

Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis

ชาคร ลาภานันต์ พ.บ.

แพทย์ประจำบ้านต่อยอด

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis (autoimmune PAP) จัดอยู่ในกลุ่มโรค pulmonary alveolar proteinosis (PAP) ซึ่งเป็นกลุ่มโรคที่เกิดจากการสะสมของสารลดแรงตึงผิวในถุงลมปอด (alveolar surfactant) จนนำไปสู่ความผิดปกติในการแลกเปลี่ยนแก๊สทำให้เกิดอาการเหนื่อย สามารถนำไปสู่ภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (hypoxemic respiratory failure) เพิ่มโอกาสการติดเชื้อแทรกซ้อน และในรายที่มีอาการเรื้อรังอาจนำไปสู่ภาวะพังผืดในปอด (pulmonary fibrosis)¹

โดยทั่วไปจะแบ่งกลุ่มโรค PAP ตามกลไกการเกิดโรค² ดังแสดงในตารางที่ 1

Primary PAP เกิดจากมีความผิดปกติในการส่งสัญญาณของ granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) ทำให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติของ alveolar macrophages และ neutrophils โดยสามารถแบ่ง primary PAP ได้อีกเป็น autoimmune PAP ซึ่งเกิดจากการมี autoantibody ต่อ GM-CSF โดยตรง และ hereditary PAP ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของยีนในการสร้างสาร GM-CSF

Secondary PAP เกิดจากผลของโรคอื่น จากการสัมผัสสารบางชนิดในสิ่งแวดล้อม หรือ การได้รับสารเคมีที่ไปลดจำนวน หรือ ยับยั้งการทำงานของ alveolar macrophage โดยพบได้จากหลายสาเหตุ

Congenital PAP (อีกชื่อหนึ่งคือ pulmonary surfactant metabolic dysfunction disorders) คือกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติของยีนที่ทำหน้าที่ในการสร้าง surfactant

protein สำหรับกรณีที่ไม่สามารถระบุสาเหตุของ PAP ได้ชัดเจน จะจัดกลุ่มเป็น unclassified PAP

บทความนี้จะกล่าวถึง autoimmune PAP ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มโรคนี้

ตารางที่ 1. กลุ่มโรค PAP แบ่งตามกลไกการเกิดโรค²

กลุ่มโรค	สาเหตุ
Primary PAP	- Autoimmune PAP - Hereditary PAP
Secondary PAP	- Hematological disorder - Malignancies - Immune deficiency syndromes - Chronic inflammatory syndromes - Toxic inhalation syndromes - Chronic infection - Mutations affecting functions or numbers of mononuclear phagocytes
Congenital PAP	- Mutation causing deficiency in surfactant proteins - Mutations causing deficiency in the lipid transporter ATP-binding cassette subfamily A member 3 (ABCA3) - Mutations affecting lung development

ระบาดวิทยา

มีการค้นพบโรคนี้ตั้งแต่ในปี พ.ศ. 2501³ แต่ PAP เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย มีความชุกของโรค (prevalence) ประมาณ 7 ใน 1 ล้านคน ในประชากรทั่วไป จากการศึกษา

ในประเทศสหรัฐอเมริกาและญี่ปุ่น โดยในกลุ่มนี้ จัดเป็น primary PAP ประมาณ ร้อยละ 92 และ เป็น secondary PAP ประมาณ ร้อยละ 7.5 ซึ่งในกลุ่มผู้ป่วย primary PAP นั้น ร้อยละ 91.6 มีสาเหตุจาก autoimmune PAP

PAP พบได้ในอัตราส่วนเท่ากัน ไม่ว่าจะเป็นเพศชาย เพศหญิง ในทุกเชื้อชาติ และทุกภูมิภาค โดยไม่ขึ้นอยู่ กับสถานะทางเศรษฐกิจและสังคม⁴

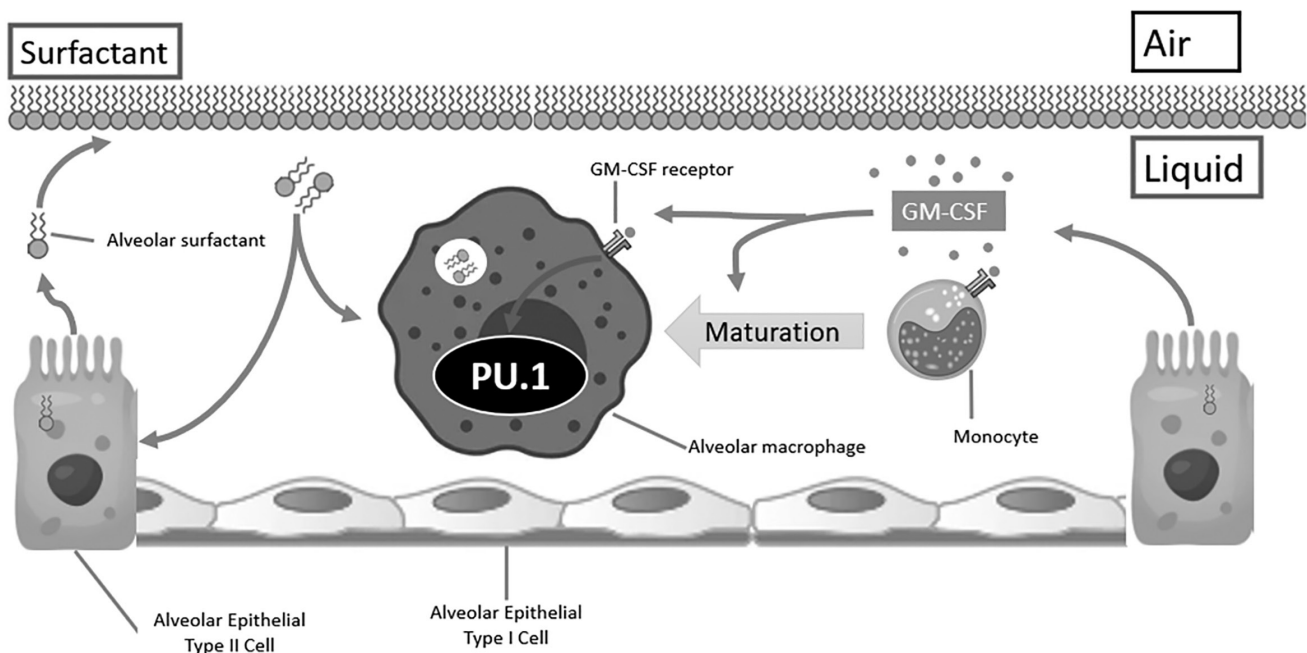
กลไกการเกิดโรค

ในถุงลมปอดจะมีสารลดแรงตึงผิว (alveolar surfactant) มีหน้าที่ป้องกันไม่ให้เกิดถุงลมแฟบขณะหายใจออก โดยสาร surfactant มีส่วนประกอบ ร้อยละ 80 เป็น phospholipid, ร้อยละ 10 เป็น lipid (ซึ่งประกอบด้วย cholesterol เป็น ส่วนใหญ่) และอีกร้อยละ 10 เป็น surfactant protein

สมดุลการคงอยู่ของสารลดแรงตึงผิวนั้น (รูปที่ 1) ขึ้นกับการหลั่งสาร (secretion) และดูดซึม (uptake) จาก type II alveolar epithelial โดยพบว่า alveolar macrophages เองก็ช่วยดูดซึมสารลดแรงตึงผิวด้วย

นอกจากนี้พบว่า type II alveolar epithelial cells ทำหน้าที่ผลิตและหลั่งสาร granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) ภายในถุงลมปอด ซึ่ง GM-CSF จะมีหน้าที่ในการกระตุ้น alveolar macrophage ผ่านทางการกระตุ้นของ JAK 2 receptor ไปกระตุ้น สัญญาณของ transcription factor PU.1 (purine box binding protein 1) ซึ่งจะไปส่งเสริม alveolar macrophage ให้มี maturation และสามารถดูดซึมสารลดแรงตึงผิวได้ดีขึ้น

สำหรับโรค autoimmune PAP นั้น กลไกการเกิดโรค เกิดจากการสร้าง antibody ต่อ GM-CSF (GM-CSF



รูปที่ 1. แสดงภาวะธำรงดุล (homeostasis) ของสารลดแรงตึงผิวถุงลมปอดในคนปกติ โดยสารลดแรงตึงผิวจะถูกสังเคราะห์ภายใน alveolar epithelial type 2 cells และหลั่ง (secretion) ออกมาในถุงลม สารดังกล่าวจะถูกนำกลับไปใช้ใหม่ (recycle) โดย type 2 cells หรือ ถูกนำไปเข้าสู่กระบวนการ catabolism ใน alveolar macrophage โดยจะมีสาร granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) ทำหน้าที่สำคัญในการกระตุ้นให้เกิด Maturation ของ Alveolar macrophage และ กระตุ้นกระบวนการ catabolism ของสารลดแรงตึงผิว ผ่านทาง transcription factor PU.1 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2)

autoantibody) ทำให้ความสามารถในการดูดซึมสารลดแรงตึงผิวของ alveolar macrophage ลดลงไป เกิดการสะสมของสารลดแรงตึงผิวมากขึ้นในถุงลมปอด นำมาสู่อาการต่างๆ และพบว่าระดับของ antibody ต่อ GM-CSF นั้นสัมพันธ์กับการเกิดโรค autoimmune PAP และยังลด neutrophil function ทำให้คนไข้ autoimmune PAP มีความเสี่ยงในการติดเชื้อมากกว่าประชากรทั่วไป

อย่างไรก็ตาม ความรุนแรงของโรคนั้น ไม่ได้ไปด้วยกันกับระดับความเข้มข้นของ GM-CSF autoantibody ในเลือด⁵

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วย autoimmune PAP มักจะได้รับการวินิจฉัยในช่วงอายุ 30-60 ปี มักจะมาด้วยอาการเหนื่อยง่ายขึ้น เวลาออกแรง อาการอื่นๆ ที่พบได้รองลงมาคือ อาการไอ มีเสมหะ ซึ่งสีเสมหะมักไม่มีความจำเพาะ หรือ มาด้วยอาการเหนื่อยล้า น้ำหนักลด อาการผิดปกติต่างๆ นั้น มักแสดงนำมาก่อนที่จะได้รับการวินิจฉัย เป็นระยะเวลาหลายเดือนก่อนจะได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้อง⁶

สำหรับอาการไอ และไอเป็นเลือดนั้น พบได้น้อย และจะแสดงถึงการมีการติดเชื้อทางเดินหายใจร่วมด้วย นอกจากนี้ยังพบว่าประมาณ 1/3 ของผู้ป่วย จะไม่แสดงอาการ (asymptomatic) โดยได้รับการวินิจฉัยผ่านการคัดกรองโรค (health screening program) สำหรับความถี่ของอาการต่างๆ นั้น มีแสดงในตารางที่ 2

นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยอาจได้รับการวินิจฉัยอื่น เช่น pneumonia และมักจะได้รับการวินิจฉัยภาวะนี้ภายหลังจากการรักษาที่ไม่ดีขึ้น พบว่าอาจใช้เวลานานประมาณ 18 เดือนกว่าจะได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้อง¹

การดำเนินของโรค (Disease course)

ขณะนี้ยังไม่มีการศึกษาระยะยาว (longitudinal study) ที่เกี่ยวข้องกับธรรมชาติของโรค autoimmune PAP แต่มีข้อมูลจากการศึกษาที่จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (cross-sectional study) พบว่าการดำเนินโรคของ autoimmune PAP นั้น แบ่งได้เป็น 3 รูปแบบคือ โรคคงที่ (stable

ตารางที่ 2. แสดงความถี่ของอาการต่างๆ ในผู้ป่วย autoimmune PAP (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง หมายเลข 2)

อาการ	ความถี่ (ร้อยละ)
เหนื่อยง่าย	54
ไอ	23
มีเสมหะ	4
อาการอื่นๆ	4
ไม่มีอาการ	31

disease), ทรุดลง (progressive deterioration) และหายได้เอง (spontaneous resolution)

อัตราการรอดชีวิต (survival rate) ของ PAP อยู่ที่ร้อยละ 78 ใน 2 ปี , ร้อยละ 75 ใน 5 ปี และ ร้อยละ 68 ใน 10 ปี โดยพบว่า ร้อยละ 80 ของการเสียชีวิตนั้น มักเกิดขึ้นภายใน 12 เดือนหลังจากการวินิจฉัย พบว่า ภาวะหายใจล้มเหลว (respiratory failure) เป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่พบบ่อยที่สุด รองลงมาคือการติดเชื้อในปอดที่รุนแรง แต่ในบางการศึกษา ก็ไม่พบการเสียชีวิตของผู้ป่วย autoimmune PAP เกิดขึ้นในช่วงเวลา 5 ปี ตลอดการเก็บข้อมูล⁶ และพบว่า autoimmune PAP หายได้เอง ประมาณร้อยละ 7.9⁷

พังผืดในปอด (Pulmonary fibrosis)

พังผืดในปอด (pulmonary fibrosis) สามารถพบตามมาได้ ในผู้ป่วย autoimmune PAP โดยอาจพบจากภาพรังสีก่อนที่จะมีอาการ⁸ สาเหตุที่ทำให้เกิดพังผืดในปอดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่แน่ชัด คาดว่าอาจเป็นผลข้างเคียงจากการทำ whole lung lavage การรักษาด้วย GM-CSF แต่ก็มีการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าการลดลงของ GM-CSF ในถุงลมปอด ทำให้มีการสร้างสาร prostaglandin E2 ซึ่งมีฤทธิ์ต้านพังผืด (antifibrotic) ลดลง

Pulmonary fibrosis เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วย autoimmune PAP แต่จะพบได้บ่อยกว่าในรายที่

เป็น secondary PAP ชนิดที่เกิดจากการสูดดมสารพิษ เช่นฝุ่นซิลิกา⁹

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยโรค autoimmune PAP ประกอบด้วยหลายปัจจัย ได้แก่ อาการและอาการแสดง ภาพรังสีทรวงอก (chest radiograph) การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก (chest CT scan) การตรวจน้ำล้างหลอดลมถุงลม (bronchoalveolar lavage) รวมไปถึงการตรวจพบระดับ GM-CSF autoantibodies ที่สูงผิดปกติ ก็ช่วยให้ในการแยกสาเหตุของ autoimmune PAP ออกจากสาเหตุอื่น²

เนื่องจากผู้ป่วยโรค PAP จะมีความเสี่ยงในการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้นประมาณ ร้อยละ 13 ผู้ป่วยจึงอาจมีอาการแสดงนำมาด้วยอาการติดเชื้อทางระบบทางเดินหายใจ โดยเชื้อก่อโรคที่พบรายงานได้บ่อยได้แก่ aspergillus, nocardia และ mycobacterium ซึ่งการพบเชือดังกล่าวนี้สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี¹

การตรวจประเมินทางรังสีวิทยา

การถ่ายภาพรังสีทรวงอก (chest radiography) มักพบลักษณะ diffuse, patchy, bilateral air space opacities ซึ่งจะมีลักษณะที่ใกล้เคียงกับภาวะน้ำท่วมปอด (pulmonary edema) แต่จะไม่มีลักษณะทางรังสีของภาวะหัวใจห้องซ้ายล้มเหลว (left-sided heart failure) สามารถพบรูปแบบอื่นๆ ได้ เช่น mixed alveolar, interstitial, nodular infiltrates, focal or asymmetrical abnormalities⁸

สำหรับภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก (CT chest) จะพบลักษณะที่ค่อนข้างจำเพาะกับ PAP คือการมี ground glass opacities ร่วมกับ interlobular และ intralobular septal thickening ซึ่งลักษณะดังกล่าว จะมีรูปร่างที่คล้ายกับหินปูพื้น (paving stone) ซึ่งเป็นรูปแบบที่เรียกว่า crazy paving (รูปที่ 2) พบว่าปริมาณของรอยโรคดังกล่าวนี้ จะมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค และการมีระดับออกซิเจนในเลือดต่ำ (hypoxemia)⁸

อย่างไรก็ตามลักษณะ crazy paving นี้มีได้จำเพาะกับ autoimmune PAP¹⁰ สามารถพบได้ใน secondary PAP และโรคอื่นๆ ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3. การวินิจฉัยแยกโรคของ crazy paving pattern¹⁰

ภาวะที่สามารถพบลักษณะของ “crazy-paving” จากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ความละเอียดสูงของทรวงอก (Chest HRCT)

- Pulmonary edema
- Pulmonary infection (bacterial, viral, *pneumocystis jirovecii*, mycoplasma)
- Pulmonary hemorrhage
- Acute interstitial pneumonia (AIP)
- Acute respiratory distress syndrome
- Eosinophilic pneumonia
- Pulmonary alveolar proteinosis
- Organizing pneumonia
- Bronchioloalveolar carcinoma (BAC)
- Lymphangitic carcinomatosis
- Sarcoidosis
- Lipoid pneumonia



รูปที่ 2. แสดงรูปเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก (CT chest) ของลักษณะ crazy-paving pattern

หัตถการส่องกล้องตรวจหลอดลม และหัตถการล้างหลอดลมถุงลม (Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage)

การส่องกล้องหลอดลม (bronchoscopy) มักจะไม่พบความผิดปกติของทางเดินหายใจ แต่เมื่อทำการดูดน้ำล้างหลอดลมถุงลมเพื่อดูลักษณะและสังตรวจเพิ่มเติม (bronchoalveolar lavage) จะพบลักษณะของเหลวที่มีสีขาวหรือเหลืองขุ่น เมื่อตั้งทิ้งไว้จะเห็นตะกอนขาว (รูปที่ 4) โดยระดับความสูงของตะกอนจะบ่งบอกถึงปริมาณของตะกอนสารลดแรงตึงผิว (surfactant) และสะท้อนถึงความรุนแรงของโรค⁶

การตรวจ cell count และ cell differential count มักแสดงผลปกติ หรืออาจมีการเพิ่มขึ้นของ CD4⁺ และ CD8⁺ lymphocytes⁸ การตรวจทางเซลล์วิทยา (cytology) จะพบลักษณะของ extracellular debris, foamy alveolar macrophages, fragmented cells in various stages of decay และเมื่อนำไปย้อมสี Periodic acid–Schiff (PAS stain) จะพบลักษณะของ basophilic, acellular globules และ enlarged, foamy macrophages

การตรวจชิ้นเนื้อปอด (Lung biopsy)

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของเนื้อเยื่อปอด จะพบเป็น alveoli filled with granular eosinophilic material and well-preserved septa, extracellular debris, enlarged, foamy-appearing alveolar macrophages, cholesterol crystals, and interstitial lymphoid hyperplasia⁸

อย่างไรก็ตาม จะไม่สามารถใช้ลักษณะทางพยาธิวิทยาในการแยก autoimmune PAP ออกจากสาเหตุอื่นๆ⁸ และ เนื่องจาก autoimmune PAP มีพยาธิสภาพอยู่เพียงบางส่วนของเนื้อเยื่อปอด จึงอาจรายงานผล false negative ได้ถึงร้อยละ 29

การตรวจสมรรถภาพปอด

การตรวจสมรรถภาพปอดด้วยวิธีสไปโรเมตริ (spirometry) และการตรวจปริมาตรปอด (lung Volumes) มักแสดงผลปกติ ยกเว้นในรายที่โรคเป็นรุนแรง จะแสดง



รูปที่ 4. แสดงลักษณะของสีและตะกอนของน้ำล้างหลอดลมถุงลมจากการทำ whole lung lavage โดยความขุ่นของน้ำและตะกอนจะลดลงเป็นลำดับ

ลักษณะ restrictive ventilatory defect

การตรวจ diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) จะพบค่าที่ลดลงซึ่งเป็นสัดส่วนกับความรุนแรงของโรค และสามารถใช้ในการติดตามความรุนแรงของโรคได้⁷

การทดสอบสมรรถภาพทางกายด้วยการเดิน 6 นาที (6-minute-walk test) จะพบภาวะ exercise-induced hypoxemia ยกเว้นในรายที่โรคไม่รุนแรง

การตรวจแก๊สจากหลอดเลือดแดง (arterial blood gas analysis) จะแสดงค่าความดันออกซิเจนในเลือด (PaO_2) ที่ลดลง, พบการเพิ่มขึ้นของ alveolar-arterial oxygenation gradient measurements (A-aDO_2), และการเพิ่มขึ้นของ arterial shunt fraction

สำหรับค่าความดันคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือด (PaCO_2) มักจะอยู่ในช่วงปกติ ยกเว้นในรายที่โรครุนแรง⁸ โดยพบว่า การเพิ่มขึ้นของ (A-aDO_2) และการมี exercise-induced hypoxemia นั้นสัมพันธ์กับการลดลงของ DLCO ค่าดังกล่าวจึงสามารถใช้ในการติดตามความรุนแรงของโรค และสามารถใช้ประกอบการตัดสินใจในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยโรค autoimmune PAP⁷⁻⁸

การทดสอบทางห้องปฏิบัติการ

อาจพบการเพิ่มขึ้นของระดับ LDH ซึ่งไม่จำเพาะกับภาวะนี้ แต่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค² แต่ยังไม่มีการตรวจใดทางห้องปฏิบัติการที่จำเพาะกับ autoimmune PAP

Serum GM-CSF autoantibody test

ในคนปกติ ผู้ป่วยโรค PAP จากสาเหตุอื่นๆ หรือผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรัง สามารถพบการเพิ่มขึ้นของระดับ serum GM-CSF autoantibody ได้ แต่จะมีระดับความเข้มข้นในเลือด < 1 ug/ml ในขณะที่ผู้ป่วย autoimmune PAP จะมีระดับ serum GM-CSF autoantibody เพิ่มขึ้นมากกว่าหลายเท่า โดยมีการเสนอให้ใช้ค่า > 5 ug/ml เพื่อสนับสนุนการวินิจฉัย¹ และเนื่องจากระดับดังกล่าวจะมี sensitivity และ specificity ใกล้เคียงร้อยละ 100 จึงพบว่ามีคำแนะนำสูงมากสำหรับการวินิจฉัย autoimmune PAP

เนื่องจากการตรวจที่จำเพาะกับ autoimmune PAP เป็นอย่างมาก จึงได้มีผู้เสนอให้ใช้การตรวจนี้ในการวินิจฉัยผู้ป่วยโรค autoimmune PAP โดยใช้การตรวจพบระดับ serum GM-CSF autoantibody ที่สูงผิดปกติ ร่วมกับการตรวจทางรังสี หรือการตรวจทางพยาธิวิทยาที่เข้ากันได้ ดังแสดงในตารางที่ 4

แนวทางการรักษา

Whole lung lavage

Whole lung lavage (WLL) เป็นหัตถการที่พัฒนามาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2503 โดยใช้ น้ำเกลือ (normal saline) ปริมาณมาก (อาจมากถึง 50 L) ใส่เข้าไปในปอดแต่ละข้าง และระบายออก เพื่อล้างสารลดแรงตึงผิวที่สะสมอยู่ออกมา โดยขณะที่ปอดอีกข้างหนึ่งได้รับการช่วยหายใจด้วยเครื่องช่วยหายใจ²

แม้หัตถการ whole lung lavage นี้จะมีการปฏิบัติมายาวนานแล้ว แต่ขั้นตอนการทํานั้นยังไม่ได้มีการกำหนดขั้นตอนมาตรฐานไว้ (เช่น ปริมาณ normal saline ที่ใช้, การใช้เครื่องเคาะปอด, จุดสิ้นสุดในกระบวนการล้างปอดแต่ละครั้ง) และยังไม่มีการกำหนดข้อบ่งชี้ (indication), วิธีการติดตามประเมินผลการรักษา รวมถึงระยะเวลาในการตัดสินใจทำหัตถการซ้ำ ที่ชัดเจน^{2, 11}

ตารางที่ 4. แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยของ autoimmune PAP โดยประกอบด้วยการมี essential criteria 1 ข้อ และมี supporting criteria อย่างน้อย 1 ข้อ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง หมายเลข 8)

Essential criterion
- Abnormal serum GM-CSF autoantibody test result*
Supporting criteria
- Chest HRCT scan showing diffuse ground-glass opacification and superimposed septal thickening ("crazy-paving sign")
- BAL cytopathology showing extensive, mostly extracellular, amorphous PAS-positive cell fragments/debris, ghost cells, and/or large foamy (PAS-positive, oil red O-positive) macrophages
- Lung biopsy histopathology showing alveoli filled with eosinophilic (PAS-positive) granular sediment, enlarged foamy-appearing alveolar macrophages, and/or cholesterol crystals

ความหมายของอักษรย่อ: GM-CSF = granulocyte/macrophage colony-stimulating factor; HRCT = high-resolution computed tomography; PAS = periodic acid-Schiff

*โดยทั่วไปจะตรวจหาด้วยวิธี ELISA อย่างไรก็ตาม ค่าที่ใช้ตัดสินผลการทดสอบที่ผิดปกติ (Cutoff value) จะขึ้นอยู่กับห้องปฏิบัติการ และวิธีการทดสอบที่ใช้

มีการศึกษารวบรวมข้อมูลการทำ whole lung lavage ที่แตกต่างกันไปในแต่ละศูนย์การแพทย์ พบว่าข้อบ่งชี้หลักคือ การมีข้อจำกัดในกิจกรรมประจำวันเนื่องจากหายใจลำบาก¹² รองลงมาคือ การลดลงของการทำงานของปอด (decline in lung function), การลดลงของออกซิเจนในเลือด, shunt fraction ที่มากกว่า ร้อยละ 10-12, การลุกลามของรอยโรคที่มากขึ้นในภาพถ่ายรังสี และความต้องการลดการใช้ออกซิเจนเสริม (supplemental oxygen therapy)¹² WLL นั้นเป็นหัตถการที่ปลอดภัย แต่ก็มีภาวะแทรกซ้อนที่อาจพบได้ เช่น ไข้ (พบได้ร้อยละ 18), ระดับออกซิเจนลดลง (hypoxemia), ภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด (pneumothorax), hydrothorax หรือ การเกิดปอดอักเสบติดเชื้อ¹²

ไม่ควรทำ WLL ในรายที่มีการติดเชื้อในปอด เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงการกระจายของเชื้อ และเพิ่มการเกิดการติดเชื้อ รวมถึงภาวะช็อก¹²

จากข้อมูลที่ติดตามคนไข้ PAP เป็นระยะเวลา 44 ปี การทำ WLL นั้นสัมพันธ์กับการมีอัตราการรอดชีวิต 5 ปีที่เพิ่มขึ้น (increased 5 year survival), เพิ่ม PaO₂ และ (A-a)DO₂ โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาของประโยชน์ (median duration of benefit) อยู่ที่ 15 เดือน, ค่ามัธยฐานจำนวนครั้งการทำ WLL อยู่ที่ 2 ครั้งต่อคน⁷

GM-CSF augmentation

Subcutaneous GM-CSF

เริ่มมีการใช้ GM-CSF มารักษา PAP ครั้งแรก ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2539 โดยพบว่าการใช้ GM-CSF แบบฉีดใต้ผิวหนังทำให้มีอาการดีขึ้น และระดับออกซิเจนในเลือดที่ดีขึ้น แต่ในการศึกษาต่อมา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย GM-CSF ได้ผิวหนัง จะมีสัดส่วนประมาณร้อยละ 50 ที่ได้รับประโยชน์จากการรักษา ซึ่งแตกต่างกันไปในแต่ละคน และขึ้นอยู่กับขนาดยาและระยะเวลาการให้ยา¹³ อาจมีความล่าช้าอย่างน้อย 8 สัปดาห์ ก่อนที่จะเห็นการตอบสนองต่อการรักษา อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาหนึ่งพบว่าร้อยละ 85 ของผู้ป่วย รายงานว่ามีอาการแพ้เฉพาะที่บริเวณที่ฉีด GM-CSF ใต้ผิวหนัง^{2, 14}

Inhaled GM-CSF

การรักษาด้วย GM-CSF แบบพ่นสูด (inhaled aerosolized GM-CSF therapy) ใน autoimmune PAP เริ่มมีการศึกษาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548² โดยในการศึกษาประเมินแบบย้อนหลัง (retrospective study) ในผู้ป่วย 12 ราย ที่ได้รับยา GM-CSF แบบพ่นสูด ขนาดยาตั้งแต่ 125 ถึง 500 ug พบว่าผู้ป่วยทุกคนมีการตอบสนองที่ดี ในการศึกษาต่อมาแบบเปิดที่มีผู้ป่วย 50 ราย ผู้ป่วย 39 ราย ที่มีโรครุนแรงเพิ่มขึ้นในช่วงระยะเวลาสังเกตการณ์ 3 เดือน ได้รับ GM-CSF แบบพ่นสูด พบอัตราการตอบสนองโดยรวมคือ ร้อยละ 62 และไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หรือผลข้างเคียงจากยา²

การศึกษาแรกที่เป็นแบบสุ่มตัวอย่างที่มีการควบคุมด้วยยาหลอกแบบสองทาง (randomized, placebo-controlled, double-blind study) ของการรักษาด้วยการสูดพ่น GM-CSF มีชื่อว่า PAGE trial (Pulmonary Alveolar Proteinosis GM-CSF Inhalation Efficacy Trial in Japan) เป็นการศึกษาในผู้ป่วย 64 รายที่มี autoimmune PAP ระดับเบาถึงปานกลาง (PaO₂ < 75 mmHg และ > 50 mmHg) โดยผู้ป่วยกลุ่มการรักษาได้รับ GM-CSF 125 ug สูดวันละสองครั้ง สัปดาห์เว้นสัปดาห์ ส่วนในกลุ่มควบคุม ใช้น้ำหลอก สูดวันละสองครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าการลดลงอย่างมีนัยสำคัญในค่า

ตารางที่ 5. แสดงค่าผลตรวจต่างๆ ภายหลังการทำ WLL (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง หมายเลข 2)

Parameter	Mean Change ± SD	95% CI of the Mean	P Value
Arterial PO ₂ (mm Hg)	20.1 ± 14.3	15.6 to 24.6	<0.0001
(A-a) PO ₂ (mm Hg)	-30.6 ± 18.0	-38.8 to -22.4	<0.0001
FEV ₁ (L)	0.26 ± 0.47	0.09 to 0.42	<0.0034
VC (L)	0.50 ± 0.54	0.33 to 0.67	<0.0001
DLCO (mL/mm Hg/min)	4.4 ± 4.5	2.6 to 6.3	<0.0001

(A-a)DO₂ ในกลุ่มการรักษาเมื่อเทียบกับยาหลอก (-4.50 ± 9.03 เทียบกับ 0.17 ± 10.50 mmHg; $P = 0.02$) คะแนน CT lung (ซึ่งแสดงถึงการลดการสะสมของสารลดแรงตึงผิวในปอด) และ biomarker ของ PAP แต่ไม่มีการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของอาการทางคลินิก และพบว่าการใช้ GM-CSF แบบพ่นสูดได้รับการบริหารต่อเนื่องเป็นอย่างดีและไม่พบความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (serious adverse events)¹⁵

การศึกษาต่อมาที่เป็นแบบสุ่มตัวอย่างที่มีการควบคุมด้วยยาหลอกแบบสองทาง (randomized, placebo-controlled, double-blind study) เก็บข้อมูลในผู้ป่วยทั่วโลก 138 คนที่เป็น autoimmune PAP ชื่อ IMPALA (Inhaled molgramostim in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis patients) trial ได้เปรียบเทียบการรักษาสามแบบคือ การใช้ inhaled GM-CSF อย่างต่อเนื่อง (continuous) , GM-CSF แบบสลับกัน (intermittent) และยาหลอก

ในกลุ่มต่อเนื่อง จะใช้ GM-CSF 300 µg สูดวันละครั้ง กลุ่มสลับกัน ใช้ GM-CSF 300 µg สูดวันละครั้ง ทุกสัปดาห์เว้นสัปดาห์ (สลับกับยาหลอกเพื่อรักษาการปิดบัง) และ กลุ่มยาหลอก ใช้ยาหลอกสูดวันละครั้ง

โดยการรักษาทั้งหมดนี้ได้รับการบริหารเป็นเวลา 24 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของค่า (A-a)DO₂, DLCO, คะแนนภาพ CT ของปอด และคะแนนรวมของ St. George's Respiratory Questionnaire Total Score ในกลุ่มที่รับ GM-CSF แบบต่อเนื่อง เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก และพบว่าผู้ป่วยสามารถใช้ GM-CSF เป็นอย่างดี ไม่พบการเพิ่มขึ้นของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง นอกจากนี้ยังพบว่า การบริหาร GM-CSF แบบต่อเนื่องทุกวันให้ประโยชน์ทางคลินิกมากกว่าการใช้ GM-CSF แบบสลับกัน¹⁶

มีการศึกษาสุ่มตัวอย่างแบบเปิดในผู้ป่วย (randomized, open-label study) ในผู้ป่วย autoimmune PAP 18 ราย ที่ในประเทศอิตาลี พบว่าการให้ GM-CSF แบบพ่นสูดหลังจากการทำ Whole lung lavage ส่งผลให้ ความจำเป็นในการทำ WLL ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (30 เดือนในกลุ่ม

รักษา 18 เดือน ในกลุ่มยาหลอก $p=0.0078$)¹⁷

โดยสรุป การใช้ GM-CSF เป็นวิธีการรักษาที่มีแนวโน้มที่ดีในผู้ป่วย autoimmune PAP แม้ปัจจุบันยังไม่ได้รับอนุมัติให้ใช้เป็นยาหลัก(off label) แต่ข้อมูลจากหลายการศึกษาก็เป็นไปในเชิงสนับสนุน และพบว่าประสิทธิภาพของ GM-CSF แบบพ่นสูดนั้น มีประสิทธิภาพสูงกว่าการฉีดใต้ผิวหนัง การให้ยาทุกวันมีประสิทธิภาพกว่าแบบวันเว้นวัน มีการตอบสนองต่อการรักษาเกิดขึ้นในครึ่งหนึ่งถึงสองในสามของผู้ป่วยเมื่อได้รับยาขนาด 250–300 ug ต่อวัน และยังไม่มีการศึกษาใดที่พบข้อกังวลในด้านความปลอดภัยที่เกี่ยวข้องกับยา อย่างไรก็ตาม ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อกำหนดขนาดยาเริ่มต้นและระยะเวลาการรักษาที่เหมาะสมต่อไป⁸

แนวทางการรักษาอื่นๆ

คอร์ติโคสเตียรอยด์

ยังไม่มีการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective trials) ที่ประเมินการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ในการรักษา autoimmune PAP แต่มีข้อมูลจากการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) พบว่าการรักษาด้วยยา prednisolone ระดับสูง ทำให้ผู้ป่วยมีอาการของโรคทรุดลงและเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ ซึ่งสันนิษฐานว่าคอร์ติโคสเตียรอยด์อาจเร่งให้ alveolar type II cells สร้างสารลดแรงตึงผิวในถุงลมปอดมากขึ้น และกีดการทำงานของ alveolar macrophage มากขึ้นกว่าเดิม¹⁸

Anti-B lymphocyte therapy

ได้มีการนำ rituximab มาใช้ในการรักษา autoimmune PAP จากกลไกหลักของโรคที่มีการสร้าง autoimmune จาก B-lymphocyte อย่างไรก็ตาม การใช้ rituximab เพื่อรักษาภาวะนี้ ก็ยังมีข้อมูลที่จำกัด

การศึกษาระยะที่สองแบบเปิด (open-label phase II study) ประเมินประสิทธิภาพของการใช้ rituximab รักษา 1 รอบ ประกอบด้วยการให้ยา 2 ครั้ง ห่างกัน 1 วัน พบว่าผู้ป่วย 7 จาก 9 ราย มีระดับ (A-a)DO₂ gradient ดีขึ้นเล็กน้อย แต่จะลดลงภายหลังเมื่อติดตามผลที่ 6 เดือน¹⁹

การศึกษาย้อนหลัง (retrospective report) ของ

ผู้ป่วย 13 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab ไม่พบว่า มีผู้ป่วยรายใดที่ดีขึ้น ที่เวลา 6 เดือนหลังการรักษา และสรุปว่าข้อมูลไม่เพียงพอที่จะสนับสนุนหรือตัดสินใจใช้ rituximab เป็นการรักษา²⁰

โดยสรุป ข้อมูลของการใช้ยา rituximab นั้นยังเป็นที่ระดับรายงานกรณีผู้ป่วย (case reports) และเป็นการศึกษาขนาดเล็ก มีผลลัพธ์ที่แตกต่างกัน ดังนั้นการใช้ rituximab อาจพิจารณาใช้สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่นๆ⁸

Targeting Pulmonary Cholesterol Homeostasis

เนื่องจากคอเลสเตอรอลเป็นส่วนประกอบสำคัญของสารลดแรงตึงผิว จึงมีการรักษาที่เกี่ยวข้องกับ คอเลสเตอรอลมาใช้ในภาวะ autoimmune PAP

มีการศึกษา ยา pioglitazone ซึ่งยาดังกล่าวทำหน้าที่เป็น peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ) agonist ช่วยลดปริมาณคอเลสเตอรอล (cholesterol clearance) โดยเป็นการศึกษาในหนู²¹ พบว่าสามารถช่วยลดอาการของ PAP ได้ จึงได้มีการทดลองยานี้ในการรักษาผู้ป่วย autoimmune PAP แต่ขณะนี้ยังอยู่ในขั้นตอนการศึกษา²

การศึกษายากลุ่ม statins ในหนูทดลองพบว่า ยากลุ่มนี้สามารถช่วยลดปริมาณคอเลสเตอรอล ใน alveolar macrophage ลดคอเลสเตอรอลที่สะสมใน alveolar macrophage และทำให้อาการของโรค PAP ดีขึ้นได้ ส่วนในคน มีรายงานกรณีผู้ป่วย (case reports) ในผู้ป่วย autoimmune PAP ที่ได้รับยา statin เพื่อหวังผลลดระดับคอเลสเตอรอลในเลือด แต่กลับพบว่าอาการโรค PAP และลักษณะทางเอกซเรย์ก็ดีขึ้นด้วย ภายหลังได้รับยา statins²²

การปลูกถ่ายปอด (Lung transplantation)

ผู้ป่วย PAP ทุกคนควรได้รับการตรวจสมรรถภาพปอดอย่างใกล้ชิดและสม่ำเสมอ และได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอดในกรณีที่สมรรถภาพปอดและอาการทรุดลง เพื่อให้สามารถตรวจพบความผิดปกติของปอดได้อย่างรวดเร็ว⁸

ในกรณีที่ผู้ป่วย PAP มีภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม (progressive pulmonary fibrosis) การปลูกถ่าย

ปอด อาจเป็นทางเลือกในการรักษาเดียว ซึ่งมีรายงานการปลูกถ่ายปอด ว่าถูกใช้เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยโรค PAP หลายรายที่ไม่ตอบสนองต่อการล้างปอดด้วยน้ำเกลือ (WLL) หรือการรักษาอื่น ๆ ทำให้สมรรถภาพร่างกายทรุดลงอย่างรุนแรง¹ อย่างไรก็ตามมีรายงานการพบกลับเป็นซ้ำได้ แม้จะผ่านการปลูกถ่ายปอดไปแล้ว²³

สรุป

Autoimmune PAP เป็นโรคที่พบได้น้อย และมีอาการลักษณะภาพเอกซเรย์ที่ไม่จำเพาะ ผู้ป่วยจึงอาจได้รับการวินิจฉัยล่าช้า การตรวจพบว่าผู้ป่วยมีอาการน้อยกว่าที่คาดไว้ ทั้งที่มีความผิดปกติในภาพถ่ายรังสีอย่างมาก อาจมีประโยชน์ในการเพิ่มความสงสัยเกี่ยวกับโรคนี้ การตรวจ serum GM-CSF autoantibody test ช่วยให้อาการโรคนี้ได้อย่างแม่นยำ สามารถหลีกเลี่ยงการตรวจชิ้นเนื้อถุงลมปอด

การรักษาโรค autoimmune PAP ยังมีข้อมูลที่จำกัด การทำ whole lung lavage ยังคงเป็นการรักษาตัวเลือกรายแรก แต่ก็ยังมีข้อจำกัดมาก ทั้งต้องอาศัยประสบการณ์ของผู้ดำเนินการ (operator dependence) ไม่มีให้บริการในสถาบันการแพทย์หลายแห่ง และไม่สามารถป้องกันการสะสมของสารลดแรงตึงผิวที่ยังคงเกิดขึ้น การใช้ GM-CSF แบบพ่นสูด เป็นการรักษาด้วยยาที่มีแนวโน้มดีสำหรับ autoimmune PAP ซึ่งต้องอาศัยข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, *et al.* Pulmonary alveolar proteinosis. Nat Rev Dis Primers 2019; 5:16.
2. Bruce Trapnell CM. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome. In: Broaddus VC El, King TE, *et al*, editors. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2022.
3. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA, *et al.* Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 1958; 258 :1123-42.

4. McCarthy C, Avetisyan R, Carey BC, *et al.* Prevalence and healthcare burden of pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13:129.
5. Lin F-C, Chang G-D, Chern M-S, *et al.* Clinical significance of anti-GM-CSF antibodies in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax* 2006; 61:528-34.
6. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, *et al.* Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:752-62.
7. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:215-35.
8. McCarthy C, Carey BC, Trapnell BC. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205:1016-35.
9. Bonella F, Bauer PC, Griese M, *et al.* Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respir Med.* 2011; 105:1908-16.
10. De Wever W, Meersschaert J, Coolen JO, *et al.* The crazy-paving pattern: a radiological-pathological correlation. *Insights Imaging.* 2011; 2:117-32.
11. Awab A, Khan MS, Youness HA. Whole lung lavage-technical details, challenges and management of complications. *J Thorac Dis* 2017; 9:1697-706.
12. Campo I, Luisetti M, Griese M, *et al.* Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11:115.
13. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, *et al.* Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:524-31.
14. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, *et al.* An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2006; 130:227-37.
15. Tazawa R, Ueda T, Abe M, *et al.* Inhaled GM-CSF for pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2019; 381:923-32.
16. Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, *et al.* Inhaled molgramostim therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2020; 383:1635-44.
17. Campo I, Carey BC, Paracchini E, *et al.* Inhaled recombinant GM-CSF reduces the need for whole lung lavage and improves gas exchange in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis patients. *Eur Respir J* 2024; 63:2301233.
18. Akasaka K, Tanaka T, Kitamura N, *et al.* Outcome of corticosteroid administration in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2015; 15:88.
19. Kavuru MS, Malur A, Marshall I, *et al.* An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2011; 38:1361-7.
20. Soye B, Borie R, Menard C, *et al.* Rituximab for auto-immune alveolar proteinosis, a real life cohort study. *Respir Res* 2018; 19:74.
21. Salles A, Suzuki T, McCarthy C, *et al.* Targeting cholesterol homeostasis in lung diseases. *Sci Rep* 2017; 7:10211.
22. McCarthy C, Lee E, Bridges JP, *et al.* Statin as a novel pharmacotherapy of pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Commun* 2018; 9:3127.
23. Parker LA, Novotny DB. Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation. *Chest* 1997; 111:1457-8.