

โรคปอดอินเตอร์สติเชียลจากโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุ

จิตาภา ลือปิยะพานิชย์ พ.บ.

แพทย์ประจำบ้านต่อยอด

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

บทนำ

โรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic inflammatory myositis or myopathy: IIM) เป็นหนึ่งในกลุ่มโรคทางเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease) ที่พบไม่บ่อย โดยมีอาการแสดงหลักคือ กล้ามเนื้อส่วนต้นอ่อนแรงอย่างสมมาตรจากการที่มีกล้ามเนื้ออักเสบ ร่วมกับอาการแสดงทางระบบอื่น ได้แก่ ผิวหนัง ข้อ หัวใจ และปอด เป็นต้น อาการแสดงทางปอด โดยเฉพาะปอดอักเสบ หรือโรคปอดอินเตอร์สติเชียล (interstitial lung disease: ILD) ที่มีอาการแสดง ความรุนแรง และการพยากรณ์ของโรคที่หลากหลาย หากได้รับการวินิจฉัยและการรักษาที่ล่าช้า หรือไม่เหมาะสมอาจส่งผลให้เกิดความทุพพลภาพและการเสียชีวิตได้

การวินิจฉัยและการจัดแบ่งประเภทโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุ

ปัจจุบันมีเกณฑ์การวินิจฉัยของกลุ่มโรคนี้หลากหลาย แต่ยังไม่มีการวินิจฉัยใดที่ครอบคลุมกลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุได้ทั้งหมด Bohan and Peter¹⁻² เป็นเกณฑ์การวินิจฉัยแรกที่กำหนดขึ้นในปี พ.ศ. 2518 และยังสามารถใช้กันอย่างแพร่หลายจนถึงปัจจุบัน แต่ก็มีข้อจำกัดค่อนข้างมาก เนื่องจากเกณฑ์การวินิจฉัยสามารถวินิจฉัยได้เพียง 2 โรค คือโรคที่มีการอักเสบของกล้ามเนื้อและ/หรือผิวหนัง (dermatomyositis and polymyositis : DM, PM) ที่มีอาการและอาการแสดงทางกล้ามเนื้อและผิวหนังเป็นหลัก หลังจากนั้นก็มีเกณฑ์การวินิจฉัยอื่นตามมา เช่น European Neuromuscular Centre (ENMC) 2003³ และ European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) 2017⁴ ซึ่ง

สามารถครอบคลุมกลุ่มโรคของโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุได้มากขึ้น (ตารางที่ 1) อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถครอบคลุมได้ทุกลักษณะอาการ หรืออาการแสดง ของกลุ่มโรคนี้ และยังไม่มีการวินิจฉัยใดที่นำอาการของระบบการหายใจรวมเข้ามาอยู่ในการวินิจฉัย ทำให้มีแนวทางการจัดแบ่งประเภทจากการใช้ซีโรโลยี (serology) ต่อโรคกล้ามเนื้ออักเสบ เป็นหลัก เพราะมีการศึกษาว่าในกลุ่มที่ผลซีโรโลยีกลุ่มเดียวกัน จะมีลักษณะอาการและอาการแสดงใกล้เคียงกัน (รูปที่ 1) ทำให้สามารถแบ่งกลุ่มโรคได้ 5 ประเภทหลัก⁵ ได้แก่ โรคที่มีการอักเสบของกล้ามเนื้อและผิวหนัง (dermatomyositis), immune-mediated necrotizing myositis or necrotizing autoimmune myopathies (IMNM or NAM), sporadic inclusion-body myositis (IBM), โรคทางเนื้อเยื่อเกี่ยวพันและมีภาวะคาบเกี่ยวกับกล้ามเนื้ออักเสบ (overlap myositis/antisynthetase syndrome) และ โรคที่มีการอักเสบของกล้ามเนื้อหลายมัด (polymyositis)

ซีโรโลยีของกลุ่มกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุสามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่ ซีโรโลยีที่มีความจำเพาะต่อโรคกล้ามเนื้ออักเสบ (myositis-specific antibody: MSA) และ ซีโรโลยีที่สามารถพบได้ทั้งในโรคกล้ามเนื้ออักเสบและโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่น (myositis-associated Antibody: MMA)⁶ (รูปที่ 1 และตารางที่ 2)

โรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุและอาการแสดงทางปอด

ในกลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุ มีผลต่ออาการทางปอดได้หลากหลาย สามารถแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ได้แก่ กลุ่มโรคที่เกิดจากตัวโรคส่งผลต่อปอดโดยตรง

ตารางที่ 1. เกณฑ์การวินิจฉัยโรค EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile IIM 2017⁴

Variable	Score point	
	No biopsy	Biopsy
Age of onset of first related symptoms		
18-40	1.3	1.5
≥ 40	2.1	2.2
Muscle weakness		
Objective symmetric weakness, usually progressive, of proximal upper extremities	0.7	0.7
Objective symmetric weakness, usually progressive, of proximal lower extremities	0.8	0.5
Neck flexors are relatively weaker than neck extensors	1.9	1.6
In the legs, proximal muscles are relatively weaker than distal muscles	0.9	1.2
Skin manifestations		
Heliotrope rash	3.1	3.2
Gottron's papules	2.1	2.7
Gottron's sign	3.3	3.7
Other clinical manifestations		
Dysphagia or esophageal dysmotility	0.7	0.6
Laboratory measurements		
Anti-Jo-1 (anti-histidyl-tRNA synthetase) autoantibody positivity	3.9	3.8
Elevated serum levels of creatinine kinase (CK)* or lactate dehydrogenase (LDH)* or aspartate aminotransferase (AST/SGOT)* or alanine aminotransferase (ALT/SGPT)*	1.3	1.4
Muscle biopsy features		
Endomysial infiltration of mononuclear cells surrounding, but not invading, myofibers		1.7
Perimysial and/or perivascular infiltration of mononuclear cells		1.2
Perifascicular atrophy		1.9
Rimmed vacuoles		3.1
Probable IIM	≥ 5.5 and < 7.5	≥ 6.7 and < 8.7
Definite IIM	≥ 7.5	≥ 8.7

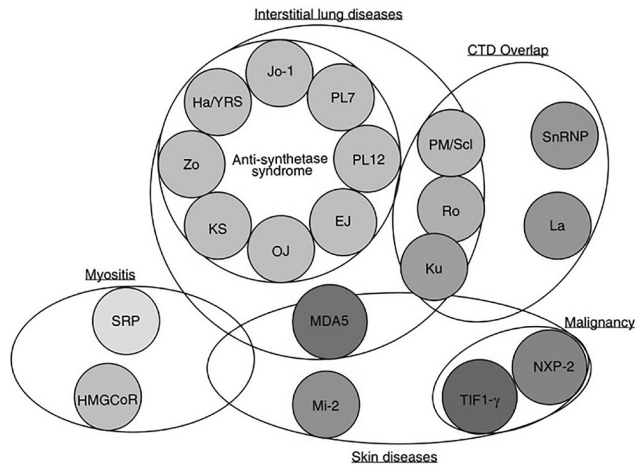
*Serum levels above upper limit of normal

(direct pulmonary involvement) เช่นโรคปอดอินเตอร์สตีเซียล ภาวะความดันของหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension) และ กลุ่มโรคที่เกิดจากภาวะแทรกซ้อนของโรคแล้วมีผลต่อปอด (indirect pulmonary complications)⁷ เช่น กล้ามเนื้อหายใจอ่อนแรง ภาวะติดเชื้อในปอดจากการสำลัก หรือจากยากดภูมิ เป็นต้น โดยบทความนี้จะเน้นไปที่โรคปอดอินเตอร์สตีเซียล (Interstitial lung disease) ซึ่ง

ในผู้ป่วยบางรายสามารถมาด้วยอาการทางปอดที่รุนแรงหรือภาวะการหายใจล้มเหลวได้

โรคปอดอินเตอร์สตีเซียลจากโรคกล้ามเนื้ออักเสบ

โรคปอดอินเตอร์สตีเซียล เป็นภาวะทางปอดที่สามารถพบในโรคกล้ามเนื้ออักเสบได้บ่อย ความชุกจะแตกต่างกัน



รูปที่ 1. กลุ่มอาการแสดงในระบบต่างๆ ของโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบประเภท⁵ ซีโรไลย์ของกล้ามเนื้ออักเสบ (myositis autoantibody) สามารถแบ่งเป็นกลุ่มที่มีอาการแสดงคล้ายกัน และช่วยในการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาและการพยากรณ์โรค CTD, connective tissue disease; EJ, glycyl tRNA synthetase; Ha/YRS, tyrosyl tRNA synthetase; HMGCOR, hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase; Jo-1, histidyl tRNA synthetase; KS, asparaginyl tRNA synthetase; MDA-5, melanoma differentiation-associated gene 5; Mi-2, nucleosome-remodeling deacetylase complex; NXP-2, Nuclear matrix protein-2; OJ, isoleucyl tRNA synthetase; PL12, alanyl tRNA synthetase; PL7, threonyl tRNA synthetase; PM/Scl, polymyositis/systemic sclerosis overlap syndrome; SnRNP, small nuclear ribonucleic protein; SRP, signal recognition particle; TIF1-γ, transcription intermediary factor 1; Zo, phenylalanyl tRNA synthetase.

ในแต่ละการศึกษา ขึ้นอยู่กับทวีปและภูมิภาค แต่มีการศึกษาหนึ่งพบว่า ความชุกของโรคสูงถึงร้อยละ 65⁸ และสามารถเกิดได้ในทุกระยะของโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุ และมีรายงานว่าอาการของโรคปอดอินเตอร์สเตเชียลสามารถพบก่อนที่จะมีอาการแสดงของระบบอื่นได้ร้อยละ 20-30⁹ โดยส่วนมากจะเกิดในคนเอเชียมากกว่า ทางอเมริกาและยุโรป¹⁰ กลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุที่พบ

ตารางที่ 2. Myositis-specific and myositis associated autoantibodies⁶⁻⁷

Antibody	Distinguishing clinical finding
Myositis-specific antibodies (MSA)	
Anti-tRNA synthetase: Jo-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, Ks, Zo, Hu	Anti-synthetase syndrome (myositis, arthritis, ILD, Raynaud's phenomenon: RP, fever)
Anti-Mi2	Classic cutaneous DM, mild myositis
Anti-MDA5 (CADM-140)	Rapidly progressive ILD, mucocutaneous ulceration, vasculopathy
Anti-TIF1-Y, Anti-NXP-2	DM, malignancy
Myositis-associated antibodies (MAA)	
Anti-RO (SSA), Anti-LA (SSN)	
Anti-U1RNP	Sclerodactyly, RP, fever, DM
Anti-PM/Scl	Puffy finger, calcinosis, RP, scleroderma
Anti-KU	Fever, RP, sclerodactyly

การเกิดโรคปอดอินเตอร์สเตเชียลได้บ่อย ได้แก่ anti-tRNA synthetase antibodies และ anti-MDA5 antibodies (clinically amyopathic dermatomyositis: CADM)^{6-7,10-11}

พยาธิสภาพและกลไกการเกิดโรค

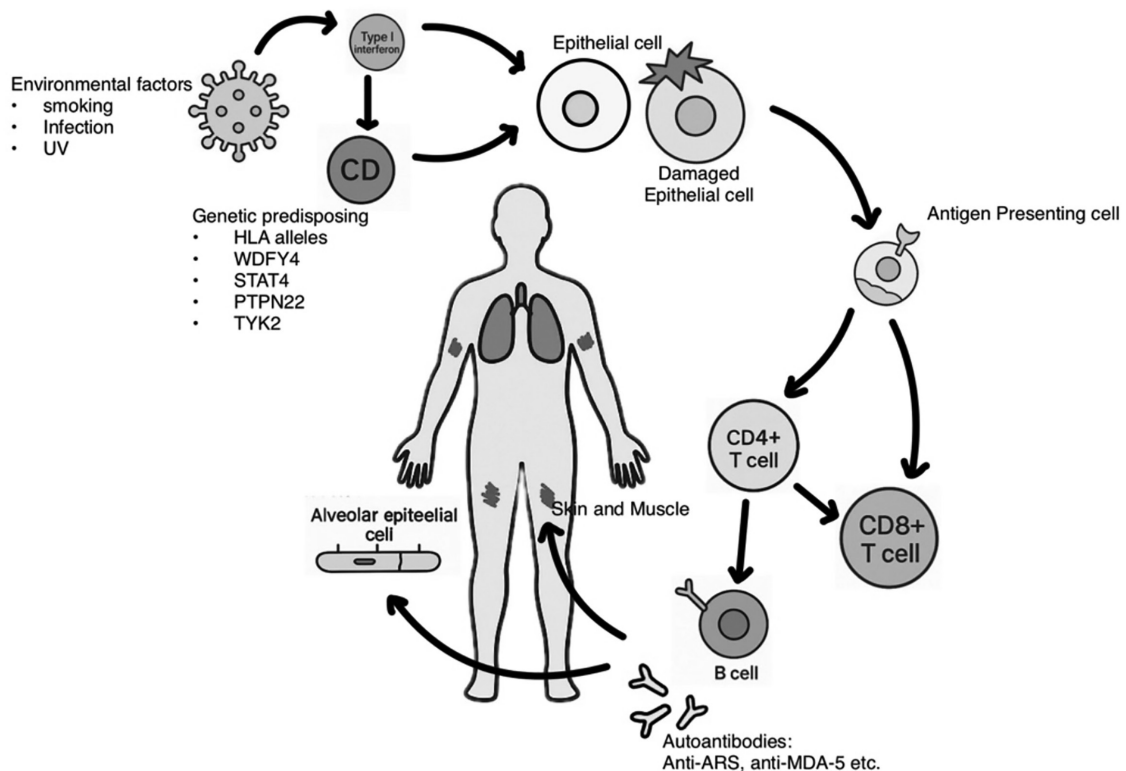
สมมุติฐานแรกเริ่มของการเกิดโรคคือการระบวนการที่เกิดการอักเสบของเซลล์ แต่เซลล์นั้นไม่สามารถถูกทำลายไปได้อย่างเหมาะสมและมีการพัฒนาไปสู่ภาวะการเกิดพังผืดหรือมีการอักเสบที่มากขึ้นจนไม่สามารถตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิในระดับปกติ โดยการอักเสบของเซลล์เกิดได้จากหลายปัจจัยมากระตุ้นหรือมีแนวโน้มทำให้เกิดการอักเสบได้ง่ายกว่าคนทั่วไป ได้แก่ พันธุกรรม ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม และระบบภูมิคุ้มกัน¹¹⁻¹² (รูปที่ 2)

1. พันธุกรรม เนื่องจากโมเลกุล major histocompatibility complex (MHC) มีผลต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในร่างกาย และประกอบด้วยอัลลีล (alleles)

ที่หลากหลาย ซึ่งมีการค้นพบว่า บางอัลลีลของ human leukocyte antigen (HLA) มีผลทำให้เกิดโรคปอดอินเตอร์สติเชียลจากโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุได้มากขึ้น¹¹ เช่นในประชากรเกาหลีและญี่ปุ่นที่ถูกวินิจฉัย anti-tRNA synthetase Ab มีความเกี่ยวข้องกับ HLA-DRB1*08:03 หรือ anti-MDA-5 Ab ที่ตรวจพบ HLA-DRB1*12:02, HLA-DRB1*01:01 หรือ HLA-DRB1*04:05 เป็นต้น ซึ่ง HLA-DRB1 ดังกล่าวพบได้น้อยในคอเคเซียน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาความเชื่อมโยงในจีโนม (genome-wide association study: GWAS) เกี่ยวกับโรคกล้ามเนื้ออักเสบพบว่า GWAS ในคนญี่ปุ่น tr-WDF4 isoform มีความ

สัมพันธ์ต่อการเกิดโรค CADM¹¹

2. สิ่งแวดล้อม ปัจจัยบางอย่างถูกเชื่อว่าเป็นตัวกระตุ้น ได้แก่ การติดเชื้อไวรัส ที่มีรายงานมักเป็นไวรัสที่ติดผ่านทางเดินหายใจและลำไส้ เช่น ไวรัสกลุ่มเอนเทอโร (enterovirus) ไข้หวัดใหญ่ (influenza virus) เป็นต้น¹¹⁻¹² รังสีอัลตราไวโอเล็ต (UA) เนื่องจากมีหนึ่งการศึกษา¹³ พบว่ามีความเป็นไปได้ว่ามีนัยสำคัญที่จะเกิดโรคกล้ามเนื้ออักเสบที่เพิ่มขึ้นในประชากรแถบยุโรป จากทางตอนเหนือไปตอนใต้ ซึ่งสัมพันธ์กับพิกัดภูมิศาสตร์ที่มีการสัมผัสกับรังสียูวีมากขึ้น และการสูบบุหรี่เป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่มีรายงานว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรค¹⁴



รูปที่ 2. ไวรัส เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการทำลายของเซลล์ที่ติดเชื้อ ร่วมกับการสูบบุหรี่และรังสียูวีเป็นปัจจัยเสริม การที่มี MDA5 หรือ PM/ Scl จากสารพันธุกรรมของไวรัส (viral RNA) ร่วมกับคนที่มียีนส์ที่มีความเสี่ยงต่อการถูกกระตุ้นให้เกิดโรค เช่น WDFY4 gene จะส่งผลให้มีการกระตุ้นการแบ่งตัวเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสมากขึ้น เมื่อมีสิ่งแปลกปลอมและเซลล์อักเสบในร่างกาย cytotoxic T-cell (CD8+) จะมีหน้าที่ทำลายเซลล์เหล่านี้ ทำให้เกิดซากเซลล์และสารต่างๆ หลุดจากเซลล์ เซลล์แสดงแอนติเจน (antigen presenting cell) จะมาจับสารต่างๆเหล่านี้ และขนส่งไปยังต่อมน้ำเหลือง ที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดทีและบี และจะมีการสร้างแอนติบอดีต่อ MDA-5 หรือ PM/Scl (anti-MDA-5 Ab/ anti-PM/Scl Ab) ขึ้นมา และส่งเข้ามาในกระแสเลือด ซึ่งมีผลไปทำลายเซลล์ของตัวของผู้ป่วยเอง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 11)

3. การตอบสนองของภูมิคุ้มกัน ทั้งแบบเซลล์ (cellular immunity) และ ทางสารน้ำ (humoral immunity)¹² จากผลการตรวจชิ้นเนื้อของกล้ามเนื้อ หรือปอด จะพบเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดทีเซลล์ (T-lymphocyte) โดยพบได้ทั้ง ซีดี 4 (CD4⁺) และ ซีดี 8 (CD8⁺) จำนวนมากกว่า ชิ้นเนื้อปกติ ขึ้นกับกลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบแต่ละประเภท รวมถึงการตรวจน้ำล้างหลอดลมถุงลม (bronchoalveolar lavage) ก็พบจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดทีเซลล์ที่สูงขึ้นเช่นกัน

การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคใช้การ อาการแสดงทั้งในและนอกปอด ร่วมกับการตรวจทางภาพรังสี และการตรวจเลือด โดยเฉพาะซีโรโลยี อาจมีการส่องกล้องเพื่อส่งน้ำล้างปอดตรวจเพิ่มเติมหรือมีการตัดชิ้นเนื้อปอดเพื่อช่วยในการวินิจฉัย และสิ่งสำคัญคือจะต้องอาศัยสหสาขาวิชาชีพ เพื่อช่วยกันวินิจฉัยรวมถึงตัดสินใจให้การรักษา¹⁵

อาการและอาการแสดง

อาการทางโรคปอดอินเตอร์สติเชียลทั่วไป เช่น ไอ หอบเหนื่อย เหนื่อยขณะออกกำลังกาย หรือ อ่อนเพลียเป็นต้น โดยบางรายอาจมีอาการไปจนถึงอาการรุนแรงมากจน

ระบบหายใจล้มเหลว โดยขึ้นกับกลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบแต่ละประเภทที่ได้กล่าวไปข้างต้น อาการแสดงนอกเหนือจากระบบการหายใจ ส่วนมากจะมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ มีพื้นที่จำเพาะ ปวดข้อ มีไข้ หรือกลุ่มอาการเรย์โนด์ (Raynaud's phenomenon) เป็นต้น

ภาพถ่ายทางรังสี

การถ่ายภาพรังสีทางคอมพิวเตอร์ที่มีความละเอียดสูง (high-resolution computed tomography: HRCT) มีความสำคัญในการวินิจฉัย ลักษณะใน HRCT ที่พบได้แก่ non-specific interstitial pneumonia (NSIP) โดยมี 2 ลักษณะคือ fibrotic-NSIP และ cellular-NSIP โดยลักษณะ cellular NSIP มีแนวโน้มพยากรณ์โรคและตอบสนองต่อยาดีกว่า ลักษณะอื่นที่พบได้ ได้แก่ organizing pneumonia (OP), usual interstitial pneumonia (UIP) และ mixed NSIP-OP pattern เป็นต้น¹⁶ (ตารางที่ 3)

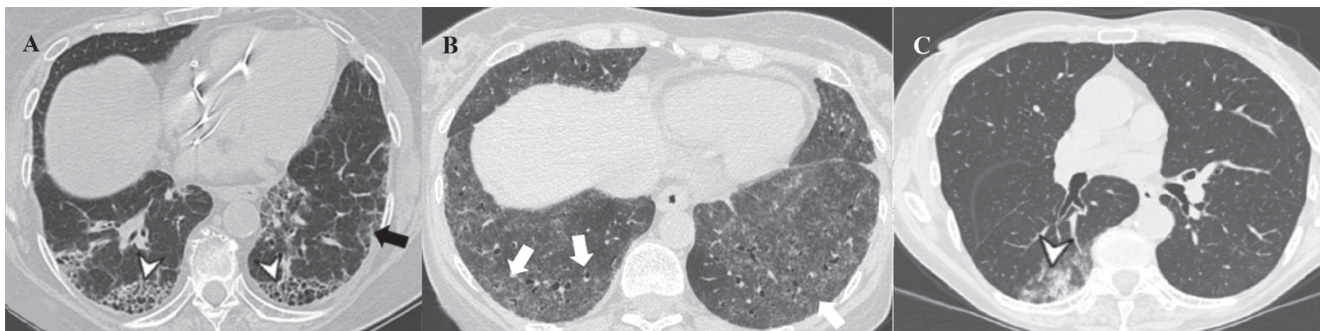
สมรรถภาพปอด

ในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบชนิด แนะนำให้ตรวจสมรรถภาพปอด ถึงแม้จะยังไม่มีอาการหรือไม่พบความผิดปกติทางภาพถ่ายรังสี และตรวจติดตามอย่างน้อยปีละครั้ง ส่วนในผู้ป่วยที่

ตารางที่ 3. จำแนกลักษณะภาพถ่ายรังสีทางคอมพิวเตอร์ที่มีความละเอียดสูง (HRCT) ของ ILD ที่พบบ่อย (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 17)

Characteristics	Typical UIP	NSIP	OP
Ground-glass opacity (GGO)	+	+++	+
Consolidation	-	-	+++
Reticulation	+++	++	-
Traction bronchiectasis	+++	++	-
Honeycombing	+++	-	-
Others	-	-	Arcade-like sign Atoll sign (reverse halo)
Distribution	Subpleural and basal predominant	Basal and peripheral predominant +/- immediate subpleural sparing	Multifocal, peripheral or peri bronchial Basal predominant

หมายเหตุ จำนวนเครื่องหมาย “+” แสดงถึงความสามารถพบรอยโรคได้บ่อยเพียงใด และเครื่องหมาย “-” แสดงถึงมักจะไม่มีพบรอยโรคชนิดนั้น



รูปที่ 3. แสดงลักษณะ: HRCT16 A: UIP multilayer and shared walls of cystic space at subpleural area (honeycombing pattern). B: NSIP reticulation with bronchiectasis (white arrow) and GGO. C: OP consolidation (arrow head) at peripheral distribution.

กำลังได้รับการรักษาอยู่ แนะนำให้ตรวจสมรรถภาพปอด ทุก 3-4 เดือน เพื่อติดตามตัวโรค การตอบสนองต่อการรักษา และทำเพิ่มเติมหากอาการทรุดลง โดยแนะนำให้ตรวจทั้ง สไปโรเมทรี (spirometry) ปริมาตรปอด (lung volume) และวัดการซึมซาบผ่านของก๊าซ (diffusion capacity of carbon monoxide: DLCO) ผลการตรวจโดยทั่วไปจะพบความผิดปกติในลักษณะจำกัดของปริมาตรปอด (restrictive pattern) และ มีการลดลงของ DLCO ซึ่งสามารถตรวจเจอความผิดปกติของ DLCO ได้ตั้งแต่ระยะแรกๆ แต่อย่างไรก็ตามการตรวจพบ restrictive pattern ต้องระวังสาเหตุอื่น โดยเฉพาะ ภาวะอ่อนแรงของกล้ามเนื้อช่วยหายใจ (respiratory muscle weakness) ส่วน DLCO ที่ลดลง ก็อาจเกิดจากการมีโรคความดันโลหิตสูงได้เช่นกัน จึงจำเป็นต้องอาศัยการตรวจอื่นช่วยสนับสนุน ภาวะเหล่านี้ เช่นการตรวจเอนไซม์ของกล้ามเนื้อ การตรวจความแข็งแรงของกล้ามเนื้อกระบังลม การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram) หรือการตรวจหัวใจด้วยเครื่องสะท้อนเสียงความถี่สูง (echocardiogram) เป็นต้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ได้แก่การตรวจทางซีโรโลยี ดังที่กล่าวไปข้างต้น การตรวจเอนไซม์เพื่อดูการอักเสบของกล้ามเนื้อ เช่น creatinine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH), aspartate transaminase การตรวจวัดค่าการอักเสบในร่างกาย (inflammatory marker) เช่น erythrocyte sedimentation rate (ESR) C-reactive protein (CRP) และ ferritin ซึ่ง

การตรวจเอนไซม์ต่างๆ ไม่ได้มีความจำเพาะกับโรค แต่อาจช่วยบอกภาวะโรคที่ยังไม่สงบ¹² มีบางการศึกษาที่พยายามหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) ที่จำเพาะต่อโรคแต่ก็ยังเป็นเพียงการศึกษาขนาดเล็ก เช่น glycoprotein krebs von den Lundgen-6 (KL-6, cytokeratin 19 fragment, surface protein D เป็นต้น¹⁹⁻²⁰

การส่องกล้องทางเดินหายใจ

บทบาทของการส่องกล้องทางเดินหายใจ (bronchoscopy) ยังมีจำกัด เนื่องจากการตรวจน้ำล้างหลอดลม (bronchoalveolar lavage: BAL) เพื่อส่งดูปริมาณและชนิดของเม็ดเลือด (differential cell count) ไม่สามารถแยกชนิดของโรคปอดอักเสบได้และไม่สามารถทำนายพยากรณ์ หรือดูการตอบสนองต่อการรักษาได้ จึงมักทำในกรณีที่ต้องการแยกสาเหตุการติดเชื้อออกจากภาวะโรคกำเริบ^{7,18} ส่วนการตัดชิ้นเนื้อปอด ส่วนมากแนะนำให้หลีกเลี่ยงเนื่องจากมีผลข้างเคียงที่จะกระตุ้นให้โรครุนแรงขึ้นมีมากกว่าที่จะได้คำตอบจากการทำหัตถการ^{6,18} แต่ถ้ามกรณี่ที่จำเป็นต้องทำ เช่นไม่สามารถวินิจฉัยได้จากการตรวจต่างๆ หรือสงสัยมะเร็งร่วมด้วย แนะนำให้ทำการผ่าตัดปอด (surgical lung biopsy) ด้วยการทำ video-assisted thoracic surgery (VATs) มากกว่าการทำผ่านการส่องกล้องทางเดินหายใจ เพราะจะได้ชิ้นเนื้อที่ใหญ่กว่า แต่ถ้าต้องทำการส่องกล้องแนะนำให้ทำ transbronchial cryobiopsy มากกว่า transbronchial biopsy ปกติเพราะจะได้ชิ้นเนื้อที่ใหญ่กว่า²¹

โรคปอดอินเตอร์สติเชียลในกลุ่มเนื้ออักเสบไม่ทราบชนิดที่พบได้บ่อย

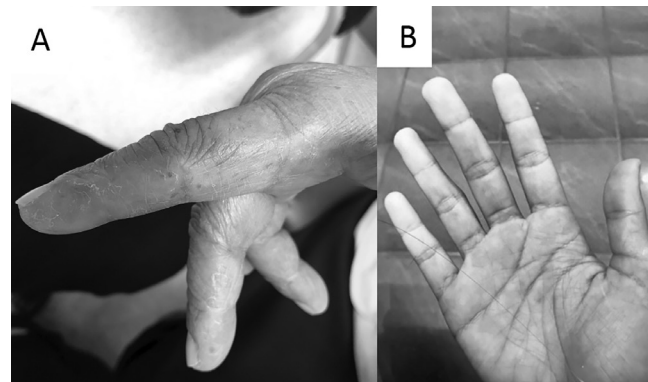
ดังที่กล่าวไปข้างต้น กลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุมีความหลากหลายของอาการแสดง และขึ้นกับผลตรวจทางซีโรโลยีต่อกล้ามเนื้ออักเสบ (myositis antibodies) โดย 2 กลุ่มที่มีอาการเด่นทางปอดอินเตอร์สติเชียลได้แก่

1. Anti-tRNA synthetase antibody (anti-ARS Ab) เป็นกลุ่มซีโรโลยีที่จำเพาะต่อกล้ามเนื้ออักเสบ (myositis-specific Ab: MSA) ที่พบได้บ่อยคือ Anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti-OJ เป็นต้น ซึ่งจะมีอาการในแต่ละระบบที่เด่นแตกต่างกัน แต่จะมีกลุ่มอาการของโรคนี้ได้แก่ กล้ามเนื้ออักเสบ ปวดข้อ ปอดอินเตอร์สติเชียล อาการเรย์โนด์ และไข้^{12, 22-24} ซึ่งมีเกณฑ์การวินิจฉัยที่จำเพาะ ได้แก่ Solomon²⁴ และ Connors¹² (ตารางที่ 4) อาการของอินเตอร์สติเชียลในกลุ่มนี้มีความชุกร้อยละ 67-100 ของผู้ป่วย anti-synthetase syndrome สามารถเกิดก่อนอาการทางข้อ กล้ามเนื้อและผิวหนังได้ ส่วนมากจะมีอาการแบบค่อยเป็นค่อยไป (chronic or indolent course) แต่ก็มีรายงานพบแบบที่รุนแรงและรวดเร็วบ้าง (rapid progressive ILD)⁶ ในคนที่มี anti-PL7 และ anti-PL12 จะมีอาการเด่นทางปอดและมีอาการที่รุนแรงมากกว่า anti-Jo1²² ลักษณะของภาพถ่ายทางรังสีส่วนมากจะเป็น NSIP, OP หรือ mixed NSIP/OP pattern ในกลุ่ม anti-EJ และ anti-KS สามารถมาด้วยอาการทางปอดอย่างเดียวโดยไม่พบอาการทางระบบอื่นร่วมด้วยได้

2. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (anti-MDA-5 Ab) ลักษณะจำเพาะในกลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบ MDA-5 ได้แก่ โรคทางหลอดเลือด (vasculopathy) และทำให้เกิดผื่นที่จำเพาะ (รูปที่ 5) และมีอาการของโรคปอดอินเตอร์สติเชียลที่รวดเร็วและรุนแรงได้ (rapidly progressive ILD) มีรายงานว่าในประเทศญี่ปุ่น ร้อยละ 94 ของผู้ที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็น anti-MDA5 มีโรคปอดร่วม และร้อยละ 71 ของคนที่มีโรคปอด มีอาการแสดงแบบ RP-ILD ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้²⁵ ภาวะแทรกซ้อนทางปอดที่

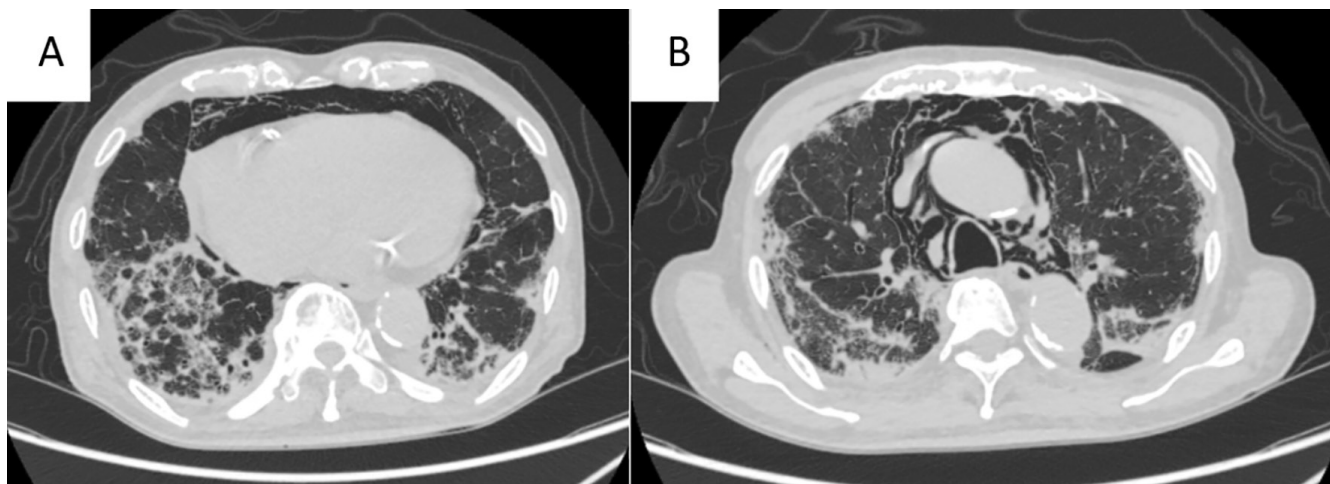
ตารางที่ 4. เกณฑ์การวินิจฉัย anti-synthetase syndrome²²

Connors GR, et al., 2010 ¹²	Solomon J, et al., 2011 ²⁴
Anti-synthetase Ab + one or more of the following:	Anti-synthetase Ab + 2 major or 1 major and 2 minor criteria:
• Myositis by Bohan and Peter¹ • ILD • Arthritis • Raynaud's phenomenon • Mechanic's hands • Persistent unexplained fever	• Major ◦ Myositis by Bohan and Peter¹ ◦ ILD • Minor ◦ Arthritis ◦ Raynaud's phenomenon ◦ Mechanic's hands



รูปที่ 4. A Mechanic's hands: scaly, fissured and hyperkeratotic plaques on radial and palmar aspects of fingers and hands, especially the second finger. B Raynaud's phenomenon²²⁻²³

เกิดขึ้นได้ ได้แก่ โรคปอดฝืด (lung fibrosis) หรืออาจมีลมรั่วในเยื่อหุ้มปอด (pneumothorax) และผนังทรวงอก (pneumomediastinum) นอกจากนี้ยังมีรายงานความสัมพันธ์ระหว่าง anti-MDA-5 กับการติดเชื้อโควิด 19 และการติดเชื้อโควิด 19 อาจเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดโรคนี้ได้ เนื่องจากมีความคล้ายคลึงกันในการกระตุ้นจากการติดเชื้อโควิด 19 และการกระตุ้น MDA-5 แต่อย่างไรก็ตาม ยังต้องรอการศึกษาอื่นสนับสนุนสมมติฐานนี้²⁵



รูปที่ 5. A-B spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema (Hamman's syndrome) in Anti-MDA-5 syndrome

การรักษา

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพแบบไปข้างหน้าโดยตรง ทำให้มีข้อมูลอย่างจำกัด อย่างไรก็ตามการรักษาจะขึ้นอยู่กับอาการแสดง ความรุนแรง และการดำเนินโรคของผู้ป่วยแต่ละคน โดยหลักการรักษาหลักของโรคคือการกดภูมิที่ทำงานไวเกิน (immunosuppression)^{6-8, 26-27}

ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (Corticosteroids)

เป็นยาที่ออกฤทธิ์เร็ว ราคาไม่สูง เข้าถึงง่าย ทำให้แพทย์ส่วนมากมีความคุ้นเคยกับการใช้ยาสเตียรอยด์ จึงถูกนำมาใช้เป็นยาการรักษาเบื้องต้นกันอย่างแพร่หลาย มีรายงานว่าหากใช้เป็นยาเดี่ยว ร้อยละ 37.5-52 มีแนวโน้มตอบสนองดีต่อการรักษา แต่โดยส่วนมากจะนิยมให้ยากดภูมิคุ้มกันตัวที่ 2 ควบคู่ไปด้วย²⁶⁻²⁷

Azathioprine (AZA) และ mycophenolate mofetil (MMF)

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่เปรียบเทียบยา 2 ชนิดนี้โดยตรง แต่มีการศึกษาของ Huapaya และคณะ²⁸ โดยผู้ป่วยจะได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับ AZA หรือ MMF อย่างใดอย่างหนึ่ง ผลจากการศึกษานี้สรุปว่า หลังได้รับการรักษานาน 24 เดือน ทั้ง 2 กลุ่มสามารถเพิ่ม forced

vital capacity (FVC) % predicted และลดขนาดคอร์ติโคสเตียรอยด์ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มที่ได้ AZA สามารถเพิ่ม diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) % predicted หลังได้รับการรักษาที่ 24 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่จะมีผลข้างเคียงมากกว่า MMF โดยเฉพาะเอนไซม์ตับสูงขึ้น

Calcineurin inhibitor (cyclosporin A: CsA และ tacrolimus: TAC)

การศึกษาส่วนมากจะมาจากทางเอเชียมากกว่ายุโรปหรืออเมริกา เนื่องจากมีการใช้ยากลุ่มนี้มากกว่า มีการศึกษาแบบย้อนหลังของ Sharma และคณะ²⁹ ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์และยาอีกชนิดอย่างน้อย 1 ตัว การให้ TAC สามารถช่วยให้ผู้ป่วยร้อยละ 94 มีสมรรถภาพปอดดีขึ้น และร้อยละ 81 ช่วยลดขนาดสเตียรอยด์หลังรักษานาน 12 เดือน มีการศึกษาของ Fujisawa T และคณะ³⁰ ในการเปรียบเทียบผลของ TAC และ CsA เมื่อให้ร่วมกับสเตียรอยด์ พบว่ายาทั้ง 2 ชนิดมีประสิทธิภาพต่อการเพิ่มของ FVC และ DLCO และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้ไม่ต่างกัน ซึ่งในปัจจุบันมีการใช้กันมากขึ้นในกรณีที่โรครุนแรงหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มอื่น²⁶

Cyclophosphamide (CYC)

การศึกษาที่มีจำนวนน้อย แต่จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Ge Y และคณะ³¹ พบว่าในคนที่ได้ CYC และติดตามดูที่ 6 และ 12 เดือน มีผลตรวจ FVC, DLCO และ HRCT ที่ดีขึ้น Mira-Avendano และคณะ³² ได้ทำการศึกษาย้อนหลังของยา 3 ชุด ได้แก่ AZA, MMF และ CYC คู่กับสเตียรอยด์ พบว่าช่วยลดอาการเหนื่อยจากการวัดคะแนนความเหนื่อย (dyspnea scores) และสมรรถภาพปอดไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม ก็ยังไม่เป็นที่นิยมเนื่องจากผลข้างเคียงที่มากกว่ายากกลุ่มอื่น โดยเฉพาะการกดการทำงานของไขกระดูก, ภาวะปัสสาวะอักเสบ, ผลต่อระบบสืบพันธุ์ และอาจเป็นตัวกระตุ้นการเกิดมะเร็ง เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาวได้²⁶

หลักในการรักษาให้ประสิทธิผลจากความรุนแรงของโรค หากอาการไม่มากหรือไม่มีอาการ ผลตรวจสมรรถภาพปอดปกติ และมี HRCT ที่มีความผิดปกติน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 ให้ติดตามอาการด้วยสมรรถภาพปอดทุก 3-4 เดือน²⁶ หากตัวโรคเป็นมากขึ้น หรือมาด้วยอาการกึ่งเฉียบพลัน แนะนำให้รักษาด้วยยา 2 ชนิด ได้แก่ คอร์ติโคสเตียรอยด์ ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐานอย่างน้อย 1 ชนิด (azathioprine, calcineurin inhibitor, cyclophosphamide หรือ MMF) แต่ถ้ามาด้วยอาการรุนแรง หรือเฉียบพลัน แนะนำให้การรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐานอีกอย่างน้อย 2 ชนิดตั้งแต่เริ่มต้น²⁶⁻²⁷

กรณีที่ตอบสนองต่อคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐานข้างต้น อาจพิจารณาการรักษาอื่นร่วม ได้แก่ intravenous immunoglobulin (IVIg), rituximab, tocilizumab, tofacitinib หรือการทำ plasma exchange^{6, 26-27} หรือในกรณีที่ตอบสนองต่อการรักษาใด จะพิจารณาการทำผ่าตัดปลูกถ่ายปอด หากมีข้อบ่งชี้ และระหว่างที่รอผ่าตัดอาจใช้เครื่องพองปอดและหัวใจเทียม (extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) ทำงานทดแทนระหว่างนั้น²⁶

Antifibrotic therapy

อาจมีผู้ป่วยบางกลุ่มที่ถึงแม้จะได้รับการรักษาด้วยยาดังข้างต้นแล้ว แต่ยังมีภาวะพังผืดที่ทรุดลงโดยไม่มีสาเหตุอื่นกระตุ้น (ตารางที่ 5) ทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศต่างแนะนำให้รักษาด้วยยาด้านพังผืด^{21, 26-27} โดยในปัจจุบันประเทศไทยมียา 2 ชนิด ได้แก่ nintedanib และ pirfenidone จากการศึกษาระยะที่ 3 Nintedanib Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (INBUID trial) มีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช่ idiopathic pulmonary fibrosis (non-IPF) ซึ่งมีกลุ่มที่เป็น connective tissue disease-ILD รวมอยู่ด้วยและพบว่า nintedanib สามารถชะลอการลดลงของ FVC ในกลุ่ม CTD-ILD ได้³³ อาการข้างเคียงที่พบได้ เช่น คลื่นไส้/อาเจียน เบื่ออาหาร ท้องเสีย หรือมีเอนไซม์ตับสูงขึ้น

ตารางที่ 5. คำจำกัดความของภาวะพังผืดปอดที่เพิ่มขึ้น (progressive pulmonary fibrosis)²¹

Definition of Progressive Pulmonary Fibrosis:

at least two of the following three criteria occurring within the past year with no alternative explanation

1. Worsening respiratory symptoms
2. Physiological evidence of disease progression (either of the following):
 - a. Absolute decline in FVC $\geq$ 5% predicted within 1 year of follow up
 - b. Absolute decline in DLCO $\geq$ 10% predicted within 1 year of follow up
3. Radiological evidence of disease progression ($\geq$ 1 of following):
 - a. Increased extent or severity of traction bronchiectasis and bronchiolectasis
 - b. New ground-glass opacity with traction bronchiectasis
 - c. New fine reticulation
 - d. Increased extent of increased coarseness of reticular abnormality
 - e. New or increased honeycombing
 - f. Increased lobar volume loss

โดยสรุปโรคปอดอินเตอร์สติเชียลเป็นอาการแสดงที่พบได้บ่อยในกลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบเหตุ มีความรุนแรงที่แตกต่างตามกลุ่มโรคและผลซีโรโลยีซึ่งมีส่วนช่วยในการบอกการดำเนินและความรุนแรงของโรค นอกจากนี้ยังส่งผลให้เกิดความทุพพลภาพและการเสียชีวิตได้มาก จึงมีความจำเป็นต้องอาศัยการดูแลร่วมกันของแพทย์ในสหสาขาวิชา เช่น แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านปอด แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านรุมมาติสซึม แพทย์รังสี หรือแพทย์ทางพยาธิวิทยา เป็นต้น ในการร่วมกันตัดสินใจด้านการวินิจฉัยและการรักษาโรคนี้

เอกสารอ้างอิง

- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292:344-7.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292:403-7.
- Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, *et al.* 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disord* 2004; 14:337-45.
- Bottai M, Tjarnlund A, Santoni G, *et al.* EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report. *RMD Open* 2017; 3:1-10.
- Callaghan AS, Fernandez IP, Araguas ET, *et al.* Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol* 2018; 17:816-28.
- Jablonski R, Bhorade S, Strek ME, Dematte J. Recognition and management of myositis associated rapidly progressive interstitial lung disease. *Chest* 2020; 158:252-63.
- Lega JC, Reynaud Q, Belot A, Fabien N, Duriec I, Cottin V. Idiopathic inflammatory myopathies and the lung. *Eur Respir Rev* 2015; 24:216-38.
- Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, *et al.* Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:297-301.
- Marie I, Hachilla E, Cherin P, *et al.* Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2002; 47:614-22.
- Trang TT, Brown KK, Solomon JJ. Myositis-associated Interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2023; 29:427-35.
- Yanagihara T Inoue Y. Insights into pathogenesis and clinical implications in myositis-associated interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2020; 26:507-17.
- Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: What progress has been made in the past 35 years? *Chest* 2010; 138:1464-74.
- Okada S, Westherhead E, Taroff IN, *et al.* Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2285-93.
- Schiffenbauer A, Faghihi-Kashani S, O'Hanlon TP, *et al.* The effect of cigarette smoking on the clinical and serological phenotypes of polymyositis and dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 48:504-12.
- Mehta P, Aggarwal R, Porter JC, Gunawardena H. Management of Interstitial lung disease (ILD) in myositis syndrome: A practical guide for clinicians. *Best practice & Research clinical Rheumatology* [Internet]. 2022; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2022.101769>
- Palmucci S, Di Mari A, Cancemi G, *et al.* Clinical and radiological features of interstitial lung diseases associated with polymyositis and dermatomyositis.

- Medicina 2022; 58:6-13.
17. ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร, ธัญชัย เพชรนาถ, ไพลิณ รัตนวัฒน์กุล, อมรพันธุ์ วงศ์กาญจนา, บรรณาธิการ. โรคปอดอินเตอร์สติเชียล เล่ม 1 (Interstitial lung disease 1). กรุงเทพฯ: สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย; 2566.
18. Hallowell RW, Paik JJ. Myositis-associated interstitial lung disease: a comprehensive approach to diagnosis and management. Clin Exp Rheumatol 2022; 40:374-83.
19. Bandoh S, Fujita J, Ohtsuki Y, *et al.* Sequential changes of HL-6 in sera of patients with interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. Ann Rheum Dis 2000; 59: 257-62.
20. Kumanovics G, Minier T, Radics J, Palinkas L, Berki T, Czirjak L. Comprehensive investigation of novel serum markers of pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis and dermatomyositis. Clin Exp Rheumatol 2008; 26:414-20.
21. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults. Am J Respir Crit Care 2022; 205:18-47.
22. Patel P, Marinock JM, Ajmeri A, Brent LH. A review of antisynthetase syndrome-associated interstitial lung disease. Int J Mol Sci 2024; 25:1-13
23. Sawal N, Mukhopadhyay S, Rayancha S, *et al.* A narrative review of interstitial lung disease in anti-synthetase syndrome: a clinical approach. Thorac Dis 2021; 13:5556-71.
24. Solomon J, Swigris JJ, Brown K.K. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. J Bras Pneumol 2011; 37:100-9
25. Bhandari S, Zickuhr L, Baral MR, *et al.* A review of MDA-5 dermatomyositis and associated interstitial lung disease. Rheumato 2024; 4:33-48.
26. Robert WH, Sonye KD. Diagnosis and management of myositis-associated lung disease. Chest 2023; 163:1476-91.
27. กมล แก้วกิตติณรงค์, ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร, ไพลิณ รัตนวัฒน์กุล, และอื่นๆ. แนวเวชปฏิบัติ การรักษาด้วยยาในโรคปอดอินเตอร์สติเชียลจากโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในผู้ใหญ่ (Idiopathic inflammatory myositis-associated interstitial lung disease). กรุงเทพฯ: สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย- สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย: 2565. หน้า 10-31.
28. Huapaya JA, Silhan L, Pinal-Fernandez I, *et al.* Long-term treatment with Azathiopine and Mycophenolate Mofetil for myositis related interstitial lung disease. Chest 2019;156:896-906.
29. Sharma N, Putman MS, Vij R, Strek ME, Dua A. Myositis-associated interstitial lung disease: predictors of failure of conventional treatment and response to tacrolimus in US Cohort. J Rheumatol 2017; 44:1612-8.
30. Fujisawa T, Hozumo H, Kamiya Y, *et al.* Prednisolone and tacrolimus versus prednisolone and cyclosporin A to treat polymyositis/dermatomyositis-associated ILD: A randomized, open-label trial. Respiriology 2021; 26:370-7.
31. Ge Y, Penng Q, Zhou H, Lu X. Wang G. Cyclophosphamide treatment for idiopathic inflammatory myopathies and related interstitial lung disease: a systematic review. Clin Rheumatol 2015; 34:99-105.
32. Mira-Avendano IC, Parambil JG, Yadav R, *et al.* A retrospective review of clinical features and treatment outcomes in steroid-resistant interstitial lung disease from polymyositis/dermatomyositis. Respir Med 2013; 107:890-6.
33. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, *et al.* Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in INBUILD trial. Lancet Respir Med 2020; 8:453-60.