบริเวณปากแผลรื้อ การฉีดยาปฏิชีวนะ tetracycline หรือ doxycycline เข้าไปในหลอดลมส่วนที่พบรื้อในส่วน ปลายโดยผ่าน pulmonary balloon^{28,29} หรือการใช้เลเซอร์ หรือการจี้ด้วยความร้อนเพื่อให้เกิดพังผืดมาปิดรอยรื้อ³⁰

การใส่ one-way endobronchial valve⁷ ซึ่งโดยปกติ ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังชนิด emphysema เพื่อลดขนาดของปอด โดยหลักการคือการลดปริมาตรอากาศ ที่ไหลผ่านเข้าไปในหลอดลมที่ผ่านไปยังรื้อที่มี ทำให้แผล รื้อปิดตัวลงในที่สุด โดยผลการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า ร้อยละ 66 ของผู้ป่วยไม่มีลมรื้อออกมาให้เห็นอีกในระยะ เวลา 24 ชั่วโมงหลังการใส่อุปกรณ์ดังกล่าว บางรายยังมีลม รื้ออยู่บ้างแต่ลดลง โดยมีเพียงร้อยละ 5 ที่ไม่ตอบสนองต่อ การรักษาเลย³¹⁻³²

การใช้อุปกรณ์ต่างๆ เข้าไปเพื่อปิดหลอดลมที่ผ่าน ไปยังรื้อ เช่น การใช้ท่อค้ำยันหลอดลมที่ออกแบบพิเศษ เพื่อปิดหลอดลมบางส่วน (customized airway stenting)³³, Amplatzer device³⁴ ซึ่งปกติใช้ในการปิดรื้อระหว่างผนัง

ห้องหัวใจ นำมาใช้เพื่อปิดรื้อของหลอดเลือด ซึ่งผลการรักษา พบว่าสามารถปิดการรื้อของลมได้มากกว่าร้อยละ 90 แต่ ทั้งสองอุปกรณ์นี้ยังมีข้อมูลการศึกษาค่อนข้างน้อยและยัง ไม่เป็นที่นิยมมากนัก endobronchial Watanabe Spigot เป็น อีกอุปกรณ์หนึ่งที่ใช้เพื่ออุดหลอดลมที่ผ่านไปยังรื้อภายใน ซึ่งสามารถใส่ได้ไม่ยากและให้ผลการรักษาที่ค่อนข้างดี พบ ว่าสามารถช่วยให้รื้อที่มีอยู่ปิดได้ถึงร้อยละ 83 โดยที่ใช้ ระยะเวลาในการใส่ที่ไม่นานโดยเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 3-5 นาที ซึ่งอาจจะเหมาะสมในผู้ป่วยที่ทนต่อการทำหัตถการที่นาน ไม่ได้³⁵ แต่มีข้อพึงระวังเล็กน้อยคือการใส่อุปกรณ์ดังกล่าว อาจทำให้เกิดภาวะปอดอักเสบตามมาได้หลังการใส่ และใน บางครั้งพบว่าอาจมีการเคลื่อนหลุดไปยังหลอดลมส่วนอื่นได้ ดังรูปที่ 6



รูปที่ 6 การใส่ endobronchial Watanabe Spigot (EWS) ช่าย ก่อนการใส่ EWS พบลมรื้อในช่องเยื่อหุ้มปอดด้านขวา กลาง ผู้ป่วยได้รับการใส่สายระบายทรวงอกแล้ว แต่พบว่ายังคงมี ลมรื้อในช่องเยื่อหุ้มปอดด้านขวาอยู่ จึงมาเข้ารับการใส่ EWS จำนวน 4 ชิ้นที่ปอดกลีบขวาล่าง (วงกลมสีเหลือง) ขวา หลังการใส่ EWS พบว่าภาวะลมรื้อในช่องเยื่อหุ้มปอด ด้านขวาดับขึ้น แต่พบว่ามี EWS ที่ใส่จำนวน 2 ชิ้นมีการเคลื่อน หลุดออกไปยังบริเวณอื่น (วงรีสีเขียว)

สรุป

ภาวะแผลรื้อเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอด เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นได้จากหลายเหตุปัจจัย โดย สามารถเกิดได้ทั้งในผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรมที่มา เข้ารับการผ่าตัดทรวงอก ภาวะดังกล่าวก่อให้เกิดอัตราการ

เสียชีวิตที่สูงขึ้น อัตราการนอนโรงพยาบาลที่นานมากขึ้น การวินิจฉัยที่รวดเร็วเป็นส่วนหนึ่งในการรักษาที่สำคัญ การดูแลรักษาผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้การรักษาหลายอย่างร่วมกัน ทั้งการใส่สายระบายทรวงอก การให้ยาปฏิชีวนะ การให้โภชนาบำบัด ร่วมกับการผ่าตัดแก้ไขในรายที่รูรั่วนั้นไม่สามารถปิดเองได้ การรักษาด้วยการส่องกล้องหลอดลมร่วมกับการทำหัตถการหลอดลมเป็นอีกการรักษาหนึ่งที่สามารถนำมาใช้ร่วมกับการรักษาอื่นในผู้ป่วยที่อาจไม่พร้อมที่จะเข้ารับการผ่าตัดแก้ไข

เอกสารอ้างอิง

- Hollaus PH, Lax F, el-Nashef BB, Hauck HH, Lucciarini P, Pridun NS. Natural history of bronchopleural fistula after pneumonectomy: a review of 96 cases. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:1391-6.
- Dugan KC, Laxmanan B, Murgu S, Hogarth DK. Management of Persistent Air Leaks. *Chest* 2017; 152:417-23.
- Alpert JB, Godoy MC, Degroot PM, Truong MT, Ko JP. Imaging the post-thoracotomy patient: anatomic changes and postoperative complications. *Radiol Clin North Am* 2014; 52:85-103.
- Nagahiro I, Aoe M, Sano Y, Date H, Andou A, Shimizu N. Bronchopleural fistula after lobectomy for lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007; 15:45-8.
- Wain JC. Management of late postpneumonectomy empyema and bronchopleural fistula. *Chest Surg Clin N Am* 1996; 63:529-41.
- Baumann MH, Sahn SA. Medical management and therapy of bronchopleural fistulas in the mechanically ventilated patient. *Chest* 1990; 97:721-8.
- Armin Ernst FJFH. Principles and Practice of Interventional Pulmonology. New York, USA: Springer; 2013.
- Okuda M, Go T, Yokomise H. Risk factor of bronchopleural fistula after general thoracic surgery: review article. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 65:679-85.
- Wright CD, Wain JC, Mathisen DJ, Grillo HC. Postpneumonectomy bronchopleural fistula after sutured bronchial closure: incidence, risk factors, and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:1367-71.
- Lois M, Noppen M. Bronchopleural fistulas: an overview of the problem with special focus on endoscopic management. *Chest* 2005; 128:3955-65.
- Leuzzi G, Facciolo F, Pastorino U, Rocco G. Methods for the postoperative management of the thoracic oncology patients: lessons from the clinic. *Expert Rev Respir Med* 2015; 9:751-67.
- Oh SG, Jung Y, Jheon S, *et al.* Postoperative air leak grading is useful to predict prolonged air leak after pulmonary lobectomy. *J Cardiothorac Surg* 2017; 12:1.
- Westcott JL, Volpe JP. Peripheral bronchopleural fistula: CT evaluation in 20 patients with pneumonia, empyema, or postoperative air leak. *Radiology* 1995; 196:175-81.
- Zeng YM, Chen YF, Lin HH, Zhang XB. Use of endobronchial end-tidal CO2 test for location of the pleural air leakage in patients with intractable pneumothorax. *Ther Adv Respir Dis* 2018; 12:1753465818756564.
- Tian Q, Qi F, An Y, Liu XC, Chen LA. Using the Chartis system to selectively target a lung segment with a persistent air leak. *Eur Respir J* 2013; 41:1461-3.
- Shekar K, Foot C, Fraser J, Ziegenfuss M, Hopkins P, Windsor M. Bronchopleural fistula: an update for intensivists. *J Crit Care* 2010; 25:47-55.
- Slade M. Management of pneumothorax and prolonged air leak. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35:706-14.

18. Baumann MH, Sahn SA. Medical management and therapy of bronchopleural fistulas in the mechanically ventilated patient. *Chest* 1990; 97:721-8.
19. Nwilo J, Freeman H, McCord C. Malnutrition: an important determinant of fatal outcome in surgically treated pulmonary suppurative disease. *J Natl Med Assoc* 1989; 81:525-9.
20. Rozé H, Ouattara A. Use of neural trigger during neurally adjusted ventilatory assist in a patient with a large broncho-pleural fistula and air leakage. *Intensive Care Med* 2012; 38:922-3
21. Ha DV, Johnson D. High frequency oscillatory ventilation in the management of a high output bronchopleural fistula: a case report. *Can J Anaesth* 2004; 51:78-83.
22. Alohali AF, Abu-Daff S, Alao K, Almaani M. Ventilator Management of Bronchopleural Fistula Secondary to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Necrotizing Pneumonia in a Pregnant Patient with Systemic Lupus Erythematosus. *Case Rep Med* 2017; 2017:1492910.
23. Puskas JD, Mathisen DJ, Grillo HC, Wain JC, Wright CD, Moncure AC. Treatment strategies for bronchopleural fistula. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:989-95.
24. Deschamps C, Pairolero PC, Allen MS, Trastek VF. Management of postpneumonectomy empyema and bronchopleural fistula. *Chest Surg Clin N Am* 1996; 6:519-27.
25. Bribiesco A, Patterson GA. Management of postpneumonectomy bronchopleural fistula: from thoracoplasty to transsternal closure. *Thorac Surg Clin* 2018; 28:323-35.
26. Blanca de VS, Vincente RF. Endoscopic cyanoacrylate for persistent air leak from a bronchopleural fistula in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Bronconeumol* 2017; 53:163–174.
27. Takaoka K, Inoue S, Ohira S. Central bronchopleural fistulas closed by bronchoscopic injection of absolute ethanol. *Chest* 2002; 122:374-8.
28. Lan RS, Lee CH, Tsai YH, Wang WJ, Chang CH. Fiberoptic bronchial blockade in a small bronchopleural fistula. *Chest* 1987; 92:944-6.
29. Martin WR, Siefkin AD, Allen R. Closure of a bronchopleural fistula with bronchoscopic instillation of tetracycline. *Chest* 1991; 99:1040-2.
30. Kiriya M, Fujii Y, Yamakawa Y, *et al.* Endobronchial neodymium:yttrium-aluminum garnet laser for noninvasive closure of small proximal bronchopleural fistula after lung resection. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:945-8.
31. Travaline JM, McKenna RJ, De Giacomo T, *et al.* Treatment of persistent pulmonary air leaks using endobronchial valves. *Chest* 2009; 136:355-60.
32. Gkegkes ID, Mourtarakos S, Gakidis I. Endobronchial valves in treatment of persistent air leaks: a systematic review of clinical evidence. *Med Sci Monit* 2015; 21:432-8
33. Han X, Yin M, Li L, *et al.* Customized airway stenting for bronchopleural fistula after pulmonary resection by interventional technique: single-center study of 148 consecutive patients. *Surg Endosc* 2018; 32:4116-24.
34. Fruchter O, Kramer MR, Dagan T, *et al.* Endobronchial closure of bronchopleural fistulae using amplatzer devices: our experience and literature review. *Chest* 2011; 139:682-7.
35. Morikawa S, Okamura T, Minezawa T, *et al.* A simple method of bronchial occlusion with silicone spigots (Endobronchial Watanabe Spigot; EWS®) using a curette. *Ther Adv Respir Dis* 2016; 10:518-24.

Endobronchial Schwannoma: Case Report

สรายุทธ เอี่ยมสอาด พ.บ.*

ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร พ.บ.

แจ่มศักดิ์ ไชยคุนา พ.บ.

*แพทย์เฟลโลว์ อนุสาขาทดถุการวินิจฉัยและรักษาโรคระบบหายใจ

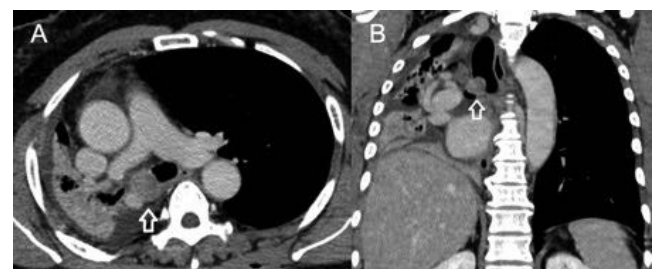
สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

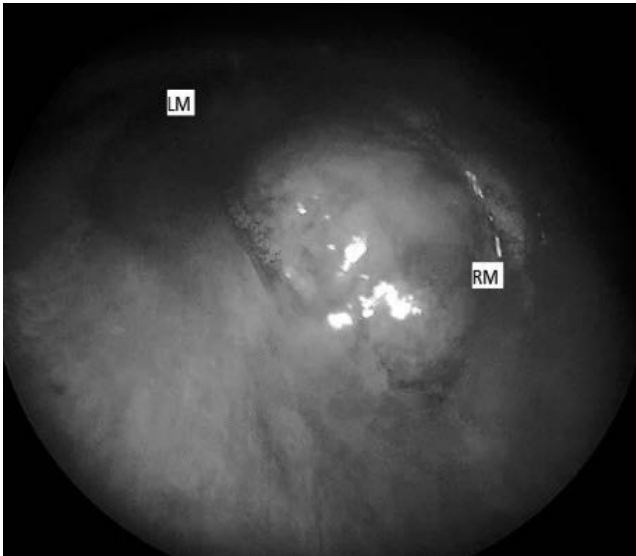
หญิงไทยอายุ 48 ปี เป็นแม่บ้าน ภูมิลำเนาจังหวัดอุบลราชธานี มาโรงพยาบาลด้วยอาการหอบเหนื่อยขณะออกกำลังกาย 3 เดือน มีโรคประจำตัว ได้แก่ เบาหวานและความดันโลหิตสูงควบคุมได้ดี ไม่สูบบุหรี่ ปฏิเสธการเป็นวัณโรคหรือสัมผัสผู้ป่วยวัณโรคและไม่มีประวัติมะเร็งในครอบครัว 1 ปีก่อนมีไอแห้งเป็นๆ หายๆ ไม่มีไข้ ไม่เหนื่อย ไม่มีเจ็บหน้าอก 3 เดือนก่อน รู้สึกหายใจมีเสียงครืดคราดเหนื่อยเวลาออกกำลังกาย เดินได้ 200 เมตรต้องหยุดพัก ไม่มีไข้ ไม่มีไอเป็นเลือด ไม่มีน้ำหนักลด 1 เดือนก่อนไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน ภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบ right lung atelectasis (รูปที่ 1) และภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอก (computed tomography; CT) พบ endobronchial mass ที่ right main bronchus และ right lung atelectasis (รูปที่ 2) ได้รับการส่องกล้องหลอดลม (flexible bronchoscopy) พบ endobronchial mass at right main bronchus with total occlusion ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาพบเป็น chronic inflammation จึงส่งมาตรวจเพิ่มเติมที่โรงพยาบาลศิริราช ตรวจร่างกายแรกพบ ไม่มีไข้, ความดันโลหิต 144/100 มม.ปรอท, ชีพจร 103 ครั้ง/นาที, อัตราการหายใจ 22 ครั้ง/นาที และ oxygen saturation 93% ไม่มีน้ำปัสสาวะ ไม่บวม ตรวจระบบการหายใจพบ trachea shift to the right, decreased breath sound and vocal resonance on right lung with dullness on percussion ตรวจร่างกายระบบอื่นอยู่ในเกณฑ์ปกติ ตรวจ spirometry พบ severe restrictive ventilatory defect ผลการส่องกล้องหลอดลมพบรอยโรคดังรูปที่ 3



รูปที่ 1 ภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบ right lung atelectasis และ mediastinum shift to the right

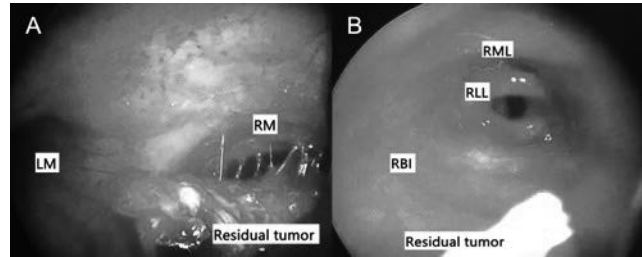


รูปที่ 2 ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอกพบ endobronchial mass at right main bronchus (ลูกฟอส) with carinal involvement and right lung atelectasis; A, Axial view (mediastinal window); B, Coronal view (mediastinal window)



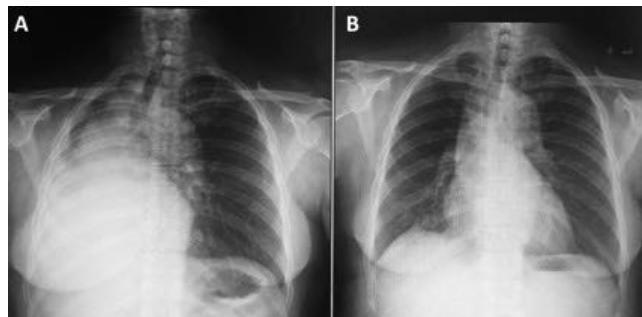
รูปที่ 3 ลักษณะที่พบจากการส่องกล้องหลอดลมพบ endobronchial mass originated from posterior wall, totally occluded right main bronchus; LM, left main bronchus; RM, right main bronchus

ผู้ป่วยได้รับการส่องกล้องหลอดลมชนิดแข็ง (rigid bronchoscopy) ร่วมกับการทำ tumor removal โดยวิธี multimodality techniques ได้แก่ Nd-YAG laser เพื่อ devitalized tissue และป้องกันการเกิดเลือดออก, forceps debulking และ mechanical coring out หลังจากการทำหัตถการสามารถเปิด right main bronchus ได้ แต่ยังมี residual tumor ที่ posterior wall ของ right main bronchus ดังแสดงในรูปที่ 4 ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาพบเป็น benign nerve sheath tumor favor schwannoma (positive for S100, SOX10 และ vimentin และ negative for HMB 45, melan A, AE1/AE3, CD56 และ EMA)



รูปที่ 4 ภายหลังการทำ tumor removal; A, Residual tumor ที่ posterior wall ของ right main bronchus และพบ carinal involvement; B, Right bronchus intermedia พบ tumor involvement; LM, left main bronchus; RM, right main bronchus; RBI, right bronchus intermedia; RML, right middle lobe; RLL, right lower lobe.

ภายหลังการทำหัตถการ อาการผู้ป่วยดีขึ้นทันที ภาพถ่ายรังสีทรวงอกดีขึ้นดังแสดงในรูปที่ 5 และได้ส่งปรึกษาแพทย์ศัลยกรรมทรวงอกเพื่อประเมินการรักษาโดยการผ่าตัด แต่พบว่ารอยโรคมีความเสี่ยงในการผ่าตัดสูง จึงพิจารณาติดตามอาการและให้การรักษาเฉพาะที่โดยการทำ rigid bronchoscopy ร่วมกับการทำ tumor removal กรณีที่ก่อนหน้านี้



รูปที่ 5 ภาพถ่ายรังสีทรวงอก; A, ก่อนการทำหัตถการ (bronchoscopic intervention); B, ภายหลังการทำหัตถการ

บทวิจารณ์

เนื้องอกของหลอดลมพบได้เพียงร้อยละ 0.1 ของเนื้องอกในปอดทั้งหมด¹ สาเหตุส่วนใหญ่มักเป็น malignant endobronchial tumor ได้แก่ squamous cell carcinoma

(SCC), adenoid cystic carcinoma (ACC), mucoepidermoid carcinoma (MEC) และเนื้องอกในหลอดลมที่แพร่กระจายมาจากมะเร็งนอกทรวงอก (metastasis) นอกจากนี้ยังมีสาเหตุส่วนน้อยที่เกิดจาก tumor-like conditions เช่น amyloidosis, Wegeners' granulomatosis, papillomatosis และ endobronchial tuberculosis²

ส่วน benign endobronchial tumor มักมีต้นกำเนิดจาก mesenchymal cells โดยชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด ได้แก่ hamatoma และ lipoma ข้อมูลทางคลินิกและภาพถ่ายรังสีอาจไม่มีความจำเพาะในการแยกสาเหตุของเนื้องอกหลอดลม จึงมีความจำเป็นที่จะต้องใช้ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันการวินิจฉัย

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่มี endobronchial mass ประกอบด้วย

1. การประเมินลักษณะรอยโรคและความรุนแรง
โดยอาศัยอาการ อาการแสดง ลักษณะทางภาพรังสีและการส่องกล้องหลอดลม เพื่อวางแผนการรักษา ในผู้ป่วยรายนี้มีอาการเนื่องจาก right lung atelectasis แต่ยังไม่อยู่ในขั้นวิกฤต ร่วมกับลักษณะรอยโรคของผู้ป่วยรายนี้จากภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์พบเป็นในตำแหน่งเดียวและก่อให้เกิดการอุดตันของ right main bronchus ซึ่งหลอดลมในตำแหน่งนี้ได้ต่อรอยโรคน่าจะยังปกติ ไม่พบลักษณะของ mediastinal invasion น่าจะเหมาะสมสำหรับการทำ bronchoscopic intervention เพื่อการเปิดหลอดลมและเอาก้อนที่อุดหลอดลมออกได้ แต่หากผู้ป่วยมีอาการวิกฤต เช่น มีการหายใจล้มเหลว อาจจำเป็นต้องทำการช่วยเหลือในระยะเบื้องต้นก่อน ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของหลอดลมที่อุดตัน เช่น การใส่ท่อช่วยหายใจ (endotracheal intubation) และการเจาะหลอดลมคอ (tracheostomy)

2. การเปิดทางเดินหายใจโดยใช้การส่องกล้องหลอดลม (bronchoscopic intervention) เพื่อรักษาภาวะหลอดลมอุดตันและ atelectasis จากลักษณะและความรุนแรงของรอยโรคจำเป็นต้องทำหัตถการผ่านการส่องกล้องหลอดลมชนิดแข็ง (rigid bronchoscopy) เนื่องจากจะสามารถช่วยการหายใจและทำหัตถการต่างๆ ได้ง่ายและปลอดภัยกว่า flexible bronchoscopy การเปิดทางเดินหายใจ

สามารถทำได้หลายวิธีและมักจำเป็นต้องทำหลายวิธีร่วมกัน (multimodality techniques) เช่น laser, electrocautery, argon plasma coagulation (APC), microdebrider, balloon bronchoplasty และ mechanical coring out โดยผู้ป่วยจะมีการดีขึ้นทันทีหลังจากทำหัตถการ ส่วนการใช้ cryotherapy หากไม่มีการเอาก้อนออกด้วยจะมีผลของการเปิดหลอดลมช้ากว่าวิธีข้างต้น

3. การตัดตรวจชิ้นเนื้อเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา
สามารถทำได้พร้อมๆ กับการเปิดหลอดลม เนื่องจากต้องมีการเอาก้อนออกอยู่แล้ว แต่ต้องระวังภาวะแทรกซ้อน เช่น เลือดออก หรือหลอดลมทะลุ อาจป้องกันการเกิดเลือดออกมากโดยใช้ laser หรือ electrocautery ก่อนที่จะทำการตัดชิ้นเนื้อหรือก่อนทำ tumor removal

Endobronchial schwannoma

Endobronchial schwannoma เป็น neurogenic tumor ที่มีต้นกำเนิดจาก mesenchymal cells ของหลอดลม ซึ่ง neurogenic tumor นั้นมี 2 ชนิด คือ neurofibroma และ schwannomas โดย neurofibroma มักเป็นโรคพันธุกรรม และพบว่าเกิดภายในหลอดลมได้บ่อยกว่า schwannomas³

Schwannomas รายงานครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2527⁴ สันนิษฐานว่าเกิดจากความผิดปกติที่มาจากปลอกหุ้มเส้นประสาท vagus nerve มีการดำเนินโรคช้าเนื่องจากเป็น slow growing tumor ผู้ป่วยจึงมักไม่มีอาการในระยะแรก แต่ก็มีรายงานการเกิด malignant transformation ได้ร้อยละ 3.9 อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยขึ้นอยู่กับขนาด ตำแหน่งของก้อน และการกดเบียดอวัยวะข้างเคียง เช่น ไอ ไอเป็นเลือด หอบเหนื่อย หายใจเสียงวี๊ด เสียงแหบ และปอดแฟบ ผู้ป่วยบางรายอาจถูกวินิจฉัยและรักษาแบบโรคหืดอยู่นานกว่าจะวินิจฉัยโรคได้ ภาพถ่ายรังสีทรวงอกในระยะแรกมักปกติ มีการศึกษารวบรวมผู้ป่วยระหว่างปี พ.ศ. 2493 ถึง พ.ศ. 2556 จำนวน 51 ราย พบในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ร้อยละ 78.4 เพศหญิงพบได้บ่อยกว่าเพศชายเล็กน้อย (3:2) ตำแหน่งของก้อนที่มีพบได้บ่อยคือ หลอดลมใหญ่ส่วนปลาย (distal one third of trachea) โดยก้อนมักมีขนาดไม่เกิน 3 เซนติเมตร อาการและอาการแสดงส่วนใหญ่ คือ ไอ หอบ

เหนื่อย หายใจเสียงวี๊ด ระยะเวลาเฉลี่ยในการวินิจฉัยโรคประมาณ 17 เดือน และร้อยละ 50 ถูกวินิจฉัยเป็นโรคหืดมาก่อน⁵

ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอกมีความไวกว่าภาพถ่ายรังสีทรวงอกโดยพบก้อนในหลอดลมลักษณะกลมหรือรูปไข่ ขอบเขตชัด มักอยู่ที่ผนังด้านหลังของหลอดลม (posterior membrane) และส่วนใหญ่จะไม่พบการลุกลามไปเนื้อเยื่อข้างเคียง, mediastinum หรือต่อมน้ำเหลืองทรวงอก ยกเว้นในกรณีที่มี malignant transformation การตรวจด้วย PET-CT จะพบความผิดปกติได้เช่นเดียวกับ malignant tumor⁶⁻⁷

การตรวจทางพยาธิวิทยาจะพบ spindle cells เรียงตัวหนาแน่นเรียกว่า Antoni A และพบกลุ่มของนิวเคลียสที่เรียงขนานกัน (palisading nuclei) เรียกว่า Verocay bodies ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของ Schwannoma นอกจากนี้จะมีเซลล์ที่เรียงตัวห่างๆ ไม่เป็นระเบียบ (elongated cells in haphazard pattern) เรียกว่า Antoni B การย้อมพิเศษทางอิมมูโนวิทยา (immunohistochemistry) จะให้ผลบวกต่อ S-100, Vimentin, SOX 10, Calretinin, Podoplanin, EMA, CD34 และ CD68 แต่จะให้ผลลบต่อ Keratin, Cytokeratin, Neurofilament และ Desmin⁸⁻⁹

แนวทางการรักษา schwannoma ได้แก่

1. ติดตามอาการและภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอกเป็นระยะๆ พิจารณาในรายที่ก้อนมีขนาดเล็ก ไม่มีอาการหรืออาการแสดงของการกดเบียดของหลอดลมหรือผู้ป่วยที่ปฏิเสธการรักษาโดยการส่องกล้องหลอดลมหรือการผ่าตัด

2. การรักษาด้วยการผ่าตัด (surgery) ได้แก่ การทำ primary resection with reconstruction พิจารณาการผ่าตัดถ้าเป็นไปได้ เนื่องจากให้ผลการรักษาที่ดี ส่วนใหญ่หายขาด ส่วนน้อยที่กลับเป็นซ้ำเนื่องจากอาจผ่าตัดไม่หมดในครั้งแรก ควรพิจารณาเป็นรายๆ ไป ทั้งนี้ขึ้นกับความชำนาญของแต่ละสถาบัน รวมถึงความเสี่ยงของผลแทรกซ้อนในการดมยาผ่าตัด รายงานการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด primary resection and reconstruction จำนวน 132 ราย มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 5¹⁰ ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ จาก

การผ่าตัด ได้แก่ แผลผ่าตัดติดเชื้อ, ปอดอักเสบ, แผลผ่าตัดหดรัด (strictures), แผลผ่าตัดแยก (dehiscence), และกล่องเสียงทำงานผิดปกติ (glottic dysfunction)¹¹

3. การรักษาด้วยการทำหัตถการทางการส่องกล้องส่องหลอดลม (bronchoscopic intervention) มีรายงานการรักษาด้วยการทำ bronchoscopic intervention จำนวนไม่มากและส่วนใหญ่เป็น case report และ case series โดยควรทำผ่าน rigid bronchoscopy ร่วมกับ multimodality techniques¹²⁻¹³ (ตารางที่ 1) มีคำแนะนำลักษณะผู้ป่วยที่อาจพิจารณาการรักษาด้วย bronchoscopic intervention¹³ ได้แก่

1. ตำแหน่งก้อนอยู่ในหลอดลมใหญ่ไม่เกินระดับ segmental bronchi
2. ส่วนฐานของก้อนไม่กว้างมากหรือไม่เกิน 3 bronchial cartilage rings
3. ก้อนมีลักษณะ peduncular structure
4. โรคมีโอกาสกลับเป็นซ้ำน้อย
5. ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการผ่าตัดหรือไม่สามารถผ่าตัดได้

มีรายงานการแบ่งลักษณะของ pulmonary schwannoma เพื่อการวางแผนการรักษา โดยแบ่งตามตำแหน่งของรอยโรคออกเป็น 2 กลุ่ม¹⁴ คือ

1. Central type คือรอยโรคอยู่ใน trachea และ main bronchi ซึ่งแบ่งย่อยออกเป็น intraluminal type และ combined type (intraluminal and extraluminal space หรือ dumbell tumor) การทำ bronchoscopic intervention จะเหมาะสมสำหรับ Intraluminal type เนื่องจากสามารถตัดก้อนออกได้หมดหรือเกือบหมด แต่สำหรับ combined type ซึ่งมี extraluminal component ร่วมด้วยควรพิจารณาการผ่าตัดเนื่องจากผลการรักษาดีกว่า หรืออาจทำเป็น bronchoscopic intervention ในช่วงแรกเพื่อเปิดหลอดลมและบรรเทาอาการผู้ป่วยก่อน แล้วค่อยทำการผ่าตัดในภายหลัง

2. Peripheral type คือ ก้อนอยู่ในเนื้อปอด ควรพิจารณาการรักษาด้วยการผ่าตัด

ตารางที่ 1 Bronchoscopic intervention¹²⁻¹³ (ดัดแปลงจาก Gao H, Ding X, Wei D, et al. Endoscopic management of benign tracheobronchial tumors. J Thorac Dis 2011; 3:255-61. และ Armin Ernest, Felix J.F. Herth, editors. Principle and Practice of Interventional Pulmonology. Springer New York; 2013.)

เทคนิคที่ใช้	ใช้กับกล้องแบบแข็งหรืออ่อน	ข้อดี	ข้อเสีย
เลเซอร์ (LASER)	ได้ทั้งสองชนิด	เปิดหลอดลมได้เร็ว, ความลึกขึ้นกับพลังที่ใช้	หลอดลมทะลุ, เลือดออก, มีควัน, หลอดลมติดไฟถ้าใช้ออกซิเจนเข้มข้นมากกว่า 0.4, ก๊าซแทรกซึมในกระแสเลือด, เนื้อเยื่อแกรนูเลชันเกิดขึ้นมาก
APC (Argon Plasma Coagulation)	ได้ทั้งสองชนิด	เปิดหลอดลมได้เร็ว, ความลึก 3-4 มิลลิเมตร	หลอดลมติดไฟถ้าใช้ออกซิเจนเข้มข้นมากกว่า 0.4, ก๊าซแทรกซึมในกระแสเลือด, ภาวะพร่องออกซิเจนเนื่องจาก oxygen consumption มาก
จี้ไฟฟ้า (Electrocautery)	ได้ทั้งสองชนิด	สามารถใช้ห่วงไฟฟ้า(snare), ความลึก 2-3 มิลลิเมตร	หลอดลมทะลุ, เลือดออก, หลอดลมติดไฟถ้าใช้ออกซิเจนเข้มข้นมากกว่า 0.4
หัวตัดและดูดกลับ (Microdebrider)	กล้องชนิดแข็งเท่านั้น	เปิดหลอดลมได้เร็ว, สามารถตัดและดูดได้พร้อมกัน เห็น field ในการผ่าตัดได้ชัด, ใช้ออกซิเจนความเข้มข้นสูงได้	หลอดลมทะลุ, เลือดออก
จี้เย็น (Cryotherapy)	ได้ทั้งสองชนิด	ความลึก 2-3 มิลลิเมตร, ไม่มีผลต่อกระดูกอ่อนหลอดลม, ไม่ก่อให้เกิดการหดจากพังผืด	เปิดหลอดลมได้ช้าและต้องส่องกล้องคิปลิ้น เนื้อออกภายหลัง, อาจก่อความเสียหายแก่กล้องส่องหลอดลมชนิดอ่อน, เลือดออกตามหลังความเย็นคลายตัว

สรุป

Endobronchial schwannoma เป็นเนื้องอกหลอดลมที่ไม่ใช่มะเร็งที่พบน้อยมาก อาการและอาการแสดงรวมถึงลักษณะทางภาพรังสีที่ไม่จำเพาะ ทำให้วินิจฉัยได้ยากและมักวินิจฉัยผิดว่าเป็นโรคหืด การรักษาด้วย bronchoscopic intervention จะมีประโยชน์ในการบรรเทาอาการโดยการเปิดหลอดลมและสามารถตัดชิ้นเนื้อเพื่อยืนยันการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา และอาจพิจารณาในกรณีที่ย่อยโรคเป็นแบบ central type และกรณีผู้ป่วยไม่สามารถผ่าตัดได้หรือมีความเสี่ยงสูงในการผ่าตัด

เอกสารอ้างอิง

1. Saoud M, Patil M, Dhillon SS, et al. Rare airway tumors: an update on current diagnostic and management strategies. J Thorac Dis 2016; 8: 1922-34.
2. Ngo Anh-Vu H, Walker CM, Chung TH, et al. Tumors and tumorlike conditions of the large airways. AJR Am J Roentgenol 2013; 201:301-13.
3. Roviato G, Montorsi M, Varoli M, et al. Primary pulmonary tumours of neurogenic origin. Thorax 1983; 38:942-5.

4. Feidhaus RJ, Anene C, Bogard P. A rare endobronchial neurilemmoma (schwannoma). *Chest* 1984; 95:461-2.
5. Ge X, Han F, Guan W, *et al.* Optimal treatment for primary benign intratracheal schwannoma: A case report and review of the literature. *Oncology lett* 2015; 10:2273-6.
6. Park CM, Goo MF, Lee HF, *et al.* Tumors in the tracheobronchial tree: CT and FDG PET features. *Radiographic* 2009; 29:55-71.
7. Ushiyama T, Katsuda E, Tanaka M, *et al.* 18F-fluorodeoxyglucose uptake and apparent diffusion coefficient in lung schwannoma. *Clin Imaging* 2012; 36:65-7
8. Wilson RW, Kirejczyk W. Pathological and radiological correlation of endobronchial neoplasm: part I, benign tumors. *Ann Diagn Pathol* 1997; 1:31-46.
9. Dumoulin E, Gui X, Stather D, *et al.* Endobronchial schwannoma. *J Bronchol Intervent Pulmonol* 2012; 19:75-7.
10. Grillo HC, Mathisen DJ. Primary tracheal tumors: treatment and results. *Ann Thorac Surg* 1990; 49:69-77.
11. Meyers BF, Mathisen DJ. Management of tracheal neoplasms. *Oncologist* 1997; 2:245-53.
12. Erust A, Herth FJF. Principle and practice of interventional pulmonology. New York: Springer; 2013.
13. Gao H, Ding X, Wei D, *et al.* Endoscopic management of benign tracheobronchial tumors. *J Thorac Dis* 2011; 3:255- 61.
14. Hamouri S, Novotny NM. Primary tracheal schwannoma a review of a rare entity: current understanding of management and followup. *J Cardiothorac Surg* 2017; 12:105.

Easy Tricks in Article Appraisal

วันชัย เดชสมฤทธิ์ฤทัย พ.บ.

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

บทนำ

แพทย์ในยุคปัจจุบันรวมทั้งในอนาคตอยู่ในโลกของข้อมูลข่าวสาร ซึ่งในบริบทของวิชาชีพแพทย์ องค์ความรู้ใหม่ที่เกิดขึ้นจะถูกนำเสนอในรูปแบบของบทความในวารสารวิชาการ เทคโนโลยีสมัยใหม่ทำให้การค้นหาข้อมูลเป็นเรื่องง่ายดาย แต่สิ่งที่ยากและสำคัญสำหรับแพทย์มากกว่าก็คือทักษะในการประเมินความน่าเชื่อถือของข้อมูลที่ได้อ่าน มีบทความตีพิมพ์ที่แนะนำวิธีการดังกล่าวอยู่หลายชิ้น¹ แต่บทความนี้จะนำเสนอวิธีการอย่างง่าย ๆ เบื้องต้นที่เป็นพื้นฐานสำหรับการประเมินข้อมูลวิชาการดังกล่าว สำหรับแพทย์ทั่วไปเพื่อใช้ในการฝึกฝนทักษะดังกล่าวต่อไป ในที่นี้จะเน้นหนักสำหรับงานวิจัยในรูปแบบ interventional study ซึ่งเป็นประเภทที่แพร่หลายในปัจจุบัน

เริ่มต้นด้วยคำถาม

Begin with questions

ในการค้นหาข้อมูล แพทย์ควรเริ่มต้นด้วยคำถาม ซึ่งในที่นี้อาจเริ่มจากปัญหาที่แพทย์ประสบในขณะให้การดูแลรักษาผู้ป่วย แนะนำให้แปลงปัญหาที่พบให้เป็นคำถามเชิงวิจัย โดยใช้หลักของ PICO² ได้แก่

1. Population หรือ problem ซึ่งอาจมีความจำเพาะในระดับที่ต่างกัน ขึ้นกับบริบทที่สนใจ เช่น เป็นประชากรที่เป็นโรคนี้โดยทั่วไป หรือเฉพาะกลุ่มที่มีความรุนแรงสูง เป็นต้น

2. Intervention โดยดูว่าการศึกษานั้น ตั้งใจศึกษาวิธีการรักษาที่เราสนใจหรือไม่

3. Comparison โดยประเมินจากบทความว่า มีการเปรียบเทียบกับวิธีการรักษาอื่นหรือไม่ และสิ่งที่นำมา

เปรียบเทียบกับมีความเหมาะสมหรือไม่ โรคใดที่มีการรักษามาตรฐานอยู่แล้วก็ควรทำการศึกษาเปรียบเทียบกับวิธีการมาตรฐานแทนที่จะเปรียบเทียบกับ placebo จึงจะถูกต้องทางจริยธรรมการวิจัย

4. Outcome ผลลัพธ์ของการวิจัยที่เป็นเป้าหมายบางอย่าง มีความน่าเชื่อถือในตัวเองสูง เช่น อัตราการตาย เนื่องจากเป็นผลลัพธ์ที่เป็นเป้าหมายในเวชปฏิบัติเช่นกัน แต่การศึกษาถึงอัตราการตายอาจต้องใช้ทรัพยากรมาก จึงอาจต้องใช้ผลลัพธ์อื่นแทน แพทย์จึงควรประเมินว่าผลลัพธ์ที่ตั้งไว้มีความเหมาะสมและน่าเชื่อถือเพียงใด และจะสามารถแปลผลลัพธ์ที่ได้มาใช้ในเวชปฏิบัติได้หรือไม่

ตารางที่ 1. ประเภทของงานวิจัย

Secondary study	Systematic review
Primary study	Randomized controlled trial
	Cohort study
	Case-control study
	Case series
	Case report

ลักษณะเด่นของงานวิจัยแต่ละประเภท

Key features of each research method

โดยทั่วไป ความน่าเชื่อถือของงานวิจัย เรียงลำดับตามตารางที่ 1. กล่าวคือ randomized controlled trial จะมีความน่าเชื่อถือมากกว่า cohort study เนื่องจากมี

กระบวนการ randomization ทำให้โอกาสที่จะมี confounder น้อย การที่มีความรู้เกี่ยวกับลักษณะเด่นและข้อจำกัดของงานวิจัยแต่ละประเภทจะช่วยให้สามารถประเมินงานวิจัยได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตาม อาจต้องพิจารณาองค์ประกอบอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น randomized controlled trial ที่ทำในประชากรที่มีจำนวนมากพอก็อาจมีความน่าเชื่อถือมากกว่า systematic review ที่รวบรวมงานวิจัยได้ไม่ครอบคลุมหรือมีความแตกต่างกันมาก; โรคบางโรคมีอุบัติการณ์น้อย การทำการวิจัยอาจทำได้เพียงวิธีการแบบ retrospective; การวิจัยแบบ intervention อาจไม่สามารถทำได้ในบางกรณี เนื่องจากผิดหลักจริยธรรม จึงต้องทำเป็น observational study เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ในส่วนของ primary research ถือว่า interventional study ในรูปแบบ randomized controlled trial จะมีความน่าเชื่อถือสูงที่สุด ทั้งนี้เนื่องจากกระบวนการ randomization ที่ถูกวิธีจะกำจัด selection bias และ confounders ที่มีอยู่ออกไปได้ และหากมีกระบวนการ blinding ก็จะสามารถกำจัด bias ที่อาจเกิดขึ้นจากการปฏิบัติที่แตกต่างกันของผู้ที่มีส่วนร่วมในงานวิจัยได้ ดังนั้นการประเมินงานวิจัยควรดูว่าผู้วิจัยได้วางแผน และปฏิบัติได้ถูกต้องตามระเบียบวิธีหรือไม่ โดยเฉพาะกระบวนการ randomization และ blinding ดังกล่าว โดยดูได้ในหัวข้อ Methods ของทุกบทความ

สุ่มจริง/สุ่มหลอก/การปกปิด

True randomization/Pseudo-randomization/Concealment

ในบางครั้งผู้วิจัยอาจใช้วิธีที่ดูคล้ายการสุ่มแต่ในเชิงวิชาการไม่ใช่ true randomization ยกตัวอย่างเช่น การเลือกวิธีการรักษาสลับไปมาตามลำดับที่เข้าร่วมโครงการ หรือเลือกกำหนดตามตัวเลขของวันที่ลงท้ายด้วยเลขคู่หรือคี่ เป็นต้น ซึ่งวิธีการเหล่านี้ไม่จัดว่าเป็น true randomization โดยหลักการแล้ว ผู้ป่วยทุกรายต้องมีโอกาสเท่าๆ กันที่จะถูกเลือกรักษาด้วยวิธีการใด

อีกประการหนึ่ง ผู้มีส่วนร่วมในการวิจัยต้องไม่ทราบล่วงหน้าว่าผู้ป่วยรายต่อไปจะถูกกำหนดการรักษาด้วยวิธีการใด ดังนั้นจึงต้องมีวิธีการปกปิดผลการสุ่มเลือก เช่น

ใส่ซองปิดผนึกไว้ อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน งานวิจัยส่วนใหญ่มักใช้วิธีสุ่มในขณะที่เข้าโครงการ โดยใช้ระบบคอมพิวเตอร์หรือจากศูนย์ควบคุมกลาง เพื่อหลีกเลี่ยง selection bias ดังกล่าว

ความสำคัญของตารางที่ 1

The importance of Table 1

แม้ว่าผู้วิจัยจะระบุวิธีการของ randomization และ concealment ที่ถูกต้อง แต่อาจไม่ได้ปฏิบัติตามที่ระบุไว้ ข้อมูลจากตารางที่ 1 ของบทความทุกบทความ ซึ่งมักเป็น demographic data ของผู้ป่วยจึงมีความสำคัญอย่างมาก โดยทั่วไป หากกระบวนการของ randomization ถูกต้อง และจำนวนประชากรมากเพียงพอ ลักษณะต่างๆ ของกลุ่มประชากรทั้งกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมจะใกล้เคียงกัน ดังนั้นหากพบว่าข้อมูลมีความแตกต่างกัน ให้ตั้งข้อสังเกตว่าอาจมีความคลาดเคลื่อนในกระบวนการของ randomization ยิ่งมีความแตกต่างกันหลายข้อก็ยิ่งน่าสงสัยมากขึ้น ในบางบทความ ผู้วิจัยอาจทำการเปรียบเทียบข้อมูลของทั้ง 2 กลุ่มด้วยวิธีทางสถิติ และแสดง p-value มาให้ด้วย อย่างไรก็ตาม อาจไม่มีความจำเป็นต้องแสดง p-value เนื่องจากจำนวนประชากรอาจไม่มากพอที่จะแสดงถึงความแตกต่างกัน

ปัจจัยซ่อนเร้น

Find the hidden ones

งานวิจัยโดยทั่วไปมีจุดประสงค์เพื่อทดสอบสมมติฐานว่ามีความสัมพันธ์ระหว่าง exposure กับ outcome หรือไม่ แต่ outcome ที่เกิดขึ้นอาจจะเกิดจากปัจจัยอื่นที่นอกเหนือจาก exposure ที่เราต้องการศึกษาก็ได้ (เราเรียกปัจจัยนี้ว่า confounder) ในทางระบาดวิทยามีวิธีการจัดการกับ confounder ดังต่อไปนี้

1) กรณีที่เป็น observational study มีวิธีการจัดการกับปัญหา confounder โดยการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับ confounder ร่วมด้วยตั้งแต่แรก แล้วนำข้อมูลเหล่านี้มาวิเคราะห์ทางสถิติในภายหลัง ที่เรียกว่าวิธี multivariate analysis ดังนั้น ควรประเมินว่าผู้วิจัยได้ระบุถึงปัจจัยที่อาจจะเป็น confounder ได้ครบถ้วนตั้งแต่แรกและเก็บข้อมูลไว้หรือไม่ หากเก็บข้อมูล

ครบถ้วน และนำมาวิเคราะห์ด้วยวิธี multivariate analysis ก็ถือว่าผู้วิจัยได้ปฏิบัติเต็มที่แล้ว อย่างไรก็ตาม ยังอาจมี confounder ซึ่งยังไม่เป็นที่รู้จักมาก่อนหลงเหลืออยู่ (residual confounder) ซึ่งถือเป็นข้อจำกัดของ observational study

2) กรณีของ randomized controlled trial มีข้อได้เปรียบคือ กระบวนการ randomization จะทำให้ปัจจัยที่อาจเป็น confounder (รวมทั้ง residual confounder) ถูกกระจายไปทั้งกลุ่มศึกษาและควบคุม จึงไม่ส่งผลต่อ outcome ของการศึกษาแต่ประการใด

ขนาดนั้นสำคัญไฉน

The matter of size

จะประเมินอย่างไรว่างานวิจัยนั้นมีจำนวนประชากรเพียงพอ เบื้องต้นให้ดูจากวิธีการคำนวณ sample size ว่าถูกต้องหรือไม่ โดยทั่วไปมักใช้ค่า α error = 0.05, power = 0.8-0.9, และค่า outcome difference อ้างอิงจากการศึกษาก่อนหน้า ซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่มักจะได้อำนาจประชากรที่ใกล้เคียงกับค่าที่คำนวณไว้ กรณีที่ผลการศึกษาเป็น positive study ($p < 0.05$) ให้ถือว่าจำนวนประชากรเพียงพอ แต่หากผลเป็น negative study ควรย้อนกลับมาดูว่าจำนวนประชากรน้อยกว่าจำนวนที่คำนวณไว้หรือไม่ ถ้าน้อยกว่าพอสมควร เป็นไปได้ว่า ผล negative นั้นอาจเกิดจากจำนวนประชากรที่ไม่เพียงพอ อย่างไรก็ตาม อาจมีกรณีที่อัตราการเกิด outcome ของการศึกษานี้แตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้าที่นำมาใช้คำนวณ อาจใช้วิธีคำนวณย้อนกลับเพื่อดูว่า power เพียงพอหรือไม่

รูปที่ 1 ก็สำคัญ

Figure 1 is also important

นอกเหนือจากตารางที่ 1 ที่ช่วยบอกถึงกระบวนการ randomization แล้ว รูปที่ 1 ของบทความซึ่งมักจะเป็น diagram แสดงขั้นตอน enrollment, randomization ไปจนถึง outcome ของการศึกษา และบอกถึงจำนวนของผู้ป่วยในแต่ละขั้นตอน ก็มีความสำคัญเช่นกัน ในระหว่างที่งานวิจัยดำเนินไป จะมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งต้องออกจากการศึกษาก่อนที่จะสิ้นสุดโครงการ ซึ่งเกิดได้จากสาเหตุหลายประการ ทั้งนี้

หากมีประชากรโดยรวมที่ขาดหายไปเกิน 20% พึงระวังว่าอาจทำให้ผลการศึกษาลดเคลื่อนจากความเป็นจริงจาก selection bias ได้ หรือหากพบว่าสัดส่วนของประชากรที่ขาดไปมีความแตกต่างกันมากระหว่างกลุ่ม ซึ่งอาจเกิดจากปัจจัยบางอย่างและทำให้เกิดอคติได้เช่นกัน กรณีนี้ผู้วิจัยอาจแก้ไขโดยการทำการวิเคราะห์แบบ intention to treat เพื่อลดอคติที่อาจเกิดขึ้น

สถิติคือยาขม

Statistical mistakes

สถิติเป็นเรื่องเข้าใจยาก แต่ก็มีหลักพื้นฐานบางอย่างที่ควรรู้ ข้อผิดพลาดทางสถิติที่อาจพบในบทความ เช่น ในกรณีที่มีความแตกต่างของปัจจัยบางอย่างระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มศึกษาในเบื้องต้น หากผู้วิจัยไม่ได้ใช้วิธีการทางสถิติทำการวิเคราะห์และปรับ (adjust) อาจทำให้ปัจจัยบางอย่างยังคงเป็น confounder ต่อผลลัพธ์ของการศึกษาได้ นอกจากนั้น ผู้วิจัยอาจเลือกใช้วิธีทางสถิติที่ไม่เหมาะสม เช่น ใช้วิธี parametric analysis สำหรับข้อมูลที่ไม่ได้กระจายตัวแบบ Normal เนื่องจากไม่ได้ทดสอบการกระจายตัวของข้อมูลก่อนหรือมีการรายงานค่าเฉลี่ยที่ผิดประเภท เช่น รายงานเป็นค่า mean สำหรับข้อมูลที่ไม่ได้กระจายแบบ Normal แทนที่จะรายงานเป็น median เป็นต้น ในบางครั้ง ผลการศึกษาเป็น negative สำหรับ main outcome ผู้วิจัยจึงพยายามวิเคราะห์ปัจจัยอื่นๆ เพิ่มเติมภายหลัง โดยไม่ได้มีการวางแผนไว้แต่แรก ซึ่งก็อาจมีบางปัจจัยที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเรียกว่า posthoc study ในกรณีนี้ความน่าเชื่อถือจะต่ำ เนื่องจากอาจเป็นความแตกต่างที่เกิดโดยบังเอิญได้

สัมพันธ์เพียงใด

Cause-effect relationship

ผลการวิเคราะห์ทางสถิติที่พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) นั้นบอกเพียงว่ามีความสัมพันธ์กันของ 2 ปัจจัยนั้น แต่ไม่ได้แปลว่าปัจจัยหนึ่งจะเป็นสาเหตุของอีกปัจจัยหนึ่งเสมอไป การที่จะบ่งบอกถึง cause-effect relationship นั้น อาศัยการพิจารณาองค์ประกอบ (Bradford Hill's criteria) ต่อไปนี้ (ตารางที่ 2)³

ตารางที่ 2. Bradford-Hill's criteria³

เกณฑ์	ลักษณะของ cause-effect relationship
Strength of association	ขนาดของ effect size มาก
Biologic plausibility	สามารถอธิบายได้ด้วยกลไกทางชีววิทยา
Consistency	ผลการศึกษาหลายการศึกษาไปในทิศทางเดียวกัน
Temporality	ปัจจัยที่เป็นสาเหตุควรมาก่อนผล
Dose-response relationship	ขนาดของผลลัพธ์เป็นไปตามขนาดของปัจจัยต้นเหตุ

นัยสำคัญแบบไหน

Statistical v Clinical significance

การพบว่าการรักษาใดดีกว่ากลุ่มควบคุมโดยมีนัยสำคัญทางสถิติอย่างเดียว ไม่เพียงพอต่อการตัดสินใจนำไปใช้ในเวชปฏิบัติ ทั้งนี้เนื่องจากความแตกต่างเพียงเล็กน้อยอาจมีนัยสำคัญทางสถิติได้หากใช้ sample size ที่มากเกินไป ควรพิจารณาว่าความแตกต่างระดับนั้นมีความสำคัญทางคลินิกหรือไม่ ปัจจุบันมีการกำหนดค่า minimal clinically important difference สามารถค้นหามาประกอบการตัดสินใจได้ นอกจากนั้น ควรพิจารณาค่า absolute risk reduction ร่วมด้วย ซึ่งสามารถเข้าใจได้ง่ายขึ้น โดยการแปลงเป็นค่า number needed to treat (NNT) ถ้ามีค่าน้อยยิ่งบ่งบอกถึงความสำคัญทางคลินิกที่มาก

ความสำคัญของบริบท

Real life

การนำผลการศึกษามาใช้ในเวชปฏิบัติ ต้องคำนึงถึงปัจจัยบางอย่างเพิ่มเติม หากงานวิจัยทำการศึกษาในประชากรที่มีบริบทที่แตกต่าง เช่น ชาติพันธุ์ ภูมิประเทศ ภูมิอากาศ ปัจจัยทางสังคมและเศรษฐกิจ เป็นต้น ควร

พิจารณาว่าปัจจัยเหล่านี้มีโอกาสทำให้ผลลัพธ์แตกต่างหรือไม่ บางกรณี อาจต้องมีการศึกษาด้าน cost-effectiveness หรือ cost-benefit ร่วมด้วย

ผลประโยชน์ทับซ้อน

Conflict of interest

ควรพิจารณาว่างานวิจัยได้รับการสนับสนุนเงินทุนจากองค์กรใด หากเป็นหน่วยงานของรัฐหรือองค์กรที่ไม่แสวงหากำไร จะมีความน่าเชื่อถือมากกว่าจากบริษัทผลิทยาหรือเวชภัณฑ์ อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันมีกฎเกณฑ์ควบคุมที่ค่อนข้างเข้มงวด และผู้วิจัยต้องประกาศ (declare) ในบทความว่าเคยได้รับการสนับสนุนจากหน่วยงานใดบ้าง ช่วยให้การพิจารณาทำได้ง่ายขึ้น

สรุป

ทั้งหมดนี้เป็นหลักการและวิธีการเบื้องต้นในการประเมินคุณค่าของผลงานวิจัยว่ามีความน่าเชื่อถือเพียงใด และจะสามารถนำไปประยุกต์ใช้ให้เหมาะสมกับบริบทของเวชปฏิบัติได้หรือไม่ นอกจากนั้น หลายหน่วยงานยังเผยแพร่ checklist ที่ช่วยในการทำ article appraisal สำหรับงานวิจัยประเภทต่างๆ ซึ่งสามารถค้นหาได้ทั่วไป อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันมีงานวิจัยที่แตกแขนงไปในรูปแบบใหม่ๆ อีกมาก แพทย์จึงควรศึกษาเพิ่มเติมอยู่เสมอ เพื่อให้เท่าทันความเปลี่ยนแปลงที่รวดเร็วอย่างมากในปัจจุบัน

เอกสารอ้างอิง

1. Al-Jundi A, Sakka S. Critical appraisal of clinical research. J Clin Diag Res 2017;11: JE01-05.
2. Schardt C, Adams MB, Owens T, et al. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. BMC Med Inform Decis Mak 2007; 7:16. doi:10.1186/1472-6947-7-16
3. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. Am J Public Health 2005; 95 Suppl 1; S144-50.

บรรณานุกรม

ก

การฝึกใช้สถานการณ์จำลอง

- ประสิทธิภาพของการฝึก
โดยใช้สถานการณ์จำลองในการดูแลภาวะโรคหืด
กำเริบเฉียบพลัน สำหรับแพทย์ประจำบ้านอายุรกรรม:
ติดตามผลลัพธ์ภายใน 1 ปี 39

ค

ความดันหลอดเลือดปอดสูง

- Pulmonary Veno-occlusive Disease 91

ช

เชื้อราแอสเพอร์จิลลัส

- ลักษณะทางคลินิกและการรักษาโรคปอด
ติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง 15
Clinical manifestation and management of chronic
pulmonary aspergillosis

น

เนื้องอกของหลอดลม

- Endobronchial Schwannoma: Case report 112

ป

ปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง

- ทางคลินิกและการรักษา 15
โรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง
Clinical manifestation and management of chronic
pulmonary aspergillosis

ผ

แผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอด

- ภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลม
และช่องเยื่อหุ้มปอด 102
Bronchopleural Fistula

ม

มะเร็งท่อน้ำดี

- Endobronchial metastasis : 47
a rare manifestation of cholangiocarcinoma
and role of pulmonary intervention

ว

วัณโรค

- Effective TB Control in Thailand: 9
Family DOT vs. Non-Family DOT

ห

หลอดลมตีบ

- ภาวะหลอดลมตีบจากเหตุที่ไม่ใช่โรคมะเร็ง 1
Non Malignant Central Airway Obstruction

หลอดลมตีบจากวัณโรค

- Post-tuberculous tracheobronchial stenosis: 34
Case report

หืดกำเริบเฉียบพลัน

- ประสิทธิภาพของการฝึกโดยใช้ 39
สถานการณ์จำลองในการดูแลภาวะโรคหืด
กำเริบเฉียบพลัน สำหรับแพทย์ประจำบ้านอายุรกรรม:
ติดตามผลลัพธ์ภายใน 1 ปี

ดรรชนีหัวเรื่อง

A

Aspergillosis

- Clinical manifestation and management of chronic pulmonary aspergillosis 15

B

Bronchopleural Fistula

- ภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอด 102

Bronchoscopy

- Navigational bronchoscopy 53

C

Cholangiocarcinoma

- Endobronchial metastasis : a rare manifestation of cholangiocarcinoma and role of pulmonary intervention 47

D

DOT

- Effective TB Control in Thailand: Family DOT vs. Non-Family DOT 9

E

Endobronchial metastasis

- Endobronchial metastasis : a rare manifestation of cholangiocarcinoma and role of pulmonary intervention 47

Endobronchial Schwannoma

- Endobronchial Schwannoma: Case report 112

H

Hypersensitivity pneumonitis

- Hypersensitivity pneumonitis 61

P

Post-tuberculous tracheobronchial stenosis

- Post-tuberculous tracheobronchial stenosis: Case report 61

Pulmonary hypertension

- Pulmonary Veno-occlusive Disease 91

R

Rheumatoid arthritis

- Rheumatoid arthritis-associated lung diseases 73

T

Tuberculosis

- Effective TB Control in Thailand: Family DOT vs. Non-Family DOT 9

ข้อเสนอแนะในการเตรียมต้นฉบับ

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) สำหรับกระดาษพิมพ์ที่ดีอาจเป็นกระดาษพิมพ์สีนํ้าหรือยวาก็ได้โดยควรพิมพ์หน้าเดียวและควรมีความยาวไม่เกิน 10 หน้ากระดาษพิมพ์

2. องค์ประกอบของต้นฉบับ ต้นฉบับทุกประเภทควรประกอบด้วยส่วนต่างๆ เรียงลำดับดังนี้

2.1 ชื่อเรื่อง ควรให้สั้นและบ่งบอกถึงขอบเขตของเนื้อเรื่องได้ชัดเจน ถ้าต้นฉบับเป็นผลงานที่ได้รับทุนสนับสนุนหรือเคยบรรยายในที่ประชุมวิชาการมาก่อน อาจใส่เครื่องหมายดอกจันกำกับที่อักษรตัวสุดท้ายของชื่อเรื่องนั้นๆ และให้แจ้งความเป็นมาไว้ที่เชิงอรรถท้ายหน้ากระดาษแผ่นแรกของต้นฉบับ

2.2 ชื่อผู้พิมพ์ วุฒิ สถาบันในสังกัด ใส่ชื่อและสกุลของผู้พิมพ์ตามปกติพร้อมด้วยปริญญาหรือคุณวุฒิการศึกษาไม่เกิน 3 อักษร ในบรรทัดถัดไปให้ระบุชื่อหน่วยงานในสังกัดของผู้พิมพ์ ถ้าต้นฉบับเป็นผลงานของคณะบุคคลที่ไม่ได้อยู่ในสังกัดหน่วยงานเดียวกัน ให้ใส่เครื่องหมายดอกจันกำกับความแตกต่างไว้ที่อักษรแรกของผู้ร่วมพิมพ์แต่ละคน 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 ผลวิจารณ์ สรุป สำหรับต้นฉบับประเภทอื่นๆ ผู้พิมพ์อาจพิจารณาจัดลำดับหัวข้อในการนำเสนอเนื้อเรื่องได้เองตามความเหมาะสม

สำหรับต้นฉบับทุกประเภทที่เป็นภาษาอังกฤษ ผู้พิมพ์ควรให้ความรอบคอบเป็นพิเศษกับการใช้หลักไวยากรณ์ และควรพิสูจน์อักษรทุกๆ ตัวในต้นฉบับ ก่อนที่จะส่งต้นฉบับนั้นไปให้คณะบรรณาธิการ

สำหรับต้นฉบับที่เป็นภาษาไทย ควรหลีกเลี่ยงการใช้ภาษาไทยปนภาษาต่างประเทศโดยไม่จำเป็น ศัพท์แพทย์ภาษาต่างประเทศที่มีบัญญัติเป็นภาษาไทยและใช้กันแพร่หลายแล้วขอให้พยายามใช้ภาษาไทย โดยอาจจะใส่ภาษาต่างประเทศไว้ในวงเล็บเมื่อใช้ครั้งแรก แต่ไม่จำเป็นต้องกล่าวถึงภาษาต่างประเทศอีกในการใช้ครั้งต่อไป

หากมีตาราง แผนภูมิ สไลด์ และรูปภาพ คำบรรยายตาราง แผนภูมิ และรูปภาพให้พิมพ์ไว้ด้านบนหรือด้านล่างของตาราง หรือแผนภูมิ หรือรูปภาพเหล่านั้น

2.5 กิตติกรรมประกาศ หากผู้พิมพ์ต้องการบันทึกคำกล่าวขอบคุณบุคคลหรือสถาบันใดไว้ในต้นฉบับก็อาจกระทำได้โดยขอให้ใช้ข้อความที่กะทัดรัดพอสมควร

2.6 เอกสารอ้างอิง ต้นฉบับทุกประเภทจะต้องอ้างอิงเอกสารที่ใช้ประกอบการเขียน (ยกเว้นบทความพิเศษและบทบรรณาธิการ) ถ้าข้อความในเนื้อเรื่องเอามาจากผู้แต่งคนใดคนหนึ่งโดยเฉพาะ ให้กำกับการอ้างอิงไว้ด้วยหมายเลขเรียงตามลำดับ โดยให้หมายเลขที่กำกับในรายชื่อเอกสารอ้างอิงตรงกับหมายเลขในเนื้อเรื่องด้วย

การอ้างอิงเอกสารให้ใช้ระบบแวนคูเวอร์ (Vancouver) และการย่อวารสารให้ใช้ตามดรรชนีเมดิคัส (Index Medicus) ตัวอย่างเช่น :-

2.6.1 การอ้างอิงหนังสือตำรา

ถ้าเป็นตำราของผู้นิพนธ์คนเดียวหรือหลายคน ให้ใส่ชื่อผู้นิพนธ์ทุกๆ คน เช่น

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

ถ้าเป็นตำราประเภทรวบรวมบทความของผู้นิพนธ์หลายคน ให้ใส่ชื่อบรรณาธิการหรือคณะบรรณาธิการ เช่น

Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, editors. Oxford textbook of medicine. Oxford : Oxford University Press; 1983.

บัญญัติ ปริษญาณนท์, 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.

ประพาพ ยงใจยุทธ. โรคหืด. ใน: บัญญัติ ปริษญาณนท์ (บรรณาธิการ). โรคระบบการหายใจและวัณโรค. กรุงเทพฯ: โครงการตำรา-ศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล; 2522. p. 212-44.

2.6.2 การอ้างอิงบทความในวารสาร

ถ้าเป็นบทความที่มีผู้นิพนธ์ไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อผู้นิพนธ์ทุกๆ 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.

ประกิต วาทีสาธกิจ, ประไพ สุเทวี บุรี, พูนเกษม เจริญพันธ์, สุมาลี เกียรติบุญศรี, ศรีสุวรรณ บุณรัชดา, การจัดการบริการรักษาผู้ป่วยนอก. 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. รายงานการให้ภูมิคุ้มกันโรคชั้นพื้นฐานปี 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 ทวีชัยเจริญ, ชัยเวช นุชประยูร, บัญญัติ ปริษญาณนท์. การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อวัณโรคด้านยาปฏิชีวนะกับผลการรักษา. 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: โรงพิมพ์ศิริกมล; 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 เมื่อต้นฉบับของท่านพิมพ์เสร็จสมบูรณ์แล้ว ตามหลักเกณฑ์ที่แนะนำไว้ในข้อ 1 และข้อ 2 แล้ว กรุณาส่งเอกสารต้นฉบับและองค์ประกอบของต้นฉบับอีกครั้งพร้อมกับฟิล์มจออักษรด้วยตนเองให้ละเอียดที่สุด แล้วจึงส่งต้นฉบับพิมพ์จำนวน 2 ชุด พร้อมกรอกแบบฟอร์มการส่งต้นฉบับ (ท้ายเล่ม) และแผ่น Diskette มาให้คณะบรรณาธิการ โดยจำหน้าของดังนี้

บรรณาธิการวารสารวันโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต
สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค
ตึกอักษรางค์ ชั้น 2
โรงพยาบาลศิริราช
ถนนพราณนก แขวงบางกอกน้อย
กรุงเทพฯ 10700
หรือ ส่งไฟล์ต้นฉบับมาที่ e-mail : tasneeya@gmail.com

4. การพิสูจน์อักษรในกระบวนการเรียงพิมพ์ เมื่อ
คณะบรรณาธิการได้รับต้นฉบับของท่านแล้วพิจารณาเห็นว่า
ไม่มีสิ่งใดขาดตกบกพร่อง ก็จะส่งให้ผู้มีคุณวุฒิ 2 ท่าน เป็น
ผู้ทบทวนบทความก่อนจะเร่งดำเนินการตีพิมพ์ออกเผยแพร่และจะ

มีหนังสือแจ้งให้เจ้าของต้นฉบับได้รับทราบ การเรียงพิมพ์และการ
พิสูจน์อักษรโดยเจ้าหน้าที่ของวารสารฯ ในขั้นตอนนี้จะถือเอาต้นฉบับ
พิมพ์ของท่านเป็นเกณฑ์ ท่านจะแก้ไขเพิ่มเติมข้อความใดๆ เข้าไปอีก
ไม่ได้ เพราะการทำเช่นนั้นจะก่อให้เกิดความยุ่งยากในกระบวนการ
ผลิตหลายประการ อีกทั้งจะทำให้สิ้นเปลืองเวลา-วัสดุ-ค่าจ้างในการ
พิมพ์มากขึ้น

ในกรณีที่ท่านต้องการพิสูจน์อักษรในขั้นตอนนี้ด้วยตนเอง
โปรดแจ้งความจำนงค์ล่วงหน้าไว้ในต้นฉบับพิมพ์หรือในจดหมายที่แนบ
มากับต้นฉบับพิมพ์ด้วย

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

“จัดเตรียมต้นฉบับให้เรียบร้อยสมบูรณ์ เพื่อประโยชน์ของวารสารและบทความของท่านเอง”

กิตติกรรมประกาศ ผู้กอบกอบบทความ

คณะบรรณาธิการวารสารวันโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต ขอขอบคุณผู้มีรายนามดังต่อไปนี้
นี้ ที่กรุณาเสียสละเวลาอันมีค่าในการทบทวนและประเมินบทความ เพื่อพิจารณารับไว้ตีพิมพ์ในวารสารวันโรค
โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต สำหรับวารสารฉบับ ปีที่ 38 มกราคม-ธันวาคม พ.ศ. 2562

แจ่มศักดิ์ ไชยคุนา
ธีระศักดิ์ แก้วอมตวงศ์
ศรายุทธ ลูเซียน กีเตอร์
อรรถวุฒิ ดีสมโชค

ณรงค์ภณ ทุมวิภาต
วิบูลย์ บุญสร้างสุข
ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร
อังคณา ฉายประเสริฐ



แบบฟอร์มการส่งต้นฉบับเพื่อรับการพิจารณาตีพิมพ์ใน
วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต

ชื่อ-นามสกุล วันที่

สถานที่ติดต่อ

หมายเลขโทรศัพท์ มือถือ E-mail

บทความเรื่อง ไทย

อังกฤษ

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

ข้าพเจ้าขอรับรองว่าผู้ร่วมนิพนธ์มีรายชื่อข้างต้นยี่สิบปีที่จะส่งบทความเพื่อรับการพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารวัณโรค โรคทรวงอก และเวชบำบัดวิกฤต และบทความฉบับนี้ไม่เคยลงตีพิมพ์หรืออยู่ในระหว่างการพิจารณาเพื่อลงตีพิมพ์ในวารสารฉบับอื่น

(.....)

ผู้ส่งบทความ



ดวงตราผนึกต่อต้านวัณโรค 2562



ปิดจดหมายเพื่อการกุศล ไม่มีมูลค่าส่งทางไปรษณีย์
โปรดนำส่วนบนนี้ **สีส้ม** ไปรับบริการเอกซเรย์ปอดฟรี ที่สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยฯ
1281 ถนนพหลโยธิน แขวงสามเสนใน เขตพญาไท กทม.10400 โทร. 0-2279-1354 แฟกซ์ 0-2271-1547

ประเทศไทย 2562 Thailand 2019 Phang-Nga-Similan National Park อุทยานแห่งชาติหมู่เกาะสิมิลัน จ.พังงา ช่วยต่อต้านวัณโรค HELP FIGHT TB.	ประเทศไทย 2562 Thailand 2019 Krabi-Poda Island เกาะปอดะ จ.กระบี่ ช่วยต่อต้านวัณโรค HELP FIGHT TB.	ประเทศไทย 2562 Thailand 2019 Krabi-Ko Phi Phi เกาะพีพี จ.ภูเก็ต ช่วยต่อต้านวัณโรค HELP FIGHT TB.	ประเทศไทย 2562 Thailand 2019 Ranong-Ko Phayam เกาะพยาม จ.ระนอง ช่วยต่อต้านวัณโรค HELP FIGHT TB.
ประเทศไทย 2562 Thailand 2019 Surat Thani-Ko Nang Yuan เกาะนางขวน จ.สุราษฎร์ธานี ช่วยต่อต้านวัณโรค HELP FIGHT TB.	✠ หมู่เกาะในประเทศไทย ✠ ISLANDS IN THAILAND “IT’S TIME TO ZERO TB” “ถึงเวลา ยุติปัญหาวัณโรค” ได้รับความเอื้อเฟื้อจาก การท่องเที่ยวแห่งประเทศไทย		ประเทศไทย 2562 Thailand 2019 Trang-Ko Lao Liang เกาะเหลาเหลียง จ.ตรัง ช่วยต่อต้านวัณโรค HELP FIGHT TB.
ประเทศไทย 2562 Thailand 2019 Krabi-Rai Le Beach หาดไร่เลย์ จ.กระบี่ ช่วยต่อต้านวัณโรค HELP FIGHT TB.	ประเทศไทย 2562 Thailand 2019 Phang-Nga-Similan Islands-Ko 8 เกาะแปด จ.พังงา ช่วยต่อต้านวัณโรค HELP FIGHT TB.	ประเทศไทย 2562 Thailand 2019 Satun-Ko Lipe เกาะหลีเป๊ะ จ.สตูล ช่วยต่อต้านวัณโรค HELP FIGHT TB.	ประเทศไทย 2562 Thailand 2019 Phang Nga-Similan Islands-Ko Tachai เกาะตาชัย จ.พังงา ช่วยต่อต้านวัณโรค HELP FIGHT TB.

โปรดซื้อดวงตราผนึกช่วยผู้ป่วยวัณโรคที่ขาดสน

ผู้จัดพิมพ์ : สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์

Issued by : The Anti-Tuberculosis Association of Thailand under The Royal Patronage of H.M. The King
1281 Paholyothin Rd., Bangkok 10400, THAILAND